



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0008873
(43) 공개일자 2022년01월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7040559
 (22) 출원일자(국제) 2020년05월08일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2021년12월10일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2020/032087
 (87) 국제공개번호 WO 2020/231806
 국제공개일자 2020년11월19일
- (30) 우선권주장
 62/846,258 2019년05월10일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (71) 출원인
 데시페라 파마슈티칼스, 엘엘씨.
 미국 매사추세츠 (우편번호 02451) 왈담 스미스 스트리트 200
- (72) 발명자
 플린, 다니엘, 엘.
 미국 66047 캔자스주 로렌스 블랙잭 오크 드라이브 4165
 안, 유, 미
 미국 02451 매사추세츠주 월섬 스미스 스트리트 200
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준, 김영

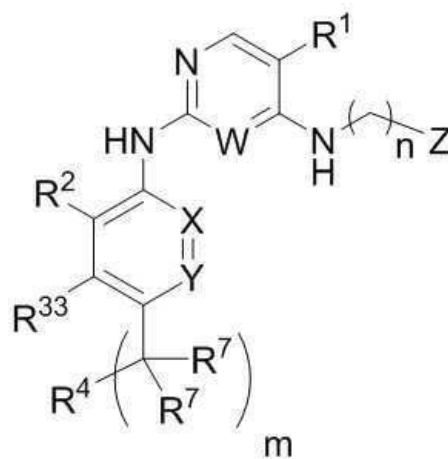
전체 청구항 수 : 총 102 항

(54) 발명의 명칭 페닐아미노피리미딘 아미드 자가포식 억제제 및 이의 사용 방법

(57) 요약

자가포식 억제제인 화합물 및 암과 같은 장애의 치료에 대한 이들의 용도가 본원에 기술된다.

대표도



화학식 I

(52) CPC특허분류

A61K 31/535 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)
C07D 471/08 (2013.01)
C07D 487/04 (2013.01)
C07D 487/08 (2013.01)

(72) 발명자

콜드웰, 티모시

미국 02451 매사추세츠주 월섬 스미스 스트리트
200

보게티, 라크쉬미나라야나

미국 02451 매사추세츠주 월섬 스미스 스트리트
200

(30) 우선권주장

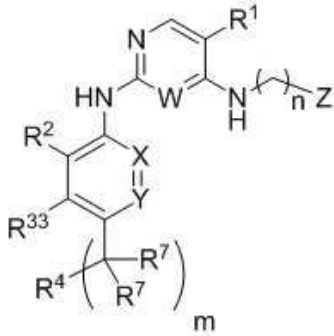
62/846,251	2019년05월10일	미국(US)
62/911,728	2019년10월07일	미국(US)
62/911,730	2019년10월07일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식,



화학식 I

로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 호변 이성질체로서, 여기에서:

W는 CH 또는 N이고;

X는 CH 또는 N이고;

Y는 C(R³) 또는 N이고;

R¹은 할로젠, 시아노, C₁-C₅알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₅알킬 및 C₃-C₅시클로알킬은 독립적으로 1, 2, 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고;

R²는 H, 할로젠, 시아노, C₁-C₅알킬, C₃-C₆시클로알킬, C₂-C₅알케닐, C₂-C₅알키닐, C₁-C₅알콕시, 및 C₁-C₅알콕시-C₂-C₅알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₅알킬, C₃-C₆시클로알킬, C₂-C₅알케닐, C₂-C₅알키닐, 및 C₂-C₅알콕시는 독립적으로 1, 2, 또는 3개의 불소 또는 시아노로 선택적으로 치환될 수 있고;

각 경우의 R³ 및 R³³은 H, 할로젠, C₁-C₆알킬, 및 C₁-C₆알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆알콕시는 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고;

R⁴는 B, D, NR⁶R⁹, NR⁶-(C(R¹⁰))₂, NR⁹R⁹, C(O)-NR⁶R⁹; C(O)-B; C(O)-D, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

B는 적어도 하나의 질소를 갖고 선택적으로 추가의 고리 질소 또는 산소 및 헤테로아틸을 갖는 N-연결 헤테로시클릴로부터 선택되며, 여기에서 B는 하나 이상의 이용 가능한 탄소 상에서 R⁷로 선택적으로 치환될 수 있고, 이용 가능한 질소 상에서 R⁹로 선택적으로 치환될 수 있고;

D는 적어도 하나의 질소를 갖고 선택적으로 추가의 고리 질소 또는 산소 및 헤테로아틸을 갖는 C-연결 헤테로시클릴로부터 선택되며, 여기에서 D는 하나 이상의 이용 가능한 탄소 상에서 R⁷로 선택적으로 치환될 수 있고, 이용 가능한 질소 상에서 R⁹로 선택적으로 치환될 수 있고;

각 경우의 R⁵는 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며,

여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고;

각 경우의 R⁷은 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, 시아노, 및 (C(R¹⁰)₂)_n-NR⁹R⁹로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R⁷은 이들이 부착되는 원자와 함께 결합되어 옥소를 형성할 수 있고;

각 경우의 R⁶ 및 R⁹는 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, C₁-C₅알콕시-C₂-C₅알킬, C(=O)R⁵, SO₂R⁵, 및 D로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고;

각 경우의 R¹⁰은 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₅시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R¹⁰은 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합되어 C₃-C₅시클로알킬을 형성할 수 있고;

Z는 질소 원자를 통해 결합된 4-원 락탐 고리 또는 질소 원자를 통해 결합된 6 내지 10-원 락탐 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며, 락탐 고리가 6 내지 10-원 고리이고 4-원 락탐 고리 또는 6 내지 10-원 락탐 상의 이용 가능한 탄소 원자가 R³⁶으로 선택적으로 치환되는 경우, 락탐 고리 원자는 선택적으로 산소 또는 NR⁶일 수 있고;

각 경우의 R³⁶은 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R³⁶은 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합되어 C₃-C₆시클로알킬을 형성할 수 있고;

h는 1, 2 또는 3이고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

n은 2, 3 또는 4이고;

p는 2 또는 3이되;

단, X와 Y 둘 다는 N이 아닌,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 호변 이성질체.

청구항 2

제1항에 있어서, W는 N인, 화합물.

청구항 3

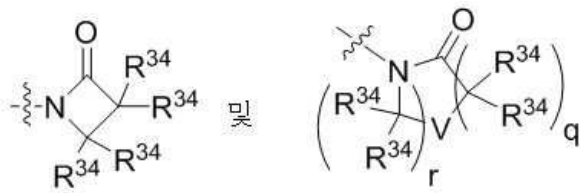
제1항 또는 제2항에 있어서, X는 CH이고 Y는 N인, 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, X는 CH이고 Y는 C(R³)인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z는



로부터 선택되고, 여기에서,

V는 산소, C(R³⁴)₂, 및 NR⁶으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우의 R³⁴는 H 및 R³⁶으로부터 독립적으로 선택되되, 여기에서 각 경우의 R³⁶은 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R³⁶은 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합되어 C₃-C₆시클로알킬을 형성할 수 있고;

q는 0, 1, 2 또는 3이고;

r은 2 또는 4이되;

단, q가 0인 경우, r은 2가 아닌, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Z는



로부터 선택되고, 여기에서,

V는 산소, C(R³⁴)₂, 및 NR⁶으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우의 R³⁴는 H 및 R³⁶으로부터 독립적으로 선택되되, 여기에서 각 경우의 R³⁶은 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R³⁶은 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합되어 C₃-C₆시클로알킬을 형성할 수 있고;

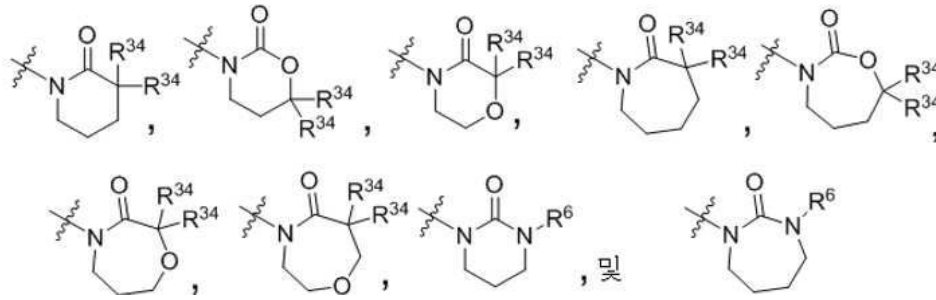
q는 0, 1, 2 또는 3이고;

r은 2 또는 3이되;

단, q가 0인 경우, r은 2가 아닌, 화합물.

청구항 7

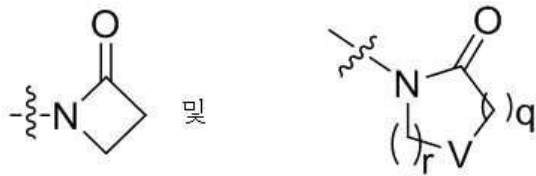
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Z는



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Z는



로부터 선택되고, 여기에서,

V는 산소, C(R³⁴)₂, 및 NR⁶으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

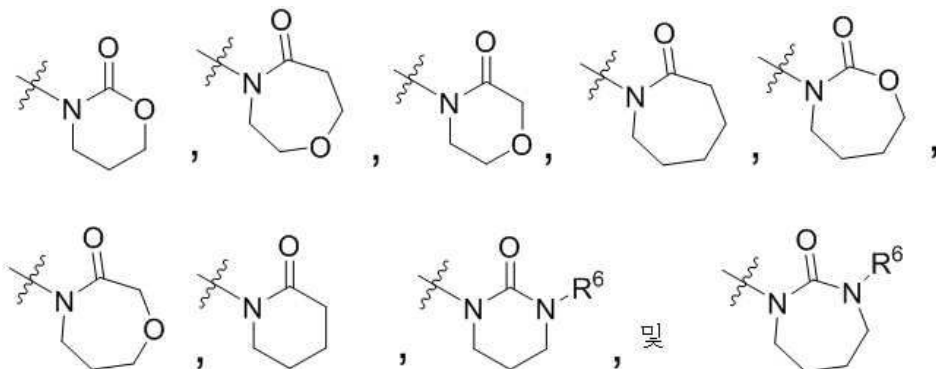
q는 0, 1, 2 또는 3이고;

r은 2 또는 3이되;

단, q가 0인 경우, r은 2가 아닌, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Z는



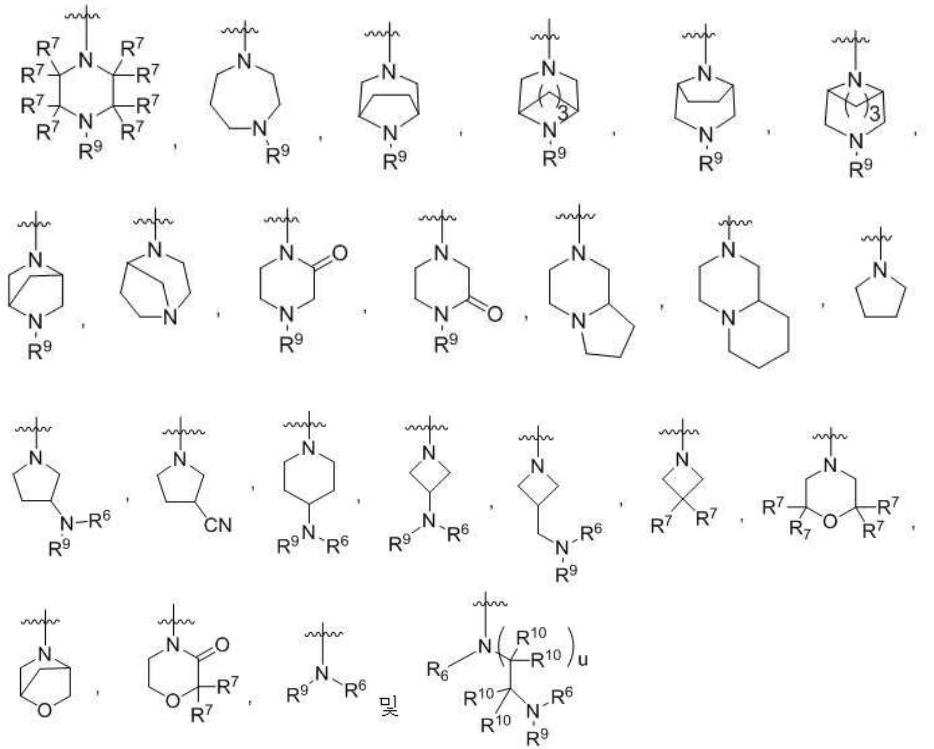
로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 B인, 화합물.

청구항 11

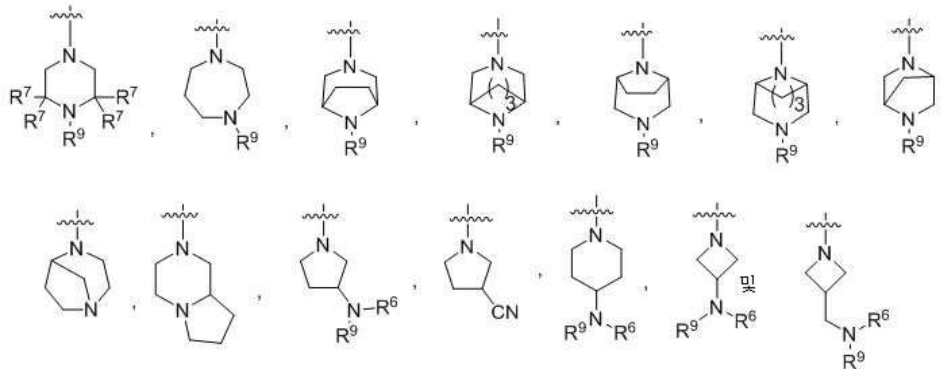
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는



로 이루어진 군으로부터 선택되며,
여기에서, u는 1 또는 2인, 화합물.

청구항 12

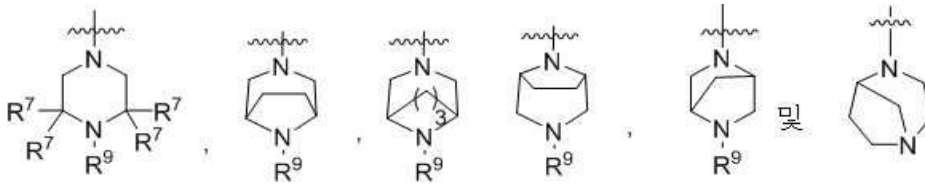
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

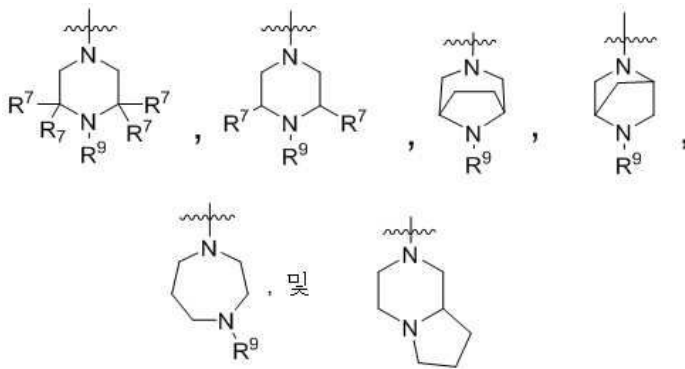
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는



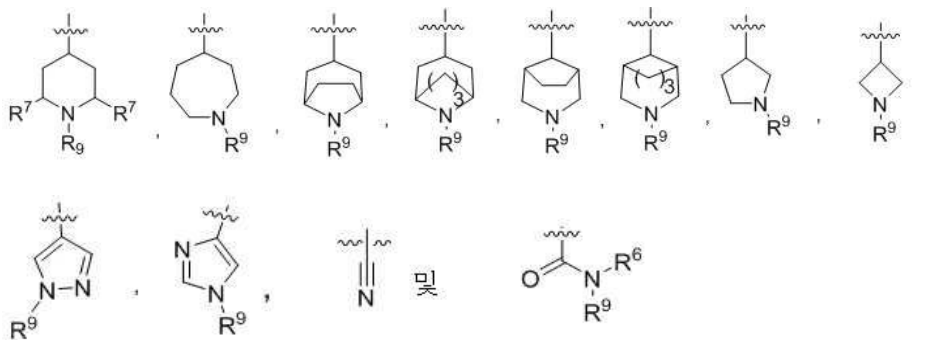
로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 D인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, m은 3인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 할로젠, C₁-C₅알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 C₁-C₅알킬은 1, 2, 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 CF₃인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 CF₂H인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 할로젠인, 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, R¹은 브로민인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 시클로프로필인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 H, C₃-C₅시클로알킬, C₁-C₅알킬, 할로젠, CN, C₂-C₅알케닐, 및 C₂-C₅알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 C₁-C₅알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 C₁₋₂알킬 및 C₃₋₄시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 클로로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 30

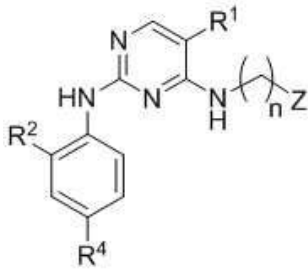
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 C₁-C₅알킬, H, 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, n은 3인, 화합물.

청구항 32

하기 화학식,



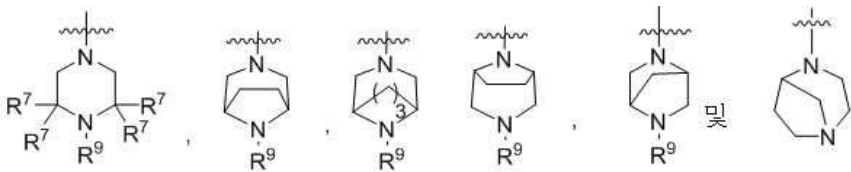
화학식 II

의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 여기에서:

n은 2, 3 또는 4이고;

R¹은 할로젠, 시아노, C₁-C₅알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₅알킬 및 C₃-C₅시클로알킬은 독립적으로 1, 2, 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고;

R²는 할로젠, C₁-C₂알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

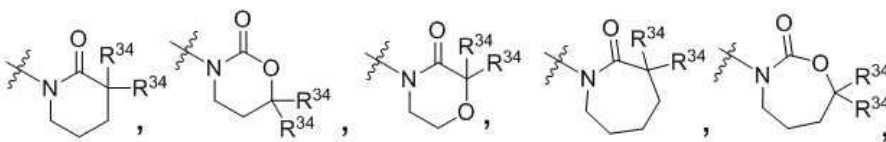
R⁴는  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우의 R⁶ 및 R⁹는 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, C(=O)R⁵, SO₂R⁵, 및 D로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고;

각 경우의 R⁵는 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고;

각 경우의 R⁷은 H, C₁-C₆알킬, 및 C₃-C₆시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R⁷은 이들이 부착되는 원자와 함께 결합되어 옥소를 형성할 수 있고;

D는 적어도 하나의 질소를 갖고 선택적으로 추가의 고리 질소 또는 산소 및 헤테로아릴을 갖는 C-연결 헤테로시클릴로부터 선택되며, 여기에서 D는 하나 이상의 이용 가능한 탄소 상에서 R⁷로 선택적으로 치환될 수 있고, 이용 가능한 질소 상에서 R⁹로 선택적으로 치환될 수 있고;

Z는 



각 경우의 R^{34} 는 H 및 R^{36} 으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각 경우의 R^{36} 은 C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 각각의 C_1-C_5 알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R^{36} 은 이들이 부착된 탄소와 함께 결합되어 C_3-C_6 시클로알킬을 형성할 수 있는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

제32항에 있어서, R^1 은 할로젠, C_1-C_5 알킬, 및 C_3-C_5 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 C_1-C_5 알킬은 1, 2, 또는 3개의 불소, 및 C_3-C_5 시클로알킬로 선택적으로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, R^1 은 CF_3 인, 화합물.

청구항 35

제32항 또는 제33항에 있어서, R^1 은 CF_2H 인, 화합물.

청구항 36

제32항 또는 제33항에 있어서, R^1 은 할로젠인, 화합물.

청구항 37

제32항, 제33항, 또는 제36항에 있어서, R^1 은 브로민인, 화합물.

청구항 38

제32항 또는 제33항에 있어서, R^1 은 시클로프로필인, 화합물.

청구항 39

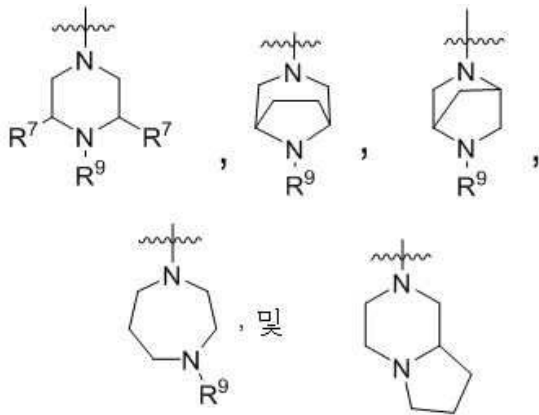
제32항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 H, C_3-C_4 시클로알킬, C_1-C_5 알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 40

제32항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 41

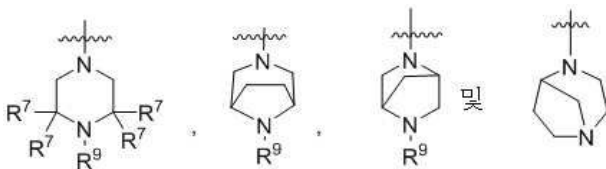
제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 42

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 43

제32항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 R⁶ 및 R⁹는 H, C₁-C₆알킬, 및 C₃-C₆시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 44

제32항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 R⁷은 H인, 화합물.

청구항 45

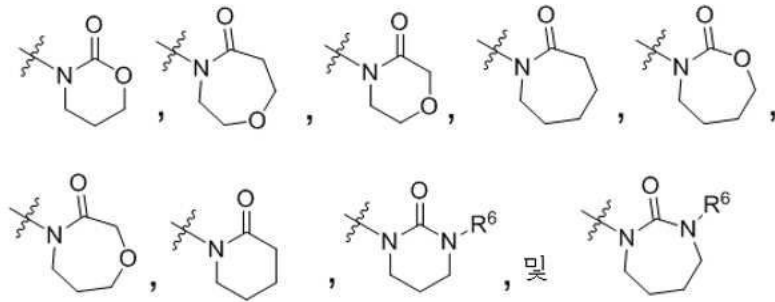
제32항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₅알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 C₁-C₅알킬은 독립적으로 1, 2, 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 46

제32항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 R³⁴는 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합되어 C₃-C₆시클로알킬을 형성하는, 화합물.

청구항 47

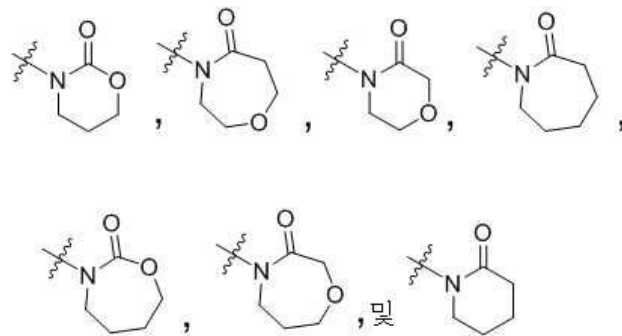
제32항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, Z는



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 48

제32항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, Z는



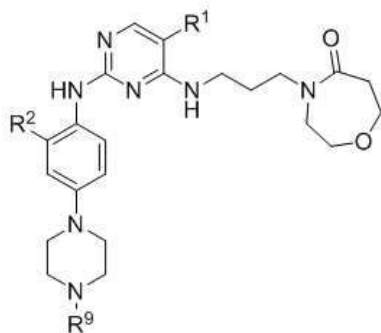
로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 49

제32항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, n은 3인, 화합물.

청구항 50

하기 화학식,



화학식 II.A.2-A

의 화합물로서, 여기에서:

R¹은 CF₃, CF₂H, 브로모, 클로로 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 는 C_1 - C_3 알킬, H, 및 C_3 - C_5 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 51

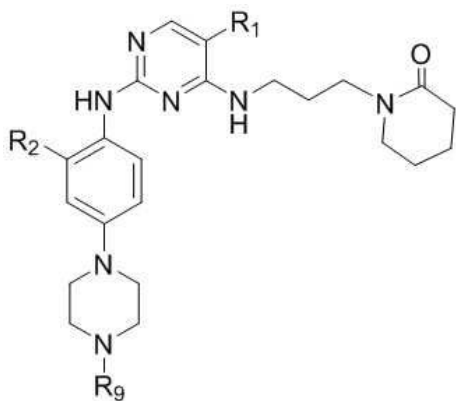
제50항에 있어서, R^1 은 CF_3 이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, R^1 은 브로모이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 53

하기 화학식,



화학식 II.A.7-A

의 화합물로서, 여기에서:

R^1 은 브로모, 클로로, CF_3 , CF_2H , 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 는 C_1 - C_3 알킬, H, 또는 C_3 - C_5 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 54

제53항에 있어서, R^1 은 CF_3 이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 55

제53항에 있어서, R^1 은 브로모이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

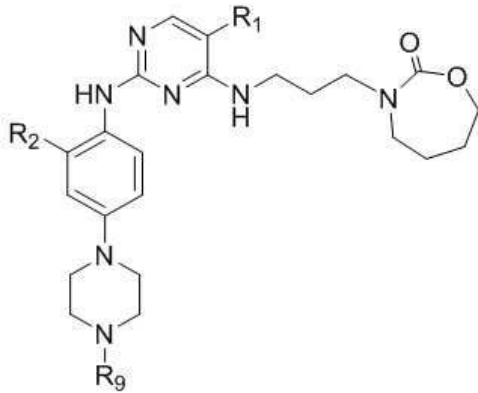
청구항 56

제53항에 있어서, R^1 은 CF_2H 이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 57

하기 화학식,



화학식 II.A.8-A

의 화합물로서, 여기에서:

R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁹는 C₁-C₃알킬, H, 또는 C₃-C₅시클로알킬인, 화합물.

청구항 58

제57항에 있어서, R¹은 CF₃이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 59

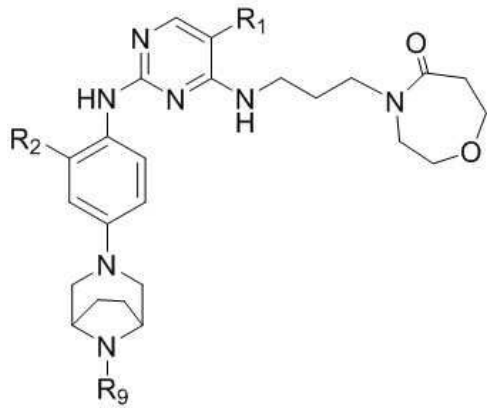
제57항에 있어서, R¹은 브로모이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 60

제57항에 있어서, R¹은 CF₂H이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 61

하기 화학식,



화학식 IIA.11-A

의 화합물로서, 여기에서:

R^1 은 브로모, 클로로, CF_3 , CF_2H , 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 는 C_1 - C_3 알킬, H, 및 C_3 - C_5 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 62

제61항에 있어서, R^1 은 CF_3 이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 63

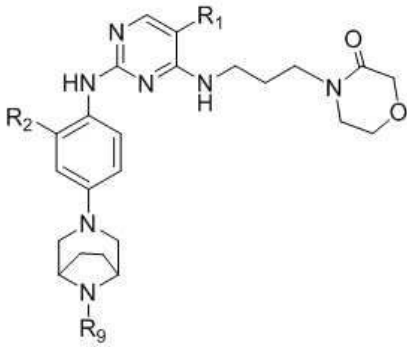
제61항에 있어서, R^1 은 브로모이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 64

제61항에 있어서, R^1 은 CF_2H 이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 65

하기 화학식,



화학식 II.A.14-A

의 화합물로서, 여기에서:

R^1 은 브로모, 클로로, CF_3 , CF_2H , 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 는 C_1 - C_3 알킬, H, 또는 C_3 - C_6 시클로알킬인, 화합물.

청구항 66

제65항에 있어서, R^1 은 CF_3 이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 67

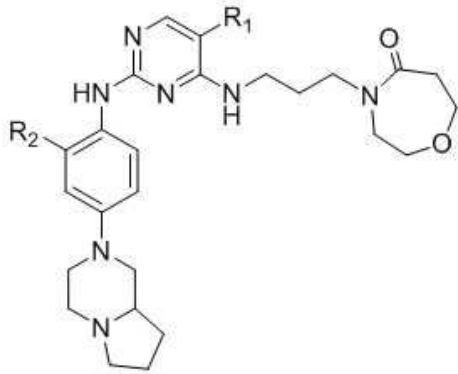
제65항에 있어서, R^1 은 브로모이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 68

제65항에 있어서, R^1 은 브로모이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 69

하기 화학식,



화학식 II A.38-A

의 화합물로서, 여기에서:

R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 70

제69항에 있어서, R¹은 CF₃이고, R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 71

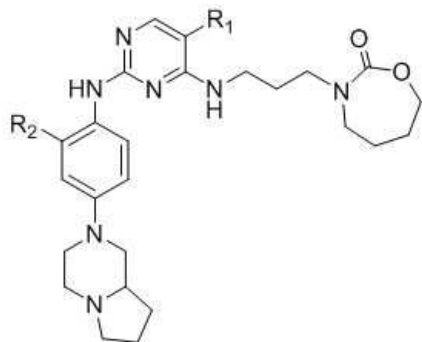
제69항에 있어서, R¹은 브로모이고, R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 72

제69항에 있어서, R¹은 CF₂H이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R³는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 73

하기 화학식,



화학식 II A.44-A

의 화합물로서, 여기에서:

R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 74

제72항에 있어서, R¹은 CF₃이고, R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 75

제72항에 있어서, R¹은 브로모이고, R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 76

제72항에 있어서, R¹은 CF₂H이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 77

1-(3-((5-브로모-2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-클로로-2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-클로로-2-((2-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, (R)-1-(3-에틸-4-((4-((3-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피롤리딘-3-카보니트릴, 1-(3-((2-((4-(4-시클로프로필피페라진-1-일)-2-메틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-브로모-2-((2-이소프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-에틸-4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 4-(3-시클로프로필-4-((4-((3-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1-메틸피페라진-2-온, 1-(3-((5-브로모-2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-이소프로필페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-클로로-2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-이소프로필페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-5-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-메틸-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(4-(2-플루오로에틸)피페라진-1-일)-2-메틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-클로로-2-((2-메틸-4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-클로로프로필페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-클로로-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, (S)-1-(3-에틸-4-((4-((3-(2-옥소피페

틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자시클로 [2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자시클로 [2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자시클로 [2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 3-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자시클로 [2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-((1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자시클로 [2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자시클로 [2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-((1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자시클로 [2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 4-(3-((2-((2-(메톡시메틸)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 3-(3-((2-((4-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(5-옥소-1,4-옥사제관-4-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 3-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자시클로 [2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, (S)-2-(4-(3-에틸-4-((4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴, (R)-2-(4-(3-에틸-4-((4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴, (S)-2-(1-메틸-4-(3-메틸-4-((4-((3-(5-옥소-1,4-옥사제관-4-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-2-일)아세토니트릴, (R)-2-(1-메틸-4-(3-메틸-4-((4-((3-(5-옥소-1,4-옥사제관-4-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-2-일)아세토니트릴, 4-(3-((5-(디플루오로메틸)-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 3-(3-((5-(디플루오로메틸)-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-((1R,5S)-3-메틸-3,8-디아자시클로 [3.2.1]옥탄-8-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(9-메틸-3,9-디아자시클로 [3.3.1]노난-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(3-메틸-3,9-디아자시클로 [3.3.1]노난-9-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, (S)-4-(3-((2-((4-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-에틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, (R)-4-(3-((2-((4-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-에틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(1-메틸피롤리딘-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에티닐-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에티닐-d)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-d5)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-(1,1-디플루오로에틸)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-((4-((3-(5-옥소-1,4-옥사제관-4-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)프로판니트릴, 2-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-((4-((3-(5-옥소-1,4-옥사제관-4-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아세토니트릴, 4-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-(디플루오로메틸)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-브로모-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로

3-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-((4-((3-(5-옥소-1,4-옥사제판-4-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)벤즈아미드, 4-(3-((2-((4-(4-(디에틸아미노)피페리딘-1-일)-2-에틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, (S)-4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(모르폴리노메틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-에틸-4-(2-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((4-(4-(디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-에틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((4-(4-(디메틸글리실)피페라진-1-일)-2-에틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((4-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-에틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(3,3,5,5-테트라메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(3,3,4-트리메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(3,3,4,5,5-펜타메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 1-(3-((2-((2-클로로-4-(3,4-디메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)아제판-2-온, 3-(3-((2-((4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사제판-2-온, 4-(3-((2-((4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((4-(옥타히드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 3-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사제판-2-온, 4-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((4-(5-메틸-2,5-디아자시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 3-(3-((2-((2-브로모-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사제판-2-온, 4-(3-((2-((2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((6-(5-메틸-2,5-디아자시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온,

1-(3-((2-((4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)아제판-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(5-메틸-2,5-디아자시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)피롤리딘-2-온, 4-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((2-메틸-4-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((4-(4-(디메틸글리실)피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(모르폴리노메틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((2-((2-플루오로-4-(3-모르폴리노프로필)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1,1-디옥시도티오모르폴리노)메틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)술포닐)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 3-(3-((2-((4-(3-(디에틸아미노)프로필)-2-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 4-(3-((2-((2-클로로-4-(3,4-디메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(모르폴리노)술포닐)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 3-(3-((2-((2-히드록시프로판-2-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 4-(3-((2-((2-히드록시프로판-2-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 79

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항의 화합물, 하나 이상의 추가 치료제, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 조성물은 하나의 추가 치료제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 81

제79항 또는 제80항에 있어서, 상기 추가 치료제는 MAPKAP 경로 억제제인, 약학적 조성물.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 MAPKAP 경로 억제제는 MEK 억제제, ERK 억제제, RAF 억제제, 및 Ras 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 MEK 억제제는 트라메티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙 및 비니메티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 84

제82항에 있어서, 상기 ERK 억제제는 울릭세르티닙, SCH772984, LY3214996, 라복세르티닙, VX-11e, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 85

제82항에 있어서, 상기 RAF 억제제는 LY3009120, LXH254, RAF709, 다브라페닙, 베무라페닙, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 86

제82항에 있어서, 상기 Ras 억제제는 AMG-510, MRTX849, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 87

제79항 또는 제80항에 있어서, 상기 추가 치료제는 화학요법제인, 약학적 조성물.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 화학요법제는 항-튜블린제, 비노렐빈, DNA-알킬화제, DNA 삽입제, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 데시타빈, 5-아자 시타디딘, 켄시타빈, 및 메토티렉세이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 89

종양 치료를 필요로 하는 환자에게 종양을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제77항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 90

암 치료를 필요로 하는 환자에게 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제77항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 암은 위장관 기질 종양, 식도암, 위암, 흑색종, 신경교종, 교아종, 난소암, 방광암, 췌장암, 전립선암, 폐암, 유방암, 신장암, 간암, 골육종, 다발성 골수종, 자궁경부암, 뼈로 전이되는 암, 유두 갑상선 암종, 비소세포 폐암, 및 결장직장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 92

제90항 또는 제91항에 있어서, 상기 암은 전이성인, 방법.

청구항 93

흑색종, 교아세포종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 폐암, 유방암, 신장암, 간암, 골육종, 다발성 골수종, 자궁경부암, 뼈로 전이되는 암, 유두 갑상선 암종, 비소세포 폐암, 및 결장직장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애 앓고 있는 환자를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제77항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 94

제89항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제를 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 추가 치료제는 MAPKAP 경로 억제제인, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 MAPKAP 경로 억제제는 MEK 억제제, ERK 억제제, RAF 억제제, 및 Ras 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 97

제95항에 있어서, 상기 MEK 억제제는 트라메티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙 및 비니메티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 98

제95항에 있어서, 상기 ERK 억제제는 울릭세르티닙, SCH772984, LY3214996, 라복세르티닙, VX-11e, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 99

제95항에 있어서, 상기 RAF 억제제는 LY3009120, LXH254, RAF709, 다브라페닙, 베무라페닙, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 100

제95항에 있어서, 상기 Ras 억제제는 AMG-510, MRTX849, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 101

제94항에 있어서, 상기 추가 치료제는 화학요법제인, 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 화학요법제는 항-튜블린제, 비노렐빈, DNA-알킬화제, DNA 삽입제, 5-플루오로우라실,

카페시타빈, 시타라빈, 데시타빈, 5-아자 시타디딘, 켄시타빈, 및 메토티렉세이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 5월 10일에 출원된 미국 특허 제62/846,251호, 2019년 5월 10일에 출원된 미국 특허 제 62/846,258호, 2019년 10월 7일에 출원된 미국 특허 제62/911,728호, 및 2019년 10월 7일에 출원된 미국 특허 제62/711,730호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 2020년 5월 5일에 생성된 전술한 ASCII 사본의 명칭은 DCP--079WO_SL.txt이며, 크기는 27,196바이트이다.

배경 기술

[0005] 자가포식("자가 섭취"를 의미함)은 세포가 스트레스 기간 동안 영양소를 생성하기 위한 목적으로 세포 소기관, 단백질, 축적된 지질, 글루카곤 및 다른 물질을 재활용할 수 있게 하는 과정이다. 이들 세포 내용물은 자가포식 소체로 불리는 소포에서 포식에 의해 재활용된다. 자가포식소체는 이후 세포에 대한 영양분의 재활용을 위해 자가포식소체 내용물을 분해하는 리소좀과 병합된다. 종양 세포는 자가포식을 활성화하는 경향이 있는데, 이는 이들 세포가 높은 대사 요구를 가지고, 세포 스트레스를 경험하며, 종종 혈류 및 영양소 공급이 제한된 저산소 환경에 있기 때문이다. 또한, 화학요법 및 표적 요법은 치료 내성 메커니즘으로서 자가포식을 유도하는 것으로 나타났다. (자가포식 유전자의 유전적 기능 상실 돌연변이 또는 약리학적 수단에 의한) 자가포식 억제와 화학요법적 식이요법의 조합은 단일 제제 화학요법보다 더 큰 정도로 종양 성장을 억제하고 종양 세포 세포자멸사를 유발하는 것으로 나타났다.

[0006] 돌연변이 Ras 단백질은 모든 인간 암의 약 30%를 유도하며, 여기에는 췌장암의 95%와 결장직장암의 45%가 포함되고, 이러한 돌연변이 Ras 암의 치료는 의학적 요구가 높은 현재 충족되지 않은 분야이다. 돌연변이 Ras 암은 증식성이 높고 생존을 위한 자가포식의 기저 수준에 따라 달라지는데, 이는 이러한 "자기포식 중독" 암에서 자가포식의 억제가 실행 가능한 치료 접근법임을 시사한다.

[0007] 현재, 가장 널리 사용되는 자가포식 억제제는 잘 알려진 항말라리아제인 클로로퀸 및 히드록시클로로퀸이다. 이들 항-말라리아제는 리소좀 구획에서 격리되고, 이들 리소좀의 pH를 상승시켜 영양소를 분해하고 재생시키는 프로테아제를 불활성화시킴으로써 자가포식을 차단하는 것으로 여겨졌다. 이들 항-말라리아제는 리소좀을 억제하는 것 이상의 다수의 작용 메커니즘을 가지며, 환자에서 망막병증을 유도하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 자가포식을 선택적으로 차단하고 이러한 항말라리아제의 독성을 나타내지 않는 보다 표적화된 제제가 필요하다. ULK1 키나아제는 자가포식 개시 단백질이며 세린/트레오닌 키나아제이다. ULK1 키나아제 복합체는 영양소 결핍 및 에너지 고갈을 포함하는 세포 스트레스에 반응하여 활성화된다. 영양소 결핍은 mTORC1의 억제를 통해 ULK 키나아제 활성을 활성화시키고, 에너지 고갈은 AMP 활성화 단백질 키나아제 AMPK에 의한 활성화를 통해 ULK 키나아제 활성을 활성화시킨다. 중요하게는, ULK 키나아제의 키나아제 사멸 돌연변이체는 정규식 자가포식 개시를 차단하는데, 이는 ULK 키나아제 활성의 소분자 억제제가 자가포식을 차단할 수 있음을 시사한다.

[0008] 추가적인 메커니즘 연구에 따르면, ULK1의 유전적 결실은 암세포에서 자가포식을 억제하여, 세포자멸-유도 단백질 PUMA의 FOX3A 턴오버 및 상향조절을 완화시키는 것으로 나타났다. 전형적인 정규식 자가포식 활성화 이외에, Bcl-2-L-13 매개 미토파지(mitophagy, 손상된 미토콘드리아의 자가포식)에 대해 ULK1 키나아제 활성이 필요한 것으로 나타났다. 또한, ULK1 및 ULK2 키나아제는 암 세포 포도당 대사를 재와이어링하는 것으로 입증되었다. ULK 억제제는 또한 ULK의 이러한 비정규식 전종양 활성을 차단하는 데에서 유용성을 발견할 수 있다.

[0009] 자가포식은 암의 숙주 세포 및 조직에서도 상향조절된다. 췌장 조직 성상 세포에서의 자가포식은 종양 성장을 지원하는 것으로 입증되었다. 췌장 성상 세포는 자가포식성 알라닌 분비를 통해 췌장암 종양 대사를 지원하는 것으로 나타났다. 숙주 조직 자가포식의 억제는 아르기나제 분비의 간 매개 증가를 통해 순환하는 아르기닌(중

양 대사 및 성장을 위한 필수 아미노산)의 고갈을 초래하는 것으로 나타났다. 또한, ULK1 키나아제의 활성화는, 인터페론에 의해 매개되는 선천 면역 세포 반응을 제한하기 위한 음성 피드백 메커니즘을 매개하며, STING의 억제 인산화를 통해 면역 세포에서 STING 경로를 불활성화시키는 것으로 나타났다. 따라서, 자가포식은 종양 생존 및 성장을 지원하는 종양 세포(자율 암 세포)뿐만 아니라 종양 미세환경 또는 숙주 조직(암이 자율적이지 않음)의 다른 세포에서도 활성화된다.

[0010] 돌연변이 Ras 암은 자가포식에 증폭된다. 췌장암에서, 돌연변이 Ras는 주로 MAPKAP 경로를 통해 신호를 보낸다. 돌연변이 Ras는 RAF 키나아제를 활성화시키고, 이어서 MEK 키나아제를 활성화시켜, 이는 최종적으로 ERK 키나아제: 돌연변이 Ras → RAF → MEK → ERK를 활성화시킨다. MAPKAP 경로를 통한 돌연변이 Ras 신호 전달에도 불구하고, 이러한 경로의 억제제는 단일 제제로서 사용될 경우 임상시험에서 임상적 이점을 전혀 제공하지 않았거나 거의 제공하지 않았다. 최근 MAPKAP 경로의 억제는 보상 생존 메커니즘으로서 자가포식을 유도하는 것으로 보고되었다. MEK 억제제를 자가포식 억제제인 히드록시클로로퀸과 조합했을 때, 다수의 돌연변이 Ras 또는 돌연변이 BRAF 암의 퇴행을 초래하는 상승 활성이 있었다. 유사하게, ERK 억제제를 자가포식 억제제인 히드록시클로로퀸 또는 클로로퀸과 조합했을 때, 돌연변이 Ras 췌장암의 억제를 유도하는 상승 활성이 있었다. 자가포식이 또한 유전적으로 고갈되었을 때, RAF 키나아제(CRAF 및 BRAF)의 유전적 고갈이 돌연변이 Ras 암 세포주에서 상승적 항-종양 활성을 유발한다는 것이 입증되었다. 종합적으로, 최근의 문헌은 돌연변이 Ras 암에서의 MAPKAP 경로 및 자가포식 경로의 이중 억제가 돌연변이 Ras 암 환자에게 유망한 치료 요법임을 강조한다. 또한, 다른 표적 요법 및 화학요법제는 내성 메커니즘으로서 종양 자가포식을 활성화한다는 것이 입증되었으므로, 이러한 표적 치료제 또는 화학요법제를 자가포식 억제제와 조합하는 것에는 이론적 근거가 있다.

[0011] LRRK2 키나아제를 암호화하는 유전자의 돌연변이는 파킨슨병의 원인이다. LRRK2 점 돌연변이는 가족성(유전성) 및 산발성 파킨슨병 환자 둘 모두에서 발견된다. 파킨슨병에서 LRRK2의 가장 흔한 돌연변이는 LRRK2 G2019S이다. LRRK2에서의 이러한 돌연변이는 LRRK2 신호 전달의 과활성화를 유발하는 기능 획득 돌연변이이다. 지속적인 자가포식은 뇌 신경세포가 건강과 항상성을 유지하기 위해 사용하는 과정이다. 자가포식은 세포가 노화된 세포 기관 및 세포 내의 구조적 요소를 식별하고, 국소화하고, 파괴하는 과정이며, 특히 뉴런에서 응집하는 것으로 알려진 단백질의 경우, 자가포식은 이러한 독성 단백질 응집체를 제거하여 신경 건강을 유지한다. LRRK2 활성화는 자가포식을 억제하고, LRRK2 G2019S 기능 획득 돌연변이체는 자가포식을 더욱 억제하며, 공격적인 형태의 파킨슨병과 관련이 지어진다.

[0012] LRRK2 키나아제 활성화의 증가는 또한 대장염 및 크론병 및 염증성 장 질환을 포함하는 면역염증성 질환과 관련이 지어진다. 위장관에서, LRRK2는 수지상 세포를 포함하는 항원 제시 세포에 존재한다. LRRK2 활성화는 Dectin-1 매개 선천성 면역 반응에서 중요한 것으로 나타났으며, 여기에는 NFκB 경로의 활성화 및 크론병 환자의 수지상 세포 내 TNF-알파 생성 증가가 포함된다.

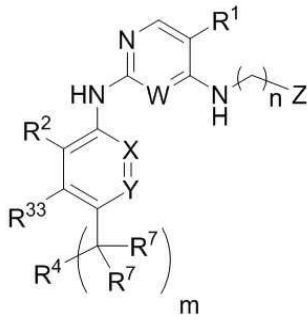
[0013] LRRK2 억제제는 파킨슨병을 포함하는 신경퇴행성 질환의 치료를 위해 요구되며, 크론병, 궤양성 대장염, 및 염증성 장 질환을 포함하는 위장 질환의 치료를 위해 또한 요구된다.

[0014] 자가포식을 억제하고 MAPKAP 경로 억제제, 화학요법제 및/또는 다른 표적 치료제와 조합하여 사용될 수 있는 새로운 표적 요법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0015] 자가포식의 억제제인 화합물, 약학적 조성물, 및 암과 같은 장애의 치료에 대한 제제로서의 이들의 용도, 이의 제조 과정, 및 활성 성분으로서 이들을 함유하는 약학적 조성물이 본원에 기술된다. 이러한 약학적 조성물은 단독 활성제로서의, 또는 약학적으로 허용 가능한 부형제의 존재 하 다른 활성제와의 조합물로서의 화합물을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 ULK1 및 ULK2 활성을 포함하는 ULK 키나아제 활성화의 억제제이다.

