



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0041509
 (43) 공개일자 2019년04월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/18 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 239/18 (2013.01)
A61K 31/505 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7008456
- (22) 출원일자(국제) 2017년08월25일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년03월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/048716
- (87) 국제공개번호 WO 2018/039621
 국제공개일자 2018년03월01일
- (30) 우선권주장
 62/380,281 2016년08월26일 미국(US)

- (71) 출원인
커타나 파마슈티칼스, 인크.
 미국 텍사스 78754 오스틴 스위트 100 헤드웨이
 서클 1624
- (72) 발명자
비튼 그레이엄
 미국 92128 캘리포니아주 샌 디에고 베나도 트레
 일스 드라이브 18858
맥카르디 스탠턴 에프.
 미국 78074 텍사스주 워링 베닛 로드 31
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 82 항

(54) 발명의 명칭 **OLIG2 활성의 억제**

(57) 요약

Olig2의 활성을 억제하는 화합물 및 상기 화합물을 함유하는 억제학적 조성물이 본원에서 설명된다. 또한, 암 및 다른 질환을 치료하기 위한, 상기 Olig2 억제제를 단독으로 및 다른 화합물과 조합하여 사용하는 방법이 본원에서 설명된다. 특히, Olig2 억제제는 교모세포종을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/12 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

C07D 405/12 (2013.01)

(72) 발명자

로페즈 암브로시오 주니어

미국 78235 텍사스주 샌 안토니오 에스. 뉴 브라운
펠스 7803 아파트먼트 2208

캄포스 비스마르크

미국 78266 텍사스주 샌 안토니오 트란퀼로 웨이
7403

왕 후아-유 레오

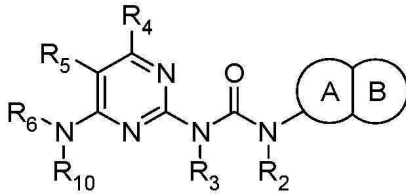
미국 78249 텍사스주 샌 안토니오 페칸 스프링스
로드 5511 아파트먼트 3103

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식(I)의 구조를 갖는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그:



화학식(I)

상기 식 중에서,



는 나프탈렌 또는 비시클릭 C₅-C₉헤테로아릴이고, 여기서



는 비치환되거나 또는 1, 2 또는 3개의 R₁ 기로 치환되고;

각각의 R₁은 독립적으로 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;

R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬이거나; 또는 R₂ 및 R₃은 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R₄ 및 R₅는 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -OH, -CF₃, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;

R₆은 H, 비치환된 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂), -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃, -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆, 또는 -OR₂₂이고;

각각의 R₈은 독립적으로 H 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

각각의 R₉는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

R₁₀은 H 또는 비치환된 C₁-C₄알킬이고;

R₁₁은 H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, -C(=O)R₁₉, 또는 -S(=O)₂R₁₉이고;

R₁₂는 H 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

R₁₃은 H 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

각각의 R₁₄ 및 R₁₅는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

R₁₆은 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬 또는 -C(=O)N(R₁₈)₂이고;

R₁₇은 -C(=O)R₂₀, -CO₂R₂₁, -C(=O)N(R₂₁)₂, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;

각각의 R₁₈은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬이거나; 또는 2개의 R₁₈은 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R₁₉는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

R₂₀은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

각각의 R₂₁은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이거나; 또는 2개의 R₂₁은 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R₂₂는 H, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

m은 2-6이고;

n은 1-5이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₂ 및 R₃이 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R₂ 및 R₃이 각각 H인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R₁₂가 H인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R₁₂가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R₁₂가 -CH₃인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R₁₁이 -C(=O)R₁₉인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R₁₁이 -S(=O)₂R₁₉인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R₁₉가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R₁₉가 -CH₃인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R₁₁이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R₁₁이 -CH₃인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R₁₁이 치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, R₁₁이 -OH로 치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R₁₁이 H인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃인 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, R₁₃이 H인 화합물.

청구항 19

제17항에 있어서, R₁₃이 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇인 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, R₁₇이 -C(=O)R₂₀인 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, R₂₀이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 23

제20항에 있어서, R₁₇이 -CO₂R₂₁인 화합물.

청구항 24

제20항에 있어서, R₁₇이 -C(=O)N(R₂₁)₂인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, 각각의 R₂₁이 독립적으로 H 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 26

제20항에 있어서, R_{17} 이 치환 또는 비치환된 C_2-C_9 헤테로아릴인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, m 이 2인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, m 이 3인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, m 이 4인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, n 이 1인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, R_{16} 이 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 33

제31항에 있어서, R_{16} 이 $-C(=O)N(R_{18})_2$ 인 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, 각각의 R_{18} 이 독립적으로 H 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R_{14} 및 R_{15} 가 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R_{14} 및 R_{15} 가 H인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 이 $-OR_{22}$ 인 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, R_{22} 가 H인 화합물.

청구항 39

제37항에 있어서, R_{22} 가 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 이 H인 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R₆이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R₄가 H인 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R₄가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, R₄가 -CH₃인 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R₄가 비치환된 C₃-C₈시클로알킬인 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R₅가 H인 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R₁₀이 H인 화합물.

청구항 48

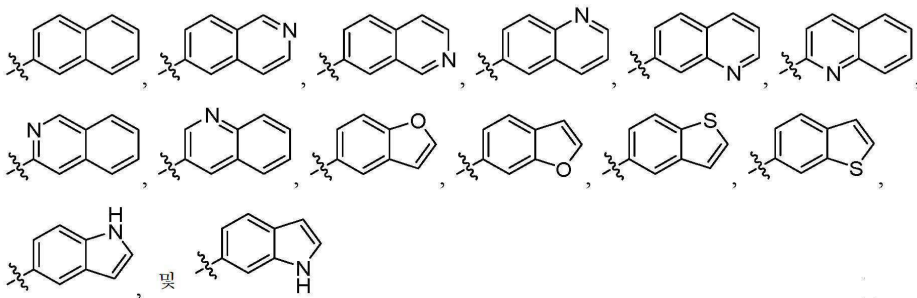


제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 이 비치환된 나프탈렌 또는 비치환된 비시클릭 C₅-C₉헤테로아릴인 화합물.

청구항 49

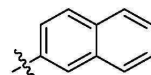


제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 이




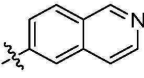
로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 50


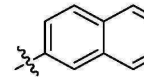


제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 이 인 화합물.


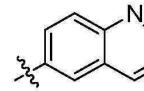
청구항 51

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,  이  인 화합물.


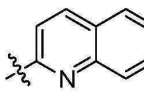
청구항 52

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,  이  인 화합물.


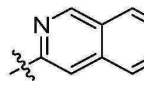
청구항 53

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,  이  인 화합물.


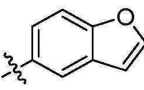
청구항 54

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,  이  인 화합물.

청구항 55

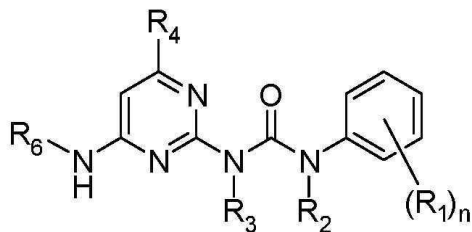
제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,  이  인 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,  이  인 화합물.

청구항 57

하기 화학식(II)의 구조를 갖는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그:



화학식(II)

상기 식 중에서,

각각의 R₁은 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 페녹시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헥테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헥테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헥테로아릴이거나; 또는 2개의 R₁은 함께 치환 또는 비치환된 헥테로시클릭 고리 또는 치환 또는 비치환된 카르보시클릭 고리를 형성하고;

R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬, 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬이거나; 또는 R₂ 및 R₃은 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R₄는 H, 할로겐, -CN, -OH, -CF₃, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;

R₆은 -OR₇이고;

R₇은 H, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

각각의 R₈은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

각각의 R₉는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴이고;

n은 0-5이다.

청구항 58

제57항에 있어서, R₂ 및 R₃이 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 59

제58항에 있어서, R₂ 및 R₃이 각각 H인 화합물.

청구항 60

제57항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, R₇이 H인 화합물.

청구항 61

제57항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, R₇이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 62

제61항에 있어서, R₇이 -CH₃인 화합물.

청구항 63

제57항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R₄가 H인 화합물.

청구항 64

제57항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R₄가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 65

제64항에 있어서, R₄가 -CH₃인 화합물.

청구항 66

제57항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R₁이 독립적으로 할로겐, -OCF₃, -CF₃, -C(=O)R₉, 비치환된 페녹시, 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴인 화합물.

청구항 67

제57항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R₁이 독립적으로 -OCF₃, -CF₃, -C(=O)R₉, 비치환된 페녹시, 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴인 화합물.

청구항 68

제57항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2인 화합물.

청구항 69

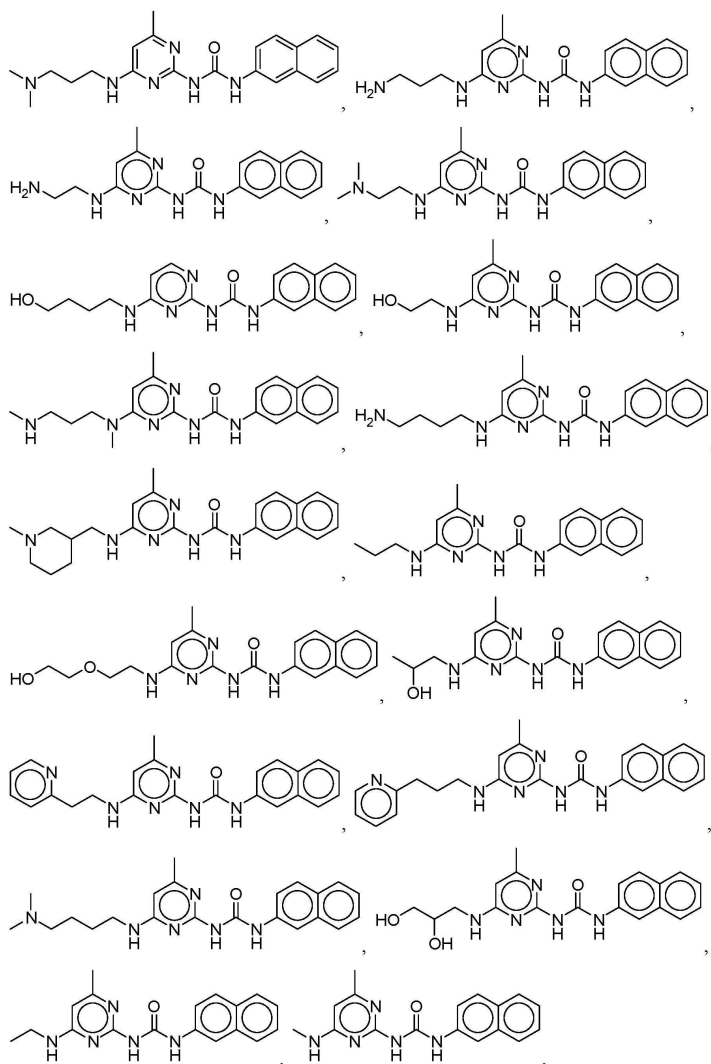
제57항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인 화합물.

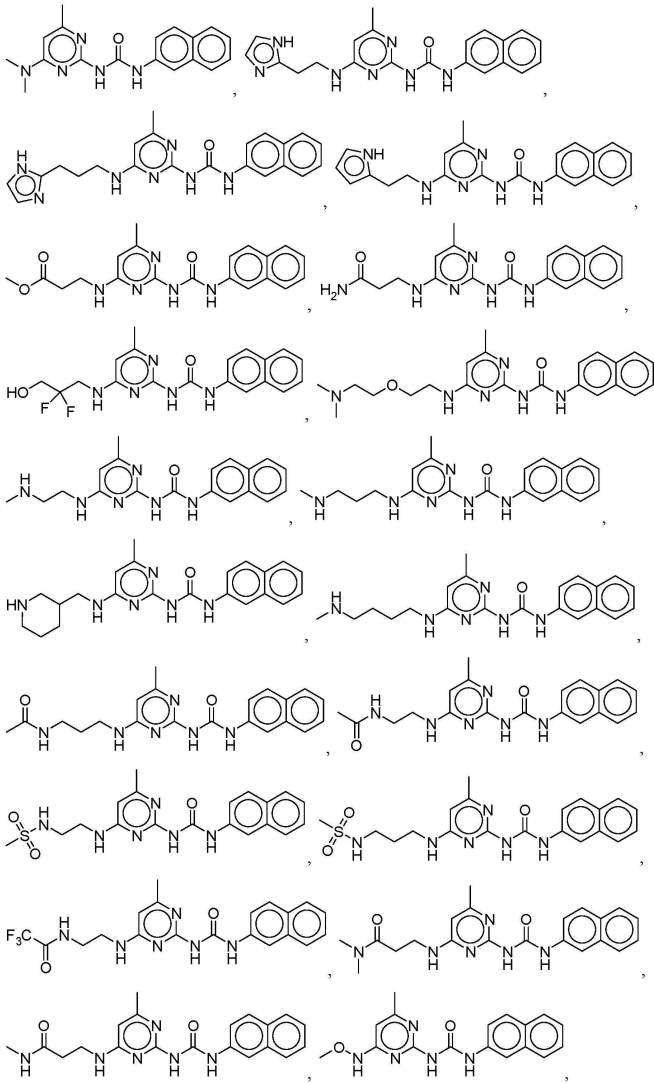
청구항 70

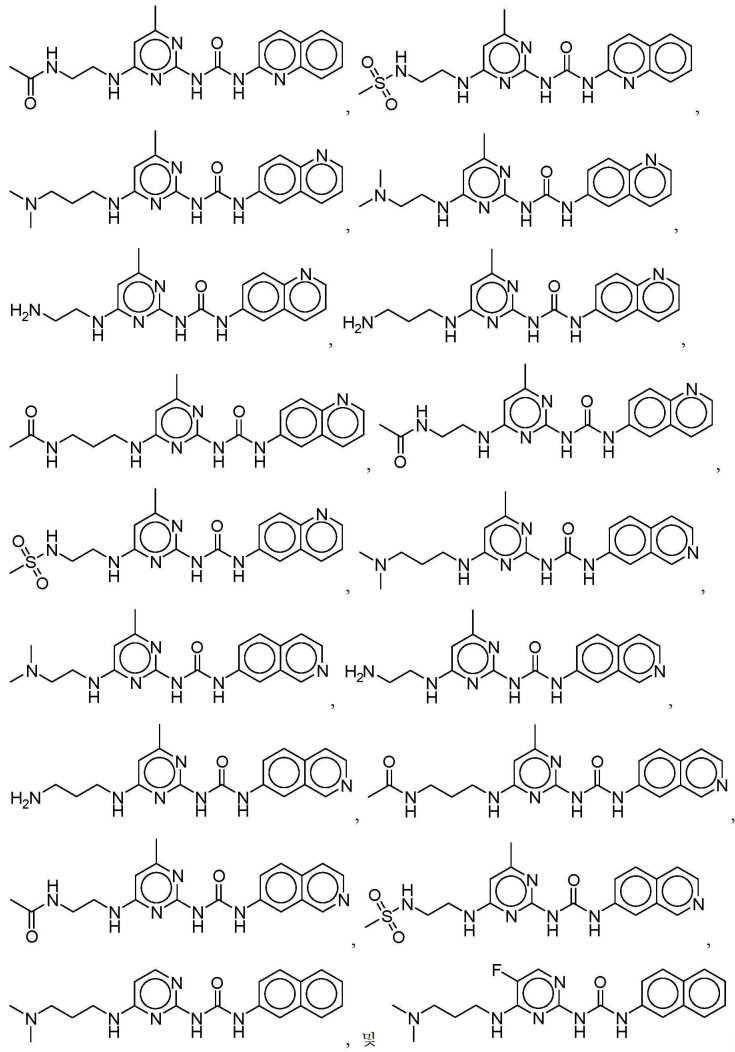
제57항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 화합물.

청구항 71

하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그:

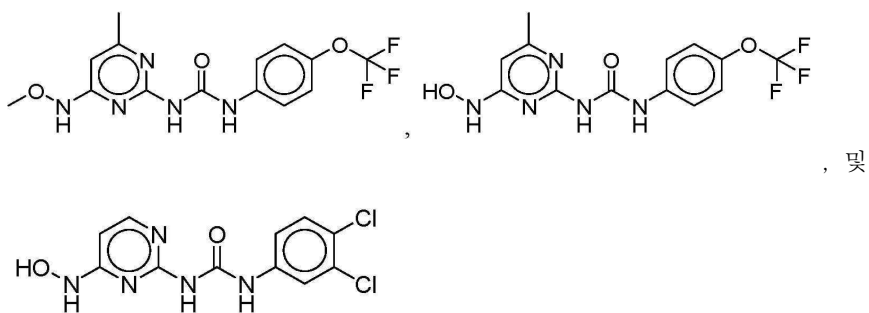






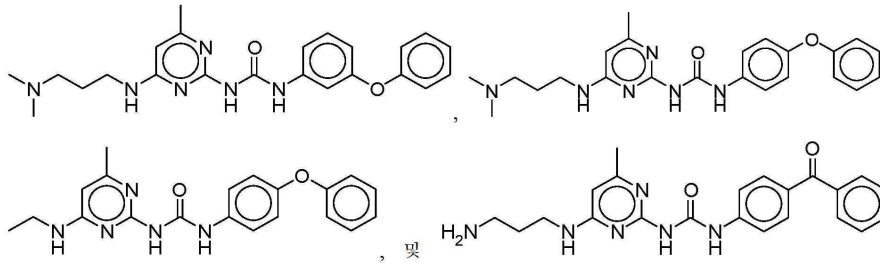
청구항 72

하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그:



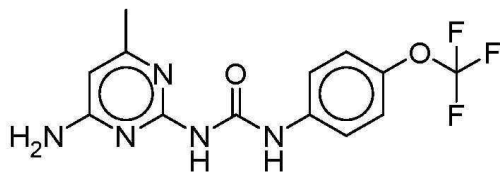
청구항 73

하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그:



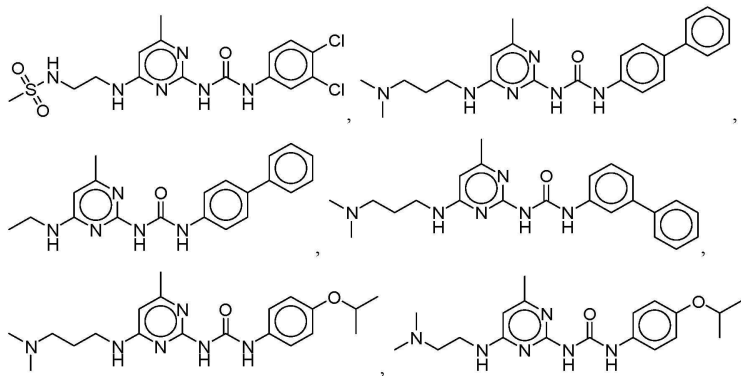
청구항 74

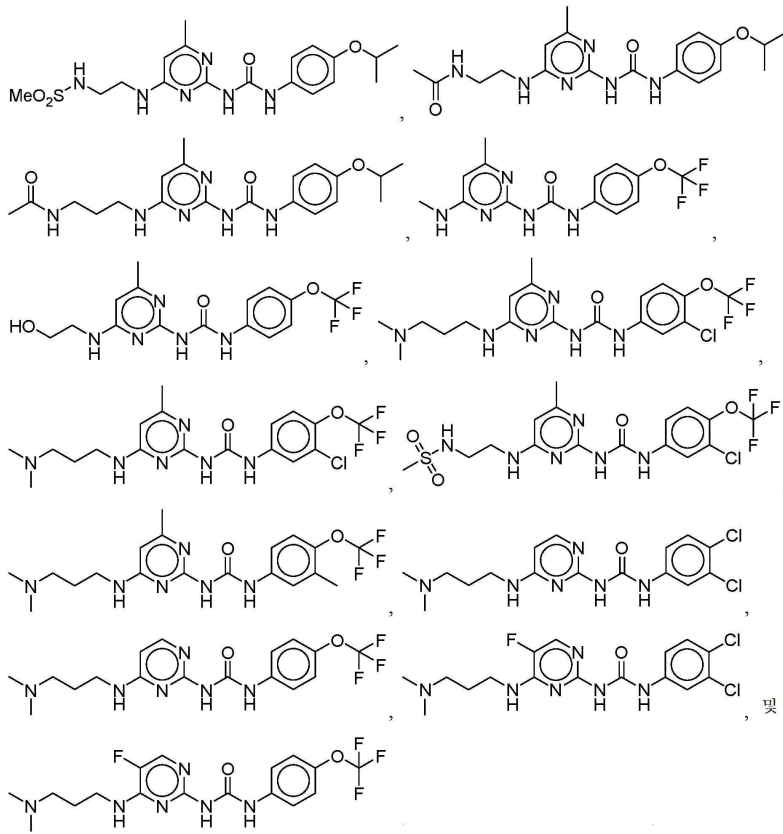
하기 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그:



청구항 75

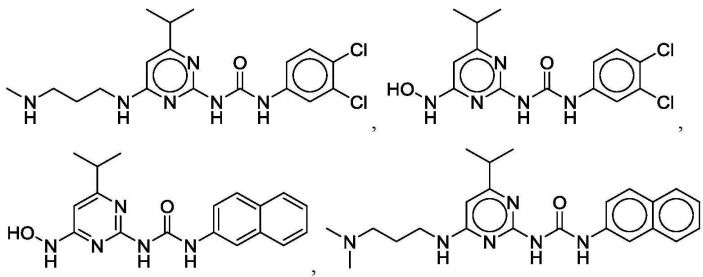
하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그:

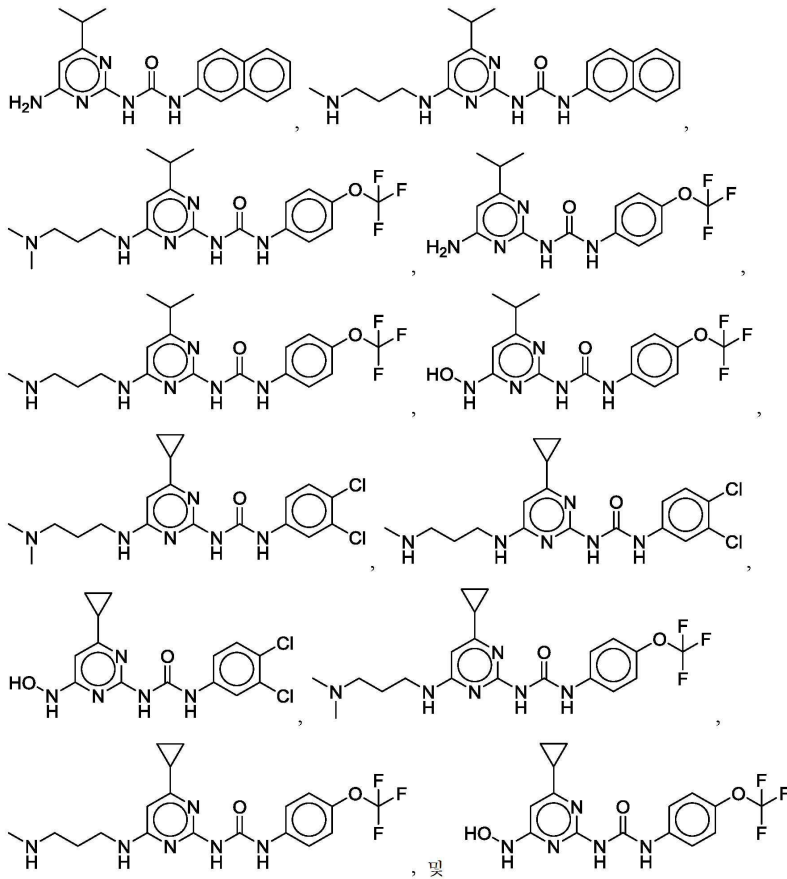




청구항 76

하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그:





청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 78

대상체의 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질환이 암 또는 다운 증후군인 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 암이 뇌암, 다형성 교모세포종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암 또는 백혈병인 방법.

청구항 81

제78항에 있어서, 질환이 다운 증후군인 방법.

청구항 82

세포에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법으로서, 그 세포를 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본원은 2016년 8월 26일 출원된 미국 특허 가출원 제62/380,281호의 이익을 주장하며, 이는 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 OLIG2 활성의 억제에 관한 것이다.

배경 기술

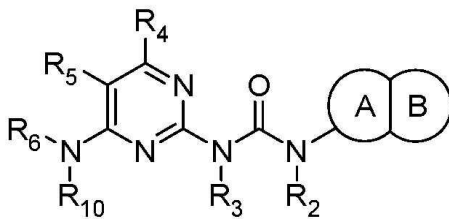
[0005] 환자의 평균 생존 기간을 단지 6개월만 연장할 수 있는 현재의 뇌종양 치료제는 심각한 전신 독성을 일으킨다. 이 독성은 인지, 내분비 장애 및 운동 효과 측면에서 소수의 생존 환자의 심각한 장기간 이환율을 초래한다. 현재 뇌종양은 평균 생존 기간이 15개월로서, 본질적으로 치료가 불가능하다.

발명의 내용

[0006] 발명의 개요

[0007] 본원에서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물(이하에서 "화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물"), Olig2 활성의 억제를 위한 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 이의 사용 방법이 설명된다.

[0008] 한 측면에서, 본원에서 하기 화학식(I)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그가 설명된다:



[0009] 화학식(I)
[0010] 상기 식 중에서,

[0011] 는 나프탈렌 또는 비시클릭 C₅-C₉헤테로아릴이고, 여기서

[0012] 는 비치환되거나 또는 1, 2 또는 3개의 R₁ 기로 치환되고;


[0013] 각각의 R₁은 독립적으로 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;

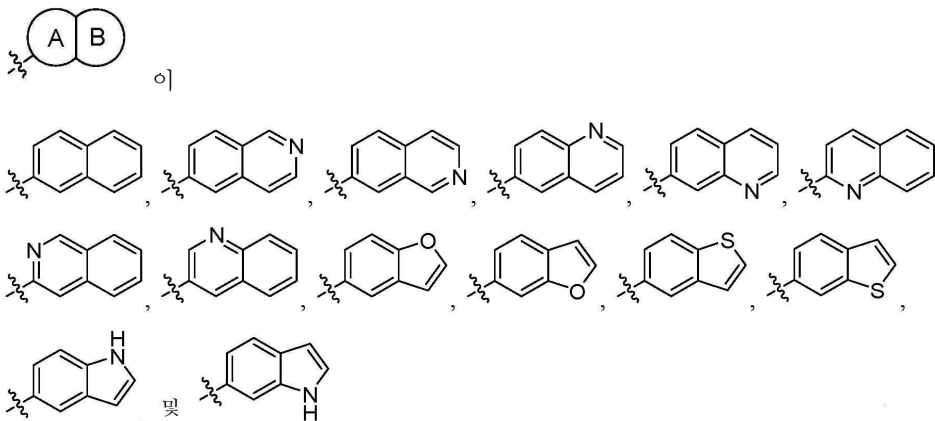
[0014] R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬이거나; 또는 R₂ 및 R₃은 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0015] R₄ 및 R₅는 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -OH, -CF₃, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;


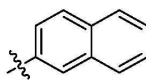
- [0016] R_6 은 H, 비치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$, $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$, 또는 $-OR_{22}$ 이고;
- [0017] 각각의 R_8 은 독립적으로 H 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0018] 각각의 R_9 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0019] R_{10} 은 H 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이고;
- [0020] R_{11} 은 H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, $-C(=O)R_{19}$, 또는 $-S(=O)_2R_{19}$ 이고;
- [0021] R_{12} 는 H 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0022] R_{13} 은 H 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0023] 각각의 R_{14} 및 R_{15} 는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0024] R_{16} 은 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬 또는 $-C(=O)N(R_{18})_2$ 이고;
- [0025] R_{17} 은 $-C(=O)R_{20}$, $-CO_2R_{21}$, $-C(=O)N(R_{21})_2$, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_9 헤테로아릴이고;
- [0026] 각각의 R_{18} 은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 2개의 R_{18} 은 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0027] R_{19} 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0028] R_{20} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0029] 각각의 R_{21} 은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 2개의 R_{21} 은 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0030] R_{22} 는 H, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0031] m 은 2-6이고;
- [0032] n 은 1-5이다.
- [0033] 한 실시양태에서, R_2 및 R_3 이 각각 독립적으로 H, $-CN$, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_2 및 R_3 이 각각 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{12} 가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{12} 가 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{12} 가 $-CH_3$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{11} 이 $-C(=O)R_{19}$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{11} 이 $-C(=O)R_{19}$ 이고 R_{19} 가 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{11} 이 $-C(=O)R_{19}$ 이고 R_{19} 가 $-CH_3$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{11} 이 $-S(=O)_2R_{19}$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{11} 이 $-S(=O)_2R_{19}$ 이고 R_{19} 가 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{11} 이 $-S(=O)_2R_{19}$ 이고 R_{19} 가 $-CH_3$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{11} 이 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{11} 이 $-CH_3$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{11} 이 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{11} 이 $-OH$ 로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{11} 이 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다

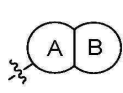
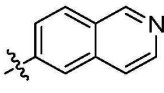
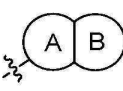
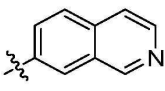
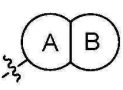
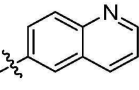

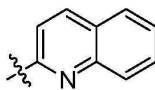
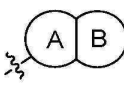
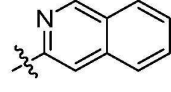
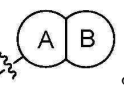
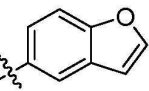
른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 R₁₃이 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₇이 -C(=O)R₂₀인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₇이 -C(=O)R₂₀이고 R₂₀이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₇이 -CO₂R₂₁인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₇이 -CO₂R₂₁이고 R₂₁이 H 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₇이 -C(=O)N(R₂₁)₂인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₇이 -C(=O)N(R₂₁)₂이고 각각의 R₂₁이 독립적으로 H 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₇이 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, m이 2인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, m이 3인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, m이 4인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 1인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₆이 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₆이 -C(=O)N(R₁₈)₂인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₆이 -C(=O)N(R₁₈)₂이고 각각의 R₁₈이 독립적으로 H 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R₁₄ 및 R₁₅가 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R₁₄ 및 R₁₅가 각각 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂이고 R₂₂가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂이고 R₂₂가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 비치환된 C₃-C₈시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실

시양태에서, R₁₀이 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이 비치환된 나프탈렌 또는 비치환된 비시클릭 C₅-C₉헤테로아릴인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,

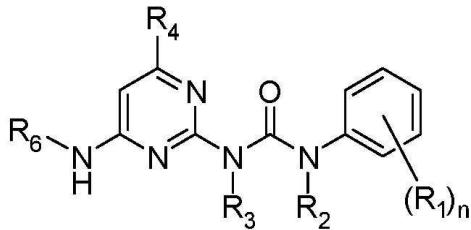


[0034]

[0035]로부터 선택되는 것인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이 

인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

[0036] 또 다른 측면에서, 본원에서 하기 화학식(II)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그가 설명된다:



- [0037]
- [0038] 화학식(II)
- [0039] 상기 식 중에서,
- [0040] 각각의 R₁은 독립적으로 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 페녹시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R₁은 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리 또는 치환 또는 비치환된 카르보시클릭 고리를 형성하고;
- [0041] R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬, 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬이거나; 또는 R₂ 및 R₃은 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0042] R₄는 H, 할로겐, -CN, -OH, -CF₃, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;
- [0043] R₆은 -OR₇이고;
- [0044] R₇은 H, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

- [0045] 각각의 R₈은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;
- [0046] 각각의 R₉는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴이고;
- [0047] n은 0-5이다.
- [0048] 한 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 각각 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₇이 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₇이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₇이 -CH₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CH₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R₁이 독립적으로 할로젠, -OCF₃, -CF₃, -C(=O)R₉, 비치환된 페녹시, 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R₁이 독립적으로 -OCF₃, -CF₃, -C(=O)R₉, 비치환된 페녹시, 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 2인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 1인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 0인 화학식(II)의 화합물이 제공된다.
- [0049] 또 다른 측면에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 또 다른 측면에서, 화학식(II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0050] 또 다른 측면에서, 세포에서 Olig2의 활성을 억제하기 위한 의약의 제제화를 위한 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 용매화물 또는 약제학적으로 허용되는 프로드러그의 용도가 제공된다. 상기 방법은 세포를 그의 실시양태를 비롯한 화학식(I)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0051] 또 다른 측면에서, 세포에서 Olig2의 활성을 억제하기 위한 의약의 제제화를 위한 화학식(II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 용매화물 또는 약제학적으로 허용되는 프로드러그의 용도가 제공된다. 상기 방법은 세포를 그의 실시양태를 비롯한 화학식(II)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0052] 추가의 측면에서, Olig2 활성의 억제로부터 이익을 얻을 대상체의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, Olig2 활성의 억제로부터 이익을 얻을 대상체의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군이다.
- [0053] 또 다른 측면에서, Olig2 활성의 억제로부터 이익을 얻을 대상체의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, Olig2 활성의 억제로부터 이익을 얻을 대상체의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군이다.
- [0054] 또 다른 측면에서, 대상체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 다운 증후군을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체

에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0055] 또 다른 측면에서, 대상체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 다운 증후군을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0056] 또 다른 실시양태에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 뇌암, 다형성 교모세포종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암 또는 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 뇌암, 다형성 교모세포종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암 또는 백혈병이다.

[0057] 또 다른 측면에서, 세포에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법이 제공되고, 이 방법은 세포를 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그와 접촉시키는 단계를 포함한다. 또 다른 측면에서, 세포에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법이 제공되고, 이 방법은 세포를 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0058] 또 다른 측면에서, Olig2 활성의 억제로부터 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서 있어서의 화학식(I)의 화합물의 용도가 제공된다. 또 다른 측면에서, Olig2 활성의 억제로부터 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서 있어서의 화학식(II)의 화합물의 용도가 제공된다.

[0059] 본원에서 설명되는 화합물, 조성물, 방법 및 용도의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 구체적인 예는 구체적인 실시양태를 나타내지만, 본 발명의 사상 및 범위 내의 다양한 변경 및 수정이 상세한 설명으로부터 명백해질 것이기 때문에 단지 예시로서 제시되는 것임을 이해하여야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] 상세한 설명

[0061] 본원에서 설명되는 화합물은 신경 및 GBM(다형성 교모세포종) 줄기 세포 전사 리프레서 OLIG2(예를 들어, 인간의 경우, NM_005806, NP_005797)의 조절제 또는 억제제이다. OLIG2(본원에서 Olig2로도 기재됨)는 희소돌기아교세포 전사 인자 2이다. 이 단백질은 bHLH(basic helix-loop-helix, 염기성 나선-루프-나선) 패밀리의 구성원이다. bHLH 패밀리는 루프에 의해 연결된 2개의 알파 나선을 특징으로 하는 구조 모티프를 포함하는 전사 인자의 패밀리아이다. bHLH 도메인을 포함하는 전사 인자는 일반적으로 이량체이다. 일반적으로, 나선 중 하나는 DNA에 대한 결합을 용이하게 하는 염기성 아미노산 잔기를 함유한다. OLIG2는 일반적으로 비질환 상태에서 중추 신경계(CNS)로 제한되며, 여기서 전구 세포 운명의 필수적인 조절 인자로 기능한다. OLIG2는 동종이량체화하고 E12 또는 E47 단백질과 이중이량체화한 후, 다른 효과들 중에서 p21 유전자 프로모터에 결합하고 이를 억제한다. P21은 줄기 세포 및 종양 억제 인자이며, OLIG2에 의해 직접적으로 억제된다. P21은 종양 억제 인자 p53에 의해 활성화된다. p53은 1차 GBM 환자 샘플의 거의 70%에서 손상되지 않은 야생형으로 나타난다. OLIG2는 모든 미만성 신경교종에서 고도로 발현되며, CD133 줄기 세포 마커에 대해 양성인 GBM 세포의 거의 100%에서 발견된다. 중요한 사실은 OLIG2가 T 세포 백혈병, 흑색종, 폐암 및 유방암과 같이 악성이 아닌 CNS 외부의 조직 및 정상적인 뇌에서는 일반적으로 발견되지 않는다는 것이다. 다른 신경 또는 신경교 마커 유전자, 및 다른 전사 리프레서는 뇌암에 대한 연결을 일관되게 보이지 않는다. 이와 대조적으로, 막 수용체(EGFR, PDGFR 등)는 환자들 사이에서 균일하게 발현되지 않으며, 이들을 표적으로 하는 다양한 접근법이 GBM 치료에서 제한된 성공을 거두었다.

[0062] 미만성 신경교종에서 Olig2의 발현은 이들 종양의 형질전환된 줄기 세포 기원으로부터 기인한 것으로 보인다. 환자 GBM에 존재하는 세포의 작은 코호트(cohort)가 특히 CD133 및 네스틴을 비롯한 신경 줄기 세포 마커를 발

현한다는 것이 밝혀졌다. 존재하는 GBM으로부터 단리된 CD133(+) 세포는 마우스에 동소(orthotopically) 이식될 때 고도의 종양 발생원이다. 한 연구에서, 환자 GBM에서 추출한 CD133(+) 세포는 수여자 마우스의 뇌에 이식될 때 100개의 적은 세포에서 침윤성 종양이 발생한 반면, 100,000개의 CD133(-) GBM 세포는 종양을 생성할 수 없었다. 이러한 발견과 일치하게, 놀라울 정도로 높은 비율의 GBM이 뇌의 신경 줄기 세포 배엽대(germinal zone)에 근접하여 발생하고, 즉, 신경 줄기 세포는 악성 형질전환을 겪고, 배엽대로부터 조금 이동하여 GBM을 확립한다.

[0063] GBM 암 줄기 세포(CSC)와 관련한 또 다른 중요한 발견은 CD133(+) 세포가 CD133(-) 세포로 이루어진 대부분의 종양 덩어리보다 GBM을 치료하기 위해 사용되는 방사선 및 세포 독성제에 상당히 더 내성이라는 것이다. 이것은 기존의 방사선/화학요법을 수행하여도 GBM 내에 CSC가 생존할 수 있으며, 이들 세포가 표적화되지 않으면 종양이 반드시 재발하여 치명적인 영향을 미친다는 것을 시사한다. 또한, GBM에서 생존한 극소수의 환자는 인지, 내분비 균형 및 기타 기능 측면에서 화학 및 방사성 독성으로 인해 평생 동안 병적 상태로 고통받는다.

[0064] Olig2는 GBM CSC에서 고도로 발현되지만, 정상 뇌에 의해서는 낮은 수준으로만 발현되고, 신경계 외부의 조직에서는 검출되지 않는다. Olig2 억제제는 기존의 화학요법보다 우수한 치료 이익을 제공할 것이다. 낮은 전신 독성은 현재 사용되는 치료법보다 GBM의 장기 임상 관리에 훨씬 더 적합할 것이다.

[0065] 뇌암 환자에 대한 높은 사망률은 이 질병을 남성, 여성 및 어린이에서 암 관련 사망의 주요 원인으로 만든다. 원발성 뇌종양은 실제로 유년기의 가장 흔한 고형 종양이며, 백혈병 다음으로 암 사망의 두 번째 주요 원인이다. 현재 치료법의 독성은 생존하는 소수의 환자에서 평생 동안 심각한 병적 상태를 유발한다. 뇌암에 효과적이고 독성이 낮은 경구 이용 가능 약물인 소분자의 개발은 상당한 진전을 제시할 것이다. 또한, 이 화합물은 줄기 세포에 의해 유도되고 Olig2를 고도로 발현하는 다른 암에서도 효과적일 수 있다. 이들 암에는 T 세포 백혈병, 피부암, 소세포 폐암 및 유방암이 포함된다. 또한, 이들 암은 종종 뇌로 전이된다. 이것은 세계적으로 수 백만 명의 환자들과 관련이 있을 것이다.

[0066] 본원에서 설명되는 일부 실시양태에서, 교모세포종 및 다른 뇌암, 즉 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종 및 희소돌기아교세포종의 생존 및 증식에 매우 중요한 전사 인자인 Olig2를 억제하는 소분자가 제공된다. Olig2는 특히 뇌에서 주로 검출되며, 일반적으로 신경계 외부에서는 발견되지 않고, 교모세포종 종양에서 높게 발현된다. 이것은 Olig2 억제가 환자에게 비교적 낮은 독성을 가져야 함을 의미한다. Olig2는 또한 흑색종, 폐암, 유방암 및 T 세포 백혈병에서 과다 발현되고, 따라서, Olig2 억제제가 이들 암의 치료에도 적용될 수 있다.

[0067] 다른 전사 인자 또는 마커는 Olig2처럼 뇌암에 대한 연결을 일관되게 나타내지 않고, 따라서 Olig2 억제는 교모세포종에서 다른 신호전달 경로 억제제와 유리하게 비교되어야 한다. Olig2는 그의 이량체화 루프의 힌지 영역이 그의 클래스의 다른 단백질(염기성 나선-루프-나선 단백질)에 비해 특유하다는 점에서 강력한 표적이다.

[0068] 본원에서 설명되는 Olig2 표적화 억제제는 효능 및 독성 측면에서 특유함을 증명하여야 한다.

[0069] 뇌암을 치료하기 위해 사용되는 기존의 작용제, 치료제 및 방법에는 테모졸로미드(TMZ-Temodar), 방사선, 시클로포스파미드, 카르무스틴, 카르보플라틴 및 때때로 아바스틴 보충제가 포함된다. 이들은 모두 약간 효과적인 표준 뇌암 치료제일 뿐이며, 독성이 매우 높다. 현재 뇌종양에 대한 뇌암 줄기 세포 억제제가 존재하지 않는다.

[0070] 또 다른 측면에서, OLIG2의 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 Olig2 단백질을 본원에서 제공되는 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물)의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다. 상기 화합물은 본원에서 제공되는 화학식의 구조(또는 상기 설명된 그의 임의의 실시양태)를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, Olig2 단백질을 억제하는 방법은 세포 내에서 수행된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 세포 내에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 세포를 본원에서 제공되는 화합물의 유효량과 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다. 상기 화합물은 본원에서 제공되는 화학식의 구조(또는 상기 설명된 그의 임의의 실시양태)를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 원핵세포 또는 진핵세포이다. 세포는 진핵세포(예를 들어, 원생동물 세포, 진균 세포, 식물 세포 또는 동물 세포)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 인간 세포, 소 세포, 돼지 세포, 말 세포, 개 세포 및 고양이 세포, 마우스 세포 또는 래트 세포와 같은 포유 동물 세포이다. 일부 실시양태에서, 세포는 인간 세포이다. 세포는 장기 또는 유기체의 일부를 형성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 세포는 장기 또는 유기체의 일부를 형성하지 않는다.

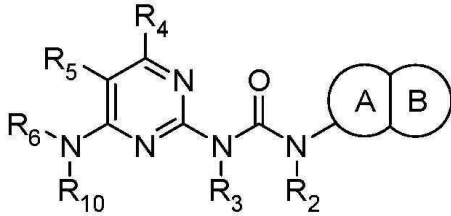
[0071] 또 다른 측면에서, 세포에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 세포를 본원에서 제공되는 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물)과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 Olig2의 이량체화 루프의 힌지 영역에 결합한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 Olig2의

이량체화를 억제한다.

[0072] **화합물**



[0073] 본원에서 설명되는 화합물은 세포 내에서 Olig2의 활성을 억제하고, Olig2 활성의 억제가 유익한 효과를 갖는 질환 또는 병태의 치료에 사용될 수 있다.

[0074] 한 측면에서, 본원에서 하기 화학식(I)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그가 설명된다:



[0075] 화학식(I)

[0076] 상기 식 중에서,

[0077]  는 나프탈렌 또는 비시클릭 C₅-C₉헤테로아릴이고, 여기서  는 비치환되거나 또는 1, 2 또는 3개의 R₁ 기로 치환되고;

[0078] 각각의 R₁은 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;

[0079] R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬이거나; 또는 R₂ 및 R₃은 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0080] R₄ 및 R₅는 독립적으로 H, 할로젠, -CN, -OH, -CF₃, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;

[0081] R₆은 H, 비치환된 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂), -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃, -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆, 또는 -OR₂₂이고;

[0082] 각각의 R₈은 독립적으로 H 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

[0083] 각각의 R₉는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

[0084] R₁₀은 H 또는 비치환된 C₁-C₄알킬이고;

[0085] R₁₁은 H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, -C(=O)R₁₉, 또는 -S(=O)₂R₁₉이고;

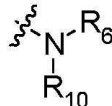
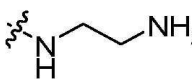
[0086] R₁₂는 H 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

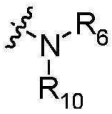
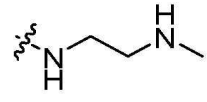
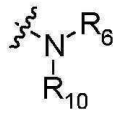
[0087] R₁₃은 H 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

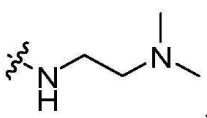
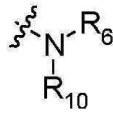
- [0089] 각각의 R₁₄ 및 R₁₅는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0090] R₁₆은 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬 또는 -C(=O)N(R₁₈)₂이고;
- [0091] R₁₇은 -C(=O)R₂₀, -CO₂R₂₁, -C(=O)N(R₂₁)₂, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;
- [0092] 각각의 R₁₈은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬이거나; 또는 2개의 R₁₈은 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0093] R₁₉는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;
- [0094] R₂₀은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;
- [0095] 각각의 R₂₁은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이거나; 또는 2개의 R₂₁은 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0096] R₂₂는 H, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;
- [0097] m은 2-6이고;
- [0098] n은 1-5이다.
- [0099] 한 실시양태에서, R₁₀이 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₀이 비치환된 C₁-C₄알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₀이 -CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.
- [0100] 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₂가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₂가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₂가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₂가 -CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 -CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 -OH로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 -C(=O)R₁₉인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 -C(=O)R₁₉이고 R₁₉가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 -C(=O)R₁₉이고 R₁₉가 -CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 -S(=O)₂R₁₉인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 -S(=O)₂R₁₉이고 R₁₉가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₁이 -S(=O)₂R₁₉이고 R₁₉가 CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 각각의 R₁₄ 및 R₁₅가 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 각각의 R₁₄ 및 R₁₅가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 m이 2-4인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 m이 2인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이

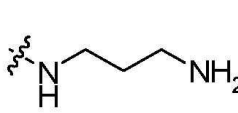
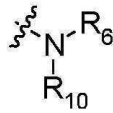
$-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 3인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 4인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 5인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 6인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

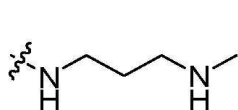
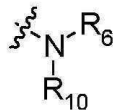
[0101]

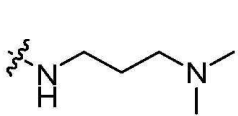
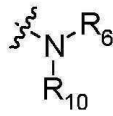
일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

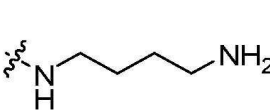
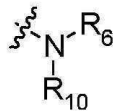
 이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

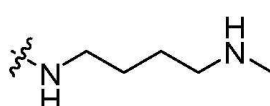
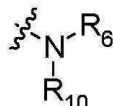
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

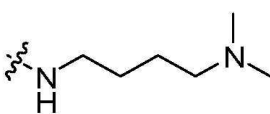
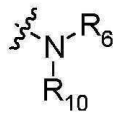
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

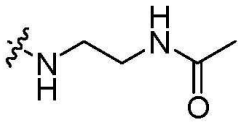
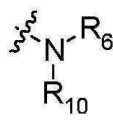
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

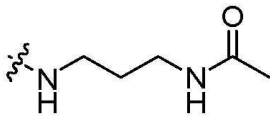
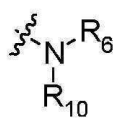
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

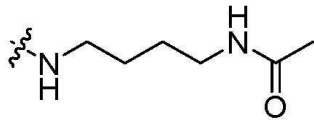
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

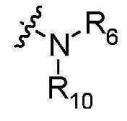
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

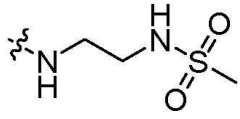
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이



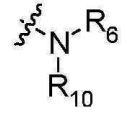
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



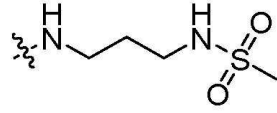
이



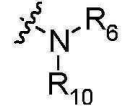
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



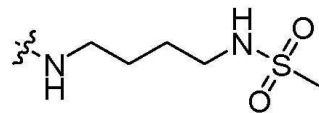
이



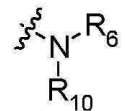
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



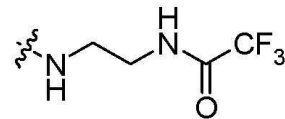
이



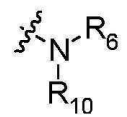
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



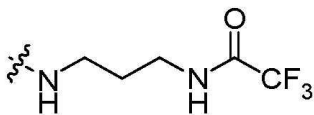
이



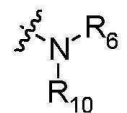
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



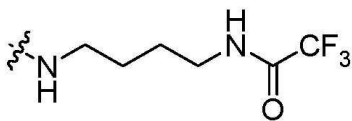
이



인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



이



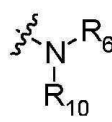
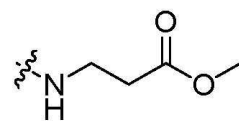
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

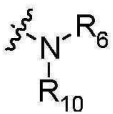
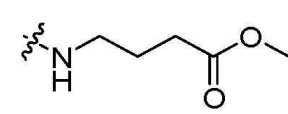
[0102]

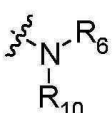
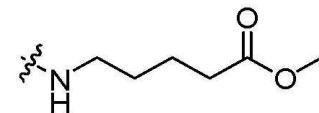
또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 $-C(=O)R_{20}$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 $-C(=O)R_{20}$ 이고 R_{20} 이 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 $-CO_2R_{21}$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 $-CO_2R_{21}$ 이고 R_{21} 이 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 $-C(=O)N(R_{21})_2$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 $-C(=O)N(R_{21})_2$ 이고 각각의 R_{21} 이 독립적으로 H 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 $-C(=O)N(R_{21})_2$ 이고 각각의 R_{21} 이 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 $-C(=O)N(R_{21})_2$ 이고 각각의 R_{21} 이 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 $-C(=O)N(R_{21})_2$ 이고 각각의 R_{21} 이 $-CH_3$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 $-C(=O)N(R_{21})_2$ 이고 하나의 R_{21} 은 H이고 하나의 R_{21} 은 $-CH_3$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 치환 또는 비치환된 C_2 - C_9 헤테로아릴인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 C_2 - C_9 헤테로아릴인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 피롤인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이

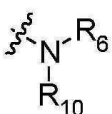
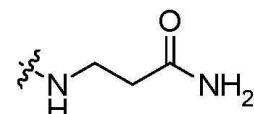
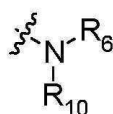
$-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 티오펜인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 푸란인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 이미다졸인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 옥사졸인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 이속사졸인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 피라졸인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 티아졸인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 이소티아졸인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 피리딘인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 피리미딘인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 R_{17} 이 비치환된 피라진인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 각각의 R_{14} 및 R_{15} 가 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 각각의 R_{14} 및 R_{15} 가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 m 이 2-4인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 m 이 2인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 m 이 3인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 m 이 4인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 m 이 5인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{17}$ 이고 m 이 6인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

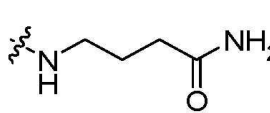
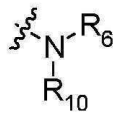
[0103]

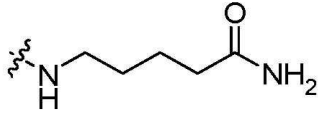
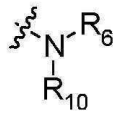
일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에

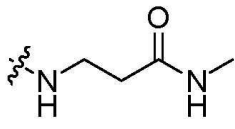
서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

 이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

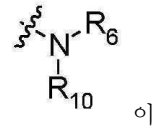
 이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

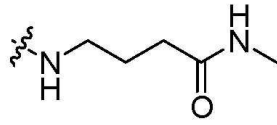
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이



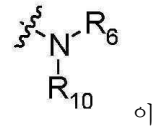
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



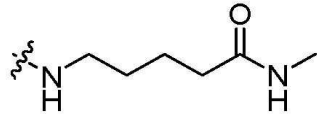
이



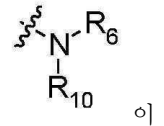
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



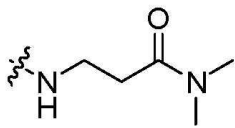
이



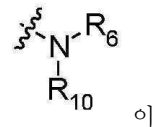
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



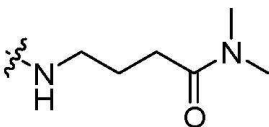
이



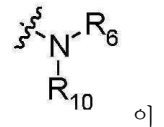
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



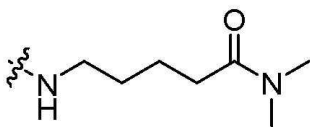
이



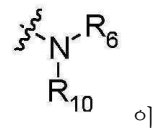
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



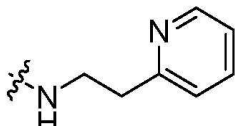
이



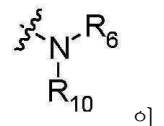
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



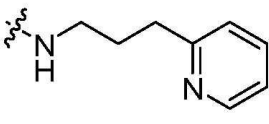
이



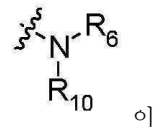
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



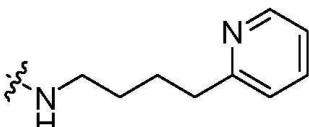
이



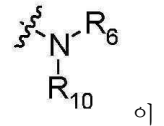
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



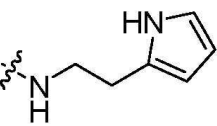
이



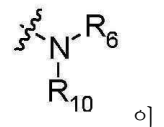
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



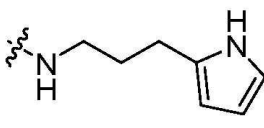
이



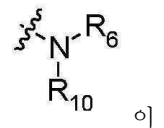
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



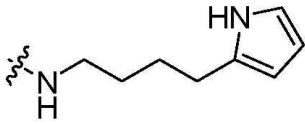
이



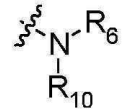
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



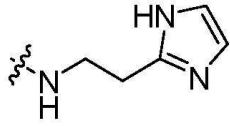
이



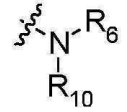
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



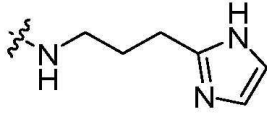
이



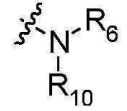
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



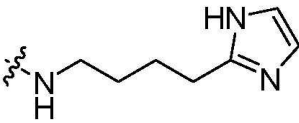
이



인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



이

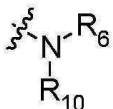
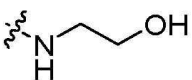


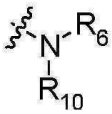
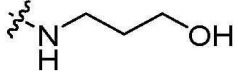
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

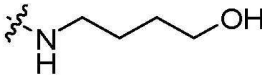
[0104]

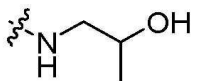
또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 $-CH_3$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 $-CH_2CH_3$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $-OH$, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, $-CN$, 알킨, C_1-C_6 알킬알킨, 할로, 아실, 아실옥시, $-CO_2H$, $-CO_2$ -알킬, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 및 일치환된 및 이치환된 아미노를 포함하는 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $-OH$, 알콕시, 할로, 할로알킬, 및 일치환된 및 이치환된 아미노를 포함하는 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $-OH$, 알콕시, 할로, 할로알킬, 및 일치환된 및 이치환된 아미노를 포함하는 아미노로부터 선택되는 하나의 기로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 $-OH$, 할로, 및 일치환된 및 이치환된 아미노를 포함하는 아미노로부터 선택되는 하나의 기로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 $-OH$ 로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 각각의 R_{14} 및 R_{15} 가 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 각각의 R_{14} 및 R_{15} 가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 m 이 2-4인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 m 이 2인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 m 이 3인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 m 이 4인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 m 이 5인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mOR_{13}$ 이고 m 이 6인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

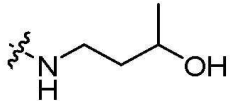
[0105]

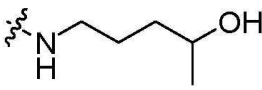
일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

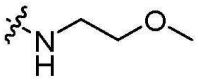
 이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

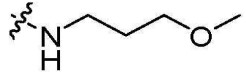
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

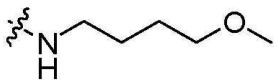
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

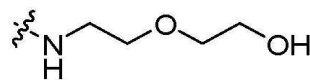
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

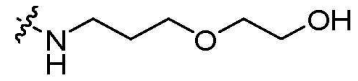
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

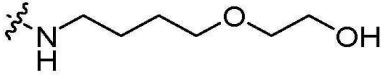
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

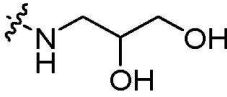
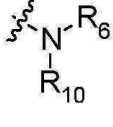
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

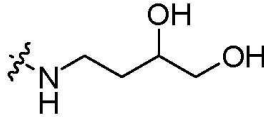
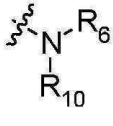
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

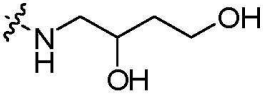
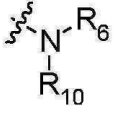
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

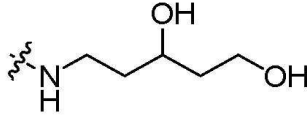
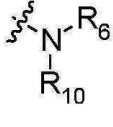
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

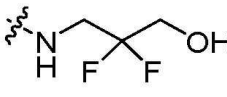
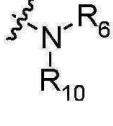
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

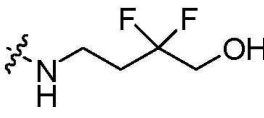
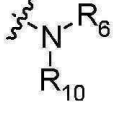
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

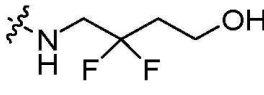
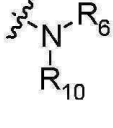
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

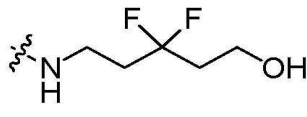
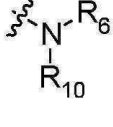
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

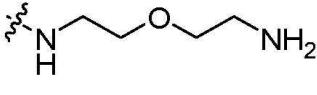
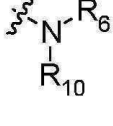
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

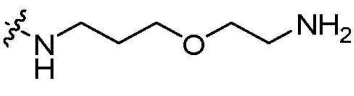
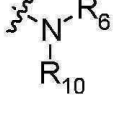
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

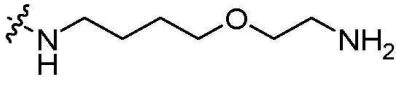
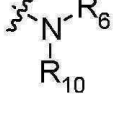
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

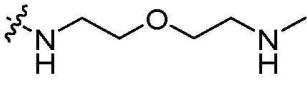
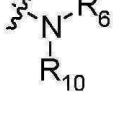
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

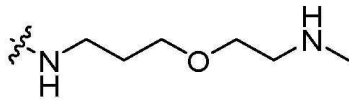
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

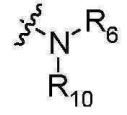
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

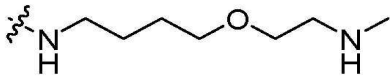
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이



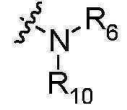
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



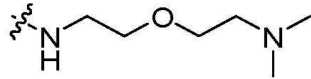
이



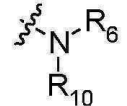
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



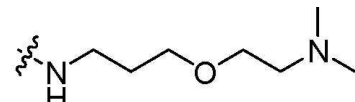
이



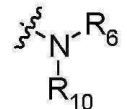
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



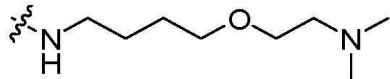
이



인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



이

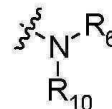
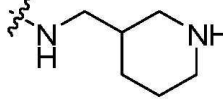


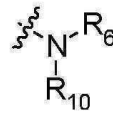
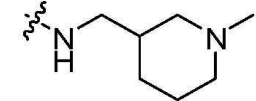
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

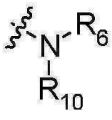
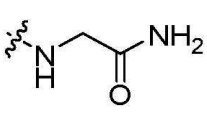
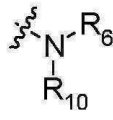
[0106]

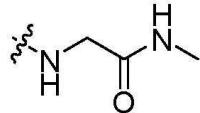
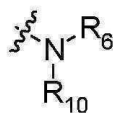
또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 치환 또는 비치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 비치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 비치환된 피페리딘인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 비치환된 피페라진인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 비치환된 모르폴린인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 C_1 - C_6 알킬로 치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 치환된 피페라진인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 $-C(=O)N(R_{18})_2$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 $-C(=O)N(R_{18})_2$ 이고 각각의 R_{18} 이 독립적으로 H 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 $-C(=O)N(R_{18})_2$ 이고 각각의 R_{18} 이 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 $-C(=O)N(R_{18})_2$ 이고 각각의 R_{18} 이 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 $-C(=O)N(R_{18})_2$ 이고 각각의 R_{18} 이 $-CH_3$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 R_{16} 이 $-C(=O)N(R_{18})_2$ 이고 하나의 R_{18} 은 H이고 하나의 R_{18} 은 $-CH_3$ 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 각각의 R_{14} 및 R_{15} 가 각각 독립적으로 H, 할로젠 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 각각의 R_{14} 및 R_{15} 가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 n 이 1인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 n 이 2인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 n 이 3인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 n 이 4인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_nR_{16}$ 이고 n 이 5인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

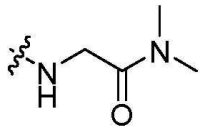
[0107]

일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에

서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

 이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

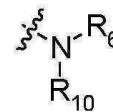
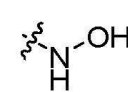
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

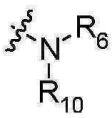
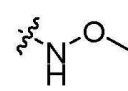
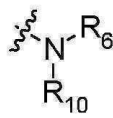
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

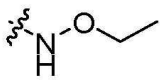
[0108]

또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂이고 R₂₂가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂이고 R₂₂가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂이고 R₂₂가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂이고 R₂₂가 -CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

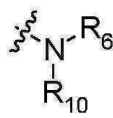
[0109]


일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

 이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

[0110]

또 다른 실시양태에서, R₆이 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

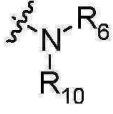

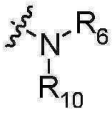
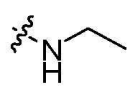
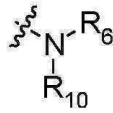
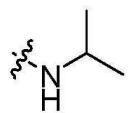
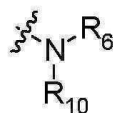
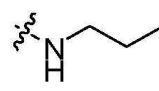
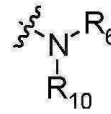
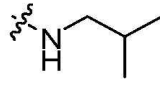
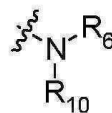
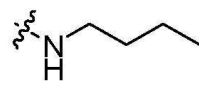
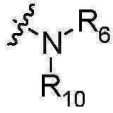
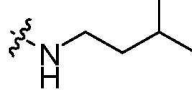
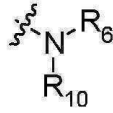
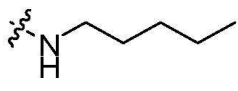
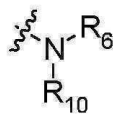
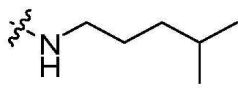
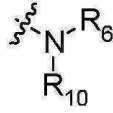
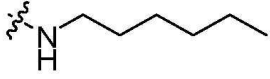
 인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

[0111]

또 다른 실시양태에서, R₆이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH(CH₃)₂인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH(CH₃)₂인 화학식(I)의 화합물이

제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₂CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH(CH₃)₂인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

[0112]


일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.


