



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월04일
(11) 등록번호 10-2642823
(24) 등록일자 2024년02월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/18 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
C07D 209/22 (2006.01) C07D 209/26 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 209/18 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7002665
- (22) 출원일자(국제) 2018년06월29일
심사청구일자 2021년06월29일
- (85) 번역문제출일자 2020년01월28일
- (65) 공개번호 10-2020-0022480
- (43) 공개일자 2020년03월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/040385
- (87) 국제공개번호 WO 2019/006359
국제공개일자 2019년01월03일
- (30) 우선권주장
62/527,775 2017년06월30일 미국(US)
62/654,095 2018년04월06일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
EP00403238 A2*
WO2013128465 A1*
DE3601285 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 94607-5200 캘리포니아주 오克蘭드 플랭크린
스트리트 1111 12층
- (72) 발명자
로우리, 윌리엄, 이.
미국, 90095 캘리포니아, 로스앤젤레스, 찰스 영
드라이브 621, 캘리포니아대학로스앤젤레스, 분자
세포및발달생물학부
정, 마이클, 이.
미국, 90064 캘리포니아, 로스앤젤레스, 매닝 애
브뉴 2335
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인아이플레이

전체 청구항 수 : 총 5 항

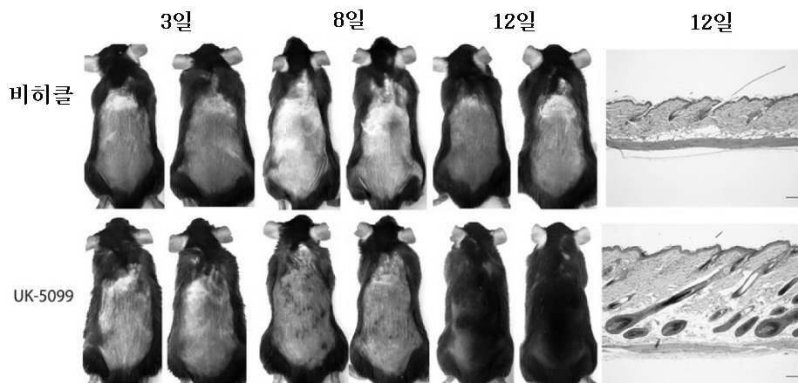
심사관 : 김윤정

(54) 발명의 명칭 모발 성장을 조절하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 개시내용은 미토콘드리아 피루베이트 캐리어를 저해하고 모발 성장을 촉진시킬 수 있는 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 모발 성장을 촉진시키는 방법 또는 모발 성장에 영향을 미치는 병태 또는 장애, 예컨대, 대머리 또는 탈모를 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도7a



(52) CPC특허분류

A61K 31/405 (2013.01)
A61K 31/426 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)
C07D 209/22 (2013.01)
C07D 209/26 (2013.01)
C07D 417/04 (2013.01)
C07D 417/06 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자

크리스토프크, 헤더

미국, 90049 캘리포니아, 로스앤젤레스, 라 콘데사
드라이브 2532

류, 샤오광

미국, 90404 캘리포니아, 산타 모니카, 하버드 스
트리트 1333, 아파트먼트 34

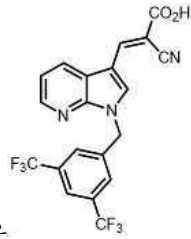
에이미 플로레스

미국, 90095-7191 캘리포니아, 로스앤젤레스, 윌셔
블러바드 10889, 스위트 920

명세서

청구범위

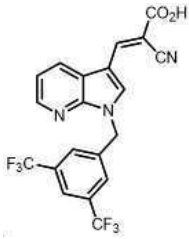
청구항 1



화합물로서, 상기 화합물은 , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 2

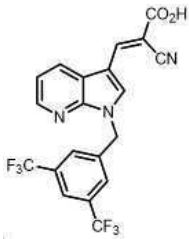
제1항에 있어서,



상기 화합물은 인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,



상기 화합물은 의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 모발 성장 촉진용 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 조성물은 대머리 또는 탈모인 병태 또는 장애를 위한 약제학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 미국 가출원 제62/527,775호(출원일: 2017년 6월 30일) 및 미국 가출원 제62/654,095호(출원일: 2018년 4월 6일)의 유익을 주장한다. 이 가출원들의 각각의 내용은 이들의 전문이 참고로 본 명세서에 인용된다.

배경 기술

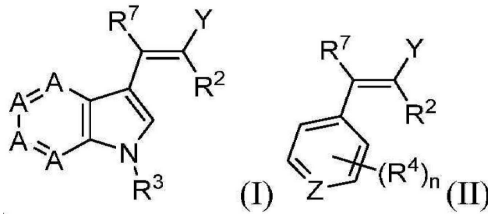
[0003]

모낭 줄기세포(HFSC)는 모발 주기(휴지기(telogen)-성장기(anagen) 전이)의 개시와 상관이 있는 짧은 기간의 증식에 의해 중단되는 연속적인 정지 라운드(rounds of quiescence)(talogen, 휴지기)를 겪는다. HFSC의 증식 또는 활성화는 모발 주기의 진보를 위한 전제조건인 것으로 잘 알려져 있다. 치료 옵션의 진보에도 불구하고, 대머리 및 탈모는 모든 개체에서 성공적으로 치료될 수 없는 병태로 계속된다. 기존의 치료의 일부는 사용자에게 불편하고, 기타는 수술적 개입 또는 다른 침습적 시술을 필요로 한다. 추가의 요법이 요구된다.

발명의 내용

[0004]

소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



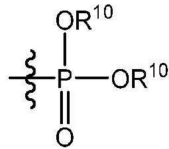
[0005]

[0006]

식 중,

[0007]

각각의 A는 독립적으로 CH, CR⁴ 또는 N이고;



[0008]

Y는 카복실, 에스터, 아마이드 또는 이고;

[0009]

Z는 CH, CR⁴ 또는 N이고;

[0010]

R²는 CN 또는 카복실이고;

[0011]

R³은 H, 알킬, 아르알킬 또는 아르알킬아실이고, 선택적으로 1개 이상의 R⁵로 치환되며, 각각의 R⁵는 독립적으로 알킬, 알콕시 또는 할로로부터 선택되고;

[0012]

R⁴의 각 경우는 독립적으로 알킬, 카복실, 할로, 하이드록시, 에스터 또는 CN이고;

[0013]

R⁶은 H, 알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0014]

R⁷은 수소, 알킬, 할로, 하이드록실, 알콕시 또는 아실옥시이고;

[0015]

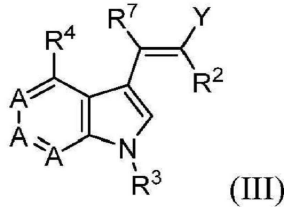
R¹⁰은 수소 또는 알킬이며; 그리고

[0016]

n은 0 내지 4이다.

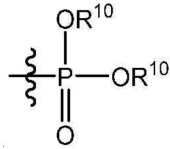
[0017]

소정의 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0018]

[0019] 식 중,



[0020]

Y는 카복실, 에스터, 아마이드 또는 이고;

[0021]

R²는 CN 또는 카복실이고;

[0022]

R³은 H, 아릴, 아르알킬 또는 아르알킬아실이고, 선택적으로 1개 이상의 R⁵로 치환되며, 각각의 R⁵는 독립적으로 알킬, 알콕시 또는 할로로부터 선택되고;

[0023]

R⁴의 각 경우는 독립적으로 알킬, 카복실, 할로, 하이드록시, 에스터 또는 CN이고;

[0024]

R⁶은 H, 알킬 또는 사이클로알킬이고; 그리고

[0025]

R⁷은 수소, 알킬, 할로, 하이드록실, 알콕시 또는 아실옥시이고;

[0026]

R¹⁰은 수소 또는 알킬이고;

[0027]

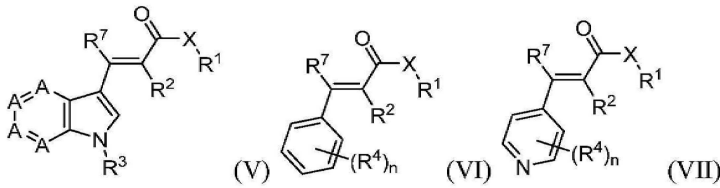
R¹¹은 수소 또는 알킬이며; 그리고

[0028]

n은 0 내지 4이다.

[0029]

소정의 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 V, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0030]

[0031] 식 중,

[0032]

각각의 A는 독립적으로 CH, CR⁴ 또는 N이고;

[0033]

X는 NR⁶ 또는 O이고;

[0034]

R¹은 H 또는 저급 알킬이거나; 또는 R¹과 R⁶ 또는 R¹과 R²는, 이들을 분리시키는 원자들과 함께, 복소환을 완성하고;

[0035]

R²는 CN 또는 카복실이고;

[0036]

R³은 H, 아릴, 아르알킬 또는 아르알킬아실이고, 선택적으로 1개 이상의 R⁵로 치환되며, 각각의 R⁵는 독립적으로 알킬, 알콕시 및 할로로부터 선택되고;

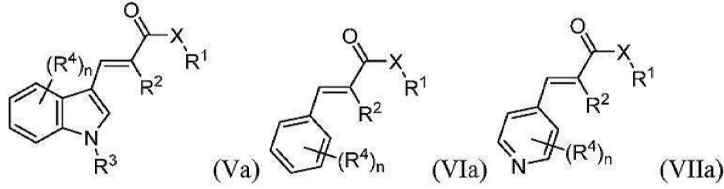
[0037]

R⁴의 각 경우는 독립적으로 알킬, 카복실, 할로, 하이드록시 또는 CN이고;

[0038] R⁶은 H, 알킬 또는 사이클로알킬이고; 그리고

[0039] R⁷은 수소, 알킬, 할로, 하이드록실, 알콕시 또는 아실옥시이다.

[0040] 소정의 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 Va, VIa 또는 VIIa의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0041]

[0042] 식 중,

[0043] X는 NR⁶ 또는 O이고;

[0044] R¹은 H 또는 저급 알킬이고;

[0045] R²는 CN 또는 카복실이거나; 또는 R¹과 R²는, 이들을 분리시키는 원자들과 함께, 복소환을 완성하고;

[0046] R³은 H, 페닐 또는 벤질이고, 선택적으로 1개 이상의 R⁵로 치환되며, 각각의 R⁵는 독립적으로 알킬, 알콕시 또는 할로로부터 선택되고;

[0047] R⁴의 각 경우는 독립적으로 알킬, 카복실, 할로, 하이드록시 또는 CN으로부터 선택되며; 그리고

[0048] R⁶은 H, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택된다.

[0049] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0050] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 세포 내에서 락테이트 생산을 증대시키는 방법을 제공하되, 상기 방법은 세포를 본 개시내용의 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0051] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 세포 내에서 미토콘드리아 피루베이트 산화를 저해시키는 방법을 제공하되, 상기 방법은, 세포를 미토콘드리아 피루베이트 산화(mitochondrial pyruvate oxidation: MPO) 저해제, 예컨대, 본 개시내용의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, MPO 저해제는 미토콘드리아 피루베이트 캐리어(mitochondrial pyruvate carrier: MPC) 저해제이다. 소정의 실시형태에 있어서, 세포 내에서 미토콘드리아 피루베이트 산화를 저해시키는 것은, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 세포 내에서 락테이트 생산을 증대시키고/시키거나 세포 내에서 LDH의 활성도를 증대시키고, 그리고 모발 성장을 촉진시키는 효과를 갖는다.

[0052] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 세포 내에서 락테이트 생산을 증대시키는 방법을 제공하되, 상기 방법은 세포를 MPO 저해제, 예컨대, 본 개시내용의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, MPO 저해제는 미토콘드리아 피루베이트 캐리어(MPC) 저해제이다.

[0053] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 세포 내에서 LDH의 활성도를 증대시키는 방법을 제공하되, 상기 방법은, 세포를 MPO 저해제, 예컨대, 본 개시내용의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, MPO 저해제는 미토콘드리아 피루베이트 캐리어(MPC) 저해제이다.

[0054] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 세포 내에서 락트산 탈수소화효소(LDH)의 활성도를 증대시키는 방법을 제공하되, 상기 방법은, 세포를 MPO 저해제, 예컨대, 본 개시내용의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, MPO 저해제는 미토콘드리아 피루베이트 캐리어(MPC) 저해제이다. 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 모발 성장을 촉진시키거나 또는 모발 성장 병태 또는 장애, 예컨대, 대머리 또는 탈모를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0055]

소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 모발 성장을 촉진시키거나 또는 모발 성장 병태 또는 장애, 예컨대, 대머리 또는 탈모를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 MPO 저해제(예컨대, 국소 도포를 위하여 제형화된 약제학적 조성물과 함께, 예컨대, 국소적으로), 예컨대, 본 개시내용의 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 모발 성장을 촉진시키거나 또는 모발 성장 병태 또는 장애, 예컨대, 대머리 또는 탈모를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 MPC 저해제(예컨대, 국소 도포를 위하여 제형화된 약제학적 조성물과 함께, 예컨대, 국소적으로), 예컨대, 본 개시내용의 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 세포 내에서 미토콘드리아 피루베이트 산화 또는 미토콘드리아 피루베이트 캐리어를 저해시키는 것은 본 명세서에 기재된 바와 같이, 세포 내에서 락테이트 생산을 증대시키고/시키거나 LDH의 활성도를 증대시키고, 모발 성장을 촉진시키는 효과를 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0056]

도 1a 내지 도 1e는 락테이트 탈수소화효소 활성도가 HFSC에서 풍부한 것을 나타낸다. **도 1a**: 모발 주기에 걸친 Ldha 발현에 대한 IHC 염색은 브래킷으로 나타낸 팽창부인 HFSC 니치(niche)에 대해 한정된 Ldha 단백질을 나타낸다. 연속적인 단면 상에 Sox9에 대한 IHC 염색은 HFSC 집단의 경계를 획정한다. 축척 막대(Scale bar)는 20 마이크로미터를 나타낸다. **도 1b**: FACS-단리된 HFSC 집단($\alpha 61ow/Cd34+$ 및 $\alpha 6hiCd34+$) 대 총 상피(Epi)에 대한 면역블로팅은 줄기세포 니치에서 Ldha의 차등 발현을 나타낸다. Sox9는 HFSC의 마커이고, β -액틴은 로딩 대조군이다. **도 1c**: 상피에서의 Ldh 효소 활성도에 대한 비색 어세이는 팽창부(브래킷) 및 표피하 근육층(브래킷)에서 최고 활성도를 나타낸다. 이 활성도는 모발 주기의 상이한 단계에 걸쳐 팽창부에서 풍부하다. 활성도는 자색으로 표시되고; 분홍색은 핵 대비염색(nuclear counterstain)이다. 또한, 단 착색된 마우스에서의 모간의 발달은 여기에서 관찰되는 바와 같이 멜라닌의 강한 침착을 보이고; 모간은 결코 Ldh 활성도를 나타내는 어떠한 자색 염색도 보이지 않는다. 축척 막대는 50 마이크로미터를 나타낸다. **도 1d**: 플레이트 판독기-기반 어세이를 이용해서 측정된, 선별된(sorted) 세포 집단에서의 Ldh 활성도는 또한 상피 세포(Epi) 및 섬유아세포(FB)에 비해서 2개의 개별적인 HFSC 집단($\alpha 6hi/Cd34$ 및 $\alpha 61ow/Cd34$)에서 최고 Ldh 활성도를 나타낸다. 각 막대는 각 세포 유형에 대한 평균 신호를 나타내며, 여기서 n=9마리 마우스가 세 독립된 실험으로부터 수집되었다. 평균 \pm SEM으로서 도시됨. 대응표본 t-테스트(paired t-test)가 수행되었고, $p < 0.05$ 는 각 세포 유형 대 상피 세포에 대해서 나타내었다. **도 1e**: HFSC 및 상피 세포는 FACS에 의해 휴지기(50일) 동안 단리되었고, 대사물질이 추출되어 LC-MS에 의해 분석되었다. 열지도(heatmap)는 각각 3마리의 동물로부터의 세포에 대한 독립적인 실험에서 상이한 마우스의 단리된 세포로부터의 해당(glycolytic) 및 TCA 회로 대사물질의 상대 수준을 도시한다. 별표는 상피 세포와 HFSC 간의 대사물질 수준의 유의차를 나타낸다. e에 대해서, 대응표본 t-어세이가 수행되었고; *는 $p < 0.05$ 를 나타내며, **는 $p < 0.01$ 을 나타내고, ***는 $p < 0.001$ 을 나타내며, ns는 $p > 0.05$ 를 나타내고, 그리고 n=9마리 마우스는 3개의 독립적인 실험으로부터 수집되었다.

도 2a 내지 도 2c는 주된 시약 및 어세이의 검증을 도시한다. **도 2a**: Ldha(**도 1a**에서 사용된 것과 동일)를 특이적으로 인식하는 항체에 의한 IHC. 하부, Ldh 단백질의 다수의 아이소폼(isoform)을 인식하는 항체에 의한 IHC. 축척 막대는 20 마이크로미터를 나타낸다. **도 2b**: 두 집단의 세포를 팽창부로부터 단리시키는데 이용되는 선별 전략. 이 특정 선별은 **도 1b**에서의 웨스턴 블롯에 의해 나타낸 단백질 샘플을 단리시키는데 사용되었다. **도 2c**: 비색 Ldh 효소 활성도 어세이의 검증. 최고 Ldh 효소 활성도는 HFSC 팽창부에서 그리고 근육에서 관찰되었다. 활성도는 자색 염색에 의해 나타내고; 분홍색은 뉴클리어 패스트 레드 대비염색(nuclear fast red counterstain)이다. 락테이트 물질의 부재 시, 검출 가능한 활성(자색 염색)은 없었다. 우측, 비색 Ldh 효소 활성도 어세이의 추가의 검증. 효소 활성도는 락테이트 물질에 의한 염색 용액의 첨가 전에 HCl로 피부를 처리함으로써 저해되었다. Ldh 활성도(자색 염색)는 검출되지 않았다. 효소 활성도도 염산(HCl)에 의해 저해되지 않은 피부는 HFSC 팽창부에서 그리고 근육에서 최고 Ldh 효소 활성도를 나타내었다. 축척 막대는 50 마이크로미터를 나타낸다.

도 3a 내지 도 3e는 Ldh 활성도가 HFSC 활성화 동안 증가되는 것을 나타낸다. **도 3a**: HFSC 대 총 상피로부터의 RNA-seq 전사체 데이터에 대한 GSEA는 HFSC에서의 해당작용 관련 유전자에 대한 풍부화도를 나타낸다(NES = 1.72). **도 3b**: 총 상피에 대한 HFSC로부터의 마이크로레이 전사체 데이터에 대한 GSEA가 HFSC에서의 해당 관련 유전자에 대한 풍부화도를 나타낸다(NES = 1.45). 그 결과는 각 상태의 3마리의 마우스로부터 생성되었다. **도 3c**: 휴지기 또는 휴지기-성장기 전이 동안 선별된 HFSC로부터의 RNA-seq 데이터는 Ldha의 유도를 나타낸다²¹. 데이터는 각 시점에서 3마리의 개별 동물의 평균치를 나타낸다. **도 3d**: 플레이트 판독기-기반 어세이를 이용해서 측정된, 선별된 줄기세포 집단에서의 Ldh 활성도는, 줄기세포가 휴지기에서 성장기로의 전이(Tel-Ana)로 활

성화됨에 따라서 상승된 Ldh 활성도를 나타낸다. 각 막대는 각 상태에 대한 평균 신호를 나타내고 여기서 n=9마리 마우스는 3개의 독립적인 실험으로부터 수집되었다. 평균 ± SEM으로서 도시됨. 대응표본 t-테스트가 수행됨, $p < 0.05$. **도 3e:** 정지기(휴지기, 50일), 활성화(휴지기-성장기, 70일) 및 정지기 상태로 되돌아간 HFSC(성장기, 90일)로부터 추출된 상대적인 수준의 해당 및 TCA 회로 대사물질을 도시한다. 나타난 데이터는 3개의 독립적인 실험에서의 시점당 n=3마리의 동물로부터 생성되었다.

도 4a 내지 도 4b는 모발 주기 상태 측정치의 검증을 도시한다. **도 4a:** 휴지기-성장기 전이에서의 HFSC가 실제로 이러한 전이에 있는 것을 검증하기 위한 RNA-seq 데이터의 분석. 휴지기-성장기 전이는 Shh(Gli 인자가 표적임) 및 Wnt(Lef1, Axin, Ccnd1이 표적임) 신호전달에 의해 촉진되고, 증가된 증식(Ki67 및 PcnA)과 상관이 있는 것으로 알려져 있다. 또한, Sox4는 휴지기-성장기 전이의 조절자로서 이미 동정되었다. n=3마리 마우스/시점. 평균 ± SEM으로서 도시됨. 대응표본 t-테스트가 수행됨, $p < 0.05$. **도 4b:** 모발 주기의 각종 단계 동안 세포를 분할하는 Ki-67 마크에 대한 염색. 브래킷은 HFSC niches를 나타낸다. 축척 막대는 100 마이크로미터를 나타낸다.

도 5a 내지 도 5g는 Mpc1의 결실이 HFSC의 활성화 및 락테이트 생산을 증가시키는 것을 나타낸다. **도 5a:** Mpc1f1/f1 동물은 착색 및 모발 성장을 나타내고, 이는 8.5주에 성장기 사이클로의 진입과 일치하는 한편, Mpc1+/+ 동물은 이러한 조기에 등(dorsal) 착색 및 모발 성장을 나타내지 않는다. 도시된 동물은 각 유전자형의 적어도 12마리의 동물을 나타낸다. **도 5b:** Mpc1+/+ 대 Mpc1f1/f1 마우스에서의 HFSC 팽창 집단의 FACS 단리 후의 웨스턴 블로팅은 줄기세포 niches에서의 Mpc1 단백질의 성공적인 결실을 나타낸다. β-액틴은 로딩 대조군이다. **도 5c:** 선별된 HFSC 집단에 대한 Ldh 활성도에 대한 플레이트 판독기 어세이는 Mpc1+/+ HFSC에 비해서 Mpc1f1/f1 HFSC의 상승된 활성도를 나타낸다. 각 막대는 각 유전자형에 대한 평균 신호를 나타내고, 여기서 n=9마리 마우스가 3개의 독립적인 실험으로부터 수집되었다. 평균 ± SEM으로서 도시됨. 대응표본 t-테스트가 수행됨, $p < 0.05$. **도 5d:** WT 대 Mpc1 결실 피부에 대한 조직학은 Mpc1의 부재 시에 성장기의 유도를 도시한다. 축척 막대는 100 마이크로미터를 나타낸다. 우측에서의 표현형의 정량화는 Mpc1+/+ 마우스 대 Mpc1f1/f1 마우스에서의 휴지기, 휴지기에서 성장기로의 전이 및 성장기에서의 등쪽 모낭의 백분율을 도시한다(n = 유전자형당 3마리의 마우스로부터의 250개의 모낭). 평균 ± SEM으로서 도시됨. 대응표본 t-테스트가 수행됨, $p < 0.05$. **도 5e:** 새로운 모발 주기의 시작 시에 HFSC에서 단지 활성화 증식의 마커인 Ki-67에 대한 면역조직화학 염색이 단지 8.5주에 Mpc1f1/f1 HFSC에 존재하고, 새로운 모발 주기에의 이들의 가속된 진입과 일치한다. 새로운 모발 주기의 시작에서 HFSC에서 단지 활성화 다른 마커인 Phospho-S6이 단지 Mpc1f1/f1 HFSC에 존재한다. Sox9에 대한 염색은 HFSC가 Mpc1 결실된 niches에 존재하는 것을 나타낸다. 60X 배율에서 촬영한 화상. **도 5f:** Lgr5CreER 대립유전자를 보유하는 마우스에서의 Mpc1의 결실은 모발 주기의 강력한 유도를 나타낸다. 단, 적색 박스는 새로운 모발 성장 영역을 나타내는 것에 유의한다. 그 결과는 유전자형당 적어도 9마리의 동물을 나타낸다. **도 5g:** 3마리의 독립적인 한배새끼에 대한 표시된 유전자형에서의 착색의 정량화(n = 5 마우스/유전자형).

도 6a 내지 도 6d는 HFSC에서 Mpc1의 장기적 결실의 효과를 도시한다. **도 6a:** HFSC(K15CrePR;Mpc1f1/f1)에서의 Mpc1의 결실의 개시 후 6개월에, Mpc1 결여 마우스는 모발 주기(좌측), 병리(중간, H 및 E), 또는 HFSC에 대한 염색(우측, Sox9)에 의해 측정된 바 유해 효과를 나타내지 않는다. 축척 막대는 중간 패널에서 100 마이크로미터, 그리고 우측 패널에서 50 마이크로미터를 나타낸다. 화상은 유전자형당 적어도 12마리의 동물을 나타낸다. **도 6b:** Mpc1의 결실이 HFSC에서 특이적으로 증식을 촉진시키는 것을 입증하기 위하여, 본 발명자들은 K15+ HFSC 및 Mpc1 결실의 유무에 의한 증식을 살펴보기 위하여(좌측) lox-stop-lox-Tomato 대립유전자를 보유하는 K15CrePR;Ldha^{f1/f1} 마우스를 사용하였다. 또한, 본 발명자들은 Ki-67 및 GFP에 대해서 염색되고 Mpc1 결실의 유무에 의한 공동-국재화를 물색하기 위하여(우측) Lgr5CreER 대립유전자 내의 ires-GFP를 이용하였다. 백색 브래킷은 팽창 영역을 나타낸다. 축척 막대는 20 마이크로미터를 나타낸다. **도 6c:** Lgr6CreER 대립유전자를 보유하는 마우스에서의 Mpc1의 결실은 모발 주기의 초기 유도를 나타내지 않는다. **도 6d:** 대조군 또는 Lgr6CreER 매개 Mpc1 결실 마우스 중 어느 하나로부터의 선별된 HFSC에 대한 Ldh 활성도 어세이는 Mpc1을 결여하는 세포에서 증가된 활성도를 나타내었다. 2개의 독립적인 실험으로부터 수집한 n=6 마우스/유전자형. 평균 ± SEM으로서 도시됨. 대응표본 t-테스트가 수행됨, $p < 0.05$.

도 7a 내지 도 7d는 Mpc1의 약리학적 저해가 HFSC 활성화를 촉진시키는 것을 도시한다. **도 7a:** UK-5099(20 μM)로 국소적으로 치료된 동물은 착색 및 모발 성장을 보였으며, 이것은 치료 8일 후에 성장기로의 진입을 나타낸다. 모발의 풀 코트(full coat)로 표시되는 완전 성장기는, 치료 14일 후에 달성된다. 비히클 대조군으로 국소적으로 치료된 마우스는 치료 12일 후에도 모발 성장이나 착색을 보이지 않는다. 우측, 피부 병리는 UK-5099 동물이 모낭 및 피하 굽어짐의 하향 성장으로 대표되는 8주에서의 가속 성장기에 진입하는 한편, 비히클 대조군으로

로 치료된 동물은 어느 것도 보이지 않았으며 휴지지만 체로 유지되는 것을 나타낸다. 표시된 화상은 7개의 독립적인 실험으로부터 적어도 14마리의 마우스를 나타낸다. 축척 막대는 100 마이크로미터를 나타낸다. **도 7b:** 비히클 대 UK-5099 치료된 마우스에서의 시간 대 관찰된 표현형을 도시하는 그래프. n = 6 마우스/조건. 평균 ± SEM으로서 도시됨. **도 7c:** 상피에서의 Ldh 효소 활성화도 어세이는 비히클 대조군 및 UK-5099 치료된 동물에서의 HFSC의 강한 활성도를 나타낸다. Ldh 효소 활성화도는 또한 UK-5099 치료된 동물의 모낭간 상피에서 보였다. Ldh 활성화도는 자색 염색에 의해 나타내고; 분홍색은 뉴클레어 패스트 레드 대조 염색이다. 축척 막대는 50 마이크로미터를 나타낸다. **도 7d:** 48시간 동안 UK-5099 처리된 피부로부터 단리된 HFSC에 대한 락테이트의 대사체학 분석; 각 막대는 각 조건에 대한 평균 신호를 나타내고, 여기서 n=9마리 마우스는 3개의 독립적인 실험으로부터 수집되었다. 평균 ± SEM으로서 도시됨. 대응표본 t-테스트가 수행됨, p < 0.05.

도 8은 본 명세서에 기재된 소정의 Mpc1 저해제의 락테이트 생산에 대한 효과를 도시한다.

도 9는 본 명세서에 기재된 소정의 Mpc1 저해제의 락테이트 생산에 대한 효과를 도시한다.

도 10은 UK5099 및 JXL020에 대한 EC50 계산을 도시한다.

도 11은 본 발명의 Mpc1 저해제가 모발 성장을 유도하는 것을 도시한다.

도 12는, 본 명세서에 기재된 소정의 Mpc1 저해제의 락테이트 생산에 대한 효과를 도시한다.

도 13은, DMSO 처리로 정규화된, 본 명세서에 기재된 소정의 Mpc1 저해제의 총 세포수에 대한 효과를 도시한다.

도 14는, DMSO 처리로 정규화된, 본 명세서에 기재된 소정의 Mpc1 저해제의 세포의 락테이트 생산에 대한 효과를 도시한다.

도 15는, DMSO 처리로 정규화된, 본 명세서에 기재된 소정의 Mpc1 저해제의 총 세포수에 대한 효과를 도시한다.

도 16은, DMSO 처리로 정규화된, 본 명세서에 기재된 소정의 Mpc1 저해제의 세포의 락테이트 생산에 대한 효과를 도시한다.

도 17은, DMSO 처리로 정규화된, 본 명세서에 기재된 소정의 Mpc1 저해제의 총 세포수에 대한 효과를 도시한다.

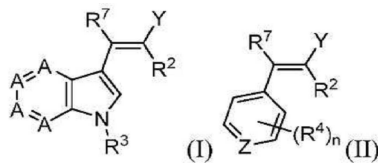
도 18은, DMSO 처리로 정규화된, 본 명세서에 기재된 소정의 Mpc1 저해제의 세포의 락테이트 생산에 대한 효과를 도시한다.

도 19는, DMSO 처리로 정규화된, 본 명세서에 기재된 소정의 Mpc1 저해제의 총 세포수에 대한 효과를 도시한다.

