



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0005819
 (43) 공개일자 2011년01월19일

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
 A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7023643

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년03월30일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년10월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/038805

(87) 국제공개번호 WO 2009/121063
 국제공개일자 2009년10월01일

(30) 우선권주장

61/040,516 2008년03월28일 미국(US)

(71) 출원인

알티리스 셰라퓨틱스

미국 조지아 30084 턱커 몬트리얼 로드 1860

(72) 발명자

클라크 마이클 피.

미국 조지아 30097 텔루스 채트번 레인 825

록우드 마크 에이.

미국 조지아 30005 알파레타 존스 뷰 스트리트
 5315

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

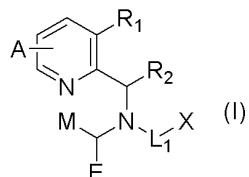
이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 케모카인 수용체 조절제

(57) 요 약

본 발명은 하기 식 (I)의 화합물:



및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 제공한다. 이들 화합물, 및 이 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 HIV 감염의 치료 또는 예방, 및 다양한 암의 전이를 억제하는 것과 같은 증식성 장애의 치료에 유용하다.

(72) 발명자

와그너 플로렌스 에프.

미국 조지아 30097 덜루스 포스트 오크 드라이브
2275

넷처스 마이클 지.

미국 조지아 30022 알파레타 워터뷰 트레일 555
도로 브랜던 씨.

미국 조지아 30096 덜루스 리버 그렌 파크웨이
3955

존슨 트리시아 엘.

미국 조지아 30291 유니온 씨티 버핑턴 드라이브
260

타히로빅 예심 알타스

미국 조지아 30033 디케이터 캠덴 웍크 1368

월슨 로렌스

미국 조지아 30329 아틀란타 브라이어비스타 웨이
엔이 1325

와이즈맨 존 엠.

미국 조지아 30341 아틀란타 에이 콜로니얼 웨이
3071

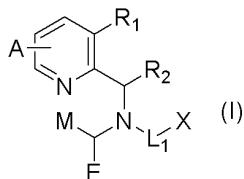
스커들라렉 제이슨 더블유.

미국 조지아 30024 스와니 커크웰 플레이스 3481

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르:

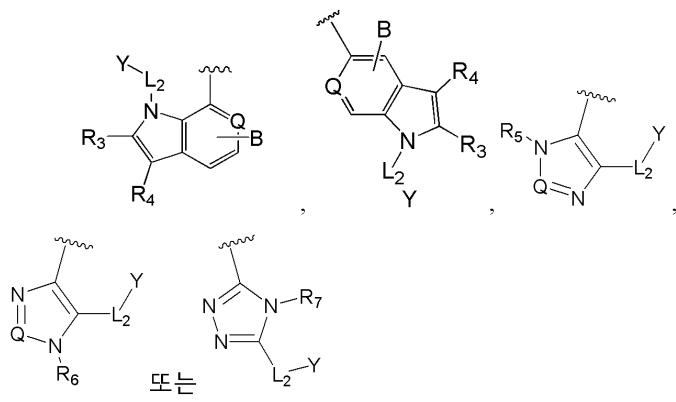


상기 식에서,

R₁ 및 R₂ 각각은 독립적으로 H, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 할로알킬, CF₃, 할로겐, 히드록시, 아미노, 임의 치환된 알킬 또는 디알킬 아미노를 포함하는 임의 치환된 헤테로알킬, 임의 치환된 알콕시, 히드록시알킬, 임의 치환된 아미노알킬, 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 아르알킬, 임의 치환된 아릴알킬, 카르복시, 아실, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 또는 임의 치환된 아미노카르보닐이고; 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고;

M은 H 또는 -G-L₃-Z이고;



E는 H, -W-J-L₂-Y, 이고;

L₁, L₂, 및 L₃ 각각은 공유결합, 치환 또는 비치환된 알킬렌, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

X, Y 및 Z는 독립적으로 H, NR_aR_b, -OR_c, 할로겐, CF₃, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 아실, 카르복시, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 임의 치환된 아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 시아노, 임의 치환된 헤�테로시클릴아실, 임의 치환된 카보시클릴아실, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴이고;

R_a 및 R_b 각각은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 알디미닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

R_a 및 R_b는 이들이 부착된 것으로 보이는 질소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고;

R_c는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는

비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

J는 공유결합, 알킬렌, $-C(0)-NR_d-$, $-C(0)-O-$, $-NR_d-$, 및 $-C(0)-$ 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_d 는 H, 알킬, 및 치환 또는 비치환된 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Q 는 CR_e 또는 N 이고;

R_e 는 H, 알킬, 할로, 치환 또는 비치환된 아미노, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록실, 및 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

G는 공유결합, 알킬렌, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, 및 $-C(O)-NR_d-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

₩는 공유결합 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_3 및 R_4 각각은 H, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 알ки닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R_5 및 R_6 각각은 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, 알킬, 알케닐, 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

L_2-Y 및 R_6 은 이들이 부착된 것으로 보이는 원자들과 함께, 융합된 치환 또는 비치환된 고리를 형성하고; 또는

E 및 $-L_iX$ 은 이들이 결합된 것으로 보이는 원자들과 함께, 치환 또는 비치환된 헤테로시클리를 형성하고;

R₇은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는

L_2Y 및 R_7 은 이들이 결합된 것으로 보이는 원자들과 함께, 융합된 치환 또는 비치환된 고리를 형성하고;

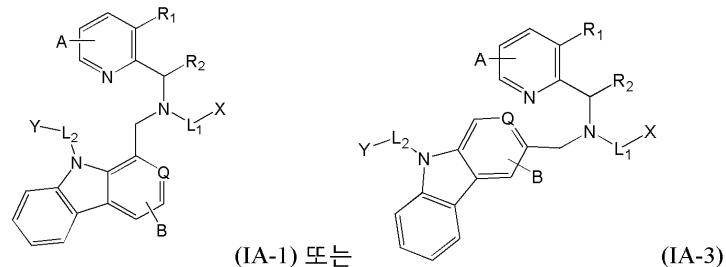
A 및 B 각각은 독립적으로, H, 알킬, 할로, 치환 또는 비치환된 아미노, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록실, 및 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기이고;

단, M, E 및 L_1X 중 오직 하나는 H이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

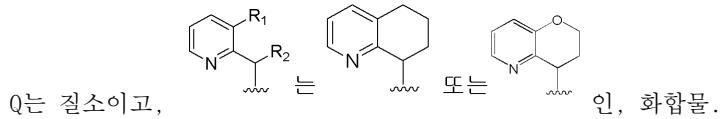
상기 화합물은 식 IA-1 또는 IA-3:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 임체이성질체, 및/또는 에스테르인, 화합물,

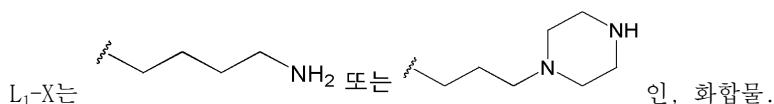
청구항 3

제2항에 있어서,

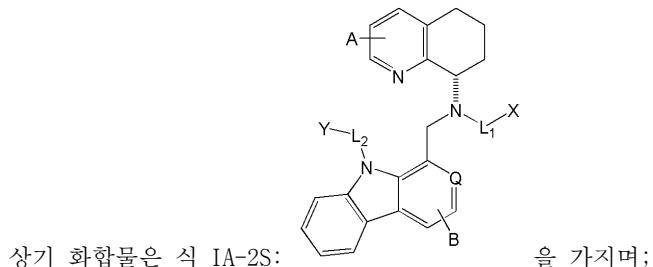
**청구항 4**

제2항에 있어서,

R₁은 수소, 알킬, 할로겐, 알콕시, 아실, 알콕시카르보닐 또는 CF₃O이고;
R₂는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 카보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고;
L₁은 알킬렌이고, X는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤�테로시클릴, 또는 NR_aR_b이고; 또는

**청구항 5**

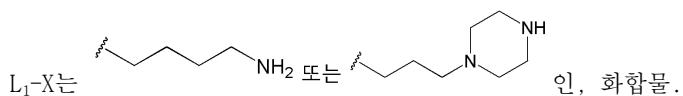
제2항에 있어서,



상기 식에서,

L₁ 및 L₂는 독립적으로 결합 또는 알킬렌이고; Y는 H, NR_aR_b, -OR_c, 카보시클릴, 헤�테로시클릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤�테로시클릴아실, 시아노, 할로겐 또는 CF₃O이고;

X는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤�테로시클릴, 또는 NR_aR_b이고; 또는

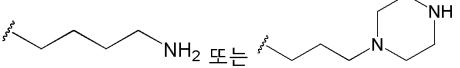
**청구항 6**

제5항에 있어서,

Q는 질소이고;

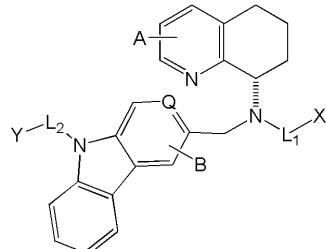
L₂는 결합 또는 알킬렌이고;

Y는 H, NR_aR_b, -OR_c, 카보시클릴, 헤�테로시클릴, 테트라졸릴, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 시아노, 할로겐 또는 CF₃O이고;

L_1-X 는 인, 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서,



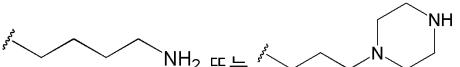
IA-4S 을 가지며;

상기 화합물은 식 IA-4S:

상기 식에서,

L_1 및 L_2 는 독립적으로 결합 또는 알킬렌이고; Y 는 H , NR_aR_b , $-OR_c$, 카보시클릴, 헤테로시클릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤테로시클릴아실, 시아노, 할로겐 또는 CF_3^{\ominus} 이고;

X 는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤�테로시클릴, 또는 $NR_aR_b^{\ominus}$ 이고; 또는

L_1-X 는 인, 화합물.

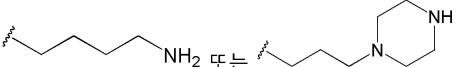
청구항 8

제7항에 있어서,

Q 는 질소이고;

L_2 는 결합 또는 알킬렌이고;

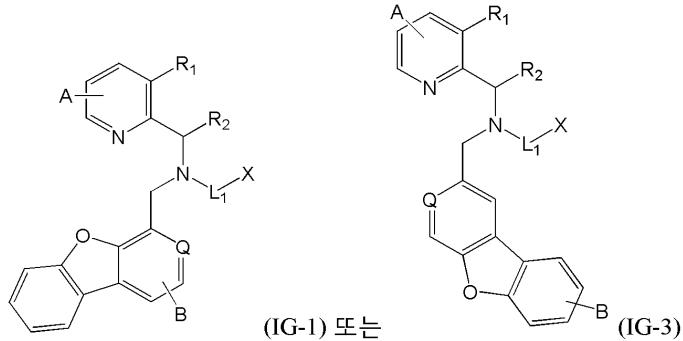
Y 는 H , NR_aR_b , $-OR_c$, 카보시클릴, 헤�테로시클릴, 테트라졸릴, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 시아노, 할로겐 또는 CF_3^{\ominus} 이고;

L_1-X 는 인, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

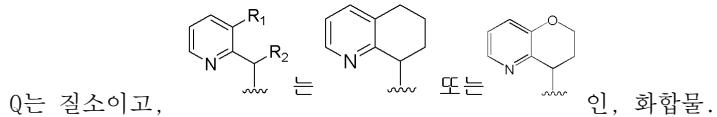
상기 화합물은 식 IG-1 또는 IG-3:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 임체이성질체, 및/또는 에스테르인, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서,



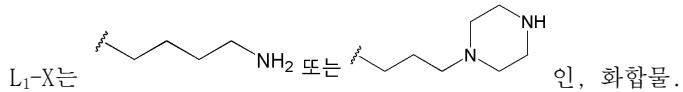
청구항 11

제9항에 있어서,

R₁은 수소, 알킬, 할로겐, 알콕시, 아실, 알콕시카르보닐 또는 CF₃O이고;

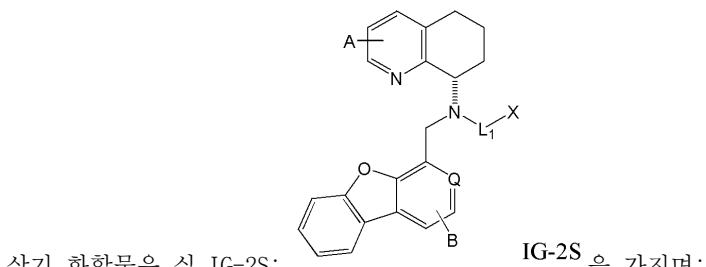
R₂는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 카보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고;

L₁은 알킬렌이고, X는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 또는 NR_aR_b이고; 또는



청구항 12

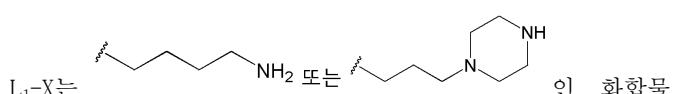
제9항에 있어서,



상기 식에서,

L₁은 결합 또는 알킬렌이고;

X는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 또는 NR_aR_b이고; 또는



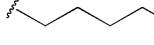
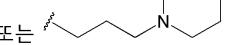
청구항 13

제9항에 있어서,

Q는 질소이고;

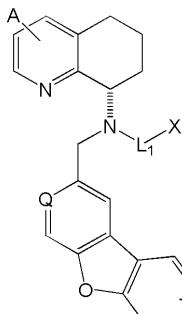
L_2 는 결합 또는 알킬렌이고;

Y는 H, NR_aR_b , $-OR_c$, 카보시클릴, 헤테로시클릴, 테트라졸릴, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 시아노, 할로겐 또는 CF_3 이고;

L_1-X 는  또는  인, 화합물.

청구항 14

제9항에 있어서,

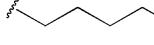
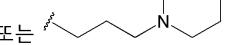


상기 화합물은 식 IG-4S:

상기 식에서,

L_1 은 결합 또는 알킬렌이고;

X는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤�테로시클릴, 또는 NR_aR_b 이고; 또는

L_1-X 는  또는  인, 화합물.

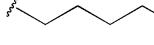
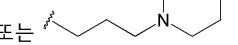
청구항 15

제9항에 있어서,

Q는 질소이고;

L_2 는 결합 또는 알킬렌이고;

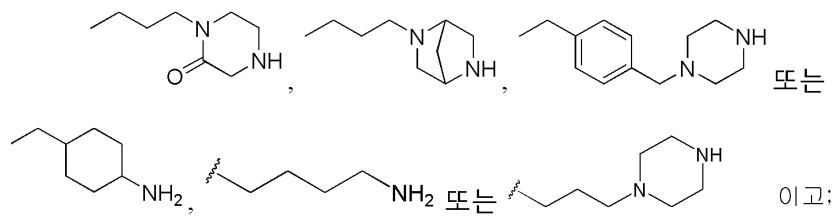
Y는 H, NR_aR_b , $-OR_c$, 카보시클릴, 헤�테로시클릴, 테트라졸릴, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 시아노, 할로겐 또는 CF_3 이고;

L_1-X 는  또는  인, 화합물.

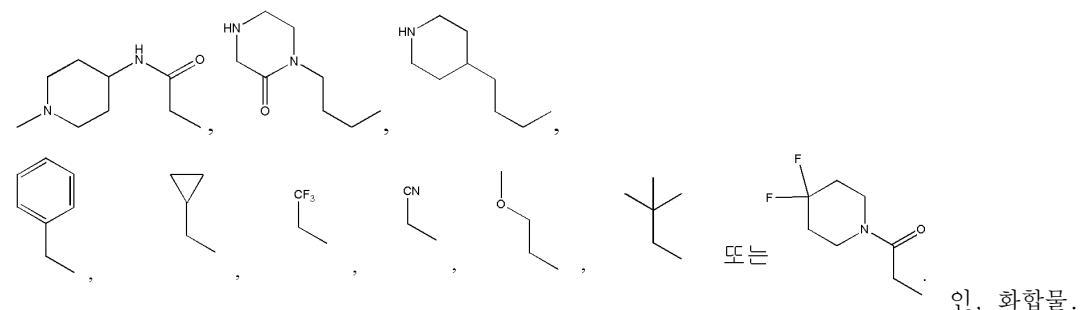
청구항 16

제1항, 제2항 또는 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서,

L_1-X 는,

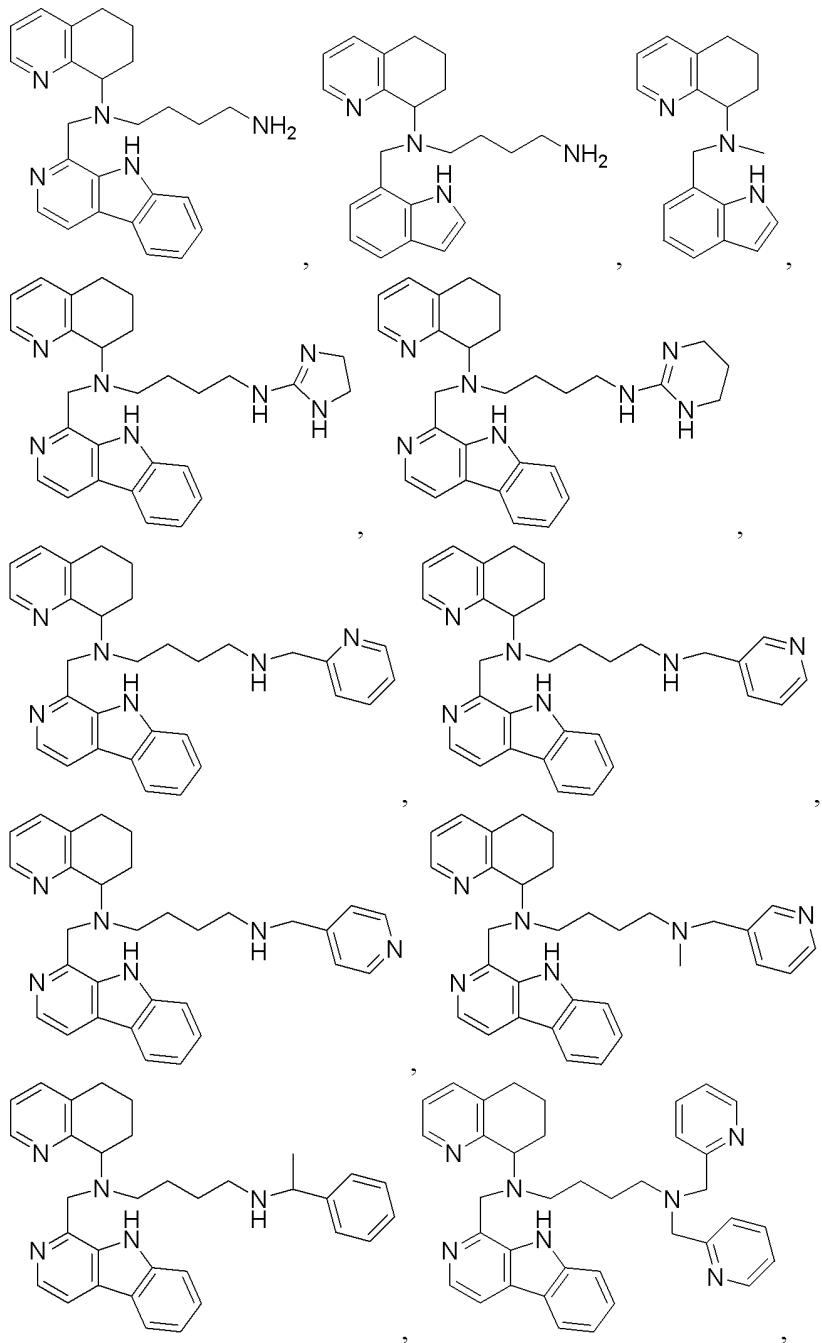


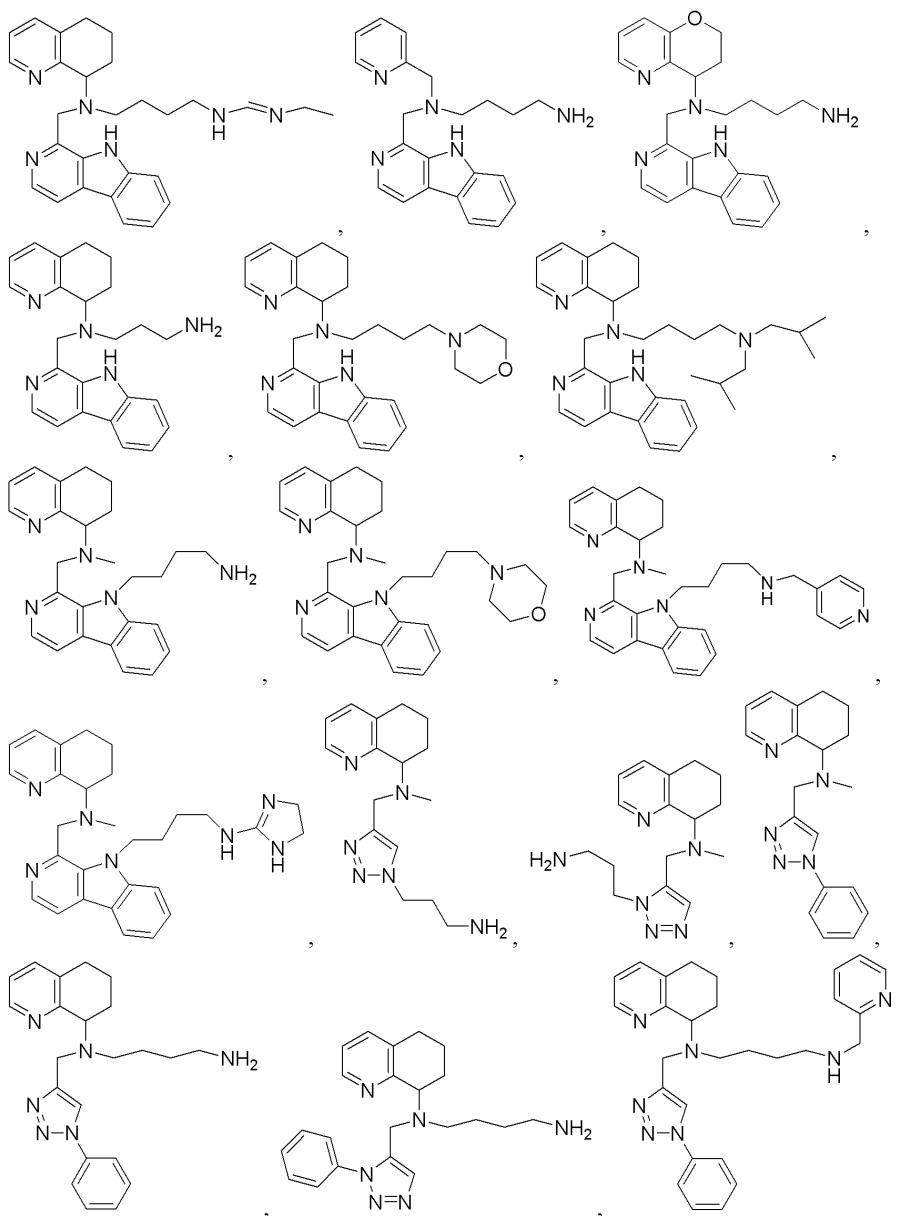
L_2-Y 는,

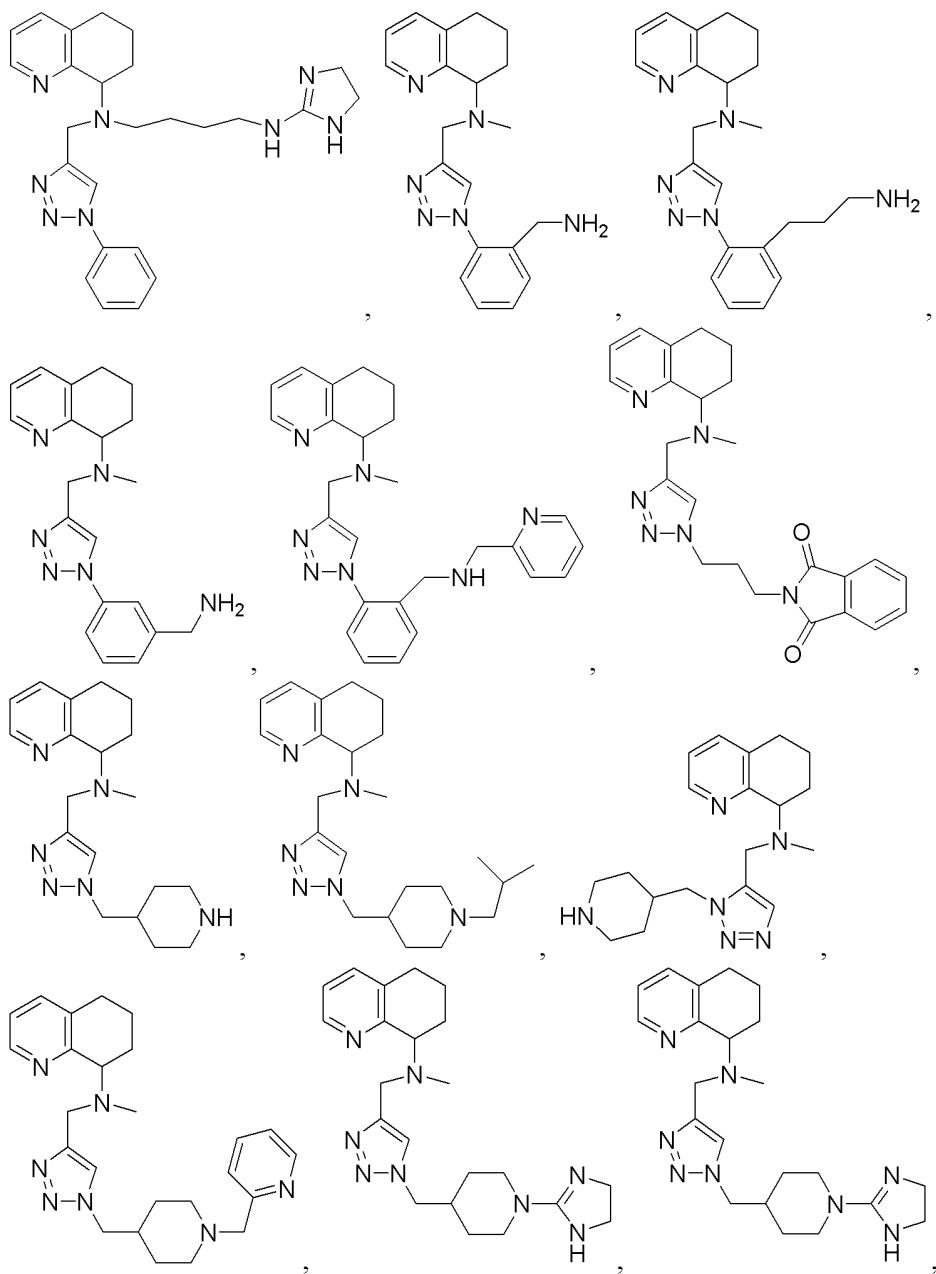


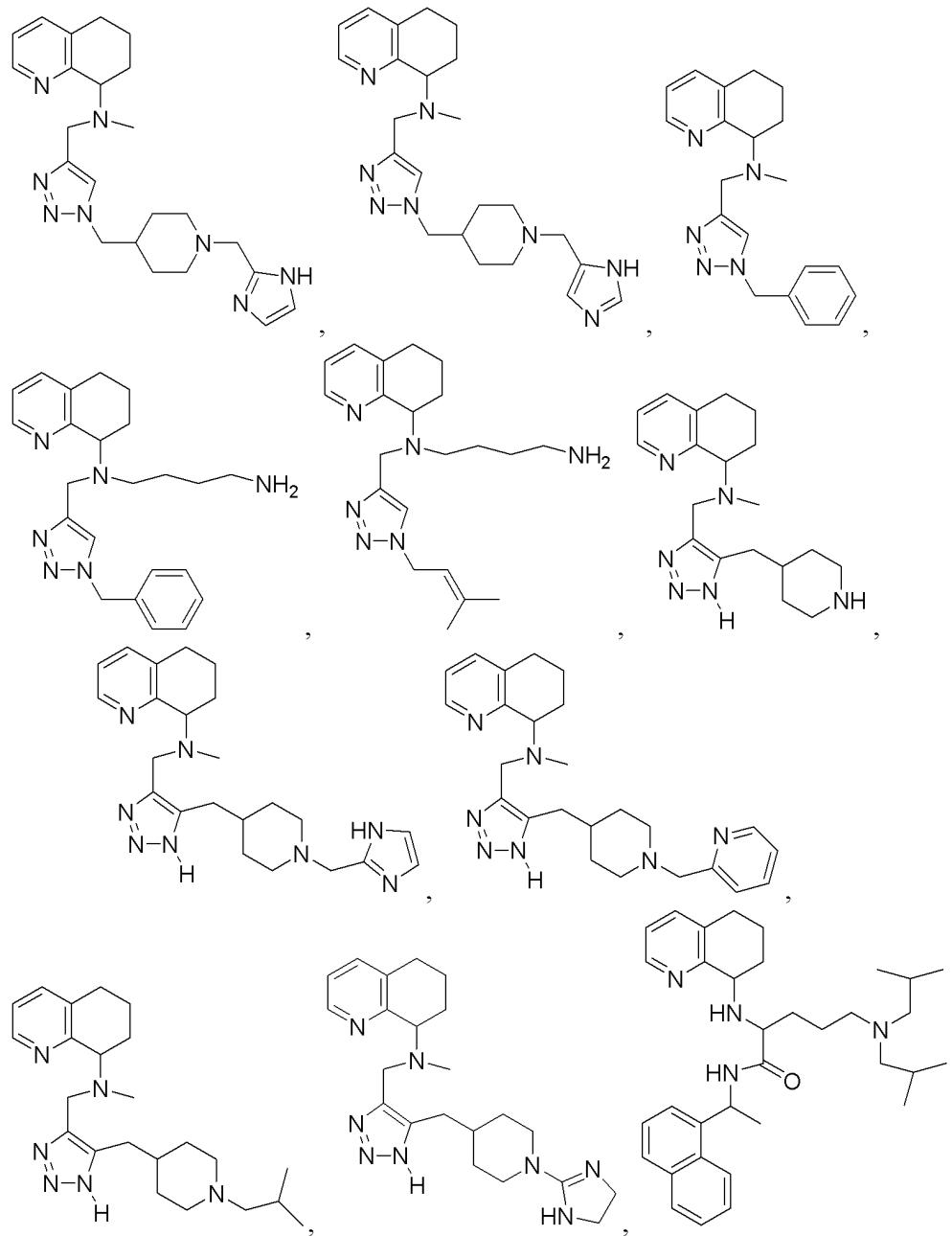
청구항 17

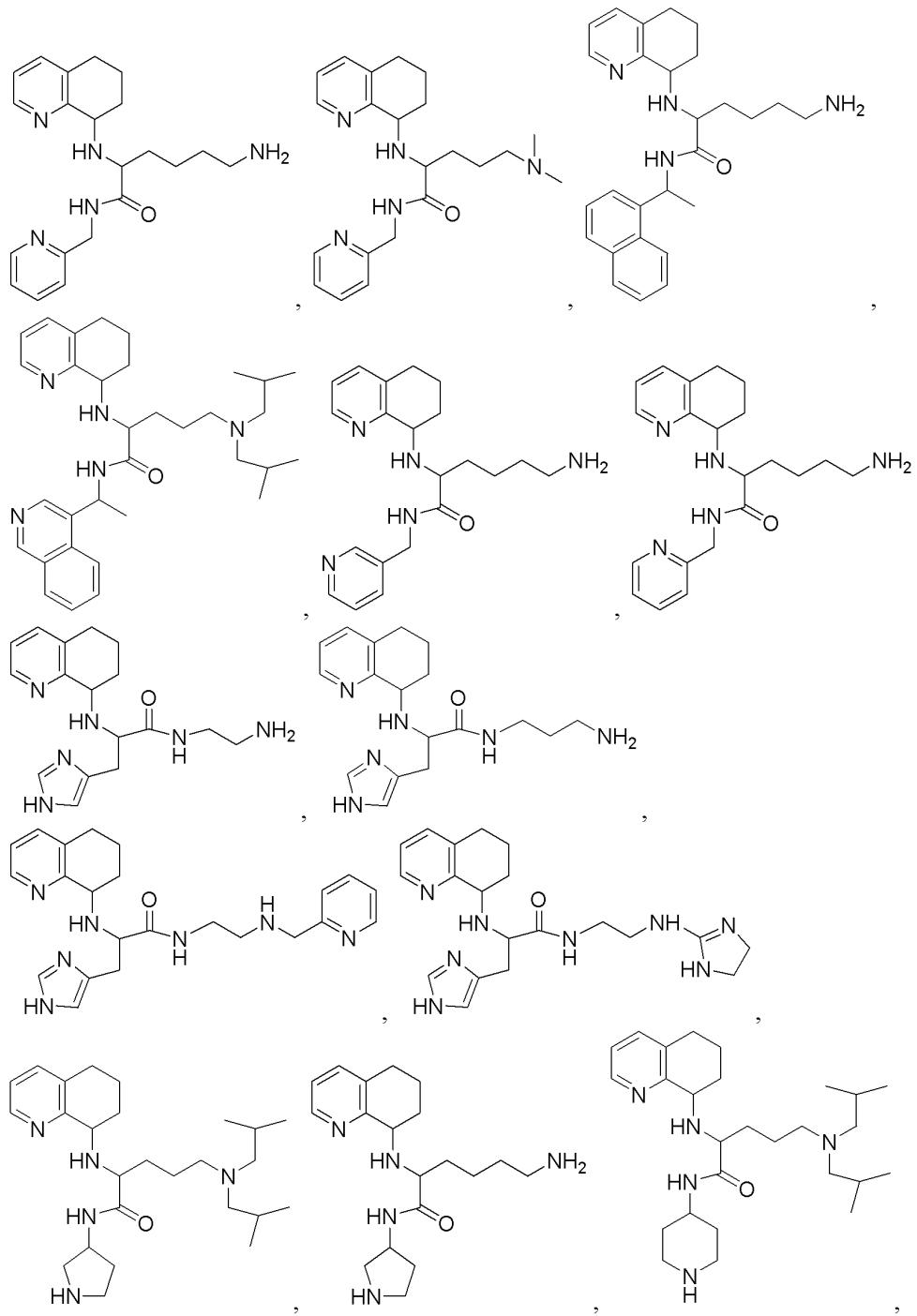
제1항에 있어서, 상기 화합물은,

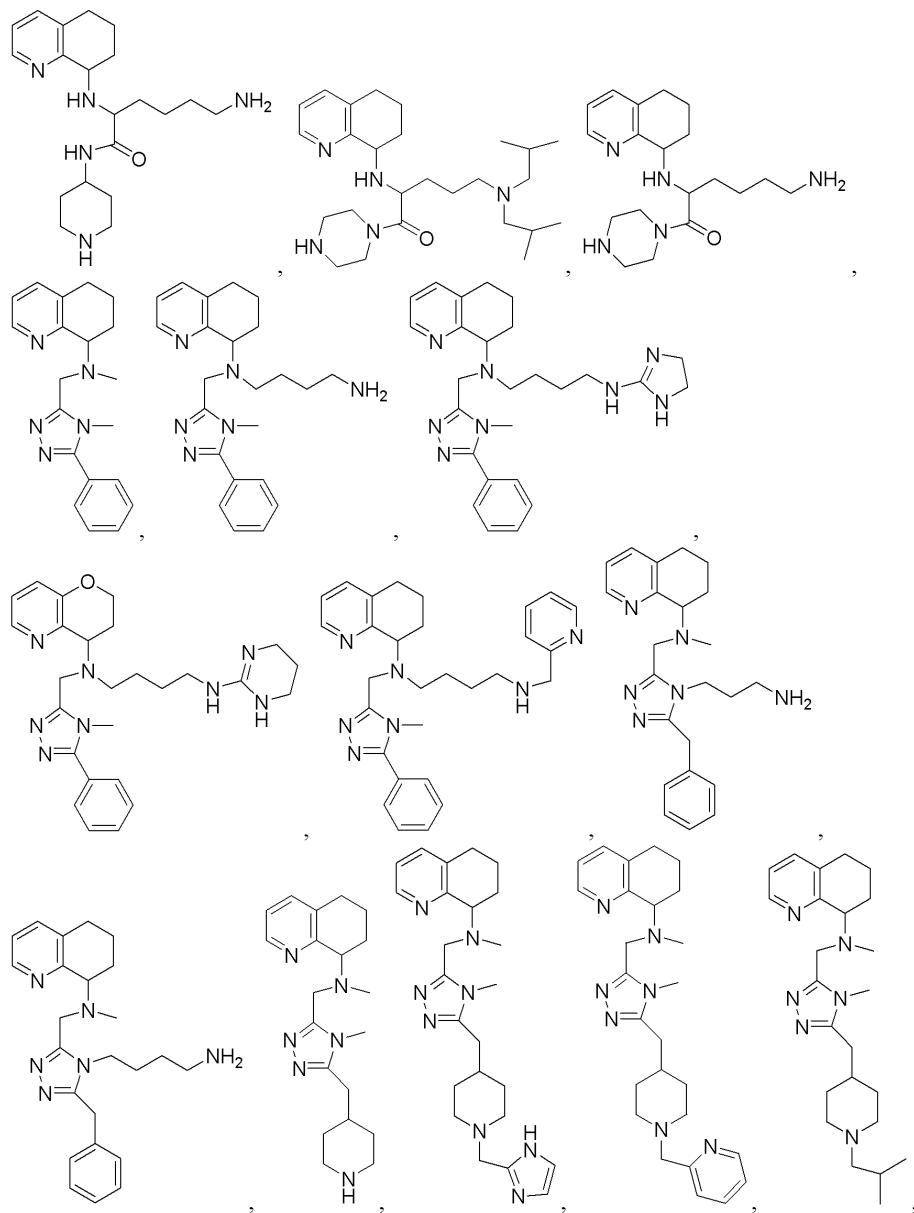


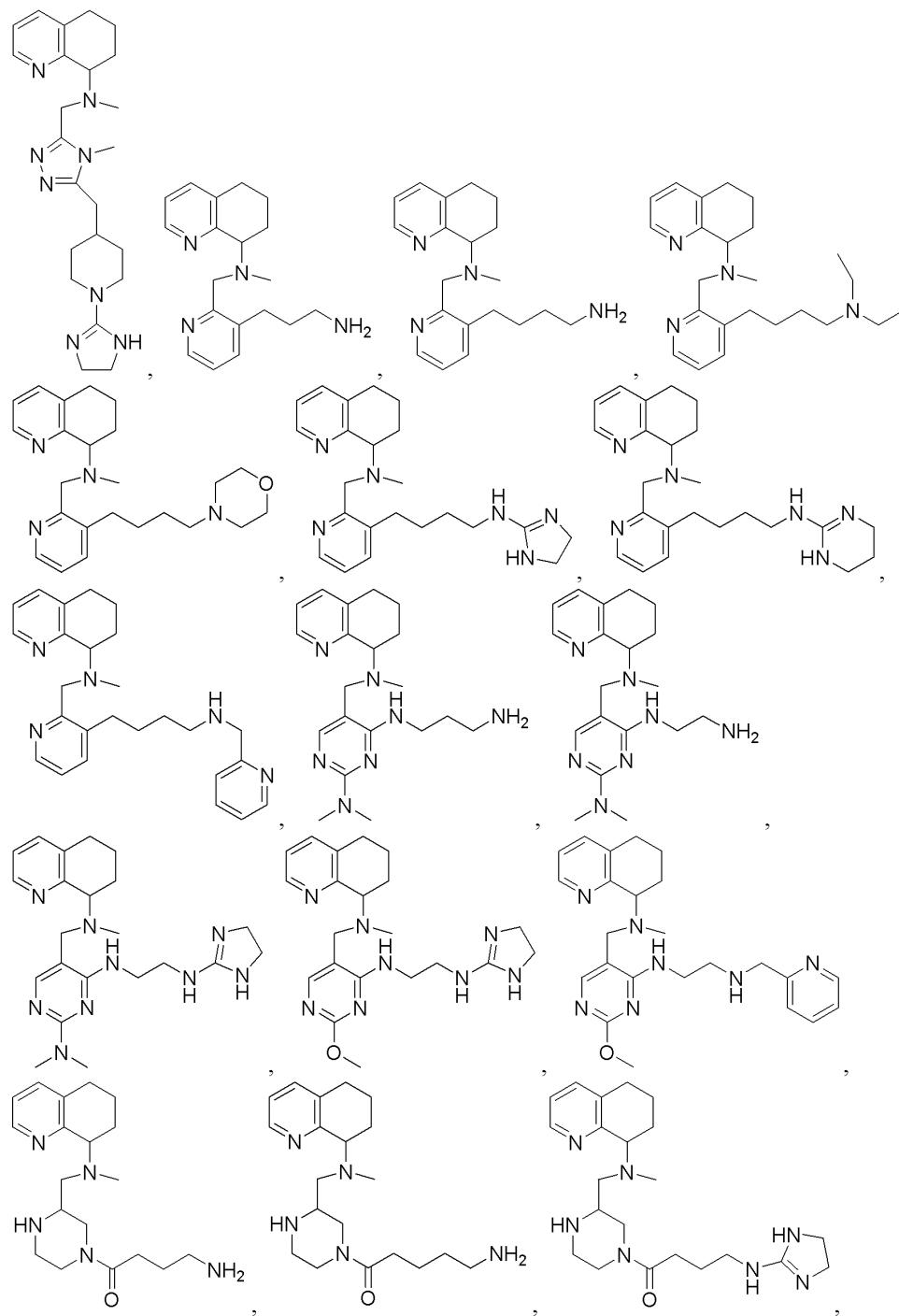


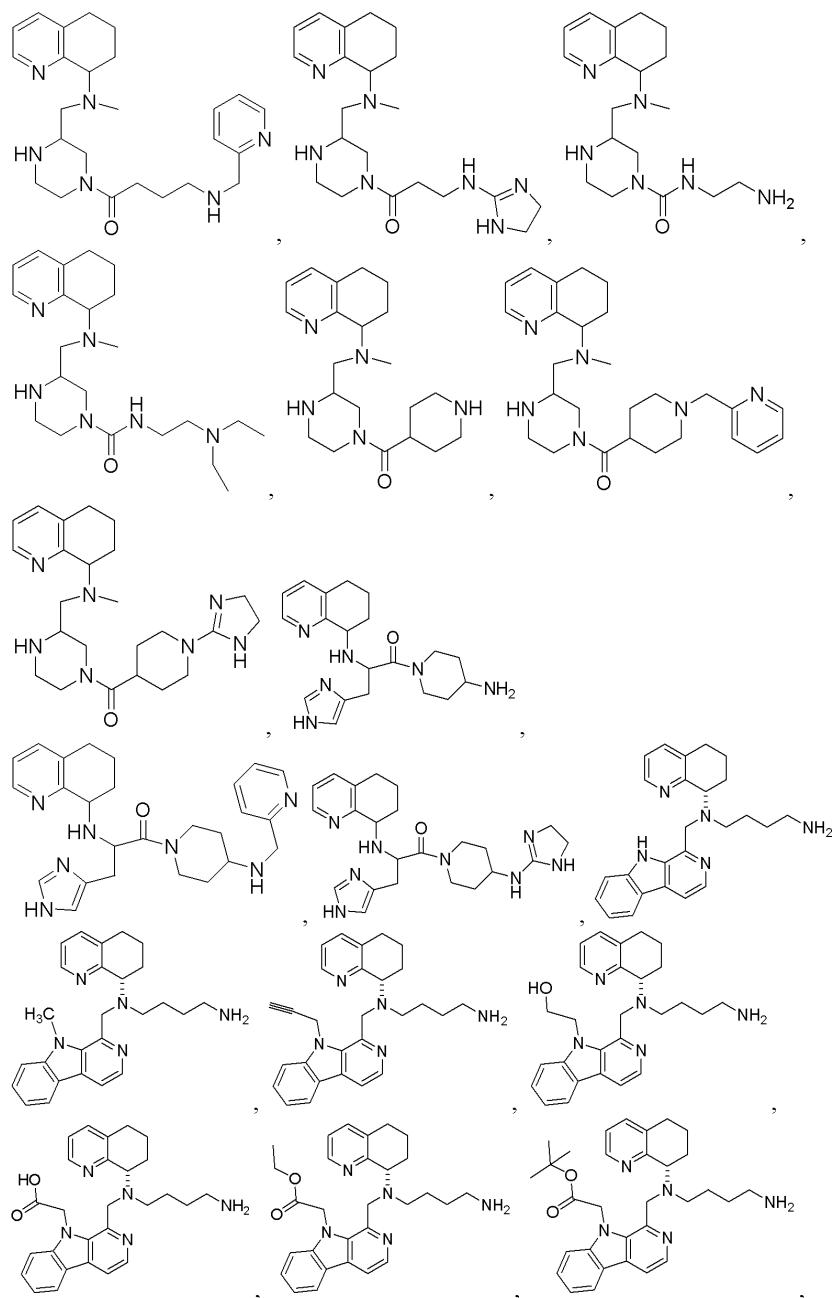


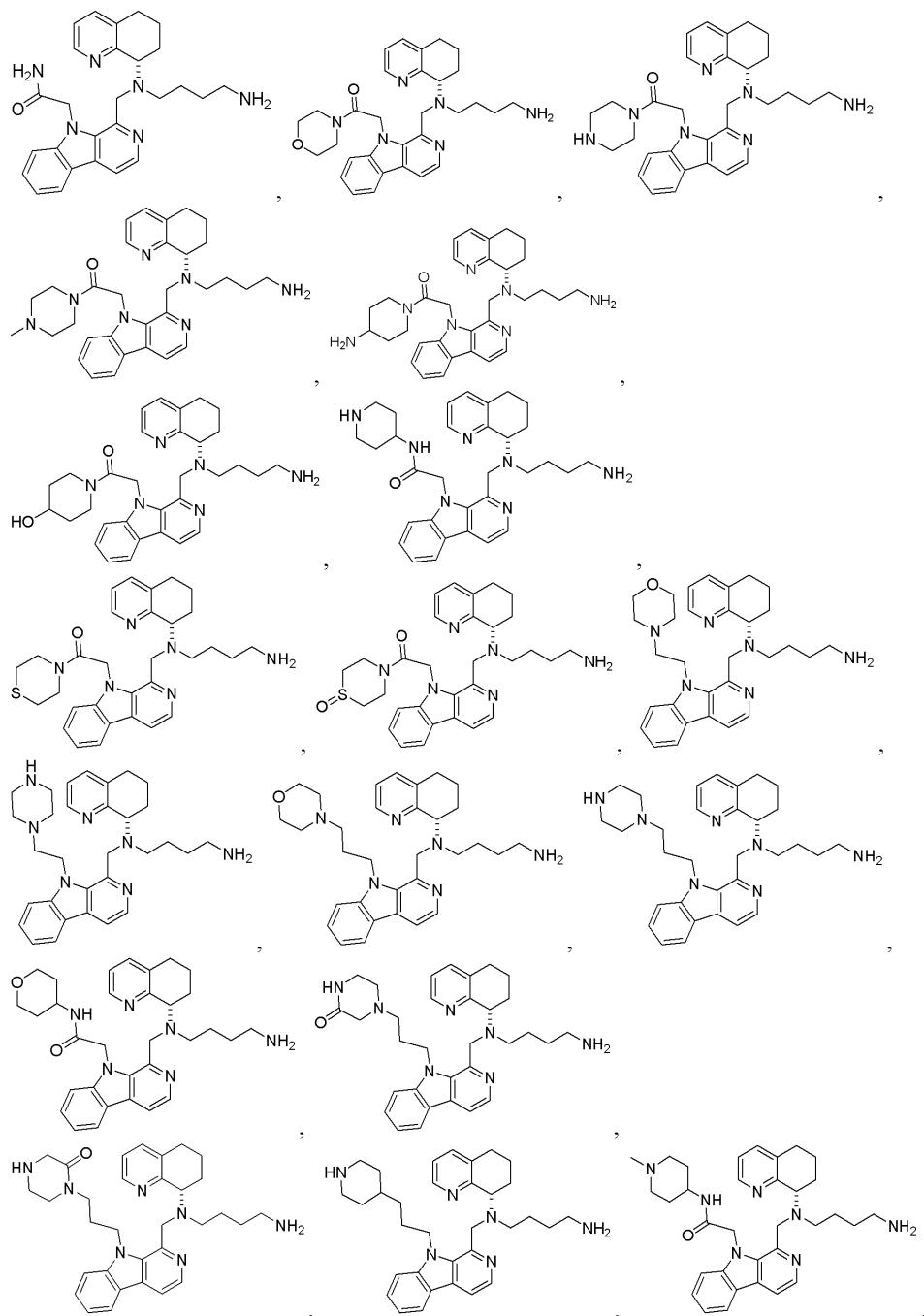


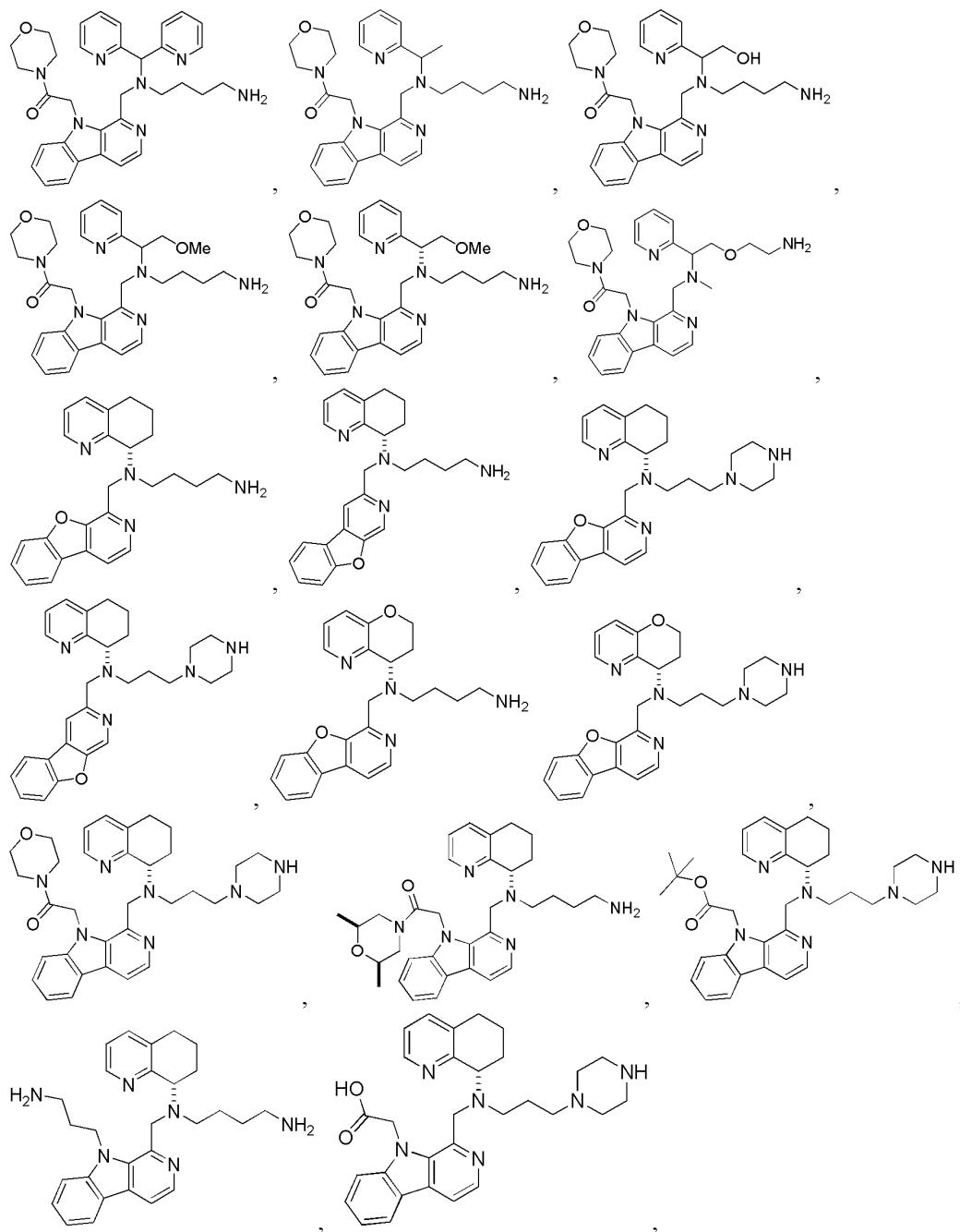


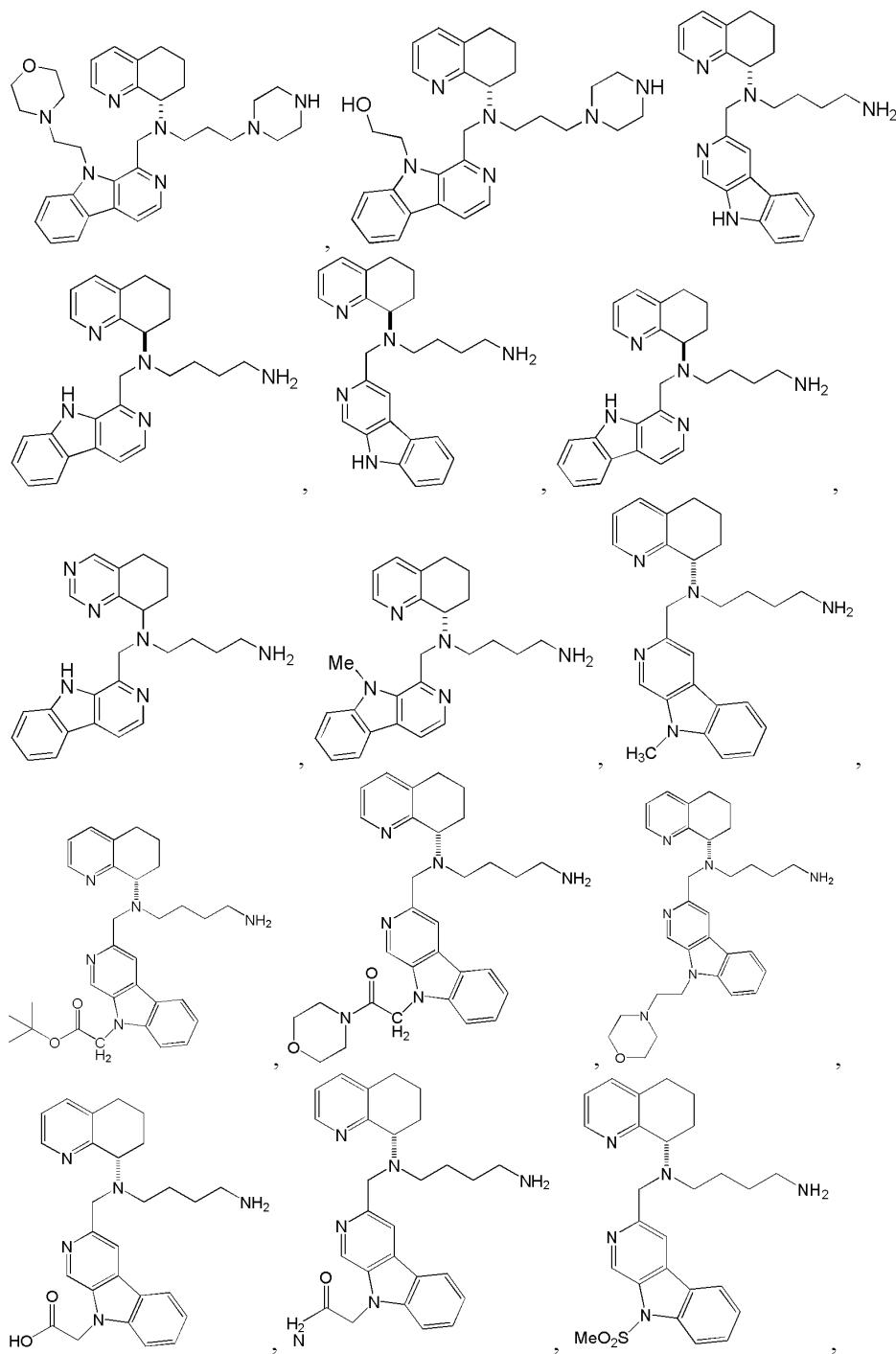


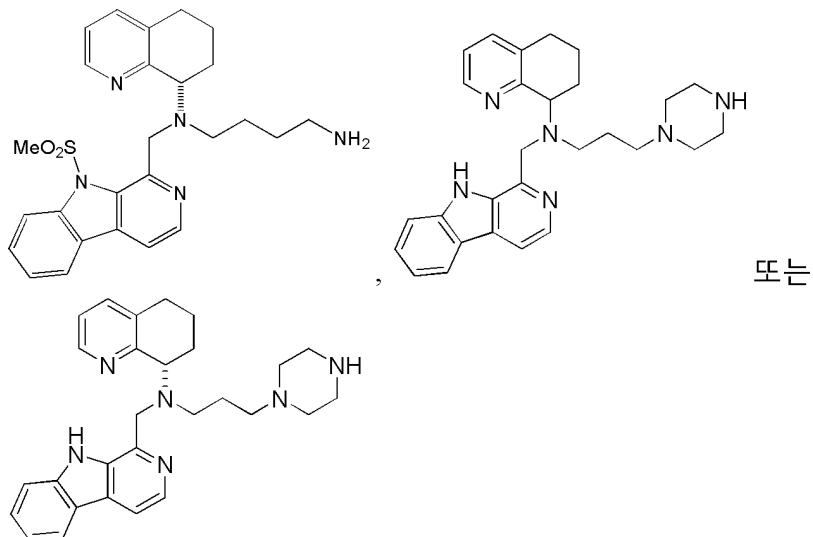












이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르로부터 선택되는, 화합물.

청구항 18

제1항, 제2항, 제9항 또는 제17항 중 어느 하나의 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 적어도 하나의 추가 약제학적 활성 화합물을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항, 제2항, 제9항 또는 제17항 중 어느 하나의 항의 화합물의 적어도 하나를 유효량으로 치료가 필요한 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자의 케모카인 수용체 활성화와 연관된 장애의 치료 또는 예방 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 환자는 줄기세포 가동화가 필요한, 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 환자는 인간 면역결핍 바이러스 감염, 플라비바이러스(flavivirus) 감염, 폐스티바이러스(pestivirus) 감염 및 암으로부터 선택된 장애를 앓고 있는, 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 환자는 방광암, 유방암, 결장직장암, 자궁내막암(endometrial cancer), 두경부암, 백혈병, 폐암, 림프종, 흑색종, 비소세포 폐암(non-small-cell lung cancer), 난소암, 전립선암, 고환암(testicular cancer), 자궁암, 자궁경부암, 갑상선암, 위암, 뇌줄기 신경아교종(brain stem glioma), 소뇌 별아교세포종(cerebellar astrocytoma), 대뇌 별아교세포종(cerebral astrocytoma), 뇌실막세포종(ependymoma), 종양의 유잉 육종 패밀리(Ewing's sarcoma family of tumors), 생식세포 종양(germ cell tumor), 신생아두개암(extracranial cancer), 호지킨병(Hodgkin's disease), 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 간암, 수질아세포종(medulloblastoma), 신경모세포종(neuroblastoma), 일반적인 뇌종양, 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 골육종, 뼈의 악성 섬유 조직구종(malignant fibrous histiocytoma), 망막아종(retinoblastoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 일반적인 연조직 육종(soft tissue sarcomas), 천막상부 원시신경외배엽 및 송과체 종양(supratentorial primitive neuroectodermal and pineal tumors), 시로(visual pathway) 및 시상하부 교종(hypothalamic glioma), 윌름스 종양(Wilms' tumor), 급성 림프구 백혈병, 성인 급

성 골수 백혈병, 성인 비호지킨 림프종(adult non-Hodgkin's lymphoma), 만성 림프구 백혈병, 만성 골수 백혈병, 상피세포암(esophageal cancer), 모상 세포 백혈병(hairy cell leukemia), 신장암, 다발성 골수종, 구강암, 췌장암, 원발성 중추신경계 림프종, 피부암, 및 소세포 폐암을 앓고 있거나 앓을 위험이 있는, 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, 적어도 하나의 추가 약제학적 활성 화합물을 병용하여 또는 대안으로 환자에 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 케모카인 수용체 길항제 화합물, 약제학적 조성을 및 특정 화합물의 사용 방법을 제공한다. 상기 화합물은 감소된 조혈모세포 가동화(mobilization)와 연관된 질환 및 장애와 같이, 케모카인 수용체 활성 또는 신호전달에 의해 매개되는 의학적 상태를 조절하는데 유용하다. 상기 화합물은 또한 염증의 치료 또는 예방, 인간 면역결핍 바이러스 감염(HIV)의 치료 또는 예방, 또는 암이나 암 관련 병리(pathology) 및 부작용의 진단, 예방 및 치료에 유용하다.

배경 기술

[0002]

케모카인(chemokine)은 염증의 개시 및 유지에 있어서 주요 매개체로 여겨진다. 작은 분비된 사이토카인 수퍼 패밀리(superfamily)는 G-단백질-결합 수용체와의 상호작용을 통해 세포골격의 재구성 및 몇 가지 세포 유형의 주향성 이동(directional migration)을 유도한다 (Butcher, 등. (1999) *Adv Immunol* 72: 209-253; Campbell and Butcher (2000) *Curr Opin Immunol* 12: 336-341; Zlotnik and Yoshie (2000) *Immunity* 12: 121-127). 이들은 또한 순상 후 혈관신생(angiogenesis) 및 재-내피세포화(re-endothelialization) 동안의 증식, 이동 및 분화를 포함하는 내피세포 기능의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 왔다 (Gupta 등. (1998) *J Biol Chem*, 7: 4282-4287).

[0003]

케모카인 수용체 CXCR4는 바이러스 연구에서 T 세포주 성향(T cell line-tropic) HIV의 침입을 위한 주된 보조 수용체(coreceptor)로 알려져 있다 (Feng, 등. (1996) *Science* 272: 872-877; Davis, 등. (1997) *J Exp Med* 186: 1793-1798; Zaitseva, 등. (1997) *Nat Med* 3: 1369-1375; Sanchez, 등. (1997) *J Biol Chem* 272: 27529-27531). T 기질 세포 유래 인자 1(SDF-1)은 CXCR4와 특이적으로 상호작용하는 자연 상에 존재하는 케모카인이다. SDF-1이 CXCR4에 결합하면, CXCR4는 림프구, 거핵세포(megakaryocyte), 및 조혈모 세포에서 Ras/MAP 키나아제 및 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(PI₃K)/Akt와 같은 하류 키나아제 경로(downstream kinase pathway)를 포함하는, Gα_i-단백질-매개 신호전달(백일해 독소 민감성(pertussis toxin-sensitive)) (Chen, 등. (1998) *Mol Pharmacol* 53: 177-181)을 활성화시킨다 (Bleul, 등. (1996) *Nature* 382: 829-833; Deng, 등. (1997) *Nature* 388: 296-300; Kijowski, 등. (2001) *Stem Cells* 19: 453-466; Majka, 등. (2001) *Folia Histochem Cytophiol*. 39: 235-244; Sotsios, 등. (1999) *J. Immunol.* 163: 5954-5963; Vlahakis, 등. (2002) *J. Immunol.* 169: 5546-5554). 인간 림프절로 이식된 마우스에서, SDF-1은 상기 이식된 림프절로의 CXCR4-양성 세포의 이동을 유도한다 (Blades 등. (2002) *J. Immunol.* 168: 4308-4317). 이러한 결과들은 SDF-1 및 CXCR4 간의 상호작용이 세포를 높은 수준의 SDF-1을 갖는 기관 부위로 이동하게 한다는 것을 암시한다.

[0004]

연구들은 CXCR4 상호작용이 전이 세포의 이동을 조절할 수 있음을 보여왔다. 부분적인 산소압의 저하인 저산소증(hypoxia)은 대부분의 고형 종양에 나타나는 미세환경적 변화로서, 종양 혈관신생 및 치료 저항성의 주된 유도 인자이다. 저산소증은 CXCR4 수준을 증가시킨다 (Staller, 등. (2003) *Nature* 425: 307-311). 증가된 전이 활성을 갖는 골 전이 모델로부터의 세포의 부분집단(sub-population)에 대한 마이크로어레이 분석은 전이 표현형에서 증가된 유전자 중 하나가 CXCR4임을 보여주었다. 나아가, 분리된 세포에서의 CXCR4의 과발현은 전이 활성을 현저히 증가시켰다 (Kang, 등. (2003) *Cancer Cell* 3: 537-549). 다양한 유방암 환자로부터 회수된 시료에서, 물려 등(Muller, 등. (2001) *Nature* 410: 50-56)은 CXCR4 발현량이 정상 유선(mammary gland) 또는 내피 세포에 비해 원발성 종양(primary tumor)에서 더 높다는 것을 발견하였다. 이러한 결과들은 암세포 표면상의 CXCR4의 발현이 암세포를 높은 수준의 SDF-1을 발현하는 부위로 이동하게 할 수 있다는 것을 제시한다. 이 가설과 일치하게도, SDF-1은 림프절, 폐, 간, 및 골수를 포함하는 유방암 전이의 가장 흔한 목적지에서 높게 발

현된다. 더욱이, CXCR4 항체 치료는 림프절 및 폐로 모두 전이된 대조군 이소타입과 비교하여 볼 때, 국소 림프절로의 전이를 억제하는 것으로 나타났다(Muller, 등. (2001)).

[0005] 암 세포의 전이를 조절하는 것 외에도, CXCR4-SDF-1 상호작용은 전이에 필요한 혈관신생(vascularization)을 조절할 수 있다. CXCR4/SDF-1 상호작용 또는 $G\alpha_1$ 신호전달의 차단은 VEGF 의존성 신혈관형성(neovascularization)을 억제한다. 이러한 결과들은 SDF-1/CXCR4가 내피 세포 형태형성(morphogenesis) 및 혈관신생의 조절자인 신호전달 시스템을 통제한다는 것을 가리킨다. 수많은 연구들은 VEGF 및 MMP가 암 진행 및 전이에 활발히 기여한다는 것을 보여왔다.

[0006] 암은 현재 선진국에서 두 번째 주요 사망 원인이다. 2008년에, 미국 암학회는 미국에서만 약 143만의 새로운 사례들이 진단을 받았고, 암으로 인해 약 565,000명의 사망이 발생하였다고 추정하였다 (American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2008). 종양 세포의 원격 기관으로의 확대 및 성장인 전이(metastasis)는 암의 가장 파괴적인 속성이다. 유방암과 같은 특정 유형의 암과 관련된 대부분의 질병률(morbidity) 및 사망률(mortality)은 원발성 종양에 의해서라기보다는 전이 세포에 의해 야기되는 질병과 연관된다. 전이를 위한 치료법은 현재 조기 진단과 원발성 종양의 적극적 치료의 조합에 의존하고 있다.

[0007] 원격 부위에서 전이의 확립 및 성장은 종양 세포와 숙주 환경 간의 상호작용에 의존하는 것으로 생각된다. 수많은 매개체가 유방암과 같은 암 전이에 관여되어 왔음에도 불구하고, 종양 세포의 특정 기관으로의 주향성 이동 및 침습을 결정하는 정확한 기전은 아직 확립되지 않았다. 전이의 기저를 이루는 분자 및 세포 기전에 대한 불완전한 이해가 이러한 상태를 없애거나 개선할 수 있는 효과적인 치료법의 개발을 저해해왔다.

[0008] 항체나 부착 분자를 이용하여 내피 세포의 부착을 조절함으로써 악성 세포의 전이성 침습을 줄이기 위한 몇 가지 전략이 개발되어 왔다 (예를 들어, PCT 공개특허 No. WO 97/00956호, 미국 특허 제5,993,817호; 제6,433,149호; 제6,475,488호; 및 제6,358,915호 참조). 하지만, 어떠한 상업적 전략도 전이를 예방하기 위한 효과적인 치료를 제공하지 못하였다.

[0009] 2007년 말 현재, 전 세계적으로 추정상 3,300만 명의 사람들이 HIV/AIDS에 감염되었고, 미국 질병 관리 본부(CDC)는 120만 명의 미국 시민들이 HIV에 감염된 것으로 추정하고 있다 (UNAIDS/WHO AIDS epidemic update, December 2008; The Henry J. Kaiser Family Foundation HIV/AIDS Policy Fact Sheet, July 2007). 최근 몇 년 동안 새로운 감염이 감소했음에도 불구하고, 2007년 동안에 전 세계적으로 추정상 260만 명의 신규 HIV 감염이 발생했고, 미국에서 매년 대략 4만 명의 신규 HIV 감염이 발생한다.

[0010] 표적 세포 내로의 HIV 침입은 일련의 분자 현상을 포함한다. 세포 내로의 바이러스 침입의 주요 세 가지 단계는 (i) 바이러스의 숙주 세포에의 부착; (ii) 바이러스의 보조수용체와의 상호작용; (iii) 바이러스 및 숙주 세포막의 융합이다. 바이러스 감염과 관련된 분자 현상이 복잡하다는 것을 고려할 때, 이러한 세 가지 단계 모두가 HIV 침입 억제제 약물 설계를 위해 고려되어왔다. T-림프구 세포 표면 단백질 CD4는 바이러스 당단백질 gp120과의 상호작용에 연관된 일차 수용체이지만, 바이러스의 성공적인 세포 내 침입을 위해 세포성 보조수용체가 또한 필요하다. 지금까지 최소 두 가지 유형의 보조수용체가 확인되었으며, 이들 모두는 케모카인 수용체들이다. 그러므로, 이러한 케모카인 수용체들은 HIV 침입에 대한 판문이자, 바이러스 성향(tropism) 및 예민성 결정인자이다.

[0011] CXCR4가 T-성향 HIV 감염을 위한 주된 보조수용체이기 때문에, CXCR4를 표적으로 하는 화합물이 우선적으로 개발되어 왔다. 예를 들어, 미국 특허 제6,429,308호(Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.)는 항-HIV 제제로 사용하기 위한 CXCR4 단백질의 발현을 억제하는 CXCR4에 대한 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 개시하고 있다. PCT 공개 No. WO 01/56591호(Thomas Jefferson University)는 CXCR4 신호 전달 및 HIV-1의 침입을 막개하는 보조수용체 기능을 선택적으로 예방하는 것으로 기술된 바이러스 대식세포 염증성 단백질 II의 웹타이드 단편을 기술하고 있다.

