(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0036135
(43) 공개일자 2025년03월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 47/55 (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 471/10* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 487/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2025-7001121
(22) 출원일자(국제) 2023년06월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/068555
(87) 국제공개번호 WO 2023/245150
국제공개일자 2023년12월21일
(30) 우선권주장
63/366,484 2022년06월16일 미국(US)

(71) 출원인
프렐루드 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 19805 델라웨어 윌밍톤 이노베이션 불러바드 175
(72) 발명자
폴리, 사라
미국 19350 펜실베이니아 랜덴버그 로럴 하이츠 로드 157
부에스킹, 앤드류, 더블유.
미국 19808 델라웨어 윌밍턴 롱스퍼 드라이브 25
콤즈, 앤드류, 폴
미국 19348 펜실베이니아 케넷 스퀘어 와와셋 로드 939
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 85 항

(54) 발명의 명칭 **유비퀴틴 리가제 결합 모이어티를 갖는 KAT6 표적화 화합물**

(57) 요 약

본 개시는, 표적 단백질 결합 모이어티 및 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티를 포함하는 이작용성 화합물, 및 관련된 사용 방법을 제공한다.

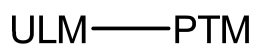
(52) CPC특허분류
A61K 47/55 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 471/10 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 487/10 (2013.01)

명 세 서

청구범위

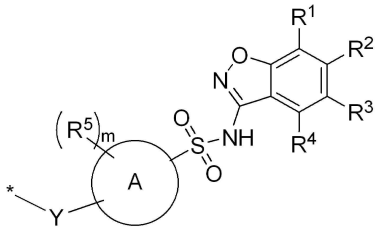
청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서:



(I)

식 중 PTM은 화학식 IA의 모이어티이고:



(IA)

식 중

Y는 공유 결합이거나, PTM과 ULM을 연결하는 화학적 모이어티이고;

*는 ULM에 대한 부착 지점이고;

고리 A는 C_6-C_{10}원 아릴기 또는 5 내지 10원 헤테로아릴기이고;

R^1은 H 이거나 메틸로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이고;

R^2는 H 이거나 할로겐, C_1-C_3 알킬, $-CH_2OH$, 또는 -OH로 임의로 치환된 $-(C(R^8)_2)_n$-(5 내지 9원 헤테로아릴)이고;

R^3은 H 또는 할로겐, C_1-C_4 알킬, 시클로프로필, 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

R^4는 H 또는 할로겐, C_1-C_4 알킬, 시클로프로필, C_1-C_4 알콕시, 또는 -O-시클로프로필이고;

각각의 R^5는 독립적으로 H, 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6알킬, $-C_2$-C_6알케닐, $-C_2$-C_6알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$ 또는 $-S(O)_2R^b$이고;

각각의 R^a는 독립적으로 H, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^b)NR^bR^c$, $-C(=NOR^b)NR^bR^c$, $-C(=NCN)NR^bR^c$, $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3, $-C_1$-C_{10}알킬, $-C_2$-C_{10} 알케닐, $-C_2$-C_{10} 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

각각의 R^b는 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

각각의 R^c 또는 R^d는 독립적으로 H, $-C_1$-C_{10} 알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6 알키닐, $-OC_1$-C_6알킬, -O-시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이거나;

R^c 및 R^d는 이들 모두가 부착되는 원자와 함께 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬, 또는 단환 또는 다환 헤테로시클로알케닐기를 형성하고;

각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, 또는 C_1-C_4 알킬이고;

m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은 0 또는 1이고;

ULM은 세레블론(Cereblon) E3 유비퀴틴 리가제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 2

제1항에 있어서, Y는 PTM과 ULM을 연결하는 화학적 잔기인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1은 H인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 H인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 할로겐, C_1-C_3 알킬, -CH_2OH, 또는 -OH로 임의로 치환된 -$(C(R^8)_2)_n$-(5 내지 9원 헤테로아릴)인, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^2는 할로겐, C_1-C_3 알킬, -CH_2OH, 또는 -OH로 임의로 치환된 -$(C(R^8)_2)_n$-(5 내지 6원 헤테로아릴)인, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 5 내지 6원 헤테로아릴은 피라졸, 피롤, 피리딘, 또는 피리다진인, 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 5 내지 6원 헤테로아릴은 피라졸인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, n는 1인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3는 H인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3는 할로겐인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 C_1-C_4 알킬인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_4 알킬인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_4 알콕시인, 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R^4는 메톡시인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 C_6-C_{10} 아릴인, 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, 고리 A는 페닐인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 H인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^5는 H인, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R_5는 C_1-C_4 알콕시인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R_5는 C_1-C_4 알콕시인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, m은 3인, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, m은 4인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8}은 H인, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 다음의 화학식으로 표시되고:

-(A)q-,

식 중:

q는 1 내지 14의 정수이고;

각각의 A는 독립적으로 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고: $CR^{1a}R^{1b}$, O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, P(O)또는^{1a}, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}$, $NR^{1c}C(=NCN)$, $NR^{1c}C(=CNO_2)NR^{1d}$, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 아릴, 또는 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 헤테로아릴,

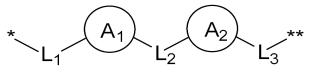
여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, 및 R^{1e}는 각각 독립적으로, -H, -할로, $-C_1-C_8$알킬, $-O-C_1-C_8$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-S-C_1-C_8$알킬,$-NHC_1-C_8$알킬, $-N(C_1-C_8$알킬)2, 3 내지 11원 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3 내지 11원 헤테로시클릴, -O-(3 내지 11원 시클로알킬), -S-(3 내지 11원 시클로알킬), NH-(3 내지 11원 시클로알킬), $N(3$ 내지 11원 시클로알킬)$_2$, N-(3 내지 11원 시클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, $-SO_2C_1-C_8$알킬, $-SO_2-$아릴, $-SO_2-$헤테로아릴, $SO(NH)C_1-C_8$알킬, $P(O)(OC_1-C_8$알킬)(C_1-C_8알킬), $-P(O)(OC_1-C_8$알킬)$_2$, $-C≡C-C_1-C_8$알킬, -C≡CH, $-CH=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬)$=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬)$=C(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1-C_8$알킬)$_3$, $-Si(OH)(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-C(O)C_1-C_8$알킬, $-C(O)OC_1-C_8$알킬, $-CO_2H$, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1-C_8$알킬, $-SO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-SO(NH)NHC_1-C_8$알킬, $-SO(NH)N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-SONHC_1-C_8$알킬, $-SON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-CONHC_1-C_8$알킬, $-CON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-N(C_1-C_8$알킬)$CONH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬)$CON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHCONH(C_1-C_8$알킬), $-NHCON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1-C_8$알킬)$SO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬)$SO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHSO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-NHSO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$이고; 여기서 R^{1a} 또는 R^{1b}는 각각 독립적으로 임의로 다른 기에 연결되어 0 내지 4개의 R^{1e} 기로 임의로 치환된 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 모이어티를 형성할 수 있는, 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, q는 1 내지 5의 정수인, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, Y는



이고, 식 중

**는 PTM에 대한 부착 지점이고;

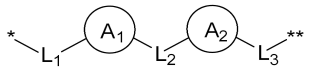
L_1, L_2, 및 L_3은 각각 독립적으로 결합, $CR^{1a}R^{1b}$, O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}$, $NR^{1c}C(=NCN)$, $NR^{1c}C(=CNO_2)NR^{1d}$이고;

고리 A_1 및 고리 A_2는 각각 독립적으로 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 아릴, 또는 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 헤테로아릴이고,

여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 -H, -할로, $-C_1$-C_8알킬, $-O-C_1$-C_8알킬, $-C_1$-C_6할로알킬, $-S-C_1$-C_8알킬,$-NHC_1$-C_8알킬, $-N(C_1$-C_8알킬)2, 3 내지 11원 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3 내지 11원 헤테로시클릴, -O-(3 내지 11원 시클로알킬), -S-(3 내지 11원 시클로알킬), NH-(3 내지 11원 시클로알킬), N(3 내지 11원 시클로알킬)$_2$, N-(3 내지 11원 시클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1$-C_8알킬, $-SO_2$-아릴, $-SO_2$-헤테로아릴, $SO(NH)C_1$-C_8알킬, $P(O)(OC_1$-C_8알킬)(C_1-C_8알킬), $-P(O)(OC_1$-C_8알킬)$_2$, $-C≡C-C_1$-C_8알킬, -C≡CH, $-CH=CH(C_1$-C_8알킬), $-C(C_1$-C_8알킬)$=CH(C_1$-C_8알킬), $-C(C_1$-C_8알킬)$=C(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1$-C_8알킬)$_3$, $-Si(OH)(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-C(O)C_1$-C_8알킬, $-C(O)OC_1$-C_8알킬, $-CO_2H$, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1$-C_8알킬, $-SO_2N(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-SO(NH)NHC_1$-C_8알킬, $-SO(NH)N(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-SONHC_1$-C_8알킬, $-SON(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-CONHC_1$-C_8알킬, $-CON(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-N(C_1$-C_8알킬)$CONH(C_1$-C_8알킬), $-N(C_1$-C_8알킬)$CON(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-NHCONH(C_1$-C_8알킬), $-NHCON(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1$-C_8알킬)$SO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-N(C_1$-C_8알킬)$SO_2N(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-NHSO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-NHSO_2N(C_1$-C_8알킬)$_2$, or $-NHSO_2NH_2$이고; 여기서 R^{1a} 또는 R^{1b}는 각각 독립적으로 다른 기에 임의로 연결되어 0 내지 4개의 R^{1e} 기로 임의로 치환된 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 모이어티를 형성하는, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, Y는



이고, 식 중

**는 PTM에 대한 부착 지점이고;

L_1은 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

L_2는 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

L_3은 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

p는 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R^{10}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

고리 A_1은 3 내지 7원 시클로알킬기, 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고;

고리 A_2는 3 내지 7원 시클로알킬기, 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기인, 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, L_3은 결합인, 화합물.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, L_1은 결합인, 화합물.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, L_2는 $(C(R^{10})_2)_p$인, 화합물.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A_1은 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기인, 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, 고리 A_1은 피페라진기, 모르폴린기, 피페리딘기, 피롤리딘기, 아제티딘기, 또는 아자바이시클로-알킬기인, 화합물.

청구항 39

제37항에 있어서, 고리 A_1은 피페리딘기 또는 피롤리딘기인, 화합물.

청구항 40

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A_2는 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기인, 화합물.

청구항 41

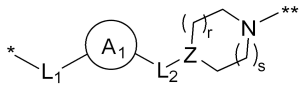
제40항에 있어서, 고리 A_2는 피페라진기, 모르폴린기, 피페리딘기, 피롤리딘기, 아제티딘기, 디아자스피로알킬기, 또는 아자바이시클로알킬기인, 화합물.

청구항 42

제40항에 있어서, 고리 A_2는 피페라진기 또는 디아자스피로노난기인, 화합물.

청구항 43

제33항에 있어서, Y는



이고, 식 중

r은 0, 1, 또는 2이고;

s는 0, 1, 또는 2이고;

Z는 N 또는 CR^{10}인, 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, r은 1인, 화합물.

청구항 45

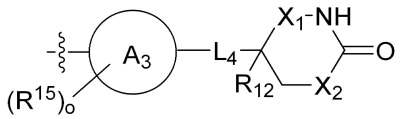
제43항 또는 제44항에 있어서, s는 1인, 화합물.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 N인, 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, ULM은 다음과 같고:



식 중:

~~~ 은 Y 또는 PTM에 대한 부착 지점이고;

고리 A_3은 단환, 이환, 또는 삼환 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로환기이고;

L_4는 결합, -O-, -S-, $-NR^a-$, $-C(R^a)_2-$ $-C(O)NR^a-$이고;

X_1은 CH_2, CO, CH=CH(X_2 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_2 = CO인 경우)이고;

X_2는 CH_2, CO, CH=CH(X_1 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_1 = CO인 경우)이고;

R^{12}는 H, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, C_{1-4} 할로알킬, -CN, $-OR^a$, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$이고;

각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$, 또는 $-S(O)_2R^b$이고;

각각의 R^a는 독립적으로 H, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^b)NR^bR^c$, $-C(=NOR^b)NR^bR^c$, $-C(=NCN)NR^bR^c$, $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3, $-C_1-C_{10}$알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

각각의 R^b는 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

각각의 R^c 또는 R^d는 독립적으로 H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-OC_1-C_6$알킬, -O-시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이거나;

R^c 및 R^d는 이들 모두가 부착되는 원자와 함께 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬, 또는 단환 또는 다환 헤테로시클로알케닐기를 형성하고;

o는 1, 2, 3, 4, 또는 5인, 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서, 고리 A_3은 이환 헤테로환기인, 화합물.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, L_4는 결합인, 화합물.
~~~

청구항 50

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}는 H인, 화합물.

청구항 51

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}는 H인, 화합물.

청구항 52

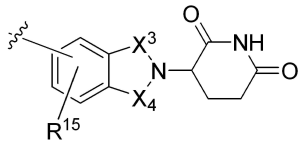
제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, X_1은 CO인, 화합물.

청구항 53

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 CH_2인, 화합물.

청구항 54

제47항에 있어서, ULM은 다음과 같고:



식 중:

~~~ 은 Y 또는 PTM에 대한 부착 지점이고;

X_3은 CH_2, CO, CH=CH(X_4 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_4 = CO인 경우)이고;

X_4는 CH_2, CO, CH=CH(X_3 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_3 = CO인 경우)인, 화합물.

청구항 55

제54항에 있어서, X_3은 CH_2인, 화합물.

청구항 56

제54항에 있어서, X_3은 CO인, 화합물.

청구항 57

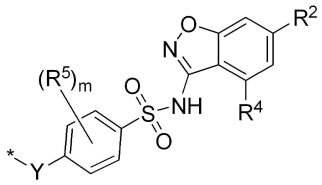
제54항에 있어서, X_4는 CH_2인, 화합물.

청구항 58

제54항에 있어서, X_4는 CO인, 화합물.

청구항 59

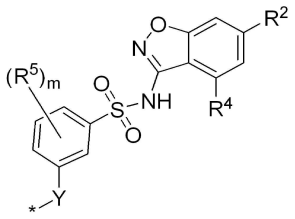
제1항에 있어서, PTM은 화학식 IA-1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(IA-1).
~~~

청구항 60

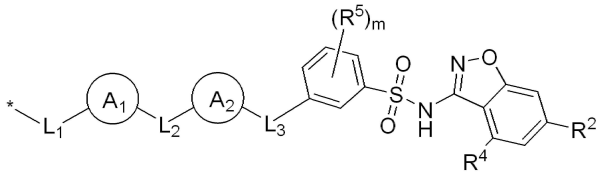
제1항에 있어서, PTM은 화학식 IA-2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(IA-2).

청구항 61

제1항에 있어서, PTM은 화학식 IA-3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:



(IA-3);

식 중

L_1은 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

L_2는 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

L_3은 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

p는 1, 2, 3, 또는 4이고;

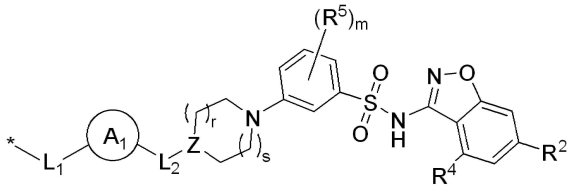
각각의 R^{10}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

고리 A_1은 3 내지 7원 시클로알킬기, 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고;

고리 A_2는 3 내지 7원 시클로알킬기, 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기인, 화합물.

청구항 62

제1항에 있어서, PTM은 화학식 IA-4의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능함 염이고:



(IA-4)

식 중

L_1은 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

L_2는 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

p는 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R^{10}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

고리 A_1은 3 내지 7원 시클로알킬기, 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고;

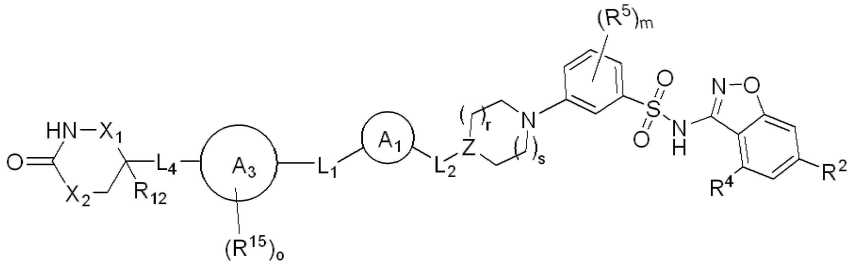
r은 0, 1, 또는 2이고;

s는 0, 1, 또는 2이고;

Z는 N 또는 CR^{10}인, 화합물.

청구항 63

제1항에 있어서, PTM-ULM은 IA-5의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:



(IA-5);

식 중

L_1은 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

L_2는 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

p는 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R^{10}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

고리 A_1은 3 내지 7원 시클로알킬기, 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고;

r은 0, 1, 또는 2이고;

s는 0, 1, 또는 2이고;

Z는 N 또는 CR^{10}이고;

고리 A_3은 단환, 이환, 또는 삼환 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로환 기이고;

L_4는 결합, -O-, -S-, $-NR^a$-, $-C(R^a)2-$ $-C(O)NR^a$-이고;

X_1은 CH_2, CO, CH=CH(X_2 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_2 = CO인 경우)이고;

X_2는 CH_2, CO, CH=CH(X_1 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_1 = CO인 경우)이고;

R^{12}는 H, D, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, C_{1-4} 할로알킬, -CN, $-OR^a$, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$이고;

각각의 R^{15}는 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6알킬, $-C_2$-C_6알케닐, $-C_2$-C_6알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$, 또는 $-S(O)_2R^b$이고;

각각의 R^a는 독립적으로 H, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^b)NR^bR^c$, $-C(=NOR^b)NR^bR^c$, $-C(=NCN)NR^bR^c$,

$-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3, $-C_1-C_{10}$알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

각각의 R^b는 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

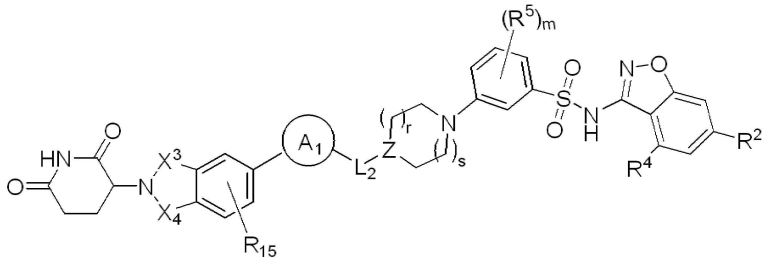
각각의 R^c 또는 R^d는 독립적으로 H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-OC_1-C_6$알킬, -O-시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이거나;

R^c 및 R^d는 이들 모두가 부착되는 원자와 함께 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬, 또는 단환 또는 다환 헤테로시클로알케닐기를 형성하고;

o는 1, 2, 3, 4, 또는 5인, 화합물.

청구항 64

제63항에 있어서, PTM-ULM은 화학식 IA-6의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:



(IA-6);

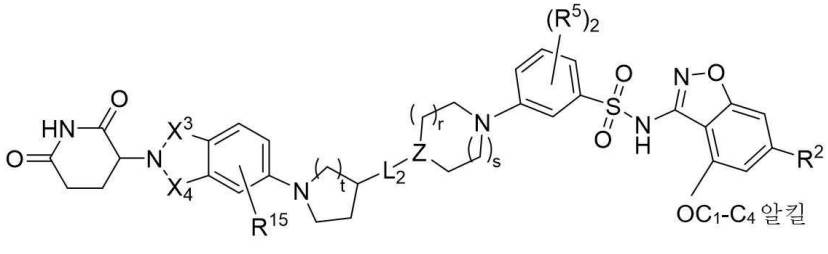
식 중

X_3은 CH_2, CO, CH=CH(X_4 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_4 = CO인 경우)이고;

X_4는 CH_2, CO, CH=CH(X_3 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_3 = CO인 경우)인, 화합물.

청구항 65

제63항 또는 제64항에 있어서, PTM-ULM은 화학식 IA-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:



(IA-7);

식 중

t는 1 또는 2인, 화합물.

청구항 66

제1항에 있어서, 각각의 R^5는 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, C_1-C_4 알킬, 할로알킬, 시클로프로필, C_1-C_4 알콕시, 할로알콕시, -O-시클로프로필, $-CH_2-O-CH_3$, $-C(O)OCH_3$, 또는 $-C(O)N(H)CH_3$인, 화합물.

청구항 67

제1항에 있어서, 하기와 같은, 화합물:

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-(3-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)프로필)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

3-[4-[7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]피페라진-1-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드;

3-[7-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드;

3-[3-[[4-[9-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리도[2,3-*b*]인돌-6-일]피페라진-1-일]메틸]피롤리딘-1-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드;

3-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-일]메틸]피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드;

3-[4-[6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드;

3-[4-[2-[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일]에틸]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드;

3-[4-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드;

3-[6-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일] 벤젠설폰아미드;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 68

제1항에 있어서, 하기와 같은, 화합물:

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로 [3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(2-(((3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(8-(((3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-(2-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)모르폴린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((7-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디

옥소이소인돌린-5-일)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(9-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-3,9-디아자스피로[5.5] 운데칸-3-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-3,3-디메틸피페라진-1-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(3-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)피페리딘-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(4-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카르보닐)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,6-디메톡시벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*R*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드;

5-(4-((4-(3-(*N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)설파모일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-*N*-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피콜린아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드;

3-[4-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-4-일]피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*R*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(4-((((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)아미노)피페리딘-1-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-((1-(((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아미노)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(9-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-((3a*S*,6a*S*)-5-(((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)헥사하이드로-피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-5-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드;

N-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 염의 형태인, 화합물.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 71

암 또는 고형 종양의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제70항의 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 암은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법: 폐암, 중피종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 간 암종, 결장암, 유방암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 혈액암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신세포 암종, 신장 골반의 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척추축 종양, 교모세포종, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 및 전술한 암 중 2개 이상의 조합.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 고형 종양은 유방, 폐, 결장, 뇌, 전립선, 위, 췌장, 난소, 흑색종, 내분비, 자궁, 고환, 혈액학적, 및 방광으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 고형 종양은 유방, 폐, 전립선, 췌장, 혈액학적, 및 난소로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 75

제71항에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 유방암은 ER+ 유방암인, 방법.

청구항 77

제75항에 있어서, 상기 유방암은 ER+ HER2- 유방암인, 방법.

청구항 78

제75항에 있어서, 상기 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 ER+ HER2- 유방암인, 방법.

청구항 79

제71항에 있어서, 상기 암은 폐암인, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 폐암은 비소세포 폐암인, 방법.

청구항 81

제79항에 있어서, 상기 폐암은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암인, 방법.

청구항 82

제71항에 있어서, 상기 암은 전립선암인, 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 전립선암은 거세 저항성 전립선암인, 방법.

청구항 84

제82항에 있어서, 상기 전립선암은 국소 진행성 또는 전이성 거세 저항성 전립선암인, 방법.

청구항 85

KAT6 단백질을 분해하는 방법으로서, 상기 방법은 KAT6 단백질을 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제70항의 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 6월 16일자로 출원된 미국 가출원 제63/366,484호의 이익을 주장하며, 그 전체 내용은 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 설명은, 표적 단백질 결합 모이어티 및 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티를 포함하는 이작용성 화합물, 및 관련된 사용 방법을 제공한다. 이작용성 화합물은 본 개시에 따른 이작용성 화합물에 의해 분해되고/되거나 달리 억제되는 표적화된 KAT6 단백질의 조절제로서 유용하다.

배 경 기 술

[0005] 염색질 리모델링을 통한 후성유전학적 전사 조절은 궁극적으로 많은 단백질의 기능적 발현에 영향을 미치는 실질적인 조절 메커니즘이다. 후성유전학적 조절자에 대한 이상은 인간 질환의 원인이며, 많은 암에서 주요 발암 유발 요인으로 간주된다. 히스톤의 조절은 이러한 과정에서 필수적인 역할을 하며, 후성유전학적 조절자는 아세틸화 및 메틸화와 같은 다양한 번역 후 변형을 통해 히스톤 단백질을 변형시켜, 예를 들어, 염색질 접근성을 변경시킨다. 히스톤 아세틸화는 히스톤 아세틸트랜스퍼라아제(HAT)에 의해 촉매되고, 이러한 부류의 후성유전학적 조절자의 조절 장애는 전사 변화 및 암과 연결된다(1, 2).

[0006] 아세틸트랜스퍼라아제의 MYST 계열은 여러 유형의 암에 연결되어 있고 보존된 촉매 도메인(MYST 도메인)을 함유한다. 리신 아세틸트랜스퍼라아제 6a(KAT6A, MOZ, MYST3)는 이 계열에 속하고, 히스톤 아세틸화를 촉진하며, 리신 아세틸트랜스퍼라아제 6b(KAT6B)에 대해 상동성이다(3, 4). KAT6A는 히스톤 H3의 리신 9(H3K9ac), 리신 14(H3K14ac)(4), 및 리신 23(H3K23ac)(5)을 아세틸화하는 것으로 보고되었지만, 이들 부위 및 다른 잠재적 기질에 대한 기능적 의존성은 여전히 잘 이해되지 않고 있다. 히스톤 단백질에 더하여, KAT6A는 p53(6)과 같은 비-히스톤 단백질을 아세틸화하는 것으로 보고되었지만, 비-히스톤 기질을 조절하는 데 있어서 그의 역할은 명확하

지 않다. KAT6A는 성장 계열 구성원 5(ING5)의 억제제, 1, 2, 또는 3(BRPF1, BRPF2, BRPF3)을 함유하는 브로모도메인 및 PHD 핑거, 및 myst/Esa1 관련 인자 6(EAF6)과 함께 단백질 복합체를 형성할 수 있으며, 이는 그의 유전자 조절 능력을 향상시킬 수 있다(4, 7). 기계적으로, KAT6A는 노화, 세포 주기 진행, 및 조혈 줄기 세포 유지와 같은 세포 과정의 조절과 연결된다(4, 7, 8).

[0007] 보다 최근에, KAT6A는 KAT6A 증폭 유방암 세포주에서 이의 HAT 도메인을 통해 에스트로겐 수용체 알파(ER 알파) 발현을 후성유적학적으로 조절하는 것으로 나타났다. KAT6A의 손실은 시험관 내 증식 감소 및 생체 내 종양 성장과 관련이 있었으며, 이의 과발현은 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암에서 더 나쁜 임상 결과와 상관 관계가 있다(9). KAT6A의 억제제는 ER+ 내강 아형(ER/PR+/HER2-)에서 더 큰 민감도를 나타내는 것으로 보고되었다(10). KAT6A는 유방암, 뇌암, 혈액암, 부인과암, 및 다른 암에서 종양 유발원인 것으로 추정된다(5, 9, 11, 12).

[0008] *KAT6A*는 많은 유형의 암에서 빈번하게 변경되며, 가장 빈번하게는 복제 수 증폭 또는 재발성 염색체 전위에 의해 변경된다. 반복적으로 증폭되는 염색체 8p11-12 앰플리콘 내에 위치한, *KAT6A* 증폭은 유방, 폐, 전립선, 혈액, 방광, 자궁, 자궁내막, 난소, 식도, 두경부, 위, 결장, 및 다른 암을 포함하는 다수의 암에서 관찰된다(9, 13, 14). 특히 혈액암에서, 재발성 재배열은 KAT6A-CBP, KAT6A-p300, KAT6A-TIF2, KAT6A-NcoA3, 및 KAT6A-LEUTX와 같은 여러 융합 단백질로 이어진다(7). 최근에, KAT6A는 MLL 재배열된 AML의 성장에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔다(11).

[0009] 현재까지, 국소 진행성 또는 전이성 ER+/HER2- 유방암, 거세 저항성 전립선암, 및 비소세포 폐암에서 단일 제제로서의 효과 또는 풀베스트란트(fulvestrant) 또는 레트로졸(letrozole) + 팔보시클립(palbociclib)과 병용했을 때의 효과를 연구하기 위해, 현재 임상시험 중인 KAT6A 표적 소분자 억제제는 하나 뿐이다(PF-07248144, 제1상, Pfizer)(NCT04606446)(15). KAT6A의 전통적인 소분자 억제제가 선택적인 방식으로 이들 또는 다른 암을 표적화할 수 있는 완전한 잠재력을 발휘할 수 있는지는 여전히 불분명하다. 따라서, 강력하고 선택적인 KAT6A 분해제를 개발하기 위한 표적화된 단백질 분해(TPD) 접근법을 탐색하는 것은 성장, 증식, 또는 생존이 KAT6A에 따라 달라지는 암에서 치료 윈도우를 향상시킬 수 있다.

[0010] 암과 같은 질환에서 KAT의 확립된 역할을 고려하면, 이들 단백질의 새로운 조절제에 대한 필요성이 존재한다.

[0011] 참고문헌:

[0012] 1. Nair SS, Kumar R. Chromatin remodeling in cancer: a gateway to regulate gene transcription. Mol Oncol. 2012;6(6):611-9.

[0013] 2. Farria A, Li W, Dent SY. KATs in cancer: functions and therapies. Oncogene. 2015;34(38):4901-13.

[0014] 3. Avvakumov N, Cote J. The MYST family of histone acetyltransferases and their intimate links to cancer. Oncogene. 2007;26(37):5395-407.

[0015] 4. Su J, Wang X, Bai Y, Sun M, Yao Y, Duan Y. The role of MOZ/KAT6A in hematological malignancies and advances in MOZ/KAT6A inhibitors. Pharmacol Res. 2021;174:105930.

[0016] 5. Lv D, Jia F, Hou Y, Sang Y, Alvarez AA, Zhang W, et al. Histone Acetyltransferase KAT6A Upregulates PI3K/AKT Signaling through TRIM24 Binding. Cancer Res. 2017;77(22):6190-201.

[0017] 6. Rokudai S, Laptenko O, Arnal SM, Taya Y, Kitabayashi I, Prives C. MOZ increases p53 acetylation and premature senescence through its complex formation with PML. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(10):3895-900.

[0018] 7. Huang F, Abmayr SM, Workman JL. Regulation of KAT6 Acetyltransferases and Their Roles in Cell Cycle Progression, Stem Cell Maintenance, and Human Disease. Mol Cell Biol. 2016;36(14):1900-7.

[0019] 8. Sheikh BN, Phipson B, El-Saafin F, Vanyai HK, Downer NL, Bird MJ, et al. MOZ (MYST3, KAT6A) inhibits senescence via the INK4A-ARF pathway. Oncogene. 2015;34(47):5807-20.

[0020] 9. Yu L, Liang Y, Cao X, Wang X, Gao H, Lin SY, et al. Identification of MYST3 as a novel epigenetic activator of ERα frequently amplified in breast cancer. Oncogene. 2017;36(20):2910-8.

[0021] 10. Sharma S, Chung J, Uryu S, Rickard A, Nady N, Khan S, et al. Abstract 1130: First-in-class

KAT6A/KAT6B inhibitor CTx-648 (PF-9363) demonstrates potent anti-tumor activity in ER+ breast cancer with KAT6A dysregulation. Cancer Research. 2021;81(13_Supplement):1130-.

[0022] 11. Yan F, Li J, Milosevic J, Petroni R, Liu S, Shi Z, et al. KAT6A and ENL Form an Epigenetic Transcriptional Control Module to Drive Critical Leukemogenic Gene-Expression Programs. Cancer Discov. 2022;12(3):792-811.

[0023] 12. Liu W, Zhan Z, Zhang M, Sun B, Shi Q, Luo F, et al. KAT6A, a novel regulator of β-catenin, promotes tumorigenicity and chemoresistance in ovarian cancer by acetylating COP1. Theranostics. 2021;11(13):6278-92.

[0024] 13. Saglam O, Tang Z, Tang G, Medeiros LJ, Toruner GA. KAT6A amplifications are associated with shorter progression-free survival and overall survival in patients with endometrial serous carcinoma. PLoS One. 2020;15(9):e0238477.

[0025] 14. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. Cancer Discov. 2012;2(5):401-4.

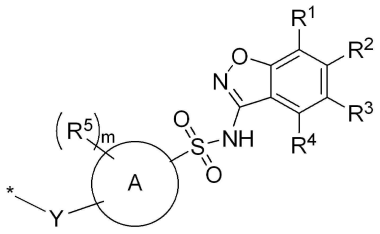
[0026] 15. ClinicalTrials.gov. NCT04606446: Study of PF-07248144 in Advanced or Metastatic Solid Tumors (KAT6) Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2020 [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04606446.

발명의 내용

[0027] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며:

[0028] ULM——PTM (I)

[0029] 식 중 PTM은 화학식 IA의 모이어티이고:



[0030] (IA)

[0031] 식 중

[0032] Y는 공유 결합이거나, PTM과 ULM을 연결하는 화학적 모이어티이고;

[0033] *는 ULM에 대한 부착 지점이고;

[0034] 고리 A는 C_6-C_{10}원 아릴기 또는 5 내지 10원 헤테로아릴기이고;

[0035] R^1은 H 또는 D이거나, 메틸로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이고;

[0036] R^2는 H 또는 D이거나, 할로겐, C_1-C_3 알킬, $-CH_2OH$, 또는 -OH로 임의로 치환된 $-(C(R^8)_2)_n$-(5 내지 9원 헤테로아릴)이고;

[0037] R^3은 H, D, 또는 할로겐, C_1-C_4 알킬, 시클로프로필, 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

[0038] R^4는 H, D, 또는 할로겐, C_1-C_4 알킬, 시클로프로필, C_1-C_4 알콕시, 또는 -O-시클로프로필이고;

[0039] 각각의 R^5는 독립적으로 H, 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6알킬, $-C_2$-C_6알케닐, $-C_2$-C_6알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐, $-OR^a$,

$-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$, 또는 $-S(O)_2R^b$이고;

[0040] 각각의 R^a는 독립적으로 H, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^b)NR^bR^c$, $-C(=NOR^b)NR^bR^c$, $-C(=NCN)NR^bR^c$, $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3, $-C_1$-C_{10}알킬, $-C_2$-C_{10} 알케닐, $-C_2$-C_{10} 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

[0041] 각각의 R^b는 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

[0042] 각각의 R^c 또는 R^d는 독립적으로 H, $-C_1$-C_{10} 알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6 알키닐, $-OC_1$-C_6알킬, -O-시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이거나;

[0043] R^c 및 R^d는 이들 모두가 부착되는 원자와 함께 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬, 또는 단환 또는 다환 헤테로시클로-알케닐기를 형성하고;

[0044] 각각의 R^8은 독립적으로 H, D, 할로겐, 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0045] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0046] n은 0 또는 1이고;

[0047] ULM은 세레블론(Cereblon) E3 유비퀴틴 리가제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이다.

[0048] 화학식 I의 화합물의 입체이성질체, 및 이의 약학적 염 및 입체이성질체도 본원에서 고려되고, 기술되며, 포함된다. 화학식 I의 화합물뿐만 아니라, 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 사용하는 방법이 기술된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 구현예들을 설명하기 위한 것이며, 본 발명을 한정하는 것으로 의도되지 않는다.

[0050] 값의 범위가 제공되는 경우, 해당 범위의 상한치와 하한치 사이의, 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 하한치 단위의 10분의 1까지의 각각의 개재 값(예컨대, 다수의 탄소 원자를 함유하는 기의 경우, 이 경우에는 이 범위 내에 속하는 각각의 탄소 원자수가 제공됨), 및 해당 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급된 또는 개재된 값은 본 개시 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한치 및 하한치가 독립적으로 더 작은 범위 내에 포함될 수 있으며, 이들은 또한 언급된 범위 내의 임의의 구체적으로 배제된 한계치를 제외하고 본 개시 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계치 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 그러한 포함된 한계치 중 어느 하나 또는 둘 모두를 배제하는 범위도 본 개시 내에 포함된다.