[0113]

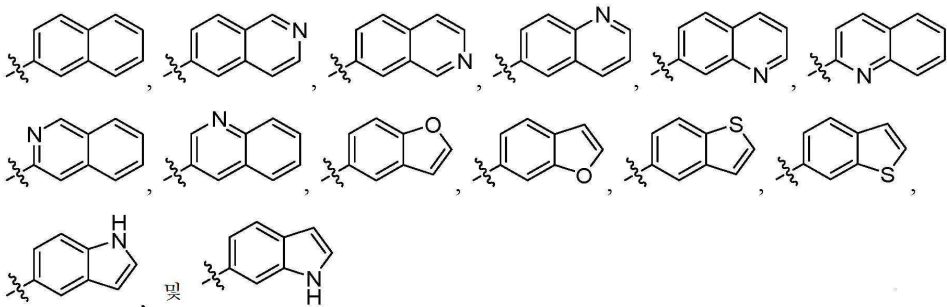
또 다른 실시양태에서, R₄가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 할로젠인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CF₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. R₄가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CH₂CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CH(CH₃)₂인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또


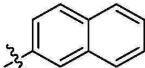
다른 실시양태에서, R₄가 시클로프로필인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로아릴인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.


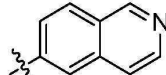
[0114] 또 다른 실시양태에서, R₅가 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 할로겐인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 F인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 Cl인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 -CF₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 -CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 -CH₂CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 -CH(CH₃)₂인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 비치환된 C₃-C₈시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 시클로프로필인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로아릴인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.


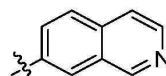
[0115] 또 다른 실시양태에서,  이 비치환된 나프탈렌 또는 비치환된 비시클릭 C₅-C₉헤테로아릴인 화학식


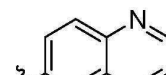
(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이

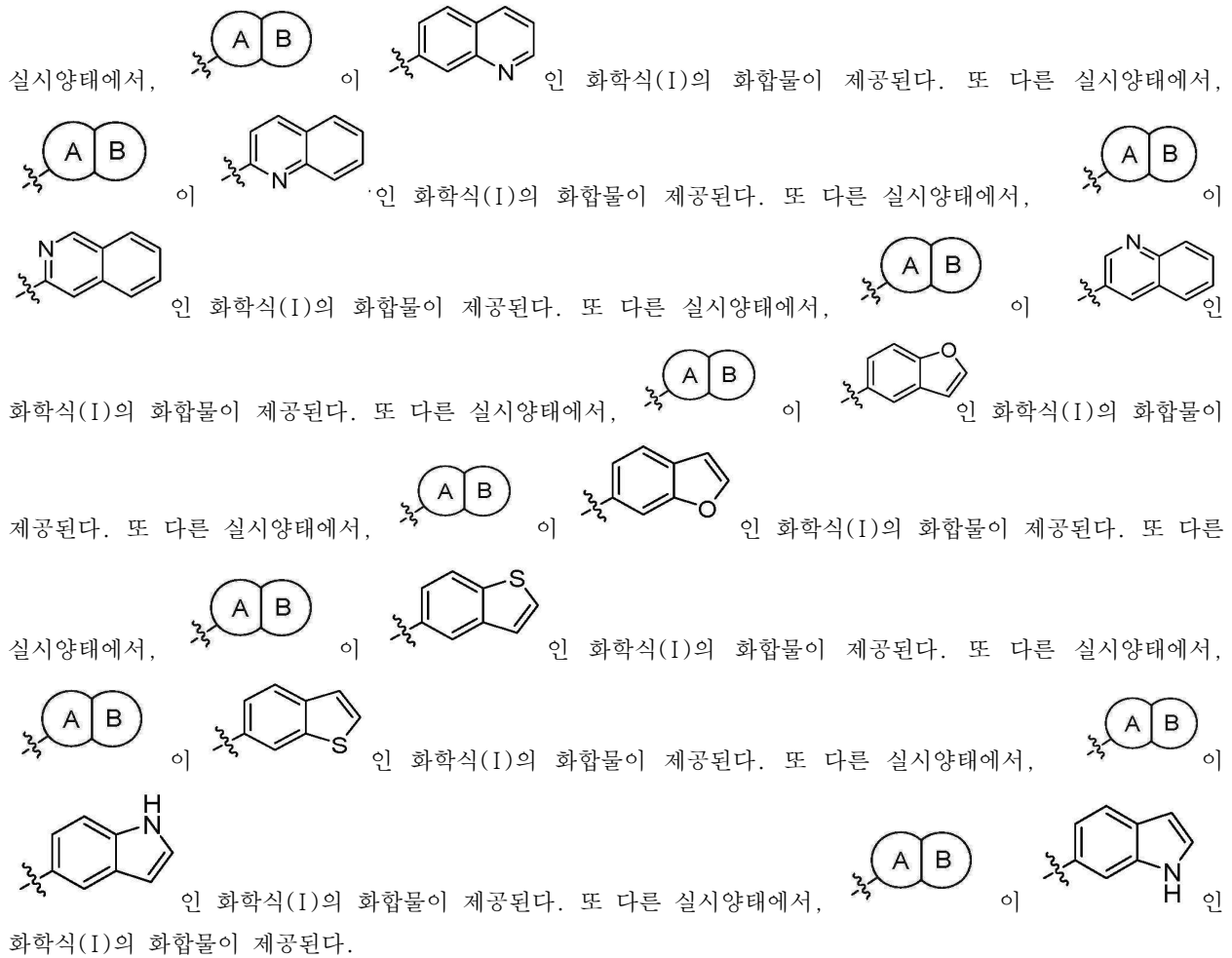


[0116] 로부터 선택되는 것인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이 

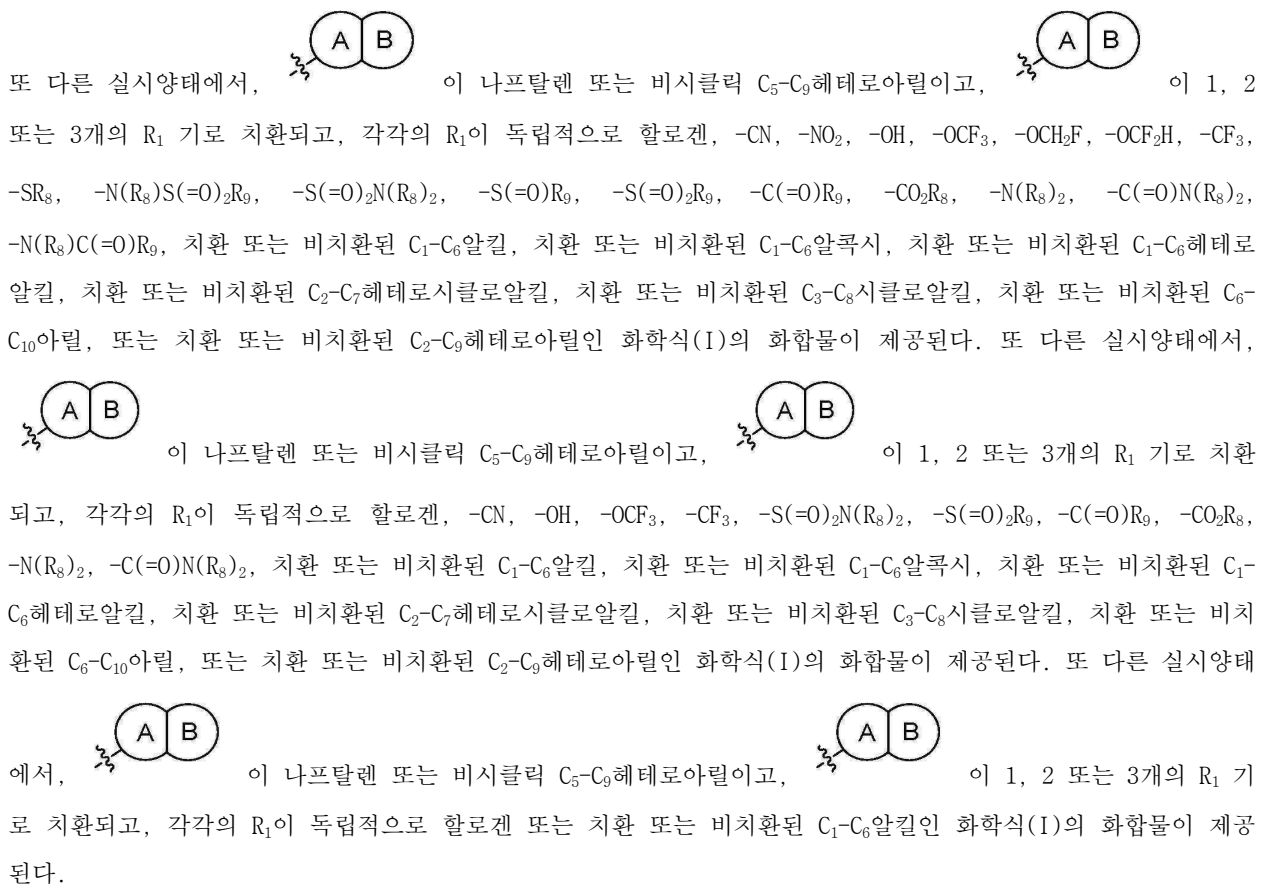
인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의

화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이

제공된다. 또 다른 실시양태에서,  이  인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른



[0118]



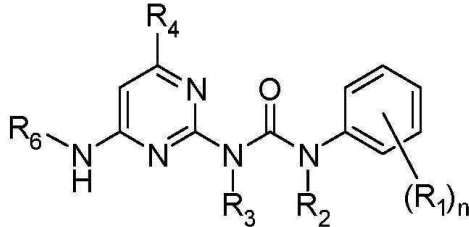
[0119] 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

[0120] 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 각각 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬이고 R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 H가 아닌 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 C₁-C₄알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 C₃-C₆시클로알킬인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 시클로프로필인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 시클로펜틸인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 CH₃이고 R₃은 CH₃인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 C₁-C₄알킬이고 R₃은 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 CH₃이고 R₃은 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 C₃-C₆시클로알킬이고 R₃은 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 시클로프로필이고 R₃은 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 시클로펜틸이고 R₃은 H인 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

[0122] 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 함께 5원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 함께 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

[0123] 또 다른 측면에서, 본원에서 하기 화학식(II)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그가 설명된다:



[0124]

[0125] 화학식(II)

[0126] 상기 식 중에서,

[0127] 각각의 R₁은 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 페녹시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R₁은 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리 또는 치환 또는 비치환된 카르보시클릭 고리를 형성하고;

[0128] R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬, 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬이거나; 또는 R₂ 및 R₃은 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0129] R₄는 H, 할로젠, -CN, -OH, -CF₃, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;

[0130] R₆은 -OR₇이고;

[0131] R₇은 H, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

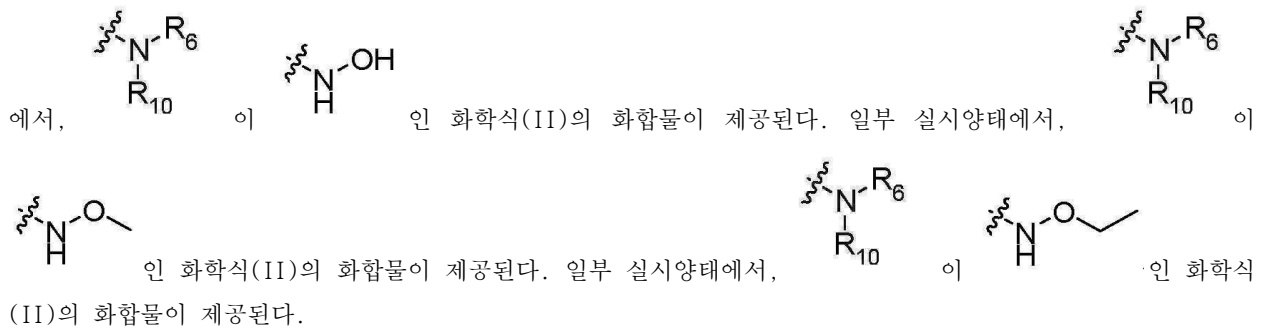
[0132] 각각의 R₉은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

[0133] 각각의 R₉은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴이고;

[0134] n은 0-5이다.

[0135] 한 실시양태에서, R₁₀이 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₀이 비치환된 C₁-C₄알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₀이 -CH₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다.

[0136] 또 다른 실시양태에서, R₇이 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₇이 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₇이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₇이 -CH₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태



[0137] 또 다른 실시양태에서, R₄가 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 할로젠인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CF₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CH₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CH₂CH₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CH(CH₃)₂인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 시클로프로필인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로아릴인 화학식(II)의 화합물이 제공된다.

[0138] 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 각각 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다.

[0139] 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬이고 R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 H가 아닌 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 C₁-C₄알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 CH₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 C₃-C₆시클로알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 시클로프로필인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 시클로펜틸인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 CH₃이

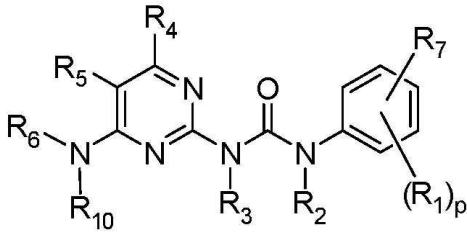
고 R₃은 CH₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 C₁-C₄알킬이고 R₃은 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 CH₃이고 R₃은 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 C₃-C₆시클로알킬이고 R₃은 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 시클로프로필이고 R₃은 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 시클로펜틸이고 R₃은 H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다.

[0140] 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 함께 5원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 함께 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화학식(II)의 화합물이 제공된다.

[0141] 또 다른 실시양태에서, n이 0인 화학식(II)의 화합물이 제공된다.

[0142] 또 다른 실시양태에서, 각각의 R₁이 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로아릴인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R₁이 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R₁이 독립적으로 할로젠, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로아릴인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R₁이 독립적으로 할로젠, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R₁이 독립적으로 할로젠, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시이고 n이 3인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R₁이 독립적으로 할로젠, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시이고 n이 2인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 3이고 각각의 R₁이 독립적으로 할로젠인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 2이고 각각의 R₁이 독립적으로 할로젠인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 2이고 각각의 R₁이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 2이고 각각의 R₁이 F인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 2이고 각각의 R₁이 독립적으로 Cl인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 1이고 R₁이 할로젠인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 1이고 R₁이 F인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 1이고 R₁이 Cl인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 1이고 R₁이 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 1이고 R₁이 CH₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 1이고 R₁이 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 1이고 R₁이 -OCH₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 1이고 R₁이 -OCF₃인 화학식(II)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, n이 1이고 R₁이 -OCF₂H인 화학식(II)의 화합물이 제공된다.

[0143] 또 다른 측면에서, 본원에서 하기 화학식(III)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그가 설명된다:



[0144]

화학식(III)

[0145]

상기 식 중에서,

[0146]

[0147]

각각의 R₁은 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;

[0148]

R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬이거나; 또는 R₂ 및 R₃은 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0149]

R₄ 및 R₅는 독립적으로 H, 할로젠, -CN, -OH, -CF₃, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;

[0150]

R₆은 H, 비치환된 C₁-C₆알킬, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂), -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃, -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆, 또는 -OR₂₂이고;

[0151]

R₇은 치환 또는 비치환된 페녹시 또는 -C(=O)R₂₃이고;

[0152]

각각의 R₈은 독립적으로 H 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

[0153]

각각의 R₉는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

[0154]

R₁₀은 H 또는 비치환된 C₁-C₄알킬이고;

[0155]

R₁₁은 H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, -C(=O)R₁₉, 또는 -S(=O)₂R₁₉이고;

[0156]

R₁₂는 H 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

[0157]

R₁₃은 H 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

[0158]

각각의 R₁₄ 및 R₁₅는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

[0159]

R₁₆은 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬 또는 -C(=O)N(R₁₈)₂이고;

[0160]

R₁₇은 -C(=O)R₂₀, -CO₂R₂₁, -C(=O)N(R₂₁)₂, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;

[0161]

각각의 R₁₈은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬이거나; 또는 2개의 R₁₈은 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0162]

R₁₉는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

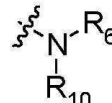
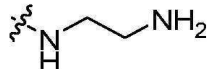
[0163]

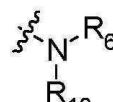
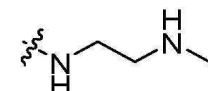
R₂₀은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

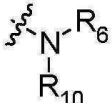
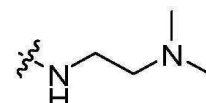
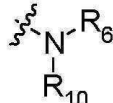
- [0164] 각각의 R_{21} 은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 2개의 R_{21} 은 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0165] R_{22} 는 H, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0166] R_{23} 은 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;
- [0167] m은 2-6이고;
- [0168] n은 1-5이고;
- [0169] p는 0-4이다.
- [0170] 한 실시양태에서, R_7 이 치환 또는 비치환된 페녹시인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_7 이 치환된 페녹시인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_7 이 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -OH, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, 알킬술폰, -CN, 알킨, C_1-C_6 알킬알킨, 할로, 아실, 아실옥시, $-CO_2H$, $-CO_2$ -알킬, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 및 일치환된 및 이치환된 아미노를 포함하는 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 페녹시인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_7 이 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -OH, 알콕시, 할로, 할로알킬 및 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 페녹시인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_7 이 알킬, 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 페녹시인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이고, R_7 이 알킬, 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 페녹시인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p가 1이고, R_7 이 알킬, 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 페녹시인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_7 이 비치환된 페녹시인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이고, R_7 이 비치환된 페녹시인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p가 1이고, R_7 이 비치환된 페녹시인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.
- [0171] 또 다른 실시예에서, R_7 이 $-C(=O)R_{23}$ 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_7 이 $-C(=O)R_{23}$ 이고 R_{23} 이 치환 또는 비치환된 페닐인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_7 이 $-C(=O)R_{23}$ 이고 R_{23} 이 비치환된 페닐인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_7 이 $-C(=O)R_{23}$ 이고 R_{23} 이 치환된 페닐인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_7 이 $-C(=O)R_{23}$ 이고 R_{23} 이 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -OH, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, 알킬술폰, -CN, 알킨, C_1-C_6 알킬알킨, 할로, 아실, 아실옥시, $-CO_2H$, $-CO_2$ -알킬, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 및 일치환된 및 이치환된 아미노를 포함하는 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 페닐인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_7 이 $-C(=O)R_{23}$ 이고 R_{23} 이 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -OH, 알콕시, 할로, 할로알킬 및 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 페닐인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_7 이 $-C(=O)R_{23}$ 이고 R_{23} 이 알킬, 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 페닐인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.
- [0172] 또 다른 실시양태에서, R_{10} 이 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{10} 이 비치환된 C_1-C_4 알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_{10} 이 $-CH_3$ 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.
- [0173] 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{12} 가 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{12} 가 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{12} 가 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{12} 가 $-CH_3$ 인 화학식(III)의 화합물이

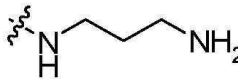
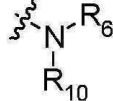
제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-CH_3$ 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-OH$ 로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-C(=O)R_{19}$ 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-C(=O)R_{19}$ 이고 R_{19} 가 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-C(=O)R_{19}$ 이고 R_{19} 가 $-CH_3$ 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-S(=O)_2R_{19}$ 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-S(=O)_2R_{19}$ 이고 R_{19} 가 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-S(=O)_2R_{19}$ 이고 R_{19} 가 CH_3 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 각각의 R_{14} 및 R_{15} 가 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 각각의 R_{14} 및 R_{15} 가 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 2-4인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 2인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 3인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 4인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 5인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 6인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

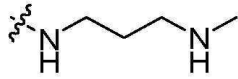
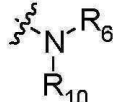
[0174]

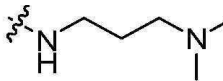
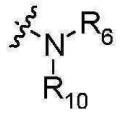
일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에

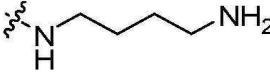
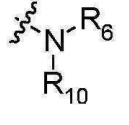
서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

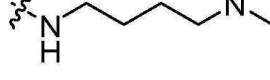
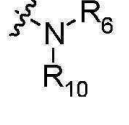
 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

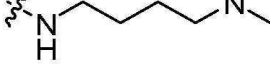
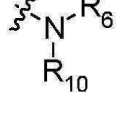
 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이


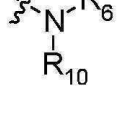
 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이


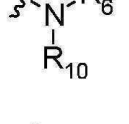

 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이


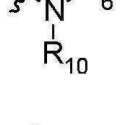

 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이


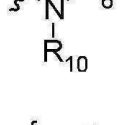

 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이


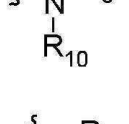

 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이


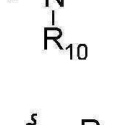

 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이


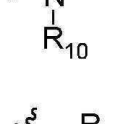

 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이


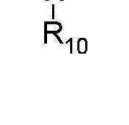

 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이

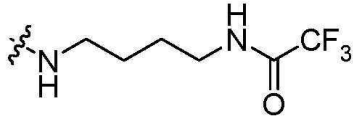

 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이


 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이


 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이


 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이


 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,
 
 이

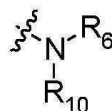
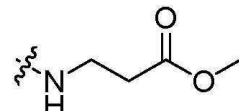


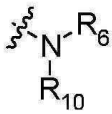
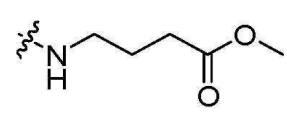
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

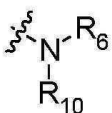
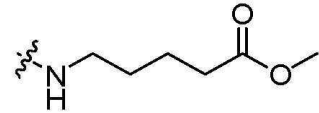
[0175]

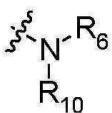
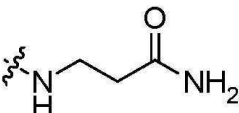
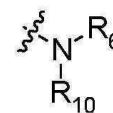
또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -C(=O)R₂₀인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -C(=O)R₂₀이고 R₂₀이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -CO₂R₂₁인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -CO₂R₂₁이고 R₂₁이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -CO₂R₂₁이고 R₂₁이 -CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -C(=O)N(R₂₁)₂인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -C(=O)N(R₂₁)₂이고 각각의 R₂₁이 독립적으로 H 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -C(=O)N(R₂₁)₂이고 각각의 R₂₁이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -C(=O)N(R₂₁)₂이고 각각의 R₂₁이 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -C(=O)N(R₂₁)₂이고 각각의 R₂₁이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -C(=O)N(R₂₁)₂이고 각각의 R₂₁이 -CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 -C(=O)N(R₂₁)₂이고 하나의 R₂₁은 H이고 하나의 R₂₁은 -CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 피롤인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 티오펜인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 푸란인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 이미다졸인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 옥사졸인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 이속사졸인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 피라졸인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 티아졸인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 이소티아졸인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 피리딘인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 피리미딘인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 R₁₇이 비치환된 피라진인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 각각의 R₁₄ 및 R₁₅가 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 각각의 R₁₄ 및 R₁₅가 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 m이 2-4인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 m이 2인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 m이 3인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 m이 4인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 m이 5인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₁₇이고 m이 6인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

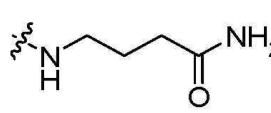
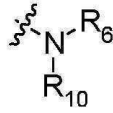
[0176]

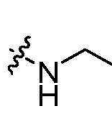
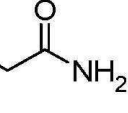
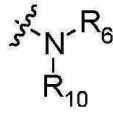
일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태

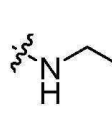
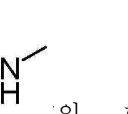
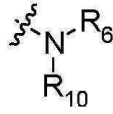
에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

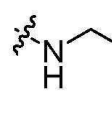
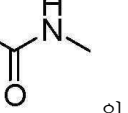
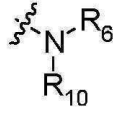
 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

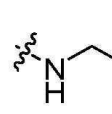
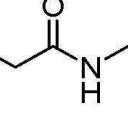
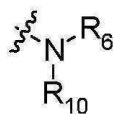
 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

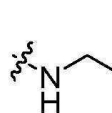
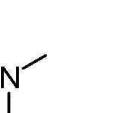
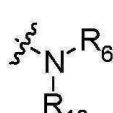
이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

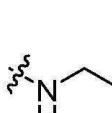
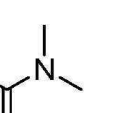
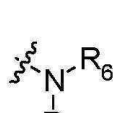
 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

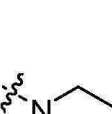
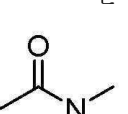
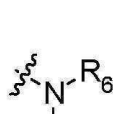
 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

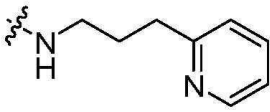
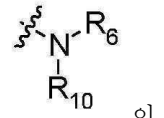
 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

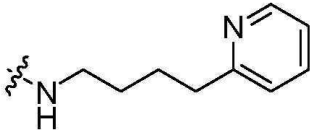
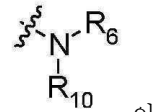
 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이



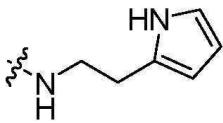
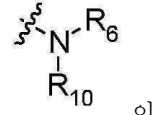
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



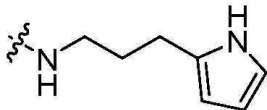
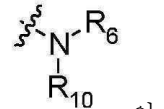
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



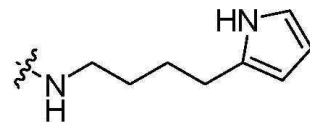
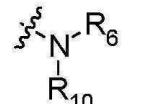
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



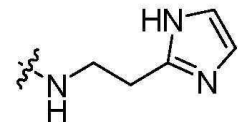
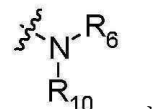
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



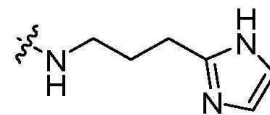
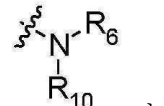
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



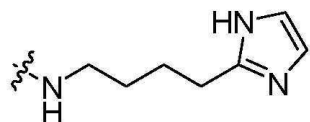
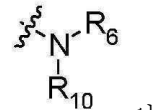
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



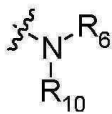
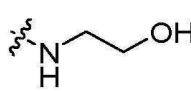
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

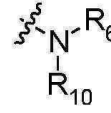
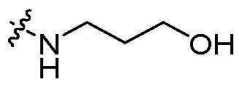
[0177]

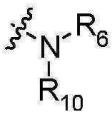
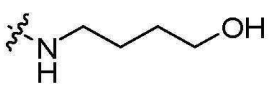
또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 R₁₃이 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 R₁₃이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 R₁₃이 -CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 R₁₃이 -CH₂CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 R₁₃이 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 R₁₃이 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -OH, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, 알킬술폰, 아릴술폰, -CN, 알킨, C₁-C₆알킬알킨, 할로, 아실, 아실옥시, -CO₂H, -CO₂-알킬, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 및 일치환된 및 이치환된 아미노를 포함하는 아

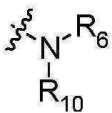
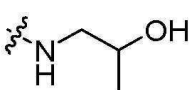
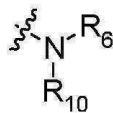
미노로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 R₁₃이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -OH, 알콕시, 할로, 할로알킬, 및 일치환된 및 이치환된 아미노를 포함하는 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 R₁₃이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -OH, 알콕시, 할로, 할로알킬, 및 일치환된 및 이치환된 아미노를 포함하는 아미노로부터 선택되는 하나의 기로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 R₁₃이 -OH, 할로, 및 일치환된 및 이치환된 아미노를 포함하는 아미노로부터 선택되는 하나의 기로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 R₁₃이 -OH로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 각각의 R₁₄ 및 R₁₅가 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 각각의 R₁₄ 및 R₁₅가 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 m이 2-4인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 m이 2인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 m이 3인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 m이 4인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 m이 5인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_mOR₁₃이고 m이 6인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

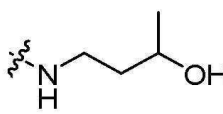
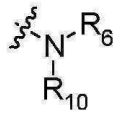
[0178]

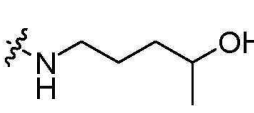
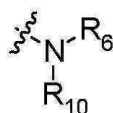
일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부

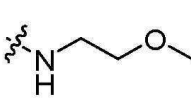
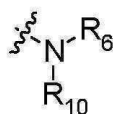
실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

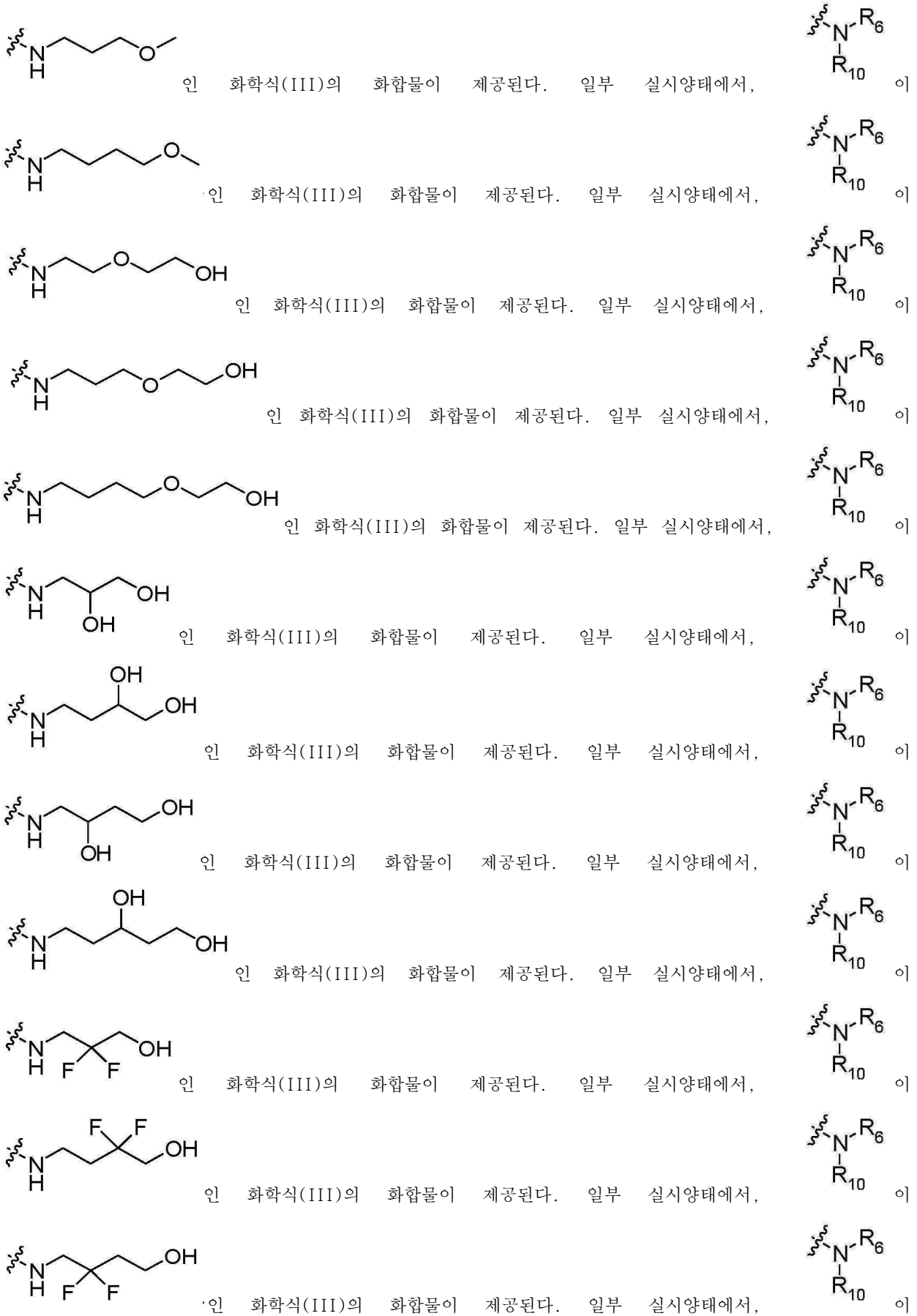
 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

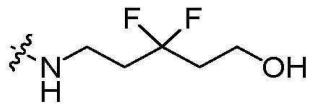
 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

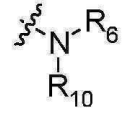
 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

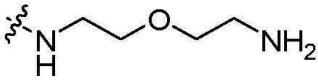




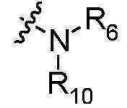
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



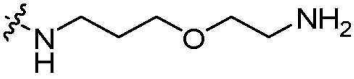
이



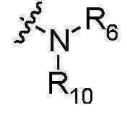
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



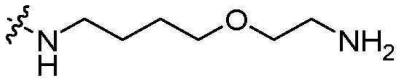
이



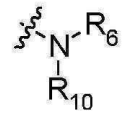
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



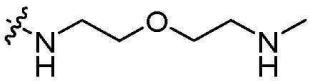
이



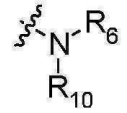
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



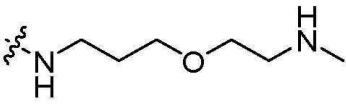
이



인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



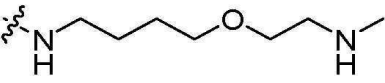
이



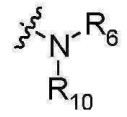
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



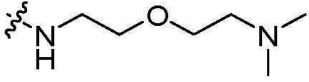
이



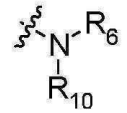
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



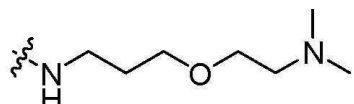
이



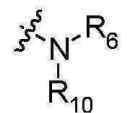
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



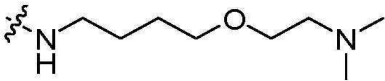
이



인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



이



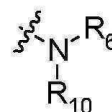
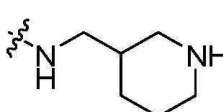
인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

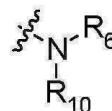
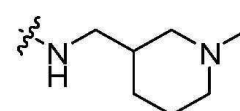
[0179]

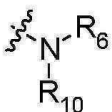
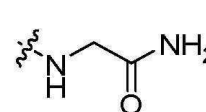
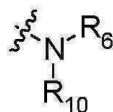
또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 비치환된 피페리딘인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 비치환된 피페라진인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 비치환된 모르폴린인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 C₁-C₆알킬로 치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이

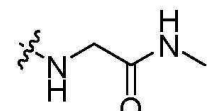
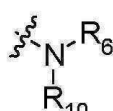
치환된 피페라진인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 -C(=O)N(R₁₈)₂인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 -C(=O)N(R₁₈)₂이고 각각의 R₁₈이 독립적으로 H 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 -C(=O)N(R₁₈)₂이고 각각의 R₁₈이 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 -C(=O)N(R₁₈)₂이고 각각의 R₁₈이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 -C(=O)N(R₁₈)₂이고 각각의 R₁₈이 -CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 R₁₆이 -C(=O)N(R₁₈)₂이고 하나의 R₁₈은 H이고 하나의 R₁₈은 -CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 각각의 R₁₄ 및 R₁₅가 각각 독립적으로 H, 할로젠 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 각각의 R₁₄ 및 R₁₅가 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 n이 1인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 n이 2인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 n이 3인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 n이 4인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(C(R₁₄)(R₁₅))_nR₁₆이고 n이 5인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

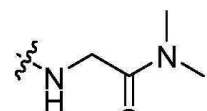
[0180]

일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태

에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

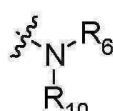
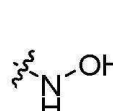
 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이

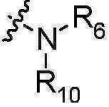
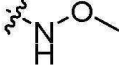
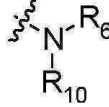
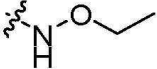
 인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

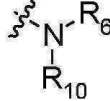

[0181]

또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂이고 R₂₂가 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂이고 R₂₂가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂이고 R₂₂가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -OR₂₂이고 R₂₂가 -CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

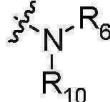

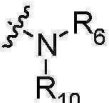
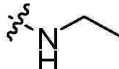
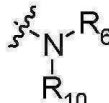
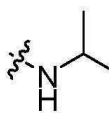
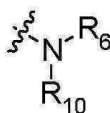
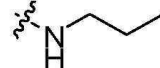
[0182]

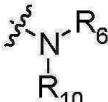
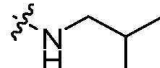
일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,

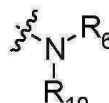
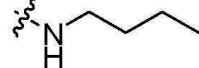
 이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

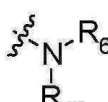
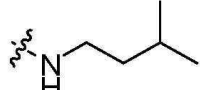
[0183] 또 다른 실시양태에서, R₆이 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

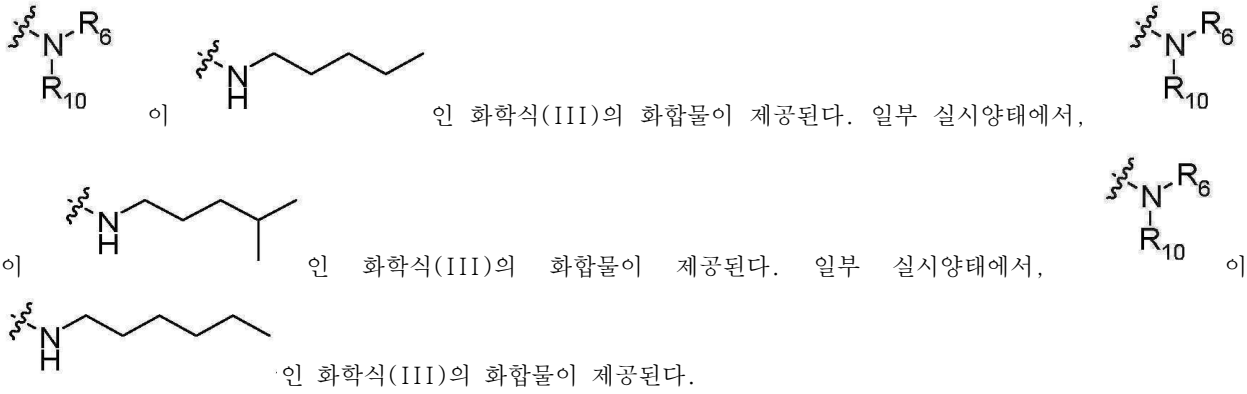
[0184] 또 다른 실시양태에서, R₆이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH(CH₃)₂인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH(CH₃)₂인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₂CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH(CH₃)₂인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

[0185] 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학

식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이

제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실

시양태에서,  이  인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



[0186] 또 다른 실시양태에서, R₄가 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 할로겐인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CF₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. R₄가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CH₂CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 -CH(CH₃)₂인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 시클로프로필인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₄가 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로아릴인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

[0187] 또 다른 실시양태에서, R₅가 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 할로겐인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 F인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 -CF₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 -CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 -CH₂CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 -CH(CH₃)₂인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₃-C₈시클로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 비치환된 C₃-C₈시클로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 시클로프로필인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₅가 치환 또는 비치환된 C₂-C₇헤테로아릴인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

[0188] 한 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

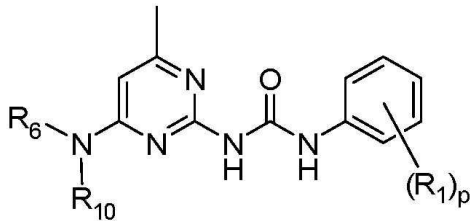
[0189] 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 각각 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

[0190] 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 각각 독립적으로 H, -CN, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₂-C₇헤테로시클로알킬이고 R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 H가 아닌 화학식(III)I의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 C₁-C₄알킬인 화학식(III)I의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 CH₃인 화학

식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 C₃-C₆시클로알킬인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 시클로프로필인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 H이고 R₃은 시클로펜틸인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 CH₃이고 R₃은 CH₃인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 C₁-C₄알킬이고 R₃은 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 CH₃이고 R₃은 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 C₃-C₆시클로알킬이고 R₃은 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 시클로프로필이고 R₃은 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂는 시클로펜틸이고 R₃은 H인 화학식(III)의 화합물이 제공된다.

[0191] 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 함께 5원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화학식(III)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₂ 및 R₃이 함께 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화학식(I)의 화합물이 제공된다.

[0192] 또 다른 측면에서, 본원에서 하기 화학식(IV)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그가 설명된다:



[0193] 화학식(IV)
 [0194] 상기 식 중에서,
 [0195] 각각의 R₁은 독립적으로 할로젠, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, 비치환된 C₁-C₆알킬, 비치환된 C₁-C₆알콕시, 비치환된 페닐 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로아릴이고;
 [0196] R₆은 H, 비치환된 C₁-C₆알킬, -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), 또는 -(CH₂)_mOR₁₃이고;

[0197] R₉는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

[0198] R₁₀은 H 또는 비치환된 C₁-C₄알킬이고;

[0199] R₁₁은 H, 비치환된 C₁-C₆알킬, -C(=O)R₉, 또는 -S(=O)₂R₉이고;

[0200] R₁₂는 H 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

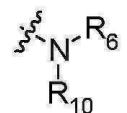
[0201] R₁₃은 H 또는 비치환된 C₁-C₆알킬이고;

[0202] m은 2-4이고;


[0203] p는 1-3이다.

[0204] 한 실시양태에서, R₁₀이 H인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₀이 비치환된 C₁-C₄알킬인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₁₀이 -CH₃인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다.

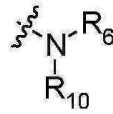

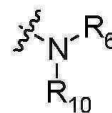
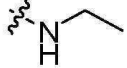
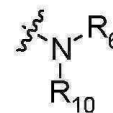
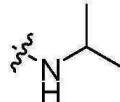
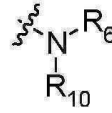
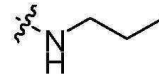
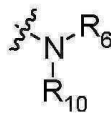
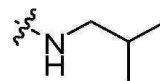
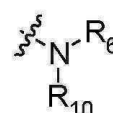
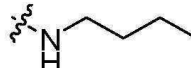
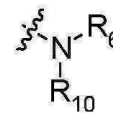
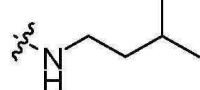
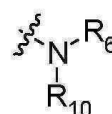

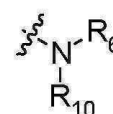
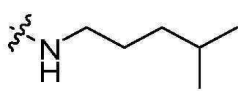
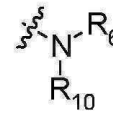
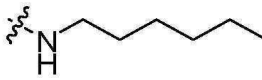
[0205] 또 다른 실시양태에서, R₆이 H인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



이

인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다.

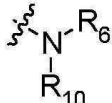
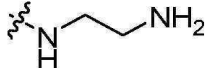
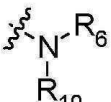
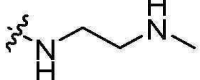
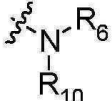
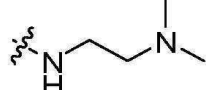
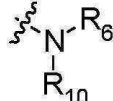

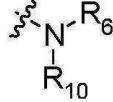
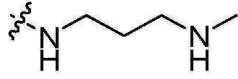
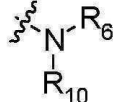
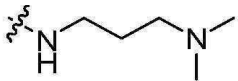
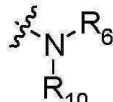
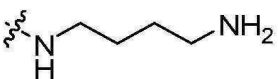
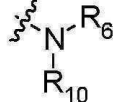
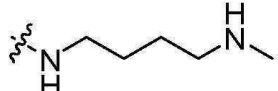
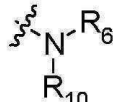
[0207] 또 다른 실시양태에서, R₆이 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₃인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₃인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH(CH₃)₂인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₃인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH(CH₃)₂인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₂CH₃인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH(CH₃)₂인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다.

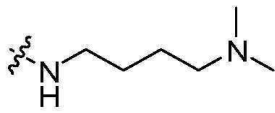
[0208] 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다.

[0209] 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂)인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이 -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂)이고 R₁₂가 H인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R₆이

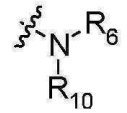
$-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{12} 가 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{12} 가 $-CH_3$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 H인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-CH_3$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-C(=O)R_{19}$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-C(=O)R_{19}$ 이고 R_{19} 가 $-CH_3$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-S(=O)_2R_{19}$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 R_{11} 이 $-S(=O)_2R_{19}$ 이고 R_{19} 가 $-CH_3$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 2인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 3인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ 이고 m 이 4인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다.

[0210]

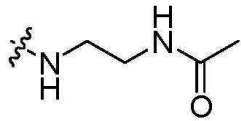
일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  이



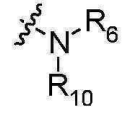
인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



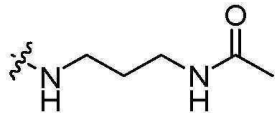
이



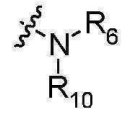
인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



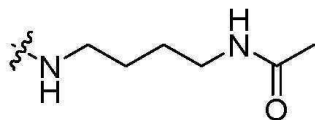
이



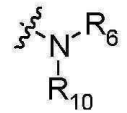
인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



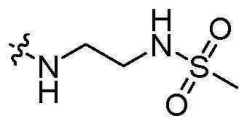
이



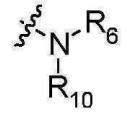
인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



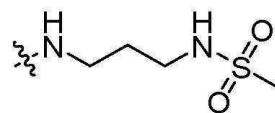
이



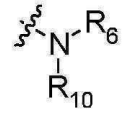
인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



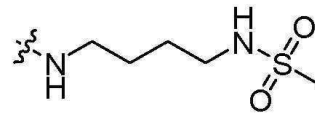
이



인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



이

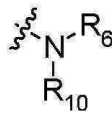
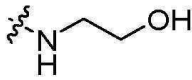


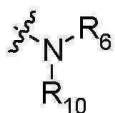
인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다.

[0211]

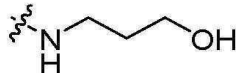
또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mOR_{13}$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 H인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 $-CH_3$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mOR_{13}$ 이고 R_{13} 이 $-CH_2CH_3$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mOR_{13}$ 이고 m 이 2인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mOR_{13}$ 이고 m 이 3인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 이 $-(CH_2)_mOR_{13}$ 이고 m 이 4인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다.

[0212]

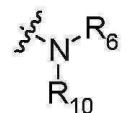
일부 실시양태에서,  이  인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



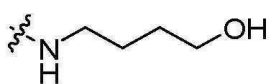
이



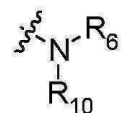
인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



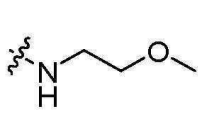
이



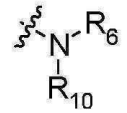
인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



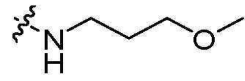
이



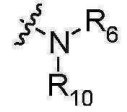
인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



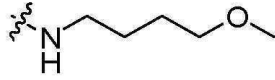
이



인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서,



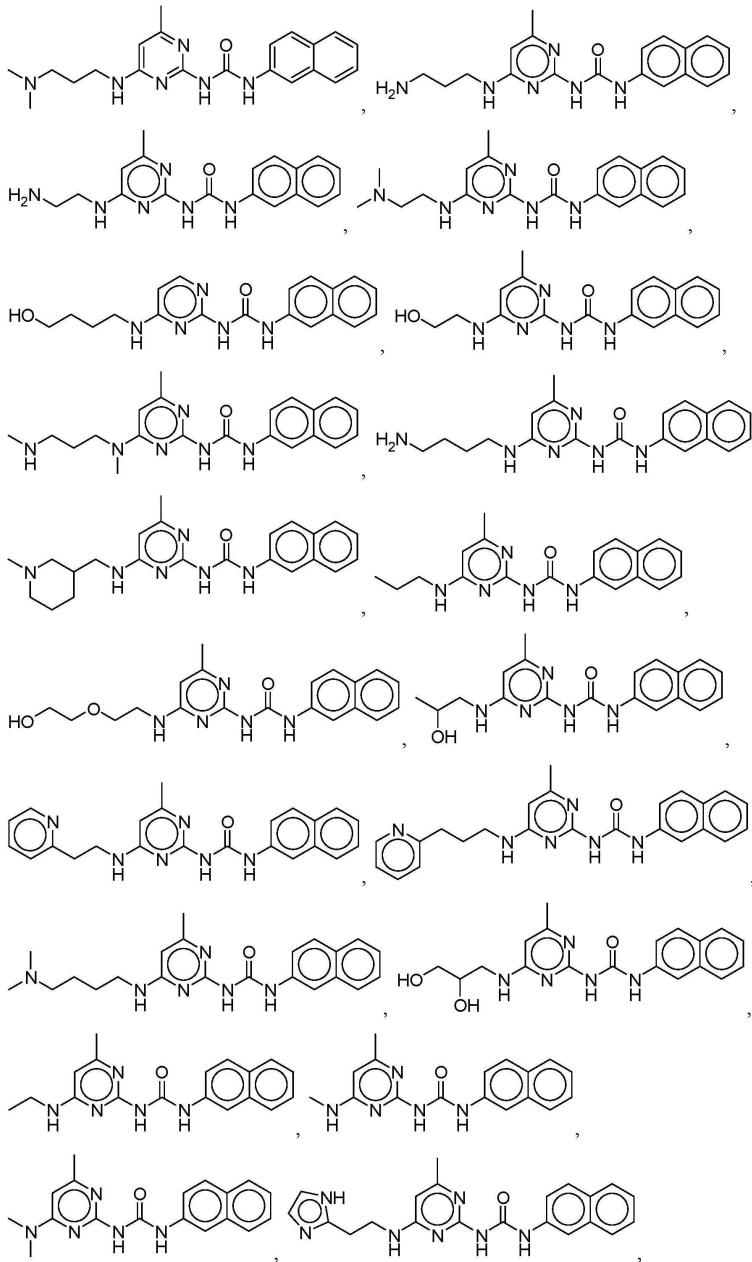
이



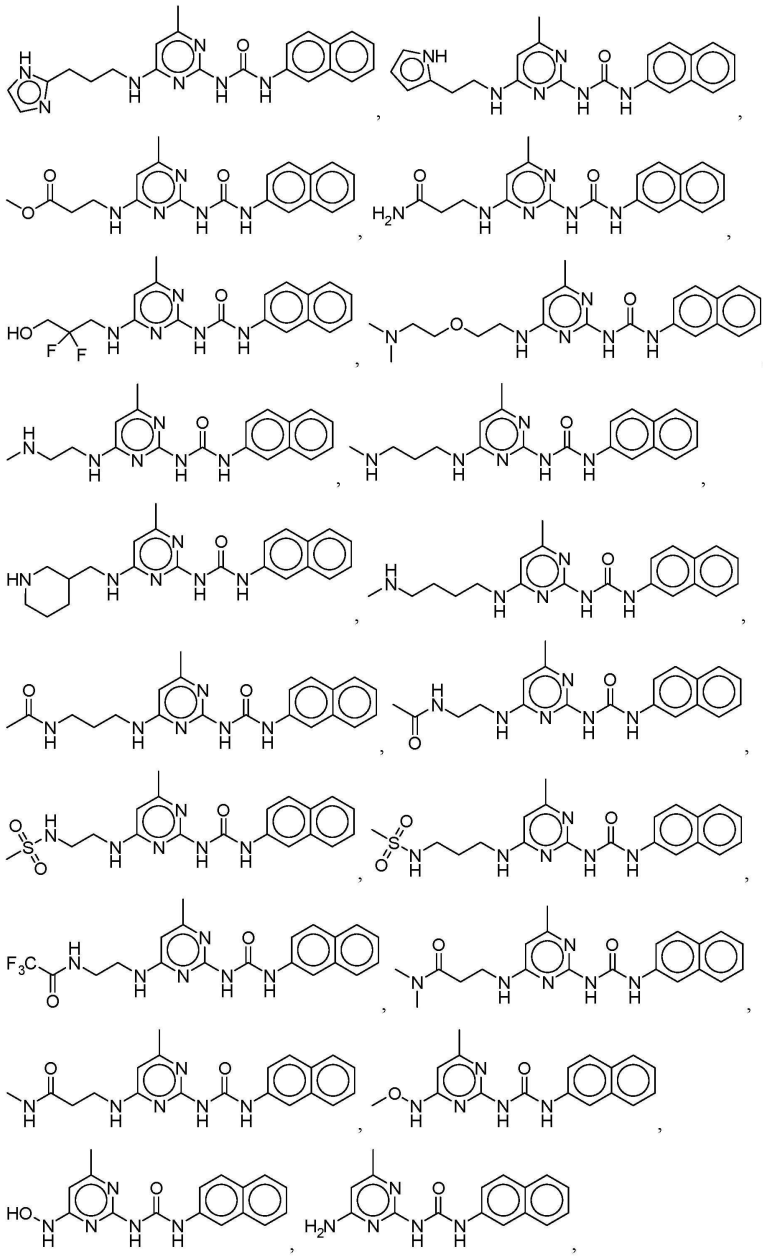
인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다.

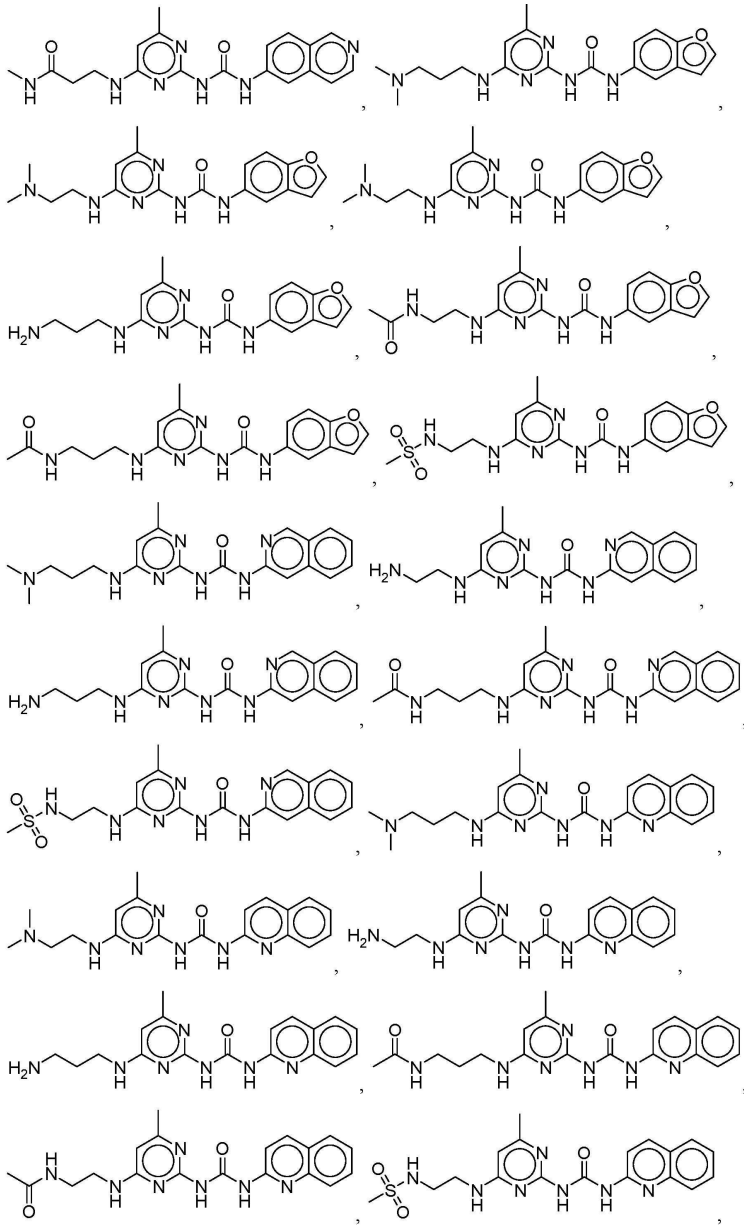
[0213] 또 다른 실시양태에서, 각각의 R_1 이 독립적으로 할로젠, $-OCF_3$, $-CF_3$, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 비치환된 페닐 또는 비치환된 C_2-C_9 헤테로아릴인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R_1 이 독립적으로 할로젠, $-OCF_3$, $-CF_3$, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시 또는 비치환된 페닐인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R_1 이 독립적으로 할로젠, $-OCF_3$, $-CF_3$, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시 또는 비치환된 페닐이고, p 가 3인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R_1 이 독립적으로 할로젠, $-OCF_3$, $-CF_3$, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시 또는 비치환된 페닐이고, p 가 2인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R_1 이 할로젠, $-OCF_3$, $-CF_3$, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시 또는 비치환된 페닐이고, p 가 1인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 3이고 각각의 R_1 이 독립적으로 할로젠인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 2이고 각각의 R_1 이 독립적으로 할로젠인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 2이고 각각의 R_1 이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 2이고 각각의 R_1 이 F인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 2이고 각각의 R_1 이 독립적으로 Cl인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 1이고 R_1 이 할로젠인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 1이고 R_1 이 F인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 1이고 R_1 이 Cl인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 1이고 R_1 이 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 1이고 R_1 이 CH_3 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 1이고 R_1 이 비치환된 C_1-C_6 알콕시인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 1이고 R_1 이 $-OCH(CH_3)_2$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 1이고 R_1 이 $-OCH_3$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 1이고 R_1 이 $-OCF_3$ 인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, p 가 1이고 R_1 이 비치환된 페닐인 화학식(IV)의 화합물이 제공된다.