[0016] 예를 들어, 본원에 제공된 화합물은, 화학식 (I),



화학식 I

[0017]

[0018]

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 호변 이성질체로 기술될 수 있으며, 여기에서: W는 CH 또는 N이고; X는 CH 또는 N이고; Y는 C(R³) 또는 N이고; R¹은 할로젠, 시아노, C₁-C₅알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₅알킬 및 C₃-C₅시클로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; R²는 H, 할로젠, 시아노, C₁-C₅알킬, C₃-C₆시클로알킬, C₂-C₅알케닐, C₂-C₅알키닐, C₁-C₅알콕시, 및 C₁-C₅알콕시-C₂-C₅알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₅알킬, C₃-C₆시클로알킬, C₂-C₅알케닐, C₂-C₅알키닐, 및 C₁-C₅알콕시는 독립적으로 1, 2 또는 3개의 불소 또는 시아노로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R³ 및 R³³은 H, 할로젠, C₁-C₆알킬, 및 C₁-C₆알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆알콕시는 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; R⁴는 B, D, NR⁶R⁹, NR⁶-(C(R¹⁰))_p-NR⁹R⁹, C(O)-NR⁶R⁹, C(O)-B, C(O)-D, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; B는 적어도 하나의 질소를 갖고 선택적으로 추가의 고리 질소 또는 산소 및 헤테로아틸을 갖는 N-연결 헤테로시클릴로부터 선택되며, 여기에서 B는 하나 이상의 이용 가능한 탄소 상에서 R⁷로 선택적으로 치환될 수 있고, 이용 가능한 질소 상에서 R⁹로 선택적으로 치환될 수 있고; D는 적어도 하나의 질소를 갖고 선택적으로 추가의 고리 질소 또는 산소 및 헤테로아틸을 갖는 C-연결 헤테로시클릴로부터 선택되며, 여기에서 D는 하나 이상의 이용 가능한 탄소 상에서 R⁷로 선택적으로 치환될 수 있고, 이용 가능한 질소 상에서 R⁹로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R⁵는 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R⁷은 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, 시아노, 및 (C(R¹⁰))_h-NR⁹R⁹로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R⁷은 이들이 부착되는 원자와 함께 결합하여 옥소를 형성하고; 각 경우의 R⁶ 및 R⁹는 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, C₁-C₅알콕시-C₂-C₅알킬, C(=O)R⁵, SO₂R⁵, 및 D로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R¹⁰은 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₅시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R¹⁰은 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합하여 C₃-C₅시클로알킬을 형성하고; Z는 질소 원자를 통해 결합된 4-원 락탐 고리 또는 질소 원자를 통해 결합된 6 내지 10-원 락탐 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서, 락탐 고리가 6 내지 10-원 고리이고 4-원 락탐 고리 또는 6 내지 10-원 락탐 고리 상의 이용 가능한 탄소 원자가 선택적으로 R³⁶으로 선택적으로 치환될 경우, 락탐 고리 원자는 선택적으로 산소 또는 NR⁶일 수 있고; 각 경우의 R³⁶은 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각 경우의

C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R³⁶은 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합하여 C₃-C₆시클로알킬을 형성하고; h는 1, 2, 또는 3이고; m은 0, 1, 2, 또는 3이고; n은 2, 3, 또는 4이고; p는 2, 또는 3이되; X와 Y 둘 모두는 N이 아니다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 본 개시의 특징 및 다른 세부 사항이 보다 구체적으로 설명될 것이다. 명세서, 실시예 및 청구 범위에서 사용되는 특정 용어들을 여기에 모았다. 이들 정의는 본 개시의 나머지 부분을 고려하여 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 이해되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.
- [0020] 정의
- [0021] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 포화 직선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예시적인 알킬기는 본원에서 C₁-C₆알킬, C₁-C₅알킬, C₁-C₄알킬, C₁-C₃알킬, 및 C₁-C₂알킬로서 각각 지칭되는, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 또는 2개의 탄소 원자의 직선형 또는 분지형 탄화수소를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 알킬기는, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-2-부틸, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0022] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 직선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예시적인 알케닐기는 본원에서 C₂-C₆알케닐, 및 C₃-C₄알케닐로서 각각 지칭되는, 2 내지 6, 또는 3 또는 4개의 탄소 원자의 직선형 또는 분지형 기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 알케닐기는 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0023] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시"는 산소(알킬-O-)에 부착된 직선형 또는 분지형 알킬기를 지칭한다. 예시적인 알콕시기는 본원에서 C₁-C₆알콕시, 및 C₂-C₆알콕시로서 각각 지칭되는, 1 내지 6개, 또는 2 내지 6개의 탄소 원자의 알콕시기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0024] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시알킬"은 산소에 부착되고, 제2 직선형 또는 분지형 알킬기(알킬-O-알킬-)에 부착된 직선형 또는 분지형 알킬기를 지칭한다. 예시적인 알콕시알킬기는 본원에서 C₁-C₆알콕시-C₁-C₆알킬로서 지칭되는, 각각의 알킬기가 독립적으로 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시알킬기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 알콕시알킬기는 메톡시메틸, 2-메톡시에틸, 1-메톡시에틸, 2-메톡시프로필, 에톡시메틸, 2-이소프로폭시에틸 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0025] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 직선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예시적인 알키닐기는 본원에서 C₂-C₆알키닐, 및 C₃-C₆알키닐로서 각각 지칭되는, 2 내지 6, 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 직선형 또는 분지형 기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 알키닐기는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 메틸프로피닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0026] 본원에서 사용되는 용어 "시아노"는 라디칼 -CN을 지칭한다.
- [0027] 본원에서 사용되는 용어 "시클로알킬" 또는 "카보시클릭기"는, 예를 들어, 본원에서 C₃-C₆시클로알킬 또는 C₄-C₆시클로알킬로 각각 지칭되는, 3 내지 6 또는 4 내지 6개의 탄소의 포화 또는 부분 불포화 탄화수소기를 지칭한다. 예시적인 시클로알킬기는 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로부틸 또는 시클로프로필을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0028] 본원에서 사용되는 용어 "시클로알콕시"는 산소(시클로알킬-O-)에 부착된 시클로알킬기를 지칭한다. 예시적인 시클로알콕시기는 본원에서 C₃-C₆시클로알콕시기로 지칭되는 3 내지 6개의 탄소 원자의 시클로알콕시기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 시클로알콕시 기는 시클로프로폭시, 시클로부톡시, 시클로펜톡시, 시클로헥실옥시 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0029] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 지칭한다.
- [0030] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 질소, 산소 및 황과 같은 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 단환 방향족 5 또는 6-원 고리 시스템을 지칭한다. 가능한 경우, 전술한 헤테로아릴 고리는 탄소 또는 질소를 통해 인접 라디칼에 연결될 수 있다. 헤테로아릴 고리의 예는 푸란, 티오펜, 피롤, 티아졸, 옥사졸, 이소티아졸, 이소옥사졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피리딘 또는 피리미딘 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0031] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭기"는 단환, 가교형 또는 융합 고리를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4 내지 10-원 고리 구조로서 당업계에서 인식되고, 이를 지칭하며, 그 고리 구조는 질소, 산소 및 황과 같은 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 가능한 경우, 헤테로시클릴 고리는 탄소 또는 질소를 통해 인접 라디칼에 연결될 수 있다. 헤테로시클릴기의 예는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진, 옥세탄, 아제티딘, 테트라히드로푸란 또는 디히드로푸란 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0032] 본원에서 사용되는 용어 "락탐"은 1-아자시클로알칸-2-온 구조를 갖는 아미노 카복시산의 환형 아마이드, 또는 고리의 하나 이상의 탄소 원자를 치환하는 불포화 또는 헤테로원자를 갖는 유사체를 지칭한다. "알파-락탐"은 3-원 고리로 이루어진 락탐을 지칭한다. "베타-락탐"은 4-원 고리로 이루어진 락탐을 지칭한다. "감마-락탐"은 5-원 고리로 이루어진 락탐을 지칭한다. "델타-락탐"은 6-원 고리로 이루어진 락탐을 지칭한다. "엡실론-락탐"은 7-원 고리로 이루어진 락탐을 지칭한다.
- [0033] 본원에서 사용되는 용어 "옥소"는 라디칼 =O를 지칭한다.
- [0034] "병용 요법"은 2개 이상의 치료제, 예를 들어 화합식 I의 화합물 및 MAPKAP 경로 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료이다.
- [0035] "질병", "장애", 및 "병태"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.
- [0036] "개체", "환자" 또는 "대상체"는 상호 교환적으로 사용되고, 포유 동물, 바람직하게는 마우스, 랫트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영양류, 및 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 포함한다. 본원에 기술된 화합물은 인간과 같은 포유동물에게 투여될 수 있지만, 수의학적 치료를 필요로 하는 동물과 같은 다른 포유동물, 예를 들어, 가축(예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물(예를 들어, 젖소, 양, 돼지, 말 등), 및 실험실 동물(예를 들어, 랫트, 마우스, 기니 피그 등)에게 투여될 수 있다.
- [0037] "MAPKAP 경로 억제제"는 MAP 키나아제 신호 전달 경로의 억제제이다. 이러한 경로의 억제제는 RAS 억제제(예를 들어, AMG-510, MRTX 849), RAF 억제제(예를 들어, 다브라페닙, 베무라페닙, LY3009120), MEK 억제제(예를 들어, 트라메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙), 및 ERK 억제제(예를 들어, 울릭세르티닙, SCH772984, LY3214996)를 포함한다. 용어 "MAPKAP 경로 억제제" 및 "MAPKAP 키나아제 억제제"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.
- [0038] "약학적으로 또는 약리학적으로 허용 가능한"은, 적절하게, 동물 또는 인간에게 투여될 경우, 유해하거나, 알레르기적이거나 다른 바람직하지 않은 반응을 생성하지 않는 분자 엔티티 및 조성물을 포함한다. 인간 투여의 경우, 제제는 FDA 생물학적약품 표준 사무국(FDA Office of Biologics standards)에서 요구하는 무균성, 발열성, 일반 안전 및 순도 표준을 충족해야 한다.
- [0039] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 약학적 투여와 양립할 수 있는 임의의 모든 용매, 분산액 배지, 코팅, 등장성 및 흡수 지연제 등을 지칭한다. 약학적으로 활성인 물질에 대한 이러한 매체 및 제제의 사용은 당업계에 공지되어 있다. 조성물은 또한 보충적, 추가적, 또는 향상된 치료 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수 있다.
- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화된 본원에서 개시된 바와 같은 적어도 하나의 화합물을 포함하는 조성물을 지칭한다.
- [0041] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 염(들)"은 조성물에 사용되는 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 지칭한다. 본 조성물에 포함된 본질적으로 염기성인 화합물은 다양한 무기산 및 유기산과 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 약리학적으로 허용 가능한 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것들이며, 이들 염은 다음을 포함하되 이들로 한정되지는 않는다: 말산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 이소니코틴산염, 아세트산염, 젯산염, 살리실산염, 구연산염,

타르타르산염, 올레산염, 탄닌산염, 판토텐산염, 중주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 겐티스산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, *p*-톨루엔술폰산염, 및 파모산염(즉, 1,1'-메틸렌-*bis*-(2-히드록시-3-나프토에이트)). 자연에서 산성인 본 조성물에 포함된 화합물은 다양한 약학적으로 허용 가능한 양이온을 갖는 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨, 및 철 염을 포함한다. 염기성 또는 산성 모이어티를 포함하는 본 조성물에 포함된 화합물은 또한 다양한 아미노산과 함께 약학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 본 개시의 화합물은 산성기 및 염기성기 둘 모두, 예를 들어, 하나의 아미노 및 하나의 카복시산기를 포함할 수 있다. 이러한 경우, 화합물은 산부가염, 쌍성이온, 또는 염기 염으로서 존재할 수 있다.

[0042] 본 개시의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 입체이성질체로서 존재한다. 본원에서 사용될 경우, 용어 "입체이성질체"는 모든 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체로 구성된다. 이들 화합물은 입체 탄소 원자 주위의 치환기의 구성에 따라 "(+)," "(-)," "R" 또는 "S"의 기호에 의해 지정될 수 있지만, 당업자는 구조가 암시적으로 키랄 중심을 나타낼 수 있음을 인식할 것이다. 본원에서 기술된 화합물은 이들 화합물 및 이의 혼합물의 다양한 입체이성질체를 포함한다. 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체의 혼합물은 명명법에서 "(±)"로 지정될 수 있지만, 당업자는 구조가 암시적으로 키랄 중심을 나타낼 수 있음을 인식할 것이다.

[0043] 본 명세서에서, 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의가 추구하는 조직, 시스템, 또는 동물(예를 들어, 포유 동물 또는 인간)의 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도하게 되는 대상 화합물의 양을 의미한다. 본원에 기술된 화합물은 장애를 치료하기 위한 치료적 유효량으로 투여된다.

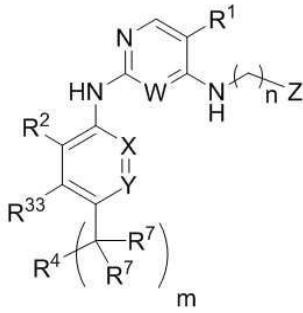
[0044] "치료"는 병태, 질환, 장애 등의 개선을 초래하는 임의의 효과, 예를 들어, 경감, 감소, 조절, 또는 제거를 포함한다.

[0045] 본 개시는 또한, 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자량 또는 질량 수와 상이한 원자량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된다는 점을 제외하고는, 본원에 인용된 것과 동일한 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대, 각각 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, 및 ³⁶Cl를 포함한다. 예를 들어, 본 개시의 화합물은 중수소로 치환된 하나 이상의 H 원자를 가질 수 있다.

[0046] 본 발명의 화합물의 개별적인 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체는 비대칭 또는 입체 중심을 함유하는 상업적으로 이용 가능한 출발 물질로부터 합성으로 제조되거나, 라세미 혼합물의 제조에 이어지는 당업자에게 공지된 분할 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 분할 방법은, (1) 거울상 이성질체 혼합물을 키랄 보조제에 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 부분 입체 이성질체 혼합물의 분리 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물의 유리, (2) 광학적으로 활성인 용해제를 사용하는 염 형성, (3) 키랄 액체 크로마토그래피 컬럼 상에서의 광학 거울상 이성질체의 혼합물 직접 분리, 또는 (4) 입체 선택성 화학 또는 효소 시약을 사용하는 동역학 분할로 예시된다. 또한, 라세미 혼합물은, 키랄 상 액체 크로마토그래피 또는 키랄 용매 중 화합물의 결정화와 같은 공지된 방법에 의해 이들의 성분 거울상 이성질체로 분할될 수 있다. 단일 반응물이 새로운 입체 중심의 생성 동안 또는 기존의 입체 중심을 변형하는 동안 입체 이성질체의 불균등한 혼합물을 형성하는 화학 또는 효소 반응인 입체 선택성 합성은 당업계에 공지되어 있다. 입체 선택성 합성은 거울상 및 부분 입체 선택성 형질 전환 둘 모두를 포함하며, 키랄 보조제의 사용을 포함할 수 있다. 예를 들어, Carreira 및 Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009 참조.

[0047] 화합물

[0048] 화학식 I:



화학식 I

[0049]

[0050]

로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 호변 이성질체가 본원에 기술되며, 여기에서: W는 CH 또는 N이고; X는 CH 또는 N이고; Y는 C(R³) 또는 N이고; R¹은 할로젠, 시아노, C₁-C₅알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₅알킬 및 C₃-C₅시클로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; R²는 H, 할로젠, 시아노, C₁-C₅알킬, C₃-C₆시클로알킬, C₂-C₅알케닐, C₂-C₅알키닐, C₁-C₅알콕시, 및 C₁-C₅알콕시-C₂-C₅알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₅알킬, C₃-C₆시클로알킬, C₂-C₅알케닐, C₂-C₅알키닐, 및 C₁-C₅알콕시는 독립적으로 1, 2 또는 3개의 불소 또는 시아노로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R³ 및 R³³은 H, 할로젠, C₁-C₆알킬, 및 C₁-C₆알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆알콕시는 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; R⁴는 B, D, NR^{6,9}, NR⁶-(C(R¹⁰)₂)_p-NR^{9,9}, C(O)-NR^{6,9}, C(O)-B, C(O)-D, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; B는 적어도 하나의 질소를 갖고 선택적으로 추가의 고리 질소 또는 산소 및 헤테로아틸을 갖는 N-연결 헤테로시클릴로부터 선택되며, 여기에서 B는 하나 이상의 이용 가능한 탄소 상에서 R⁷로 선택적으로 치환될 수 있고, 이용 가능한 질소 상에서 R⁹로 선택적으로 치환될 수 있고; D는 적어도 하나의 질소를 갖고 선택적으로 추가의 고리 질소 또는 산소 및 헤테로아틸을 갖는 C-연결 헤테로시클릴로부터 선택되며, 여기에서 D는 하나 이상의 이용 가능한 탄소 상에서 R⁷로 선택적으로 치환될 수 있고, 이용 가능한 질소 상에서 R⁹로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R⁵는 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R⁷은 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, 시아노, 및 (C(R¹⁰)₂)_n-NR^{9,9}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R⁷은 이들이 부착되는 원자와 함께 결합하여 옥소를 형성하고; 각 경우의 R⁶ 및 R⁹는 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, C₁-C₅알콕시-C₂-C₅알킬, C(=O)R⁵, SO₂R⁵, 및 D로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R¹⁰은 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₅시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R¹⁰은 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합하여 C₃-C₅시클로알킬을 형성하고; Z는 질소 원자를 통해 결합된 4-원 락탐 고리 또는 질소 원자를 통해 결합된 6 내지 10-원 락탐 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서, 락탐 고리가 6 내지 10-원 고리이고 4-원 락탐 고리 또는 6 내지 10-원 락탐 고리 상의 이용 가능한 탄소 원자가 선택적으로 R³⁶으로 선택적으로 치환될 경우, 락탐 고리 원자는 선택적으로 산소 또는 NR⁶일 수 있고; 각 경우의 R³⁶은 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며,

여기에서 각 경우의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R³⁶은 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합하여 C₃-C₆시클로알킬을 형성하고; h는 1, 2, 또는 3이고; m은 0, 1, 2, 또는 3이고; n은 2, 3, 또는 4이고; p는 2, 또는 3이되; X와 Y 둘 모두는 N이 아니다.

[0051] 일부 구현예에서, W는 N이다. 일부 구현예에서, X는 CH이고, Y는 N이다. 일부 구현예에서, X는 CH이고, Y는 C(R³)이다.

[0052] 일부 구현예에서, Z는 다음으로부터 선택되고:



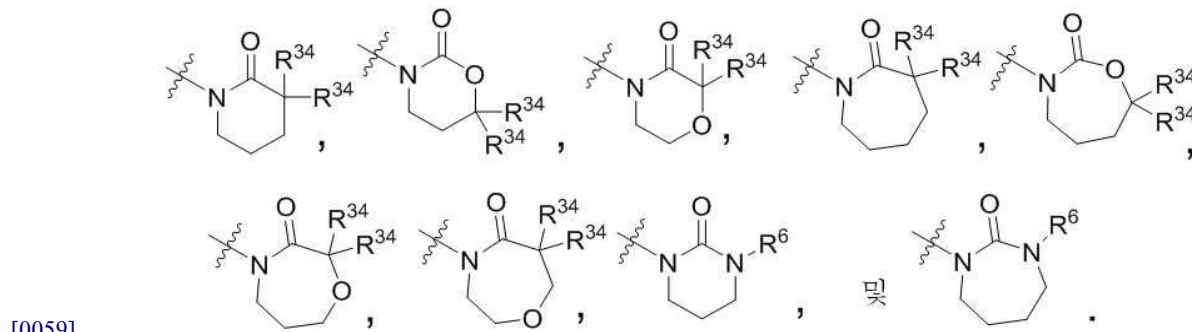
[0054] 여기에서, V는 산소, CH₂, 및 NR⁶으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 R³⁶으로부터 독립적으로 선택되되, 각 경우의 R³⁶은 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R³⁶은 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합되어 C₃-C₆시클로알킬을 형성하고; q는 0, 1, 2, 또는 3이고; r은 2 또는 4이되, q가 0인 경우, r은 2가 아니다.

[0055] 일부 구현예에서, Z는 다음으로부터 선택되고:



[0057] 여기에서, V는 산소, C(R³⁴)₂, 및 NR⁶으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 R³⁶으로부터 독립적으로 선택되되, 각 경우의 R³⁶은 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R³⁶은 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합되어 C₃-C₆시클로알킬을 형성하고; q는 0, 1, 2, 또는 3이고; r은 2 또는 3이되, q가 0인 경우, r은 2가 아니다.

[0058] 일부 구현예에서, Z는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



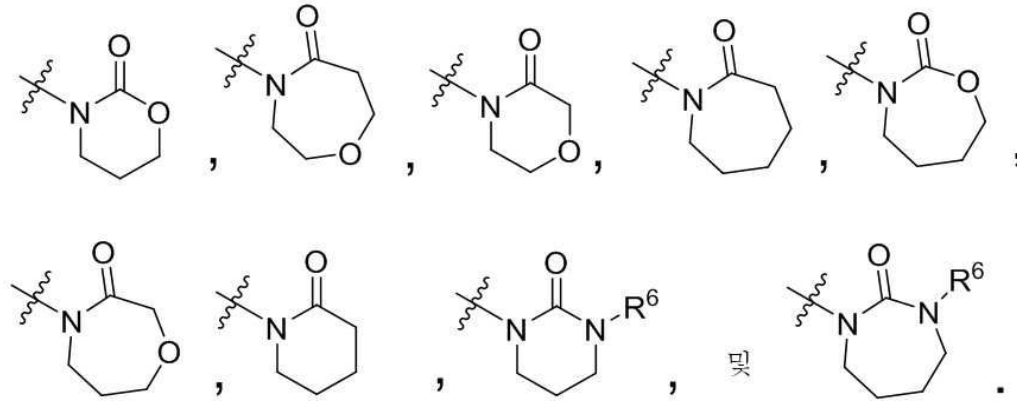
[0060] 일부 구현예에서, Z는 다음으로부터 선택되고:



[0061]

[0062] 여기에서, V는 산소, CH₂, 및 NR⁶으로 이루어진 군으로부터 선택되고; q는 0, 1, 2, 또는 3이고; r은 2 또는 3이 되, q가 0인 경우, r은 2가 아니다.

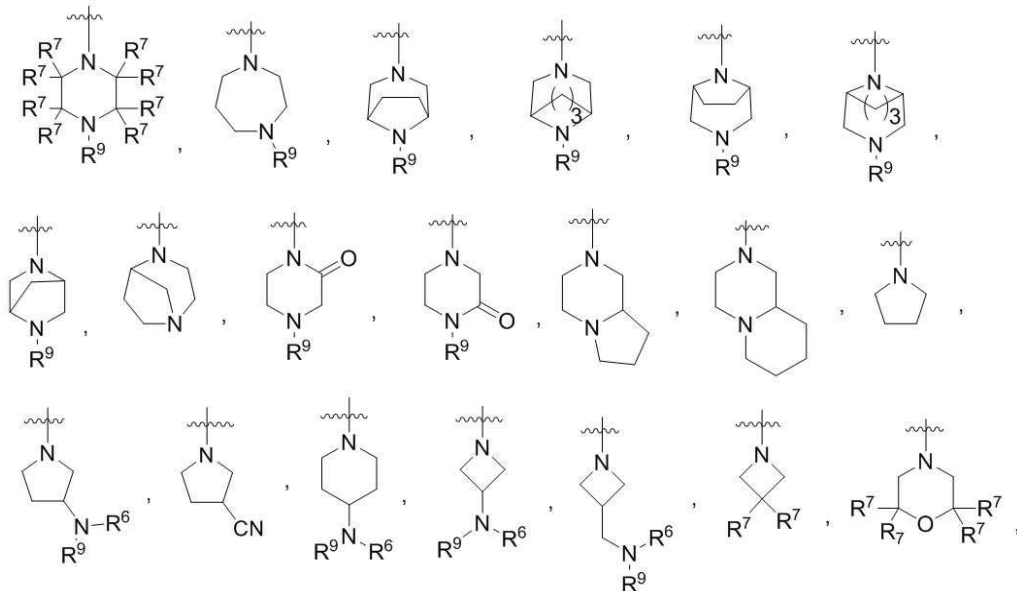
[0063] 일부 구현예에서, Z는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



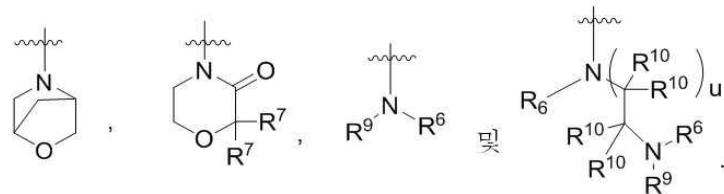
[0064]

[0065] 일부 구현예에서, R⁴는 B이다.

[0066] 일부 구현예에서, R⁴는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



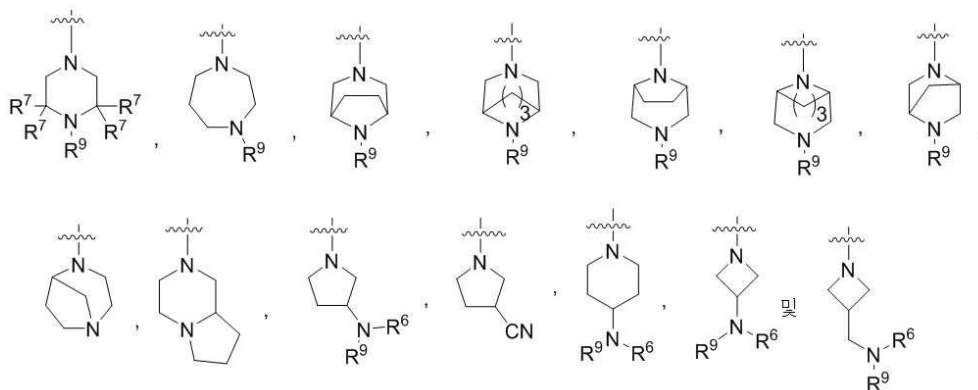
[0067]



[0068]

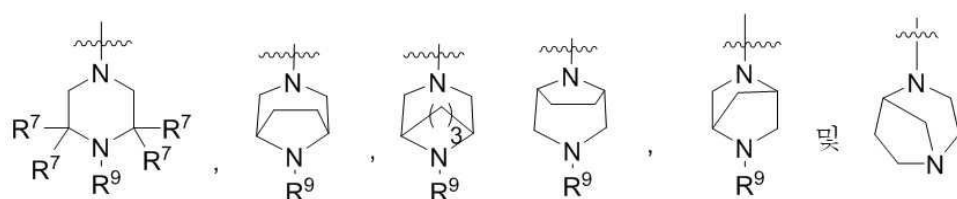
[0069] 여기에서, u는 1 또는 2이다.

[0070] 일부 구현예에서, R⁴는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



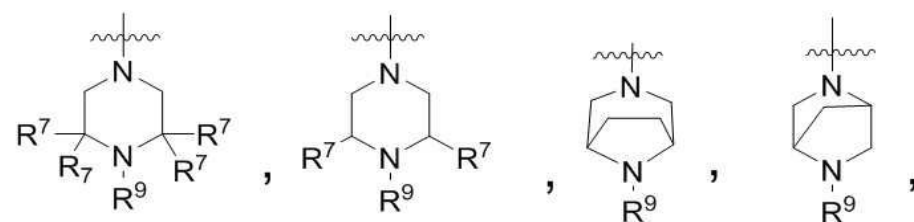
[0071]

[0072] 일부 구현예에서, R⁴는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

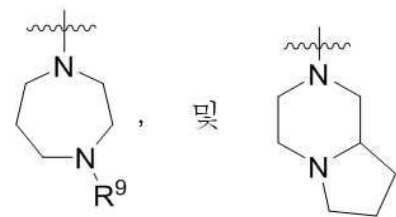


[0073]

[0074] 일부 구현예에서, R⁴는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



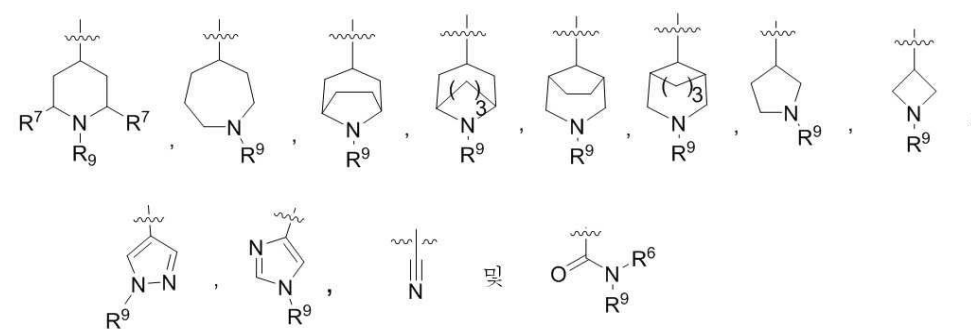
[0075]



[0076]

[0077] 일부 구현예에서, R⁴는 D이다.

[0078] 일부 구현예에서, R⁴는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0079]

[0080] 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, m은

3이다.

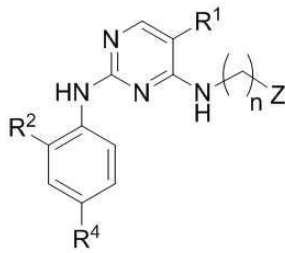
[0081] 일부 구현예에서, R^1 은 할로젠, C_1-C_5 알킬, 및 C_3-C_5 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서 C_1-C_5 알킬은 1, 2, 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^1 은 CF_3 이다. 일부 구현예에서, R^1 은 CF_2H 이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^1 은 브로모이다. 일부 구현예에서, R^1 은 시클로프로필이다.

[0082] 일부 구현예에서, R^2 는 H, C_3-C_5 시클로알킬, C_1-C_5 알킬, 할로젠, CN, C_2-C_5 알케닐, 및 C_2-C_5 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서 C_1-C_5 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_{1-2} 알킬 및 C_{3-4} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^2 는 클로로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0083] 일부 구현예에서, R^2 는 C_1-C_5 알킬, H, 및 C_3-C_4 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_1-C_2 알킬 및 C_3-C_4 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^2 는 클로로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0084] 일부 구현예에서, n은 3이다.

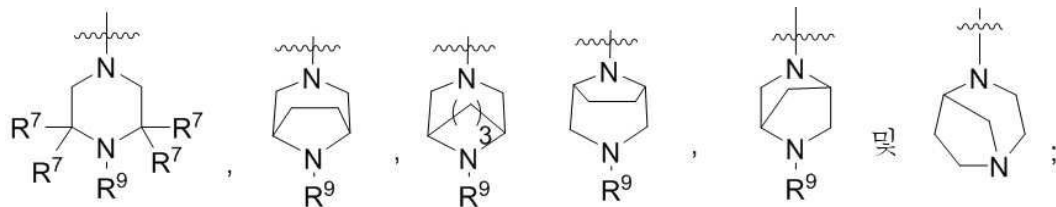
[0085] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 II:



화학식 II

[0086]

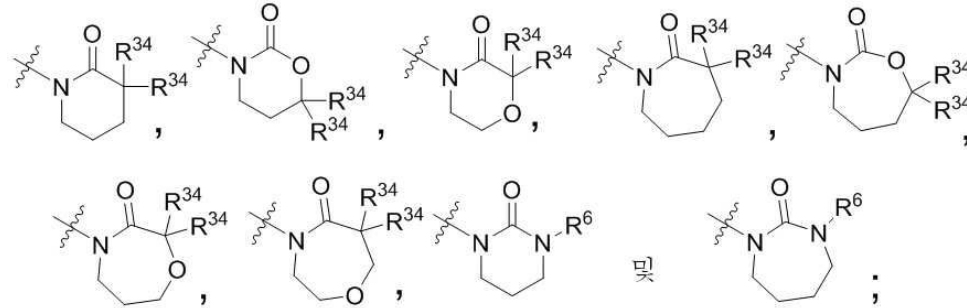
[0087] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 여기에서: n은 2, 3 또는 4이고; R^1 은 할로젠, 시아노, C_1-C_5 알킬, 및 C_3-C_5 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서 각각의 C_1-C_5 알킬 및 C_3-C_5 시클로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; R^2 는 할로젠, C_1-C_2 알킬 및 C_3-C_4 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0088]

[0089] 각 경우의 R^6 및 R^9 는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, $C(=O)R^5$, SO_2R^5 , 및 D로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 각각의 C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 각각의 C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R^7 은 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서

각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R⁷은 이들이 부착되는 원자와 함께 결합되어 옥소를 형성하고; D는 적어도 하나의 질소를 갖고 선택적으로 추가의 고리 질소 또는 산소 및 헤테로아릴을 갖는 C-연결 헤테로시클릴로부터 선택되며, 여기에서 D는 하나 이상의 이용 가능한 탄소 상에서 R⁷로 선택적으로 치환될 수 있고, 이용 가능한 질소 상에서 R⁹로 선택적으로 치환될 수 있고; Z는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0090]

각 경우의 R³⁴는 H 및 R³⁶으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각 경우의 R³⁶은 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 각각의 C₁-C₅알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R³⁶은 이들이 부착된 탄소와 함께 결합되어 C₃-C₆시클로알킬을 형성할 수 있다.

[0091]

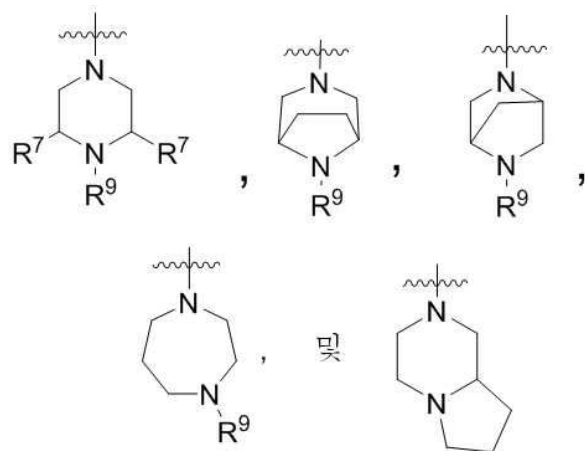
일부 구현예에서, R¹은 할로젠, C₁-C₅알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 C₁-C₅알킬은 1, 2, 또는 3개의 불소, 및 C₃-C₅시클로알킬로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₃이다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₂H이다. 일부 구현예에서, R¹은 할로젠이다. 일부 구현예에서, R¹은 브로모이다. 일부 구현예에서, R¹은 시클로프로필이다.

[0092]

일부 구현예에서, R²는 H, C₃-C₄시클로알킬, C₁-C₅알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

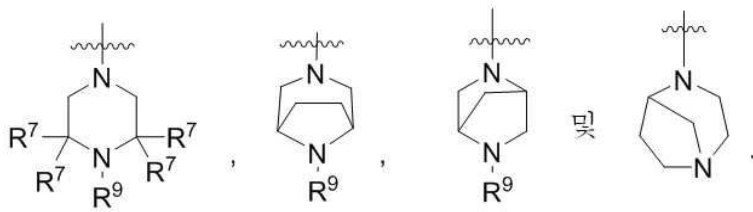
[0093]

일부 구현예에서, R⁴는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0095]

[0096] 일부 구현예에서, R^4 는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



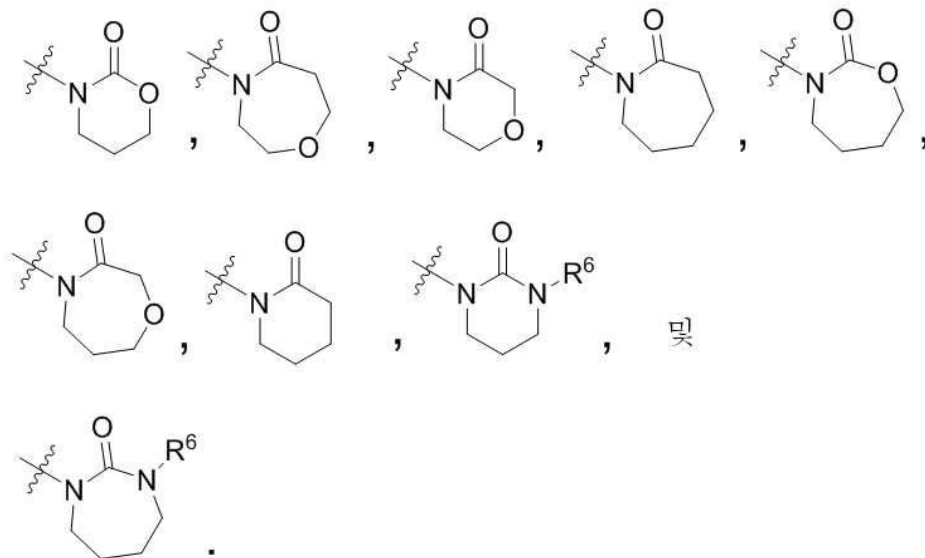
[0097]

[0098] 일부 구현예에서, 각각의 R^6 및 R^9 는 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환된다.

[0099] 일부 구현예에서, R^7 은 H이다.

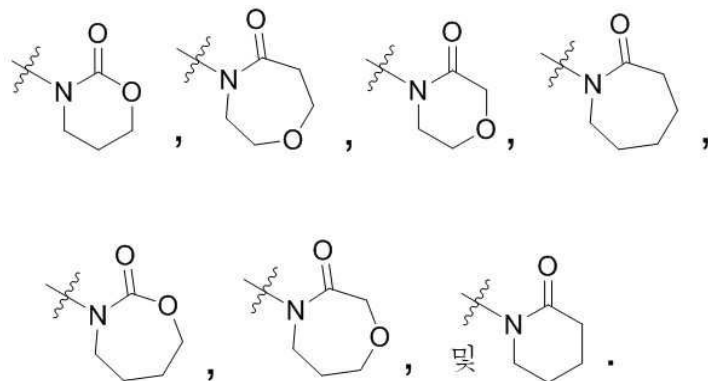
[0100] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^{34} 는 H 및 C_1-C_5 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 C_1-C_5 알킬은 독립적으로 1, 2, 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 2개의 R^{34} 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합되어 C_3-C_6 시클로알킬을 형성한다.

[0101] 일부 구현예에서, Z는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0102]

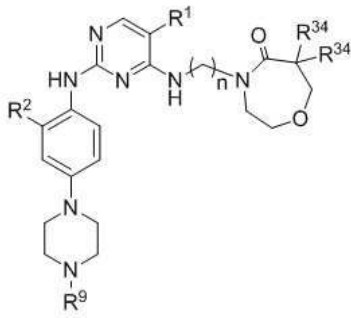
[0103] 일부 구현예에서, Z는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



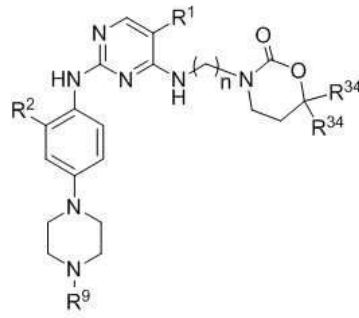
[0104]

[0105] 일부 구현예에서, n은 3이다.

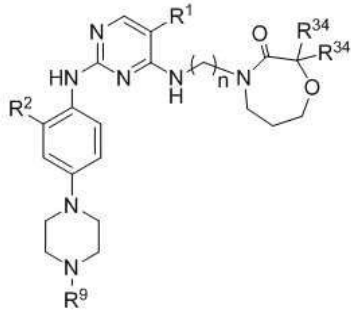
[0106] 일 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



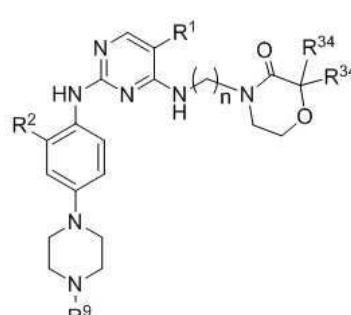
화학식 II A.2



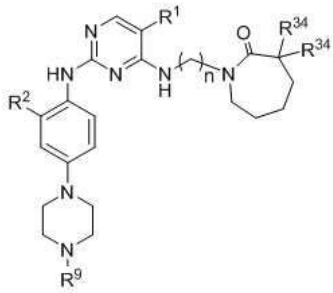
화학식 II A.3



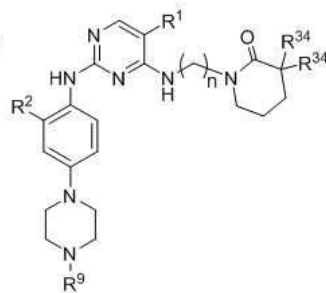
화학식 II A.4



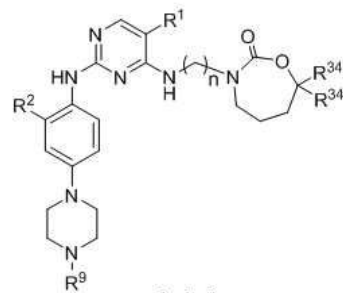
화학식 II A.5



화학식 II A.6



화학식 II A.7



화학식 II A.8

[0107]

[0108]

여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H, C₁-C₂알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 3이다.

[0109]

일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

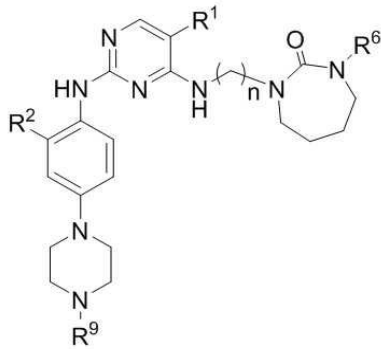
[0110]

일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우

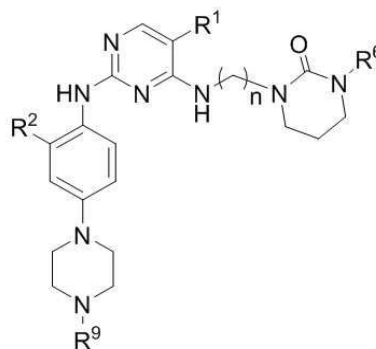
의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0111] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0112] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



화학식 IIA.9



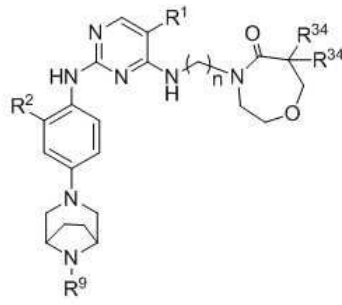
화학식 IIA.10

[0113]

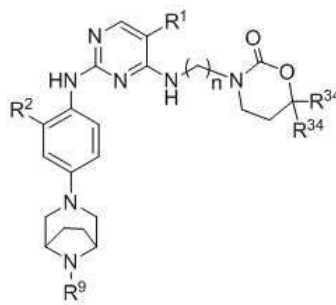
[0114] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0115] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

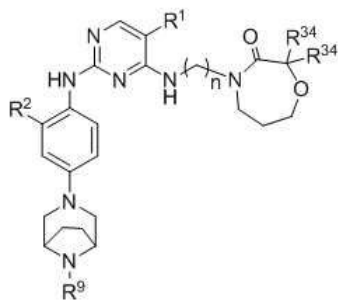
[0116] 일 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



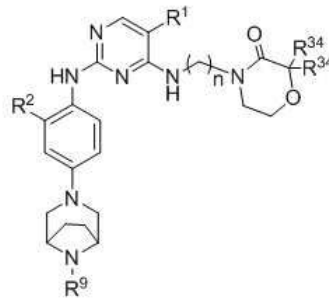
화학식 II.A.11



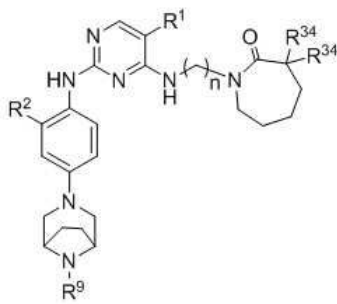
화학식 II.A.12



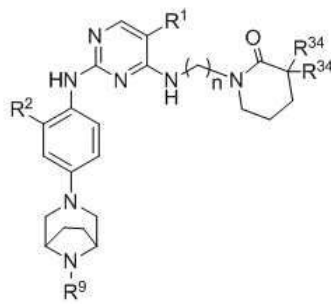
화학식 II.A.13



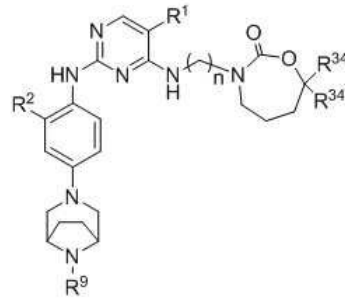
화학식 II.A.14



화학식 II.A.15



화학식 II.A.16



화학식 II.A.17

[0117]

[0118] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H, C₁-C₂알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 3이다.

[0119]

일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

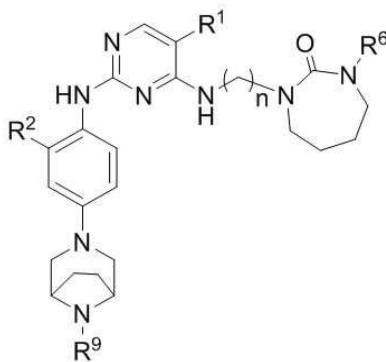
[0120]

일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알

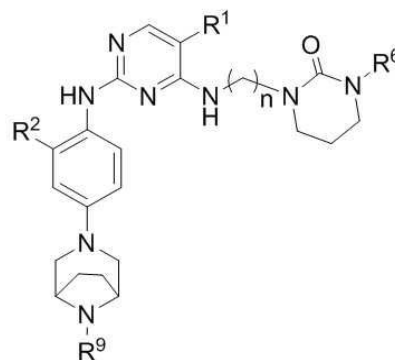
킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0121] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0122] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



화학식 IIA.18



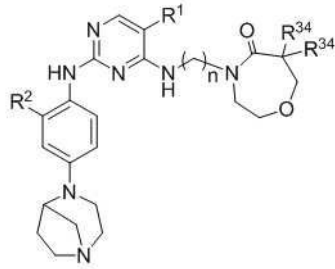
화학식 IIA.19

[0123]

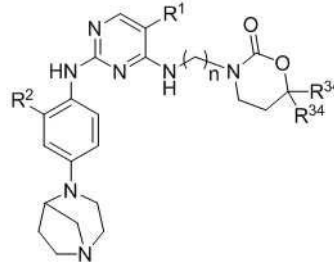
[0124] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0125] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

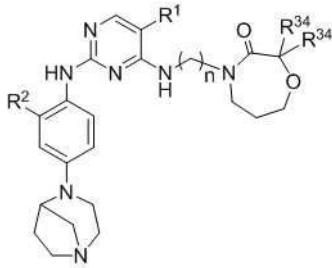
[0126] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



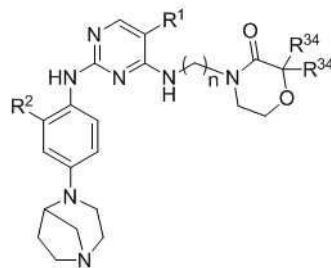
화학식 IIA.20



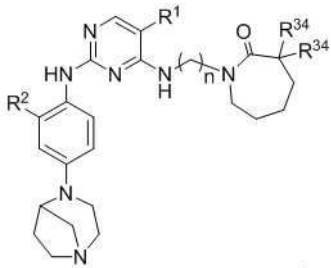
화학식 IIA.21



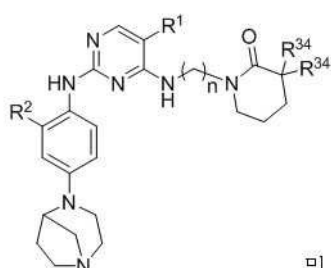
화학식 IIA.22



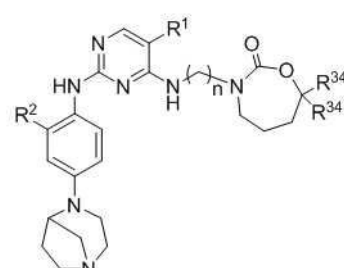
화학식 IIA.23



화학식 IIA.24



화학식 IIA.25



화학식 IIA.26

[0127]

[0128] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H, C₁-C₂알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 3이다.

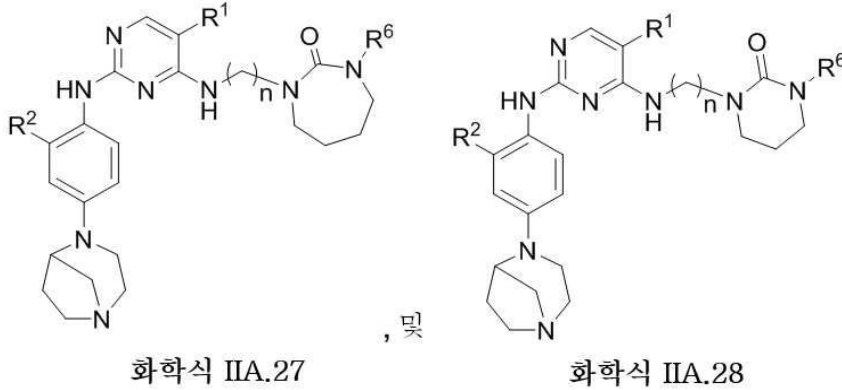
[0129] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0130] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0131] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터

터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^{34} 는 H 및 C_1 - C_2 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 CF_2H 이고; 각 경우의 R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{34} 는 H이고; n은 3이다.

[0132] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:

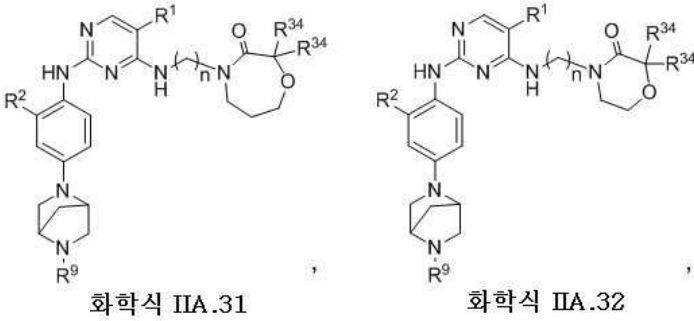
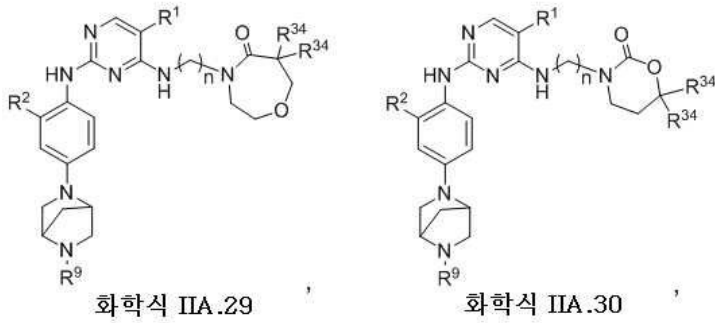


[0133]

[0134] 여기에서, 각 경우의 R^1 은 브로모, 클로로, CF_3 , CF_2H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^6 은 C_1 - C_3 알킬, 및 C_3 - C_4 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0135] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 브로모이고; 각 경우의 R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^6 은 C_1 - C_3 알킬, 및 C_3 - C_4 시클로알킬로부터 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 CF_3 이고; 각 경우의 R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^6 은 C_1 - C_3 알킬, 및 C_3 - C_4 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 CF_2H 이고; 각 경우의 R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^6 은 C_1 - C_3 알킬, 및 C_3 - C_4 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0136] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



[0137]

[0138] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H, C₁-C₂알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 3이다.