[0051] 하기 용어가 본 개시를 설명하는 데 사용된다. 임의의 용어가 본원에 구체적으로 정의되지 않은 경우, 해당 용어는 문맥상 해당 용어를 본 발명을 설명하는 데 있어서의 이의 사용에 적용하는 당업자에 의해 당업계에서 승인된 의미로 주어진다.

[0052] 본원에서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형 관사("a" 및 "an")는 문맥상 명백히 달리 지시되지 않는 한, 하나의 또는 둘 이상의(예를 들어, 적어도 하나의) 관사의 문법적 대상을 지칭하도록 본원에서 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 둘 이상의 요소를 의미한다.

[0053] 용어 "공동 투여(co-administration 및 co-administering)" 또는 "병용 요법(combination therapy)"은 병행 투여(concurrent administration)(2개 이상의 치료제를 동시에 투여하는 것) 및, 치료제들이 어느 정도로, 바람직하게는 유효량으로 환자 내에 동시에 존재하는 한, 시차를 둔 투여(time varied administration)(추가 치료제

(들)의 투여 시점과 상이한 시점에 하나 이상의 치료제를 투여하는 것) 모두를 지칭한다. 소정의 바람직한 양태에서, 본원에 기술된 하나 이상의 본 화합물은, 특히 항암제를 포함하는 적어도 하나의 추가의 생물활성제와 병용하여 공동 투여된다. 특히 바람직한 양태에서, 화합물들의 공동 투여는 항암 활성을 포함하여 상승적 활성 및/또는 요법을 초래한다.

[0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "화합물"은 달리 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 특정 화학적 화합물을 지칭하고, 맥락에 따라, 호변이성질체, 위치이성질체, 기하 이성질체, 및 경우에 따라, 입체이성질체(광학 이성질체(거울상 이성질체) 및 이의 다른 입체이성질체(부분입체 이성질체)를 포함함)를 비롯하여, 약학적으로 허용 가능한 염 및 유도체(경우에 따라 이의 전구약물 및/또는 중수소화 형태를 포함함)도 포함한다. 고려되는 중수소화 소분자는 약물 분자 내에 함유된 수소 원자들 중 하나 이상이 중수소로 대체된 것들이다.

[0055] 문맥상 이의 용도 내에서, 용어 화합물은, 일반적으로 단일 화합물을 지칭하지만, 또한 개시된 화합물의 입체이성질체, 위치이성질체 및/또는 광학 이성질체(라세미 혼합물을 포함함)뿐만 아니라, 특정 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체적으로 풍부화한 혼합물과 같은 다른 화합물을 포함할 수 있다. 이 용어는 화합물의 투여 및 활성 부위로의 전달을 용이하게 하기 위해 개질된 화합물의 전구약물 형태를 지칭하기도 한다. 본 화합물을 기술하는 데 있어서, 특히, 이와 관련된 다수의 치환기 및 변수가 기술된다는 것에 유의한다. 본원에 기술된 분자는 이하에서 일반적으로 기술되는 바와 같은 안정적인 화합물임이 당업자에 의해 이해된다.

[0056] 용어 "유비퀴틴 리가제"는, 특정 기질 단백질에 대한 유비퀴틴의 전달을 용이하게 하여, 분해를 위한 기질 단백질을 표적화하는 단백질의 계열을 지칭한다. 예를 들어, E3 유비퀴틴 리가제 단백질은 단독으로 또는 E2 유비퀴틴-접합 효소와 조합하여 표적 단백질 상의 리신에 대한 유비퀴틴의 부착을 야기하고, 후속으로 프로테아좀에 의한 분해를 위한 특정 단백질 기질을 표적화한다. 따라서, E3 유비퀴틴 리가제는 단독으로 또는 E2 유비퀴틴-접합 효소와 복합체를 형성하여 유비퀴틴을 표적화된 단백질에 전달하는 역할을 한다. 일반적으로, 유비퀴틴 리가제는 두 번째 유비퀴틴이 첫 번째 유비퀴틴에 부착되고; 세 번째 유비퀴틴이 두 번째 유비퀴틴에 부착되도록 하는 등 폴리유비퀴틴화에 관여한다. 폴리유비퀴틴화는 프로테아좀에 의해 분해하기 위한 단백질을 표시한다. 그러나, 일부 유비퀴틴화 사건은 단일-유비퀴틴화로 제한되는데, 여기서는 단지 단일 유비퀴틴만이 유비퀴틴 리가제에 의해 기질 분자에 부가된다. 단일-유비퀴틴화된 단백질은 분해를 위하여 프로테아좀에 표적화되지 않고, 대신에, 예를 들어 유비퀴틴에 결합할 수 있는 도메인을 갖는 다른 단백질에 대한 결합을 통해, 그들의 세포 위치 또는 기능이 변경될 수 있다. 문제를 더욱 복잡하게 하는 것은, 유비퀴틴 상의 상이한 리신들이 E3에 의해 표적화되어 사슬을 형성할 수 있다는 것이다. 가장 흔한 리신은 유비퀴틴 사슬 상의 Lys48이다. 이는 프로테아좀에 의해 인식되는, 폴리유비퀴틴을 제조하는 데 사용되는 리신이다.

[0057] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 최대 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 구현예에서, 탄소 원자의 수는 지정된다(즉, C_1-C_8은 1 내지 8개의 탄소를 의미한다). 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, t-부틸, 이소-부틸, 이차-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등이 포함된다. 알킬기는 본원에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알킬기는 C_1-C_6 알킬이고; 일부 구현예에서, 이는 C_1-C_4 알킬이다.

[0058] 탄소 원자의 범위(예를 들어, C_1-C_6)가 본원에 사용되는 경우, 이는 모든 범위뿐만 아니라 개개의 탄소 원자수를 포함한다. 예를 들어, "C_1-C_3"은 C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_3, C_1, C_2, 및 C_3을 포함한다.

[0059] 본원에 정의된 치환기와 조합하여 사용되는 바와 같이, 용어 "임의로 치환된"은 해당 치환기가 본원에 제공된 바와 같은 하나 이상의 적합한 작용기 또는 다른 치환기로 대체될 수 있지만, 반드시 요구되지는 않는다는 것을 의미한다. 예를 들어, 치환기는 다음 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있다: 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 할로(C_{1-6})알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로(C_{1-6} 알콕시), C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노, NH_2, NH(C_{1-6} 알킬), N(C_{1-6} 알킬)$_2$, NH(C_{1-6}알콕시), N(C_{1-6} 알콕시)$_2$, $-C(O)NHC_{1-6}$ 알킬, $-C(O)N(C_{1-6}$ 알킬)$_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)_2C_{1-6}$ 알킬, $-NHCO(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬)$CO(C_{1-6}$ 알킬), $-S(O)C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬, 옥소, 6 내지 12원 아릴, 벤질, 피리디닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 다른 5 내지 12원 헤테로아릴기. 일부 구현예에서, 전술한 임의 치환기 각각은 그 자체가 1개 또는 2개의 기로 임의로 치환된다.

[0060] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12원 환형 알킬기를 지칭하며, 가교된 기(예: 아다만틴) 및 스피로환(예: 스피로[3.5]노난)을 포함한다. 시클로알킬 기는 완전 포화 또는 부분 불포화될 수 있다. 용어 "시클로알킬"은 또한 다중 축합 고리 시스템(예를 들어, 2개, 3개, 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)도 포함하며, 여기에서 (위에서 정의된 바와 같은) 단일 시클로알킬 고리는 헤테로환, 탄소환, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기와 축합되어 다중 축합 고리 시스템을 형성할 수 있다. 이러한 다중 축합 고리 시스템은 다중 축합 고리의 탄소환 또는 헤테로환 부분 상에서 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개)의 옥소기로 임의로 치환될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 경우, 융합, 스피로, 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 개별 고리들은 서로에 대해 임의의 순서로 연결될 수 있음을 이해해야 한다. (시클로알킬에 대해 위에 정의된 바와 같은) 다중 축합 고리 시스템의 부착 지점은 시클로알킬 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음을 또한 이해해야 한다. 시클로알킬기의 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헵틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 인데닐, 바이시클로[2.2.1]헵타닐, 바이시클로[3.1.1]헵타닐, 바이시클로[4.1.0]헵타닐, 스피로[3.3]헵타닐, 및 스피로[3.4]옥타닐이 포함된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬기는 3 내지 7원 시클로알킬이다.

[0061] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 C_2-C_{12} 알킬기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 C_2-C_6 알케닐이다.

[0062] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 C_2-C_{12} 알킬기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐기는 C_2-C_6 알키닐이다.

[0063] 용어 "알콕시", "알킬아미노", 및 "알킬티오"는 이들의 통상적인 의미로 사용되며, 산소 원자("옥시"), 아미노기("아미노"), 또는 티오기를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다. 용어 "알킬아미노"는 모노-, 디-알킬아미노기를 포함하며, 알킬 부분은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0064] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다.

[0065] 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 S, O, P, 및 N으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체된 알킬기를 지칭한다. 예시적인 헤테로알킬은 알킬 에테르, 2차 및 3차 알킬 아민, 알킬 아미드, 알킬 설파이드 등을 포함한다. 해당 기는 말단기 또는 가교기일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 가교기와 관련하여 사용될 경우 노르말 사슬에 대한 언급은 해당 가교기의 2개의 말단 위치를 연결하는 원자들의 직접 사슬을 지칭한다.

[0066] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 단일 전-탄소 방향족 고리, 또는 고리들 중 적어도 하나가 방향족인 다중 축합 전-탄소 고리 시스템을 지칭한다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, 아릴기는 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 아릴은 페닐 라디칼을 포함한다. 아릴은 또한, 적어도 하나의 고리가 방향족이고 나머지 다른 고리들이 방향족일 수 있거나 방향족이 아닐 수 있는, 약 9 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 다중 축합 고리 시스템(예를 들어, 2, 3, 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함한다. 이러한 다중 축합 고리 시스템은 다중 축합 고리 시스템의 임의의 탄소환 부분 상에서 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 또는 3개)의 옥소 기로 임의로 치환된다. 다중 축합 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 경우, 융합, 스피로, 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 위에서 정의된 바와 같은 다중 축합 고리 시스템의 부착 지점이 방향족 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음을 이해해야 한다. 아릴기의 비제한적인 예에는 페닐, 인데닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0067] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 고리 내에 탄소 이외의 적어도 하나의 원자를 갖는 단일 방향족 고리를 지칭하며, 여기에서 원자는 산소, 질소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고; "헤테로아릴"은 또한 적어도 하나의 이러한 방향족 고리를 갖는 다중 축합 고리 시스템을 포함하며, 이러한 다중 축합 고리 시스템은 이하에서 추가로 설명된다. 따라서, "헤테로아릴"은 약 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1 내지 4개의 헤테로원자의 단일 방향족 고리를 포함한다. 황 및 질소 원자는 또한, 고리가 방향족인 경우, 산화된 형태로 존재할 수 있다. 예시적인 헤테로아릴 고리 시스템은 피리딜, 피리미디닐, 옥사졸릴, 또는 푸릴을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. "헤테로아릴"은 또한 다중 축합 고리 시스템(예를 들어, 2, 3, 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함하며, 여기서 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴기는 헤테로아릴(예를 들어, 나프티리디닐, 예컨대 1,8-나프티리디닐을 형성함), 헤테로환(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프티리디닐, 예컨대 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리디닐을 형성함), 탄소환(예를 들어, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴을 형성함), 및 아릴(예를 들어, 인다졸릴을 형성함)로부터 선택되

는 하나 이상의 고리와 축합되어 다중 축합 고리 시스템을 형성한다. 따라서, 헤테로아릴(단일 방향족 고리 또는 다중 축합 고리 시스템)은 헤테로아릴 고리 내에 약 1 내지 20개의 탄소 원자 및 약 1 내지 6개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴(단일 방향족 고리 또는 다중 축합 고리 시스템)은 또한 헤테로아릴 고리 내에 약 5 내지 12개 또는 약 5 내지 10개의 구성원을 가질 수 있다. 다중 축합 고리 시스템은 축합 고리의 탄소환 또는 헤테로환 부분 상에서 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 옥소기로 임의로 치환될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 경우, 융합, 스피로, 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 개별 고리들은 서로에 대해 임의의 순서로 연결될 수 있음을 이해해야 한다. (헤테로아릴에 대해 위에서 정의된 바와 같은) 다중 축합 고리 시스템의 부착 지점이 헤테로아릴 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음을 또한 이해해야 한다. 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 다중 축합 고리 시스템에 대한 부착 지점은 탄소 원자 및 헤테로원자(예를 들어, 질소)를 포함하는 헤테로아릴 고리의 임의의 적합한 원자에 있을 수 있음을 또한 이해해야 한다. 예시적인 헤테로아릴은 피리딜, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 티에닐, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 인다졸릴, 퀴녹살릴, 퀴나졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀리닐 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 티아나프테닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 퀴나졸리닐-4(3H)-온, 트리아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸, 및 3b,4,4a,5-테트라하이드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로-펜타[1,2-c]피라졸을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 단일 방향족 고리를 지칭한다. 예를 들어, 해당 용어는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 및 6원 단환 방향족 고리를 포함한다. 헤테로아릴의 비제한적인 예에는 피리딜, 푸릴, 티아졸, 피리미딘, 옥사졸, 및 티아디아졸이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0068] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로환"은 고리 내에 탄소 이외의 적어도 하나의 원자를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 고리를 지칭하며, 여기서 원자는 산소, 질소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 해당 용어는 또한 적어도 하나의 이러한 포화 또는 부분 불포화 고리를 갖는 다중 축합 고리 시스템을 포함하며, 이러한 다중 축합 고리 시스템은 이하에서 추가로 설명된다. 따라서, 해당 용어는 고리 내에 약 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 산소, 질소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 고리(예를 들어, 3원, 4원, 5원, 6원, 또는 7원 고리)를 포함한다. 이러한 고리는 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 또는 3개)의 옥소기로 치환될 수 있고, 황 및 질소 원자는 또한 이들의 산화된 형태로 존재할 수 있다. 예시적인 헤테로환은 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 피페리디닐을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 용어 "헤테로환"은 또한 다중 축합 고리 시스템(예를 들어, 2개, 3개, 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함하며, 여기서 (본원에 정의된 바와 같은) 단일 헤테로환 고리는 헤테로환(예를 들어 1,8-데카하이드로나프티리디닐을 형성함), 탄소환(예를 들어 데카하이드로퀴놀릴을 형성함), 또는 아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기와 축합되어 다중 축합 고리 시스템을 형성할 수 있다. 따라서, 헤테로환(단일 포화 또는 단일 부분 불포화 고리 또는 다중 축합 고리 시스템)은 헤테로환 고리 내에 약 2 내지 20개의 탄소 원자 및 1 내지 6개의 헤테로원자를 갖는다. 이러한 다중 축합 고리 시스템은 다중 축합 고리의 탄소환 또는 헤테로환 부분 상에서 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개)의 옥소기로 임의로 치환될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 경우, 융합, 스피로, 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 개별 고리들은 서로에 대해 임의의 순서로 연결될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 헤테로환(단일 포화 또는 단일 부분 불포화 고리 또는 다중 축합 고리 시스템)은 헤테로환 고리 시스템 내에 약 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하여 약 3 내지 20개의 원자를 갖는다. (헤테로실릴에 대해 위에서 정의된 바와 같은) 다중 축합 고리 시스템의 부착 지점이 헤테로환 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음을 또한 이해해야 한다. 헤테로환 또는 헤테로환 다중 축합 고리 시스템에 대한 부착 지점은 탄소 원자 및 헤테로원자(예를 들어, 질소)를 포함하는 헤테로환 고리의 임의의 적합한 원자에 있을 수 있음을 또한 이해해야 한다. 일 구현예에서, 용어 헤테로환은 C_{2-20} 헤테로환을 포함한다. 일 구현예에서, 용어 헤테로환은 C_{2-7} 헤테로환을 포함한다. 일 구현예에서, 용어 헤테로환은 C_{2-5} 헤테로환을 포함한다. 일 구현예에서, 용어 헤테로환은 C_{2-4} 헤테로환을 포함한다. 예시적인 헤테로환은 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로옥사졸릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀릴, 벤족사지닐, 디하이드로옥사졸릴, 크로마닐, 1,2-디하이드로피리디닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 스피로[시클로프로판-1,1'-이소인돌리닐]-3'-온, 이소인돌리닐-1-온, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 이미다졸리딘-2-온 N-메틸피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리디논, 하이단토인, 디옥솔란, 프탈이미드, 1,4-디옥산, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-옥사이드, 피란, 3-피롤린,

티오피란, 피론, 테트라하이드로티오펜, 퀴누클리딘, 트로판, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2,7-디아자스피로[3.5]노난, (1R,5S)-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄, (1s,4s)-2-아자바이시클로[2.2.2]옥탄, (1R,*4R*)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.2]옥탄, 및 피롤리딘-2-온을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 용어 "헤테로환"은 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 단환, 포화 또는 부분 불포화, 3 내지 8원 고리를 지칭한다. 예를 들어, 해당 용어는 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 단환, 포화 또는 부분 불포화, 4, 5, 6, 또는 7원 고리를 포함한다. 헤테로환의 비제한적인 예에는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페리딘, 피페라진, 옥시란, 모르폴린, 및 티오모르폴린이 포함된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "9원 또는 10원 헤테로이환"은 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 부분 불포화 또는 방향족 융합 이환 고리 시스템을 지칭한다. 예를 들어, 용어 9원 또는 10원 헤테로이환은 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리에 융합된 벤조 고리를 갖는 이환 고리 시스템을 포함한다.

[0069] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S), 및 규소(Si)를 포함하는 것을 의미한다. 질소 및 황은 가능할 경우, 산화된 형태일 수 있다.

[0070] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "키랄"은 거울상 파트너가 서로 겹쳐질 수 없는 특성을 갖는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "비-키랄"은 그들의 거울상 파트너 위에 겹쳐질 수 있는 분자를 지칭한다.

[0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "입체이성질체"는, 동일한 화학 구성을 갖지만 공간에서의 원자들 또는 기들의 배열에 관하여 상이한 화합물들, 예를 들어 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체를 지칭한다.

[0072] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본 개시에 따른 조성물에 의한 치료(예방적 치료를 포함함)가 제공되는 동물, 바람직하게는 인간 또는 가축 동물을 기술하기 위해 본 명세서 전체에 걸쳐 사용된다. 특정 동물, 예컨대 인간 환자에 특이적인 감염, 병태 또는 질환 상태의 치료를 위하여, 용어 환자는 가축 동물, 예컨대 개 또는 고양이 또는 농장 동물, 예컨대 말, 소, 양 등을 포함한 특정 동물을 지칭한다. 일반적으로, 본 개시에서, 용어 환자는 해당 용어를 사용한 문맥으로부터 달리 언급되거나 암시되지 않는 한 인간 환자를 지칭한다.

[0073] 용어 "유효한"은 이의 의도된 사용의 문맥 내에서 사용될 경우 의도된 결과를 달성하는 화합물, 조성물, 또는 성분의 양을 기술하는 데 사용된다. 유효라는 용어는 본 출원에서 달리 설명되거나 사용되는 다른 모든 유효량 또는 유효 농도 용어를 포괄한다.

[0074] "약학적으로 허용 가능한"은 동물, 예를 들어 인간에서 사용하기 위한, 연방 또는 주정부의 규제 기관, 또는 미국 이외의 국가의 상응 기관, 또는 미국 약전(U.S. Pharmacopoeia) 또는 다른 일반적으로 승인된 약전에 언급된 기관에 의해 승인되거나 승인될 수 있는 것을 의미한다.

[0075] "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능하고, 모(parent) 화합물의 원하는 약리학적 활성을 지니는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 비독성 염이며, 무기 또는 유기 산 부가 염 및 염기 부가 염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염은 다음을 포함한다: (1) 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등에 의해 형성되거나; 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄퍼설폰산, 4-메틸바이시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등에 의해 형성되는 산 부가 염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 대체될 때 형성되는 염; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과의 배위화합물. 염은 추가로 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 포함하며; 화합물이 염기성 작용기를 포함하는 경우, 비독성 유기산 또는 무기산의 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을 포함한다.

[0076] "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 비독성이면서 생물학적 내약성을 나타내며, 그 밖에 대상체에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 물질, 예컨대 약학적 조성물에 첨가되거나, 아니면 작용제(agent)의 투여를 촉진시키도록 비히클, 담체, 또는 희석제로서 사용되고 이것과 상용성인 불활성 물질을 지칭한다. 부형제의 예에는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당 및 전분 종류, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물유, 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

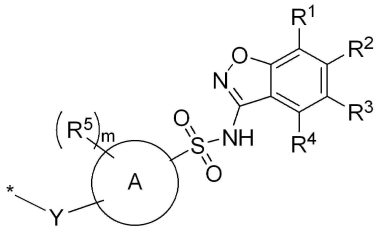
[0077] "용매화물"은 화학식 I의 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 지칭한다.

[0078] 일 구현예에서, 질병 또는 장애의 "치료하는" 또는 "치료"는 해당 질병 또는 장애를 개선하는(예를 들어, 질병의 발생 또는 적어도 하나의 이의 임상 증상을 정지시키거나 감소시키는) 것을 지칭한다. 다른 구현예에서 "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에 의해 인식될 수 없는 적어도 하나의 신체적 파라미터를 개선하는 것을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 장애를 신체적으로(예를 들어, 인식가능한 증상의 안정화), 생리적으로(예를 들어, 신체적 파라미터의 안정화), 또는 둘 모두를 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 지칭한다.

[0079] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며:

[0080] ULM——PTM (I)

[0081] 식 중 PTM은 화학식 IA의 모이어티이고:

[0082]  (IA)

[0083] 식 중

[0084] Y는 공유 결합이거나, PTM과 ULM을 연결하는 화학적 모이어티이고;

[0085] *는 ULM에 대한 부착 지점이고;

[0086] 고리 A는 C_6-C_{10}원 아릴기 또는 5 내지 10원 헤테로아릴기이고;

[0087] R^1은 H 또는 D이거나, 메틸로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이고;

[0088] R^2는 H 또는 D이거나, 할로겐, C_1-C_3 알킬, $-CH_2OH$, 또는 -OH로 임의로 치환된 $-(C(R^8)_2)_n$-(5 내지 9원 헤테로아릴)이고;

[0089] R^3은 H, D, 또는 할로겐, C_1-C_4 알킬, 시클로프로필, 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

[0090] R^4는 H, D, 또는 할로겐, C_1-C_4 알킬, 시클로프로필, C_1-C_4 알콕시, 또는 -O-시클로프로필이고;

[0091] 각각의 R^5는 독립적으로 H, 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6알킬, $-C_2$-C_6알케닐, $-C_2$-C_6알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$, 또는 $-S(O)_2R^b$이고;

[0092] 각각의 R^a는 독립적으로 H, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^b)NR^bR^c$, $-C(=NOR^b)NR^bR^c$, $-C(=NCN)NR^bR^c$, $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3, $-C_1$-C_{10}알킬, $-C_2$-C_{10} 알케닐, $-C_2$-C_{10} 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

[0093] 각각의 R^b는 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

[0094] 각각의 R^c 또는 R^d는 독립적으로 H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-OC_1-C_6$알킬, -O-시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이거나;

[0095] R^c 및 R^d는 이들 모두가 부착되는 원자와 함께 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬, 또는 단환 또는 다환 헤테로시클로알케닐기를 형성하고;

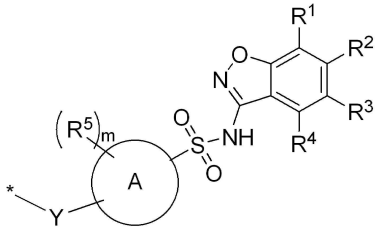
[0096] 각각의 R^8은 독립적으로 H, D, 할로겐, 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0097] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0098] n은 0 또는 1이고;

[0099] ULM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이다.

[0100] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 단백질 표적화 모이어티(PTM)를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물 중 PTM은 화학식 IA의 모이어티이다:

[0101]  (IA).

[0102] 본 개시에 따르면, 화학식 IA에서의 Y는 공유 결합, 또는 PTM과 ULM을 연결하는 화학적 모이어티이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 PTM과 ULM을 연결하는 화학적 모이어티이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 공유 결합이다.

[0103] 본 개시에 따르면, 화학식 IA에서의 고리 A는 C_6-C_{10}원 아릴기 또는 5 내지10원 헤테로아릴기이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 고리 A는 C_6-C_{10}원 아릴기이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 고리 A는 페닐기이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 고리 A는 5 내지 10원 헤테로아릴기이다.

[0104] 본 개시에 따르면, 화학식 IA에서의 R^1은 H 또는 D이거나, 메틸로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^1은 H이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^1은 D이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^1은 메틸로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0105] 본 개시에 따르면, 화학식 IA에서의 R^2는 H 또는 D이거나, 할로겐, C_1-C_3 알킬, $-CH_2OH$, 또는 -OH로 임의로 치환된 $-(C(R^8)_2)_n-$(5 내지 9원 헤테로아릴)이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^2는 H이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^2는 D이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^2는 할로겐, C_1-C_3 알킬, $-CH_2OH$, 또는 -OH로 임의로 치환된 $-(C(R^8)_2)_n-$(5 내지 9원 헤테로아릴)이다.

[0106] 또 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^2는 할로겐, C_1-C_3 알킬, $-CH_2OH$, 또는 -OH로 임의로 치환된 $-(C(R^8)_2)_n-$(5 내지 6원 헤테로아릴)이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^2가 $-(C(R^8)_2)_n-$(5 내지 6원 헤테로아릴)인 경우, 5 내지 6원 헤테로아릴은 피라졸, 피롤, 피리딘, 또는 피리다진이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^2가 $-(C(R^8)_2)_n-$(5 내지 6원 헤테로아릴)인 경우, 5 내지 6원 헤테로아릴은 피라졸이다.

[0107] 본 개시에 따르면, 화학식 IA에서의 R^8은 H, D, 할로겐, 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^8은 H이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^8은 D이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^8은 할로겐

이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^8은 C_1-C_4 알킬이다.

[0108] 본 개시에 따르면, 화학식 IA에서의 n은 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 n은 0이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 n은 1이다.

[0109] 본 개시에 따르면, 화학식 IA에서의 R^3은 H, D, 할로겐, C_1-C_4 알킬, 시클로프로필, 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 할로알콕시이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^3은 H이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^3은 D이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^3은 할로겐이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^3은 C_1-C_4 알킬이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^3은 시클로프로필이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^3은 C_1-C_4 할로알킬이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^3은 C_1-C_4 알콕시이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^3은 할로알콕시이다.

[0110] 본 개시에 따르면, 화학식 IA에서의 R^4는 H, D, 할로겐, C_1-C_4 알킬, 시클로프로필, C_1-C_4 알콕시, 또는 -O-시클로프로필이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^4는 H이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^4는 D이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^4는 할로겐이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^4는 C_1-C_4 알킬이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^4는 시클로프로필이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^4는 C_1-C_4 알콕시이다. 다른 구현예에서, R^4는 -O-시클로프로필이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 R^4는 메톡시이다.

[0111] 본 개시에 따르면, 화학식 IA에서의 각각의 R^5는 독립적으로 H, 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6알킬, $-C_2$-C_6알케닐, $-C_2$-C_6알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$, 또는 $-S(O)_2R^b$이고;

[0112] 각각의 R^a는 독립적으로 H, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^b)NR^bR^c$, $-C(=NOR^b)NR^bR^c$, $-C(=NCN)NR^bR^c$, $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3, $-C_1$-C_{10}알킬, $-C_2$-C_{10} 알케닐, $-C_2$-C_{10} 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

[0113] 각각의 R^b는 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

[0114] 각각의 R^c 또는 R^d는 독립적으로 H, $-C_1$-C_{10} 알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6 알키닐, $-OC_1$-C_6알킬, -O-시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이거나;

[0115] R^c 및 R^d는 이들 모두가 부착되는 원자와 함께 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬, 또는 단환 또는 다환 헤테로시클로알케닐기를 형성한다.

[0116] 본 개시에 따르면, 화학식 IA에서의 R^5는 독립적으로 H, D, 할로겐, 시아노, C_1-C_4 알킬, 할로알킬, 시클로프로필, C_1-C_4 알콕시, 할로알콕시, -O-시클로프로필, $-CH_2$-O-CH_3, $-C(O)OCH_3$, 또는 $-C(O)N(H)CH_3$이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 H이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 각각의 R^5는 D이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 할로겐이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 각각의 R^5는

C_1-C_4 알콕시이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 C_1-C_4 알콕시이다.

[0117] 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 플루오로이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 시아노이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 C_1-C_4 알킬이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 할로알킬이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 시클로프로필이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 할로알콕시이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 -O-시클로프로필이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 $-CH_2-O-CH_3$이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 적어도 하나의 R^5는 $-C(O)OCH_3$이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서 적어도 하나의 R^5는 $-C(O)N(H)CH_3$이다.

[0118] 본 개시에 따르면, 화학식 IA에서의 m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 m은 1이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 m은 2이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 m은 3이다. 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 m은 4이다.

[0119] 본 개시에 따르면, ULM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이다. 일부 구현예에서, ULM은 본원에 기술된 바와 같은 모이어티이다.

[0120] PTM과 ULM 모이어티를 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티는 당업계에 알려져 있다. 이들 모이어티는 때때로 당업계에서 "링커(linker)"로 지칭된다. 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 당업계에 알려진 PTM과 ULM을 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티이다.

[0121] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 미국 특허 출원 공개 제2019/0300521호에 기술된 바와 같은 PTM과 ULM을 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티이며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로서 통합된다.

[0122] 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 미국 특허 출원 공개 제2019/0255066호에 기술된 바와 같은 PTM과 ULM을 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티이며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0123] 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 WO 2019/084030에 기술된 바와 같은 PTM과 ULM을 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티이며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로서 통합된다.

[0124] 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 WO 2019/084026에 기술된 바와 같은 PTM과 ULM을 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티이며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로서 통합된다.

[0125] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 하기 화학식으로 나타낸 화학 구조 단위이고:

[0126] $-(A)q-$,

[0127] 식 중:

[0128] q는 1 내지 14의 정수이고;

[0129] 각각의 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: $CR^{1a}R^{1b}$, O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}NR^{1c}C(=NCN)$, $NR^{1c}C(=CNO_2)NR^{1d}$, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 아릴, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 헤테로아릴,

[0130] R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, 및 R^{1e}는 각각 독립적으로, -H, D, -할로, -C_1-C_8알킬, -C_1-C_6할로알킬, -O-C_1-C_8알킬, -S-C_1-C_8알킬, -NHC_1-C_8알킬, -N(C_1-C_8알킬)2, 3 내지 11원 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3 내지 11원 헤테로시클릴, -O-(3 내지 11원 시클로알킬), -S-(3 내지 11원 시클로알킬), NH-(3 내지 11원 시클로알킬), N(3 내지 11원 시

클로알킬)$_2$, N-(3 내지 11원 시클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1$-C_8알킬, $-SO_2$-아릴, $-SO_2$-헤테로아릴, SO(NH)C_1-C_8알킬, P(O)(OC_1-C_8알킬)(C_1-C_8알킬), -P(O)(OC_1-C_8알킬)$_2$, -C≡C-C_1-C_8알킬, -C≡CH, -CH=CH(C_1-C_8알킬), -C(C_1-C_8알킬)=CH(C_1-C_8알킬), -C(C_1-C_8알킬)=C(C_1-C_8알킬)$_2$, $-Si(OH)_3$, -Si(C_1-C_8알킬)$_3$, -Si(OH)(C_1-C_8알킬)$_2$, -C(O)C_1-C_8알킬, -C(O)OC_1-C_8알킬, $-CO_2H$, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1$-C_8알킬, $-SO_2N(C_1$-C_8알킬)$_2$, -SO(NH)NHC_1-C_8알킬, -SO(NH)$N(C_1$-C_8알킬)$_2$, -SONHC_1-C_8알킬, -SO$N(C_1$-C_8알킬)$_2$, -CONHC_1-C_8알킬, -CO$N(C_1$-C_8알킬)$_2$, -N(C_1-C_8알킬)CONH(C_1-C_8알킬), -N(C_1-C_8알킬)CO$N(C_1$-C_8알킬)$_2$, -NHCONH(C_1-C_8알킬), -NHCO$N(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-NHCONH_2$, -N(C_1-C_8알킬)$SO_2NH(C_1$-C_8알킬), -N(C_1-C_8알킬)$SO_2N(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-NHSO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-NHSO_2N(C_1$-C_8알킬)$_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$이거나 문맥상 허용하는 경우 R^{1a} 또는 R^{1b}는 다른 기에 연결되거나 서로에게 연결되어 0 내지 4개의 R^{1e} 기로 임의로 치환된 시클로알킬 및/또는헤테로시클릴 모이어티를 형성한다.

[0131] 이들 구현예에서, q는 연결된 A 기의 수를 나타낸다. 예를 들어, q = 1인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1$-이고; q = 2인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2$-이고; q = 3인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3$-이고; q = 4인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3-A_4$-이고; q = 5인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5$-이고; q = 6인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6$-이고; q = 7인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7$-이고; q = 8인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8$-이고; q = 9인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9$-이고; q = 10인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}$-이고; q = 11인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}$-이고; q = 12인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}$-이고; q = 13인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-A_{13}$-이고; q = 14인 경우, $-(A)_q$-는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-A_{13}-A_{14}$-이다.

