



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월22일

(11) 등록번호 10-2412037

(24) 등록일자 2022년06월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7034934
- (22) 출원일자(국제) 2015년05월13일
 심사청구일자 2020년05월12일
- (85) 번역문제출일자 2016년12월13일
- (65) 공개번호 10-2017-0016861
- (43) 공개일자 2017년02월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/030576
- (87) 국제공개번호 WO 2015/195228
 국제공개일자 2015년12월23일
- (30) 우선권주장
 62/014,500 2014년06월19일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 W02013014448 A1
 JP2013544273 A
 US20120094999 A1
- (73) 특허권자
 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤
 일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1
- (72) 발명자
 후앙, 웨이-성
 미국 01720 매사추세츠 악톤 헨레이 로드 10에이
 공, 용진
 미국 02478 매사추세츠 벨몬트 에머슨 스트리트
 14
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 강신진

(54) 발명의 명칭 키나제 저해를 위한 헥데로아릴 화합물

(57) 요약

돌연변이체 EGFR 및 돌연변이체 HER2 키나제 활성을 포함하는 키나제 활성을 조절하는 화합물 및 약제학적 조성물, 및 돌연변이체 EGFR 및 돌연변이체 HER2 활성을 포함하는 키나제 활성과 관련된 질환 및 병태의 치료 화합물, 약제학적 조성물 및 방법이 본 명세서에 기재된다.

(52) CPC특허분류

C07D 401/04 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/04 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

(72) 발명자

리, 켈

미국 01890 매사추세츠 윈체스터 뉴 메도우 로드 7

벤시벤가, 니콜라스, 이.

미국 02148 매사추세츠 물든 프랭클린 스트리트 30
#111

달가르노, 데이비드, 씨.

미국 02446 매사추세츠 브록클린 크라우닌월드 로
드 50

코홀만, 안나

미국 01890 매사추세츠 윈체스터 토른베리 로드 58

세익스피어, 윌리엄, 씨.

미국 01772 매사추세츠 사우스버러 허블레이 레인
2

토마스, 랜니, 엠.

미국 02067 매사추세츠 샤론 매사포아그 애비뉴
419

웨스트, 안젤라, 브이.

미국 02038 매사추세츠 프랭클린 헌터스 런 18

영세이, 월먼

미국 02215 매사추세츠 보스턴 파크 드라이브 195
#42

창, 윤

미국 01720 매사추세츠 악톤 사와밀 로드 6

초우, 티안준

미국 02478 매사추세츠 벨몬트 혼 로드 55

추, 시아오티안

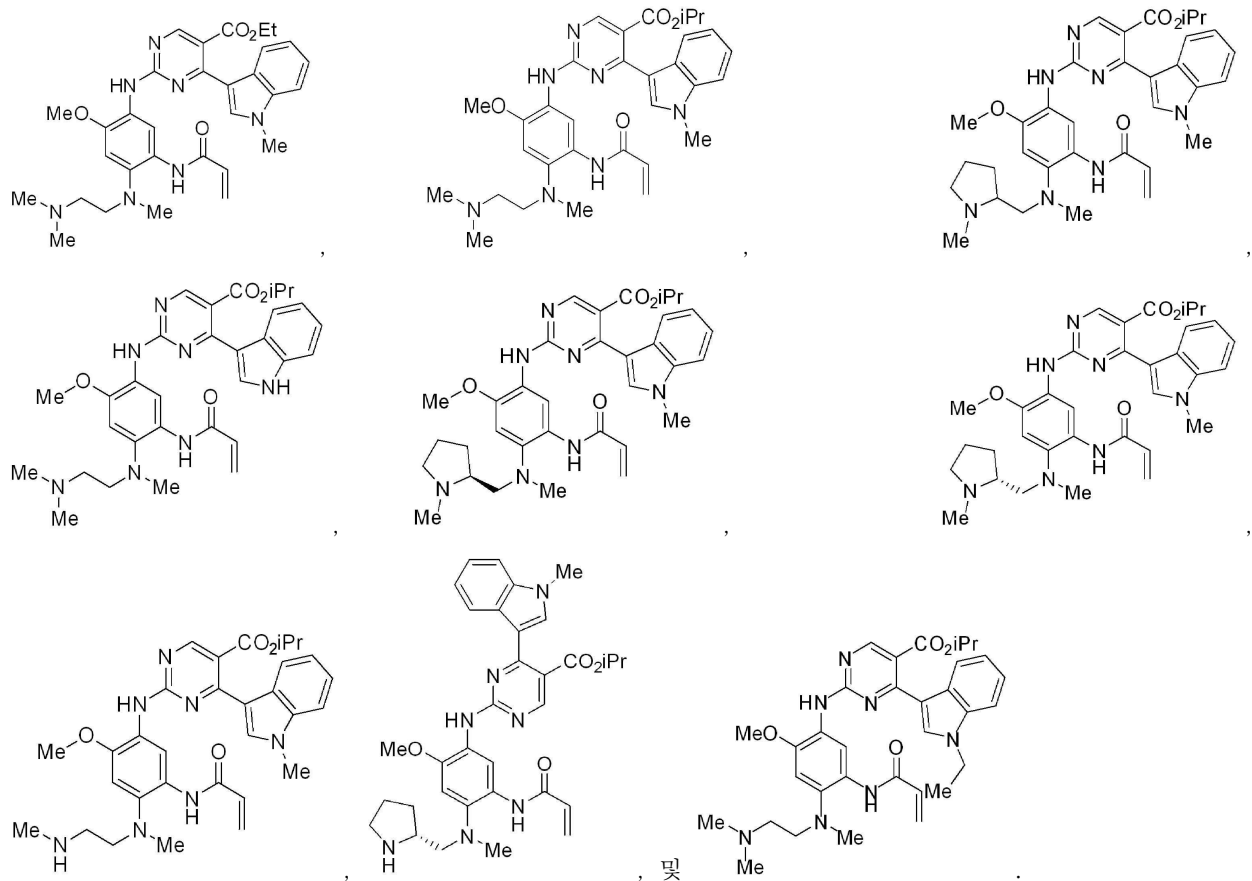
미국 02465 매사추세츠 뉴턴 템플 스트리트 137

명세서

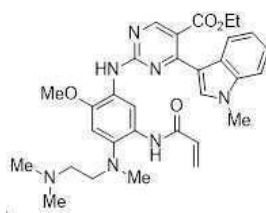
청구범위

청구항 1

하기로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 2



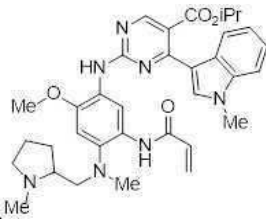
제1항에 있어서, 상기 화합물이 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3



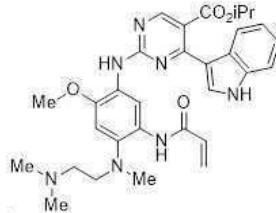
제1항에 있어서, 상기 화합물이 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4



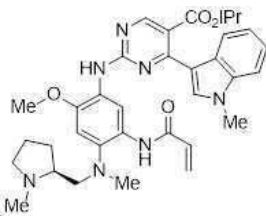
제1항에 있어서, 상기 화합물이  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5



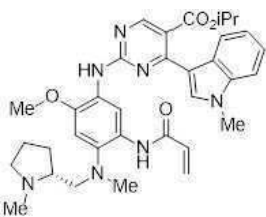
제1항에 있어서, 상기 화합물이  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6



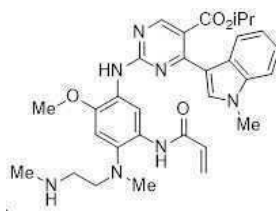
제1항에 있어서, 상기 화합물이  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7



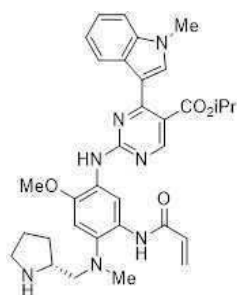
제1항에 있어서, 상기 화합물이  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8



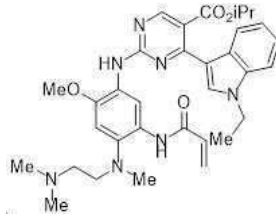
제1항에 있어서, 상기 화합물이  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9



제1항에 있어서, 상기 화합물이  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10



제1항에 있어서, 상기 화합물이 ... 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 비히클을 포함하는, EGFR 또는 HER2의 엑손 20 도메인에서의 하나 이상의 삽입 또는 결실 돌연변이와 관련되는 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 암이 폐암, 결장직장암, 췌장암, 두경부암, 유방암, 난소암, 자궁암 또는 위암인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 암이 비소세포 폐암(NSCLC)인, 약제학적 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

청구항 210

삭제

청구항 211

삭제

청구항 212

삭제

청구항 213

삭제

청구항 214

삭제

청구항 215

삭제

청구항 216

삭제

청구항 217

삭제

청구항 218

삭제

청구항 219

삭제

청구항 220

삭제

청구항 221

삭제

청구항 222

삭제

청구항 223

삭제

청구항 224

삭제

청구항 225

삭제

청구항 226

삭제

청구항 227

삭제

청구항 228

삭제

청구항 229

삭제

청구항 230

삭제

청구항 231

삭제

청구항 232

삭제

청구항 233

삭제

청구항 234

삭제

청구항 235

삭제

청구항 236

삭제

청구항 237

삭제

청구항 238

삭제

청구항 239

삭제

청구항 240

삭제

청구항 241

삭제

청구항 242

삭제

청구항 243

삭제

청구항 244

삭제

청구항 245

삭제

청구항 246

삭제

청구항 247

삭제

청구항 248

삭제

청구항 249

삭제

청구항 250

삭제

청구항 251

삭제

청구항 252

삭제

청구항 253

삭제

청구항 254

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2014년 6월 19일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/014,500호에 대한 우선권을 주장하며; 이 기초출원은 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되고 전체가 본 명세서에 참고로 포함된 서열목록을 포함한다. 2015년 5월 12일자로 생성된 상기 ASCII 사본은 파일명이 477APCT_SL.txt이고, 용량이 767 바이트이다.

배경 기술

[0005] 생물학적 신호 도입은 종종 세포 내의 생물학적 반응에 대해 신호 전달의 캐스케이드를 통해 야기되는 세포 내로의 그리고 세포 내의 자극성 또는 저해성 신호의 전달을 지칭한다. 다수의 신호 도입 경로 및 그들의 생물학적 반응이 연구되었다. 신호 도입 경로의 다양한 구성성분의 결합은 암, 염증 장애, 대사 장애, 혈관 및 신경 질환의 수많은 형태를 포함하는 매우 다수의 질환의 이유가 되는 것이 발견되었다. 이들 결합은 종종, DNA 삽입, 결실 또는 전좌는, 예를 들어 일부 암의 경우에 세포가 제어가능하지 않게 증식되게 할 수 있는 유전자 수준에서 일어날 수 있다.

[0006] 신호 도입은 종종 키나제로 불리는 특정 단백질에 의해 매개된다. 키나제는 일반적으로 단백질 및 지질 키나제로 분류될 수 있고, 특정 키나제는 이중 특이성을 나타낸다. 단백질 키나제는 다른 단백질 및/또는 그 자체의 인산화(즉, 자가 인산화)를 촉진하는 효소이며, 일반적으로 그들의 기질 이용, 예를 들어: 타이로신 잔기에 대한 기질을 대부분 인산화시키는 타이로신 키나제(예를 들어, KIT, erb2, PDGF 수용체, EGF 수용체, VEGF 수용체, src 및 abl), 세린 및/또는 트레오닌 잔기에 대한 기질을 대부분 인산화시키는 세린/트레오닌 키나제(예를 들어, mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt), 및 타이로신, 세린 및/또는 트레오닌 잔기에 대한 기질을 인산화시키는 이중-특이성 키나제에 기반하여 분류될 수 있다.

- [0007] 표피 성장인자 수용체(EGFR)는 EGFR/ERBB1, HER2/ERBB2/NEU, HER3/ERBB3 및 HER4/ERBB4를 포함하는 수용체 타이로신 키나제(RTK)의 패밀리에 속한다. 표피성장인자(EGF)와 같은 리간드의 결합은 동종- 또는 이종이량체 형성을 용이하게 하는 EGFR의 입체구조적 변화를 유도하여 EGFR 타이로신 키나제 활성의 활성화를 야기한다. 이어서, 활성화된 EGFR은 그의 기질을 인산화하여, 세포 생존에 연루된 PI3K-AKT-mTOR 경로 및 세포 증식에 연루된 RAS-RAF-MEK-ERK 경로를 포함하는 세포를 포함하는 세포 내의 다수의 하류 경로의 활성화를 야기한다. (Chong et al. Nature Med. 2013;19(11):1389-1400).
- [0008] 미국에서 NSCLC를 지니는 대략 10%의 환자(10,000건/년) 및 동아시아에서 35%가 종양-관련 EGFR 돌연변이를 갖는 것으로 보고된다. (Lynch et al. N Engl J Med. 2004;350(21):2129-39). EGFR 돌연변이를 갖는 대다수의 NSCLC 사례는 또한 다른 발암유전자에서 돌연변이(예를 들어, KRAS 돌연변이, ALK 재배열 등)를 갖지 않는다. EGFR 돌연변이는 대부분 EGFR 키나제 도메인의 일부를 암호화하는 EGFR 엑손 18 내지 21 내에서 생긴다. EGFR 돌연변이는 보통 이형접합적이며, 돌연변이체 대립유전자 복제수의 증폭이 있다. 대략 90%의 이들 돌연변이는 엑손 19 결실 또는 엑손 21 L858R 점 돌연변이이다. 이들 돌연변이는 EGFR의 키나제 활성을 증가시켜 하류의 전-생존(pro-survival) 신호전달 경로의 과활성화를 야기한다. (Pao et al. Nat Rev Cancer 2010;10:760-774).
- [0009] EGFR 키나제 도메인에서 작은 결실, 삽입 또는 점 돌연변이는 카탈로그화되어 있고, 과학 문헌에 상세히 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌[Sharma, Nat Re. Cancer 2007;7:169](돌연변이의 45%를 차지하는 아미노산 747의 프레임내 결실을 특징으로 하는 엑손 19 돌연변이, 돌연변이의 40 내지 45%를 차지하는 L858R 치환을 초래하는 엑손 21 돌연변이, 및 남아있는 10% 돌연변이는 엑손 18 및 20을 수반함); [Sordella et al., Science 2004;305:1163; 및 Mulloy et al., Cancer Res 2007;67:2325] 참조. EGFR 돌연변이체는 또한 본 명세서에 기재된 것과 같은 2 이상의 돌연변이의 조합을 지니는 것을 포함한다. 예를 들어, "DT"는 엑손 20에서 T790M 게이트키퍼(gatekeeper) 점 돌연변이 및 엑손 19에서의 5개 아미노산 결실(de1E746_A750)을 지칭한다. 다른 통상적인 돌연변이 조합은 엑손 21에서 T790M 게이트키퍼 점 돌연변이 및 L858R 점 돌연변이를 포함하는 "LT"이다.
- [0010] 알려진 바에 의하면 EGFR 엑손 20 삽입은 모든 EGFR 돌연변이체 폐 종양의 대략 4 내지 9.2%를 포함한다(Arcila et al. 2013;12(2):220-9; Mitsudomi and Yatabe FEBS J. 2010;277(2):301-8; Oxnard et al. J Thorac Oncol. 2013;8(2):179-84). 대부분의 EGFR 엑손 20 삽입은 EGFR의 키나제 도메인의 C-나선에 따르는 루프 내에서 엑손 20의 아미노산 767 내지 774를 암호화하는 영역에서 생긴다(Yasuda et al. Lancet Oncol. 2012;13(1):e23-31).
- [0011] A763_Y764insFQEA 이외의 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이체는 대부분, 가역적 EGFR TKIs, 에를로티닙(타르세바(Tarceva)) 및 게피티닙(이레사(Iressa))의, 그리고 비가역적 EGFR TKI 네라티닙, 아파티닙(길로트리프(Gilotrif)) 및 다코미티닙의(Engelman et al. Cancer Res. 2007;67(24):11924-32; Li et al. Oncogene 2008;27(34):4702-11; Yasuda, et al. 2012; Yasuda et al. Sci Transl Med. 2013;5(216):216ra177; Yuza et al. Cancer Biol Ther. 2007;6(5):661-7), 및 돌연변이체 선택적 공유 EGFR TKIs WZ4002(Zhou et al. Nature 2009;462(7276):1070-4) 및 CO-1686의(Walter et al. Cancer Discov 2013;3(12):1404-15) 임상적으로 달성가능한 용량에 대해 더 낮은 민감성을 지니는 전임상 모델과 관련된다. 대표적 TKI-비민감 돌연변이체(D770_N771insNPG)의 결정 구조는 그것이 비변형 ATP-결합 포켓을 가지고, EGFR 민감화 돌연변이와 달리, 그것이 ATP에 대한 친화도를 증가시키는 일 없이 EGFR을 활성화시킨다는 것 (Yasuda et al. 2013)을 나타내었다.
- [0012] 아미노산 A767, S768, D770, P772 및 H773을 수반하는 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 보유하는 종양을 지니는 환자는 게피티닙 또는 에를로티닙에 반응하지 않는다(Wu et al. Clin Cancer Res. 2008;14(15):4877-82; Wu et al. Clin Cancer Res. 2011;17(11):3812-21; Yasuda et al. 2012). 전형적인 EGFR 엑손 20 삽입을 보유하는 NSCLC를 지니는 환자의 회상적 및 전향적 분석에서, 대부분은 게피티닙 또는 에를로티닙 또는 아파티닙에 의한 치료 과정에서 전향적 질환을 나타내었다(Yasuda et al. 2012; Yasuda et al. 2013).
- [0013] 알려진 바에 의하면 HER2 돌연변이는 NSCLC의 대략 2 내지 4%에서 존재한다(Buttitta et al. Int J Cancer 2006;119:2586-2591; Shigematsu et al. Cancer Res 2005;65:1642-6; Stephens et al. Nature 2004;431:525-6). 대부분의 통상적인 돌연변이는 엑손 20 내의 프레임내 삽입이다. HER2 관련 NSCLC를 갖는 환자의 83%에서, 4개의 아미노산 YVMA 삽입 돌연변이가 HER2의 엑손 20의 코돈 775에서 생긴다. (Arcila et al. Clin Cancer Res 2012;18:4910-4918). HER2 돌연변이는 선암종 이력을 지니는 "흡연 미경험자"(환자 생애에서 100개 미만의 담배로서 정의)에서 더 흔하다(Buttitta et al. 2006; Shigematsu et al. 2005; Stephens et al. 2004). 그러나, HER2 돌연변이는 또한 이전의 흡연자 및 현재의 흡연자에서를 포함하는 NSCLC의 다른 하위 집단에서뿐만 아니라 다른 조직학에서 발견될 수 있다(Buttitta et al. 2006; Shigematsu et al. 2005; Stephens et al. 2004). 엑손 20 삽입은 증가된 HER2 키나제 활성 및 하류의 경로를 통한 향상된 신호전달을 초래하여, 증가된

생존, 침입성, 및 조종양성을 야기하였다(Wang et al. Cancer Cell 2006;10:25-38). HER2 YVMA 돌연변이를 보유하는 종양은 공지된 EGFR 저해제에 대해 크게 저항성이다. (Arcila et al. 2012).

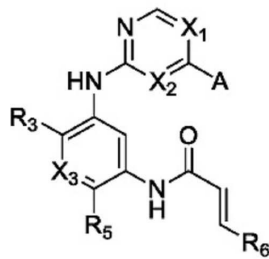
[0014] 본 명세서에서 a) 하나 이상의 엑손 20 삽입, DT 또는 LT를 갖는 돌연변이체 EGFR, 예컨대 EGFR, 및 b) 돌연변이체 HER2, 예컨대 YVMA 삽입 돌연변이를 갖는 HER2에 대해 저해 활성을 갖는 화합물이 개시된다. 또한 본 명세서에서 화합물 및 그들을 함유하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 개시된다. 추가로, 엑손 20 삽입 돌연변이를 보유하거나 또는 DT 또는 LT 돌연변이를 보유하는 돌연변이체 EGFR을 저해하기 위한, 그리고 돌연변이체 HER2를 저해하기 위한 방법뿐만 아니라 공지된 치료 관리에 대해 내성이 있는 경우를 포함하는, 임의의 해당 돌연변이체 EGFR 또는 HER2 단백질에 의해 매개되는 질환의 치료방법이 개시된다.

발명의 내용

[0015] 본 명세서에 돌연변이체 EGFR 단백질, 예를 들어, 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 EGFR을 저해할 수 있는 화합물이 개시된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 야생형 EGFR 이상으로, 하나 이상의 엑손 20 돌연변이를 갖는 EGFR과 같은 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 저해하는 화합물이 개시된다. 다른 실시형태에서, 상기 화합물은 엑손 19 또는 엑손 21 돌연변이와 함께 엑손 20 점 돌연변이를 갖는 EGFR과 같은 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 저해한다. 이러한 저해제는 돌연변이체 EGFR 활성과 관련된 질환 및 장애를 개선함에 있어서 효과적일 수 있다.

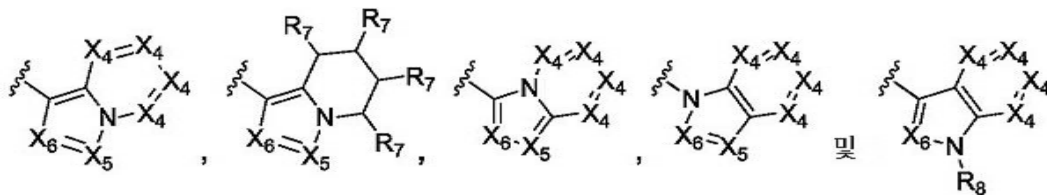
[0016] 본 명세서에서 돌연변이체 HER2, 예를 들어, 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 HER2를 저해할 수 있는 화합물이 개시된다. 일부 실시형태에서, 개시된 화합물은 야생형 EGFR 이상으로, 하나 이상의 엑손 20 돌연변이를 갖는 HER2와 같은 돌연변이체 HER2를 선택적으로 저해한다. 이러한 저해제는 돌연변이체 HER2 활성과 관련된 질환 및 장애를 개선함에 있어서 효과적일 수 있다.

[0017] 본 발명의 일 양상은 하기 화학식 I:



화학식 I

[0018] 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태를 제공한다, 식 중:



[0020] A는
되고;

[0021] X₁은 N 및 CR₁로부터 선택되며;

[0022] X₂은 N 및 CR₂로부터 선택되며;

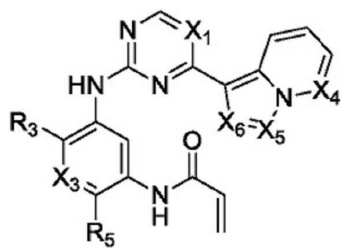
[0023] X₃은 N 및 CR₄로부터 선택되고;

[0024] 각각의 X₄는 N 및 CR₇로부터 독립적으로 선택되며;

[0025] X₅는 N 및 CR₈로부터 선택되고;

- [0026] X_6 은 N 및 CR_9 로부터 선택되며;
- [0027] R_1 은 H, 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시카본일, 아미도, 아미노, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 카복실, 에스터, 할로, CN, NO_2 , 하이드록시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스핀 옥사이드, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0028] R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 H, 알킬, 알콕시, 할로, CN 및 NO_2 로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0029] R_5 는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{11}$ 및 $-SR_{11}$ 로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 독립적으로 치환되거나; R_5 가 $-NR_{10}R_{11}$ 일 때, R_{10} 및 R_{11} 은 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기를 형성할 수 있고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0030] R_4 및 R_5 는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성할 수 있고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0031] R_6 은 H, 아실, 알킬, 아미노, 할로, CN, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0032] 각각의 R_7 은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미도, 아미노, 카본일, 에스터, 할로, CN 및 NO_2 로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고; 임의의 2개의 인접한 R_7 기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0033] R_8 은 H, 아실, 알킬, 아미도, 아미노, 카바메이트, 카본일 및 유레아로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0034] R_9 는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미노, 아미도, 에스터, 할로, CN, NO_2 , 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0035] 각각의 R_{10} 및 R_{11} 은 H, 아실, 알킬, 카본일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고; 그리고
- [0036] 각각의 R_{12} 는 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시카본일, 아미도, 아미노, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 에스터, 할로, CN, NO_2 , 하이드록실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스핀 옥사이드, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0037] 다음의 실시형태에서, 모든 변수는 화학식 I 및/또는 이하의 다른 곳에 기재되어 있다.

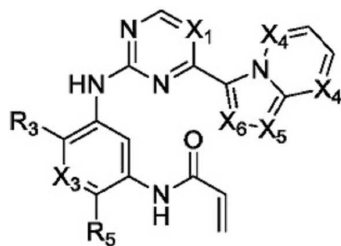
[0038] 화학식 I은 하기 화학식 Aa의 화합물을 포함한다:



화학식 Aa

[0039]

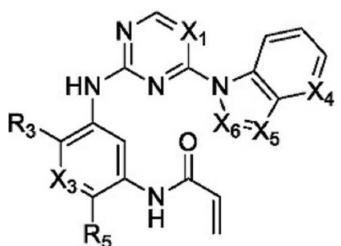
[0040] 화학식 I은 하기 화학식 Ab의 화합물을 포함한다:



화학식 Ab

[0041]

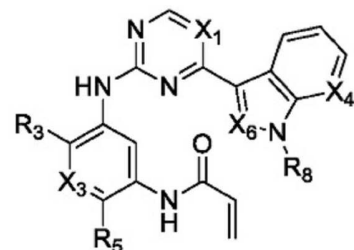
[0042] 화학식 I은 하기 화학식 Ac의 화합물을 포함한다:



화학식 Ac

[0043]

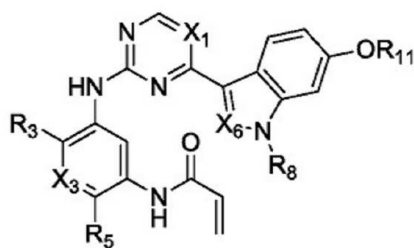
[0044] 화학식 I은 하기 화학식 Ad의 화합물을 포함한다:



화학식 Ad

[0045]

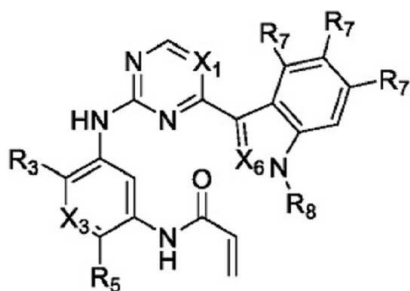
[0046] 화학식 I은 하기 화학식 Ae의 화합물을 포함한다:



화학식 Ae

[0047]

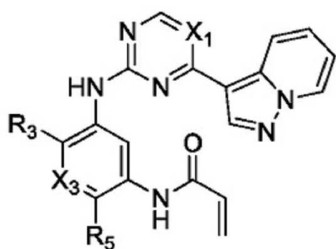
[0048] 화학식 I은 하기 화학식 Af의 화합물을 포함한다:



화학식 Af

[0049]

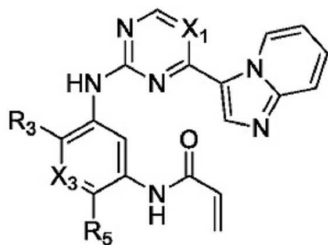
[0050] 화학식 I은 하기 화학식 Ba의 화합물을 포함한다:



화학식 Ba

[0051]

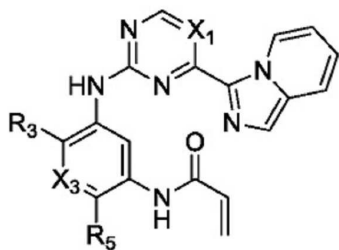
[0052] 화학식 I은 하기 화학식 Bb의 화합물을 포함한다:



화학식 Bb

[0053]

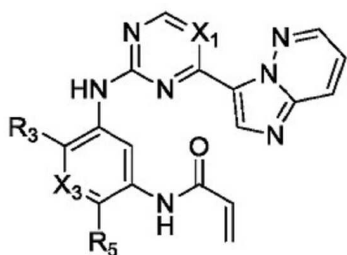
[0054] 화학식 I은 하기 화학식 Bc의 화합물을 포함한다:



화학식 Bc

[0055]

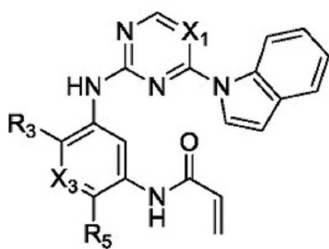
[0056] 화학식 I은 하기 화학식 Bd의 화합물을 포함한다:



화학식 Bd

[0057]

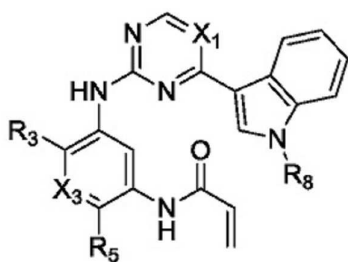
[0058] 화학식 I은 하기 화학식 Be의 화합물을 포함한다:



화학식 Be

[0059]

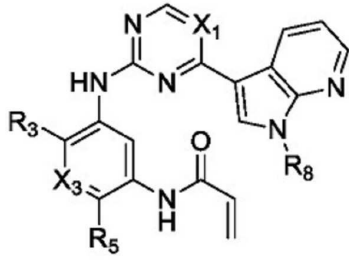
[0060] 화학식 I은 하기 화학식 Bf의 화합물을 포함한다:



화학식 Bf

[0061]

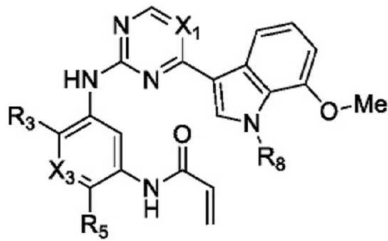
[0062] 화학식 I은 하기 화학식 Bg의 화합물을 포함한다:



화학식 Bg

[0063]

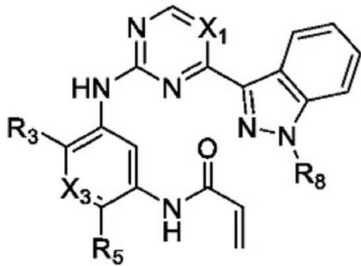
[0064] 화학식 I은 하기 화학식 Bh의 화합물을 포함한다:



화학식 Bh

[0065]

[0066] 화학식 I은 하기 화학식 Bi의 화합물을 포함한다:



화학식 Bi

[0067]

[0068] 또한 암의 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, EGFR의 또는 HER2의 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 삽입 또는 결실 돌연변이와 관련된 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시된다.

[0069] 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물 (예를 들어, 약제학적 조성물)이 개시된다. 일부 실시형태에서, 엑손 20 돌연변이체 EGFR을 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 엑손 20 돌연변이체 EGFR을 저해하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 엑손 20 돌연변이체 EGFR을 저해하는 방법이 제공되되, 상기 엑손 20 돌연변이체 EGFR은 세포 내에서 존재한다. 이 저해는 야생형 이상으로 엑손 20 돌연변이체 EGFR에 대해 선택적일 수 있다. 다른 양상에서, 저해는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, NSCLC, 결장직장암, 췌장암 및 두경부암과 같은 다양한 암으로부터 선택되는 장애로 고통받는 대상체에서 일어날 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 대상체에게 투여될 수 있다.

며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;

- [0086] 각각의 R_7 은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미도, 아미노, 카본일, 에스터, 할로, CN 및 NO_2 로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고; 임의의 2개의 인접한 R_7 기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0087] R_8 은 H, 아실, 알킬, 아미도, 아미노, 카바메이트, 카본일 및 유레아로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0088] R_9 는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미노, 아미도, 에스터, 할로, CN, NO_2 , 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0089] 각각의 R_{10} 및 R_{11} 은 H, 아실, 알킬, 카본일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고; 그리고
- [0090] 각각의 R_{12} 는 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시카본일, 아미도, 아미노, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 에스터, 할로, CN, NO_2 , 하이드록실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스핀 옥사이드, 유레아, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0091] 다음의 실시형태에서, 모든 변수는 화학식 I에 대해 그리고/또는 이하의 개시내용의 추가 양상에 기재되어 있다.
- [0092] 암 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 관련된 암을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 개시된 화합물은 엑손 19, 20 및/또는 21 도메인에서, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 하나 이상의 삽입, 점 또는 결실 돌연변이를 갖는 EGFR과 같은 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 조절한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 엑손 20 도메인에서, 이하로 제한되는 것은 아니지만 하나 이상의 삽입, 점 또는 결실 돌연변이를 갖는 HER2와 같은 돌연변이체 HER2를 선택적으로 조절하는 화합물이 개시된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 삽입 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 조절한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 결실 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 조절한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 점 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 조절한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 엑손 19 도메인에서 하나 이상의 삽입 또는 결실 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 조절한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 엑손 21 도메인에서 하나 이상의 삽입, 결실 또는 점 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 조절한다.
- [0093] 일부 실시형태에서, 개시된 화합물은 야생형 EGFR 이상으로, 하나 이상의 삽입 또는 결실 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 저해한다. 다른 실시형태에서, 개시된 화합물은 엑손 19 결실 또는 엑손 21 점 돌연변이와 동시에 엑손 20 점 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 저해한다. 추가 실시형태에서, 개시된 화합물은 하나 이상의 엑손 19 결실 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 저해한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 엑손 21 점 돌연변이(예를 들어, L858R)를 갖는 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 저해한다. 비제한적 예로서, 선택성의 비는 약 10배만큼, 약 20배만큼, 약 30배만큼, 약 40배만큼, 약 50배만큼, 약 60배만큼, 약 70배만큼, 약 80배만큼, 약 100배만큼, 약 120배만큼 또는 약 150배만큼일 수 있고, 선택성은 당업계에 공지된 시험관내 분석에 의해 측정될 수 있다. 선택성을 측정하기 위한 분석의 비제한적 예는 효소 분석, 세포 증식 검정 및 EGFR 인산화 분석을 포함한다. 일 실시형태에서, 선택성은 세포 증식 검정에 의해 결정될 수 있다. 다른 실시형태에서, 선택성은 EGFR 인산화 분석에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 돌연변이체 EGFR 저해 활성은 약 1000nM 미만, 약 100nM 미만, 약 50nM 미만, 약 30nM 미만 또는 약 10nM 미만일 수 있다.
- [0094] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)이 제공된다. 일부 실시형태에서, 엑손 20 돌연변이체 EGFR을 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 엑손 20 돌연

변이체 EGFR을 저해하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 엑손 20 돌연변이체 EGFR을 저해하는 방법이 제공되며, 상기 엑손 20 돌연변이체 EGFR은 세포 내에서 존재한다. 이 저해는 야생형 EGFR 이상으로 엑손 20 돌연변이체 EGFR에 대해 선택적일 수 있다. 다른 양상에서, 저해는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, NSCLC, 결장직장암, 췌장암 및 두경부암과 같은 다양한 암으로부터 선택되는 장애로 고통받는 대상체에서 일어날 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 대상체에게 투여될 수 있다.

- [0095] 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0096] 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 제공한다.
- [0097] 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0098] 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 본 명세서에 기재된 치료적 유효량의 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0099] 일부 실시형태는 대상체에서 엑손 20 돌연변이체 EGFR 매개 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 본 명세서에 기재된 치료적 유효량의 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0100] 일부 실시형태는 대상체에서 엑손 20 돌연변이체 HER2 매개 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 본 명세서에 기재된 치료적 유효량의 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0101] 일부 실시형태는 대상체에서 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애의 치료를 위한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0102] 일부 실시형태는 대상체에서 엑손 20 돌연변이체 EGFR 장애의 치료를 위한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0103] 일부 실시형태는 대상체에서 엑손 20 돌연변이체 HER2 장애의 치료를 위한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0104] 일부 실시형태는 대상체에서 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0105] 일부 실시형태는 대상체에서 엑손 20 돌연변이체 EGFR 매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0106] 일부 실시형태는 대상체에서 엑손 20 돌연변이체 HER2 매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0107] 참고문헌에 의한 포함
- [0108] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개개 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참고로 포함된 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참고로 포함된다. 상충되는 경우, 본 명세서의 임의의 정의를 포함하는 본 출원으로 조절할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0109] 본 명세서의 일 실시형태는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 이들의 동위원소 표시된 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 화합물 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 형태를 제공한다.
- [0110] 본 명세서의 다른 실시형태는 환자에게 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표시된 유도체)를 투여하는 단계를 포함하는 다양한 질환 및 장애를 치료 및/또는 관리하는 방법을 제공한다. 질환 및 장애의 비제한적 예는 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0111] 본 명세서의 다른 실시형태는 다양한 질환 및 장애의 예방이 필요한 환자에게 예방적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표시된 유도체)를 투여하는 단계를 포함하는 다양한 질환 및 장애를 예방하는 방법을 제공한다. 질환 및 장애의 비제한적 예는 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0112] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 염, 수화

물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체)는 다른 약물("제2 활성제") 또는 치료와 병용하여 투여될 수 있다. 제2 활성제는 소분자 및 거대 분자(예를 들어, 단백질 및 항체)(이의 비제한적 예는 본 명세서에 제공됨)뿐만 아니라 줄기 세포가 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 제공된 화합물의 투여와 병용하여 사용될 수 있는 다른 방법 또는 요법은 수술, 수혈, 면역요법, 생물학적 요법, 방사선 요법 및 본 명세서에 기재된 다양한 장래를 치료, 예방 또는 관리하기 위해 현재 사용되는 다른 비약물 기반 요법을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0113] 또한 본 명세서에서 본 명세서에 제공된 방법에서 사용될 수 있는 약제학적 조성물(예를 들어, 단일 단위 제형)이 제공된다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체) 및 선택적으로 1종 이상의 제2 활성제를 포함한다.

[0114] 구체적 실시형태가 논의되었지만, 본 명세서는 단지 예시적이며 제한되지 않는다. 본 개시내용의 다양한 변형은 본 명세서를 검토할 때 당업자에 대해 명확할 것이다.

[0115] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 명세서가 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0116] 정의

[0117] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같은 단수형태는 내용에서 달리 명확하게 나타나지 않는 한 복수의 대상을 포함한다.

[0118] 본 명세서에서 사용되는 "제제" 또는 "생물학적 활성제" 또는 "제2 활성제"는 생물학적, 약학적 또는 화학적 화합물 또는 다른 모이어티를 지칭한다. 비제한적 예는 단순 또는 복잡한 유기 또는 무기 분자, 펩타이드, 단백질, 올리고뉴클레오타이드, 항체, 항체 유도체, 항체 단편, 비타민, 비타민 유도체, 탄수화물, 독소 또는 화학치료제 화합물 및 이들의 대사산물을 포함한다. 다양한 화합물, 예를 들어 소분자 및 올리고머(예를 들어, 올리고펩타이드 및 올리고뉴클레오타이드), 및 다양한 중심 구조에 기반한 합성 유기 화합물이 합성될 수 있다. 추가로, 다양한 천연 공급원은 활성 화합물, 예컨대 식물 또는 동물 추출물 등을 제공할 수 있다. 당업자는 본 개시내용의 제제의 구조적 특성에 대한 제한이 없다는 것을 용이하게 인식할 수 있다.

[0119] 용어 "길항제" 및 "저해제"는 상호호환적으로 사용되며, 그들은, 예컨대 표적 단백질 또는 폴리펩타이드의 활성 또는 발현을 저해함으로써 표적 단백질 또는 폴리펩타이드의 생물학적 기능을 저해하는 능력을 갖는 화합물 또는 제제를 지칭한다. 따라서, 용어 "길항제" 및 "저해제"는 표적 단백질 또는 폴리펩타이드의 생물학적 역할과 관련하여 정의된다. 본 명세서의 일부 길항제는 표적과 특이적으로 상호작용(예를 들어, 결합)하지만, 해당 표적 단백질 또는 폴리펩타이드의 신호 도입 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 표적 단백질 또는 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 저해하는 화합물이 또한 본 정의 내에 특이적으로 포함된다. 길항제에 의해 저해되는 생물학적 활성의 비제한적 예는 종양의 발생, 성장 또는 확산, 또는 자가면역 질환에서 나타나는 바와 같은 원치않는 면역 반응과 관련된 것을 포함한다.

[0120] "항암제", "항종양제" 또는 "화학요법제"는 신생물 병태의 치료에서 유용한 임의의 제제를 지칭한다. 항암제의 일 분류는 화학치료제를 포함한다. "화학요법"은 정맥내, 경구, 근육내, 복강내, 방광내, 피하, 경피, 협측 또는 흡입을 포함하는 다양한 방법에 의해 또는 좌약의 형태로 암 환자에 대한 하나 이상의 화학치료 약물 및/또는 다른 제제의 투여를 의미한다.

[0121] 용어 "세포 증식"은 세포 수가 세포 분할의 결과로서 변하는 현상을 지칭한다. 이 용어는 또한 세포 형태가 증식성 신호와 일치되어 변하는(예를 들어, 크기가 증가되는) 세포 성장을 포함한다.

[0122] 개시된 화합물의 "투여"는 본 명세서에 논의되는 바와 같은 임의의 적합한 제형 또는 투여 경로를 이용하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 프로드러그 또는 다른 약제학적으로 허용가능한 유도체의 대상체에 대한 전달을 포함한다.

[0123] 본 명세서에서 사용되는 용어 "공동 투여", "병용하여 투여되는" 및 그들의 문법적 동의어는 제제 및/또는 그들의 대사산물이 둘 다 동시에 대상체에서 존재하도록 대상체에 대한 2종 이상의 제제의 투여를 포함한다. 공동 투여는 별개 조성물의 동시 투여, 별개 조성물의 상이한 시간에 투여 또는 제제가 둘 다 존재하는 조성물의 투여를 포함한다.

[0124] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 이하에 예시하는 바와 같은 질환 치료를 포함하지만, 이들로 제한되지

않는 의도된 적용을 달성하는데 충분한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물의 양을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 양은 암세포의 성장 또는 확산의 검출가능한 사멸 또는 저해; 종양의 크기 또는 수; 또는 암의 수준, 단계, 진행 또는 중증도의 다른 측정에 효과적이다. 치료적 유효량은 의도된 적용(시험관내 또는 생체내) 또는 치료 중인 대상체 및 질환 병태, 예를 들어, 대상체의 체중 및 연령, 질환 병태의 중증도, 투여 방식 등에 따라서 다를 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 상기 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응, 예를 들어 세포 이동의 감소를 유도할 용량에 적용된다. 구체적 용량은, 예를 들어 선택된 특정 화합물, 대상체의 종 및 그들의 연령/현재의 건강 상태 또는 건강 상태에 대한 위험, 후속될 투약, 질환의 중증도, 그것이 다른 제제와 병용하여 투여되는지의 여부, 투여 시간, 그것이 투여되는 조직 및 그것이 운반되는 신체 전달 시스템에 따라서 다를 것이다.

[0125] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료", "치료하는", "완화시키는", "관리하는" 및 "개선하는"은 본 명세서에서 상호호환적으로 사용된다. 이들 용어는 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 유리한 또는 목적으로 하는 결과를 얻기 위한 접근을 지칭한다. 치료적 이점은 치료 중인 근본적인 장애의 박멸 또는 개선을 의미한다. 또한, 환자가 근본적인 장애로 여전히 고통받을 수 있기는 하지만, 환자에서 개선이 관찰되도록 근본적인 장애와 관련된 생리학적 증상 중 하나 이상의 박멸 또는 개선에 의해 치료적 이점이 달성된다. 예방적 이점을 위해, 약제학적 화합물 및/또는 조성물은 특정 질환이 발생할 위험에 있는 환자에게 또는 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고하는 환자에게, 이 질환이 진단되지 않았을 수도 있지만, 투여될 수 있다.

[0126] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료적 효과"는 상기 기재한 것과 같은 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포함한다. 예방적 효과는 질환 또는 병태의 외관을 지연시키거나 또는 제거하는 것, 질환 또는 병태의 증상 개시를 지연시키거나 또는 제거하는 것, 질환 또는 병태의 진행을 늦추거나, 멈추거나 또는 반전시키는 것 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0127] "신호 도입"은 세포내 반응을 유발하기 위해 세포 내로 그리고 세포 내에서 자극 또는 저해 신호가 전달되는 과정이다. 신호 도입 경로의 "조절자"는 동일한 특이적 신호 도입 경로로 맵핑된 하나 이상의 세포 단백질의 활성을 조절하는 화합물을 지칭한다. 조절제는 신호전달 분자의 활성을 증가시키거나(효현제) 또는 억제할 수 있다(길항제).

[0128] 생물학적으로 활성인 제제에 적용되는 바와 같은 용어 "선택적 저해" 또는 "선택적으로 저해하는"은 표적과 직접적 또는 간접적 상호작용을 통해 표적을 벗어난 신호전달 활성화에 비해 표적 신호전달 활성을 선택적으로 감소시키는 제제의 능력을 지칭한다. 예를 들어, 야생형 EGFR 이상으로 엑손 20 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 저해하는 화합물은 야생형 EGFR 동형 단백질에 대한 화합물의 활성화에 비해 돌연변이 EGF에 대해 적어도 약 2x 활성을 가진다(예를 들어, 적어도 약 3x, 약 5x, 약 10x, 약 20x, 약 50x 또는 약 100x).

[0129] "방사선 요법"은 실행자에게 공지된 일상적인 방법 및 조성물을 이용하여 환자를, 알파 입자 방출 방사성핵종(예를 들어, 악티늄 및 토륨 방사성핵종), 낮은 선에너지 전달(linear energy transfer: LET) 방사선 방출체(즉, 베타 방출체), 전환 전자 방출체(예를 들어, 스트론튬-89 및 사마륨-153-EDTMP) 또는 x선, 감마선 및 중성자를 포함하는 고에너지 방사선과 같지만, 이들로 제한되지 않는 방사선 방출체에 노출시키는 것을 의미한다.

[0130] 투여가 상정되는 "대상체"는 인간(즉, 임의의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체(예를 들어, 영아, 소아, 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 청년, 중년 또는 장년)) 및/또는 다른 영장류(예를 들어, 사이노몰거스 원숭이, 레서스 원숭이); 상업적으로 적절한 포유류, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개를 포함하는 포유류; 및/또는 상업적으로 적절한 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위, 메추라기 및/또는 칠면조를 포함하는 조류를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0131] 용어 "생체내"는 대상체의 신체에서 일어나는 사건을 지칭한다. 생체내는 또한 설치류, 예컨대 래트, 마우스, 기니픽 등에서 생기는 사건을 포함한다.

[0132] 용어 "시험관내"는 대상체의 신체 밖에서 일어나는 사건을 지칭한다. 예를 들어, 시험관내 분석은 대상체 밖에서 수행되는 임의의 분석을 포함한다. 시험관내 분석은 살아있는 또는 사멸된 세포가 사용되는 세포 기반 분석을 포함한다. 시험관내 분석은 또한 무결함 세포가 사용되지 않는 무세포 분석을 포함한다.

[0133] 본 명세서에서 사용되는, "약제학적으로 허용가능한 유도체"는 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 엔올 에터, 또는 이러한 화합물의 이러한 에스터의 염, 또는 대상체에게 투여 시, 본 명세서에 달리 기재된 것과

같은 화합물을 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 다른 부가물 또는 유도체, 또는 이들의 대사산물 또는 잔기(MW 약 >300)를 의미한다.

[0134] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "약제학적으로 허용가능한 에스터"는 생체내에서 가수분해되고, 모 화합물 또는 이의 염을 이탈하도록 인간 신체에서 용이하게 파괴되는 것을 포함하는 에스터를 지칭한다. 이러한 에스터는 본 명세서에 정의된 바와 같은 프로드러그로서 작용할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 에스터는 카복실산, 인산, 포스핀산, 설펜산, 설포산 및 보론산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 산성기의 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 아르알킬 및 사이클로알킬 에스터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 에스터의 예는 폼산염, 아세트산염, 프로피온산염, 뷰티르산염 및 에틸숙신산염을 포함한다. 에스터는 모 화합물의 하이드록실 또는 카복실기에 의해 형성될 수 있다.

[0135] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용가능한 엔올 에터"는 화학식 $-C=C(OR)$ 의 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, R은 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 아르알킬 및 사이클로알킬로부터 선택될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 엔올 에스터는 화학식 $-C=C(OC(O)R)$ 의 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, R은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 아르알킬 및 사이클로알킬로부터 선택될 수 있다.

[0136] 개시된 화합물의 본 명세서에서 사용되는 "약제학적으로 허용가능한 형태"는 개시된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, "약제학적으로 허용가능한 형태"는 개시된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, "약제학적으로 허용가능한 형태"는 개시된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0137] 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 형태는 약제학적으로 허용가능한 염이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 대상체의 조직과 접촉하여 사용하는데 적합하고, 합리적인 유해/유익비에 비례한 해당 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 버지(Berge) 등은 문헌[J. *Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19]에서 상세하게 약제학적으로 허용가능한 염을 기재한다. 본 명세서에서 제공된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 적합한 무기 및 유기산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한, 비독성 산부가염의 예는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산에 의해 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 이용함으로써 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은 아디프산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 아스팔트산염, 벤젠 설포산염, 베실산염, 벤조산염, 중황산염, 붕산염, 뷰티르산염, 캄페산염, 캄페설포산염, 시트르산염, 사이클로펜탄프로피온산염, 다이글루콘산염, 도데실황산염, 에탄설포네이트, 폼산염, 푸마르산염, 글루코헵톤산염, 글리세로인산염, 글루콘산염, 헤미황산염, 헵탄산염, 헥산산염, 요오드화수소산, 2-하이드록시-에탄설포산염, 락토바이오네이트, 락트산염, 라우르산염, 라우릴 황산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메탄설포산염, 2-나프탈렌설포산염, 니코틴산염, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 팜산염, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 스테아르산염, 숙신산염, 황산염, 타르타르산염, 티오시안산염, p-톨루엔설포네이트, 운데칸산염, 발레르산염 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 염이 유도될 수 있는 유기산은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 락트산, 트라이플루오르아세트산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, p-톨루엔설포산, 살리실산 등을 포함한다.

[0138] 염은 개시된 화합물의 단리 및 정제 동안, 또는 별도로, 예컨대 모 화합물의 유리 염기 또는 유리 산을 적합한 염기 또는 산과 각각 반응시킴으로써 인시츄로 제조될 수 있다. 적절한 염기로부터 유도된 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})^4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 추가적인 약제학적으로 허용가능한 염은 적절하다면, 비독성 암모늄, 4차 암모늄 및 반대 이온을 이용하여 형성된 아민 양이온, 예컨대 할로겐화물, 수산화물, 카복실염, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 설포산염 및 아릴 설포산염을 포함한다. 이들 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어, 1차, 2차 및 3차 아민, 천연 유래 치환 아민을 포함하는 치환된 아민, 환식 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 예컨대 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로

허용가능한 염기 부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 선택될 수 있다.

[0139] 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 형태는 "용매화물"(예를 들어, 수화물)이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "용매화물"은 비공유적 분자간 힘에 의해 결합되는 용매의 화학량론적 또는 비화학량론적 양을 추가로 포함하는 화합물을 지칭한다. 용매화물은 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 "수화물"이다. 약제학적으로 허용가능한 용매화물 및 수화물은, 예를 들어, 1 내지 약 100, 또는 1 내지 약 10, 또는 1 내지 약 2, 약 3 또는 약 4개의 용매 또는 물 분자를 포함할 수 있는 복합체이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "화합물"은 화합물 및 화합물의 용매화물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0140] 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 형태는 프로드러그이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "프로드러그"는 개시된 화합물 또는 화합물의 약제학적으로 허용가능한 형태를 획득하기 위해 생체내에서 전환된 화합물을 지칭한다. 프로드러그는 대상체에게 투여될 때 비활성일 수 있지만, 예를 들어, 가수분해(예를 들어, 혈액 내 가수분해)에 의해 생체내에서 활성 화합물로 전환된다. 특정 경우에, 프로드러그는 모 화합물 이상으로 개선된 물리적 및/또는 전달 특성을 가진다. 프로드러그는 대상체에게 투여될 때(예를 들어, 경구 투여 후 혈액 내로의 흡수를 향상시킴으로써) 화합물의 생체이용가능성을 증가시킬 수 있거나 또는 모 화합물에 비해 관심 대상의 생물학적 구획(예를 들어, 뇌 또는 림프계)에 대한 전달을 향상시킨다. 예시적인 프로드러그는 모 화합물에 비해 장 막을 통한 향상된 수용해도 또는 활성 수송을 지니는 개시된 화합물의 유도체를 포함한다.

[0141] 프로드러그 화합물은 종종 포유류 유기체에서 용해도, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다(예를 들어, 문헌[Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)] 참조). 프로드러그의 논의는 문헌[Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," *A.C.S. Symposium Series*, Vol. 14, 및 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 제공되며, 이들 둘 다 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다. 프로드러그의 예시적인 이점은 모 화합물에 비해 생리적 pH에서 비경구 투여를 위한 그의 물리적 특성, 예컨대 향상된 수용해도를 포함할 수 있지만, 이것으로 제한되지 않거나, 또는 소화관으로부터의 흡수를 향상시킬 수 있거나, 또는 장기간 저장 동안 약물 안전성을 향상시킬 수 있다.

[0142] 용어 "프로드러그"는 이러한 프로드러그가 대상체에게 투여될 때 생체내 활성 화합물을 방출시키는 임의의 공유 결합 담체를 포함하는 것을 의미한다. 본 명세서에 기재된 활성 화합물의 프로드러그는 변형이 모 활성 화합물에 대해 일상적인 조작으로 또는 생체내에서 절단되는 방법으로 활성 화합물에서 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 프로드러그는 하이드록시, 아미노 또는 머캡토기가 활성 화합물의 프로드러그가 대상체에게 투여될 때, 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캡토기를 형성하도록 절단되는 임의의 기에 결합되는 화합물을 포함한다. 프로드러그의 예는 활성 화합물 등에서 알코올의 아세트산염, 폼산염 및 벤조산염 유도체 또는 아민 작용기의 아세트아마이드, 폼아마이드 및 벤즈아마이드 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 프로드러그의 다른 예는 -NO, -NO₂, -ONO 또는 -ONO₂ 모이어티를 포함하는 화합물을 포함한다. 프로드러그는 전형적으로 문헌[Burger's *Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed., 1995)] 및 문헌[*Design of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York, 1985)]에 기재된 것과 같은 잘 공지된 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0143] 예를 들어, 개시된 화합물 또는 화합물의 약제학적으로 허용가능한 형태가 카복실산 작용기를 함유한다면, 프로드러그는 산성기의 수소 원자의 (C₁₋₈)알킬, (C₁₋₁₂)알칸오일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알칸오일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알칸오일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카본일옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카본일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카본일옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카본일) 아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카본일)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락톤일, 감마-뷰티로락톤-4-일, 다이-N,N-(C₁₋₂)알킬아미노(C₂₋₃)알킬(예컨대 [3-다이메틸아미노에틸], 카바모일-(C₁₋₂)알킬, N,N-다이(C₁₋₂)알킬카바모일-(C₁₋₂)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 몰폴리노(C₂₋₃)알킬과 같은 기로의 치환에 의해 형성되는 약제학적으로 허용가능한 에스터를 포함할 수 있다.

[0144] 유사하게, 개시된 화합물 또는 화합물의 약제학적으로 허용가능한 형태가 알코올 작용기를 함유한다면, 프로드러그는 알코올의 수소 원자의 (C₁₋₆)알칸오일옥시메틸, 1-((C₁₋₆)알칸오일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁₋₆)알칸오일옥시)에틸, (C₁₋₆)알콕시카본일옥시메틸, N-(C₁₋₆)알콕시카본

일아미노메틸, 숙신오일, (C₁₋₆)알칸오일, α-아미노(C₁₋₄)알칸오일, 아릴아실, 및 α-아미노아실, 또는 α-아미노아실-α-아미노아실과 같은 기로의 치환에 의해 형성될 수 있으며, 여기서 각각의 α-아미노아실기는 천연 유래 L-아미노산, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆)알킬)₂ 또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈 형태의 하이드록실기의 제거로부터 초래되는 라디칼)로부터 독립적으로 선택된다.

[0145] 개시된 화합물 또는 화합물의 약제학적으로 허용가능한 형태가 아민 작용기를 혼입한다면, 프로드러그는 아민기의 수소 원자의 R-카본일, RO-카본일, NRR'-카본일과 같은 기로의 치환에 의해 형성될 수 있으며, R 및 R'은 각각 (C₁₋₁₀)알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬, 벤질, 천연 α-아미노아실 또는 천연 α-아미노아실-천연-α-아미노아실, -C(OH)C(O)OY¹(Y¹은 H, (C₁₋₆)알킬 또는 벤질임); -C(OY²)Y³(Y²는 (C₁₋₄)알킬이고, Y³은 (C₁₋₆)알킬, 카복시(C₁₋₆)알킬, 아미노(C₁₋₄)알킬 또는 모노-N- 또는 다이-N,N-(C₁₋₆)알킬아미노알킬임) 및 -C(Y⁴)Y⁵(Y⁴는 H 또는 메틸이고, Y⁵는 모노-N- 또는 다이-N-(C₁₋₆)알킬아미노, 몰폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일)로부터 독립적으로 선택된다.

[0146] 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 형태는 이성질체이다. "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다. "입체이성질체"는 원자가 공간에서 배열된 방법만이 상이한 이성질체이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "이성질체"는 입체의 및 모든 기하학적 이성질체 및 입체이성질체를 포함한다. 예를 들어, "이성질체"는 E- 및 Z-이성질체로도 불리는 기하학적 이중 결합 시스- 및 트랜스- 이성질체; R- 및 S-거울상이성질체; 부분입체이성질체, (d)-이성질체 및 (l)-이성질체, 이들의 라세미 혼합물; 및 본 개시내용의 범주 내에 속하는 이들의 다른 혼합물을 포함한다.

[0147] 기하학적 이성질체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 의미하는 기호 -----에 의해 표시될 수 있다. 본 명세서에서 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환체의 배열 또는 탄소환식 고리 주위의 치환체의 배열로부터 초래되는 다양한 이성질체 및 이들의 혼합물이 제공된다. 탄소-탄소 결합 주위의 치환체는 "Z" 또는 "E" 입체배치에서와 같이 표기되되, 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 구체화되지 않는 한, 이중 결합을 도시한 구조는 "E"와 "Z" 이성질체를 둘 다 포함한다.

[0148] 탄소-탄소 이중결합 주위의 치환체는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"로서 지칭될 수 있으며, 여기서 "시스"는 이중결합의 한측면 상의 치환체를 나타내고, "트랜스"는 이중결합의 반대측 상의 치환체를 나타낸다. 탄소환식 고리 주위의 치환체의 배열은 또한 "시스" 또는 "트랜스"로서 표기될 수 있다. 용어 "시스"는 고리 평면의 동일한 측면 상의 치환체를 나타내고, 용어 "트랜스"는 고리 평면의 반대측 상의 치환체를 나타낸다. 치환체가 고리의 동일측과 반대측 둘 다에 배치된 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 표기된다.

[0149] "거울상체"는 서로 비대칭인(non-superimposable) 거울상 이성질체인 입체이성질체의 쌍이다. 입체의 비율로 부분입체이성질체의 혼합물은 "라세미" 혼합물로서 알려질 수 있다. 용어 "(±)"는 적절하다면 라세미 혼합물을 표기하기 위해 사용된다. "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만, 서로 비거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 구체화된다. 화합물이 거울상이성질체일 때, 각각의 카이랄 탄소에서 입체화학은 R 또는 S 중 하나에 의해 구체화될 수 있다. 절대 입체배치가 알려져 있지 않은 분해된 화합물은 그들이 나트륨 D 라인의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향(우선성 또는 좌선성)에 따라서 (+) 또는 (-)로 표기될 수 있다. 본 명세서에 기재된 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하고, 따라서 (R)- 또는 (S)-로서 각각의 비대칭 원자에서 절대 입체화학에 대해 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 생기게 할 수 있다. 본 화학적 독립체, 약제학적 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 광학적으로 실질적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함하는 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-이성질체는, 예를 들어, 카이랄 신티온(synthons) 또는 카이랄 시약을 이용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상적인 기법을 이용하여 분해될 수 있다.

[0150] 조성물의 "거울상이성질체 잉여" 또는 "거울상이성질체 잉여%"는 이하에 나타내는 식을 이용하여 계산될 수 있다. 이하에 나타내는 실시예에서, 조성물은 하나의 거울상이성질체, 예를 들어, S 거울상이성질체 90%, 및 다른 거울상이성질체, 예를 들어, R 거울상이성질체 10%를 함유한다.

[0151] ee=(90-10)/100=80%.

[0152] 따라서, 하나의 거울상이성질체 90% 및 다른 거울상이성질체 10%를 함유하는 조성물은 거울상이성질체 잉여 80%

를 갖는 것으로 언급된다. 본 명세서에 기재된 일부 조성물은 거울상이성질체 잉여가 적어도 약 50%, 약 75%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 99%인 S 거울상이성질체를 함유한다. 다시 말해서, 조성물은 R 거울상이성질체 이상으로 S 거울상이성질체의 거울상이성질체 잉여를 함유한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 일부 조성물은 R 거울상이성질체의 적어도 약 50%, 약 75%, 약 90%, 약 95% 또는 약 99%의 거울상이성질체 잉여를 함유한다. 다시 말해서, 조성물은 S 거울상이성질체 이상으로 R 거울상이성질체의 거울상이성질체 잉여를 함유한다.

[0153] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대응하는 거울상이성질체가 실질적으로 없는 이성질체/거울상이성질체가 제공될 수 있고, 본 명세서에서 상호호환적으로 사용되는 바와 같은 "광학적으로 풍부한", "거울상이성질체가 풍부한", "거울상이성질체적으로 순수한" 및 "비라세미체"로서 지칭될 수 있다. 이들 용어는 하나의 거울상이성질체의 중량 백분율이 라세미 조성물의 대조군 혼합물 중의 양을 초과하는(예를 들어, 중량으로 1:1 초과) 조성물을 지칭한다. 예를 들어, S 거울상이성질체의 거울상이성질체가 풍부한 제제는 R 거울상이성질체에 비해 S 거울상이성질체의 약 50중량% 초과, 예컨대 적어도 약 75중량%, 추가로 예컨대 적어도 약 80중량%인 화합물의 제제를 의미한다. 일부 실시형태에서, 풍부한 "실질적으로 거울상이성질체가 풍부한", "실질적으로 거울상이성질체가 순수한" 또는 "실질적으로 비라세미체" 제제를 제공하는, 약 80중량% 훨씬 초과될 수 있는데, 다른 거울상이성질체에 비해 하나의 거울상이성질체의 적어도 약 85중량%, 예컨대 적어도 약 90중량%, 및 추가로 예컨대 적어도 약 95중량%를 갖는 조성물의 제제를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 하나의 거울상이성질체의 적어도 약 90중량%로 이루어질 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물은 하나의 거울상이성질체의 적어도 약 95중량%, 약 98중량%, 또는 약 99중량%로 이루어질 수 있다.

[0154] 일부 실시형태에서, 화합물은 (S)- 및 (R)-이성질체의 라세미 혼합물이다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 화합물의 혼합물이 제공되며, 혼합물의 개개 화합물은 (S)- 또는 (R)-이성질체 입체배치에서 우세하게 존재한다. 예를 들어, 화합물 혼합물은 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 이상의 (S)-거울상이성질체 잉여를 가진다. 다른 실시형태에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 60% 내지 약 99.5% 초과, 약 65% 내지 약 99.5% 초과, 약 70% 내지 약 99.5% 초과, 약 75% 내지 약 99.5% 초과, 약 80% 내지 약 99.5% 초과, 약 85% 내지 약 99.5% 초과, 약 90% 내지 약 99.5% 초과, 약 95% 내지 약 99.5% 초과, 약 96% 내지 약 99.5% 초과, 약 97% 내지 약 99.5% 초과, 약 98% 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 내지 약 99.5% 이상의 (S)-거울상이성질체 잉여를 가진다. 다른 실시형태에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 이상의 (R)-거울상이성질체 순도를 가진다. 일부 다른 실시형태에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 60% 내지 약 99.5% 초과, 약 65% 내지 약 99.5% 초과, 약 70% 내지 약 99.5% 초과, 약 75% 내지 약 99.5% 초과, 약 80% 내지 약 99.5% 초과, 약 85% 내지 약 99.5% 초과, 약 90% 내지 약 99.5% 초과, 약 95% 내지 약 99.5% 초과, 약 96% 내지 약 99.5% 초과, 약 97% 내지 약 99.5% 초과, 약 98% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 내지 약 99.5% 이상의 (R)-거울상이성질체 잉여를 가진다.

[0155] 다른 실시형태에서, 화합물 혼합물은 그들의 입체화학적 배향, 즉, (S)- 또는 (R)-이성질체를 제외하고 동일한 화학적 독립체를 함유한다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 화합물이 -CH(R)- 단위를 가지고, R이 수소가 아니라면, -CH(R)-은 동일한 화학적 독립체 각각에 대해 (S)- 또는 (R)-입체화학적 배향이다. 일부 실시형태에서, 동일한 화학적 독립체의 혼합물은 (S)- 및 (R)-이성질체의 라세미 혼합물이다. 다른 실시형태에서, 동일한 화학적 독립체(그들의 입체화학적 배향을 제외)의 혼합물은 우세하게는 (S)-이성질체 또는 우세하게는 (R)-이성질체를 함유한다. 예를 들어, 동일한 화학적 독립체의 혼합물에서 (S)-이성질체는 (R)-이성질체에 비해 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 이상으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 동일한 화학적 독립체의 혼합물에서 (S)-이성질체는 약 55% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 60% 내지 약 99.5% 초과, 약 65% 내지 약 99.5% 초과, 약 70% 내지 약 99.5% 초과, 약 75% 내지 약 99.5% 초과, 약 80% 내지 약 99.5% 초과, 약 85% 내지 약 99.5% 초과, 약 90% 내지 약 99.5% 초과, 약 95% 내지 약 99.5% 초과, 약 96% 내지 약 99.5% 초과, 약 97% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 98% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 내지 약 99.5% 이상의 (S)-거울상이성질체 잉여로 존재한다.

[0156] 다른 실시형태에서, 동일한 화학적 독립체(그들의 입체화학적 배향을 제외)의 혼합물에서 (R)-이성질체는 (S)-이성질체에 비해 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 이상으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 동일한 화학적 독립체(그들의 입체화학적 배향을 제외)의 혼합물에서 (R)-이성질체는 약 55% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 60% 내지 약 99.5% 초과, 약 65%

내지 약 99.5% 초과, 약 70% 내지 약 99.5% 초과, 약 75% 내지 약 99.5% 초과, 약 80% 내지 약 99.5% 초과, 약 85% 내지 약 99.5% 초과, 약 90% 내지 약 99.5% 초과, 약 95% 내지 약 99.5% 초과, 약 96% 내지 약 99.5% 초과, 약 97% 내지 약 99.5% 초과, 약 98% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 내지 약 99.5% 이상의 (R)-거울상 이성질체 잉여로 존재한다.

[0157] 거울상 이성질체는 카이랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 카이랄염의 형성 및 결정화를 포함하는 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 라세미 혼합물로부터 분리될 수 있거나, 또는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Jacques, Ed., Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); *Stereochemistry of Carbon Compounds* (E. L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962); 및 *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. EIM, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind. 1972)] 참조.

[0158] 광학 이성질체는 광학적으로 활성인 산 또는 염기를 이용한 처리에 의해, 예를 들어, 부분입체이성질체 염의 형성에 의해 통상적인 방법에 따라 라세미 혼합물의 분해에 의해 얻어질 수 있다. 적절한 산의 예는 타르타르산, 다이아세틸타르타르산, 다이벤조일타르타르산 및 캄페실폰산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 결정화에 의한 부분입체이성질체 혼합물의 분리 다음에 이들 염으로부터의 광학적으로 활성인 염기의 유리로 이성질체의 분리를 얻는다. 다른 방법은 개시된 화합물을 활성 형태의 광학적으로 순수한 산 또는 광학적으로 순수한 아이소시아나이드와 반응시킴으로써 공유적 부분입체이성질체 분자의 합성을 수반한다. 합성 부분입체이성질체는 크로마토그래피, 증류, 결정화 또는 승화와 같은 통상적인 수단에 의해 분리되고, 이어서, 거울상이성질체가 풍부한 화합물을 전달하도록 가수분해된다. 광학적으로 활성인 화합물은 또한 활성의 출발 물질을 이용함으로써 얻어질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이들 이성질체는 유리산, 유리염기, 에스터 또는 염의 형태일 수 있다.

[0159] 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 형태는 호변체이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "호변체"는 수소 원자의 적어도 하나의 형식적 이동 및 적어도 하나의 원자의 변화(예를 들어, 단일 결합에서 이중결합으로, 삼중 결합에서 단일 결합으로 또는 그 반대로)로부터 초래되는 2 이상의 호환성있는 화합물을 포함하는 이성질체 유형이다. "호변이성"은 산-염기 화학의 서브세트로 고려되는 양성자성 또는 양성자-이동 호변이성을 포함한다. "양성자성 호변이성" 또는 "양성자-이동 호변이성"은 결합 순서의 변화를 수반하는 양성자의 이동을 수반한다. 호변체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함하는 몇몇 인자에 의존한다. 호변이성이 가능한 경우(예를 들어, 용액 중에서), 호변체의 화학적 평형상태에 도달될 수 있다. 호변이성(즉, 호변체 쌍을 제공하는 반응)은 산 또는 염기에 의해 촉매될 수 있거나, 또는 외부 제제의 작용 또는 존재 없이 생길 수 있다. 예시적인 호변이성은 케토-대-엔올; 아마이드-대-이미드; 락탐-대-락탐; 엔아민-대-이민; 및 엔아민-대-(상이한) 엔아민 호변이성을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 케토-엔올 호변이화의 구체적 예는 펜탄-2,4-다이온 및 4-하이드록시펜트-3-엔-2-온 호변체의 상호 전환이다. 호변이성의 다른 예는 페놀-케토 호변이성이다. 페놀-케토 호변이성의 구체적 예는 피리딘-4-올 및 피리딘-4(1H)-온 호변체의 상호전환이다.

[0160] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소가 풍부한 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소의 중수소 또는 삼중수소로의 치환 또는 탄소의 ^{13}C -또는 ^{14}C -풍부 탄소로의 치환을 제외한 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범주 내에 있다.

[0161] 본 개시내용은 또한 하나 이상의 원자가 천연에서 보통 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고, 본 명세서에 인용된 것과 동일한 화합물인 "동위원소 표지 유도체"인 약제학적으로 허용가능한 형태를 포함한다. 개시된 화합물 내로 혼입된 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 특정의 동위원소 표지된 개시된 화합물은 (예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 것) 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에서 유용하다. 삼중수소(즉, ^3H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 제조 및 검출능력의 용이함을 가능하게 할 수 있다. 추가로, 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ^2H)로의 치환으로 더 큰 대사 안정성(예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약량 요구)으로부터 초래되는 특정 치료적 이점을 얻을 수 있다. 동위원소 표지된 개시된 화합물은 일반적으로 비동위원소 표지 시약의 동위원소 표지 시약에 의한 치환에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 또한 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있는 화합물이다. 본 명세서에서 개시되는 화합물의 모든 동위원소 변형은 방사성이든 아니든 본 개시내용의 범주 내에 포함된다. 일부 실시형태에서, 방사성 동위원소 화합물은 화합물의 대사 및/또는 조직 분포를 연구하는데 또는 대사 속도 또는 대사 경로 또는 생물학적 기능화의 다른

양상을 변경하는데 유용하다.

[0162]

"약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는 개시된 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않으며, 치료적 양의 화합물을 전달하는데 충분한 용량으로 투여될 때 비독성이다. 약제학적으로 활성인 물질에 대한 이러한 매질 및 제제는 당업계에 잘 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 성분과 양립가능하지 않은 경우를 제외하고, 본 명세서에 개시된 바와 같은 치료 조성물에서 그들의 용도가 상정된다. 약제학적으로 허용가능한 담체 및 부형제의 비제한적 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 카복시메틸 셀룰로스 나트륨, 에틸 셀룰로스 및 아세트산셀룰로스; 분말 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 탈크; 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대 피넛 오일, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜; 에스터, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 등장 식염수; 링거 용액; 에틸 알코올; 인산염 완충 용액; 비독성의 양립가능한 윤활제, 예컨대 라우릴 황산나트륨 및 스테아르산마그네슘; 착색제; 이형제; 코팅제; 감미제, 향미제 및 방향제; 보존제; 항산화제; 이온 교환제; 알루미늄; 스테아르산알루미늄; 레시틴; 자기유화형 약물 전달 시스템(self-emulsifying drug delivery system: SEDDS) 예컨대, d-아토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 속시네이트; 약제학적 제형에서 사용된 계면활성제, 예컨대 트윈(Tweens) 또는 기타 유사한 중합체 전달 기질; 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민; 글리신; 솔브산; 솔브산칼륨; 포화 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물; 물, 염 또는 전해질, 예컨대 황산 프로타민, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨 및 아연 염; 콜로이드 실리카; 삼규산마그네슘; 폴리비닐피롤리돈; 셀룰로스계 물질; 폴리아크릴산염; 왁스; 및 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체를 포함한다. 사이클로덱스트린, 예컨대 α -, β - 및 γ -사이클로덱스트린 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 2- 및 3-하이드록시프로필-사이클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체를 포함하는 하이드록시알킬사이클로덱스트린은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 전달을 향상시키기 위해 사용될 수 있다.

[0163]

구체적 작용기 및 화학적 용어의 정의는 이하에서 더 상세하게 기재된다. 화학적 원소는 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 75th ed.]의 커버 내부의 주기율표 CAS 버전에 따라서 동정되고, 구체적 작용기는 일반적으로 거기에 기재된 바와 같이 정해진다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원칙뿐만 아니라 구체적 작용기 이어티 및 반응성 문헌[Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., NewYork, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., NewYork, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0164]

수치 범위가 열거될 때, 범위 내에서 각각의 값 및 하위 범위를 포함하도록 의도된다. 예를 들어 " C_{1-6} 알킬"은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} 및 C_{5-6} 알킬을 포함하도록 의도된다.

[0165]

"알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-10} 알킬)를 갖는 불포화를 함유하지 않는 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 나타내는 수치적 범위, 예컨대 "1 내지 10"은 주어진 범위에서 각각의 정수를 지칭하며; 예를 들어, "1 내지 10개의 탄소 원자"는, 수치적 범위가 표시되지 않는 경우, 본 정의가 용어 "알킬"의 발생을 또한 아우르지만, 알킬기가 10개까지의 탄소 원자를 포함하여 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있음을 의미한다. 일부 실시형태에서, "알킬"은 C_{1-6} 알킬기일 수 있다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 가진다. 대표적인 포화된 직쇄 알킬은 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-뷰틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 반면; 포화된 분지 알킬은 -아이소프로필, -sec-뷰틸, -아이소뷰틸, -tert-뷰틸, -아이소펜틸, 2-메틸뷰틸, 3-메틸뷰틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-다이메틸뷰틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 알킬은 단일 결합에 의해 모 분자에 부착된다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 알킬기는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일,

나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 설핀일, 설폰일, 설폰아미딜, 설폭실, 설포네이트, 유레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 비제한적 실시형태에서, 치환된 알킬은 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 벤질, 및 펜에틸로부터 선택될 수 있다.

[0166] "퍼할로알킬"은 모든 수소 원자가 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드로부터 선택된 할로젠으로 치환된 알킬기를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 모든 수소 원자는 각각 플루오로로 치환된다. 일부 실시형태에서, 모든 수소 원자는 각각 클로로로 치환된다. 퍼할로알킬기의 예는 $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CFC}_2$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$ 등을 포함한다.

[0167] "알킬-사이클로알킬"은 알킬 및 사이클로알킬이 본 명세서에 개시된 바와 같고, 선택적으로 각각 알킬 및 사이클로알킬에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상에 의해 치환되는 $-(\text{알킬})\text{사이클로알킬}$ 라디칼을 지칭한다. "알킬-사이클로알킬"은 알킬기를 통해 모 분자 구조에 결합된다. 용어 "알켄일-사이클로알킬" 및 "알킨일-사이클로알킬"은 "알킬 사이클로알킬"의 상기 설명을 반영하되, 용어 "알킬"은 각각 "알켄일" 또는 "알킨일"로 대체되고, "알켄일" 또는 "알킨일"은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0168] "알킬-아릴"은 $-(\text{알킬})\text{아릴}$ 라디칼을 지칭하며, 여기서 아릴 및 알킬은 본 명세서에 개시된 바와 같고, 각각 아릴 및 알킬에 대한 적합한 치환체로서 기재되는 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. "알킬아릴"은 알킬기를 통해 모 분자 구조에 결합된다. 용어 $-(\text{알켄일})\text{아릴}$ 및 $-(\text{알킨일})\text{아릴}$ 은 $-(\text{알킬})\text{아릴}$ 의 상기 설명을 반영하되, 용어 "알킬"은 각각 "알켄일" 또는 "알킨일"로 대체되며, "알켄일" 또는 "알킨일"은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0169] "알킬-헤테로아릴"은 $-(\text{알킬})\text{헤테로아릴}$ 라디칼을 지칭하며, 헤테로아릴 및 알킬이 본 명세서에 개시된 바와 같고 헤테로아릴 및 알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다. "알킬 헤테로아릴"은 알킬기를 통해 모 분자 구조에 결합된다. 용어 $-(\text{알켄일})\text{헤테로아릴}$ 및 $-(\text{알킨일})\text{헤테로아릴}$ 은 $-(\text{알킬})$ 헤테로아릴"의 상기 설명을 반영하되, 용어 "알킬"은 각각 "알켄일" 또는 "알킨일"로 대체되며, "알켄일" 또는 "알킨일"은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0170] "알킬-헤테로사이클릴"은, 알킬 및 헤테로사이클릴은 본 명세서에 개시된 바와 같고, 헤테로사이클릴 및 알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되는 $-(\text{알킬})\text{헤테로사이클릴}$ 라디칼을 지칭한다. "알킬-헤테로사이클릴"은 알킬기를 통해 모 분자 구조에 결합된다. 용어 $-(\text{알켄일})\text{헤테로사이클릴}$ 및 $-(\text{알킨일})\text{헤테로사이클릴}$ 은 $-(\text{알킬})\text{헤테로사이클릴}$ 의 상기 설명을 반영하되, 용어 "알킬"은 각각 "알켄일" 또는 "알킨일"로 대체되고, "알켄일" 또는 "알킨일"은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0171] "알켄일"은 적어도 하나의 이중결합을 함유하고, 2 내지 10개의 탄소 원자(즉, C_{2-10} 알켄일)를 갖는 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼기를 지칭한다. 본 명세서에서 나타내는 수치적 범위, 예컨대 "2 내지 10"은 주어진 범위에서 각각의 정수를 지칭하며; 예를 들어, "2 내지 10개의 탄소 원자"는 알켄일기가 10개까지의 탄소 원자를 포함하여 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있다는 것을 의미한다. 특정 실시형태에서, 알켄일은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알켄일은 2 내지 6개의 탄소 원자(예를 들어, C_{2-6} 알켄일)를 포함한다. 알켄일은 단일 결합, 예를 들어, 에틸(즉, 비닐), 프로프-1-엔일(즉, 알릴), 부트-1-엔일, 펜트-1-엔일, 펜타-1,4-다이엔일 등에 의해 모 분자 구조에 부착된다. 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합은 내부(예컨대 2-뷰텐일에서) 또는 말단(예컨대 1-뷰텐일에서)일 수 있다. C_{2-4} 알켄일기의 예는 에틸(C_2), 1-프로펜일(C_3), 2-프로펜일(C_3), 1-뷰텐일(C_4), 2-뷰텐일(C_4), 2-뷰타다이엔일메틸프로프-2-엔일(C_4), (C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알켄일기의 예는 앞서 언급한 C_{2-4} 알켄일기뿐만 아니라 펜텐일(C_5), 펜타다이엔일(C_5), 헥센일(C_6), 2,3-다이메틸-2-뷰텐일(C_6) 등을 포함한다. 알켄일의 추가적인 예는 헵텐일(C_7), 옥텐일(C_8), 옥타트라이엔일(C_8) 등을 포함한다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 알켄일기는 선

택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 설핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0172]

"알킨일"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어지며, 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하고, 2 내지 10개의 탄소 원자(즉, C_{2-10} 알킨일)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼기를 지칭한다. 본 명세서에서 나타내는 수치적 범위, 예컨대 "2 내지 10"은 주어진 범위에서 각각의 정수를 지칭하며; 예를 들어, "2 내지 10개의 탄소 원자"는 알킨일기가 10개까지의 탄소 원자를 포함하여 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있다는 것을 의미한다. 특정 실시형태에서, 알킨일은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킨일은 2 내지 6개의 탄소 원자(예를 들어, C_{2-6} 알킨일)를 가진다. 알킨일은 단일 결합, 예를 들어, 에틸일, 프로필일, 뷰틸일, 펜틸일, 3-메틸-4-펜틸일, 헥실일 등에 의해 모 분자 구조에 부착된다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 알킨일기는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 설핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0173]

"알콕시"는 산소를 통해 모 분자에 부착된 직선, 분지형, 포화 환식 입체배치 및 이들의 조합물의 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는, $-\text{O}-$ 알킬기를 지칭한다. 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 아이소프로톡시, 뷰톡시, t -뷰톡시, 펜톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로헥실옥시 등을 포함한다. "저급 알콕시"는 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 알콕시기를 지칭한다. 일부 실시형태에서, C_{1-4} 알콕시는 1 내지 4개의 탄소 원자의 직쇄와 분지쇄 알킬을 둘 다 포함하는 알콕시기이다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 알콕시기는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 설핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 용어

"알켄옥시" 및 "알킨옥시"는 "알콕시"의 상기 설명을 반영하되, 접두사 "알크"는 각각 "알켄" 또는 "알카인"으로 대체되고, 모 "알켄일" 또는 "알킨일" 용어는 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0174]

용어 "알콕시카본일"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 카본일 탄소를 통해 모 분자 구조에 부착된 화학식 (알콕시)(C=O)-의 기를 지칭한다. 따라서, C₁₋₆ 알콕시카본일기는 카본일 링커에 대해 산소를 통해 부착된 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시기이다. C₁₋₆ 표기는 원자 수에서 카본일 탄소를 포함하지 않는다. "저급 알콕시카본일"은 알콕시카본일기를 지칭하되, 알콕시기의 알킬 부분은 저급 알킬기이다. 일부 실시형태에서, C₁₋₄ 알콕시는 1 내지 4개의 탄소 원자의 직쇄와 분지쇄 알콕시기를 둘 다 포함하는 알콕시기이다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 알콕시카본일기는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 실핀일, 설펜일, 설펜아미드, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R_a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂(여기서 t는 1 또는 2임), -P(=O)(R^a)(R^a) 또는 -O-P(=O)(OR^a)₂를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "알켄옥시카본일" 및 "알킨옥시카본일"은 "알콕시카본일"의 상기 설명을 반영하되, 접두사 "알크"는 "알켄" 또는 "알킨"으로 각각 대체되고, 모 "알켄일" 또는 "알킨일" 용어는 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0175]

"아실"은 (알킬)-C(O)-, (알켄일)-C(O)-, (알킨일)-C(O)-, (아릴)-C(O)-, (사이클로알킬)-C(O)-, (헤테로아릴)-C(O)-, (헤테로알킬)-C(O)- 및 (헤테로사이클로알킬)-C(O)-와 같은 R-C(O)-기를 지칭하지만, 이들로 제한되지 않되, 기는 카본일 작용기를 통해 모 분자 구조에 부착된다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 부분 + 아실의 카본일 탄소의 쇠 또는 고리 원자의 총 수를 지칭하는 C₁₋₁₀ 아실 라디칼이다. 예를 들어, C₄-아실은 3개의 다른 고리 또는 쇠 원자 + 카본일을 가진다. R 라디칼이 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이라면, 헤테로 고리 또는 쇠 원자는 쇠 또는 고리 원자의 총 수에 기여한다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 아실옥시기의 "R"은 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 실핀일, 설펜일, 설펜아미드, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R_a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂ (여기서 t는 1 또는 2임), -P(=O)(R^a)(R^a) 또는 -O-P(=O)(OR^a)₂를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0176]

"아실옥시"는 R(C=O)O- 라디칼을 지칭하되, "R"은 본 명세서에 기재된 바와 같은 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬일 수 있다. 아실옥시기는 산소 작용기를 통해 모 분자 구조에 부착된다. 일부 실시형태에서, 아실옥시기는 아실옥시기 + 아실의 카본일 탄소의 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬부분의 쇠 또는 고리 원자의 총 수를 지칭하는 C₁₋₄ 아실옥시 라디칼이며, 즉, C₄-아실옥시 3개의 다른 고리 또는 쇠 원자 + 카본일을 가진다. R 라디칼이 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이라면, 헤테로 고리 또는 쇠 원자는 쇠 또는

고리 원자의 총 수에 기여한다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 아실옥시기의 "R"은 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 실릴, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0177]

"아미노" 또는 "아민"은 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{R}^b$ 또는 $-\text{R}^b\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^b$ 라디칼기를 지칭하며, 여기서 각각의 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 기가 수소 이외에 2개의 R^b 를 가질 때, 그들은 질소 원자와 합쳐져서 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 는 1-피롤리딘일 및 4-몰폴린일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 것을 의미한다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 아미노기는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 실릴, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0178]

용어 "아민" 및 "아미노"는 또한 상기 기재한 바와 같은 $-\text{N}^+(\text{H})(\text{R}^a)\text{O}^-$ 및 $-\text{N}^+(\text{R}^a)(\text{R}^a)\text{O}^-$, R^a 기의 N-옥사이드를 지칭하며, N-옥사이드는 N 원자를 통해 모 분자 구조에 결합된다. N-옥사이드는 대응하는 아미노기의, 예를 들어, 수소 퍼옥사이드 또는 m-클로로퍼옥시벤조산에 의한 처리에 의해 제조될 수 있다. 당업자는 N-산화를 수행하기 위한 반응 조건에 익숙하다.

[0179]

"아마이드" 또는 "아미도"는 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-$, $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, 또는 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})-$ 를 지니는 화학적 모이어티를 지칭하며, R_b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이 라디칼은 라디칼에서의 탄소의 총 수에서 아마이드 카본일을 포함하는, C_{1-4} 아미도 또는 아마이드 라디칼이다. $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ 가 수소 이외에 2개의 R^b 를 가질 때, 그들은 질소 원자와 합쳐져서 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ 라디칼의 $\text{N}(\text{R}^b)_2$ 부분은 1-피롤리딘일 및 4-몰

폴린일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 것을 의미한다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 아미도 R^b 기는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R_a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂ (여기서 t는 1 또는 2임), -P(=O)(R^a)(R^a) 또는 -O-P(=O)(OR^a)₂를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0180] 용어 "아마이드" 또는 "아미도"는 아미노산 또는 펩타이드 분자를 포함한다. 본 명세서에서 기재된 화합물에 대한 임의의 아민, 하이드록시, 또는 카복실 측쇄는 아마이드기로 전환될 수 있다. 이러한 아마이드를 제조하기 위한 절차 및 구체적기는 당업자에게 공지되어 있고, 본 명세서에 전문이 참고로 포함되는 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999]와 같은 참고문헌에서 용이하게 찾을 수 있다.

[0181] "아미디노"는 -C(=NR^b)N(R^b)와 -N(R^b)-C(=NR^b)- 라디칼을 둘 다 지칭하며, 각각의 R^b는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬 (탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0182] "방향족" 또는 "아릴"은 탄소환식(예를 들어, 페닐, 플루오렌일, 및 나프틸)인 컨쥬게이팅된 파이 전자 시스템을 갖는 적어도 하나의 고리를 갖는 6 내지 14개의 고리 원자(예를 들어, C₆₋₁₄ 방향족 또는 C₆₋₁₄ 아릴)를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 아릴은 C₆₋₁₀ 아릴기이다. 예를 들어, 치환된 벤젠 유도체로부터 형성되고 고리 원자에서 유리 원자가를 갖는 2가 라디칼은 치환된 페닐렌 라디칼로서 지칭된다. 다른 실시형태에서, 자유 원자가를 지니는 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 말단의 명칭이 "-일"인 1가 다환식 탄화수소로부터 유도된 2가 라디칼은 대응하는 1가 라디칼의 명칭에 "-이텐"을 첨가함으로써 명명되며, 예를 들어, 2개의 부착 지점을 지니는 나프틸기는 나프틸리텐으로 지칭된다. 본 명세서에서 나타내는 수치적 범위, 예컨대 "6 내지 14 아릴"은 주어진 범위의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "6 내지 14개의 고리 원자"는 아릴기가 14개까지의 고리 원자를 포함하여, 6개 고리 원자, 7개 고리 원자 등으로 이루어질 수 있음을 의미한다. 상기 용어는 단환식 또는 축합 고리 다환식(즉, 고리 원자의 인접한 쌍을 공유하는 고리)기를 포함한다. 다환식 아릴기는 2고리, 3고리, 4고리 등을 포함한다. 다고리 기에서, 하나의 고리만이 방향족이 되는데 필요하며, 이러한 기, 예컨대 인단일은 아릴 정의에 포함된다. 아릴기의 비제한적 예는 페닐, 페날렌일, 나프탈렌일, 테트라하이드로나프틸, 페난트렌일, 안트라센일, 플루오렌일, 인돌릴, 인단일 등을 포함한다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 아릴 모이어티는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R_a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂ (여기서 t는 1 또는 2임), -P(=O)(R^a)(R^a) 또는 -O-P(=O)(OR^a)₂를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는

헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0183] "아릴옥시"는 산소를 통해 모 분자 구조에 부착되는 방향족 입체배치 및 이들의 조합의 6 내지 14개 탄소 원자를 포함하는 -O-아릴기를 지칭한다. 아릴은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 예는 페녹시, 페날렌일옥시, 나프탈렌일옥시, 테트라하이드로나프틸옥시, 페난트렌일옥시, 안트라센일옥시, 플루오렌일옥시, 인돌일옥시, 인단일옥시 등을 포함한다. "저급 아릴옥시"는 6 내지 10개의 탄소를 함유하는 아릴옥시기를 지칭한다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 알콕시기는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 실핀일, 설펜일, 설펜아미드, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "알콕옥시" 및 "알킨옥시"는 "알콕시"의 상기 설명을 반영하되, 접두사 "알크"는 각각 "알켄" 또는 "알카인"으로 대체되고, 모 "알켄일" 또는 "알킨일" 용어는 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0184] "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 -(알킬)아릴 라디칼을 지칭하며, 여기서 아릴 및 알킬은 본 명세서에 개시된 바와 같고, 각각 아릴 및 알킬에 대한 적합한 치환체로서 기재되는 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. "아르알킬/아릴알킬"은 알킬기를 통해 모 분자 구조에 결합된다. 용어 "아르알켄일/아릴알켄일" 및 "아르알킨일/아릴알킨일"은 "아르알킬/아릴알킬"의 상기 설명을 반영하되, "알킬"은 각각 "알켄일" 또는 "알킨일"로 대체되며, 용어 "알켄일" 또는 "알킨일"은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0185] "카바산염"은 임의의 다음 라디칼: $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)-$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ 및 $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^b$ 를 지칭하되, 각각의 R^b 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0186] "탄산염"은 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ 라디칼을 지칭한다.

[0187] "카본일"은 $-(\text{C}=\text{O})-$ 라디칼을 지칭한다.

[0188] "카복스알데하이드"는 $-(\text{C}=\text{O})\text{H}$ 라디칼을 지칭한다.

[0189] "카복실"은 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 라디칼을 지칭한다.

[0190] "사이아노"는 $-\text{CN}$ 라디칼을 지칭한다.

[0191] "사이클로알킬" 및 "카보사이클릴"은 각각 탄소 및 수소만을 함유하고, 포화 또는 부분적 불포화될 수 있는 단환식 또는 다환식 라디칼을 지칭한다. 부분적 불포화 사이클로알킬기는 카보사이클이 적어도 하나의 이중결합을 함유한다면 "사이클로알켄일"로 지칭될 수 있거나, 또는 카보사이클이 적어도 하나의 삼중결합을 함유한다면 "사이클로알킨일"로 지칭될 수 있다. 사이클로알킬기는 3 내지 13개의 고리 원자(즉, C_{3-13} 사이클로알킬)를 갖는 기를 포함한다. 본 명세서에서 나타내는 수치적 범위, 예컨대 "3 내지 10"은 주어진 범위에서 각각의 정수를 지칭하며; 예를 들어, "3 내지 13개의 탄소 원자"는 사이클로알킬기가 13개까지의 탄소 원자를 포함하여 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있다는 것을 의미한다. 용어 "사이클로알킬"은 또한 헤테로원자를 함유하지 않는 브릿지 및 스피로 축합 환식 구조를 포함한다. 상기 용어는 또한 단환식 또는 축합 고리 다환식(즉, 고리 원자의 인접한 쌍을 공유하는 고리)기를 포함한다. 다환식 아릴기는 2고리, 3고리, 4고리 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, "사이클로알킬"은 C_{3-8} 사이클로알킬 라디칼일 수 있다. 일부 실시형태에서, "사이클로알킬"은 C_{3-5} 사이클로알킬 라디칼일 수 있다. 사이클로알킬기의 예시적 예는 다음의 모이어티

를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: C₃₋₆ 카보사이클릴기는 사이클로프로필(C₃), 사이클로뷰틸(C₄), 사이클로펜틸(C₅), 사이클로헥센일(C₆), 사이클로헥실(C₆), 사이클로헥사다이엔일(C₆) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. C₃₋₇ 카보사이클릴기의 예는 노르본일(C₇)을 포함한다. C₃₋₈ 카보사이클릴기의 예는 앞서 언급한 C₃₋₇ 카보사이클릴기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C₇), 사이클로헵타다이엔일(C₇), 사이클로헵타트라이엔일(C₇), 사이클로옥틸(C₈), 바이사이클로[2.2.1]헵타일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일 등을 포함한다. C₃₋₁₃ 카보사이클릴기의 예는 앞서 언급한 C₃₋₈ 카보사이클릴기뿐만 아니라 옥타하이드로-1H 인덴일, 데카하이드로나프탈렌일, 스피로[4.5]데칸일 등을 포함한다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 사이클로알킬기는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 실릴, 실핀일, 실폰일, 실폰아미드, 설폭실, 설포네이트, 유레아, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂ (여기서 t는 1 또는 2임), -P(=O)(R^a)(R^a) 또는 -O-P(=O)(OR^a)₂를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "사이클로알켄일" 및 "사이클로알킨일"은 "사이클로알킬"의 상기 설명을 반영하되, 접두사 "알크"는 각각 "알켄" 또는 "알카인"으로 대체되고, 모 "알켄일" 또는 "알킨일" 용어는 본 명세서에 기재된 바와 같다. 예를 들어, 사이클로알켄일기는 3 내지 13개의 고리 원자, 예컨대 5 내지 8개의 고리 원자를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킨일기는 5 내지 13개의 기를 가질 수 있다.

[0192] "사이클로알킬-알킬"은 -(사이클로알킬)알킬 라디칼을 지칭하며, 여기서 사이클로알킬 및 알킬은 본 명세서에 개시된 바와 같고 사이클로알킬 및 알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다. "사이클로알킬-알킬"은 사이클로알킬기를 통해 모 분자 구조에 결합된다. 용어 "사이클로알킬-알켄일" 및 "사이클로알킬-알킨일"은 "사이클로알킬-알킬"의 상기 설명을 반영하되, 용어 "알킬"은 각각 "알켄일" 또는 "알킨일"로 대체되며, "알켄일" 또는 "알킨일"은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0193] "사이클로알킬-헤테로사이클로알킬"은 -(사이클로알킬) 헤테로사이클릴알킬 라디칼을 지칭하되, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 본 명세서에 개시된 바와 같고, 헤테로사이클로알킬 및 사이클로알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다. "사이클로알킬-헤테로사이클로알킬"은 사이클로알킬기를 통해 모 분자 구조에 결합된다.

[0194] "사이클로알킬-헤테로아릴"은 -(사이클로알킬) 헤테로아릴 라디칼을 지칭하며, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로아릴은 본 명세서에 개시된 바와 같고, 헤테로아릴 및 사이클로알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다. "사이클로알킬헤테로아릴"은 사이클로알킬기를 통해 모 분자 구조에 결합된다.

[0195] 본 명세서에서 사용되는 "공유 결합" 또는 "직접 결합"은 2개의 기를 결합하는 단일 결합을 지칭한다.