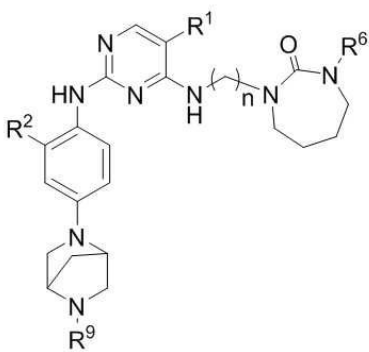
[0139] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0140] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-

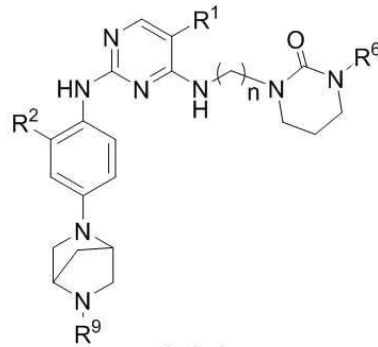
C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0141] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0142] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



화학식 IIA.36 , 및



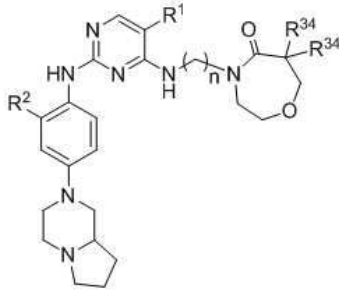
화학식 IIA.37

[0143]

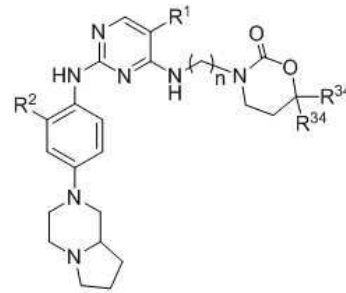
[0144] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0145] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

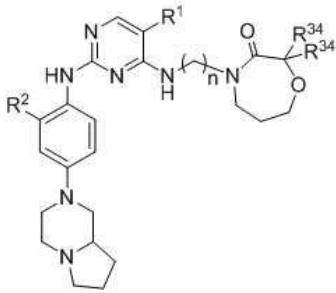
[0146] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



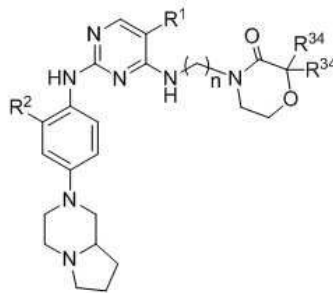
화학식 II A.38



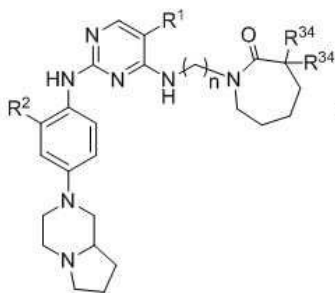
화학식 II A.39



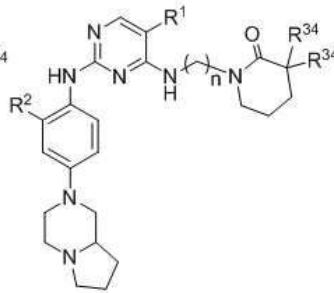
화학식 II A.40



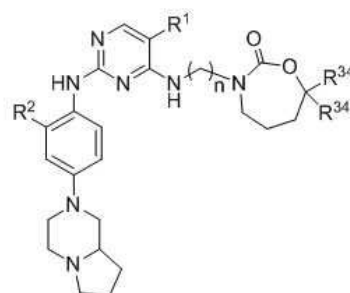
화학식 II A.41



화학식 II A.42



화학식 II A.43



화학식 II A.44

[0147]

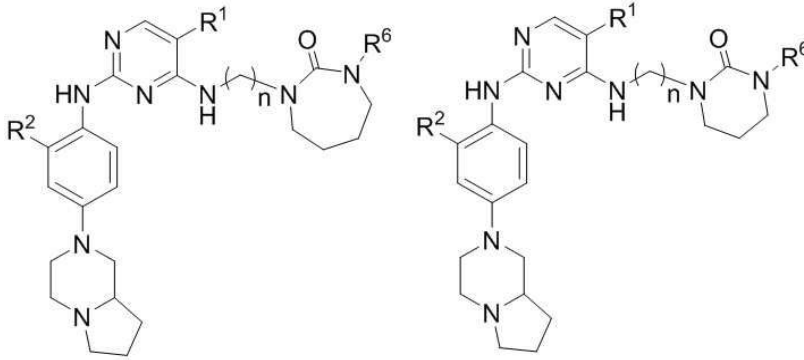
[0148] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H, C₁-C₂알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 3이다.

[0149] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0150] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0151] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0152] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



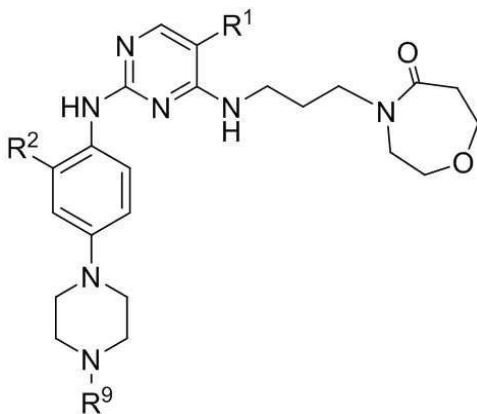
화학식 II.A.45 , 및 화학식 II.A.46

[0153]

[0154] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0155] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0156] 일부 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식으로 표시된다:

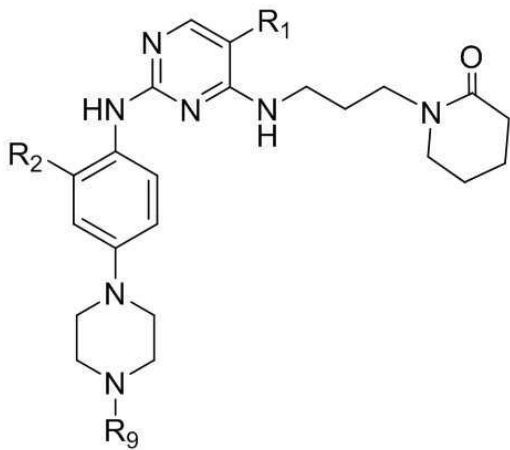


화학식 II.A.2-A

[0157]

[0158] 여기에서, R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬, H, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₃이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 브로모이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₂H이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택된다.

[0159] 일부 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식으로 표시된다:

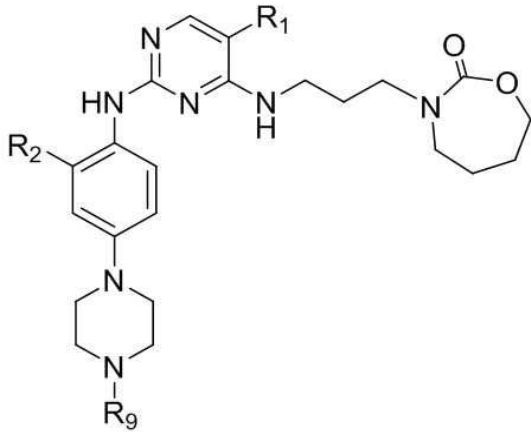


화학식 IIA.7-A

[0160]

[0161] 여기에서, R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬, H, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₃이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 브로모이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₂H이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택된다.

[0162] 일부 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식으로 표시된다:

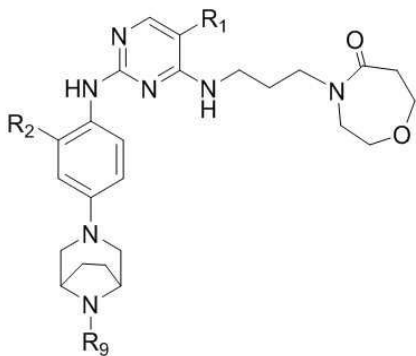


화학식 IIA.8-A

[0163]

[0164] 여기에서, R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬, H, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₃이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 브로모이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₂H이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택된다.

[0165] 일부 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식으로 표시된다:



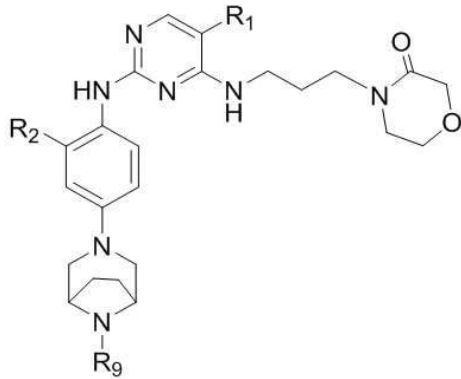
화학식 IIA.11-A

[0166]

[0167] 여기에서, R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬, H, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₃이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 브로모이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁹는 C₁-C₃알킬 및 H로부터

선택된다. 일부 구현예에서, R^1 은 CF_2H 이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택된다.

[0168] 일부 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식으로 표시된다:

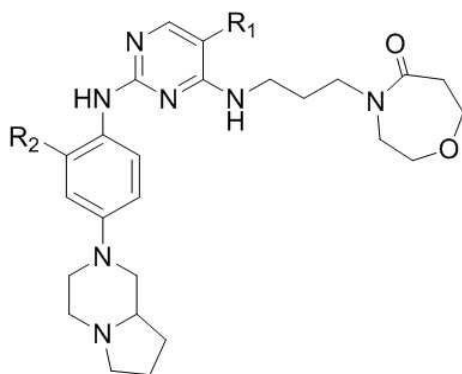


화학식 IIA.14-A

[0169]

[0170] 여기에서, R^1 은 브로모, 클로로, CF_3 , CF_2H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬, H, 및 C_3 - C_5 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1 은 CF_3 이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1 은 브로모이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1 은 CF_2H 이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 C_1 - C_3 알킬 및 H로부터 선택된다.

[0171] 일부 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식으로 표시된다:



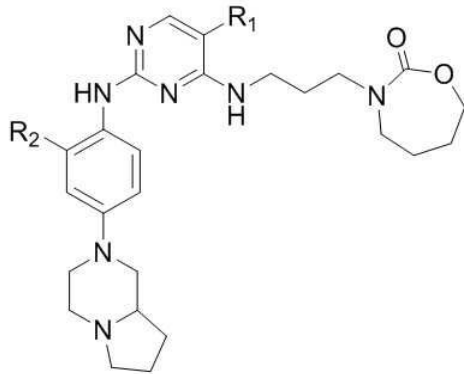
화학식 IIA.38-A

[0172]

[0173] 여기에서, R^1 은 브로모, 클로로, CF_3 , CF_2H , 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물. 일부 구현예에서, R^1 은 CF_3 이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1 은 브로모이고; R^2 는 C_1 - C_2 알킬, C_3 - C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서,

R¹은 CF₂H이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0174] 일부 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식으로 표시된다:

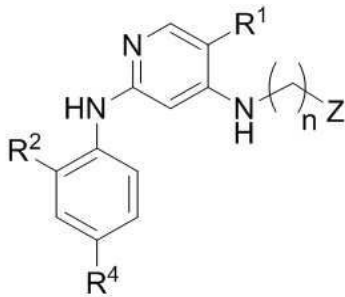


화학식 II.A.44-A

[0175]

[0176] 여기에서: R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물. 일부 구현예에서, R¹은 CF₃이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 브로모이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₂H이고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

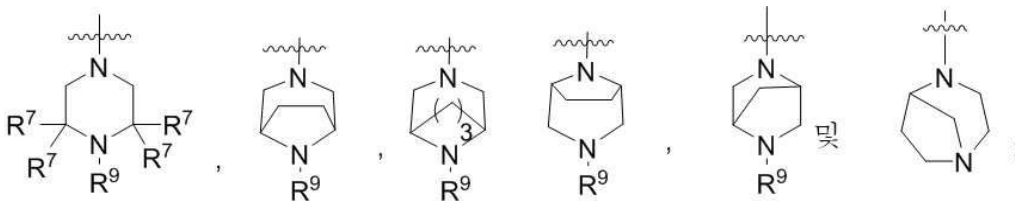
[0177] 일부 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식:



화학식 III

[0178]

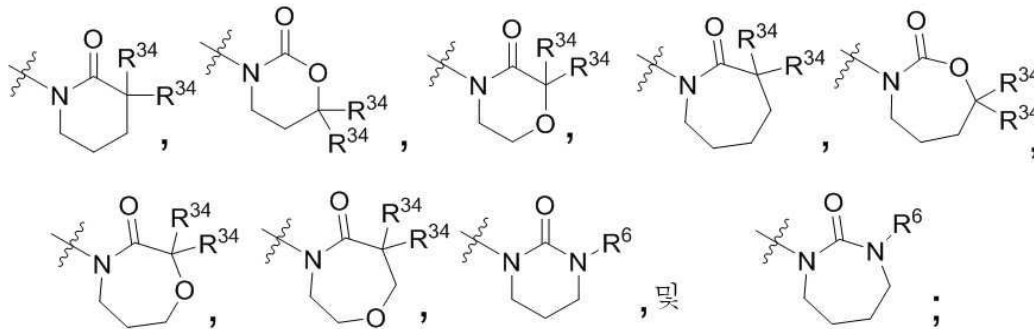
[0179] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 여기에서: n은 2, 3 또는 4이고; R¹은 할로겐, 시아노, C₁-C₅알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₅알킬 및 C₃-C₅시클로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁴는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0180]

[0181] 각 경우의 R⁶ 및 R⁹는 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, C(=O)R⁵, SO₂R⁵, 및 D로 이루어진 군으로부터 독립적으로

선택되되, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R⁵는 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있고; 각 경우의 R⁷은 H, C₁-C₆알킬, 및 C₃-C₆시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R⁷은 이들이 부착되는 원자와 함께 결합되어 옥소를 형성하고; D는 적어도 하나의 질소를 갖고 선택적으로 추가의 고리 질소 또는 산소 및 헤테로아틸을 갖는 C-연결 헤테로시클릴로부터 선택되되, 여기에서 D는 하나 이상의 이용 가능한 탄소 상에서 R⁷로 선택적으로 치환될 수 있고, 이용 가능한 질소 상에서 R⁹로 선택적으로 치환될 수 있고; Z는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고;



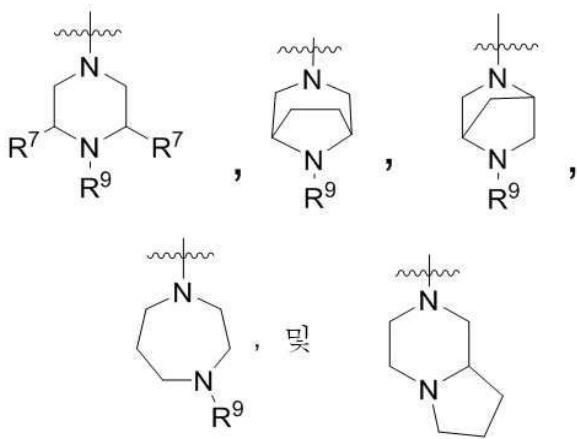
[0182]

[0183] 각 경우의 R³⁴는 H 및 R³⁶으로부터 독립적으로 선택되되, 여기에서 각 경우의 R³⁶은 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 각각의 C₁-C₅알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환될 수 있거나, 2개의 R³⁶은 이들이 부착된 탄소와 함께 결합되어 C₃-C₆시클로알킬을 형성할 수 있다.

[0184] 일부 구현예에서, R¹은 할로젠, C₁-C₅알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기에서 C₁-C₅알킬은 1, 2, 또는 3개의 불소, 및 C₃-C₅시클로알킬로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₃이다. 일부 구현예에서, R¹은 CF₂H이다. 일부 구현예에서, R¹은 할로젠이다. 일부 구현예에서, R¹은 브로모이다. 일부 구현예에서, R¹은 시클로프로필이다.

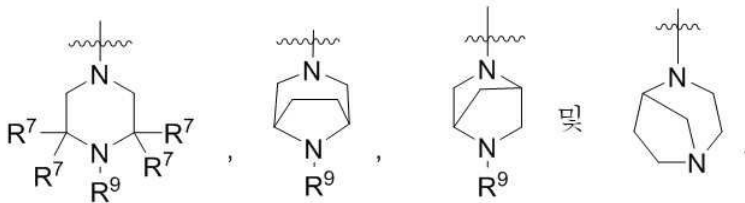
[0185] 일부 구현예에서, R²는 H, C₃-C₄시클로알킬, C₁-C₅알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0186] 일부 구현예에서, R⁴는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0187]

[0188] 일부 구현예에서, R⁴는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



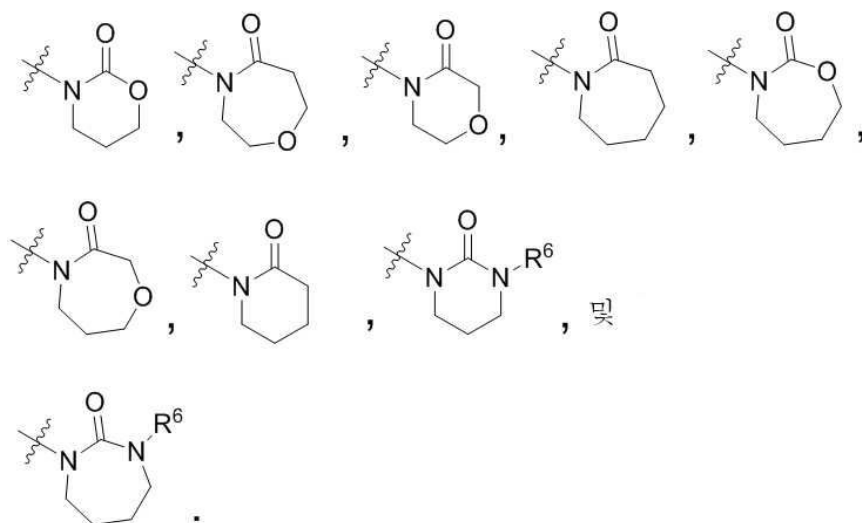
[0189]

[0190] 일부 구현예에서, 각각의 R⁶ 및 R⁹는 H, C₁-C₆알킬, 및 C₃-C₆시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 C₁-C₆알킬 및 C₃-C₆시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 불소로 선택적으로 치환된다.

[0191] 일부 구현예에서, R⁷은 H이다.

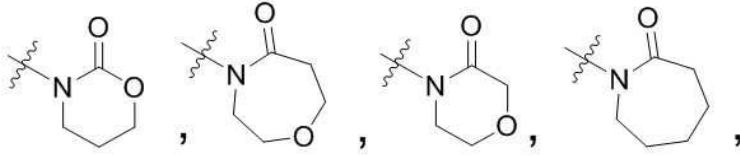
[0192] 일부 구현예에서, R³⁴는 H 및 C₁-C₅알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기에서 C₁-C₅알킬은 독립적으로 1, 2, 또는 3개의 불소로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 2개의 R³⁴는 이들이 부착되는 탄소와 함께 결합되어 C₃-C₆시클로알킬을 형성한다.

[0193] 일부 구현예에서, Z는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

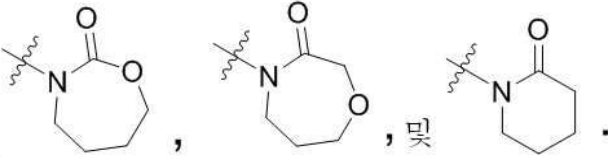


[0194]

[0195] 일부 구현예에서, Z는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



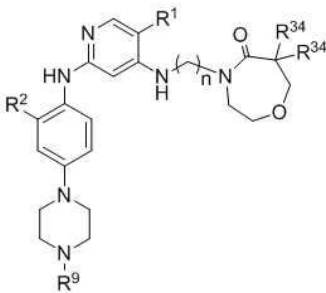
[0196]



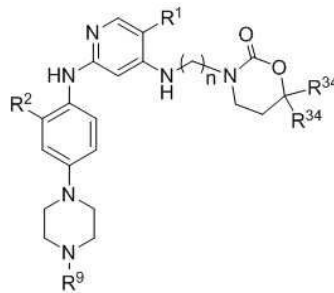
[0197]

[0198] 일부 구현예에서, n은 3이다.

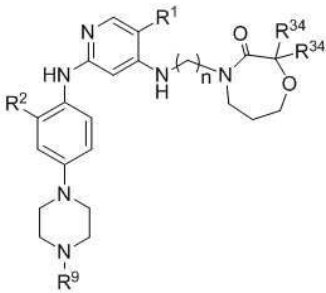
[0199] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



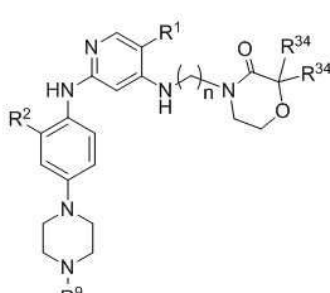
화학식 IIIA.2



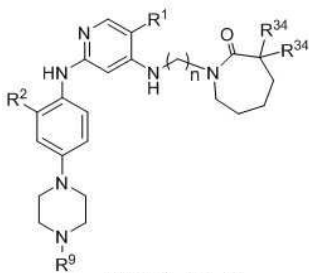
화학식 IIIA.3



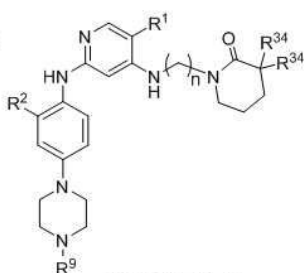
화학식 IIIA.4



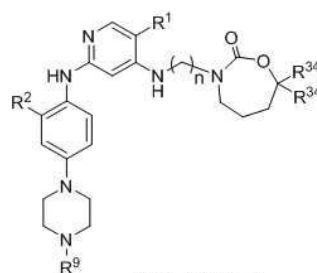
화학식 IIIA.5



화학식 IIIA.6



화학식 IIIA.7



화학식 IIIA.8

[0200]

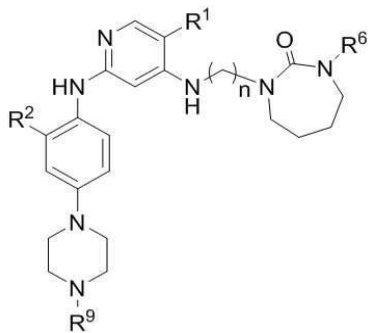
[0201] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H, C₁-C₂알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 3이다.

[0202] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 브로모이고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^9 는 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R^{34} 는 H 및 C_1-C_2 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 브로모이고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^9 는 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고; 각각의 R^{34} 는 H이고; n은 3이다.

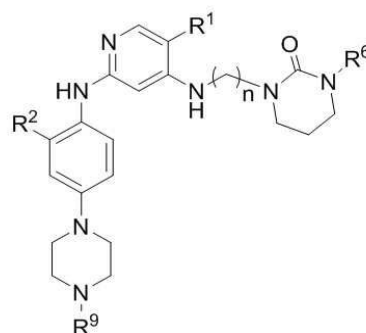
[0203] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 CF_3 이고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^9 는 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^{34} 는 H 및 C_1-C_2 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 CF_3 이고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^9 는 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{34} 는 H이고; n은 3이다.

[0204] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 CF_2H 이고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^9 는 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R^{34} 는 H 및 C_1-C_2 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 CF_2H 이고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^9 는 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고; 각각의 R^{34} 는 H이고; n은 3이다.

[0205] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



화학식 IIIA.9



화학식 IIIA.10

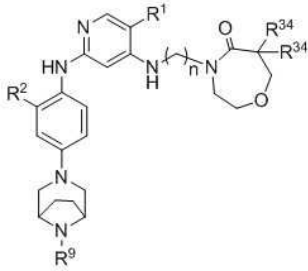
[0206] , 및

[0207] 여기에서, 각 경우의 R^1 은 브로모, 클로로, CF_3 , CF_2H , 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^6 은 H, C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_4 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^9 는 H, C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_5 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

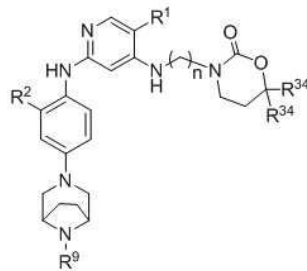
[0208] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 브로모이고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^6 은 C_1-C_3 알킬 및 C_3-C_4 시클로알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R^9 는 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 CF_3 이고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^6 은 C_1-C_3 알킬 및 C_3-

C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

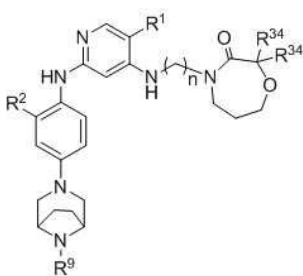
[0209] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



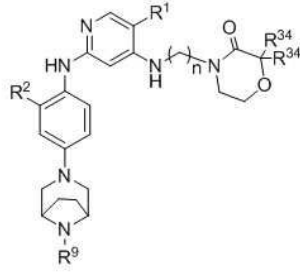
화학식 IIIA.11



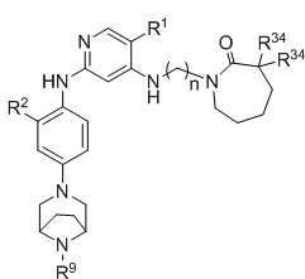
화학식 IIIA.12



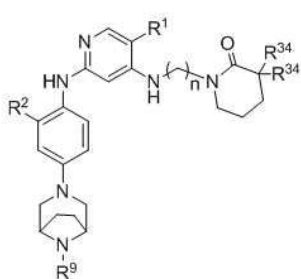
화학식 IIIA.13



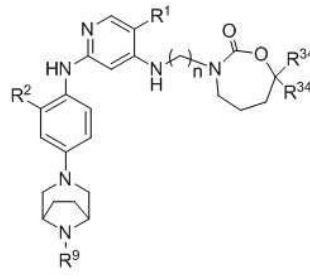
화학식 IIIA.14



화학식 IIIA.15



화학식 IIIA.16



화학식 IIIA.17

[0210]

[0211] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H, C₁-C₂알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 3이다.

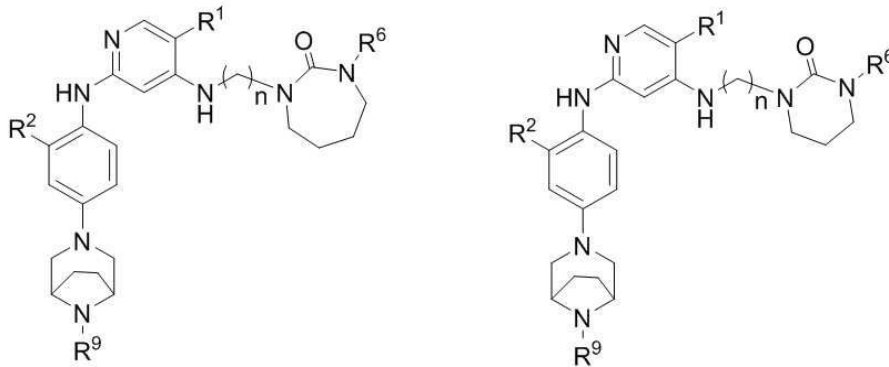
[0212]

일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0213] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0214] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0215] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



화학식 IIIA.18

, 및

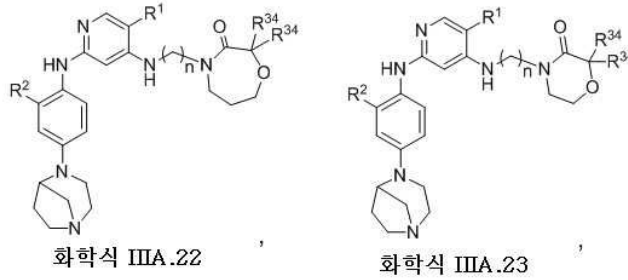
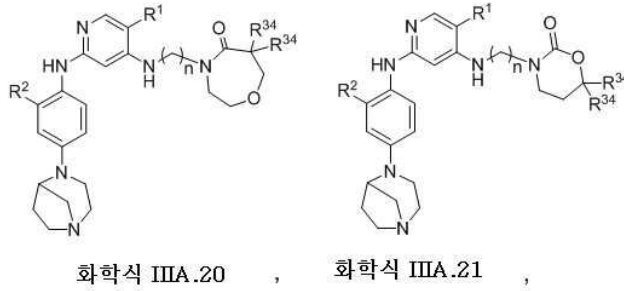
화학식 IIIA.19

[0216]

[0217] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0218] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0219] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



[0220]

[0221] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H, C₁-C₂알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 3이다.

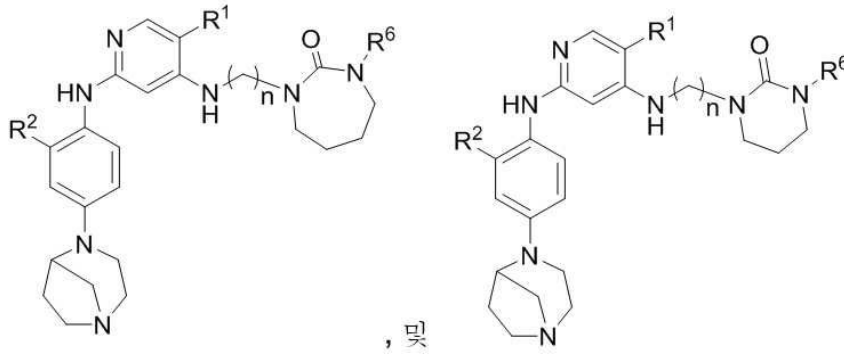
[0222] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0223] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0224] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로

로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{34} 는 H이고; n은 3이다.

[0225] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



화학식 IIIA.27

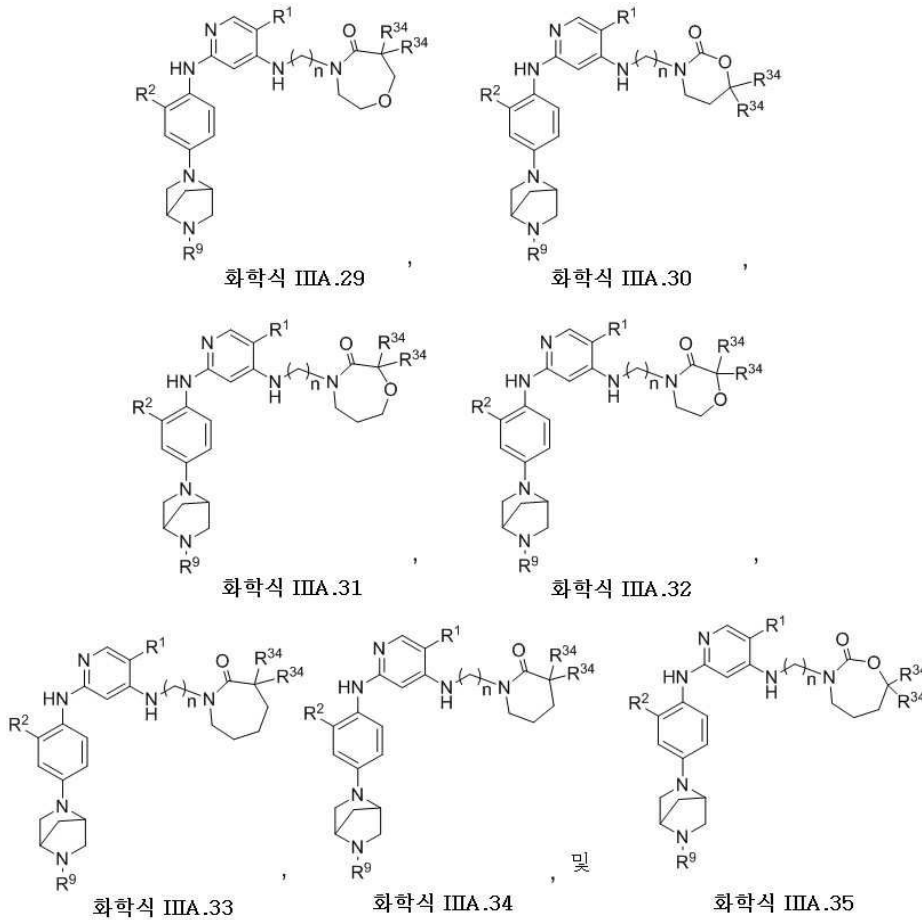
화학식 IIIA.28

[0226]

[0227] 여기에서, 각 경우의 R^1 은 브로모, 클로로, CF_3 , CF_2H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^6 은 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_4 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0228] 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 브로모이고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^6 은 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_4 시클로알킬로부터 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 CF_3 이고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^6 은 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_4 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R^1 은 CF_2H 이고; 각 경우의 R^2 는 C_1-C_2 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R^6 은 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_4 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0229] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



[0230]

[0231] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H, C₁-C₂알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 3이다.

[0232]

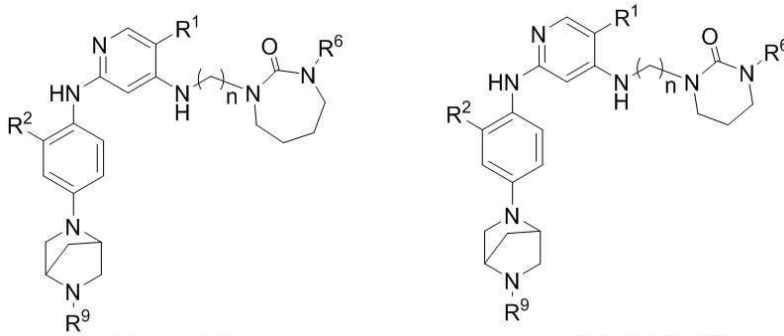
일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0233]

일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0234] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0235] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



화학식 IIIA.36 , 및

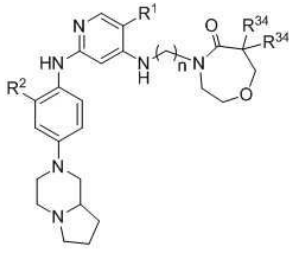
화학식 IIIA.37

[0236]

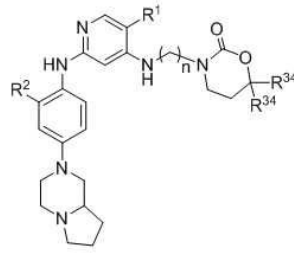
[0237] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H, C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0238] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁹는 H 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

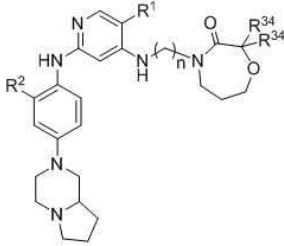
[0239] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



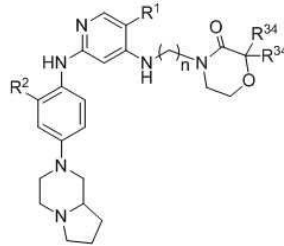
화학식 IIIA.38



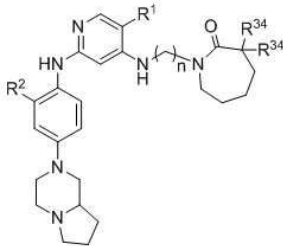
화학식 IIIA.39



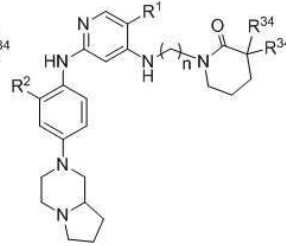
화학식 IIIA.40



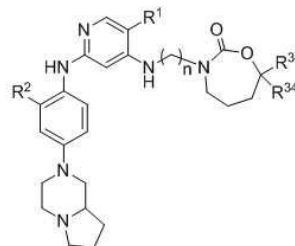
화학식 IIIA.41



화학식 IIIA.42



화학식 IIIA.43



화학식 IIIA.44

[0240]

[0241] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H, C₁-C₂알킬, 및 C₃-C₅시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 3이다.

[0242]

일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0243]

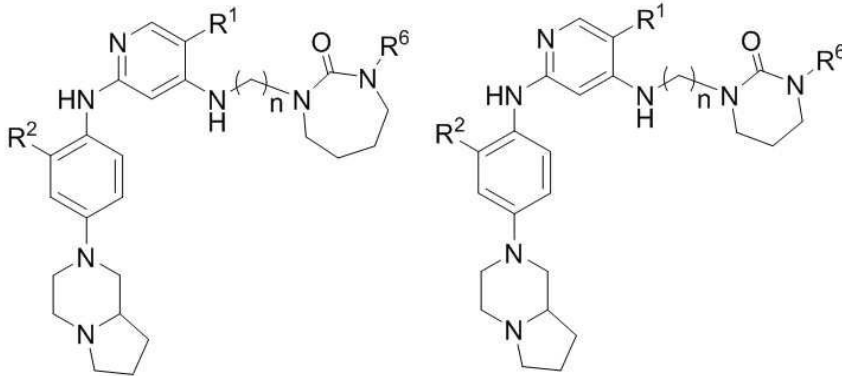
일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0244]

일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R³⁴는 H 및 C₁-C₂알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이

다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R³⁴는 H이고; n은 3이다.

[0245] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식으로 표시된다:



화학식 IIIA.45

및

화학식 IIIA.46

[0246]

[0247] 여기에서, 각 경우의 R¹은 브로모, 클로로, CF₃, CF₂H 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0248] 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 브로모이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₃이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다. 일부 구현예에서, 각 경우의 R¹은 CF₂H이고; 각 경우의 R²는 C₁-C₂알킬, C₃-C₄시클로알킬, 브로모, 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고; 각 경우의 R⁶은 C₁-C₃알킬, 및 C₃-C₄시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; n은 3이다.

[0249] 일 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 1-(3-((5-브로모-2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-클로로-2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-클로로-2-((2-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, (R)-1-(3-에틸-4-((4-((3-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-3-카보니트릴, 1-(3-((2-((4-(4-시클로프로필피페라진-1-일)-2-메틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-브로모-2-((2-이소프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-에틸-4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 4-(3-시클로프로필-4-((4-((3-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1-메틸피페라진-2-온, 1-(3-((5-브로모-2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-이소프로필페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-클

로로-2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-이소프로필페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-5-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-메틸-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(4-(2-플루오로에틸)피페라진-1-일)-2-메틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-클로로-2-((2-메틸-4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-시클로프로필페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((5-클로로-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, (S)-1-(3-에틸-4-((4-((3-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피롤리딘-3-카보니트릴, 1-(3-((5-브로모-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)-2-메틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-이소프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(4-시클로부틸피페라진-1-일)-2-메틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-에틸-4-((1R, 5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-메틸-4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(1,4-디아제판-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-에틸-4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)-2-이소프로필페닐)아미노)-5-((트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-메틸-6-모르폴리노피리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((5-클로로-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((5-브로모-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((5-시클로프로필-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((5-브로모-2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, rac-(R)-3-(3-((2-((2-에틸-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, rac-(R)-3-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((2-((2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)모르폴린-3-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)아제판-2-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-모르폴리노페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-모르폴리노페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((5-클로로-2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-

피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피롤리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-메틸-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피롤리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피롤리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 4-(3-((2-((4-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-3-온, 4-(3-((2-((4-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, (R)-4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 3-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-((1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-((1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(3-(디메틸아미노)아세트딘-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 4-(3-((2-((2-(메톡시메틸)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 3-(3-((2-((4-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(5-옥소-1,4-옥사제관-4-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 3-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, (S)-2-(4-(3-에틸-4-((4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1-메틸피페라진-2-일)아세트니트릴, (R)-2-(4-(3-에틸-4-((4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1-메틸피페라진-2-일)아세트니트릴, (S)-2-(1-메틸-4-(3-메틸-4-((4-((3-(5-옥소-1,4-옥사제관-4-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-2-일)아세트니트릴, (R)-2-(1-메틸-4-(3-메틸-4-((4-((3-(5-옥소-1,4-옥사제관-4-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-2-일)아세트니트릴, 4-(3-((5-(디플루오로메틸)-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 3-(3-((5-(디플루오로메틸)-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-((1R,5S)-3-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(9-메틸-3,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(3-메틸-3,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, (S)-4-(3-((2-((4-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-에틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, (R)-4-(3-((2-((4-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-에틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(1-메틸피롤리딘-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-d5)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)아미노

미노)프로필)-4-메틸-1,4-디아제판-2-온, 4-(3-((5-(디플루오로메틸)-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1-메틸-1,4-디아제판-5-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1-메틸-1,4-디아제판-5-온, 1-(3-((5-(디플루오로메틸)-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-3-메틸-1,3-디아제판-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-3-메틸-1,3-디아제판-2-온, 2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-시클로프로필-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-에틸-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-에틸-4-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-에틸-4-((1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, (R)-2-((2-에틸-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, (S)-2-((2-에틸-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-에틸-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-시클로프로필-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(3-메틸-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(3-메틸-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(3-옥소-1,4-옥사제판-4-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(3-옥소-1,4-옥사제판-4-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사제판-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(2-옥소-1,3-옥사제판-3-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(4-메틸-2-옥소-1,4-디아제판-1-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(4-메틸-7-옥소-1,4-디아제판-1-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(4-메틸-7-옥소-1,4-디아제판-1-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-4-((3-(3-메틸-2-옥소-1,3-디아제판-1-일)프로필)아미노)피리미딘-5-카보니트릴, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)-5-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-6,6-디메틸-1,3-옥사지난-2-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((5-(디플루오로메틸)-2-((2-에틸-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((5-(디플루오로메틸)-2-((2-에틸-4-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 3-(3-((5-(디플루오로메틸)-2-((2-에틸-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사제판-2-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사제판-2-온,

필)피롤리딘-2-온, 1-(3-((5-브로모-2-((2-에틸-4-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피롤리딘-2-온, 1-(3-((5-브로모-2-((2-에틸-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피롤리딘-2-온, 1-(3-((2-((4-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)-2-에틸페닐)아미노)-5-브로모피리미딘-4-일)아미노)프로필)피롤리딘-2-온, 1-(3-((5-브로모-2-((2-에틸-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피롤리딘-2-온, 4-(3-((2-((4-(3-(디에틸아미노)프로필)-2-에틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(3-모르폴리노프로필)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(디메틸아미노)메틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-((4-((3-(5-옥소-1,4-옥사제판-4-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)벤즈아미드, 4-(3-((2-((4-(4-(디에틸아미노)피페리딘-1-일)-2-에틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, (S)-4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(모르폴리노메틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 1-(3-((2-((2-에틸-4-(2-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-에틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((4-(4-(디메틸글리실)피페라진-1-일)-2-에틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((4-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-에틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(3,3,5,5-테트라메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(3,3,4-트리메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((2-에틸-4-(3,3,4,5,5-펜타메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 1-(3-((2-((2-클로로-4-(3,4-디메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)아제판-2-온, 3-(3-((2-((4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사제판-2-온, 4-(3-((2-((4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((4-(옥타히드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 3-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사제판-2-온, 4-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((4-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 3-(3-((2-((2-브로모-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-옥사제판-2-온, 4-(3-((2-((2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-3-온, 4-(3-((2-((6-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-1,4-옥사제판-5-온, 1-(3-((2-((4-(1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)아제판-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피롤리딘-2-온, 4-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((2-메틸-4-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 4-(3-((2-((4-(4-(디메틸글리실)피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(모르폴리노메틸)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 3-(3-((2-((2-에틸-4-(2-

미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-3-온, 4-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((2-(디플루오로메톡시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 3-(3-((2-((2-(메톡시메틸)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,3-옥사지난-2-온, 3-(3-((2-((2-(시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-6,6-디메틸-1,3-옥사지난-2-온, 4-(3-((2-((4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-에틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-1,4-옥사제관-5-온, 1-(3-((2-((2-(시클로프로필-4-(3-((디메틸아미노)메틸)아제티딘-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온, 4-(3-((2-((4-(3-((디메틸아미노)메틸)아제티딘-1-일)-2-에틸페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 4-(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제관-5-온, 그리고 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 입체이성질체, 및 호변이성질체.

[0250] 치료 방법

[0251] 본원에 기술된 화합물은 이를 필요로 하는 환자의 장애의 치료에 유용한 자가포식의 억제제로서 작용할 수 있다. 장애는, 예를 들어, 종양, 예컨대 고형 종양일 수 있다. 장애는 암일 수도 있다.

[0252] 예시적인 장애는 또한, 위장관 기질 종양, 식도암, 위암, 흑색종, 신경교종, 교아종, 난소암, 방광암, 췌장암, 전립선암, 폐암, 유방암, 신장암, 간암, 골육종, 다발성 골수종, 자궁경부암, 뼈로 전이되는 암, 유두 갑상선암종, 비소세포 폐암, 및 결장직장암을 포함한다. 본원에 기술된 방법에 의해 치료되는 암은 전이성 암일 수 있다.

[0253] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 RAS 돌연변이에 의해 유발된 암의 치료에 유용하다. 일부 구현예에서, 암은 KRAS 돌연변이에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 암은 TP53, PTEN, CDN2A/INK4A, p16, 또는 STAG2에서의 돌연변이를 포함하는, 종양 억제 단백질에서의 추가 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 이들 추가 돌연변이는 TP53, PTEN, CDN2A/INK4A, p16, 또는 STAG2 중 하나 이상에서 발생한다. 일부 구현예에서, 암은 췌장 관상 선암종이다. 일부 구현예에서, 암은 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암이다.

[0254] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식의 세포 억제의 결정은 자가포식 플럭스의 모니터링에 의해, 예를 들어 mCherry/GFP-LC3 융합 단백질의 자가포식 매개 제거의 억제를 모니터링함으로써 결정된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식의 세포 억제의 결정은 p62 또는 LC-3과 같은 자가포식 단백질의 축적을 모니터링함으로써 결정된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식의 세포 억제의 결정은 루시페라아제 태그 LC3 단백질의 제거의 감소에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식의 세포 억제의 결정은, 예를 들어, 자가포식 마커 Cyto-ID를 이용한 형광 반점의 측정 에 의해 세포 자가포식의 감소를 모니터링함으로써 결정된다.

[0255] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 ULK 키나아제의 세포 억제는 종양 세포 또는 비-종양 숙주 조직에서 ATG13, ATG14, Beclin 1, 또는 STING을 포함하는 세포 ULK 기질의 인산화 억제에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 ULK 키나아제의 세포 억제는 면역 세포를 포함하는 숙주 조직에서 결정된다.

[0256] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식의 생체 내 억제는 종양 세포 또는 비-종양 숙주 조직에서 ATG13, ATG14, Beclin 1, 또는 STING을 포함하는 세포 ULK 기질의 인산화 억제에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 ULK 키나아제의 생체 내 억제는 면역 세포를 포함하는 숙주 조직에서 결정된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식 플럭스의 생체 내 억제는 이러한 ULK 억제제의 동역학 및 정도를 모니터링하는 약력학 모델로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 ULK 키나아제의 생체 내 억제는 췌장암을 가진 동물에서 결정된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 ULK 키나아제의 생체 내 억제는 폐암을 가진 동물에서 결정된다. 일부 구현예에서, ULK 키나아제의 생체 내 억제는 결장직장암을 가진 동물에서 결정된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식의 생체 내 억제는, 자가포식소체 형성의 억제를 모니터링함으로써, 또는 p62 또는 LC-III와 같은 자가포식 단백질의 축적을 모니터링함으로써 종양 세포, 또는 비-종양 숙주 조직에서의 자가포식 플럭스의 억제에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 자가포식의 생체 내 억제는 면역 세포를 포함하는 숙주 조직에서 결정된다. 일부 구현예에서, 자가포식 플럭스의 생체 내 억제는 이러한 ULK 억제제의 동역학 및 정도를 모니터링하는 약력학 모델

로서 사용될 수 있다.

