

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2022-0112273
(43) 공개일자 2022년08월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7022322
- (22) 출원일자(국제) 2020년12월03일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년06월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/063176
- (87) 국제공개번호 WO 2021/113557
국제공개일자 2021년06월10일
- (30) 우선권주장
62/943,720 2019년12월04일 미국(US)
63/010,524 2020년04월15일 미국(US)
- (71) 출원인
누릭스 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트
205, 1700 오웬스 스트리트
- (72) 발명자
샌즈 아서 티.
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트
205, 1700 오웬스 스트리트
- (74) 대리인
특허법인한얼

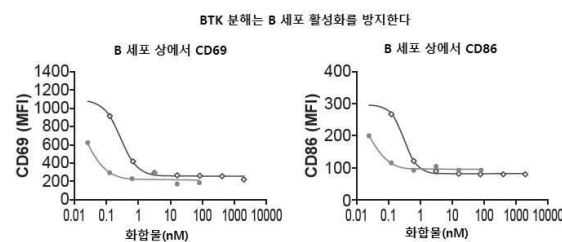
전체 청구항 수 : 총 122 항

(54) 발명의 명칭 유비퀴틴 프로테오솜 경로를 통해 BTK를 분해하기 위한 이작용성 화합물

(57) 요약

본 개시내용은 유비퀴틴 단백질분해 경로를 통해 BTK를 분해하는데 유용한 화합물에 관한 것이다. 설명은 또한 상기 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 다양한 질환, 상태, 또는 장애의 치료시 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)

A61K 31/497 (2013.01)

A61K 31/4985 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 417/14 (2013.01)

C07D 487/04 (2022.08)

C07D 498/10 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

이를 필요로 하는 대상체(subject)에게 이작용성 화합물(bifunctional compound)의 양을 경구 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 자가면역 질환(autoimmune disease) 또는 암(cancer)을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 여기서 상기 이작용성 화합물은 브루톤스 타이로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase)의 단백질분해성 분해(proteolytic degradation)를 유도할 수 있고, 여기서 상기 양은 자가면역 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는데 효과적인 양인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 암이 고형 종양(solid tumor)을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 암이 B 세포 악성종양(B cell malignancy)인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 암이 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL), 소 림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma; SLL), 변환된 CLL(transformed CLL) 또는 라이터 변환(Richter's transformation), 소 세포 림프종(small cell lymphoma), 소포 림프종(follicular lymphoma; FL), 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma), 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma; MCL), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma; MZL), 발텐스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia; WM), 중추 신경계 림프종(central nervous system(CNS) lymphoma), 전이성 흑색종(metastatic melanoma), 두부 및 경부의 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma of the head and neck; HNSCC), 비-소 세포 폐 암(non-small cell lung cancer; NSCLC), 백금-내성 상피 난소 암(platinum-resistant epithelial ovarian cancer; EOC), 위 암(gastric cancer), 전이성 거세-내성 전립선 암(metastatic castrate-resistant prostate cancer; mCRPC), 삼중-음성 유방 암(triple-negative breast cancer; TNBC), 근육-침입성 요도 암(muscle-invasive urothelial cancer), 중피종(mesothelioma), 자궁경부 암(cervical cancer), 미세부수체 안정성 결장직장 암(microsatellite stable colorectal cancer; MSS CRC), 및 다중 골수종(multiple myeloma; MM)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 자가면역 질환이 이식체-대-숙주 질환(graft-versus-host disease; GVHD), 급성 이식체-대-숙주 질환(acute graft-versus-host disease), 및 면역 혈소판감소성 자반증(immune thrombocytopenic purpura; ITP)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 C481 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 갖는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 이브루티닙-내성인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 C481 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 갖고 암이 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL)인, 방법.

청구항 9

이를 필요로 하는 대상체에게 이작용성 화합물의 양을 경구 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비장세포 브루톤스 타이로신 키나제(splenocyte Bruton's tyrosine kinase)를 분해하는 방법으로서, 여기서 상기 이작용성 화합물은 브루톤스 타이로신 키나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있고, 여기서 상기 양은 대상체에서 비장세포 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 브루톤스 타이로신 키나제가 C481 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제인, 방법.

청구항 11

이를 필요로 하는 대상체에게 이작용성 화합물의 양을 경구 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 B 세포 활성화를 예방하는 방법으로서, 여기서 상기 이작용성 화합물은 브루톤스 타이로신 키나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있고, 여기서 상기 양은 B 세포 활성화를 방지하는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, B 세포가 CD69 및/또는 CD86을 발현하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 이작용성 화합물이 대상체에게 0.1 내지 500 mg/kg의 용량(dose)에서 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 이작용성 화합물이 대상체에게 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg, 450 mg/kg, 600 mg/kg, 800 mg/kg, 및 1000 mg/kg으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 용량에서 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 이작용성 화합물이 1일 당 1, 2, 3, 또는 4회 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 이작용성 화합물이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 이작용성 화합물이 주기적으로 투여되는, 방법.

청구항 18

C481S 브루톤스 타이로신 키나제를 발현하는 세포를 C481S 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는데 효과적인 이작용성 화합물의 양과 접촉시키는 단계를 포함하여, C481S 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 방법이 시험관 내(*in vitro*)인, 방법.

청구항 20

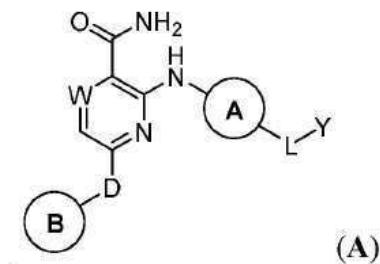
제18항에 있어서, 방법이 생체 내(*in vivo*)인, 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, C481S 브루톤스 타이로신 키나제를 발현하는 세포를 C481S 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는데 효과적인 이작용성 화합물의 양과 접촉시키는 단계가 이를 필요로 하는 대상체 내에서 이루어지는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 이작용성 화합물이 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:



상기 화학식 (A)에서,

W는 CH 또는 N이고;

D는 결합 또는 -NH-이고;

환 A는 페닐, 9 내지 10원의 비사이클릭 아릴, 5 내지 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 9 내지 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 환 A의 모노사이클릭 헤테로사이클 및 비사이클릭 헤테로아릴 각각은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 지니고, 여기서 환 A는 할로, -CN, -COOH, NH₂, 및 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

환 B는 페닐, 5 내지 6원의 헤테로아릴, 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬, 또는 8 내지 10원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클이고, 여기서 환 B는 임의 치환되고, 여기서 환 B의 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자이고;

L은 -X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-이고;

X¹은 결합, -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, -(O-CH₂-CH₂)_m-, -O(C₆H₄)-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, -C₁₋₅ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 또는 융합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X¹의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 -CH₃로 임의 치환되고;

X²는 결합, -(O-CH₂-CH₂)_n-, -(CH₂-CH₂-O)_n-, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, -C₁₋₅ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고;

X³는 결합, -C₁₋₈ 알킬-, $\text{—C}\equiv\text{C—}$, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, -N(R)-C(O)-, -(O-CH₂-CH₂)_p-, -(CH₂-CH₂-O)_p-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH₃로 임의 치환되고;

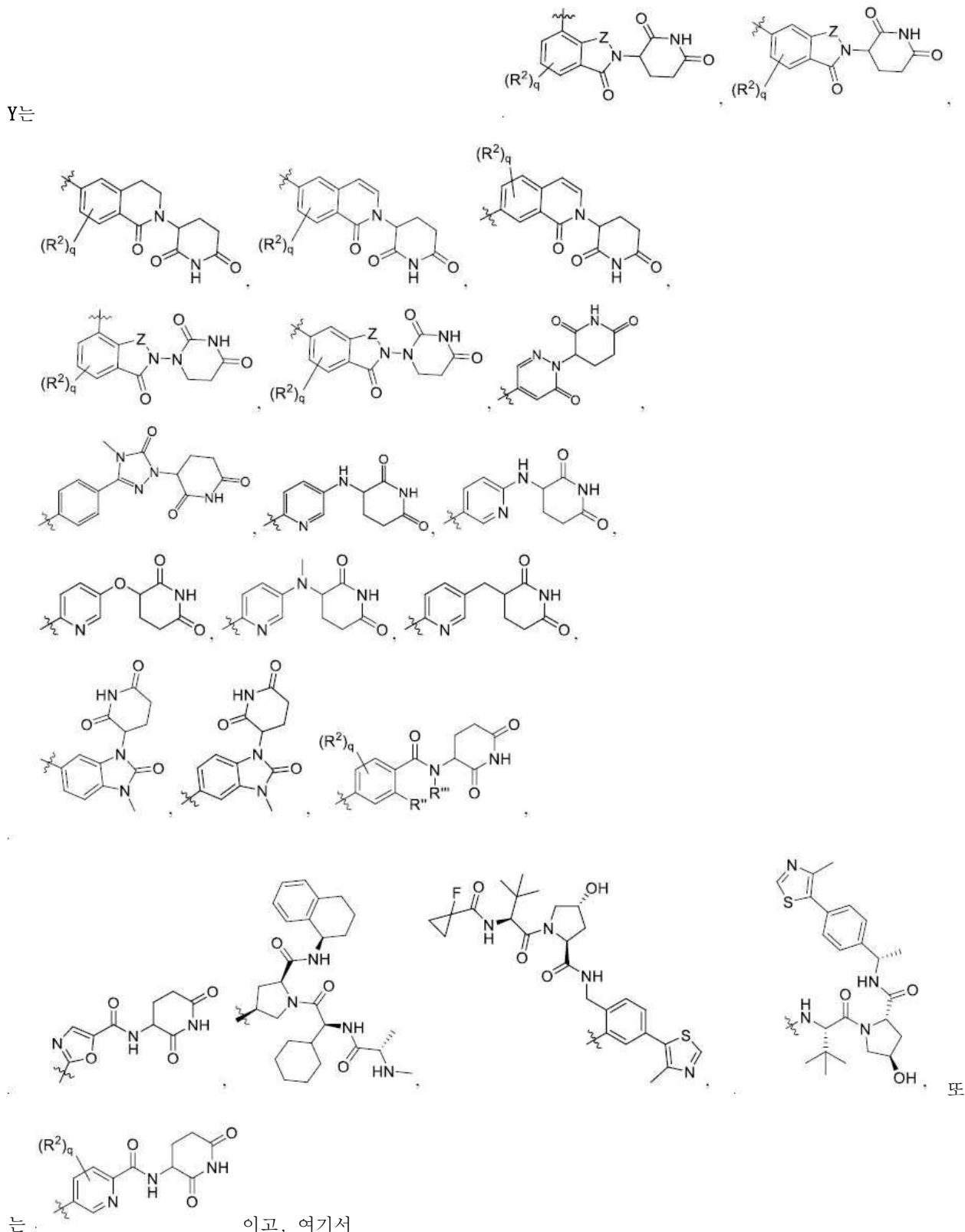
X⁴는 결합, -CH₂-CH₂-N(R)-, -N(R)-, -C₁₋₄ 알킬-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 카보사이클, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고;

X⁵는 결합, -C₁₋₄ 알킬-, -N(R)-, -O-, -C(O)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고;

각각의 R은 독립적으로 수소 또는 -C₁₋₃ 알킬이고;

m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3으로부터의 정수이고;

Y는



는 이고, 여기서

각각의 R^2 는 독립적으로 할로, -CN, 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, 여기서 각각의 C_{1-4} 알킬은 할로, -CN, -COOH, -COONH₂, -NH₂, 또는 -CF₃의 3개 이하의 예로 임의로 및 독립적으로 치환되고,

각각의 R'' 및 R''' 는 독립적으로 수소이거나, 이들이 부착된 원자와 함께, 5 내지 6원의 부분 불포화되거나 완전히 불포화된 벤조융합된(benzofused) 헤테로사이클을 형성하고;

각각의 Z 는 $-C(R^A)_2-$ 또는 $-C(O)-$ 이고;

각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고;

q 는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 23

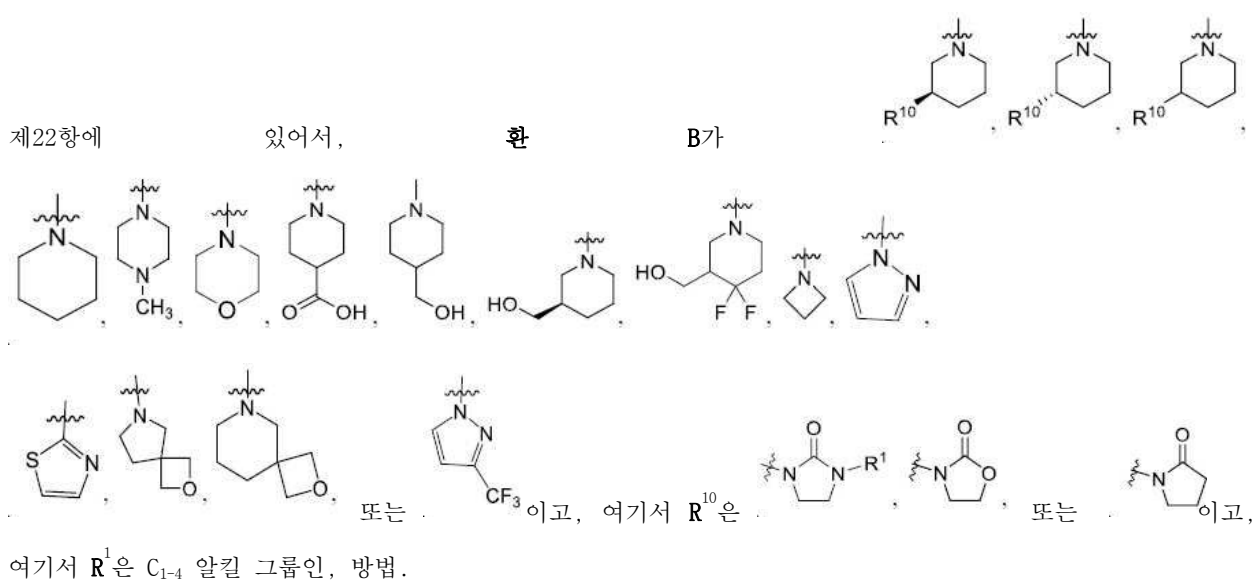
제22항에 있어서, **환 B**가 1 내지 2개의 질소 원자를 갖는 임의 치환된 5 내지 6원의 헤테로사이클로알킬인, 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, **환 B**가 N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5 내지 6원의 헤테로아릴인, 방법.

청구항 25

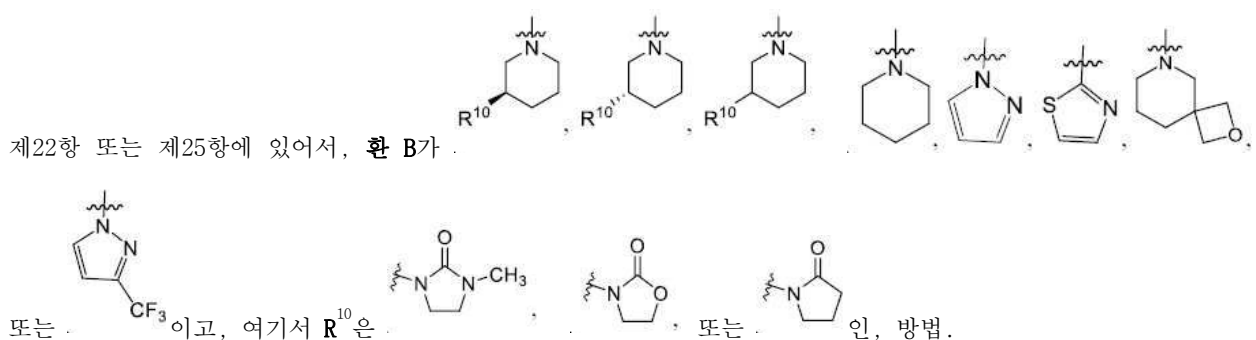
제22항에 있어서, **환 B**가



여기서 R^1 은 C_{1-4} 알킬 그룹인, 방법.

청구항 26

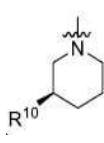
제22항 또는 제25항에 있어서, **환 B**가



인, 방법.

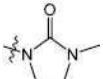
청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, **환 B**가

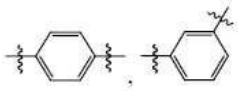
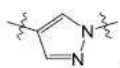
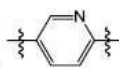
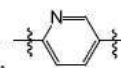
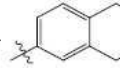
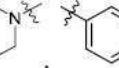


인, 방법.

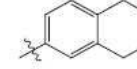
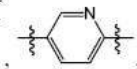
청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 이 인, 방법.

청구항 29

제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 환 A가 , , , , , , 또는 이고, 여기서 환 A'는 환 A가 융합된 페닐 환과 함께 9 내지 10원의 비사이클릭 아릴 또는 9 내지 10원의 비사이클릭 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 비사이클릭 헤테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 방법.

청구항 30

제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 환 A가 , , 또는 인, 방법.

청구항 31

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 , X^2 , 및 X^5 중 적어도 하나가 $-N(R)-$, $-C(O)-N(R)-$, 또는 $-CH_2-$ 인, 방법, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 32

제22항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 $-C(O)-N(R)-$ 인, 방법.

청구항 33

제22항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 가 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-인, 방법, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제22항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, X^3 이 결합, $-C\equiv C-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, 또는 $-N(R)-$ 인, 방법.

청구항 35

제22항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, X^4 가 결합, $-CH_2-$, 또는 $-N(R)-$ 인, 방법.

청구항 36

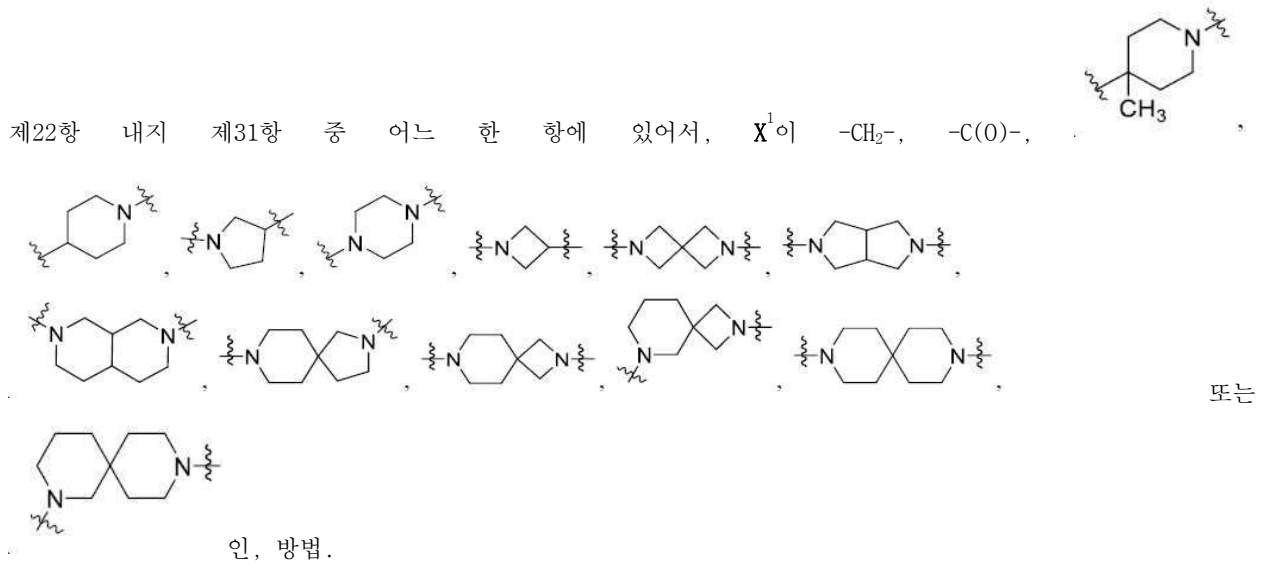
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, X^5 가 결합인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 37

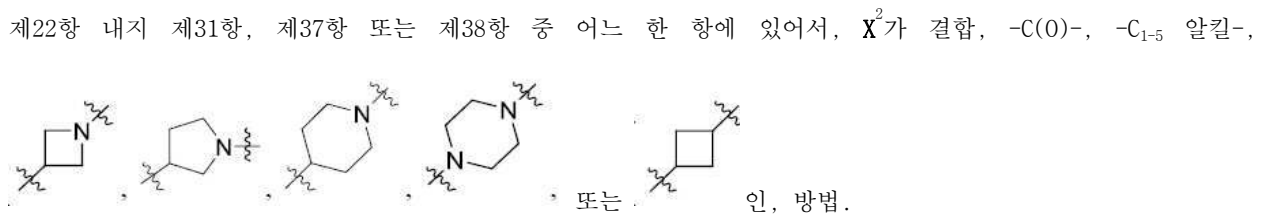
제22항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 이고, m 이 1이고, X^2 가 $-C(O)-N(R)-$ 인, 방

법.