[0196] "에스터"는 화학식 -C(O)OR^b 또는 -R^bOC(O)-의 라디칼을 지칭하며, R^b는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된다. 본 명세서에서 기재된 화합물에 대한 임의의 아민, 하이드록시, 또는 카복실 측쇄는 에스터화될 수 있다. 이러한 에스터를 제조하기 위한 절차 및 구체적기는 당업자에게 공지되어 있고, 본 명세서에 전문이 참고로 포함되는 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999]와 같은 참고문헌에서 용이하게 찾을 수 있다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 에스터 기는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴,

헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 실릴, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0197]

"에스터"는 $-\text{O}-\text{R}^b-\text{O}-$ 라디칼을 지칭하며, 각각의 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0198]

"할로", "할로겐화물" 또는 대안적으로 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드를 의미한다. 용어 "할로알킬", "할로알켄일", "할로알킨일" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로기로 또는 이들의 조합으로 치환된 알킬, 알켄일, 알킨일 및 알콕시 구조를 포함한다. 예를 들어, 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 각각 할로알킬 및 할로알콕시기를 포함하며, 이때 할로는 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등과 같지만, 이들로 제한되지 않는 플루오린이다. 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일 및 알콕시기는 본 명세서에 정의된 바와 같고, 선택적으로 본 명세서에 정의된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다.

[0199]

"헤테로알킬", "헤테로알켄일" 및 "헤테로알킨일"은 각각 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소, 황, 인 또는 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 골격쇄 원자를 갖는 알킬, 알켄일 및 알킨일 라디칼을 포함한다. 수치적 범위, 예를 들어, 전체적으로쇄 길이를 지칭하는 C_{1-4} 헤테로알킬(이 예에서 4개 원자 길이)이 제공될 수 있다. 예를 들어, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 라디칼은 원자쇄 길이 설명에서 헤테로원자 중심을 포함하는, " C_4 " 헤테로알킬로서 지칭된다. 모 분자 구조에 대한 연결은 헤테로알킬쇄에서 헤테로원자 또는 탄소 중 하나를 통할 수 있다. 예를 들어, N-함유 헤테로알킬 모이어티는 골격 원자 중 적어도 하나가 질소 원자인 기를 지칭한다. 헤테로알킬 라디칼에서 하나 이상의 헤테로원자(들)는 선택적으로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재한다면, 또한 선택적으로 4차화될 수 있다. 예를 들어, 헤테로알킬은 또한 하나 이상의 산화($-\text{O}-$)질소 치환체로 치환되는 골격쇄를 포함한다. 예시적인 헤테로알킬기는, 제한 없이, 에터, 에컨대 메톡시에탄일($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 메톡시메탄일($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), (메톡시메톡시)에탄일($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), (메톡시메톡시)메탄일($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$) 및 (메톡시메톡시)메탄일($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$) 등; 아민, 에컨대($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$) 등을 포함한다. 헤테로알킬, 헤테로알켄일 및 헤테로알킨일기는 각각 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 실릴, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0200]

"헤테로알킬-아릴"은 $-(\text{헤테로알킬})\text{아릴}$ 라디칼을 지칭하며, 여기서 헤테로알킬 및 아릴은 본 명세서에 개시된

바와 같고, 헤테로알킬 및 아릴 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다. "헤테로알킬-아릴"은 헤테로알킬기의 원자를 통해 모 분자 구조에 결합된다.

[0201] "헤테로알킬-헤테로아릴"은 -(헤테로알킬)헤테로아릴 라디칼을 지칭하며, 여기서 헤테로알킬 및 헤테로아릴은 본 명세서에 개시된 바와 같고, 헤테로알킬 및 헤테로아릴 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다. "헤테로알킬헤테로아릴"은 헤테로알킬기의 원자를 통해 모 분자 구조에 결합된다.

[0202] "헤테로알킬-헤테로사이클로알킬"은 -(헤테로알킬)헤테로사이클로알킬 라디칼을 지칭하며, 헤테로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 본 명세서에 개시된 바와 같고, 헤테로알킬 및 헤테로사이클로알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다. "헤테로알킬-헤테로사이클로알킬"은 헤테로알킬기의 원자를 통해 모 분자 구조에 결합된다.

[0203] "헤테로알킬-사이클로알킬"은 -(헤테로알킬) 사이클로알킬 라디칼을 지칭하며, 여기서 헤테로알킬 및 사이클로알킬은 본 명세서에 개시된 바와 같고, 헤테로알킬 및 사이클로알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다. "헤테로알킬사이클로알킬"은 헤테로알킬기의 원자를 통해 모 분자 구조에 결합된다.

[0204] "헤테로아릴" 또는 대안적으로, "헤테로방향족"은 고리 탄소 원자 및 방향족 고리계에서 제공되는 1 내지 6개 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 18원 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식, 삼환식, 사환식 등) 방향족 고리계(예를 들어, 환식 배열에서 공유되는 6, 10 또는 14개 π 전자들을 가짐)의 라디칼을 지칭하되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황("5 내지 18원 헤테로아릴")으로부터 독립적으로 선택된다. 헤테로아릴 다환식 고리계는 하나 또는 둘 다의 고리에서 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 나타내는 수치적 범위, 예컨대 "5 내지 18 아릴"은 주어진 범위의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "5 내지 18개의 고리 원자"는 헤테로아릴기가 18개까지의 고리 원자를 포함하여, 5개 고리 원자, 6개 고리 원자 등으로 이루어질 수 있음을 의미한다. 일부 예에서, 헤테로아릴은 5 내지 14개 고리 원자를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은, 예를 들어, 1가 헤테로아릴 라디칼로부터 유도된 2가 라디칼을 가지며, 자유 원자기를 지니는 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 말단 명칭 "일"은 대응하는 1가 라디칼의 명칭에 "-엔"을 첨가함으로써 명명되고, 예를 들어, 2개의 부착 지점을 지니는 피리딜기는 피리딜렌이다.

[0205] 예를 들어, N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 모이어티는 방향족기를 지칭하며, 이때 고리의 골격 원자 중 적어도 하나는 질소 원자이다. 헤테로아릴 라디칼에서 하나 이상의 헤테로원자(들)는 선택적으로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재한다면, 또한 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로아릴은 또한 하나 이상의 산화 (-O-)질소 치환체, 예컨대 피리딘일 N-옥사이드로 치환된 고리계를 포함한다. 헤테로아릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 모 분자 구조에 부착된다.

[0206] "헤테로아릴"은 또한 고리계를 포함하되, 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴기와 함께 축합되며, 모 분자 구조에 대한 부착 지점이 아릴 상에 또는 헤테로아릴 고리 상에 있거나, 또는 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬과 함께 축합되며, 모 분자 구조에 대한 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있다. 다환식 헤테로아릴기에 대해, 하나의 고리는 헤테로원자(예를 들어, 인돌릴, 퀴놀린일, 카바졸릴 등)를 함유하지 않고, 모 분자 구조에 대한 부착 지점은 고리 중 하나 상에, 즉, 헤테로원자를 보유하는 고리(예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 고리 탄소 원자를 갖는 5 내지 10원 방향족 고리계 및 방향족 고리계에서 제공된 1 내지 4개 고리 헤테로원자이되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 10원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 고리 탄소 원자를 갖는 5 내지 8원 방향족 고리계 및 방향족 고리계에서 제공된 1 내지 4개 고리 헤테로원자이되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 8원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 고리 탄소 원자를 갖는 5 내지 6원 방향족 고리계 및 방향족 고리계에서 제공된 1 내지 4개 고리 헤테로원자이되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 6원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 가진다.

[0207] 헤테로아릴의 예는 아제핀일, 아크리딘일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 1,3-벤조다이옥솔릴, 벤조푸란일, 벤조

옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아다리아졸릴, 벤조[b][1,4]다이옥세핀일, 벤조[b][1,4] 옥사진일, 1,4-벤조다이옥산일, 벤조나프토피란일, 벤조옥사졸릴, 벤조다이옥솔릴, 벤조다이옥신일, 벤조옥사졸릴, 벤조피란일, 벤조피란온일, 벤조피란일, 벤조피란온일, 벤조퓨라잔일, 벤조티아졸릴, 벤조티엔일 (벤조티오펜일), 벤조티에노[3,2-d]피리미딘일, 벤조틸트라이아졸, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리딘일, 카바졸릴, 신놀린일, 사이클로펜타[d]피리미딘일, 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘일, 5,6-다이하이드로벤조[h]퀴나졸린일, 5,6-다이하이드로벤조[h]신놀린일, 6,7-다이하이드로-5H 벤조[6,7]사이클로헥타[1,2-c]피리다진일, 다이벤조푸란일, 다이벤조티오펜일, 푸란일, 퓨라잔일, 퓨란온일, 퓨로 [3,2 -c]피리딘일, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d] 피리미딘일, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리다진일, 5,6,7,8,9,10- 헥사하이드로사이클로옥타[d]피리딘일, 아이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 아이소인돌릴, 인돌린일, 아이소인돌린일, 아이소퀴놀릴, 인돌리진일, 아이소옥사졸릴, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린일, 나프티리딘일, 1,6-나프티리딘온일, 옥사다리아졸릴, 2-옥소아제핀일, 옥사졸릴, 옥시란일, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[h]퀴나졸린일, 1-페닐-1H-피롤릴, 펜아진일, 페노티아진일, 페녹사진일, 프탈라진일, 프테리딘일, 퓨린일, 피란일, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-d]피리미딘일, 피리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피리미딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 피롤릴, 퀴나졸린일, 퀴놀살린일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린일, 5,6,7,8- 테트라하이드로벤조 [4,5] 티에노[2,3 -d]피리미딘일, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헥타[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘일, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,5-c]피리다진일, 티아졸릴, 티아다리아졸릴, 티아피란일, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 트라이아진일, 티에노[2,3-d]피리미딘일, 티에노[3,2-d]피리미딘일, 티에노[2,3-c]프리딘일 및 티오펜일(즉, 티엔일)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 헤테로아릴 모이어티는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 실핀일, 설펜일, 설펜아미드, 설펜실, 설펜포네이트, 유레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적

으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0208] "헤테로아릴-알킬"은 -(헤테로아릴)알킬 라디칼을 지칭하며, 여기서 헤테로아릴 및 알킬은 본 명세서에 개시된 바와 같고, 헤테로아릴 및 알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다. "헤테로아릴 알킬"은 헤테로아릴기의 임의의 원자를 통해 모 분자 구조에 결합된다.

[0209] "헤테로아릴-헤테로사이클로알킬"은 -(헤테로아릴)헤테로사이클로알킬 라디칼을 지칭하며, 여기서 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬 본 명세서에 개시된 바와 같고, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다. "헤테로아릴-헤테로사이클로알킬"은 헤테로아릴기의 원자를 통해 모 분자 구조에 결합된다.

[0210] "헤테로아릴-사이클로알킬"은 -(헤테로아릴)사이클로알킬 라디칼을 지칭하며, 헤테로아릴 및 사이클로알킬 본 명세서에 개시된 바와 같고, 헤테로아릴 및 사이클로알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다. "헤테로아릴사이클로알킬"은 헤테로아릴기의 탄소 원자를 통해 모 분자 구조에 결합된다.

[0211] "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로카보사이클릴"은 각각 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 임의의 3 내지 18원 비방향족 라디칼 단환식 또는 다환식 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클릴기는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식일 수 있되, 다환식 고리계는 축합, 브릿지 또는 스피로고리계일 수 있다. 헤테로사이클릴 다환식 고리계는 하나 또는 둘 다의 고리에서 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴기는 포화 또는 부분적 불포화일 수 있다. 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬기는 헤테로사이클릴이 적어도 하나의 이중결합을 함유한다면 "헤테로사이클로알켄일"로 칭해지거나, 또는 헤테로사이클릴이 적어도 하나의 삼중결합을 함유한다면 "헤테로사이클로알킨일"로 칭해질 수 있

다. 본 명세서에서 나타내는 수치적 범위, 예컨대 "5 내지 18 아틸"은 주어진 범위의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "5 내지 18개의 고리 원자"는 헤테로사이클릴기가 18개까지의 고리 원자를 포함하여, 5개 고리 원자, 6개 고리 원자 등으로 이루어질 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 2가 라디칼은 1가 헤테로사이클릴 라디칼로부터 유래되며, 자유 원자가를 지니는 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 말단 명칭 "일"은 대응하는 1가 라디칼의 명칭에 "-엔"을 첨가함으로써 명명되고, 예를 들어, 2개의 부착 지점을 지니는 피페리딘기는 피페리디렌이다.

[0212] N-함유 헤테로사이클릴 모이어티는 비방향족기를 지칭하며, 이때 고리 원자 중 적어도 하나는 질소 원자이다. 헤테로사이클릴 라디칼에서 헤테로원자(들)는 선택적으로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재한다면, 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로사이클릴은 또한 하나 이상의 산화 (-O-)질소 치환체, 예컨대 피페리딘 일 N-옥사이드로 치환된 고리계를 포함한다. 헤테로사이클릴은 임의의 고리(들)를 통해 모 분자 구조에 부착된다.

[0213] "헤테로사이클릴"은 또한 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클릴 고리는 하나 이상의 카보사이클릴기와 함께 축합되되, 부착지점은 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리 상에 있는 고리계, 또는 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클릴 고리는 하나 이상의 아틸 또는 헤테로아틸기와 함께 축합되되, 모 분자 구조에 대한 부착지점은 헤테로사이클릴 고리 상에 있는 고리계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 14원 비방향족 고리계이되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 14원 헤테로사이클릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원 비방향족 고리계이되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("3 내지 10원 헤테로사이클릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원 비방향족 고리계이되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 8원 헤테로사이클릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 비방향족 고리계이되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 6원 헤테로사이클릴"). 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 가진다.

[0214] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3원 헤테로사이클릴은 아지리딘일, 옥시란일 및 티오렌일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4원 헤테로사이클릴은 아제티딘일, 옥세탄일 및 티에탄일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 1개 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로사이클릴은 테트라하이드로푸란일, 다이하이드로푸란일, 테트라하이드로티오펜일, 다이하이드로티오펜일, 피롤리딘일, 다이하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-다이온을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 2개 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로사이클릴은 다이옥솔란일, 옥사티오란일, 티아졸리딘일 및 다이티올란일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 3개 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로사이클릴은 트리아졸린일, 다이아졸론일, 옥사다이아졸린일 및 티아다이아졸린을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로사이클릴기는 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피리딘일 및 티안일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로사이클릴기는 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 다이티안일, 다이옥산일 및 트리아진일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원 헤테로사이클릴기는 아제판일, 옥세판일 및 티에판일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8원 헤테로사이클릴기는 아조칸일, 옥세칸일 및 티오칸일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 이환식 헤테로사이클릴기는 인돌린일, 아이소인돌린일, 다이하이드로벤조푸란일, 다이하이드로벤조티엔일, 테트라하이드로벤조티엔일, 테트라하이드로벤조푸란일, 벤조옥산일, 벤조피롤리딘일, 벤조피페리딘일, 벤조옥솔란일, 벤조티오란일란일, 벤조티안일, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 데카하이드로퀴놀린일, 데카하이드로아이소퀴놀린일, 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, (1-치환된)-2-옥소-벤즈이미다졸-3-일, 옥타하이드로크로멘일, 옥타하이드로아이소크로멘일, 데카하이드로나프티리딘일, 데카하이드로-1,8-나프티리딘일, 옥타하이드로피롤로[3,2-b]피롤, 페난트리딘일, 인돌린일, 프탈리미딜, 나프탈리미딜, 크로만일, 크로멘일, 1H-벤조[e][1,4]다이아제핀일, 1,4,5,7-테트라하이드로피라노[3,4-b]피롤릴, 5,6-다이하이드로-4H-퓨로[3,2-b]피롤릴, 6,7-다이하이드로-5H-퓨로[3,2-b]피란일, 5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란일, 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘일, 하이드로퓨로[2,3-b]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로퓨로

[3,2-c]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[3,2-b]피리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,6-나프티리딘일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0215] 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴 모이어티는 선택적으로 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0216] "헤테로사이클릴-알킬"은 $-(\text{헤테로사이클릴})\text{알킬}$ 라디칼을 지칭하며, 여기서 헤테로사이클릴 및 알킬은 본 명세서에 개시된 바와 같고, 헤테로사이클릴 및 알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되는 $-(\text{알킬})\text{헤테로사이클릴}$ 라디칼을 지칭한다. "헤테로사이클릴-알킬"은 헤테로사이클릴기의 임의의 원자를 통해 모 분자 구조에 결합된다. 용어 "헤테로사이클릴-알켄일" 및 "헤테로사이클릴-알킨일"은 "헤테로사이클릴-알킬"의 상기 설명을 반영하되, 용어 "알킬"은 각각 "알켄일" 또는 "알킨일"로 대체되며, "알켄일" 또는 "알킨일"은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0217] "이미노"는 $-(\text{C}=\text{N})-\text{R}^b$ 라디칼을 지칭하며, 여기서, R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0218] "모이어티"는 분자의 특정 세그먼트 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 모이어티는 종종 분자에 박혀있거나 또는 현수된 화학적 독립체로 인식된다.

[0219] "나이트로"는 $-\text{NO}_2$ 라디칼을 지칭한다.

[0220] "옥사"는 $-\text{O}-$ 라디칼을 지칭한다.

[0221] "옥소"는 $=\text{O}$ 라디칼을 지칭한다.

[0222] "인산염"은 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^b)_2$ 라디칼을 지칭하며, 각각의 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 실시형태에서, R^b 가 수소일 때 그리고 pH에 따라서, 수소는 적절하게 하전된 반대 이온에 의해 치환될 수 있다.

[0223] "포스폰산염"은 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^b)(\text{OR}^b)$ 라디칼을 지칭하며, 각각의 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 실시형태에서, R^b 가 수소일 때 그리고 pH에 따라서, 수소는 적절하게 하전된 반대 이온에 의해 치환될 수 있다.

[0224] "포스폰산염"은 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^b)(\text{OR}^b)$ 라디칼을 지칭하며, 각각의 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테

로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 실시형태에서, R^b 가 수소일 때 그리고 pH에 따라서, 수소는 적절하게 하전된 반대 이온에 의해 치환될 수 있다.

[0225] "포스핀 옥사이드"는 $-P(=O)(R^b)(R^b)$ 라디칼을 지칭하며, 여기서, 각각의 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 실시형태에서, R^b 가 수소일 때 그리고 pH에 따라서, 수소는 적절하게 하전된 반대 이온에 의해 치환될 수 있다.

[0226] "실릴"은 $-\text{Si}(R^b)_3$ 라디칼을 지칭하며, 각각의 R^b 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0227] "설파닐", "설파이드" 및 "티오"는 각각 $-\text{S}-R^b$ 라디칼을 지칭하며, 여기서, R^b 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, "알킬티오"는 "알킬-S-" 라디칼을 지칭하며, "아릴티오"는 "아릴-S-" 라디칼을 지칭하고, 이들 각각은 S 원자를 통해 모 분자기에 결합된다. 용어 "설파이드", "티올", "머캅토" 및 "머캅탄"은 또한 각각 $-R^b\text{SH}$ 기를 지칭할 수 있다.

[0228] "설파닐" 또는 "설파이드"는 $-\text{S}(O)-R^b$ 라디칼을 지칭하되, "설파닐"에 대해, R^b 는 H이고, "설파이드"에 대해, R^b 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0229] "설파닐" 또는 "설파"는 $-\text{S}(O_2)-R^b$ 라디칼을 지칭하되, 여기서, R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0230] "설파아미딜" 또는 "설파아미도"는 다음의 라디칼: $-\text{S}(=O)_2-(R^b)_2$, $-\text{N}(R^b)-\text{S}(=O)_2-R^b$, $-\text{S}(=O)_2-\text{N}(R^b)-$ 또는 $-\text{N}(R^b)-\text{S}(=O)_2-$ 를 지칭하며, 여기서 각각의 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. $-\text{S}(=O)_2-(R^b)_2$ 에서 R^b 기는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7원 헤테로사이클릴 고리를 형성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 용어는 C_{1-4} 설파아미도를 표시하되, 설파아미도에서 각각의 R^b 는 총 1개 탄소, 2개 탄소, 3개 탄소 또는 4개 탄소를 함유한다.

- [0231] "설폭실" 또는 "설폭사이드"는 $-S(=O)_2OH$ 라디칼을 지칭한다.
- [0232] "설포네이트"는 $-S(=O)_2-OR^b$ 라디칼을 지칭하며, 여기서, R^b 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0233] "티오카본일"은 $-(C=S)-$ 라디칼을 지칭한다.
- [0234] "유레아"는 $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)_2$ 또는 $-N(R^b)-(C=O-N(R^b))-$ 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 R^b 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(탄소쇄를 통해 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소를 통해 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 이들 모이어티의 각각은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0235] 치환체가 그들의 왼쪽에서 오른쪽으로 기재되는 통상적인 화학식에 의해 구체화되는 경우, 그들은 오른쪽에서 왼쪽으로 기재되는 것으로부터 초래되는 화학적으로 동일한 치환체를 동일하게 포함하고, 예를 들어, $-CH_2O-$ 는 $-OCH_2-$ 와 동일하다.
- [0236] "이탈기 또는 원자"는 반응 조건 하에서 출발 물질로부터 절단되고 따라서, 구체화된 부위에서 반응을 촉진시키는 임의의 기 또는 원자이다. 달리 구체화되지 않는 한 이러한 기의 적합한 비제한적 예는 할로겐 원자, 메실옥시, p-나이트로벤젠설포닐옥시, 트라이플루오로메틸옥시 및 토실옥시기를 포함한다.
- [0237] "보호기"는 유기 합성에서 그것과 통상적으로 관련된 의미를 가지며, 즉, 화학 반응이 다른 비보호 반응 부위 상에서 선택적으로 수행될 수 있도록 그리고 선택 반응이 완료된 후에 기가 용이하게 제거될 수 있도록 다작용성 화합물의 하나 이상의 반응 부위를 선택적으로 차단하는 기를 의미한다. 보호기에 의해 가려질 수 있는 작용기의 비제한적 실시형태는 아민, 하이드록시, 티올, 카복실산 및 알데하이드를 포함한다. 예를 들어, 하이드록시 보호 형태는, 화합물에 존재하는 하이드록시기 중 적어도 하나가 하이드록시 보호기로 보호되는 경우이다. 다양한 보호기는, 예를 들어, 문헌[T. H. Greene and R G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)]에 개시되어 있으며, 이는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된다. 보호기 방법(보호 및 탈보호를 위한 물질, 방법 및 전략) 및 본 명세서에 기재된 화합물을 생성하는데 유용한 다른 합성 변환에 대한 추가적인 배경 정보에 대해, 문헌[R. Larock, *Comprehensive organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)] 참조. 이들 참고문헌은 그들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0238] 용어 "치환된" 또는 "치환"은 기 원자(예를 들어, 탄소 또는 질소 원자) 상에 존재하는 적어도 하나의 수소가 허용가능한 치환체, 예를 들어, 수소를 치환 시 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의하는 것과 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 초래하는 치환체를 의미한다. 달리 표시되지 않는 하, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환가능한 위치에서 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과와 위치가 치환될 때, 치환체는 각각의 위치에서 동일 또는 상이하다. 치환체는 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 사이아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 나이트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 실릴, 실릴일, 실릴일, 실폰아미딜, 설폭실, 설포네이트, 유레아, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ 로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)를

포함하며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 이들 모이어티는 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, 사이클로알킬 치환체는 하나 이상의 고리 탄소 등에서 치환된 할로겐화물을 가질 수 있다. 상기 치환체의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 당업자에게 공지되어 있고, 상기 참고문헌[Greene and Wuts]에서 찾을 수 있다.

[0239]

적합한 치환체는 할로알킬 및 트라이할로알킬, 알콕시알킬, 할로페닐, -M-헤테로아릴, -M-헤테로사이클, -M-아릴, -M-OR^a, -M-SR^a, -M-N(R^a)₂, -M-OC(O)N(R^a)₂, -M-C(=NR^a)N(R^a)₂, -M-C(=NR^a)OR^a, -M-P(O)(R^a)₂, Si(R^a)₃, -M-NR^aC(O)R^a, -M-NR^aC(O)OR^a, -M-C(O)R^a, -M-C(=S)R^a, -M-C(=S)NR^aR^a, -M-C(O)N(R^a)₂, -M-C(O)NR^a-M-N(R^a)₂, -M-NR^aC(NR^a)N(R^a)₂, -M-NR^aC(S)N(R^a)₂, -M-S(O)₂R^a, -M-C(O)R^a, -M-OC(O)R^a, -M-C(O)SR^a, -M-S(O)₂N(R^a)₂, -C(O)-M-C(O)R^a, -MCO₂R^a, -MC(=O)N(R^a)₂, -M-C(=NH)N(R^a)₂ 및 -M-OC(=NH)N(R^a)₂(여기서, M은 C₁₋₆ 알킬기임)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0240]

고리계(예를 들어, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴)가 명확하게 정의된 범위 내에서 변하는 다수의 치환체로 치환될 때, 치환체의 총 수는 현재의 조건 하에서 정상의 이용가능한 원자수를 초과하지 않는 것으로 이해된다. 따라서, 예를 들어, "p" 치환체(여기서, "p"는 0 내지 5의 범위임)로 치환되는 페닐 고리는 0 내지 5개의 치환체를 가질 수 있는 반면, "p" 치환체로 치환된 피리딘일 고리는 0 내지 4개의 범위에 있는 다수의 치환체를 갖는 것으로 이해된다. 개시된 화합물에서 기가 가질 수 있는 치환체의 최대 수는 용이하게 결정될 수 있다. 치환된 기는 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물을 초래하는 치환체와 변수의 해당 조합만을 포함한다. 안정한 화합물 또는 화학적으로 실현가능한 화합물은 특히, 그의 제조 및 검출을 허용하는데 충분한 안정성을 갖는 것이다. 일부 실시형태에서, 개시된 화합물은 수분(예를 들어, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 또는 약 0.5% 미만) 또는 다른 화학적으로 반응성인 조건 없이, 예를 들어, 적어도 약 3일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 4주 또는 적어도 약 6주에 40℃ 이하의 온도에서 유지될 때 실질적으로 변경되지 않고 충분히 안정하다.

[0241]

용어 "조합하다, 조합하는, 조합하기 위한, 조합"은 순차적으로 또는 동시에 다른 화학 물질(들)에 적어도 하나의 화학 물질을 첨가하는 작용을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 이들 화학 물질을 함께 합치는 것은 초기 화학 물질의 하나 이상의 상이한 화학물질로의 변환을 초래할 수 있다. 이 변환은 하나 이상의 화학 반응을 통해 일어날 수 있으며, 예를 들어, 여기서 공유 결합은 형성, 파괴, 재배열 등이 된다. 비제한적 예는 에스터의 알코올 및 카복실산으로의 가수분해를 포함하는데, 이는 에스터와 적합한 염기의 조합으로부터 초래될 수 있다. 다른 비제한적 예에서, 아릴 플루오라이드는 아민과 조합되어 치환 과정을 통해 아릴 아민을 제공할 수 있다. 이들 용어는 또한 하전된 화학적 물질의 회합의 변화 및 하전된 화학물질의 생성, 예컨대 이하로 제한되는 것은 아니지만, N-옥사이드 형성, 산 부가 염 형성, 염기 부가 염 형성 등을 포함한다. 이들 용어는 라디칼 화학 물질 및 동위원소 표지된 화학물질의 생성 및/또는 변환을 포함한다.

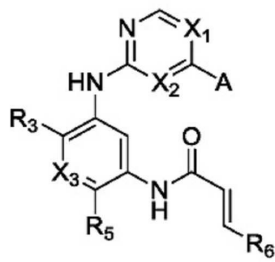
[0242]

용어 "전환하다, 전환하는, 전환하기 위한, 전환"은 "조합"의 하위집단 및 그의 문법적 동의어를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 시약의 작용은 화학 물질 상의 하나 이상의 작용기를 다른 작용기(들)로 변환시킨다. 예를 들어, 전환은 화학 물질 상의 나이트로 작용기를 환원제를 이용하여 아민으로 변환하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 전환은 또한 하전된 화학 물질, 라디칼 화학 물질 및 동위원소 표지된 화학 물질을 포함한다. 그러나, 용어 "전환하다"는 개시된 속 및 화합물에서 보존된 결합의 변경을 포함하지 않는다.

[0243]

화합물

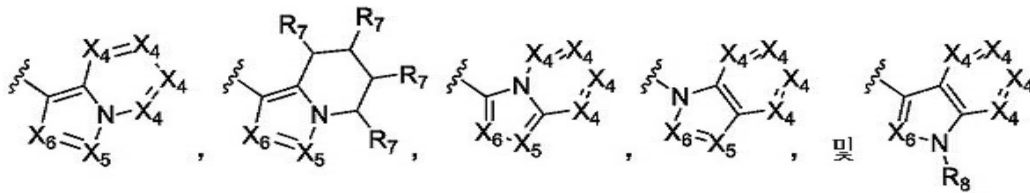
[0244] 일 양상에서, 본 명세서에서 하기 화학식 I의 화합물이 제공된다:



화학식 I

[0245]

[0246] 식 중:



[0247]

A는
되고;

[0248]

X₁은 N 및 CR₁로부터 선택되며;

[0249]

X₂은 N 및 CR₂로부터 선택되며;

[0250]

X₃은 N 및 CR₄로부터 선택되고;

[0251]

각각의 X₄는 N 및 CR₇로부터 독립적으로 선택되며;

[0252]

X₅는 N 및 CR₈로부터 선택되고;

[0253]

X₆은 N 및 CR₉로부터 선택되며;

[0254]

R₁은 H, 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시카본일, 아미도, 아미노, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 카복실, 에스터, 할로, CN, NO₂, 하이드록시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스핀 옥사이드, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 설펜일, 설펜아미드, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고;

[0255]

R₂, R₃ 및 R₄는 각각 H, 알킬, 알콕시, 할로, CN 및 NO₂로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고;

[0256]

R₅는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, -NR₁₀R₁₁, -OR₁₁ 및 -SR₁₁로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 독립적으로 치환되거나; R₅가 -NR₁₀R₁₁일 때, R₁₀ 및 R₁₁은 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기를 형성할 수 있고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고;

[0257]

R₄ 및 R₅는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성할 수 있고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고;

[0258]

R₆은 H, 아실, 알킬, 아미노, 할로, CN, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고;

[0259]

각각의 R₇은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미도, 아미노, 카본일, 에스터, 할로, CN 및 NO₂로부터 독립적

으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고; 임의의 2개의 인접한 R_7 기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;

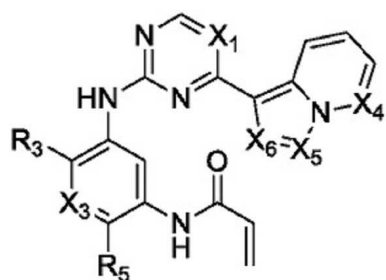
[0260] R_8 은 H, 아실, 알킬, 아미도, 아미노, 카바메이트, 카본일 및 유레아로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;

[0261] R_9 는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미노, 아미도, 에스터, 할로, CN, NO_2 , 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;

[0262] 각각의 R_{10} 및 R_{11} 은 H, 아실, 알킬, 카본일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고; 그리고

[0263] 각각의 R_{12} 는 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시카본일, 아미도, 아미노, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 에스터, 할로, CN, NO_2 , 하이드록실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스핀 옥사이드, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 설펜일, 설펜아미드, 설펜실, 설펜네이트, 유레아, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

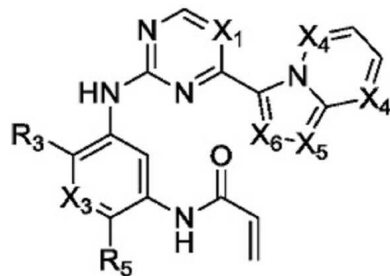
[0264] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Aa의 화합물일 수 있다:



화학식 Aa

[0265]

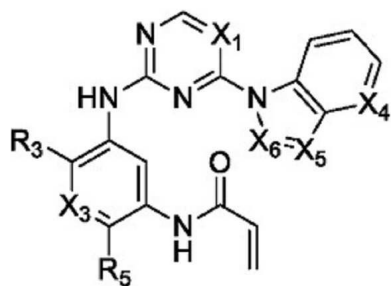
[0266] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ab의 화합물일 수 있다:



화학식 Ab

[0267]

[0268] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ac의 화합물일 수 있다:

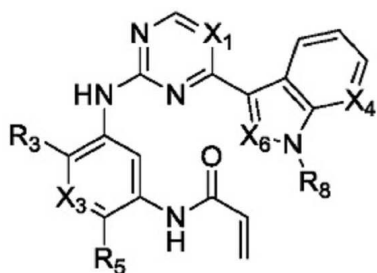


화학식 Ac

[0269]

[0270]

일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ad의 화합물일 수 있다:

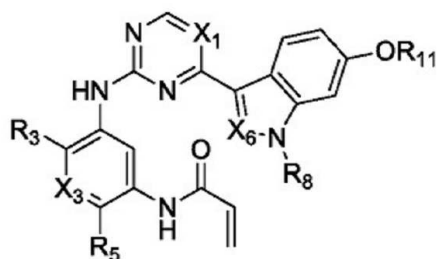


화학식 Ad

[0271]

[0272]

일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ae의 화합물일 수 있다:

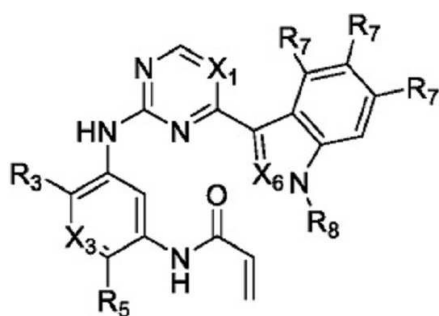


화학식 Ae

[0273]

[0274]

일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Af의 화합물일 수 있다:

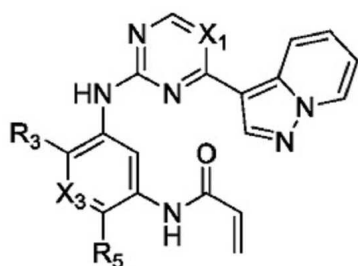


화학식 Af

[0275]

[0276]

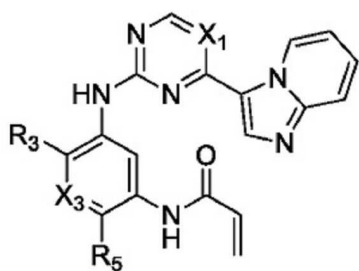
일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ba의 화합물일 수 있다:



화학식 Ba

[0277]

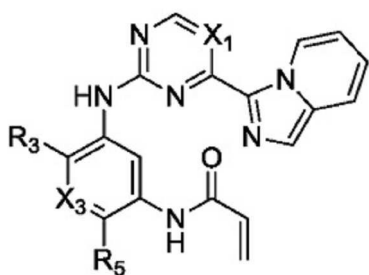
[0278] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Bb의 화합물일 수 있다:



화학식 Bb

[0279]

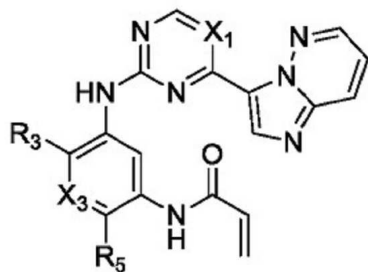
[0280] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Bc의 화합물일 수 있다:



화학식 Bc

[0281]

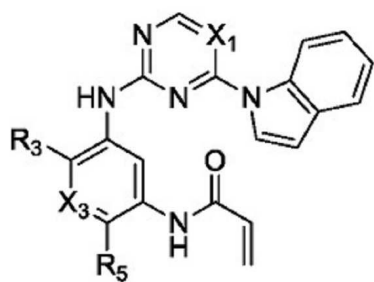
[0282] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Bd의 화합물일 수 있다:



화학식 Bd

[0283]

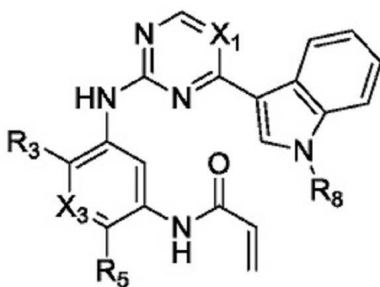
[0284] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Be의 화합물일 수 있다:



화학식 Be

[0285]

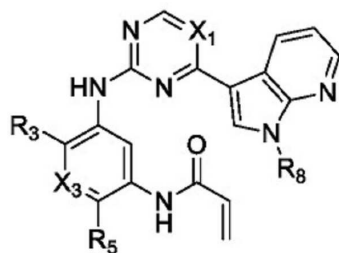
[0286] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Bf의 화합물일 수 있다:



화학식 Bf

[0287]

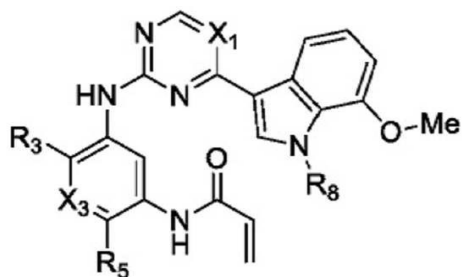
[0288] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Bg의 화합물일 수 있다:



화학식 Bg

[0289]

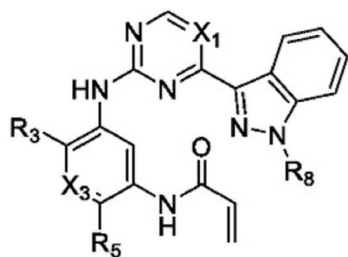
[0290] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Bh의 화합물일 수 있다:



화학식 Bh

[0291]

[0292] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Bi의 화합물일 수 있다:



화학식 Bi

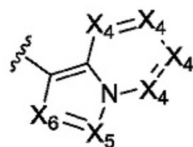
[0293]

[0294] 다음의 실시형태는 화학식 Aa, Ab, Ac, Ad, Ae, Af, Ba, Bb, Bc, Bd, Be, Bf, Bg, Bh 및 Bi를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 화학식 I의 임의의 및 모든 화합물에 적용된다.

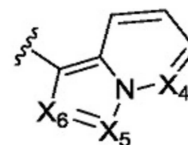
[0295] 일부 실시형태에서, X_1 은 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, X_1 은 CR_1 일 수 있다. 일부 실시형태에서, X_2 는 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, X_2 는 CR_2 일 수 있으며, 여기서 R_2 는 H이다. 일부 실시형태에서, X_1 은 N일 수 있고, X_2 는 N일 수 있다. 일부 실시형태에서, X_1 은 CR_1 일 수 있고, X_2 는 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, X_1 은 N일 수 있고, X_2 는 CR_2 일 수 있으며, 여기서 R_2 는 H이다. 추가 실시형태에서, X_1 은 CR_1 일 수 있고, X_2 는 CR_2 일 수 있으며, 여기서 R_2 는 H이다. 일부 실시형태에서, X_3 은 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, X_3 은 CR_4 일 수 있으며, 여기서 R_4 는 H이다. 일부 실시형태에서, X_1 은 CR_1 일 수 있고, X_2 는 N일 수 있으며, X_3 은 N일 수 있다. 일부 실시형태에서, X_1 은 CR_1 일 수 있으며, X_2 는 N일 수 있고, X_3 은 CR_4 일 수 있으며, R_4 는 H이다. 추가 실시형태에서, X_1 은 N일 수 있고, X_2 는 N일 수 있으며, X_3 은 N일 수 있다. 일부 실시형태에서, X_1 은 N일 수 있고, X_2 는 N일 수 있으며, X_3 은 CR_4 일 수 있으며, 여기서 R_4 는 H이다.

[0296]

일부 실시형태에서, A는

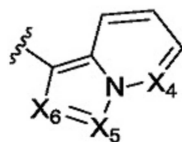


일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는

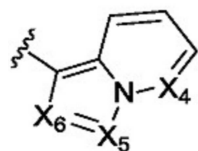


일 수 있다.

일부 실시형태에서, A는

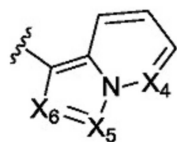


일 수 있고, X_4 는 N일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는



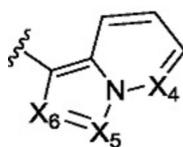
일 수 있고, X_4 는 CR_7 일 수 있으며, 여기서 R_7 은 H 알킬, 알콕시, 아미도 및 CN으로부터 선택

된다. 추가 실시형태에서, A는

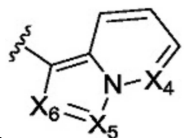


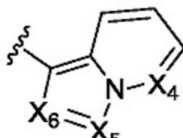
일 수 있고, X_4 는 CR_7 일 수 있으며, 여기서 R_7 은 알콕시이고, 알콕

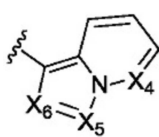
시는 -OMe이다. 일부 실시형태에서, A는

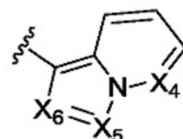


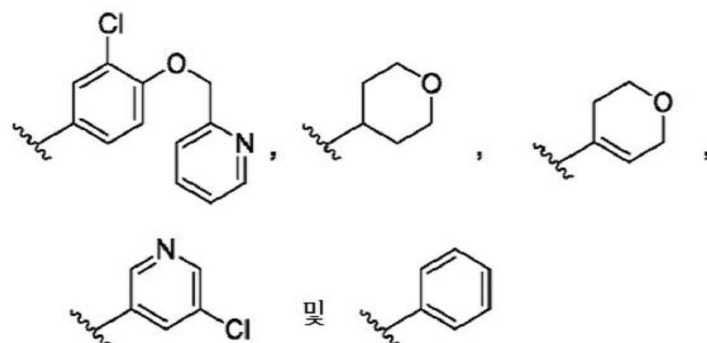
일 수 있고, X_5 는 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, A

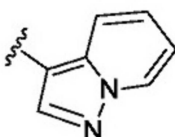

 는 일 수 있고, X_5 는 CR_8 일 수 있으며, 여기서 R_8 은 H 및 알킬로부터 선택된다. 추가 실시형태에

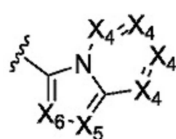

 서, A는 일 수 있고, X_5 는 CR_8 일 수 있으며, 여기서 R_8 은 알킬이고, 알킬은 Me이다. 일부 실시형

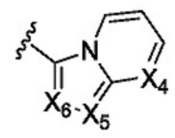

 태에서, A는 일 수 있고, X_6 은 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, A는 일 수 있고, X_6 은 CR_9 일 수 있으며, 여기서 R_9 는 H, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 0, 1

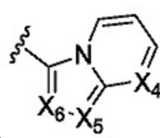

 또는 2개의 R_{12} 로 치환된다. 다른 실시형태에서, A는 일 수 있고, X_6 은 CR_9 일 수 있으며, 여기서


 R_9 는 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서,

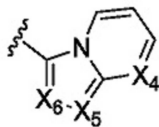
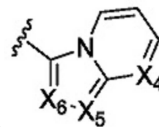

 A는 일 수 있다.

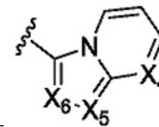

 일부 실시형태에서, A는 일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는 일 수 있다. 일부

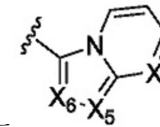

 실시형태에서, A는 일 수 있고, X_4 는 N일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는 일 수 있고, X_4 는 CR_7 일 수 있으며, 여기서 R_7 은 H 알킬, 알콕시, 아미도 및 CN으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서,

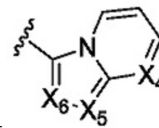

 A는 일 수 있고, X_4 는 CR_7 일 수 있으며, 여기서 R_7 은 알콕시이고, 알콕시는 -OMe이다. 일부 실시형

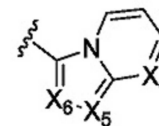
[0297]

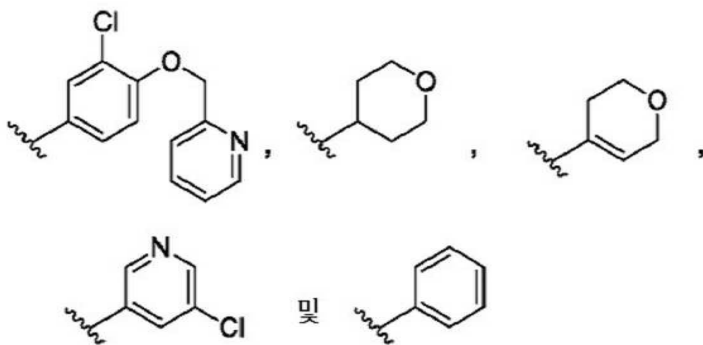
태에서, A는  일 수 있고, X₅는 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, A는  일 수 있고,

X₅는 CR₈일 수 있으며, 여기서 R₈은 H 및 알킬로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, A는  일 수 있

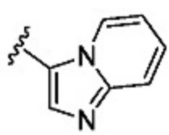
고, X₅는 CR₈일 수 있으며, 여기서 R₈은 알킬이고, 알킬은 Me이다. 일부 실시형태에서, A는  일 수

있고, X₆는 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, A는  일 수 있고, X₆는 CR₉일 수 있으며, 여기서 R₉는 H, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 0, 1 또는 2개의 R₁₂로 치환된다. 다른 실

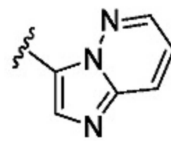
시형태에서, A는  일 수 있고, X₆는 CR₉일 수 있으며, 여기서 R₉는



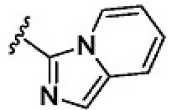
로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, A는



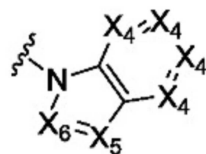
일 수 있다. 다른 실시형태에서, A는



일 수 있다. 추가 실시형태에서, A는

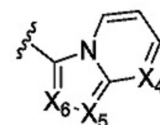


일 수 있다.



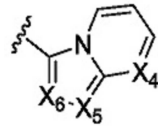
일부 실시형태에서, A는

일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는

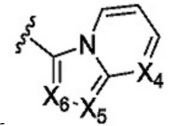


일 수 있다.

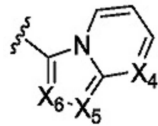
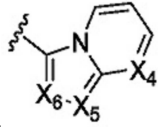
[0298]



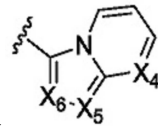
일부 실시형태에서, A는 일 수 있고, X₄는 N일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는 일 수 있고, X₄는 CR₇일 수 있으며, 여기서 R₇은 H 알킬, 알콕시, 아미도 및 CN으로부터 선택된다. 추가 실시형태에



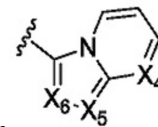
서, A는 일 수 있고, X₄는 CR₇일 수 있으며, 여기서 R₇은 알콕시이고, 알콕시는 -OMe이다. 일부 실



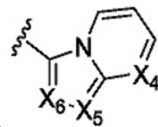
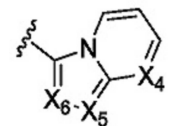
시형태에서, A는 일 수 있고, X₅는 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, A는 일 수 있



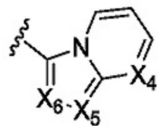
고, X₅는 CR₈일 수 있으며, 여기서 R₈은 H 및 알킬로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, A는 일 수



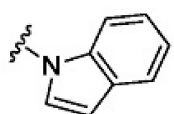
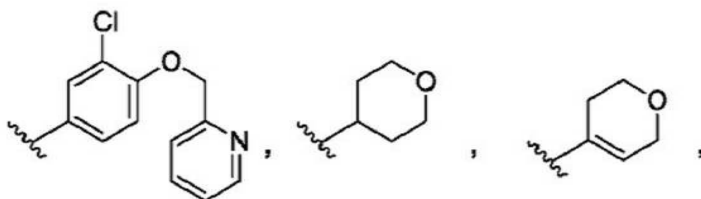
있고, X₅는 CR₈일 수 있으며, 여기서 R₈은 알킬이고, 알킬은 Me이다. 일부 실시형태에서, A는 일



수 있고, X₆는 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, A는 일 수 있고, X₆는 CR₉일 수 있으며, 여기서 R₉는 H, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 0, 1 또는 2개의 R₁₂로 치환된다. 다



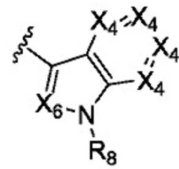
른 실시형태에서, A는 일 수 있고, X₆는 CR₉일 수 있으며, 여기서 R₉는



일 수 있다.

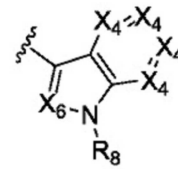
로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, A는

[0299]

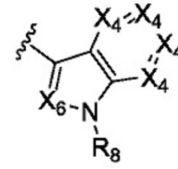


일부 실시형태에서, A는

일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는



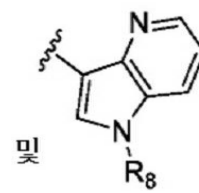
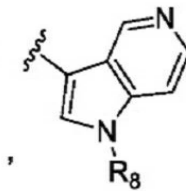
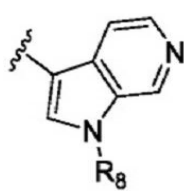
일 수 있고,



각각의 X_4 는 CR_7 일 수 있으며, 여기서 R_7 은 H이다. 다른 실시형태에서, A는

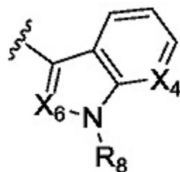
일 수 있고, X_4 는

CR_7 일 수 있으며, 여기서, 임의의 2개의 인접한 R_7 기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬, 헤테로 사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환될 수

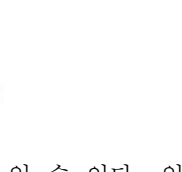


있다. 다른 실시형태에서, A는

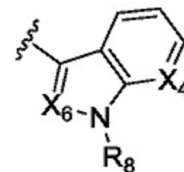
로부터 선택될 수



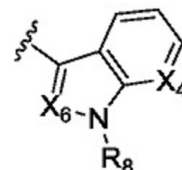
있다. 일부 실시형태에서, A는



일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는



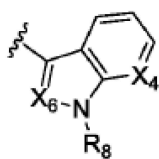
일 수



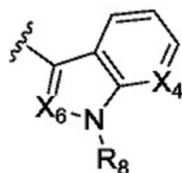
있고, X_4 는 N일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는

일 수 있고, X_4 는 CR_7 일 수 있으며, 여기서 R_7

은 H 알킬, 알콕시, 아미도, 에스터, 사이클로헥실 및 CN으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, A는

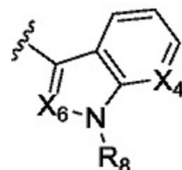


일 수 있고, X_4 는 CR_7 일 수 있으며, 여기서 R_7 은 H 알킬, 알콕시, 아미도 및 CN으로부터



선택된다. 추가 실시형태에서, A는

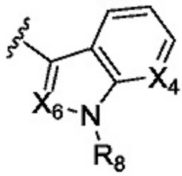
일 수 있고, X_4 는 CR_7 일 수 있으며, 여기서 R_7 은 알콕시이고,



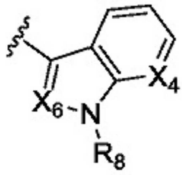
알콕시는 -OMe이다. 다른 실시형태에서, A는

일 수 있고, R_8 은 H 및 알킬로부터 선택될 수 있

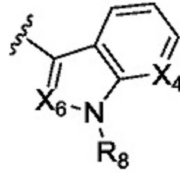
으며, 여기서 알킬은 0 또는 1개의 R_{12} 로 치환되고, R_{12} 는 아미노이다. 추가 실시형태에서, A는



일 수 있고, R₈은 알킬일 수 있으며, 여기서 알킬은 Me 또는 Et이다. 추가 실시형태에서, A는

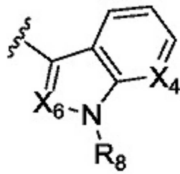


일 수 있고, R₈은 알킬일 수 있으며, 여기서 알킬은 0 또는 1개의 R₁₂로 치환되고, R₁₂는 아미



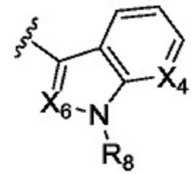
도 또는 하이드록시이다. 일부 실시형태에서, A는

일 수 있고, R₈은 H일 수 있다. 일부 실시형



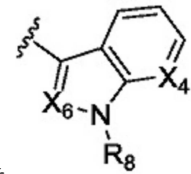
태에서, A는

일 수 있고, X₆은 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, A는



일 수

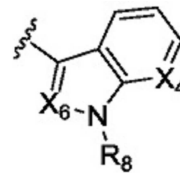
있고, X₆은 CR₉일 수 있으며, 여기서, R₉는 H, CN, 알킬, 에스터, 아미도, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴



로부터 선택되고, 이들 각각은 0, 1 또는 2개의 R₁₂로 치환된다. 다른 실시형태에서, A는

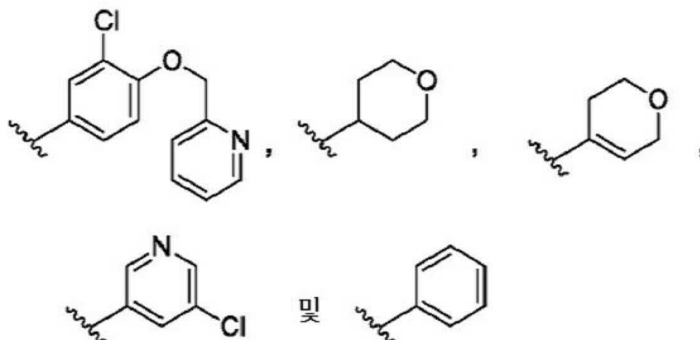
일 수

있고, X₆은 CR₉일 수 있으며, 여기서 R₉는 H, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은



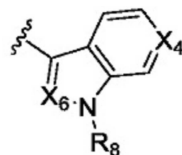
0, 1 또는 2개의 R₁₂로 치환된다. 다른 실시형태에서, A는

일 수 있고, X₆은 CR₉일 수 있으며,



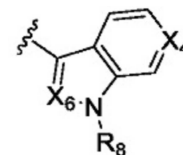
여기서 R₉는

로부터 선택된다.



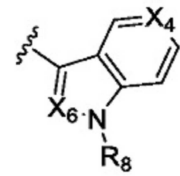
일부 실시형태에서, A는

일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는



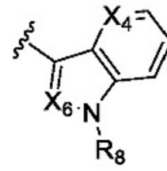
일 수 있고, X₄

[0300]



는 CR₇이며, R₇은 사이아노, 에스터 및 헤테로아릴로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, A는

일

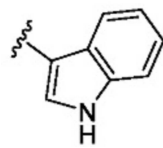


수 있고, X₄는 CR₇이며, R₇은 에스터이다. 추가 실시형태에서, A는
은 에스터이다.

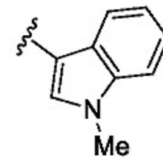
일 수 있고, X₄는 CR₇이며, R₇

[0301]

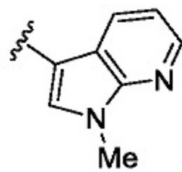
일부 실시형태에서, A는



일 수 있다. 다른 실시형태에서, A는

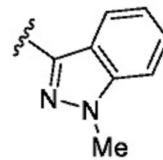


일 수 있다. 추가



실시형태에서, A는

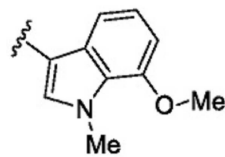
일 수 있다. 추가 실시형태에서, A는



일 수 있다.

[0302]

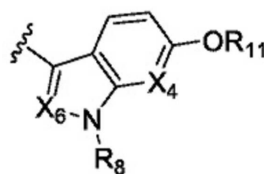
다른 실시형태에서, A는



일 수 있다.

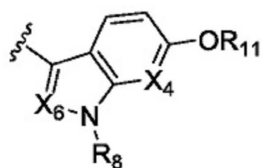
[0303]

일부 실시형태에서, A는

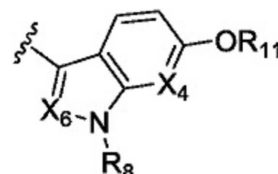


일 수 있다.

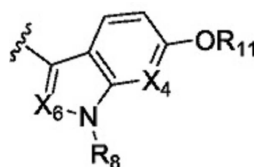
일부 실시형태에서, A는



일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는

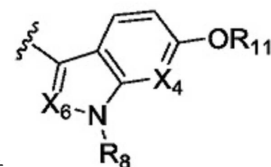


일 수 있고, X₄는 N일



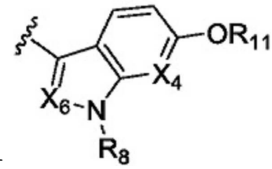
수 있다. 일부 실시형태에서, A는

일 수 있고, X₄는 CR₇일 수 있으며, 여기서 R₇은 H

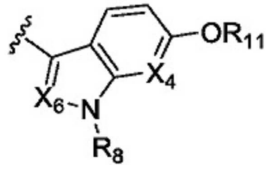


알킬, 알콕시, 아미도 및 CN으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, A는

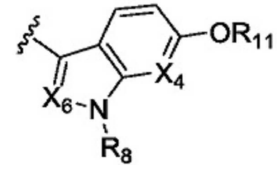
일 수 있고, X₄



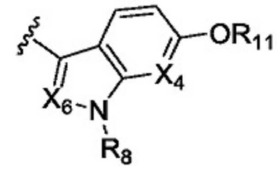
는 CR₇일 수 있으며, 여기서 R₇은 알콕시이다. 추가 실시형태에서, A는 일 수 있고, X₄는 CR₇일 수 있으며, 여기서 R₇은 알콕시이고, 알콕시는 -OMe이다. 다른 실시형태에서, A는



일 수 있고, R₈은 H 및 알킬이다. 추가 실시형태에서, A는

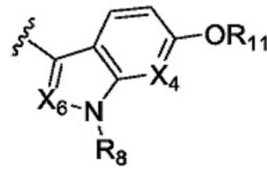


일



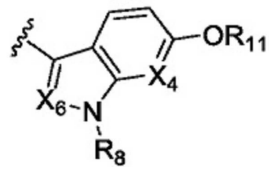
수 있고, R₈은 알킬일 수 있으며, 여기서 알킬은 Me이다. 일부 실시형태에서, A는

일

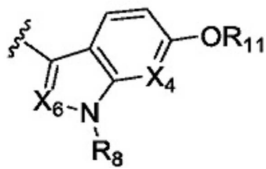


수 있고, R₈은 H일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는

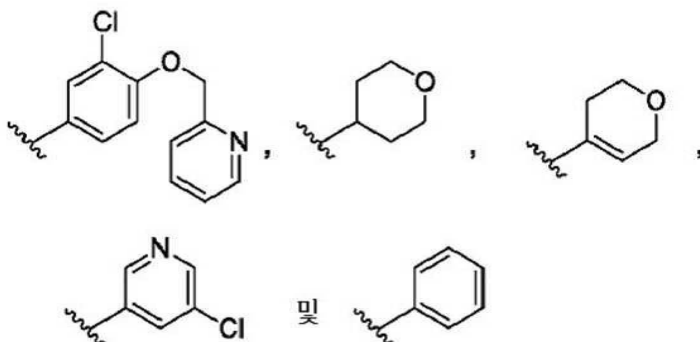
일 수 있고, X₆은 N일 수 있다. 다



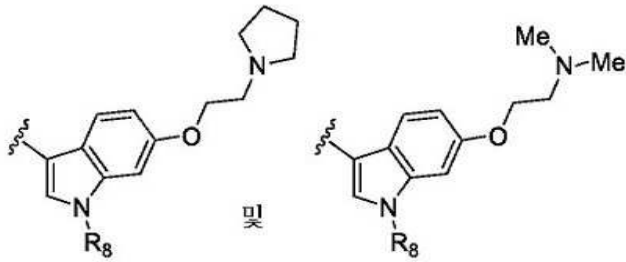
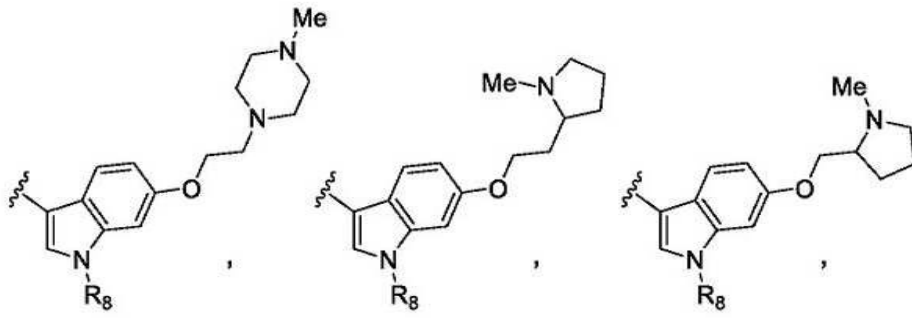
른 실시형태에서, A는 일 수 있고, X₆은 CR₉일 수 있으며, 여기서, R₉는 H, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 0, 1 또는 2개의 R₁₂로 치환된다. 다른 실시형태에서, A



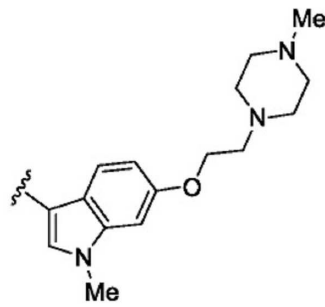
는 일 수 있고, X₆은 CR₉일 수 있으며, 여기서 R₉는



로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, A는

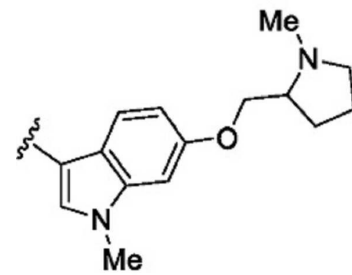
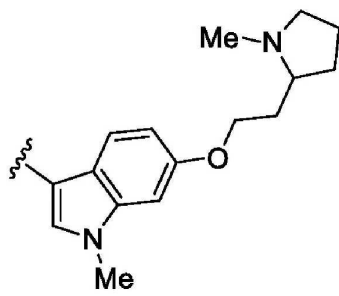


로부터 선택될 수 있다. 다



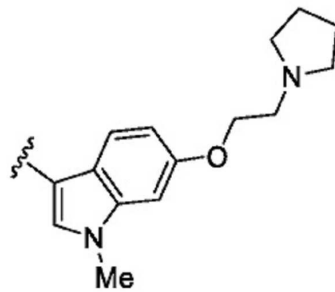
른 실시형태에서, A는

일 수 있다. 추가 실시형태에서, A는



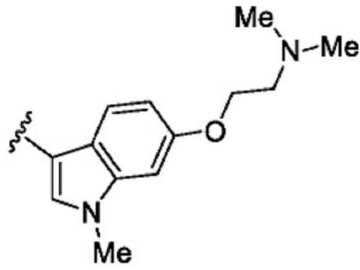
일 수 있다. 다른 실시형태에서, A는

일 수



있다. 일부 실시형태에서, A는

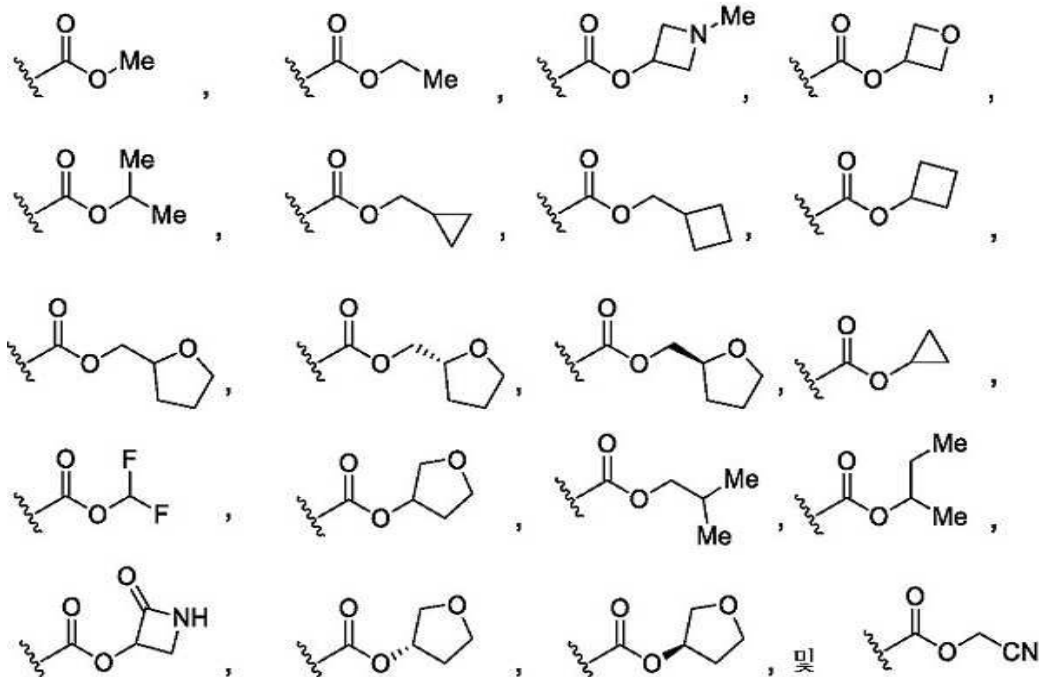
.일 수 있다. 추가 실시형태에서, A는



일 수 있다.

[0304] 일부 실시형태에서, R_1 은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미도, 아미노, 에스터, 할로, CN, 사이클로알킬, 유레아, 포스핀 옥사이드, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택될 수 있으며, 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환된다. 일부 실시형태에서, R_1 은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미도, 아미노, 에스터, 할로, CN, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택될 수 있으며, 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환된다. 다른 실시형태에서, R_1 은 H, 알킬, 아미도, 에스터, 할로 및 CN으로부터 선택될 수 있으며, 이들 각각은 0, 1 또는 2개의 R_{12} 로 치환된다. 추가 실시형태에서, R_1 은 에스터 또는 아미도일 수 있으며, 이들 각각은 1 또는 2개의 R_{12} 로 치환된다.

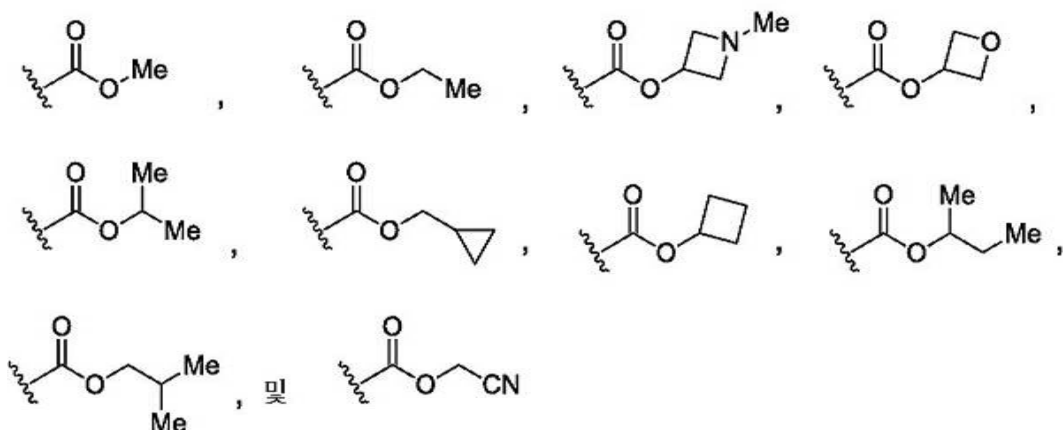
[0305] 일부 실시형태에서, R_1 은 1개의 R_{12} 로 치환된 에스터일 수 있다. 일부 실시형태에서, 에스터는



다른

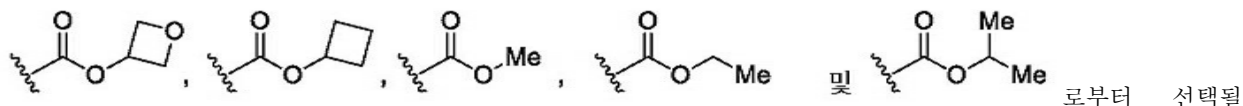
실시형태에서,

로부터 선택된다.
에스터는

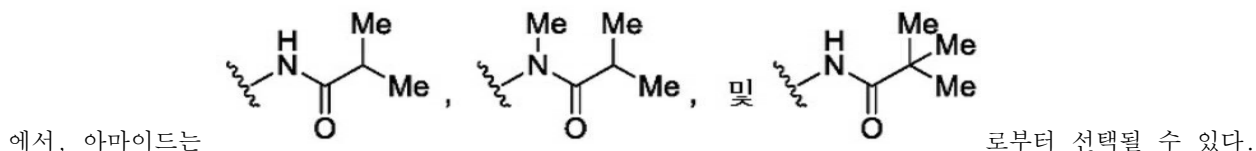


로부터 선택될

수 있다. 추가 실시형태에서, 에스터는



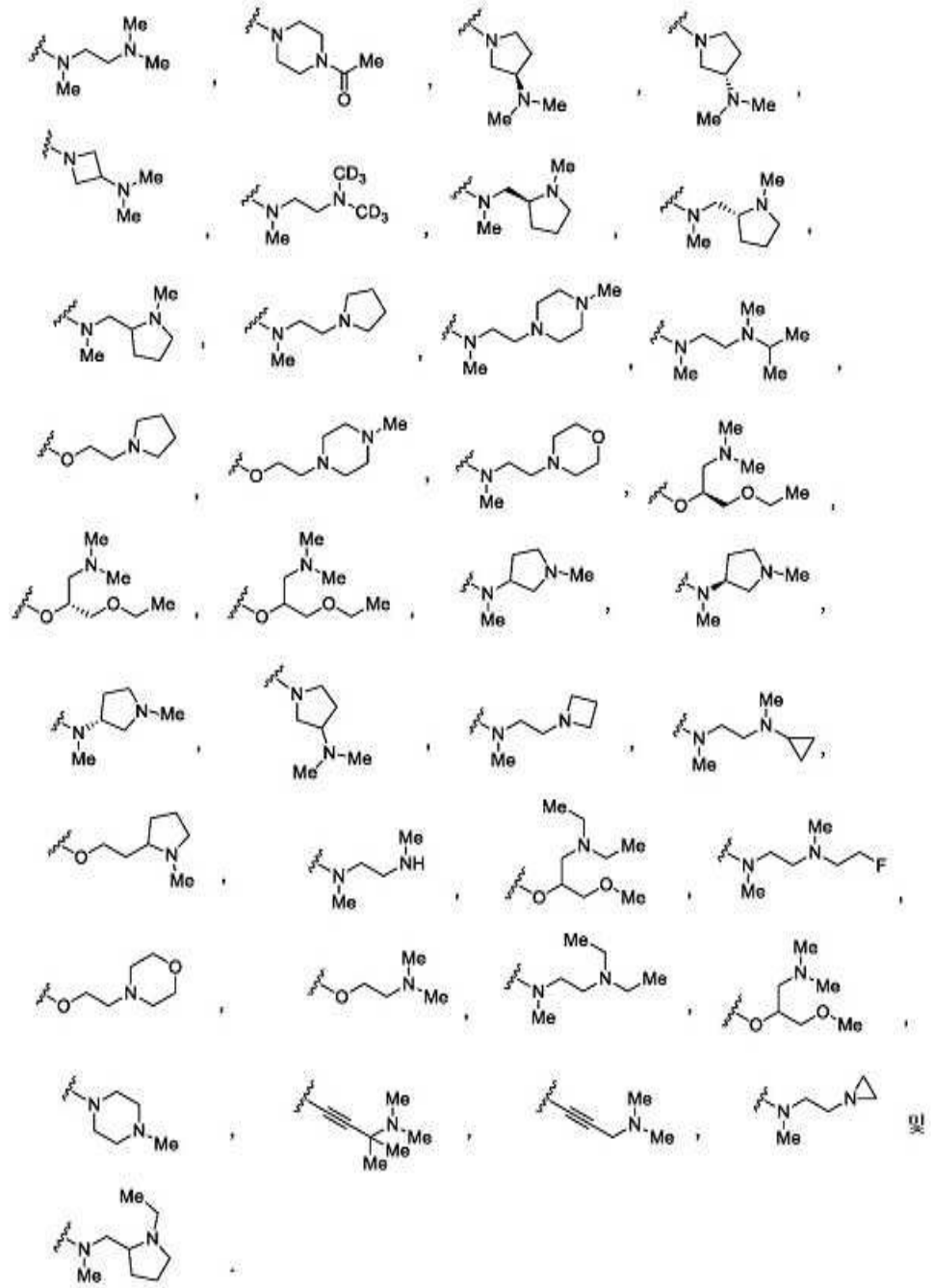
수 있다. 다른 실시형태에서, 에스터는
 부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, R₁은 1 또는 2개의 R₁₂로 치환된 아미드일 수 있다. 추가 실시형태



추가 실시형태에서, 아미드는 일 수 있다.

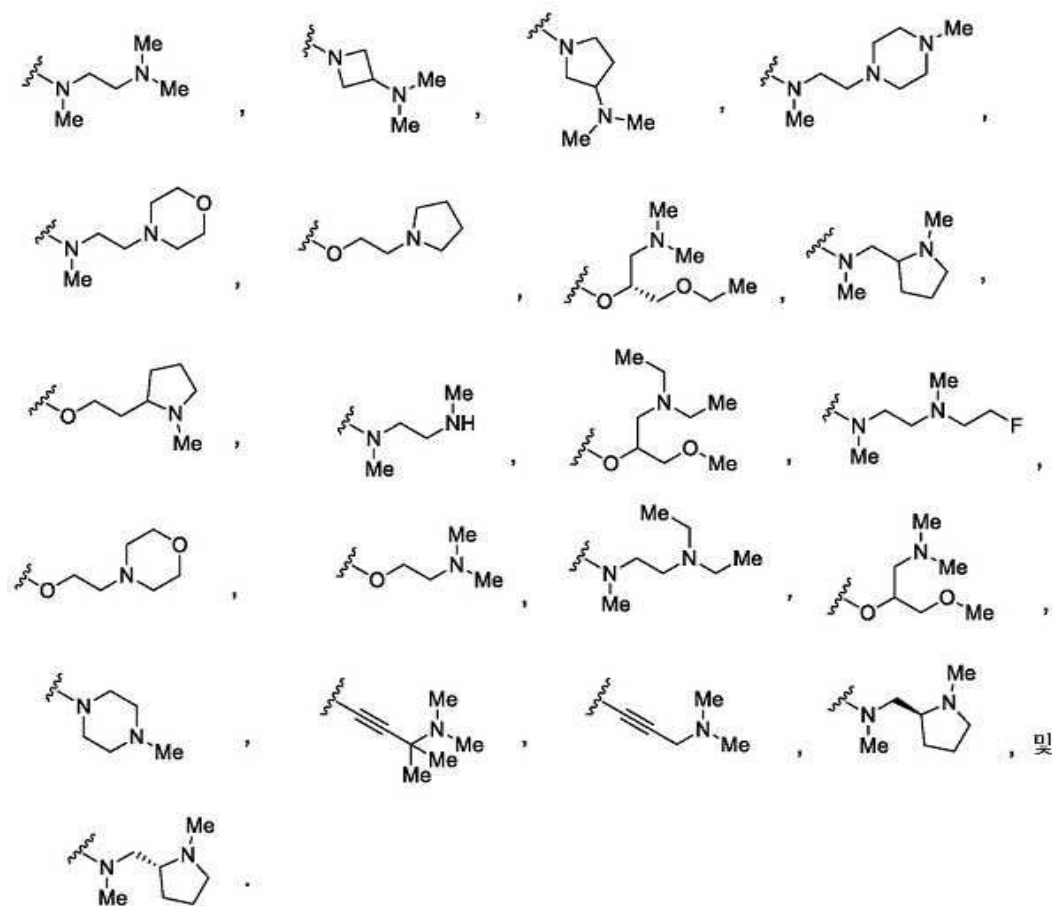
[0306] 일부 실시형태에서, R₃은 H, 알킬, 알콕시 및 할로로부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, R₃은 알콕시일 수 있다. 추가 실시형태에서, R₃은 알콕시일 수 있으며, 여기서 알콕시는 -OMe이다.

[0307] 일부 실시형태에서, R₅는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, -NR₁₀R₁₁ 및 -OR₁₁로부터 선택될 수 있으며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 독립적으로 치환되거나; R₅가 -NR₁₀R₁₁일 때, R₁₀ 및 R₁₁은 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기를 형성할 수 있고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환된다. 다른 실시형태에서, R₅는 -NR₁₀R₁₁일 수 있으며, R₁₀은 알킬이고, R₁₁은 1 또는 2개의 R₁₂로 치환된 알킬이며, R₁₂는 아미노 또는 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R₅는 -NR₁₀R₁₁일 수 있으며, R₁₀ 및 R₁₁은 그들이 부착된 질소 원자와 함께 0 또는 1개의 R₁₂로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기를 형성한다. 다른 실시형태에서, R₅는 -OR₁₁일 수 있으며, R₁₁은 0, 1 또는 2개의 R₁₂로 치환된 알킬이며, 각각의 R₁₂는 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 알콕시알킬 및 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된다. 추가 실시형태에서, R₅는 알킨일이며, 여기서, 알킨일은 1개의 R₁₂, 및 R₁₂ 알킬아미노로 치환된다.



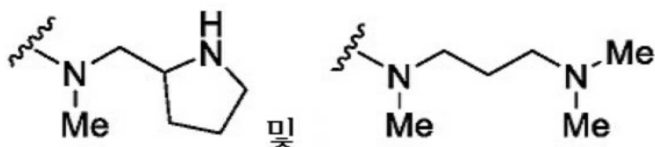
[0308] 일부 실시형태에서, R₅는
로부터 선택될 수 있다.

[0309] 다른 실시형태에서, R₅는



로부터 선택될

수 있다. 일부 실시형태에서, R_5 는



로부터 선택될

수 있다. 추가 실시형태에서, R_5 는
있다.



로부터 선택될 수

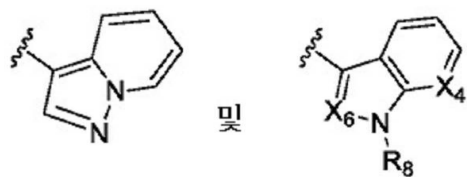
[0310]

일부 실시형태에서, R_6 은 H일 수 있거나 또는 0 또는 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬일 수 있다. 일부 실시형태에서, R_6 은 H일 수 있다. 다른 실시형태에서, R_6 은 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬일 수 있고, R_{12} 는 아미노이다. 다른 실시형태에서, R_6 은 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬일 수 있고, R_{12} 는 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R_6 은 알킬, CN 및 할로로부터 선택될 수 있다.

[0311]

일부 실시형태에서, 각각의 R_7 은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미도, 아미노, 카본일, 에스터, 할로, CN, NO_2 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고; 임의의 2개의 인접한 R_7 기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환된다. 다른 실시형태에서, R_8 은 H, 아실, 알킬, 사이클로알킬, 아미도, 아미노, 카바메이트, 카본일 및 유레아로부터 선택될 수 있고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환된다.

[0312] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 다음의 양상을 가질 수 있다:



[0313] A는 로부터 선택되고;

[0314] X_1 은 N 및 CR_1 로부터 선택되며;

[0315] X_2 는 N이고;

[0316] X_3 은 CR_4 이며;

[0317] X_4 는 N 및 CR_7 로부터 선택되며;

[0318] X_6 은 CR_9 이며;

[0319] R_1 은 H, 알킬 및 에스테르로부터 선택되고;

[0320] R_3 은 알콕시이며;

[0321] R_4 는 H이고;

[0322] R_5 는 $-NR_{10}R_{11}$ 이며;

[0323] R_6 은 H이고;

[0324] R_7 은 H 및 알콕시로부터 선택되며;

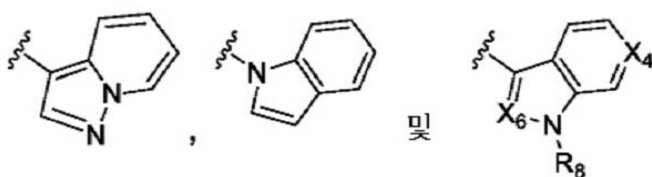
[0325] R_8 은 H 및 알킬로부터 선택되며;

[0326] R_9 는 H, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 0 또는 1개의 R_{12} 로 치환되고; R_{12} 는 할로이며;

[0327] R_{10} 은 알킬이고; 그리고

[0328] R_{11} 은 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬이고, R_{12} 는 아미노 또는 헤테로사이클릴로 치환된다.

[0329] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 다음의 양상을 가질 수 있다:



[0330] A는 로부터 선택되고;

[0331] X_1 은 CR_1 이며;

[0332] X_2 는 N이고;

[0333] X_3 은 CR_4 이며;

[0334] X_4 는 CR_7 이고;

[0335] X_6 은 CR_9 이며;

[0336] R_1 은 H, 에스테르, 할로 및 CN으로부터 선택되고;

[0337] R₃은 알콕시이며;

[0338] R_4 는 H° 이고;

[0339] R₅는 H, 알킬일, -NR₁₀R₁₁ 및 -OR₁₁로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1 또는 2개의 R₁₂로 독립적으로 치환되고, R₁₂는 아미노, 알콕시 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 R₅가 -NR₁₀R₁₁일 때, R₁₀ 및 R₁₁은 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기를 형성하고, 이들 각각은 1개의 R₁₂로 치환되고, R₁₂는 알킬 또는 아미노이며;

[0340] R_6 은 H° 이고;

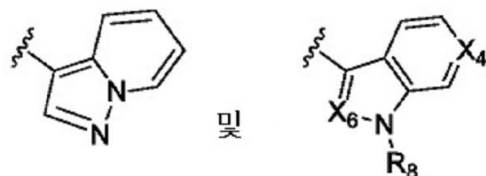
[0341] R₇은 H 및 1개의 R₁₂로 치환된 알콕시로부터 선택되고, R₁₂는 아미노 또는 헤테로사이클릴이며;

[0342] R₈은 알킬이고;

[0343] R₉는 H 및 2개의 R₁₂로 치환된 아릴로부터 선택되고, R₁₂는 알콕시 또는 할로이며; 그리고

[0344] R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 알킬이며, 이들 각각은 0, 1 또는 2개의 R_{12} 로 독립적으로 치환되며, R_{12} 는 아미노, 알콕시 또는 헤테로사이클릴이다.

[0345] 일부 양상에서, 화학식 I의 화합물은 다음의 양상을 가질 수 있다:



[0346] A는 R8로부터 선택되고;

[0347] X_1 은 N 및 CR₁로부터 선택되며;

[0348] X_2 는 N° 이고;

[0349] X_3 은 CR_4 이며;

[0350] X_4 는 CR₇이고;

[0351] X_6 은 CR_9 이며;

[0352] R₁은 H, 에스터, 할로 및 CN으로부터 선택되고;

[0353] R_3 은 알콕시이며;

[0354] R_4 는 H이고;

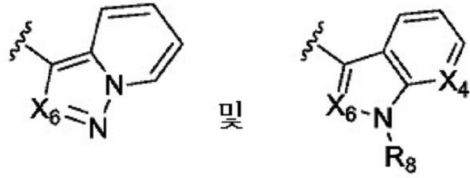
[0355] R₅는 H, 알킬일, -NR₁₀R₁₁ 및 -OR₁₁로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1 또는 2개의 R₁₂로 독립적으로 치환되고, R₁₂는 아미노, 알콕시 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 R₅가 -NR₁₀R₁₁일 때, R₁₀ 및 R₁₁은 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기를 형성하고, 이들 각각은 1개의 R₁₂로 치환되고, R₁₂는 알킬 또는 아미노이며;

[0356] R_6 은 H⁺이고;

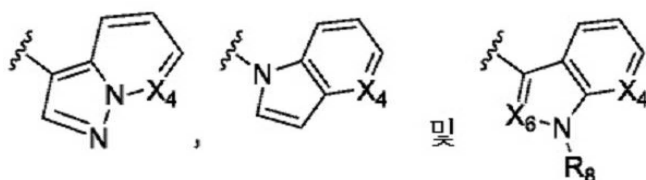
[0357] R₇은 H 및 알콕시로부터 선택되며;

[0358] R₈은 H 및 알킬로부터 선택되며;

- [0359] R_9 는 H, 헤테로사이클릴 및 아릴로부터 선택되고;
- [0360] R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 알킬이며, 이들 각각은 0, 1 또는 2개의 R_{12} 로 독립적으로 치환되며, R_{12} 는 아미노, 알콕시 또는 헤테로사이클릴이다.
- [0361] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 다음의 양상을 가질 수 있다:



- [0362] A는
- [0363] X_1 은 CR_1 이며;
- [0364] X_2 는 N이고;
- [0365] X_3 은 CR_4 이며;
- [0366] X_4 는 N 및 CR_7 로부터 선택되며;
- [0367] X_6 은 CR_9 이며;
- [0368] R_1 은 H, 알킬 및 에스터로부터 선택되고;
- [0369] R_3 은 알콕시이며;
- [0370] R_4 는 H이고;
- [0371] R_5 는 $-NR_{10}R_{11}$ 및 $-OR_{11}$ 로부터 선택된다.
- [0372] R_6 은 H이고;
- [0373] R_7 은 알콕시이며;
- [0374] R_8 은 H 및 알킬로부터 선택되며;
- [0375] R_9 는 H, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 0 또는 1개의 R_{12} 로 치환되고; R_{12} 는 할로이며;
- [0376] R_{10} 은 알킬이고; 그리고
- [0377] R_{11} 은 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬이고, R_{12} 는 알콕시, 아미노 또는 헤테로사이클릴로 치환된다.
- [0378] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 다음의 양상을 가질 수 있다:

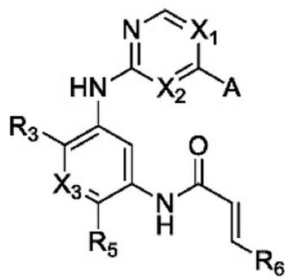


- [0379] A는
- [0380] X_1 은 CR_1 이며;
- [0381] X_2 는 N이고;
- [0382] X_3 은 CR_4 이며;

- [0383] X_4 는 CR_7 이고;
- [0384] X_6 은 CR_9 이며;
- [0385] R_1 은 H, 에스터, 아미도, 할로 및 CN으로부터 선택되고;
- [0386] R_3 은 알콕시이며;
- [0387] R_4 는 H이고;
- [0388] R_5 는 H, 알킬일, $-NR_{10}R_{11}$ 및 $-OR_{11}$ 로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1 또는 2개의 R_{12} 로 독립적으로 치환되고, R_{12} 는 아미노, 알콕시 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 R_5 가 $-NR_{10}R_{11}$ 일 때, R_{10} 및 R_{11} 은 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기를 형성하고, 이들 각각은 1개의 R_{12} 로 치환되고, R_{12} 는 알킬 또는 아미노이며;
- [0389] R_6 은 H이고;
- [0390] R_7 은 H 및 알콕시로부터 선택되며;
- [0391] R_8 은 알킬이고;
- [0392] R_9 는 H 및 2개의 R_{12} 로 치환된 아릴로부터 선택되고, R_{12} 는 알콕시 또는 할로이며; 그리고
- [0393] R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 알킬이며, 이들 각각은 0, 1 또는 2개의 R_{12} 로 독립적으로 치환되며, R_{12} 는 아미노, 알콕시 또는 헤테로사이클릴이다.
- [0394] 본 명세서에서 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다:
- [0395] N-(3-((5-클로로-4-(6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0396] N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0397] N-(3-((5-사이아노-4-(1-메틸-6-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에톡시)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0398] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)-아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-(N-메틸아이소뷰티르아미도)-피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드;
- [0399] N-(3-((5-사이아노-4-(1-메틸-6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0400] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)-아미노)-5-((5-아이소뷰티르아미도-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0401] N-(3-((5-사이아노-4-(6-(3-(다이메틸아미노)프로폭시)-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0402] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)-아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드;
- [0403] N-(4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드;
- [0404] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)-아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드; 및
- [0405] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)-아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드;

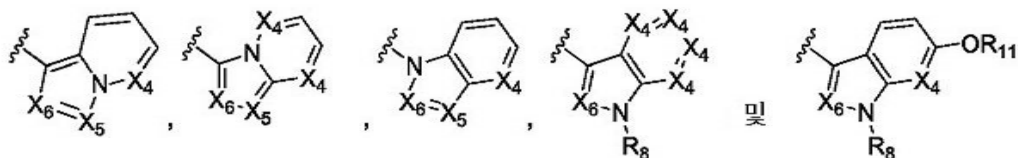
- [0406] 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 형태.
- [0407] 본 명세서에서 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다:
- [0408] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-일)-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드;
- [0409] Sec-부틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0410] 아이소부틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0411] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1H-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0412] N-(5-((4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0413] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)-아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0414] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(7-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0415] 사이클로프로필메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0416] 사이클로부틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0417] N-(5-((4-(2-(5-클로로피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0418] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0419] 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0420] 옥세탄-3-일 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0421] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0422] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0423] 에틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0424] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트; 및
- [0425] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0426] 메틸 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0427] N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드; 및

- [0428] N-(5-((4-(2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0429] 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 형태.
- [0430] 본 명세서에서 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다:
- [0431] N-(3-((5-사이아노-4-(1-메틸-6-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0432] N-(3-((5-클로로-4-(1-메틸-6-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0433] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1H-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0434] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-5피발아미도피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드;
- [0435] N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드; 및
- [0436] N-(5-((4-(2-(3-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0437] 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 형태.
- [0438] 다른 양상에서, 본 명세서에서 화학식 I의 화합물이 제공된다

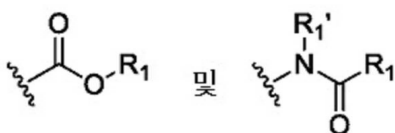


화학식 I

- [0439]
- [0440] 식 중:



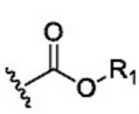
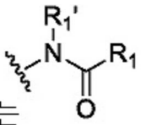
- [0441] A는 고; 로부터 선택되



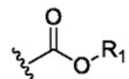
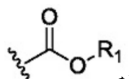
- [0442] X₁은 로부터 선택되며;
- [0443] X₂는 N 및 CR₂로부터 선택되며;
- [0444] X₃은 N 및 CR₄로부터 선택되고;

- [0445] 각각의 X_4 는 N 및 CR_7 로부터 독립적으로 선택되며;
- [0446] X_5 는 N 및 CR_8 로부터 선택되고;
- [0447] X_6 은 N 및 CR_9 로부터 선택되며;
- [0448] 각각의 R_1 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0449] R_1' 는 H 및 알킬로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0450] R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 H, 알킬, 알콕시, 할로, CN 및 NO_2 로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0451] R_5 는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{11}$ 및 $-SR_{11}$ 로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 독립적으로 치환되거나; R_5 가 $-NR_{10}R_{11}$ 일 때, R_{10} 및 R_{11} 은 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기를 형성할 수 있고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0452] R_4 및 R_5 는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성할 수 있고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0453] R_6 은 H, 아실, 알킬, 아미노, 할로, CN, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0454] 각각의 R_7 은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미도, 아미노, 카본일, 에스터, 할로, CN 및 NO_2 로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고; 임의의 2개의 인접한 R_7 기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0455] R_8 은 H, 아실, 알킬, 아미도, 아미노, 카바메이트, 카본일 및 유레아로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0456] R_9 는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미노, 아미도, 에스터, 할로, CN, NO_2 , 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고;
- [0457] 각각의 R_{10} 및 R_{11} 은 H, 아실, 알킬, 카본일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고; 그리고
- [0458] 각각의 R_{12} 는 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시카본일, 아미도, 아미노, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 에스터, 할로, CN, NO_2 , 하이드록실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스핀 옥사이드, 유레아, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0459] 다음의 실시형태는 화학식 Aa, Ab, Ac, Ad, Ae, Ba, Bb, Bc, Bd, Be, Bf, Bg 및 Bh를 포함하지만, 이들로 제한

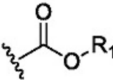
되지 않는 화학식 I의 임의의 및 모든 화합물에 적용되며, X_1 은

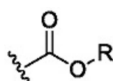

 또는
 

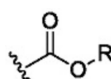
이다.

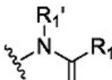
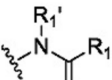
- [0460] 일부 실시형태에서, X_1 은
- 
- 일 수 있다. 추가 실시형태에서, X_1 은
- 
- 일 수 있고, R_1 은 알킬,

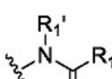
사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택될 수 있으며, 이들 각각은 0 또는 1개의 R_{12} 로

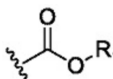
치환된다. 다른 실시형태에서, X_1 은  일 수 있으며, R_1 은 0 또는 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬일 수 있다.

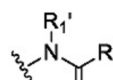
다른 실시형태에서, X_1 은  일 수 있으며, R_1 은 0 또는 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬일 수 있다. 다른 실시

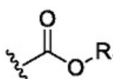
형태에서, X_1 은  일 수 있고, R_1 은 0 또는 1개의 R_{12} 로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다.

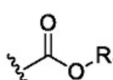
[0461] 다른 실시형태에서, X_1 은  일 수 있다. 일부 실시형태에서, X_1 은  일 수 있으며, R_1' 은 H일

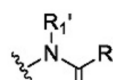
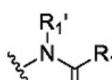
수 있고, R_1 은 0 또는 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬일 수 있다. 일부 실시형태에서, X_1 은  일 수 있으며, R_1' 은 알킬일 수 있고, R_1 은 0 또는 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬일 수 있다. 일부 실시형태에서, X_2 는 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, X_2 는 CR_2 일 수 있으며, 여기서 R_2 는 H이다. 일부 실시형태에서, X_1 은 N일 수 있고, X_2 는 N일 수 있다. 일부 실시형태에서, X_1 은 CR_1 일 수 있고, X_2 는 N일 수 있다.

[0462] 다른 실시형태에서, X_1 은  일 수 있고, X_2 는 CR_2 일 수 있으며, 여기서 R_2 는 H이다. 추가 실시형태에서,

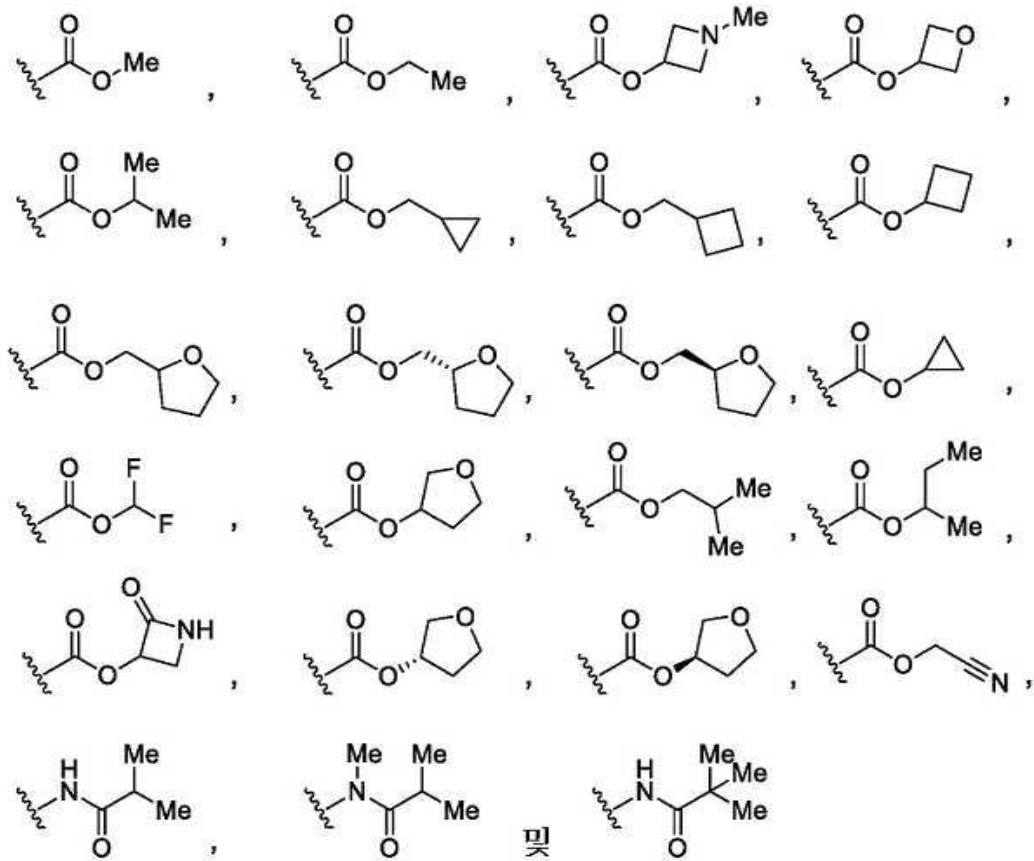
X_1 은  일 수 있고, X_2 는 CR_2 일 수 있으며, 여기서 R_2 는 H이다. 일부 실시형태에서, X_3 은 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, X_3 은 CR_4 일 수 있으며, 여기서 R_4 는 H이다.

[0463] 일부 실시형태에서, X_1 은  일 수 있으며, X_2 는 N일 수 있고, X_3 은 N일 수 있다. 일부 실시형태에서, X_1

은  일 수 있고, X_2 는 N일 수 있으며, X_3 은 CR_4 일 수 있으며, 여기서 R_4 는 H이다. 추가 실시형태에서,

X_1 은  일 수 있고, X_2 는 N일 수 있고, X_3 은 N일 수 있다. 일부 실시형태에서, X_1 은  일 수 있고, X_2 는 N일 수 있으며, X_3 은 CR_4 일 수 있으며, 여기서, R_4 는 H이다.