[0012] CXCR4 수용체의 웹타이드 길항제가 또한 개시되어 왔다. 타마무라 등(Tamamura, 등. (2000) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10: 2633-2637; Tamamura, 등. (2001) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11: 1897-1902)은 특정 웹타이드 기반의 CXCR4 억제제인 T140의 확인을 보고하였다. T140은 모든 CXCR4 길항제 중에서 높은 수준의 항-HIV 활성 및 T 세포주 성향 HIV-1 침입의 길항작용을 갖는 14-잔기 웹타이드이다 (Tamamura, 등. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 253: 877-882). 상기 화합물은 그 효능과 생체이용률을 증가시키기 위해 변형되어, 예를 들어 T-140의 C-말단을 아미드화하고 염기성 잔기를 비염기성 극성 아미노산으로 대체하여 전체 양 전하를 감소시킴으로써, T140에 비해 세포독성이 낮고 혈청에서 더 안정적인 TN14003을 생성한다. MT-4 세포에서 HIV-

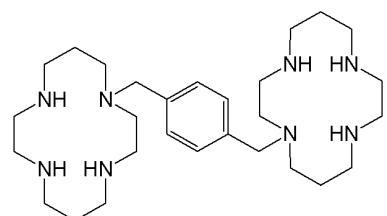
유도 세포병인론(cytopathogenicity)을 50% 예방하는데 필요한 TN14003의 농도는 50% 독성을 야기하는 410 mM과는 대조적으로 0.6 nM이다. 미국 특허 제6,344,545호(Progenics Pharmaceuticals, Inc.)는 웹타이드 단편을 이용하여 CD4+ 세포의 HIV-1 감염을 예방하는 방법을 기술하고 있다. 미국 특허 제6,534,626호(U.S. Department of Health & Human Services)는 HIV 감염을 치료하기 위한 특정 웹타이드 케모카인 변형체(variant)를 기술하고 있다. PCT 공개 No. WO 04/087068호(Emory University)는 CXCR4 웹타이드 길항제, 특히 TN14003, 및 전이를 치료하기 위한 이들의 사용방법을 기술하고 있다.

[0013] 다른 웹타이드 기반의 길항제들이 또한 개시되어 왔다. 예를 들어, 유럽 특허 공개 제1286684호 및 제1061944호(University of British Columbia)는 천연 SDF-1 리간드로부터 유래한 변형된 웹타이드 CXCR4 길항제를 이용하여, 전이를 포함하는 질환을 치료하는 방법을 다루고 있다. PCT 공개 No. WO 04/020462호(Takeda Chemical Industries, Ltd.)는 유방암 및 만성 류마티스 관절염을 치료 및 예방하기 위한 웹타이드 CXCR4 길항제를 제공한다. 미국 특허출원 제2004/0132642호(U.S. Dept. of Health & Human Services)는 폴리펩타이드 CXCR4 억제제를 이용하여 종양 세포의 전이 또는 성장을 억제하는 방법을 일부 다루고 있다.

[0014] 또한 몇몇 그룹들이 전이암 치료를 위한 표적으로서 CXCR4를 포함하는 케모카인을 확인하였다. 예를 들어, PCT 공개 No. WO 01/38352호(Schering Corporation), No. WO 04/059285호(Protein Design Labs, Inc.) 및 No. WO 04/024178호(Burger)는 케모카인 수용체 신호전달을 차단함으로써 질환을 치료하는 방법 및 특히 전이를 억제하는 방법을 일반적으로 기술하고 있다.

[0015] 진전이 이루어져 왔음에도 불구하고, 웹타이드 억제제의 불충분한 흡수, 분포, 대사, 분비 또는 독성 특성들이 이들의 임상학적 사용을 제한해왔다. 작은 비-웹타이드 약물이 이 분야에서 의약 화학 프로그램의 주된 목표로 남아있다.

[0016] 현재, 금속-킬레이트화 사이클람(cyclam) 및 바이사이클람(bicyclam)은 CXCR4를 효과적으로 차단하는 몇 가지 보고된 비-웹타이드 분자 중 하나를 대표한다 (Onuffer and Horuk (2002) *Trends Pharmacol Sci* 23: 459-467.36). 이러한 비-웹타이드 분자 중 하나는 AMD3100이며, 이는 CXCR4-매개 바이러스 침입을 차단하는 항-HIV 약물로서 임상 시험에 착수되었다 (Donzella, 등. (1998) *Nat Med* 4: 72-77; Hatse, 등. (2002) *FEBS Lett* 527: 255-262; Fujii, 등. (2003) *Expert Opin Investig Drugs* 12: 185-195; Schols, 등. (1997) *Antiviral Res* 35: 147-156).

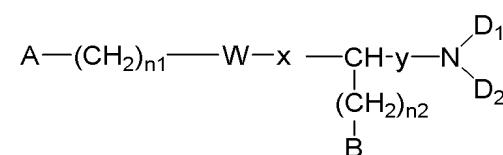


AMD3100

[0017] 하지만, 임상 연구가 AMD3100의 심장 관련 부작용을 나타내어, 임상학적 발전으로부터 일부 퇴보하게 되었다 (Scozzafava, 등. (2002) *J Enzyme Inhib Med Chem* 17: 69-7641); Hendrix, 등. (2004) *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 37(2)).

[0019] 다른 질소 함유 이환 분자들이 또한 CXCR4 길항제로 개발되어 왔다. 유럽 특허 공개 제1431290호 및 PCT 공개 No. WO 02/094261(Kureha Chemical Industry Co., Ltd)는 HIV 감염을 포함하는 다양한 질환을 치료하는데 잠재적으로 유용한 CXCR4 억제제를 다루고 있다.

[0020] 미국 특허공개 제2004/0254221호(Yamamazi, 등.)는 또한 HIV 감염을 포함하는 다양한 질환을 치료하기 위한 CXCR4 길항제 화합물 및 이의 용도를 제공하고 있다. 상기 화합물은 일반식은 다음과 같다:



[0021]

[0022] 상기 식에서, A는 $A_1-G_1-N(R_1)$ -이고; A_1 은 수소 또는 선택적으로 치환된, 단환 또는 다환, 헤테로방향족 또는 방

향족 고리이며; G_1 은 단일 결합 또는 $-C(R_2)(R_3)-$ 이고; R_1 , R_2 , 및 R_3 는 선택적으로 치환된 탄화수소기일 수 있으며; W 는 선택적으로 치환된 탄화수소 또는 헤테로시클릭 고리이고; x 는 $-C(=O)NH-$ 이며; y 는 $-C(=O)-$ 이고; D_1 은 수소 원자, 다환 방향족 고리를 갖는 알킬, 또는 아민이다.

- [0023] PCT 공개 No. WO 00/56729호 및 U.S. 특허 제6,750,348호(AnorMED)는 특정 헤테로시클릭 소분자 CXCR4 결합 화합물을 기술하고 있으며, 이들이 HIV 감염 예방에 유용하다고 교시하고 있다. 상기 화합물의 일반식은 다음과 같다:



[0024]

상기 식에서, W 는 질소 또는 탄소 원자이고; Y 는 존재하지 않거나 수소이며; R^1 내지 R^7 은 수소 또는 직쇄, 분지, 또는 시클릭 C_{1-6} 알킬일 수 있고; R^8 는 치환된 헤테로시클릭 또는 방향족기이며; Ar 은 방향족 또는 헤테로 방향족 고리이고; X 는 특정 고리 구조이다.

- [0026] PCT 공개 No. WO 2004/091518호(AnorMED)는 또한 CXCR4 수용체에 결합하는 특정 치환된 질소 함유 화합물을 기술하고 있다. 상기 화합물은 전구 세포(progenitor cell) 및/또는 줄기 세포를 증가시키고, 백혈구의 생산을 향상시키며, 항바이러스 특성을 나타내는 효과를 갖는 것으로 기술되어 있다. PCT 공개 No. WO 2004/093817호(AnorMED)는 또한 감염 상태를 완화시키고, 백혈구 뿐만 아니라 전구 세포 수치를 상승시키는데 유용한 것으로 기술된, 치환된 헤테로시클릭 CXCR4 길항제를 개시하고 있다. 유사하게, PCT 공개 No. WO 2004/106493(AnorMED)는 3개의 측쇄기(pendant group)에 의해 둘러싸인 코어 질소 원자로 이루어진 CXCR4 및 CCR5 수용체에 결합하는 헤테로시클릭 화합물을 기술하고 있는데, 상기 3개의 측쇄기 중 2개는 바람직하게는 벤즈이미다졸릴 메틸 및 테트라하이드로퀴놀릴이고, 제3 측쇄기는 질소를 포함하고 선택적으로 추가의 고리를 함유한다. 상기 화합물은 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의한 표적 세포의 감염에 대해 보호 효과를 나타낸다.

- [0027] 2006년 1월 9일에 출원된 PCT 특허출원 제PCT/US06/000604호는 CXCR4에 의해 매개되는 의학적 장애를 치료하기 위한 특정 화합물들을 기술하고 있다. 이들 화합물들은 중심 방향족 또는 시클릭 알킬 또는 헤테로 알킬에서 떨어진 2개의 질소 연결 시클릭 치환기를 포함한다.

- [0028] 케모카인 수용체가 수많은 다른 병원성 상태뿐만 아니라 전이성 신호전달에 연관되어 있다는 사실에 비추어, 신규 효과적인 케모카인 수용체 조절제를 확인하는 것은 중요하다.

- [0029] 따라서, 본 발명의 목적은 케모카인 수용체를 조절하는 신규 화합물, 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

- [0030] 본 발명의 다른 목적은 케모카인 수용체에 결합하고 천연 리간드에의 그의 결합을 방해하는 화합물, 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

- [0031] 또한, 본 발명의 목적은 염증성 및 증식성 장애의 치료뿐만 아니라 HIV와 같은 바이러스 감염의 치료를 위한 신규 화합물, 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

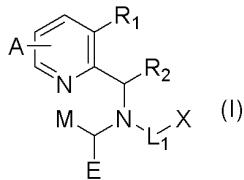
[0032]

요약

- [0033] 본 발명은 케모카인 수용체 신호전달에 대항하는 화합물 및 조성물을 제공한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 케모카인 수용체 결합 또는 활성화와 연관된 장애의 치료 또는 예방에 특히 유용하다. 이들 화합물은 감소된 조혈 줄기세포 자동화와 연관된 질환 및 장애를 포함하는, 케모카인 활성화와 연관된 질환 및 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 케모카인 신호전달에 의해 매개된 염증성, 증식성 또는 감염성 질환 및 장애의 치료를 위한 방법이 또한 제공되고, 상기 방법은 어떤 화학요법과 연관된 증상의 예방을 포함한다. 화합물 및 조성물은 케모카인 CXCR4 수용체와 연관된 장애에 특히 유용하다.

[0034]

일반적인 구체예에서, 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법은 하기 식 (I):



[0035]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 가지며,

[0037]

상기 식에서,

[0038]

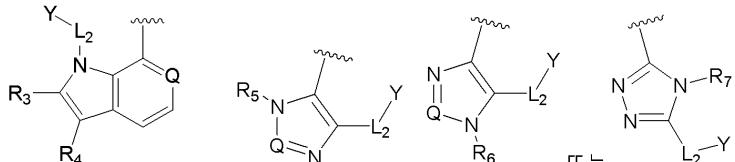
R₁ 및 R₂ 각각은 독립적으로 H, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 할로알킬, CF₃, 할로겐, 히드록시, 아미노, 임의 치환된 알킬 또는 디알킬 아미노를 포함하는 임의 치환된 헤테로알킬, 임의 치환된 알콕시, 히드록시알킬, 임의 치환된 아미노알킬, 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 아르알킬, 임의 치환된 아릴알킬, 카르복시, 아실, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 또는 임의 치환된 아미노카르보닐이고; 또는

[0039]

R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고;

[0040]

M은 H 또는 -G-L₃-Z이고;



[0041]

E는 H, -W-J-L₂-Y, 또는 이고;

[0042]

L₁, L₂, 및 L₃ 각각은 공유결합, 치환 또는 비치환된 알킬렌, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0043]

X 및 Y는 독립적으로 H, NR_aR_b, -OR_c, 할로겐, CF₃, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 아실, 카르복시, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 임의 치환된 아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 시아노, 임의 치환된 헤�테로시클릴아실, 임의 치환된 카보시클릴아실, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴이고;

[0044]

Y는 H, NR_aR_b, -OR_c, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0045]

R_a 및 R_b 각각은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 알디미닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

[0046]

R_a 및 R_b는 이들이 부착된 것으로 보이는 질소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고;

[0047]

R_c은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

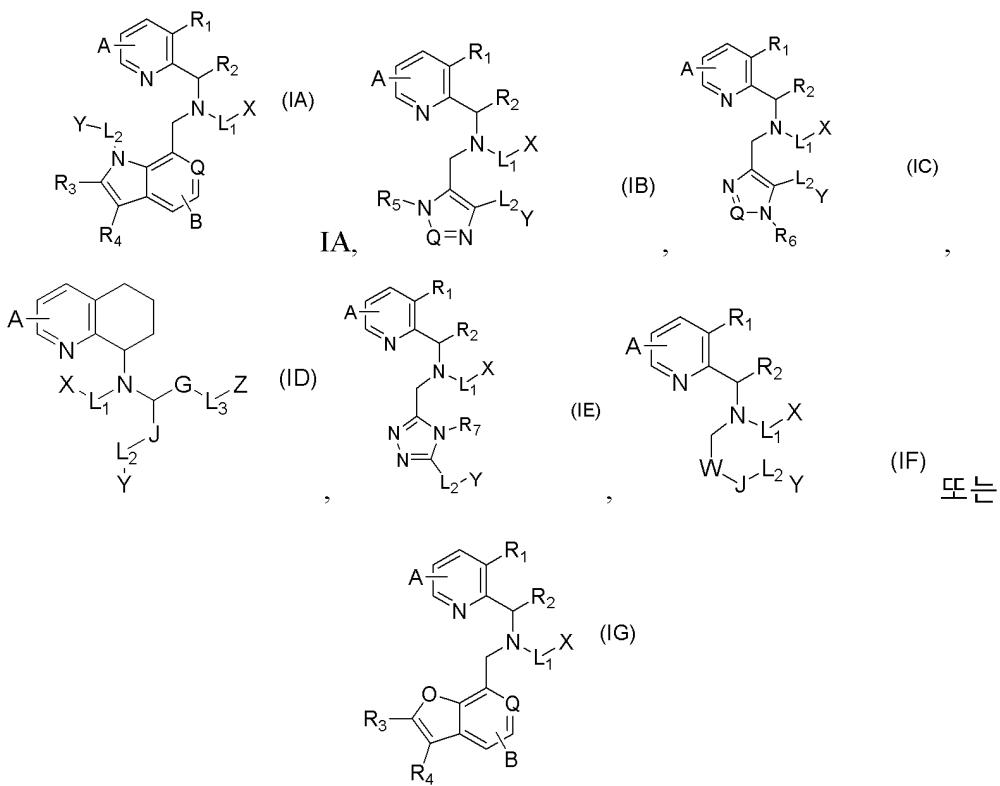
[0048]

J는 공유결합, 알킬렌, -C(O)-NR_d-, -C(O)-O-, -NR_d-, 및 -C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0049]

R_d는 H, 알킬, 및 치환 또는 비치환된 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

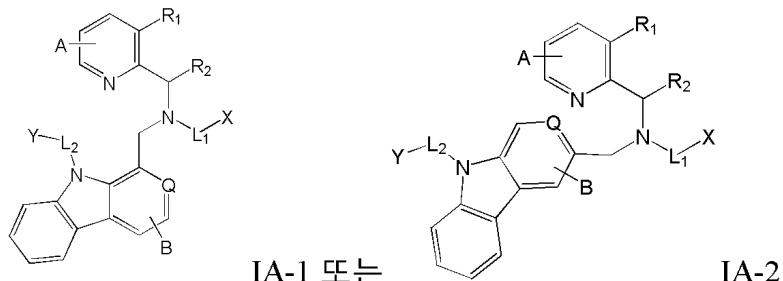
- [0050] Q는 CR_e 또는 N이고; R_e는 H, 알킬, 할로, 치환 또는 비치환된 아미노, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록실, 및 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0051] G는 공유결합, 알킬렌, -C(O)-, -C(O)-O-, 및 -C(O)-NR_d-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0052] W는 공유결합 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0053] R₃ 및 R₄ 각각은 H, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는
- [0054] R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고;
- [0055] R₅ 및 R₆ 각각은 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, 알킬, 알케닐, 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는
- [0056] -L₂-Y 및 R₆은 이들이 부착된 것으로 보이는 원자들과 함께, 융합된 치환 또는 비치환된 고리를 형성하고; 또는
- [0057] E 및 -L₁-X, 이들이 결합된 것으로 보이는 원자들과 함께, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고;
- [0058] R₇은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는
- [0059] L₂-Y 및 R₇은 이들이 결합된 것으로 보이는 원자들과 함께, 융합된 치환 또는 비치환된 고리를 형성하고;
- [0060] A 및 B 각각은 독립적으로 H, 알킬, 할로, 치환 또는 비치환된 아미노, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록실, 및 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기이고;
- [0061] 단, M, E 및 L₁-X 중 단 하나는 H이다.
- [0062] 어떤 구체예에서, 본 발명은 하기 식:



[0063]

[0064] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 포함하는 화합물, 조성물 및 방법을 제공하고, 상기 식에서, 변수들은 식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0065] 어떤 추가 특정 구체예에서, 본 발명은 하기 식:



[0066]

[0067] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 포함하는 화합물, 조성물 및 방법을 제공하고, 상기 식에서, 변수들은 식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 구체예에서, 본 발명은 적어도 하나의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드럭, 호변체, 또는 에스테르, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0068] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 적어도 하나의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드럭, 호변체, 또는 에스테르, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및 적어도 하나의 추가 약제학적 활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0069] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 적어도 하나의 식 (I)의 화합물을 유효량으로 치료가 필요한 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자의 장애, 증상 또는 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 전형적으로, 본 발명의 사용 방법은 케모카인 수용체 활성 또는 신호전달에 의해 조절되는 장애, 증상 또는 질환의 치료 또는 예방에 관한 것이다. 일반적으로 치료될 장애는 케모카인 신호전달의 억제, 특히 CXCR4 수용체의 억제가 바람직한 것이다. 어떤 구체예에서, 화합물은 텁프구 또는 글수 세포의 감소를 야기할 위험이 있는 또는 그 감소를 야기하는 장애를 앓고 있는 환자에 투여된다.

[0070]

본 발명의 상세한 설명

[0071] 본 발명의 화합물, 방법, 및 조성물은 케모카인 수용체의 효과를 조절할 수 있다. 이들 화합물은 CXCR4 활성화와 연관된 질환 및 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있고, 그 질환 및 장애는 감소된 조혈 줄기세포 가동화와 연관된 질환 및 장애를 포함한다. 또한, 종양 전이 또는 임의의 다른 질환, 특히 케모카인 수용체를 수반하는 과증식성 질환을 포함하는 장애의 치료 방법이 제공된다. 화합물은 또한 치료가 필요한 숙주의 HIV 감염을 치료 또는 예방하고, 바이러스 개수(viral load)를 감소시키고, 또는 AIDS로의 진행 또는 증상을 완화하기 위해 사용될 수 있다.

[0072]

본 명세서에 기재된 케모카인 수용체와 상호작용하고 수용체 신호전달을 잠재적으로 억제하는 능력을 갖는다. 본 발명의 화합물은 케모카인 수용체의 억제시 증가된 생체이용성 및 효능을 갖는다.

[0073]

이론에 구속되지 않지만, 이들 화합물은 세포 표적을 감소시킬 수 있는 SDF-1-케모카인 수용체 상호작용을 억제하는 능력을 통해 전이와 같은 어떤 장애를 억제할 수 있고, 또한 VEGF 의존 내피세포 형태형성 및 혈관신생을 감소시킬 수 있다. 이 내피세포 성장은 종양의 성장에서 주요 사건이다.

[0074]

정의

[0075]

용어 "유기체(organism)," "숙주," 또는 "환자"는 적어도 하나의 세포를 포함하는 어떤 살아있는 생명체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 살아있는 유기체는, 예를 들어, 단일 진핵 세포만큼 단순하거나, 인간을 포함하는 포유동물만큼 복잡할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 유기체는 치료를 필요로 하는 인간이다.

[0076]

용어 "케모카인 수용체 조절제"는 케모카인 수용체의 생물학적 활성을 방해하거나 억제하는, 분자, 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 억제성 폴리뉴클레오타이드, 또는 siRNA를 포함하나 이에 제한되지 않는 물질을 의미하며, 수용체에 대한 리간드의 결합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 용어 "케모카인 웹타이드 길항제"는 케모카인 수용체에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드, 특히 항체가 아닌 폴리펩타이드를 의미한다. 대표적인 케

모카인 펩타이드 길항제는 T140 및 T140의 유도체를 포함한다. 예시적인 T140의 유도체는 전체가 참조로써 본 명세서에 통합되어 있는 Tamamura, H. 등. *Org. Biomol. Chem.* 1: 3656-3662, 2003에 기재된 것 뿐만 아니라, TN14003, TC14012, 및 TE14011을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0077]

본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 유효량" 또는 "유효량"은 치료될 증상 및/또는 상태를 현저하게 그리고 긍정적으로 개선(예를 들어, 양성 임상학적 반응을 제공)하기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 약제학적 조성물에 사용되기 위한 활성 성분의 유효량은 치료될 특정 상태, 상태의 중증도, 치료 지속기간, 동시 치료법의 특성, 및 사용될 특정 활성 성분, 및 의사의 지식 및 경험 내의 인자에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 조절되지 않는 세포 분열과 관련된 암 또는 병리와 관련하여, 치료적 유효량은 (1) 종양의 크기를 줄이고, (2) 비정상적인 세포 분열, 예를 들어 암세포 분열을 억제하고(즉, 어느 정도 늦추고, 바람직하게는 중지시키고), (3) 암세포의 전이를 예방하거나 감소시키고/감소시키거나, (4) 예를 들어, 암 또는 혈관신생을 포함하는 조절되지 않거나 비정상적인 세포 분열과 관련되거나 이에 의해 부분적으로 야기되는 병리와 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화하는(또는 바람직하게는 제거하는) 효과를 갖는 양을 지칭한다. 줄기세포 가동화와 관련하여, 유효량은, 예를 들어 골수계(myeloid lineage)(단핵세포 및 대식세포, 호중구, 호염기구(basophil), 호산구(eosinophil), 적혈구(erythrocyte), 거핵세포(megakaryocyte)/혈소판, 수지상 세포), 및/또는 림프구계(lymphoid lineage)(T-세포, B-세포, NK-세포)를 포함하는 혈액세포 유형의 존재 및/또는 활성에서의 증가에 의해 측정되는 바와 같이 줄기 세포 가동화를 개선시키는 데 충분하다. 대표적인 투여 범위 및 투여법이 이하에 추가로 기술되지만, 이들은 각 환자에서 조정될 수 있다. "약제학적 조성물"은 본 명세서에 기술된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과, 생리학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 같은 다른 화학적 성분과의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물의 한 가지 목적은 유기체로의 화합물의 투여를 원활하게 하는 것이다.

[0078]

본 명세서에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고, 투여된 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 없애지 않는 담체 또는 희석제를 지칭한다.

[0079]

"부형제"는 결합제, 부착방지제, 코팅제, 봉해제, 충전제, 희석제, 향미제, 착색제, 활택제, 윤활제, 보존제, 소르비탄, 및 감미제와 같이, 화합물의 투여를 보다 용이하게 하기 위해 약제학적 조성물에 투여되는 불활성 물질을 지칭한다. 부형제의 예에는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당류 및 전분류, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되는 않는다.

[0080]

질병을 "치료하는" 또는 "치료"는 질병에 걸리기 쉽지만 아직 걸리지 않았거나 질병 증상을 나타내지 않는 동물에 질병이 발생하는 것을 예방하는 것(예방 치료), 질병을 억제하는 것(그 진전을 늦추거나 정지시키는 것), 질병의 증상 또는 부작용으로부터의 경감을 제공하는 것(완화 치료를 포함), 및 질병을 없애는 것(질병의 퇴보를 야기하는 것)을 포함한다. HIV 또는 암과 관련하여, 이를 용어는 HIV 또는 암으로 인해 영향을 받은 개인의 예상 수명이 증가될 것을 의미하거나 질병의 증상 중 하나 이상이 감소할 것을 의미한다.

[0081]

용어 "프로드럭"은 생체 내에서 생물학적 활성형으로 변환되는, 핵산 및 폴리펩타이드를 포함하는, 제제를 지칭한다. 프로드럭은 일부 상황에서 모 화합물보다 투여하는데 용이할 수 있기 때문에, 종종 유용하다. 이들은, 예를 들어, 경구 투여에 의해 생체이용가능한 반면, 모 화합물은 그렇지 않을 수 있다. 상기 프로드럭은 또한 모 약물보다 약제학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 프로드럭은 효소 공정 및 대사성 가수분해를 포함하는, 다양한 기전에 의해 모 약물로 변환될 수 있다 (Harper, N.J. (1962). Drug Latentiation in Jucker, ed. Progress in Drug Research, 4: 221-294; Morozowich 등. (1977). Application of Physical Organic Principles to Prodrug Design in E. B. Roche ed. Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, APhA; Acad. Pharrn. Sci.; E. B. Rocke, ed. (1977). Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application, APhA; H. Bundgaard, 15 ed. (1985) Design of Prodrugs, Elsevier; Wang 등. (1999) Prodrug approaches to the improved delivery of peptide drug, Curr. Pharm. Design. 5(4):265-287; Pauletti 등. (1997). Improvement in peptide bioavailability: Peptidomimetics and Prodrug Strategies, Adv. Drug. Delivery Rev. 27:235-256; Mizen 등. (1998). The Use of Esters as Prodrugs for Oral Delivery of P-Lactam antibiotics, Pharm. Biotech. 11,:345-365; Gaignault 등. (1996). Designing Prodrugs and Bioprecursors I. Carrier Prodrugs, Pract. Med. Chem. 671-696; M. Asgharnejad (2000). Improving Oral Drug Transport Via Prodrugs, in G. L. Amidon, P. I. Lee and E. M. Topp, Eds., Transport Processes in Pharmaceutical Systems, Marcell Dekker, p. 185-21 8; Balant 등. (1990) Prodrugs for the improvement of drug absorption via different routes of administration, Eur. J. Drug Metab.

Pharmacokinet., 15(2): 143-53; Balimane and Sinko (1999). Involvement of multiple transporters in the oral absorption of nucleoside analogues, Adv. Drug Delivery Rev., 39(1-3): 1 83-209; Browne (1997). Fosphenytoin (Cerebyx), Clin. Neuropharmacol. 20(1): 1-1 2; Bundgaard (1979). Bioreversible derivatization of drugs--principle and applicability to improve the therapeutic effects of drugs, Arch. Pharm. Chemi. 86(1): 1-39; H. Bundgaard, ed. (1985) Design of Prodrugs, New York: Elsevier; Fleisher 등. (1996). Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs, Adv. Drug Delivery Rev., 19(2): 1 15-130; Fleisher 등. (1985). Design of prodrugs for improved gastrointestinal absorption by intestinal enzyme targeting, Methods Enzymol. 112:360-81; Farquhar D, 등. (1983). Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups, J. Pharm. Sci., 72(3): 24-325; Han, H.K. 등. (2000). Targeted prodrug design to optimize drug delivery, AAPS PharmSci., 2(1): E6; Sadzuka Y. (2000). Effective prodrug liposome and conversion to active metabolite, Curr. Drug Metab., 1(1):31-48; D.M. Lambert (2000) Rationale and applications of lipids as prodrug carriers, Eur. J. Pharm. Sci., 11 Suppl 2:S15-27; Wang, W. 등. (1999) Prodrug approaches to the improved delivery of peptide drugs. Gurr. Pharm. Des., 5(4):265-87).

[0082] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"이란, 달리 특정되지 않으면, 비제한적으로 C₁ 내지 C₂₀ 또는 C₁ 내지 C₁₀의 포화 직쇄 또는 분지쇄의 1차, 2차, 또는 3차 탄화수소를 포함하고, 구체적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 시클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, 및 2,3-디메틸부틸을 포함한다. 상기 용어는 치환된 알킬 기를 임의로 포함한다. 알킬 기가 치환될 수 있는 부분은 할로 (예를 들어, 트리플루오로메틸), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 셀론산, 셀페이트, 포스콘산, 포스페이트, 또는 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들은 예를 들어 참고로 본 명세서에 통합된 하기에서 가르친 바와 같이 당업자에게 공지된 대로 필요에 따라 탈보호 또는 보호된다: Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

[0083] 용어 "알케닐"이란 본 명세서에 정의된 바와 같이 알킬을 의미하고, 여기서, 적어도 하나의 C-C (단일)결합은 C=C (이중) 결합을 대체한다. 알케닐은 분지쇄 또는 직쇄일 수 있고, 하나 또는 둘 이상의 C=C 이중결합을 가질 수 있고 이 결합은 콘쥬게이트되거나 그렇지 않을 수 있다.

[0084] 용어 "알키닐"이란 본 명세서에 정의된 바와 같이 알킬을 의미하고, 여기서, 적어도 하나의 C-C (단일)결합은 C≡C (삼중) 결합으로 대체한다. 알키닐은 분지쇄 또는 직쇄일 수 있고, 하나 또는 둘 이상의 C≡C 삼중 결합을 가질 수 있다.

[0085] 용어 "C₁-C₅ 알킬", "C₂-C₅ 알케닐", "C₁-C₅ 알콕시", "C₂-C₅ 알케녹시", "C₂-C₅ 알키닐", 및 "C₂-C₅ 알키녹시", "C₃-C₅"이 사용될 때는 언제나, 이들은, 예를 들어, C₁-C₅ 알킬은 직쇄 및 분지쇄의 C₁, C₂, C₃, C₄ 및 C₅ 알킬 관능기를 포함하고; C₂-C₅ 알케닐은 직쇄 및 분지쇄의 C₂, C₃, C₄ 및 C₅ 알케닐 관능기를 포함하고; C₁-C₅ 알콕시는 직쇄 및 분지쇄의, C₁, C₂, C₃, C₄ 및 C₅ 알콕시 관능기를 포함하고; C₂-C₅ 알케녹시는 직쇄 및 분지쇄의 C₂, C₃, C₄ 및 C₅ 알케녹시 관능기를 포함하고; C₂-C₅ 알키닐은 직쇄 및 분지쇄의 C₁, C₂, C₃, C₄ 및 C₅ 알키닐 관능기를 포함하고; C₂-C₅ 알키녹시는 직쇄 및 분지쇄의 C₂, C₃, C₄ 및 C₅ 알키녹시 관능기 등을 포함하도록 기의 각 멤버를 독립적으로 포함하는 것으로 생각된다.

[0086] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "저급 알킬"은, 달리 특정되지 않으면, C₁ 내지 C₄ 포화 직쇄 또는 분지쇄의 알킬 기를 포함하고, 이는 치환된 형태를 임의로 포함한다. 본 명세서에서 달리 특정하여 언급하지 않으면, 알킬이 알맞은 부분일 때, 저급 알킬이 바람직하다. 유사하게, 알킬 또는 저급 알킬이 알맞은 부분일 때, 비치환 알킬 또는 저급 알킬이 바람직하다.

[0087] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알킬렌"이란 불포화 지방족 탄화수소로부터 형성된 유기 라디칼을 의미한다. 전형적으로, 알킬렌은 하기 식: -C(RR')_n-로 표시될 수 있고, 여기서, n은 1 이상의 정수이고, R 및 R'은 수소, 할로, 히드록실, 아미노, 시아노 (즉, -CN), 니트로, 알콕시, 알킬아미노, 아릴아미노, 셀페이트, 셀론산, 포스콘산, 포스페이트, 포스포네이트이고, 당업자에게 공지된 대로 필요에 따라 탈보호 또는 보호된다. 바람직하게는, n은 1 내지 20의 정수이다. 더욱 바람직하게는, n은 1 내지 6의 정수이다. 알킬렌은 직쇄, 분

지쇄 또는 시클릭일 수 있다. 알킬렌의 비제한적인 예는 $-\text{CH}_2-$ (메틸렌), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (에틸렌), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (프로필렌) 등을 포함한다.

[0088] 용어 "아미노"는 하기로 치환된 아민 기뿐만 아니라 아민 기(즉, $-\text{NH}_2$)를 포함한다: 하나 이상의 알킬 기, 치환된 알킬 기(예를 들어, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 티오알킬, 알킬티오알킬 등), 하나 또는 2개의 아릴 기, 하나 또는 2개의 헤테로아릴 기, 하나 또는 2개의 아릴알킬 기, 하나 또는 2개의 헤테로아릴알킬 기, 또는 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤�테로아릴알킬 기의 조합. 아미노 기가 하나 이상의 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 또는 헤�테로아릴알킬 기를 가질 때, 알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 아릴알킬, 또는 헤�테로아릴알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 용어 "알킬아미노" 또는 "아릴아미노"란 하나 또는 2개의 알킬 또는 아릴 치환기를 각각 갖는 아미노 기를 의미한다, 각각. 용어 "아릴알킬아미노" 또는 "헤테로아릴알킬아미노"란 하나 또는 2개의 아릴알킬 또는 헤�테로아릴 알킬 기를 각각 갖는 아미노 기를 의미한다. 화합물의 원자가가 본 출원에서 실수로 작성되는 임의의 예에서, 원자가는 수소를 포함하고/배제함으로써 바르게 되어야 한다.

[0089] 용어 "아미노"는 또한 하기로 치환된 아미노 기를 포함할 수 있다: 아실 기, 예컨대 $-\text{C}(\text{O})-\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{아릴}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{헤테로아릴}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{아릴}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{헤테로아릴}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-\text{아릴}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-\text{헤테로아릴}$; 설포닐 기, 예컨대 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{알킬}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{아릴}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{헤테로아릴}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-\text{알킬}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-\text{아릴}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-\text{헤테로아릴}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R})-\text{알킬}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R})-\text{아릴}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R})-\text{헤테로아릴}$ 등 (상기 식에서, R은 H, 알킬, 아릴, 헤�테로아릴이다). 아미노 기 상의 치환기가 아실 기일 때, 그 부분은 또한 "아미도" 기(즉, 아실 기가 $-\text{C}(\text{O})-\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{아릴}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})-\text{헤테로아릴}$ 일 때), "우레아" 부분(즉, 아실 기가 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-\text{아릴}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-\text{헤테로아릴}$ 일 때), 또는 "우레탄" 부분(즉, 아실 기가 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{아릴}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{헤�테로아릴}$ 일 때)으로 불릴 수 있다.

[0090] 반대로 언급되지 않으면, 치환기는 치환기의 마지막 명칭 부분을 통해 구조에 결합된다. 예를 들어, "아릴알킬" 치환기는 치환기의 "알킬" 부분을 통해 구조에 결합된다.

[0091] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "아미노알킬"이란 아미노 알킬 부분(즉, 아미노-알킬-)을 통해 모(parent) 부분에 결합된 아미노 기를 의미하고, 여기서, 아미노알킬의 아미노 및 알킬은 각각 본 명세서에 기재된 바와 같다. 아미노알킬의 비제한적인 예는 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$, $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2-$, 아릴-NH-(CH_2)₃-CH₂- , 헤테로아릴-NH-(CH_2)₃-CH₂- , $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{(CH}_2)_2-\text{CH}_2-$ 등을 포함한다. 용어 아미노알킬이란 또한 헤테로사이클의 질소원자를 통해 알킬렌에 부착된 질소 함유 헤테로알킬렌, 예를 들어, 피롤리딘-CH₂- , 피페리딘-CH₂CH₂- , 모르폴린-CH₂CH₂- 등을 의미한다.

[0092] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "아미도", "아미노아실", 또는 "아미노카르보닐"이란 아미노-C(O)-를 의미하고, 여기서, 아미노 부분은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 아미노이다. 아미노아실의 비제한적인 예는 페닐-NH-C(O)-, 피페라진-C(O)-, 피롤리딘-C(O)-, $(\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, 피리дин-CH₂-NH-C(O)-, 페닐-CH₂-NH-C(O)- 등을 포함한다.

[0093] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "아미노아실알킬"이란 아미노-C(O)-알킬- 을 의미하고, 여기서, 아미노-C(O) 부분 및 알킬 부분은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0094] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "아릴아미노"란 아릴-아미노-를 의미하고, 여기서, 아미노 부분은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 아미노이다. 아릴아미노의 비제한적인 예는 페닐-NH-, 할로 치환된 페닐-NH- 등을 포함한다.

[0095] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴아미노"란 헤테로아릴-아미노- 를 의미하고, 여기서, 아미노 부분은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 아미노이다. 아릴아미노의 비제한적인 예는 피리미딘-NH-, 할로 치환된 피리미딘-NH-, 할로알킬 치환된 피리미딘-NH- 등을 포함한다.

[0096] 본 명세서에 사용된 바와 같고 달리 언급하지 않으면, 용어 "보호된"이란, 추가 반응을 방지하거나 다른 목적을 위해 산소, 질소, 또는 인 원자에 첨가된 기를 의미한다. 다양한 산소 및 질소 보호기는 유기 합성의 당업자에게 공지되어 있다.

[0097] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "아릴"이란 약 6 내지 약 14개의 탄소 원자, 바람직하게는 약 6 내지 약 10 개의 탄소 원자를 포함하는 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리계를 의미한다. 알맞은 아릴 기의 비제한

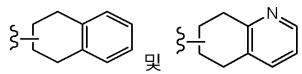
적인 예는 폐닐, 비페닐, 또는 나프틸을 포함한다. 용어 아릴이란 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 차환기로 치환된, 비치환된 아릴 기 또는 아릴 기을 의미한다. 아릴 기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기를 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다: 히드록실, 티올, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 셀폰산, 할로 (F, Cl, I, Br), 카르복시, 에스테르, 아실, 알킬(즉, 본 명세서에 기재된 임의의 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 알케닐(즉, 본 명세서에 기재된 임의의 알케닐 기, 예컨대 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등), 알키닐(즉, 본 명세서에 기재된 임의의 알키닐 기, 예컨대 1-에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 등), 할로알킬(즉, 본 명세서에 기재된 임의의 할로알킬 기), 셀페이트, 설포네이트, 셀폰산 에스테르 및 아미드, 인산, 포스폰산, 포스페이트, 또는 포스포네이트, 이들은 예를 들어 하기에서 가르친 바 대로 당업자에 공지된 바와 같이 필요에 따라 탈보호 또는 보호된다: Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 및 Sons, Second Edition, 1991.

[0098] 용어 "알크아릴" 또는 "알킬아릴"이란 아릴 치환기를 갖는 알킬 기를 의미한다. 하나의 구체예에서, 알크아릴의 "알크" 또는 "알킬" 부분은 저급 알킬 기이다. 알맞은 알킬아릴 기의 비제한적인 예는 o-톨릴, p-톨릴 및 크실릴을 포함한다. 아릴을 통해서 모 부분에 결합된다.

[0099] 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"이란 알킬 기에 부착된 아릴 기를 의미한다. 하나의 구체예에서, 아르알킬의 "알크" 또는 "알킬" 부분은 저급 알킬 기이. 알맞은 아르알킬 기의 비제한적인 예는 벤질, 2-펜에틸 및 나프탈레닐메틸을 포함한다. 알킬을 통해서 모 부분에 결합된다. 아릴알킬 기의 아릴 부분은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0100] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알콕시"란 알킬-O-을 의미하고, 여기서, 알콕시 기의 알킬 부분은 본 명세서에 기재된 바와 같은 알킬 기이다.

[0101] 용어 "시클로알킬"이란 3 내지 10개의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 포함하는 비(non)방향족 모노- 또는 멀티시클릭 융합 고리계를 의미한다. 시클로알킬운 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있다. 알맞은 모노시클릭 시클로알킬의 비제한적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함한다. 알맞은 멀티시클릭 시클로알킬의 비제한적인 예는 1-테카리닐, 노르보르네닐, 아다만틸 등을 포함한다. 시클로알킬을 위한 알맞은 치환기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 포함한다: 히드록실, 티올, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 셀폰산, 할로 (F, Cl, I, Br), 카르복시, 에스테르, 아실, 알킬(즉, 본 명세서에 기재된 임의의 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 알케닐(즉, 본 명세서에 기재된 임의의 알케닐 기, 예컨대 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등), 알키닐(즉, 본 명세서에 기재된 임의의 할로알킬 기), 셀페이트, 설포네이트, 셀폰산 에스테르 및 아미드, 인산, 포스폰산, 포스페이트, 또는 포스포네이트이들은 예를 들어 참조로 그 전체가 본 명세서에 통합된 하기에서 가르친 바 대로 당업자에 공지된 바와 같이 필요에 따라 탈보호 또는 보호된다: Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 및 Sons, Second Edition, 1991. 치환기는 또한 융합된 방향족 고리, 예:



를 포함할 수 있고, 여기서, 융합된 방향족 또는 헤테로방향족 고리는, 자체가 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0102] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "할로"는 클로로, 브로모, 아이오도, 및 플루오로를 포함한다.

[0103] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "할로알킬"이란 상기에서 정의된 바와 같은 알킬을 의미하고, 여기서, 알킬상의 하나 이상의 수소 원자는 상기에 정의된 할로에 의해 대체한다. 할로알킬 기의 비제한적인 예는 $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ 등을 포함한다.

[0104] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "히드록시알킬"이란 적어도 하나의 히드록시 치환기를 갖는 알킬 기를 의미한다. 히드록시알킬 기의 비제한적인 예는 히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-히드록시 프로필 등을 포함한다.

[0105] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알콕시알킬"이란 알킬-O-알킬-을 의미하고, 여기서, 각 알킬 부분은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 당업자는, 2가 알킬 기(즉, 2개의 다른 부분에 결합된 알킬 기)가 또한 "알킬렌"

기로 불릴 수 있다는 것을 인식할 것이다. 알킬렌 기는, C-H 결합들 중의 하나가 다른 부분에 대한 공유결합으로 대체되는 알킬 기이다. 알콕시알킬 기의 비제한적인 예는 $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{t-Bu-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 등을 포함한다.

[0106] 용어 "아실"이란 카르보닐 기 ($-\text{C}(0)-$)를 의미한다. 예를 들어, 아릴아실은 페닐- $\text{C}(0)-$ 과 같은 기를 의미하고, 알킬아실은 아세틸을 의미하고, 아미노아실은 $\text{H}_2\text{N-C}(0)-$ (여기서, N 원자는 아릴, 알킬, 헤테로시클릴 등으로 치환될 수 있다) 등을 의미한다. 아실기가 예를 들어 케톤, 카르복시 기, 카보네이트 기, 우레아 기, 티오 에스테르 등을 형성할 때, 그와 같은 기의 비(non)-카르보닐 부분은 하기로부터 선택된다: 적쇄, 분지쇄, 또는 시클릭 알킬 또는 저급 알킬, 메톡시메틸 포함 알콕시알킬, 벤질 포함 아르알킬, 페녹시메틸과 같은 아릴옥시알킬, 할로겐으로 임의 치환된 페닐 포함 아릴, C_1 내지 C_4 알킬 또는 C_1 내지 C_4 알콕시, 메탄설포닐 포함 아르알킬설포닐 또는 알킬설포닐과 같은 설포네이트 에스테르, 모노, 디 또는 트리포스페이트 에스테르, 트리틸 또는 모노메톡시트리틸, 치환된 벤질, 트리알킬실릴 (예를 들어, 디메틸- t -부틸실릴) 또는 디페닐메틸실릴. 하나의 구체예에서, 에스테르 중의 아릴 기는 페닐 기를 포함한다. 용어 "저급 아실"이란, 비(non)-카르보닐 부분이 저급 알킬인 아실 기를 의미한다.

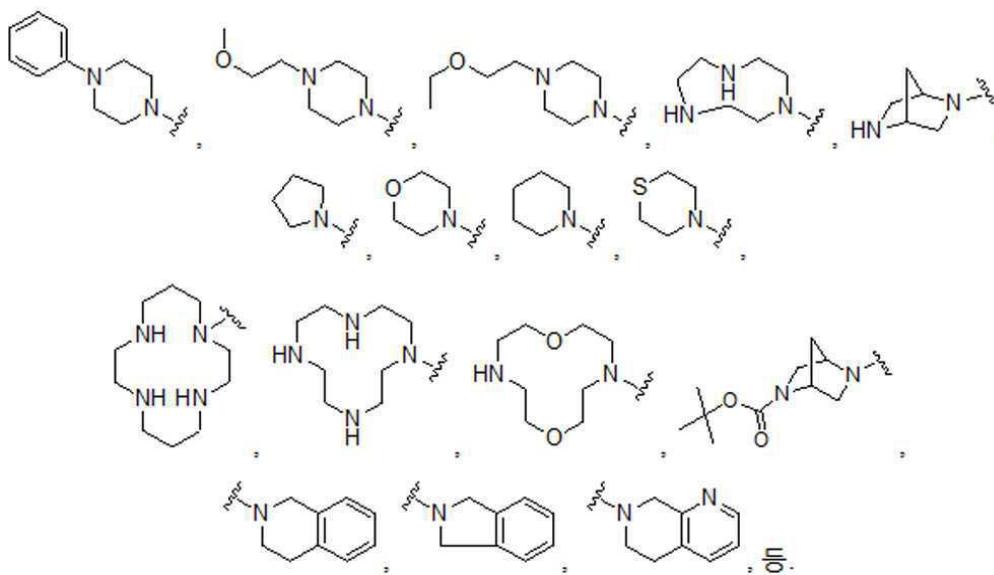
[0107] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "카르복시"란 $-\text{C}(0)\text{OH}$ 또는 에스테르를 의미한다.

[0108] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알콕시카르보닐"이란 $-\text{C}(0)\text{-O-}$ 알킬을 의미하고, 여기서, 알킬 부분은 임의의 알킬 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0109] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알킬티오알킬"이란 알킬-S-알킬-을 의미하고, 여기서, 각 알킬 부분은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 알킬티오알킬 기의 비제한적인 예는 include $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{t-Bu-S-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 등을 포함한다.

[0110] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알킬아미노"란 알킬-아미노-를 의미하고, 여기서, 아미노 부분은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 아미노이다.

[0111] 용어 "적어도 하나의 질소원자를 포함하는 5- 내지 18-원 포화 헤테로시클릭 고리"란 고리계를 구성하는 맴버로서 5 내지 18개의 원자를 포함하는 포화 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리계를 의미하고, 여기서, 5 내지 18개의 원자는 탄소, 질소, 황, 또는 인으로부터 선택되고, 5 내지 18개의 원자 중 적어도 하나는 질소이다. 용어는 하나 이상, 예를 들어, 2개의 질소원자를 포함하는 6 내지 18원 포화 헤테로시클릭 고리를 포함한다. 멀티시클릭 고리계는 융합 또는 브릿지(bridge) 멀티시클릭 고리일 수 있다. 5- 내지 18-원 포화 헤테로시클릭 고리는 하기를 포함하는 기에 의해 임의의 치환가능 위치에서 (헤테로원자에서 포함) 임의 치환될 수 있다: 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, 히드록시알킬, 할로알킬, 알콕시알킬 등), 할로, 히드록실, 옥소, 아미노 (본 명세서에 정의된 바와 같이, 예를 들어, $-\text{NH}_2$, 아미도, 셀론아미도, 우레아 부분, 우레탄 부분), 아미노아실 (본 명세서에 정의됨), 아미노알킬 (본 명세서에 정의됨), 아미노- $\text{S}(0)_2-$, 알킬- $\text{S}(0)_2-$, 아릴아미노 (본 명세서에 정의됨), 헤테로아릴아미노 (본 명세서에 정의됨), 알킬아미노 (본 명세서에 정의됨), 알콕시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 카르복시 (본 명세서에 정의됨), 셀론산, 셀페이트, 포스폰산, 포스페이트, 또는 포스포네이트, 당업자에게 공지된 대로 필요에 따라 탈보호 또는 보호된다. 적어도 하나의 질소원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 5- 내지 18-원 포화 헤�테로시클릭 고리의 비제한적인 예는 하기를 포함한다:



[0112]

[0113] 화합물 중 수많은 부분 (예를 들어, 치환기, 기(group) 또는 고리)을 참조하여, 달리 정의되지 않으면, 문구 "하나 이상의" 및 "적어도 하나의"란, 화학적으로 허용되는 많은 부분이 있을 수 있고 그와 같은 부분의 최대 수의 결정은 당업자의 지식 내에 있다는 것을 의미한다.

[0114]

용어 "약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 에스테르 또는 프로드럭"은, 명세서에 기재된 화합물을, 환자에 투여시, 제공하는 화합물의 임의의 약제학적으로 허용가능한 형태 (예컨대 에스테르, 포스페이트 에스테르, 에스테르의 염, 또는 관련 기, 또는 히드레이트)을 기재하기 위해 명세서 전체에서 사용된다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 니트르산, 인산, 메탄설휠산, 에탄설휠산, p-톨루엔설휠산, 살리실산, 말산, 말레산, 석신산, 타르타르산, 시트르산 등으로부터 것을 포함한다. 알맞은 염은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같이 당 기술분야에 공지된 수많은 다른 산 중에서, 알칼리금속, 예컨대 칼륨 및 나트륨, 알칼리토금속, 예컨대 칼슘 및 망간으로부터 유도된 것을 포함한다.

[0115]

용어 "용매화물"란 하나 이상의 용매 분자를 갖는 본 발명의 화합물의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소결합을 포함하는, 이온결합 및 공유결합의 정도를 변화시키는 것을 수반한다. 어떤 예에서, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고형물의 결정 격자에 혼입될 때, 단리할 수 있을 것이다. "용매화물" 용액상 및 단리가능 용매화물 모두를 포함한다. 알맞은 용매화물의 비제한적인 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트, 등을 포함한다. "수화물"은 용매화물이고, 여기서 용매 분자는 H_2O 이다.

[0116]

용어 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"란 부분 또는 전체 포화될 수 있는 시클릭 기를 의미하고, 여기서, 고리 내에 적어도 하나의 헤테로원자, 예컨대 산소, 황, 질소, 또는 인이 있다. 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릴기는 헤테로아릴 기를 포함한다. 비방향족 헤테로시클릴의 비제한적인 예는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 옥시라닐, 피라졸리닐, 디옥소라닐, 1,4-디옥사닐, 아지리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피롤리닐 디하이드로푸라닐, 디옥사닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 인돌리닐, 아미다졸릴, 테트라아자시클로테트라데카닐, 디옥사디아자시클로도데카닐, 디아제파닐 등을 포함하고, 여기서, 각 상기 헤테로시클릴은 비치환되거나 임의의 치환가능 위치 (헤테로원자 포함)에서 하나 이상의 치환기 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리에서 카르보닐 기를 포함하는, 본 명세서에 기재된 임의의 것)로 치환될 수 있다.

[0117]

본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"이란, 방향족 고리 고리 내에 적어도 하나의 황, 산소, 질소 또는 인을 포함하는 방향족 고리를 의미한다. 헤테로방향족의 비제한적인 예는 푸라닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸, 인디졸릴, 1,3,5-트리아지닐, 티에닐, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티에닐, 이소벤조푸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈아미다졸릴, 퓨린, 카르바졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소옥사졸릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈아지닐, 크산티닐, 히폭산티닐, 피라졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 티아진, 페리다진, 벤조티오페닐, 이소페릴, 티오펜, 페라진, 또는 프테리디닐이고, 여기서, 상기 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 기는 하나 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있다.

하나의 구체예에서, 헤테로시클릴 및 헤테로방향족 기는 퓨린 및 피리미딘을 포함한다.

[0118] 치환된 방향족 또는 헤테로방향족 고리 (아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기와 같은 관능기의 방향족 또는 헤테로방향족 부분 포함)은 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 그와 같은 치환기의 비제한적인 예는 히드록실, 티올, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 살포산, 할로 (F, Cl, I, Br), 카르복시, 에스테르, 아실, 알킬 (즉, 본 명세서에 기재된 임의의 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 알케닐 (즉, 본 명세서에 기재된 임의의 알케닐 기, 예컨대 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등), 알키닐 (즉, 본 명세서에 기재된 임의의 알키닐 기, 예컨대 1-에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 등), 할로알킬 (즉, 본 명세서에 기재된 임의의 할로알킬 기), 살페이트, 살포네이트, 살포산 에스테르 및 아미드, 인산, 포스포산, 포스페이트, 또는 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들은 예를 들어 하기에서 가르친 바대로 당업자에 공지된 바와 같이 필요에 따라 탈보호 또는 보호된다: Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 및 Sons, Second Edition, 1991.

[0119] (예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴 기 상의) 관능성 산소 및 질소 기는 필요 또는 원하는 것에 따라 보호될 수 있다. 알맞은 보호기는 당업자에 공지되어 있고, 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴, 및 t-부틸디페닐실릴, 트리틸 또는 치환된 트리틸, 알킬 기, 아실 기, 예컨대 아세틸 및 프로피오닐, 메탄설포닐, 및 p-톨루엔설포닐을 포함한다.

[0120] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴알킬"이란 헤테로아릴-알킬-을 의미하고, 여기서, 헤테로아릴 및 알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같은 임의의 헤테로아릴 또는 알킬일 수 있다. 헤테로아릴알킬의 비제한적인 예는 피리딘-메틸- 및 벤즈아미다졸-메틸-을 포함한다.

[0121] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로시클릴알킬"이란 헤테로시클릴-알킬-을 의미하고, 여기서 알킬 부분은 임의의 이용가능한 위치에서 헤테로시클릴 고리에 부착될 수 있고, 헤테로시클릴 및 알킬 부분은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 임의의 헤테로시클릴 또는 알킬일 수 있다. 헤테로아릴알킬의 비제한적인 예는 피롤리딘-메틸- 및 피페리딘-메틸을 포함한다.

[0122] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "카보시클릴" 또는 "카보시클릭"이란, 모든 고리 원자가 탄소인 시클릭 기를 의미하고, 그 탄소는 불포화, 또는 부분 또는 완전 포화될 수 있다. 카보시클릭 고리는 모노시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있고, 방향족 고리 (예를 들어, 페닐, 나프틸 등), 부분적 불포화 비방향족 고리 (데(de)히드로나프틸, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 등), 또는 완전 포화 탄화수소 고리 (시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등)를 포함한다. 카보시클릭 고리는 본 명세서에 기재된 임의의 치환기, 예를 들어, 치환된 방향족 및 헤테로방향족 고리 (고리 중 카르보닐 기 포함)에 대해 본 명세서에 기재된 것으로 치환될 수 있다.

[0123] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "카보시클릴아실"이란 -C(0)-카보시클릴을 의미하고, 여기서, 카보시클릴 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같은 임의의 카보시클릭이고, "아릴아실" 기를 포함한다.

[0124] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "아릴아실"이란 -C(0)-아릴을 의미하고, 여기서, 아릴 부분은 임의의 아릴 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0125] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알디미닐"이란 식 -C=N-R (여기서, R은 본 명세서에 기재된 임의의 알킬, 카보시클릴, 또는 헤테로시클릴 기이다)의 기를 의미한다. 예를 들어, 알디미닐은 하기를 포함한다: -C=N-알킬 (여기서, 알킬 부분은 본 명세서에 기재된 임의의 알킬 부분을 포함한다); -C=N-아릴 (여기서, 아릴 부분은 본 명세서에 기재되거나 정의된 어떤 것을 포함한다); -C=N-시클로알킬 (여기서, 시클로알킬 부분은 본 명세서에 기재되거나 정의된 어떤 것을 포함한다); -C=N-헤테로아릴 (여기서, 헤테로아릴 부분은 본 명세서에 기재되거나 정의된 어떤 것을 포함한다); -C=N-헤테로시클로알킬 (여기서, 헤테로시클로알킬 부분은 본 명세서에 기재되거나 정의된 어떤 것을 포함한다).

[0126] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로시클릴아실"란 -C(0)-헤테로시클릴을 의미하고, 여기서, 헤테로시클릴 부분은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 임의의 헤테로시클릴이고, "헤테로아릴아실" 기를 포함한다.

[0127] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴아실"이란 -C(0)-헤테로아릴을 의미하고, 여기서 헤테로아릴 부분은 본 명세서에 사용된 바와 같은 임의의 헤테로아릴이다.

[0128] 용어 퓨린 또는 피리미딘은 비제한적으로 하기를 포함한다: 아데닌, N₆-알킬퓨린, N₆-아실퓨린 (여기서, 아실은 C(0)(알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이다), N₆-벤질퓨린, N₆-할로퓨린, N₆-비닐퓨린, N₆-아세틸렌 퓨린,

N_6 -아실 퓨린, N_6 -히드록시알킬 퓨린, N_6 -티오알킬 퓨린, N_2 -알킬퓨린, N_2 -알킬-6-티오퓨린, 티민, 시토신, 5-플루오로시토신, 5-메틸시토신, 6-아자피리미딘 (6-아자시토신 포함), 2- 및/또는 4-머캅토피리미딘, 우라실, 5-할로우라실 (5-플루오로우라실 포함), C_5 -알킬피리미딘, C_5 -벤질피리미딘, C_5 -할로피리미딘, C_5 -비닐피리미딘, C_5 -아세틸렌 피리미딘, C_5 -아실 피리미딘, C_5 -히드록시알킬 퓨린, C_5 -아미도피리미딘, C_5 -시아노피리미딘, C_5 -니트로피리미딘, C_5 -아미노피리미딘, N_2 -알킬퓨린, N_2 -알킬-6-티오퓨린, 5-아자시티디닐, 5-아자우라실릴, 트리아졸로피리디닐, 아미다졸로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 및 피라졸로피리미디닐. 퓨린 염기는 비제한적으로 구아닌, 아데닌, 히폭산틴, 2,6-디아미노퓨린, 및 6-클로로퓨린을 포함한다.

[0129] 본 발명의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 프로드럭은 호변체(tautomer) 형태 (예를 들어, 아미드 또는 이민노 에테르로서)로 존재할 수 있다. 모든 그와 같은 호변체 형태는 본 발명의 일부로서 생각된다.

[0130] 거울상이성질체 형태 (이는 비대칭 탄소의 부재에서도 존재할 수 있음), 로타머(rotamer) 형태, 회전장애이성질체, 및 부분입체이성질체 형태를 포함하는 본 화합물의 모든 입체이성질체 (예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등) (화합물의 염, 용매화물 및 프로드럭, 및 프로드럭의 염 및 용매화물의 이성질체 포함), 예컨대 다양한 치환기 상에 비대칭 산소로 인해 존재할 수 있는 것은 본 발명의 범위 내인 것으로 생각된다. 본 발명의 화합물의 개별 입체이성질체는 예를 들어 다른 이성질체가 실질적으로 없을 수 있고, 또는 예를 들어 라세미체로서 또는 with 모든 다른 것, 또는 다른 선택된 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄중심은 하기에 의해 정의된 바와 같은 S 또는 R 배열을 가질 수 있다: IUPAC 1974 Recommendations. 용어 "염", "용매화물", "프로드럭" 등의 사용은 본 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 로타머, 호변체, 라세미체 또는 프로드럭의 염, 용매화물 및 프로드럭에 동등하게 적용되는 것으로 의도된다.

[0131] 본 발명의 화합물의 다형 형태, 및 본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및/또는 프로드럭의 다형 형태는 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0132] 케모카인 억제 화합물

[0133] 식 I의 화합물

[0134] 하나의 구체예에서, 본 발명은 하기 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 제공한다:

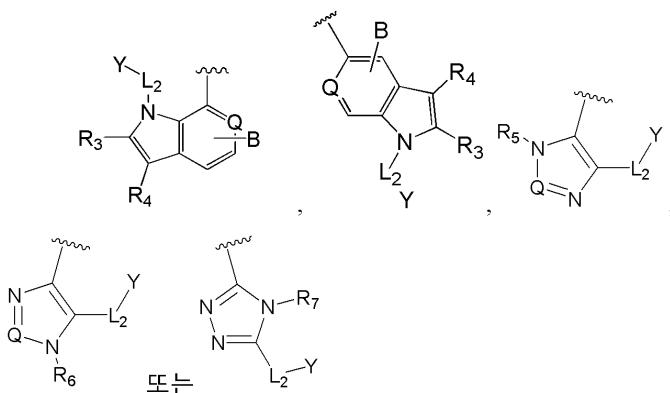


[0135]

[0136] 상기 식에서,

[0137] R_1 및 R_2 각각은 독립적으로 H, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 알콕시알킬, 할로알킬, CF₃, 할로겐, 히드록시, 아미노, 임의 치환된 알킬 또는 디알킬 아미노를 포함하는 임의 치환된 헤테로알킬, 임의 치환된 알콕시, 히드록시알킬, 임의 치환된 아미노알킬, 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 아르알킬, 임의 치환된 아릴알킬, 카르복시, 아실, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 또는 임의 치환된 아미노카르보닐이고; 또는 R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0138] M은 H 또는 $-G-L_3-Z-$ 이고;

[0139] E는 H, -W-J-L₂-Y,

이고;

[0140] L₁, L₂, 및 L₃ 각각은 공유결합, 치환 또는 비치환된 알킬렌, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0141] X, Y 및 Z는 독립적으로 H, NR_aR_b, -OR_c, 할로젠, CF₃, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 아실, 카르복시, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 임의 치환된 아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 시아노, 임의 치환된 헤테로시클릴아실, 임의 치환된 카보시클릴아실, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴이고;

[0142] R_a 및 R_b 각각은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 알디미닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

[0143] R_a 및 R_b는 이들이 부착된 것으로 보이는 질소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고;

[0144] R_c은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0145] J는 공유결합, 알킬렌, -C(O)-NR_d-, -C(O)-O-, -NR_d-, 및 -C(O)- 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0146] R_d은 H, 알킬, 및 치환 또는 비치환된 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0147] Q는 CR_e 또는 N이고;

[0148] R_e는 H, 알킬, 할로, 치환 또는 비치환된 아미노, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록실, 및 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0149] G는 공유결합, 알킬렌, -C(O)-, -C(O)-O-, 및 -C(O)-NR_d-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0150] W는 공유결합 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0151] R₃ 및 R₄ 각각은 H, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

[0152] R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고;

[0153] R₅ 및 R₆ 각각은 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, 알킬, 알케닐, 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는

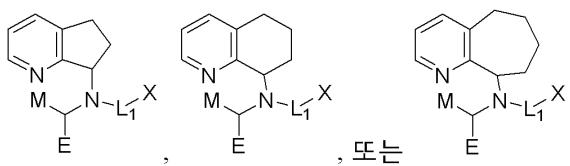
- [0154] $-L_2-Y$ 및 R_6 은 이들이 부착된 것으로 보이는 원자들과 함께, 응합된 치환 또는 비치환된 고리를 형성하고; 또는
- [0155] E 및 $-L_1X$ 는 이들이 결합된 것으로 보이는 원자들과 함께, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;
- [0156] R_7 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는
- [0157] L_2Y 및 R_7 은 이들이 결합된 것으로 보이는 원자들과 함께, 응합된 치환 또는 비치환된 고리를 형성하고;
- [0158] A 및 B 각각은 독립적으로, H, 알킬, 할로, 치환 또는 비치환된 아미노, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록실, 및 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기이고;
- [0159] 단, M, E 및 L_1X 중 오직 하나는 H이다.

[0160] 어떤 구체예에서, 식 I의 화합물은 약제학적 조성물에서의 제형에 대하여 충분한 화학적 안정성을 갖는다.

[0161] 식 I의 어떤 구체예에서, R_{1-} 및 R_2 각각은 독립적으로 H 또는 알킬이고; 또는 R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성한다.

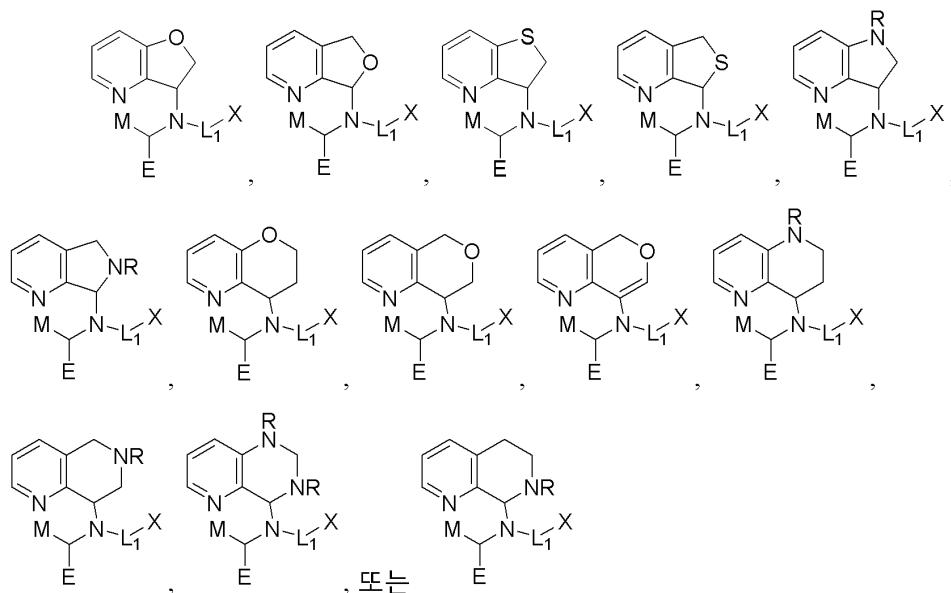
[0162] 식 I의 어떤 구체예에서, X 및 Z 각각은 H, NR_aR_b , 및 $-OR_c$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0163] R_1 및 R_2 가, 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성할 때, 카보시클릴 기는 식 (I)의 모 부분의 피리딜 고리 또는 부분 또는 완전 불포화 응합 고리에 응합된 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등과 같은 포화 응합 고리를 포함할 수 있다. 그와 같은 포화 응합 고리의 어떤 비제한적인 예는,



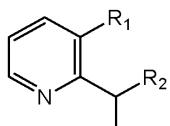
- [0164] , 또는 를 포함하고; 불포화 응합 고리의 비제한적인 예는
-
- 또는 를 포함한다.

- [0165] R_1 및 R_2 이 조합하여 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성할 때, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴은 고리 중 임의의 알맞은 안정한 위치(들)에서 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 비제한적인 예는 하기:



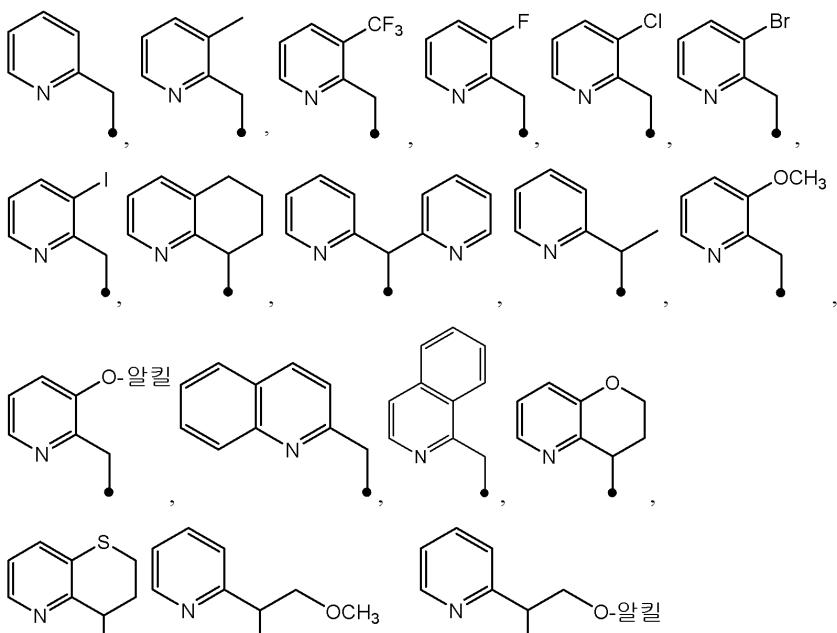
[0166]

를 포함하고; 상기 식에서, R은 본 명세서에 기재된 임의의 알맞은 치환기 (H 포함)이고, L₁, X, E 및 M은 식(I)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다. 어떤 구체예에서, R은 H이다. 어떤 다른 구체예에서, R은 치환된 알킬, 알케닐, 아르알킬, 아미노산의 잔기 등이다.



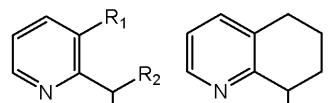
[0168]

식(I)의 일부 구체예에서, 기 는 하기:



[0169]

로부터 선택된다.



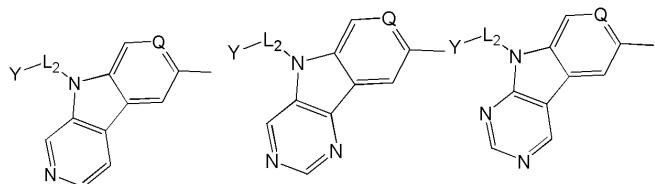
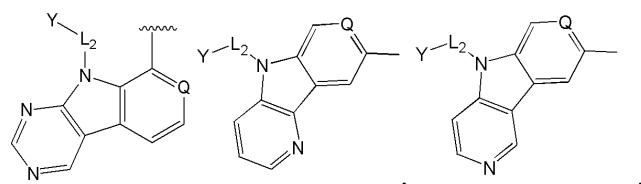
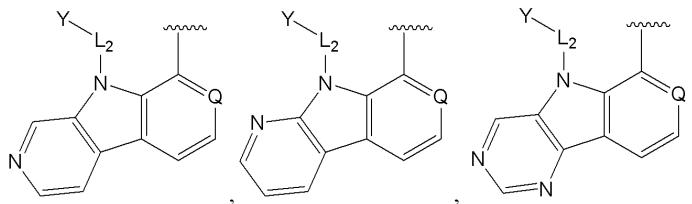
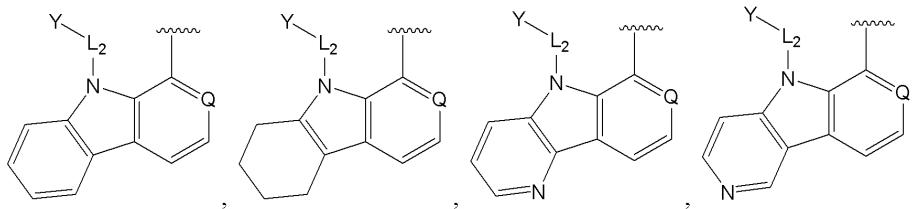
[0171]

식(I)의 특정 구체예에서, 기 는 이다.

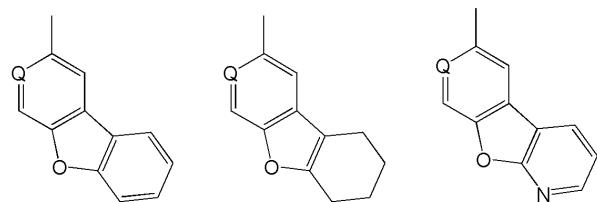
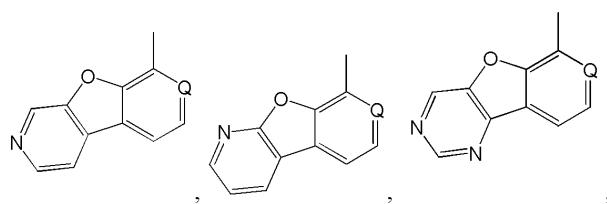
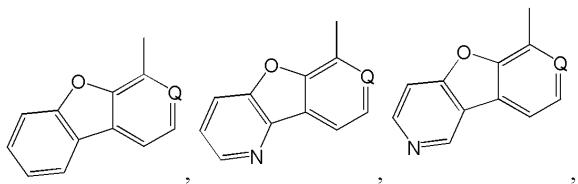
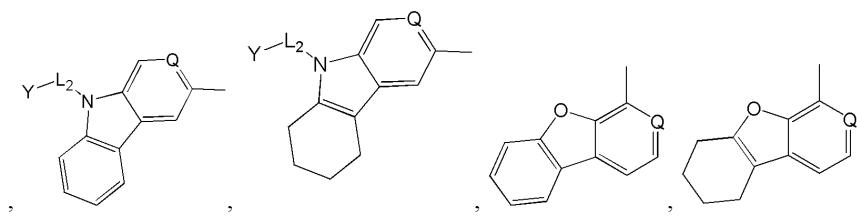
[0172] 일부 구체예에서, X, Y, 또는 Z가 NR_aR_b일 때, R_a 및 R_b는, 이들이 부착된 것으로 보이는 질소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 어떤 구체예에서, 헤테로시클릴은 피페리딜, 피페라질, 모르폴리닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 디아지닐, 트리아지닐 등으로부터 선택된다.