[0214] 또 다른 실시양태에서, 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다:

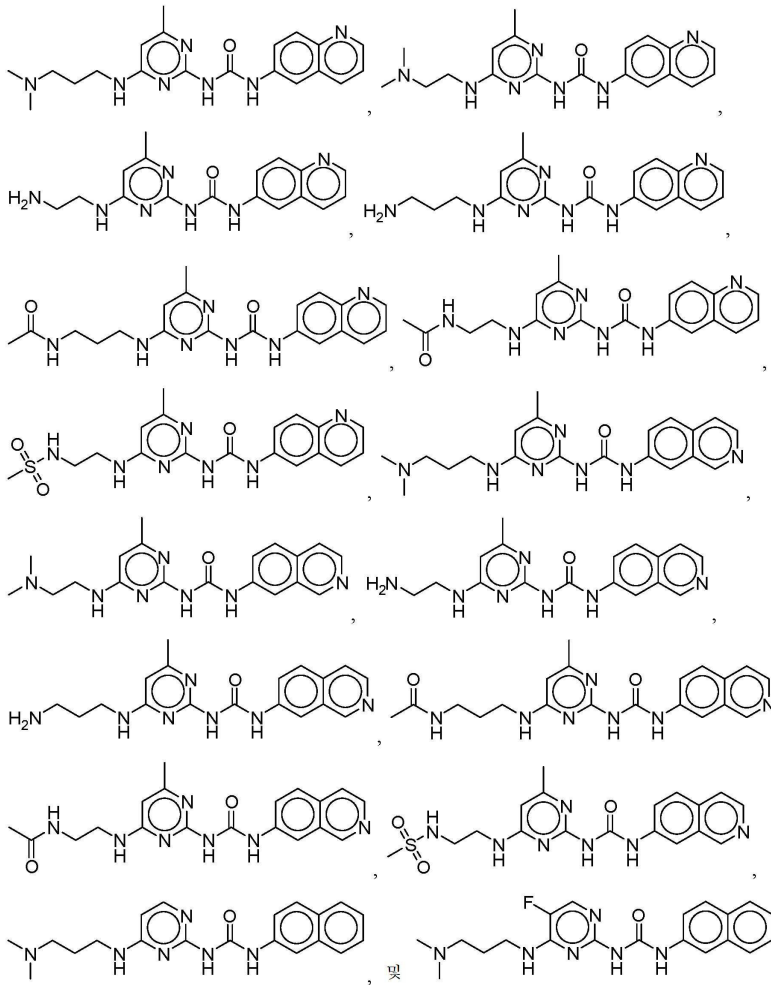


[0215]



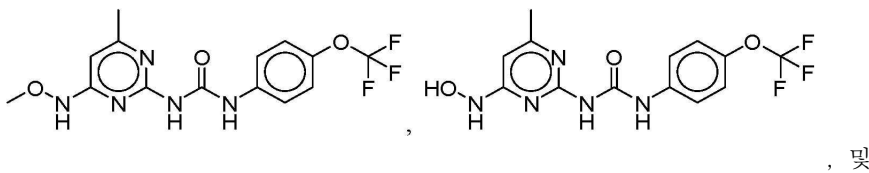


[0218]

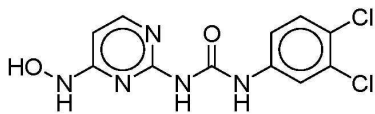


[0219]

[0220] 또 다른 실시양태에서, 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다:

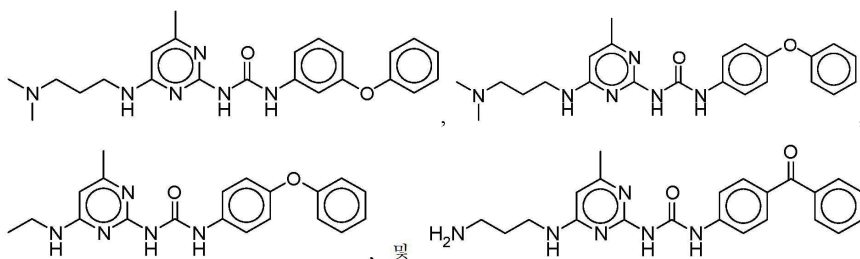


[0221]



[0222]

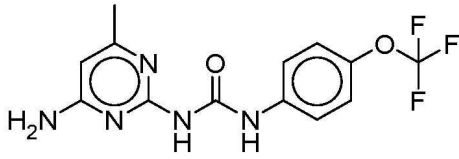
[0223] 또 다른 실시양태에서, 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다:



[0224]

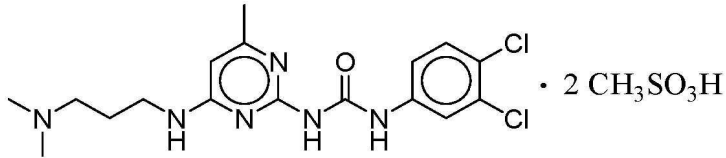
[0225] 또 다른 실시양태에서, 다음 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드

러그가 제공된다:



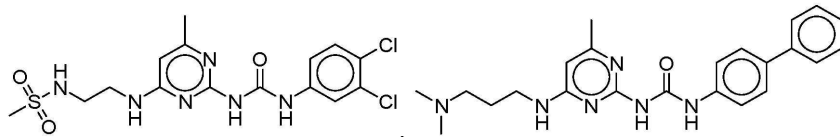
[0226]

[0227] 또 다른 실시양태에서, 다음 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다:

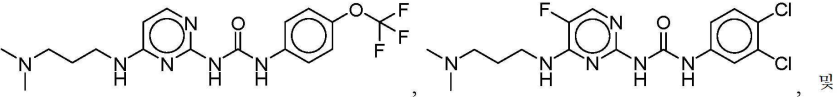
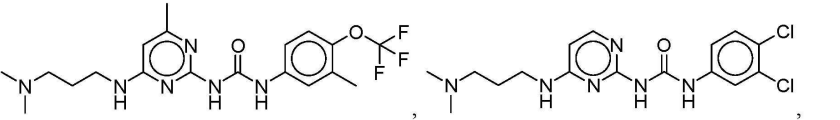
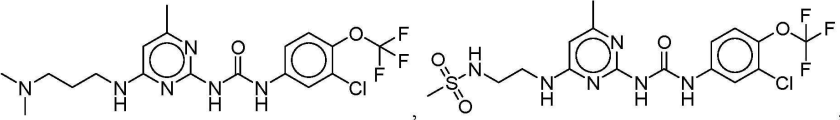
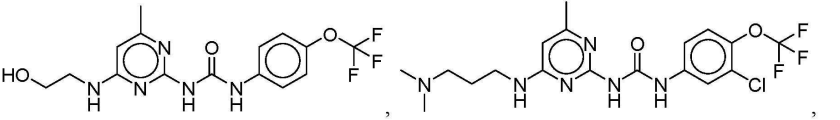
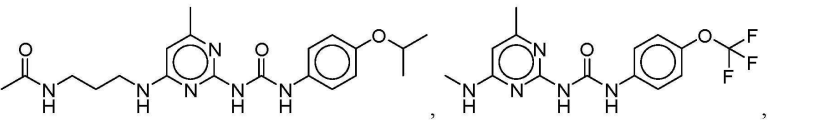
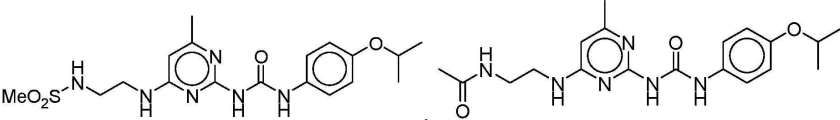
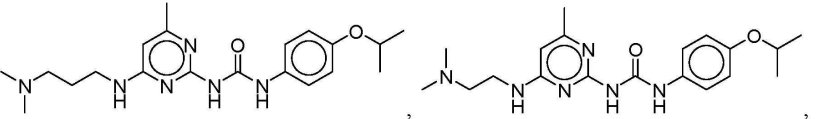
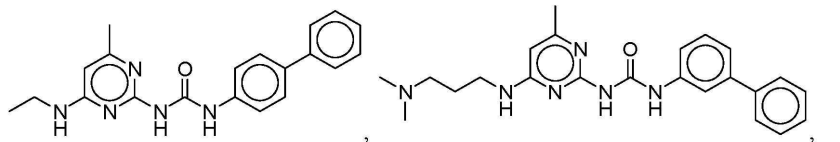


[0228]

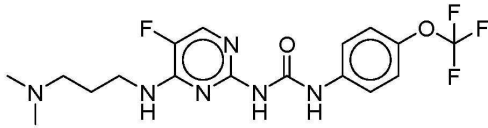
[0229] 또 다른 실시양태에서, 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다:



[0230]



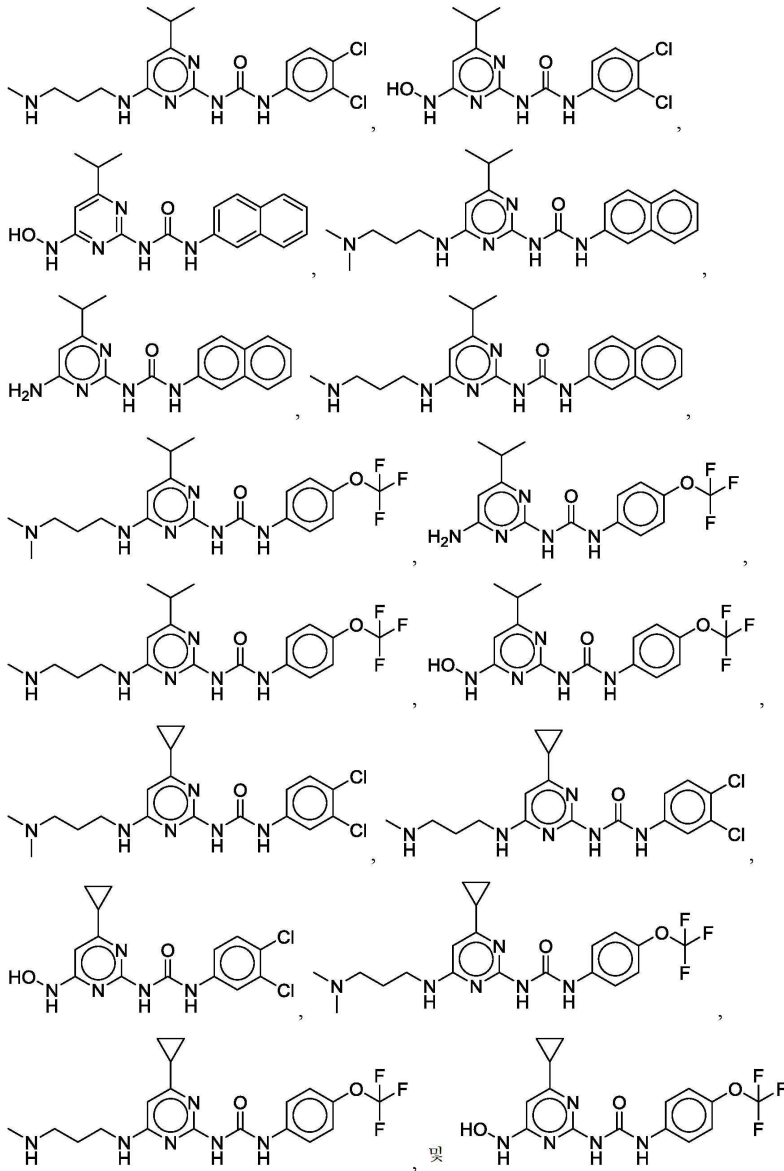
[0231]



[0232]

[0233]

또 다른 실시양태에서, 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다:



[0234]

[0235]

중수소(D 또는 ^2H) 수소의 안정한 비방사성 동위원소이고, 2.0144의 원자량을 갖는다. 수소는 동위원소 ^1H (수소 또는 프로튬), D (^2H 또는 중수소), 및 T (^3H 또는 삼중수소)의 혼합물로서 자연 발생한다. 중수소의 자연 존재비는 0.015%이다. 일반적으로, H 원자를 갖는 화합물에서, H 원자는 실질적으로 약 0.015%가 D인 H 및 D의 혼합물을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 중수소 농후 화합물은 중수소로 양성자를 교환하거나 중수소가 농후한 출발 물질 및/또는 중간체를 통해 달성된다.

[0236]

다양한 변수에 대해 상기 설명된 기의 임의의 조합은 본원에서 고려된다.

[0237]

명세서 전체에 걸쳐, 기 및 그의 치환체는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0238]

화합물의 추가 형태

[0239]

본원에서 설명되는 화합물은 몇몇 경우에 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 다른 입체이성체 형태로서

존재할 수 있다. 본원에서 제시되는 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라, 이의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성체의 분리는 크로마토그래피 또는 부분입체이성질체 형성 및 재결정화, 또는 크로마토그래피, 또는 이의 임의의 조합에 의한 분리에 의해 수행될 수 있다(본 개시내용을 위해 본원에 참고로 포함되는 문헌[Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981] 참조). 입체이성체는 또한 입체선택적 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0240] 몇몇 상황에서, 화합물은 호변이성질체로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체는 본원에서 설명되는 화학식 내에 포함된다.

[0241] 본원에서 설명되는 방법 및 조성물은 비결정질 형태 또는 결정질 형태(다형체로도 알려짐)의 사용을 포함한다. 본원에서 설명되는 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다. 또한, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사물질은 본 개시내용의 범위에 포함된다. 추가로, 본원에서 설명되는 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라, 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등에 의해 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 제시되는 화합물의 용매화된 형태는 또한 본원에 개시된 것으로 간주된다.

[0242] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 프로드러그로서 제조될 수 있다. "프로드러그"는 생체 내에서도 약물로 전환되는 약제를 의미한다. 프로드러그는, 몇몇 상황에서, 이들이 모 약물보다 용이하게 투여될 수 있기 때문에 종종 유용하다. 이들은 예를 들면 경구 투여에 의해 생체 이용 가능할 수 있지만, 모 약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 또한 모 약물보다 약제학적 조성물 내에서 개선된 가용성을 가질 수 있다. 프로드러그의 비제한적인 예는 수용성이 이동성에는 해로운 세포막을 가로질러 전달되는 것을 촉진하는 에스테르("프로드러그")로서 투여되지만, 그 후 수용성이 유리한 세포 내로 들어가면 활성 엔티티인 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되는, 본원에서 설명되는 화합물일 수 있다. 프로드러그의 추가의 예는 펩티드가 대사되어 활성 모이어티를 드러내는, 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 생체 내 투여시, 프로드러그는 화합물의 생물학적으로, 약제학적으로 또는 치료학적으로 활성인 형태로 화학적으로 전환된다. 특정한 실시양태에서, 프로드러그는 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 화합물의 생물학적으로, 약제학적으로 또는 치료학적으로 활성인 형태로 효소적으로 대사될 수 있다.

[0243] 프로드러그를 제조하기 위하여, 제약 활성 화합물은 활성 화합물이 생체 내에 투여되면 재생되도록 변형된다. 프로드러그는 대사적 안정성 또는 약물의 수송 특성을 변경하거나, 부작용 또는 독성을 차폐하거나, 약물의 향미를 개선하거나, 약물의 다른 특징 또는 특성을 변경하도록 설계될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 약동학적 과정 및 생체 내 약물 대사에 대한 지식을 통해, 제약 활성 화합물이 결정되면, 화합물의 프로드러그가 설계된다(예를 들면, 문헌[Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier *et al.*, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985; Rooseboom *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 56:53-102, 2004; Miller *et al.*, *J. Med. Chem.* Vol.46, no. 24, 5097-5116, 2003; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 41, 395-407, 2006] 참조).

[0244] 프로드러그가 생체 내에서 대사되어 본원에서 제시되는 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물을 생성하는, 본원에서 설명되는 화합물의 프로드러그 형태는 특히 청구 범위의 범위 내에 포함된다. 몇몇 경우에, 본원에서 설명되는 몇몇 화합물은 또 다른 유도체 또는 활성 화합물을 위한 프로드러그일 수 있다.

[0245] 프로드러그는 몇몇 상황에서, 이들이 모 약물보다 투여가 용이할 수 있기 때문에 종종 유용하다. 이들은, 예를 들면, 경구 투여에 의해 생체 이용 가능성이 있을 수 있지만 모 약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 또한 모 약물보다 약제학적 조성물 내에서 개선된 가용성을 가질 수 있다. 프로드러그는 부위 특이적 조직으로의 약물 수송을 향상시키는 개질제로서 사용을 위한 가역적 약물 유도체로서 설계될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 프로드러그의 설계는 유효한 수용성을 증가시킨다. 예를 들면, 문헌[Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen *et al.*, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]을 참조하고, 이들은 모두 상기 개시내용을 위해 본원에 참고로 포함된다.

- [0246] 본원에서 설명되는 화합물의 방향족 고리 부분 위의 부위는 다양한 대사 반응에 민감할 수 있고, 따라서, 단지 예로서 할로젠과 같은 방향족 고리 구조 상의 적절한 치환체의 도입은 이러한 대사 경로를 감소시키거나 최소화하거나 제거할 수 있다.
- [0247] 본원에서 설명되는 화합물은 동위원소(예를 들면, 방사성 동위원소) 또는 발색단 또는 형광 모이어티, 생물 발광 표지, 광 활성화 가능 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하고 이로 제한되지 않는 다른 수단에 의해 표지될 수 있다.
- [0248] 본원에서 설명되는 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환된다는 사실을 제외하고는 본원에서 제시되는 다양한 화학식 및 구조에서 언급되는 것들과 동일한, 동위원소로 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물 내에 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 을 포함한다. 본원에서 설명되는 특정한 동위원소로 표지된 화합물, 예를 들면, 방사성 동위원소, 예를 들면, ^3H 및 ^{14}C 가 도입되는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검증에서 유용하다. 추가로, 동위원소, 예를 들면, 중수소, 즉, ^2H 에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들면, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 필요성으로부터 야기된 특정한 치료적 이득을 제시할 수 있다.
- [0249] 추가의 또는 또 다른 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 그를 필요로 하는 유기체에 투여되면 대사되어 대사물질을 생성하고, 후속적으로 대사물질은 목적하는 치료 효과를 포함한 목적하는 효과를 생성하기 위해 사용된다.
- [0250] 본원에서 설명되는 화합물은 약제학적으로 허용되는 염으로서 형성되고/되거나 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 유형은 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다: (1) 화합물의 유리 염기 형태를 약제학적으로 허용되는 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메타인산 등과; 또는 유기산, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산, 부티르산, 페닐아세트산, 페닐부티르산, 발프로산 등과 반응시켜 형성된 산 부가 염; (2) 또 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면, 알칼리 금속 이온(예를 들면, 리튬, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토금속 이온(예를 들면, 마그네슘, 또는 칼슘), 또는 알루미늄 이온에 의해 치환될 때 형성된 염. 몇몇 경우에, 본원에서 설명되는 화합물은 유기 염기, 비제한적인 예를 들면, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 디시클로헥실아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민과 배위결합할 수 있다. 다른 경우에, 본원에서 설명되는 화합물은 아미노산, 비제한적인 예를 들면, 아르기닌, 리신 등과 염을 형성할 수 있다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 염을 형성하는데 사용되는 허용 가능한 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0251] 약제학적으로 허용되는 염에 대한 언급은 용매 부가 형태 또는 이의 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화물은 용매의 화학양론적 또는 비화학양론적 양을 함유하고, 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등에 의한 결정화 과정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되거나, 알콜레이트는 용매가 알콜인 경우에 형성된다. 본원에서 설명되는 화합물의 용매화물은 본원에서 설명되는 과정 동안 편리하게 제조되거나 형성될 수 있다. 추가로, 본원에서 설명되는 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라, 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본원에서 제공되는 화합물 및 방법을 위해 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주된다.
- [0252] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물, 예를 들면, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물은 비 결정질 형태, 분쇄된 형태 및 나노입자 형태를 포함하고 이로 제한되지 않는 다양한 형태로 존재한다. 추가로, 본원에서 설명되는 화합물은 다형체로도 알려진 결정질 형태를 포함한다. 다형체는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 충전 배열을 포함한다. 다형체는 일반적으로 상이한 X선 회절 패턴, 융점, 밀도, 경도, 결정형, 광학적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 다양한 인자, 예를 들면, 재결정화 용매, 결정화 비율, 및 보관 온도

는 단일 결정 형태가 우세하도록 유발할 수 있다.

[0253] 약제학적으로 허용되는 염, 다형체 및/또는 용매화물의 스크리닝 및 특성화는 열 분석, x선 회절, 분광학, 증기 흡착, 및 현미경을 포함하고 이로 제한되지 않는 다양한 기술을 사용하여 달성될 수 있다. 열 분석 방법은 열 화학적 분해 또는 열 물리적 공정을 나타내고, 이는 다형체 전이를 포함하고 이로 제한되지 않고, 이러한 방법은 다형체 형태들 사이의 관계를 분석하여 중량 손실을 결정하고, 유리 전이 온도를 확인하는데 사용되거나, 부형제 혼화성 연구에 사용된다. 이러한 방법은 시차 주사 열량계(DSC: Differential Scanning Calorimetry), 조절된 시차 주사 열량계(MDSC: Modulated Differential Scanning Calorimetry), 열중량 분석(TGA: Thermogravimetric analysis), 및 열중량 및 적외선 분석(TG/IR: Thermogravimetric and Infrared analysis)을 포함하고 이로 제한되지 않는다. X선 회절 방법은 단일 결정 및 분말 회절계 및 싱크로트론 광원(synchrotron source)을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 사용된 다양한 분광학 기술은 라만, FTIR, UV-VIS, 및 NMR(액체 및 고체 상태)을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 다양한 현미경 기술은 편광 현미경, 에너지 분산형 X선 분석(EDX: Energy Dispersive X-Ray Analysis)을 수행하는 주사 전자 현미경(SEM: Scanning Electron Microscopy), EDX를 수행하는 환경 주사 전자 현미경(기체 또는 수증기 대기에서), IR 현미경, 및 라만 현미경을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0254] 명세서 전체에 걸쳐, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0255] **화합물의 합성**

[0256] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 합성은 화학 문헌에 기재된 방법을 사용하여, 본원에서 설명되는 방법을 사용하여, 또는 이들의 조합에 의해 달성된다. 또한, 본원에서 제시되는 용매, 온도 및 기타 반응 조건은 다를 수 있다.

[0257] 추가의 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물 및 상이한 치환기를 갖는 기타 관련 화합물은 본원에 기재된 기술 및 물질뿐만 아니라, 예를 들어 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)](이들은 모두 상기 개시내용을 위해 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같이 관련 기술 분야에서 인정되는 것들을 사용하여 합성된다.

[0258] **특정 용어**

[0259] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 학술 용어는 특허 청구된 주제가 속하는 기술 분야에서 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 용어에 대한 다수의 정의가 존재하는 경우에, 이 섹션에서의 정의들이 우선적으로 적용된다. 본원에서 언급된 모든 특허, 특허 출원, 공개문헌 및 공개된 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열(예를 들면, 젠뱅크(GenBank) 또는 다른 데이터베이스에서 이용 가능한 서열)은 참고로 포함된다. URL 또는 다른 식별자 또는 주소를 언급하는 경우, 이러한 식별자가 변할 수 있고 인터넷에서 특정한 정보가 오갈 수 있지만, 등가의 정보가 인터넷을 검색함으로써 확인될 수 있다는 것이 이해된다. 이에 대한 언급은 이러한 정보의 이용 가능성 및 대중적인 보급의 증거를 제시한다.

[0260] 상기 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명을 위한 것으로서, 특허 청구된 임의의 주제를 제한하지 않는 것으로 이해된다. 본원에서, 단수형의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 복수형을 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "하나", "한" 및 "그"는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함하는 것임을 유의하여야 한다. 본원에서, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한, "및/또는"을 의미한다. 추가로, 용어 "포함하는" 및 다른 형태, 예를 들면, "포함하다", "포함한다", 및 "포함된"의 사용은 제한적인 의미가 아니다.

[0261] 본원에서 설명되는 섹션의 제목은 단지 조직적인 편성을 위한 것일 뿐, 설명되는 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0262] 표준 화학 용어의 정의는 문헌[Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York]을 포함하고 이로 제한되지 않는 참조 문헌에서 확인될 수 있다. 달리 나타

내지 않는 한, 질량 분광학, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약물학의 통상적인 방법이 사용될 수 있다.

- [0263] 구체적인 정의가 제공되지 않는 한, 본원에서 설명되는 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의학 및 제약 화학과 관련하여 사용되는 명명법, 및 이들 화학의 실험 절차 및 기술은 관련 기술 분야에서 인정된 것이다. 화학적 합성, 화학적 분석, 제약 제조, 제제화, 및 전달, 및 환자의 치료를 위해 표준 기술이 사용될 수 있다. 재조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성, 및 조직 배양 및 형질전환(예를 들면, 전기천공, 리포펙션)을 위한 표준 기술이 사용될 수 있다. 반응 및 정제 기술은, 예를 들면, 제조사의 설명서의 키트를 사용하여, 또는 관련 기술 분야에서 흔히 수행되는 바와 같이 또는 본원에서 설명되는 바와 같이 수행될 수 있다. 상기 기술 및 절차는 일반적으로 통상적인 방법으로, 본 명세서 전체에 걸쳐 언급되고 논의된 다양한 일반적인 것보다 보다 상세한 참조문헌에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.
- [0264] 본원에서 설명되는 방법 및 조성물이 본원에서 설명되는 특정한 방법, 프로토콜, 세포주, 구축물, 및 시약으로 제한되지 않고, 다양할 수 있음이 이해되어야 한다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정한 실시양태를 설명하기 위한 것이고, 본원에서 설명되는 방법, 화합물, 조성물의 범위를 제한하는 것을 의도하지 않음을 이해하여야 한다.
- [0265] 본원에서 사용되는 바와 같이, C₁-C_x는 C₁-C₂, C₁-C₃... C₁-C_x를 포함한다. C₁-C_x는 이것이 지정하는 모이어티를 만드는 탄소 원자의 수를 나타낸다(선택적인 치환기는 제외함).
- [0266] "알킬" 기는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 알킬 기는 불포화 단위를 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 알킬 모이어티는 "포화 알킬" 기일 수 있고, 이것은 임의의 불포화 단위(즉, 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합)를 함유하지 않는다는 것을 의미한다. 알킬 기는 또한 "불포화 알킬" 모이어티일 수 있고, 이것은 이것이 적어도 하나의 불포화 단위를 함유하는 것을 의미한다. 포화 또는 불포화 여부와 관계없이, 알킬 모이어티는 분지형, 선형 또는 환형일 수 있다.
- [0267] "알킬" 기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에 나타낼 때마다, "1 내지 6"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 의미하고; 예를 들면, "1 내지 6개의 탄소 원자"는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로부터 6개까지의 탄소 원자로 이루어질 수 있다는 것을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 발생도 포괄한다). 본원에서 설명되는 화합물의 알킬 기는 "C₁-C₆ 알킬" 또는 유사한 명칭으로서 지정될 수 있다. 단지 예시로서, "C₁-C₆ 알킬"은 알킬 사슬에 1 내지 6개의 탄소 원자가 존재하는 것을 나타내고, 즉, 알킬 사슬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸, 헥실, 프로펜-3-일(알틸), 시클로프로필 메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 것일 수 있다. 구조에 따라, 알킬 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알킬렌기)일 수 있다.
- [0268] "알콕시"는 "-O-알킬" 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0269] 용어 "알케닐"은 알킬 기의 처음 2개의 원자가 방향족 기의 부분이 아닌 이중 결합을 형성하는 알킬 기의 한 유형을 의미한다. 즉, 알케닐 기는 원자 -C(R)=CR₂로 시작하고, 여기서 R은 알케닐 기의 나머지 부분을 의미하고, 이것은 동일하거나 상이할 수 있다. 알케닐 기의 비제한적인 예는 -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH=C(CH₃)₂ 및 -C(CH₃)=CHCH₃을 포함한다. 알케닐 모이어티는 분지형, 선형 또는 환형(이 경우, 또한 "시클로알케닐" 기로도 알려질 것임)일 수 있다. 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소를 가질 수 있다. 알케닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 구조에 따라, 알케닐 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알케닐렌 기)일 수 있다.
- [0270] 용어 "알키닐"은 알킬 기의 처음 2개의 원자가 삼중 결합을 형성하는 알킬 기의 한 유형을 의미한다. 즉, 알키닐 기는 원자 -C≡C-R로 시작하고, 여기서 R은 알키닐 기의 나머지 부분을 의미한다. 알키닐 기의 비제한적인 예는 -C≡CH, -C≡CCH₃, -C≡CCH₂CH₃ 및 -C≡CCH₂CH₂CH₃이다. 알키닐 모이어티의 "R" 부분은 분지형, 선형 또는 환형일 수 있다. 알키닐 기는 2 내지 6개의 탄소를 가질 수 있다. 알키닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 구조에 따라, 알키닐 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알키닐렌 기)일 수 있다.
- [0271] "아미노"는 -NH₂ 기를 의미한다.
- [0272] 용어 "알킬아민" 또는 "알킬아미노"는 -N(알킬)_xH_y 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본원에서 정의된 바와 같고, x

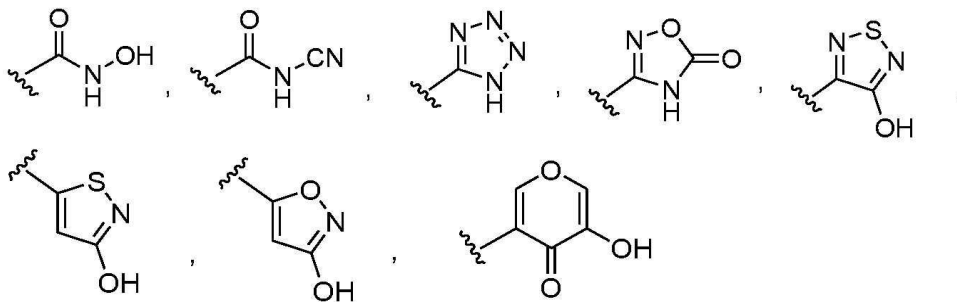
및 y는 x=1, y=1 및 x=2, y=0의 군으로부터 선택된다. x=2인 경우, 알킬 기는 이들이 부착되는 질소와 함께 선택적으로 시클릭 고리 시스템을 형성할 수 있다. "디알킬아미노"는 -N(알킬)₂ 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0273] 용어 "방향족"은 $4n+2\pi$ 전자를 함유하는 비편재된 π -전자 시스템을 갖는 평면 고리를 의미하고, 여기서 n은 정수이다. 방향족 고리는 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 9개 초과 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "방향족"은 아릴 기(예를 들면, 페닐, 나프탈레닐) 및 헤테로아릴 기(예를 들면, 피리디닐, 퀴놀리닐) 둘 모두를 포함한다.

[0274] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 의미한다. 아릴 고리는 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 9개 초과 탄소 원자에 의해 형성될 수 있다. 아릴 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 아릴 기의 예는 페닐, 및 나프탈레닐을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 구조에 따라, 아릴 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌 기)일 수 있다.

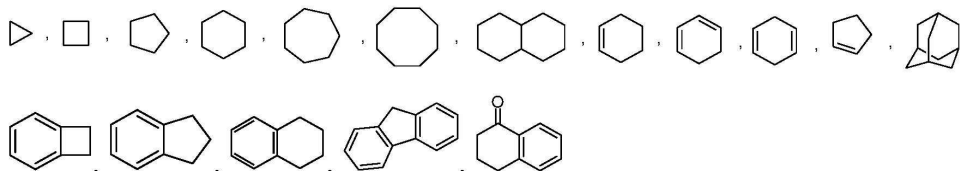
[0275] 용어 "카르보시클릭 고리"는 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 고리를 의미한다. 카르보시클릭 고리는 아릴 또는 시클로알킬일 수 있다.

[0276] "카르복시"는 -CO₂H를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 카르복시 모이어티는 카르복실산 모이어티와 유사한 물리적 및/또는 화학적 성질을 나타내는 관능기 또는 모이어티를 의미하는 "카르복실산 생동등체(bioisostere)"로 치환될 수 있다. 카르복실산 생동등체는 카르복실산 기의 것과 유사한 생물학적 성질을 갖는다. 카르복실산 모이어티를 갖는 화합물은 카르복실산 생동등체로 치환된 카르복실산 모이어티를 가질 수 있고, 카르복실산-함유 화합물과 비교시에 유사한 물리적 및/또는 생물학적 성질을 가질 수 있다. 예를 들면, 하나의 실시양태에서, 카르복실산 생동등체는 카르복실산 기와 거의 동일한 정도로 생리학적 pH에서 이온화된다. 카르복실산의 생동등체의 예는

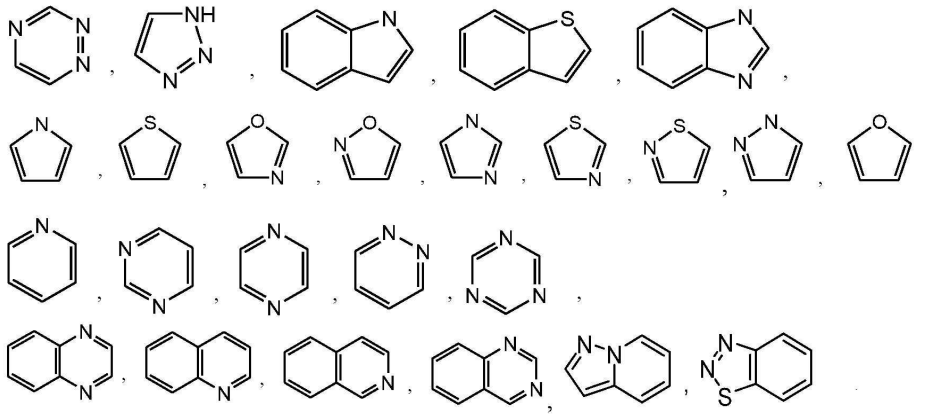


[0277] 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0279] 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭 비방향족 라디칼을 의미하고, 여기서 고리를 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)는 탄소 원자이다. 시클로알킬은 포화, 또는 부분적 불포화일 수 있다. 시클로알킬은 방향족 고리와 융합될 수 있다(이 경우, 시클로알킬은 비방향족 고리 탄소 원자를 통해 결합됨). 시클로알킬 기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 시클로알킬 기의 예시적인 예는 하기 모이어티 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다:

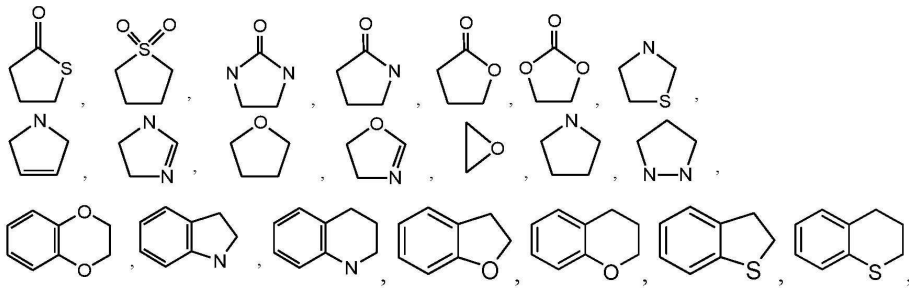


[0281] 용어 "헤테로아릴" 또는, 대안적으로, "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴 기를 의미한다. N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 모이어티는 고리의 적어도 하나의 골격 원자가 질소 원자인 방향족 기를 의미한다. 폴리시클릭 헤테로아릴 기는 융합되거나 융합되지 않을 수 있다. 헤테로아릴 기의 예시적인 예는 하기 모이어티 등을 포함한다:

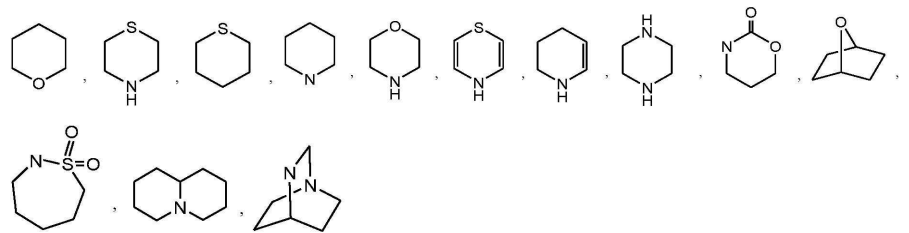


[0282]

[0283] "헤테로시클로알킬" 기 또는 "헤테로알리시클릭" 기는 적어도 하나의 골격 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자인 시클로알킬 기를 의미한다. 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합될 수 있다. 비방향족 헤테로사이클로도 언급되는 헤테로시클로알킬 기의 예시적인 예는 하기 등을 포함한다:



[0284]



[0285]

[0286] 용어 헤테로알리시클릭은 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 포함하고 이로 제한되지 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 달리 기재되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 고리에 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로시클로알킬에서 탄소 원자의 수를 지칭하는 경우, 헤테로시클로알킬에서 탄소 원자의 수는 헤테로시클로알킬을 구성하는 원자(즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)(헤테로원자를 포함)의 총수와 동일하지 않다는 것이 이해된다.

[0287] 용어 "헤테로시클릭 고리"는 적어도 하나의 골격 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자인 고리를 의미한다. 헤테로시클릭 고리는 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬일 수 있다.

[0288] 용어 "할로" 또는, 대안적으로, "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

[0289] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알킬 기를 의미한다. 할로젠은 동일할 수 있거나 상이할 수 있다. 할로알킬의 비제한적인 예는 $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_3$ 등을 포함한다.

[0290] 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 하나 이상의 불소 원자로 치환된 알킬 및 알콕시 기를 각각 포함한다. 플루오로알킬의 비제한적인 예는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_3$ 등을 포함한다. 플루오로알콕시 기의 비제한적인 예는 $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2CF_3$, $-OCF(CH_3)_2$ 등을 포함한다.

[0291] 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 골격 사슬 원자가 탄소 이외의 다른 원자, 예를 들면, 산소, 질소, 황, 인, 규소, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 알킬 라디칼을 의미한다. 헤테로원자(들)는 헤테로알킬 기의 임의의

내부 위치에 존재할 수 있다. 그 예는 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 추가로, 2개 이하의 헤테로원자는 예를 들면 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 와 같이 연속적일 수 있다. 헤테로원자의 수를 제외하고, "헤테로알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다.

[0292] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 하위구조의 일부로 간주되는 경우, 2개의 원자, 또는 2개의 모이어티 사이의 화학 결합을 의미한다.

[0293] 용어 "모이어티"는 분자의 특정한 분절 또는 관능기를 의미한다. 화학적 모이어티는 분자에 삽입되거나 첨부되는 화학적 엔티티로 종종 알려져 있다.

[0294] 본원에서 사용되는 바와 같이, 숫자 지정 없이 그 단독으로 표시되는 치환기 "R"은 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨), 및 헤테로시클로알킬로부터 선택된 치환기를 의미한다.

[0295] 용어 "선택적으로 치환된" 또는 "치환된"은 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $-\text{OH}$, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰시드, 아릴술폰시드, 알킬술폰, 아릴술폰, $-\text{CN}$, 알킨, C_1-C_6 알킬알킨, 할로, 아실, 아실옥시, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -알킬, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 및 일치환 및 이치환된 아미노기(예를 들면, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$)를 포함하는 아미노, 및 이들의 보호된 유도체로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가의 기(들)로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, 선택적인 치환기는 L^sR^s 일 수 있고, 여기서 각각의 L^s 는 독립적으로 결합, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬})-$, 또는 $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{알케닐})-$ 로부터 선택되고; 각각의 R^s 는 독립적으로 H, $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬})$, $(\text{C}_3-\text{C}_8\text{시클로알킬})$, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 및 C_1-C_6 헤테로알킬로부터 선택된다. 상기 치환기의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 상기 문헌[Greene and Wuts]과 같은 문헌에서 확인된다.

[0296] 본원에서 설명되는 방법 및 제제는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 구조를 갖는 화합물의 결정질 형태(다형체로도 알려짐), 또는 약제학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사물질의 사용을 포함한다. 몇몇 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체는 본원에서 제시되는 화합물의 범위 내에 포함된다. 추가로, 본원에서 설명되는 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라, 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 제시되는 화합물의 용매화 형태는 또한 본원에서 개시된 것으로 간주된다.

[0297] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로서 사용된다.

[0298] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물 및 비포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유동물 클래스의 임의의 구성원, 예를 들어 인간, 비인간 영장류, 예를 들면, 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예를 들면, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축, 예를 들면, 토끼, 개, 및 고양이; 설치류를 포함한 실험실 동물, 예를 들면, 래트, 마우스 및 기니 피그 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 비포유동물의 예는 조류, 어류 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 본원에서 제공되는 방법 및 조성물의 하나의 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0299] 용어 "질환" 또는 "병태"는 본원에서 제공되는 화합물 또는 방법으로 치료되는 상태 또는 치료될 수 있는 환자 또는 대상체의 건강 상태를 의미한다. 실시양태에서, 질환은 Olig2 또는 이상 Olig2 활성과 관련된(예를 들면, 이에 의해 유발된) 질환(예를 들면, 뇌암, 다형성 교모세포종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암, 백혈병, 또는 다운 증후군)이다. 질환, 장애, 또는 병태의 예는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 뇌암, 다형성 교모세포종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암, 백혈병, 다운 증후군, 결장직장암, 유두갑상선암, 간세포 암종, 알츠하이머(Alzheimer)병, 파킨슨(Parkinson) 병, 헌팅턴(Huntington) 병, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jakob) 병, 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커(Gerstmann-Straussler-Scheinker) 증후군, 프리온병, 신경변성 질환, 암, 심혈관 질환, 고혈압, 증후군 X, 우울증, 불안증, 녹내장, 인체 면역결핍 바이러스(HIV) 또는 후천성 면역결핍 증후군(AIDS), 신경변성, 알츠하이머병, 파킨슨병, 인지 향상, 쿠싱(Cushing) 증후

군, 애디슨(Addison) 병, 골다공증, 노쇠, 근육 노쇠, 염증성 질환, 골관절염, 류마티스성 관절염, 천식 및 비염, 부신 기능 관련 질환, 바이러스 감염, 면역결핍, 면역조절, 자가면역 질환, 알레르기, 상처 치유, 강박 행동, 다제내성, 중독, 정신병, 거식증, 악액질, 외상 후 스트레스 증후군, 수술 후 골절, 의학적 이화작용, 주요 정신병 우울증, 경도 인지 장애, 정신병, 치매, 고혈당증, 스트레스성 장애, 정신병약 유도 체중 증가, 섬망, 우울증 환자의 인지 장애, 다운 증후군을 갖는 개체에서 인지 저하, 인터페론-알파 요법과 관련된 정신병, 만성 통증, 위식도 역류 질환과 관련된 통증, 산후 정신병, 산후 우울증, 미숙아의 신경성 장애, 편두통, 뇌졸중, 동맥류, 뇌동맥류, 대뇌동맥류, 뇌 공격, 뇌혈관 장애, 허혈, 혈전증, 동맥색전증, 출혈, 일과성 허혈성 발작, 빈혈증, 색전증, 전신성 저관류, 정맥 혈전증, 관절염, 재관류 손상, 피부 질환 또는 병태, 여드름, 보통 여드름, 모공성 각화증, 급성, 전골수성 백혈병, 대머리, 여드름 주사비, 뱀비늘증, 색소성 건피증, 각화증, 신경아세포종, 진행성 골화성 섬유이형성증, 습진, 주사비, 일광 노출, 주름, 또는 미용적 병태. 몇몇 예에서, "질환" 또는 "병태"는 암을 나타낸다. 몇몇 추가의 예에서, "암"은 인간 암 및 암종, 육종, 선암종, 림프종, 백혈병 등, 예를 들어 고형 및 림프성 암, 신장암, 유방암, 폐암, 방광암, 결장암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 위암, 뇌암, 두경부암, 피부암, 자궁암, 고환암, 신경교종, 식도암, 및 간암, 예를 들어 간암종, 림프종, 예를 들어 B-급성 림프모구 림프종, 비호지킨 림프종(예를 들면, 버킷(Burkitt), 소세포, 및 대세포 림프종), 호지킨 림프종, 백혈병(AML, ALL, 및 CML을 포함), 또는 다발성 골수증을 포함한다.

[0300] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 백혈병, 암종 및 육종을 포함하는, 포유동물에서 발견되는 모든 유형의 암, 신생물 또는 악성 종양을 의미한다. 본원에 제공되는 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 암의 예는 갑상선, 내분비계, 뇌, 유방, 자궁경부, 결장, 두경부, 간, 신장, 폐, 비소세포 폐의 암, 흑색종, 중피종, 난소, 육종, 위, 자궁 또는 수모세포종을 포함한다. 추가의 예는 호지킨 질환, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경모세포종, 신경교종, 다형성 교모세포종, 난소암, 횡문근육종, 원발성 혈소판증가증, 원발성 거대 글로불린혈증, 원발성 뇌종양, 암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 유암종, 방광암, 전암성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 신경모세포종, 식도암, 비노생식관암, 악성 고갈습혈증, 자궁내막암, 부신피질암, 내분비 또는 외분비 췌장의 신생물, 수질 갑상선암, 수질 갑상선 암종, 흑색종, 결장직장암, 유두갑상선암, 간세포 암종, 또는 전립선암을 포함한다.

[0301] 용어 "백혈병"은 혈액 형성 장기의 진행성, 악성 질환을 광범위하게 의미하고, 일반적으로 혈액 및 골수에서 백혈구 및 이의 전구체의 기형 증식 및 발달을 특징으로 한다. 백혈병은 일반적으로 (1) 질환의 기간 및 특성 - 급성 또는 만성; (2) 관련된 세포의 유형; 골수(골수형성), 림프구(림프형성), 또는 단핵구; 및 (3) 혈액의 비정상 세포수의 증가 또는 비증가 - 백혈병성 또는 비백혈병성(아백혈병성)을 기초로 하여 임상적으로 분류된다. 본원에서 제공되는 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 백혈병은 예를 들면 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 비백혈병성 백혈병, 백혈구혈증 백혈병, 호염구성 백혈병, 미분화 세포 백혈병, 소 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 백혈병 진피, 배아 백혈병, 호산성 백혈병, 그로스(Gross) 백혈병, 모발세포 백혈병, 혈모세포성 백혈병, 혈구모세포성 백혈병, 조직구 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 급성 단핵구 백혈병, 백혈구감소 백혈병, 림프성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프형성 백혈병, 림프구 백혈병, 림프육종 세포 백혈병, 비만세포 백혈병, 거핵구 백혈병, 소골수모세포성 백혈병, 단핵구 백혈병, 골수모세포성 백혈병, 골수구성 백혈병, 골수 과립구성 백혈병, 골수단핵구 백혈병, 네겔리(Naegeli) 백혈병, 형질 세포 백혈병, 다발성 골수종, 형질세포성 백혈병, 전골수성 백혈병, 리더(Rieder) 세포 백혈병, 실링(Schilling) 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 아백혈병성 백혈병, 또는 미분화된 세포 백혈병을 포함한다.

[0302] 용어 "육종"은 일반적으로 배아 결합 조직과 같은 기질로 만들어진 종양을 의미하고, 일반적으로 원섬유성 또는 균질한 기질에 삽입된 긴밀하게 충전된 세포로 이루어진다. 본원에서 제공되는 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 육종은 연골육종, 섬유육종, 림프육종, 흑색육종, 점액육종, 골육종, 아베메티(Abemethy) 육종, 지방육종, 지방육종, 포상 연부 육종, 범랑아세포성 육종, 포도상 육종, 녹색종 육종, 양막 암종, 배아 육종, 윌름스(Wilms) 종양 육종, 자궁내막 육종, 기질 육종, 유잉(Ewing) 육종, 근막 육종, 섬유모세포성 육종, 거대 세포 육종, 과립구성 육종, 호지킨 육종, 특발성 다발성 색소성 출혈성 육종, B 세포의 면역모세포성 육종, 림프종, T-세포의 면역모세포성 육종, 쟈센(Jensen) 육종, 카포시(Kaposi) 육종, 쿠퍼(Kupffer) 세포 육종, 혈관육종, 백혈육종, 악성 간엽종 육종, 방광성 육종, 세망 육종, 라우스(Rous) 육종, 장액 낭종 육종, 활액 육종, 또는 말초혈관확장성 육종을 포함한다.

[0303] 용어 "흑색종"은 피부 및 다른 장기의 멜라닌세포계로부터 발생하는 종양을 의미하기 위해 사용된다. 본원에서 제공되는 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 흑색종은 예를 들면 선단 흑자성 흑색종, 무색소성 흑색종, 양

성 유년성 흑색종, 클라우드만(Cloudman) 흑색종, S91 흑색종, 하드딩-파세이(Harding-Passey) 흑색종, 유년성 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 악성 흑색종, 결절성 흑색종, 조갑하 흑색종, 또는 표적 확장성 흑색종을 포함한다.

[0304] 용어 "암종"은 주변 조직에 침투하여 전이를 유발하는 경향이 있는 상피 세포로 만들어진 악성 신성장물을 의미한다. 본원에서 제공되는 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 암종의 예는, 예를 들면, 수질 갑상선 암종, 갑상선 수질 갑상선 암종, 선방 암종, 선방상 암종, 선낭성 암종, 선양 낭성 암종, 선암종, 부신 피질의 암종, 폐포 암종, 폐포 세포 암종, 기저세포 암종, 바닥세포 암종, 기저양 암종, 바닥편평세포 암종, 세기관지폐포 암종, 세기관지 암종, 기관지원성 암종, 뇌양 암종, 담관세포 암종, 용모막 암종, 콜로이드 암종, 면포암, 자궁체부암, 사상암, 갑옷 암종, 피부암종, 원주상 암종, 원주상 세포 암종, 관암종, 듀럼 암종, 배아 암종, 뇌질모양 암종, 에피에르모이드(epiermoid) 암종, 선상피암종, 외방성 암종, 궤양성 암종, 섬유암종, 교암종, 아교질모양 암종, 거대 세포 암종, 거대세포암종, 샘 암종, 파립막 세포 암종, 모기질 암종, 혈액 암종, 간세포 암종, 허들(Hurthle) 세포 암종, 초자 암종, 하이페메프롤리드(hypemephroid) 암종, 영아 배아 암종, 제자리 암종, 표피내 암종, 상피내 암종, 크롬페처(Krompecher) 암종, 쿨치스키(Kulchitzky) 세포 암종, 대세포 암종, 수정체암종, 수정체 암종(carcinoma lenticulare), 지방종성 암종, 림프상피성 암종, 수양암종, 수질성 암종, 흑색종성 암종, 연성암종, 점액성 암종, 뮤시파름 암종(carcinoma muciparum), 점액 세포암종, 점액표피양 암종, 점막성 암종, 점액 암종, 점액 종양암, 비인강 암종, 귀리 세포 암종, 화골성 암종, 유골 암종, 유두암, 문맥주위부 암종, 전침입성 암종, 극세포 암종, 폴모양 암종, 신장의 신장 세포 암종, 예비 세포 암종, 육종양 암종, 시나이더 암종, 경성 암종, 응남 암종, 반지 세포 암종, 심플렉스 암종(carcinoma simplex), 소세포 암종, 슬레노이드 암종, 구상 세포 암종, 방추상 세포 암종, 해면양 암종, 편평 암종, 편평 세포 암종, 선조 암종, 모세혈관 확장성 암종, 혈관확장성 암종, 이행 세포 암종, 튜베로솜 암종(carcinoma tuberosum), 결핵성 암종, 우체상 암종, 또는 빌로솜 암종(carcinoma villosum)을 포함한다.

[0305] "이상 Olig2 활성화와 관련된 암"(본원에서 "Olig2 관련 암"으로도 언급됨)은 이상 Olig2 활성화(예를 들면, 돌연변이된 Olig2 유전자)에 의해 유발된 암이다. Olig2 관련 암은 뇌암, 다형성 교모세포종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암, 백혈병, T 세포 백혈병을 포함할 수 있다.

[0306] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태의 증상의 완화, 약화 또는 개선, 추가의 증상의 예방, 증상의 근본적인 원인의 개선 또는 예방, 질환 또는 병태의 억제, 예를 들면, 질환 또는 병태의 발달의 중지, 질환 또는 병태의 경감, 질환 또는 병태의 퇴행 유발, 질환 또는 병태에 의해 유발된 상태의 경감, 또는 질환 또는 병태의 증상을 예방학적으로 및/또는 치료학적으로 중단시키는 것을 포함한다. 예를 들면, 본원에서 제시되는 특정한 방법은 암의 발생을 감소시키거나 암의 퇴행을 야기함으로써 암을 성공적으로 치료한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에서 제시되는 특정한 방법은 다운 증후군의 발생을 감소시키거나, 다운 증후군의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 다운 증후군의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시킴으로써 다운 증후군을 성공적으로 치료한다.

[0307] 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정한 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의한 특정 질환, 장애 또는 병태의 증상의 개선은 영구적 또는 일시적, 지속적 또는 일시적 여부와 관계없이, 화합물 또는 조성물의 투여에 의해 달성되거나 이와 관련될 수 있는 중증도의 임의의 경감, 개시의 지연, 진행의 늦춤, 또는 기간의 단축을 의미한다.

[0308] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "조절하다"는 표적 단백질과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하여, 단지 예로서 표적의 활성을 억제하거나 표적의 활성을 제한하거나 감소시키는 것을 비롯하여 표적 단백질의 활성을 변경하는 것을 의미한다.

[0309] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절제"는 표적의 활성을 변경하는 화합물을 의미한다. 예를 들면, 조절제는 조절제의 부재 하에서의 활성의 규모와 비교할 때 표적의 특정 활성의 규모의 증가 또는 감소를 유발할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 조절제는 표적의 하나 이상의 활성의 규모를 감소시키는 억제제이다. 특정한 실시양태에서, 억제제는 표적의 하나 이상의 활성을 완전하게 방지한다. 몇몇 실시양태에서, Olig2 조절제는 세포에서 Olig2의 활성을 감소시키는 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, Olig2 질환 조절제는 Olig2와 연관된 질환(예를 들면, 암 또는 다운 증후군)의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 화합물이다.

[0310] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "표적 활성화"는 조절제에 의해 조절될 수 있는 생물학적 활성을 의미한다. 예시적인 특정 표적 활성화는 결합 친화도, 신호 전달, 효소 활성화, 종양 성장, 염증 또는 염증 관련 과정, 및 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상의 개선을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

- [0311] 본원에서 사용되는 바와 같이, Olig2 활성을 "억제하다", "억제하는", 또는 이 활성의 "억제제"라는 용어는 효소돌기아교세포 전사 인자 2 활성의 억제를 의미한다. 단백질-억제제 상호작용과 관련하여, 이들 용어는 억제제(예를 들면, Olig2 억제제 또는 Olig2 억제제 화합물)의 부재 하에 단백질(예를 들면, Olig2, 전사 인자)의 활성 또는 기능에 대한 단백질의 활성 또는 기능에 부정적인 영향을 주는 것(예를 들면, 감소시키는 것)(예를 들면, Olig2에 의해 조절되는 유전자 전사의 감소)을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 억제는 질환 또는 질환의 증상의 감소를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 억제는 신호 전달 경로 또는 시그널링 경로의 활성의 감소(예를 들면, Olig2에 의한 전사 조절 또는 Olig2에 의해 조절되는 전사와 관련된 경로의 감소)를 의미한다. 따라서, 적어도 부분적으로는, 억제는 부분적으로 또는 완전히 단백질(예를 들면, Olig2)의 자극을 차단하거나, 활성을 감소시키거나 방지하거나 지연시키거나, 또는 신호 전달 또는 효소 활성 또는 양을 불활성화하거나, 탈감작시키거나, 하향조절하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 억제는 Olig2의 억제를 의미한다.
- [0312] 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여 용어 "허용되는"은 본원에서 사용되는 바와 같이, 치료되는 대상체의 일반적인 건강에 지속적인 해로운 영향을 주지 않는 것을 의미한다.
- [0313] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용되는"은 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 파괴하지 않고 비교적 비독성인 물질, 예를 들면, 담체 또는 희석제를 의미하고, 즉, 물질은 바람직하지 않는 생물학적 효과를 유발하지 않으며 이것이 함유된 조성물의 임의의 성분과 해로운 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에 투여될 수 있다.
- [0314] 본원에서 사용되는 용어 "제약 조합물"은 하나 초과 활성 성분을 혼합하거나 조합함으로써 생성되고, 활성 성분의 고정된 조합물 및 고정되지 않은 조합물을 모두 포함하는 생성물을 의미한다. 용어 "고정된 조합물"은 하나 초과 활성 성분, 예를 들면 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 및 공동 제제(co-agent) 둘 모두가 환자에게 단일 엔티티 또는 투여량의 형태로 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "고정되지 않은 조합물"은 하나 초과 활성 성분, 예를 들면, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 및 공동 제제가 분리된 엔티티로서 동시에, 병용하여 또는 순차적으로, 특정한 시간 간격 제한 없이 투여되고, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에서 2종의 화합물의 유효한 수준을 제공하는 것을 의미한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들면, 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용할 수 있다.
- [0315] 용어 "약제학적 조성물"은 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물과 다른 화학적 성분, 예를 들면, 담체, 안정화제, 희석제, 분산화제, 현탁화제, 증점제, 및/또는 부형제의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 화합물의 유기체에 대한 투여를 용이하게 한다. 정맥 내, 경구, 에어로졸, 비경구, 눈, 폐 및 국소 투여를 포함하고 이로 제한되지 않는, 화합물을 투여하기 위해 여러 기술이 관련 기술 분야에 존재한다.
- [0316] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시키는, 투여되는 작용제 또는 화합물의 충분한 양을 의미한다. 그 결과는 질환의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 목적하는 변경일 수 있다. 예를 들면, 치료적 사용을 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유의한 감소를 제공하는데 필요한, 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적인 경우에 적절한 "유효한" 양은 용량 증가 연구와 같은 기술을 사용하여 측정할 수 있다.
- [0317] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "향상시키다" 또는 "향상시키는"은 목적하는 효과의 효능 또는 지속 시간을 증가시키거나 연장하는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 향상시키는 것과 관련하여, 용어 "향상시키는"은 시스템에 대한 다른 치료제의 효과를 효능 또는 지속 시간에서 증가시키거나 연장하는 능력을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "향상-유효량"은 목적하는 시스템에서 또 다른 치료제의 효과를 향상시키는데 적절한 양을 의미한다.
- [0318] "접촉하는"은 이의 보통 일반적인 의미에 따라 사용되고, 2종 이상의 별개의 종(예를 들면, 생체분자를 포함하는 화학적 화합물, 또는 세포)이 반응하거나 상호작용하거나 물리적으로 닿는데 충분하게 근접하도록 하는 과정을 의미한다. 그러나, 생성되는 반응 생성물은 첨가된 시약들 사이의 반응으로부터 직접적으로, 또는 반응 혼합물에서 생성될 수 있는 하나 이상의 첨가된 시약으로부터의 중간체로부터 생성될 수 있음을 이해하여야 한다. 용어 "접촉하는"은 2개의 종이 반응하거나 상호작용하거나 물리적으로 닿는 것을 허용하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 2개의 종은 본원에서 설명되는 바와 같은 화합물 및 단백질 또는 효소(예를 들면, Olig2)일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 단백질은 Olig2일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 접촉은 본원에서 설명되는 화합물이 전

사에 관여하는 단백질 또는 효소와 상호작용하는 것을 허용하는 것을 포함한다.

- [0319] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "공동 투여" 등은 단일 환자에 대한 선택된 치료제의 투여를 포함하는 것을 의미하고, 치료제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것을 의도한다.
- [0320] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "부형제" 또는 "담체"는 화합물의 세포 또는 조직 내로의 도입을 촉진하는 비교적 비독성인 화학적 화합물 또는 작용제를 의미한다.
- [0321] 용어 "희석제"는 관심 있는 화합물을 전달하기 전에 희석하기 위해 사용되는 화학적 화합물을 의미한다. 희석제는 또한 보다 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문에 화합물을 안정화하기 위해 사용될 수 있다. 포스페이트 완충 염수 용액을 포함하고 이로 제한되지 않는, 완충된 용액(또한 pH 조절 또는 유지를 제공할 수 있음) 중에 용해된 염을 관련 기술 분야에서 희석제로서 사용한다.
- [0322] 본원에서 설명되는 화합물의 "대사물질"은 화합물이 대사되는 경우 형성되는 그 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사물질"은 화합물이 대사되는 경우 형성되는 화합물의 생물학적으로 활성인 유도체를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "대사되는"은 이에 의해 특정한 물질이 유기체에 의해 변경되는 전체 과정(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매되는 반응을 포함하고 이로 제한되지 않음)을 의미한다. 따라서, 효소는 화합물에 대한 특정한 구조적 변경을 생성할 수 있다. 예를 들면, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매하고, 이와 함께 유리된 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라제는 활성화된 글루쿠론산 분자의 방향족 알콜, 지방족 알콜, 카르복실산, 아민 및 유리 술폰히드릴 기로의 전달을 촉매한다. 대사에 대한 추가의 정보는 문헌 [Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)]에서 취득할 수 있다. 본원에서 개시되는 화합물의 대사물질은 화합물의 피투여자에 대한 투여 및 피투여자로부터의 조직 샘플의 분석, 또는 시험관 내에서 간세포와 함께 화합물의 인큐베이션 및 생성되는 화합물의 분석에 의해 확인될 수 있다.
- [0323] "생체이용률"은 연구되고 있는 동물 또는 인간의 전체 순환계 내로 전달되는, 본원에서 개시되는 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물)의 중량 백분율을 지칭한다. 정맥 내로 투여될 때 약물의 총 노출량(AUC(0-∞))이 일반적으로 100% 생체이용률(F%)로 정의된다. "경구 생체이용률"은 약제학적 조성물이 경구 투여될 때 정맥 내 주사에 비해 본원에서 개시되는 화합물이 전체 순환계 내로 흡수되는 정도를 지칭한다.
- [0324] "혈장 농도"는 대상체 혈액의 혈장 성분 내의 본원에서 개시되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 농도를 의미한다. 본원에서 설명되는 화합물의 혈장 농도가 대사 및/또는 다른 치료제와의 가능한 상호작용에 관한 다양성으로 인하여 대상체 사이에서 유의하게 다양할 수 있다는 것이 이해된다. 본원에서 개시되는 하나의 실시양태에 따르면, 본원에서 개시되는 화합물의 혈장 농도는 대상체 사이에서 다양할 수 있다. 마찬가지로, 최대 혈장 농도(Cmax) 또는 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(Tmax), 또는 혈장 농도 시간 곡선 하의 총 면적(AUC(0-8))과 같은 값은 대상체들 사이에서 다양할 수 있다. 이러한 다양성으로 인하여, 화합물의 "치료 유효량"을 구성하는데 필요한 양은 대상체들 사이에서 다양할 수 있다.
- [0325] 본원에서 사용되는 바와 같이, "개선"은 질환 또는 병태에서의 개선 또는 질환 또는 병태와 관련된 증상의 적어도 부분적인 경감을 의미한다.
- [0326] 본원에서 사용되는 바와 같이, "면역 세포"는 면역계의 세포 및 면역 반응에서 기능 또는 활성을 수행하는 세포, 비제한적인 예를 들면, T-세포, B-세포, 림프구, 대식세포, 수지상 세포, 호중구, 호산구, 호염기구, 비만 세포, 형질 세포, 백혈구, 항원 제시 세포 및 자연 살해 세포를 포함한다.
- [0327] **치료 방법**
- [0328] 또 다른 측면에서, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0329] 또 다른 측면에서, 세포에서 Olig2의 활성을 억제하기 위한 의약의 제제화를 위한 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 용매화물 또는 약제학적으로 허용되는 프로드러그의 용도가 제공된다. 상기 방법은 세포를 그의 실시양태를 비롯한 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0330] 추가의 측면에서, Olig2 활성의 억제로부터 이익을 얻을 대상체의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화

물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, Olig2 활성의 억제로부터 이익을 얻을 대상체의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군이다.

[0331] 또 다른 측면에서, 대상체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 다운 증후군을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0332] 또 다른 실시양태에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 뇌암, 다형성 교모세포종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암 또는 백혈병이다.

[0333] 또 다른 측면에서, 세포에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법이 제공되고, 이 방법은 세포를 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0334] 또 다른 측면에서, Olig2 활성의 억제로부터 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서 있어서의 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.

[0335] 하나의 측면에서, 본원에서 제공된 화합물의 유효량, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에서 제공된다. 추가의 측면에서, 제2 약제학적 활성 성분을 추가로 포함하는 조성물이 제공된다.

[0336] 특정한 실시양태에서, i) 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 및/또는 부형제; 및 ii) 본원에서 설명되는 하나 이상의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물이 본원에서 제공된다.

[0337] 상기 언급된 임의의 측면에서, (i) 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 한번에 투여되거나; (ii) 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 포유동물에게 1일의 기간에 걸쳐 다수회 투여되거나; (iii) 계속해서; 또는 (iv) 연속적으로 투여되는 추가의 실시양태를 비롯하여, 본원에서 개시되는 화합물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 제공된다.

[0338] 상기 언급된 임의의 측면에서, (i) 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물을 단일 용량으로 투여하거나; (ii) 다중 투여 사이의 시간이 6시간이거나; (iii) 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 포유동물에게 8시간마다 투여되는 추가의 실시양태를 비롯하여, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 유효량의 다중 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 제공된다. 추가의 또는 대안적인 실시양태에서, 상기 방법은 휴약기 (drug holiday)를 포함하고, 여기서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 투여는 일시적으로 중단되거나 또는 투여되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 용량이 일시적으로 감소하고; 휴약기 종료시에, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 투여가 재개된다. 휴약기의 길이는 2일 내지 1년으로 다양할 수 있다.

[0339] 한 측면에서, 본원에서 설명되는 화합물은 인간에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 경구 투여된다.