[0464] 일부 실시형태에서, X_1 은

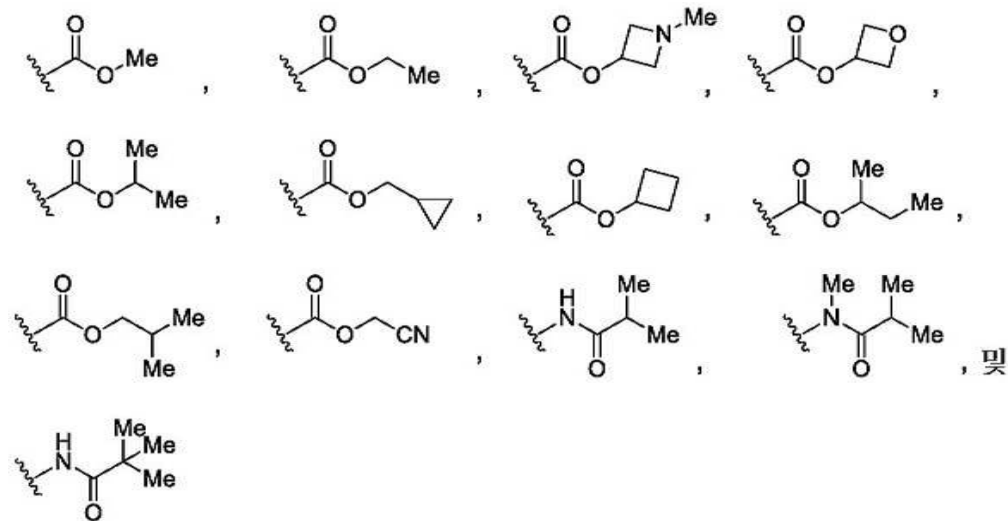


있다.

다른

실시형태에서,

로부터 선택될 수
X₁은

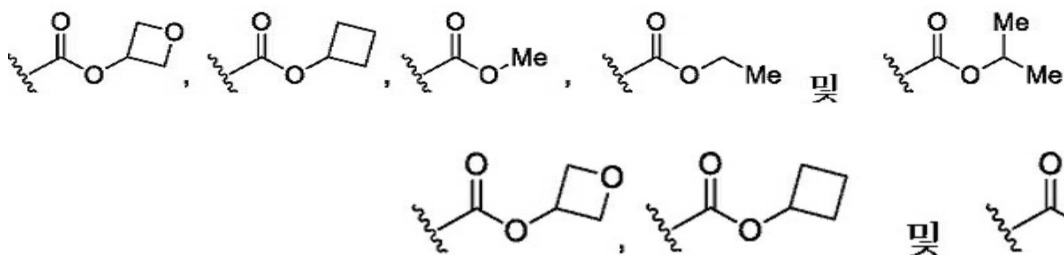


있다.

추가

실시형태에서,

로부터 선택될 수
X₁은



수 있다. 다른 실시형태에서, X₁은

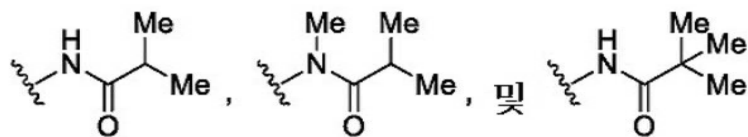
터 선택될 수

있다.

추가

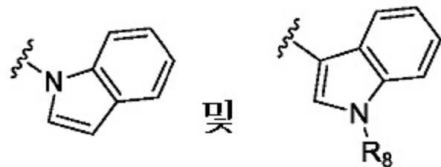
실시형태에서,

로부터
X₁은

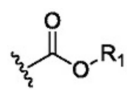


로부터 선택될 수 있다.

[0465] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 다음의 양상을 가질 수 있다:



A는 R₈로부터 선택되고;



X_1 은 이며;

X_2 는 N 이고;

 X_3 은 CR_4 이며;

R₁은 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

R₃은 알콕시이며;

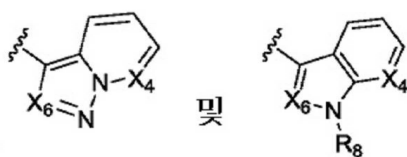
 R_4 는 H^0 이고;
$$R_5 \text{는 } -NR_{10}R_{11} \text{이며;} \quad$$
 R_6 은 H 이고;

R₈은 알킬이며;

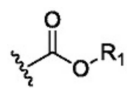
R₁₀은 알킬이고,

R₁₁은 1개의 R₁₂로 치환된 알킬이고, R₁₂는 아미노 또는 헤테로사이클릴이다.

일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 다음의 양상을 가질 수 있다:



A는 R_8 로부터 선택되고;



X_1 은 이며;

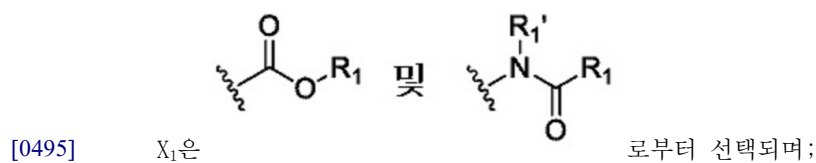
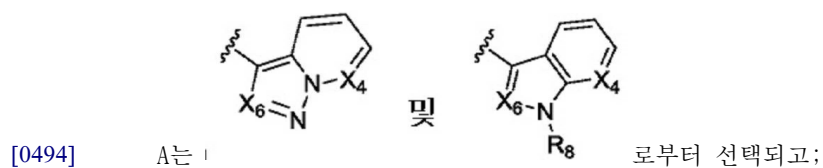
X_2 는 N 이고;

X_3 은 CR_4 이며;

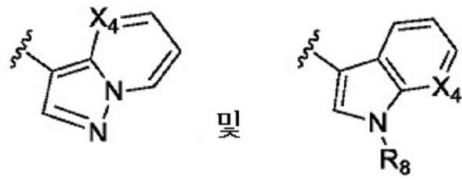
X_4 는 N 및 CR₇로부터 선택되며;

R₁은 알킬, 사이클로알킬 및, 헤테로사이클릴이고;

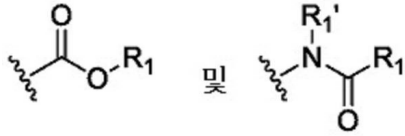
- [0485] R_3 은 알콕시이며;
- [0486] R_4 는 H이고;
- [0487] R_5 는 $-NR_{10}R_{11}$ 이며;
- [0488] R_6 은 H이고;
- [0489] R_7 은 H 및 알콕시로부터 선택되며;
- [0490] R_8 은 H 및 알킬로부터 선택되며;
- [0491] R_{10} 은 알킬이고,
- [0492] R_{11} 은 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬이고, R_{12} 는 아미노 또는 헤테로사이클릴이다.
- [0493] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 다음의 양상을 가질 수 있다:



- [0496] X_2 는 N이고;
- [0497] X_3 은 CR_4 이며;
- [0498] X_4 는 N 및 CR_7 로부터 선택되며;
- [0499] R_1 은 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;
- [0500] R_1' 은 H이고;
- [0501] R_3 은 알콕시이며;
- [0502] R_4 는 H이고;
- [0503] R_5 는 $-NR_{10}R_{11}$ 및 $-OR_{11}$ 로부터 선택된다.
- [0504] R_6 은 H이고;
- [0505] R_7 은 H 및 알콕시로부터 선택되며;
- [0506] R_8 은 H 및 알킬로부터 선택되며;
- [0507] R_{10} 은 알킬이고,
- [0508] R_{11} 은 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬이고, R_{12} 는 아미노 또는 헤테로사이클릴이다.
- [0509] 추가 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 다음의 양상을 가질 수 있다:



[0510] A는 로부터 선택되고;



[0511] X_1 은 로부터 선택되며;

[0512] X_2 는 N이고;

[0513] X_3 은 CR_4 이며;

[0514] X_4 는 N이고;

[0515] R_1 은 알킬이며;

[0516] R_1' 은 H이고;

[0517] R_3 은 알콕시이며;

[0518] R_4 는 H이고;

[0519] R_5 는 $-NR_{10}R_{11}$ 이며;

[0520] R_6 은 H이고;

[0521] R_8 은 H 및 알킬로부터 선택되며;

[0522] R_{10} 은 알킬이고,

[0523] R_{11} 은 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬이고, R_{12} 는 아미노 또는 헤테로사이클릴이다.

[0524] 본 명세서에서 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다:

[0525] Sec-부틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0526] 아이소부틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0527] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(7-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0528] 사이클로프로필메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0529] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-아이소부티르아미도-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;

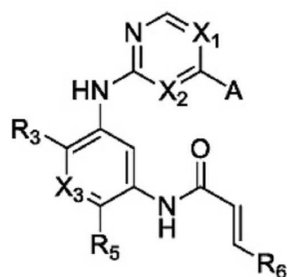
[0530] 사이클로부틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0531] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0532] 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-

3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

- [0533] 옥세탄-3-일 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0534] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0535] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-(N-메틸아이소뷰티르아미도)-피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드;
- [0536] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-피발아미도피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드;
- [0537] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0538] 에틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0539] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1H-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0540] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)-아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0541] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0542] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트; 및
- [0543] 메틸 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0544] 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 형태.
- [0545] 다른 양상에서, 본 명세서에서 화학식 I의 화합물이 제공된다

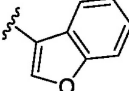


화학식 I


[0546]

[0547] 식 중:

[0548]

A는  이고;

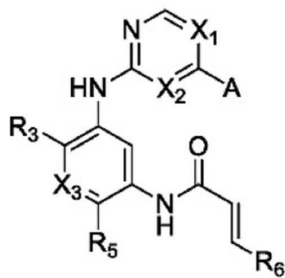
[0549]

X₁은  이며;

[0550]

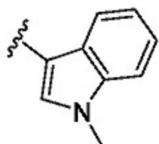
X₂는 N이고;

- [0551] X_3 은 CR_4 이며;
- [0552] R_1 은 알킬이며;
- [0553] R_3 은 알콕시이며;
- [0554] R_4 는 H이고;
- [0555] R_5 는 $-NR_{10}R_{11}$ 이며;
- [0556] R_6 은 H이고;
- [0557] R_{10} 은 알킬이고,
- [0558] R_{11} 은 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬이고, R_{12} 는 헤테로사이클릴이다.
- [0559] 본 명세서에서 화학식 I의 화합물, 예컨대 아이소프로필 (R)-2-((5-(아크릴로일-2-아잔일)-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)-2-아잔일)-4-(벤조퓨란-3-일)피리미딘-5-카복실레이트, 또는 이의 약 제학적으로 허용가능한 형태가 제공된다.
- [0560] 다른 양상에서, 본 명세서에서 화학식 I의 화합물이 제공된다

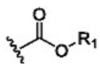


화학식 I

- [0561]
- [0562] 식 중:



- [0563] A는 이고;



- [0564] X_1 은 이며;

- [0565] X_2 는 N이고;

- [0566] X_3 은 CR_4 이며;

- [0567] R_1 은 알킬이며;

- [0568] R_3 및 R_4 는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기를 형성하고;

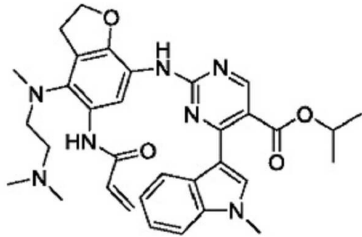
- [0569] R_5 는 $-NR_{10}R_{11}$ 이며;

- [0570] R_6 은 H이고;

- [0571] R_{10} 은 알킬이고,

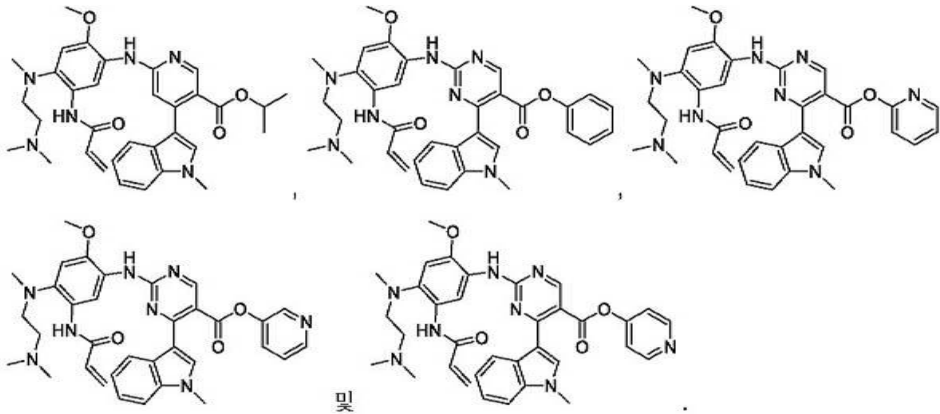
[0572] R_{11} 은 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬이고, R_{12} 는 아미노이다.

[0573] 화학식 I의 예시적인 화합물은



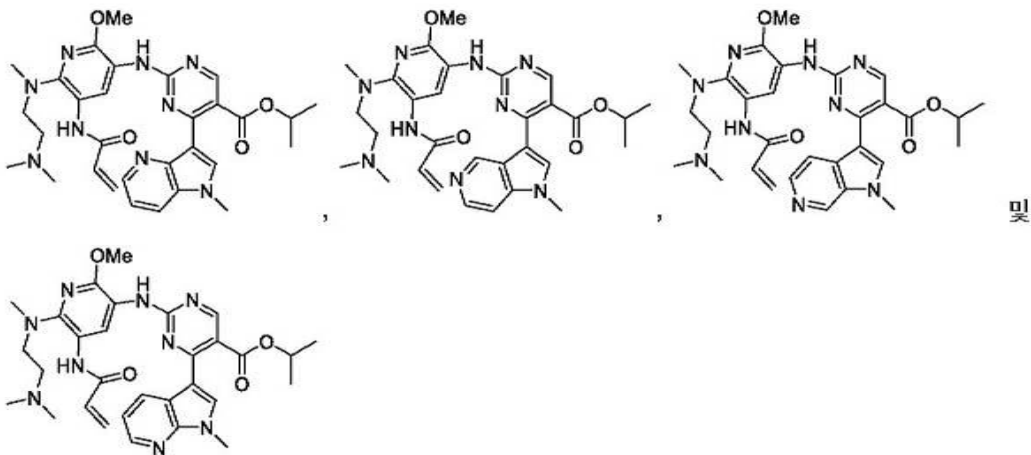
[0574] 을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0575] 추가로 본 명세서에서 화학식 I의 화합물, 예컨대



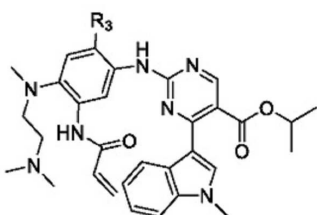
이 제공된다.

[0576] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은



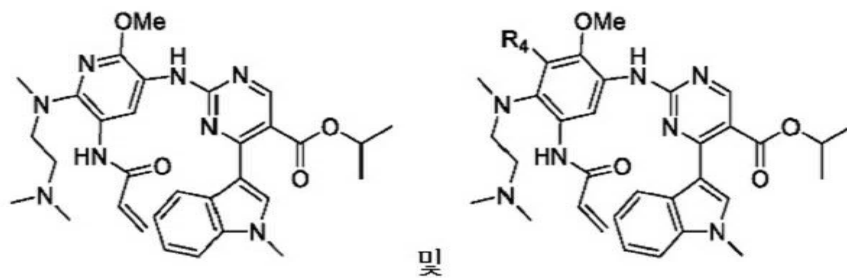
[0577] 로부터 선택될 수 있다.

[0578] 본 명세서에서 화학식 I의 화합물, 예컨대



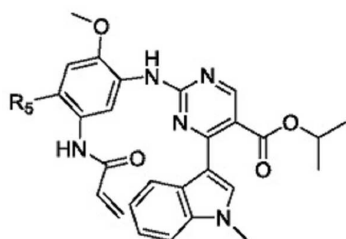
[0579] 이 제공되며, R_3 은 알킬, 알콕시, 사이아노 및 할로로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R_3 은 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 플루오로, 클로로 및 CN으로부터 선택된다.

[0580] 일부 실시형태에서, X_3 은 N이고, R_3 은 알콕시이다. 다른 실시형태에서, X_3 은 CR_4 이고, R_4 는 알킬 및 할로, 예컨대 메틸, 클로로 및 플루오로로부터 선택된다. 예시적인 화합물을 이하에 제공한다:



[0581]

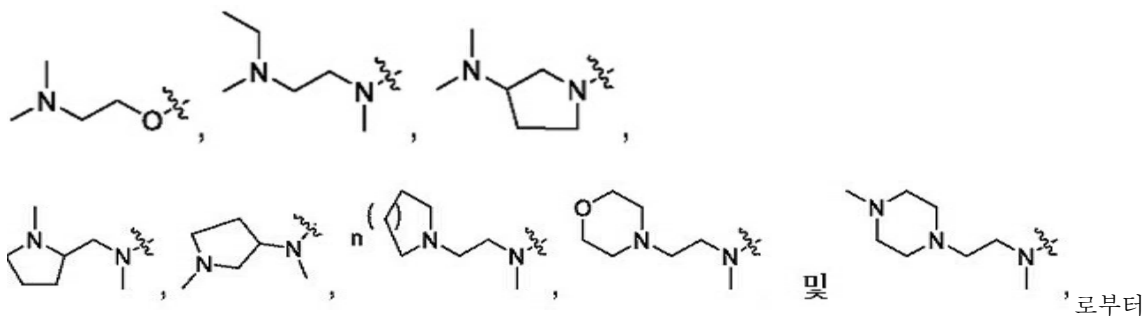
[0582] 본 명세서에서 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서, R_5 는 다음의 아미노기로부터 선택된다:



[0583]

여기서,

R_5 는



선택되며, n 은 0 내지 4이다.

[0584]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 분자량이 약 800 미만, 약 700 미만, 약 600 미만 또는 약 500 미만의 질량 단위(임의의 용매화물, 또는 염의 경우에 임의의 반대이온의 중량을 포함하지 않음)일 수 있다.

[0585]

본 명세서에서 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다:

[0586]

아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0587]

N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)-5-프로피온아미도)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드;

[0588]

아이소프로필 (*R*)-2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1*H*-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0589]

아이소프로필 (*R*)-2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(벤조퓨란-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0590]

메틸 (*R*)-2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1*H*-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0591]

아이소프로필 (*R*)-2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0592]

에틸 (*R*)-2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1*H*-

인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

- [0593] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0594] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0595] 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-(3-(다이메틸아미노)프로프-1-인-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0596] 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-(3-(다이메틸아미노)프로필)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트; 및
- [0597] N-(5-((4-(1-(2-아미노-2-옥소에틸)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0598] 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 형태.
- [0599] 본 명세서에서 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다:
- [0600] N-(5-((4-(1-(2-아미노-2-옥소에틸)-1H-인돌-3-일)-5-에틸피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0601] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-에틸-4-(1-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0602] 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-(다이메틸아미노)-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0603] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)-아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0604] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0605] 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-(다이메틸아미노)-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0606] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-에틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0607] 아이소프로필 4-(1-아세틸-1H-인돌-3-일)-2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0608] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트; 및
- [0609] 메틸 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-4-카복실레이트;
- [0610] 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 형태.
- [0611] 본 명세서에서 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다:
- [0612] 메틸 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-5-카복실레이트;
- [0613] 메틸 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-6-카복실레이트;
- [0614] 메틸 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-

1-메틸-1H-인돌-6-카복실레이트;

- [0615] 아이소프로필 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-6-카복실레이트;
- [0616] 아이소프로필 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-7-카복실레이트;
- [0617] 메틸 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트;
- [0618] 아이소프로필 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트;
- [0619] N-(5-((4-(2-사이아노-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0620] N-(5-((4-(6-사이아노-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드; 및
- [0621] 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드;
- [0622] 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 형태.
- [0623] 본 명세서에서 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다:
- [0624] 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N,1-다이메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드;
- [0625] 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N,N,1-트라이메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드;
- [0626] 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(2-메톡시에틸)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드;
- [0627] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0628] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드;
- [0629] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-(다이메틸포스포릴)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0630] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(3-메틸-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0631] N-(5-((5-사이아노-4-(1-메틸-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드;
- [0632] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-(3-메틸유레이도)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드; 및
- [0633] N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-2-((2-옥소아제티딘-1-일)메틸)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드;
- [0634] 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 형태.
- [0635] 본 명세서에서 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다:
- [0636] 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;

- [0637] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0638] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1H-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0639] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0640] 아이소부틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0641] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(7-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0642] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0643] N-(2,4-다이메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-5피발아미도피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드; 및
- [0644] 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)-아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0645] 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 형태.
- [0646] 본 명세서에서 화합물 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태가 제공된다.
- [0647] 본 명세서에서 화합물 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태가 제공된다.
- [0648] 본 명세서에서 화합물 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1H-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태가 제공된다.
- [0649] 본 명세서에서 화합물 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태가 제공된다.
- [0650] 본 명세서에서 화합물 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(7-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태가 제공된다.
- [0651] 본 명세서에서 화합물 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태가 제공된다.
- [0652] 본 명세서에서 화합물 N-(2,4-다이메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-5피발아미도피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태가 제공된다.
- [0653] 본 명세서에서 화합물 아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)-아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태가 제공된다.
- [0654] 활성
- [0655] 본 명세서에서 사용되는 용어 "돌연변이체 EGFR"은 그의 임의의 엑손에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 표피생장인자 수용체를 지칭하고, 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 EGFR을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 엑손 20 삽입 돌연변이는 ASV 및 NPG를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 돌연변이체 EGFR은 또한 엑손 20 T790M 게이트키퍼 점 돌연변이를 포함한다. T790M 돌연변이는 임의의 EGFR 엑손에서 하나 이상의 다른 돌연변이(삽입, 결실 및 점 돌연변이를 포함)와 조합하여 생길 수 있다. 비제한적인 예시적 돌연변이 조합은 엑손 19 (delE746_A750) 돌연변이(DT)와 함께 T790M 게이트키퍼 돌연변이 및 엑손 21에서 L858R 돌연변이

(LT)와 함께 T790M 게이트키퍼 돌연변이를 포함한다. 용어 "돌연변이체 EGFR"은 또한 엑손 20이 아닌 엑손에서 돌연변이를 포함한다. 예는 엑손 19(de1E746_A750) 돌연변이(D) 및 엑손 21 점 돌연변이 L858R(L)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0656] 본 명세서에서 사용되는 용어 "엑손 20 돌연변이체 EGFR"은 공지된 엑손 20 돌연변이, 예컨대 ASV, NPG 및 T790M 중 하나 이상을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 엑손 20 돌연변이는 ASV일 수 있다. 다른 실시형태에서, 엑손 20 돌연변이는 NPG일 수 있다. 일부 실시형태에서, 엑손 20 돌연변이는 T790M일 수 있다. 일부 예에서, T790M 돌연변이는 하나 이상의 다른 EGFR 돌연변이, 예컨대 D 및 L과 조합되어 DT 및 LT 돌연변이를 제공할 수 있다.

[0657] 본 명세서에서 사용되는 용어 "돌연변이체 HER2"는 임의의 그의 엑손에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 인간 표피생장인자 수용체 2를 지칭하며, 엑손 20 도메인("엑손 20 돌연변이체 HER2")에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 HER2를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 엑손 20 삽입 돌연변이는 YVMA를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 엑손 20 점 돌연변이는 G776M를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0658] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물은 EGFR에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물은 하나 이상의 돌연변이(예를 들어, 결합 선택성)를 갖는 EGFR에 결합한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 EGFR 저해를 위한 대상 화합물의 IC_{50} 은 약 100nM 미만, 약 50nM 미만, 약 10nM 미만, 약 1nM 미만, 약 0.5nM 미만 또는 약 1 pM 미만일 수 있다.

[0659] 일부 실시형태에서, 엑손 20에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR에 대한 대상 화합물의 IC_{50} 은 약 100nM 미만, 약 50nM 미만, 약 10nM 미만, 약 1nM 미만, 약 0.5nM 미만 또는 약 1 pM 미만일 수 있다. 일부 실시형태에서, IC_{50} 값은 약 1 μ M 미만, 약 500nM 미만 또는 약 250nM 미만일 수 있다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 EGFR은 엑손 20 도메인에서 다음의 삽입 중 하나 이상을 가진다: ASV 또는 NPG. 다른 실시형태에서, 돌연변이체 EGFR은 DT 및/또는 LT 돌연변이 중 하나 또는 둘 다를 가진다.

[0660] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 다른 타이로신 키나제의 IC_{50} 보다 적어도 약 10배 더 낮은, 적어도 약 50배 더 낮은, 적어도 약 100배 더 낮은 또는 적어도 약 500배 더 낮은 IC_{50} 값으로 EGFR, 또는 이의 엑손 20 돌연변이체를 저해한다. 일부 실시형태에서, 비제한적인 예시적 화합물은 본 명세서에 개시된 하나 이상의 저해 활성을 나타낸다. 예를 들어, 하나 이상의 대상 화합물은 야생형 EGFR에 비해 엑손 20 돌연변이체 EGFR에 대한 더 큰 친화도로 결합한다.

[0661] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 EGFR에 대한 본 명세서에 개시된 화합물의 저해 활성은 다른 공지된 저해제의 활성을 초과할 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물은 돌연변이체 EGFR을 에를로티닙 또는 게피티닙과 적어도 마찬가지로, 약 2배 더 강력하게, 또는 약 10배 더 강력하게 저해할 수 있다.

[0662] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물은 HER2에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물은 하나 이상의 돌연변이(예를 들어, 결합 선택성)를 갖는 HER2에 결합한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 HER2 저해를 위한 대상 화합물의 IC_{50} 은 약 100nM 미만, 약 50nM 미만, 약 10nM 미만, 약 1nM 미만, 약 0.5nM 미만 또는 약 1 pM 미만일 수 있다.

[0663] 일부 실시형태에서, 엑손 20에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 돌연변이체 HER2에 대한 대상 화합물의 IC_{50} 은 약 100nM 미만, 약 50nM 미만, 약 10nM 미만, 약 1nM 미만, 약 0.5nM 미만 또는 약 1 pM 미만일 수 있다. 일부 실시형태에서, IC_{50} 값은 약 1 μ M 미만, 약 500nM 미만 또는 약 250nM 미만일 수 있다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 HER2는 엑손 20 도메인에서 YVMA 삽입을 가진다.

[0664] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 다른 타이로신 키나제의 IC_{50} 보다 적어도 약 10배 더 낮은, 적어도 약 50배 더 낮은, 적어도 약 100배 더 낮은 또는 적어도 약 500배 더 낮은 IC_{50} 값으로 HER2, 또는 이의 엑손 20 돌연변이체를 저해한다. 일부 실시형태에서, 비제한적인 예시적 화합물은 본 명세서에 개시된 하나 이상의 저해 활성을 나타낸다. 예를 들어, 하나 이상의 대상 화합물은 야생형 HER2에 비해 엑손 20 돌연변이체 EGFR에 대한 더 큰 친화도로 결합한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 HER2에 대한 본 명세서에 개시된 화합물의 저해 활성은 다른 공지된 저해제의 활성을 초과할 수 있다.

[0665] 일부 실시형태에서, 화합물은 또한 EGFR 패밀리 키나제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 키나제를

특성규명하기 위해서 뿐만 아니라 생물학적 및 병리학적 현상에서 이러한 키나제의 역할을 연구하기 위한; 이러한 키나제에 의해 매개되는 세포내 신호 도입 경로를 연구하기 위한, 새로운 키나제 저해제의 비교 평가를 위한; 그리고 세포주 및 동물 모델에서 다양한 암을 연구하기 위한 표준 및 시약으로서 유용하다.

[0666] 약제학적 조성물

[0667] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체), 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제, 비활성 고체 희석제 및 충전제를 포함하는 담체, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함하는 희석제, 침투 증강제, 가용화제 및 보조제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 제2 활성제, 예컨대 추가적인 치료제, (예를 들어, 화학치료제)를 포함한다.

[0668] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 개시된 조성물은 목적으로 하는 특정 제형에 적합하다면, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 임의의 및 모든 용매, 희석제 또는 다른 비히클, 분사물 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 개시된 화합물을 포함한다. 임의의 통상적인 담체 매질이 본 명세서에 제공된 화합물과 양립가능하지 않은 경우를 제외하고, 예컨대 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성함으로써 또는 약제학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 해로운 방식으로 달리 상호작용함으로써, 담체는 본 개시내용의 범주 내에서 상정된다.

[0669] 1. 제형

[0670] 약제학적 조성물은 다음에 적합한 것을 포함하는, 고체 또는 액체 형태의 투여를 위해 특별하게 제형화될 수 있다: 경구 투여, 예를 들어, 드렌치(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제(예를 들어, 협착, 설하 및 전신 흡수를 위해 표적화된 것), 혀에 적용하기 위한 캡슐, 볼루스, 분말, 과립, 페이스트, 및 십이지장 경로; 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁, 또는 지속 방출 제형으로서 정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 정맥내, 복강내 또는 주입을 포함하는, 비경구 투여; 피부에 적용되는, 예를 들어, 크림, 연고 또는 지속 방출 패치 또는 스프레이로서 국소 적용; 예를 들어, 페서리, 크림, 스텐트 또는 거품으로서, 질내 또는 직장내; 설하; 안구; 폐; 카테터 또는 스텐트에 의한 국소 전달; 척추강내 또는 비강.

[0671] 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 및 주사 가능한 유기 에스터, 예컨대 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0672] 이들 조성물은 또한 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제, 분산제, 윤활제 및/또는 향산화제를 함유할 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물에 대한 미생물의 작용 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 솔브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한 등장제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물 내로 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 추가로, 주사가능한 약제학적 형태의 장기간 흡수는 알부민 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 포함에 의해 초래될 수 있다.

[0673] 이들 제형 또는 조성물의 제조방법은 본 명세서에 기재된 화합물 및/또는 화학치료제와 담체 및 선택적으로 하나 이상의 부속 성분과 회합되는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 액체 담체, 또는 미세하게 분할된 고체 담체, 또는 둘 다와 본 명세서에 개시된 화합물의 회합을 균일하게 그리고 직접적으로 초래함으로써, 이어서, 필요하다면, 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0674] 이러한 약제학적 조성물에 대한 제조는 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)]을 참조하며; 이들 모두는 본 명세서에 그들의 전문이 참고로 포함된다. 임의의 통상적인 부형제 매질이 본 명세서에 제공된 화합물과 양립가능하지 않은 경우를 제외하고, 예컨대 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성함으로써 또는

약제학적으로 허용가능한 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 해로운 방식으로 달리 상호작용함으로써, 부형제의 용도는 본 개시내용의 범주 내에서 상정된다.

[0675] 일부 실시형태에서, 개시된 약제학적 조성물에서 제공된 화합물 중 하나 이상의 농도는 약 100%, 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 19%, 약 18%, 약 17%, 약 16%, 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 약 0.5%, 약 0.4%, 약 0.3%, 약 0.2%, 약 0.1%, 약 0.09%, 약 0.08%, 약 0.07%, 약 0.06%, 약 0.05%, 약 0.04%, 약 0.03%, 약 0.02%, 약 0.01%, 약 0.009%, 약 0.008%, 약 0.007%, 약 0.006%, 약 0.005%, 약 0.004%, 약 0.003%, 약 0.002%, 약 0.001%, 약 0.0009%, 약 0.0008%, 약 0.0007%, 약 0.0006%, 약 0.0005%, 약 0.0004%, 약 0.0003%, 약 0.0002%, 또는 약 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 미만일 수 있다.

[0676] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 중 하나 이상의 농도는 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 19.75%, 약 19.50%, 약 19.25% about 19%, 약 18.75%, 약 18.50%, 약 18.25%, 약 18%, 약 17.75%, 약 17.50%, 약 17.25%, 약 17%, 약 16.75%, 약 16.50%, 약 16.25%, 약 16%, 약 15.75%, 약 15.50%, 약 15.25%, 약 15%, 약 14.75%, 약 14.50%, 약 14.25%, 약 14%, 약 13.75%, 약 13.50%, 약 13.25%, 약 13%, 약 12.75%, 약 12.50%, 약 12.25%, 약 12%, 약 11.75%, 약 11.50%, 약 11.25%, 약 11%, 약 10.75%, 약 10.50%, 약 10.25%, 약 10%, 약 9.75%, 약 9.50%, 약 9.25%, 약 9%, 약 8.75%, 약 8.50%, 약 8.25%, 약 8%, 약 7.75%, 약 7.50%, 약 7.25%, 약 7%, 약 6.75%, 약 6.50%, 약 6.25%, 약 6%, 약 5.75%, 약 5.50%, 약 5.25%, 약 5%, 약 4.75%, 약 4.50%, 약 4.25%, 약 4%, 약 3.75%, 약 3.50%, 약 3.25%, 약 3%, 약 2.75%, 약 2.50%, 약 2.25%, 약 2%, 약 1.75%, 약 1.50%, 약 1.25%, 약 1%, 약 0.5%, 약 0.4%, 약 0.3%, 약 0.2%, 약 0.1%, 약 0.09%, 약 0.08%, 약 0.07%, 약 0.06%, 약 0.05%, 약 0.04%, 약 0.03%, 약 0.02%, 약 0.01%, 약 0.009%, 약 0.008%, 약 0.007%, 약 0.006%, 약 0.005%, 약 0.004%, 약 0.003%, 약 0.002%, 약 0.001%, 약 0.0009%, 약 0.0008%, 약 0.0007%, 약 0.0006%, 약 0.0005%, 약 0.0004%, 약 0.0003%, 약 0.0002%, 또는 약 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 중 하나 이상의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 대략 1% 내지 대략 10% w/w, w/v 또는 v/v, v/v의 범위에 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 중 하나 이상의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 3.5%, 대략 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1%, 대략 0.1% 내지 대략 0.9% w/w, w/v 또는 v/v의 범위에 있을 수 있다.

[0677] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 중 하나 이상의 양은 약 10g, 약 9.5g, 약 9.0g, 약 8.5g, 약 8.0g, 약 7.5g, 약 7.0g, 약 6.5g, 약 6.0g, 약 5.5g, 약 5.0g, 약 4.5g, 약 4.0g, 약 3.5g, 약 3.0g, 약 2.5g, 약 2.0g, 약 1.5g, 약 1.0g, 약 0.95g, 약 0.9g, 약 0.85g, 약 0.8g, 약 0.75g, 약 0.7g, 약 0.65g, 약 0.6g, 약 0.55g, 약 0.5g, 약 0.45g, 약 0.4g, 약 0.35g, 약 0.3g, 약 0.25g, 약 0.2g, 약 0.15g, 약 0.1g, 약 0.09g, 약 0.08g, 약 0.07g, 약 0.06g, 약 0.05g, 약 0.04g, 약 0.03g, 약 0.02g, 약 0.01g, 약 0.009g, 약 0.008g, 약 0.007g, 약 0.006g, 약 0.005g, 약 0.004g, 약 0.003g, 약 0.002g, 약 0.001g, 약 0.0009g, 약 0.0008g, 약 0.0007g, 약 0.0006g, 약 0.0005g, 약 0.0004g, 약 0.0003g, 약 0.0002g, 또는 약 0.0001g 이하일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 중 하나 이상의 양은 약 0.0001g, 약 0.0002g, 약 0.0003g, 약 0.0004g, 약 0.0005g, 약 0.0006g, 약 0.0007g, 약 0.0008g, 약 0.0009g, 약 0.001g, 약 0.0015g, 약 0.002g, 약 0.0025g, 약 0.003g, 약 0.0035 g. about 0.004g, 약 0.0045g, 약 0.005g, 약 0.0055g, 약 0.006g, 약 0.0065g, 약 0.007g, 약 0.0075g, 약 0.008g, 약 0.0085g, 약 0.009g, 약 0.0095g, 약 0.01g, 약 0.015g, 약 0.02g, 약 0.025g, 약 0.03g, 약 0.035g, 약 0.04g, 약 0.045g, 약 0.05g, 약 0.055g, 약 0.06g, 약 0.065g, 약 0.07g, 약 0.075g, 약 0.08g, 약 0.085g, 약 0.09g, 약 0.095g, 약 0.1g, 약 0.15g, 약 0.2g, 약 0.25g, 약 0.3g, 약 0.35g, 약 0.4g, 약 0.45g, 약 0.5g, 약 0.55g, 약 0.6g, 약 0.65g, 약 0.7g, 약 0.75g, 약 0.8g, 약 0.85g, 약 0.9g, 약 0.95g, 약 1g, 약 1.5g, 약 2g, 약 2.5, 약 3g, 약 3.5, 약 4g, 약 4.5g, 약 5g, 약 5.5g, 약 6g, 약 6.5g, 약 7g, 약 7.5g, 약 8g, 약 8.5g, 약 9g, 약 9.5g, 또는 약 10g 초과일 수 있다.

- [0678] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 하나 이상의 양은 약 0.0001-약 10g, 약 0.0005-약 9g, 약 0.001-약 0.5g, 약 0.001-약 2g, 약 0.001-약 8g, 약 0.005-약 2g, 약 0.005-약 7g, 약 0.01-약 6g, 약 0.05-약 5g, 약 0.1-약 4g, 약 0.5-약 4g, 또는 약 1-약 3 g의 범위일 수 있다.
- [0679] 1A. 경구 투여용 제형
- [0680] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물, 및 경구 투여에 적합한 약제학적 부형제를 함유하는 경구 투여용 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 (i) 유효량의 개시된 화합물; 선택적으로 (ii) 유효량의 1종 이상의 제2 제제; 및 (iii) 경구 투여에 적합한 1종 이상의 약제학적 부형제를 함유하는 경구 투여용 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 추가로 (iv) 유효량의 제3 제제를 함유한다.
- [0681] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 경구 소모에 적합한 액체 약제학적 조성물일 수 있다. 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 별개의 제형, 예컨대 캡슐, 사체 또는 정제 또는 액체 또는 에어로졸 스프레이로서 제공될 수 있으며, 각각은 분말로서 또는 과립에서, 용액 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 현탁액, 수중유 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 사전 결정된 양의 활성 성분을 함유한다. 이러한 제형은 임의의 약학 방법에 의해 제조될 수 있지만, 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 성분을 구성하는 담체와 혼합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약제학적 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분할된 고체 담체 또는 둘다와 균일하게 그리고 직접적으로 혼합하고, 이어서, 필요하다면, 목적으로 하는 제제로 성형함으로써 제조된다. 예를 들어, 정제는 선택적으로 하나 이상의 부속 성분과 함께 압착 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압착 정제는 적합한 기계에서 선택적으로 결합제, 윤활제, 비활성 희석제 및/또는 표면 활성 또는 분산제와 같지만, 이들로 제한되지 않는 부형제와 혼합된 자유 유동 형태로, 예컨대 분말 또는 과립에서 활성 성분을 압착함으로써 제조될 수 있다. 몰딩 정제는 비활성 액체 희석제에 의해 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩함으로써 제조될 수 있다.
- [0682] 정제는 비코팅될 수 있거나 또는 위장관에서 붕괴 및 흡수를 지연시키고, 이에 의해 더 장기간에 걸쳐 지속 작용을 제공하는 공지된 기법에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구용 제형은 또한 경질 젤라틴 캡슐로서(활성 성분이 비활성 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합될 수 있음) 또는 연질 젤라틴 캡슐로서(활성 성분은 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합될 수 있음) 제조될 수 있다.
- [0683] 본 개시내용은 무수 약제학적 조성물 및 활성 성분을 포함하는 제형을 추가로 포함하는데, 물은 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다. 예를 들어, 시간에 따른 제형의 보관 수명 또는 안정성을 결정하기 위해 약제학적 분야에서 장기간 저장을 자극하는 수단으로서 물이 첨가될 수 있다(예를 들어, 약 5%). 무수 약제학적 조성물 및 제형은 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 락토스를 함유하는 약제학적 조성물 및 제형은 제조, 포장 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습도와 실질적인 접촉이 예상된다면 무수로 만들어질 수 있다. 무수 약제학적 조성물은 그의 무수 특성이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서, 무수 약제학적 조성물은 그들이 적합한 제형 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 물질을 이용하여 패키징될 수 있다. 적합한 패키징의 예는 밀봉된 호일, 플라스틱 등, 단위 용량 용기, 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0684] 활성 성분은 통상적인 약제학적 조제 기법에 따라 약제학적 담체와의 직접 혼합되어 합쳐질 수 있다. 담체는 투여를 위해 요망되는 제조 형태에 따라서 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 제형용 약제학적 조성물을 제조함에 있어서, 임의의 보통의 약제학적 매질은 담체로서, 경구 액체 제제(예컨대 현탁액, 용액 및 엘릭시르) 또는 에어로졸의 경우에, 예컨대 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등이 사용될 수 있고; 전분, 당, 미정질 셀룰로스, 희석제, 과립제, 윤활제, 결합제 및 붕괴제와 같은 담체가, 일부 실시형태에서 락토스를 사용하는 일 없이 경구 고체 제제의 경우에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 후속 제형을 위해 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스터, 셀룰로스 알킬 에스터, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알코올과 혼합될 수 있다. 예를 들어, 적합한 담체는 고체 경구 제제와 함께 분말, 캡슐 및 정제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기법에 의해 코팅될 수 있다.
- [0685] 약제학적 조성물 및 제형에서 사용하는데 적합한 결합제는 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 기타 전분, 젤라틴, 천연 및 합성검, 예컨대 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 기타 알긴산, 분말 트래거캔스, 구아검, 셀룰로스 및

그의 유도체(예를 들어, 에틸 셀룰로스, 아세트산셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 칼슘, 카복시메틸 셀룰로스타트륨), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 호화 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0686] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물 및 제형에서 사용하기 위한 적합한 충전제의 예는 탈크, 탄산칼슘(예를 들어, 과립 또는 분말), 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 솔비톨, 전분, 호화 전분 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0687] 수성 환경에 노출될 때 붕괴되는 정제를 제공하기 위해 붕괴제는 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물에서 사용될 수 있다. 너무 많은 붕괴제는 보틀에서 붕괴될 수 있는 정제를 생성할 수 있다. 너무 적은 양은 붕괴가 일어나기에 불충분할 수 있고, 따라서 제형으로부터 활성 성분(들)의 방출 속도 및 정도를 변경시킬 수 있다. 따라서, 활성 성분(들)의 방출을 불리하게 변경시키는 너무 적지도 너무 많지도 않은 충분한 양의 붕괴제는 본 명세서에 개시된 화합물의 제형을 형성하는데 사용될 수 있다. 사용되는 붕괴제의 양은 제형 유형 및 투여 방식에 기반하여 다를 수 있고, 당업자에 대해 용이하게 식별될 수 있다. 약 0.5 내지 약 15중량%의 붕괴제, 또는 약 1 내지 약 5중량%의 붕괴제가 약제학적 조성물에서 사용될 수 있다. 약제학적 조성물 및 제형을 형성하기 위해 사용될 수 있는 붕괴제는 한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미정질셀룰로스, 크로스카멜로스나트륨, 크로스포비돈, 폴라크린 칼륨, 전분 글리콜산나트륨, 감자 또는 타피오카 전분, 기타 전분, 호화 전분, 기타 전분, 점토, 기타 알긴, 기타 셀룰로스, 검 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0688] 약제학적 조성물 및 제형을 형성하기 위해 사용될 수 있는 윤활제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 광유, 경질 광유, 글리세린, 솔비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜, 스테아르산, 라우릴 황산나트륨, 탈크, 수소화된 식물성 오일(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유), 스테아르산아연, 에틸 올리에이트, 에틸유레이트, 한천 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 추가적인 윤활제는, 예를 들어, 실로이드 실리카겔, 합성 실리카의 응고 에어로졸 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 윤활제는 선택적으로 약제학적 조성물의 약 1중량% 미만의 양으로 첨가될 수 있다.

[0689] 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르가 경구 투여를 위해 요망될 때, 그 안의 활성 성분은 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 다양한 조합물과 함께, 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료 및, 예를 들어 유화제 및/또는 현탁제와 조합될 수 있다.

[0690] 약제학적 조성물 및 제형을 형성하기 위해 사용될 수 있는 계면활성제는 친수성 계면활성제, 친유성 계면활성제 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 즉, 친수성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있으며, 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 또는 적어도 하나의 친수성 계면활성제 및 적어도 하나의 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0691] 적합한 친수성 계면활성제는 일반적으로 적어도 약 10의 HLB를 가질 수 있는 반면, 적합한 친유성 계면활성제는 약 10 이하의 HLB를 가질 수 있다. 비이온성 양친매성 화합물의 상대적 친수성 및 소수성을 특성규명하기 위해 사용되는 경험적 매개변수는 친수성-친유성 밸런스(hydrophilic-친유성 balance: "HLB" 값)이다. 더 낮은 HLB 값을 지니는 계면활성제는 더 친유성 또는 소수성이고, 오일 중에서 더 큰 용해도를 갖는 반면, 더 높은 HLB 값을 지니는 계면활성제는 더 친수성이며, 수용액 중에서 더 큰 용해도를 가진다. 친수성 계면활성제는 일반적으로 10 초과 HLB 값을 갖는 해당 화합물뿐만 아니라 HLB 규모가 일반적으로 허용가능하지 않은 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 화합물이 되는 것으로 고려된다. 유사하게, 친유성(즉, 소수성) 계면활성제는 약 10 이하의 HLB 값을 갖는 화합물이다. 그러나, 계면활성제의 HLB 값은 단지 산업적, 약제학적 및 미용적 에멀전의 제형을 가능하게 하기 위해 일반적으로 사용되는 대략적인 가이드이다.

[0692] 친수성 계면활성제는 이온성 또는 비이온성일 수 있다. 적합한 이온성 계면활성제는 알킬암모늄염; 후시딘산염; 아미노산, 올리고펩타이드 및 폴리펩타이드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩타이드 및 폴리펩타이드의 글리세라이드 유도체; 레시틴 및 수소화된 레시틴; 라이소레시틴 및 수소화된 라이소레시틴; 인지질 및 이의 유도체; 라이소인지질 및 이의 유도체; 카르니틴 지방산 에스터염; 황산알킬의 염; 지방산염; 도큐세이트 나트륨; 아실악틸레이트; 모노- 및 다이-글리세라이드의 모노- 및 다이-아세틸화된 타르타르산 에스터; 숙신일화된 모노- 및 다이-글리세라이드; 모노- 및 다이-글리세라이드의 시트르산 에스터; 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0693] 앞서 언급한 그룹 내에서, 이온성 계면활성제는 예로서, 레시틴, 라이소레시틴, 인지질, 라이소인지질 및 이들의 유도체; 카르니틴 지방산 에스터염; 황산알킬의 염; 지방산염; 나트륨 도큐세이트; 아실악틸레이트; 모노-

및 다이-글리세라이드의 모노- 및 다이-아세틸화된 타르타르산 에스터; 숙신일화된 모노- 및 다이-글리세라이드; 모노- 및 다이-글리세라이드의 시트르산 에스터; 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0694] 이온성 계면활성제는 레시틴, 라이소레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 포스파티딜세린, 라이소포스파티딜콜린, 라이소포스파티딜에탄올아민, 라이소포스파티딜글리세롤, 라이소포스파티드산, 라이소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP-포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸 에스터, 스테아로일-2-1락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 숙신일화된 모노글리세라이드, 모노/다이글리세라이드의 모노/다이아세틸화된 타르타르산 에스터, 모노/다이글리세라이드의 시트르산 에스터, 콜릴사르코신, 카프로에이트, 카프틸에이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올리에이트, 리시놀레이트, 리놀레이트, 리놀레네이트, 스테아레이트, 라우릴 설페이트, 테라세실 설페이트, 도큐세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴 및 이들의 염 및 혼합물의 이온화된 형태일 수 있다.

[0695] 친수성 비이온성 계면활성제는 알킬글루코사이드; 알킬말토사이드; 알킬티오글루코사이드; 라우릴 마크로폴글리세라이드; 폴리옥시알킬렌 알킬 에터, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에터; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스터, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스터 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 다이에스터; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스터; 폴리글리세롤 지방산 에스터; 폴리옥시알킬렌 솔비탄 지방산 에스터, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 지방산 에스터; 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 지방산 및 스테롤; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 유도체 및 이들의 유사체의 적어도 하나의 구성원과 폴리올의 친수성 에스터교환반응 산물; 폴리옥시에틸화된 비타민 및 이의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 이들의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 지방산 에스터, 및 트라이글리세라이드, 식물성 오일 및 수소화된 식물성 오일의 적어도 하나의 구성원과 폴리올의 친수성 에스터교환반응 산물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 솔비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트리톨 또는 사카라이드일 수 있다.

[0696] 기타 친수성-비이온성 계면활성제 PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 다이라우레이트, PEG-12 올리에이트, PEG-15 올리에이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. PEG-20 올리에이트, PEG-20 다이올리에이트, PEG-32 올리에이트, PEG-200 올리에이트, PEG-400 올리에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 다이스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 다이라우레이트, PEG-25 글리세릴 트라이올리에이트, PEG-32 다이올리에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올리에이트, PEG-30 글리세릴 올리에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 팜핵유, PEG-50 수소화된 피마자유, PEG-40 피마자유, PEG-35 피마자유, PEG-60 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, PEG-60 수소화된 피마자유, PEG-60 옥수수유, PEG-6 카프레이트/카프틸레이트 글리세라이드, PEG-8 카프레이트/카프틸레이트 글리세라이드, 폴리글리세릴-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 피토 스테롤, PEG-30 소야 스테롤, PEG-20 트라이올리에이트, PEG-40 솔비탄 올리에이트, PEG-80 솔비탄 라우레이트, 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 80, POE-9 라우릴 에터, POE-23 라우릴 에터, POE-10 올레일 에터, POE-20 올레일 에터, POE-20 스테아릴 에터, 토코페릴 PEG-100 숙시네이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10올리에이트, 트윈 40, 트윈 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 논일 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸페놀 시리즈 및 폴록사머.

[0697] 적합한 친유성 계면활성제는 단지 예로서: 지방 알코올; 글리세롤 지방산 에스터; 아세틸화된 글리세롤 지방산 에스터; 저급 알코올 지방산 에스터; 프로필렌 글리콜 지방산 에스터; 솔비탄 지방산 에스터; 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 지방산 에스터; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화된 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에터; 당 에스터; 당 에터; 모노- 및 다이-글리세라이드의 락트산 유도체; 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 지방산 및 스테롤 중 적어도 하나의 구성원과 폴리올의 소수성 에스터교환반응 산물; 지용성 비타민/비타민 유도체; 및 이들의 혼합물. 이 그룹 내에서, 친유성 계면활성제의 비제한적 예는 글리세롤 지방산 에스터, 프로필렌 글리콜 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 포함하거나, 또는 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 및 트라이글리세라이드의 적어도 하나의 구성원과 폴리올의 소수성 에스터교환반응 산물이다.

[0698] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 제공된 화합물의 양호한 안정화 및/또는 용해를 보장하기 위해 그리고 화합물의 침전을 최소화하기 위해 가용화제를 포함할 수 있다. 이는 비경구 용도에 대해, 예를 들어 주사용 약제학적 조성물에 대해 특히 중요할 수 있다. 가용화제는 또한 친수성 약물 및/또는 다른 성분, 예컨대 계면활성제의 용해도를 증가시키기 위해, 또는 안정한 또는 균질한 용액 또는 분산물로서 약제학적 조성물을 유

지하기 위해 첨가될 수 있다.

[0699] 적합한 가용화제의 예는 다음의, 알코올 및 폴리올, 예컨대 에탄올, 아이소프로판올, 부탄올, 벤질 알코올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄다이올 및 이의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 솔비톨, 만니톨, 트랜스쿠톨, 다이메틸 아이소솔바이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알코올, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 기타 셀룰로스 유도체, 사이클로덱스트린 및 사이클로덱스트린 유도체; 평균 분자량이 약 200 내지 약 6000인 폴리에틸렌 글리콜의 에터, 예컨대 테트라하이드로프루프릴 알코올 PEG 에터(글리코퓨롤) 또는 메톡시 PEG; 아마이드 및 기타 질소-함유 화합물, 예컨대 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ϵ -카프로락탐, N-알킬피롤리돈, N-하이드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프로락탐, 다이메틸아세트아마이드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스터, 예컨대 에틸 프로피오네이트, 트라이뷰틸시트레이트, 아세틸 트라이에틸시트레이트, 아세틸 트라이뷰틸 시트레이트, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 뷰티레이트, 트라이아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 다이아세테이트, ϵ -카프로락톤 및 이들의 이성질체, δ -발레로락톤 및 이의 이성질체, β -부티로락톤 및 이의 이성질체; 및 당업계에 공지된 다른 가용화제, 예컨대 다이메틸 아세트아마이드, 다이메틸 아이소솔바이드, N-메틸피롤리돈, 모노옥탄오인, 다이에틸렌 글리콜 모노에틸 에터, 및 물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0700] 가용화제의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 예는 트라이아세틴, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 다이메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린s, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코퓨롤, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜 및 다이메틸 아이소솔바이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 가용화제는 솔비톨, 글리세롤, 트라이아세틴, 에틸 알코올, PEG-400, 글리코퓨롤 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0701] 포함될 수 있는 가용화제의 양은 조성물에 따라 다를 수 있다. 주어진 가용화제의 양은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있는 생체허용가능한 양으로 제한될 수 있다. 일부 환경에서, 과량의 생체허용가능한 양으로 가용화제의 양을 포함하는 것, 예를 들어 약물의 농도를 최대화하는 것이 유리할 수 있으며, 과량의 가용화제는 통상적인 기법, 예컨대 증류 또는 증발을 이용하여 대상체에게 약제학적 조성물을 제공하기 전에 제거된다. 따라서, 존재한다면, 가용화제는 약물 및 다른 부형제의 조합된 중량을 기준으로 약 10중량%, 약 25중량%, 약 50중량%, 약 100중량%, 또는 약 200중량%의 중량비일 수 있다. 원한다면, 매우 소량의, 예컨대 약 5%, 2%, 1% 또는 심지어 그 미만의 가용화제가 또한 사용될 수 있다. 전형적으로, 가용화제는 약 1중량% 내지 약 100%, 더 전형적으로는 약 5중량% 내지 약 25중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0702] 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 부형제는 디택키파이어(detackifier), 소포제, 완충제, 중합제, 항산화제, 보존제, 킬레이트제, 점도조절제, 등장제, 향미제, 착색제, 오일, 취기제, 불투명제, 현탁제, 결합제, 충전제, 가소제, 윤활제 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0703] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트제, 향미생물 보존제, 향진균 보존제, 알코올 보존제, 산성 보존제, 및 기타 보존제를 포함할 수 있다. 예시적인 항산화제는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아코빌 팔미테이트, 뷰틸화된 하이드록시아니솔, 뷰틸화된 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필갈레이트, 아스코르브산나트륨, 아황산수소나트륨, 메타중아황산나트륨 및 아황산나트륨을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 킬레이트제는 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA), 시트르산 일수화물, 에디트산이나트륨, 이디트산나트륨, 에디트산, 푸마르산, 말산, 인산, 에디트산나트륨, 타르타르산 및 에디트산삼나트륨을 포함한다. 예시적인 향미생물 보존제는 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 벤질 알코올, 브로노폴, 세트리마이드, 염화세틸피리디늄, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로자일렌올, 크레졸, 에틸알코올, 글리세린, 헥세딘, 이미드유레아, 페놀, 펜옥시에탄올, 페닐에틸 알코올, 질산페닐수은, 프로필렌 글리콜 및 티메로살을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 향진균 보존제는 뷰틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 벤조산칼륨, 솔브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨 및 솔브산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 알코올 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 하이드록시벤조에이트 및 페닐에틸 알코올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타카로틴, 시트르산, 아세트산, 데하이드로아세트산, 아스코르브산, 솔브산 및 피트산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 기타 보존제는 토코페롤, 아세트산토코페롤, 테테록심 메실레이트, 세트리마이드, 뷰틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 뷰틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 에틸렌다이아민, 라우릴황산나트륨(SLS), 라우릴 에터황산나트륨(SLES), 아황산수

소나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산칼륨, 메타중아황산칼륨, 글리단트 플러스(Glydant Plus), 페노립(Phenonip), 메틸파라벤, 게르말(Germall) 115, 게르마벤(Germaben) II, 네올론(Neolone), 카톤(Kathon) 및 유실(Euxyl)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 보존제는 항산화제일 수 있다. 다른 실시형태에서, 보존제는 킬레이트제일 수 있다.

[0704] 예시적인 오일은 아몬드, 아프리카트 커널, 아보카도, 바바수, 베르가못, 블랙 커런트 씨, 보리지, 케이드, 카모마일, 카놀라, 캐러웨이, 브라질밀랍야자, 피마자, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구간, 커피, 옥수수, 면실, 예뮤, 유칼립투스, 달맞이꽃, 어류, 아마씨, 제라니올, 조롱박, 포도씨, 해즐넛, 히습, 아이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿡니 너트, 라반딘, 라벤더, 레몬, 릿치아 쿠베바(litsea cubeba), 마카다미아 너트, 아욱, 망고씨, 메도우폼씨, 밍크, 넛메그, 올리브, 오렌지, 오렌지 러피, 팜, 팜핵, 피치커널, 땅콩, 양귀비씨, 호박씨, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화, 샌들우드, 사스쿠아나, 세이보리, 산자나무, 참깨, 쉬어버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 동백, 베티브, 호두 및 밀배아 오일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 오일은 뷰틸 스테아레이트, 카프릴 트라이글리세라이드, 카프르 트라이글리세라이드, 사이클로메티콘, 다이에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 아이소프로필 미리스테이트, 광유, 옥틸도데칸올, 올레일 알코올, 실리콘 오일 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0705] 유성/수성 에멀전 제형은 유화제를 포함할 수 있거나, 또는 적어도 하나의 유화제와 지방 또는 오일과의 또는 지방과 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 친수성 유화제는 안정제로서 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함될 수 있다. 일 실시형태에서, 오일과 지방이 둘 다 사용될 수 있다. 종합하면, 안정제(들)가 첨가된 또는 안정제(들)가 없는 유화제(들)는 유화 왁스를 생성하며, 오일 및 지방 형태와 함께 왁스는 유화 연고 베이스를 형성한다. 이 연고 베이스는 크림 제형의 유성 분산상을 형성한다. 개시된 제형에서 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정제는 트윈 60, 스펀(Span) 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 라우릴황산나트륨, 글리세릴 다이스테아레이트를 단독으로 또는 왁스 또는 당업계에 잘 공지된 다른 물질과 함께 포함한다. 일부 경우에, 약제학적 에멀전 제형에서 사용될 가능성이 있는 오일(들)에서 활성 화합물의 용해도는 낮을 수 있다. 직쇄 또는 분지쇄, 일- 또는 이염기성 알킬 에스터는 용해도를 도울 수 있고, 예컨대 다이-아이소아디페이트, 아이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 다이에스터, 아이소프로필 미리스테이트, 데실 올리에이트, 아이소프로필 팔미테이트, 뷰틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 분지쇄 에스터의 배합물이 사용될 수 있다. 이들은 필요한 특성에 따라서 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 고융점 지질, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 기타 광유가 사용될 수 있다.

[0706] 추가로, 산 또는 염기는 가공을 용이하게 하거나, 안정성을 향상시키거나 또는 다른 이유를 위해 약제학적 조성물 내로 혼입될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염기의 예는 아미노산, 아미노산 에스터, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화알루미늄, 탄산칼슘, 수산화마그네슘, 마그네슘알루미늄실리케이트, 합성규산알루미늄, 합성 하이드로칼사이트, 수산화마그네슘알루미늄, 다이아이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, 트라이에탄올아민, 트라이에틸아민, 트라이아이소프로판올아민, 트라이메틸아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS) 등을 포함한다. 또한 약제학적으로 허용가능한 산, 예컨대 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설펜산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 뷰티르 산, 카본산, 시트르산, 지방산, 폼산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설펜산, 아이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 옥살산, 파라-브로모페닐설펜산, 프로피온산, p-톨루엔설펜산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설펜산, 요산 등의 염인 염기가 적합하다. 다양성자성산의 염, 예컨대 인산나트륨, 인산수소이나트륨 및 인산이수소나트륨이 또한 사용될 수 있다. 염기가 염일 때, 양이온은 염의 편리한 그리고 약제학적으로 허용가능한 양이온, 예컨대 암모늄, 알칼리금속, 알칼리토금속 등일 수 있다. 예는 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0707] 적합한 산은 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기산이다. 적합한 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등을 포함한다. 적합한 유기산의 예는 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설펜산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 뷰티르산, 카본산, 시트르산, 지방산, 폼산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설펜산, 아이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 메탄설펜산, 옥살산, 파라 브로모페닐설펜산, 프로피온산, p-톨루엔설펜산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설펜산, 요산 등을 포함한다.

[0708] 1B. 비경구 투여용 제형

- [0709] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 및 비경구 투여에 적합한 1종 이상의 약제학적 부형제를 함유하는 비경구 투여용 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 (i) 유효량의 개시된 화합물; 선택적으로 (ii) 유효량의 1종 이상의 제2 제제; 및 (iii) 비경구 투여에 적합한 1종 이상의 약제학적 부형제를 함유하는 비경구 투여용 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 추가로 (iv) 유효량의 제3 제제를 함유한다.
- [0710] 개시된 약제학적 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태는 참깨유, 옥수수유, 면실유, 또는 땅콩유뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스 또는 멸균 수용액 및 유사한 약제학적 비히클과 함께 수성 또는 유성 현탁액 또는 에멀전을 포함한다. 식염수 중의 수용액은 또한 통상적으로 주사를 위해 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알코올 등(및 이의 적합한 혼합물), 사이클로텍스트린 유도체, 염화나트륨, 트래거캔스검, 완충제 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다.
- [0711] 식염수 중의 수용액은 또한 통상적으로 주사를 위해 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등(및 이의 적합한 혼합물), 사이클로텍스트린 유도체 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우에 필요한 입자 크기의 유지를 위해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 솔보산, 티메로살 등에 의해 초래될 수 있다.
- [0712] 일부 실시형태에서, 활성 성분은 또한 식염수, 텍스트로스 또는 물을 포함하는 적합한 담체와 함께, 또는 사이클로텍스트린(예를 들어, 캡티솔(Captisol)), 공용매 가용화(예를 들어, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화(예를 들어, 트윈 80)와 함께 포함하는 적합한 담체를 지니는 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0713] 멸균 주사용 용액은 상기 열거한 바와 같은 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매 중에서 필요한 양으로 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을 혼입한 다음, 적절하다면, 멸균 여과에 의해 제조된다. 일반적으로, 분산물은 염기성 분산 매질 및 상기 열거한 것으로부터의 적절한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 다양한 멸균 활성 성분을 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 특정 제조 방법은 진공 건조 및 냉동 건조 기법인데, 이는 활성 성분의 분말 + 이의 이전의 멸균 여과 용액으로부터의 임의의 추가적인 성분을 수득한다.
- [0714] 멸균 주사용 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄다이올 중의 용액으로서 비독성의 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균, 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함하는 임의의 완하성 지방유가 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산은 주사용 제제에서의 용도를 발견한다.
- [0715] 주사용 제형은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전 멸균 수 또는 다른 주사가능한 매질 중에서 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 주사용 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 약 0.1 내지 약 5% w/w를 함유할 수 있다.
- [0716] 1C. 국소 투여용 제형
- [0717] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 및 국소(예를 들어, 경피) 투여에 적합한 1종 이상의 약제학적 부형제를 함유하는 국소 투여용 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 (i) 유효량의 개시된 화합물; 선택적으로 (ii) 유효량의 1종 이상의 제2 제제; 및 (iii) 국소 투여에 적합한 1종 이상의 약제학적 부형제를 함유하는 국소 투여용 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 추가로 (iv) 유효량의 제3 제제를 함유한다.
- [0718] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 국부 또는 국소 투여에 적합한 고체, 반고체 또는 액체 형태, 예컨대 젤, 수용성 젤리, 도찰제, 크림, 로션, 현탁액, 폼, 분말, 슬러리, 연고, 용액, 오일, 페이스트, 좌약, 스프레이, 에멀전, 식염수 용액, 다이메틸설폭사이드(DMSO)계 용액의 제제로 제형화될 수 있다. 일반적으로, 더 고밀도를 지니는 담체는 활성 성분과 대한 장기간 노출을 지니는 영역을 제공할 수 있다. 대조적으로, 용액 제형은 선택 영역에 대한 활성 성분의 더 즉각적인 노출을 제공할 수 있다. 예를 들어, 연고 제형은 파라핀 또는 수산화성일 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스를 지니는 크림으로 제형화될 수 있다. 크림 베이스의 수성상은, 예를 들어 적어도 약 30% w/w의 다가 알코올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-다이올, 만니톨, 솔비톨, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

- [0719] 약제학적 조성물은 또한 피부 장벽의 각질층 투과성에 따라 치료 분자의 침투를 증가시키고, 치료 분자의 전달을 돕는 화합물인, 적합한 고체 또는 겔상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 국소 제형 분야의 당업자에게 공지된 다수의 이들 침투 향상 분자가 있다. 이러한 담체 및 부형제의 예는 보습제(예를 들어, 유레아), 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜), 알코올(예를 들어, 에탄올), 지방산(예를 들어, 올레산), 계면활성제(예를 들어, 아이소프로필 미르스테이트 및 라우릴황산나트륨), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 설포사이드, 테르펜(예를 들어, 멘톨), 아민, 아마이드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0720] 개시된 방법에서 사용하기 위한 다른 예시적인 제형은 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치는 다른 제제와 함께 또는 다른 제제 없이 제어된 양으로 본 명세서에 제공되는 바와 같은 화합물의 연속적 또는 불연속적 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 패치는 저장소 및 다공성 막 유형 또는 고체 기질 다양성을 가질 수 있다. 두 경우 중 하나에, 활성제는 저장소로부터 연속적으로 또는 활성제 침투성 접착제 내로 막을 통해 마이크로캡슐이 전달될 수 있다. 활성제가 피부를 통해 흡수되면, 활성제의 제어 및 사전결정된 유동이 수용인에게 투여될 수 있다. 마이크로캡슐의 경우에, 캡슐화제는 또한 막으로서 작용할 수 있다.
- [0721] 약제학적 제제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 용도는 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,023,252호, 제4,992,445호 및 제5,001,139호 참조. 이러한 패치는 연속적, 박동성에 대해 또는 약제의 요구시 전달을 위해 구성될 수 있다.
- [0722] 본 명세서에 기재된 진피내 약제학적으로 허용가능한 조성물을 전달하는데 사용하기 위한 적합한 장치는 미국 특허 제4,886,499호; 제5,190,521호; 제5,328,483호; 제5,527,288호; 제4,270,537호; 제5,015,235호; 제5,141,496호; 및 제5,417,662호에 기재된 것과 같은 짧은 바늘 장치를 포함한다. 진피내 조성물은 피부 내로 바늘의 효과적인 침투 깊이를 제한하는 장치, 예컨대 국제특허출원 공개 WO 99/34850에 기재된 것 및 이의 기능적 동등물에 의해 투여될 수 있다. 각질층을 뚫고 진피에 도달하는 분출을 생성하는 주사기를 통해 및/또는 바늘을 통해 진피에 액체 백신을 전달하는 분출 주사 장치가 적합하다. 분출 주사 장치는, 예를 들어, 미국 특허 제5,480,381호; 제5,599,302호; 제5,334,144호; 제5,993,412호; 제5,649,912호; 제5,569,189호; 제5,704,911호; 제5,383,851호; 제5,893,397호; 제5,466,220호; 제5,339,163호; 제5,312,335호; 제5,503,627호; 제5,064,413호; 제5,520,639호; 제4,596,556호; 제4,790,824호; 제4,941,880호; 제4,940,460호; 및 국제특허출원 공개 WO97/37705 및 WO 97/13537에 기재되어 있다. 피부의 외부층을 통해 진피에 대해 분말 형태로 백신을 가속화시키기 위해 압축 가스를 사용하는 탄도 분말/입자 전달 장치가 적합하다. 대안적으로 또는 추가적으로, 진피내 투여의 분류 망투(mantoux) 방법에서 통상적인 주사기가 사용될 수 있다.
- [0723] 화학식 I의 화합물의 농도가 용매 중의 화합물의 용해도 제한만큼 높을 수 있지만, 국소 투여가능한 제형은, 예를 들어, 개시된 화합물의 약 1% 내지 약 10% (w/w)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 국소 투여가능 제형은, 예를 들어, 약 0.001% 내지 약 10%(w/w) 화합물, 약 1% 내지 약 9%(w/w) 화합물, 예컨대 약 1% 내지 약 8%(w/w), 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 7%(w/w), 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 6% (w/w), 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 5% (w/w), 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 4% (w/w), 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 3% (w/w), 추가로 예컨대 약 1% 내지 약 2% (w/w), 및 추가로 예컨대 약 0.1% 내지 약 1% (w/w) 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 국소 제형은 약 0.1mg 내지 약 150mg을 포함하며, 1일에 1 내지 4회, 예컨대 1 또는 2회로 투여된다. 국소 투여용 제형은 본 명세서에 기재된 추가적인 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.
- [0724] 1D. 흡입 투여용 제형
- [0725] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물, 및 국소 투여에 적합한 1종 이상의 약제학적 부형제를 함유하는 흡입 투여용 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 (i) 유효량의 개시된 화합물; 선택적으로 (ii) 유효량의 1종 이상의 제2 제제; 및 (iii) 흡입 투여에 적합한 1종 이상의 약제학적 부형제를 함유하는 흡입 투여용 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 추가로 (iv) 유효량의 제3 제제를 함유한다.
- [0726] 흡입 또는 통기를 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 및 분말에서 용액 및 현탁액을 포함한다. 액체 또는 고체 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 적합한 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 적합한 부형제는 식염수, 벤질 알코올 및 플루오로탄소를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 약제학적으로 허용가능한 용매 중의 약제학적 조성물

은 비활성 기체의 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접적으로 흡입될 수 있거나, 또는 분무 장치는 안면 마스크 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 약제학적 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터, 예를 들어 경구 또는 비경구로 투여될 수 있다.

[0727] 1E. 안구 투여용 제형

[0728] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물, 및 안구 투여에 적합한 1종 이상의 약제학적 부형제를 함유하는 안구 투여용 약제학적 조성물이 제공된다. 안구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 수성 또는 비수성 액체, 수중유 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전 중에서 사전결정된 양의 활성 성분을 각각 함유하는 별도의 제형, 예컨대 점적 또는 스프레이로서 제공될 수 있다. 다른 투여 형태는 안내 주사, 유리체내 주사, 국소 또는 약물 용리 장치, 마이크로캡슐, 이식물 또는 미세유체 장치의 사용을 통하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물은 계면 필름으로 둘러싸인 유성 코어를 갖는 콜로이드 입자를 지니는 유성 및 수성 에멀전과 같은 화합물의 안내 침투를 증가시키는 담체 또는 부형제와 함께 투여된다. 국소, 결막하, 눈주위, 안구뒤, 눈 주변부, 전방내, 유리체내, 안구내, 망막하, 공막열 및 맥락막 위 투여를 포함하는 눈에 대한 모든 국소 경로가 사용될 수 있다는 것이 상정된다. 정맥내, 피하 및 경구 전달을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 전신 또는 비경구 투여가 실현될 수 있다. 예시적인 투여 방법은 용액 또는 현탁액의 유리체내 또는 눈 주변부 주사, 또는 생분해성 또는 비-생분해성 장치의 유리체내 또는 눈 주변부 배치, 또는 용액 또는 현탁액의 국소 안구 투여에 의해 또는 겔 또는 크림 제형의 후부 공막열 투여일 수 있다.

[0729] 눈 점적은 생리 식염수, 완충 용액 등과 같은 멸균 수용액 중에서 활성 성분을 용해함으로써, 또는 사용 전 용해될 분말 조성물을 함함으로써 제조될 수 있다. 밸런스 염 용액, 식염수 용액, 수용성 폴리머, 예컨대 폴리 에틸렌 글리콜, 폴리비닐, 예컨대 폴리비닐 알코올 및 포비돈, 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 석유 유도체, 예컨대 광유 및 백색 페트롤라툼, 동물 지방, 예컨대 라놀린, 아크릴 산의 중합체, 예컨대 카복시폴리메틸렌 겔, 식물성 지방, 예컨대 땅콩유 및 다당류, 예컨대 텍스트란 및 글리코 아미노글리칸, 예컨대 하이알루론산나트륨을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 당업계에 공지된 바와 같은 기타 비히클이 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 안 점적에서 보통 사용되는 첨가제가 첨가될 수 있다. 이러한 첨가제는 등장제(예를 들어, 염화나트륨 등), 완충제(예를 들어, 붕산, 인산일수소나트륨, 인산이수소나트륨 등), 보존제(예를 들어, 염화벤즈알코늄, 염화벤조에토늄, 클로로부탄올 등), 증점제(예를 들어, 당류, 예컨대 락토스, 만니톨, 말토스 등; 예를 들어, 하이알루론산 또는 그의 염, 예컨대 하이알루론산나트륨, 하이알루론산 칼륨 등; 예를 들어, 뮤코다당류, 예컨대 콘드로이틴 황산 등; 예를 들어, 폴리아크릴산나트륨, 카복시비닐 중합체, 가교된 폴리아크릴산, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 또는 당업자에게 공지된 다른 제제)를 포함한다.

[0730] 일부 경우에, 콜로이드 입자는 적어도 하나의 양이온성 제제 및 적어도 하나의 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴록사머, 킬록사폴, 폴리솔베이트, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 솔비탄 에스터, 또는 폴리옥실 스테아레이트를 포함한다. 일부 경우에, 양이온성 제제는 알킬아민, 3차 알킬 아민, 4차 암모늄 화합물, 양이온성 지질, 아미노 알코올, 비구아니딘 염, 양이온성 화합물 또는 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 일부 경우에, 양이온성 제제는 클로르헥시딘, 폴리아미노프로필 비구아니딘, 펜포르민, 알킬비구아니딘 또는 이들의 혼합물과 같은 비구아니딘일 수 있다. 일부 경우에, 4차 암모늄 화합물은 벤즈알코늄 할로겐화물, 라우르알코늄 할로겐화물, 세트리미드, 헥사데실트라이메틸암모늄 할로겐화물, 테트라데실트라이메틸암모늄 할로겐화물, 도데실트라이메틸암모늄 할로겐화물, 세트리모늄 할로겐화물, 벤조에토늄 할로겐화물, 메헨알코늄 할로겐화물, 세트알코늄 할로겐화물, 세트에틸다이모늄 할로겐화물, 세틸피리디늄 할로겐화물, 벤조도데시늄 할로겐화물, 클로르알릴 메텐아민 할로겐화물, 미리스틸알코늄 할로겐화물, 스테아르알코늄 할로겐화물 또는 이들의 2 이상의 혼합물일 수 있다. 일부 경우에, 양이온성 제제는 염화벤즈알코늄, 라우르알코늄 클로라이드, 벤조도데시늄 브로마이드, 벤조에토늄 클로라이드, 헥사데실트라이메틸암모늄 브로마이드, 테트라데실트라이메틸암모늄 브로마이드, 도데실트라이메틸암모늄 브로마이드 또는 이들의 2 이상의 혼합물일 수 있다. 일부 경우에, 오일상은 광유 및 경질 광유, 중쇄 트라이글리세라이드(MCT), 코코넛 오일; 수소화된 면실유, 수소화된 팜유, 수소화된 피마자유 또는 수소화된 대두 오일을 포함하는, 수소화된 오일; 파울옥실-40 수소화된 피마자유, 폴리옥실- 60 수소화된 피마자유 또는 폴리옥실-100 수소화된 피마자유를 포함하는 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유 유도체일 수 있다.

[0731] 일부 실시형태에서, 제형 중의 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 양은 약 0.5% 내지 약 20%, 0.5% 내지

약 10%, 또는 약 1.5% w/w일 수 있다.

[0732] 1F. 제어된 방출 투여를 위한 제형

[0733] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물, 및 제어된 방출 투여에 적합한 1종 이상의 약제학적 부형제를 함유하는 제어된 방출 투여를 위한 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 (i) 유효량의 개시된 화합물; 선택적으로 (ii) 유효량의 1종 이상의 제2 제제; 및 (iii) 제어된 방출 투여에 적합한 1종 이상의 약제학적 부형제를 함유하는 제어된 방출 투여를 위한 약제학적 조성물이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 추가로 (iv) 유효량의 제3 제제를 함유한다.

[0734] 본 명세서에 제공된 화합물과 같은 활성제는 당업자에게 잘 공지된 제어된 방출 수단에 의해 또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 예는 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 및 제4,008,719호; 제5,674,533호; 제5,059,595; 제5,591,767호; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 제5,639,480호; 제5,733,566호; 제5,739,108호; 제5,891,474호; 제5,922,356호; 제5,972,891호; 제5,980,945호; 제5,993,855호; 제6,045,830호; 제6,087,324호; 제6,113,943호; 제6,197,350호; 제6,248,363호; 제6,264,970호; 제6,267,981호; 제6,376,461호; 제6,419,961호; 제6,589,548호; 제6,613,358호; 제6,699,500호에 기재된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 이들 각각은 본 명세서에 참고로 포함된다. 이러한 제형은 다양한 비율로 목적으로 하는 방출 프로파일을 제공하기 위해, 예를 들어, 하이드로프로필메틸셀룰로스, 기타 중합체 기질, 겔, 침투성 막, 삼투 시스템, 다중층 코팅, 마이크로입자, 리포솜, 미소구체 또는 이들의 조합물을 이용하여 하나 이상의 활성제의 느린 또는 제어된 방출을 제공하는데 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 것을 포함하는, 당업자에게 공지된 적합한 제어 방출 제형은 본 명세서에 제공된 활성제와 함께 사용하기 위해 용이하게 선택될 수 있다. 따라서, 제공된 약제학적 조성물은 제어된 방출에 적합한 정제, 캡슐 및 캐플릿과 같지만, 이들로 제한되지 않는 경구 투여에 적합한 단일 단위 제형을 포함한다.

[0735] 모든 제어된 방출의 약제학적 생성물은 그들의 비제어 상대방분에 의해 달성되는 것 이상으로 약물 요법을 개선시키는 통상적인 목표를 가진다. 일부 실시형태에서, 의학적 치료에서 제어 방출 제제의 사용은 최소의 약물 물질이 시간의 최소 양에서 질환, 장애 또는 병태를 치유 또는 제어하기 위해 사용된다는 것을 특징으로 할 수 있다. 제어 방출 제형의 이점은 연장된 약물 활성, 감소된 투약량 빈도 및 증가된 대상 순응을 포함한다. 추가로, 제어된 방출 제형은 작용의 개시 시간 또는 다른 특징, 예컨대 약물의 혈관 수준에 영향을 미치기 위해 사용될 수 있고, 따라서 부작용(예를 들어, 유해 효과)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

[0736] 일부 실시형태에서, 제어된 방출 제형은 목적으로 하는 치료적 효과를 즉각적으로 생성하는 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 양을 초기에 방출하도록 설계되고, 장기간의 시간에 걸쳐 치료적 또는 예방적 효과의 이런 수준을 유지하기 위해 화합물의 다른 양을 점진적으로 및 지속적으로 방출하도록 설계된다. 신체 내 화합물의 이런 일정 수준을 유지하기 위해, 화합물은 신체로부터 대사 및 배설된 약물의 양을 대체할 비율로 제형으로부터 방출되어야 한다. 활성제의 제어 방출은 pH, 온도, 효소, 물 또는 기타 생리적 조건 또는 화합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 조건에 의해 자극될 수 있다.

[0737] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정맥내 주입, 이식가능한 삼투 펌프, 경피 패치, 리포솜 또는 기타 투여 형태를 이용하여 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 펌프가 사용될 수 있다(문헌[Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); Sandek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)] 참조). 다른 실시형태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 제어 방출 시스템은 대상체에서 당업자에 의해 결정된 적절한 부위에 위치될 수 있고, 즉, 따라서 전신 용량의 분획만을 필요로 한다(예를 들어, 문헌[Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 115-138 (vol. 2, 1984)] 참조. 기타 제어 방출 시스템은 문헌[Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)]에 의한 검토에서 논의된다. 하나 이상의 활성제는 체액 중에서 불용성인 외부 중합체 막, 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리염화비닐, 비닐 아세테이트와의 염화비닐 공중합체, 염화비닐리덴, 에틸렌 및 프로필렌, 아이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 뷰틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 삼중합체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체에 의해 둘러싸인 고체 내부 기질, 예를 들어, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리염화비닐, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리아이소프렌, 폴리아이소부틸렌, 폴리부탄다이엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴 및 메타크릴산의 에스터의 하이

트록시겔, 콜라겐, 가교된 폴리비닐알코올 및 가교된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트 중에서 분산될 수 있다. 이어서, 하나 이상의 활성제는 방출 속도 제어 단계에서 외부 중합체를 통해 확산된다. 이러한 비경구 조성물 중의 활성제의 백분율은 이의 구체적 특성뿐만 아니라 대상체의 필요에 의존할 수 있다.

[0738] 2. 투약량

[0739] 본 명세서에 기재된 화합물은 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 제형화된 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물 및/또는 하나 이상의 추가적인 치료제, 예컨대 화학치료제를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 조성물의 형태로 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제 없이 본 명세서에서 제공되는 화합물 만이 제형에 포함될 수 있다. 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 추가적인 치료제는 별개의 약제학적 조성물로 투여되며(예를 들어, 상이한 물리적 및/또는 화학적 특징 때문에) 상이한 경로에 의해(예를 들어, 하나의 치료제는 경구로 투여되는 반면, 다른 하나는 정맥내로 투여될 수 있음) 투여될 수 있다. 다른 예에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 추가적인 치료제는 별도로 그러나 동일한 경로를 통해 투여될 수 있다(예를 들어, 둘 다 경구로 또는 둘 다 정맥내로). 또 다른 예에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 추가적인 치료제는 동일한 약제학적 조성물로 투여될 수 있다.

[0740] 선택된 투약량 수준은, 예를 들어, 사용되는 특정 화합물의 활성, 병태의 중증도, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 배설 속도 또는 대사, 흡수 속도 및 정도, 치료의 지속기간, 다른 약물의 투여, 사용되는 특정 화합물과 병용하여 사용되는 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적 건강상태 및 이전의 이력 및 의학 분야에 잘 공지된 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 따를 것이다.

[0741] 투약량 수준은 또한 선택적으로 최적의 투약량 범위를 동정하는데 사용될 수 있는 시험관내 또는 생체내 분석에 의해 영향을 받을 수 있다. 효과적인 용량에 대한 대략적인 가이드는 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 용량-반응 곡선으로부터 추론될 수 있다.

[0742] 일반적으로, 본 명세서에 기재된 화합물 및/또는 화학치료제의 적합한 1일 용량은, 일부 실시형태에서, 치료제를 생성하는데 효과적인 가장 낮은 용량일 수 있는 화합물의 해당양일 수 있다. 이러한 효과적인 용량은 일반적으로 상기 기재한 인자에 의존할 것이다. 일반적으로, 표시된 효과를 위해 사용될 때, 본 명세서에 기재된 화합물의 용량은 약 0.0001mg 내지 약 100mg/일, 또는 약 0.001mg 내지 약 100mg/일, 또는 약 0.01mg 내지 약 100mg/일, 또는 약 0.1mg 내지 약 100mg/일, 또는 약 0.1mg 내지 약 125mg/일, 또는 약 0.0001mg 내지 약 500mg/일, 또는 약 0.001mg 내지 약 500mg/일, 또는 약 0.01mg 내지 약 1000mg/일, 또는 약 0.01mg 내지 약 500mg/일, 또는 약 0.1mg 내지 약 500mg/일, 또는 약 1mg 내지 약 25mg/일, 또는 약 1mg 내지 약 50mg/일, 또는 약 5mg 내지 약 40mg/일의 범위일 것이다. 예시적인 투약량은 약 10 내지 약 30mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 70 kg 인간에 대해, 적합한 용량은 약 0.05 내지 약 7 g/일, 예컨대 약 0.05 내지 약 2 g/일일 것이다. 환자에 대해 독성이 되는 일 없이 특정 환자에 대한 목적으로 하는 치료적 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양, 조성물 및 투여방식을 얻기 위해 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물에서 활성 성분의 실제 투약량 수준은 다를 수 있다. 일부 예에서, 앞서 언급한 범위의 하한 미만의 투약량 수준은 적절한 것보다 더 클 수 있는 반면, 다른 경우에, 훨씬 더 큰 용량은 임의의 해로운 부작용을 야기하는 일 없이, 예를 들어, 이러한 더 큰 용량을 온 종일 투여를 위한 몇몇 소용량으로 나뉘으로써 사용될 수 있다.

[0743] 일부 실시형태에서, 화합물은 매일, 격일로, 1주 3회, 1주 2회, 매주, 2주마다 또는 다른 간헐적 스케줄로 투여될 수 있다. 투약 스케줄은 "휴약기"를 포함할 수 있고, 즉, 약물은 2주 투약, 1주 휴약, 또는 3주 투약, 1주 투약, 또는 4주 투약, 1주 휴약 등, 또는 약물 휴약 없이 연속적으로 투여될 수 있다. 화합물은 경구로, 직장으로, 비경구로, 정맥내로, 복강내로, 국소로, 경피로, 근육내로, 피하로, 수조내, 질내, 비강내, 설하, 협측으로 또는 임의의 다른 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0744] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물은 다회 용량으로 투여될 수 있다. 투약은 약 1일 당 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 6회 초과일 수 있다. 투약은 약 1개월에 1회, 2주마다 약 1회, 1주에 약 1회, 또는 이틀마다 약 1회일 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 및 다른 제제는 1일 당 약 1회 내지 1일 당 약 6회로 함께 투여된다. 예를 들어, 화합물은 1주 기준(예를 들어, 월요일마다) 무기한으로 또는 1주의 기간 동안, 예를 들어, 4 내지 10주 기준으로 매주 1일 당 1회 이상 투여될 수 있다. 대안적으로, 화합물의 투여 없이 무기한 반복으로 또는 주어진 수의 반복, 예를 들어 4 내지 10주기 동안에, 며칠의 기간 동안 매일(예를 들어, 2 내지 10일) 다음에 며칠의 기간(예를 들어, 1 내지 30일) 동안 투여될 수 있다. 예로서, 본 명세서에 제공된 화합물은 5일 동안 매일 투여, 이어서, 9일 동안 중단, 이어서, 다른 5일 동안 투여, 이어서, 9일 동안 중단 등이 될 수 있고, 주기는 무제한으로 또는 총 4 내지 10회 반복될 수 있다. 다

른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물 및 제제의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 또 다른 실시형태에서, 투여는 약 6일, 약 10일, 약 14일, 약 28일, 약 2개월, 약 6개월 또는 약 1년 동안 계속된다. 일부 경우에, 연속적 투약이 달성되고, 필요하다면, 유지될 수 있다.

[0745] 본 명세서에 개시된 바와 같은 약제학적 조성물의 투여는 필요하다면 계속될 수 있다. 일부 실시형태에서, an 본 명세서에 개시된 바와 같은 제제는 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 14, 또는 약 28일 초과 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 제제는 약 28, 약 14, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 또는 약 1일 미만 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 제제는, 예를 들어, 만성 효과의 치료를 위해, 진행 중인 기준에 대해 만성적으로 투여될 수 있다.

[0746] 본 명세서에 기재된 화합물이 다른 치료(예컨대 추가적인 화학치료제, 방사선 또는 수술)와 조합하여 투여될 수 있기 때문에, 각각의 제제 또는 요법은 단일 제제 요법에 대해 대응하는 용량보다 더 낮을 수 있다. 단일 제제 요법에 대한 용량은, 예를 들어, 약 0.0001 내지 약 200mg, 또는 약 0.001 내지 약 100mg, 또는 약 0.01 내지 약 100mg, 또는 약 0.1 내지 약 100mg, 또는 약 1 내지 약 50mg/킬로그램 체중/일의 범위일 수 있다.

[0747] 본 명세서에 제공된 화합물이 하나 이상의 제제를 포함하는 약제학적 조성물로 투여되고, 하나 이상의 제제가 본 명세서에 제공된 화합물보다 더 짧은 반감기를 가질 때, 본 명세서에 제공된 제제(들) 및 화합물의 단위 제형은 그에 따라 조절될 수 있다.

[0748] 3. 키트

[0749] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 키트가 제공된다. 키트는 적합한 패키징으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물, 및 사용을 위한 설명서, 임상 연구 논의, 부작용의 목록 등을 포함할 수 있는 기록된 물질을 포함할 수 있다. 키트는 고체 경구 제형, 예컨대 정제 또는 캡슐의 전달에도 적합하다. 이러한 키트는 또한 정보, 예컨대 과학적 참고문헌, 포장 삽입 물질, 임상 시험 결과 및/또는 이들의 요약 등을 포함할 수 있는데, 이들은 약제학적 조성물의 활성 및/또는 이점을 표시하거나 또는 확립하고/하거나 투약, 투여, 부작용, 약물 상호작용 또는 의료인에게 유용한 다른 정보를 기재한다. 이러한 정보는 다양한 연구, 예를 들어, 생체내 모델을 수반하는 실험 동물을 이용하는 연구 및 인간 임상 시험에 기반한 연구의 결과에 기반할 수 있다.

[0750] 일부 실시형태에서, 기억 보조는, 예를 들어 정제 또는 캡슐 다음에 숫자의 형태로 키트와 함께 제공될 수 있고, 이에 의해, 숫자는 이렇게 구체화된 정제 또는 캡슐이 섭취된 요법의 일수에 대응한다. 이러한 기억보조의 다른 예는 카드 상에 인쇄된 달력일 수 있으며, 예를 들어, "첫 주, 월, 화,... 등.... 둘째 주, 월, 화..." 등에 따른다. 기억 보조의 다른 변형은 용이하게 명확할 것이다. "1일 용량"은 주어진 날에 취해질 단일 정제 또는 캡슐 또는 몇몇 정제 또는 캡슐일 수 있다.

[0751] 키트는 추가로 다른 제제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 및 제제는 키트 내의 별개의 용기 내의 별개의 약제학적 조성물로서 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 및 제제는 키트 내 용기 내에서 단일 약제학적 조성물로서 제공된다. 사용을 위한 적합한 패키징 및 추가적인 물품(예를 들어, 액체 제제에 대한 계량컵, 공기에 대한 노출을 최소화하기 위한 호일 랩핑 등)은 당업계에 공지되어 있으며, 키트에 포함될 수 있다. 다른 실시형태에서, 키트는 활성제를 투여하기 위해 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 장치의 예는 주사기, 드립백, 패치 및 흡입기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 기재된 키트는 의사, 간호사, 약사, 처방 관계자 등을 포함하는 의료인에 대해 제공, 시판 및/또는 판촉될 수 있다. 키트는 또한, 일부 실시형태에서, 소비자에게 직접적으로 시판될 수 있다.

[0752] 이러한 키트의 예는 소위 블리스터 팩이다. 블리스터 팩은 패키징 산업에 잘 공지되어 있으며, 약제학적 단위 제형(정제, 캡슐 등)의 패키징을 위해 널리 사용된다. 블리스터 팩은 일반적으로 바람직하게는 투명 플라스틱 물질의 호일로 덮인 상대적으로 뻣뻣한 물질의 시트로 이루어진다. 패키징 과정 동안, 플라스틱 호일에서 오목부가 형성된다. 오목부는 패키징될 정제 또는 캡슐의 크기 및 형상을 가진다. 다음에, 정제 또는 캡슐은 오목부에 위치되고, 상대적으로 뻣뻣한 물질의 시트는 오목부가 형성된 방향과 반대인 호일면에서 플라스틱 호일에 대해 밀봉된다. 그 결과, 정제 또는 캡슐은 플라스틱 호일과 시트 사이의 오목부에 밀봉된다. 시트 강도는 정제 또는 캡슐이 오목부 상에 압력을 적용함으로써 블리스터 팩으로부터 제거될 수 있고, 이에 의해 개구부가 오목부 자리의 시트에서 형성되도록 한다. 이어서 정제 또는 캡슐은 상기 개구부를 통해 제거될 수 있다.

[0753] 키트는 추가로 하나 이상의 활성제를 투여하기 위해 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 비히클을 포함할 수 있다. 예를 들어, 활성제가 비경구 투여를 위해 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공된다면, 키트는 적합한

비히클의 밀봉된 용기를 포함할 수 있으며, 이때, 활성제는 비경구 투여에 적합한 무 미립자 멸균 용액을 형성하도록 용해될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 비히클의 예는 이하를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 주사용수 USP; 수성 비히클, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 염화나트륨 주사액, 링거주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액, 락트산염 링거 주사액, 수산화성 비히클, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 에틸 올리에이트, 아이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트.

[0754] 본 개시내용은 무수 약제학적 조성물 및 활성 성분을 포함하는 제형을 추가로 포함하는데, 물은 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다. 예를 들어, 시간에 따른 제형의 보관 수명 또는 안정성을 결정하기 위해 약제학적 분야에서 장기간 저장을 자극하는 수단으로서 물이 첨가될 수 있다(예를 들어, 약 5%). 무수 약제학적 조성물 및 제형은 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 락토스를 함유하는 약제학적 조성물 및 제형은 제조, 포장 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습도와 실질적인 접촉이 예상된다면 무수로 만들어질 수 있다. 무수 약제학적 조성물은 그의 무수 특성이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서, 무수 약제학적 조성물은 그들이 적합한 제형 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 물질을 이용하여 패키징될 수 있다. 적합한 패키징의 예는 밀봉된 호일, 플라스틱 등, 단위 용량 용기, 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0755] 치료 방법

[0756] 본 명세서에서 사용되는 "돌연변이체 EGFR-매개 장애"는 임의의 엑손에서 하나 이상의 돌연변이를 갖고 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 것을 포함하는 EGFR과 관련된 비정상 EGFR-매개 신호전달 경로를 수반하는 질환 또는 장애를 지칭한다. 일 실시형태에서, 돌연변이체 EGFR은 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 돌연변이를 가진다. 다른 실시형태에서, 돌연변이체 EGFR-매개 장애는 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 EGFR과 관련될 수 있다.

[0757] 본 명세서에서 사용되는 "돌연변이체 HER2-매개 장애"는 임의의 엑손에서 하나 이상의 돌연변이를 갖고 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 것을 포함하는 EGFR과 관련된 비정상 HER2-매개 신호전달 경로를 수반하는 질환 또는 장애를 지칭한다. 일 실시형태에서, 돌연변이체 HER2은 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 돌연변이를 가진다. 다른 실시형태에서, 돌연변이체 HER2-매개 장애는 엑손 20 도메인에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 HER2과 관련될 수 있다.

[0758] 일부 실시형태에서, 일부 경우에 용액 중에서 돌연변이체 EGFR 키나제 활성을 저해하기 위해 돌연변이체 EGFR을 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물과 접촉시킴으로써 돌연변이체 EGFR 활성을 저해하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 EGFR을 발현시키는 세포, 조직 또는 기관을 본 명세서에 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 돌연변이체 EGFR 활성을 저해하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 대상체에서 돌연변이체 EGFR의 활성을 저해 또는 감소시키기 위해 본 명세서에 제공된 바와 같은 유효량의 화합물을 대상체에게 투여함으로써 대상체(인간과 같은 포유류)에서 돌연변이체 EGFR 활성을 저해하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 키나제 활성은 본 명세서에 제공된 화합물과 접촉될 때, 이러한 접촉이 없는 키나제 활성에 비해 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 초과만큼 저해될 수 있다(예를 들어, 감소될 수 있다). 일부 실시형태에서, 키나제는 엑손 20 돌연변이체 EGFR일 수 있다. 예를 들어, 돌연변이체 EGFR은 엑손 20 돌연변이체 EGFR일 수 있다.

[0759] EGFR 키나제에서, 엑손 20 도메인은 키나제의 C-나선의 C-말단측에서 시작하는 루프에 놓여있다. (Yasuda 2012) HER2의 엑손 20은 유사한 위치에 있다. C-나선이 활성 부위의 일부를 형성할 때, 엑손 20 루프는 돌연변이될 때 더 많은 간접적인 입체배좌적 움직임을 발휘한다. 입체배좌적 변화는 활성 부위 포켓이 미묘한 방식으로 변경되도록 C-나선에 영향을 미친다. 임의의 하나의 이론에 의해 구속되는 일 없이, 이 입체구조적 변화는 야생형 EGFR에 비해 엑손 20 돌연변이체 EGFR 및/또는 엑손 20 돌연변이체 HER2의 선택적 저해를 가능하게 할 수 있다.

[0760] 일부 실시형태에서, 엑손 20 돌연변이체 EGFR은 그의 엑손 20 도메인에서 삼입 돌연변이를 가진다. 삼입 돌연변이는 공지된 저해제, 예컨대 게피티닙 또는 에를로티닙으로 처리될 때 반응의 결여를 나타내는 아미노산 A767, S768, V769, D770, P772 및 H773을 수반하는 것을 지니는, 적어도 EGFR의 잔기 762 내지 774에 대해 기록되었다(Yasuda 2012). 다른 유형의 돌연변이는 EGFR의 활성 부위에 놓이는 엑손 20 도메인, 예컨대 T790M "게이트키퍼" 점 돌연변이에서 생길 수 있다. T790M 돌연변이는 DT와 같은 결실 돌연변이 및 LT와 같은 다른 점 돌연변이

와 함께 일어날 수 있다. 개시된 화합물은 T790M 돌연변이 EGFR에 대한 저해 활성 및 엑손 20 삽입 돌연변이에 대한 활성을 가질 수 있다.