- [0257] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식 억제 및 항-종양 활성은, 예를 들어, SCID 또는 누드 마우스에서, 면역손상 마우스의 인간 RAS 돌연변이 세포주를 사용하는 이종이식 연구에서 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식 억제 및 항-종양 활성은, 예를 들어, SCID 또는 누드 마우스에서, 면역손상 마우스의 인간 RAS 돌연변이 환자 유래 종양 이종이식(PDX)을 사용하는 이종이식 연구에서 평가된다. 일부 구현예에서, 이종이식 연구는 체장암 모델에서의 본원에 기술된 화합물의 평가를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식 억제 및 항-종양 활성은 돌연변이 RAS 암의 동계 컷과 유전자 조작 모델(GEM)에서 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식 억제 및 항-종양 활성은 KPC 모델(LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; Pdx-1-Cre) 또는 KPC 모델의 변이체로 알려진 컷과 GEM 동계 동소성 체장암 모델에서 평가된다.
- [0258] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 MEK 억제제와 조합하여 이종이식 또는 GEM 암 모델에서 평가될 것이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 RAF 억제제와 조합하여 이종이식 또는 GEM 암 모델에서 평가될 것이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 ERK 억제제와 조합하여 이종이식 또는 GEM 암 모델에서 평가될 것이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 RAF G12C 직접 억제제와 조합하여 이종이식 또는 GEM 암 모델에서 평가될 것이다.
- [0259] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에 의한 자가포식 억제 및 항-종양 활성은 ULK 억제제의 작용 메커니즘에 대한 면역조절 성분을 평가하기 위해 면역적격 마우스 암 모델에서 평가된다. 일부 구현예에서, 면역적격 컷과 동물 모델은 KPC 모델(LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; Pdx-1-Cre) 또는 KPC 모델의 변이체로 알려진 컷과 GEM 동계 체장암 모델이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물의 면역 조절 특성은 MEK 억제제와 조합하여 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물의 면역 조절 특성은 RAF 억제제와 조합하여 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물의 면역 조절 특성은 ERK 억제제와 조합하여 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물의 면역 조절 특성은 RAF G12C 직접 억제제와 조합하여 평가된다.
- [0260] 일부 구현예에서, ULK 억제의 면역조절 성분은 강화된 선천 면역 반응물이다. 일부 구현예에서, ULK 억제의 면역조절 성분은 강화된 적응 면역 반응물이다. 일부 구현예에서, ULK 억제의 면역조절 성분은 항원 제시 세포의 강화된 활성이다. 일부 구현예에서, ULK 억제의 면역조절 성분은 대식세포를 포함하는 골수 세포의 강화된 항-종양 활성이다. 일부 구현예에서, ULK 억제의 면역조절 성분은 자연 살해 세포의 강화된 항-종양 활성이다. 일부 구현예에서, ULK 억제의 면역조절 성분은 세포독성 T 세포를 포함하는 효과기 T 세포의 강화된 활성이다.
- [0261] 일 구현예에서, 본원에 기술된 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이는 다음을 포함한다: 본원에 기술된 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계, 및 이를 투여하는 동안 또는 그 후(예를 들어, 고려된 화합물의 최초 투여 후 1주, 2주, 또는 1개월과 같은 개별 시점)에 ULK 키나아제와 화합물의 결합을 검출하는 단계를 포함하되, 여기에서 검출하는 단계는, 예를 들어 샘플 내의 phospho-ATG13의 수준을 기준으로 하여, ULK 키나아제 활성의 억제를 검출하기 위해 환자로부터 수득된 샘플(종양, 혈액, 타액, 또는 조직을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 phospho-ATG13 항체 ELISA 분석과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 고려된 방법은 화합물을 투여하기 전에 환자로부터 수득된 샘플(종양, 혈액, 타액 또는 조직을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 phospho-ATG13 항체 ELISA 분석과 선택적으로 접촉시키는 단계, 및 투여 전에 수득된 샘플 내의 phospho-ATG13의 수준을 투여 중 또는 투여 과정 후에 수득된 샘플 내의 phospho-ATG13의 수준과 비교하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, phospho-ATG13은 p-S318ATG13이다.
- [0262] 일 구현예에서, 본원에 기술된 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이는 다음을 포함한다: 본원에 기술된 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계, 및 이를 투여하는 동안 또는 그 후(예를 들어, 고려된 화합물의 최초 투여 후 1주, 2주, 또는 1개월과 같은 개별 시점)에 ULK 키나아제와 화합물의 결합을 검출하는 단계를 포함하되, 여기에서 검출하는 단계는, 예를 들어 샘플 내의 phospho-ATG14의 수준을 기준으로 하여, ULK 키나아제 활성의 억제를 검출하기 위해 환자로부터 수득된 샘플(종양, 혈액, 타액, 또는 조직을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 phospho-ATG14 항체 ELISA 분석과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 고려된 방법은 화합물을 투여하기 전에 환자로부터 수득된 샘플(종양, 혈액, 타액 또는 조직을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 phospho-ATG14 항체 ELISA 분석과 선택적으로 접촉시키는 단계, 및 투여 전에 수득된 샘플 내의 phospho-ATG14의 수준을 투여 중 또는 투여 과정 후에 수득된 샘플 내의 phospho-ATG14의 수준과 비교하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, phospho-ATG14는 p-ATG14 Ser29이다.

[0263] 일 구현예에서, 본원에 기술된 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이는 다음을 포함한다: 본원에 기술된 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계, 및 이를 투여하는 동안 또는 그 후(예를 들어, 고려된 화합물의 최초 투여 후 1주, 2주, 또는 1개월과 같은 개별 시점)에 ULK 키나아제와 화합물의 결합을 검출하는 단계를 포함하되, 여기에서 검출하는 단계는, 예를 들어 샘플 내의 p62의 수준을 기준으로 하여, ULK 키나아제 활성의 억제를 검출하기 위해 환자로부터 취득된 샘플(종양, 혈액, 타액, 또는 조직을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 p62 항체 ELISA 분석과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 고려된 방법은 화합물을 투여하기 전에 환자로부터 취득된 샘플(종양, 혈액, 타액 또는 조직을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 p62 항체 ELISA 분석과 선택적으로 접촉시키는 단계, 및 투여 전에 취득된 샘플 내의 p62의 수준을 투여 중 또는 투여 과정 후에 취득된 샘플 내의 p62의 수준과 비교하는 단계를 포함한다.

[0264] 일 구현예에서, 본원에 기술된 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이는 다음을 포함한다: 본원에 기술된 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계, 및 이를 투여하는 동안 또는 그 후(예를 들어, 고려된 화합물의 최초 투여 후 1주, 2주, 또는 1개월과 같은 개별 시점)에 ULK 키나아제와 화합물의 결합을 검출하는 단계를 포함하되, 여기에서 검출하는 단계는, 예를 들어 샘플 내의 pBeclin의 수준을 기준으로 하여, ULK 키나아제 활성의 억제를 검출하기 위해 환자로부터 취득된 샘플(종양, 혈액, 타액, 또는 조직을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 pBeclin 항체 ELISA 분석과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 고려된 방법은 화합물을 투여하기 전에 환자로부터 취득된 샘플(종양, 혈액, 타액 또는 조직을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 pBeclin 항체 ELISA 분석과 선택적으로 접촉시키는 단계, 및 투여 전에 취득된 샘플 내의 pBeclin의 수준을 투여 중 또는 투여 과정 후에 취득된 샘플 내의 pBeclin의 수준과 비교하는 단계를 포함한다.

[0265] 본원에 제공된 화합물은 최적의 약학적 효능을 제공할 투여량으로 이러한 치료를 필요로 하는 환자(동물 및 인간)에게 투여될 수 있다. 임의의 특정 적용에 사용하기 위해 필요한 투여량은 환자마다 상이할 것이고, 선택된 특정 화합물 또는 조성물에 의해서뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 병태의 성질, 환자의 연령 및 상태, 이후 환자에게 이어지는 병용 약물 또는 특별 식단, 및 당업자가 인식하게 될 다른 인자에 따라 상이하며, 적절한 투여량은 궁극적으로 담당 의사의 재량에 따른다. 전술한 임상 병태 및 질환을 치료하기 위해, 본원에 제공된 화합물은 종래의 비독성인 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 투여량 단위 제형으로, 경구, 피하, 국소, 비경구, 흡입 분무 또는 직장으로 투여될 수 있다. 비경구 투여는 피하 주사, 정맥 내 또는 근육 내 주사 또는 주입 기술을 포함할 수 있다.

[0266] 치료는 원하는 만큼의 장기간 또는 단기간 동안 계속될 수 있다. 조성물은, 예를 들어 일일 1회 내지 4회 또는 그 이상의 처방으로 투여될 수 있다. 적절한 치료 기간은, 예를 들어, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 1년, 또는 무기한일 수 있다. 치료 기간은 목적하는 결과가 달성될 때 종료될 수 있다.

[0267] 병용 요법

[0268] 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물은 암과 같은, 본원에 기술된 장애를 치료하기 위해 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시에서는 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 하나 이상의 추가 치료제, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 하나의 추가 치료제가 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 2개의 추가 치료제가 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 3개의 추가 치료제가 투여된다. 병용 요법은 각각이 별도로 제형화되고 투여되는 둘 이상의 치료제를 투여함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 추가 치료제는 별도로 제형화되고 투여될 수 있다. 병용 요법은 또한 2개 이상의 치료제를 단일 제형으로, 예를 들어, 화학식 I의 화합물을 하나의 치료제로서 포함하고, MAPKAP 경로 억제제 또는 화학요법제와 같은 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 약학적 조성물을 투여함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 추가 치료제는 단일 제형으로 투여될 수 있다. 다른 조합 또한 병용 요법에 포함된다. 병용 요법에서의 둘 이상의 제제는 동시에 투여될 수 있지만, 그럴 필요는 없다. 예를 들어, 제1 제제(또는 제제의 조합)의 투여는 제2 제제(또는 제제의 조합) 투여보다 몇 분, 몇 시간, 몇 일 또는 몇 주만큼 선행할 수 있다. 따라서, 2개 이상의 제제는 서로 몇 분 간격으로, 또는 서로 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 또는 24시간 간격으로, 또는 서로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 일 간격으로, 또는 서로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9주 또는 그 이상의 간격으로 투여될 수 있다. 일부 경우, 훨씬 긴 간격이 가능하다. 많은 경우 병용 요법에 사용되는 둘 이상의 제제는 환자의 신체

내에 동시에 존재하는 것이 바람직하지만, 그럴 필요는 없다.

- [0269] 병용 요법은 또한 구성 성분 제제를 다른 순서로 사용하는 조합에 사용되는 제제 중 하나 이상을 2회 이상 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제제 X 및 제제 Y가 조합으로 사용되는 경우, 이들은 임의의 조합으로 1회 이상 순차적으로, 예를 들어, X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y--Y-X, X-X-Y-Y 등의 순서로 투여될 수 있다.
- [0270] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물과 조합하여 투여될 수 있는 하나 이상의 추가 치료제는 MAPKAP 경로 억제제일 수 있다. 이러한 MAPKAP 경로 억제제는, 예를 들어, MEK 억제제, ERK 억제제, RAF 억제제, 및 Ras 억제제를 포함한다.
- [0271] 예시적인 MEK 억제제는 트라메티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 ERK 억제제는 울릭세르티닙, SCH772984, LY3214996, 라복세르티닙, VX-11e, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 RAF 억제제는 LY3009120, LXH254, RAF709, 다브라페닙, 베무라페닙, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 Ras 억제제는 AMG-510, MRTX849, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0272] 본원에 기술된 화합물은 암을 치료하는 것으로 알려진 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 이러한 다른 치료제는, 방사선 요법, 항-튜블린 제제, DNA 알킬화제, DNA 합성-억제제, DNA 삽입제, 항-에스트로겐 제제, 항-안드로겐, 스테로이드, 항-EGFR 제제, 키나아제 억제제, mTOR 억제제, PI3 키나아제 억제제, 시클린 의존성 키나아제 억제제, CD4/CD6 키나아제 억제제, 국소이성화효소 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 억제제, DNA 메틸화 억제제, 항-HER2 제제, 항-혈관형성제, 프로테아좀 억제제, PARP 억제제, 키나아제 억제제를 조절하는 세포 주기, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 항체-약물-접합체(ADC), 면역조절제를 포함하는 면역치료제, 표적 치료제, 암 백신, 및 CAR-T 세포 요법을 포함한다.
- [0273] 일 구현예에서, 추가 치료제는, 항-튜블린 제제(예를 들어, 파클리탁셀, nab-파클리탁셀을 포함하는 주사 가능 현탁액용 파클리탁셀 단백질 결합 입자, 에리블린, 도세탁셀, 익사베필론, 빈크리스틴, 아우리스타틴, 또는 메이탄시노이드), 비노렐빈, DNA-알킬화제(시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 시클로포스파미드, 이포스파마이드, 테모졸로마이드를 포함함), DNA 삽입제 또는 DNA 국소이성화효소 억제제(독소루비신, 폐길화된 리포좀 독소루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 에피루비신과 같은 안트라시클린, 토포테칸, 이리노테칸, 또는 엑사테칸과 같은 캄토테신을 포함함), 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 데시타빈, 5-아자 시티딘, 젠시타빈 및 메토트렉세이트를 포함하는 화학요법제를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0274] 일부 구현예에서, 추가 치료제는, 엘로티닙, 게피티닙, 네라티닙, 아파티닙, 오시머티닙, 라파타닙, 크리조티닙, 브리가티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 로라티닙, 에베롤리무스, 템시로리무스, 아베마시클립, LEE011, 팔보시클립, 카보잔티닙, 수니티닙, 파조파닙, 소라페닙, 레고라페닙, 수니티닙, 엑시티닙, 다사티닙, 이마티닙, 닐로티닙, 이델라리십, 이브루티닙, BLU-667, Loxo 292, 라로트렉티닙, 및 퀴자티닙을 포함하나 이에 한정되지 않는 키나아제 억제제, 타목시펜, 플베스트란트, 아나스트로졸, 레트로졸, 및 엑세메스테인을 포함하나 이에 한정되지 않는 항-에스트로겐 제제, 아비라테론 아세테이트, 엔잘루타마이드, 닐루타미드, 비칼루타마이드, 플루타미드, 시프로테론 아세테이트를 포함하나 이에 한정되지 않는 항-안드로겐 제제, 프레드니손 및 텍사메타손을 포함하나 이에 한정되지 않는 스테로이드 제제, 네라파립, 올라파립, 탈라조파립, 및 루카파립을 포함하나 이에 한정되지 않는 PARP 억제제, 이리노테칸, 캄토테신, 엑사테칸, 및 토포테칸을 포함하나 이에 한정되지 않는 국소이성화효소 I 억제제, 안트라시클린, 에토포시드, 에토포시드 인산염, 및 미톡산트론을 포함하나 이에 한정되지 않는 국소이성화효소 II 억제제, 보리노스타트, 로미렘신, 파노비노스타트, 발프로산, 및 벨리노스타트,를 포함하나 이에 한정되지 않는 히스톤 탈아세틸화 효소(HDAC) 억제제, DZNep 및 5-아자-2'-데옥시시티딘을 포함하나 이에 한정되지 않는 DNA 메틸화 억제제, 보르테오미 및 카르필조미를 포함하나 이에 한정되지 않는 프로테아좀 억제제, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 트라스투주맙, 아도-트라스투주맙, 퍼투주맙, 세톡시맙, 파니투무맙, 이필리무맙, 트레멜리무맙을 포함하나 이에 한정되지 않는 생물학적 제제, 켈브롤리주맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, 및 세미플리맙을 포함하는 항-PD-1 제제, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙 및 BMS-936559를 포함하는 항-PD-L1 제제, 베마시주맙 및 애플리머셉트를 포함하는 항-혈관형성제, 및 DM1, DM4, MMAE, MMAF를 포함하는 항체-약물-접합체(ADC), 또는 캄포테신 페이로드, 브렌투시맙 베도틴 및 트라스투주맙 엠탄신, 방사선요법, 시푸류셀-T를 포함하나 이에 한정되지 않는 치료용 백신일 수 있다.
- [0275] 일부 구현예에서, 추가 치료제는, 항-PD-1 또는 켈브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 더발루맙, BMS-936559, 또는 아벨루맙을 포함하는 항-PDL-1 치료제를 포함하나 이에 한정되지 않는 면역조절제, TSR-022 또는 MBG453을

포함하나 이에 한정되지 않는 항-TIM3(항-HAVcr2) 치료제, 킬라틀리맵, LAG525, 또는 TSR-033을 포함하나 이에 한정되지 않는 항-LAG3 치료제, 항-4-1BB(항-CD37, 항-TNFRSF9), SGN-40, CP-870,893 또는 R07009789를 포함하나 이에 한정되지 않는 CD40 작용 치료제, Hu5F9-G4를 포함하나 이에 한정되지 않는 CD47 치료제, 항-CD20 치료제, 항-CD38 치료제, ADU-S100, MK-1454, ASA404, 또는 아미도벤즈이미다졸을 포함하나 이에 한정되지 않는 STING 작용제, 독소루비신 또는 미톡산트론을 포함하나 이에 한정되지 않는 안트라시클린, 아자시티딘 또는 테시타빈을 포함하나 이에 한정되지 않는 저메틸화제, 표피 성장 인자 억제제, 스타틴, 메트포르민, 안지오텐신 수용체 차단제, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 프레드니손, 또는 텍사메타손을 포함하나 이에 한정되지 않는 다른 면역조절 치료제일 수 있다.

[0276] 일부 구현예에서, 추가 치료제는, 고세렐린 및 루프롤리드를 포함하는 황체 형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH) 유사체로부터 선택된다.

[0277] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 에베롤리무스, 트라벡테딘, 아브라칸, TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244(ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린, 반테타닙, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, 페메트렉시드, 엘로티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 데카타닙, 파니투무맵, 암루비신, 오래고보맵, Lep-etu, 놀라트렉시드, azd2171, 바타볼린, 오파투무맵, 자놀리무맵, 에도테카린, 테트라드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리메르센, 티실리무맵, 이필리무맵, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지타이드, 지마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, 루칸톤, LY 317615, 뉴라디아, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미렙신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스타트, 에토포시드, 켈시타빈, 독소루비신, 이리노테칸, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로미드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-에틸]벤조일]-, 이나트륨염, 칠수화물, 캄프토텐신, PEG-표지된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 구연산염, 아나스트라졸, 엑세메스탄, 레트로졸, DES(디에틸스틸베스트롤), 에스트라디올, 에스트로젠, 접합된 에스트로젠, 베바시주맵, IMC-1C11, CHIR-258,); 3-[5-(메틸술폰닐피페라딘메틸)-인돌릴-퀴놀린, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(Bu t) 6, Azgly 10] (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ 아세테이트 [C₅₉H₈₄N₁₈Oi₄-(C₂H₄O₂)_x, 식 중 x = 1 내지 2.4임]의 아세트산염, 고세렐린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 트립토텐린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 알록시펜, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 엘로티닙, 라파티닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 에르비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 이노나파닙, BMS-214662, 티니과닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록산산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티미드, 아른사크린, 아나그렐리드, L-아사프라기나아제, 바실리우스 칼메트-게랑(Bacillus Calmette-Guerin, BCG) 백신, 블레오마이신, 부세렐린, 부솔판, 카보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 켈시타빈, 글리백, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 6-메르캅토피린, 메스나, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카바진, 랄티트렉시드, 리톡시맵, 스트렙토조신, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈테신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라무스틴, 알트레타민, 플록수리딘, 5-데오옥시우리딘, 시토신 아라비노시드, 6-메르캅토피린, 데옥시코포르마이신, 갈시트리올, 발루비신, 미트라마이신, 빈플라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스 타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 안지오스타틴, 비탁신, 드롤록시펜, 이독시펜, 스피로놀락톤, 피나스테리드, 시미티딘, 트라스투주맵, 테닐류킨 디프티톡스, 제피티닙, 보르테지밐, 이리노테칸, 토포테칸, 독소루비신, 도세탁셀, 비노렐빈, 베바시주맵(단클론 항체)과 에르비투스, 크레모포르 비함유 파클리탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜. 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 보르트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스탐, 다베포에틴, 에리트로포이에틴, 과립구 콜로니 자극 인자, 졸렌드로네이트, 프로드니손, 세톡시맵, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 히스트렐린, PEG-화 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, PEG-화 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라

기나아제, 레날리도미드, 켈투주맘, 히드로코르티손, 인터류킨-11, 텍스타족산, 알렘투주맘, 울-트랜스레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역 글로블린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맘 티옥세탄, 안드로겐, 데시타빈, 핵사메틸멜라민, 백사로텐, 토시투모맘, 삼산화비소, 코르티손, 에디트로네이트, 미토탄, 시클로스포린, 리포솜 다우로루비신, 에드위나-아스파라기나아제, 스트론튬 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로로페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스티م, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파와 다베포에틴 알파, 이필리무맘, 베무라페닙, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0278] 약학적 조성물 및 키트

[0279] 본 개시의 다른 양태는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화된, 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 특히, 본 개시는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화된, 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 이러한 제형은 경구, 직장, 국소, 구강, 비경구(예를 들어, 피하, 근육 내, 피부 내, 또는 정맥 내), 직장, 질, 또는 에어로졸 투여에 적합한 것을 포함하지만, 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 투여 형태는 치료되는 병태의 정도 및 중증도에 따라 달라질 것이고, 사용되는 특정 화합물의 성질에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 개시된 조성물은 단위 투여량으로서 제형화될 수 있고/있거나 경구 또는 피하 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0280] 예시적인 약학적 조성물은, 예를 들어, 본원에 기술된 화합물 중 하나 이상을 활성 성분으로서 함유하는 고체, 반고체 또는 액체 형태로, 유기 또는 무기 담체 또는 외부, 경장 또는 비경구 적용에 적합한 부형제와 혼합된 약학적 제제의 형태로 사용될 수 있다. 활성 성분은, 예를 들어, 정제, 펠렛, 캡슐, 좌제, 용액, 유화액, 현탁액, 및 사용에 적합한 임의의 다른 형태에 대해 통상적인 비독성의 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합될 수 있다. 활성 목적 화합물은 질환의 과정 또는 병태에 목적하는 효과를 생성하기에 충분한 양으로 약제학적 조성물에 포함된다.

[0281] 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분은 약학적 담체, 예를 들어, 옥수수 전분, 락토오스, 수크로오스, 소르비톨, 탈크, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 인산 이칼슘 또는 검, 및 다른 약학적 희석제, 예를 들어, 물과 혼합되어, 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 무독성인 약학적으로 허용 가능한 염의 균질한 혼합물을 함유하는 고형 예비제형 조성물을 형성할 수 있다. 이들 예비제형 조성물을 균질한 것으로 지칭할 경우, 활성 성분은 조성물 전체에 균일하게 분산되어 조성물이 정제, 알약 및 캡슐과 같은 동일하게 효과적인 단위 투여 형태로 용이하게 세분될 수 있음을 의미한다.

[0282] 경구 투여용 고형 제형(캡슐, 정제, 알약, 드라제(dragee), 분말, 과립 등) 내에서, 대상 조성물은, 구연산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는, (1) 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제; (2) 예를 들어 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아와 같은 결합제; (3) 글리세롤과 같은 보습제; (4) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕해제; (5) 파라핀과 같은 용액 지연제; (6) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (7) 예를 들어 아세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제; (8) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제; (9) 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제; 및 (10) 착색제 중 어느 하나와 같은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고형 조성물은 또한 락토오스 또는 우유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0283] 정제는 선택적으로 하나 이상의 부속 성분을 사용하여 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 전분 글리콜산 나트륨 또는 가교된 카복시메틸 셀룰로오스 나트륨), 표면 활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 대상 조성물의 혼합물을 적절한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제, 및 다른 고형 투여 형태, 예를 들어, 드라제, 캡슐, 알약 및 과립은 선택적으로 코팅 및 셸, 예컨대 경장 코팅 및 약학적 제형화 분야에 잘 알려진 다른 코팅으로 스코어링되거나 제조될 수 있다.

[0284] 흡입 또는 취입용 조성물은 약학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 그리고 분말을 포함한다. 경구 투여용 액체 투여 형태는 약학적으로 허용 가능한 유화액,

마이크로유화액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 대상 조성물에 추가하여, 액체 투여 형태는, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비톨의 지방산 에스테르, 시클로덱스트린 및 이들의 혼합물과 같은 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다.

- [0285] 현탁액은, 대상 조성물에 추가하여, 예를 들어, 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타수산화물, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸스, 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 함유할 수 있다.
- [0286] 직장 또는 질 투여용 제형은, 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 대상 조성물을 혼합함으로써 제조될 수 있고, 이는 실온에서는 고형이지만, 체온에서는 액체이며, 따라서 체강 내에서 용융되고 활성제를 방출할 것이다.
- [0287] 대상 조성물의 경피 투여용 투여 형태는 분말, 분무제, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분은 무균 조건 하에서 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 요구될 수 있는 임의의 보존제, 완충제, 또는 추진제와 혼합될 수 있다.
- [0288] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 대상 조성물에 추가하여, 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다.
- [0289] 분말 및 분무제는, 대상 조성물에 추가하여, 락토오스, 탈크, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리이미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 분무제는 클로로플루오로히드로카본 및 부탄과 프로판 같은 휘발성 비치환 탄화수소와 같은 통상적인 추진제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0290] 본 개시의 조성물 및 화합물은 대안적으로 에어로졸에 의해 투여될 수 있다. 이는 화합물을 함유하는 수성 에어로졸, 리포솜 제제 또는 고형 입자를 제조함으로써 달성된다. 비수성(예를 들어, 플루오로탄소 추진제) 현탁액이 사용될 수 있다. 음과 분무기가 사용될 수 있으며, 그 이유는 대상 조성물에 함유된 화합물의 분해를 초래할 수 있는 전단에 대한 제제의 노출을 최소화하기 때문이다. 통상적으로, 수성 에어로졸은 종래의 약학적으로 허용 가능한 담체 및 안정화제와 함께 대상 조성물의 수용액 또는 현탁액을 제형화함으로써 제조된다. 담체 및 안정화제는 특정 대상 조성물의 요건에 따라 다양하지만, 일반적으로 비이온성 계면활성제(Tweens, Pluronic, 또는 폴리에틸렌 글리콜), 혈청 알부민과 같은 무해한 단백질, 소르비탄 에스테르, 올레산, 레시틴, 아미노산, 예컨대 글리신, 완충액, 염, 당류 또는 알코올을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장성 용액으로부터 제조된다.
- [0291] 비경구 투여에 적합한 본 개시의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유화액, 사용 직전에 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있고 산화방지제를 함유하고 있을 수 있는 멸균 분말, 완충제, 박테리오타트, 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질 또는 현탁제 또는 증점제와 조합된 대상 조성물을 포함한다.
- [0292] 본원에서 제공된 약학적 조성물에 사용될 수 있는 적절한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적절한 혼합물, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 및 에틸 올레에이트 및 시클로덱스트린과 같은 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0293] 또 다른 양태에서, 개시된 화합물 및 경장 물질을 포함하는 장내 약학적 제형; 및 이의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제가 제공된다. 경장 물질은 위의 산성 환경에서 실질적으로 불용성이고, 특정 pH에서 장액 내에서 주로 가용성인 중합체를 지칭한다. 소장은 위장과 대장 사이의 위장관(장)의 일부이며, 십이지장, 공장 및 회장을 포함한다. 십이지장의 pH는 약 5.5이고, 공장의 pH는 약 6.5이고, 원위 회장의 pH는 약 7.5이다.
- [0294] 따라서, 경장 물질은, 예를 들어, 약 5.0, 약 5.2, 약 5.4, 약 5.6, 약 5.8, 약 6.0, 약 6.2, 약 6.4, 약 6.6, 약 6.8, 약 7.0, 약 7.2, 약 7.4, 약 7.6, 약 7.8, 약 8.0, 약 8.2, 약 8.4, 약 8.6, 약 8.8, 약 9.0, 약 9.2, 약 9.4, 약 9.6, 약 9.8, 또는 약 10.0의 pH까지 불용성이다. 예시적인 경장 물질은, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 히

드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙신산염(HPMCAS), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 숙신산염, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 셀룰로오스 아세테이트 헥사히드록시프탈레이트, 셀룰로오스 프로피온산 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 말레산염, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트, 메틸메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 메틸 아크릴레이트의 공중합체, 메틸메타크릴레이트 및 메타크릴산, 메틸비닐 에테르 및 말레산 무수물(Gantrez ES 시리즈)의 공중합체, 에틸 메틸아크릴레이트-메틸메타시크릴레이트-클로로트리메틸암모늄 에틸 아크릴레이트 공중합체, 제인(zein), 셀락 및 코팔 콜로포름과 같은 천연 레진, 및 몇몇 상업적으로 이용 가능한 경장 분산액 시스템(예를 들어, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric, 및 Aquateric)을 포함한다. 전술한 물질의 각각의 용해도는 알려져 있거나 시험관 내에서 쉽게 결정될 수 있다. 전술한 내용은 가능한 물질의 목록이지만, 본 개시의 이점을 갖는 당업자는 본 개시가 포괄적이지 않으며, 본원에 기술된 목적을 충족할 수 있는 다른 경장 물질이 있음을 인식할 것이다.

[0295] 유리하게는, 예를 들어, 암의 치료를 필요로 하는 소비자에게 사용하기 위한 키트가 본원에 제공된다. 이러한 키트는 전술한 것과 같은 적절한 투여 형태 및 염증을 매개, 감소 또는 예방하기 위해 이러한 투여 형태를 사용하는 방법을 설명하는 지침을 포함한다. 지침은 소비자 또는 의료진이 당업자에게 공지된 투여 모드에 따라 투여 형태를 투여하도록 유도할 것이다. 이러한 키트는 유리하게는 단일 또는 다수의 키트 유닛으로 포장되고 판매될 수 있다. 이러한 키트의 예는 소위 블리스터 팩이다. 블리스터 팩은 포장 업계에 잘 알려져 있고, 약학적 단위 투여 형태(정제, 캡슐 등)의 포장에 널리 사용되고 있다. 블리스터 팩은 일반적으로 바람직하게는 투명한 플라스틱 재료의 호일로 덮인 비교적 강성인 재료의 시트로 구성된다. 포장 공정 동안, 플라스틱 호일 내에 오목부가 형성된다. 오목부는 포장될 정제 또는 캡슐의 크기 및 형상을 갖는다. 다음으로, 정제 또는 캡슐을 오목부 내에 배치하고, 비교적 강성인 물질의 시트는 오목부가 형성된 방향과 반대인 호일의 면에 있는 플라스틱 호일을 밀봉한다. 결과적으로, 정제 또는 캡슐은 플라스틱 호일과 시트 사이의 오목부에서 밀봉된다. 바람직하게는, 시트의 강도는, 오목부 상에 수동으로 압력을 가함으로써 정제 또는 캡슐이 블리스터 팩으로부터 제거될 수 있고, 그에 의해 오목부의 위치에서 시트 내에 개구가 형성되도록 한다. 이어서, 정제 또는 캡슐은 전술한 개구를 통해 제거될 수 있다.

[0296] 키트 상에, 예를 들어, 정제 또는 캡슐 옆에 있는 번호의 형태로 보조 메모리를 제공하는 것이 바람직할 수 있고, 이에 의해 번호는 그렇게 명시된 정제 또는 캡슐이 섭취되어야 하는 처방의 일수에 상응한다. 이러한 보조 메모리의 또 다른 예는, 예를 들어, 다음과 같이, 카드에 인쇄된 달력이다: "첫째 주, 월요일, 화요일, ... 등..., 둘째 주, 월요일, 화요일, ..." 등. 보조 메모리의 다른 변형이 용이하게 명백할 것이다. "일일 투여량"은 주어진 날에 복용해야 할 단일 정제 또는 캡슐, 또는 여러 개의 알약 또는 캡슐일 수 있다. 또한, 제1 화합물의 일일 투여량은 하나의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있는 반면, 제2 화합물의 일일 투여량은 여러 개의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있고, 그 반대일 수 있다. 보조 메모리는 이를 반영해야 한다.

[0297] **실시예**

[0298] 본원에 기술된 화합물은 본원에 포함된 교시 및 당업계에 공지된 합성 절차에 기초하여 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 아래에 기술된 합성 방법의 기술에서, 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 기간 및 후처리 절차를 포함하는 제안된 모든 반응 조건은 달리 명시되지 않는 한, 해당 반응에 대한 조건 표준으로 선택될 수 있음을 이해해야 한다. 유기 합성 분야의 숙련자는 분자의 다양한 부분에 존재하는 작용기가 제안된 시약 및 반응과 상응할 수 있어야 한다는 것을 이해해야 한다. 반응 조건과 상응할 수 없는 치환기는 당업자에게 명백할 것이며, 따라서 대안적인 방법이 제시된다. 실시예를 위한 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나 공지된 물질로부터 표준 방법에 의해 용이하게 제조된다.

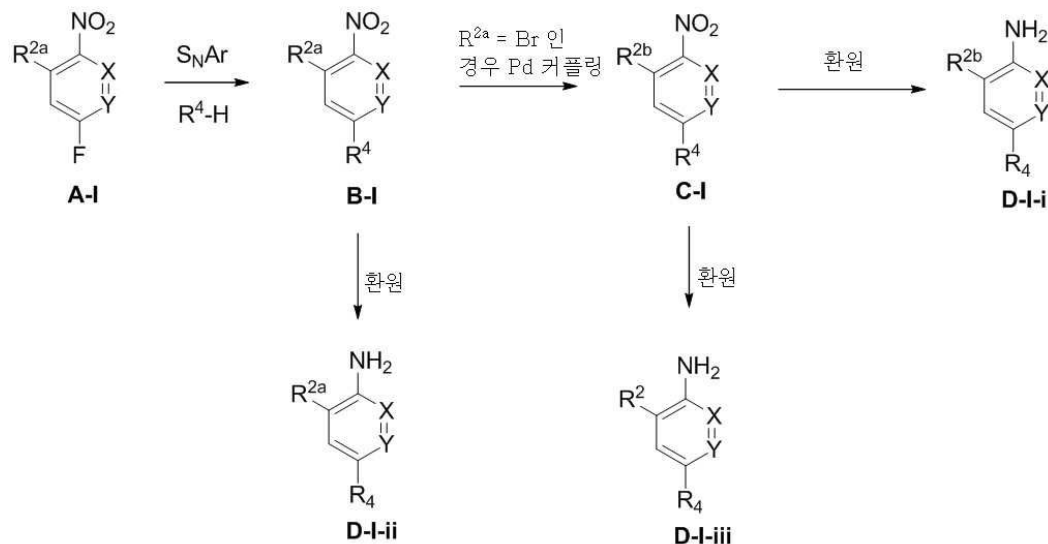
[0299] 다음의 약어가 본 개시에서 사용되고 다음의 정의를 갖는다: "ADP"는 아데노신 이인산이고, "Boc"는 t-부틸카보네이트이고, "CDI"는 카르보디이미다졸, "conc"는 농축이고, "Cs₂CO₃"은 탄산세슘이고, "CuI"는 구리(I) 요오드 화물이고, "DBU"는 1,8-디아자비시클로[5.4.0]넌트-7-엔이고, "DCC"는 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드이고, "DCE"는 디클로로에탄이고, "DCM"은 디클로로메탄이고, "DIEA"는 N,N-디이소프로필에틸아민이고, "DMA"는 N,N-디메틸아세트아미드이고, "DMAP"는 4-(디메틸아미노)피리딘이고, "DMF"는 N,N-디메틸포름아미드이고, "dppf"는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센이고, "DMEM"은 Dulbecco의 수정된 이글 미디어(Modified Eagle Media)이고, "DMSO"는 디메틸설폭사이드이고, "DPPA"는 디페닐포스포릴 아지드이고, "EDC"는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드이고, "ESI"는 전기분무 이온화이고, "Et₂O"는 디에틸에테르이고, "EtOAc"는 에틸 아세테이트

이고, "EtOH"는 에탄올이고, "GST"는 글루타티온 S-트랜스퍼라아제이고, "h"는 시간이고, "HBTU"는 (2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트이고, "H₂"는 수소 가스이고, "HCl"은 염산이고, "Hex"는 헥산이고, "H₂O"는 물이고, "HOBt"는 히드록시벤조트리아졸이고, "IC₅₀"는 반수 최대 억제 농도이고, "K₂CO₃"은 탄산칼륨이고, "K₃PO₄"는 인산칼륨이고, "LiMHDS"는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드이고, "MeCN"은 아세토니트릴이고, "MeOH"는 메탄올이고, "Me₄tBuXPhos"는 디-터트-부틸(2',4',6'-트리이소프로필-3,4,5,6-테트라메틸-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀이고, "MgSO₄"는 황산마그네슘이고, "MHz"는 메가헤르츠이고, "min"은 분이고, "MS"는 질량 분광분석이고, "MTBE"는 메틸 터트-부틸 에테르이고, "NADH"는 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드이고, "NaH"는 수소화 나트륨이고, "NaHCO₃"은 중탄산나트륨이고, "Na₂SO₄"는 황산나트륨이고, "NH₄Cl"은 염화암모늄이고, "NaSMe"는 티오메톡시드 나트륨이고, "NBS"는 N-브로모숙신이미드이고, "NMR"은 핵자기 공명이고, "PBS"는 인산염 완충 식염수이고, "Pd/C"는 탄소 상 팔라듐이고, "Pd₂(dba)₃"는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)이고, "Pd(OAc)₂"는 팔라듐(II) 아세테이트이고, "Pd(PPh₃)₄"는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)이고, "분취-HPLC"는 분취 고성능 액상 크로마토그래피이고, "PyBOP"는 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트이고, "rt"는 "주변 온도"로도 알려져 있는 실온이되, 이는 15 내지 25°C 범위의 정상 실험실 온도 범위로 구성되는 것으로 이해될 것이고, "satd"는 포화이고, "T₃P"는 n-프로판포스폰산 무수물이고, "TEA"는 트리에틸아민이고, "TFA"는 트리플루오로아세트산이고, "THF"는 테트라히드로푸란이고, "TMS"는 트리메틸실릴이고, "트리스"는 트리스(히드록시메틸)아미노메탄이고, "Xantphos"는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐이고, "X-Phos"는 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐이고, "ZnCl₂"는 염화아연이다.

[0300] **일반 화학**

[0301] 본원에 기술된 예시적인 화합물은 하기 반응식에 도시된 일반적인 합성 방법, 중간체 제제, 및 첨부된 실시예에 의해 제조할 수 있다.

[0302] **합성 반응식**



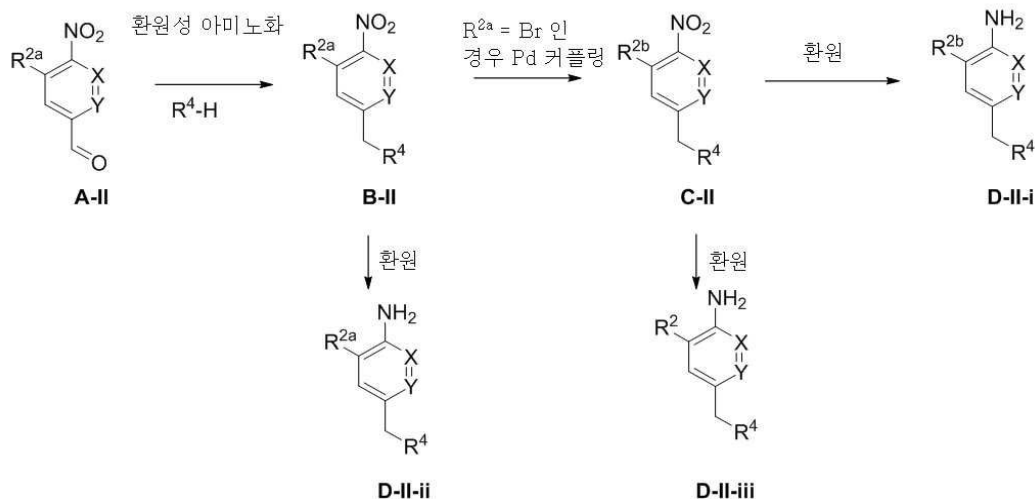
[0303]

[0304] 반응식 1은 아민 D-I-i, D-I-ii, 및 D-I-iii의 예시적인 제조법을 도시한다. 염기(예를 들어, Cs₂CO₃ 또는 K₂CO₃)의 존재 하에, 지방족 또는 헤테로시클릭일 수 있는 아민 R⁴-H로 A-I를 처리하여 화합물 B-I를 수득한다. 팔라듐 촉매(스즈키(Suzuki) 커플링) 또는 소노가시라(Sonogashira) 커플링 반응의 존재 하에, 상업적으로 이용 가능한 보론 에스테르/보론산/트리플루오로보레이트를 갖는, R^{2a}가 Br인 B-I를 추가로 처리하여 화합물 C-I를 수득한다. 중간체 C-I는, 예를 들어 염화암모늄을 갖는 아연 또는 철 금속과 같은 경미한 환원 조건에 의해 아민 D-I-i로 선택적으로 변환될 수 있으며, 여기에서 R^{2b}는 알케닐, 알킬닐, 또는 시클로알킬이다. 중간체 C-I은 팔라듐 촉매 수소화에 의해 D-I-iii으로 완전히 환원될 수 있다. R^{2a}가 Cl, Br, 알킬, CN 또는 알콕시인 중간체

B-I는, 예를 들어 염화암모늄을 갖는 아연 또는 철 금속과 같은 경미한 환원 조건에 의해 **D-I-ii**로 환원될 수 있다.

[0305] 반응식 1에서, X의 예는 N 및 CH를 포함하고, Y의 예는 N, CH, 및 C-F를 포함하되, 여기에서 X 및 Y는 둘 모두 N은 아니고, R²의 예는 알킬 및 시클로알킬을 포함하고, R⁴의 예는 하기 중간체 표에 의해 예시된 바와 같이 적절한 선택적인 치환기를 갖는 N-결합 알킬 및 N-결합 헤테로시클릴을 포함한다.

반응식 2

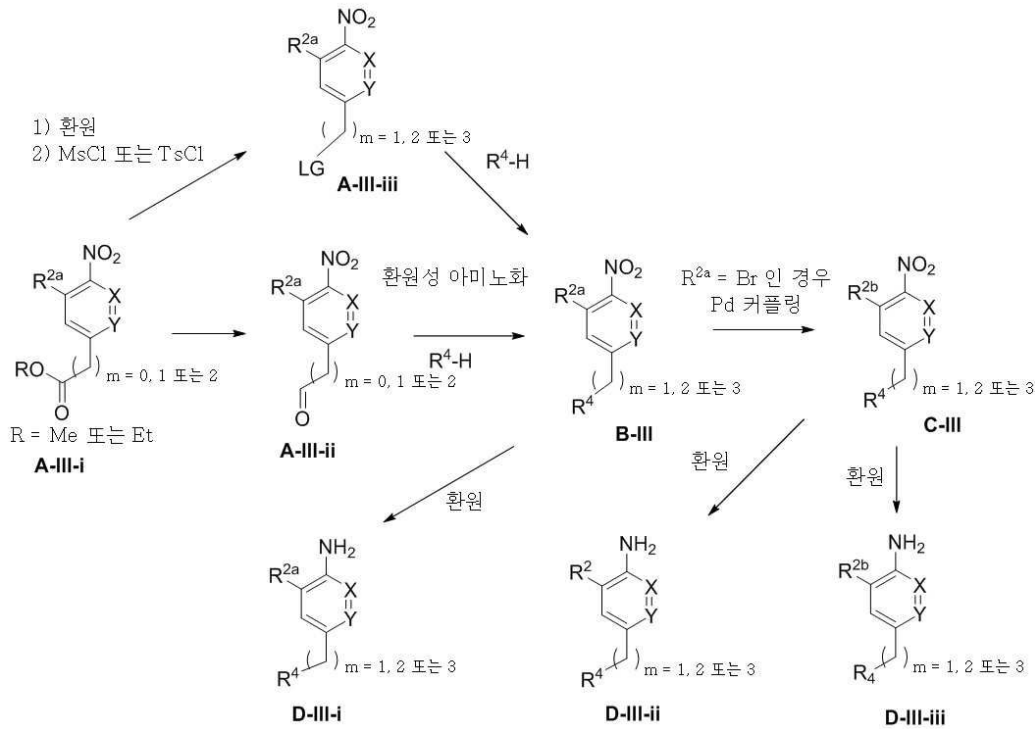


[0306]

[0307] 반응식 2는 아민 **D-II-i**, **D-II-ii** 및 **D-II-iii**의 예시적인 제조법을 도시한다. 환원성 아미노화 조건(예를 들어, MeOH와 같은 극성 용매 중 아세트산의 촉매량의 존재 하의 나트륨 시아노보로히드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드) 하에서 **A-II**(상업적으로 이용 가능한 출발 물질)과 아민 R⁴-H의 반응으로 화합물 **B-II**를 수득한다. 팔라듐 촉매(스즈키 커플링) 또는 소노가시라 커플링 반응의 존재 하에, 상업적으로 이용 가능한 보론 에스테르/보론산/트리플루오로보레이트를 갖는, R^{2a}가 Br인 **B-II**를 추가로 처리하여 화합물 **C-II**를 수득한다. 중간체 **C-II**는, 예를 들어 염화암모늄을 갖는 아연 또는 철 금속과 같은 경미한 환원 조건에 의해 아민 **D-II-i**로 선택적으로 변환될 수 있으며, 여기에서 R^{2b}는 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬이다. 중간체 **C-II**는 팔라듐 촉매 수소화에 의해 **D-II-iii**으로 완전히 환원될 수 있다. R^{2a}가 Cl, Br, 알킬, CN 또는 알콕시인 중간체 **B-II**는, 예를 들어 염화암모늄을 갖는 아연 또는 철 금속과 같은 경미한 환원 조건에 의해 **D-II-ii**로 환원될 수 있다.

[0308] 반응식 2에서, X의 예는 N 및 CH를 포함하고, Y의 예는 N, CH, 및 C-F를 포함하되, 여기에서 X 및 Y는 둘 모두 N은 아니고, R²의 예는 알킬 및 시클로알킬을 포함하고, R⁴의 예는 하기 중간체 표에 의해 예시된 바와 같이 적절한 선택적인 치환기를 갖는 N-결합 알킬 및 N-결합 헤테로시클릴을 포함한다.

반응식 3



[0309]

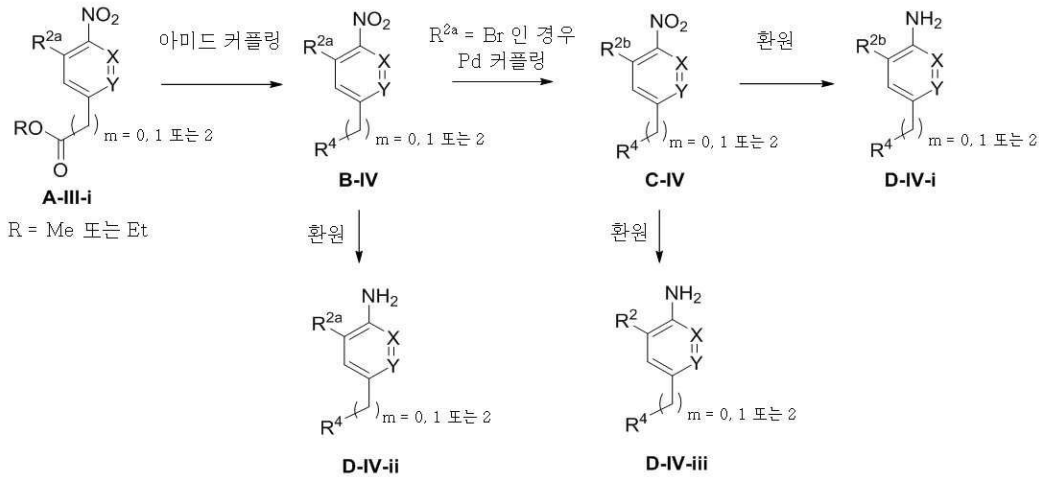
[0310]

반응식 3은 아민 D-III-i, D-III-ii 및 D-III-iii의 예시적인 제조법을 도시한다. DIBAL과 같은 환원 시약으로 A-III-i를 환원시켜 알데히드 A-III-ii를 수득한다. A-III-ii를 제조하는 다른 방법은 상응하는 알코올에 대한 A-III-i의 환원에 이어지는 MnO_2 를 사용하는 것과 같은 경미한 산화 조건이다. 환원성 아미노화 조건(예를 들어, MeOH와 같은 극성 용매 중 아세트산의 촉매량의 존재 하의 나트륨 시아노보로히드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드) 하에서 A-III-ii와 아민 $\text{R}^4\text{-H}$ 의 반응으로 화합물 B-III을 수득한다. B-III을 제조하는 다른 방법은 알코올에 대한 A-III-i의 환원에 이어지는 술포네이트 A-III-iii로의 알코올의 변환이다. A-III-iii을 트리에틸아민, Hunig 염기, 또는 탄산 세슘과 같은 염기의 존재 하에 아민 $\text{R}^4\text{-H}$ 와 반응시켜 B-III을 수득한다. 팔라듐 촉매(스즈키 커플링) 또는 소노가시라 커플링 반응의 존재 하에, 상업적으로 이용 가능한 보론 에스테르/보론산/트리플루오로보레이트를 갖는, R^{2a} 가 Br인 B-III를 추가로 처리하여 화합물 C-III을 수득한다. 중간체 C-III는, 예를 들어 염화암모늄을 갖는 아연 또는 철 금속과 같은 경미한 환원 조건에 의해 아민 D-III-iii으로 선택적으로 변환될 수 있으며, 여기에서 R^{2b} 는 알케닐, 알킬닐, 또는 시클로알킬이다. 중간체 C-III은 팔라듐 촉매 수소화에 의해 D-III-ii로 완전히 환원될 수 있다. R^{2a} 가 Cl, Br, 알킬, CN 또는 알콕시인 중간체 B-III은, 예를 들어 염화암모늄을 갖는 아연 또는 철 금속과 같은 경미한 환원 조건에 의해 D-III-i로 환원될 수 있다.