[0340] **약제학적 조성물 및 투여 방법의 예**

[0341] 약제학적 조성물은 활성 화합물의 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 따라 좌우된다. 본원에서 설명되는 약제학적 조성물에 적합한 부형제에 대한 추가의

상세한 내용은 예를 들면 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 볼 수 있고, 그 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

- [0342] 본원에서 사용되는 약제학적 조성물은 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물과, 다른 화학적 성분, 예를 들면, 담체, 안정화제, 희석제, 분산화제, 현탁화제, 증점제, 및/또는 부형제의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 화합물의 유기체로의 투여를 촉진한다. 본원에서 제공되는 치료 또는 사용 방법의 실행시에, 본원에서 설명되는 화합물의 치료 유효량은 약제학적 조성물 중에서 치료되는 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 포유동물에게 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 치료 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적인 건강, 사용된 화합물의 효능 및 다른 인자에 따라 광범위하게 다양할 수 있다. 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물은 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 조합되어(조합 요법으로서) 사용될 수 있다.
- [0343] 본원에서 설명되는 약제학적 제제는 경구, 비경구(예를 들면, 정맥 내, 피하, 근육 내), 비내, 구강, 국소, 직장, 또는 경피 투여 경로를 포함하고 이로 제한되지 않는 다중 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 게다가, 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물을 포함하는 본원에서 설명되는 약제학적 조성물은 수성 경구 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액, 에어로졸, 제어된 방출 제제, 급속 용해성 제제, 발포성(effervescent) 제제, 동결건조된 제제, 정제, 분말, 알약, 당의정, 캡슐, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 박동성 방출(pulsatile release) 제제, 다입자 제제, 및 즉시 방출 및 제어 방출 혼합 제제를 포함하고 이로 제한되지 않는 임의의 적합한 투여 형태로 제제화될 수 있다.
- [0344] 전신 방식보다는 국소 방식으로, 예를 들면, 장기 또는 조직에 대한 화합물의 직접적인 주사를 통해, 종종 데포 제제 또는 지속 방출 제제로 화합물 및/또는 조성물을 투여할 수 있다. 이러한 장기간 작용 제제는 이식(예를 들면, 피하 또는 근육 내로의)에 의해 또는 근내 주사로 투여될 수 있다. 추가로, 약물을 표적화된 약물 전달 시스템으로, 예를 들면, 장기 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달할 수 있다. 리포솜은 장기에 의해 표적화되고 선택적으로 흡수될 것이다. 추가로, 약물은 신속 방출 제제 형태로, 연장 방출 제제 형태로, 또는 즉시 방출 제제 형태로 제공될 수 있다.
- [0345] 본원에서 설명되는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 통상적인 방식으로, 단지 예시로서, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 연화(levigating), 에멀전화, 캡슐화, 포획(entrapping) 또는 압축 공정으로 제조될 수 있다.
- [0346] 약제학적 조성물은 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 적어도 하나의 화합물을 유리 산 또는 유리 염기 형태의 활성 성분으로, 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태로 포함할 것이다. 추가로, 본원에서 설명되는 방법 및 약제학적 조성물은 결정질 형태(다형체로도 언급됨)뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대물질의 사용을 포함한다. 몇몇 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체는 본원에서 제시되는 화합물의 범위 내에 포함된다. 추가로, 본원에서 설명되는 화합물은 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등으로 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 제시되는 화합물의 용매화 형태는 또한 본원에서 설명되는 것으로 간주된다.
- [0347] 특정한 실시양태에서, 본원에서 제공되는 조성물은 또한 미생물 활성을 억제하는 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 4차 암모늄 화합물, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.
- [0348] 경구 사용을 위한 약제학적 제제는 하나 이상의 고체 부형제를 본원에서 설명되는 하나 이상의 화합물(예를 들면, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물)과 혼합하고, 선택적으로 수득된 혼합물을 분쇄하고, 요구되는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립의 혼합물을 가공하여 정제, 알약, 또는 캡슐을 제조함으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들면, 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 제제; 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘과 기타 물질을 포함한다. 요구되는 경우, 가교결합된 크로스카르멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면, 알긴산나트륨과 같은 붕해제가 첨가될 수 있다.

- [0349] 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용되는데, 이것은 선택적으로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 라커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료가 식별을 위하여 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합의 특징을 나타내기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0350] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예를 들어 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 활제, 및 선택적으로 안정화제와 혼합하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예를 들면, 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.
- [0351] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 개시되는 고체 투여 형태는 정제(현탁액 정제, 급속 용해성 정제, 깨물어 먹는(bite-disintegration) 정제, 신속 분해 정제, 발포성 정제, 또는 캐플렛(caplet) 포함), 알약, 분말(멸균 포장된 분말, 조제가능 분말, 또는 발포성 분말 포함), 캡슐(연질 또는 경질 캡슐 둘 모두, 예를 들면, 동물 유래 젤라틴 또는 식물 유래 HPMC로부터 만들어진 캡슐, 또는 "스프링클 캡슐(sprinkle capsule)" 포함), 고체 분산화제, 고용체, 생분해성 투여 형태, 제어된 방출 제제, 박동성 방출 투여 형태, 다입자체 투여 형태, 펠렛, 과립, 또는 에어로졸의 형태일 수 있다. 다른 실시양태에서, 약제학적 제제는 분말의 형태이다. 또 다른 실시양태에서, 약제학적 제제는 급속 용해성 정제를 포함하고 이로 제한되지 않는 정제의 형태이다. 추가적으로, 본원에서 설명되는 약제학적 제제는 단일 캡슐로서 또는 복수 캡슐 제형으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 약제학적 제제는 2개, 또는 3개, 또는 4개의 캡슐 또는 정제로 투여된다.
- [0352] 몇몇 실시양태에서, 고체 투여 형태, 예를 들면, 정제, 발포성 정제, 및 캡슐은 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 입자를 하나 이상의 약제학적 부형제와 혼합하여 벌크 혼합 조성물을 형성함으로써 제조된다. 이들 벌크 혼합 조성물을 균질한 것으로 지칭할 때, 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 입자는 상기 조성물이 동등하게 효과적인 단위 투여 형태, 예를 들면, 정제, 알약, 및 캡슐로 쉽게 세분될 수 있도록 조성물 전체에 걸쳐서 균등하게 분산되는 것으로 의미된다. 개별 단위 투여 형태는 또한 필름 코팅을 포함할 수 있는데, 이것은 경구 섭취 시에 또는 희석제와의 접촉 시에 방해된다. 이들 제제는 전형적인 약리학적 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0353] 본원에서 설명되는 약제학적 고체 투여 형태는 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 첨가제, 예를 들면, 혼화성 담체, 결합제, 충전제, 현탁화제, 향미제, 감미제, 분해제, 분산화제, 계면활성제, 활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정화제, 침투 증강제, 습윤제, 소포제, 향산화제, 보존제, 또는 하나 이상의 이들의 조합을 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 표준 코팅 절차, 예를 들면, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition(2000)]에서 설명된 절차를 이용하여, 필름 코팅이 본원에서 설명되는 화합물의 제제 주위에 제공된다. 하나의 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 입자 중에서 일부 또는 전부가 코팅된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 입자 중에서 일부 또는 전부가 미세캡슐화된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 입자는 미세캡슐화되지 않고 코팅되지 않는다.
- [0354] 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 담체는 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세포스포스페이트, 락산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 카제인나트륨, 콩 레시틴, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼슘, 나트륨 스테아로일 락테이트, 카라기난, 모노글리세리드, 디글리세리드, 전호화된 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스, 미결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0355] 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 충전제는 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미결정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 전호화된 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0356] 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물을 고체 투여 형태 매트릭스로부터 가능한 한 효율적으로 방출하기 위해, 분해제가 제제에 종종 이용되는데, 특히 이들 투여 형태가 결합제와 함께 압축될 때 이용된다. 분해제는 수분이 투여 형태 내로 흡수될 때 팽창 또는 모세관 작용에 의해 투여 형태 매트릭스를 과열시키는데 도움을 준다. 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에 이용하기 적합한 분해제는 천연 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 또는

감자 전분, 전호화된 전분, 예를 들면, 내셔널(National) 1551 또는 아미젤(Amijel)[®], 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예를 들면, 프로모젤(Promogel)[®] 또는 엑스플로탭(Explotab)[®], 셀룰로스, 예를 들면, 목재 산물, 메틸결정질 셀룰로스, 예를 들면, 아비셀(Avicel)[®], 아비셀[®] PH101, 아비셀[®] PH102, 아비셀[®] PH105, 엘케마(Elcema)[®] P100, 엠코셀(Emcocel)[®], 비바셀(Vivacel)[®], 밍 티아(Ming Tia)[®], 및 솔카-플록(Solka-Floc)[®], 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 또는 가교결합된 셀룰로스, 예를 들면, 가교결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol)[®], 가교결합된 카르복시메틸셀룰로스, 또는 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예를 들면, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 중합체, 예를 들면, 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예를 들면, 알긴산 또는 알긴산의 염, 예를 들면, 알긴산나트륨, 점토, 예를 들면, 비검(Veegum)[®] HV(마그네슘 알루미늄 실리케이트), 검, 예를 들면, 아가, 구아, 로커스트 콩, 카라야, 펙틴, 또는 트라가칸트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 벤토나이트, 천연 스펀지, 계면활성제, 수지, 예를 들면, 양이온 교환 수지, 글 펄 프, 나트륨 라우릴 술페이트, 전분과 조합된 나트륨 라우릴 술페이트 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0357] 결합제는 고체 경구 투여 형태 제제에 응집성을 부여한다: 분말 충전된 캡슐 제제의 경우에, 이들은 연질 또는 경질 외피 캡슐 내에 충전될 수 있는 플러그 형성을 보조하고, 정제 제제의 경우에, 이들은 정제가 압축 후 무손상 상태로 유지되도록 보장하고 압축 또는 충전 단계 전에 혼합물 균일성을 확실하게 하는데 도움을 준다. 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에 결합제로서 이용하기 적합한 물질은 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예를 들면, 메토셀(Methocel)[®]), 히드록시프로필메틸셀룰로스(예를 들면, 하이프로멜로스 USP 파마코트(Pharmacoat)-603, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(아코에이트(Aquate) HS-LF 및 HS), 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스(예를 들면, 클루셀(Klucel)[®]), 에틸셀룰로스(예를 들면, 에토셀(Ethocel)[®]), 및 미결정질 셀룰로스(예를 들면, 아비셀[®]), 미결정질 텍스트로스, 아밀로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴리사카라이드 산, 벤토나이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(PVP/VA), 크로스포비돈, 포비돈, 전분, 전호화된 전분, 트라가칸트, 텍스트린, 당, 예를 들면, 수크로스(예를 들면, 디팍(Dipac)[®]), 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨(예를 들면, 자일리탭(Xylitab)[®]), 락토스, 천연 또는 합성 검, 예를 들면, 아카시아, 트라가칸트, 가티 검, 이사폴 허스크의 점액, 전분, 폴리비닐피롤리돈(예를 들면, 포비돈(Povidone)[®] CL, 콜리돈(Kollidon)[®] CL, 폴리플라스돈(Polypladone)[®] XL-10, 및 포비돈[®] K-12), 낙엽송 아라보갈락탄, 비검[®], 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 알긴산나트륨 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0358] 일반적으로, 20-70%의 결합제 수준이 분말 충전된 젤라틴 캡슐 제제에서 이용된다. 정제 제제에서 결합제 이용 수준은 직접적인 압축, 습식 과립화, 롤러 압밀, 또는 다른 부형제, 예를 들면, 그 자체가 중등도 결합제로서 작용할 수 있는 충전제의 이용 여부에 따라 상이하다. 제제화 기술자는 제제에 대한 결합제 수준을 결정할 수 있지만, 정제 제제에서 최대 70%의 결합제 이용 수준이 통상적이다.

[0359] 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 활제 또는 유동화제는 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 옥수수 전분, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들면, 알루미늄, 갈슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 왁스, 스테아로웨트(Stearowet)[®], 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면, 카르보왁스(Carbowax)[™], PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, 프로필렌 글리콜, 나트륨 올레에이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 벤조에이트, 마그네슘 또는 나트륨 라우릴 술페이트 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0360] 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 희석제는 당(락토스, 수크로스, 및 텍스트로스 포함), 폴리사카라이드(텍스트레이트 및 말토텍스트린 포함), 폴리올(만니톨, 자일리톨, 및 소르비톨 포함), 시클로텍스트린 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0361] 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 습윤제는, 예를 들면, 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 사차 암모늄 화합물(예를 들면, 폴리콰트(Polyquat) 10[®]), 나트륨 올레에이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 스테아르산마그네슘, 나트륨 도쿠세이트, 트리아세틴, 비타

민 E TPGS 등을 포함한다.

- [0362] 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 계면활성제는, 예를 들면, 나트륨 라우릴 술페이트, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 산화물과 프로필렌 산화물의 공중합체, 예를 들면, 플루로닉(Pluronic)[®](BASF) 등을 포함한다.
- [0363] 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 현탁화제는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 5400 내지 약 7000의 분자량을 가질 수 있다), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시-프로필메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 히드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 검, 예를 들면, 검 트라가칸트 및 검 아카시아, 구아 검, 크산탄 검을 비롯한 크산탄, 당, 셀룰로오스계, 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레에이트, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레에이트, 포비돈 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0364] 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 항산화제는, 예를 들면, 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨, 및 토코페롤을 포함한다.
- [0365] 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에서 사용되는 첨가제 사이에 상당한 중복이 존재한다. 따라서, 상기 열거된 첨가제는 본원에서 설명되는 약제학적 조성물의 고체 투여 형태에 포함될 수 있는 첨가제의 유형을 단지 예시하는 것에 불과하고, 이 유형을 제한하지 않는 것으로 간주되어야 한다.
- [0366] 다른 실시양태에서, 약제학적 제제의 하나 이상의 층은 가소화된다. 예시적으로, 가소제는 일반적으로 높은 끓는점의 고체 또는 액체이다. 적합한 가소제는 코팅 조성물의 약 0.01% 내지 약 50 중량%(w/w)로 첨가될 수 있다. 가소제는 디에틸 프탈레이트, 시트레이트 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 아세틸화 글리세리드, 트리아세틴, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 디부틸 세바케이트, 스테아르산, 스테아롤, 스테아레이트, 및 피마자유를 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0367] 압축된 정제는 앞서 설명된 제제의 벌크 혼합물을 압축함으로써 제조된 고체 투여 형태이다. 다양한 실시양태에서, 입에서 용해되도록 설계되는 압축된 정제는 하나 이상의 향미제를 포함할 것이다. 다른 실시양태에서, 압축된 정제는 최종 압축된 정제를 둘러싸는 필름을 포함할 것이다. 몇몇 실시양태에서, 필름 코팅은 제제로부터 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 지연된 방출을 제공할 수 있다. 다른 실시양태에서, 필름 코팅은 환자 순응도를 돕는다(예를 들면, 오파드리(Opadry)[®] 코팅 또는 당 코팅). 오파드리[®]를 포함하는 필름 코팅은 전형적으로, 정제 중량의 약 1% 내지 약 3% 범위에서 변한다. 다른 실시양태에서, 압축된 정제는 하나 이상의 부형제를 포함한다.
- [0368] 캡슐은, 예를 들면, 본원에서 설명되는 화합물의 제제의 벌크 혼합물을 캡슐의 내부에 배치함으로써 제조될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 제제(비수성 현탁액 및 용액)은 연질 젤라틴 캡슐 내에 배치된다. 다른 실시양태에서, 제제는 표준 젤라틴 캡슐 또는 비젤라틴 캡슐, 예를 들면, HPMC를 포함하는 캡슐 내에 배치된다. 다른 실시양태에서, 제제는 스프링클 캡슐 내에 배치되는데, 여기서 상기 캡슐은 전체가 삼켜질 수 있거나 또는 상기 캡슐은 개방되고 내용물이 식사 전에 식품 위에 살포될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 치료 용량은 다수의 (예를 들면, 2개, 3개, 또는 4개) 캡슐로 분할된다. 몇몇 실시양태에서, 제제의 전체 용량은 캡슐 형태로 전달된다.
- [0369] 다양한 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 입자 및 하나 이상의 부형제는 건식 혼합되고, 경구 투여 후 약 30분 미만, 약 35분 미만, 약 40분 미만, 약 45분 미만, 약 50분 미만, 약 55분 미만, 또는 약 60분 미만 내에 실질적으로 분해하고, 따라서 제제를 위장관액 내로 방출하는 약제학적 조성물을 제공하는데 충분한 경도를 갖는 매스(mass), 예를 들면 정제로 압축된다.
- [0370] 또 다른 측면에서, 투여 형태는 미세캡슐화된 제제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 하나 이상의 다른 혼화성 물질이 미세캡슐화 물질 내에 존재한다. 예시적인 물질은 pH 조절제, 분해 촉진제, 소포제, 항산화제, 향미제, 및 담체 물질, 예를 들면, 결합제, 현탁화제, 분해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 활제, 습윤제, 및 희석제를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

- [0371] 본원에서 설명되는 미세캡슐화에 유용한 물질은 화합물을 다른 비혼화성 부형제로부터 충분히 단리하는, 본원에서 설명되는 화합물과 혼화성인 물질을 포함한다. 본원에서 설명되는 화합물과 혼화성인 물질은 생체 내에서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 방출을 지연시키는 것들이다.
- [0372] 본원에서 설명되는 화합물을 포함하는 제제의 방출을 지연시키는데 유용한 예시적인 미세캡슐화 물질은 히드록시프로필 셀룰로스 에테르(HPC), 예를 들면, 클루셀[®] 또는 니쏘(Nisso) HPC, 저치환 히드록시프로필 셀룰로스 에테르(L-HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 에테르(HPMC), 예를 들면, 세피필름-LC, 파마코트[®], 메톨로스 SR, 메토셀[®]-E, 오파드리 YS, 프틸마플로(PrimaFlo), 베네셀 MP824, 및 베네셀 MP843, 메틸셀룰로스 중합체, 예를 들면, 메토셀[®]-A, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트 아코아트(HFSL, HF-LG, HF-MS) 및 메톨로스(Metolose)[®], 에틸셀룰로스(EC) 및 이들의 혼합물, 예를 들면, E461, 에토셀[®], 아쿠알론(Aqualon)[®]-EC, 슈어리스(Surelease)[®], 폴리비닐 알콜(PVA), 예를 들면, 오파드리 AMB, 히드록시에틸셀룰로스, 예를 들면, 나트로솔(Natrosol)[®], 카르복시메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스(CMC)의 염, 예를 들면, 아쿠알론[®]-CMC, 폴리비닐 알콜 및 폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 예를 들면, 콜리코트(Kollicoat) IR[®], 모노글리세리드(Myverol), 트리글리세리드(KLX), 폴리에틸렌 글리콜, 변성 식용 전분, 아크릴계 중합체 및 아크릴계 중합체와 셀룰로스 에테르의 혼합물, 예를 들면, 유드라기트(Eudragit)[®] EPO, 유드라기트[®] L30D-55, 유드라기트[®] FS 30D, 유드라기트[®] L100-55, 유드라기트[®] L100, 유드라기트[®] S100, 유드라기트[®] RD100, 유드라기트[®] E100, 유드라기트[®] L12.5, 유드라기트[®] S12.5, 유드라기트[®] NE30D, 및 유드라기트[®] NE 40D, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 세피필름, 예를 들면, HPMC와 스테아르산의 혼합물, 시클로덱스트린, 및 이들 물질의 혼합물을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0373] 또 다른 실시양태에서, 가소제, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 및 트리아세틴이 미세캡슐화 물질 내로 통합된다. 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물의 방출을 지연시키는데 유용한 미세캡슐화 물질은 USP 또는 NF(National Formulary)으로부터 유래된다. 또 다른 실시양태에서, 미세캡슐화 물질은 클루셀(Klucel)이다. 또 다른 실시양태에서, 미세캡슐화 물질은 메토셀이다.
- [0374] 본원에서 설명되는 미세캡슐화된 화합물은, 예를 들면, 분무 건조 공정, 회전 디스크-용매 공정, 고온 용해 공정, 스프레이 냉각 방법, 유동층, 정전기 증착, 원심분리 압출, 회전 현탁 분리, 액체-기체 또는 고체-기체 계면에서의 중합, 압력 압출, 또는 분무 용매 추출조를 포함하는 방법에 의해 제제화될 수 있다. 이들에 추가하여, 여러 화학적 기술, 예를 들면, 복합 코아세르베이션(coacervation), 용매 증발, 중합체-중합체 비상용성, 액체 매질에서의 계면 중합, 계내 중합, 액체 내 건조, 및 액체 매질 중의 탈용매화가 또한 사용될 수 있다. 게다가, 다른 방법, 예를 들면, 롤러 압밀, 압출/구형화(spheronization), 코아세르베이션, 또는 나노입자 코팅이 또한 이용될 수 있다.
- [0375] 또 다른 실시양태에서, 발포성 분말 역시 본 발명에 따라 제조된다. 발포성 염은 경구 투여를 위해 의약을 물에 분산시키는데 이용되었다. 발포성 염은 중탄산나트륨, 시트르산 및/또는 타르타르산으로 통상적으로 이루어지는 건식 혼합물에서 의약제를 함유하는 과립 또는 거친 분말이다. 상기 염이 물에 첨가될 때, 산 및 염기가 반응하여 이산화탄소 기체를 방출시키고, 따라서 "발포"를 유발한다. 발포성 염의 예는 예를 들면, 다음의 성분을 포함한다: 중탄산나트륨 또는 중탄산나트륨과 탄산나트륨의 혼합물, 시트르산 및/또는 타르타르산. 이산화탄소의 방출을 유발하는 임의의 산-염기 조합은 이들 성분이 약제학적 용도에 적합하고 약 6.0 이상의 pH를 유발하기만 하면, 중탄산나트륨 및 시트르산 및 타르타르산의 조합 대신에 이용될 수 있다.
- [0376] 다른 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물을 포함하는 본원에서 설명되는 제제는 고체 분산액이다. 이러한 고체 분산액의 제조 방법은 미국 특허 제4,343,789호, 제5,340,591호, 제5,456,923호, 제5,700,485호, 제5,723,269호, 및 미국 특허 출원 공개 제2004/0013734호에 기재된 것을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 본원에서 설명되는 제제는 고용체이다. 고용체를 활성제 및 다른 부형제와 함께 물질에 도입하고, 혼합물을 가열하여 약물을 용해한 후, 생성되는 조성물을 냉각하여 고체 혼합물을 제공하고, 이를 추가로 제제화하거나 직접 캡슐에 첨가하거나 정제로 압축한다. 이러한 고용체의 제조 방법은 미국 특허 제4,151,273호, 제5,281,420호, 및 제6,083,518호에 기재된 것을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

- [0377] 본원에서 설명되는 화합물을 포함하는 본원에서 설명되는 제제를 포함하는 약제학적 고체 경구 투여 형태는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 조절된 방출을 제공하도록 추가로 제제화될 수 있다. 조절된 방출은 투여 형태로부터 본원에서 설명되는 화합물의 방출을 의미하고, 이는 연장된 시간 기간에 걸쳐 목적하는 프로파일에 따라 도입된다. 조절된 방출 프로파일은, 예를 들면, 지속된 방출, 연장된 방출, 박동성 방출, 및 지연된 방출 프로파일을 포함한다. 즉시 방출 조성물과 대조적으로, 조절된 방출 조성물은 미리 결정된 프로파일에 따라 연장된 시간 동안 대상체에 대한 작용제의 전달을 허용한다. 이러한 방출 속도는 연장된 시간 동안 작용제의 치료학적 유효 수치를 제공할 수 있고, 따라서 통상적인 신속 방출 투여 형태에 비해 부작용을 최소화하면서 보다 긴 기간의 약리학적 반응을 제공할 수 있다. 이러한 보다 긴 반응 시간은 상응하는 짧게 작용하는 즉시 방출 제제에 의해서는 달성되지 않는 많은 고유한 이득을 제공한다.
- [0378] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 설명되는 고체 투여 형태는 장용 코팅된 지연 방출 경구 투여 형태로서, 즉, 위장관의 소장에서의 방출에 영향을 주기 위해 장용 코팅을 활용하는 본원에서 설명되는 바와 같은 약제학적 조성물의 경구 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 장용 코팅된 투여 형태는 그 자체적으로 코팅되거나 코팅되지 않은 활성 성분 및/또는 다른 조성물 성분의 과립, 분말, 펠렛, 비드 또는 입자를 함유하는 압축된 또는 성형된 또는 압출된 정제/몰드(코팅되거나 코팅되지 않음)일 수 있다. 장용 코팅된 경구 투여 형태는 또한, 그 자체적으로 코팅되거나 코팅되지 않은 고체 담체 또는 조성물의 펠렛, 비드 또는 과립을 포함하는 캡슐(코팅되거나 코팅되지 않음)일 수 있다.
- [0379] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "지연된 방출"은 지연된 방출 변경이 없었다면 달성되었을 위치보다 더 장관 내의 일반적으로 예측 가능한 일부 위치에서 방출이 달성될 수 있도록 하는 전달을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 방출의 지연을 위한 방법은 코팅이다. 임의의 코팅은 전체 코팅이 약 5 미만의 pH에서 위장관액에 용해되지 않지만, 약 5 이상의 pH에서는 용해될 만큼 충분한 두께로 적용되어야 한다. 코팅은 다음 성분으로 만들어질 수 있다:
- [0380] 아크릴계 중합체. 아크릴계 중합체의 성능(주로, 생물학적 유체 내에서 이들의 용해도)은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 변할 수 있다. 적합한 아크릴계 중합체의 예는 메타크릴산 공중합체 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 유드라기트 시리즈 E, L, S, RL, RS 및 NE(롬 파르마(Rohm Pharma))는 유기 용매, 수성 분산액, 또는 건식 분말에서 가용화된 상태로 이용 가능하다. 유드라기트 시리즈 RL, NE, 및 RS는 위장관에서 불용성이지만 투과성이고, 결장 표적화에 주로 이용된다. 유드라기트 시리즈 E는 위에서 용해된다. 유드라기트 시리즈 L, L-30D 및 S는 위에서 불용성이고 장에서 용해된다;
- [0381] 셀룰로스 유도체. 적합한 셀룰로스 유도체의 예는 다음과 같다: 에틸 셀룰로스; 셀룰로스의 부분적인 아세테이트 에스테르와 프탈산 무수물의 반응 혼합물. 성능은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 변할 수 있다. 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP)는 pH >6에서 용해된다. 아쿠아테릭(FMC)은 수성 기초 시스템이고, 입자 <1 μ m를 갖는 분무건조된 CAP 슈도라텍스이다. 아쿠아테릭에서 다른 성분은 플루로닉, 트윈(Tween), 및 아세틸화 모노글리세리드를 포함할 수 있다. 다른 적합한 셀룰로스 유도체는 다음을 포함한다: 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(Eastman); 메틸셀룰로스(파마코트, 메토셀); 히드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 히드록시프로필메틸 셀룰로스 숙시네이트(HPMCS); 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(예를 들면, AQOAT(Shin Etsu)). 성능은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 변할 수 있다. 예를 들면, HPMCP, 예를 들면, HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F 등급이 적합하다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 변할 수 있다. 예를 들면, 적합한 등급의 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트는 pH 5에서 용해되는 AS-LG(LF), pH 5.5에서 용해되는 AS-MG(MF), 및 보다 높은 pH에서 용해되는 AS-HG(HF)를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 이들 중합체는 과립으로서, 또는 수성 분산액을 위한 미세한 분말로서 제공된다;
- [0382] 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP). PVAP는 pH >5에서 용해되고, 수증기 및 위액에 훨씬 적게 투과성이다.
- [0383] 몇몇 실시양태에서, 코팅은 가소제 및 아마도 다른 코팅 부형제, 예를 들면, 착색제, 탈크, 및/또는 스테아르산 마그네슘을 포함할 수 있고, 통상적으로 이를 포함한다. 적합한 가소제는 트리에틸 시트레이트(시트로플렉스(Citroflex) 2), 트리아세틴(글리세릴 트리아세테이트), 아세틸 트리에틸 시트레이트(시트로플렉(Citroflex) A2), 카르보왁스 400(폴리에틸렌 글리콜 400), 디에틸 프탈레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸화 모노글리세리드, 글리세롤, 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜, 및 디부틸 프탈레이트를 포함한다. 특히, 음이온성 카르복실산 아크릴산 중합체는 10-25 중량%의 가소제, 특히 디부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트 및 트리아세틴을 통상적으로 포함할 것이다. 전형적인 코팅 기술, 예를 들면, 스프레이 또는 팬 코팅이 코팅을 적용하기 위해 이용된다. 코팅 두께는 장관 내의 국소 전달의 원하는 부위에 도달될 때까지, 경구 투여 형

태가 무손상 상태로 유지되도록 보장하기에 충분해야 한다.

- [0384] 코팅을 가용화하거나 분산시키고, 코팅 성능 및 코팅된 산물을 개선하기 위해, 가소제 이외에 착색제, 탈점착화제, 계면활성제, 소포제, 활제(예를 들면, 카르나우바 왁스 또는 PEG)가 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0385] 다른 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물을 포함하는 본원에서 설명되는 제제는 박동성 투여 형태를 이용하여 전달된다. 박동성 투여 형태는 제어된 지체 시간 후 미리 결정된 시점에 또는 특정 부위에서 하나 이상의 즉시 방출 펄스를 제공할 수 있다. 박동성 투여 형태는 미국 특허 제 5,011,692호; 제5,017,381호; 제5,229,135호; 제5,840,329호; 제4,871,549호; 제5,260,068호; 제5,260,069호; 제5,508,040호; 제5,567,441호 및 제5,837,284호에 기재된 것들을 포함하고 이로 제한되지 않는 다양한 박동성 제형을 사용하여 투여될 수 있다.
- [0386] 많은 다른 유형의 제어된 방출 시스템이 본원에서 설명되는 제제와 함께 사용하기 적합하다. 이런 전달 시스템의 예는 예를 들면 중합체 기반 시스템, 예를 들면, 폴리락트산 및 폴리글리콜산, 폴리무수물 및 폴리카프로락톤; 스테롤, 예를 들면, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 지방산, 또는 중성지방, 예를 들면, 모노-, 디- 및 트리글리세리드를 비롯하여, 지질인 다공성 매트릭스, 비중합체 기반 시스템; 히드로겔 방출 시스템; 실라스틱 시스템; 펩티드 기반 시스템; 왁스 코팅, 생분해성 투여 형태, 전형적인 결합제를 이용한 압축된 정제 등을 포함한다. 예를 들면, 문헌[Liberma *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh *et al.*, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002)]; 미국 특허 제4,327,725호, 제4,624,848호, 제4,968,509호, 제5,461,140호, 제5,456,923호, 제5,516,527호, 제5,622,721호, 제5,686,105호, 제5,700,410호, 제5,977,175호, 제6,465,014호 및 제6,932,983호를 참조한다.
- [0387] 몇몇 실시양태에서, 대상체에 대한 경구 투여를 위한 본원에서 설명되는 화합물, 예를 들어 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 입자 및 적어도 하나의 분산화제 또는 현탁화제를 포함하는 약제학적 제제가 제공된다. 이 제제는 현탁을 위한 분말 및/또는 과립일 수 있고, 물과의 혼합시, 실질적으로 균일한 현탁액이 수득된다.
- [0388] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용되는 수성 경구 분산액, 에멀전, 용액, 엘릭시르, 겔, 및 시럽을 포함하고 이로 제한되지 않는 군으로부터 선택된 수성 현탁액일 수 있다. 예를 들면, 문헌[Singh *et al.*, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)]을 참조한다.
- [0389] 본원에서 설명되는 수성 현탁액 및 분산액은 USP 약전(2005 edition, chapter 905)에 정의된 바와 같이, 적어도 4시간 동안 균질한 상태로 유지될 수 있다. 균질성은 전체 조성물의 균질도를 측정하는 것과 관련된 것과 일치하는 샘플링 방법에 의해 측정되어야 한다. 하나의 실시양태에서, 수성 현탁액은 1분 미만 동안 지속되는 물리적 교반에 의해 균질 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 수성 현탁액은 45초 미만 동안 지속되는 물리적 교반에 의해 균질 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 수성 현탁액은 30초 미만 동안 지속되는 물리적 교반에 의해 균질 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 균질한 수성 분산액을 유지하기 위하여 교반이 필요하지 않다.
- [0390] 본원에서 설명되는 약제학적 조성물은 감미제, 비제한적인 예를 들면 아카시아 시럽, 아세솔팜 K, 알리탐(alitame), 아니스(anise), 사과, 아스파르탐, 바나나, 바바리안 크림(Bavarian cream), 베리, 블랙 커런트, 버터스카치, 시트르산칼슘, 캄포, 카라멜, 체리, 체리 크림, 초콜렛, 시나몬, 버블 검, 시트러스, 시트러스 펀치, 시트러스 크림, 코튼 캔디, 코코야, 콜라, 쿨 체리, 쿨 시트러스, 시클라메이트, 실라메이트, 텍스트로스, 유칼립투스, 유게놀, 프럭토스, 과일 펀치, 생강, 글리시레티네이트, 감초(리코라이스) 시럽, 포도, 그레이프프루트, 꿀, 이소말트, 레몬, 라임, 레몬 크림, 모노암모늄 글리리지네이트(MagnaSweet[®]), 말톨, 만니톨, 메이플, 마시멜로우, 멘톨, 민트 크림, 혼합 베리, 네오헤스페리딘 DC, 네오담, 오렌지, 배, 복숭아, 페퍼민트, 페퍼민트 크림, Prosweet[®] 분말, 라즈베리, 루트 비어(root beer), 럼, 사카린, 사프롤(safrole), 소르비톨, 스피어민트, 스피어민트 크림, 딸기, 딸기 크림, 스테비아, 수크랄로스, 수크로스, 소듐 사카린, 사카린, 아스파탐, 아세솔팜 포타슘, 만니톨, 탈린, 수크랄로스, 소르비톨, 스위스 크림, 타가토스, 탄제린, 타우마틴, 투티 프루티(tutti fruitti), 바닐라, 호두, 수박, 야생 체리, 윈터그린, 자일리톨 또는 이들 풍미 성분들의 임의의 조합, 예를 들어 아니스-멘톨, 체리-아니스, 시나몬-오렌지, 체리-시나몬, 초콜렛-민트, 꿀-레몬, 레몬-라임, 레몬-민트, 멘톨-유칼립투스, 오렌지-크림, 바닐라-민트 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0391] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 설명되는 약제학적 제제는 자가 유화 약물 전달 시스템(SEDDS: self-emulsifying drug delivery system)일 수 있다. 에멀전은 일반적으로 액적 형태의 서로 비혼화성 상의 분산액이다. 일반적인

로, 에멀전은 힘찬 기계적 분산에 의해 생성된다. 에멀전 또는 마이크로에멀전의 반대로서, SEDDS는 임의의 외부의 기계적 분산 또는 교반 없이 과량의 물에 첨가될 때 에멀전을 자연적으로 형성한다. SEDDS의 이점은 용액 전체에 걸쳐 액적을 분배시키는데 오직 부드러운 혼합만이 필요하다는 것이다. 추가로, 물 또는 수성 상은 투여 직전에 첨가될 수 있고, 이는 불안정하거나 소수성인 활성 성분의 안정성을 보장한다. 따라서, SEDDS는 소수성 활성 성분의 경구 및 비경구 전달을 위한 효과적인 전달 시스템을 제공한다. SEDDS는 소수성 활성 성분의 생체 이용률의 개선을 제공할 수 있다. 자가 유화 투여 형태의 제조 방법은 미국 특허 제5,858,401호, 제6,667,048호, 및 제6,960,563호를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0392] 본원에서 설명되는 수성 분산액 또는 현탁액에 이용되는 상기 열거된 첨가제 사이에 중복이 존재하고, 그 이유는 제시된 첨가제가 종종 관련 기술 분야에서 상이한 실시자에 의해 상이하게 분류되거나, 또는 여러 상이한 기능 중에서 임의의 기능을 위해 통상적으로 이용되기 때문이다. 따라서, 상기 열거된 첨가제는 본원에서 설명되는 제제 내에 포함될 수 있는 첨가제의 유형을 단지 예시하는 것에 불과하고, 이 유형을 제한하지 않는 것으로 간주되어야 한다.

[0393] 비내 제제를 위한 잠재적인 부형제는 예를 들면 미국 특허 제4,476,116호, 제5,116,817호 및 제6,391,452호에 기재된 것을 포함한다. 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 플루오로카본, 및/또는 다른 가용화제 또는 분산화제를 사용하여 염수 중의 제제 용액을 제조한다. 예를 들면, 문헌[Ansel, H. C. *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995)]을 참조한다. 바람직하게, 상기 조성물 및 제제는 적합한 비독성의 제약상 허용되는 성분과 함께 제조된다. 적합한 담체를 선택하는 것은 원하는 비강 투여 형태, 예를 들면, 용액, 현탁액, 연고 또는 겔의 정확한 성질에 의하여 크게 좌우된다. 비강 투여 형태는 일반적으로 활성 성분 이외에 다량의 물을 함유한다. 소량의 다른 성분, 예를 들면, pH 조절제, 유화제 또는 분산화제, 보존제, 계면활성제, 겔화제 또는 완충제 및 다른 안정화제 및 가용화제가 또한 존재할 수 있다. 바람직하게, 비강 투여 형태는 비강 분비물과 등장성이어야 한다.

[0394] 흡입에 의한 투여를 위해, 본원에서 설명되는 화합물은 에어로졸, 미스트 또는 분말 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 설명되는 약제학적 조성물은 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 사용하여 가압식 팩 또는 네블라이저로부터 에어로졸 분무 제제의 형태로 편리하게 전달된다. 가압식 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 본원에서 설명되는 화합물과 적합한 분말 베이스, 예를 들면, 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하는, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한, 예를 들면 젤라틴의 캡슐 및 카트리지가 제제화될 수 있다.

[0395] 본원에서 설명되는 화합물을 포함하는 구강 제제는 다양한 제제를 사용하여 투여될 수 있고, 이는 미국 특허 제4,229,447호, 제4,596,795호, 제4,755,386호, 및 제5,739,136호에 기재된 것을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 추가로, 본원에서 설명되는 구강 투여 형태는 구강 점막에 투여 형태를 부착시키는 기능을 하는 생분해성(가수분해성) 중합체 담체를 추가로 포함할 수 있다. 구강 투여 형태는 소정의 기간에 걸쳐서 서서히 분해되도록 제조되고, 이 경우, 화합물은 본질적으로 전체에 걸쳐 전달된다. 구강 약물 전달은 약물의 경구 투여시 발생하는 단점, 예를 들면, 느린 흡수, 위장관 내에 존재하는 체액에 의해 활성제의 분해 및/또는 간에서 일어나는 1차 통과 불활성화를 방지한다. 생분해성(가수분해성) 중합체 담체에 대해, 요구되는 약물 방출 프로파일이 손상되지 않고 담체가 본원에서 설명되는 화합물 및 구강 투여 단위에 존재할 수 있는 임의의 다른 성분과 혼화성이라며 실질적으로 임의의 담체가 사용될 수 있다. 일반적으로, 중합체 담체는 구강 점막의 축축한 표면에 부착되는 친수성(수용성 및 수팽창성) 중합체를 포함한다. 본원에서 유용한 중합체 담체의 예는 아크릴산 중합체, 및 예를 들면, "카르보머"로 알려져 있는 공중합체(비.에프. 굿 리치(B.F. Goodrich)에서 입수 가능한 카르보폴(Carbopol)[®])를 포함한다. 다른 성분이 본원에서 설명되는 구강 투여 형태에 또한 혼합될 수 있고, 이것은 붕해제, 희석제, 결합제, 활제, 향미제, 착색제, 보존제 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 구강 투여 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제, 로젠지 또는 겔의 형태를 취할 수 있다.

[0396] 본원에서 설명되는 경피 제제는 다양한 장치를 사용하여 투여될 수 있고, 이는 미국 특허 제3,598,122호, 제3,598,123호, 제3,710,795호, 제3,731,683호, 제3,742,951호, 제3,814,097호, 제3,921,636호, 제3,972,995호, 제3,993,072호, 제3,993,073호, 제3,996,934호, 제4,031,894호, 제4,060,084호, 제4,069,307호, 제4,077,407호, 제4,201,211호, 제4,230,105호, 제4,292,299호, 제4,292,303호, 제5,336,168호, 제5,665,378호, 제5,837,280호, 제5,869,090호, 제6,923,983호, 제6,929,801호 및 제6,946,144호를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

- [0397] 본원에서 설명되는 경피 투여 형태는 관련 기술 분야에 통상적인 특정한 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에서 설명되는 경피 제제는 다음과 같은 적어도 3개의 성분을 포함한다: (1) 화합물의 제제; (2) 투과 촉진제; 및 (3) 수성 애주반트. 추가로, 경피 제제는 추가의 성분, 비제한적인 예를 들면 겔화제, 크림 및 연고 베이스 등을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 경피 제제는 흡수를 증진하고 피부로부터 경피 제제가 제거되는 것을 막아주는 직조 또는 부직 배면 물질을 추가로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에서 설명되는 경피 제제는 피부 내로의 확산을 촉진하도록 포화 또는 과포화 상태를 유지할 수 있다.
- [0398] 본원에서 설명되는 화합물을 경피 투여하는데 적합한 제제는 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용할 수 있고, 이는 중합체 또는 접착제 중에 용해 및/또는 분산된 친수성 에멀전 또는 완충 수용액일 수 있다. 이와 같은 패치는 약제의 연속 전달, 박동성 전달 또는 필요에 따른 전달용으로서 제조되기도 한다. 또한, 본원에서 설명되는 화합물의 경피 전달은 이온 영동 패치 등에 의해 수행될 수 있다. 추가로, 경피 패치는 본원에서 설명되는 화합물의 제어된 전달을 제공한다. 흡수 속도는 속도 제어 막을 사용하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 포획함으로써 늦출 수 있다. 반대로, 흡수를 증가시키기 위해서 흡수 촉진제가 사용될 수 있다. 흡수 촉진제 또는 담체는 피부를 통과하는 것을 돕기 위해 흡수 가능한 약제학적으로 허용되는 용매를 포함할 수 있다. 예를 들면, 경피 장치는 배면 부재를 포함하는 반창고, 선택적으로 담체와 함께 화합물을 함유하는 저장기, 선택적으로 화합물을 장기간에 걸쳐 제어된 소정의 속도로 투여 대상체의 피부에 전달하는 속도 제어 장벽, 및 장치를 피부에 고정하는 수단을 갖는 형태이다.
- [0399] 근육 내, 피하 또는 정맥 내 주사에 적합한 제제는 생리학적으로 허용 가능한 멸균 수용액 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클, 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌-글리콜, 글리세롤 또는 크레모포 등), 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예를 들면, 올리브 오일) 및 주사 가능한 유기 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들면, 코팅, 예를 들면, 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 필요한 입도의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 피하 주사에 적합한 제제는 또한 첨가제, 예를 들면, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산화제를 포함할 수 있다. 미생물의 성장 방지는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등과 같은 다양한 항박테리아제 및 항진균제에 의해 보장될 수 있다. 또한 등장화제, 예를 들면, 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사 가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수는 흡수 지연제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴의 사용에 의해 유도될 수 있다.
- [0400] 정맥 내 주사를 위해, 본원에서 설명되는 화합물은 수성 용액, 바람직하게는 생리적으로 혼화 가능한 완충제, 예를 들면, 헵크 용액, 링거 용액 또는 생리적 염수 완충제 중에 제제화될 수 있다. 경점막 투여를 위해, 투과될 장벽에 적합한 투과제가 제제에 사용된다. 상기 투과제는 관련 기술 분야에 일반적으로 알려져 있다. 다른 비경구 주사를 위해, 적합한 제제는 수성 또는 비수성 용액을 포함하며, 바람직하게는 생리적으로 혼화 가능한 완충제 또는 부형제도 함께 포함한다. 이러한 부형제는 일반적으로 관련 기술 분야에 알려져 있다.
- [0401] 비경구 주사는 볼루스 주사 또는 연속 주입을 포함할 수 있다. 주사용 제제는 단위 투여 형태, 예를 들면, 앰플 또는 복수 투여용 용기의 형태로서 제공될 수 있고, 이 경우, 보존제가 포함되기도 한다. 본원에서 설명되는 약제학적 조성물은 예를 들면, 유성 또는 수성 비히클 중 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 비경구 주사에 적합한 형태일 수 있고, 제제화제, 예를 들면, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제를 함유할 수 있다. 비경구 투여용 약제학적 제제는 수용성 형태인 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적합한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예를 들면, 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 고도로 농축된 용액의 제조를 허용하는 적합한 안정화제 또는 첨가제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균 발열원 미함유 물로 구성되는 분말 형태일 수 있다.
- [0402] 특정한 실시양태에서, 약제학적 화합물에 대한 전달 시스템, 예를 들면, 리포솜 및 에멀전을 사용할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본원에서 제공되는 조성물은 또한 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로스, 카르보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카르보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란으로부터 선택되는 점막접착성 중합체를 포함할 수 있다.

- [0403] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 국소 투여되고, 다양한 국소 투여 가능 조성물, 예를 들면, 용액, 현탁액, 로션, 젤, 페이스트, 약용 스틱(medicated stick), 밤, 크림 또는 연고로 제제화된다. 이러한 약제학적 화합물은 가용화제, 안정화제, 장성 증강제, 완충제 및 보존제를 함유한다.
- [0404] 본원에서 설명되는 화합물은 또한 통상의 좌제 베이스, 예를 들면, 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드, 및 합성 중합체, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈 또는 PEG 등을 함유하는 직장 투여용 조성물, 예를 들면, 관장제, 직장 투여용 젤, 직장 투여용 포움, 직장 투여용 에어로졸, 좌제, 젤리형 좌제 또는 정체성 관장제로서 제제화될 수 있다. 좌제 형태의 조성물에서, 저 용융점 왁스, 비제한적인 예를 들면, 선택적으로 코코아 버터와 조합된 지방산 글리세라이드의 혼합물이 처음에 용융된다.
- [0405] 일반적으로, 작용제, 예를 들면, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물은 질환 또는 장애의 증상을 개선하거나 이의 발달을 억제하는데 효과적인 양(즉, 치료 유효량)으로 투여된다. 따라서, 치료 유효량은 질환 또는 장애를 적어도 부분적으로 예방하거나 역전시킬 수 있는 양일 수 있다. 유효량을 수득하는데 필요한 용량은 작용제, 제제, 질환 또는 장애, 및 작용제가 투여되는 개체에 따라 다양할 수 있다.
- [0406] 유효량의 결정은 또한 생체 내에서 필요한 농도를 계산하기 위하여, 다양한 용량의 작용제가 배양 중인 세포 내로 투여되고 일부의 또는 모든 증상을 개선하는데 효과적인 작용제의 농도가 결정되는 시험관 내 검정을 포함할 수 있다. 유효량은 또한 생체 내 동물 연구에 기초할 수 있다.
- [0407] 작용제는 질환 또는 장애의 증상 출현 전에, 출현과 동시에 및 출현 후에 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 작용제는 질환 또는 장애의 가족력이 있거나, 질환 또는 장애에 대한 소인을 나타낼 수 있는 표현형을 갖거나, 대상체에게 질환 또는 장애의 소인을 제시하는 유전자형을 갖는 대상체에게 투여된다.
- [0408] **투여 방법 및 치료 요법의 예**
- [0409] 본원에서 설명되는 화합물은 암의 치료를 위한, 또는 적어도 부분적으로는, Olig2 억제로부터 이익을 얻을 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 추가로, 이러한 치료가 필요한 대상체에서 본원에서 설명되는 임의의 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 본원에서 설명되는 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 프로드러그, 또는 약제학적으로 허용되는 용매화물을 함유하는 약제학적 조성물을 치료 유효량으로 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0410] 본원에서 설명되는 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위하여 투여될 수 있다. 치료적 적용에서, 조성물은 이미 질환 또는 병태를 겪고 있는 환자에게, 질환 또는 병태를 치료하거나 이의 증상을 적어도 부분적으로 중지시키는데 충분한 양으로 투여된다. 이러한 사용에 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다.
- [0411] 예방적 적용에서, 본원에서 설명되는 화합물을 함유하는 조성물은 특정한 질환, 장애 또는 병태에 취약하거나 또는 이의 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이러한 사용에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 좌우된다. 환자에서 사용되는 경우, 이러한 사용을 위한 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다.
- [0412] 환자의 병태가 개선되지 않는 경우, 의사의 재량 하에 화합물의 투여는 만성적으로, 즉, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선하거나 또는 제어하거나 제한하기 위하여 환자의 일생 기간 전체를 포함하여 연장된 기간 동안 투여될 수 있다.
- [0413] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 재량 하에 화합물을 계속 투여할 수 있거나; 대안적으로, 투여 중인 약물의 용량을 일시적으로 감소시키거나 특정한 기간(즉, "휴약기") 동안 일시적으로 유예시킬 수 있다. 휴약기의 길이는 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 또는 365일을 비롯하여 2일 내지 1년으로 다양할 수 있다. 휴약기 동안 용량 감소는 단지 예로서, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%를 비롯하여 약 10% 내지 약 100%일 수 있다.
- [0414] 환자의 병태가 개선되면, 필요한 경우 유지 용량이 투여된다. 후속적으로, 증상의 함수로서 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두가 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 그러나, 환자는 증상

의 임의의 재발시 장기적인 차원에서 간헐적 치료가 필요할 수 있다.

[0415] 이러한 양에 상응하는 제공된 작용제의 양은 특정한 화합물, 질환 또는 병태 및 이의 중증도, 치료가 필요한 대상체 또는 피투여자의 상태(예를 들면, 체중)와 같은 인자에 따라 좌우될 것이지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들면, 투여 중인 특정한 작용제, 투여 경로, 치료 중인 병태, 및 치료 중인 대상체 또는 피투여자를 포함하여, 사례를 둘러싼 특정 환경에 따라 관련 기술 분야에 알려진 방식으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 1일당 약 0.02 - 약 5000 mg 범위, 몇몇 실시양태에서, 1일당 약 1 - 약 1500 mg일 것이다. 목적하는 용량은 편리하게 단일 용량으로 또는 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 투여되거나 적절한 간격으로, 예를 들면, 1일당 2, 3, 4회 또는 그 초과의 하위 용량으로 투여되는 분할된 용량으로 존재할 수 있다.

[0416] 본원에서 설명되는 약제학적 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 단위 투여 형태에서, 제제는 하나 이상의 화합물의 적절한 양을 함유하는 단위 용량으로 분리된다. 단위 투여량은 제제의 개별적인 양을 함유하는 하나의 패키지의 형태일 수 있다. 비제한적인 예는 포장된 정제 또는 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 중의 분말이다. 수성 현탁액 조성물은 단일 용량의 재밀폐 불가능 용기에 포장될 수 있다. 대안적으로, 다중 용량 재밀폐 가능 용기가 사용될 수 있으며, 이 경우, 이는 전형적으로 조성물의 보존제를 포함한다. 단지 예로서, 비경구 주사용 제제는 단위 투여 형태로 제시될 수 있고, 이는 첨가된 보존제와 함께 앰플 또는 다중 용량 용기를 포함한다.

[0417] 본원에서 설명되는 화합물에 적절한 일일 투여량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다. 하나의 실시양태에서, 일일 투여량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 인간을 포함하고 이로 제한되지 않는 보다 큰 포유동물에서 지시된 일일 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 1000 mg이고, 이것은 단일 용량으로, 또는 1일에 4회까지를 포함하고 이로 제한되지 않는 분리된 용량으로, 또는 연장된 방출 형태로 편리하게 투여된다. 경구 투여용으로 적합한 단위 투여 형태는 약 1 내지 약 500 mg의 활성 성분을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 단위 투여량은 약 1 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg이다. 개개의 치료 요법과 관련하여 매우 다양한 변수가 존재하며, 이러한 권고 수치들에 대한 상당한 변형도 비통상적인 것은 아니기 때문에, 상기 범위는 단지 제안하는 것일 뿐이다. 상기 투여량은 사용된 화합물의 활성, 치료될 질환 또는 병태, 투여 방식, 개개의 대상체의 요구사항, 치료될 질환 또는 병태의 중증도 및 의사의 판단을 포함하고 이로 제한되지 않는 다양한 변수들에 따라 다르게 변경될 수 있다.

[0418] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 LD₅₀(집단의 50%에 치명적인 용량) 및 ED₅₀(집단의 50%에서 치료상 효과적인 용량)의 측정을 포함하고 이로 제한되지 않는, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효능 사이의 용량비는 치료 지수이고, 이것은 LD₅₀과 ED₅₀의 비로 나타낼 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양물 검정 및 동물 연구에서 취득된 데이터는 인간에게 사용하기 위한 투여량 범위를 정하는데 사용될 수 있다. 상기 화합물의 투여량은 바람직하게는 최소의 독성을 보이는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내이다. 이 투여량은 사용되는 투여 형태 및 사용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 다양할 수 있다.

[0419] **조합 치료**

[0420] 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물, 및 이의 조성물은 또한 치료되는 병태에 대한 그의 치료 값에 대하여 선택되는 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 일반적으로, 본원에서 설명되는 조성물 및, 조합 요법이 사용되는 실시양태에서 다른 작용제는 동일한 약제학적 조성물로 투여될 필요가 없고, 상이한 물리적 및 화학적 특징으로 인하여, 상이한 경로에 의해 투여되어야 할 수도 있다. 가능한 경우, 동일한 약제학적 조성물 중에서의 투여 방식 및 투여 권장의 결정은, 임상상의 지식 내에 속한다. 초기 투여는 관련 기술 분야에 알려진 확립된 프로토콜에 따라 수행될 수 있고, 그 다음에, 관찰된 효과를 기초로 하여 투여량, 투여 방식 및 투여 횟수가 임상상의 의해 변형될 수 있다.

[0421] 특정 예에서, 본원에서 설명되는 적어도 하나의 화합물을 또 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적절할 수 있다. 단지 예로서, 본원에서 설명되는 화합물의 하나, 예를 들면, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물을 투여한 환자가 겪는 부작용 중 하나가 구토인 경우, 초기 치료제와 조합하여 항구토제를 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는, 단지 예로서, 본원에서 설명되는 화합물 중 하나의 치료 효과가 보조제의 투여에 의해 향상될 수 있다(즉, 보조제 그 자체로 최소의 치료적 이득을 가질 수 있지만, 또 다른 치료제와 조합할 때, 환자에 대한 전체적인 치료적 이득이 향상된다). 또는, 단지 예로서, 환자가 경험하는 이득은 또한 치료적 이득을

갖는 또 다른 치료제(또한 치료 요법을 포함함)와 함께 본원에서 설명되는 화합물 중 하나를 투여함으로써 증가될 수 있다. 임의의 경우, 치료되는 질환, 장애 또는 병태와 관계없이, 환자가 경험하는 전체 이득은 단순히 2개의 치료제의 상가적일 수 있거나 또는 상승적 이득을 경험할 수 있다.

- [0422] 치료적 적용을 위해, 본 발명의 화합물 또는 약물은 단독으로 또는 통상적인 화학요법, 방사선요법, 호르몬 요법, 및/또는 면역요법과 조합하여 공동으로 투여될 수 있다.
- [0423] 비제한적인 예로서, 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물은 알킬화제(예를 들면, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 클로람부실, 부술판, 멜팔란, 메클로레타민, 우라무스틴, 티오테파, 니트로소우레아, 테모졸로미드 등), 항대사물질(예를 들면, 5-플루오로우라실, 아자티오프린, 메토티렉세이트, 류코보린, 카페시타빈, 시타라빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 겐시타빈, 페메트렉세드, 칼티트렉세드 등), 식물 알칼로이드(예를 들면, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 파클리탁셀, 도세탁셀 등), 토포이소머라제 억제제(예를 들면, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포시드(VP16), 에토포시드 포스페이트, 테니포시드 등), 항종양 항생제(예를 들면, 독소루비신, 아드리아마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 플리카마이신 등), 백금계 화합물(예를 들면, 시스플라틴, 옥살로플라틴, 카르보플라틴 등) 등을 포함하는 통상적인 화학치료제와 공동으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물은 또한 통상적인 화학요법 및 방사선요법과 조합하여 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물은 테모졸로미드 및 방사선요법과 조합하여 공동으로 투여된다.
- [0424] 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물은 또한 스테로이드(예를 들면, 텍사메타손), 피나스테리드, 아로마타제 억제제, 타목시펜, 및 고나도트로핀 방출 호르몬 효능제(GnRH), 예를 들면 고세렐린을 포함하고 이로 제한되지 않는 통상적인 호르몬 치료제와 공동으로 투여될 수 있다.
- [0425] 추가로, 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물은 면역자극제(예를 들면, 바실루스 칼메트-구에린(BCG), 레바미솔, 인터류킨-2, 알파-인터페론 등), 모노클로날 항체(예를 들면, 항-CD20, 항-HER2, 항-CD52, 항-HLA-DR, 및 항-VEGF 모노클로날 항체), 면역독소(예를 들면, 항-CD33 모노클로날 항체-칼리케아미신 접합체, 항-CD22 모노클로날 항체-슈도모나스 외독소 접합체 등), 및 방사선 면역요법(예를 들면, ¹¹¹In, ⁹⁰Y, 또는 ¹³¹I에 접합된 항-CD20 모노클로날 항체 등)을 포함하고 이로 제한되지 않는 통상적인 면역치료제와 공동으로 투여될 수 있다.
- [0426] 추가의 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물은 또한 STAT 3 억제제, 야누스 키나제 억제제 또는 EGFR 억제제와 공동으로 투여될 수 있다.
- [0427] 사용된 화합물의 특정한 선택은 담당의의 진단 및 환자의 병태 및 적절한 치료 프로토콜에 대한 그의 판단에 따라 좌우될 것이다. 화합물은 질환, 장애, 또는 병태의 특성, 환자의 상태, 및 사용된 화합물의 실제 선택에 따라 병용하여(예를 들면, 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 투여 순서, 및 치료 프로토콜 동안 각각의 치료제의 투여의 반복 횟수의 결정은 치료되는 질환 및 환자의 병태에 대한 평가 후에 의사의 지식에 기초하여 이루어진다.
- [0428] 치료 유효량은 약물이 치료 조합에서 사용되는 경우 다양할 수 있다. 약물 및 조합 치료 요법에 사용되는 다른 작용제의 치료 유효량을 실험적으로 측정하는 방법은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들면, 메트로놈(metronomic) 투여의 사용, 즉, 독성 부작용을 최소화하기 위하여 더 많은 빈도로 더 낮은 용량을 제공하는 것은 문헌에서 깊이 있게 기재되어 있다. 조합 치료는 환자의 임상적 관리를 보조하기 위해 다양한 시간에 출발 및 중단하는 주기적 치료를 추가로 포함한다.
- [0429] 본원에서 설명되는 조합 요법에서, 공동 투여된 화합물의 투여량은 당연히 사용된 공동 약물의 유형, 사용된 특정 약물, 치료되는 질환 또는 병태 등에 따라 다양할 것이다. 추가로, 하나 이상의 생물학적 활성제와 공동 투여되는 경우, 본원에서 제공되는 화합물은 생물학적 활성제(들)와 동시에, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 담당의는 단백질을 생물학적 활성제(들)와 조합하여 투여하는 적절한 순서를 결정할 것이다.
- [0430] 임의의 경우, 다중 치료제(그 중 하나는 본원에서 설명되는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물임)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여될 수 있다. 동시에 투여될 경우, 다중 치료제는 하나의 통일된 형태로, 또는 다중 형태로(단지 예로서, 단일 알약 또는 2개의 별개의 알약으로서) 제공될 수 있다. 하나의 치료제가 다

중 용량으로 제공될 수 있거나, 둘 모두가 다중 용량으로 제공될 수 있다. 동시에 투여되지 않는 경우에, 다중 용량 사이의 시기는 0주 초과 내지 4주 미만으로 다양할 수 있다. 추가로, 조합 방법, 조성물 및 제제는 단지 2 개의 작용제의 사용으로 제한되지 않으며, 다수 치료제의 조합의 사용이 또한 고려된다.

[0431] 경감시키고자 하는 병태(들)를 치료하거나 예방하거나 개선하는 투여 요법은 다양한 인자에 따라 변형될 수 있다는 것이 이해된다. 이들 인자는 대상체가 겪고 있는 질병 또는 병태뿐만 아니라, 대상체의 연령, 체중, 성별, 섭생 상태, 및 의학적 상태를 포함한다. 따라서, 실제로 사용되는 투여 요법은 광범위하게 다양할 수 있고, 본원에서 제시되는 투여 요법에서 벗어날 수 있다.

[0432] 본원에서 설명되는 조합 요법을 이루는 약제학적 작용제는 조합된 투여 형태 또는 실질적으로 동시에 투여되도록 의도된 분리된 투여 형태일 수 있다. 조합 요법을 이루는 약제학적 작용제는 또한 순차적으로 투여될 수 있고, 여기서 치료 화합물은 2단계 투여를 필요로 하는 요법에 의해 투여된다. 2단계 투여 요법은 활성제의 순차적인 투여 또는 개별적인 활성제의 공간 분리 투여를 필요로 할 수 있다. 다중 투여 단계 사이의 시간은 각각의 약제학적 작용제의 특성, 예를 들면, 약제학적 작용제의 효능, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 동역학 프로파일에 따라 수 분으로부터 수 시간까지 다양할 수 있다. 표적 분자 농도의 일주기성(circadian) 변동으로 또한 최적 투여 간격을 결정할 수 있다.

[0433] 추가로, 본원에서 설명되는 화합물은 또한 환자에게 상가적 또는 상승적 이득을 제공할 수 있는 절차와 조합하여 사용될 수 있다. 단지 예로서, 환자는 본원에서 설명되는 방법에서 치료적 및/또는 예방적 이득을 볼 것으로 예상되고, 여기서 본원에서 설명되는 화합물 및/또는 다른 치료제와의 조합물의 약제학적 조성물은 개체가 특정한 질환 또는 병태와 상호 관련되는 것으로 알려진 돌연변이체 유전자의 보유자인지의 여부를 결정하기 위해 유전적 시험과 조합된다.

[0434] 본원에서 설명되는 화합물 및 조합 요법은 질환 또는 병태의 발생 전, 동안 또는 후에 투여될 수 있으며, 화합물을 함유하는 조성물의 투여 시기는 다양할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화합물은 예방제로서 사용될 수 있으며, 질환 또는 병태의 발생을 방지하기 위하여 병태 또는 질환이 발생할 성향을 갖는 대상체에게 연속적으로 투여될 수 있다. 화합물 및 조성물은 증상의 발병 동안 또는 발병 후 가능한 한 빨리 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물의 투여는 증상이 발병하고 처음 48시간 내에, 바람직하게는 증상이 발병하고 처음 48시간 내에, 보다 바람직하게는 증상이 발병하고 처음 6시간 내에, 가장 바람직하게는 증상이 발병하고 3시간 내에 시작될 수 있다. 초기 투여는 임의의 실시 경로, 예를 들면, 정맥 내 주사, 볼루스 주사, 약 5분 내지 약 5시간에 걸친 주입, 알약, 캡슐, 경피 패치, 구강 전달 등 또는 이들의 조합을 통해 실시될 수 있다. 화합물은 바람직하게는 질환 또는 병태의 발병이 검출되거나 의심된 후에 실행가능하게 조속히, 및 질환의 치료에 필요한 기간 동안, 예를 들면, 1일 내지 약 3개월 동안 투여된다. 치료 기간은 각각의 대상체에 따라 다양할 수 있고, 기간은 공지된 기준을 사용하여 결정할 수 있다. 예를 들면, 화합물 또는 화합물을 함유하는 제제는 적어도 2주, 바람직하게는 약 1개월 내지 약 5년 동안 투여될 수 있다.