[0132] 다른 구현예에서, q는 4이고, 화학식 IA에서의 Y는 하기 화학식으로 나타낸 화학적 모이어티이다: $-A_1-A_2-A_3-A_4$-, 여기서 A_{1-4} 각각은 독립적으로 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고: O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬, 3 내지 11원 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴;

[0133] 여기서 R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 다음으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: -H, D, -할로, -C_1-C_8알킬, -O-C_1-C_8알킬, -C_1-C_6할로알킬, -S-C_1-C_8알킬,-NHC_1-C_8알킬, -N(C_1-C_8알킬)2, 3 내지 11원 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3 내지 11원 헤테로시클릴, -O-(3 내지 11원 시클로알킬), -S-(3 내지 11원 시클로알킬), NH-(3 내지 11원 시클로알킬), N(3 내지 11원 시클로알킬)$_2$, N-(3 내지 11원 시클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1$-C_8알킬, $-SO_2$-아릴, $-SO_2$-헤테로아릴, SO(NH)C_1-C_8알킬 , P(O)(OC_1-C_8알킬)(C_1-C_8알킬), -P(O)(OC_1-C_8알킬)$_2$, -C≡C-C_1-C_8알킬, -C≡CH, -CH=CH(C_1-C_8알킬), -C(C_1-C_8알킬)=CH(C_1-C_8알킬), -C(C_1-C_8알킬)=C(C_1-C_8알킬)$_2$, $-Si(OH)_3$, -Si(C_1-C_8알킬)$_3$, -Si(OH)(C_1-C_8알킬)$_2$, -C(O)C_1-C_8알킬, -C(O)OC_1-C_8알킬, $-CO_2H$, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1$-C_8알킬, $-SO_2N(C_1$-C_8알킬)$_2$, -SO(NH)NHC_1-C_8알킬, -SO(NH)$N(C_1$-C_8알킬)$_2$, -SONHC_1-C_8알킬, -SO$N(C_1$-C_8알킬)$_2$, -CONHC_1-C_8알킬, -CO$N(C_1$-C_8알킬)$_2$, -N(C_1-C_8알킬)CONH(C_1-C_8알킬), -N(C_1-C_8알킬)CO$N(C_1$-C_8알킬)$_2$, -NHCONH(C_1-C_8알킬), -NHCO$N(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-NHCONH_2$, -N(C_1-C_8알킬)$SO_2NH(C_1$-C_8알킬), -N(C_1-C_8알킬)$SO_2N(C_1$-C_8알킬)$_2$, $-NHSO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-NHSO_2N(C_1$-C_8알킬)$_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$;

[0134] R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 H, D, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0135] 다른 구현예에서, q = 3이고 화학식 IA에서의 Y는 화학식:$-A_1-A_2-A_3$-로 표시되는 화학적 모이어티이며, 식 중 A_{1-3}의 각각은 다음으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$,

$SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬, 3 내지 11원 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴;

[0136] 여기서 R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 다음으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: -H, D, -할로, $-C_1-C_8$알킬, $-O-C_1-C_8$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-S-C_1-C_8$알킬, $-NHC_1-C_8$알킬, $-N(C_1-C_8$알킬)2, 3 내지 11원 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3 내지 11원 헤테로시클릴, -O-(3 내지 11원 시클로알킬), -S-(3 내지 11원 시클로알킬), NH-(3 내지 11원 시클로알킬), N(3 내지 11원 시클로알킬)$_2$, N-(3 내지 11원 시클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1-C_8$알킬, $-SO_2$-아릴, $-SO_2$-헤테로아릴, $SO(NH)C_1-C_8$알킬, $P(O)(OC_1-C_8$알킬)(C_1-C_8알킬), $-P(O)(OC_1-C_8$알킬)$_2$, $-C≡C-C_1-C_8$알킬, -C≡CH, $-CH=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬)$=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬)$=C(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1-C_8$알킬)$_3$, $-Si(OH)(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-C(O)C_1-C_8$알킬, $-C(O)OC_1-C_8$알킬, $-CO_2H$, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1-C_8$알킬, $-SO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-SO(NH)NHC_1-C_8$알킬, $-SO(NH)N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-SONHC_1-C_8$알킬, $-SON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-CONHC_1-C_8$알킬, $-CON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-N(C_1-C_8$알킬)$CONH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬)$CON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHCONH(C_1-C_8$알킬), $-NHCON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1-C_8$알킬)$SO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬)$SO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHSO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-NHSO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$;

[0137] R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 H, D, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0138] 다른 구현예에서, q = 2이고 화학식 IA에서의 Y는 화학식:$-A_1-A_2-$로 표시되는 화학적 모이어티이고, 여기서 A_{1-2} 각각은 다음으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)또는^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬, 3 내지 11원 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴;

[0139] 여기서 R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 다음으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: -H, D, -할로, $-C_1-C_8$알킬, $-O-C_1-C_8$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-S-C_1-C_8$알킬, $-NHC_1-C_8$알킬, $-N(C_1-C_8$알킬)2, 3 내지 11원 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3 내지 11원 헤테로시클릴, -O-(3 내지 11원 시클로알킬), -S-(3 내지 11원 시클로알킬), NH-(3 내지 11원 시클로알킬), N(3 내지 11원 시클로알킬)2, N-(3 내지 11원 시클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1-C_8$알킬, $-SO_2$-아릴, $-SO_2$-헤테로아릴, $SO(NH)C_1-C_8$알킬, $P(O)(OC_1-C_8$알킬)(C_1-C_8알킬), $-P(O)(OC_1-C_8$알킬)$_2$, $-C≡C-C_1-C_8$알킬, -C≡CH, $-CH=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬)$=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬)$=C(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1-C_8$알킬)$_3$, $-Si(OH)(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-C(O)C_1-C_8$알킬, $-C(O)OC_1-C_8$알킬, $-CO_2H$, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1-C_8$알킬, $-SO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-SO(NH)NHC_1-C_8$알킬, $-SO(NH)N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-SONHC_1-C_8$알킬, $-SON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-CONHC_1-C_8$알킬, $-CON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-N(C_1-C_8$알킬)$CONH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬)$CON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHCONH(C_1-C_8$알킬), $-NHCON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1-C_8$알킬)$SO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬)$SO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHSO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-NHSO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$;

[0140] R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 H, D, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0141] 다른 구현예에서, q = 1이고 화학식 IA에서의 Y는 화학식:$-A_1-$으로 표시되는 화학적 모이어티이고, 여기서 A_1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고: O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$,

$CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬, 3 내지 11원 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴;

[0142] 여기서 R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 다음으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: -H, D, -할로, $-C_1-C_8$알킬, $-O-C_1-C_8$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬 , $-S-C_1-C_8$알킬,$-NHC_1-C_8$알킬, $-N(C_1-C_8$알킬)2, 3 내지 11원 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3 내지 11원 헤테로시클릴, -O-(3 내지 11원 시클로알킬), -S-(3 내지 11원 시클로알킬), NH-(3 내지 11원 시클로알킬), N(3 내지 11원 시클로알킬)$_2$, N-(3 내지 11원 시클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1-C_8$알킬, $-SO_2$-아릴, $SO(NH)C_1-C_8$알킬 , $P(O)(OC_1-C_8$알킬)(C_1-C_8알킬), $-P(O)(OC_1-C_8$알킬)$_2$, $-C\equiv C-C_1-C_8$알킬, -C≡CH, $-CH=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬)$=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬)$=C(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1-C_8$알킬)$_3$, $-Si(OH)(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-C(O)C_1-C_8$알킬, $-C(O)OC_1-C_8$알킬, $-CO_2H$, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1-C_8$알킬, $-SO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-SO(NH)NHC_1-C_8$알킬, $-SO(NH)N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-SONHC_1-C_8$알킬, $-SON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-CONHC_1-C_8$알킬, $-CON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-N(C_1-C_8$알킬)$CONH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬)$CON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHCONH(C_1-C_8$알킬), $-NHCON(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1-C_8$알킬)$SO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬)$SO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, $-NHSO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-NHSO_2N(C_1-C_8$알킬)$_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$;

[0143] R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 H, D, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0144] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 다음과 같다: 공유 결합, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}=CR^{1b})-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-, -(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, -(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-A-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-A-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환

된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(CR^{1a}=CR^{1b})-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-A-(CO)-(여기서 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}임), -(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-CO-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-, 또는 -(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-.

[0145] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -CR^{1a}=CR^{1b}-, 예컨대, -CH=CH-이다.

[0146] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, 예를 들어 -$(CH_2)_{1-5}$-, -CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$- 등이다.

[0147] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대, -$(CH_2)_{1-5}$-O-, -$(CH_2)_{1-5}$-S-, -$(CH_2)_{1-5}$-NH-, 또는 -$(CH_2)_{0-2}$-$(C(CH_3)_2)$-$(CH_2)_{0-2}$-O-이다.

[0148] 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대, -$(CH_2)_{1-5}$-O-$(CH_2)_{1-5}$-, -$(CH_2)_{1-5}$-S-$(CH_2)_{1-5}$-, -$(CH_2)_{1-5}$-NH-$(CH_2)_{1-5}$-이다.

[0149] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5,}$ 예컨대, -(C≡C)-$(CH_2)_2$- 등이다.

[0150] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-, 예컨대, -CH_2-시클로부틸-이다.

[0151] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, 예컨대 -CH_2-시클로부틸-CH_2- 등이다.

[0152] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, 예컨대 -CH_2-아제티디닐-CH_2-이다.

[0153] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-, 예컨대, -CH_2-아제티디닐-이다.

[0154] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴) -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-, 예컨대, -아제티디닐-CH_2-, -피롤리디닐-CH_2-, -피페리디닐-CH_2- 등이다.

[0155] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대 -CH_2-시클로프로필-CH_2-O- 등이다.

[0156] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}, 예컨대, -CH_2-피페리디닐-CH_2CH_2-O- 등이다.

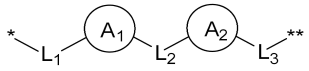
[0157] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대 -CH_2-아제티디닐-O- 등이다.

[0158] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대 -CH_2-O-아제티디닐-, -CH_2-NH-아제티디닐- 등이다.

[0159] 다른 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬)-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대 -CH_2-O-시클로부틸렌-, -CH_2-NH-시클로부틸렌- 등이다.

[0160] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는 -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서 A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대 -CH_2-O-CH_2CH_2-O-이다.

[0161] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는

[0162] 

이고, 식 중

[0163] **는 PTM에 대한 부착 지점이고;

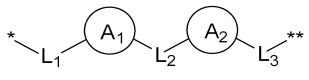
[0164] L_1, L_2, 및 L_3는 각각 독립적으로 결합, $CR^{1a}R^{1b}$, O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$,

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}$, $NR^{1c}C(=NCN)$, $NR^{1c}C(=CNO_2)NR^{1d}$이고;

[0165] 고리 A_1 및 고리 A_2는 각각 독립적으로 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 3 내지 11원 헤테로시클릴, 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 아릴, 또는 0 내지 6개의 R^{1a} 또는 R^{1b} 기로 임의로 치환된 헤테로아릴이고,

[0166] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, 및 R^{1e}는 각각 독립적으로, -H, D, -할로, $-C_1-C_8$알킬, $-O-C_1-C_8$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-S-C_1-C_8$알킬,$-NHC_1-C_8$알킬, $-N(C_1-C_8$알킬$)2$, 3 내지 11원 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3 내지 11원 헤테로시클릴, -O-(3 내지 11원 시클로알킬), -S-(3 내지 11원 시클로알킬), NH-(3 내지 11원 시클로알킬), N(3 내지 11원 시클로알킬)$_2$, N-(3 내지 11원 시클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1-C_8$알킬, $-SO_2-$아릴, $-SO_2-$헤테로아릴, $SO(NH)C_1-C_8$알킬, $P(O)(OC_1-C_8$알킬$)(C_1-C_8$알킬$)$, $-P(O)(OC_1-C_8$알킬$)_2$, $-C\equiv C-C_1-C_8$알킬, $-C\equiv CH$, $-CH=CH(C_1-C_8$알킬$)$, $-C(C_1-C_8$알킬$)=CH(C_1-C_8$알킬$)$, $-C(C_1-C_8$알킬$)=C(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1-C_8$알킬$)_3$, $-Si(OH)(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-C(O)C_1-C_8$알킬, $-C(O)OC_1-C_8$알킬, $-CO_2H$, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1-C_8$알킬, $-SO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-SO(NH)NHC_1-C_8$알킬, $-SO(NH)N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-SONHC_1-C_8$알킬, $-SON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-CONHC_1-C_8$알킬, $-CON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-N(C_1-C_8$알킬$)CONH(C_1-C_8$알킬$)$, $-N(C_1-C_8$알킬$)CON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHCONH(C_1-C_8$알킬$)$, $-NHCON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1-C_8$알킬$)SO_2NH(C_1-C_8$알킬$)$, $-N(C_1-C_8$알킬$)SO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHSO_2NH(C_1-C_8$알킬$)$, $-NHSO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$이고; R^{1a} 또는 R^{1b}는 각각 독립적으로 다른 기에 임의로 연결되어 0 내지 4개의 R^{1e} 기로 임의로 치환된 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 모이어티를 형성한다.

[0167] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는

[0168] 

이고, 식 중

[0169] **는 PTM에 대한 부착 지점이고;

[0170] L_1은 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

[0171] L_2는 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

[0172] L_3은 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이고;

[0173] 각각의 p는 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0174] 각각의 R^{10}은 독립적으로 H, D, 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0175] 고리 A_1은 3 내지 7원 시클로알킬기, 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고;

[0176] 고리 A_2는 3 내지 7원 시클로알킬기, 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이다.

[0177] 본 개시에 따르면, L_1은 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이다. 일부 구현예에서, L_1은 결합이다. 일부 구현예에서, L_1은 $(C(R^{10})_2)_p$이다. 다른 구현예에서, L_1은 CO이다.

[0178] 본 개시에 따르면, L_2는 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이다. 일부 구현예에서, L_2는 결합이다. 일부 구현예에서, L_2는 $(C(R^{10})_2)_p$이다. 다른 구현예에서, L_2는 CO이다.

[0179] 본 개시에 따르면, L_3은 결합, $(C(R^{10})_2)_p$, 또는 CO이다. 일부 구현예에서, L_3은 결합이다. 일부 구현예에서, L_3은 $(C(R^{10})_2)_p$이다. 다른 구현예에서, L_3은 CO이다.

[0180] 본 개시에 따르면, 각각의 p는 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 구현예에서, 각각의 p는 1이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 p는 1이다. 일부 구현예에서, 각각의 p는 2이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 p는 2이다. 다른 구현예에서, 각각의 p는 3이다. 다른 구현예에서, 적어도 하나의 p는 3이다. 다른 구현예에서, 각각의 p는 4이다. 다른 구현예에서, 적어도 하나의 p는 4이다.

[0181] 본 개시에 따르면, 각각의 R^{10}은 독립적으로 H, D, 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{10}은 H이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R^{10}은 H이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{10}은 D이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R^{10}은 D이다. 다른 구현예에서, 각각의 R^{10}은 C_1-C_4 알킬이다. 다른 구현예에서, 적어도 하나의 R^{10}은 C_1-C_4 알킬이다. 다른 구현예에서, 각각의 R^{10}은 메틸 또는 에틸이다. 다른 구현예에서, 적어도 하나의 R^{10}은 메틸 또는 에틸이다.

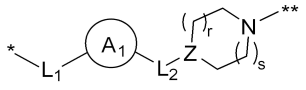
[0182] 본 개시에 따르면, 고리 A_1은 3 내지 7원 시클로알킬기, 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이다. 일부 구현예에서, 고리 A_1은 3 내지 7원 시클로알킬기이다. 일부 구현예에서, 고리 A_1은 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기이다. 다른 구현예에서, 고리 A_1은 아릴기이다. 다른 구현예에서, 고리 A_1은 헤테로아릴기이다.

[0183] 일부 구현예에서, 고리 A_1은 피페라진기, 모르폴린기, 피페리딘기, 피롤리딘기, 아제티딘기, 또는 아자바이시클로-알킬기이다. 다른 구현예에서, 고리 A_1은 피페리딘 또는 피롤리딘기이다.

[0184] 본 개시에 따르면, 고리 A_2는 3 내지 7원 시클로알킬기, 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이다. 일부 구현예에서, 고리 A_2는 3 내지 7원 시클로알킬기이다. 일부 구현예에서, 고리 A_2는 4 내지 10원 헤테로시클로알킬기이다. 다른 구현예에서, 고리 A_2는 아릴기이다. 다른 구현예에서, 고리 A_2는 헤테로아릴기이다.

[0185] 일부 구현예에서, 고리 A_2는 피페라진기, 모르폴린기, 피페리딘기, 피롤리딘기, 아제티딘기, 디아자스피로알킬기, 또는 아자바이시클로알킬기이다. 다른 구현예에서, 고리 A_2는 피페라진기 또는 디아자스피로노난기이다.

[0186] 일부 구현예에서, 화학식 IA에서의 Y는

[0187]  이고, 식 중

[0188] L_1, L_2, 및 고리 A_1은 본원에서 정의된 바와 같고;

[0189] r은 0, 1, 또는 2이고;

[0190] s는 0, 1, 또는 2이고;

[0191] Z는 N 또는 CR^{10}이고;

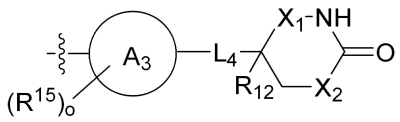
[0192] R^{10}은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0193] 본 개시에 따르면, r은 0, 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, r는 0이다. 일부 구현예에서, r은 1이다. 다른 구현예에서, r은 2이다.

[0194] 본 개시에 따르면, s는 0, 1, 또는 2이다. 일부 구현예에서, s는 0이다. 일부 구현예에서, s은 1이다. 다른 구현예에서, s은 2이다.

[0195] 본 개시에 따르면, Z는 N 또는 CR^{10}이다. 일부 구현예에서, Z는 N이다. 다른 구현예에서, Z는 CR^{10}이다.

[0196] 본 개시에 따르면, 화학식 I에서의 ULM은 다음과 같다:

[0197] 

[0198] 식 중:

[0199] 〰 은 Y 또는 PTM에 대한 부착 지점이고;

[0200] 고리 A_3은 단환, 이환, 또는 삼환 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로환기이고,

[0201] L_4는 결합, -O-, -S-, $-NR^a-$, $-C(R^a)_2-$ $-C(O)NR^a-$이고;

[0202] X_1은 CH_2, CO, CH=CH(X_2 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_2 = CO인 경우)이고;

[0203] X_2는 CH_2, CO, CH=CH(X_1 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_1 = CO인 경우)이고;

[0204] R^{12}는 H, D, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, C_{1-4} 할로알킬, -CN, $-OR^a$, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$이고;

[0205] 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$ 또는 $-S(O)_2R^b$이고;

[0206] 각각의 R^a는 독립적으로 H, D, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^b)NR^bR^c$, $-C(=NOR^b)NR^bR^c$, $-C(=NCN)NR^bR^c$, $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3, $-C_1-C_{10}$알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

[0207] 각각의 R^b는 독립적으로 H, D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;

[0208] 각각의 R^c 또는 R^d는 독립적으로 H, D, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-OC_1-C_6$알킬, -O-시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이거나;

[0209] R^c 및 R^d는 이들 모두가 부착되는 원자와 함께 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬, 또는 단환 또는 다환 헤테로시클로알케닐기를 형성하고;

[0210] o는 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0211] 본 개시에 따르면, 고리 A_3은 단환, 이환 또는 삼환 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로환기이다. 일부 구현예에서, 고리 A_3은 단환, 이환, 또는 삼환 아릴기이다. 다른 구현예에서, 고리 A_3은 단환, 이환, 또는 삼환 헤테로아릴기이다. 다른 구현예에서, 고리 A_3은 단환, 이환, 또는 삼환 헤테로환기이다.

[0212] 일부 구현예에서, 고리 A_3은 이환 헤테로환기이다. 일부 구현예에서, 고리 A_3은 이소인돌린기이다. 다른 구현예에서, 고리 A_3은 이소인돌린-1-온기이다. 다른 구현예에서, 고리 A_3은 이소인돌린-3-온기이다. 다른 구현예에서,

고리 A_3은 이소인돌린-1,3-디온기이다.

[0213] 본 개시에 따르면, 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6알킬, $-C_2$-C_6알케닐, $-C_2$-C_6알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$, 또는 $-S(O)_2R^b$이다.

[0214] 일부 구현예에서, 각각의 R^{15}는 H이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R^{15}는 H이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{15}는 D이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R^{15}는 D이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{15}는 C_1-C_6알킬이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R^{15}는 C_1-C_6알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{15}는 메틸 또는 에틸이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R^{15}는 메틸 또는 에틸이다.

[0215] 다른 구현예에서, 각각의 R^{15}는 다음으로부터 독립적으로 선택된다: 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_2$-C_6알케닐, $-C_2$-C_6알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$ 또는 $-S(O)_2R^b$.

[0216] 본 개시에 따르면, o는 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 구현예에서, o는 1이다. 일부 구현예에서, o는 2이다. 다른 구현예에서, o는 3이다. 다른 구현예에서, o는 4이다. 다른 구현예에서, o는 5이다.

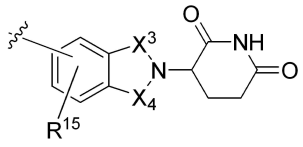
[0217] 본 개시에 따르면, L_4는 결합, -O-, -S-, $-NR^a$-, $-C(R^a)_2$- $-C(O)NR^a$-이다. 일부 구현예에서, L_4는 결합이다. 일부 구현예에서, L_4는 -O-이다. 다른 구현예에서, L_4는 -S-이다. 다른 구현예에서, L_4는 -NRa-이다. 다른 구현예에서, L_4는 $-C(R^a)_2$-이다. 다른 구현예에서, L_4는 $-C(O)NR^a$-이다.

[0218] 본 개시에 따르면, X_1은 CH_2, CO, CH=CH(X_2 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_2 = CO인 경우)이다. 일부 구현예에서, X_1은 CH_2이다. 일부 구현예에서, X_1은 CO이다. 다른 구현예에서, X_1은 CH=CH이다(X_2 = CO인 경우). 다른 구현예에서, X_1은 N=CH이다(X_2 = CO인 경우).

[0219] 본 개시에 따르면, X_2는 CH_2, CO, CH=CH(X_1 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_1 = CO인 경우)이다. 일부 구현예에서, X2는 CH_2이다. 일부 구현예에서, X_2는 CO이다. 다른 구현예에서, X_2는 CH=CH이다(X_1 = CO인 경우). 다른 구현예에서, X_2는 N=CH이다(X_1 = CO인 경우).

[0220] 본 개시에 따르면, R^{12}는 H, D, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, C_{1-4} 할로알킬, -CN, $-OR^a$, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$이고; 일부 구현예에서, R^{12}는 H이다. 일부 구현예에서, R^{12}는 D이다. 일부 구현예에서, R^{12}는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 또 다른 구현예에서, R^{12}는 C_{1-4} 알콕실이다. 다른 구현예에서, R^{12}는 C_{1-4} 할로알킬이다. 또 다른 구현예에서, R^{12}는 -CN이다. 다른 구현예에서, R^{12}는 $-OR^a$이다. 다른 구현예에서, R^{12}는 $-OR^b$이다. 다른 구현예에서, R^{12}는 $-SR^b$이다.

[0221] 본 개시에 따르면, 화학식 I에서의 ULM은 다음과 같다:



[0222]

[0223] 식 중:

[0224] 은 Y 또는 PTM에 대한 부착 지점이고;

[0225] R^{15}는 본원에서 정의된 바와 같고;

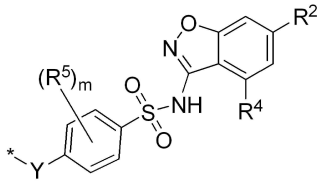
[0226] X_3은 CH_2, CO, CH=CH(X_4 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_4 = CO인 경우)이고;

[0227] X_4는 CH_2, CO, CH=CH(X_3 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_3 = CO인 경우)이다.

[0228] 본 개시에 따르면, X_3은 CH_2, CO, CH=CH(X_4 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_4 = CO인 경우)이다. 일부 구현예에서, X_3은 CH_2이다. 일부 구현예에서, X_3은 CO이다. 다른 구현예에서, X_3은 CH=CH(X_4 = CO인 경우)이다. 다른 구현예에서, X_3은 N=CH(X_4 = CO인 경우)이다.

[0229] 본 개시에 따르면, X_4는 CH_2, CO, CH=CH(X_3 = CO인 경우), 또는 N=CH(X_3 = CO인 경우)이다. 일부 구현예에서, X_4는 CH_2이다. 일부 구현예에서, X_4는 CO이다. 다른 구현예에서, X_4는 CH=CH(X_3 = CO인 경우)이다. 다른 구현예에서, X_4는 N=CH(X_3 = CO인 경우)이다.

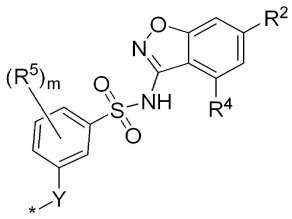
[0230] 본 개시에 따르면, PTM은 화학식 IA-1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:



[0231] (IA-1)

[0232] 식 중 R^2, R^4, $(R^5)_m$, 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같다.

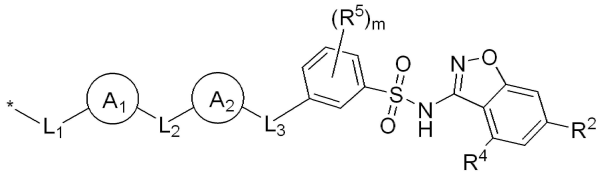
[0233] 본 개시에 따르면, PTM은 화학식 IA-2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:



[0234] (IA-2)

[0235] 식 중 R^2, R^4, $(R^5)_m$, 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같다.

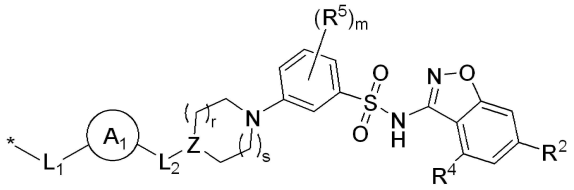
[0236] 본 개시에 따르면, PTM은 화학식 IA-3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:



[0237] (IA-3);

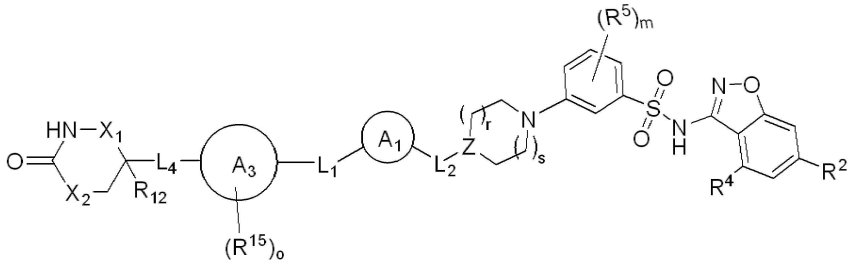
[0238] 식 중 R^2, R^4, $(R^5)_m$, L_1, L_2, L_3, 고리 A_1, 및 고리 A_2는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0239] 본 개시에 따르면, PTM은 화학식 IA-4의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0240]  (IA-4)

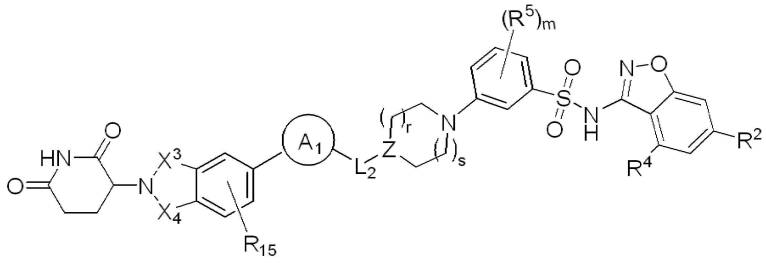
[0241] 식 중 R^2, R^4, $(R^5)_m$, L_1, L_2, Z, r, s, 및 고리 A_1은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0242] 본 개시에 따르면, PTM은 화학식 IA-5의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0243]  (IA-5);

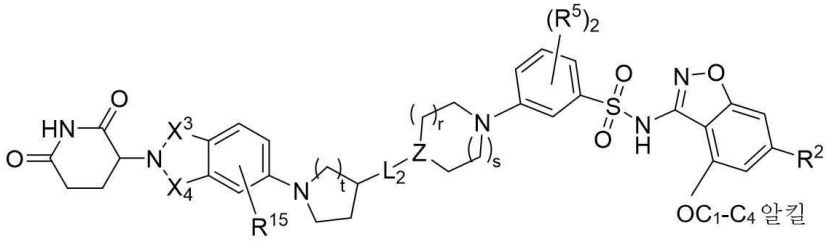
[0244] 식 중 R^2, R^4, $(R^5)_m$, L_1, L_2, L_4, Z, r, s, 고리 A_1, 고리 A_3, $(R^{15})_o$, R^{12}, X_1 및 X_2는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0245] 본 개시에 따르면, PTM은 화학식 IA-6의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0246]  (IA-6);

[0247] 식 중 R^2, R^4, $(R^5)_m$, L_2, L_4, Z, r, s, 고리 A_1, R^{15}, X_3, 및 X_4는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0248] 본 개시에 따르면, PTM은 화학식 IA-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0249]  (IA-7);

[0250] 식 중 R^2, R^5, L_2, Z, r, s, R^{15}, X_3, 및 X_4는 본원에서 정의된 바와 같고; 식 중 t는 1 또는 2이다.

[0251] 본 개시에 따르면, t는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, t은 1이다. 다른 구현예에서, t은 2이다.

[0252] 일부 구현예에서, 청구항의 화합물은 다음과 같거나:

[0253] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디

옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

[0254] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-(3-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)프로필)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

[0255] *N*-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

[0256] 3-[4-[7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]피페라진-1-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드;

[0257] 3-[7-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드;

[0258] 3-[3-[[4-[9-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리도[2,3-*b*]indol-6-일]피페라진-1-일]메틸] 피롤리딘-1-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드;

[0259] 3-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-일]메틸]피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드;

[0260] 3-[4-[6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드;

[0261] 3-[4-[2-[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일]에틸] 피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드;

[0262] 3-[4-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일]메틸] 피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드;

[0263] 3-[6-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일] 벤젠설폰아미드;

[0264] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0265] 일부 구현예에서, 청구항의 화합물은 다음과 같거나:

[0266] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로 [3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드;

[0267] N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로 [3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드;

[0268] N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(2-(((3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-7-일)벤젠설폰아미드;

[0269] N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(8-(((3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,8-디아자스피로[4.5] 데칸-2-일)벤젠설폰아미드;

[0270] N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)벤젠설폰아미드;

[0271] N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-(2-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

[0272] N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)모르폴린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

[0273] N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((7-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드;

[0274] N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(9-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-3,9-디아자스피로[5.5] 운데칸-3-일)벤젠설폰아미드;

[0275] N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디

옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-3,3-디메틸피페라진-1-일)벤젠설폰아미드;

[0276] N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)벤젠설폰아미드;

[0277] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(3-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)피페리딘-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)벤젠설폰아미드;

[0278] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(4-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카르보닐)피페라진-1-일)벤젠-설폰아미드;

[0279] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)-2,6-디메톡시벤젠설폰아미드;

[0280] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드;

[0281] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*R*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드;

[0282] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)벤젠설폰아미드;

[0283] 5-(4-((4-(3-(*N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)
설파모일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-*N*-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피콜린아미드;

[0284] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드;

[0285] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드;

[0286] 3-[4-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-4-일]피페리딘-4-일]메틸] 피페라진-1-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드;

[0287] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드;

[0288] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드;

[0289] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*R*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)벤젠설폰아미드;

[0290] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(4-((((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)아미노)피페리딘-1-일)벤젠설폰아미드;

[0291] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(메틸) 아미노)벤젠설폰아미드;

[0292] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-((1-(((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아미노) 벤젠설폰아미드;

[0293] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(9-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-3,9-디아자스피로[5.5] 운데칸-3-일)벤젠설폰아미드;

[0294] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-((3a*S*,6a*S*)-5-(((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)헥사하이드로-피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)벤젠설폰아미드;

[0295] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-5-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디

옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드;

[0296] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드;

[0297] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0298] 본원에 기술된 모든 아속을 포함하여, 본 발명의 화합물은 다수의 입체 중심을 가질 수 있음이 명백할 것이다. 그 결과로서, 본 화합물(및 본원에 기술된 아속)의 다수의 입체이성질체(거울상 이성질체 및 부분입체이성질체)가 존재한다. 본 개시는 본 개시에 의해 포함된 임의의 화합물의 각각의 입체이성질체뿐만 아니라, 상기 입체이성질체들의 혼합물을 고려하고 포함한다.

[0299] (본원에 기술된 모든 아속을 포함하여) 본 개시의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물도 본 발명의 범주 내에 있다.

[0300] (본원에 기술된 모든 아속을 포함하여) 본 개시의 화합물의 동위원소 변이체도 본 개시에 의해 고려된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소이다.

[0301] 약학적 조성물 및 투여 방법

[0302] 대상 약학적 조성물은 통상적으로 활성 성분으로서의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 유도체의 치료적 유효량을 제공하도록 제형화된다. 필요한 경우, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 이의 배위 복합체, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체(불활성 고체 희석제 및 충진제를 포함함), 희석제(멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함함), 투과 향상제, 가용화제, 및 보조제를 함유한다.

[0303] 대상 약학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 작용제와 병용하여 투여될 수 있으며, 상기 하나 이상의 다른 작용제는 또한 통상적으로 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 필요한 경우, 본 발명의 하나 이상의 화합물과 다른 작용제(들)는 혼합되어 제제로 형성될 수 있거나, 두 성분 모두를 별개의 제제로 제형화하여 그들을 개별적으로 또는 동시에 병용하여 사용할 수 있다.

[0304] 일부 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물에 제공되는 하나 이상의 화합물의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, , 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% 미만(또는 상기 임의의 2개의 수치를 포함하여 이들에 의해 정의되는 범위의 수치)의 w/w, w/v, 또는 v/v이다.

[0305] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25%, 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25% 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25% 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25% 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25% 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25% 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25% 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25% 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% 초과(또는 상기 임의의 2개의 수치를 포함하여 이들에 의해 정의되는 범위의 수치)의 w/w, w/v, 또는 v/v이다.

[0306] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 대략 1% 내지 대략 10%의 w/w, w/v, 또는 v/v의 범위이다.

[0307] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 3.5%, 대략 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1%, 대략 0.1% 내지 대략 0.9%의 w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.

[0308] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 10g, 9.5g, 9.0g, 8.5g, 8.0g, 7.5g, 7.0g, 6.5g, 6.0g, 5.5g, 5.0g, 4.5g, 4.0g, 3.5g, 3.0g, 2.5g, 2.0g, 1.5g, 1.0g, 0.95g, 0.9g, 0.85g, 0.8g, 0.75g, 0.7g, 0.65g, 0.6g, 0.55g, 0.5g, 0.45g, 0.4g, 0.35g, 0.3g, 0.25g, 0.2g, 0.15g, 0.1g, 0.09g, 0.08g, 0.07g, 0.06g, 0.05g, 0.04g, 0.03g, 0.02g, 0.01g, 0.009g, 0.008g, 0.007g, 0.006g, 0.005g, 0.004g, 0.003g, 0.002g, 0.001g, 0.0009g, 0.0008g, 0.0007g, 0.0006g, 0.0005g, 0.0004g, 0.0003g, 0.0002g, 또는 0.0001g 이하(또는 상기 임의의 2개의 수치를 포함하여 이들에 의해 정의되는 범위의 수치)이다.

[0309] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001g, 0.0002g, 0.0003g, 0.0004g, 0.0005g, 0.0006g, 0.0007g, 0.0008g, 0.0009g, 0.001g, 0.0015g, 0.002g, 0.0025g, 0.003g, 0.0035g, 0.004g, 0.0045g, 0.005g, 0.0055g, 0.006g, 0.0065g, 0.007g, 0.0075g, 0.008g, 0.0085g, 0.009g, 0.0095g, 0.01g, 0.015g, 0.02g, 0.025g, 0.03g, 0.035g, 0.04g, 0.045g, 0.05g, 0.055g, 0.06g, 0.065g, 0.07g, 0.075g, 0.08g, 0.085g, 0.09g, 0.095g, 0.1g, 0.15g, 0.2g, 0.25g, 0.3g, 0.35g, 0.4g, 0.45g, 0.5g, 0.55g, 0.6g, 0.65g, 0.7g, 0.75g, 0.8g, 0.85g, 0.9g, 0.95g, 1g, 1.5g, 2g, 2.5, 3g, 3.5, 4g, 4.5g, 5g, 5.5g, 6g, 6.5g, 7g, 7.5g, 8g, 8.5g, 9g, 9.5g, 또는 10g 초과(또는 상기 임의의 2개의 수치를 포함하여 이들에 의해 정의되는 범위의 수치)이다.

[0310] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001g 내지 10g, 0.0005g 내지 9g, 0.001g 내지 8g, 0.005g 내지 7g, 0.01g 내지 6g, 0.05g 내지 5g, 0.1g 내지 4g, 0.5g 내지 4g, 또는 1g 내지 3g의 범위이다.

[0311] 본 발명에 따른 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서는, 하루당 0.01mg 내지 1000mg, 0.5mg 내지 100mg, 1mg 내지 50mg 및 하루당 5mg 내지 40mg의 투여량이 사용될 수 있는 투여량의 예이다. 예시적인 투여량은 하루당 10mg 내지 30mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료하려는 대상체, 치료하려는 대상체의 체중, 및 담당 의사의 선호도 및 경험에 좌우될 것이다.

[0312] 본 발명의 약학적 조성물은 통상적으로 본 발명의 활성 성분(예를 들어, 본 개시의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 배위 복합체, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체(불활성 고체 희석제 및 충진제를 포함하지만 이로 한정되지 않음), 희석제, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매, 투과 향상제, 가용화제, 및 보조제를 함유한다.

[0313] 비제한적인 예시적인 약학적 조성물 및 이의 제조 방법이 하기에 기술된다.