[0761] 일 실시형태에서, 개시된 화합물은 표 1에 나타난 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이 중 하나 이상에 대해 저해 활성을 나타낸다. 상대적 빈도는 환자에서의 EGFR 돌연변이(들)가 결정된 공개된 임상 시험 조사로부터 유래된다. (Yasuda 2012).

표 1

EGFR 아미노산	삽입 돌연변이	상대적 빈도
767	Ala767_Ser768insThrLeuAla	2.5%
768	Ser768_Val769insValAlaSer	5.7%
	Ser768_Val769insAlaTrpThr	
769	Val769_Asp770insAlaSerVal	20.5%
	Val769_Asp770insGlyVal	
	Val769_Asp770insCysVal	
	Val769_Asp770insAspAsnVal	
	Val769_Asp770insGlySerVal	
	Val769_Asp770insGlyValVal	
	Val769_Asp770insMetAlaSerValAsp	

[0762]

EGFR 아미노산	삽입 돌연변이	상대적 빈도
	(서열번호 1)	
770	Asp770_Asn771insSerValAsp	28.7%
	Asp770_Asn771insAsnProGly	
	Asp770_Asn771insAlaProTrp	
	Asp770_Asn771insAsp	
	Asp770_Asn771insAspGly	
	Asp770_Asn771insGly	
	Asp770_Asn771insGlyLeu	
	Asp770_Asn771insAsn	
	Asp770_Asn771insAsnProHis	
	Asp770_Asn771insSerValPro	
	Asp770_Asn771insSerValGln	
	Asp770_Asn771insMetAlaThrPro	
	(서열번호 2)	
	delAsp770insGlyTyr	
771	Asn771_Pro772insHis	4.1%
	Asn771_Pro772insAsn	
	delAsn771insGlyTyr	
	delAsn771insGlyPhe	
772	Pro772_His773insProArg	17.2%
	Pro772_His773insTyrAsnPro	
	Pro772_His773insX	
	Pro772_His773insAspProHis	
	Pro772_His773insAspAsnPro	
	Pro772_His773insGlnVal	
	Pro772_His773insThrProHis	
	Pro772_His773insAsn	

[0763]

EGFR 아미노산	삽입 돌연변이	상대적 빈도
	Pro772_His773insVal	
773	His773_Val774insAsnProHis	14%
	His773_Val774insHis	
	His773_Val774insProHis	
	His773_Val774insGlyAsnProHis (서열번호 3)	
	His773_Val774insGly	
	His773_Val774insGlyHis	
774	Val774_Cys775insHisVal	3.3%

[0764]

[0765]

다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 엑손 20 돌연변이체 EGFR Val769_Asp770insAlaSerVal 및/또는 Asp770_Asn771insAsnProGly 삽입 돌연변이에 대해 저해활성을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 엑손 20 돌연변이체 EGFR Asp770_Asn771insSVD, His773_Val774insNPH, 및 Ala763_Tyr764insFQEA (서열번호 4) 삽입 돌연변이 중 하나 이상에 대해 저해 활성을 나타낸다. 본 명세서에서 표 1에 열거된 바와 같은 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖는 대상체를 포함하는 돌연변이체 EGFR-매개 장애에 대한 치료방법이 제공된다. 다른 실시형태에서, 엑손 20 삽입 돌연변이는 Val769_Asp770insAlaSerVal 및/또는 Asp770_Asn771insAsnProGly로부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, 엑손 20 삽입 돌연변이는 Asp770_Asn771insSVD, His773_Val774insNPH, 및 Ala763_Tyr764insFQEA로부터 선택될 수 있다(서열번호 4).

[0766]

일부 실시형태에서, 일부 경우에 용액 중에서 돌연변이체 HER2 키나제 활성을 저해하기 위해(예를 들어, 선택적으로 조절하기 위해) HER2를 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물과 접촉시킴으로써 돌연변이체 HER2 활성을 저해하는 방법이 개시된다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 HER2는 하나 이상의 엑손 20 돌연변이를 가진다. 일부 실시형태에서, 키나제를 HER2를 저해하기 위한 유효량의 화합물을 함유하는 용액과 접촉시킴으로써 키나제 활성을 저해하기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 키나제를 발현시키는 세포, 조직 또는 기관을 본 명세서에 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 HER2 키나제 활성을 저해하기 위한 방법이 제공된다 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 바와 같은 유효량의 화합물을 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 키나제 활성을 저해하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 키나제 활성은 본 명세서에 제공된 화합물과 접촉될 때, 이러한 접촉이 없는 키나제 활성에 비해 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90% 초과만큼 저해될 수 있다(예를 들어, 감소될 수 있다). 일부 실시형태에서, 키나제는 엑손 20 돌연변이체 HER2일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 상기 대상체(인간과 같은 포유류를 포함)에서 돌연변이체 HER2를 저해 또는 감소시키는데 충분한 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물의 양과 상기 대상체를 접촉시킴으로써 대상체에서 돌연변이체 HER2 활성을 저해하는 방법이 제공된다. 예를 들어, 돌연변이체 HER2는 엑손 20 돌연변이체 HER2일 수 있다.

[0767]

일부 실시형태에서, 엑손 20 돌연변이체 HER2는 HER2의 잔기 770 내지 831에 대해 보고된 엑손 20 도메인에서 삽입 돌연변이를 가진다. (Arcila 2012; Shigematsu et. al. Cancer Res 2005;65:1642-46). 일 실시형태에서, 개시된 화합물은 표 2에 나타난 HER2 엑손 20 삽입 돌연변이 중 하나 이상에 대해 저해 활성을 나타낸다.

표 2

HER2 아미노산	점 및 삽입 돌연변이	상대적 빈도
775	Ala775_Gly776insTyrValMetAla (서열번호 5)	80%
776	Gly776>ValCys	8%
780	Pro780_Tyr781insGlySerPro	4%
776 and 777	Gly776Cys 및 Val777_Gly778insCysGly	4%

[0768]

[0769]

다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 Ala775_Gly776insTyrValMetAla (서열번호 5) 엑손 20 돌연변이체 HER2 삽입 돌연변이에 대한 저해 활성을 나타낸다. 돌연변이체 HER2-매개 장애에 대한 개시된 치료 방법은 특히, 표 2에 열거된 엑손 20 삽입 돌연변이 Ala775_Gly776insTyrValMetAla(서열번호 5) 또는 다른 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖는 해당 대상체에게 적용가능하다.

[0770]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 EGFR/ERBB1, HER2/ERBB2/NEU, HER3/ERBB3 및 HER4/ERBB4를 포함하는 야생형 수용체 타이로신 키나제에 대한 저해 활성을 나타낸다.

[0771]

일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에서 돌연변이체 EGFR -매개 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에서 돌연변이체 EGFR -매개 장애를 개선하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 돌연변이체 EGFR을 저해하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 돌연변이체 EGFR을 발현시키는 세포를 시험관내 또는 생체내에서본 명세서에 제공된 유효량의 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 모든 이들 실시형태에서, 돌연변이체는, 예를 들어, 엑손 20 삽입 돌연변이체일 수 있다. 다른 양상에서, 모든 상기 실시형태에서, 돌연변이체는 선택적으로 다른 돌연변이, 예컨대 D 또는 L을 수반하는 엑손 20 점 돌연변이일 수 있다.

[0772]

일부 실시형태에서, 본 명세서에서 돌연변이체 EGFR-매개 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 예컨대 돌연변이는 다른 항암제(들)(예를 들어, 에를로티닙, 게피티닙, 네라티닙, 아파티닙, 다코미티닙)에 내성이 있는 엑손 20 삽입이고, 상기 방법은 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 수반한다.

[0773]

특정 이론에 의해 제한되는 일 없이, EGFR having 하나 이상의 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖는 EGFR은 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암 NSCLC, 폐 선암종), 결장직장암, 췌장암 및 두경부암과 관련되었다. 엑손 20 삽입 돌연변이는 NSCLC에서 가장 우세하다: 15%의 서유럽인, 30%의 동아시아인 및 50%의 비흡연자. (Yasuda 2012). 두경부암에서, 돌연변이체 EGFR을 표적화하는 현재의 요법은 세툽시맙, 키메라 마우스-인간 IgG1 항체를 포함한다. (Chong et al. 2013). 엑손 20 돌연변이체 EGFR 결장직장암은 세툽시맙 및 파니투무맙, 완전 인간화된 IgG2 항체를 이용하여 치료되었다. 이하 참조. 엑손 20 돌연변이체 EGFR 췌장암은 에를로티닙에 의해 치료되었다. 이하 참조. 선택적으로 엑손 19 D 및/또는 엑손 21 L 돌연변이를 수반하는 T790M 점 돌연변이를 갖는 EGFR은 NSCLC와 관련되었으며, 여기서, 암은 하나 이상의 다른 TKI, 예컨대 에를로티닙 및 게피티닙에 대한 내성이 생겼다.

[0774]

특정 이론에 의해 제한되는 일 없이, 하나 이상의 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖는 HER2는 폐암(예를 들어, NSCLC), 유방암, 난소암, 자궁암 및 위암과 관련되었다. (Santin et al. Int J Gynaecol Obstet 2008;102:128-31). 현재의 요법은 허셉틴 및 퍼투자맙을 포함한다. HER2 돌연변이는 NSCLC의 약 2 내지 4%에 존재한다: 해당 환자의 80 내지 84%는 YVMA 엑손 20 삽입 돌연변이를 가진다. (Arcila 2012).

[0775]

일부 실시형태에서, 본 명세서에서 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2의 하나 이상의 유형과 관련된 질환을 포함하는 질환 병태를 치료하기 위해 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체) 또는 본 명

세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물을 이용하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태 (예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체) 또는 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 과증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0776] 화합물 및 약제학적 조성물은 치료가 필요한 대상체에서 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2 장애를 치료하기 위한 의학의 제조를 위해 본 명세서에 개시된다. 또는 치료가 필요한 대상체에서 돌연변이체 EGFR-매개 장애 또는 돌연변이체 HER2-매개 장애의 치료를 위한 화합물 및 약제학적 조성물이 제공된다. 모든 상기 실시형태에서, 돌연변이체는 엑손 20 삽입 돌연변이일 수 있다. 다른 양상에서, 모든 상기 실시형태에서, 돌연변이체는 선택적으로 다른 돌연변이, 예컨대 D 또는 L을 수반하는 엑손 20 점 돌연변이일 수 있다.

[0777] 본 명세서에 제공된 바와 같은 방법에 따라 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체) 또는 약제학적 조성물로 치료될 수 있는 환자는 폐암, 결장직장암, 췌장암 및 두경부암을 갖는 것으로 진단된 환자를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다. 다른 실시형태에서, 환자는 폐암, 유방암, 난소암, 자궁암 및 위암으로 진단될 수 있다. 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 관리함에 있어서 본 명세서에 제공된 화합물의 효능은 당업계에 공지된 다양한 동물 모델을 이용하여 시험될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Yasuda 2012] 참조.

[0778] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 질환 또는 장애와 관련된 증상은 대조군 수준에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95%만큼 감소될 수 있다. 대조군 수준은 당업계에 공지된 바와 같은 임의의 적절한 대조군을 포함한다. 예를 들어, 대조군 수준은 샘플 또는 치료되는 대상체에서 치료전 수준일 수 있거나, 또는 대조군 집단의 수준(예를 들어, 질환 또는 장애를 갖지 않는 대상체의 수준 또는 질환 또는 장애를 갖지 않는 대상체 또는 질환 또는 장애를 갖지 않는 대상체로부터 유래된 샘플 내 수준)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 감소는, 예를 들어, 적절한 모수 또는 비모수적 통계비교를 이용하여 평가되는 바와 같이 통계적으로 유의할 수 있다.

[0779] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 EGFR-매개 장애 또는 돌연변이체 HER2-매개 장애의 치료는 대상체에서 고형 종양 또는 다른 형태의 암, 예컨대 백혈병을 포함하는 암의 성장, 발생 또는 확산을 저해하거나, 늦추거나 또는 반전시키기 위해 본 명세서에 개시된 치료적 유효량의 화합물을 치료가 필요한 인간 또는 동물에게(단일요법으로서 또는 하나 이상의 다른 항암제, 부작용을 개선하기 위한 하나 이상의 제제, 방사선 등과 병용해서)투여하는 단계를 수반한다. 이러한 투여는 개시된 화합물은 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태 중 하나에 의해 저해되는 하나 이상의 키나제에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법을 구성한다. 일 실시형태에서, 돌연변이체는 엑손 20 삽입 돌연변이일 수 있다.

[0780] 병용요법

[0781] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 병용 요법을 위한 방법이 제공되며, 이때 제제는 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체)와 병용하여 사용되는 표적 효소의 다른 경로, 동일한 경로의 다른 성분 또는 심지어 중복되는 세트를 조절하는 것으로 알려져 있다. 일 양상에서, 이러한 요법은 상승적 또는 상가적 치료 효과를 제공하기 위해 화학치료제, 치료적 항체 및 방사선 치료와 함께 대상 화합물의 병용을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0782] 병용하여 투여될 때, 치료제는 동시에 또는 상이한 시간에 순차적으로 투여되는 별개의 조성물로서 제형화될 수 있거나, 또는 치료제는 단일 조성물로서 제공될 수 있다. 다른 약제학적 제제와 함께 개시된 화합물의 사용을 언급함에 있어서 어구 "병용요법"은 실질적으로 동시 방식으로 각각의 제제뿐만 아니라 순차적 방식으로 각각의 제제의, 둘 중 하나의 경우에, 약물 병용의 유리한 효과를 제공할 요법에서의 공동투여를 의미한다. 공동투여는 특히, 동시 전달, 예를 들어 단일 정제, 캡슐, 주사 또는 고정된 비의 이들 활성제를 갖는 다른 제형뿐만 아니라 다수로 동시 전달, 각각의 제제에 대해 별도의 제형 각각을 포함한다. 따라서, 개시된 화합물의 투여는 암의 예방 또는 치료에서 당업자에게 공지된 추가적인 요법, 예컨대 방사선 요법 또는 세포정지제, 기타 항암제 및 암증상 또는 임의의 약물의 부작용을 개선시키는 다른 약물과 함께일 수 있다.

- [0783] 고정된 용량으로서 제형화된다면, 이러한 병용 생성물은 적합한 투약량 범위 내에서 개시된 화합물을 사용한다. 본 명세서에 제공된 화합물은 또한 병용 제형이 부적절할 때 다른 항암제 또는 세포독성제와 순차적으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 정의된 바와 같은, 병용 요법은 투여 순서로 제한되지 않으며; 개시된 화합물은 다른 항암 또는 세포독성제의 투여 전에, 동시에 또는 후에 투여될 수 있다.
- [0784] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 키나제 저해제(소분자, 폴리펩타이드, 항체 등), 면역억제제, 항암제, 항바이러스제, 항염증제, 항진균제, 항생제 또는 혈관과증식방지제 화합물; 및 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 포함할 수 있다.
- [0785] 본 명세서에 개시된 대안의 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 포함한다. 이러한 조성물은 선택적으로, 예를 들어, 키나제 저해제(소분자, 폴리펩타이드, 항체 등), 면역억제제, 항암제, 항바이러스제, 항염증제, 항진균제, 항생제 또는 혈관과증식 방지제 화합물을 포함하는, 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함할 수 있다.
- [0786] 일 양상에서, 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태 (예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물은 다른 키나제(들) 생성 또는 활성을 저해하는 제제와 병용하여 투여될 때 상승적 또는 상가적 효능이 존재할 수 있다. 이러한 병용은 이러한 효과가 생긴다면, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물의 원치않는 부작용을 감소시킬 수 있다.
- [0787] 일부 실시형태에서, 치료는 하나 이상의 다른 암 요법과 병용하여 제공될 수 있으며, 수술, 방사선요법(예를 들어, 감마-방사선, 중성자빔 방사선요법, 전자빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접방사선치료, 및 전신 방사성 동위원소 등), 내분비 요법, 생물학적 반응 변형제(예를 들어, 인터페론, 인터류킨, 및 종양 괴사 인자(TNF)), 발열 요법, 한냉요법, 임의의 부작용을 약화시키기 위한 제제(예를 들어, 제토제) 및 기타 암 화학요법 약물을 포함한다. 다른 제제(들)는 본 명세서에 제공된 화합물과 함께 사용되는 동일 또는 상이한 제형, 투여경로 및 투약 스케줄을 이용하여 투여될 수 있다.
- [0788] 돌연변이체 EGFR-매개 질환 및 돌연변이체 HER2-매개 질환의 치료를 위해, 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태 (예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물은 항암 약물(예를 들어, 항증식제, 항신생혈관계 및 기타 화학치료제)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 통상적으로 처방되는 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 다른 양상에서, 본 명세서에서 항암제(예를 들어, 화학치료제)의 양과 병용하여 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체)의 양을 포함하는, 대상체에서 비정상 세포 성장을 저해하기 위한 약제학적 조성물이 제공된다. 다수의 화학치료제는 당업계에 현재 공지되어 있고, 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학치료제는 유사분열 저해제, 알킬화제, 대사저해제, 개재 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 토포아이스오머라제 저해제, 생물학적 반응 변형제, 항호르몬, 신생혈관생성 저해제, 항생제, 면역학적 제제, 인터페론 유형 제제 및 항안드로겐으로부터 선택될 수 있다. 비제한적 예는 화학치료제, 세포독성제, 및 비펩타이드 소분자, 예컨대 글리벡(Gleevec)(등록상표)(이마티닙 메실레이트), 벨케이드(Velcade)(등록상표)(보르테조미드), 카소텍스(Casodex)(비칼루타마이드), 이레사(Iressa)(등록상표) 및 아드리아마이신뿐만 아니라 화학치료제의 숙주를 포함한다. 화학치료제의 비제한적 예는 알킬화제, 예컨대 티오테과 및 사이클로포스파마이드(사이토산(CYTOXAN)(등록상표)); 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 유레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민(알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포르아마이드, 트라이에틸렌티오포스포르아마이드 및 트라이메틸올로멜라민을 포함); BTK 저해제, 예컨대 이브루티닙(PCI-32765) 및 AVL-292; HDAC 저해제, 예컨대 보리노스타트, 로미렙신, 파노비노스타트, 발프론산, 벨리노스타트, 모세티노스타트, 아브렉시노스타트, 엔티노스타트, SB939, 레스미노스타트, 기비노스타트, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215 및 케베트린; JAK-STAT 저해제, 예컨대 레스타우르티닙, 토파시티닙, 록소리티닙, 파크리티닙, CYT387, 바리시티닙, 포스타마티닙, GLPG0636, TG101348, INCB16562 및 AZD1480; 질소 머스타드, 예컨대 베다무스틴, 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 로렐비신, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 유라실 머스타드; 나이트로소유레아, 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생

제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 카소덱스(Casodex)(상표명), 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포토피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 루베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 대사저해제, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로유라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프랄라트렉세이트, 프테로프테린, 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자유리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시유리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스탄올, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티마이드, 미토탄, 트라이로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라뷰실; 비산트렌; 데다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 다이아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시유레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다물; 나이트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK(등록상표); 라족산; 시조퓨란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라이아지쿠온; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 유레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토프로니톨; 미토탄; 피로프로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 탁산, 예를 들어, 파클리탁셀(탁솔(TAXOL)(상표명), 뉴저지주 프린스턴에 소재한 브리스톨-마이어 스쿼프 옹콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology)) 및 도세탁셀(탁소텔(TAXOTERE)(상표명), 프랑스 안토니에 소재한 롱프랑 로리사(Rhone-Poulenc Rorer)) 및 아브락산(ABRAXANE)(등록상표)(파클리탁셀 단백질 결합 입자); 레티논산; 에스페르아미신; 카페시타빈; 및 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체)를 포함한다. 또한, 예를 들어, 타목시펜(놀바덱스(Nolvadex)(상표명)), 랄록시펜, 방향화효소 저해 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(파레스톤(Fareston))을 포함하는 항에스트로겐과 같이 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 저해하는 작용을 하는 항호르몬제; 및 항-안드로겐, 예컨대 플루타마이드, 닐루타마이드, 비칼루타마이드, 류플롤라이드 및 고세렐린; 클로람부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토크세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 캅토테신-11 (CPT-11); 토포아이스머라제 저해제 RFS 2000; 및 다이플루오로메틸오르니틴(DMFO)이 적합한 화학치료 세포 조건화제로서 포함된다.

[0789] 원한다면, 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물은 통상적으로 처방되는 항암 약물, 예컨대 이하로 제한되는 것은 아니지만, 허셉틴(Herceptin)(등록상표), 아바스틴(Avastin)(등록상표), 에르비투스(Erbix)(등록상표), 리툭산(Rituxan)(등록상표), 탁솔(등록상표), 아리미덱스(Arimidex)(등록상표), 탁소텔(Taxotere)(등록상표), ABVD, AVICINE, 아바고보맴, 아크리딘 카복시아마이드, 다데카투무맘, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신, 알파라딘, 압로시딘, 3-아미노피리딘-2-카복스알데하이드 티오세미카바존, 아모나파이드, 안트라센다이온, 항-CD22 이뮤노톡신, 항신생물, 항종양형성 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다(Biricodar), 브로스타리신, 브리오스타틴, 부티오닌 설펝시민, CBV(화학요법), 칼리쿨린, 크리조티닙, 세포 주기 비특이적 항신생물제, 다이클로로아세트산, 디스코르모라이드, 엘사미트루신, 예노시타빈, 에포틸론, 에리볼린, 에베로리무스, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포르테신, 포스페스트롤, ICE 화학요법, IT-101, 이맥손, 이미퀴모드, 인돌로카바졸, 이로폴벤, 라니퀴달, 라로탁셀, 레날도마이드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파마이드, 미토줄로마이드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 파우파우, 픽산트론, 프로테아좀 저해제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포르아마이드 A, 사파시타빈, 스텐포드 V, 스완소닌, 탈라포르핀, 타리퀴달, 테가푸르-유라실, 테모달, 테세탁셀, 트리플라틴 사질산염, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트룩사시타빈, 유라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126 및 조수퀴달과 같지만, 이들로 제한되지 않는 통상적으로 처방되는 항암 약물과 병용하여 사용될 수 있다.

[0790] 다른 화학치료제는 항에스트로겐(예를 들어, 타목시펜, 랄록시펜 및 메게스트롤), LHRH 효현제(예를 들어, 고세렐린 및 류플롤라이드), 항안드로겐(예를 들어, 플루타마이드 및 비칼루타마이드), 광역동 요법(예를 들어, 베르토포르핀(BPD-MA), 프탈로사이아닌, 광감각제 Pc4 및 데메톡시-하이포크렐린 A(2BA-2-DMHA)), 질소 머스타드(예를 들어, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 트로포스파마이드, 클로람부실, 에스트라무스틴 및 멜팔란), 나이트로소유레아(예를 들어, 카무스틴(BCNU) 및 로무스틴(CCNU)), 알킬설포네이트설포네이트(예를 들어

어, 부설판 및 트레오설판), 트라이아젠(예를 들어, 다카르바진, 테모졸로마이드), 백금 함유 화합물(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈), 탁소이드(예를 들어, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 동등물, 예컨대 나노입자 알부민 결합 파클리탁셀 (아브락산(Abraxane)), 도코사헥센산 결합 파클리탁셀(DHA-파클리탁셀, 탁소프레신(Taxoprexin)), 폴리글루타메이트 결합-파클리탁셀(PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루메스, CT-2103, XYOTAX), 중앙 활성화 프로드러그(TAP), ANG1005(파클리탁셀의 3분자에 결합된 안지오프렙(Angiopep)-2), 파클리탁셀-EC-1(erbB2-인식 펩타이드 EC-1에 결합된 파클리탁셀), 및 글루코스-컨쥬게이팅된 파클리탁셀, 예를 들어, 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 숙시네이트; 도세탁셀, 탁술), 에피도포퀸(예를 들어, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 토포테칸, 9-아미노캄토테신, 캄토이리노테칸, 이리노테칸, 크리스나톨, 마이토마이신 C), 대사저해제, DHFR 저해제(예를 들어, 메토티렉세이트, 다이클로로메토티렉세이트, 트라이메트렉세이트, 에다트렉세이트), IMP 탈수소효소 저해제(예를 들어, 마이코페놀산, 티아조퓨린, 리바비린 및 EICAR), 리보뉴클레오타이드 환원효소 저해제(예를 들어, 하이드록시유레아 및 데페록사민), 유라실 유사체(예를 들어, 5-플루오로유라실(5-FU), 플록수리딘, 독시플루리딘, 라티트렉세드, 테가푸르-유라실, 카페시타빈), 사이토신 유사체(예를 들어, 사이타라빈(ara C), 사이토신 아라비노사이드 및 플루다라빈), 퓨린 유사체(예를 들어, 머캅토포린 및 티오구아닌), 비타민 D3 유사체(예를 들어, EB 1089, CB 1093 및 KH 1060), 아이소프레넬화 저해제(예를 들어, 로바스타틴), 도파민성 신경독소(예를 들어, 1-메틸-4-페닐피리디늄 이온), 세포 주기 저해제(예를 들어, 스타우로스포린), 악티노마이신(예를 들어, 악티노마이신 D, 닥티노마이신), 블레오마이신(예를 들어, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 페플로마이신), 안트라사이클린(예를 들어, 다우노루비신, 독소루비신, 페길화된 리포솜 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 피라루비신, 조루비신, 미톡산트론), MDR 저해제(예를 들어, 베라파밀), Ca^{2+} ATP 분해효소 저해제(예를 들어, 탐시가르긴), 이마티닙, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, 악시티닙(AG013736), 보수티닙(SKI-606), 세디라닙(레센틴(RECENTIN)(상표명), AZD2171), 다사티닙(스프리셀(SPRYCEL)(등록상표), BMS-354825), 에를로티닙(타르세바(TARCEVA)(등록상표)), 게피티닙(이레사(IRESSA)(등록상표)), 이마티닙(글리벡(등록상표), CGP57148B, STI-571), 라파티닙(타이커브(TYKERB)(등록상표), 타이버브(TYVERB)(등록상표)), 레스타우티닙(CEP-701), 네라티닙(HKI-272), 닐로티닙(타시그나(TASIGNA)(등록상표)), 세막사닙(세막시닙, SU5416), 수니티닙(수텐트(SUTENT)(등록상표), SU11248), 토세라닙(팔라디아(PALLADIA)(등록상표)), 반데타닙(작티마(ZACTIMA)(등록상표), ZD6474), 바탈라닙(PTK787, PTK/ZK), 트라스투주맵(허셉틴(HERCEPTIN)(등록상표)), 베바시주맵(아바스틴(AVASTIN)(등록상표)), 리툽시맵(리툽산(RITUXAN)(등록상표)), 세툽시맵(에르비툽스(ERBITUX)(등록상표)), 파니투무맵(벡티빅스(VECTIBIX)(등록상표)), 라니비주맵(루센티스(Lucentis)(등록상표)), 소라페닙(넥사바르(NEXAVAR)(등록상표)), 에베로리무스(아피니토르(AFINITOR)(등록상표)), 알렘투주맵(캄파스(CAMPATH)(등록상표)), 겐투주맵 오조가미신(마일로타르그(MYLOTARG)(등록상표)), 템시롤리무스(토리셀(TORISEL)(등록상표)), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트(TKI258, CHIR-258), BIBW 2992(TOVOKTM(등록상표)), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120(바르가테프(VARGATEF)(등록상표)), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP 11981, 티보자닙(AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, 및/또는 XL228), 프로테아좀 저해제(예를 들어, 보르테조밋(벨케이드(Velcade)(등록상표))), mTOR 저해제(예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스(CCI-779), 에베로리무스(RAD-001), 리다포롤리무스, AP23573(ARIAD), AZD8055(아스트라젠카(AstraZeneca)), BEZ235(노바티스(Novartis)), BGT226(노바티스), XL765(사노피 아벤티스(Sanofi Aventis)), PF-4691502(화이자(Pfizer)), GDC0980(제넨테크(Genetech)), SF1126(세마포에(Semafoe)) 및 OSI-027(OSI)), 오블리머센, 겐시타빈, 카미노마이신, 류코보린, 페메트렉세드, 사이클로포스파마이드, 다카르바진, 프로카르비진, 프로카비진, 프레드니솔론, 텍사메타손, 캄파테신, 플리카마이신, 아스파라기나제, 아미노프테린, 메토포테린, 포르피로마이신, 멜팔란, 류로시딘, 류로신, 클로람부실, 트라벡테딘, 프로카바진, 디스코더몰라이드, 카미노마이신-아미노프테린 및 헥사메틸 멜라민을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0791] 일부 실시형태에서, 항암제는 다음의 항대사물질제 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다: 5-FU-피브리노젠, 아칸티폴산, 아미노티아다리아졸, 브레퀴나르 나트륨, 카르모피, 시바게이지(CibaGeigy) CGP-30694, 사이클로펜틸 사이토신, 사이타라빈 포스페이트 스테아레이트, 사이타라빈 컨쥬게이트, 릴리(Lilly) DATHF, 메렐 다우(Merrel Dow) DDFC, 테자구아닌, 다이테옥시사이티딘, 다이테옥시구아노신, 다이독스, 요시토미(Yoshitomi) DMDC, 독시플루리딘, 웰컴 EHNA, 머렉 앤 코(Merck & Co). EX-015, 파자라빈, 플록수리딘, 플루다라빈 포스페이트, 5-플루오로유라실, N-(21-퓨란이딜) 플루오로유라실, 다이이치 세이야쿠(Daiichi Seiyaku) FO-152, 아이소프로필 피롤리진, 릴리 LY-188011, 릴리 LY-264618, 메토펜자프림, 메토티렉세이트, 웰컴 MZPES, 노르스페르미딘, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, 워너

-램버트(Warner-Lambert) PALA, 펜토스타틴, 피리트렉심, 플리카마이신, 아사히 케미칼(Asahi Chemical) PL-AC, 타케다 TAC788, 티오구아닌, 티아조퓨린, 에르바몬트 TIF, 트라이메트렉세이트, 타이로신 키나제 저해제, 타이호(Taiho) UFT 및 유리사이틴.

[0792] 일부 실시형태에서, 항암제는 다음의 알킬화제 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다: 시오노기 254-S, 알도-포스파마이드 유사체, 알트레타틴, 아낙시론, 보링거 만하임(Boehringer Mannheim) BBR-2207, 베스트라뷰실, 부도티탄, 와쿠나가(Wakunaga) CA-102, 카보플라틴, 카무스틴, 키노인-139, 키노인-153, 클로람부실, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 아메리칸 시안아미드(American Cyanamid) CL-286558, 사노피 CY-233, 시플라테이트, 데구사 D 384, 스미모토 DACHP(Myrr)2, 다이페닐스피로무스틴, 2백금 세포종식억제제, 에르바 디스타마이신 유도체, 추가이(Chugai) DWA-2114R, ITI E09, 엘무스틴, 엘바몬트 FCE-24517, 에스트라무스틴 인산나트륨, 포트무스틴, 유니메드g M, 치노인 GYKI-17230, 헵셀팜, 이포스파마이드, 이프로플라틴, 로무스틴, 마포스파마이드, 미토락톨프 니폰 카야쿠 NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, 옥살리플라틴, 업존(Upjohn) PCNU, 프레드니무스틴, 프로테르 PTT-119, 라니무스틴, 세무스틴, 스킵스클라인(SmithKline) SK&F-101772, 야쿨트 혼다(Yakult Honsha) SN-22, 스피로무스틴, 타나블 세이야쿠 TA-077, 타우로무스틴, 네코졸로마이드, 테룩시론, 테트라플라틴 및 트라이멜라몰.

[0793] 일부 실시형태에서, 항암제는 다음의 알킬화제 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다: 타이호(Taiho) 4181-A, 아클라루비신, 악티노마이신 D, 악티노플라논, 에르바몬트 ADR-456, 아에로플리시닌 유도체, 아지노모토(Ajinomoto) AN II, 아지노모토 AN3, 니폰 소다 아니소마이신, 안트라사이클린, 아지노마이신-A, 비수카베린, 브리스톨-마이어 BL-6859, 브리스톨-마이어 BMV-25067, 브리스톨-마이어 BNY-25551, 브리스톨-마이어 BNY-26605, 브리스톨 마이어 BNY-27557, 브리스톨 마이어 BMV-28438, 블레오마이신 설페이트, 브리오스타틴-1, 타이호 C-1027, 칼리케마이신, 크로복시마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 교와 하코(Kyowa Hakko) DC-102, 교와 하코 DC-79, 교와 하코 DC-88A, 교와 하코, DC89-A1, 교와 하코 DC92-B, 다이트리스아루비신 B, 시오노기 DOB-41, 독소루비신, 독소루비신-피브리노젠, 엘사미신-A, 에피루비신, 에르브스타틴, 에소루비신, 에스페라미신-A1, 에스페리미신-A1b, 엘바몬트 FCE21954, 후지사와 FK-973, 포스트리에신, 푸지사와 FR-900482, 글리도박틴, 그레가틴-A, 그린카마이신, 허비마이신, 이다루비신, 일루딘, 카주사마이신, 케사리르호딘, 교와 하코 KM-5539, 기린 브레웨리 KRN-8602, 교와 하코 KT-5432, 교와 하코 KT-5594, 교와 하코 KT-6149, 아메리칸 사이안아미드(American Cyanamid) LL-D49194, 메이지 세이카(Meiji Seika) ME 2303, 메노가릴, 미토마이신, 미톡산트론, 스미스클린 M-TAG, 네오엔악틴, 니폰 카야쿠 NK-313, 니폰 카야쿠 NKT-01, SRI 인터내셔널 NSC-357704, 옥살리신, 옥사우노마이신, 페플로마이신, 필라틴, 피라루비신, 포르토티라마이신, 피린다나인 A, 토비시(Tobishi) RA-I, 라파마이신, 리족신, 로도루비신, 시바노마이신, 시웬마이신, 스미모토 SM5887, 스노우 브랜드(Snow Brand) SN-706, 스노우 브랜드 SN-07, 소란기신-A, 스파르소마이신, SS 파마슈티칼(Pharmaceutical) SS-21020, SS 파마슈티칼 SS-7313B, SS 파마슈티칼 SS-9816B, 스테피마이신 B, 타이호(Taiho) 4181-2, 탈리소마이신, 타케다 TAN-868A, 테르펜테신, 트라진, 트라이크로자린 A, 업존(Upjohn) U-73975, 교와 하코 UCN-10028A, 푸지사와 WF-3405, 요시토미(Yoshitomi) Y-25024 및 조루비신.

[0794] 일부 실시형태에서, 항암제는 튜블린 상호작용제, 토포아이소머라제 II 저해제, 토포아이소머라제 I 저해제 및 호르몬제를 포함하는 다음의 항신생물제 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다: β -카로텐, β -다이플루오로메틸-알기닌, 아시트레틴, 바이오텍(Biotec) AD-5, 교린(Kyorin) AHC-52, 알스토닌, 아모나파이드, 암페티닐, 암사크린, 엔지오스타트, 안키노마이신, 항신생물제 A10, 항신생물제 A2, 항신생물제 A3, 항신생물제 A5, 항신생물제 AS2-1F 헨켈(Henkel) APD, 아피디콜린 글리시네이트, 아스파라기나제, 아바롤(Avarol), 바카린, 바트라실린, 벤플루론, 벤조트립트, 입센-뷰포(Ipsen-Beaufour) BIM-23015, 비산트렌, 브리스토마이어 BNY-40481, 베스타 보론-10, 브로모포스파마이드, 웰컴 BW-502, 웰컴 BW-773, 카라세마이드, 카르메티졸 하이드로클로라이드, 아지노모토 CDAF, 클로르설파퀸옥살론, 캄스(Chemes) CHX-2053, 케맥스(Chemex) CHX-100, 워너-램버트(Warner-Lambert) CI-921, 워너램버트 CI-937, 워너램버트 CI-941, 워너램버트 CI958, 클란페누르, 클라비리데논, ICN 화합물 1259, ICN 화합물 4711, 콘트라칸(Contracan), 야쿨트 혼다 CPT-11, 크리스나톨, 쿠라덤, 사이토찰라신 B, 사이타라빈, 사이토시딘, 멀츠(Merz) D-609, DABIS 말리에이트, 다카르바진, 다텔립티늄, 디렘닌-B, 디하에마토포르피린 에터, 다이하이드롤엔페론, 디날린, 디스타마이신, 토요 파머(Toyo Pharmar) DM-341, 토요 파머 DM-75, 다이이치 세이야쿠 DN-9693, 도세탁셀 엘리프라빈, 엘립티늄 아세테이트, 츠무라(Tsumura) EPMTIC, 에포틸론, 에르고타민, 에토포사이드, 에트레티네이트, 펜레티나이드, 후지사와 FR-57704t 질산갈륨, 겐카와다프린, 추가이(Chugai)(GLA-43, 글락소(Glaxo) GR-63178, 그리폴란 NMF5N, 핵사데실포스포콜린, 그린 크로스(Green Cross) HO-221, 호모하린토닌, 하이드록시유레아, BTG ICRF-187, 일모포신, 아이소글루타민, 아이소트레티노인, 오츠카(Otsuka) JI-36, 라모트(Ramot) K-477, 오추악(Otsuak) K-76C00Na, 쿠레

하 케미칼(Kureha Chemical) K-AM, MECT Corp KI-8110, 아메리칸 시안아미드 L-623, 류코레글린, 로니다민, 룬드백(Lundbeck) LU 1121 릴리 LY-186641, NCI (US) MAP, 마리신, 머렐 다우(Merrel Dow) MDL-27048, 메드코(Medco) MEDR-340, 머바론, 메로사이아닌 유도체, 메틸아닐리노아크리딘, 몰레클러 제네틱스(Molecular Genetics) MGI136, 미나악티빈, 미토나파이드, 미토퀴돈, 모트레티나이드, 젠야쿠 코교(Zenyaku Kogyo) MST-16, N-(레티노일)아미노산, 니신 플라워 밀링(Nisshin Flour Milling) N-021, N-아실화된-테하이드로알라닌, 나파자트롬, 타이소(Taisho) NCU-190, 노코다졸 유도체, 노르모상(Normosang), NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, 오크레오타이드, 오노(Ono) ONO-112, 오키타노신, 아크조(Akzo) Org-10172, 파클리탁셀, 판크라티스타틴, 파젤립틴, 워너램버터(WarnerLambert) PD-111707, 워너 램버트 PD-115934, 워너 램버트 PD-131141, 피에르 파브레(Pierre Fabre) PE-1001, ICRT 펩타이드 D, 피록산트론, 폴리하에마토포르피린, 폴리프렌산, 에파몰 포르피린, 프로비만, 프로카바진, 프로글루마이드, 인비트론 프로테아제 넥신 I, 토비시(Tobishi) RA-700, 라죽산, 사포로 브레베리즈(Sapporo Breweries) RBS, 레스트릭틴-P, 레텔립틴, 레티논산, 론-폴루렌(Rhone-Poulenc) RP-49532, 론-폴루렌 RP-56976, 스미스클라인 SK&F-104864, 스미토모(Sumitomo) SM-108, 쿠라레이(Kuraray) SMANCS, 시팜(SeaPharm) SP10094, 스파톨, 스피로사이클로프로판 유도체, 스피로게르마늄, 유니메드, SS 파마슈티칼 SS-554, 스티폴다이는, 스티폴다이온, 선토리(Suntory) SUN 0237, 선토리 SUN 2071, 수퍼옥사이드 디스무타제, 토야마(Toyama) T-506, 토야마 T-680, 탁솔, 테이진 TEI-0303, 테니포사이드, 탈리블라스틴, 이스트맨 코닥(Eastman Kodak) TJB-29, 토코트라이엔올, 토포테칸, 토포스틴(Topostin), 테이진 TT82, 교와 하코 UCN-01, 교와 하코 UCN-1028, 유크라인, 이스트맨 코닥 USB-006, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴, 빈데신, 빈에스트라마이드, 비노렐빈, 빈트립톨, 빈줄리딘, 위타놀라이드 및 야마노치(Yamanouchi) YM.

[0795]

일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 아세만난, 아클라루비신, 알테스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노레블린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐라이드, 아나스트로졸, 앤서(ANCER), 안세스팀, 아르글라빈(ARGLABIN), 삼산화비소, BAM 002 (Novelos), 백사로텐, 비칼루타마이드, 브록수리딘, 카페시타빈, 셀모류킨, 세트로렐릭스, 클라드리빈, 클로트라이마졸, 사이타라빈 옥포스페이트, DA 3030(Dong-A), 다클리주맙, 데니류킨, 디프티톡스, 데슬로렐린, 텍스라죽산, 딜라제프, 도세탁셀, 도코산올, 독세르칼시페롤, 독시플루리딘, 독소루비신, 브로모크립틴, 카무스틴, 사이타라빈, 플루오로유라실, HIT 다이클로페낙, 인터페론 알파, 다우노루비신, 독소루비신, 트레티노인, 에텔포신, 에드레콜로맙 에플로르니틴, 에미테푸르, 에피루비신, 에포에틴 베타, 에토포사이드 포스페이트, 엑세메스탄, 엑시술린드, 파드로졸, 필그라스티م, 피나스테라이드, 플루다라빈 포스페이트, 포르메스탄, 포테 무스틴, 질산갈륨, 겐시타빈, 겐투주맙 조가미신, 기메라실/오테라실/테가폴 조합물, 글리코핀, 고세렐린, 헵타플라틴, 인간 용모성 고나도트로핀, 인간 태아 알파 태아단백질, 이반드론산, 이다루비신(이미퀴모드, 인터페론 알파, 인터페론 알파, 천연 인터페론 알파-2, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-NI, 인터페론 알파-n3, 인터페론 알파콘1, 인터페론 알파, 천연 인터페론 베타, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마, 천연 인터페론 감마-1a, 인터페론 감마-1b, 인터류킨-I 베타, 이벤구안, 이리노테칸, 이르소글라딘, 란레오타이드, LC 9018(야쿨트), 레플루노마이드, 레노그라스티م, 렌티난 설페이트, 레트로졸, 백혈구 알파 인터페론, 류프로렐린, 레바미솔 + 플루오로유라실, 리아로졸, 로바플라틴, 로니다민, 로바스타틴, 마소프로콜, 멜라르소프롤, 메토클로프라마이드, 미페프리스톤, 밀테포신, 미리모스틴, 미스매칭된 이중 가닥 RNA, 미토구아존, 미토라톨, 미톡산트론, 몰그라모스틴, 나파렐린, 날록손 + 펜타조신, 나르토그라스티م, 네다플라틴, 닐루타마이드, 노스카핀, 신규한 적혈구생성 자극 단백질, NSC 631570 옥트레오타이드, 오프렐베킨, 오사테론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드론산, 페가스파가제, 페그인터페론 알파-2b, 펜토산 폴리설페이트 나트륨, 펜토스타틴, 피시바닐, 피라루비신, 토끼 항흉선 다클론성 항체, 폴리에틸렌 글리콜 인터페론 알파-2a, 포르피머 나트륨, 랄록시펜, 랄티트렉세드, 라스부리카제, 레늄 Re 186 에티드로네이트, RII 레티아마이드, 리톡시맙, 로무르타이드, 사마륨(153 Sm) 렉시드로남, 사르그라모스틴, 시조피란, 소부죽산, 소네르민, 스트론튬-89 클로라이드, 수라민, 타소네민, 타자로텐, 테가푸르, 테모포르핀, 네모졸로마이드, 테니포사이드, 테트라클로로데카 옥사이드, 탈리도마이드, 티말파신, 티로트로핀 알파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙-요오드 131, 트라스투주맙, 트레오설판, 트레티노인, 트라이오스탄, 트라이메트렉세이트, 트라이프토헬린, 중앙 기사 인자 알파, 천연, 유메니맥스, 방광암 백신, 마루야마(Maruyama.) 백신, 흑색종 용해물 백신, 발루비신, 베르테포르핀, 비노렐빈, 비루리진(VIRULIZIN), 지노스타틴 스티말라머, 또는 졸레드론산; 아바렐릭스; AE 941(아에테르나(Aeterna)), 암바무스틴, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, bc1-2(Genta), APC 8015(덴드레온(Dendreon)), 세톡시맙, 데시타빈, 텍사미노글루테티마이드, 다이아지쿠온, EL 532(Elan), EM 800(엔도레케르케(Endorecherche)), 에닐유라실, 에타니다졸, 펜레티니텔 필그라스티م SD01(암젠(Amgen)), 플베스트란트, 갈로시타빈, 가스트린 17 면역원, HLA-B7 유전자 요법(비칼(Vical)), 파립구 대식세포

집락 자극 인자, 히스타민 다이하이드로클로라이드, 이브리투모맵 티옥세탄, 일로마스타트, IM 862(사이트란(Cytran)), 인터류킨 이프록시펜, LDI 200(밀크하우스(Milkhaus)), 레리디스탐, 린투주맵, CA 125 MAb(바이오미라(Biomira)), 암 MAb(제팬 파마슈티칼 디벨로프먼트(Japan Pharmaceutical Development)), HER-2 및 Fc MAb(Medarex), 유전자형 105AD7 MAb(CRC 테크놀로지(CRC Technology)), 유전자형 CEA MAb (트릴렉스(Trilex)), LYM 요오드 131 MAb(테크니클론(Techniclone)), 다형성 상피 뮤신-이트롭 90 MAb(안티소마(Anti-isoMa)), 마 리마스타트, 메노가렐, 미투모맵, 모텍사핀, 가돌리늄, MX 6(갈더마(Galderma)), 벨라라빈, 놀라트렉세드, P 30 단백질, 페그비소만트, 페메트렉세드, 포르피로마이신, 프리노마스타트, RL 0903(시레(Shire)), 루비데칸, 사트 라플라틴, 페닐아세트산나트륨, 스파르포산, SRL 172(SR 팜(SR Pharma)), SU 5416(수겐(SUGEN))y SU 6668(수겐), TA 077(타나베(Tanabe)), 테트라티오폴리브레이트, 탈리블라스틴, 트롬보포이에틴, 주석 에틸 에티 오푸르푸린, 티라파자민, 암 백신(바이오미라(Biomira)), 흑색종 백신(뉴욕 유니버시티(New York University)), 흑색종 백신(슬로안 케터링 인스티튜트(Sloan Kettering Institute)), 흑색종 종양세포용해질 백신(뉴욕 메디칼 컬리지(New York Medical College)), 바이러스 흑색종 세포 용해질 백신(로얄 뉴캐슬 호스피탈(Royal Newcastle Hospital)) 또는 발스포다르로부터 선택될 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0796] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항암 알킬화제 또는 개제제(예를 들어, 메클로르에타민, 클로람부실, 사이클로포스파마이드, 멜팔란 및 이포스파마이드); 항대사물질(예를 들어, 메토티렉세이트); 퓨린 길항제 또는 피리미딘 길항제(예를 들어, 6-머캅토피린, 5-플루오로유라실, 사이타라비딘 및 겐시타빈); 방추체 저해제(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈 및 파클리탁셀); 포도필로톡신(예를 들어, 에토포사이드, 이리노테칸, 토포테칸); 항생제(예를 들어, 독소루비신, 블레오마이신 및 미토마이신); 나이트로소유레아(예를 들어, 카무스 틴, 로무스틴); 무기 이온(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴 또는 옥시플라틴); 효소(예를 들어, 아스파라기나제); 호르몬(예를 들어, 타목시펜, 류플롤라이드, 플루타마이드 및 메게스트롤); mTOR 저해제(예를 들어, 시롤리무스(라파마이신), 템시롤리무스(CCI779), 에베롤리무스(RAD001), AP23573 또는 미국 특허 제7,091,213호에 개시된 다른 화합물); 프로테아좀 저해제(예컨대, 벨케이드, 기타 프로테아좀 저해제(예를 들어, WO 02/096933 참조) 또는 다른 NF- κ B 저해제, 예를 들어, I κ K 저해제를 포함); 기타 키나제 저해제(예를 들어, Src, BCR/Ab1, kdr, flt3, 오로라-2, 글리코겐 신타제 키나제 3("GSK-3"), EGF-R 키나제(예를 들어, 이레 사, 타세바 등), VEGF-R 키나제, PDGF-R 키나제 등의 저해제; 항체, 가용성 수용체 또는 수용체에 대한 다른 수용체 길항제 또는 암과 연루된 호르몬(EGFR, ErbB2, VEGFR, PDGFR, 및 IGF-R과 같은 수용체를 포함; 및 허셉틴, 아바스틴, 에르비투스 등과 같은 제제); 등으로부터 선택될 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0797] 기타 치료제의 예는 본 명세서의 다른 곳에 언급되어 있고, 특히, 자일로프림(Zyloprim), 알레무즈맵, 알트레타 민, 아미포스틴, 나스트로졸, 전립선 특이적 막 항원에 대한 항체(예컨대 MLN-591, MLN591RL 및 MLN2704), 삼산 화비소, 백사로텐, 블레오마이신, 부설판, 카페시타빈, 글리아델 웨이퍼, 셀레코싹, 클로람부실, 시스플라틴, 에피네프린 겔, 클라드리빈, 사이타라빈 리포솜, 다우노루비신 리포솜, 다우노루비신, 다우노마이신, 텍스라죽 산, 도세탁셀, 독소루비신, 엘리엇 B 용액(Elliott's B Solution), 에피루비신, 에스트라무스틴, 에토포사이드 포스페이트, 에토포사이드, 엑세메스탄, 플루다라빈, 5-FU, 폴베스트란트, 겐시타빈, 겐투주맵-오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 하이드록시유레아, 이다루비신, 이다루비신, 이다마이신, 이포스파마이드, 이마티닙 메실 레이트, 이리노테칸(또는 MLN576(XR11576)과 같은 항체를 포함하는 기타 토포아이스오머라제 저해제), 레트로졸, 류코보린, 류코보린 레바미솔, 리포솜 다우노루비신, 멜팔란, L-PAM, 메스나, 메토티렉세이트, 메톡살렌, 미 토마이신 C, 미톡산트론, MLN518 또는 MLN608(또는 flt-3 수용체 타이로신 키나제, 또는 PDGF-R의 기타 저해 제), 이톡산트론, 파클리탁셀, 페가데마제, 펜토스타틴, 포르피머 나트륨, 리톡시맵(리톡산(RITUXAN)(등록상 표)), 탈크, 타목시펜, 테모졸라마이드, 테니포사이드, VM-26, 토포테칸, 토레미펜, 2C4(또는 HER2-매개 신호전 달을 방해하는 기타 항체), 트레티노인, ATRA, 발루비신, 비노렐빈 또는 파미드로네이트, 졸레드로네이트 또는 다른 비스포스포네이트를 포함한다.

[0798] 예시적인 생체치료제는 인터페론, 사이토카인(예를 들어, 종양 괴사 인자, 인터페론 α , 인터페론 γ), 백신, 조혈 성장 인자, 단클론성 혈청요법, 면역자극제 및/또는 면역조절제(예를 들어, IL-1, 2, 4, 6 또는 12), 면역 세포 성장 인자(예를 들어, GM-CSF) 및 항체(예를 들어, 허셉틴(트라스투주맵), T-DM1, 아바스틴(AVASTIN)(베바 시주맵), 에르비투스(ERBITUX)(세톡시맵), 벡티빅스(Vectibix)(파니투무맵), 리톡산(Rituxan)(리톡시맵), 및 벅 사르(Bexxar)(토시투모맵))을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0799] 일부 실시형태에서, 화학치료제는 HSP90 저해제로부터 선택될 수 있다. HSP90 저해제는 젤다나마이신 유도체, 예를 들어, 벤조퀴논 또는 하이그로퀴논 안사마이신 HSP90 저해제(예를 들어, IPI-493 및/또는 IPI-504)일 수 있다. HSP90 저해제의 비제한적 예는 IPI-493, IPI-504, 17-AAG(또한 타네스피마이신 또는 CNF-1010으로서 알

려짐), BIIB-021(CNF-2024), BIIB-028, AUY-922(또한 VER-49009로서 알려짐), SNX-5422, STA-9090, AT-13387, XL-888, MPC-3100, CU-0305, 17-DMAG, CNF-1010, 막베신(Macbecin)(예를 들어, 막베신 I, 막베신 II), CCT-018159, CCT 129397, PU-H71 또는 PF-04928473(SNX-2112)를 포함한다.

[0800] 일부 실시형태에서, 화학치료제는 PI3K 저해제로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, PI3K 저해제는 PI3K의 델타 및 감마 동형 단백질의 저해제일 수 있다. 일부 실시형태에서, PI3K 저해제는 PI3K의 알파 동형 단백질의 저해제일 수 있다. 다른 실시형태에서, PI3K 저해제는 PI3K의 하나 이상의 알파, 베타, 델타 및 감마 동형 단백질의 저해제일 수 있다. 병용하여 사용될 수 있는 예시적인 PI3K 저해제는, 예를 들어, WO 09/088,990, WO 09/088,086, WO 2011/008302, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114,870, WO 05/113556; 미국 특허 제 2009/0312310호 및 미국 특허 제 2011/0046165호에 기재되어 있다. 병용하여 사용될 수 있는 추가적인 PI3K 저해제는 AMG-319, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, 사노피(Sanofi) XL147, XL499, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101 (GS-1101), CAL 263, SF1126, PX-886, 및 이중 PI3K 저해제(예를 들어, 노바티스 BEZ235)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0801] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에서 비정상 세포 성장을 저해하거나 또는 과증식 장애를 치료함에 있어서 방사선 요법과 병용되는 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체) 또는 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물을 이용하는 방법이 제공된다. 방사선 요법을 투여하기 위한 기법은 당업계에 공지되어 있고, 이들 기법은 본 명세서에 기재된 요법과 병용하여 사용될 수 있다. 이 병용 요법에서 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물의 투여는 본 명세서에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0802] 방사선 요법은 외부법 요법, 내부 방사선 요법, 이식 방사선, 정위적 방사선수술, 전신 방사선 요법, 방사선요법 및 영구 또는 일시적 간질 근접방사선치료를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 몇몇 방법 중 하나 또는 방법의 병용을 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "근접방사선치료"는 중앙 또는 다른 증식성 조직 질환 부위에서 또는 근처에서 신체 내로 삽입된 공간적으로 국한된 방사성 물질에 의해 전달되는 방사선 요법을 지칭한다. 상기 용어는 방사성 동위원소(예를 들어, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사성 동위원소)에 대한 노출을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 것으로 의도된다. 본 명세서에 제공된 바와 같은 세포 조건화제로서 사용하기 위한 적합한 방사선원은 고체와 액체를 둘 다 포함한다. 비제한적 예로서, 방사선원은 방사성핵종, 예컨대 I-125, I-131, Yb 169, 고체 공급원으로서 Ir-192, 고체 공급원으로서 I-125, 또는 양성자, 베타 입자, 감마 방사선 또는 기타 치료적 광선을 방출하는 기타 방사성핵종일 수 있다. 방사성 물질은 또한 방사성핵종(들)의 임의의 용액, 예를 들어, I-125 또는 I-131의 용액으로부터 생성된 유체일 수 있거나, 또는 방사성 유체는 고체 방사성핵종, 예컨대 Au-198, Y-90의 소 입자를 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 이용하여 생성될 수 있다. 게다가, 방사성핵종(들)은 겔 또는 방사성 미소구체에 혼입될 수 있다.

[0803] 임의의 이론에 의해 제한되는 일 없이, 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체) 또는 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물은 이러한 세포의 성장을 사멸 및/또는 저해할 목적을 위해 방사선에 의한 치료에 더 민감한 비정상 세포를 제공할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 대상체에 게 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체)의 양을 투여하는 단계를 포함하는 방사선에 의한 치료를 받은 비정상 세포를 민감화시키는 방법이 제공되며, 이 양은 방사선을 이용한 치료에 대해 비정상 세포를 민감화시키는데 효과적이다. 본 방법에서 사용되는 화합물의 양은 본 명세서에 기재된 이러한 화합물의 유효량을 확인하기 위한 수단에 따라 결정될 수 있다.

[0804] 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체) 또는 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물은 항-신생혈관생성제, 신호 도입 저해제, 및 항증식제, 해당과정 저해제 또는 자가소화작용 저해제로부터 선택된 하나 이상의 물질의 양과 병용하여 사용될 수 있다.

[0805] 항신생혈관생성제, 예컨대 MMP-2(기질 금속 단백 분해효소 2) 저해제, MMP-9(기질 금속 단백 분해효소 9) 저해제, 및 COX-11(사이클로옥시게나제 11) 저해제는 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물 및 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있다. 항신생혈관생성제는, 예를 들어, 라파마이신, 테미시롤리무스(CCI-

779), 에버롤리무스(RAD001), 소라페닙, 수니티닙 및 베바시주마를 포함한다. 유용한 COX-II 저해제의 예는 셀레브렉스(CELEBREX)(상표명)(알라코픽), 발데코픽 및 로페코픽을 포함한다. 유용한 기질 금속 단백 분해효소 저해제의 예는 WO 96/33172, WO 96/27583, 유럽 특허 출원 제97304971.1호, 유럽 특허 출원 제99308617.2호, WO 98/07697, WO 98/03516(published Jan. 29, 1998), WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, 유럽 특허 공개 606,046, 유럽 특허 공개 제931,788호, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO99/29667, PCT 국제 특허 출원 PCT/1B98/01113, 유럽 특허 출원 제99302232.1호, 영국 특허 출원 제9912961.1호, 미국 가출원 특허 제60/148,464호, 미국 특허 출원 제5,863,949호, 미국 특허 출원 제5,861,510호 및 유럽 특허 공개 제780,386호에 기재된 바와 같고, 이들 모두는 본 명세서에 그들의 전문이 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, MMP-2 및 MMP-9 저해제는 MMP-1의 활성을 거의 또는 전혀 저해하지 않는 것이다. 다른 실시형태는 다른 기질 금속 단백 분해효소(즉, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-II, MMP-12 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 및/또는 AMP-9를 선택적으로 저해하는 것을 포함한다. MMP 저해제의 일부 비제한적 예는 AG-3340, RO 32-3555, 및 RS 13-0830이다.

[0806] 자가소화작용 저해제는 클로로퀸, 3-메틸아데닌, 하이드록시클로로퀸 (플라쿠엔에닐(Plaquenil)(상표명)), 바필로마이신 A1, 5-아미노-4-이미다졸 카복스아마이드 리보사이드(AICAR), 오카단산, 2A형 또는 1형의 단백질 포스포타제를 저해하는 자가소화작용-억제 조류 독소, cAMP의 유사체, 및 아데노신, LY204002, N6-머캅토피린 리보사이드 및 빈블라스틴과 같은 cAMP 수준을 상승시키는 약물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 추가로, 안티센스 또는 ATG5(자가소화작용에 연루됨)를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는 단백질의 발현을 저해하는 siRNA가 또한 사용될 수 있다.

[0807] 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태(예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 프로드러그 및 동위원소 표지된 유도체)와 함께 투여될 수 있는 의약은 흡입, 예를 들어, 진통제(예를 들어, 코데인, 다이하이드로몰핀, 에르고타민, 펜탄일 또는 몰핀); 협심증 제제(예를 들어, 딜티아젠펜; 항알레르기제, 예를 들어 크로모글리케이트, 케토티펜 또는 네도크로밀); 항감염제(예를 들어, 세팔로스포린, 페니실린, 스트렙토마이신, 설펜아마이드, 테트라사이클린 또는 펜타미딘); 항히스타민(예를 들어, 메타피릴렌; 항염증제, 예를 들어, 베클로메타손, 플루니솔라이드, 부테소나이드, 티프레단, 트라이아미놀론 아세토나이드 또는 플루티카손); 진해제(예를 들어, 노스카핀; 기관지확장제, 예를 들어, 에페드린, 아드레날린, 페노테롤, 포르모테롤, 아이소프레날린, 메타프로테레놀, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 피르부테롤, 레프로테롤, 리미테롤, 살부타몰, 살메테롤, 터부탈린, 아이소에타린, 톨로부테롤, 오르시프레날린 또는 (-)-4-아미노-3,5-다이클로로- α -[[[6-[2-(2-피리딘일)에톡시]헥실]-아미노]메틸]벤젠메탄올); 이뇨제(예를 들어, 아밀로라이드); 항콜린제(예를 들어, 이프라트로프, 아트로핀 또는 옥시트로프); 호르몬(예를 들어, 코티손, 하이드로코티손, 또는 프레드니솔론); 잔틴(예를 들어, 아미노필린, 콜린 테오필리네이트, 라이신 테오필리네이트 또는 테오필린); 및 치료 단백질 및 펩타이드(예를 들어, 인슐린 또는 글루카곤)에 의해 유용하게 전달되는 임의의 적합한 약물을 포함한다. 적절하다면, 의약은 의약의 활성 및/또는 안정성을 최적화하기 위해 염의 형태로(예를 들어, 알칼리 메탈 또는 아민염으로서 또는 산부가염으로서) 또는 에스테르로서(예를 들어, 저급 알킬 에스테르) 사용될 수 있다는 것이 당업자에게 명확할 것이다.

[0808] 병용요법에 유용한 다른 예시적인 치료제는 상기 기재한 바와 같은 제제, 방사선 요법, 호르몬 길항제, 호르몬 및 그들의 방출 인자, 갑상선 및 항갑상선 약물, 에스트로겐 및 프로게스틴, 안드로겐, 항부신피질성 호르몬; 부신피질 스테로이드 및 그들의 합성 유사체; 부신피질 호르몬, 인슐린, 경구 혈당강화제의 합성 및 작용의 저해제 및 내분비 체계의 약학, 석회화 및 골전환에 영향을 미치는 제제: 칼슘, 인산염, 부갑상선 호르몬, 비타민 D, 칼시토닌, 비타민, 예컨대 수용성 비타민, 비타민 B 복합체, 아스코르브산, 지용성 비타민, 비타민 A, K 및 E, 성장인자, 사이토카인, 케모카인, 무스카린 수용체 효현제 및 길항제; 항콜린에스테라제 제제; 신경근 접합 및/또는 자율신경절에서 작용하는 제제; 카테콜아민, 교감신경 약물 및 아드레날린 수용체 효현제 또는 길항제; 및 5-하이드록시트립타민(5-HT, 세로토닌) 수용체 효현제 및 길항제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0809] 치료제는 또한 통증 및 염증을 위한 제제, 예컨대 히스타민 및 히스타민 길항제, 브래디키닌 및 브래디키닌 길항제, 5-하이드록시트립타민(세로토닌), 막 인지질의 선택적 가수분해 산물의 생체전환에 의해 생성된 지질 물질, 아이코사노이드, 프로스타글란딘, 트롬복산, 류코트라이엔, 아스피린, 비스테로이드성 항염증제, 진통제-해열제, 프로스타글란딘 및 트롬복산의 합성을 저해하는 제제, 유도성 사이클로 옥시게나제의 선택적 저해제, 유도성 사이클로옥시게나제-2의 선택적 저해제, 오타코이드, 체장 호르몬, 소마토스타틴, 가스트린, 체액성 및 세포성 면역 반응에 수반된 상호작용을 매개하는 사이토카인, 지질-유도 오타코이드, 에이코사노이드, [β -아드레날린 효현제, 이프라트로프, 글루코코르티코이드, 메틸잔틴, 나트륨 채널 차단제, 오피오이드 수용체 작용제, 칼

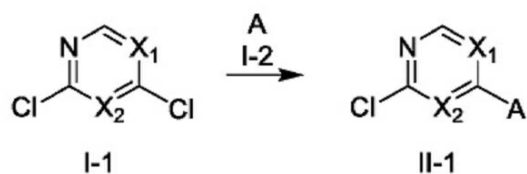
숨 채널 차단제, 막 안정제 및 류코트라이엔 저해제를 포함할 수 있다.

- [0810] 본 명세서에서 상정된 추가적인 치료제는 이노제, 바소프레신, 제제, 물의 신장 전환에 영향을 미치는 제제, 렌닌, 엔지오텐신, 심근허혈의 치료에 유용한 제제, 항고혈압제, 엔지오텐신 전환 효소 저해제, [β -아드레날린 수용체 길항제, 고콜레스테롤혈증의 치료를 위한 제제 및 이상지질혈증의 치료를 위한 제제를 포함한다.
- [0811] 본 발명에 상정된 다른 치료제는 위 산성의 제어를 위해 사용되는 약물, 소화성 궤양의 치료를 위한 제제, 위식도 역류 질환, 위장운동 촉진제, 제토제, 과민성 대장 증후군에서 사용되는 제제, 설사에 대해 사용되는 제제, 변비에 대해 사용되는 제제, 염증성 장 질환에 대해 사용되는 제제, 쓸개 질환에 대해 사용되는 제제, 췌장성 질환에 대해 사용되는 제제를 포함한다. 치료제는 원생동물 감염을 치료하기 위해 사용되는 것, 말라리아, 아메바성 이질, 편모충증, 트리코모나스증, 파동편모충증 및/또는 리슈만편모충증을 치료하기 위해 사용되는 약물 및/또는 연충병의 화학요법에서 사용되는 약물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다른 치료제는 항미생물제, 설존아마이드, 트라이메토프림설파메톡사졸퀴놀론 및 요로 감염을 위한 제제, 페니실린, 세팔로스포린 및 기타 β -락탐 항생제, 아미노글리코사이드를 함유하는 제제, 단백질 합성 저해제, 결핵의 화학치료에 사용되는 약물, 마이코박테리움 아비움(*mycobacterium avium*) 복합 질환 및 한센병, 항진균제, 비레트로바이러스제 및 항레트로바이러스제를 포함하는 항바이러스제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0812] 대상 화합물과 조합될 수 있는 치료적 항체의 예는 항-수용체 타이로신 키나제 항체(세톡시맙, 파니투무맙, 트라스투주맙), 항 CD20 항체(리툽시맙, 토시투모맙), 및 기타 항체, 예컨대 알렘투주맙, 베바시주맙 및 겐투주맙을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0813] 게다가, 면역조절을 위해 사용되는 치료제, 예컨대 면역조절제, 면역억제제, 면역허용원, 및 면역자극제는 본 명세서의 방법에 의해 상정된다. 추가로, 혈액 및 혈액형성 기관에 대해 작용하는 치료제, 조혈제, 성장 인자, 미네랄 및 비타민, 항응고제, 혈전용해제 및 항혈소판 약물. 대상 화합물과 조합될 수 있는 추가 치료제는 문헌 [Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman 또는 the Physician's Desk Reference]에서 찾을 수 있으며, 이들 둘 다 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함된다.
- [0814] 본 명세서에 기재된 화합물은 치료 중인 병태에 따라서 본 명세서에 제공되는 제제 또는 다른 적합한 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물은 상기 기재한 바와 같은 다른 제제와 공동투여될 것이다. 병용요법에서 사용될 때, 본 명세서에 기재된 화합물은 동시에 또는 별도로 제2 제제와 함께 투여될 수 있다. 병용된 이 투여는 동일한 제형으로 2개 제제의 동시 투여, 별개의 제형으로 동시 투여 및 별도로 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본 명세서에 기재된 화합물 및 상기 기재한 임의의 제제는 동일한 제형으로 함께 제형화되고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물 및 상기 기재한 임의의 제제는 동시에 투여될 수 있되, 제제는 둘 다 별개의 제형에 존재한다. 다른 대안에서, 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물이 단지 투여될 수 있고, 이어서 상기 기재한 바와 같은 임의의 제제, 또는 그 반대가 투여될 수 있다. 별도의 투여 프로토콜에서, 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물 및 상기 기재한 임의의 제제는 몇 분 간격 또는 몇 시간 간격 또는 며칠 간격으로 투여될 수 있다.
- [0815] 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물의 투여는 작용 부위에 대해 화합물의 전달을 가능하게 하는 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 유효량의 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물은 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로, 동맥내 주사, 정맥내, 복막내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소, 흡입으로서 또는 스텐트와 같은 침윤형 또는 코팅된 장치, 예를 들어 동맥 삽입 원통형 중합체를 통하는 것을 포함하는 유사한 효용을 갖는 제제의 임의의 허용되는 투여방식에 의해 단일 용량으로 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다.
- [0816] 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물이 하나 이상의 제제를 포함하는 약제학적 조성물로 투여될 때, 제제는 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물보다 더 짧은 반감기를 가지며, 제제의 단위 제형 및 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물은 그에 따라 조절될 수 있다.
- [0817] 실시예
- [0818] 이하에 제공되는 실시예 및 제조는 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 및 이러한 화합물의 제조방법을 추가로 설명하고 예시한다. 본 개시내용의 범주는 다음의 실시예 및 제조 범주에 의해 임의의 방법으로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 다음의 실시예에서, 달리 언급되지 않는 한, 단일 카이랄 중심을 지니는 화합물은 라세미 혼합물로서 존재한다. 달리 언급되지 않는 한, 2 이상의 카이랄 중심을 지니는 해당 분자는 부분입체 이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체이성질체는 당업자에게 공지된 방법에

의해 얻어질 수 있다.

- [0819] 본 명세서에 기재된 화학적 독립체는 본 명세서의 하나 이상의 예시적 반응식 및/또는 당업계에 잘 공지된 기법에 따라 합성될 수 있다. 대조적으로 구체화되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 반응은 대기압에서, 일반적으로 약 -10℃ 내지 약 200℃의 온도 범위 내에서 일어난다. 추가로, 다른 구체화된 것을 제외하고, 반응 시간 및 조건은, 예를 들어, 약 1 내지 약 24 시간일 수 있는 기간에 따라 약 -10℃ 내지 약 200℃의 온도 범위 내의 약 대기압에서 일어나는 근사값이 되는 것으로 의도되며; 일부 실시형태에서 밤새 실행하기 위해 유지되는 반응은 평균 약 16시간일 수 있다.
- [0820] 용어 "용매", "유기 용매" 또는 "비활성 용매"는 각각, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 아세토나이트릴, 테트라하이드로퓨란 ("THF"), 다이메틸폼아마이드("DMF"), 클로로폼, 염화메틸렌 (또는 다이클로로메탄 "DCM"), 다이에틸 에터, 메탄올, N-메틸피롤리돈 ("NMP"), 피리미딘 등을 포함하여, 이들과 함께 기재되는 반응 조건 하에서의 용매 비활성을 의미한다. 반대로 구체화되지 않는 한, 제한된 시약의 각각의 그램에 대해, 1 cc(또는ml)의 용매는 용적 당량을 구성한다.
- [0821] 본 명세서에 기재된 화학적 독립체 및 중간체의 단리 및 정제는, 요망된다면, 임의의 적합한 분리 또는 정제 절차, 예를 들어 여과, 추출, 결정화, 칼럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 또는 후막 크로마토그래피, 또는 이들 절차의 조합에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Carey et al. Advanced Organic Chemistry, 3rd Ed., 1990 New York: Plenum Press; Mundy et al., Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, 2nd Ed., 2005 Hoboken, NJ: J. Wiley & Sons] 참조. 적합한 분리 및 단리 절차의 구체적인 예시는 본 명세서의 이하의 실시예를 참고로 하여 제공한다. 그러나, 다른 동등한 분리 또는 단리 절차가 또한 사용될 수 있다.
- [0822] 요망될 때, 비제한적인 예시적 화합물의 (R)- 및 (S)-이성질체는, 존재한다면, 당업자에게 공지된 방법에 의해, 예를 들어 분리될 수 있는 부분입체이성질체 염 또는 복합체의 형성에 의해, 예를 들어, 결정화에 의해; 분리될 수 있는 부분입체이성질체 유도체의 형성을 통해, 예를 들어, 결정화, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해; 하나의 거울상이성질체의 거울상이성질체-특이적 시약과의 선택적 반응, 예를 들어 효소 산화 또는 환원, 다음에 변형 및 비변형 거울상이성질체의 분리; 또는 카이랄 환경에서, 예를 들어 카이랄 지지체, 예컨대 결합된 카이랄 리간드를 지니는 실리카 상에서 또는 카이랄 용매의 존재에서 분해될 수 있다. 대안적으로, 특이적 거울상이성질체는 광학적으로 활성인 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 이용하는 비대칭 합성에 의해 또는 하나의 거울상 이성질체의 비대칭 변환에 의한 다른 것으로의 전환에 의해 합성될 수 있다.
- [0823] 본 명세서에 기재된 화합물은 선택적으로 대응하는 산부가염을 형성하기 위해 약제학적으로 허용가능한 산과 접촉될 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 화합물은 대응하는 염기 부가염을 형성하기 위해 약제학적으로 허용가능한 염기와 선택적으로 접촉될 수 있다.
- [0824] 일부 실시형태에서, 개시된 화합물은 일반적으로 잘 공지된 합성 방법의 적절한 조합에 의해 일반적으로 합성될 수 있다. 이들 화학적 독립체를 합성하는데 유용한 기법은 본 개시내용에 기반하여 당업자에게 용이하게 명확하고 허용가능하다. 다수의 선택적으로 치환된 출발 화합물 및 기타 반응물은, 예를 들어, 알드리치 케미컬 컴퍼니(Aldrich Chemical Company)(위스콘신주 밀워키에 소재)로부터 상업적으로 입수가능하거나 또는 통상적으로 사용되는 합성 방법을 이용하여 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다.
- [0825] 이하의 논의는 개시된 화합물의 제조에서 사용하기 위해 이용가능한 특정 다양한 방법을 설명하기 위해 제공하며, 본 명세서에 제공되는 화합물을 제조함에 있어서 사용될 수 있는 반응 또는 반응 순서의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 당업자는 달리 구체화되지 않는 한, 속 또는 명명된 화합물 형태에서 모든 본 명세서에 개시된 화합물에 표준 원자가를 적용한다는 것을 이해할 것이다.
- [0826] 다음의 약어는 이하에 제시하는 정의를 가진다:
- [0827] - Boc: *tert*-부틸 카보네이트
- [0828] - 2-BuOH: 2-부탄올(*sec*-부틸 알코올)
- [0829] - DABCO: 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄
- [0830] - dba: 다이벤질리덴아세톤
- [0831] - DCE: 1,2-다이클로로에탄

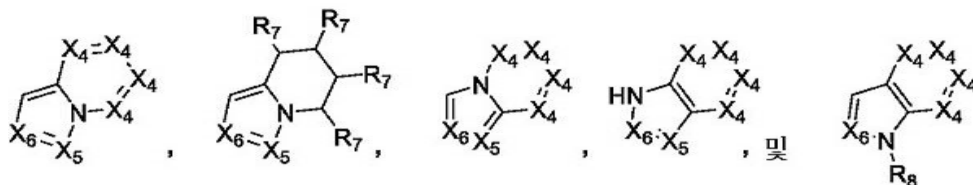
[0832]	-	DCM: 다이클로로메탄
[0833]	-	DCC: 다이사이클로헥실카보다이이미드
[0834]	-	다이글라임: 다이에틸렌 글리콜 다이메틸 에터
[0835]	-	DIPEA: 다이아이소프로필에틸아민
[0836]	-	DMAP: 4-(다이메틸아미노)피리딘
[0837]	-	DMF: <i>N,N</i> -다이메틸폼아마이드
[0838]	-	DMSO: 다이메틸설펡사이드
[0839]	-	dppe: 에틸렌비스(다이페닐포스핀)
[0840]	-	dppf: 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센
[0841]	-	dppp: 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로판
[0842]	-	EDCI: <i>N</i> -(3-다이메틸아미노프로필)- <i>N'</i> -에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드
[0843]	-	EtOAc: 에틸 아세테이트
[0844]	-	EtOH: 에탄올
[0845]	-	글림: 1,2-다이메톡시에탄
[0846]	-	HATU: 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸로[4,5- <i>b</i>]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
[0847]	-	HBTU: <i>N,N,N'</i> , <i>N'</i> -테트라메틸- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -벤조트리아아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0848]	-	HMDs: 헥사메틸다이실리잔
[0849]	-	HOBt: 1-하이드록시벤조트리아아졸 수화물
[0850]	-	IPA: 아이소-프로판올
[0851]	-	MeCN: 아세토나이트릴
[0852]	-	MeOH: 메탄올
[0853]	-	2-MeTHF: 2-메틸테트라하이드로퓨란
[0854]	-	MsCl: 염화메탄설펡일
[0855]	-	NMR: 핵 자기 공명
[0856]	-	PPh ₃ : 트라이페닐포스핀
[0857]	-	PTSA: <i>p</i> -톨루엔설펡산 일수화물
[0858]	-	TBTU: <i>N,N,N'</i> , <i>N'</i> -테트라메틸- <i>O</i> -(벤조트리아아졸-1-일)우로늄 테트라플루오로붕산염
[0859]	-	TFA: 트라이플루오로아세트산
[0860]	-	THF: 테트라하이드로퓨란
[0861]	-	T3P: 프로필포스폰 무수물
[0862]	-	잔트포스(XantPhos): 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐
[0863]	<u>일반 합성 방법</u>	
[0864]	일 실시형태에서, 하기 화학식 I-1의 화합물은 하기 화학식 I-2의 화합물과 조합되어 하기 화학식 II-1의 화합물을 형성할 수 있다:	



[0865] ;

[0866] 식 중:

[0867] A는



[0868]로부터 선택되며;

[0869] X₁은 N 및 CR₁로부터 선택되고;

[0870] X₂는 N 및 CR₂로부터 선택되며;

[0871] 각각의 X₄는 N 및 CR₇로부터 독립적으로 선택되고;

[0872] X₅는 N 및 CR₈로부터 선택되며;

[0873] X₆은 N 및 CR₉로부터 선택되며;

[0874] R₁은 H, 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시카본일, 아마이드, 아미노, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 카복실, 에스터, 할로, CN, NO₂, 하이드록시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스핀 옥사이드, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 설포닐, 설포아미딜, 설폭실, 설포네이트, 유레아, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고;

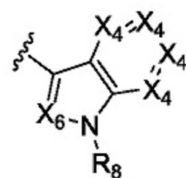
[0875] 각각의 R₇은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아마이드, 아미노, 카본일, 에스터, 할로, CN 및 NO₂로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고; 임의의 2개의 인접한 R₇ 기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고;

[0876] R₈은 H, 아실, 알킬, 아마이드, 아미노, 카바메이트, 카본일, 및 유레아로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고;

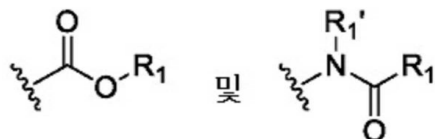
[0877] R₉는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아미노, 아마이드, 에스터, 할로, CN, NO₂, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고; 그리고

[0878] 각각의 R₁₂는 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시카본일, 아마이드, 아미노, 카보네이트, 카바메이트, 카본일, 에스터, 할로, CN, NO₂, 하이드록실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스핀 옥사이드, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 설포닐, 설포아미딜, 설폭실, 설포네이트, 유레아, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0879] 일부 실시형태에서, X₁은 CR₁일 수 있고, X₂는 N일 수 있다. 일 실시형태에서, X₂는 N일 수 있고, R₁은 아마이드 및 에스터로부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, X₂는 N일 수 있고, R₁은 H, 알킬, 에스터, 할로, CN 및 헤테



테로아릴로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, A는 일 수 있다. 다른 실시형태에서, X₁



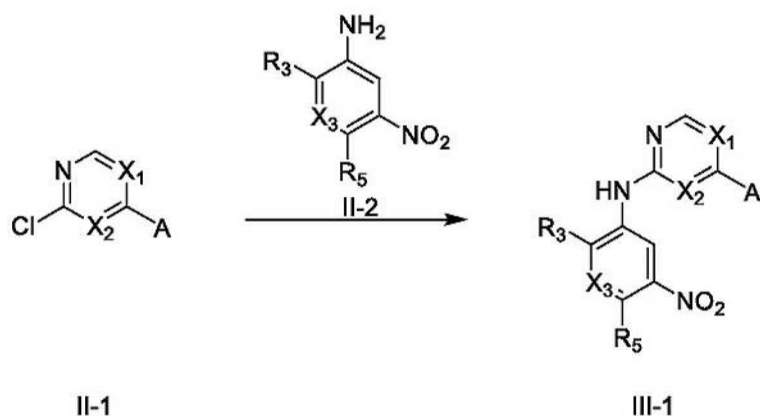
은 로부터 선택될 수 있다.

[0880] 화학식 I-1 및 I-2의 화합물은 프라이스(Price) 및 나츠세임(Nachtsheim)과 같지만, 이들로 제한되지 않는 금속-촉매 과정을 이용하여 결합될 수 있다(Price Organic Reactions, 2011:1-82; Nachtsheim Beilstein J. Org. Chem. 2010; 6:1-24). 금속 촉매의 비제한적 예는 AlCl₃ 및 FeCl₃을 포함한다. 일 실시형태에서, 금속 촉매는 AlCl₃일 수 있다. 화학식 I-1의 화합물의 당량에 대한 금속 촉매의 당량비는 약 0.75 내지 약 2.50, 예컨대 약 0.75 내지 약 1.30, 예컨대 약 0.90 내지 약 1.30, 예컨대 약 1.50 내지 약 2.50, 예컨대 약 1.75 내지 약 2.25, 및 추가로 예컨대 약 1.05 내지 약 1.15의 범위일 수 있다. 화학식 I-1의 화합물의 당량에 대한 화학식 I-2의 화합물의 당량은 약 0.75 내지 약 3.0, 예컨대 약 1.5 내지 약 3.0, 예컨대 약 1.5 내지 약 2.5, 예컨대 약 0.75 내지 약 1.50, 예컨대 약 0.75 내지 약 1.25, 및 추가로 예컨대 약 1.75 내지 약 2.25의 범위일 수 있다.

[0881] 반응 시간은 화학식 I-1 및 I-2의 화합물을 화학식 II-1의 화합물로 전환하는데 약 1 h 내지 약 5 h, 예컨대 약 2 h 내지 약 5 h, 및 추가로 예컨대 약 2 h 내지 약 4 h으로 다를 수 있다. 반응 온도는 약 40℃ 내지 약 120℃, 예컨대 약 60℃ 내지 약 100℃, 예컨대 약 50℃ 내지 약 60℃, 및 추가로 예컨대 약 70℃ 내지 약 90℃의 범위일 수 있다. 적합한 용매는 THF, DCE, 글라임, 다이옥산 및 다이글라임을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, DCE는 용매일 수 있다. 다른 실시형태에서, 글라임은 용매일 수 있다.

[0882] 단계 b): II-1 및 II-2로부터의 III-1의 형성

[0883] 일 실시형태에서, 화학식 II-1의 화합물은 화학식 II-2의 화합물과 조합되어 화학식 III-1의 화합물을 형성할 수 있다:



[0884] ;

[0885] 식 중: 화학식 II-1, II-2 및 III-1의 화합물에 대해,

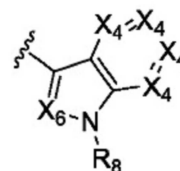
[0886] X₃은 N 및 CR₄로부터 선택되고;

[0887] R₃ 및 R₄는 각각 H, 알킬, 알콕시, 할로, CN, 및 NO₂로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고; R₄ 및 R₅는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성할 수 있으며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고;

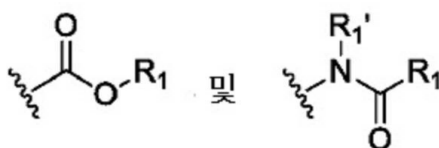
[0888] R_5 는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{11}$ 및 $-SR_{11}$ 로부터 선택되며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고; 또는 R_5 가 $-NR_{10}R_{11}$ 일 때, R_{10} 및 R_{11} 은 그들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기를 형성할 수 있고, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R_{12} 로 치환되고; 그리고

[0889] 변수 A, X_1 , X_2 , X_4 , X_5 , X_6 , R_1 , R_2 , R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 는 상기 및 본 명세서에 개시된 바와 같다.

[0890] 일부 실시형태에서, X_1 은 CR₁일 수 있고, X_2 는 N일 수 있다. 일 실시형태에서, X_2 는 N일 수 있고, R_1 은 아미도 및 에스테르로부터 선택될 수 있으며, R_3 은 알콕시일 수 있다. 다른 실시형태에서, X_2 는 N일 수 있고, R_3 은 알콕시일 수 있으며, R_1 은 H, 알킬, 에스테르, 할로, CN 및 헤테로아릴로부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, R_5 는 할



로 및 $-NR_{10}R_{11}$ 로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, A는 일 수 있다. 다른



실시형태에서, X_1 은 로부터 선택될 수 있다.

[0891] 화학식 II-1 및 II-2의 화합물은 하트위그(Hartwig)에 기재된 것 (Hartwig et al. J. Am. Chem. Soc. 2006; 128:3584-3591)을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는 Pd-촉매 과정을 이용하여 조합될 수 있다. Pd-촉매의 비제한적 예는 $Pd(OAc)_2$ 및 잔트포스, Pd_2dba_3 및 잔트포스 $PdCl_2(dppf)$ 를 포함한다. 일 실시형태에서, Pd-촉매는 $Pd(OAc)_2$ 및 잔트포스이다. 화학식 II-1의 화합물의 당량에 대한 Pd-촉매의 당량의 비는 약 0.05 내지 약 0.30, 예컨대 약 0.10 내지 약 0.25, 및 추가로 예컨대 약 0.20 내지 약 0.30의 범위일 수 있다. 이 과정에 대한 적합한 염기는 Cs_2CO_3 , NaO^tBu , LiHMDS, K_3PO_4 , K_2CO_3 , NaOMe 및 KOH를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 염기는 Cs_2CO_3 이다. 화학식 II-1의 당량에 대한 염기 당량의 비는 약 1.0 내지 약 1.5, 예컨대 약 1.1 내지 약 1.3, 및 추가로 예컨대 약 1.15 내지 약 1.25의 범위일 수 있다. 화학식 II-1의 화합물의 당량에 대한 화학식 II-2의 화합물의 당량의 비는 약 1.0 내지 약 1.5, 예컨대 약 1.2 내지 약 1.4, 및 추가로 예컨대 약 1.25 내지 약 1.35의 범위일 수 있다.

[0892] 이 과정에 대한 비제한적인 예시적 용매는 DMF, 톨루엔, 다이옥산 및 DME를 포함한다. 일 실시형태에서, 용매는 DMF이다. 화학식 III-1의 화합물을 얻기 위한 반응 시간은 약 1 h 내지 약 24 h, 예컨대 약 8 h 내지 약 20 h, 및 추가로 예컨대 약 14 h 내지 약 18 h으로 다를 수 있다. 반응 온도는 약 50℃ 내지 약 150℃, 예컨대 약 75℃ 내지 약 125℃, 및 추가로 예컨대 약 90℃ 내지 약 110℃의 범위일 수 있다.

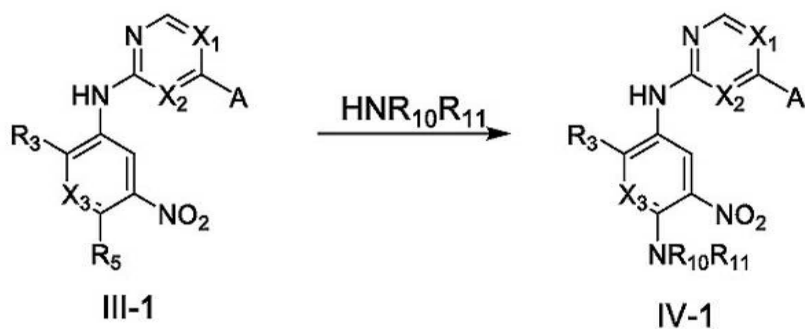
[0893] 일부 실시형태에서, 화학식 II-1 및 II-2의 화합물은 산-촉매 과정을 이용하여 조합될 수 있다. 산촉매의 비제한적 예는 PTSA, TFA 및 HCl을 포함한다. 일 실시형태에서, 산 촉매는 PTSA이다. 이 과정에 대한 용매의 비제한적 예는 다이옥산, THF 및 sec-부탄올을 포함한다. 일 실시형태에서, 용매는 다이옥산이다. 다른 실시형태에서, 용매는 sec-부탄올이다. 화학식 II-1의 화합물의 당량에 대한 화학식 II-2의 화합물의 당량의 비는 약 1.0 내지 약 3.0, 예컨대 약 1.5 내지 약 2.5, 및 추가로 예컨대 약 1.75 내지 약 2.25의 범위일 수 있다. 화학식 II-1의 화합물의 당량에 대한 산 당량의 비는 약 2.0 내지 약 4.0, 예컨대 약 2.5 내지 약 3.5, 및 추가로 예컨대 약 2.75 내지 약 3.25의 범위일 수 있다. 이 과정에 대한 반응 온도는 약 50℃ 내지 약 150℃, 예컨대 약 75℃ 내지 약 125℃, 및 추가로 예컨대 약 90℃ 내지 약 110℃의 범위일 수 있다. 화학식 III-1의 화합물을 얻기 위한 반응 시간은 약 1 h 내지 약 24 h, 예컨대 약 8 h 내지 약 20 h, 및 추가로 예컨대 약 14 h 내지 약 18 h으로 다를 수 있다.

[0894] 추가적으로, 화학식 II-1 및 II-2의 화합물은 염기 매개 과정을 이용하여 조합될 수 있다. 염기의 비제한적 예는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 및 인산칼륨을 포함한다. 일 실시형태에서, 염기는 탄산칼륨이다. 용매의 비제한적 열거는 MeCN, DMF, 다이옥산 및 THF를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 MeCN이다. 화학식 II-2의

화합물의 당량에 대한 화학식 II-1의 화합물의 당량의 비는 약 0.75 내지 약 1.25, 예컨대 약 0.90 내지 약 1.10, 및 추가로 예컨대 약 0.95 내지 약 1.05의 범위일 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 II-2의 화합물의 당량에 대한 화학식 II-1의 화합물의 당량의 비는 약 0.95 내지 약 1.05이다. 화학식 II-1의 화합물 또는 II-2의 당량에 대한 염기 당량의 비는 약 5 내지 약 1.5, 예컨대 약 5 내지 약 2, 예컨대 약 3.5 내지 약 2, 예컨대 약 3.5 내지 약 2.5, 및 추가로 예컨대 약 3.25 내지 약 2.75의 범위일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 II-1의 화합물 또는 II-2의 당량에 대한 염기 당량의 비는 약 3.25 내지 약 2.75의 범위일 수 있다. 이 과정에 대한 반응 온도는 약 50℃ 내지 약 150℃, 예컨대 약 75℃ 내지 약 125℃, 예컨대 약 75℃ 내지 약 85℃, 및 추가로 예컨대 약 90℃ 내지 약 110℃의 범위일 수 있다. 화학식 III-1의 화합물을 얻기 위한 반응 시간은 약 1 h 내지 약 24 h, 예컨대 약 8 h 내지 약 20 h, 및 추가로 예컨대 약 14 h 내지 약 18 h으로 다를 수 있다.

[0895] 단계 c1): III-1 및 $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ 로부터 IV-1의 형성

[0896] 일 실시형태에서, 화학식 III-1의 화합물은 $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ 과 조합되어 화학식 IV-1의 화합물을 형성할 수 있다:



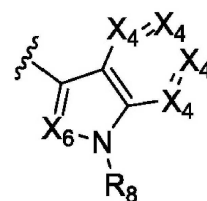
[0897] ;

[0898] 식 중:

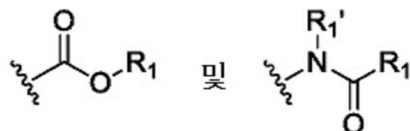
[0899] 화학식 III-1의 화합물에 대해, R_5 는 할로이도; 그리고

[0900] 화학식 III-1 및 IV-1의 화합물에 대해, 변수 A, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 는 상기 및 본 명세서에 개시된 바와 같다.

[0901] 일 실시형태에서, X_1 은 CR_1 일 수 있고, X_2 는 N일 수 있으며, R_3 은 알콕시일 수 있다. 다른 실시형태에서, X_2 는 N일 수 있으며, R_3 은 알콕시일 수 있고, X_4 은 CR_4 일 수 있으며, R_4 는 H이다. 일부 실시형태에서 R_{10} 은 알킬이고,



R_{11} 은 1개의 R_{12} 로 치환된 알킬이며, R_{12} 는 아미노이다. 일부 실시형태에서, A는 일 수 있다.



다른 실시형태에서, X_1 은 로부터 선택될 수 있다.

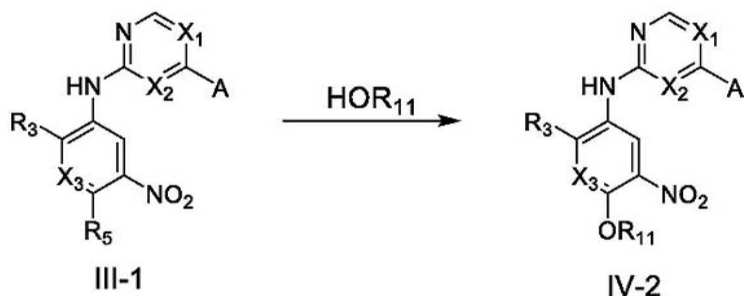
[0902] 반응은 이하로 제한되는 것은 아니지만, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , NaO^tBu , KO^tBu , NaOH 및 KOH와 같은 염기의 존재 하에서 수행될 수 있다. 일 실시형태에서, K_2CO_3 은 염기이다. 화학식 III-1의 화합물의 당량에 대한 염기 당량의 비는 약 1 내지 약 4, 예컨대 약 2 내지 약 4, 및 추가로 예컨대 약 3 내지 약 4의 범위일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 III-1의 화합물의 당량에 대한 염기 당량의 비는 약 3.5 내지 약 4일 수 있다.

[0903] 화학식 III-1의 화합물의 당량에 대한 $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ 당량의 비는 약 1 내지 약 4, 예컨대 약 1.5 내지 약 3.5, 예컨대 약 2 내지 약 3, 및 추가로 예컨대 약 2.5 내지 약 2.75의 범위일 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 III-

1의 화합물에 대한 $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ 당량의 비는 약 2.5 내지 약 2.75일 수 있다. 적합한 용매는 THF, 2-MeTHF, MeCN, DMF 및 sec-부탄올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 용매는 MeCN이다. 다른 실시형태에서, 용매는 DMF이다. 반응 시간은 약 1 h 내지 약 24 h, 예컨대 약 2 h 내지 약 12 h, 및 추가로 예컨대 약 4 h 내지 약 8 h로 다를 수 있다. 일 실시형태에서, 반응 시간은 약 1 h 내지 약 3 h이다. 반응 온도는 약 50°C 내지 약 120°C, 예컨대 약 60°C 내지 약 80°C, 예컨대 약 80°C 내지 약 120°C, 및 추가로 예컨대 약 95°C 내지 약 105°C로 다를 수 있다.

[0904] 단계 C2): III-1 및 HOR_{11} 로부터의 IV-2의 형성

[0905] 일 실시형태에서, 화학식 III-1의 화합물은 HOR_{11} 과 조합되어 화학식 IV-2의 화합물을 형성할 수 있다:



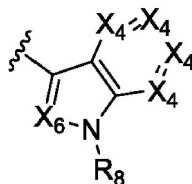
[0906]

[0907] 식 중:

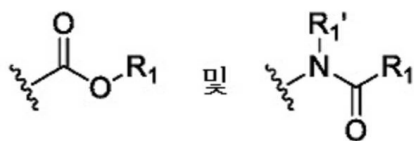
[0908] 화학식 III-1의 화합물에 대해, R_5 는 할로이고; 그리고

[0909] 화학식 III-1 및 IV-2의 화합물에 대해, 변수 A, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} 및 R_{12} 는 상기 및 본 명세서에 개시된 바와 같다.

[0910] 일 실시형태에서, X_1 은 CR_1 일 수 있고, X_2 는 N일 수 있다. 다른 실시형태에서, X_2 는 N일 수 있고, R_3 은 알콕시일 수 있으며, X_3 은 CR_4 일 수 있고, R_4 는 H이다. 다른 실시형태에서, R_{11} 은 1개의 R_{12} 로 치환되는 알킬일 수 있고,



R_{12} 는 H일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는 일 수 있다. 다른 실시형태에서, X_1 은



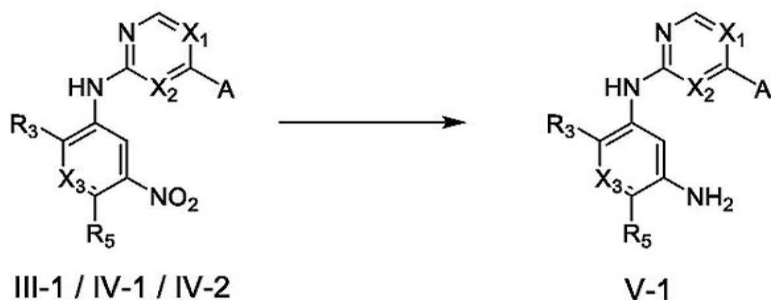
[0911] 반응은 NaH, KH 및 LiH와 같지만, 이들로 제한되지 않는 염기의 존재 하에서 수행될 수 있다. 일 실시형태에서, 염기는 NaH이다. 화학식 III-1의 화합물의 당량에 대한 염기 당량의 비는 약 1 내지 약 4, 예컨대 약 2 내지 약 4, 및 추가로 예컨대 약 3 내지 약 4의 범위일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 III-1의 화합물의 당량에 대한 염기의 당량은 약 2.75 내지 약 3.25이다.