청구항 38



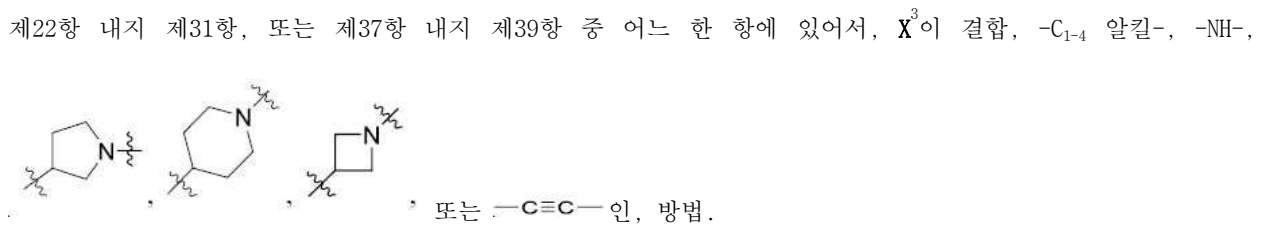
청구항 39



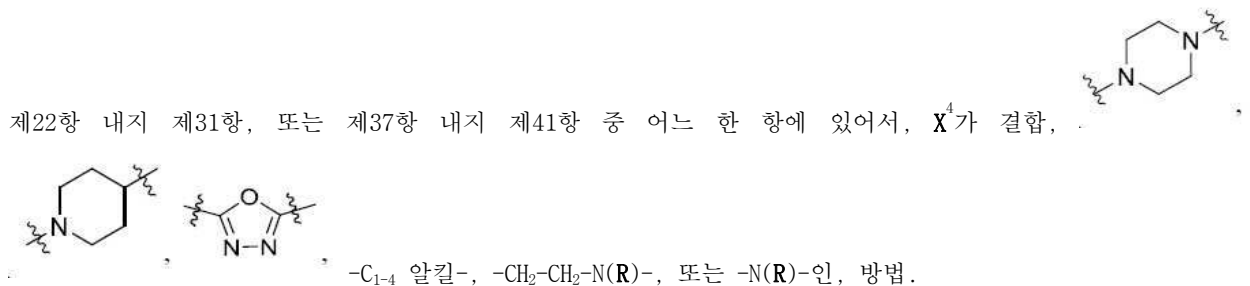
청구항 40

제22항 내지 제31항, 또는 제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, X^3 이 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 $-N(R)-$ 인, 방법.

청구항 41



청구항 42

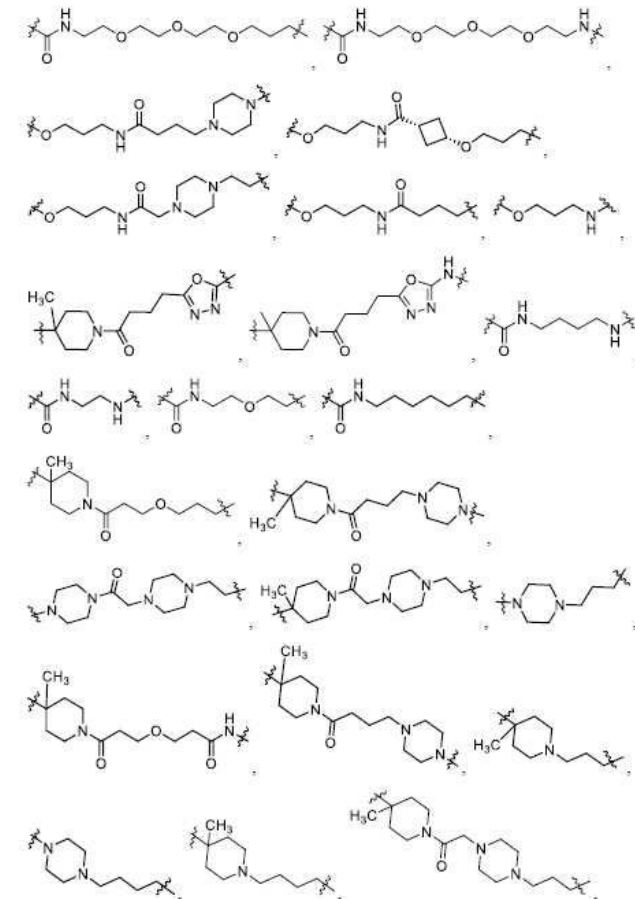
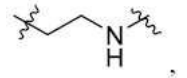


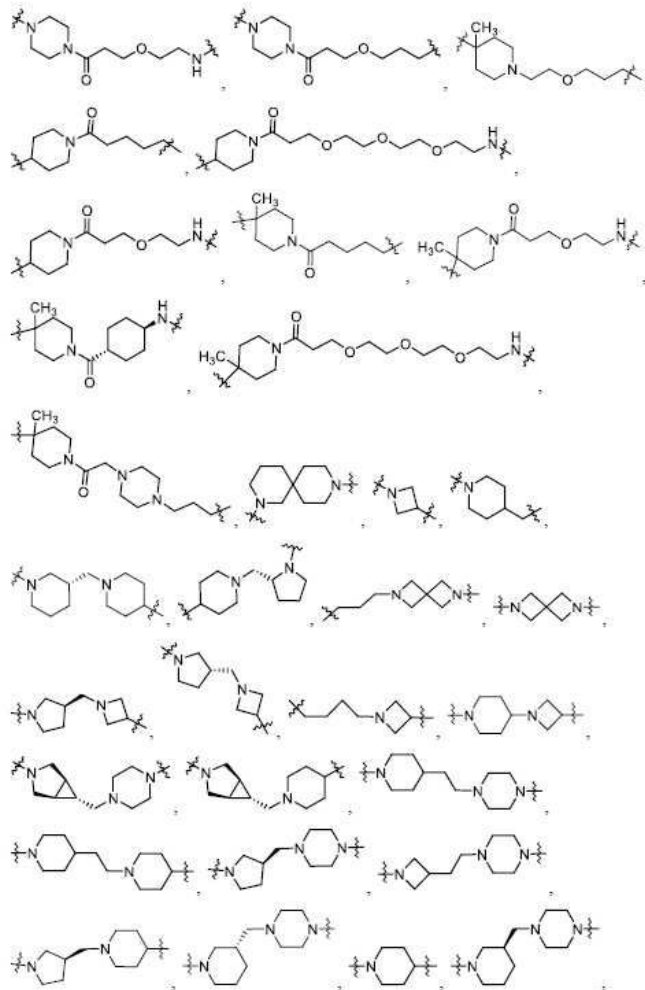
청구항 43

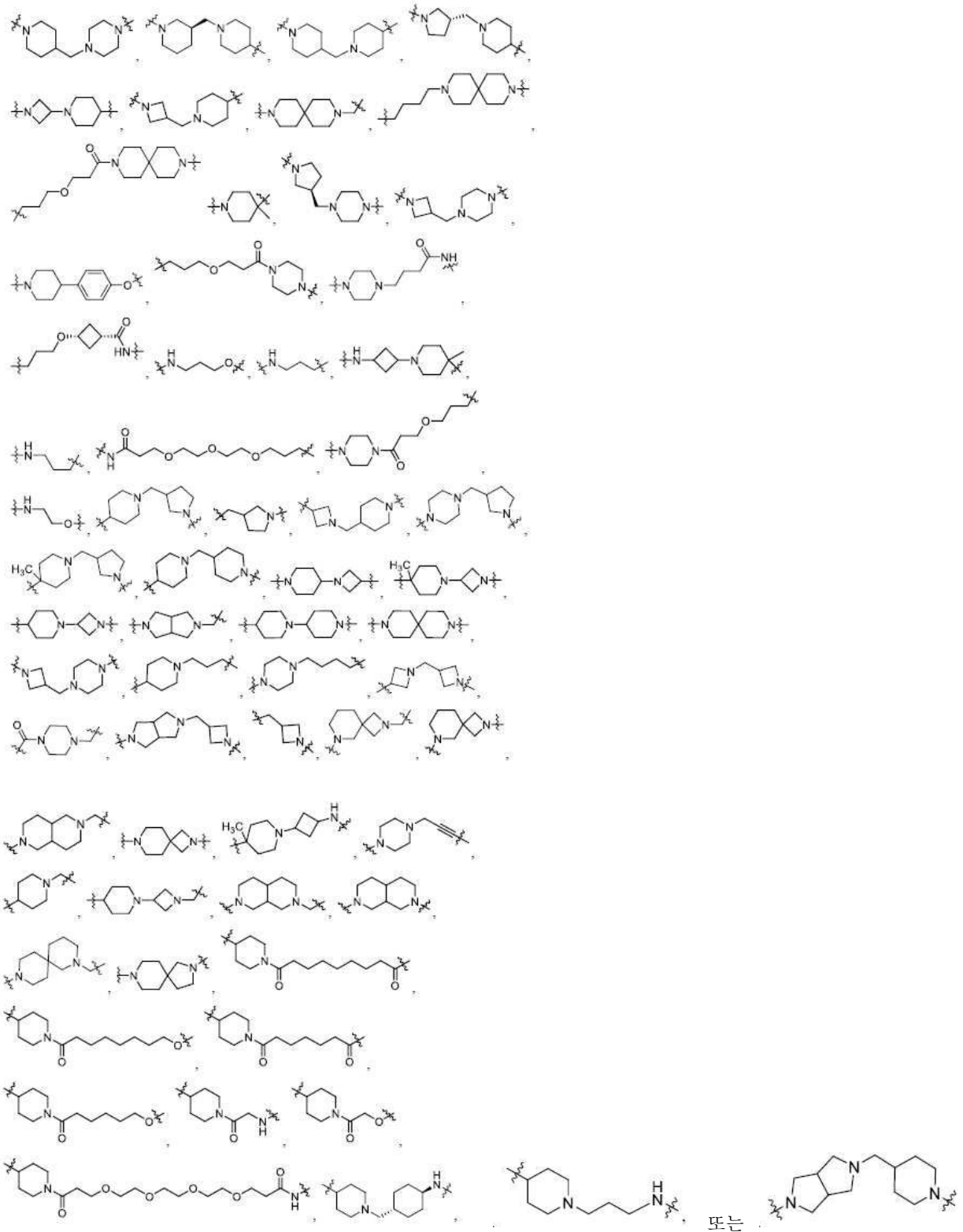
제22항 내지 제31항, 또는 제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, X^5 가 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$ 인, 방법.

청구항 44

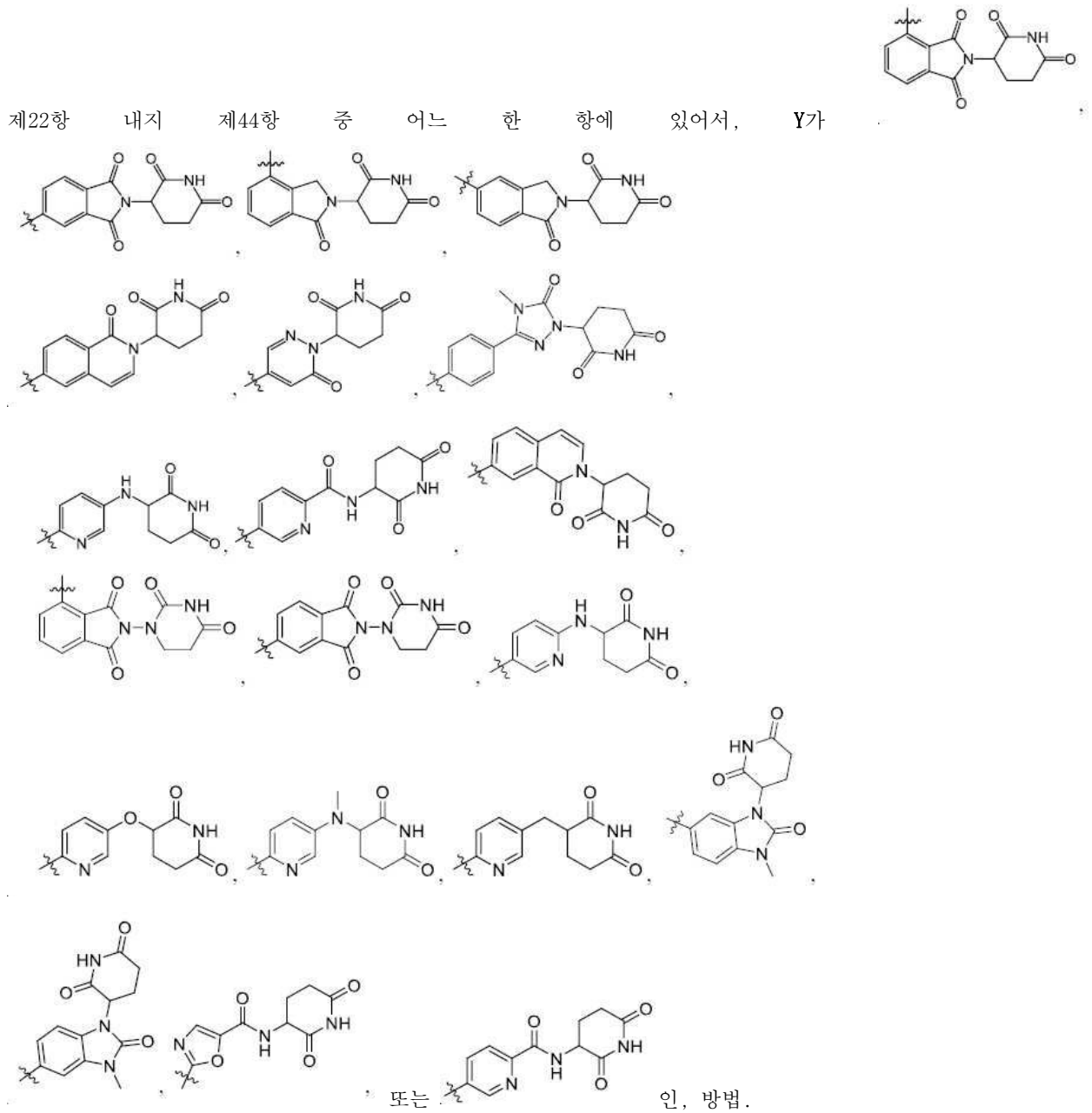
제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, L이







청구항 45



청구항 46

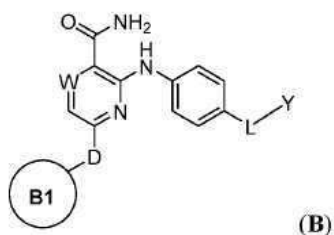
제22항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, W가 N인, 방법.

청구항 47

제22항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, D가 결합인, 방법.

청구항 48

제22항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (B)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:



상기 화학식 (B)에서

W는 CH 또는 N이고;

D는 결합 또는 -NH-이고;

환 B1은 4 내지 6원의, 완전 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 8 내지 10원의, 완전 포화된, 스피로 비사이클릭 헤테로사이클이고, 여기서 **환 B1**은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 할로, -CH₃, -CF₃, -C(O)OH, -CH₂OH로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환되거나, 옥소로 임의 치환되고 N 또는 O로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로사이클로알킬이고;

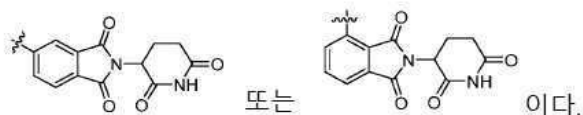
$$L_{\frac{\circ}{\cup}} = -X^1 - X^2 - X^3 - \circ | \underline{\text{고}};$$

X^1 은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 또는 융합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$ 로 임의의 치환되고;

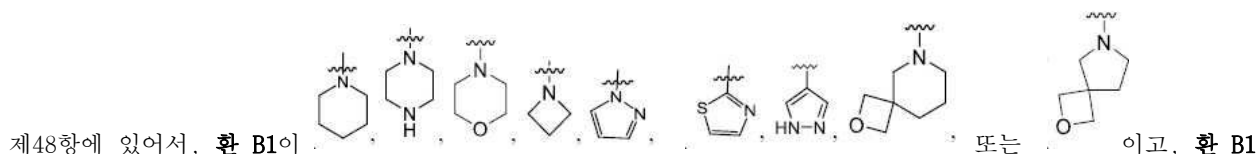
X^2 는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고;

X^3 은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의의 치환되고; 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

m , n , 및 p 의 각각은 독립적으로 1 내지 3으로부터의 정수이고;

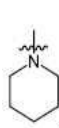
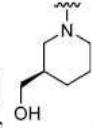
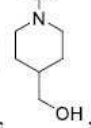
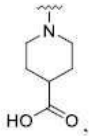
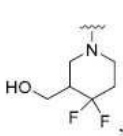
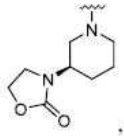
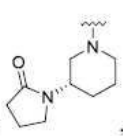
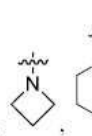
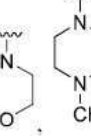
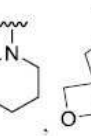
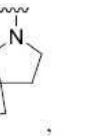
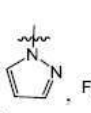
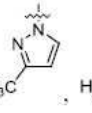
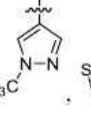
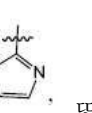
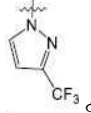

$$Y \stackrel{\sim}{=} \mathbb{A}^1$$

청구항 49

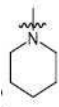


이 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, 불소,  및  로 부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환되는, 방법.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, **환** B1이 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 또는  인, 방법.

청구항 51

제48항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, **환** B1이  또는  인, 방법.

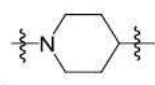
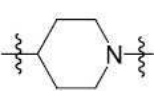
청구항 52

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 , , , , , , , , , , , 또는  인, 방법.

청구항 53

제48항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 가 결합, $-\text{C}_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인, 방법.

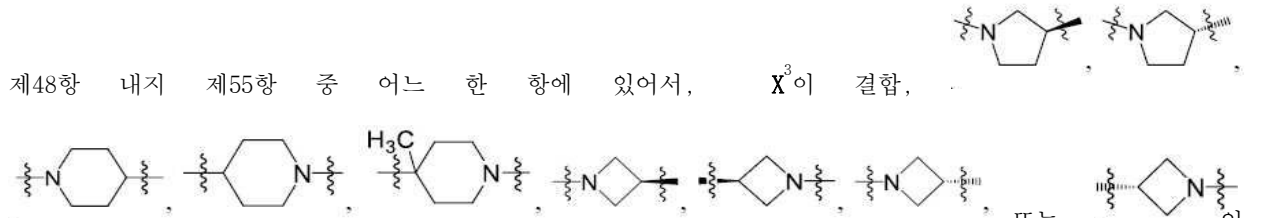
청구항 54

제48항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 가 결합, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬-, $-\text{C}(\text{O})-$, , 또는  인, 방법.