[0314] 경구 투여용 약학적 조성물.

[0315] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 경구 투여에 적합한 약학적 부형제를 함유하는 경구 투여용 약학적 조성물을 제공한다.

[0316] 일부 구현예에서, 본 발명은 경구 투여용 고형 약학적 조성물을 제공하며, 상기 고형 약학적 조성물은 (i) 본 발명의 화합물의 유효량; 임의로, (ii) 제2 제제의 유효량; 및 (iii) 경구 투여에 적합한 약학적 부형제를 함유한다. 일부 구현예에서, 조성물은 (iv) 제3 제제의 유효량을 추가로 함유한다.

[0317] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 소비에 적합한 액체 약학적 조성물일 수 있다. 경구 투여에 적합한 본 발명의 약학적 조성물은 분리된 투여 형태(dosage form), 예컨대 캡슐, 카세제(cachet), 또는 정제로 제시될 수 있거나, 각각 분말로서의 또는 과립 형태의 소정의 양의 활성 성분을 함유하는 액체 또는 에어로졸 스프레이, 용액, 또는 수성 또는 비수성 액체 중 현탁액, 수중유 에멀젼, 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제시될 수 있다. 해당 투여 형태는 임의의 조제 방법에 의해 제조될 수 있지만, 모든 방법은 활성 성분을 담체와 회합되게 하는 단계를 포함하며, 이때 담체는 하나 이상의 필요한 성분을 구성한다. 일반적으로, 조성물은, 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고형 담체 또는 둘 모두와 균일하게 그리고 친밀하게 혼합하고, 이어서 필요하다면, 생성물을 원하는 외형으로 형상화함으로써 제조된다. 예를 들어, 정제는, 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는, 임의로, 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 및/또는 표면 활성제 또는 분산제와 같은, 그러나 이로 한정되지 않는 부형제와 혼합된, 자유-유동 형태의 활성 성분, 예컨대 분말 또는 과립을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 촉촉하게 된 분

말형 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0318] 본 발명은 물이 일부 화합물의 분해를 촉진시킬 수 있기 때문에 활성 성분을 포함하는 무수 약학적 조성물 및 투여 형태를 추가로 포함한다. 예를 들어, 물은 보관 수명(shelf-life) 또는 시간 경과에 따른 제형의 안정성과 같은 특성을 결정하기 위하여 장기간 저장을 시뮬레이션하는 수단으로서 약학적 기술분야에서 (예를 들어, 5%로) 첨가될 수 있다. 본 발명의 무수 약학적 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스를 함유하는 본 발명의 약학적 조성물 및 투여 형태는 제조, 패키징, 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습도와의 실질적인 접촉이 예상되는 경우 무수 상태로 제조될 수 있다. 무수 약학적 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조되고 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 처방 키트(formulary kit) 내에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 재료를 사용하여 패키징될 수 있다. 적합한 패키징의 예에는 밀봉 포일, 플라스틱 등, 단위 용량 용기, 블리스터 팩, 및 스트립 팩이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0319] 활성 성분은 통상적인 약학적 배합 기법에 따라 약학적 담체와 친밀한 혼합물로 배합될 수 있다. 담체는 투여를 위해 요구되는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 조성물을 제조함에 있어서, 임의의 통상적인 약학적 매질이, 예를 들어 경구 액체 제제(예컨대, 현탁액, 용액, 및 엘릭서(elixir)) 또는 에어로졸의 경우에 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 착색제 등과 같은 담체로서 사용될 수 있거나, 경구 고형 제제의 경우에는, 일부 구현예에서 락토스의 사용을 채택하지 않고서, 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 및 붕해제와 같은 담체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 적합한 담체는 고형 경구 제제의 경우 분말, 캡슐, 및 정제를 포함한다. 필요하다면, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기법에 의해 코팅될 수 있다.

[0320] 약학적 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제는 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말형 트래거캔스, 구아검, 셀룰로스 및 이의 유도체(예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 사전-젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0321] 본원에 개시된 약학적 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 충진제의 예에는 활석, 탄산칼슘(예를 들어, 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로스, 분말형 셀룰로스, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 사전-젤라틴화된 전분, 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0322] 수성 환경에 노출될 때 붕해되는 정제를 제공하기 위하여 본 발명의 조성물에 붕해제가 사용될 수 있다. 너무 많은 붕해제는 정제가 병 안에서 붕해되게 할 수 있다. 너무 적은 붕해제는 붕해가 일어나기에 불충분할 수 있으며, 이에 따라 투여 형태로부터의 활성 성분(들)의 방출 속도 및 방출 정도를 변경시킬 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 화합물의 투여 형태를 형성하기 위하여, 활성 성분(들)의 방출을 해롭게 변경시키기에 너무 적지도 너무 많지도 않은 충분한 양의 붕해제가 사용될 수 있다. 사용되는 붕해제의 양은 제형 유형 및 투여 방식에 기초하여 변동될 수 있으며, 당업자가 용이하게 식별할 수 있다. 약 0.5 중량% 내지 약 15 중량%의 붕해제, 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 붕해제가 약학적 조성물에 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물 및 투여 형태를 형성하는 데 사용될 수 있는 붕해제는 한천-한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 포타슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 사전-젤라틴화된 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 검 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0323] 본 발명의 약학적 조성물 및 투여 형태를 형성하는 데 사용될 수 있는 윤활제는 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 경질 광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 활석, 수소화 식물성 오일(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레에이트, 한천, 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 추가의 윤활제는, 예를 들어 실로이드 실리카 겔, 합성 실리카의 응고된 에어로졸, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 윤활제는 임의로 약학적 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 첨가될 수 있다.

[0324] 경구 투여를 위해 수성 현탁액 및/또는 엘릭서가 요구되는 경우, 그 안의 활성 성분은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료와 배합될 수 있으며, 그렇게 요구되는 경우, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 다양한 조합과 같은 희석제와 함께, 유화제 및/또는 현탁화제와 배합될 수 있다.

[0325] 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시킴으로써 더 오랜 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위한 알려진 기법에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제형은 또한, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0326] 본 발명의 약학적 조성물 및 투여 형태를 형성하는 데 사용될 수 있는 계면활성제는 친수성 계면활성제, 친유성 계면활성제, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 즉, 친수성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 적어도 하나의 친수성 계면활성제와 적어도 하나의 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0327] 적합한 친수성 계면활성제는 일반적으로 HLB 값이 적어도 10일 수 있는 반면, 적합한 친유성 계면활성제는 일반적으로 HLB 값이 약 10 미만일 수 있다. 비이온성 양친매성 화합물의 상대 친수성 및 소수성을 특성화하는 데 사용되는 경험적 파라미터가 친수성-친유성 균형("HLB" 값)이다. HLB 값이 낮은 계면활성제일수록 더 친유성이거나 더 소수성이고, 오일 중에서 더 큰 용해도를 갖는 반면, HLB 값이 높은 계면활성제일수록 더 친수성이고, 수용액 중에서 더 큰 용해도를 갖는다.

[0328] 친수성 계면활성제는 일반적으로 HLB 값이 약 10 초과인 화합물뿐만 아니라, HLB 스케일이 일반적으로 적용가능하지 않은 음이온성, 양이온성, 또는 쌍성이온성 화합물인 것으로 여겨진다. 유사하게, 친유성(예를 들어, 소수성) 계면활성제는 HLB 값이 약 10 이하인 화합물이다. 그러나, 계면활성제의 HLB 값은 산업적, 약학적 및 화장품 에멀젼의 제형을 가능하게 하는 데 일반적으로 사용되는 대략적인 가이드일 뿐이다.

[0329] 친수성 계면활성제는 이온성 또는 비이온성 중 어느 하나일 수 있다. 적합한 이온성 계면활성제는 알킬암모늄염; 푸시드산 염; 아미노산, 올리고펩티드, 및 폴리펩티드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩티드, 및 폴리펩티드의 글리세라이드 유도체; 레시틴 및 수소화 레시틴; 리소레시틴 및 수소화 리소레시틴; 인지질 및 이의 유도체; 리소인지질 및 이의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도쿠세이트; 아실 락틸레이트; 모노- 및 디-글리세라이드의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 석시닐화 모노- 및 디-글리세라이드; 모노- 및 디-글리세라이드의 시트르산 에스테르; 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0330] 상기 언급된 군 내에서, 이온성 계면활성제는 예로서, 레시틴, 리소레시틴, 인지질, 리소인지질, 및 이의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도쿠세이트; 아실락틸레이트; 모노- 및 디-글리세라이드의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 석시닐화 모노- 및 디-글리세라이드; 모노- 및 디-글리세라이드의 시트르산 에스테르; 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0331] 이온성 계면활성제는 레시틴, 리소레시틴, 포스파티딜-콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 포스파티딜-세린, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜에탄올아민, 리소포스파티딜글리세롤, 리소포스파티드산, 리소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP -포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸산 에스테르, 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 숙시닐화 모노글리세라이드, 모노/디글리세라이드의 모노/디아세틸화 타르타르산 에스테르, 모노/디글리세라이드의 시트르산 에스테르, 콜릴사르코신, 카프로에이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올레에이트, 리시놀레에이트, 리놀레에이트, 리놀레네이트, 스테아레이트, 라우릴 설페이트, 터아세틸 설페이트, 도쿠세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴, 및 이들의 염 및 혼합물의 이온화된 형태일 수 있다.

[0332] 친수성 비이온성 계면활성제는 알킬글루코사이드; 알킬말토사이드; 알킬티오글루코사이드; 라우릴 마크로골글리세라이드; 폴리옥시알킬렌 알킬 에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 디에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리글리세롤 지방산 에스테르; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리올과 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산, 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원의 친수성 에스테르 교환 생성물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 이의 유도체 및 유사체; 폴리옥시에틸화 비타민 및 이의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 이들의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 및 폴리올과 트리글리세라이드, 식물성 오일, 및 수소화 식물성 오

일로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원의 친수성 에스테르 교환 생성물을 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트리톨, 또는 당류일 수 있다.

[0333] 다른 친수성-비이온성 계면활성제는 제한 없이, PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 디라우레이트, PEG-12 올레에이트, PEG-15 올레에이트, PEG-20 올레에이트, PEG-20 디올레에이트, PEG-32 올레에이트, PEG-200 올레에이트, PEG-400 올레에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 디스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 디라우레이트, PEG-25 글리세릴 트리올레에이트, PEG-32 디올레에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 팜핵유, PEG-50 수소화 피마자유, PEG-40 피마자유, PEG-35 피마자유, PEG-60 피마자유, PEG-40 수소화 피마자유, PEG-60 수소화 피마자유, PEG-60 옥수수유, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, 폴리글리세릴-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 피토 스테롤, PEG-30 대두 스테롤, PEG-20 트리올레에이트, PEG-40 소르비탄 올레에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴 에테르, POE-23 라우릴 에테르, POE-10 올레일 에테르, POE-20 올레일 에테르, POE-20 스테아릴 에테르, 토코페릴 PEG-100 숙시네이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10 올레에이트, Tween 40, Tween 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노 라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 노닐 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈, 및 폴록사머를 포함한다.

[0334] 적합한 친유성 계면활성제는 단지 예로서 지방 알코올; 글리세롤 지방산 에스테르; 아세틸화 글리세롤 지방산 에스테르; 저급 알코올 지방산 에스테르; 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 당 에스테르; 당 에테르; 모노- 및 디-글리세라이드의 락트산 유도체; 폴리올과 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산, 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원의 소수성 에스테르 교환 생성물; 유용성(oil-soluble) 비타민/비타민 유도체; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 이 군 내에서, 바람직한 친유성 계면활성제는 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 포함하거나, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 및 트리글리세라이드로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원을 갖는 폴리올의 소수성 에스테르 교환 생성물이다.

[0335] 일 구현예에서, 조성물은 본 발명의 화합물의 우수한 가용화 및/또는 용해를 보장하도록 그리고 본 발명의 화합물의 침전을 최소화하도록 가용화제를 포함할 수 있다. 이는 비경구 사용을 위한 조성물, 예를 들어 주사용 조성물에 특히 중요할 수 있다. 친수성 약물 및/또는 다른 성분, 예컨대 계면활성제의 용해도를 증가시키거나, 조성물을 안정하거나 균질한 용액 또는 분산물로서 유지하기 위해 가용화제가 또한 첨가될 수 있다.

[0336] 적합한 가용화제의 예에는 알코올 및 폴리올, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 벤질 알코올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄디올 및 이들의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스쿠톨, 디메틸 이소소르바이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알코올, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체, 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체; 평균 분자량이 약 200 내지 약 6000인 폴리에틸렌 글리콜의 에테르, 예컨대 테트라하이드로푸르푸릴 알코올 PEG 에테르(글리코푸롤) 또는 메톡시 PEG; 아미드 및 다른 질소-함유 화합물, 예컨대 2-피롤리돈, 2-피페리돈, δ-카프로락탐, N-알킬피롤리돈, N-하이드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프로락탐, 디메틸아세트아미드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스테르, 예컨대 에틸 프로피오네이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸 트리에틸시트레이트, 아세틸 트리부틸시트레이트, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세트산, 프로필렌 글리콜 디아세트산, ε-카프로락톤 및 이들의 이성질체, δ-발레로락톤 및 이들의 이성질체, β-부티로락톤 및 이들의 이성질체; 및 당업계에 알려진 다른 가용화제, 예컨대 디메틸 아세트아미드, 디메틸 이소소르바이드, N-메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0337] 가용화제들의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 예에는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 시클로덱스트린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸롤, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소소르바이드가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 특히 바람직한 가

용화제는 소르비톨, 글리세롤, 트리아세틴, 에틸 알코올, PEG-400, 글리코푸롤 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0338] 포함될 수 있는 가용화제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 주어진 가용화제의 양은 생체 허용 가능한 양으로 제한될 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일부 상황에서는, 예를 들어 약물의 농도를 최대화하기 위하여, 생체 허용 가능한 양을 훨씬 초과하여 가용화제의 양을 포함하는 것이 유리할 수 있는데, 이때 과량의 가용화제는 조성물을 대상체에게 제공하기 전에 통상적인 기법, 예컨대 증류 또는 증발을 사용하여 제거된다. 따라서, 존재하는 경우, 가용화제는 약물 및 다른 부형제의 합계 중량을 기준으로 10 중량%, 25 중량%, 50 중량%, 100 중량%, 또는 최대 약 200 중량%>의 중량비로 존재할 수 있다. 필요하다면, 예를 들어 5%>, 2%>, 1% 또는 심지어 더 적은 매우 소량의 가용화제가 또한 사용될 수 있다. 통상적으로, 가용화제는 중량을 기준으로 약 1%> 내지 약 100%, 보다 일반적으로는 약 5%> 내지 약 25%>의 양으로 존재할 수 있다.

[0339] 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 첨가제 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 그러한 첨가제 및 부형제는, 제한 없이, 탈점착제(detackifier), 소포제, 완충제, 중합체, 산화방지제, 방부제, 킬레이트제, 점도 조절제, 등장화제, 향미제, 착색제, 취기제(odorant), 불투명화제, 현탁화제, 결합제, 충전제, 가소제, 윤활제, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0340] 게다가, 가공을 촉진하거나, 안정성을 향상시키거나, 또는 다른 이유로 산 또는 염기가 조성물 내로 도입될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기의 예에는 아미노산, 아미노산 에스테르, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화알루미늄, 탄산칼슘, 수산화마그네슘, 규산알루미늄마그네슘, 합성 규산알루미늄, 합성 하이드로칼사이트, 수산화알루미늄마그네슘, 디이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리이소프로판올아민, 트리메틸아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS) 등이 포함된다. 약학적으로 허용 가능한 산, 예컨대 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 프로피온산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설폰산, 요산 등의 염인 염기가 또한 적합하다. 다양성자산의 염, 예컨대 인산나트륨, 인산수소이나트륨, 및 인산이수소나트륨이 또한 사용될 수 있다. 염기가 염인 경우, 양이온은 임의의 편리하고 약학적으로 허용 가능한 양이온, 예컨대 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 등일 수 있다. 예에는 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄이 포함될 수 있지만 이로 한정되지 않는다.

[0341] 적합한 산은 약학적으로 허용 가능한 유기산 또는 무기산이다. 적합한 무기산의 예에는 염산, 브롬화수소산, 아이오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등이 포함된다. 적합한 유기산의 예에는 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 메탄설폰산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 프로피온산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설폰산, 요산 등이 포함된다.

[0342] 주사용 약학적 조성물.

[0343] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 주사에 적합한 약학적 부형제를 함유하는 주사용 약학적 조성물을 제공한다. 조성물 내의 작용제의 성분 및 양은 본원에 기술된 바와 같다.

[0344] 주사에 의한 투여를 위해 도입될 수 있는 본 발명의 신규 조성물의 형태는 참깨유, 옥수수유, 면실유, 또는 땅콩유를 사용하는 수성 또는 오일 현탁액, 또는 에멀젼뿐만 아니라, 만니톨, 덱스트로스, 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약학적 비히클을 사용하는 엘릭서를 포함한다.

[0345] 식염수 중 수용액이 또한 통상적으로 주사를 위해 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등(및 이들의 적합한 혼합물), 시클로덱스트린 유도체, 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 분산물의 경우에 필요한 입자 크기의 유지를 위하여 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항세균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 가져올 수 있다.

[0346] 멸균 주사용 용액은, 필요에 따라 상기 열거된 바와 같은 다양한 다른 성분들과 함께 적절한 용매 중에 필요한 양으로 본 발명의 화합물을 도입시킨 후 멸균 여과하여 제조된다. 일반적으로, 분산물은 다양한 멸균된 활성 성분을 베이스 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 도입함으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 소정의 바람직한 제조 방법은 진공-건조 및

냉동-건조 기법인데, 이러한 기법은 이전에 멸균-여과된 용액으로부터의 활성 성분 + 임의의 추가의 필요한 성분의 분말을 생성한다.

[0347] 국소(예를 들어, 경피) 전달용 약학적 조성물.

[0348] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 경피 전달에 적합한 약학적 부형제를 함유하는 경피 전달용 약학적 조성물을 제공한다.

[0349] 본 발명의 조성물은 겔, 수용성 젤리, 크림, 로션, 현탁액, 폼, 분말, 슬러리, 연고, 용액, 오일, 페이스트, 좌제, 스프레이, 에멀젼, 식염수 용액, 디메틸설폭사이드(DMSO)-기반 용액과 같이, 국부 또는 국소 투여에 적합한 고형, 반고형, 또는 액체 형태의 제제로 제형화될 수 있다. 일반적으로, 더 높은 밀도를 갖는 담체는 활성 성분에 대해 연장된 노출을 갖는 영역을 제공할 수 있다. 대조적으로, 용액 제형은 선택된 영역에 대한 활성 성분의 더 즉각적인 노출을 제공할 수 있다.

[0350] 약학적 조성물은 또한 피부의 각질층 투과성 장벽을 가로지르는 치료용 분자의 증가된 침투를 가능하게 하거나, 그의 전달을 돕는 화합물인 적합한 고형 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이들 침투-향상 분자들 중 다수가 국소 제형 분야에서 훈련된 자들에게 알려져 있다.

[0351] 그러한 담체 및 부형제의 예에는 습윤제(예를 들어, 우레아), 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜), 알코올(예를 들어, 에탄올), 지방산(예를 들어, 올레산), 계면활성제(예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 나트륨 라우릴 설페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 설폭사이드, 테르펜(예를 들어, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0352] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 다른 예시적인 제형은 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 해당 경피 패치는 제어된 양으로 본 발명의 화합물의 연속 또는 불연속 주입을, 다른 작용제와 함께 또는 그것 없이, 제공하는 데 사용될 수 있다.

[0353] 약학적 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,023,252호, 제4,992,445호 및 제5,001,139호를 참조한다. 해당 패치는 연속식으로, 펄스식(pulsatile)으로, 또는 약학적 작용제의 요구 전달에 따라 구성될 수 있다.

[0354] 흡입용 약학적 조성물.

[0355] 흡입용 또는 취입용 조성물은 약학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고형 조성물은 전술된 바와 같은 적합한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡기 경로에 의해 투여된다. 바람직하게 약학적으로 허용 가능한 용매 중의 조성물은 불활성 가스의 사용에 의해 네뷸라이징될 수 있다. 네뷸라이징된 용액은 네뷸라이징 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 네뷸라이징 장치는 안면 마스크 텐트(face mask tent), 또는 간헐적 양압 호흡기(intermittent positive pressure breathing machine)에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 제형을 적절한 방식으로 전달하는 장치로부터 바람직하게는 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0356] 기타 약학적 조성물.

[0357] 약학적 조성물은 또한 본원에 기술된 조성물, 및 설하, 협측, 직장, 골내, 안구내, 비강내, 경막외, 또는 척수내 투여에 적합한 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제로부터 제조될 수 있다. 해당 약학적 조성물의 제조는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002]; 문헌[Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990]; 문헌[Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg]; 문헌[Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001]; 문헌[Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000]; 문헌[Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)]을 참조하며; 이들 모두는 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다.

[0358] 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물의 투여는 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있게 하는 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 동맥내, 피하, 근육내,

혈관내, 복막내 또는 주입을 포함함), 국소(예를 들어, 경피 적용), 직장 투여, 카테터 또는 스텐트에 의한 국소 전달을 통한 방법 또는 흡입을 통한 방법을 포함한다. 화합물은 또한 지방내 또는 경막내로 투여될 수 있다.

[0359] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 약제적 조성물은 정맥내 주사에 의해 투여된다.

[0360] 투여되는 화합물의 양은 치료되는 대상체, 장애 또는 질환의 중증도, 투여 속도, 화합물의 체내 동태, 및 처방 의사의 재량에 좌우될 것이다. 그러나, 유효 투여량은 단일 투여량 또는 분할 투여량으로 일일 kg(체중) 당 약 0.001 mg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 35 mg/kg/일의 범위이다. 70 kg 인간의 경우, 이는 약 0.05 내지 7 g/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이 될 것이다. 일부 경우에, 상기 범위의 하한보다 낮은 투여량 수준이 충분하고도 그 이상일 수 있는 반면, 다른 경우에는, 훨씬 더 큰 용량을, 예를 들어 그러한 더 큰 용량을 하루 전체에 걸쳐 투여하기 위하여 여러 작은 용량으로 나눔으로써, 어떠한 유해한 부작용도 야기하지 않고서 사용될 수 있다.

[0361] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 단일 용량으로 투여된다. 일반적으로, 이러한 투여는 작용제를 신속하게 도입하기 위하여, 주사, 예를 들어 정맥내 주사에 의해 수행될 것이다. 그러나, 적절한 경우에는 다른 경로가 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 단일 투여량이 급성 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0362] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 다회 투여량으로 투여된다. 투여는 하루당 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 6회 초과일 수 있다. 투여는 1개월에 약 1회, 매 2주마다 약 1회, 1주에 약 1회, 또는 격일로 약 1회일 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물과 다른 작용제는 함께 하루당 약 1회 내지 하루당 약 6회 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및 작용제의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 또 다른 구현예에서, 투여는 약 6일, 10일, 14일, 28일, 2개월, 6개월, 또는 1년 초과 동안 계속된다. 일부 경우에, 연속 투여는 필요한 만큼 장기적으로 달성되고 유지된다.

[0363] 본 발명의 화합물의 투여는 필요한 만큼 장기적으로 계속될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 1일, 2, 3, 4, 5, 6, 7일, 14일, 또는 28일 초과 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 28일, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2일, 또는 1일 미만 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 만성 효과의 치료를 위하여 계속해서 만성적으로 투여된다.

[0364] 본 발명의 화합물의 유효량은 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로를 포함한 유사한 유용성을 갖는 제제의 임의의 허용된 투여 방식에 의해, 동맥내 주사에 의해, 정맥내, 복막내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소, 또는 흡입제로서, 단일 또는 다회 투여량으로 투여될 수 있다.

[0365] 본 발명의 조성물은 또한, 예를 들어 스텐트와 같은 함침되거나 코팅된 장치, 또는 동맥-삽입된 원통형 중합체를 통해 전달될 수 있다. 해당 투여 방법은, 예를 들어 풍선 혈관성형술과 같은 시술에 따라 재협착의 예방 또는 개선에 도움이 될 수 있다. 이론에 의해 구애되지 않고서, 본 발명의 화합물은 재협착에 기여하는 동맥 벽에서 평활근 세포의 이동 및 증식을 늦추거나 억제할 수 있다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 스텐트의 스트럿(strut)으로부터의, 스텐트 이식편으로부터의, 이식편으로부터의, 또는 스텐트의 커버 또는 시스(sheath)로부터의 국부 전달에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 매트릭스와 혼합된다. 해당 매트릭스는 중합체 매트릭스일 수 있고, 화합물을 스텐트에 결합시키는 역할을 할 수 있다. 이러한 사용에 적합한 중합체 매트릭스는, 예를 들어 락톤-기반 폴리에스테르 또는 코폴리에스테르, 예컨대 폴리락타이드, 폴리카프로락톤글리콜라이드, 폴리오르토에스테르, 폴리무수물, 폴리아미노산, 다당류, 폴리포스파젠, 폴리 (에테르-에스테르) 공중합체(예를 들어, PEO-PLLA); 폴리다이메틸실록산, 폴리(에틸렌-비닐아세트산), 아크릴레이트-기반 중합체 또는 공중합체(예를 들어, 폴리하이드록시에틸 메틸메타크릴레이트, 폴리비닐 피롤리디돈), 플루오르화 중합체, 예컨대 폴리테트라플루오로에틸렌 및 셀룰로스 에스테르를 포함한다. 적합한 매트릭스는 비분해성일 수 있거나, 시간에 따라 분해되어 화합물 또는 화합물들을 방출할 수 있다. 본 발명의 화합물은 딥/스핀 코팅, 분무 코팅, 딥-코팅, 및/또는 브러시 코팅과 같은 다양한 방법에 의해 스텐트의 표면에 적용될 수 있다. 화합물은 용매 중에 있는 상태로 적용될 수 있고, 용매는 증발되게 할 수 있으며, 이에 따라 스텐트 상에 화합물의 층을 형성할 수 있다. 대안적으로, 화합물은 스텐트 또는 이식편의 몸체 내에, 예를 들어 미세채널 또는 미세기공 내에 위치될 수 있다. 이식될 때, 화합물은 스텐트의 몸체로부터 확산되어 동맥 벽과 접촉하게 된다. 해당 스텐트는 해당 미세 기공 또는 미세 채널을 수용하도록 제조된 스텐트를 적합한 용매 중 본 발명의 화합물의 용액 중에 딥핑한 후, 용매를 증발시킴으로써 제조될 수 있다. 스텐트의 표면 상의 과량의 약물은 추가의 짧은 용매 세척을 통해 제거될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 스텐트 또는 이식편에 공유 결합될 수 있다. 생체내에서 분해되어 본 발명의 화합물의 방출로 이어지는 공유 링커가 사용될 수 있다. 에스테르, 아미드 또는 무수물 결합과 같은 임의의 생체-불안정한(bio-labile) 결합이 해당 목적에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물

은 추가로 혈관성형술 동안 사용되는 풍선으로부터 혈관내로 투여될 수 있다. 본 발명의 제형의 심막(pericard)을 통한 또는 외막(advential) 적용을 통한 화합물의 혈관외 투여가 또한 재협착을 감소시키기 위해 수행될 수 있다.

[0366] 기술된 바와 같이 사용될 수 있는 다양한 스텐트 장치가, 예를 들어 하기 참고 문헌에 개시되어 있으며, 이들 모두는 본원에 참고로 포함된다: 미국 특허 제5451233호; 미국 특허 제5040548호; 미국 특허 제5061273호; 미국 특허 제5496346호; 미국 특허 제5292331호; 미국 특허 제5674278호; 미국 특허 제3657744호; 미국 특허 제4739762호; 미국 특허 제5195984호; 미국 특허 제5292331호; 미국 특허 제5674278호; 미국 특허 제5879382호; 미국 특허 제6344053호.

[0367] 본 발명의 화합물은 투여 형태로 투여될 수 있다. 화합물 약동학적 특성에서의 대상체간 변동성으로 인해, 투여 계획(dosing regimen)의 개별화가 최적 요법에 필요한 것으로 당업계에 알려져 있다. 본 발명의 화합물에 대한 투여는 본 개시에 비추어 일상적인 실험에 의해 찾을 수 있다.

[0368] 본 발명의 화합물이 하나 이상의 제제를 포함하는 조성물로 투여되고, 해당 제제가 본 발명의 화합물보다 더 짧은 반감기를 가질 경우, 해당 제제 및 본 발명의 화합물의 단위 투여량 형태는 이에 맞추어 조정될 수 있다.

[0369] 대상 약학적 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 지속 방출 제형, 용액, 현탁액으로서 경구 투여에 적합하거나, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀젼으로서 비경구 주사에 적합하거나, 연고 또는 크림으로서 국소 투여에 적합하거나, 또는 좌제로서 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 약학적 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 약학적 조성물은 통상적인 약학적 담체 또는 부형제, 및 활성 성분으로서의 본 발명에 따른 화합물을 포함할 것이다. 게다가, 그것은 다른 의약적 또는 약학적 작용제, 담체, 보조제 등을 포함할 수 있다.

[0370] 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 덱스트로스 용액 중 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 해당 투여 형태는 필요하다면 적합하게 완충될 수 있다.

[0371] 사용 방법

[0372] 본 방법은 전형적으로 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 화합물의 대상 병용물의 치료적 유효량은 의도된 적용(시험관내 또는 생체내), 또는 치료되는 대상체 및 질환 병태, 예를 들어 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 변동될 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 상기 용어는 표적 세포에서 특정 반응, 예를 들어 표적 단백질의 증식 감소 또는 이의 활성의 하향-조절을 유도하게 될 투여량에도 적용된다. 특정 투여량은 선택된 특정 화합물, 준수해야 할 투여 계획, 다른 화합물과 병용하여 투여되는지의 여부, 투여 시기, 투여되는 조직, 및 이를 운반하는 물리적 전달 시스템에 따라 변동될 것이다.

[0373] 소정의 구현예에서, 본 발명은 이중특이적 형식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0374] 소정의 구현예에서, 본 발명은 세포 내의 표적 단백질을 분해하는 데 사용하기 위한 이중특이적 형식의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0375] 소정의 구현예에서, 표적 단백질을 분해하는 방법은 이중특이적 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 세포에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 해당 화합물은 표적 단백질의 분해에 효과적이다.

[0376] 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, "비정상적인 세포 성장" 또는 "암"은 정상적인 조절 메커니즘과 독립적인 세포 성장(예를 들어, 접촉 억제의 상실)을 지칭한다. 여기에는 다음과 같은 비정상적인 성장이 포함된다: (1) 돌연변이된 티로신 키나아제를 발현하거나 수용체 티로신 키나아제를 과발현하여 증식하는 종양 세포(종양); (2) 비정상적인 티로신 키나아제 활성화가 발생하는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포; (3) 수용체 티로신 키나아제에 의해 증식하는 임의의 종양; (4) 비정상적인 세린/트레오닌 키나아제 활성화에 의해 증식하는 임의의 종양; (5) 비정상적인 세린/트레오닌 키나아제 활성화가 발생하는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포; (6) 비정상적인 신호 전달, 대사, 후성유전적 및 전사적 메커니즘에 의해 증식하는 임의의 종양; 및 (7) 비정상적인 신호 전달, 대사, 후생유전적 및 전사적 메커니즘이 발생하는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포.

[0377] 편의를 위해, 다음을 포함하는, 잘 알려진 소정의 약어가 본원에서 사용될 수 있다: 에스트로겐 수용체 양성

(ER+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(HER2-), 비소세포 폐암(NSCLC), 및 거세 저항성 전립선암(CRPC).

[0378] 추가의 구현예는 환자의 비정상적인 세포 성장을 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가의 구현예는 환자에서 비정상적인 세포 성장을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 비정상적인 세포 성장을 치료하는 데 효과적인 본원에 기술된 화합물의 양을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0379] 다른 구현예에서, 비정상적인 세포 성장은 암이다.

[0380] 일부 구현예에서, 암은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 폐암, 중피종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 간 암종, 결장암, 유방암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 혈액암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신세포 암종, 신장 골반의 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척추축 종양, 교모세포종, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 또는 전술한 암 중 2개 이상의 조합.

[0381] 추가 구현예는 환자에서 고형 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예는 환자에서 고형 종양의 치료에 관한 것으로서, 상기 치료는 고형 종양을 치료하는 데 효과적인 본원에 기술된 화합물의 양을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0382] 일 구현예에서, 고형 종양은 유방, 폐, 결장, 뇌, 전립선, 위, 췌장, 난소, 흑색종, 내분비, 자궁, 고환, 또는 방광 종양이다.

[0383] 일 구현예에서, 고형 종양은 유방, 폐, 전립선, 췌장, 또는 난소 종양이다.

[0384] 일 구현예에서, 암은 유방암이다.

[0385] 일 구현예에서, 유방암은 ER+ 유방암이다.

[0386] 일 구현예에서, 유방암은 ER+ HER2- 유방암이다.

[0387] 일 구현예에서, 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 ER+ HER2- 유방암이다.

[0388] 일 구현예에서, 폐암은 비소세포 폐암이다.

[0389] 일 구현예에서, 폐암은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암이다.

[0390] 일 구현예에서, 전립선암은 거세 저항성 전립선암이다. 일 구현예에서, 전립선암은 국소 진행성 또는 전이성 거세 저항성 전립선암이다.

[0391] 추가의 구현예는 환자의 혈액학적 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예는 환자의 혈액학적 종양의 치료에 관한 것으로서, 상기 치료는 혈액학적 종양을 치료하는 데 효과적인 본원에 기술된 화합물의 양을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0392] 일 구현예에서, 혈액학적 종양은 백혈병, 림프종, 또는 다발성 골수종이다.

[0393] 일 구현예에서, 혈액학적 종양은 백혈병 또는 림프종이다.

[0394] 추가의 구현예는 환자의 암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 암 치료에 효과적인 본원에 기술된 화합물의 양을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 암은 유방, 폐, 결장, 뇌, 전립선, 위, 췌장, 난소, 흑색종, 내분비, 자궁, 고환, 방광, 또는 혈액학적 암이다.

[0395] 일 구현예에서, 암은 유방, 폐, 전립선, 췌장, 난소, 또는 혈액학적 암이다.

[0396] 일 구현예에서, 암은 유방, 폐, 전립선, 췌장, 또는 난소암이다. 일 구현예에서, 암은 유방암이다.

[0397] 일 구현예에서, 유방암은 ER+ 유방암이다.

[0398] 일 구현예에서, 유방암은 ER+ HER2- 유방암이다.

[0399] 일 구현예에서, 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 ER+ HER2- 유방암이다.

[0400] 일 구현예에서, 폐암은 비소세포 폐암이다.

[0401] 일 구현예에서, 폐암은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암이다.

[0402] 일 구현예에서, 전립선암은 거세 저항성 전립선암이다. 일 구현예에서, 전립선암은 국소 진행성 또는 전이성 거세 저항성 전립선암이다.

[0403] 일 구현예에서, 암은 혈액학적 암이다.

[0404] 일 구현예에서, 혈액학적 종양은 백혈병 또는 림프종이다.

[0405] 추가의 구현예는 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 암을 치료하는 데 효과적인 본원에 기술된 화합물의 양을 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 항종양제와 병용으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다: 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 방사선, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제(topoisomerase) 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항체, 세포독성 물질, 항-호르몬, 및 항-안드로겐.

[0406] 더 많은 구현예는 암 치료에 효과적인 본원에 기술된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체의 양을 포함하는 환자에서 암을 치료하기 위한 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0407] 추가의 구현예는 환자, 특히 인간에서 암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 암 치료에 효과적인 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물의 양을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 방법의 일 구현예에서, 암은 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 결장암, 유방암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신세포 암종, 신장 골반의 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척추축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 또는 전술한 암 중 하나 이상의 조합.