[0311]

반응식 3에서, X의 예는 N 및 CH를 포함하고, Y의 예는 N, CH, 및 C-F를 포함하되, 여기에서 X 및 Y는 둘 모두 N은 아니고, R의 예는 메틸 및 에틸을 포함하고, R^{2} 의 예는 알킬 및 시클로알킬을 포함하고, R^4 의 예는 하기 중간체 표에 의해 예시된 바와 같이 적절한 선택적인 치환기를 갖는 N-결합 알킬 및 N-결합 헤테로시클릴을 포함하고, LG의 예는 메실레이트 및 토실레이트를 포함한다.

반응식 4



[0312]

[0313]

반응식 4는 아민 D-IV의 예시적인 제조법을 도시한다. 필요한 경우, 촉매량의 DMAP의 존재 하에 아미드 커플링 시약(예를 들어, CDI, DCC, EDC, HOBt, HBTU, PyBOP, 또는 T₃P) 하에서 A-III-i과 다양한 아민의 반응으로 아미드 B-IV를 수득한다.

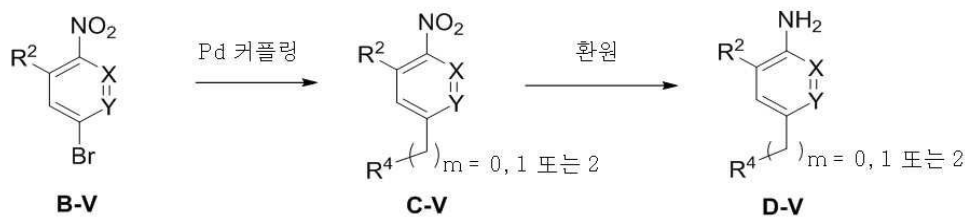
[0314]

팔라듐 촉매(스즈키 커플링) 또는 소노가시라 커플링 반응의 존재 하에, 상업적으로 이용 가능한 보론 에스테르/보론산/트리플루오로보레이트를 갖는, R^{2a}가 Br인 B-IV를 추가로 처리하여 화합물 C-IV를 수득한다. 중간체 C-IV는, 예를 들어 염화암모늄을 갖는 아연 또는 철 금속과 같은 경미한 환원 조건에 의해 아민 D-IV-i로 선택적으로 변환될 수 있으며, 여기에서 R^{2b}는 알케닐, 알킬닐, 또는 시클로알킬이다. 중간체 C-IV는 팔라듐 촉매 수소화에 의해 D-IV-iii으로 완전히 환원될 수 있다. R^{2a}가 Cl, Br, 알킬, CN 또는 알콕시인 중간체 B-IV는, 예를 들어 염화암모늄을 갖는 아연 또는 철 금속과 같은 경미한 환원 조건에 의해 D-IV-ii로 환원될 수 있다.

[0315]

반응식 4에서, X의 예는 N 및 CH를 포함하고, Y의 예는 N, CH, 및 C-F를 포함하되, 여기에서 X 및 Y는 둘 모두 N은 아니고, R의 예는 메틸 및 에틸을 포함하고, R²의 예는 알킬 및 시클로알킬을 포함하고, R⁴의 예는 -C(O)-알킬 및 -C(O)-헤테로시클릴을 포함하되, 알킬 및 시클로알킬 모이어티는 하기 중간체 표에 의해 예시된 바와 같이 적절한 선택적인 치환기를 갖는 N-결합이다.

반응식 5



[0316]

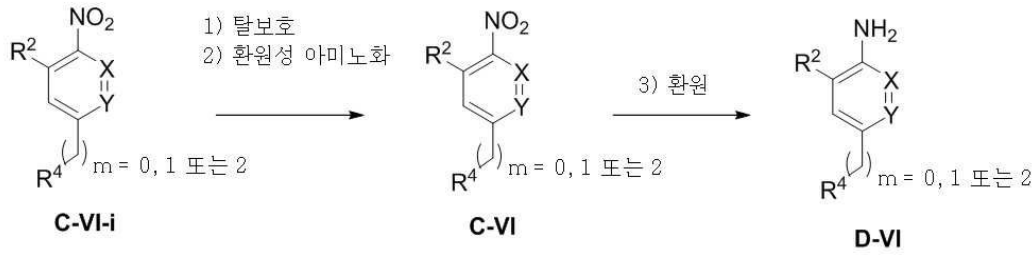
[0317]

반응식 5는 아민 D-V의 예시적인 제조를 도시한다. 팔라듐 촉매(스즈키 커플링)의 존재 하에, B-V를 보론 에스테르/보론산/트리플루오로보레이트와 반응시켜 화합물 C-V를 수득한다. 많은 보론 에스테르/보론산/트리플루오로보레이트가 상업적으로 수득 가능하며, 그렇지 않은 것들은 상응하는 카복시산으로부터 용이하게 제조될 수 있다(반응식 7 참조). 중간체 C-V는 표준 환원 조건, 예를 들어 팔라듐 촉매 수소화에 의해 또는 아연 금속 및 염화암모늄을 포함하는 경미한 환원 조건에 의해 아민 D-V로 변환될 수 있다.

[0318]

반응식 5에서, X의 예는 N 및 CH를 포함하고, Y의 예는 N, CH, 및 C-F를 포함하며, R²의 예는 알킬 및 시클로알킬을 포함하고, R⁴의 예는 하기 중간체 표에 의해 예시된 바와 같이 적절한 선택적인 치환기를 갖는 C-결합 헤테로시클릴 및 헤테로아릴을 포함한다.

반응식 6



[0319]

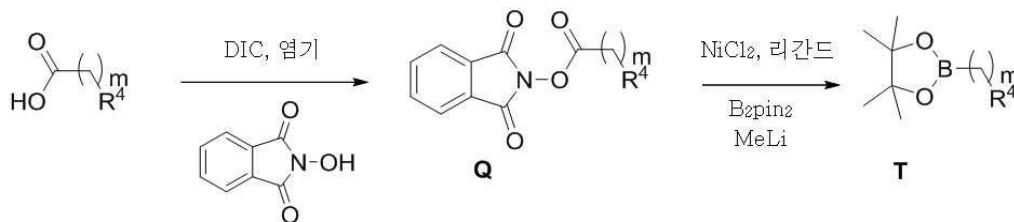
[0320]

반응식 6은 C-VI-i로부터의 D-VI의 예시적인 제조를 도시하되, C-VI-i에서, R⁴는 질소 보호기, 예를 들어 Boc기를 함유한다. C-VI-i는 산성 조건 하에서 탈보호되어 아민 염을 제공할 수 있다. MeOH와 같은 극성 용매 중의 아세트산의 촉매량의 존재 하(환원성 아미노화 조건)에 나트륨 시아노보로히드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 및 알데히드 또는 케톤과 같은 염의 추가적인 처리로 C-VI를 수득한다. 중간체 C-VI은 표준 환원 조건, 예를 들어 팔라듐 촉매 수소화에 의해 또는 아연 금속 및 염화암모늄을 포함하는 경미한 환원 조건에 의해 아닐린 D-VI으로 변환될 수 있다.

[0321]

반응식 6에서, X의 예는 N 및 CH를 포함하고, Y의 예는 N, CH, 및 C-F를 포함하되, 여기에서 X 및 Y는 둘 모두 N은 아니고, R²의 예는 알킬 및 시클로알킬을 포함하고, R⁴의 예는 하기 중간체 표에 의해 예시된 바와 같이 적절한 선택적인 치환기를 갖는 헤테로시클릴을 포함한다.

반응식 7



[0322]

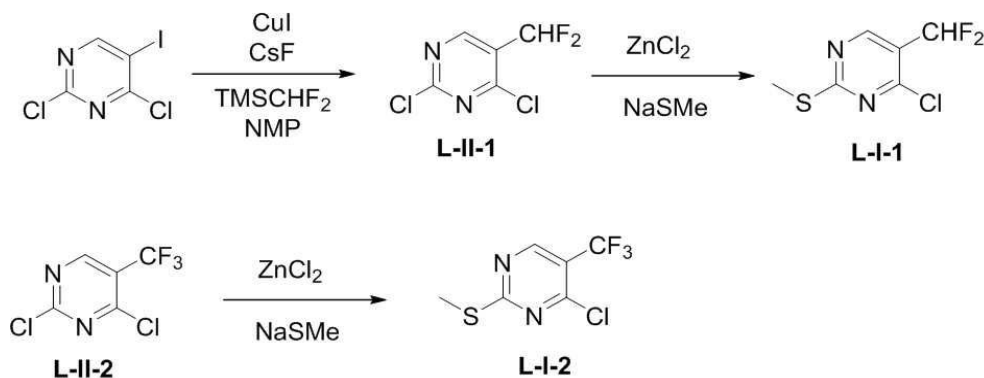
[0323]

반응식 7은 상업적으로 수득할 수 없는 보론산/보론 에스테르 T의 예시적인 제조를 도시한다. 이들 화합물은 치환된 카복시산으로부터 용이하게 제조될 수 있다. 출발 물질 카복시산을 커플링 시약(예를 들어, DCI 또는 Et₃N/HATU)의 존재 하에, 2-히드록시이소인돌린-1,3-디온으로 활성화하여 Q를 수득할 수 있다. 중간체 Q는 메틸리튬 및 B₂pin₂와 미리 혼합된 [B₂pin₂Me]Li 복합체를 갖는 니켈-촉매 디카복실화에 의해 보론 에스테르 T로 변환될 수 있다(Science, 356, 1045 (2017), JACS, 138, 2174 (2016)).

[0324]

반응식 7에서, m의 예는 0, 1, 및 2를 포함하고, R⁴의 예는 하기 중간체 표에 의해 예시된 바와 같이 적절한 선택적인 치환기를 갖는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴을 포함한다.

반응식 8



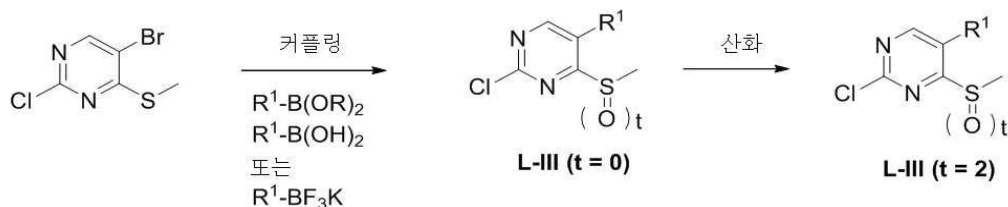
[0325]

[0326]

반응식 8은 L-I-1 및 L-I-2의 예시적인 제조법을 도시한다. CuI 및 CsF의 존재 하에, 상업적으로 이용 가능한

2,4-디클로로-5-요오드피리미딘을 NMP 또는 DMF와 같은 용매 중에서 TMSCF_2H 와 반응시켜 디플루오로메틸피리미딘 **L-II-1**을 수득한다(US20150284341). 디플루오로메틸피리미딘 **L-II-1**은 10°C 미만의 온도에서 디에틸 에테르 중 나트륨 티오메톡시드 및 염화아연으로 처리하여 티오메틸에테르피리미딘 **L-I-1**로 변환될 수 있다(WO2012110773). **L-I-1**과 유사한 방식으로, 트리플루오로메틸피리미딘 **L-I-2**는 상업적으로 이용 가능한 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘, **L-II-2**로부터 제조될 수 있다.

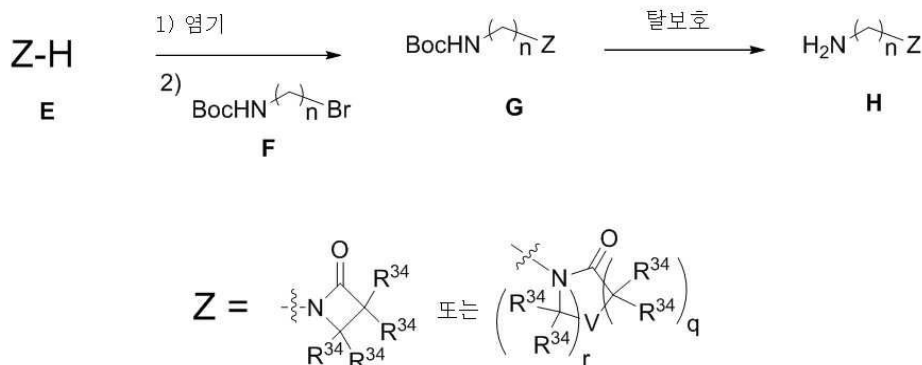
반응식 9



[0327]

[0328] 반응식 9는 술포닐피리미딘 **L-III**($t = 2$)의 예시적인 제조법을 도시하며, 여기에서 R^1 은 시클로알킬일 수 있다. 팔라듐 촉매(스즈키 커플링)의 존재 하에, 상업적으로 이용 가능한 보론 에스테르/보론산/트리플루오로보레이트를 상업적으로 이용 가능한 5-브로모-2-클로로-4-(메틸티오)피리미딘(반응식 7 참조)으로 처리하여 티오피리미딘 **L-III**($t = 0$)을 수득한다. 중간체 티오피리미딘 **L-III**($t = 0$)은 표준 산화, 예를 들어 mCPBA에 의해 술포닐 피리미딘 **L-III**($t = 2$)으로 변환될 수 있다.

반응식 10

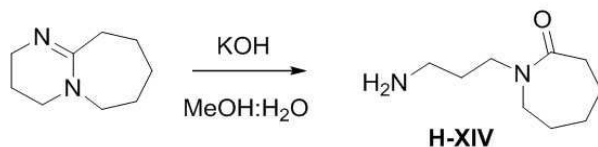


[0329]

[0330] 반응식 10은 널리 공지된 방법을 사용하는 중간체 **H**(**I-XIII**)의 예시적인 제조법을 도시한다. 염기, 예를 들어, 수소화 나트륨 또는 터트-부톡시 칼륨의 존재 하에, (Boc)-보호 브로모-중간체 **F**를 상업적으로 이용 가능한 락탐/시클릭-카바메이트/옥소락탐/시클릭-우레아/디아제파논 **E**로 처리하여 **G**를 수득한다. **G**의 Boc 보호기는 산, 예를 들어 HCl 또는 TFA에 노출될 때 제거될 수 있다.

[0331] 반응식 10에서, q 는 0, 1, 2, 또는 3일 수 있고, r 은 2, 3, 또는 4일 수 있고, V 는 $\text{C}(\text{R}^{34})_2$, 0, 또는 NR^6 일 수 있으며, 여기에서 R^6 은 알킬이고, n 은 2, 3, 또는 4일 수 있고, 각각의 R^{34} 는 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬일 수 있거나, 2개의 R^{34} 는 함께 취해져 시클로알킬을 형성할 수 있다.

반응식 11

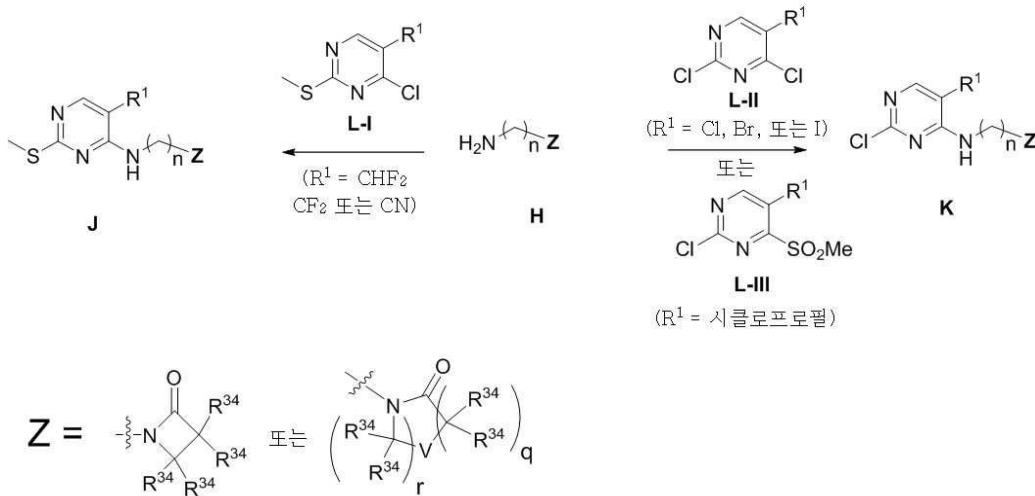


[0332]

[0333] **H**를 제조하기 위한 또 다른 구현예에서, **H-XIV**는 반응식 11에 도시된 바와 같은 일 단계 공정을 통해 DBU로부터 제조될 수 있다. 실온에서 DBU를 메탄올 및 물의 용액 중 수산화칼륨으로 가수분해하여 **H-XIV**를 수득할 수

있다.

반응식 12



[0334]

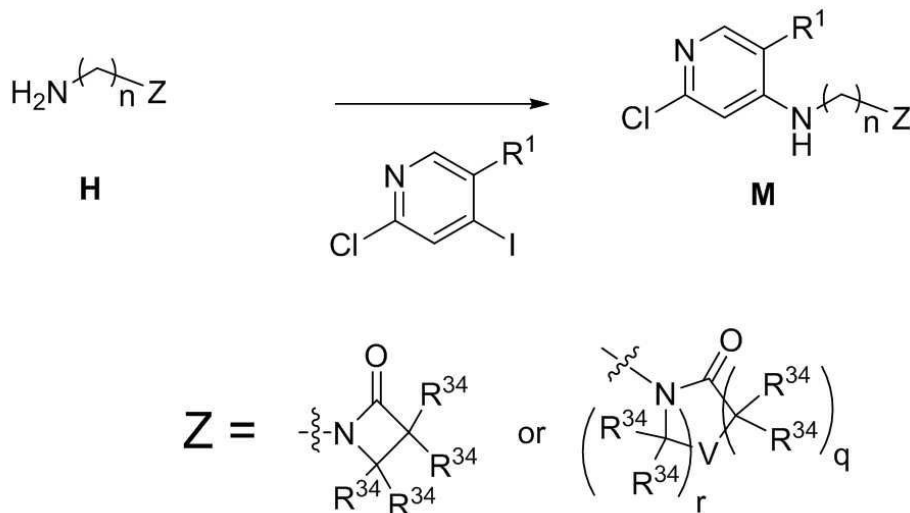
[0335]

반응식 12는 주요 중간체 J 및 K의 예시적인 제조법을 도시한다. 주요 중간체 J는 유기 염기(예를 들어, 트리에틸아민 또는 DIEA)의 존재 하에, 티오피리미딘 L-I와 반응시키고 선택적으로 가열함으로써 H(유리 염기 또는 산 첨가 염)로부터 제조될 수 있다. 유사한 방식으로, 주요 중간체 K는 L-II 또는 L-III중 하나를 사용하여 H로부터 제조될 수 있다.

[0336]

반응식 12에서, q는 0, 1, 2, 또는 3일 수 있고, r은 2, 3, 또는 4일 수 있고, V는 C(R³⁴)₂, 0, 또는 NR⁶일 수 있으며, 여기에서 R⁶은 알킬이고, n은 2, 3, 또는 4일 수 있고, 각각의 R³⁴는 독립적으로 H, C₁-C₆알킬일 수 있거나, 2개의 R³⁴는 함께 취해져 시클로알킬기를 형성할 수 있다.

반응식 13



[0337]

[0338]

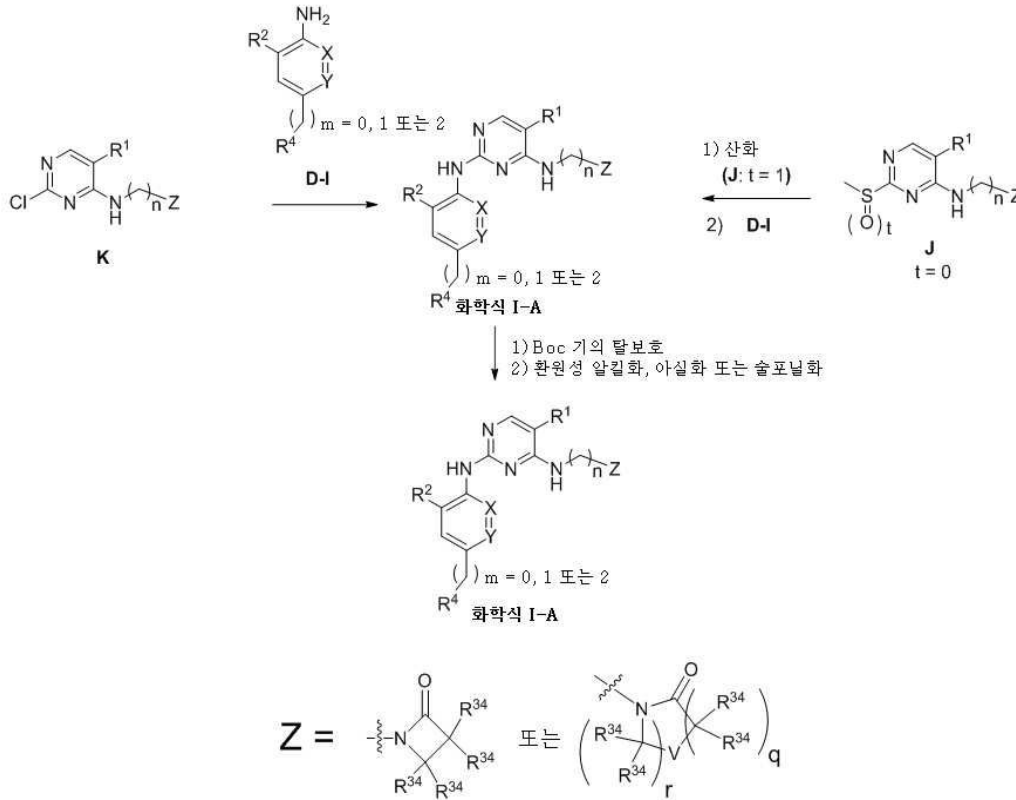
반응식 13은 주요 중간체 M의 예시적인 제조법을 도시한다. 통상적으로 실온 내지 140°C 범위의 온도에서 비양성자성 용매(예를 들어, DME, DMF, DMSO, 또는 NMP)에서 수행되는 Buchwald-Hartwig 커플링 조건(Cs₂CO₃, Xantphos 및 Pd(OAc)₂) 하에, 상업적으로 이용 가능한 요오드피리딘으로 H를 처리하여 주요 중간체 M을 수득한다.

[0339]

반응식 13에서, R¹은 Br, Cl, 하나 이상의 불소 원자로 선택적으로 치환된 알킬, 또는 시클로알킬일 수 있고, q

는 0, 1, 2, 또는 3일 수 있고, r은 2, 3, 또는 4일 수 있고, V는 C(R³⁴)₂, O, 또는 NR⁶일 수 있으며, 여기에서 R⁶은 알킬이고, n은 2, 3, 또는 4일 수 있고, 각각의 R³⁴는 독립적으로 H, C₁-C₆알킬이거나, 2개의 R³⁴는 함께 취해져 시클로알킬을 형성할 수 있다.

반응식 14

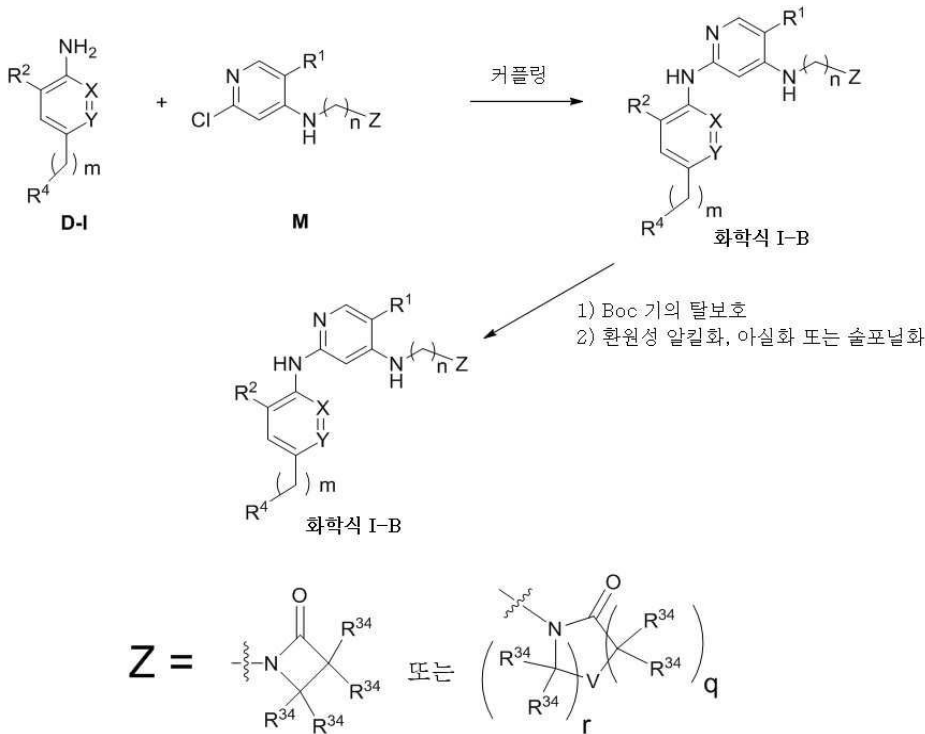


[0340]

[0341]

반응식 14는 치환된 아닐린 또는 아미노피리딘(D-I)으로부터의 화학식 I의 화합물의 예시적인 제조법을 도시한다. 화학식 I-A의 제조는 주요 중간체 K 및 J로부터 달성될 수 있다. 먼저, 아민 D와 K의 친핵성 치환 반응은 통상적으로 실온 내지 150°C 범위의 온도에서 비양성자성 용매에서 수행될 수 있고, 일부 구현예에서, 마이크로파 가열을 통해, 선택적으로 1,4-디옥산 중 산, 예를 들어 4 N의 HCl의 존재 하에 수행되어 화학식 I-A를 제공할 수 있다. 상업적으로 수득할 수 없는 화합물 D-I는 치환된 니트로벤젠 또는 니트로피리딘으로부터 용이하게 제조될 수 있다(반응식 1 내지 6 참조). 화학식 I-A의 대안적인 일반 합성은 2-단계 공정을 통해 이루어진다. 우선, 다양한 산화제, 예를 들어 mCPBA를 사용하여 J(t = 0)를 산화에 의해 술폰사이드(J(t = 1, 주요 생성물)로 변환시킨다. 술폰사이드는 친핵성 치환 반응에 의해 아민 D-I와 반응하며, 통상적으로 실온 내지 150°C 범위의 온도에서 비양성자성 용매에서 수행되며, 일부 구현예에서, 마이크로파 가열을 통해, 선택적으로, 1,4-디옥산 또는 pTSA 중 산, 예를 들어 4 N의 HCl의 존재 하에 수행된다. Boc 기와 같은 질소 보호기를 함유하는 화학식 I-A는 산성 조건 하에서 탈보호되어 R⁴ 상에 유리 NH를 함유하는 화학식 I-A(유리 아민 또는 산 부가염)를 제공할 수 있다. MeOH와 같은 극성 용매 중 아세트산의 촉매량의 존재 하(환원성 아미노화 조건)에 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 및 알데히드 또는 케톤을 이용하여 화학식 I-A(유리 염기 또는 산 부가염)를 추가로 처리하여 R⁴ N-치환 화학식 I-A를 수득한다. 아실화 및 술폰닐화를 위해, 유리 아민(또는 염)을 상업적으로 이용 가능한 염화 아실 또는 염화 술폰닐로 처리하여 N-치환 화학식 I-A를 수득할 수 있다.

반응식 15



[0342]

[0343]

반응식 15는 화학식 I-B의 화합물의 예시적인 제조법을 도시한다. 화학식 I-B의 제조는 D-I 및 M과의 Buchwald-Hartwig 커플링 반응에 의해 달성될 수 있다. 상업적으로 수득할 수 없는 아민 D-I는 치환된 니트로벤젠 또는 니트로피리딘으로부터 용이하게 제조될 수 있다(반응식 1 내지 6 참조). Boc 기와 같은 질소 보호기를 함유하는 화학식 I-B는 산성 조건 하에서 탈보호되어 R⁴ 상에 유리 NH를 함유하는 화학식 I-B(유리 아민 또는 산 부가염)를 제공할 수 있다. MeOH와 같은 극성 용매 중 아세트산의 촉매량의 존재 하(환원성 아미노화 조건)에 나트륨 시아노보로히드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 및 알데히드 또는 케톤을 이용하여 화학식 I-B(유리 염기 또는 산 부가염)를 추가로 처리하여 R⁴ N-치환 화학식 I-B를 수득한다. 반응식 14와 동일한 방식으로, 유리 아민(또는 산 부가염)을 상업적으로 이용 가능한 염화 아실 또는 염화 술폰닐로 처리하여 N-치환 화학식 I-B를 수득할 수 있다.

[0344]

중간체의 제조.

[0345]

본원에 기술된 합성 절차와 방법 및 당업자에게 공지된 방법을 사용하여, 다음의 화합물을 제조하였다.

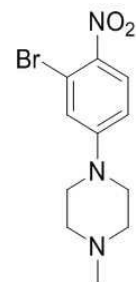
[0346]

일반 방법 A: 방향족 친핵성 치환:

[0347]

중간체 B-I-8: 1-(3-브로모-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진

[0348]



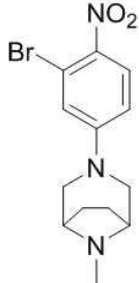
[0349]

DMF(400 mL) 중 2-브로모-4-플루오로-1-니트로벤젠(50 g, 227 mmol) 및 1-메틸피페라진(24 g, 250 mmol)의 혼합물을 K₂CO₃(63 g, 455 mmol)로 실온에서 처리하고, 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(500 mL)로 희석하고, 침전된 고형분을 여과하였다. 고형분을 Et₂O 및 n-펜탄으로 추가로 분쇄하

여 1-(3-브로모-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진(58 g, 85% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.2 및 9.4 Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 299.0 (M+H⁺).

[0350] 일반 방법 B: 탈보호 및 환원성 아미노화:

[0351] 중간체 B-I-24: 3-(3-브로모-4-니트로페닐)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄

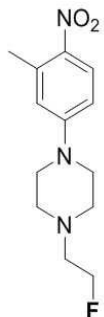


[0352]

[0353] MeOH(30 mL) 중 tert-부틸 3-(3-브로모-4-니트로페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(B-I-14, 2.57 g, 6.2 mmol)의 용액을 1,4-디옥산(16 mL, 62 mmol) 중 4 N의 HCl로 처리하고 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 건조시켜 3-(3-브로모-4-니트로페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 염산염(2.17 g, 100% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. DCE(25 mL) 중 3-(3-브로모-4-니트로페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 염산염(1.92 g, 5.5 mmol)의 현탁액을 DIEA(2.9 mL, 17 mmol) 및 포름알데히드(1.2 mL, 17 mmol)로 처리하였다. 황색 현탁액은 투명한 오렌지색 용액이 되었다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음 아세트산(0.63 mL, 11 mmol)을 첨가하였다. 오렌지색 용액은 황색 현탁액이 되었고, 이를 20분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드(2.33 g, 11 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃(50 mL)으로 희석하고, 용액을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 고형분을 수득하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0 내지 15% MeOH/DCM)로 갈색 고형분을 정제하여 3-(3-브로모-4-니트로페닐)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄(1.71 g, 95% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 9.5 및 2.7 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.22 (brs, 2H), 2.99-3.04 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.92-1.95 (m, 2H), 1.52-1.56 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 326.0 (M+H⁺).

[0354] 일반 방법 C: 알킬화:

[0355] 중간체 B-I-23: 1-(2-플루오로에틸)-4-(3-메틸-4-니트로페닐)피페라진



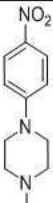
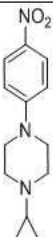
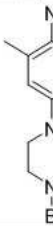
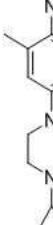
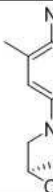
[0356]

[0357] 1,4-디옥산(20 mL) 중 1-(3-메틸-4-니트로페닐)피페라진 염산염(B-I-3 1.5 g, 0.58 mmol)의 Boc-탈보호 생성물) 및 K₂CO₃(4.0 g, 2.9 mmol)의 혼합물을 1-플루오로-2-요오드에탄(2.0 mL, 2.6 mmol)으로 처리하고[참고: 불안정하기 쉬운 것으로 기술된 물질 - 오렌지색 액체 내에 일부 고형분이 있음], 이를 단단히 밀봉하고, 100°C에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고형분(K₂CO₃)을 여과를 통해 제거하고, DCM으로 행구고, 여과물을 농축 건조시켜 1-(2-플루오로에틸)-4-(3-메틸-4-니트로페닐)피페라진(1.52 g, 98% 수율)을 황색

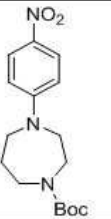
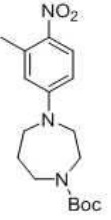
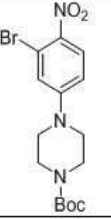
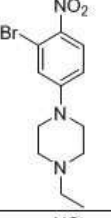
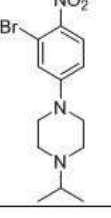
오일로서 수득하였고, 이 오일을 황색 고형분이 될 때까지 방치시켰다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.61 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.69 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.54-2.56 (m, 7H); LC-MS (ESI) m/z: 268.2 (M+H⁺).

[0358] 전술한 일반 방법 A 내지 C를 사용하여, 표 A의 중간체를 제조하였다.

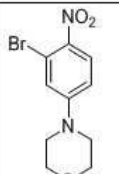
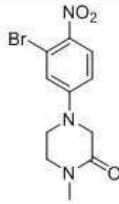
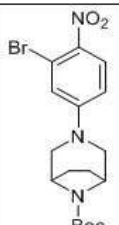
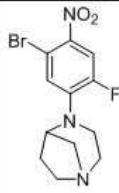
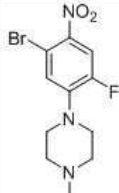
표 A

중간체	구조	방법	수율 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z: (M+H ⁺))
B-I-1		A	90	8.04 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.44 (brs, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H).	222.1
B-I-2		A	81	8.03 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 3.40 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.63 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.63-1.67 (m, 1H), 0.42-0.45 (m, 2H), 0.33-0.36 (m, 2H).	248.2
B-I-3		A	96	7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 3.43 (s, 8H), 2.54 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).	322.2
B-I-4		A	90	7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.37 (brs, 4H), 2.62 (brs, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.36 (m, 2H).	262.3
B-I-5		A	87	7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.58 (brs, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.91 (m, 2H).	235.1

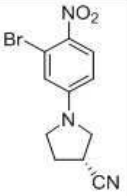
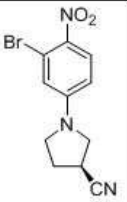
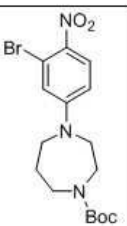
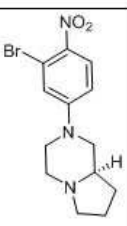
[0359]

B-I-6		A	80	NMR 데이터 없음	322.2
B-I-7		A	54	7.95-7.98 (m, 1H), 6.72-6.74 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.80 (t, J = 6.3Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.28 (s, 4H), 1.14 (s, 5H).	358.2 (M+Na+H ⁺)
B-I-9		A	100	8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.44 (brs, 8H), 1.41 (s, 9H).	408.0 410.0 (M+Na+H ⁺) (M+Na+3H ⁺)
B-I-10		B	92	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.4 and 2.7 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	데이터 없음
B-I-11		B	95	NMR 데이터 없음	328.0 330.0

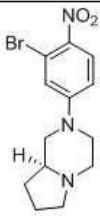
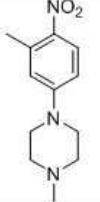
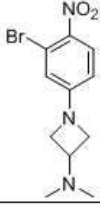
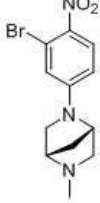
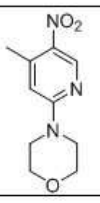
[0360]

B-I-12		A	58	8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.0 및 2.0 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.41 (m, 2H).	287.0 289.0
B-I-13		A	53	8.0 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.45 (d, J = 4.0, 2H), 2.90 (s, 3H).	313.0 315.0
B-I-14		A	76	7.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.72 (d, J = 12.1Hz, 2H), 2.99 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.85 (brs, 2H), 1.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).	데이터 없음
B-I-15		A	37	7.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.4 및 2.8 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 12.9 및 5.6 Hz, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 3H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.69-1.75 (m, 1H).	데이터 없음
B-I-16		A	87	8.02 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 3.26 (m, 4 H), 2.43 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H).	318.0 320.0

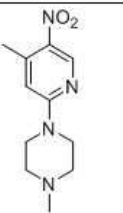
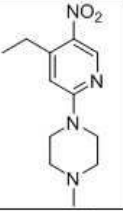
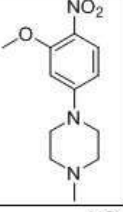
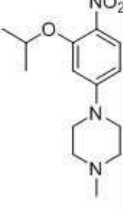
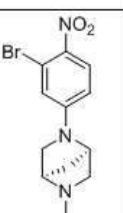
[0361]

B-I-17		A	20	8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H).	데이터 없음
B-I-18		A	76	8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.53 (dt, J = 10.3 및 6.8 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H).	데이터 없음
B-I-19		A	77	7.97 (dd, J = 9.4 및 4.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.47-3.76 (m, 6 H), 3.21-3.28 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.21 (s, 9H).	422.2 424.2
B-I-20		A	36	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.92-3.05 (m, 3H), 2.63 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.15 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 1H).	326.0 328.0

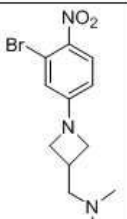
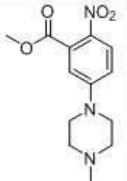
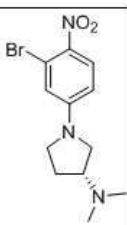
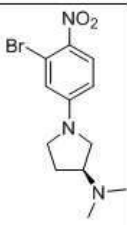
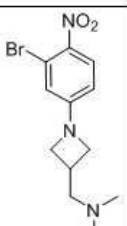
[0362]

B-I-21		A	64	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.92-3.05 (m, 3H), 2.63 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.15 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.30- 1.40 (m, 1H).	326.0 328.0
B-I-22		A	86	7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.40 (brs, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H).	236.2
B-I-25		A	41	8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 9.1 및 2.5 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H).	300.2 302.2
B-I-26		B	44	7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.60-6.91 (brm, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.81 (dd, J = 9.6 및 2.0 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).	312.0 314.0
B-I-27		A	90	8.86 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.68 (brs, 8H), 2.51 (s, 3H).	224.33

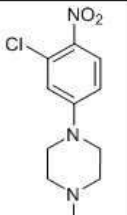
[0363]

B-I-28		A	99	8.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.71 (brs, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H).	237.2
B-I-29		A	83	8.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.71 (brs, 4H), 2.89 (q, 2H), 2.38 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	251.2
B-I-30		A	74	7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.43 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.21 (s, 3H),	252.1
B-I-31		A	71	7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	280.1
B-I-32		B	87	7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.60-6.91 (brm, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.81 (dd, J = 9.6 및 2.0 Hz, 1H), 2.42, (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).	312.0 314.0

[0364]

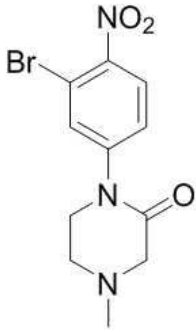
B-I-A		A	57	7.88 (d, J = 9.1Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.1, 2.2Hz, 1H), 5.80 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.20 (t, J = 8.3Hz, 2H), 3.83 (t, J = 7.1Hz, 2H), 3.47 (d, J = 7.2Hz, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.81 (s, 6H).	314.0 316.0
B-I-B		A	미정제	NMR 데이터 없음	280.2
B-I-C		A	70	8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.6 및 9.3 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.14 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).	314.2 316.2
B-I-D		A	58	8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.6 및 9.3 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.14 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).	336.2 338.2 (Na)
B-I-E		A	57	NMR 데이터 없음	314.2

[0365]

B-I-F		A	74	7.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.7 및 9.5 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.39 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H).	256.0
-------	---	---	----	--	-------

[0366]

[0367] **중간체 B-I-33:** 1-(3-브로모-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진 2-온.



[0368]

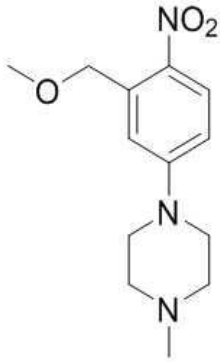
[0369] DMF(50 mL) 중 *tert*-부틸 (2-아미노에틸)(메틸)카바메이트(4.3 g, 24 mmol) 및 탄산칼륨(3.8 g, 27 mmol)의 혼합물을 N₂ 대기 하 실온에서 4-플루오로-2-브로모-1-니트로벤젠(5 g, 22 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, 용액을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(2% MeOH/DCM, 10 CV')로 정제하여 *tert*-부틸(2-((3-브로모-4-니트로페닐)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(5.6 g, 66% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z: 374.1 (M+H⁺).

[0370] DCM(100 mL) 중 *tert*-부틸 (2-((3-브로모-4-니트로페닐)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(5.6 g, 15 mmol) 및 TEA(7.6 g, 75 mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하 0°C에서 클로로아세틸클로라이드(5.1 g, 45 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 용액을 DCM(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 감압 하에서 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(2% MeOH/DCM, 10 CV')로 정제하여 *tert*-부틸 (2-(N-(3-브로모-4-니트로페닐)-2-클로로아세트아미도)에틸)(메틸)카바메이트(5.6 g, 66% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z: 374.1 (M+H⁺).

[0371] 디옥산(100 mL) 중 N-(3-브로모-4-니트로페닐)-2-클로로-N-(2-(메틸아미노)에틸)아세트아미드 염산염(5.6 g, 12 mmol)의 용액을 N₂ 분위기 하 0°C에서 1,4-디옥산(100 mL) 중 4 N의 HCl로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시키고, 미정제물을 Et₂O(100 mL) 중 결정화로 정제하여 N-(3-브로모-4-니트로페닐)-2-클로로-N-(2-(메틸아미노)에틸)아세트아미드 염산염(4.79 g, 99% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.75 (brs, 2H), 8.16 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z: 374.1 (M+H⁺).

[0372] DMF(50 mL) 중 N-(3-브로모-4-니트로페닐)-2-클로로-N-(2-(메틸아미노)에틸)아세트아미드 염산염(5.0 g, 12 mmol)의 용액을 N₂ 대기 하 0°C에서 60% 광유 중 NaH(1.1 g, 25 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 용액을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 감압 하에서 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(2% MeOH/DCM, 10 CV')로 정제하여 1-(3-브로모-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진-2-온(3.1 g, 76% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.0 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.3 및 9.3 Hz, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 314.2 (M+H⁺).

[0373] **중간체 B-I-34:** 1-(3-(메톡시메틸)-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진:

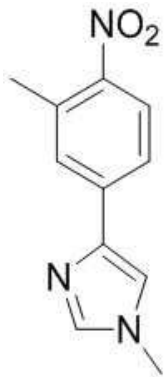


[0374]

[0375] DMF(30 mL) 중 (5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-니트로페닐)메탄올(1.0 g, 4.0 mmol)의 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화 나트륨(0.80 g, 광유 중 60%)을 나누어 첨가하고, 혼합물을 동일한 조건 하에서 교반하였다. 요오드메탄(1.7 g, 12 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고 얼음물로 조심스럽게 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 미정제물을 수득하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc)로 정제하여 1-(3-(메톡시메틸)-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진(0.76 g, 72% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.03 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.45 (brs, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.42 (brs, 4H), 2.22 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 266.2 (M+H⁺).

[0376] **일반 방법 D: 스즈키 커플링 반응:**

[0377] **중간체 C-V-4:** 1-메틸-4-(3-메틸-4-니트로페닐)-1H-이미다졸:

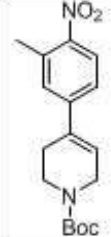
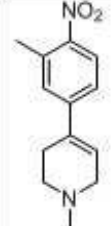
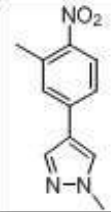


[0378]

[0379] 1,4-디옥산(12 mL) 및 물(0.5 mL)의 혼합물 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(3-메틸-4-니트로페닐)-1,3,2-디옥사보롤란(0.80 g, 3.0 mmol) 및 4-브로모-1-메틸-1H-이미다졸(0.49 g, 3.0 mmol)의 현탁액을 탄산칼륨(1.26 g, 9.1 mmol)으로 처리하고 현탁액을 교반시켰다. 반응 혼합물을 아르곤 버블링으로 2분 동안 탈기시키고, Pd(dppf)Cl₂.DCM 부가물(0.50 g, 0.61 mmol)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 물로 희석하고 DCM(4 x 25 mL)으로 추출하였다. 유기물을 합치고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 흑색 오일을 수득하였다. 흑색 오일을 실리카 겔(0 내지 15% MeOH/DCM, 15 CV')로 정제하여 1-메틸-4-(3-메틸-4-니트로페닐)-1H-이미다졸(0.31 g, 47% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 218.2 (M+H⁺).

[0380] 진술한 일반 방법 D를 사용하여, 표 B의 중간체를 제조하였다.

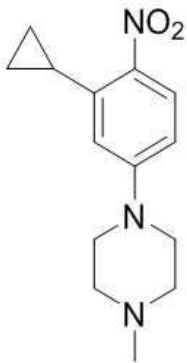
표 B

중간체	구조	방법	수율 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z: (M+H ⁺))
C-V-1		D	62	NMR 데이터 없음	319.2
C-V-2		D	64	NMR 데이터 없음	233.2
C-V-3		D	72	8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).	218.2

[0381]

[0382] 일반 방법 E: 스즈키 커플링 반응

[0383] 중간체 C-I-1: 1-(3-시클로프로필-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진

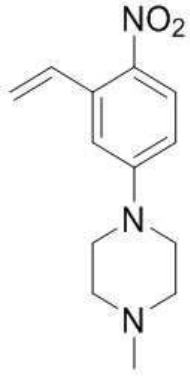


[0384]

[0385] 톨루엔:H₂O(9:1)(200 mL) 중 1-(3-브로모-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진(B-I-8, 20 g, 67 mmol) 및 시클로프로필보론산(8.6 g, 100 mmol)의 혼합물을 K₃PO₄(43 g, 200 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 질소로 20분 동안 퍼징하였다. 트리스클로헥실 포스핀(3.7 g, 13 mmol) 및 Pd(OAc)₂(2.2 g, 10 mmol)를 반응 혼합물에 첨가한 다음, 반응 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 용액을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0 내지 80% EtOAc/헥산, 15 CV')로 정제하여 1-(3-시클로프로필-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진(12 g, 69% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.4 및 9.4 Hz 1H), 6.55 (s, 1H), 3.36 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 0.94 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 261.3 (M+H⁺).

[0386] 일반 방법 F: 스즈키 커플링 반응

[0387] **중간체 C-I-12:** 1-메틸-4-(4-니트로-3-비닐페닐) 피페라진

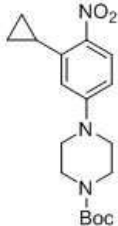
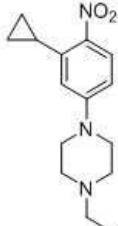
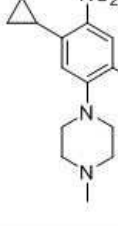
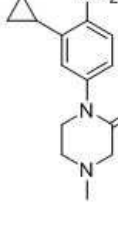
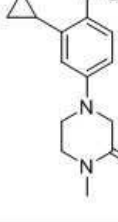


[0388]

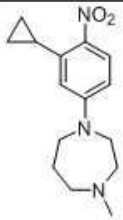
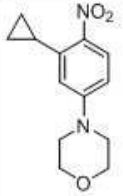
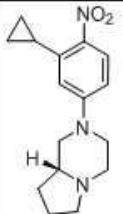
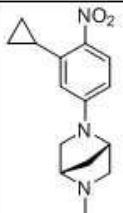
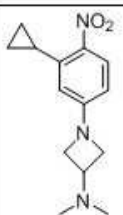
[0389] DMSO(210 mL) 중 1-(3-브로모-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진(**B-I-8**, 30 g, 100 mmol) 및 칼륨 트리플루오로보레이트(20 g, 150 mmol)의 혼합물을 실온에서 K_2CO_3 (42 g, 301 mmol)으로 처리하고, 반응 혼합물을 질소로 15분 동안 퍼징하였다. $PdCl_2(dppf)$ (3.7 g, 5.0 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차가운 물(300 mL)로 희석하고, 용액을 EtOAc(3 x 250 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0 내지 80% EtOAc/헥산, 10 CV')로 정제하여 1-메틸-4-(4-니트로-3-비닐페닐)피페라진(20 g, 81% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.77 (t, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.44 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 247.3 ($M+H^+$).

[0390] 스프링 반응에 대한 일반 방법 E 또는 일반 방법 F를 사용하여 표 C의 중간체를 제조하였다.