[0912] 화학식 III-1의 화합물의 당량에 대한 HOR_{11} 당량의 비는 약 1 내지 약 2, 예컨대 약 1.2 내지 약 1.8, 및 추가로 예컨대 약 1.5 내지 약 1.75의 범위일 수 있다. 적합한 용매는 THF, 2-MeTHF, DMF 및 다이옥산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 용매는 THF이다. 다른 실시형태에서, 용매는 DMF이다. 일 실시형태에서, 염기 및 HOR_{11} 은 처음에 합쳐지고, 약 20°C 내지 약 25°C에서, 약 10분 내지 약 15분 동안 교반될 수 있다. 이어서, 화학식 III-1의 화합물이 첨가된다. 첨가가 완료될 때, 반응 시간은 약 1 h 내지 약 24 h, 예컨대 약 2 h 내지 약 20 h, 예컨대 약 12 h 내지 약 18 h, 및 추가로 예컨대 약 8 h 내지 약 20 h로 다를 수 있다. 반응 온도는 약 30°C 내지 약 80°C, 예컨대 약 40°C 내지 약 60°C, 및 추가로 예컨대 약 45°C 내지 약

55°C로 다를 수 있다.

[0913] 단계 d): III-1, IV-1 또는 IV-2로부터의 V-1의 형성

[0914] 일 실시형태에서, 화학식 III-1, IV-1 또는 IV-2 중 임의의 하나의 화합물은 화학식 V-1의 화합물로 전환될 수 있다:

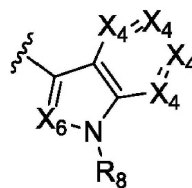


[0915] ;

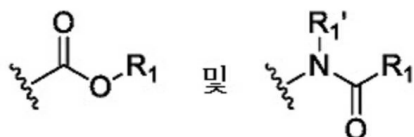
[0916] 식 중:

[0917] 화학식 III-1, IV-1, IV-2 및 V-1 중 임의의 하나의 화합물에 대해, 변수 A, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂는 상기 정의된 바와 같다.

[0918] 일부 실시형태에서, X₁은 CR₄일 수 있으며, R₁은 아미도 또는 에스터이다. 일 실시형태에서, X₂는 N일 수 있고, R₅는 -NR₁₀R₁₁ 및 -OR₁₁로부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, X₂는 N일 수 있고, R₃은 알콕시일 수 있으며,



X₃은 CR₄일 수 있고, R₄는 H이다. 일부 실시형태에서, A는 일 수 있다. 다른 실시형태에서, X₁



은 로부터 선택될 수 있다.

[0919] 일 실시형태에서, 화학식 III-1, IV-1, 또는 IV-2 중 임의의 하나의 화합물의 화학식 V-1의 화합물로 전환은 나이트로기의 수소화를 통해 일어나서 화학식 V-1의 화합물의 아미노기를 제공할 수 있다. H₂의 존재 하에서, 적합한 수소화 촉매는 레이니 Ni, Pd(OH)₂, PtO₂ 및 Pd/C를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, Pd/C는 수소화 촉매이다. 수소화 촉매 장입은 약 2% Pd/C, 약 4% Pd/C, 약 6% Pd/C, 약 8% Pd/C, 약 15% Pd/C, 및 약 20% Pd/C로부터 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 수소화 촉매 장입은 약 10% Pd/C이다. 화학식 III-1의 화합물, IV-1 또는 IV-2의 당량에 대한 수소화 촉매 당량의 비는 약 0.01 내지 약 0.25, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.15, 및 추가로 예컨대 약 0.05 내지 약 0.20일 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 III-1의 화합물, IV-1 또는 IV-2에 대한 수소화 촉매의 비는 약 0.075 내지 약 0.125이다. 다른 실시형태에서, 화학식 III-1의 화합물, IV-1 또는 IV-2에 대한 수소화 촉매의 비는 약 0.125 내지 약 0.175일 수 있다.

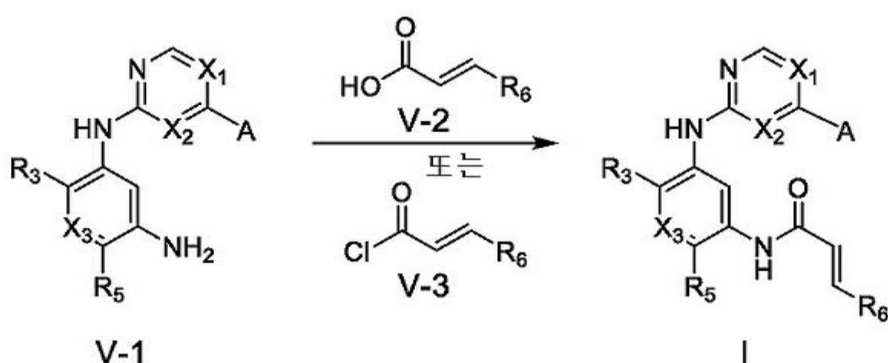
[0920] 다른 실시형태에서, 화학식 III-1, IV-1 또는 IV-2의 화합물의 화학식 V-1의 화합물로 전환은 나이트로기의 환원을 통해 일어나서 산화성 금속 및 양성자 공급원을 사용함으로써 V-1 아미노기를 얻을 수 있다. 산화성 금속의 예는 철, 염화주석, 아연 및 레이니니켈을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 양성자 공급원의 비제한적 예는 염산, 아세트산, 폼산, 및 염화암모늄을 포함한다. 일 실시형태에서, 산화성 금속은 아연이다. 다른 실시형태에서, 양성자 공급원은 염화암모늄이다. 예시적인 조합은 철 및 염산, 염화주석 및 염산, 아연 및 염화암모늄, 및 레이니 니켈 및 폼산을 포함할 수 있다. 아연 금속의 당량에 대한 화학식 III-1의 화합물, IV-1 또는 IV-2의 당량의 비는 약 1/4 내지 약 1/10, 예컨대 약 1/4 내지 약 1/8, 예컨대 약 1/6 내지 약 1/10, 및 추가로 예컨대 약 1/5 내지 약 1/7일 수 있다. 염화암모늄의 당량에 대한 화학식 III-1의 화합물, IV-1 또는 IV-2의

당량의 비는 약 1/6 내지 약 1/18, 예컨대 약 1/6 내지 약 1/10, 예컨대 약 1/8 내지 약 1/18, 예컨대 약 1/10 내지 약 1/18, 예컨대 약 1/8 내지 약 1/16, 및 추가로 예컨대 약 1/8 내지 약 1/12일 수 있다.

[0921] 반응 시간은 약 10분 내지 약 24 h, 예컨대 약 30분 내지 약 4 h, 예컨대 약 30분 내지 약 2 h, 예컨대 약 2 h 내지 약 20 h, 예컨대 약 15분 내지 약 4 h, 예컨대 약 15분 내지 약 2 h, 예컨대 약 15분 내지 약 1 h, 및 추가로 예컨대 약 15분 내지 약 45분으로 다를 수 있다. 적합한 용매는 아세톤, MeOH, THF, EtOH, DMF 및 EtOAc를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 용매 혼합물 아세톤/물, MeOH/물, THF/물, EtOH/물, DMF/물 및 EtOAc/물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 용매 혼합물은 아세톤/물 및 MeOH/물로부터 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 용매 혼합물은 아세톤/물이다. 반응 온도는 약 15°C 내지 약 50°C, 예컨대 약 15°C 내지 약 40°C, 예컨대 약 15°C 내지 약 35°C, 예컨대 약 15°C 내지 약 30°C, 예컨대 약 20°C 내지 약 30°C, 및 추가로 예컨대 약 20°C 내지 약 25°C로 다를 수 있다.

[0922] 단계 e): V-1 및 V-2 또는 V-3로부터의 I의 형성

[0923] 일 실시형태에서, 화학식 V-1의 화합물은 화학식 V-2 또는 V-3 중 하나의 화합물과 조합되어 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다:

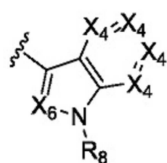


[0924] ;

[0925] 식 중:

[0926] 화학식 V-2, V-3 또는 I 중 임의의 하나의 화합물에 대해, R₆은 H, 아실, 알킬, 아미노, 할로, CN, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택될 수 있으며, 이들 각각은 0, 1, 2 또는 3개의 R₁₂로 치환되고; 화학식 V-1, V-2, V-3 및 I의 임의의 하나의 화합물에 대해, 변수 A, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂는 상기 정의한 바와 같다.

[0927] 일부 실시형태에서, X₁은 CR₁일 수 있으며, R₁은 아미도 또는 에스테르이다. 일 실시형태에서, X₂는 N일 수 있고, R₅는 -NR₁₀R₁₁ 및 -OR₁₁로부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, X₂는 N일 수 있고, R₃은 알콕시일 수 있으며, X₃은 CR₄일 수 있고, R₄는 H이다. 다른 실시형태에서, R₆은 H일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는



일 수 있다. 다른 실시형태에서, X₁은



로부터 선택될 수

있다.

[0928] 일 실시형태에서, 화학식 V-1 및 V-2의 화합물은 결합 시약 및 염기를 이용하여 조합되어 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다. 결합 시약의 예는 DCC, EDCI, HATU, HBTU, TBTU 및 T3P를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 결합 시약은 EDCI이다. 화학식 V-1의 화합물의 당량에 대한 결합 시약의 당량의 비는 약 1.75 내지 약 2.25, 예컨대 약 1.75 내지 약 2.0, 예컨대 약 1.90 내지 약 2.25, 및 추가로 예컨대 약 1.95 내지 약 2.05의 범위일 수 있다. 염기의 비제한적 예는 피페리딘, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필아민, 및 다이아이소프로필에틸아민을 포함한다. 일 실시형태에서, 염기는 트라이에틸아민이다. 화학식 V-1의 화합물에 대한 염기의 비는 약 0.75 내지 약 3.5, 예컨대 약 1 내지 약 3, 예컨대 약 1.5 내지 약 2.5, 및 추가로 예컨대

약 1.75 내지 약 2.25의 범위일 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 V-1의 화합물에 대한 염기의 비는 약 1.75 내지 약 2.25이다.

[0929] 결합 촉매는 선택적으로 반응에 첨가될 수 있다. 일 실시형태에서, 결합 촉매가 조합물에 첨가된다. 다른 실시형태에서, 조합물에 결합 촉매가 첨가되지 않는다. 적합한 결합 촉매는 피리딘, N-메틸이미다졸, 이미다졸, DABCO, 4-(다이메틸아미노)피리딘, 및 4-(피롤리디노)피리딘을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 결합 촉매의 비제한적 예는 4-(다이메틸아미노)피리딘이다. 화학식 V-1의 화합물의 당량에 대한 결합 촉매의 당량비는 약 0.01 내지 약 0.25, 예컨대 약 0.01 내지 약 0.20, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.15, 및 추가로 예컨대 약 0.05 내지 약 0.10의 범위일 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 V-1의 화합물에 대한 결합 촉매의 비는 약 0.05 내지 약 0.10의 범위이다. 화학식 V-1의 화합물의 당량에 대한 화학식 V-2의 화합물의 당량비는 약 1.75 내지 약 2.25, 예컨대 약 1.75 내지 약 2.0, 예컨대 약 1.90 내지 약 2.25, 및 추가로 예컨대 약 1.95 내지 약 2.05의 범위일 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 V-1의 화합물의 당량에 대한 화학식 V-2의 화합물의 당량비는 약 1.95 내지 약 2.05의 범위이다.

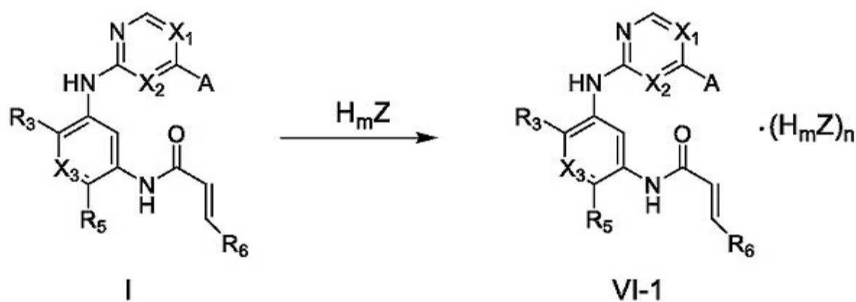
[0930] 반응 시간은 약 15분 내지 약 24 h, 예컨대 약 15분 내지 약 2 h, 예컨대 약 6 h 내지 약 8 h, 예컨대 약 8 h 내지 약 16 h, 및 추가로 예컨대 약 16 h 내지 약 24 h로 다를 수 있다. 반응 온도는 약 15°C 내지 약 50°C, 예컨대 약 15°C 내지 약 40°C, 예컨대 약 15°C 내지 약 35°C, 예컨대 약 15°C 내지 약 30°C, 예컨대 약 20°C 내지 약 30°C, 및 추가로 예컨대 약 20°C 내지 약 25°C로 다를 수 있다. 적합한 용매는 DCM, DMF, THF, 다이에틸 에터, MeCN 및 EtOAc를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, DCM은 용매이다. 다른 실시형태에서, DMF는 용매이다.

[0931] 다른 실시형태에서, 화학식 V-1의 화합물은 화학식 V-3의 화합물과 조합되어 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다. 화학식 V-1 및 V-3의 화합물은 염기의 존재 하에서 합쳐질 수 있다. 염기의 비제한적 예는 다이아이소프로필아민, 트라이에틸아민, 피페리딘 및 다이아이소프로필에틸아민을 포함한다. 일부 실시형태에서, 염기는 트라이에틸아민이다. 화학식 V-1의 화합물의 당량에 대한 화학식 V-3의 화합물의 당량비는 0.75 내지 약 1.25, 예컨대 약 0.75 내지 약 1.0, 예컨대 약 0.90 내지 약 1.25, 및 추가로 예컨대 약 0.95 내지 약 1.05의 범위일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 V-1의 화합물에 대한 화학식 V-3의 화합물의 비는 약 0.95 내지 약 1.05이다.

[0932] 적합한 용매는 DMF, DCM, THF, MeCN, 피리딘, 다이에틸 에터 및 EtOAc를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 용매는 DCM이다. 다른 실시형태에서, 용매는 DMF이다. 반응 온도는 약 -10°C 내지 약 25°C, 예컨대 약 -10°C 내지 약 10°C, 예컨대 약 -5°C 내지 약 25°C, 예컨대 약 -5°C 내지 약 10°C, 예컨대 약 20°C 내지 약 25°C, 및 추가로 예컨대 약 -5°C 내지 약 5°C의 범위일 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합은 V-1의 화합물에 화학식 V-3의 화합물을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응 온도는 약 화학식 V-3의 화합물의 첨가가 완료될 때까지 약 -5°C 내지 약 5°C 일 수 있고, 이어서, 반응 온도는 약 20°C 내지 약 25°C로 조절된다. 반응 시간은 약 15분 내지 약 24 h, 예컨대 약 15분 내지 약 2 h, 예컨대 약 30분 내지 약 1 h, 예컨대 약 6 h 내지 약 8 h, 예컨대 약 8 h 내지 약 16 h, 및 추가로 예컨대 약 16 h 내지 약 24 h로 다를 수 있다.

[0933] 단계 f): I 및 H_mZ 로부터의 VI-1의 형성

[0934] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 H_mZ 의 산과 조합되어 화학식 VI-1의 산 부가 염을 형성할 수 있다:



[0935] ;

[0936] 식 중:

[0937] 화학식 I 및 VI-1의 임의의 하나의 화합물에 대해, 변수 A, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ,

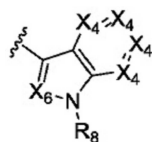
R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 는 상기 및 본 명세서에 개시된 바와 같고;

[0938] Z는 브뢴스테드-로리산의 음이온 형태이며;

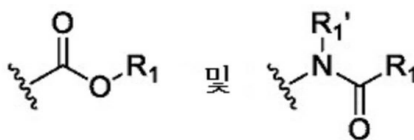
[0939] m은 1, 2 또는 3이고; 그리고

[0940] n은 1, 2, 또는 3이다.

[0941] 일부 실시형태에서, X_1 은 CR_1 일 수 있으며, R_1 은 아미도 또는 에스터이다. 일 실시형태에서, X_2 는 N일 수 있고, R_5 는 $-NR_{10}R_{11}$ 및 $-OR_{11}$ 로부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, X_2 는 N일 수 있고, R_3 은 알콕시일 수 있으며, X_3 은 CR_4 일 수 있으며, R_4 는 H이다. 다른 실시형태에서, R_6 은 H일 수 있다. 일부 실시형태에서, A는



일 수 있다. 다른 실시형태에서, X_1 은



로부터 선택될 수

있다.

[0942] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "브뢴스테드-로리산"은 하나 이상의 양성자를 받개 염기에 공여할 수 있는 화합물이다. 브뢴스테드-로리산의 "음이온성 형태"는 주어진 브뢴스테드-로리산의 부분적으로 또는 완전히 탈양성자화된 컨주게이트 염기이다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 브뢴스테드-로리산으로부터의 양성자를 받기 위한 염기로서 작용할 수 있는 하나 이상의 질소 원자를 함유한다. 변수 "n"은 화학식 I의 화합물:산 화학량론의 범위를 나타내는 것으로 작용한다. 브뢴스테드-로리산 그 자체는 변수 "m"에 의해 표시되는 공여를 위한 하나 이상의 산성 양성자를 함유할 수 있다. 산(H_mZ)에 대한 값은 다음을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

[0943] Z는 Cl^- 이고, m은 1이며;

[0944] Z는 Br^- 이고, m은 1이며;

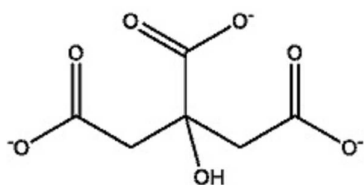
[0945] Z는 $MeSO_2^-$ 이고, m은 1이며;

[0946] Z는 $PhSO_2^-$ 이고, m은 1이며;

[0947] Z는 4-메틸페닐 SO_2^- 이고, m은 1이며;

[0948] Z는 $^-OC(O)-C(O)O^-$ 이고, m은 2이며;

[0949] Z는 $^-OC(O)-CH_2-C(O)O^-$ 이고, m은 2이며;

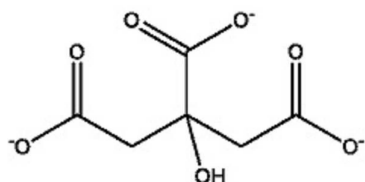


[0950] Z는 이고, m은 3이며;

[0951] Z는 SO_4^{3-} 이고, m은 3이며; 그리고

[0952] Z는 PO_4^{3-} 이고, m은 3이다.

[0953] 일부 실시형태에서, Z는 Cl^- 이고, m은 1이며, n은 1 또는 2이다. 다른 실시형태에서, Z는 Cl^- 이고, m은 1이며, n은 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, Z는 $MeSO_2^-$ 이고, m은 1이며, n은 1 또는 2이다. 다른 실시형태에서, Z는



이고, m은 1이며, n은 1 또는 2이다.

[0954] " H_mZ " 산의 비제한적 예, 예컨대 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스팔트산, 벤젠설포산, 벤조산, 황산, 붕산, 캄포르산, 캄페 설포산, 시트르산, 사이클로펜탄프로피온산, 글루콘산, 도데실황산, 에탄설포산, 폼산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글리세로포스포산, 글루콘산, 헵탄산, 헥산산, 요오드화수소산, 2-하이드록시-에탄설포산, 락토바이온산, 라우르산, 도데실설포산, 말산, 말레산, 말론산, 메탄설포산, 2-나프탈렌 설포산, 니코틴산, 질산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 팜산, 펙틴산, 페록시모나황산, 3-페닐프로피온산, 피크르산, 피발산, 프로피온산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설포산, 운데칸산, 발레르산 등이 문헌[Berge et al. J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19]에 의해 기재된다. 일 실시형태에서, " H_mZ " 산의 비제한적 예(여기서, m은 1임)는 염산, 메탄설포산, 브롬화수소산, 벤젠설포산, 토실산 등을 포함한다. 다른 실시형태에서, " H_mZ " 산의 비제한적 예(여기서, m은 1 초과인 정수일 수 있고, 옥살산(m은 2임), 포스포산(m은 3임), 시트르산(m은 3임), 말론산(m은 2임), 황산(m은 2임) 등이다. 화학식 V-1의 산부가염의 비제한적 예는 알디프산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 아스팔트산염, 벤젠설포산염, 베실산염, 벤조산염, 중황산염, 붕산염, 뷰티레이트, 캄포르산염, 캄페황산염, 시트르산염, 사이클로펜탄프로피온산염, 다이글루콘산염, 도데실황산염, 에탄설포산염, 폼산염, 푸마르산염, 글루코헵톤산염, 글리세로인산염, 글루콘산염, 헤미황산염, 헵탄산염, 헥산산염, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시-에탄설포산염, 락토바이온산염, 락트산염, 라우르산염, 라우릴황산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메탄설포산염, 2-나프탈렌 설포산염, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크르산염, 피발르산염, 프로피온산염, 스테아르산염, 숙신산염, 황산염, 타르타르산염, 티오시안산염, p-톨루엔설포산염, 운데칸산염, 발레르산염 등이다.

[0955] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 용매 중에서 처음 용해되거나 또는 현탁될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 알코올, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, MeOH, EtOH, IPA 또는 2-BuOH일 수 있다. 다른 실시형태에서, 용매는 비-알코올 용매, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, DCM, EtOAc, THF, 다이에틸 에터, 아세톤, 헵탄 또는 아세토나이트릴일 수 있다. 추가 실시형태에서, 용매는 임의의 앞서 언급한 용매 중 2 이상의 혼합물일 수 있다.

[0956] 용매 시스템에 대한 화학식 I의 화합물의 첨가 후에, 혼합물은 약 30℃ 내지 약 100℃, 예컨대 약 30℃ 내지 약 75℃, 예컨대 약 50℃ 내지 약 100℃, 예컨대 약 35℃ 내지 약 55℃, 예컨대 약 45℃ 내지 약 55℃, 예컨대 약 50℃ 내지 약 75℃, 및 추가로 예컨대 약 60℃ 내지 85℃의 온도로 가열될 수 있다. 후속적으로, H_mZ 는 있는 그대로 또는 용매 중의 혼합물로서 첨가될 수 있고, 얻어진 혼합물은 약 1 h 내지 약 5 h, 예컨대 약 1 h 내지 약 3 h, 및 추가로 예컨대 약 1 h 내지 약 2 h에 교반될 수 있다. 화학식 I의 화합물에 대한 H_mZ 의 비는 약 0.75 내지 약 3.5, 예컨대 약 1 내지 약 3, 예컨대 약 1 내지 약 2, 예컨대 약 1 내지 약 1.5, 예컨대 약 1 내지 약 1.25, 예컨대 약 1 내지 약 1.15, 및 추가로 예컨대 약 0.95 내지 약 1.05의 범위일 수 있다. 이어서, 혼합물은 약 -10℃ 내지 약 실온, 예컨대 약 0℃ 내지 약 실온, 예컨대 약 0℃ 내지 약 10℃, 및 추가로 예컨대 약 15℃ 내지 약 실온의 온도로 냉각될 수 있다. 일 실시형태에서, 혼합물은 약 실온으로 냉각될 수 있다. 비제한적 예는 주어진 용매 중에서 화학식 I의 화합물의 초기 온도 약 55℃, 용매 중의 H_mZ 의 첨가, 약 1.5 h 동안 교반 및 약 실온으로의 냉각일 수 있다.

[0957] 결정화를 유도하는 비제한적 방법은 냉각, 항용매의 첨가, 실행에 의한 결정화 용기의 스크래칭, 하나 이상의 종자 결정을 첨가 또는 이들 방법의 임의의 조합을 포함한다. 일 실시형태에서, 혼합물은 결정화를 유도하도록 냉각될 수 있다. 다른 실시형태에서, 항용매는 결정화를 유도하기 위해 첨가될 수 있다. 다른 실시형태에서, 결정화는 항용매를 냉각 및 첨가함으로써 유도될 수 있다. 항용매의 비제한적 예는 헵탄, 헥산, 펜탄 및 다이 뷰틸 에터를 포함한다. 일 실시형태에서, 헵탄이 첨가될 수 있다. 결정화 시, 혼합물은 화학식 VI-1의 화합물을 분리하기 위해 여과될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 VI-1의 화합물은 모액의 디캔팅, 혼합물 중의 휘발 용매의 증발, 고체-액체 원심분리 및 고체상 결정화 베이스를 이용하여 결정화를 유도한 다음, 염기의 제거에 의해 분리될 수 있다. 얻어진 산 부가염의 화학량론, n은 당업자에게 공지된 다수의 분석 방법, 예컨대 이하로 제한되는 것은 아니지만, 질량분광분석, 원소 분석 및 NMR 분광학 중 임의의 하나를 이용함으로써 결정될 수 있다.

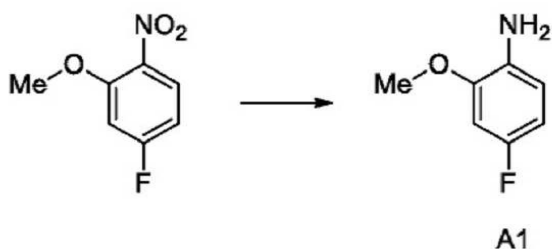
다.

[0958] 화학식 I의 화합물에 대한 예시적인 제조 순서

[0959] 하나의 비제한적 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 상기 기재한 바와 같은 일반적 방법의 다음의 순서를 이용하여 형성될 수 있다: 단계 a), 단계 b), 단계 c1), 단계 d), 및 이어서, 단계 e). 다른 비제한적 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 상기 기재한 바와 같은 일반적 방법의 다음의 순서를 이용하여 형성될 수 있다: 단계 a), 단계 b), 단계 c2), 단계 d) 및 이어서, 단계 e). 추가 비제한적 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 상기 기재한 바와 같은 일반적 방법 단계의 다음의 순서를 이용하여 형성될 수 있다: 단계 a), 단계 b), 단계 d), 및, 이어서 단계 e).

[0960] 중간체 A1

4-플루오로-2-메톡시아닐린

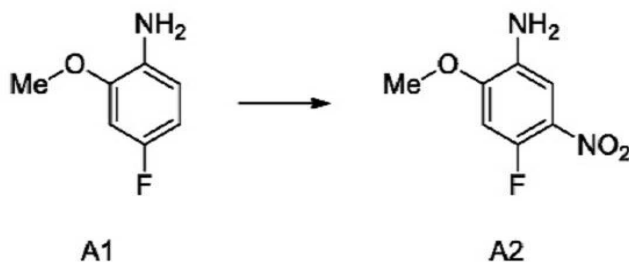


[0961]

[0962] MeOH (1.5 L) 중의 4-플루오로-2-메톡시-1-나이트로벤젠(100g, 0.584mol)의 용액에 10%-Pd/C(10g)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 후속적으로, 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공에서 농축시켜 갈색 오일로서 4-플루오로-2-메톡시아닐린(A1)을 얻었다.

[0963] 중간체 A2

[0964] 4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로아닐린

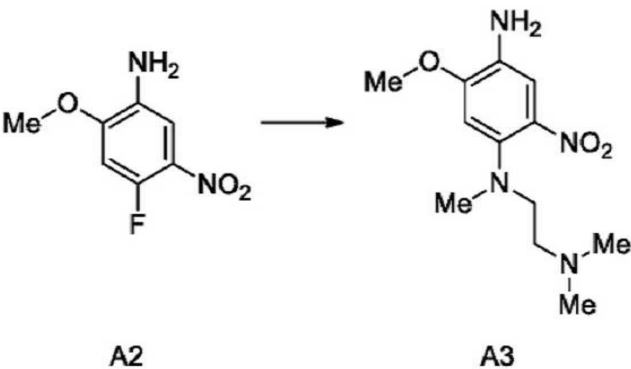


[0965]

[0966] 진한 황산 용액(800ml)에 -10°C 에서 4-플루오로-2-메톡시아닐린(A3)(79.4g, 0.562mol)을 첨가하고, 이어서, 1시간의 과정에 걸쳐 질산구아니딘(68.7g, 0.562mol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C 에서 2 h동안 교반시켰다. 후속적으로, pH가 7일때까지 혼합물을 중탄산나트륨으로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 여과시키고, 여과액을 DCM(5 l x 2)으로 추출하였다. 단리된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 여과 후 진공에서 농축시켜 4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로아닐린(A2)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0967] 중간체 A3

[0968] N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-5-메톡시-N1-메틸-2-나이트로벤젠-1,4-다이아민

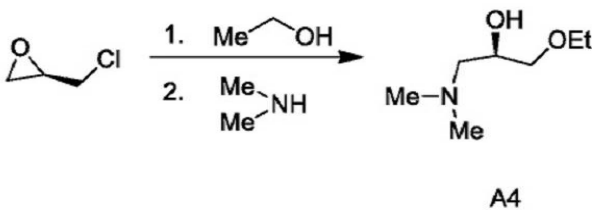


[0969]

[0970] 4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로아닐린(A4)(2g, 10.8mmol)을 MeCN (20ml) 중의 N1,N1,N2-트라이메틸에탄-1,2-다이아민(1.2g, 11.8mmol) 및 탄산칼륨(3.0g, 21.6mmol)과 조합하였다. 혼합물을 80o C에서 2시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 여과시키고 여과액을 진공에서 농축시켜 N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-5-메톡시-N1-메틸-2-나이트로벤젠-1,4-다이아민(A3)을 적색 오일로서 얻었다.

[0971] **중간체 A4**

[0972] (R)-1-(다이메틸아미노)-3-에톡시프로판-2-올



[0973]

[0974] 단계 1: EtOH (3.5ml) 중의 (R)-(2-클로로메틸)옥시란 (5g, 54.1mmol) 및 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드(870 mg, 5mol-%)의 용액에 수산화나트륨(2.4g)을 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 후속적으로, 혼합물을 여과시키고, DCM으로 세척하고 나서, 여과액을 진공에서 농축시켰다.

[0975] 단계 2: 얻어진 잔사를 THF(30ml, 2.0 M) 중의 다이메틸아민 용액과 함께 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(5% MeOH/DCM)(R)-1-(다이메틸아미노)-3-에톡시프로판-2-올 무색 액체로서 얻었다.

[0976] 표 3에 나타내는 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 A4의 단계 2와 유사한 방식으로 합성하였다.

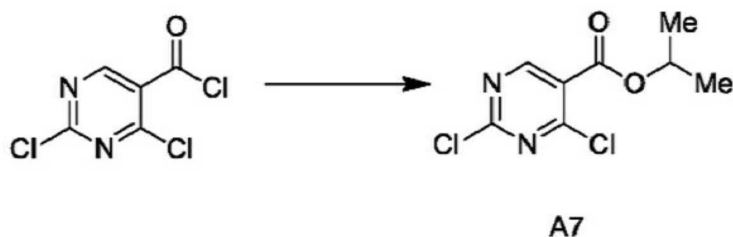
표 3

중간체 A	에폭사이드	아민
<div><div>A5</div></div>	<div></div>	<div></div>
<div><div>A6</div></div>	<div></div>	<div></div>

[0977]

[0978] 중간체 A7

[0979] 아이소프로필 2,4-다이클로로피리미딘-5-카복실레이트

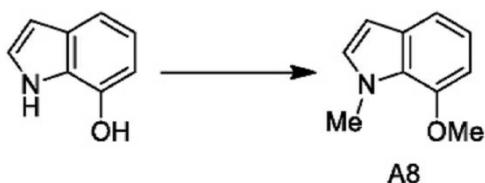


[0980]

[0981] THF(4.7ml) 중의 2,4-다이클로로피리미딘-5-카본일 클로라이드의 용액(2.00g, 9.45mmol)을 -78℃로 냉각시킨 후에 IPA (0.80ml) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 나서, 밤새 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(0% → 10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 아이소프로필 2,4-다이클로로피리미딘-5-카복실레이트 (A7)를 무색 오일로서 얻었다.

[0982] 중간체 A8

[0983] 7-메톡시-1-메틸-1H-인돌

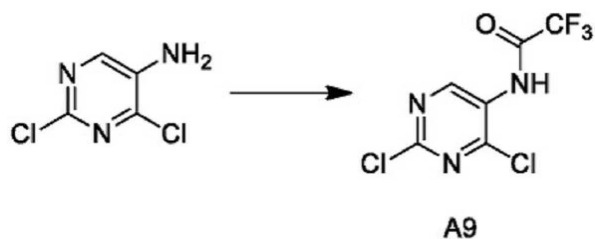


[0984]

[0985] DMF(25ml) 중의 7-하이드록시-1H-인돌 (1.00g, 7.5mmol)의 용액에 탄산칼륨(5.19g, 37.6mmol), 다음에 요오도메탄(1.40ml, 22.5mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 가열하고 나서, 밤새 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수소화나트륨(0.90g, 22.5mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 나서, 10분 동안 교반시킨 후 추가적인 요오도메탄(1.40ml, 22.5mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃로 가열하고 나서, 추가 2 시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 나서, 물(50ml) 및 EtOAc(50ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 수성상을 EtOAc(3 x 50ml)로 추출하였다). 합한 유기층을 물 (2 x 50ml) 및 염수(50ml)로 세척하고, 이어서 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후 감압 하에 농축시켜 7-메톡시-1-메틸-1H-인돌(A8)을 얻었다.

[0986] 중간체 A9

[0987] N-(2,4-다이클로로피리미딘-5-일)-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드



[0988]

[0989] DCM (41ml) 중의 5-아미노-2,4-다이클로로피리미딘(2.00g, 12.2mmol) 용액을 트라이플루오로아세트산 무수물 (1.87ml, 13.4mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물 실온에서 30분 동안 교반시키고, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중에서 현탁시키고, 여과 후, 공기 건조시켜 N-(2,4-다이클로로피리미딘-5-일)-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드(A9)를 얻었다.

[0990] 중간체 A10

[0991] 1H-인돌-1-아민



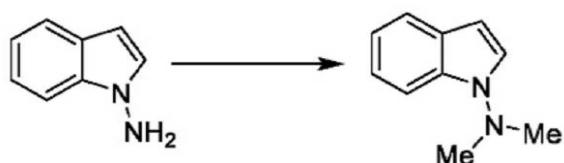
A10

[0992]

[0993] DMF(100ml) 중의 인돌(5.7g, 49mmol)의 용액에 수소화나트륨(1.6g, 60% 광유 분산물)을 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반시켰다. 후속적으로, 다이에틸 에터(320ml) 중의 클로르아민 용액을 혼합물에 첨가하고 나서, 2시간 동안 실온에서 교반시켰다. 얻어진 혼합물에 수성 황산티오나트륨 다음에 물(100ml)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고 나서, 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 → 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 1H-인돌-1-아민(A10)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0994] 중간체 A11

[0995] N,N-다이메틸-1H-인돌-1-아민



A10

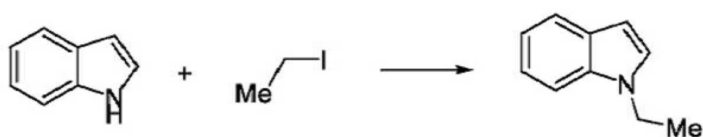
A11

[0996]

[0997] DMF(20ml) 중의 1H-인돌-1-아민(A10)(2.64g, 20mmol) 용액에 요오도메탄(2.0ml) 및 탄산칼륨(4.0g)을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반시켰다. 후속적으로, 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 → 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 N,N-다이메틸-1H-인돌-1-아민(A11)을 밝은 갈색 고체로서 얻었다.

[0998] 중간체 A12

[0999] 1-에틸-1H-인돌



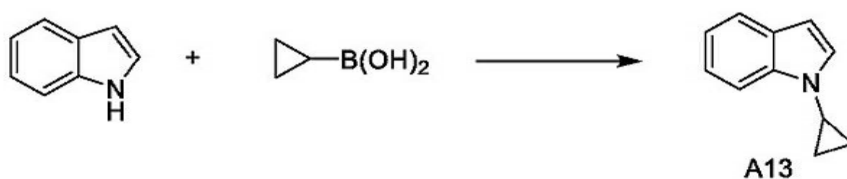
A12

[1000]

[1001] DMF(10ml) 중의 인돌(1.17g, 10mmol)의 혼합물에 수소화나트륨(480mg, 12mmol, 광유 중의 60% 분산물)을 첨가하고 나서, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 후, 요오도메탄(0.96 ml, 12mmol)을 0° C에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반시킨 후 물(20ml)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물 DCM(3 x 10ml)으로 추출하고 나서, 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 → 20% EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 1-에틸-1H-인돌(A12)을 얻었다.

[1002] 중간체 A13

[1003] 1-사이클로프로필-1H-인돌

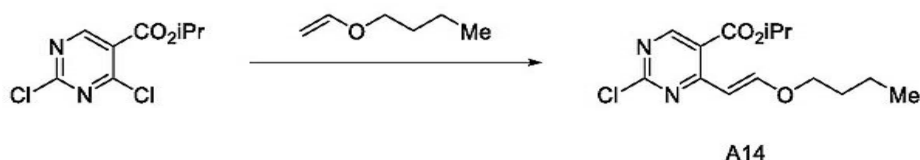


[1004]

[1005] DCE (20ml) 중에서 인돌(585mg, 5.0mmol), 사이클로프로필보론산(860mg, 10mmol), 및 탄산나트륨(1.06g, 10mmol)의 혼합물에 DCE (15ml) 중에서 2,2'-바이피리딘 (781mg, 5.0mmol) 및 아세트산구리(II)(908mg, 5.0mmol)의 현탁액을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 70° C에서 4시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 여과시키고 여과액을 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 → 25% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 1-사이클로프로필-1H-인돌(A13)을 황색 오일로서 얻었다.

[1006] **중간체 A14**

[1007] 아이소프로필 (E)-4-(2-부톡시비닐)-2-클로로피리미딘-5-카복실레이트

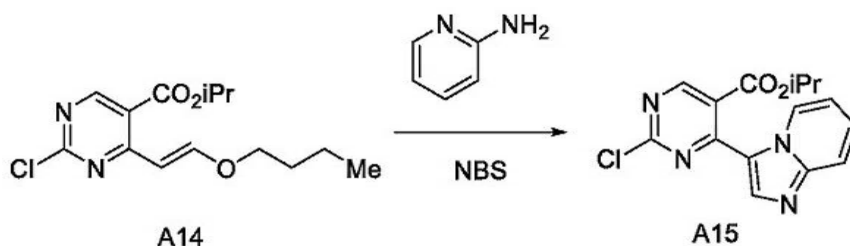


[1008]

[1009] PEG-400(2ml) 중의 아이소프로필 2,4-다이클로로피리미딘-5-카복실레이트(50mg, 0.21mmol), 1-(비닐옥시)부탄(63mg, 0.63mmol), 아세트산팔라듐(II)(4mg, 0.015mmol) 및 TEA (0.032ml)의 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 물로 희석시키고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 → 10% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 아이소프로필 (E)-4-(2-부톡시비닐)-2-클로로피리미딘-5-카복실레이트(A14)를 얻었다.

[1010] **중간체 A15**

[1011] 아이소프로필 2-클로로-4-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트

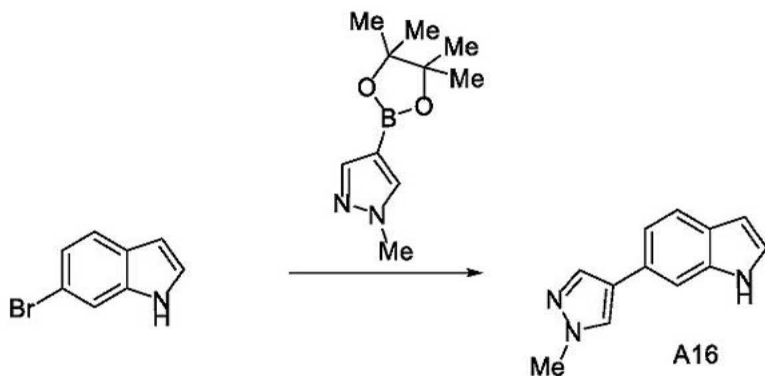


[1012]

[1013] 다이옥산 (3ml) 및 물(1ml) 중의 아이소프로필 (E)-4-(2-부톡시비닐)-2-클로로피리미딘-5-카복실레이트(A14)(100mg, 0.37mmol)의 혼합물에 NBS(66mg, 0.37mmol)를 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후 피리딘-2-아민(35mg, 0.37mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 → 25% EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 아이소프로필 2-클로로-4-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(A15)를 황색 고체로서 얻었다.

[1014] **중간체 A16**

[1015] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌

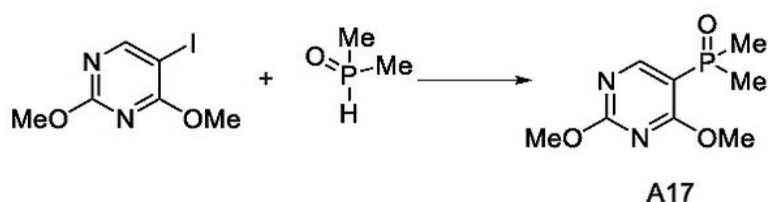


[1016]

[1017] DMF (3mℓ) 중에서 6-브로모-1H-인돌(300mg, 1.53mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(478mg, 2.3mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(92mg, 0.08mmol), 및 탄산칼륨(2.3g, 1.7mmol)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 → 50% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌(A16)을 황색 고체로서 얻었다.

[1018] **중간체 A17**

[1019] (2,4-다이메톡시피리미딘-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드

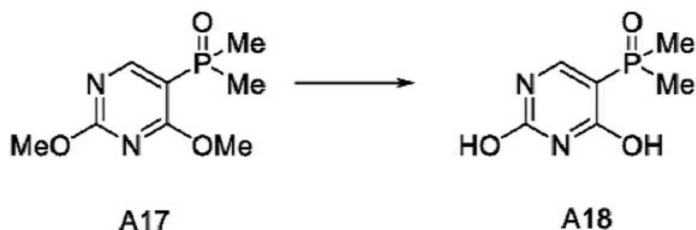


[1020]

[1021] DMF(20mℓ) 중의 5-요오도-2,4-다이메톡시피리미딘 (2.26g, 10mmol), 다이메틸포스핀 옥사이드(1.17g, 15mmol), 팔라듐 아세테이트(0.67g, 1.0mmol), XPhos (1.16g, 2.0mmol), 및 탄산세슘(4.9g, 15mmol)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(15% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (2,4-다이메톡시피리미딘-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드를 백색 고체로서 얻었다.

[1022] **중간체 A18**

[1023] (2,4-다이하이드록시피리미딘-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드

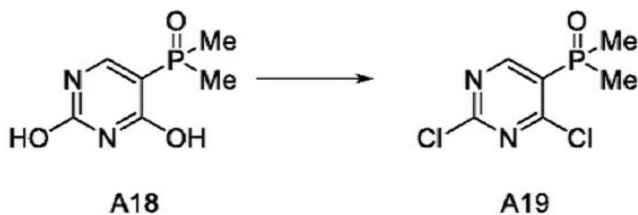


[1024]

[1025] DCM(6mℓ) 중의 (2,4-다이메톡시피리미딘-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드(A17)(140mg, 0.65mmol)의 용액에 실온에서 TMSI(0.19mℓ)를 첨가하고 나서, 0.5시간 동안 실온에서 교반시켰다. 후속적으로, MeOH(0.4mℓ)를 혼합물에 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (2,4-다이하이드록시피리미딘-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드(A18)를 백색 고체로서 얻었다.

[1026] **중간체 A19**

[1027] (2,4-다이클로로피리미딘-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드



[1028]

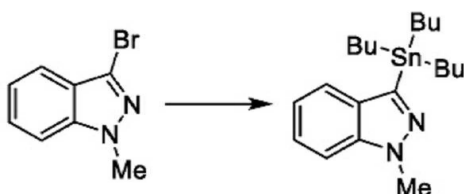
[1029] 옥시염화인(V)(5ml) 중의 (2,4-다이하이드록시피리미딘-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드(A18)(0.6g, 3.19mmol)의 혼합물을 140℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 얼음에 붓고 나서, 수성 중탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고 나서, 합한 유기층을 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (2,4-다이클로로피리미딘-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드(A18) 황색 고체로서 얻었다.

[1030]

중간체 A20

[1031]

1-메틸-3-(트라이부틸스탄닐)-1H-인다졸



[1032]

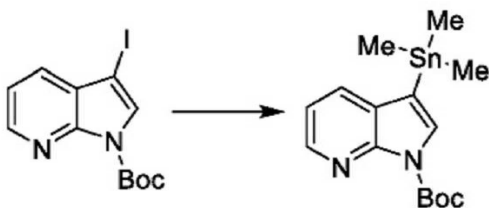
[1033] 1,4-다이옥산 (47ml) 중의 3-브로모-1-메틸-1H-인다졸(1.00g, 4.74mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.55g, 0.47mmol)의 혼합물에 헥사부틸2주석(4.78ml, 9.48mmol)을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 100℃에서 밤새 교반시켰다. 냉각 시, 수성 플루오르화칼륨(1 M, 25ml)을 첨가하고 나서, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시키고, 이어서, 셀라이트 패트를 통해 여과시킨 후, EtOAc로 린스하였다. 여과액을 물(2 x 25ml)로 세척하였다. 합한 수층을 EtOAc(50ml)로 추출하고 나서, 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 → 10% EtOAc/헥탄)에 의해 정제하여 1-메틸-3-(트라이부틸스탄닐)-1H-인다졸(A20)을 맑은 무색 오일로서 얻었다.

[1034]

중간체 A21

[1035]

tert-부틸 3-(트라이메틸스탄닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트



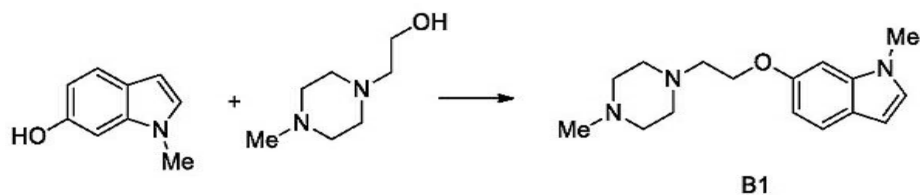
[1036]

[1037] THF(2.1ml) 중의 tert-부틸 3-요오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(250mg, 0.73mmol)의 혼합물을 -78℃로 냉각시킨 후, 염화트라이메틸주석(724mg, 3.63mmol), 다음에 *n*-BuLi(헥산 중의 2.5 M, 0.87ml, 2.18mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 나서, 6시간 동안 교반시켰다. 후속적으로, MeOH를 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 → 20% EtOAc/헥탄)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(트라이메틸스탄닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(A21)를 맑은 무색 오일로서 얻었다.

[1038]

중간체 B1

[1039] 1-메틸-6-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-1H-인돌

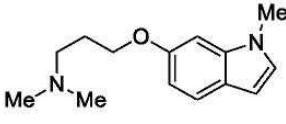
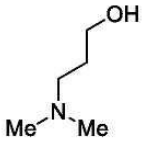
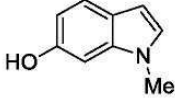
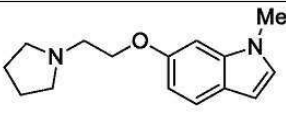
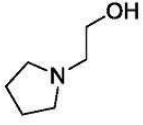
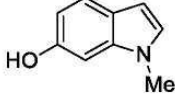
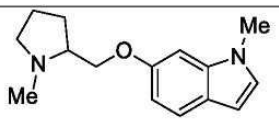
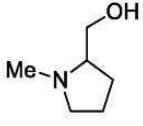
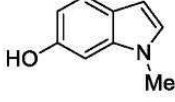
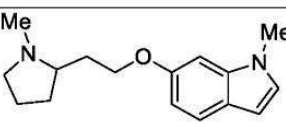
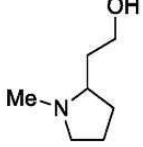
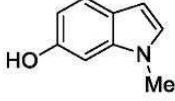
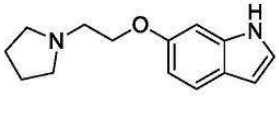
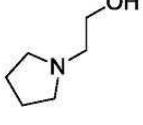
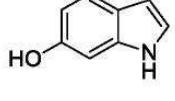


[1040]

[1041] 0℃에서 THF(10mℓ) 중의 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄올(1.926g, 13.38mmol)의 용액에 염화메탄설폰일(0.54 ml, 13.38mmol)을 첨가하고, 이어서, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. DMF (4mℓ) 중의 1-메틸-1H-인돌-6-올(390 mg, 2.67mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨(192mg, 8.0mmol)을 첨가하고 나서, 30분 동안 교반시키고, 이어서, 앞서 언급한 THF 용액에 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 후속적으로 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-메틸-6-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-1H-인돌(B1)을 얻었다.

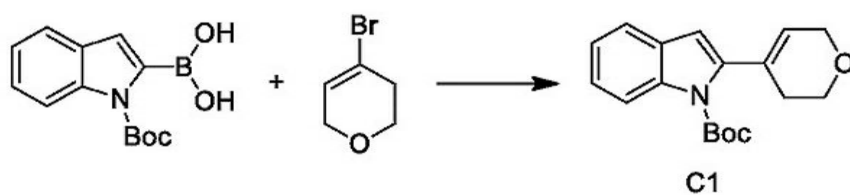
[1042] 표 4에 나타내는 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 B1과 유사한 방식으로 합성하였다.

표 4

중간체 B	알코올	하이드록시인돌
 <p>B2</p>		
 <p>B3</p>		
 <p>B4</p>		
 <p>B5</p>		
 <p>B6</p>		

중간체 C1

tert-부틸 2-(3,6-다이하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-인돌-1-카복실레이트

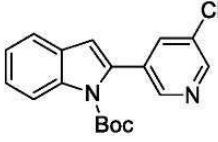
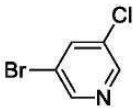
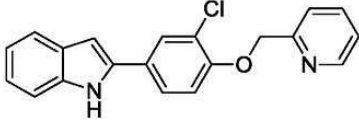
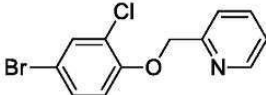
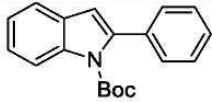
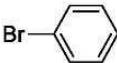


N-*boc*-2-인돌 보론산 (3.00g, 11.5mmol), 4-브로모-3,6-다이하이드로-2*H*-피란(2.44g, 14.5mmol), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(1.33g, 1.15mmol)으로 채운 플라스크를 비우고 나서, 질소로 3회 퍼지하였다. 1,4-다이옥산(38mℓ)을 첨가한 다음, 탄산나트륨(2 M, 17.3mℓ, 34.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 질소를 살포하고, 이어서, 100℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 실온으로 냉각 시, 혼합물을 EtOAc(50mℓ) 및 물(100mℓ)로 희석시켰

다. 층을 분리시키고 수성상을 EtOAc(3 x 50ml)로 추출하였다). 합한 유기층을 염수(100ml)로 세척하고 나서, 이어서 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0% → 10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-(3,6-다이하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-인돌-1-카복실레이트(C1)를 황색 오일로서 얻었다.

[1048] 표 5에 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 C1와 유사한 방식으로 합성하였다.

표 5

중간체 C	브로민 화물
 <p>C2</p>	
 <p>C3</p>	
 <p>C4</p>	

[1049]

[1050] 중간체 C5

[1051] 2-(3,6-다이하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-인돌

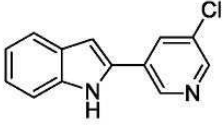
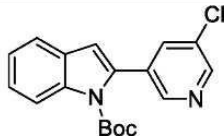
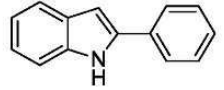
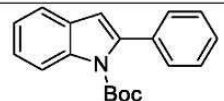


[1052]

[1053] DCM(32ml) 중의 *tert*-부틸 2-(3,6-다이하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-인돌-1-카복실레이트(2.84g, 9.5mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 이어서, 순수한 TFA(36.3ml, 474mmol)로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 후속적으로, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 혼합물 pH가 10초과될 때까지, 수성 수산화나트륨(4 N)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 DCM으로 희석시켰다. 이어서, 층을 분리시키고, 수성상을 DCM(3 x 50ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 중탄산나트륨(75ml) 및 염수(75ml)로 세척하고 나서, 이어서 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0% → 30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 연한 오렌지 고체로서 2-(3,6-다이하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-인돌(C5)을 얻었다.

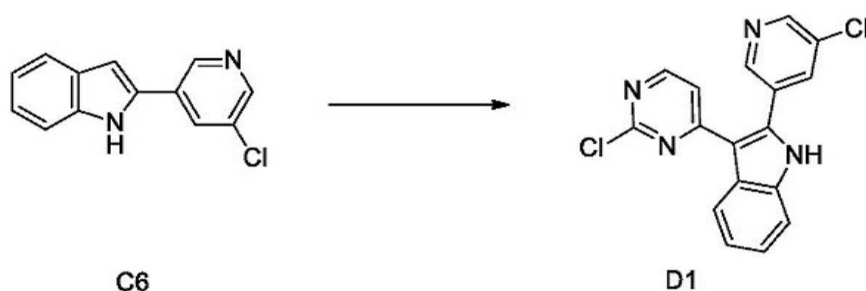
[1054] 표 6에 나타낸 바와 같은 다음의 화합물을 중간체 C5와 유사한 방식으로 제조하였다.

표 6

중간체 C	인돌
 <p>C6</p>	 <p>C2</p>
 <p>C7</p>	 <p>C4</p>

중간체 D1


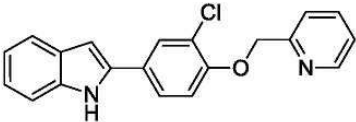
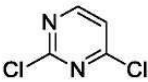

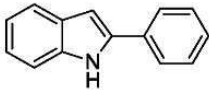
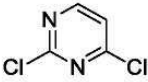

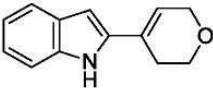
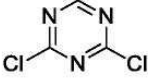
2-(5-클로로피리딘-3-일)-3-(2-클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌




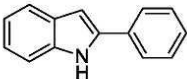
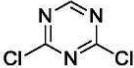

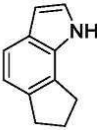
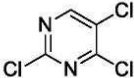
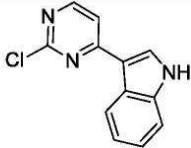

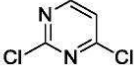
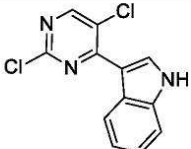

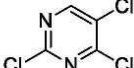
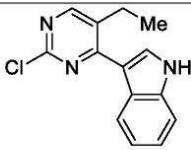

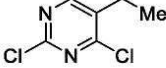
무수 DCE(15ml) 중의 2-(5-클로로피리딘-3-일)-1H-인돌(C6)(1.8g, 7.78mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고 나서, 염화메틸마그네슘(4ml, THF 중의 2 M)을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반시킨 후에, 2,6-다이클로로피리미딘(1.74g, 11.66mmol)을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 환류에서 14시간 동안 교반시켰다. 실온으로 냉각 시, MeOH(10ml)을 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 DCM 및 물로 희석시켰다. 유기상을 분리시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 이어서, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0% → 50% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 2-(5-클로로피리딘-3-일)-3-(4-클로로피리미딘-2-일)-1H-인돌(D1)을 황색 고체로서 얻었다.

표 7에서 나타내는 바와 같은 다음의 화합물을 중간체 D1와 유사한 방식으로 제조하였다.

표 7

중간체 D	인돌	피리미딘/트라이아진
<div> D2</div>	<div> C3</div>	<div></div>
<div> D3</div>	<div> C7</div>	<div></div>
<div> D4</div>	<div> C5</div>	<div></div>

[1061]

중간체 D	인돌	피리미딘/트라이아진
 D5	 C7	
 D6		
 D7		
 D8		
 D9		

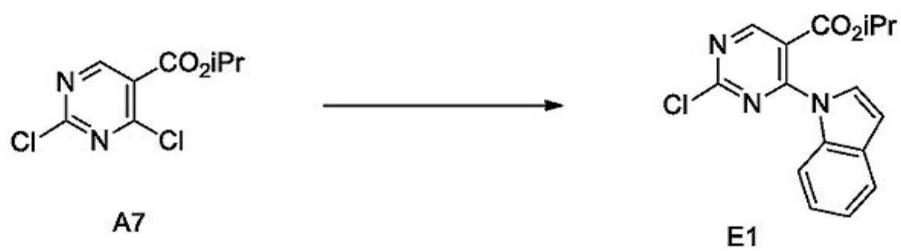
[1062]

[1063]

[1064]

중간체 E1

아이소프로필 2-클로로-4-(1H-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트

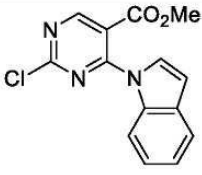
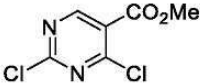
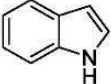
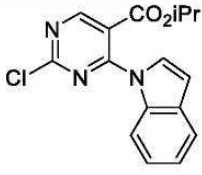
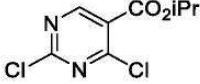
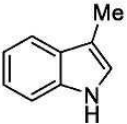


[1065]

[1066] 인돌(120mg, 1mmol)을 DMF(3mℓ) 중에 용해시키고 나서, 혼합물을 수소화나트륨(45mg, 1.1mmol, 오일 중의 60% 분산물)로 0℃에서 15분 동안 처리하였다. 아이소프로필 2,4-다이클로로피리미딘-5-카복실레이트(A7)(220mg, 1.1mmol)를 혼합물에 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 후속적으로, 물을 첨가하고 나서, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 EtOAc 및 수 중에서 용해시켰다. 유기상을 단리시키고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 이어서, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피 (0% → 10% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 메틸 2-클로로-4-(1H-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트를 백색 고체로서 얻었다.

[1067] 표 8에서 나타낸 바와 같은 다음의 화합물을 중간체 E1과 유사한 방식으로 제조하였다.

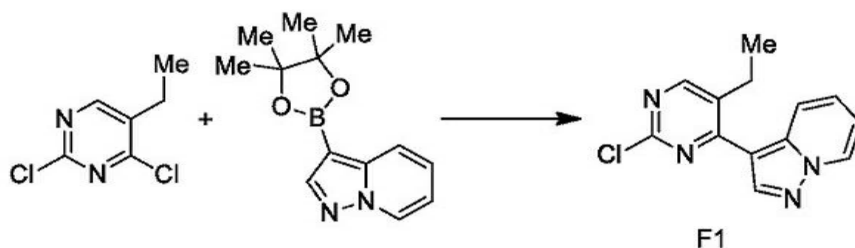
표 8

중간체 E	피리미딘	인돌
 <p>E2</p>	 <p>A7</p>	
 <p>E3</p>	 <p>A7</p>	

[1068]

[1069] 중간체 F1

[1070] 3-(2-클로로-5-에틸피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘


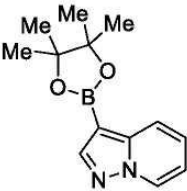
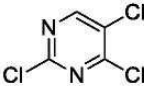

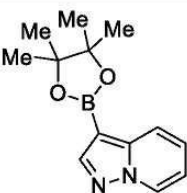
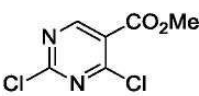

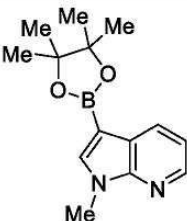
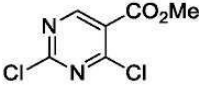
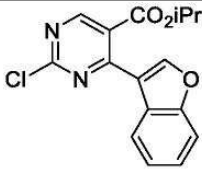
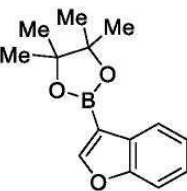
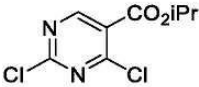

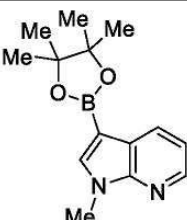
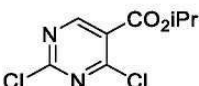


[1071]

[1072] DMF(9.0mℓ) 중의 5-에틸-2,4-다이클로로피리미딘 (160mg, 0.90mmol), 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일보론산 피나콜 에스터 (287mg, 1.17mmol), 및 [1,1'-비스(다이페닐-포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(40mg, 0.054mmol)의 용액을 첨가한 다음, 수성 탄산나트륨(2.0mℓ, 4.0mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 100℃로 가열하고 나서, 14시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 EtOAc(5mℓ) 중의 20%(v/v) MeOH로 희석시키고 나서, EtOAc (20mℓ) 중의 추가적인 20% (v/v) MeOH를 이용하여 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 이어서, 여과액을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0% → 5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 3-(2-클로로-5-에틸피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘(F1)을 백색 고체로서 얻었다.

[1073] 표 9에 나타난 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 F1과 유사한 방식으로 합성하였다.

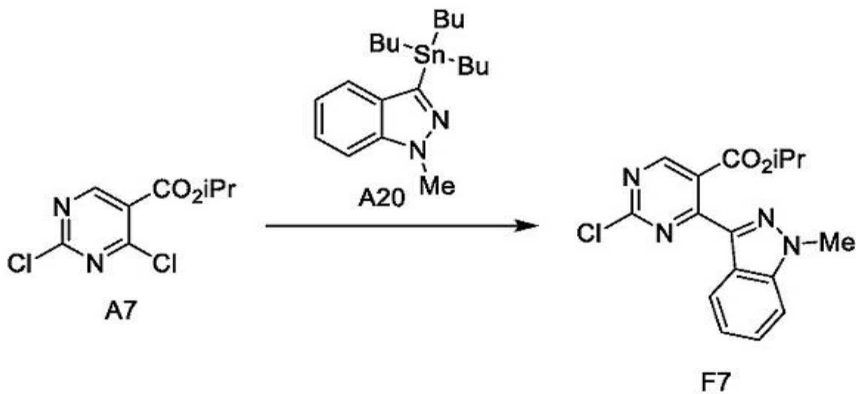
표 9

중간체 F	붕소 시약	피리미딘
<div> F2</div>	<div></div>	<div></div>
<div> F3</div>	<div></div>	<div></div>
<div> F4</div>	<div></div>	<div></div>
<div> F5</div>	<div></div>	<div> A7</div>
<div> F6</div>	<div></div>	<div> A7</div>

[1074]

[1075] 중간체 F7

[1076] 아이소프로필 2-클로로-4-(1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피리미딘-5-카복실레이트



[1077]

[1078] 1,4-다이옥산 (24mℓ) 중의 아이소프로필 2,4-다이클로로피리미딘-5-카복실레이트(A7)(0.31g, 1.32mmol) 및 1-메틸-3-(트리부틸스탄닐)-1*H*-인다졸(A20)(0.67g, 1.59mmol)의 혼합물에 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0)(0.60g, 0.66mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 30분 동안 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 → 20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 백색 고체로서 아이소프로필 2-클로로-4-(1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(F7)를 얻었다.

[1079] 표 10에 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 F7과 유사한 방식으로 합성하였다.

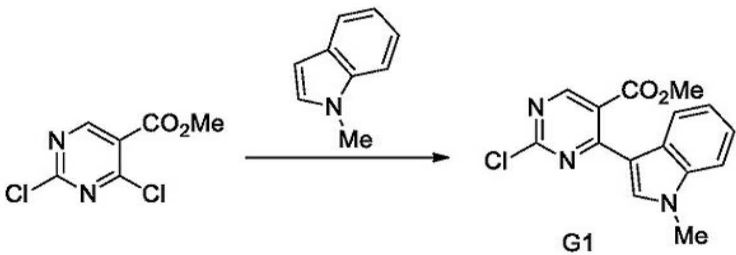
표 10

중간체 F	Tin 시약	피리미딘
 F8	 A20	
 F9	 A21	 A7
 F10	 A20	

[1080]

[1081] 중간체 G1

[1082] 메틸 2-클로로-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트



[1083]

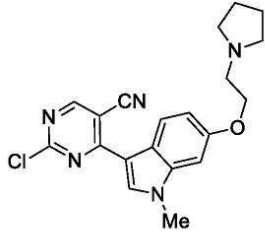
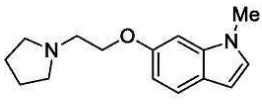
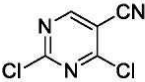
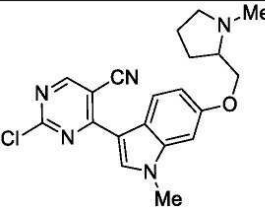
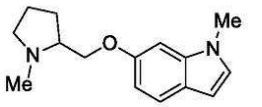
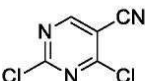
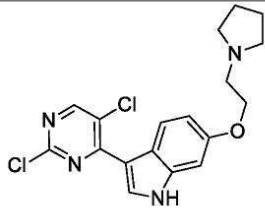
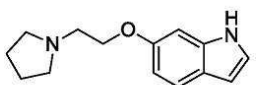
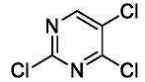
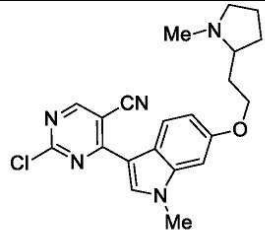
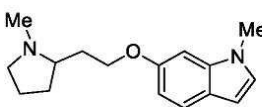
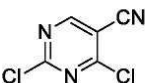
[1084] DCE(15ml) 중의 메틸 2,4-다이클로로피리미딘-5-카복실레이트(2.07g, 10mmol)의 용액을 0℃로 냉각시킨 후 염화알루미늄(2.7g, 20mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물 실온으로 가온시키고 나서, 15분 동안 교반시킨 후 1-메틸-인돌(1.32g, 10mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 55° C에서 1.5시간 동안 교반시키고, 0℃로 냉각시켰다. MeOH(5ml) 및 물(10ml)을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 추가적인 물(20ml)을 첨가하고 나서, 층을 분리시켰다. 수성상을 DCM (4 x 30ml)으로 추출하고 나서, 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0% → 20% EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 메틸 2-클로로-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(G1)를 황색 고체로서 얻었다.

[1085] 표 11에 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 G1과 유사한 방식으로 합성하였다.

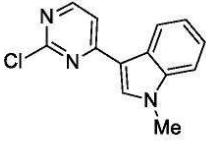
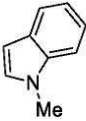
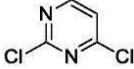

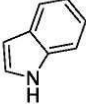
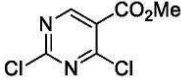
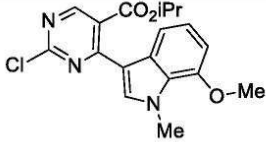
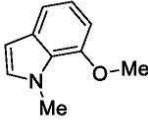
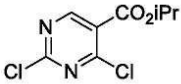

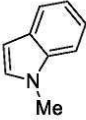
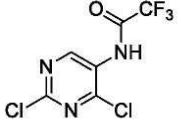
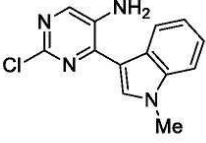
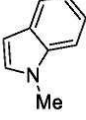
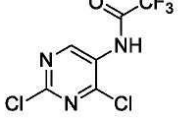
표 11

중간체 G	인돌	피리미딘
<p style="text-align: center;">G2</p>	<p style="text-align: center;">B1</p>	<p style="text-align: center;"></p>
<p style="text-align: center;">G3</p>	<p style="text-align: center;">B2</p>	<p style="text-align: center;"></p>

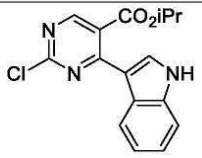
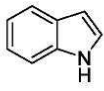
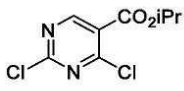
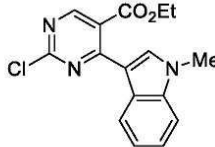
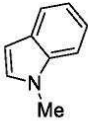
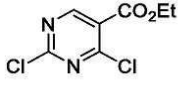
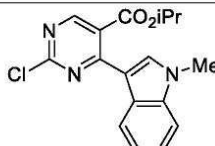
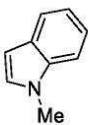
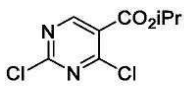
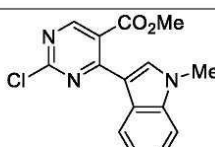
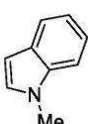
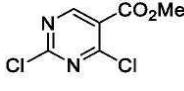
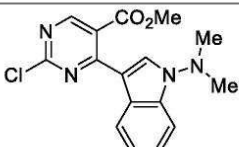
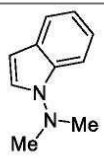
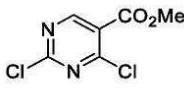
[1086]

중간체 G	인돌	피리미딘
<div> G4</div>	<div> B3</div>	<div> </div>
<div> G5</div>	<div> B4</div>	<div> </div>
<div> G6</div>	<div> B6</div>	<div> </div>
<div> G7</div>	<div> B5</div>	<div> </div>

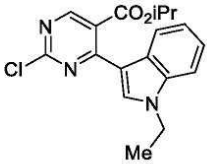
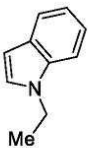
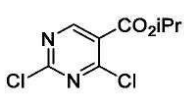
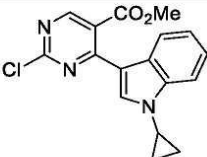
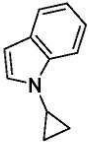
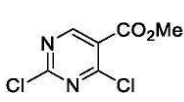
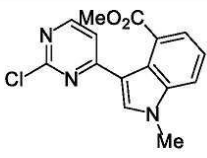
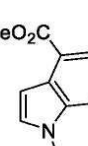
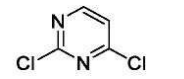
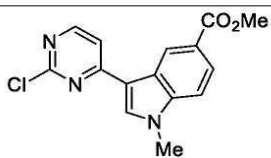
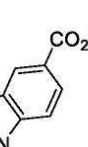
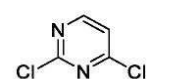
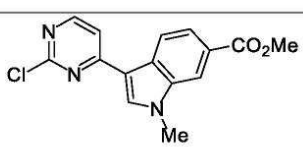
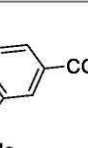
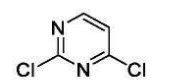
[1087]

중간체 G	인돌	피리미딘
<div> G8</div>	<div> Me</div>	<div> Cl</div>
<div> G9</div>	<div> H</div>	<div> CO₂Me</div>
<div> G10</div>	<div> Me O-Me</div>	<div> CO₂iPr</div>
<div> G11</div>	<div> Me</div>	<div> NH O-CF₃</div>
<div> G12</div>	<div> Me</div>	<div> NH₂</div>

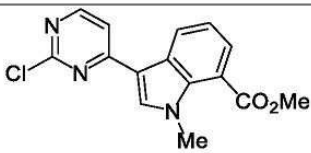
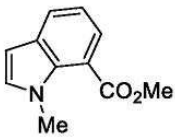
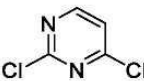
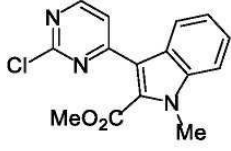
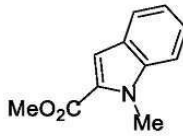
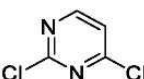

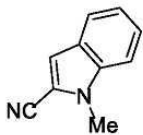
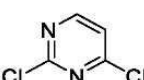
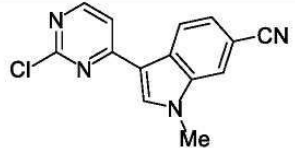
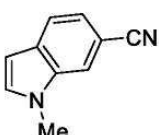
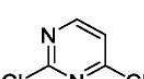
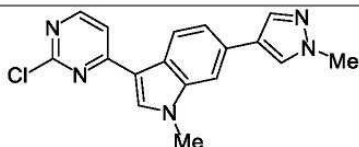
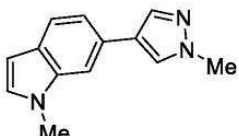
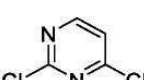
[1088]

중간체 G	인돌	피리미딘
 G13		 A7
 G14		
 G15		 A7
 G16		
 G17	 A11	

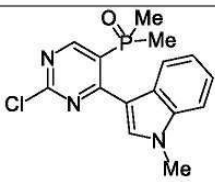
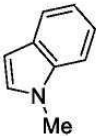


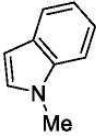
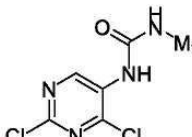
[1089]

중간체 G	인돌	피리미딘
 G18	 A12	 A7
 G19	 A13	 A7
 G20	 A13	 A7
 G21	 A13	 A7
 G22	 A13	 A7

[1090]

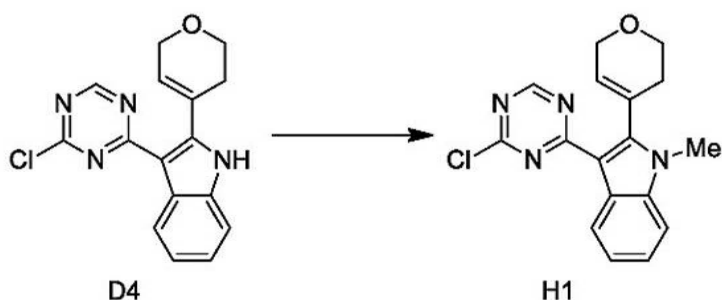
중간체 G	인돌	피리미딘
 <p>G23</p>		
 <p>G24</p>		
 <p>G25</p>		
 <p>G26</p>		
 <p>G27</p>	 <p>H9</p>	

[1091]

중간체 G	인돌	피리미딘
 <p>G28</p>		 <p>A19</p>
 <p>G29</p>		

실시예 H1

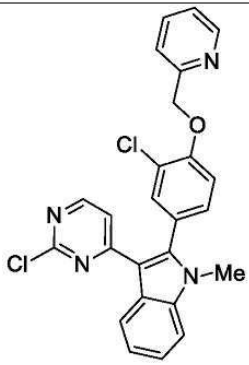



3-(4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-인돌



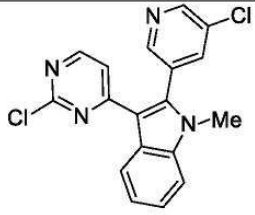
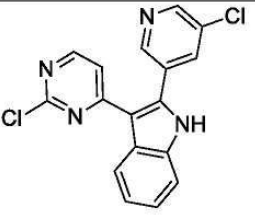






3-(4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌(D4)(374mg, 1.2mmol)을 DMF(2.2ml) 중에서 현탁시키고 나서, 0℃로 냉각시켰다. 수소화나트륨(62mg, 1.55mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물 실온으로 가온시키고 나서, 15분 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 요오도메탄(97μl, 1.55mmol, 1.3 당량)으로 처리하고 나서, 실온에서 30분 동안 교반시켰다. Tert-부탄올(1ml)을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 EtOAc(20ml) 및 물(15ml)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 수성상을 EtOAc(3 x 10ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15ml)로 세척하고 나서, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0% → 20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 3-(4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-인돌(H1)을 백색 분말로서 얻었다.

표 12에 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 H1과 유사한 방식으로 제조하였다.



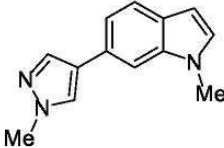
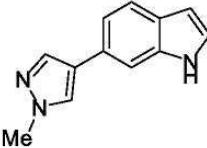
표 12

중간체 H	인돌
<div><p>H2</p></div>	<div><p>D2</p></div>
<div><p>H3</p></div>	<div><p>D3</p></div>

[1098]

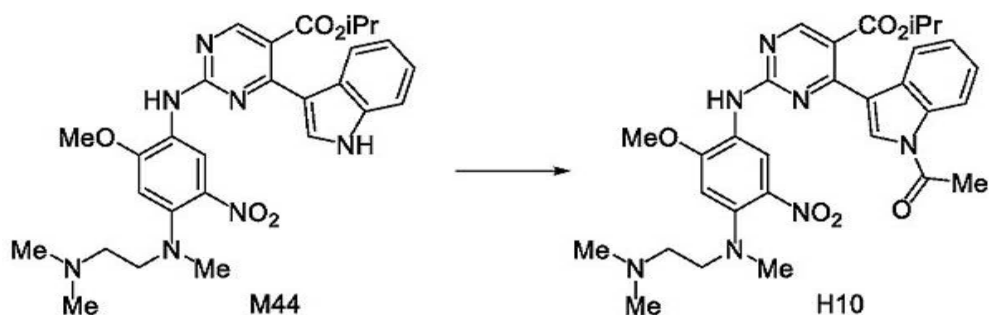
중간체 H	인돌
 <p>H4</p>	 <p>D1</p>
 <p>H5</p>	 <p>D5</p>
 <p>H6</p>	 <p>D6</p>
 <p>H7</p>	 <p>D7</p>

[1099]

중간체 H	인돌
 <p>H8</p>	 <p>D8</p>
 <p>H9</p>	 <p>A16</p>

중간체 H10

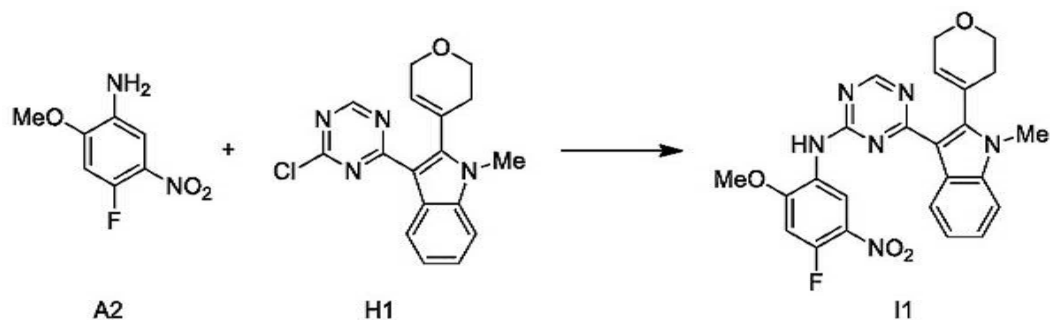
아이소프로필 4-(1-아세틸-1H-인돌-3-일)-2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-5-카복실레이트



DCE(5mL) 중의 아이소프로필 2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(M44)(200mg, 0.36mmol)의 용액에 아세트산 무수물(40mg, 0.4mmol), 다음에 트라이메틸아민(0.055mL, 0.4mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 후속적으로, 포화 수성 탄산칼륨을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 → 20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 아이소프로필 4-(1-아세틸-1H-인돌-3-일)-2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-5-카복실레이트(H10)를 적색 고체로서 얻었다.

중간체 I1

4-(2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)-N-(4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민



[1107]

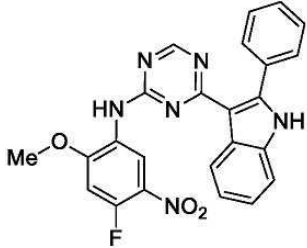

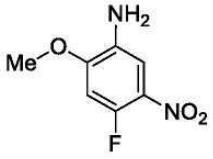
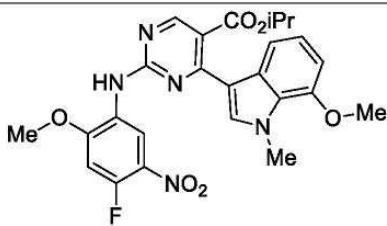
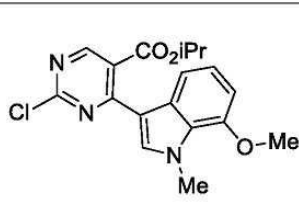
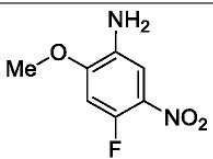
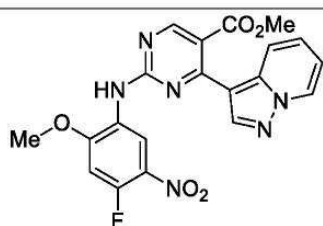
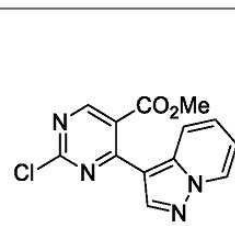
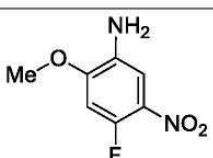
[1108]

MeCN(2.7mℓ) 중의 3-(4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-인돌 (H1)(263mg, 0.80mmol), 4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로아닐린(A2)(150mg, 0.80mmol) 및 탄산칼륨(334mg, 2.40mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 이를 EtOAc로 린스하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 4-(2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)-N-(4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민(I1)을 얻었다.

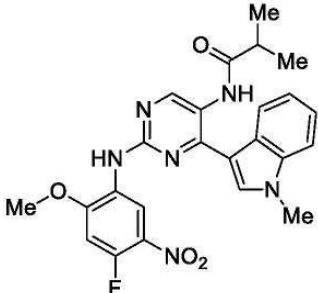
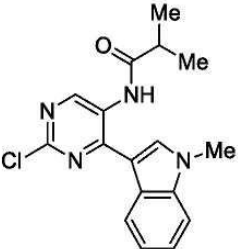
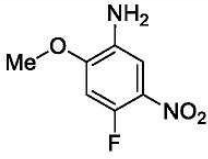
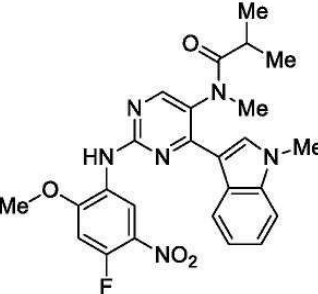
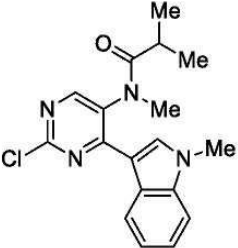
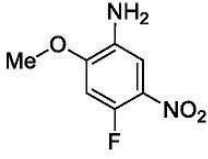
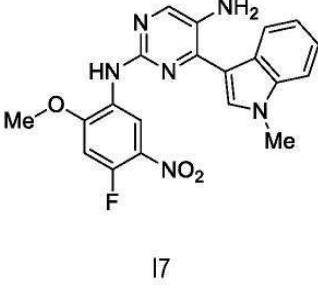
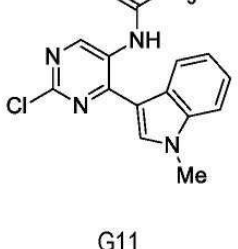
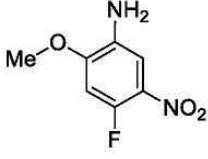
[1109]

표 13에 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 I1과 유사한 방식으로 제조하였다.

표 13

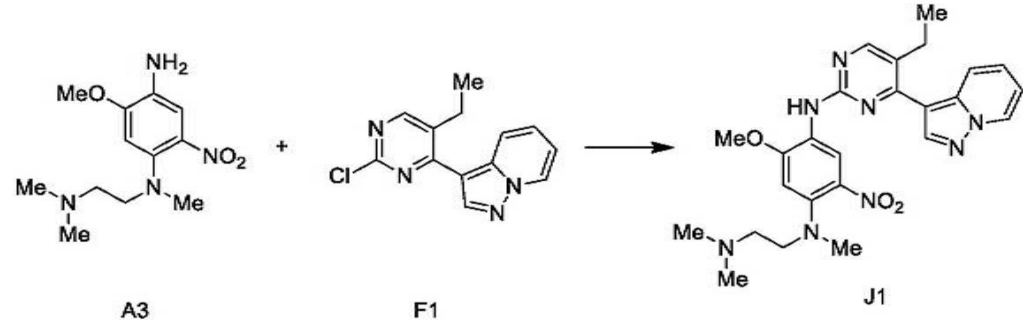
중간체 I	헤테로아릴 클로라이드	아닐린
<div> I2</div>	<div> D5</div>	<div> A2</div>
<div> I3</div>	<div> G10</div>	<div> A2</div>
<div> I4</div>	<div> F3</div>	<div> A2</div>

[1110]

중간체 I	헤테로아릴 클로라이드	아닐린
 I5	 L1	 A2
 I6	 L2	 A2
 I7	 G11	 A2

중간체 J1

N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N4-(5-에틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-5-메톡시-N1-메틸-2-나이트로벤젠-1,4-다이아민

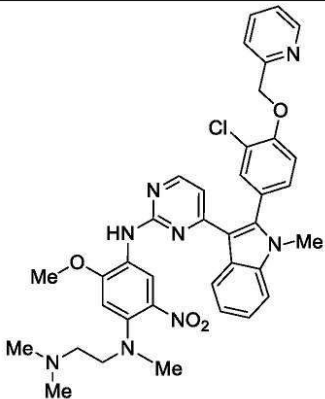
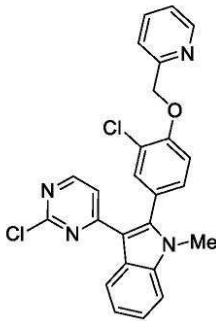
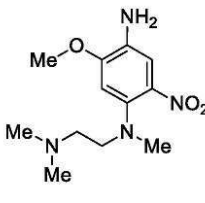
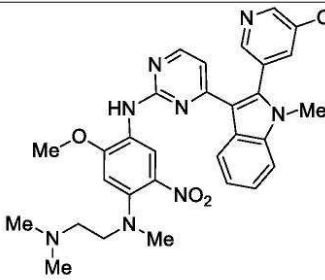
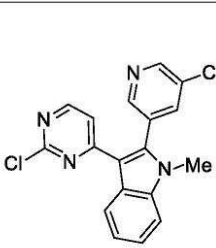
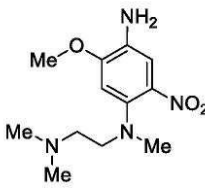
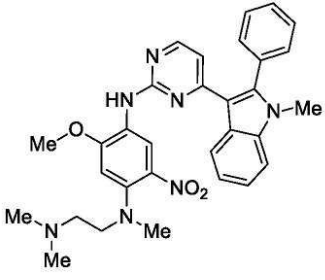
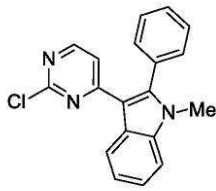
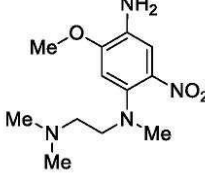


다이옥산 (1ml) 중의 3-(2-클로로-5-에틸피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (F1)(61mg, 0.24mmol), N1-(2-

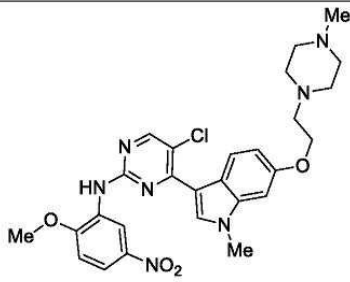
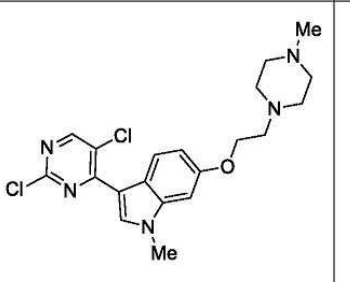
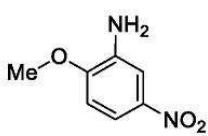
(다이메틸아미노)에틸-5-메톡시-*N*¹-메틸-2-나이트로벤젠-1,4-다이아민(A3)(53mg, 0.20mmol), 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0)(18mg, 0.02mmol), 잔트포스(23mg, 0.04mmol), 및 탄산세슘(77mg, 0.24mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0% → 15% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 N1-(2-(다이메틸아미노)-에틸)-N4-(5-에틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-5-메톡시-N1-메틸-2-나이트로벤젠-1,4-다이아민(J1)을 적색 고체로서 얻었다.

[1116] 표 14에 나타내는 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 J1과 유사한 방식으로 합성하였다.

표 14

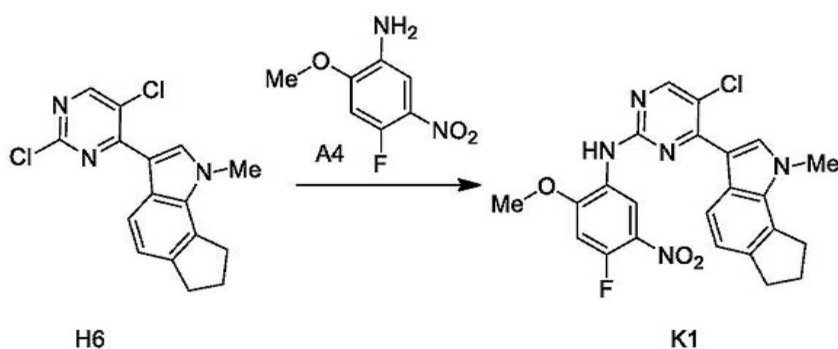
중간체 J	클로로피리미딘	아닐린
 <p>J2</p>	 <p>H2</p>	 <p>A3</p>
 <p>J3</p>	 <p>H4</p>	 <p>A3</p>
 <p>J4</p>	 <p>H3</p>	 <p>A3</p>

[1117]

중간체 J	클로로피리미딘	아닐린
 <p>J5</p>	 <p>G2</p>	

중간체 K1

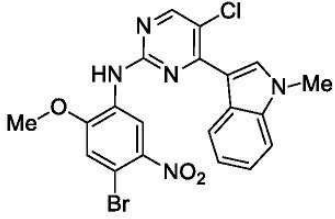


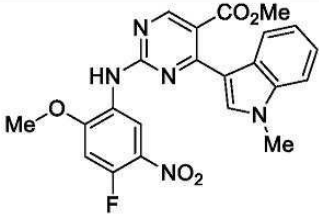
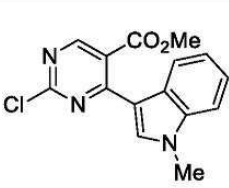

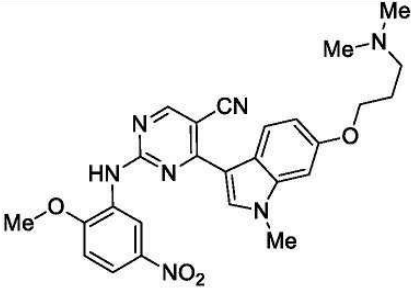
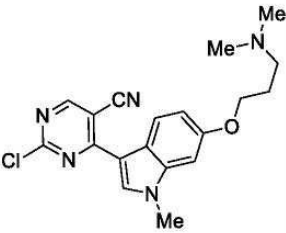
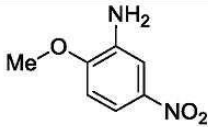
5-클로로-N-(4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)-4-(1-메틸-1,6,7,8-테트라하이드로사이클로펜타[g]인돌-3-일)피리미딘-2-아민



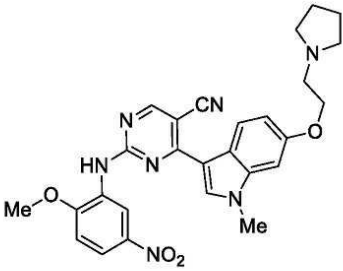
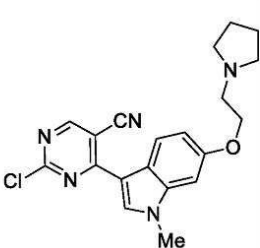
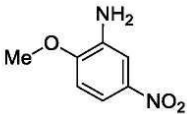
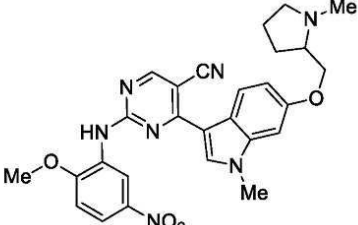

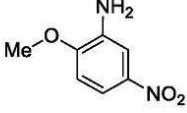
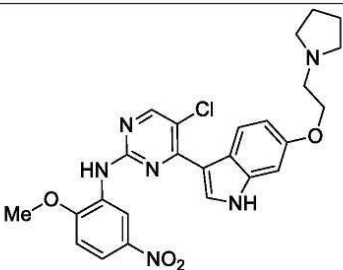
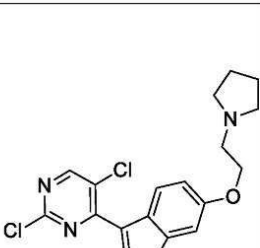
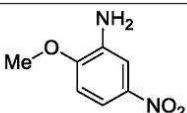
다이옥산(10ml) 중의 중간체 3-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)-1-메틸-1,6,7,8-테트라하이드로사이클로펜타[g]인돌(H6)(1.43g, 4.5mmol), 4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로아닐린(A4)(1.0g, 5.4mmol) 및 pTSA (3.42g, 18mmol)의 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 가열하였다. 냉각 시, 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 5-클로로-N-(4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)-4-(1-메틸-1,6,7,8-테트라하이드로사이클로펜타[g]인돌-3-일)피리미딘-2-아민(K1)을 갈색 잔사로 얻었다.

표 15에 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 K1과 유사한 방식으로 합성하였다.