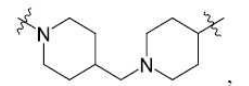
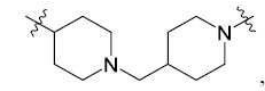
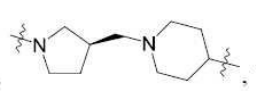
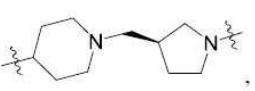
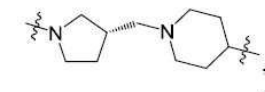
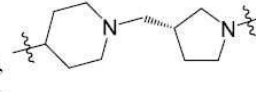
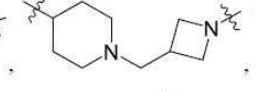
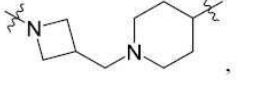
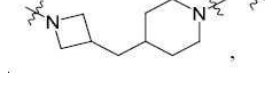
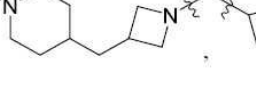
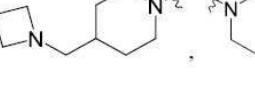
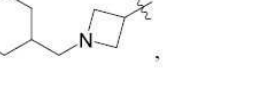
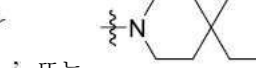
청구항 55

제48항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, X^3 이 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬 이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되는, 방법.

청구항 56

제48항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, X^3 이 결합, , 또는 인, 방법.

청구항 57

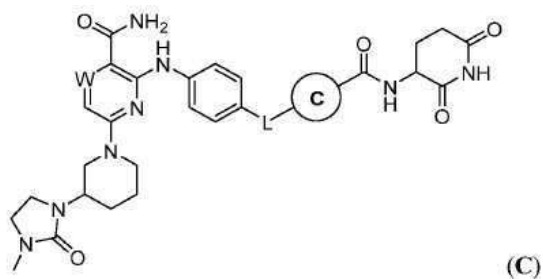
제48항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, L이 , , , , , , , , , , , , 또는 , 인, 방법.

청구항 58

제48항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, W가 N이고 D가 결합인, 방법.

청구항 59

제22항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:



상기 화학식 (C)에서,
W는 CH 또는 N이고;

환 C는 페닐, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 5 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클이고, 여기서 환 C의 페닐 및 헤테로사이클의 각각은 임의 치환되고;

L은 $-X^1-X^2-X^3-$ 이고;

X^1 은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O-(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 및 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬의 각각은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고;

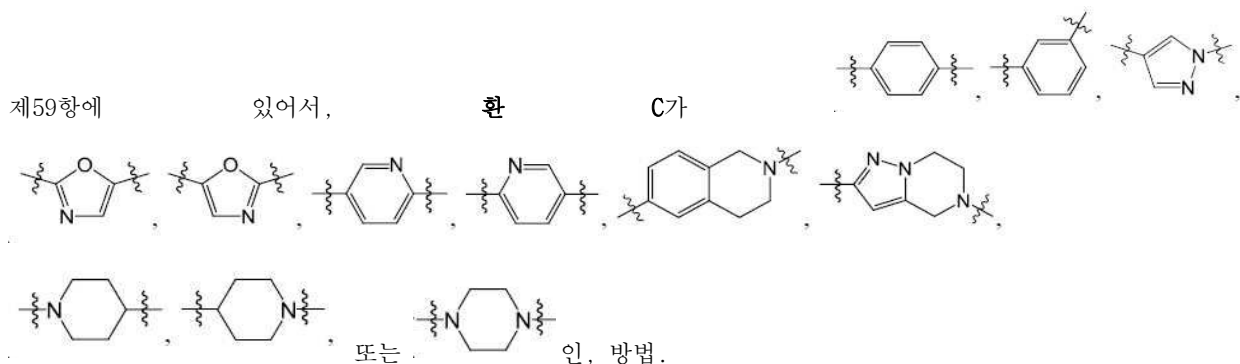
X^2 는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고;

X^3 은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고;

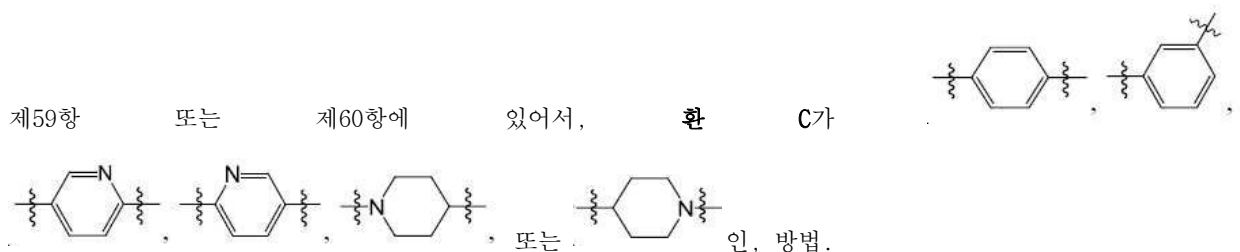
각각의 R은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

m, n, 및 p의 각각은 독립적으로 0 내지 3으로부터의 정수이다.

청구항 60



청구항 61

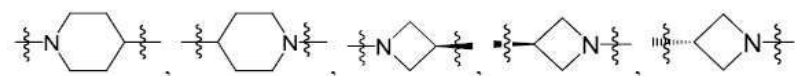


청구항 62

제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인, 방법.

청구항 63

제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이



또는 인, 방법.

청구항 64

제59항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 가 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인, 방법.

청구항 65

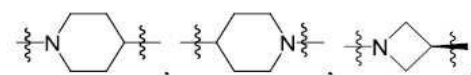
제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 가 결합 또는 $-C_{1-3}$ 알킬-인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 66

제59항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, X^3 이 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되는, 방법.

청구항 67

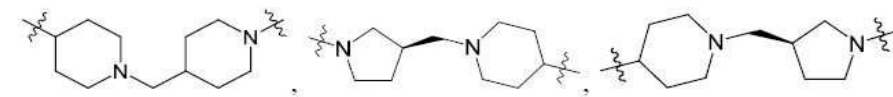
제59항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, X^3 이



또는 인, 방법.

청구항 68

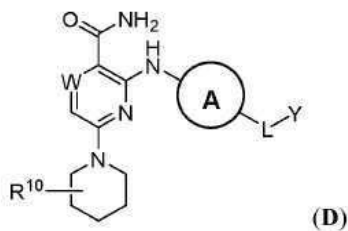
제59항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, L이



또는 인, 방법.

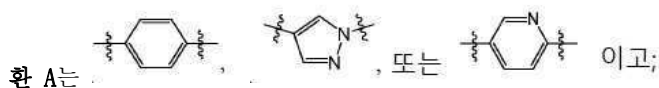
청구항 69

제22항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (D)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:



상기 화학식 (D)에서,

W는 CH 또는 N이고;

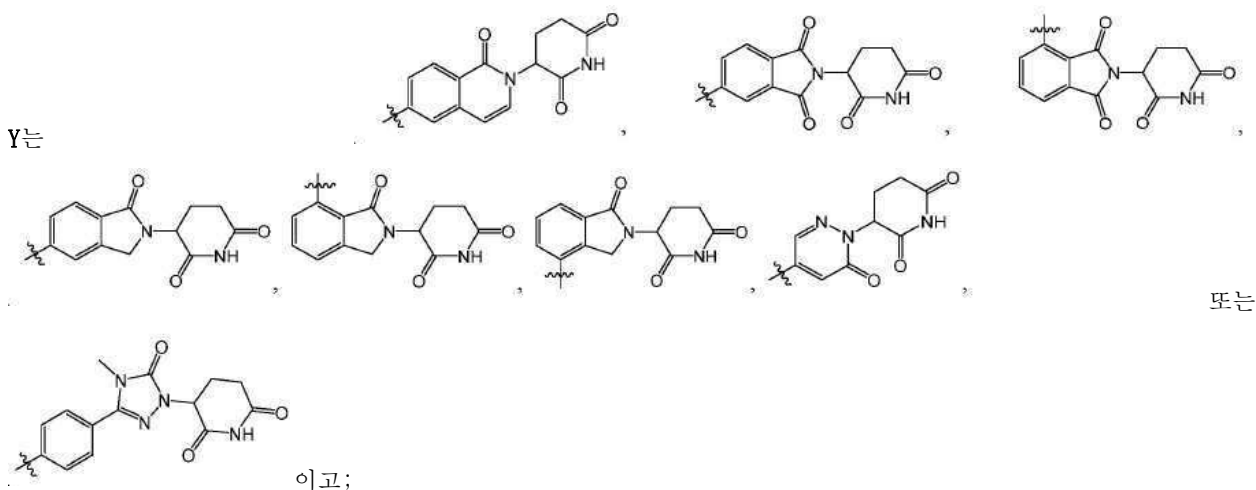


L은 $-X^1-X^2-X^3-$ 이고;

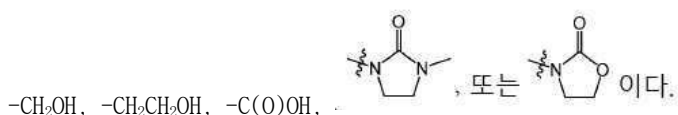
X^1 은 $-C_{1-5}$ 알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고;

X^2 는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^2 의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고;

X^3 은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고;

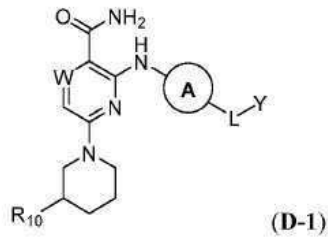


R^{10} 은 할로, $-C_{1-5}$ 알킬, 3 내지 6원의 사이클로알킬, 5 내지 6원의 헤테로사이클로알킬, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$,



청구항 70

제69항에 있어서, 화학식 (D)의 화합물이 화학식 (D-1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법:



상기 화학식 (D-1)에서,

W는 CH 또는 N이고;

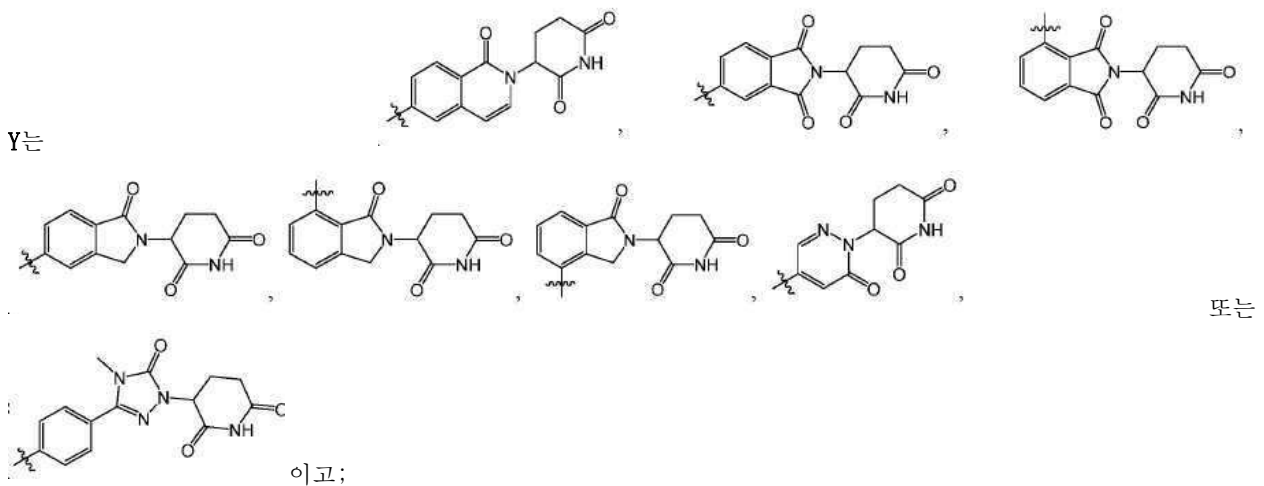
환 A는 이고;

L은 -X¹-X²-X³-이고;

X¹은 -C₁₋₅ 알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X¹의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 -CH₃로 임의 치환되고;

X²는 결합, -C₁₋₅ 알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X¹의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 -CH₃로 임의 치환되고;

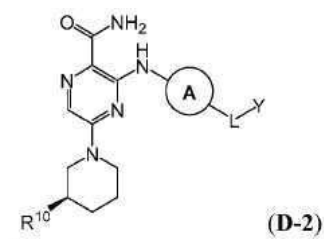
X³은 결합, -C₁₋₄ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH₃로 임의 치환되고;



R¹⁰은 이다.

청구항 71

제69항에 있어서, 화학식 (D)의 화합물이 화학식 (D-2)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:



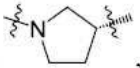
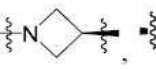
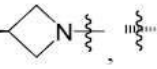
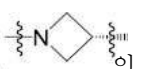
청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 환 A가  또는  인, 방법.

청구항 73

제69항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 -CH₃로 임의 치환되는, 방법.

청구항 74

제69항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 , , , , , , , 또는  인, 방법.

청구항 75

제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 가 결합, -C₁₋₅ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노 사이클릭 헤테로사이클로알킬인, 방법.

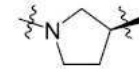
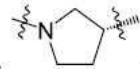
청구항 76

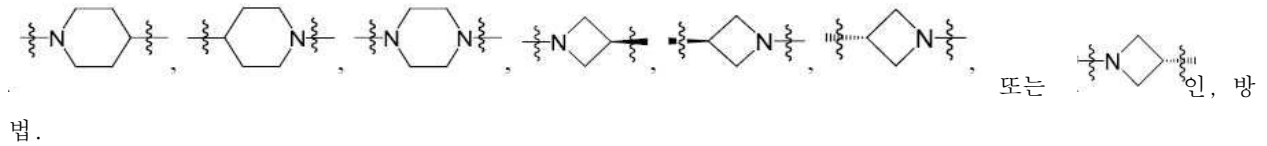
제69항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 가 결합 또는 -C₁₋₄ 알킬-인, 방법.

청구항 77

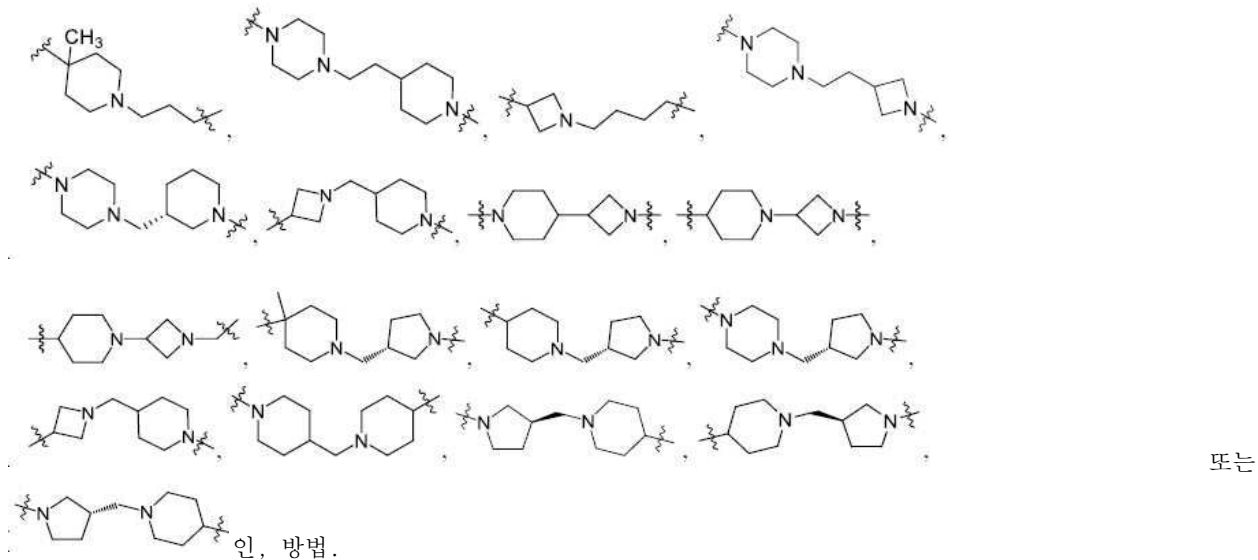
제69항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, X^3 이 결합, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인, 방법.

청구항 78

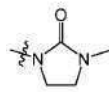
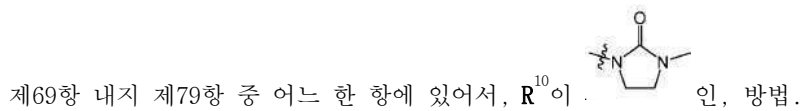
제69항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, X^3 이 , ,



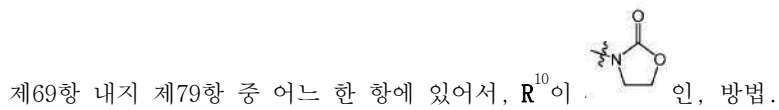
청구항 79



청구항 80

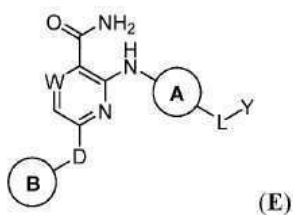


청구항 81



청구항 82

제22항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (E)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:



상기 화학식 (E)에서,

D는 결합 또는 -NH-이고;

W는 N 또는 CH이고;

환 A는 페닐, 9 내지 10원의 비사이클릭 아릴, 5 내지 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 9 내지 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 **환 A**의 모노사이클릭 헤테로사이클 및 비사이클릭 헤테로아릴 각각은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 지니고;

환 B는 임의 치환된 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 임의 치환된 8 내지 10원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클이고, 여기서 **환 B**는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지고;

L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ 이고;

X^1 은 결합, $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로 알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고;

X^2 는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고;

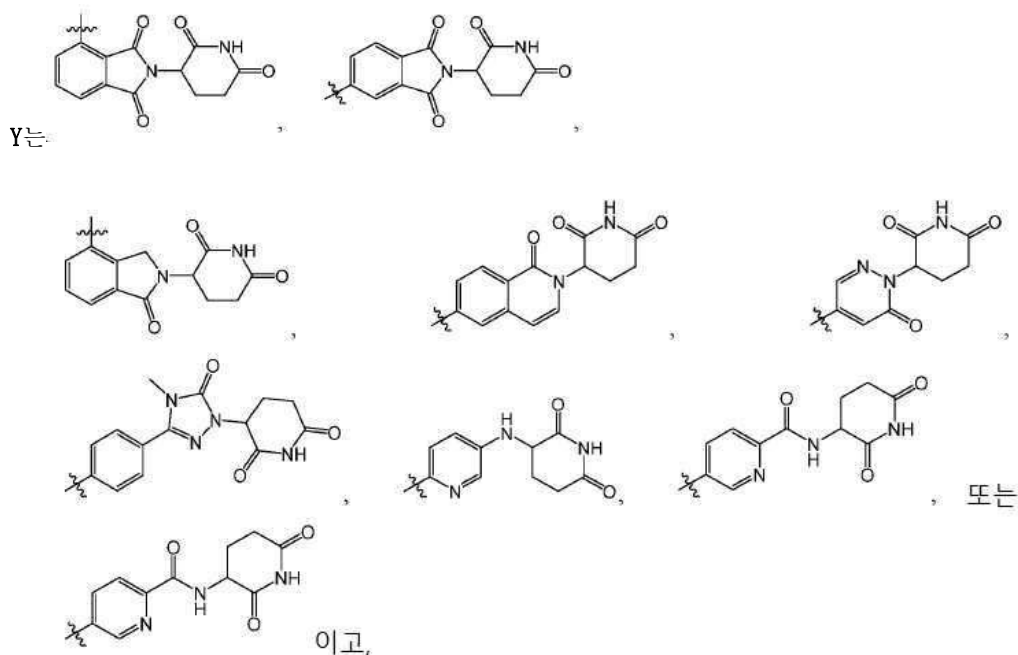
X^3 은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고;

X^4 는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 카보사이클, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고;

X^5 는 결합, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$ 이고;