[0173] E가 -W-J-L₂-Y일 때, -W-J-L₂-Y의 비제한적인 예는, 치환 또는 비치환될 수 있는 아미노알킬, 카보시클릴, 헤테로시클릴 등으로 치환된 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 고리 (비제한적인 예로서, 피리딜, 피페라질, 피페리딜 및 피리미딜 포함)를 포함한다.

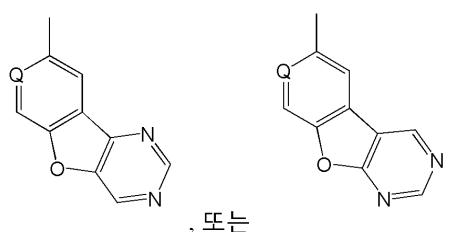
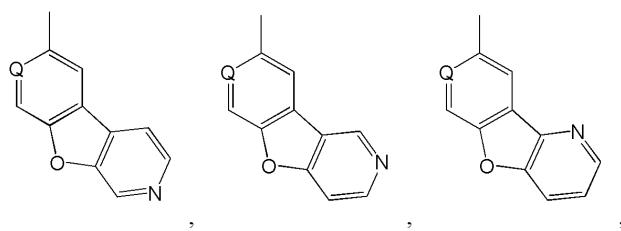
[0174] R₃ 및 R₄가 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성할 때에 형성된 기의 비제한적인 예는 하기:



[0175]



[0176]

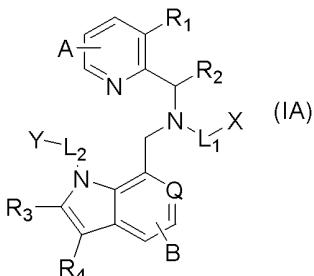


[0177]

[0178] 를 포함한다. 상기 각각은 하나 이상의 치환기로 추가 치환될 수 있다.

[0179] 식 IA의 화합물

[0180] 하나의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 식 (IA)를 갖는다:



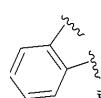
[0181]

[0182] 상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, L₁, L₂, X, Y, Q, A, 및 B 각각은 본 명세서에서 정의된 또는 기재된 바와 같다.

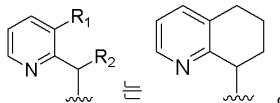
[0183] 식 (IA)의 화합물의 특정 구체예에서, R₁ 및 R₂ 각각은 독립적으로 H 또는 알킬이고; 또는 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴을 형성하고; L₁ 및 L₂ 각각은 공유결합, 치환 또는 비치환된 알킬렌, 치환 또는 비치환된 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; X 및 Y 각각은 독립적으로 H 또는 NR_aR_b이고, 여기서, R_a 및 R_b 각각은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 알디미닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착된 것으로 보이는 질소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고; Q는 CR_e 또는 N이고; R_e는 H, 알킬, 할로, 치환 또는 비치환된 아미노, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록실, 및 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R₃ 및 R₄ 각각은 H, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성한다.

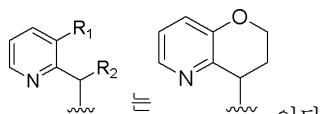
[0184] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₂는 H이고; 또는 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴을 형성하고; L₁은 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; L₂는 공유결합 또는 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; X 및 Y 각각은 독립적으로 H 또는 NR_aR_b이고; R_a 및 R_b 각각은 H, 알킬, 알디미닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착된 것으로 보이는 질소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고; Q는 CH 또는 N이고; R₃ 및 R₄ 각각은 H이고; 또는 R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 아릴을 형성한다.

[0185] 식 (IA)의 화합물의 일부 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 성한다.

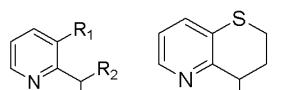


[0186] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서,





[0187] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서,



[0188] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서,

[0189] 식 (IA)의 화합물의 일부 구체예에서, Q는 N이다.

[0190] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, Q는 CH이다.

[0191] 식 (IA)의 화합물의 어떤 구체예에서, L₂Y는 H이다.

[0192] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₂Y는 -알킬렌-NR_aR_b이다.

[0193] 식 (IA)의 화합물의 또 다른 구체예에서, L₂Y는 -알킬렌-NH₂이다.

[0194] 식 (IA)의 화합물의 추가 구체예에서, L₂Y는 -알킬렌-N(알킬)₂이다.

[0195] 식 (IA)의 화합물의 추가 구체예에서, L₂Y는 -(CH₂)₂-NR_aR_b이다.

[0196] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₂Y는 -(CH₂)₂-NH₂이다.

[0197] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₂Y는 -(CH₂)₂-N(알킬)₂이다.

[0198] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₂Y는 -(CH₂)₃-NR_aR_b이다.

[0199] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₂Y는 -(CH₂)₃-NH₂이다.

[0200] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₂Y는 -(CH₂)₃-N(알킬)₂이다.

[0201] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₂Y는 -(CH₂)₄-NR_aR_b이다.

[0202] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₂Y는 -(CH₂)₄-NH₂이다.

[0203] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₂Y는 -(CH₂)₄-N(알킬)₂이다.

[0204] 식 (IA)의 화합물의 일부 구체예에서, L₁X는 H이다.

[0205] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-NR_aR_b이다.

[0206] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-NH₂이다.

[0207] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-N(알킬)₂이다.

[0208] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-NR_aR_b이다.

[0209] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-NH₂이다.

[0210] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-N(알킬)₂이다.

[0211] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-NR_aR_b이다.

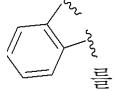
[0212] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-NH₂이다.

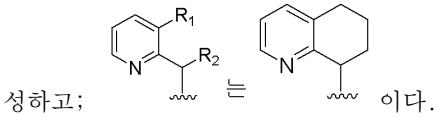
[0213] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-N(알킬)₂이다.

[0214] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NR_aR_b$ 이다.

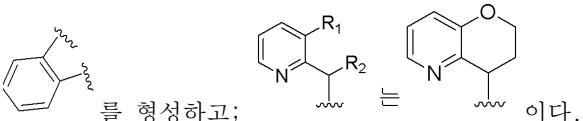
[0215] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH_2$ 이다.

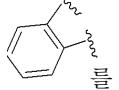
[0216] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-N(\text{알킬})_2$ 이다.

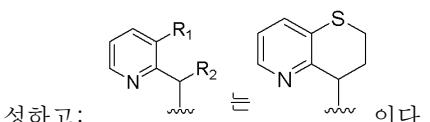
[0217] 식 (IA)의 화합물의 어떤 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,  를 형성하고;



[0218] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



[0219] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,  를 형



[0220] 식 (IA)의 화합물의 일부 구체예에서, L_1X 은 알킬이고; L_2Y 는 $-알킬렌-NR_aR_b$ 이다.

[0221] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 CH_3 이고; L_2Y 는 $-알킬렌-NR_aR_b$ 이다.

[0222] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 CH_3 이고; L_2Y 는 $-알킬렌-NH_2$ 이다.

[0223] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 CH_3 이고; L_2Y 는 $-알킬렌-NH(\text{헵테로시클릴})$ 이다.

[0224] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 CH_3 이고; L_2Y 는 $-알킬렌-NH(\text{헵테로아릴알킬})$ 이다.

[0225] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 CH_3 이고; L_2Y 는 $-알킬렌-N(\text{아릴알킬})$ 이다.

[0226] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 CH_3 이고; L_2Y 는 $-알킬렌-N(\text{헵테로아릴알킬})_2$ 이다.

[0227] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 CH_3 이고; L_2Y 는 $-알킬렌-N(\text{아릴알킬})_2$ 이다.

[0228] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 CH_3 이고; L_2Y 는 $-알킬렌-N(\text{알킬})_2$ 이다.

[0229] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-알킬렌-NR_aR_b$ 이고; L_2Y 는 H 이다.

[0230] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-알킬렌-NH_2$ 이고; L_2Y 는 H 이다.

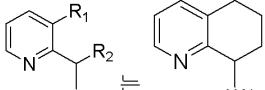
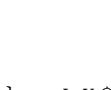
[0231] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH_2$ 이고; L_2Y 는 H 이다.

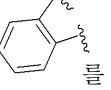
[0232] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH_2$ 이고; L_2Y 는 H 이다.

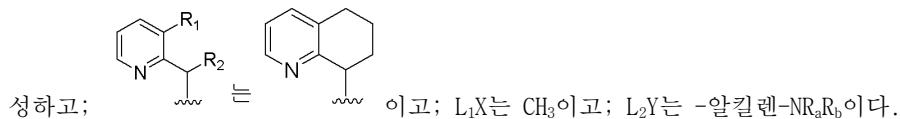
[0233] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH_2$ 이고; L_2Y 는 H 이다.

[0234] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-알킬렌-N(\text{알킬})_2$ 이고; L_2Y 는 H 이다.

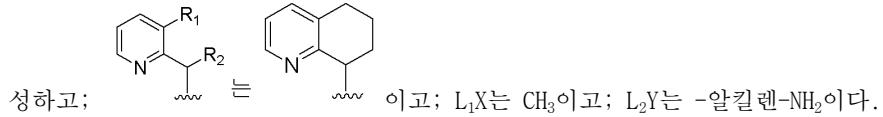
- [0235] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-N(알킬)_2$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0236] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-N(알킬)_2$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0237] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-N(알킬)_2$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0238] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-알킬렌-NH(알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0239] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH(알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0240] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH(알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0241] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH(알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0242] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-알킬렌-NH(헵테로시클릴)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0243] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH(헵테로시클릴)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0244] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH(헵테로시클릴)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0245] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH(헵테로시클릴)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0246] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-알킬렌-NH(헵테로시클릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0247] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH(헵테로시클릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0248] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH(헵테로시클릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0249] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH(헵테로시클릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0250] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-알킬렌-NH(헵테로아릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0251] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH(헵테로아릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0252] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH(헵테로아릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0253] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH(헵테로아릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0254] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-알킬렌-NH(아릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0255] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH(아릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0256] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH(아릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.
- [0257] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH(아릴알킬)$ 이고; L_2Y 는 H이다.

- [0258] 식 (IA)의 화합물의 하나의 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 를 형성하고; 이고; L_1X 은 알킬이고; L_2Y 는 $-알킬렌-NR_aR_b$ 이다.

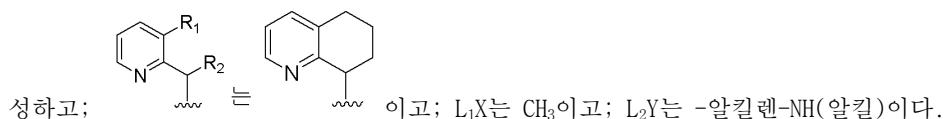
- [0259] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 를 형



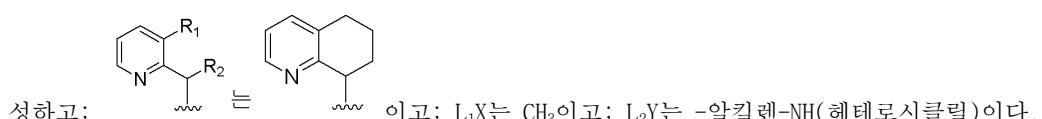
[0260] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



[0261] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



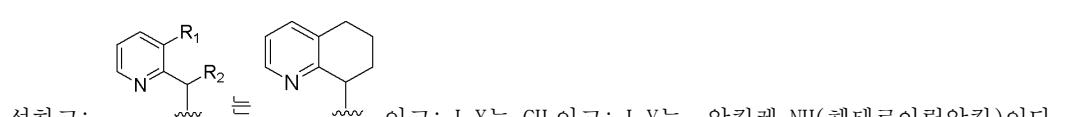
[0262] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



[0263] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

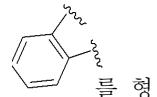


[0264] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

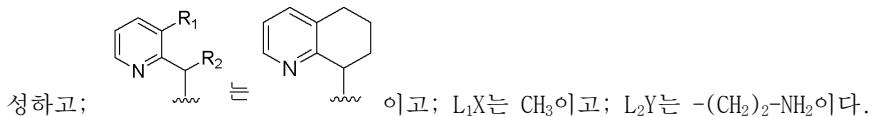


[0265] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

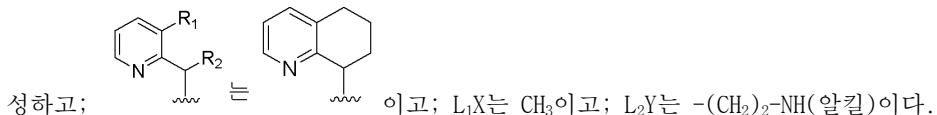




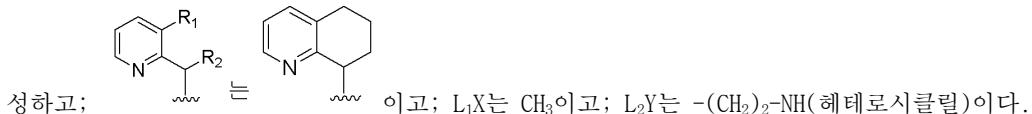
[0266] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



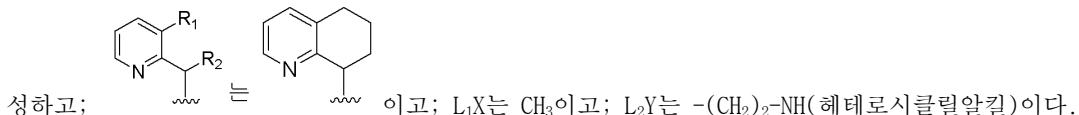
[0267] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



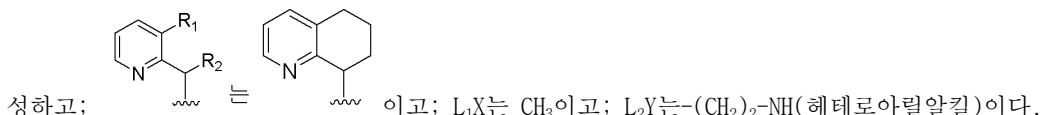
[0268] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



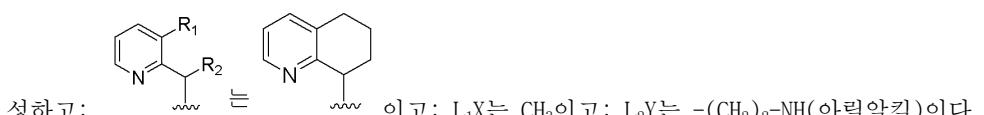
[0269] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



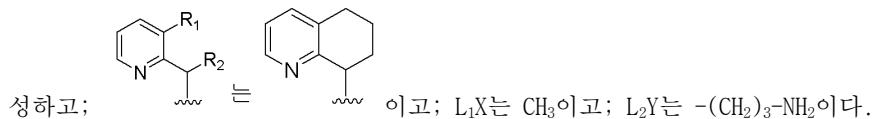
[0270] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



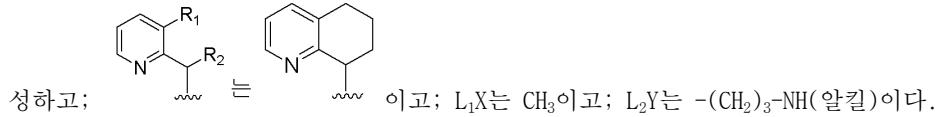
[0271] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



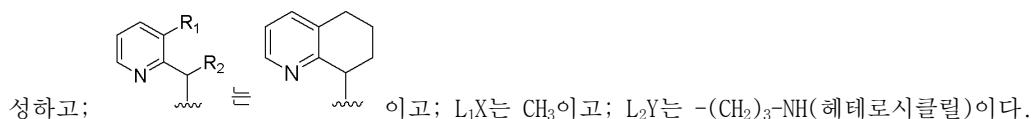
[0272] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



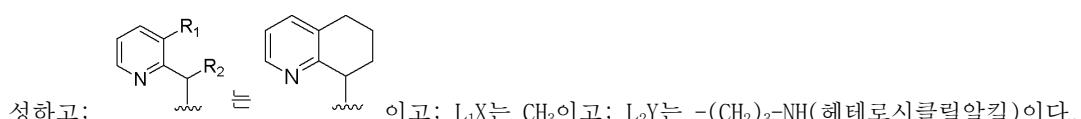
[0273] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



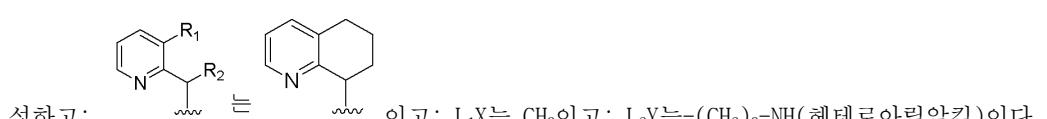
[0274] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



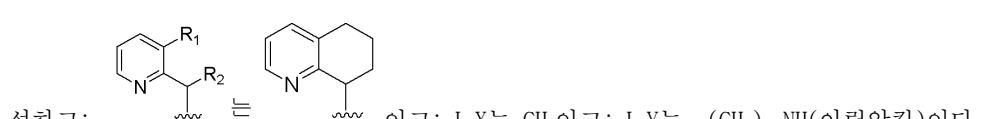
[0275] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



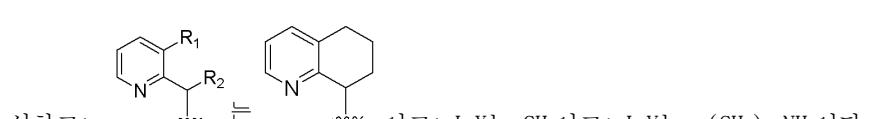
[0276] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



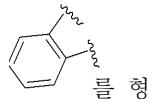
[0277] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



[0278] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

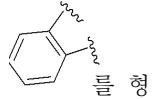


[0279] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



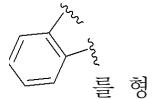
성하고; ≡ 이고; L₁X는 CH₃이고; L₂Y는 -(CH₂)₄-NH(알킬)이다.

[0280] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



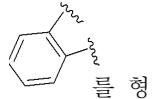
성하고; ≡ 이고; L₁X는 CH₃이고; L₂Y는 -(CH₂)₄-NH(헵테로시클릴)이다.

[0281] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



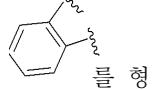
성하고; ≡ 이고; L₁X는 CH₃이고; L₂Y는 -(CH₂)₄-NH(헵테로시클릴알킬)이다.

[0282] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



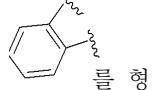
성하고; ≡ 이고; L₁X는 CH₃이고; L₂Y는 -(CH₂)₄-NH(헵테로아릴알킬)이다.

[0283] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



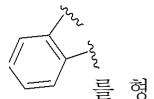
성하고; ≡ 이고; L₁X는 CH₃이고; L₂Y는 -(CH₂)₄-NH(아릴알킬)이다.

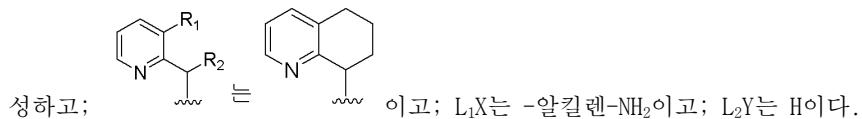
[0284] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

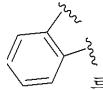


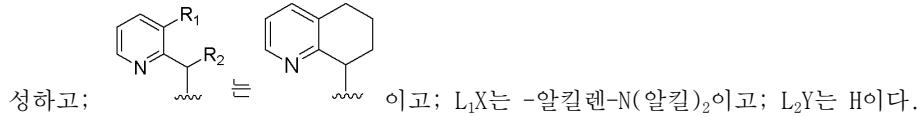
성하고; ≡ 이고; L₁X는 -알킬렌-NR_aR_b이고; L₂Y는 H이다.

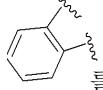
[0285] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

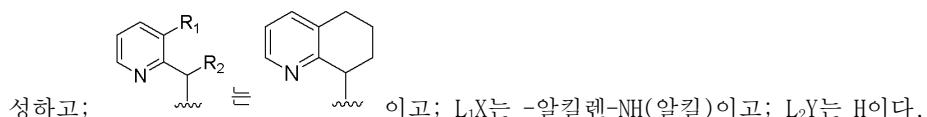


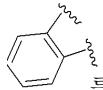


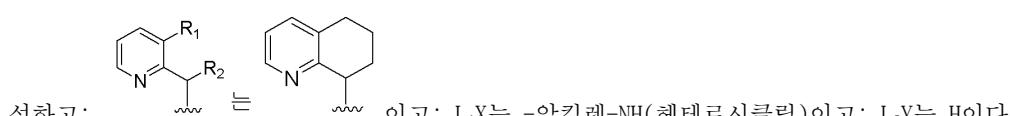
[0286] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,  를 형

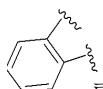


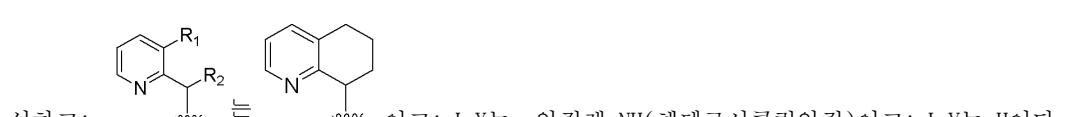
[0287] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,  를 형

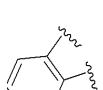


[0288] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,  를 형

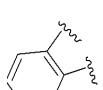


[0289] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,  를 형

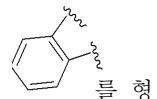


[0290] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,  를 형

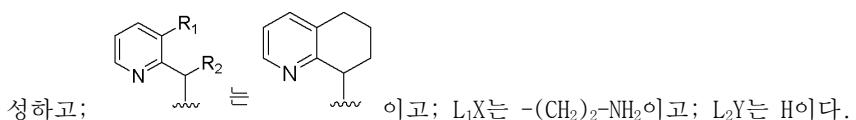


[0291] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,  를 형

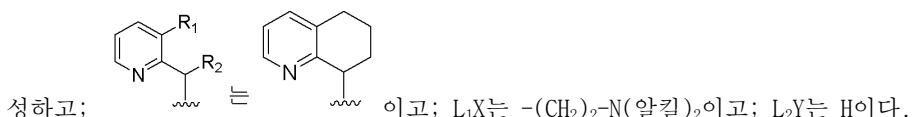




[0292] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



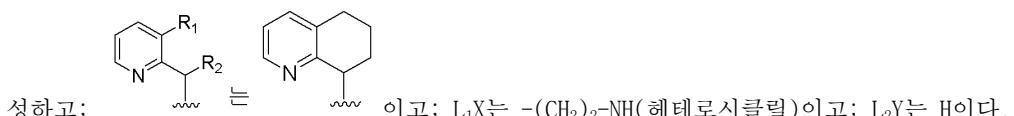
[0293] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



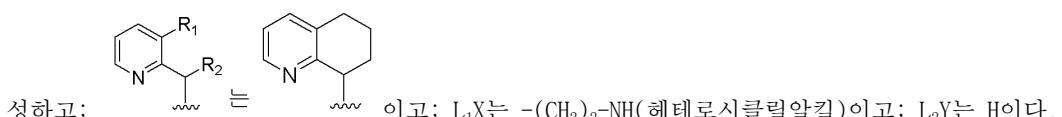
[0294] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



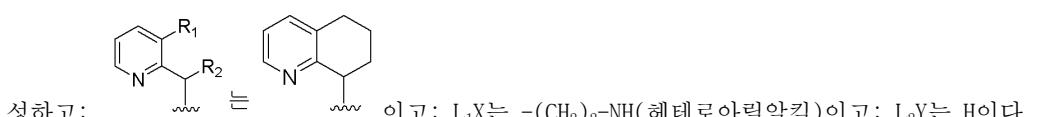
[0295] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



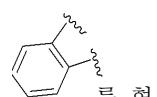
[0296] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

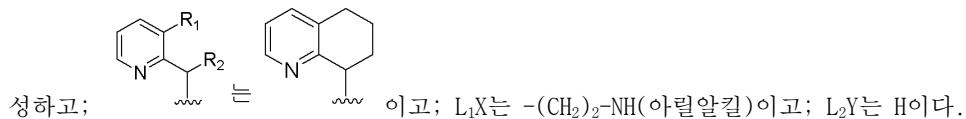


[0297] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

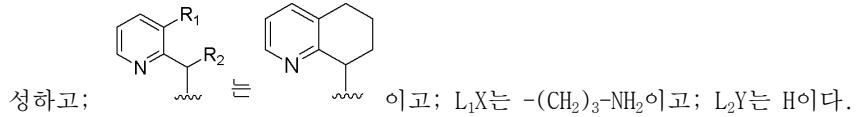


[0298] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

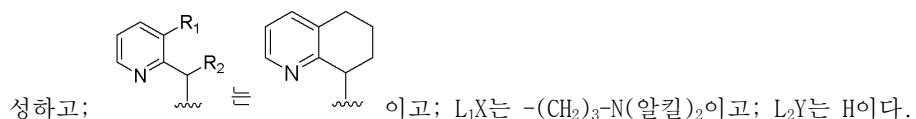




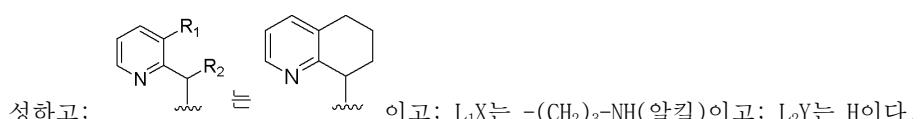
[0299] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



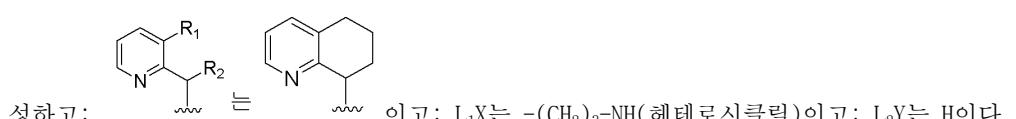
[0300] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



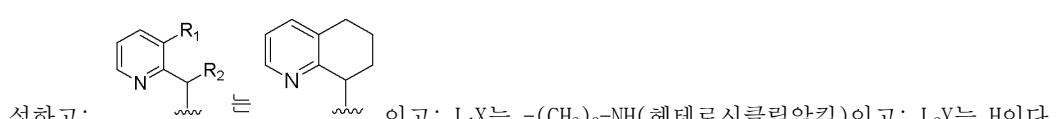
[0301] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



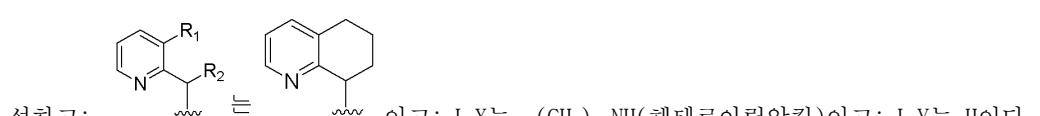
[0302] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



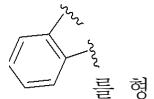
[0303] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



[0304] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

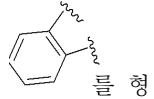


[0305] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



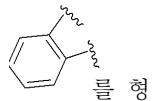
성하고; ≡ 이고; L₁X는 -(CH₂)₃-NH(아릴알킬)이고; L₂Y는 H이다.

[0306] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



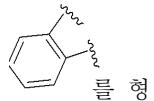
성하고; ≡ 이고; L₁X는 -(CH₂)₄-NH₂이고; L₂Y는 H이다.

[0307] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



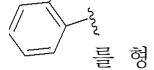
성하고; ≡ 이고; L₁X는 -(CH₂)₄-N(알킬)₂이고; L₂Y는 H이다.

[0308] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



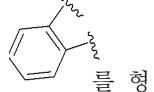
성하고; ≡ 이고; L₁X는 -(CH₂)₄-NH(알킬)이고; L₂Y는 H이다.

[0309] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



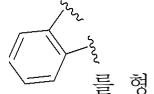
성하고; ≡ 이고; L₁X는 -(CH₂)₄-NH(헵테로시클릴)이고; L₂Y는 H이다.

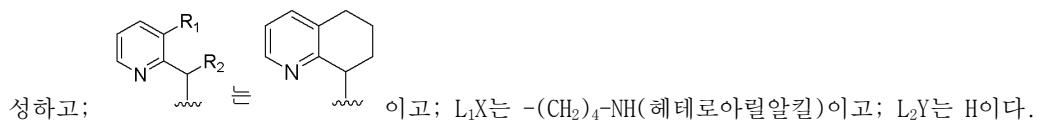
[0310] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

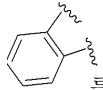


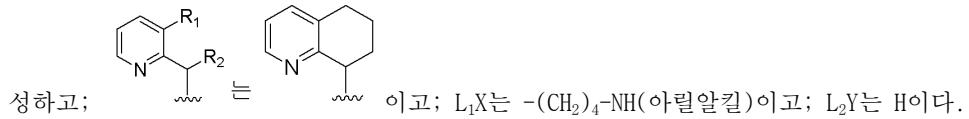
성하고; ≡ 이고; L₁X는 -(CH₂)₄-NH(헵테로시클릴알킬)이고; L₂Y는 H이다.

[0311] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

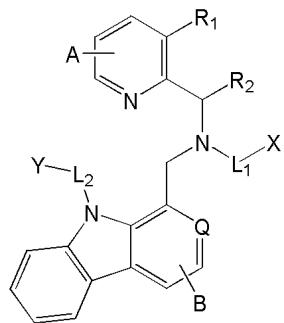




[0312] 식 (IA)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,  를 형



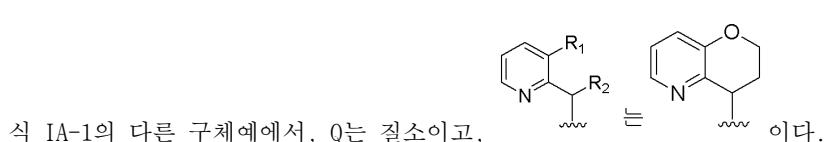
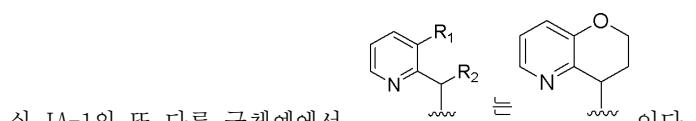
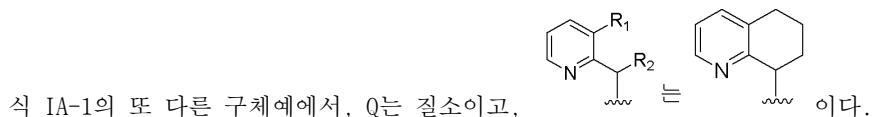
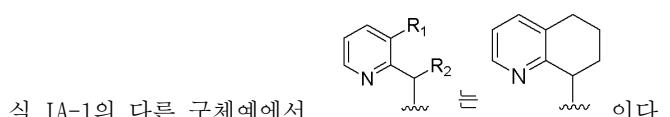
[0313] 어떤 특정 구체예에서, 본 발명은 식 (IA-1)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 제공한다:



(IA-1)

[0315] 상기 식에서, 변수들 A, B, R₁, R₂, L₁, L₂, Q, X, 및 Y는 식 (I)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

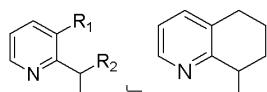
[0316] 식 (IA-1)의 하나의 구체예에서, Q는 질소이다. 식 IA-1의 다른 구체예에서, Q는 CR_e이다.



[0321] 식 IA-1의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, R₁은 수소, 알킬, 할로겐, 히드록시, 아미노, 알킬 또는 디알킬 아미노, 알콕시, 아실, 알콕시카르보닐 또는 CF₃O이고; R₂는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 카보시클릴, 또는 헤테로시클릴이다.

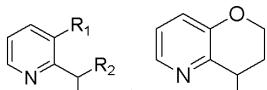
[0322]

식 IA-1의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, R₁은 수소, 알킬, 할로겐 또는 CF₃이다.



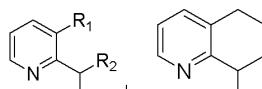
[0323]

식 IA-1의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L₁은 임의 치환된 알킬렌 기이고, X는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴 또는 NR_aR_b이다.

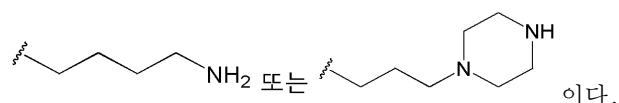


[0324]

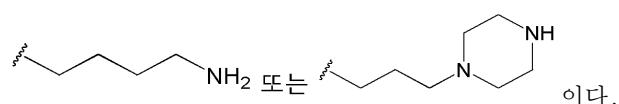
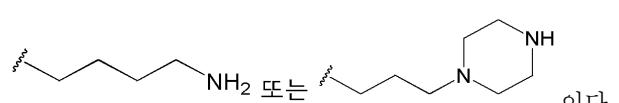
식 IA-1의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L₁은 임의 치환된 알킬렌 기이고, X는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤�테로시클릴 또는 NR_aR_b이다.



[0325] 식 IA-1의 다른 구체예에서, Q는 질소이고,



[0326] 식 IA-1의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고,

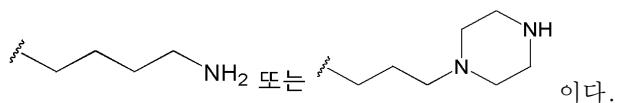
[0327] 식 IA-1의 또 다른 구체예에서, R₁은 수소, 알킬, 할로겐, 알콕시, 아실, 알콕시카르보닐 또는 CF₃이고; R₂는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 카보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고; L₁-X는

[0328]

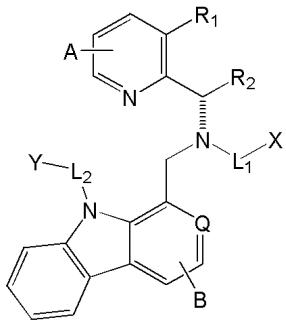
식 IA-1의 다른 구체예에서, L₂는 결합 또는 알킬렌이고, Y는 H, NR_aR_b, -OR_c, 카보시클릴, 헤테로시클릴(트리아졸릴 및 테트라졸릴 포함), 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤테로시클릴아실, 시아노, 할로겐 또는 CF₃이다.

[0329]

식 IA-1의 또 다른 구체예에서, L₂는 결합 또는 알킬렌이고, Y는 H, NR_aR_b, -OR_c, 카보시클릴, 헤�테로시클릴(트리아졸릴 및 테트라졸릴 포함), 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤테로시클릴아실, 시아노, 할로겐 또는 CF₃이고; L₁-X는



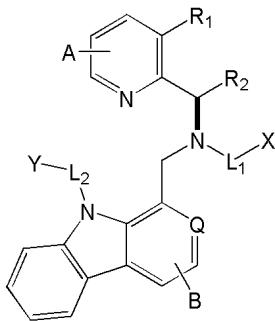
[0330] 식 IA-1의 어떤 구체예에서, 화합물은 식 IA-1S의 입체화학 배열을 갖는다:



IA-1S

[0332] 상기 식에서, 변수들 R₁, R₂, A, B, L₁, L₂, Q, X, 및 Y는 식 IA-1에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

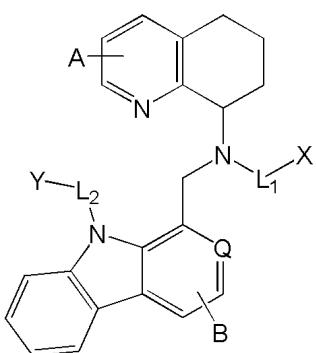
[0333] 식 IA-1의 다른 구체예에서, 화합물은 식 IA-1R의 입체화학 배열을 갖는다:



IA-1R

[0334] [0335] 상기 식에서, 변수들 R₁, R₂, A, B, L₁, L₂, Q, X, 및 Y는 식 IA-1에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

[0336] 다른 구체예에서, 본 발명은 식 (IA-2)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 제공한다:



(IA-2)

[0337]

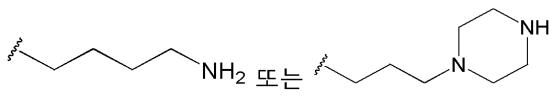
[0338] 상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, L₂, Q, X, 및 Y는 식 (I)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

[0339]

식 IA-2의 하나의 구체예에서, Q는 질소이다. 식 IA-2의 다른 구체예에서, Q는 CR_e이다.

[0340]

식 IA-2의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L₁은 임의 치환된 알킬렌 기이고, X는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴 또는 NR_aR_b이다.

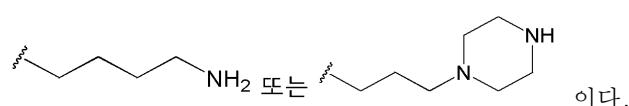


[0341] 식 IA-2의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L₁-X는

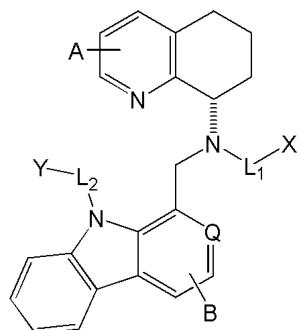
[0342] 식 IA-2의 어떤 구체예에서, Q는 질소이고, L₂는 결합 또는 알킬렌이고, Y는 H, NR_aR_b, -OR_c, 카보시클릴, 헤테로시클릴(트리아졸릴 및 테트라졸릴 포함), 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤테로시클릴아실, 시아노, 할로겐 또는 CF₃이다.

[0343] 식 IA-2의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L₁ 및 L₂는 독립적으로 결합 또는 알킬렌이고, Y는 H, NR_aR_b, -OR_c, 카보시클릴, 헤�테로시클릴(트리아졸릴 및 테트라졸릴 포함), 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤�테로시클릴아실, 시아노, 할로겐, 또는 CF₃이고; X는 NR_aR_b이다.

[0344] 식 IA-2의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L₁ 및 L₂는 독립적으로 결합 또는 알킬렌이고, Y는 H, NR_aR_b, -OR_c, 카보시클릴, 헤�테로시클릴(트리아졸릴 및 테트라졸릴 포함), 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤�테로시클릴아실, 시아노, 할로겐, 또는 CF₃이고; L₁-X는



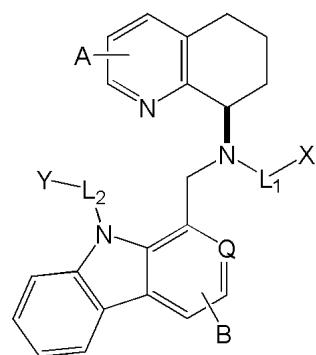
[0345] 식 IA-2의 하나의 구체예에서, 화합물은 식 IA-2S의 입체화학 배열을 갖는다:



IA-2S

[0346] 상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, L₂, Q, X, 및 Y는 식 IA-2에 대해 정의된 바와 같다.

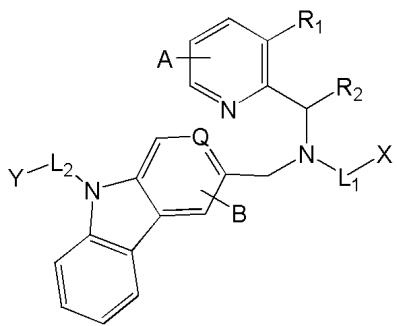
[0348] 식 IA-2의 다른 구체예에서, 화합물은 식 IA-2R의 입체화학 배열을 갖는다:



IA-2R

[0349] 상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, L₂, Q, X, 및 Y는 식 IA-2에 대해 정의된 바와 같다.

[0351] 다른 구체예에서, 본 발명은 식 (IA-3)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 제공한다:



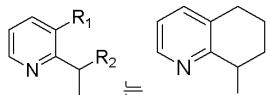
(IA-3)

[0352]

상기 식에서, 변수들 A, B, R₁, R₂, L₁, L₂, Q, X, 및 Y는 식 (I)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

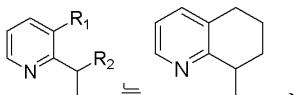
[0354]

식 IA-3의 하나의 구체예에서, Q는 질소이다. 식 IA-3의 다른 구체예에서, Q는 CR_e이다.



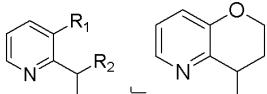
식 IA-3의 다른 구체예에서, \equiv 이다.

[0355]



식 IA-3의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고, \equiv 이다.

[0356]



식 IA-3의 또 다른 구체예에서, \equiv 이다.

[0357]



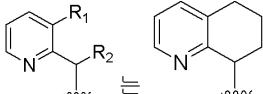
식 IA-3의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, \equiv 이다.

[0358]

식 IA-3의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, R₁은 수소, 알킬, 할로겐, 히드록시, 아미노, 알킬 또는 디알킬 아미노, 알콕시, 아실, 알콕시카르보닐 또는 CF₃이고; R₂는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 카보시클릴, 또는 헤테로시클릴이다.

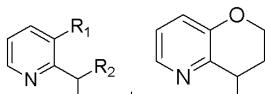
[0360]

식 IA-3의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, R₁은 수소, 알킬, 할로겐 또는 CF₃이다.

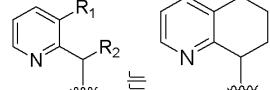


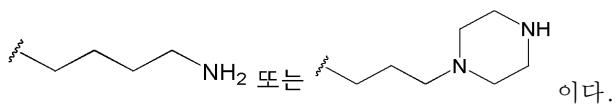
식 IA-3의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, \equiv 이고, L₁은 임의 치환된 알킬렌 기이고, X는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴 또는 NR_aR_b이다.

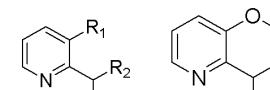
[0361]

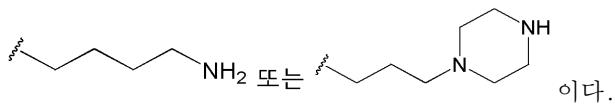


식 IA-3의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고, \equiv 이고, L₁은 임의 치환된 알킬렌 기이고, X는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴 또는 NR_aR_b이다.

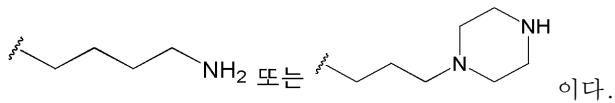
[0363] 식 IA-3의 다른 구체예에서, Q는 질소이고,  는  이고, L₁-X는



[0364] 식 IA-3의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고,  는  이고, L₁-X는

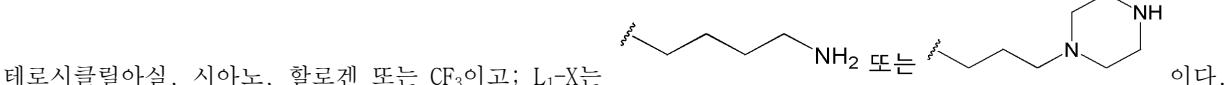


[0365] 식 IA-3의 또 다른 구체예에서, R₁은 수소, 알킬, 할로겐, 알콕시, 아실, 알콕시카르보닐 또는 CF₃이고; R₂는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 카보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고; L₁-X는

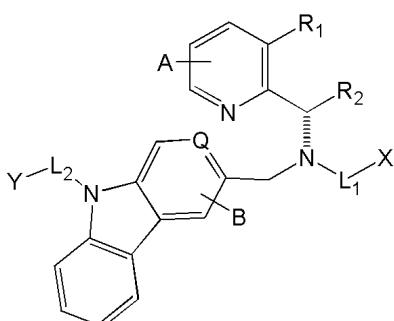


[0366] 식 IA-3의 다른 구체예에서, L₂는 결합 또는 알킬렌이고, Y는 H, NR_aR_b, -OR_c, 카보시클릴, 헤�테로시클릴(트리아졸릴 및 테트라졸릴 포함), 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤테로시클릴아실, 시아노, 할로겐 또는 CF₃이다.

[0367] 식 IA-3의 또 다른 구체예에서, L₂는 결합 또는 알킬렌이고, Y는 H, NR_aR_b, -OR_c, 카보시클릴, 헤�테로시클릴(트리아졸릴 및 테트라졸릴 포함), 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤�ete



[0368] 식 IA-3의 하나의 구체예에서, 화합물은 식 IA-3S의 입체화학 배열을 갖는다:

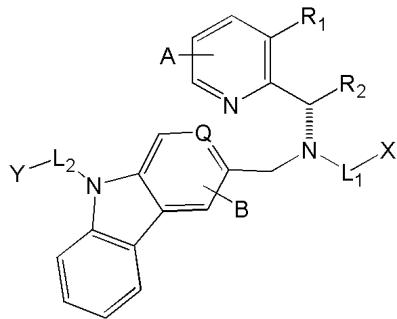


IA-3S

[0369]

[0370] 상기 식에서, 변수들 R₁, R₂, A, B, L₁, L₂, Q, X, 및 Y는 식 IA-3에 대해 정의된 바와 같다.

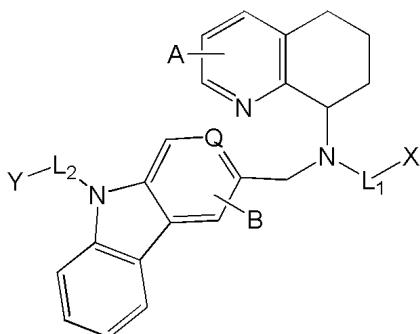
[0371] 식 IA-3의 다른 구체예에서, 화합물은 식 IA-3R의 입체화학 배열을 갖는다:



IA-3R

[0372] 상기 식에서, 변수들 R_1 , R_2 , A , B , L_1 , L_2 , Q , X , 및 Y 는 식 IA-3에 대해 정의된 바와 같다.

[0374] 다른 구체예에서, 본 발명은 식 (IA-4)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 제공한다:



(IA-4)

[0375] 상기 식에서, 변수들 A , B , L_1 , L_2 , Q , X , 및 Y 는 식 (I)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

[0377] 식 IA-4의 하나의 구체예에서, Q 는 질소이다. 식 IA-2의 다른 구체예에서, Q 는 CR_e 이다.

[0378] 식 IA-4의 어떤 구체예에서, Q 는 질소이고, L_1 은 임의 치환된 알킬렌 기이고, X 는 임의 치환된 카보시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴 또는 NR_aR_b 이다.

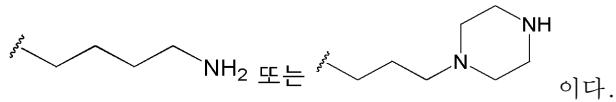


[0379] 식 IA-4의 다른 구체예에서, Q 는 질소이고, L_1-X 는 이다.

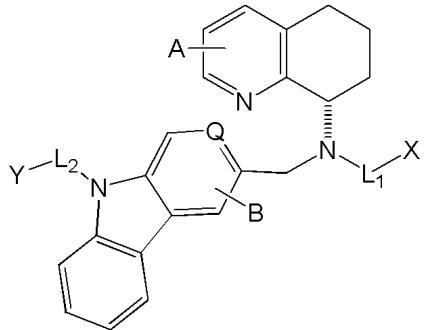
[0380] 식 IA-4의 다른 구체예에서, Q 는 질소이고, L_2 는 결합 또는 알킬렌이고, Y 는 H , NR_aR_b , $-OR_c$, 카보시클릴, 헤테로시클릴(트리아졸릴 및 테트라졸릴 포함), 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤테로시클릴아실, 시아노, 할로겐 또는 CF_3 이다.

[0381] 식 IA-4의 또 다른 구체예에서, Q 는 질소이고, L_1 및 L_2 는 독립적으로 결합 또는 알킬렌이고, Y 는 H , NR_aR_b , $-OR_c$, 카보시클릴, 헤�테로시클릴(트리아졸릴 및 테트라졸릴 포함), 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤�테로시클릴아실, 시아노, 할로겐, 또는 CF_3 이고; X 는 NR_aR_b 이다.

[0382] 식 IA-4의 또 다른 구체예에서, Q 는 질소이고, L_1 및 L_2 는 독립적으로 결합 또는 알킬렌이고, Y 는 H , NR_aR_b , $-OR_c$, 카보시클릴, 헤�테로시클릴(트리아졸릴 및 테트라졸릴 포함), 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬- 또는 디알킬아미노카르보닐, 헤�테로시클릴아실, 시아노, 할로겐, 또는 CF_3 이고; L_1-X 는



[0383] 식 IA-4의 하나의 구체예에서, 화합물은 식 IA-4S의 입체화학 배열을 갖는다:



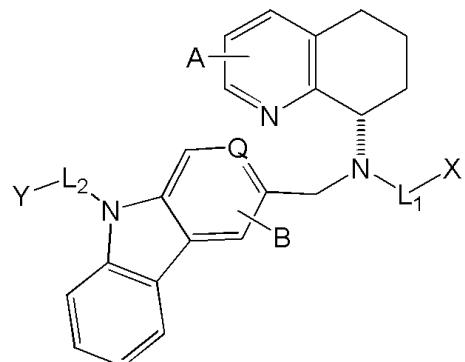
IA-4S

[0384]

상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, L₂, Q, X, 및 Y는 식 IA-4에 대해 정의된 바와 같다.

[0385]

식 IA-4의 다른 구체예에서, 화합물은 식 IA-4R의 입체화학 배열을 갖는다:



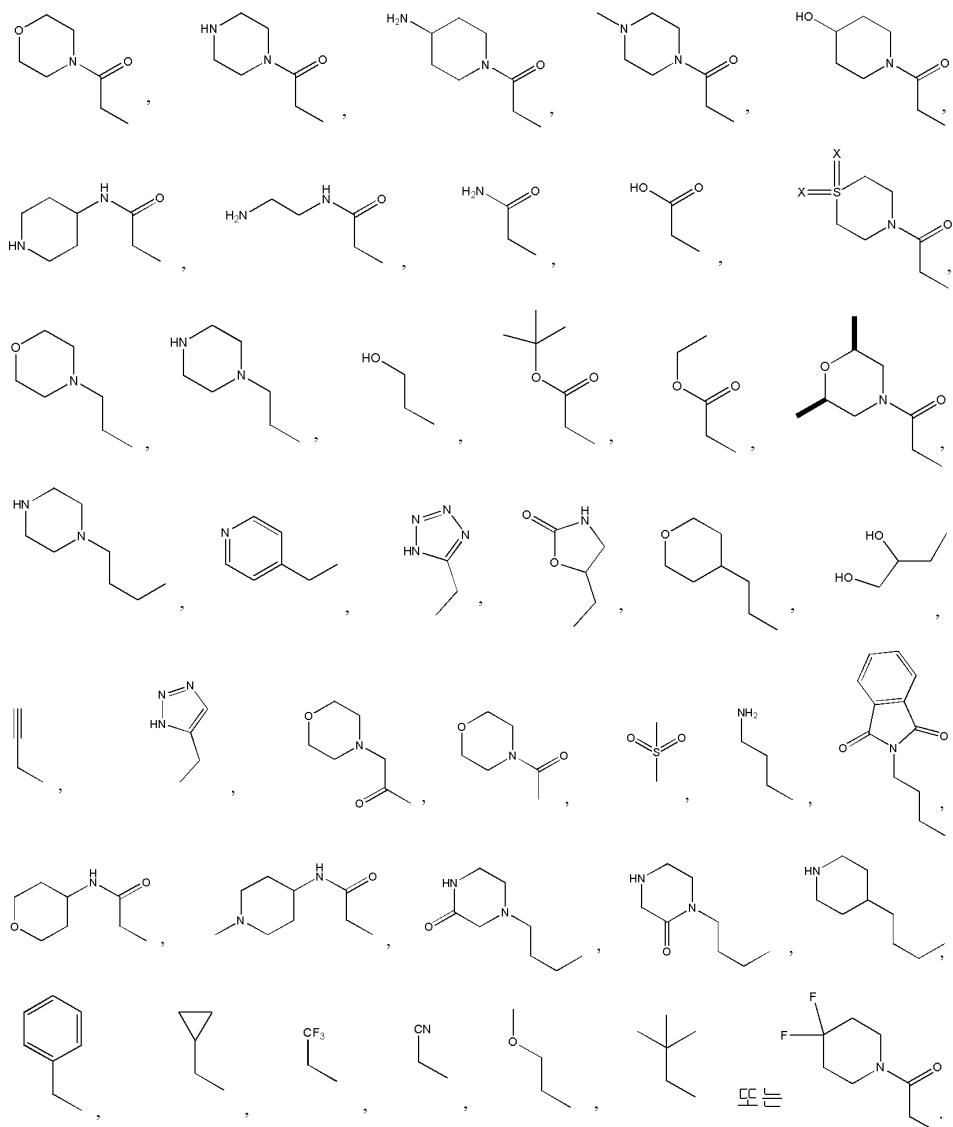
IA-4R

[0386]

상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, L₂, Q, X, 및 Y는 식 IA-4에 대해 정의된 바와 같다.

[0387]

식 IA, IA-1, IA-1S, IA-1R, IA-2, IA-2S, IA-2R, IA-3, IA-3S, IA-3R, IA-4, IA-4S 및 IA-4R의 다양한 구체 예에서, -L₂-Y는 하기:

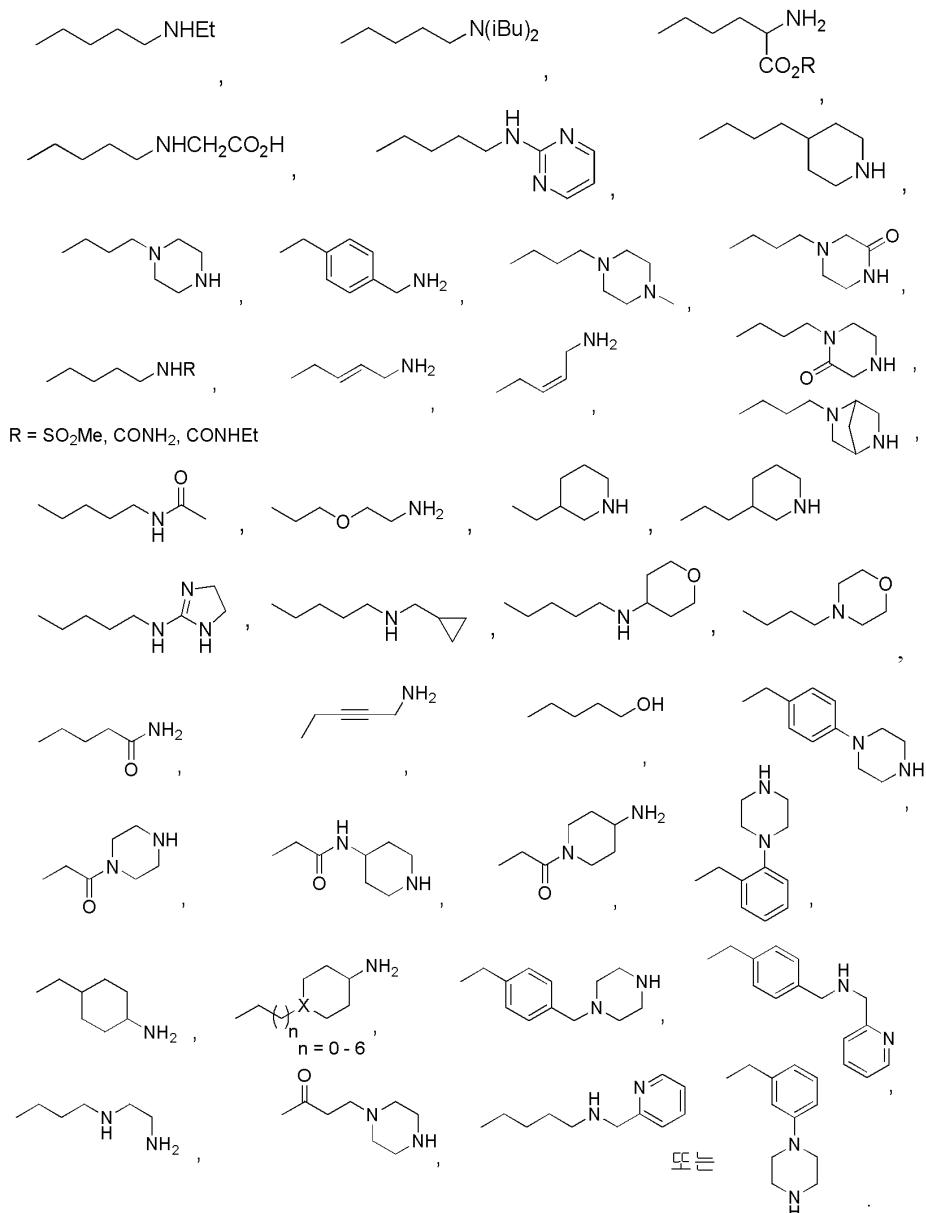


[0390]

로부터 선택된다.

[0392]

예에서, L_1 - X 는 하기:

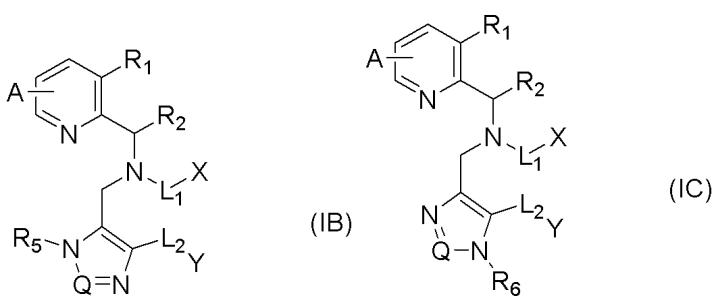


[0393]

[0394]

[0395]

[0396] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 식 (IB) 또는 (IC) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 제공한다:

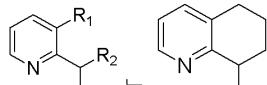


[0397]

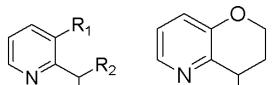
[0398] 상기 식에서, 변수들 $A, X, Q, R_1, R_2, R_5, R_6, L_1, L_2$ 모두는 식 I에서와 같이 정의된다.

[0399] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 어떤 구체예에서, R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고; L_1 은 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; L_2 공유결합 또는 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; X 는 H 또는 NR_aR_b 이고; Y 는 H, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴이고; R_a 및 R_b 각각은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 알디미닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; Q는 N이고; R_5 는 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬이고; R_6 은 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, 알킬, 알케닐, 및 알키닐이다.

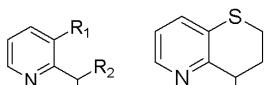
[0400] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고; L_1 은 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; L_2 공유결합 또는 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; X 는 H 또는 NR_aR_b 이고; Y 는 H, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴이고; R_a 및 R_b 각각은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 알디미닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; Q는 CH이고; R_5 는 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬이고; R_6 은 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, 알킬, 알케닐, 및 알키닐이다.



[0401] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서,



[0402] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서,



[0403] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서,

[0404] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 H이다.

[0405] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬이다.

[0406] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 알킬이다.

[0407] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 CH_3 이다.

[0408] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 -알킬렌- NR_aR_b 이다.

[0409] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 -알킬렌- NH_2 이다.

[0410] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 -알킬렌- $N(알킬)_2$ 이다.

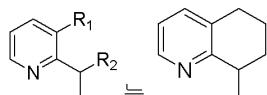
[0411] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 -알킬렌- $NH(알킬)$ 이다.

- [0412] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 -알킬렌-NH(헥테로시클릴)이다.
- [0413] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 -알킬렌-NH(헥테로시클릴알킬)이다.
- [0414] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 -알킬렌-NH(헥테로아릴알킬)이다.
- [0415] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 -알킬렌-NH(아릴알킬)이다.
- [0416] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NR_aR_b$ 이다.
- [0417] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH_2$ 이다.
- [0418] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-N(H_2)$ 이다.
- [0419] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH(H)$ 이다.
- [0420] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH(헥테로시클릴)$ 이다.
- [0421] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH(헥테로시클릴알킬)$ 이다.
- [0422] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH(헥테로아릴알킬)$ 이다.
- [0423] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH(아릴알킬)$ 이다.
- [0424] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NR_aR_b$ 이다.
- [0425] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH_2$ 이다.
- [0426] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-N(H_2)$ 이다.
- [0427] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH(H)$ 이다.
- [0428] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH(헥테로시클릴)$ 이다.
- [0429] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH(헥테로시클릴알킬)$ 이다.
- [0430] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH(헥테로아릴알킬)$ 이다.
- [0431] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH(아릴알킬)$ 이다.
- [0432] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NR_aR_b$ 이다.
- [0433] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH_2$ 이다.
- [0434] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-N(H_2)$ 이다.
- [0435] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH(H)$ 이다.
- [0436] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH(헥테로시클릴)$ 이다.
- [0437] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH(헥테로시클릴알킬)$ 이다.
- [0438] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH(헥테로아릴알킬)$ 이다.
- [0439] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH(아릴알킬)$ 이다.
- [0440] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R_5 는 -알킬렌-NR_aR_b이다.
- [0441] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R_5 는 -알킬렌-NH₂이다.

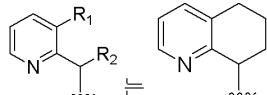
- [0442] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -알킬렌-N(알킬)₂이다.
- [0443] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -알킬렌-NH(알킬)이다.
- [0444] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -알킬렌-NH(헥테로시클릴)이다.
- [0445] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -알킬렌-NH(헥테로시클릴알킬)이다.
- [0446] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -알킬렌-NH(헥테로아릴알킬)이다.
- [0447] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -알킬렌-NH(아릴알킬)이다.
- [0448] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₂-NR_aR_b이다.
- [0449] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₂-NH₂이다.
- [0450] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₂-N(알킬)₂이다.
- [0451] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₂-NH(알킬)이다.
- [0452] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₂-NH(헥테로시클릴)이다.
- [0453] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₂-NH(헥테로시클릴알킬)이다.
- [0454] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₂-NH(헥테로아릴알킬)이다.
- [0455] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₂-NH(아릴알킬)이다.
- [0456] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₃-NR_aR_b이다.
- [0457] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₃-NH₂이다.
- [0458] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₃-N(알킬)₂이다.
- [0459] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₃-NH(알킬)이다.
- [0460] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₃-NH(헥테로시클릴)이다.
- [0461] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₃-NH(헥테로시클릴알킬)이다.
- [0462] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₃-NH(헥테로아릴알킬)이다.
- [0463] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₃-NH(아릴알킬)이다.
- [0464] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₄-NR_aR_b이다.
- [0465] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₄-NH₂이다.
- [0466] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₄-N(알킬)₂이다.
- [0467] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₄-NH(알킬)이다.
- [0468] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₄-NH(헥테로시클릴)이다.
- [0469] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₄-NH(헥테로시클릴알킬)이다.
- [0470] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₄-NH(헥테로아릴알킬)이다.
- [0471] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 -(CH₂)₄-NH(아릴알킬)이다.

- [0472] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 치환 또는 비치환된 아릴이다.
- [0473] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 치환 또는 비치환된 페닐이다.
- [0474] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.
- [0475] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₅는 H이다.
- [0476] 식 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -알킬렌-NR_aR_b이다.
- [0477] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -알킬렌-NH₂이다.
- [0478] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -알킬렌-N(알킬)₂이다.
- [0479] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -알킬렌-NH(알킬)이다.
- [0480] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -알킬렌-NH(헤테로시클릴)이다.
- [0481] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -알킬렌-NH(헤테로시클릴알킬)이다.
- [0482] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -알킬렌-NH(헤테로아릴알킬)이다.
- [0483] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -알킬렌-NH(아릴알킬)이다.
- [0484] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₂-NR_aR_b이다.
- [0485] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₂-NH₂이다.
- [0486] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₂-N(알킬)₂이다.
- [0487] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₂-NH(알킬)이다.
- [0488] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₂-NH(헤테로시클릴)이다.
- [0489] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₂-NH(헤테로시클릴알킬)이다.
- [0490] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₂-NH(헤테로아릴알킬)이다.
- [0491] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₂-NH(아릴알킬)이다.
- [0492] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₃-NR_aR_b이다.
- [0493] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₃-NH₂이다.
- [0494] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₃-N(알킬)₂이다.
- [0495] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₃-NH(알킬)이다.
- [0496] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₃-NH(헤테로시클릴)이다.
- [0497] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₃-NH(헤�테로시클릴알킬)이다.
- [0498] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₃-NH(헤테로아릴알킬)이다.
- [0499] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₃-NH(아릴알킬)이다.
- [0500] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₄-NR_aR_b이다.
- [0501] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₄-NH₂이다.

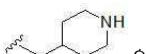
- [0502] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₄-N(알킬)₂이다.
- [0503] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₄-NH(알킬)이다.
- [0504] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₄-NH(헵테로시클릴)이다.
- [0505] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₄-NH(헵테로시클릴알킬)이다.
- [0506] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₄-NH(헵테로아릴알킬)이다.
- [0507] 식 (IB)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 -(CH₂)₄-NH(아릴알킬)이다.
- [0508] 식 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 치환 또는 비치환된 아릴이다.
- [0509] 식 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 치환 또는 비치환된 페닐이다.
- [0510] 식 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 치환 또는 비치환된 헵테로시클릴알킬이다.
- [0511] 식 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 치환 또는 비치환된 아릴알킬이다.
- [0512] 식 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 치환 또는 비치환된 벤질이다.
- [0513] 식 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 알케닐이다.
- [0514] 식 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 H이다.



[0515] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서,



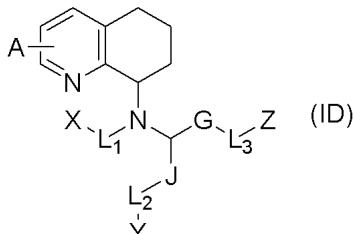
[0516] 식 (IB) 또는 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서,



[0517] 식 (IC)의 화합물의 다른 구체예에서, R₆은 치환 또는 비치환된 이다.

0518] 식 1D의 화합물

[0519] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 식 (ID) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 갖는다:



[0520]

[0521] 상기 식에서, 변수들 A, X, Y, Z, G, J, L₁, L₂ 및 L₃은 식 I에서 정의된 바와 같다.

[0522] 식 (ID)의 화합물의 일부 구체예에서, L₁X는 H이고; L₂는 공유결합 또는 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; L₃은 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; Y는 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헵테로시클릴, 또는

NR_aR_b 이고; Z 는 NR_aR_b 이고; R_a 및 R_b 각각은 H , 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; J 는 공유결합, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_d-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이고; R_d 는 H , 알킬, 및 치환 또는 비치환된 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; G 는 공유결합 또는 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_d-$ 이다.

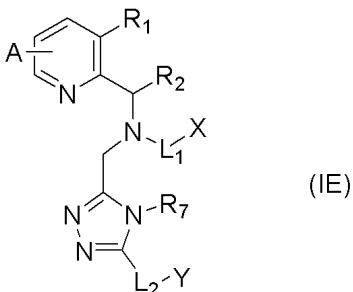
- [0523] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 H 이다.
- [0524] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, G 는 공유결합이다.
- [0525] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, G 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 이다.
- [0526] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-\text{알킬렌}-\text{NR}_a\text{R}_b$ 이다.
- [0527] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-\text{알킬렌}-\text{NH}_2$ 이다.
- [0528] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-\text{알킬렌}-\text{N}(\text{알킬})_2$ 이다.
- [0529] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-\text{알킬렌}-\text{NH}(\text{알킬})$ 이다.
- [0530] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-\text{알킬렌}-\text{NH}(\text{헤테로시클릴})$ 이다.
- [0531] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-\text{알킬렌}-\text{NH}(\text{헤테로시클릴알킬})$ 이다.
- [0532] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-\text{알킬렌}-\text{NH}(\text{헤테로아릴알킬})$ 이다.
- [0533] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-\text{알킬렌}-\text{NH}(\text{아릴알킬})$ 이다.
- [0534] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ 이다.
- [0535] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{알킬})_2$ 이다.
- [0536] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}(\text{알킬})$ 이다.
- [0537] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}(\text{헤테로시클릴})$ 이다.
- [0538] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}(\text{헤테로시클릴알킬})$ 이다.
- [0539] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}(\text{헤테로아릴알킬})$ 이다.
- [0540] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}(\text{아릴알킬})$ 이다.
- [0541] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$ 이다.
- [0542] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{알킬})_2$ 이다.
- [0543] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}(\text{알킬})$ 이다.
- [0544] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}(\text{헤테로시클릴})$ 이다.
- [0545] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}(\text{헤테로시클릴알킬})$ 이다.
- [0546] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}(\text{헤테로아릴알킬})$ 이다.
- [0547] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}(\text{아릴알킬})$ 이다.
- [0548] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 이다.
- [0549] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{알킬})_2$ 이다.

- [0550] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(CH_2)_4-NH$ (알킬)이다.
- [0551] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(CH_2)_4-NH$ (헥테로시클릴)이다.
- [0552] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(CH_2)_4-NH$ (헥테로시클릴알킬)이다.
- [0553] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(CH_2)_4-NH$ (헥테로아릴알킬)이다.
- [0554] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_3Z 는 $-(CH_2)_4-NH$ (아릴알킬)이다.
- [0555] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬이다.
- [0556] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 치환 또는 비치환된 헥테로시클릴알킬이다.
- [0557] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-alkyl-EN-NR_aR_b$ 이다.
- [0558] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-alkyl-EN-NH_2$ 이다.
- [0559] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-alkyl-EN-N(alkyl)_2$ 이다.
- [0560] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-alkyl-EN-NH(alkyl)$ 이다.
- [0561] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-alkyl-EN-NH$ (헥테로시클릴)이다.
- [0562] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-alkyl-EN-NH$ (헥테로시클릴알킬)이다.
- [0563] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-alkyl-EN-NH$ (헥테로아릴알킬)이다.
- [0564] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-alkyl-EN-NH$ (아릴알킬)이다.
- [0565] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH_2$ 이다.
- [0566] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-N(alkyl)_2$ 이다.
- [0567] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH(alkyl)$ 이다.
- [0568] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH$ (헥테로시클릴)이다.
- [0569] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH$ (헥테로시클릴알킬)이다.
- [0570] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH$ (헥테로아릴알킬)이다.
- [0571] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH$ (아릴알킬)이다.
- [0572] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH_2$ 이다.
- [0573] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-N(alkyl)_2$ 이다.
- [0574] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH(alkyl)$ 이다.
- [0575] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH$ (헥테로시클릴)이다.
- [0576] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH$ (헥테로시클릴알킬)이다.
- [0577] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH$ (헥테로아릴알킬)이다.
- [0578] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH$ (아릴알킬)이다.
- [0579] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH_2$ 이다.