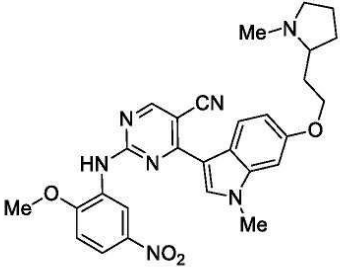
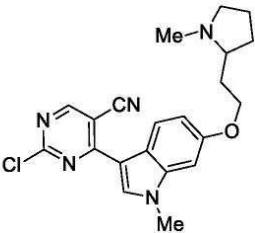
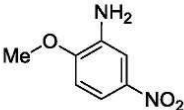
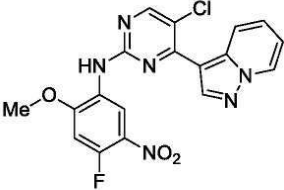
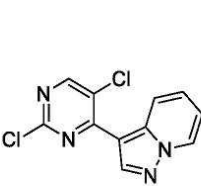


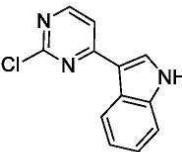
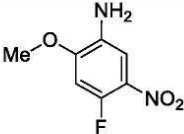
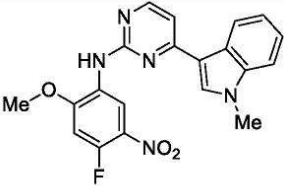
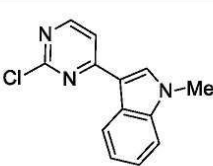
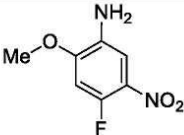
표 15

중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
 K2	 H8	
 K3	 G1	 A2
 K4	 G3	

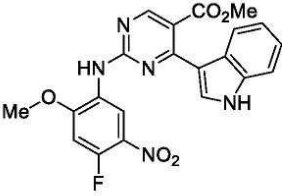
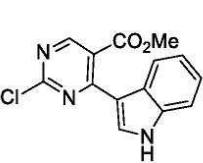
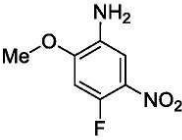
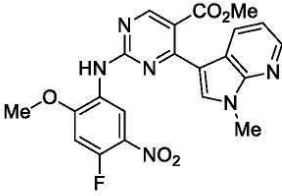

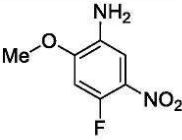
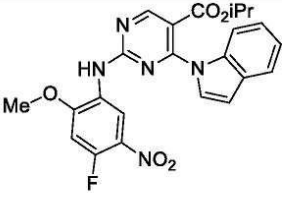
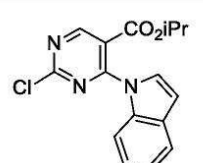
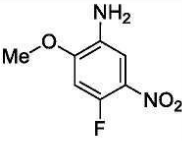
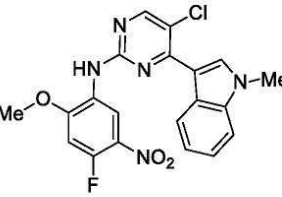
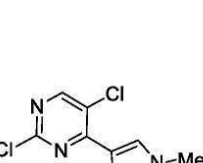
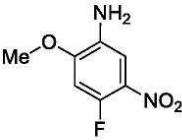
[1124]

중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
<div> K5</div>	<div> G4</div>	<div></div>
<div> K6</div>	<div> G5</div>	<div></div>
<div> K7</div>	<div> G6</div>	<div></div>

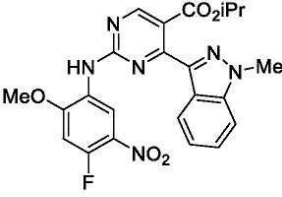
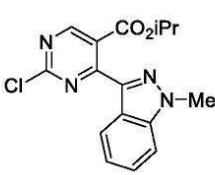
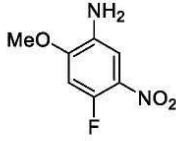
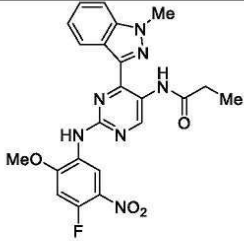

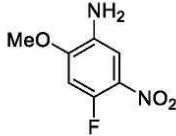
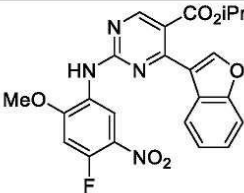
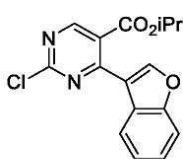

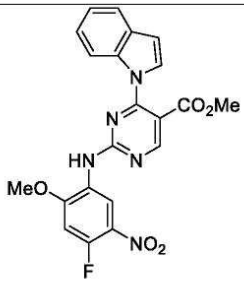
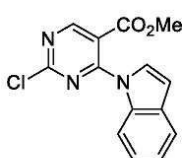
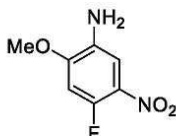
[1125]

중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
 K8	 G7	
 K9	 F2	 A2
 K10	 D7	 A2
 K11	 H7	 A2

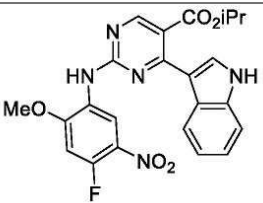
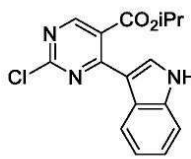
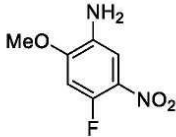
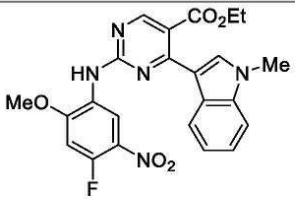
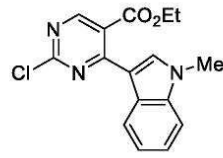

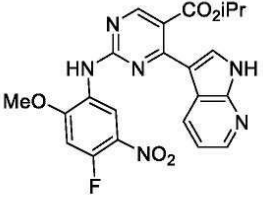


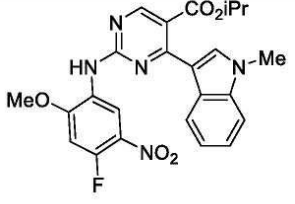

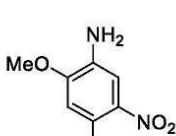
[1126]

중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
 <p>K12</p>	 <p>G9</p>	 <p>A2</p>
 <p>K13</p>	 <p>F4</p>	 <p>A2</p>
 <p>K14</p>	 <p>E1</p>	 <p>A2</p>
 <p>K15</p>	 <p>H8</p>	 <p>A2</p>

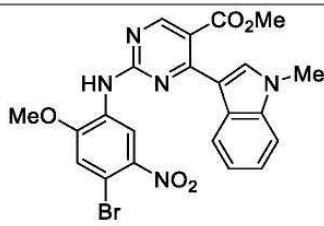
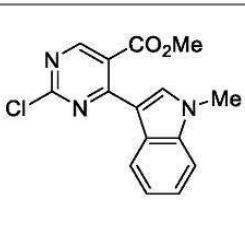

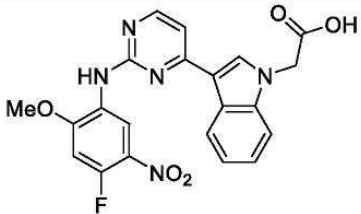
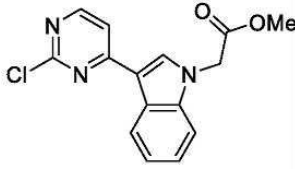

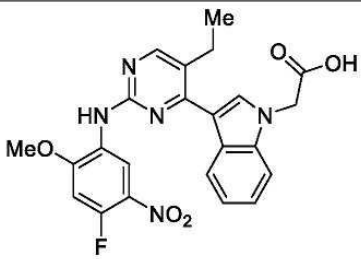
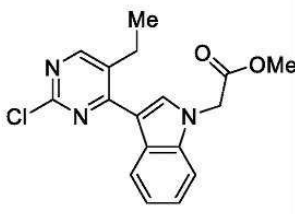
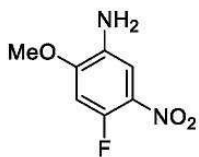
[1127]

중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
 K16	 F7	 A2
 K17	 F8	 A2
 K18	 F5	 A2
 K19	 E2	 A2

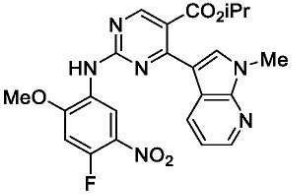


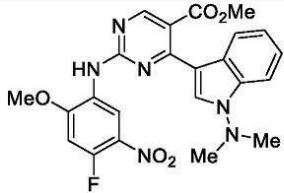
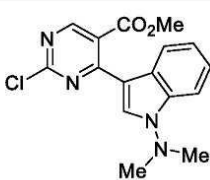
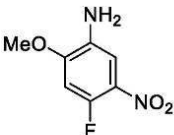
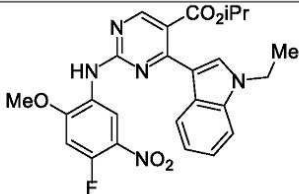
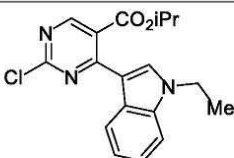
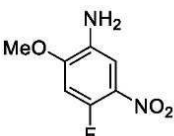
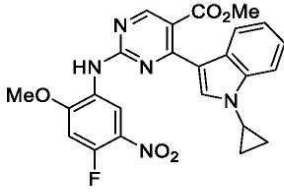
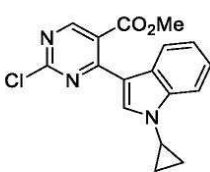
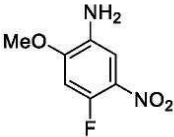
[1128]

중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
<div></div> <div>K20</div>	<div></div> <div>G13</div>	<div></div> <div>A2</div>
<div></div> <div>K21</div>	<div></div> <div>G14</div>	<div></div> <div>A2</div>
<div></div> <div>K22</div>	<div></div> <div>F9</div>	<div></div> <div>A2</div>
<div></div> <div>K23</div>	<div></div> <div>G15</div>	<div></div> <div>A2</div>

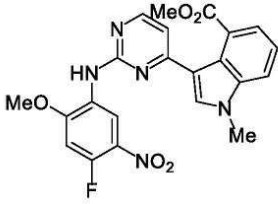
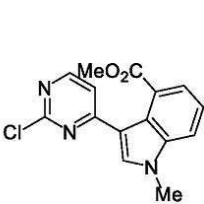

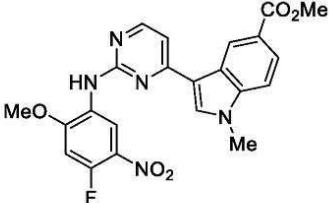


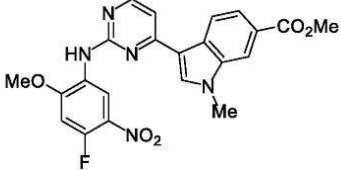
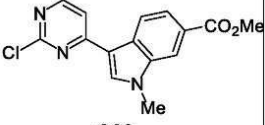

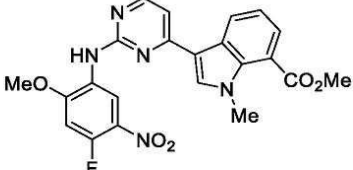
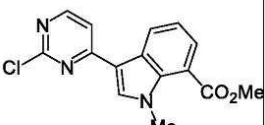
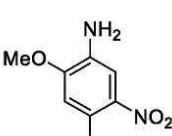
[1129]

중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
 <p>K24</p>	 <p>G16</p>	
 <p>K25</p>	 <p>P2</p>	 <p>A2</p>
 <p>K26</p>	 <p>P3</p>	 <p>A2</p>

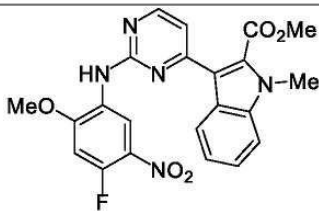


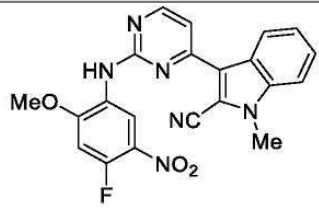
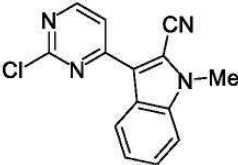
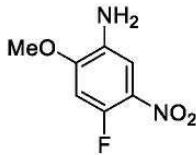
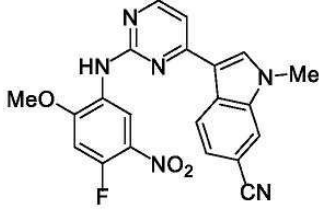
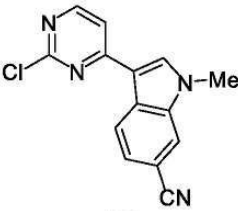

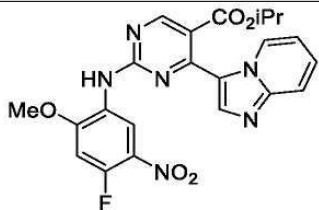
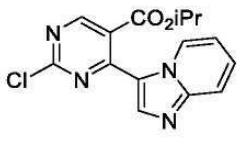

[1130]

중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
<div> K27</div>	<div> F6</div>	<div> A2</div>
<div> K28</div>	<div> G17</div>	<div> A2</div>
<div> K29</div>	<div> G18</div>	<div> A2</div>
<div> K30</div>	<div> G19</div>	<div> A2</div>

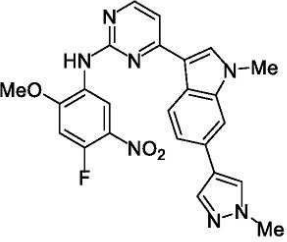
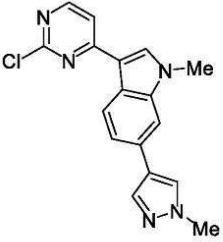

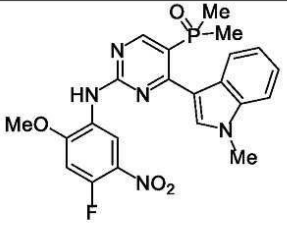
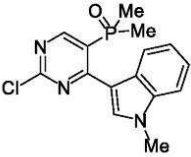

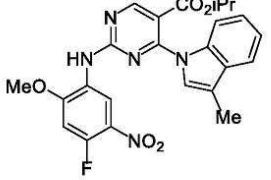
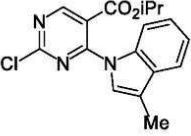
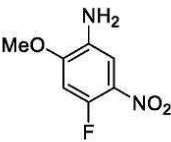
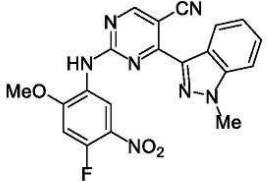
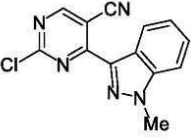

[1131]

중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
 K31	 G20	 A2
 K32	 G21	 A2
 K33	 G22	 A2
 K34	 G23	 A2

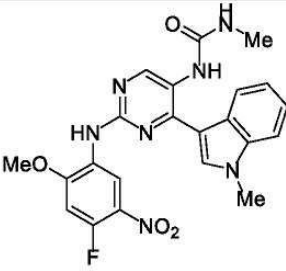

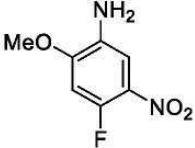
[1132]

중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
 <p>K35</p>	 <p>G24</p>	 <p>A2</p>
 <p>K36</p>	 <p>G25</p>	 <p>A2</p>
 <p>K37</p>	 <p>G26</p>	 <p>A2</p>
 <p>K38</p>	 <p>A15</p>	 <p>A2</p>

[1133]

중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
 K39	 G27	 A2
 K40	 G28	 A2
 K41	 E3	 A2
 K42	 F10	 A2

[1134]

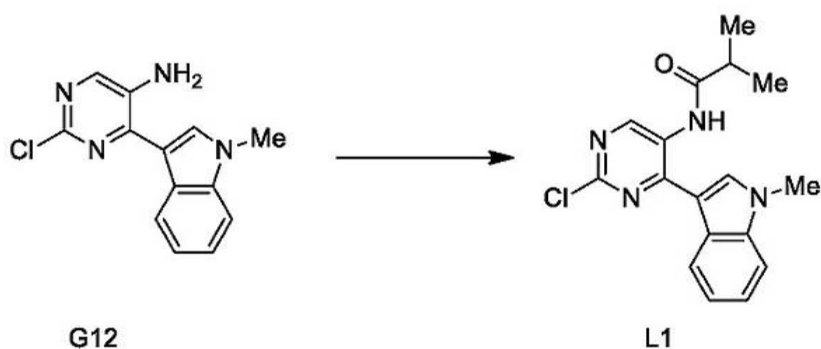
중간체 K	클로로피리미딘	아닐린
 K43	 G29	 A2

[1135]

[1136]

중간체 L1

[1137] *N*-(2-클로로-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-5-일)아이소뷰티르아마이드

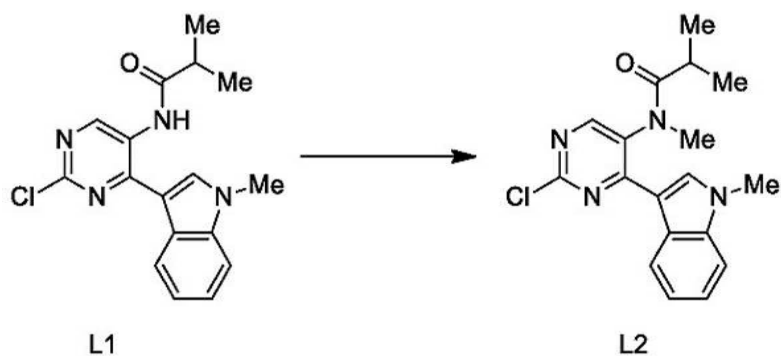


[1138]

[1139] 2-클로로-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-5-아민(G12)(150mg, 0.58mmol)을 DCM(5.8ml) 중에서 현탁시키고 나서, 염화아이소뷰틸(67 μ l, 0.64mmol) 및 트라이에틸아민(161 μ l, 1.16mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시킨 후, 물 (5ml)을 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수층을 DCM(3 x 5ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 *N*-(2-클로로-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-5-일)아이소뷰티르아마이드(L1)를 핑크 고체로서 제공하였다.

[1140] **중간체 L2**

[1141] *N*-(2-클로로-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-5-일)-*N*-메틸아이소뷰티르아마이드



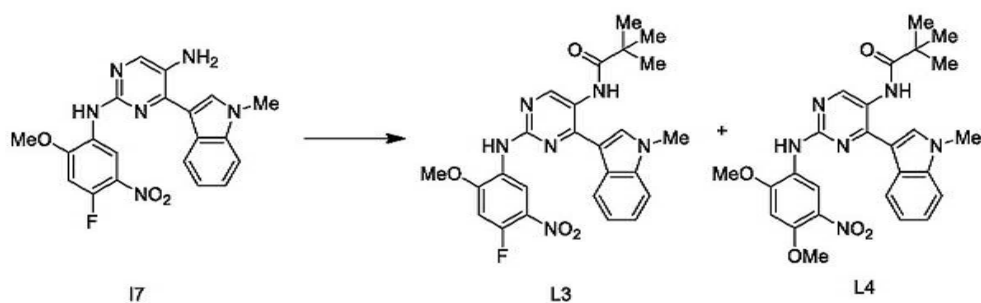
[1142]

[1143] MeCN(2.0ml) 중의 *N*-(2-클로로-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-5-일)아이소뷰티르아마이드(L1)(166mg, 0.50mmol, 1.0 당량)의 용액을 탄산세슘(329mg, 1.0mmol, 2.0 당량)으로 처리하고, 이어서, 요오도메탄(41 μ l, 0.65mmol, 1.3 당량)으로 처리하였다. 혼합물을 15시간 동안 실온에서 교반시켰다. 후속적으로, 혼합물을 DCM(10ml)으로 희석시키고 나서, 추가적인 DCM을 이용하여 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중의 0% → 75% EtOAc)에 의해 정제하여 *N*-(2-클로로-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-5-일)-*N*-메틸아이소뷰티르아마이드(L2)를 적색 고체로서 얻었다.

[1144] **중간체 L3 및 L4**

[1145] *N*-((4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-5-일)피발아마이드

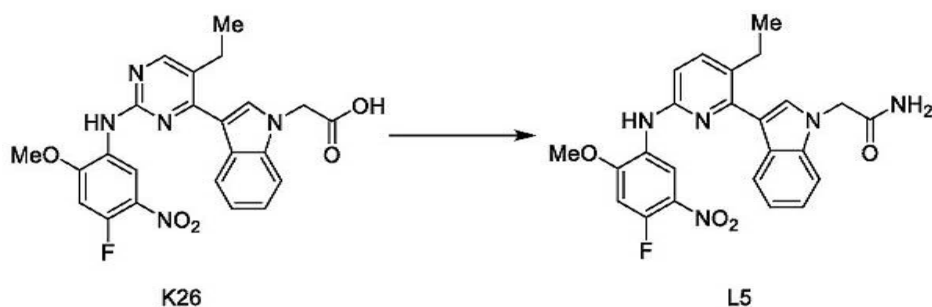
[1146] *N*-(2-((2,4-다이메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-5-일)피발아마이드



[1147]

[1148] N2-(4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2,5-다이아민(I7)(150mg, 0.37mmol)를 DCM(1.8ml) 중에서 현탁시키고, 트라이메틸아세틸 클로라이드(50μl, 0.40mmol) 및 트라이에틸아민(102μl, 0.74mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. MeOH(1ml) 및 탄산칼륨(102mg, 0.74mmol)을 혼합물에 첨가하고 나서, 실온에서 추가적인 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중의 0% → 80% EtOAc)에 의해 정제하여 *N*-(2-((4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-5-일)피발아마이드(L3) 및 *N*-(2-((2,4-다이메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-5-일)피발아마이드(L4)를 얻었다.

[1149] 중간체 L5

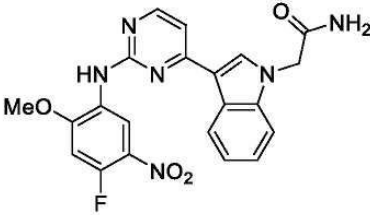
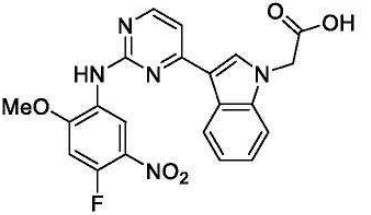

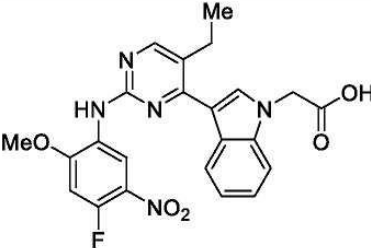


[1150]

[1151] DMF(3.6ml) 중의 2-(3-(5-에틸-2-((4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-1-일)아세트산(K26)(0.34g, 0.73mmol)의 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.33g, 2.19mmol), *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N*-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(0.42g, 2.19mmol), 염화암모늄(0.39g, 7.30mmol), 및 이어서 다이아이소프로필에틸아민(0.64 ml, 3.65mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물 밤새 교반시킨 후 실온에서, 후속적으로, 염수(50ml)를 혼합물에 첨가하고 나서, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 수집한 고체를 물(100ml)로 세척하고, 이어서, 진공에서 60℃에서 건조시켜 2-(3-(3-에틸-6-((4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-2-일)-1*H*-인돌-1-일)아세트아마이드(L5)를 갈색 고체로서 얻었다.

[1152] 표 16에서 다음의 화합물을 중간체 L5와 유사한 방식으로 제조하였다.

표 16

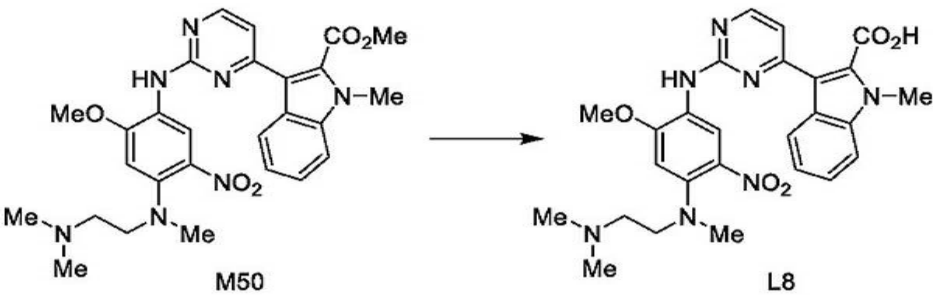
화합물	산	아민
 L6	 K25	NH ₄ Cl
 L7	 K26	H ₂ NMe

[1153]

[1154]

[1155]

중간체 L8
3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복실산



[1156]

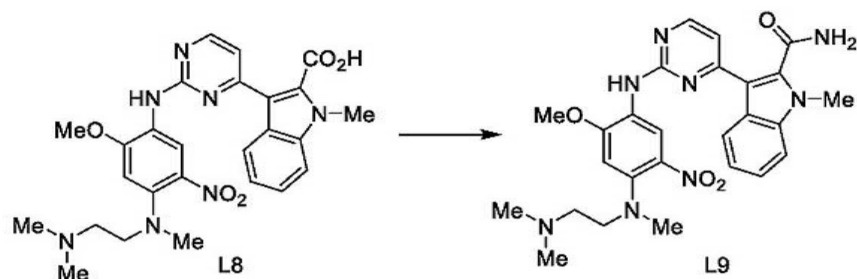
[1157]

MeOH(10ml) 중의 메틸 3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트(M50)(2.5g, 4.7mmol)의 혼합물에 수성 수산화나트륨(7ml, 2 N)을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, pH가 대략 5가 될 때까지 HCl (1 N) 혼합물에 첨가하였다. 후속적으로, 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 MeOH로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공에서 농축시켜 3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복실산(L8)을 적색 고체로서 얻었다.

[1158]

[1159]

중간체 L9
3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아마이드



[1160]

[1161]

DMF (3ml) 중의 3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복실산(L8)(100mg, 0.19mmol)의 용액에 HOBt (39mg, 0.29mmol) 및 EDCI(56mg, 0.29mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 20분 동안 교반시킨 후 다이옥산 중의 암모니아(0.95ml, THF 중의 0.4 M) 다음에, TEA(0.079ml, 0.57mmol)를 첨가하였다. 후속적으로, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고 나서, 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드(L9)를 적색 고체로서 얻었다.

[1162]

표 17에 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 L9와 유사한 방식으로 합성하였다.

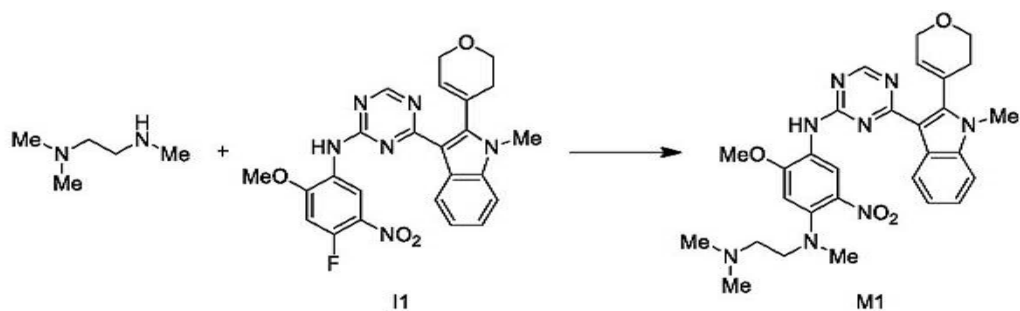
표 17

중간체 L	산	아민
 L10	 L8	$\text{H}_2\text{N}-\text{Me}$
 L11	 L8	$\text{Me}-\text{HN}-\text{Me}$
 L12	 L8	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Me}$

[1163]

[1164] **중간체 M1**

[1165] N1-(4-(2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(2-(다이메틸아미노)에틸)-2-메톡시-N4-메틸-5-나이트로벤젠-1,4-다이아민



[1166]

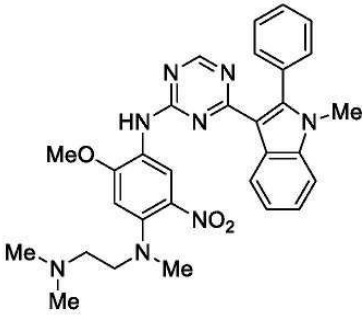
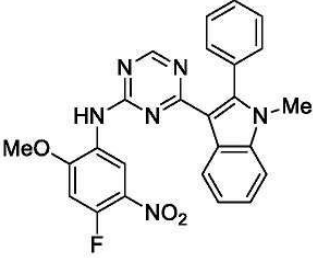
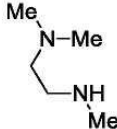
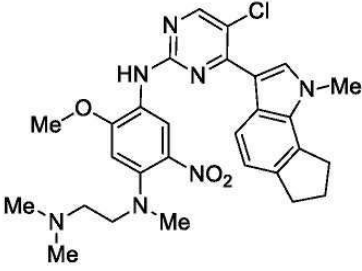
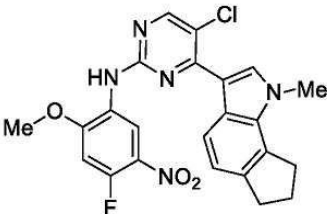
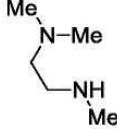
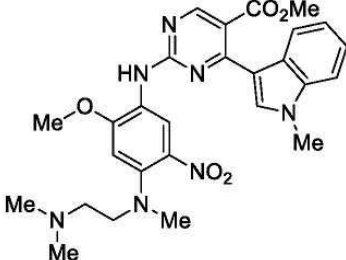

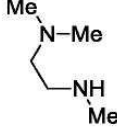
[1167]

MeCN(1.1mℓ) 중의 4-(2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)-N-(4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민(I1)(383mg, 0.80mmol) 및 N,N,N'-트라이메틸에틸렌다이아민(114μℓ, 0.88mmol)의 혼합물을 탄산칼륨(334mg, 2.40mmol)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 90분 동안 80℃에서 교반시켰다. 냉각 시, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOAc로 린스하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 중의 0% → 5% 1.4 N 암모니아)에 의해 정제하여 N1-(4-(2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(2-(다이메틸아미노)에틸)-2-메톡시-N4-메틸-5-나이트로벤젠-1,4-다이아민(M1)을 적색 오일로서 얻었다.

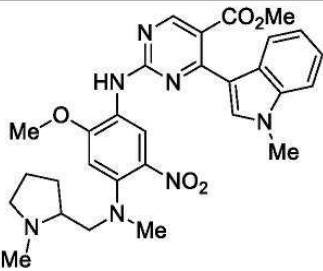
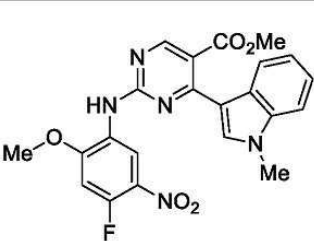
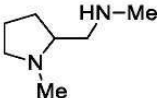
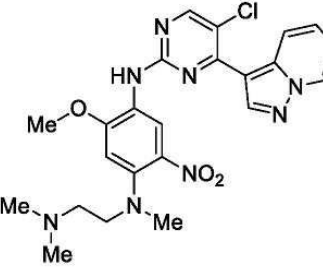
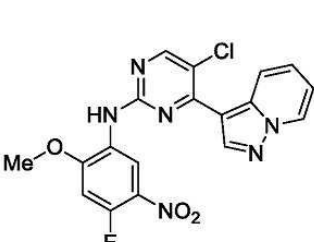
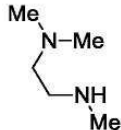
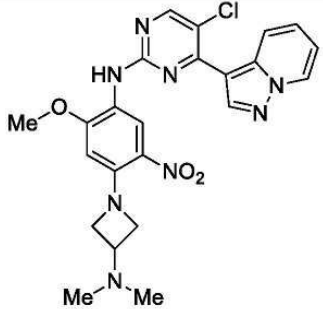

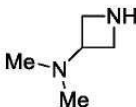
[1168]

표 18에 나타내는 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 M1과 유사한 방식으로 합성하였다.

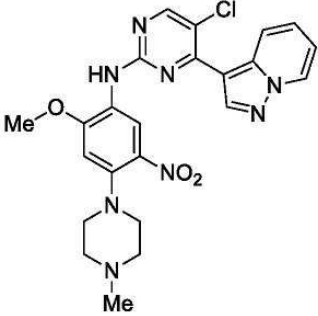
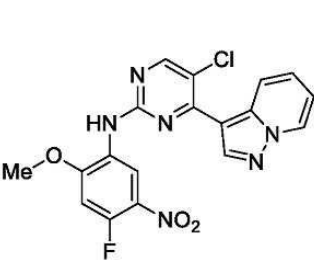
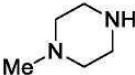
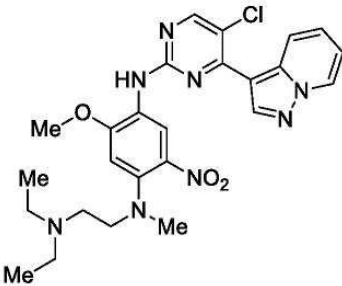
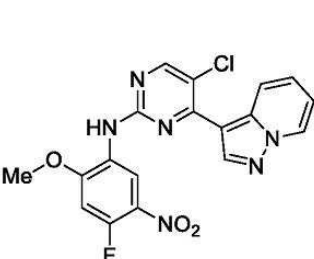
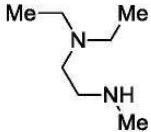
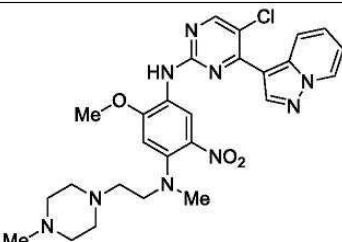
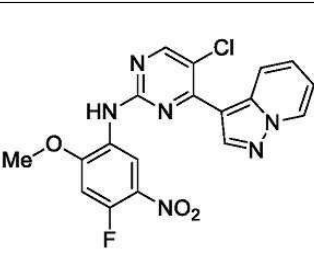
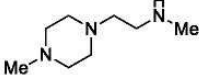
표 18

중간체 M	아릴 플루오라이드	아민
<div> M2</div>	<div> I2</div>	<div></div>
<div> M3</div>	<div> K1</div>	<div></div>
<div> M4</div>	<div> K3</div>	<div></div>

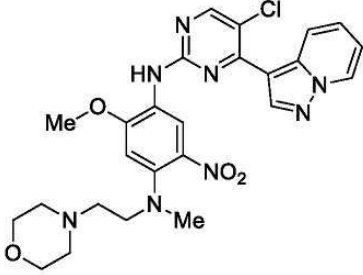
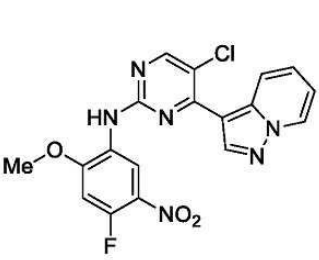
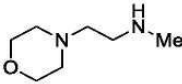
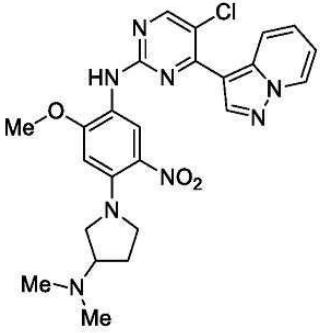

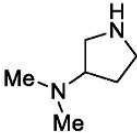
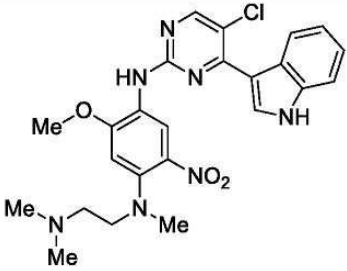

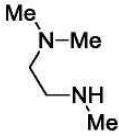
[1169]

 <p>M5</p>	 <p>K3</p>	
 <p>M6</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M7</p>	 <p>K9</p>	

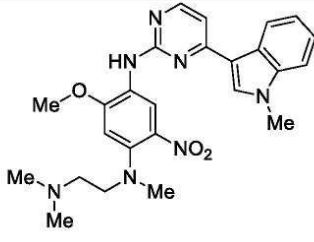

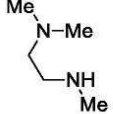
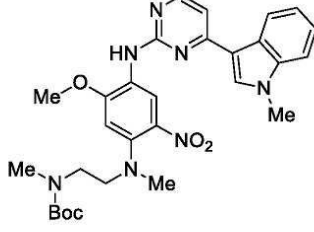
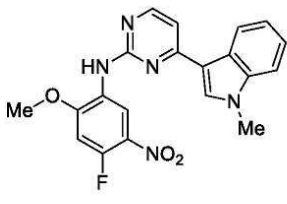
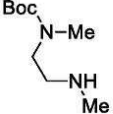
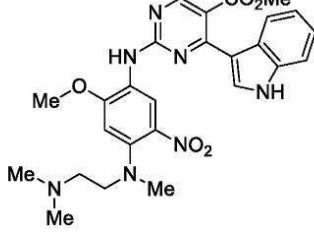
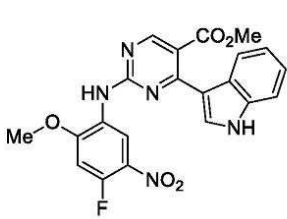
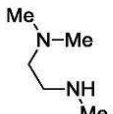
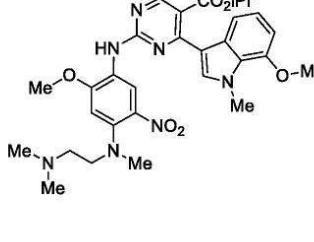
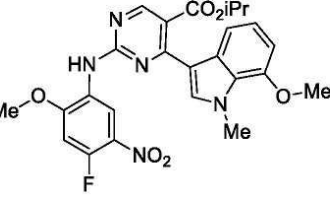
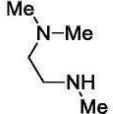
[1170]

 <p>M8</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M9</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M10</p>	 <p>K9</p>	

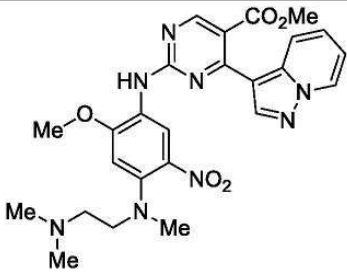
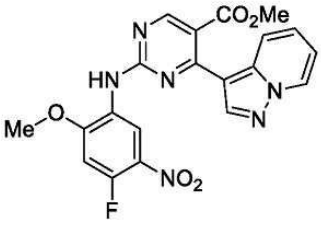
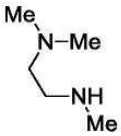
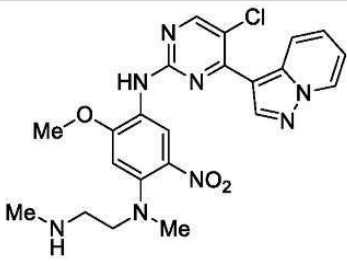

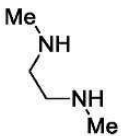
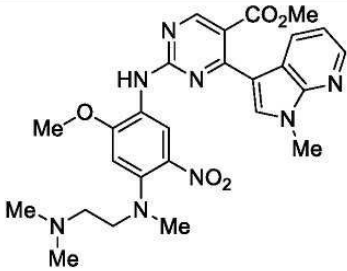
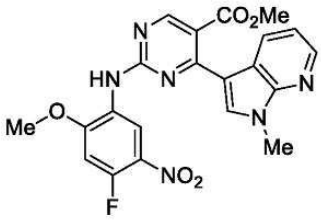
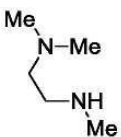
[1171]

 <p>M11</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M12</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M13</p>	 <p>K10</p>	

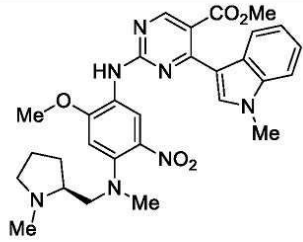
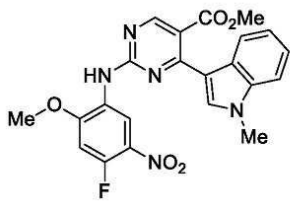
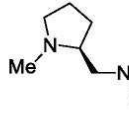
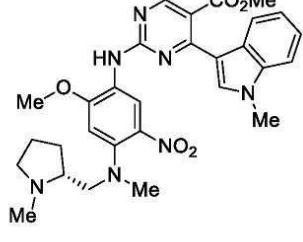
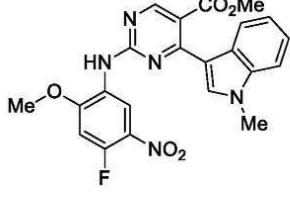
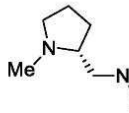
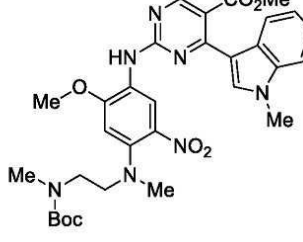
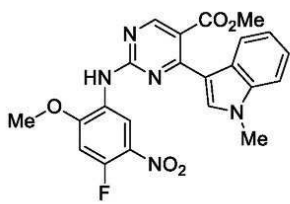
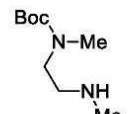
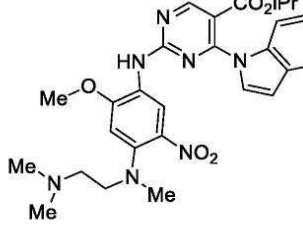
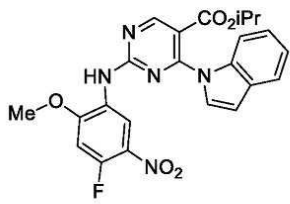
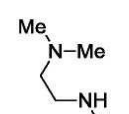
[1172]

 <p>M14</p>	 <p>K11</p>	
 <p>M15</p>	 <p>K11</p>	
 <p>M16</p>	 <p>K12</p>	
 <p>M17</p>	 <p>I3</p>	

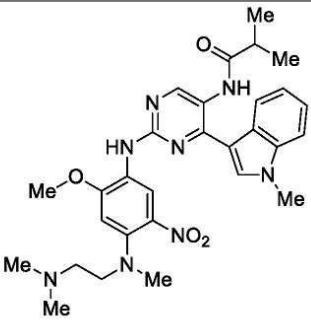
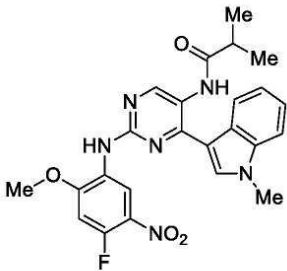
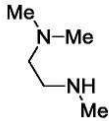
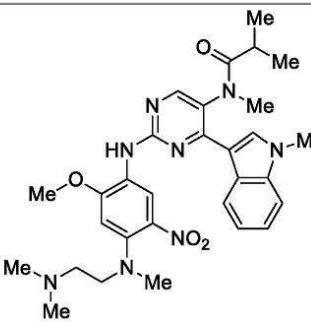
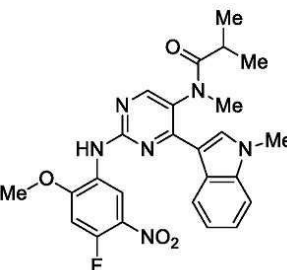
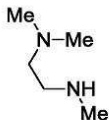
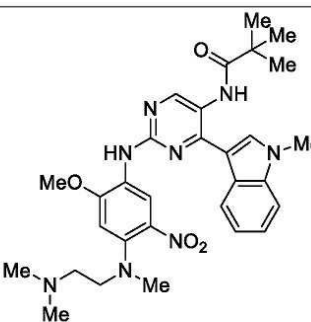
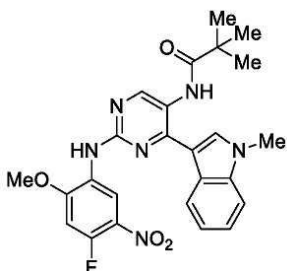
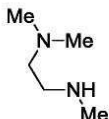
[1173]

 <p>M18</p>	 <p>I4</p>	
 <p>M19</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M20</p>	 <p>K13</p>	

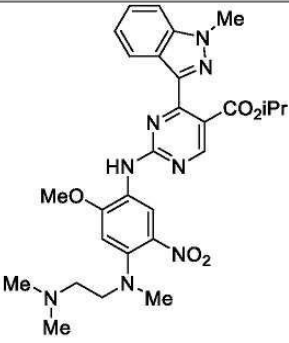
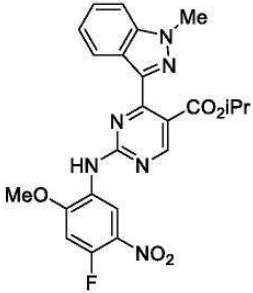
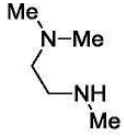
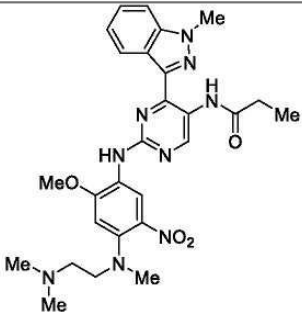
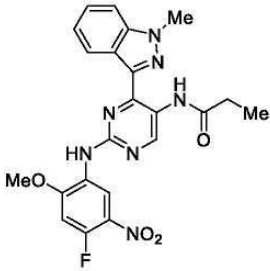
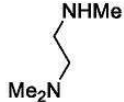
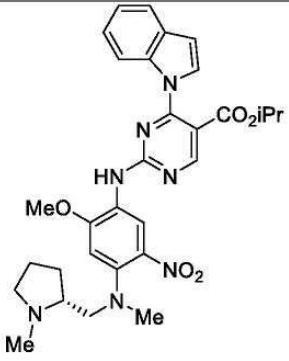
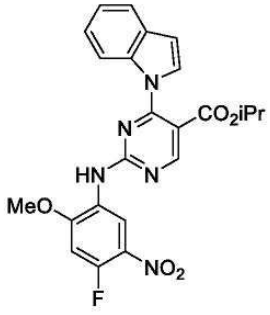
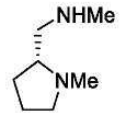
[1174]

 <p>M21</p>	 <p>K3</p>	
 <p>M22</p>	 <p>K3</p>	
 <p>M23</p>	 <p>K3</p>	
 <p>M24</p>	 <p>K14</p>	

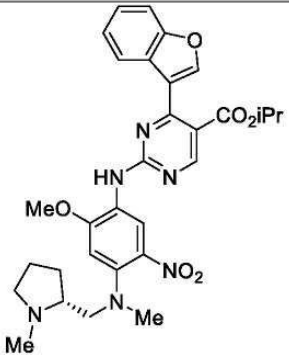
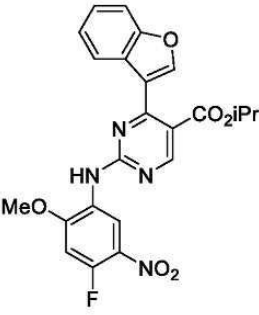
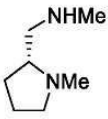
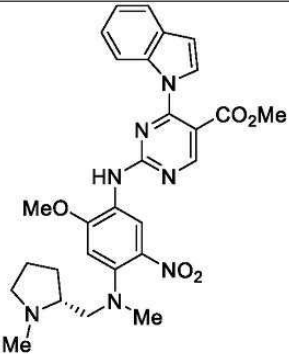
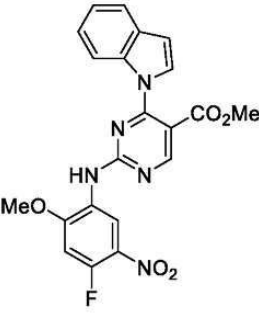
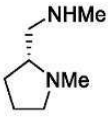
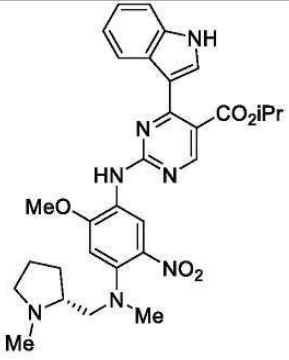
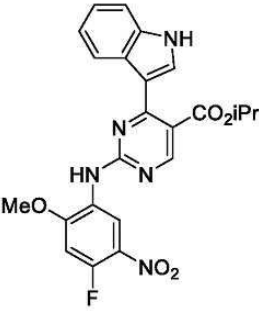
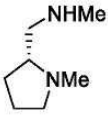
[1175]

 <p>M25</p>	 <p>L1</p>	
 <p>M26</p>	 <p>L2</p>	
 <p>M27</p>	 <p>L3</p>	

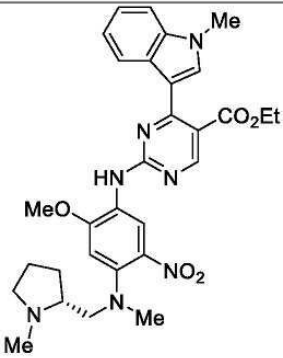
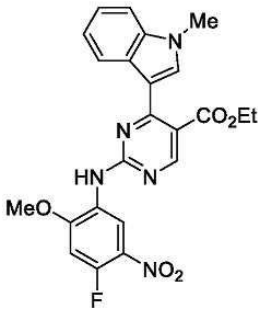
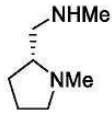
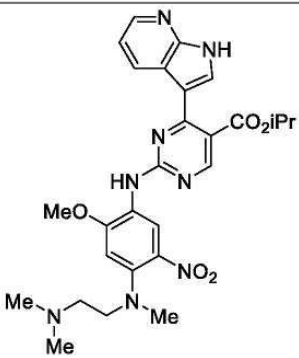
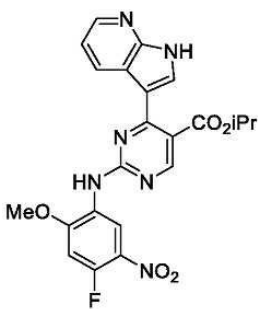
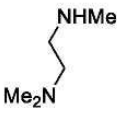
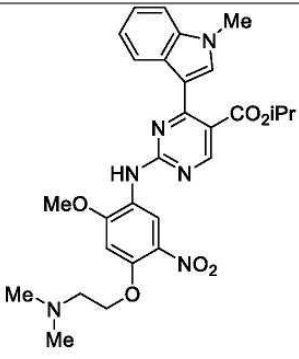
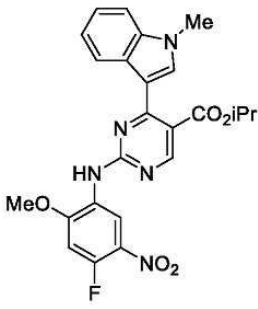
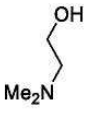
[1176]

 <p>M28</p>	 <p>K16</p>	
 <p>M29</p>	 <p>K17</p>	
 <p>M30</p>	 <p>K14</p>	

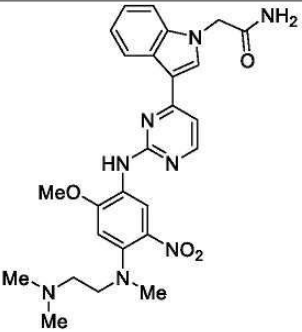
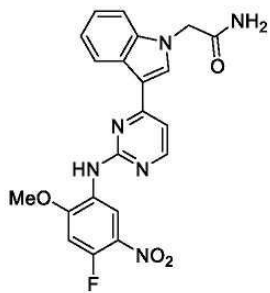
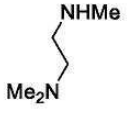
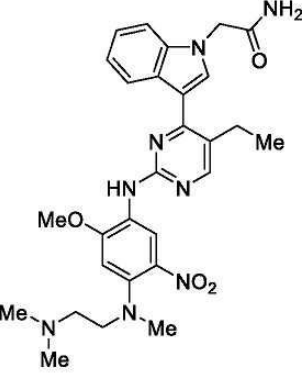
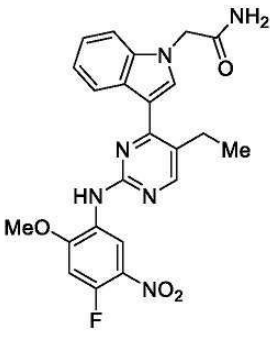
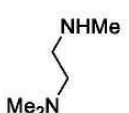
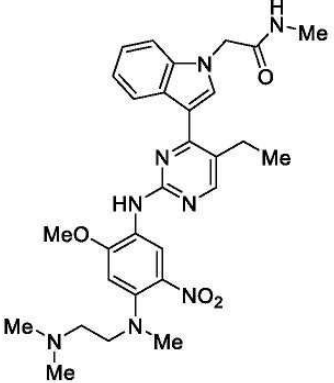
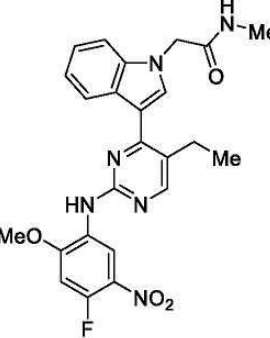
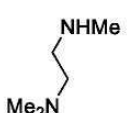
[1177]

 <p>M31</p>	 <p>K18</p>	
 <p>M32</p>	 <p>K19</p>	
 <p>M33</p>	 <p>K20</p>	

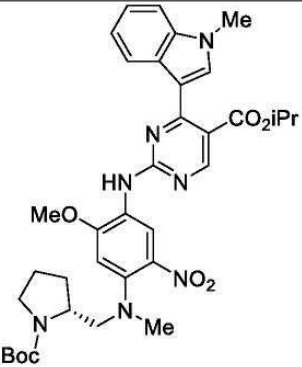
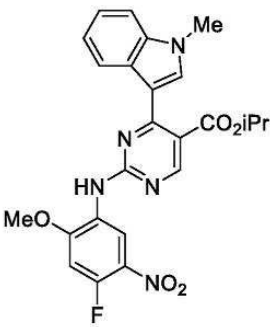
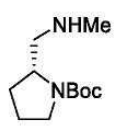
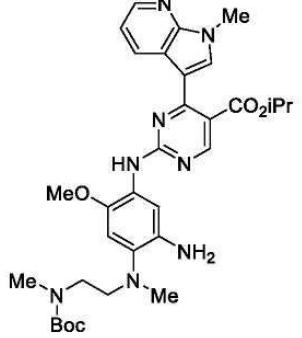
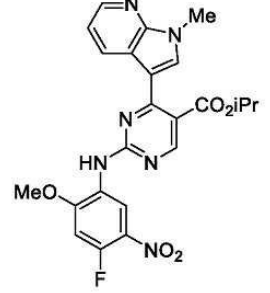
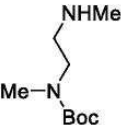
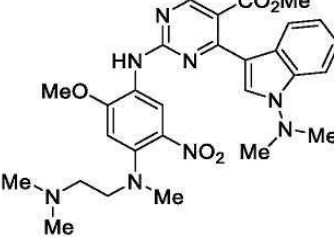
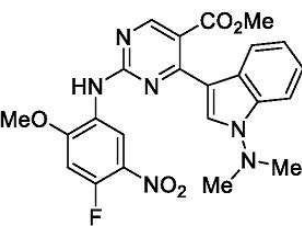
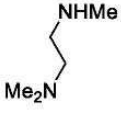
[1178]

 <p>M34</p>	 <p>K21</p>	
 <p>M35</p>	 <p>K22</p>	
 <p>M36</p>	 <p>K23</p>	

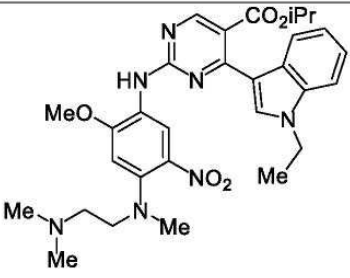
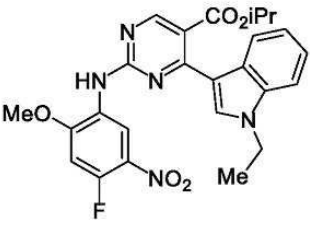
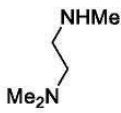
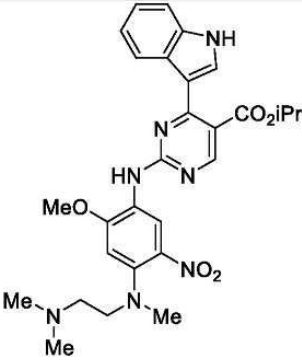
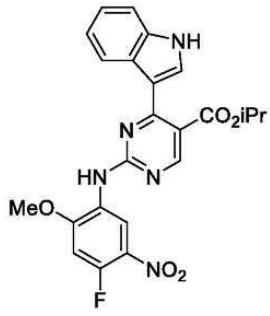
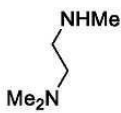
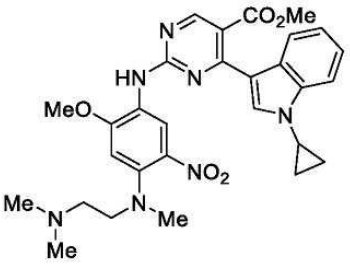
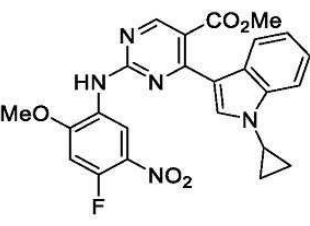
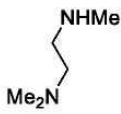
[1179]

 <p>M37</p>	 <p>L6</p>	
 <p>M38</p>	 <p>L5</p>	
 <p>M39</p>	 <p>L7</p>	

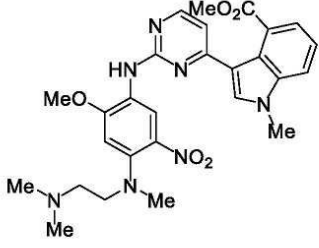
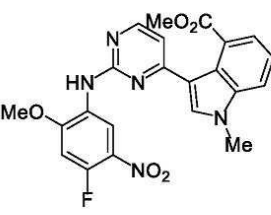
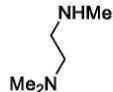
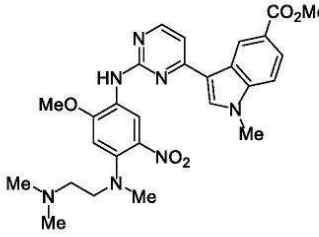
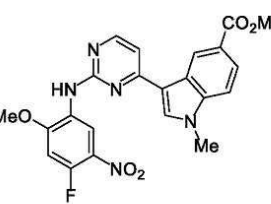
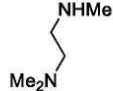
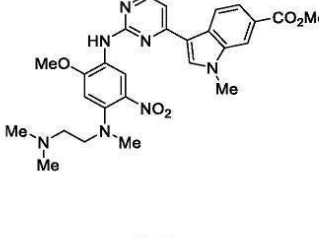

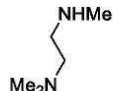
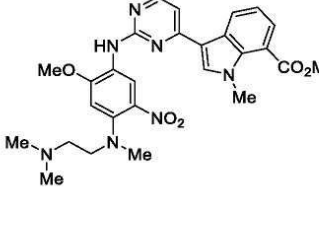
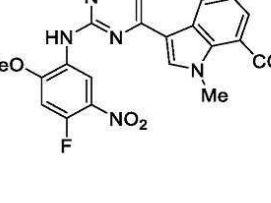
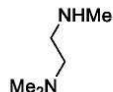
[1180]

 <p>M40</p>	 <p>K23</p>	
 <p>M41</p>	 <p>K27</p>	
 <p>M42</p>	 <p>K28</p>	

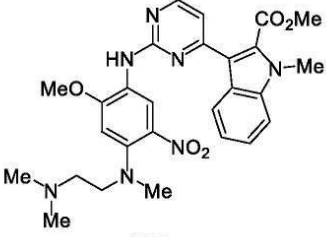
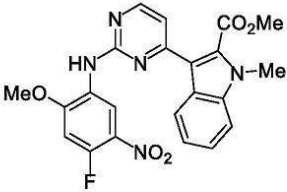
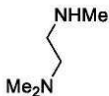
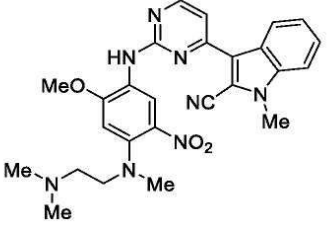
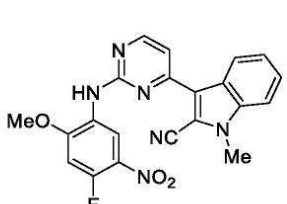
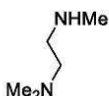
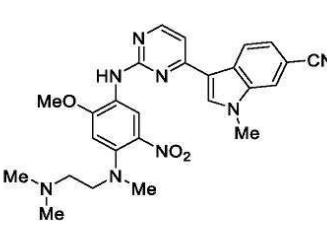
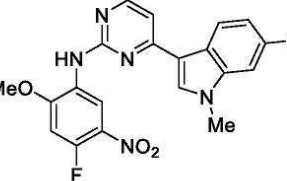
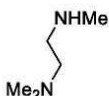
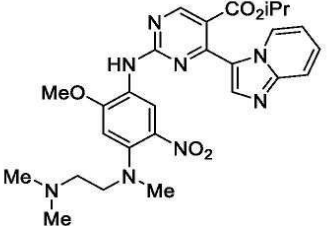
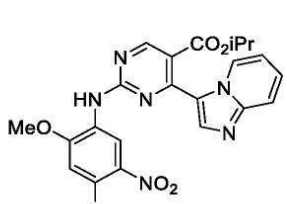
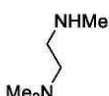
[1181]

 <p>M43</p>	 <p>K29</p>	
 <p>M44</p>	 <p>K20</p>	
 <p>M45</p>	 <p>K30</p>	

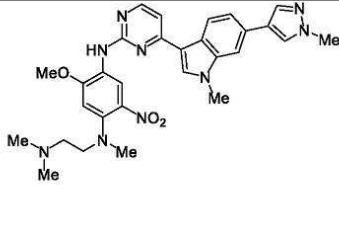
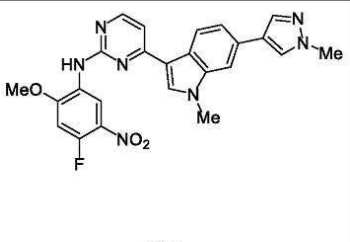
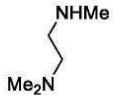
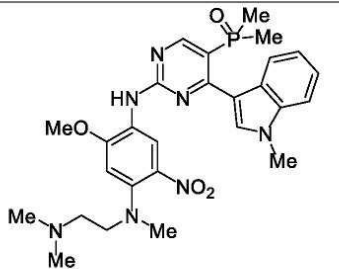
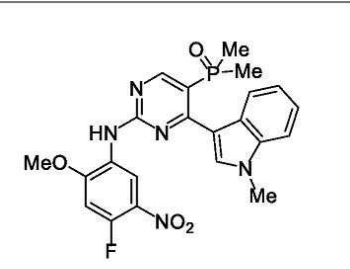
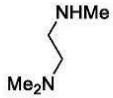
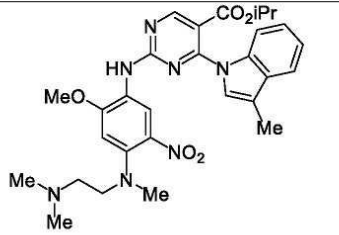
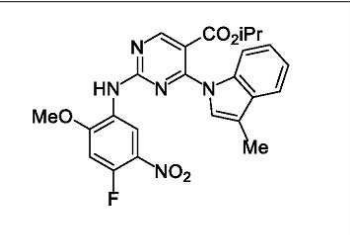
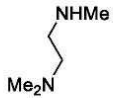
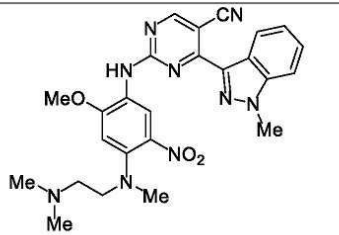
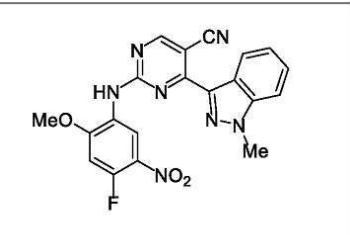
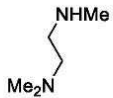
[1182]

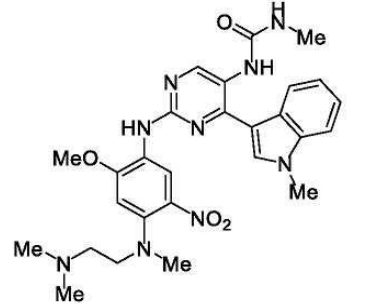
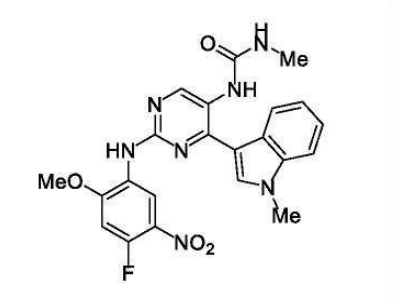
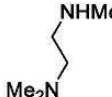
 <p>M46</p>	 <p>K31</p>	
 <p>M47</p>	 <p>K32</p>	
 <p>M48</p>	 <p>K33</p>	
 <p>M49</p>	 <p>K34</p>	

[1183]

 <p>M50</p>	 <p>K35</p>	
 <p>M51</p>	 <p>K36</p>	
 <p>M52</p>	 <p>K37</p>	
 <p>M53</p>	 <p>K38</p>	

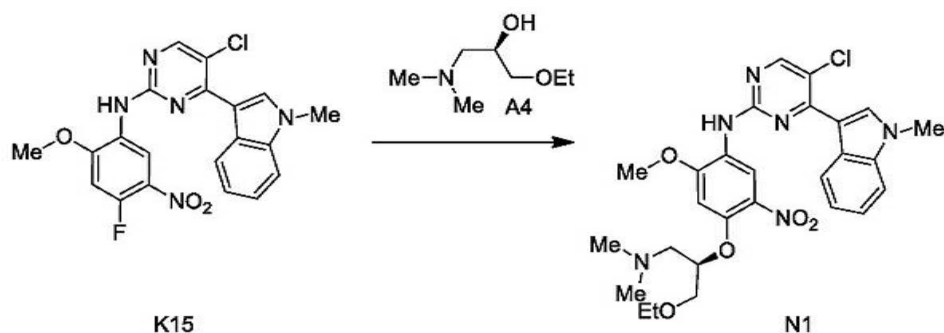
[1184]

 <p>M54</p>	 <p>K39</p>	
 <p>M55</p>	 <p>K40</p>	
 <p>M56</p>	 <p>K41</p>	
 <p>M57</p>	 <p>K42</p>	

 <p>M58</p>	 <p>K43</p>	
--	---	---

중간체 N1

- [1188] (R)-5-클로로-N-(4-((1-(다이메틸아미노)-3-에톡시프로판-2-일)옥시)-2-메톡시-5-나이트로페닐)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

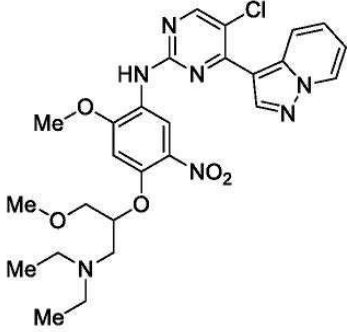
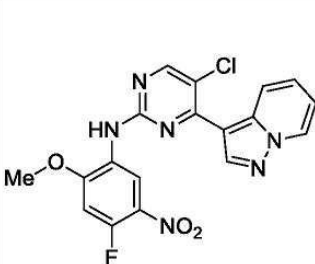
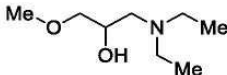
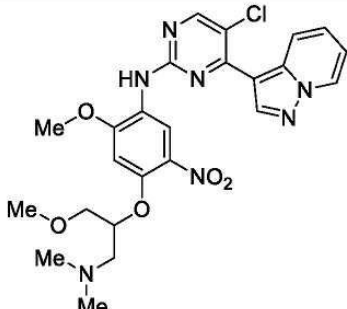

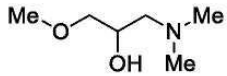


[1189]

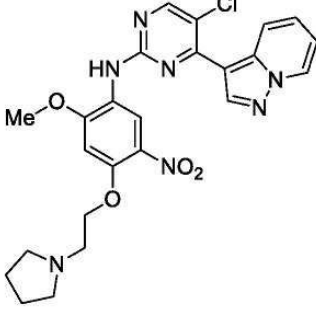
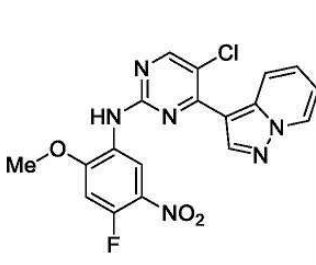
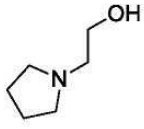
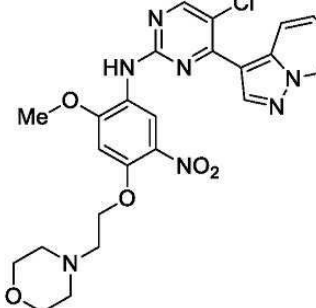
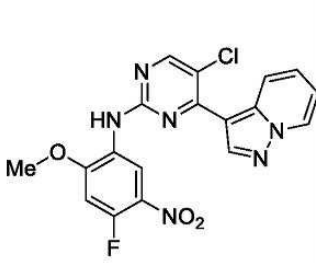
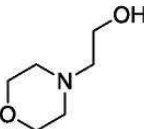
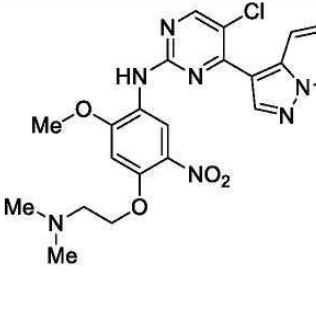
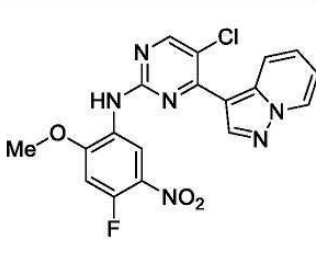
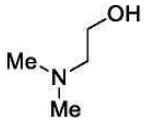
- [1190] DMF(5ml) 중의 (R)-1-(다이메틸아미노)-3-에톡시프로판-2-올(A4)(131mg, 0.9mmol)의 용액에 수소화나트륨(72mg, 1.8mmol, 오일 중의 60% 분산물)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반시킨 후에, 5-클로로-N-(4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민(K15)(190mg, 0.45mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 후속적으로, 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 DCM 중에 용해시키고 나서, 포화 염화암모늄으로 세척하였다. 수성상을 DCM(2 x 20ml)으로 추출하고 나서, 유기층을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (R)-5-클로로-N-(4-((1-(다이메틸아미노)-3-에톡시프로판-2-일)옥시)-2-메톡시-5-나이트로페닐)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민(N1)을 얻었다.

- [1191] 표 19에 나타내는 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 N1과 유사한 방식으로 합성하였다.

표 19

중간체 N	아릴 플루오라이드	알코올
<div><p>N2</p></div>	<div><p>K9</p></div>	<div><p>A5</p></div>
<div><p>N3</p></div>	<div><p>K9</p></div>	<div><p>A6</p></div>

[1192]

 <p>N4</p>	 <p>K9</p>	
 <p>N5</p>	 <p>K9</p>	
 <p>N6</p>	 <p>K9</p>	

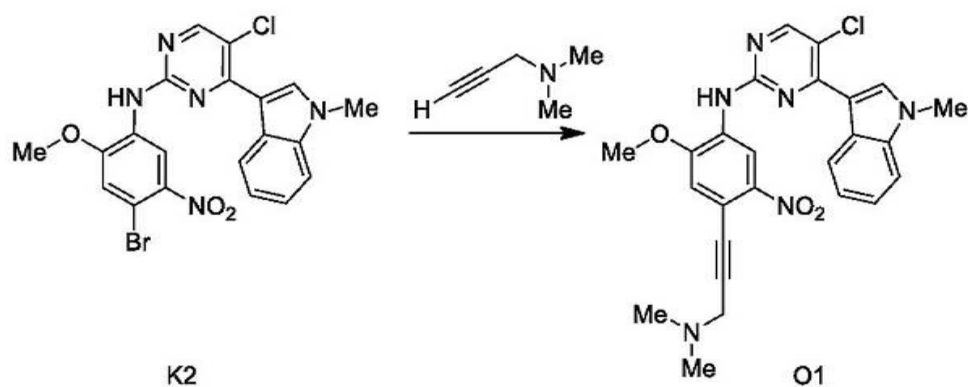
[1193]

[1194]

[1195]

중간체 01

5-클로로-N-(4-(3-(다이메틸아미노)프로프-1-인-1-일)-2-메톡시-5-나이트로페닐)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민



[1196]

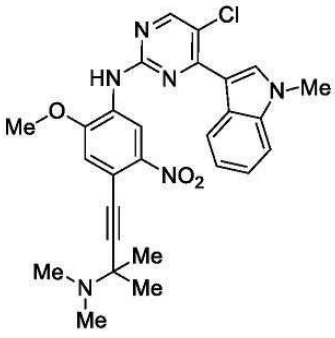
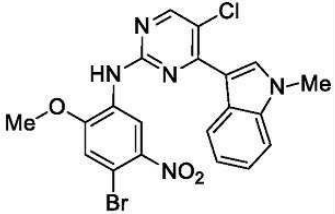
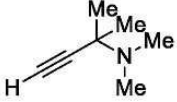
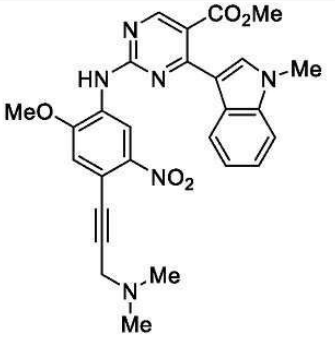
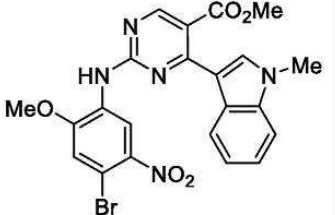
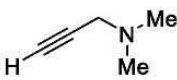
[1197]

DMF(3mℓ) 중의 N-(4-브로모-2-메톡시-5-나이트로페닐)-5-클로로-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 (K2)(110mg, 0.22mmol), 비스(트라이페닐포스핀)-팔라듐(II) 다이클로라이드(8mg, 0.011mmol) 및 요오드화구리 (I)(4mg, 0.022mmol)의 혼합물을 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.06mℓ, 0.36mmol) 및 N,N-다이메틸프로파길아민 (30mg, 0.060mℓ, 0.36mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 냉각 시, 혼합물을 진공 에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(5% MeOH/DCM)에 의해 정제하 여 5-클로로-N-(4-(3-(다이메틸아미노)프로프-1-인-1-일)-2-메톡시-5-나이트로페닐)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피 리미딘-2-아민(O1)을 갈색 잔사로서 얻었다.

[1198]

표 20에 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 O1과 유사한 방식으로 합성하였다.

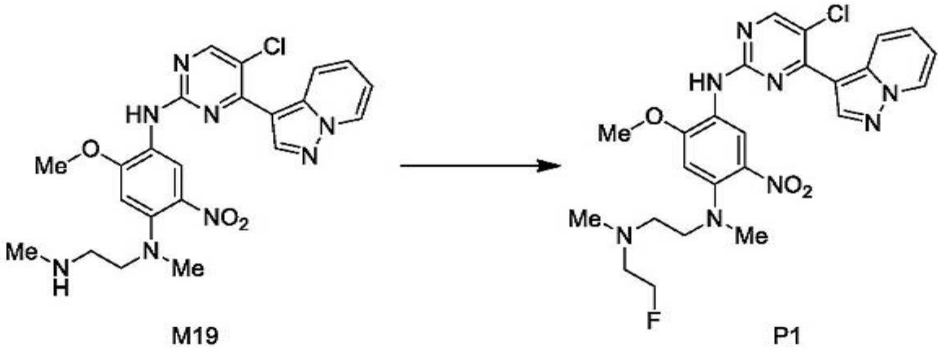
표 20

중간체 0	아릴 브로마이드	알킨
 O2	 K2	
 O3	 K24	

[1199]

[1200] 중간체 P1

[1201] N1-(5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-N4-(2-((2-플루오로에틸)(메틸)아미노)에틸)-2-메톡시-N4-메틸-5-나이트로벤젠-1,4-다이아민



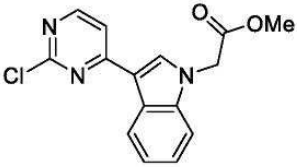
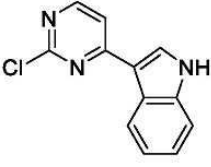
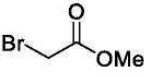
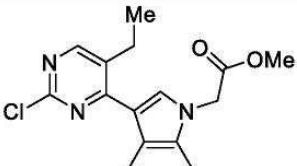
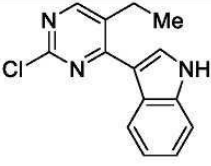
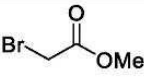
[1202]

[1203] DMF(2ml) 중의 N1-(5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-2-메톡시-N4-메틸-N4-(2-(메틸아미노)에틸)-5-나이트로벤젠-1,4-다이아민(M19)(0.2g, 0.42mmol)의 용액에 1-브로모-2-플루오로에탄(0.1g, 0.79mmol) 및 중탄산나트륨(87mg, 0.83mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80 °C에서 밤새 가열하였다. 냉각 시, 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해

정제하여 N1-(5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-N4-(2-((2-플루오로에틸)(메틸)-아미노)에틸)-2-메톡시-N4-메틸-5-나이트로벤젠-1,4-디아민(P1)을 얻었다.

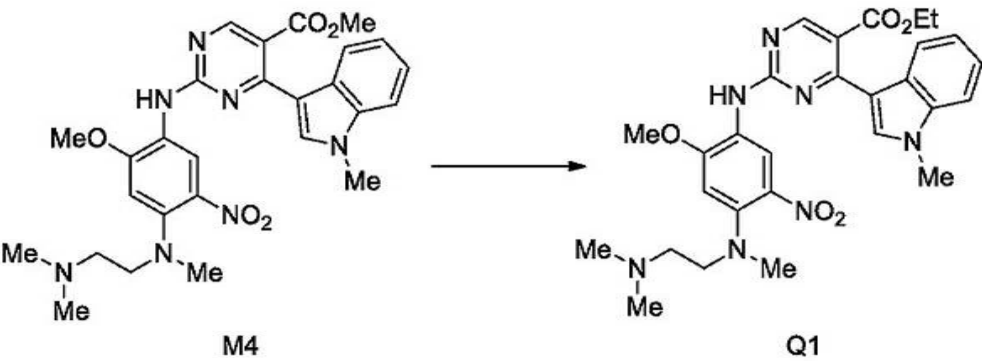
표 21에서 다음의 화합물을 중간체 P1과 유사한 방식으로 제조하였다.

표 21

화합물	헤테로사이클	할로겐화물
 P2	 D7	 Br-CH ₂ -COOMe
 P3	 D9	 Br-CH ₂ -COOMe

중간체 Q1

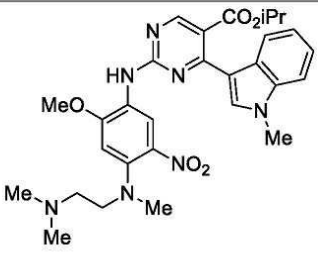
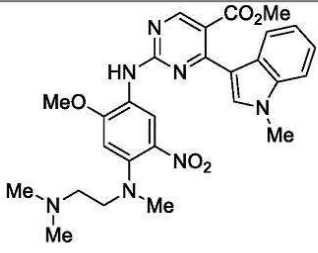
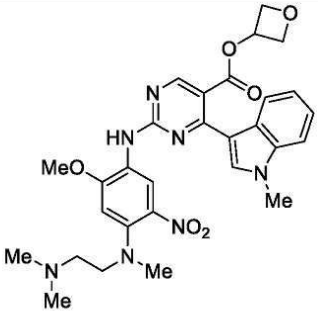
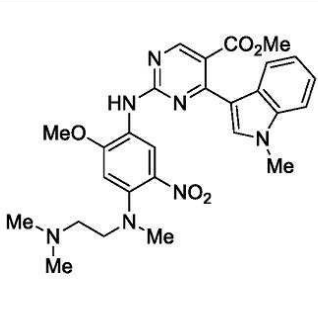

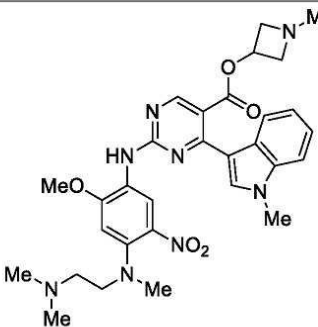
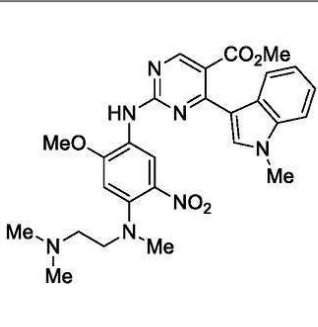
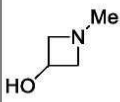
에틸 2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트



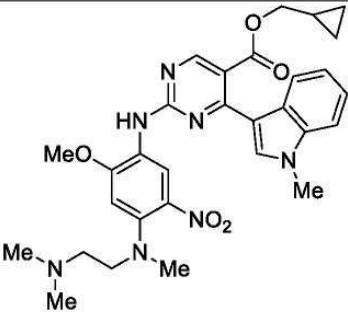
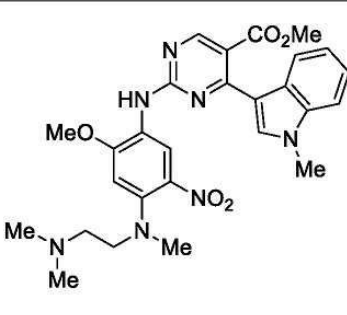
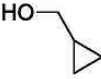
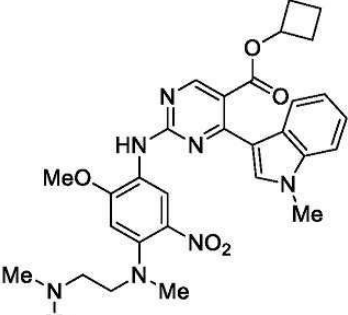
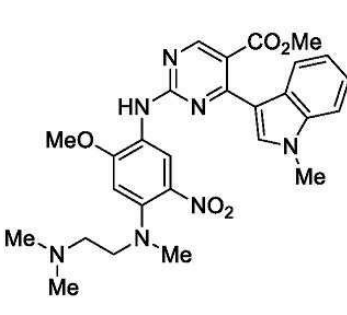
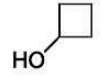
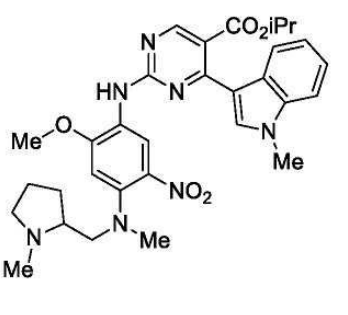
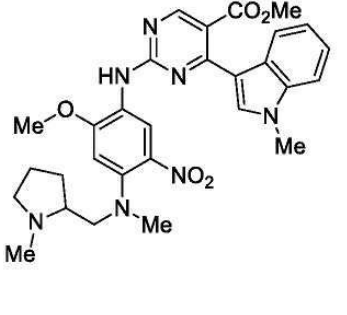
EtOH (3.0ml) 중의 메틸 2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(M4)(110mg, 0.21mmol)의 혼합물을 수소화나트륨(10mg, 0.26mmol, 광유 중의 60% 분산물)을 첨가하였다. 이어서, 얻어진 혼합물을 환류로 5분 동안 가열하였다. 냉각 시, 혼합물을 여과시키고, EtOH로 린스하여 에틸 2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(Q1)를 적색 고체로서 얻었다.

표 22에 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 Q1과 유사한 방식으로 합성하였다.

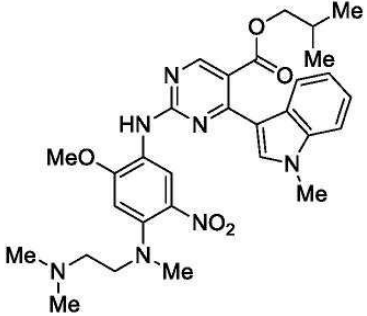
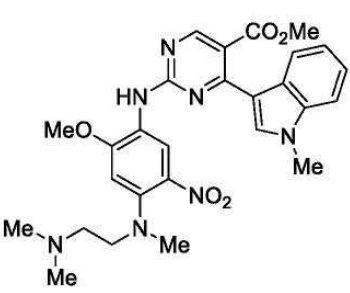
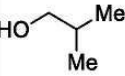
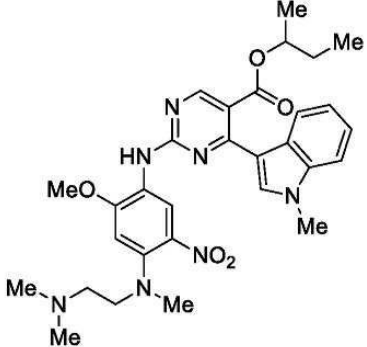
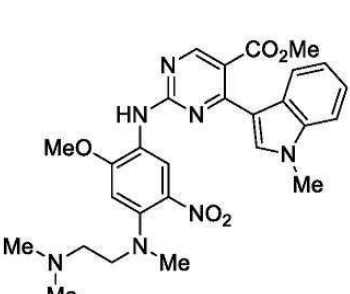
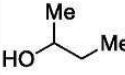
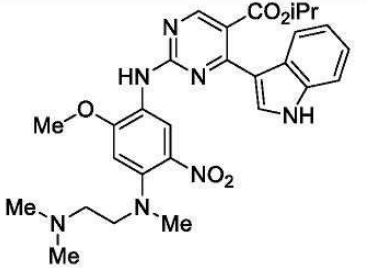
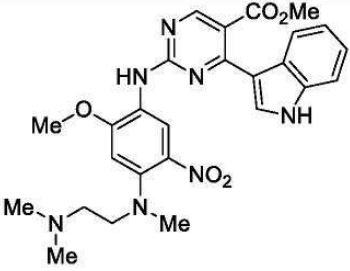
표 22

중간체 Q	에스터	알코올
<div></div> <div>Q2</div>	<div></div> <div>M4</div>	iPrOH
<div></div> <div>Q3</div>	<div></div> <div>M4</div>	<div></div>
<div></div> <div>Q4</div>	<div></div> <div>M4</div>	<div></div>

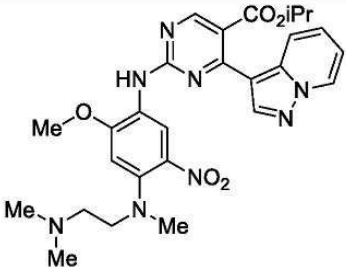
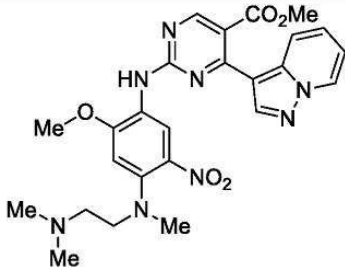
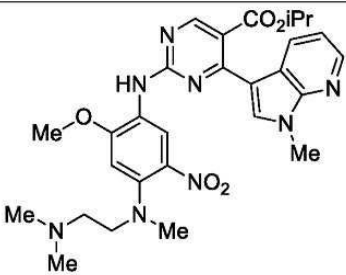
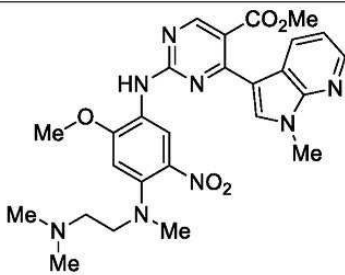
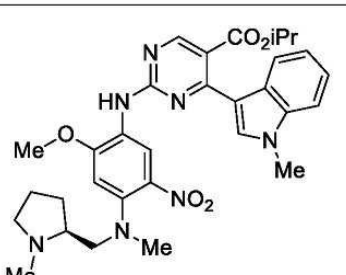
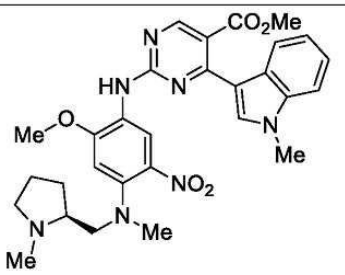
[1211]

 <p>Q5</p>	 <p>M4</p>	
 <p>Q6</p>	 <p>M4</p>	
 <p>Q8</p>	 <p>M5</p>	<p>iPrOH</p>

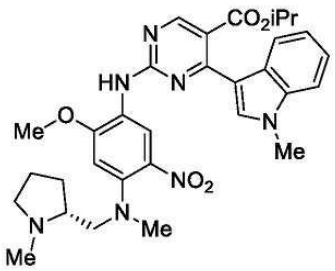
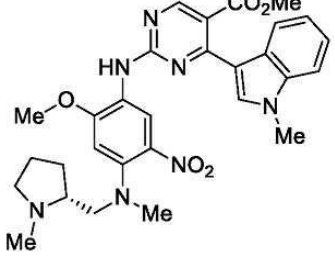
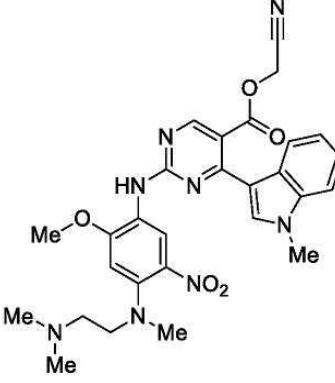
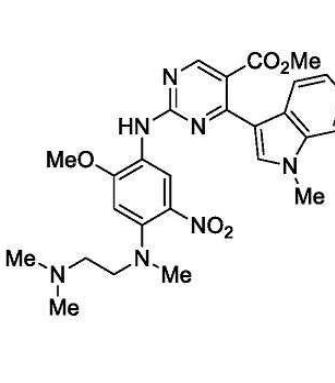
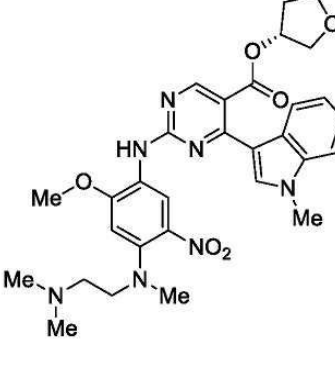
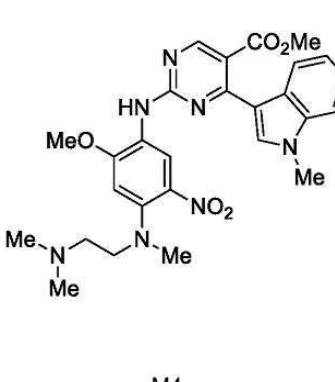
[1212]

 <p>Q9</p>	 <p>M4</p>	
 <p>Q10</p>	 <p>M4</p>	
 <p>Q11</p>	 <p>M16</p>	<p>iPrOH</p>

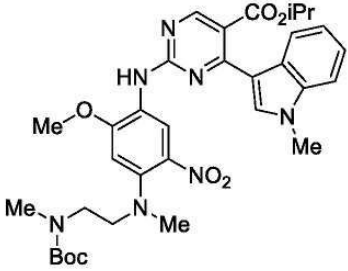
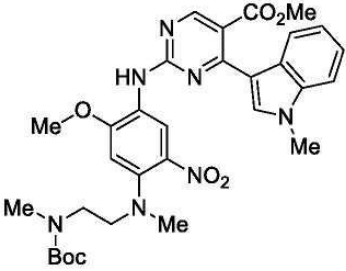
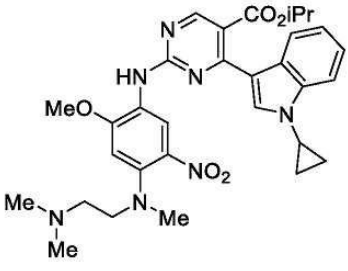
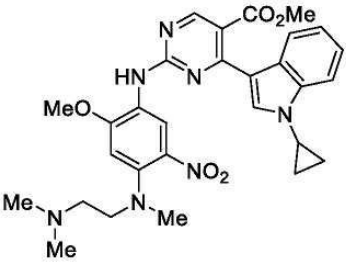
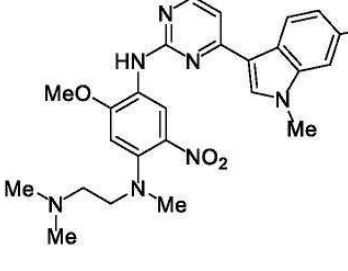
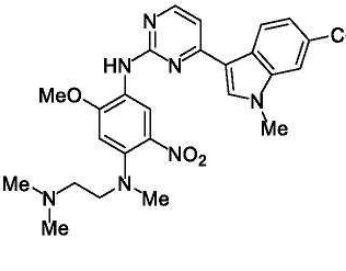
[1213]

 <p>Q12</p>	 <p>M18</p>	<p>iPrOH</p>
 <p>Q13</p>	 <p>M20</p>	<p>iPrOH</p>
 <p>Q14</p>	 <p>M21</p>	<p>iPrOH</p>

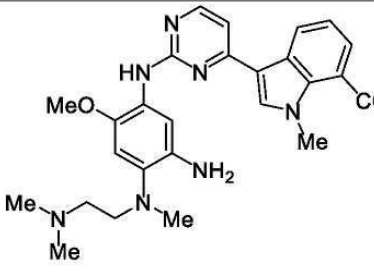
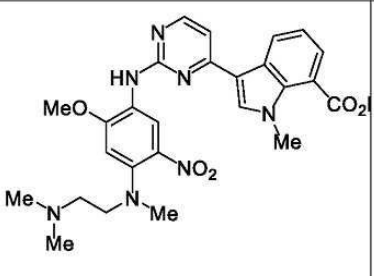
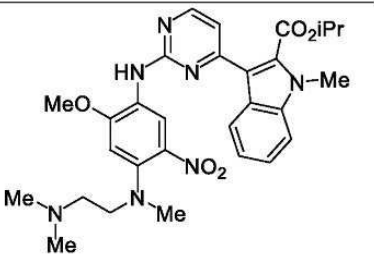
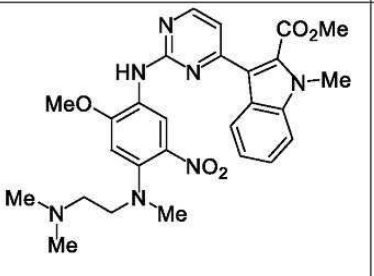
[1214]

 <p>Q15</p>	 <p>M22</p>	<p>iPrOH</p>
 <p>Q16</p>	 <p>M4</p>	<p>HOCH₂C≡N</p>
 <p>Q17</p>	 <p>M4</p>	<p>HOCH₂C≡N</p>

[1215]

 <p>Q18</p>	 <p>M23</p>	<p>iPrOH</p>
 <p>Q19</p>	 <p>M45</p>	<p>iPrOH</p>
 <p>Q20</p>	 <p>M48</p>	<p>iPrOH</p>

[1216]

 <p>Q21</p>	 <p>M49</p>	iPrOH
 <p>Q22</p>	 <p>M50</p>	iPrOH

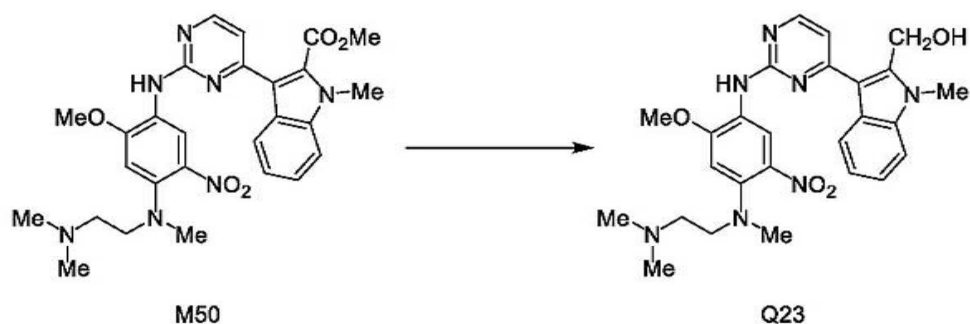
[1217]

[1218]

[1219]

중간체 Q23

(3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메탄올



[1220]

[1221]

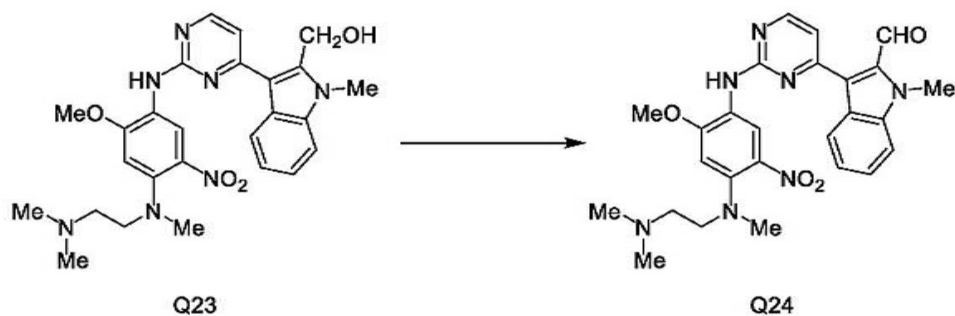
-78°C에서 DCM (20ml) 중의 메틸 3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트(M50)(533mg, 1mmol)의 혼합물에 DIBAL(DCM 중의 1M, 3 ml)을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반시킨 후에, 포화 수성 염화암모늄을 첨가하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(25% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메탄올(Q23)을 적색 고체로서 얻었다.

[1222]

중간체 Q24

[1223]

3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카브알데하이드



[1224]

[1225]

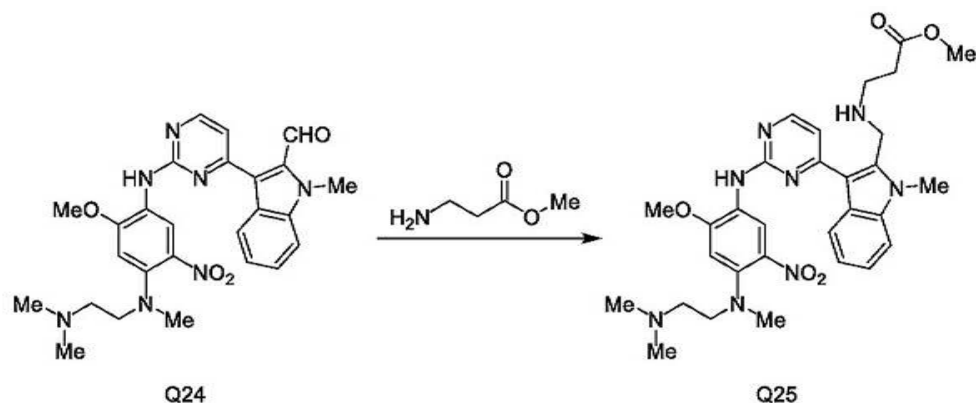
-78℃에서 DCM (3ml) 중의 DMSO(77mg, 0.99mmol)의 교반 용액에 염화옥살릴(DCM 중의 2 M, 0.25ml)을 적가하고 나서, 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 후속적으로, DCM(2ml) 중의 (3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메탄올(170mg, 0.33mmol)의 혼합물을 첨가하고 나서, 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 해당 혼합물에 TEA(100mg, 0.99mmol)을 첨가한 후 실온으로 가온시켰다. 포화 중탄산나트륨을 혼합물에 첨가하고, 이어서, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(25% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메탄올(Q24)을 적색 고체로서 얻었다.