각각의 **R**은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

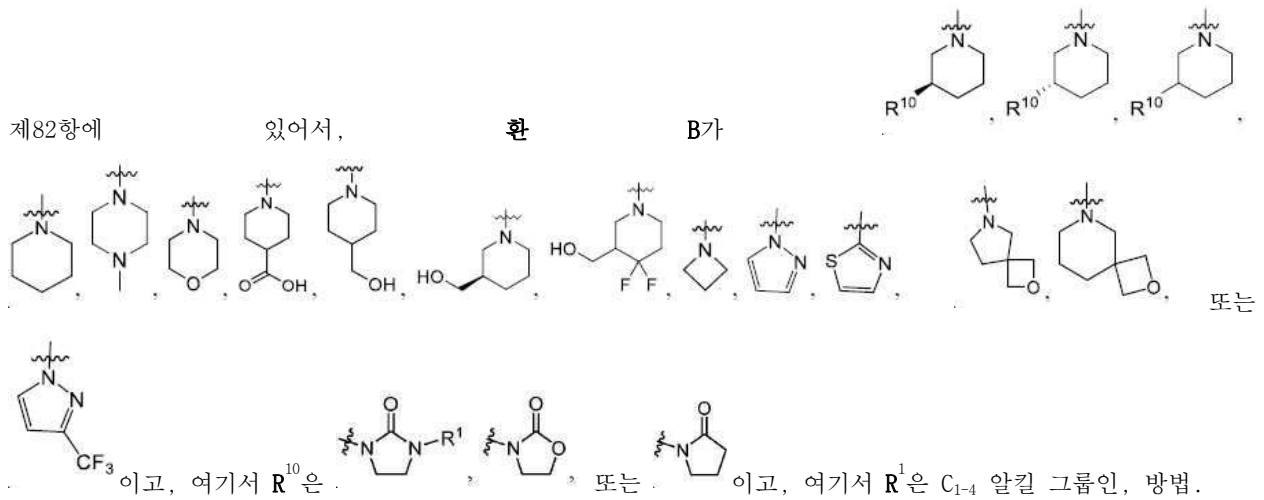
m, **n**, 및 **p** 각각은 독립적으로 1 내지 3으로부터의 정수이고;



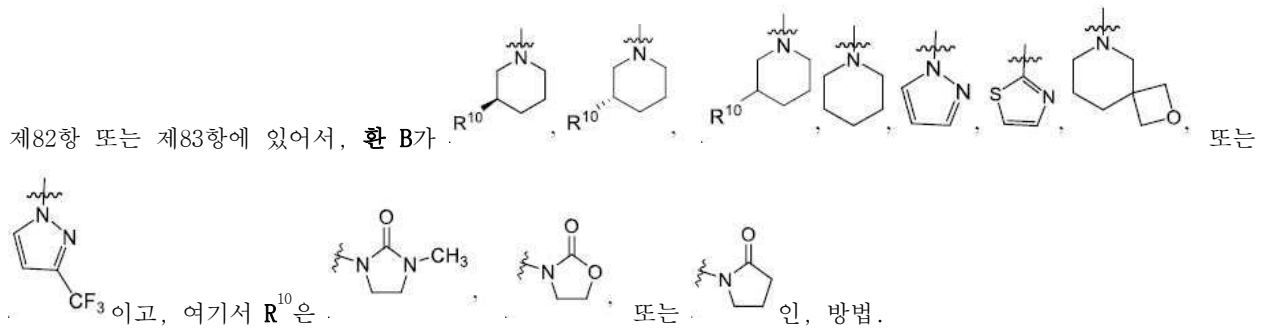
여기서 X^1 , X^2 , X^3 ,

X^4 , 및 X^5 중 적어도 하나는 질소 원자이고, Y는 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 또는 X^5 의 질소 원자에서 L에 직접 결합된다.

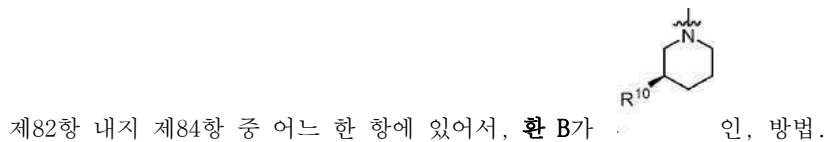
청구항 83



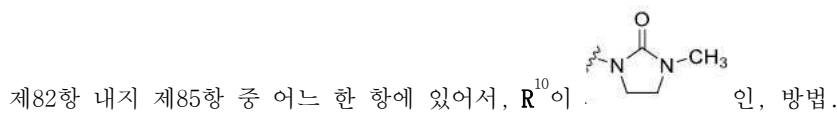
청구항 84



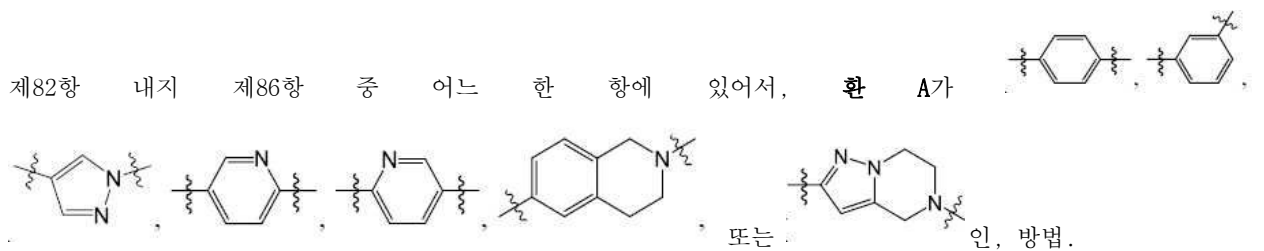
청구항 85



청구항 86



청구항 87



청구항 88

제82항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, X^5 가 -N(R)-인, 방법.

청구항 89

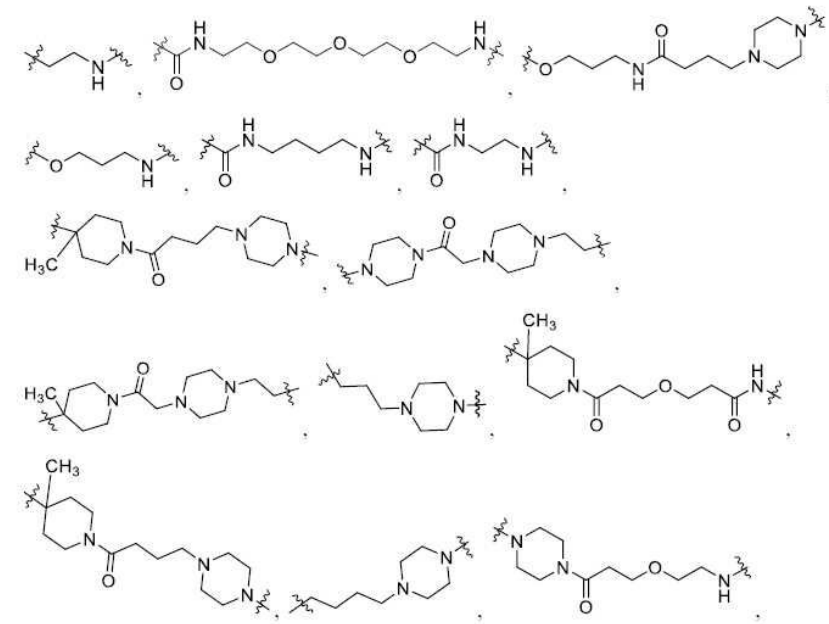
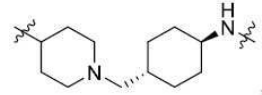
제82항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, X^5 가 -C(O)-N(R)-인, 방법.

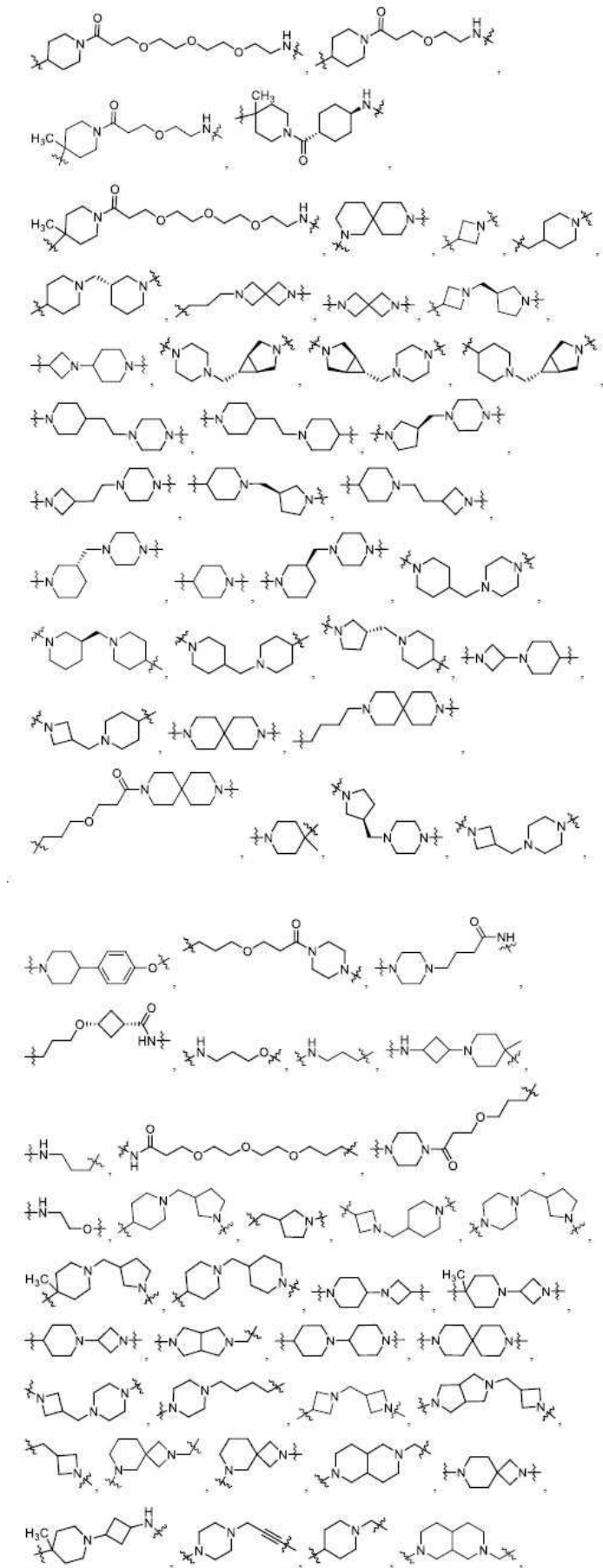
청구항 90

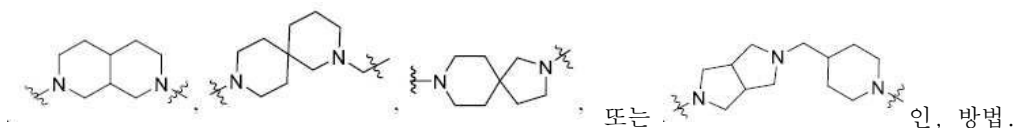
제82항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, X^5 가 결합인, 방법.

청구항 91

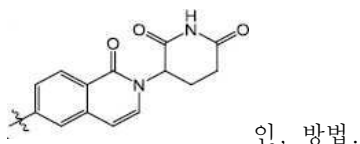
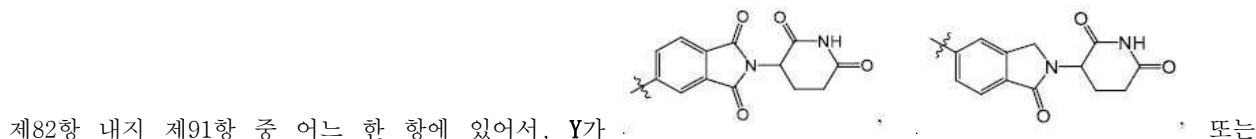
제82항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, L이





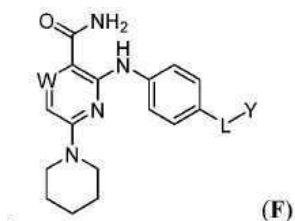


청구항 92



청구항 93

제22항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (F)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:



상기 화학식 (F)에서,

W는 CH 또는 N이고;

L은 $-X^1-X^2-X^3-$ 이고;

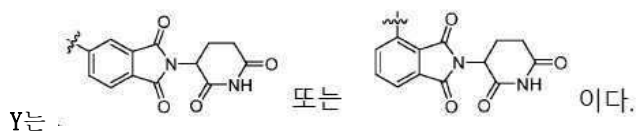
X^1 은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고;

X^2 는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고;

X^3 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고;

각각의 R은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

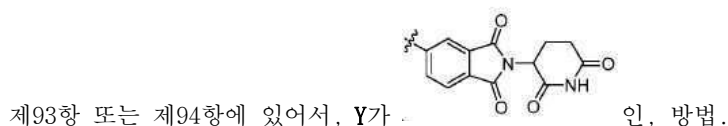
m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3으로부터의 정수이고;



청구항 94

제93항에 있어서, W가 N인, 방법.

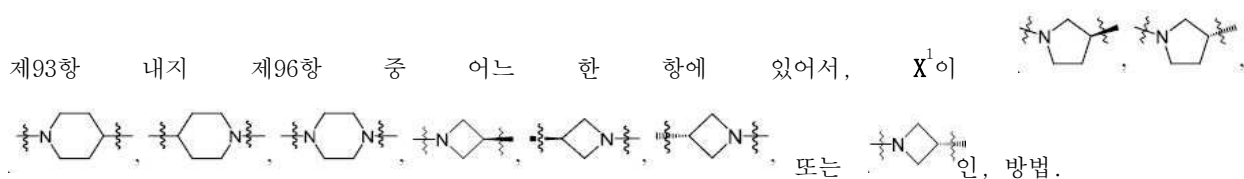
청구항 95



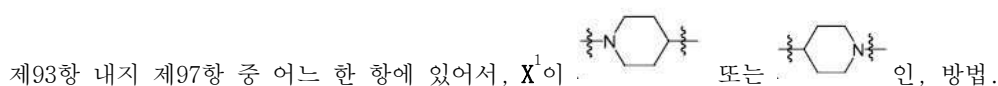
청구항 96

제93항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$ 로 임의 치환되는, 방법.

청구항 97



청구항 98



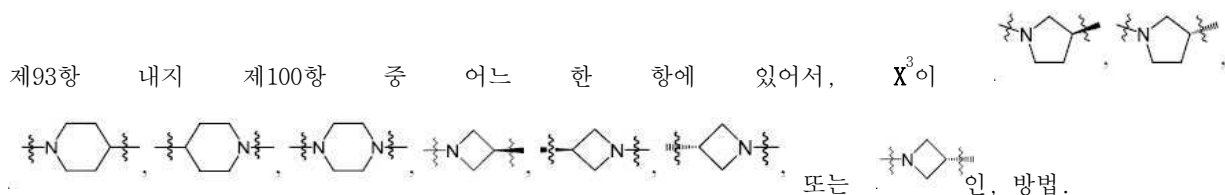
청구항 99

제93항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 가 결합 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-인, 방법.

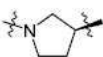
청구항 100

제93항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, X^3 이 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인, 방법.

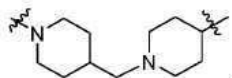
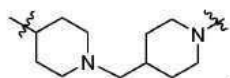
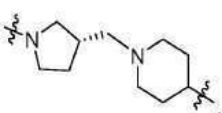
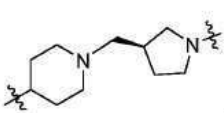
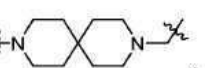
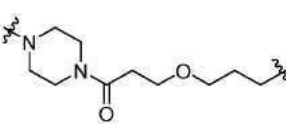
청구항 101



청구항 102

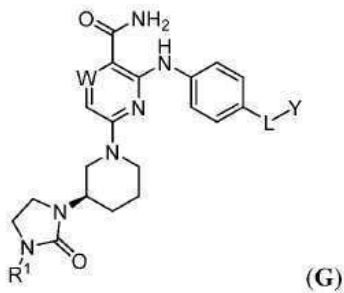
제93항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, X^3 이  또는  인, 방법.

청구항 103

제93항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, L이 , , , , ,  또는  인, 방법.

청구항 104

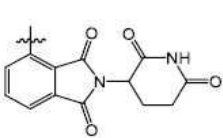
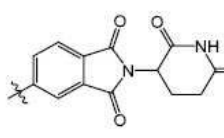
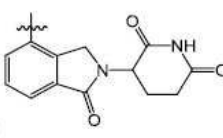
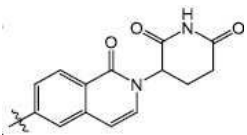
제22항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (G)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:



청구항 105

제104항에 있어서, R^1 이 메틸인, 방법.

청구항 106

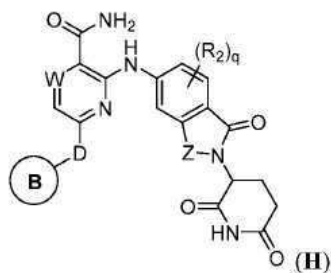
제104항 또는 제105항에 있어서, Y가 , ,  또는  인, 방법.

청구항 107

제104항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, W가 N인, 방법.

청구항 108

제22항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (H)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:

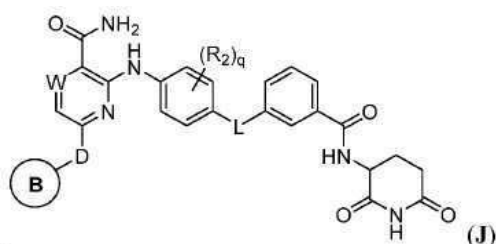


청구항 109

제108항에 있어서, q 가 0인, 방법.

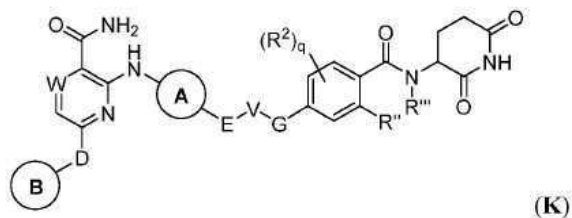
청구항 110

제22항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:

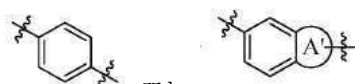


청구항 111

제22항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (K)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:



상기 화학식 (K)에서,



환 A는 또는 이고, 여기서 환 A는 할로, -CN, -카복실, -NH₂, 및 임의 치환된 -C₁₋₆ 알킬로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

V는 결합 또는 -CH₂-이고;

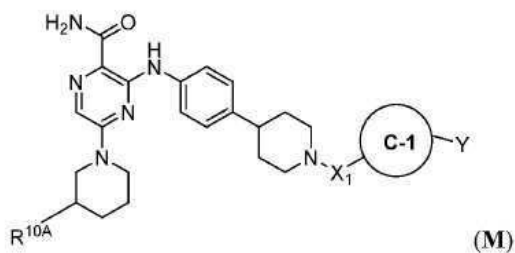
E 및 G는 각각 독립적으로 5 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬은 적어도 하나의 질소 원자를 함유한다.

청구항 112

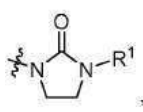
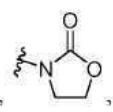
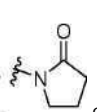
제111항에 있어서, D가 결합이고 W가 질소 원자인, 방법.

청구항 113

제22항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (M)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:

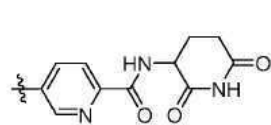
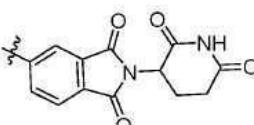


상기 화학식 (M)에서,

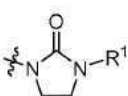
R^{10A} 은 수소, , , 또는  이고, 여기서 R^1 은 C_{1-4} 알킬이고;

X^1 은 $-C_{1-5}$ 알킬-이고;

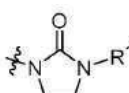
환 C-1은 1개의 질소 원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고;

Y는  또는  이다.

청구항 114

제113항에 있어서, R^{10A} 가 수소 또는  인, 방법.

청구항 115

제113항 또는 제114항에 있어서, R^{10A} 가  이고, R^1 이 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 2급-부틸, 또는 이소-부틸인, 화합물.

청구항 116

제113항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 메틸인, 방법.