[0435] **키트/제조품**

[0436] 본원에서 설명되는 치료적 적용에서 사용하기 위해, 키트 및 제조품이 또한 본원에서 설명된다. 키트는 하나 이상의 용기, 예를 들면, 바이알, 튜브 등을 수용하도록 구획되는 캐리어, 패키지 또는 용기를 포함하고, 각각의 용기(들)는 본원에서 설명되는 방법에서 이용되는 별개의 요소 중의 하나를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들면 병, 바이알, 주사기, 및 시험관을 포함한다. 이들 용기는 다양한 물질, 예를 들면, 유리 또는 플라스틱으로 형성된다.

[0437] 본원에서 제공되는 제조품은 포장 재료를 포함한다. 약제학적 제품을 포장할 때 사용하기 위한 포장 재료는 예를 들면 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호에 기재된 것을 포함한다. 약제학적 포장 재료의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장 재료를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 본원에서 제공되는 화합물 및 조성물의 다수의 제제는 Olig2 활성의 억제에 의해 이득을 볼 수 있는 임의의 질환, 장애, 또는 병태의 다양한 치료로서 고려된다.

[0438] 예를 들면, 용기(들)는 선택적으로 조성물 중에 또는 본원에서 개시되는 또 다른 작용제와 조합하여 본원에서 설명되는 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 용기(들)는 선택적으로 멸균 접근 포트를 갖는다(예를 들면, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 관통 가능한 스톱퍼를 갖는 정맥 내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 이러한 키트는 선택적으로 화합물을 본원에서 설명되는 방법에서의 그의 사용에 대한 확인 설명 또는 라벨 또는 설명서와

함께 포함한다.

[0439] 키트는 전형적으로 하나 이상의 추가의 용기를 포함하고, 각각의 용기는 본원에서 설명되는 화합물의 사용을 위한 상업적인 및 사용자 관점에서 바람직한 하나 이상의 다양한 물질(예를 들면, 임의로 농축된 형태의 시약, 및/또는 장치)을 포함할 수 있다. 이러한 물질의 비제한적인 예는 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 캐리어, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 내용물이 나열된 튜브 라벨 및/또는 사용 설명서, 및 사용설명서가 들어 있는 포장 삽입물을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 한 세트의 설명서가 또한 전형적으로 포함될 것이다.

[0440] 라벨은 용기 위에 있거나 또는 용기와 연관된다. 라벨은 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 캐릭터가 용기 그 자체에 부착되거나, 성형되거나 또는 에칭될 때 용기 위에 있는 것이고; 라벨이 예를 들면 포장 삽입물로서 용기를 또한 유지하는 수용기(receptacle) 또는 캐리어 내에 존재할 때 라벨은 용기와 연관된 것이다. 라벨은 내용물이 특정한 치료적 적용에 이용된다는 것을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 라벨은 또한 본원에서 설명되는 방법에서와 같은 내용물의 이용에 대한 지시를 나타낼 수 있다.

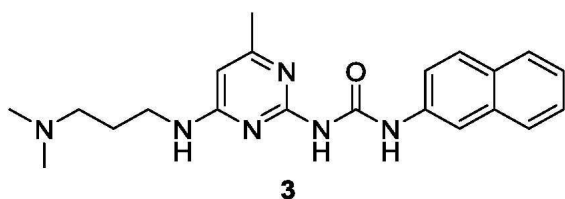
[0441] 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 본원에서 제공되는 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치에 제공될 수 있다. 팩은 예를 들면 금속 또는 플라스틱 포일, 예를 들면, 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여를 위한 설명서가 구비될 수 있다. 팩 또는 디스펜서에는 또한 약제의 제조, 이용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 용기와 연관된 통지서가 구비되고, 상기 통지서는 인간 또는 수의학적 투여를 위한 약물의 형태에 대한 상기 기관에 의한 승인을 반영한다. 이런 통지서는 예를 들면 처방약에 대해 미국 식품의약국(FDA)에 의해 승인된 라벨, 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 혼화성 약제학적 담체 내에서 제제화된, 본원에서 제공되는 화합물을 포함하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기에 배치되고, 지시된 병태의 치료에 대한 라벨이 제시될 수 있다.

[0442] **실시예**

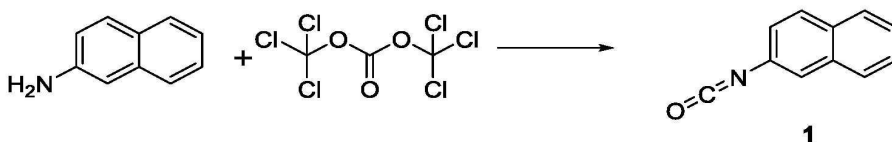
[0443] 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며, 본원에서 제공되는 청구항의 범위를 제한하지 않는다. 본원에서 설명되는 화합물의 합성을 위해 사용되는 출발 물질 및 시약은 합성될 수 있거나, 또는 상업적인 공급원, 비제한적인 예를 들면 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 아크로스 오가닉스(Acros Organics), 플루카(Fluka), 및 피셔 사이언티픽(Fischer Scientific)으로부터 입수할 수 있다.

[0444] HPLC 방법: 플랫폼(방법 1): 컬럼 - 조르박스 이클립스 플러스(Zorbax Eclipse Plus) C18, 크기 2.1 X 50 mm; 용매 A: 물 중 0.10% 포름산, 용매 B: 아세토니트릴 중 0.00% 포름산; 유속 - 0.7 mL/min; 구배: 5분 내에 5% B에서 95% B로, 2분 동안 95% B에서 유지; UV 검출기 - 채널 1 = 254 nm, 채널 2 = 254 nm.

[0445] **실시예 1: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(3)의 합성**

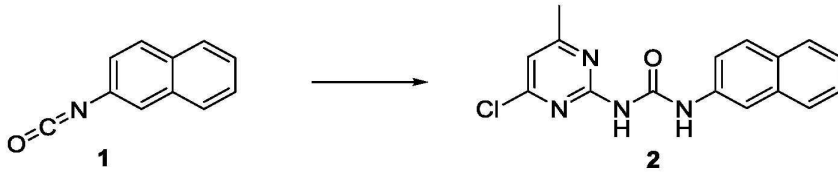


[0446] 단계 1: 2-이소시아나토나프탈렌(1)



[0447] 0°C에서 2-나프틸아민(1 g, 7.0 mmol), 디클로로메탄(DCM, 70 mL) 및 포화 중탄산나트륨(NaHCO₃, 70 mL)의 교반된 혼합물을 트리포스젠(0.77 g, 2.6 mmol)으로 적가하여 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 75분 동안 유지하였고, 이 때 TLC는 출발 물질의 소비를 나타내었다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 여과 후, 유기물을 오일로 농축하고, 이를 정치시켜 고형화하여 표제 화합물(1)(1.2 g, 100%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

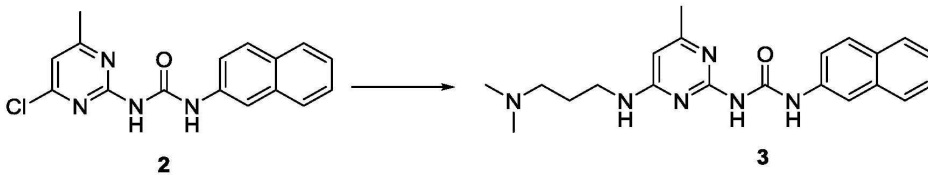
[0450] 단계 2: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(2)



[0451]

[0452] 2-이소시아나토나프탈렌(1)(1.2 g, 7.3 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.95 g, 6.6 mmol) 및 톨루엔(8.8 mL)의 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, MeOH(50.0 mL)로 희석하였다. 형성된 침전물을 여과하여 표제 화합물(2)(1.3 g, 61%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.27 min, m/z = 313.1[MH⁺].

[0453] 단계 3: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(3)



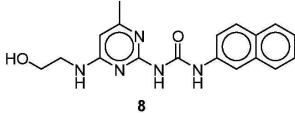
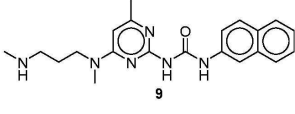
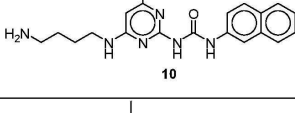
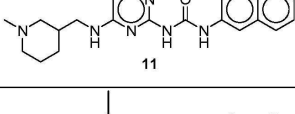
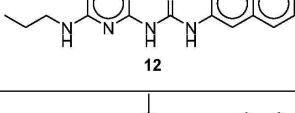
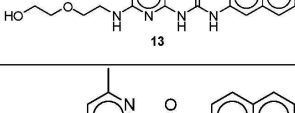
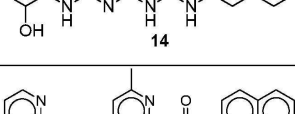
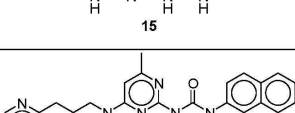
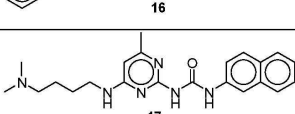
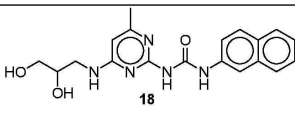
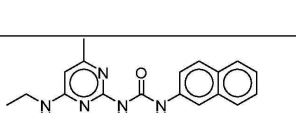
[0454]

[0455] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(2)(75 mg, 0.23 mmol)를 2-프로판올(0.48 mL)에 현탁하였다. 여기에 트리에틸아민(0.05 mL, 0.36 mmol)을 첨가한 다음, N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.04 mL, 0.28 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하면서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 에탄올(3 mL)로 희석하고, 형성된 침전물을 여과하여 표제 화합물(3)(55 mg, 61%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 1: Rt = 0.36 min, m/z = 379.3[MH⁺].

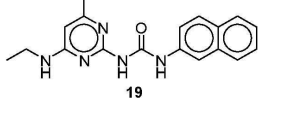
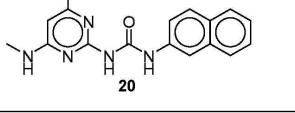
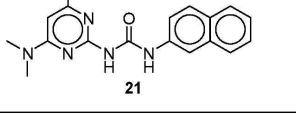
[0456] 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 실시예 2-19의 화합물을 제조하였다:

실시예	Cpd ID	구조	수율 (질량 /%)	RT (min)	MH ⁺
2	4		19 mg, 23	0.36	351.2
3	5		17 mg, 21	0.35	337.2
4	6		30 mg, 33	0.38	365.3
5	7		33 mg, 38	0.35	366.2

[0457]

6	8	 8	59 mg, 72	0.35	338.2
7	9	 9	20 mg, 22	0.35	379.3
8	10	 10	32 mg, 36	0.35	365.3
9	11	 11	6 mg, 6	0.36	405.3
10	12	 12	27 mg, 50	0.33	336.2
11	13	 13	11 mg, 27	1.98	382.2
12	14	 14	23 mg, 40	2.04	352.2
13	15	 15	27 mg, 43	1.85	399.2
14	16	 16	35 mg, 53	1.74	413.3
15	17	 17	21 mg, 22	1.44	393.3
16	18	 18	62 mg, 71	1.71	368.2

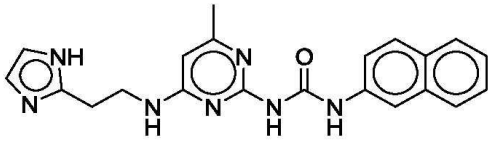
[0458]

17	19	 19	54 mg, 70	2.14	322.2
18	20	 20	60 mg, 81	2.09	308.2
19	21	 21	115 mg, 53	0.26	322.2

[0459]

[0460]

실시예 20: 1-(4-((2-(1H-이미다졸-2-일)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(22)의 합성



22

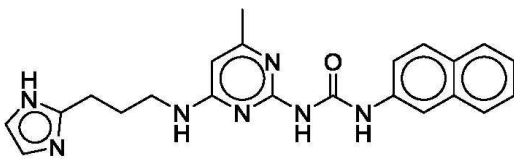
[0461]

[0462]

1-(4-((2-(1H-이미다졸-2-일)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(22)를 3-(1H-이미다졸-2-일)-에틸아민 디히드로클로라이드를 사용하여 실시예 1과 유사한 절차에 의해 제조하되, 최종 생성물은 MeOH/80% DCM 중의 20% 1M NH₄OH를 사용하여 분취 TLC에 의해 정제하였다(13.0 mg, 21%). LC/MS: Rt = 1.62 min, m/z = 388.2[MH⁺].

[0463]

실시예 21: 1-(4-((3-(1H-이미다졸-2-일)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(23)의 합성



23

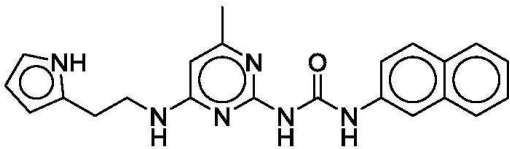
[0464]

[0465]

1-(4-((3-(1H-이미다졸-2-일)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(23)를 3-(1H-이미다졸-2-일)프로판-1-아민 디히드로클로라이드를 사용하여 실시예 16과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (9.0 mg, 14%). LC/MS: Rt = 1.69 min, m/z = 402.3[MH⁺].

[0466]

실시예 22: 1-(4-((2-(1H-피롤-2-일)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(24)의 합성



24

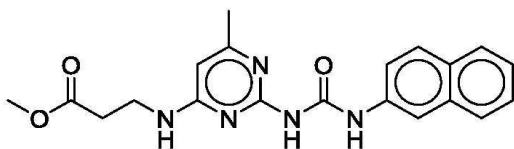
[0467]

[0468]

1-(4-((2-(1H-피롤-2-일)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(24)를 2-피롤-2-일에틸아민을 사용하여 실시예 1과 유사한 절차에 의해 제조하되, 최종 생성물을 DCM 중의 5% MeOH를 사용하는 분취 TLC에 의해 정제하였다(15.0 mg, 24%). LC/MS: Rt = 2.64 min, m/z = 388.2[MH⁺].

[0469]

실시예 23: 메틸 3-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이드)피리미딘-4-일)아미노)프로파노에이트(25)의 합성



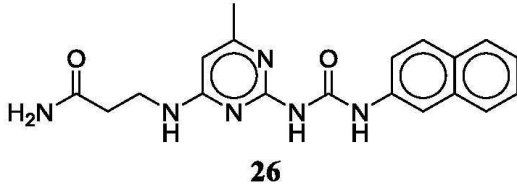
25

[0470]

[0471]

메틸 3-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이드)피리미딘-4-일)아미노)프로파노에이트(25)를 메틸 3-아미노프로파노에이트 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 16과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (7.0 mg, 11%). LC/MS: Rt = 2.33 min, m/z = 380.2[MH⁺].

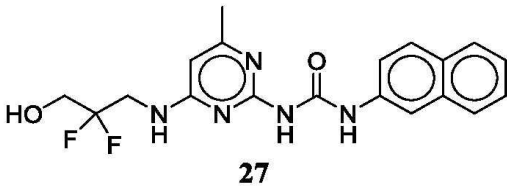
[0472] 실시예 24: 3-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로판아미드(26)의 합성



[0473]

[0474] 3-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로판아미드(26)를 3-아미노프로판아미드 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 1과 유사한 절차에 의해 제조하되, 최종 생성물을 MeOH/90% DCM 중의 10% 1M NH₄OH를 사용하여 분취 TLC에 의해 정제하였다(6.0 mg, 7%). LC/MS: Rt = 1.89 min, m/z = 365.2[MH⁺].

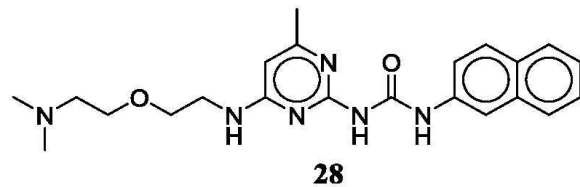
[0475] 실시예 25: 1-(4-((2,2-디플루오로-3-히드록시프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(27)의 합성



[0476]

[0477] 1-(4-((2,2-디플루오로-3-히드록시프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(27)를 3-아미노-2,2-디플루오로프로판-1-올을 사용하여 실시예 1과 유사한 절차에 의해 제조하되, 최종 생성물을 95/5 DCM/MeOH를 사용하는 분취 TLC에 의해 정제하였다(4.0 mg, 4%). LC/MS: Rt = 2.22 min, m/z = 388.2[MH⁺].

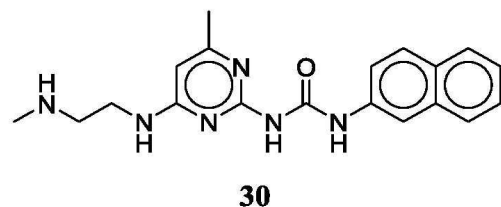
[0478] 실시예 26: 1-(4-((2-(2-(디메틸아미노)에톡시)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(28)의 합성



[0479]

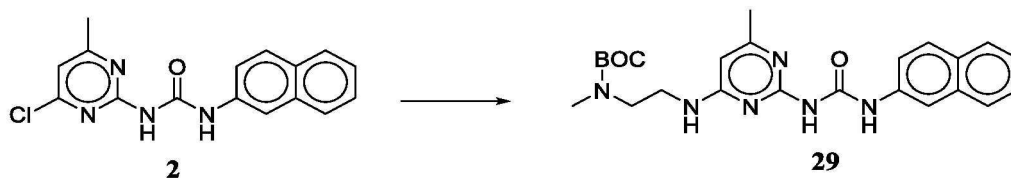
[0480] 1-(4-((2-(2-(디메틸아미노)에톡시)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(28)를 2-(2-디메틸아미노-에톡시)-에틸아민을 사용하여 실시예 23과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 수율: (8.0 mg, 8%). LC/MS: Rt = 1.52 min, m/z = 409.3[MH⁺].

[0481] 실시예 27: 1-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(30)의 합성



[0482]

[0483] 단계 1: tert-부틸 메틸(2-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)카르바메이트(29)



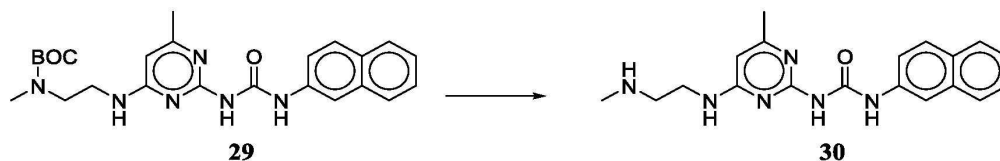
[0484]

[0485]

1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(2)(75 mg, 0.24 mmol), N-(2-아미노에틸)-N-메틸 카르바미산 tert-부틸 에스테르(50 mg, 0.29 mmol) 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.36 mmol)의 혼합물을 2-프로판올 (0.48 mL) 중에서 밤새 교반하면서 환류로 가열하였다. 냉각시 메탄올(3 mL)을 첨가하고, 30분 후에, 형성된 침전물을 여과하여 표제 화합물(29)(77 mg, 70%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0486]

단계 2: 1-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(30)



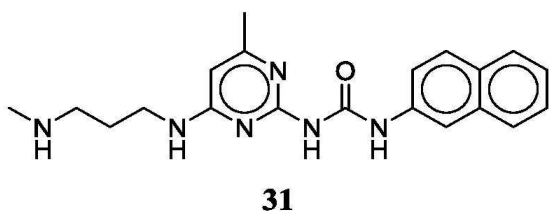
[0487]

[0488]

BOC 유도체(29)(74 mg, 0.16 mmol)를 DCM(0.12 mL)에 현탁하고, 여기에 트리플루오로아세트산(0.12 mL, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 추가의 더 많은 트리플루오로아세트산(0.15 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 45°C로 가온하고, 밤새 교반하였다. 포화된 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하여 목적하는 화합물을 백색 고체(30)(51 mg, 88%)로서 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.37 min, m/z = 351.2[MH⁺].

[0489]

실시예 28: 1-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(31)의 합성



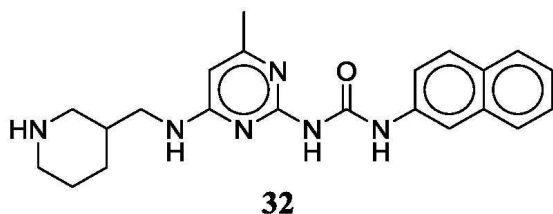
[0490]

[0491]

1-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아를 tert-부틸(3-아미노프로필)(메틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 26과 유사한 절차에 의해 제조하되, 최종 생성물은 MeOH/60% DCM 중의 40% 1M NH₄OH를 사용하여 분취 TLC에 의해 정제하였다. 수율: (8.3 mg, 31%). LC/MS: Rt = 1.48 min, m/z = 365.3[MH⁺].

[0492]

실시예 29: 1-(4-메틸-6-((피페리딘-3-일메틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(32)의 합성

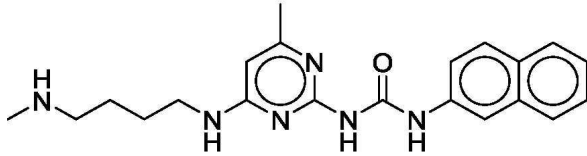


[0493]

[0494]

1-(4-메틸-6-((피페리딘-3-일메틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아를 tert-부틸 3-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 26과 유사한 절차에 의해 제조하되, 최종 생성물은 MeOH/90% DCM 중의 10% 1M NH₄OH를 사용하여 분취 TLC에 의해 정제하였다. 수율: (21.2 mg, 31%). LC/MS: Rt = 1.59 min, m/z = 391.3[MH⁺].

[0495] 실시예 30: 1-(4-메틸-6-((4-(메틸아미노)부틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(33)의 합성

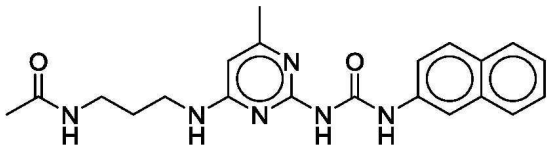


33

[0496]

[0497] 1-(4-메틸-6-((4-(메틸아미노)부틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아를 tert-부틸 (3-아미노부틸)(메틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 26과 유사한 절차에 의해 제조하되, 최종 생성물은 MeOH/60% DCM 중의 40% 1M NH₄OH를 사용하는 분취 TLC에 의해 정제하였다. 수율: (16.8 mg, 30%). LC/MS: Rt = 0.35 min, m/z = 379.3[MH⁺].

[0498] 실시예 31: N-(3-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(34)의 합성

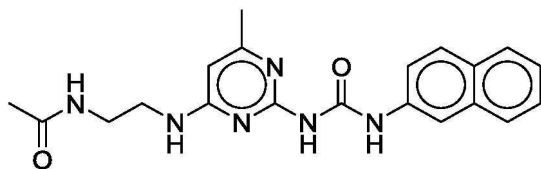


34

[0499]

[0500] DCM(0.54 mL) 중의 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(실시예 2, 화합물 4)(75 mg, 0.21 mmol), 무수 아세트산(0.02 mL, 0.24 mmol), 피리딘(0.11 mL, 1.3 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이때 혼합물을 -20°C로 냉각한 후, MeOH(5 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 여과하고, 건조시켜 표제 생성물(34)(42 mg, 50%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.05 min, m/z = 393.3[MH⁺].

[0501] 실시예 32: N-(2-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(35)의 합성

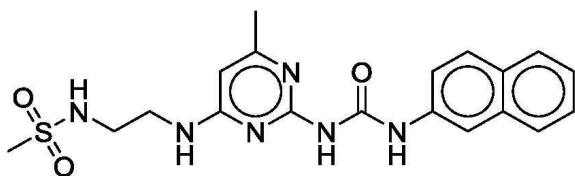


35

[0502]

[0503] N-(2-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드를 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(실시예 2, 화합물 5)로부터 실시예 26에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (67.0 mg, 79%). LC/MS: Rt = 1.85 min, m/z = 379.2[MH⁺].

[0504] 실시예 33: N-(2-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(36)의 합성



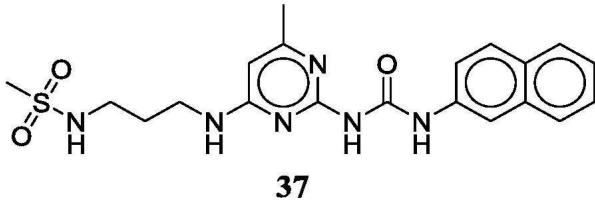
36

[0505]

[0506] 0°C로 냉각된 DCM(0.30 mL) 중의 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(실시예 2, 화합물 5)(75 mg, 0.22 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.45 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라

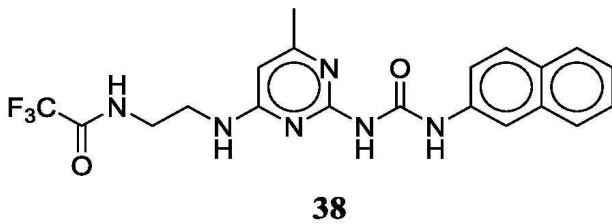
이드(0.02 mL, 0.25 mmol)을 첨가하고, 이를 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 냉동고(-20 °C)에서 냉각한 후, MeOH(5 mL)로 희석하고, 생성된 고체를 여과하였다. 이 물질을 용리제로서 DCM 중의 5% MeOH를 사용하는 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 생성물(36)(8 mg, 9%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.06 min, m/z = 415.2[MH⁺].

[0507] 실시예 34: N-(3-((6-(메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)메탄술폰아미드(37)의 합성



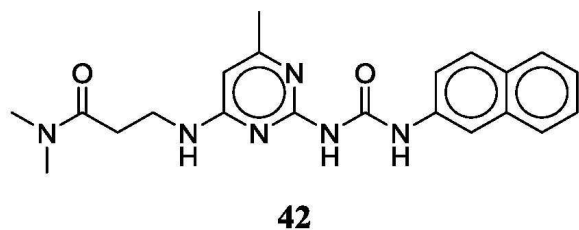
[0508] N-(3-((6-(메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)메탄술폰아미드는 1-(4-((3-아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(실시예 2, 4)로부터 실시예 32에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (5.2 mg, 6%). LC/MS: Rt = 2.08 min, m/z = 429.2[MH⁺].

[0510] 실시예 35: 2,2,2-트리플루오로-N-(2-((6-(메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(38)

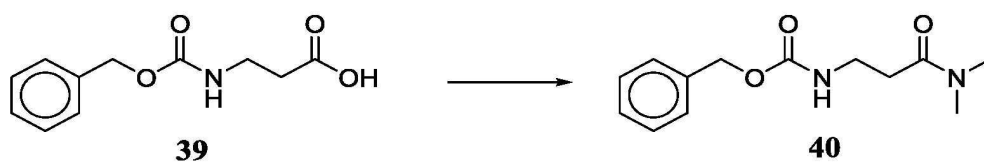


[0511] 0°C로 냉각된 DCM(0.50 mL) 중의 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(실시예 2, 화합물 5)(89 mg, 0.26 mmol) 및 트리에틸아민(0.04 mL, 0.28 mmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 무수물(0.02 mL, 0.25 mmol)을 첨가하고, 이것을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이때, 혼합물을 MeOH(2 mL)로 희석하고, 생성된 고체를 여과하여 표제 생성물(38)(87.1 mg, 76%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.51 min, m/z = 433.0[MH⁺].

[0513] 실시예 36: N,N-디메틸-3-((6-(메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로판아미드(42)의 합성



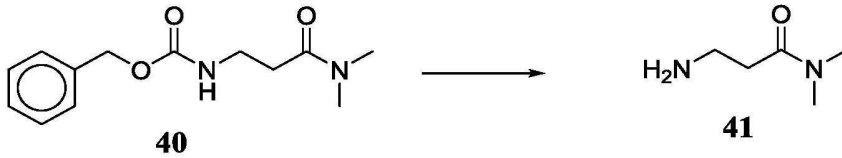
[0514] 단계 1: 벤질 (3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트(40)



[0516] 3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로판산(1.5 g, 6.6 mmol)을 DMF에 용해시키고, 이 용액에 40% 수성 디메틸아민(2.4 mL), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물(3.63 g, 24 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노)프로판-3-에틸카르보디이

미드 히드록로라이드(5.15 g, 27 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 이때, 혼합물을 에틸 아세테이트와 0.1N 염산 용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨으로 2회 세척하고, 염수로 1회 세척한 후, 분리하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여액을 증발시켜 생성물을 수득하고, 이를 직접 사용하였다. 수율: (1.57 g, 95%).

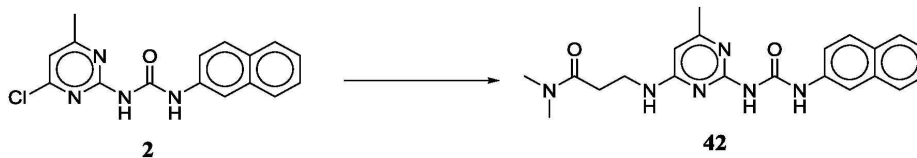
[0518] 단계 2: 3-아미노-N,N-디메틸프로판아미드(41)



[0519]

[0520] 벤질 (3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트(40)(1.57 g, 6.3 mmol)를 에탄올(12 mL) 및 에틸 아세테이트(12 mL)에 용해시키고, 여기에 팔라듐(10% 탄소 상에서 활성화됨: 0.1 g)을 첨가하였다. 용기를 1기압의 수소로 채우고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 증발시켜 맑은 오일(0.73 g, 100%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

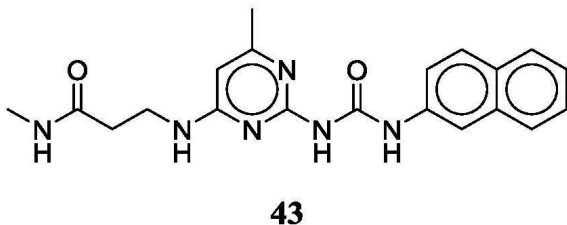
[0521] 단계 3: N,N-디메틸-3-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로판아미드(42)



[0522]

[0523] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(2)(100 mg, 0.32 mmol)을 2-프로판올(3 mL), 트리 에틸아민(0.07 mL, 0.48 mmol) 및 3-아미노-N,N-디메틸프로판아미드(41)(74 mg, 0.64 mmol)와 혼합한 후, 혼합물을 80°C에서 밤새 격렬하게 교반하였다. 냉각 후, 고체를 여과하고, 에탄올로 세척하여 표제 생성물(42)(91 mg, 73%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.01 min, m/z = 393.3[MH⁺].

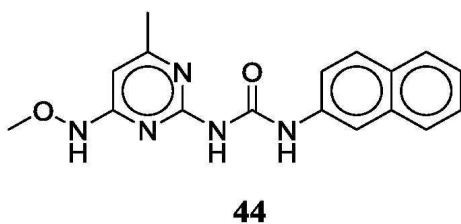
[0524] 실시예 37: N-메틸-3-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로판아미드(43)의 합성



[0525]

[0526] N-메틸-3-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로판아미드를 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(실시예 2, 화합물 4) 및 40% 수성 메틸아민으로부터 실시예 36에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (33 mg, 52%). LC/MS: Rt = 1.98 min, m/z = 379.2[MH⁺].

[0527] 실시예 38: 1-(4-(메톡시아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(44)의 합성

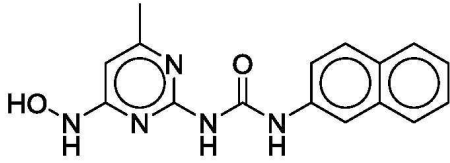


[0528]

[0529] N-메틸-3-((6-메틸-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로판아미드를 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(실시예 2의 화합물 4) 및 0-메

틸 히드록실아민 히드로클로라이드로부터 실시예 1에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (33 mg, 30%).
LC/MS: Rt = 3.17 min, m/z = 324.2[MH⁺].

[0530] 실시예 39: 1-(4-(히드록시아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(45)의 합성

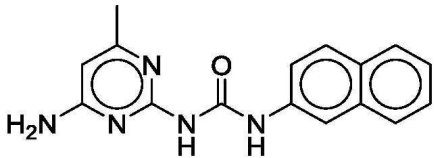


45

[0531]

[0532] 1-(4-(히드록시아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아를 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(실시예 2, 4) 및 히드록실아민 히드로클로라이드로부터 실시예 1과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 표제 생성물을 DCM 중의 MeOH 중의 0-15% 1M NH₄OH의 구배에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: (15 mg, 20%). LC/MS: Rt = 2.00 min, m/z = 310.2[MH⁺].

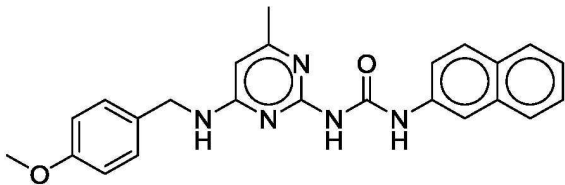
[0533] 실시예 40: 1-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(47)의 합성



47

[0534]

[0535] 단계 1: 1-(4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(46)

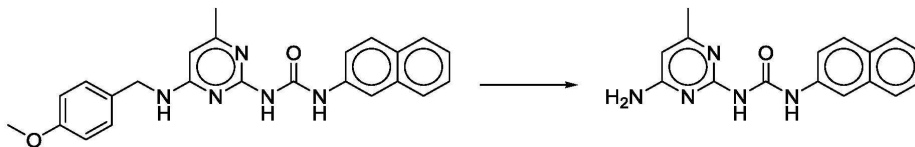


46

[0536]

[0537] 1-(4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아를 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(실시예 2, 4) 및 4-메톡시벤질아민으로부터 실시예 1과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0538] 단계 2: 1-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(47)



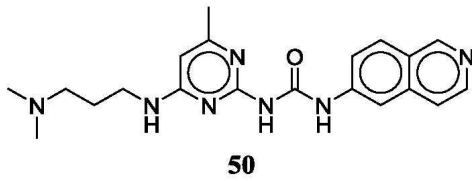
46

47

[0539]

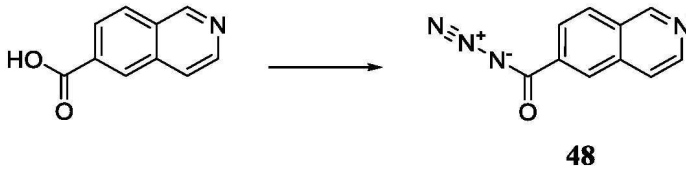
[0540] 1-(4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(46)를 DCM(0.07 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(0.07 mL)으로 처리하였다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 먼저 40°C에서 20시간 동안 가열하고, 이어서 72°C에서 21시간 동안 가열하였다. 추가의 트리플루오로아세트산(0.5 mL)을 첨가하고, 80°C에서 계속 가열하였다. 4시간 후에, 혼합물을 DCM(2 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액(2 mL)으로 분할하고, 수성 층을 DCM(2x2 mL)으로 채추출하였다. 유기 분획을 합하여 건조시키고, 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산(50/50), 이어서 DCM 중의 0-30% MeOH의 구배로 용리시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제를 통해 표제 생성물을 수득하였다. 수율: (4.8 mg, 18%). LC/MS: Rt = 2.31 min, m/z = 294.1[MH⁺].

[0541] 실시예 41: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(50)의 합성



[0542]

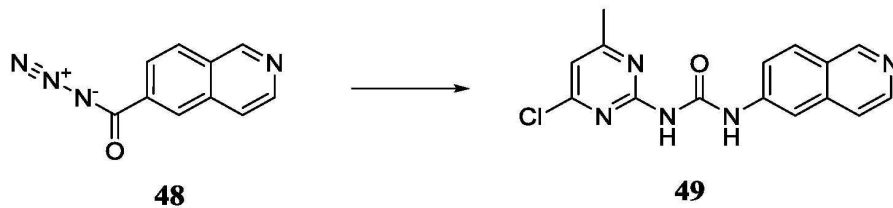
[0543] 단계 1: 이소퀴놀린-6-카르보닐 아지드(48)



[0544]

[0545] 무수 DMF(10 mL) 중의 퀴놀린-6-카르복실산(1 g, 5.7 mmol)의 용액에 트리메틸아민(0.96 mL, 6.8 mmol), 이어서 디페닐 포스포릴 아지드(1.48 mL, 6.8 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 이때, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 반복하여 세척하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후, 유기물을 농축하고, 잔류물을 헥산 중의 0-45% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획의 증발 후에 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(1.0 g, 85%). 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

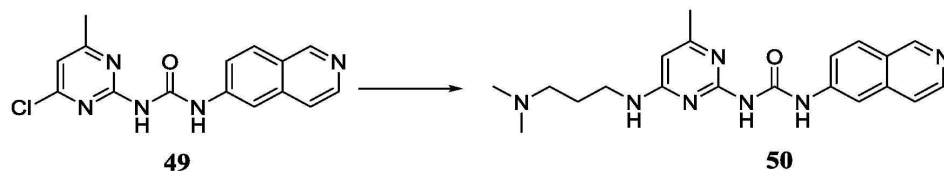
[0546] 단계 2: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(49)



[0547]

[0548] 톨루엔(50 mL) 중의 이소퀴놀린-6-카르보닐 아지드(48)(1.2 g, 4.8 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.70 g, 4.8 mmol)의 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민(1.3 mL, 7.2 mmol)로 처리하고, 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 용매를 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 DCM 중의 0-5% MeOH 구배를 사용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 관련 분획을 증발시켜 표제 화합물(49)(0.73 g, 46%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.35 min, m/z = 314.1[MH⁺].

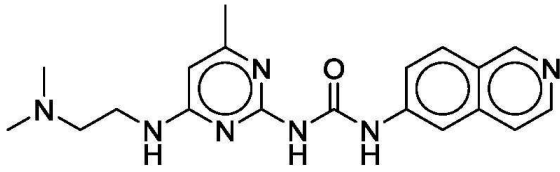
[0549] 단계 3: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(50)



[0550]

[0551] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(49)(50 mg, 0.15 mmol)를 2-프로판올(1 mL)에 현탁하였다. 여기에 트리에틸아민(0.03 mL, 0.23 mmol)을 첨가한 다음, N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.02 mL, 0.18 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하면서 80°C에서 가열하였다. 냉각시 혼합물을 DCM 중의 5-20% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄에서의 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물(50)(35 mg, 58%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.57 min, m/z = 380.3[MH⁺].

[0552] 실시예 42: 1-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(51)의 합성

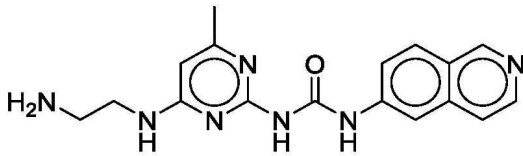


51

[0553]

[0554] 1-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 41, 화합물 49) 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 실시예 40에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (42 mg, 72%). LC/MS: Rt = 0.58 min, m/z = 366.2[MH⁺].

[0555] 실시예 43: 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(52)의 합성

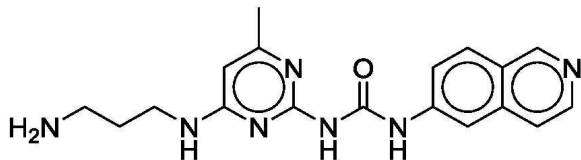


52

[0556]

[0557] 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(52)를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 41, 화합물 49) 및 에틸렌디아민으로부터 실시예 40과 유사한 절차에 의해 제조되며, 생성물은 DCM 중의 0-45% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄의 구배에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: (168 mg, 78%). LC/MS: Rt = 0.64 min, m/z = 338.2[MH⁺].

[0558] 실시예 44: 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(53)의 합성



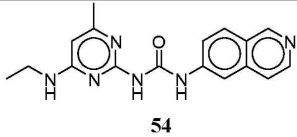
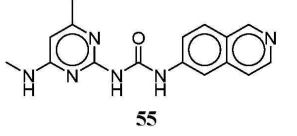
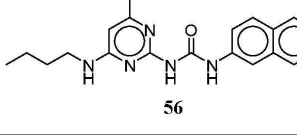
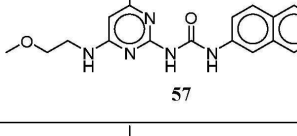
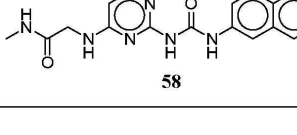
53

[0559]

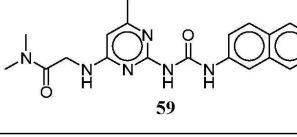
[0560] 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(53)를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 41, 화합물 49) 및 1,3-디아미노프로판으로부터 실시예 40과 유사한 절차에 의해 제조되며, 반응 혼합물을 여과하고, EtOH/Et₂O(1/1)로 세척하여 표제 생성물을 수득하였다.

수율: (178 mg, 79%). LC/MS: Rt = 0.56 min, m/z = 352.2[MH⁺].

[0561] 실시예 45 내지 50의 화합물을 실시예 44에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다:

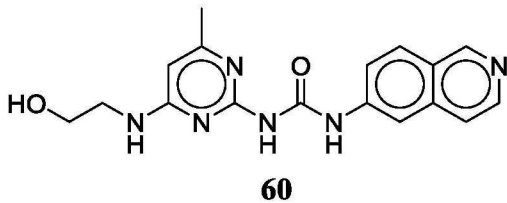
실시예	Cpd ID	구조	수율 (질량 /%)	RT (min)	MH ⁺
45	54		25 mg, 44	0.97	323.0
46	55		38 mg, 81	0.81	309.2
47	56		32 mg, 57	1.34	351.2
48	57		34 mg, 61	1.27	353.2
49	58		33 mg, 57	0.65	366.2

[0562]

50	59		29 mg, 48	0.90	380.2
----	----	---	-----------	------	-------

[0563]

[0564] 실시예 51: 1-(4-((2-히드록시에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(60)의 합성

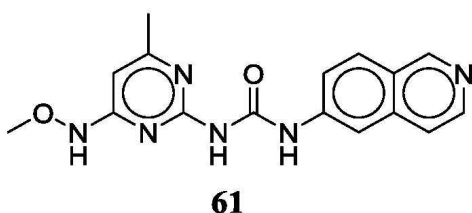


[0565]

[0566] 1-(4-((2-히드록시에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(60)를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 41, 화합물 49) 및 에탄올아민으로부터 실시예 43과 유사한 절차에 의해 제조하되, 생성물은 DCM 중의 0-30% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄의 구배에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: (16 mg, 30%). LC/MS: Rt = 0.78 min, m/z = 339.2[MH⁺].

[0567]

실시예 52: 1-(이소퀴놀린-6-일)-3-(4-(메톡시아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(61)의 합성

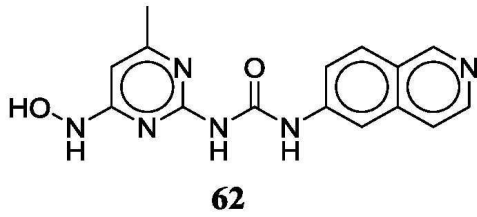


[0568]

[0569] 1-(이소퀴놀린-6-일)-3-(4-(메톡시아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(61)를

1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 41, 49) 및 0-메틸히드록실아민 히드로클로라이드로부터 실시예 43에서와 유사한 절차에 의해 제조하되, 생성물은 DCM 중의 20% MeOH 중에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: (22 mg, 20%). LC/MS: Rt = 1.48 min, m/z = 325.2[MH⁺].

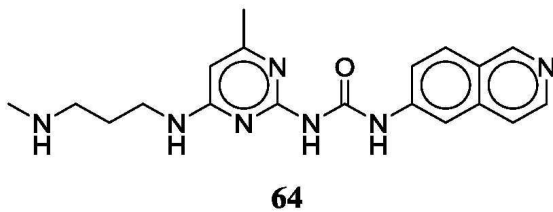
[0570] 실시예 53: 1-(4-(히드록시아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(62)의 합성



[0571]

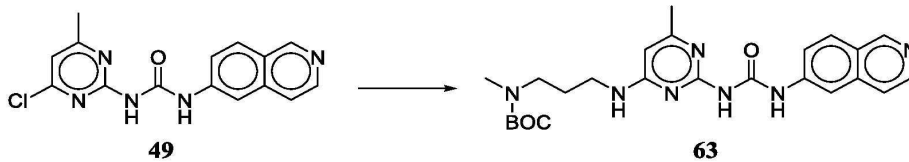
[0572] 1-(4-(히드록시아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 41, 화합물 49) 및 히드록실아민 히드로클로라이드로부터 실시예 44에서와 유사한 절차에 의해 제조하되, 수득된 고체는 DCM과 포화 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제 생성물(62)(22.5 mg, 30%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.21 min, m/z = 311.1[MH⁺].

[0573] 실시예 54: 1-(이소퀴놀린-6-일)-3-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)우레아(64)의 합성



[0574]

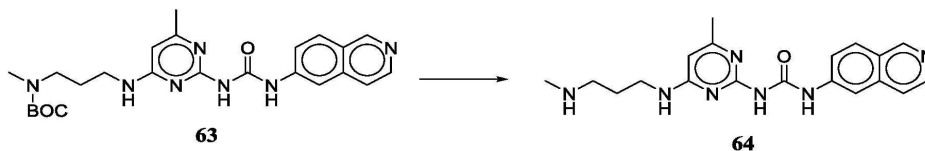
[0575] 단계 1: tert-부틸 (3-((2-(3-(이소퀴놀린-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)(메틸) 카르바메이트(63)



[0576]

[0577] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 41, 화합물 49)(100 mg, 0.30 mmol), N-(3-아미노프로필)-N-메틸 카르바미산 tert-부틸 에스테르(71 mg, 0.36 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.45 mmol)의 혼합물을 밤새 2-프로판올(3 mL) 중에서 교반하면서 90°C로 가열하였다. 냉각시 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM 중의 0-10% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄의 구배에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(63)을 수득하였다(140 mg, 94%). 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0578] 단계 2: 1-(이소퀴놀린-6-일)-3-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)우레아(64)

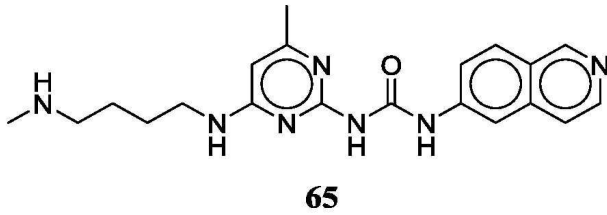


[0579]

[0580] BOC 유도체(63)(140 mg, 0.29 mmol)를 DCM(2.8 mL)에 현탁하고, 여기에 트리플루오로아세트산(0.22 mL, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 더 많은 트리플루오로아세트산(0.29 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 45°C로 가온하고, 밤새 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하였다. 에탄올을 첨가하고, 침전물을 여과하였다. 이 물질을 DCM 중의 0-20% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄의 구배에서 플래시 크로마토그래피에

의해 정제하여 표제 생성물(64)(24 mg, 22%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.65 min, m/z = 366.3[MH⁺].

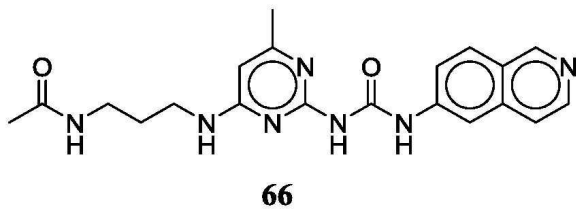
[0581] 실시예 55: 1-(이소퀴놀린-6-일)-3-(4-메틸-6-((4-(메틸아미노)부틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(65)의 합성



[0582]

[0583] 1-(이소퀴놀린-6-일)-3-(4-메틸-6-((4-(메틸아미노)부틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(65)를 tert-부틸 (3-아미노부틸)(메틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 54에서와 유사한 절차에 의해 제조하되, 최종 생성물은 DCM 내로 추출하였다. 건조시키고 용매를 증발시켜 표제 생성물(11.5 mg, 9%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.69 min, m/z = 380.3[MH⁺].

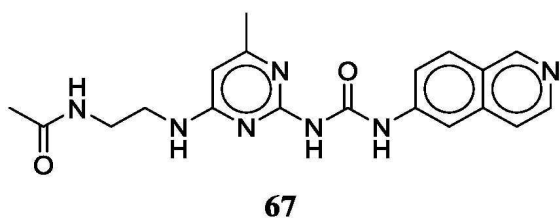
[0584] 실시예 56: N-(3-((2-(3-(이소퀴놀린-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(66)의 합성



[0585]

[0586] DCM(1 mL) 중의 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 43, 화합물 52)(50 mg, 0.14 mmol), 아세트산 무수물(0.01 mL, 0.15 mmol), 피리딘(0.07 mL, 0.83 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이때 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DCM 중의 0-30% MeOH의 플래시 크로마토그래피 및 DCM 중의 5-10% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄에서의 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 생성물(66)(27 mg, 48%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.83 min, m/z = 394.1[MH⁺].

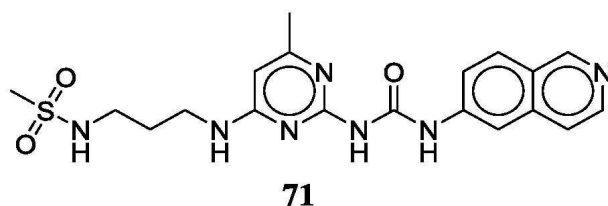
[0587] 실시예 57: N-(2-((2-(3-(이소퀴놀린-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(67)의 합성



[0588]

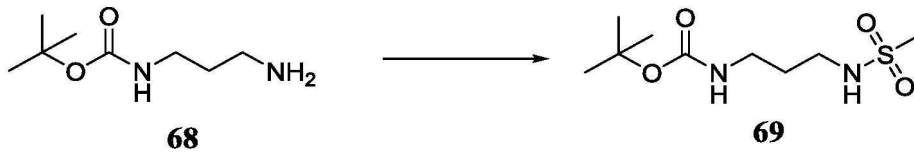
[0589] N-(2-((2-(3-(이소퀴놀린-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(67)를 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 43, 화합물 52)로부터 실시예 56에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (13.0 mg, 23%). LC/MS: Rt = 0.78 min, m/z = 380.2[MH⁺].

[0590] 실시예 58: N-(3-((2-(3-(이소퀴놀린-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)메탄술폰아미드(71)의 합성



[0591]

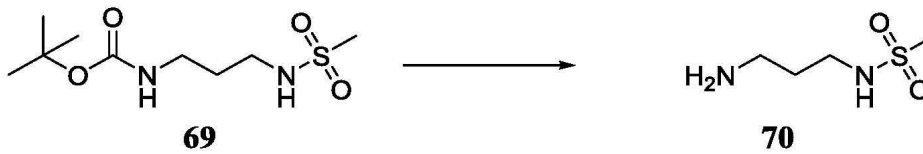
[0592] 단계 1: tert-부틸 (3-(메틸술폰아미도)프로필)카르바메이트(69)



[0593]

[0594] 무수 THF(15 mL) 중의 tert-부틸-3-아미노프로필-카르바메이트(68)(1.07 g, 5.8 mmol)의 용액에 트리에틸아민(1.2 mL, 8.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각하였다. 메탄 술폰닐 클로라이드(0.64 mL, 8.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 3회 역추출하였다. 유기층을 합하여 포화 염수로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물(69)(1.45 g, 95%)을 고체로서 수득하고, 이것을 직접 사용하였다.

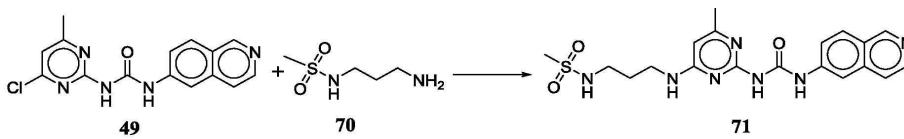
[0595] 단계 2: N-(3-아미노프로필)메탄술폰아미드 히드로클로라이드(70)



[0596]

[0597] tert-부틸(3-(메틸술폰아미도)프로필)카르바메이트(69)(1.45 g, 5.5 mmol)를 디옥산(18 mL) 중의 4M HCl에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 출발 물질이 소비될 때까지 반응을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이때, 용매를 증발시키고, 잔류물을 직접 사용하였다. 수율: (1.01 g, 93%).

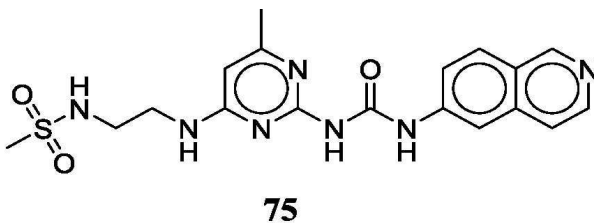
[0598] 단계 3: N-(3-((2-(3-(이소퀴놀린-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)메탄술폰아미드(71)



[0599]

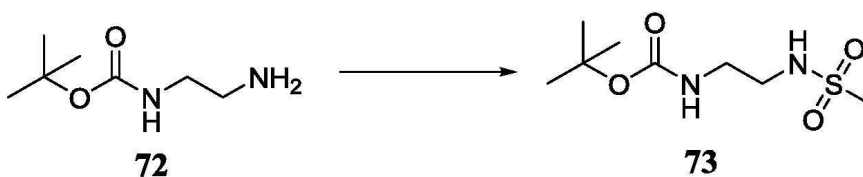
[0600] 2-프로판올(3 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 41, 49)(100 mg, 0.30 mmol) 및 N-(3-아미노프로필)메탄술폰아미드 히드로클로라이드(70)(180 mg, 0.90 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.21 mL, 1.5 mmol)을 첨가하고, 90°C에서 밤새 가열하였다. 고체를 여과하고, 에탄올로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(71)(105 mg, 77%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.25 min, m/z = 430.2[MH⁺].

[0601] 실시예 59: N-(2-((2-(3-(이소퀴놀린-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(75)의 합성



[0602]

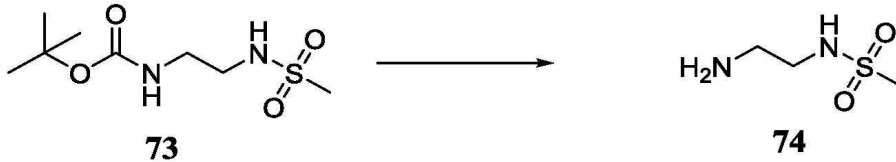
[0603] 단계 1: tert-부틸(2-(메틸술폰아미도)에틸)카르바메이트(73)



[0604]

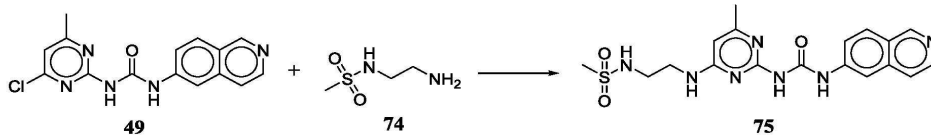
[0605] 무수 THF(200 mL) 중의 tert-부틸-2-아미노에틸-카르바메이트(72)(10 g, 61 mmol)의 용액에 트리에틸아민(12.9 mL, 91.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각하였다. 메탄 술폰닐 클로라이드(6.7 mL, 85.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 3회 역추출하였다. 유기층을 합하여 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물(73)을 황색 고체(12.9 g, 84%)로서 수득하고, 이를 직접 사용하였다.

[0606] 단계 2: N-(2-아미노에틸)메탄술폰아미드 히드로클로라이드(74)



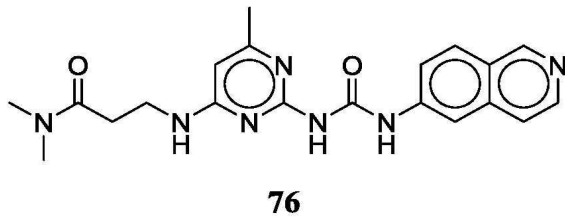
[0607] tert-부틸(2-(메틸술폰아미도)에틸)카르바메이트(73)(12.9 g, 51.5 mmol)를 디옥산(170 mL) 중의 4M HCl에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 출발 물질이 소비 될 때까지 반응을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이때, 용매를 증발시키고, 잔류물을 직접 사용하였다.

[0609] 단계 3: N-(2-((2-(3-(이소퀴놀린-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(75)



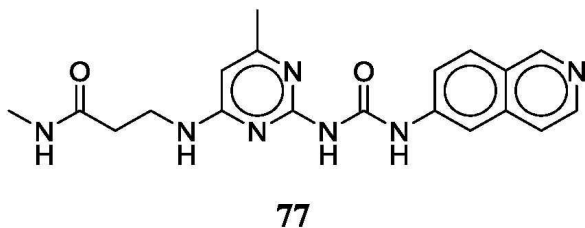
[0611] 2-프로판올(1 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 41, 화합물 49)(50 mg, 0.15 mmol) 및 N-(2-아미노에틸)메탄술폰아미드 히드로클로라이드(74)(42 mg, 0.23 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.06 mL, 0.45 mmol)을 첨가하고, 90°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DCM 중 0-20% MeOH의 구배를 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(75)(27 mg, 40%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.88 min, m/z = 416.2[MH⁺].

[0612] 실시예 60: 3-((2-(3-(이소퀴놀린-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)-N,N-디메틸프로판아미드(76)의 합성



[0614] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 41, 화합물 49)(100 mg, 0.32 mmol)를 2-프로판올(3 mL), 트리에틸아민(0.07 mL, 0.48 mmol) 및 3-아미노-N,N-디메틸프로판아미드(41)(74 mg, 0.64 mmol)와 혼합하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 격렬하게 교반하였다. 냉각 후에, 고체를 여과하고, 에탄올로 세척하여 표제 생성물(76)(100 mg, 76%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.92 min, m/z = 394.2[MH⁺].

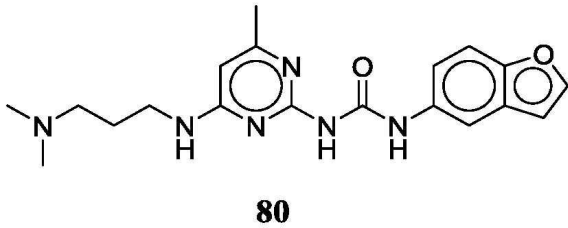
[0615] 실시예 61: 3-((2-(3-(이소퀴놀린-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸프로판아미드(77)의 합성



[0616]

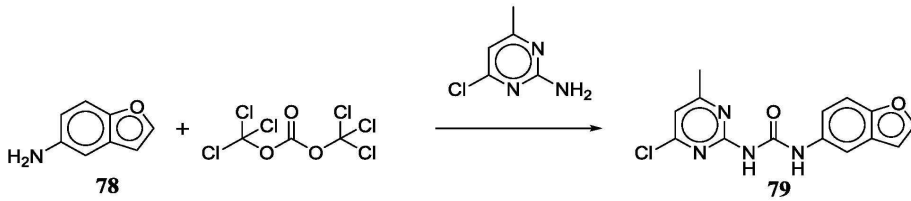
[0617] 3-((2-(3-(이소퀴놀린-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸프로판아미드(77)를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-6-일)우레아(실시예 41, 화합물 49)로부터 실시예 37에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (25 mg, 39%). LC/MS: Rt = 0.79 min, m/z = 380.2[MH⁺].

[0618] 실시예 62: 1-(벤조푸란-5-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(80)의 합성



[0619]

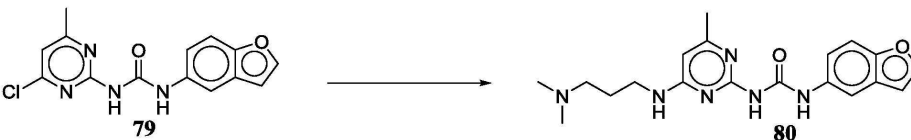
[0620] 단계 1: 1-(벤조푸란-5-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(79)



[0621]

[0622] DCM(35 mL) 중의 4-아미노벤조푸란(78)(0.5 g, 3.6 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.77 mL, 5.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각하였다. 트리포스젠(1.1 g, 3.6 mmol)을 0°C에서 여러 번에 걸쳐 혼합물에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 실온으로 가온한 후, 추가로 5시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축하여 고체를 수득하고, 이를 톨루엔(30 mL)으로 희석하고, 여기에 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.49 g, 3.3 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 밤새 환류로 가열하였다. 반응물 Et₂O로 희석하고, 여과하여 얻은 분홍색 고체를 수득하였다. 이 물질을 플래시 크로마토그래피(구배 용리, 0-45% EtOAc/헥산)에 의해 정제한 후, MeOH/DCM/헥산 내에서 주요 분획의 재결정에 의해 표제 화합물(79)을 백색 고체(0.42 g, 36%)로서 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.27 min, m/z = 303.1[MH⁺].

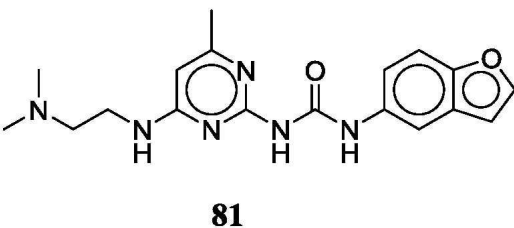
[0623] 단계 2: 1-(벤조푸란-5-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(80)



[0624]

[0625] 1-(벤조푸란-5-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(79)(50 mg, 0.16 mmol)를 2-프로판올(1 mL) 내에 현탁하였다. 여기에 트리에틸아민(0.03 mL, 0.24 mmol)을 첨가한 다음, N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.02 mL, 0.19 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하면서 90°C에서 가열하였다. 냉각 후에, 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DCM 중의 5% 3M 메탄올 함유 암모니아로 용리시키는 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물(80)(40 mg, 66%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 1: Rt = 1.15 min, m/z = 379.3[MH⁺].

[0626] 실시예 63: 1-(벤조푸란-5-일)-3-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(81)의 합성

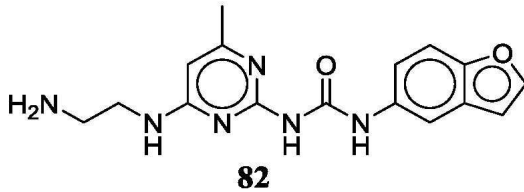


[0627]

[0628] 1-(벤조푸란-5-일)-3-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(81)을 1-(벤조푸란-5-

일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(실시예 62, 화합물 79)로부터 실시예 62에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (25 mg, 39%). LC/MS: Rt = 0.79 min, m/z = 380.2[MH⁺].

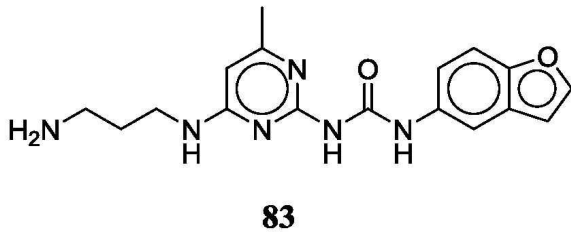
[0629] 실시예 64: 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(벤조푸란-5-일)우레아(82)의 합성



[0630]

[0631] 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(벤조푸란-5-일)우레아(82)를 1-(벤조푸란-5-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(실시예 62, 화합물 79)로부터 실시예 62에서와 유사한 절차에 의해 제조되, 표제 화합물은 DCM 중 0-45% 3M 메탄올 함유 암모니아로 용리시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제한 후, DCM 중 30% 3M 메탄올 함유 암모니아에서의 분취 TLC에 의해 재정제하였다. 수율: (30 mg, 28%). LC/MS: Rt = 1.23 min, m/z = 327.2[MH⁺].