[1226]

중간체 Q25

[1227]

메틸 3-(((3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)아미노)프로파노에이트



[1228]

[1229]

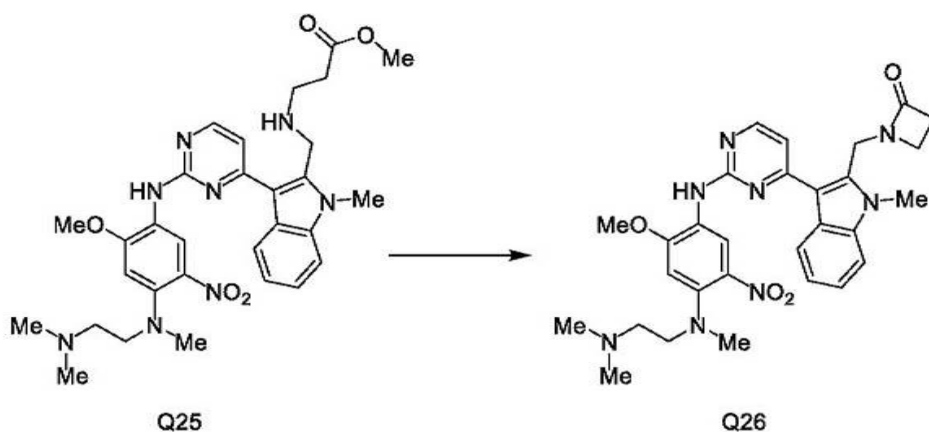
DCE (5ml) 중의 메틸 3-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(58mg, 0.42mmol)에 TEA(42mg, 0.42mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 70℃에서 20분 동안 교반시켰다. 냉각 시, 3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메탄올(Q24)(140mg, 0.28mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 후속적으로, 포화 수성 중탄산나트륨 혼합물에 첨가하고, 이어서, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 메틸 3-(((3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)아미노)프로파노에이트(Q25)를 적색 고체로서 얻었다.

[1230]

중간체 Q26

[1231]

1-((3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)아제티딘-2-온



[1232]

[1233]

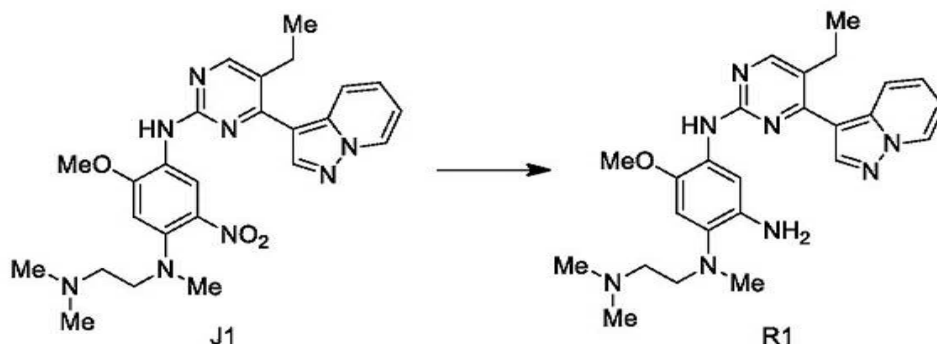
-78℃에서 DCE (3mℓ) 중의 메틸 3-(((3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)아미노)프로파노에이트 (Q25)(159mg, 0.27mmol)에 트라이메틸알루미늄(PhMe 중의 2 M, 0.13mℓ)을 첨가하였다. 후속적으로, 혼합물을 90℃로 가열하고 나서, 3시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 크로마토그래피 (25% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 1-((3-(2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)아세트딘-2-온(Q26)을 적색 고체로서 얻었다.

[1234]

중간체 R1

[1235]

N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N4-(5-에틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-5-메톡시-N1-메틸벤젠-1,2,4-트리아민



[1236]

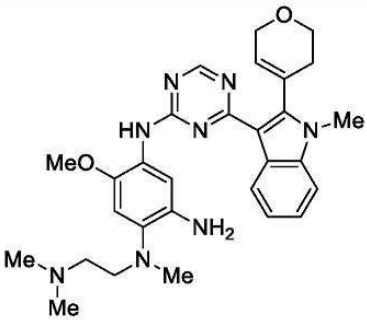
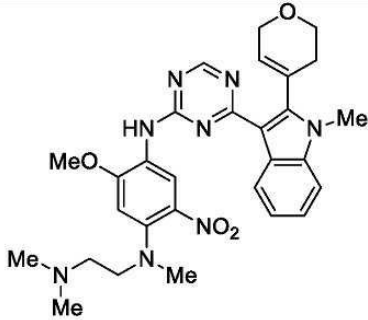
[1237]

아세톤(1.4mℓ) 중의 N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N4-(5-에틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-5-메톡시-N1-메틸-2-나이트로벤젠-1,4-다이아민(J1)(69mg, 0.14mmol)의 용액을 아연 분말(37mg, 0.56mmol) 및 포화 수성 염화암모늄 용액(0.2mℓ, 1.4mmol)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 나서, 수집한 고체를 MeOH로 린스하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고 나서, N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N4-(5-에틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-5-메톡시-N1-메틸벤젠-1,2,4-트리아민(R1)을 얻었다.

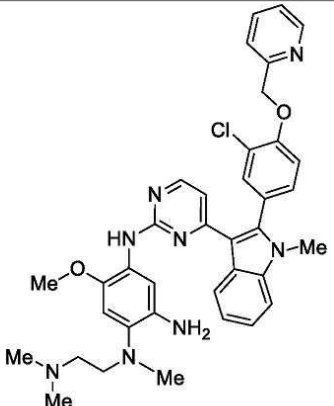
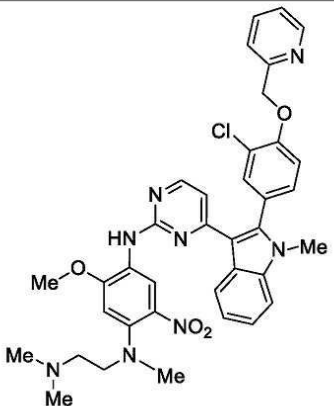
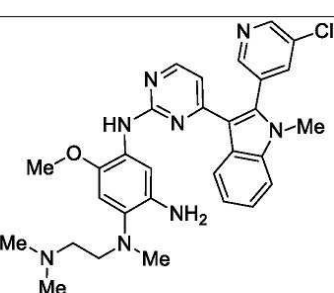
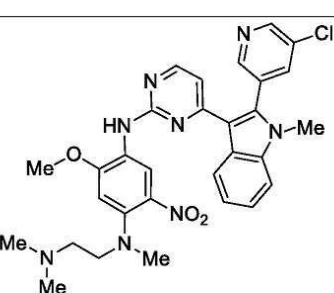
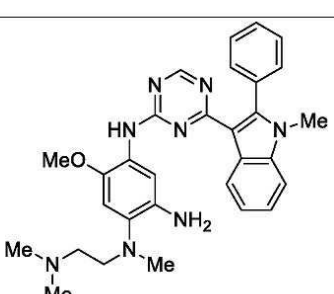
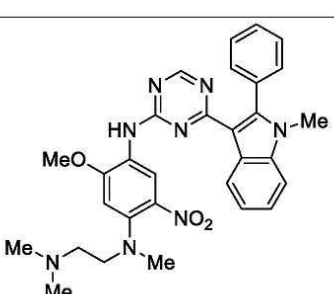
[1238]

표 23에 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 R1과 유사한 방식으로 합성하였다.

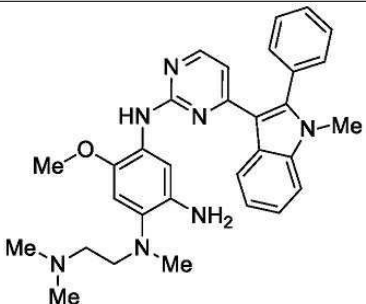
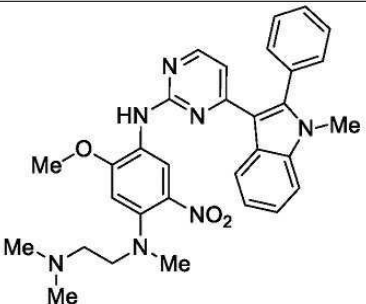
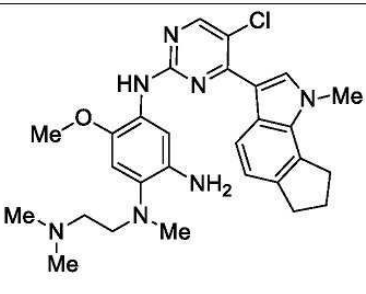
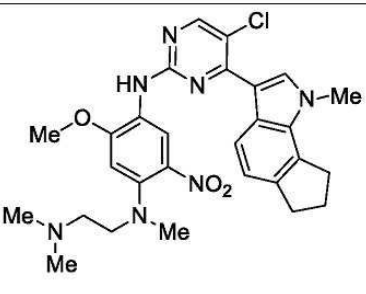
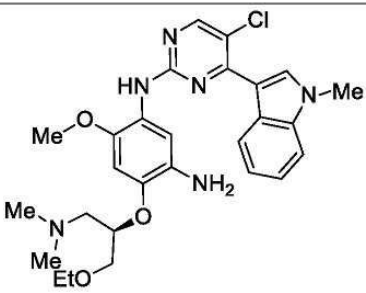
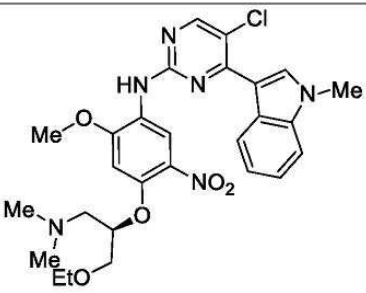
표 23

중간체 R	나이트로 화합물
<div><p>Chemical structure of intermediate R2: A 1-methyl-2-(4-methoxy-3-((dimethylamino)methyl)phenyl)-1H-indazole-3-carbonitrile derivative. The indazole ring is substituted with a 4-methoxy-3-((dimethylamino)methyl)phenyl group at the 2-position and a 3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl group at the 3-position. The pyridine ring is substituted with a methoxy group at the 4-position and an amino group at the 3-position. The dimethylamino group is attached to the 3-position of the pyridine ring.</p></div> <p>R2</p>	<div><p>Chemical structure of compound M1: A 1-methyl-2-(4-methoxy-3-((dimethylamino)methyl)phenyl)-1H-indazole-3-carbonitrile derivative. The indazole ring is substituted with a 4-methoxy-3-((dimethylamino)methyl)phenyl group at the 2-position and a 3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl group at the 3-position. The pyridine ring is substituted with a methoxy group at the 4-position and a nitro group at the 3-position. The dimethylamino group is attached to the 3-position of the pyridine ring.</p></div> <p>M1</p>

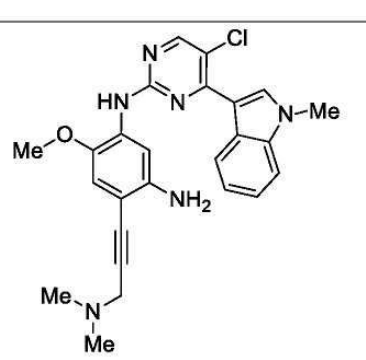
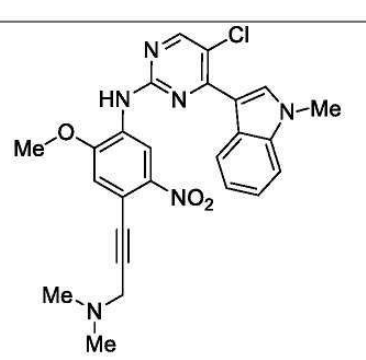
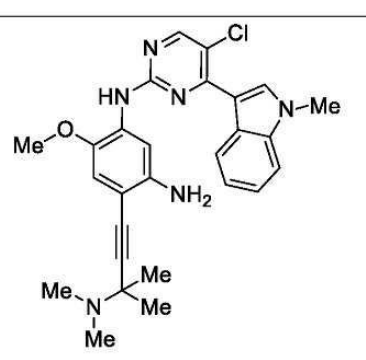
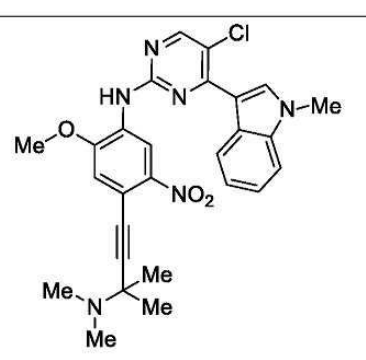
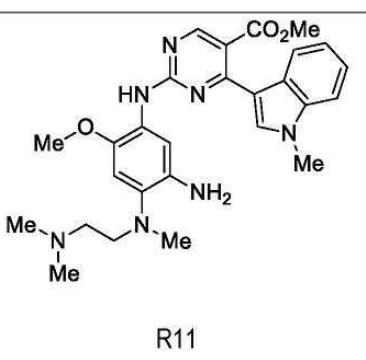
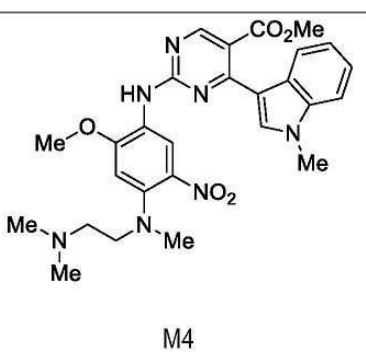
[1239]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R3</p>	 <p>J2</p>
 <p>R4</p>	 <p>J3</p>
 <p>R5</p>	 <p>M2</p>

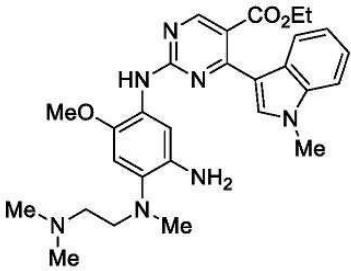
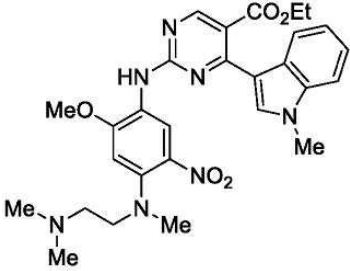
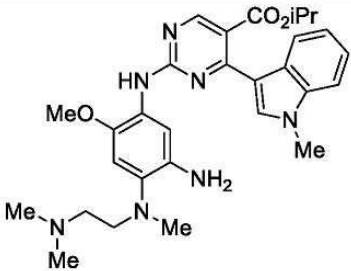
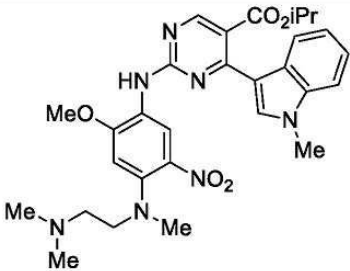
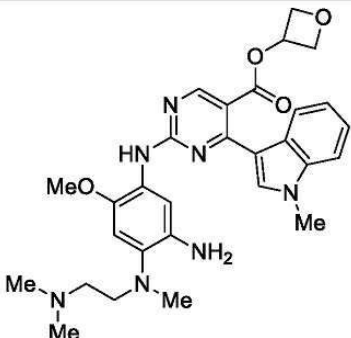
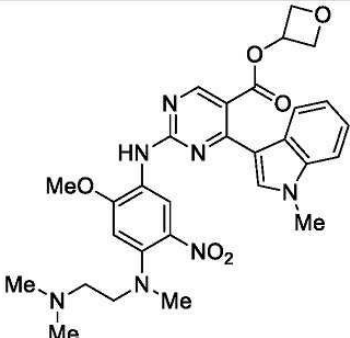
[1240]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R6</p>	 <p>J4</p>
 <p>R7</p>	 <p>M3</p>
 <p>R8</p>	 <p>N1</p>

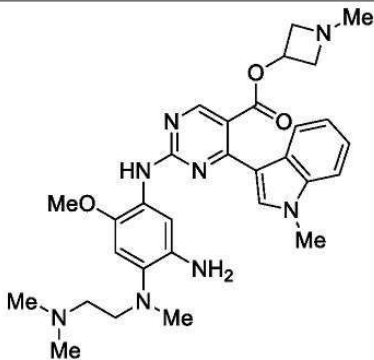
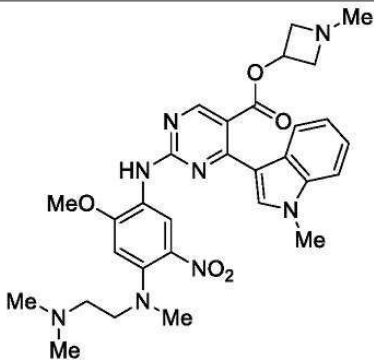
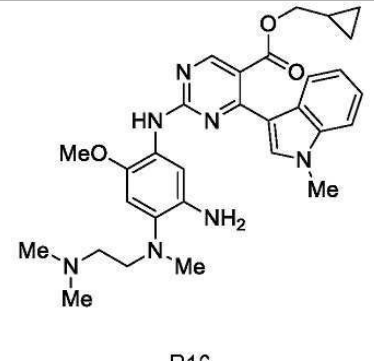
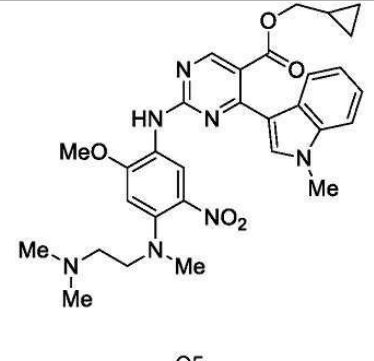
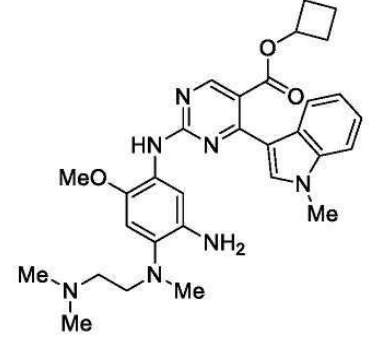
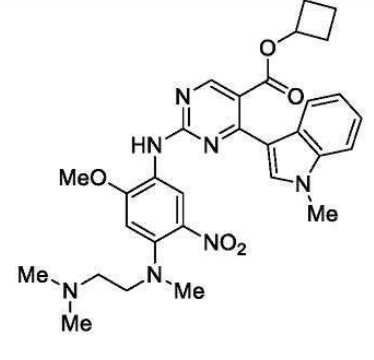
[1241]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R9</p>	 <p>O1</p>
 <p>R10</p>	 <p>O2</p>
 <p>R11</p>	 <p>M4</p>

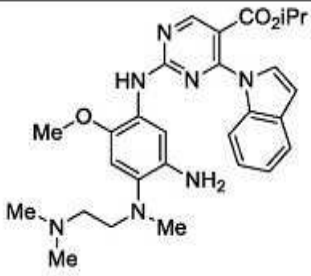
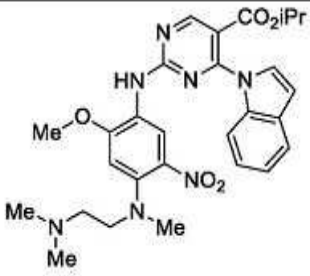
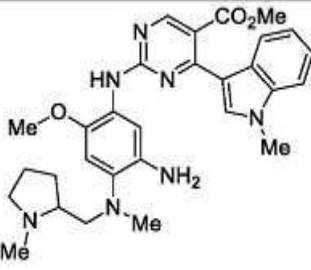
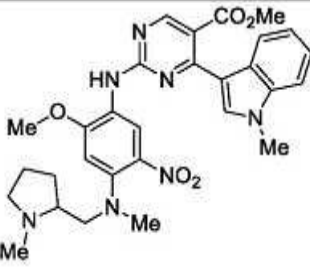
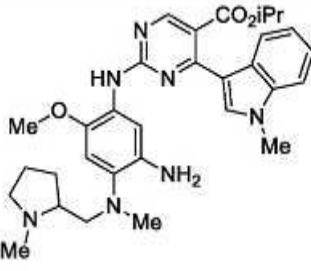
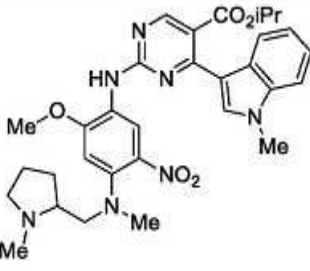
[1242]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R12</p>	 <p>Q1</p>
 <p>R13</p>	 <p>Q2</p>
 <p>R14</p>	 <p>Q3</p>

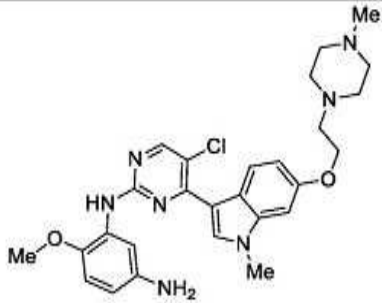
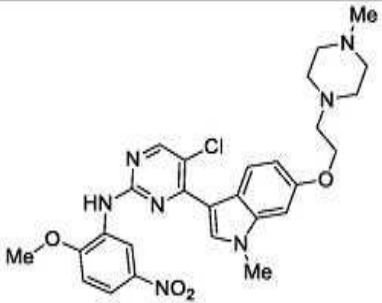
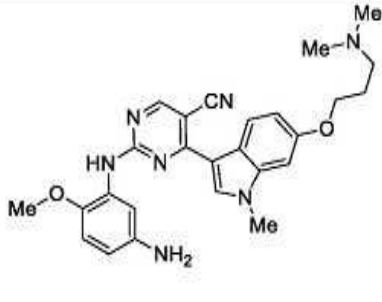
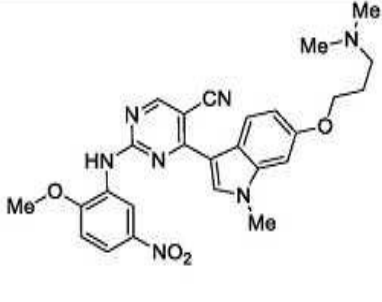
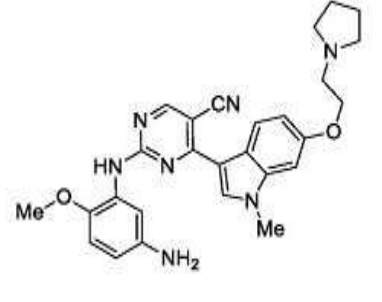
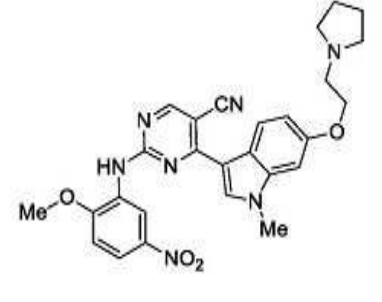
[1243]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R15</p>	 <p>Q4</p>
 <p>R16</p>	 <p>Q5</p>
 <p>R17</p>	 <p>Q6</p>

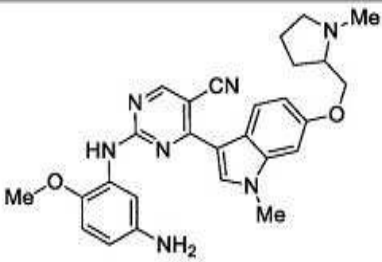
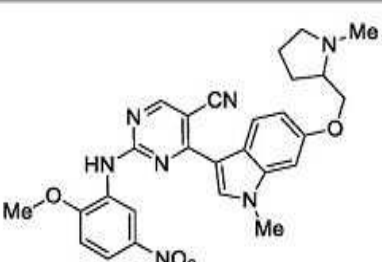
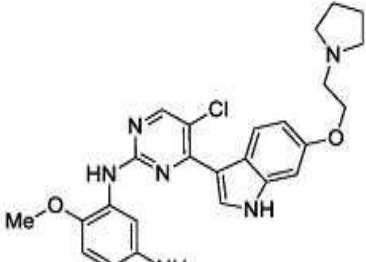
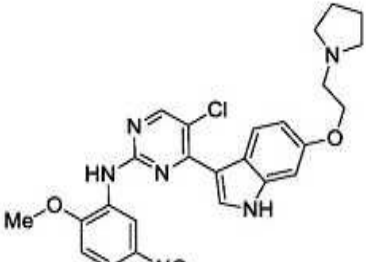
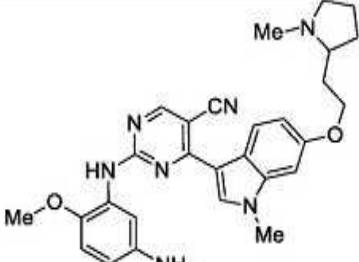
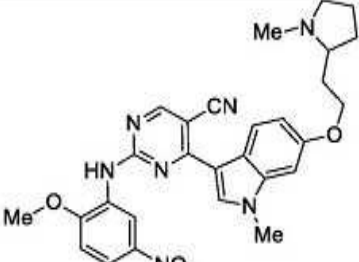
[1244]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R18</p>	 <p>M24</p>
 <p>R19</p>	 <p>M5</p>
 <p>R20</p>	 <p>Q8</p>

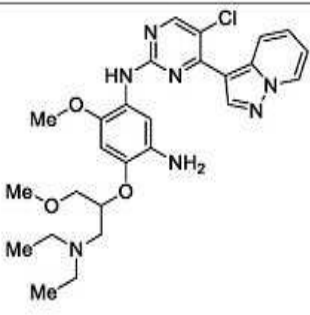
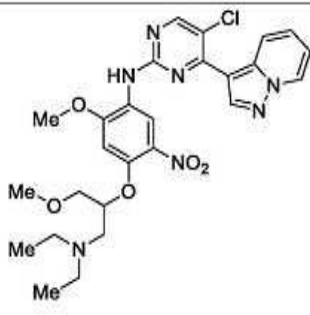
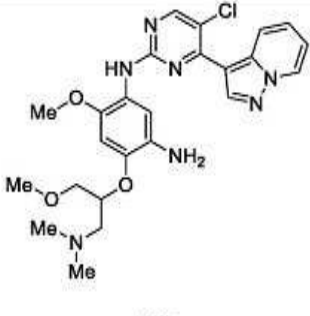
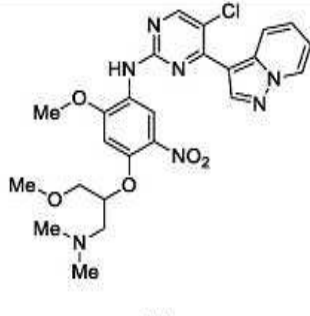
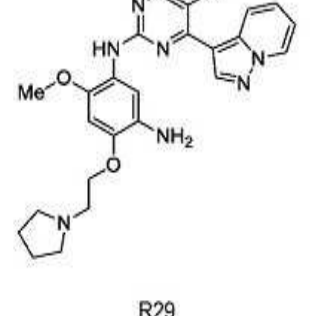
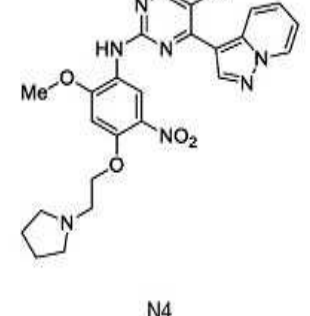
[1245]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R21</p>	 <p>J5</p>
 <p>R22</p>	 <p>K4</p>
 <p>R23</p>	 <p>K5</p>

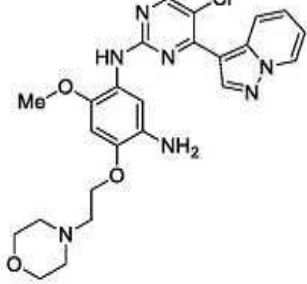
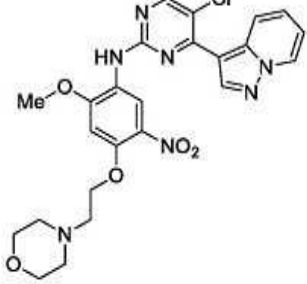
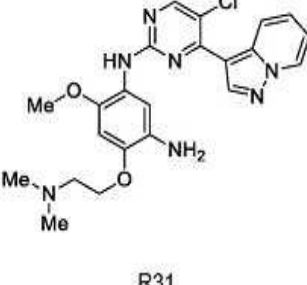
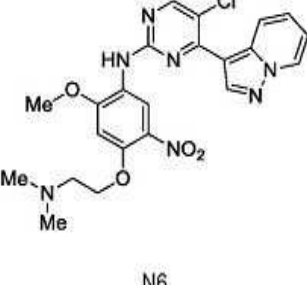
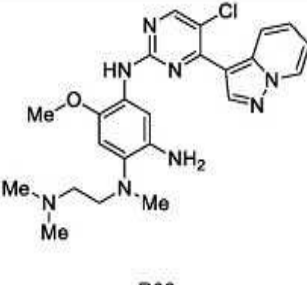
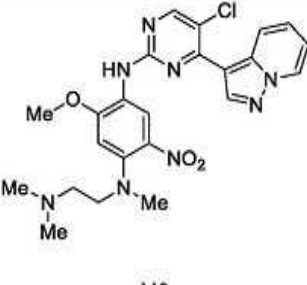
[1246]

중간체 R	나이트로 화합물
<div><p>R24</p></div>	<div><p>K6</p></div>
<div><p>R25</p></div>	<div><p>K7</p></div>
<div><p>R26</p></div>	<div><p>K8</p></div>

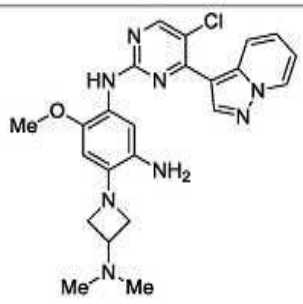
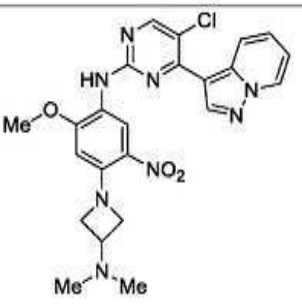
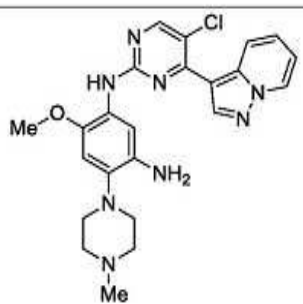
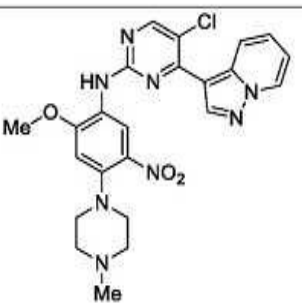
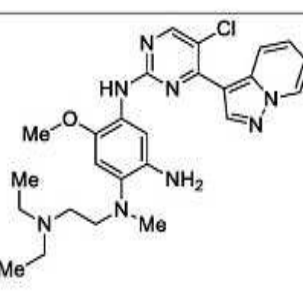
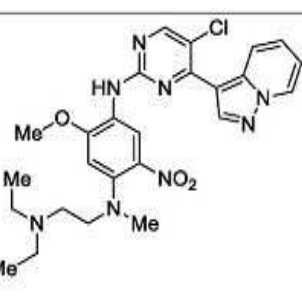
[1247]

중간제 R	나이트로 화합물
 R27	 N2
 R28	 N3
 R29	 N4

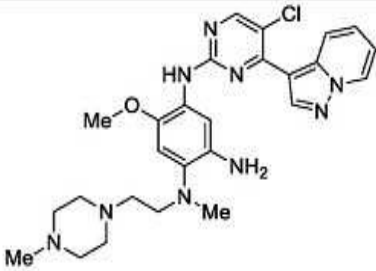
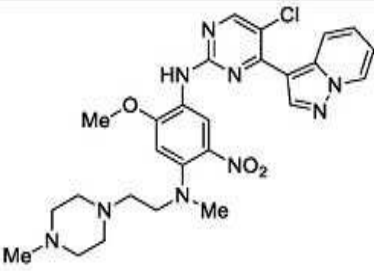
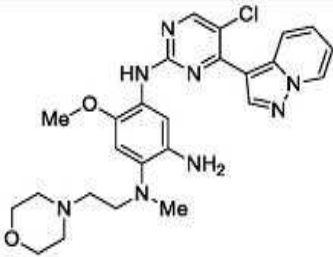
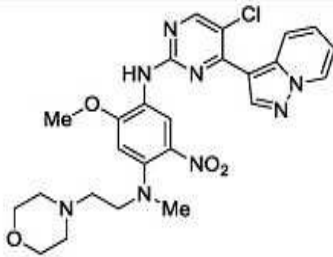
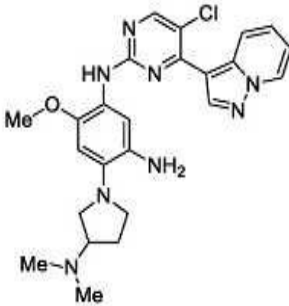
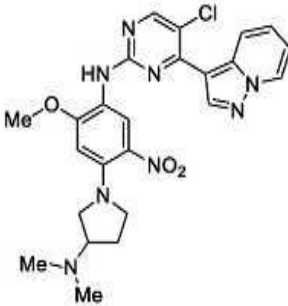
[1248]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R30</p>	 <p>N5</p>
 <p>R31</p>	 <p>N6</p>
 <p>R32</p>	 <p>M6</p>

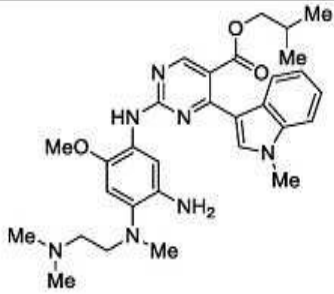
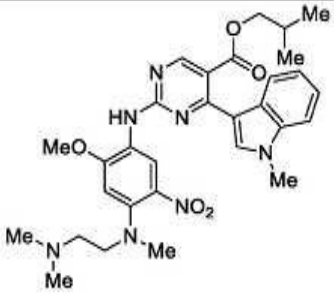
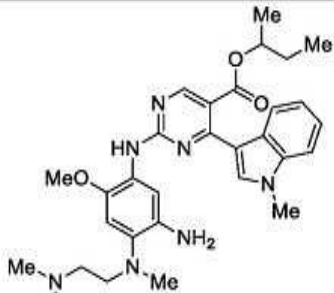
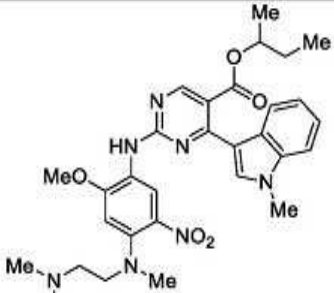
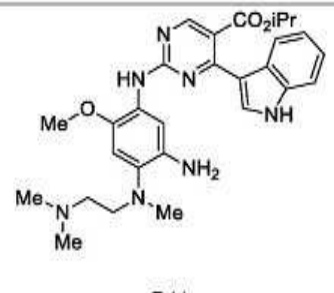
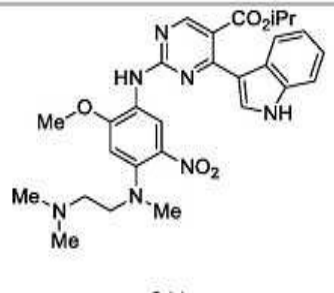
[1249]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R33</p>	 <p>M7</p>
 <p>R34</p>	 <p>M8</p>
 <p>R35</p>	 <p>M9</p>

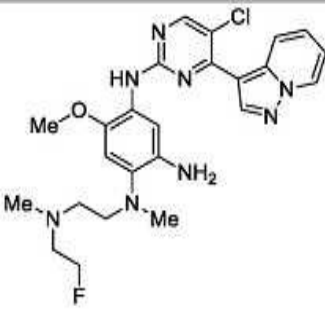
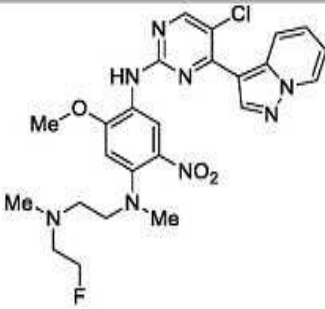
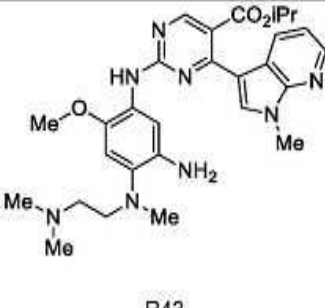
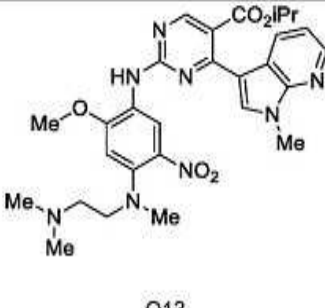
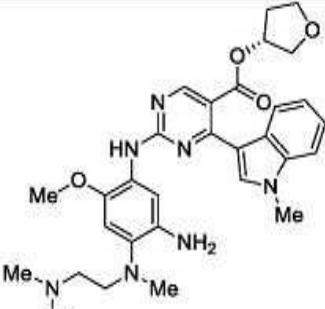
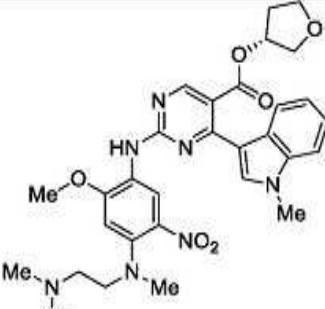
[1250]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R36</p>	 <p>M10</p>
 <p>R37</p>	 <p>M11</p>
 <p>R38</p>	 <p>M12</p>

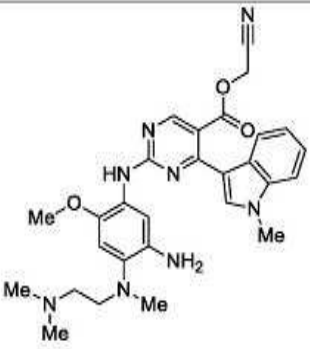
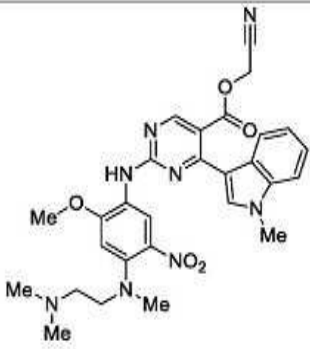
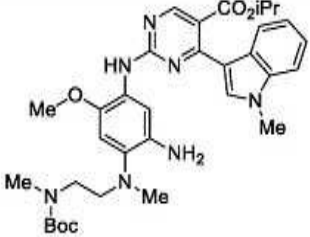
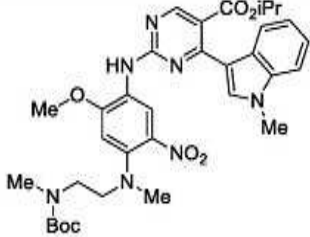
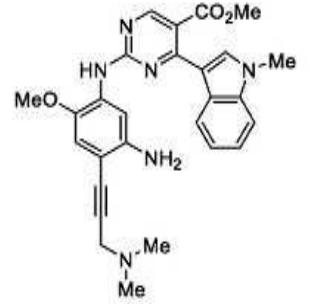
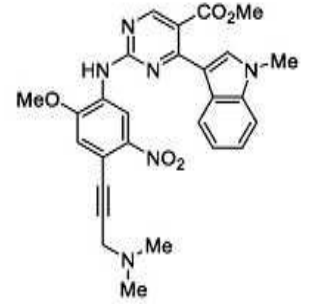
[1251]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R39</p>	 <p>Q9</p>
 <p>R40</p>	 <p>Q10</p>
 <p>R41</p>	 <p>Q11</p>

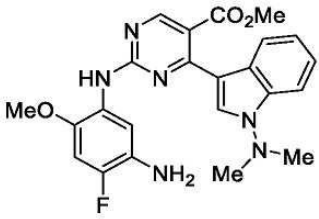
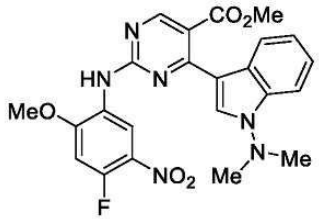
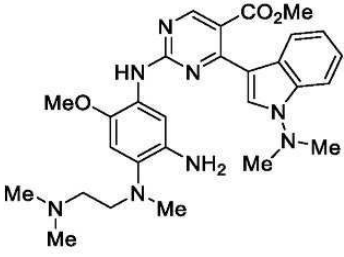
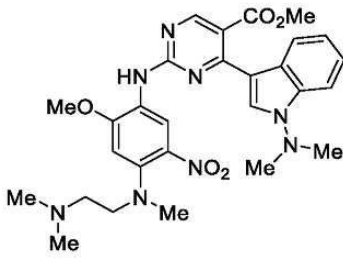
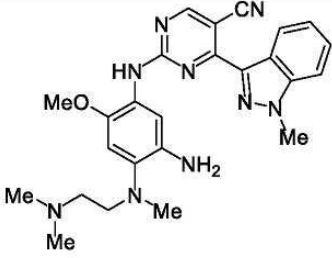
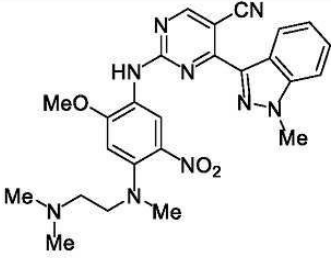
[1252]

중간제 R	나이트로 화합물
 <p>R42</p>	 <p>P1</p>
 <p>R43</p>	 <p>Q13</p>
 <p>R44</p>	 <p>Q17</p>

[1253]

중간체 R	나이트로 화합물
 <p>R45</p>	 <p>Q16</p>
 <p>R46</p>	 <p>Q18</p>
 <p>R47</p>	 <p>O3</p>

[1254]

중간체 R	나이트로 화합물
 R48	 K28
 R49	 M42
 R50	 M57

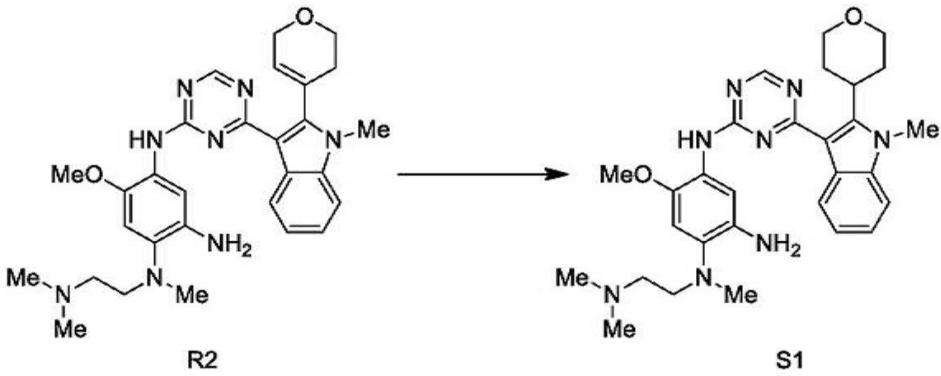
[1255]

[1256]

[1257]

중간체 S1

N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-5-메톡시-N1-메틸-N4-(4-(1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)벤젠-1,2,4-트리아민



[1258]

[1259]

마이크로파

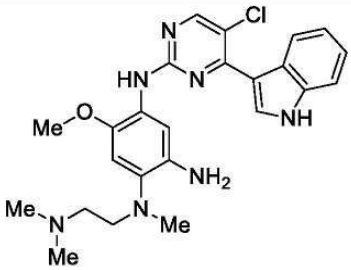
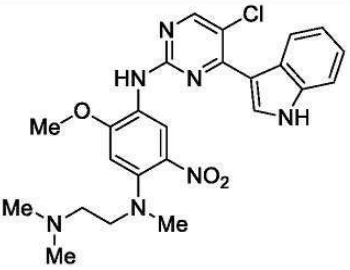
바이알에

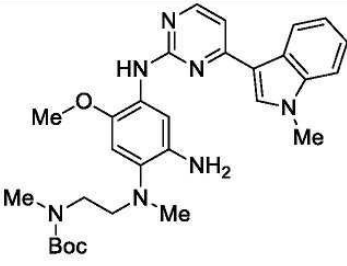
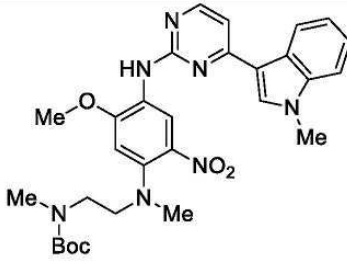
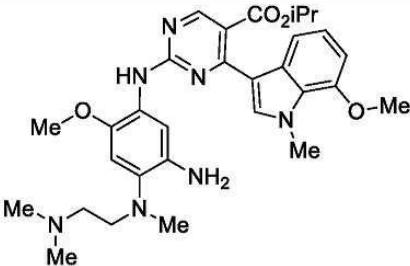
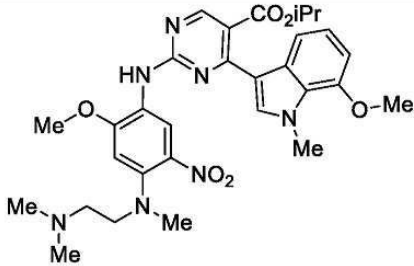
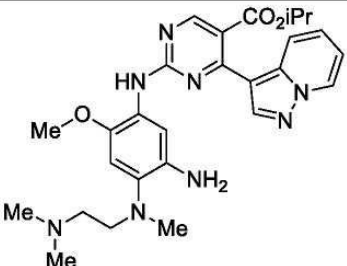
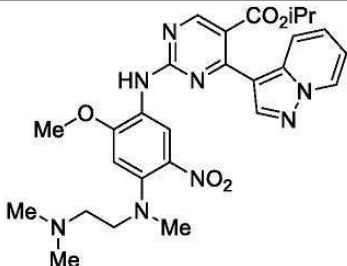
N4-(4-(2-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)-N1-(2-(다이메틸아

미노)에틸)-5-메톡시-N1-메틸벤젠-1,2,4-트리아민(R2)(79mg, 0.15mmol), MeOH(1.0mℓ), 탄소상 팔라듐(10중량 %, 85mg, 0.08mmol), 및 폼산암모늄(93mg, 1.5mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80° C에서 60분 동안 마이크로파 처리하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 나서, DCM 중의 20% MeOH로 린스하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(0% → 10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-5-메톡시-N1-메틸-N4-(4-(1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)벤젠-1,2,4-트리아민(S1)을 적색 점성 오일로서 얻었다.

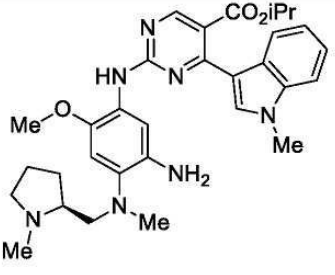
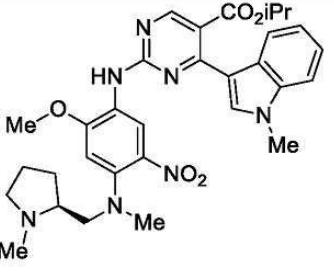
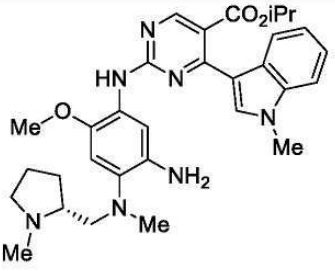
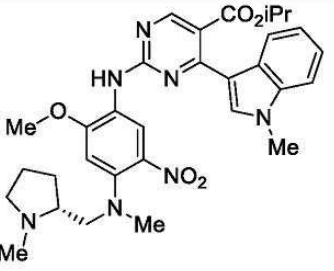
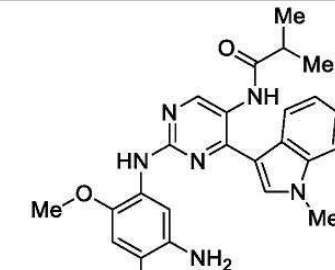
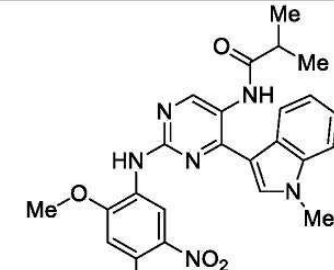
[1260] 표 24에서 나타내는 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 S1과 유사한 방식으로 합성하였다.

표 24

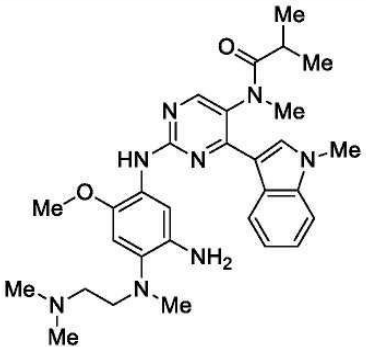
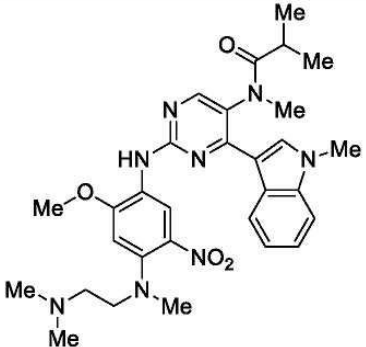
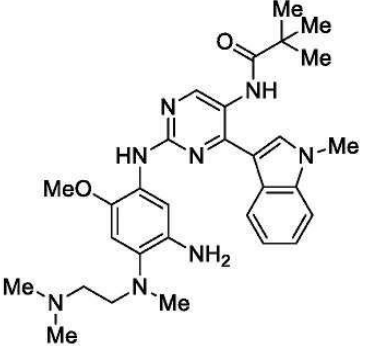
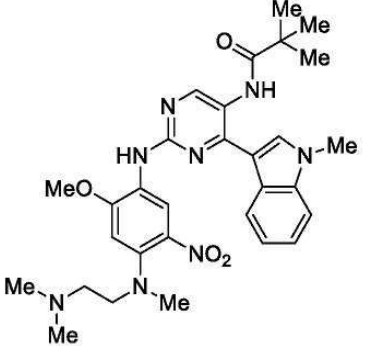
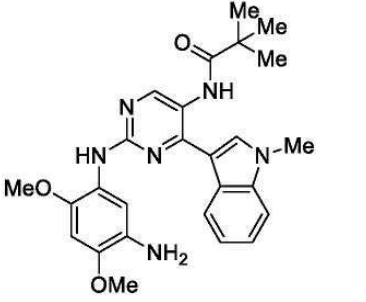
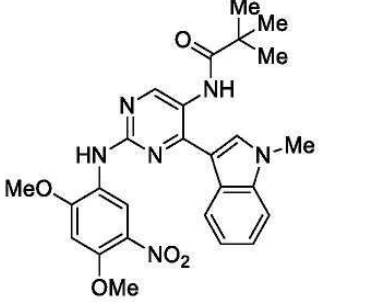
중간체 S	나이트로 화합물
<div><p>S2</p></div>	<div><p>M13</p></div>

중간체 S	나이트로 화합물
 <p>S3</p>	 <p>M15</p>
 <p>S4</p>	 <p>M17</p>
 <p>S5</p>	 <p>Q12</p>

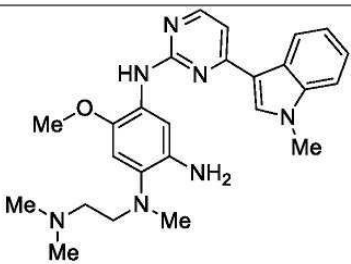
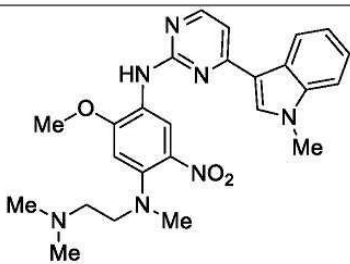
[1262]

중간체 S	나이트로 화합물
 <p>S6</p>	 <p>Q14</p>
 <p>S7</p>	 <p>Q15</p>
 <p>S8</p>	 <p>M25</p>

[1263]

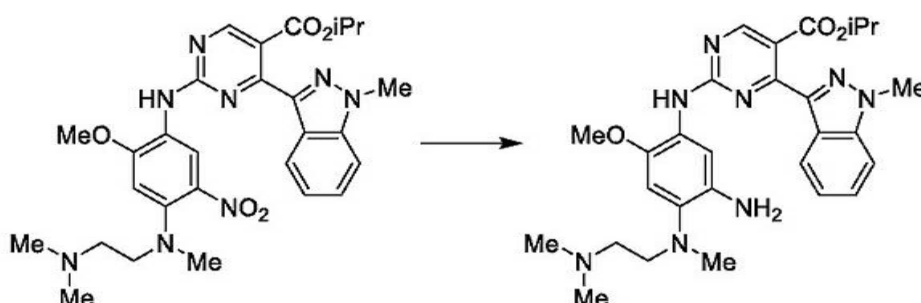
중간체 S	나이트로 화합물
 <p>S9</p>	 <p>M26</p>
 <p>S10</p>	 <p>M27</p>
 <p>S11</p>	 <p>L4</p>

[1264]

중간체 S	나이트로 화합물
 <p>S12</p>	 <p>M14</p>

중간체 T1

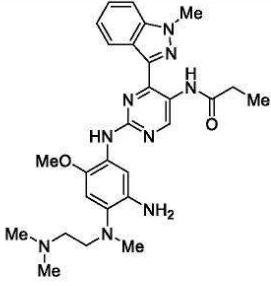
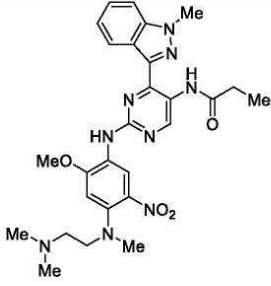
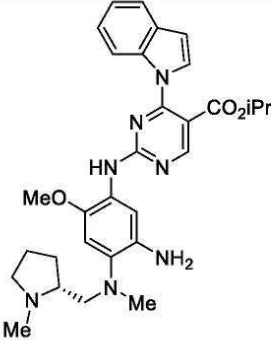
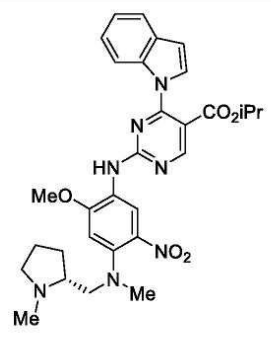
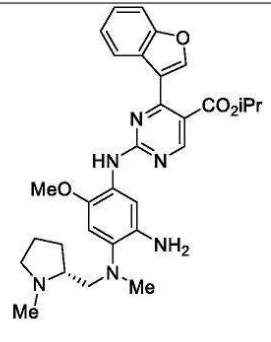
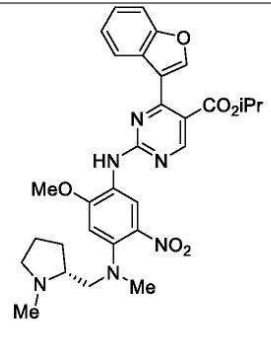
아이소프로필 2-((5-아미노-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인
다졸-3-일)피리미딘-5-카복실레이트



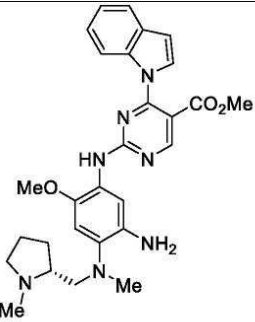
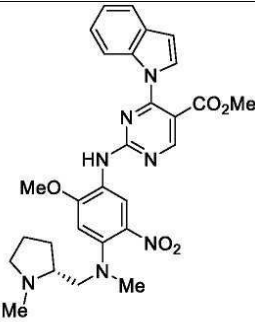
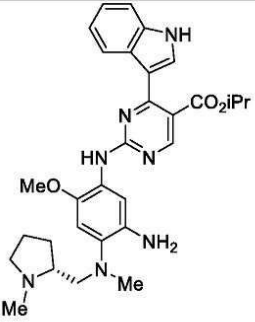
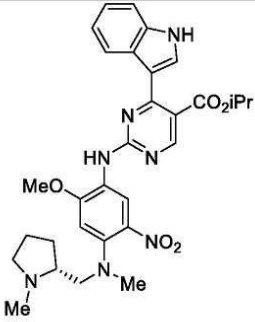
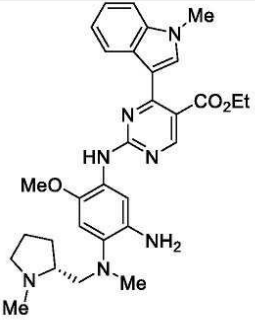
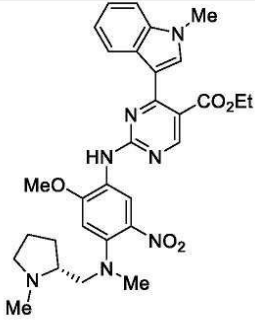
MeOH (1.2ml) 중의 아이소프로필 2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인다졸-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(M28)(70mg, 0.12mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt.-%, 13mg, 0.01mmol)를 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에 1시간 동안 교반시켰다. 후속적으로, 혼합물을 DCM(5ml)으로 희석시키고, 이어서, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 추가적인 DCM (30ml)으로 린스 하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 아이소프로필 2-((5-아미노-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인다졸-3-일)피리미딘-5-카복실레이트를 황색 잔사로서 얻었다.

표 25에서 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 중간체 R1과 유사한 방식으로 합성하였다.

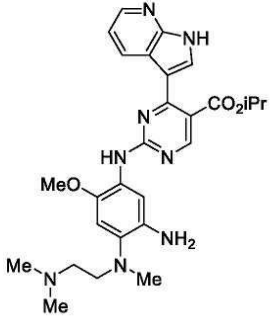
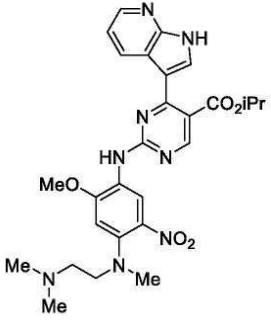
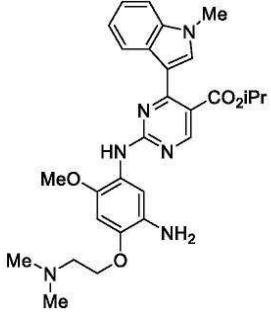
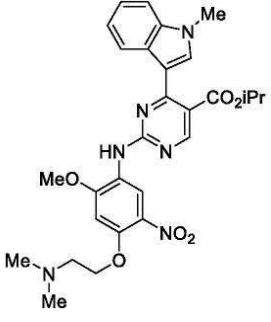
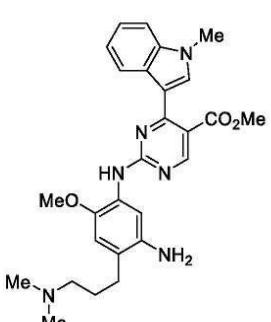
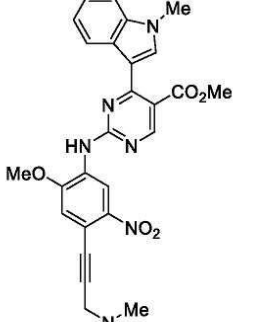
표 25

중간체 T	나이트로 화합물
<div><p>T2</p></div>	<div><p>M29</p></div>
<div><p>T3</p></div>	<div><p>M30</p></div>
<div><p>T4</p></div>	<div><p>M31</p></div>

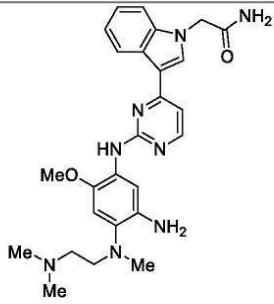
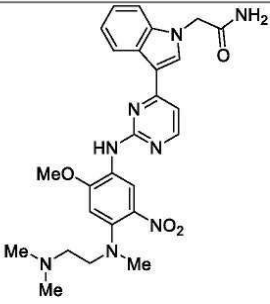
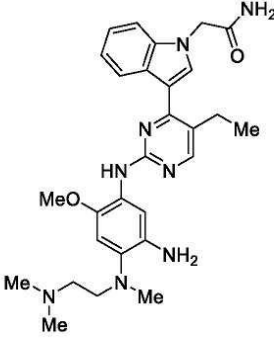
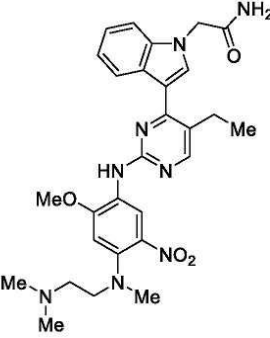
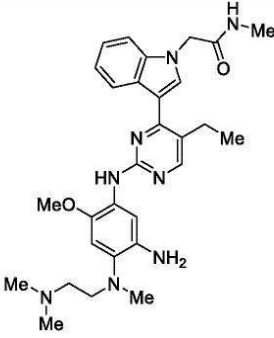
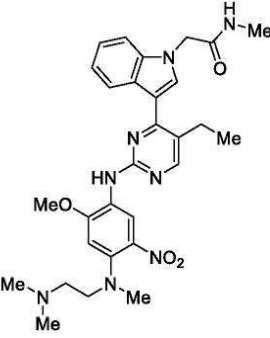
[1271]

중간체 T	나이트로 화합물
<div></div> <div>T5</div>	<div></div> <div>M32</div>
<div></div> <div>T6</div>	<div></div> <div>M33</div>
<div></div> <div>T7</div>	<div></div> <div>M34</div>

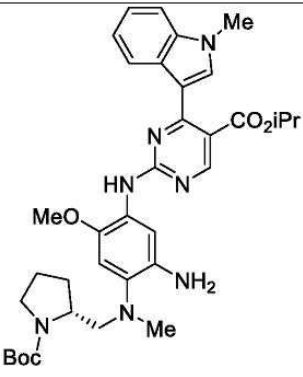
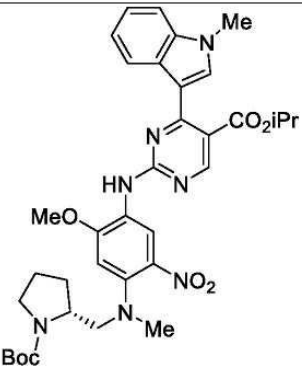
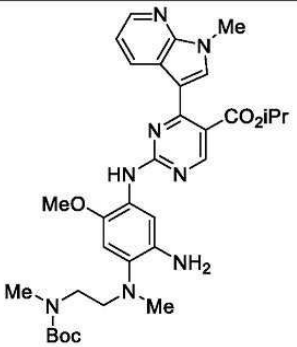
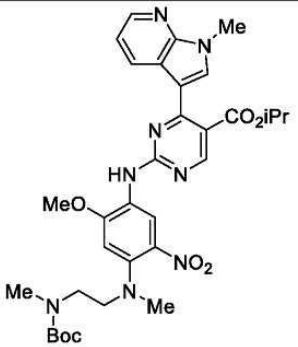
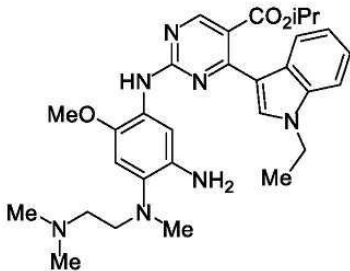
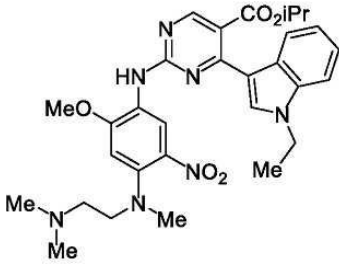
[1272]

중간체 T	나이트로 화합물
 <p>T8</p>	 <p>M35</p>
 <p>T9</p>	 <p>M36</p>
 <p>T10</p>	 <p>O3</p>

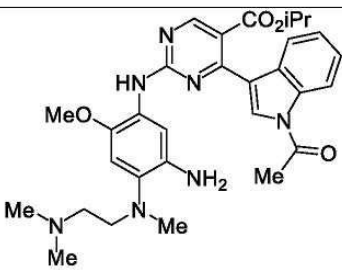
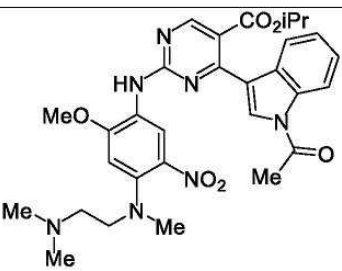
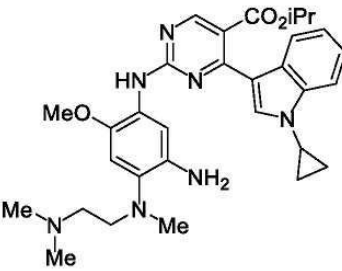
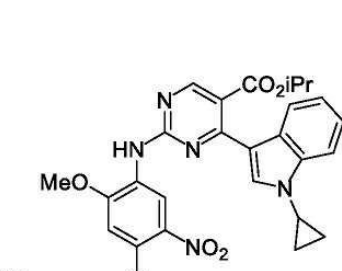
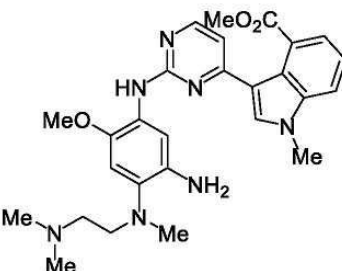
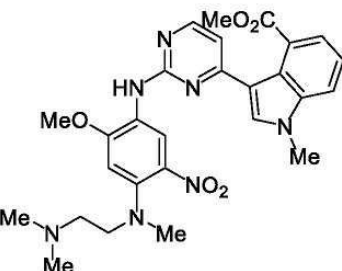
[1273]

중간체 T	나이트로 화합물
 <p>T11</p>	 <p>M37</p>
 <p>T12</p>	 <p>M38</p>
 <p>T13</p>	 <p>M39</p>

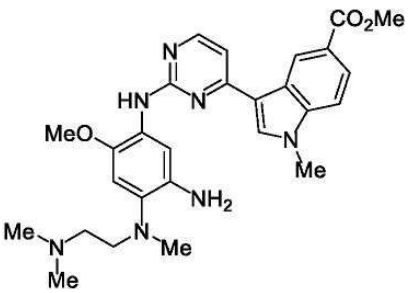
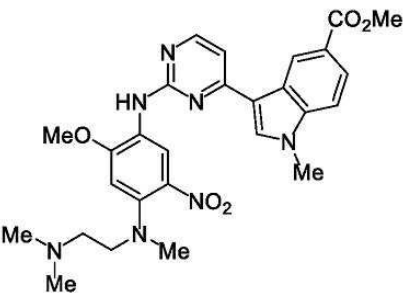
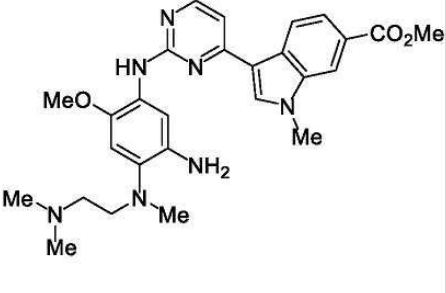
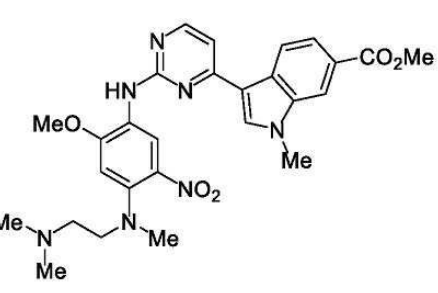
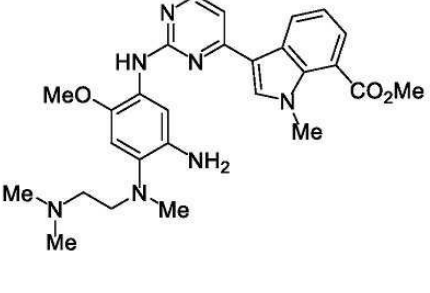
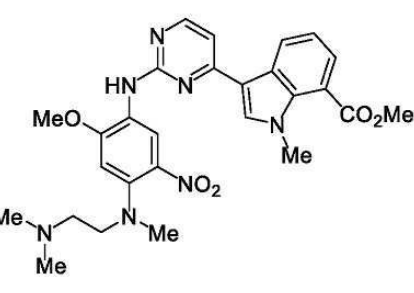
[1274]

중간체 T	나이트로 화합물
 <p>T14</p>	 <p>M40</p>
 <p>T15</p>	 <p>M41</p>
 <p>T16</p>	 <p>M43</p>

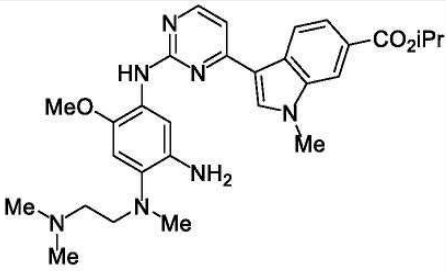
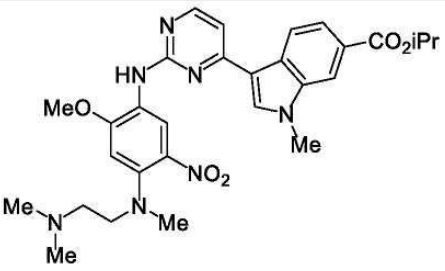
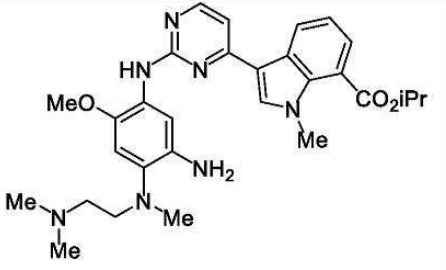
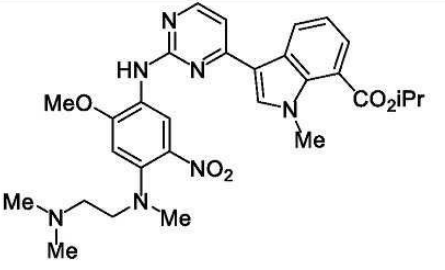
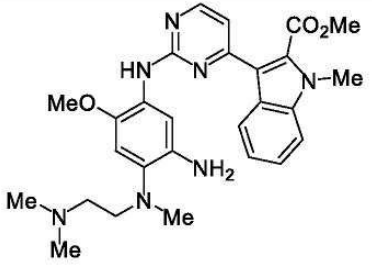
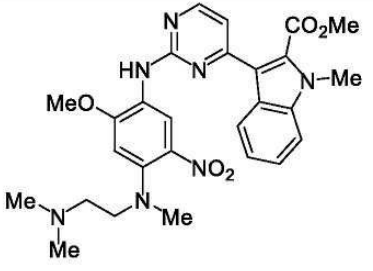
[1275]

중간체 T	나이트로 화합물
 <p>T17</p>	 <p>10</p>
 <p>T18</p>	 <p>Q19</p>
 <p>T19</p>	 <p>M46</p>

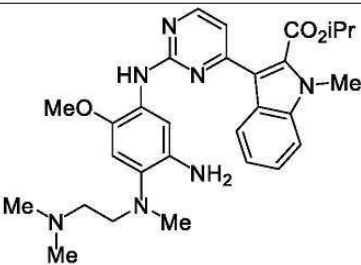
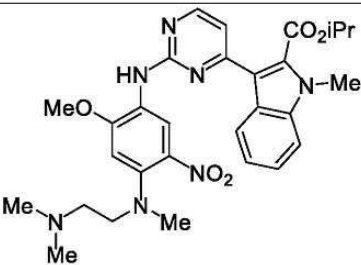
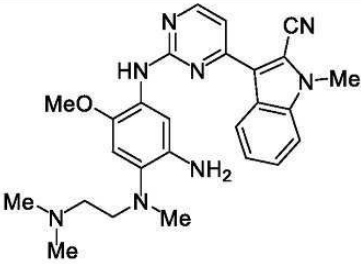
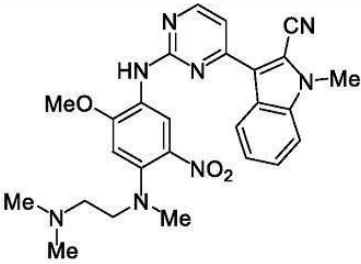
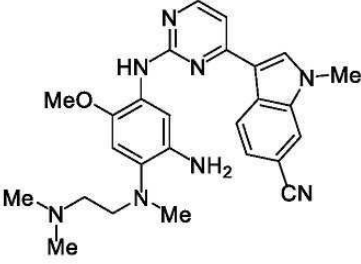
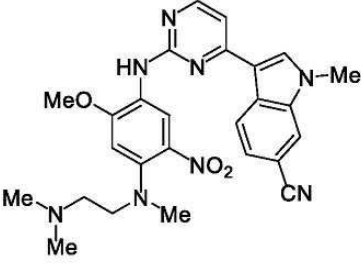
[1276]

중간체 T	나이트로 화합물
 <p>T20</p>	 <p>M47</p>
 <p>T21</p>	 <p>M48</p>
 <p>T22</p>	 <p>M49</p>

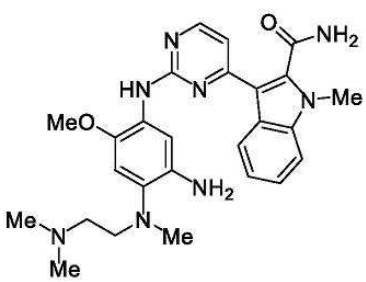
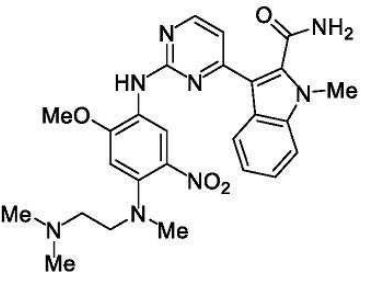
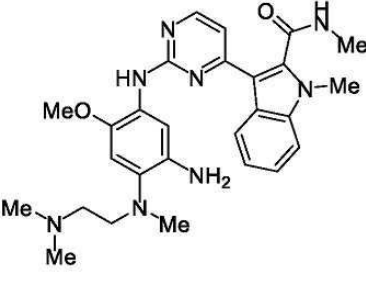
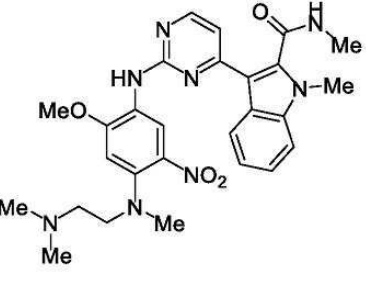
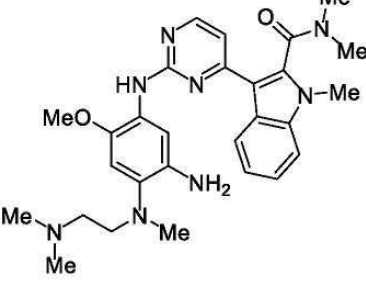
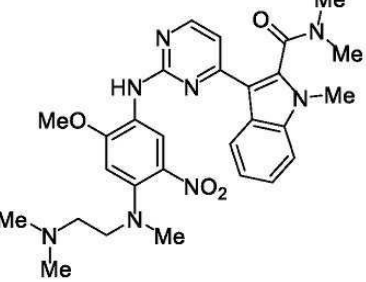
[1277]

중간체 T	나이트로 화합물
 <p>T23</p>	 <p>Q20</p>
 <p>T24</p>	 <p>Q21</p>
 <p>T25</p>	 <p>M50</p>

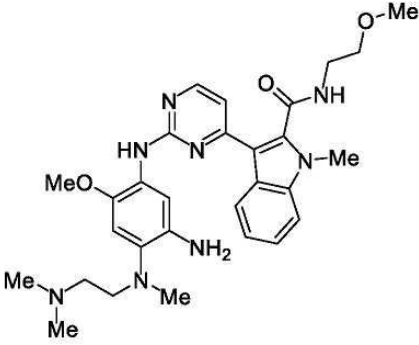
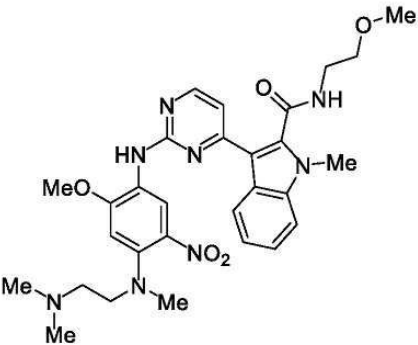
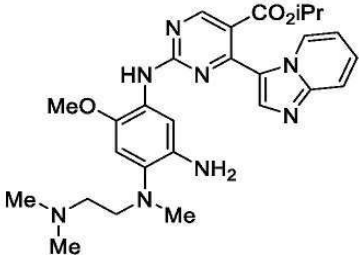
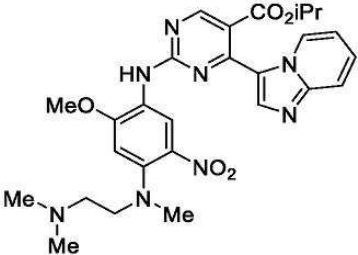
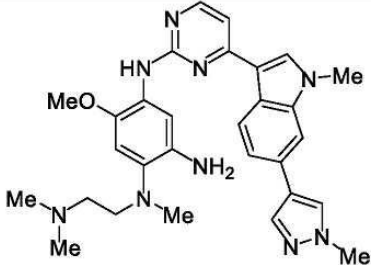
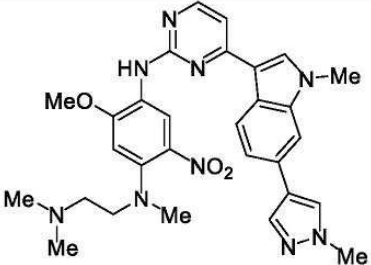
[1278]

중간체 T	나이트로 화합물
 <p>T26</p>	 <p>Q22</p>
 <p>T27</p>	 <p>M51</p>
 <p>T28</p>	 <p>M52</p>

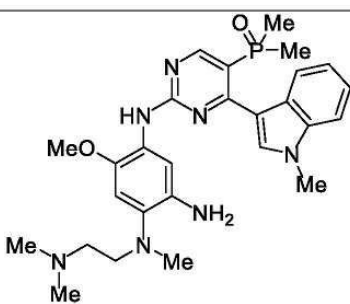
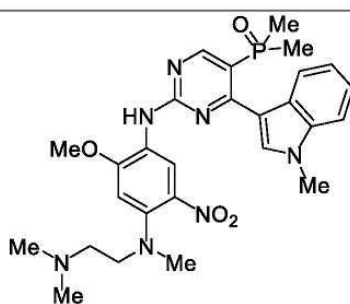
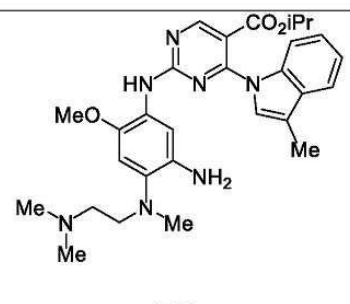
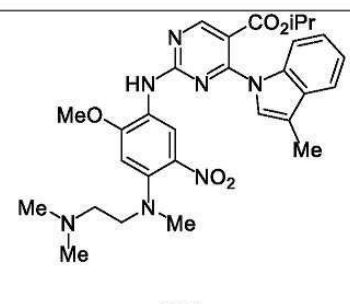
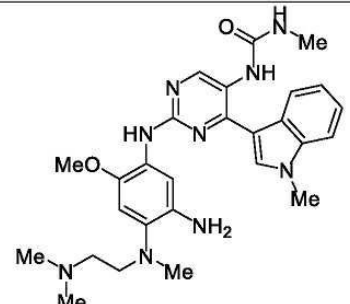
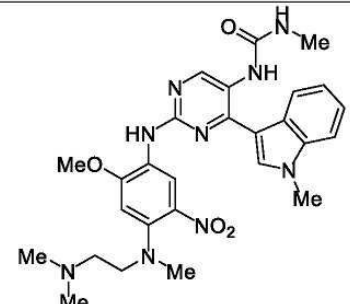
[1279]

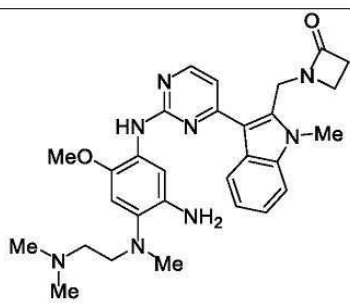
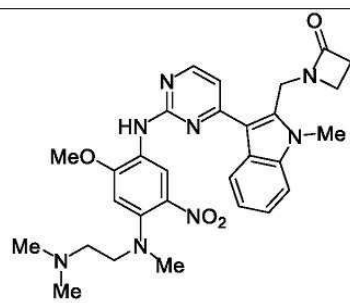
중간체 T	나이트로 화합물
 <p>T29</p>	 <p>L9</p>
 <p>T30</p>	 <p>L10</p>
 <p>T31</p>	 <p>L11</p>

[1280]

중간체 T	나이트로 화합물
 <p>T32</p>	 <p>L12</p>
 <p>T33</p>	 <p>M53</p>
 <p>T34</p>	 <p>M54</p>

[1281]

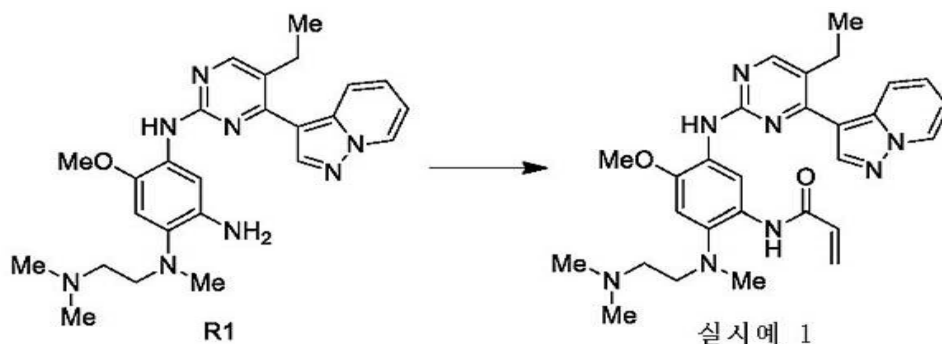
중간체 T	나이트로 화합물
 <p>T35</p>	 <p>M55</p>
 <p>T36</p>	 <p>M56</p>
 <p>T37</p>	 <p>M58</p>

중간체 T	나이트로 화합물
 <p>T38</p>	 <p>Q26</p>

실시예 1

N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-에틸-4-(피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미

노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드



[1286]

[1287]

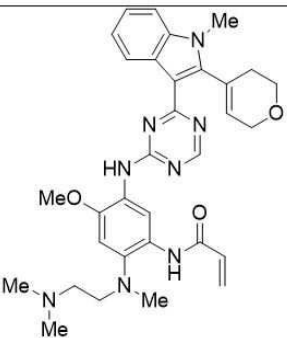
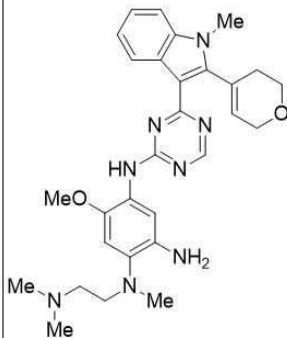
DCM(1.4ml) 중의 N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N4-(5-에틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-5-메톡시-N¹-메틸벤젠-1,2,4-트리아민(R1)(64mg, 0.14mmol)의 용액을 EDCI(54mg, 0.28mmol), 휴니그 염기(73μl, 0.42mmol), 및 아크릴산(19μl, 0.28mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 생성물을 분취 TLC(5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 오렌지색 고체로서 N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-에틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드(실시예 1)를 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.01 (br. s., 1H), 9.48 (s, 1H), 8.50 (dt, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.24-6.41 (m, 2H), 5.66(dd, *J* = 9.9, 1.7 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.81 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.27-2.31 (m, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 515.2 [M+H]⁺.

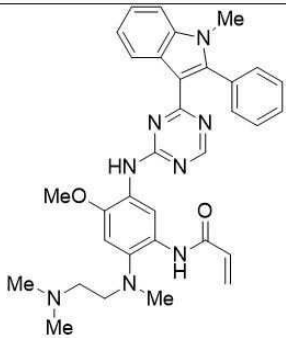
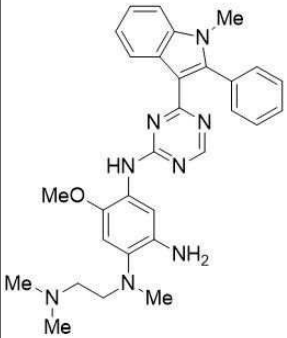
[1288]

표 26에 나타내는 바와 같은 다음의 실시예 화합물을 실시예 1과 유사한 방식으로 합성하였다.