청구항 117

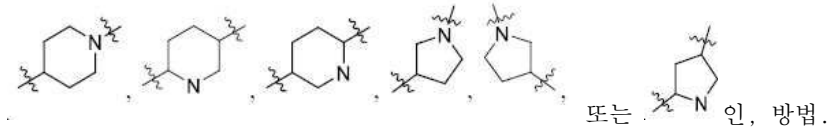
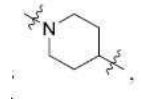
제113항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 인, 방법.

청구항 118

제113항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 $-CH_2-$ 인, 방법.

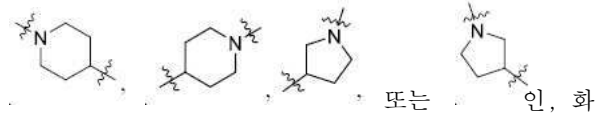
청구항 119

제113항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, **환 C-1**이



청구항 120

제113항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, **환 C-1**이



합물.

청구항 121

제1항에 있어서, 화합물이 표 1로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 122

제1항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 비히클(vehicle), 또는 보조제(adjuvant)를 포함하는 약제학적 조성물의 형태로 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 교차-참고

본 출원은 2019년 12월 4일자로 출원된 미국 가특허원 제62/943,720호, 2020년 4월 15일자로 출원된 미국 가특허원 제63/010,524호에 대한 우선권을 주장하며, 2019년 10월 14일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US2019/56112호를 포함하고, 이들 각각은 이의 전문이 참고로 포함된다.

분야

본 개시내용은 표적화된 브루톤스 타이로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase)(BTK)를 단백질분해적으로 분해하기 위한 신규한 이작용성 화합물, 및 BTK에 의해 조절된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

배경

B 세포 수용체(BCR) 신호전달은 B 세포 발달 뿐만 아니라 성숙한 B 세포 활성화, 신호전달, 및 생존을 제어한다. BCR 신호전달 경로의 잘못된 제어(mis-regulation)는 B 세포 기능을 포함하는 다수의 질환 처방과 관련되어 있으며, B 세포 및 BCR 신호전달을 표적화하는 것은 명확한 치료학적 가능성을 갖는다(Woyach, *et al.*; *Blood*, 120(6); 1175-1184, 2012). 예를 들면, CD20을 표적화하는 모노클로날 항체를 사용한 B 세포의 고갈은 B 세포 악성 및 자가-면역 및 염증 질환의 치료에서 유의적인 효과를 갖는다(Cang, *et al.*; *J Hematol Oncol.* 5; 64, 2012.).

BTK는 TEC 계열의 키나제의 구성원이고 BCR 경로에서 중요한 신호전달 허브이다. BTK에서의 돌연변이는 X-연결된 아감마글로불린혈증(X-linked agammaglobulinaemia; XLA)을 야기하며, 여기서 B 세포 성숙은 손상되어 감소된 면역글로불린 생산을 야기한다(Hendriks, *et al.*; *Expert Opin Ther Targets* 15; 1002-1021, 2011). B 세포 신호전달 및 기능에서 BTK의 중심적인 역할은 BTK를 B 세포 악성종양 뿐만 아니라 자가염증 및 염증성 질환에 대한 매력적인 치료학적 표적으로 만든다. BTK의 공유결합성 억제제인, 이브루티닙은 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL), 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma)(MCL) 및 다른 B 세포 악성종양(B cell malignancy), 뿐만 아니라 이식체-대-숙주 질환(graft-versus-host disease)(GvHD)을 치료하는 것으로 입증되었다(Miklos, *et al.*; *Blood*, 120(21); 2243-2250, 2017). 현재, 이브루티닙 및 제2 세대 BTK 억제제

는 종양학(oncology) 및 면역-관련 처방, 예를 들면, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)용으로 시험되어 왔다(Akinleye, *et al.*; *J of Hematolo Oncol.* 6: 59, 2013; Liu, *et al.*; *J Pharm and Exper Ther.* 338(1): 154-163, 2011; Di Paolo, *et al.*; *Nat Chem Biol.* 7(1): 41-50, 2011).

[0008]

화학량론적 억제제의 대안으로서, BTK의 단백질분해성 분해는 BCR 신호전달을 효과적으로 차단함으로써 B 세포 기능에 대한 놀라운 결과를 갖는다. BTK 단백질의 제거는 BTK 키나제 활성 뿐만 아니라 임의의 단백질 상호작용 또는 BTK의 스캐폴딩 기능(scaffolding function)을 제거할 수 있다. BTK의 특이적인 분해는 BTK를 유비퀴틴 리가제에 보충하는 헤테로이작용성 소 분자를 사용함으로써 BTK의 유비퀴틸화(ubiquitylation) 및 프로테오솜 분해(proteasomal degradation)를 촉진함으로써 달성할 수 있었다. 탈리도미드 유도체, 예를 들면, 레날리도미드 또는 포말리도미드는 잠재적인 기질을 유비퀴틴 리가제 복합체의 구성성분인, 세레블론(cereblon; CRBN)으로 보충하는데 사용될 수 있다. 이러한 유일한 치료학적 접근법은 BTK 활성 및 화학량론적 BTK 억제제의 메카니즘과는 구별되는 BCR 신호전달을 간섭하기 위한 작용 메카니즘으로 존재할 수 있다. 또한, 이러한 분해적 접근법은 BTK의 C481S 돌연변이된 형태를 효과적으로 표적화할 수 있으며, 이러한 돌연변이는 임상적으로 관찰되었고 이브루티닙에 의한 억제에 대해 내성을 부여한다(Woyach, *et al.*; *Blood*, 120(6): 1175-1184, 2012.).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009]

현재, 유비퀴틴 단백질분해 경로를 통해 BTK의 생체 내(*in vivo*) 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 이작용성 분자가 요구되고 있다.

과제의 해결 수단

[0010]

요약

[0011]

유비퀴틴 단백질분해 경로를 통해 BTK의 단백질분해성 분해를 유도하는 이작용성 화합물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

[0012]

일 양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 이러한 방법은 대상체(subject)에게 브루톤스 타이로신 카나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 이작용성 화합물의 양을 경구 투여하는 단계를 포함한다. 특정의 구현예에서, 이러한 양은 암(cancer)을 치료 또는 예방하는데 효과적이다.

[0013]

다른 양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는 방법이 본원에 제공된다. 이러한 방법은 대상체에게 브루톤스 타이로신 카나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 이작용성 화합물의 양을 경구 투여하는 단계를 포함한다. 특정의 구현예에서, 양은 대상체 내에서 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는데 효과적이다.

[0014]

다른 양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 B 세포 활성화를 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 이러한 방법은 대상체에게 브루톤스 타이로신 카나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 이작용성 화합물의 양을 경구 투여하는 단계를 포함한다. 특정의 구현예에서, 이러한 양은 B 세포 활성화를 예방하는데 효과적이다.

[0015]

다른 양태에서, 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는 방법이 본원에 제공된다. 이러한 방법은 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 발현하는 세포를 크루톤스 타이로신 카나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 이작용성 화합물의 양과 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정의 구현예에서, 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제. 특정의 구현예에서, 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제는 C481 돌연변이체이다. 특정의 구현예에서, 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제는 C481S 돌연변이체이다.

[0016]

상기 방법에서, 이작용성 화합물은 BTK에 특이적으로 결합할 수 있는 모이어티(moiety)를 포함하고 BTK를 분해하기 위해 유비퀴틴 리가제를 보충할 수 있는 모이어티를 추가로 포함한다. 특수한 화합물이 본원에 기술되어 있다. 화합물은 임의의 형태, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적 조성물로 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017]

도 1은 B 림프구 세포주 및 원발성 사람 B 세포에서 본원의 화합물에 의한 BTK 분해를 제공한다

도 2는 본원의 화합물에 의한 야생형 BTK 및 이브루티닙-내성 C481S BTK의 분해를 제공한다.

도 3은 본원의 화합물에 의한 BTK의 매우 선택적인 분해를 입증한다.

도 4는 이브루티닙과 비교하여 본원의 화합물에 대한 증가된 C481S BTK 세포 생존능 민감성을 입증한다.

도 5는 본원의 화합물이 B 세포 활성화를 예방함을 입증한다.

도 6은 마우스에게 본원의 화합물의 경구 투여 후 비장세포 내에서 BTK의 용량(dose) 비례적인 분해를 입증한다.

도 7은 본원의 화합물의 경구 투여 후 순환하는 B 세포에서 BTK의 용량- 및 시간-비례적인 감소를 입증한다.

도 8은 종양 및 이브루티닙-내성 종양의 이종이식체 모델에서 마우스에 대한 본원의 화합물의 경구 투여 후 본원의 화합물의 항-종양 활성을 입증한다.

도 9는 BTK 신생물질 아이올로스(Aiolos)의 분해를 입증한다.

도 10a 및 10b는 MOLT4 세포(도 10a) 및 TMD8 세포(도 10b) 내에서 24시간 후 신생-기질 및 ITK 또는 BTK 수준에 있어서 화합물 **73**, **72**, **121**, 및 **44**와, 대조군 화합물의 효과를 제공한다.

도 11a 및 11b는 MOLT4 세포(도 11a) 및 TMD8 세포(도 11b)에서 CRBN 신생-기질 및 ITK 수준에 있어서, 화합물 **44**, **72**, 및 **149**와 대조군 화합물의 효과를 제공한다.

도 12는 ITK 수준 및 IMiD 활성화에 있어서 화합물 **130**, **149**, 및 **44**의 효과를 제공한다.

도 13a 내지 13d는 K562 세포내에서 키메라 표적화 분자(chimeric targeting molecule; CTM)에 의한 TEC 분해를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

유비퀴틴 단백질분해 경로를 통해 브루톤스 타이로신 키나제(BTK)의 단백질분해성 분해를 유도하는 이작용성 화합물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

본원에 사용된 바와 같이, 다음의 정의가 달리 나타내지 않는 한 적용될 것이다.

정의

본원의 목적을 위해, 화학적 성분이 원소 주기율 표, CAS 버전, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed 에 따라서 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반적인 원리가 문헌: "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry," 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001에 기술되어 있고, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

본원에 기술된 바와 같은, "보호 그룹"은 작용 그룹의 화학적 변형에 의해 분자내로 도입시켜 후속적인 화학 반응에서 화학선택성을 수득하는 모이어티 또는 기능성을 지칭한다. 표준 보호 그룹은 문헌: Wuts and Greene: "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis," 4th Ed, Wuts, P.G.M. 및 Greene, T.W., Wiley-Interscience, New York: 2006에 제공되어 있다.

본원에 기술된 바와 같은, 본원의 화합물은 임의로 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 본원에 일반적으로 나열된 것으로, 또는 특수한 부류, 소부류, 및 설명의 유형에 의해 예시된 바와 같이 치환될 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은, 용어 "하이드록실" 또는 "하이드록시"는 -OH 모이어티를 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같은, 용어 "지방족"은 용어 알킬, 알케닐, 및 알키닐을 지칭하고, 이들 각각은 하기에 나타난 바와 같이 임의 치환된다.

본원에 사용된 바와 같은, "알킬" 그룹은 1 내지 12개(예컨대, 1 내지 8개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 4개)의 탄소 원자를 함유하는 포화된 지방족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 알킬 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, *n*-펜틸, *n*-헥틸, 또는 2-에틸헥실을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알킬 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 할로, 포스포, 지환족(cycloaliphatic)(예컨대, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐), 헤테로사이클로지방족(heterocycloaliphatic)

(예컨대, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐), 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실(예컨대, (지방족)카보닐, (지환족)카보닐, 또는 (헤테로사이클로지방족)카보닐), 니트로, 시아노, 아미조(예컨대, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 알킬아미노카보닐, 사이클로알킬아미노카보닐, 헤테로사이클로알킬아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 또는 헤테로아릴아미노카보닐), 아미노(예컨대, 지방족아미노(aliphaticamino), 지환족아미노(cycloaliphaticamino), 또는 헤테로사이클로지방족아미노), 설포닐(예컨대, 지방족-SO₂-), 설피닐, 설파닐, 설픽시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 옥소, 카복시, 카바모일, 지환족옥시(cycloaliphaticoxy), 헤테로지환족옥시(heterocycloaliphaticoxy), 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 또는 하이드록시로 치환(즉, 임의 치환)될 수 있다. 제한없이, 치환된 알킬의 일부 예는 카복시알킬(예를 들면, HOOC-알킬, 알콕시카보닐알킬, 및 알킬카보닐옥시알킬), 시아노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아실알킬, 아르알킬, (알콕시아릴)알킬, (설포닐아미노)알킬(예를 들면, (알킬-SO₂-아미노)알킬), 아미노알킬, 아미도알킬, (지환족)알킬, 또는 할로알킬로 치환(즉, 임의 치환)될 수 있다.

[0028] 본원에 사용된 바와 같은, "알케닐" 그룹은 2 내지 8개(예컨대, 2 내지 12개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 4개)의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 지방족 탄소 그룹을 지칭한다. 알킬 그룹과 유사하게, 알케닐 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 알케닐 그룹의 예는 알릴, 1- 또는 2-이소프로페닐, 2-부테닐, 및 2-헥세닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알케닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 할로, 포스포, 지환족(예컨대, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐), 헤테로사이클로지방족(예컨대, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐), 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실(예컨대, (지방족)카보닐, (지환족)카보닐, 또는 (헤테로사이클로지방족)카보닐), 니트로, 시아노, 아미도(예컨대, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 알킬아미노카보닐, 사이클로알킬아미노카보닐, 헤테로사이클로알킬아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 또는 헤테로아릴아미노카보닐), 아미노(예컨대, 지방족아미노, 지환족아미노, 헤테로사이클로지방족아미노, 또는 지방족설포닐아미노), 설포닐(예컨대, 알킬-SO₂-, 사이클로지방족(cycloaliphatic)-SO₂-, 또는 아릴-SO₂-), 설피닐, 설파닐, 설픽시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 옥소, 카복시, 카바모일, 사이클로지방족옥시, 헤테로사이클로지방족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알콕시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 또는 하이드록시로 임의 치환될 수 있다. 제한없이, 치환된 알케닐의 일부 예는 시아노알케닐, 알콕시알케닐, 아실알케닐, 하이드록시알케닐, 아르알케닐, (알콕시아릴)알케닐, (설포닐아미노)알케닐(예를 들면, (알킬-SO₂-아미노)알케닐), 아미노알케닐, 아미도알케닐, (지환족)알케닐, 또는 할로알케닐을 포함한다.

[0029] 본원에 사용된 바와 같은, "알킬" 그룹은 2 내지 8개(예컨대, 2 내지 12개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 4개)의 탄소 원자를 함유하고 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 지방족 탄소 그룹을 지칭한다. 알킬 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 알킬 그룹의 예는 프로파르길 및 부티닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알킬 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 아로일, 헤테로아로일, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 니트로, 카복시, 시아노, 할로, 하이드록시, 설포, 머탐도, 설파닐(예컨대, 지방족설파닐 또는 지환족설파닐), 설피닐(예컨대, 지방족설피닐 또는 지환족설피닐), 설포닐(예컨대, 지방족-SO₂-, 지방족아미노-SO₂-, 또는 지환족-SO₂-), 아미도(예컨대, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬아미노카보닐, 헤테로사이클로알킬아미노카보닐, 사이클로알킬카보닐아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 또는 헤테로아릴아미노카보닐), 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 지환족, 헤테로사이클로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아실(예컨대, (지환족)카보닐 또는 (헤테로사이클로지방족)카보닐), 아미노(예컨대, 지방족아미노), 설픽시, 옥소, 카복시, 카바모일, (사이클로지방족)옥시, (헤테로사이클로지방족)옥시, 또는 (헤테로아릴)알콕시로 임의 치환될 수 있다.

[0030] 본원에 사용된 바와 같은, "아미도"는 "아미노카보닐" 및 "카보닐아미노" 둘 다를 포함한다. 단독으로 또는 다른 그룹과 관련하여 사용된 경우 이러한 용어는 말단에서 사용된 경우 아미도 그룹, 예를 들면, -N(R^X)-C(O)-R^Y 또는 -C(O)-N(R^X)₂, 및 내부적으로 사용된 경우 -C(O)-N(R^X)- 또는 -N(R^X)-C(O)-를 지칭하고, 여기서 R^X 및 R^Y는

지방족, 지환족, 아릴, 아르지방족, 헤테로사이클로지방족, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르지방족일 수 있다. 아미도 그룹의 예는 알킬아미도(예를 들면, 알킬카보닐아미도 또는 알킬아미도카보닐), (헤테로사이클로지방족)아미도, (헤테로아르알킬)아미도, (헤테로아릴)아미도, (헤테로사이클로알킬)알킬아미도, 아릴아미도, 아르알킬아미도, (사이클로알킬)알킬아미도, 또는 사이클로알킬아미도를 포함한다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같은, "아미노" 그룹은 $-NR^X R^Y$ 를 지칭하고, 여기서 R^X 및 R^Y 각각은 독립적으로 수소, 지방족, 지환족, (지환족)지방족, 아릴, 아르지방족, 헤테로사이클로지방족, (헤테로사이클로지방족)지방족, 헤테로아릴, 카복시, 설파닐, 설피닐, 설포닐, (지방족)카보닐, (지환족)카보닐, ((지환족)지방족)카보닐, 아릴카보닐, (아르지방족)카보닐, (헤테로사이클로지방족)카보닐, ((헤테로사이클로지방족)지방족)카보닐, (헤테로아릴)카보닐, 또는 (헤테로아르지방족)카보닐이고, 이들 각각은 본원에 정의되어 있고 임의 치환된다. 아미노 그룹의 예는 알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 아릴아미노를 포함한다. 용어 "아미노"가 말단 그룹(예컨대, 알킬카보닐아미노)이 아닌 경우, 이는 $-NR^X$ -로 나타내고, 여기서 R^X 는 상기 정의한 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0032] 본원에 사용된 바와 같은, 단독으로 또는 "아르알킬," "아르알콕시," 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 모이어티의 부분으로서 사용된 "아릴" 그룹은 모노사이클릭(예컨대, 페닐); 비사이클릭(예컨대, 인데닐, 나프탈레닐, 테트라하이드로나프틸, 또는 테트라하이드로인데닐); 및 트리사이클릭(예컨대, 플루오레닐 테트라하이드로플루오레닐, 테트라하이드로안트라세닐, 또는 안트라세닐) 환 시스템을 지칭하고 여기서 모노사이클릭 환 시스템은 방향족이거나 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템 내 환 중 적어도 하나는 방향족이다. 비사이클릭 또는 트리사이클릭 그룹은 벤조융합된(benzofused) 2 내지 3원의 카보사이클릭 환을 포함한다. 예를 들면, 벤조융합된 그룹은 2개 이상의 C_{4-8} 카보사이클릭 모이어티로 융합된 페닐을 포함한다. 아릴은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 지방족(예컨대, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐); 지환족; (지환족)지방족; 헤테로사이클로지방족; (헤테로사이클로지방족)지방족; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; (지환족)옥시; (헤테로사이클로지방족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (아르지방족)옥시; (헤테로아르지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 옥소(벤조융합된 비사이클릭 또는 트리사이클릭 아릴의 비-방향족 카보사이클릭 환); 니트로; 카복시; 아미도; 아실(예컨대, (지방족)카보닐; (지환족)카보닐; ((지환족)지방족)카보닐; (아르지방족)카보닐; (헤테로사이클로지방족)카보닐; ((헤테로사이클로지방족)지방족)카보닐; 또는 (헤테로아르지방족)카보닐); 설파닐(예컨대, 지방족-SO₂- 또는 아미노-SO₂-); 설피닐(예컨대, 지방족-S(O)- 또는 지환족-S(O)-); 설파닐(예컨대, 지방족-S-); 시아노; 할로; 하이드록시; 머캅토; 설폭시; 우레아; 티오우레아; 설파모일; 설피아미드; 또는 카바모일로 임의 치환된다. 대안적으로, 아릴은 비치환될 수 있다.