[0408] 일 구현예에서, 상기 방법은 상기 암 고형 종양을 치료하는 데 효과적인 본원에 기술된 화합물의 양을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 일 구현예에서, 고형 종양은 유방, 폐, 결장, 뇌, 전립선, 위, 췌장, 난소, 피부(흑색종), 내분비, 자궁, 고환, 및 방광암이다.

[0409] 상기 방법의 또 다른 구현예에서, 상기 암은 건선, 양성 전립선 비대증 또는 재협착증을 포함하지만 이에 한정되지 않는 양성 증식성 질환이다.

[0410] 일부 구현예는 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 암을 치료하는 데 효과적인 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물의 양을 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 항종양제와 병용으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다: 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항체, 세포독성 물질, 항-호르몬, 및 항-안드로겐.

[0411] 추가의 구현예는, 암 치료에 효과적인 본원에 기술된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물의 양, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 환자, 특히 인간에서 암을 치료하기 위한 약학적 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물의 일 구현예에서, 암은 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 결장암, 유방암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신세포 암종, 신장 골반의 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척추축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 또는 전술한 암 중 하나 이상의 조합. 상기 약학적 조성물의 또 다른 구현예에서, 상기 비정상적인 세포 성장은 건선, 양성 전립선 비대증 또는 재협착증을 포함하지만 이에 한정되지 않는 양성 증식성 질환이다.

[0412] 추가의 구현예는 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 암을 치료하는 데 효과적인 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물의 양을 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 항종양제와 병용으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다: 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항체, 세포독성 물질, 항-호르몬, 및 항-안드로겐. 일부 구현예는 비정상적인 세포 성장을 치

료하기 위한 약학적 조성물을 고려하되, 상기 조성물은 비정상적인 세포 성장을 치료하는 데 효과적인 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물, 및 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 다른 항종양제를 포함한다: 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항체, 세포독성 물질, 항-호르몬, 및 항-안드로겐.

[0413] 또 다른 구현예는 인간을 포함하는 환자에서 혈관형성과 연관된 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 상기 장애를 전술한 하나 이상의 항종양제와 조합하여 치료하는 데 효과적인 위에 정의한 바와 같은 본원에 기술된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물의 양을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 장애에는 다음이 포함된다: 흑색종과 같은 암성 종양; 연령 관련 황반 변성과 같은 안구 장애, 추정 안구 히스토플라스마증 증후군, 및 증식성 당뇨병성 망막병증으로부터의 망막 혈관신생; 류마티스 관절염; 골다공증과 같은 골 손실 장애, 파제트병(Paget's disease), 악성 종양의 체액성 고칼슘혈증, 뼈로 전이된 종양으로부터의 고칼슘혈증, 및 글루코코르티코이드 치료에 의해 유도된 골다공증; 관상 동맥 재협착증; 및 아데노바이러스, 한타바이러스, 보렐리아 부르그도르페리(Borrelia burgdorferi), 예르시니아 종(Yersinia spp.), 보르데텔라 백일해(Bordetella pertussis), 및 그룹 A 연쇄상구균으로부터 선택된 미생물 병원균과 연관된 것들을 포함하는 소정의 미생물 감염.

[0414] 본 개시의 화합물뿐만 아니라, 이를 포함하는 약학적 조성물은 단독으로 또는 의학적 요법과 병용하여, 기술된 질환 중 어느 하나를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 의학적 요법은, 예를 들어 수술 및 방사선 요법(예를 들어, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선 요법, 전자 빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접 방사선 요법, 전신 방사성 동위원소)을 포함한다.

[0415] 다른 양태에서, 본 개시의 화합물뿐만 아니라, 이를 포함하는 약학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 작용제와 병용하여, 기술된 질환 중 어느 하나를 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0416] 다른 방법에서, 본 개시의 화합물뿐만 아니라, 이를 포함하는 약학적 조성물은 핵 수용체 제제의 작용제(agonist)와 병용하여 투여될 수 있다.

[0417] 다른 방법에서, 본 개시의 화합물뿐만 아니라, 이를 포함하는 약학적 조성물은 핵 수용체 제제의 길항제(antagonist)와 병용하여 투여될 수 있다.

[0418] 다른 방법에서, 본 개시의 화합물뿐만 아니라, 이를 포함하는 약학적 조성물은 항증식제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0419] 병용 요법

[0420] 암 및 다른 증식성 질환을 치료하기 위하여, 본 발명의 화합물은 화학요법제, 핵 수용체의 작용제 또는 길항제, 또는 다른 항증식제와 병용하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 의학적 요법, 예컨대 수술 또는 방사선 요법, 예를 들어 감마-방사선, 중성자 빔 방사선 요법, 전자 빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접요법, 및 전신 방사성 동위원소와 병용하여 사용될 수 있다. 적합한 화학요법제의 예는 다음 중 어느 하나를 포함한다: 아바렐릭스, 알데슬레우킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 올-트랜스 레틴산, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시티딘, 벤다무스틴, 베바시주맙, 벡사로텐, 블레오마이신, 보르테좀비, 보르테조밉, 부설판 정맥내 투여제(busulfan intravenous), 부설판 경구 투여제(busulfan oral), 칼루스테론, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세툭시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 달테파린 나트륨, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데닐레우킨, 데닐레우킨 디프티톡스, 덱스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에쿨리주맙, 에피루비신, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스팀, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 풀베스트란트, 게피티닙, 젬시타빈, 젬투주맙, 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙 티욱세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 디토실레이트, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메르캅토푸린, 메토트렉세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 넬라라빈, 노페투모맙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파노비노스타트, 파니투무맙, 페가스파르가세, 페그필그라스팀, 페메트렉세드 디나트륨, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 프로카르바진, 퀴나크린, 라스부리카세, 리툭시맙, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테모

졸로미드, 테니포시드, 테스토락톤, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보린스타트, 및 졸레드로네이트.

[0421] 일부 구현예는 환자에서 암을 치료하는 방법(및 이를 위한 약학적 조성물)에 관한 것으로서, 이는 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물의 양을, 항-혈관형성제, 신호 전달 억제제(예를 들어, 세포 성장, 분화, 및 생존의 기본 과정을 관장하는 조절 분자가 세포 내에서 통신하는 수단을 억제하는 것), 및 항증식제로부터 선택된 하나 이상의 물질의 양과 조합하는 것을 포함하며, 상기 양은 상기 비정상적인 세포 성장을 치료하는 데 함께 효과적이다.

[0422] MMP-2(매트릭스-메탈로프로티에나아제 2) 억제제, MMP-9(매트릭스-메탈로프로티에나아제 9) 억제제, 및 COX-II(시클로옥시게나아제 II) 억제제와 같은 항-혈관형성제는 본원에 기술된 방법 및 약학적 조성물에서 본원에 기술된 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0423] 티로신 키나아제 억제제는 또한 본원에 기술된 화합물과 조합될 수 있다.

[0424] VEGF 억제제, 예를 들어, 서텐트(sutent) 및 엑시티닙(axitinib)은 또한 본원에 기술된 화합물과 조합될 수 있다.

[0425] ErbB2 수용체 억제제는 본원에 기술된 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 스티렌 유도체와 같은 다양한 다른 화합물도 티로신 키나아제 억제 특성을 갖는 것으로 나타났으며, 티로신 키나아제 억제제 중 일부는 erbB2 수용체 억제제로서 식별된 적이 있다.

[0426] 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. PI3K 알파 또는 PI3K 베타 억제제와 같은 PI3K 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0427] 포유류 라파마이신 표적(mT또는) 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0428] c-Met 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0429] CDK 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0430] MEK 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0431] PARP 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0432] JAK 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0433] 예정 사멸 1 단백질(PD-1)의 길항제는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0434] 예정 사멸-리간드 1(PD-L1)의 길항제는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0435] 본원에 기술된 화합물과 함께 사용될 수 있는 다른 항증식제는 효소 파르네실 단백질 전이효소 억제제 및 수용체 티로신 키나아제 PDGFr의 억제제를 포함한다.

[0436] 본원에 기술된 화합물은 또한 CTLA4(세포독성 림프구 항원 4) 항체와 같은 항종양 면역 반응을 강화할 수 있는 제제, 및 CTLA4를 차단할 수 있는 다른 제제; 및 다른 파르네실 단백질 전이효소 억제제, 예를 들어 파르네실 단백질 전이효소와 같은 항증식제를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 비정상적인 세포 성장 또는 암을 치료하는 데 유용한 다른 제제와 함께 사용될 수 있다.

[0437] 본원에 기술된 화합물은 단독 요법으로서 적용될 수 있거나 하나 이상의 다른 항종양 물질, 예를 들어, 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 삽입 항생제, 효소, 및 항-호르몬으로부터 선택된 것들을 포함할 수 있다.

[0438] 본원에 기술된 화합물은 단독으로 사용되거나 다양한 항암제 또는 보조 요법제 중 하나 이상과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 세포독성제와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예는 또한 호르몬 요법과 함께 본원에 기술된 화합물의 사용을 고려한다. 또한, 일부 구현예는 본원에 기술된 화합물을 단독으로 또는 하나 이상의 보조 요법 제품, 예를 들어 필그라스팀(Neupogen), 온단세트론(Zofran), 프라그민, 프로크릿, 알록시, 에멘드, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제품과 조합하여 제공한다. 이러한 공동 치료는 치료의 개별 성분의 동시, 순차적, 또는 별도의 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0439] 본원에 기술된 화합물은 항종양제, 알킬화제, 항대사물, 항생제, 식물 유래 항종양제, 캄프토테신 유도체, 티로

신 키나아제 억제제, 항체, 인터페론, 및/또는 생물학적 반응 조절제와 함께 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 다음은 본원에 기술된 화합물과 함께 사용될 수 있는 이차 제제의 예의 비제한적인 목록이다.

[0440] 본 발명의 화합물은 문헌에 알려진 수많은 예비 반응을 사용하여 제조될 수 있다. 아래의 반응식은 본 발명의 화합물을 제조하는 것과 관련된 일반적인 지침을 제공한다. 당업자는 반응식에 나타낸 제조를 유기 화학에 관한 일반적인 지식을 사용하여 변형하거나 최적화하여 본 발명의 다양한 화합물을 제조할 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 예시적인 합성 방법이 하기 반응식에 제공된다.

[0441] 본 개시 내에 기술된 개념 중 일부를 예시하기 위해 하기 실시예가 제공된다. 이들 실시예는 일 구현예를 제공하는 것으로 간주되며, 본원에 기술된 보다 일반적인 구현예들을 제한하는 것으로 여겨져서는 안 된다.

[0442] **실시예**

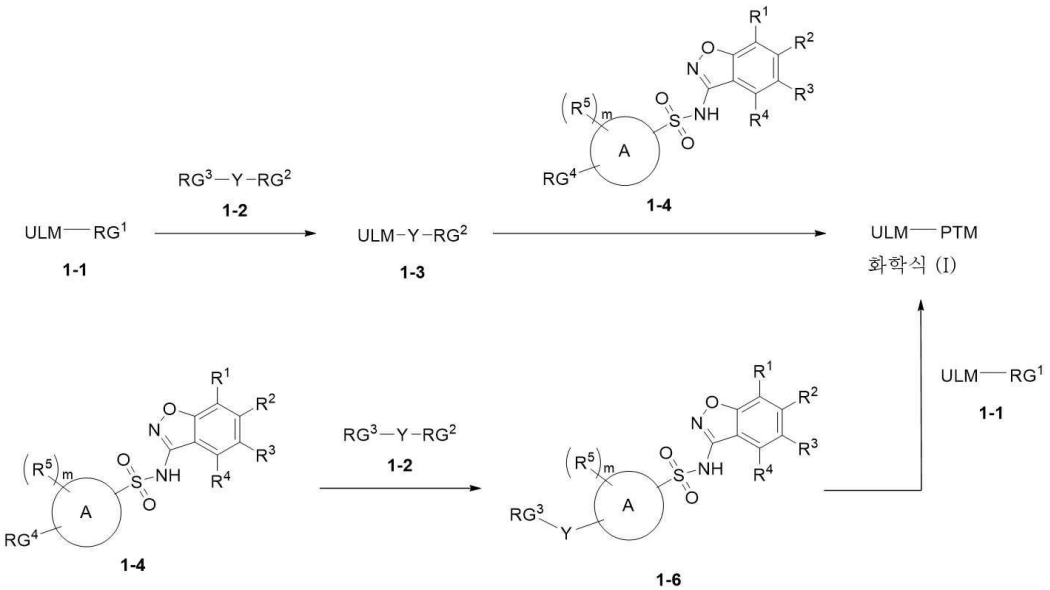
[0443] *일반적인 합성 절차*

[0444] 본 발명의 화합물은 후술하는 일반적인 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 기술된 화합물은 아래의 합성 반응식 및 일반적인 합성 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0445] 화학식 (I)의 화합물은 예를 들어, 반응식 I에 도시된 순서를 사용하여 합성될 수 있다. 적절한 합성 방법(예컨대, 이에 한정되지는 않지만, S_NAr 반응, 스즈키(Suzuki) 커플링, 스틸(Stille) 커플링, 부흐발트-하트비히(Buchwald-Hartwig) 반응, 미츠노부(Mitsunobu) 반응, 윌리암슨(Williamson) 에테르 합성, 아미드 커플링, 또는 환원성 아미노화)을 사용하여, 임의로 보호된 화합물 **1-1**(여기서 RG^1은 다음과 같은 반응성기이지만 이에 한정되지는 않음: 할로겐(예: F, Cl, Br, I), 하이드록시, 알데히드, 보론산, 보로네이트 에스테르, 트리알킬틴, 카르복시산, 또는 아민)을 임의로 보호된 화합물 **1-2**(여기서 RG^2 및 RG^3은 각각 독립적으로 다음의 반응성 기이지만 이에 한정되지는 않음: 할로겐(예: F, Cl, Br, I), 하이드록시, 알데히드, 보론산, 보로네이트 에스테르, 트리알킬틴, 카르복시산, 또는 아민)와 커플링시켜 화합물 **1-3**을 수득할 수 있다. 적절한 합성 방법(예컨대, 이에 한정되지는 않지만 S_NAr 반응, 스즈키 커플링, 스틸 커플링, 부흐발트-하트비히 반응, 미츠노부 반응, 윌리암슨 에테르 합성, 아미드 커플링, 또는 환원성 아미노화)을 사용하여, 화합물 **1-3**을 임의로 보호된 화합물 **1-4**(여기서 RG^4는 할로겐(예를 들어, F, Cl, Br, I), 하이드록시, 알데히드, 보론산, 보로네이트 에스테르, 트리알킬틴, 카르복시산, 또는 아민과 같은 반응성 기임)와 커플링시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득할 수 있다.

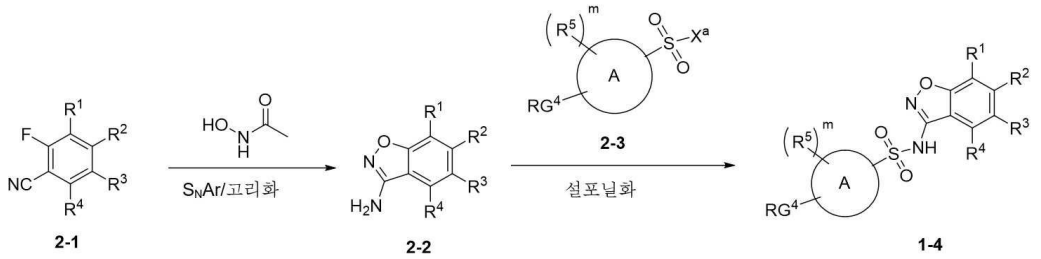
[0446] 대안적으로, 합성은 전술한 적절한 합성 방법을 사용하여 임의로 보호된 화합물 **1-4**를 임의로 보호된 화합물 **1-2**와 커플링시켜 화합물 **1-6**을 수득하고, 이어서 전술한 적절한 합성 방법을 사용하여 임의로 보호된 화합물 **1-1**과 **1-6**을 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득함으로써 달성될 수 있다.

[0447] **반응식 I**

[0448] 

[0449] 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위한 중간체가 반응식 II에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. K_2CO_3과 같은 염기의 존재 하에 *N*-하이드록시아세트아미드와 니트릴 **2-1**의 반응은 벤조[*d*]이속사졸 **2-2**를 제공할 수 있다. 아민 **2-2**는 설포닐 할라이드 **2-3**으로 설포닐화되어 화합물 **1-4**를 수득할 수 있으며, 여기서 X^a는 표준 설포닐화 조건 하에서(예를 들어, KO*t*Bu, LiHMDS, 또는 피리딘과 같은 염기의 존재 하에서)의 할로겐(예를 들어, F, Cl, 또는 Br)이다.

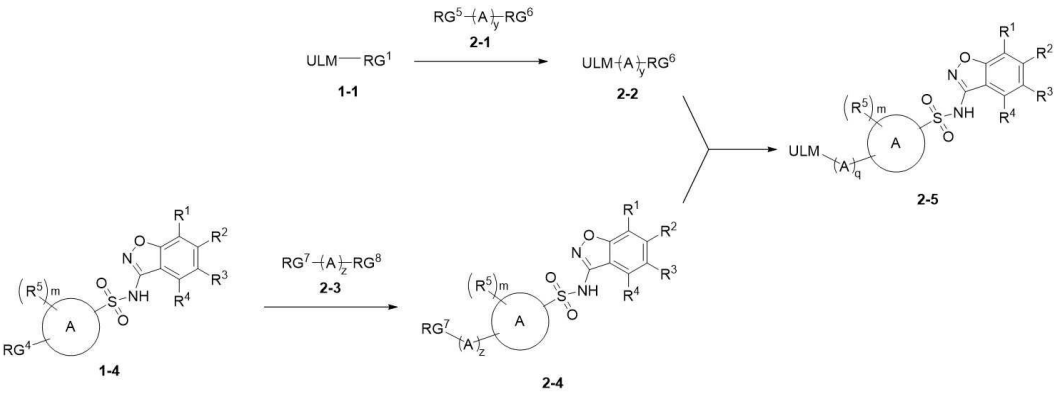
[0450] **반응식 II**



[0451]

[0452] 화학식 (I)의 화합물은 반응식 III에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 적절한 합성 방법(예컨대, 이에 한정되지는 않지만 S_NAr 반응, 스즈키 커플링, 스틸 커플링, 부흐발트-하트비히 반응, 미츠노부 반응, 윌리암슨 에테르 합성, 아미드 커플링, 또는 환원성 아미노화)을 사용하여, 임의로 보호된 화합물 **1-1**을 화합물 **2-1**(여기서 RG^5 및 RG^6은 각각 독립적으로 다음과 같은 반응성 기이지만, 이에 한정되지는 않고: 할로겐(예: F, Cl, Br, I), 하이드록시, 알데히드, 보론산, 보로네이트 에스테르, 트리알킬틴, 카르복시산, 또는 아민, y는 0 내지 14의 정수임)과 커플링시켜 화합물 **2-2**를 수득할 수 있다. 적절한 합성 방법(예컨대, 이에 한정되지는 않지만 S_NAr 반응, 스즈키 커플링, 스틸 커플링, 부흐발트-하트비히 반응, 미츠노부 반응, 윌리암슨 에테르 합성, 아미드 커플링, 또는 환원성 아미노화)을 사용하여, 임의로 보호된 **1-4**를 화합물 **2-3**(여기서 RG^7 및 RG^8은 각각 독립적으로 다음의 반응성 기이지만 이에 한정되지는 않고: 할로겐(예: F, Cl, Br, I), 하이드록시, 알데히드, 보론산, 보로네이트 에스테르, 트리알킬틴, 카르복시산, 또는 아민, z는 0 내지 14의 정수이고, y 및 z의 합은 1 내지 14의 정수임)과 커플링시켜 화합물 **2-4**를 수득할 수 있다. 화합물 **2-2** 및 **2-4**를 적절한 합성 방법(예컨대, 이에 한정되지는 않지만 S_NAr 반응, 스즈키 커플링, 스틸 커플링, 부흐발트-하트비히 반응, 미츠노부 반응, 윌리암슨 에테르 합성, 아미드 커플링, 또는 환원성 아미노화)을 사용하여 커플링시켜 화합물 **2-5**를 수득할 수 있다.

[0453] **반응식 III**

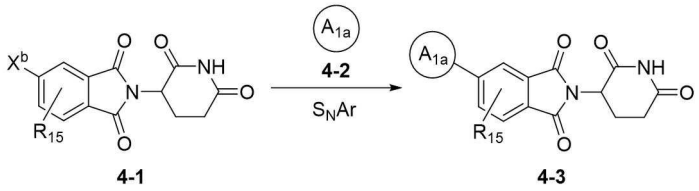


[0454]

[0455] 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 중간체는 반응식 IV에 기술된 경로에 따라 합성될 수 있다. 임의로 염기(예: DIPEA)의 존재하에 표준 S_NAr 조건 하에서, 탈리도마이드 **4-1**(여기서 X^b는 할로겐(예: F 또는 Cl) 또는 슈도할로겐(예를 들어, OTf 또는 OMs)임)을 화합물 **4-2**(여기서 고리 A_{1a}는 할로겐(예: F, Cl, Br, I), 하이드록시, 알데히드, 보론산, 보로네이트 에스테르, 트리알킬틴, 카르복시산, 또는 아민과 같은 그러나 이에 한정되지는 않는 반응성 기로 임의로 치환된 임의로 보호된 질소-함유 3 내지 11원 헤테로시클릴임)와 반응시켜 화

합물 **4-3**을 수득할 수 있다.

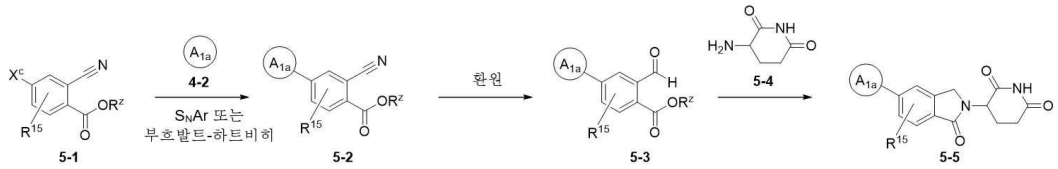
[0456] **반응식 IV**



[0457]

[0458] 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 중간체는 반응식 V에 기술된 경로에 따라 합성될 수 있다. 임의로 염기(예: DIPEA)의 존재하에 표준 S_NAr 조건하에서 또는 표준 부흐발트-하트비히 아미노화 조건하에서(예: 팔라듐 촉매, 예컨대 XPhos Pd G2 또는 BrettPhos Pd G3, 및 염기, 예컨대, K_3PO_4 또는 나트륨 터트-부톡시드의 존재 하에서) 화합물 **5-1**(여기서 X^c는 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br) 또는 슈도할로겐(예를 들어, OTf 또는 OMs)이고 R^z는 C_1-C_4 알킬기임)을 화합물 **4-2**와 커플링시켜 화합물 **5-2**를 수득할 수 있다. 적절한 조건(예를 들어, 레이니 니켈(Raney Nickel)) 하에서 니트릴 **5-2**의 환원은 알데히드 **5-3**을 생성할 수 있다. 적절한 산(예를 들어, AcOH) 및 환원제(예를 들어, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드)를 첨가한 다음 염기(예를 들어, DIPEA)를 첨가하는 것과 같은 표준 조건 하에서 화합물 **5-3**을 아민 **5-4**와 환원성 아미노화 및 고리화하여 화합물 **5-5**를 수득할 수 있다.

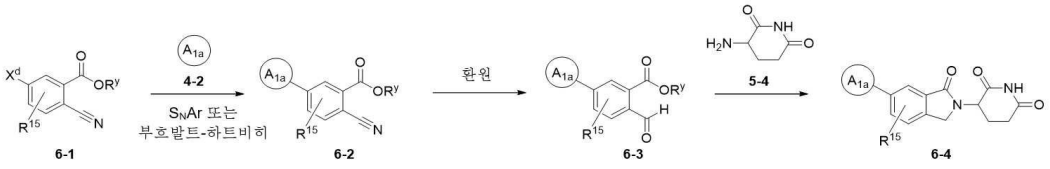
[0459] **반응식 V**



[0460]

[0461] 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 중간체는 반응식 VI에 기술된 경로에 따라 합성될 수 있다. 임의로 염기(예: DIPEA)의 존재하에 표준 S_NAr 조건하에서 또는 표준 부흐발트-하트비히 아미노화 조건하에서(예: 팔라듐 촉매, 예컨대 XPhos Pd G2 또는 BrettPhos Pd G3, 및 염기, 예컨대, K_3PO_4 또는 나트륨 터트-부톡시드의 존재 하에서) 화합물 **6-1**(여기서 X^d는 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br) 또는 슈도할로겐(예를 들어, OTf 또는 OMs)이고 R^y는 C_1-C_4 알킬기임)을 화합물 **4-2**와 커플링시켜 화합물 **6-2**를 수득할 수 있다. 적절한 조건(예를 들어, 레이니 니켈) 하에서 니트릴 **6-2**를 환원하면 알데히드 **6-3**을 생성할 수 있다. 적절한 산(예를 들어, AcOH) 및 환원제(예를 들어, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드)를 첨가한 다음 염기(예를 들어, DIPEA)를 첨가하는 것과 같은 표준 조건 하에서 화합물 **6-3**을 아민 **5-4**와 환원성 아미노화 및 고리화하여 화합물 **6-4**를 수득할 수 있다.

[0462] **반응식 VI**

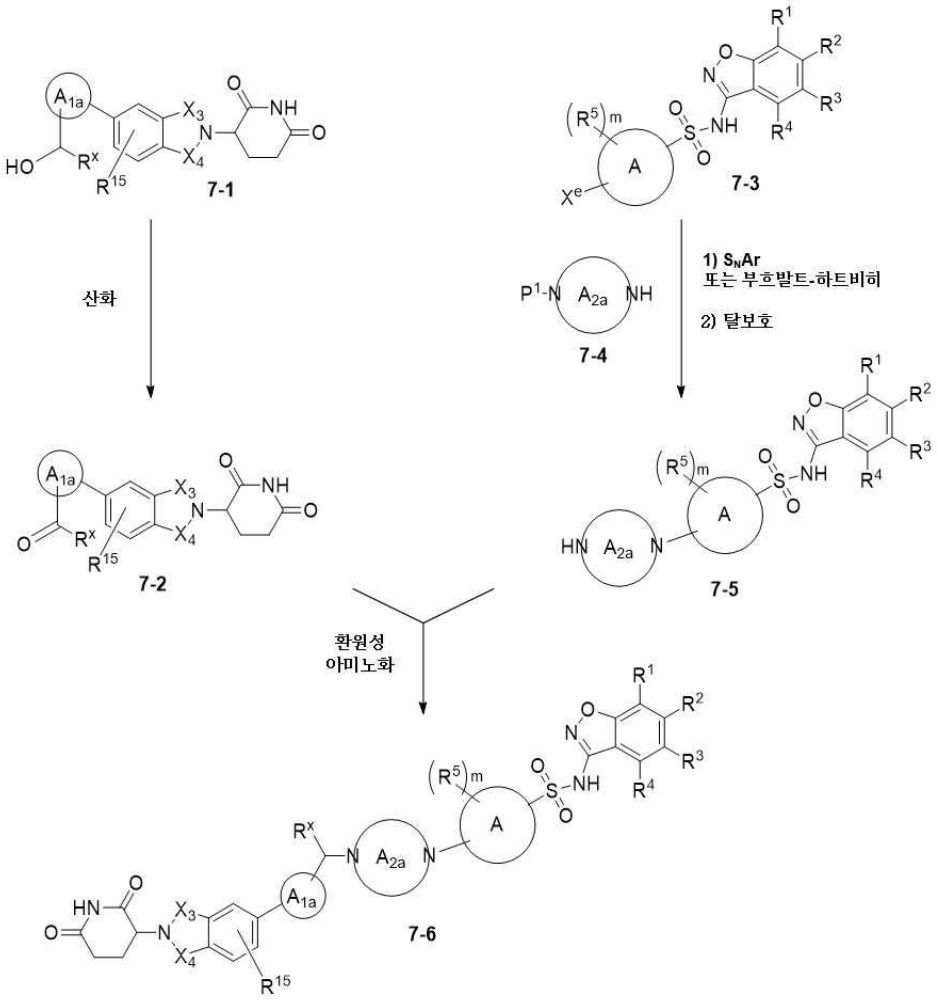


[0463]

[0464] 화학식 (I)의 화합물은 반응식 VII에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 알코올 **7-1**(여기서 산화제(예를 들어, 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난, 2-요오드옥시벤조산, 또는 SO_3·피리딘)의 존재 하에 그리고 임의로 염기(예를 들어, $NaHCO_3$ 또는 Et_3N)의 존재 하에서와 같은 표준 조건 하에서 R^x는 H 또는 C_1-C_4 알킬임)을 산화시키면 화합물 **7-2**를 수득할 수 있다. 임의로 염기(예: DIPEA)의 존재하에 표준 S_NAr 조건하에서 또는 표준 부흐발트-하트비히 아미노화 조건하에서(예: 팔라듐 촉매, 예컨대 BrettPhos Pd G3, 및 염기, 예컨대, 나트륨 터트-부톡

시드의 존재 하에서) 화합물 7-3(여기서 X^e는 할로겐(예: F, Cl, Br, 또는 I) 또는 슈도할로겐(예를 들어, OMs 또는 OTf)임)을 화합물 7-4(여기서 A_{2a}는 3 내지 11원 디아자헤테로시클릴이고, P^1은 적절한 질소 보호기(예: Boc, Cbz, Bn, PMB, 또는 아세틸)임)와 커플링시키고 후속 탈보호로 화합물 7-5를 수득할 수 있다. 화합물 7-2 및 아민 7-5를 환원성 아미노화를 위한 표준 조건 하에서(예를 들어, 나트륨 트리아세톡시-보로하이드라이드 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드 및 임의로 아세트산과 같은 산과 같은 환원제의 존재 하에) 반응시켜 화합물 7-6을 수득할 수 있다.

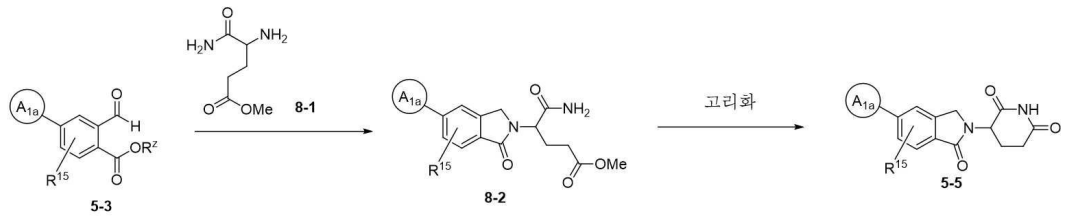
[0465] **반응식 VII**



[0466]

[0467] 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 중간체는 반응식 VIII에 기술된 경로에 따라 합성될 수 있다. 화합물 5-3은 표준 조건, 예컨대 적절한 산(예: 아세트산) 및 환원제(예: 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드)의 존재 하에, 이어서 염기(예: *N*,*N*-디이소프로필에틸아민)의 존재 하에 임의로 거울상이 풍부화된 화합물 8-1과의 환원성 아미노화 및 고리화를 통해 화합물 8-2로 전환될 수 있다. 염기(예: 칼륨 *터트*-부톡시드)의 존재 하에 8-2를 고리화하여 화합물 5-5를 수득할 수 있다.

[0468] **반응식 VIII**

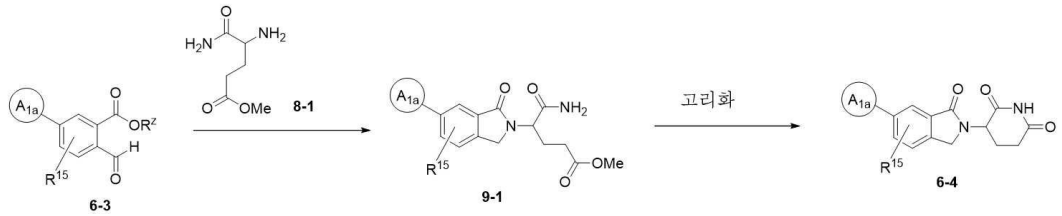


[0469]

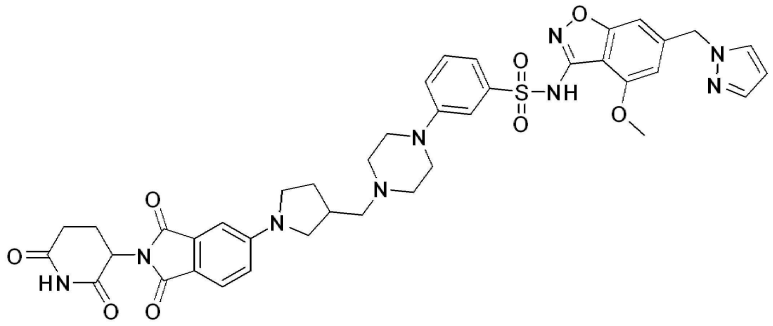
[0470] 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 중간체는 반응식 IX에 기술된 경로를 따라 합성될 수 있다. 화합물 6-3은 표

준 조건, 예컨대 적절한 산(예: 아세트산) 및 환원제(예: 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드)의 존재 하에, 이어서 염기(예: *N,N*-디이소프로필에틸아민)의 존재 하에 임의로 거울상이 풍부화된 화합물 **8-1**과의 환원성 아미노화 및 고리화를 통해 화합물 **9-1**로 전환될 수 있다. 염기(예: 칼륨 터트-부톡시드)의 존재 하에 **9-1**을 고리화하여 화합물 **6-4**를 수득할 수 있다.

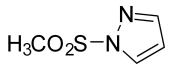
[0471] **반응식 IX**

[0472] 

[0473] **실시예 1 *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드**

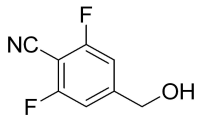
[0474] 

[0475] *단계 1: 1-(메틸설포닐)-1H-피라졸*

[0476] 

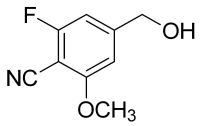
[0477] DCM(100 mL) 중 피라졸(10.0 g, 147 mmol)의 용액에 트리에틸아민(41.0 mL, 294 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(17.1 mL, 220 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄(50 mL) 및 물(50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 DCM(100 mL X 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물(21.4 g, 146 mmol, 99.3% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H).

[0478] *단계 2: 2,6-디플루오로-4-(하이드록시메틸)벤조니트릴*

[0479] 

[0480] 에탄올(100 mL) 중 2,6-디플루오로-4-포름일벤조니트릴(5.00 g, 29.9 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨(1.13 g, 29.9 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물(10 mL) 및 1 N HCl(60 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 일부 농축한 다음, EOAc(50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(50 ml x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물(5.2 g, 31 mmol, 정량적 수율)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 5.67 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H).

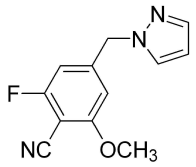
[0481] *단계 3: 2-플로오로-4-(하이드록시메틸)-6-메톡시벤조니트릴*



[0482]

[0483] 메탄올(100 mL) 중 2,6-디플루오로-4-(하이드록시메틸)벤조니트릴(4.7 g, 28 mmol)의 용액에 나트륨 메톡시드(6.01 g, 111 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 N HCl로 pH 약 3까지 산성화시켰다. 혼합물을 농축하고 EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 80% EtOAc/헵탄)로 정제하여, 표제 화합물(4.3 g, 24 mmol, 84% 수율)을 담황색 고형분으로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.90 - 6.69 (m, 2H), 4.75 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H).