도 20은 피루베이트의 아세틸 조효소 A로의 산화에서의 MPC의 역할을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0058]

[0059] 식 중,

[0060] 각각의 A는 독립적으로 CH, CR⁴ 또는 N이고;

[0061] Y는 카복실, 에스터, 아마이드 또는 이고;

[0062] Z는 CH, CR⁴ 또는 N이고;

[0063] R²는 CN 또는 카복실이고;

[0064] R³은 H, 아릴, 아르알킬 또는 아르알킬아실이고, 선택적으로 1개 이상의 R⁵로 치환되되, 각각의 R⁵는 독립적으로 알킬, 알콕시 또는 할로로부터 선택되고;

[0065] R⁴의 각 경우는 독립적으로 알킬, 카복실, 할로, 하이드록시, 에스터 또는 CN이고;

[0066] R⁶은 H, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0067] R⁷은 수소, 알킬, 할로, 하이드록실, 알콕시 또는 아실옥시이고;

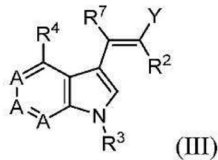
[0068] R¹⁰은 수소 또는 알킬이며; 그리고

[0069] n은 0 내지 4이다.

[0070] 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 II의 화합물이다.

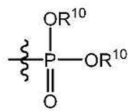
[0071] 화학식 I 또는 II의 소정의 실시형태에 있어서, Z는 CH 또는 N이다.

[0072] 소정의 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 III 또는 IV의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0073]

[0074] 식 중,



[0075] Y는 카복실, 에스터, 아마이드 또는 이고;

[0076] R²는 CN 또는 카복실이고;

[0077] R³은 H, 아릴, 아르알킬 또는 아르알킬아실이고, 선택적으로 1개 이상의 R⁵로 치환되되, 각각의 R⁵는 독립적으로 알킬, 알콕시 또는 할로로부터 선택되고;

[0078] R⁴의 각 경우는 독립적으로 알킬, 카복실, 할로, 하이드록시, 에스터 또는 CN이고;

[0079] R⁶은 H, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며; 그리고

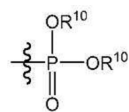
[0080] R⁷은 수소, 알킬, 할로, 하이드록실, 알콕시 또는 아실옥시이고;

[0081] R¹⁰은 수소 또는 알킬이고;

[0082] R¹¹은 수소 또는 알킬이며; 그리고

[0083] n은 0 내지 4이다.

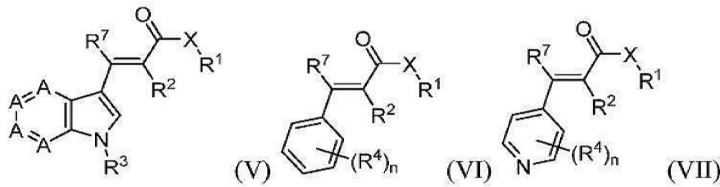
[0084] 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 III의 화합물이다.



[0085] 화학식 I, II 및 III의 소정의 실시형태에 있어서, Y는 이다. 소정의 실시형태에 있어서, R¹⁰은 H이다. 소정의 실시형태에 있어서, R¹⁰은 알킬(예컨대, 에틸)이다. 소정의 실시형태에 있어서 Y는 에스터 또는 아마이드이다.

[0086] 화학식 I, II 또는 III의 소정의 실시형태에 있어서, R¹¹은 알킬(예컨대, 메틸)이다.

[0087] 소정의 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 V, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0088]

[0089] 식 중,

[0090] 각각의 A는 독립적으로 CH, CR⁴ 또는 N이고;

[0091] X는 NR⁶ 또는 O이고;

[0092] R¹은 H 또는 저급 알킬이거나; 또는 R¹과 R⁶ 또는 R¹과 R²는, 이들을 분리시키는 원자들과 함께, 복소환을 완성하고;

[0093] R²는 CN 또는 카복실이고;

[0094] R³은 H, 아릴, 아르알킬 또는 아르알킬아실이고, 선택적으로 1개 이상의 R⁵로 치환되며, 각각의 R⁵는 독립적으로 알킬, 알콕시 및 할로로부터 선택되고;

[0095] R⁴의 각 경우는 독립적으로 알킬, 카복실, 할로, 하이드록시 또는 CN이고;

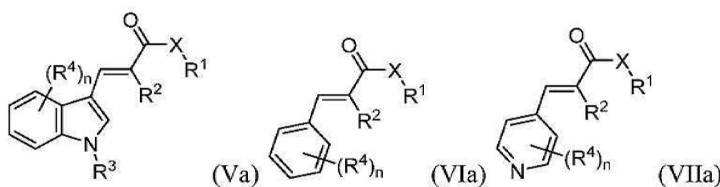
[0096] R⁶은 H, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며; 그리고

[0097] R⁷은 수소, 알킬, 할로, 하이드록실, 알콕시 또는 아실옥시이다.

[0098] 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 V의 화합물이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 VI의 화합물이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 VII의 화합물이다.

[0099] 화학식 I, II, III, V, VI 또는 VII의 소정의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 A는 N이고, 바람직하게는 A 중 N이 2개 이상으로 초과하지 않는다. 소정의 바람직한 실시형태에 있어서, 정확히 1개의 A는 N이고, 바람직하게는 A는 NR³와 동일한 탄소에 결합되어 있다.

[0100] 소정의 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 화학식 Va, VIa 또는 VIIa의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0101]

[0102] 식 중,

[0103] X는 NR⁶ 또는 O이고;

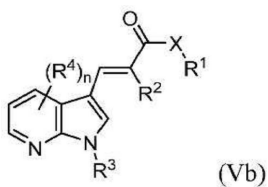
[0104] R¹은 H 또는 저급 알킬이고;

[0105] R²는 CN 또는 카복실이거나; 또는 R¹과 R²는, 이들을 분리시키는 원자들과 함께, 복소환을 완성하고;

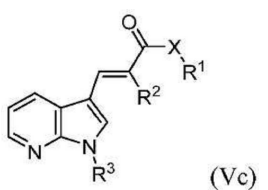
[0106] R³은 H, 페닐 또는 벤질이고, 선택적으로 1개 이상의 R⁵로 치환되며, 각각의 R⁵는 독립적으로 알킬, 알콕시 또는

할로로부터 선택되고;

- [0107] R^4 의 각 경우는 독립적으로 알킬, 카복실, 할로, 하이드록시 또는 CN으로부터 선택되며; 그리고
- [0108] R^6 은 H, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택된다.
- [0109] 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 Va의 화합물이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 VIa의 화합물이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 VIIa의 화합물이다.
- [0110] 화학식 V, VI, VII, Va, VIa 또는 VIIa의 소정의 실시형태에 있어서, X는 NH이다. 소정의 실시형태에 있어서, X는 O이다.
- [0111] 화학식 V, VI, VII, Va, VIa 또는 VIIa의 소정의 실시형태에 있어서, R^1 은 H이다. 소정의 실시형태에 있어서, R^1 은 저급 알킬이다. 소정의 실시형태에 있어서, R^1 과 R^6 은, 이들을 분리시키는 원자들과 함께, 복소환(예컨대, 몰폴린일)을 완성한다.
- [0112] 화학식 V, VI, VII, Va, VIa 또는 VIIa의 소정의 실시형태에 있어서, R^6 은 수소이다.
- [0113] 화학식 V, VI, VII, Va, VIa 또는 VIIa의 소정의 실시형태에 있어서, R^2 는 CN이다. 소정의 실시형태에 있어서, R^2 는 카복실이다. 소정의 실시형태에 있어서, R^1 과 R^2 는, 이들을 분리시키는 원자들과 함께, 티아졸리딘-2,4-다이온-5-일리텐 또는 2-이미노티아졸리딘-4-온-5-일리텐으로부터 선택된 헤테로사이클릴을 완성한다.
- [0114] 화학식 I, II, III, V, VI, VII, Va, VIa 또는 VIIa의 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 H이다. 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 페닐이다. 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 페닐이고 1개 이상의 R^5 로 치환되는 치환된다. 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 1개의 R^5 로 치환되되, R^5 는 알콕시이다. 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 아르알킬(예컨대, 벤질 또는 페네틸)이다. 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 아르알킬아실(예컨대, 페닐아세틸)이다. 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 벤질이다. 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 벤질이고 1개 이상의 R^5 로 치환된다. 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 아르알킬(예컨대, 벤질 또는 페네틸)이고 (바람직하게는 페닐 고리 상에) 1개 이상의 R^5 로 치환된다. 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 아르알킬아실(예컨대, 페닐아세틸)이고, (바람직하게는 페닐 고리 상에) 1개 이상의 R^5 로 치환된다. 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 1개 또는 2개의 R^5 로 치환되되, 각각의 R^5 는 독립적으로 플루오로알킬 또는 플루오로로부터 선택된다. 소정의 실시형태에 있어서, R^3 은 2개의 R^5 로 치환되되, 각각의 R^5 는 트라이플루오로메틸이다.
- [0115] 화학식 Va, VIa 또는 VIIa의 소정의 실시형태에 있어서, n은 0이다.
- [0116] 소정의 바람직한 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 Vb의 화합물을 제공한다:



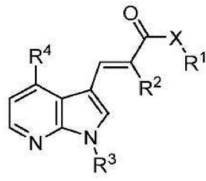
- [0117]
- [0118] 소정의 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 Vc의 화합물을 제공한다:



[0119]

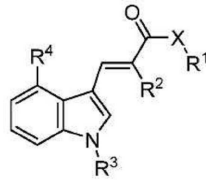
[0120] 화학식 Va, VIa, VIIa 또는 Vb의 소정의 실시형태에 있어서, n은 1이다.

[0121] 소정의 바람직한 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 Vd의 화합물을 제공한다:



[0122]

[0123] 소정의 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 Ve의 화합물을 제공한다:



[0124]

[0125] 화학식 Vb, Vd 또는 Ve의 소정의 실시형태에 있어서, R⁴는 할로 또는 할로알킬로부터 선택된다. 소정의 바람직한 실시형태에 있어서, R⁴는 할로(예컨대, 클로로 또는 브로모)이다. 다른 바람직한 실시형태에 있어서, R⁴는 카복실 또는 에스터이다.

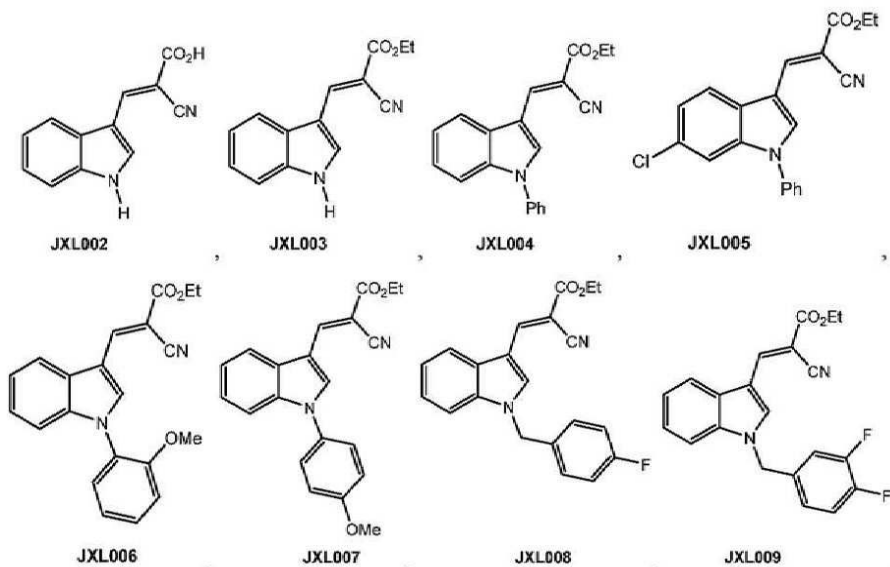
[0126] 화학식 VI 또는 VIa의 소정의 실시형태에 있어서, n은 0이다. 소정의 실시형태에 있어서, n은 2이고, 그리고 R⁴는 할로 또는 할로알킬로부터 선택된다.

[0127] 화학식 I, II, III, V, VI, VII, Va, Vb, Vc, Vd, Ve, VIa 또는 VIIa의 소정의 실시형태에 있어서, R⁷은 수소, 하이드록실, 할로(예컨대, 클로로), 또는 아실옥시(예컨대, 아세틸옥시)이다. 소정의 실시형태에 있어서, R⁷은 하이드록실, 할로(예컨대, 클로로), 또는 아실옥시(예컨대, 아세틸옥시)이다.

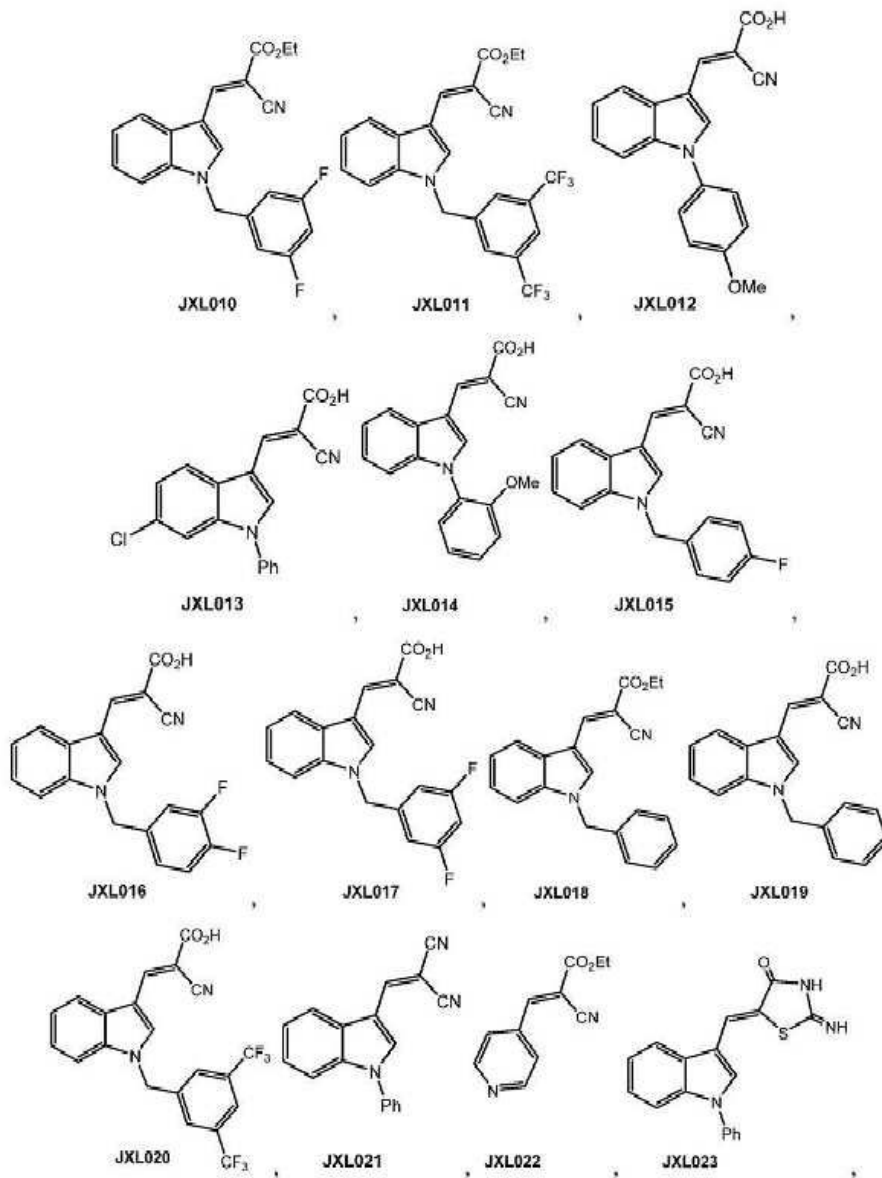
[0128] 화학식 I, II, III, V, VI, VII, Va, Vb, Vc, Vd, Ve, VIa 또는 VIIa의 소정의 실시형태에 있어서, 상기 화합물은 JXL001이 아니다.

[0129] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 표 1의 화합물이다.

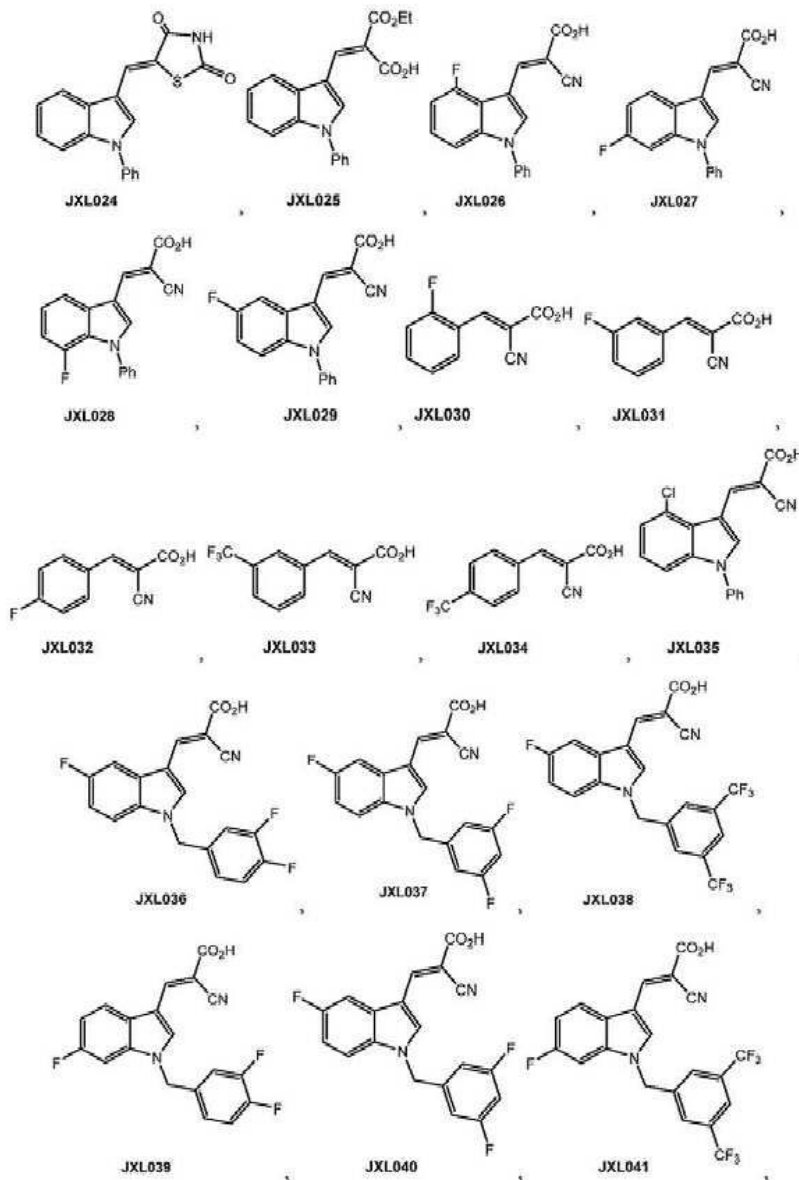
[0130] 표 1: 본 발명의 예시적인 화합물



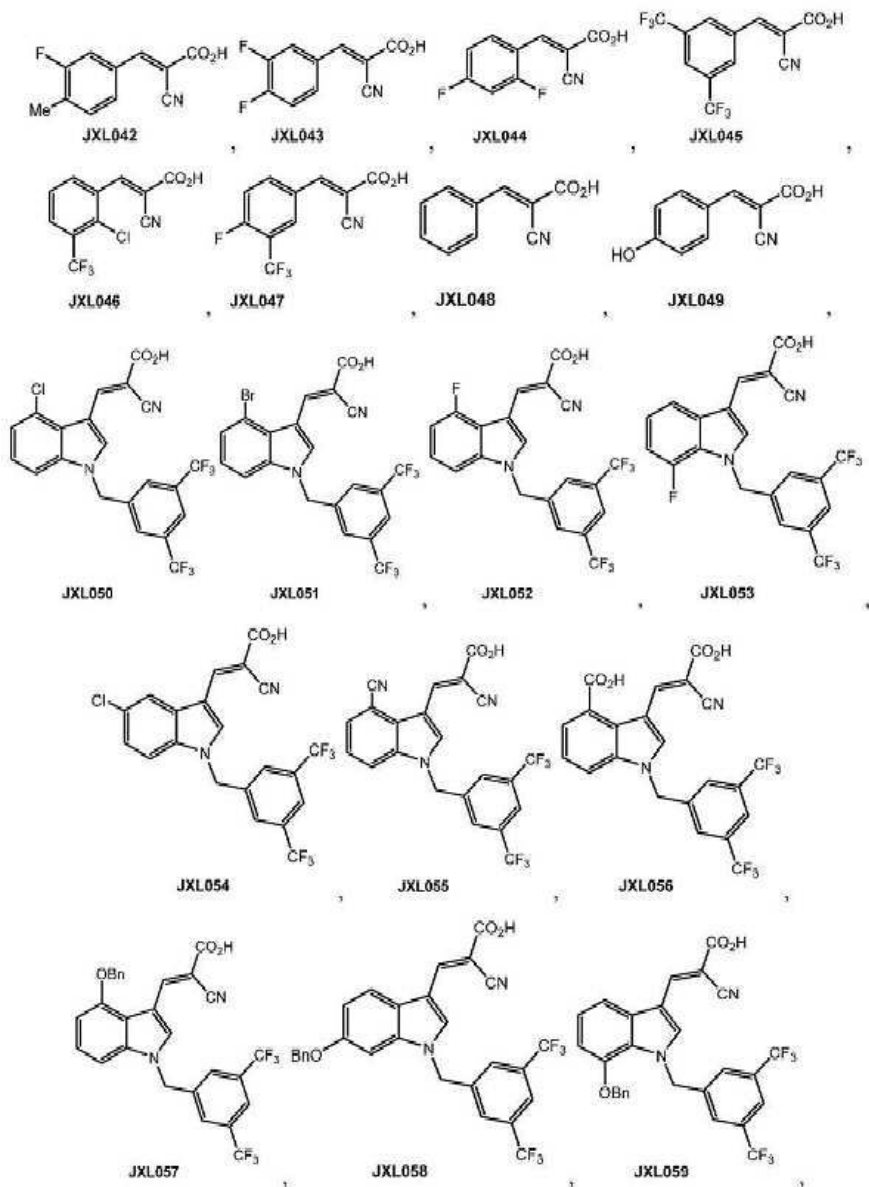
[0131]



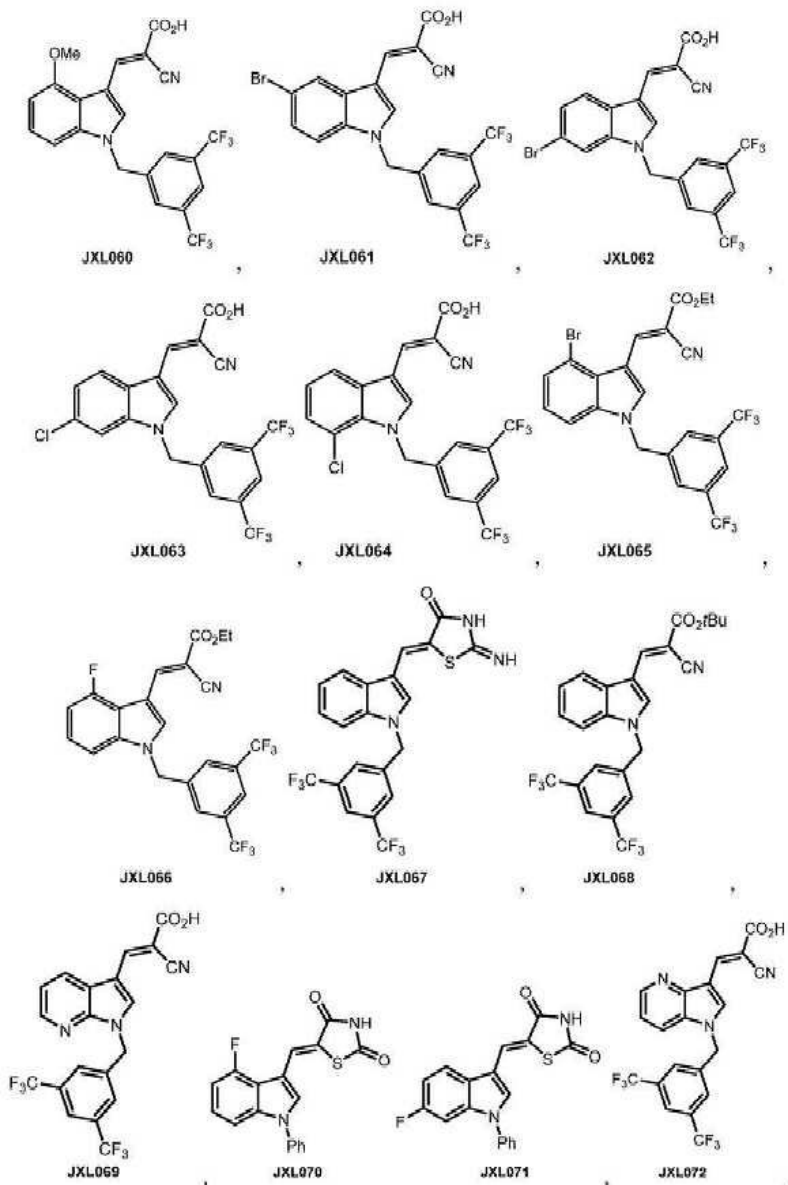
[0132]



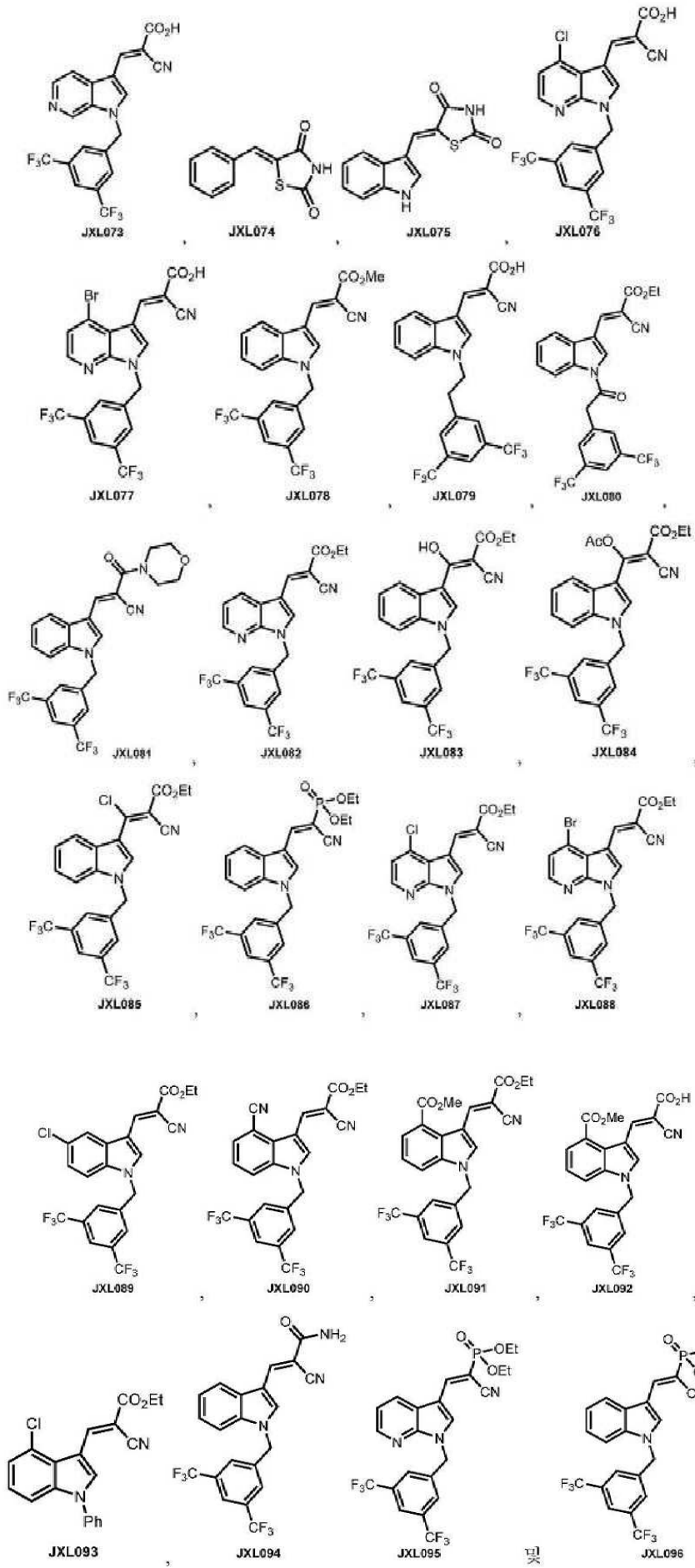
[0133]



[0134]



[0135]



[0136]

[0137]

- [0138] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 소정의 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 국소 투여를 위하여 제형화된다.
- [0139] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 세포 내에서 락테이트 생산을 증대시키는 방법을 제공하되, 상기 방법은 세포를 본 개시내용의 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 세포는 모낭 줄기세포이다.
- [0140] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 모발 성장을 촉진시키거나 또는 모발 성장 병태 또는 장애, 예컨대, 대머리 또는 탈모를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0141] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 세포 내에서 락테이트 생산을 증대시키는 방법을 제공하되, 상기 방법은 세포를 미토콘드리아 피루베이트 캐리어(MPC) 저해제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, MPC는 MPC1이다.
- [0142] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 모발 성장을 촉진시키거나 또는 모발 성장 병태 또는 장애, 예컨대, 대머리 또는 탈모를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 환자에게 미토콘드리아 피루베이트 캐리어(MPC) 저해제를 (예컨대, 국소 도포를 위하여 제형화된 약제학적 조성물로, 예컨대, 국소적으로) 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, MPC는 MPC1이다.
- [0143] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 세포 내에서 미토콘드리아 피루베이트 산화를 저해시키는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 세포를 미토콘드리아 산화(MPO) 저해제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0144] 소정의 양상에 있어서, 본 개시내용은 모발 성장을 촉진시키거나 또는 모발 성장 병태 또는 장애, 예컨대, 대머리 또는 탈모를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 환자에게 미토콘드리아 산화(MPO) 저해제를 (예컨대, 국소 도포를 위하여 제형화된 약제학적 조성물로, 예컨대, 국소적으로) 투여하는 단계를 포함한다.
- [0145] 소정의 실시형태에 있어서, MPC 또는 MPO 저해제는 본 개시내용의 화합물이다.
- [0146] 논의
- [0147] 많은 연구는 기타 모낭 세포 또는 모낭간 상피 세포에 비해서 모낭 줄기세포(HFSC)에서의 독특한 유전자 발현 징후를 알아내었다. 이들 징후의 다수는 전사 인자에 의해 조절되는데, 이러한 전사 인자는 HFSC 항상성에서 중요한 역할을 하는 것으로 후에 제시되었다.
- [0148] 락테이트 탈수소화효소는 포유류에서 *Ldha* 및 *Ldhb* 유전자에 의해 가장 통상적으로 암호화되고, 그 단백질 산물은 동종- 또는 이종-사량체를 형성하여 피루베이트의 락테이트로의 NADH-의존적 환원 및 락테이트의 피루베이트의 NAD⁺-의존적 산화를 촉매한다. 면역염색에 의하면, *Ldha*가 동소(*in situ*)에서 정지성 HFSC에서(휴지기) 풍부화되고(도 1a), *Ldha* 및 *Ldhb* 둘 다를 인식하는 항체에 의한 면역조직화학 염색(IHC)을 수행하는 것에 의하면 오로지 *Ldha*가 HFSC 니체에 국소화된 것처럼 보이는 것을 나타내는 것(도 2a)이 발견되었다.
- [0149] IHC 분석은 또한 *Ldha* 발현이 모발 주기의 세 단계에서 HFSC(Sox9+)에서 농축된 것을 나타낸다(도 1a). 이와 일관되게, 선별된 세포로부터의 용해물의 면역블로팅은 기저 HFSC(α 6HiCD34+) 및 총 상피에 대한 초기(α 6LoCD34+) HFSC 집단에서 *Ldha*의 강한 발현을 나타내었다(도 1b)(선별 전략은 도 2b에 개략적으로 나타나 있다).
- [0150] *Ldha* 발현 패턴이 *Ldh* 효소의 활성도와 상관이 있는지를 결정하기 위하여, 비색-기반 효소 어세이가 *Ldh* 활성도 능력을 동소(*in situ*)에서 평가하는데 사용되었다. 플레이트 관독기로 단백질 용해물 또는 분취물에 대해 전형적으로 수행함으로써, *Ldh* 활성도 어세이는 동결된 조직 박편에 동소(*in situ*)에 작용하도록 조정되었다. 단, 동소(*in situ*) 및 시험관내(*in vitro*) 둘 다에서 *Ldh* 활성도 어세이가 과잉의 기질(락테이트)의 사용을 사용하므로, 이들 검정으로부터의 결과는 정지-상태 활성도가 아니라 *Ldh* 활성도에 대한 능력을 반영하는 것에 유의한다.
- [0151] 이 검정을 피부 샘플에 적용하는 것은, *Ldh* 활성도가 HFSC에서 유의하게 더 높았는데, 이것은 *Ldha*의 발현 패턴과 일치하는 것이 입증되었다(도 1c). 또한, *Ldh* 활성도는 모발 주기에 걸쳐서 HFSC에서 풍부하였다(도 1c). 대조군으로서, 어세이는 효소적 기질(락테이트) 없이 또는 선-처리된 조직에 대해 수행된 어세이는 제로 활성도를 산출하였다(도 2c). 이들 결과를 더욱 검증하기 위하여, 본 발명자들은 상피 집단을 선별하고, 선별된 세포 상에 세포 용해물을 생성하고, 선별된 세포 용해물에 대해서 유사한 비색-기반 효소적 어세이를 수행하였으며, 이

는 또한 HFSC에서 증가된 Ldh 활성도를 나타내었다(도 1d). HFSC의 대사를 더욱 특성규명하기 위하여, 본 발명자들은 액체 크로마토그래피-질량 분광법(LC-MS)에 의해 마우스 피부로부터 선별된 집단에 대해 대사체학 분석을 수행하였다(도 1e). 글루코스/프럭토스-6-포스페이트, 프럭토스-비스포스페이트, 다이하이드록시아세톤포스페이트, 3-포스포글리세레이트 및 락테이트를 비롯한 몇 가지 해당 대사물질은 (상이한 날에 상이한 마우스로부터 단리된) 3가지 독립적인 실험에 걸쳐서 총 상피에 대해서 HFSC에서 관례대로 더 높았다. 역으로, 대부분의 TCA 회로 대사물질은 상피와 HFSC 간에 일관되게 상이하지 않았다(도 1e). 총괄하여 이들 결과는, 상피 내 모든 세포가 에너지를 생성하기 위하여 광범위하게 TCA 회로를 사용하는 동안, HFSC가 또한 증가된 Ldha 발현, Ldh 활성도, 및 해당 대사를 가진 것을 시사한다.