- [0580] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-N(알킬)_2$ 이다.
- [0581] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH(알킬)$ 이다.
- [0582] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH(\text{헥테로시클릴})$ 이다.
- [0583] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH(\text{헥테로시클릴알킬})$ 이다.
- [0584] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH(\text{헥테로아릴알킬})$ 이다.
- [0585] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH(\text{아릴알킬})$ 이다.
- [0586] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, J 는 $-C(O)NH-$ 이다.
- [0587] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, J 는 공유결합이다.
- [0588] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, J 는 $-C(O)-$ 이다.
- [0589] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 H 이고; G 는 공유결합이고; L_3Z 는 $-알킬렌-NR_aR_b$ 이고; J 는 $-C(O)NH-$ 이고; L_2Y 는 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬 또는 치환 또는 비치환된 헥테로시클릴알킬이다.
- [0590] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 H 이고; G 는 $-C(O)NH-$ 이고; L_3Z 는 $-알킬렌-NR_aR_b$ 이고; J 는 공유결합이고; L_2Y 는 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬 또는 치환 또는 비치환된 헥테로시클릴알킬이다.
- [0591] 식 (ID)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 H 이고; G 는 공유결합이고; L_3Z 는 $-알킬렌-NR_aR_b$ 이고; J 는 $-C(O)-$ 이고; L_2Y 는 $-알킬렌-NR_aR_b$ 이다.

[0592] 식 1E의 화합물

[0593] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 식 (IE) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 갖는다:

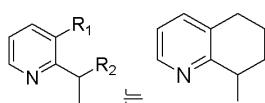


[0594]

[0595] 상기 식에서, 변수들 R_1 , R_2 , A , X , Y , L_1 및 L_2 는 식 I에서 정의된 바와 같다.

[0596] 식 (IE)의 화합물의 하나의 구체예에서, R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴을 형성하고; L_1 은 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; L_2 는 공유결합 또는 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; X 는 H 또는 NR_aR_b 이고; Y 는 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헥테로시클릴이고; R_a 및 R_b 각각은 H , 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헥테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헥테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R_7 은 치환 또는 비치환된 알킬 또는 치환 또는 비치환된 아미노알킬이다.

[0597] 식 (IE)의 화합물의 어떤 구체예에서,



이다.

[0598] 식 (IE)의 화합물의 다른 구체예에서, R₇은 알킬이다.

[0599] 식 (IE)의 화합물의 다른 구체예에서, R₇은 CH₃이다.

[0600] 식 (IE)의 화합물의 다른 구체예에서, R₇은 아미노알킬이다.

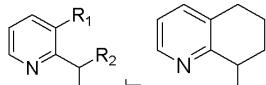
[0601] 식 (IE)의 화합물의 다른 구체예에서, R₇은 (CH₂)₂NH₂이다.

[0602] 식 (IE)의 화합물의 다른 구체예에서, R₇은 (CH₂)₃NH₂이다.

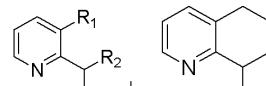
[0603] 식 (IE)의 화합물의 다른 구체예에서, R₇은 (CH₂)₄NH₂이다.

[0604] 식 (IE)의 화합물의 다른 구체예에서, L_{1X}는 알킬 또는 알킬렌-NR_aR_b이다.

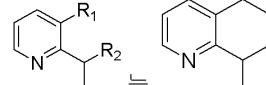
[0605] 식 (IE)의 화합물의 다른 구체예에서, L_{2Y}는 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.



[0606] 식 (IE)의 화합물의 다른 구체예에서,

 이고; R₇은 알킬이다.

[0607] 식 (IE)의 화합물의 다른 구체예에서,

 이고; R₇은 알킬이고; L_{2Y}는 치환 또는 비치환된 아릴이다.

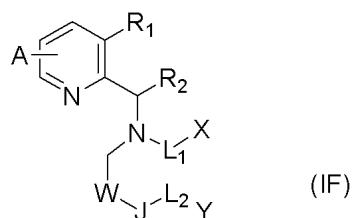
[0608] 식 (IE)의 화합물의 다른 구체예에서,

 이고; R₇은 알킬이고; L_{2Y}는 치환 또는 비치환된

이다.

식 1F의 화합물

[0610] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 식 (IF) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 갖는다:



[0611]

[0612] 상기 식에서, 변수들 R₁, R₂, A, X, Y, J, W, L₁ 및 L₂는 식 I에서 정의된 바와 같다.

[0613] 식 (IF)의 화합물의 하나의 구체예에서, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고; L₁은 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; L₂는 공유결합 또는 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; X는 H이고; Y는 NR_aR_b 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이고; R_a 및 R_b 각각은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로

부터 독립적으로 선택되고; 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착된 것으로 보이는 질소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고; W는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴이고; J는 공유결합, 알킬렌, $-C(O)-NR_d-$, $-NR_d-$, 또는 $-C(O)-$ 이고; R_d 는 H, 알킬, 및 치환 또는 비치환된 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0614] 식 (IF)의 화합물의 어떤 구체예에서, J는 공유결합이다.
- [0615] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, J는 $-NH-$ 이다.
- [0616] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, J는 $-C(O)-$ 이다.
- [0617] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, J는 $-C(O)-NH-$ 이다.
- [0618] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 치환 또는 비치환된 알킬이다.
- [0619] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 치환 또는 비치환된 CH_3 이다.
- [0620] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-$ 알킬렌 $-NR_aR_b$ 이다.
- [0621] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-$ 알킬렌 $-NH_2$ 이다.
- [0622] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-$ 알킬렌 $-N(알킬)_2$ 이다.
- [0623] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-$ 알킬렌 $-NH(알킬)$ 이다.
- [0624] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-$ 알킬렌 $-NH(헤테로시클릴)$ 이다.
- [0625] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-$ 알킬렌 $-NH(헤테로시클릴알킬)$ 이다.
- [0626] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-$ 알킬렌 $-NH(헤테로아릴알킬)$ 이다.
- [0627] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-$ 알킬렌 $-NH(아릴알킬)$ 이다.
- [0628] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NR_aR_b$ 다.
- [0629] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH_2$ 이다.
- [0630] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-N(알킬)_2$ 이다.
- [0631] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH(알킬)$ 이다.
- [0632] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH(헤테로시클릴)$ 이다.
- [0633] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH(헤테로시클릴알킬)$ 이다.
- [0634] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH(헤테로아릴알킬)$ 이다.
- [0635] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_2-NH(아릴알킬)$ 이다.
- [0636] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NR_aR_b$ 이다.
- [0637] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH_2$ 이다.
- [0638] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-N(알킬)_2$ 이다.
- [0639] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH(알킬)$ 이다.
- [0640] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH(헤테로시클릴)$ 이다.
- [0641] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH(헤테로시클릴알킬)$ 이다.

[0642] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH$ (헤테로아릴알킬)이다.

[0643] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_3-NH$ (아릴알킬)이다.

[0644] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NR_aR_b$ 이다.

[0645] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH_2$ 이다.

[0646] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-N(알킬)_2$ 이다.

[0647] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH(알킬)$ 이다.

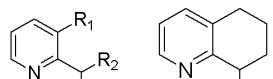
[0648] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH$ (헤테로시클릴)이다.

[0649] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH$ (헤테로시클릴알킬)이다.

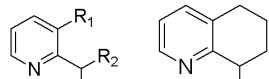
[0650] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH$ (헤테로아릴알킬)이다.

[0651] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 $-(CH_2)_4-NH$ (아릴알킬)이다.

[0652] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, L_2Y 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.



[0653] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, R_1 은 이다.



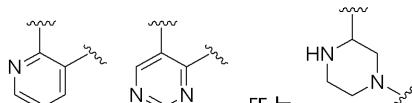
[0654] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, R_1 은 이고; R_2 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이고; L_1X 는 치환 또는 비치환된 알킬이고; L_2Y 는 $-알킬렌-NR_aR_b$ 이다.

[0655] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, J 는 공유결합이다.

[0656] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, J 는 NH 이다.

[0657] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, J 는 $-C(O)-$ 이다.

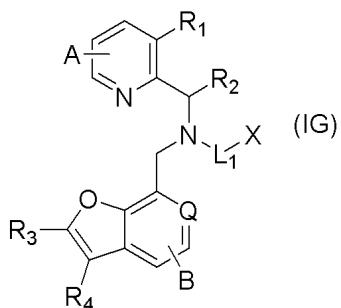
[0658] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, J 는 $-C(O)-NH-$ 이다.



[0659] 식 (IF)의 화합물의 다른 구체예에서, W 는 , , 또는 로 선택된 치환 또는 비치환된 치환기이다.

[0660] 식 1G의 화합물

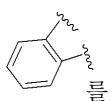
[0661] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 식 (IG)를 갖는다:



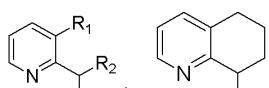
[0663] 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , L_1 , X , Q , A , 및 B 각각은 식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0664] 식 (IG)의 화합물의 특정 구체예에서, R_1 및 R_2 각각은 독립적으로 H 또는 알킬이고; 또는 R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴을 형성하고; L_1 은 공유결합, 치환 또는 비치환된 알킬렌, 치환 또는 비치환된 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; X 는 H 또는 NR_aR_b 이고; R_a 및 R_b 각각은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 알디미닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착된 것으로 보이는 질소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고; Q 는 CR_e 또는 N이고; R_e 는 H, 알킬, 할로, 치환 또는 비치환된 아미노, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록실, 및 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_3 및 R_4 각각은 H, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성한다.

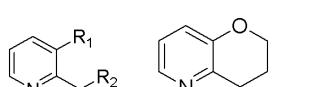
[0665] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_2 는 H이고; 또는 R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 카보시클릴을 형성하고; L_1 은 치환 또는 비치환된 알킬렌이고; X 는 H 또는 NR_aR_b 이고; R_a 및 R_b 각각은 H, 알킬, 알디미닐, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 카보시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착된 것으로 보이는 질소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴을 형성하고; Q 는 CH 또는 N이고; R_3 및 R_4 각각은 H이고; 또는 R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 아릴을 형성한다.



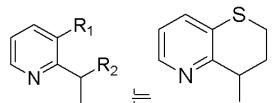
[0666] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께, 형성한다.



[0667] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서,



[0668] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서,



[0669] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서,

[0670] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, Q는 N이다.

[0671] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, Q는 CH이다.

[0672] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 H이다.

[0673] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-NR_aR_b이다.

[0674] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-NH₂이다.

[0675] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-N(알킬)₂이다.

[0676] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-NR_aR_b이다.

[0677] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-NH₂이다.

[0678] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-N(알킬)₂이다.

[0679] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-NR_aR_b이다.

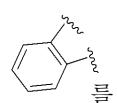
[0680] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-NH₂이다.

[0681] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-N(알킬)₂이다.

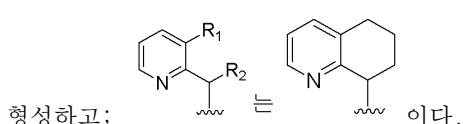
[0682] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₄-NR_aR_b이다.

[0683] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₄-NH₂이다.

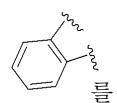
[0684] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₄-N(알킬)₂이다.



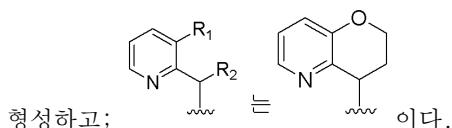
[0685] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



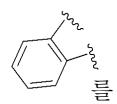
형성하고;



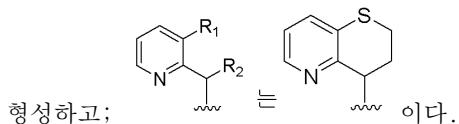
[0686] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



형성하고;



[0687] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



- [0688] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 알킬이다.
- [0689] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 CH₃이다.
- [0690] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-NR_aR_b이다.
- [0691] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-NH₂이다.
- [0692] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-NH₂이다.
- [0693] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-NH₂이다.
- [0694] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₄-NH₂이다.
- [0695] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-N(알킬)₂이다.
- [0696] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-N(알킬)₂이다.
- [0697] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-N(알킬)₂이다.
- [0698] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₄-N(알킬)₂이다.
- [0699] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-NH(알킬)이다.
- [0700] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-NH(알킬)이다.
- [0701] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-NH(알킬)이다.
- [0702] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₄-NH(알킬)이다.
- [0703] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-NH(헵테로시클릴)이다.
- [0704] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-NH(헵테로시클릴)이다.
- [0705] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-NH(헵테로시클릴)이다.
- [0706] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₄-NH(헵테로시클릴)이다.
- [0707] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-NH(헵테로시클릴알킬)이다.
- [0708] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-NH(헵테로시클릴알킬)이다.
- [0709] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-NH(헵테로시클릴알킬)이다.
- [0710] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₄-NH(헵테로시클릴알킬)이다.
- [0711] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -알킬렌-NH(헵테로아릴알킬)이다.
- [0712] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₂-NH(헵테로아릴알킬)이다.
- [0713] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₃-NH(헵테로아릴알킬)이다.
- [0714] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L₁X는 -(CH₂)₄-NH(헵테로아릴알킬)이다.

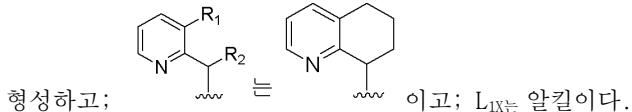
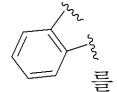
[0715] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 -알킬렌-NH(아릴알킬)이다.

[0716] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_2-NH$ (아릴알킬)이다.

[0717] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_3-NH$ (아릴알킬)이다.

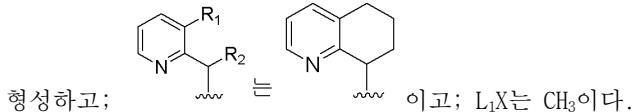
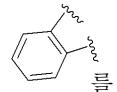
[0718] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, L_1X 는 $-(CH_2)_4-NH$ (아릴알킬)이다.

[0719] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



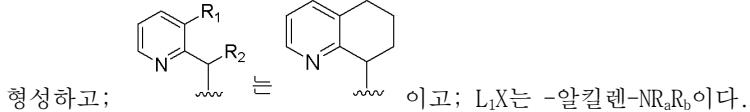
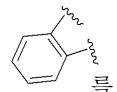
이고; L_1X 는 알킬이다.

[0720] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



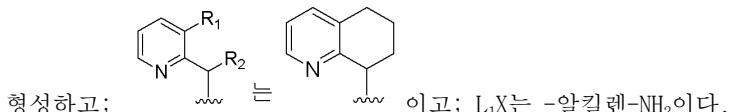
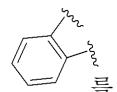
이고; L_1X 는 CH_3 이다.

[0721] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



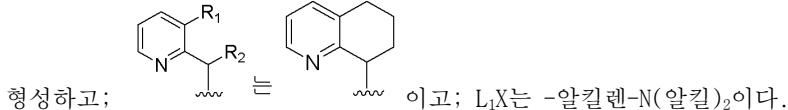
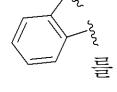
이고; L_1X 는 -알킬렌- NR_aR_b 이다.

[0722] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



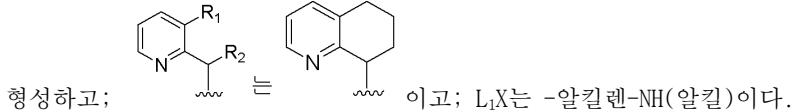
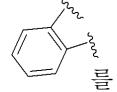
이고; L_1X 는 -알킬렌- NH_2 이다.

[0723] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

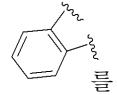


이고; L_1X 는 -알킬렌- $N(알킬)_2$ 이다.

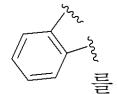
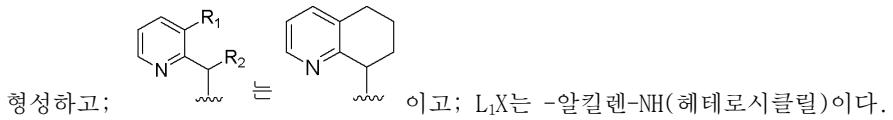
[0724] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



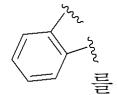
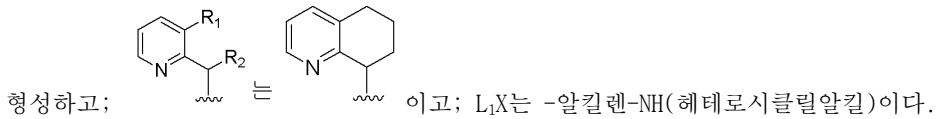
이고; L_1X 는 -알킬렌- $NH(알킬)$ 이다.



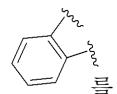
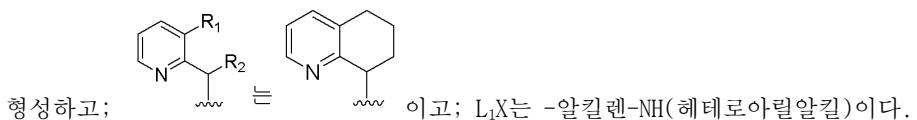
[0725] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



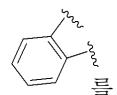
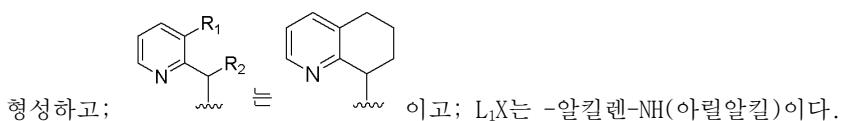
[0726] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



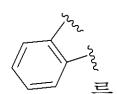
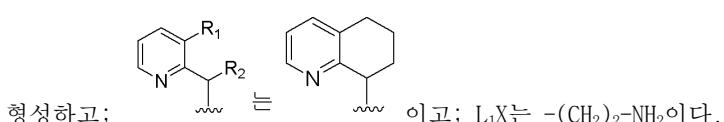
[0727] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



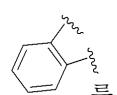
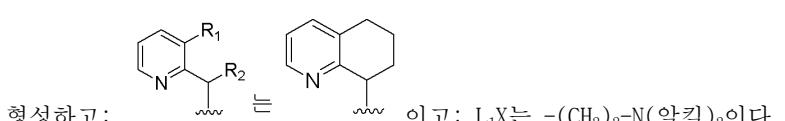
[0728] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



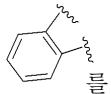
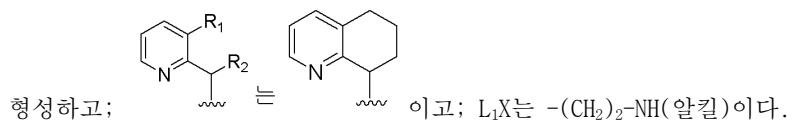
[0729] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



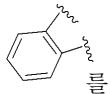
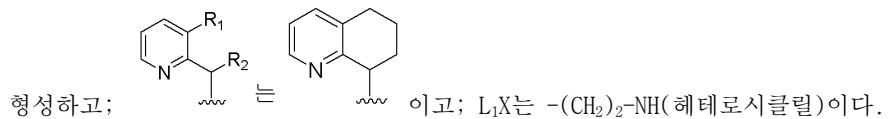
[0730] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



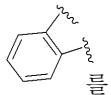
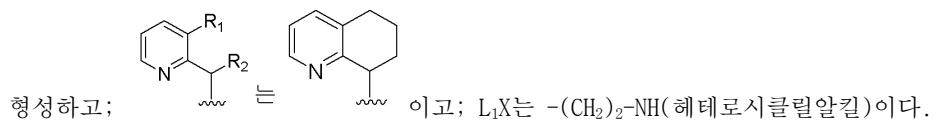
[0731] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



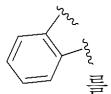
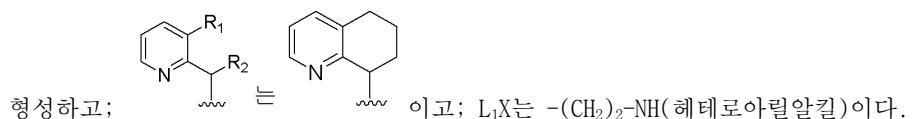
[0732] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



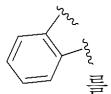
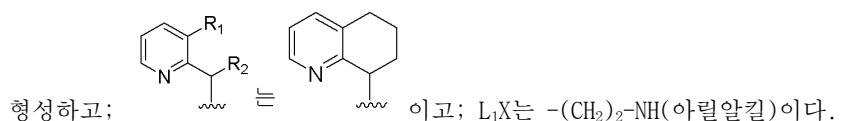
[0733] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



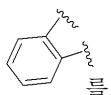
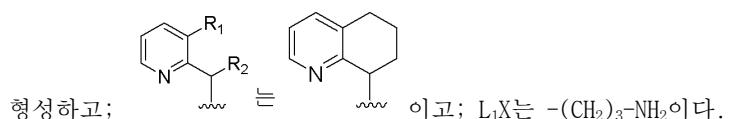
[0734] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



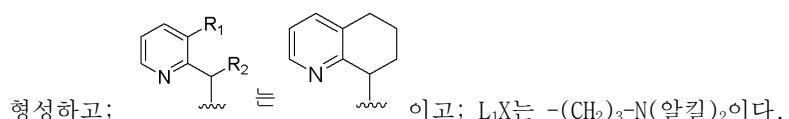
[0735] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

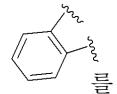


[0736] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

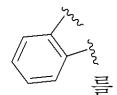
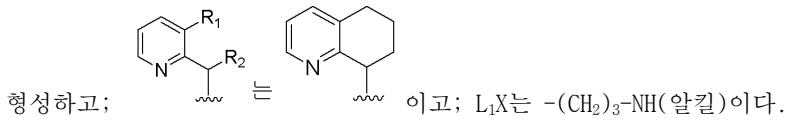


[0737] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,

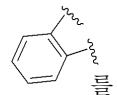
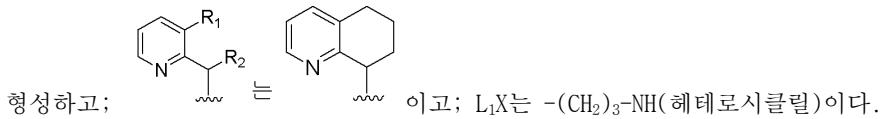




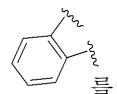
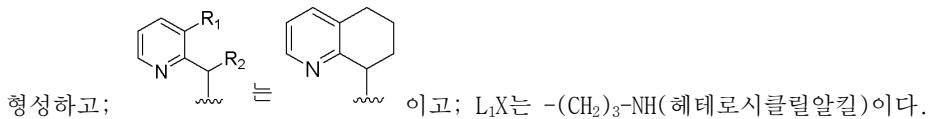
[0738] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



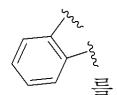
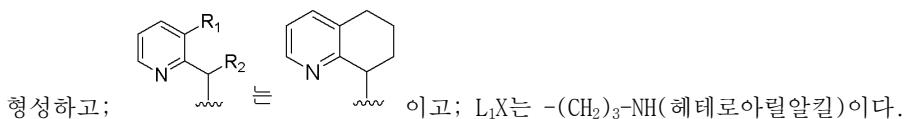
[0739] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



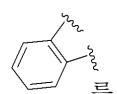
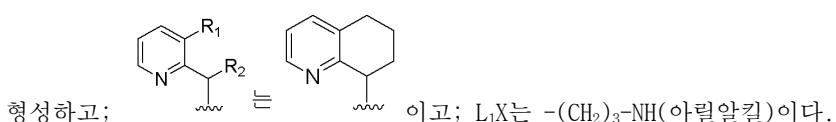
[0740] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



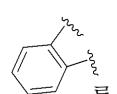
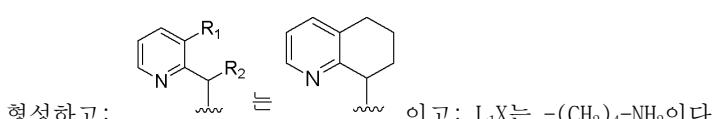
[0741] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



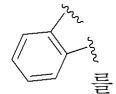
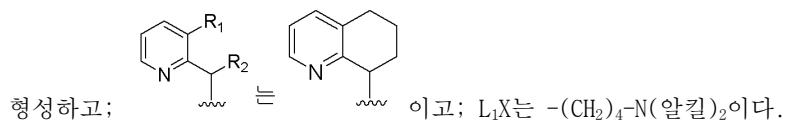
[0742] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



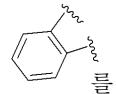
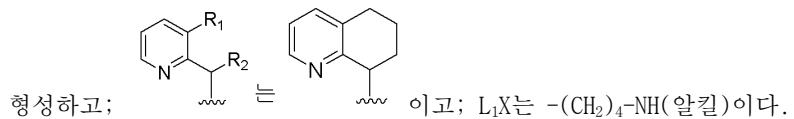
[0743] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



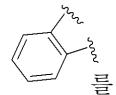
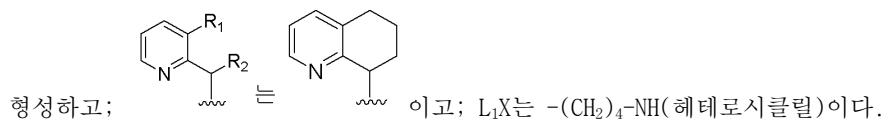
[0744] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



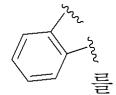
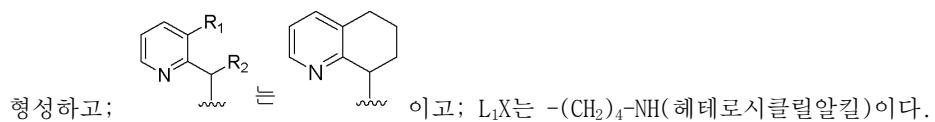
[0745] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



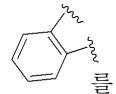
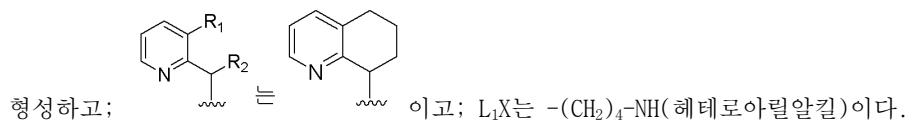
[0746] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



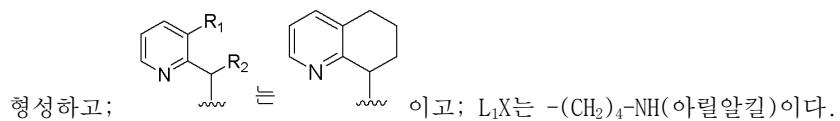
[0747] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



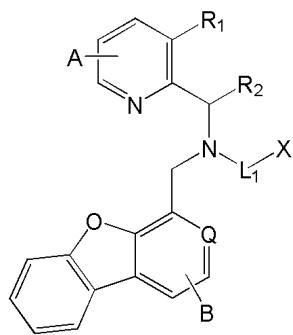
[0748] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



[0749] 식 (IG)의 화합물의 다른 구체예에서, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 것으로 보이는 탄소원자와 함께,



[0750] 하나의 구체예에서, 본 발명은 식 (IG-1)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 제공한다:



(IG-1)

[0751]

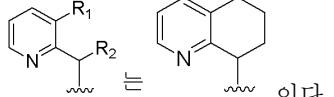
상기 식에서, 변수들 A, B, R₁, R₂, L₁, Q, 및 X는 식 (I)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

[0753]

식 IG-1의 하나의 구체예에서, Q는 질소이다. 식 IA-1의 다른 구체예에서, Q는 CR_e이다.

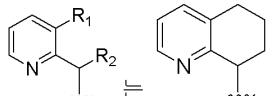
[0754]

식 IG-1의 다른 구체예에서,



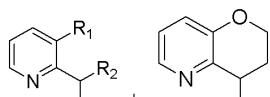
[0755]

식 IG-1의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고,



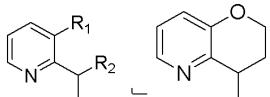
[0756]

식 IG-1의 또 다른 구체예에서,



[0757]

식 IG-1의 다른 구체예에서, Q는 질소이고,



[0758]

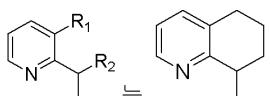
식 IG-1의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, R₁은 수소, 알킬, 할로겐, 히드록시, 아미노, 알킬 또는 디알킬 아미노, 알콕시, 아실, 알콕시카르보닐 또는 CF₃이고; R₂는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 카보시클릴, 또는 헤테로시클릴이다.

[0759]

식 IG-1의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, R₁은 수소, 알킬, 할로겐 또는 CF₃이다.

[0760]

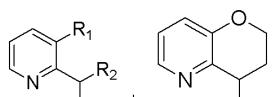
식 IG-1의 다른 구체예에서, Q는 질소이고,



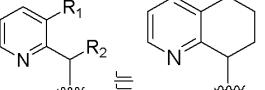
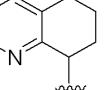
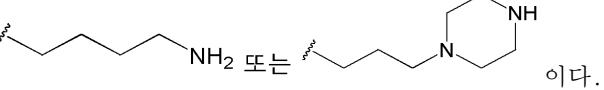
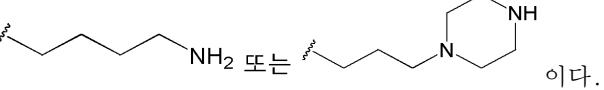
는 헤테로시클릴 또는 NR_aR_b이다.

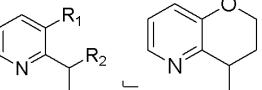
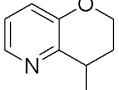
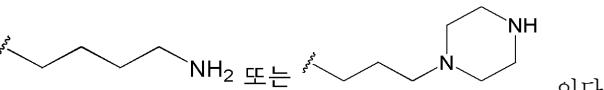
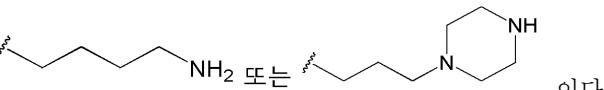
[0761]

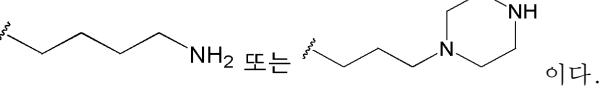
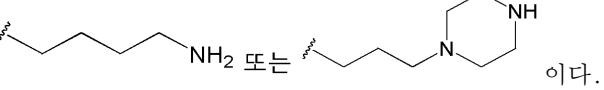
식 IG-1의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고,



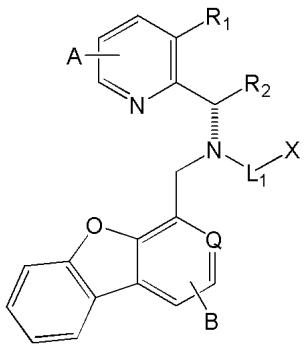
X는 헤테로시클릴 또는 NR_aR_b이다.

[0762] 식 IG-1의 다른 구체예에서, Q는 질소이고,  는  이고, L₁-X는  또는  이다.

[0763] 식 IG-1의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고,  는  이고, L₁-X는  또는  이다.

[0764] 식 IG-1의 또 다른 구체예에서, R₁은 수소, 알킬, 할로겐, 알콕시, 아실, 알콕시카르보닐 또는 CF₃이고; R₂는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 카보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고; L₁-X는  또는  이다.

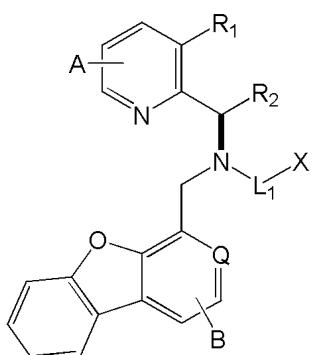
[0765] 식 IG-1의 하나의 구체예에서, 화합물은 식 IG-1S의 입체화학 배열을 갖는다:



IG-1S

[0766] 상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, L₂, Q, 및 X는 식 IG-1에 대해 정의된 바와 같다.

[0768] 식 IG-1의 다른 구체예에서, 화합물은 식 IG-1R의 입체화학 배열을 갖는다:

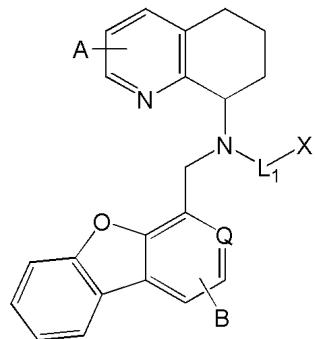


IG-1R

[0770] 상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, Q, 및 X는 식 IG-1에 대해 정의된 바와 같다.

[0771] 다른 구체예에서, 본 발명은 식 (IA-2)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체,

입체이성질체, 및/또는 에스테르를 제공한다:



(IG-2)

[0772]

상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, Q, 및 X는 식 (I)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다. 식 IG-2의 하나의 구체 예에서, Q는 질소이다. 식 IA-2의 다른 구체예에서, Q는 CR_e이다.

[0774]

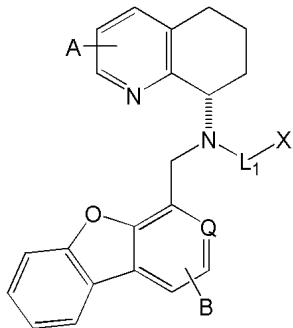
식 IG-2의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L₁은 임의 치환된 알킬렌 기이고, X는 헤테로시클릴 또는 NR_aR_b이다.

[0775]

식 IG-2의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L₁-X는 또는 이다.

[0776]

식 IG-2의 하나의 구체예에서, 화합물은 식 IG-2S의 입체화학 배열을 갖는다:



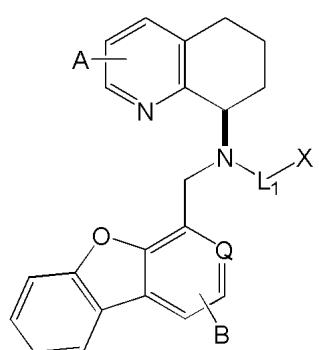
IG-2S

[0777]

상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, Q, 및 X는 식 IG-2에 대해 정의된 바와 같다.

[0779]

식 IG-2의 다른 구체예에서, 화합물은 식 IG-2R의 입체화학 배열을 갖는다:



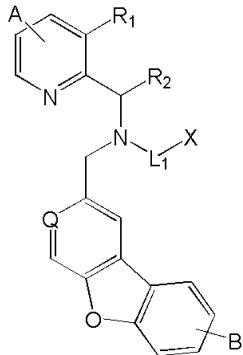
IG-2R

[0780]

상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, Q, 및 X는 식 IA-2에 대해 정의된 바와 같다.

[0782]

다른 구체예에서, 본 발명은 식 (IG-3)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르를 제공한다:



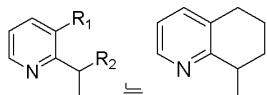
(IG-3)

[0783]

상기 식에서, 변수들 A, B, R₁, R₂, L₁, Q, 및 X는 식 (I)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

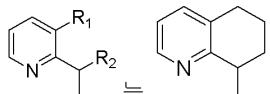
[0785]

식 IG-3의 하나의 구체예에서, Q는 질소이다. 식 IA-1의 다른 구체예에서, Q는 CR_e이다.



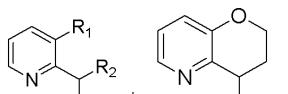
[0786]

식 IG-3의 다른 구체예에서, \equiv 이다.



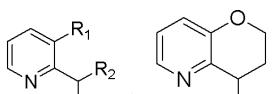
[0787]

식 IG-3의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고, \equiv 이다.



[0788]

식 IG-3의 또 다른 구체예에서, \equiv 이다.



[0789]

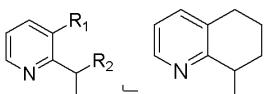
식 IG-3의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, \equiv 이다.

[0790]

식 IG-3의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, R₁은 수소, 알킬, 할로겐, 히드록시, 아미노, 알킬 또는 디알킬 아미노, 알콕시, 아실, 알콕시카르보닐 또는 CF₃O이고; R₂는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 카보시클릴, 또는 헤테로시클릴이다.

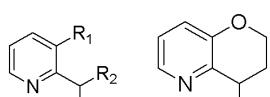
[0791]

식 IG-3의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, R₁은 수소, 알킬, 할로겐 또는 CF₃O이다.



[0792]

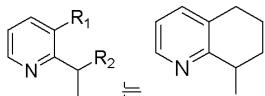
식 IG-3의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, \equiv 이고, L₁은 임의 치환된 알킬렌 기이고, X는 헤테로시클릴 또는 NR_aR_b이다.



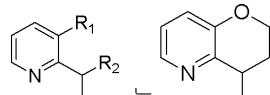
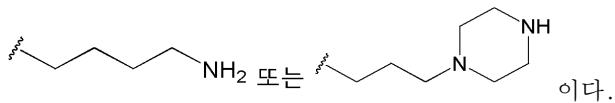
[0793]

식 IG-3의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고, \equiv 이고, L₁은 임의 치환된 알킬렌 기이고,

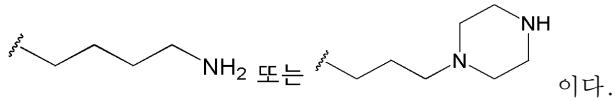
X는 헤테로시클릴 또는 NR_aR_b 이다.



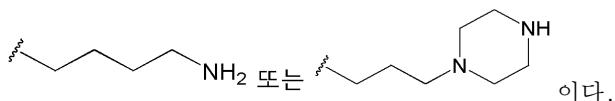
[0794] 식 IG-3의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L_1-X 는



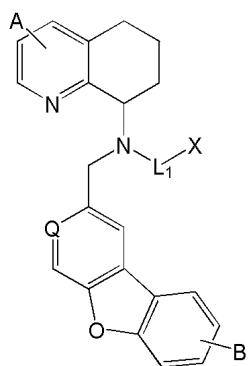
[0795] 식 IG-3의 또 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L_1-X 는



[0796] 식 IG-3의 또 다른 구체예에서, R_1 은 수소, 알킬, 할로겐, 알콕시, 아실, 알콕시카르보닐 또는 CF_3 이고; R_2 는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 카보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고; L_1-X 는



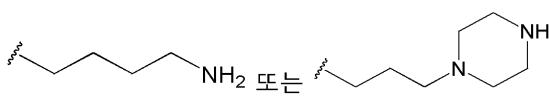
[0797] 다른 구체예에서, 본 발명은 식 (IG-4)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 임체이성질체, 및/또는 에스테르를 제공한다:



(IG-4)

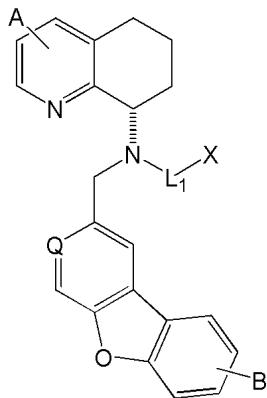
[0799] 상기 식에서, 변수들 A, B, L_1 , Q, 및 X는 식 (I)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다. 식 IG-4의 하나의 구체예에서, Q는 질소이다. 식 IA-4의 다른 구체예에서, Q는 CR_e 이다.

[0800] 식 IG-4의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L_1 은 임의 치환된 알킬렌 기이고, X는 헤테로시클릴 또는 NR_aR_b 이다.



[0801] 식 IG-4의 다른 구체예에서, Q는 질소이고, L_1-X 는

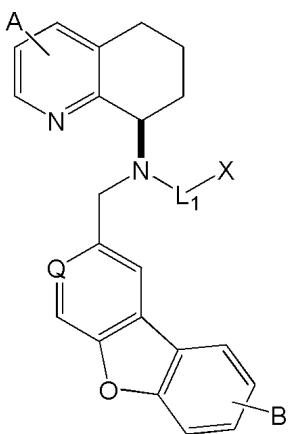
[0802] 식 IG-4의 하나의 구체예에서, 화합물은 식 IG-4S의 입체화학 배열을 갖는다:



IG-4S

[0804] 상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, Q, 및 X는 식 IG-4에 대해 정의된 바와 같다.

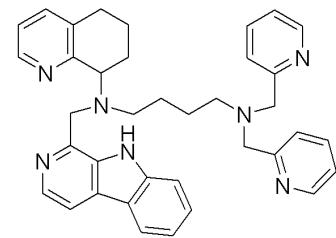
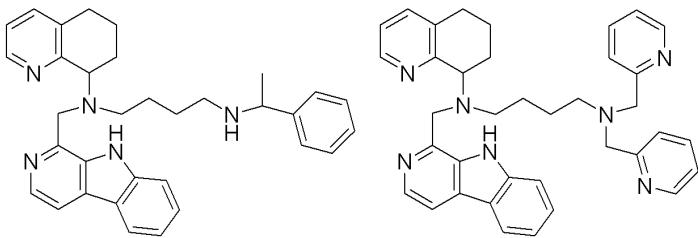
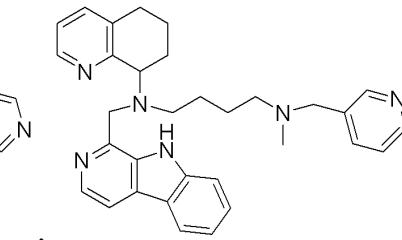
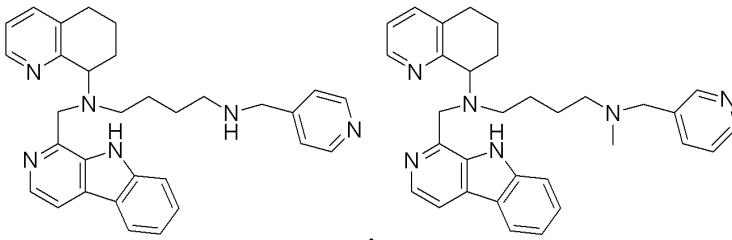
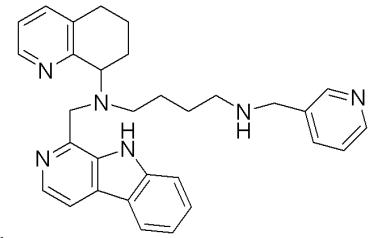
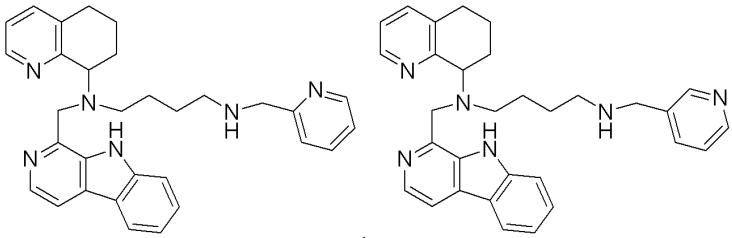
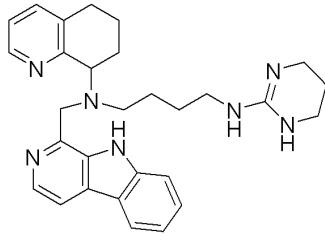
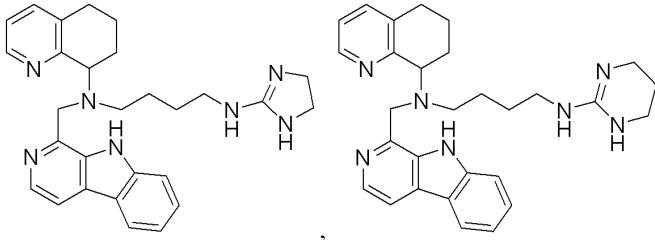
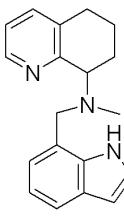
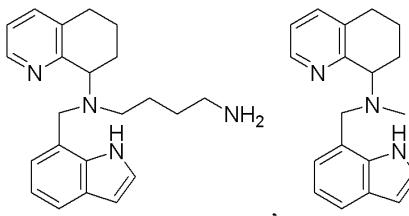
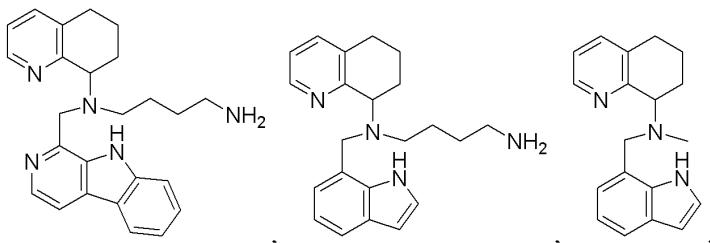
[0805] 식 IG-4의 다른 구체예에서, 화합물은 식 IG-4R의 입체화학 배열을 갖는다:



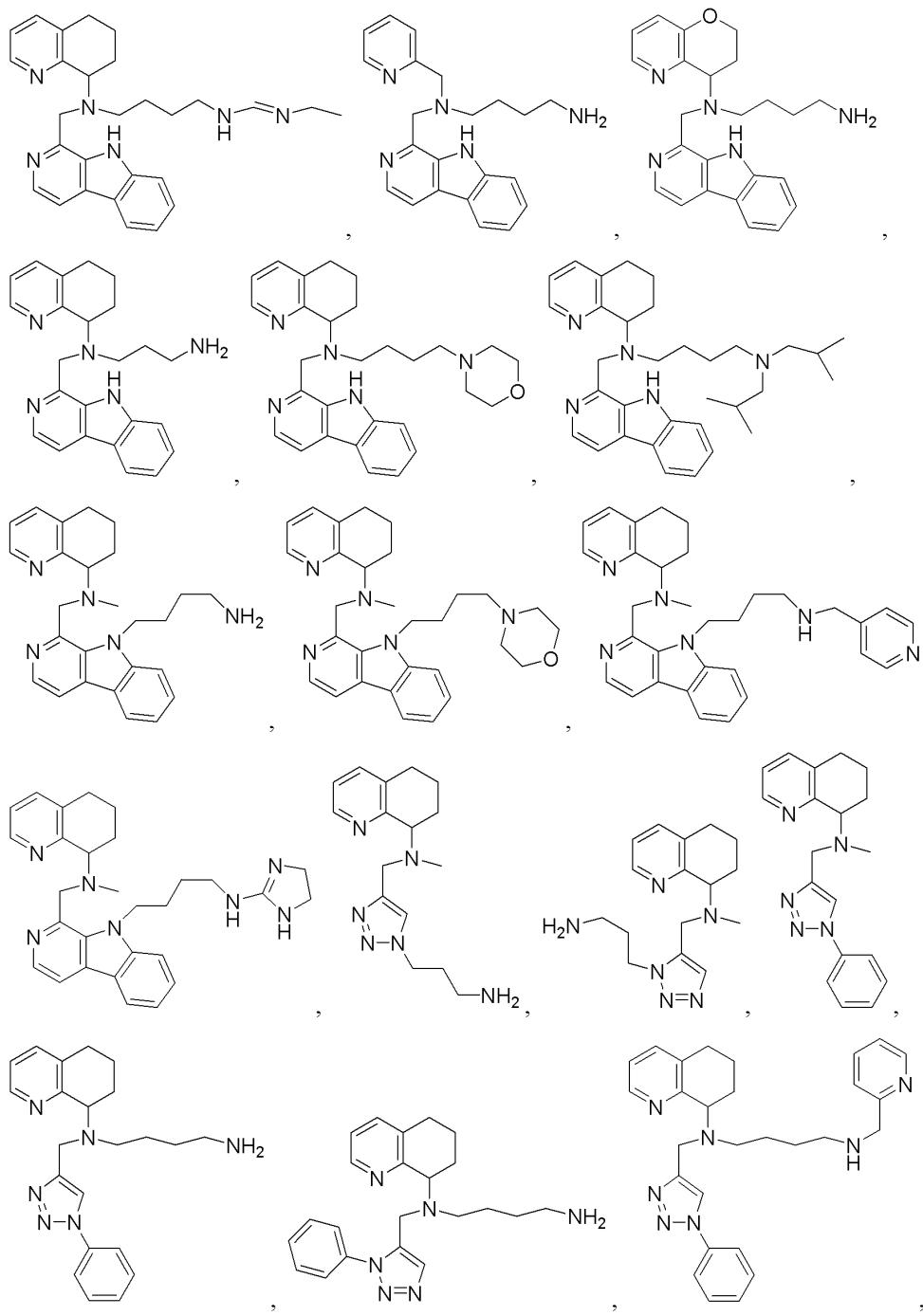
IG-4R

[0807] 상기 식에서, 변수들 A, B, L₁, Q, 및 X Y는 식 IA-4에 대해 정의된 바와 같다.

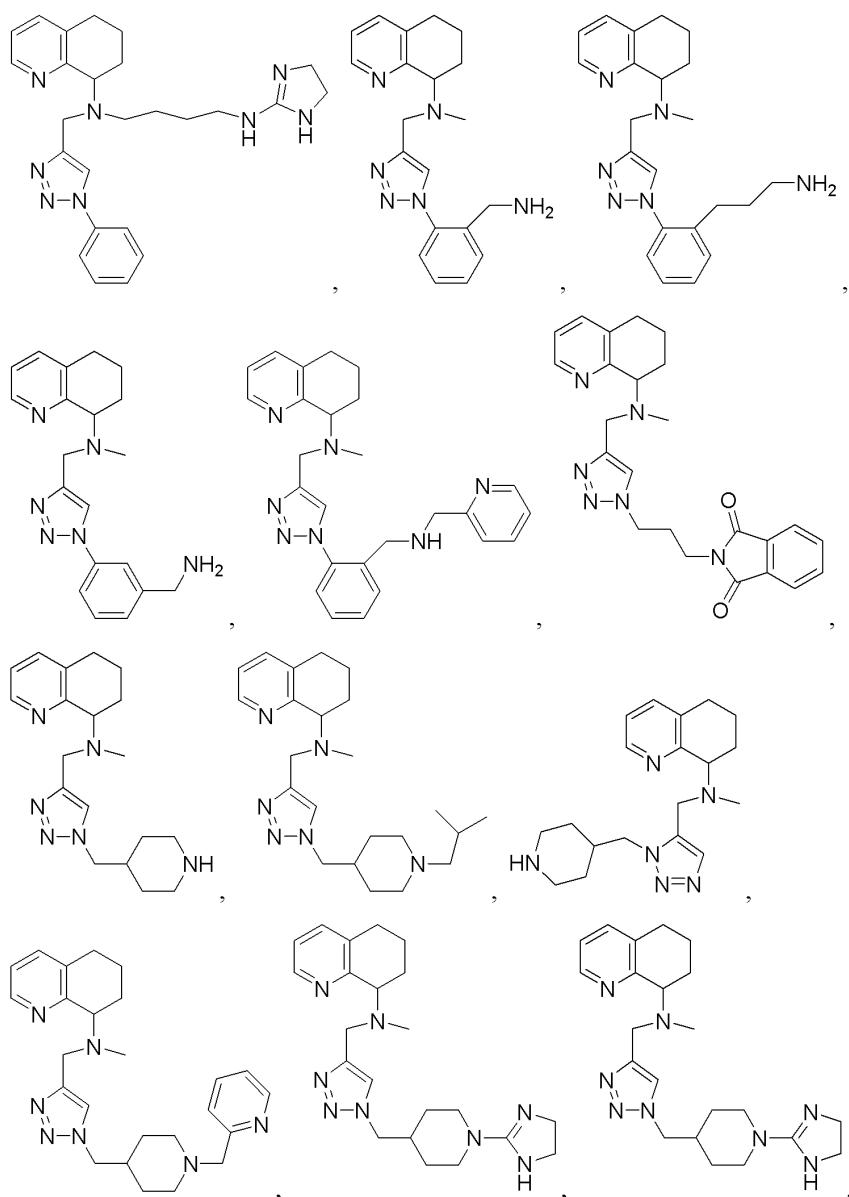
[0808] 식 (I)의 화합물의 어떤 특정 구체예에서, 상기 화합물은 하기:



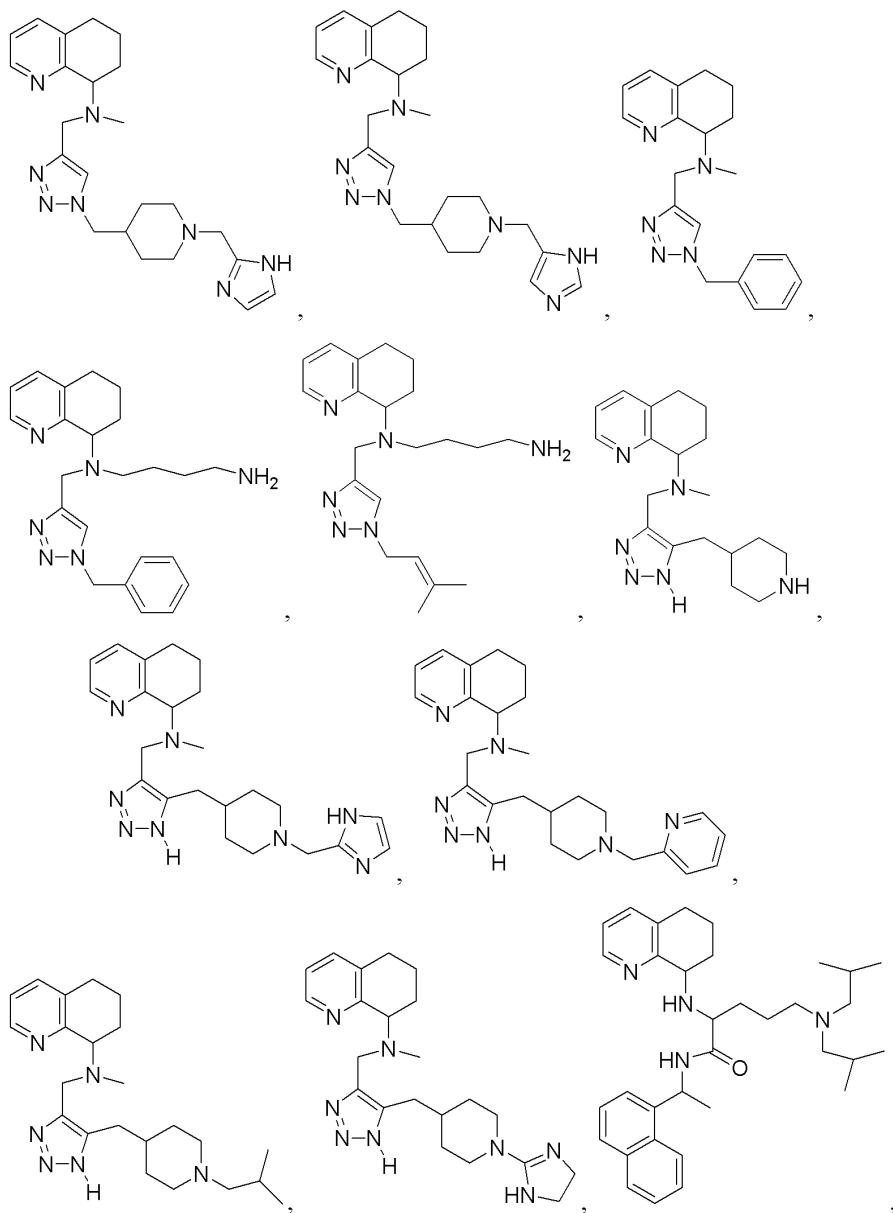
[0809]



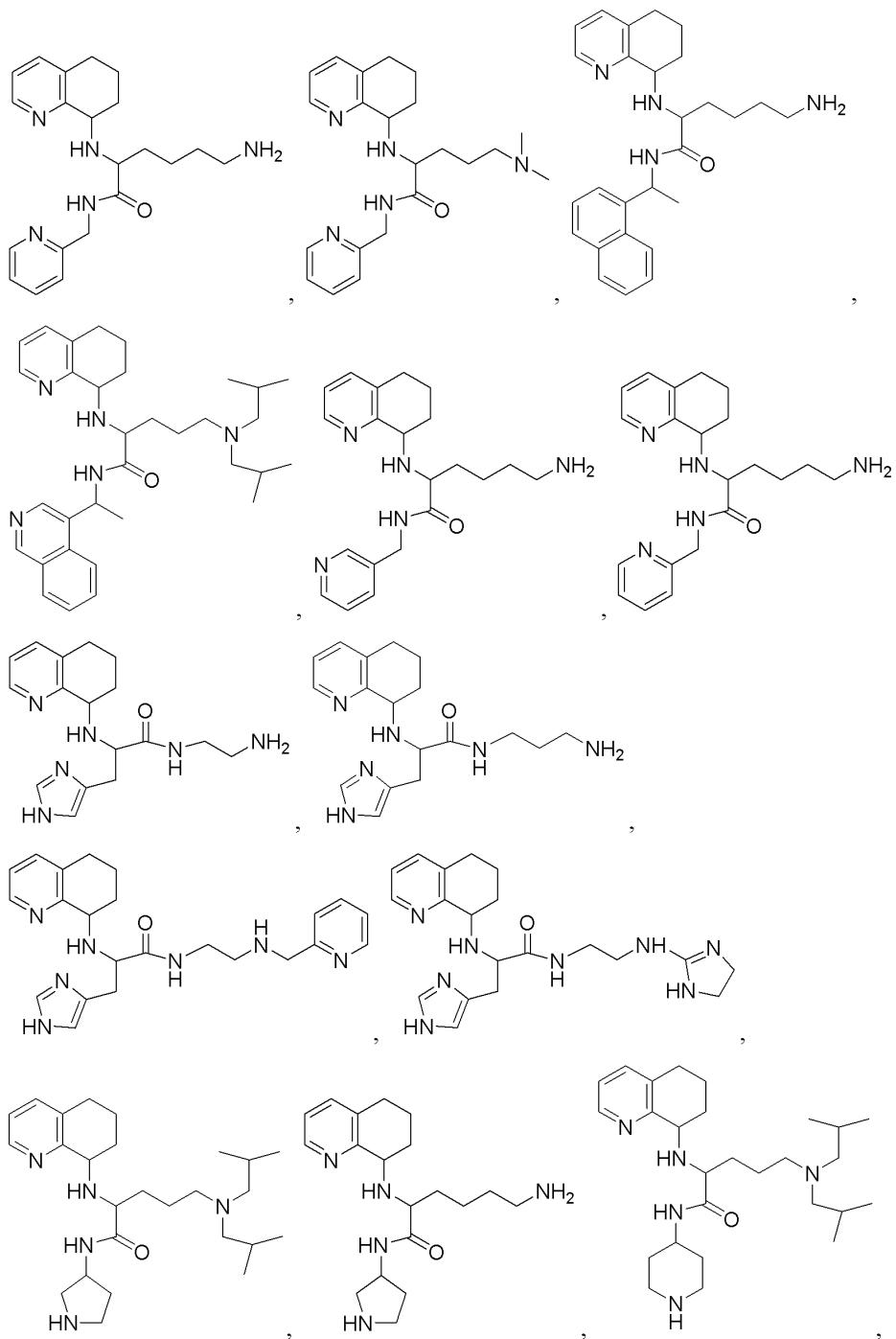
[0810]



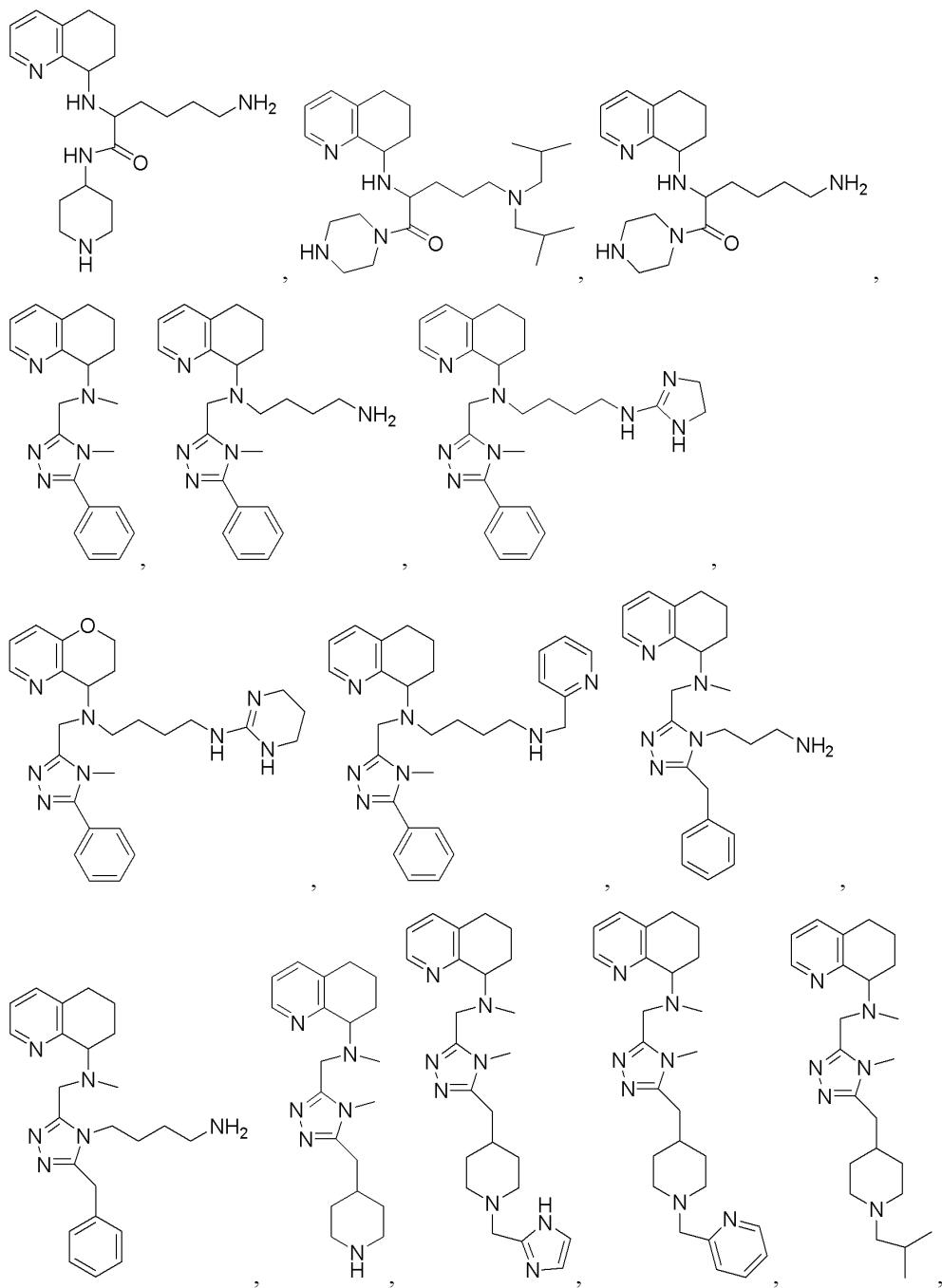
[0811]



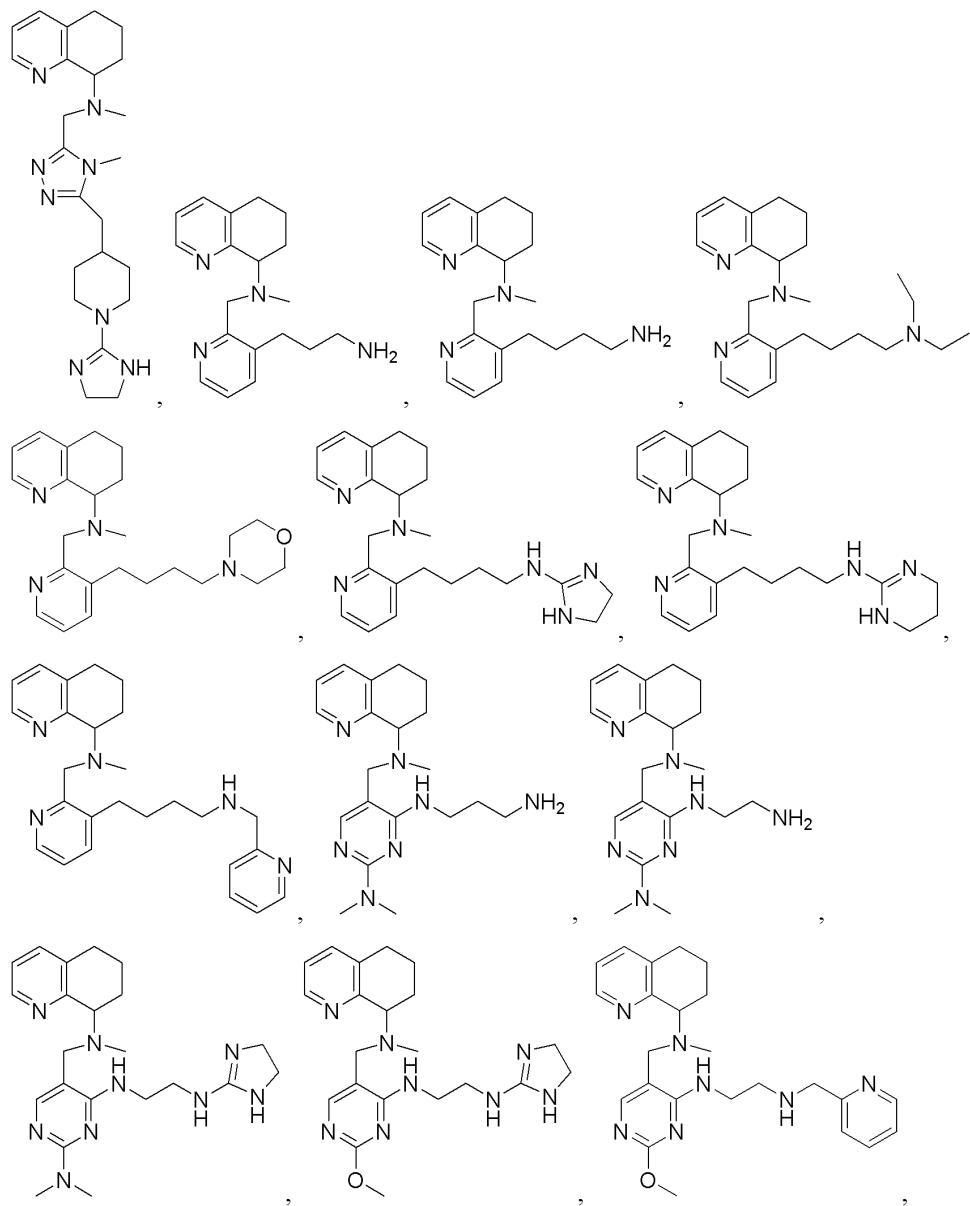
[0812]



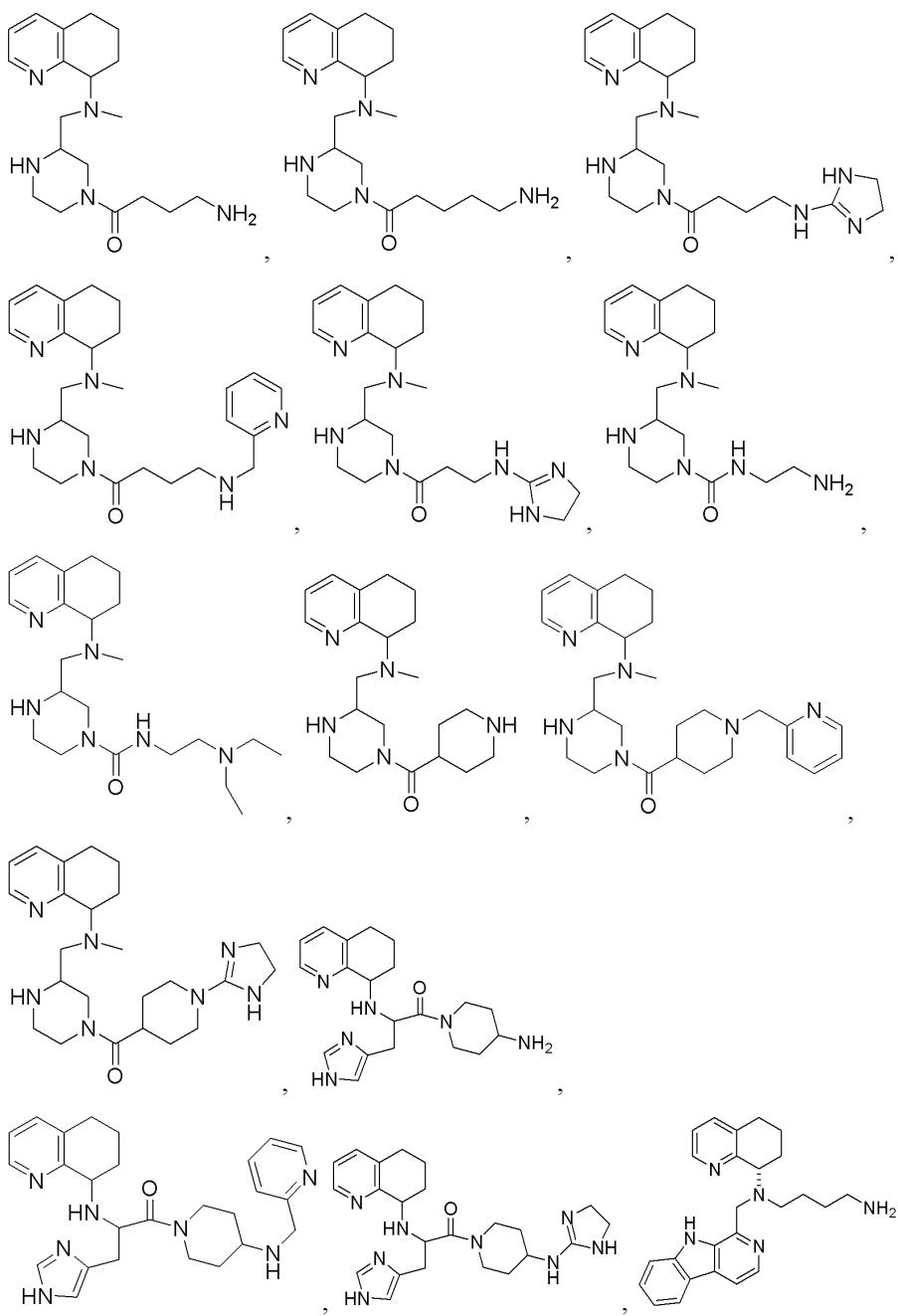
[0813]