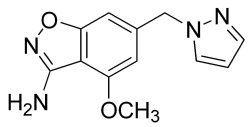
[0484] *단계 4: 2-프루오로-6-메톡시-4-(피라졸-1-일메틸)벤조니트릴*



[0485]

[0486] 아세토니트릴(80 mL) 중 2-플루오로-4-(하이드록시메틸)-6-메톡시벤조니트릴(4.1 g, 23 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(14.75 g, 45.26 mmol) 및 1-메틸설포닐-피라졸(4.96 g, 33.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(Celite) 패드를 통해 여과하고, 그런 다음 농축시켰다. 비정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(20 내지 70% EtOAc/헵탄)로 정제하여, 표제 화합물(4.1 g, 18 mmol, 79% 수율)을 황색 고형분으로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 2H), 6.37 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). $C_{12}H_{11}FN_3O$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 232.1; 실측값 232.2.

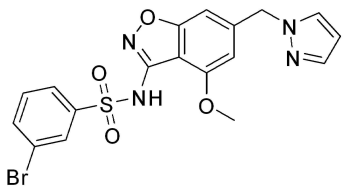
[0487] *단계 5: 4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-아민*



[0488]

[0489] DMF(45 mL) 및 물(15 mL) 중 2-플루오로-6-메톡시-4-(피라졸-1-일메틸)벤조니트릴(3.9 g, 17 mmol)의 교반 용액에 *N*-하이드록시아세트아미드(3.8 g, 51 mmol) 및 K_2CO_3(14.0 g, 101 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(450 mL) 및 EtOAc(450 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(20 내지 70% EtOAc/헵탄)로 정제하여, 표제 화합물(2.9 g, 12 mmol, 70% 수율)을 담황색 고형분으로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.32 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). $C_{12}H_{13}N_4O_2$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 245.1; 실측값 245.1.

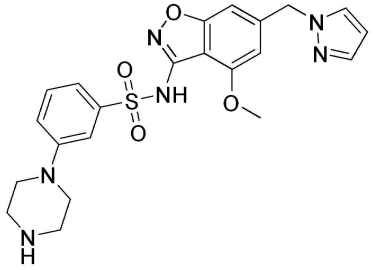
[0490] *단계 6: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-브로모-벤젠설폰아미드*



[0491]

[0492] THF(10 mL) 중 4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-아민(210 mg, 0.86 mmol) 및 3-브로모벤젠설포닐 클로라이드(548 mg, 2.14 mmol)의 용액에 칼륨 *터트*-부톡시드(578 mg, 5.15 mmol)를 첨가하였다. 60℃에서 1시간 동안 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl(15 mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 8% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(400 mg, 0.87 mmol, 정량적)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. $C_{18}H_{16}BrN_4O_4S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 463.0; 실측값 462.8.

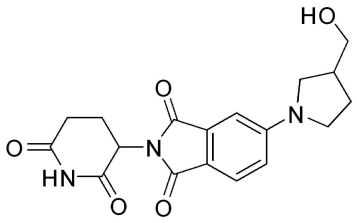
[0493] *단계 7. N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(피페라진-1-일)벤젠설폰아미드*



[0494]

[0495] 1,4-디옥산(1 mL) 중 3-브로모-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드(62.0 mg, 0.134 mmol), *터트*-부틸 1-피페라진카르복실레이트(29.9 mg, 0.161 mmol), BrettPhos Pd G3(18.2 mg, 0.0201 mmol, CAS 1470372-59-8) 및 나트륨 *터트*-부톡시드(77.1 mg, 0.803 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, TFA(3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, C18 컬럼(2 내지 40% MeCN/0.1% TFA(수성)) 상의 분취-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(30 mg, 0.064 mmol, 48% 수율)을 무색 고형분으로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 4H), 7.29 (dt, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 4H), 3.29 - 3.21 (m, 3H). $C_{22}H_{25}N_6O_4S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 469.2; 실측값 468.9.

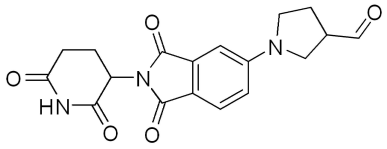
[0496] *단계 8: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온*



[0497]

[0498] NMP(120 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온(12.0 mg, 43.4 mmol) 및 피롤리딘-3-일메탄올(4.39 g, 43.4 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(21.5 mL, 130 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(150 mL) 및 EtOAc(200 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 150 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(10.4 g, 28.4 mmol, 65.3%)을 황색 고형분으로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (m 1H), 5.05 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 5H), 3.19 m, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 1H). $C_{18}H_{20}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 358.1; 실측값 358.3.

[0499] *단계 9: 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카르브알데히드*

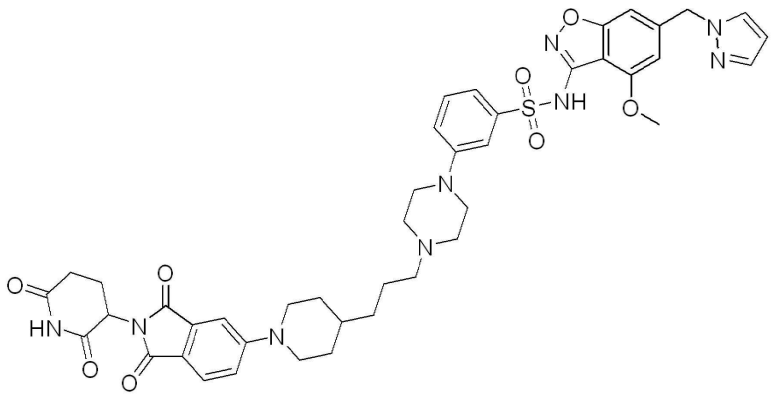
[0500] 

[0501] DCM(0.5 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온(5.2 mg, 0.015 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(2.44 mg, 0.0291 mmol) 및 데스-마틴 페리오디난(12.3 mg, 0.0291 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM(2 mL)으로 희석하고 1:1 $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ 용액(3 mL)으로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 DCM(3 x 3 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 표제 화합물(5.1 mg, 0.015 mmol, 정량적)로 황색 고형분으로서 농축시키고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. $C_{18}H_{18}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 356.1; 실측값 355.9.

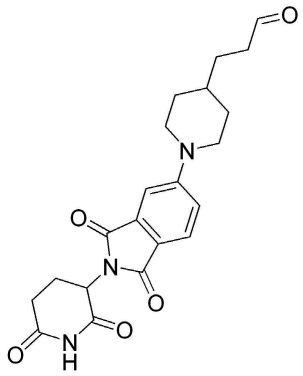
[0502] *단계 10: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일) 벤젠설폰아미드*

[0503] 메탄올(1 mL) 중 *N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]-3-피페라진-1-일벤젠설폰아미드(6.84 mg, 0.0117 mmol, 단계 7로부터의 것) 및 1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-카르브알데히드(4.69 mg, 0.0132 mmol)의 용액에 아세트산(5 방울) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드(7.38 mg, 0.117 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(0.5 mL) 및 MeCN(3 mL)으로 희석하고, C18 컬럼(5 내지 50% MeCN/0.1% TFA(수성)) 상에서 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염(3.0 mg, 0.0037 mmol, 32% 수율), 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.34 (dd, *J* = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 5H), 3.80 - 3.63 (m, 6H), 3.24 (t, *J* = 8.8 Hz, 7H), 2.98 - 2.77 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 1H). $C_{40}H_{42}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 808.2; 실측값 808.2.

[0504] **실시예 2 *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-(3-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)프로필)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드**

[0505] 

[0506] *단계 1: 3-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)프로판알*

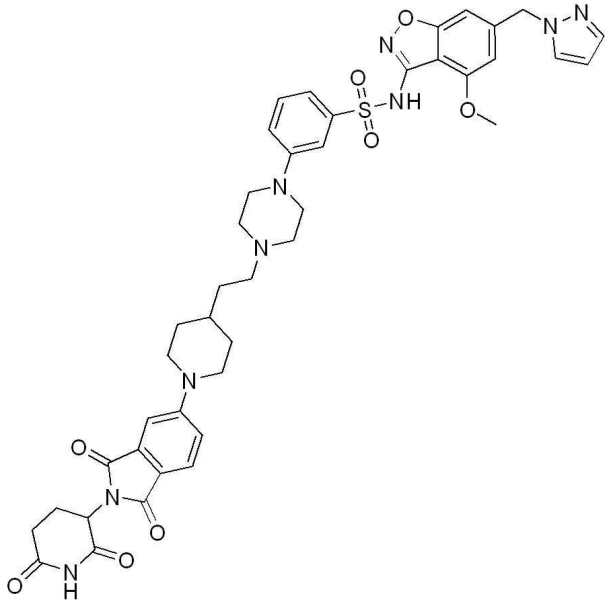
[0507] 

[0508] 실시예 1, 단계 8 및 단계 9와 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{21}H_{24}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 398.2; 실측값 398.0.

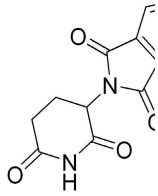
[0509] *단계 2: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-(3-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)프로필)피페라진-1-일) 벤젠설폰아미드*

[0510] 실시예 1, 단계 10과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.35 - 7.21 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 3.21 - 2.81 (m, 9H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 4H), 1.67 - 1.49 (m, 1H), 1.33 - 1.10 (m, 5H). $C_{43}H_{48}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 850.3; 실측값 850.4.

[0511] **실시예 3 *N*-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드**

[0512] 

[0513] *단계 1: 2-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일) 아세트알데히드*

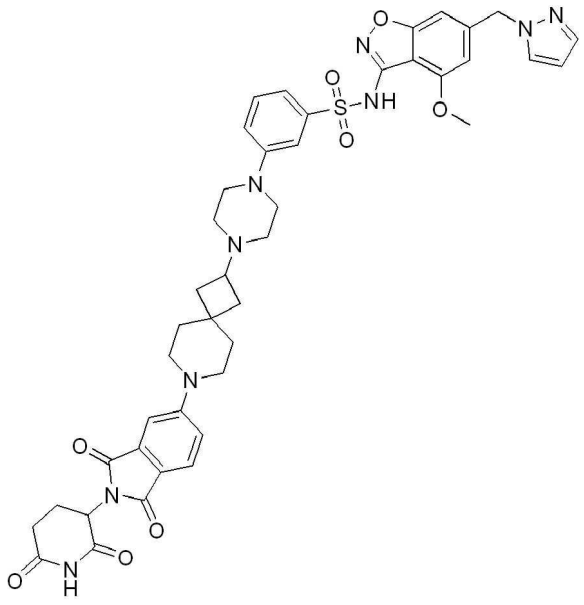
[0514] 

[0515] 실시예 1, 단계 8 및 9와 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물(7.3 mg, 0.019 mmol, 정량적)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. $C_{20}H_{22}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 384.1; 실측값 383.9.

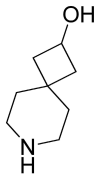
[0516] *단계 2: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일) 벤젠설폰아미드*

[0517] 실시예 1, 단계 10과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.37 - 7.21 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H), 3.88 (s, 4H), 3.63 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.29 - 2.78 (m, 8H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 3H), 1.34 - 1.11 (m, 3H). $C_{42}H_{46}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 836.3; 실측값 836.3.

[0518] **실시예 4 3-[4-[7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-7-아자스피로[3.5] 노난-2-일]피페라진-1-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일] 벤젠설폰아미드**

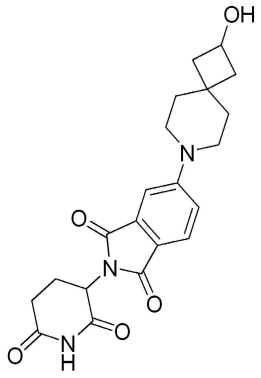
[0519] 

[0520] *단계 1: 7-아자스피로[3.5]노난-2-올*

[0521] 

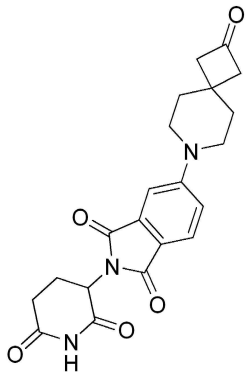
[0522] DCM(1.6 mL) 중 *터트*-부틸 2-하이드록시-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(134 mg, 0.554 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.40 mL, 5.2 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 7-아자스피로[3.5]노난-2-올을 TFA 염으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. $C_8H_{16}NO$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 142.1; 실측값 142.1.

[0523] *단계 2: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-하이드록시-7-아자스피로[3.5]노난-7-일) 이소인돌-1,3-디온*

[0524] 

[0525] NMP(2 mL) 중 2-(2,6-디옥소-3-피페리디닐)-5-플루오로-1*H*-이소인돌-1,3(2*H*)-디온(163 mg, 0.590 mmol), 7-아자스피로[3.5]노난-2-올(188 mg, 단계 1로부터의 것) 및 *N,N*-디이소프로필-에틸아민(0.411 mL, 2.36 mmol)의 용액을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(20 mL) 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(20 내지 100% EtOAc/헵탄)로 정제하여, 표제 화합물(231 mg, 0.581 mmol, 98.5% 수율)을 황색의 점성 오일로서 수득하였다. $C_{21}H_{24}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 398.2; 실측값 398.1.

[0526] *단계 3: 2-(2,6-디옥소피페리딘딘-3-일)-5-(2-옥소-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)이소인돌-1,3-디온*

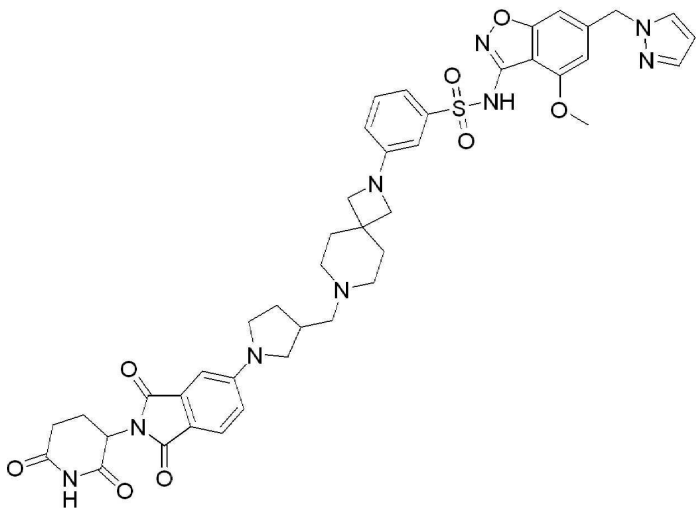
[0527] 

[0528] 실시예 1, 단계 9와 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{21}H_{22}N_5O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 396.2; 실측값 395.9.

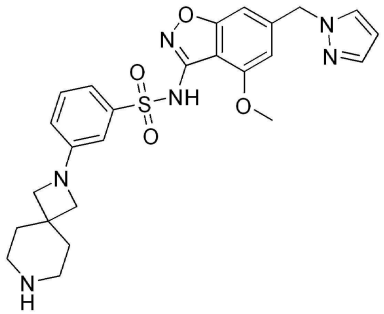
[0529] *단계 4: 3-[4-[7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-7-아자스피로[3.5] 노난-2-일]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일] 벤젠설폰아미드*

[0530] DMSO(1 mL) 중 *N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]-3-피페라진-1-일벤젠설폰아미드(6.0 mg, 0.010 mmol, 실시예 1, 단계 7로부터의 것) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-옥소-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)이소인돌-1,3-디온(4.07 mg, 0.0103 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(4.37 mg, 0.0206 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. C18 컬럼(5 내지 50% MeCN/0.1% TFA(수성)) 상에서 분취-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(8.5 mg, 0.010 mmol, 97% 수율)을 TFA 염의 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.22 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 6H), 3.58 - 3.47 (m, 4H), 3.47 - 3.36 (m, 3H), 3.10 - 2.92 (m, 4H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.03 (q, *J* = 7.7, 7.0 Hz, 3H), 1.70 - 1.56 (m, 3H). $C_{43}H_{46}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 848.3; 실측값 848.3.

[0531] **실시예 5 3-[7-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일] 메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드**

[0532] 

[0533] *단계 1: 3-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드*

[0534] 

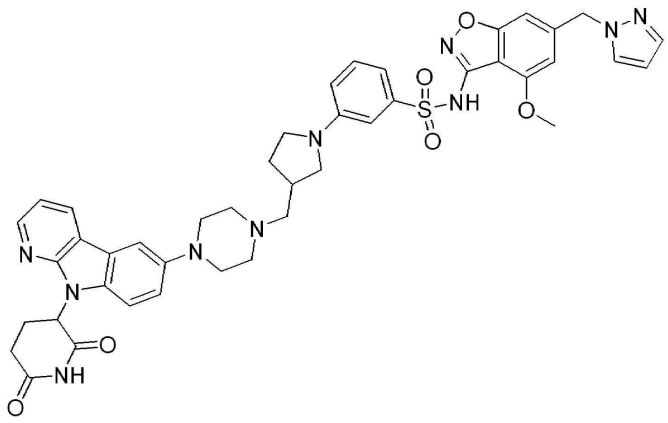
[0535] 실시예 1, 단계 7과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{25}H_{29}N_6O_4S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 509.2; 실측값 509.1.

[0536] *단계 2: 3-[7-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일] 메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드*

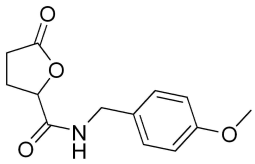
[0537] 실시예 4, 단계 4와 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H),

6.76 (s, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 4H), 3.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 3.32 - 3.16 (m, 4H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.08 - 1.88 (m, 4H), 1.87 - 1.71 (m, 1H). $C_{43}H_{46}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 848.3; 실측값 848.5.

[0538] **실시예 6 3-[3-[[4-[9-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리도[2,3-*b*]indol-6-일]피페라진-1-일]메틸]피롤리딘-1-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일] 벤젠설폰아미드**

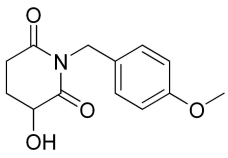
[0539] 

[0540] *단계 1: N-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-옥솔란-2-카르복사미드*

[0541] 

[0542] 5-옥솔란-2-카르복실산(1.00 g, 7.69 mmol)에 염화티오닐(3.5 mL, 48 mmol)을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 교반한 다음 실온에서 16시간 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 10℃에서 DCM(10 mL)에 용해시키고, DCM(4 mL) 중 4-메톡시벤질아민(1.60 g, 11.7 mmol) 및 트리에틸아민(0.950 g, 9.39 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 물(5.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(3 x 3.0 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 0.5 M HCl (5.0 mL) 및 염수(5.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(1:1 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(0.850 g, 3.41 mmol, 44.4% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. $C_{13}H_{16}NO_4$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 250.1; 실측값 250.1.

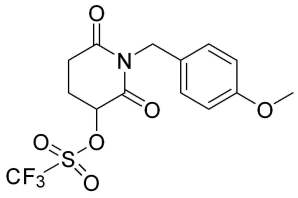
[0543] *단계 2: 3-하이드록시-1-[(4-메톡시페닐)메틸]피페리딘-2,6-디온*

[0544] 

[0545] THF(30 mL) 중 *N*-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-옥소옥솔란-2-카르복사미드(2.60 g, 10.4 mmol)의 용액에 THF(15 mL) 중 칼륨 터트-부톡시드(1.18 g, 10.5 mmol)의 용액을 -78℃에서 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, -40℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl(수성)로 퀀칭하고, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물(1.65 g, 6.62 mmol, 63.4% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.20 (dd, *J* = 5.6, 12.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 43.4 Hz, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 2.6, 4.8,

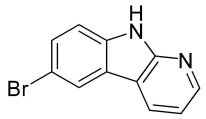
18.0 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 5.4, 13.7, 18.1 Hz, 1H), 2.32 (dtd, *J* = 2.5, 5.5, 12.9 Hz, 1H), 1.88 (dtd, *J* = 4.8, 12.8, 13.8 Hz, 1H).

[0546] *단계 3: 1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,6-디옥소피페리딘-3-일]트리플루오로메탄-설포네이트*

[0547] 

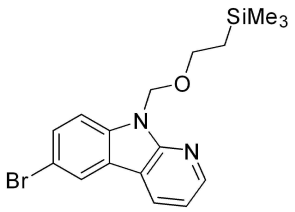
[0548] DCM(6 mL) 중 3-하이드록시-1-[(4-메톡시페닐)메틸]피페리딘-2,6-디온(300 mg, 1.20 mmol)의 용액에 피리딘(300 μL, 3.71 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 트리플릭 무수물(330 μL, 1.55 mmol)을 적가하였다. 반응물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 0.787 mmol, 65.4% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 5.29 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.99 (dt, *J* = 18.0, 4.5 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 18.0, 12.4, 5.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H).

[0549] *단계 4: 6-브로모-9H-피리도[2,3-b]인돌*

[0550] 

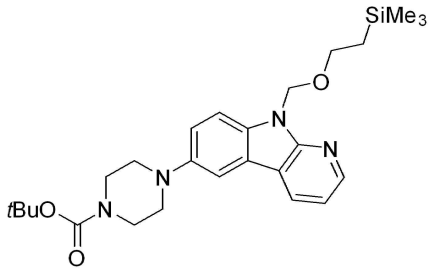
[0551] THF(30 mL) 중 9*H*-피리도[2,3-*b*]인돌(5.00 g, 29.7 mmol)의 용액에 *N*-브로모숙신이미드(5.56 g, 31.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물(6.80 g, 27.5 mmol, 92.6%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. $C_{11}H_8BrN_2$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 247.0; 실측값 247.0.

[0552] *단계 5: 2-[(6-브로모피리도[2,3-b]인돌-9-일)메톡시]에틸-트리메틸실란*

[0553] 

[0554] DMF(50 mL) 중 6-브로모-9*H*-피리도[2,3-b]인돌(4.10 g, 16.6 mmol)의 용액에 수소화 나트륨(1.33 g, 33.2 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반한 다음, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 염화물(5.53 g, 33.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, 물(3 x 30 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO4로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 물질을 분취-TLC(25% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(5.20 g, 13.8 mmol, 83.0%)을 황색 오일로서 수득하였다. $C_{17}H_{22}BrN_2OSi$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 377.1; 실측값 377.1.

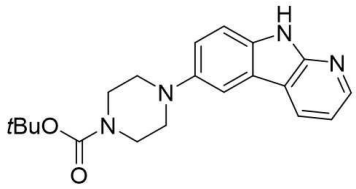
[0555] *단계 6: 터트-부틸 4-[9-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)피리도[2,3-b]인돌-6-일]피페라진-1-카르복실레이트*



[0556]

[0557] 톨루엔(50 mL) 중 터드-부틸 1-피페라진카르복실레이트(4.94 g, 26.5 mmol), 1,1'-비나프틸-2,2'-디페밀 포스핀(632 mg, 1.33 mmol), 탄산세슘(16.5 mL, 39.8 mmol), 및 2-[(6-브로모피리도[2,3-b]인돌-9-일)메톡시]에틸-트리메틸실란(5.00 g, 13.3 mmol)의 용액에 팔라듐(II) 아세테이트(1.21 gg, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(3.80 g, 7.42 mmol, 56.0%)을 황색 오일로서 수득하였다. $C_{26}H_{39}N_4O_3Si$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 483.3; 실측값 483.3

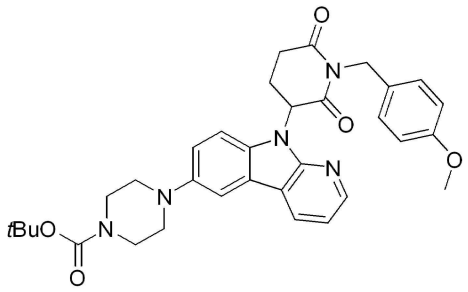
[0558] *단계 7: 터트-부틸 4-(9H-피리도[2,3-b]인돌-6-일)피페라진-1-카르복실레이트*



[0559]

[0560] THF(3 mL) 중 터트-부틸 4-[9-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)피리도[2,3-b]인돌-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(4.00 g, 8.29 mmol)의 용액에 테트라부틸-암모늄 플루오라이드(4.72 g, 41.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 염수(50 mL) 및 EtOAc(30 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(50% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(1.90 g, 4.85 mmol, 58.6%)을 수득하였다. $C_{20}H_{25}N_4O_2$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 353.2; 실측값 353.3.

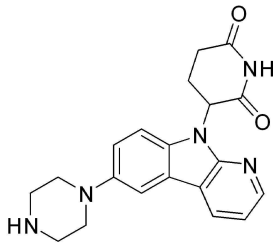
[0561] *단계 8: 터트-부틸 4-[9-[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리도 [2,3-b]인돌-6-일]피페라진-1-카르복실레이트*



[0562]

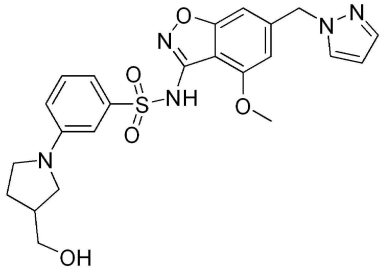
[0563] THF(10 mL) 중 터트-부틸 4-(*9H*-피리도[2,3-*b*]인돌-6-일)피페라진-1-카르복실레이트(1.50 g, 4.26 mmol) 및 18-크라운-6(1.69 g, 6.38 mmol)의 용액에 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(1.56 g, 8.51 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. [1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,6-디옥소피페리딘-3-일]트리플루오로메탄설포네이트(3.25 g, 8.51 mmol, 단계 3으로부터의 것)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 농축하였다. 미정제 물질을 C18 컬럼 상에서 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(1.10 g, 1.88 mmol, 44.3%)을 수득하였다. $C_{33}H_{38}N_5O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 584.3; 실측값 584.4.

[0564] *단계 9: 3-(6-피페라진-1-일피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-디온*

[0565] 

[0566] 톨루엔(5 mL) 중 터트-부틸 4-[9-[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리도[2,3-*b*]인돌-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(1.00 g, 1.71 mmol)의 용액에 메탄설폰산(1.00 mL, 1.71 mmol)을 적가하였다. 반응물을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 농축하였다. 미정제 물질을 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(98.3 mg, 0.237 mmol, 13.8%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.45-8.43 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.11-3.04 (m, 10H), 2.68 (s, 1H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.09 (s, 1H). $C_{20}H_{22}N_5O_2$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 364.2; 실측값 364.3.

[0567] *단계 10: 3-[3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드*

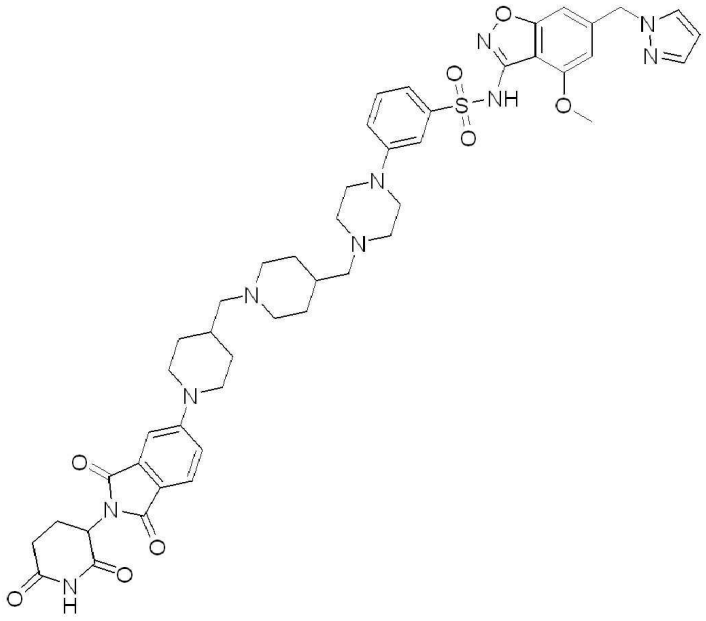
[0568] 

[0569] 실시예 1, 단계 7과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{23}H_{26}N_5O_5S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 484.2; 실측값 484.0.

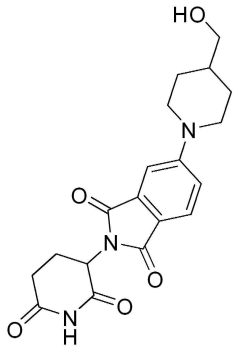
[0570] *단계 11: 3-[3-[[4-[9-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리도[2,3-b]indol-6-일]피페라진-1-일]메틸]피롤리딘-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드*

[0571] DMSO(0.4 mL) 중 3-[3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드(16.0 mg, 0.0331 mmol) 및 Et_3N(0.0415 mL, 0.331 mmol)의 용액에 DMSO(0.4 mL) 중 황산화물 피리딘(15.8 mg, 0.0993 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeCN(0.4 mL) 및 아세트산(0.0284 mL, 0.496 mmol) 중 3-(6-피페라진-1-일피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-디온(13.6 mg, 0.0331 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(28.1 mg, 0.132 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeCN으로 희석시키고, 여과하고, 분취-HPLC(20.5 내지 40.5% MeCN/0.1% TFA(수성))로 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염(5.90 mg, 0.00700 mmol, 21.3% 수율)의 황색 고형분으로서 수득하였다. $C_{43}H_{45}N_{10}O_6S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 829.3; 실측값 828.9.

[0572] **실시예 7 3-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-일] 메틸]피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드**

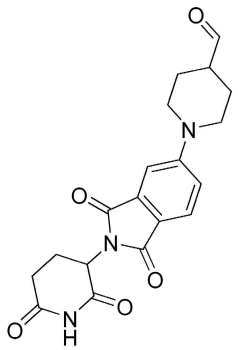
[0573] 

[0574] *단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온*

[0575] 

[0576] 실시예 1, 단계 8과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.06 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.01 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 3H), 2.90 (ddd, *J* = 19.3, 18.6, 8.4 Hz, 3H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.01 (dd, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 3H), 1.26 - 1.09 (m, 2H). $C_{19}H_{22}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 372.2; 실측값 372.3.

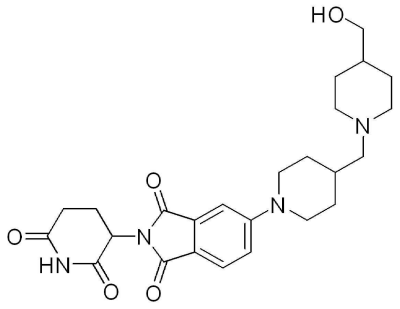
[0577] *단계 2: 1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-카르브알데히드*

[0578] 

[0579] DMSO(5.6 mL) 중 Et_3N(0.702 mL, 5.04 mmol)의 용액에 황-삼산화물 피리딘(267 mg, 1.68 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음, DMSO(0.5 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온(208 mg, 0.560 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물질을 실리카 겔

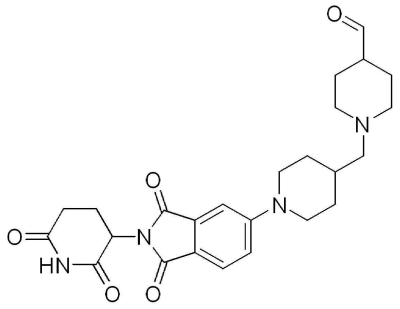
크로마토그래피(0 내지 4% MeOH/DCM)로 직접 정제하여 표제 화합물(200 mg, 0.542 mmol, 96.8%)을 수득하였다. $C_{19}H_{20}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 370.2; 실측값 370.1.

[0580] *단계 3: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸] 피페리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온*

[0581] 

[0582] 실시예 4, 단계 4와 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, TFA 염으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.12 - 2.75 (m, 7H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.24 - 1.93 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 13.4 Hz, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.54 - 1.35 (m, 2H), 1.34 - 1.13 (m, 2H). $C_{25}H_{33}N_4O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 469.2; 실측값 469.3.

[0583] *단계 4: 1-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-일] 메틸]피페리딘-4-카르브알데히드*

[0584] 

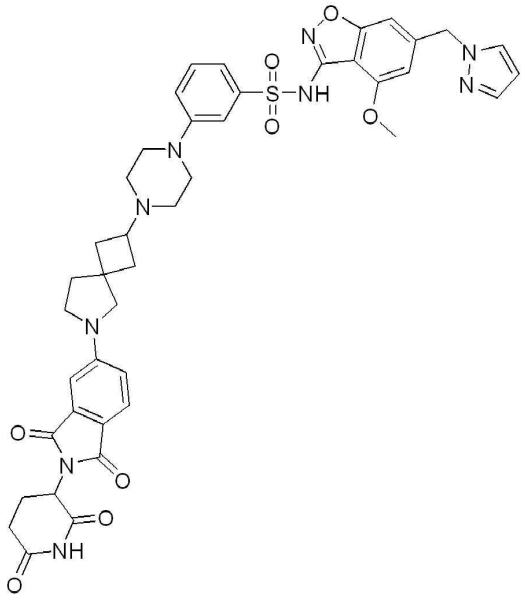
[0585] DMSO(0.5 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온(10.0 mg, 0.0172 mmol, 단계 3으로부터의 것)의 용액에 2-요오드옥시벤조산(16.0 mg, 0.0257 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 용액으로서 직접 사용하였다. $C_{25}H_{31}N_4O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 467.2; 실측값 467.1.

[0586] *단계 5: 3-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-일]메틸]피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드*

[0587] 실시예 4, 단계 4와 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 8H), 3.36 - 3.07 (m, 8H), 3.06 - 2.80 (m, 7H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.30 - 1.92 (m, 3H), 1.84 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.63 - 1.36 (m, 2H). $C_{47}H_{55}N_{10}O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 919.4; 실측값 919.7.

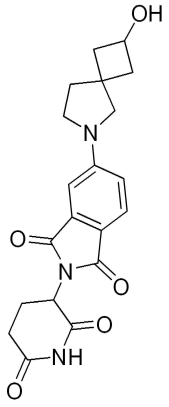
[0588] **실시예 8 3-[4-[6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-6-아자스피로[3.4] 옥탄-2-일]피**

페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일] 벤젠설폰아미드



[0589]

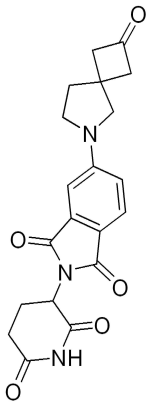
[0590] *단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-하이드록시-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)이소인돌-1,3-디온*



[0591]

[0592] 실시예 1, 단계 8과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{20}H_{22}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 384.2; 실측값 384.1.

[0593] *단계 2: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)이소인돌-1,3-디온*



[0594]

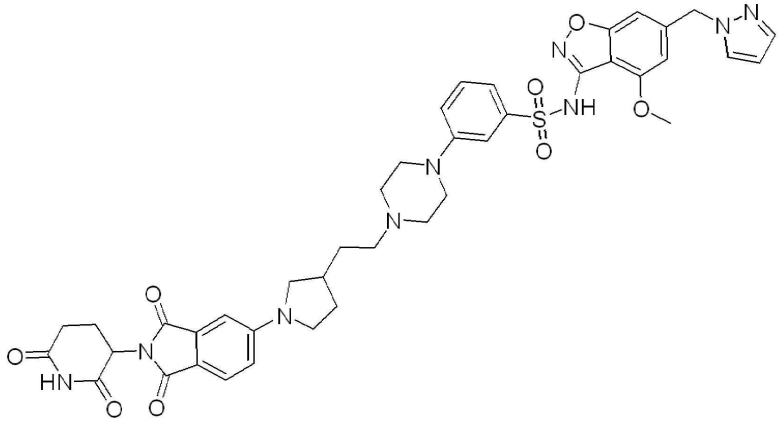
[0595] 실시예 7, 단계 4와 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{20}H_{20}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 382.1; 실측값 382.0.