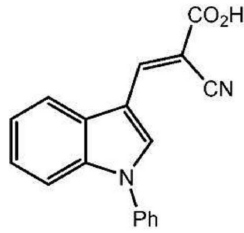
[0152] 따라서 모발 주기에 걸친 대사작용을 측정하는 것은 활성화 또는 정지기와 상관이 있는 HFSC에서 일어나는 임의의 동적 변화를 포착할 수 있을 것이다. 휴지기 또는 휴지기-성장기 전이 동안 단리된 HFSC로부터의 RNA-seq 데이터의 분석은, *Ldha*가 HFSC에서 발현된 우세한 *Ldh* 아형(isoform)일 뿐만 아니라(도 3), 휴지기-성장기 전이 동안 유도되는 것(도 3a 및 도 3b(NIHGEOGSE67404 및 GSE51635))을 입증하였다. RNA-seq에 의해 분석된 세포가 실제로 휴지기 또는 휴지기에서 성장기로의 전이에 있는 것을 확인하기 위하여, *Shh* 및 *Wnt* 경로(*Gli1*, 2, 3; *Lef1*, *Axin1*, *Axin2*, *Ccnd1*)뿐만 아니라 증식 마커(*Ki-67*, *Pcna* 및 *Sox4*)(도 4a)를 포함하는 이 전이의 중요한 마커가 평가되었다.

[0153] 선별된 HFSC로부터의 용해물에 대한 시험관내 Ldh 활성도 어세이는 휴지기에서 성장기로의 전이와 상관이 있는 Ldh 활성도의 보통의 유도를 알아내었다(도 3d). 모발 주기 스테이징은 HFSC 활성화를 결정하기 위하여 *Ki-67* 면역염색에 의해 검증되었다(도 4b). 또한, 선별된 HFSC로부터 추출된 정지-상태 대사물질의 측정치는, 이들이 휴지기에서부터 휴지기-성장기 전이로 전이됨에 따라서 HFSC 중 락테이트의 증가, 그리고 이어서 HFSC가 정지기로 되돌아감에 따라서 성장기에서의 재차 감소를 나타내었다(도 3e).

[0154] 락테이트 생산의 유도가 HFSC 활성화 또는 모발 주기에 영향을 미칠 수 있었는지를 결정하기 위하여, 본 발명자들은 미토콘드리아 피루베이트 캐리어 1(*Mpc1*)(*K15CrePR;Mpc1^{f1/f1}*)에 대해서 플록스화된 것들과 *K15CrePR* 동물을 교배하였다. *Mpc2*와의 이중이량체인 *Mpc1*은 미토콘드리아 내로의 피루베이트 진입에 요구되는 내부 미토콘드리아막의 캐리어인 미토콘드리아 피루베이트 캐리어 MPC를 형성한다. *Mpc1*의 기능의 손실은 Ldh에 의해 피루베이트의 락테이트로의 중대된 전환을 통해서 락테이트 생산을 촉진시키는 것으로 제시되었다. 또한, MPC의 저해는 아세틸 보조효소 A로의 미토콘드리아 피루베이트 산화(MPO)의 감소를 초래한다(도 20).

[0155] HFSC에서 *Mpc1* 결실을 지닌 동물에서, 본 발명자들은 휴지기-성장기 전이의 전형적인 특징을 모두 가진 복부 및 등 모발 주기의 강력한 가속을 관찰하였다(도 5a)(n = 12쌍의 한배새끼). 미페프리스톤(mifepristone) 처리된 *K15CrePR;Mpc1^{f1/f1}* 동물은 오로지 70일에 등 성장기의 어떠한 징후도 보이지 않았다. 선별된 HFSC에 대한 웨스턴 블로팅은 *Mpc1* 단백질의 손실을 검증하였다(도 5b). 중요하게는, *Mpc1*을 결여하는 정제된 HFSC는 Ldh 활성도의 강력한 유도를 나타내었다(도 5c). 3쌍의 한배새끼에 걸친 등 모발 주기의 정량화는 *Mpc1*을 결여하는 등가측에서의 성장기의 강력한 유도를 나타내었고(도 5d, 우측), 조직학은 성장기 유도가 전형적인 피하 팽창을 가진 외관으로 정상적이었던 것을 나타내었다(도 5d). 면역염색은 *Ki-67* 및 pS6과 같은 모발 주기 활성화의 각종 마커의 *Mpc1-null* HFSC에서의 유도를 입증하였던 반면, *Sox9* 발현은 영향을 받지 않았다(도 5e). *Mpc1*의 장기간 결실은 *Sox9*에 대한 염색 및 병리에 의해 판단되는 바와 같이 HFSC의 고갈 또는 비정상적 모낭을 초래하지 않았다(도 6a). 또한, *Lgr5CreER*에 의한 *Mpc1*의 결실은 *K15CrePR*에 의한 결실과 매우 유사한 표현형을 나타내었고(도 5f 및 도 5g), 이것은 HFSC에서의 이 단백질의 결실이 이들의 활성화를 초래하는 것을 검증한다(n = 12쌍의 한배새끼). 최종적으로, *Ki-67*과 함께 *Lgr5CreER* 전이유전자의 *Ires-GFP*에 대한 면역형광 및 *K15CrePR*에 의한 계대 추적; *Mpc1^{f1/f1}*; *Isl1-Tomato* 마우스는 또한 HFSC가 참으로 타목시펜 또는 미페프리스톤에 의한 *Mpc1* 결실의 유도 후 증식이 있었던 것을 입증하였다(도 6b).

[0156] UK-5099(또한 본 명세서에서 JXL001로도 지칭됨)는 미토콘드리아 피루베이트 캐리어의 잘 확립된 약리학적 저해제이고 각종 세팅에서의 결과로서 락테이트 생산을 촉진시키는 것으로 알려져 있다. UK-5099는 이하의 구조를 갖는다:



[0157]

[0158]

UK-5099에 의한 휴지기(50일)에서의 동물의 국소 치료는 모발 주기의 강인한 가속뿐만 아니라, 모낭간 상피의 미소한 과증식을 초래하였다(도 7a). 적어도 6쌍의 동물에 대한 모발 주기의 정량화(비히클 대 UK-5099)는 겨우 6 내지 9일에 모발 주기의 강력한 가속을 나타내었다(도 7b). *Mpc1*의 유전자 결실과 유사하게, 휴지기 동안 48 시간 동안 UK-5099에 의한 미토콘드리아 피루베이트 캐리어의 약리학적 봉쇄는 HFSC 및 모낭간 상피에서의 증가된 Ldh 활성도를 촉진시켰으며, 이것은 락테이트 생산에 대한 증가된 능력과 일치한다(도 7c). 최종적으로, 대사체학적 분석은 UK-5099의 국소 도포가 선별된 HFSC에서의 락테이트의 전체 수준을 증가시킨 것을 입증하였다(도 7d).

[0159]

화합물이 합성되었고, 이는 증가된 락테이트 수준을 국소적으로 촉진시킬 수 있었고, 따라서 모발 주기를 추진시킬 수 있었다.

[0160]

화합물은 일반적으로 40% 수성 L-프롤린의 존재하에 대응하는 알데하이드, 예컨대, JXL001에 대해서, 1-페닐인돌-3-카복스알데하이드와 에틸 사이아노아세테이트의 반응에 의해 제조되어, 에틸 2-사이아노-3-(1-페닐인돌-3-일)프로페노에이트의 *E*-이성질체, 예컨대, JXL004를 배타적으로 제공하였다. 마일드한 수산화리튬에 의한 에스터의 가수분해는 산의 *E*-이성질체, 예컨대, JXL001을 제공하였다. 다른 화합물은 모두 특정 알데하이드를 사용해서 유사한 방식으로 제조되었다. 2가지 복소환식 화합물인 JXL023 및 JXL024는, 1-페닐-인돌-3-카복스알데하이드의 티아졸리딘-2,4-다이온 및 2-이미노티아졸리딘-4-온에 의한 축합으로부터 제조되었다. 모든 화합물의 구조는 통상의 유기 화학 방법, 특히 하이 필드 양성자(high field proton), 탄소 및 플루오린 NMR 스펙트럼을 이용해서 결정되었다. 특히, $^3J_{C-H}$ 커플링 측정치는, 화합물이 모두 주된 탄소-탄소 이중 결합에 대해서 *E*-입체화학을 가진 것을 입증하였다.

[0161]

이들 화합물이 세포의 락테이트 생산을 촉진시킬 수 있었는지를 결정하기 위하여, 본 발명자들은 화합물로 배양된 상피세포를 처리하고 노바 바이오메디칼 바이오프로파일 베이직 어날라이저(Nova Biomedical BioProfile Basic Analyzer)를 이용해서 배양배지에서 락테이트 수준을 측정하였다. 간단하게, 배양된 상피세포를 DMSO, UK-5099(또한 JXL001이라 지칭됨), 또는 본 명세서에 개시된 소정의 예시적인 화합물로 24 내지 30시간 동안 처리하고, 배지 락테이트 수준을 측정하고 세포수 및 실험 지속 기간에 정규화시켜 세포의 락테이트 생산율(nmol 락테이트, 백만개의 세포, 시간)을 획득한다. 그 결과는 도 8 및 도 9에 도시되어 있다.

[0162]

치료된 세포의 락테이트 생산율은 도 8에 도시되어 있다. 예상되는 바와 같이, 이들이 UK-5099 유사체이므로, 검정된 신규한 화합물의 대부분은 락테이트 생산을 증가시켰다. 도 10에 도시된 바와 같이 몇몇 화합물의 EC_{50} 을 계산하기 위하여 별도의 어세이가 수행되었다.

[0163]

모발 주기에 대한 화합물의 효능을 결정하기 위하여, 마우스를 생후 50일에 면도하고 3주 동안 하루 걸러 로션에 현탁된 본 명세서에 개시된 화합물로 국소적으로 치료하였다. 도 11에 도시된 바와 같이, 시험관내 어세이에서 락테이트 생산을 촉진시키는 능력을 나타낸 모든 유사체는 또한 2주 과정에 걸쳐서 모발 성장을 자극시킬 수 있었다.

[0164]

약제학적 조성물

[0165]

본 발명의 조성물 및 방법은 치료를 필요로 하는 개체를 치료하는데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 개체는 포유류, 예컨대, 인간, 또는 비-인간 동물이다. 동물, 예컨대, 인간에게 투여될 경우, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는 예를 들어 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 투여된다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있고, 예를 들어, 수성 용액, 예컨대, 물 또는 생리적 완충 염수, 또는 기타 용매 또는 비히클, 예컨대, 글리콜, 글리세롤, 오일, 예컨대, 올리브유, 또는 주사 가능한 유기 에스터를 포함한다. 바람직한 실시형태에 있어서, 이러한 약제학적 조성물이 인간 투여를 위한, 특히 침습적 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 피하는 주사 또는 이식과 같은 경로)를 위한 것인 경우, 수성 용액은 발열원-무함유, 또는 실질적으로 발열원-무함유이다. 부형제는, 예를 들

어, 제제의 지연된 방출을 수행하도록 또는 하나 이상의 세포, 조직 또는 기관을 선택적으로 표적화하도록 선택될 수 있다. 약제학적 조성물은, 예컨대, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 제구성용 친액체(lyophile), 분말, 용액, 시럽, 좌제, 주사제 등과 같은 투여량 단위 형태일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예컨대, 피부 패치에 존재할 수 있다. 조성물은 또한 로션, 크림 또는 연고와 같이, 국소 투여에 적합한 용액에 존재할 수 있다.

[0166] 약제학적으로 허용 가능한 담체는, 예를 들어, 안정화시키거나, 용해도를 증가시키거나 또는 화합물, 예컨대, 본 발명의 화합물의 흡수를 증가시키도록 작용하는 약리학적으로 허용 가능한 제제를 함유할 수 있다. 이러한 약리학적으로 허용 가능한 제제는, 예를 들어, 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 수크로스 또는 텍스트란, 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이트제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정제 또는 부형제를 포함한다. 약리학적으로 허용 가능한 제제를 비롯하여 약제학적으로 허용 가능한 담체의 선택은, 예를 들어, 조성물의 투여 경로에 따라 좌우된다. 제제 또는 약제학적 조성물은 자체 에멀션화 약물 전달 시스템 또는 자체 마이크로에멀션화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약제학적 조성물(제제)은 또한 리포솜 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있고, 이것은 예를 들어 본 발명의 화합물을 내포할 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 기타 지질을 포함하는 리포솜은 비독성이고 생리적으로 허용 가능하며 대사 가능한 담체이고, 이는 비교적 제조와 투여가 간단하다.

[0167] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은, 본 명세서에서, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/유해비에 상응하여 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 재료, 조성물 및/또는 투여 형태(dosage form)를 지칭하는데 사용된다.

[0168] 어구 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 약제학적으로 허용 가능한 재료, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료를 의미한다. 각 담체는 환자에게 해가 없고 제형의 다른 성분과 양립 가능한 의미에서 "허용 가능"해야만 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 역할할 수 있는 재료의 몇몇 예는, (1) 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화된 트래거캔트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 랙크; (8) 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대, 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스터, 예컨대, 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 약제학적 제형에서 사용되는 기타 비독성의 양립 가능한 물질을 포함한다.

[0169] 약제학적 조성물(제제)은, 예를 들어, 경구적으로(예를 들어, 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액 중에서도) 같은 드렌치, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 볼루스, 분말, 과립, 혀에 도포용의 페이스트); 구강 점막을 통한 흡수(예컨대, 설하); 피하로; 경피적으로(예를 들어 피부에 도포되는 패치로서); 및 국소적으로(예를 들어, 피부에 도포되는 크림, 연고 또는 스프레이로서)를 비롯한 많은 투여 경로 중 어느 것인가에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입을 위하여 제형화될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 멸균수 중에 간단히 용해 또는 현탁될 수 있다. 투여에 적합한 경로 및 이에 적합한 조성물의 상세는, 예를 들어, 미국 특허 제6,110,973호, 제5,763,493호, 제5,731,000호, 제5,541,231호, 제5,427,798호, 제5,358,970호 및 제4,172,896호뿐만 아니라, 이들 내에 인용된 특허들에서도 찾을 수 있다.

[0170] 제형은 편리하게 단위 투여 형태로 제공될 수 있고 약제학 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 간단한 투여 형태를 제조하기 위하여 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료 중인 숙주, 특정 투여 모드에 따라서 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 제조하기 위하여 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 내는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100 퍼센트 중에서, 이 양은 활성 성분의 약 1 퍼센트 내지 약 99 퍼센트, 바람직하게는 약 5 퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 가장 바람직하게는 약 10 퍼센트 내지 약 30 퍼센트의 범위일 것이다.

[0171] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 활성 화합물, 예컨대, 본 발명의 화합물을 담체 및 선택적으로, 1종 이상의 보조 성분과 혼합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체와 균일하게 그리고 친밀하게 혼합시키거나, 또는 고형 담체를 미세하게 분쇄시키거나, 또는 둘 다, 이어서 필요한 경우 생성물을 정형화함으로써 제조된다.

- [0172] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 카세제, 환제, 정제, 로젠지(착향 기반, 통상 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔트를 사용), 친액체, 분말, 과립의 형태 또는 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀션으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 파스티유(젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 기체를 사용)로서 그리고/또는 구강 세정제 등으로서 일 수 있고, 각각은 활성 성분으로서 미리 결정된 양의 본 발명의 화합물을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [0173] 경구 투여용의 고형 투여 형태(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐), 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등을 포함)를 제조하기 위하여, 활성 성분을 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘, 및/또는 이하 중 임의의 것과 혼합한다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대, 글리세롤; (4) 봉해제, 예컨대, 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 소정의 규산염, 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대, 과립판; (6) 흡수 촉진제, 예컨대, 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡착제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대, 텔크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고형 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨, 및 이들의 혼합물; (10) 착화제, 예컨대, 변성 및 미변성 사이클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐), 정제 및 환제의 경우에, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고형 조성물은 또한 이러한 부형제를 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등으로서 사용하는 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0174] 정제는 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 압착 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압착된 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 봉해제(예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 분산제를 이용해서 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.
- [0175] 정제, 및 약제학적 조성물의 기타 고형 투여 형태, 예컨대, 당의정, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 환제 및 과립은 선택적으로 약제학적 조제 분야에서 잘 알려진 장용 코팅 및 기타 코팅과 같은 코팅 및 셀로 스코어링 또는 제조될 수 있다. 이들은 또한 예를 들어 목적하는 이형 프로파일, 기타 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구체를 제공하기 위하여 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 다양한 비율로 사용하여 그 속의 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 멸균수 또는 사용 직전에 멸균수 또는 몇몇 기타 멸균 주사가 가능 매체 중에 용해될 수 있는 멸균 고형 조성물의 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 소정의 불투명화제일 수 있고, 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로 위장관의 소정의 비율로, 선택적으로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절한 경우 위에서 기재된 부형제 중 1종 이상과 미세-캡슐화된 형태로 있을 수 있다.
- [0176] 경구 투여에 유용한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용 가능한 에멀션, 재구성용의 친액체, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 액체 투여 형태는, 활성 성분 이외에, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 사이클로덱스트린 및 이의 유도체, 가용화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물과 같이 당업계에서 통상적으로 이용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다.
- [0177] 경구 조성물은, 불활성 희석제 이외에, 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미료, 착향제, 착색제, 향료 및 보존제를 포함할 수 있다.
- [0178] 현탁액은, 활성 화합물 이외에, 예를 들어, 에톡실화 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스터, 미세결정성 셀룰로스, 메타수산화알루미늄, 벤토나이트, 한천 및 트래거캔트, 및 이들의 혼합물로서 현탁제를 함유할 수 있다.
- [0179] 국소 또는 경피 투여용의 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 담체와, 그리고 요구될 수도 있는 임의의 보존제, 완충

제 또는 추진제와 멸균 조건 하에 혼합될 수 있다.

- [0180] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은, 활성 화합물 이외에, 부형제, 예컨대, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탭크 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0181] 분말 및 스프레이는, 활성 화합물 이외에, 부형제, 예컨대, 락토스, 탭크, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 규산염 및 폴리아마이드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가로 통상의 추진제, 예컨대, 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 비치환 탄화수소, 예컨대, 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0182] 경피 패치는 본 발명의 화합물의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 추가의 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 적절한 매체 중에 활성 화합물을 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증강제는 또한 피부를 가로지르는 화합물의 유동을 증가시키는데 사용될 수 있다. 이러한 유동물은 제어막을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0183] 어구 "비경구 투여" 및 "비경구 투여된"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 통상, 주사에 의한 장용 및 국소 투여 이외의 투여 모드를 의미하고, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 낭내, 안와내, 심장내, 피부내, 복강내, 기관경유, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀션, 또는 사용 직전에 멸균 주사 용액 또는 분산액에 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합하여 1종 이상의 활성 화합물을 포함하고, 이는 항산화제, 완충제, 세균 발육 저지제, 제형에 의도된 수혈자의 혈액과 등장성을 부여하는 용질, 현탁제 또는 증점제를 함유할 수 있다.
- [0184] 본 발명의 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 적합한 이들의 혼합물, 식물성 오일, 예컨대, 올리브유, 및 주사 가능한 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 코팅 재료, 예컨대, 레시틴의 사용에 의해, 분산제의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0185] 이들 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 애주번트를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 방지는, 각종 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 솔브산 등의 내포에 의해 확보될 수 있다. 또한 등장성 제제, 예컨대, 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사 가능한 약제학적 형태의 연장된 흡착은 모노스테아르산알루미늄 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 내포에 의해 일어날 수 있다.
- [0186] 몇몇 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡착을 늦추는 것이 바람직하다. 이것은 불충분한 수용성(poor water solubility)를 갖는 결정질 또는 비정질 재료의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서 약물의 흡착률은 그의 용해율에 따라 좌우되고, 이어서 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0187] 주사 가능한 데포 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 중에 대상 화합물의 미세캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 약물의 비 및 이용되는 특정 중합체의 속성에 따라서, 약물 방출률이 제어될 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 데포 주사 제형은 또한 신체 조직과 거부반응을 일으키지 않는 리포솜 또는 마이크로에멀션에 약물을 포획시킴으로써 제조된다.
- [0188] 본 발명의 방법에서 사용하기 위하여, 활성 화합물은 그 자체로 또는 예를 들어, 0.1 내지 99.5%(더 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여 함유하는 약제학적 조성물로서 부여될 수 있다.
- [0189] 도입 방법은 또한 재충전 가능한 또는 생분해성 디바이스에 의해 제공될 수 있다. 각종 서방성 중합체성 디바이스는 단백질성 생물약제를 포함하는 약물의 제어된 전달을 위하여 근년에 개발되어 생체내에서 시험되었다. 생분해성 중합체와 비분해성 중합체 둘 다를 포함하는 각종 생분해성 중합체(하이드로겔 포함)는 특정 표적 부위에서 화합물의 지속 방출을 위한 임플란트를 형성하는데 사용될 수 있다.
- [0190] 약제학적 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에 대해서 독성이 없이, 특정 환자, 조성물 및 투여

모드에 대한 목적하는 치료적 반응을 달성하는데 유효한 활성 성분의 양을 얻기 위하여 달라질 수 있다.

- [0191] 선택된 투여량 수준은 특정 화합물 또는 이용되는 화합물의 조합물, 또는 이의 에스터, 염 또는 아마이드의 활성도, 투여 경로, 투여 시간, 이용 중인 특정 화합물(들)의 배설률, 치료 지속 기간, 기타 약물, 이용되는 특정 화합물(들)과 조합하여 사용되는 화합물 및/또는 재료, 치료 중인 환자의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적 건강 및 이전의 병력, 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 좌우될 것이다.
- [0192] 당업계에서 통상의 기술을 가진 의사 또는 수의사는 요구되는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는, 목적하는 효과가 달성될 때까지 목적하는 치료 효과를 달성하고 점차로 용량을 증가시키기 위하여 요구되는 것보다 더 낮은 수준에서의 약제학적 조성물 또는 화합물의 용량을 시작할 수 있다. "치료적 유효량"이란, 목적하는 치료 효과를 유도하는데 충분한 화합물의 양을 의미한다. 화합물의 유효량은 대상체의 체중, 성별, 연령 및 병력에 따라서 다양할 것임이 일반적으로 이해된다. 유효량에 영향을 미치는 다른 인자는, 환자의 병태의 중증도, 치료 중인 장애, 화합물의 안정성, 및 필요한 경우, 본 발명의 화합물로 투여 중인 다른 유형의 치료제를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 보다 큰 총 용량은 제제의 다회 투여에 의해 전달될 수 있다. 효능 및 투여량을 결정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다(Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, 참고로 본 명세서에 편입됨).
- [0193] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용되는 활성 화합물의 적합한 일일 용량은 치료 효과를 내는데 유효한 최저 용량인 화합물의 그 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 위에서 기재된 인자에 따라 좌우될 것이다.
- [0194] 필요한 경우, 활성 화합물의 유효 일일 용량은, 선택적으로 단위 투여 형태로, 종일 적절한 간격으로 분리해서 투여된 1, 2, 3, 4, 5, 6회 이상의 하위 용량으로서 투여될 수 있다. 본 발명의 소정의 실시형태에 있어서, 활성 화합물은 하루에 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태에 있어서, 활성 화합물은 하루에 1회 투여될 것이다.
- [0195] 이 치료를 받는 환자는 일반적으로 영장류, 특히 인간 및 기타 포유류, 예컨대, 말, 소, 돼지, 양, 고양이 및 개; 가금류; 및 애완동물을 비롯하여 치료를 필요로 하는 임의의 동물이다.
- [0196] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 다른 유형의 치료제와 공동으로 투여될 수 있다.
- [0197] 본 개시내용은 본 발명의 조성물 및 방법에서 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염의 사용을 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은 알킬, 다이알킬, 트라이알킬 또는 테트라-알킬 암모늄염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)몰폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트라이에탄올아민, 트로메타민, 및 아연염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 기타 금속염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은, 1-하이드록시-2-나프토산염, 2,2-다이클로로아세트산염, 2-하이드록시에탄설포산, 2-옥소글루타르산염, 4-아세트아미도벤조산염, 4-아미노살리실산염, 아세트산염, 아디프산염, 1-아스코르브산염, 1-아스파르트산염, 벤젠설포산염, 벤조산염, (+)-캄페산염, (+)-캄페-10-설포산염, 카프르산(데칸산)염, 카프로산(헥산산)염, 카프릴산(옥탄산)염, 탄산염, 신남산염, 시트르산염, 사이클람산염, 도데실황산염, 에탄-1,2-다이설포산, 에탄설포산염, 폼산염, 푸마르산염, 갈락타르산염, 겐티신산염, d-글루코헵톤산염, d-글루콘산염, d-글루콘산염, 글루탐산염, 글루타르산염, 글리세로인산염, 글리콜산염, 히푸르산염, 하이드로브로민산염, 염산염, 아이소부티르산염, 락트산염, 락토바이온산염, 라우르산염, 말레산염, 1-말산, 말론산염, 만델산염, 메탄설포산염, 나프탈렌-1,5-다이설포산염, 나프탈렌-2-설포산염, 니코틴산염, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모산염, 인산염, 프로피온산염, 1-피로글루탐산염, 살리실산염, 세바스산염, 스테아르산염, 석신산염, 황산염, 1-타르타르산염, 티오사이안산염, p-톨루엔설포산염, 트라이플루오로아세트산염, 및 운데실렌산염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0198] 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 또한 예컨대, 물, 메탄올, 에탄올, 다이메틸폼아마이드 등과의 각종 용매화물로서 존재할 수 있다. 이러한 용매화물의 혼합물이 또한 제조될 수 있다. 이러한 용매화물의 공급원은 제

법 또는 결정화에 고유하거나 또는 이러한 용매에 후천성인 결정화의 용매로부터 유래될 수 있다.