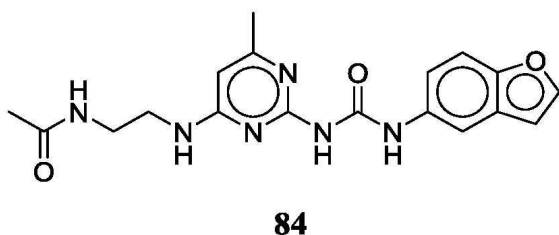
[0632] 실시예 65: 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(벤조푸란-5-일)우레아(83)의 합성



[0633]

[0634] 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(벤조푸란-5-일)우레아(83)를 1-(벤조푸란-5-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(실시예 62, 화합물 79)로부터 실시예 62에서와 유사한 절차에 의해 제조되, 표제 생성물은 DCM 중 0-35% 3M 메탄올 함유 암모니아로 용리시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제한 후, DCM 중 20% 3M 메탄올 함유 암모니아에서의 분취 TLC에 의해 재정제하였다. 수율: (30 mg, 28%). LC/MS: Rt = 1.10 min, m/z = 341.2[MH⁺].

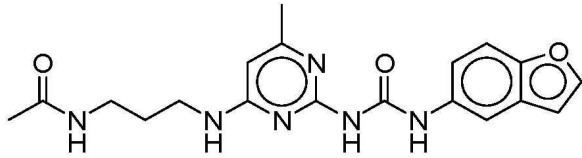
[0635] 실시예 66: N-(2-((2-(3-(벤조푸란-5-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(84)의 합성



[0636]

[0637] DCM(0.1 mL) 중의 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(벤조푸란-5-일)우레아(실시예 64, 화합물 82)(50 mg, DCM 0.15 mmol), 아세트산 무수물(0.02 mL, 0.17 mmol), 피리딘(1 mL, 0.83 mmol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(5 mg, 0.04 mmol)의 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이때 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DCM 중의 0-25% 3M 메탄올 함유 암모니아에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제한 다음, DCM 중의 5-10% MeOH에서의 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물(84)(18 mg, 32%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.50 min, m/z = 369.2[MH⁺].

[0638] 실시예 67: N-(3-((2-(3-(벤조푸란-5-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(85)의 합성



85

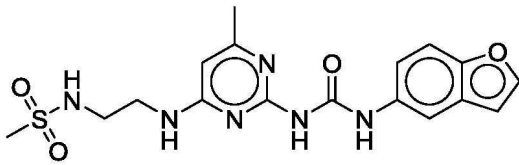
[0639]

[0640]

N-(3-((2-(3-(벤조푸란-5-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(85)를 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(벤조푸란-5-일)우레아(실시예 65, 화합물 83)로부터 실시예 66에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (32 mg, 28%). LC/MS: Rt = 1.53 min, m/z = 383.2[MH⁺].

[0641]

실시예 68: N-(2-((2-(3-(벤조푸란-5-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(86)



86

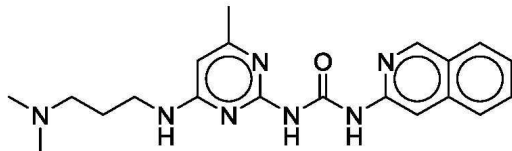
[0642]

[0643]

피리딘(1 mL) 중의 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(벤조푸란-5-일)우레아(실시예 64, 화합물 82)(50 mg, 0.15 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드(0.03 mL, 0.44 mmol)를 첨가하고, 60°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 이때, 혼합물을 농축하고, 먼저 DCM 중의 0-5% MeOH에서, 이어서 DCM 중의 0-25% 3M 메탄올 함유 암모니아에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이 물질을 용 리제로서 DCM 중의 5-10% MeOH를 사용하는 분취 TLC에 의해 재정제하여 표제 생성물(86)(22 mg, 36%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.63 min, m/z = 405.2[MH⁺].

[0644]

실시예 69: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(89)의 합성

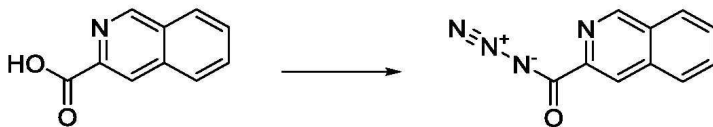


89

[0645]

[0646]

단계 1: 이소퀴놀린-3-카르복실산 아지드(87)



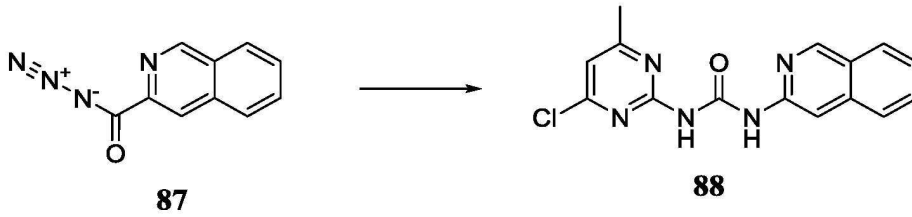
87

[0647]

[0648]

무수 DMF(10 mL) 중의 이소퀴놀린-3-카르복실산(1 g, 5.7 mmol)의 용액에 triethylamine(0.95 mL, 6.7 mmol), 이어서 디페닐 포스포릴 아지드(1.46 mL, 6.7 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 이 때, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 반복적으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후, 유기물을 농축하고, 잔류물을 헥산 중의 0-45% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획의 증발 후에 표제 화합물(87)을 백색 고체로서 수득하였다(0.80 g, 69%). 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

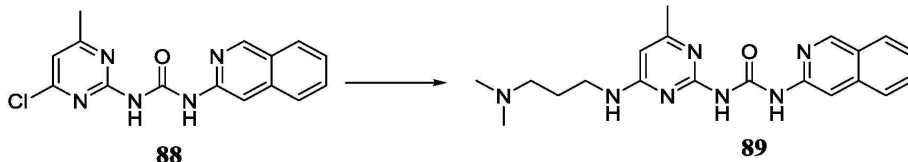
[0649] 단계 2: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(88)



[0650]

[0651] 톨루엔(13 mL) 중의 이소퀴놀린-3-카르보닐 아지드(87)(0.17 g, 0.83 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.10 g, 0.69 mmol)의 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민(0.18 mL, 1.0 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 용매를 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 헥산 중의 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 플래시 크로마토그래피에 의해 정제한 다음, 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 분취 TLC에 의해 정제하였다. 관련 분획을 증발시켜 표제 화합물(88)(0.11 g, 50%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

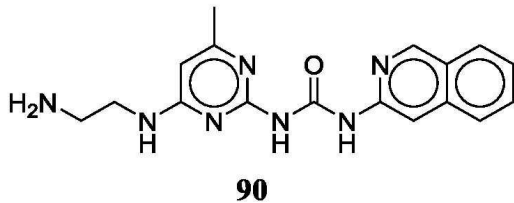
[0652] 단계 3: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(89)



[0653]

[0654] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(88)(50 mg, 0.15 mmol)를 2-프로판올(1 mL)에 현탁하였다. 여기에 트리에틸아민(0.03 mL, 0.23 mmol)을 첨가한 다음, N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.02 mL, 0.18 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하면서 80°C에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 DCM 중의 15% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄에서의 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물(89)(35 mg, 58%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.22 min, m/z = 380.2[MH⁺].

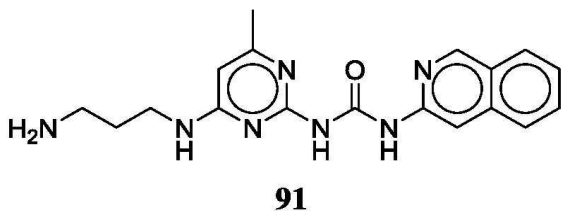
[0655] 실시예 70: 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(90)의 합성



[0656]

[0657] 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(90)를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(88)(50 mg, 0.15 mmol)로부터 실시예 69에서와 유사한 절차에 의해 제조하고, DCM 중의 0-20% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 표제 화합물을 정제하였다. 수율: (32 mg, 28%). LC/MS: Rt = 1.17 min, m/z = 338.2[MH⁺].

[0658] 실시예 71: 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(91)의 합성

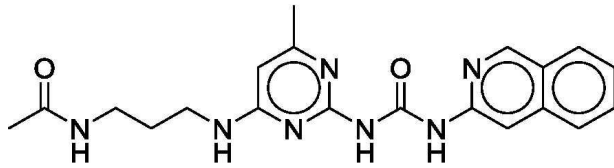


[0659]

[0660] 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(91)를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(88)(170 mg, 0.52 mmol)로부터 실시예 69에서와 유사한 절차에 의해 제조하되, 반응 혼합물을 냉각 후에 여과하여 표제 생성물(50 mg, 26%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.27 min,

$m/z = 352.2[MH^+]$.

[0661] 실시예 72: N-(3-((2-(3-(이소퀴놀린-3-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(92)의 합성

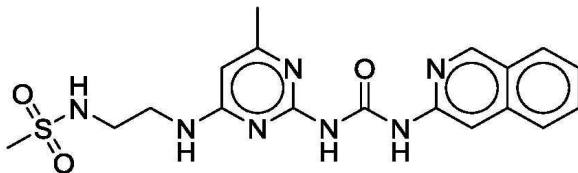


92

[0662]

[0663] DCM(0.5 mL) 중의 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(실시예 71, 화합물 91)(45 mg, 0.13 mmol), 아세트산 무수물(0.01 mL, 0.14 mmol), 피리딘(0.06 mL, 0.79 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 때, 혼합물을 냉동기에서 냉각한 후, 에테르(5 mL)로 희석하였다. 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 건조하여 표제 생성물(92)을 수득하였다 (25 mg, 50%). LC/MS: $R_t = 1.56$ min, $m/z = 394.2[MH^+]$.

[0664] 실시예 73: N-(2-((2-(3-(이소퀴놀린-3-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(93)의 합성

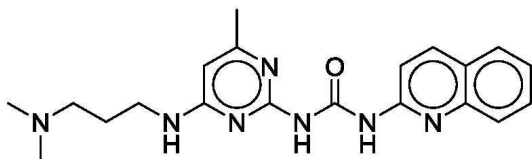


93

[0665]

[0666] 0°C로 냉각한 DCM(0.30 mL) 중의 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-3-일)우레아(실시예 70, 화합물 90)(50 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민(0.03 mL, 0.22 mmol)의 혼합물에 메탄술폰일 클로라이드(0.01 mL, 0.16 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이때 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 혼합물을 용리제로서 DCM 중의 0-20% 3M 메탄올 함유 암모니아를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(93)(30 mg, 49%)을 수득하였다. LC/MS: $R_t = 1.75$ min, $m/z = 416.2[MH^+]$.

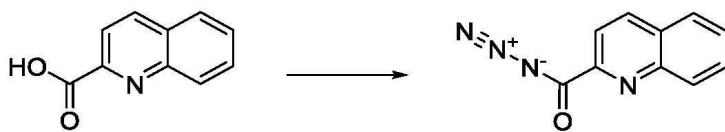
[0667] 실시예 74: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(96)의 합성



96

[0668]

[0669] 단계 1: 퀴놀린-2-카르보닐 아지드(94)



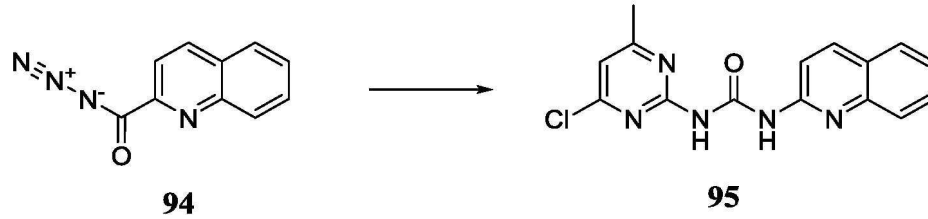
94

[0670]

[0671] 무수 DMF(10 mL) 중의 퀴놀린-2-카르복실산(1 g, 5.7 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.95 mL, 6.8 mmol), 이어서 디페닐 포스포릴 아지드(1.48 mL, 6.8 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 이때, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 반복적으로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 분리하고, 황산나트

름으로 건조시켰다. 여과 후, 유기물을 농축하고, 잔류물을 헥산 중의 0-20% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획의 증발 후에 표제 화합물(94)을 백색 고체로서 수득하였다(0.77 g, 65%). 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

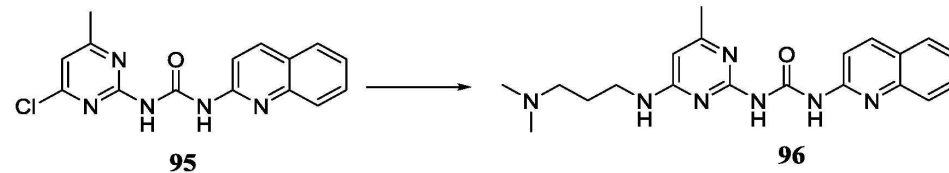
[0672] 단계 2: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(95)



[0673]

[0674] 톨루엔(13 mL) 중의 퀴놀린-2-카르보닐 아지드(94)(0.17 g, 0.83 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.10 g, 0.69 mmol)의 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민(0.18 mL, 1.0 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 용매를 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 헥산 중의 0-40% 에틸 아세테이트의 구배로 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 관련 분획을 증발시켜 표제 화합물(95)(0.20 g, 89%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

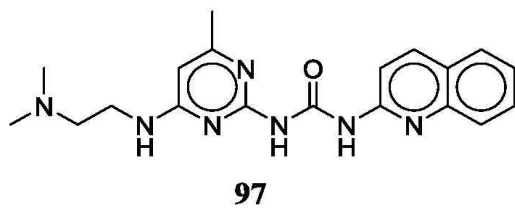
[0675] 단계 3: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(96)



[0676]

[0677] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(95)(50 mg, 0.15 mmol)를 2-프로판올(1 mL)에 현탁하였다. 여기에 트리에틸아민(0.03 mL, 0.23 mmol), 이어서 N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.02 mL, 0.18 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하면서 80°C에서 가열하였다. 냉각 후 혼합물을 DCM 중의 15% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄에서의 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물(96)(32 mg, 53%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.22 min, m/z = 380.2[MH⁺].

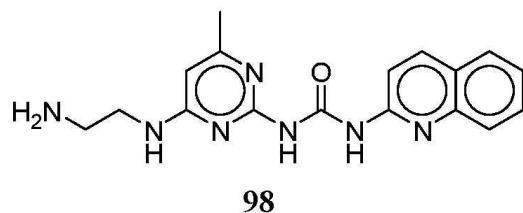
[0678] 실시예 75: 1-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(97)의 합성



[0679]

[0680] 1-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(97)를 DCM 중의 10% 1M 메탄올 함유 수산화암모늄을 사용하여 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(95)(50 mg, 0.15 mmol)로부터 실시예 74에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (35 mg, 40%). LC/MS: Rt = 1.16 min, m/z = 366.2[MH⁺].

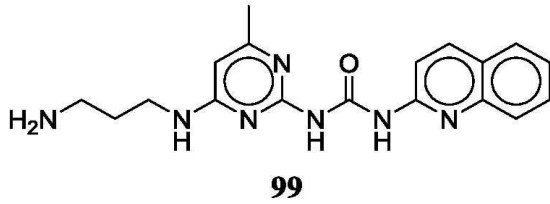
[0681] 실시예 76: 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(98)의 합성



[0682]

[0683] 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(98)를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(95)(50 mg, 0.15 mmol)로부터 실시예 74에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (11 mg, 7%). LC/MS: Rt = 1.18 min, m/z = 338.2[MH⁺].

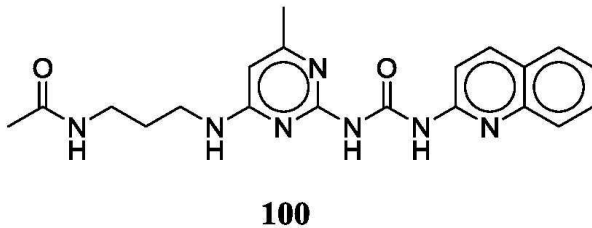
[0684] 실시예 77: 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(99)



[0685]

[0686] 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(99)를 DCM 중 30% 1M 메탄올 함유 수산화나트륨을 사용하여 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(95)(50 mg, 0.15 mmol)로부터 실시예 74에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (35 mg, 40%). LC/MS: Rt = 1.16 min, m/z = 366.2[MH⁺].

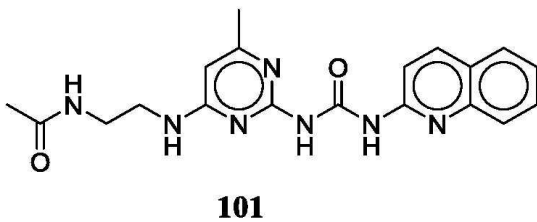
[0687] 실시예 78: N-(3-((6-메틸-2-(3-(퀴놀린-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(100)의 합성



[0688]

[0689] DCM(0.5 mL) 중의 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(99)(50 mg, 0.14 mmol), 아세트산 무수물(0.01 mL, 0.15 mmol), 피리딘(0.07 mL, 0.87 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이때 혼합물을 농축하고, DCM 중의 30% MeOH를 사용하는 분취 TLC에 의해 정제하고 건조시켜 표제 생성물(100)을 수득하였다. 수율: (17 mg, 31%). LC/MS: Rt = 1.68 min, m/z = 394.2[MH⁺].

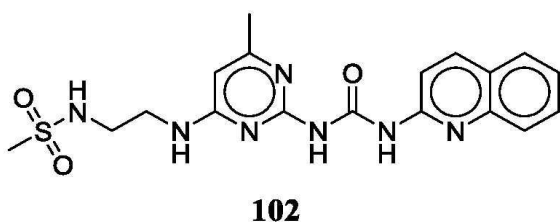
[0690] 실시예 79: N-(2-((6-메틸-2-(3-(퀴놀린-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(101)의 합성



[0691]

[0692] N-(2-((6-메틸-2-(3-(퀴놀린-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(101)를 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(98)(35 mg, 0.10 mmol)로부터 실시예 78에서 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 수율: (14 mg, 35%). LC/MS: Rt = 1.68 min, m/z = 380.2[MH⁺].

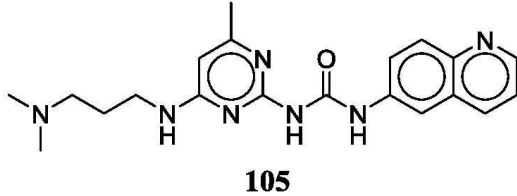
[0693] 실시예 80: N-(2-((6-메틸-2-(3-(퀴놀린-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(102)의 합성



[0694]

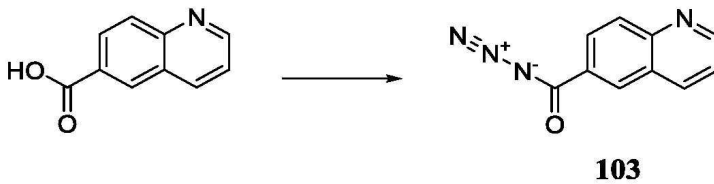
[0695] 0℃로 냉각한 DCM(0.30 mL) 중의 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아 (98)(54 mg, 0.16 mmol) 및 트리에틸아민(0.04 mL, 0.32 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드(0.01 mL, 0.18 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 이때 혼합물을 농축하고, 용리제로서 DCM 중의 10% MeOH를 사용하는 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 생성물(102)(9 mg, 14%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.77 min, m/z = 416.2[MH⁺].

[0696] 실시예 81: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(105)의 합성



[0697]

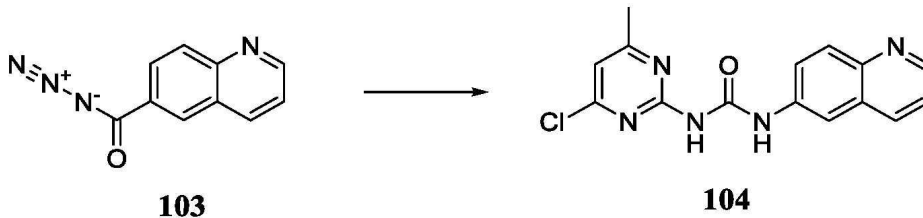
[0698] 단계 1: 퀴놀린-6-카르보닐 아지드(103)



[0699]

[0700] 무수 DMF(10 mL) 중의 퀴놀린-2-카르복실산(1 g, 5.6 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.95 mL, 6.7 mmol), 이어서 디페닐 포스포릴 아지드(1.46 mL, 6.7 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 이때, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 반복적으로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후, 유기물을 농축하고, 잔류물을 헥산 중의 0-40% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획의 증발 후에 표제 화합물(103)을 백색 고체로서 수득하였다(0.88 g, 75%). 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

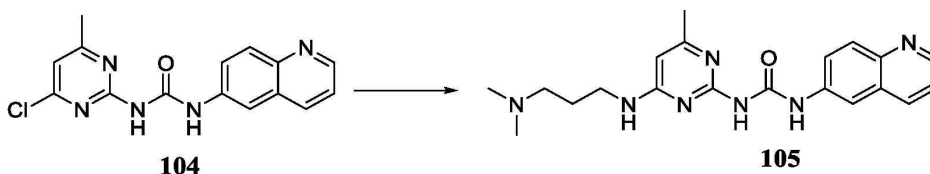
[0701] 단계 2: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(104)



[0702]

[0703] 톨루엔(13 mL) 중의 퀴놀린-2-카르보닐 아지드(103)(0.17 g, 0.83 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘 (0.14 g, 0.69 mmol)의 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민(0.18 mL, 1.0 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 용매를 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 헥산 중의 0-80% 에틸 아세테이트의 구배로 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 관련 분획을 증발시켜 표제 화합물 (104)(0.18g, 76%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0704] 단계 3: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-2-일)우레아(105)

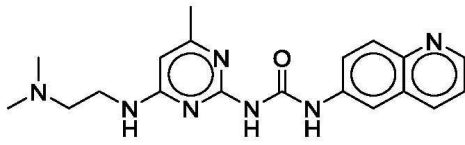


[0705]

[0706] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(104)(50 mg, 0.15 mmol)를 2-프로판올(1 mL)에 현탁하였다. 여기에 트리에틸아민(0.03 mL, 0.23 mmol)을 첨가한 다음, N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.02 mL, 0.18 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하면서 90℃에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 DCM 중의 15% 3M

메탄올 함유 수산화암모늄에서의 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물(105)(33 mg, 55%)을 수득하였다.
LC/MS: Rt = 0.73 min, m/z = 380.3[MH⁺].

[0707] 실시예 82: 1-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(106)의 합성

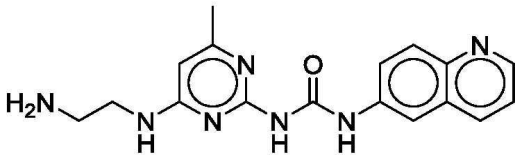


106

[0708]

[0709] 1-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(106)를 분취 TLC 용매로서 DCM 중 5% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄을 사용하여 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(104)(50 mg, 0.15 mmol)로부터 실시예 81에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (35 mg, 67%). LC/MS: Rt = 0.70 min, m/z = 366.2[MH⁺].

[0710] 실시예 83: 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(107)의 합성

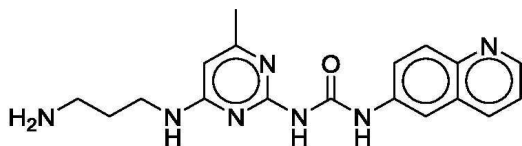


107

[0711]

[0712] 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(107)를 분취 TLC 용매로서 DCM 중 30% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄을 사용하여 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(104)(150 mg, 0.45 mmol)로부터 실시예 81에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (106 mg, 66%). LC/MS: Rt = 0.67 min, m/z = 328.2[MH⁺].

[0713] 실시예 84: 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(108)의 합성

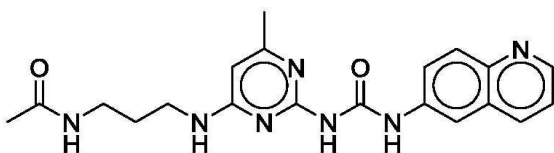


108

[0714]

[0715] 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(108)를 분취 TLC 용매로서 DCM 중 50% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄을 사용하여 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(104)(150 mg, 0.45 mmol)로부터 실시예 81에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (135 mg, 80%). LC/MS: Rt = 0.68 min, m/z = 352.2[MH⁺].

[0716] 실시예 85: N-(3-((6-메틸-2-(3-(퀴놀린-6-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(109)의 합성



109

[0717]

[0718] DCM(1 mL) 중의 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(108), 아세트산 무수물(0.01 mL, 0.15 mmol), 피리딘(0.07 mL, 0.84 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 밤

새 실온에서 교반하였다. 이때 혼합물을 농축하고, DCM 중의 5-30% 3M 메탄올 함유 암모니아를 사용하는 분취 TLC에 의해 정제하고, 건조하여 표제 생성물(109)을 수득하였다. 수율: (21 mg, 38%). LC/MS: Rt = 0.99 min, m/z = 394.2[MH⁺].

[0719] 실시예 86: N-(2-((6-메틸-2-(3-(퀴놀린-6-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(110)의 합성

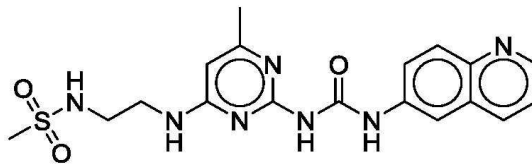


110

[0720]

[0721] N-(2-((6-메틸-2-(3-(퀴놀린-6-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(110)를 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(107)(35 mg, 0.10 mmol)로부터 실시예 85에서 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 수율: (15 mg, 33%). LC/MS: Rt = 0.94 min, m/z = 380.2[MH⁺].

[0722] 실시예 87: N-(2-((6-메틸-2-(3-(퀴놀린-6-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(111)의 합성

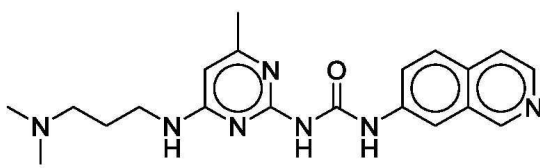


111

[0723]

[0724] 0℃로 냉각된 DCM(1 mL) 중의 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(퀴놀린-6-일)우레아(107)(40 mg, 0.11 mmol) 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.73 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드(0.01 mL, 0.17 mmol)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 용리제로서 DCM 중의 10% 3M 메탄올 함유 암모니아를 사용하는 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 생성물(111)(17 mg, 35%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.0 min, m/z = 416.2[MH⁺].

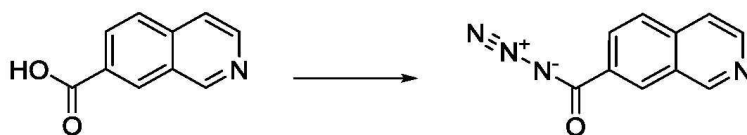
[0725] 실시예 88: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(114)의 합성



114

[0726]

[0727] 단계 1: 이소퀴놀린-7-카르보닐 아지드(112)



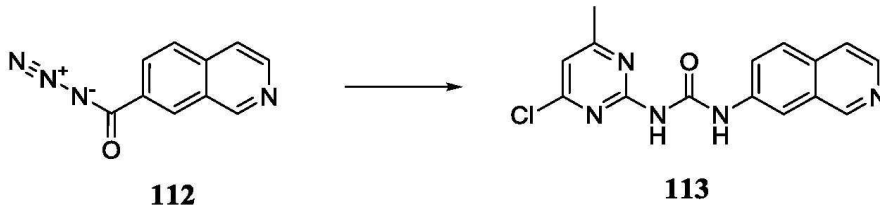
112

[0728]

[0729] 무수 DMF(10 mL) 중의 이소퀴놀린-7-카르복실산(1 g, 5.6 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.94 mL, 6.7 mmol), 이어서 디페닐 포스포릴 아지드(1.49 mL, 6.7 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 이때, 혼합물을 밤새 -20℃에서 보관하였다. 이 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 반복적으로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후, 유기물을 농축하고, 잔류물을 hexan 중의 30-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획의 증발 후

에 표제 화합물(112)을 백색 고체로서 수득하였다(0.85 g, 77%). 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

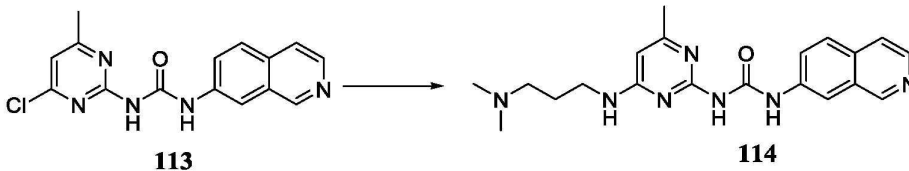
[0730] 단계 2: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(113)



[0731]

[0732] 톨루엔(30 mL) 중의 이소퀴놀린-7-카르보닐 아지드(112)(0.85 g, 4.2 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.51 g, 3.6 mmol)의 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민(0.93 mL, 5.4 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 0 °C에서 3시간 동안 가열한 후, 75°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 혼합물을 MeOH(10 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 여과하여 표제 생성물(113)(0.69 g, 62%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

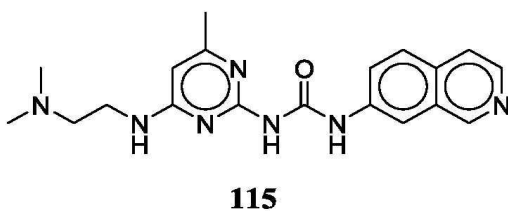
[0733] 단계 3: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(114)



[0734]

[0735] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(113)(75 mg, 0.24 mmol)를 2-프로판올(1 mL)에 현탁하였다. 여기에 트리에틸아민(0.05 mL, 0.36 mmol)을 첨가한 다음, N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.04 mL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하면서 80°C에서 가열하였다. 이때, 2-프로판올(0.5 mL), 트리에틸아민(0.05 mL, 0.36 mmol) 및 N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.03 mL, 0.22 mmol)을 더 첨가하고, 1일 동안 계속 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 MeOH(5 mL)로 희석하고, 생성된 고체를 여과하고, DCM 중의 10% 1M 메탄올 함유 수산화나트륨에서의 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물(114)(20 mg, 22%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.00 min, m/z = 380.3[MH⁺].

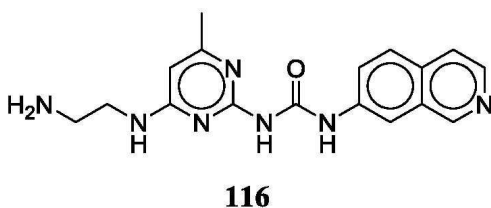
[0736] 실시예 89: 1-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(115)의 합성



[0737]

[0738] 1-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(113)(75 mg, 0.24 mmol)로부터 실시예 88과 유사한 절차에 의해 제조하되, 반응 혼합물을 MeOH(5 mL)로 희석하고, 고체를 여과하여 표제 생성물(115)(31 mg, 35%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.04 min, m/z = 366.2[MH⁺].

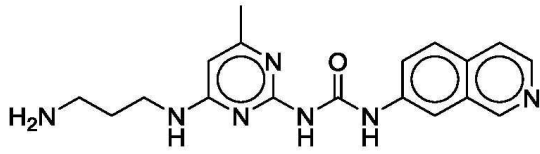
[0739] 실시예 90: 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(116)의 합성



[0740]

[0741] 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(116)를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(113)(150 mg, 0.48 mmol)로부터 실시예 88과 유사한 절차에 의해 제조되, 반응 혼합물을 MeOH(10 mL)로 희석하고, 생성된 고체를 여과하였다. 이들은 DCM 중의 0-30% 3M 메탄올 함유 수산화암모늄을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: (40 mg, 25%). LC/MS: Rt = 0.99 min, m/z = 338.2[MH⁺].

[0742] 실시예 91: 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(117)의 합성

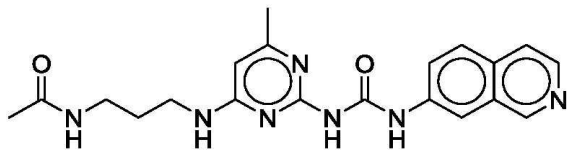


117

[0743]

[0744] 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(117)를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(113)(150 mg, 0.48 mmol)로부터 실시예 90과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (43 mg, 25%). LC/MS: Rt = 1.02 min, m/z = 352.2[MH⁺].

[0745] 실시예 92: N-(3-((2-(3-(이소퀴놀린-7-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(118)의 합성

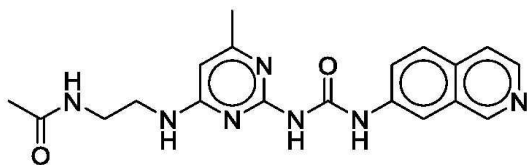


118

[0746]

[0747] DCM(1 mL) 중의 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(117)(50 mg, 0.14 mmol), 아세트산 무수물(0.01 mL, 0.15 mmol), 피리딘(0.07 mL, 0.84 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이때, 아세트산 무수물의 제2 분량(0.02 mL, 0.21 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 1일 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축하고, DCM 중의 10% MeOH를 사용하여 분취 TLC에 의해 정제하고, 건조시켜 표제 생성물(118)을 수득하였다. 수율: (15 mg, 27%). LC/MS: Rt = 1.21 min, m/z = 394.2[MH⁺].

[0748] 실시예 93: N-(2-((2-(3-(이소퀴놀린-7-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(119)의 합성

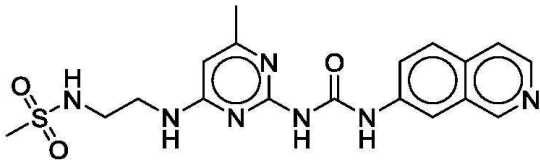


119

[0749]

[0750] N-(2-((2-(3-(이소퀴놀린-7-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(119)를 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(116)(57 mg, 0.16 mmol)로부터 실시예 92에서 사용된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율 (11 mg, 17%). LC/MS: Rt = 1.16 min, m/z = 380.2[MH⁺].

[0751] 실시예 94: N-(2-((2-(3-(이소퀴놀린-7-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(120)의 합성



120

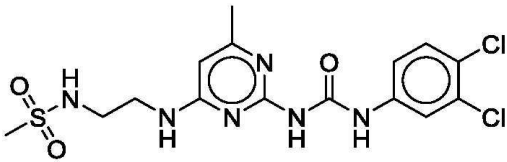
[0752]

[0753]

0℃에서 DCM(0.3 mL) 중의 1-(4-((2-(3-(3,4-디클로로페닐)우레아)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(이소퀴놀린-7-일)우레아(116)(29 mg, 0.09 mmol) 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.34 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드(0.01 mL, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 두 번째 분량의 메탄술폰닐 클로라이드(0.04 mL, 0.54 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 2시간 동안 40℃로 가열한 후, 농축하였다. 이 혼합물을 용리제로서 DCM 중의 0-10% MeOH를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(120)(2 mg, 6%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.24 min, m/z = 416.2[MH⁺].

[0754]

실시예 95: N-(2-((2-(3-(3,4-디클로로페닐)우레아)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(123)의 합성

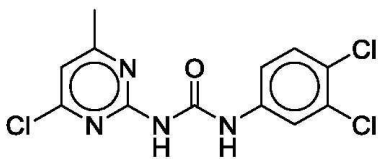


123

[0755]

[0756]

단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(121)



121

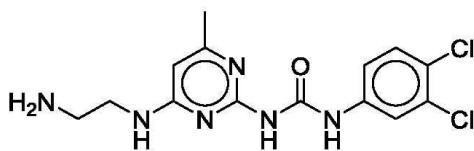
[0757]

[0758]

질소 유입구, 응축기 및 자기 교반 막대가 구비된 1 L 둥근 바닥 플라스크에 3,4-디클로로페닐이소시아네이트(70.6 g, 367.8 mmol) 및 무수 톨루엔(334 mL)을 충전하였다. 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. 4-클로로-6-메틸피리미딘-2-아민(50 g, 334.3 mmol)을 실온에서 용액에 첨가하고, 장치를 질소 가스로 플러싱하고, 질소 대기 하에 유지시켰다. 반응 혼합물을 15시간 동안 환류로 가열하였고, 그 동안에 부분적으로 불균일한 반응으로 진한 슬러리가 형성되었다. 생성된 슬러리를 여과하고, 고체를 다량의 MeOH로, 이어서 디에틸 에테르로 세척하였다. 고체를 수집하고, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(121)(112 g, 99%)을 수득하였다.

[0759]

단계 2: 1-(4-((2-(2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(122)



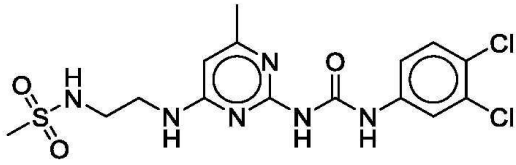
122

[0760]

[0761]

1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(121)(200 mg, 0.60 mmol)를 2-프로판올(0.9 mL)에 현탁하고, 여기에 트리에틸아민(0.13 mL, 0.9 mmol) 및 에틸렌디아민(0.04 mL, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류로 가열하고, LC/MS에 의해 반응 완료를 모니터링하였다. 이때, 혼합물을 여과하고 고체를 MeOH 및 에테르로 세척하여 표제 생성물(122)(159 mg, 71%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.8 min, m/z = 355.1-357.1[MH⁺].

[0762] 단계 3: N-(2-((2-(3-(3,4-디클로로페닐)우레아도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(123)

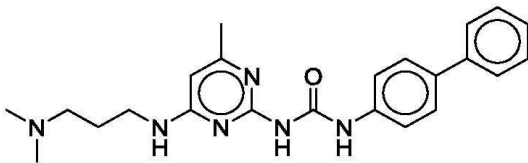


123

[0763]

[0764] 0°C에서 DCM(0.7 mL) 중의 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(122)(75 mg, 0.21 mmol) 및 트리에틸아민(0.04 mL, 0.32 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드(0.02 mL, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 -20°C에서 보관하였다. 이때, 혼합물을 농축하고, 용리제로서 DCM 중의 0-30% 3M 메탄올 함유 암모니아를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(123)(60 mg, 66%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.3 min, m/z = 433.1-435.1[MH⁺].

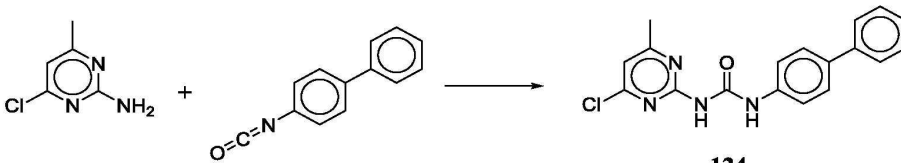
[0765] 실시예 96: 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(125)의 합성



125

[0766]

[0767] 단계 1: 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(124)

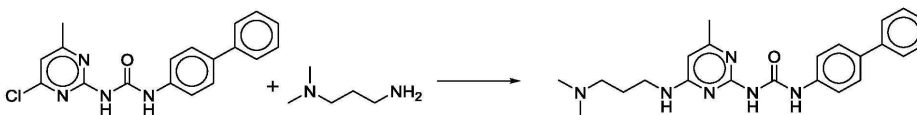


124

[0768]

[0769] 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.5 g, 3.4 mmol) 및 4-비페닐 이소시아네이트(0.82 g, 4.1 mmol) 및 톨루엔(3.1 mL)의 혼합물을 실온에서 교반한 후, 110°C에서 밤새 가열하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 고체를 디에틸 에테르로 세척하여 표제 생성물(124)(1.1 g, 98%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0770] 단계 2: 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(125)



124

125

[0771]

[0772] 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(124)(200 mg, 0.57 mmol)를 2-프로판올(0.5 mL)에 현탁하고, 여기에 트리에틸아민(0.12 mL, 0.86 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.09 mL, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 침전물이 형성될 때 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 냉각 후에, 혼합물을 여과하여 표제 화합물(125)(171 mg, 70%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.70 min, m/z = 405.3[MH⁺].

[0773] 실시예 97: 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-(에틸아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(126)

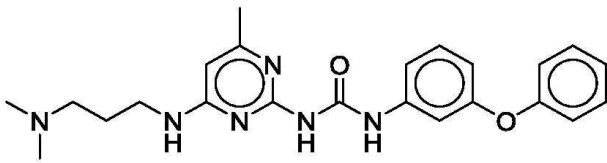


126

[0774]

[0775] 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-(에틸아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(126)를 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(124)(200 mg, 0.57 mmol) 및 에틸아민으로부터 실시예 96에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (146 mg, 70%). LC/MS: Rt = 2.84 min, m/z = 348.2[MH⁺].

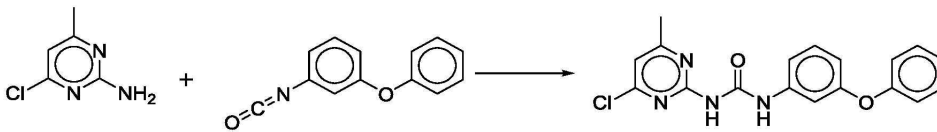
[0776] 실시예 98: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아(128)



128

[0777]

[0778] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아(127)의 합성

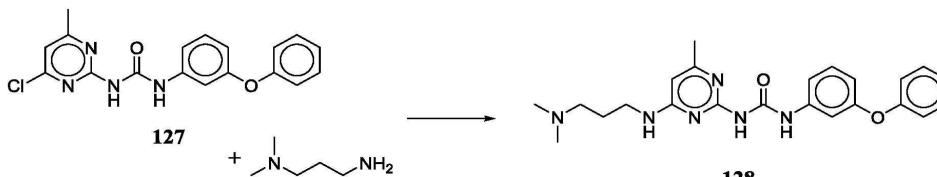


127

[0779]

[0780] 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.5 g, 3.4 mmol) 및 3-페녹시페닐 이소시아네이트(0.87 g, 4.1 mmol) 및 톨루엔(3.1 mL)의 혼합물을 실온에서 교반한 후, 110°C에서 밤새 가열하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 고체를 디에틸 에테르로 세척하여 표제 생성물(127)(1.1 g, 89%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0781] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아(128)

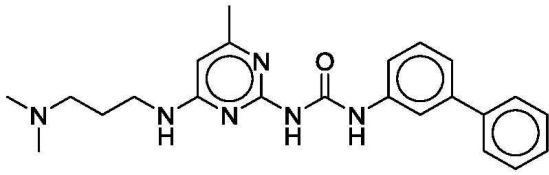


128

[0782]

[0783] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아(127)(200 mg, 0.55 mmol)를 2-프로판올(0.5 mL)에 현탁하고, 여기에 트리에틸아민(0.11 mL, 0.83 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.09 mL, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 침전물이 형성될 때 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 냉각 후에, 혼합물을 여과하여 표제 생성물(128)(200 mg, 83%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.73 min, m/z = 421.3[MH⁺].

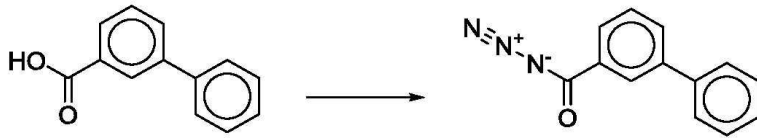
[0784] 실시예 99: 1-([1,1'-비페닐]-3-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(131)



131

[0785]

[0786] 단계 1: [1,1'-비페닐]-3-카르보닐 아지드(129)의 합성

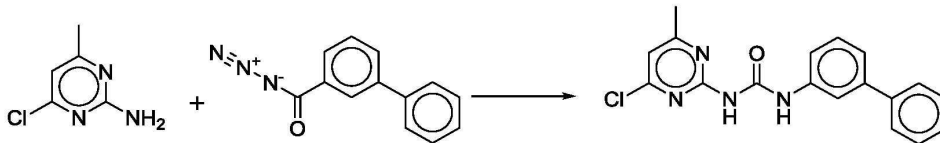


129

[0787]

[0788] 무수 DMF(10 mL) 중의 [1,1'-비페닐]-3-카르복실산(1 g, 4.9 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.77 mL, 5.4 mmol), 이어서 디페닐 포스포릴 아지드(1.28 mL, 5.4 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 LC/MS에 의해 판단할 때 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 이 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 반복적으로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후, 유기물을 농축하고, 잔류물을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0789] 단계 2: 1-([1,1'-비페닐]-3-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(129)의 합성



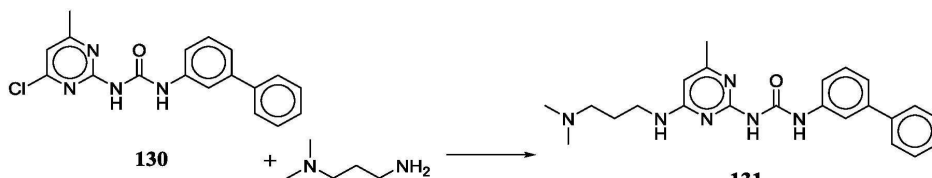
129

130

[0790]

[0791] 톨루엔(65 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.5 g, 3.4 mmol) 및 [1,1'-비페닐]-3-카르보닐 아지드(129)(0.98 g, 4.1 mmol)의 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민(0.47 mL, 5.2 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 혼합물을 MeOH(10 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 여과하여 표제 생성물(130)(0.28 g, 24%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0792] 단계 3: 1-([1,1'-비페닐]-3-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(131)의 합성



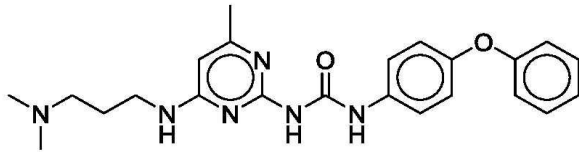
130

131

[0793]

[0794] 1-([1,1'-비페닐]-3-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(130)(200 mg, 0.57 mmol)를 2-프로판올(0.5 mL)에 현탁하고, 여기에 트리에틸아민(0.12 mL, 0.86 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.09 mL, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 침전물이 형성될 때 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, 고체를 DCM 중의 0-40% 3M 메탄올 함유 암모니아의 구배로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(131)(100 mg, 41%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.99 min, m/z = 405.3[MH⁺].

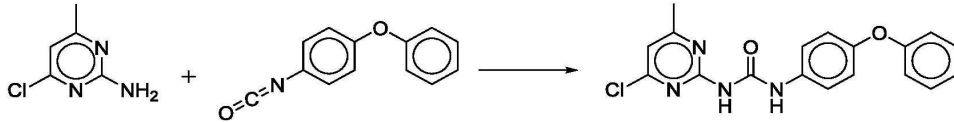
[0795] 실시예 100: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-페녹시페닐)우레아(133)의 합성



133

[0796]

[0797] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-페녹시페닐)우레아(132)의 합성



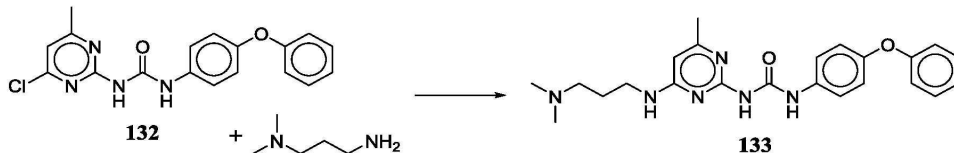
132

[0798]

[0799] 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.5 g, 3.4 mmol) 및 4-페녹시페닐 이소시아네이트(0.87 g, 4.1 mmol) 및 톨루엔(3.1 mL)의 혼합물을 실온에서 교반한 다음, 110°C에서 밤새 가열하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 고체를 디에틸 에테르로 세척하여 표제 생성물(132)(1.1 g, 89%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0800]

단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-페녹시페닐)우레아(133)

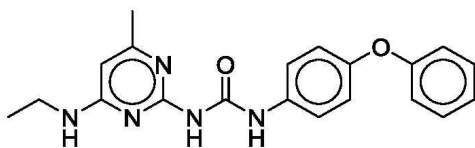


[0801]

[0802] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-페녹시페닐)우레아(132)(200 mg, 0.55 mmol)를 2-프로판올(0.5 mL)에 현탁하고, 여기에 트리에틸아민(0.11 mL, 0.82 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.09 mL, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 침전물이 형성될 때 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하여 표제 생성물(133)(150 mg, 62%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.78 min, m/z = 421.0[MH⁺].

[0803]

실시예 101: 1-(4-(에틸아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-페녹시페닐)우레아(134)의 합성



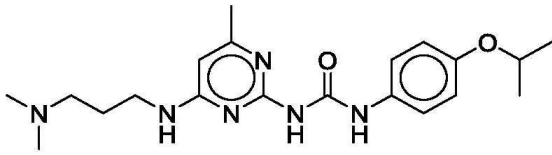
134

[0804]

[0805] 1-(4-(에틸아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-페녹시페닐)우레아(134)를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-페녹시페닐)우레아(132)(200 mg, 0.57 mmol) 및 에틸아민으로부터 실시예 100에서와 유사한 절차에 의해 제조하고, 여기서 반응 생성물은 DCM 중의 3M 메탄올 함유 암모니아를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: (82 mg, 39%). LC/MS: Rt = 2.43 min, m/z = 363.9[MH⁺].

[0806]

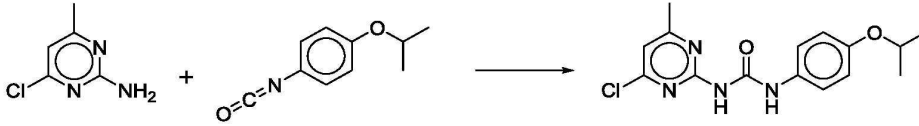
실시예 102: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(136)의 합성



136

[0807]

[0808] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(135)의 합성



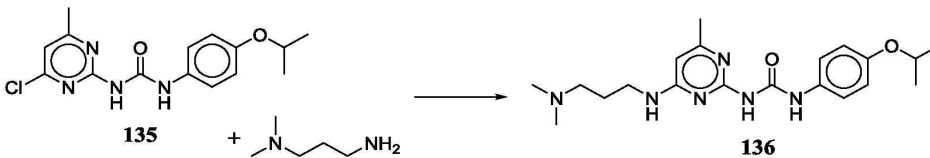
135

[0809]

[0810] 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(1.3 g, 8.8 mmol) 및 4-메틸에톡시벤젠 이소시아네이트(1.72 g, 9.7 mmol) 및 톨루엔(8.8 mL)의 혼합물을 실온에서 교반한 후, 110°C에서 4시간 동안 가열하였다. MeOH(10 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 농축하여 고체 잔류물을 수득하고, 이를 MeOH로부터 결정화하여 표제 화합물(135)(0.73 g, 26%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0811]

단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(136)

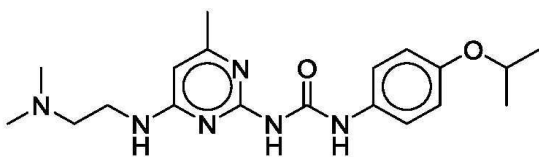


[0812]

[0813] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(135)(75 mg, 0.23 mmol)를 2-프로판올(0.47 mL)에 현탁하고, 여기에 트리에틸아민(0.05 mL, 0.35 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.04 mL, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 침전물이 형성될 때 밤새 80°C로 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, 고체를 DCM 중의 0-20% 1M 메탄올 함유 암모니아를 사용한 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(136)(24 mg, 26%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.58 min, m/z = 387.3[MH⁺].

[0814]

실시예 103: 1-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(137)의 합성



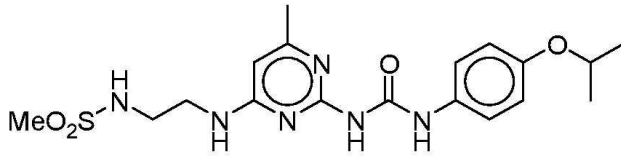
137

[0815]

[0816] 1-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(137)를 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(135)(75 mg, 0.23 mmol) 및 2-디메틸아미노에틸아민으로부터 실시예 102에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (23 mg, 27%). LC/MS: Rt = 1.52 min, m/z = 373.3[MH⁺].

[0817]

실시예 104: N-(2-((2-(3-(4-이소프로폭시페닐)우레아)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(139)의 합성

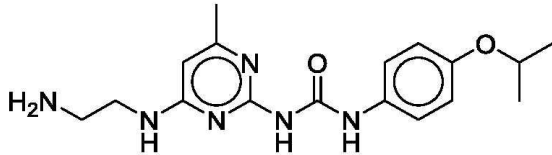


139

[0818]

[0819]

단계 1: 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(138)



138

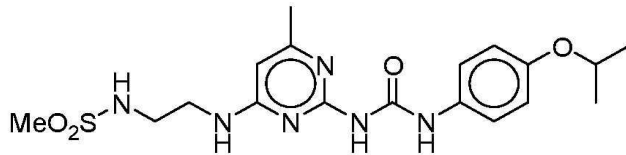
[0820]

[0821]

1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(135)(150 mg, 0.47 mmol)를 2-프로판올(0.9 mL)에 현탁하고, 트리에틸아민(0.10 mL, 0.7 mmol) 및 에틸렌디아민(0.04 mL, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류로 가열하고, 밤새 가열하였다. 이때, 혼합물을 여과하고, 고체를 DCM 중의 10-30% 1M 메탄올 함유 암모니아를 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 증발시키고, DCM과 포화 중탄산나트륨 용액 사이에 분배시키고, 수성층을 DCM으로 역추출하였다. 유기 분획을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 생성물(138)(40 mg, 26%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0822]

단계 2: N-(2-((2-(3-(4-이소프로폭시페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(139)



139

[0823]

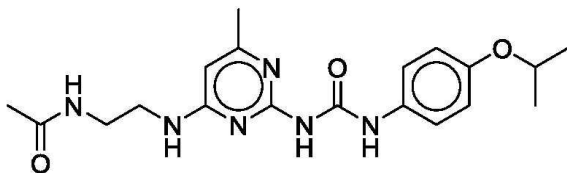
[0824]

0°C에서 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(138)(64 mg, 0.18 mmol) 및 피리딘(0.74 mL, 0.18 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드(0.04 mL, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이때, 추가의 메탄술폰닐 클로라이드(0.05 mL, 0.69 mmol)를 첨가하고, 밤새 계속 교반하였다. 혼합물을 MeOH(2 mL)로 켄칭하고, 농축하고, 잔류물을 용리제로서 DCM 중의 0-10% MeOH를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(139)(23 mg, 30%)을 수득하였다.

LC/MS: Rt = 1.99 min, m/z = 424.2[MH⁺].

[0825]

실시예 105: N-(2-((2-(3-(4-이소프로폭시페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(140)의 합성



140

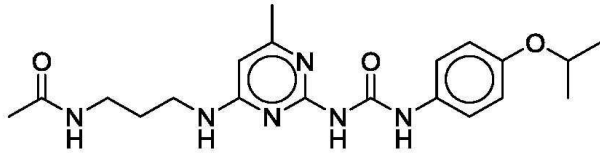
[0826]

[0827]

DCM(0.5 mL) 중의 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(138)(35 mg, 0.10 mmol), 무수 아세트산(0.01 mL, 0.11 mmol), 피리딘(0.05 mL, 0.62 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축하고, DCM 중의 10% MeOH를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하고, 건조하여 표제 생성물(140)을 수득하였다. 수율: (13 mg, 32%). LC/MS: Rt =

1.84 min, $m/z = 387.3[MH^+]$.

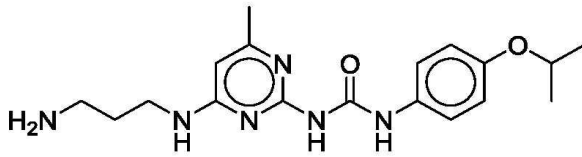
[0828] 실시예 106: N-(3-((2-(3-(4-이소프로폭시페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드 (142)의 합성



142

[0829]

[0830] 단계 1: 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(141)



141

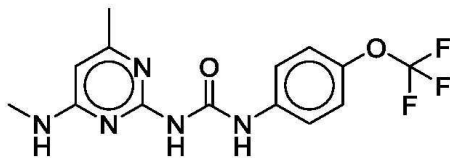
[0831]

[0832] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(135)(150 mg, 0.47 mmol)를 2-프로판올(0.5 mL)에 현탁하고, 여기에 트리에틸아민(0.10 mL, 0.7 mmol) 및 프로판-1,3-디아민(0.05 mL, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류로 가열하고, 밤새 가열하였다. 이때, 혼합물을 여과하고, 고체를 DCM 중의 10-30% 1M 메탄올 함유 암모니아를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 증발시키고, DCM과 포화 중탄산나트륨 용액 사이에 분배시키고, 수성층을 DCM으로 역추출하였다. 유기 분획을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 생성물(141)(22 mg, 13%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0833] 단계 2: N-(3-((2-(3-(4-이소프로폭시페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(142)

[0834] DCM(0.5 mL) 중의 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(141)(22 mg, 0.06 mmol), 무수 아세트산(0.006 mL, 0.07 mmol), 피페리딘(0.07 mL, 0.30 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 아세트산 무수물의 제2 분량(0.08 mL, 0.93 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. DCM(1 mL)을 첨가한 후, 혼합물을 DCM 중의 0-10% MeOH를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하고 건조하여 표제 생성물(142)을 수득하였다. 수율: (15 mg, 57%). LC/MS: $R_t = 1.83$ min, $m/z = 401.3[MH^+]$.

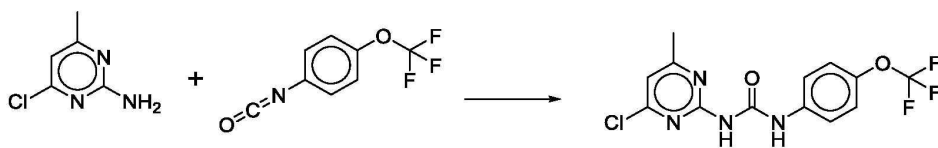
[0835] 실시예 107: 1-(4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(144)의 합성



144

[0836]

[0837] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(143)

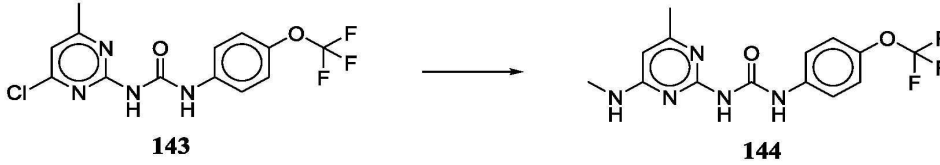


143

[0838]

[0839] 디옥산(39 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(4.2 g, 29.3 mmol) 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐 이소시아네이트(6.5 g, 32.2 mmol)의 혼합물을 100℃에서 7시간 동안 가열하였다. MeOH(40 mL)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 고체를 여과하여 표제 생성물(143)의 제1 수거물을 얻었다. 여액을 농축하여 고체를 수득하고, 이를 MeOH(40 mL)로부터 결정화하여 제2 부분(7.4 g, 73%)을 수득하였다.

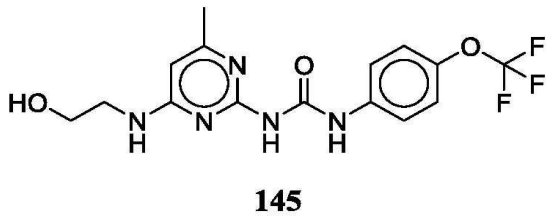
[0840] 단계 2: 1-(4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(144)



[0841]

[0842] 2-프로판올(0.43 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-트리플루오로메톡시페닐)우레아(143)(75 mg, 0.22 mmol), 트리에틸아민(0.04 mL, 0.32 mmol) 및 메틸아민(THF 중의 2M: 0.13 mL, 0.26 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, MeOH(3 mL)로 처리하였다. 백색 침전물을 여과하고, MeOH로 세척하고, 공기 건조시켜 표제 화합물(144)(44 mg, 59%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.17 min, m/z = 342.2[MH⁺].

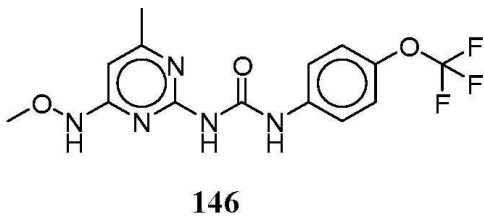
[0843] 실시예 108: 1-(4-((2-히드록시에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(145)의 합성



[0844]

[0845] 1-(4-((2-히드록시에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(145)는 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-트리플루오로메톡시페닐)우레아(143)(75 mg, 0.22 mmol) 및 에탄올아민으로부터 실시예 107에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (52 mg, 60%). LC/MS: Rt = 2.17 min, m/z = 372.2[MH⁺].

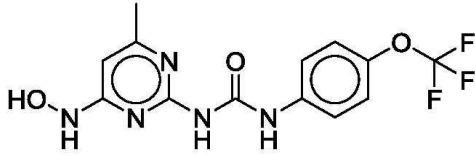
[0846] 실시예 109: 1-(4-(메톡시아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(146)의 합성



[0847]

[0848] 1-(4-(메톡시아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(146)를 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-트리플루오로메톡시페닐)우레아(143)(100 mg, 0.29 mmol) 및 O-메틸히드록실아민 히드로클로라이드로부터 실시예 107에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 생성물을 DCM 중의 5%, 이어서 20% MeOH를 사용하여 단계적인 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: (12mg, 11%). LC/MS: Rt = 3.32 min, m/z = 358.2[MH⁺].

[0849] 실시예 110: 1-(4-(히드록시아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(147)

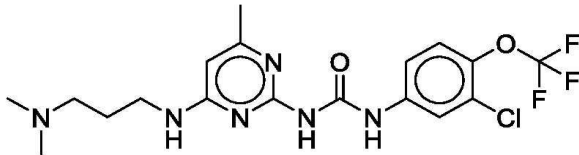


147

[0850]

[0851] 1-(4-(히드록시아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(147)를 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-트리플루오로메톡시페닐)우레아(143)(75 mg, 0.22 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드로부터 실시예 107에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 생성물을 DCM 중의 0-20% 1M 메탄올 함유 암모니아의 구배에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: (11 mg, 15%). LC/MS: Rt = 2.12 min, m/z = 358.2[MH⁺].