[0033] 치환된 아릴의 비-제한적 예는 할로아릴(예컨대, 모노-, 디-(예를 들면, *p,m*-디할로아릴), 및 (트리할로)아릴); (카복시)아릴 (예컨대, (알콕시카보닐)아릴, ((아르알킬)카보닐옥시)아릴, 및 (알콕시카보닐)아릴); (아미도)아릴 (예컨대, (아미노카보닐)아릴, (((알킬아미노)알킬)아미노카보닐)아릴, (알킬카보닐)아미노아릴, (아릴아미노카보닐)아릴, 및 (((헤테로아릴)아미노)카보닐)아릴); 아미노아릴 (예컨대, ((알킬설포닐)아미노)아릴 또는 ((디알킬)아미노)아릴); (시아노알킬)아릴; (알콕시)아릴; (설파모일)아릴 (예컨대, (아미노설파닐)아릴); (알킬설포닐)아릴; (시아노)아릴; (하이드록시알킬)아릴; ((알콕시)알킬)아릴; (하이드록시)아릴, ((카복시)알킬)아릴; (((디알킬)아미노)알킬)아릴; (니트로알킬)아릴; (((알킬설포닐)아미노)알킬)아릴; ((헤테로사이클로지방족)카보닐)아릴; ((알킬설포닐)알킬)아릴; (시아노알킬)아릴; (하이드록시알킬)아릴; (알킬카보닐)아릴; 알킬아릴; (트리할로알킬)아릴; *p*-아미노-*m*-알콕시카보닐아릴; *p*-아미노-*m*-시아노아릴; *p*-할로-*m*-아미노아릴; 또는 (*m*-(헤테로사이클로지방족)-*o*-(알킬))아릴을 포함한다.

[0034] 본원에 사용된 바와 같은, "아르지방족", 예를 들면, "아르알킬" 그룹은 아릴 그룹으로 치환된 지방족 그룹(예컨대, C_{1-4} 알킬 그룹)을 지칭한다. "지방족," "알킬", 및 "아릴"은 본원에 정의되어 있다. 아르지방족, 예를 들면, 아르알킬 그룹의 예는 벤질이다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같은, "아르알킬" 그룹은 아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹(예컨대, C_{1-4} 알킬 그룹)을 지칭한다. "알킬" 및 "아릴" 둘 다는 상기 정의되었다. 아르알킬 그룹의 예는 벤질이다. 아르알킬은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 지방족(예컨대, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐, 예를 들면, 카복시알킬, 하이드록시알킬, 또는 할로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸), 지환족(예컨대, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐), (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미도(예컨대, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬

카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아틸카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아틸카보닐아미노, 또는 헤테로아르알킬카보닐아미노), 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬설파닐, 설펜, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설프아미드, 옥소, 또는 카바모일로 임의 치환된다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같은, "비사이클릭 환 시스템"은 2개 환을 형성하는 6 내지 12(예컨대, 8 내지 12 또는 9-, 10-, 또는 11-)원 구조를 지칭하고, 여기서 2개의 환은 일반적으로 적어도 하나의 원자(예컨대, 일반적으로 2개의 원자)를 갖는다. 비사이클릭 환 시스템은 비지환족(예컨대, 비사이클로알킬 또는 비사이클로알케닐), 비사이클로헤테로지방족, 비사이클릭 아틸, 및 비사이클릭 헤테로아틸을 포함한다.

[0037] 본원에 사용된 바와 같은, "지환족" 그룹은 "사이클로알킬" 그룹 및 "사이클로알케닐" 그룹을 포함하고, 이들 각각은 하기 나타낸 바와 같이 임의 치환된다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같은, "사이클로알킬" 그룹은 3 내지 10(예컨대, 5 내지 10)개의 탄소 원자의 포화된 카보사이클릭 모노- 또는 비사이클릭(융합되거나 브릿지된) 환을 지칭한다. 사이클로알킬 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 아다만틸, 노르보르닐, 쿠빌, 옥타하이드로-인테닐, 데카하이드로-나프틸, 비사이클로[3.2.1]옥틸, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 비사이클로[3.3.1]노닐, 비사이클로[3.3.2.]데실, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 아다만틸, 또는 ((아미노카보닐)사이클로알킬)사이클로알킬을 포함한다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같은, "사이클로알케닐" 그룹은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 3 내지 10(예컨대, 4 내지 8)개의 탄소 원자의 비-방향족 카보사이클릭 환을 지칭한다. 사이클로알케닐 그룹의 예는 사이클로펜테닐, 1,4-사이클로헥사-디-에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐, 헥사하이드로-인테닐, 옥타하이드로-나프틸, 사이클로헥세닐, 비사이클로[2.2.2]옥테닐, 또는 비사이클로[3.3.1]노네닐을 포함한다.

[0040] 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 포스포, 지방족(예컨대, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐), 지환족, (지환족)지방족, 헤테로사이클로지방족, (헤테로사이클로지방족)지방족, 아틸, 헤테로아틸, 알콕시, (지환족)옥시, (헤테로사이클로지방족)옥시, 아틸옥시, 헤테로아틸옥시, (아르지방족)옥시, (헤테로아르지방족)옥시, 아로일, 헤테로아로일, 아미노, 아미도(예컨대, (지방족)카보닐아미노, (지환족)카보닐아미노, ((지환족)지방족)카보닐아미노, (아틸)카보닐아미노, (아르지방족)카보닐아미노, (헤테로사이클로지방족)카보닐아미노, ((헤테로사이클로지방족)지방족)카보닐아미노, (헤테로아틸)카보닐아미노, 또는 (헤테로아르지방족)카보닐아미노), 니트로, 카복시 (예컨대, $\text{HOO}-$, 알콕시카보닐, 또는 알킬카보닐옥시), 아실(예컨대, (지환족)카보닐, ((지환족)지방족)카보닐, (아르지방족)카보닐, (헤테로사이클로지방족)카보닐, ((헤테로사이클로지방족)지방족)카보닐, 또는 (헤테로아르지방족)카보닐], 시아노, 할로, 하이드록시, 머캅토, 설폰(예컨대, 알킬- SO_2- 및 아틸- SO_2-), 설피닐(예컨대, 알킬-S(O)-), 설파닐(예컨대, 알킬-S-), 설펜, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설프아미드, 옥소, 또는 카르바모일로 임의 치환된다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "헤테로사이클로지방족"은 헤테로사이클로알킬 그룹 및 헤테로사이클로알케닐 그룹을 포함하고, 이들 각각은 하기 나타낸 바와 같이 임의 치환된다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로사이클로알킬" 그룹은 3 내지 10원의 모노- 또는 비사이클릭(융합된, 브릿지된, 또는 스피로)(예컨대, 5- 내지 10-원의 모노- 또는 비사이클릭) 포화된 환 구조를 지칭하고, 여기서 환 원자 중 하나 이상은 헤테로원자(예컨대, 질소(N), 산소(O), 황(S), 또는 이의 조합)를 포함한다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 비-제한적 예는 피페리딜, 피페라질, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸릴, 1,4-디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸리딜, 이속사졸리딜, 모프폴리닐, 티오모르폴리닐, 옥타하이드로벤조푸릴, 옥타하이드로크로메닐, 옥타하이드로티오크로메닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로피리디닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로벤조[b]티오펜에닐, 2-옥사-비사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-비사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자-비사이클로[3.2.1]옥틸, 데카하이드로-2,7-나프티리딘, 2,8-디아자스피로[4.5]데칸, 2,7-디아자스피로[3.5]노난, 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤, 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘, 및 2,6-디옥사-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 그룹은 페닐 모이어티와 융합되어 구조, 예를 들면, 테트라하이드로이소퀴놀린을 형성할 수 있고, 이는 헤테로아틸로서 분류될 수 있다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로사이클로알케닐" 그룹은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 모노- 또는 비사이클릭(예컨대, 5- 내지 10-원의 모노- 또는 비사이클릭) 비-방향족 환 구조를 지칭하고, 여기서 환 원자 중 하나 이상은 헤테로원자(예컨대, N, O, 또는 S)이다. 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로지방족은 표준 화학

명명법에 따라 번호매김된다.

[0044] 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 포스포, 지방족(예컨대, 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐), 지환족, (지환족)지방족, 헤테로사이클로지방족, (헤테로사이클로지방족)지방족, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (지환족)옥시, (헤테로사이클로지방족)옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, (아르지방족)옥시, (헤테로아르지방족)옥시, 아로일, 헤테로아로일, 아미노, 아미도(예컨대, (지방족)카보닐아미노, (지환족)카보닐아미노, ((지환족) 지방족)카보닐아미노, (아릴)카보닐아미노, (아르지방족)카보닐아미노, (헤테로사이클로지방족)카보닐아미노, ((헤테로사이클로지방족)지방족)카보닐아미노, (헤테로아릴)카보닐아미노, 또는 (헤테로아르지방족)카보닐아미노], 니트로, 카복시(예컨대, HOOC- , 알콕시카보닐, 또는 알킬카보닐옥시), 아실(예컨대, (지환족)카보닐, ((지환족)지방족)카보닐, (아르지방족)카보닐, (헤테로사이클로지방족)카보닐, ((헤테로사이클로지방족)지방족)카보닐, 또는 (헤테로아르지방족)카보닐), 니트로, 시아노, 할로, 하이드록시, 머캅토, 설포닐(예컨대, 알킬설포닐 또는 아릴설포닐), 설피닐(예컨대, 알킬설피닐), 설파닐(예컨대, 알킬설파닐), 설펍시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설프아미드, 옥소, 또는 카바모일로 임의 치환될 수 있다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로아릴" 그룹은 4 내지 15개의 환 원자를 갖는 모노사이클릭, 비사이클릭, 또는 트리사이클릭 환 시스템을 지칭하고, 여기서 환 원자 중 하나 이상은 헤테로원자(예컨대, N, O, S, 또는 이의 조합)이고 여기서 모노사이클릭 환 시스템은 방향족이거나 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템 내 환 중 적어도 하나는 방향족이다. 헤테로아릴 그룹은 2 내지 3개의 환을 갖는 벤조융합된 환 시스템을 포함한다. 예를 들면, 벤조융합된 그룹은 2 또는 2개의 4- 내지 8-원의 헤테로사이클로지방족 모이어티(예컨대, 인돌리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜-일, 퀴놀리닐, 또는 이소퀴놀리닐)로 벤조-융합될 수 있다. 헤테로아릴의 일부 예는 아제티디닐, 피리디, 1H-인다졸릴, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸릴, 이소퀴놀리닐, 벤즈티아졸릴, 크산텐, 티옥산텐, 페노티아진, 디하이드로인돌, 벤조[1,3]디옥솔, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜, 인다졸졸, 벤즈이미다졸릴, 벤트티아졸릴, 푸릴, 신놀릴, 퀴놀릴, 퀴나졸릴, 프탈라질, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 이소퀴놀릴, 4H-퀴놀리질, 벤조-1,2,5-티아디아졸릴, 또는 1,8-나프티리딜이다. 헤테로아릴의 다른 예는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 및 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진을 포함한다.

[0046] 제한없이, 모노사이클릭 헤테로아릴은 푸릴, 티오펜-일, 2H-피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 2H-피라닐, 4H-프라닐, 피리디, 피리다질, 피리미디, 피라졸릴, 피라질, 또는 1,3,5-트리아질을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 표준 화학 명명법에 따라 번호매김된다.

[0047] 제한없이, 비사이클릭 헤테로아릴은 인돌리질, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인다졸릴, 벤즈이미다질, 벤트티아졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀릴, 프탈라질, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 1,8-나프티리딜, 또는 프테리딜을 포함한다. 비사이클릭 헤테로아릴은 표준 화학 명명법에 따라 번호매김된다.

[0048] 헤테로아릴은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 지방족(예컨대, 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐); 지환족; (지환족)지방족; 헤테로사이클로지방족; (헤테로사이클로지방족)지방족; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; (지환족)옥시; (헤테로사이클로지방족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (아르지방족)옥시; (헤테로아르지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 옥소(비사이클릭 또는 트리사이클릭 헤테로아릴의 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환); 카복시; 아미도; 아실(예컨대, 지방족카보닐; (지환족)카보닐; ((지환족)지방족)카보닐; (아르지방족)카보닐; (헤테로사이클로지방족)카보닐; ((헤테로사이클로지방족)지방족)카보닐; 또는 (헤테로아르지방족)카보닐); 설포닐 (예컨대, 지방족설포닐 또는 아미노설포닐); 설피닐(예컨대, 지방족설피닐); 설파닐(예컨대, 지방족설파닐); 니트로; 시아노; 할로; 하이드록시; 머캅토; 설펍시; 우레아; 티오우레아; 설파모일; 설프아미드; 또는 카바모일로 임의 치환된다. 대안적으로, 헤테로아릴은 비치환될 수 있다.

[0049] 치환된 헤테로아릴의 비-제한적 예는 (할로)헤테로아릴(예컨대, 모노- 및 디(할로)헤테로아릴); (카복시)헤테로아릴(예컨대, (알콕시카보닐)헤테로아릴); 시아노헤테로아릴; 아미노헤테로아릴(예컨대, ((알킬설포닐)아미노)헤테로아릴 및 ((디알킬)아미노)헤테로아릴); (아미도)헤테로아릴(예컨대, 아미노카보닐헤테로아릴, ((알킬카보닐)아미노)헤테로아릴, (((알킬)아미노)알킬)아미노카보닐)헤테로아릴, (((헤테로아릴)아미노)카보닐)헤테로아릴, ((헤테로사이클로지방족)카보닐)헤테로아릴, 및 ((알킬카보닐)아미노)헤테로아릴); (시아노알킬)헤테로아릴; (알콕시)헤테로아릴; (설파모일)헤테로아릴 (예컨대, (아미노설포닐)헤테로아릴); (설피)

포닐)헥테로아릴 (예컨대, (알킬설폰)헥테로아릴); (하이드록시알킬)헥테로아릴; (알콕시알킬)헥테로아릴; (하이드록시)헥테로아릴; ((카복시)알킬)헥테로아릴; (((디알킬)아미노)알킬)헥테로아릴; (헥테로사이클로지방족)헥테로아릴; (지환족)헥테로아릴; (니트로알킬)헥테로아릴; (((알킬설폰)아미노)알킬)헥테로아릴; ((알킬설폰)알킬)헥테로아릴; (시아노알킬)헥테로아릴; (아실)헥테로아릴 (예컨대, (알킬카보닐)헥테로아릴); (알킬)헥테로아릴; 또는 (할로알킬)헥테로아릴(예컨대, 트리할로알킬헥테로아릴)을 포함한다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같은, "헥테로아르지방족"(예를 들면, 헥테로아르알킬 그룹)은 헥테로아릴 그룹으로 치환된 지방족 그룹(예컨대, C₁₋₄ 알킬 그룹)을 지칭한다. "지방족," "알킬," 및 "헥테로아릴"은 상기 정의되었다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같은, "헥테로아르알킬" 그룹은 헥테로아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹(예컨대, C₁₋₄ 알킬 그룹)을 지칭한다. "알킬" 및 "헥테로아릴" 둘 다는 상기 정의되었다. 헥테로아르알킬은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 알킬(예를 들면, 카복시알킬, 하이드록시알킬, 및 할로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헥테로사이클로알킬, (헥테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헥테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헥테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헥테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헥테로아르알킬옥시, 아로일, 헥테로아로일, 니트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헥테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헥테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헥테로아릴카보닐아미노, 헥테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬설폰, 설폭시, 우레아, 티오우레아, 설폰아미드, 설프아미드, 옥소, 또는 카바모일로 임의 치환될 수 있다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같은, "사이클릭 모이어티" 및 "사이클릭 그룹"은 모노-, 비-, 및 트리-사이클릭 환 시스템, 예를 들면, 지환족, 헥테로사이클로지방족, 아릴, 또는 헥테로아릴을 지칭하고, 이들 각각은 앞서 정의되었다.

[0053] 본원에 사용된 바와 같은, "브릿지된 비사이클릭 환 시스템"은 비사이클릭 헥테로사이클릭지방족 환 시스템 또는 비사이클릭 지환족 환 시스템을 지칭하고 여기서 환은 브릿지되어 있다. 브릿지된 비사이클릭 환 시스템의 예는 아다만타닐, 노르보르나닐, 비사이클로[3.2.1]옥틸, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 비사이클로[3.3.1]노닐, 비사이클로[3.3.2]데실, 2-옥사비사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자비사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자비사이클로[3.2.1]옥틸, 및 2,6-디옥사-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 브릿지된 비사이클릭 환 시스템은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 알킬(예를 들면, 카복시알킬, 하이드록시알킬, 및 할로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헥테로사이클로알킬, (헥테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헥테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헥테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헥테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헥테로아르알킬옥시, 아로일, 헥테로아로일, 니트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헥테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헥테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헥테로아릴카보닐아미노, 헥테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬설폰, 설폭시, 우레아, 티오우레아, 설폰아미드, 옥소, 또는 카바모일을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같은, "아실" 그룹은 포르밀 그룹 또는 R^x-C(O)- (예를 들면, 알킬-C(O)-, 또한 "알킬카보닐"로서 지칭됨)를 지칭하고 여기서 R^x 및 "알킬"은 앞서 정의되었다. 아세틸 및 피발로일은 아실 그룹의 예이다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같은, "아로일" 또는 "헥테로아로일"은 아릴-C(O)- 또는

[0056] 헥테로아릴-C(O)-를 지칭한다. 아로일 또는 헥테로아로일의 아릴 및 헥테로아릴 부위는 본원에 앞서 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같은, "알콕시" 그룹은 알킬-O- 그룹을 지칭하고 여기서 "알킬"은 본원에 앞서 정의되었다.

[0058] 본원에 사용된 바와 같은, "카바모일" 그룹은 구조 -O-CO-NR^xR^y 또는 -NR^x-CO-O-R^z를 갖는 그룹을 지칭하고, 여기서 R^x 및 R^y는 상기 정의되었고 R^z는 지방족, 아릴, 아르지방족, 헥테로사이클로지방족, 헥테로아릴, 또는 헥테로아르지방족일 수 있다.

- [0059] 본원에 사용된 바와 같은, "카복시" 그룹은, 말단 그룹으로서 사용된 경우, $-COOH$ 이거나; 내부 그룹으로서 사용된 경우 $-OC(O)-$ 또는 $-C(O)O-$ 이다.
- [0060] 본원에 사용된 바와 같은, 에스테르는 말단 그룹으로서 사용된 경우 $-COOR^X$; 또는 내부 그룹으로서 사용된 경우 $-COOR^X-$ 를 지칭하고, 여기서 R^X 는 상기 정의되었다.
- [0061] 본원에 사용된 바와 같은, 포르메이트는 $-OC(O)H$ 를 지칭한다.
- [0062] 본원에 사용된 바와 같은, 아세테이트는 $-OC(O)R^X$ 를 지칭하고, 여기서 R^X 는 상기 정의되었다.
- [0063] 본원에 사용된 바와 같은, "할로지방족" 그룹은 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 지방족 그룹을 지칭한다. 예를 들면, 용어 할로알킬은 그룹 $-CF_3$ 를 포함한다.
- [0064] 본원에 사용된 바와 같은, "머캅토" 또는 "설파하이드릴" 그룹은 $-SH$ 를 지칭한다.
- [0065] 본원에 사용된 바와 같은, "설포" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 $-SO_3H$ 또는 $-SO_3R^X$ 또는 내부적으로 사용된 경우 $-S(O)_3-$ 를 지칭한다.
- [0066] 본원에 사용된 바와 같은, "설파아미드" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 구조 $-NR^X-S(O)_2-NR^YR^Z$ 및 내부적으로 사용된 경우 구조 $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$ 를 지칭하고, 여기서 R^X , R^Y , 및 R^Z 는 상기 정의되었다.
- [0067] 본원에 사용된 바와 같은, "설파모일" 그룹은 구조 $-O-S(O)_2-NR^YR^Z$ 를 지칭하고, 여기서 R^Y 및 R^Z 는 상기 정의되었다.
- [0068] 본원에 사용된 바와 같은, "설파아미드" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 구조 $-S(O)_2-NR^XR^Y$ 또는 $-NR^X-S(O)_2-R^Z$; 또는 내부적으로 사용된 경우 $-S(O)_2-NR^X-$ 또는 $-NR^X-S(O)_2-$ 를 지칭하고, 여기서 R^X , R^Y , 및 R^Z 는 상기 정의되어 있다.
- [0069] 본원에 사용된 바와 같은 "설파닐" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 $-S-R^X$ 및 내부적으로 사용된 경우 $-S-$ 를 지칭하고, 여기서 R^X 는 상기 정의되었다. 설파닐의 예는 지방족-S-, 지환족-S-, 아릴-S- 등을 포함한다.
- [0070] 본원에 사용된 바와 같은 "설파닐" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 $-S(O)-R^X$ 및 내부적으로 사용된 경우 $-S(O)-$ 를 지칭하고, 여기서 R^X 는 상기 정의되었다. 설파닐 그룹의 예는 지방족-S(O)-, 아릴-S(O)-, (지환족(지방족))-S(O)-,
- [0071] 사이클로알킬-S(O)-, 헤테로사이클로지방족-S(O)-, 헤테로아릴-S(O)- 등을 포함한다.
- [0072] 본원에 사용된 바와 같은, "설포닐" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 $-S(O)_2-R^X$ 및 내부적으로 사용된 경우 $-S(O)_2-$ 를 지칭하고, 여기서 R^X 는 상기 정의되었다. 설포닐 그룹의 예는 지방족-S(O)₂-, 아릴-S(O)₂-, (지환족(지방족))-S(O)₂-,
- [0073] 지환족-S(O)₂-, 헤테로사이클로지방족-S(O)₂-, 헤테로아릴-S(O)₂-, (지환족(아미도(지방족)))-S(O)₂- 등을 포함한다.
- [0074] 본원에 사용된 바와 같은, "설포시" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 $-O-S(O)-R^X$ 또는 $-S(O)-O-R^X$ 및 내부적으로 사용된 경우 $-O-S(O)-$ 또는 $-S(O)-O-$ 를 지칭하고, 여기서 R^X 는 상기 정의되었다.
- [0075] 본원에 사용된 바와 같은, "할로겐" 또는 "할로" 그룹은 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br), 또는 요오드(I)를 지칭한다.
- [0076] 본원에 사용된 바와 같은, "알콕시카보닐"은, 용어 카복시에 포함되며, 단독으로 또는 다른 그룹과 관련하여 사

요오딘 경우 그룹, 예를 들면, 알킬-O-C(O)-를 지칭한다.