- [0199] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대, 라우릴황산나트륨 및 스테아르산마그네슘뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 착향제 및 향료, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.
- [0200] 약제학적으로 허용 가능한 항산화제의 예는, (1) 수용성 항산화제, 예컨대, 아스코르브산, 시스테인 염산염, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성(oil-soluble) 항산화제, 예컨대, 팔미트산아스코빌, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트제, 예컨대, 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타타르산, 인산 등을 포함한다.
- [0201] 정의
- [0202] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 출원에서 사용되는 과학적 및 기술적 용어는 당업자가 통상적으로 이해하는 의미를 가질 것이다. 일반적으로, 본 명세서에 기재된 화학, 세포 및 조직 배양, 분자 생물학, 세포 및 암 생물학, 신경 생물학, 신경 화학, 바이러스학, 면역학, 미생물학, 약리학, 유전학 및 단백질 및 핵산 화학과 함께 사용되는 명명법 및 이들의 수법은, 잘 알려져 있고 당업계에서 통상 이용된다.
- [0203] 본 개시내용의 방법 및 수법은, 일반적으로 달리 표시되지 않는 한, 당업계에 잘 알려진 통상의 방법에 따라 그리고 본 명세서 전체를 통해서 인용되고 논의된 각종 일반적이고 더 특수한 문헌에 기재된 바와 같이 수행된다. 예를 들어, 문헌["Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); 및 Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)] 참조.
- [0204] 본 명세서에서 사용되는 화학 용어는, 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 문헌["The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985)]에 예시된 바와 같이, 당업계에서의 통상의 용법에 따라서 사용된다.
- [0205] 상기 및 본 출원에서 언급된 임의의 기타 간행물, 특허 및 공개된 특허 출원은 본 명세서에 참고로 구체적으로 편입된다. 상충하는 경우에, 구체적인 정의를 비롯한 본 명세서가 통제할 것이다.
- [0206] 용어 "제제"는 본 명세서에서 화학적 화합물(예컨대, 유기 또는 무기 화합물, 화학적 화합물의 혼합물), 생물학적 거대분자(예컨대, 핵산, 항체(이의 일부뿐만 아니라 인간화된, 키메라 및 인간 항체 및 단일 클론 항체를 포함), 단백질 또는 이의 일부, 예컨대, 펩타이드, 지질, 탄수화물), 또는 박테리아, 식물, 진균 또는 동물(특히 포유류) 세포 또는 조직과 같은 생물학적 재료로 만들어진 추출물을 지칭하는데 사용된다. 제제는, 예를 들어, 구조가 알려진 제제 및 구조가 알려지지 않은 제제를 포함한다. AR을 저해하거나 또는 AR 분해를 촉진시키는 이러한 제제의 능력은 본 개시내용의 방법 및 조성물에서 "치료제"로서 적합성을 부여할 수 있다.
- [0207] "환자," "대상체" 또는 "개체"는 호환 가능하게 사용되고 인간 또는 비인간 동물 중 어느 하나를 지칭한다. 이들 용어는 포유류, 예컨대, 인간, 영장류, 가축 동물(소, 돼지 등을 포함), 반려 동물(예컨대, 개, 고양이 등) 및 설치류(예컨대, 마우스 및 래트)를 포함한다.
- [0208] 병태 또는 환자를 "치료하는"은 임상 결과를 비롯한 유익한 또는 목적하는 결과를 얻기 위한 단계들을 취하는 것을 지칭한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 그리고 당업계에서 잘 이해되는 바와 같이, "치료"는 임상 결과를 비롯한 유익한 또는 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유익한 또는 바람직한 임상 결과는, 검출가능하든지 또는 검출가능하지 않든지 간에, 하나 이상의 증상 또는 병태의 경감 또는 개선, 질환의 정도의 감소, 질환의 안정화(즉, 악화되지 않은) 상태, 질환의 확산의 예방, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화, 및 (부분적이든지 또는 전체적이든지간에) 차도를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. "치료"는 또한 치료를 받지 못할 경우 예상되는 생존율에 비해서 연장된 생존율을 의미할 수 있다.
- [0209] 용어 "예방하는"은 당업계에서 인정되어 있고, 병태, 예컨대, 국부 재발(예컨대, 통증), 암과 같은 질환, 심부전과 같은 증후군 복합, 또는 임의의 다른 의학적 병태와 관련하여 사용될 경우, 조성물을 공급받지 못한 대상체에 대해서 대상체에서의 의학적 병태의 증상의 빈도를 저감시키거나 또는 증상의 발생을 지연시키는 조성물의 투여를 포함한다. 따라서, 본 발명은, 예를 들어, 미처리 대조 집단에 비해서 예방적 치료를 받고 있는 환자의 집단에서 검출 가능한 암 성장의 수를 저감시키는 것, 및/또는, 예컨대, 통계학적 및/또는 임상적 유의량만큼

미처리 대조 집단에 비해서 처리된 집단에서 검출 가능한 암 성장의 외관을 지연시키는 것을 포함한다.

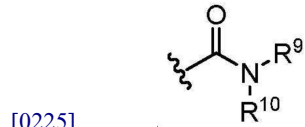
- [0210] 대상체에게 물질, 화합물 또는 제제를 "투여하는" 또는 "의 투여"는 당업자에게 공지된 각종 방법 중 하나를 사용해서 수행될 수 있다. 예를 들어, 화합물 또는 제제는 정맥내, 동맥내, 피부내, 근육내, 복강내, 피하, 안구내, 설하, 경구(섭취에 의해), 비강내(흡입에 의해), 척수내, 대뇌내 및 경피(흡착에 의해, 예컨대, 피부 도관을 통해) 투여될 수 있다. 화합물 또는 제제는 또한 재충진 가능한 또는 생분해성 중합체 디바이스 또는 기타 디바이스, 예컨대, 패치 및 펌프, 또는 화합물 또는 제제의 연장된, 느린 또는 제어된 방출을 위하여 제공되는 제형에 의해 적절하게 도입될 수 있다. 투여는 또한 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐서 수행될 수 있다.
- [0211] 대상체에게 물질, 화합물 또는 제제를 투여하는 적절한 방법은 또한 예를 들어 대상체의 연령 및/또는 신체적 상태 및 화합물 또는 제제의 화학적 및 생물학적 특성(예컨대, 용해도, 소화능력, 생물학적 이용성, 안정성 및 독성)에 따라 좌우될 것이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 또는 제제는, 예컨대, 대상체에게 섭취에 의해 경구 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 경구 투여된 화합물 또는 제제는 연장된 방출성 또는 서방성 제형이거나, 또는 이러한 서방성 또는 연장된 방출성을 위한 디바이스를 사용해서 투여된다.
- [0212] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 어구 "공동 투여"는 앞서 투여된 치료제가 신체에서 여전히 유효한 동안 제 2 제제가 투여되는 바와 같은 2종 이상의 상이한 치료제의 투여의 임의의 형태를 지칭한다(예컨대, 2종의 제제가 환자에게 동시에 유효하고, 이는 2종의 제제의 상승작용적 효과를 포함할 수 있다). 예를 들어, 상이한 치료적 화합물이 동일한 제형으로 또는 별도의 제형으로 동시에 또는 순차로 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 받는 개체는 상이한 치료제의 조합된 효과로부터 이익을 얻을 수 있다.
- [0213] 약물 또는 제제의 "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 용량"은, 대상체에게 투여된 경우, 의도된 치료 효과를 가질 약물 또는 제제의 양이다. 완전한 치료 효과는 반드시 1회 용량의 투여로 일어나지 않고 일련의 용량의 투여 후에만 일어날 수 있다. 따라서, 치료적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 대상체에 필요로 되는 정확한 유효량은, 예를 들어, 대상체의 크기, 건강 및 연령, 치료 중인 병태, 예컨대, 암 또는 MDS의 속성 및 정도에 따라 좌우될 것이다. 당업자라면, 일상적인 실험에 의해 주어진 상황에 대해서 유효한 양을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0214] 용어 "아실"은 당업계에서 인정된 것으로, 일반식 하이드로카빌C(O)-, 바람직하게는 알킬C(O)-로 표시된 기를 지칭한다.
- [0215] 용어 "아실아미노"는 당업계에서 인정된 것으로, 아실기로 치환된 아미노기를 지칭하며, 예를 들어, 화학식 하이드로카빌C(O)NH-로 표시될 수 있다.
- [0216] 용어 "아실옥시"는 당업계에서 인정된 것으로, 일반식 하이드로카빌C(O)O-, 바람직하게는 알킬C(O)O-로 표시된 기를 지칭한다.
- [0217] 용어 "알콕시"는 산소가 부착된 알킬기를 지칭한다. 대표적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, tert-부톡시 등을 포함한다.
- [0218] 용어 "알콕시알킬"은 알콕시기로 치환된 알킬기를 지칭하며 일반식 알킬-O-알킬로 표시될 수 있다.
- [0219] 용어 "알킬"은 직쇄 알킬기, 분지쇄 알킬기, 사이클로알킬(지환식) 기, 알킬-치환 사이클로알킬기 및 사이클로알킬-치환 알킬기를 포함하는 포화 지방족 기를 지칭한다. 바람직한 실시형태에 있어서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 그의 골격에 30개 이하(예컨대, 직쇄에 대해서 C₁₋₃₀, 분지쇄에 대해서 C₃₋₃₀), 더 바람직하게는 20개 이하의 탄소 원자를 갖는다.
- [0220] 게다가, 용어 "알킬"은, 본 명세서, 실시예 및 청구범위 전체를 통해서 사용되는 바와 같이, 비치환된 알킬기와 치환된 알킬기 둘 다를 포함하도록 의도되며, 이중 후자는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환체를 가진 알킬 모이어티를 지칭하며, 예컨대, 트라이플루오로메틸 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 등과 같은 할로알킬을 포함한다.
- [0221] 용어 "C_{x-y}" 또는 "C_x-C_y"는, 화학적 모이어티, 예컨대, 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 알콕시와 함께 사용될 경우, 사슬에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. C₀알킬은 해당 기가 말단 위치에 있는 경우 수소이고 내부에 있는 경우 결합을 나타낸다. C₁₋₆알킬기는, 예를 들어, 사슬 내에 1 내지 6개

의 탄소 원자를 함유한다.

[0222] 용어 "알킬아미노"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 적어도 하나의 알킬 기로 치환된 아미노기를 지칭한다.

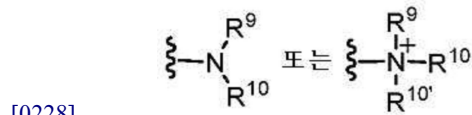
[0223] 용어 "알킬티오"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 알킬기로 치환된 티올기를 지칭하며 일반식 알킬S-로 표시될 수 있다.

[0224] 용어 "아마이드"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 하기 기를 지칭한다:



[0226] 식 중, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타내거나, 또는 R⁹와 R¹⁰은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 고리 구조 내에 4 내지 8개의 원자를 가진 복소환을 완성한다.

[0227] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당업계에서 인정된 것으로, 비치환된 아민과 치환된 아민 둘 다 및 이들의 염, 예컨대, 하기로 표시될 수 있는 모이어티를 지칭한다:



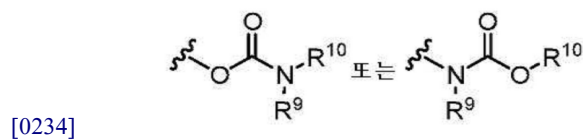
[0229] 식 중, R⁹, R¹⁰ 및 R^{10'}은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타내거나, 또는 R⁹와 R¹⁰은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 고리 구조 내에 4 내지 8개의 원자를 가진 복소환을 완성한다.

[0230] 용어 "아미노알킬"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 아미노기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0231] 용어 "아르알킬"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0232] 용어 "아릴"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 고리의 각 원자가 탄소인 치환된 또는 비치환된 단일-고리 방향족 기를 포함한다. 바람직하게는 고리는 5- 내지 7-원 고리, 더 바람직하게는 6-원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통이고 고리 중 적어도 하나가 방향족이고, 예컨대, 기타 환식 고리가 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있는, 2개 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리계를 포함한다. 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.

[0233] 용어 "카바메이트"는 당업계에서 인정된 것으로,



기를 지칭한다:

[0235] 여기서 R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타낸다.

[0236] 용어 "카보사이클릴알킬"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 탄소환기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0237] 용어 "탄소환", "카보사이클릴" 및 "탄소환식"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 고리 중의 각 원자가 탄소인 비-방향족 포화 또는 불포화 고리를 지칭한다. 바람직하게는 탄소환 고리는 3 내지 10개의 원자, 더 바람직하게는 5 내지 7개의 원자를 함유한다.

[0238] 용어 "카보사이클릴알킬"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 탄소환기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0239] 용어 "카보네이트"는 당업계에서 인정된 것으로, -CO₂-기를 지칭한다.

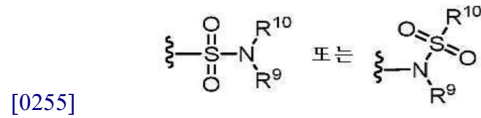
[0240] 용어 "카복시"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 화학식 -CO₂H로 나타내는 기를 지칭한다.

- [0241] 용어 "에스터"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, $-C(O)OR^9$ 기를 지칭하고, 여기서 R^9 는 하이드로카빌기를 나타낸다.
- [0242] 용어 "에터"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 다른 하이드로카빌기에 산소를 통해서 연결된 하이드로카빌기를 지칭한다. 따라서, 하이드로카빌기의 에터 치환체는 하이드로카빌-0-일 수 있다. 에터는 대칭 또는 비대칭 중 어느 하나일 수 있다. 에터의 예는, 복소환-0-복소환 및 아릴-0-복소환을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 에터는 "알콕시알킬"기를 포함하며, 이는 일반식 알킬-0-알킬로 나타낼 수 있다.
- [0243] 용어 "할로" 및 "할로젠"은 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 할로젠을 의미하고 클로로, 플루오로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다.
- [0244] 용어 "헤트아르알킬" 및 "헤테로아르알킬"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 헤트아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0245] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤트아릴"은, 고리 구조가 적어도 1개의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 치환 또는 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 더 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤트아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통이고 고리 중 적어도 하나가 헤테로방향족이고, 예컨대, 다른 환식 고리가 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴인, 2개 이상의 환식 고리를 가진 다환식 고리계를 포함한다. 헤테로아릴기는, 예를 들어, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다.
- [0246] 용어 "헤테로원자"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.
- [0247] 용어 "헤테로사이클릴알킬"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 복소환기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0248] 용어 "헤테로사이클릴", "복소환" 및 "복소환식"은, 고리 구조가 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 치환된 또는 비치환된 비-방향족 고리 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-원 고리, 더 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로사이클릴" 및 "복소환식"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통이고 고리 중 적어도 하나가 복소환식이고, 예컨대, 다른 환식 고리가 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있는 2개 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리계를 포함한다. 헤테로사이클릴기는, 예를 들어, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 몰폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다.
- [0249] 용어 "하이드로카빌"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, =0 또는 =S 치환체를 갖지 않는 탄소 원자를 통해서 결합되고, 전형적으로 적어도 하나의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 골격을 갖지만, 선택적으로 헤테로원자를 포함할 수도 있는 기를 지칭한다. 따라서, 메틸, 에톡시에틸, 2-피리딜, 심지어 트라이플루오로메틸과 같은 기는 본 출원의 목적을 위하여 하이드로카빌인 것으로 고려되지만, (연결 탄소 상에 =0 치환체를 갖는) 아세틸 및 (탄소가 아니라 산소를 통해서 연결된) 에톡시와 같은 치환체는 아니다. 하이드로카빌기는 아릴, 헤테로아릴, 탄소환, 복소환, 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0250] 용어 "하이드록시알킬"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 하이드록시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0251] 용어 "저급"은, 화학적 모이어티, 예컨대, 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 알콕시와 함께 사용될 경우, 치환체 내에 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 원자가 있는 기를 포함하는 것을 의미한다. "저급 알킬"은, 예를 들어, 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 지칭한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 알콕시 치환체는 각각, 단독이든지 또는 다른 치환체와 조합하여, 예를 들어, 하이드록시알킬 및 아르알킬(이 경우에, 예를 들어, 아릴기 내의 원자가 알킬 치환체 내의 탄소 원자를 계수할 때 계수되지 않음)이라는 지칭으로 나타나든지 간에, 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일, 또는 저급 알콕시이다.
- [0252] 용어 "폴리사이클릴", "다환" 및 "다환식"은, 2개 이상의 원자가 2개의 인접한 고리에 공통이고, 예컨대, 그 고리는 "융합된 고리"인 2개 이상의 고리(예컨대, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로사이클릴)를 지칭한다. 다환 중의 고리의 각각은 치환될 수 있거나 비치환될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 다환 중의 각 고리는 고리 내에 3 내지 10개, 바람직하게는 5 내지 7개의 원자를 함유

한다.

[0253] 용어 "설페이트"는 당업계에서 인정된 것으로, $-OSO_3H$ 기 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭한다.

[0254] 용어 "설펜아마이드"는 당업계에서 인정된 것으로, 하기 일반식으로 표시된 기를 지칭한다:



[0256] 여기서 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌을 나타낸다.

[0257] 용어 "설펜사이드"는 당업계에서 인정된 것으로, $-S(O)-$ 기를 지칭한다.

[0258] 용어 "설펜네이트"는 당업계에서 인정된 것으로, SO_3H 기, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭한다.

[0259] 용어 "설펜"은 당업계에서 인정된 것으로, $-S(O)_2-$ 기를 지칭한다.

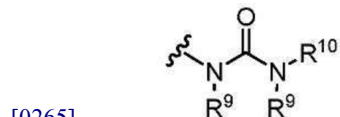
[0260] 용어 "치환된"은 골격의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환체를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "와 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용된 원자에게 따르고 그 치환이 예컨대, 전위 (rearrangement), 고리화, 제거 등과 같은 변형을 자발적으로 일으키지 않는 적합한 화합물을 초래한다는 암시된 단서조건을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환체를 포함하도록 상정된다. 광범위한 양상에서, 허용 가능한 치환체는 유기 화합물의 아크릴 및 환식, 분지 및 비분지, 탄소환식 및 복소환식, 방향족 및 비-방향족 치환체를 포함한다. 허용 가능한 치환체는 1개 이상일 수 있고 적합한 유기 화합물에 대해서 동일 또는 상이할 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 질소와 같은 헤테로원자는 헤테로원자의 원자수를 충족시키는 본 명세서에 기재된 유기 화합물의 수소 치환체 및/또는 임의의 허용 가능한 치환체를 가질 수 있다. 치환체는, 본 명세서에 기재된 임의의 치환체, 예를 들어, 할로젠, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 폼일, 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스터, 티오아세테이트 또는 티오폴에이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 사이아노, 나이트로, 아지도, 설피드릴, 알킬티오, 설페이트, 설펜네이트, 설펜과 모일, 설펜아미도, 설펜닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 당업자라면, 탄화수소 사슬 상에 치환된 모이어티는, 적절한 경우, 그들 자체가 치환될 수 있음을 이해할 것이다.

[0261] 용어 "티오알킬"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 티올기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0262] 용어 "티오에스터"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, $-C(O)SR^9$ 또는 $-SC(O)R^9$ 기(여기서 R^9 는 하이드로카빌을 나타냄)를 지칭한다.

[0263] 용어 "티오에터"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 산소가 황으로 대체된 에터와 등가이다.

[0264] 용어 "유레아"는 당업계에서 인정된 것으로, 하기 일반식으로 표시될 수 있다:



[0266] 여기서 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌을 나타낸다.

[0267] 용어 "조절하다"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 기능 또는 활성도(예컨대, 세포 증식)의 저해 또는 억제뿐만 아니라 기능 또는 활성도의 증대를 포함한다.

[0268] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은 당업계에 인식되어 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 이 용어는, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/유해비에 상응하여 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 조성물, 부형제, 애주번트, 중합체 및 기타 재료 및/또는 투약 형태를 포함한다.

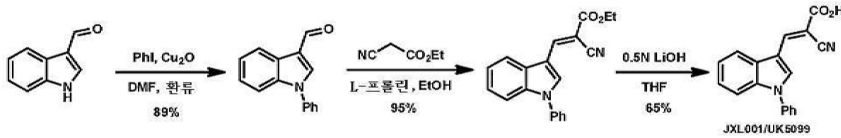
[0269] "약제학적으로 허용 가능한 염" 또는 "염"은 본 명세서에서 환자의 치료에 적합하거나 양립하는 산 부가염 또는

염기 부가염을 지칭하는데 사용된다.

- [0270] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 산 부가염"은 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 화학식 I 또는 II로 표시되는 임의의 베이스 화합물의 임의의 비독성 유기염 또는 무기염을 의미한다. 적절한 염을 형성하는 예시적인 무기산은 염산, 브로민화수소산, 황산 및 인산뿐만 아니라 나트륨 모노수소 오쏘인산염 및 칼륨 수소 황산염을 포함한다. 적절한 염을 형성하는 예시적인 유기산은 모노-, 다이- 및 트라이카복실산, 예컨대, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스코브산, 말레산, 벤조산, 페닐아세트산, 신남산 및 살리실산뿐만 아니라, 설펜산, 예컨대, p-톨루엔 설펜산 및 메탄설펜산을 포함한다. 모노 또는 다이-산염 중 어느 하나가 형성될 수 있고, 이러한 염은 수화 형태, 용매화 형태 또는 실질적으로 무수 형태 중 어느 하나로 존재할 수 있다. 일반적으로, 화학식 I 또는 II의 화합물의 산 부가염은 물 및 각종 친수성 유기 용매 중에 더 가용성이고, 일반적으로 이들의 유리 염기 형태와 비교해서 더 높은 용점을 입증한다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 기타 비-약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대, 옥살레이트는, 예를 들어, 실험실 사용을 위하여, 또는 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염으로의 후속의 전환을 위하여 화학식 I 또는 II의 화합물의 단리에 사용될 수 있다.
- [0271] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 화학식 I 또는 II로 표시되는 임의의 산 화합물의 임의의 비독성 유기 또는 무기 염기 부가염 또는 이들의 중간체의 임의의 것을 의미한다. 적절한 염을 형성하는 예시적인 무기 염기는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 또는 바륨 수산화물을 포함한다. 적절한 염을 형성하는 예시적인 유기 염기는 지방족, 지환식 또는 방향족 유기 아민, 예컨대, 메틸아민, 트라이메틸아민 및 피롤린 또는 암모니아를 포함한다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 공지되어 있을 것이다.
- [0272] 본 개시내용의 방법 및 조성물에 유용한 화합물의 다수는 이들의 구조에서 적어도 하나의 입체발생 중심을 갖는다. 이 입체발생 중심은 R 또는 S 입체형태로 존재할 수 있으며, 상기 R 및 S 기호는 문헌[Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30]에 기재된 법칙에 따라서 사용된다. 이 개시내용은 화합물, 염, 전구약물 또는 이들의 혼합물(입체이성질체의 모든 가능한 혼합물을 포함)의 거울상입체이성질체 및 부분입체이성질체 형태와 같은 모든 입체이성질체 형태를 상정한다. 예컨대, WO 01/062726 참조.
- [0273] 또한, 알켄일기를 함유하는 소정의 화합물은 Z(같은 쪽) 또는 E(반대쪽) 이성질체로서 존재할 수 있다. 각 경우에, 본 개시내용은 혼합물 및 분리된 개별적인 이성질체를 둘 다 포함한다.
- [0274] 화합물의 일부는 또한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 형태는, 본 명세서에 기재된 화합물에 명확하게 나타내지 않더라도, 본 개시내용의 범위 내에 포함되도록 의도된다.
- [0275] "전구약물" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 전구약물"은 본 개시내용의 화합물(예컨대, 화학식 I 또는 II의 화합물)을 형성하도록 투여 후에 숙주에서 대사, 예를 들어, 가수분해 또는 산화되는 화합물을 지칭한다. 전구약물의 전형적인 예는 활성 화합물의 작용성 모이어티 상에 생물학적으로 불안정하거나 절단가능한 (보호) 기를 갖는 화합물을 포함한다. 전구약물은 산화, 환원, 아미드화, 탈아미드화, 하이드록실화, 탈하이드록실화, 가수분해, 탈가수분해, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 인산화 또는 탈인산화되어 활성 화합물을 생성할 수 있는 화합물을 포함한다. 생물학적으로 불안정하거나 또는 절단 가능한 (보호) 기로서 에스터 또는 포스포르아미데이트를 사용하는 전구약물의 예는 미국 특허 제6,875,751호, 제7,585,851호 및 제7,964,580호에 개시되어 있으며, 이의 개시내용은 참고로 본 명세서에 편입된다. 본 개시내용의 전구약물은 화학식 I 또는 II의 화합물을 제조하도록 대사된다. 본 개시내용은 이의 범위 내에 본 명세서에 기재된 화합물의 전구 약물을 포함한다. 적절한 전구약물의 선택 및 제조에 대한 통상의 절차는, 예를 들어, 문헌["Design of Prodrugs" Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.
- [0276] 어구 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 약제학적으로 허용 가능한 재료, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 필터, 희석제, 부형제, 용매 또는 의약품 또는 치료 용도용의 약물을 제형화하는데 유용한 캡슐화 재료를 의미한다.
- [0277] 용어 "용해도의 대수", "LogS" 또는 "logS"는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 당업계에서 화합물의 수성 용해도를 정량하는데 사용된다. 화합물의 수성 용해도는 이의 흡수 및 분포 특성에 상당히 영향을 미친다. 낮은 용해도는 종종 불량한 흡수에 편승한다. LogS값은 mol/리터로 측정된 용해도의 단위 스트립된 대수(베이스 10)이다.
- [0278] **실시예**

[0279] 이제 본 발명을 일반적으로 기술하지만, 본 발명을 제한할 목적이 아니라 단지 본 발명의 소정의 양상 및 실시 형태의 예시를 목적으로 포함된 이하의 실시예를 참조하면 더욱 잘 이해될 것이다.

[0280] 실시예 1: 예시적인 화합물의 제조



[0281]

[0282] 건조 DMF(6ml) 중 인돌-3-카복스알데하이드(2.8 mmol, 411mg)의 용액에 Cu₂O(0.3당량, 0.84 mmol, 120mg), K₂CO₃(2.0당량, 5.6 mmol, 774mg) 및 아이오도벤젠(2.0당량, 5.6 mmol, 624 μ l)을 순차로 첨가하였다. 이 반응물을 교반하고 24시간 동안 환류시켰으며, 이 시점에서 TLC는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 21 $^{\circ}$ C로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 용리시키는 셀라이트 패드(Celite pad)를 통해 여과시켰다. 여과액을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 유기상을 황산나트륨에 의해 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 8:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. 수율: 89%, 550.7mg.

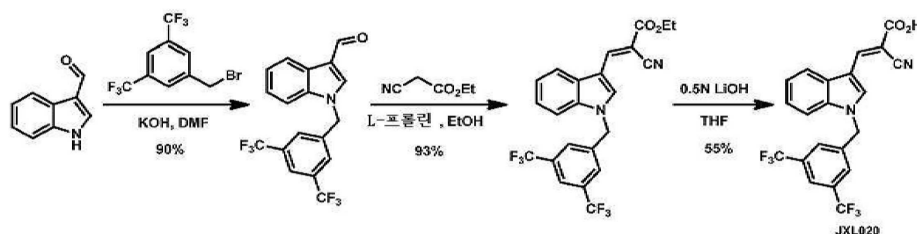
[0283] 에탄올(1ml) 중 1-페닐-인돌-3-카복스알데하이드(1 mmol, 221mg)의 용액에 에틸 2-시아노아세테이트(1.3당량, 1.3 mmol, 140 μ l) 및 L-프롤린(40 mol%, 0.4 mmol, 58mg)을 첨가하였다. 이 반응물을 21 $^{\circ}$ C에서 12시간 동안 교반하고, 황색 고체가 점차로 석출되었다. 반응 완료 후, 빙랭수(2ml)를 반응 바이알에 첨가하였다. 고체를 부흐너 깔때기 여과에 의해 분리시키고, 물(2ml \times 3)로 세척하고 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. 수율: 95%, 300mg.

[0284] THF(2ml) 중 (E)-에틸 2-시아노-3-(1-페닐-1H-인돌-3-일)아크릴레이트(0.32 mmol, 100mg)의 용액에 0.5N LiOH 용액(3당량, 0.6 mmol, 1.2ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 21 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타난 반응 완료 후에, THF를 증발시켰다. 진한 HCl을 적가하여, pH가 1보다 낮게 될 때까지 이 반응 혼합물을 산성화시킨 한편, 황색 고체가 석출되었다. 이 반응 혼합물에 빙랭수(5ml)를 첨가하고, 고체를 부흐너 깔때기 여과에 의해 분리시키고 물(5ml \times 3)로 세척하였다. 진공에 의해 건조 후에, 고체를 2ml의 용매 혼합물(헥산/EtOAc = 5:1)에 의해 5 내지 10회 세척하고, 비극성 불순물이 사라질 때까지 TLC에 의해 모니터링하였다(비극성 화합물은 레트로-알돌 축합 생성물이었고, 이것은 여과액으로부터 회수될 수 있다). 최종적으로, 생성물의 순도는 NMR에 의해 체크하였다. 수율: 65%, 60mg.

[0285] (E)-2-시아노-3-(1-페닐-1H-인돌-3-일)아크릴산(JXL001/UK5099)

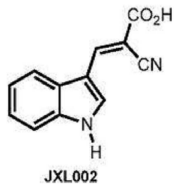
[0286] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.34 (m, 2H).

[0287] ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 164.5, 145.6, 137.7, 136.3, 133.6, 130.5, 128.9, 128.0, 125.0, 124.9, 123.3, 119.9, 118.4, 111.9, 96.7.



[0288]

[0289] 이하의 화합물들: JXL002, JXL003, JXL004, JXL005, JXL006, JXL007, JXL012, JXL013, JXL014, JXL021, JXL025, JXL026, JXL027, JXL028, JXL029, JXL035, JXL093은 JXL001에 대해서 기재된 것과 유사한 경로에 의해 합성하였다.

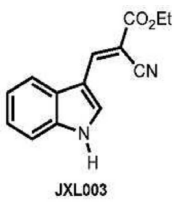


[0290]

[0291] (*E*)-2-사이아노-3-(1*H*-인돌-3-일)아크릴산(JXL002)

[0292] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.23 (m, 2H).

[0293] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 165.0, 146.5, 136.5, 132.4, 127.3, 123.9, 122.4, 118.9, 118.8, 113.2, 110.2, 94.0.



[0294]

[0295] 에틸 (*E*)-2-사이아노-3-(1*H*-인돌-3-일)아크릴레이트

[0296] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 12.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (app. t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.22 (app. t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[0297] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 147.0, 136.6, 133.0, 127.3, 124.0, 122.5, 118.9, 118.4, 113.3, 110.3, 92.6, 61.8, 14.5.

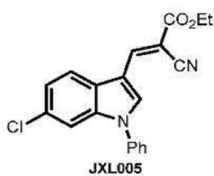


[0298]

[0299] 에틸 (*E*)-2-사이아노-3-(1-페닐-1*H*-인돌-3-일)아크릴레이트(JXL004)

[0300] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.54 (m, 6H), 7.36 (m, 2H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0301] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 145.6, 137.8, 136.4, 133.2, 129.9, 128.5, 124.8, 124.4, 123.0, 118.5, 117.9, 111.6, 111.5, 95.4, 62.0, 14.3.