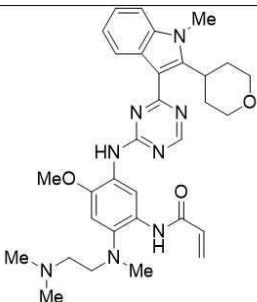
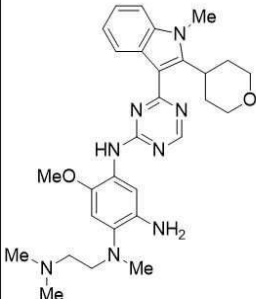
표 26

실시예	화합물	아민 화합물
2	 <p><i>N</i>-(5-((4-(2-(3,6-다이하이드로-2<i>H</i>-피란-4-일)-1-메틸-1<i>H</i>-인돌-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.09 (br. s., 1H), 9.46 (br. s., 1H), 8.74-8.80 (m, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.20-7.37 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 6.24-6.35 (m, 1H), 5.81 (br. s., 1H), 5.62-5.70 (m, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.82-2.95 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.47 (br. s., 2H), 2.24-2.34 (m, 8H) ESI-MS <i>m/z</i>: 583.5 [M+H]⁺</p>	 <p>R2</p>

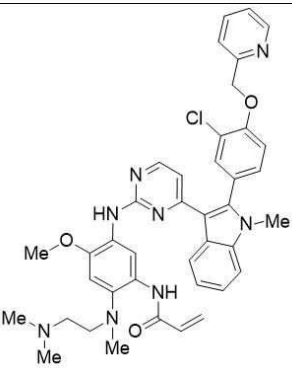
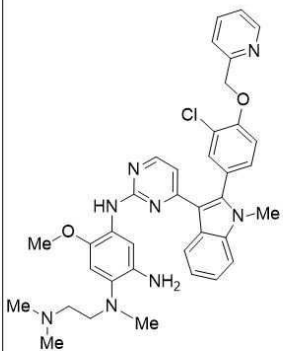
[1289]

실시예	화합물	아민 화합물
3	 <p><i>N</i>-(2-((2-((다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4- 메톡시-5-((4-(1-메틸-2-페닐-1<i>H</i>-인돌-3- 일)-1,3,5-트리아진-2- 일)아미노)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.04 (br. s., 1H), 9.34 (br. s., 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 7.37-7.48 (m, 6H), 7.27- 7.35 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.35-6.44 (m, 1H), 6.23-6.34 (m, 1H), 5.64-5.73 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (obs. m., 2H), 2.26 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS <i>m/z</i>: 577.3 [M+H]⁺</p>	 <p>R5</p>

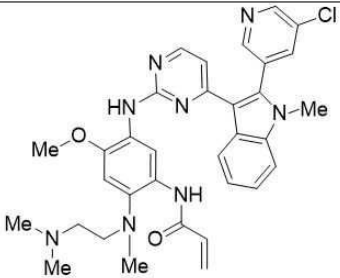
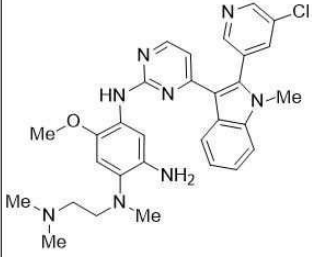
[1290]

실시예	화합물	아민 화합물
4	 <p><i>N</i>-((2-(2-(4-(dimethylamino)ethyl)(methylamino)-4-methoxyphenyl)hydrazono)-1,3,5-triazin-2-yl)-1-methyl-4-(4-methyl-2-methoxyphenyl)pyrrole</p> <p>¹H NMR: (TFA 염) (CDCl₃) δ 11.14 (br. s., 1H), 9.04 (s, 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 3H), 7.17 (br. s., 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 5.70 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 3.97 (obs. m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.30-3.34 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.22 (br. s., 32), 2.85 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.23 (br. s., 2H), 1.67 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H)</p> <p>ESI-MS <i>m/z</i>: 585.3 [M+H]⁺</p>	 <p>S1</p>

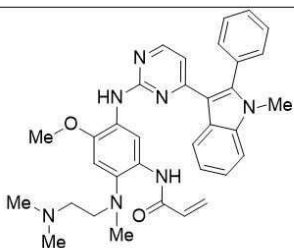
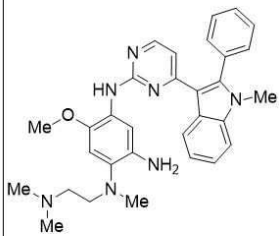
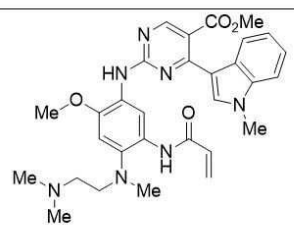
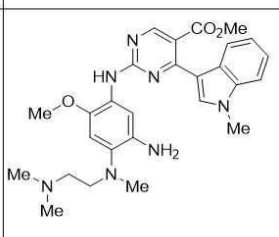
[1291]

실시예	화합물	아민 화합물
5	 <p>N-(5-((4-(2-(3-(4-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)페닐)-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (MeOH-d₄): δ 8.50-8.64 (m, 2H), 8.31 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.95 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.29 (ddd, J=8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (td, J=7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.38-6.52 (m, 3H), 5.81-5.90 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (br. s., 2H), 3.26 (br. s., 2H), 2.85 (br. s., 6H), 2.71 (s, 3H)</p> <p>ESI-MS m/z: 717.3 [M+H]⁺</p>	 <p>R3</p>

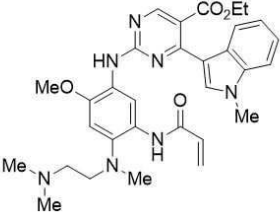
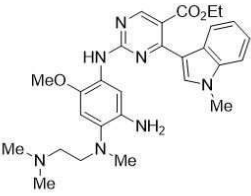
[1292]

실시예	화합물	아민 화합물
6	 <p>N-(5-((4-(2-(5-클로로피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃): δ 9.99-10.04 (m, 1H), 10.01 (br. s., 1H), 9.45-9.48 (m, 1H), 9.45-9.48 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.50 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.26-6.45 (m, 2H), 5.67 (dd, J=9.9, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.90 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.26-2.35 (m, 8H)</p> <p>ESI-MS m/z: 611.5 [M+H]⁺</p>	 <p>R4</p>

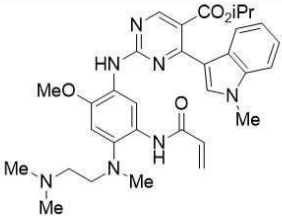
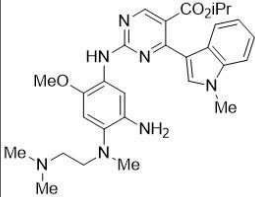
[1293]

실시예	화합물	아민 화합물
7	 <p>N-(2-((2-((다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4- 메톡시-5-((4-(1-메틸-2-페닐-1H-인돌-3- 일)피리미딘-2- 일)아미노)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃): δ: 9.93 (br. s., 1H), 9.40 (s, 1H), 8.28-8.55 (m, 1H), 7.88-8.15 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 4H), 7.16-7.35 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 6.16-6.34 (m, 2H), 6.07 (d, J=5.4 Hz, 1H), 5.56 (dd, J=9.7, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.80 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.15-2.27 (m, 9H)</p> <p>ESI-MS m/z: 576.3 [M+H]⁺</p>	 <p>R6</p>
8		

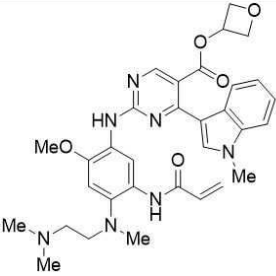
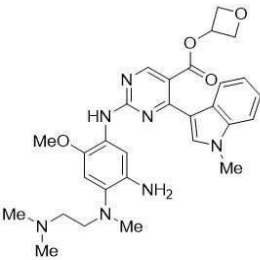
[1294]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 10.19 (br. s., 1 H), 9.79 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.82 (br. s., 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.53 (d, $J=12.42$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J=7.71$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.31 (m, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.44 - 6.53 (m, 1 H), 6.38 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H), 5.71 - 5.77 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 2.90 (br. s., 2 H), 2.69 - 2.76 (m, 3 H), 2.28 (br. s., 8 H)</p> <p>ESI-MS m/z: 559.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	R11
9	 <p>에틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 10.16 (br. s., 1 H), 9.80 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.77 (br. s., 1</p>	 <p>R12</p>

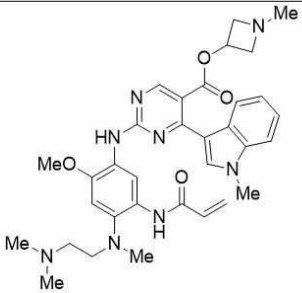
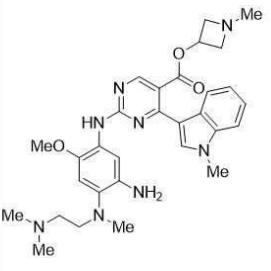
[1295]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>H), 7.93 (s, 1 H), 7.54 (br. s., 1 H), 7.16 - 7.37 (m, 3 H), 6.81 (s, 1 H), 6.44 - 6.54 (m, 1 H), 6.40 (br. s., 1 H), 5.74 (d, J=11.92 Hz, 1 H), 4.07 - 4.19 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.88 - 3.92 (s, 3 H),</p> <p>2.92 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.30-2.56 (m, 8 H), 0.84 - 1.08 (m, 3 H)</p> <p>ESI-MS m/z: 573.3 [M+H]⁺</p>	
10	 <p>아이소프로필 2-((5-((2-(4-(2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 10.15 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.70 (br. s., 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.48 - 7.71 (m, 1 H), 7.15 - 7.37 (m, 3 H), 6.81 (s, 1 H), 6.49 (dd, J=17.07, 1.88 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J=16.94, 10.04 Hz, 1 H), 5.73 (dd,</p>	 <p>R13</p>

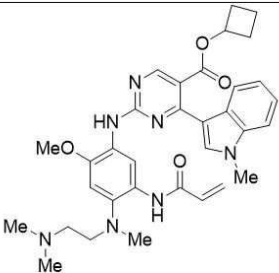
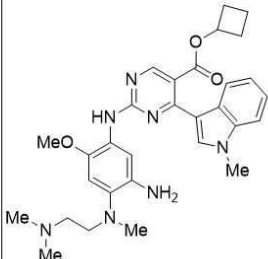
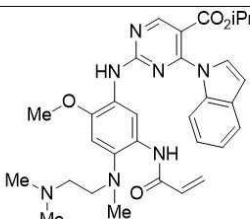
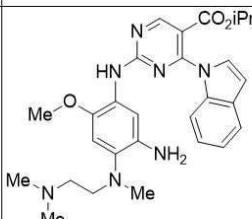
[1296]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>$J=10.04, 1.88 \text{ Hz, 1 H), 5.02 (dt, } J=12.45, 6.26 \text{ Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 2.86 - 2.93 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.26 - 2.31 (m, 8 H), 1.05 (d, } J=6.15 \text{ Hz, 6 H)}$</p> <p>ESI-MS m/z: 586.3 $[M+H]^+$</p>	
11	 <p>옥세탄-3-일 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시[페닐]아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>$^1\text{H NMR: (CDCl}_3\text{) } \delta$ 10.11 (s, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 8.87 (br. s., 1 H), 8.78 (br. s., 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.36 (br. s., 1 H), 7.19 - 7.20 (m, 1 H), 7.14 (t, $J=7.16 \text{ Hz, 1 H}$), 7.02 - 7.09 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.41 (dd, $J=16.64 \text{ Hz, 1 H}$), 6.28 (dd, $J=16.94, 10.04 \text{ Hz, 1 H}$), 5.65 (dd, $J=10.04, 1.88 \text{ Hz, 1 H}$), 5.44 - 5.52 (m, 1 H), 4.56 (t, $J=6.71 \text{ Hz, 2 H}$), 4.21 (br. s., 2 H), 3.79 -</p>	 <p>R14</p>

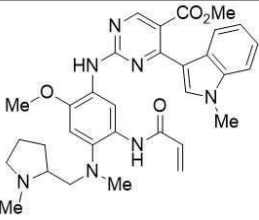
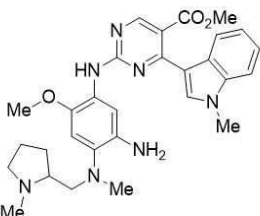
[1297]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>3.90 (m, 6 H), 2.77 - 2.84 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.10 - 2.29 (m, 9 H)</p> <p>ESI-MS m/z: 600.4 [M+H]⁺</p>	
12	 <p>1-메틸아제티딘-3-일 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 8.64 (br. s., 1 H), 8.33 - 8.37 (m, 1 H), 7.99 - 8.09 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.37 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.15 (t, J=7.19 Hz, 1 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.29 - 6.41 (m, 2 H), 5.71 - 5.78 (m, 1 H), 3.88 - 3.92 (m, 3 H), 3.76 - 3.80 (m, 3 H), 3.35 - 3.55 (m, 1 H), 3.24 - 3.33 (m, 2 H), 2.98 - 3.11 (m, 2 H), 2.95 (br. s., 2 H), 2.56 - 2.66</p>	 <p>R15</p>

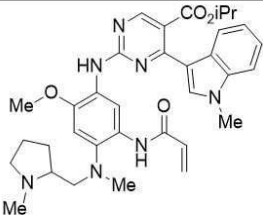
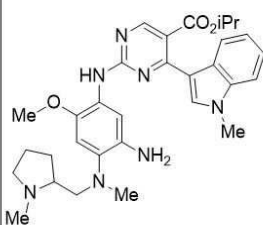
[1298]

실시예	화합물	아민 화합물
14	 <p>사이클로부틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미도)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.80 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.76 (br. s., 1 H), 7.89 - 7.99 (m, 1 H), 7.56 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.14 - 7.38 (m, 3 H), 6.81 (s, 1 H), 6.37 - 6.57 (m, 1 H), 5.71 - 5.77 (m, 1 H), 4.95 - 5.05 (m, 1H), 3.86 - 4.00 (m, 6 H), 2.93 (br. s., 2 H), 2.20 - 2.75 (m, 11 H), 1.88 - 2.02 (m, 2 H), 1.78 (br. s., 1 H), 1.24 - 1.35 (m, 1 H)</p> <p>ESI-MS m/z: 598.4 [M+H]⁺</p>	 <p>R17</p>
15		

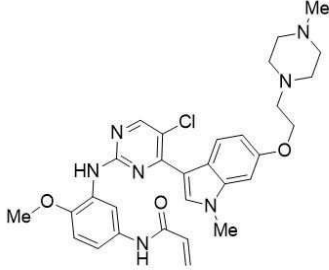
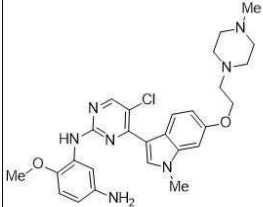
[1300]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1H-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR (CDCl₃): δ 9.95 (br. s., 1H), 9.48 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 7.83 (s, 2H), 7.32-7.57 (m, 2H), 7.07 (q, J=7.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (d, J=3.9 Hz, 1H), 6.40 (br. s., 2H), 5.53-5.74 (m, 1H), 4.75-4.91 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (br. s., 2H), 2.63 (s, 3H), 2.19-2.40 (m, 8H), 0.84 (br. s., 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 572.3 [M+H]⁺</p>	R18
16	 <p>메틸 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.30 (br. s., 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.31 (br. s., 1 H), 7.68 (d, J=7.40 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.45 Hz,</p>	 <p>R19</p>

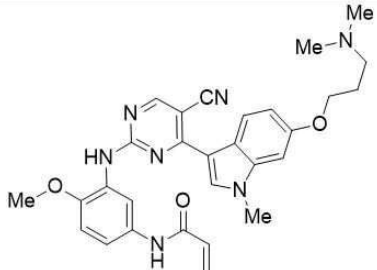
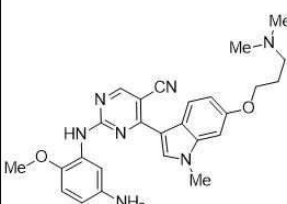
[1301]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>1 H), 7.23 (t, J=7.22 Hz, 1 H), 7.10 - 7.16 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.56 (dd, J=17.00, 10.10 Hz, 1 H), 6.41 (dd, J=16.91 Hz, 1.63 Hz, 1 H), 5.83 (dd, J=10.10, 1.69 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.05 - 3.24 (m, 2 H), 2.92-2.87 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 2.69-2.71 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.29 - 2.47 (m, 1 H), 1.96 - 2.20 (m, 1 H), 1.73 - 1.92 (m, 2 H), 1.53 - 1.71 (m, 1 H)</p> <p>ESI-MS m/z: 584.4 [M+H]⁺</p>	
17	 <p>아이소프로필 2-((5-((2-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.33 (br. s., 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.29 (br. s., 1 H), 7.67 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.16 Hz, 1 H), 7.24 (t, J=7.65 Hz, 1 H), 7.10 -</p>	 <p>R20</p>

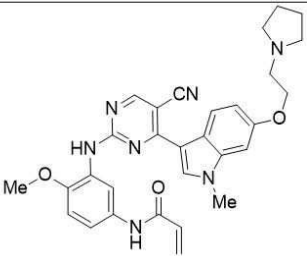
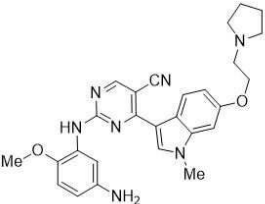
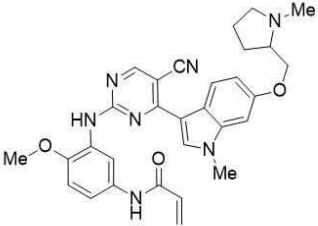
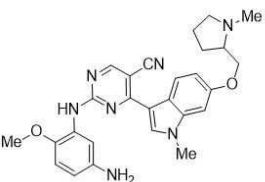
[1302]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>7.16 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.51 - 6.60 (m, 1 H),</p> <p>6.45 (dd, J= 16.94 Hz, 1.76 Hz, 1 H), 5.84 (dd, J=10.04, 1.63 Hz, 3 H), 5.00-5.05 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.13 - 3.15 (m, 2 H), 2.92 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H),</p> <p>2.68 - 2.81 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.41 - 2.58 (m, 1 H), 1.98 - 2.20 (m, 1 H), 1.73 - 1.92 (m, 2 H), 1.50 - 1.72 (m, 1 H), 1.10 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H)</p> <p>ESI-MS m/z: 612.4 [M+H]⁺</p>	
18	 <p>N-(3-((5-클로로-4-(1-메틸-6-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (s, 2H),</p>	 <p>R21</p>

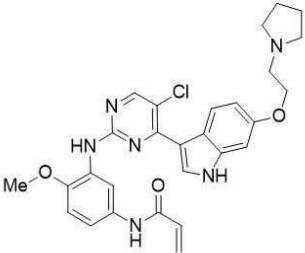
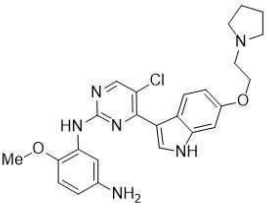
[1303]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>7.15 (s, 1H), 6.90 (d, 3H), 6.34 (d, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.69 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 2.90 (m, 9H), 2.48 (s, 3H)</p> <p>ESI-MS m/z: 576 [M+H]⁺</p>	
19	 <p>N-(3-((5-사이아노-4-(6-(3-(다이메틸아미노)프로폭시)-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.10 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i>=9.2, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.41 (dd, <i>J</i>=10, 16.8, 1H), 6.22 (d, <i>J</i>=16.8, 1H), 5.72 (d, <i>J</i>=10, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.74 (m, 6H) 2.10 (s, 2H)</p> <p>ESI-MS m/z: 526 [M+H]⁺</p>	 <p>R22</p>

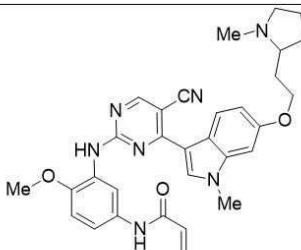
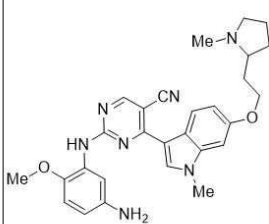
[1304]

실시예	화합물	아민 화합물
20	 <p>N-(3-((5-사이아노-4-(1-메틸-6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.16 (s, 1H), 10.13 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.69 (br, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i>=10, 16.8, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i>=2.0, 16.8, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i>=2.0, 10.0, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 1.96 (m, 4H)</p> <p>ESI-MS <i>m/z</i>: 538 [M+H]⁺</p>	 <p>R23</p>
21	 <p>N-(3-((5-사이아노-4-(1-메틸-6-(2-(1-메틸-피롤리딘-1-일)에톡시)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p>	 <p>R24</p>

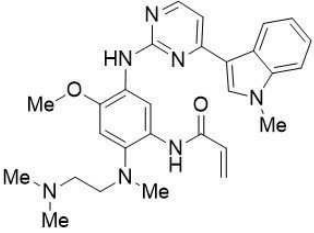
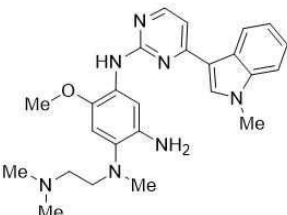
[1305]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.08 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.69 (m, 3H)</p> <p>ESI-MS m/z: 538 [M+H]⁺</p>	
22	 <p>N-(3-((5-클로로-4-(6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.65 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.43-8.37 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.06 (d,</p>	 <p>R25</p>

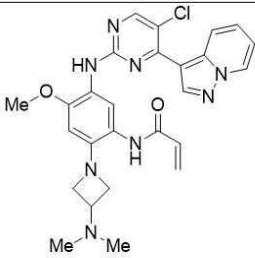
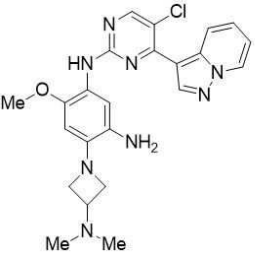
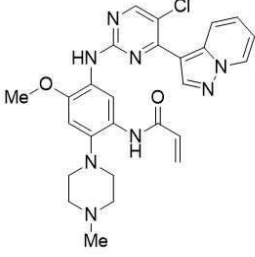
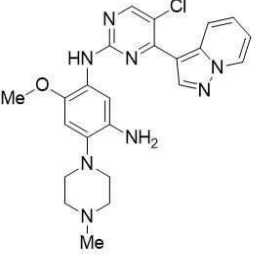
[1306]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>1H), 6.93 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.69 (dd, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.52 (s, 4H), 1.71-1.67 (m, 4H)</p> <p>ESI-MS m/z: 532.5 [M+H]⁺</p>	
23	 <p>N-(3-((5-((3-메톡시페닐)아크릴아마이드-4-((1-메틸-6-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에톡시)-1H-인돌-3-일)피리딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.12 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i>=8.4, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i>=10, 16.8, 1H), 6.22 (d, <i>J</i>=16.8, 1H), 5.72 (d, <i>J</i>=10, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.74 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.73 (m, 2H)</p> <p>ESI-MS m/z: 552 [M+H]⁺</p>	 <p>R26</p>

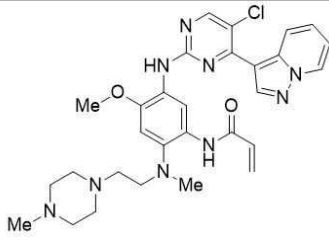
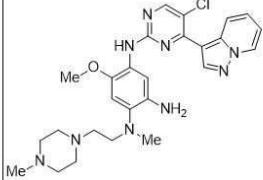
[1307]

실시예	화합물	아민 화합물
24	 <p>N-(2-((2-(4-(dimethylamino)ethyl)-4-methoxy-5-((4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)acrylamide</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.42 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.27 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 3 H), 6.97 (s, 1 H), 6.60 (dd, J=16.94, 10.16 Hz, 1 H), 6.40 (d, J=16.94 Hz, 1 H), 5.80 (d, J=10.35 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.04 (t, J=5.74 Hz, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.43 (t, J=5.65 Hz, 2 H), 2.29 (s, 6 H)</p> <p>ESI-MS m/z: 501.2 [M+H]⁺</p>	 <p>S12</p>

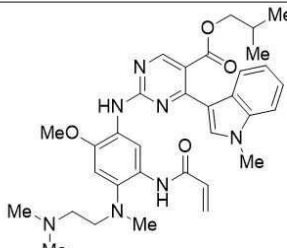
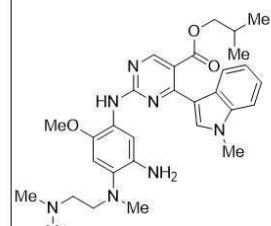
[1308]

실시예	화합물	아민 화합물
25	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(3-(다이메틸아미노)아제티딘-1-일)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.46-6.42 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.16 (dd, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.09-3.08 (m, 1H), 2.09 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 519.2 [M+H]⁺</p>	 <p>R33</p>
26		

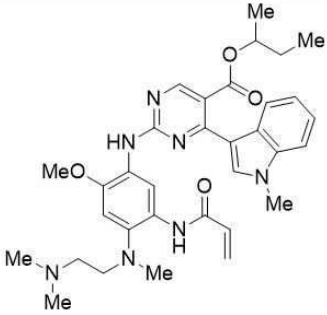
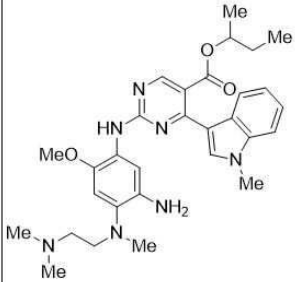
[1309]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39-8.33 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.90 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.27 (s, 3H)</p> <p>ESI-MS m/z: 519.4 [M+H]⁺</p>	R34
27	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.59 (m, 1H),</p>	 <p>R36</p>

[1310]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>6.17 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.35 (m, 10H), 2.13 (s, 3H)</p> <p>ESI-MS m/z: 576.4 [M+H]⁺</p>	
28	 <p>아이소뷰틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.74 (s, 1 H), 9.23 (br. s., 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.58 (br. s., 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.45 (br. s., 1 H), 7.05 - 7.27 (m, 3 H), 6.76 (br. s., 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.42 (dd, J=16.81, 1.88 Hz, 1 H), 5.64 - 5.70 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.74 (d, J=6.53 Hz, 2 H), 3.06 (br. s., 2 H), 2.88 (br. s., 1 H), 2.56 - 2.73 (br. s., 9 H), 1.39 - 1.72 (m, 2 H), 0.53 (d, J=6.65 Hz, 6 H)</p> <p>ESI-MS m/z: 600.4 [M+H]⁺</p>	 <p>R39</p>

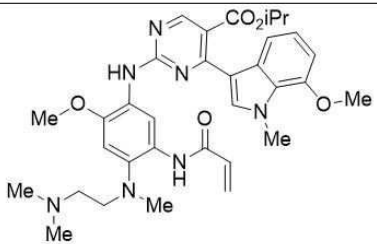
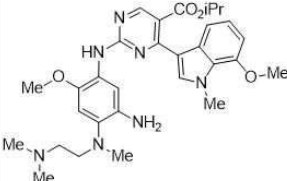
[1311]

실시예	화합물	아민 화합물
29	 <p>sec-부틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.72 (s, 1 H), 8.73 - 8.90 (m, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.03 - 7.29 (m, 3 H), 6.59 - 6.73 (m, 1 H), 6.53 (br. s., 1 H), 6.38 - 6.48 (m, 1 H), 5.62 - 5.69 (m, 1 H),</p> <p>4.80 (s, 3 H), 4.85 (s, 3 H), 2.93 (br. s., 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.30 - 2.58 (br. s., 8 H), 1.23 - 1.42 (m, 2 H), 0.99 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 0.62 - 0.79 (m, 3 H)</p> <p>ESI-MS m/z: 600.4 [M+H]⁺</p>	 <p>R40</p>

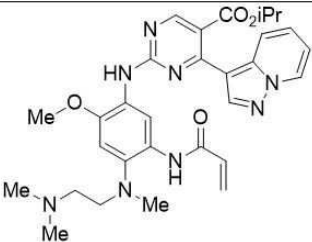
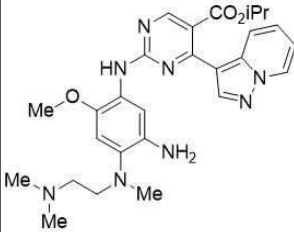
[1312]

실시예	화합물	아민 화합물
30	<div data-bbox="347 253 655 488" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="316 607 679 790">아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p data-bbox="316 842 679 1339">¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.11 (br. s., 1 H), 9.63 (s, 1 H), 9.24 (br. s., 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.23 (br. s., 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 6.94 - 7.10 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.15 - 6.47 (m, 2 H), 5.61 (d, J=11.54 Hz, 1 H), 4.91 (dt, J=12.49, 6.18 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.80 (t, J=5.46 Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.17 - 2.29 (m, 8 H), 0.96 (d, J=5.90 Hz, 6 H)</p> <p data-bbox="316 1391 560 1413">ESI-MS m/z: 572.5 [M+H]⁺</p>	<div data-bbox="722 685 1010 909" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="722 954 754 976">R41</p>

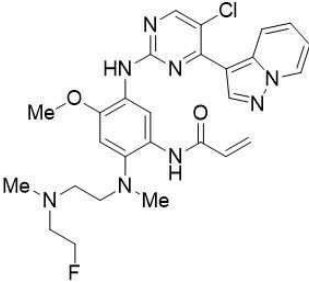
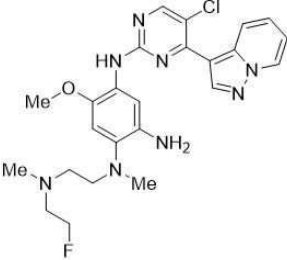
[1313]

실시예	화합물	아민 화합물
31	 <p>아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(7-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.14 (br. s., 1H), 9.76 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 7.88 (s, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 6.28-6.40 (m, 1H), 5.65-5.73 (m, 1H), 4.93-5.04 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.76-2.95 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.21-2.30 (obs. m., 2H), 2.25 (s, 6H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 616.6 [M+H]⁺</p>	 <p>S4</p>

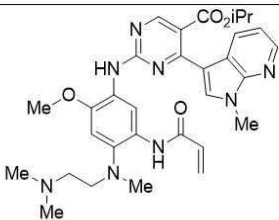
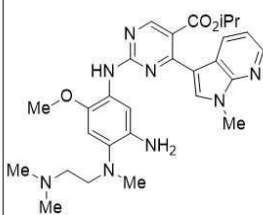
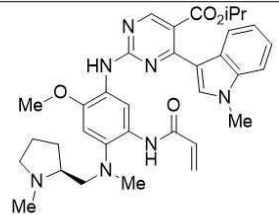
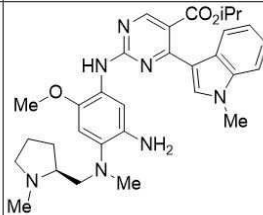
[1314]

실시예	화합물	아민 화합물
32	 <p>아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.08 (br. s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 6.24-6.35 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.12-5.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.81-2.92 (m, 2H), 2.71 (m, 3H), 2.28-2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 573.5 [M+H]⁺</p>	 <p>S5</p>

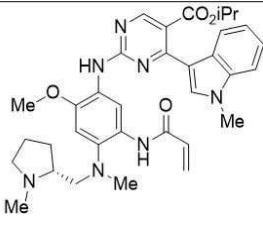
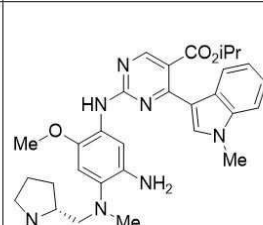
[1315]

실시예	화합물	아민 화합물
33	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(2-플루오로에틸)(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.31-9.44 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.43-8.51 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 6.82 (td, J=6.8, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.19-6.37 (m, 2H), 5.60 (dd, J=9.1, 2.2 Hz, 1H), 4.39-4.59 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.85 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.74 (t, J=4.8 Hz, 1H), 2.62-2.69 (m, 4H), 2.42 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)</p> <p>ESI-MS m/z: 553.2 [M+H]⁺</p>	 <p>R42</p>

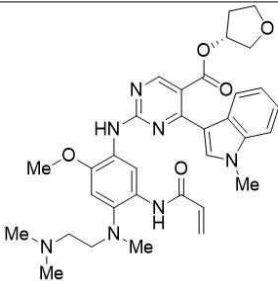
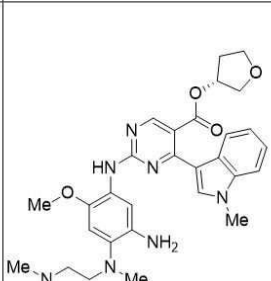
[1316]

실시예	화합물	아민 화합물
34	 <p>아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.06 (br. s., 1H), 9.70 (s, 1H), 8.53-9.06 (m, 2H), 8.25 (dd, J=4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.01 (dd, J=7.9, 4.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.16-6.54 (m, 2H), 5.54-5.75 (m, 1H), 4.96 (dt, J=12.5, 6.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.82 (br. s., 2H), 2.63 (s, 3H), 2.22 (br. s., 8H), 1.02 (d, J=6.0 Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 587.5 [M+H]⁺</p>	 <p>R43</p>
35		

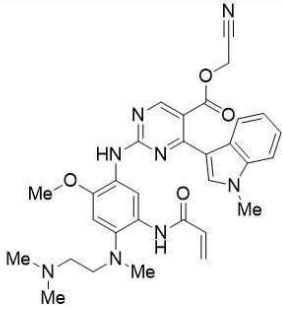
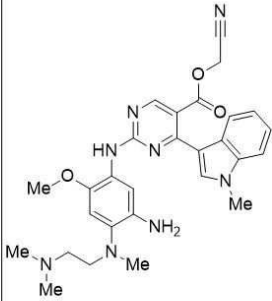
[1317]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>(S)-아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 12.17 (br. s., 1H), 9.91 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J=2, 16.8 Hz, 1H), 5.78 (dd, J=2, 10.4 Hz, 1H), 4.97-5.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 4H), 3.25-3.40 (m, 3H), 2.76 (s, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.04-2.05 (m, 1H), 1.84-1.85 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J=4.8 Hz, 3H)</p> <p>ESI-MS m/z: 613 [M+H]⁺</p>	S6
36	 <p>(R)-아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-</p>	 <p>S7</p>

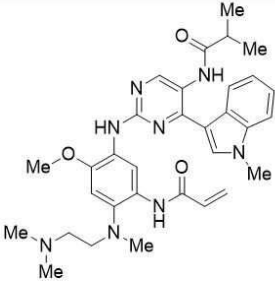
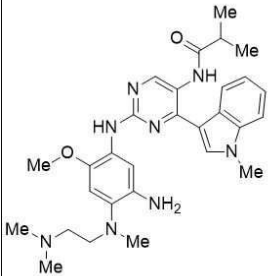
[1318]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.68 - 9.78 (m, 2 H), 8.81 (s, 1 H) 8.57 (br. s., 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.07 - 7.27 (m, 3 H), 6.66 (s, 1 H), 6.37 - 6.44 (m, 1 H), 6.29 (dd, J=16.94, 10.04 Hz, 1 H), 5.65 (dd, J=9.91, 1.88 Hz, 1 H), 4.92 (dt, J=12.45, 6.26 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.98 - 3.05 (m, 1 H), 2.82 (dd, J=12.80, 8.16 Hz, 1 H), 2.43 - 2.67 (m, 8 H), 2.25 (td, J=9.32, 7.34 Hz, 1 H), 1.88 (dq, J=12.56, 8.78 Hz, 1 H), 1.57 - 1.69 (m, 2 H), 1.53 (s, 6 H), 1.25 - 1.45 (m, 1 H), 1.18 (s, 1 H), 0.96 (d, J=15.18 Hz, 3 H), 0.94 (d, J=15.81 Hz, 3 H)</p> <p>ESI-MS m/z: 613 [M+H]⁺</p>	
37	 <p>(R)-테트라하이드로퓨란-3-일 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)-(메틸)아미노)-2-</p>	 <p>R44</p>

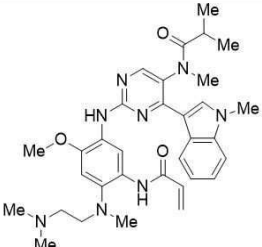
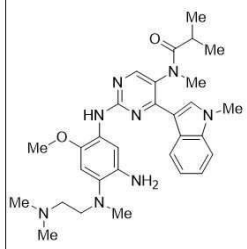
[1319]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.10 (s, 1 H), 9.68 - 9.73 (m, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.43 (d, J=15.56 Hz, 1 H), 7.05 - 7.30 (m, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 6.34 - 6.44 (m, 1 H), 6.16 - 6.34 (m, 2 H), 5.61 - 5.68 (m, 1 H), 5.17 - 5.27 (m, 1 H), 4.91 (dd, J=6.27 Hz, 2 H), 3.74 - 3.93 (m, 6 H), 3.52 - 3.66 (m, 2 H), 3.43 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 3.31 (br. s., 1 H), 2.76 - 2.84 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.11 - 2.27 (m, 8 H)</p> <p>ESI-MS m/z: 614 [M+H]⁺</p>	
38	 <p>사이아노메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p>	 <p>R45</p>

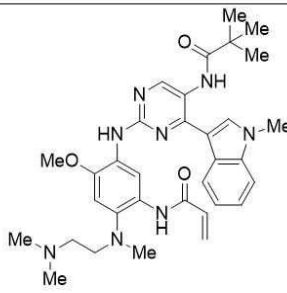
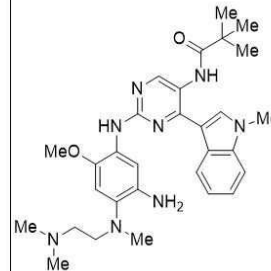
[1320]

실시예	화합물	아민 화합물
	¹ H NMR: (CDCl ₃) δ 10.20 (br. s., 1 H), 9.78 (s, 1 H), 8.80 - 9.05 (m, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.34 - 7.45 (m, 2 H), 7.19 - 7.32 (m, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.44 - 6.54 (m, 1 H), 6.32 - 6.44 (m, 1 H), 5.71 - 5.78 (m, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.89 - 4.01 (m, 6 H), 2.98 (s, 1 H), 2.86 - 2.95 (m, 2 H), 2.67 - 2.79 (m, 3 H), 2.20 - 2.40 (m, 8 H) ESI-MS m/z: 583 [M+H] ⁺	
39	 <p>N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)- (메틸)아미노)-5-((5- 아이소부티르아미도-4-(1-메틸-1H-인돌- 3-일)피리미딘-2-일)아미도)-4- 메톡시페닐)-아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.74 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.57 (br. s., 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz,</p>	 <p>S8</p>

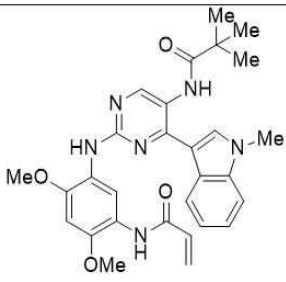
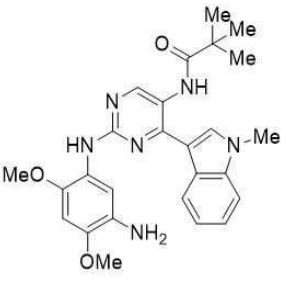
[1321]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 6.44 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.98 (br. s., 2H), 2.68 (s, 3H), 2.25-2.62 (m, 9H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 585.5 [M+H]⁺</p>	
40	 <p>N-(2-((2-(4-메톡시-2-((다이메틸아미노)에틸)-아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-(N-메틸아이소뷰티르아미도)-피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.10 (br. s., 1H), 9.51 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.28-6.42 (m, 2H), 5.64-5.69 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 5.5$</p>	 <p>S9</p>

[1322]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)</p> <p>ESI-MS m/z: 599.5 $[M+H]^+$</p>	
41	 <p>N-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)-(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-피발아미도피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드</p> <p>^1H NMR: (CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24-7.28 (obs. m., 3H), 7.15-7.20 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.69-5.74 (m, 1H), 5.69-5.74 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.07 (br. s., 2H), 2.68 (s, 3H), 2.51 (br. s., 8H), 1.11 (s, 9H)</p> <p>ESI-MS m/z: 599.5 $[M+H]^+$</p>	 <p>S10</p>

[1323]

실시예	화합물	아민 화합물
42	 <p>N-(2,4-다이메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-5 피발아미도피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.64 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.39-6.45 (m, 1H), 6.26-6.35 (m, 1H), 5.73 (dd, J = 9.9, 1.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 1.12 (s, 9H)</p> <p>ESI-MS m/z: 529.5 [M+H]⁺</p>	 <p>S11</p>

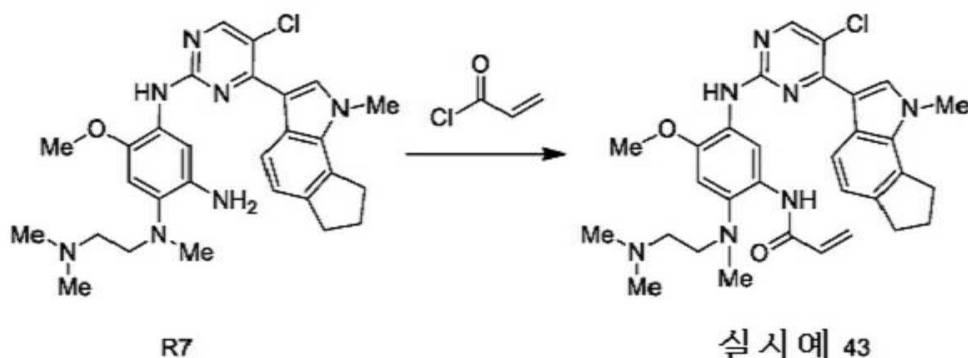
[1324]

[1325]

[1326]

실시예 43

N-(5-((5-클로로-4-(1-메틸-1,6,7,8-테트라하이드로사이클로펜타[g]인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드



[1327]

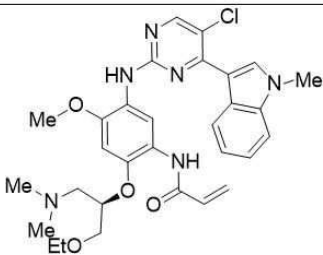
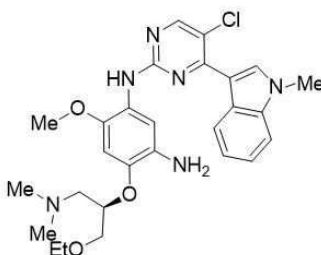
[1328]

N4-(5-클로로-4-(1-메틸-1,6,7,8-테트라하이드로사이클로펜타[g]인돌-3-일)피리미딘-2-일)-N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-5-메톡시-N1-메틸벤젠-1,2,4-트리아민(R7)(190mg, 0.20mmol) 및 DCM(25ml)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 후속적으로, 염화아크릴로일(36mg, 0.20mmol)을 0℃에서 적가하고 나서, 10분 동안 교반시키고, 물(5ml)을 첨가하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(5% to 10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 N-(5-((5-클로로-4-(1-메틸-1,6,7,8-테트라하이드로사이클로펜타[g]인돌-3-

일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)-(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드(실시예 43)를 갈색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) δ 10.06(s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 6.34 (m, 1H), 5.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.26(m, 2H), 2.22 (m, 2H). MS m/z 574.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1329] 표 27에 나타내는 바와 같은 다음의 실시예 화합물을 실시예 43과 유사한 방식으로 합성하였다.

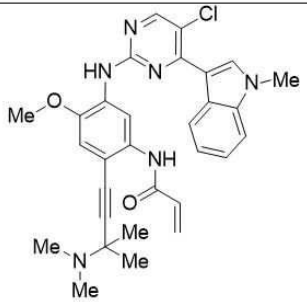
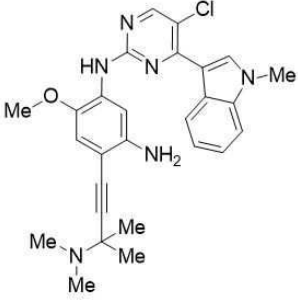
표 27

실시예	화합물	아민 화합물
44	 <p>(R)-N-(5-((5-클로로-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((1-(다이메틸아미노)-3-메톡시프로판-2-일)옥시)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 9.84 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.33 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 – 3.53 (m, 5H), 2.78 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H)</p> <p>ESI-MS m/z: 579.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R8</p>

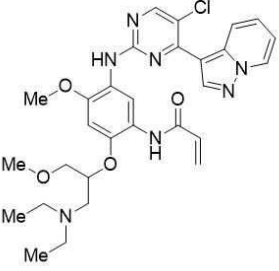
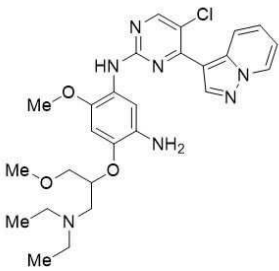
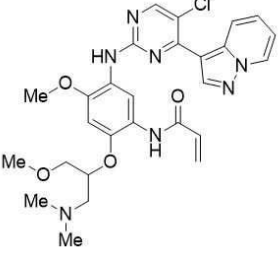
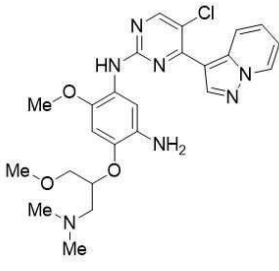
[1330]

실시예	화합물	아민 화합물
45	<div data-bbox="363 376 667 674" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="320 719 708 898">N-(5-((5-클로로-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(3-(다이메틸아미노)프로프-1-인-1-일)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p data-bbox="320 949 708 1346">¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.40 (dd, <i>J</i> = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.44 (s, 6H)</p> <p data-bbox="320 1391 528 1420">MS <i>m/z</i> 515.5 [M+H]⁺</p>	<div data-bbox="772 696 1070 994" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="906 1072 938 1102">R9</p>

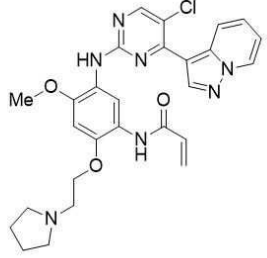
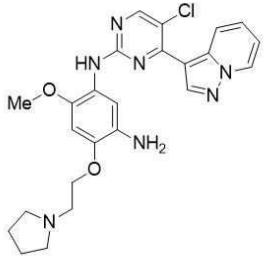
[1331]

실시예	화합물	아민 화합물
46	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(3-(다이메틸아미노)-3-메틸부트-1-인-1-일)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.42 – 6.30 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 1.61 (s, 6H)</p> <p>MS m/z 543.5 [M+H]⁺</p>	 <p>R10</p>

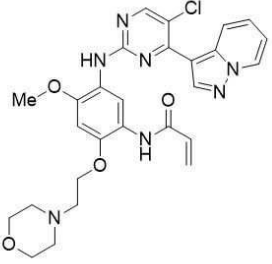
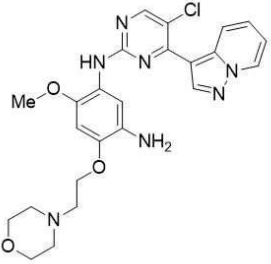
[1332]

실시예	화합물	아민 화합물
47	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((1-(다이에틸아미노)-3-메톡시프로판-2-일)옥시)-4-메톡시페닐) 아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.29 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.53 (t, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.33 (dd, 2H), 5.68 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71-3.54 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.06-2.83 (m, 6H), 0.98-0.93 (m, 6H)</p> <p>MS m/z 580.2 [M+H]⁺</p>	 <p>R27</p>
48	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-</p>	

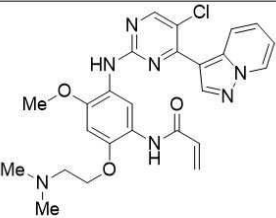
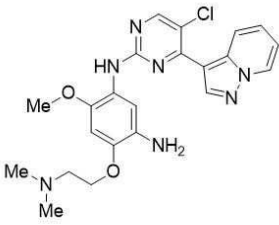
[1333]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>a)피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((1-(다이메틸아미노)-3-메톡시프로판-2-일)옥시)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.53 (t, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.39-6.35 (m, 2H), 5.68 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.51 (br, 6H), 1.69 (br, 3H)</p> <p>MS m/z 552.2 [M+H]⁺</p>	R28
49	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.14 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.98</p>	 <p>R29</p>

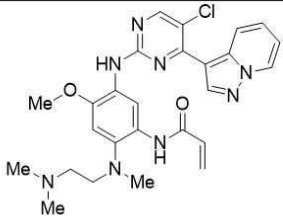
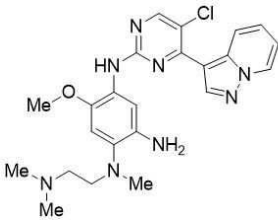
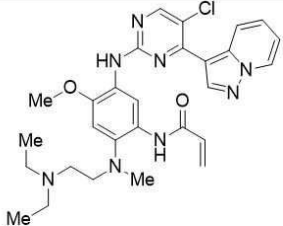
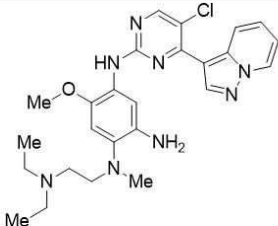
[1334]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>– 7.85 (m, 2H), 7.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 – 6.77 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.79 – 5.66 (m, 1H), 5.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.53 – 4.02 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.27 (td, J = 20, 2.0 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 4H), 2.70 (d, J = 18.6 Hz, 3H), 2.30 (t, J = 4.0 Hz, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.15 – 2.03 (m, 3H), 1.92 – 1.89 (m, 1H)</p> <p>MS m/z 534.2 [M+H]⁺</p>	
50	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(2-몰폴리노에톡시)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.53-8.51 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.62 (s,</p>	 <p>R30</p>

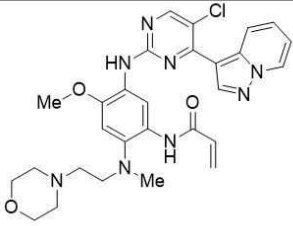
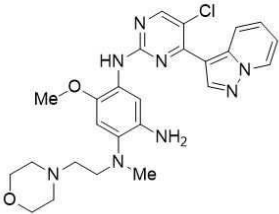
[1335]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>1H), 6.36-6.34 (m, 2H), 5.73 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.57 (s, 4H)</p> <p>MS m/z 550.2 [M+H]⁺</p>	
51	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.63 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.54-8.51 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.68 (t, 1H), 4.16 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.68 (br, 2H), 2.43 (s, 6H)</p> <p>MS m/z 508.2 [M+H]⁺</p>	 <p>R31</p>

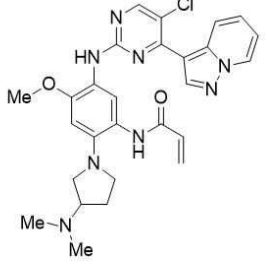
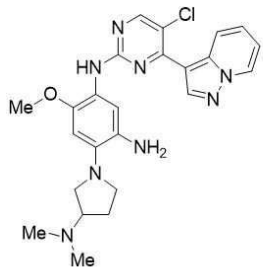
[1336]

실시예	화합물	아민 화합물
52	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)-(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43-8.37 (m, 3H), 7.29 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.72 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 2.20 (s, 6H)</p> <p>MS m/z 521.2 [M+H]⁺</p>	 <p>R32</p>
53	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-</p>	 <p>R35</p>

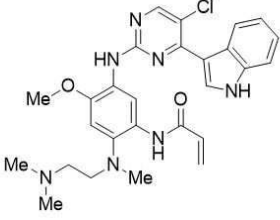
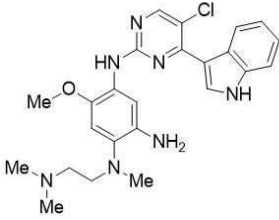
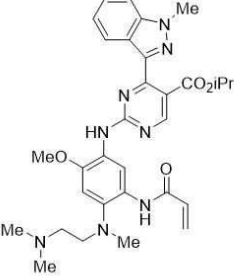
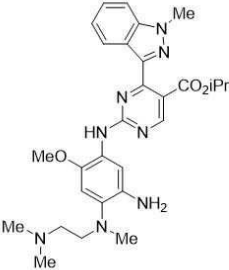
[1337]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>((2-(다이에틸아미노)에틸)-(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.56-8.51 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.35-6.30 (m, 2H), 5.68 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.59 (dd, 4H), 2.47 (t, 2H), 1.03 (t, 6H)</p> <p>MS m/z 549.4 [M+H]⁺</p>	
54	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-몰폴리노에틸)아미노)페닐)-아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H),</p>	 <p>R37</p>

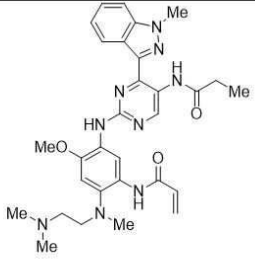
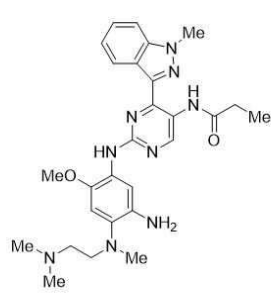
[1338]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>6.93-6.89 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.73 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 6H)</p> <p>MS m/z 563.4 [M+H]⁺</p>	
55	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(피리딘-2-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.16 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.67 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.36-3.27 (m, 6H), 2.44 (s, 5H), 2.18 (s, 1H), 1.98 (s, 1H)</p> <p>MS m/z 533.3 [M+H]⁺</p>	 <p>R38</p>

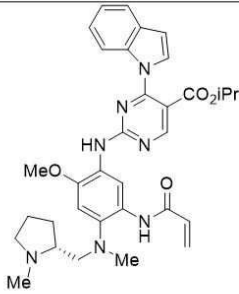
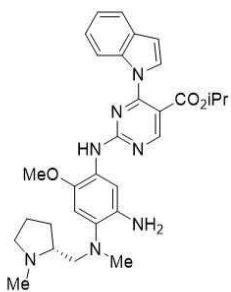
[1339]

실시예	화합물	아민 화합물
56	 <p>N-(5-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.67 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.37(m, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.21 (s, 6H)</p> <p>MS m/z 486.2 [M+H]⁺</p>	 <p>S2</p>
59		

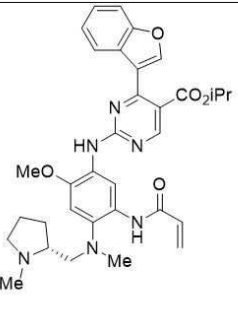
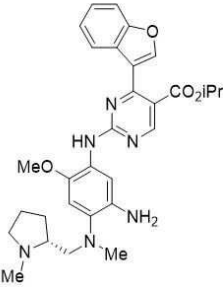
[1340]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1<i>H</i>-인다졸-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.84 (br. s., 1H), 9.56 (br. s., 1H), 8.95 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33-6.57 (m, 2H), 6.06-6.32 (m, 1H), 5.61-5.75 (m, 2H), 5.02-5.13 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.96 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS <i>m/z</i>: 587.3 [M+H]⁺</p>	T1
60	 <p><i>N</i>-(2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1<i>H</i>-인다졸-3-일)-5-프로피온아미도피리미딘-2-</p>	 <p>T2</p>

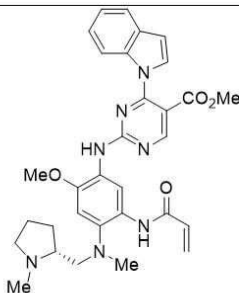
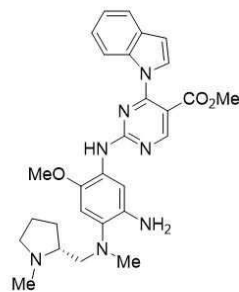
[1341]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>일)아미노)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.42 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.44-6.49 (m, 2H), 5.79-5.86 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.56 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)</p> <p>ESI-MS <i>m/z</i>: 572.3 [M+H]⁺</p>	
61	 <p>아이소프로필 (R)-2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1<i>H</i>-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.90 (br. s., 1H), 9.62 (s, 1H), 9.03 (br. s., 1H), 7.81 (br. s., 1H),</p>	 <p>T3</p>

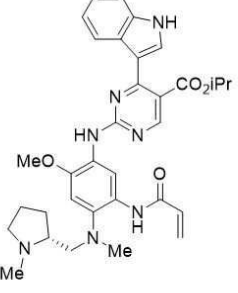
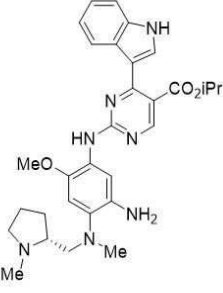
[1342]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 6.65-6.73 (m, 3H), 6.46-6.53 (m, 1H), 6.29-6.38 (m, 1H), 5.72 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (br. s., 1H), 2.85 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.66 (br. s., 2H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.73 (br. s., 2H), 1.39 (br. s., 1H)</p> <p>ESI-MS m/z: 598.3 $[M+H]^+$</p>	
62	 <p>아이소프로필 (R)-2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(벤조퓨란-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>^1H NMR: (CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H), 9.36 (br. s., 1H), 9.03 (s, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57-7.66 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17-7.34 (m, 3H), 6.74-6.74 (m,</p>	 <p>T4</p>

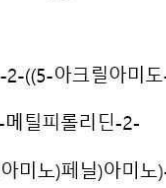
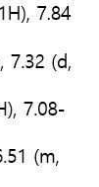
[1343]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>1H), 6.71 (s, 1H), 6.49-6.56 (m, 1H), 6.52 (dd, $J = 16.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.73-5.80 (m, 1H), 4.95-5.04 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.14-3.31 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.75 (br. s., 1H), 0.95-1.13 (m, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 599.3 $[M+H]^+$</p>	
63	 <p>메틸 (R)-2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-((메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1H-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>1H NMR: (MeOH-d_4) δ 8.93 (s, 1H), 8.75-8.75 (m, 1H), 8.73 (br. s., 1H), 7.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.09-7.18 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.45-6.55 (m, 1H), 6.33-6.43 (m, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H),</p>	 <p>T5</p>

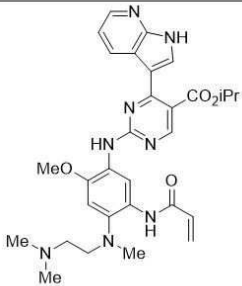
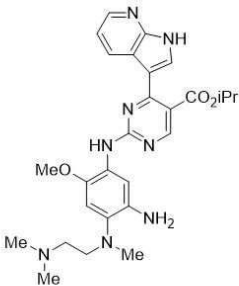
[1344]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>3.63 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H)</p> <p>ESI-MS m/z: 570.3 [M+H]⁺</p>	
64	 <p>아이소프로필 (R)-2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.91 (s, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.04-7.16 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.45 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.62-5.74 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.09-3.21 (m, 1H), 2.92 (br. s., 1H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.33-2.40 (m,</p>	 <p>T6</p>

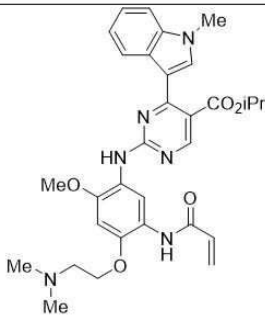
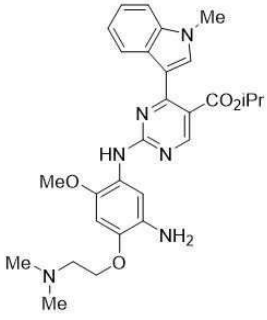
[1345]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>1H), 1.96 (m, 1H), 1.74 (br. s., 2H), 1.45 (br. s., 1H), 1.04 (m, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 598.3 [M+H]⁺</p>	
65	 <p>에틸 (<i>R</i>)-2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1<i>H</i>-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H), 9.75 (br. s., 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (br. s., 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.43-6.51 (m, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 5.72 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 4.11 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.26-2.37 (m, 1H), 1.87-</p>	 <p>T7</p>

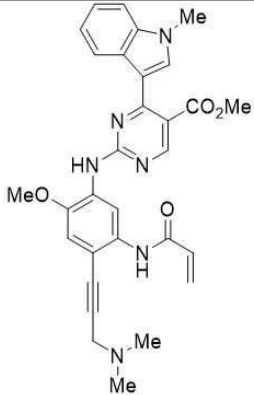
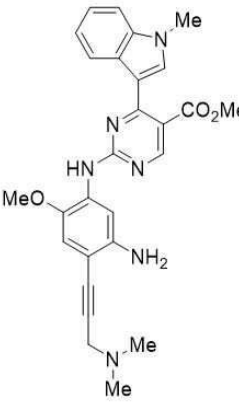
[1346]

실시예	화합물	아민 화합물
	2.01 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.37-1.47 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H) ESI-MS m/z : 598.3 $[M+H]^+$	
66	 <p>아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>^1H NMR: (CDCl_3) δ 10.09-10.19 (m, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.32 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.41-6.50 (m, 1H), 6.24-6.38 (m, 1H), 5.61-5.75 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.20-2.33 (m, 8H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 573.3 $[M+H]^+$</p>	 <p>T8</p>

[1347]

실시예	화합물	아민 화합물
67	 <p>아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.67-9.79 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.43-6.50 (m, 1H), 6.24-6.33 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 4.11 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 573.3 [M+H]⁺</p>	 <p>T9</p>

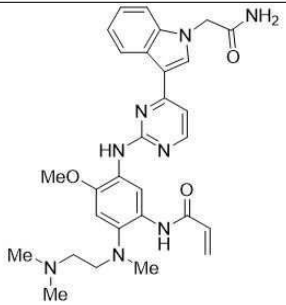
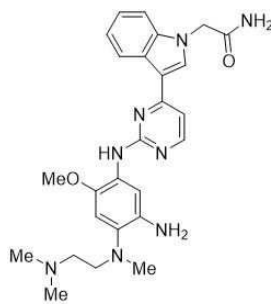
[1348]

실시예	화합물	아민 화합물
68	 <p>메틸 2-((5-아크릴아미도-4-(3-(다이메틸아미노)프로프-1-인-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1<i>H</i>-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.77 (br. s., 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55-8.69 (m, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.41-6.47 (m, 1H), 6.27-6.35 (m, 1H), 5.78 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.41 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS <i>m/z</i>: 539.2 [M+H]⁺</p>	 <p>R47</p>

[1349]

실시예	화합물	아민 화합물
69	<div data-bbox="323 322 595 640" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="323 680 707 869">메틸 2-((5-아크릴아미도-4-(3-(다이메틸아미노)프로필)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1<i>H</i>-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p data-bbox="323 913 707 1473">¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.94 (br. s., 1H), 9.29 (br. s., 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46-8.59 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.43-6.50 (m, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.13 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H)</p> <p data-bbox="392 1518 638 1541">ESI-MS <i>m/z</i>: 543.3 [M+H]⁺</p>	<div data-bbox="786 752 1058 1066" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="903 1088 941 1111">T10</p>

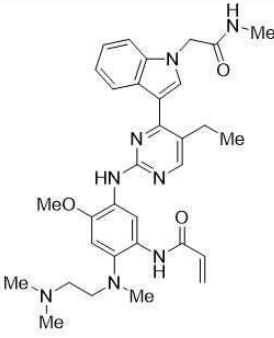
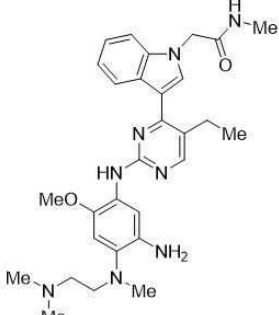
[1350]

실시예	화합물	아민 화합물
70	 <p><i>N</i>-((4-((1-(2-아미노-2-옥소에틸)-1<i>H</i>-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃): δ 10.27 (br. s., 1H), 9.77 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.46 (br. s., 1H), 6.37 (m, 2H), 5.69-5.74 (m, 1H), 5.53 (br. s., 1H), 5.03 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.25 (s, 8H)</p> <p>ESI-MS <i>m/z</i>: 543.4 [M+H]⁺</p>	 <p>T11</p>


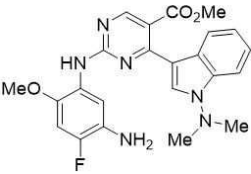
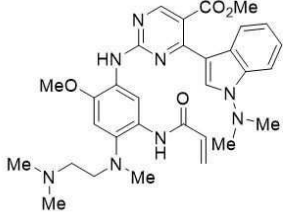

[1351]

실시예	화합물	아민 화합물
71	<div data-bbox="323 331 598 660" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="323 705 710 884"><i>N</i>-((4-(1-(2-아미노-2-옥소에틸)-1<i>H</i>-인돌-3-일)-5-에틸피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p data-bbox="323 929 710 1444">¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.11 (br. s., 1H), 9.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.22-6.36 (m, 2H), 6.07 (br. s., 1H), 5.64-5.72 (m, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.96 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.79 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.18-2.28 (m, 8H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H)</p> <p data-bbox="323 1489 566 1512">ESI-MS <i>m/z</i>: 543.4 [M+H]⁺</p>	<div data-bbox="786 728 1061 1064" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="901 1086 949 1108">T12</p>

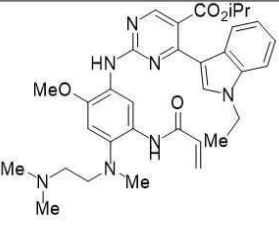
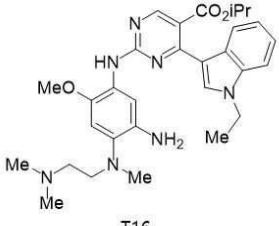
[1352]

실시예	화합물	아민 화합물
72	 <p><i>N</i>-(2-((2-(2-(2-(2-(2-(2-(dimethylamino)ethyl)(methylamino)-5-((5-ethyl-4-(1-(2-(methylamino)-2-oxoethyl)-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxyphenyl)acrylamide))methyl)amino)-2-methyl-1H-indol-3-yl)methyl-N-methylacetamide</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.12 (br. s., 1H), 9.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.25-6.36 (m, 2H), 5.96 (br. s., 1H), 5.66-5.73 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.86 (br. s., 2H), 2.79 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.66-2.69 (m, 6H), 2.23 (s, 8H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)</p> <p>ESI-MS <i>m/z</i>: 585.3 [M+H]⁺</p>	 <p>T13</p>

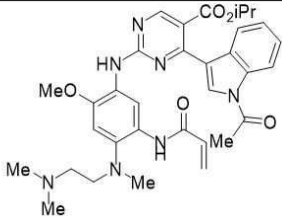
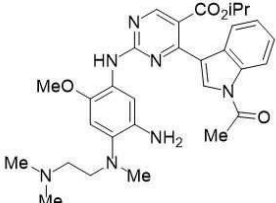
[1353]

실시예	화합물	아민 화합물
75	 <p>메틸 2-((5-아크릴아미도-4-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-(다이메틸아미노)-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.45 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=12.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=17.2, 1.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J= 17.2, 10.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.05 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 505.1 [M+H]⁺</p>	 <p>R48</p>
76	 <p>메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(4-메톡시-2-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-2-부텐-1-일)아미노)-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p>	 <p>R49</p>

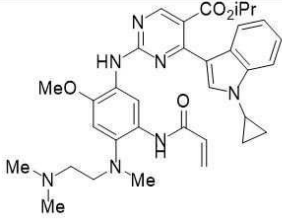
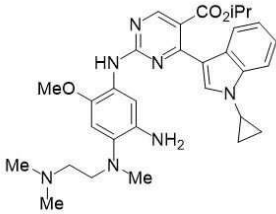
[1354]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>(다이메틸아미노)에틸(메틸)아미노)-2- 메톡시페닐)아미노)-4-(1- (다이메틸아미노)-1H-인돌-3-일)피리미딘- 5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.20 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (td, J=7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (td, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.57 (dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, J=16.8, 1.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.32 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 587.2 [M+H]⁺</p>	
77	 <p>아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸(메틸)아미노)-2- 메톡시페닐)아미노)-4-(1-에틸-1H-인돌-3-</p>	 <p>T16</p>

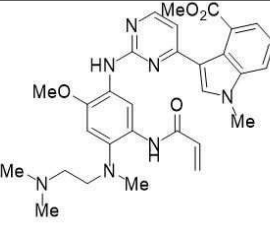
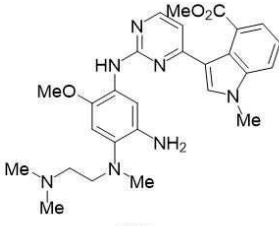
[1355]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>알)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.32 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 (td, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.12 (td, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1H), 4.98 (sep, J=6.4 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.07 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.52 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J= 6.4 Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 600.3 [M+H]⁺</p>	
78	 <p>아이소프로필 4-(1-아세틸-1H-인돌-3-일)-2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-5-</p>	 <p>T17</p>

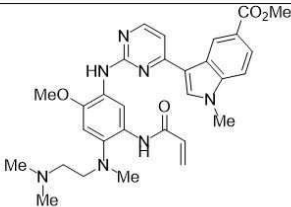
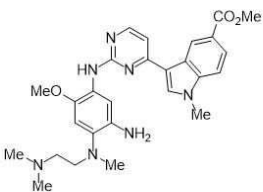
[1356]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₂) δ 9.25 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (td, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (dd, J=17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J=17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.93 (sep, J=6.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.00 (d, J= 6.0 Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 614.3 [M+H]⁺</p>	
79	 <p>아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.76 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (d, J=4.4</p>	 <p>T18</p>

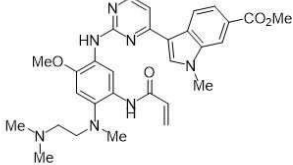
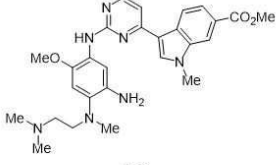
[1357]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.42 (dd, J=16.8, 5.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J=16.8, 3.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.0, 3.0 Hz, 1H), 4.96 (sep, J = 6.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 2.88 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.32 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.11 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.08 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).</p> <p>ESI-MS m/z: 612.3 [M+H]⁺</p>	
80	 <p>메틸 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-4-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.26 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.4, 7.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.78 (d,</p>	 <p>T19</p>

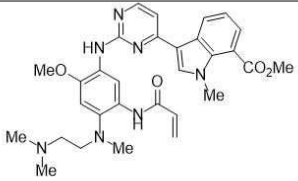
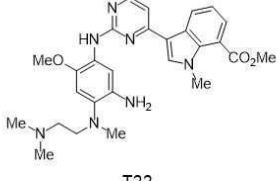
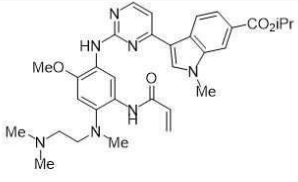
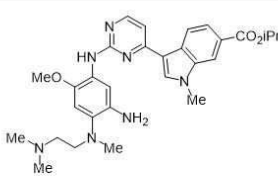
[1358]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>$J=10.0$ Hz, 1H), 3.984 (s, 3H), 3.976 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.34 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 558.2 $[M+H]^+$</p>	
81	 <p>메틸 3-((2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-5-카복실레이트</p> <p>^1H NMR: (MeOH-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (dd, $J=16.8, 10.0$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J=16.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J=10.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.983 (s, 3H), 3.976 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.08 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.49 (t, $J=6.0$ Hz, 2H),</p>	 <p>T20</p>

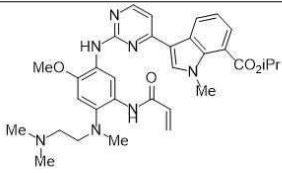
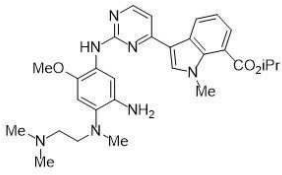
[1359]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>2.33 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 558.2 [M+H]⁺</p>	
82	 <p>메틸 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-6-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.43 (dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.97 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.24 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 558.2 [M+H]⁺</p>	 <p>T21</p>

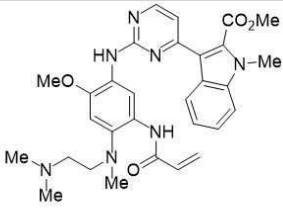
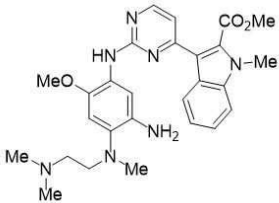
[1360]

실시예	화합물	아민 화합물
83	 <p>메틸 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-6-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.30 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m 2H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.80 (dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.09 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.34 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 558.2 [M+H]⁺</p>	 <p>T22</p>
84	 <p>아이소프로필 3-(2-((5-아크릴아미도-4-</p>	 <p>T23</p>

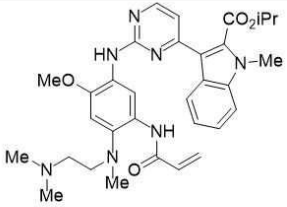
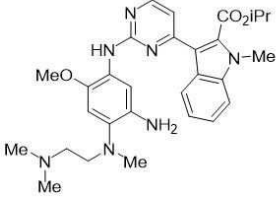
[1361]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-6-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.75 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i>=5.6 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i>=1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i>=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i>=5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i>=5.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i>=17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i>=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i>=10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (sep, <i>J</i>=6.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.3 (s, 6H), 1.44 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS <i>m/z</i>: 586.2 [M+H]⁺</p>	
85	 <p>아이소프로필 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-7-카복실레이트</p>	 <p>T24</p>

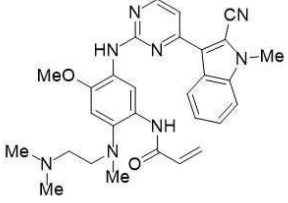

[1362]

실시예	화합물	아민 화합물
	¹ H NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 2H), 8.33 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.59 (dd, J=17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.81 (dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.32 (sep, J= 6.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.10 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.45 (d, J= 6.4 Hz, 6H) ESI-MS m/z: 586.2 [M+H] ⁺	
86	 <p>메틸 3-((2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트</p> ¹ H NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.40 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (td, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.03	 <p>T25</p>

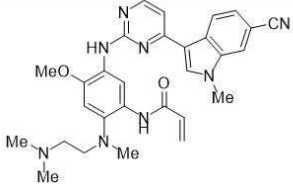
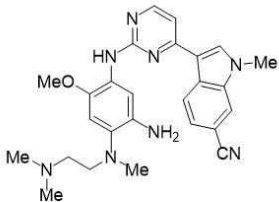


[1363]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>(d, J= 5.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.51 (dd, J=16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, J=16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.06 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 558.2 [M+H]⁺</p>	
87	 <p>아이소프로필 3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.10 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.51 (dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J=16.8, 1.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J=10.0, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (sep, J=6.4 Hz, 1H), 4.01</p>	 <p>T26</p>

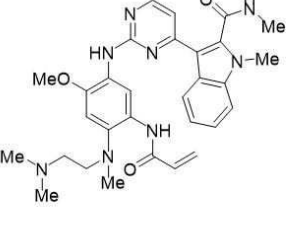
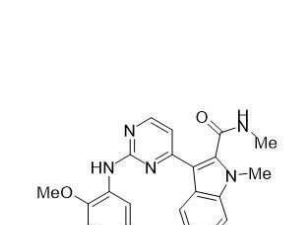
[1364]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>(s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.04 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.43 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.20 (d, J=6.4 Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 586.2 [M+H]⁺</p>	
88	 <p>N-(5-((4-(2-사이아노-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.10 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.51 (dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J=16.8, 1.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J=10.0, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (sep, J=6.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.04 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.43 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.30</p>	 <p>T27</p>

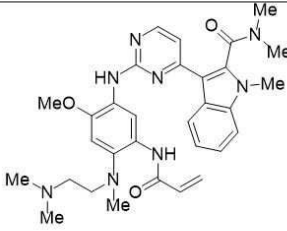
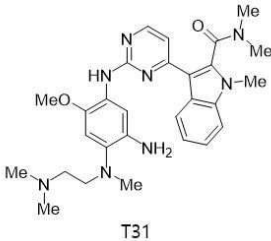
[1365]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>(s, 6H), 1.20 (d, J=6.4 Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 586.2 [M+H]⁺</p>	
89	 <p>N-(5-((4-(6-사이아노-1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 8.79 (s, 1H), 8.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.56-6.50 (m, 2H), 5.91-5.87 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.72 (m, 2H)</p> <p>ESI-MS m/z: 586.2 [M+H]⁺</p>	 <p>T28</p>
90		

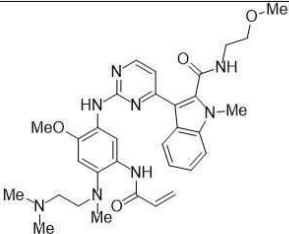
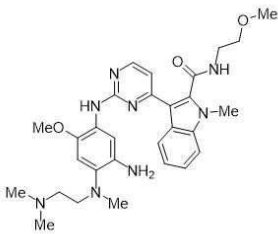
[1366]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 8.85 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i>=5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 7.34 (ddd, <i>J</i>=8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (ddd, <i>J</i>=8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i>= 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i>=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i>=16.8, Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i>=10.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.10 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.34 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS <i>m/z</i>: 543.2 [M+H]⁺</p>	T29
91	 <p>3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N,1-다이메틸-1H-인돌-2-카복사마이드</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 8.92 (s, 1H), 8.41</p>	 <p>T30</p>

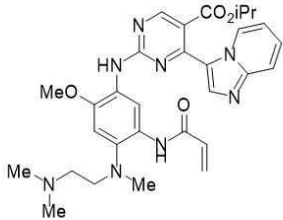
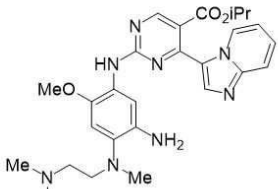
[1367]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>(d, J=5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (td, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.50 (dd, J=17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J=17.2, Hz, 1H), 5.75 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.33 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 557.2 [M+H]⁺</p>	
92	 <p>3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N,N,1-트라이메틸-1H-인돌-2-카복사마이드</p> <p>¹H NMR: (MeOH-d₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 6.99 (s,</p>	 <p>T31</p>

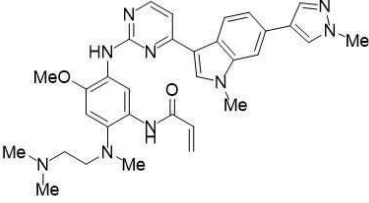
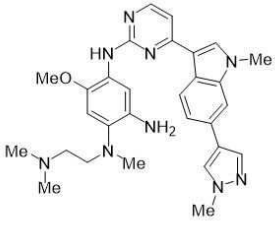
[1368]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>1H), 6.50 (dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J=16.8, 1.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=10.0, 1.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.10 (m, 2H),</p> <p>2.80 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.72, (s, 3H),</p> <p>2.50 (m, 2H), 2.34 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 571.3 [M+H]⁺</p>	
93	 <p>3-(2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(2-메톡시에틸)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.40 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.50 (dd, J=16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.27</p>	 <p>T32</p>

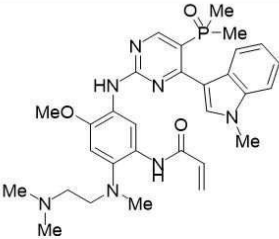
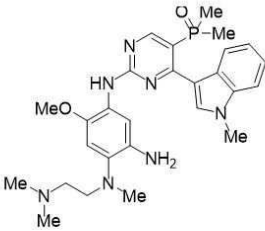
[1369]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>(d, J=16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (s, 4H), 3.30 (s, 3H),</p> <p>3.07 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.71 (s,</p> <p>3H), 2.47 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 601.2 [M+H]⁺</p>	
94	 <p>아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (MeOH-d₄) δ 10.05 (br, s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.11(d, dt, J=6.8, 0.8 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (t, J= 0.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.86 (t, J=6.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.45-6.40 (m,</p>	 <p>T33</p>

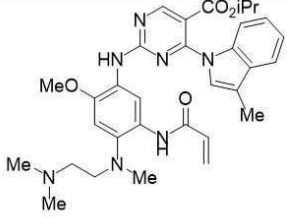
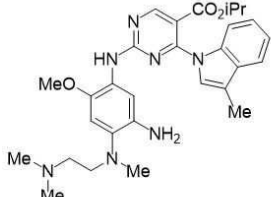

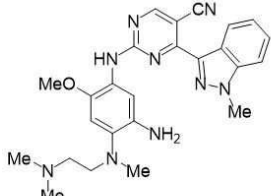
[1370]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>2H), 5.72 (m, 1H), 5.19 (sep, J=6.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 1.26 (d, J= 6.4 Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 573.3 [M+H]⁺</p>	
95	 <p>N-(2-((2-((다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4- 메톡시-5-((4-(1-메틸-6-(1-메틸-1H- 피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2- 일)아미노)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 9.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.61 (dd, J=17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J=17.2, 1.2 Hz, 1H), 5.80 (dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.976 (s, 3H), 3.974 (s, 3H), 3.10 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.50</p>	 <p>T34</p>

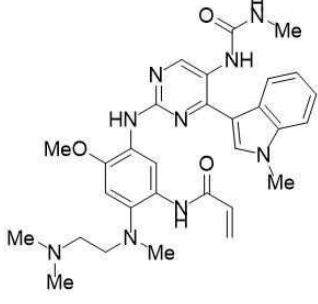
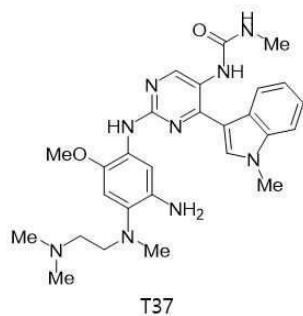
[1371]

실시예	화합물	아민 화합물
	(m, 2H), 2.34 (s, 6H) ESI-MS m/z: 580.2 [M+H] ⁺	
96	 <p>N-(2-(2-</p> <p>(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-</p> <p>(다이메틸포스포릴)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-</p> <p>알)피리미딘-2-일)아미노)-4-</p> <p>메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (MeOH-d₄) δ 8.80 (s, 1 H), 8.60 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.03 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.14 (td, J= 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.02 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1H), 6.39 (dd, J=17.2, 10.0 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J=17.2, 1.6 Hz, 1 H), 5.65 (dd, J= 10.0, 1.6 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 2.94 (t, J= 6.0 Hz, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.35 (t, J= 6.0 Hz, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 1.58 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H)</p>	 T35

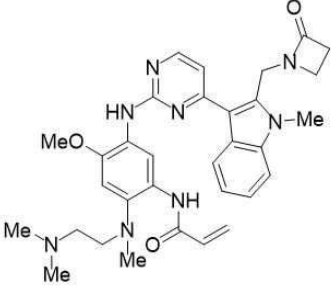
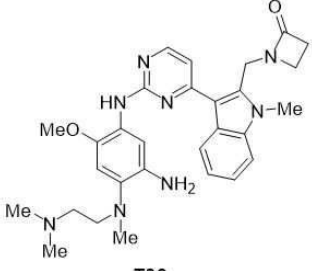
[1372]

실시예	화합물	아민 화합물
	ESI-MS m/z: 576.2 [M+H] ⁺	
97	 <p>아이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(3-메틸-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: np</p> <p>ESI-MS m/z: 576.2 [M+H]⁺</p>	 <p>T36</p>
98	 <p>N-(5-((5-사이아노-4-(1-메틸-1H-인다졸-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 10.16 (s, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.45</p>	 <p>R50</p>

[1373]

실시예	화합물	아민 화합물
	<p>(m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.67 (d, 1H), 5.30 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.33 (m, 6H), 1.42 (m, 2H)</p> <p>ESI-MS m/z: 526.2 [M+H]⁺</p>	
99	 <p>N-(2-((2-(4-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-(3-메틸유레이도)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: np</p> <p>ESI-MS m/z: 572.2 [M+H]⁺</p>	 <p>T37</p>

[1374]

실시예	화합물	아민 화합물
100	 <p>N-((2-((다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4- 메톡시-5-((4-(1-메틸-2-((2-옥소아제티딘- 1-일)메틸)-1H-인돌-3-일)피리미딘-2- 일)아미노)페닐)아크릴아마이드</p> <p>¹H NMR: (MeOH-<i>d</i>₄) δ 8.88 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.27 Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.17-7.32 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.48-6.60 (m, 1H), 6.32-6.36 (m, 1H), 5.78 (dd, J=1.57, 10.23 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (t, J=6.02 Hz, 2H), 2.95 (t, J=3.95 Hz, 2H), 2.79 (t, J=3.95 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.47 (t, J=5.96 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 583.2 [M+H]⁺</p>	 <p>T38</p>

[1375]

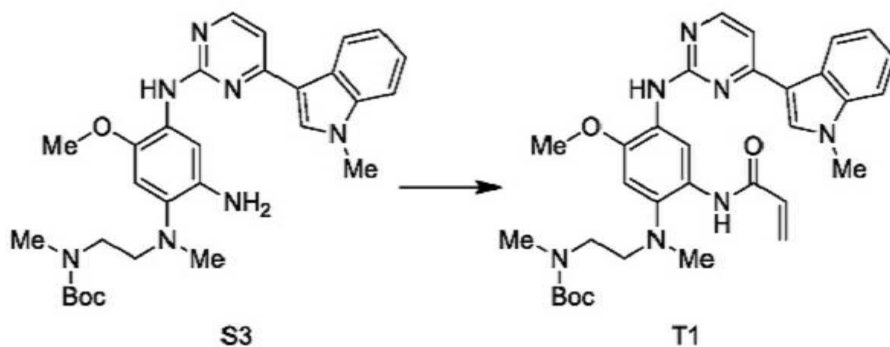
[1376]

중간체 U1

[1377]

tert-뷰틸

(2-((2-아크릴아미도-5-메톡시-4-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트



[1378]

[1379]

tert-부틸 (2-((2-아미노-5-메톡시-4-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(03)를 사용한 것을 제외하고, tert-부틸 (2-((2-아크릴아미도-5-메톡시-4-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트를 실시예 1과 유사한 방식으로 합성하였다.

[1380]

표 28에 나타낸 바와 같은 다음의 중간체 화합물을 실시예 1과 유사한 방식으로 합성하였다.

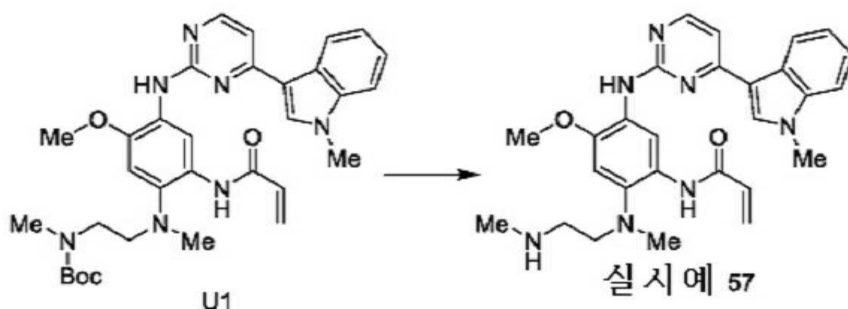
표 28

중간체 U	아닐린
<div></div> <div>U2</div>	<div></div> <div>R46</div>
<div></div> <div>U3</div>	<div></div> <div>T14</div>
<div></div> <div>U4</div>	<div></div> <div>T15</div>

[1381]

[1382] 실시예 57

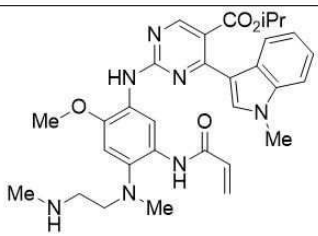
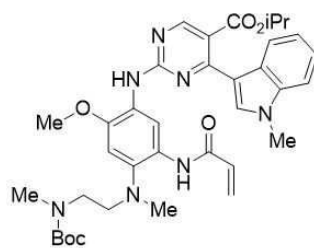
[1383] N-(4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아마이드



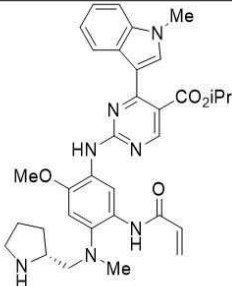
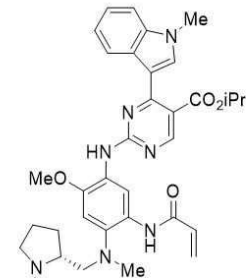
DCM(2mℓ) 중의 tert-부틸 2-((2-아크릴아미도-5-메톡시-4-(4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸(메틸)카바메이트(U1)(130mg, 0.22mmol)의 용액에 TFA(1 mℓ)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 후속적으로 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 이어 서, 얻어진 잔사를 DCM으로 희석시키고 나서, 탄산칼륨용액 다음에, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키 고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔(5% MeOH/DCM) 상의 분취 박층 크로마토그래피에 의 해 정제하여 N-(4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미 노)페닐)아크릴아마이드(실시예 57)를 황색 분말(52mg, 48% 수율)로서 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.65(s, 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.86(s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28-8.33 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.0 (m, 1H), 6.25-6.29 (d, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). MS m/z 574.5 [M+H]⁺.

표 29에서 나타낸 바와 같은 다음의 실시예 화합물을 실시예 57과 유사한 방식으로 합성하였다.

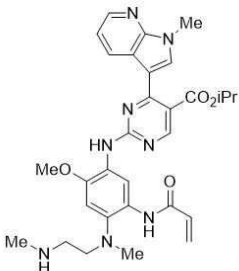
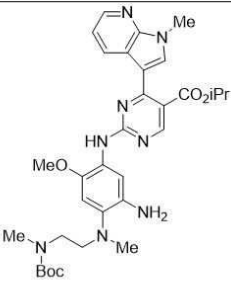
표 29

실시예	화합물	Boc-보호 아민
58	 <p>아이소프로필 2-((5- 아크릴아미도-2-메톡시-4- (메틸(2-(메틸아미노)에틸)- 아미노)페닐)아미노)-4-(1- 메틸-1H-인돌-3- 일)피리미딘-5- 카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 7.82 (s, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 3.87 (s, 6 H), 3.19</p>	 <p>U2</p>

[1387]

실시예	화합물	Boc-보호 아민
	(s, 2 H), 2.84 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.06 (d, 6 H) MS m/z 573 [M+H] ⁺	
73	 <p>아이소프로필 2-((5- 아크릴아미도-2-메톡시-4- (메틸(2-(메틸아미노)에틸)- 아미노)페닐)아미노)-4-(1- 메틸-1H-인돌-3- 일)피리딘-5- 카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.57 (br. s., 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.33</p>	 <p>U3</p>

[1388]

실시예	화합물	Boc-보호 아민
	<p>(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.07-7.15 (m, 1H), 6.60-6.71 (m, 2H), 6.37 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.64-5.73 (m, 1H), 5.01 (dt, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.82 (br. s., 2H), 2.63 (s, 3H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H)</p> <p>ESI-MS m/z: 598.3</p> <p>$[M+H]^+$</p>	
74	 <p>아이소프로필 2-((5-</p>	 <p>U4</p>

[1389]

실시예	화합물	Boc-보호 아민
	<p>아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐아미노)-4-(1-메틸-1<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실레이트</p> <p>¹H NMR: (CDCl₃) δ 9.61 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.87 (s, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.57-6.75 (m, 2H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.65-5.77 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.86-3.02 (m, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)</p>	

[1390]

실시예	화합물	Boc-보호 아민
	<p>ESI-MS <i>m/z</i>: 573.3</p> <p>[M+H]⁺</p>	

[1391]

[1392] 생물학적 실시예

[1393] 실시예 101: ASV & NPG EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이

[1394] EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 선택적으로 저해하는 화합물의 능력을 EGFR 엑손 20 삽입과 함께 형질도입된 Ba/F3 세포, 즉, 류틴 프로-B 세포주를 이용하여 평가할 수 있다. 인간 EGFR 엑손 20 삽입 NPG(H773_V774insNPG) 또는 ASV(V769_D770insASV)에 대한 발현 벡터인 pLVX-IRES 퓨로(클론테크(Clontech)) 암호를 트랜스-렌티바이러스 ORF 패키징 시스템(Trans-Lentiviral ORF Packaging System)(써모 사이언티픽(Thermo Scientific))에 의해 HEK293 세포 내로 형질감염시켜, EGFR 엑손 20 삽입을 암호화하는 바이러스를 생

성하였다. 10% 소 태아 혈청, 200 μ M L-글루타민/ 200 μ g/ml 페니실린/ 200 μ g/ml 스트렙토마이신(라이프 테크놀로지(Life Technology)) 및 10 ng/ml IL-3(알앤디 시스템(R&D system))으로 보충한 RPMI 1640 배지에서 유지한 Ba/F3 (DSMZ) 세포를 EGFR 엑손20 바이러스에 의해 감염시키고, 후속적으로 퓨로마이신(Life Technology) 선택 및 IL-3 고갈에 의해 선택하였다. EGFR 엑손 20 삽입(Ba/F3-EGFR-엑손20-NPG 또는 Ba/F3-EGFR-엑손20-ASV으로 명명)을 발현시키는 Ba/F3 세포를 IL-3 없이 증식시켰다. 화합물의 항증식 활성을 다음과 같이 결정하였다: 96 웰 플레이트에서 파종한(2500개 세포/웰) BaF3-EGFR-엑손20 세포(NPG 또는 ASV)를 일련의 농도(4배 희석, 최고 농도: 10,000nM)에서 시험 화합물(DMSO 중에 용해)로 처리하였다. 플레이트를 72시간 동안 37°C 인큐베이터에서 5% CO₂와 함께 인큐베이션시키고 나서, 각각의 웰에서 살아있는 세포의 수를 셀타이터 96(CellTiter 96)(등록상표) 수성 일용액 세포 증식 분석(프로메가(Promega))(이 분석은 테트라졸륨 염의 청색 포마잔 유도체로의 효소적 전환의 검출에 의해 그들의 대사 활성의 측정을 통해 살아있는 세포의 수를 결정하기 위한 비색 방법임)에 의해 간접적으로 측정하였다. 시약(20 μ l)을 각각의 웰 내로 첨가하고 나서, 플레이트를 인큐베이터에 2시간 동안 복귀시켰다. 이어서, 각각의 웰에서의 흡광도를 엔비전 플레이트 판독기(Envision plate reader)(퍼킨 엘머)(Perkin Elmer)를 이용하여 490nm에서 측정하였다. IC₅₀ 값을 마이크로소프트 엑스리프트(Microsoft XLfit) 소프트웨어 또는 악셀리스 파이프라인 파일럿(Accelrys Pipeline Pilot)을 이용하여 최적 곡선에서 DMSO 대조군에 비해 MTS 신호를 50%만큼 감소시키는 데 필요한 화합물의 농도를 결정함으로써 계산하였다.

[1395] **실시예 102: EGFR 엑손 19 결실 및 엑손 20 T790M 동시 돌연변이**

[1396] EGFR 엑손 19 결실 및 T790M 동시 돌연변이를 선택적으로 저해하는 화합물의 능력을 EGFR 엑손 19 결실 및 T790M 돌연변이와 함께 형질도입한 Ba/F3 세포, 즉, 뮤린 프로-B 세포주를 이용하여 평가할 수 있다. 인간 EGFR E746-A750 결실 및 T790M 돌연변이에 대한 발현 벡터인 pLVX-IRES 퓨로(클론테크) 암호를 트랜스-렌티바이러스 ORF 패키징 시스템(써모 사이언티픽)에 의해 HEK293 세포 내로 형질감염시켜, EGFR 엑손 19 삽입 및 T790M 돌연변이를 암호화하는 바이러스를 생성하였다. 10% 소 태아 혈청, 200 μ M L-글루타민/200 μ g/ml 페니실린/200 μ g/ml 스트렙토마이신(라이프 테크놀로지(Life Technology)) 및 10ng/ml IL-3(알앤디 시스템(R&D system))으로 보충한 RPMI 1640 배지에서 유지한 Ba/F3 (DSMZ) 세포를 EGFR E746-A750 결실 및 T790M 돌연변이 바이러스에 의해 감염시키고, 후속적으로 퓨로마이신(Life Technology) 선택 및 IL-3 고갈에 의해 선택하였다. EGFR E746-A750 결실 및 T790M 돌연변이(Ba/F3-EGFR-De1/T790M으로 명명)를 발현시키는 Ba/F3 세포를 IL-3 없이 증식시켰다. 화합물의 항증식 활성을 다음과 같이 결정하였다: 96 웰 플레이트에서 파종한(2500개 세포/웰) BaF3-EGFR-De1/T790M을 일련의 농도(4배 희석, 최고 농도: 10,000nM)에서 시험 화합물(DMSO 중에 용해)로 처리하였다. 플레이트를 72시간 동안 37°C 인큐베이터에서 5% CO₂와 함께 인큐베이션시키고 나서, 각각의 웰에서 살아있는 세포의 수를 셀타이터 96(등록상표) 수성 일용액 세포 증식 분석(프로메가: 이 분석은 테트라졸륨 염의 청색 포마잔 유도체로의 효소적 전환의 검출에 의해 그들의 대사 활성의 측정을 통해 살아있는 세포의 수를 결정하기 위한 비색 방법임)에 의해 간접적으로 측정하였다. 시약(20 μ l)을 각각의 웰 내로 첨가하고 나서, 플레이트를 인큐베이터에 2시간 동안 복귀시켰다. 이어서, 각각의 웰에서의 흡광도를 엔비전 플레이트 판독기(Envision plate reader)(퍼킨 엘머)(Perkin Elmer)를 이용하여 490nm에서 측정하였다. IC₅₀ 값을 마이크로소프트 엑스리프트 소프트웨어 또는 악셀리스 파이프라인 파일럿을 이용하여 MTS 신호를 50%만큼 감소시키는 데 필요한 화합물의 농도를 결정함으로써 계산하였다.

[1397] **실시예 103: EGFR 엑손 21 L858R 및 엑손 20 T790M 동시 돌연변이**

[1398] EGFR L858R 및 T790M 동시 돌연변이를 선택적으로 저해하는 화합물의 능력을 EGFR L858R 및 T790M 이중 돌연변이와 함께 형질도입한 Ba/F3 세포, 즉, 뮤린 프로-B 세포주를 이용하여 평가할 수 있다. 인간 EGFR L858R 및 T790M 이중 돌연변이에 대한 발현 벡터인 pLVX-IRES 퓨로(클론테크) 암호를 트랜스-렌티바이러스 ORF 패키징 시스템(써모 사이언티픽)에 의해 HEK293 세포 내로 형질감염시켜, EGFR L858R 및 T790M 이중 돌연변이를 암호화하는 바이러스를 생성하였다. 10% 소 태아 혈청, 200 μ M L-글루타민/ 200 μ g/ml 페니실린/ 200 μ g/ml 스트렙토마이신(라이프 테크놀로지) 및 10 ng/ml IL-3(알앤디 시스템)으로 보충한 RPMI 1640 배지에서 유지한 Ba/F3(DSMZ) 세포를 EGFR L858R 및 T790M 이중 돌연변이 바이러스에 의해 감염시키고, 후속적으로 퓨로마이신(라이프 테크놀로지) 선택 및 IL-3 고갈에 의해 선택하였다. EGFR L858R 및 T790M 이중 돌연변이(Ba/F3-EGFR L858R/T790M으로 명명)를 발현시키는 Ba/F3 세포를 IL-3 없이 증식시켰다. 화합물의 항증식 활성을 다음과 같이 결정하였다: 96 웰 플레이트에서 파종한(2500개 세포/웰) BaF3-EGFR L858R/T790M 을 일련의 농도(4배 희석, 최고 농도: 10,000nM)에서 시험 화합물(DMSO 중에 용해)로 처리하였다. 플레이트를 72시간 동안 37°C 인큐베이터에서 5% CO₂와 함께 인큐베이션시키고 나서, 각각의 웰에서 살아있는 세포의 수를 셀타이터 96(등록상표) 수성 일용액 세

포 증식 분석(프로메가: 이 분석은 테트라졸륨 염의 청색 포마잔 유도체로의 효소적 전환의 검출에 의해 그들의 대사 활성의 측정을 통해 살아있는 세포의 수를 결정하기 위한 비색 방법임)에 의해 간접적으로 측정하였다. 시약($20\mu\text{l}$)을 각각의 웰 내로 첨가하고 나서, 플레이트를 인큐베이터에 2시간 동안 복귀시켰다. 이어서, 각각의 웰에서의 흡광도를 엔비전 플레이트 판독기(퍼킨 엘머)를 이용하여 490nm에서 측정하였다. IC_{50} 값을 마이크로소프트 엑스리프트 소프트웨어 또는 악셀리스 파이프라인 파일럿을 이용하여 MTS 신호를 50%만큼 감소시키는 데 필요한 화합물의 농도를 결정함으로써 계산하였다.

[1399] **실시예 104: HER2 엑손 20 YVMA 삽입 돌연변이**

[1400] Her2 엑손 20 YVMA 삽입 돌연변이를 선택적으로 저해하는 화합물의 능력을 Her2 엑손20 YVMA와 함께 형질도입한 Ba/F3 세포, 즉, 무린 프로-B 세포주를 이용하여 평가할 수 있다. 인간 EGFR 엑손 20 삽입 YVMA(A775_G776ins YVMA)에 대한 발현 벡터인 pLVX-IRES 퓨로(클론테크) 암호를 트랜스-렌티바이러스 ORF 패키징 시스템(써모 사이언티픽)에 의해 HEK293 세포 내로 형질감염시켜, EGFR 엑손 20 삽입을 암호화하는 바이러스를 생성하였다. 10% 소 태아 혈청, $200\mu\text{M}$ L-글루타민/ $200\mu\text{g}/\text{ml}$ 페니실린/ $200\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신(라이프 테크놀로지) 및 $10\text{ ng}/\text{ml}$ IL-3(알앤디 시스템)으로 보충한 RPMI 1640 배지에서 유지한 Ba/F3(DSMZ) 세포를 EGFR 엑손20 바이러스에 의해 감염시키고, 후속적으로 퓨로마이신(라이프 테크놀로지) 선택 및 IL-3 고갈에 의해 선택하였다. Her2 엑손20 YVMA 삽입(Ba/F3- Her2 엑손20 YVMA로 명명)을 발현시키는 Ba/F3 세포를 IL-3 없이 증식시켰다. 화합물의 항증식 활성을 다음과 같이 결정하였다: 96 웰 플레이트에서 과중한(2500개 세포/웰) BaF3- Her2 엑손20 YVMA를 일련의 농도(4배 희석, 최고 농도: $10,000\text{nM}$)에서 시험 화합물(DMSO 중에 용해)로 처리하였다. 플레이트를 72시간 동안 37°C 인큐베이터에서 5% CO_2 와 함께 인큐베이션시키고 나서, 각각의 웰에서 살아있는 세포의 수를 셀타이터 96(등록상표) 수성 일용액 세포 증식 분석(프로메가: 이 분석은 테트라졸륨 염의 청색 포마잔 유도체로의 효소적 전환의 검출에 의해 그들의 대사 활성의 측정을 통해 살아있는 세포의 수를 결정하기 위한 비색 방법임)에 의해 간접적으로 측정하였다. 시약($20\mu\text{l}$)을 각각의 웰 내로 첨가하고 나서, 플레이트를 인큐베이터에 2시간 동안 복귀시켰다. 이어서, 각각의 웰에서의 흡광도를 엔비전 플레이트 판독기(Envision plate reader)(퍼킨 엘머)를 이용하여 490nm에서 측정하였다. IC_{50} 값을 마이크로소프트 엑스리프트 소프트웨어 또는 악셀리스 파이프라인 파일럿을 이용하여 MTS 신호를 50%만큼 감소시키는 데 필요한 화합물의 농도를 결정함으로써 계산하였다.

[1401] 표 30은 예시적 화합물에 대한 ASV 및 NPG 삽입 돌연변이체 엑손 20 EGFR IC_{50} 데이터를 제공한다. DT 돌연변이에 대한 IC_{50} 데이터를 예시적 화합물에 대한 YVMA 삽입 돌연변이체 엑손 20 HER2 IC_{50} 데이터와 함께 제공한다. 그룹 A 화합물은 표시한 돌연변이체에 대한 IC_{50} 값이 약 100nM 미만이다. 그룹 B 화합물은 표시한 돌연변이체에 대한 IC_{50} 값이 약 100 내지 약 500nM 이다. 그룹 C 화합물은 표시한 돌연변이체에 대한 IC_{50} 값이 약 500 내지 약 $1\mu\text{M}$ 이다. 그룹 D 화합물은 표시한 돌연변이체에 대한 IC_{50} 값이 약 $1\mu\text{M}$ 초과이다. "ND"는 데이터가 제시되지 않음이며, 예를 들어 그룹 D와 같은 임의의 특정 활성을 갖는 화합물로서 해석되어서는 안 된다.

표 30

실시예	EGFR 엑손 20 ASV 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 20 NPG 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 19 결실 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	EGFR 엑손 21 L858R 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	Her2 엑손 20 YVMA 삽입 IC ₅₀
1	ND	A	A	ND	B
2	A	A	A	ND	B
3	A	A	A	ND	B
4	B	A	B	ND	B
5	B	B	B	B	B
6	A	A	A	ND	B
7	B	A	A	A	B
8	A	A	A	ND	A
9	A	A	A	A	A
10	A	A	A	A	A
11	A	A	A	ND	A
12	D	D	D	ND	D
13	A	A	A	ND	A
14	A	A	A	ND	A
15	A	A	A	ND	A
16	A	A	A	ND	B

[1402]

실시예	EGFR 엑손 20 ASV 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 20 NPG 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 19 결실 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	EGFR 엑손 21 L858R 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	Her2 엑손 20 YVMA 삽입 IC ₅₀
17	A	A	A	A	A
18	D	B	A	ND	D
19	B	A	A	ND	C
20	B	A	A	ND	C
21	C	A	A	ND	C
22	B	A	A	ND	B
23	B	A	A	ND	C
24	B	A	A	A	C
25	ND	B	A	ND	C
26	ND	C	A	ND	D
27	ND	C	A	ND	D
28	A	A	A	ND	B
29	A	A	A	ND	A
30	A	A	A	A	A
31	A	A	A	ND	A
32	A	A	A	ND	A
33	ND	B	A	ND	C

[1403]

실시예	EGFR 엑손 20 ASV 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 20 NPG 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 19 결실 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	EGFR 엑손 21 L858R 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	Her2 엑손 20 YVMA 삽입 IC ₅₀
34	A	A	A	A	A
35	A	A	A	A	A
36	A	A	A	A	A
37	A	A	A	ND	B
38	A	A	A	ND	A
39	B	A	D	ND	D
40	B	B	C	ND	D
41	C	B	D	ND	D
42	D	D	D	ND	D
43	ND	A	A	ND	B
44	ND	B	A	ND	C
45	ND	B	A	ND	C
46	ND	B	A	ND	C
47	ND	B	A	ND	C
48	ND	A	A	ND	C
49	ND	B	A	ND	C
50	ND	D	A	ND	D

[1404]

실시예	EGFR 엑손 20 ASV 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 20 NPG 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 19 결실 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	EGFR 엑손 21 L858R 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	Her2 엑손 20 YVMA 삽입 IC ₅₀
51	B	A	A	ND	B
52	A	A	A	A	B
53	ND	B	A	ND	C
54	ND	C	A	ND	D
55	D	B	A	ND	D
56	A	A	A	A	A
57	B	A	A	A	B
58	A	A	A	A	A
59	A	A	A	ND	A
60	A	A	A	ND	D
61	A	A	A	ND	B
62	A	A	A	ND	B
63	A	A	A	ND	C
64	A	A	A	ND	A
65	A	A	A	ND	A
66	A	A	A	A	A
67	A	A	A	A	A

[1405]

실시예	EGFR 엑손 20 ASV 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 20 NPG 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 19 결실 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	EGFR 엑손 21 L858R 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	Her2 엑손 20 YVMA 삽입 IC ₅₀
68	B	A	A	ND	C
69	B	A	A	ND	C
70	A	ND	A	A	B
71	A	ND	A	A	B
72	A	ND	A	A	B
73	A	A	A	A	A
74	A	A	A	B	B
75	D	C	B	ND	D
76	A	A	A	ND	A
77	A	A	A	A	A
78	A	A	A	ND	A
79	A	A	A	ND	B
80	D	D	D	ND	D
81	B	A	A	ND	C
82	B	A	A	ND	B
83	B	ND	A	A	B
84	C	ND	A	A	C

[1406]

실시예	EGFR 엑손 20 ASV 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 20 NPG 삽입 IC ₅₀	EGFR 엑손 19 결실 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	EGFR 엑손 21 L858R 및 T790M 돌연변이 IC ₅₀	Her2 엑손 20 YVMA 삽입 IC ₅₀
85	B	ND	A	A	B
86	A	ND	A	A	C
87	B	ND	A	A	C
88	A	ND	A	A	B
89	A	ND	A	A	B
90	B	ND	A	A	C
91	B	ND	A	B	C
92	A	ND	A	A	B
93	C	ND	B	C	D
94	A	A	A	ND	A
95	A	ND	A	A	B
96	D	ND	B	B	D
97	B	A	A	ND	B
98	A	A	A	ND	A
99	C	ND	D	D	D
100	ND	ND	ND	ND	ND

[1407]

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ARIAD PHARMACEUTICALS, INC.

<120> HETEROARYL COMPOUNDS FOR KINASE INHIBITION

<130> WO/2015/195228

<140> PCT/US2015/030576

<141> 2015-05-13

<150> US 62/014,500

<151> 2014-06-19

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Ser Val Asp

1 5

<210> 2

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Thr Pro

1

<210> 3

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Gly Asn Pro His

1

<210> 4

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Phe Gln Glu Ala

1

<210> 5

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Tyr Val Met Ala

1