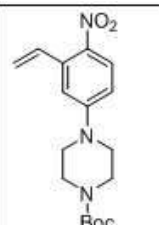
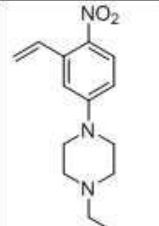
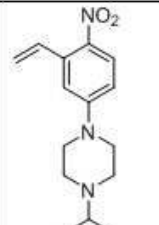
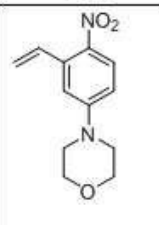
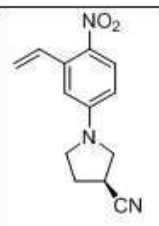
표 C

중간체	구조	방법	수율 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z (M+H ⁺))
C-I-2		E	43	7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.3 및 2.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.36-3.45 (m, 8H), 2.44-2.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.93-0.97 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H).	MS 데이터 없음
C-I-3		E	91	NMR 데이터 없음	276.2
C-I-4		E	62	7.83 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 4H), 2.43 (s, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).	280.2
C-I-5		E	53	7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).	276.1
C-I-6		E	78	7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).	276.1

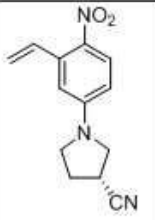
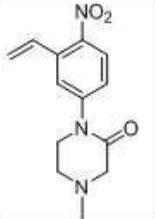
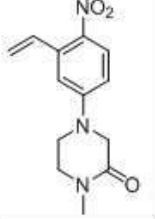
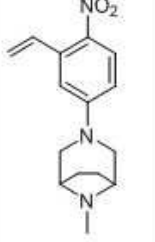
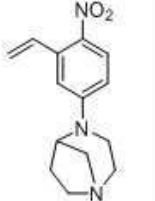
[0391]

C-I-7		E	44	7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.6 및 9.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 0.95 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 2H), 0.73 (m, 2H).	276.1
C-I-8		E	93	7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.3 및 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.30-3.33 (m, 4H), 2.46-2.48 (m, 1H), 0.93-0.96 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H).	데이터 없음
C-I-9		E	58	7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.45-2.47 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 0.92-0.96 (m, 2H), 0.72-0.75 (m, 2H).	288.2
C-I-10		E	64	7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).	274.2
C-I-11		E	78	7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.1 and 2.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.01 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 8.6 및 5.2 Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.10 (s, 6 H), 0.95 (m, 2H), 0.8 (m, 2H).	262.2

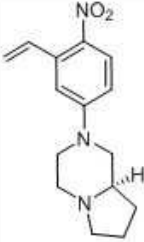
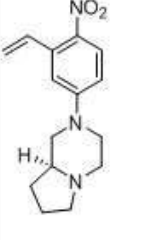
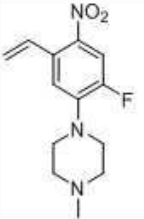
[0392]

C-I-13		F	87	7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.2 and 10.9 Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 2H), 5.79 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 8H), 1.41 (s, 9H).	356.2 (M+Na+ H ⁺).
C-I-14		F	77	NMR 데이터 없음	262.2
C-I-15		F	96	NMR 데이터 없음	276.2
C-I-16		F	90	7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.3 및 10.9 Hz, 1H), 7.00 (m 1H), 6.98 (s, 1H), 5.80 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 4.8 Hz, 4H).	235.2
C-I-17		F	81	8.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 17.3 및 10.9 Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 5.78 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.46-3.70 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H).	데이터 없음

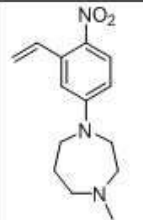
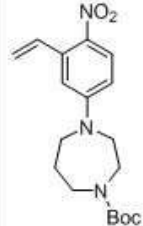
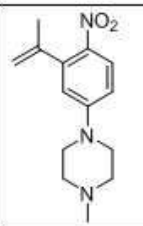
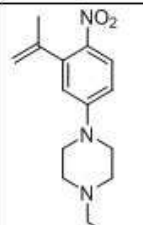
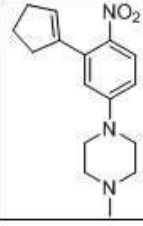
[0393]

C-I-18		F	72	8.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 17.3 및 10.9 Hz, 1H), 6.62-6.65 (m, 2H), 5.78 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.46-3.70 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H).	데이터 없음
C-I-19		F	32	7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.86 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H).	262.2
C-I-20		F	42	7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.44 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H).	262.3
C-I-21		F	87	7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 17.2 및 10.9 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 5.76 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.23 (brs, 2H), 3.03 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.56 (m, 2H).	274.2
C-I-22		F	56	NMR 데이터 없음	260.2

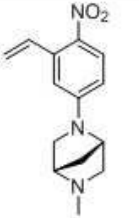
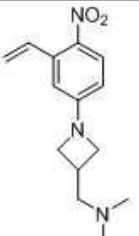
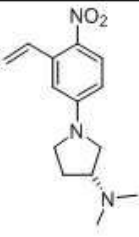
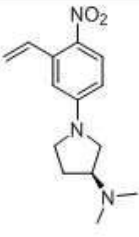
[0394]

C-I-23		F	95	<p>7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.2 및 10.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4 및 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 17.2 및 1.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.91-3.06 (m, 3H), 2.62 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.18 (td, J = 11.3 및 3.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.84(m, 1H), 1.63-1.76 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 1H).</p>	274.2
C-I-24		F	100	<p>7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.2 및 10.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4 및 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 17.2 및 1.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 11.0 및 1.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.62 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.17 (td, J = 11.3 및 3.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.37 (m, 1H).</p>	274.2
C-I-25		F	79	<p>7.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 5.83 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 4H), 2.44-2.47 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).</p>	266.2

[0395]

C-I-26		F	75	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 2.9 및 9.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.45 (m, 2H) 2.25 (s, 3H), 1.89 (m, 2H).	262.2
C-I-27		F	92	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 17.2 및 10.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52-3.81 (m, 6H), 3.23-3.31 (m, 2H), 1.72-1.90 (m, 2H), 1.22 (s, 9H).	
C-I-28		F	57	7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.7 및 9.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.40 (brs, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).	262.3
C-I-29		F	88	7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.35 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.02 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	276.3
C-I-30		F	92	7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.37 (m, 4H), 2.41 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (m, 2H).	289.2

[0396]

C-I-31		F	91	7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 17.2 및 10.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 23.0 Hz, 2H), 5.73 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.82 (dd, J = 9.6 및 2.0 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.71-1.90 (m, 2H).	260.2
C-I-32		F	63	NMR 데이터 없음	262.2
C-I-34		F	74	NMR 데이터 없음	262.2
C-I-35		F	63	NMR 데이터 없음	262.2

[0397]

C-I-36		E	89	7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.5 및 9.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.51 (brm, 2 H), 3.61 (brm, 2 H), 3.05 (brm, 1H), 2.90 (brm, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.94 (m, 2 H), 0.75 (m, 2H).	396.2 (M+Na+H ⁺).
C-I-37		E	미정제	데이터 없음	288.2
C-I-38		E	68	데이터 없음	276.2

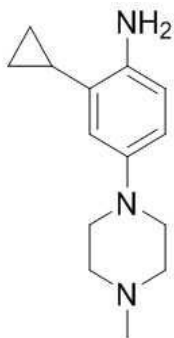
[0398]

[0399]

일반 방법 G: 환원

[0400]

중간체 D-I-1: 2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린



[0401]

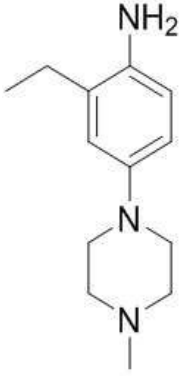
[0402]

MeOH(60 mL) 중 1-(3-시클로프로필-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진(C-I-1, 12 g, 46 mmol)의 용액을 NH₄Cl(73 g, 14 mmol)로 0℃에서 처리하고, 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 징크 분말(30 g, 459 mmol)를 얼음-물 수조 하에 반응 혼합물에 서서히(내부 온도를 20℃까지 증가시킴) 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 THF(500 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에서 농축시켜 2-시클로프로필-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린(10 g, 95%)을 짙은 갈색의 끈적끈적한 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.52 (m, 2H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.52 (brs, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 0.813 (m, 2H), 0.471 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 213.2 (M+H⁺).

[0403]

일반 방법 H: 환원

[0404] 중간체 D-I-11: 2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린



[0405]

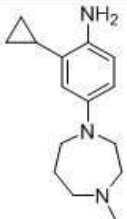
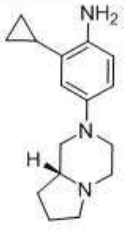
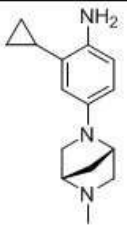
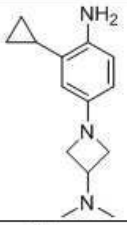
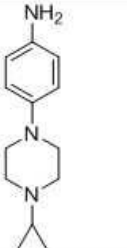
[0406] EtOAc(200 mL) 중 1-메틸-4-(4-니트로-3-비닐페닐)피페라진(C-I-12, 20 g, 81 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에서 Pd/C(20 g, 10% w/w, 50% 수분)로 처리한 다음, 혼합물을 수소 풍선 압력 하 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 일반적인 작업 후, 2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린(16 g, 90% 수율)을 갈색의 끈적끈적한 고형분으로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.61 (s, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.25 (brs, 2H), 2.89 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.41 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 219.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0407] D-I-1 또는 D-I-11을 제조하는 일반 방법 G 또는 H를 사용하여, 표 D의 중간체를 제조하였다.

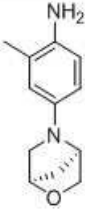
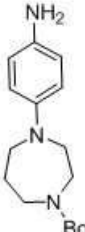
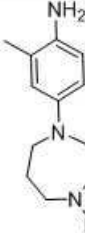
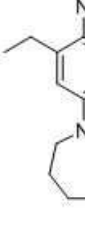
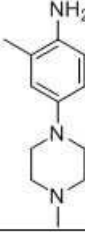
표 D

중간체	구조	방법	수율(%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z: (M+ H ⁺))
D-I-2		G	76	6.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 2.80 (s, 4H), 1.63 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.47 (d, J = 5.2 Hz, 2H).	데이터 없음
D-I-3		G	100	6.51-6.56 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.67 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.85 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 1.65 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.46 (m, 2H).	219.2
D-I-4		G	100	6.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.40 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 0.80 (m, 2H), 0.44 (m, 2H).	250.2
D-I-5		G	96	6.56 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 0.83 (m, 2H), 0.50 (m, 2H).	246.1
D-I-6		G	70	6.55 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.55 (brs, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.50 (m, 2H).	246.2

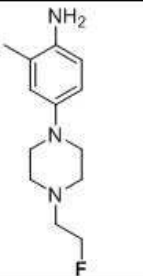
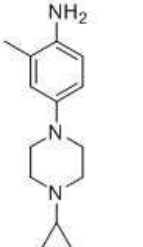
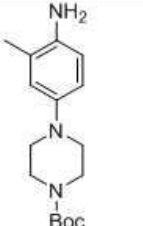
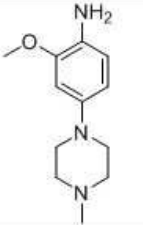
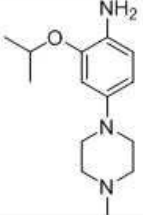
[0408]

D-I-7		G	74	6.63 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.54 (brm, 2H), 3.32 (m, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.11 (brs, 2H), 1.70 (s, 1H), 0.84 (brm, 2H), 0.51 (brm, 2H).	246.2
D-I-8		G	100	6.57 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 4.48 (brs, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.32 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.45 (m, 2H).	258.2
D-I-9		G	91	6.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.05-3.05 (m, 1H), 2.80 (brs, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.66 (brs, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.46 (m, 2H).	244.2
D-I-10		G	100	NMR 데이터 없음	232.2
D-I-12		H	100	6.65 (d, 2H), 6.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.83 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.62 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.29 (m, 2H).	218.2

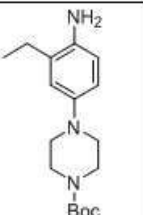
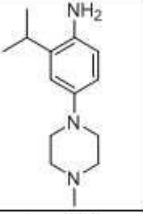
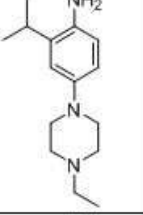
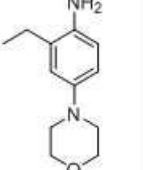
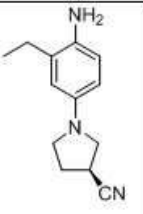
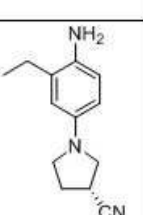
[0409]

D-I-13		H	92	6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (brs, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.11 (brs, 2H), 3.64 (brs, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.74 (m, 1H).	205.1
D-I-14		H	100	NMR 데이터 없음	292.2
D-I-15		H	72	6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.07 (brs, 2H), 3.33-3.48 (m, 4H), 3.00-3.31 (m, 2H), 2.52-2.71 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.43-1.80 (m, 3H), 1.31 (s, 9H).	306.2
D-I-16		H	82	2 개의 이성질체로 분할됨	320.2
D-I-17		H	97	6.58 (brs, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.34 (brs, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).	206.1

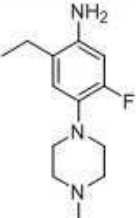
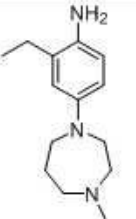
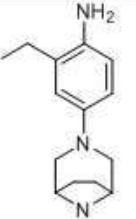
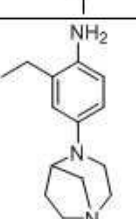
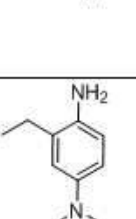
[0410]

D-I-18		H	100	6.58 (s, 1H), 6.48-6.53 (m, 2H), 4.59 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.35 (brs, 2H), 2.89 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.55 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.01 (s, 3H).	238.2
D-I-19		H	44	6.58 (s, 1H), 6.49 (m, 2H), 4.33 (brs, 2H), 2.84 (brs, 4H), 2.63 (brs, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 0.42 (m, 2H), 0.31 (m, 2H).	232.3
D-I-20		H	99	NMR 데이터 없음	292.2
D-I-21		H	92	6.49 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 2.0 and 8.0 Hz, 1H), 4.19 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.93 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).	222.1
D-I-22		H	100	6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.25 (brs, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.17 (d, J = 8.4 Hz, 6H)	250.3

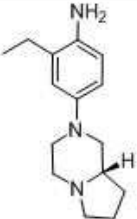
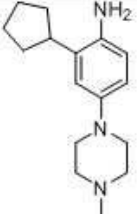
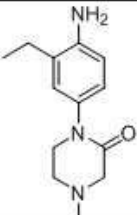
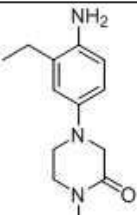
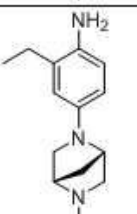
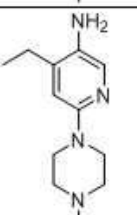
[0411]

D-I-23		H	100	6.63 (m, 1H), 6.53 (m, 2H), 4.39 (brs, 2H), 3.41 (brs, 4H), 2.83 (brs, 4H), 2.30 (q, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	306.2
D-I-24		H	92	6.63 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.47 (brs, 2H), 2.91 (m, 5H), 2.42 (brs, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	234.2
D-I-25		H	93	6.63 (s, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.37 (brs, 2H), 2.92 (m, 5H), 2.47 (m, 4H), 2.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	248.3
D-I-26		H	100	NMR 데이터 없음	207.2
D-I-27		H	98	6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.26-6.30 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.24-3.45 (m, 4H), 3.10-3.14 (m, 1H), 2.41 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.28-2.32 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	216.2
D-I-28		H	95	6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.26-6.30 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.24-3.45 (m, 4H), 3.10-3.14 (m, 1H), 2.41 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	216.2

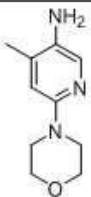
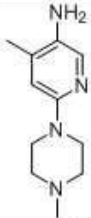
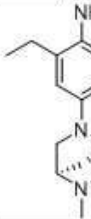
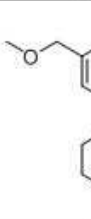
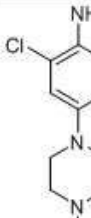
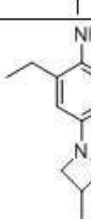
[0412]

D-I-29		H	91	NMR 데이터 없음	238.2
D-I-30		H	87	6.49 (brs, 1H), 6.40 (m, 2H), 3.48 (m, 6H), 2.57 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	233.2
D-I-31		H	100	NMR 데이터 없음	246.2
D-I-32		H	97	6.45-6.50 (m, 3H), 4.28 (brs, 2H), 3.94 (s, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.39 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	232.2
D-I-33		H	85	NMR 데이터 없음	246.2

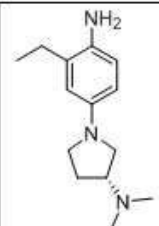
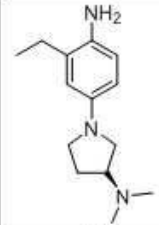
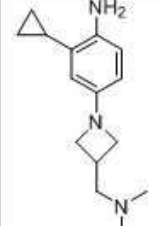
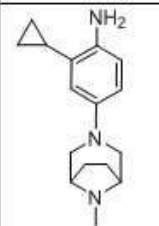
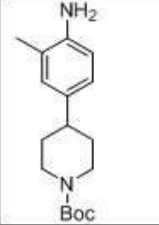
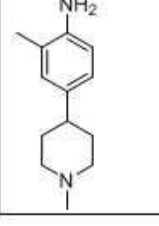
[0413]

D-I-34		H	100	NMR 데이터 없음	246.2
D-I-35		H	76	6.66 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.57 (brs, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.89 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 2.20 (m, 3H), 1.90 (m, 2H).	260.3
D-I-36		H	88	6.90 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.75 (brs, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	234.2
D-I-37		H	77	6.89 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.52(s, 1H), 4.93 (brs, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	234.2
D-I-38		H	77	NMR 데이터 없음	232.2
D-I-39		H	90	7.56 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.33 (brs, 2H), 3.21 (brs, 4H), 2.41 (q, 2H), 2.37 (brs, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	221.1

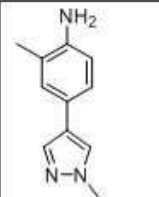
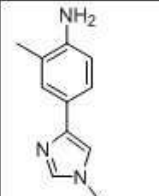
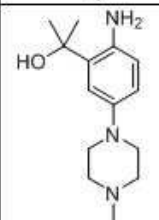
[0414]

D-I-40		H	92	7.57 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.37 (brs, 2H), 3.67 (brs, 4H), 3.16 (brs, 4H), 2.05 (s, 3H).	194.2
D-I-41		H	96	7.55 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.33 (brs, 2H), 3.33 (brs, 4H), 2.31 (brs, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	207.2
D-I-42		H	93	NMR 데이터 없음	232.2
D-I-43		H	80	6.76 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.90 (brs, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.19 (s, 3H).	236.3
D-I-44		G	96	NMR 데이터 없음	226.2
D-I-45		H	100	NMR 데이터 없음	234.0

[0415]

D-I-46		H	93	NMR 데이터 없음	234.2
D-I-47		H	100	NMR 데이터 없음	234.2
D-I-48		G	82	NMR 데이터 없음	데이터 없음
D-I-49		G	88	NMR 데이터 없음	258.2
D-V-1		H	100	6.74 (brm, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.57 (brs, 2H), 4.00 (brm, 2H), 2.73 (brm, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.32 (m, 2H).	313.2 (M+Na+H ⁺).
D-V-2		H	100	6.99 (brm, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.85 (brm, 1H), 4.82 (brs, 2H), 3.92 (brm, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.96 (brm, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).	185.2

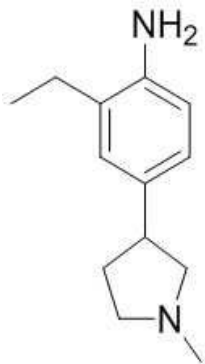
[0416]

D-V-3		H	93	7.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	188.4
D-V-4		H	93	7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (brs, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).	264.2
D-V-5		G	미정제	NMR 데이터 없음	250.2

[0417]

[0418]

중간체 D-V-6: 2-에틸-4-(1-메틸피롤리딘-3-일)아닐린



[0419]

[0420]

1,4-디옥산(5 mL) 및 물(1 mL)의 혼합물 중 tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카복실레이트(0.25 g, 0.85 mmol), 4-브로모-2-에틸아닐린(0.121 g, 0.60 mmol)의 용액을 K₂CO₃(0.251 g, 1.8 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 Ar로 2분 동안 탈기한 다음, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(0.042 g, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 하 95°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 혼합물을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제물을 수득하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/헥산, 15CV)로 정제하여 tert-부틸 3-(4-아미노-3-에틸페닐)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카복실레이트(0.12 g, 70% 수율)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS m/z: 289.2 (M+H⁺).

[0421]

MeOH(20 mL) 중 tert-부틸 3-(4-아미노-3-에틸페닐)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카복실레이트(0.12 g, 0.42 mmol)의 용액을 Pd-C(0.040 g, 0.0424 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 밤새 풍선 아래에 두었다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 3-(4-아미노-3-에틸페닐)피롤리딘-1-카복실레이트(0.12 g, 97% 수율)를 무색의 끈적끈적한 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.81 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.40 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (brm, 1H), 1.75 (brm, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS m/z: 313.2 (M+H+Na⁺).

[0422]

EtOAc(25 mL) 및 포화 NaHCO₃(수용액)(25 mL)의 이상성 혼합물 중 tert-부틸 3-(4-아미노-3-에틸페닐)피롤리딘-1-카복실레이트(0.12 g, 0.40 mmol)의 용액을 벤질 클로로포르메이트(0.086 mL, 0.60 mmol)로 처리하였다. 혼

합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 사이에서 분리시키고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 터트-부틸 3-(4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-에틸페닐)피롤리딘-1-카복실레이트(0.18 g, 100% 수율)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS m/z: 447.2 (M+H⁺).

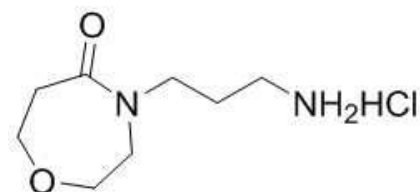
[0423] DCM(3 mL) 중 터트-부틸 3-(4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-에틸페닐)피롤리딘-1-카복실레이트(0.18 g, 0.44 mmol)의 용액을 TFA(2 mL)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 미정제 TFA 염을 수득하였다. 미정제물을 DCM에 현탁시키고 TEA(1 mL)를 첨가하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고 진공 하에서 건조시켰다. 생성된 혼합물을 DCM 및 AcOH(3 방울)에 현탁시켰다. 포름알데히드(5 방울)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드(0.37 g, 1.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다.

[0424] 혼합물을 DCM과 포화 NaHCO₃ 사이에서 분리시키고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 벤질(2-에틸-4-(1-메틸피롤리딘-3-일)페닐)카바메이트(0.14 g, 94% 수율)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS m/z: 339.2 (M+H⁺).

[0425] EtOAc(20 mL) 중 벤질(2-에틸-4-(1-메틸피롤리딘-3-일)페닐)카바메이트(0.14 g, 0.41 mmol)의 용액을 Ar로 플라싱하였다. 탄소 상 팔라듐(0.022 g, 0.02 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 풍선 하 실온에서 밤새 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에서 농축시켜 (2-에틸-4-(1-메틸피롤리딘-3-일)아닐린(0.10 g, 119% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS m/z: 205.2 (M+H⁺).

[0426] Z 락탐의 알킬화 및 Boc 기 탈보호의 일반적인 방법:

[0427] 중간체 H-VII-1.

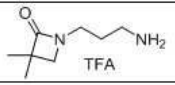
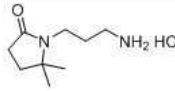
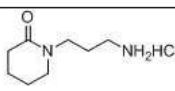
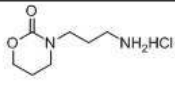
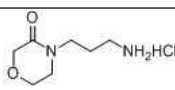
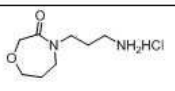
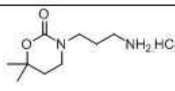
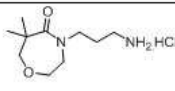


[0428]

[0429] 건조 THF(400 mL) 중 1,4-옥사제판-5-온(10 g, 87 mmol)의 용액을 질소 대기 하 0°C에서 수소화 나트륨(3.0 g, 130 mmol)으로 분취 처리하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 다음, 터트-부틸 (3-브로모프로필)카바메이트(21 g, 87 mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl(200 mL)의 포화 용액으로 급냉시킨 다음, 용액을 EtOAc(2 x 150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 여과하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(40 내지 50% EtOAc/헥산, 15 CV')로 정제하여 터트-부틸 (3-(5-옥소-1,4-옥사제판-4-일)프로필 카바메이트(12 g, 50% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. 생성물을 DCM(50 mL)에 용해시키고 1,4-디옥산(4 당량) 중 4 N의 HCl로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축시키고, 고진공 하에서 건조시켜 4-(3-아미노프로필)-1,4-옥사제판-5-온 HCl 염(100% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.09 (brs, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.62 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 173.2 (M+H⁺).

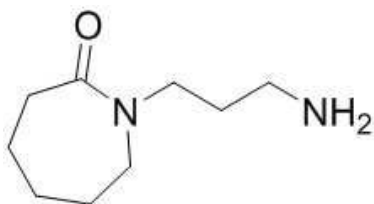
[0430] H-VII-1의 제조를 위한 일반 방법을 사용하여, 표 E의 중간체 H-II-1 내지 H-VI-1을 제조하였다.

표 E

중간체	구조	수율 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z: (M+H ⁺))
H-I-1		미정제	데이터 없음	157.2
H-II-1		52	Boc: 4.17 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.17 (s, 9H).	171.2
H-III-1		36	Boc: 6.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).	157.2
H-IV-1		64	Boc: 4.14 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).	159.2
H-XIII-1		84	Boc: 3.99 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).	159.2
H-VI-1		57	Boc: 6.73 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).	173.2
H-IV-2		미정제	NMR 데이터 없음	187.2
H-VII-2		미정제	NMR 데이터 없음	201.2

[0431]

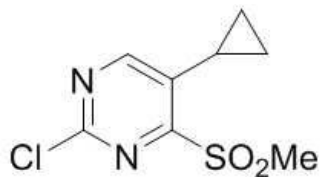
[0432] 중간체 H-XIV: 1-(3-아미노프로필) 아제판-2-온.



[0433]

[0434] MeOH:H₂O(1:1)(130 mL) 중 DBU(22 g, 145 mmol)의 현탁액을 N₂ 분위기 하 0°C에서 KOH(12 g, 217 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 물(200 mL)로 희석시켰다. 용액을 DCM 중 10% MeOH(3 x 250 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 1-(3-아미노프로필) 아제판-2-온(21 g, 85% 수율)을 액체 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDC13): δ 3.45 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.65 (m, 8H); LC-MS (ESI) m/z: 171.4 (M+H⁺).

[0435] **중간체 L-III-1:** 2-클로로-5-시클로프로필-4-(메틸술포닐)피리미딘.

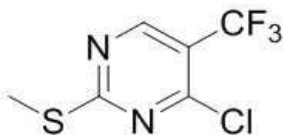


[0436]

[0437] (A) 톨루엔:H₂O(9:1)(650 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-(메틸티오)피리미딘(25.0 g, 105 mmol) 및 시클로프로필 보론산(13.7 g, 158 mmol)의 현탁액에 K₃PO₄(66.7 g, 315 mmol)를 첨가하여 처리하였다. 반응 혼합물을 질소로 20분 동안 퍼징한 다음, 트리시클로헥실 포스핀(5.9 g, 21 mmol) 및 Pd(OAc)₂(2.35 g, 10.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0 내지 10% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-클로로-5-시클로프로필-4-(메틸티오)피리미딘(14.0 g, 66% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.92 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.67 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 201.0 (M+H⁺).

[0438] (B) DCM(60 mL) 중 2-클로로-5-시클로프로필-4-(메틸티오)피리미딘(4.0 g, 20 mmol)의 용액을 0°C에서 m-CPBA(4.8 g, 28 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(2 x 40 mL) 수용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 2-클로로-5-시클로프로필-4-(메틸술포닐)피리미딘(3.6 g, 86% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.57 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.16 (m, 2H), 0.93 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 217.0 (M+H⁺).

[0439] **중간체 L-I-2:** 4-클로로-2-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘.

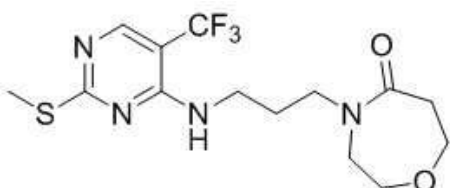


[0440]

[0441] 디에틸 에테르(2 L) 중 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘(100 g, 0.46 mol)의 용액을 0°C에서 ZnCl₂ (에테르 중 1.0 N)(555 mL, 0.56 mol)로 적가하여 처리하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 티오메톡시드 나트륨(49 g, 0.94 mol)을 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 수조 하에서 2 N의 HCl로 급냉시킨 다음, 용액을 Et₂O(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(500 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 35°C에서 감압 하에 농축시켜 4-클로로-2-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘(100 g, 95% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.01 (s 1H), 2.62 (s 3H).

[0442] **치환 반응을 위한 일반 방법:**

[0443] **중간체 J-7:** 4-(3-((2-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온

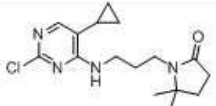
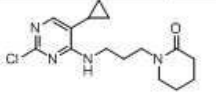
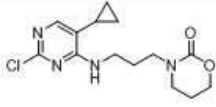
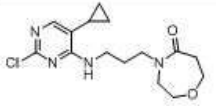
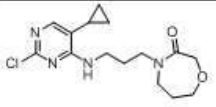
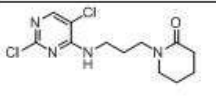
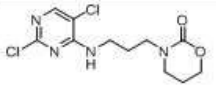
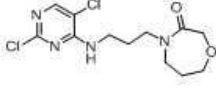


[0444]

[0445] DMF(60 mL) 중 4-(3-아미노프로필) 1,4-옥사제판-5-온 염산염(H-VII-1, 3.0 g, 17.4 mmol)의 용액을 0°C에서 DIEA(15.5 ml, 87.2 mmol)로 처리하고 15분 동안 교반하였다. 이어서, 4-클로로-2-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘(L-I-2, 6.0 g, 26.2 mmol)을 첨가하고 0°C에서 실온까지 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(120 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(40 내지 50% EtOAc/헥산, 15 CV')로 정제하여 4-(3-((2-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온(3.0 g, 47% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (s, 1H), 7.52 (bs, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.63 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 365.3 (M+H⁺).

[0446] 중간체 J-7의 제조를 위한 일반 방법을 사용하여, 표 F의 중간체를 제조하였다.

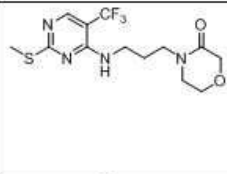
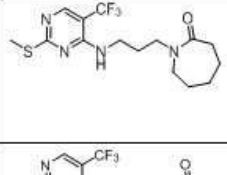
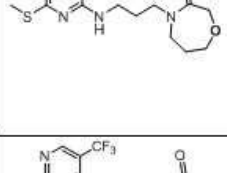
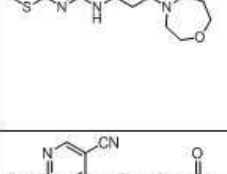
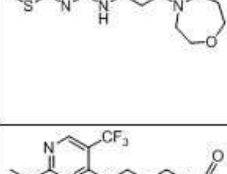
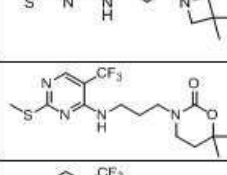
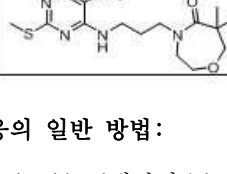
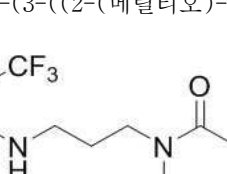
표 F

중간체	구조	수율(%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z (M+H ⁺))
K-1		31	NMR 데이터 없음	323.2
K-2		82	7.69 (s, 1H), 7.51 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.68-1.73 (m, 6H), 1.46-1.56 (m, 2H), 0.86-0.90 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).	309.2
K-3		47	7.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	311.3
K-4		42	7.69 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.56 (brs, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	325.3
K-5		51	7.70 (s, 1H), 7.45 (brs, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).	325.1
K-6		37	8.15 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.72 (m, 6H).	303.20
K-7		64	8.15 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).	305.2
K-8		47	8.20 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).	319.1

[0447]

K-9		51	8.15 (s, 1H), 7.91 (brs, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).	319.0
K-10		39	8.23 (s, 1H), 7.58 (brs, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.71 (m, 6H).	347.1
K-11		56	8.23 (s, 1H), 7.72 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).	349.0
K-12		48	8.23 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).	363.0
K-13		50	8.23 (s, 1H), 7.74 (brs, 1H), 3.66 (brs, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.67 (m, 2H).	363.2
J-1		100	7.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.91 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H).	335.2
J-2		91	8.24 (s, 1H), 7.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.21-3.28 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H).	349.2
J-3		65	8.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.22-3.27 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.89-1.95 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H).	351.2

[0448]

J-4		77	8.25 (s, 1H), 1.54 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.77 (m, 2H).	351.1
J-5		65	8.26 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.52 (m, 4H).	363.2
J-6		64	8.25 (s, 1H), 7.52 (brs, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).	365.3
J-7		47	8.25 (s, 1H), 7.52 (bs, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.63 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68 (m, 2H).	365.3
J-8		89	8.25 (s, 1H), 7.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.42 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.68 (m, 2H).	322.2
J-A		81	8.26 (s, 1H), 7.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.17 (s, 6H).	349.2
J-B		미정제	NMR 데이터 없음	379.2
J-C		미정제	NMR 데이터 없음	393.2

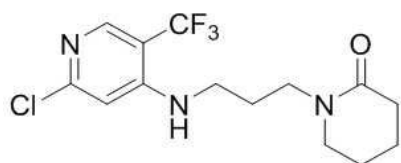
[0449]

[0450]

[0451]

Pd 커플링 반응의 일반 방법:

중간체 M-1: 4-(3-((2-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온



[0452]

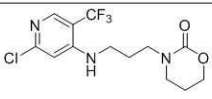
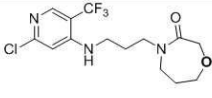
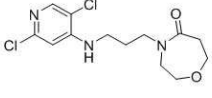
[0453]

톨루엔(180 mL) 중 1-(3-아미노프로필)피페리딘-2-온 염산염(H-III-1, 9.0 g, 29.3 mmol) 및 2-클로로-4-요오드-5-(트리플루오로메틸)피리딘(6.19 g, 32.2 mmol)의 용액을 탄산세슘(23.9 g, 73.2 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 Ar로 15분 동안 퍼징하였다. 이어서, PdCl₂(dppf)·DCM(2.39 g, 2.93 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 5분 동안 Ar로 퍼징하였다. 밀봉 튜브를 닫고, 90°C의 예열된 오일조에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(100 mL)에 부었다. EtOAc(3 x 100 mL)로 용액을 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(40 내지 45% EtOAc/헥산, 12 CV')로 정제하여 1-(3-((2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온(2.6 g, 26% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 1H), 6.98 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.22

(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.67 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z: 336.1 (M+H⁺).

[0454] 중간체 **M-1**의 제조를 위한 일반 방법을 사용하여, 표 G의 중간체를 제조하였다.

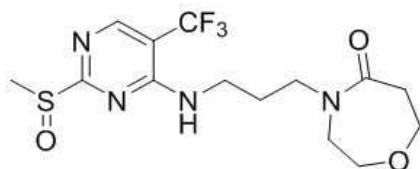
표 G

중간체	구조	수율 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z: (M+H ⁺))
M-2		26	8.18 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.25 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).	338.2
M-3		27	8.18 (s, 1H), 6.90 (brs, 2H), 3.64 (brs, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).	351.1
M-4		19	7.99 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.94 (brs, 2H), 1.65 (m, 2H).	318.2

[0455]

[0456] **술피닐 중간체로의 산화의 일반 방법:**

[0457] **중간체 J-14:** 4-(3-((2-(메틸술피닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온.



[0458]

[0459] DCM(60 mL) 중 4-(3-((2-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온(**J-7**, 3.0 g, 8.2 mmol)의 용액에 m-CPBA(2.0 g, 11.5 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 실온까지 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 90 mL)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축시켜 4-(3-((2-(메틸술피닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온, 및 4-(3-((2-(메틸술피닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)-1,4-옥사제판-5-온(3.0 g, 95%, 9:1)의 혼합물을 연황색 반고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (s, 1H), 7.94 (brs, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 1.70 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 381.3 (M+H⁺).

[0460] 중간체 J-14의 제조를 위한 일반 방법을 사용하여, 표 H의 중간체를 제조하였다.

표 H

중간체	구조	수율 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z: (M+H) ⁺)
J-8-A		90	8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).	351.2
J-9		96	8.58 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.73 (m, 6H).	365.3
J-10		92	8.58 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.78 (m, 2H).	367.2
J-11		96	8.59 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.79 (m, 2H).	367.1

[0461]

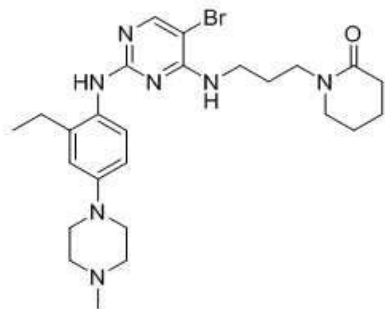
J-12		83	8.58 (s, 1H), 8.02 (brs, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.56 (m, 4H).	379.4
J-13		96	8.58 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.73 (m, 2H).	381.3
J-14		95	8.59 (s, 1H), 7.94 (brs, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).	381.3
J-15		100	NMR 데이터 없음	338.2
J-16		미정제	NMR 데이터 없음	365.2
J-17		미정제	NMR 데이터 없음	395.2
J-18		미정제	NMR 데이터 없음	409.2

[0462]

[0463] 예시적인 화합물: 전술한 방법을 사용하여 화학식 I-A 및 화학식 I-B의 다음의 화합물을 제조하였다. 화학식 I-A 및 화학식 I-B의 예시적인 화합물은 아래의 표 I에 나타나 있다. 화합물의 제조를 위한 예시적인 방법 또한 아래에 제공된다.

[0464] 일반 방법 I: 치환 반응

[0465] 실시예 23: 1-(3-((5-브로모-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온



[0466]

[0467]

2-부탄올(80 mL) 중 1-(3-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온(**K-10**, 4.0 g, 11.6 mmol)의 용액을 실온에서 2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린(**D-I-11**, 2.53 g, 11.6 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 1,4-디옥산 중 4N의 HCl(3.5 mL, 13.9 mmol)로 처리하고 95°C에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 포화 NaHCO₃ 수용액로 염기화시켰다. 용액을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(4 내지 5% MeOH/DCM, 10 CV')로 정제하였다. 생성물을 DCM(200 mL)에 용해시키고 QuadraSil-MP 수지(w/w)를 첨가하여 잔류 팔라듐을 제거하였다. 용액을 4시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과물을 증발시켜 1-(3-((5-브로모-2-((2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온(1.70 g, 28% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.09 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 3.21 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.43 (m, 5H), 2.21 (s, 5H), 1.67 (s, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 530.3 (M+H⁺).

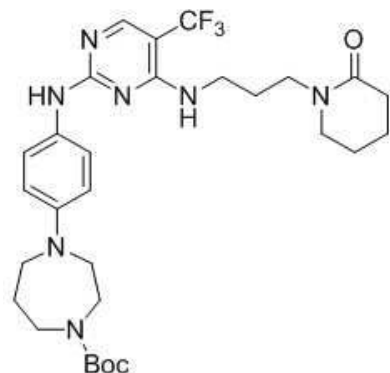
[0468]

일반 방법 J: 치환 반응

[0469]

터트-부틸

4-(4-((4-((3-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1,4-디아제판-1-카복실



[0470]

[0471]

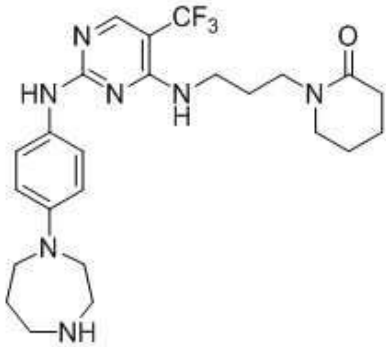
DMF(3.0 mL) 중 터트-부틸 4-(4-아미노페닐)-1,4-디아제판-1-카복실레이트(**D-I-12**, 0.21 g, 0.57 mmol) 및 1-(3-((2-(메틸술피닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온(**J-9**, 0.17 g, 0.57 mmol)의 용액을 밀봉하고 90°C에서 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0 내지 4% MeOH/DCM, 12 CV')로 정제하여 생성물 터트-부틸 4-(4-((4-((3-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1,4-디아제판-1-카복실레이트(0.20 g, 60% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 592.4 (M+H⁺).

[0472]

일반 방법 K: R⁴ 모이어티의 Boc 기 탈보호

[0473]

실시예 9: 1-(3-((2-((4-(1,4-디아제판-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온



[0474]

[0475]

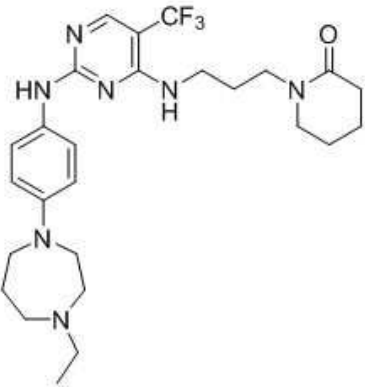
DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 4-(4-((3-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1,4-디아제판-1-카복실레이트(0.20 g, 0.34 mmol)의 용액을 1,4-디옥산(1.0 mL) 중 4 N의 HCl로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 물(1.0 mL) 및 아세트니트릴(1 mL)에 용해시키고, 냉동시키고 동결 건조시켜 1-(3-((2-((4-(1,4-디아제판-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온 염산염(0.12 g, 67% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.23 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H, FA), 8.08 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 3.34-3.37 (m, 3H), 3.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.98 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.21(t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 7H); LC-MS (ESI) m/z: 492.4 (M+H⁺).

[0476]

일반 방법 L: R⁴ 모이어티의 환원성 알킬화

[0477]

실시예 10: 1-(3-((2-((4-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온



[0478]

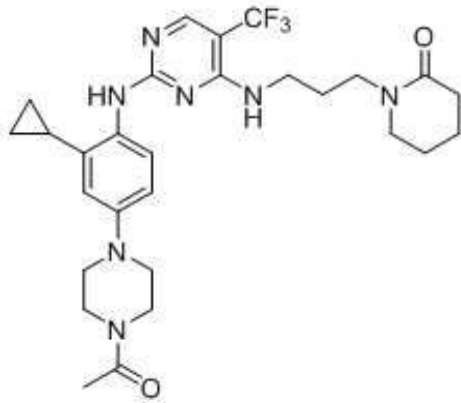
[0479]

메탄올(0.5 mL) 중 1-(3-((2-((4-(1,4-디아제판-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온(**9**, 0.10 g, 0.20 mmol)의 용액을 아세트알데히드(0.1 mL 1.8 mmol), 및 아세트산(2 방울)으로 처리하였다. 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.026 g, 0.41 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용액을 염수로 처리한 다음, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 20% CH₃CN/H₂O(0.1% FA), 15 CV')로 정제하여 1-(3-((2-((4-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온(56 mg, 49% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.21 (brs, 1H), 8.17 (s, 1H, FA), 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 4.9 Hz, 3H), 3.36-3.42 (m, 5H), 3.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.72 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.53-2.56 (m, 4H), 2.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 7H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 520.4 (M+H⁺).

[0480]

R⁴ 모이어티 아실화의 일반 방법:

[0481] **실시예 36:** 1-(3-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-시클로프로필페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온

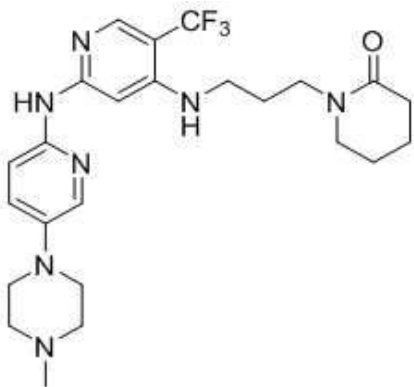


[0482]

[0483] 2.5 mL의 30% MeCN: 물 중 1-(3-((2-((2-시클로프로필-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온(**34**, 0.21 g, 0.40 mmol)의 용액을 실온에서 아세트산 무수물(1.0 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 용액을 물(15 mL)로 희석시켰다. 용액을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기물을 포화 NaHCO₃(15 mL)으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0 내지 10% DCM/MeOH, 25CV)로 정제하여 1-(3-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-시클로프로필페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온(0.13 g, 57% 수율)을 투명한 유리질 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.64 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (brs, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.54 (d, 4H), 3.01-3.24 (m, 10 H), 2.18-2.19 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.96 (m, 1H), 1.61-1.67 (m, 6 H), 0.82 (d, 2H), 0.58 (d, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 560.4 (M+H⁺).