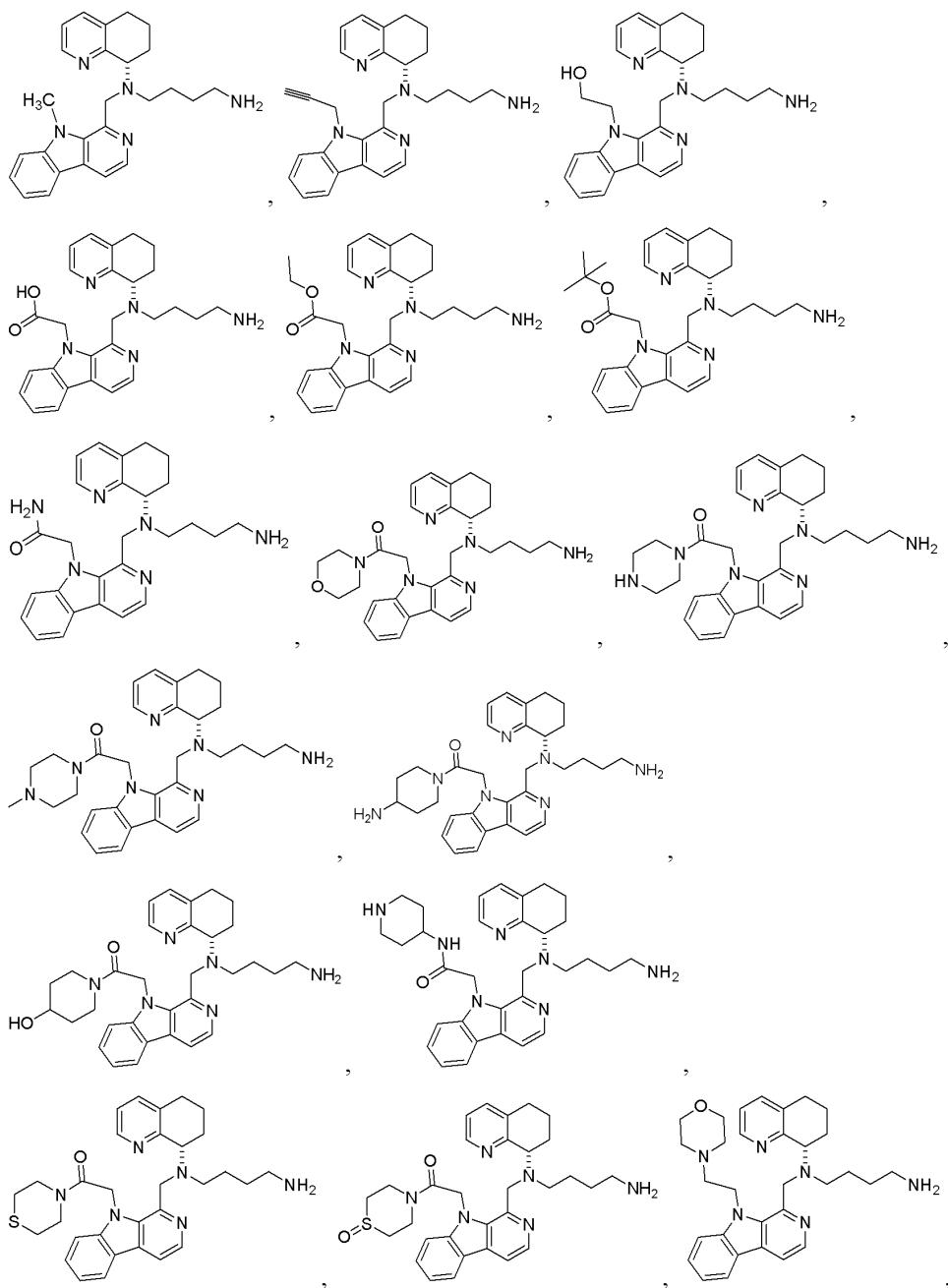
[0814]



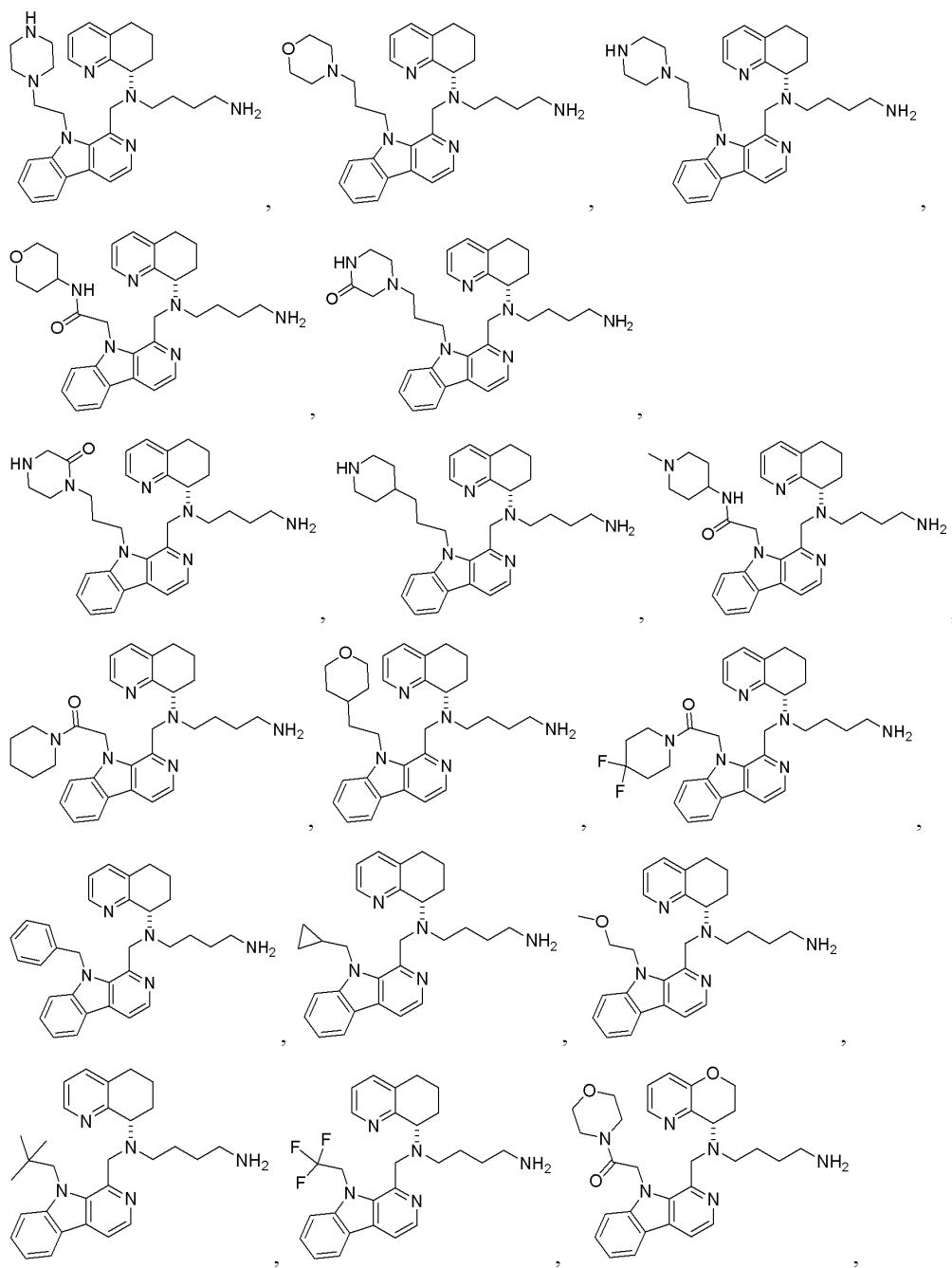
[0815]



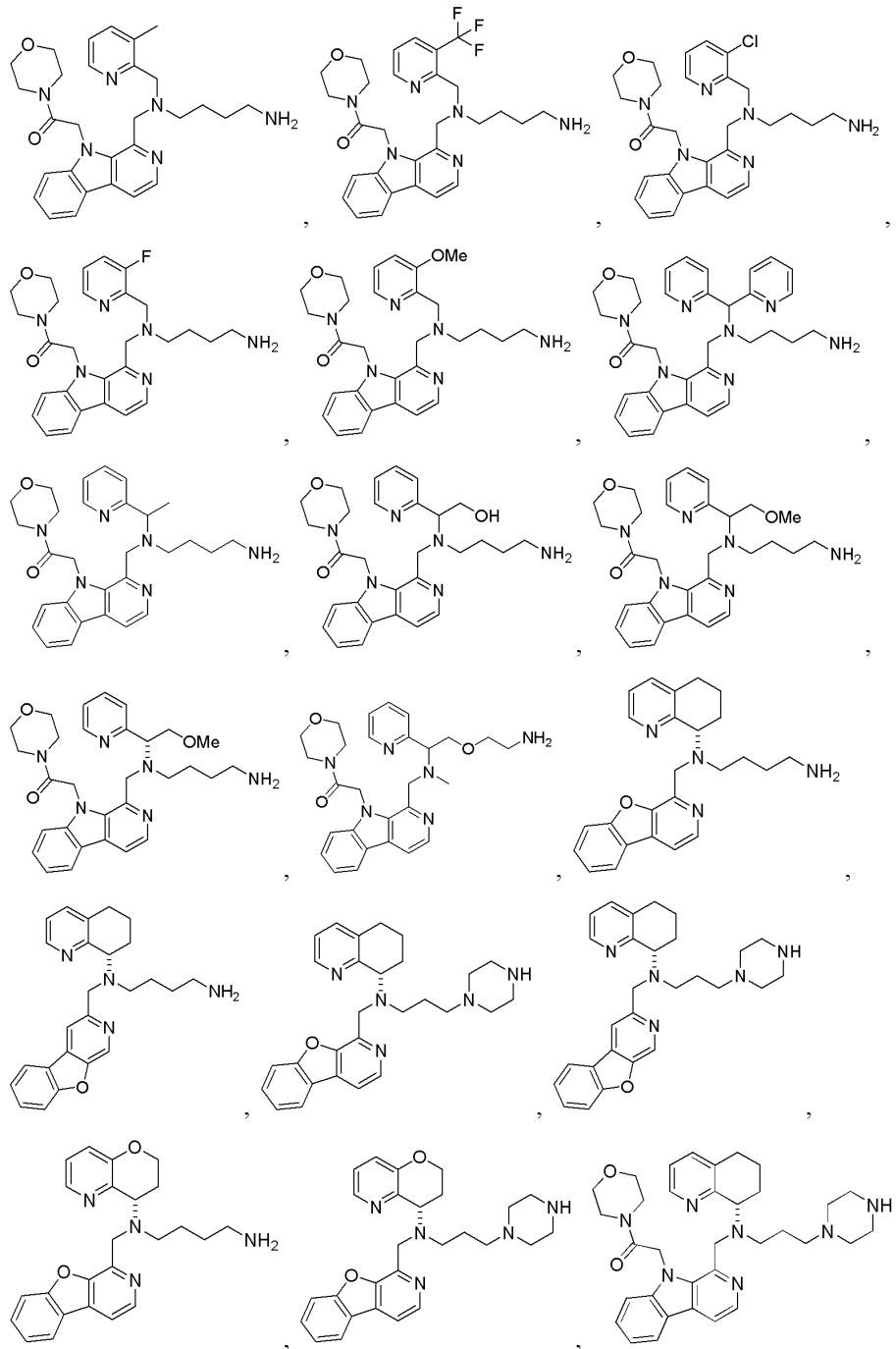
[0816]



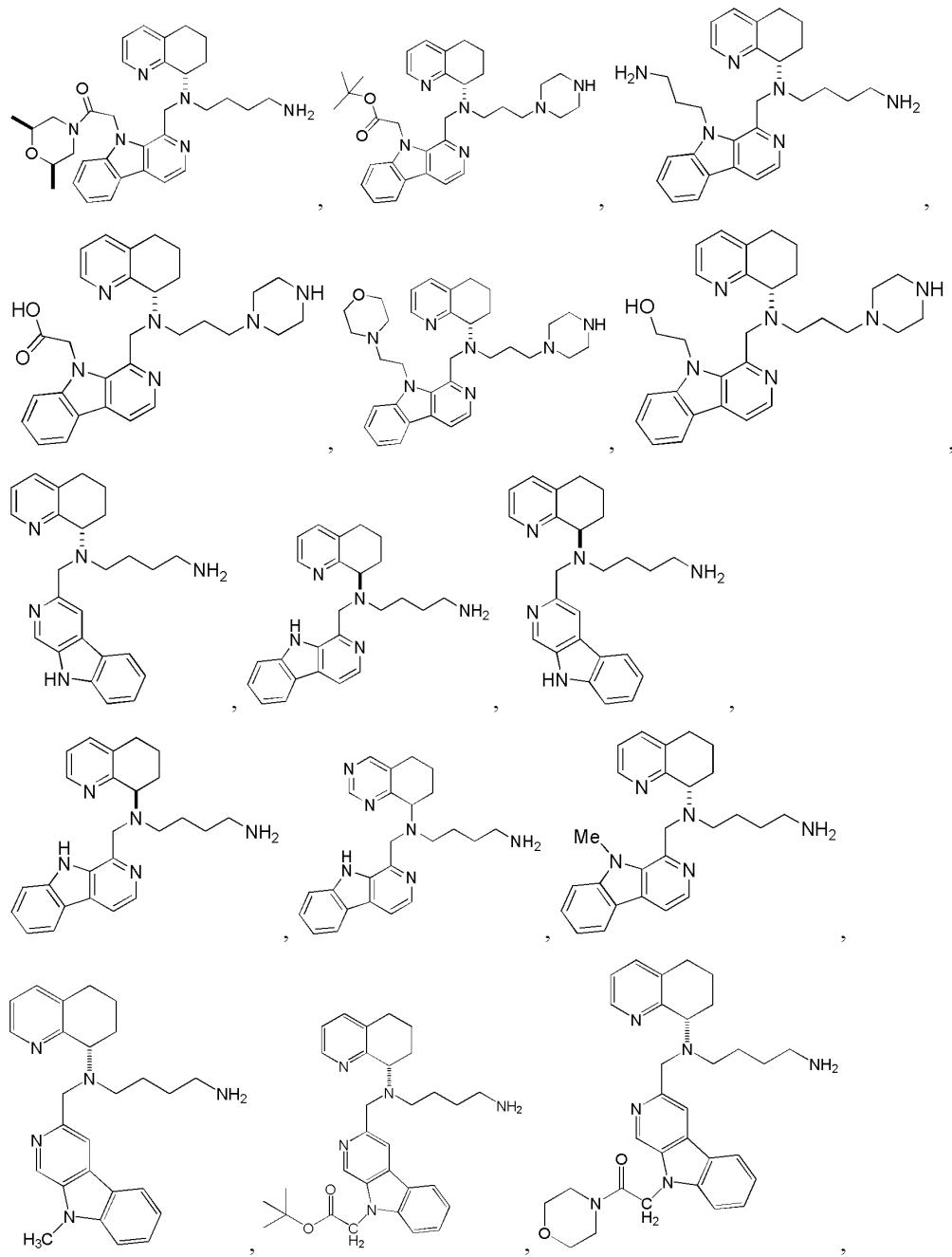
[0817]



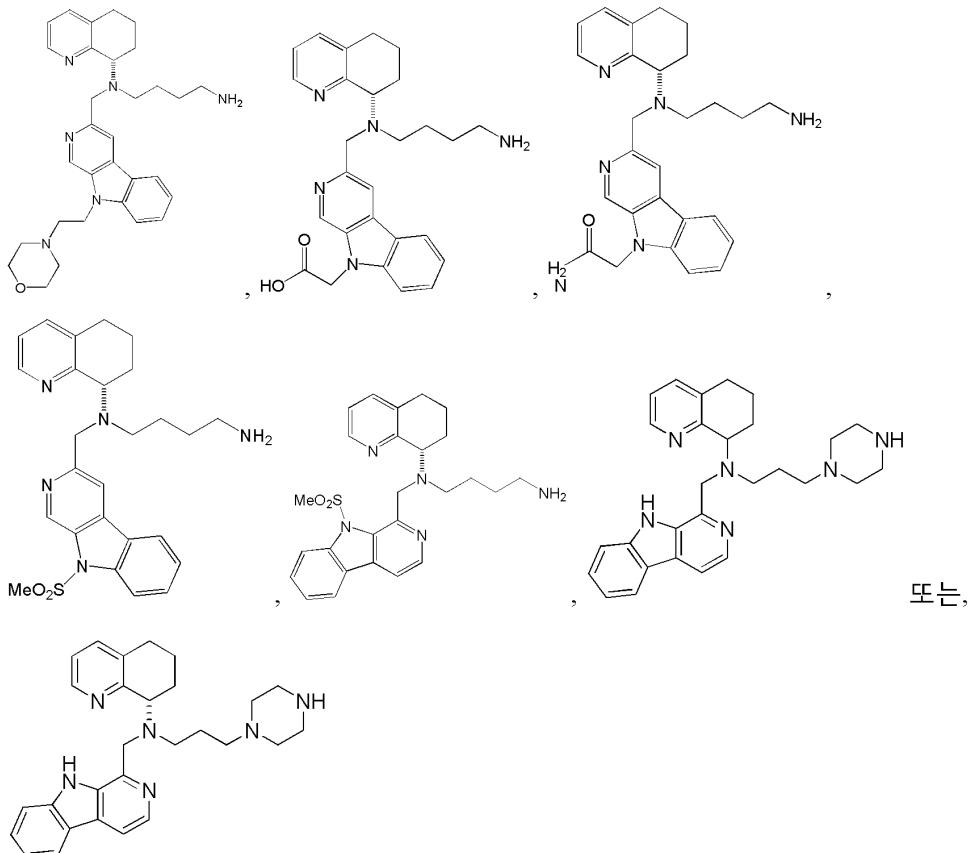
[0818]



[0819]



[0820]

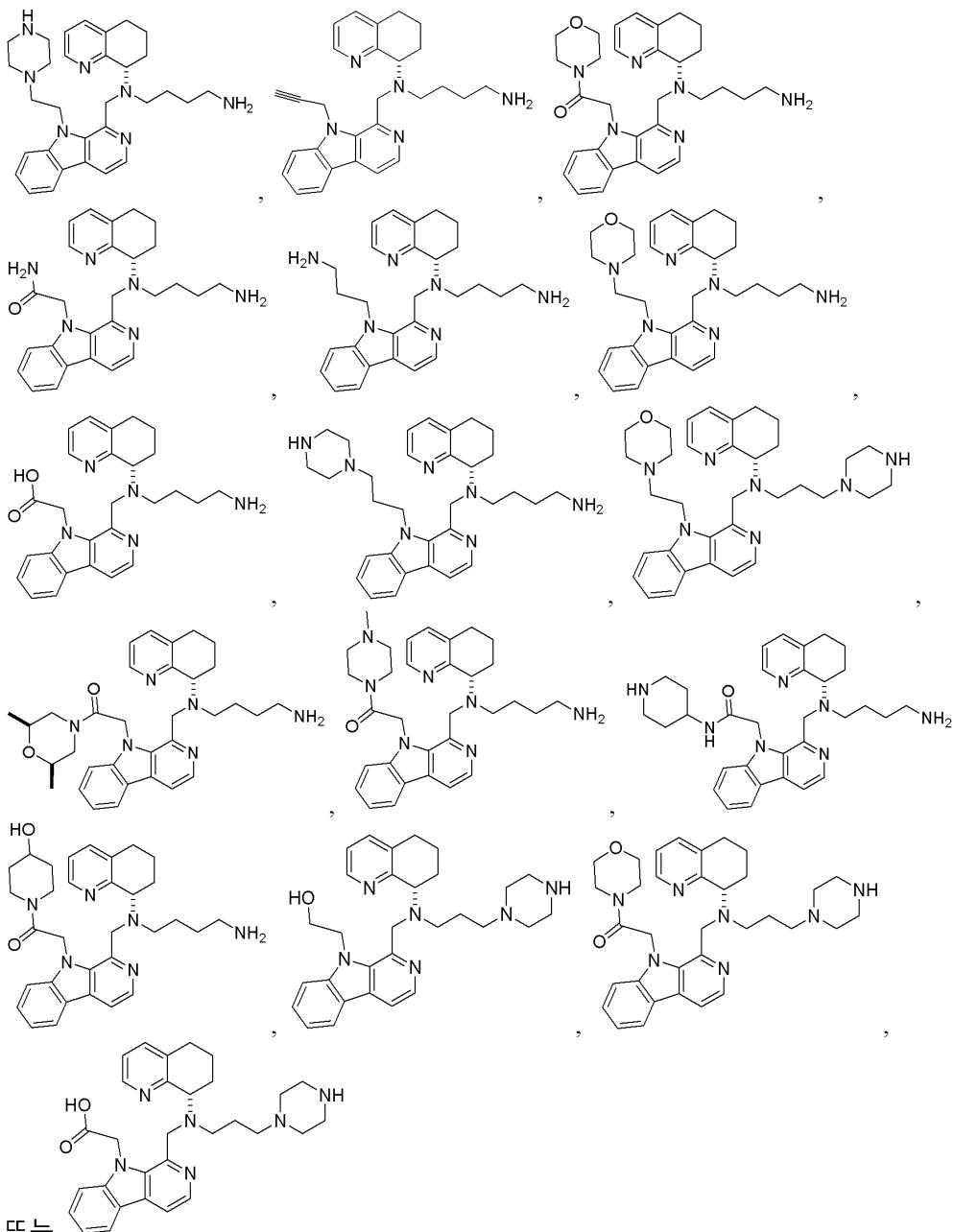


[0821]

[0822]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변체, 입체이성질체, 및/또는 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0823] 어떤 다른 구체예에서, 화합물은 하기로부터 선택될 수 있다:



[0824]

[0825]

어떤 구체예에서, 본 발명의 방법에 유용한 화합물은 실험실내 기준을 기반으로 확인될 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물은, 약 1000 nM 미만의 IC₅₀에서 케모카인 수용체 작용제에 의해 실험실내 또는 생체내 Cat+ 가동화를 방해한다면, 케모카인 신호를 억제하고, 케모카인 길항제일 수 있고, 또는 본 명세서에 기재된 치료 방법에 유용할 수 있는 것으로 고려될 수 있다. 어떤 구체예에서, IC₅₀은 약 500 nM, 450 nM, 400 nM, 350 nM, 300 nM, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM, 0.5 nM, 또는 0.1 nM 미만이다. 특정 구체예에서, IC₅₀은 약 500 nM 내지 약 1 nM, 약 400 nM 내지 약 5 nM, 약 350 nM 내지 약 10 nM, 약 300 nM 내지 약 25 nM, 약 250 nM 내지 약 50 nM, 약 200 nM 내지 약 50 nM, 약 100 nM 내지 약 10 nM, 약 70 nM 내지 약 1 nM, 또는 약 50 nM 내지 약 1 nM의 범위이다. 일부 구체예에서, 수용체는 CXCR4 수용체이다. 특정 구체예에서, 케모카인 작용제는 천연 작용제이고, 특정 구체예에서 SDF-1이다. 특정 구체예에서, Cat+ 가동화(mobilization)는 실험실내에서 측정된다. Cat+ 플럭스(flux)는 예를 들어, 고레벨의 케모카인 수용체를 천연적으로 발현시키는 세포에서 측정될 수 있고, 또는 대안적으로, 케모카인 수용체는 재조합으로 발현될 수 있다.

[0826]

어떤 다른 구체예에서, 화합물은, 케모카인 작용제에 의해 야기된 임파던스를 억제할 때, 케모카인 신호를 억제

하고, 케모카인 길항제이고 또는 본 명세서에 기재된 치료 방법에 유용한 것으로 고려된다. 특정 구체예에서, 임피던스는 천연 작용제에 의해 자극되고, 특정 구체예에서는 SDF-1이다. 케모카인 수용체는 임의의 케모카인 수용체일 수 있지만, 어떤 구체예에서는 CXCR4이다. 특정 구체예에서, 임피던스의 IC₅₀은 약 500 nM, 450 nM, 400 nM, 350 nM, 300 nM, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM, 0.5 nM, 또는 0.1 nM 미만이다. 특정 구체예에서, 임피던스의 IC₅₀은 약 500 nM 내지 약 1 nM, 약 400 nM 내지 약 5 nM, 약 350 nM 내지 약 10 nM, 약 300 nM 내지 약 25 nM, 약 250 nM 내지 약 50 nM, 약 200 nM 내지 약 50 nM, 약 100 nM 내지 약 10 nM, 약 70 nM 내지 약 1 nM, 또는 약 50 nM 내지 약 1 nM의 범위이다.

[0827] 하나의 구체예에서, 화합물은 AMD3100보다 더 큰 실험실내 또는 생체내 케모카인 작용제 반응의 억제를 실증한다. 특정 구체예에서, IC₅₀에 의해 측정된 바와 같은 화합물의 억제 효능은 AMD3100의 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 15배, 또는 적어도 20배이다. 특정 구체예에서, IC₅₀에 의해 측정된 바와 같은 화합물의 억제 효능은 AMD3100의 약 2 배 내지 약 20배, 약 3배 내지 약 15배, 약 2배 내지 약 10배, 또는 약 5배 내지 약 10배의 범위이다.

[0828] 어떤 구체예에서, 화합물은 개선된 안정성 프로파일을 나타낸다. 안정성 프로파일은 실험실내 또는 생체내에서 테스트될 수 있지만, 어떤 구체예에는 실험실내에서 테스트된다. 바람직하게는, 화합물의 세포독성이 실험실내 또는 생체내에서 일어나는 투여량은 케모카인 수용체 길항제로서 작용할 때 화합물의 적어도 2배, 적어도 3 배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 25배, 적어도 50배, 적어도 100배, 적어도 250배, 적어도 500배, 또는 적어도 1000배 IC₅₀이다.

[0829] 다른 구체예에서, 화합물은 감소된 hERG 결합을 나타낸다. 특정 구체예에서, 화합물은 케모카인 수용체의 억제에 대해 IC₅₀에서 50% 미만의 hERG 결합을 나타낸다. 다른 구체예에서, 화합물은 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 25배, 적어도 50배, 적어도 100배, 적어도 250배, 적어도 500배, 또는 적어도 1000배 IC₅₀ 인 농도에서 50% 미만의 hERG 결합을 나타낸다.

제형

[0831] 화합물이 충분한 염기성 또는 산성이어서 안정한 비독선 산 또는 염기 염을 형성하는 경우에, 약제학적으로 허용가능한 염으로서 화합물의 투여가 적합할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는 산으로 형성된 유기 산 부가 염이고, 이는 생리적 허용가능한 음이온, 예를 들어, 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르타레이트, 속시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트, 및 α-글리세로포스페이트를 형성한다. 알맞은 무기 염이 또한 형성될 수 있고, 그 염은 설페이트, 니트레이트, 비(bi)카보네이트, 및 카보네이트 염을 포함한다.

[0832] 약제학적으로 허용가능한 염은 당 기술분야에 공지된 표준 절차를 사용하여, 예를 들어 생리적 허용가능한 음이온을 얻기 위해 충분한 염기성 화합물, 예컨대 아민을 알맞은 산과 반응시켜 얻을 수 있다. 카르복실산의 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리토금속 (예를 들어 칼슘) 염이 또한 만들어 질 수 있다.

[0833] 예시적인 산 부가 염은 하기를 포함한다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비(bi)설페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 카포레이트, 카포르설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 코데레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 속시네이트, 설페이트, 설포네이트 (예컨대, 본 명세서에 언급된 것들), 타르타레이트, 티오시아네이트, 툴루엔설포네이트 (토실레이트로도 공지됨), 운데카노에이트 등. 또한, 염기성 약제학적 화합물로부터 약제학적으로 유용한 염의 형성에 알맞은 것으로 통상 고려되는 산은 예를 들어 하기에 의해 검토된다: S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977)66(1)1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; and in The Orange Book (Food & Drug Administration,

Washington, D.C. on their website). 이들 내용은 참고로 본 명세서에 통합된다.

[0834] 예시적인 염기성 염은 하기를 포함한다: 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬, 및 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 망간 염, 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민), 예컨대 벤자린, 디시클로헥실아민, 히드라바민 (N,N-비스(데히드로아비에틸)에틸렌디아민으로 형성됨), N-메틸-D-글루카민, N-메틸-D-글루카미드, t-부틸 아민을 갖는 염, 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산을 갖는 염. 염기성 질소 함유 기는 하기와 같은 물질(agent)로 4원화될 수 있다: 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 설페이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 설페이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 펜에틸 브로마이드), 및 다른 것들.

[0835] 모든 그와 같은 산성 염 및 염기성 염은 본 발명의 범위 내의 약제학적으로 허용가능한 염인 것으로 의도되고, 모든 산성 및 염기성 염은 본 발명의 목적을 위해 상응하는 화합물의 자유로운 형태와 동일한 것으로 고려된다.

[0836] 활성 화합물은 또한, 생체 내에서 생물학적 활성 형태로 전환되는 프로드럭으로서 제공될 수 있다. 프로드럭은 효소 공정 및 대사 가수분해를 포함하는 다양한 메커니즘에 의해 모 약물(parent drug)로 전환될 수 있다: T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of A.C.S. Symposium Series (1987) Harper, N.J. (1962) in Jucker, ed. *Progress in Drug Research*, 4:221-294; Morozowich et al. (1977) in E. B. Roche ed. *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, APhA (Acad. Pharm. Sci.); E. B. Roche, ed. (1977) *Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory 및 Application*, APhA; H. Bundgaard, ed. (1985) *Design of Prodrugs*, Elsevier; Wang et al. (1999) *Curr. Pharm. Design*. 5(4):265-287; Pauletti et al. (1997) *Adv. Drug. Delivery Rev.* 27:235-256; Mizen et al. (1998) *Pharm. Biotech.* 11:345-365; Gaignault et al. (1996) *Pract. Med. Chem.* 671-696; M. Asghamejad (2000) in G. L. Amidon, P. I. Lee 및 E. M. Topp, Eds., *Transport Proc. Pharm. Sys.*, Marcell Dekker, p. 185-218; Balant et al. (1990) *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 15(2): 143-53; Balimane and Sinko (1999) *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 39(1-3):183-209; Browne (1997). *Clin. Neuropharm.* 20(1): 1-12; Bundgaard (1979) *Arch. Pharm. Chemi.* 86(1): 1-39; H. Bundgaard, ed. (1985) *Design of Prodrugs*, New York: Elsevier; Fleisher et al. (1996) *Adv. Drug Delivery Rev.*, 19(2): 115-130; Fleisher et al. (1985) *Methods Enzymol.* 112: 360-81; Farquhar D, et al. (1983) *J. Pharm. Sci.*, 72(3): 324-325; Han, H.K. et al. (2000) *AAPS Pharm Sci.*, 2(1): E6; Sadzuka Y. (2000) *Curr. Drug Metab.*, 1:31-48; D.M. Lambert (2000) *Eur. J. Pharm. Sci.*, 11 Suppl 2:S1 5-27; Wang, W. et al. (1999) *Curr. Pharm. Des.*, 5(4):265, 이들 각각은 그 전체가 참고로 본 명세서에 통합된다.

[0837] 활성 화합물은 또한 지질 프로드럭으로서 제공될 수 있다. 화합물에 공유적으로 혼입되거나 친지방성 제제에서 공유적으로 혼입될 수 있는 알맞은 친지방성 치환기를 개시하고 있는 U.S. 특허의 비제한적인 예는 하기를 포함한다: U.S. 특허 Nos. 5,149,794 (Sep. 22, 1992, Yatvin et al.); 5,194,654 (Mar. 16, 1993, Hostetler et al., 5,223,263 (June 29, 1993, Hostetler et al.); 5,256,641 (Oct. 26, 1993, Yatvin et al.); 5,411,947 (May 2, 1995, Hostetler et al.); 5,463,092 (Oct. 31, 1995, Hostetler et al.); 5,543,389 (Aug. 6, 1996, Yatvin et al.); 5,543,390 (Aug. 6, 1996, Yatvin et al.); 5,543,391 (Aug. 6, 1996, Yatvin et al.); 및 5,554,728 (Sep. 10, 1996; Basava et al.).

[0838] 바람직하게는, 약제학적 제제는 단일 투여 형태이다. 그와 같은 형태에서, 제제는 원하는 목적을 달성하기 위해 활성 화합물의 알맞은 양, 예를 들어 효과적인 양을 함유하는 적당한 크기의 단위 투여량으로 다시 나누어진다.

[0839] 사용된 활성 투여량은 치료될 환자의 요건 및 상태의 중증도에 따라 변할 수 있다. 특정 상황에 대한 적당한 투여 계획의 결정은 당 기술 내에 있다. 편의상, 총 1일 투여량은 필요한 일수 동안에 일부씩 나누어서 투여될 수 있다.

[0840] 본 발명에 의해 기재된 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 불활성의 약제학적으로 허용가능한 담체는 고형 또는 액형일 수 있다. 고형 제제는 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 캐세이(cachet) 및 좌제를 포함한다. 분말 및 정제는 약 0.1 내지 약 95 %의 활성 화합물로 이루어질 수 있다. 알맞은 고형 담체는 당 기술 분야에 공지되어 있고, 그 예는 망간 카보네이트, 망간 스테아레이트, 탈크, 당 또는 락토스이다. 정제, 분말, 캐세이(cachet) 및 캡슐은 구강 투여에 알맞은 고형 투여 형태로서 사용될 수 있다. 다양한 조성물을 제조하는 약제학적으로 허용가능한 담체 및 방법의 예는 하기에 밝혀질 수 있다: A. Gennaro (ed.), Remington's

Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

[0841] 액형 제제는 용액, 서스펜션 및 에멀젼을 포함한다. 그 예로서, 구강 용액, 서스펜션 및 에멀젼을 위한 감미제 및 유타제의 비경구 주사 또는 첨가를 위해 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 언급할 수 있다. 액형 제제는 또한 비강내 투여를 위한 용액을 포함할 수 있다.

[0842] 흡입에 알맞은 에어로졸 제제는 질소와 같은 불활성 압축 가스와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합할 수 있는 분말 형태의 용액 및 고형물을 포함할 수 있다.

[0843] 경구 또는 비경구 투여를 위한 액형 제제로 사용전에 곧 전환되도록 한 고형 제제가 또한 포함된다. 그와 같은 액형은 용액, 서스펜션 및 에멀젼을 포함한다.

[0844] 본 발명의 화합물은 또한 경피로 전달가능할 수 있다. 경피성 조성물은 크림, 로션, 에어로졸 및/또는 에멀젼 형태를 가질 수 있고, 이 목적을 위해 당 기술분야에서 관례적인 바와 같이 매트릭스 또는 레저버(reservoir) 타입의 경피 패치에 포함될 수 있다.

치료 방법

[0845] 본 명세서에 기술된 화합물은 케모카인 수용체 결합 또는 활성화와 연관된 장애의 치료 또는 예방에 특히 유용하다. 본 명세서에 기술된 화합물의 투여에 의한 본 명세서의 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법은 대안적으로는 상기 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 화합물의 사용 방법이거나, 숙주에서의 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서의 화합물의 사용 방법일 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 숙주는 인간, 특히 케모카인 수용체 억제를 필요로 하는 인간이다. 특정 구체예에서, 상기를 필요로 하는 숙주는 림프구 또는 골수성 세포의 감소를 야기하는 장애를 겪을 위험성에 있다.

[0846] 일반적으로, 본 개시는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드럭, 또는 에스테르를 숙주에게, 치료량으로, 예를 들어 세포카인 수용체 또는 이의 동족체(homologue)를 발현하는 세포에서 케모카인 신호 전달을 억제하기에 충분한 양으로, 투여함으로써, 케모카인 수용체 매개 병리를 치료 또는 예방하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

[0847] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 조혈모세포 가동화 감소와 연관된 장애를 치료하는데 유용하다. SDF-1과 CXCR4 간의 상호작용은 골수로 되돌아가는 조혈모세포에서 그리고 조혈모세포 정지(quiescence)에서 중요하다. 조혈모세포는 골수계(myeloid lineage)(단핵세포 및 대식세포, 호중구, 호염기구, 호산구, 적혈구, 거핵세포/혈소판, 수지상 세포), 및/또는 림프구계(lymphoid lineage)(T-세포, B-세포, NK-세포)를 포함하는 모든 혈액 세포 유형으로 가동화될 수 있다.

[0848] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 조혈모세포를 골수 내에 유지시키는데 중요한 역할을 하기 때문에, CXCR4 길항제 화합물인 본 명세서에 기술된 화합물은 조혈모세포를 말초 혈액 줄기 세포로서 혈류 내로 가동화할 수 있다. 말초 혈액 줄기 세포 가동화는 조혈모세포 이식(수술로 회수된 골수 이식에 대한 대안)에서 매우 중요하며, 현재 G-CSF와 같은 약물을 이용하여 수행된다.

[0849] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 호르몬 변동(fluctuation)을 유발하거나 자율신경계에 영향을 미치는 장애와 연관된 장애에 영향을 미치는 데 유용할 수 있다. 특히, 상기 장애는 화끈거림(hot flashes)과 같이 온도와 관련된 느낌에 영향을 미치거나, 어지럼증이나 경두통을 유발하거나, 유사한 체성 감각(somatosensory) 효과를 가질 수 있다.

[0850] 또 다른 구체예는 암 또는 염증을 포함하나 이에 제한되지 않는 케모카인 수용체 매개 병리의 치료를 위한, 또는 치료용 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드럭, 또는 에스테르의 용도를 제공한다. 또 다른 구체예는 포유동물에서의 종양 세포 전이 억제용 약제의 제조를 위한 케모카인 웹타이드 길항제의 용도를 제공한다.

[0851] 별개의 구체예에서, 화학식 (I)-(V)의 화합물을 숙주에 투여하는 것을 포함하는, 맥관구조(vasvulation) 질환, 염증성 및 퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 하나의 구체예에 있어서, 화학식 (I)-(V)의 화합물은 줄기세포 및 전구세포의 생산 및 증식을 자극하는데 사용된다.

[0852] 별개의 구체예에 있어서, 본 명세서에 기술된 적어도 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환 상태, 신혈관형성 및 창상 치유의 치료, 예방 또는 중증도 감소 방법이 제공된다.

[0854]

혈관 내피 세포는 다수의 케모카인 수용체를 발현하는데, CXCR4가 특히 두드러진다 (Gupta, 등. (1998) *J Biol Chem.* 273: 4282; Volin, 등. (1998) *Biochem Biophys Res Commun.* 242: 46). CXCR4 특이적 프라이머를 이용한 RT-PCR 기반의 전략이 케모카인 수용체 CXCR4에 대한 mRNA가 1차 배양액 및 혈액전환된 유형 II 폐포내피 세포(pneumocyte)에서 발현될 뿐만 아니라 다양한 기타 조직으로부터 유래한 수많은 내피 세포주에서 발현된다는 것을 입증하였다 (Murdoch, 등. (1998) *Immunology.* 98(1):36-41). 내피 세포와는 달리, CXCR4는 내피 세포 상에서 발현되는 유일한 케모카인 수용체이다. 상기 수용체는 상피 병리에서 기능적 역할을 수행할 수 있다. CXCR4가 염증 반응에 참여하는지 여부는 여전히 불분명하다. 상피 상에 발현된 CXCR4는 상피 세포에 직접적으로 영향을 줌으로써 식세포(phagocytic cell)의 염증 부위로의 동원(recruitment)을 용이하게 할 수 있다. CXCR4는 또한 면역 반응 내에서 다른 기능적 역할을 하거나, 창상 치유 또는 신혈관형성에 참여할 수 있다. CXCR4는 또한 상피와 연관된 몇 가지 급성 또는 만성 염증 질환의 병리생리학에 관여할 수 있다 (Murdoch, 등. (1999) *Immunology.* 98(1): 36-41).

[0855]

또한, 본 발명은 전구 세포 및/또는 줄기 세포의 수를 향상시키거나 상승시키는, 동물 대상, 특히 가축 및 인간 대상의 치료방법에 관한 것이다. 상기 전구 및/또는 줄기 세포는 회수되어 세포 이식에 사용될 수 있다. 하나의 구체예에서, 골수 전구 및/또는 줄기 세포가 심근 회복을 위해 가동화된다. 또한, 본 발명은 백혈구(WBC) 수치에 결함이 있거나, 본 명세서에 개시된 화합물을 이용하여 WBC 수치를 상승시킴으로써 이득을 얻을 동물 대상, 특히 가축 및 인간 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 더욱이, 본 발명은 상기 개시된 화합물을 이용한 심근 조직의 재생을 필요로 하는 대상에 재생 결과를 가져오는 방법에 관한 것이다.

[0856]

본 발명이 화합물을 면역억제를 유발하는 화학치료, 방사선 치료, 항상된 창상 치유 및 화상 치료, 자가면역 질환의 치료 또는 기타 약물 치료(예를 들어, 코르티코스테로이드(corticosteroid) 치료) 또는 자가면역 질환 치료 및 이식편 이식거부 치료에 사용되는 통상적인 약물의 조합; 수용체 기능의 선천적 결핍 또는 기타 원인으로 인한 면역억제; 및 선충류(nematode)와 같은 기생충(helminth) 감염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는, 기생충 질환과 같은 감염성 질환을 겪고 있는 개인과 같이 면역억제와 연관된 질환의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 대상에서의 전구 세포 및/또는 줄기 세포의 상승이 이롭거나, 차후 줄기 세포 이식을 위해 전구 세포 및/또는 줄기 세포를 회수하는 것이 이로운, 광범위한 상태를 표적으로 한다. 나아가, 본 발명의 방법은 백혈구 수치상의 결함에 특징이 있거나, 상기 백혈구 수치를 상승시킴으로써 이로울 수 있는 광범위한 상태를 표적으로 한다.

[0857]

용어 "전구 세포"는 특정 자극에 대한 반응으로, 분화된 조혈 또는 골수성 세포를 형성할 수 있는 세포를 지칭한다. 전구 세포의 존재는, 예를 들어, CFU-GM (colony-forming units, granulocytemacrophage); CFU-GEMM (colony-forming units, -multipotential); BFU-E (burst-forming units, erythroid); HPP-CFC (high proliferative potential colony-forming cells); 또는 알려진 프로토콜을 이용하여 배양액 중에서 수득될 수 있는 다른 유형의 분화된 콜로니를 포함하는, 다양한 형태의 콜로니 형성 단위를 형성하는 시료에서의 세포의 능력에 의해 평가될 수 있다. "줄기" 세포는 전구 세포의 덜 분화된 형태이다. 전형적으로, 상기 세포는 종종 CD34에 대해 양성이다. 하지만, 일부 줄기 세포는 이 마커를 함유하지 않는다. 일반적으로, CD34+ 세포는 혈액에 단지 소량으로 존재하지만, 골수에서는 다량으로 존재한다.

[0858]

본 발명의 화합물은 단일 활성 성분으로서, 화학식 (I)-(V)의 다양한 화합물의 혼합으로서, 및/또는 항생제, 비타민, 허브 추출물, 항-염증제, 글루코스, 해열제, 진통제, 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 인터루킨-1(IL-1), 인터루킨-3(IL-3), 인터루킨-8(IL-8), PIXY-32 1(GM-CSF/IL-3 fusion protein), 대식세포 염증성 단백질, 줄기세포 인자, 트롬보포이에틴(thrombopoietin), 성장 관련 종양 유전자 또는 화학치료법 등과 같이, 치료적으로 또는 영양학적으로 유용한 부가 활성 성분과 혼합되어, 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 항생제, 비타민, 허브 추출물, 항-염증제, 글루코스, 해열제, 진통제 등과 같이, 치료적으로 또는 영양학적으로 유용한 부가 활성 성분과 혼합되어 투여될 수 있다.

[0859]

SDF-1의 CXCR4로의 결합은 또한 죽상동맥경화증(atherosclerosis) (Abi-Younes 등. *Circ. Res.* 86, 131-138 (2000)), 신장 동족이식 거부(renal allograft rejection) (Either 등. *Transplantation* 66, 1551-1557 (1998)), 천식(asthma) 및 알레르기성 기도 감염(allergic airway inflammation) (Yssel 등. *Clinical and Experimental Aller* 28, 104-109 (1998); JBC vol. 164, 59355943 (2000); Gonzalo 등. *J Immunol.* 165, 499-508 (2000)), 알츠하이머병(Xia 등. *J. Neurovirology* 5, 32-41 (1999)) 및 관절염(Arthritis)(Nanici 등. *J Immunol.* 164, 5010-5014 (2000))의 발병과 관련되어 있다.

[0860]

하나의 특정 구체예에서, 세포를 화학식 I-V의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는

프로드럭과 접촉시키는 것을 포함하는, 악성 세포의 전이를 예방하는 방법이 제공된다. 별개의 구체예에서, 화학식 (I)-(V)의 화합물을 치료를 필요로 하는 숙주에 투여함으로써 증식성 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0861] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 세포를 화학식 (I)-(V)의 화합물과 접촉시킴으로써 신혈관형성, 특히 VEGE 의존성 신혈관형성을 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 세포는 숙주 동물 내에 존재할 수 있다. 별개의 구체예에서, 화학식 (I)-(V)의 화합물을 숙주에 투여하는 것을 포함하는 관상구조 질환, 염증성 및 퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 하나의 구체예에서, 화학식 (I)-(V)의 화합물은 줄기 세포 및 전구 세포의 생산 및 증식을 자극하는데 사용된다.

[0862] 상기 화합물은 CXCR4 활성과 연관된 질환의 중증도, 및 특히 임의의 숙주에서의 증식성 질환의 중증도를 예방하거나 감소시킬 수 있다. 하지만, 전형적으로는 상기 숙주는 포유동물이고 보다 전형적으로는 인간이다. 특정 하위 구체예에서, 상기 숙주는 화합물의 투여 이전에 이상증식 장애로 진단되었지만, 다른 구체예에서 상기 숙주는 단지 그러한 장애를 겪을 위험성에 있는 것으로 여겨진다.

[0863] 증식성 장애를 겪고 있거나 이의 위험성에 있는 인간을 포함하는 숙주는 활성 화합물의 치료적 유효량의 약제학적 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.

[0864] 비정상적인 세포 증식, 특히 이상증식은 유전적 변이, 감염, 독소에 대한 노출, 자가면역질환, 및 양성 또는 악성 종양 유도를 포함하는, 다양한 인자의 결과로 발생할 수 있다.

[0865] 세포 이상증식과 연관된 수많은 피부 장애가 있다. 예를 들어, 건선(psoriasis)은 일반적으로 두꺼운 인설(scale)에 의해 덮힌 플라크에 특징이 있는 인간 피부의 양성 질환이다. 상기 질환은 알려지지 않은 원인의 상피 세포의 증식 증가로 야기된다. 정상 피부에서, 세포가 기저층으로부터 상부 과립층(upper granular layer)으로 이동하는데 필요한 시간은 약 5주이다. 건선에서는, 부분적으로 증식세포 수의 증가와 분열하는 세포 비율의 증가로 인해 이 시간이 단지 6 내지 9일이다 (G. Grove, mt. J. Dermatol. 18:111, 1979). 만성 습진이 또한 상피의 과다한 이상증식과 연관된다. 피부 세포의 이상증식으로 인해 야기되는 다른 질환은 아토피 피부염, 편평태선(lichen planus), 사마귀(wart), 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 광선 각화증(actinic keratoses), 기저 세포암(basal cell carcinoma) 및 편평세포암(squamous cell carcinoma)을 포함한다.

[0866] 다른 이상증식성 세포 장애는 혈관 증식 장애, 섬유성 장애, 자가면역 장애, 이식편대숙주거부, 종양 및 암을 포함한다. 혈관 증식성 장애는 혈관신생 및 혈관성(vasculogenic) 장애를 포함한다. 혈관 조직 내 플라크의 성장 과정에서 평활근은, 예를 들어, 재협착(restenosis), 망막증(retinopathy) 및 죽상동맥경화증을 야기한다. 죽상동맥경화증의 병변의 진전은 동맥혈관 벽의 내피 및 평활근 손상에 대한 과다한 염증성-증식성 반응으로부터 비롯된다 (Ross, R. Nature, 1993, 362:801-809). 세포 이동 및 세포 증식 모두가 죽상동맥경화성 병변의 형성에 역할을 한다.

[0867] 섬유성 장애는 종종 세포의 기질의 비정상적인 형성으로 비롯된다. 섬유성 장애의 예에는 간경변 및 혈관간(mesangial) 증식성 세포 장애를 포함한다. 간경변은 간 반흔(hepatocellular scar)을 야기하는 세포의 기질 성분의 증가에 특징이 있다. 간경변은 간의 경화와 같은 질환을 야기할 수 있다. 간 반흔을 야기하는 세포의 기질의 증가는 간염과 같은 바이러스 감염에 의해 야기될 수도 있다. 지방세포가 간경변에 주요한 역할을 하는 것으로 보인다.

[0868] 혈관간(mesangial) 장애는 혈관간 세포의 비정상적인 증식에 의해 야기된다. 혈관간 증식성 세포 장애는 사구체신염, 당뇨병성 망막병증(diabetic nephropathy), 악성 신경화증(nephrosclerosis), 혈전성 미세혈관병증 증후군(thrombotic microangiopathy syndrome), 이식 거부, 및 사구체병증(glomerulopathy)과 같은, 다양한 인간 신장 질환을 포함한다.

[0869] 증식성 성분을 갖는 또 다른 질환은 류마티스 관절염이다. 류마티스 관절염은 일반적으로 자가반응 T-세포의 활성과 연관된 것으로 생각되는 자가면역 질환으로 여겨지고 (예를 들어, Harris, B. D., Jr.(1990), The New England Journal of Medicine, 322:1277-1289) 참조), 콜라겐 및 IgE에 대한 대응으로 생성된 자가항체에 의해 야기된다고 여겨진다.

[0870] 비정상적인 세포 증식성 성분을 포함할 수 있는 다른 질환은 일반적으로 베체트 증후군(Behcet's syndrome), 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 협혈성 심장 질환(ischemic heart disease), 투석후 증후군(post-dialysis syndrome), 백혈병, 후천성 면역결핍증후군, 맥관염(vasculitis), 지질 조직구증

(lipid histiocytosis), 패혈성 쇼크(septic shock) 및 염증을 포함한다.

[0871] 치료되는 원발성 종양이거나, 전이가 억제되거나 감소되는 부위일 수 있는 종식성 장애의 예는 대장, 복부, 뼈, 가슴, 소화계, 간, 췌장, 복막(peritoneum), 내분비샘(부신, 부갑상선, 뇌하수체, 고환, 난소, 흉선, 갑상선), 눈, 머리 및 목, 신경(중추 및 말초), 림프계(lymphatic system), 골반, 피부, 연조직(soft tissue), 비장, 흉부(thorax) 및 비뇨생식관(urogenital tract)에 위치하는 신생물(neoplasm)을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0872] 특정 유형의 질환은 급성 소아 림프모구 백혈병(Acute Childhood Lymphoblastic Leukemia); 급성 림프모구 백혈병(Acute Lymphoblastic Leukemia), 급성 림프구 백혈병(Acute Lymphocytic Leukemia), 급성 골수 백혈병(Acute Myeloid Leukemia), 부신피질 암종(Adrenocortical Carcinoma), 성인 (원발성) 간세포암(Adult (Primary) Hepatocellular Cancer), 성인 (원발성) 간암(Adult (Primary) Liver Cancer), 성인 급성 림프구 백혈병(Adult Acute Lymphocytic Leukemia), 성인 급성 골수 백혈병(Adult Acute Myeloid Leukemia), 성인 호지킨병(Adult Hodgkin's Disease), 성인 호지킨 림프종(Adult Hodgkin's Lymphoma), 성인 림프구 백혈병(Adult Lymphocytic Leukemia), 성인 비호지킨 림프종(Adult Non-Hodgkin's Lymphoma), 성인 원발성 간암(Adult Primary Liver Cancer), 성인 연조직 육종(Adult Soft Tissue Sarcoma), AIDS 관련 림프종(AIDS-Related Lymphoma), AIDS 관련 악성종양(AIDS-Related Malignancies), 항문암(Anal Cancer), 별아교세포종(Astrocytoma), 담관암(Bile Duct Cancer), 방광암(Bladder Cancer), 골육종(Bone Cancer), 뇌줄기 신경아교종(Brain Stem Glioma), 뇌종양(Brain Tumors), 유방암(Breast Cancer), 신우 및 요관암(Cancer of the Renal Pelvis and Ureter), 중추신경계 (원발성) 림프종(Central Nervous System (Primary) Lymphoma), 중추신경계 림프종, 소뇌 별아교세포종(Cerebellar Astrocytoma), 대뇌 별아교세포종(Cerebral Astrocytoma), 자궁경부암(Cervical Cancer), 소아 (원발성) 간세포암(Childhood (Primary) Hepatocellular Cancer), 소아 (원발성) 간암(Childhood (Primary) Liver Cancer), 소아 급성 림프모구 백혈병(Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia), 소아 급성 골수 백혈병(Childhood Acute Myeloid Leukemia), 소아 뇌줄기 신경아교종(Childhood Brain Stem Glioma), 소아 소뇌 별아교세포종(Childhood Cerebellar Astrocytoma), 소아 대뇌 별아교세포종(Childhood Cerebral Astrocytoma), 소아 두개외 생식세포종양(Childhood Extracranial Germ Cell Tumors), 소아 호지킨병(Childhood Hodgkin's Disease), 소아 호지킨 림프종(Childhood Hodgkin's Lymphoma), 소아 시상하부 및 시로신경아교종(Childhood Hypothalamic and Visual Pathway Glioma), 소아 림프모구 백혈병(Childhood Lymphoblastic Leukemia), 소아 속질모세포종(Childhood Medulloblastoma), 소아 비호지킨 림프종(Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma), 소아 송파체 및 천막 원시신경외배엽종양(Childhood Pineal and Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors), 소아 원발성 간암(Childhood Primary Liver Cancer), 소아 횡문근육종(Childhood Rhabdomyosarcoma), 소아 연조직육종(Childhood Soft Tissue Sarcoma), 소아 시로 및 시상하부 신경아교종(Childhood Visual Pathway and Hypothalamic Glioma), 만성 림프모구 백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia), 만성 골수 백혈병(Chronic Myelogenous Leukemia), 결장암(Colon Cancer), 피부 T-세포 림프종(Cutaneous T-Cell Lymphoma), 내분비 췌장 도세포암종(Endocrine Pancreas Islet Cell Carcinoma), 자궁내막암(Endometrial Cancer), 뇌실막세포종(Ependymoma), (Epithelial Cancer), 상피세포암(Esophageal Cancer), 유잉육종 및 관련된 종양(Ewing's Sarcoma and Related Tumors), 외분비 췌장암(Exocrine Pancreatic Cancer), 엑스트라에라니알 생식세포종양(Extraeranial Germ Cell Tumor), 생식선외 생식세포종양(Extragonadal Germ Cell Tumor), 간외 담관암(Extrahepatie Bile Duct Cancer), 안암(Eye Cancer), 여성유방암(Female Breast Cancer), 고셔병(Gaucher's Disease), 담낭암(Gallbladder Cancer), 위암(Gastric Cancer), 위장 카르시노이드 종양(Gastrointestinal Carcinoid Tumor), 위종양(Gastrointestinal Tumors), 생식세포종양(Germ Cell Tumors), 임신성 융모성 종양(Gestational Trophoblastic Tumor), 유모세포 백혈병(Hairy Cell Leukemia), 두경부암(Head and Neck Cancer), 간세포암(Hepatocellular Cancer), 호지킨병(Hodgkin's Disease), 호지킨 림프종(Hodgkin's Lymphoma), 고감마글로불린혈증(Hypergammaglobulinemia), 하인두암(Hypopharyngeal Cancer), 장암(Intestinal Cancers), 안내흑색종(Intraocular Melanoma), 도세포암종(Islet Cell Carcinoma), 도세포췌장암(Islet Cell Pancreatic Cancer), 카포시육종(Kaposi's Sarcoma), 신장암(Kidney Cancer), 후두암(Laryngeal Cancer), 구순 및 구강암(Lip and Oral Cavity Cancer), 간암(Liver Cancer), 폐암(Lung Cancer), 림프종 종식성 장애(Lympho proliferative Disorders), 마크로글로불린혈증(Macroglobulinemia), 남성 유방암(Male Breast Cancer), 악성 중피종(Malignant Mesothelioma), 악성 흥선종(Malignant Thymoma), 수모세포종(Medulloblastomia), 흑색종(Melanoma), 중피종(Mesothelioma), 전이성 잠재 원발성 편평경부암(Metastatic Occult Primary Squamous Neck Cancer), 전이성 원발성 편평경부암(Metastatic Primary Squamous Neck Cancer), 전이성 편평경부암(Metastatic Squamous Neck Cancer), 다발 골수종(Multiple Myeloma), 다발성 골수

종/형질세포종양(Multiple Myeloma/Plasma Cell Neoplasm), 골수형성이상증후군(Myelodysplastic Syndrome), 골수백혈병(Myelogenous Leukemia), 골수성 백혈병(Myeloid Leukemia), 전성 적혈구 증가증(Myeloproliferative Disorders), 비강 및 부비동염암(Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer), 코인두암(Nasopharyngeal Cancer), 신경모세포종(Neuroblastoma), 임신간 비호지킨 림프종(Non-Hodgkin's Lymphoma During Pregnancy), 흑색종이 아닌 피부암(Nonmelanoma Skin Cancer), 비소세포성 폐암(Non-Small Cell Lung Cancer), 잠재 원발성 전이성 편평경부암(Occult Primary Metastatic Squamous Neck Cancer), 구인두암(Oropharyngeal Cancer), 골/악성섬유성육종(Osteo/Malignant Fibrous Sarcoma), 골육종/악성섬유종(Osteosarcoma/Malignant Fibrous Histiocytoma), 골육종/뼈의 악성섬유종(Osteosarcoma/Malignant Fibrous Histiocytoma of Bone), 난소상피암(Ovarian Epithelial Cancer), 난소 생식세포종양(Ovarian Germ Cell Tumor), 난소 저악성 잠재종양(Ovarian Low Malignant Potential Tumor), 췌장암(Pancreatic Cancer), 파라프로테인네미아스(Paraproteinemias), 자반증(Purpura), 부갑상선암(Parathyroid Cancer), 음경암(Penile Cancer), 갈색세포종(Pheochromocytoma), 뇌하수체종양(Pituitary Tumor), 형질세포종양/다발성 골수종(Plasma Cell Neoplasm/Multiple Myeloma), 원발성 중추신경계 림프종(Primary Central Nervous System Lymphoma), 원발성 간암(Primary Liver Cancer), 전립선암(Prostate Cancer), 직장암(Rectal Cancer), 신장암(Renal Cell Cancer), 신장신우 및 요도암(Renal Pelvis and Ureter Cancer), 망막아세포종(Retinoblastoma), 횡문근육종(Rhabdomyosarcoma), 침샘암(Salivary Gland Cancer), 유육종증(Sarcoidosis Sarcomas), 세자리 증후군(Sezary Syndrome), 피부암(Skin Cancer), 소세포 폐암(Small Cell Lung Cancer), 소장암(Small Intestine Cancer), 연조직 육종(Soft Tissue Sarcoma), 편평경부암(Squamous Neck Cancer), 위장암(Stomach Cancer), 천막상 원시신경외배엽종 및 송과체종양(Supratentorial Primitive Neuroectodermal and Pineal Tumors), T세포 림프종(T-Cell Lymphoma), 고환암(Testicular Cancer), 흉선종(Thymoma), 갑상선암(Thyroid Cancer), 신장신우 및 요도의 변이세포암(Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter), 변이 신장신우 및 요도암(Transitional Renal Pelvis and Ureter Cancer), 융모성종양(Trophoblastic Tumors), 요도 및 신우세포암(Ureter and Renal Pelvis Cell Cancer), 요도암(Urethral Cancer), 자궁체부암(Uterine Cancer), 자궁육종(Uterine Sarcoma), 질암(Vaginal Cancer), 시로 및 시상하부 신경아교종(Visual Pathway and Hypothalarruc Glioma), 외음부암(Vulvar Cancer), 월렌스트롬의 거대글로불린혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia), 월름종양(Wilm's Tumor), 및 종양(neoplasia) 이외에도, 상기 열거된 장기계통에 위치된, 어떠한 다른 이상증식성 질환(hyperproliferative disease)을 포함하나 이에 국한되지 않는다.

[0873] 증식성 장애로는 혈관소포 세로칸 림프절 증식증(angiofollicular mediastinal lymph node hyperplasia), 호산구증가증(eosinophilia)을 갖는 혈관림프구 증식증(angiolympoid hyperplasia), 비전형 멜라닌 증식증(atypical melanocytic hyperplasia), 기저세포 증식증(basal cell hyperplasia), 양성거대 림프절 증식증(benign giant lymph node hyperplasia), 시멘트질 증식증(cementum hyperplasia), 선천성 부신 증식증(congenital adrenal hyperplasia), 선천성 피지 증식증(congenital sebaceous hyperplasia), 낭성 증식증(cystic hyperplasia), 가슴의 낭성 증식증, 치아 증식증(denture hyperplasia), 유관 증식증(ductal hyperplasia), 자궁내막 증식증(endometrial hyperplasia), 섬유근육 증식증(fibromuscular hyperplasia), 국소상피 증식증(focal epithelial hyperplasia), 잇몸증식증(gingival hyperplasia), 염증섬유 증식증(inflammatory fibrous hyperplasia), 유두염 증식증(inflammatory papillary hyperplasia), 혈관내 유두모양내피세포 증식(intravascular papillary endothelial hyperplasia), 전립선(prostate)의 결절증식증(nodular hyperplasia), 결정재생 증식증(nodular regenerative hyperplasia), 거짓상피종 증식증(pseudoepitheliomatous hyperplasia), 노인성 피지 증식증(senile sebaceous hyperplasia), 사마귀모양 증식(verrucous hyperplasia); 백혈병(급성백혈병(예를 들어, 급성 림프구 백혈병, (골수모세포(myeloblastic) 백혈병, 풋골수세포(promyelocytic) 백혈병, 골수단구성(myelomonocytic) 백혈병, 단핵구(monocytic) 백혈병, 적혈모구백혈병(erythroleukemia)을 포함하는) 급성 골수성 백혈병) 및 만성 백혈병(예를 들어, 만성 골수성(파립형) 백혈병 및 만성 림프구 백혈병)을 포함하는) 백혈병, 진성적혈구 증가증(polycythemia vera), 림프종(예를 들어, 호지킨병 및 비호지킨 병), 다발 골수종, 월렌스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄병(heavy chain disease), 및 섬유육종(fibrosarcoma), 점액육종(myxosarcoma), 피포육종(fibosarcoma), 연육골종(chondrosarcoma), 골원성육종(osteogenic sarcoma), 척삭종(chordoma), 앵글로육종(anglosarcoma), 내피육종(endothelioma), 림프관육종(lymphangiosarcoma), 림프관내피육종(lymphangioendothelioma), 윤활막증(synovioma), 중피종(mesothelioma), 유잉종양(Ewing's tumor), 평활근육종(leiomyosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 결장암(colon carcinoma), 췌장암(pancreatic cancer), 유방암, 난소암, 전립선암, 평편세포암종(squamous cell carcinoma), 기저세포암종(basal cell carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 땀샘암종

(sweat gland carcinoma), 피지선암종(sebaceous gland carcinoma), 유두암종(papillary carcinoma), 유두선암(papillary adenocarcinomas), 낭선암종(cystadenocarcinoma), 수질성 암종(medullary carcinoma), 기관지유래암종(bronchogenic carcinoma), 신장세포암종(renal cell carcinoma), 간암(hepatoma), 담관암종(bile duct carcinoma), 융모상피암(choriocarcinoma), 고환종(seminoma), 태생암종(embryonal carcinoma), 월름종양(Wilm's tumor), 자궁경부암(cervical cancer), 고환종양(testicular tumor), 폐암종, 소세포폐암종, 방광암종(bladder carcinoma), 상피암종(epithelial carcinoma), 신경아교종(glioma), 별아교세포종(astrocytoma), 속질모세포종(medulloblastoma), 두개인두종(craniopharyngioma), 상의세포종(ependymoma), 송과체종(pinealoma), 혈관모세포종(hemangioblastoma), 속귀신경집종(acoustic neuroma), 펩지교종(oligodendroglomia), 수막종(meningioma), 흑색종(melanoma), 신경모세포종(neuroblastoma), 및 망막모세포종(retinoblastoma)과 같은 육종(Sarcomas) 및 암종을 포함하나 이에 국한되지 않는 고형성 종양(solid tumors)과 같은 관련된 질환 및 악성종양의 진행 및/또는 전이와 관련된 질환들을 포함하나 이에 국한되지 않는다.

[0874] 별개의 구체예에서, 본 명세서에 기술된 적어도 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 노화 관련 황반변성(age-related macular degeneration, ARMD) 및 황반 망막 색소 상피(RPE) 세포를 포함하는 기타 병적 상태의 치료하거나, 예방하거나 중증도를 감소시키는 방법이 제공된다.

[0875] CXCR4는 노화 관련 황반변성(ARMD)과 같이 망막 관련 안질환에 중요한 역할을 한다. 망막 색소 상피는 전달 및 저장 시스템 또는 광수용체층에 필수적인 영양분의 준비에 있어서 광수용체 외절(outer segment)의 생리학적 재생에 주된 역할을 한다. 망막색소 상피(RPE) 세포는 주로 CXCR4 수용체를 발현한다 (Crane, 등. (2000) J. Immunol. 165: 4372-4278). 혈액-망막 장벽(blood-retina barrier)으로부터의 인간 망막 색소 상피세포 상의 CXCR4 수용체 발현은 기질세포-유래 인자 1a에 대한 반응으로 케모카인 분비 및 이동을 야기한다 (J. Immunol. 200; 165: 4372-4278). CXCR4 mRNA 발현량은 IL-13 또는 TNFa의 자극시 증가한다 (Dwinell, 등. (1999) Gastroenterology. 117: 359-367). 또한, SDF-1a/CXCR4 상호작용을 나타내는 SDF-1에 대한 반응으로 이동된 RPE 세포는 혈관-망막 장벽의 RPE 부위에 만성 염증 및 망막하 신생혈관(subretinal neovascularization)의 영향을 조절할 수 있다 (Crane IJ, Wallace CA, McKillop-Smith S, Forrester N. 혈망박 장벽으로부터의 인간 망막 색소 상피 세포에 대한 CXCR4 수용체 발현으로, 기질 세포 유래 인자-1(stromal cell derived factor-1)에 대한 케모카인이 분비 및 이동하게 된다. J. Immunol.. 200; 165: 43 72-4278).

[0876] 노화 관련 황반변성은 황반 RPE 세포의 두 가지 일차 및 이차 손상에 특징이 있다. ARMD의 초기 단계는 황반드루젠(drusen), 및 RPE의 불균일한 증식 및 위축(atrophy)에 특징이 있다. ARMD의 후기 단계는 지도형 RPE 위축(geographic RPE atrophy), RPE 박리(detachment) 및 파열(rupture), 맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization) 및 섬유혈관 원반반흔(fibrovascular disciform scarring)을 나타낸다. 공통적인 일차 증상은 읽기장애(reading disability) 및 얼굴인식의 어려움을 야기하는 변시증(Metamorphopsia) 및/또는 일반적인 중심 시력 손실(central vision loss)을 포함한다. ARMD의 후기 단계는 중심 암점(central scotoma)을 유발하며, 이는 발생이 양측성(bilateral)인 경우 극도로 손상된다 (Bressler and Bressler (1995) Ophthalmology. 1995; 102: 1206-1211).

[0877] 본 명세서에 기술된 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드럭, 또는 에스테르는 암, 특히 유기체 내 암의 확산을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다. 암은 비정상적인 세포가 통제 없이 분열하는 질환에 대한 일반적인 용어이다. 암세포는 근처 조직을 침습하여 혈관 및 림프계를 통하여 몸의 다른 부분으로 퍼질 수 있다. 숙주, 예를 들어 포유동물로의 케모카인 수용체 길항제의 투여가 종양 세포, 특히 유방암 및 전립선암의 전이를 억제하거나 감소시킨다는 것이 밝혀졌다.

[0878] 몇 가지 주요 유형의 암이 있으며, 상기 개시된 화합물 또는 조성물은 임의의 유형의 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 암종(carcinoma)은 내부 장기를 감싸는 피부 또는 조직에서 시작되는 암이다. 육종(Sarcoma)은 뼈, 연골, 지방, 근육, 혈관, 또는 기타 결합 또는 지지 조직에서 시작되는 암이다.

[0879] 백혈병은 골수와 같은 혈액-형성 조직에서 출발하는 암이며, 많은 수의 비정상적인 혈액 세포가 생성되어 혈관으로 들어가게 한다. 림프종(Lymphoma)은 면역계의 세포에서 시작되는 암이다.

[0880] 정상 세포가 특정된, 통제 및 배열된 단위로서 행동하는 능력을 잃으면, 종양이 형성된다. 고형 종양은 일반적으로 낭종(cyst) 또는 액상 영역을 함유하지 않는 비정상적인 조직 덩어리이다. 단일 종양은 사라진 다른 과정을 갖는 내부에 상이한 세포 집단을 가질 수도 있다. 고형 종양은 양성(비독성), 또는 악성(독성)일 수 있다. 상이한 유형의 고체 종양은 이들을 형성하는 세포의 유형으로 명명된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종, 및 림

프종이다. 본 명세서에 기술된 조성물은 종양 세포의 증식을 감소시키거나, 억제하거나, 줄이는데 사용될 수 있고, 이로써 종양의 크기를 감소시키는데 도움을 줄 수 있다.

[0881] 개시된 조성물 및 방법으로 치료될 수 있는 대표적인 암은 그 중에서도 방광암, 유방암, 결장직장암, 자궁내막암(endometrial cancer), 두경부암, 백혈병, 폐암, 림프종, 흑색종, 비소세포 폐암(non-small-cell lung cancer), 난소암, 전립선암, 고환암(testicular cancer), 자궁암, 자궁경부암, 갑상선암, 위암, 뇌줄기 신경아교종(brain stem glioma), 소뇌 별아교세포종(Cerebellar astrocytoma), 대뇌 별아교세포종(cerebral astrocytoma), 뇌실막세포증(ependymoma), 종양의 유인 육종 패밀리(Ewing's sarcoma family of tumors), 생식세포 종양(germ cell tumor), 신생아두개암(extracranial cancer), 호지킨병(Hodgkin's disease), 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 간암, 수질아세포종(medulloblastoma), 신경모세포종(neuroblastoma), 일반적인 뇌종양, 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 골육종, 뼈의 악성 섬유 조직구종(malignant fibrous histiocytoma), 망막아종(retinoblastoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 일반적인 연조직 육종(soft tissue sarcomas), 천막상부 원시신경외배엽 및 송과체 종양(supratentorial primitive neuroectodermal and pineal tumors), 시로(visual pathway) 및 시상하부 교종(hypothalamic glioma), 윌름스 종양(Wilms' tumor), 급성 림프구 백혈병, 성인 급성 골수 백혈병, 성인 비호지킨 림프종(adult non-Hodgkin's lymphoma), 만성 림프구 백혈병, 만성 골수 백혈병, 상피세포암(esophageal cancer), 모상 세포 백혈병(hairy cell leukemia), 신장암, 다발성 골수종, 구강암, 췌장암, 원발성 중추신경계 림프종, 피부암, 소세포 폐암이다.

[0882] 종양은 악성 또는 양성으로 분류될 수 있다. 양쪽 경우에, 세포의 비정상적인 응집(aggregation) 또는 증식이 존재한다. 악성 종양의 경우, 이러한 세포들이 보다 공격적으로 행동하여, 침습력(invasiveness)이 증가된 특성을 획득한다.

[0883] 궁극적으로, 종양 세포들은 이들이 유래한 미세 환경으로부터 벗어나 신체의 또 다른 영역(정상적으로는 이들 성장에 도움이 되지 않는, 매우 상이한 환경을 가짐)으로 확장하여 이 새로운 위치에서 활발한 성장과 분열을 계속하는 능력을 획득할 수 있다. 이는 전이라 불린다. 악성 세포가 전이되면, 치료를 달성하는 것이 더욱 어렵다.