[0077] 본원에 사용된 바와 같은, "알콕시알킬"은 알킬 그룹, 예를 들면, 알킬-O-알킬-을 지칭하고, 여기서 알킬은 상기 정의되었다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같은, "카보닐"은 -C(O)-를 지칭한다.

[0079] 본원에 사용된 바와 같은, "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "포스포"는 포스피네이트 및 포스포네이트를 지칭한다. 포스피네이트 및 포스포네이트의 예는 $-P(O)(R^P)_2$ 를 포함하고, 여기서 R^P 는 지방족, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, (지환족)옥시, (헤테로사이클로지방족)옥시, 아릴, 헤테로아릴, 지환족 또는 아미노이다.

[0081] 본원에 사용된 바와 같은, "아미노알킬"은 구조 $(R^X)_2N$ -알킬-을 지칭한다.

[0082] 본원에 사용된 바와 같은, "시아노알킬"은 구조 (NC)-알킬-을 지칭한다.

[0083] 본원에 사용된 바와 같은, "우레아" 그룹은 구조 $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ 를 지칭하고 "티오우레아" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 구조 $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ 및 내부적으로 사용된 경우 각각 $-NR^X-CO-NR^Y$ - 또는 $-NR^X-CS-NR^Y$ -를 지칭하고, 여기서 R^X , R^Y , 및 R^Z 는 상기 정의되었다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같은, "구아니딘" 그룹은 구조 $-N=C(N(R^X))N(R^Y)$ 또는 $-NR^X-C(=NR^X)NR^Y$ 를 지칭하고, 여기서 R^X 및 R^Y 는 상기 정의되었다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "아미디노" 그룹은 구조 $-C(=NR^X)N(R^Y)$ 를 지칭하고 여기서 R^X 및 R^Y 는 상기 정의되었다.

[0086] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "비시날(vicinal)"은 일반적으로 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 그룹 상의 치환체의 대체를 지칭하고, 여기서 치환체는 인접한 탄소 원자에 부착된다.

[0087] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "게미날(geminal)"은 일반적으로 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 그룹 상의 치환체 대체를 지칭하고, 여기서 치환체는 동일한 탄소 원자에 부착된다.

[0088] 용어 "말단적으로" 및 "내부적으로"는 치환체 내의 그룹의 위치를 지칭한다. 그룹이 화학 구조의 나머지에 추가로 결합되지 않은 치환체의 말단에 위치하는 경우 그룹은 말단이다. 카복시알킬(즉, $R^XO(C)-$ 알킬)은 말단적으로 사용된 카복시 그룹의 예이다. 그룹이 화학 구조의 치환체의 중간 또는 말단 내에 존재하는 경우 그룹은 내부이다. 알킬카복시(예컨대, 알킬-C(O)O- 또는 알킬-OC(O)-) 및 알킬카복시아릴(예컨대, 알킬-C(O)O-아릴- 또는 알킬-O(CO)-아릴-)은 내부적으로 사용된 카복시 그룹의 예이다.

[0089] 본원에 사용된 바와 같은, "지방족 쇠"는 측쇄 또는 직쇄 지방족 그룹(예컨대, 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 또는 알키닐 그룹)을 지칭한다. 직쇄 지방족 쇠는 구조 $-[CH_2]_v-$ 를 가지고, 여기서 v 는 1 내지 12이다. 측쇄된 지방족 쇠는 하나 이상의 지방족 그룹으로 치환된 직쇄 지방족 쇠이다. 측쇄된 지방족 쇠는 구조 $-[CQQ]_v-$ 를 가지고 각각의 Q 는 독립적으로 수소 또는 지방족 그룹이지만; Q 는 적어도 하나의 예에서 지방족 그룹일 것이다. 용어 지방족 쇠는 알킬 쇠, 알케닐 쇠, 및 알키닐 쇠를 지칭하고, 여기서 알킬, 알케닐, 및 알키닐은 상기 정의되어 있다.

[0090] 어구 "임의 치환된"은 본원에서 어구 "치환되거나 비치환된"과 상호교환적으로 사용된다. 본원에 기술된 바와 같은, 본원의 화합물은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 상기에 일반적으로 나타낸 바와 같이, 또는 특수한 부류, 소부류, 및 설명의 유형에 의해 예시된 바와 같이 임의의 치환될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같은, 변수 R , R^1 , R^2 , L , Y , 및 Z , 및 본원에 기술된 화학식 (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (M), (X), (I), (I-A), (I-B), (II), (II-A), (II-B), (III), 및 (IV)에 기술된 다른 변수는 특정 그룹, 예를 들면, 알킬 및 아릴을 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 변수 R , R^{10} , R^A , R^1 , R^2 , L , L^1 , D , W , E , V , G , Y , 및 Z 에 대한 특정 그룹 각각, 및 이에 함유된 다른 변수는 본원에 기술된 하나 이상의 치환체로 임의의 치환될 수 있다. 특정 그룹의 각각의 치환체는 할로, 시아노, 옥소, 알콕시, 하이드록시, 아미노, 니트로, 아릴, 지환족, 헤테로사이

클로지방족, 헤테로아릴, 할로알킬, 및 알킬 중 1 내지 3개로 추가로 임의 치환된다. 예를 들면, 알킬 그룹은 알킬설페닐로 치환될 수 있고 알킬설페닐은 할로, 시아노, 옥소, 알콕시, 하이드록시, 아미노, 니트로, 아릴, 할로알킬, 및 알킬 중 1 내지 3개로 임의 치환될 수 있다. 추가의 예로서, (사이클로알킬)카보닐아미노의 사이클로알킬 부위는 할로, 시아노, 알콕시, 하이드록시, 니트로, 할로알킬, 및 알킬 중 1 내지 3개로 임의 치환될 수 있다. 2개의 알콕시 그룹이 동일한 원자 또는 인접한 원자에 결합된 경우, 2개의 알콕시 그룹은 이들이 결합된 원자(들)과 함께 환을 형성할 수 있다.

[0091] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행되는 여부에 상관없이 일반적으로 명시된 치환체의 라디칼을 지닌 주어진 구조 내 수소 원자의 대체를 지칭한다. 특정 치환체는 정의에서 및 화합물 및 이의 예의 설명에서 하기에 기술되어 있다. 달리 나타내지 않는 한, 임의 치환된 그룹은 그룹의 각각의 치환가능한 부위에서 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조 내에서 하나 이상의 부위는 명시된 그룹으로부터 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 환 치환체, 예를 들면, 헤테로사이클로알킬은 다른 환, 예를 들면, 사이클로알킬에 결합하여, 스피로-비사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있는데, 예를 들면, 환 둘 다는 하나의 공통의 원자를 공유한다. 스피로 헤테로사이클로알킬의 비-제한적 예는



2,8-디아자스피로[4.5]운데칸; 2,7-디아자스피로[3.5]노난; 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸;



3-아자스피로[5.5]운데칸; 및 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄

을 포함한다.

[0092] 당해 분야의 통상의 기술자가 인식할 바와 같이, 본 설명에 의해 고려된 치환체의 조합은 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 야기하는 조합이다.

[0093] 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "안정한 또는 화학적으로 실현가능한"은 이의 생산, 검출, 및 이의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위한 사용을 허용하는 조건에 적용된 경우 실질적으로 변경되지 않은 화합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 실현가능한 화합물은 40°C 이하의 온도에서 습도의 부재하에 또는 화학적으로 반응성인 조건 하에, 적어도 1주 동안 유지된 경우 실질적으로 변경되지 않는 것이다.

[0094] 본원에 사용된 바와 같은, "유효량"은 치료된 환자에서 치료학적 효과를 부여하는데 요구되는 양으로 정의되며, 전형적으로 환자의 연령, 표면적, 체중, 및 상태를 기반으로 하여 특정된다. 동물 및 사람의 상호관련성(체면적의 제곱 미터당 밀리그램을 기반으로 함)은 문헌: Freireich *et al.*, Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)에 기술되어 있다. 체 표면적은 환자의 신장 및 체중으로부터 대략적으로 측정될 수 있다. 예컨대, 문헌: Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)을 참고한다. 본원에 사용된 바와 같은, "환자"는 포유동물, 예를 들면, 사람을 지칭한다.

[0095] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "약"은 값의 $\pm 10\%$ 이내를 의미한다. 예를 들면, 약 100 mg/kg인 용량은 용량이 90 mg/kg 내지 110 mg/kg일 수 있음을 제공한다. 추가의 예로서, 약 50% 내지 약 100%의 범위의 추가의 치료제의 양은 추가의치료제의 양이 45-55% 내지 90-110%의 범위임을 제공한다. 당해 분야의 숙련가는 본원에 개시된 다른 값을 기술하는데 사용된 경우 용어 "약"의 영역 및 적용을 인식할 것이다.

[0096] 달리 기술하지 않는 한, 본원에 나타낸 구조는 또한 구조의 모든 이성체(예컨대, 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 기하이성체(또는 구조적)) 형태; 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 (R)- 및 (S)-구조, (Z)- 및 (E)- 이중 결합 이성체, 및 (Z)- 및 (E)- 구조 이성체를 포함함을 의미한다. 따라서, 본 발명의 단일 입체화학적 이성체 뿐만 아니라 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 기하이성체(또는 구조적) 혼합물은 설명의 범위 내에 있다. 대안적으로, 본원에 사용된 바와 같은, "거울상이성체성 과량(ee)"은 예를 들면, 단일 입체유전자성 중심(single stereogenic center)을 함유하는 다수의 키랄 물질을 설명하는 면적이 없는 몰 비를 지칭한다. 예를 들면, 0의 거울상이성체성 과량은 라세미(예컨대, 거울상이성체의 50:50 혼합물, 또는 다른 것보다 과량이 아닌 하나의 거울상이성체)를 나타낼 수 있다. 추가의 예로써, 99 과량의 거울상이성체는 거의 입체순수한 거울상이성체성 화합물(즉, 다른 것보다 큰 과량의 하나의 거울상이성체)를 나타낼 수 있다. 거울상이성

체성 과량 퍼센트(percentage enantiomeric excess), % ee = $\frac{[(R)\text{-화합물}] - [(S)\text{-화합물}]}{[(R)\text{-화합물}] + [(S)\text{-화합물}]} \times 100$, 여기서 (R)-화합물 > (S)-화합물; 또는 % ee = $\frac{[(S)\text{-화합물}] - [(R)\text{-화합물}]}{[(S)\text{-화합물}] + [(R)\text{-화합물}]} \times 100$, 여기서 (S)-화합물 > (R)-화합물이다. 또한, 본원에 사용된 바와 같은, "부분입체이성체성 과량(de)"은 하나 이상의 입체유전자 중심을 함유하는 키랄 물질의 순도를 설명하는 면적이 없는 물비를 지칭한다. 예를 들면, 0의 부분입체이성체성 과량은 부분입체이성체의 등물 혼합물을 나타낼 수 있다. 추가의 예로서, 99의 부분입체이성체성 과량은 거의 입체순수한 부분입체이성체성 화합물(즉, 다른 것보다 1의 큰 과량의 부분입체이성체)를 나타낼 수 있다. 부분입체이성체성 과량은 ee에 대해 유사한 방법을 통해 계산할 수 있다. 숙련가가 인식할 수 있는 바와 같이, de는 일반적으로 de 퍼센트(% de)로서 보고된다. % de는 % ee와 유사한 방식으로 계산될 수 있다.

[0097] 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 억제제는 0보다 큰 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다. 예를 들면, 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 억제제는 10의 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다. 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 억제제는 25의 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다. 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 억제제는 50의 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다. 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 억제제는 75의 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다.

[0098] 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 억제제는 90 내지 100의 범위의 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다. 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 억제제는 95 내지 100의 범위의 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다. 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 억제제는 97 내지 100의 범위의 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다. 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 억제제는 98 내지 100 범위의 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다. 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 억제제는 99 내지 100의 범위의 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다.

[0099] 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 1이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 2이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 3이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 4이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 5이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 6이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 7이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 8이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 9이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 10이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 11이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 12이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 13이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 14이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 15이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 16이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 17이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 18이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 20이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 21이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 22이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 23이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 24이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 25이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 26이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 27이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 28이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 29이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 30이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 31이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 32이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 33이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 34이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 35이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 36이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 37이다. 본원에 기술된 화합물 또는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 38이다.

[illegible]

는 억제제의 일 구현예에서, ee, de, % ee, 또는 % de는 100이다. 특정의 구현예에서, 본원의 표 1 내에 기술된 화합물 또는 억제제는 본 절 내에 기술된 바와 같은 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다. 특정의 구현예에서, 실시예 및/또는 생물학적 실시예에 기술된 바와 같은 화합물 또는 억제제 32, 34, 44, 57, 72, 121, 130, 149, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218은 본 절 내에 기술된 바와 같은 ee, de, % ee, 또는 % de를 갖는다. 달리 기술하지 않는 한, 설명의 화합물의 모든 호변이성체 형태(tautomeric form)는 설명의 영역 내에 있다. 또한, 달리 기술하지 않는 한, 본원에 나타낸 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재하에서만 상이한 화합물을 포함함을 의미한다. 예를 들면, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체하거나, 탄소를 ¹³C- 또는 ¹⁴C가 풍부한 탄소로 대체한 것을 제외하고 본 구조를 갖는 화합물은 본 설명의 영역 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들면, 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 프로브로서, 또는 치료제로서 유용하다.

- [0100] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "&1"는 화합물 내 특수한 화학 성분 또는 원자(예컨대, 탄소)에서 "&1" 주석을 포함하는 화합물이 나타낸 화학 성분 또는 원자에서 2개의 입체이성체의 혼합물(예컨대, 상기 기술된 바와 같은 de 또는 % de를 갖는 부분입체이성체 혼합물)로서 제조되었음을 의미한다.
- [0101] 화학 구조 및 명명법은 매사추세츠주 캄브릿지 소재의 ChemDraw, 버전 11.0.1에서 유래된다.
- [0102] 기술어(descriptor) "제1", "제2", "제3" 등의 사용은 별도의 성분(예컨대, 용매, 반응 단계, 공정, 시약 등)은 차별화하며 기술된 성분의 상대적인 순서 또는 상대적인 연대표를 지칭할 수 있거나 지칭하지 않을 수 있음에 주목한다.
- [0103] 화합물 및 조성물의 용도
- [0104] 본원에 기술된 이작용성 화합물은 생물학적 샘플 또는 환자 내에서 유비퀴틴 단백질분해 경로를 통해 BTK를 분해하는데 유용하다. 따라서, 본 개시내용의 구현예는 BTK-매개된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "BTK-매개된 질환 또는 장애"는 BTK가 역할을 하는 것으로 알려진 임의의 질환, 장애, 또는 다른 유해한 상태를 의미한다. 일부 예에서, BTK-매개된 질환 또는 장애는 증식 장애 또는 자가면역 장애이다. 증식 장애의 예는 암을 포함한다.
- [0105] 일 양태에서, 이의 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에게 브루톤스 타이로신 키나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 이작용성 화합물의 양을 경구 투여하는 단계를 포함한다. 특정의 구현예에서, 양은 암을 치료 또는 예방하는데 효과적이다.
- [0106] 특정의 구현예에서, 암은 하기 기술된 임의의 암이다. 특수한 구현예에서 암은 고형 종양이다. 특정의 구현예에서, 암은 B 세포 악성종양이다. 특정의 구현예에서, 암은 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL), 소 림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma; SLL), 변환된 CLL(transformed CLL) 또는 라이터 변환(Richter's transformation), 소 세포 림프종(small cell lymphoma), 소포 림프종(follicular lymphoma; FL), 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma), 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma; MCL), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma; MZL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia; WM), 및 중추 신경계 림프종(central nervous system(CNS) lymphoma)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, 암은 만성 림프구성 백혈병이다. 특정의 구현예에서, 암은 소 세포 림프종이다. 특정의 구현예에서, 암은 소포 림프종이다. 특정의 구현예에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종이다. 특정의 구현예에서, 암은 비-호지킨 림프종이다. 특정의 구현예에서, 암은 외투 세포 림프종이다. 특정의 구현예에서, 암은 변연부 림프종이다. 특정의 구현예에서, 암은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증이다. 특정의 구현예에서, 암은 소 림프구성 림프종(SLL)이다. 특정의 구현예에서, 암은 CNS 림프종이다. 특정의 구현예에서, 암은 변환된 CLL 또는 라이터 변환(Richter's transformation)이다.
- [0107] 특정의 구현예에서, 대상체는 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 갖는다. 특정의 구현예에서, 대상체는 C481 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 갖는다. 특정의 구현예에서, 대상체는 C481S 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 갖는다. 특정의 구현예에서, 암은 이부티닙에 대해 내성이다. 숙련가는 특정의 이부티닙-내성 암이 C481 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제, 예를 들면, C481S 브루톤스 타이로신 키나제를 발현함을 인식할 것이다. 예를 들면, 특정의 구현예에서, 대상체는 C481 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 갖고 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다.
- [0108] 다른 양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 대상체에게 브루톤스 타이로신 키나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 이작용성 화합물의 양을

경구 투여하는 단계를 포함한다. 특정의 구현예에서, 양은 대상체에서 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는데 효과적이다. 브루톤스 타이로신 키나제는 대상체의 임의의 세포 또는 조직에서 발현될 수 있다. 특정의 구현예에서, 브루톤스 타이로신 키나제는 비장세포 내에서 발현된다. 특정의 구현예에서, 브루톤스 타이로신 키나제는 말초 혈액 단핵 세포 내에서 발현된다.

[0109] 특정의 구현예에서, 브루톤스 타이로신 키나제는 돌연변이체 형태이다. 특정의 구현예에서, 브루톤스 타이로신 키나제는 C481 돌연변이를 포함한다. 특정의 구현예에서, 브루톤스 타이로신 키나제는 C481S 돌연변이를 포함한다. 특정의 구현예에서, 브루톤스 타이로신 키나제는 이브루티닙에 대해 내성이다.