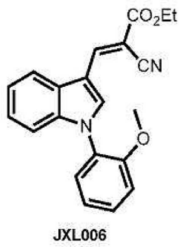
[0302]

[0303] 에틸 (*E*)-3-(6-클로로-1-페닐-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴레이트(JXL005)

[0304] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m,

4H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

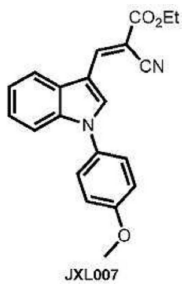
[0305] ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.4, 145.1, 137.3, 136.8, 133.5, 130.5, 130.0, 128.8, 126.8, 124.8, 123.6, 119.5, 117.5, 111.6, 111.4, 96.4, 62.1, 14.2.



[0306]
[0307] 에틸 (*E*)-2-사이아노-3-(1-(2-메톡시페닐)-1*H*-인돌-3-일)아크릴레이트(JXL006)

[0308] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (app. t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (app. t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

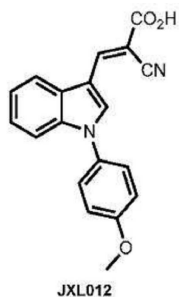
[0309] ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 154.2, 146.0, 137.2, 135.2, 130.3, 127.8, 126.0, 124.0, 122.6, 120.8, 118.2, 118.0, 112.3, 111.8, 111.0, 94.7, 61.8, 55.7, 14.3.



[0310]
[0311] 에틸 (*E*)-2-사이아노-3-(1-(4-메톡시페닐)-1*H*-인돌-3-일)아크릴레이트(JXL007)

[0312] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0313] ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 159.5, 145.6, 136.8, 133.5, 130.6, 128.3, 126.2, 124.2, 122.9, 118.4, 118.0, 115.0, 111.5, 111.1, 94.9, 61.9, 55.6, 14.2.

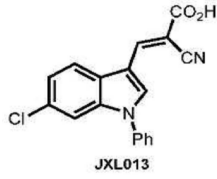


[0314]
[0315] (*E*)-2-사이아노-3-(1-(4-메톡시페닐)-1*H*-인돌-3-일)아크릴산(JXL012)

[0316] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.58 (app. d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (app. d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

[0317] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.7, 160.5, 136.7, 133.9, 130.5, 127.8, 126.6, 124.8, 123.2, 120.0,

119.5, 118.6, 115.6, 115.4, 111.9, 110.9, 55.9.

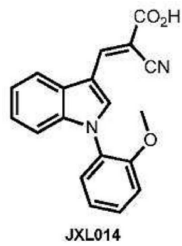


[0318]

[0319] (*E*)-3-(6-클로로-1-페닐-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL013)

[0320] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.58 (br. s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

[0321] ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 164.3, 145.4, 137.3, 136.7, 134.4, 130.6, 129.6, 129.1, 126.7, 125.1, 123.5, 121.5, 118.2, 111.6, 111.3, 97.9.

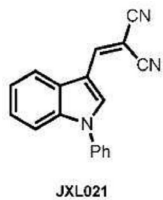


[0322]

[0323] (*E*)-2-사이아노-3-(1-(2-메톡시페닐)-1*H*-인돌-3-일)아크릴산(JXL014)

[0324] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).

[0325] ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 164.6, 154.2, 145.8, 137.3, 135.1, 131.1, 128.2, 127.3, 125.7, 124.6, 123.0, 121.5, 119.3, 118.5, 113.6, 112.2, 110.8, 96.1, 56.2.

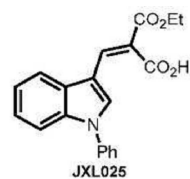


[0326]

[0327] 2-((1-페닐-1*H*-인돌-3-일)메틸렌)말로노나이트릴 (JXL021)

[0328] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.40 (m, 2H).

[0329] ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.8, 137.3, 136.5, 133.6, 130.1, 128.9, 127.7, 124.9, 124.8, 123.7, 118.2, 115.1, 115.0, 111.9, 111.8, 73.7.

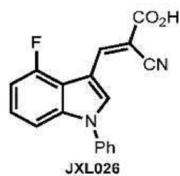


[0330]

[0331] 2-(에톡시카보닐)-3-(1-페닐-1*H*-인돌-3-일)아크릴산(*E*/*Z* 이성질체의 혼합물, 1:1비) (JXL025)

[0332] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (br. s, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.61 (m, 4H), 7.52 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 1.23 (m, 3H).

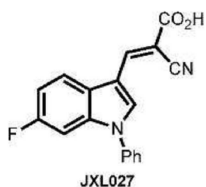
[0333] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 168.9, 167.8, 166.1, 164.9, 138.3, 136.1, 132.9, 132.1, 131.1, 130.9, 130.8, 128.5, 124.9, 124.4, 122.6, 122.2, 119.5, 111.6, 111.0, 61.7, 61.3, 14.7, 14.4.



[0334] **(E)-2-사이아노-3-(4-플루오로-1-페닐-1H-인돌-3-일)아크릴산(JXL026)**

[0335] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.57 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.19 (m, 1H).

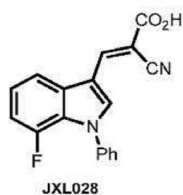
[0337] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.4, 156.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.6$ Hz), 146.4, 138.7, 137.6, 133.4, 130.7, 129.5, 125.9, 125.4, 118.2, 116.3, 116.2, 109.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 34.5$ Hz), 109.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.2$ Hz), 98.0.



[0338] **(E)-2-사이아노-3-(6-플루오로-1-페닐-1H-인돌-3-일)아크릴산(JXL027)**

[0340] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (br. s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.56 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H).

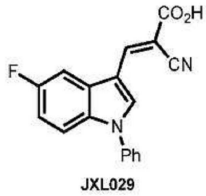
[0341] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.6, 160.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 240.0$ Hz), 145.7, 137.6, 136.6, 134.4, 130.8, 129.1, 125.0, 124.7, 121.6, 118.4, 111.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.2$ Hz), 111.5, 98.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.2$ Hz), 97.7.



[0342] **(E)-2-사이아노-3-(7-플루오로-1-페닐-1H-인돌-3-일)아크릴산(JXL028)**

[0344] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.62 (br. s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.61 (m, 5H), 7.30 (br. s, 1H), 7.17 (br. s, 1H).

[0345] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.4, 149.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.5$ Hz), 145.5, 139.0, 135.5, 131.9, 129.9, 129.3, 126.2, 124.3, 124.0, 118.3, 115.9, 111.8, 110.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 17.4$ Hz), 98.1.

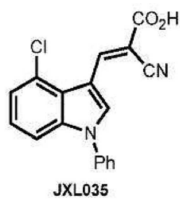


[0346]

[0347] (*E*)-2-사이아노-3-(5-플루오로-1-페닐-1*H*-인돌-3-일)아크릴산(JXL029)

[0348] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.57 (br. s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.24 (m, 1H).

[0349] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.6, 159.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 237.8$ Hz), 145.8, 137.7, 135.1, 133.1, 130.7, 129.2, 129.1, 125.2, 118.5, 113.7, 113.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.5$ Hz), 111.4, 105.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.2$ Hz), 97.2.

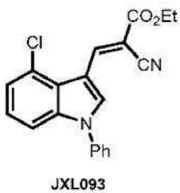


[0350]

[0351] (*E*)-3-(4-클로로-1-페닐-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL035)

[0352] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 1H).

[0353] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.5, 146.4, 138.0, 137.4, 134.5, 130.7, 130.5, 129.5, 125.7, 125.3, 124.9, 123.7, 118.4, 111.7, 110.9, 97.5.



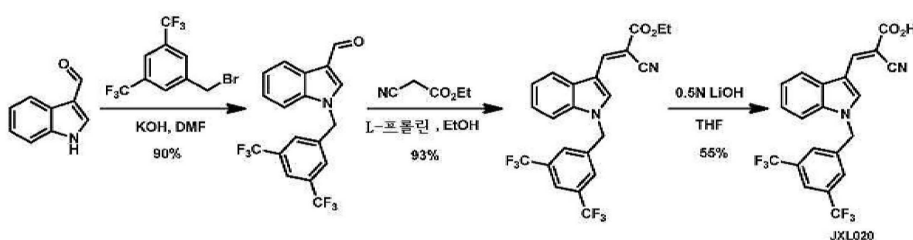
[0354]

[0355] 에틸 (*E*)-3-(4-클로로-1-페닐-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴레이트(JXL093)

[0356] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.40 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.22 (app. t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0357] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 147.6, 138.1, 137.4, 134.2, 130.1, 129.0, 126.9, 125.3, 124.6, 124.5, 124.3, 118.0, 111.8, 110.6, 96.0, 62.1, 14.3.

[0358] JXL020의 합성에 대한 실험 상세



[0359]

[0360] 건조 DMF(6ml) 중 인돌-3-카복스알데하이드(3 mmol, 435mg)의 용액에 3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질 브로마이드(1.2당량, 3.6 mmol, 660 μ l) 및 KOH(1.2당량, 3.6 mmol, 200mg)를 0 $^{\circ}$ C에서 첨가하였다. 이 반응물을 21 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타낸 반응 완결 후에, 이 반응 바이알에 물(6ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 다이클로로메탄(15ml \times 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 8:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. 수율: 90%, 1001.7mg.

[0361] 에탄올(1ml) 중 1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-카복스알데하이드(1 mmol, 371mg)의 용액에 에틸 2-사이아노아세테이트(1.3당량, 1.3 mmol, 140 μ l) 및 L-프롤린(40 mol%, 0.4 mmol, 58mg)을 첨가하였다. 이 반응물을 21 $^{\circ}$ C에서 12시간 동안 교반하고, 황색 고체가 점차로 석출되었다. 반응 완료 후, 빙랭수(2ml)를 반응 바이알에 첨가하였다. 고체를 부흐너 깔때기 여과에 의해 분리시키고, 고체를 부흐너 깔때기 여과에 의해 분리시키고, 물(2ml \times 3)로 세척하고 건조시켜, 목적하는 생성물을 제공하였다. 수율: 93%, 433mg.

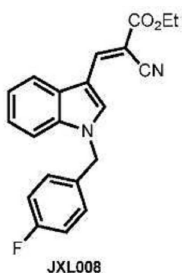
[0362] THF(2ml) 중 (E)-에틸 3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴레이트(0.21 mmol, 100mg)의 용액에 0.5N LiOH 용액(3당량, 0.4 mmol, 0.8ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 21 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타낸 반응 완료 후에, THF를 증발시켰다. 진한 HCl을 적가하여, pH가 1보다 낮게 될 때까지 이 반응 혼합물을 산성화시킨 한편, 황색 고체가 석출되었다. 이 반응 혼합물에 빙랭수(5ml)를 첨가하고, 고체를 부흐너 깔때기 여과에 의해 분리시키고 물(5ml \times 3)로 세척하였다. 진공에 의해 건조 후에, 고체를 2ml의 용매 혼합물(헥산/EtOAc = 5:1)에 의해 5 내지 10회 세척하고, 비극성 불순물이 사라질 때까지 TLC에 의해 모니터링하였다(비극성 화합물은 레트로-알돌 축합 생성물이었고, 이것은 여과액으로부터 회수될 수 있다). 최종적으로, 생성물의 순도는 NMR에 의해 체크하였다. 수율: 55%, 52mg.

[0363] (E)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL020)

[0364] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.37 (br. s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 5.83 (s, 2H).

[0365] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.7, 145.7, 140.3, 136.3, 134.8, 131.1, 130.8 (q, J = 31.1 Hz), 128.9, 128.7, 127.9, 124.8, 124.3, 122.9 (q, J = 273.4 Hz), 122.2, 119.3, 118.3, 95.6, 49.2.

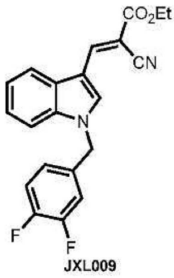
[0366] 이하의 화합물들: JXL008, JXL009, JXL010, JXL011, JXL015, JXL016, JXL017, JXL018, JXL019, JXL036, JXL037, JXL038, JXL039, JXL040, JXL041, JXL050, JXL051, JXL052, JXL053, JXL054, JXL055, JXL56, JXL057, JXL058, JXL059, JXL060, JXL061, JXL062, JXL063, JXL064, JXL065, JXL066, JXL068, JXL069, JXL072, JXL073, JXL076, JXL077, JXL078, JXL081, JXL082, JXL087, JXL088, JXL089, JXL090, JXL091은 JXL020에 대해서 기재된 것과 유사한 경로에 의해 합성하였다.



[0367] 에틸 (E)-2-사이아노-3-(1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일)아크릴레이트(JXL008)

[0369] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (app. s, 2H), 7.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.03 (app. t, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0370] ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 162.5 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 247.7 Hz), 145.7, 136.1, 133.8, 130.9, 128.6, 128.5, 124.0, 122.7, 118.6, 118.0, 116.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21.9 Hz), 110.9, 110.4, 94.6, 61.9, 50.7, 14.2.

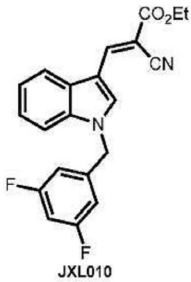


[0371]

[0372] **에틸 (E)-2-시아노-3-(1-(3,4-다이플루오로벤질)-1H-인돌-3-일)아크릴레이트(JXL009)**

[0373] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0374] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 150.7 (dd, $J = 251.2, 13.2$ Hz), 150.2 (dd, $J = 250.4, 12.6$ Hz), 145.7, 136.1, 133.7, 132.3, 128.6, 124.3, 122.9, 122.7, 120.0, 118.8, 118.0 (d, $J = 17.5$ Hz), 115.9 (d, $J = 18.0$ Hz), 110.8, 110.6, 95.2, 62.1, 50.4, 14.4.



[0375]

[0376] **에틸 (E)-2-시아노-3-(1-(3,5-다이플루오로벤질)-1H-인돌-3-일)아크릴레이트(JXL010)**

[0377] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.75 (app. t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.64 (app. d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0378] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 163.3 (dd, $J_{\text{C-F}} = 251.0, 12.5$ Hz), 145.5, 139.2, 136.0, 133.6, 128.4, 124.3, 122.9, 118.7, 118.0, 110.7, 110.6, 109.5 (dd, $J_{\text{C-F}} = 19.9, 6.4$ Hz), 103.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 25.2$ Hz), 95.3, 62.0, 50.4, 14.2.

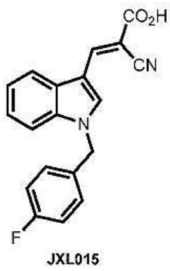


[0379]

[0380] **에틸 (E)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-2-시아노아크릴레이트(JXL011)**

[0381] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

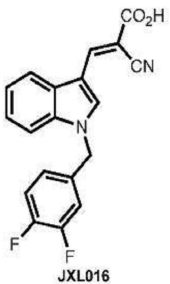
- [0382] ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 145.6, 138.1, 136.0, 133.4, 132.7 (q, $J = 33.8$ Hz), 128.6, 126.8, 124.7, 123.2, 122.9 (q, $J = 273.4$ Hz), 122.6, 119.0, 118.0, 111.2, 110.4, 95.9, 62.1, 50.5, 14.3.



- [0383]
- [0384] (*E*)-2-사이아노-3-(1-(4-플루오로벤질)-1*H*-인돌-3-일)아크릴산(JXL015)

- [0385] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 5.60 (s, 2H).

- [0386] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.8, 162.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 244.3$ Hz), 145.6, 136.4, 134.6, 133.1, 130.0, 128.0, 124.1, 122.8, 119.2, 118.5, 116.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.7$ Hz), 112.0, 109.8, 95.0, 49.6.



- [0387]
- [0388] (*E*)-2-사이아노-3-(1-(3,4-다이플루오로벤질)-1*H*-인돌-3-일)아크릴산(JXL016)

- [0389] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (br. s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.10 (br. s, 1H), 5.61 (s, 2H).

- [0390] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.8, 149.7 (dd, $J_{\text{C-F}} = 253.3, 13.6$ Hz), 149.4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 246.3, 11.6$ Hz), 145.7, 136.4, 134.7, 134.5, 128.0, 124.7 (dd, $J_{\text{C-F}} = 5.9, 3.0$ Hz), 124.2, 122.8, 119.2, 118.4, 118.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 17.0$ Hz), 117.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 17.6$ Hz), 112.0, 109.9, 95.0, 49.3.

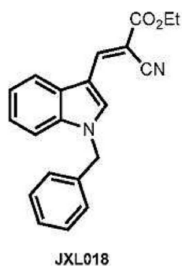


- [0391]
- [0392] (*E*)-2-사이아노-3-(1-(3,5-다이플루오로벤질)-1*H*-인돌-3-일)아크릴산(JXL017)

- [0393] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (br. s, 2H), 5.65 (s, 2H).

- [0394] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.8, 162.9 (dd, $J_{\text{C-F}} = 247.0, 12.8$ Hz), 145.6, 141.4, 136.4, 134.8,

128.0, 124.2, 122.9, 119.3, 118.4, 111.9, 111.0 (d, $J_{c-f} = 26.1$ Hz), 110.8, 103.8 (t, $J_{c-f} = 26.5$ Hz), 95.5, 49.5.

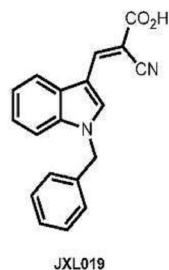


[0395]

[0396] 에틸 (*E*)-3-(1-벤질-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴레이트(JXL018)

[0397] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.17 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0398] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 145.7, 136.2, 135.1, 134.0, 129.0, 128.5, 128.2, 126.8, 124.0, 122.6, 118.5, 118.1, 111.0, 110.3, 94.3, 61.8, 51.4, 14.2.



[0399]

[0400] (*E*)-3-(1-벤질-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL019)

[0401] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.25 (m, 7H), 5.62 (s, 2H).

[0402] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.8, 145.7, 136.8, 136.5, 134.7, 129.1, 128.2, 127.6, 124.0, 122.7, 120.0, 119.2, 118.5, 112.1, 109.7, 94.7, 50.4.



[0403]

[0404] (*E*)-2-사이아노-3-(1-(3,4-다이플루오로벤질)-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)아크릴산(JXL036)

[0405] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 5.61 (s, 2H).

[0406] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.9, 159.4 (d, $J_{c-f} = 237.3$ Hz), 149.8 (dd, $J_{c-f} = 247.1, 12.7$ Hz), 149.5 (dd, $J_{c-f} = 246.6, 12.3$ Hz), 146.0, 136.1, 134.5, 133.1, 129.1, 125.0, 118.5, 118.4, 117.4, 113.6, 112.5 (d, $J_{c-f} = 26.2$ Hz), 110.1, 105.2 (d, $J_{c-f} = 25.1$ Hz), 95.5, 49.7.



[0407]

[0408] (*E*)-2-사이아노-3-(1-(3,5-다이플루오로벤질)-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)아크릴산(JXL037)

[0409] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.00 (app. d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.65 (s, 2H).

[0410] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.9, 163.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.7$ Hz), 159.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 237.6$ Hz), 145.9, 141.4, 136.3, 133.2, 129.1, 118.5, 113.6, 112.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.3$ Hz), 111.3, 110.2, 105.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.9$ Hz), 104.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 25.2$ Hz), 95.9, 49.8.

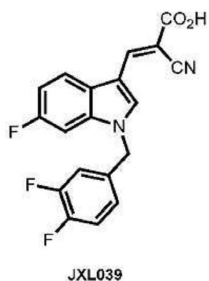


[0411]

[0412] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL038)

[0413] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.86 (dd, $J = 9.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 5.83 (s, 2H).

[0414] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.8, 159.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 237.5$ Hz), 145.9, 140.3, 136.2, 133.1, 131.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.1$ Hz), 129.1, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.2$ Hz), 118.4, 113.5, 112.7, 112.5, 110.4, 105.5, 105.3, 96.1, 49.6.



[0415]

[0416] (*E*)-2-사이아노-3-(1-(3,4-다이플루오로벤질)-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)아크릴산(JXL039)

[0417] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 9.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 5.57 (s, 2H).

[0418] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.8, 160.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 239.3$ Hz), 149.8 (dd, $J_{\text{C-F}} = 239.3, 25.2$ Hz), 149.6

(dd, $J_{c-f} = 246.3, 25.2$ Hz), 145.8, 136.8, 135.3, 134.5, 125.1, 125.0, 124.6, 121.1, 118.5, 117.5, 111.3 (d, $J_{c-f} = 23.9$ Hz), 110.2, 98.7 (d, $J_{c-f} = 26.5$ Hz), 96.2, 49.4.

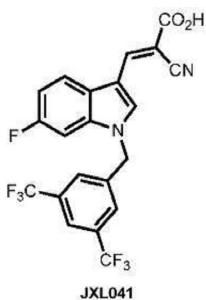


[0419]

[0420] (*E*)-2-(3,5-다이플루오로벤질)-6-플루오로-1H-인돌-3-일)아크릴산(JXL040)

[0421] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.62 (s, 2H).

[0422] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.8, 163.0 (d, $J_{c-f} = 239.4$ Hz), 162.9 (d, $J_{c-f} = 248.6$ Hz), 160.4 (d, $J_{c-f} = 239.4$ Hz), 145.5, 141.3, 136.8, 135.2, 124.6, 121.1, 118.4, 111.3, 111.1, 110.3, 104.0 (t, $J_{c-f} = 25.2$ Hz), 98.7 (d, $J_{c-f} = 26.5$ Hz), 96.9, 49.6.

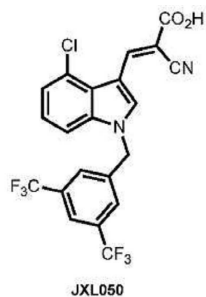


[0423]

[0424] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-6-플루오로-1H-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL041)

[0425] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (app. s, 3H), 8.01 (dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (dt, $J = 9.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H).

[0426] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.7, 159.9 (d, $J_{c-f} = 264.6$ Hz), 145.8, 140.2, 136.8, 135.3, 131.1 (q, $J_{c-f} = 33.3$ Hz), 129.1, 124.5, 123.6 (q, $J_{c-f} = 273.7$ Hz), 122.5, 121.2, 118.4, 111.4 (d, $J_{c-f} = 25.2$ Hz), 110.4, 98.6 (d, $J_{c-f} = 27.2$ Hz), 96.7, 49.4.



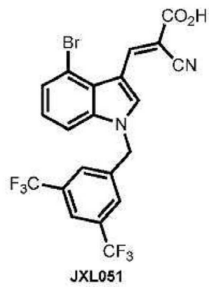
[0427]

[0428] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-클로로-1H-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL050)

[0429] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32

(m, 2H), 5.86 (s, 2H).

[0430] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.7, 146.7, 140.0, 138.0, 135.6, 131.1 (q, $J_{\text{c-f}} = 33.1$ Hz), 129.1, 125.6, 125.1, 124.7, 124.5, 123.7, 123.6 (q, $J_{\text{c-f}} = 273.7$ Hz), 122.5, 111.6, 109.9, 96.7, 49.6.

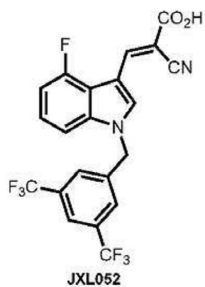


[0431]

[0432] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-브로모-1*H*-인돌-3-일)-2-시아노아크릴산(JXL051)

[0433] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.07 (app. s, 3H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H).

[0434] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.7, 146.3, 140.0, 138.0, 135.8, 131.0 (q, $J_{\text{c-f}} = 33.1$ Hz), 129.1, 127.9, 125.4, 124.9, 123.7 (q, $J_{\text{c-f}} = 273.2$ Hz), 122.5, 118.2, 113.6, 122.1, 110.2, 96.6, 49.5.

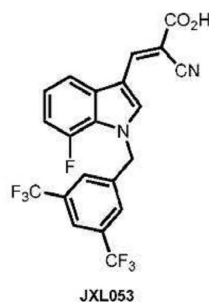


[0435]

[0436] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2-시아노아크릴산(JXL052)

[0437] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 (app. s, 3H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.1, 8.2$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H).

[0438] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.5, 155.7 (d, $J_{\text{c-f}} = 239.4$ Hz), 146.5, 140.1, 138.8, 134.5, 131.1 (q, $J_{\text{c-f}} = 33.0$ Hz), 129.0, 125.1 (d, $J_{\text{c-f}} = 7.6$ Hz), 124.7, 123.6 (q, $J_{\text{c-f}} = 273.5$ Hz), 122.5, 118.1, 116.1 (d, $J_{\text{c-f}} = 18.5$ Hz), 108.8, 108.5, 97.2, 49.7.



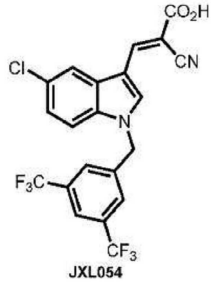
[0439]

[0440] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2-시아노아크릴산(JXL053)

[0441] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (br. s, 1H), 8.48 (br. s, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.89 (br. s, 2H),

7.78 (br. s, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.22 (br. s, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 5.89 (s, 2H).

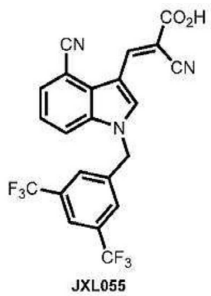
[0442] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.6, 159.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.7$ Hz), 145.6, 141.0, 136.2, 132.1, 130.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.0$ Hz), 128.4, 123.9, 123.8, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.3$ Hz), 122.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.9$ Hz), 118.1, 115.8, 110.6, 110.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.9$ Hz), 97.3, 52.0.



[0443] (E)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-5-클로로-1H-인돌-3-일)-2-시아노아크릴산(JXL054)

[0445] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.83 (s, 2H).

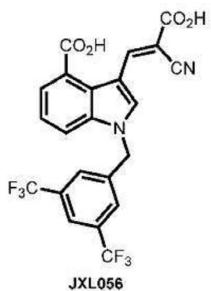
[0446] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.7, 145.7, 140.2, 135.9, 135.1, 131.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.0$ Hz), 129.3, 129.0, 127.9, 124.4, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz), 122.5, 119.5, 118.4, 113.6, 109.9, 96.9, 49.5.



[0447] (E)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-시아노-1H-인돌-3-일)-2-시아노아크릴산(JXL055)

[0449] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.09 (m, 4H), 7.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H).

[0450] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.4, 144.4, 139.9, 136.7, 131.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.0$ Hz), 129.7, 129.2, 126.6, 124.3, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.7$ Hz), 122.7, 118.6, 117.9, 117.8, 109.3, 101.7, 98.1, 49.5.

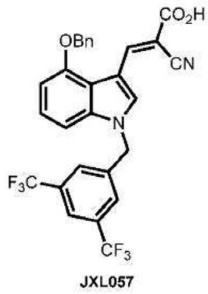


[0451] (E)-1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-3-(2-카복시-2-시아노비닐)-1H-인돌-4-카복실산(JXL056)

[0453] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (br. s, 1H), 8.88 (br. s, 1H), 8.05 (app. s, 3H), 7.94 (br. s, 1H),

7.76 (br. s, 1H), 7.37 (br. s, 1H), 5.85 (s, 2H).

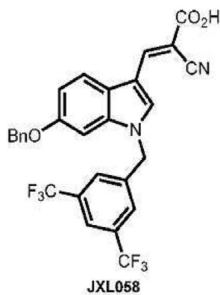
[0454] ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 169.3, 165.0, 150.6, 140.2, 137.7, 136.0, 131.1 (q, J_{c-f} = 33.0 Hz), 129.0, 125.9, 125.2, 124.7, 123.6 (q, J_{c-f} = 273.7 Hz), 123.5, 122.5, 118.3, 116.1, 110.1, 96.4, 49.3.



[0455]
[0456] (E)-3-(4-(벤질옥시)-1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL057)

[0457] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.54 (br. s, 3H), 7.37 (br. s, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.28 (s, 2H).

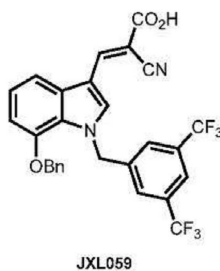
[0458] ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 165.0, 153.7, 148.6, 140.5, 137.9, 133.4, 131.2 (q, J_{c-f} = 32.8 Hz), 128.9, 128.8, 128.1, 127.5, 125.4, 124.7, 123.6 (q, J_{c-f} = 273.7 Hz), 122.3, 118.5, 117.0, 110.5, 105.6, 105.2, 95.5, 70.0, 49.5.



[0459]
[0460] (E)-3-(6-(벤질옥시)-1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL058)

[0461] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (m, 6H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.09 (s, 2H).

[0462] ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 165.0, 156.7, 146.1, 140.5, 137.5, 137.3, 134.3, 131.0 (q, J_{c-f} = 32.8 Hz), 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 126.9, 123.6 (q, J_{c-f} = 273.4 Hz), 122.4, 121.9, 118.5, 113.3, 110.5, 96.8, 95.6, 70.2, 49.2.

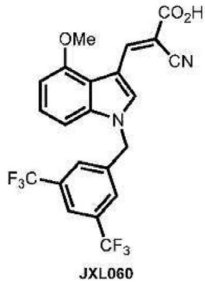


[0463]
[0464] (E)-3-(7-(벤질옥시)-1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL059)

[0465] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (br. s, 1H), 8.45 (br. s, 1H), 7.97 (br. s, 1H), 7.60 (br. s, 2H),

7.51 (br. s, 1H), 7.25 (br. s, 2H), 7.16 (br. s, 2H), 6.91 (br. s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.13 (s, 2H).

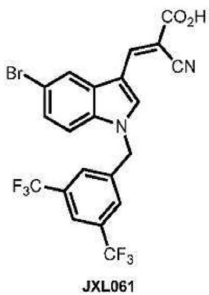
[0466] ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 164.8, 146.6, 145.7, 142.3, 136.6, 135.4, 130.7 (q, J_{c-f} = 32.8 Hz), 130.5, 128.8, 128.4, 128.0, 127.5, 125.7, 124.1, 123.6 (q, J_{c-f} = 273.7 Hz), 121.8, 118.3, 111.8, 110.3, 107.1, 96.2, 70.3, 52.4.



[0467] (E)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-메톡시-1H-인돌-3-일)-2-시아노아크릴산(JXL060)

[0469] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.24 (app. s, 2H), 6.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

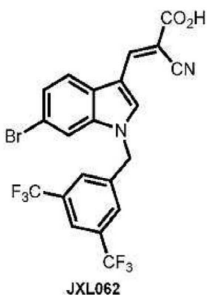
[0470] ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 165.0, 154.8, 148.6, 140.5, 137.8, 133.3, 131.0 (q, J_{c-f} = 32.8 Hz), 128.9, 125.4, 123.6 (q, J_{c-f} = 273.7 Hz), 122.5, 118.5, 116.8, 110.5, 105.0, 104.3, 95.3, 56.2, 49.5.