[0884] 양성 종양은 침투하는 성향이 낮고, 전이할 가능성도 낮다. 그럼에도 불구하고, 이들은 통제되지 않는 방식으로 분열한다. 이들은 위치에 따라 악성 병소(lesion)만큼 생명을 위협할 수 있다. 이러한 예로 뇌에서의 양성 종양을 들 수 있는데, 상기 종양은 성장하여 두개골 내 공간을 차지하여, 뇌에 압력을 증가시킬 수 있다. 본 명세서에 제공된 조성물은 양성 또는 악성 종양을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0885] 특정 구체예에서, 본 명세서에 기술된 화합물을 이를 필요로 하는 숙주에서의 HIV 또는 AIDS의 치료에 유용하다.

[0886] 하나의 구체예에서, 화학식 (I)-(V) 중 적어도 하나의 화합물을 숙주에 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 치료 또는 예방하거나 AIDS와 연관된 증후군을 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 구체예에서, 상기 화합물은 또 다른 화합물로 감염을 치료하기 이전에 숙주에게 제공될 수 있다. 별개의 구체예에서, 상기 화합물은 재발 가능성을 감소시키거나, ADIS 관련 증후군과 연관된 사망률을 줄이기 위해, HIV 감염에 대해 치료받은 환자에게 제공된다. 또 다른 구체예에서, 상기 화합물은 HIV 감염을 겪을 위험성이 높은 숙주에게 투여된다.

[0887] 인간 및 시미안(simian) 면역결핍 바이러스(각각 HIV 및 SIV)는 바이러스 외피(envelope) 당단백질(Env) 및 두 가지 세포 분자: CD4 및 케모카인 수용체, 일반적으로 CCR5 또는 CXCR5에 의해 작동되는 융합 반응을 통해 세포로 들어간다 (Alkhatib G, Combaudiere C, Croder C, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, Berger EA. CC CCR5. a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1 Beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science*. 1996; 272: 1955-1988).

[0888] 감염된 개인의 약 50%에서, CXCR4-성향(X4-tropic) 바이러스가 HIV 감염에서 더 늦게 나타나고, 이들의 출현은 보다 급격한 CD4 감소 및 보다 빠른 AIDS로의 진행과 상호관련된다 (Connor, 등. (1997) *J Exp. Med.* 185: 621-628). CCR5 및 CXCR4 모두를 사용할 수 있는 이중성향 분리물(dualtropic isolate)이 또한 발견되며, 이들은 CCR5로부터 CXCR4 성향으로의 전환에서의 중간체를 대표할 수 있다 (Doranz, 등. (1996) *Cell*. 85: 1149-1158).

[0889] HIV 감염을 겪고 있거나 그 위험성에 있는 인간을 포함한 숙주가 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제의 존재하에 유효량의 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 프로드럭 또는 염을 투여함으로써 치료될

수 있다.

[0890] 상기 투여는 예방학적으로 HIV 감염의 예방 또는 AIDS와 연관된 증후군의 감소를 위한 것일 수 있다. 활성 물질은 액체 또는 고체 형태로 임의의 적절한 경로에 의해, 예를 들어 경구, 비경구, 정맥내, 피내(intradermal), 피하(subcutaneous), 또는 국소로 투여될 수 있다. 하지만, 상기 화합물은 경구 전달에 특히 적합하다.

[0891] 별개의 구체예에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드럭, 또는 에스테르를 치료를 필요로 하는 숙주에게 투여함으로써, HIV 감염을 치료 또는 예방하거나 AIDS와 연관된 증후군을 감소시키는 방법이 제공된다. 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드럭, 또는 에스테르가 AIDS 관련 질환의 중증도를 감소시키기 위하여 이를 필요로 하는 숙주에게 투여될 수 있다. 본 발명의 하나의 구체예에서, 상기 숙주는 인간이다.

[0892] 별개의 구체예에서, 본 명세서에 기술된 적어도 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염과 연관된 간 질환의 치료, 예방 또는 중증도를 감소시키는 방법이 제공된다.

[0893] 만성 C형 간염 바이러스(HCV) 및 B형 간염 바이러스(HBC) 감염은 실질적으로 간경변을 야기하는 염증 및 섬유증(fibrosis)을 수반한다. 간-침윤 림프구(liver-infiltrating lymphocyte; LIL)에 대한 CXCR4의 발현 및 기능을 시험하는 연구는 만성 HCV 및 HBV 감염 동안 간에서의 면역 세포의 동원(recruitment) 및 체류(retention)에 있어서의 CXCL12/CXCR4 경로를 위한 중요한 역할을 밝혀내었다 (Wald, 등. (2004) *European Journal of Immunology*. 34(4): 1164-1174). HCV로 감염된 환자로부터 얻은 간 시료에서 높은 수치의 CXCR4 및 TGF β 가 검출되었다 (Mitra, 등. (1999) *Int. J. Oncol.* 14: 917-925). 시험관 내에서, TGF- β 는 천연 T 세포 상의 CXCR4의 발현을 상향 조절하고 이들의 이동을 증가시키는 것으로 나타났다. CD69/TGF β /CXCR4 경로는 최근에 활성화된 림프구의 간에서의 체류와 연관될 수 있다 (Wald, 등. *European Journal of Immunology*. 2004; 34(4): 1164-1174).

[0894] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 세포를 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드럭, 또는 에스테르와 접촉시킴으로써 케모카인 수용체와 연관된 다른 감염과 연관된 증후군, 예를 들어 플라비바이러스(Flavivirus) 또는 페스티바이러스(pestivirus) 감염, 및 특히 HCV 또는 HBV와 연관된 간질환을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 세포는 숙주 동물, 특히 인간 내에 존재할 수 있다.

[0895] 상기 화합물은 임의의 숙주에서의 HIV 감염을 치료 또는 예방하거나, AIDS 관련 증후군 및 질환의 중증도를 감소시킬 수 있다. 하지만, 전형적으로 상기 숙주는 포유동물이고 보다 전형적으로는 인간이다. 특정 구체예에서, 상기 숙주는 상기 화합물의 투여 이전에 AIDS로 진단된다. 하지만, 다른 구체예에서 상기 숙주는 단지 HIV으로 감염되며 증상이 없다.

[0896] 상기 화합물의 예시적 투여량은 하루당 체중의 약 1 내지 50 mg/kg, 바람직하게는 1 내지 20 mg/kg, 보다 일반적으로는 하루당 수용자의 kg 체중당 0.1 내지 약 100 mg의 범위일 것이다. 약제학적으로 허용가능한 염 및 프로드럭의 유효 투여 범위는 전달되는 모 화합물의 중량에 근거하여 산출될 수 있다. 만약 염, 에스테르 또는 프로드럭이 그 자체로 활성을 나타내는 경우, 유효 투여량은 염, 에스테르, 용매화물 또는 프로드럭의 중량을 이용하여 상기와 같이 추정되거나, 또는 당해 기술분야에서의 숙련자에게 알려진 다른 방법에 의해 추정될 수 있다.

[0897] 본 발명의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량 및 횟수는 치료될 증후군의 상태 및/또는 중증도 뿐만 아니라 환자의 연령, 상태 및 크기와 같은 인자들을 고려하여 주치 임상의의 판단에 따라 조절될 것이다. 경구 투여를 위해 전형적으로 추천되는 일일 투여계획(dosage regimen)은 1 내지 4회 분할 투여로, 약 0.1 mg/일 내지 약 2000 mg/일의 범위일 수 있다.

약제학적 조성물

[0899] 하나의 구체예에서, 적어도 하나의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드럭, 또는 에스테르를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0900] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드럭, 또는 에스테르는 단위 투여 형태에 대해 7 내지 3000 mg, 바람직하게는 70 내지 1400 mg의 활성 성분을 함유하는 것을 비제한적으로 포함하는, 임의의 알맞은 단위 투여 형태로 편리하게 투여된다. 50 내지 1000 mg의 구강 투여량이 통상 편리하다. 이상적인 활성 성분은 약 1 μ M 내지 100 mM 또는 0.2 내지 700 μ M, 또는 약 1.0 내지 10 μ M의 활성 화

합물의 최대 혈장 농도를 달성하기 위해 투여되어야 한다.

[0901] 약물 조성물 중 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 불활성화, 및 배설률, 및 당 기술분야의 당업자에 공지된 다른 인자에 의존할 것이다. 투여량 값은 또한 경감될 상태의 중증도에 의하여 변할 것이라는 것을 주목해야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특정 투여 계획은 개별적인 필요 및 조성물의 투여하고 관리하는 사람의 전문적인 판단에 따라 경시적으로 조정되어야 하고 본 명세서의 농도 범위는 단지 예시적인 것이고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하는 것은 아니라는 것을 또한 이해해야 한다. 활성 성분은 한 번에 투여될 수 있고, 또는 시간 간격을 변화시키면서 투여될 수 많은 소량의 투여량으로 나눌 수 있다.

[0902] 활성 화합물의 바람직한 투여 방식은 경구이다. 경구 조성물은 통상 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 그 조성물은 젤라틴 캡슐에 넣어지거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여를 위해, 활성 화합물은 부형제와 통합될 수 있고, 정제, 트로키(troche) 또는 캡슐 형태로 사용될 수 있다. 약제학적 융화가능 결합제, 및/또는 보조 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다.

[0903] 정제, 알약, 캡슐, 트로키(troche) 등은 임의의 하기 성분, 또는 유사한 본성의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정성 세룰로스, 트라가칸스 검(gum tragacanth) 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 봉해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 활택제, 예컨대 망간 스테아레이트 또는 스테로테스(Sterotes); 활제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 풍미제. 투여량 단위 형태가 캡슐일 때, 상기 타입의 물질에 추가하여, 액체 담체, 예컨대 지방 오일을 함유할 수 있다. 또한, 투여량 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태를 변경하는 다양한 다른 물질, 예를 들어, 당, 셀락, 또는 다른 장용제의 코딩을 함유할 수 있다.

[0904] 화합물은 엘릭시르(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼(wafer), 츄잉 검 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은, 활성 화합물에 추가하여 감미제로서 수크로스, 및 어떤 보존제, 염료 및 착색제 및 풍미제를 함유할 수 있다.

[0905] 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 프로드럭 또는 염은 또한 목적 작용을 손상하지 않는 다른 활성 물질 또는 목적 작용을 보충하는 물질, 예컨대 항생제, 항진균제, 항염증제, 또는 항바이러스성 화합물, 또는 추가 화학요법제와 혼합될 수 있다. 비경구, 진피내, 피하 또는 국소 적용을 사용되는 용액 또는 시스펜션은 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용 물, 식염수, 불휘발성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항세균제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 퀼레이트제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충용액, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 강장 조절용 제제, 예컨대 나트륨 클로라이드 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 앰풀, 1회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 다중 투여 비알에 넣을 수 있다.

[0906] 바람직한 구체예에서, 활성 화합물은 신체로부터 급속한 제거에 대항하여 화합물을 보호할 담체, 예컨대 방출조절 제형 (임플란트 및 미세코팅된(microencapsulated) 전달 시스템 포함)과 함께 제조될 수 있다. 생체분해성, 생체적합성 폴리머가 사용될 수 있고, 그 예는 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이다. 그와 같은 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 물질은 또한 알자 코포레이션(Alza Corporationn)로부터 상업적으로 얻을 수 있다. 정맥니로 투여된다면, 바람직한 담체는 생리적 식염수 또는 인산염 완충 식염수 (PBS)이다.

[0907] 어떤 구체예에서, 활성 물질이 수용액에 제공된다. 활성 물질은 예를 들어, 물, PBS, 또는 유사한 불활성 액체에 용해될 수 있다. 마찬가지로, 고형일 때, 활성 물질은 불활성 담체와 함께 제공될 수 있다. 전형적으로, 불활성 담체는 임의의 소정 부피의 액체 또는 고체 제형의 잔류물(즉 100% 까지)를 이루고 있다. 활성물질이 조합될 때, 활성물질의 비는 약 1:10.000 내지 약 1:1에서 변할 수 있지만, 상기 비는 더욱 전형적으로 약 1:1 내지 약 1:50, 또는 더욱 전형적으로 약 1:1 내지 약 1:10이다. 비는 몰 기준으로 또는 중량으로 측정될 수 있다.

[0908] 리포솜 서스펜션(바이러스성 항원에 대한 단클론성 항체를 갖는 감염 세포를 표적으로 하는 리포솜 포함)이 또한 약제학적으로 허용가능한 담체로서 바람직하다. 이들은 예를 들어 하기에 기재된 바와 같이 당업자에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다: U.S. 특허 No. 4,522,811 (이는 그 전체가 참고로 본 명세서에 통합되어 있다). 예를 들어, 리포솜 제형은 적당한 지질(들)(예컨대, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라카도일 포스파티딜 콜린, 및 콜레스테롤)을, 추후에 증발되는 무기 용매에 용해시켜서 제조될 수 있고, 용기의 표면 상에 건조 지질의 박층이 남게 된다. 그 다음, 활성 화합물 또는 그의 모노포스페이트,

디포스페이트, 및/또는 트리포스페이트 유도체의 수용액이 용기에 도입된다. 그 다음, 용기는 손으로 빙빙 돌려 용기의 측면으로부터 지질 물질을 없애고 지질 응집물을 분산시키며, 이로써 리포솜 서스펜션을 형성한다.

[0909] 병용 및 대안 치료

하나의 구체예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 다른 활성 화합물과 병용 또는 대안하여 투여된다. 어떤 구체예에서, 적어도 제2 활성 화합물은 제1 화합물과 병용 또는 대안하여 투여된다.

제2 활성 화합물은 최초 종양에 대하여 화합요법제, 예를 들어 활성제일 수 있다. 증식성 장애를 앓고 있거나 그 위험이 있는 인간을 포함하는 숙주는 활성 화합물의 약제학적 조성물을 효과적인 양으로 투여하여 치료될 수 있다. 특정 구체예에서, 화합물은, 화학요법제의 투여시와 같은 조혈 줄기세포 가동화를 원하는 장애에 유용하다. 이들 구체예에서, 화학치료의 부작용을 감소시키기 위해 화학요법제와 병용 또는 대안하여 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 것이 유익할 수 있다.

어떤 다른 구체예에서, 제2 활성 화합물은 HIV에 대항하는 항바이러스, 특히 활성제일 수 있고, 특정 구체예에서는 HIV-1에 대항하는 활성제일 수 있다. HIV를 앓고 있거나 HIV에 걸린 위험이 있는 인간을 포함하는 숙주는 활성 화합물의 약제학적 조성물을 효과적인 양으로 투여하여 치료될 수 있다.

하나의 구체예에서, 활성 화합물은 화학요법제로서 사용된 화합물이다. 병용 또는 대안으로서 제공된 화합물은 예를 들어 하기 목록으로부터 선택될 수 있다.

13-시스-레티노산	2-아미노-6-머캅토퓨린	2-CDA	2-클로로데옥시아데노신
5-플루오로우라질	5-FU	6-TG	6-티오구아닌
6-머캅토퓨린	6-MP	악류탄 (Acutane)	액티노마이신-D (Actinomycin-D)
아드리아마이신 (Adriamycin)	아드루질 (Adrucil)	아그릴린 (Agrylin)	Ala-Cort
알데스류킨 (Aldesleukin)	알렌투주맙 (Alemtuzumab)	알리트레티노인 (Alitretinoin)	알카반-AQ (Alkaban-AQ)
알케란 (Alkeran)	올트랜스(All-trans) 레티노산	알파(Alpha) 인터페론	알트레타민 (Altretamine)
아메토프테린 (Amethopterin)	아미포스틴 (Amifostine)	아미노글루테티미드	아나그렐리드 (Anagrelide)
아난드론 (Anandron)	아나스트로졸 (Anastrozole)	아라비노실지토진 (Arabinosylcytosine)	Ara-C
아라네스프 (Aranesp)	아레디아 (Aredia)	아리미덱스 (Arimidex)	아로마진 (Aromasin)
삼산화비소	아스파라기나제 (Asparaginase)	ATRA	아바스틴 (Avastin)
BCG	BCNU	베박시주맙 (Bevacizumab)	벡사로텐 (Bexarotene)
비칼루타미드 (Bicalutamide)	BiCNU	블레독산 (Blenoxane)	블레오마이신 (Bleomycin)
보르테주맙 (Bortezomib)	부설판 (Busulfan)	부설펙스 (Busul fex)	C225
칼슘 류코보린 (Leucovorin)	캄파스 (Campath)	캄프토사르 (Camptosar)	캄프토테신-11 (Camptothecin-11)
카페시타빈 (Capecitabine)	카락 (Carac)	카보플라틴 (Carboplatin)	카mustine (Carmustine)
카mustine 웨이퍼 (CarMustine wafer)	카소덱스 (Casodex)	CCNU	CDDP
CeeNU	세루비딘 (Cerubidine)	세툭시맙 (Cetuximab)	클로람부실 (Chlorambucil)
시스플라틴 (Cisplatin)	시트로보람 (Citrovorum) 인자	클라드리빈 (Cladribine)	코르티손(Cortisone)
Cosmegen (코스메겐)	CPT-11	시클로포스파미드	사이타드伦 (Cytadren)
시타라빈 (Cytarabine)	리포좀화 시타라빈 (liposomal Cytarabine)	사이토르-U (Cytosar-U)	사이톡산 (Cytoxan)
다카르바진 (Dacarbazine)	닥티노마이신 (Dactinomycin)	다르베포에틴 알파 (Darboeponin alfa)	다우노마이신 (Daunomycin)
다우노루비진 (Daunorubicin)	다우노루비진 (Daunorubicin)	리포좀화 다우노루비진 (liposomal Daunorubicin)	다우독좀 (DaunoXome)
데카드론 (Decadron)	델타-코르테프 (Delta-Cortef)	델타존 (Deltasone)	데닐류킨 디프티톡스 (Denileukin diftitox)
데포시트 (DepoCyt)	덱사메타손	덱사메타손(Dexamethason e) 아세테이트	덱사메타손 나트륨 포스페이트
덱사존 (Dexasone)	덱스라족산 (Dexrazoxane)	DHAD	DIC

다:

디오텍스 (Diodes)	도세탁셀 (Docetaxel)	독질 (Doxil)	독소루비신 (Doxorubicin)
리포좀화 독소루비신 (liposomal Doxorubicin)	드록시아 (Droxia)	DTIC	DTIC-Dome
듀랄론 (Duralone)	에푸덱스 (Efudex)	엘리가드 (Eligard)	엘렌스 (Ellence)
엘록사틴 (Eloxatin)	엘스파르 (Elspar)	엠사이트 (Emcyt)	에피루비신 (Epirubicin)
에포에틴 알파 (Epoetin alfa)	얼비툭스 (Erbitux)	어위니아 아스파라기나제 (Erwinia Asparaginase)	L- L- 에스트라머스틴 (Estramustine)
에티올 (Ethyol)	에토포포스 (Etopophos)	에토포사이드 (Etoposide)	에토포사이드(Etoposide) 포스페이트
유렉신 (Eulexin)	에비스타 (Evista)	엑세메스탄 (Exemestane)	파레스톤 (Fareston)
파슬로덱스 (Paslodex)	페마라 (Femara)	필그라스팅 (Filgrastim)	플록스유리딘 (Flouxuridine)
플루다라 (Fludara)	플루다라빈 (Fludarabine)	플루오로플렉스 (Fluoroplex)	플루오로우리실
플루오로우리실 (크림)	플루옥시메스테론 (Fluoxymesterone)	플루타미드 (Flutamide)	폴린산 (Folinic Acid)
FUDR	플베스트란 (Fulvestrant)	G-CSF	제피티닙 (Gefitinib)
겔시티빈 (Gemcitabine)	겔투주맙 오조가미아진 (Gemtuzumab ozogamicin)	겔자 (Gemzar)	글리벡 (Gleevec)
글리아델 웨이퍼 (Gliadel wafer)	글리벡(Glivec)	GM-CSF	고세렐린 (Goserelin)
과립구 콜로니 자극 인자	과립구 대식제포 콜로니 자극 인자	할로테스틴 (Halotestin)	헤르셉틴 (Herceptin)
헥사드롤 (Hexadrol)	헥살렌 (Hexalen)	헥사메틸멜라민	HMM
하이캄틴 (Hycamtin)	히드레아 (Hydrea)	히드로코르트 아세테이트	히드로코르티손
히드로코르티손 나트륨 포스페이트	히드로코르티손 나트륨 숙시네이트	히드로코르톤 포스페이트	히드록시우레이
이브리투모맙 (Ibritumomab)	이브리투모맙 티룩세탄 (Ibritumomab Tiuxetan)	이다마이신 (Idamycin)	이다루비신 (Idarubicin)
이펙스 (Ifex)	IFN-알파 (IFN-alpha)	이포스파미드 (Ifosfamide)	IL-2
IL-11	이마티닙(Imatinib) 메실레이트	이미다졸 카르복사미드	인터페론 알파(alfa)
인터페론 알파(alfa)-2b (PEG 콘쥬게이트)	인터류킨-2	인터류킨-11	인트론 A (Intron A) (인터페론 알파-2b)
이레짜 (Iressa)	이리노테칸 (Irinotecan)	이소트레ти노인 (Isotretinoin)	키드롤라제 (Kidrolase)
라나코르트 (Lanacort)	L-아스파라기나제 (L-Asparaginase)	LCR	레트로졸 (Letrozole)
류코보린 (Leucovorin)	류케란 (Leukeran)	류킨(Leukine)	류프롤리드 (Leuprolide)

[0914]

류로크리스틴 (Leurocristine)	류스타틴 (Leustatin)	리포소말 아라-C (Liposomal Ara-C)	리퀴드 프레드 (Liquid Pred)
로머스틴 (Lomustine)	L-PAM	L-사르콜리신(L-Sarcolysin)	루프론 (Lupron)
루프론 데포 (Lupron Depot)	마툴란 (Matulane)	맥시덱스 (Maxidex)	메클로레타민 (Mechlorethamine)
메클로레타민 (Mechlorethamine) 히드로클로린	메드랄론 (Medralone)	메드롤 (Medrol)	메게이스 (Megace)
메게스트롤 (Megestrol)	메게스트롤(Megestrol) 아세테이트	멜팔란 (Melphalan)	머캅토퓨린
메스나 (Mesna)	메스넥스 (Mesnex)	메토트렉세이트	메토트렉세이트 나트륨
메릴프레드니솔론 (Prednisolone)	메티코르텐 (Meticorten)	미토마이신 (Mitomycin)	미토마이신-C (Mitomycin-C)
미톡산트론 (Mitoxantrone)	M-프레드니솔 (M-Prednisol)	MTC	MTX
머스타르젠 (Mustargen)	머스틴 (Mustine)	머타마이신 (Mutamycin)	마일레란 (Myleran)
마일로셀 (Mylocel)	마일로타르그 (Mylotarg)		나벨빈 (Navelbine)
네오사르 (Neosar)	뉴라스타 (Neulasta)	뉴메가 (Neumega)	뉴포젠 (Neupogen)
닐란드론 (Nilandron)			
닐루타마이드 (Nilutamide)	질소 머스타드 (Mustard)	노발덱스 (Novaldex)	노반트론 (Novantrone)
옥트레오타이드 (Octreotide)	옥트레오타이드(Octreotide) 아세테이트	온코스파르 (Oncospar)	온코빈 (Oncovin)
온탁 (Ontak)	온크살 (Onxal)	오프레벨킨 (Oprevelkin)	오라프레드 (Orapred)
오라손 (Orasone)	옥살리플라틴 (Oxaliplatin)	파클리타เซล (Paclitaxel)	파미드노네이트 (Pamidronate)
판레틴 (Panretin)	파라플라틴 (Paraplatin)	페디아프레드 (Pediapred)	PEG 인터페론
페가스파르가제 (Pegaspargase)	페그필그라스틴 (Pegfilgrastim)	PEG-인트론 (PEG-INTRON)	PEG-L-아스파라기나제 (PEG-L-Asparaginase)
페닐알라닌 머스타드 (Mustard)	플라티놀 (Platinol)	플라티놀-AQ (Platinol-AQ)	프레드니솔론 (Prednisolone)
프레드니손 (Prednisone)	프렐론 (Prealone)	프로카르바진 (Procarbazine)	PROCRIT
프롤류킨 (Proleukin)	카머스틴(Carmustine) 임플란트롤 갖는프로리페트라스판 20 (Prolifeprospan 20)	퓨린톨 (Purinethol)	랄록시펜 (Raloxifene)
류마트렉스 (Rheumatrex)	리툭산 (Rituxan)	리툭시맙 (Rituximab)	로베론-A (Roveron-A) (인터페론 α -2a)
루벡스 (Rubex)	루비도마이신(Rubidomycin) 히드로클로라이드	산도스타틴 (Sandostatin)	산도스타틴 LAR (Sandostatin LAR)

사르그라모스팀 (Sargramostim)	솔루코르테프 (Solu-Cortef)	솔루멘드롤 (Solu-Medrol)	STI-571
스트렙토조신 (Streptozocin)	타모시펜 (Tamoxifen)	타르그레틴 (Targretin)	탁졸 (Taxol)
탁소테르 (Taxotere)	테모다르 (Temodar)	테모졸로미드 (Temozolomide)	테니포시드 (Teniposide)
TESPA	탈리도미드 (Thalidomide)	탈로미드 (Thalomid)	테라시스 (TheraCys)
티오구아닌	티오구아닌 타블로이드 (Tabloid)	티오포스포아미드	티오플렉스 (Thioplex)
티오텐파 (Thiotepa)	TICE	토포자르 (Toposar)	토포테칸 (Topotecan)
토레미펜 (Toremifene)	트라스투주맙 (Trastuzumab)	트레티노인 (Tretinoin)	트렉살 (Trexall)
트리세록스 (Trisenox)	TSPA	VCR	벨반 (Velban)
벨케이드 (Velcade)	베페시드 (VePesid)	베자노이드 (Vesanoid)	비아두르 (Viadur)
빈블라스틴 (Vinblastine)	빈블라스틴(Vinblastine) 설페이트	빈카사르(Vincasar) Pfs	빈크리스틴 (Vincristine)
비노렐빈 (Vinorelbine)	비노렐빈(Vinorelbine) 타르트레이트	VLB	VM-26
VP-16	부몬 (Vumon)	크셀로다 (Xeloda)	자노자르 (Zanosar)
제발린 (Zevalin)	지네카드 (Zinecard)	зол라덱스 (Zoledex)	зол리드론산 (Zoledronic acid)
조메타 (Zometa)			

[0916]

다른 구체예에서, 제2 활성 화합물은 뉴클레오시드 또는 비(non)뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 프로테아제 억제제, 융합 억제제, 사이토킨 및 인터페론을 비제한적으로 포함하는 항-HIV 제제로서 사용된 화합물이다. 병용 또는 대안으로 제공된 화합물은 하기 목록으로부터 비제한적인 예로서 선택될 수 있다:

상표명	유전자명
아제너레이즈(Agenerase)	암프레나비어(Amprenavir)
컴비비르(Combivir)	라미부딘(lamivudine) 및 지도부딘(zidovudine)
크릭시반(Crixivan)	인디나비어(indinavir), IDV, MK-639
엠트리바(Emtriva)	FTC, 엠트리지타빈(emtricitabine)
에피비어(Epivir)	라미부딘(lamivudine), 3TC
엡지콤(Epizicom)	아바카비어(abacavir)/lamivudine
포토바제(Fortovase)	사퀴나비어(saquinavir)
퓨전(Fuzeon)	엔후비르타이드(enfuvirtide), T-20
히비드(Hivid)	잘지타빈(zalcitabine), ddC, 디데옥시지티딘
인바이라제(Invirase)	사퀴나비어(saquinavir) 메실레이트, SQV
칼레트라(Kaletra)	로피나비어(lopinavir) 및 리토나비어(Ritonavir)
렉시바(Lexiva)	포삼프레나비어(Fosamprenavir) 칼슘
노르비어(Norvir)	리토나비어(ritonavir), ABT-538
레스크립터(Recriptor)	델라비르딘(delavirdine), DLV
레트로비어(Retrovir)	지도부딘(zidovudine), AZT, 아지로thymidine, ZDV
레야타즈(Reyataz)	아타자나비어(atazanavir) 설페이트
서스티비(Sustiva)	에파비렌즈(efavirenz)
트리지비어(Trizivir)	아바카비어(abacavir), 지도부딘(zidovudine), 및 lamivudine
트루바다(Truvada)	테노포비어 디조프록실(tenofovir disoproxil)/엠트리지타빈(emtricitabine)
바이덱스(Videx) EC	장용 코팅된 디다노신(didanosine)
바이덱스(Videx)	디다노신(didanosine), ddI, 디데옥시노신
비라셉트(Viracept)	넬피나비어(nelfinavir) 메실레이트, NFV
바이라문(Viramune)	네비라핀(nevirapine), BI-RG-587
비리어드(Viread)	테노포비어 디조프록실 푸마레이트(테노포비어 디조프록실(tenofovir disoproxil) fumarate)
제리트(Zerit)	스타부딘(stavudine), d4T
지아젠(Ziagen)	아바카비어(abacavir)

[0918]

추가 활성제는 하기를 포함한다: GW5634 (GSK), (+) 칼라노리드(Calanolide) A (Sarawak Med.), 카프라비린(Capravirine) (Agouron), MIV-150 (Medivir/Chiron), TMC125 (Tibotec), R0033-4649 (Roche), TMC114 (Tibotec), 티프라나비어(Tipranavir) (B-I), GW640385 (GSK/Vertex), 엘부시타빈(Elvucitabine) (Achillion Ph.), 알로부딘(Alovudine) (FLT)(B-I), MIV-210 (GSK/Medivir), 라시비어(Racicivir) (Pharmasset), SPD754 (Shire Pharm.), 레베세트(Reverset) (Incyte Corp.), FP21399 (Fuji Pharm.), AMD070 (AnorMed), GW873140 (GSK), BMS-488043 (BMS), 쇼링(Schering) C/D (417690), PRO 542 (Progenics Pharm), TAK-220 (Takeda),

TNX-355 (Tanolox), UK-427,857 (Pfizer).

[0920] 추가 활성제는 하기를 포함한다: 부착 및 융합 억제제 (즉, AMD070, BMS-488043, FP21399, GW873140, PRO 542, Schering C, SCH 417690, TAK-220, TNX-355 및 UK-427,857); 인테그라제(Integrase) 억제제; 성숙 억제제 (즉, PA457); 징크 핑거(Zinc Finger) 억제제 (즉, 아조디카본아미드 (ADA)); 안티센스(Antisense) 약물 (즉, Enzo Therapeutics에 의한 HGTV43, Hybridon에 의한 GEM92); 면역 강화제 (즉, Hemispherx Biopharma에 의한 암플리젠(Ampligen), Chiron Corporation에 의한 IL-2 (프롤류킨(Proleukin)), Bayer Corporation에 의한 Bay 50-4798, Cel-Sci Corporation에 의한 멀티킨(Multikine), IR103 combo); 백신과 같은 치료제 (즉, HRG214 by Virionyx, DermaVir, VIR201 (Phase I/IIa)).

[0921] 하나의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 다른 활성제와 병용하여 투여된다. 화합물은 또한 다른 활성제와 동시에 투여될 수 있다. 이 경우에, 화합물은 동일한 제형 또는 별도의 제형으로 투여될 수 있다. 화합물이 동일한 방식으로 투여되어야 한다는 요건은 없다. 예를 들어, 제2 활성제는 정맥내 주사를 통해 투여될 수 있고, 반면, 본 발명의 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 다른 활성 화합물과 함께 대안으로 투여된다. 별도의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 상기에 열거된 제제와 같은 활성제에 의한 치료 동안에 투여되고, 본 발명의 화합물의 투여는 다른 활성 화합물의 투여의 중단 후에도 계속된다.

[0922] 본 발명의 화합물은 다른 활성 화합물의 투여 중단 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 어떤 경우에, 화합물은 예를 들어 바이러스 감염, 또는 HIV 감염과 연관된 2차 질환을 위한 치료 과정의 시작 전에 투여될 수 있다. 별도의 구체예에서, 화합물은 바이러스 감염의 재발을 감소시키기 위해 치료 과정 후에 투여될 수 있다.

[0923] 다른 구체예에서, 활성 화합물은 화학요법제로서 사용되는 화합물이다. 병용 또는 대안으로 제공된 화합물은 예를 들어 하기 목록으로부터 선택될 수 있다:

13-시스-레티노산	2-아미노-6-머캅토피린	2-CdA	2-클로로데옥시아데노신
5-플루오로우라질	5-FU	6-TG	6-티오구아닌
6-머캅토피린	6-MP	액큐坦 (Accutane)	액티노마이신-D (Actinomycin-D)
아드리아마이신 (Adriamycin)	아드루실 (Adrucil)	아그릴린 (Agrylin)	Ala-Cort
알데스류킨 (Aldesleukin)	알렘 투주맙 (Alemtuzumab)	알리트레티노인 (Alitretinoin)	알카반-AQ (Alkaban-AQ)
알케란 (Alkeran)	올트랜스(All-trans) 레티노산	알파(Alpha) 인터페론	알트레타민 (Altretamine)
아메토프테린 (Amethopterin)	아미포스틴 (Amifostine)	아미노글루테티미드	아나그렐리드 (Anagrelide)
아난트론 (Anandron)	아나스트로졸 (Anastrozole)	아라비노실지토신 (Arabinosylcytosine)	Ara-C
아라네스프 (Aranesp)	아레디아 (Aredia)	아리미덱스 (Arimidex)	아로마진 (Aromasin)
삼산화비소	아스파라기나제 (Asparaginase)	ATRA	아바스틴 (Avastin)
BCG	BCNU	베박시주맙 (Bevacizumab)	벡사로텐 (Bexarotene)
비칼루타미드 (Bicalutamide)	BiCNU	블레독산 (Blenoxane)	블레오마이신 (Bleomycin)
보르테주맙 (Bortezomib)	부절판 (Busulfan)	부설페스 (Busulfex)	C225
칼슘 류코보린 (Leucovorin)	캄파스 (Campath)	캄프토사르 (Camptosar)	캄프토테신-11 (Camptothecin-11)
카페시타빈 (Capecitabine)	카락 (Carac)	카보플라틴 (Carboplatin)	카mustine (Carmustine)
카머스틴 웨이퍼 (CarMustine wafer)	카소덱스 (Casodex)	CCNU	CDDP
CeeNU	세루비딘 (Cerubidine)	세툭시맙 (Cetuximab)	클로람부실 (Chlorambucil)
시스플라틴 (Cisplatin)	시트로보럼 (Citrovorum) 인자	클라드리빈 (Cladribine)	코르티존(Cortisone)
Cosmegen (코스메겐)	CPT-11	시클로포스파미드	사이타드렌 (Cytadren)
시타라빈 (Cytarabine)	리포좀화 시타라빈 (liposomal Cytarabine)	사이토르-U (Cytosar-U)	사이톡산 (Cytoxan)
다카르비진 (Dacarbazine)	닥티노마이신 (Dactinomycin)	다르베포에린 알파 (Darbeportin alfa)	다우노마이신 (Daunomycin)
다우노루비신 (Daunorubicin)	다우노루비신 (Daunorubicin) 히드로클로로아이드	리포좀화 다우노루비신 (liposomal Daunorubicin)	다우녹좀 (DaunoXome)
데카드론 (Decadron)	델타-코르테프 (Delta-Cortef)	델타손 (Deltasone)	데닐류킨 디프티톡스 (Denileukin diftitox)
데포시트 (DepoCyt)	덱사메타손	덱사메타손(Dexamethasone) 아세테이트	덱사메타손 나트륨 포스페이트
덱사손 (Dexasone)	덱스라족산 (Dexrazoxane)	DHAD	DIC

[0924]

디오텍스 (Diodes)	도세탁셀 (Docetaxel)	독질 (Doxil)	독소루비신 (Doxorubicin)
리포좀화 독소루비신 (liposomal Doxorubicin)	드록시아 (Droxia)	DTIC	DTIC-Dome
듀랄론 (Duralone)	에푸덱스 (Efudex)	엘리가드 (Eligard)	엘렌스 (Ellence)
엘록사틴 (Eloxatin)	엘스파르 (Elspar)	엠사이트 (Emcyt)	에피루비신 (Epirubicin)
에포에틴 알파 (Epoetin alfa)	얼비툭스 (Erbitux)	어위니아 아스파라기나제 (Erwinia Asparaginase)	L- L- 에스트라머스틴 (Estramustine)
에티올 (Ethyol)	에토포포스 (Etopophos)	에토포사이드 (Etoposide)	에토포사이드(Etoposide) 포스페이트
유렉신 (Eulexin)	에비스타 (Evista)	엑세메스탄 (Exemestane)	파레스톤 (Fareston)
파슬로덱스 (Faslodex)	페마라 (Femara)	필그라스팅 (Filgrastim)	플록스유리딘 (Flouxuridine)
플루다라 (Fludara)	플루다라빈 (Fludarabine)	플루오로플렉스 (Fluoroplex)	플루오로우리실
플루오로우리실 (크림)	플루옥시메스테론 (Fluoxymesterone)	플루타미드 (Flutamide)	풀린산 (Folinic Acid)
FUDR	플배스트란 (Fulvestrant)	G-CSF	제피티닙 (Gefitinib)
겔시티빈 (Gemcitabine)	겔투주맙 오조가미아진 (Gemtuzumab ozogamicin)	겔자 (Gemzar)	글리벡 (Gleevec)
글리아델 웨이퍼 (Gliadel wafer)	글리벡(Glivec)	GM-CSF	고세렐린 (Goserelin)
과립구 콜로니 자극 인자	과립구 대식제포 콜로니 자극 인자	할로테스틴 (Halotestin)	헤르셉틴 (Herceptin)
헥사드롤 (Hexadrol)	헥살렌 (Hexalen)	헥사메틸멜라민	HMM
하이캄틴 (Hycamtin)	히드레아 (Hydrea)	히드로코르트 아세테이트	히드로코르티손
히드로코르티손 포스페이트	나트륨 속시네이트	히드로코르톤 포스페이트	히드록시우레이
이브리투모맙 (Ibritumomab)	이브리투모맙 티룩세탄 (Ibritumomab Tiuxetan)	이다마이신 (Idamycin)	이다루비신 (Idarubicin)
이펙스 (Ifex)	IFN-알파 (IFN-alpha)	이포스파미드 (Ifosfamide)	IL-2
IL-11	이마티닙(Imatinib) 메실레이트	이미다졸 카르복사미드	인터페론 알파(alfa)
인터페론 알파(alfa)-2b (PEG 콘쥬게이트)	인터류킨-2	인터류킨-11	인트론 A (Intron A) (인터페론 알파-2b)
이레짜 (Iressa)	이리노테칸 (Irinotecan)	이소트레ти노인 (Isotretinoin)	키드롤라제 (Kidrolase)
라나코르트 (Lanacort)	L-아스파라기나제 (L-Asparaginase)	LCR	레트로졸 (Letrozole)
류코보린 (Leucovorin)	류케란 (Leukeran)	류킨(Leukine)	류프롤리드 (Leuprolide)

[0925]

류로크리스틴 (Leurocristine)	류스타틴 (Leustatin)	리포소말 아라-C (Liposomal Ara-C)	리퀴드 프레드 (Liquid Pred)
로머스틴 (Lomustine)	L-PAM	L-사르콜리신(L-Sarcolysin)	루프론 (Lupron)
루프론 데포 (Lupron Depot)	마툴란 (Matulane)	맥시덱스 (Maxidex)	메클로레타민 (Mechlorethamine)
메클로레타민 (Mechlorethamine) 히드로클로린	메드랄론 (Medralone)	메드롤 (Medrol)	메게이스 (Megace)
메게스트롤 (Megestrol)	메게스트롤(Megestrol) 아세테이트	멜팔란 (Melphalan)	머캅토퓨린
메스나 (Mesna)	메스넥스 (Mesnex)	메토트렉세이트	메토트렉세이트 나트륨
메릴프레드니솔론 (Prednisolone)	메티코르텐 (Meticorten)	미토마이신 (Mitomycin)	미토마이신-C (Mitomycin-C)
미톡산트론 (Mitoxantrone)	M-프레드니솔 (M-Prednisol)	MTC	MTX
머스타르젠 (Mustargen)	머스틴 (Mustine)	머타마이신 (Mutamycin)	마일레란 (Myleran)
마일로셀 (Mylocel)	마일로타르그 (Mylotarg)		나벨빈 (Navelbine)
네오사르 (Neosar)	뉴라스타 (Neulasta)	뉴메가 (Neumega)	뉴포젠 (Neupogen)
닐란드론 (Nilandron)			
닐루타마이드 (Nilutamide)	질소 머스타드 (Mustard)	노발렉스 (Novaldex)	노반트론 (Novantrone)
옥트레오타이드 (Octreotide)	옥트레오타이드(Octreotide) 아세테이트	온코스파르 (Oncospar)	온코빈 (Oncovin)
온탁 (Ontak)	온크살 (Onxal)	오프레벨킨 (Oprevelkin)	오라프레드 (Orapred)
오라손 (Orasone)	옥살리플라틴 (Oxaliplatin)	파클리타제일 (Paclitaxel)	파미드노네이트 (Pamidronate)
판레틴 (Panretin)	파라플라틴 (Paraplatin)	페디아프레드 (Pediapred)	PEG 인터페론
페가스파르가제 (Pegaspargase)	페그필그라스틴 (Pegfilgrastim)	PEG-인트론 (PEG-INTRON)	PEG-L-아스파라기나제 (PEG-L-Asparaginase)
페닐알라닌 머스타드 (Mustard)	플라티놀 (Platinol)	플라티놀-AQ (Platinol-AQ)	프레드니솔론 (Prednisolone)
프레드니손 (Prednisone)	프렐론 (Prealone)	프로카르바진 (Procarbazine)	PROCRIT
프롤류킨 (Proleukin)	카머스틴(Carmustine) 임플란트롤 갖는프로리페트라스판 20 (Prolifeprospan 20)	퓨린톨 (Purinethol)	랄록시펜 (Raloxifene)
류마트렉스 (Rheumatrex)	리툭산 (Rituxan)	리툭시맙 (Rituximab)	로베론-A (Roveron-A) (인터페론 α -2a)
루벡스 (Rubex)	루비도마이신(Rubidomycin) 히드로클로라이드	산도스타틴 (Sandostatin)	산도스타틴 LAR (Sandostatin LAR)

[0926]

사르그라모스팀 (Sargramostim)	솔루코르테프 (Solu-Cortef)	솔루멘드롤 (Solu-Medrol)	STI-571
스트렙토조신 (Streptozocin)	타모시펜 (Tamoxifen)	타르그레틴 (Targretin)	탁졸 (Taxol)
탁조테르 (Taxotere)	테모다르 (Temodar)	테모졸로미드 (Temozolomide)	테니포시드 (Teniposide)
TESPA	탈리도미드 (Thalidomide)	탈로미드 (Thalomid)	테라시스 (TheraCys)
티오구아닌	티오구아닌 타블로이드 (Tabloid)	티오포스포아미드	티오플렉스 (Thioplex)
티오텐파 (Thiotepa)	TICE	토포자르 (Toposar)	토포테칸 (Topotecan)
토레미펜 (Toremifene)	트라스투주맙 (Trastuzumab)	트레티노인 (Tretinoin)	트렉살 (Trexall)
트리세록스 (Trisenox)	TSPA	VCR	벨반 (Velban)
벨케이드 (Velcade)	베페시드 (VePesid)	베자노이드 (Vesanoid)	비아두르 (Viadur)
빈블라스틴 (Vinblastine)	빈블라스틴(Vinblastine) 설페이트	빈카사르(Vincasar) Pfs	빈크리스틴 (Vincristine)
비노렐빈 (Vinorelbine)	비노렐빈(Vinorelbine) 타르트레이트	VLB	VM-26
VP-16	부몬 (Yumon)	크셀로다 (Xeloda)	자노자르 (Zanosar)
제발린 (Zevalin)	지네카드 (Zinecard)	зол라덱스 (Zoledex)	зол리드론산 (Zoledronic acid)
조메타 (Zometa)			

[0927]

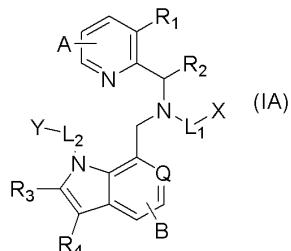
실시예

[0929]

실시예 1: 식 (IA)의 화합물의 일반적인 제조.

[0930]

식 (IA)의 화합물:



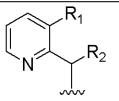
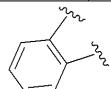
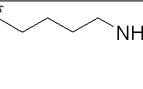
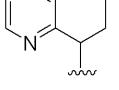
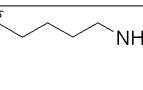
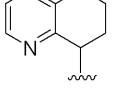
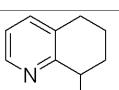
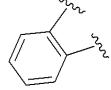
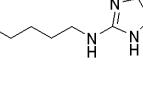
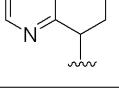
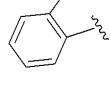
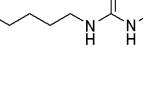
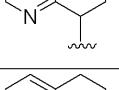
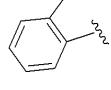
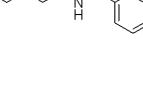
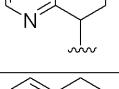
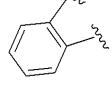
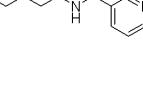
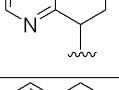
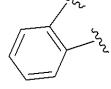
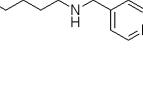
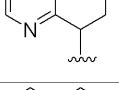
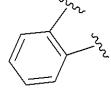
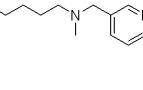
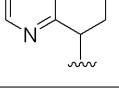
[0931]

[0932]

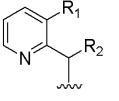
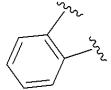
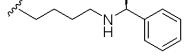
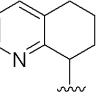
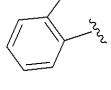
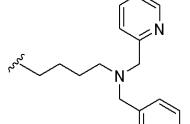
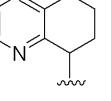
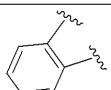
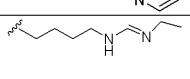
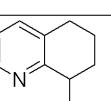
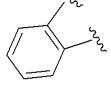
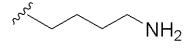
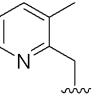
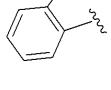
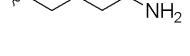
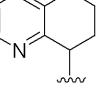
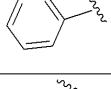
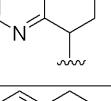
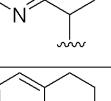
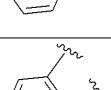
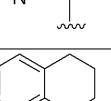
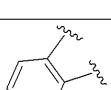
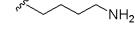
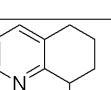
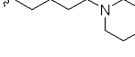
상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, L₁, L₂, X, Y, Q, A, 및 B는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 식 (IA)의 예시적인 화합물은 표 1에 나타나 있다.

[0933]

[표 1]

화합물	-R ₃	-R ₄	-L ₂ -Y	Q	-L ₁ -X	
A			H	N		
B	H	H	H	CH		
C	H	H	H	CH	CH ₃	
D			H	N		
E			H	N		
F			H	N		
G			H	N		
H			H	N		
I			H	N		

[0934]

화합물	-R ₃	-R ₄	-L ₂ -Y	Q	-L ₁ -X	
J		H	N			
K		H	N			
L		H	N			
M		H	N			
N		H	N			
O		H	N			
P		H	N			
Q		H	N			
R			N	CH ₃		
S			N	CH ₃		

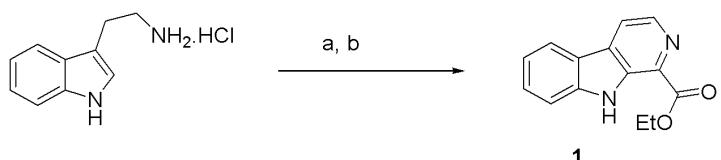
[0935]

화합물	-R ₃	-R ₄	-L ₂ -Y	Q	-L ₁ -X	
T				N	CH ₃	
U				N	CH ₃	
V			H	N	CH ₃	
V1			H	N		

[0936]

[0937] 식 (IA)의 화합물은 예를 들어 하기에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

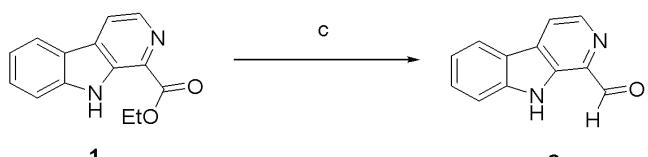
[0938]



[0939]

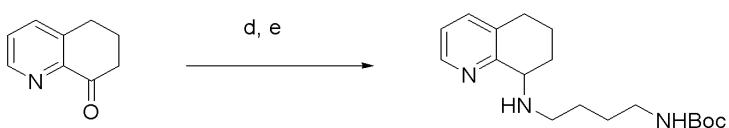
[0940] 시약 및 조건: (a) 에틸 글리옥살레이트, 에탄올, 톨루엔, 0°C 내지 실온, 17h;

[0941]



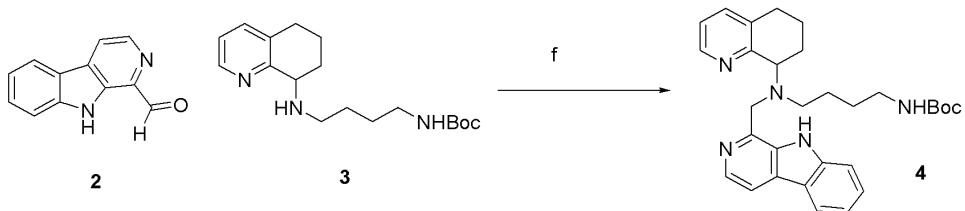
[0942]

[0943] 시약 및 조건: (c) 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (DIBAL-H), CH_2Cl_2 , -50°C , 10분.

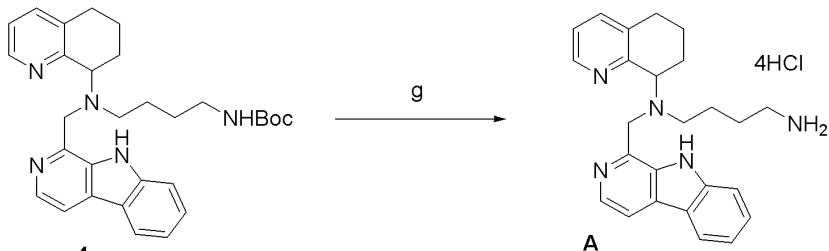


[0944]

[0945] 시약 및 조건: (d) *tert*-부틸 4-아미노부틸카바메이트, 3Å 분자체, 에탄올, 초단파, 150°C, 10분. (e) NaBH₄, 에탄올



[0946]

시약 및 조건: (f) $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, 아세트산, 4Å 분자체, 1,2-디클로로에탄, 초단파, 100°C, 10분

[0948]

시약 및 조건: (g) 티오닐 클로라이드, 메탄올, 실온, 2h

[0950]

실시예 2: *N*-(9*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)메틸)-*N*-(4-아미노부틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클로라이드 (A)의 제조.

[0951]

단계 a: 에틸-9*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-카르복실레이트 (1)의 제조. 에탄올 (25 mL) 중 트립타민 히드로클로라이드 (2.00 g, 10.17 mmol)의 서스펜션에 톨루엔 (50% v/v) 중 글리옥실산 에틸 에스테르 (3.12 g, 15.26 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 용매를 감압 하에서 제거했다. 수득한 잔류물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 처리했다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

[0952]

단계 b: *o*-자일렌 (20 mL) 중 수득한 조 잔류물의 용액에 0°C에서 10% Pd/C (0.51 g)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 140°C에서 대기 분위기 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 클로로포름으로 세정하고, 농축했다. 수득한 잔류물을 실리카겔 (0-20 % 에틸 아세테이트/헥산)상 크로마토그래피로 정제하여 1.26 g (52% 수율)의 생성물 1을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (bs, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.32 (dt, J = 1.2, 7.0 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 241.1 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0953]

단계 c: 9*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-카르복실레이트 (1), (1.26 g, 5.24 mmol)의 교반된 용액에 DIBAL-H 용액 (톨루엔 중 1.0 M; 36.0 mL, 36.71 mmol)을 -50°C에서 첨가했다. 혼합물을 -50°C에서 10분 동안 교반하고, 메탄올 (14.0 mL) 및 10% NaOH (10 mL)의 순차적인 첨가로 -50°C에서 급랭시켰다. 그 다음, 혼합물을 실온에서 추가 1 시간 동안 교반했다. 침전물을 셀라이트를 통한 여과로 제거하고, CHCl_3 -메탄올(10:1)로 세정했다. 조합된 여과물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축했다. 생성물을 실리카겔 (2-20% 메탄올/ CH_2Cl_2)상 크로마토그래피로 정제하여 0.46 g (45 % 수율)의 β -카르볼린-1-카르복실레이트, 2을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.33 (s, 1H), 10.04 (bs, 1H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.35

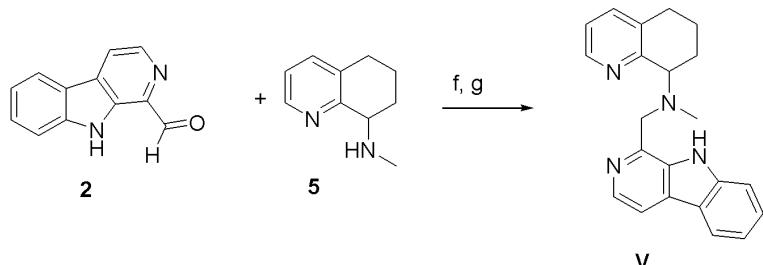
(dt, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 197.0 (100, [M+H]⁺).

[0954] 단계 d 및 e: *tert*-부틸 4-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일아미노)부틸카바메이트 (3)의 제조. 에탄올 (15 mL) 중 6,7-디히드로퀴놀린-8(5H)-온 (2.0 g, 13.6 mmol)의 용액에 농축 아세트산 (5방울), *tert*-부틸 4-아미노부틸카바메이트 (2.7 g, 14.3 mmol) 및 4Å 분자체를 첨가했다. 반응 혼합물을 150°C에서 초단파 반응기에서 10분 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, NaBH4 (0.8 g, 20.4 mmol)을 갑자기 첨가했다. 조 반응 혼합물을 실리카겔 상에 흡착시키고, 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (0% 내지 10% 메탄올/CH₂Cl₂)로 정제하여 목적 생성물을 얻었다: ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 320.2 (100, [M+H]⁺).

[0955] 단계 f: *tert*-부틸 4-(((9H-페리도[3,4-b]인돌-1-일)메틸)(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노)부틸카바메이트 (4)의 제조. 벽이 두꺼운 파이렉스(Pyrex) 튜브에 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중 9H-페리도[3,4-b]인돌-1-카르브알데하이드, 2, (0.20 g, 1.02 mmol)의 용액을 충전했다. 이 용액을 *tert*-부틸 4-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일아미노)부틸카바메이트, 3, (0.36 g, 1.12 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.43 g, 2.04 mmol), 4A 분자체 및 촉매량의 아세트산 (2방울)로 처리했다. 반응 혼합물을 10분 동안 100°C의 온도에서 초단파 조사에 노출시켰다. 조사 후, 반응 혼합물을, 온도가 40°C 미만으로 떨어질 때까지, 고압 공기로 냉각시켰다. 조 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 상에 부었다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 증을 염수로 세정하고, 탄산칼륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5 % 메탄올/CH₂Cl₂)로 정제하여 0.12 g (24 % 수율)의 목적 생성물 4를 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.43 (bs, 1H), 8.67 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J = 1.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (dt, $J = 0.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 4.28-4.02 (m, 4H), 2.90-2.60 (m, 5H), 2.44-2.26 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.44-1.25 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.22-1.12 (m, 1H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 500.2 (100, [M+H]⁺).

[0956] 단계 g: N-((9H-페리도[3,4-b]인돌-1-일)메틸)-N-(4-아미노부틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클로라이드 (A)의 제조. 메탄올 (5 mL) 중 *tert*-부틸 4-(((9H-페리도[3,4-b]인돌-1-일)메틸)(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노)부틸카바메이트, 4, (0.12 g, 0.24 mmol)의 용액을 티오닐 클로라이드 (1 mL)로 실온에서 처리했다. 수득한 혼합물을 30분 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 농축하고, 감압 하에서 건조하여 0.11 g (80 % 수율)의 목적 생성물 A를 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, ⁶DMSO) δ 13.49 (bs, 1H), 8.80-8.41 (m, 3H), 8.00-7.82 (m, 3H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.68-4.50 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 3H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.80-1.30 (m, 5H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 400.2 (100, [M+H]⁺).

[0957] 반응식 2



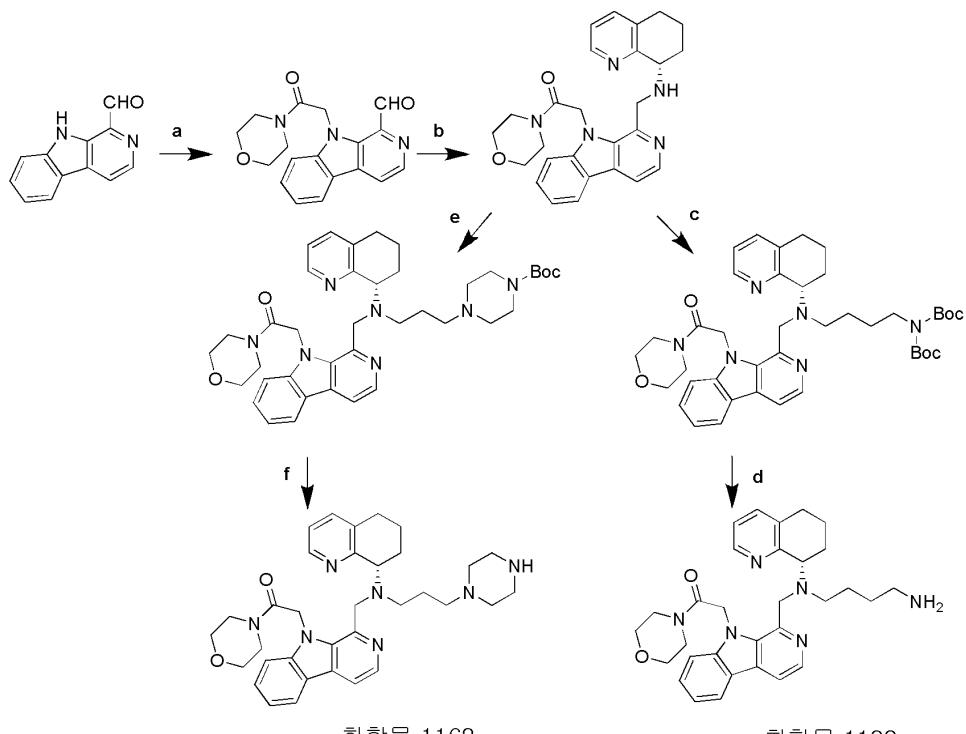
[0958]

[0959] 시약 및 조건: (f) 메탄올, 65°C; (g) NaBH₄, 메탄올, 0°C 내지 실온

[0960] 실시예 3: *N*-((9H-페리도[3,4-*b*]인돌-1-일)페틸)-*N*-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클라이드 (V)의 제조.

[0961] 메탄올 (10 mL) 중 β -카르볼린-1-카르보알데히드, 2, (0.10 g, 0.50 mmol)의 용액을 N-메틸-5,6,7,8-테트라하드로퀴놀린-8-아민, 5, (0.09 g, 0.56 mmol)로 처리했다. 수득한 혼합물을 65°C로 따뜻하게 하고, 18시간 동안 교반했다. 그 다음, 혼합물을 0°C로 냉각하고, 나트륨 보로하이드라이드 (0.08 g, 2.03 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 따뜻하게 하고, 1시간 동안 교반했다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가했다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층을 탄산칼륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (0~5 % 메탄올/CH₂Cl₂)로 정제하여 0.07 g (40 % 수율)의 목적 생성물 V을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.20 (bs, 1H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25~7.15 (m, 2H), 4.26~4.18 (m, 3H), 2.94~2.72 (m, 2H), 2.34~2.18 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.15~2.05 (m, 1H), 2.04~1.90 (m, 1H), 1.85~1.70 (m, 1H); ESI+ MS: m/z (rel 강도) 343.1 (90, [M+H]⁺).

[0962] 반응식 3



[0963]

[0964] 시약 및 조건: (a) Cs_2CO_3 , N-(클로로아세틸)모르폴린, 65°C ; (b) (S)-5,6,7,8-테트라하드로퀴놀린-8-아민, $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, 실온; (c) 비스-1-(N-*tert*-부톡시카르보닐)-4-옥소부틸카바메이트, $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, 실온; (d) 트리플루오로아세트산, 실온; (e) *tert*-부틸-4-(3-브로모프로필)페라진-1-카르복실레이트, 트리에틸아민, 아세토니트릴에서 환류; (f) 트리플루오로아세트산, 실온

[0965] 실시예 4: 반응식 3의 화합물 1128의 제조.

[0966] 단계 a: 9-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-9H-페리도[3,4-b]인돌-1-카르보알데히드의 제조: 4.00 mmol의 세슘 카보

네이트를 20 ml DMF 중 2.00 mmol의 카르볼린 알데히드의 용액에 첨가했다. 실온에서 1시간 교반한 후, 3.00 mmol의 N-(클로로아세틸)모르폴린을 반응 혼합물을 첨가했다. 반응 혼합물을 24시간 동안 65°C로 가열한 다음, 빙수에 부었다. 침전물을 여과 제거하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 생성물을 다음 단계에 사용하기에 충분하도록 정제했다 (75% 수율). ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 324.10 (100, [M+H]⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.21 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.17 (d, 1H, 6.8 Hz), 7.64 (dt, 1H, J = 1.2, 7.2 Hz), 7.38 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.81 (s, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 4.4 Hz), 3.74 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.61 (t, 2H, J = 4.8 Hz).

[0967] 단계 b: (S)-1-모르폴리노-2-(1-((5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일아미노)메틸)-9H-피리도[3,4-b]인돌-9-일)에타논의 제조. 20 ml 디클로로메탄 중 1.5 mmol의 9-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-9H-피리도[3,4-b]인돌-1-카르브알데히드, 1.5 mmol의 (S)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민, 및 3.00 mmol의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 2시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음, 반응물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 급랭시켰다. 유기 층을 황산망간 상에서 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켰다. 목적 생성물을 디클로로메탄:메탄올:NH₄OH (9:1:0.1) 용매계를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다 (85% 수율). ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 456.2 (100, [M+H]⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.36 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.55 (dt, 1H, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.29 (q, 2H, J = 4.8 Hz), 7.07 (q, 1H, 4.8 Hz), 6.11 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 5.74 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 4.46 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.33 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.00 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.73-3.60 (m, 6H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.78 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.96-1.66 (m, 4H).

[0968] 단계 c: (S)-4-(((9-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-9H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)메틸)(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)-(4-(비스-N-tert-부톡시카르보닐)아미노)부틸카바메이트의 제조. 20 ml 1,2-디클로로에탄 중 1.00 mmol의 (S)-1-모르폴리노-2-(1-((5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일아미노)메틸)-9H-피리도[3,4-b]인돌-9-일)에타논, 1.00 mmol의 비스-1-(N-tert-부톡시카르보닐)-4-옥소부틸카바메이트, 및 2.00 mmol의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 급랭시켰다. 유기 층을 황산망간 상에서 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켰다. 목적 생성물을, 50%디클로로메탄 중 디클로로메탄:메탄올:NH₄OH (9:1:0.1)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다(95% 수율). ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 727.3 (100, [M+H]⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.56 (dt, 1H, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.17 (d, 1H, 18.4 Hz), 6.88 (dt, 1H, J = 3.2, 4.4 Hz), 5.80 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 4.36 (s, 2H), 4.13 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 3.97 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 3.89 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

[0969] 단계 d: (S)-2-(1-((4-아미노부틸)(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-9H-피리도[3,4-b]인돌-9-일)-1-모르폴리노에타논의 제조. 0.95mmol의 (S)-4-(((9-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-9H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)메틸)(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)-(4-(비스-N-tert-부톡시카르보닐)아미노)부틸카바메이트를 2 ml의 디클로로메탄에 용해시키고, 2 ml의 트리플루오로아세트산으로 처리했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 빙욕으로 0°C로 냉각한 다음, 1M NaOH 용액으로 주의하여 중화시켰다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 했다. 유기 층을 분리하고, 황산망간 상에서 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켰다. 목적 생성물을, 디클로로메탄:메탄올:NH₄OH (9:1:0.1)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 527.2 (100, [M+H]⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.57 (dt, 1H, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.18 (d, 1H, 19.6 Hz), 6.90 (dt, 1H, J = 2.8, 4.8 Hz), 5.76 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 4.36 (s, 2H), 4.12 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 3.97 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 3.89 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 3.79 (td, 1H, J = 3.6, 12.0 Hz),

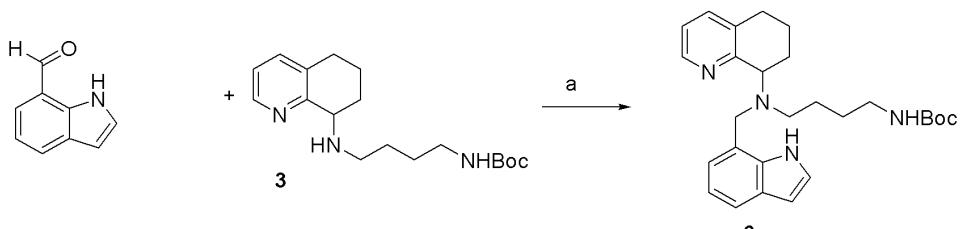
3.70-3.55 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.25 (s, 2H), 0.97-0.76 (m, 4H). 원소 분석 (C/H/N): C₃₁H₃₈N₆O₂ × 1.25 mol H₂O; 계산치: 67.80/7.43/15.30; 실측치: 67.65/7.12/15.21

[0970] 실시예 5: 반응식 3의 화합물 1162의 제조.

단계 e: (S)-*tert*-부틸 4-((9-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-9*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)메틸)(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노프로필)피페라진-1-카르복실레이트의 제조. 10 mL 아세토니트릴 중 1.00 mmol의 (S)-1-모르폴리노-2-(1-((5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)9*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-9-일)에타논, 1.2 mmol *tert*-부틸-4-(3-브로모프로필)피페라진-1-카르복실레이트, 및 2.5 mmol 트리에틸 아민을 밤새 가열 환류했다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 포화 중탄산나트륨 용액에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 황산망간 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 목적 생성물을, 디클로로메탄:메탄올:NH₄OH (9:1:0.1)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다 (46.88% 수율). ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 682.4 (100, [M+H]⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 7.32-7.27 (m, 3H), 6.97 (dt, 1H, J = 3.2, 4.4 Hz), 5.62 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 4.36 (s, 2H), 4.14 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 4.01 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.93 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 3.81-3.51 (m, 6H), 3.46-3.20 (m, 4H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.88-2.58 (m, 4H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.90-1.59 (m, 6H), 1.40 (s, 9H).

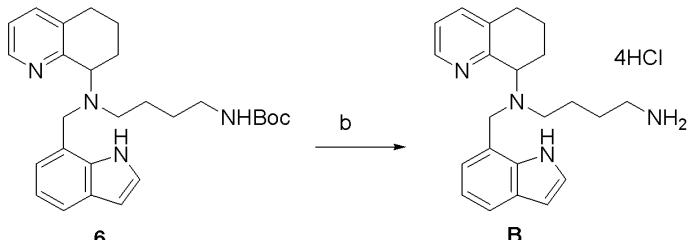
단계 f: (S)-1-모르폴리노-2-(1-((3-(피페라진-1-일)프로필)(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)9*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-9-일)에타논의 제조. 0.50mmol의 (S)-*tert*-부틸 4-((9-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-9*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-1-일)메틸)(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노프로필)피페라진-1-카르복실레이트를 2 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 2 mL의 트리플루오로아세트산으로 처리했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 빙욕으로 0°C로 냉각한 다음, 1M NaOH 용액으로 주의하여 중화시켰다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 했다. 유기 층을 분리하고, 황산망간 상에서 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켰다. 목적 생성물을, 디클로로메탄:메탄올:NH₄OH (9:1:0.1)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 582.3 (100, [M+H]⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 7.32-7.25 (m, 5H), 6.94 (dt, 1H, J = 2.8, 4.8 Hz), 5.67 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 4.37 (s, 2H), 4.14 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 4.05 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 3.93 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.72-3.47 (m, 4H), 3.45-3.30 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.88-2.51 (m, 6H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.90-1.59 (m, 8H), 1.02-0.96 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 1H). 원소 분석 (C/H/N): C₃₄H₄₃N₇O₂ × 0.95 mol H₂O; 계산치: 68.19/7.56/16.37; 실측치: 68.18/7.38/16.23.

[0973] 반응식 4



[0974]

시약 및 조건: (a) Na(OAc)₃BH, cat. 아세트산, 1,2-디클로로에탄, 100°C, 초단파



[0976]

[0977]

[0978] 실시예 6: $NI-((1H-인돌-7-일)-메틸)-NI-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)$ 부탄-1,4-디아민 (b) 의 제조.

[0979]

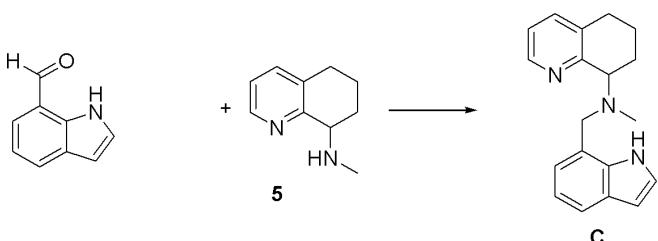
단계 a: *tert*-부틸 4-(((1H-인돌-7-일)메틸)(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)부틸카바메이트 (6)의 제조. 벽이 두꺼운 파이렉스(Pyrex)튜브에 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중 인돌-7-카르복스알데하이드 (0.50 g, 3.44 mmol)의 용액을 충전했다. 이 용액을 *tert*-부틸 4-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일아미노)부틸카바메이트, 3, (1.21 g, 3.78 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (1.46 g, 6.88 mmol) 및 촉매량의 아세트산 (2방울)으로 처리했다. 반응 혼합물을 10분 동안 100°C의 온도에서 초단파 조사에 노출시켰다. 조사 후, 반응튜브를, 온도가 40°C 미만으로 떨어질 때까지 고압 공기로 냉각했다. 조 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 상에 부었다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 탄산칼륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5 % 메탄올/CH₂Cl₂)로 정제하여 0.54 g (35 % 수율)의 목적 생성물 6을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.87 (bs, 1H), 8.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.51-6.49 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.92-2.72 (m, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.95-1.68 (m, 2H), 1.47-1.15 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 449.2 (100, [M+H]⁺).