[0596] *단계 3: 3-[4-[6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-6-아자스피로[3.4] 옥탄-2-일]피페*

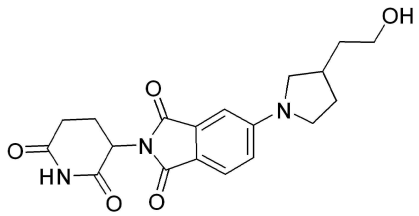
라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일] 벤젠설폰아미드

[0597] 실시예 4, 단계 4와 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 5H), 3.51 - 3.37 (m, 8H), 3.20 - 2.98 (m, 4H), 2.97 - 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.36 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 2.14 - 1.94 (m, 2H). $C_{42}H_{44}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 834.3; 실측값 834.6.

[0598] **실시예 9 3-[4-[2-[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일]에틸]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드**

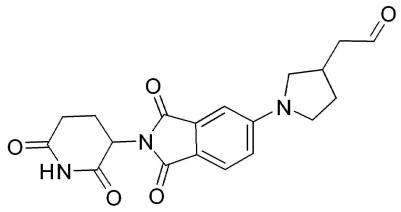
[0599] 

[0600] *단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[3-(2-하이드록시에틸)피롤리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온*

[0601] 

[0602] 실시예 1, 단계 8과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{19}H_{22}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 372.2; 실측값 372.1.

[0603] *단계 2: 2-[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일] 아세트알데히드*

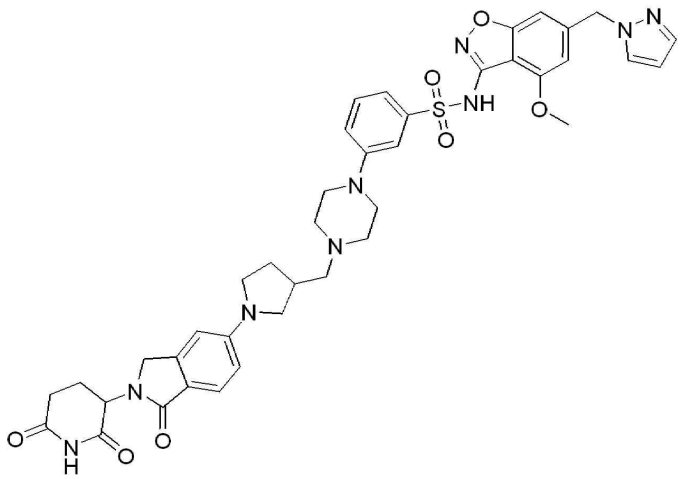
[0604] 

[0605] 실시예 1, 단계 9와 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{19}H_{20}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 370.1; 실측값 370.1.

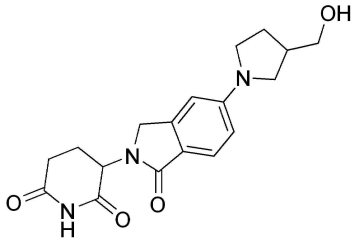
[0606] *단계 3: 3-[4-[2-[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일]에틸]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드*

[0607] 실시예 1, 단계 10과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{41}H_{44}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 822.3; 실측값 822.2.

[0608] **실시예 10. 3-[4-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일] 메틸]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일] 벤젠설폰아미드**

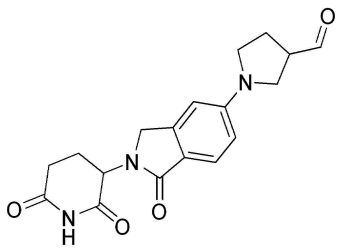
[0609] 

[0610] *단계 1: 3-[6-[3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]-3-옥소-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온*

[0611] 

[0612] 1,4-디옥산(1 mL) 중 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(40.0 mg, 0.124 mmol), 피롤리딘-3-일메탄올(14.4 mg, 0.142 mmol), BrettPhos Pd G3(8.98 mg, 0.00991 mmol, CAS 1470372-59-8), 및 나트륨 터트-부톡시드(59.5 mg, 0.619 mmol)의 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, TFA(5 방울), H_2O(0.5 mL), 및 MeOH(3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, C18 컬럼(5 내지 50% MeCN/0.1% TFA(수성)) 상의 분취-HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염(22.7 mg, 0.0661 mmol, 53.4% 수율)의 무색 고형분으로서 수득하였다. $C_{18}H_{22}N_3O_4$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 344.2; 실측값 344.1.

[0613] *단계 2: 1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피롤리딘-3-카르브알데히드*

[0614] 

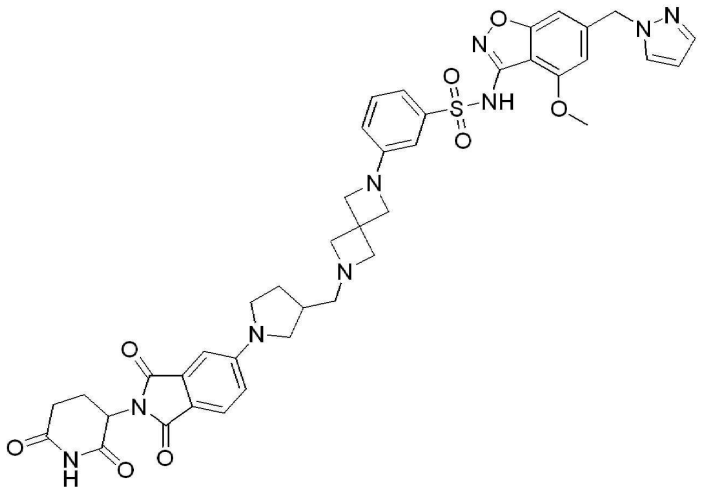
[0615] 실시예 7, 단계 4와 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{18}H_{20}N_3O_4$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 342.1; 실측값 342.1.

[0616] *단계 3: 3-[4-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일] 메틸]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드*

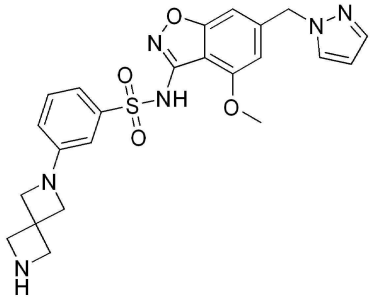
[0617] 실시예 4, 단계 4와 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{40}H_{44}N_9O_7S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z=

794.3; 실측값 794.2.

[0618] **실시예 11. 3-[6-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일] 메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드**

[0619] 

[0620] *단계 1: 3-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드*

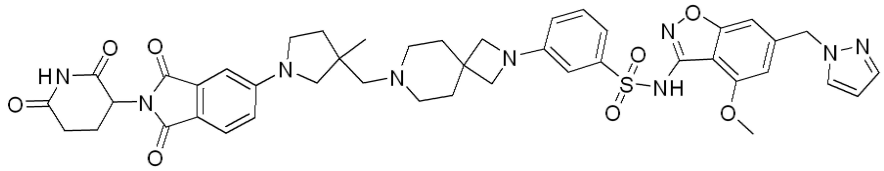
[0621] 

[0622] 실시예 1, 단계 7과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{23}H_{25}N_6O_4S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 481.2; 실측값 480.9.

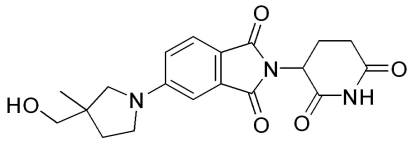
[0623] *단계 2: 3-[6-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일] 메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드*

[0624] 실시예 1, 단계 10과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다. $C_{41}H_{42}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LCMS 계산값 m/z= 820.3; 실측값 820.2.

[0625] **실시예 12. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드**

[0626] 

[0627] *단계 1. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(하이드록시메틸)-3-메틸피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온*

[0628] 

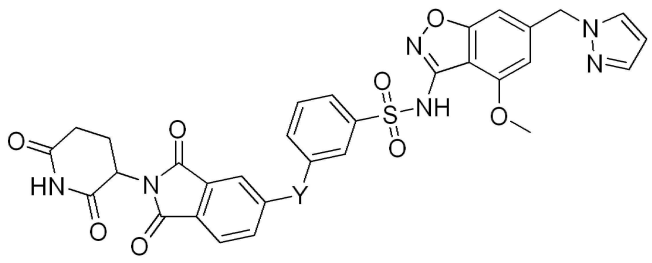
[0629] 실시예 1, 단계 8에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{19}H_{22}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 372.2; 실측값: 372.0.

[0630] *단계 2. N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드*

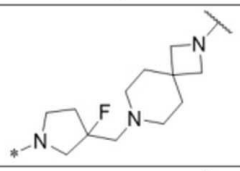
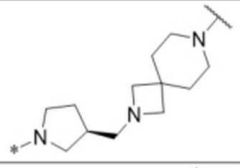
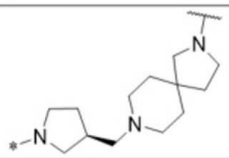
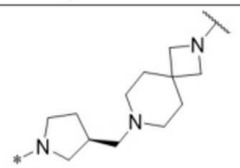
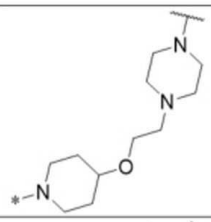
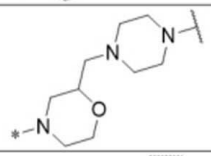
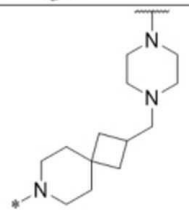
[0631] DMSO(0.8 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[3-(하이드록시메틸)-3-메틸-피롤리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온(21.9 mg, 0.0590 mmol) 및 트리에틸아민(74.0 mL, 0.531 mmol)의 용액에 DMSO(0.8 mL) 중 황 삼산화물 피리딘 복합체(28.2 mg, 0.177 mmol)(CAS 26412-87-3)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. MeCN(0.8 mL) 중 3-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드(30.0 mg, 0.0590 mmol)(실시예 5, 단계 1로부터의 것)의 용액을 첨가한 다음, 아세트산(50.6 mL, 0.885 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(50.0 mg, 0.236 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeCN으로 희석하고, 여과하고, C18 컬럼(24.5 내지 44.5% MeCN/0.1% TFA(수성)) 상에서 분취-HPLC를 통해 정제하여, 표제 화합물(0.90 mg, 0.0011 mmol, 1.7% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. $C_{44}H_{48}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 862.3; 실측값: 862.2.

[0632] **실시예 13 내지 22**

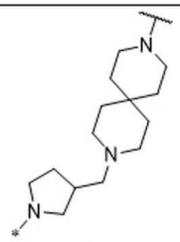
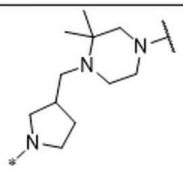
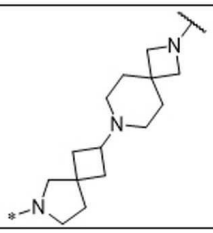
[0633] 표 1 및 표 2에 열거된 실시예 13 내지 실시예 22를 실시예 1, 단계 7 내지 8 및 실시예 12, 단계 2와 유사한 절차에 따라 합성하였다. 표 1 및 표 2의 모든 실시예를 TFA 염으로서 제조하였다. 아래 표 1에서, *는 ULM에 대한 연결을 나타내고 ~ 은 PTM의 고리 A에 대한 연결을 나타낸다.

[0634] 

【표 1】 실시예 13 내지 22

실시예	Y	LCMS [M+H]+
13		866.2
14		848.1
15		862.2
16		848.3
17		852.5
18		824.3
19		862.4

[0635]

실시예	Y	LCMS [M+H]+
20		876.5
21		836.5
22		874.5

【표 2】 실시예 13 내지 22

실시예	화합물명	NMR
13	*N*-(6-((*1H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드	--
14	*N*-(6-((*1H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(2-(((*3S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일) 피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)벤젠설폰아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.00 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.23 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.99 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.19 – 3.82 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.42 – 3.03 (m, 9H), 2.92 –

[0636]

실시예	화합물명	NMR
		2.73 (m, 1H), 2.61 – 2.46 (m, 3H), 2.25 – 1.56 (m, 6H).
15	*N*-(6-((*1H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(8-(((*3S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일)벤젠설폰아미드	--
16	*N*-(6-((*1H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((*3S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일) 피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.07 (m, 2H), 6.92 (dt, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 – 3.47 (m, 7H), 3.40 (dt, *J* = 10.2, 7.6 Hz, 2H), 3.16 (dd, *J* = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 2.98 – 2.65 (m, 7H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.01 (ddd, *J* = 10.7, 5.6, 3.3 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H), 1.78 (dd, *J* = 11.4, 7.2 Hz, 1H).
17	*N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(4-(2-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)옥시)에틸)-피페라진-1-일)벤젠설폰아미드	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 – 3.79 (m, 5H), 3.70 – 3.56 (m, 4H), 3.30 – 3.19 (m, 4H), 3.17 – 3.01 (m, 3H), 2.99 – 2.78 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.08 – 1.88 (m, 4H), 1.62 – 1.41 (m, 2H).

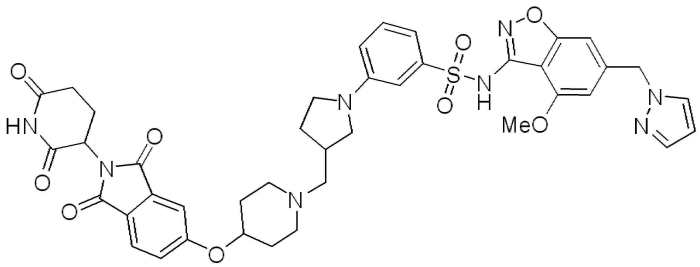
[0637]

18	*N*-(6-((*1H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일) 모르폴린-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드	--
19	*N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(4-((7-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸) 피페라진-1-일)벤젠설폰아미드	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 7.36 – 7.21 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.34 – 3.23 (m, 6H), 3.21 – 2.96 (m, 5H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.14 – 1.94 (m, 4H), 1.75 – 1.52 (m, 6H), 1.51 – 1.40 (m, 1H).
20	*N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(9-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일) 피롤리딘-3-일)메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)벤젠설폰아미드	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.82 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.44 – 3.40 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 6H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.98 – 2.75 (m, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.32 – 2.16 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 3H), 1.67 – 1.43 (m, 4H).

21	*N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일) 피롤리딘-3-일)메틸)-3,3-디메틸피페라진-1-일)벤젠설폰아미드	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.17 (d, *J* = 35.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 – 3.71 (m, 4H), 3.40 – 3.02 (m, 7H), 3.00 – 2.69 (m, 3H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.41 – 2.20 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.74 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H).
22	*N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드	-

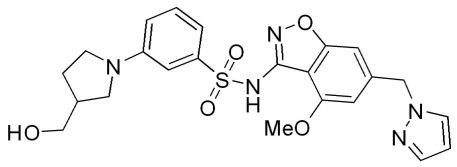
[0638]

[0639] **실시예 23. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(3-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)피페리딘-1-일)메틸) 피롤리딘-1-일)벤젠설폰아미드**



[0640]

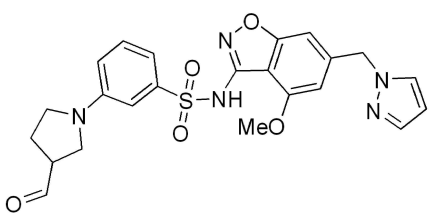
[0641] *단계 1. N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)벤젠설폰아미드*



[0642]

[0643] 피롤리딘-3-일메탄올을 이용하여 실시예 1, 단계 7에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{23}H_{26}N_5O_5S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 484.2; 실측값 483.9.

[0644] *단계 2: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(3-포름일피롤리딘-1-일)벤젠설폰아미드*

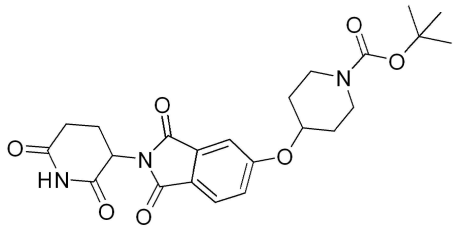


[0645]

[0646] 실시예 31, 단계 2에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{23}H_{24}N_5O_5S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-

MS 계산값 m/z= 482.1; 실측값 482.0.

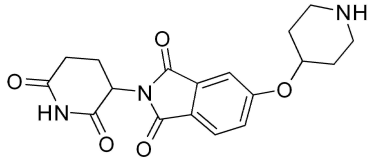
[0647] *단계 3. 터트-부틸 4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시) 피페리딘-1-카르복실레이트*



[0648]

[0649] THF(150 mL) 중 트리페닐포스핀(8.05 g, 30.7 mmol)의 혼합물에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(7.38 g, 36.5 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-하이드록시이소인돌린-1,3-디온(5.00 g, 18.2 mmol) 및 터트-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(3.68 g, 18.5 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(30 내지 50% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(20.0 g, 43.7 mmol, 88.2% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. $C_{23}H_{28}N_3O_7$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 458.2; 실측값 458.3.

[0650] *단계 4. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(피페리딘-4-일옥시)이소인돌린-1,3-디온*



[0651]

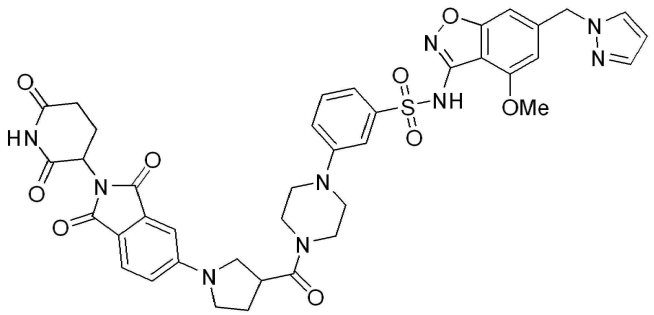
[0652] 터트-부틸 4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]옥시-피페리딘-1-카르복실레이트(5.00 g, 10.9 mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중 55.0 mL, 220 mmol, 4 N)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 HCl 염(3.78 g, 9.78 mmol, 97.0% 수율)의 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 7.87-7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.57-7.56 (m, 1 H), 7.43-7.41 (m, 1 H), 5.15-5.10 (m, 1 H), 4.98-4.94 (m, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 2.94-2.85 (m, 1 H), 2.62-2.55 (m, 3 H), 2.16-2.03 (m, 4 H), 1.92-1.86 (m, 2 H). $C_{18}H_{20}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 358.1; 실측값 358.5.

[0653] *단계 5: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(3-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)피페리딘-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)벤젠설폰아미드*

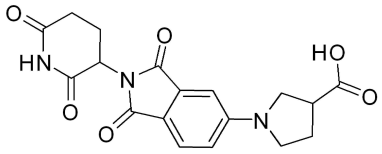
[0654] DMSO(0.5 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-피페리딘-4-일옥시이소인돌-1,3-디온(9.83 mg, 0.0198 mmol)(단계 4로부터의 것)의 용액에 트리에틸아민(7 mL, 0.05 mmol) 및 아세트산(7.5 mL, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DMSO(0.5 mL) 중 3-(3-포름일피롤리딘-1-일)-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠-설폰아미드(10.0 mg, 0.0198 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(29 mg, 0.14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(0.5 mL) 및 MeCN(3 mL)으로 희석하고, C18 컬럼(5 내지 50% MeCN/0.1% TFA(수성)) 상에서 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염(3.5 mg, 0.0043 mmol, 20% 수율)의 무색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.13 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.60 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.36 - 3.15 (m, 7H), 3.07 (t, *J* = 8.4 Hz,

1H), 2.97 - 2.70 (m, 2H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.18 (m, 2H), 2.16 - 1.96 (m, 3H), 1.95 - 1.70 (m, 2H). $C_{41}H_{43}N_8O_9S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 823.3; 실측값 823.4.

[0655] **실시예 24. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(4-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카르보닐)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드**

[0656] 

[0657] *단계 1: 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카르복실산*

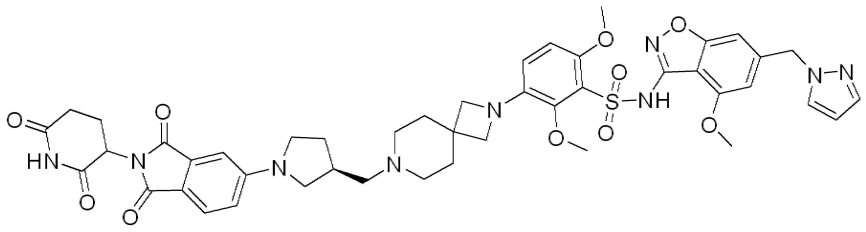
[0658] 

[0659] 1,2-디클로에탄(1 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온(10.9 mg, 0.0299 mmol)의 용액에 2-요오드옥시벤조산(55.9 mg, 0.0901 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(2 mL)으로 희석하고, 여과하고, 1:1 포화 $NaHCO_3$/포화 $Na_2S_2O_3$(수성)(3 mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성층을 DCM(3 x 3 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 물질을 DMF(1 mL)에 용해시키고, 옥손(OXONE)(18.4 mg, 0.0299 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 DMSO로 희석하고, C18 컬럼(5 내지 50% MeCN/0.1% TFA(수성)) 상에서 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염(2.0 mg, 0.0054 mmol, 18% 수율)의 황색 고형분으로서 수득하였다. $C_{18}H_{18}N_3O_6$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 372.1; 실측값 371.8.

[0660] *단계 2: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘e-3-카르보닐)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드*

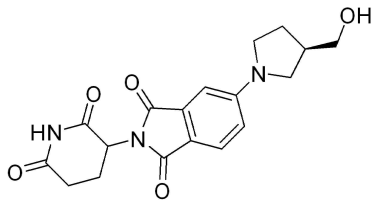
[0661] DMF(1 mL) 중 1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피롤리딘-3-카르복시산(2 mg, 0.01 mmol)의 용액에 1-[비스(디메틸아미노) 메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(5.3 mg, 0.011 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(6 mL, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. *N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]-3-피페라진-1-일벤젠-설폰아미드(3.8 mg, 0.011 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 DMSO로 희석하고 C18 컬럼(5 내지 40% MeCN/0.1% TFA(수성)) 상에서 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염(1.4 mg, 0.0017 mmol, 32% 수율)의 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 4H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.5, 5.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 3H), 3.29 - 3.15 (m, 5H), 2.97 - 2.80 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 2H). $C_{40}H_{40}N_9O_9S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 822.3; 실측값 822.2.

[0662] **실시예 25. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,6-디메톡시벤젠설폰아미드**



[0663]

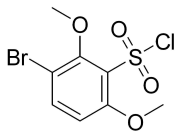
[0664] *단계 1. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)이소-인돌린-1,3-디온*



[0665]

[0666] (R)-피롤리딘-3-일메탄올을 이용하여 실시예 1, 단계 8에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{18}H_{20}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 358.1; 실측값: 358.0.

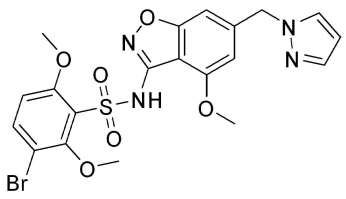
[0667] *단계 2. 3-브로모-2,6-디메톡시벤젠술포닐 염화물*



[0668]

[0669] MeCN(10 mL) 중 2,6-디메톡시벤젠-1-설포닐 염화물(490 mg, 2.07 mmol)의 용액에 *N*-브로모숙신이미드(405 mg, 2.28 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 35℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(20 mL)로 퀀칭하였다. 생성된 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(653 mg, 2.07 mmol, >99% 수율)을 수득하였다. $C_8H_8BrO_4S$ $[M-Cl]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 278.9; 실측값 279.2.

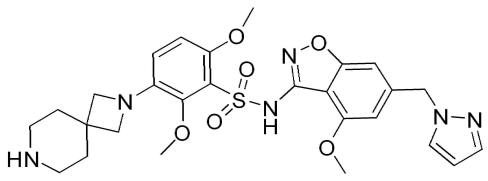
[0670] *단계 3. N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-브로모-2,6-디메톡시벤젠설폰아미드*



[0671]

[0672] 실시예 1, 단계 6에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{20}H_{20}BrN_4O_6S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 523.0; 실측값: 523.4.

[0673] *단계 4. N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시-3-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드*



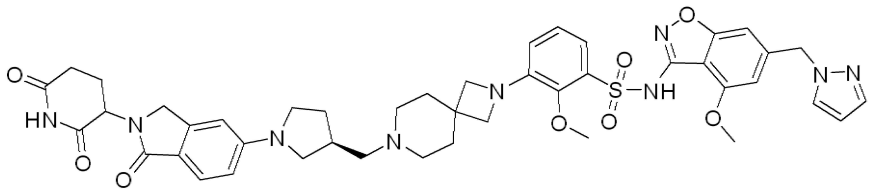
[0674]

[0675] 터트-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 1, 단계 7에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{27}H_{33}N_6O_6S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 569.2; 실측값: 569.0.

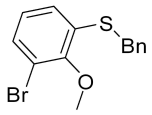
[0676] *단계 5. N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로 [3.5]노난-2-일)-2,6-디메톡시벤젠설폰아미드*

[0677] 실시예 12, 단계 2에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{45}H_{50}N_9O_{10}S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 908.3; 실측값: 908.1.

[0678] **실시예 26. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드**

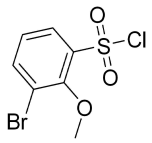
[0679] 

[0680] *단계 1. 벤질(3-브로모-2-메톡시페닐)설판*

[0681] 

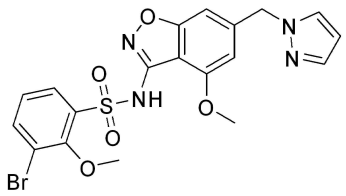
[0682] 1,4-디옥산(40 mL) 중 1,3-디브로모-2-메톡시벤젠(2000 mg, 7.52 mmol)의 용액에 벤질 메르캅탄(0.89 mL, 7.6 mmol), $Pd_2(dba)_3$(180 mg, 0.261 mmol), XantPhos(220 mg, 0.38 mmol, CAS 161265-03-8) 및 디이소프로필에틸아민(1.96 g, 15.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(40 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. TLC R_f = 0.5(석유 에테르).

[0683] *단계 2. 3-브로모-2-메톡시벤젠설포닐 염화물*

[0684] 

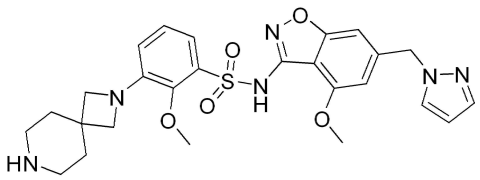
[0685] 아세트산(21 mL) 및 물 (7 mL) 중 벤질(3-브로모-2-메톡시페닐)설판(2.33 g, 7.54 mmol)의 용액에 *N*-클로로숙신이미드(4.02 g, 30.1 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(20 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. TLC R_f = 0.4 (10% EtOAc/헥산).

[0686] *단계 3. N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-브로모-2-메톡시벤젠설폰아미드*

[0687] 

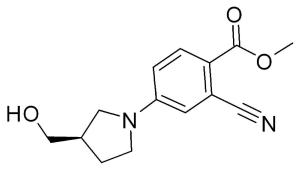
[0688] 실시예 1, 단계 6에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{19}H_{18}BrN_4O_5S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 493.0; 실측값: 493.6.

[0689] *단계 4. N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시-3-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드*

[0690] 

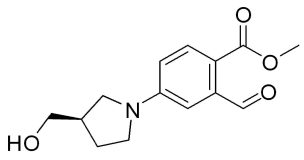
[0691] 실시예 1, 단계 7에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{26}H_{31}N_6O_5S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 539.2; 실측값: 539.0.

[0692] *단계 5. 메틸 (R)-2-시아노-4-(3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)벤조에이트*

[0693] 

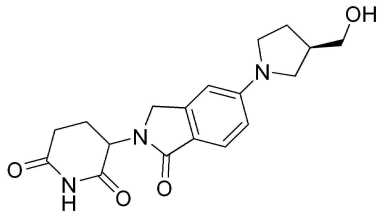
[0694] DMSO(8 mL) 중 메틸 2-시아노-4-플루오로벤조에이트(600 mg, 3.35 mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-일메탄올(508 mg, 5.02 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필-에틸아민(2.33 mL, 13.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(15 mL) 및 EtOAc(15 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(820 mg, 3.2 mmol, 94% 수율)을 황갈색 오일로서 수득하였다. $C_{14}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 261.1; 실측값: 261.0.

[0695] *단계 6. 메틸 (R)-2-포름일-4-(3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)벤조에이트*

[0696] 

[0697] 아세트산(3.82 mL, 66.9 mmol) 중 메틸 (R)-2-시아노-4-(3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)벤조에이트(870 mg, 3.34 mmol) 및 피리딘(8.11 mL, 100 mmol)의 용액에 차아인산나트륨 1수화물(3.54 g, 33.4 mmol)을 2 부분으로 나누어 첨가하였다. 레이니 니켈(589 mg, 물 중 슬러리)을 첨가하고, 반응 혼합물을 75℃에서 2시간 동안 교반하였다. 레이니 니켈(589 mg, 물 중 슬러리)을 추가로 첨가하고, 반응 혼합물을 75℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 물(10 mL) 및 EtOAc(10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. $C_{14}H_{18}NO_4$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 264.1; 실측값: 264.1.

[0698] *단계 7. 3-(5-((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온*

[0699] 

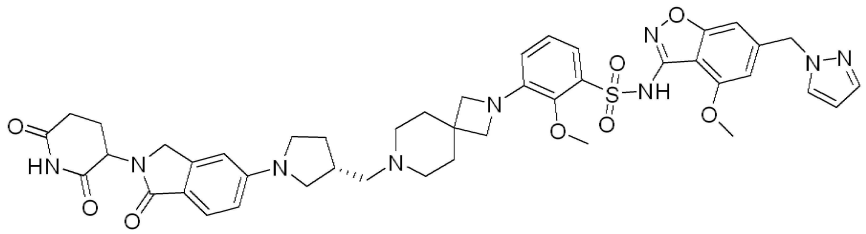
[0700] DCM(11 mL) 및 DMF(3.75 mL) 중 메틸 (*R*)-2-포름일-4-(3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)벤조에이트(880 mg, 3.34 mmol) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염화수소(660 mg, 4.01 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민

(1.16 mL, 6.68 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 10분 동안 교반하였다. 아세트산(1.91 mL, 33.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 35℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(2.13 g, 10.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 포화 $NaHCO_3$(수성)(50 mL) 및 DCM(30 mL)으로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(384 mg, 1.12 mmol, 33.5% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. $C_{18}H_{22}N_3O_4$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 344.2; 실측값: 344.1.

[0701] *단계 8. N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로 [3.5]노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드*

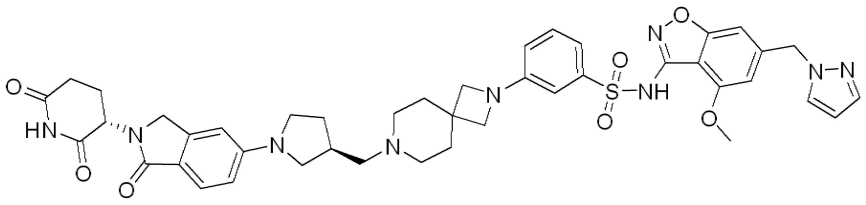
[0702] 실시예 12, 단계 2에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{44}H_{50}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 864.3; 실측값: 864.4.

[0703] **실시예 27. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*R*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드**

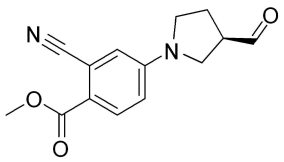
[0704] 

[0705] 실시예 26에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{44}H_{50}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 864.3; 실측값: 864.4.

[0706] **실시예 28. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드**

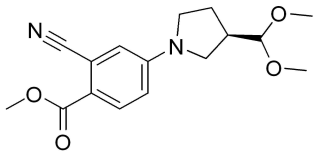
[0707] 

[0708] *단계 1. 메틸 (R)-2-시아노-4-(3-포름일피롤리딘-1-일)벤조에이트*

[0709] 

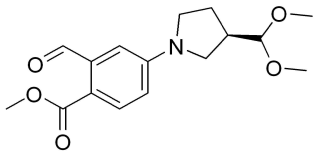
[0710] DCM(160 mL) 중 메틸 2-시아노-4-[(3*R*)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]벤조에이트(15.7 g, 60.1 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(28.1 g, 66.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10% 티오황산나트륨/8% 중탄산나트륨(수성)(160 ml)으로 퀀칭시키고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 ml)로 희석하고, DCM(150 ml)으로 추출하였다. 수성층을 여과하고 DCM(120 ml x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 $NaHCO_3$(수성)(200 ml x 2) 및 염수(200 ml)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(1.10 g, 4.26 mmol, >99% 수율)을 주황색 오일로서 수득하였다. $C_{14}H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 259.1; 실측값: 259.5.

[0711] *단계 2. 메틸 (R)-2-시아노-4-(3-(디메톡시메틸)피롤리딘-1-일)벤조에이트*

[0712] 

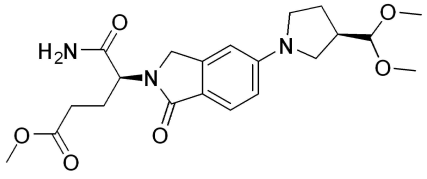
[0713] 메탄올(100 mL) 중 메틸 (*R*)-2-시아노-4-(3-포름일피롤리딘-1-일)벤조에이트(17.4 g, 67.4 mmol)의 용액에 트리메틸 오르토포름에이트(36.9 mL, 337 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산(1.28 g, 6.74 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% Na_2CO_3(수성)(170 mL)으로 퀀칭시키고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150 ml)로 희석하고 EtOAc(200 ml x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 20% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(14.1 g, 46.3 mmol, 68.8% 수율)을 주황색 오일로서 수득하였다. $C_{16}H_{21}N_2O_4$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산된 값 m/z = 305.1; 실측값: 305.6.

[0714] *단계 3. 메틸 (R)-4-(3-(디메톡시메틸)피롤리딘-1-일)-2-포름일벤조에이트*

[0715] 

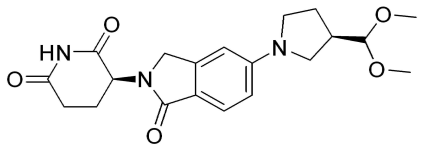
[0716] 실시예 26, 단계 4에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{16}H_{22}NO_5$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 308.1; 실측값: 308.6.

[0717] *단계 4. 메틸 (S)-5-아미노-4-(5-((R)-3-(디메톡시메틸)피롤리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트*

[0718] 

[0719] DMF(2 mL) 중 메틸 (4*S*)-4,5-디아미노-5-옥소펜타노에이트 하이드로클로라이드(0.77 g, 3.9 mmol)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.26 g, 9.76 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. DCM(10 mL) 중 메틸 4-[(3*R*)-3-(디메톡시메틸)-피롤리딘-1-일]-2-포름일벤조에이트(1.00 g, 3.25 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 아세트산(0.98 g, 16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 트리아세톡시보로하이드라이드 나트륨(1.38 g, 6.51 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(수성)(30 mL)에 붓고, DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(25 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 75% EtOAc/헵탄)로 정제하여, 표제 화합물(900 mg, 2.15 mmol, 65.9% 수율)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. $C_{21}H_{30}N_3O_6$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 420.2; 실측값: 420.6.

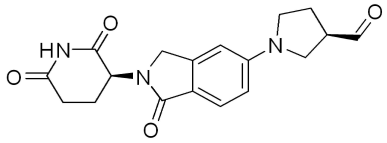
[0720] *단계 5. (S)-3-(5-((R)-3-(디메톡시메틸)피롤리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온*

[0721] 

[0722] -78℃에서 THF(18 mL) 중 메틸 (*S*)-5-아미노-4-(5-((*R*)-3-(디메톡시메틸)피롤리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-

2-일)-5-옥소펜타노에이트(900 mg, 2.15 mmol)의 용액에 THF(5 mL) 중 칼륨 터트-부톡시드(253 mg, 2.25 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl(9 mL)로 퀀칭시키고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(수성)을 이용해 혼합물의 pH를 약 6으로 조정하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(770 mg, 1.99 mmol, 92.6% 수율)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. $C_{20}H_{26}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 388.2; 실측값: 388.7.