[0471] (E)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-5-브로모-1H-인돌-3-일)-2-시아노아크릴산(JXL061)

[0473] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.64 (app. s, 1H), 7.44 (app. s, 1H), 5.82 (s, 2H).

[0474] ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 164.7, 145.3, 140.3, 135.5, 135.3, 131.1 (q, J_{c-f} = 32.8 Hz), 129.8, 128.9, 127.0, 124.7, 123.6 (q, J_{c-f} = 274.0 Hz), 122.5, 122.3, 118.5, 113.9, 109.9, 97.7, 49.5.

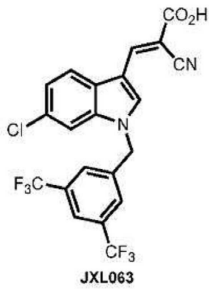


[0475] (E)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-6-브로모-1H-인돌-3-일)-2-시아노아크릴산(JXL062)

[0477] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.2

Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H).

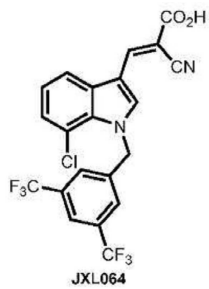
[0478] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.7, 145.6, 140.2, 137.4, 135.3, 131.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz), 129.1, 127.0, 125.9, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz), 122.5, 121.5, 118.2, 117.2, 114.8, 110.3, 96.9, 49.3.



[0479]
[0480] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-6-클로로-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL063)

[0481] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 8.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H).

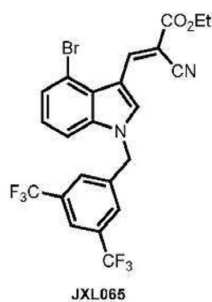
[0482] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.7, 145.6, 140.2, 137.0, 135.4, 131.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz), 129.2, 129.0, 126.7, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz), 123.3, 122.5, 121.2, 118.2, 111.9, 110.3, 97.0, 49.3.



[0483]
[0484] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-7-클로로-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL064)

[0485] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.14 (s, 2H).

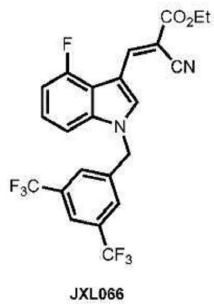
[0486] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.5, 145.1, 142.1, 136.9, 131.5, 131.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz), 127.6, 126.1, 124.1, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz), 122.5, 122.0, 118.8, 118.0, 116.9, 110.3, 97.9, 51.8.



[0487]
[0488] 에틸 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-브로모-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴레이트(JXL065)

[0489] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

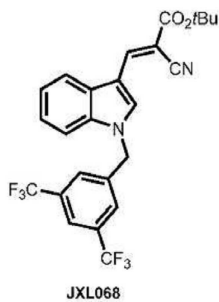
- [0490] ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 163.4, 146.9, 137.6, 137.4, 134.3, 132.7 (q, J_{c-f} = 33.9 Hz), 128.2, 126.7, 125.6, 125.1, 122.8 (q, J_{c-f} = 273.4 Hz), 122.7, 118.0, 114.9, 111.8, 109.9, 96.3, 62.2, 50.6, 14.3.



- [0491] 에틸 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-플루오로-1H-인돌-3-일)-2-시아노아크릴레이트(JXL066)

- [0493] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

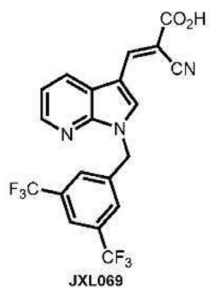
- [0494] ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 163.1, 157.4 (d, J = 243.9 Hz), 147.4, 138.2 (d, J = 10.1 Hz), 137.8, 133.2, 132.7 (q, J_{c-f} = 33.9 Hz), 126.7, 125.3, 122.8 (q, J_{c-f} = 273.4 Hz), 122.7, 117.9, 116.9 (d, J_{c-f} = 17.6 Hz), 110.0, 109.0 (d, J_{c-f} = 19.5 Hz), 106.6, 97.1, 62.2, 50.7, 14.3.



- [0495] tert-부틸 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-2-시아노아크릴레이트(JXL068)

- [0497] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 1.59 (s, 9H).

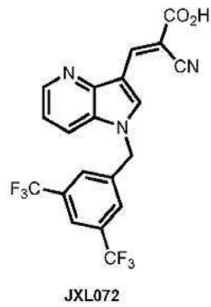
- [0498] ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 144.7, 138.2, 135.9, 133.0, 132.7 (q, J_{c-f} = 32.8 Hz), 128.6, 126.7, 124.5, 123.0, 122.9 (q, J_{c-f} = 277.2 Hz), 122.6, 119.0, 118.2, 111.1, 110.4, 97.7, 82.9, 50.4, 28.1.



- [0499] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-시아노아크릴산(JXL069)

- [0500] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-시아노아크릴산(JXL069)
- [0501] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.47 (m, 3H), 8.09 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H).

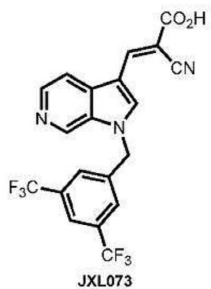
- [0502] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 185.9, 164.6, 147.8, 146.1, 145.5, 141.0, 135.2, 131.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz), 129.4, 126.9, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz), 122.3, 120.1, 119.1, 118.2, 97.1, 47.8.



- [0503]
- [0504] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL072)

- [0505] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 5.87 (s, 2H).

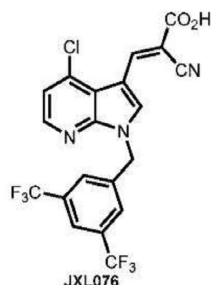
- [0506] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.5, 145.9, 144.2, 140.1, 135.9, 131.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz), 129.6, 129.2, 124.7, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz), 122.5, 120.0, 119.5, 117.9, 110.1, 97.2, 49.8.



- [0507]
- [0508] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL073)

- [0509] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.11 (app. s, 2H), 5.95 (s, 2H).

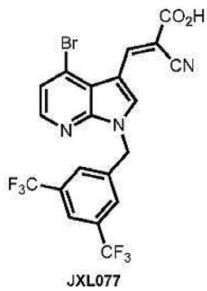
- [0510] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.5, 145.5, 140.7, 139.9, 138.1, 134.5, 133.6, 131.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz), 129.4, 127.2, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz), 122.7, 118.0, 114.6, 109.7, 97.9, 49.8.



- [0511]
- [0512] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL076)

- [0513] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.04 (br. s, 1H), 7.47 (br. s, 1H), 5.85 (s, 2H).

- [0514] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.4, 148.7, 145.8, 145.7, 140.2, 136.1, 135.3, 131.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz), 129.5, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz), 122.4, 120.4, 117.7, 116.8, 108.2, 98.1, 48.2.



- [0515]
- [0516] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-브로모-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL077)

- [0517] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H).

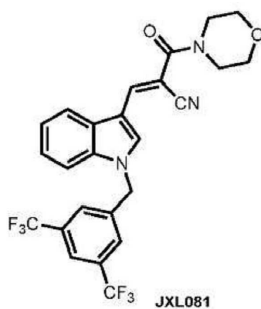
- [0518] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.4, 148.2, 145.5, 145.3, 140.2, 135.4, 131.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz), 129.6, 124.9, 123.7, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz), 122.4, 118.4, 117.7, 108.6, 97.9, 48.2.



- [0519]
- [0520] 메틸 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴레이트(JXL078)

- [0521] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

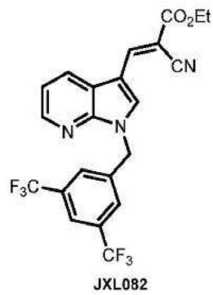
- [0522] ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 145.8, 138.1, 136.0, 133.5, 132.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz), 128.6, 126.8, 124.7, 123.9, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz), 123.2, 119.1, 118.0, 111.2, 110.5, 95.4, 53.0, 50.5.



- [0523]
- [0524] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1*H*-인돌-3-일)-2-(몰폴린-4-카보닐)아크릴로나이트릴(JXL081)

- [0525] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.56 (app. s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.77 (br. s, 8H).

[0526] ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 145.2, 138.4, 135.8, 132.7 (q, $J_{\text{c-f}} = 34.0$ Hz), 131.8, 128.4, 126.8, 125.0, 124.5, 123.1 (q, $J_{\text{c-f}} = 273.3$ Hz), 122.8, 121.8, 119.0, 118.6, 111.4, 110.3, 98.1, 66.7, 50.3, 50.0.

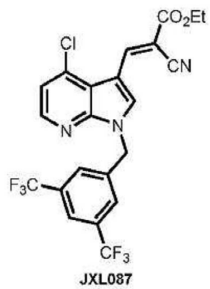


[0527]

[0528] 에틸 (E)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-시아노아크릴레이트 (JXL082)

[0529] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (dd, $J = 4.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0530] ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.3, 147.6, 145.7, 145.0, 138.5, 132.7, 132.3 (q, $J_{\text{c-f}} = 33.6$ Hz), 127.9, 127.7, 123.1 (q, $J_{\text{c-f}} = 273.3$ Hz), 122.5, 120.3, 119.0, 117.6, 109.4, 97.0, 62.3, 48.3, 14.3.

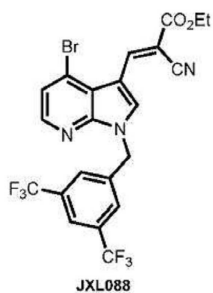


[0531]

[0532] 에틸 (E)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-시아노아크릴레이트 (JXL087)

[0533] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0534] ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.0, 148.5, 146.2, 145.4, 138.1, 137.4, 133.1, 132.4 (q, $J_{\text{c-f}} = 33.7$ Hz), 128.0, 122.9 (q, $J_{\text{c-f}} = 273.4$ Hz), 122.6, 121.8, 117.6, 117.2, 109.7, 97.8, 62.4, 48.6, 14.3.



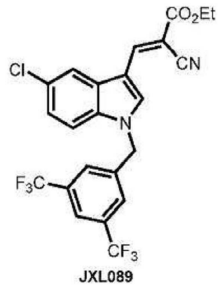
[0535]

[0536] 에틸 (E)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-시아노아크릴

레이트(JXL088)

[0537] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0538] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.1, 148.1, 145.7, 145.1, 138.1, 137.4, 133.4, 132.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz), 123.7, 122.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz), 122.6, 119.7, 117.6, 110.0, 101.4, 97.4, 62.4, 48.6, 14.3.

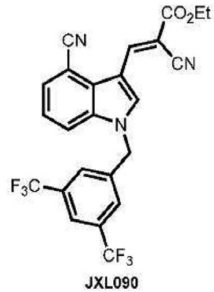


[0539]

[0540] 에틸 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-5-클로로-1*H*-인돌-3-일)-2-시아노아크릴레이트(JXL089)

[0541] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0542] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.2, 144.8, 137.7, 134.3, 134.1, 132.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz), 129.7, 129.3, 126.7, 125.1, 122.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz), 122.7, 118.9, 117.7, 111.6, 110.6, 96.9, 62.3, 50.6, 14.3.

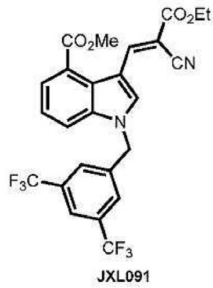


[0543]

[0544] 에틸 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-시아노-1*H*-인돌-3-일)-2-시아노아크릴레이트(JXL090)

[0545] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0546] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 144.3, 137.3, 136.2, 135.1, 132.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz), 129.4, 127.3, 126.7, 124.1, 123.0, 122.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz), 117.9, 117.5, 115.4, 110.7, 103.5, 98.6, 62.4, 50.6, 14.3.



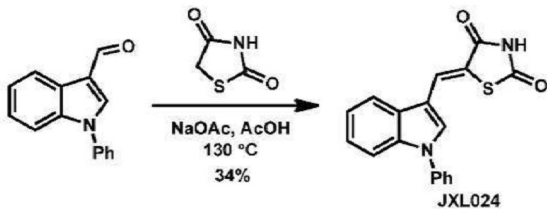
[0547]

[0548] 메틸 (E)-1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-3-(2-시아노-3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-1H-인돌-4-카복실레이트(JXL091)

[0549] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0550] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 163.5, 150.1, 137.8, 137.2, 134.9, 132.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz), 126.7, 125.8, 125.1, 123.6, 122.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz), 122.7, 121.7, 118.0, 114.6, 111.3, 96.4, 62.1, 52.6, 50.5, 14.3.

[0551] JXL024의 합성에 대한 실험 상세



[0552]

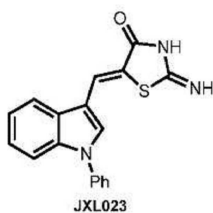
[0553] AcOH(3ml) 중 1-페닐-1H-인돌-3-카르보알데하이드(0.4 mmol, 90mg)의 용액에 티아졸리딘-2,4-다이온(1당량, 0.4 mmol, 46.8mg) 및 NaOAc(3당량, 98mg)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 환류 하에 24시간 동안 교반하였다. 21°C로 냉각시킨 후, 이 반응 혼합물을 진공 여과에 의해 여과시키고, AcOH(3ml×3) 및 물(5ml×3)에 의해 세척하였다. 진공에 의한 건조 후, 목적하는 생성물을 생서시켰다. 수율: 34%, 44mg.

[0554] (Z)-5-((1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-다이온(JXL024)

[0555] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz DMSO-d_6) δ 7.98 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (app. d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.62 (app. t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H).

[0556] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 172.5, 169.5, 138.4, 136.2, 130.5, 129.9, 128.3, 128.2, 125.0, 124.6, 122.4, 121.5, 121.4, 119.6, 113.0, 111.5.

[0557] 이하의 화합물들: JXL067, JXL070, JXL072, JXL074, JXL075는 JXL024에 대해서 기재된 것과 유사한 경로에 의해 합성하였다.



[0558]

[0559] (Z)-2-이미노-5-((1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸렌)티아졸리딘-4-온(JXL023)

[0560] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.94 (br. s, 1H), 9.33 (br. s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.64 (m, 10H).

[0561] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 180.9, 174.8, 172.5, 138.6, 136.2, 130.5, 129.3, 128.1, 126.3, 124.8, 124.5, 122.2, 120.3, 119.7, 113.5, 111.5.

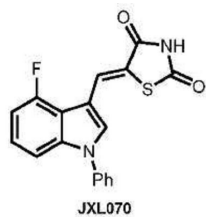


[0562]

[0563] (Z)-5-((1-(3,5-bis(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)메틸렌)-2-이미노티아졸리딘-4-온(JXL067)

[0564] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (br. s, 3H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 5.76 (s, 2H).

[0565] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 180.0, 174.9, 141.4, 136.5, 131.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz), 130.4, 128.5, 127.9, 125.1, 123.8, 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Hz), 122.1, 121.7, 120.8, 119.3, 111.8, 111.3, 48.9.

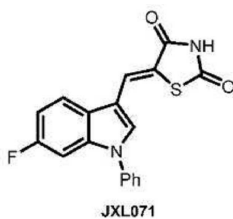


[0566]

[0567] (Z)-5-((4-플루오로-1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-다이온(JXL070)

[0568] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (br. s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.12 (m, 1H).

[0569] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 168.0, 167.7, 156.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.7$ Hz), 138.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.1$ Hz), 137.9, 130.8, 130.5, 128.8, 125.5, 125.4, 124.3, 120.0, 116.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.9$ Hz), 110.7, 108.5, 108.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.9$ Hz).



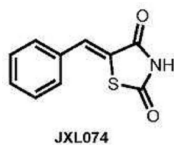
[0570]

[0571] (Z)-5-((6-플루오로-1-페닐-1H-인돌-3-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-다이온(JXL071)

[0572] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.06 (app. s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H).

[0573] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 168.0, 167.7, 160.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.7$ Hz), 138.0, 136.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.6$ Hz),

131.0, 130.6, 128.5, 125.0, 124.8, 123.5, 121.3 (d, $J_{c-f} = 10.0$ Hz), 120.0, 112.6, 111.1 (d, $J_{c-f} = 18.9$ Hz), 98.2 (d, $J_{c-f} = 18.9$ Hz).

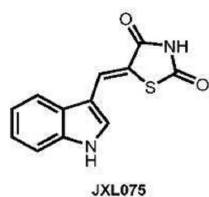


[0574]

[0575] (Z)-5-벤질리텐티아졸리딘-2,4-다이온(JXL074)

[0576] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.60 (br. s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (app. d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.51 (app. t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.46 (m, 1H).

[0577] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 168.4, 167.8, 133.5, 132.3, 130.9, 130.5, 129.8, 124.0.



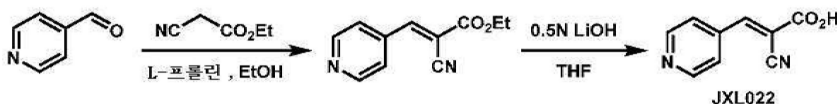
[0578]

[0579] (Z)-5-((1H-인돌-3-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-다이온(JXL075)

[0580] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.28 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H).

[0581] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 168.2, 167.8, 136.7, 129.1, 127.3, 125.0, 123.5, 121.5, 118.8, 116.7, 112.9, 110.9.

[0582] JXL022의 합성에 대한 실험 상세



[0583]

[0584] 에탄올(1ml) 중 4-피리딘카복살데하이드(1 mmol, 107mg)의 용액에 에틸 2-사이아노아세테이트(1.3당량, 1.3 mmol, 140 μ l) 및 L-프롤린(40 mol%, 0.4 mmol, 58mg)을 첨가하였다. 이 반응물을 21 $^{\circ}$ C에서 12시간 동안 교반하고, 황색 고체가 점차로 석출되었다. 반응 완료 후, 빙랭수(2ml)를 반응 바이알에 첨가하였다. 고체를 부흐너 깔때기 여과에 의해 분리시키고, 물(2ml \times 3)로 세척하고 건조시켜 목적하는 생성물인 에틸 (E)-2-사이아노-3-(피리딘-4-일)아크릴레이트를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

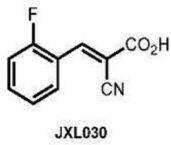
[0585] THF(2ml) 중 (E)-2-사이아노-3-(피리딘-4-일)아크릴레이트(0.21 mmol, 42.4mg)의 용액에 0.5N LiOH 용액(3당량, 0.4 mmol, 0.8ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 21 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타낸 반응 완료 후에, THF를 증발시켰다. 진한 HCl을 적가하여, pH가 1보다 낮게 될 때까지 이 반응 혼합물을 산성화시킨 한편, 황색 고체가 석출되었다. 이 반응 혼합물에 빙랭수(5ml)를 첨가하고, 고체를 부흐너 깔때기 여과에 의해 분리시키고 물(5ml \times 3)로 세척하였다. 진공에 의해 건조 후에, 고체를 2ml의 용매 혼합물(헥산/EtOAc = 5:1)로 5 내지 10회 세척하고 비극성 불순물이 사라질 때까지 TLC에 의해 모니터링하였다. 최종적으로, 생성물의 순도는 NMR에 의해 체크하였다. 수율: 64%, 23.4mg.

[0586] 에틸 (E)-2-사이아노-3-(피리딘-4-일)아크릴레이트(JXL022)

[0587] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0588] ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161.2, 152.0, 151.0, 137.9, 123.2, 114.2, 108.2, 63.2, 14.0.

[0589] 이하의 화합물들: JXL030, JXL031, JXL032, JXL033, JXL034, JXL042, JXL43, JXL044, JXL045, JXL046, JXL047, JXL048, JXL049는 JXL022에 대해서 기재된 것과 유사한 경로에 의해 합성하였다.

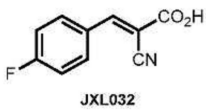


[0590]

[0591] (*E*)-2-사이아노-3-(2-플루오로페닐)아크릴산(JXL030)

[0592] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H).

[0593] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 162.9, 161.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 256.2$ Hz), 145.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.8$ Hz), 135.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.2$ Hz), 128.7, 124.7, 119.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.9$ Hz), 115.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 114.9, 105.9.

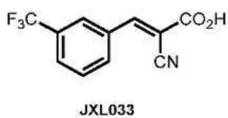


[0594]

[0595] (*E*)-2-사이아노-3-(4-플루오로페닐)아크릴산(JXL032)

[0596] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.29 (m, 2H).

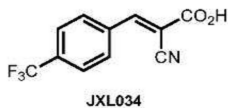
[0597] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 165.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 255.2$ Hz), 163.5, 153.1, 133.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.3$ Hz), 128.3, 116.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.4$ Hz), 115.3, 103.2.



[0598]

[0599] (*E*)-2-사이아노-3-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아크릴산(JXL033)

[0600] ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (app. t, $J = 7.8$ Hz, 1H).

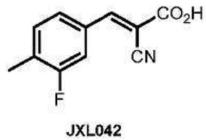


[0601]

[0602] (*E*)-2-사이아노-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아크릴산(JXL034)

[0603] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H).

[0604] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 162.8, 152.6, 135.4, 133.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.9$ Hz), 131.0, 125.7, 123.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.2$ Hz), 114.8, 106.7.

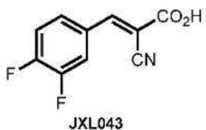


[0605]

[0606] (*E*)-2-사이아노-3-(3-플루오로-4-메틸페닐)아크릴산(JXL042)

[0607] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

[0608] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163.6, 160.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 244.6$ Hz), 153.5, 133.0, 131.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.5$ Hz), 130.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 17.6$ Hz), 127.2, 117.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.9$ Hz), 116.4, 104.5, 15.0.



[0609]

[0610] (*E*)-2-사이아노-3-(3,4-다이플루오로페닐)아크릴산(JXL043)

[0611] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94 (br. s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

[0612] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163.3, 152.3, 152.2 (dd, $J_{\text{C-F}} = 255.4, 12.6$ Hz), 149.9 (dd, $J_{\text{C-F}} = 248.2, 12.6$ Hz), 129.8, 128.8, 120.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 17.6$ Hz), 119.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 17.6$ Hz), 116.3, 105.8.

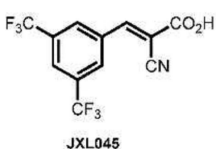


[0613]

[0614] (*E*)-2-사이아노-3-(2,4-다이플루오로페닐)아크릴산(JXL044)

[0615] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14.2 (br. s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.35 (dt, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H).

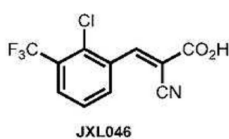
[0616] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 165.5 (dd, $J_{\text{C-F}} = 255.8, 12.6$ Hz), 163.1, 161.9 (dd, $J_{\text{C-F}} = 270.5, 12.6$ Hz), 145.1, 131.1, 117.0, 115.9, 113.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.7$ Hz), 106.8, 105.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 26.5$ Hz).



[0617]

[0618] (*E*)-3-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-2-사이아노아크릴산(JXL045)

[0619] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

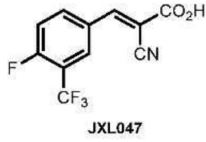


[0620]

[0621] (*E*)-3-(2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-사이아노아크릴산(JXL046)

[0622] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.75 (app. t, $J = 7.9$ Hz, 1H).

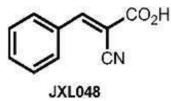
[0623] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162.6, 150.5, 134.4, 133.5, 132.1, 131.2, 128.9, 128.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 30.2$ Hz), 123.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.1$ Hz) 115.1, 111.1.



[0624] (E) -2-사이아노-3-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)아크릴산(JXL047)

[0626] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.75 (m, 1H).

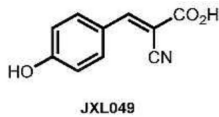
[0627] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163.3, 161.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 262.1$ Hz), 152.2, 137.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.1$ Hz), 130.5, 129.3, 122.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.8$ Hz), 118.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz), 118.2 (qd, $J_{\text{C-F}} = 32.9, 12.6$ Hz), 116.2, 106.3.



[0628] (E) -2-사이아노-3-페닐아크릴산(JXL048)

[0630] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.59 (m, 3H).

[0631] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163.7, 154.9, 133.6, 132.0, 131.1, 129.8, 116.5, 104.3.

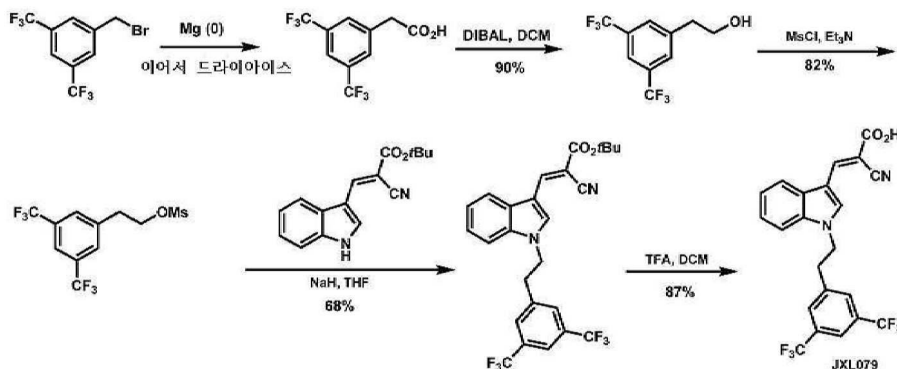


[0632] (E) -2-사이아노-3-(4-하이드록시페닐)아크릴산(JXL049)

[0634] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

[0635] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164.2, 163.0, 153.7, 133.6, 122.8, 117.2, 116.3, 99.2.

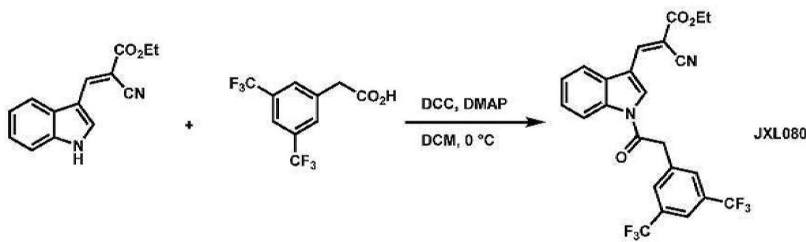
[0636] JXL079의 합성에 대한 실험 상세



[0637]

- [0638] Mg 분말(10 mmol, 240mg) 및 교반 바(stir bar)를 수용하는 플라스크를 밀봉하고 진공배기시키고 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이 반응 플라스크에 무수 다이에틸 에터(32ml) 및 비스(트라이플루오로메틸)벤질 브로마이드(8 mmol, 1.46ml)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 교반하고 30분 동안 환류시키고, 이어서 이 반응 플라스크에 분쇄된 드라이아이스 분말(5g)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응은 TLC에 의해 나타낸 바와 같이 완료되었다. 여분의 Mg 분말을 여과 제거하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사에 1N HCl(20ml)을 첨가하고, 석출물을 여과시키고 건조시켜 목적하는 카복실산을 제공하였다.
- [0639] 교반 바를 수용하는 플라스크를 밀봉하고, 진공 배기시키고 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이 플라스크에 무수 다이클로로메탄(20ml) 및 DIBAL(헥산 중 1M, 6 mmol, 6ml)을 첨가하였다. 78°C에서 이 반응 플라스크에 건조 다이클로로메탄(10ml)에 용해시킨 조질의 카복실산(2 mmol, 544mg)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응은 TLC에 의해 나타낸 바와 같이 완결되었고, 이어서 포화 염화암모늄(10ml)을 첨가함으로써 반응 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(20ml × 3)으로 추출하고, 유기상을 합하여 회전증발기 상에서 증발시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 **2-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)에탄-1-올**(수율: 90%, 464mg)을 제공하였다.
- [0640] 다이클로로-메탄(2ml) 중 2-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)에탄-1-올(0.2 mmol, 51.6mg)의 용액에 트리아에틸아민(0.22 mmol, 31 μ l) 및 염화메실(MsCl, 0.2 mmol, 17 μ l)을 0°C에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후, 반응은 TLC에 의해 나타낸 바와 같이 완료되었다, 개방된 플라스크 위에 공기를 흐르게 함으로써 용매를 제거하였다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 **3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐 메탄설포네이트**(수율: 82%, 55.1mg)를 제공하였다.
- [0641] NaH(60%, 0.22 mmol, 8.8mg) 및 교반 바를 수용하는 플라스크를 밀봉하고, 진공 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이 반응 플라스크에 무수 THF(3ml)와, THF(2ml) 중 *tert*-부틸 (*E*)-2-사이아노-3-(1*H*-인돌-3-일)아크릴레이트(0.2 mmol, 53.6mg)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 2ml의 THF 중 3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐 메탄설포네이트(0.164 mmol, 55.1mg)를 첨가하였다. 이 반응물을 24시간 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl 용액으로 반응 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(4ml × 3)으로 추출하고 유기상을 합하여 회전증발기 상에서 증발시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물인 *tert*-부틸 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노-아크릴레이트(수율: 68%, 69mg)를 제공하였다.
- [0642] 다이클로로메탄(2ml) 중 메틸 *tert*-부틸 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴레이트(0.1 mmol, 50.8mg)의 용액에 트라이플루오로아세트산(3당량, 0.3 mmol, 34 μ l)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 21°C에서 30분 동안 교반하였고, 황색 고체가 석출되었다. 반응이 TLC에 의해 나타낸 바와 같이 완결된 후에, 개방된 플라스크 위에 공기를 흐르게 함으로써 반응 용매를 증발시켰다. 고체를 2ml의 용매 혼합물(헥산/EtOAc = 5:1)로 5 내지 10회 세척하고, 비극성 불순물이 모두 사라질 때까지 TLC에 의해 모니터링하였다. 최종적으로, 생성물의 순도는 NMR에 의해 체크하였다. 수율: 87%, 39mg.
- [0643] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL079)
- [0644] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 4.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H).
- [0645] ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ 165.3, 145.3, 141.1, 136.1, 133.6, 131.3 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 129.3, 128.3, 123.7, 123.3 (q, *J*_{C-F} = 272.5 Hz), 122.3, 120.3, 118.1, 117.6, 110.6, 109.6, 94.1, 47.8, 35.0.