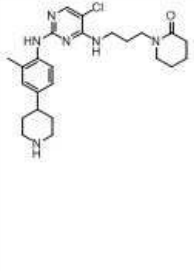
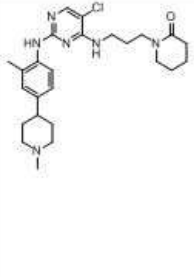
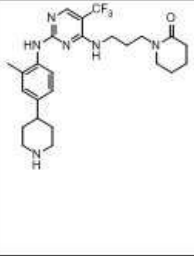
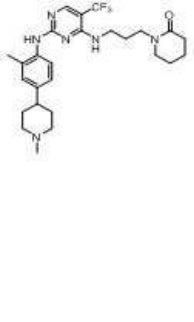
[0484] **일반 방법 M: Pd 커플링 반응**

[0485] **실시예 97:** 1-(3-((2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온

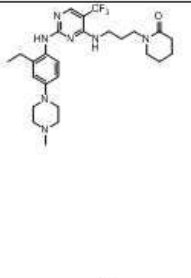
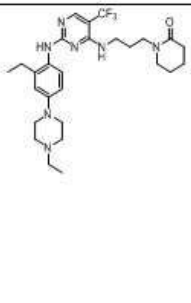
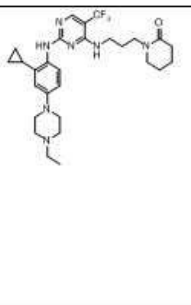
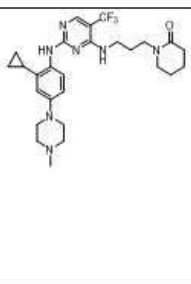


[0486]

[0487] 1,4-디옥산(3 mL) 중 상업적으로 이용 가능한 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민(0.13 g, 0.66 mmol) 및 1-(3-((2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)피페리딘-2-온(**M-1**, 0.20 g, 0.60 mmol)의 혼합물을 탄산 세슘(0.39 g, 1.2 mmol)으로 처리하였다. 용액을 Ar로 살포하고 Pd₂(dba)₃(0.055 g, 0.06 mmol) 및 Xantphos(0.069 g, 0.12 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 Ar로 다시 살포하고, 단단히 밀봉하고, 90°C에서 15 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM(20 mL) 및 물(10 mL)로 희석시켰다. 흑색 고형분을 여과한 다음 여과물을 염수로 처리하였다. 용액을 추가의 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 1-(3-((2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)프로필)피

5		I & K	47	8.32 (s, 1H, FA), 8.20 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 6H), 3.18 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.67 (m, 6H).	457.4
6		I	65	8.20 (brs, 1H, FA), 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.13-2.20 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 10H).	471.4
7		J & K	80	8.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H, FA), 8.06 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.9-7.1 (m, 2H), 3.19-3.32 (m, 6H), 3.15 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.18-2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 6H).	491.4
8		J	42	8.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H, FA), 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 10H).	505.4

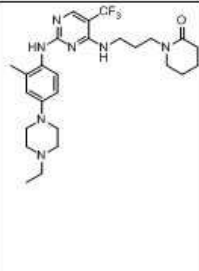
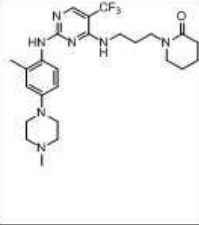
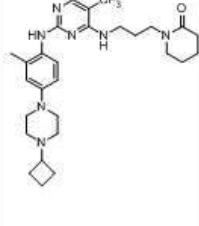
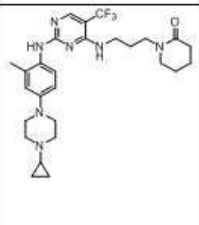
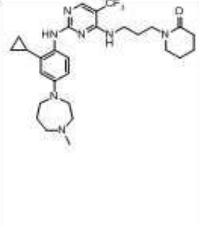
[0489]

11		J	7	8.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H: FA), 8.01 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 3.1-3.4 (brm, 6H), 3.09 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 2.44 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.65 (brm, 4H), 1.54 (brm, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	520.4
12		J, K & L	5	8.60 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.10 (brm, 1H), 6.95 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 6.76 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.19 (brs, 4H), 3.05-3.10 (m, 6H), 2.50 (m, 4H), 2.48 (m, 6H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.66 (brm, 4H), 1.58 (brm, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	534.4
13		J, K & L	20	8.57 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.24 (brm, 1H), 6.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.22 (brm, 4H), 3.12 (brm, 2H), 3.09 (brm, 4H), 2.41 (brm, 4H), 2.35 (brm, 3H), 2.18-2.19 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.66 (brm, 4H), 1.60 (brm, 2H), 1.02 (brm, 3H), 0.81 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).	546.4
14		J	29	8.57 (s, 1H), 8.17 (s, 1H, FA), 8.03 (s, 1H), 7.24 (brm, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.12-3.24 (m, 10H), 3.06 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.18-2.20 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 1.66 (brm, 4H), 1.60 (brm, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	578.4

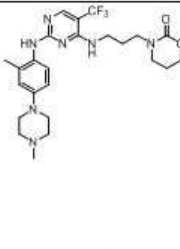
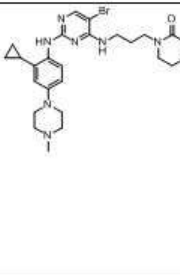
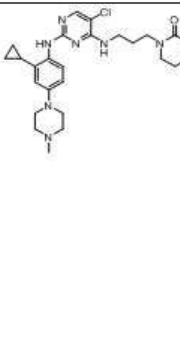
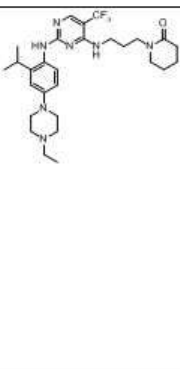
[0490]

15		I	6	8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 2.2 and 8.6 Hz, 1H), 3.19 (m, 4H), 3.09 (m, 7H), 2.45 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.67 (brs, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	544.4 546.4
16		J	68	10.18 (brs, 1H), 9.26 (brs, 2H), 8.50 (brs, 1H), 7.32 (t, J = 8.56 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 3.38 (brs, 4H), 3.20 (brs, 10H), 2.21 (brs, 5H), 1.63 (brs, 6H).	492.4
17		J, K & L	26	8.62 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.17 (brs, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 3.21 (brs, 4H), 3.14 (brs, 2H), 3.06 (brm, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.20 (brm, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.63 (m, 7H), 1.19 (brm, 2H), 1.00 (brm, 6H).	534.5
18		J	43	8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 6.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.11-3.25 (m, 6H), 3.06-3.10 (m, 4H), 2.68 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.19-2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.59-1.66 (m, 6H).	538.4

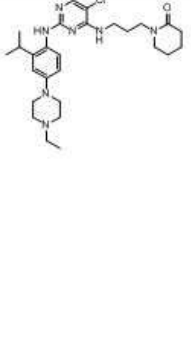
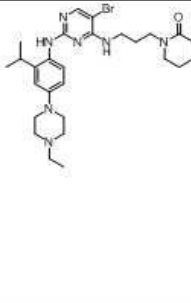
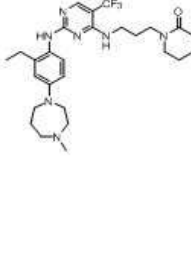
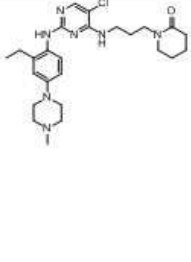
[0491]

19		J, K & L	26	8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.20 (brs, 4H), 3.14 (brs, 2H), 3.08 (brs, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.19 (brs, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.63 (m, 6H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	520.5
20		J	30	8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (brs, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.20 (brs, 4H), 3.14 (brs, 2H), 3.08 (brs, 4H), 2.43 (brs, 4H), 2.20 (brs, 5H), 2.13 (s, 3H), 1.63 (m, 6H).	506.4
21		J, K & L	12	8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.10 (brs, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.41 (brs, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.66 (m, 8H).	546.5
22		J, K & L	19	8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.97 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.21 (m, 5H), 3.04 (brs, 4H), 2.65 (brs, 4H), 2.19 (brs, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.67 (m, 8H), 0.42 (m, 2H), 0.33 (m, 2H).	532.4
24		J	16	8.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.46 (brs, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.17 (m, 8H), 2.58 (brs, 2H), 2.43 (brs, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.58 (m, 6H), 0.79 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).	546.6

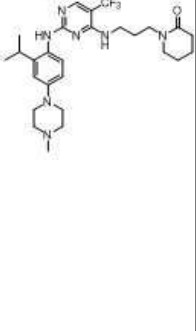
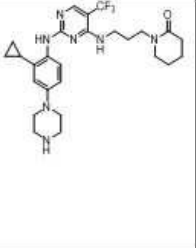
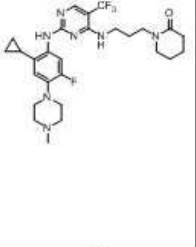
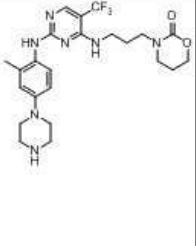
[0492]

25		J	72	8.67 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H, FA), 8.03 (brs, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (brm, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.10-3.40 (m, 14H), 2.76 (brs, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.87-1.92 (m, 2H), 1.62-1.69 (brm, 2H).	508.2
26		I	6	8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 5.76 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.5 and 8.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (brs, 4H), 2.44 (brs, 4H), 2.20 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 1.65 (m, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	544.3 546.3
27		I	13	8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.70 (dd, J = 2.5 및 8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 3.24 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.04 (brs, 4H), 2.42 (brs, 4H), 2.42 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 1.68 (m, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	498.4
28		J	18	8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.6 및 8.6 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.12 (brs, 8H), 2.50 (m, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.69 (t, J = 3.4 Hz, 4H), 1.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	548.5

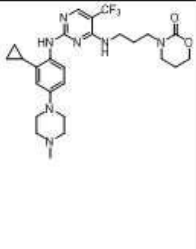
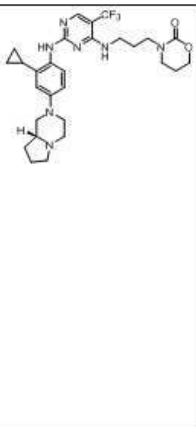
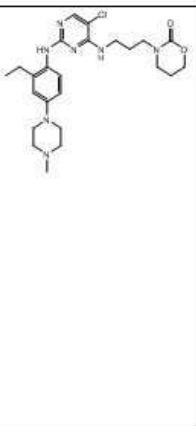
[0493]

29		I	10	8.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4 및 8.8 Hz, 1H), 3.16 (m, 14H), 2.35 (m, 2H), 2.19 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.62 (m, 6H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	514.5
30		I	9	8.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (brs, 2H), 6.67 (dd, J = 8.5 및 16.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 14H), 2.47 (m, 1H), 2.36 (q, 2H), 2.19 (brs, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	558.4 560.4
31		J, K & L	6	8.24 (brs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.64 (m, 6H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	534.4
32		I	50	11.4 (brs, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.30 (brs, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 3.81 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.2-3.05 (m, 10 H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.63 (s, 6 H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	486.2

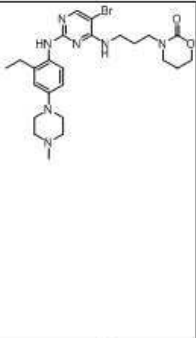
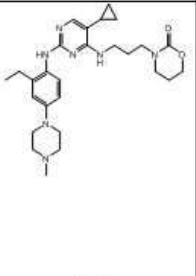
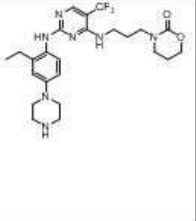
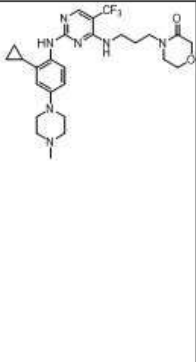
[0494]

33		J	11	8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.5 및 8.8 Hz, 1H), 6.66 (brs, 1H), 3.24 (m, 5H), 3.14 (m, 8H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	534.5
34		I & K	49	8.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.10-3.25 (m, 7H), 3.06 (t, 4H), 2.93 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 6H), 0.81 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).	518.2
35		I	39	8.63 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (brs, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.66 (m, 6H), 0.85 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).	550.2
37		J & K	48	10.3 (brs, 1H), 9.37 (brs, 1H), 8.49 (brs, 1H), 7.37 (brs, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 3.55 (brs, 4H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.08-3.23 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.62-1.73 (brm, 2H).	494.2

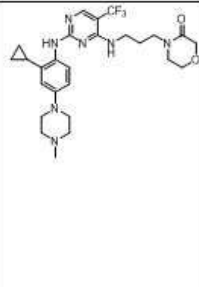
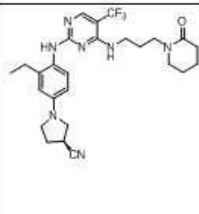
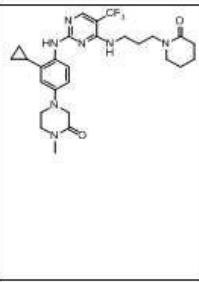
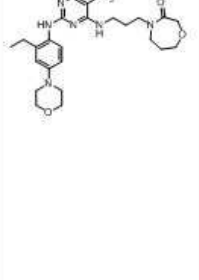
[0495]

41		J	44	10.6 (brs, 1H), 7.32 (brs, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.30 (brs, 2H), 2.99-3.14 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 1.87-1.94 (m, 4H), 1.68 (brs, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).	534.2
42		J	6	8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8 및 2.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.13 (s, 4H), 3.02 (d, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.70-2.07 (brm, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).	560.3
43		I	7	8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.5 및 8.6 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	488.2

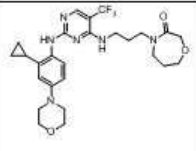
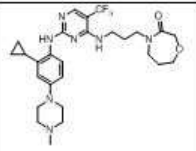
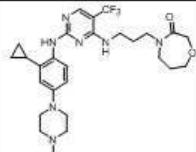
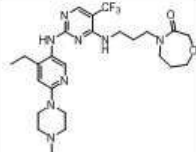
[0497]

44		I	9	7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.7 및 8.8 Hz, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.14 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	532.2 534.2
45		I	11	7.71 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (m, 3H), 4.13 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 3.09 (brs, 4H), 2.53 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.06 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 0.77 (m, 2H), 0.39 (m, 2H).	494.5
46		J & K	49	10.1 (brs, 1H), 9.28 (brs, 2H), 8.36 (brs, 1H), 7.31 (brs, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 4.12 (brs, 2H), 2.96-3.46 (m, 12H), 2.52-2.61 (m, 2H), 2.50-2.52 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.69 (brs, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	508.2
47		J	52	8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.6 및 8.7 Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.25 (m, 6H), 3.08 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).	534.3

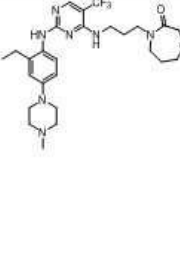

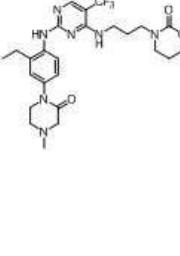
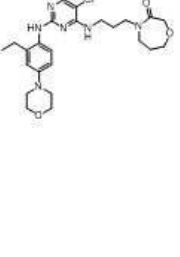
[0498]

47		J	55	10.5 (brs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (brs, 1H), 6.81 (dd, J = 2.6 and 8.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.74 (brs, 2H), 3.46 (brs, 6H), 3.33 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).	534.3
48		J	24	8.66 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.06 (brs, 2H), 6.40-6.43 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.25-3.48 (m, 7H), 3.0-3.2 (brm, 4H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 3H), 1.57-1.66 (m, 6H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	516.2
49		J	33	8.62 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.73 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.41 (brs, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.07 (brs, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.19 (brs, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.61 (brs, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).	546.5
50		J	36	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 6H), 3.35 (brm, 2H), 3.20 (brm, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 1.76 (brm, 2H), 1.57 (brm, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	523.4


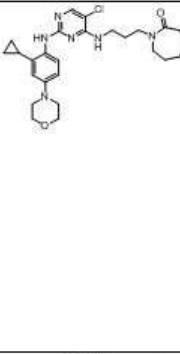

[0499]

51		J	48	8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.94 (brm, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 6H), 3.36 (brm, 2H), 3.23 (brm, 4H), 3.05 (m, 4H), 1.96(m, 1H), 1.76 (brm, 2H), 1.60 (brm, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).	535.4
52		J	37	8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H, FA), 8.04 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.2-3.7 (m, 6H), 3.20 (brm, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (brm, 2H), 1.60 (brm, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).	594.4
52		J	36	11.1 (brs, 1H), 10.23 (brs, 1H), 8.46 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.09-3.45 (br m, 12H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.93 (brs, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.63 (brs, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.69 (m, 2H).	594.4
53		J	7	10.6 (brs, 1H), 9.69 (brs, 1H), 8.10 (brs, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.75 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.40 (brs, 2H), 3.24 (m, 6H), 3.07 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 1.77 (brs, 2H), 1.59 (brs, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	537.55

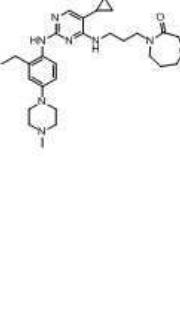
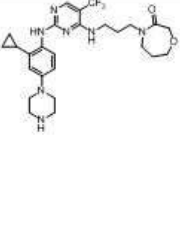
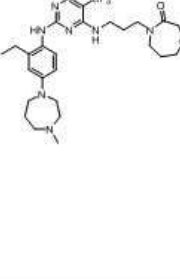
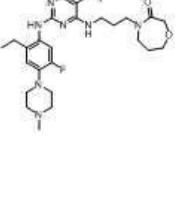
[0500]

54		J	53	<p>8.60 (s, 1H), 8.17 (s, 1H, FA), 8.01 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.40 (brm, 2H), 3.20 (brm, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.4-2.6 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (brm, 2H), 1.57 (brm, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	536.4
55		I	32	<p>10.6 (brs, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (brs, 1H), 6.77 (dd, J = 2.3 및 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.28 (m, 5H), 3.01 (brs, 4H), 2.79 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).</p>	514.4
56		J	14	<p>8.65 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.14 (brs, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 1.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.63 (brs, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>	536.43
57		I	36	<p>8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.71-3.74 (m, 6H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 4H), 3.03-3.07 (m, 4H), 2.51-2.55 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	489.4

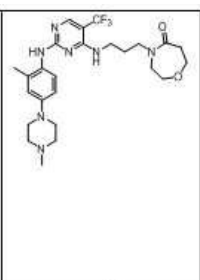
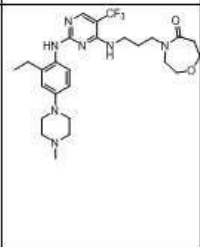
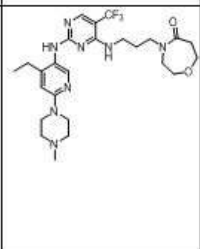
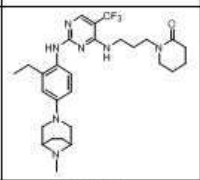
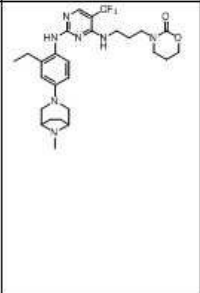
[0501]

58		I	25	<p>8.14 (s, 1H, FA), 8.05 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7 및 2.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 4H), 3.08 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.51-2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	502.4
59		I	40	<p>8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.70-3.74 (m, 6H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.26 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.65 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).</p>	502.4
60		J	29	<p>8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4 및 8.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.19 (brs, 4H), 3.10 (brs, 6H), 2.92 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H).</p>	564.6

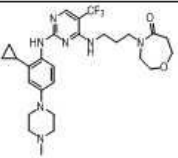
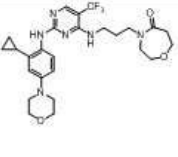
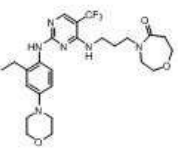
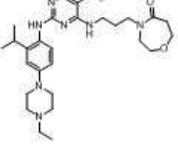
[0502]

61		I	9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ at HT): 7.74 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (m, 2H), 0.46 (m, 2H).	508.3
62		J & K	72	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ at HT): 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.16 (d, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.88 (s, 4H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.76 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 0.80 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	534.2
63		J, K & L	23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ at HT): 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.64 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	550.4
64		J	33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ at HT): 8.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.19 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.82 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.20-3.42 (m, 7 H), 3.00 (s, 4H), 2.51-2.5 (m, 4H), 2.26 (brs, 3H), 1.76 (brs, 2H), 1.61 (brs, 2H), 1.05 (t, J = 7.8 Hz, 3H).	554.2

[0503]

65		J	30	8.61 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H, FA), 8.03 (brs, 1H), 7.16 (brm, 1H), 6.92(brm, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 4H), 3.32-3.40 (m, 3H), 3.17-3.28 (m, 3H), 3.08 (m, 4H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (brm, 2H).	522.4
66		J	42	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.20 (brs, 4H), 3.09 (brs, 5H), 2.60 (brs, 3H), 2.36 (brs, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	536.2
67		J	10	10.8 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.30 (brs, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.08 (brs, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	537.6
68		J	48	8.59 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.07 (brs, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (brs, 2H), 2.62-3.28 (m, 12H), 1.95-2.38 (s, 8H), 1.50-1.80 (m, 9H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	546.4
69		J	41	11.0 (brs, 1H), 10.10 (brs, 1H), 8.36 (brs, 1H), 7.30 (brd, J = 16.6 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.92-4.19 (m, 4H), 3.70 (brd, 2H), 3.05-3.54 (brm, 7 H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56 (brs, 2H), 2.16-2.21 (m, 3H), 1.64-1.93 (brm, 6H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	548.3

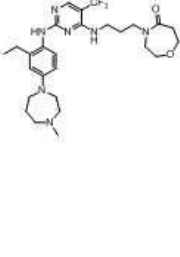

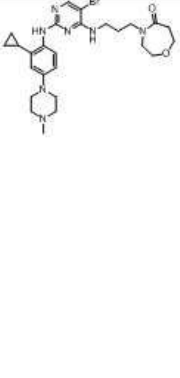
[0504]

70		J	18	11.2 (brs, 1H), 10.3 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H), 7.31 (brm, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.78-3.87 (m, 2H), 3.0-3.7 (m, 16H), 2.78 (s, 3H), 2.55-2.64 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).	548.4
71		J	56	8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.71 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.56-3.64 (m, 4H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.04 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.58-2.62 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).	535.4
72		J	34	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.55-3.64 (m, 4H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.12-3.28 (m, 4H), 3.06 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.54 (brm, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	523.4
73		J	16	8.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.19 (brs, 5H), 3.10 (s, 6H), 2.60 (brs, 2H), 2.36 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.52 (brs, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	564.1

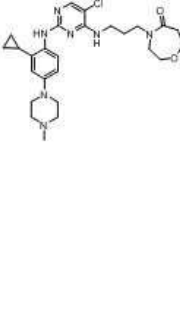
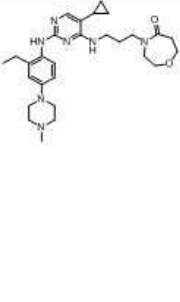
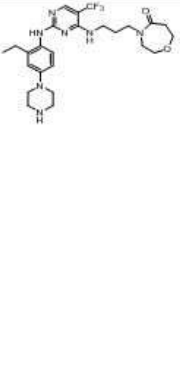
[0505]

74		J	51	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.67 (m, 2H), 3.42-3.70 (m, 7H), 2.61-3.39 (brm, 12H), 1.5-2.4 (m, 10H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	562.4
75		J & K	81	10.2 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H), 8.42 (brs, 1H), 7.33 (brs, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (brd, J = 8.7 Hz, 1H), 3.1-3.7 (brm, 18H), 2.57-2.65 (brm, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H).	508.2
76		I	5	8.10 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69-6.80 (m, 3H), 3.60 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.12-3.25 (m, 8 H), 2.52-2.61 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	546.4
77		I	8	8.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	560.5 562.5
78		J	20	9.58 (brs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 2H).	521.4

[0506]

79		J, K & L	14	8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (m, 3H), 3.62 (m, 6H), 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.13 (brs, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.61 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	550.5
80		I	52	8.14 (s, 1H, FA), 8.05 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7 및 2.8 Hz, 1H), 3.58-3.63 (m, 4H), 3.36-3.39 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.51-2.54 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.05 (t, J = 5.3 Hz, 3H).	502.4
81		I	34	8.14 (s, 1H, FA), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.38 (brs, 2H), 3.26 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 3.04-3.04 (m, 4H), 2.59-2.62 (m, 2H), 2.43 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.89-1.93 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	556.2

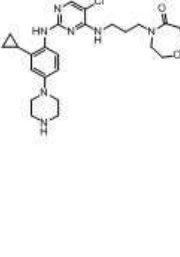
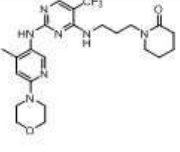
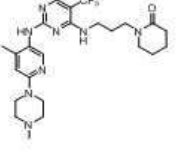
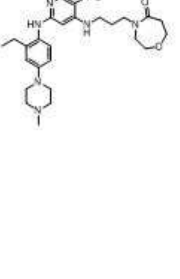
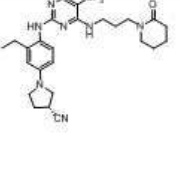
[0507]

82		I	44	<p>8.15 (s, 1H, FA), 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.28 (bm, 4H), 3.04 (4H, m), 2.59-2.61 (m, 2H), 2.45 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.59-1.65 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).</p>	514.2
83		I	32	<p>9.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.61 (brs, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.41 (brs, 2H), 3.36 (brs, 2H), 3.29 (brs, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).</p>	508.3
84		J & K	95	<p>8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.57-3.64 (m, 4H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.10-3.27 (m, 4H), 2.99 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H), 1.54 (brs, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H) [참고: 유리 열기로서의 스펙트럼, NH 1개 누락]</p>	522.2


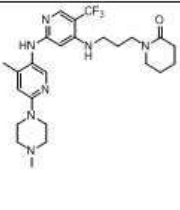
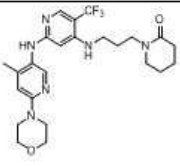

[0508]

85		J & K	86	10.2 (brs, 1H), 9.29 (brs, 1H), 8.50 (brs, 1H), 7.35 (brs, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.55-3.64 (m, 6H), 3.35-3.43 (m, 6H), 3.15-3.23 (m, 6H), 2.54-2.64 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).	534.2
86		J	10	8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 8.9 Hz, 5H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 4H), 2.92-3.05 (brm, 4H), 2.61-2.65 (m, 4H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.37 (brs, 4H), 1.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	554.3
87		I	26	8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.36 (brs, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.09 (m, 5H), 2.60 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	560.5 562.5
88		I	10	8.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4 and 8.8 Hz, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.36 (brs, 2H), 3.23 (brs, 4H), 3.08 (brs, 5H), 2.60 (m, 2H), 2.44 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	516.4

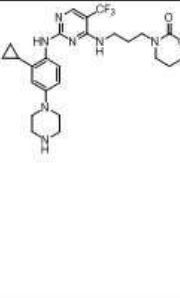
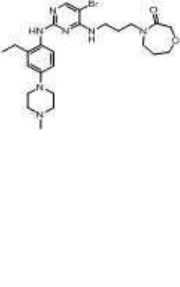
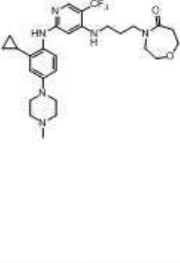
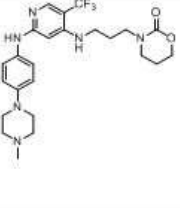
[0509]

89		I & K	10	9.12 (brs, 2H), 8.67 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.28 (brs, 1H), 6.85(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 4H), 2.57-2.63 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.67 (m, 2H).	500.2
90		J	12	8.44 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.65 (m 6H).	494.34
91		J	21	8.70 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.42 (brs, 4H), 3.15 (brs, 5H), 2.38 (brs, 4H), 2.20 (s, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.62 (m, 7H).	507.4
92		M	25	8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.94 (brs, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.44 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	535.5
93		J	31	8.05 (s, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.42-6.45 (m, 2H), 3.15-3.57 (m, 13H), 2.42-2.46 (m, 2H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 3H), 1.64-1.67 (s, 6H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	516.2

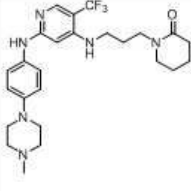
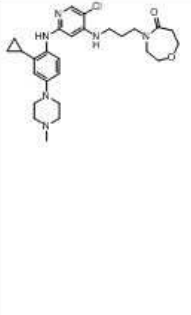

[0510]

94		M	21	8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4 및 8.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.97 (brs, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.15 (brs, 2H), 3.07 (brs, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.44 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.63 (m, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).	531.3
95		M	18	8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.03 (brs, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.42 (brs, 4H), 3.27 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.20 (brs, 5H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (m, 6H).	506.5
96		M	11	8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.05 (brs, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.67 (m, 6H).	493.4
98		I	17	7.98 (s, 1 H), 7.81 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8 및 2.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.21(m, 4H), 3.00 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.38 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.84-1.9 (m, 1H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.75-0.79 (m, 2H), 0.49-0.52 (m, 2H).	546.2 548.2

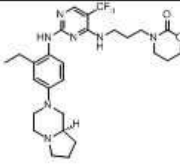
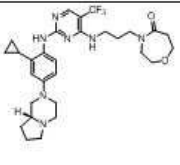
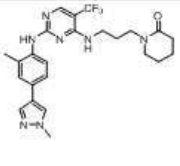
[0511]

99		J & K	41	9.24 (brs, 2H), 8.85 (dd, J = 8.8 및 2.7 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.12 (brs, 2H), 3.33-3.40 (brs, 6H), 3.06-3.26 (m, 9H), 1.89 (brs, 3H), 1.68 (brs, 2H), 0.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.67 (m, 2H).	520.2
100		I	34	8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68-6.77 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.37(m, 2H), 3.24(m, 4H), 3.07 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.43 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.03 (t, J = 6.4 Hz, 3H).	546.2 548.2
101		J	26	8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.95 (brs, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).	547.6
102		M	23	8.77 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.95 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).	493.4

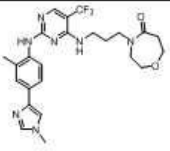
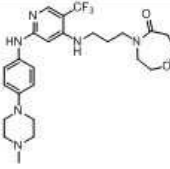
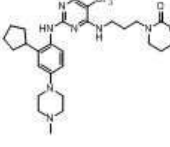
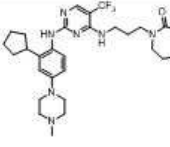
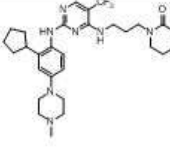
[0512]

103		M	12	<p>8.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.06 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (m, 6H), 2.44 (m, 4H), 2.22 (m, 5H), 1.70 (m, 6H).</p>	491.4
104		M	5	<p>7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.41 (brs, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.05 (brs, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.43 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).</p>	513.5
105		J	45	<p>8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7 and 2.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53-3.62 (m, 5H), 3.34-3.45 (brm, 2H), 3.03-3.29 (brm, 6H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.35 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.21 (td, J = 11.1 and 3.2 Hz, 1H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.54 (brs, 2H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	562.4

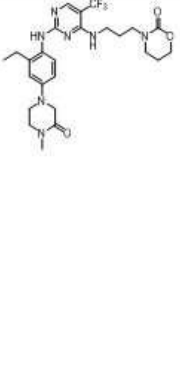
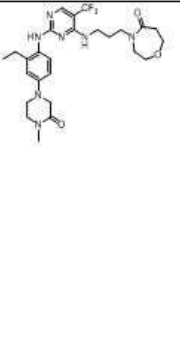

[0513]

106		J	41	<p>8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.7 및 2.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.99-3.27 (m, 8H), 2.68 (dt, J = 11.6 및 3.2 Hz, 1H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 1H), 2.20 (td, J = 11.1 및 3.2Hz, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 3H), 1.61-1.73 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	548.4
107		J	40	<p>8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.57-3.68 (m, 5 H), 3.35 (brs, 2H), 3.19-3.26 (m, 4H), 3.08 (brs, 1H), 2.59 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 1H), 1.57-1.90 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).</p>	574.3
108		J	27	<p>8.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.12 (brs, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.64 (m, 6H).</p>	488.3

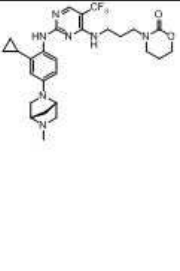
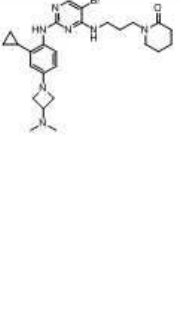
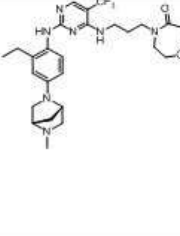
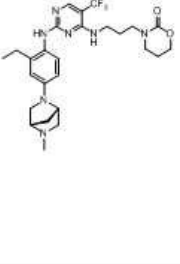
[0514]

109		J	35	8.76 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.54- 3.63 (m, 5H), 3.46-3.47 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 4H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.60 (m, 2H).	504.4
110		M	24	8.76 (brs, 1H), 7.97 (brs, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.00 (brs, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.62 (brs, 4H), 3.46 (brs, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 2.63 (m, 2H), 2.55 (brs, 4H), 2.29 (brs, 3H), 1.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H).	507.3
111		J	28	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4, 1H), 4.12 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.10 (brs, 15H), 2.25 (s, 3H), 1.88 (brs, 4H), 1.61 (brs, 2H), 1.54 (m, 6H).	562.3
112		J	16	8.59 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.79 (brs, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8 Hz & 2.32 Hz, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 3.01 (M, 3h), 2.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.88 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.52 (m, 6H).	576.3
113		J	21	8.61 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.00 (brs, 13H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (brs, 2H), 1.88 (brs, 2H), 1.69 (m, 6H), 1.51 (m, 8H).	560.4

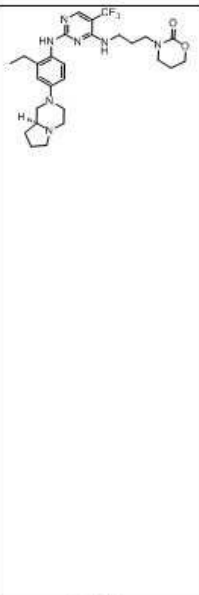
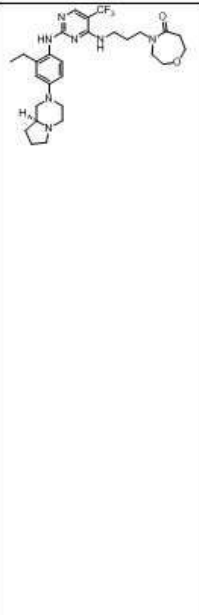
[0515]

114		J	16	<p>8.65 (brs, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8 및 2.4 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 9.6 Hz & 4.4 Hz, 4H), 3.25 (m, 5H), 3.14 (brs, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.63 (brs, 2H), 1.08 (m, 3H).</p>	536.2
115		J	9	<p>8.65 (brs, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 11.2 및 2.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.22 (brs, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (brs, 2H), 2.53 (brs, 2H), 1.56 (brs, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	550.3
116		J	54	<p>8.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 8.6 및 2.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.59 (t, J = 11.8 Hz, 4H), 3.34-3.35 (m, 3H), 3.15-3.26 (brs, 4H), 3.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.55 (brs, 2H), 0.79 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).</p>	560.4

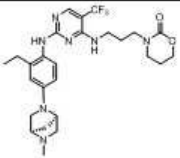
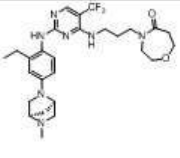
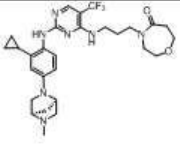
[0516]

117		J	48	<p>8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.12 (brs, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.09-3.28 (m, 6H), 2.80 (s, 1H), 2.32 (brs, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.78 (brs, 1H), 1.64 (brs, 2H), 0.80 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).</p>	546.2
118		I	14	<p>8.01 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 5.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.13 (m, 3H), 2.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.90 (m, 1H), 1.61-1.68 (m, 6H), 0.80 (m, 2H), 0.53 (m, 2H).</p>	542.2 544.4
119		J	19	<p>8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.37-6.39 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.60 (brs, 5H), 3.43 (brs, 4H), 3.13-3.24 (brm, 4H), 2.78 (brs, 1H), 2.59-2.62 (m, 3H), 2.15-2.47 (m, 5H), 1.53-1.88 (brm, 4H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	548.4
120		J	12	<p>8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.37-6.39 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 3.36-3.48 (brm, 2H), 3.12-3.27 (m, 6H), 2.78 (s, 1H), 2.45-2.47 (m, 3H), 2.28 (brs, 3H), 1.61-1.88 (brm, 7H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	534.2

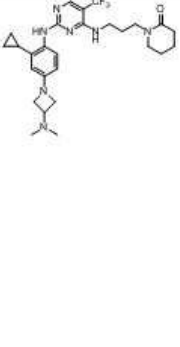
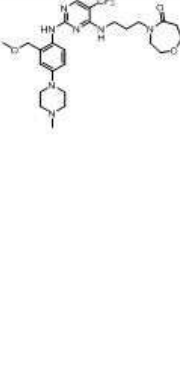
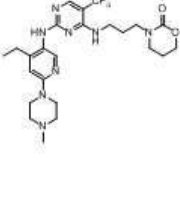
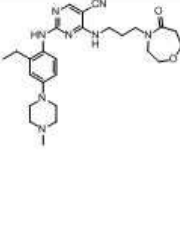
[0517]

<p>121</p> 	<p>J</p>	<p>40</p>	<p>8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8 및 2.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (brs, 3 H), 2.97-3.17 (br m, 6H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.50-2.53 (m, 2H), 2.35 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.56-1.75 (m, 4 H), 1.31-1.39 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	<p>548.2</p>
<p>122</p> 	<p>J</p>	<p>29</p>	<p>8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.7 및 2.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.54-3.64 (m, 5 H), 3.32-3.37 (m, 2 H), 3.13-3.27 (m, 4 H), 2.98-3.04 (m, 2H), 2.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.35 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 11.1Hz, 1H), 2.02-2.07 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.54 (brs, 2H), 1.32-1.40 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	<p>562.2</p>

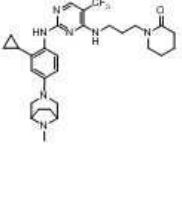
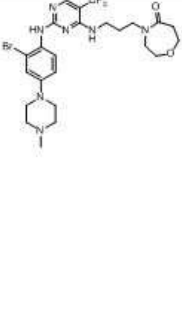
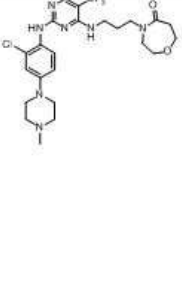
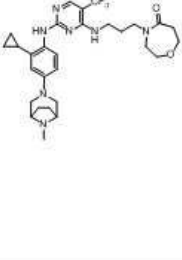
[0518]

123		J	17	<p>8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.00 (brs, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.37 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 2.91-3.29 (m, 8H), 2.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.80-1.93 (m, 3H), 1.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.43-1.70 (brm, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	534.2
124		J	23	<p>8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.37-6.39 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.33-3.51 (m, 3H), 2.99-3.27 (m, 5H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.52 (brs, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	548.2
125		J	57	<p>8.51 (s, 1H), 8.05 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 8.8 및 2.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.35 (brs, 3H), 3.15-3.29 (m, 5H), 3.08 (m, 1H), 2.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.44 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.55 (brs, 2H), 0.79 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).</p>	560.4

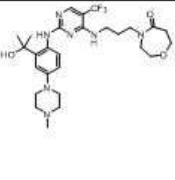
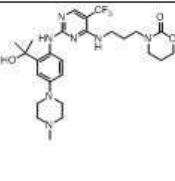
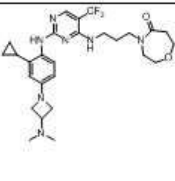
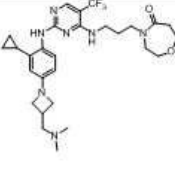
[0519]

126		J	14	<p>8.55 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.5 및 2.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.07 (s, 6 H), 1.90 (m, 1H), 1.67 (m, 4 H), 0.80 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 0.54 (m, 2H).</p>	531.4
127		J	7	<p>8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.5 및 8.80 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.59 (m, 2H).</p>	552.3
128		J	16	<p>8.71 (brs, 1H), 8.10 (brs, 1H), 7.93 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.16 (m, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.26 (brs, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	523.3
129		J	45	<p>8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22 (d, J = 14.1Hz, 1H), 7.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 8.9 Hz, 5H), 3.40 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 4H), 2.92-3.05 (brm, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.37 (brs, 4H), 1.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	493.3

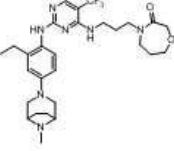
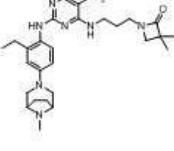
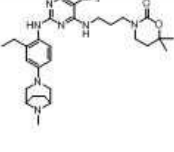
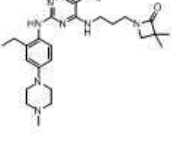
[0520]

130		J	27	8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.13 (brm, 1H), 6.96 (brm, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.05-3.27 (m, 7H), 2.42 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (m, 4H), 1.59-1.66 (m, 7H), 0.79 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).	558.4
131		J	30	8.64 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.8 및 8.9 Hz, 1H), 3.60-3.62 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.15-3.29 (m, 4H), 3.12 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.42 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.56 (s, 2H).	586.2 588.2
132		J	44	8.68 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.8 및 8.9 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.14-3.25 (m, 8H), 2.60 (m, 2H), 2.45 (brs, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.4Hz, 2H).	542.2
133		J	29	8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.22 (brm, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.42 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.79-1.90 (m, 5H), 1.55 (brm, 2H), 0.79 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).	574.3

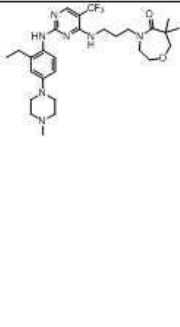
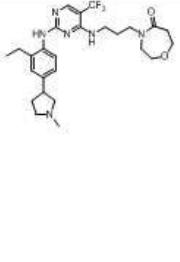
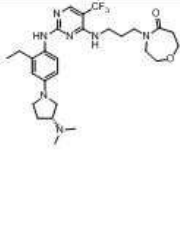
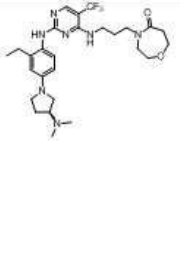
[0521]

134		J	4	9.70 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (brs, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.8 (s, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).	566.3
135		J	7	9.71 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.0 (brs, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 4.13 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).	552.3
136		J	25	8.61 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 2.6 및 8.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 10.9 Hz, 4H), 3.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.25 (m, 5H), 2.65 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.94 (m, 1H), 1.60 (brs, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).	548.4
137		J	18	8.61 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 7H), 2.98 (m, 2H), 2.90 (brm, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.95 (m, 1H), 1.61 (brs, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).	562.4

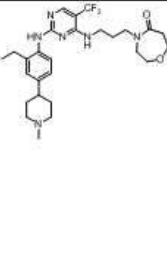


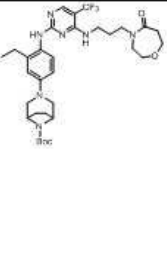
[0522]

138		J	30	<p>8.54 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.4Hz, 2H), 3.19 (brs, 4H), 2.40-2.47 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.74-1.87 (m, 6H), 1.55 (brs, 2H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	562.4
139		J	50	<p>8.53 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (brm, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.92 (brs, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.84 (m, 4H), 1.59 (brs, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	546.4
140		J	53	<p>8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.15 (m, 6H), 2.43 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.83 (m, 6H), 1.62 (brs, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	576.4
141		J	11	<p>8.81 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.8 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.7 및 8.7 Hz, 1H), 3.21 (brs, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (brs, 2H), 1.14 (s, 6H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	520.3

[0523]

142		J	24	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.8 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.5 및 8.6 Hz, 1H), 3.61 (brs, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.19 (m, 4H), 3.10 (m, 6H), 2.54 (q, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (brs, 2H), 1.06 (s, 6H), 1.06 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	564.3
143		J	24	8.73 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.36 (brm, 2H), 3.1-3.2 (brm, 4H), 2.97 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.73 (brm, 2H), 2.52-2.62 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	521.2
144		J	18	8.53 (brs, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.86 (brm, 1H), 6.35 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	550.4
145		J	26	8.53 (brs, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.86 (brm, 1H), 6.35 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	550.4

[0524]

146		J	21	<p>8.72 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.1-3.6 (brm, 8H), 3.00 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 4H), 2.32 (m, 3H), 2.21 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>	535.2
147		J	15	<p>8.5 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 1.8 및 8.8 Hz Hz, 1H), 5.25 (brs, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).</p>	538.3
148		J	19	<p>8.8 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.9 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.4 및 8.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.26 (brs, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 0.81 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).</p>	562.3
149		J	30	<p>8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.07 (brm, 1H), 6.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (brm, 2H), 3.48-3.58 (brm, 6H), 3.21 (brm, 4H), 3.03-3.24 (brm, 6H), 2.54-2.63 (m, 2H), 1.89 (brm, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.51 (brm, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	648.4

[0525]

150		K	42	10.13 (br s, 1H), 9.75 (brs, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.48 (brs, 1H), 7.32 (brs, 1H), 6.83 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.19-3.70 (brm, 8H), 2.93-3.11 (m, 4H), 2.59 (brs, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.56-1.75 (brm, 2H), 1.13 (t, J=7.5 Hz, 3H).	548.3
151		J	20	8.60 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.17 (brm, 1H), 7.00 (t, J=6.0 Hz, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.95 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.0-3.32 (m, 7H), 2.79 (brs, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.72 (s, 4H), 1.64 (brs, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).	546.4
152		J	40	8.57 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.24 (m, 2H), 3.96 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.61 (s, 7H), 2.49 (m, 4H), 1.54 (brs, 2H), 1.04 (m, 3H).	550.2
153		J	34	9.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.06 (brs, 1H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.33-3.42 (m, 6 H), 3.04 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.43 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.69 (m, 2H).	508.4

[0526]

[0527]

[0528]

실시예 130. ULK1.2(서열번호 1)에 대한 생화학적 분석

ULK1의 활성을 NADH의 ATP 가수분해 의존성 산화를 연속적으로 관찰하는 커플링된 피루브산 키나아제/젓산 탈수소효소 분석을 사용하여 광학적으로 측정하였다(예를 들어, Schindler 등, Science (2000) 289: 1938-1942). 분석은 분석 완충액(100 mM 트리스, pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 0.5 mM DTT, 0.1 % 옥틸-글루코시드, 0.002% (w/v) BSA, 및 0.002% Triton X-100) 중 19 nM ULK1(Eurofins CAT# 14-959), 0.25 mg/mL 미엘린 염기성 단백질, 1.5 단위 피루브산 키나아제, 2.1 단위 젓산 탈수소효소, 1 mM 포스페놀 피루브산염, 0.28 mM NADH 및 1 mM ATP를 사용하여 384-웰 플레이트(최종 부피 100 uL)에서 수행하였다. 연속 희석 시험 화합물을 첨가하여 ULK1의 억제 를 측정하였다(1% DMSO의 최종 분석 농도). 340 nm에서의 흡광도 감소를 다중 모드 마이크로플레이트 판독기 (BioTek)을 이용해 30°C에서 6시간 동안 연속적으로 모니터링하였다. 반응 속도는 2 내지 3시간의 시간 구간을 사용하여 계산하였다. 화합물의 각 농도에서의 반응 속도를 대조군을 사용해 억제율로 변환하고(즉, 시험 화합 물이 없을 때의 반응 및 공지된 억제제와의 반응), Prism(GraphPad 소프트웨어)을 사용해 4-파라미터의 S자 곡 선을 데이터에 피팅함으로써 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0529]

ULK1 단백질 서열(N-말단 His 태그를 갖는 잔기 1 내지 314; 서열번호 1)

[0530]

MSYYHHHHHHHDYDIPPTTENLYFQGMDFPFMEPRGGTETVGKFEFSRKDLIGHGAFVVFKGRHREKHDLEVAVKCIKKNLAKSQTLLGKEIKILKELKH ENIVALYDFQEMANSVYLVMEYCNGDGLADYLHAMRTLS EDTIRLFLQIQIAGAMRLHSGKIHRDLKPQNILLSNPAGRANPNSIRVKIADFGFARYLQS NMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDGKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYEKNTLVPTIPRETSAPLRQLLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHP FLDASPSVRKSPVPVPSYPSSGSGSSSSSSSTSHLAS

[0531]

실시예 131. ULK1.3(서열번호 2)에 대한 생화학적 분석

[0532]

ULK1의 활성을 NADH의 ATP 가수분해 의존성 산화를 연속적으로 관찰하는 커플링된 피루브산 키나아제/젓산 탈수소효소 분석을 사용하여 광학적으로 측정하였다(예를 들어, Schindler 등, Science (2000) 289: 1938-1942). 분석은 분석 완충액(100 mM 트리스, pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 0.5 mM DTT, 0.004% (w/v) BSA, 및 0.004% Triton X-100) 중 0.1 nM ULK1(Beryllium으로부터 입수), 0.075 mM 펩티드 기질(YANWLAASIYLDGKKK), 1.5 단위 피루브

산 키나아제, 2.1 단위 젓산 탈수소효소, 1 mM 포스페놀 피루브산염, 0.28 mM NADH, 및 1 mM ATP를 사용하여 384-웰 플레이트(최종 부피 100 μ L)에서 수행하였다. 연속 희석 시험 화합물을 첨가하여 ULK1의 억제력을 측정하였다(1% DMSO의 최종 분석 농도). 340 nm에서의 흡광도 감소를 다중 모드 마이크로플레이트 판독기(BioTek)을 이용해 30°C에서 6시간 동안 연속적으로 모니터링하였다. 반응 속도는 2 내지 3시간의 시간 구간을 사용하여 계산하였다. 화합물의 각 농도에서의 반응 속도를 대조군을 사용해 억제율로 변환하고(즉, 시험 화합물이 없을 때의 반응 및 공지된 억제제와의 반응), Prism(GraphPad 소프트웨어)의 소프트웨어 루틴을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0533] **ULK1 단백질 서열(잔기 1 내지 283; 서열번호 2)**

[0534] MEPRGGTETVVGKFEFSRKDLIGHGAFVVFVKGRHRAAHDLEVAVKCINKKNLAKSQTLGKEIKILKELKHENIVALYDFQEMANSVYLMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRLFLQIAGAMRLLHSGKIIHRDLKPQNILLSNPAGRRANPNSIRVKIADFGFARYLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDGKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYEKNKTLVPTIPRETSAPLRQLLLALLQRNHKDRMDFEFFHHPFLDASPS

[0535] **실시예 132. ULK2(서열번호 3)에 대한 생화학적 분석**

[0536] ULK2의 활성을 NADH의 ATP 가수분해 의존성 산화를 연속적으로 관찰하는 커플링된 피루브산 키나아제/젓산 탈수소효소 분석을 사용하여 광학적으로 측정하였다(예를 들어, Schindler 등, Science (2000) 289: 1938-1942). 분석은 분석 완충액(100 mM 트리스, pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 0.5 mM DTT, 0.1 % 옥틸-글루코시드, 0.002% (w/v) BSA, 및 0.002% Triton X-100) 중 9.7 nM ULK2(Eurofins CAT# 14-772), 0.25 mg/mL 미엘린 염기성 단백질, 1.5 단위 피루브산 키나아제, 2.1 단위 젓산 탈수소효소, 1 mM 포스페놀 피루브산염, 0.28 mM NADH 및 1 mM ATP를 사용하여 384-웰 플레이트(최종 부피 100 μ L)에서 수행하였다. 연속 희석 시험 화합물을 첨가하여 ULK2의 억제력을 측정하였다(1% DMSO의 최종 분석 농도). 340 nm에서의 흡광도 감소를 다중 모드 마이크로플레이트 판독기(BioTek)을 이용해 30°C에서 6시간 동안 연속적으로 모니터링하였다. 반응 속도는 2 내지 3시간의 시간 구간을 사용하여 계산하였다. 화합물의 각 농도에서의 반응 속도를 대조군을 사용해 억제율로 변환하고(즉, 시험 화합물이 없을 때의 반응 및 공지된 억제제와의 반응), Prism(GraphPad 소프트웨어)을 사용해 4-파라미터의 S자 곡선을 데이터에 피팅함으로써 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0537] **ULK2 단백질 서열(N-말단 GST 및 His 태그를 갖는 잔기 1 내지 306; 서열 번호 3)**

[0538] MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEELHYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDI RYGVSR IAYSKDFETLKVDFLSKLP EMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI PQIDKYLKSSKYIAWPLQ GWQATFGGGDHPKSDLEVL FQGP EFMVVGDFEYSKRDLVGHGAFVVFVRGRHRQTDWEVAIKSINKKNLSKSQILLGKEIKILKELQHENIVALYDVQELPNSVFLVMEYCNGGDLADYLQAKGTLSEDTIRVFLHQIAAAMRILHSGKIIHRDLKPQNILLSYANRRKSSVSGIRIKIADFGFARYLHSNMMAATLCGSP MYMAPEVIMSQHYDAKADLWSIGTVIYQCLVGKPPFQANSPQDLRMFYEKNRSLMPSIPRETSPYLANLLGLLQRNQKDRMDFEAFESHFPLEQGPVKKSC PVPVPMYSGSVSGSSCGSSPSCRFASHHHHHH

표 1. 표 I 에 나타낸 예시적인 화합물에 의한
ULK1 및 ULK2 키나아제의 생화학적
활성의 억제.