[0723] *단계 6. (R)-1-(2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카르브알데히드*

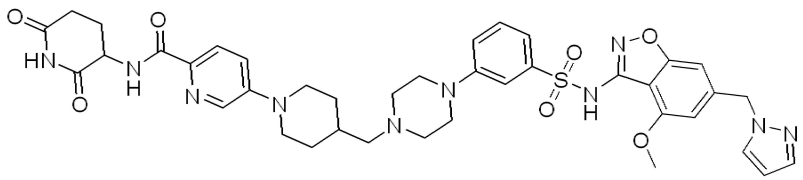
[0724] 

[0725] 0℃에서 아세톤(5 mL) 중 (*S*)-3-(5-((*R*)-3-(디메톡시메틸)피롤리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(300 mg, 0.774 mmol)의 혼합물에 2 N HCl(4.50 mL, 9.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(수성)을 이용해 반응 혼합물의 pH를 약 8로 조정하고, 물(30 ml)로 희석하고, EtOAc(30 ml x 5)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물(280 mg, 0.820 mmol, >99% 수율)을 수득하였다. $C_{18}H_{20}N_3O_4$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 342.1; 실측값: 342.6.

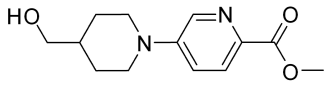
[0726] *단계 7. N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-(((S)-1-(2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로 [3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드*

[0727] 실시예 1, 단계 10에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{43}H_{48}N_9O_7S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 834.3; 실측값: 834.1.

[0728] **실시예 29. 5-(4-((4-(3-(*N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)설파모일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-*N*-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 피콜린아미드**

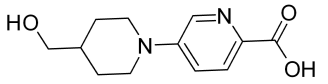
[0729] 

[0730] *단계 1. 메틸 5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜리네이트*

[0731] 

[0732] DMSO(1.6 mL) 중 메틸 5-플루오로피리딘-2-카르복실레이트(0.44 mL, 3.2 mmol)의 용액에 탄산칼륨(535 mg, 3.87 mmol) 및 4-피페리딘-메탄올(445 mg, 3.87 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 0.75시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물에 부었다. 혼합물을 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. $C_{13}H_{19}N_2O_3$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 251.1; 실측값: 2 51.0.

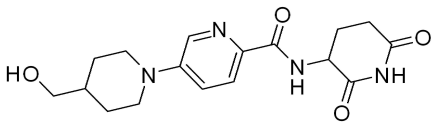
[0733] *단계 2. 5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜린산*

[0734] 

[0735] THF(5 mL) 중 메틸 5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리딘-2-카르복실레이트(807 mg, 3.22 mmol)의 용액

에 물(10 mL) 중 수산화나트륨(653 mg, 16.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반하였다. HCl(수성)(3.30 mL, 19.8 mmol, 6 N)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. $C_{12}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 237.1; 실측값: 237.0.

[0736] *단계 3. N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜린아미드*

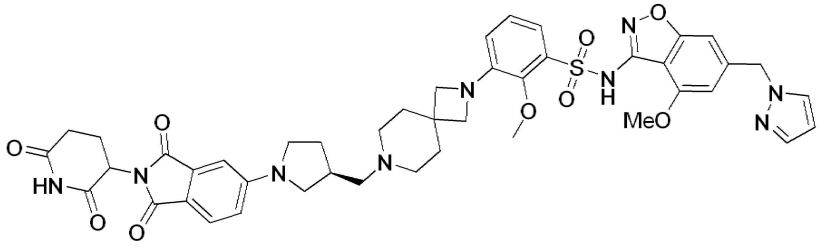
[0737] 

[0738] DCM(55 mL) 중 5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리딘-2-카르복시산(1.50 g, 5.50 mmol)(단계 2로부터)의 용액에 트리에틸아민(5.50 mL, 39.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 초음파 처리하여 미세 현탁액을 생성하였다. 1-[비스(디메틸아미노)-메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(3.14 g, 8.25 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2분 동안 교반하였다. 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염화수소(1.81 g, 11.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(476 mg, 1.37 mmol, 25.0% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. $C_{17}H_{23}N_4$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 347.2; 실측값: 347.1.

[0739] *단계 4. 5-(4-((4-(3-(N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 피콜린아미드*

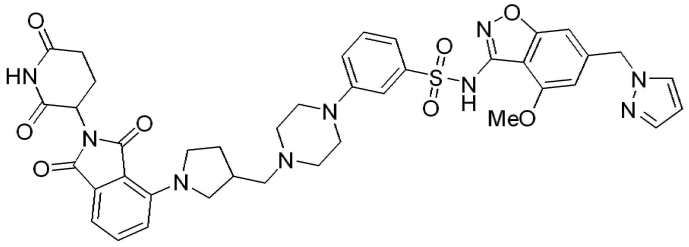
[0740] 실시예 12, 단계 2에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{39}H_{45}N_{10}O_7S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 797.3; 실측값: 797.2.

[0741] **실시예 30. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드**

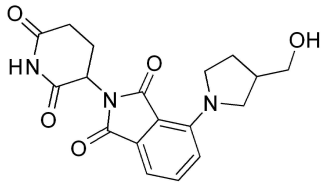
[0742] 

[0743] 3-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드(실시예 5, 단계 1로부터의 것) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((*R*)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(실시예 6, 단계 1로부터의 것)을 사용하여 실시예 12, 단계 2에 개략된 것과 유사한 절차에 의해, 표제 화합물을 합성하였다. $C_{44}H_{48}N_9O_9S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z = 878.3; 실측값: 878.2.

[0744] **실시예 31. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드**

[0745] 

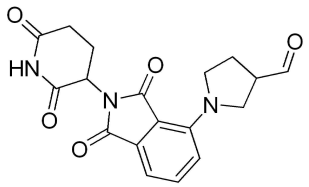
[0746] *단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온*



[0747]

[0748] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온을 사용하여, 실시예 1, 단계 8에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{18}H_{20}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z =358.1; 실측값: 358.1.

[0749] *단계 2: 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피롤리딘-3-카르브알데히드*



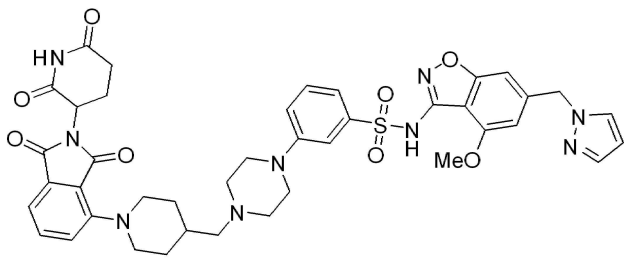
[0750]

[0751] 1,2-디클로에탄(1 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-[3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일] 이소인돌-1,3-디온(8.0 mg, 0.018 mmol)의 용액에 2-요오드옥시-벤조산(41.8 mg, 0.0675 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(2 mL)으로 희석하고, 여과하고, 1:1 포화 $NaHCO_3$/포화 $Na_2S_2O_3$(수성)(3 mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성층을 DCM(3 x 3 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(7.95 mg, 0.0224 mmol, >99% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. $C_{18}H_{18}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 356.1; 실측값 356.0.

[0752] *단계 3. N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드*

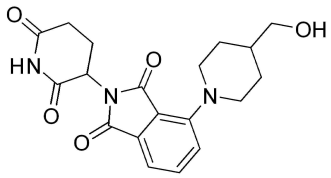
[0753] 실시예 1, 단계 10에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 5H), 3.78 - 3.54 (m, 5H), 3.33 - 3.01 (m, 7H), 2.96 - 2.71 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 1H). $C_{40}H_{42}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 808.2; 실측값 808.2.

[0754] **실시예 32. 3-[4-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-4-일]피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일]-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드**



[0755]

[0756] *단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온*

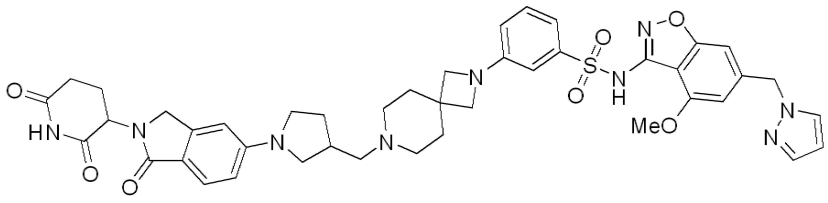
[0757] 

[0758] 실시예 1, 단계 8에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 5.05 - 4.88 (m, 1H), 3.87 - 3.68 (m, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.98 - 2.61 (m, 5H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.58 - 1.40 (m, 3H). $C_{19}H_{22}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 372.2; 실측값 372.1.

[0759] *단계 2: 3-[4-[[1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-4-일]피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤즈옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드*

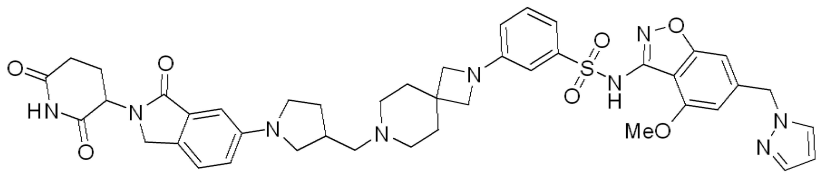
[0760] 실시예 12, 단계 2에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 5H), 3.79 - 3.58 (m, 4H), 3.20 - 3.13 (m, 6H), 3.01 - 2.77 (m, 3H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H). $C_{41}H_{44}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 822.3; 실측값 822.5.

[0761] **실시예 33. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로 [3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드**

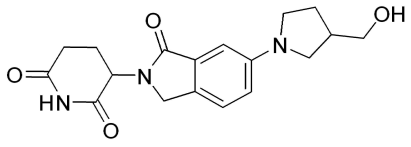
[0762] 

[0763] 실시예 1, 단계 10에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 - 6.62 (m, 3H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.04 (dd, *J* = 13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 3H), 3.36 - 3.21 (m, 5H), 3.18 - 2.94 (m, 4H), 2.94 - 2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.86 - 1.71 (m, 1H). $C_{43}H_{48}N_9O_7S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 834.3; 실측값 834.4.

[0764] **실시예 34. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로 [3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드**

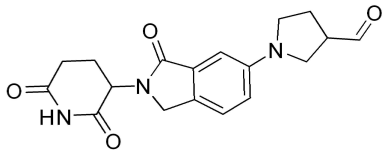
[0765] 

[0766] *단계 1. 3-(6-(3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온*

[0767] 

[0768] NMP(1 mL) 중 피롤리딘-3-일메탄올(8.49 mg, 0.0812 mmol) 및 3-(6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(20.0 mg, 0.0812 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.040 mL, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(30 mL) 및 EtOAc(30 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(50 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(26 mg, 0.076 mmol, 99% 수율)을 맑은 오일로서 수득하였다. $C_{18}H_{22}N_3O_4$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 344.2; 실측값 344.1.

[0769] *단계 2: 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘e-3-카르브알데히드*

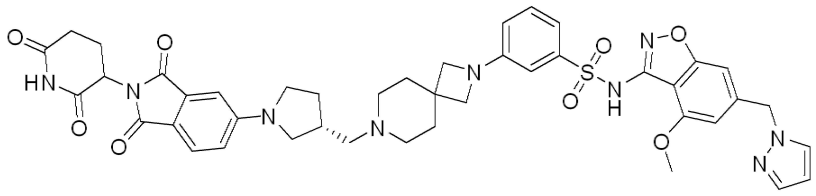
[0770] 

[0771] 실시예 31, 단계 2에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{18}H_{20}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 342.1; 실측값 341.9.

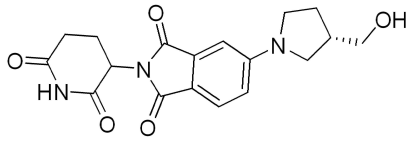
[0772] *단계 3: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)벤젠설폰아미드*

[0773] 실시예 1, 단계 10에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.09 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.36 - 3.20 (m, 3H), 3.18 - 3.00 (m, 3H), 2.99 - 2.71 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 3H), 1.86 - 1.71 (m, 1H). $C_{43}H_{48}N_9O_7S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 834.3; 실측값 834.4.

[0774] **실시예 35. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3*R*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드**

[0775] 

[0776] *단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일) 이소인돌린-1,3-디온*

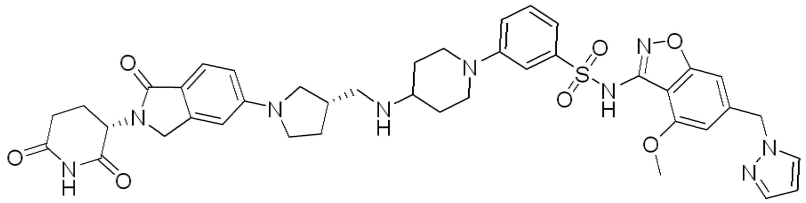
[0777] 

[0778] (S)-피롤리딘-3-일메탄올을 이용하여 실시예 1, 단계 8에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{18}H_{20}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 358.1; 실측값 358.0.

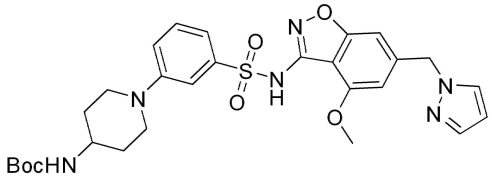
[0779] *단계 2: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(7-(((3R)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로 [3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드*

[0780] 3-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드 (실시예 5, 단계 1로부터의 것)를 사용하여, 실시예 12, 단계 2에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 3H), 3.56 - 3.49 (m, 4H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.34 - 3.15 (m, 3H), 3.14 - 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 1H). $C_{43}H_{46}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 848.3; 실측값 848.5.

[0781] **실시예 36. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(4-((((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸) 아미노)피페리딘-1-일)벤젠설폰아미드**

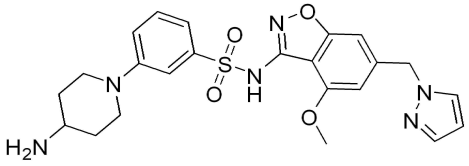
[0782] 

[0783] *단계 1: 터트-부틸 (1-(3-(N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)페닐)피페리딘-4-일)카르바메이트*

[0784] 

[0785] 1,4-디옥산(2 mL) 중 3-브로모-*N*-[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]벤젠설폰아미드(20 mg, 0.043 mmol)의 용액에 4-(*N*-boc-아미노)피페리딘(17 mg, 0.085 mmol), Cs_2CO_3(35.0 mg, 0.108 mmol), 및 RuPhos Pd G3(7.00 mg, 8.36 μmol)(CAS 1445085-77-7)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 살포하고 110℃로 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. $C_{28}H_{35}N_6O_6S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 583.2; 실측값 583.8.

[0786] *단계 2: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-아미노피페리딘-1-일)벤젠설폰아미드*



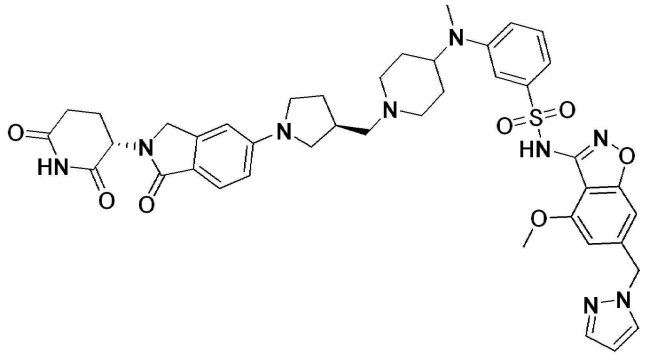
[0787]

[0788] DCM(2 mL) 중 터트-부틸 *N*-[1-[3-[[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]설파모일]페닐]피페리딘-4-일]카르바메이트(90 mg, 0.15 mmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 메탄올(3 ml)로 희석하고, 여과하고, C18 컬럼(5 내지 100% MeCN/0.1% TFA(수성)) 상에서 분취-HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염(30 mg, 0.062 mmol, 40% 수율)의 백색 고형분으로서 수득하였다. $C_{23}H_{27}N_6O_4S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 483.2; 실측값 483.6.

[0789] *단계 3: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((((S)-1-(2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)아미노)피페리딘-1-일)벤젠설폰아미드*

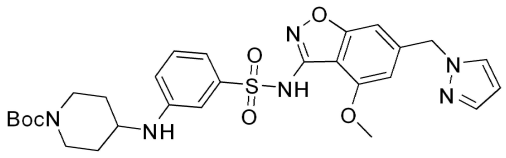
[0790] (*R*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카르브알데히드(실시예 28, 단계 6으로부터의 것)를 사용하여, 실시예 1, 단계 10에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 10.81 (brs, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.62 - 6.61 (m, 1H), 6.28 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.02 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.84 (m, 4H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.83 - 2.80 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 2.07 (m, 2H), 1.96 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H). $C_{41}H_{46}N_9O_7S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 808.3; 실측값 809.0.

[0791] **실시예 37. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸) 피페리딘-4-일)(메틸)아미노)벤젠설폰아미드**



[0792]

[0793] *단계 1: 터트-부틸 4-((3-(N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)페닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트*

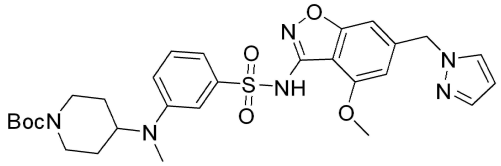


[0794]

[0795] 실시예 1, 단계 7에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{28}H_{35}N_6O_6S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 583.2; 실측값 583.8.

[0796] *단계 2: 터트-부틸 4-((3-(N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)페닐)(메틸)아*

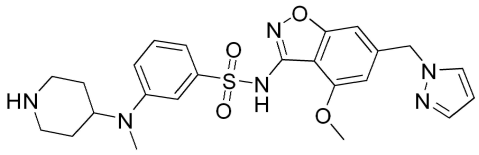
미노)피페리딘e-1-카르복실레이트



[0797]

[0798] 메탄올(1.5 mL) 중 터트-부틸 4-[3-[[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]설파모일]아닐리노]피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 0.086 mmol)의 용액에 아세트산(0.1 mL) 및 파라포름알데히드(200 mg, 2.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(90 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 물(15 mL)로 희석하고, EtOAc(15 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 분취-TLC(20:1 DCM/MeOH, R_f = 0.70)로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 0.025 mmol, 29% 수율)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. $C_{29}H_{37}N_6O_6S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 597.2; 실측값 597.8.

[0799] *단계 3: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)벤젠설폰아미드*



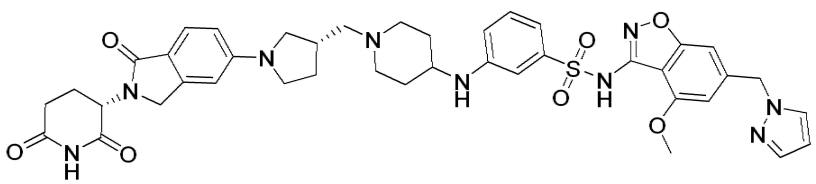
[0800]

[0801] DCM(1.5 mL) 중 터트-부틸 4-[3-[[4-메톡시-6-(피라졸-1-일메틸)-1,2-벤조옥사졸-3-일]설파모일]-*N*-메틸아닐리노]피페리딘-1-카르복실레이트(100 mg, 0.168 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(1.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, DMSO (2 ml)에 용해시키고, 여과하고, C18 컬럼(5 내지 100% MeCN/0.1% TFA(수성)) 상에서 분취-HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염(70 mg, 0.12 mmol, 68% 수율)의 백색 고형분으로서 수득하였다. $C_{24}H_{29}N_6O_4S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 497.2; 실측값 497.6.

[0802] *단계 4: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)벤젠설폰아미드*

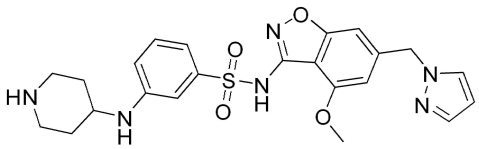
[0803] (*R*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카르브알데히드(실시예 28, 단계 6으로부터의 것)를 사용하여, 실시예 1, 단계 10에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.65 - 6.63 (m, 2H), 6.28 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.02 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 3H), 3.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.26 (m, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 3H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.83 - 1.80 (m, 2H). $C_{42}H_{48}N_9O_7S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 822.3; 실측값 822.9.

[0804] **실시예 38. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-((1-(((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸) 피페리딘-4-일)아미노)벤젠설폰아미드**



[0805]

[0806] *단계 1: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(피페리딘-4-일아미노)벤젠설폰아미드*

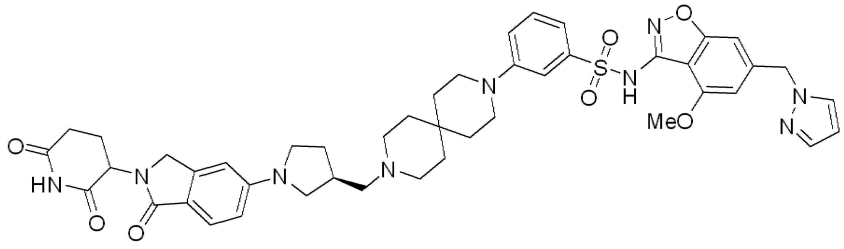
[0807] 

[0808] DCM(2 mL) 중 터트-부틸 4-((3-(*N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조 [*d*]이속사졸-3-일)설파모일)페닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(실시예 37, 단계 1로부터의 것)(101 mg, 0.173 mmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 여과하고, C18 컬럼(5 내지 100% MeCN/0.1% TFA(수성)) 상에서 분취-HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염(40 mg, 0.067 mmol, 39% 수율)의 회백색 고형분으로서 수득하였다. $C_{23}H_{27}N_6O_4S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 483.2; 실측값 483.6.

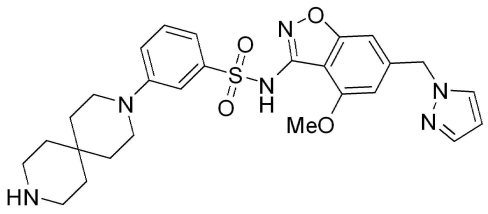
[0809] *단계 2: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아미노)벤젠설폰아미드*

[0810] (*R*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카르브알데히드(실시예 28, 단계 6으로부터의 것)를 사용하여, 실시예 1, 단계 10에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.42 - 9.35 (m, 1H), 7.86 (dd, *J* = 2.0, 0.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65 - 6.64 (m, 2H), 6.29 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.03 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 - 3.61 (m, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 3H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.76 (m, 4H), 1.68 - 1.58 (m, 2H). $C_{41}H_{46}N_9O_7S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 808.3; 실측값 809.0.

[0811] **실시예 39. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-(9-(((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)벤젠설폰아미드**

[0812] 

[0813] *단계 1: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)벤젠설폰아미드*

[0814] 

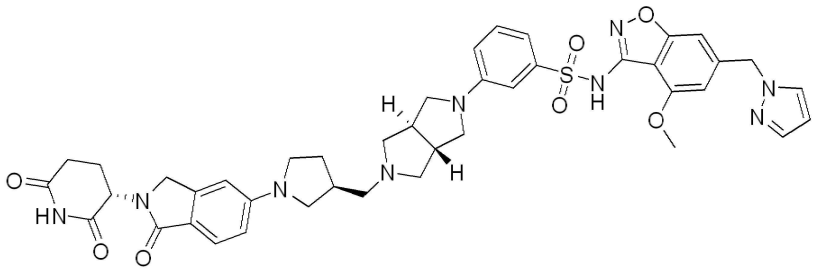
[0815] 실시예 1, 단계 8에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{27}H_{33}N_6O_4S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 537.2; 실측값 537.1.

[0816] *단계 2: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(9-(((3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-*

3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-3,9-디아자스피로[5.5] 운데칸-3-일)벤젠설폰아미드

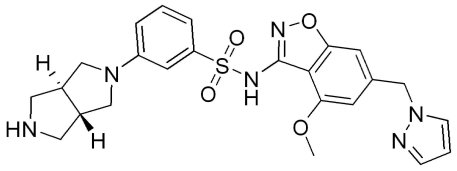
[0817] 3-(5-((*R*)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(실시예 26, 단계 5로부의 것)을 사용하여, 실시예 12, 단계 2에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 36.2 Hz, 2H), 6.58 (dq, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 2H), 6.23 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.97 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.08 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59 - 2.69 (m, 17H), 2.60 - 2.46 (m, 1H), 2.34 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.40 (m, 8H). $C_{45}H_{52}N_9O_7S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 862.4; 실측값 862.6.

[0818] **실시예 40. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-3-((3a*S*,6a*S*)-5-(((*S*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)벤젠설폰아미드**



[0819]

[0820] *단계 1: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-((3aS,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)벤젠설폰아미드*



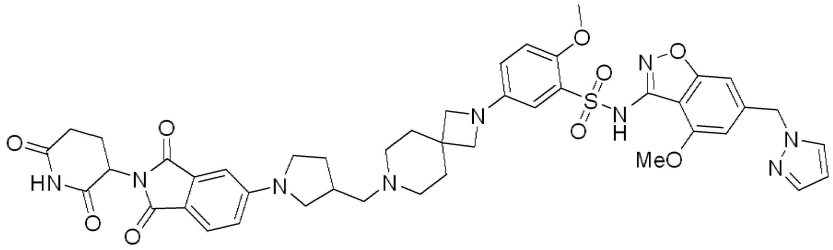
[0821]

[0822] 터트-부틸 (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트를 사용하여 실시예 36, 단계 1 내지 2에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{24}H_{27}N_6O_4S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 495.2; 실측값 495.6.

[0823] *단계 3: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-((3aS,6aS)-5-(((S)-1-(2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)벤젠설폰아미드*

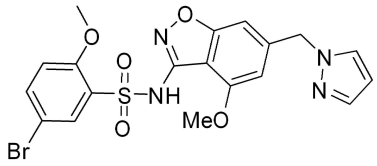
[0824] (*R*)-1-(2-((*S*)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카르브알데히드(실시예 28, 단계 6으로부터의 것)를 사용하여, 실시예 1, 단계 10에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 1.2, 0.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 2.0, 0.4 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.62 - 6.60 (m, 3H), 6.54 - 6.51 (m, 2H), 6.26 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.01 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 6H), 3.26 - 3.24 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 5H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 4H), 2.20 - 2.17 (m, 1H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H). $C_{42}H_{46}N_9O_7S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 820.3; 실측값 820.0.

[0825] **실시예 41. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-5-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드**



[0826]

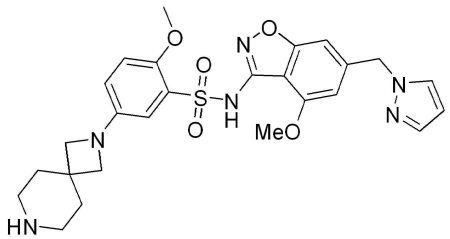
[0827] *단계 1: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-5-브로모-2-메톡시벤젠설폰아미드*



[0828]

[0829] 5-브로모-2-메톡시벤젠설포닐 염화물을 사용하여 실시예 1, 단계 6에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{19}H_{18}BrN_4O_5S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 493.0; 실측값 493.3.

[0830] *단계 2: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시-5-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤젠설폰아미드*



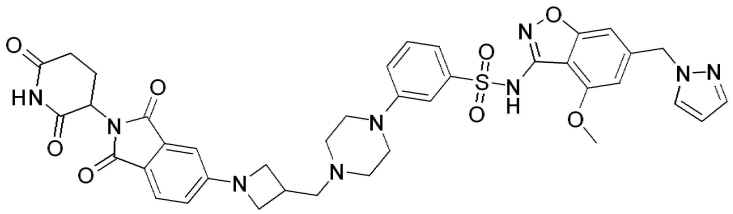
[0831]

[0832] 실시예 1, 단계 7에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{26}H_{31}N_6O_5S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 539.2; 실측값 539.0.

[0833] *단계 3: N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-5-(7-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5] 노난-2-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드*

[0834] 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카르브알데히드(실시예 1, 단계 9로부터의 것)를 사용하여, 실시예 1, 단계 10에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 3H), 6.77 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.35 - 3.16 (m, 3H), 2.92 - 2.72 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.06 - 1.89 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 1H). $C_{44}H_{48}N_9O_9S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 878.3; 실측값 878.4.

[0835] **실시예 42. *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드**

[0836] 

[0837] 실시예 1, 단계 7 내지 8 및 실시예 12, 단계 2에 개략된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 합성하였다. $C_{39}H_{40}N_9O_8S$ $[M+H]^+$에 대한 LC-MS 계산값 m/z= 794.2; 실측값 794.4.

[0838] **실시예 A. 웨스턴 블롯 KAT6A 분해 평가**

[0839] 웨스턴 블롯을 사용하여 KAT6A 분해 능력의 판독으로서 KAT6A 단백질 수준을 측정함으로써 화합물의 활성을 평가하였다. 이들 연구는 KAT6A 복제 수 증폭을 보유하는 HCC1954 세포주에서 수행하였다. 세포를 다음 배지 중 5% CO_2의 37℃ 인큐베이터에서 유지시켰다: 10% v/v FBS(Gibco, 26140-079) 및 1% 페니실린 스트렙토마이신 (Gibco, 15140-122)이 보충된 RPMI 1640, ATCCⓒ 변형(Gibco, A10491-01). 세포를 300,000 세포/웰의 밀도로 6-웰 플레이트에 시딩하고, 인큐베이터에서 밤새 부착시켰다. DMSO에 용해된 화합물을 원하는 최종 농도의 1000배로 제조하여 DMSO의 최종 백분율이 0.1%가 되도록 하였다. 24시간의 처리 후, 세포를 인산염 완충 식염수(PBS)(Corning, 21-040-CV)로 세척하고, 트립신-EDTA(Gibco, #25200-056)로 분리하고, 1500 rpm으로 5분 동안 마이크로원심분리기로 완전한 RPMI 배지에서 펠릿화하였다. 15uL PBS에 재현탁하여 세포 펠릿으로부터 단백질을 추출하고4% SDS, 1x 프로테아제 및 포스파타제 억제제, 및 1 mM PMSF(Cell Signaling Technology, #8553S)로 구성된 용해 완충액을 첨가하였다. 용해물을 균질화기 컬럼(Omega Biotek, #HCR003)에 옮기고 12,000 rpm에서 1.5분 동안 원심분리하였다.

[0840] 균질화된 용해물을 제조사 지침에 따라 BCA 검정(ThermoScientific, Pierce BCA 단백질 검정, #23223, #23224)에 의해 정량화하였다. 그런 다음, 샘플을 4x Laemmli 완충액(Biorad, #1610747)에서 1x 용액으로 희석하고, 이를 95℃에서 5분 동안 끓였다. KAT6A 단백질 발현을 평가하기 위해, 샘플을 26 웰 겔(Biorad, 4 내지 15% 기준 TGX Precast 겔, #5671085) 상에서 약 1시간 동안 120V에서 실행하였다. Trans-Blot Turbo Transfer 시스템(Biorad)을 사용하여 단백질을 저형광 PVDF 막(Millipore Sigma, #IPFL00010)으로 옮겼다. 그런 다음, 막을 iBind Flex 웨스턴 장치(Thermofisher, SLF2000)를 사용하여 제조사 권장 조건에서 KAT6A(Cell Signaling Technology, #78462) 및 GAPDH(Cell Signaling Technology, #5174S) 일차 및 형광 태그된 이차 항체(LI-COR, IRDye 800CW 염소 항-토끼 #926-32211; IRDye 680RD 염소 항-마우스 #926-68070)로 프로브(probe)하였다. 막을 물에서 간단히 세척하고 LI-COR Odyssey CLx로 스캔하였다. 밴드의 정량화는 Image Studio Ver 5.2.를 사용하여 평가하여 KAT6A 발현을 GAPDH 로딩 대조군에 대해 정규화하고 KAT6A 발현을 DMSO에서 관찰된 백분율로서 나타내었다.

[0841] 결과를 하기 표 3에 요약하였다.

표 3

[0842] **0.1 μM에서의 KAT6A 분해**

실시예	분해(%)
1	++
2	++
3	+
4	++
5	+++
6	++
7	+++
8	+++
9	+
10	++
11	++

[0843] 표 3에서, "+"는 0 < 분해(%) ≤ 50의 분해(%) 값을 나타내고; "++"는 50 < 분해(%) ≤ 75의 분해(%)를 나타내고; "+++"는 > 75의 분해(%) 값을 나타낸다.

[0844] **실시예 B. HiBit KAT6A 분해 평가**

[0845] 화합물의 분해 활성은 HiBiT 시스템을 사용하여 KAT6A 단백질의 수준을 측정함으로써 평가하였다. 이들 연구는 HiBit 태그된 KAT6A를 갖는 HeLa 세포에서 수행하였다. 세포를 10% v/v FBS(Gibco, 26140-079) 및 1% 페니실린 스트렙토마이신이 보충된 EMEM(ATCC, 30-2003)에서 5% CO_2의 37℃ 인큐베이터에서 유지시켰다. 세포를 2,000 세포/웰의 밀도로 384-웰 플레이트에 시딩하였다. DMSO에 용해된 화합물을 9-점 연속 희석에 첨가하였다. 18시간의 처리 후, 제조사의 지침에 따라 Nano-Glo® HiBiT Lytic Detection 시스템(Promega 카탈로그 번호 N3030)을 사용하여 KAT6A 수준을 측정하였다. 멀티모드 플레이트 판독기(Envision 2105, Perkin Elmer)를 사용하여 발광 신호를 측정하였다. 발광 값을 배경 및 DMSO 대조군으로 정규화하여 각 조건에 대한 KAT6A를 정량화하였다. 결과를 분석하고, 4-파라미터 로지스틱 곡선 피팅을 사용하여 DC_{50} 및 D_{max} 값을 수득하였다. 결과를 하기 표 4에 요약하였다.

표 4

[0846] **HiBit KAT6A 분해**

실시예	DC_{50}	D_{max}
1	C	B
2	D	C
3	B	B
4	B	A
5	A	A
6	B	B
7	A	A
8	B	B
9	B	B
10	D	C
11	B	B
12	A	B
13	B	B
14	A	B
15	A	B
16	A	A
17	D	C
18	D	C
19	B	B
20	A	A
21	C	B
22	A	B
23	D	C
24	D	D
25	A	A
26	A	A
27	A	A
28	A	A
29	D	C
30	A	A
31	C	B
32	B	B
33	A	A
34	A	B
35	A	B
36	B	A
37	A	B

38	B	B
39	A	A
40	A	A
41	A	B
42	B	B

[0847] 표 4의 DC_{50} 열에서, "A"는 DC_{50} < 10 nM을 나타내고; "B"는 10 nM ≤ DC_{50} < 100 nM을 나타내고; "C"는 100 nM ≤ DC_{50} < 1000 nM을 나타내며; D는 DC_{50}이 스크리닝 파라미터로 인해 계산되지 않았음을 나타낸다. 표 4의 D_{max} 열에서, "A"는 D_{max} > 75%를 나타내고; "B"는 50% < D_{max} ≤ 75%를 나타내고; "C"는 25% < D_{max} ≤ 50%를 나타내고; D는 D_{max} ≤ 25%를 나타낸다.

[0848] 본 발명의 다수의 구현예를 설명하였지만, 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 구현예를 제공하기 위해 기본 실시예가 변경될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범주는 예로서 표현된 특정 구현예보다는 첨부된 청구범위에 의해 정의되어야 한다는 것을 이해할 것이다.