[0980]

단계 b: *NI-((1H-인돌-7-일)메틸)-NI-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)부탄-1,4-디아민* (b) 의 제조. 메탄올 (5 mL) 중 *tert*-부틸 4-(((1H-인돌-7-일)메틸)(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)부틸카바메이트, 6, (0.27 g, 0.60 mmol)의 용액을 실온에서 티오닐 클로라이드 (1 mL)로 처리했다. 수득한 혼합물을 30분 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 농축하고, 감압 하에서 건조하여 0.26 g (87 % 수율)의 목적 생성물, B를 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.97 (bs, 1H), 8.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 1H), 7.35–7.20 (m, 2H), 6.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.44 (bs, 1H), 4.90–4.78 (m, 2H), 3.60–3.53 (m, 2H), 3.10–3.00 (m, 2H), 2.80–2.60 (m, 4H), 2.50–2.39 (m, 1H), 2.30–1.40 (m, 7H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 349.2 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0981]

반응식 5



[0982]

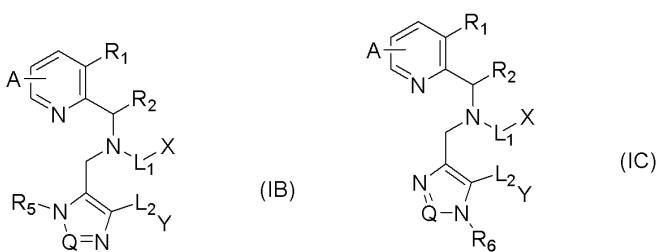
실시 예 7: $N-((1H-인돌-7-일)메틸)-N$ -메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 (C)의 제조.

1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중 인돌-7-카르복스알데히드 (0.48 g, 3.36 mmol)의 용액을 *N*-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민, 5, (0.60 g, 3.70 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (1.07 g, 5.05 mmol) 및 촉매량의 아세트산 (2방울)로 처리했다. 수득한 혼합물을 65°C로 끓듯하게 하고, 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가했다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층을 탄산칼륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (0~5 % 메탄올/CH₂Cl₂)로 정제하여 0.75 g (76 % 수율)의 목적 생성물을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.69 (bs, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.85~7.81 (m, 1H), 7.68~7.65 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44~7.38 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 7.03~6.96 (m, 2H), 6.55 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.22~4.17 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.92~2.72 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14~2.04 (m, 1H), 2.00~1.88 (m, 1H), 1.85~1.70 (m, 1H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 292.1 (90), [M+H]⁺.

당업자는, 표1에 기재된 다른 화합물이 예를 들어 적절하게 치환된 테트라하이드로퀴놀린을 화합물 3 대신 치환하여 상기에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

실시예 8: 식 (IB) 및 (IC)의 화합물의 일반적인 제조.

식 (I)의 화합물은 하기 일반적인 구조 (IB) 및 (IC)를 가질 수 있다:



상기 식에서, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , L_1 , L_2 , X , Y , Q , A , 및 B 는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 식 (IB) 및 (IC)의 화합물의 특정 구체에는 하기의 표2에 나타나 있다. 표 2의 각 화합물을 대해, Q 는 N 이다.

[0990]

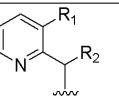
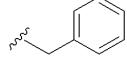
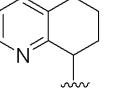
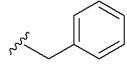
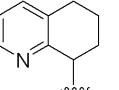
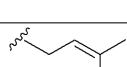
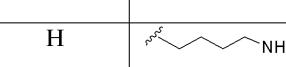
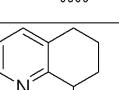
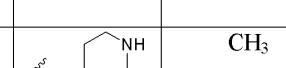
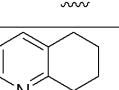
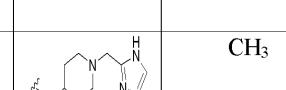
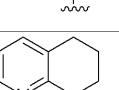
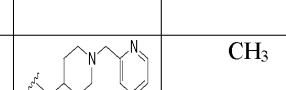
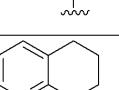
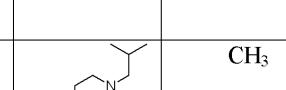
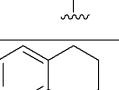
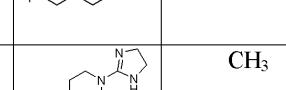
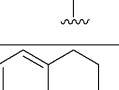
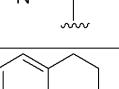
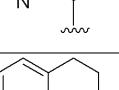
[표 2]

화합물	-R ₅	-R ₆	-L ₂ -Y	-L ₁ -X	
W	--		H	CH ₃	
X		--	H	CH ₃	
Y	--		H	CH ₃	
Z	--		H		
AA		--	H		
AB	--		H		
AC	--		H		
AD	--		H	CH ₃	
AE	--		H	CH ₃	
AF	--		H	CH ₃	

[0991]

화합물	-R ₅	-R ₆	-L ₂ -Y	-L ₁ -X	
AG	--		H	CH ₃	
AH	--		H	CH ₃	
AI	--		H	CH ₃	
AJ	--		H	CH ₃	
AK		--	H	CH ₃	
AL	--		H	CH ₃	
AM	--		H	CH ₃	
AN	--		H	CH ₃	
AO	--		H	CH ₃	
AP	--		H	CH ₃	

[0992]

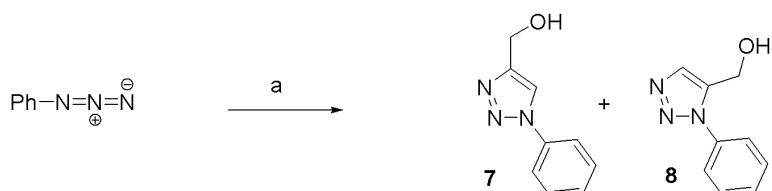
화합물	-R ₅	-R ₆	-L ₂ -Y	-L ₁ -X	
AQ	--		H	CH ₃	
AR	--		H		
AS	--		H		
AT	--	H		CH ₃	
AU	--	H		CH ₃	
AV	--	H		CH ₃	
AW	--	H		CH ₃	
AX	--	H		CH ₃	
AX1	--	H		CH ₃	
AX2	--	H		CH ₃	

[0993]

화합물	-R ₅	-R ₆	-L ₂ -Y	-L ₁ -X	
AX3	--	H		CH ₃	
AX4	--	H		CH ₃	
AX5	--			CH ₃	
AX6	--			CH ₃	

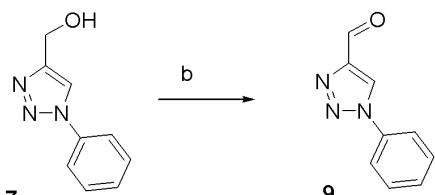
[0994]

반응식 6



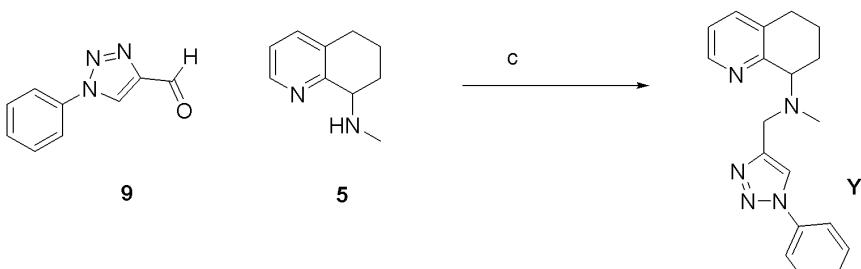
[0996]

시약 및 조건: (a) 프로파르길 알콜, 순수함, 90°C.



[0998]

시약 및 조건: (b) MnO2, CH2Cl2, 실온



[1000]

시약 및 조건: (c) Na(OAc)3BH, cat. 아세트산, 디클로로에탄, 65°C;

[1002]

실시예 9: N-((1H-벤조[d]아미다졸-2-일)메틸)-N-(4-아미노부틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 테트라하이드로퀴놀린-8-아민

드로클로라이드 (Y)의 제조의 제조.

[1003]

단계 a: (1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올 (7)의 제조. 페닐 아지드 (2.02 g, 17.0 mmol)을 순수한 프로파르길 알콜 (3 mL)에 용해시키고, 혼합물을 2시간 동안 90°C로 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 밤새 정착하고, 7 을 결정형 고형물로서 침전시켜 1.03 g (35%)의 목적 생성물 7을 얻었고, 한편, 모액은 주로 레지오이성질체 9를 함유했다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97, (s, 1H), 7.70, (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.50, (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 4.88, (d, J = 6.00 Hz, 2H), 2.70, (bs, 1H).

[1004]

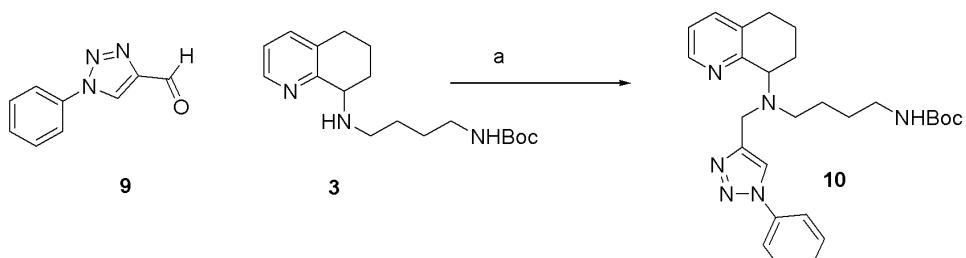
단계 b: 1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르브알데히드 (9)의 제조. CH_2Cl_2 (50 mL) 중 (1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올, 7, (1.03 g, 5.87 mmol)의 용액에 MnO_2 (2.05g, 23.5 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 3일 동안 실온에서 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 셀라이트(Celite[®])를 통해 여과하고, 및 수득한 여과물을 진공에서 농축했다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 0.83g (82%)의 9을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.53, (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.58-7.49, (m, 3H).

[1005]

단계 c: *N*-메틸-*N*-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 (Y)의 제조. 1,2-디클로로에탄 (2 mL) 중 1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르브알데히드, 9, (0.23 g, 1.35 mmol)의 용액에 *N*-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민, 5, (0.20 g, 1.23 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.10 g, 1.60 mmol), 및 3방울의 아세트산을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 수성 포화 NaCl (10 mL)에 끊고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 35 mg (9%)의 Y을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.78, (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.39, (m, 4H), 7.20, (m, 1H), 4.72, (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 2H), 2.90-2.60 (m, 6H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.10-1.95, (m, 1H), 1.90-1.78, (m, 1H).

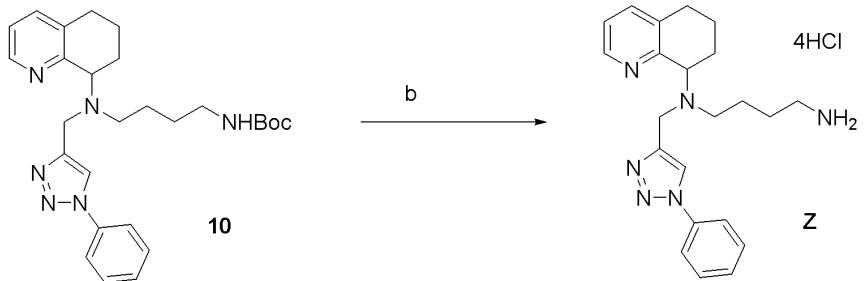
[1006]

반응식 7



[1007]

시약 및 조건: (a) $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, cat. 아세트산, 디클로로에탄, 65°C



[1009]

[1010]

시약 및 조건: (b) SOCl_2 , 메탄올, 실온

[1011]

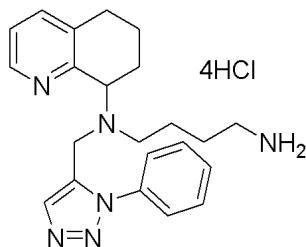
실시예 10: N-(4-아미노부틸)-N-((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클로라이드 (Z)의 제조.

[1012]

단계 a: *tert*-부틸 4-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)부틸카바메이트 (10)의 제조. 1,2-디클로로에탄 (15 mL) 중 1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드, **9**, (0.54 g, 3.10 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 4-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일아미노)부틸카바메이트, **3**, (1.10 g, 3.40 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.00 g, 4.70 mmol), 및 3방울의 아세트산을 첨가했다. 반응 혼합물을 4시간 동안 65°C에서 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 수성 NaHCO₃에 부었다. 생성물을 CH₂Cl₂ (3×10 mL)로 추출하고, 조합된 유기 상을 탄산칼륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 크로마토그래피 (0-10% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 850 mg (57%)의 **13**을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73, (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52-7.46, (m, 2H), 7.39, (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31, (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01, (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 4.08, (m, 1H), 3.93, (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.83, (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.85-2.61 (m, 4H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.93-1.60, (m, 3H), 1.55-1.35, (m, 12H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 477 (100, M+H).

[1013]

단계 b: *N*-(4-아미노부틸)-*N*(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클로라이드 (Z)의 제조. 메탄올 (20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)-아미노)부틸카바메이트, **10** (0.85 g, 1.80 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (1.27 g, 10.7 mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 790 mg (85%)의 Z을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.78, (bs, 1H), 8.93, (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25–8.06 (m, 3H), 7.84, (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.71, (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.62–7.55 (m, 2H), 7.52–7.46, (m, 1H), 7.40–7.35, (m, 1H), 4.77, (m, 1H), 4.50–4.38, (m, 2H), 3.32–3.22, (m, 1H), 3.15–3.02 (m, 1H), 2.88–2.66 (m, 4H), 2.50–2.39 (m, 1H), 2.15–2.00, (m, 2H), 1.95–1.68, (m, 3H), 1.64–1.50, (m, 2H), ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 377 (100, M $^+$ H).

**AA**

[1014]

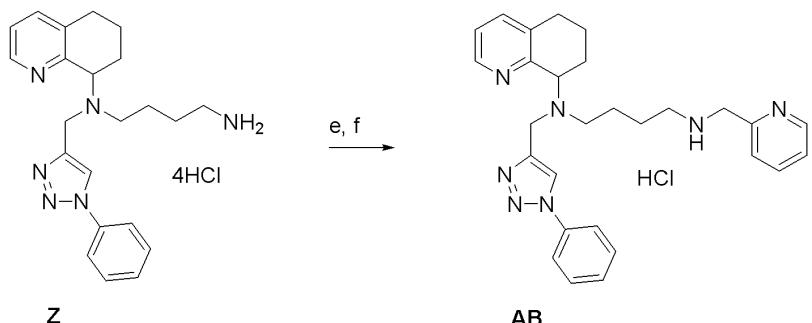
실시예 11: *N*-(4-아미노부틸)-*N*-((3-페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클로라이드 (AA)의 제조:

[1016]

화합물 AA를, 화합물 Z에 대한 절차를 사용하여 제조하지만, 화합물 8에 상응하는 알데히드를 화합물 9 대신에 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 8.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24-8.10 (m, 3H), 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.90-2.50 (m, 7H), 2.00-1.40 (m, 7H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 377.2 (90, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[1017]

반응식 8



[1018]

시약 및 조건: (e) 피리딘카르복스알데히드, $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, cat. 아세트산, 디클로로에탄, 65°C ; (f) 1*N* HCl, 디에틸 에테르.

[1020]

실시예 12: *N1*-((1-페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-*N4*-(피리딘-2-일메틸)-*N1*-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)부탄-1,4-디아민 히드로클로라이드 (AB)의 제조.

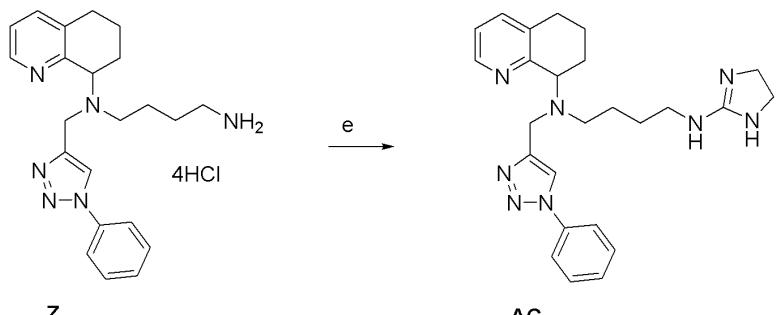
[1021]

1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중 *N*-(4-아미노부틸)-*N*-((1-페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클로라이드, Z, (0.20 g, 0.38 mmol)의 용액을 후니그 (Hunig's) 염기 (0.08 mL, 0.42 mmol), 2-피리딘 카르복스알데히드 (0.04 mL, 0.42 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.12 g, 0.57 mmol) 및 촉매량의 아세트산 (2방울)로 처리했다. 수득한 혼합물을 65°C 로 따뜻하게 하고, 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가했다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 탄산칼륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (0-15 % 메탄올/ CH_2Cl_2)로 정제하여 0.08 g (45 % 수율)의 목적 생성물 AB를 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54-8.34 (m, 2H), 8.15 (bs, 1H), 7.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 1H), 7.02-6.84 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.92-3.70 (m, 4H), 2.82-2.50 (m, 6H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.04-1.82 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 5H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 468.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

$[M+H]^+$).

[1022]

반응식 9



[1023]

[1024]

시약 및 조건: (e) 촐단파, 2-메틸티오-2-아미다졸린 히드리우다이트, *i*-Pr₂NEt, 에탄올, 150 °C, 10분.

[1025]

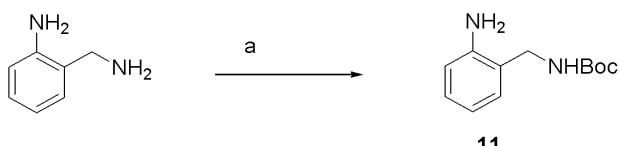
실시예 13: $N1-(4,5\text{-디히드로-}1H\text{-아미다졸-2-일})-N4((1\text{-페닐-}1H\text{-1,2,3-트리아졸-4-일})\text{메틸})-N^4\text{-}(5,6,7,8\text{-테트라하이드로퀴놀린-8-일)부탄-1,4-디아민}$ (AC)의 제조.

[1026]

벽이 두꺼운 파이렉스(Pyrex)튜브에 에탄올(2 mL) 중 용액 of Z (0.19 g, 0.36 mmol)의 용액을 충전했다. 용액을 휴니그 염기(N,N-디이소프로필에틸아민)(0.25 mL, 1.45 mmol) 및 2-메틸티오-2-아미다졸린 히드리오다이드(0.05 g, 0.40 mmol)로 처리했다. 수득한 혼합물을 함유하는 튜브를 실리콘 격막이 구비된 알루미늄 크림프캡으로 밀봉한 다음, 10분 동안 150°C의 농도에서 초단파 조사에 노출시켰다. 조사 후, 반응 튜브를, 온도가 40°C 미만으로 떨어질 때까지 고압 공기로 냉각했다. 조 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(0-10 % 메탄올/CH₂Cl₂)로 정제하여 0.07 g (44 % 수율)의 목적 생성물 AC를 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (bs, 1H), 8.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.44-7.32 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.40-3.22 (m, 2H), 2.80-2.48 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.90-1.45 (m, 6H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 445.2 (100, [M+H]⁺).

[1027]

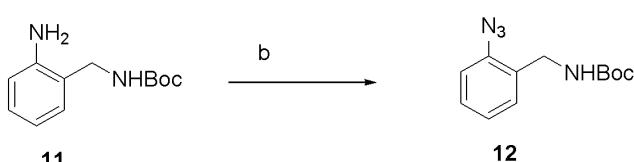
반응식 10



[1028]

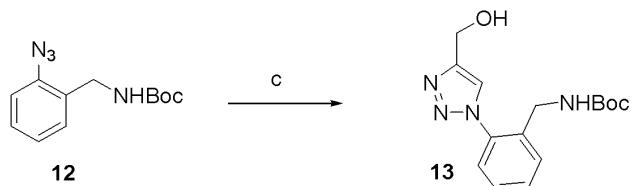
[1029]

시약 및 조건: (a) Boc-무수물 트리에틸아민 THF 실온



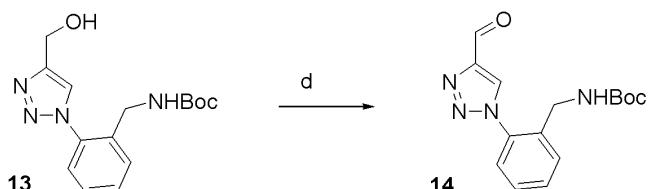
[1030]

[1031] 시약 및 조건: (b) $t\text{-BuONO}$, TMN_3 , CH_3CN , 0°C 내지 실온



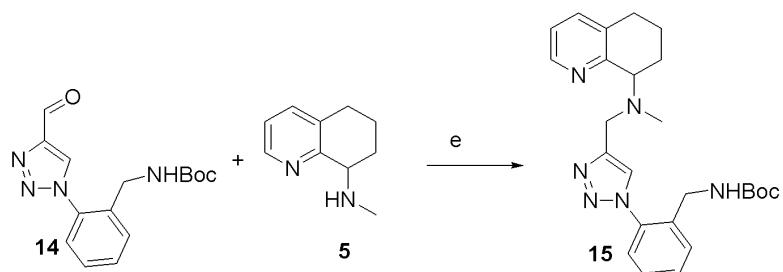
[1032]

[1033] 시약 및 조건: (c) 프로파르길 알콜, 순수함, 90°C .



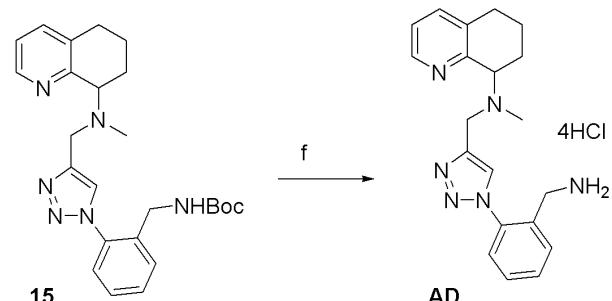
[1034]

[1035] 시약 및 조건: (d) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 실온



[1036]

[1037] 시약 및 조건: (e) $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, cat. 아세트산, 디클로로에탄, 65°C



[1038]

[1039] 시약 및 조건: (f) SOCl_2 , 메탄올, 실온

[1040] 실시예 14: *N*-((1-(2-(아미노메틸)페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민 테트라하이드로클로라이드 (AD)의 제조.

[1041] 단계 a: *tert*-부틸 2-아미노벤질카바메이트 (11)의 제조. 2-아미노벤질 아민 (2.0 g, 16.4 mmol)의 THF (30 mL) 용액에 트리에틸아민 (4.60 mL, 32.7 mmol) 및 di-*tert*-부틸디카보네이트 (4.3 g, 19.6 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 그 다음, 조 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 에 부은 다음,

에틸 아세테이트로 추출했다. 유기상을 염수로 세정하고, 그 다음, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 730 mg (20%)의 **11**을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12-7.80, (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 4.77, (bs, 1H), 4.29-4.11, (m, 4H), 1.43(s, 9H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 223 (80, M+H).

[1042] 단계 b: *tert*-부틸 2-아지로벤질카바메이트 (**12**)의 제조. 15 (5.00 g, 22.5 mmol)의 아세토니트릴 (40 mL) 용액에 0°C에서 *tert*-부틸니트라이트 (4.00 mL, 33.7 mmol) 및 트리메틸실릴아지드 (33.55 mL, 26.9 mmol)를 첨가했다. 반응 0°C에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 조물질을 추가 정제없이 다음 단계에 사용했다. ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 271 (80, M+H).

[1043] 단계 c: *tert*-부틸 2-(4-(히드록시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질카바메이트 (**13**)의 제조. *tert*-부틸 2-아지로벤질카바메이트, **12**, (5.4 g, 21.7 mmol)을 순수한 프로파르길 알콜 (10 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 90°C에서 18시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 수득한 잔류물을 디에틸 에테르에 용해시켰다. 정치 시, 트리아졸 **13**은 결정화되었다. 결정물을 여과로 수집하여 2.5 g (38%)의 **13**을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82, (s, 1H), 7.64-7.35 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 1H), 5.35, (bs, 1H), 4.87, (s, 2H), 4.15(s, 2H), 1.42 (s, 9H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 249 (100, M-tBu).

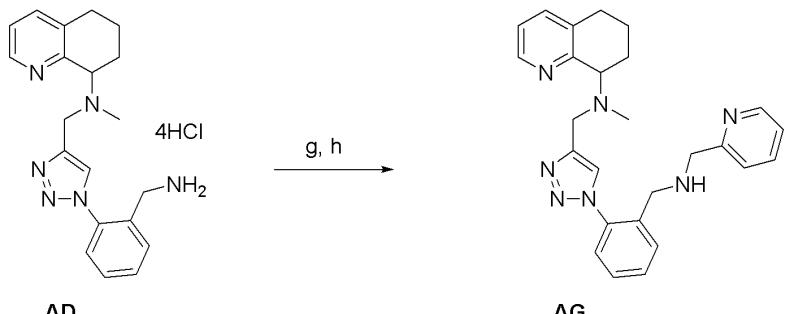
[1044] 단계 d: *tert*-부틸 2-(4-포르밀-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질카바메이트 (**14**)의 제조. CH_2Cl_2 (10 mL) 중 *tert*-부틸 2-(4-(히드록시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질카바메이트, **13**, (2.5 g, 8.31 mmol)의 용액에 MnO_2 (5.0 g, 57.5 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 그 다음, 조반응 혼합물을 Celite[®]의 플러그를 통해 여과하고, 그 다음, 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 610 mg (25%)의 **14**을 얻었다: ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 225 (100, M+Na).

[1045] 단계 e: *tert*-부틸 (2-(4-((메틸(5,6,7,8-테트라하드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)(**15**)의 제조. 1,2-디클로로에탄 (4 mL) 중 *tert*-부틸 2-(4-포르밀-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질카바메이트, **14**, (0.61 g, 2.03 mmol)의 용액에 *N*-메틸-5,6,7,8-테트라하드로퀴놀린-8-아민, **11**, (0.30 g, 1.85 mmol), 나이트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.70 g, 3.33 mmol), 및 AcOH (10방울)을 첨가했다. 반응 혼합물을 65°C로 가열하고, 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL)에 붓고, EtOAc (2×10 mL)로 추출했다. 유기상을 조합하고, 염수로 세정하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 360 mg (44%)의 **15**을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.30 (m, 4H), 7.08 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.18-3.95 (m, 5H), 2.88-2.65, (m, 2H), 2.41, (s, 3H), 2.24-2.14, (m, 1H), 2.10-1.90, (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.39 (s, 9H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 449 (100, M+H).

[1046] 단계 f: *N*-(1-(2-(아미노메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸-*N*-메틸-5,6,7,8-테트라하드로퀴놀린-8-아민 테트라하드로클로라이드 (AD)의 제조. *tert*-부틸 (2-(4-((메틸(5,6,7,8-테트라하드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐), **15**, (0.36 g, 0.80 mmol)의 메탄올 (2 mL) 용액을 통해, 완전한 전환에 LC-MS에 의해 관찰될 때까지 $\text{HCl}_{(g)}$ (농축 H_2SO_4 을 건조 NaCl 에 첨가하여 생산됨) 거품을 일으켰다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 250 mg (68%)의 AD를 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 8.81-8.68, (m,

4H), 8.52, (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87, (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.75–7.50, (m, 4H), 7.38, (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.81–4.73, (m, 1H), 4.61, (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.47, (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.91–3.83, (m, 2H), 2.90–2.70, (m, 5H), 2.51–2.49, (m, 1H), 2.15–2.03, (m, 2H), 1.72–1.60, (m, 1H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 349 (100, M+H).

반응식 11



[1048]

시약 및 조건: (g) 2-페리딘 카르복스알데히드, 트리에틸아민, 메탄올, 60°C,

[1050]

18 h; (h) NaBH_4 , 실온, 1시간.

[1051]

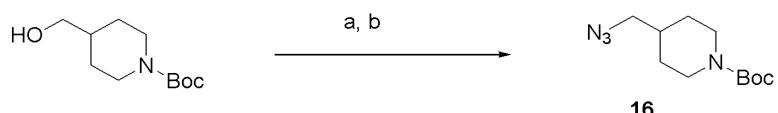
실시예 15: *N*-메틸-*N*-(1-(2-((페리딘-2-일메틸아미노)메틸)-페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 (AG)의 제조.

[1052]

메탄올 (2 mL) 중 *N*-(1-(2-(아미노메틸)페닐)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-*N*-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-아민 테트라히드로클로라이드, AD, (0.20 g, 0.43 mmol)의 용액에 2-페리딘 카르복스알데히드 (0.04 mL, 0.43 mmol) 및 트리에틸아민 (0.18 mL, 1.30 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60°C로 가열하고, 18시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, NaBH₄ (0.05 g, 1.30 mmol)을 첨가했다. 반응 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 염수 (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2×10 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조생성물을 알루미나상 크로마토그래피(0-5% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 AG을 얻었다. ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 440 (100, M+H).

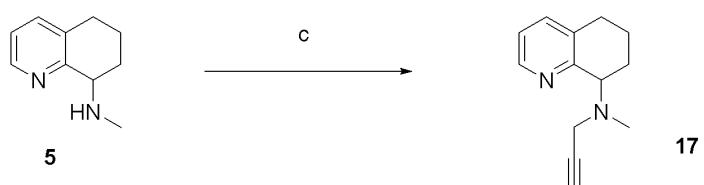
[1053]

반응식 12



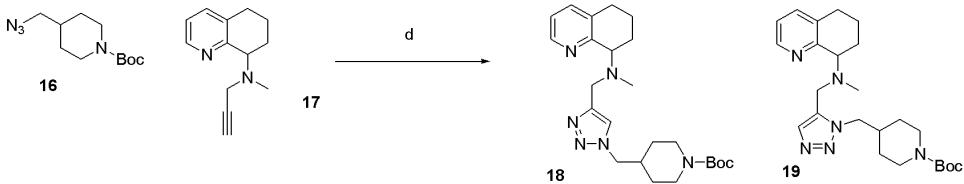
[1054]

시약 및 조건: (a) 메탄설포닐 클로라이드, 트리에틸아민, CH_2Cl_2 , (b) NaN_3 , 디메틸포름아미드, 70°C , 16시간.



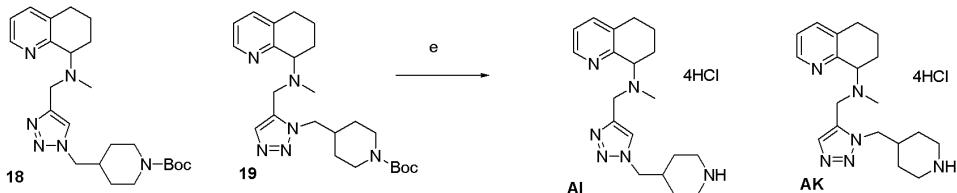
[1056]

시약 및 조건: (c) 프로파르길 브로마이드, Na_2CO_3 , NaI , 테트라히드로푸란, 3시간.



[1058]

시약 및 조건: (d) 순수함, 초단파, 150°C, 20분.



[1060]

시약 및 조건: (e) HCl, 메탄올

[1062]

실시예 16: *N*-메틸-*N*-(1-(피페리딘-4-일메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클로라이드 (AI) 및 *N*-메틸-*N*-(3-(피페리딘-4-일메틸)-3*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 (AK)의 제조:

[1063]

단계 a: *tert*-부틸 4-(아지로메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (16)의 제조. CH₂Cl₂ (40 mL) 중 *tert*-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.00 g, 9.28 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드 (0.76 mL, 9.75 mmol), 그 다음 트리에틸아민 (1.43 mL, 10.21 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 탄산수소나트륨으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 고형물을 추가 정제없이 사용했다: ¹H NMR (*d*6-DMSO) δ 4.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.95-3.85 (m 2H), 3.13 (s, 3H), 2.75-2.60 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.04 (ddd, *J* = 12.4, 12.4, 4.4 Hz, 2H).

[1064]

단계 b: 디메틸포름아미드 (6 mL) 중 조 *tert*-부틸 4-((메틸설포닐옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.50 g, 1.71 mmol)의 용액에 나트륨 아지드 (0.14 g, 2.22 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 70°C로 가열하고, 17시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 고형물을 추가 정제없이 사용했다: ¹H NMR (*d*6-DMSO) δ 3.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.68-2.55 (m 2H), 1.67-1.57 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 0.99 (ddd, *J* = 12.4, 12.4, 4.4 Hz, 2H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 263.1 (5, [M+H]⁺).

[1065]

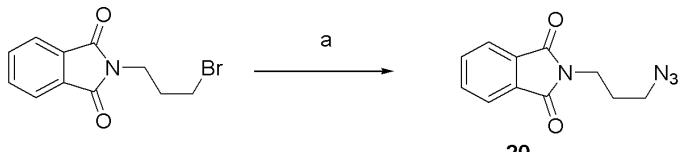
단계 c: *N*-메틸-*N*-(프로프-2-이닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 (17)의 제조. THF (15 mL) 중 *N*-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민, 5, (0.50 g, 3.08 mmol)의 용액에 프로파르길 브로마이드 (0.28 mL, 3.08 mmol), 나트륨 아이오다이드 (0.05 g, 0.31 mmol) 및 나트륨 카보네이트 (0.98 g, 9.24 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 고형물을 추가 정제없이 사용했다: ¹H NMR (*d*6-DMSO) δ 8.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 1H), 3.47 (ddd, *J* = 16.8, 2.4, 2.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.12-1.87 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도)

201.1 (100, $[M+H]^+$).

[1066] 단계 d: *tert*-부틸 4-((4-((메틸(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (18) 및 *tert*-부틸 4-((5-((메틸(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (19)의 제조. *N*-메틸-*N*-(프로프-2-이닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민, 5, (0.31 g, 1.54 mmol) 및 *tert*-부틸 4-(아지로메틸)피페리딘-1-카르복실레이트, 16, (0.37 g, 1.54 mmol)의 순수한 혼합물을 150°C에서 20분 동안 초단파에서. 수득한 잔류물을 수성 포화 NaHCO_3 용액 및 CH_2Cl_2 사이에서 분할했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 고형물을 칼럼 크로마토그래피 (염기성 알루미나, 0% 메탄올/ CH_2Cl_2 내지 20% 메탄올/ CH_2Cl_2)로 정제하여 비 1.4:1의 1,4-치환 (18) 및 1,5-치환된 (19)트리아졸 레지오이성질체를 얻었다: ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.88-3.77 (m, 4H), 2.72-2.07 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.05-0.98 (m, 1H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 441.2 (100, $[M+H]^+$).

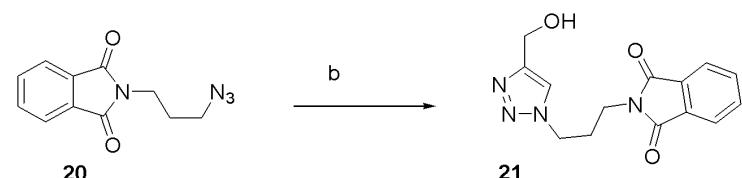
[1067] 단계 e: *N*-메틸-*N*-(1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클로라이드 (AI) 및 *N*-메틸-*N*-(3-(피페리딘-4-일메틸)-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 (AK)의 제조. 메탄올 (10 mL) 중 트리아졸 레지오이성질체 18 및 19 (0.18 g, 0.42 mmol)의 혼합물에 HCl 가스 (H_2SO_4 및 NaCl 로부터 생성됨)로 거품을 일으켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하여 몰비 1.3:1의 트리아졸 AI 및 AK를 얻었다. 테트라하이드로클로라이드 염을 추가 정제없이 사용했다: ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 341.2 (100, $[M+H]^+$).

[1068] 반응식 13



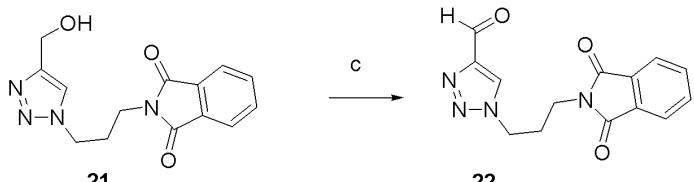
[1069]

시약 및 조건: (a) 나이트륨 아지드, H_2O , 초단파, 120°C, 30분

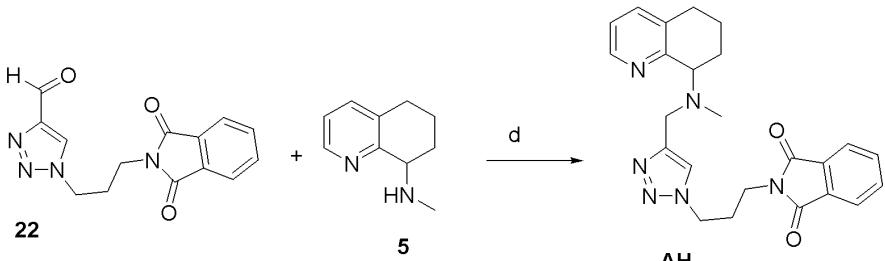


[1071]

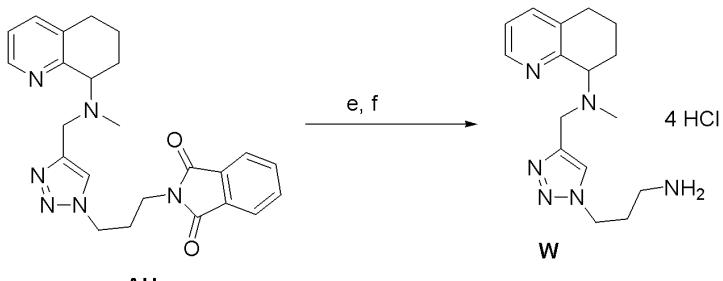
시약 및 조건: (b) 프로파르길 알콜, 순수함, 90°C.



[1073]

시약 및 조건: (c) MnO₂, CH₂Cl₂, 실온

[1075]

시약 및 조건: (e) Na(OAc)₃BH, cat. 아세트산, 디클로로에탄, 65°C

[1077]

시약 및 조건: (e) NH₂NH₂, 에탄올, 80°C, 20 h; (f) 1N HCl, 디에틸 에테르.

[1079]

실시예 17: *N*-((1-(3-아미노프로필)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-*N*-메틸-5,6,7,8-데트라하이드로퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클로라이드 (**W**)의 제조.

[1080]

단계 a: 2-(3-아지로프로필)이소인돌린-1,3-디온 (**20**)의 제조. 벽이 두꺼운 파이렉스(Pyrex) 튜브에 H₂O (2 mL) 중 *M*-(3-브로모프로필)프탈이미드 (1.00 g, 3.72 mmol) 및 나트륨 아지드 (0.32 g, 4.84 mmol)의 서스펜션을 충전했다. 수득한 혼합물을 함유하는 튜브를 실리콘 격막이 구비된 알루미늄 크림프캡으로 밀봉한 다음, 30분 동안 120°C의 온도에서 초단파 조사에 노출시켰다. 조사 후, 반응 튜브를, 온도가 40°C 미만으로 떨어질 때까지 고압 공기로 냉각했다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층을 황산망간으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조물질 (0.62 g, 72 % 수율)을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86–7.83 (m, 2H), 7.73–7.70 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.94 (m, 2H).

[1081]

단계 b: 2-(3-(히드록시메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-이소인돌린-1,3-디온 (**21**)의 제조. 프로파르길 알콜 (4 mL) 중 2-(3-아지로프로필)이소인돌린-1,3-디온, **20**, (0.62 g, 2.69 mmol)의 용액을 90°C로 따뜻하게 하고, 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 레지오이성질체 (~1:1 비) 모두를 함

유하는 조 생성물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다. ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 301.1 (100, [M+H]⁺).

[1082] 단계 c: 1-(3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르브알데하드 (22)의 제조. 디클로로메탄 (10 mL) 중 레지오이성질체 **21** (0.77 g, 2.69 mmol)의 용액을 이산화망간 (0.94 g, 10.77 mmol)으로 처리했다. 수득한 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5 % 메탄올/CH₂Cl₂)로 정제하여 0.24 g (31 % 수율)의 **22**를 단일 레지오이성질체로서 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85-7.65 (m, 4H), 4.45 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 285.0 (100, [M+H]⁺).

[1083] 단계 d: 2-(3-((메틸(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노)-메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)이소인돌린-1,3-디온 (AH)의 제조. 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중 1-(3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르브알데하드, **22**, (0.24 g, 0.84 mmol), N-메틸-N-(프로프-2-이닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민, **5**, (0.17 g, 1.01 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.27 g, 1.26 mmol) 및 촉매량의 아세트산 (2방울)의 용액을 65°C로 따뜻하게 하고, 이 온도에서 24 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가했다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층을 탄산칼륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5 % 메탄올/CH₂Cl₂)로 정제하여 0.19 g (80 % 수율)의 목적 생성물, AH를 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 4.32 (dt, J = 3.2, 7.2 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 3.77-3.66 (m, 4H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 431.2 (100, [M+H]⁺).

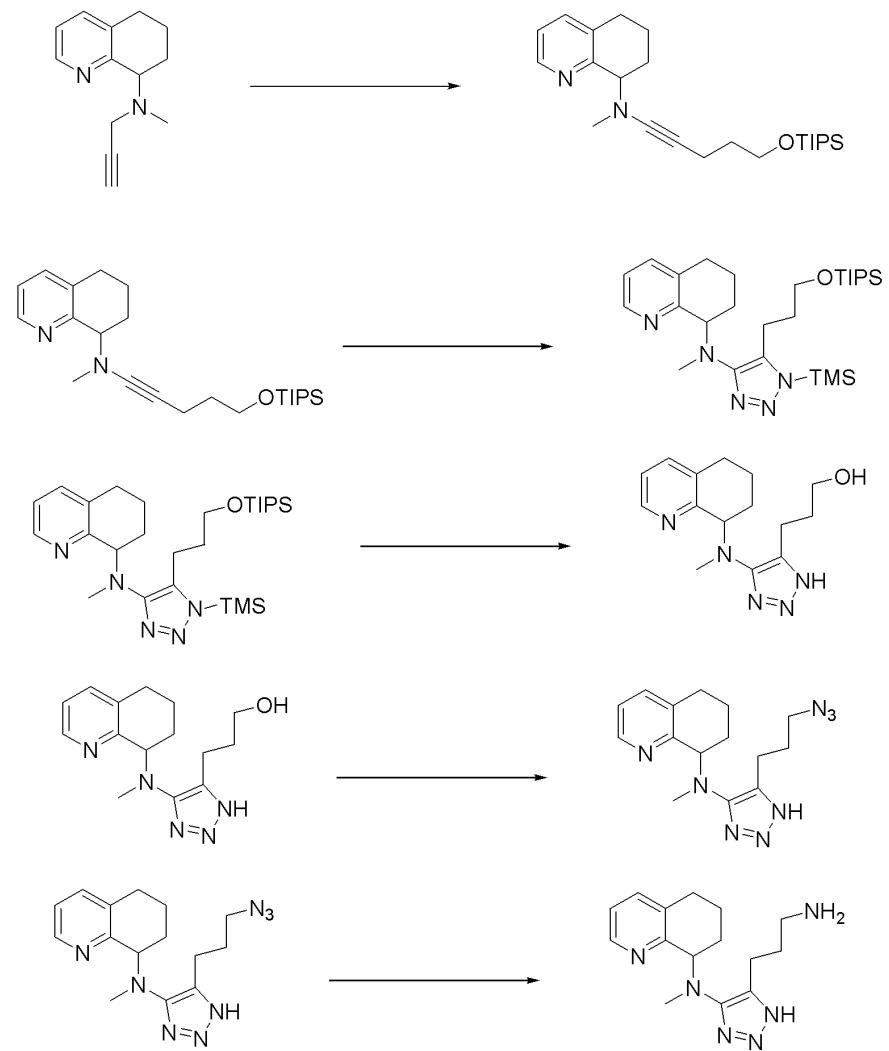
[1084] 단계 e: N-((1-(3-아미노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클로라이드 (W)의 제조. 에탄올 (5 mL) 중 2-(3-((메틸(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노)-메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)이소인돌린-1,3-디온, AH, (0.16 g, 0.37 mmol)의 용액을 히드라진 (23 μL, 0.74 mmol)로 처리했다. 수득한 혼합물을 80°C로 따뜻하게 하고, 20 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 형성된 백색 침전물을 여과하고, 여과물을 진공에서 농축했다. 클로로포름을 첨가했다. 침전물 중의 많은 양을 분쇄하고, 여과 제거했다. 용액을 농축하고, 감압 하에서 건조하여 0.08 g (72 % 수율)의 생성물 W을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 13.6 Hz, 2H), 2.85-2.60 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 1H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 301.2 (95, [M+H]⁺).

[1085] 실시예 18: R₅ 및 R₆ 이 모두 H이고 L₂Y는 치환 또는 비치환된 아미노알킬인 식 (IB) 및 (IC)의 화합물의 일반적인 제조

[1086] R₅ 및 R₆ 이 모두 H이고 L₂Y는 치환 또는 비치환된 아미노알킬인 식 (IB) 및 (IC)의 화합물은, 예를 들어 하기 반응식 14에 일반적으로 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 당업자는, 치환된 아미노알킬 화합물이 반응식 14에 따라 제조된 비치환된 아미노알킬 화합물의 적합한 유도체화에 의해 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 다른 변형 (예를 들어, 아미노알킬 기의 알킬렌 부분의 사슬 길이의 변형, 알콜 중간체의 관능화 등)은 반응식 6 내지 10의 변형된 중간체를 제공함으로써 제조된다.

[1087]

반응식 14

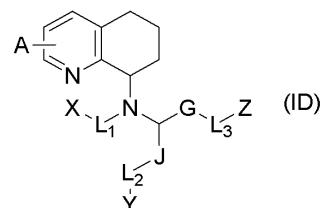


[1088]

[1089] 실시예 19: 식 (ID)의 화합물의 일반적인 제조.

[1090]

식 (I)의 화합물은 구조 (ID)를 가질 수 있다:

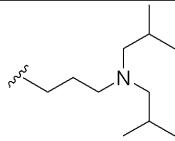
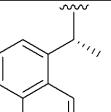
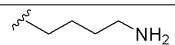
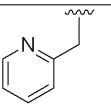
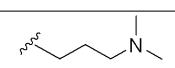
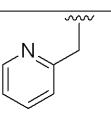
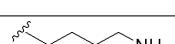
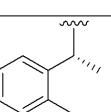
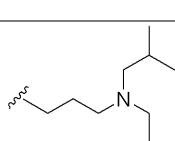
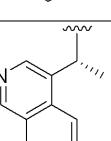


[1091]

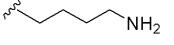
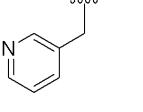
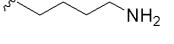
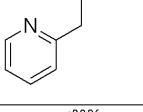
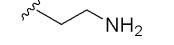
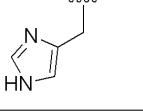
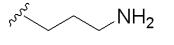
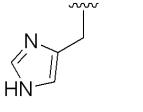
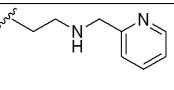
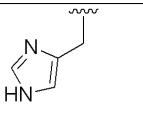
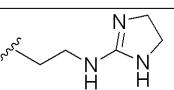
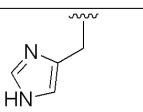
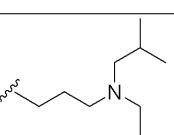
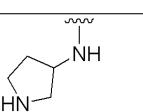
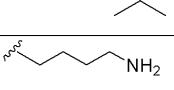
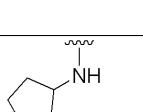
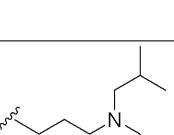
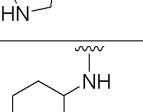
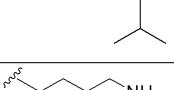
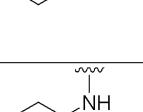
[1092] 상기 식에서, L_1 , L_2 , L_3 , X , Y , Z , G , J , 및 A 는 본 명세서에서 기재 또는 정의된 바와 같다. 식 (ID)의 화합물의 특정 구조 예는 하기의 표3에 나타나 있다.

[1093]

[표 3]

화합물	-L ₁ -X	-G	-L ₃ -Z	-J	-L ₂ -Y
AY	H	-		CONH	
AZ	H	-		CONH	
BA	H	-		CONH	
BB	H	-		CONH	
BC	H	-		CONH	

[1094]

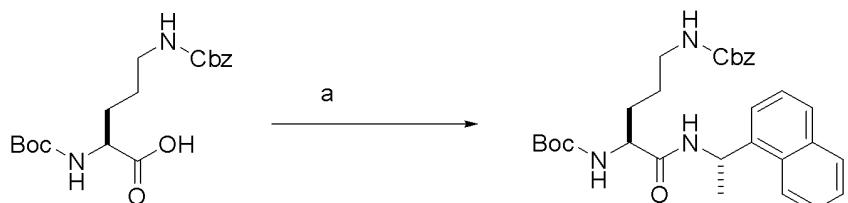
화합물	-L ₁ -X	-G	-L ₃ -Z	-J	-L ₂ -Y
BD	H	-		CONH	
BE	H	-		CONH	
BF	H	CONH		--	
BG	H	CONH		--	
BH	H	CONH		--	
BI	H	CONH		--	
BJ	H	-		CO	
BK	H	-		CO	
BL	H	-		CO	
BM	H	-		CO	

[1095]

화합물	-L ₁ -X	-G	-L ₃ -Z	-J	-L ₂ -Y
BN	H	-		CO	
BO	H	-		CO	
BO1	H	CO		--	
BO2	H	CO		--	
BO3	H	CO		--	
BO4	H	CO		--	

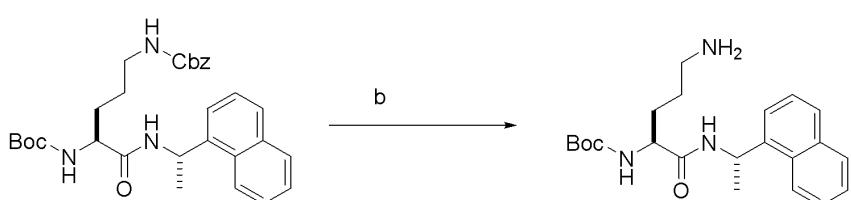
[1096]

반응식 15



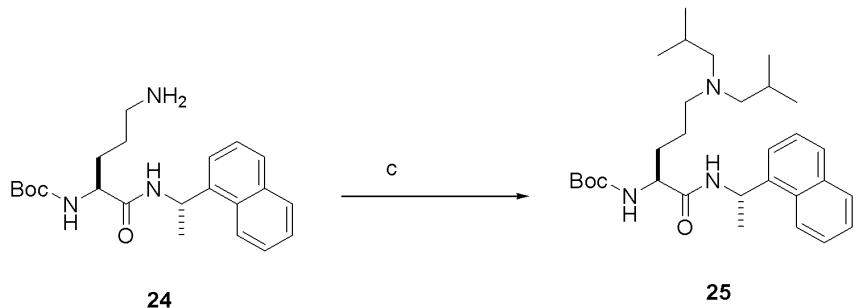
[1098]

시약 및 조건: (a) (S)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아민, 카르보닐 디아미다졸, 에틸 아세테이트

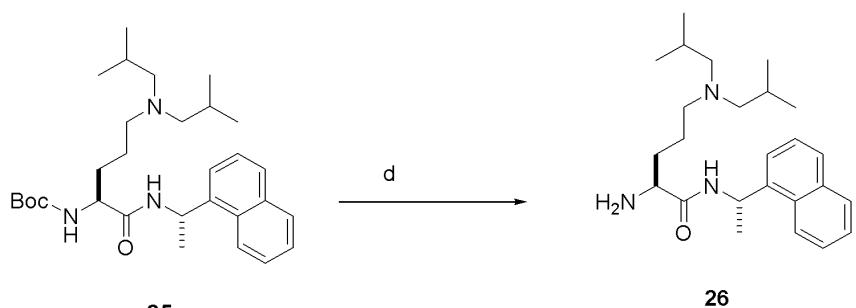


[1100]

시약 및 조건: (b) Pd/C, 암모늄 포르메이트, 에탄올, 55°C

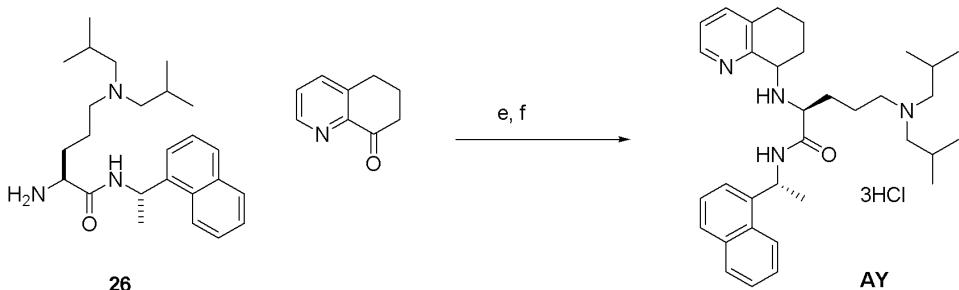


[1102]

시약 및 조건: (c) 이소부티르알데히드, $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, cat. 아세트산, 1,2-디클로로에탄

[1104]

시약 및 조건: (d) 티오닐 클로라이드, 메탄올



[1106]

시약 및 조건: (e) 메탄올, 초단파, 150°C, 15분; (f) NaBH_4 , 메탄올, 실온

[1108]

실시예 20: (*S*)-5-(디이소부틸아미노)-*N*-(*R*)-1-(나프탈렌-1-일)에틸)-2-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일아미노)페탄아미드 트리히드로클로라이드 (AY)의 제조.

[1109]

단계 a: 벤질 (*S*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐)-아미노-5-((*S*)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노)-5-옥소펜틸카바메이트 (23)의 제조. 에틸 아세테이트 (800 mL) 중 Boc-Orn(Z)-OH (Bachem) (51.6 g, 141.0 mmol)의 용액에 1,1-카르보닐 디아미다졸 (24.0 g, 148.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 교반했다. 30분 동안. CHCl_3 중 (*S*)-(-)-(1-(나프탈렌-1-일)에틸 아민 (25.3 g, 148.0 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 추가 1시간 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 상을 0.3 N HCl (500 mL), 물, 그 다음 수성 포화 NH_4Cl 용액으로 세정했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (0% 내지 20% 메탄올/ CHCl_3)로 정제하여 목적 생성물 23 을 얻었다: ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 520 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[1110]

단계 b: *tert*-부틸 (*S*)-5-아미노-1-((*S*)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트 (24)의 제조. 에탄올 (600 mL) 중 (*S*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐)-아미노-5-((*S*)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노)-5-옥소펜틸카바메이트, 23, (28.0 g, 54.0 mmol)의 용액에 암모늄 포르메이트 (10.2 g, 160.0 mmol) 및 팔라듐 (탄소상 10 wt%, 1.0 g)을 첨가했다. 반응 혼합물을 55°C로 따뜻하게 하고, 18시간 동안 55°C에서 교반했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에탄올로 세정했다. 수득한 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 유기 상을 수성 포화 NaCl 용액으로 세정했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 추가 정제없이 사용했다: ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 4H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.65-5.62 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 7H), 1.33 (s, 9H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 386.2 (100, [M+H] $^+$).

[1111]

단계 c: *tert*-부틸 (*S*)-5-(디이소부틸아미노)-1-((*S*)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트 (25)의 제조. CH_2Cl_2 (600 mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-5-아미노-1-((*S*)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트, 24, (20.8 g, 54.0 mmol)의 용액에 아세트산 (농축 1 mL), 그 다음 이소부티르알데히드 (10.8 mL, 120.0 mmol) 및 나트륨 트리아세토부로히드라이드 (28.6 g, 135 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 65°C로 따뜻하게 하고, 30분 동안 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 상을 수성 포화 NaCl로 세정했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 추가 정제없이 사용했다: ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 2.41-2.22 (m, 2H), 1.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 12H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 498.3 (100, [M+H] $^+$).

[1112]

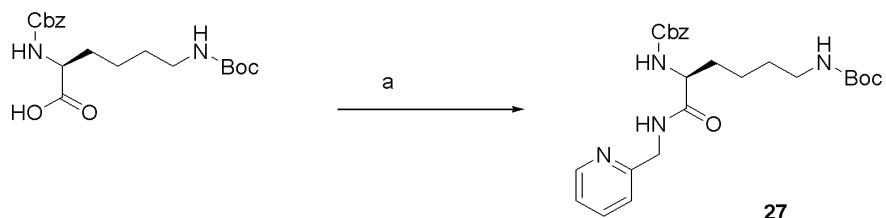
단계 d: (*S*)-2-아미노-5-(디이소부틸아미노)-N-((*S*)-1-(나프탈렌-1-일)에틸)펜탄아미드 (26)의 제조. CH_2Cl_2 (35 mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-5-(디이소부틸아미노)-1-((*S*)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트 (2.0 g, 4.0 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (20 mL)을 적가했다. 반응 혼합물을 45분 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 진공에서 농축하여 트리플루오로아세트산 염을 얻었다. 조 염을 추가 정제없이 사용했다: ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 398.3 (100, [M+H] $^+$).

[1113]

단계 e 및 f: (*S*)-5-(디이소부틸아미노)-N-((*R*)-1-(나프탈렌-1-일)에틸)-2-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일아미노)펜탄아미드 트리히드로클로라이드 (AY)의 제조. 에탄올 (4 mL) 중 (*S*)-2-아미노-5-(디이소부틸아미노)-N-((*S*)-1-(나프탈렌-1-일)에틸)-펜탄아미드, 26, (0.60 g, 1.51 mmol)의 용액에 6,7-디히드로퀴놀린-8(5H)-온 (0.21 g, 1.43 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 150°C에서 10분 동안 초단파 반응기에서 가열했다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, NaBH_4 (0.11 g, 2.86 mmol)을 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 수성 포화 탄산수소나트륨으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (0% 내지 5% 메탄올/ CH_2Cl_2)로 정제하여 목적 생성물을 얻었다: ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.17-7.11 (m, 1H), 5.74-5.67 (m, 1H), 4.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.71-2.55 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 6H), 1.58-1.40 (m, 11H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 12H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 529.3 (100, [M+H] $^+$).

[1114]

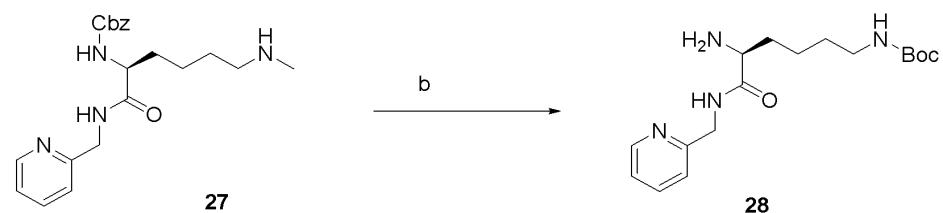
반응식 16



[1115]

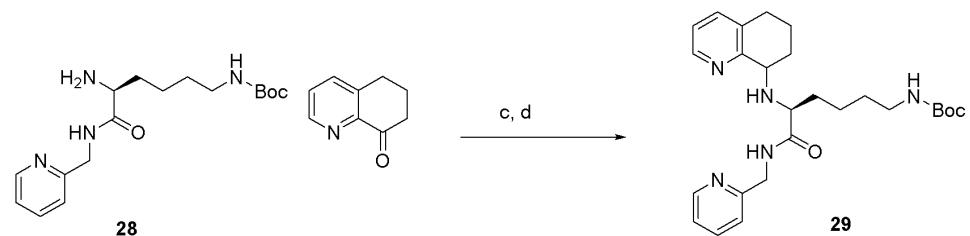
[1116]

시약 및 조건: (a) BOP 또는 히드록시벤조트리아졸-히드레이트/EDAC, 2-아미노메틸파리딘, 트리에틸아민, 디메틸포름아미드



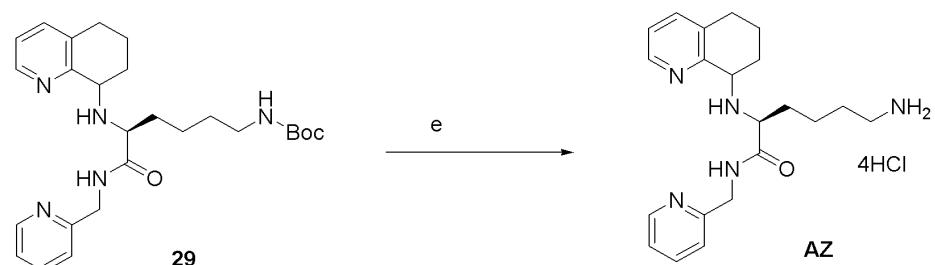
[1117]

시약 및 조건: (b) 수소, Pd/C, 메탄올



[1119]

시약 및 조건: (c) 메탄올, 초단파, 150°C, 15분; (d) NaBH₄, 메탄올, 실온



[1121]

시약 및 조건: (e) HCl, 메탄올

[1123]

실시예 21: (2*S*)-6-아미노-*N*-(파리딘-2-일메틸)-2-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일아미노)헥산아미드 테트라히드로클로라이드 (AZ)의 제조.

[1124]

단계 a: (*S*)-벤질 6-((*tert*-부톡시카르보닐)-아미노)-1-옥소-1-(파리딘-2-일메틸아미노)헥산-2-일카바메이트 (27)의 제조. 디메틸포름아미드 (80 mL) 중 Boc-Lys(Z)-OH (Bachem, 10.0 g, 26.3 mmol)의 차가운 (0°C) 용액에 히드록시벤조트리아졸-히드레이트 (4.3 g, 31.6 mmol), 트리에틸아민 (7.3 mL, 52.6 mmol) 및 EDAC (6.1 g, 31.6 mmol)을 첨가했다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 2-아미노메틸 파리딘 (3.0 mL, 28.9 mmol)을 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고, 추가 17시간 동안 교반했다. 혼합물을 수성 포화 탄산수소나

트륨으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (0% 내지 5% 메탄올/CHCl₃)로 정제하여 목적 생성물 27을 얻었다: ¹H NMR (*d*₆-DMSO) δ 8.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34–7.19 (m, 8H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90–3.83 (m, 1H), 2.95–2.90 (m, 2H), 1.60–1.25 (m, 6H), 1.35 (s, 9H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 471.2 (100, [M+H]⁺).

[1125] 단계 b: (*S*)-*tert*-부틸 5-아미노-6-옥소-6-(파리딘-2-일메틸-아미노)헥실카바메이트 (28)의 제조. 메탄올 (80 mL) 중 (*S*)-벤질 6-((*tert*-부톡시카르보닐)-아미노)-1-옥소-1-(파리딘-2-일메틸아미노)헥산-2-일카바메이트, 27, (3.8 g, 8.2 mmol)의 용액에 팔라듐 (탄소상 10 wt%, 0.5 g)을 첨가했다. 혼합물을 수소 분위기 하에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올로 세정했다. 수득한 여과물을 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 추가 정제없이 사용했다: ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 337.2 (100, [M+H]⁺).

[1126] 단계 c 및 d: *tert*-부틸 (*S*)-6-옥소-6-(파리딘-2-일메틸아미노)-5-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일아미노)헥실카바메이트 (29)의 제조. 에탄올 (14 mL) 중 (*S*)-*tert*-부틸 5-아미노-6-옥소-6-(파리딘-2-일메틸-아미노)헥실카바메이트, 28, (2.16 g, 6.43 mmol)의 용액에 6,7-디히드로퀴놀린-8(5H)-온 (0.90 g, 6.12 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 150°C에서 13분 동안 초단파 반응기에서 가열했다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, NaBH₄ (0.46 g, 12.24 mmol)을 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 수성 포화 탄산수소나트륨으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (5% 내지 25% 메탄올/CH₂Cl₂)로 정제하여 목적 생성물 29을 얻었다: ¹H NMR (*d*₆-DMSO) δ 8.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.32–8.31 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.95–3.89 (m, 1H), 3.62–3.57 (m, 1H), 2.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.61–2.56 (m, 2H), 1.99–1.95 (m, 1H), 1.89–1.83 (m, 1H), 1.63–1.28 (m, 8H), 1.35 (s, 9H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 468.3 (100, [M+H]⁺).

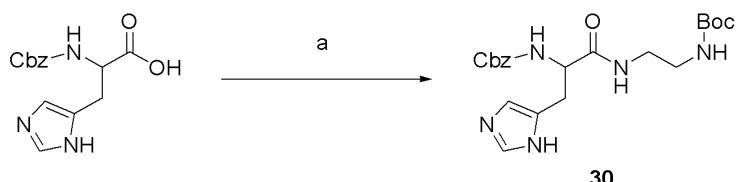
[1127] 단계 e: (2*S*)-6-아미노-*N*-(파리딘-2-일메틸)-2-(5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀린-8-일아미노)헥산아미드 테트라히드로클로라이드 (AZ)의 제조. 메탄올 (50 mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-6-옥소-6-(파리딘-2-일메틸아미노)-5-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-8-일아미노)-헥실카바메이트, 29, (1.07 g, 2.29 mmol)의 용액에 HCl 가스 (H₂SO₄ 및 NaCl로부터 생성됨)로 거품을 일으켰다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하여 목적 생성물을 얻었다. 테트라히드로클로라이드 염을 추가 정제없이 사용했다: ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 368.2 (100, [M+H]⁺).

실시예 22: 식 (ID)의 화합물 BI의 제조.

[1129] 식 (ID)의 화합물, 예컨대 화합물 BI은, 반응식 17의 절차를 사용하여 제조된다. 당업자는, 그와 같은 화합물의 다양한 변형이 변형된 중간체를 제공함으로써 가능하다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 기 Y에 상응하는 상이한 헤테로시클릴은 반응식 8의 단계 1에서 개시 물질에서 헤테로시클릴의 선택에 의해 구조에 혼합될 수 있고, L₁에 상응하는 상이한 알킬렌 기는 반응식 7의 단계 1 등에서 사용하여 디아민 (또는 디아민 신톤 (synthon))의 선택에 의해 제공될 수 있다.

[1130]

반응식 17



[1131]

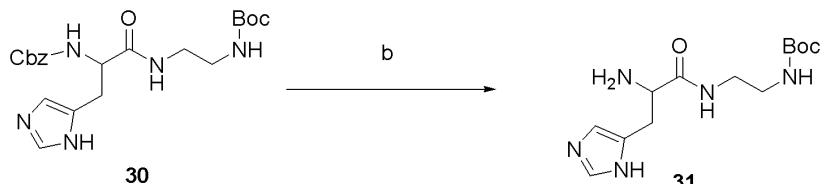
[1132]

시약 및 조건: (a) BOP, *tert*-부틸 2-아미노에틸카바메이트, 트리에틸아민, 디메틸포름아이드

[1133]

[1134]

시약 및 조건: (b) 수소 Pd/C 메탈올

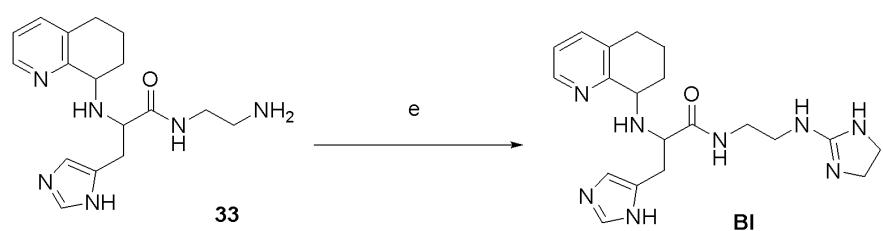


[1135]

시약 및 조건: (c) 메탄올, 초단파, 150 °C, 15분; (d) NaBH_4 , 메탄올, 실온

[1137]

식약 밀 조건: (d) HCl 메탄올



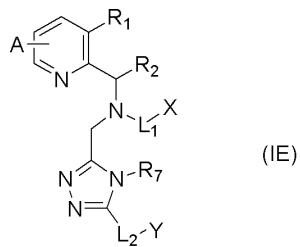
11301

150°C, 15분

[11413]

실험 22: 신(IE)의 희화문의 유발점인 제조

[1142] 식 (I)의 화합물은 하기 일반적인 구조 (IE)를 가질 수 있다:



[1143]

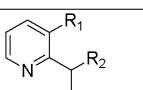
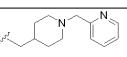
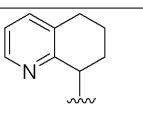
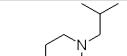
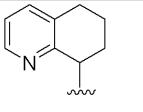
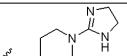
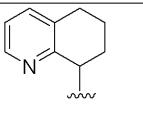
[1144] 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_7 , L_1 , L_2 , X , Y , 및 A 는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 식 (IE)의 예시적인 화합물은 표 4에 나타나 있다.

[1145]

[표 4]

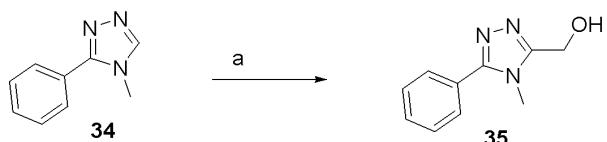
화합물	$-R_7$	$-L_1-X$	$-L_2-Y$	
BP	CH ₃	CH ₃		
BQ	CH ₃			
BR	CH ₃			
BS	CH ₃			
BT	CH ₃			
BU		CH ₃		
BV		CH ₃		
BW	CH ₃	CH ₃		
BX	CH ₃	CH ₃		

[1146]

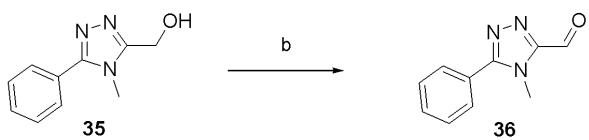
화합물	-R ₇	-L ₁ -X	-L ₂ -Y	
BY	CH ₃	CH ₃		
BZ	CH ₃	CH ₃		
CA	CH ₃	CH ₃		

[1147]

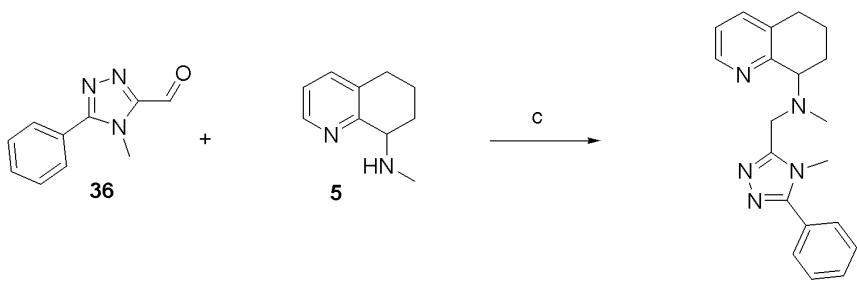
반응식 18



[1149]

시약 및 조건: (a) (CH₂O)_n, o-자일렌, 125°C, 3시간.

[1151]

시약 및 조건: (b) MnO₂, 테트라히드로푸란, 실온, 2시간.

[1153]

시약 및 조건: (c) Na(OAc)₃BH, cat. 아세트산, 디클로로에탄, 65°C, 18 시간.