[0646] JXL080의 합성에 대한 실험 상세



[0647]

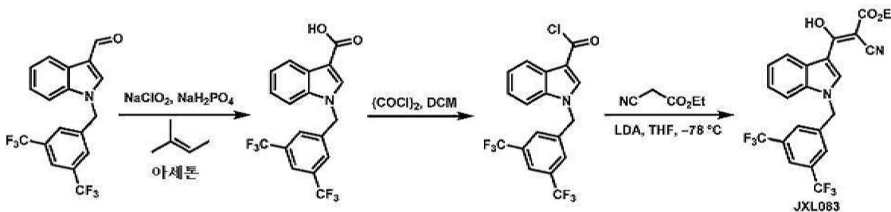
[0648] 다이클로로메탄(5ml) 중 에틸 (*E*)-2-사이아노-3-(1*H*-인돌-3-일)아크릴레이트(0.5 mmol, 112mg)의 용액에 2-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산(0.55 mmol, 150mg), DMAP(촉매량, 6mg) 및 DCC(0.5 mmol, 103mg)을 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 21℃가 되도록 하고 하룻밤 교반하였다. 백색 석출물을 여과시키고, 얻어진 용액을 진공 중 농축시켰다. 고체를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(수율: 78%, 192.6mg)을 제공하였다.

[0649] 에틸 (*E*)-3-(1-(2-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)아세틸)-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴레이트(JXL080)

[0650] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0651] ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 162.2, 144.2, 135.6, 134.4, 132.3 (q, *J*_{c-f} = 33.6 Hz), 130.1, 129.8, 128.8, 127.8, 127.3, 125.5, 123.1 (q, *J*_{c-f} = 273.3 Hz), 118.3, 117.1, 117.0, 115.9, 101.8, 62.8, 41.9, 14.3.

[0652] JXL083의 합성에 대한 실험 상세



[0653]

[0654] 아세톤(60ml) 중 1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1*H*-인돌-3-카복시알데하이드(10 mmol, 3.71g)의 용액에 6 ml 물 중 2-메틸-2-부텐(9ml), NaH₂PO₄(3당량, 4.4g) 및 NaClO₂(6.6 mmol, 6g)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 21℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 TLC에 의해 나타난 바와 같이 완결된 후에, 반응 용매를 회전증발기 위에서 증발시켰다. 조질의 재료를 에틸 아세테이트(30ml) 및 물(30ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(30ml×3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 회전증발기 위에서 증발시켰다. 고체를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1*H*-인돌-3-카복시산(수율: 89%, 3.44g)을 제공하였다.

[0655] 앞서의 단계로부터의 카복시산(5 mmol, 1935mg)을 수용하고 있는 교반 바를 가진 100ml 둥근 바닥 플라스크를 밀봉하고, 진공 배기하고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이 플라스크에 50ml의 다이클로로메탄 및 염화옥살릴(25 mmol, 2.1ml)을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 21℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 진공에 의해 증발시키고 얻어진 화합물은 다음 단계에 사용되었다.

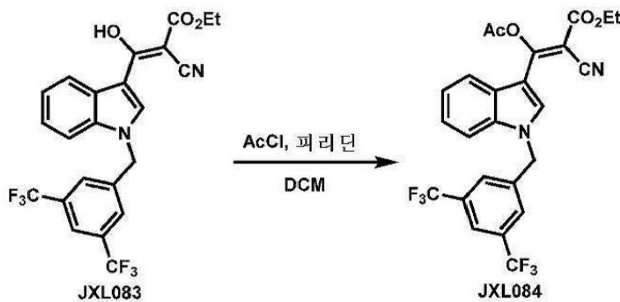
[0656] 교반 바를 가진 100ml 둥근 바닥 플라스크를 밀봉하고, 진공 배기하고 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이 플라스크에 다이아이소프로필아민(5.5 mmol, 765μl) 및 THF(10ml)를 첨가하고, 이것을 78℃로 냉각시켰다. 이 플라스크에 nBuLi(헥산 중 2.5M, 5 mmol, 2ml)를 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반한 후에, 이 플라스크에 THF(10ml) 중 에틸 2-사이아노아세테이트(5 mmol, 590μl)의 용액을 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물에 THF(5ml) 중 염화아실(앞서의 단계로부터의 5 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 1시간 후에, 수성 1M HCl 용액(10ml)을 첨가함으로써 반응을 중지시키고, 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하였

다. 유기상을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 회전증발기에 의해 증발시켰다. 고체를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물인 **에틸 (Z)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-2-시아노-3-하이드록시아크릴레이트(JXL083)**(수율: 80%, 1.93g)를 첨가하였다.

[0657] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 14.61 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 7.0$ 1.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0658] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 179.1, 172.2, 138.1, 136.0, 135.7, 132.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.6$ Hz), 126.9, 124.5, 123.7, 123.6, 122.6, 122.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz), 121.8, 118.3, 110.1, 109.6, 73.1, 62.3, 50.4, 14.3.

[0659] JXL084의 합성에 대한 실험 상세

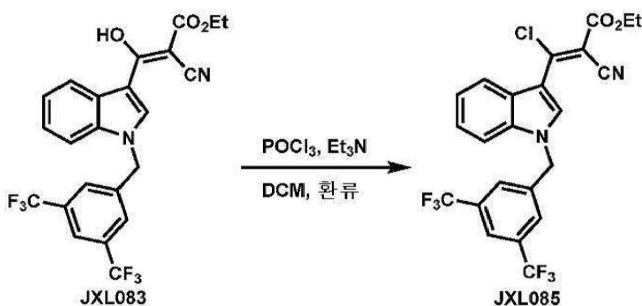


[0660] 다이클로로메탄(10ml) 중 **JXL083**(0.5 mmol, 240mg)의 용액에 피리딘(0.5 mmol, 40 μ l) 및 염화아세트(1.0 mmol, 84 μ l)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, TLC는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 개방된 플라스크 위에 공기를 흐르게 함으로써 반응 용매를 증발시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물인 **에틸 (Z)-3-아세톡시-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-2-시아노아크릴레이트(JXL084)**(수율: 86%, 225mg)를 제공하였다.

[0662] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0663] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 161.4, 137.7, 136.2, 135.5, 132.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.9$ Hz), 127.0, 126.7, 124.6, 123.6, 122.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz), 122.7, 121.8, 117.7, 110.7, 109.8, 89.3, 61.8, 50.5, 29.7, 21.3, 14.2.

[0664] JXL085의 합성에 대한 실험 상세

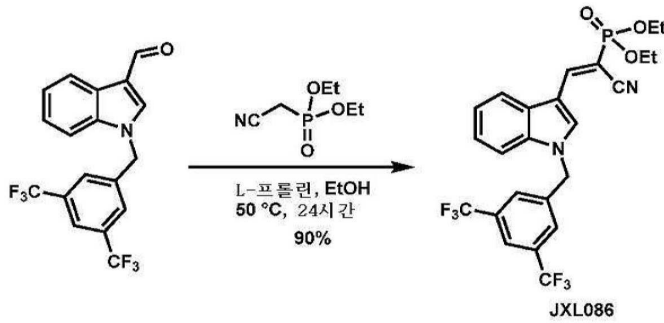


[0665] 다이클로로메탄(10ml) 중 **JXL083**(0.5 mmol, 240mg)의 용액에 트리에틸아민(1.0 mmol, 139.5 μ l) 및 염화포스포릴(0.55 mmol, 520 μ l)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 환류 하에 교반하고, TLC는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 개방된 플라스크 위에 공기를 흐르게 함으로써 반응 용매를 증발시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물인 **에틸 (Z)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-3-클로로-2-시아노아크릴레이트(JXL085)**(수율: 84%, 210mg)를 제공하였다.

[0667] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0668] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 161.0, 155.6, 138.1, 136.2, 135.4, 133.4, 132.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz), 127.1, 126.6, 124.5, 124.3, 122.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz), 121.5, 115.8, 122.1, 110.4, 102.5, 62.4, 50.0, 13.9.

[0669] JXL086의 합성에 대한 실험 상세



[0670]

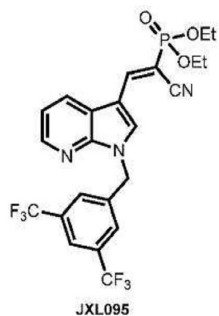
[0671] 다이에틸 (E)-2-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-1-사이아노비닐)포스포네이트(JXL086)

[0672] 에탄올(3ml) 중 1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-카복살데하이드(1 mmol, 371mg)의 용액에 다이에틸 사이아노비닐포스포네이트(1.3당량, 1.3 mmol, 204 μ l) 및 L-프롤린(40 mol%, 0.4 mmol, 58mg)을 첨가하였다. 이 반응물을 50°C에서 24시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타낸 바와 같이 반응의 완결 후에, 개방된 플라스크 위에 공기를 흐르게 함으로써 반응 용매를 증발시켰다. 고체를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 JXL086(수율: 90%, 477mg)을 제공하였다.

[0673] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 19.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.21 (m, 4H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

[0674] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 149.8, 138.3, 135.8, 132.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz), 132.6, 128.2, 126.8, 124.5, 123.0, 122.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz), 122.5, 119.0, 117.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.3$ Hz), 112.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 18.9$ Hz), 110.3, 91.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 207.9$ Hz), 63.2, 50.4, 16.3.

[0675] JXL095는 JXL086과 유사한 경로에 의해 합성하였다.



[0676]

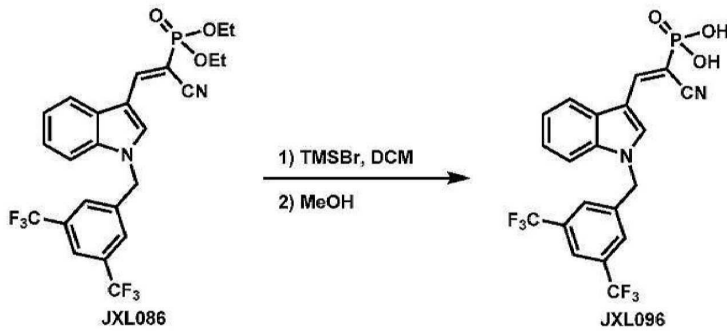
[0677] 다이에틸 (E)-2-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-사이아노비닐)포스포네이트(JXL095)

[0678] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 19.5$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.32 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

[0679] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 149.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.2$ Hz), 147.4, 145.6, 138.6, 132.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz),

132.0, 127.9, 127.8, 123.0 (q, $J_{c-f} = 273.4$ Hz), 122.4, 119.9, 118.9, 117.4 (d, $J_{c-p} = 11.3$ Hz), 110.5 (d, $J_{c-p} = 19.5$ Hz), 92.8 (d, $J_{c-p} = 205.1$ Hz), 63.4, 48.3, 16.3.

[0680] JXL096의 합성에 대한 실험 상세



[0681]

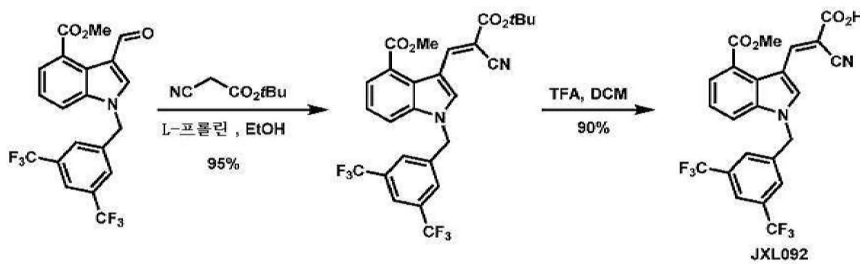
[0682] (*E*)-2-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1*H*-인돌-3-일)-1-사이아노비닐)포스폰산(JXL096)

[0683] 다이클로로메탄(2ml) 중 JXL086(30mg, 0.057 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 브로모트라이메틸실란(40μl, 0.3 mmol)을 아르곤 하에 적가하였다. 이 혼합물을 21°C까지 가온시키고, 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 이어서 얻어진 잔사를 메탄올(2ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 21°C에서 2시간 동안 교반하였다. 진공 하에 모든 휘발성 물질을 증발시켜 인산 JXL096(수율: 92%, 25mg)을 제공하였다.

[0684] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 19.6$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 5.75 (s, 2H).

[0685] ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ 146.7 ($J_{c-p} = 7.2$ Hz), 140.2, 136.1, 132.1, 131.9 (q, $J_{c-f} = 33.7$ Hz), 128.0, 127.2, 123.8, 122.3, 123.2 (q, $J_{c-f} = 273.4$ Hz), 121.4, 118.2, 117.4 (d, $J_{c-p} = 11.3$ Hz), 111.5 ($J_{c-p} = 18.4$ Hz), 110.5, 94.6 (d, $J_{c-p} = 201.2$ Hz), 49.1.

[0686] JXL092의 합성에 대한 실험 상세



[0687]

[0688] 에탄올(3ml) 중 메틸 1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-3-폼일-1*H*-인돌-4-카복실레이트(1 mmol, 429mg)의 용액에 *tert*-부틸 2-사이아노아세테이트(1.3당량, 1.3 mmol, 183μl) 및 L-프롤린(40 mol%, 0.4 mmol, 58mg)을 첨가하였다. 이 반응물을 21°C에서 12시간 동안 교반하고, 황색 고체가 점차로 석출되었다. 반응 완료 후, 이 반응물에 병행수(2ml)를 첨가하였다. 고체를 부호너 깔때기 여과에 의해 분리시키고, 물(2ml×3)로 세척하고 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. 수율: 95%, 524mg.

[0689] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-4-(메톡시카보닐)-1*H*-인돌-3-일)-2-사이아노아크릴산(JXL092)

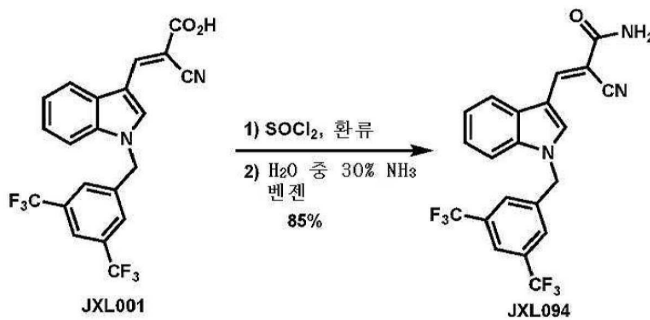
[0690] 다이클로로메탄(2ml) 중 메틸 (*E*)-1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-3-(3-(*tert*-부톡시)-2-사이아노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-1*H*-인돌-4-카복실레이트(0.5 mmol, 276mg)의 용액에 트라이플루오로아세트산(3당량, 1.5 mmol, 0.2ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 21°C에서 30분 동안 교반하였고, 황색 고체가 석출되었다. 반응이 TLC에 의해 나타낸 바와 같이 완결된 후에, 개방된 플라스크 위에 공기를 흐르게 함으로써 반응 용매를 증발시켰다. 고체를 2ml의 용매 혼합물(헥산/EtOAc = 5:1)에 의해 5 내지 10회 세척하고, 비극성 불순물이 모두 사라질 때까지 TLC에 의해 모니터링하였다. 최종적으로, 생성물의 순도는 NMR에 의해 체크하였다. 수율: 90%,

223mg.

[0691] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (app. t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

[0692] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 165.1, 149.5, 138.2, 137.2, 134.8, 132.3 (q, $J_{\text{c-f}} = 33.7$ Hz), 126.8, 126.2, 125.5, 124.8, 123.3, 122.8 (q, $J_{\text{c-f}} = 273.4$ Hz), 122.3, 118.2, 114.7, 110.9, 97.2, 52.4, 50.2.

[0693] JXL094의 합성에 대한 실험 상세



[0694]

[0695] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-2-시아노아크릴아마이드(JXL094)

[0696] (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-인돌-3-일)-2-시아노아크릴산 JXL001(0.1 mmol, 43.8mg)과 염화티오닐(0.5ml)의 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 진공 하에 농축 후, 얻어진 염화아실을 1ml의 벤젠에 용해시키고, 수중 30% 암모니아(1ml)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 21°C에서 24시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타난 바와 같이 반응의 완결 후에, 반응 용매를 진공 하에 증발시켰다. 고체를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 JXL094(수율: 85%, 37mg)를 제공하였다.

[0697] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 5.55 (s, 2H).

[0698] $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.0, 144.8, 138.1, 136.0, 132.7 (q, $J_{\text{c-f}} = 33.7$ Hz), 132.5, 128.6, 126.8, 126.1, 124.6, 123.1, 122.9 (q, $J_{\text{c-f}} = 273.4$ Hz), 122.6, 119.3, 111.3, 110.3, 96.1, 50.4.

[0699] 본 발명의 추가의 예시적인 화합물은 위에서 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0700] 실시예 2: 예시적인 화합물에 의한 상피세포의 치료

[0701] 이들 화합물이 세포의 락테이트 생산을 촉진시킬 수 있었는지를 결정하기 위하여, 본 발명자들은 배양된 상피세포를 화합물로 처리하고 노바 바이오메디칼 바이오프로파일 베이직 어날라이저를 사용해서 배양 배지에서 락테이트 수준을 측정하였다. 간단히 요약하면, 배양된 상피세포를 DMSO, UK-5099(또한 JXL001이라 지칭됨), 또는 본 명세서에 개시된 소정의 예시적인 화합물로 24 내지 30시간 동안 처리하고, 배지 락테이트 수준을 측정하고 세포수 및 실험의 지속기간에 대해서 정규화하여 세포의 락테이트 생산율(nmol 락테이트, 백만개 세포, 시간)을 획득하였다.

[0702] 처리된 세포의 락테이트 생산율을 도 8, 도 9 및 도 12에 도시한다. 본 개시내용에 기초하여 예상되는 바와 같이, 신규한 화합물의 대부분은, 이들이 UK-5099 유사체이므로, 증가된 락테이트 생산을 검증하였다. 또한, UK-5099 유사체에 의한 처리 후의 총 세포수는 도 13에 도시되어 있다. 화합물의 대부분은 세포에 의해 내성이 있었다. 별도의 검증을 수행하여 도 10에 나타난 바와 같이 화합물의 일부의 EC50을 계산하였다.

[0703] 실시예 3: 예시적인 화합물의 생체내 시험

[0704] 모발 주기에 대한 화합물의 효능을 결정하기 위하여, 마우스는 출생후 50일에 면도하고, 2주 동안 하루걸러 로션에 현탁된 본 명세서에 개시된 화합물과 함께 하루 걸러 국소 치료하고, 사진을 찍었다. 도 11에 나타난 바와 같이, 시험관내 어세이에서 락테이트 생산을 촉진시키는 능력을 나타낸 모든 유사체는 2주 과정에 걸쳐서 모발

성장을 자극시키는 것이 가능하였다.

[0705] **참고에 의한 편입**

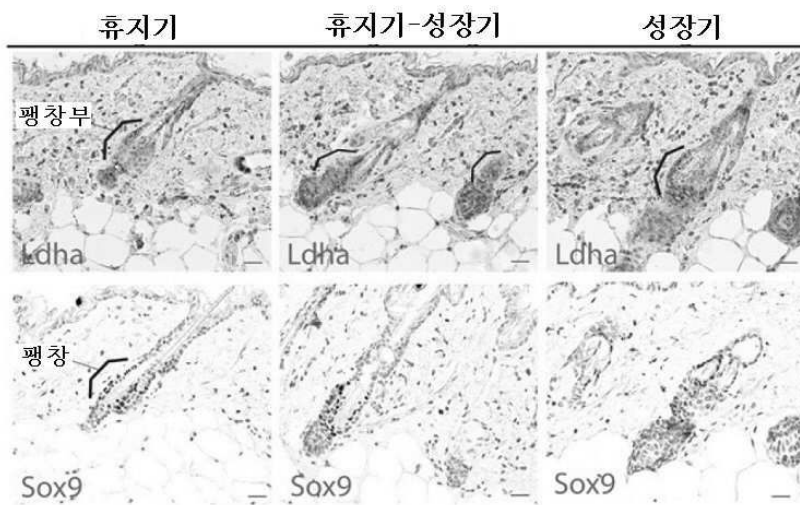
[0706] 본 명세서에 언급된 모든 간행물 특허는 마치 각각의 개별적인 간행물 또는 특허가 구체적으로 그리고 개별적으로 참고로 편입된 것으로 나타낸 것처럼 그들의 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다. 상충하는 경우에는, 본 명세서에서의 임의의 정의를 비롯하여 본 출원이 통제할 것이다.

[0707] **등가물**

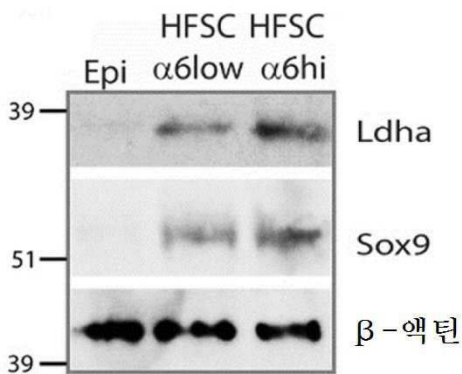
[0708] 본 발명의 구체적인 실시형태가 논의되었지만, 상기 명세서는 제한적이 아니라 예시적이다. 본 발명의 많은 변경이 본 명세서 및 이하의 청구범위를 검토할 때 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 본 발명의 등가물의 모든 범위와 함께 청구범위를, 그리고 이러한 변형과 함께 본 명세서를 참조하여 결정되어야 한다.

도면

도면1a



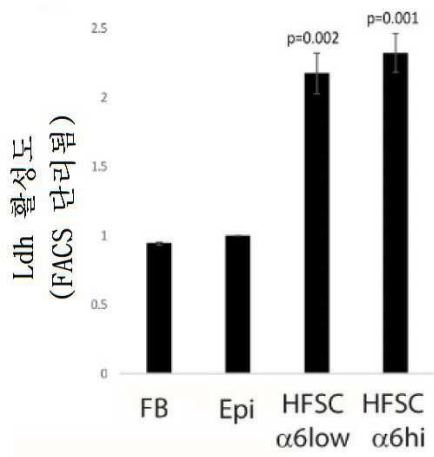
도면1b



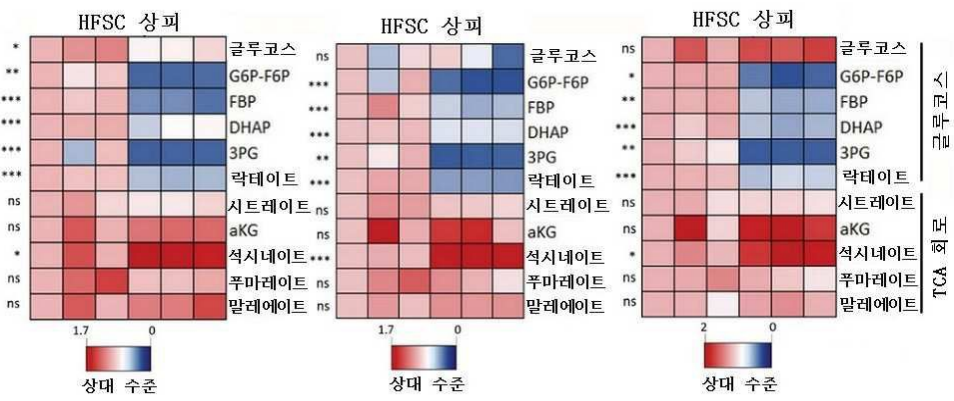
도면1c



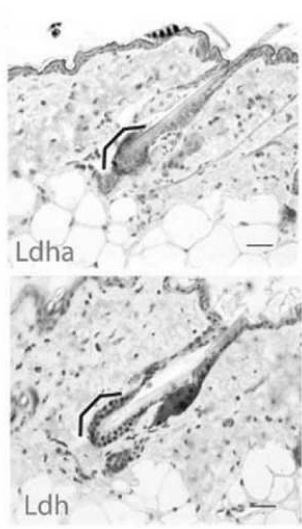
도면1d



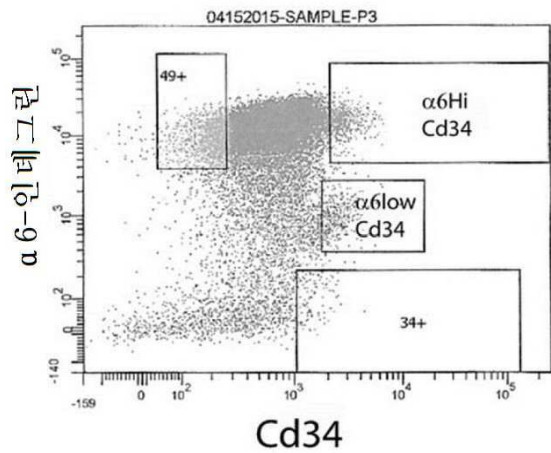
도면1e



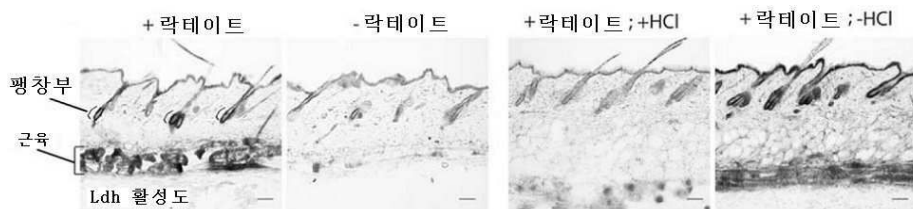
도면2a



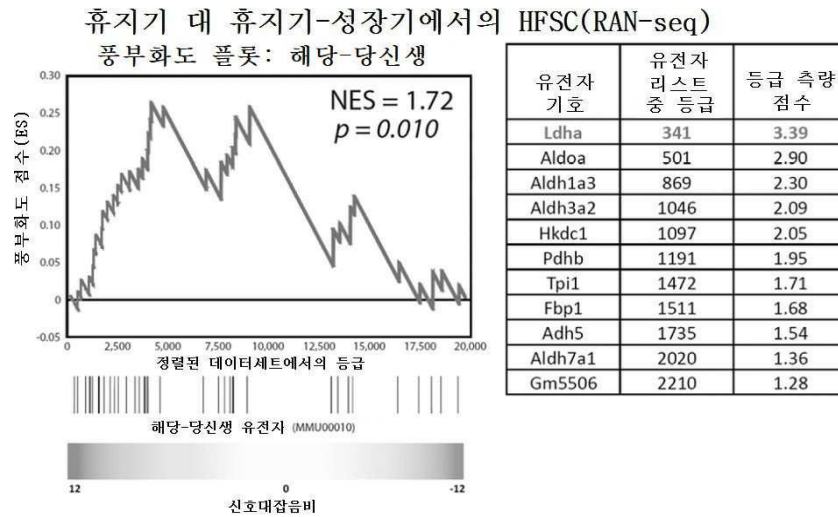
도면2b



도면2c

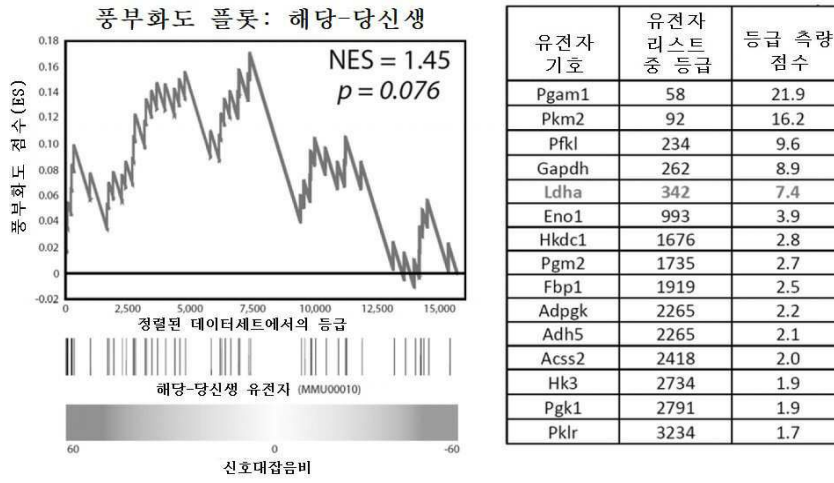


도면3a

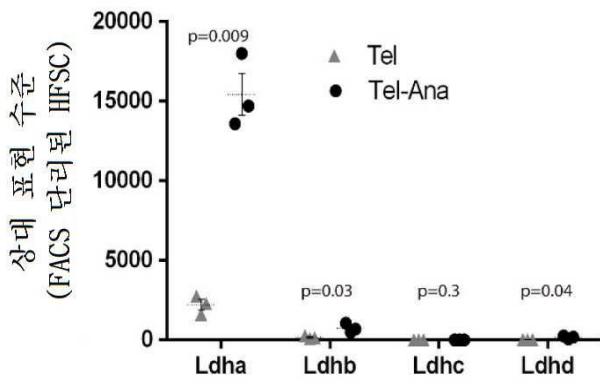


도면3b

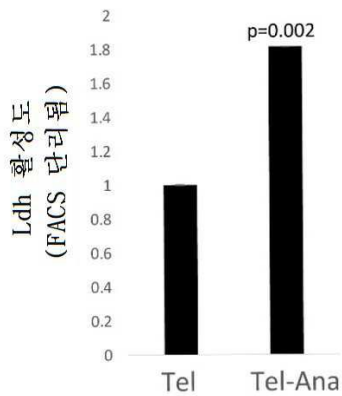
휴지기 대 휴지기-성장기에서의 HFSC(마이크로어레이)