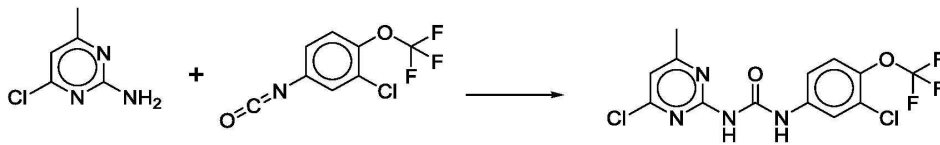
[0852] 실시예 111: 1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(149)



149

[0853]

[0854] 단계 1: 1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(148)

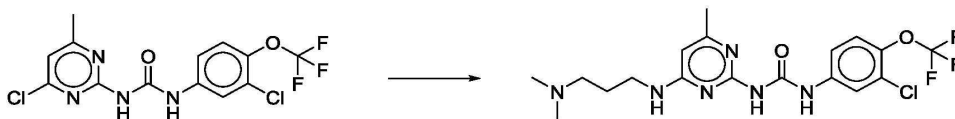


148

[0855]

[0856] 톨루엔(8 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.60 g, 4.2 mmol) 및 3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐 이소시아네이트(1.1 g, 4.6 mmol)의 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. MeOH(10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하여 고체를 수득하고, 이를 MeOH(5 mL)로 세척하여 표제 생성물(148)(321 mg, 20%)을 수득하였다.

[0857] 단계 2: 1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(149)



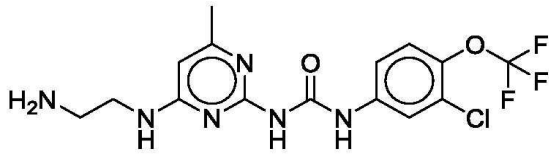
148

149

[0858]

[0859] 2-프로판올(0.40 mL) 중의 1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(148)(75 mg, 0.20 mmol), 트리에틸아민(0.04 mL, 0.30 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.03 mL, 0.24 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, MeOH(3 mL)로 처리하였다. 백색 침전물을 여과하고, MeOH로 세척하고, 공기 건조시켜 표제 화합물(149)(44 mg, 50%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.10 min, m/z = 447.2-449.2[MH⁺].

[0860] 실시예 112: 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(150)의 합성



150

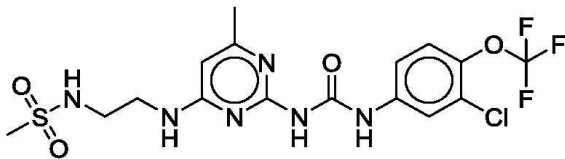
[0861]

[0862]

1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(150)를 1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(148)(100 mg, 0.26 mmol) 및 에틸렌디아민으로부터 실시예 111에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (63 mg, 60%). LC/MS: Rt = 1.93 min, m/z = 403.1-405.1[MH⁺].

[0863]

실시예 113: N-(2-((2-(3-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드(151)의 합성



151

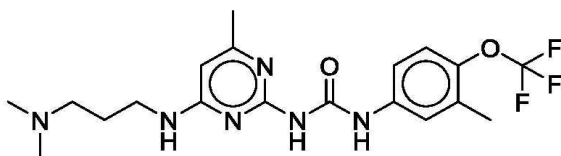
[0864]

[0865]

0℃에서 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시페닐)우레아(150)(117 mg, 0.29 mmol) 및 피리딘(1.16 mL, 0.29 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드(0.04 mL, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, DCM에 용해시킨 다음, 포화 중탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 수성층을 2부피의 DCM으로 세척하여 합한 유기 분획을 수득하고, 이를 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜 표제 생성물(151)(51 mg, 36%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.40 min, m/z = 483.1-485.1[MH⁺].

[0866]

실시예 114: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3- 메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(153)의 합성

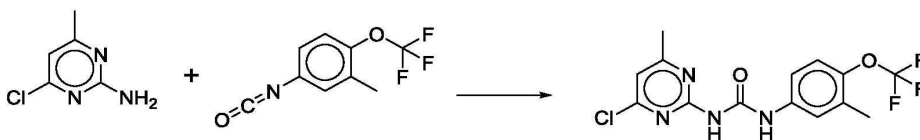


153

[0867]

[0868]

단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(152)



152

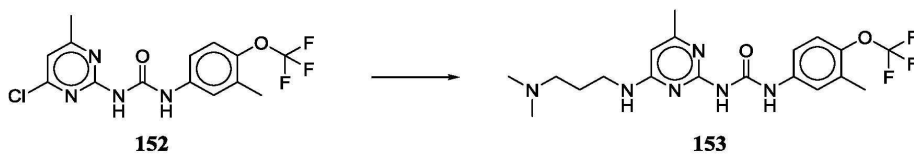
[0869]

[0870]

톨루엔(9 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.65 g, 4.5 mmol) 및 3- 메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐 이소시아네이트(1.1 g, 5.0 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. MeOH(5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하여 고체를 수득하고, 이를 MeOH(5 mL)로 세척하여 표제 생성물(152)(350 mg, 21%)을 수득하였다.

[0871]

단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3- 메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(153)



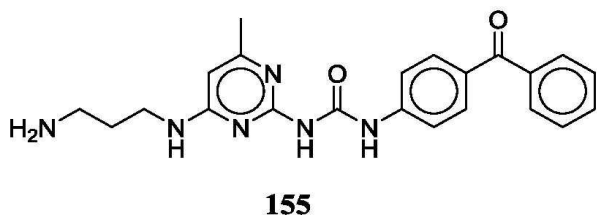
[0872]

[0873]

2-프로판올(0.40 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(152)(75 mg, 0.21 mmol), 트리에틸아민(0.40 mL, 0.31 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.03 mL, 0.25 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, MeOH(3 mL)로 처리하였다. 백색 침전물을 여과한 후, DCM 중의 0-30% 1M 메탄올 함유 암모니아를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(153)(43 mg, 48%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.80 min, m/z = 427.2[MH⁺].

[0874]

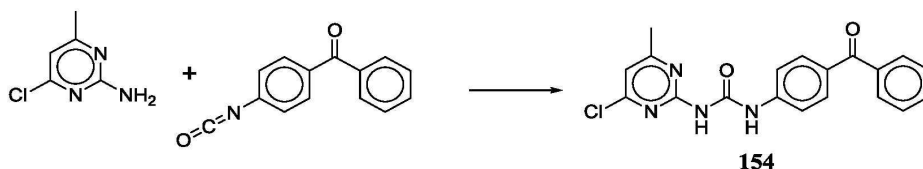
실시예 115: 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-벤조일페닐)우레아(155)의 합성



[0875]

[0876]

단계 1: 1-(4-벤조일페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(154)



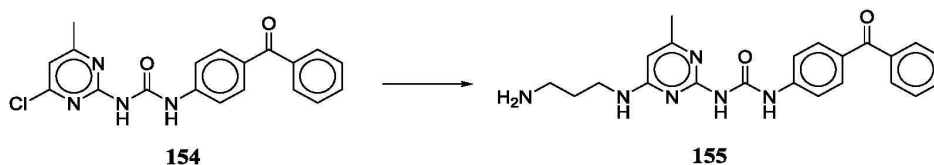
[0877]

[0878]

톨루엔(6.4 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(1.0 g, 6.8 mmol) 및 4-벤조일페닐 이소시아네이트(1.9 g, 8.1 mmol)의 혼합물을 110°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 수득하고, 이를 에테르로 세척하여 표제 생성물(154)(2.5 mg, 96%)을 수득하였다.

[0879]

단계 2: 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-벤조일페닐)우레아(155)



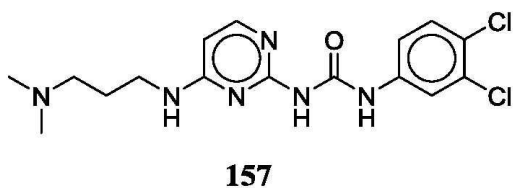
[0880]

[0881]

2-프로판올(0.40 mL) 중의 1-(4-벤조일페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(154)(103 mg, 1.36 mmol), 트리에틸아민(0.38 mL, 2.7 mmol) 및 1,3-디아미노프로판(0.12 mL, 1.36 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 백색 침전물을 여과하여 표제 화합물(155)(165 mg, 57%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.84 min, m/z = 405.3[MH⁺].

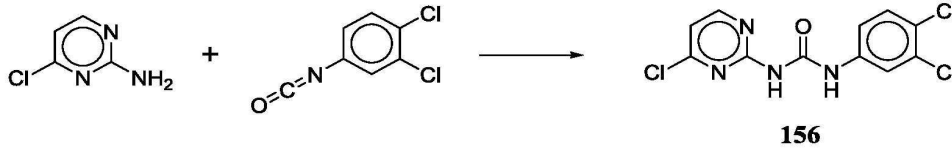
[0882]

실시예 116: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)우레아(157)의 합성



[0883]

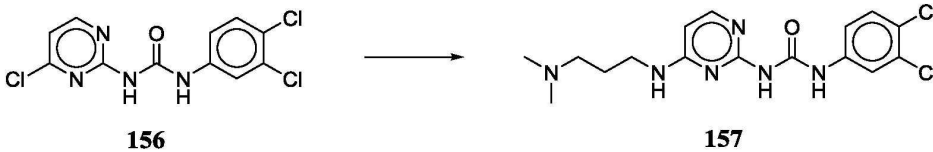
[0884] 단계 1: 1-(4-클로로피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(156)



[0885]

[0886] 톨루엔(20 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-피리미딘(2.5 g, 18.5 mmol) 및 3,4-디클로로페닐 이소시아네이트(3.9 g, 20.4 mmol)의 혼합물을 환류에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 수득하고, 이를 에탄올로, 이어서 에테르로 세척하여 표제 생성물(156)(4.5 g, 74%)을 수득하였다.

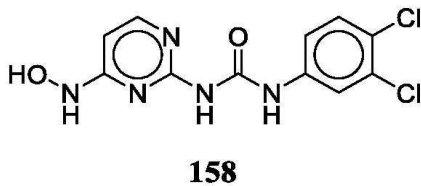
[0887] 단계 2: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)우레아(157)



[0888]

[0889] 2-프로판올(3 mL) 중의 1-(4-클로로피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(156)(250 mg, 0.78 mmol), 트리에틸아민(0.13 mL, 0.9 mmol) 및 N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.22 mL, 1.9 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 백색 침전물을 여과하고, 무수 에탄올로 세척하여 표제 화합물(157)(152 mg, 48%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.78 min, m/z = 383.2-385.2[MH⁺].

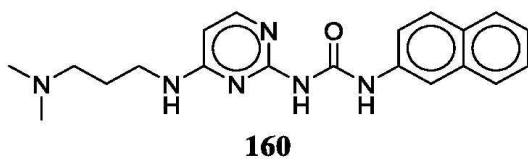
[0890] 실시예 117: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-(히드록시아미노)피리미딘-2-일)우레아(158)의 합성



[0891]

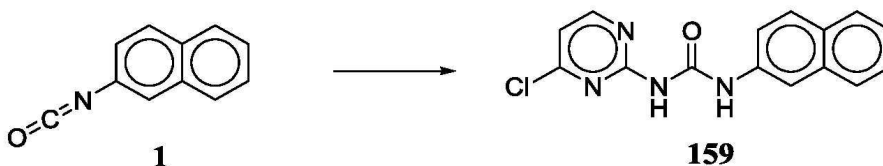
[0892] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-(히드록시아미노)피리미딘-2-일)우레아(158)를 1-(4-클로로피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(156)(200 mg, 0.63 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드로부터 실시예 116에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (63 mg, 60%). LC/MS: Rt = 2.29 min, m/z = 314.1-316.1[MH⁺].

[0893] 실시예 118: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(160)의 합성



[0894]

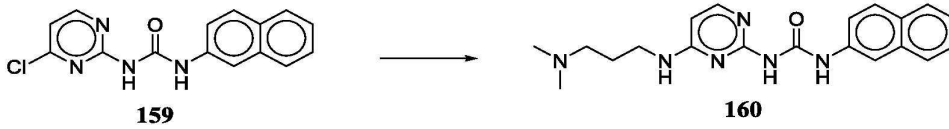
[0895] 단계 1: 1-(4-클로로피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(159)



[0896]

[0897] 2-이소시아나토나프탈렌 (1)(0.94 g, 5.6 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-피리미딘(0.67 g, 5.0 mmol) 및 톨루엔 (25 mL)의 혼합물을 환류에서 밤새 가열하였다. 냉각 후, 형성된 침전물을 여과하고, 에탄올로, 이어서 에테르로 세척하여 표제 화합물(159)(0.9 g, 58%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.96 min, m/z = 299.1[MH⁺].

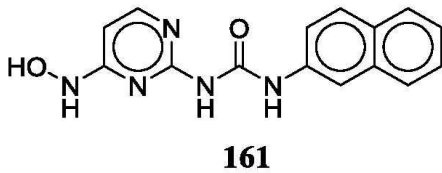
[0898] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(160)



[0899]

[0900] 1-(4-클로로피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(159)(200 mg, 0.67 mmol)를 2-프로판올(3 mL)에 현탁하였다. 여기에 트리에틸아민(0.11 mL, 0.80 mmol)을 첨가한 다음, N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.19 mL, 1.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하면서 80°C에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, 에탄올로 세척하여 표제 화합물(160)(100 mg, 39%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 1: Rt = 1.61 min, m/z = 365.3[MH⁺].

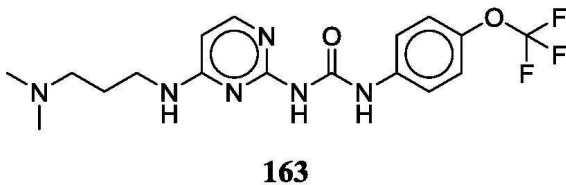
[0901] 실시예 119: 1-(4-(히드록시아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(161)의 합성



[0902]

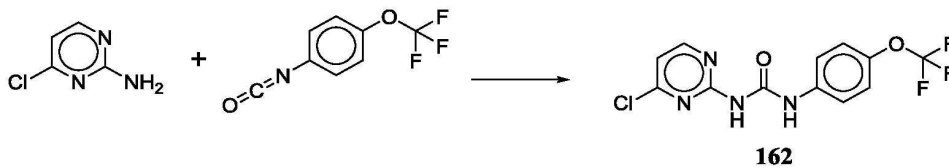
[0903] 1-(4-(히드록시아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(161)을 1-(4-클로로피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(159)(200 mg, 0.67 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드로부터 실시예 118에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 수율: (177 mg, 85%). LC/MS: Rt = 1.97 min, m/z = 296.1[MH⁺].

[0904] 실시예 120: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(163)의 합성



[0905]

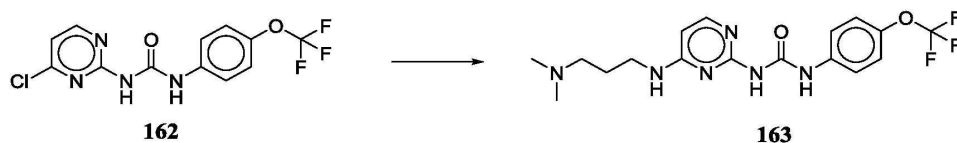
[0906] 단계 1: 1-(4-클로로피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(162)



[0907]

[0908] 디옥산(21 mL) 중의 2-아미노-4-클로로피리미딘(2 g, 15.4 mmol) 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐 이소시아네이트(3.4 g, 17.0 mmol)의 혼합물을 100°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. MeOH(30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 농축하였다. 고체를 MeOH(40 mL) 중에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하여 표제 생성물(162)(2.7 g, 52%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 4.00 min, m/z = 334.1[MH⁺].

[0909] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(163)

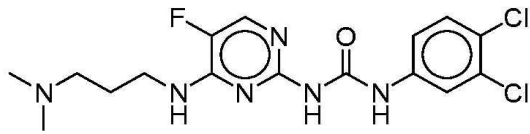


[0910]

[0911] 2-프로판올(0.45 mL) 중의 1-(4-클로로피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(162)(75 mg, 0.23 mmol), 트리에틸아민(0.05 mL, 0.34 mmol) 및 N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.03 mL, 0.27 mmol)의 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM 중의 10% 1M 메탄올 함유 암모니아를 사용한 분취

TLC에 의해 정제하여 표제 화합물(163)(29 mg, 32%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.74 min, m/z = 399.2[MH⁺].

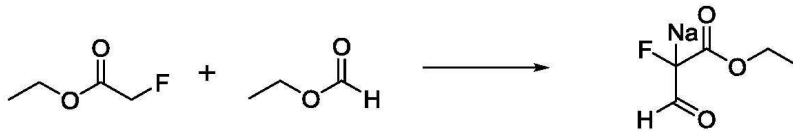
[0912] 실시예 121: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)우레아 (168)의 합성



168

[0913]

[0914] 단계 1: (1-에톡시-2-플루오로-1,3-디옥소프로판-2-일)나트륨 (164)

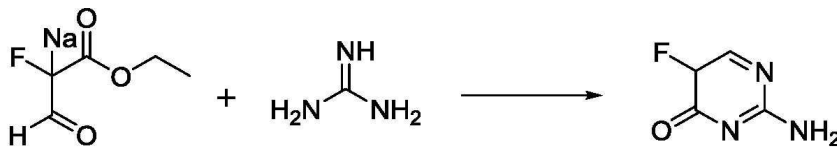


164

[0915]

[0916] 수소화나트륨(광유 중 60%: 6.8 g, 169 mmol)에 냉각(빙조)하면서 질소 스트림 하에 디에틸 에테르(240 mL)를 첨가하였다. 무수 에탄올(0.8 mL)을 첨가한 후, 에틸 포르메이트(12.9 g, 169 mmol), 이어서 디에틸 에테르(100 mL) 중의 에틸 플루오로아세테이트(18.1 g, 169 mmol)의 용액을 1.5-2시간에 걸쳐 적가하였다. 이 혼합물을 밤새 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 증발시켜 표제 화합물(164)(26.4 g, 100%)을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0917] 단계 2: 2-아미노-5-플루오로피리미딘-4(5H)-온 (165)



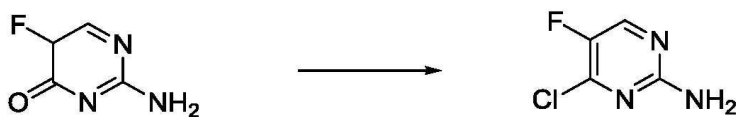
164

165

[0918]

[0919] 나트륨 에톡시드의 용액(에탄올 중 21 중량%: 189 mL, 507 mmol)에 구아니딘 히드로클로라이드(51.0 g, 507 mmol)를 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하여 침전물을 형성시켰다. 여액을 무수 에탄올(177 mL) 중의 (1-에톡시-2-플루오로-1,3-디옥소프로판-2-일)나트륨 (164)(26.4 g, 169 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 90 °C에서 밤새 가열한 후, 냉각하고 농축하였다. 0°C에서 농축액을 6N HCl 용액으로 중화하여 현탁액을 수득하고, 이를 상기 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 갈색 고체를 수득하고, 이를 아세트니트릴 중의 0-7% 물을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(165)(5.1 g, 22%)을 담황색 고형물로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0920] 단계 3: 4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-아민(166)



165

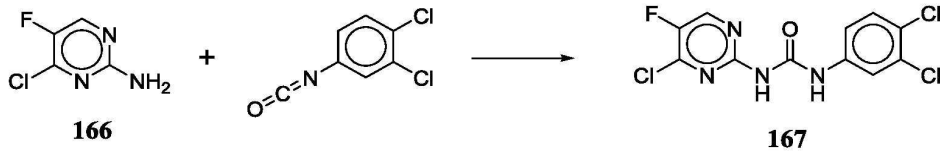
166

[0921]

[0922] 2-아미노-5-플루오로피리미딘-4(5H)-온 (165)(5.1 g, 37 mmol)을 포스포릴 클로라이드(24 mL, 255 mmol)로 처리하고, 이 혼합물을 4시간 동안 가열하였다. 균질 혼합물을 냉각하고, 얼음에 부었다. 물(500 mL)을 첨가하고 pH를 7로 조정하면서 이 온도를 유지하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(3X)로 추출하고, 유기물을 염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켜 고체를 수득하고, 이를 헥산 중의 0-25% 에틸 아세테이트에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 물질을 헥산 중의 DCM으로부터 결정화하여 표제 생

성물(166)(0.99 g, 17%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.87 min, m/z = 148.0[MH⁺].

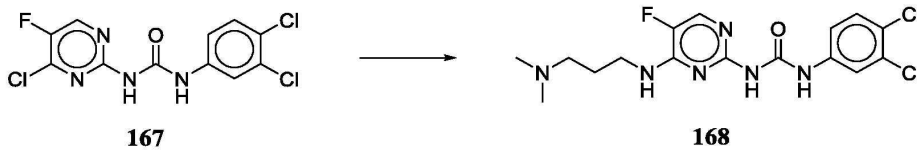
[0923] 단계 4: 1-(4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(167)



[0924]

[0925] 디옥산(3 mL) 중의 4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-아민(166)(0.1 g, 0.64 mmol) 및 3,4-디클로로페닐 이소시아네이트(0.24 g, 1.29 mmol)의 혼합물을 90°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 헥산 중의 0-60% 에틸 아세테이트에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(167)(75 mg, 35%)을 수득하였다.

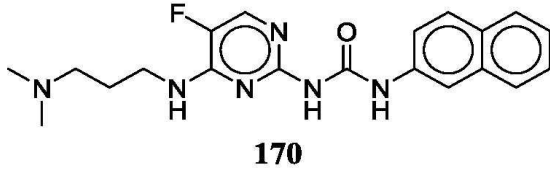
[0926] 단계 5: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)우레아(168)



[0927]

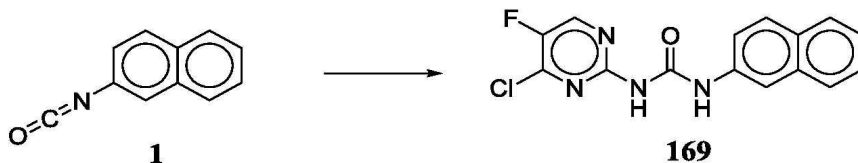
[0928] 2-프로판올(1 mL) 중의 1-(4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(167)(20 mg, 0.06 mmol), triethylamine(0.02 mL, 0.17 mmol) 및 N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.01 mL, 0.11 mmol)의 혼합물을 90°C에서 밤새 가열하였다. 백색 침전물을 여과하고, 무수 에탄올/에테르(1/1)로 세척하여 표제 화합물(168)(14 mg, 59%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.38 min, m/z = 401.2-403.1[MH⁺].

[0929] 실시예 122: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(170)의 합성



[0930]

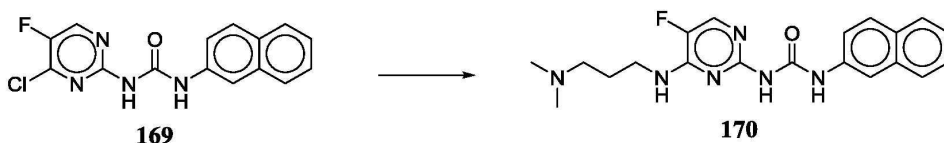
[0931] 단계 1: 1-(4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(169)



[0932]

[0933] 2-이소시아나토나프탈렌 (1)(0.22 g, 1.3 mmol) 및 4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-아민(166)(0.1 g, 0.64 mmol) 및 디옥산(3 mL)의 혼합물을 90°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 헥산 중의 0-60% 에틸 아세테이트에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(169)을 수득하고, DCM/MeOH/헥산으로부터 결정화하였다(55 mg, 26%).

[0934] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(170)



[0935]

[0936] 1-(4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(169)(23 mg, 0.07 mmol)를 2-프로판올(1 mL)에 현탁하였다. 여기에 triethylamine(0.03 mL, 0.21 mmol)을 첨가한 다음, N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.02

mL, 0.16 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하면서 90°C에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 DCM 중의 0-30% 1M 메탄올 함유 암모니아에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(170)(8 mg, 29%)을 수득하였다.

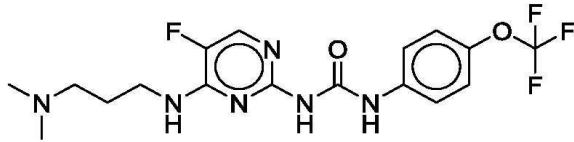
LC/MS: 방법 1: Rt = 2.20 min, m/z = 383.2[MH⁺].

[0937]

실시예

123:

1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(172)의 합성

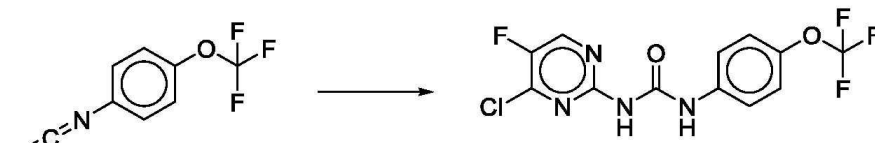


172

[0938]

[0939]

단계 1: 1-(4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(171)



171

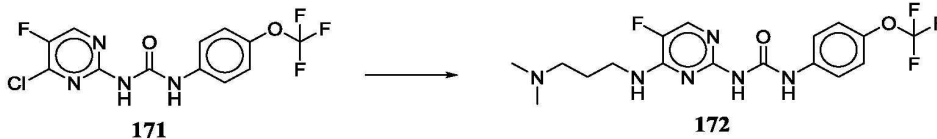
[0940]

[0941]

4-(트리플루오로메톡시)페닐이소시아네이트(0.27 g, 1.3 mmol) 및 4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-아민(166)(0.1 g, 0.64 mmol) 및 디옥산(3 mL)의 혼합물을 90°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 헥산 중의 0-30% 에틸 아세테이트에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(171)(84 mg, 35%)을 수득하였다.

[0942]

단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(172)



171

172

[0943]

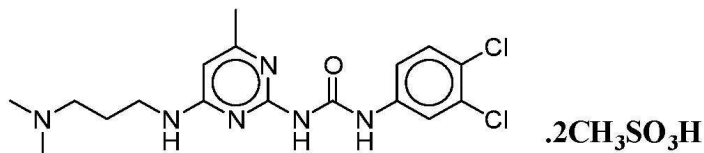
[0944]

1-(4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(171)(20 mg, 0.05 mmol)를 2-프로판올(1 mL)에 현탁하였다. 여기에 트리에틸아민(0.02 mL, 0.16 mmol)을 첨가한 다음, N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(0.01 mL, 0.11 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하면서 90°C에서 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 DCM 중의 0-25% 1M 메탄올 함유 암모니아에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(172)(6 mg, 25%)을 수득하였다.

LC/MS: 방법 1: Rt = 2.35 min, m/z = 417.2[MH⁺].

[0945]

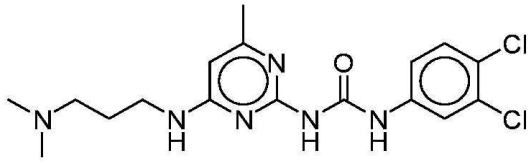
실시예 124: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아 디메탄술폰산 염(174)의 합성



174

[0946]

[0947] 단계 1: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(173)

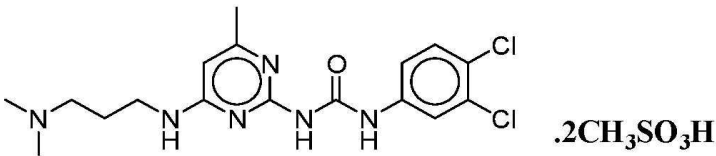


173

[0948]

[0949] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(실시예 95, 화합물 121)(50 g, 149 mmol)를 2-프로판올(299 mL)에 현탁하고, 여기에 트리에틸아민(31.5 mL, 224 mmol) 및 N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(22.8 mL, 179 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류로 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 고체를 MeOH로 세척하였다. 얻어진 고체를 30분 동안 교반하면서 디에틸 에테르 중에서 슬러리화한 후, 여과하고, 고체를 건조시켜 표제 생성물(173)(55.3 g, 89%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0950] 단계 2: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아 디메탄술폰산 염(174)

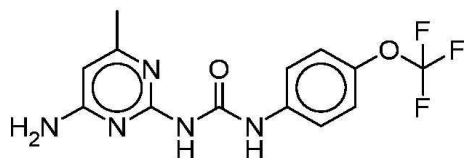


174

[0951]

[0952] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(173)(10 g, 25 mmol)를 DCM(101 mL)에 현탁하고, 여기에 메탄술폰산(3.9 mL, 60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하여 용액을 형성하였고, 이것은 교반시에 현탁액이 되었다. 용매를 제거하고, 최소량의 메탄올을 첨가하여 용해시켰다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 혼탁도(point of turbidity)에 도달하도록 MTBE를 첨가하였다. 이 혼합물을 여과하여 표제 생성물(174)(10.2 g, 69%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 1: Rt = 0.35, m/z = 397.2-399.2[MH⁺].

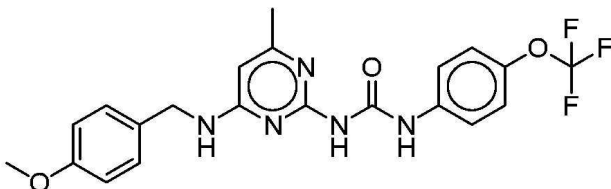
[0953] 실시예 125: 1-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(176)의 합성



176

[0954]

[0955] 단계 1: 1-(4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(175)

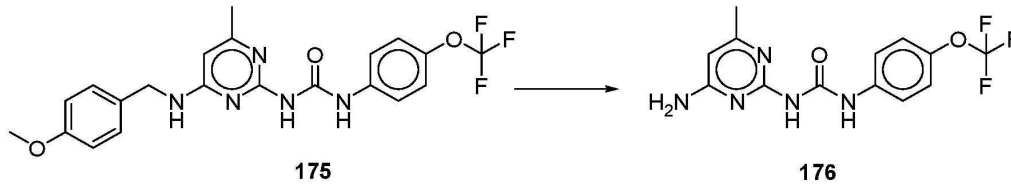


175

[0956]

[0957] 1-(4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(175)를 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-트리플루오로메톡시페닐)우레아(143)(100 mg, 0.29 mmol) 및 4-메톡시벤질아민(108 mg, 85%)로부터 실시예 107에서와 유사한 절차에 의해 제조하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

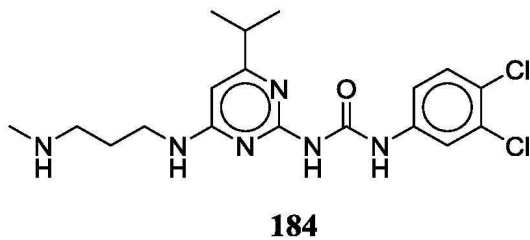
[0958] 단계 2: 1-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(176)



[0959]

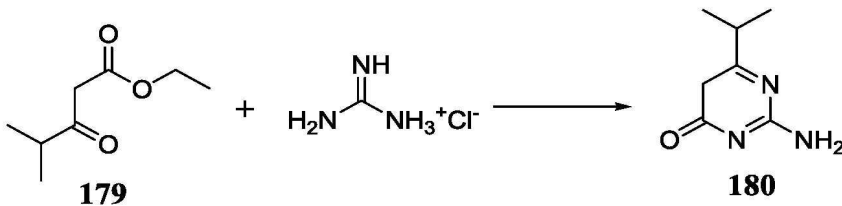
[0960] 1-(4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(175)(108 mg, 0.24 mmol)를 트리플루오로아세트산(4.2 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 고체를 포화 중탄산나트륨 수용액 중에 현탁하였다. 30분 후, 고체를 여과하여 표제 생성물(176)(51 mg, 64%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.40 min, m/z = 328.1[MH⁺].

[0961] 실시예 126: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-이소프로필-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)우레아(184)의 합성



[0962]

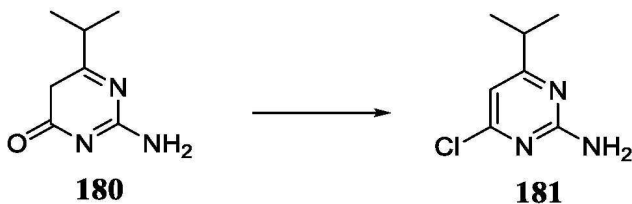
[0963] 단계 1: 2-아미노-6-이소프로필피리미딘-4(5H)-온 (180)



[0964]

[0965] 무수 에탄올(60 mL) 중의 에틸 이소부틸아세테이트(5 g, 30 mmol) 및 구아니딘 히드로클로라이드(4.5 g, 45 mmol)의 현탁액에 나트륨 메톡사이드(메탄올 중의 25%: 2.5 g, 45 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 압력 밀봉 용기 내에 밀봉 처리하고, 밤새 100°C로 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(구배, 헥산 중의 20-80% EtOAc; 디클로로메탄 중의 0-20% MeOH)에 의해 정제하여 목적 화합물을 담황색 고체로서 얻었다(3.7g, 76%). 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

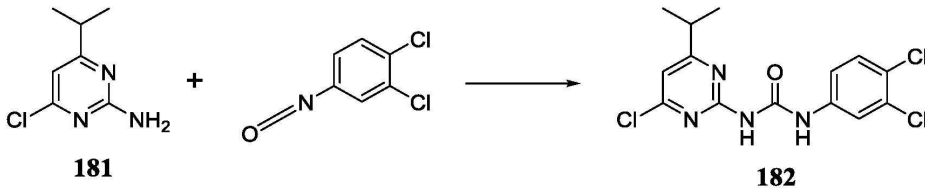
[0966] 단계 2: 4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-아민(181)



[0967]

[0968] 2-아미노-6-이소프로필피리미딘-4(5H)-온 (180)(3.7 g, 24.0 mmol)을 포스포릴 클로라이드(16 mL)로 처리하고, 이 혼합물을 4시간 동안 가열하였다. 균질 혼합물을 냉각하고, 얼음에 부었다. 물(500 mL)을 첨가하고 pH를 7로 조정하면서 이 온도를 유지하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(3X)로 추출하고, 유기물을 염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켜 고체를 수득하고, 이를 헥산 중의 0-25% 에틸 아세테이트에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 물질을 헥산 중의 디클로로메탄으로부터 결정화하여 표제 생성물(181)(2.1 g, 51%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

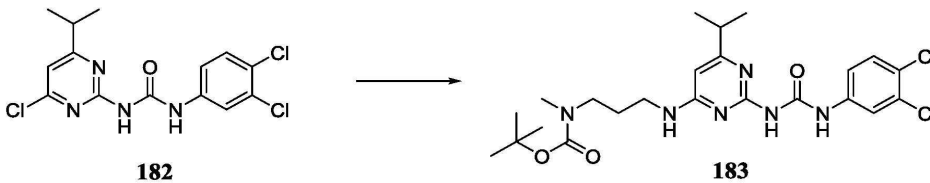
[0969] 단계 3: 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(182)



[0970]

[0971] 톨루엔(5 mL) 중의 4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-아민(0.70 g, 3.78 mmol) 및 3,4-디클로로페닐-이소시아네이트(0.77 g, 3.78 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 100°C로 가열하였다. 형성된 침전물을 여과를 통해 수집하고, 에테르/헥산(1:1)으로 세척하여 표제 화합물(182)을 백색 고체로서 수득하였다(1.38, 94%). LC/MS: Rt = 5.06 min, m/z = 359.1, 361.1[MH⁺]. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

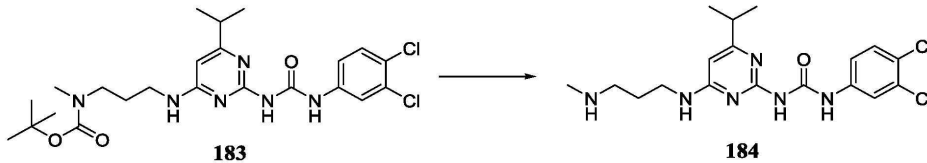
[0972] 단계 3: tert-부틸(3-((2-(3-(3,4-디클로로페닐)우레이도)-6-이소프로필피리미딘-4-일)아미노)프로필(메틸)카르바메이트(183)



[0973]

[0974] 2-프로판올(5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(182)(0.10 g, 0.26 mmol)의 현탁액에 3-(N-Boc-N-메틸아미노)-프로필아민(0.08 g, 0.39 mmol) 및 트리에틸아민(0.11 mL, 0.79 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 95°C로 가열하였다. 반응물을 농축하고, 후속 탈보호를 위해 직접 사용하였다(0.14 g, 100%).

[0975] 단계 4: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-이소프로필-6-((3-(메틸아미노)프로필)-아미노)피리미딘-2-일)우레아(184)

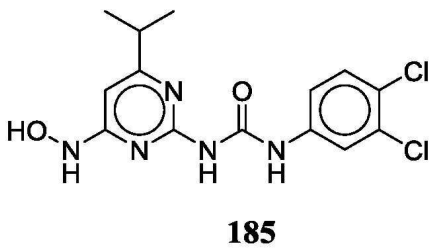


[0976]

[0977] 디클로로메탄(1.25 mL) 중의 tert-부틸(3-((2-(3-(3,4-디클로로페닐)우레이도)-6-이소프로필피리미딘-4-일)아미노)프로필(메틸)카르바메이트(183)(0.14 g)의 용액에 TFA(1.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 차가운 5% 암모니아수로 중화하여 농축하고, 플래시 크로마토그래피(구배, 디클로로메탄 중의 0-30% 1M NH₃/MeOH)에 의해 제정제하여 표제 화합물(184)을 백색 고체로서 수득하였다(0.04 g, 37%).

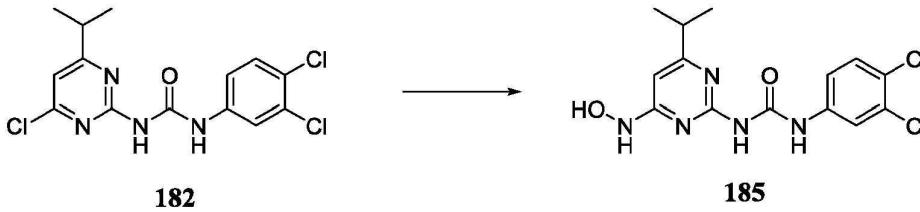
LC/MS: Rt = 1.89 min, m/z = 411.2, 413.2[MH⁺].

[0978] 실시예 127: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-(히드록시아미노)-6-이소프로필-피리미딘-2-일)우레아(185)의 합성



[0979]

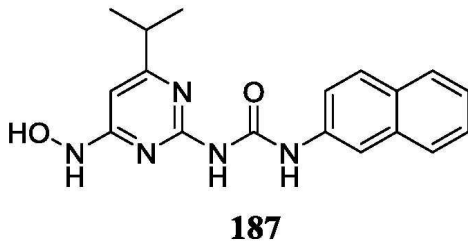
[0980] 단계 1: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-(히드록시아미노)-6-이소프로필피리미딘-2-일)우레아(185)



[0981]

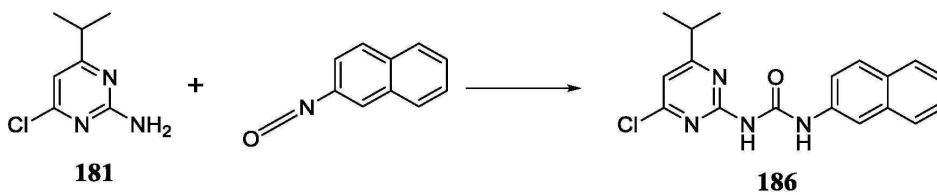
[0982] 2-프로판올(5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(182)(0.10 g, 0.26 mmol) 및 히드록실아민 히드록로라이드(0.19 g, 2.6 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.41 mL, 2.9 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 95°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축하고, 플래시 크로마토그래피(구배, 디클로로메탄 중의 0-15% 1M NH₃/MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물(185)을 백색 고체로서 수득하였다(0.06 g, 62%). LC/MS: Rt = 2.69 min, m/z = 356.1, 358.1[MH⁺].

[0983] 실시예 128: 1-(4-(히드록시아미노)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(187)의 합성



[0984]

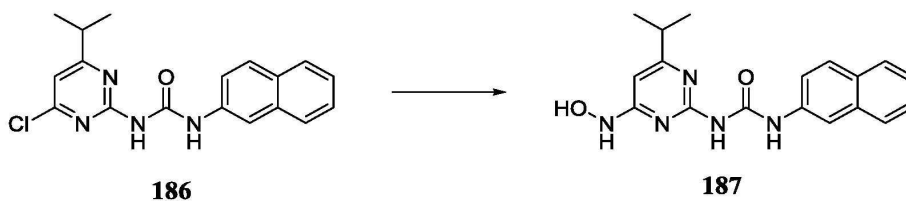
[0985] 단계 1: 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(186)



[0986]

[0987] 톨루엔(5 mL) 중의 4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-아민(181)(0.70 g, 3.78 mmol) 및 2-나프틸-이소시아네이트(0.69 g, 3.78 mmol)의 혼합물을 100°C 3시간 동안 가열하였다. 형성된 침전물을 여과를 통해 수집하고, 에테르/헥산(1:1)으로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체(186)로서 수득하였다(0.85, 61%). LC/MS: Rt = 4.1 min, m/z = 341.2[MH⁺]. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

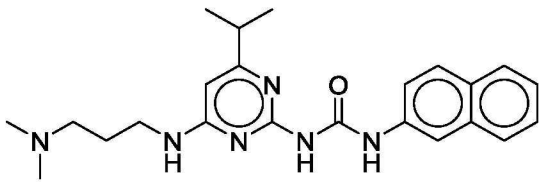
[0988] 단계 2: 1-(4-(히드록시아미노)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(187)



[0989]

[0990] 2-프로판올(5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(186)(0.20 g, 0.59 mmol) 및 히드록실아민 히드록로라이드(0.42 g, 5.9 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.33 mL, 2.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 메탄올로 세척하여 표제 화합물(187)을 백색 고체로서 수득하였다(0.18g, 85%). LC/MS: Rt = 2.37 min, m/z = 338.2[MH⁺].

[0991] 실시예 129: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(188)의 합성

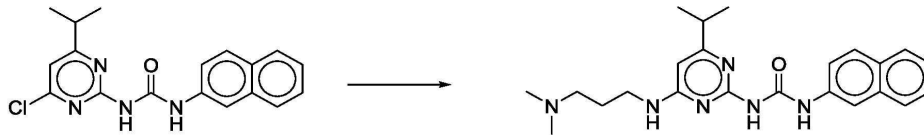


188

[0992]

[0993]

단계 1: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(188)



186

188

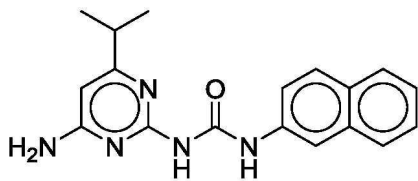
[0994]

[0995]

2-프로판올(3 mL) 중의 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(186, 실시예 128)(0.20 g, 0.59 mmol) 및 3-(N-디메틸아미노)-1-프로필아민(0.17 mL, 1.43 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.1 mL, 0.7 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 15시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 메탄올로 세정하여 표제 화합물(188)(0.17 g, 66%)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS: Rt = 1.73 min, m/z = 407.3[MH⁺].

[0996]

실시예 130: 1-(4-아미노-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(190)의 합성

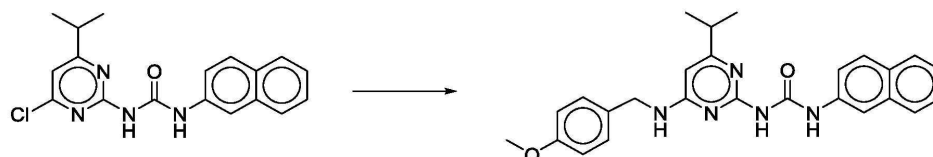


190

[0997]

[0998]

단계 1: 1-(4-이소프로필-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(189)



186

189

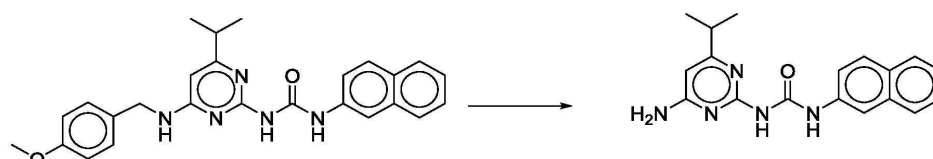
[0999]

[1000]

2-프로판올(2 mL) 중의 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(186, 실시예 128)(0.15 g, 0.44 mmol) 및 4-메톡시벤질아민(0.12 mL, 0.88 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.16 mL, 1.1 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 15시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 메탄올로 세정하여 표제 화합물(189)(0.21 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[1001]

단계 2: 1-(4-아미노-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(190)



189

190

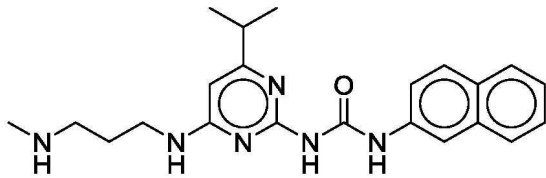
[1002]

[1003]

1-(4-이소프로필-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(189)(0.21 g, 0.44 mmol)에 TFA(6 mL)를 첨가하고, 혼합물을 격렬하게 교반하고, 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농

축하고, 물 중의 10% 암모니아를 첨가하여 반응을 중화한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 메탄올 중의 디클로로메탄 및 암모니아를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(190)(5 mg, 3%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.25 min, m/z = 322.2[MH⁺].

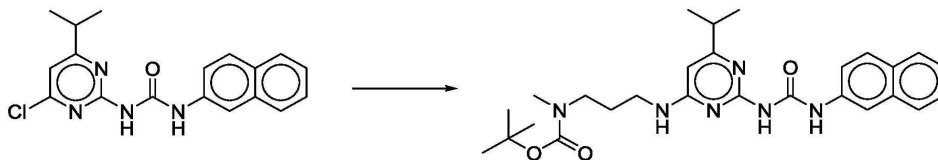
[1004] 실시예 131: 1-(4-이소프로필-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(192)의 합성



192

[1005]

[1006] 단계 1: tert-부틸 3-((6-이소프로필-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)(메틸)카르바메이트(191)



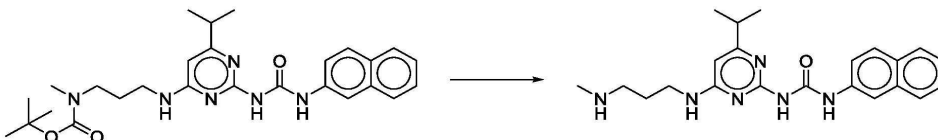
186

191

[1007]

[1008] 2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(186, 실시예 129)(0.15 g, 0.44 mmol) 및 3-(N-Boc-N-메틸아미노)프로필아민(0.11 mL, 0.53 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.9 mL, 0.66 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 8시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물(191)을 백색 고체로서 얻었다(0.14 g, 64%). 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[1009] 단계 2: 1-(4-이소프로필-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아(192).



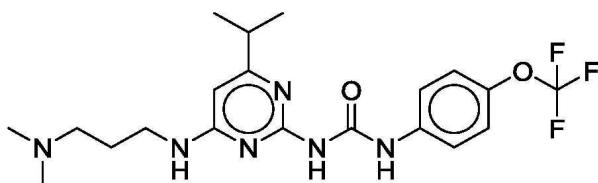
191

192

[1010]

[1011] tert-부틸 3-((6-이소프로필-2-(3-(나프탈렌-2-일)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)(메틸)카르바메이트(191)(0.12 g, 0.25 mmol)을 디클로로메탄(0.7 mL)에 현탁하고, TFA(0.3 mL, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 교반시 용액이 형성되었고, 2시간 후에 이를 농축하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 가하여 pH를 8로 만들었다. 혼합물을 여과하고, 물, 에탄올 및 에테르로 순차적으로 세척하여 표제 화합물(192)을 백색 고체로서 얻었다(45 g, 46%). LC/MS: Rt = 1.72 min, m/z = 393.3[MH⁺].

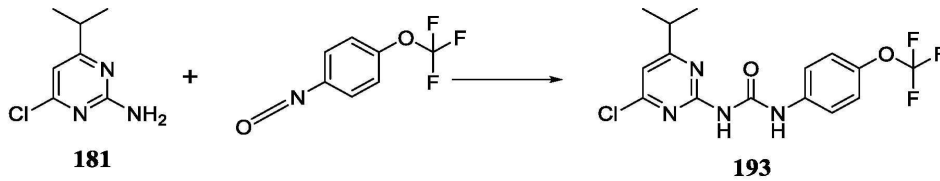
[1012] 실시예 132: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(4-트리플루오로메톡시)페닐)우레아(194)의 합성



194

[1013]

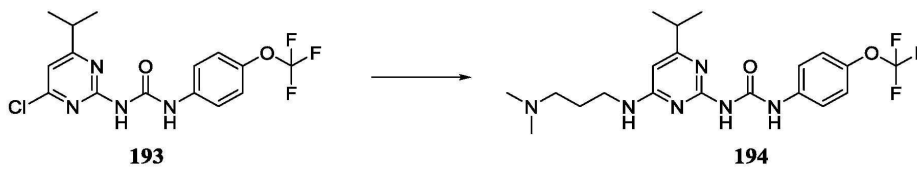
[1014] 단계 1: 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(193)



[1015]

[1016] 톨루엔(5 mL) 중의 4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-아민(0.70 g, 3.87 mmol) 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐 이소시아네이트(0.80 g, 3.87 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 100°C로 가열하였다. 형성된 침전물을 여과를 통해 수집하고, 에테르/헥산(1:1)으로 세척하여 표제 화합물(193)을 황색 고체로서 수득하였다(0.78, 51%). LC/MS: Rt = 4.61 min, m/z = 375.1[MH⁺]. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

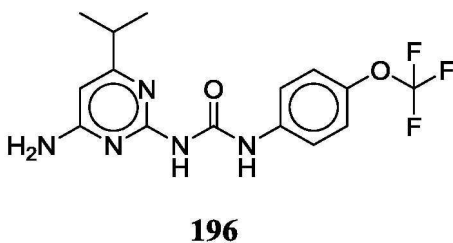
[1017] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(194)



[1018]

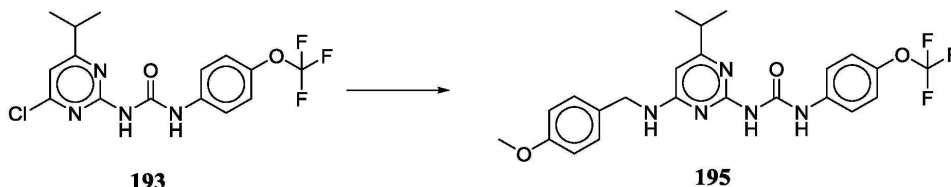
[1019] 2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(193)(75 mg, 0.20 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.03 mL, 0.24 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.04 mL, 0.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 80°C로 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 메탄올로 희석하고, 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 15% 메탄올에서 분취 TLC에 의해 정제하여 생성물(194)(20 mg, 23%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 1.92 min, m/z = 441.3[MH⁺].

[1020] 실시예 133: 1-(4-아미노-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(196)의 합성



[1021]

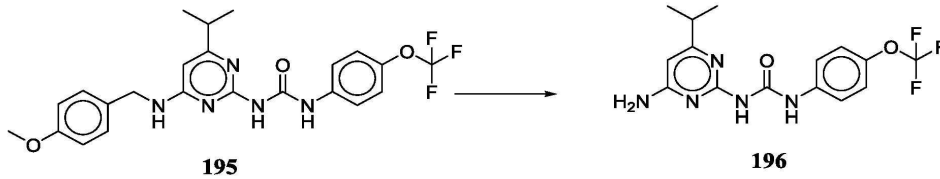
[1022] 단계 1: 1-(4-이소프로필-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(195)



[1023]

[1024] 2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(193, 실시예 132)(75 mg, 0.20 mmol) 및 4-메톡시벤질아민(0.05 mL, 0.40 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.04 mL, 0.30 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 80°C로 가열하였다. 추가 분량의 4-메톡시벤질아민(0.03 mL)을 첨가하고, 계속 가열하였다. 3시간 후, 혼합물을 메탄올(3 mL)로 희석하고, 여과하여 표제 화합물을 백색 고체(195)(69 mg, 72%)로서 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

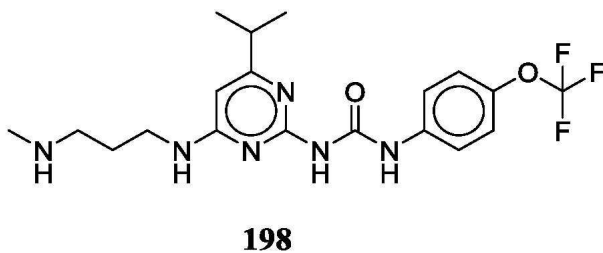
[1025] 단계 2: 1-(4-아미노-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(196)



[1026]

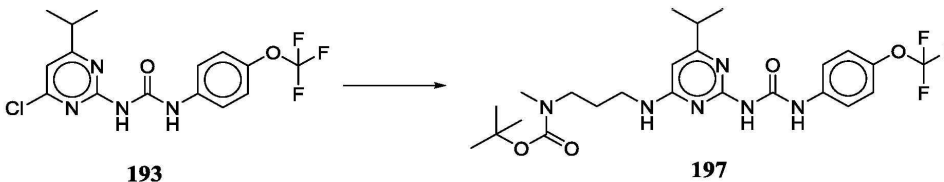
[1027] 1-(4-이소프로필-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(195)(69 mg, 0.14 mmol)에 TFA(2.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 격렬하게 교반하고, 밤새 80°C로 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 포화 중탄산나트륨을 첨가하여 pH를 8로 만들었다. 고체를 여과하고, 디클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물(196)(28 mg, 46%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.47 min, m/z = 356.2[MH⁺].

[1028] 실시예 134: 1-(4-이소프로필-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(198)의 합성



[1029]

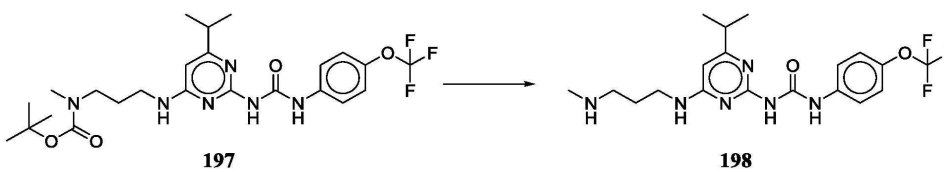
[1030] 단계 1: tert-부틸(3-((6-이소프로필-2-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)(메틸)카르바메이트(197)



[1031]

[1032] 2-프로판올(0.4 mL) 중의 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(193, 실시예 132)(75 mg, 0.20 mmol) 및 3-(N-Boc-N-메틸아미노)프로필아민(0.05 g, 0.24 mmol)의 혼합물에 트리ethyl아민(0.04 mL, 0.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 80°C로 가열하였다. 2-프로판올(0.2 mL)에 용해된 추가의 3-(N-Boc-N-메틸아미노)프로필아민(26 mg)을 첨가하고, 계속 가열하였다. 2시간 후, 혼합물을 메탄올로 희석하고, 여과하여 고체(5 mg)를 수득하였다. 여액을 농축하고, 분취 TLC[디클로로메탄 중의 5% 메탄올]에 의해 정제하여 표제 화합물(197)로서 초기 고체와 동일한 추가의 고체를 수득하였다(40 mg, 37%). 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[1033] 단계 2: 1-(4-이소프로필-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(198)

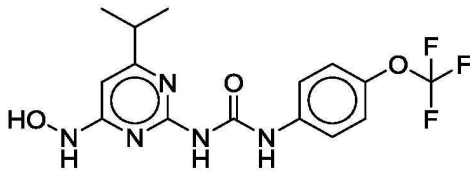


[1034]

[1035] tert-부틸(3-((6-이소프로필-2-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)(메틸)카르바메이트(197)(40 mg, 0.075 mmol)을 디클로로메탄(0.06 mL)에 현탁하고, TFA(0.06 mL, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 교반시에 용액이 형성되었고, 이를 1.5시간 후에 농축하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 pH를 8로 만들었다. 2시간 동안 교반하고, 혼합물을 여과하여 표제 화합물(198)을 백색 고체로서 얻었다(28 mg,

86%). LC/MS: Rt = 1.91 min, m/z = 427.2[MH⁺].

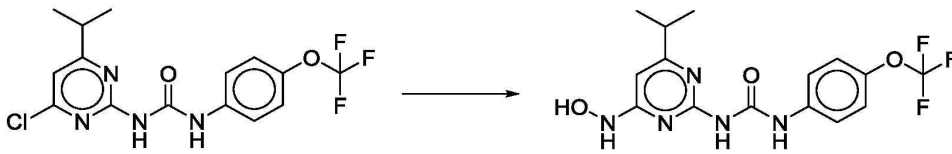
[1036] 실시예 135: 1-(4-(히드록시아미노)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(199)의 합성



199

[1037]

[1038] 단계 1: 1-(4-(히드록시아미노)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(199)



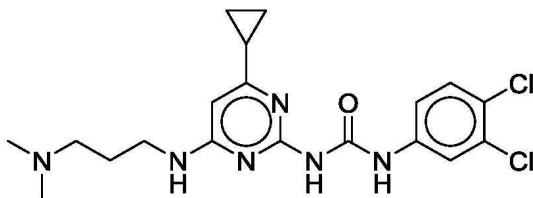
193

199

[1039]

[1040] 에탄올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(193, 실시예 132)(75 mg, 0.20 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드(66 mg, 2 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.11 mL, 0.8 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 메탄올(5 mL)로 희석하고, 여과하였다. 고체를 분취 TLC(디클로로메탄 중의 15% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물(199)을 백색 고체로서 수득하였다(10 mg, 14%). LC/MS: Rt = 2.53 min, m/z = 372.2[MH⁺].

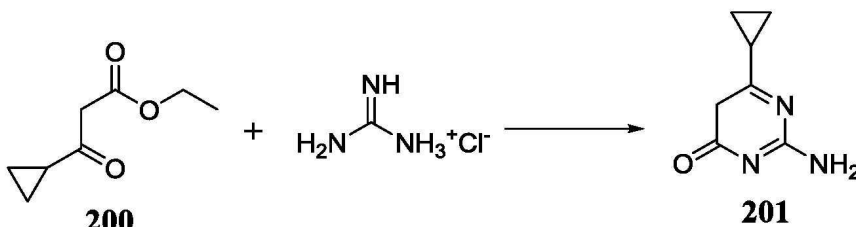
[1041] 실시예 136: 1-(4-시클로프로필-6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(204)의 합성



204

[1042]

[1043] 단계 1: 2-아미노-6-시클로프로필피리미딘-4(5H)-온 (201)



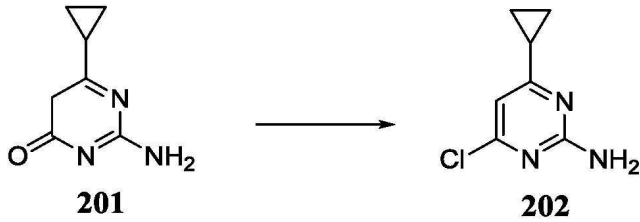
200

201

[1044]

[1045] 무수 에탄올(120 mL) 중의 에틸 3-시클로프로필-3-옥소프로피오네이트(200: 10 g, 60.8 mmol) 및 구아니딘 히드로클로라이드(12.2 g, 122 mmol)의 현탁액에 나트륨 메톡시드(메탄올 중의 25%: 6.9 g, 122 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 압력 밀봉 용기 내에 밀봉 처리하고, 밤새 100°C로 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(구배, 헥산 중의 20-80% EtOAc; 디클로로메탄 중의 0-18% MeOH)에 의해 정제하여 목적 화합물 (201)을 담황색 고체로서 얻었다(7.7g, 79%). 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

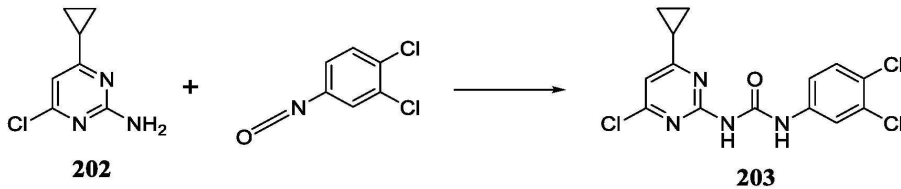
[1046] 단계 2: 4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-아민(202)



[1047]

[1048] 2-아미노-6-시클로프로필피리미딘-4(5H)-온 (201)(7.7 g, 48.0 mmol)을 포스포릴 클로라이드(50 mL)로 처리하고, 이 혼합물을 4시간 동안 가열하였다. 균질 혼합물을 냉각하고, 얼음에 부었다. 물(500 mL)을 첨가하고 pH를 7로 조정하면서 이 온도를 유지하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(3X)로 추출하고, 유기물을 염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켜 고체를 수득하고, 이를 헥산 중의 0-25% 에틸 아세테이트에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 물질을 헥산 중의 디클로로메탄으로부터 결정화하여 표제 생성물(202)(1.5 g, 17%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

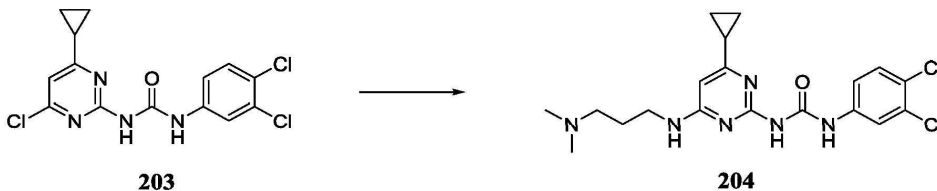
[1049] 단계 3: 1-(4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(203)



[1050]

[1051] 톨루엔(4 mL) 중의 4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-아민(202: 0.6 g, 3.36 mmol) 및 3,4-디클로로페닐-이소시아네이트(0.66 g, 3.36 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 100°C로 가열하였다. 형성된 침전물을 여과를 통해 수집하고, 에테르/헥산(1:1)으로 세척하여 표제 화합물(203)을 백색 고체로서 수득하였다(1.02, 82%). LC/MS: Rt = 4.22 min, m/z = 357.0, 359.0[MH⁺]. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

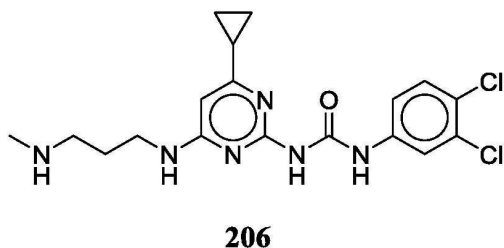
[1052] 단계 3: 1-(4-시클로프로필-6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아 (204)



[1053]

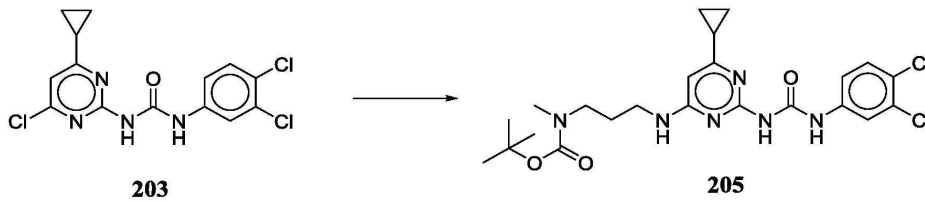
[1054] 2-프로판올(3 mL) 중의 1-(4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(203)(0.2 g, 0.56 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.16 mL, 1.4 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.09 mL, 0.67 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 80°C로 가열하였다. 냉각 후에, 혼합물을 여과하여 표제 화합물 (204)(147 mg, 59%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.01 min, m/z = 423.2, 425.2[MH⁺].