[1155]

실시예 24: N-메틸-N-((4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 (BP)의 제조

[1156]

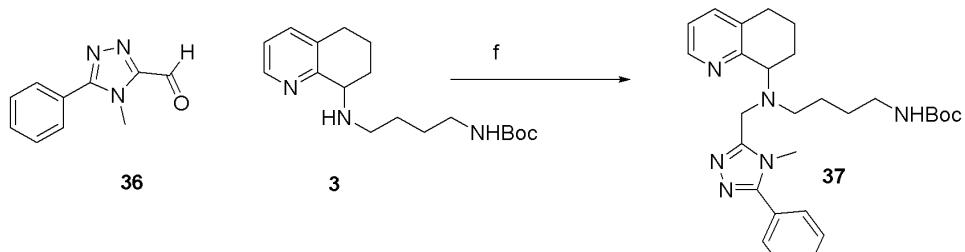
단계 a: (4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (35)의 제조. 4-메틸-3-페닐-4H-1,2,4-트리아졸, 34, (Ivanova, N. V.; Sviridov, S. I.; Shorshnev, S. V.; 단계anov, A. E. 합성, 2006, 1, 156.; 모든 면에서 그 전체가 참고로 본 명세서에 통합됨)(3.0 g, 18.8 mmol)의 o-자일렌 (20 mL) 용액에 p-포름 알데히드 (2.8

g, 94.2 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 120°C로 가열했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 클로로포름 (40 mL)로 희석하고, 물 (30 mL)로 세정했다. 유기물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 1.3 g (37%)의 35을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.52 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 5.40 (bs, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.74 (s, 3H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 190 (100, $\text{M}+\text{H}$).

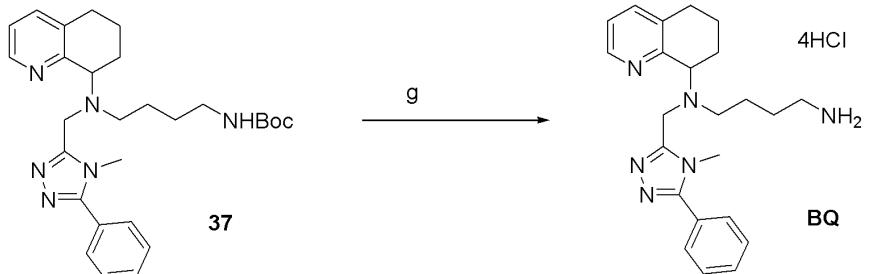
[1157] 단계 b: 4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르브알데히드 (36)의 제조. THF (20 mL) 중 (4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올, 35, (1.3 g, 6.9 mmol)의 용액에 MnO_2 (6.0 g, 68.7 mmol)을 첨가했다. 반응 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 Celite $^\circledR$ 의 플러그를 통해 여과하고 진공에서 농축했다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 820 mg (64%)의 36을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.14, (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.59-7.45, (m, 3H), 3.98 (s, 3H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 188 (100, $\text{M}+\text{H}$).

[1158] 단계 c: N-메틸-N-((4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 (BP)의 제조. 1,2-디클로로에탄 (4 mL) 중 N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민, 5, (0.39 g, 2.40 mmol)의 용액에 4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르브알데히드, 36, (0.41 g, 2.20 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.84 g, 3.90 mmol), 및 AcOH (1방울)을 첨가했다. 반응 혼합물을 65°C로 가열하고, 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2x 10 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 염수로 세정한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조 물질을 염기성 알루미나상 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 BP를 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39, (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.46-7.39, (m, 3H), 7.32, (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01, (dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.04-3.92, (m, 2H), 3.78, (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.85-2.74, (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 3.33, (s, 3H), 2.12-1.94 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H); ESI $^+$ MS: m/z (rel 강도) 334 (100, $\text{M}+\text{H}$).

[1159] 반응식 19



[1160]
[1161] 시약 및 조건: (f) $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, cat. 아세트산, 디클로로에탄, 65°C



[1162]

[1163]

실시예 25: *tert*-부틸 4-(((4-메틸-5-페닐-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아미노)부틸카바메이트 (37)의 제조.

[1165]

단계 f: 1,2-디클로로에탄 (4 mL) 중 4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르보알데히드, 36, (0.41 g, 2.20 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 4-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일아미노)부틸카바메이트, 3, (0.76 g, 2.40 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.84 g, 3.95 mmol), 및 AcOH (10방울)을 첨가했다. 반응 혼합물을 65°C로 가열하고, 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 포화 수성 NaHCO₃ (15 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2×10 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 염수로 세정한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 37을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40, (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.48-7.44, (m, 3H), 7.31, (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.0, (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 5.01, (bs, 1H), 4.20-3.92, (m, 3H), 3.20-2.60, (m, 6H), 2.20-1.85, (m, 4H), 1.75-1.30 (m, 13H); ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 491 (100, M+H⁺).

[1166]

단계 g: N-(4-아미노부틸)-N((4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-아민 테트라하이드로클로라이드 (BQ)의 제조. 37 (0.16 g, 0.32 mmol)의 메탄올 (2 mL) 용액을 통해, 황산의 건조 NaCl에의 첨가에 의해 생성된 HCl_(g)로 거품을 일으켰다. LC-MS에 의해 모니터된 반응물의 전체 전환시, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 BQ를 얻었다: ESI⁺ MS: m/z (rel 강도) 391 (100, M+H).

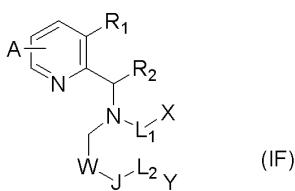
[1167]

당업자는, 표 4 의 잔류 화합물이, 적절하게 치환된 개시 물질 및 시약을 사용하여 유사한 방법으로 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 다르게는, 치환된 아민 유도체는 치환된 아민의 적절한 유도체화(예를 들어, BR-BT는 BQ 등으로부터 제조될 수 있음)에 의해 제조될 수 있다.

[1168]

실시예 26: 식 (IF)의 화합물의 일반적인 제조.

[1169] 식 (I)의 화합물을 하기 일반적인 구조 (IF)를 가질 수 있다:



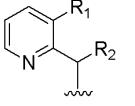
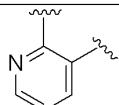
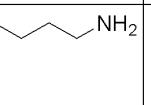
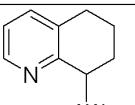
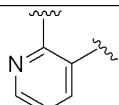
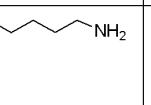
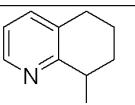
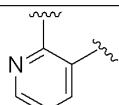
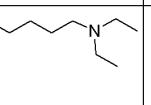
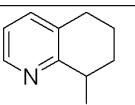
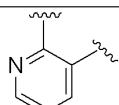
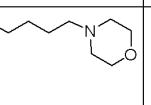
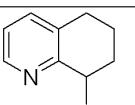
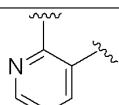
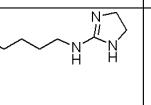
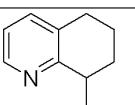
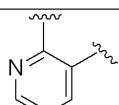
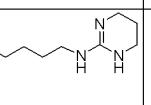
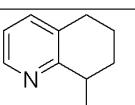
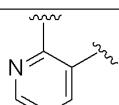
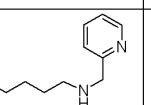
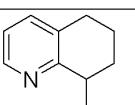
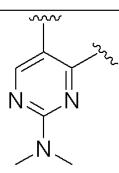
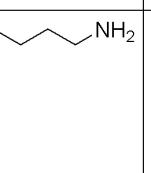
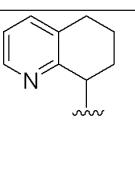
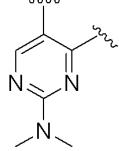
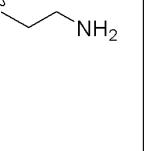
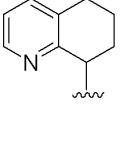
[1170]

상기 식에서, R_1 , R_2 , L_1 , L_2 , X , Y , W , J , 및 A 는 복명세서에서 정의된 바와 같다. 식 (IF)의 회합물의 특징

구체예는 하기의 표5에 나타나 있다.

[1172]

[표 5]

화합물	-W-	-J-	-L ₁ -X	-L ₂ -Y	
CB		--	CH ₃		
CC		--	CH ₃		
CD		--	CH ₃		
CE		--	CH ₃		
CF		--	CH ₃		
CG		--	CH ₃		
CH		--	CH ₃		
CI		NH	CH ₃		
CJ		NH	CH ₃		

[1173]

화합물	-W-	-J-	-L ₁ -X	-L ₂ -Y	
CK		NH	CH ₃		
CL		NH	CH ₃		
CM		NH	CH ₃		
CN		NH	CH ₃		
CO		CO	CH ₃		
CP		CO	CH ₃		
CQ		CO	CH ₃		
CR		CO	CH ₃		

[1174]

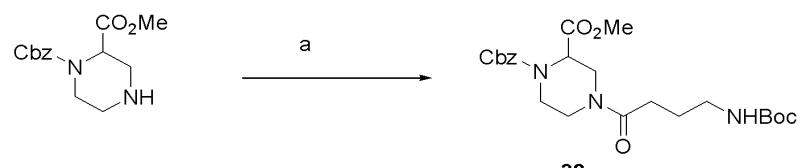
화합물	-W-	-J-	-L ₁ -X	-L ₂ -Y	
CS		CO	CH ₃		
CT		CONH	CH ₃		
CU		CONH	CH ₃		
CV		CONH	CH ₃		
CW		CO	CH ₃		
CX		CO	CH ₃		
CY		CO	CH ₃		

[1175]

[1176] 식 (IF)의 화합물은 하기의 반응식 20 및 21의 절차에 의해 제조될 수 있다.

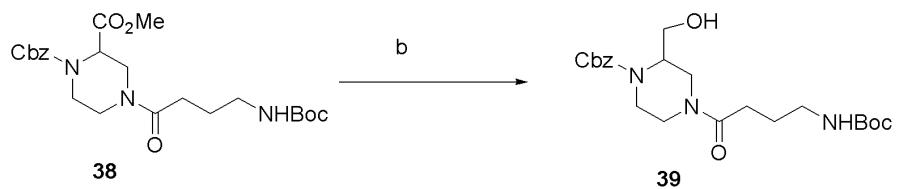
[1177]

반응식 20

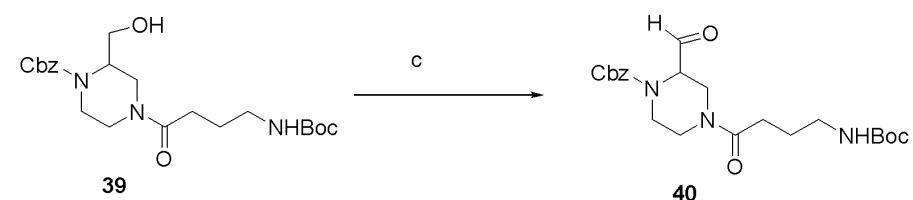


[1178]

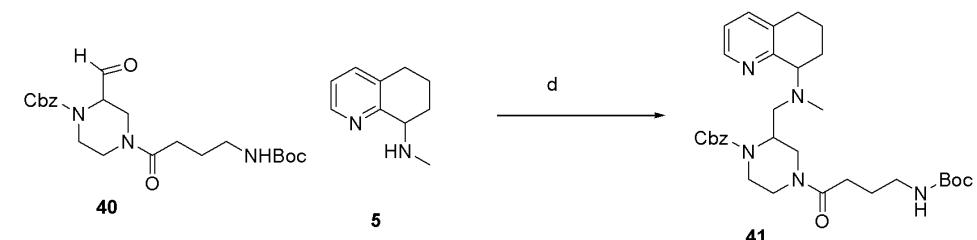
[1179] 시약 및 조건: (a) BOP, 4-*tert*-부톡시카르보닐아미노부티르산, 트리에틸아민, 디메틸포름아미드



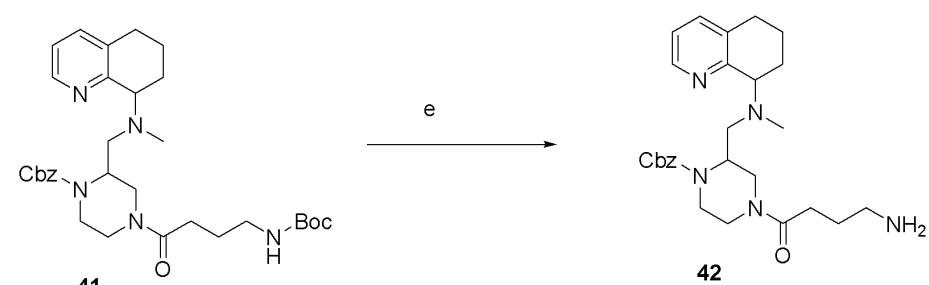
[1181] 시약 및 조건: (b) NaBH_4 , 메탄올



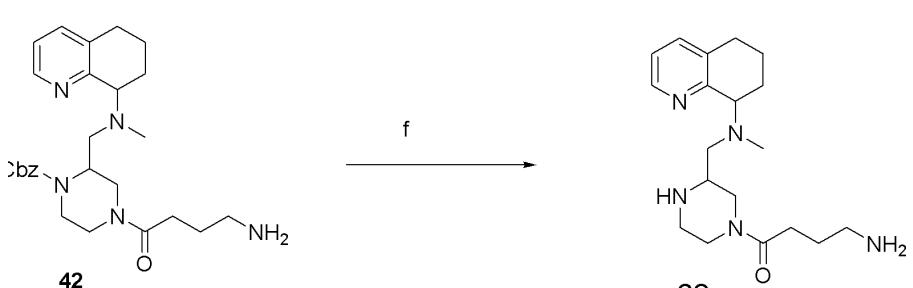
[1183] 시약 및 조건: (c) Dess-Martin 피페리오디난, 피리딘, CH_2Cl_2



[1185] 시약 및 조건: (d) $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, cat. 아세트산, 디클로로에탄, 65°C, 18시간.

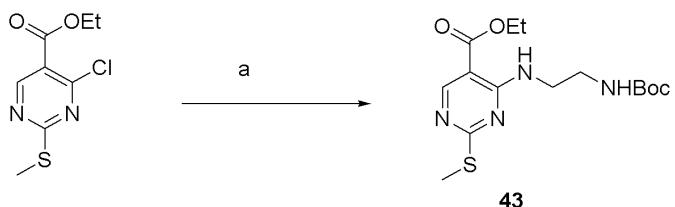


[1187] 시약 및 조건: (e) HCl , 메탄올



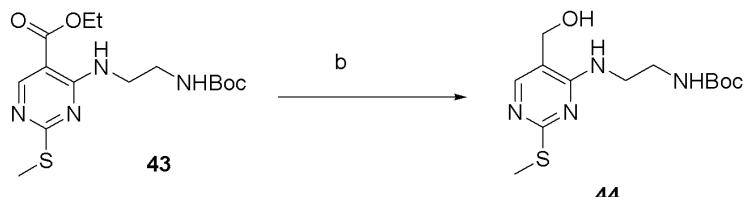
[1189] 시약 및 조건: (f) 수소, Pd/C, 메탄올

[1190] 반응식 21



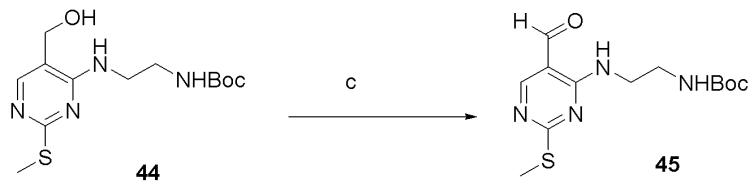
[1191]

[1192] 시약 및 조건: (a) 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노에틸아민, 트리에틸아민, 테트라히드로푸란



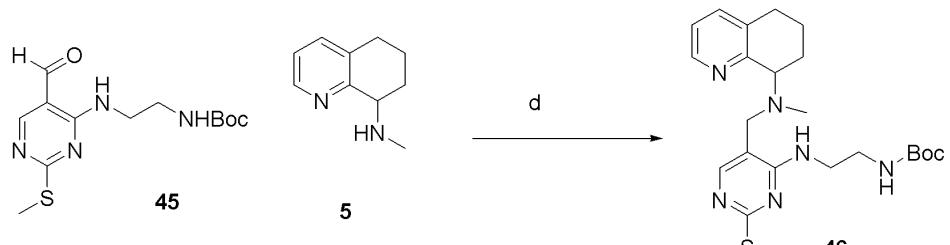
[1193]

[1194] 시약 및 조건: (b) LiAlH₄, 테트라히드로푸란



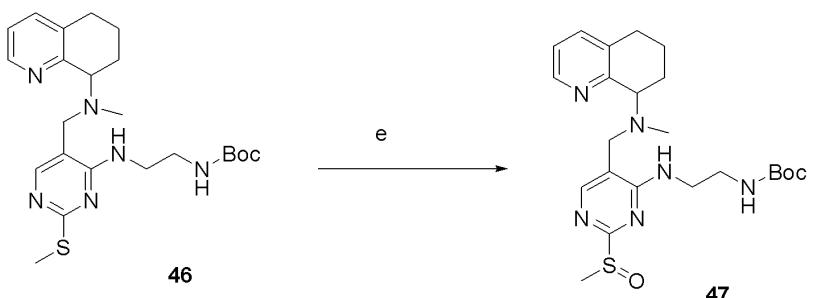
[1195]

[1196] 시약 및 조건: (c) MnO₂, CHCl₃



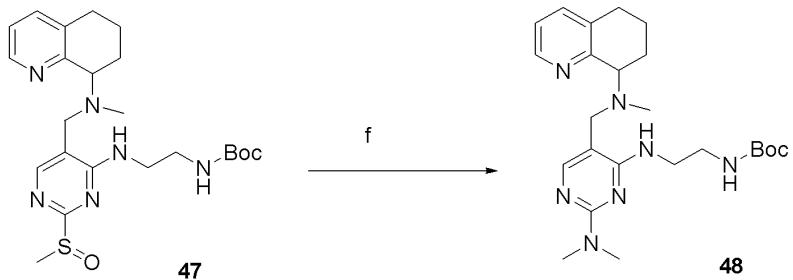
[1197]

[1198] 시약 및 조건: (d) Na(OAc)₃BH, cat. 아세트산, 디클로로에탄, 65°C, 18 시간.



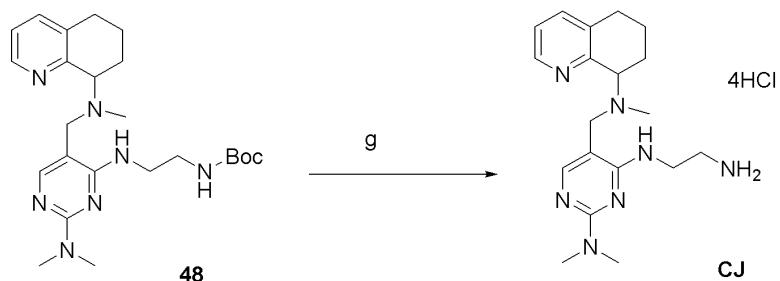
[1199]

[1200] 시약 및 조건: (e) 3-페닐-2-(페닐설포닐)-1,2-옥사지리딘, 메탄올/CH₂Cl₂



[1201]

[1202] 시약 및 조건: (f) 디메틸아민, 디메틸포름아미드



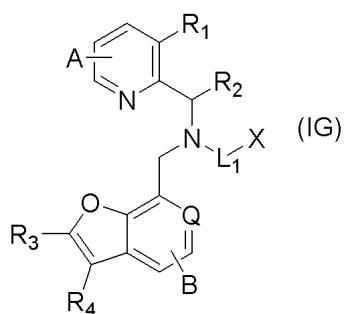
[1203]

[1204] 시약 및 조건: (g) HCl, 메탄올

[1205] 당업자는, 표 5에 개시된 식 (IF)의 화합물의 다양한 구체예는 적절하게 치환된 개시 물질을 사용하여 유사한 방법으로, 또는 예를 들어 아미노 관능화 화합물의 적절한 변형(예를 들어, 화합물 CD는 화합물 CC의 디-알킬화에 의해 제조될 수 있음)에 의해 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[1206] 실시예 27: 식 (IG)의 화합물의 일반적인 제조.

[1207] 식 (I)의 화합물은 하기 일반식 (IG)을 가질 수 있다:

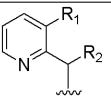
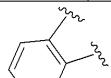
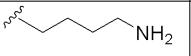
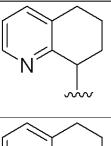
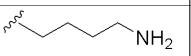
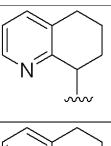
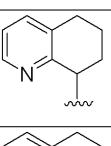
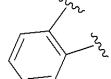
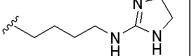
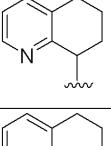
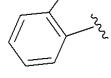
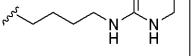
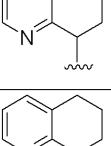
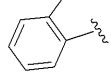
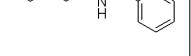
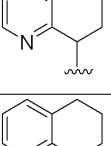
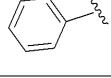
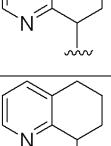
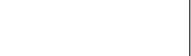
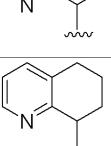
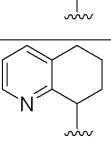
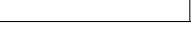


[1208]

[1209] 상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, L₁, X, Q, A, 및 B는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 식 (IG)의 화합물의 특정 구체예는 하기의 표 6에 나타나 있다.

[1210]

[표 6]

화합물	-R ₃	-R ₄	Q	-L ₁ -X	
CZ			N		
DA	H	H	CH		
DB	H	H	CH	CH ₃	
DC			N		
DD			N		
DE			N		
DF			N		
DG			N		
DH			N		
DI			N		

[1211]

화합물	-R ₃	-R ₄	Q	-L ₁ -X	
DJ			N		
DK			N		
DL			N		
DM			N		
DN			N		
DO			N		
DP			N		
DQ			N	CH ₃	
DR			N	CH ₃	
DS			N	CH ₃	

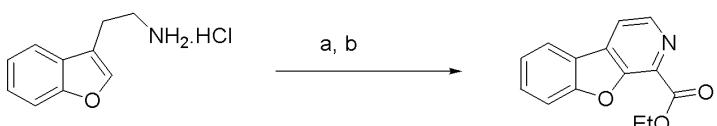
[1212]

화합물	-R ₃	-R ₄	Q	-L ₁ -X	
DT			N	CH ₃	
DU			N	CH ₃	
DV			N		

[1213]

[1214] 식 (IG)의 화합물은 하기에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

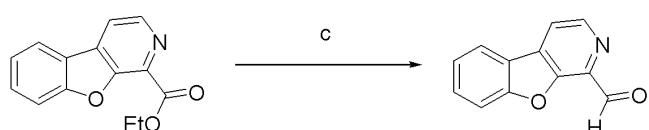
[1215] 반응식 22



[1216]

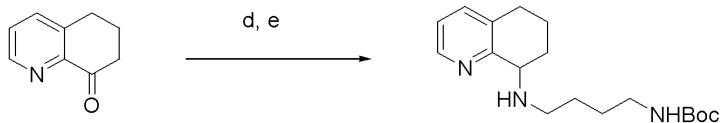
[1217] 시약 및 조건: (a) 에틸 글리وك살레이트, 에탄올, 툴루엔, 0°C 내지 실온, 17h;

[1218] (b) Pd/C, 자일렌, 140°C.



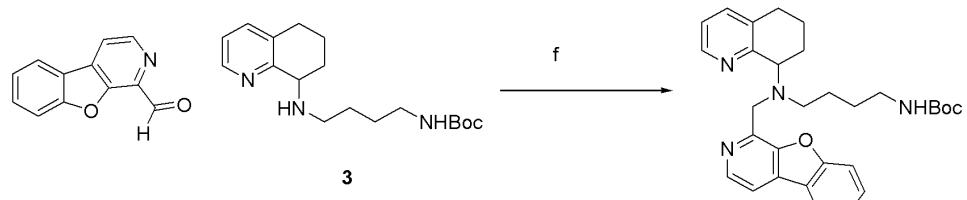
[1219]

[1220] 시약 및 조건: (c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -50°C, 10분.



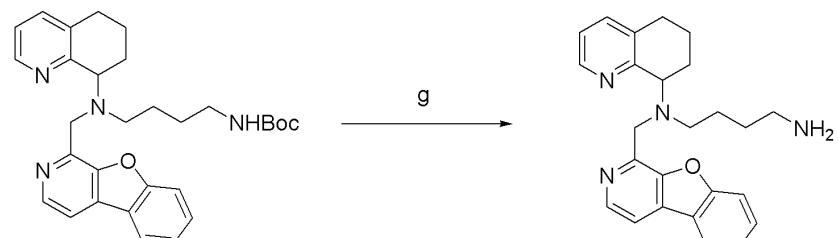
[1221]

[1222] 시약 및 조건: (d) *tert*-부틸 4-아미노부틸카바메이트, 3Å 분자체, 에탄올, 초단파, 150°C, 10분. (e) NaBH₄, 에탄올



[1223]

[1224] 시약 및 조건: (f) Na(OAc)₃BH, 아세트산, 4Å 분자체, 1,2-디클로로에탄, 초단파, 100°C, 10분



[1225]

[1226] 시약 및 조건: (g) 티오닐 클로라이드, 메탄올, 실온, 2h

[1227] 당업자는, 표 6에 개시된 식 (IG)의 화합물의 다양한 구체예는 적절하게 치환된 개시 물질을 사용하여 유사한 방법으로, 또는 예를 들어 아미노 관능화 화합물의 적절한 변형(예를 들어, 화합물 DP는 화합물 CZ의 디-알킬화에 의해 제조될 수 있음)에 의해 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[1228] 분석예

[1229] 소분자 케모카인 수용체 조절, 효현작용(agonism) 또는 길항작용(antagonism)은 수용체에 대한 천연 리간드의 신호전달 및 화학주성 효과에 영향을 미치는 수용체에 직접적으로 결합함으로써 매개될 수 있다. 나아가, 조절은 소분자의 특정 케모카인 수용체 경로의 작동자(effectuator)와의 상호작용에 의해 얻어질 수 있다. 소분자는 또한 CXCR4 동종이합화(homodimerization) (Rodriguez-Frade, 등, J. Cell. Biol. 1999; Mellado 등, Annual Review of Immunology 2001; Toth 등, J. Pharm. and Exp. Ther. 2004; Wang 등, Mol. Cancer Ther. 2006), CCR2 (Percherancier, 등. JBC 2005, Sohy 등. JBC 2007) 또는 CCR5 (Babcock, 등, JBC 2003) 또는 CXCR7 (Sierro 등, PNAS 2007), 델타 아편계 수용체(delta opioid receptor, DOR) (Pello et al European J of Imm. 2008, Hereld and Jin European J. of Imm. 2008) 또는 T 세포 수용체(Kumar 등, Immunity 2006)와의 이종이합화(heterodimerization)에 영향을 미칠 수 있다. SDF-1/CXCR4 경로의 조절은 또한 GPR54/KISS 수용체 (Navenot 등, Cancer Res. 2005), 카나비노이드(cannabinoid) 수용체 2 (CB2R) (Coopman 등, International Immunopharmacology 2007), ZAP-70 티로신 키나아제 (Ottoson 등, J. Immunology 2001) 또는 스팽고신 1-포스페이트(sphingosine 1-phosphate) 수용체 (Yopp 등, J. Immunology 2005)를 표적화함으로써 달성될 수 있다.

[1230] 실시예 28: 기능적 칼슘 가동화 분석에 의한 스크리닝

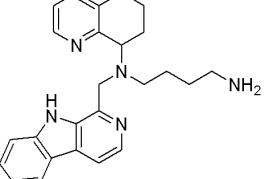
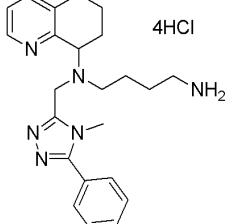
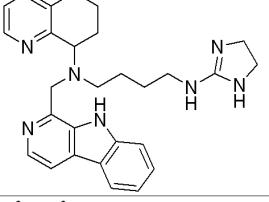
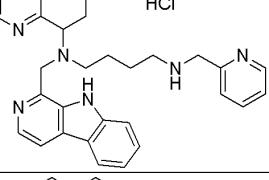
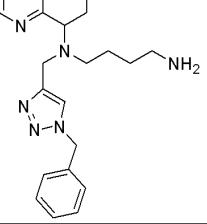
[1231] CXCR4의 기능적 조절은 높은 수준의 CXCR4를 선천적으로 발현하는 백혈병성 램프구 CEM 세포를 이용한 칼슘 가동화 분석에 의해 결정되었다. 일반적으로, 상기 분석은 하기와 같이 수행된다: 세포를 시험관 내에서 컨플루언시(confluence)까지 배양한다. 분석 당일, 배양기로부터 세포를 제거하고, 배양액을 제거하여 칼슘 민감성 염료(칼슘3 분석 키트; Molecular Devices, Sunnyvale, CA)로 대체한다. 상기 세포를 세포 배양기에서 37°C에서 45-60분 동안 염색되도록 한 다음, 분석에 앞서 15분 이하 동안 실온으로 유지시킨다.

[1232] 실온에 유지된 배양액 중에 최대 3% 디메틸 살포사이드를 함유하는 화합물 플레이트가 생성되었다. 상기 세포에 시험 화합물을 1:3 회석하여 첨가하고, 플렉스 스테이션 형광 영상화기(Flex Station fluorescence imager, Molecular Devices)를 이용하여 칼슘 가동화를 측정하였다. 이 초기 측정값(read)을 시험 화합물에 의한 CXCR4 수용체의 직접적인 길항제 활성화를 측정하는데 사용하였다. 시험 화합물 첨가 후 약 45분에, 세포를 EC₈₀-EC₉₀ 농도에서 SDF-1α와 반응시키고, 플렉스 스테이션 형광 영상화기를 이용하여 칼슘 가동화를 측정하였다. 매일 SDF-1α에 대하여 전 용량 반응 곡선(Full dose response curve)을 생성하여 IC₅₀ 농도를 계산하였다. IC₅₀ 값이 보고된다. 값이 결정되지 않는 경우, 1 μM 농도에서의 억제율(percent inhibition)을 추정하였다.

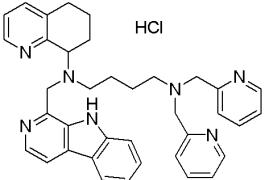
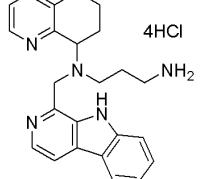
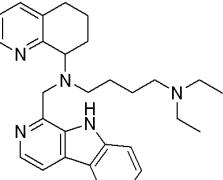
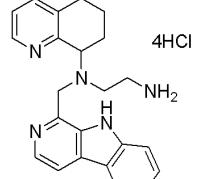
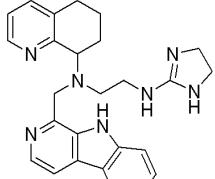
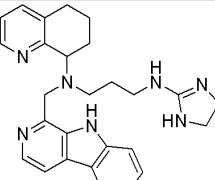
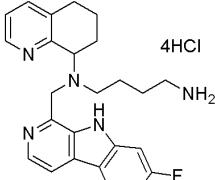
[1233] 본 발명의 화합물은 일반적으로 SDF-1α에 의해 유도되는 칼슘 가동화의 억제에 대하여 100 μM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는다. 특정 화합물에 대한 결과가 표 7에 나타나 있다.

[1234]

[표 7]

화합물	Ca 플럭스 IC ₅₀ (nM) 또는 1 μM 에서의 억제율 %
	142 nM
	3,200 nM
	1,666 nM
	5,100 nM
	45%

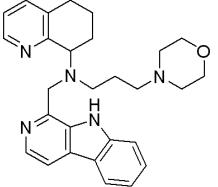
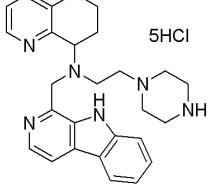
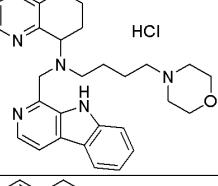
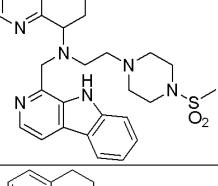
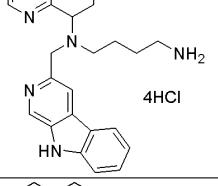
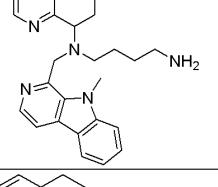
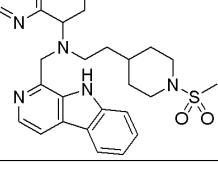
[1235]

	27%
	0%
	4%
	0%
	0%
	6%
	565 nM

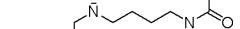
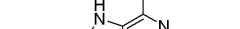
[1236]

	0%
	729 nM
	168 nM
	38 nM
	1,720 nM
	55%
	1%

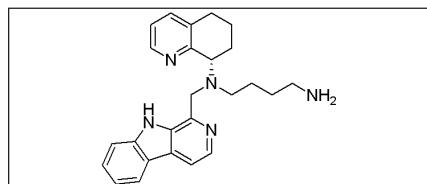
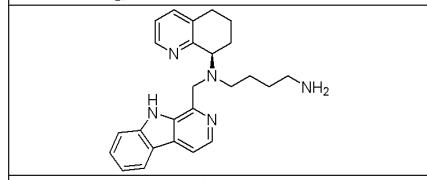
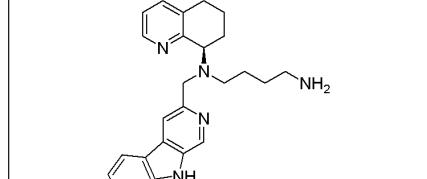
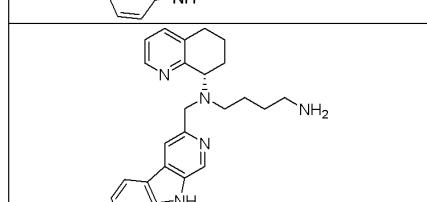
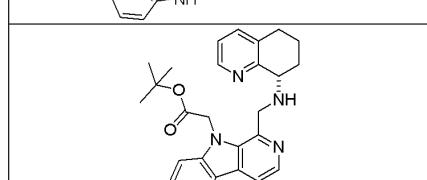
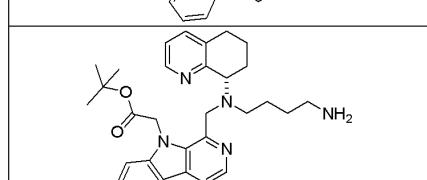
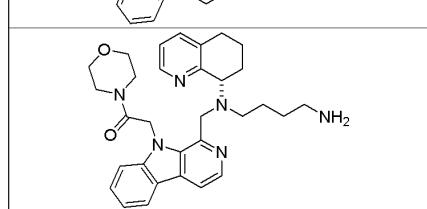
[1237]

	20%
	0%
	49%
	9,999 nM
	69 nM
	10 nM
	5%

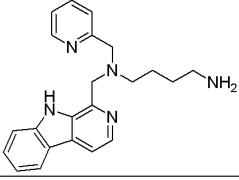
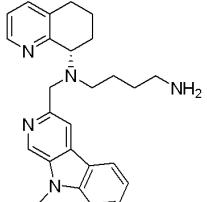
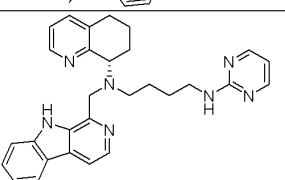
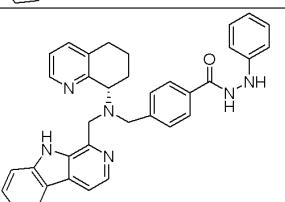
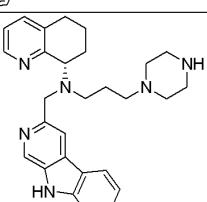
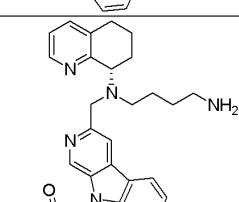
[1239]

	451 nM
	19%
	0%
	23%
	18%
	87 nM
	0%
	0%

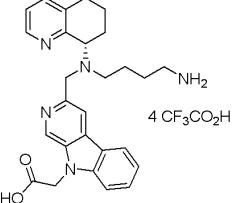
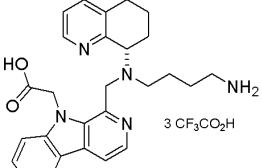
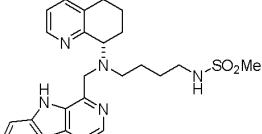
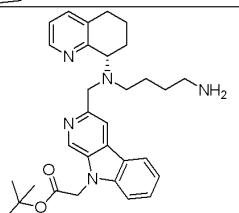
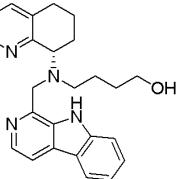
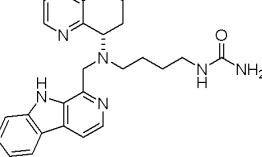
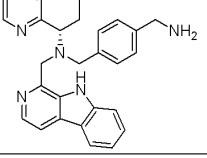
[1240]

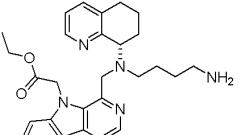
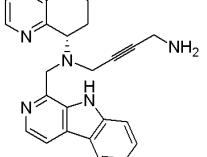
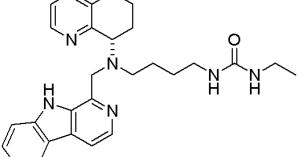
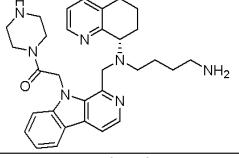
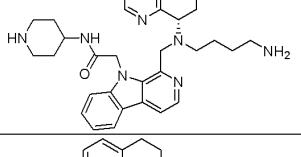
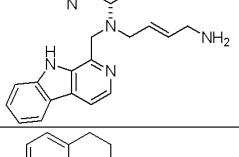
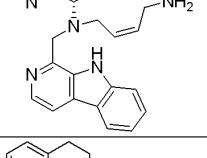
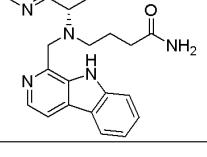
	30 nM
	1,340 nM
	1,180 nM
	100 nM
	2,810 nM
	1 nM
	79 nM

[1241]

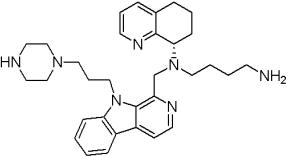
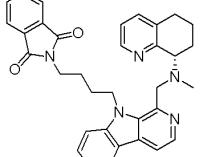
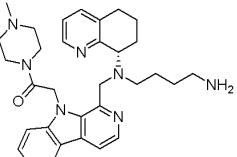
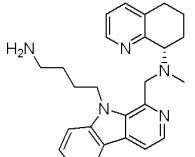
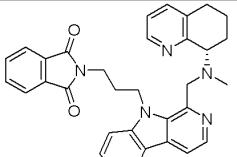
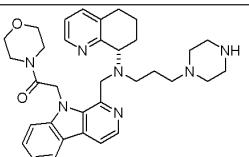
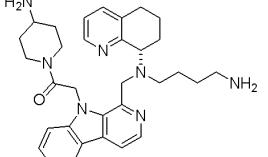
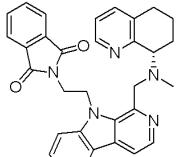
	1,970 nM
	57 nM
	0%
	0%
	331 nM
	0%

[1242]

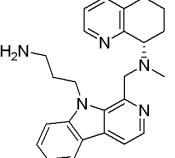
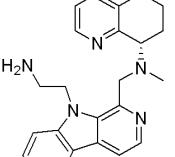
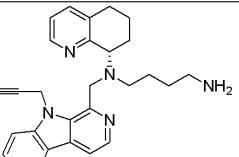
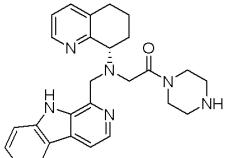
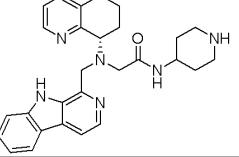
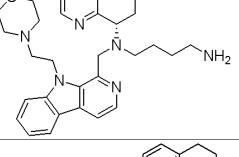
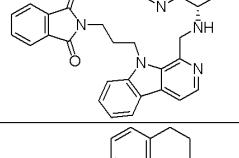
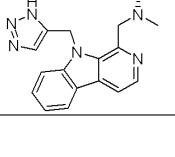
	864 nM
	22 nM
	0%
	949 nM
	0%
	6,671 nM
	0%

	15 nM
	0%
	0%
	663 nM
	110 nM
	20%
	949 nM
	1,440 nM

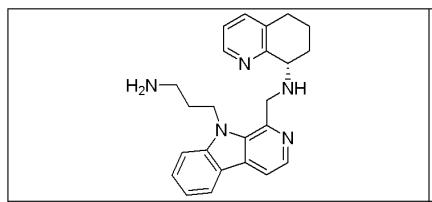
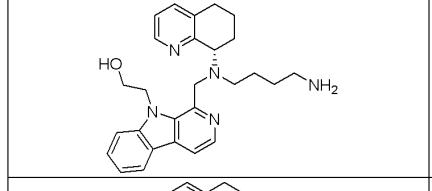
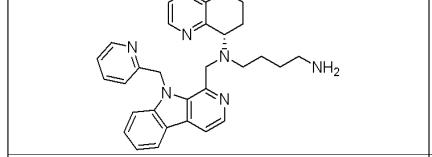
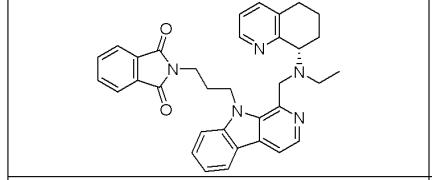
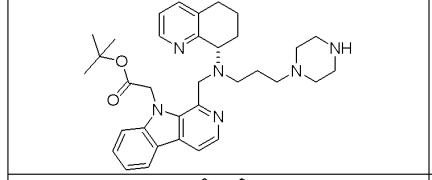
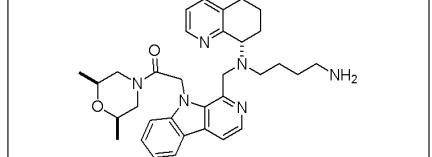
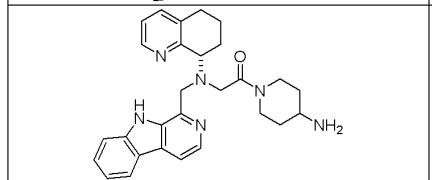
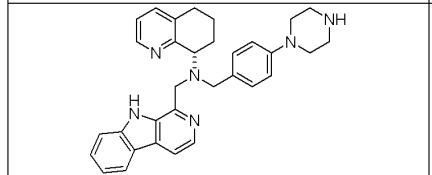
[1244]

	15 nM
	32%
	30 nM
	3,370 nM
	217 nM
	44 nM
	4,390 nM
	329 nM

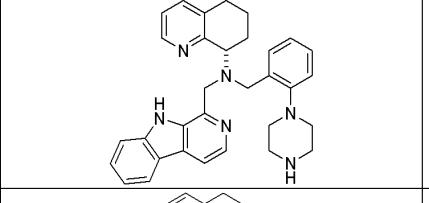
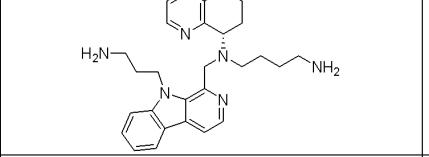
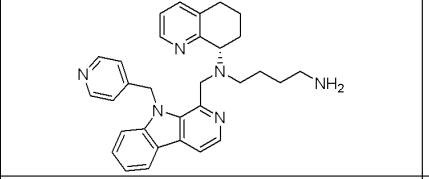
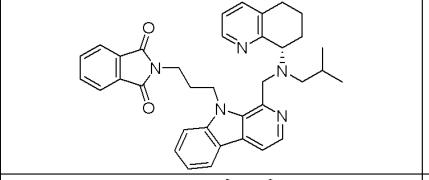
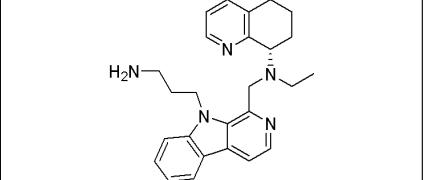
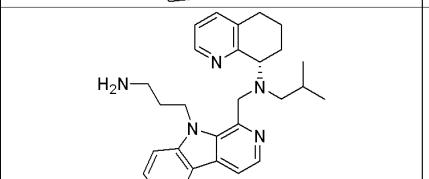
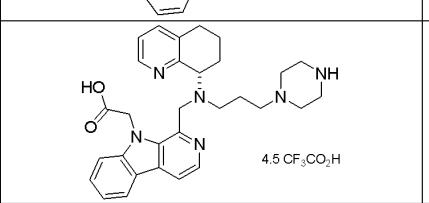
[1245]

	1,046 nM
	142 nM
	9 nM
	1,810 nM
	0%
	4 nM
	0%
	0%

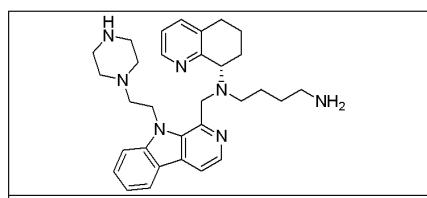
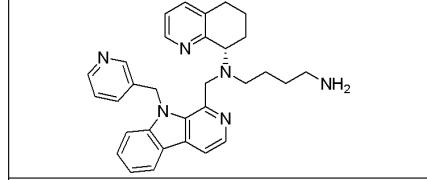
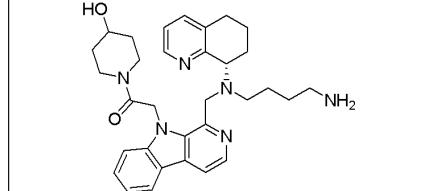
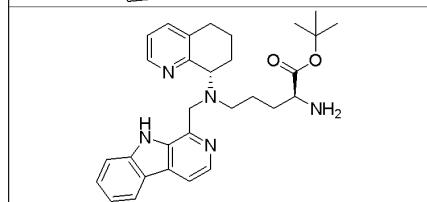
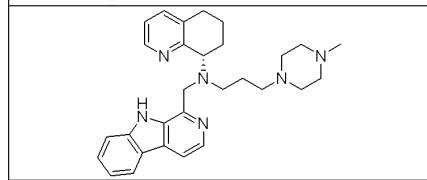
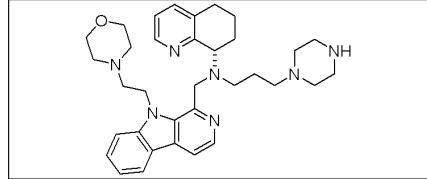
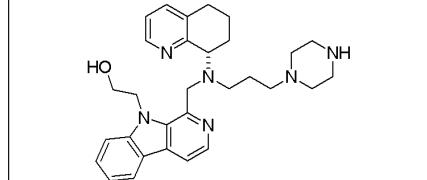
[1246]

	8,890 nM
	11 nM
	31 nM
	1,640 nM
	59 nM
	123 nM
	0%
	0%

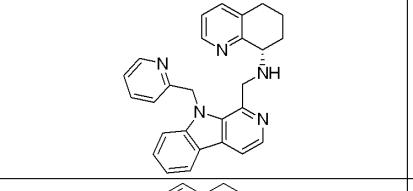
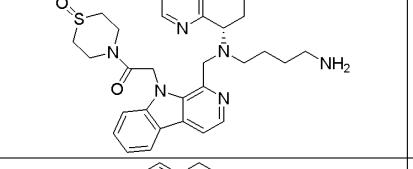
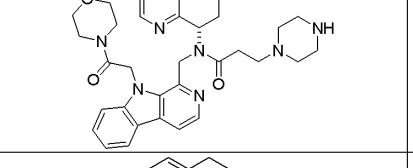
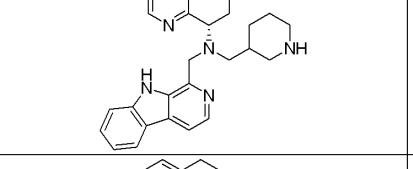
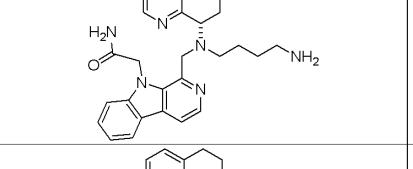
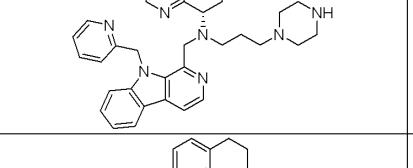
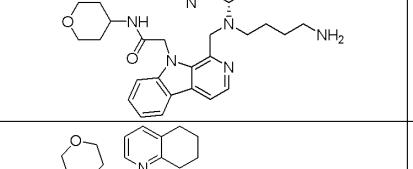
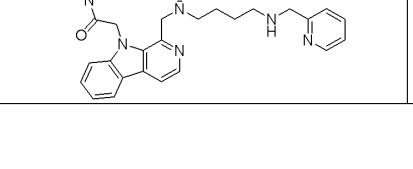
[1247]

	3,730 nM
	21 nM
	120 nM
	6,650 nM
	997 nM
	0%
	135 nM

[1248]

	63 nM
	481 nM
	212 nM
	9,585 nM
	206 nM
	24 nM
	56 nM

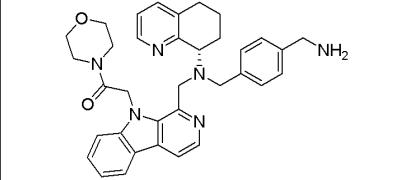
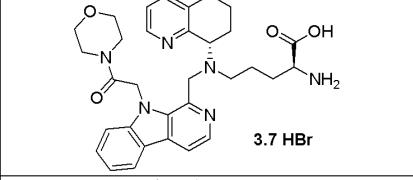
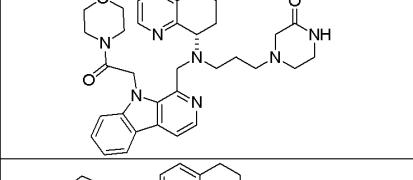
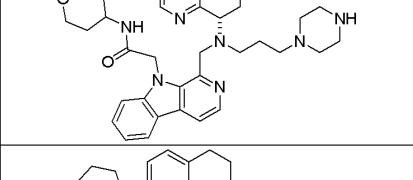
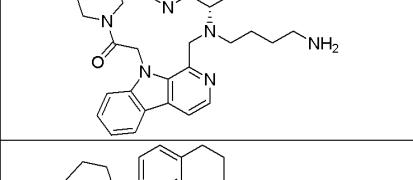
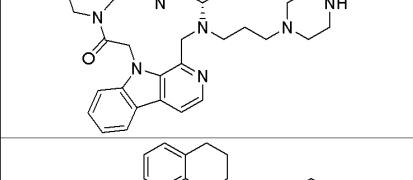
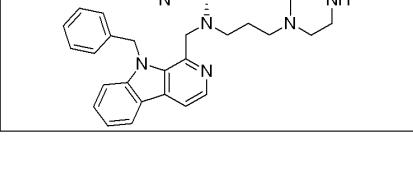
[1249]

	8,393 nM
	61 nM
	0%
	3,597 nM
	17 nM
	176 nM
	21 nM
	8,650 nM

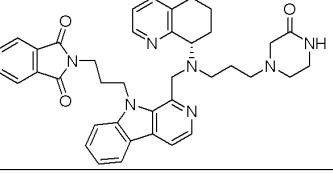
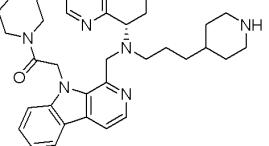
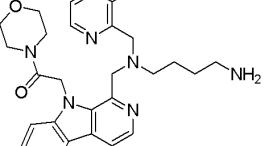
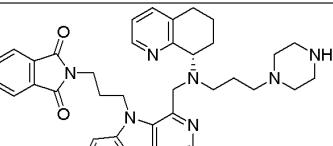
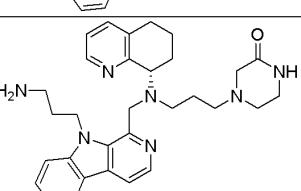
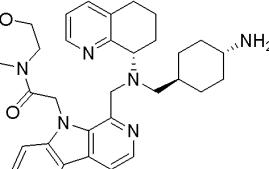
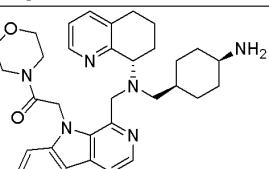
[1250]

	628 nM
	1,398 nM
	2,830 nM
	13 nM
	0%
	4 nM
	78 nM
	47 nM

[1251]

	0%
 3.7 HBr	0%
	8,720 nM
	26 nM
	270 nM
	405 nM
	152 nM

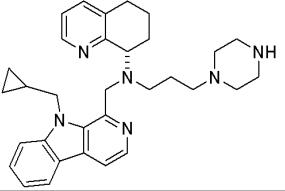
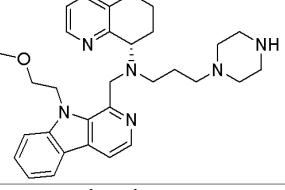
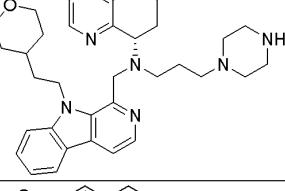
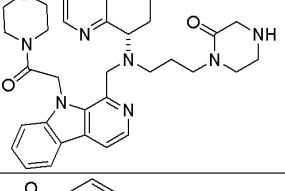
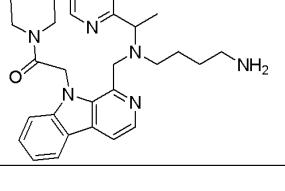
[1252]

	138 nM
	124 nM
	583 nM
	44 nM
	30 nM
	2,150 nM
	1,260 nM

[1253]

	20 nM
	44 nM
	9 nM
	5 nM
	0%
	20 nM
	4 nM

[1254]

	14 nM
	49 nM
	1 nM
	0%
	423 nM

[1255]

[1256] 실시예 29: 기능적 형태학적 SDF-1a 유도 변화에 의한 CXCR4 경로의 억제 시험

[1257]

본 분석은 세포가 SDF-1a로 자극될 때 발생하는 임피던스(impedance) 변화를 측정한다. 형태 및 세포골격의 변화는 CXCR4 수용체의 활성화에 의존하는 임피던스 변화를 유발한다. 본 분석은 MDS 파마 서비스(MDS Pharma Service)에 도급을 맡기어 <http://discovery.mdsps.com/Catalog/Services/Screening/CellKey/AssayDetails.aspx?id=7> (Assay 930070)에 기술된 대로 수행되었다. 간략하게, 내인성 CXCR4를 발현하는 인간 HeLa 세포를 시험관 내에서 배양하고 살아 있는 세포에서의 수용체 활성화를 세포 유전체 분광학(cellular dielectric spectroscopy, CDS)을 이용하여 측정한다. EC₅₀은 EC₁₀₀ (10 nM SDF-1a) 반응 대비 세포 임피던스에서의 50%를 초과하는 변화로 정의된다. IC₅₀은 30분에 SDF-1a 배양의 EC₈₀ 농도에 의해 유도되는 세포 임피던스 변화의 50%를 초과하는 억제율로 정의된다.

[1258]

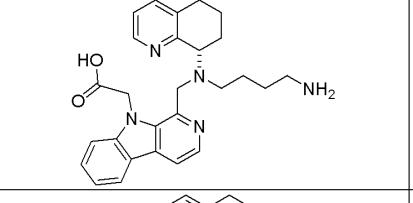
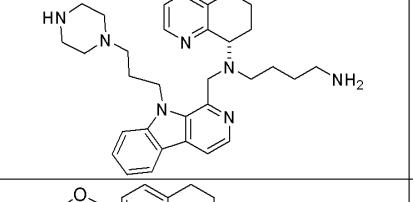
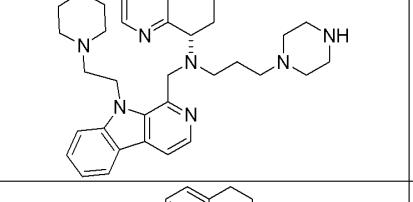
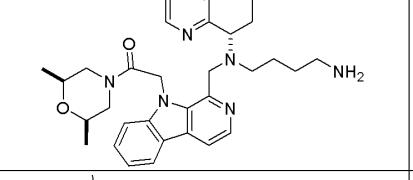
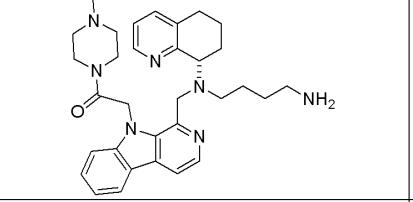
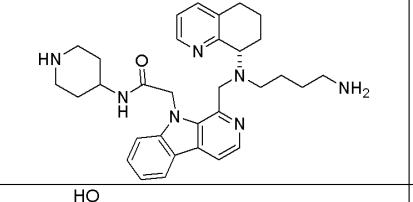
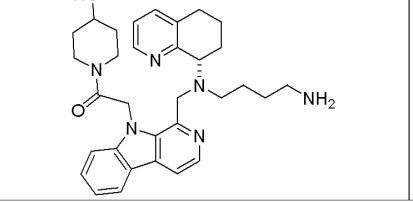
본 발명의 화합물은 일반적으로 30분에 SDF-1a 배양의 EC₈₀ 농도에 의해 유도되는 세포 임피던스 변화가 100,000 nM 미만인 IC₅₀ 값을 갖는다. 특정 화합물에 대한 결과가 표 8에 나타나 있다.

[1259]

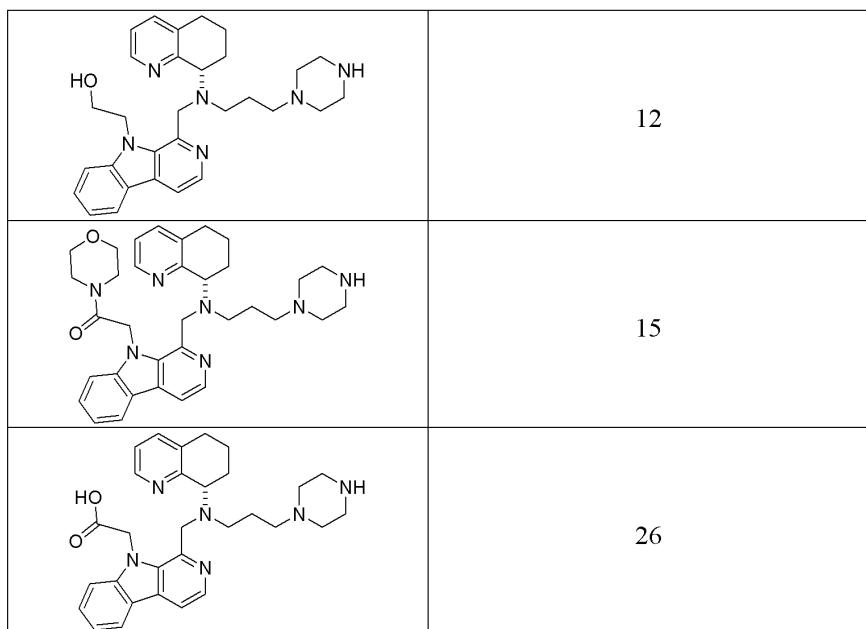
[표 8]

화합물	안타고니스트 IC ₅₀ (nM)
	5.7
	5.5
	5.6
	5.8
	7.3
	7.7

[1260]

	8.1
	8.3
	9.3
	9.9
	11
	12
	12

[1261]



[1262]

[1263] 실시예 30: HIV 균주에 대한 시험 화합물 활성

[1264] 선정된 화합물 세트의 T-성향 HIV의 세포 침입을 억제하는 능력이 시험된다. 본 억제에 대한 분석은 모노그램 바이오사이언스(Monogram Biosciences, Inc.)의 잘 확립된 페노스크린™ 분석을 이용하여 도급 조건상으로 수행되었다. 간략하게, HIV 균주를 루시페라아제 지표(indicator) 유전자로 표지(tagging)하여 적절한 시험 벡터를 제조한다. 상기 시험 벡터를 감염을 통해 증폭시키고 얻어진 바이러스를 세포내 형광 활성이 감염의 측정수단이 되는 표적 숙주 세포의 존재하에 배양한다. 증폭된 바이러스를 일정 범위의 시험 약물 농도의 존재하에 표적 숙주 세포에 노출시켜 침입 억제의 IC₅₀ 측정값을 결정한다. 본 시험의 변형이 수많은 제약회사와의 동업 관계에 사용된 신규 약물 분석으로서 특정 케모카인을 표적으로 하는 신규 침입 억제제의 효율성을 시험하기 위해 추가로 재적용된다. 이는 T-성향, M-성향, 및 이중-성향 바이러스에 대한 활성을 검출하는데 사용될 수 있으며, 모노그램 바이오사이언스는 본 케모카인 조절제의 적용가능 범위를 평가할 수 있는 10,000종이 넘는 상이한 바이러스 균주 은행을 보유하고 있다. 특정 화합물이 수많은 바이러스 균주에서의 효능을 확립하기 위해 시험된다.

[1265] 본 발명의 화합물은 관심대상인 상기 HIV 바이러스 균주 중 하나에서 바이러스 침입 억제에 대한 100 μM 이하의 IC₅₀ 값을 갖는다. 예를 들어, 화합물 A, B, Z, Ab, AY 및 BP는 10 μM 이하의 IC₅₀ 값을 갖는다.

[1266] 또한, 화합물을 서던 리서치 인스티튜트(Southern Research Institute)에 의해 수행된 HIV 복제 분석에서 시험 한다. 초기 분석은 숙주 세포에 대한 시험 화합물의 독성 뿐만 아니라 HIV-유도 세포 사멸을 억제하는 선정된 화합물의 능력을 측정하는 마이크로타이터(microtiter) 분석에서 화합물을 스크리닝한다. 정량화는 감염 후 6 일에 대사적 활성 세포 내에 존재하는 미토콘드리아 효소에 의해 가용성의 착색된 포르마잔 생성물로 전환되는 테트라졸리움 염료 MTS (Cell Titer; Promega)를 이용하여 분광광도학적으로 수행된다. 기초 분석은 시험 화합물의 존재 중에 바이러스로 CEM-SS 세포를 감염시키는 것을 포함한다. 데이터는 서던에서 개발된 통계학적 소프트웨어 프로그램을 이용하여 분석되고 선택지수(selectivity index)뿐만 아니라 효능 및 독성 종말점(endpoint)이 결정된다. 추적 분석이 저 배양(low passage) 초기 바이러스 분리물로 감염된 신선한 인간 말초 혈액 림프구 및 단핵구-대식세포를 이용하여 수행된다. 혈액은 미 적십자사로부터 얻어지고(HIV 및 HBV 스크리닝됨), 단핵세포는 피콜-하이파크(Ficoll-hyque) 원심분리법에 의해 분리된다. 시험된 바이러스 균주의 예(총망라된 목록으로 간주되어서는 안됨)는 다음과 같으며: 92UG029 (X4), 92UG046 (X4), 93UG065 (X4), CMU02 (X4), 91US005 (R5) 및 92UG001 (dual X4/R5), 주어진 각 균주에 의해 사용된 보조수용체는 팔호 안에 기술된다.

[1267] 본 발명의 화합물은 일반적으로 관심대상인 상기 HIV 바이러스 균주 중 하나에서 바이러스 침입 억제에 대하여

100 μM 이하의 IC_{50} 값과 >10의 항바이러스 지수를 갖는다.

[1268] **실시예 31: CXCR7 활성 스크리닝**

CXCR7 조절 활성은 CXCR7 β -어레스틴(Arrestin) 세포주를 위한 제조에 의해 권장된 프로토콜을 이용하여, DiscoveRx로부터 패쓰헌터(PathHunter)TM β -어레스틴 GPCR 분석 약리학을 이용하여 평가되었다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 이 분석을 이용한 CXCR7 조절 활성에 대하여 100 μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다.

[1270] **실시예 32: 방사선 표지된 SDF-1을 이용한 경쟁분석에 의한 스크리닝**

CXCR4 또는 CXCR7의 방사선리간드 결합 경쟁 시험을 위하여, 하기 성분들을 96 웰플레이트(Master Block, Greiner, 786201)의 웰에 혼합한다: 최대 100 μL 의 분석 완충액(50 mM HEPES; 5 mM MgCl₂; 1 mM CaCl₂, 250 mM Sucrose, 100 mM NaCl and 0.5% BSA), 시험 화합물 또는 비특이적 결합 결정을 위한 200배 초과의 차가운 리간드(SDF1- α R&D, 350-NS), 방사선리간드 [¹²⁵I]-SDF-1 α (PKI NEX346, 2200 Ci/mmol, 분석 완충액으로 0.3 nM로 회석함) 및 1 μg 막 추출물. 상기 플레이트를 수조에서 37°C에서 30분 동안 배양하고, 필터메이트 하베스터(Filtermate Harvester (Perkin Elmer))를 갖는 GF/B 필터(실온에서 1시간 동안 0.5% PEI에 미리 담궈둠)로 여과한 다음, 0.5 mL의 차가운 여과 완충액(50 mM HEPES; 5 mM MgCl₂; 1 mM CaCl₂, 250 mM Sucrose, 0.5 M NaCl and 0.5% BSA)으로 세척한다. 이후, 50 μL 의 마이크로신트(Microscint) 20 (Packard)을 첨가하고, 오비탈 쉐이커에서 15분 동안 배양한 다음, 플레이트를 웰당 1분 동안 탑카운트TM(TopCountTM)로 계수한다.

[1272] 본 발명의 화합물은 이 분석을 이용한 CXCR4 또는 CXCR7 활성 대비 경쟁적 결합에 대하여 100 μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다.

[1273] **실시예 33: 선정된 화합물에 대한 기능적 칼슘 가동화 분석, 세포독성 및 hERG 결합 평가 결과**

[1274] 기능적 칼슘 가동화 분석이 실시예 27에 기술된 대로 수행되었다.

[1275] 화합물의 세포독성은 하기 분석에 의해 평가되었다. 배양액(RPMI 1640, 15% FBS, Pen/Strep., 1% non-essential amino acids) 중에서 CCRF-CEM 세포를 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 그대로 6일 동안 배양한다. 화합물 통제가 없는 경우 대비 세포수는 세로텍(Serotec)의 제조사 프로토콜에 의하여 "알라마 블루(Alamar blue)" 또는 제조사 프로토콜에 의하여 프로메가(Promega)의 "Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay" 키트를 이용하여 결정된다. 시험 화합물 투여 후 생존하지 못한 세포수가 시험된 각 농도에 대하여 결정되고, EC₅₀(세포 중 50%가 생존하는 화합물의 농도)이 결정된다.

[1276] 포유동물에서 발현된 hERG(human ether- α -go-go-related gene) 칼슘 채널 전류(IKr 대용품(surrogate), 신속히 활성화하고, 지연된 정류기(rectifier) 심장 칼륨 전류)에 대한 선정된 화합물의 시험관 내 효과는, 자동 평행패치 클램프 시스템인 PatchXpress 7000A(Molecular Devices)를 이용하여 실온에서 평가되었다. 각 화합물은 10 μM 까지 2회 반복하여 다양한 농도에서 평가되었고, 각 시험물 농도에 대한 노출 지속시간은 5분이었다. 선정 화합물의 경우, 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 50% 채널 차단이 관찰된 농도가 <10 μM 인 경우 결정되었다. 10 μM 농도에서 <50% 채널 차단의 경우, 10 μM 에서의 % 억제율이 열거된다. 다른 모든 화합물은 열거된 % 억제율 및 농도를 갖는다.

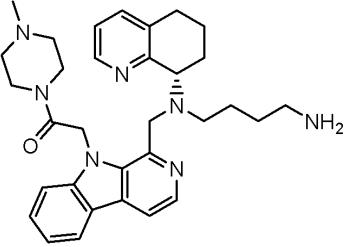
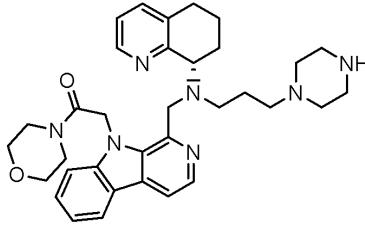
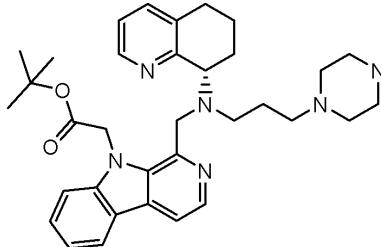
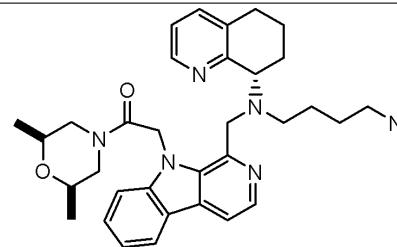
[1277] 결과의 요약은 표 9에 나타나 있다.

[1278]

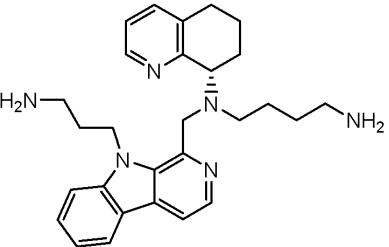
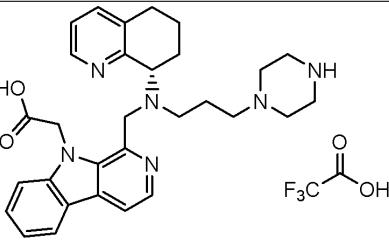
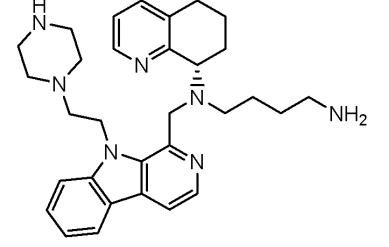
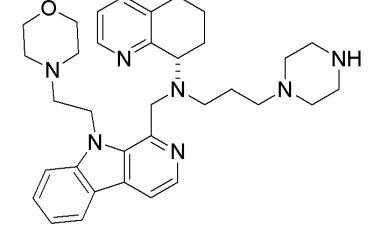
[표 9]

화합물	Ca 플럭스 IC_{50}	세포독성 EC_{50}	hERG % / IC_{50}
	12 nM	30 μM	10 μM에서 42%
	22 nM	30 μM	2.7 μM
	126 nM	30 μM	10 μM에서 16%
	16 nM	30 μM	4.1 μM

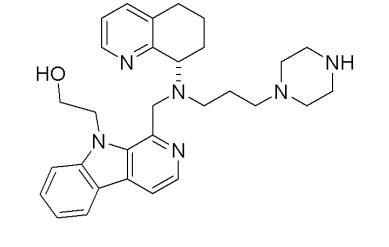
[1279]

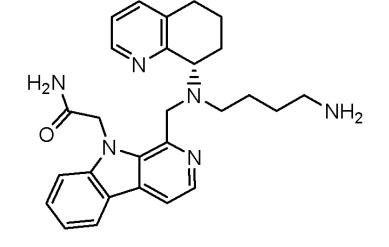
	30 nM	50 μM	10 μM에서 39%
	44 nM	30 μM	10 μM에서 25%
	37 nM	0.6 μM	1 μM에서 26%
	123 nM	5.3 μM	1 μM에서 18%

[1280]

	7 nM	6.4 μM	10 μM에서 46%
	113 nM	>10 μM	10 μM에서 20%
	55 nM	>10 μM	10 μM에서 45%
	24 nM	-	3.1 μM

[1281]

	56 nM	-	2.4 μM
---	-------	---	--------

	18 nM	-	1.8 μM
---	-------	---	--------

[1282]

[1283] 다양한 참조문헌은 본 명세서에 인용되었고, 각각은 그 전체가 참고로 본 명세서에 통합된다.