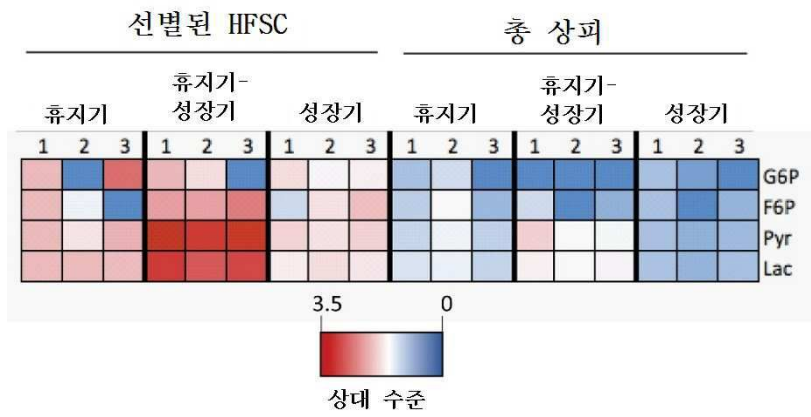
도면3c



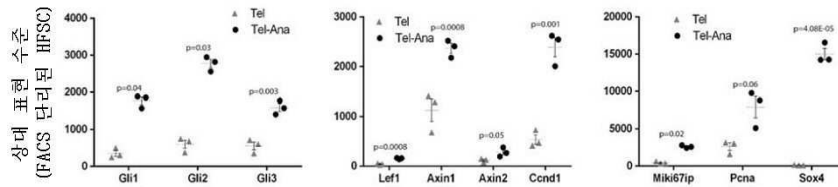
도면3d



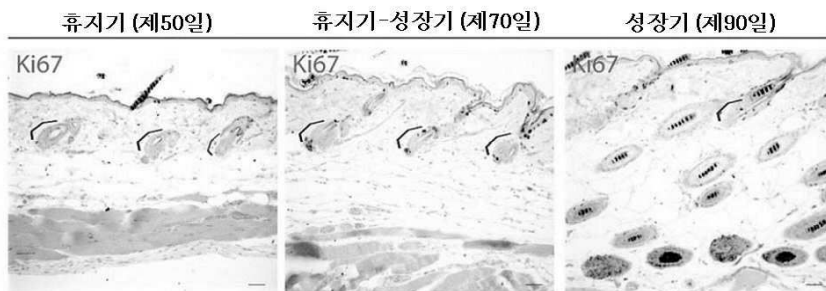
도면3e



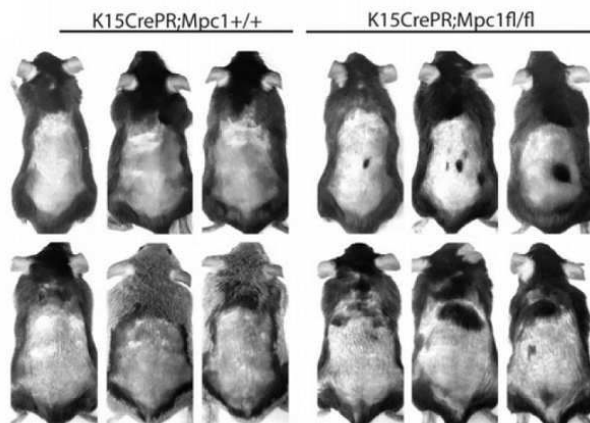
도면4a



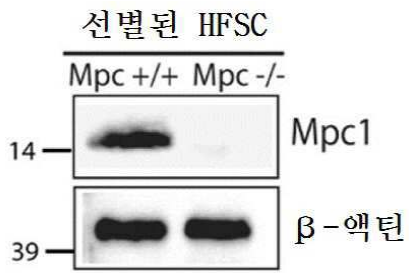
도면4b



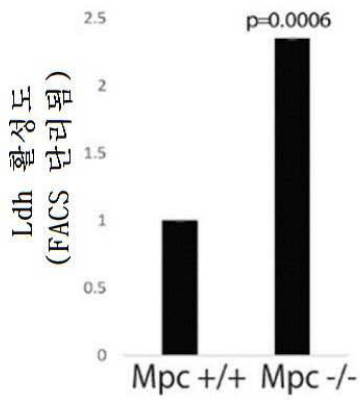
도면5a



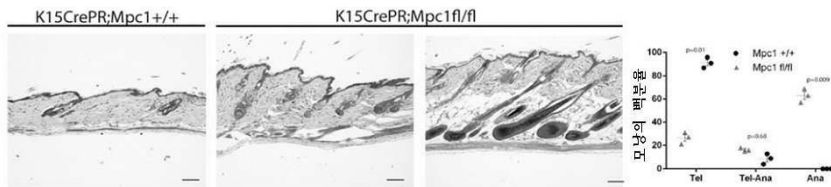
도면5b



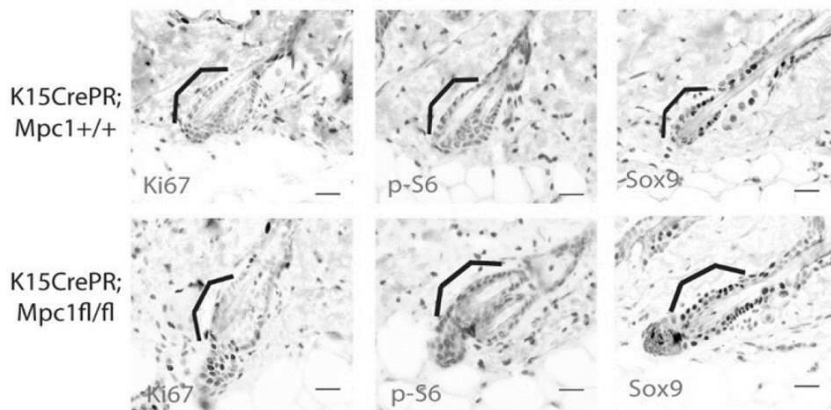
도면5c



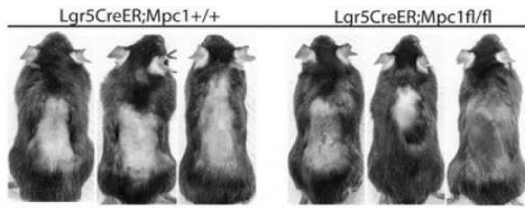
도면5d



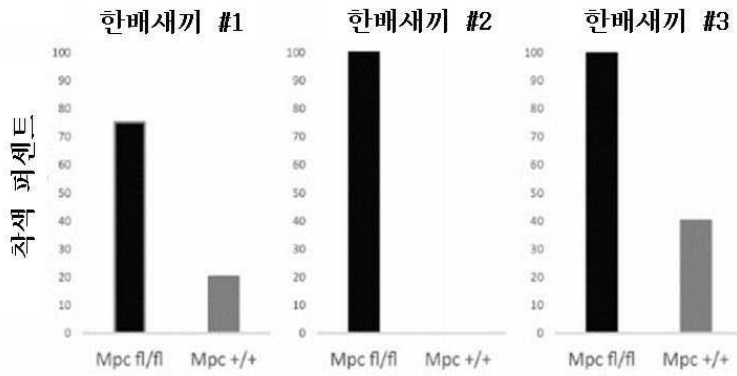
도면5e



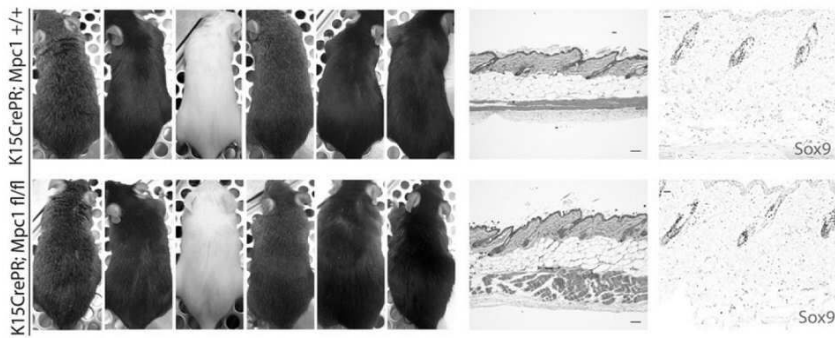
도면5f



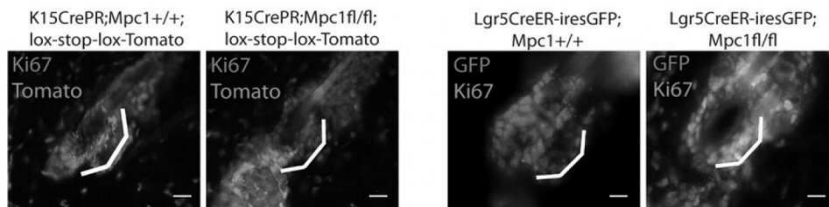
도면5g



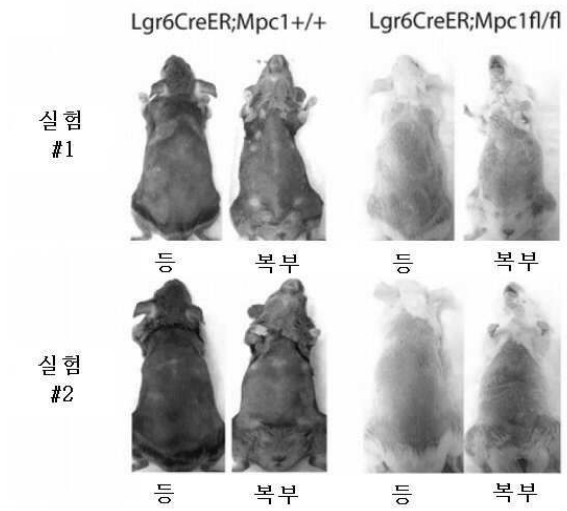
도면6a



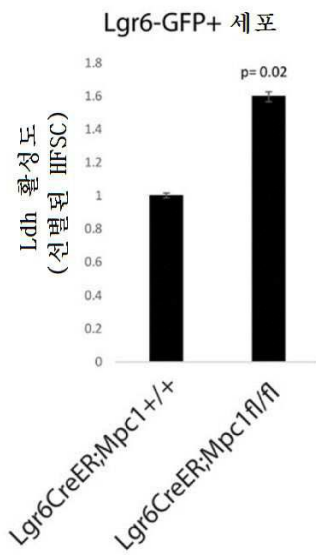
도면6b



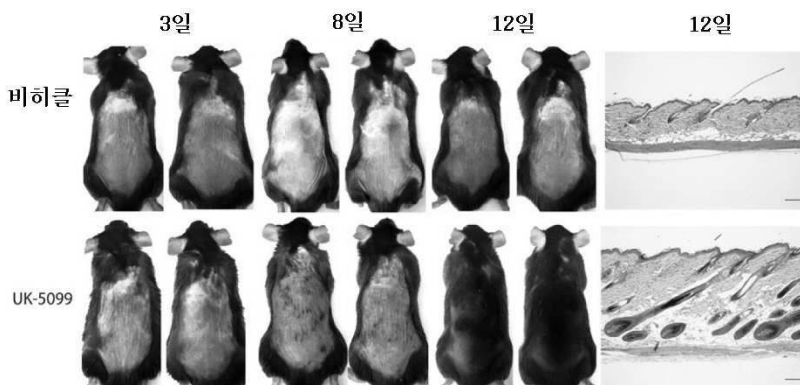
도면6c



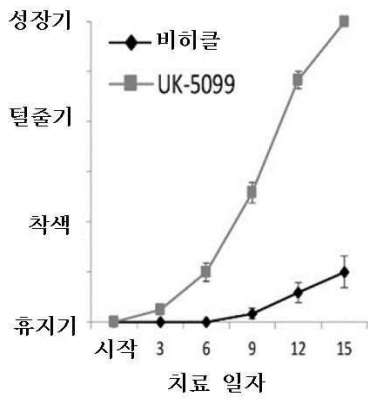
도면6d



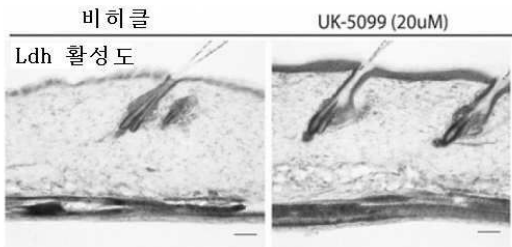
도면7a



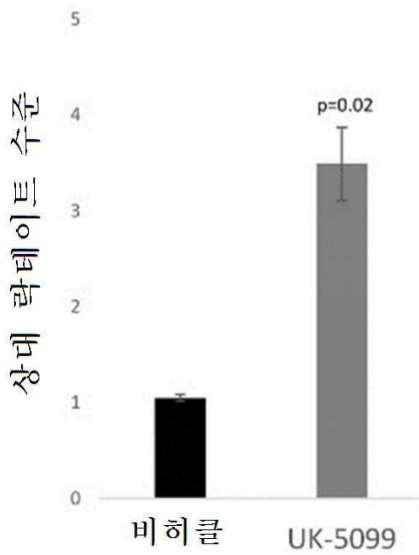
도면7b



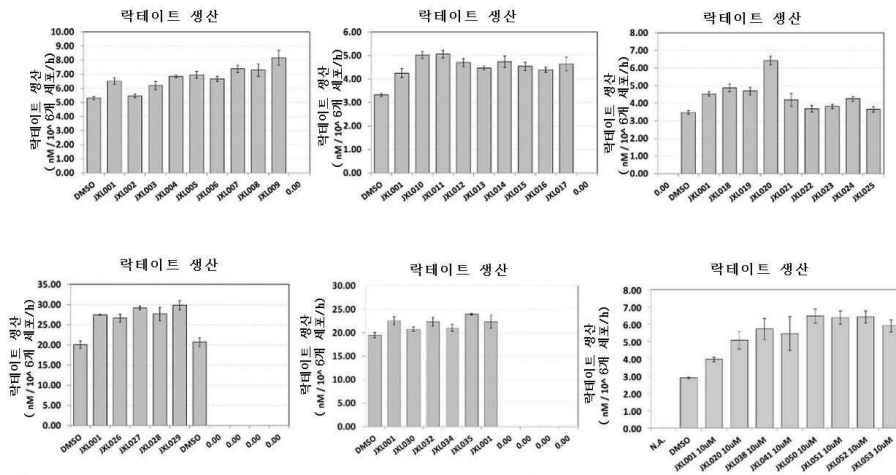
도면7c



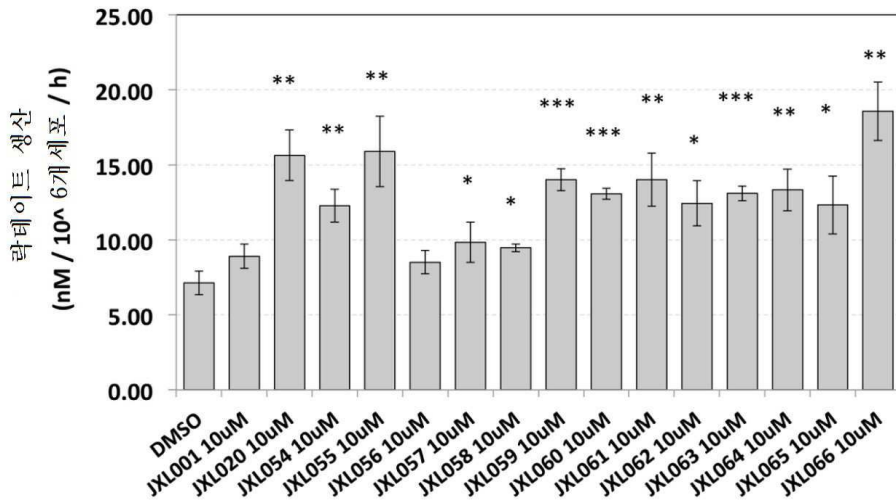
도면7d



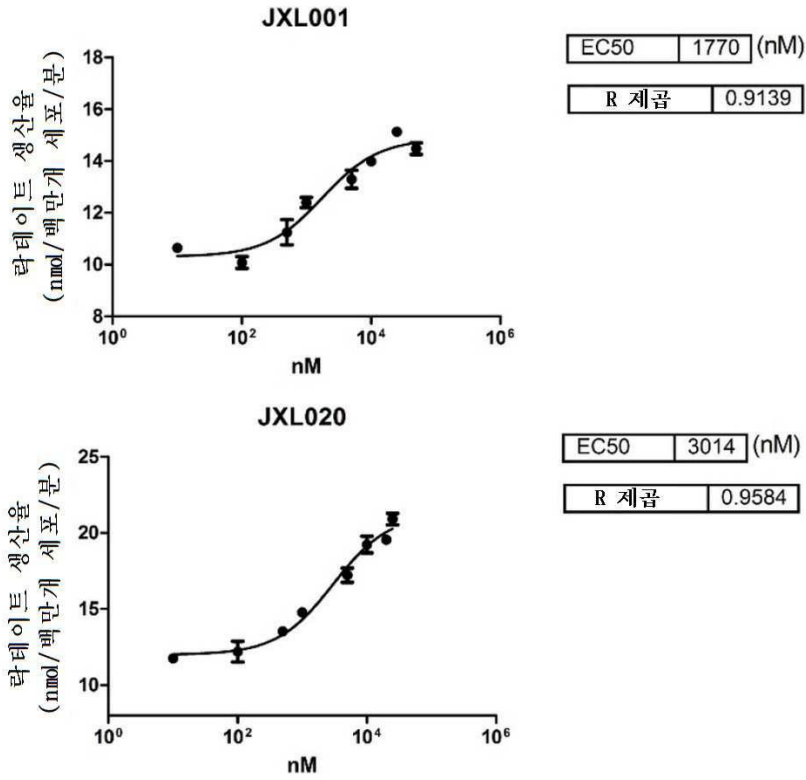
도면8



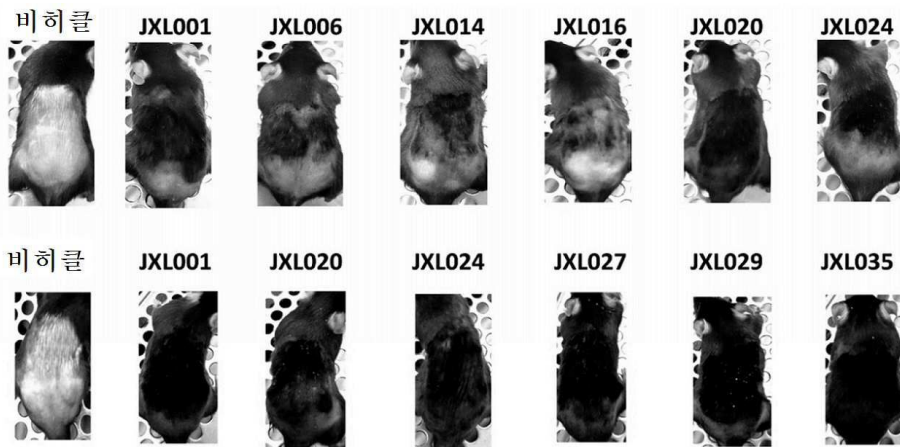
도면9



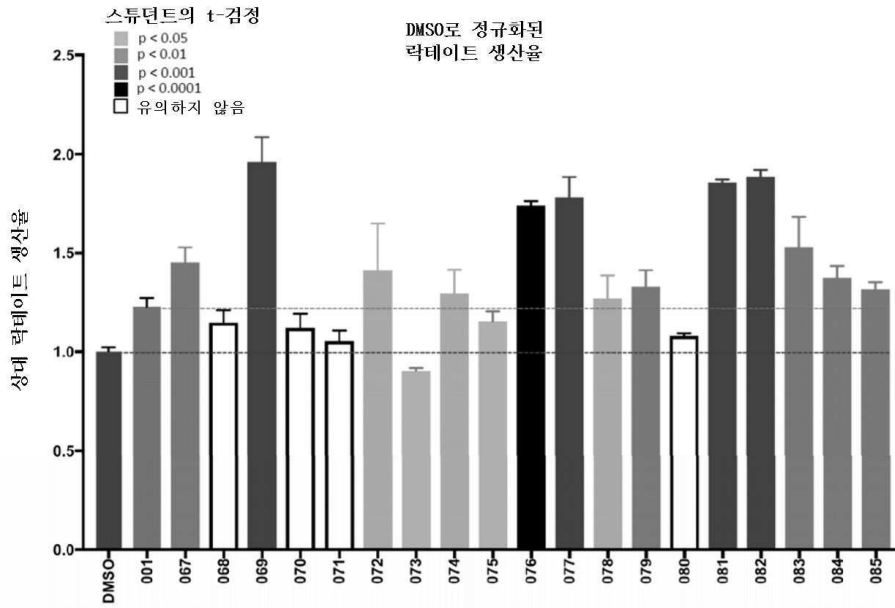
도면10



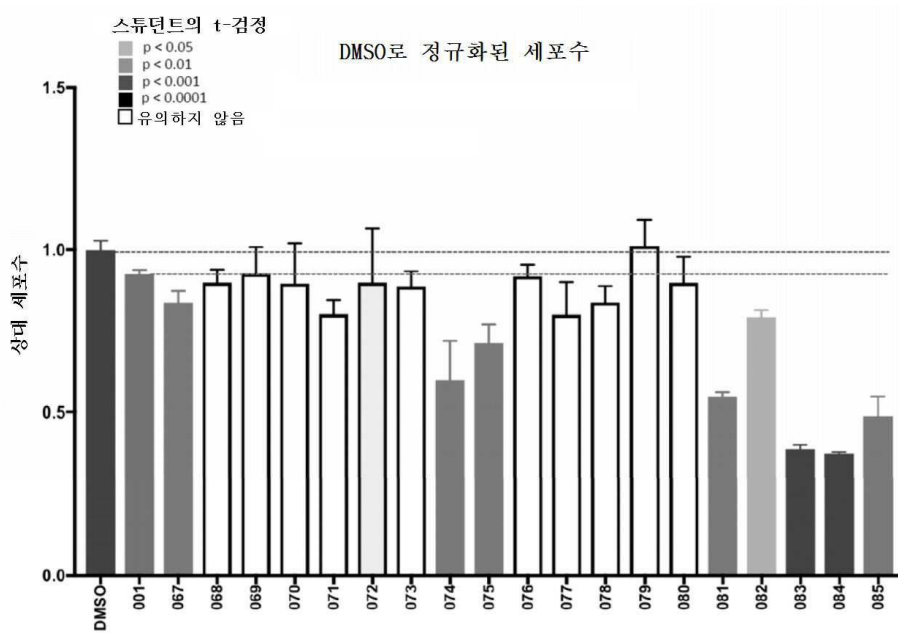
도면11



도면12

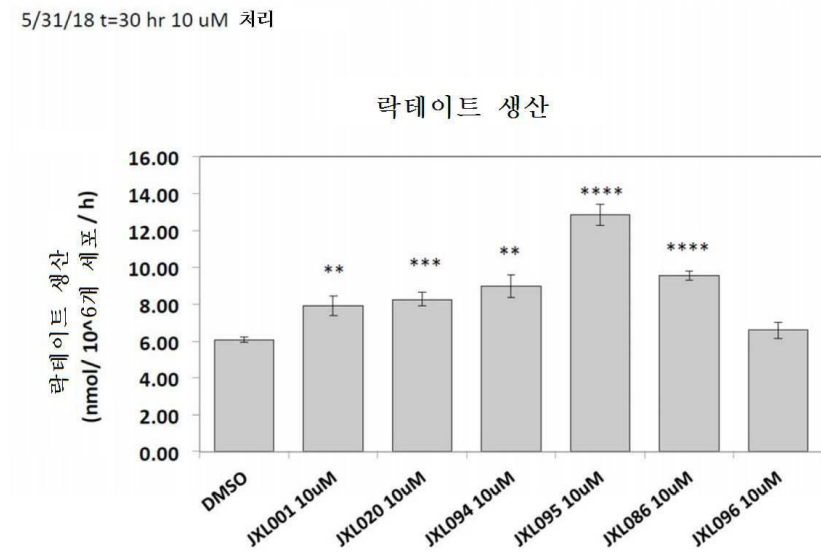


도면13



도면14

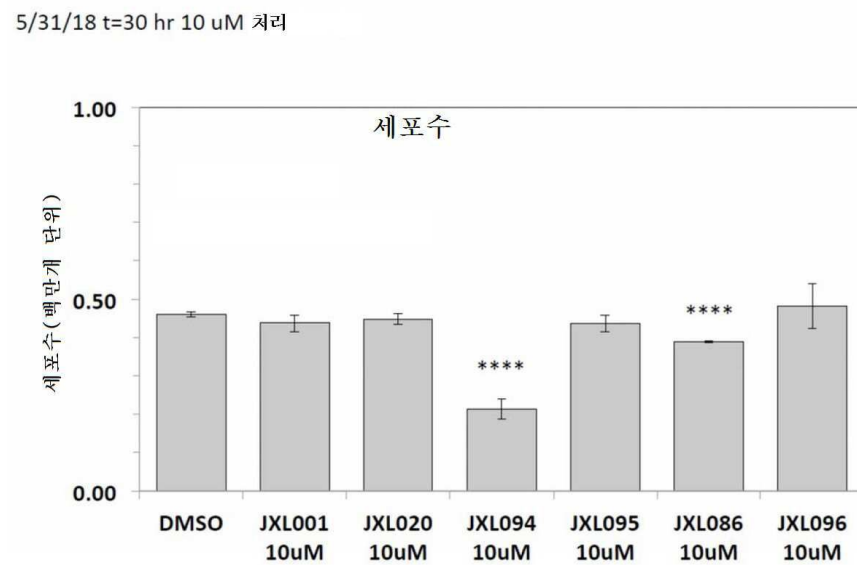
5/31/18 t=30 hr 10 uM 처리



t-검정: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001

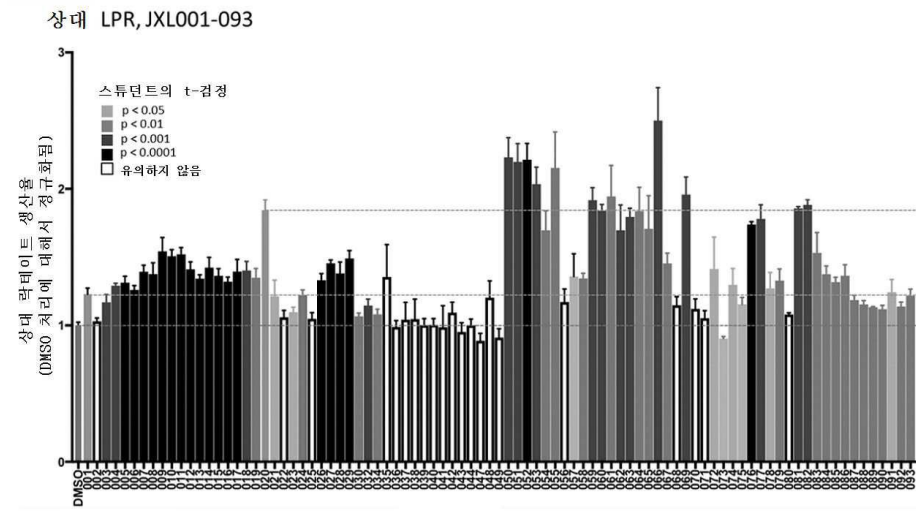
도면15

5/31/18 t=30 hr 10 uM 처리

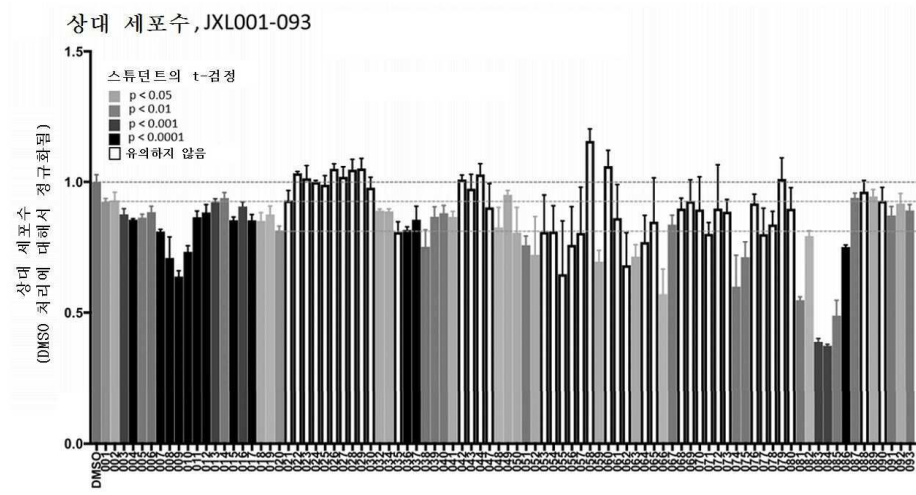


t-검정: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001

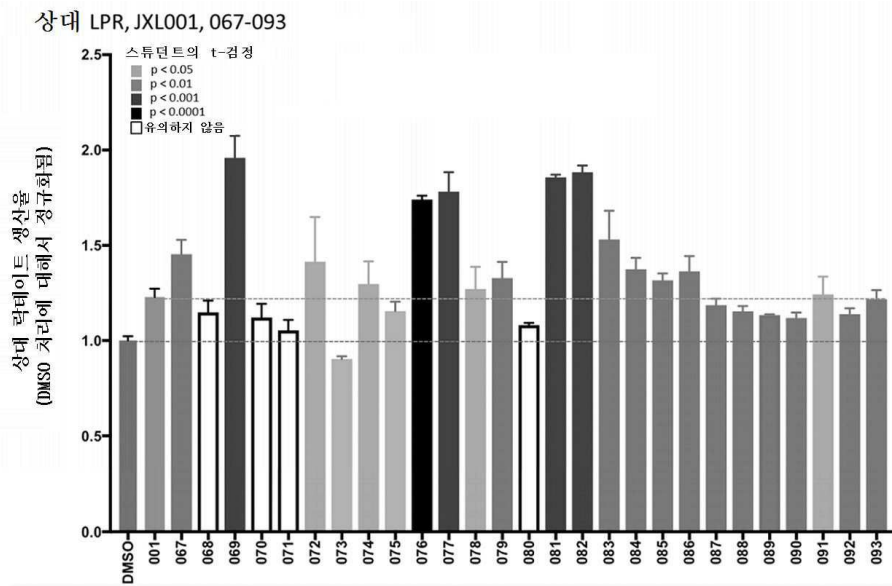
도면16



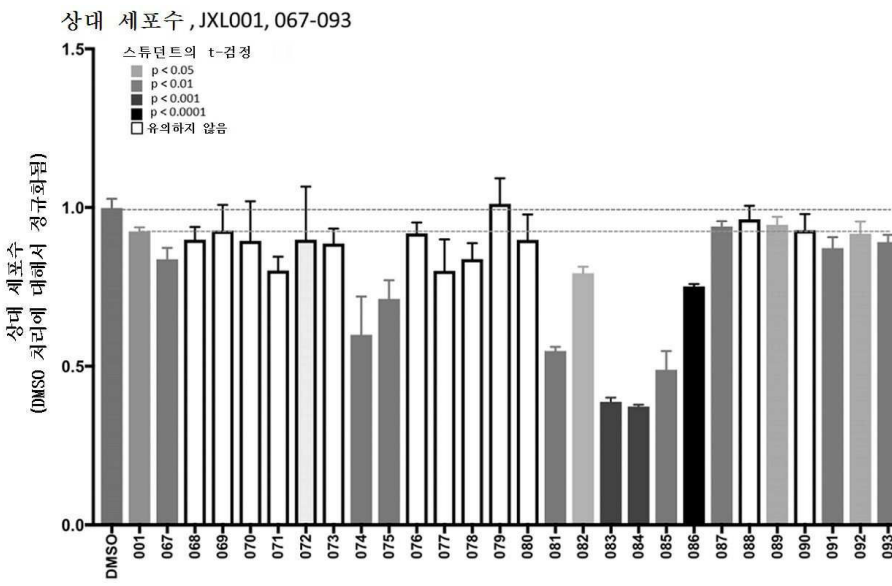
도면17



도면18



도면19



도면20