[1055] 실시예 137: 1-(4-시클로프로필-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아 (206)의 합성



[1056]

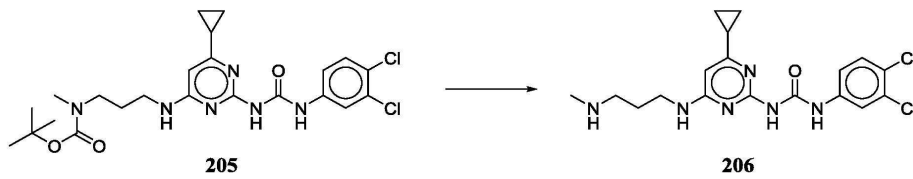
[1057] 단계 1: tert-부틸 (3-((6-시클로프로필-2-(3-(3,4-디클로로페닐)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)(메틸)카르바메이트(205)



[1058]

[1059] 2-프로판올(1.1 mL) 중의 1-(4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(203)(0.2 g, 0.56 mmol) 및 3-(N-Boc-N-메틸아미노)프로필아민(0.14 g, 0.67 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.12 mL, 0.84 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 8시간 동안 80°C로 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 에테르로 희석하고, 여과하여 고체 생성물(205)(0.14 g, 47%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

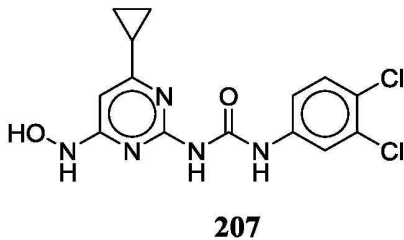
[1060] 단계 2: 1-(4-시클로프로필-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(206)



[1061]

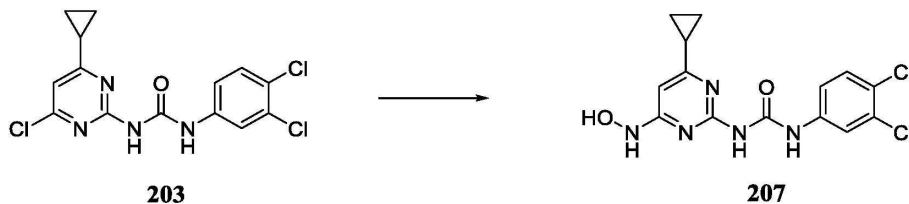
[1062] tert-부틸 (3-((6-시클로프로필-2-(3-(3,4-디클로로페닐)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)(메틸)카르바메이트(205)(0.14 g, 0.28 mmol)을 디클로로메탄(0.7 mL)에 현탁하고, TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 교반시에 용액이 형성되었고, 1.5시간 후에 이를 농축하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 가하여 pH를 8로 만들었다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피[1N 암모니아를 함유하는 디클로로메탄 중의 30% 메탄올]에 의해 정제하여 표제 화합물(206)(70 mg, 43%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.07 min, m/z = 409.1, 411.1[MH⁺].

[1063] 실시예 138: 1-(4-시클로프로필-6-(히드록시아미노)피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(207)의 합성



[1064]

[1065] 단계 1: 1-(4-시클로프로필-6-(히드록시아미노)피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(207)

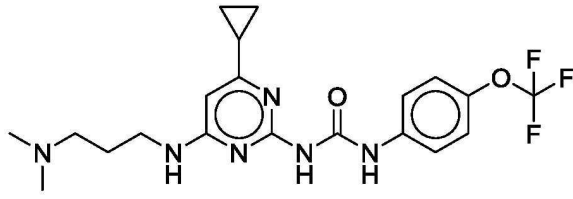


[1066]

[1067] 2-프로판올 중의 1-(4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(203)(75 mg, 0.20 mmol) 및 히드록실아민 히드록로라이드(47 mg, 0.66 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.12 mL, 0.84 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 80°C로 가열하였다. 혼합물을 농축하고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 고체를 수득하고, 이를 메탄올로 연마하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물(207)(0.04 g, 5%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.24 min, m/z = 354.1, 356.1[MH⁺].

[1068] 실시예 139: 1-(4-시클로프로필-6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-피리미딘-2-일)-3-(4-트리플루오로메톡

시)페닐)우레아(209)의 합성

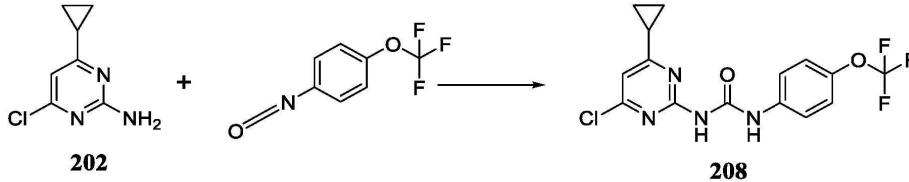


209

[1069]

[1070]

단계 1: 1-(4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(208)



202

208

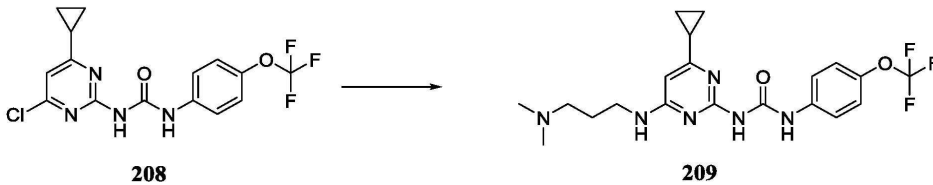
[1071]

[1072]

톨루엔(4 mL) 중의 4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-아민(202: 0.6 g, 3.36 mmol) 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐 이소시아네이트(0.69 g, 3.36 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 100°C로 가열하였다. 형성된 침전물을 여과를 통해 수집하고, 에테르/헥산(1:1)으로 세척하여 표제 화합물(208)을 백색 고체로서 수득하였다(0.84, 64%). LC/MS: Rt = 4.03 min, m/z = 373.1[MH⁺]. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[1073]

단계 2: 1-(4-시클로프로필-6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아 (209)



208

209

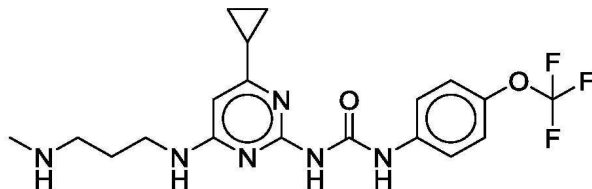
[1074]

[1075]

2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아 (208)(75 mg, 0.20 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.03 mL, 0.24 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (0.04 mL, 0.30 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 80°C로 가열하였다. 냉각 후에, 혼합물을 농축하고, 디클로로메탄 중의 15% 메탄올에서 분취 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물(209)(34 mg, 38%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.00 min, m/z = 439.2[MH⁺].

[1076]

실시예 140: 1-(4-시클로프로필-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-트리플루오로메톡시)페닐)우레아(211)의 합성

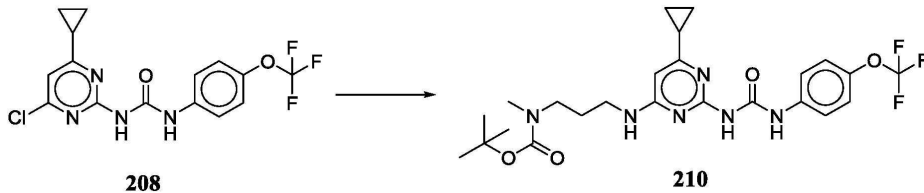


211

[1077]

[1078]

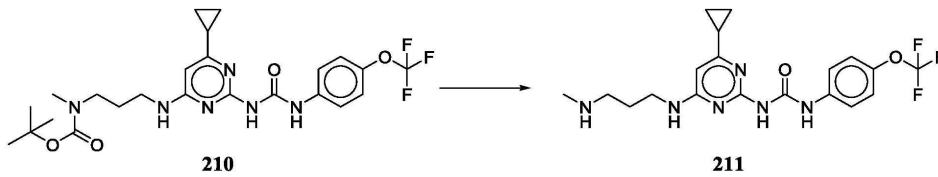
단계 1: tert-부틸 (3-((6-시클로프로필-2-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)(메틸)카르바메이트(210)



[1079]

[1080] 2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(208)(75 mg, 0.20 mmol) 및 3-(N-Boc-N-메틸아미노)프로필아민(48 mg, 0.24 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.04 mL, 0.30 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 80°C로 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 농축하고, 디클로로메탄 중의 5% 메탄올에서 분취 TLC에 의해 정제하여 고체 생성물(210)(31 mg, 29%)을 수득하였다. 이 물질은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

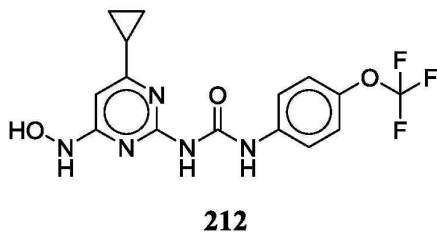
[1081] 단계 2: 1-(4-시클로프로필-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(211)



[1082]

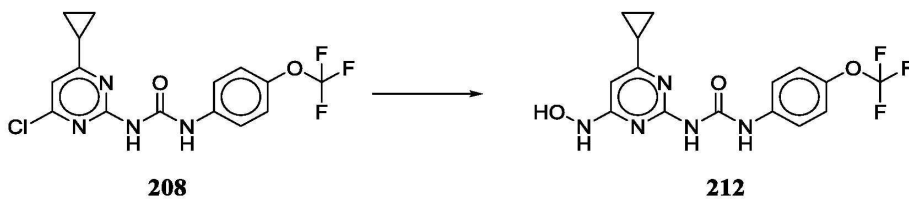
[1083] tert-부틸 (3-((6-시클로프로필-2-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)(메틸)카르바메이트(210)(31 mg, 0.06 mmol)을 디클로로메탄(0.04 mL)에 현탁하고, TFA(0.04 mL)를 첨가하였다. 교반시에 용액이 형성되었고, 이를 3시간 후에 농축하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 pH를 8로 만들었다. 1.5시간 동안 교반하고, 혼합물을 여과하여 표제 화합물(211)을 백색 고체로서 얻었다(16 mg, 66%). LC/MS: Rt = 2.02 min, m/z = 425.2[MH⁺].

[1084] 실시예 141: 1-(4-시클로프로필-6-(히드록시아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(212)



[1085]

[1086] 단계 1: 1-(4-시클로프로필-6-(히드록시아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(212)



[1087]

[1088] 에탄올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-시클로프로필피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(203) (75 mg, 0.20 mmol) 및 히드록실아민 히드록로라이드(66 mg, 2.0 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.11 mL, 0.80 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C로 가열하였다. 1시간 후에, 반응물을 밤새 냉각시켰다. 가열을 80°C에서 1시간 동안 재가하였다. 혼합물을 메탄올로 희석하고, 여과하여 표제 화합물(212)을 백색 고체로서 수득하였다(28 mg, 38%). LC/MS: Rt = 2.80 min, m/z = 370.1[MH⁺].

[1089] 실시예 142 : 화합물 174의 용해도

[1090] 1 드램 바이알에 화합물 174의 샘플을 첨가하였다. DI 물을 고체가 완전히 용해될 때까지 첨가하였다. 용해도는 첨가된 물 1 mL당 고체의 양으로부터 추정되었다. 추정 용해도 ~30 mg/mL(2회 측정).

[1091] **실시예 143: GBM4 및 GBM8 생존력 검정**

[1092] 세포 배양 배지를 NSA 증식 키트(뉴로컬트(Neurocult)) 및 뉴로컬트 보충제(스텝셀 테크(Stemcell Tech) Cat. # 05751)로부터 제조하고, 20 μl 의 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ rh EGF, 10 μl 의 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ rh bFGF 및 10 μl 의 0.2% 헤파린으로 처리하였다. 이러한 배지에서, 인간 교모세포종 세포를 1×10^6 세포/ml가 달성될 때까지 초저(ultra-low) 부착 조직 배양 플라스크에서 배양하였다(GBM4 및 GBM8은 이들 인간 환자 조직으로부터 유래된 별개의 신경구 세포 배양이다). GBM4 및 GBM8 세포를 해리시키고, 90 μl 당 4000개의 인간 교모세포종 세포를 함유하는 10 mL의 배지를 초저 결합 96웰 플레이트로 옮기고, 37°C에서 밤새 배양하였다. 다음 날, 검정 배지 중의 시험 화합물의 1% DMSO 용액 10 μl 를 세포 현탁액을 함유하는 웰에 첨가하고, 혼합물을 37°C에서 3일 동안 인큐베이팅하였다. 이때, 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고, 실온에 도달하도록 하였다. 약 30분 후, 50 μl 의 셀 타이터 글로(Cell Titer Glo) 용액을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 1분 동안 낮은 속도로 진탕하였다. 10분 후, 테칸 사파이어2(TecanSafire2) 판독기를 사용하여 발광을 기록하였다.

[1093] DMSO 단독 대조군 웰과 비교한 발광의 감소를 사용하여 세포 성장의 억제 백분율을 측정하였다. 프리즘(Prism) (미국 샌 디에고 소재) 곡선 피팅 프로그램 내의 4-파라미터 피트로 피팅된 화합물의 연속 희석액에 대한 발광 억제 %를 사용하여 IC₅₀을 계산하였다. 하기 표 1(화합물 3-188) 및 2(화합물 190-212)는 본원에서 설명되는 화합물에 대한 GBM4 IC₅₀ 및 GBM8 IC₅₀을 나타낸다.

[1094] <표 1>

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
3	A	A	84	NT	A
4	A	A	85	NT	A
5	NT	A	86	NT	A
6	NT	A	89	NT	C
7	A	A	90	NT	B
8	NT	A	91	NT	B
9	NT	B	92	NT	B
10	NT	A	93	NT	B

[1095]

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
11	NT	B	96	NT	B
12	NT	A	97	NT	C
13	NT	A	98	NT	B
14	NT	A	99	NT	B
15	NT	C	100	NT	B
16	NT	A	101	NT	B
17	NT	A	102	NT	B
18	NT	A	105	NT	B
19	NT	A	106	NT	B
20	NT	A	107	NT	B
21	NT	B	108	NT	B
22	NT	A	109	NT	B
23	NT	A	110	NT	B
24	NT	A	111	NT	A
25	NT	A	114	NT	A
26	NT	A	115	NT	B
27	NT	A	116	NT	B
28	NT	A	117	NT	B
30	NT	A	118	NT	A
31	NT	A	119	NT	B
32	NT	A	120	NT	A
33	NT	A	123	NT	A
34	NT	A	125	NT	A

[1096]

Cpd #	GBM4 IC50 (μ M)	GBM8 IC50 (μ M)	Cpd #	GBM4 IC50 (μ M)	GBM8 IC50 (μ M)
35	NT	A	126	NT	A
36	NT	A	128	NT	B
37	NT	A	131	NT	B
38	NT	B	133	NT	A
42	NT	B	134	NT	A
43	NT	A	136	NT	A
44	NT	A	137	NT	A
45	NT	A	139	NT	A
47	NT	A	140	NT	A
50	NT	A	142	NT	A
51	NT	B	144	NT	A
52	NT	B	145	NT	A
53	NT	B	146	NT	B
54	NT	A	147	NT	A
55	NT	A	149	NT	A
56	NT	A	150	NT	A
57	NT	A	151	NT	A
58	NT	A	153	NT	A
59	NT	B	155	NT	A
60	NT	A	157	NT	B
61	NT	A	158	NT	B
62	NT	A	160	NT	A
64	NT	A	161	NT	B

[1097]

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
65	NT	A	162	NT	A
66	NT	A	163	NT	B
67	NT	A	168	NT	B
71	NT	A	170	NT	NT
75	NT	A	172	NT	NT
76	NT	B	174	NT	A
77	NT	A	176	NT	A
80	NT	A	184	NT	B
81	NT	A	185	NT	B
82	NT	A	187	NT	B
83	NT	A	188	NT	B

IC50: A <0.5 μM; 0.5 μM ≤ B ≤ 5 μM; 5 μM < C ≤ 30 μM; NT = 비시험됨

[1098]

[1099]

<표 2>

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
190	NT	C	204	NT	B
192	NT	B	206	NT	C
194	NT	B	207	NT	B
196	NT	B	209	NT	B
198	NT	B	211	NT	B
199	NT	B	212	NT	B

IC50: A <0.5 μM; 0.5 μM ≤ B ≤ 5 μM; 5 μM < C ≤ 30 μM; NT = 비시험됨

[1100]

[1101]

실시예 144: 웨스턴에 의해 측정된 교모세포종 세포에서 Olig2의 고갈

[1102]

다양한 농도의 olig2 억제제로 처리된 GBM 세포(10⁶/플레이트 웰)를 에피튜브(epitube)에 옮기고, 억제제를 함유하는 리파(Ripa) 완충제(30-35 μl)으로 용해시켰다. 용해물 농도는 지침에 따라 피어스 쿠마시 플러스(Pierce Coumassie Plus)를 사용하여 결정되었다. 단백질 심플 웨스(Protein Simple Wes) 시약, DTT, 형광 5X 마스터 믹스(Master Mix), 비오티닐화된 래더(ladder) 및 10X 샘플 완충제를 제조사의 지침에 따라 제조하였다.

[1103]

용해물 샘플을 0.4 mg/ml의 최종 농도로 웨스턴 분석을 위해 제조하였다. 용해물을 0.1X 샘플 완충제(물로 1:100으로 희석한 10X 샘플 완충제)로 희석하였다. 5X 형광 마스터 믹스를 미세원심분리(microfuge) 튜브에서 0.4 mg/ml의 최종 농도로 용해물과 1:4의 비율로 혼합하였다. 샘플 및 비오티닐화된 래더를 95℃에서 5분 동안 변성시킨 후, 원심분리하였다. 단백질 심플 플레이트에 용해물 샘플, 희석 완충제, 희석된 항체 Olig2 및 GAPDH, 및 발광 시약을 제조사의 지침에 따라 로딩하였다. IC₅₀ 값은 내부 대조군으로 정규화된 밴드 밀도의 변

화를 기초로 하여 계산되었다.

[1104] GBM4 및 GBM8 세포에서 Olig2 고갈에 대한 IC₅₀ 값은 표 3에 제시된다.

[1105] <표 3>

화합물 번호	GBM4 IC ₅₀ (세포독성)	GBM4 IC ₅₀ (Olig2 고갈)	GBM8 IC ₅₀ (Olig2 고갈)
19	0.06	0.04	
35	0.14	0.13	
36	0.04	0.03	
174	0.24	0.18	0.13
176			0.01

[1106]

[1107] **실시예 145: 마우스 옆구리 종양 모델에서 Olig2 억제제의 종양 성장 억제**

[1108] 암컷 NSG 마우스(NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ, The Jackson Laboratory)는 연구의 제1일에 6주령이었고, 체중은 17.8 g 내지 22.7 g이었다. 동물들에게 물(역삼투, 1 ppm Cl) 및 18.0%의 조단백질, 5.0%의 조섬유 및 5.0%의 조섬유로 이루어진 NIH 31 변형 및 방사선 조사된 실험실 식이(Modified and Irradiated Lab Diet)®을 자유롭게 섭취하도록 하였다. 마우스는 20-22°C(68-72°F) 및 40-60% 습도에서 12시간의 광 주기에서 고정된 격리기(microisolator) 내의 방사선 조사된 엔리치-오'콕스(Enrich-o'cobs)TM 잠자리에 수용하였다.

[1109] 인간 GBM4 또는 GBM8 교묘세포종 세포주를 20 ng/mL EGF, 10 ng/mL bFGF 및 2µg/mL 헤파린을 함유하는 완전 뉴로컬트 증식 배지에 유지하였다. 세포를 초저 부착 T75 플라스크(Corning REF-3814)에서 배양하고, 생성된 신경구를 뉴로컬트 화합물 해리 키트(Stemcell Technologies Cat#05707)를 사용하여 4-6일마다 해리시켰다. 세포 배양물은 5% CO₂ 분위기 및 95% 공기에서 37°C의 가습 인큐베이터 내의 조직 배양 플라스크에서 유지하였다. 세포 샘플을 세포 이식 전에 한 번 수집하여 동결 배지에서 보존하였다.

[1110] 이식을 위해 사용된 세포를 로그기 성장 동안 수거하고, 50% 매트릭젤(Matrigel)TM (BD Biosciences)을 함유하는 차가운 PBS에 재현탁하였다. 종양 성장은 각각의 마우스의 오른쪽 옆구리에 GBM4 세포를 1 x 10⁷개의 종양 세포(0.1 mL 세포 현탁액)로 피하 주사하여 제1일에 개시하였고, 종양 성장은 제12일부터 4개의 군(n = 8)에서 모니터링하였다. 치료군은 군 1(비히클), 군 2(시험 Olig2 억제제), 군 3(테모졸로미드 및 방사선 조사를 사용한 처리) 및 군 4(테모졸로미드 및 방사선 조사와 조합된 시험 Olig2 억제제)를 포함하였다. 종양은 크기를 모니터링하기 위해 2개의 치수에서 캘리퍼스로 측정하였다. 종양 크기는 다음 공식을 사용하여 계산되었다:

[1111] 종양 부피(mm³) = (w² x l)/2

[1112] 여기서, w = 종양의 폭 및 l = 길이(mm).

[1113] 종양 무게는 1 mg이 1 mm³의 종양 부피와 같다고 가정하여 추정할 수 있다. 종양은 연구 기간 동안 주 2회로 캘리퍼스로 측정하였다. 테모졸로미드(Merck & Co., Lot No. L046487)를 5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 방사선 조사는 팩시트론(Faxitron) 모델 CP-160 X-선 시스템으로 실시하였다. 각각의 동물은 살아 있는 동물 억제 장치(live restrainer)에 고정하였다. 요법은 160 kV 및 6.0 mA에서 1.3분 동안 시행되어, 각각의 동물에 대해 1그레이(Gy)의 용량을 제공하였다.

[1114] 연구 종말점은 2000 mm³의 종양 부피 또는 제152일 중 먼저 도달하는 시점이었다. 각각의 동물을 그의 종양이 부피 종말점에 도달했을 때 종양 진행(TP) 분석을 위해 안락사시켰다. 각각의 동물의 종말점까지의 소요 시간(TTE)은 다음 식으로 계산하였다:

[1115] TTE(일) = [log₁₀(종말점 부피, mm³)-b]/m

[1116] 여기서, b는 절편(intercept)이고, m은 로그 변환된 종양 성장 데이터 세트의 선형 회귀에 의해 얻어진 선의 기

올기이다.

- [1117] 데이터 세트는 연구 종말점 부피를 초과하는 제1 관찰 및 종말점 부피 도달 직전의 3개의 연속적인 관찰로 이루어졌다. 종말점에 도달하지 않은 임의의 동물은 연구 종료시에 안락사시키고, 연구 마지막 날(제152일)과 동일한 TTE 값을 할당하였다. 로그 변환된 계산된 TTE가 종말점에 도달하기 전날 또는 종양 부피 종말점에 도달한 날을 초과하는 경우, TTE 근사치를 구하기 위해 선형 보간법을 수행하였다. 처리 관련(TR) 원인으로 사망한 것으로 결정된 동물에게는 사망일과 동일한 TTE 값이 지정되었다. 비처리 관련(NTR) 원인으로 사망한 동물은 분석에서 제외하였다.
- [1118] 처리 결과는 대조군과 비교하여 처리군에서 중간 TTE의 증가로 정의된 종양 성장 지연(TGD)으로부터 평가되었다:
- [1119] $TGD = T - C$
- [1120] 이것은 일수로 표시되거나, 또는 대조군의 중간 TTE에 대한 백분율로 표시된다.
- [1121] $TGD(\%) = (T - C) / C \times 100$
- [1122] 여기서, T = 처리군의 중간 TTE,
- [1123] C = 대조군의 중간 TTE.
- [1124] 예시 화합물은 단독 투여시(군 2 처리) TTE의 유의한 지연(TGD)을 보이고 테모졸로미드 및 방사선 조사와 조합될 때(군 4) TTE를 증가시켰다. TTE의 지연은 테모졸로미드 및 방사선 조사 단독(군 3)에 비해 증가한다.
- [1125] GBM4 및 GBM8 세포에서의 종양 성장 억제(중간 TTE)에 대한 데이터를 표 4에 제시한다.
- [1126] <표 4>

화합물 번호	세포주	비히클 (중간 TTE)	테모졸로미드 + 방사선 조사 (중간 TTE)	화합물 (중간 TTE)	화합물 + 테모졸로미드 + 방사선 조사 (중간 TTE)
174	GBM4	48.3	116.3	73.0	152.0
174	GMB8	41.4	86.2	61.3	>140.0
176	GMB8	48.6	78	56.4	127.9

- [1127]
- [1128] **실시예 146: 동소 이식 교모세포종 마우스 모델에서 Olig2 억제제의 생존**
- [1129] 환자 유래 이종이식편 샘플을 불멸화된 세포주와 비교하여 인간 교모세포종을 보다 충실하게 제시한 것으로 사용하였다. 마우스에서 연속적인 계대배양함으로써 환자 유래 이종이식편을 유지하는 것은 원래의 종양의 유전적 특징을 충실히 보존하는 수단으로 제시되어 왔다. 종양 무결성은 짧은 직렬 반복체 평가에 의해 주기적으로 확인된다. 이러한 방법을 사용하여 생체 내에서 사용하기 위한 G06 세포의 세포 현탁액을 획득하였다. 간단히 설명하면, 단기간 배양된 세포를 무흉선 누드 마우스(Nu/Nu; Envigo)의 옆구리에 주사하였다. 이들 마우스에서 성장한 종양을 수거하고, 배양하여 생존력 연구를 위한 세포 현탁액을 획득하였다. 1-1.5 cm³의 종양이 존재하는 마우스를 CO₂를 사용하여 안락사시켰다. 종양을 베타딘(Betadine)(Carefusion #29906-016)으로 닦고, 멸균된 메스로 절제하였다. 종양 샘플을 배양 플레이트에 넣고, 멸균 주사기로 조각내었다. 키트(StemPro NSC SFM 키트: ThermoFisher Scientific #A1050901: 3 mL)로부터 제조한 줄기 세포 배지를 첨가하였다. [500 mL를 만들기 위해, 다음 성분들과 L-글루타민 및 Pen-Strep 용액을 다음과 같이 합하고, 멸균 여과하였다(Nalgene: Thermo Scientific #156-4020): KnockOut DMEM/F-12 기본 배지 - 500 mL; StemPro NSC SFM 보충물 - 10 mL; FGF 기본 재조합 인간 - 10 µg; EGF 재조합 인간 - 10 µg; L-글루타민(Corning #25005CI): 100 mL의 200 mM 용액 및 페니실린/스트렙토마이신(Corning #30001CI; 5000 I.U./mL Pen, 5000 µg/mL strep(P/S) 5 mL]. 세포 현탁액을 라미닌(Sigma #L2020-1MG) 코팅된 플라스크(Corning #430825) 내에 균일하게 분배하고, 추가의 배지(25-35 mL)를 첨가하였다. 플라스크에 대한 부착이 완료될 때까지(1-7일) 세포를 인큐베이터(37°C, 5% CO₂)에 유지하였다. 파편을 제거하고, 배지를 보충하고, 세포를 80-90% 밀집도(confluence)로 배양하였다. 이때, 세포를 트립신-EDTA(Corning #25-052-CI; HBSS 중의 0.05% 트립신/0.53 mM EDTA)를 사용하여 트립신 처리하였다. 완료 후, 트

립신을 DMEM(10% FBS 및 1% P/S: 10-20 mL)(Corning #10-013-CV)로 중화하였다. 세포 및 배지를 320RCF에서 3 분 동안 원심분리하였다. 펠렛을 혈구계로 측정하여 10^5 개 세포/100 μ l의 농도로 줄기 세포 배지에 재현탁하였다.

[1130] G06 또는 배양된 GBM8 세포(3×10^5 , 3 μ l)를 마취된 암컷 무흉선 누드 마우스(Nu/Nu: Envigo)의 두개골 내에 주입하였다. 회복시, 마우스를 8마리 마우스의 군으로 무작위로 분류하였다: 하나의 군은 비히클을 투여하고, 다른 군들은 예시된 화합물의 상승하는 경구 투여량을 투여하였다. 제제는 세포 이식 후 제4일에 시작하여 매일 처리군에게 마우스 중량 기준으로 200 μ l/20 g으로 투여되었다. 마우스가 빈사 상태가 되거나 죽을 때까지 계속 투여하였다. 동물 수 및 체중을 매일 모니터링하였다. 생존 개선은 약물 처리 대 비히클에 대한 중간값의 증가 퍼센트로 측정되었다. 예시 화합물은 중간 생존에서 통계적으로 유의한 개선을 입증한다.

[1131] 화합물 174 및 176에 대한 효능 데이터(추정된 GBM 생존 이득)를 표 5에 제시한다.

[1132] <표 5>

화합물	G06: 추정된 중간 생존 이득 (%)	GBM8: 추정된 중간 생존 이득 (%)
174	54	48
176	46	72

[1133]

[1134] 실시예 147: 재발성 Rb 양성 교모세포종 환자에서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 II상 임상 시험

[1135] 본 II상 시험의 목적은 Rb 양성인 재발성 다형성 교모세포종 또는 신경아교육종 환자에서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 효능(6개월에 무진행 생존 기간에 의해 측정된)을 측정하는 것이다. 총 30명의 환자를 치료할 것이고; 15명은 계획된 수술적 절제를 겪을 것이고, 수술 전에 7일 동안 약물을 제공받을 것이고, 수술로부터 회복한 후 약물을 투여하고, 다른 15명의 환자는 계획된 수술 절차 없이 약물을 제공받을 것이다.

[1136] 환자: 적격 대상체는 18세 이상의 남성 및 여성일 것이다.

[1137] 기준:

[1138] 포함 기준:

[1139] · 방사선 사진술로 입증된 재발성, 두개내 다형성 교모세포종 또는 신경아교육종이 있는 환자가 이러한 프로토콜에 적격일 것이다. 환자는 Rb 양성 질환의 서류를 가져야 한다.

[1140] · 모든 환자는 이들이 이 연구의 조사 특성을 알고 있음을 나타내는 고지에 입각한 동의서에 서명을 하여야 한다. 환자는 이들의 보호된 건강 정보의 방출의 허가 서류에 서명하여야 한다. 환자는 연구 약물에 의한 치료 전에 등록되어야 한다. 치료는 등록 7일 내에 수행되어야 하고; 치료가 7일을 초과하여 지연되는 경우, 적격성 및 병력에 대한 실험실 시험 및 물리적 실험을 반복하여야 한다.

[1141] · 환자는 이전 외부 빔 방사선 및 테모졸로미드 화학요법을 거쳐야 하고; 사용된 이전 화학요법의 수에 대한 제한은 없으며; 환자는 이들의 제1, 제2 또는 제3 재발시에 치료될 수 있다.

[1142] · 환자는 18세 초과 연령이어야 하고, 8주 초과 기대수명을 가져야 한다.

[1143] · 환자는 >60의 카르노프스키 수행 상태(Karnofsky Performance Status)를 가져야 한다.

[1144] · 등록 시기에: 환자는 이전 요법의 독성 효과로부터 회복되어야 하고: 예를 들어, 임의의 연구용 작용제[주의: FDA 승인된 제제의 인가되지 않은(off-label) 사용은 본 프로토콜의 목적을 위한 연구로 간주되지 않는다]로부터 >28일, 이전 세포독성 요법으로부터 >28일, 니트로소우레아로부터 >42일, 베바치주맵으로부터 >28일, 및 비세포독성제, 예를 들면, 인터페론, 타목시펜, 탈리도미드, 시스-레티노산, 및 에틀로티닙의 경우 >7일. 비세포독성제의 정의에 관한 임의의 질문은 스터디 체어(Study Chair)에 문의하여야 한다.

[1145] · 환자는 요법을 시작하기 전에 적절한 골수 기능(WBC > 3,000/ μ l, ANC > 1,500/ mm^3 , 혈소판 수 > 100,000/ mm^3 , 및 헤모글로빈 > 10 gm/dl), 적절한 간 기능(SGOT 및 빌리루빈 < ULN의 2배), 및 적절한 신장 기능(크레아티닌 < 1.5 mg/dL)을 가져야 한다. 연구전 EKG는 모든 환자에게 필요하고, 환자는 정상 QT 간격을 가

져야 한다. 이들 시험은 등록 전에 14일 이내에 수행되어야 한다. 헤모글로빈에 대한 적격 수준은 수혈에 의해 달성될 수 있다.

- [1146] · 환자는 MRI 스캔에 의한 종양 진행에 대하여 명백한 방사선사진술 증거를 나타내야 한다. 스캔은 등록 전 14일 이내에 수행되어야 하고, 스테로이드 용량에 대하여 적어도 7일 동안 안정하여야 한다. 스테로이드 용량이 영상화 일자와 등록 일자 사이에 증가되는 경우, 새로운 기준선 MRI가 필요하다. 동일한 유형의 스캔, 즉, MRI는 종양 측정을 위한 프로토콜 치료 기간 전체에 걸쳐 사용되어야 한다. MR 영상화를 겪을 수 없는 환자는 적격성이 없을 것이다.
- [1147] · 재발성 또는 진행성 종양의 최근 절제술을 겪은 환자는 하기 상태가 모두 적용되는 한 적격성이 있을 것이다:
 - [1148] ○ 이들은 수술 영향으로부터 회복되었다.
 - [1149] ○ 재발성 두개내 다형성 교모세포종 또는 신경아교육종의 절제술 후의 잔존 질병은 연구 적격성에 의무적이지 않다. 수술 후 잔존 질병의 정도를 가장 잘 평가하기 위하여, MRI는 수술 직후 96시간 이내에, 또는 수술 후 적어도 4주, 등록 전 14일 이내에 수행되어야 한다. 96시간 스캔이 등록 전 14일 초과인 경우, 스캔을 반복할 필요가 있다. 스테로이드 용량이 영상화 일자와 및 등록 일자 사이에 증가되는 경우, 새로운 기준선 MRI가 적어도 7일 동안 안정한 스테로이드 투여량에 대하여 필요하다.
- [1150] · 환자는 실패한 이전 방사선 요법 및 테모졸로미드를 가져야 하고, 연구 진입을 위해 방사선 요법의 완료부터 42일 이상의 간격을 가져야 한다.
- [1151] · 조직내 근접치료, 정위 방사선수술, 또는 글리아텔 웨이퍼스(Gliadel wafers)를 포함한 이전 치료를 받은 환자는 PET 스캐닝, MR 분광학 또는 질환의 수술 서류를 기초로 하여 방사선 피사보다는 진성인 진행성 질환의 확인을 가져야 한다.
- [1152] · 15명의 환자의 하위세트는 계획된, 지시된 수술적 절제 전에 등록될 것이다. 환자는 이들이 수술 후보이고, 급성 두개내 출혈의 증거가 없고, 수술 전 7일의 기간에 프로토콜 치료를 시작할 수 있는 경우에만 수술전으로 등록될 수 있다.
- [1153] · 생식능을 갖는 남성 및 여성 환자는, 연구 치료 동안 및 종료 후 3개월 동안, 적절한 경우 승인된 피임법(예를 들면, 자궁내 장치[IUD], 피임용 알약, 또는 장벽 장치)을 사용하여야 한다. 가임 여성은 등록 전 14일 이내에 입증된 문서로 기록된 베타-HCG 임신 음성 시험을 가져야 한다.
- [1154] · 이전 수술로부터의 종양 조직의 블록 또는 슬라이드는 IHC Rb 염색을 수행하기 위해 이용 가능하여야 한다. 음성 종양(Rb 음성)이 있는 환자는 연구에서 제외될 것이다.
- [1155] 제외 기준:
- [1156] · 환자는 연구자의 의견에서 적절한 요법으로 적절하게 조절될 수 없거나 이러한 요법을 견딜 환자의 능력을 손상시킬 임의의 유의한 의학적 질병을 갖지 말아야 한다.
- [1157] · 최소 3년 동안 질환에 대한 모든 요법의 완전한 완화 및 상쇄가 있지 않는 한, 임의의 다른 암(비흑색종 피부암 또는 자궁경부의 제자리 암종 제외)의 병력이 있는 환자는 적격이 아니다.
- [1158] · 환자는 활성 감염 또는 심각한 병발성(intercurrent) 의학적 질병을 갖지 않아야 한다. 급성 두개내 출혈의 병력이 있는 환자도 제외될 것이다.
- [1159] · 환자는 임신/수유 중이지 않아야 하고, 적절한 피임을 실시하는데 동의하여야 한다.
- [1160] · 환자는 독성을 모호하게 하거나 약물 대사를 위험하게 변경할 어떠한 질환도 존재하지 않아야 한다.
- [1161] · 약물의 상호작용 가능성 때문에, 효소 유도 항간질 약물 또는 CYP3A 효소 유도 또는 억제제를 유발하는 다른 약물을 사용한 환자는 이들이 적어도 14일 동안 요법 중단을 하지 않는 한, 자격이 없을 것이다.
- [1162] · EKG에 대한 QT 간격의 연장에 대한 선천적인 또는 다른 이유가 있는 환자는 제외될 것이다.
- [1163] 연구 설계:
- [1164] 재발성 교모세포종 또는 신경아교육종을 갖는 총 30명의 환자는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물로 매일 125 mg의 용량으로 21일 동안 연속적으로 치료되고, 이어서 7일 치료가 중단될 것이다(사이클 길이는 28일

임). 이들 30명의 환자 중에서, 15명은 지시된, 진행을 위하여 의도된 수술 절제 전에 7일 동안 약물을 제공받을 것이고, 그 다음, 수술로부터 회복한 후 동일한 용량으로 약물 투여를 재개할 것이다. 치료는 28일마다 반복될 것이고, 질환 진행의 부재 하에 환자는 12 사이클 동안 치료를 받을 수 있다. 그때, 환자는 12 사이클 후, 최대 24 사이클까지 연구를 계속할지에 대한 선택권을 받을 것이다.

- [1165] 등록 후, 이전 수술로부터 이용 가능한 블록 또는 슬라이드는 진단 검토(다형성 교모세포종 또는 신경아교육종의 확인) 및 Rb 상태 결정을 위하여 제출하여야 한다. 오직 Rb 양성 종양이 있는 환자만이 치료될 수 있고, Rb 종양 상태는 임의의 치료 전에 알려져 있어야 한다. 이전 수술로부터의 추가의 조직이 또한 종양에서 분자 이상을 평가하기 위하여 수득될 것이다. 이들 연구는 소급적으로 수행될 것이고, 등록 전에 수행될 필요는 없다.
- [1166] 모니터링은 각각의 사이클(4주마다)의 시작 전에 임상적 및 신경학적 시험을 포함할 것이다. 차이가 나는 완전한 혈구수는 각각의 사이클의 제1일 및 제15일에 시험될 것이다. 간 및 신장 기능은 4주마다 평가될 것이다. 독성 및 용량 변경은 NCI CTCAE 버전 4를 기초로 하여 수행될 것이다. 질환 상태는 각각의 사이클(4주마다)에서 임상적으로 평가할 것이고, 각각의 제2 사이클(8주마다) 후에 방사선 사진술로 평가될 것이다.
- [1167] 1차 결과 측정:
- [1168] · 무진행 생존에 의해 결정된 효능[시간 프레임: 1-2년] [안전성 문제 지정 여부: 아니오]
- [1169] · Rb 양성인 재발성 다형성 교모세포종 또는 신경아교육종 환자에서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 효능을 6개월의 무진행 생존에 의해 측정한다. 총 30명의 환자를 치료할 것이고; 15명은 계획된 수술적 절제를 겪을 것이고, 수술 전에 7일 동안 약물을 제공받을 것이고, 수술로부터 회복 후에 약물을 투여하고, 다른 15명의 환자는 계획된 수술 절차 없이 약물을 제공받을 것이다.
- [1170] 2차 결과 측정:
- [1171] · 안전성 및 내성의 척도로서 역효과가 있는 참여자의 수[시간 프레임: 1-2년] [안전성 문제 지정 여부: 아니오]
- [1172] **실시예 146: 재발성 또는 난치성 수모세포종이 있는 성인에서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 안전성 및 효능의 II상 임상 시험**
- [1173] 본 II상 시험의 목적은 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 재발성 또는 난치성 수모세포종이 있는 성인 환자의 치료에서 얼마나 잘 작용하는지 조사하는 것이다.
- [1174] 환자: 적격 대상체는 22세 이상의 남성 및 여성일 것이다.
- [1175] 기준:
- [1176] 포함 기준:
- [1177] · 재발성, 진행성, 또는 표준 요법 및 공지된 치료 요법에 대하여 난치성이고 그에 대해 알려진 치유 요법이 존재하지 않는 수모세포종(후두와 PNET 포함)이 존재하는 것으로 조직학적 확인을 통해 진단된 환자는 적격성이 있고; 색선에 기재된 바와 같은 연구전 MRI에서 측정 가능한 잔존 질환 또는 병변의 증거가 존재하여야 하고; 측정 가능한 척추 질환이 있는 환자는 적격성이 있을 것이다.
- [1178] · 진단은 치료 기관에서 확인되어야 하고, 조직(진단 또는 재발로부터 또는 바람직하게는 두 시점 모두에서의)은 생물학적 연구에 대하여 이용 가능하여야 한다.
- [1179] · 신경학적 결함이 있는 환자는 최소 등록 1주 전에 안정한 결함을 가져야 하고; 이는 데이터베이스에서 문서로 기록된다.
- [1180] · ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태 0-2.
- [1181] · 연구 진입 전 4주(사전 니트로소우레아의 경우 6주) 이내에 다른 골수억제성 화학요법 또는 면역요법 미실시.
- [1182] · 데카드론 용량은 요법 시작 전에 적어도 1주(7일) 동안 안정하거나 감소하여야 한다.
- [1183] · 방사선 요법(XRT): 뇌척수 방사선 조사(≥ 23 Gy)의 경우 연구 진입 전 3개월 이상 동안; 원발성 종양에 대한 국소 방사선 조사의 경우 8주 이상 동안; 증상 전이 부위에 대한 초점 방사선 조사의 경우 2주 연구 진입 전 2주 이상 동안.

- [1184] · 연구 진입 전 1주 이상 동안 모든 콜로니 자극 인자 중단(GCSF, GM-CSF, 에리트로포이에틴).
- [1185] · 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1000/\mu\text{l}$.
- [1186] · 혈소판 수 $\geq 50,000/\mu\text{l}$ (수혈 비의존).
- [1187] · 헤모글로빈 $\geq 8.0 \text{ gm/dL}$ (RBC 수혈을 받을 수 있음).
- [1188] · 크레아티닌 청소 또는 방사성 동위원소 GFR $\geq 70 \text{ ml/분/1.73 m}^2$ 또는
- [1189] · 혈청 크레아티닌 $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$.
- [1190] · 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 연령에 따른 정상 상한(ULN).
- [1191] · 혈청 글루탐산 피루브산 트랜스아미나제(SGPT)(알라닌 아미노트랜스퍼라제 [ALT]) $\leq 2.5 \times$ 임상 시험 ULN.
- [1192] · 혈청 글루탐산-옥살아세트산 트랜스아미나제(SGOT)(아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제[AST]) $\leq 2.5 \times$ 임상 시험 ULN.
- [1193] · 혈청 알부민 $\geq 2.5 \text{ g/dL}$
- [1194] · 환자는 본 연구 진입 전에 모든 이전 요법의 유의한 급성 독성으로부터 회복되어야 하고 모든 다른 적격성 기준을 만족하여야 한다.
- [1195] · 가임 여성은 마지막 투여 후 12개월 동안 임신을 피해야 하고; 가임 여성 환자는 임신 또는 수유를 하지 않아야 하며; 가임 여성 환자는 치료 시작 전 24시간 내에 음성 혈청 또는 소변 임신 검사를 가져야 한다.
- [1196] · 가임 여성은 두 가지 형태의 허용되는 피임을 사용하는 것이 필요한데, 이는 연구에 참여하는 동안 및 마지막 투여 후 12개월 동안 하나의 장벽 방법을 포함하고; 의학적 또는 개인적 이유에 따른 100% 금욕은 피임의 허용되는 형태로 간주된다. 모든 환자는 연구자, 또는 OB/부인과 의사 또는 이 분야의 전문적인 자격을 갖춘 다른 의사에게 피임 상담을 받아야 한다.
- [1197] · 기관 지침에 따라 고지에 입각한 동의서에 서명을 받아야 한다.
- [1198] 제외 기준:
- [1199] · 프로토콜 요법을 견디는 환자의 능력을 손상시키거나 연구 절차 또는 결과를 방해할 수 있는 임의의 임상적으로 유의한 관련없는 전신적 질병(심각한 감염 또는 유의한 심장, 폐, 간 또는 다른 장기 기능장애)이 있는 환자.
- [1200] · 임의의 다른 항암 또는 조사 약물 요법을 받는 환자.
- [1201] · 후속 방문을 위해 돌아오거나 요법에 대한 독성을 평가하는데 필요한 후속 연구에 참여할 수 없는 환자.
- [1202] · 치료 의사에 의해 결정된 기대 수명 < 12 주.
- [1203] · 캡슐을 삼킬 수 없음.
- [1204] · 흡수장애 증후군 또는 장 흡수를 방해하는 다른 병태.
- [1205] · 울혈성 심부전의 병력.
- [1206] · 약이 필요한 심실부정맥의 병력.
- [1207] · 적절한 전해질 보충에도 불구하고 임상 시험에서 정상의 하한보다 낮다고 정의되는 조절되지 않은 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증 또는 저칼륨혈증.
- [1208] · 선천적인 긴 QT 증후군.
- [1209] 연구 설계:
- [1210] 환자에게 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물을 제1-28일에 매일 1회 PO로 투여한다. 치료는 질환의 진행 또는 허용되지 않는 독성의 부재 하에 26회 이하의 코스 동안 28일마다 반복된다.
- [1211] 1차 결과:

- [1212] · RECIST 기준을 사용하여 등급화된 목적 반응 비율(PR 및 CR)[시간 프레임: 12개월 이하] [안전성 문제 지정 여부: 아니오]
- [1213] · 진정한, 알려지지 않은 목적 반응 비율의 95% 신뢰 구간 추정치는 각각의 3개의 층에 대하여 구축될 것이다. 확인된 완전한 반응, 부분적 반응 및 안정한 질환을 갖는 환자의 비율은 각각의 3개의 층에 대하여 기술적으로 보고될 것이다. 목적 반응에 대한 시간의 누적 발생 함수가 또한 제공될 것이다.
- [1214] 2차 결과:
- [1215] · 지속된 목적 반응의 기간[시간 프레임: 후속적으로 확인된 완전한 또는 부분적 반응을 문서로 기록하는 초기 스캔으로부터 연구에서 문서로 기록된 진행 또는 사망 중 더 빠른 시점까지, 12개월까지 평가됨] [안전성 문제 지정 여부: 아니오]
- [1216] · 무진행 생존[시간 프레임: 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물에 의한 초기 치료일로부터 연구에서 문서로 기록된 진행 또는 사망 중 더 빠른 시점까지, 12개월까지 평가됨][안전성 문제 지정 여부: 아니오]
- [1217] · 이식 후 처음 6개월 동안 의료 비용
- [1218] · 환자 및 이식편 생존
- [1219] **실시예 148: 재발성 악성 성상세포종의 치료에서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 안전성, 내성, 및 항종양 효능에 대한 I/II상 임상 시험**
- [1220] 이것은 재발성 악성 성상세포종(교모세포종, 신경아교육종, 역형성 성상세포종, 역형성 희소돌기아교세포종, 역형성 희소돌기 성상세포종, 및 역형성 뇌실막종)이 있는 환자에서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 안정성, 내성, 및 항종양 효능을 조사하기 위한 단일 중심, 개방 표지, 비무작위, I/IIa상 연구이다. 환자는 5회 이하의 사이클 동안 치료될 것이다. 치료 사이클은 28일+7일 휴지기(사이클 1 내지 4 동안 28+7일, 및 사이클 5 동안 28일)로서 정의된다. 후속 사이클은 치료 지속 기준이 충족될 때까지 시작하지 않을 것이다. 수반되는 보조 요법이 허용될 것이다.
- [1221] 환자: 적격 대상체는 18세 이상의 남성 및 여성일 것이다.
- [1222] 기준:
- [1223] 포함 기준:
- [1224] · 연구의 특성에 대한 정보를 제공받고, 고지에 입각한 동의서를 제공함.
- [1225] · 적어도 18세의 연령
- [1226] · 0, 1, 또는 2의 ECOG 수행, 또는 ≥ 60 의 KPS(카르노프스키 수행 상태)
- [1227] · WHO 4급 성상세포종(교모세포종 또는 신경아교육종), 또는 WHO 3급 역형성 성상세포종, 역형성 희소돌기아교세포종, 역형성 희소돌기 성상세포종, 또는 역형성 뇌실막종의 병리학적 확인
- [1228] · 화학요법 및 방사선 조사 중 적어도 하나의 치료 실패 후에 문서로 기록된 재발성 교모세포종, 신경아교육종, 역형성 성상세포종, 역형성 희소돌기아교세포종, 역형성 희소돌기 성상세포종, 또는 역형성 뇌실막종
- [1229] · 적어도 3개월의 예상된 생존
- [1230] · 세포감소 수술로부터 적어도 2주, 수행된 경우 베바치주맙 또는 다른 화학요법으로부터 4주(이전 화학요법이 니트로소우레아인 경우, 6주) 및 방사선요법 완료로부터 12주.
- [1231] · 프로토콜에서 정의된 바와 같은 주기적인 실시를 기초로 하여 영상화 염료를 사용하거나 사용하지 않는 MRI 스캐닝을 실시할 수 있는 능력
- [1232] · 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 제1 용량의 투여 전에 CYP2C9 및 CYP3A4를 유도하는 약제의 적어도 7일 동안의 중단
- [1233] · 보존된 주요 장기 기능, 즉 혈액 백혈구 수 $\geq 3.0 \times 10^9/L$, 혈액 절대 호중구 수 $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 혈액 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L$, 혈액 헤모글로빈 $\geq 100 \text{ g/L}$ (수혈이 허용된다), 혈장 총 빌리루빈 수치 $\leq 1.5 \times$ 정상(즉, 참조) 범위의 임상 시험 상한(ULN), 혈장 AST(아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제) 또는 ALT $\leq 2.5 \times$ 정

상 범위의 임상 시험 상한(ULN), 혈장 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ 정상 범위의 임상 시험 상한(ULN), 정상 트레이싱을 사용한 12-리드 ECG; 또는 임상적으로 유의하지 않거나 의료적 개입을 필요로 하지 않는 변화, 및 QTc < 500 ms, 제1 연구 치료일 전에 CYP2C9 또는 CYP3A4를 억제하거나 유도하는 약제의 적어도 7일 동안의 중단.

[1234] 제외 기준:

- [1235] · 연구자에 따르면 환자에게 허용되지 않는 위험을 제기하는 진행중인 감염 또는 다른 최근의 또는 진행중인 주요 질환
- [1236] · 무작위 선발 전의 지난 28일 내에 3급 또는 그 이상의 변비 또는 지난 14일 내에 2급 변비(지난 14일 이내의 2급 변비로 평가된 환자는 변비의 최적 관리에 의해 변비가 1급 이하로 감소되는 경우 다시 선발될 수 있음)
- [1237] · 활성 심장 질환 및 유의한 치매를 포함하고 이로 제한되지 않는 공존하는 조절되지 않는 의료적 병태
- [1238] · B형 간염 또는 C형 간염, 또는 항레트로바이러스 요법을 필요로 하는 HIV 감염
- [1239] · 기저 세포 피부암 이외의 다른 활성 악성종양
- [1240] · 이전 3년 동안 다른 활성 악성종양
- [1241] · 4주 내의 주요 수술 절차
- [1242] · 기능적 신경 영상화(PET, 동적 MRI, MRS, SPECT) 또는 문서로 기록된 재발의 조직학적 확인이 있는 재수술에 의한 명백한 진행이 아닌 한, 이전 정위 또는 감마 나이프 방사선수술 또는 양성자 방사선 조사
- [1243] · 다음과 같은 이전 항종양 요법: 방사선 요법으로부터 적어도 12주; 테모졸로미드 또는 베바치주맵에 의한 이전 치료로부터 적어도 4주, BCNU 또는 CCNU로부터 6주
- [1244] · 허용되는 피임 방법(경구 피임약, IUD)을 사용하는데 동의하지 않은 가임 여성(WOCBP). 본 연구의 목적을 위하여, WOCBP는 초경을 겪은 임의의 여성, 난관 결찰을 겪지 않은 임의의 여성, 및 폐경 후가 아닌 임의의 여성을 포함한다. 폐경 후는 다른 원인 없이 12개월 이상의 연속적인 무월경으로 정의된다.
- [1245] · 의료적으로 조절되지 않은 1형 또는 2형 당뇨병
- [1246] · 임신 또는 수유
- [1247] · 4주 이내의 임의의 다른 연구 임상 시험에 대한 최근 참여
- [1248] · ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태가 약물 투여 최적화(아펜디스(Appendix) 4 참조) 후 > 2이거나, 또는 KPS < 60
- [1249] · 3개월 미만의 예상된 기대 수명
- [1250] · 연구 생성물에 대한 금기 또는 알고 있거나 예상되는 과민증
- [1251] · CYP2C9 강력한 억제제이거나 이를 유도하거나 또는 좁은 치료 범위를 갖는 CYP3A4의 민감한 기질이거나 이를 유도하는 의약을 복용해야 하는 환자는 참여할 수 없다.
- [1252] · 연구자가 판단한 바에 따르면, 임의의 이유로 시험 참여에 대한 적합성 결여

[1253] 연구 설계:

[1254] 시험은 2개의 단계로 나뉠 것이다. 제1 단계에서, 10-20명의 환자가 등록되고, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 300-520 mg BID로 28일 동안 치료될 것이다. 제1 단계의 1차 종말점은 재발성 또는 진행성 교모 세포종 환자에서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 권고된 단계 2 용량(RP2D)을 결정하고, 이러한 환자 집단에서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 안전성 및 독성을 평가하는 것이다. 연구는 3+3 설계를 갖고, 제1 코호트는 5 사이클 이하로 반복된 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 BID 400 mg 으로 28일 동안 치료될 것이다. 용량-제한 독성(DLT), 예를 들면, 중성구감소증이 발생하는 경우, 투약은 중단 될 것이고, 개별적인 환자는 정상화 후, 표준화된 절차에 따라 동일하거나 더 낮은 용량으로 다시 시작할 것이다. 특정 용량 수준에 대하여 처음 3명의 환자 중 2 또는 3명이 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물에 의한 치료의 처음 28일 동안 DLT를 경험할 경우, 다음 환자는 더 낮은 용량 수준으로 치료될 것이다. 하나의 DLT가 처음 3명의 환자에서 처음 28일의 투약 동안 발생하는 경우, 또 다른 3명의 환자는 동일한 용량 수준으로 처리될 것이다. 6명의 환자 중 2명이 DLT를 나타내는 경우, 다음 환자는 더 낮은 용량 수준으로 치료될 것이다.

6명의 환자로부터 DLT 없이 또는 최대 하나의 DLT를 보이는 가장 높은 용량 수준은 RPTD일 것이다. 후속적인 코호트에 대한 용량 조절에 대한 모든 평가는 처음 28일의 치료 동안 수행될 것이다. 비진행 환자는 총 5회의 28일 사이클(24주) 동안 치료될 수 있다.

[1255] 제2 단계에서, 12명의 환자가 등록될 것이고, 5회 사이클로 반복된 28일 동안 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 확인된 RP2D로 치료될 것이다. II상의 1차 종말점은 24주에 무진행이 된 환자의 비율을 평가하고, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 안전성, 내성, 및 부작용 프로파일을 평가하는 것이다.

[1256] 1차 결과:

[1257] · I상 - 권고된 II상 용량의 결정[시간 프레임: 8개월] [안전성 문제 지정 여부: 예]

[1258] · II상 - 항종양 효과의 결정[시간 프레임: 4개월] [안전성 문제 지정 여부: 예]

[1259] · I상 - 안전성 및 내성의 척도로서 역효과가 있는 참가자의 수[시간 프레임: 6개월] [안전성 문제 지정 여부: 예]

[1260] · 물리적/신경학적 시험(병리학적 소견 및 품질 및 양)

[1261] · 부작용(용량 수준당 품질 및 양)

[1262] · 생명 징후, ECG, 실험 파라미터(실험 파라미터, 기술 통계학에 대하여 품질 및 양으로서 병리학적 소견)

[1263] 2차 결과:

[1264] · 신장 I상 - 최대 허용량(MTD)[시간 프레임: 8개월] [안전성 문제 지정 여부: 예]

[1265] 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 MTD를 확인하기 위함.

[1266] · I상 - 최적 반응의 분자 마커[시간 프레임: 8개월] [안전성 문제 지정 여부: 예]

[1267] 최적 반응 하위 집단 군을 예측할 수 있는 잠재적인 분자 마커를 평가하기 위함.

[1268] · I상 - IGF의 분자 마커(인슐린 유사 성장 인자r)-1R 경로[시간 프레임: 8개월] [안전성 문제 지정 여부: 예]

[1269] 악성 성장세포종이 있는 환자에서 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물에 의한 치료 후, IGF-1R 경로 활성화/억제의 대리 분자 마커를 평가하기 위함.

[1270] · II상 - 시간-대-진행(TTP) 및 전체 생존(OS)[시간 프레임: 4개월] [안전성 문제 지정 여부: 예]

[1271] 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물로 치료된 환자의 시간-대-진행(TTP) 및 전체 생존(OS)을 결정하기 위함.

[1272] · II상 - 전체 반응률[시간 프레임: 4개월] [안전성 문제 지정 여부: 예]

[1273] 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물로 치료 후, 재발성 악성 성장세포종에서 전체 반응률(ORR)을 평가하기 위함.

[1274] · II상 - 반응의 영상 증거[시간 프레임: 4개월] [안전성 문제 지정 여부: 예]

[1275] RANO 기준에 의한 MRI(자기 공명 영상) 씨퀀스(T2-FLAIR, DWI(확산 가중 영상), 관류 MRI 및 멀티-복셀(voxel) MRS(자기 공명 분광학) 씨퀀스에 추가의 특별한 관심을 두고)에 대한 대리 영상 증거를 확인하기 위함.

[1276] **실시예 149: 약제학적 조성물**

[1277] **실시예 149A: 비경구용 조성물**

[1278] 주사에 의한 투여에 적합한 비경구 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 100 mg을 DMSO에 용해시킨 다음, 10 mL의 0.9 멸균 염수와 혼합한다. 혼합물은 주사에 의한 투여에 적합한 단위 투여 형태로 혼합된다.

[1279] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분들이 혼합되어 주사 가능한 제제를 형성한다:

성분	양
화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물	1.2 g
아세트산나트륨 완충제 용액(0.4M)	2.0 mL
HCl(1N) 또는 NaOH(1N)	적합한 pH를 위해 충분한 양
물(증류, 멸균)	20 mL를 위한 충분한 양

[1280]

[1281] 물을 제외한 모든 상기 성분을 배합하고, 필요한 경우 약간 가열하면서 교반한다. 이어서, 충분한 양의 물을 첨가한다.

[1282] **실시예 149B: 경구 조성물**

[1283] 경구 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 100 mg을 750 mg의 전분과 혼합한다. 혼합물은 경구 투여에 적합한 경구 투여 단위, 예컨대 경질 젤라틴 캡슐에 혼입된다.

[1284] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분들이 긴밀하게 혼합되고, 분할선이 있는 단일 정제로 압축된다:

성분	정제당 합량, mg
화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물	200
옥수수 전분	50
크로스카르멜로스 나트륨	25
락토스	120
스테아르산마그네슘	5

[1285]

[1286] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분들이 긴밀하게 혼합되고, 경질 외피 젤라틴 캡슐에 로딩된다:

성분	정제당 합량, mg
화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물	200
락토스, 분무 건조됨	148
스테아르산마그네슘	2

[1287]

[1288] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분들이 혼합되어 경구 투여용 용액/현탁액을 형성한다:

성분	양
화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물	1 g
무수 탄산나트륨	0.1 g
에탄올(200 프루프), USP	10 mL
정제수, USP	90 mL
아스파탐	0.003 g

[1289]

[1290] **실시예 149C: 설하(경질 로젠지) 조성물**

[1291] 경질 로젠지와 같은 구강 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 100 mg을 가벼운 옥수수 시럽 1.6 mL, 증류수 2.4 mL 및 민트 추출물 0.42 mL와 혼합된 420 mg과 혼합한다. 혼합물을 부드럽게 혼합하고, 주형에 부어 구강 투여에 적합한 로젠지를 형성한다.

[1292] **실시예 149D : 흡입 조성물**

[1293] 흡입 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 20 mg을 무수 시트르산 50 mg 및 100 mL의 0.9% 염화나트륨 용액과 혼합한다. 혼합물을 흡입 투여에 적합한 네블라이저와 같은 흡입 전달 유닛 내로 혼입한다.

[1294] **실시예 149E: 직장 겔 조성물**

[1295] 직장 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 100 mg을 메틸셀룰로스(1500 mPa) 2.5 g, 메틸파라벤 100 mg, 글리세린 5 g 및 100 mL의 정제수와 혼합한다. 이어서, 생성된

겔 혼합물을 직장 투여에 적합한 주사기와 같은 직장 전달 장치에 혼입한다.

[1296] **실시예 149F: 좌약 제제**

[1297] 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물을 위텡솔(Witepsol)TM H-15(포화 식물성 지방산의 트리글리세리드; Riches-Nelson, Inc., 미국 뉴욕 소재)와 혼합함으로써 총 중량 2.5 g의 좌제를 제조하였고, 이것은 다음과 같은 조성을 갖는다:

성분	좌제당 함량, mg
화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물	500
위텡솔® H-15	잔량

[1298]

[1299] **실시예 149G: 국소 겔 조성물**

[1300] 약학적 국소 겔 조성물을 제조하기 위해, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 100 mg을 히드록시프로필 셀룰로스 1.75 g, 10 mL의 프로필렌 글리콜, 10 mL의 이소프로필 미리스테이트 및 100 mL의 정제된 알콜 USP와 혼합한다. 이어서, 생성된 겔 혼합물을 국소 투여에 적합한 튜브와 같은 용기에 혼입한다.

[1301] **실시예 149H: 안과 용액 조성물**

[1302] 약제학적 안과 용액 조성물을 제조하기 위해, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 100 mg을 100 ml의 정제수 중의 0.9 g의 NaCl과 혼합하고, 0.2 마이크로미터 필터를 사용하여 여과한다. 이어서, 생성된 등장 용액을 안과 투여에 적합한 점안 용기와 같은 안과 전달 유닛에 혼입한다.

[1303] 본원에서 설명되는 실시예 및 실시양태는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 일부 실시양태에서는 다양한 수정 또는 변경이 개시내용 및 첨부된 청구범위 내에 포함되어야 한다.