실시예(화합물) 번호	ULK1.2	ULK1.3	ULK2.2
1	++++		
2	+++		
3	+++		
4	++		+++
5	++++		
6	++++		
7	++		+++
8	++		+++
9	+		+
10	+		+
11	+		+
12	+		+
13	+		+
14	+	+	+
15		++	
16	+		
17	+		
18	+++		++
19	+		++
20	+		++
21	+		+
22	+		+++
23	++		+++
24		+	
26		+	
27		++	
28		+	
29		+++	
30		++	
31		+	
32		++	
33		+	
34		+	
35		++	
36		++	
37		+	

[0539]

38		+	
39	+	+	++
40		+	
41		+	++
42		+	
43		++	
44		+	
45		+++	
46		+	++
47		++	
48		+++	
49		+++	
50	+++		++++
51	+++		++++
52	+	+	++
53		++	
54	+		++
55	+++		+++
56		++	
57	++++		++++
58	+++		++++
59	++++		++++
60	+		
61		++++	
62		+	
63		++	
64		+++	
65	+		++
66	+	+	++
67		+	
68		+	
69		+	
70	+	+	++
71	+		++++
72	++		++++
73	+		+++
74		+	+
75		+	
76	+	+	
77		++	
78		+++	
79		+	
80		++	

[0540]

81		+	
82		++	
83		++++	
84		+	++
85		+	
86		++	
87		++	
88		++	
89		+++	
90	++++		++++
91	++	++	+++
92		+	
93		+++	
94		++	
95	+++		++++
96	++++		++++
97		+++	
98		++	
99		+	++
100		++	
101		+	
102		+	
103		+	
104		+++	
105		+	
106		+	
107		+	
108	++++		++++
109	++++		++++
110		+	
111		+	
112		+	
113		+	
114		++	
115		+++	
116		++	
117		++	
118		++	
119		+	
120		+	
121		+	
122		+	
123		+	

[0541]

124		+	
125		+	
126		+	
127		+	
128		+	
129		++	
130		++	
131		+	
132		+	
133		+++	
134		++++	
135		+++	
136		+	
137		+	
138		+++	
139		++++	
140		+++	
141		++	
142		+	
143		+	
144		+	
145		+	
146		++	
147		+	
148		+	
150		+	
151		+	
152		+	

[0542]

[0543]

표 1에 대해, "+"는 1 nM 초과 및 25 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하고; "++"는 25 nM 초과 및 100 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하고; "+++는 100 nM 초과 및 500 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하며; "++++"는 500 nM 초과 IC₅₀을 지칭한다.

[0544]

실시예 133. ULK 키나아제 기질 ATG13 단백질의 세포 억제

[0545]

트라메티닙과 병용하여 ULK 억제제로 치료한 후의 돌연변이 KRas A549 세포의 pATG13 수준.

[0546]

A549(KRAS 돌연변이체) 인간 폐암 세포(6,000 세포/웰)를 10% 특성화된 소 태아 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA), 100 단위/mL 페니실린 G, 및 100 µg/mL 스트렙타마이신이 보충된 50 µL의 예열된 DMEM 배지에서 384-웰 조직 배양으로 처리된 플레이트에 첨가하고, 37°C, 5% CO₂, 및 95% 습도에서 밤새 성장시켰다. 다음 날, 대조군으로서 트라메티닙 또는 DMSO를 함유하는 배지 10 µL를 웰에 첨가하였다. 트라메티닙의 웰 내 최종 농도는 250 nM이었다. 시험 화합물(웰당 0.6 µL)의 투여량 반응물을 첨가하였다. DMSO(0.6 µL)를 대조군 웰에 첨가하였다. 플레이트를 잠깐 흔들어 웰을 혼합한 다음, 37°C에서 밤새 배양하였다. 다음 날, 배지를 흡인하고 세포를 Dulbecco 인산염 완충 식염수(Gibco)로 세척하였다. Halt 포스파타아제 및 프로테아제 억제제(Pierce, Rockford, IL) 및 포스파타아제 억제제 각테일 2(Sigma, St. Louis, MO)를 함유하는 MPER 용해 완충액(Pierce, Rockford, IL)을 사용하여 4°C에서 10분 동안 진탕하면서 세포를 용해시켰다.

[0547]

인산-Serine 318 ATG13(pATG13)의 세포 수준을 ELISA 방법을 통해 측정하였다. 총 ATG13 항체(Cell Signaling Cat#13273)를 사용해 웰을 코팅하였다. 플레이트를 4°C에서 밤새 배양하고 ELISA 세척 완충액(Biolegend Cat#421601)으로 세척하였다. 이어서, 웰을 실온에서 1시간 동안 분석 희석제(Biolegend Cat#421203)로 차단하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 세포 용해물을 웰에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 비오틴화된 pS318-ATG13 항체(Rockland Immunochemicals Cat#600-401-C49)를 분석 희석액으로 희석하고, 각 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 서양고추냉이 퍼옥시다아제(Thermo Fisher Cat#21140)에 연결된 스트렙타비딘을 분석 희석제에 희석하고, 각 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 고감도 TMB 기질(Biolegend Cat#421101)을 각 웰에 첨가하고, 실온에서 20분 동안 배양하였다. 반응을 2N의 황산으로 중단시켰다. 450 nm 및 540 nm(배경)에서 흡광도를 측정하

는 플레이트 판독기 상에서 플레이트를 분석하였다. 우선, 신호를 각 웰에 대한 450 nm에서의 흡광도로부터 540 nm에서의 배경 흡광도를 차감하여 계산하였다. 다음으로, 공시험액 웰로부터 450 nm에서 배경 보정된 흡광도를 시험 웰에서 차감하였다. 데이터를 대조군 웰과 비교하여 %ATG13 인산화를 결정하였다. GraphPad Prism을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0548] **실시예 134. 트라메티닙과 병용하여 ULK 억제제로 치료한 후의 돌연변이 KRas MiaPaCa-2 세포의 pATG13 수준.**

[0549] MiaPaCa-2 인간 췌장암 세포(10,000 세포/웰)를 10% 특성화된 소 태아 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA), 100 단위/mL 페니실린 G, 100 µg/mL 스트렙토마이신, 및 2.5% 말 혈청이 보충된 50 µL의 예열된 DMEM 배지에서 384-웰 조직 배양으로 처리된 플레이트에 첨가하고, 37°C, 5% CO₂, 및 95% 습도에서 밤새 성장시켰다. 다음 날, 대조군으로서 트라메티닙 또는 DMSO를 함유하는 배지 10 µL를 웰에 첨가하였다. 트라메티닙의 웰 내 최종 농도는 250 nM이었다. 시험 화합물(웰당 0.6 µL)의 투여량 반응물을 첨가하였다. DMSO(0.6 µL)를 대조군 웰에 첨가하였다. 플레이트를 잠깐 흔들어 웰을 혼합한 다음, 37°C에서 밤새 배양하였다. 다음 날, 배지를 흡인하고 세포를 Dulbecco 인산염 완충 식염수(Gibco)로 세척하였다. Halt 포스파타아제 및 프로테아제 억제제(Pierce, Rockford, IL) 및 포스파타아제 억제제 각테일 2(Sigma, St. Louis, MO)를 함유하는 MPER 용해 완충액(Pierce, Rockford, IL)을 사용하여 4°C에서 10분 동안 진탕하면서 세포를 용해시켰다.

[0550] 인산-Serine 318 ATG13(pATG13)의 세포 수준을 ELISA 방법을 통해 측정하였다. 총 ATG13 항체(Cell Signaling Cat#13273)를 사용해 웰을 코팅하였다. 플레이트를 4°C에서 밤새 배양하고 ELISA 세척 완충액(Biolegend Cat#421601)으로 세척하였다. 이어서, 웰을 실온에서 1시간 동안 분석 희석제(Biolegend Cat#421203)로 차단하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 세포 용해물을 웰에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 비오틴화된 pS318-ATG13 항체(Rockland Immunochemicals Cat#600-401-C49)를 분석 희석액으로 희석하고, 각 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 서양고추냉이 퍼옥시다아제(Thermo Fisher Cat#21140)에 연결된 스트렙타비딘을 분석 희석제에 희석하고, 각 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 고감도 TMB 기질(Biolegend Cat#421101)을 각 웰에 첨가하고, 실온에서 20분 동안 배양하였다. 반응을 2N의 황산으로 중단시켰다. 450 nm 및 540 nm(배경)에서 흡광도를 측정하는 플레이트 판독기 상에서 플레이트를 분석하였다. 우선, 신호를 각 웰에 대한 450 nm에서의 흡광도로부터 540 nm에서의 배경 흡광도를 차감하여 계산하였다. 다음으로, 공시험액 웰로부터 450 nm에서 배경 보정된 흡광도를 시험 웰에서 차감하였다. 데이터를 대조군 웰과 비교하여 %ATG13 인산화를 결정하였다. GraphPad Prism을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0551] **실시예 135. 트라메티닙과 병용하여 ULK 억제제로 치료한 후의 돌연변이 KRas HCT-116 세포의 pATG13 수준.**

[0552] HCT-116 인간 대장암 세포(10,000 세포/웰)를 10% 특성화된 소 태아 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA), 100 단위/mL 페니실린 G, 및 100 µg/mL 스트렙토마이신이 보충된 50 µL의 예열된 DMEM 배지에서 384-웰 조직 배양으로 처리된 플레이트에 첨가하고, 37°C, 5% CO₂, 및 95% 습도에서 밤새 성장시켰다. 다음 날, 대조군으로서 트라메티닙 또는 DMSO를 함유하는 배지 10 µL를 웰에 첨가하였다. 트라메티닙의 웰 내 최종 농도는 250 nM이었다. 시험 화합물(웰당 0.6 µL)의 투여량 반응물을 첨가하였다. DMSO(0.6 µL)를 대조군 웰에 첨가하였다. 플레이트를 잠깐 흔들어 웰을 혼합한 다음, 37°C에서 밤새 배양하였다. 다음 날, 배지를 흡인하고 세포를 Dulbecco 인산염 완충 식염수(Gibco)로 세척하였다. Halt 포스파타아제 및 프로테아제 억제제(Pierce, Rockford, IL) 및 포스파타아제 억제제 각테일 2(Sigma, St. Louis, MO)를 함유하는 MPER 용해 완충액(Pierce, Rockford, IL)을 사용하여 4°C에서 10분 동안 진탕하면서 세포를 용해시켰다.

[0553] 인산-Serine 318 ATG13(pATG13)의 세포 수준을 ELISA 방법을 통해 측정하였다. 총 ATG13 항체(Cell Signaling Cat#13273)를 사용해 웰을 코팅하였다. 플레이트를 4°C에서 밤새 배양하고 ELISA 세척 완충액(Biolegend Cat#421601)으로 세척하였다. 이어서, 웰을 실온에서 1시간 동안 분석 희석제(Biolegend Cat#421203)로 차단하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 세포 용해물을 웰에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 비오틴화된 pS318-ATG13 항체(Rockland Immunochemicals Cat#600-401-C49)를 분석 희석액으로 희석하고, 각 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 서양고추냉이 퍼옥시다아제(Thermo Fisher Cat#21140)에 연결된 스트렙타비딘을 분석 희석제에 희석하고, 각 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 고감도 TMB 기질(Biolegend Cat#421101)을 각 웰에 첨가하고, 실

온에서 20분 동안 배양하였다. 반응을 2N의 황산으로 중단시켰다. 450 nm 및 540 nm(배경)에서 흡광도를 측정하는 플레이트 판독기 상에서 플레이트를 분석하였다. 우선, 신호를 각 웰에 대한 450 nm에서의 흡광도로부터 540 nm에서의 배경 흡광도를 차감하여 계산하였다. 다음으로, 공시험액 웰로부터 450 nm에서 배경 보정된 흡광도를 시험 웰에서 차감하였다. 데이터를 대조군 웰과 비교하여 %ATG13 인산화를 결정하였다. GraphPad Prism을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0554] 실시예 136. 트라메티닙과 병용하여 ULK 억제제로 치료한 후의 돌연변이 BRAF A375 세포의 pATG13 수준.

[0555] A375 인간 악성 흑색종암 세포(20,000 세포/웰)를 10% 특성화된 소 태아 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA), 100 단위/mL 페니실린 G, 및 100 µg/mL 스트렙토마이신이 보충된 100 µL의 예열된 DMEM 배지에서 96-웰 조직 배양으로 처리된 플레이트에 첨가하고, 37°C, 5% CO₂, 및 95% 습도에서 밤새 성장시켰다. 다음 날, 대조군으로서 트라메티닙 또는 DMSO를 함유하는 배지 100 µL를 웰에 첨가하였다. 트라메티닙의 웰 내 최종 농도는 250 nM이었다. 시험 화합물(웰당 0.5 µL)의 투여량 반응물을 첨가하였다. DMSO(0.5 µL)를 대조군 웰에 첨가하였다. 플레이트를 잠깐 흔들어 웰을 혼합한 다음, 37°C에서 밤새 배양하였다. 다음 날, 배지를 흡인하고 세포를 Dulbecco 인산염 완충 식염수(Gibco)로 세척하였다. Halt 포스파타아제 및 프로테아제 억제제(Pierce, Rockford, IL) 및 포스파타아제 억제제 각테일 2(Sigma, St. Louis, MO)를 함유하는 MPER 용해 완충액(Pierce, Rockford, IL)을 사용하여 4°C에서 10분 동안 진탕하면서 세포를 용해시켰다.

[0556] 인산-Serine 318 ATG13(pATG13)의 세포 수준을 ELISA 방법을 통해 측정하였다. 총 ATG13 항체(Cell Signaling Cat#13273)를 사용해 웰을 코팅하였다. 플레이트를 4°C에서 밤새 배양하고 ELISA 세척 완충액(Biolegend Cat#421601)으로 세척하였다. 이어서, 웰을 실온에서 1시간 동안 분석 희석제(Biolegend Cat#421203)로 차단하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 세포 용해물을 웰에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 비오티닐화된 pS318-ATG13 항체(Rockland Immunochemicals Cat#600-401-C49)를 분석 희석액으로 희석하고, 각 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 서양고추냉이 퍼옥시다아제(Thermo Fisher Cat#21140)에 연결된 스트렙타비딘을 분석 희석제에 희석하고, 각 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 고감도 TMB 기질(Biolegend Cat#421101)을 각 웰에 첨가하고, 실온에서 20분 동안 배양하였다. 반응을 2N의 황산으로 중단시켰다. 450 nm 및 540 nm(배경)에서 흡광도를 측정하는 플레이트 판독기 상에서 플레이트를 분석하였다. 우선, 신호를 각 웰에 대한 450 nm에서의 흡광도로부터 540 nm에서의 배경 흡광도를 차감하여 계산하였다. 다음으로, 공시험액 웰로부터 450 nm에서 배경 보정된 흡광도를 시험 웰에서 차감하였다. 데이터를 대조군 웰과 비교하여 %ATG13 인산화를 결정하였다. GraphPad Prism을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0557] 실시예 137. 트라메티닙과 병용하여 ULK 억제제로 치료한 후의 돌연변이 HRas T24 세포의 pATG13 수준.

[0558] T24 인간 방광암 세포(25,000 세포/웰)를 10% 특성화된 소 태아 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA), 100 단위/mL 페니실린 G, 및 100 µg/mL 스트렙토마이신이 보충된 100 µL의 예열된 DMEM 배지에서 96-웰 조직 배양으로 처리된 플레이트에 첨가하고, 37°C, 5% CO₂, 및 95% 습도에서 밤새 성장시켰다. 다음 날, 대조군으로서 트라메티닙 또는 DMSO를 함유하는 배지 100 µL를 웰에 첨가하였다. 트라메티닙의 웰 내 최종 농도는 250 nM이었다. 시험 화합물(웰당 0.5 µL)의 투여량 반응물을 첨가하였다. DMSO(0.5 µL)를 대조군 웰에 첨가하였다. 플레이트를 잠깐 흔들어 웰을 혼합한 다음, 37°C에서 밤새 배양하였다. 다음 날, 배지를 흡인하고 세포를 Dulbecco 인산염 완충 식염수(Gibco)로 세척하였다. Halt 포스파타아제 및 프로테아제 억제제(Pierce, Rockford, IL) 및 포스파타아제 억제제 각테일 2(Sigma, St. Louis, MO)를 함유하는 MPER 용해 완충액(Pierce, Rockford, IL)을 사용하여 4°C에서 10분 동안 진탕하면서 세포를 용해시켰다.

[0559] 인산-Serine 318 ATG13(pATG13)의 세포 수준을 ELISA 방법을 통해 측정하였다. 총 ATG13 항체(Cell Signaling Cat#13273)를 사용해 웰을 코팅하였다. 플레이트를 4°C에서 밤새 배양하고 ELISA 세척 완충액(Biolegend Cat#421601)으로 세척하였다. 이어서, 웰을 실온에서 1시간 동안 분석 희석제(Biolegend Cat#421203)로 차단하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 세포 용해물을 웰에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 비오티닐화된 pS318-ATG13 항체(Rockland Immunochemicals Cat#600-401-C49)를 분석 희석액으로 희석하고, 각 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 플레이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 서양고추냉이 퍼옥시다아제(Thermo Fisher Cat#21140)에 연결된 스트렙타비딘을 분석 희석제에 희석하고, 각 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 플레

이트 웰을 ELISA 세척 완충액으로 세척하였다. 고감도 TMB 기질(Biolegend Cat#421101)을 각 웰에 첨가하고, 실온에서 20분 동안 배양하였다. 반응을 2N의 황산으로 중단시켰다. 450 nm 및 540 nm(배경)에서 흡광도를 측정하는 플레이트 판독기 상에서 플레이트를 분석하였다. 우선, 신호를 각 웰에 대한 450 nm에서의 흡광도로부터 540 nm에서의 배경 흡광도를 차감하여 계산하였다. 다음으로, 공시험액 웰로부터 450 nm에서 배경 보정된 흡광도를 시험 웰에서 차감하였다. 데이터를 대조군 웰과 비교하여 %ATG13 인산화를 결정하였다. GraphPad Prism을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

표 2. 표 I에 나타난 예시적인 화합물에 의한 돌연변이 Ras 또는 돌연변이 BRAF 세포주에서의 ULK 키나아제의 억제.

실시예 (화합물) 번호	A549 pATG13 ELISA	MiaPaca-2 pATG13 ELISA	HCT-116 pATG13 ELISA	T24 pATG13 ELISA	A375 pATG13 ELISA
4	+++	+++			
7	++++				
8	++				
10	++	++			
11	++	+	+		+
12	+	+			
13	+	+			
14	+	+	+	+	+
16	+	+			
19	++	++			
20	+++	++	++		
21	+++	++			
23	+	+	+		+
26	++	+			
27	++	++			
28	++	++			
30	+++	++			
31	+++	++			
33	++	+			
34	+	+	+	++	
35	++	++			
36	++++	++++			
37	++	+			+++
39	+	+	+	+	+
40	+	+			
41	+	+	+	+	+
42	+	+			
44	+	+			
46	+	+	++	++	++
47	++	+++	++		+++
50	++++	++++			

[0560]

52	+	+	+		++
54	+	+	+		
55	++	+	+		++
57	++++				
58	++	+	+		
60	++	++	+		+++
62	++	+			
65	+	++			
66	+	+	+	+	+
67	++	++			
68	+	+			
69	+	+	+		
70	+	+	+	+	+
71		++++			
72		+++			
73	++	++	+		+
74	+	+	+	+	
75	++	+	++		++
76	+	+	+	+	
79	++	+			
80	++++	++			
81	++	+			
82	++	++			
84	+	+	+	++	++
85	+	+	++		++
86	+	+	++	++	+
87	+++	+++			
88	+++	++			
91	++	++++			
92	+++	++			
99	+	++		++	++
100	++	++			
101	+++	++++			
102	++	++			
103	+	+			
105	+	+	+		
106	+	+	+		
107	+	+			
109	++++				
110	++	+			
112	++	++			
116	++	+			
117	++	+			

[0561]

119	++	+			
120	++	++			
122	+++	++			
123	+				
124	+	+			
125	+	+			
126	++	+			
127	++	++			
129	+++	++			
130	+++	+++			
131	++	+++			
132	++	+			
137	++	+			
147	++	++			
148	+	+			
150	++	+			

[0562]

[0563]

표 2에 대해, "+"는 10 nM 초과 및 100 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하고; "++"는 100 nM 초과 및 300 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하고; "+++는 300 nM 초과 및 600 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하며; "++++"는 600 nM 초과와 IC₅₀을 지칭한다.

[0564]

실시예 138. LRRK2(서열번호 4)에 대한 생화학적 분석

[0565]

LRRK2 키나아제의 활성을 NADH의 ATP 가수분해 의존성 산화를 연속적으로 관찰하는 결합된 피루브산 키나아제/젓산 탈수소효소 검정을 사용하여 광학적으로 측정하였다(예를 들어, Schindler 등의 문헌[Science (2000) 289: 1938-1942]). 분석은 분석 완충액(100 mM 트리스, pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 0.5 mM DTT, 0.004% (w/v) BSA, 및 0.004% Triton X-100) 중 26.4 nM LRRK2(Thermo Fisher), 0.1 mM 펩티드 기질(RLGRDKYKTLRQIRQ), 1.5 단위 피루브산 키나아제, 2.1 단위 젓산 탈수소효소, 1 mM 포스페놀 피루브산염, 0.28 mM NADH 및 1 mM ATP를 사용하여 384-웰 플레이트(최종 부피 100 μL)에서 수행하였다. 연속 희석 시험 화합물을 첨가하여 LRRK2의 억제력을 측정하였다(1% DMSO의 최종 분석 농도). 340 nm에서의 흡광도 감소를 다중 모드 마이크로플레이트 판독기(BioTek)을 이용해 30°C에서 6시간 동안 연속적으로 모니터링하였다. 반응 속도는 2 내지 3시간의 시간 구간을 사용하여 계산하였다. 화합물의 각 농도에서의 반응 속도를 대조군을 사용해 억제율로 변환하고(즉, 시험 화합물이 없을 때의 반응 및 공지된 억제제와의 반응), Prism(GraphPad 소프트웨어)의 소프트웨어 루틴을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0566]

LRRK2 단백질 서열(잔기 970 내지 2528; 서열번호 4)

[0567]

```

MAPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEHLRYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDI
RYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPIQIDKYLKSSKYIAWPLQ
GWQATFGGGDHPPKSDLVPRHNQTSLYKKAGTMHSDSISLASEREYITSLDLSANELRDIDALSQKCCI SVHLEHLEKLELHQNALTSFPQQLCETLKSLT
HLDLHSNKFTSFP SYLLKMSCIANLDVSRNDIGPSVVDPTVKCPTLKQFNLSYNQLSFVPENLTDVVEKLEQLILEGNKISGICSPRLRLKELKILNLSKNH
ISSLENFLEACPVEFSFARMNFLAAMPFLPPSMTILKLSQNKFSCEIPEAILNLPHLRSLDMSSNDIQYLPGPAHWKSLNRELFSHNQISILDSEKAY
LWSRVEKLHLSHNKLKEIPPEIGCLENLTSLDVSYNLELRSPNEMGKLSKIWDLPLDELHLNFDKFIHGCKAKDIRFLQQLKKAVPYNRMKLMIVGNTG
SGKTTLLQQLMKTKKSDLGMQSATVGI DVKDWP IQIRDKRKRDLVLNWDVAGREEFYSTHPHMTQRALYLAVYDLSKGQAEVDAMKPWLFNIIKARASSP
VILVGTDLVSDKQRKACMSKITKELLNKRGFPAIRDYHFNATEESDALAKL
RKTII NESLNFKIRDQLVVGQLIPDCYVELEKII LSERKNVPIEFPIVDRKRLQLVRENQLQDENELPHAVHFLNESGVLHLHFQDPALQLSDLYFVEPKW
LCKIMAIQILTVKVEGCPKHPKGIISRRDVEKFLSKKRKFPKNYSQYFKLEKFQIALPIGEEYLLVPSLSDRHPVIELPHCENSEIIRLYEMPYPFPMGF
WSRLINRLEISPYMLSGRERLRPNRMWYRQGIYLNWSPEAYCLVGEVLDNHPESFLKIVTPSCRKGCILLGQVVDHIDSLMEEWFPGLLEIDICGEGET
LLKKWALYSFNDGEEHQILLDDLMKKAEEGDLLVNPDPQRLTIPISQIAPDLILADLPRNIMLNDELEFEQAEFLLDGDSFGSVYRAAYEGEEVAVKIF
NKHTSLRLLRQELVVLCHLHPSLISLLAAGIRPRMLVMEASKGSLDRLLQDKASLTRTLQHRIALHVADGLRVLHSAMIIRDLKPHNVLLFTLYPNAA
IIAKIADYGIAQYCCRMGIKTSEGTGPFRAPEVARGNVIYNQADVYSFGLLYDILTTGGRIVEGLKFPNEFDELEIQGKLPDPKEYGCAPWPMVEKLIK
QCLKENPQERPTSAQVFDILNSAELVCLTRRILLPKNVI VECMVATHHNSRNASIWLCGCGHTDRGQLSFLDLNTEGYTSEEVADSRILCLALVHLPVEKESW
IVSGTQSGTLLVINTEDEGKKRHTLEKMTDSVTCLYCNFSKQSKQKNFLVGTADGKLAIFEDKTVKLGGAAPLKI LNIGNVSTPLMCLSESTNSTERNVMW
GGCGTKIFSFNSDFTIQKLIETRTSQLFSYAAFSDSNIITVVVDALYIAKQNSPVVEVWDKTEKLCGLIDCVHFLREVMVKNKESKHKMSYSGRVKTLK
    
```

LQKNTALWIGTGGGHILLLDLSTRRLIRVIYNFCNSVRVMMTAQLGSLKNVMLVLGYNRNKTEGTQKQKEIQSCLTVWDINLPHEVQNLEKHIEVRKELAEK
MRRTSVE

표 3. 표 I에 나타난 예시적인 화합물에 의한
LRRK2 키나아제 활성의 억제.

실시예(화합물) 번호	LRRK2
1	++++
2	+
5	++
14	+
18	+
33	+++
35	+
37	++
39	+
41	+
46	++
47	++
48	++
49	++
50	+
51	+
52	+
55	++
56	++
58	++
61	++++
64	+
66	++
68	++
69	+++
70	+
74	+++
76	++
78	++
79	++
84	++
86	+
87	+++
90	+++

[0568]

92	++++
93	++
99	+
105	+
106	++
107	++
108	+
109	+
111	++
112	++
113	++
114	+
115	++
116	+
117	+
118	+
119	++
120	++
122	+
123	++
124	++
125	+
126	+
127	+++
129	++++
131	++
132	+
147	+++
148	++

[0569]

[0570]

표 3에 대해, "+"는 1 nM 초과 및 100 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하고; "++"는 100 nM 초과 및 300 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하고; "+++"는 300 nM 초과 및 600 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하며; "++++"는 600 nM 초과 IC₅₀을 지칭한다.

[0571]

실시예 139. 시험관 내 및 생체 내 췌장관 선암종(PDAC)에서의 ULK 억제제의 평가

[0572]

ULK 억제제는 PDAC 플럭스 분석에서 평가될 것이며, Trp53^{lox/+}, LSL-Kras^{G12D}, Rosa-rtTA^{LSL}, p48Cre⁺의 일차 종양으로부터 유래된 세포를 포함하는 다수의 PDAC 세포주의 패널에서의 화합물의 IC₅₀은, 트라메티닙의 존재 또는 부재 시, 클론원성 2D 분석 및 3D 오르가노이드 분석을 사용하여 결정될 것이다.

[0573]

단일 및 다회 투여 후의 동계 동소 모델을 사용하여 생체 내 PDAC 종양에서 플럭스 리포터를 사용한 자가포식 플럭스의 억제를 평가할 것이다.

[0574]

PDAC 모델에서의 ULK 억제제의 치료적 효능은, (i) PDAC의 종양 동역학의 피하 평가; (ii) 동계 모델에서 췌장에서 동소로 PDAC(KPC 이식된 C57 흑색 마우스)의 종양 동역학 평가; (iii) ULK 억제제 및 MEK 억제제를 사용하는 동계 모델에서의 종양 성장 동역학 평가; (iv) PDAC 자생식 모델에서의 화합물 평가; (v) 종양 미세환경의 조직학적 변화 평가; (vi) ULK 억제제에 의한 억제 시 종양 내 면역 세포 침윤물의 변화 평가; (vii) 면역 관문 차단과 조합된 ULK 억제제 효능 평가에 의해 평가된다.

[0575]

균등물

[0576]

특정 구현예가 논의되었지만, 전술한 명세서는 예시적인 것이며 제한적이지 않다. 본 명세서의 검토 시, 본 실시예의 많은 변형이 당업자에게 명백해질 것이다. 개시된 것의 전체 범위는, 균등물의 전체 범위와 함께 청구범위 및 이러한 변형과 함께 명세서를 참조하여 결정되어야 한다.

[0577]

달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구항에 사용된 성분, 반응 조건 등의 양을 표현하는 모든 숫자는, 모든 경우에 대해 용어 "약"에 의해 변형된 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 명시되지 않는 한, 본 명세서

및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 파라미터는 얻고자 하는 목적하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC

<120> PHENYLAMINOPYRIMIDINE AMIDE AUTOPHAGY INHIBITORS AND METHODS OF
USE THEREOF

<130> DCP-079WO

<140><141><150> 62/911,730

<151> 2019-10-07

<150> 62/911,728

<151> 2019-10-07

<150> 62/846,258

<151> 2019-05-10

<150> 62/846,251

<151> 2019-05-10

<160> 6

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr

1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Asp Pro Phe Phe Met Glu

20 25 30

Pro Gly Arg Gly Gly Thr Glu Thr Val Gly Lys Phe Glu Phe Ser Arg

35 40 45

Lys Asp Leu Ile Gly His Gly Ala Phe Ala Val Val Phe Lys Gly Arg

His Pro Phe Leu Asp Ala Ser Pro Ser Val Arg Lys Ser Pro Pro Val
 305 310 315 320

Pro Val Pro Ser Tyr Pro Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser
 325 330 335

Ser Ser Thr Ser His Leu Ala Ser
 340

<210> 2

<211> 283

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

 ULK1 sequence"

<400> 2

Met Glu Pro Gly Arg Gly Gly Thr Glu Thr Val Gly Lys Phe Glu Phe
 1 5 10 15

Ser Arg Lys Asp Leu Ile Gly His Gly Ala Phe Ala Val Val Phe Lys
 20 25 30

Gly Arg His Arg Ala Ala His Asp Leu Glu Val Ala Val Lys Cys Ile
 35 40 45

Asn Lys Lys Asn Leu Ala Lys Ser Gln Thr Leu Leu Gly Lys Glu Ile
 50 55 60

Lys Ile Leu Lys Glu Leu Lys His Glu Asn Ile Val Ala Leu Tyr Asp
 65 70 75 80

Phe Gln Glu Met Ala Asn Ser Val Tyr Leu Val Met Glu Tyr Cys Asn
 85 90 95

Gly Gly Asp Leu Ala Asp Tyr Leu His Ala Met Arg Thr Leu Ser Glu
 100 105 110

Asp Thr Ile Arg Leu Phe Leu Gln Gln Ile Ala Gly Ala Met Arg Leu
 115 120 125

Leu His Ser Lys Gly Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Pro Gln Asn Ile
 130 135 140

Leu Leu Ser Asn Pro Ala Gly Arg Arg Ala Asn Pro Asn Ser Ile Arg

145 150 155 160

Val Lys Ile Ala Asp Phe Gly Phe Ala Arg Tyr Leu Gln Ser Asn Met

165 170 175

Met Ala Ala Thr Leu Cys Gly Ser Pro Met Tyr Met Ala Pro Glu Val

180 185 190

Ile Met Ser Gln His Tyr Asp Gly Lys Ala Asp Leu Trp Ser Ile Gly

195 200 205

Thr Ile Val Tyr Gln Cys Leu Thr Gly Lys Ala Pro Phe Gln Ala Ser

210 215 220

Ser Pro Gln Asp Leu Arg Leu Phe Tyr Glu Lys Asn Lys Thr Leu Val

225 230 235 240

Pro Thr Ile Pro Arg Glu Thr Ser Ala Pro Leu Arg Gln Leu Leu Leu

245 250 255

Ala Leu Leu Gln Arg Asn His Lys Asp Arg Met Asp Phe Asp Glu Phe

260 265 270

Phe His His Pro Phe Leu Asp Ala Ser Pro Ser

275 280

<210> 3

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro

1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu

20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu

Ile Leu Lys Glu Leu Gln His Glu Asn Ile Val Ala Leu Tyr Asp Val
 290 295 300

Gln Glu Leu Pro Asn Ser Val Phe Leu Val Met Glu Tyr Cys Asn Gly
 305 310 315 320

Gly Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Gln Ala Lys Gly Thr Leu Ser Glu Asp
 325 330 335

Thr Ile Arg Val Phe Leu His Gln Ile Ala Ala Ala Met Arg Ile Leu
 340 345 350

His Ser Lys Gly Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Pro Gln Asn Ile Leu
 355 360 365

Leu Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Lys Ser Ser Val Ser Gly Ile Arg Ile
 370 375 380

Lys Ile Ala Asp Phe Gly Phe Ala Arg Tyr Leu His Ser Asn Met Met
 385 390 395 400

Ala Ala Thr Leu Cys Gly Ser Pro Met Tyr Met Ala Pro Glu Val Ile
 405 410 415

Met Ser Gln His Tyr Asp Ala Lys Ala Asp Leu Trp Ser Ile Gly Thr
 420 425 430

Val Ile Tyr Gln Cys Leu Val Gly Lys Pro Pro Phe Gln Ala Asn Ser
 435 440 445

Pro Gln Asp Leu Arg Met Phe Tyr Glu Lys Asn Arg Ser Leu Met Pro
 450 455 460

Ser Ile Pro Arg Glu Thr Ser Pro Tyr Leu Ala Asn Leu Leu Leu Gly
 465 470 475 480

Leu Leu Gln Arg Asn Gln Lys Asp Arg Met Asp Phe Glu Ala Phe Phe
 485 490 495

Ser His Pro Phe Leu Glu Gln Gly Pro Val Lys Lys Ser Cys Pro Val
 500 505 510

Pro Val Pro Met Tyr Ser Gly Ser Val Ser Gly Ser Ser Cys Gly Ser
 515 520 525

Ser Pro Ser Cys Arg Phe Ala Ser His His His His His His

180	185	190	
Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala			
195	200	205	
Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg			
210	215	220	
His Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Thr Met His Ser Asp			
225	230	235	240
Ser Ile Ser Ser Leu Ala Ser Glu Arg Glu Tyr Ile Thr Ser Leu Asp			
245	250	255	
Leu Ser Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ile Asp Ala Leu Ser Gln Lys Cys			
260	265	270	
Cys Ile Ser Val His Leu Glu His Leu Glu Lys Leu Glu Leu His Gln			
275	280	285	
Asn Ala Leu Thr Ser Phe Pro Gln Gln Leu Cys Glu Thr Leu Lys Ser			
290	295	300	
Leu Thr His Leu Asp Leu His Ser Asn Lys Phe Thr Ser Phe Pro Ser			
305	310	315	320
Tyr Leu Leu Lys Met Ser Cys Ile Ala Asn Leu Asp Val Ser Arg Asn			
325	330	335	
Asp Ile Gly Pro Ser Val Val Leu Asp Pro Thr Val Lys Cys Pro Thr			
340	345	350	
Leu Lys Gln Phe Asn Leu Ser Tyr Asn Gln Leu Ser Phe Val Pro Glu			
355	360	365	
Asn Leu Thr Asp Val Val Glu Lys Leu Glu Gln Leu Ile Leu Glu Gly			
370	375	380	
Asn Lys Ile Ser Gly Ile Cys Ser Pro Leu Arg Leu Lys Glu Leu Lys			
385	390	395	400
Ile Leu Asn Leu Ser Lys Asn His Ile Ser Ser Leu Ser Glu Asn Phe			
405	410	415	
Leu Glu Ala Cys Pro Lys Val Glu Ser Phe Ser Ala Arg Met Asn Phe			
420	425	430	

Leu Ala Ala Met Pro Phe Leu Pro Pro Ser Met Thr Ile Leu Lys Leu
 435 440 445

 Ser Gln Asn Lys Phe Ser Cys Ile Pro Glu Ala Ile Leu Asn Leu Pro
 450 455 460
 His Leu Arg Ser Leu Asp Met Ser Ser Asn Asp Ile Gln Tyr Leu Pro
 465 470 475 480
 Gly Pro Ala His Trp Lys Ser Leu Asn Leu Arg Glu Leu Leu Phe Ser
 485 490 495
 His Asn Gln Ile Ser Ile Leu Asp Leu Ser Glu Lys Ala Tyr Leu Trp
 500 505 510

 Ser Arg Val Glu Lys Leu His Leu Ser His Asn Lys Leu Lys Glu Ile
 515 520 525
 Pro Pro Glu Ile Gly Cys Leu Glu Asn Leu Thr Ser Leu Asp Val Ser
 530 535 540
 Tyr Asn Leu Glu Leu Arg Ser Phe Pro Asn Glu Met Gly Lys Leu Ser
 545 550 555 560
 Lys Ile Trp Asp Leu Pro Leu Asp Glu Leu His Leu Asn Phe Asp Phe
 565 570 575

 Lys His Ile Gly Cys Lys Ala Lys Asp Ile Ile Arg Phe Leu Gln Gln
 580 585 590
 Arg Leu Lys Lys Ala Val Pro Tyr Asn Arg Met Lys Leu Met Ile Val
 595 600 605
 Gly Asn Thr Gly Ser Gly Lys Thr Thr Leu Leu Gln Gln Leu Met Lys
 610 615 620
 Thr Lys Lys Ser Asp Leu Gly Met Gln Ser Ala Thr Val Gly Ile Asp
 625 630 635 640

 Val Lys Asp Trp Pro Ile Gln Ile Arg Asp Lys Arg Lys Arg Asp Leu
 645 650 655
 Val Leu Asn Val Trp Asp Phe Ala Gly Arg Glu Glu Phe Tyr Ser Thr
 660 665 670
 His Pro His Phe Met Thr Gln Arg Ala Leu Tyr Leu Ala Val Tyr Asp

675 680 685
 Leu Ser Lys Gly Gln Ala Glu Val Asp Ala Met Lys Pro Trp Leu Phe
 690 695 700

 Asn Ile Lys Ala Arg Ala Ser Ser Ser Pro Val Ile Leu Val Gly Thr
 705 710 715 720
 His Leu Asp Val Ser Asp Glu Lys Gln Arg Lys Ala Cys Met Ser Lys
 725 730 735
 Ile Thr Lys Glu Leu Leu Asn Lys Arg Gly Phe Pro Ala Ile Arg Asp
 740 745 750
 Tyr His Phe Val Asn Ala Thr Glu Glu Ser Asp Ala Leu Ala Lys Leu
 755 760 765

 Arg Lys Thr Ile Ile Asn Glu Ser Leu Asn Phe Lys Ile Arg Asp Gln
 770 775 780
 Leu Val Val Gly Gln Leu Ile Pro Asp Cys Tyr Val Glu Leu Glu Lys
 785 790 795 800
 Ile Ile Leu Ser Glu Arg Lys Asn Val Pro Ile Glu Phe Pro Val Ile
 805 810 815
 Asp Arg Lys Arg Leu Leu Gln Leu Val Arg Glu Asn Gln Leu Gln Leu
 820 825 830

 Asp Glu Asn Glu Leu Pro His Ala Val His Phe Leu Asn Glu Ser Gly
 835 840 845
 Val Leu Leu His Phe Gln Asp Pro Ala Leu Gln Leu Ser Asp Leu Tyr
 850 855 860
 Phe Val Glu Pro Lys Trp Leu Cys Lys Ile Met Ala Gln Ile Leu Thr
 865 870 875 880
 Val Lys Val Glu Gly Cys Pro Lys His Pro Lys Gly Ile Ile Ser Arg
 885 890 895

 Arg Asp Val Glu Lys Phe Leu Ser Lys Lys Arg Lys Phe Pro Lys Asn
 900 905 910
 Tyr Met Ser Gln Tyr Phe Lys Leu Leu Glu Lys Phe Gln Ile Ala Leu
 915 920 925

Pro Ile Gly Glu Glu Tyr Leu Leu Val Pro Ser Ser Leu Ser Asp His
 930 935 940

Arg Pro Val Ile Glu Leu Pro His Cys Glu Asn Ser Glu Ile Ile Ile
 945 950 955 960

Arg Leu Tyr Glu Met Pro Tyr Phe Pro Met Gly Phe Trp Ser Arg Leu
 965 970 975

Ile Asn Arg Leu Leu Glu Ile Ser Pro Tyr Met Leu Ser Gly Arg Glu
 980 985 990

Arg Ala Leu Arg Pro Asn Arg Met Tyr Trp Arg Gln Gly Ile Tyr Leu
 995 1000 1005

Asn Trp Ser Pro Glu Ala Tyr Cys Leu Val Gly Ser Glu Val Leu
 1010 1015 1020

Asp Asn His Pro Glu Ser Phe Leu Lys Ile Thr Val Pro Ser Cys
 1025 1030 1035

Arg Lys Gly Cys Ile Leu Leu Gly Gln Val Val Asp His Ile Asp
 1040 1045 1050

Ser Leu Met Glu Glu Trp Phe Pro Gly Leu Leu Glu Ile Asp Ile
 1055 1060 1065

Cys Gly Glu Gly Glu Thr Leu Leu Lys Lys Trp Ala Leu Tyr Ser
 1070 1075 1080

Phe Asn Asp Gly Glu Glu His Gln Lys Ile Leu Leu Asp Asp Leu
 1085 1090 1095

Met Lys Lys Ala Glu Glu Gly Asp Leu Leu Val Asn Pro Asp Gln
 1100 1105 1110

Pro Arg Leu Thr Ile Pro Ile Ser Gln Ile Ala Pro Asp Leu Ile
 1115 1120 1125

Leu Ala Asp Leu Pro Arg Asn Ile Met Leu Asn Asn Asp Glu Leu
 1130 1135 1140

Glu Phe Glu Gln Ala Pro Glu Phe Leu Leu Gly Asp Gly Ser Phe
 1145 1150 1155

Gly Ser Val Tyr Arg Ala Ala Tyr Glu Gly Glu Glu Val Ala Val

1160	1165	1170
Lys Ile Phe Asn Lys His Thr	Ser Leu Arg Leu Leu	Arg Gln Glu
1175	1180	1185
Leu Val Val Leu Cys His Leu	His His Pro Ser Leu	Ile Ser Leu
1190	1195	1200
Leu Ala Ala Gly Ile Arg Pro	Arg Met Leu Val Met	Glu Leu Ala
1205	1210	1215
Ser Lys Gly Ser Leu Asp Arg	Leu Leu Gln Gln Asp	Lys Ala Ser
1220	1225	1230
Leu Thr Arg Thr Leu Gln His	Arg Ile Ala Leu His	Val Ala Asp
1235	1240	1245
Gly Leu Arg Tyr Leu His Ser	Ala Met Ile Ile Tyr	Arg Asp Leu
1250	1255	1260
Lys Pro His Asn Val Leu Leu	Phe Thr Leu Tyr Pro	Asn Ala Ala
1265	1270	1275
Ile Ile Ala Lys Ile Ala Asp	Tyr Gly Ile Ala Gln	Tyr Cys Cys
1280	1285	1290
Arg Met Gly Ile Lys Thr Ser	Glu Gly Thr Pro Gly	Phe Arg Ala
1295	1300	1305
Pro Glu Val Ala Arg Gly Asn	Val Ile Tyr Asn Gln	Gln Ala Asp
1310	1315	1320
Val Tyr Ser Phe Gly Leu Leu	Leu Tyr Asp Ile Leu	Thr Thr Gly
1325	1330	1335
Gly Arg Ile Val Glu Gly Leu	Lys Phe Pro Asn Glu	Phe Asp Glu
1340	1345	1350
Leu Glu Ile Gln Gly Lys Leu	Pro Asp Pro Val Lys	Glu Tyr Gly
1355	1360	1365
Cys Ala Pro Trp Pro Met Val	Glu Lys Leu Ile Lys	Gln Cys Leu
1370	1375	1380
Lys Glu Asn Pro Gln Glu Arg	Pro Thr Ser Ala Gln	Val Phe Asp
1385	1390	1395

Ile Leu Asn Ser Ala Glu Leu Val Cys Leu Thr Arg Arg Ile Leu
 1400 1405 1410

Leu Pro Lys Asn Val Ile Val Glu Cys Met Val Ala Thr His His
 1415 1420 1425

Asn Ser Arg Asn Ala Ser Ile Trp Leu Gly Cys Gly His Thr Asp
 1430 1435 1440

Arg Gly Gln Leu Ser Phe Leu Asp Leu Asn Thr Glu Gly Tyr Thr
 1445 1450 1455

Ser Glu Glu Val Ala Asp Ser Arg Ile Leu Cys Leu Ala Leu Val
 1460 1465 1470

His Leu Pro Val Glu Lys Glu Ser Trp Ile Val Ser Gly Thr Gln
 1475 1480 1485

Ser Gly Thr Leu Leu Val Ile Asn Thr Glu Asp Gly Lys Lys Arg
 1490 1495 1500

His Thr Leu Glu Lys Met Thr Asp Ser Val Thr Cys Leu Tyr Cys
 1505 1510 1515

Asn Ser Phe Ser Lys Gln Ser Lys Gln Lys Asn Phe Leu Leu Val
 1520 1525 1530

Gly Thr Ala Asp Gly Lys Leu Ala Ile Phe Glu Asp Lys Thr Val
 1535 1540 1545

Lys Leu Lys Gly Ala Ala Pro Leu Lys Ile Leu Asn Ile Gly Asn
 1550 1555 1560

Val Ser Thr Pro Leu Met Cys Leu Ser Glu Ser Thr Asn Ser Thr
 1565 1570 1575

Glu Arg Asn Val Met Trp Gly Gly Cys Gly Thr Lys Ile Phe Ser
 1580 1585 1590

Phe Ser Asn Asp Phe Thr Ile Gln Lys Leu Ile Glu Thr Arg Thr
 1595 1600 1605

Ser Gln Leu Phe Ser Tyr Ala Ala Phe Ser Asp Ser Asn Ile Ile
 1610 1615 1620

Thr Val Val Val Asp Thr Ala Leu Tyr Ile Ala Lys Gln Asn Ser

1625 1630 1635
 Pro Val Val Glu Val Trp Asp Lys Lys Thr Glu Lys Leu Cys Gly
 1640 1645 1650
 Leu Ile Asp Cys Val His Phe Leu Arg Glu Val Met Val Lys Glu
 1655 1660 1665
 Asn Lys Glu Ser Lys His Lys Met Ser Tyr Ser Gly Arg Val Lys
 1670 1675 1680

 Thr Leu Cys Leu Gln Lys Asn Thr Ala Leu Trp Ile Gly Thr Gly
 1685 1690 1695
 Gly Gly His Ile Leu Leu Leu Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Ile
 1700 1705 1710
 Arg Val Ile Tyr Asn Phe Cys Asn Ser Val Arg Val Met Met Thr
 1715 1720 1725
 Ala Gln Leu Gly Ser Leu Lys Asn Val Met Leu Val Leu Gly Tyr
 1730 1735 1740

 Asn Arg Lys Asn Thr Glu Gly Thr Gln Lys Gln Lys Glu Ile Gln
 1745 1750 1755
 Ser Cys Leu Thr Val Trp Asp Ile Asn Leu Pro His Glu Val Gln
 1760 1765 1770
 Asn Leu Glu Lys His Ile Glu Val Arg Lys Glu Leu Ala Glu Lys
 1775 1780 1785
 Met Arg Arg Thr Ser Val Glu
 1790 1795

 <210> 5
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 5
 Tyr Ala Asn Trp Leu Ala Ala Ser Ile Tyr Leu Asp Gly Lys Lys Lys

1 5 10 15

<210> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 6

Arg Leu Gly Arg Asp Lys Tyr Lys Thr Leu Arg Gln Ile Arg Gln

1 5 10 15