[0110] 다른 양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 B 세포 활성화를 방지하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 대상체에 브루톤스 타이로신 키나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 양의 이작용성 화합물을 경구 투여하는 단계를 포함한다. 특정의 구현예에서, 양은 B 세포 활성화를 방지하는데 효과적이다. 특정의 구현예에서, B 세포는 CD69를 발현한다. 특정의 구현예에서, B 세포는 CD86을 발현한다. 특정의 구현예에서, B 세포는 CD69 및 CD86을 발현한다.

[0111] 다른 양태에서, 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 발현하는 세포를 브루톤스 타이로신 키나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 양의 이작용성 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정의 구현예에서, 양은 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는데 효과적이다. 특정의 구현예에서, 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제는 C481 돌연변이체이다. 특정의 구현예에서, 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제는 C481S 돌연변이체이다.

[0112] 상기 방법에서, 이작용성 화합물은 BTK에 특이적으로 결합할 수 있는 모이어티를 포함하고 BTK를 분해하는 유비퀴틴 리가제를 보충할 수 있는 모이어티를 추가로 포함한다. 특수한 화합물은 본원에 기술되어 있다. 화합물은 임의의 형태, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적 조성물로 투여될 수 있다.

[0113] 이작용성 화합물은 숙련가에 의해 적합한 것으로 고려되는 임의의 용량으로 투여될 수 있다. 특정의 구현예에서, 용량은 0.1 내지 1000 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 0.1 내지 900 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 0.1 내지 800 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 0.1 내지 700 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 0.1 내지 600 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 0.1 내지 500 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 0.1 내지 400 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 0.1 내지 300 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 0.1 내지 200 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 0.1 내지 100 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg, 450 mg/kg, 600 mg/kg, 800 mg/kg, 및 1000 mg/kg으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 25 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 50 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 75 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 100 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 150 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 200 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 250 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 300 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 400 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 450 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 500 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 600 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 700 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 750 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 800 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 900 mg/kg이다. 특정의 구현예에서, 용량은 약 1000 mg/kg이다.

[0114] 용량은 당해 분야의 숙련가가 적합한 것으로 고려한 스케줄로 투여될 수 있다. 특정의 구현예에서, 용량은 1일 당 1회 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 1일당 2회 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 1일당 3회 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 1일당 4회 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 분할된 용량으로 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 1일당 2회 분할된 용량으로 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 1일 당 3회의 분할된 용량으로 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 1일 당 4회의 분할된 용량으로 투여된다.

[0115] 투여는 당해 분야의 숙련가가 적합한 것으로 고려한 임의의 시간 길이 동안 지속될 수 있다. 특정의 구현예에서, 용량은 14일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 13일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 12일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 11일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 10일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 9일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 8일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 7일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 6일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 5일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 4일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 3일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 2일 동안 매일 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 1일 동안 투여된다.

- [0116] 투여 스케줄에서, 용량은 연속일 동안 또는 주기적으로 숙련의의 판단에 따라서 투여될 수 있다. 특정의 구현예에서, 용량은 연속일로 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 용량 사이의 간격을 두고 투여된다. 특정의 구현예에서, 간격은 1일이다. 특정의 구현예에서, 간격은 2일이다. 특정의 구현예에서, 간격은 3일이다. 특정의 구현예에서, 간격은 4일이다. 특정의 구현예에서, 간격은 5일이다. 특정의 구현예에서, 간격은 6일이다.
- [0117] 특정의 구현예에서, 용량은 매주 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 주당 2회 투여된다. 특정의 구현예에서, 용량은 주당 3회 투여된다.
- [0118] 특정의 구현예에서, 용량(들)은 용량(들) 사이에 처음 간격으로 시간의 주기 동안 투여된 후, 용량(들)은 용량(들) 사이의 처음 간격 후 시간의 기간 동안 재-투여되며, 여기서 이러한 투여 용법은 숙련의의 판단에 따라 반복될 수 있다(즉, 주기적으로 또는 순환적으로, 예를 들면, 후속되는 용량(들)의 투여 사이에 제2, 제3 등 이후). 예를 들면, 일 구현예에서, 제1 용량이 1주 동안 투여된 후, 제1 용량 투여없이 1주의 제1 간격에 이어, 제1 또는 제2 용량 투여 없이 1주의 제2 간격 등으로 순환적으로 투여된다. 제1, 제2, 제3 등의 용량에 대한 다른 작은 변화(perturbation)에 이어 제1, 제2, 제3 등의 간격(들)에 대한 작은 변화, 및 이의 조합이 숙련의 및 환자의 요구도에 의해 인식될 수 있는 바와 같이 본원에서 고려된다. 예를 들면, 일 구현예에서, 제1 용량은 1주 동안 매일 투여된 후 제1의 경우 용량 투여없이 3주의 제1 간격 이후; 제2 용량이 다른 주 동안 격주로 재-투여된 후 제1 또는 제2의 격주 용량 투여없이 4주의 제2 간격이 이어지는 등의 순환적으로 투여된다.
- [0119] 화합물은 숙련의가 적합하다고 고려된 임의의 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 특정의 구현예에서, 용량은 경구 투여된다. 제형 및 투여 기술은 하기에 상세히 기술되어 있다.
- [0120] 특정의 구현예에서, 용어 "암"은 다음의 암을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 표피 경구: 협측 강(buccal cavity), 입술, 혀, 입, 인두, 두부 및 경부의 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma of the head and neck; HNSCC); 심장: 육종(sarcoma)(혈관육종(angiosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 지방육종(liposarcoma)), 점액종(myxoma), 횡문근종(rhabdomyoma), 섬유종(fibroma), 지방종(lipoma), 및 기형종(teratoma); 폐: 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma)(편평 세포 또는 표피, 분화되지 않은 소 세포, 분화되지 않은 거대 세포, 선암종(adenocarcinoma)), 치조(alveolar)(기관지) 암종(carcinoma), 기관지 선종(bronchial adenoma), 육종(sarcoma), 림프종(lymphoma), 연골종의 과오종(chondromatous hamartoma), 중피종(mesothelioma), 비-소 세포 폐 암(non-small cell lung cancer; NSCLC); 위장(Gastrointestinal): 위 암(gastric cancer), 식도(편평 세포 암종(squamous cell carcinoma), 후두, 선암종(adenocarcinoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 림프종(lymphoma)), 위장(stomach)(암종(carcinoma), 림프종, 평활근육종), 췌장(pancreas)(췌장관 선암종(ductal adenocarcinoma), 인슐린종(insulinoma), 글루카곤종(glucagonoma), 가스트린종(gastrinoma), 카르시노이드 종양(carcinoid tumor), 비포마(vipoma), 소장자(small bowel) 또는 소장(small intestine)(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종(Karposi's sarcoma), 평활근종, 혈관종(hemangioma), 지방종(lipoma), 신경섬유종(neurofibroma), 섬유종(fibroma)), 대 창자(large bowel) 또는 대장(large intestine)(선암종, 관 샘종(tubular adenoma), 융모샘종(villous adenoma), 과오종(hamartoma), 평활근종(leiomyoma)), 결장, 결장-곧창자(colon-rectum), 결장직장(colorectal), 미세부수체 안정성 결장직장 암(microsatellite stable colorectal cancer; MSS CRC), 곧창자; 비뇨생식관(Genitourinary tract): 신장(선암종(adenocarcinoma), 빌름스 종양(Wilm's tumor)(신장모세포종(nephroblastoma)), 림프종(lymphoma), 백혈병(leukemia)), 방광 및 요도(편평 세포 암종, 이행 세포 암종(transitional cell carcinoma), 선암종), 전립선(prostate)(선암종, 육종), 고환(정상피종(seminoma), 기형종(teratoma), 배아 암종(embryonal carcinoma), 기형암종(teratocarcinoma), 융모암종(choriocarcinoma), 육종, 간질 세포 암종(interstitial cell carcinoma), 섬유종(fibroma), 섬유선종(fibroadenoma), 샘종모양 종양(adenomatoid tumor), 지방종(lipoma)), 전이성 거세-내성 전립선 암(metastatic castrate-resistant prostate cancer; mCRPC), 근육-침입성 요도 암(muscle-invasive urothelial cancer); 간: 간암(hepatoma)(간 세포 암종(hepatocellular carcinoma)), 담관암종(cholangiocarcinoma), 간모세포종(hepatoblastoma), 혈관육종(angiosarcoma), 간세포 선종(hepatocellular adenoma), 혈관종(hemangioma), 담즙 통로(biliary passage); 골: 골원성 육종(osteogenic sarcoma)(골육종(osteosarcoma)), 섬유육종(fibrosarcoma), 악성 섬유 조직구종(malignant fibrous histiocytoma), 연골육종(chondrosarcoma), 에빙 육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종(malignant lymphoma)(세망 세포 육종(reticulum cell sarcoma)), 다중 골수종(multiple myeloma; MM), 악성 거대 세포 종양 청색종(malignant giant cell tumor chordoma), 오스테오크론프로마(osteochronfroma)(골연골 외골증(osteocartilaginous exostoses)), 양성 연골종(benign chondroma), 연골아세포종(chondroblastoma), 연골근섬유종(chondromyxofibroma), 유골 골종(osteoid osteoma) 및 거대 세포 종양(giant cell tumor); 신경계:

두개골(골종(osteoma), 혈관종(hemangioma), 육아종(granuloma), 황색종(xanthoma), 변형성 골염(osteitis deformans)), 수막(meninges)(수막종(meningioma), 수막육종(meningiosarcoma), 신경교종증(gliomatosis)), 뇌(성상세포종(astrocytoma), 수모세포종(medulloblastoma), 신경교종(glioma), 뇌질피복 세포종(ependymoma), 배세포종(germinoma)(송과체종(pinealoma)), 다형성 교아종(glioblastoma multiform), 희소돌기아교세포종(oligodendroglioma), 신경집종(schwannoma), 망막아종(retinoblastoma), 선천적 종양(congenital tumor)), 척추 신경섬유종(spinal cord neurofibroma), 수막종(meningioma), 신경교종(glioma), 육종); 부인과학: 자궁(자궁내막 암종(endometrial carcinoma)), 자궁경부(자궁경부 암(cervical cancer), 자궁경부 암종(cervical carcinoma), 전-종양 자궁경부 이형성(pre-tumor cervical dysplasia)), 난소(난소 암종(ovarian carcinoma)(장액 낭샘암종(serous cystadenocarcinoma), 점소양 낭종양(mucinous cystadenocarcinoma), 분류되지 않은 암종(unclassified carcinoma)), 과립난포막 세포 종양(granulosa-thecal cell tumor), 세르톨리라이디히 종양(Sertoli-Leydig cell tumor), 미분화배세포종(dysgerminoma), 악성 기형종(malignant teratoma)), 음문(vulva)(편평 세포 암종(squamous cell carcinoma), 상피내 암종(intraepithelial carcinoma), 선암종(adenocarcinoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 흑색종(melanoma)), 질(vagina)(투명 세포 암종(clear cell carcinoma), 편평 세포 암종, 포도상 육종(botryoid sarcoma)(배아형 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma)), 난관(fallopian tube)(암종), 유방, 삼중-음성 유방 암(triple-negative breast cancer; TNBC), 백금-내성 상피 난소 암(platinum-resistant epithelial ovarian cancer; EOC); 혈액학: 혈액(골수성 백혈병(myeloid leukemia)(급성 및 만성), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 만성 림프성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 골수증식성 질환(myeloproliferative disease), 다발성 골수종(multiple myeloma), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome)), 호지킨 질환(Hodgkin's disease), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)(악성 림프종(malignant lymphoma)) 모발 세포; 림프 장애(lymphoid disorder)(예컨대, 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma), 발덴스트롬 고본자글로불린혈증

(**Waldenström's** macroglobulinemia), 변연부 림프종(Marginal zone lymphoma), 및 여포성 림프종(Follicular lymphoma)); 피부: 악성임과성 흑색종(malignant melanoma), 기저 세포 암종(basal cell carcinoma), 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 각질가시세포종(keratoacanthoma), 점 이형성 신경병(moles dysplastic nevi), 지방종(lipoma), 혈관종(angioma), 피부섬유종(dermatofibroma), 켈로이드(keloid), 건선; 갑상선: 유도 갑상샘 암종(papillary thyroid carcinoma), 여포성 갑상샘 암종(follicular thyroid carcinoma); 갑상선 수질 암종(medullary thyroid carcinoma), 미분화된 갑상선 암(undifferentiated thyroid cancer), 다발성 내분비 샘종증 제2A형(multiple endocrine neoplasia type 2A), 다발성 내분비 샘종증 제2B형, 가족성 갑상선 속질암(familial medullary thyroid cancer), 크롬친화성 세포종(pheochromocytoma), 부신경저종(paraganglioma); 부신: 신경모세포종(neuroblastoma); 및 전이성 흑색종(metastatic melanoma).

[0121] 자가면역 장애의 예는 두드러기(urticaria), 이식체-대-숙주 질환(graft-versus-host disease; GVHD), 급성 이식체 대 숙주 질환(acute graft-versus-host disease), 천포창(pemphigus vulgaris), 식도이완불능증(achalasia), 애디슨 질환(Addison's disease), 성인 스틸 질환(Adult Still's disease), 무감마글로불린혈증(agammaglobulinemia), 원형탈모증(alopecia areata), 아밀로이드증(amyloidosis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항-GBM/항-TBM 신염(anti-GBM/angi-TBM nephritis), 휴즈 증후군(antiphospholipid syndrome), 자가면역 혈관부종(autoimmune angioedema), 자가면역 자율신경기능장애(autoimmune dysautonomia), 자가면역 뇌척수염증(autoimmune encephalomyelitis), 자가면역 간염(autoimmune hepatitis), 자가면역 내이 질환(autoimmune inner ear disease; AIED), 자가면역 심근염(autoimmune myocarditis), 자가면역 난소염(autoimmune oophoritis), 자가면역 고환염(autoimmune orchitis), 자가면역 췌장염(autoimmune pancreatitis), 자가면역 망막증(autoimmune retinopathy), 액손 및 뉴런 신경병증(axonal and neuronal neuropathy; AMAN), 발로 질환(Baló disease), 베체트 질환(Behcet's disease), 양성 점막 유천포창(benign mucosal pemphigoid), 수포성 유천포창(bullous pemphigoid), 캐슬맨 질환(Castleman disease; CD), 복강 질환(Celiac disease), 샤가스 질환(Chagas disease), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP), 만성 순환성 다초점 골수염(chronic recurrent multifocal osteomyelitis; CRMO), 척-스트라우스 증후군(Churg-Strauss Syndrome; CSS) 또는 호산구 육아종증(Eosinophilic Granulomatosis; EGPA), 흉터유사천포창(cicatricial pemphigoid), 코간 증후군(Cogan's syndrome), 한냉 응집소 질환(cold agglutinin disease), 선천성 심장 차단(congenital heart block), 콕사키에 심근염(coxsackie myocarditis), CREST 증후군(CREST syndrome), 크론 질환(Crohn's disease), 포진성 피부

염(dermatitis herpetiformis), 피부근염(dermatomyositis), 데빅 질환(Deric's disease)(시신경 척수염(neuromyelitis optica)), 원반모양 루푸스(discoid lupus), 드레스러 증후군(Dressler's syndrome), 자궁내막증(endometriosis), 호산구성 식도염(eosinophilic esophagitis; EoE), 호산구성 근막염(eosinophilic fasciitis), 결절성 홍반(erythema nodosum), 필수 혼합 한랭글로불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 에반스 증후군(Evans syndrome), 섬유근육통(fibromyalgia), 섬유성 폐포염(fibrosing alveolitis), 거대 세포 동맥염(giant cell arteritis)(측두 동맥염(temporal arteritis)), 거대 세포 심근염(giant cell myocarditis), 사구체신염(glomerulonephritis), 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 다발 혈관염이 있는 육아종증(granulomatosis with polyangiitis), 그레이브스 질환(Graves' disease), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 헨노흐 쉰라인 자반증(Henoch-Schonlein purpura; HSP), 임신 포진(herpes gestationis) 또는 임신성 유사천포창(pemphigoid gestationis; PG), 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa; HS)(전위 여드름(Acne Inversa)), 하이포감마글로불린혈증(hypogammaglobulinemia), IgA 신장병증(IgA nephropathy), IgG4-관련 경화 질환(IgG4-related sclerosing disease), 면역 혈소판감소성 자반증(immune thrombocytopenic purpura; ITP), 봉입체 근염(inclusion body myositis; IBM), 간질성 방광염(interstitial cystitis; IC), 연소성 관절염(juvenile arthritis), 연소성 당뇨병(juvenile diabetes)(제1형 당뇨병(Type 1 diabetes)), 연소성 근염(juvenile myositis; JM), 가와사키 질환(Kawasaki disease), 램버트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome), 백혈구과괴 맥관염(leukocytoclastic vasculitis), 편평 태선(lichen planus), 경화성 태선(lichen sclerosus), 목질 결막염(ligneous conjunctivitis), 선상 IgA 질환(linear IgA disease; LAD), 루푸스(lupus), 만성 라임 질환(lyme disease chronic), 메니에르 질환(Meniere's disease), 현미경 다발혈관염(microscopic polyangiitis; MPA), 혼합 연결 조직 질환(mixed connective tissue disease; MCTD), 무렌 궤양(Mooren's ulcer), 무카-하베르만 질환(Mucha-Habermann disease), 다초점 운동 신경병증(Multifocal Motor Neuropathy; MMN) 또는 MMNCB, 다발 경화증(multiple sclerosis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 근염(myositis), 기면증(narcolepsy), 신생아 낭창(neonatal lupus), 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 호중성 백혈구 감소증(neutropenia), 눈 반흔성 유천포창(ocular cicatricial pemphigoid), 시신경염(optic neuritis), 재발 류마티즘(palindromic rheumatism; PR), 판다스 질환(PANDAS), 방종양성 소뇌 변성(paraneoplastic cerebellar degeneration; PCD), 발작성 야간 혈색뇨(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH), 안면 편측 위축증(Parry Romberg syndrome), 편명부염(pars planitis)(말초 포도막염(peripheral uveitis)), 파르소나제-터너 증후군(Parsonnage-Turner syndrome), 수포창(pemphigus), 말초 신경병증(peripheral neuropathy), 주위 뇌척수막염(perivenous encephalomyelitis), 악성 빈혈(pernicious anemia; PA), 포엠프 증후군(POEMS syndrome), 결절성 다발성 동맥염(polyarteritis nodosa), 다선성 증후군(polyglandular syndromes) 제I형, 제II형, 제III형, 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발근육염(polymyositis), 심근경색 후 증후군(postmyocardial infarction syndrome), 심막절개술 후 증후군(postpericardiotomy syndrome), 원발 쓸개관 경화증(primary biliary cirrhosis), 원발 경화 쓸개관염(primary sclerosing cholangitis), 프로게스테론 피부염(prog에스테르one dermatitis), 건선, 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 순수 적혈구 무형성증(pure red cell aplasia; PRCA), 괴저성 농피증(pyoderma gangrenosum), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 반응성 관절염(reactive Arthritis), 반사 교감 신경이상증(reflex sympathetic dystrophy), 재발성 다발연골염(relapsing polychondritis), 하지 불안 증후군(restless legs syndrome; RLS), 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis), 류마티스 열(rheumatic fever), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 육아종증(sarcoidosis), 슈미트 증후군(Schmidt syndrome), 공막염

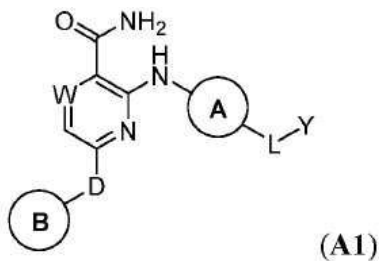
(scleritis), 경피증(scleroderma), 소그렌 증후군(**Sjögren's syndrome**), 정자 및 고환 자가면역(sperm and testicular autoimmunity), 강직 인간 증후군(stiff person syndrome; SPS), 아급성 세균 심내막염(subacute bacterial endocarditis; SBE), 수삭 증후군(Susac's syndrome), 교감성 안염(sympathetic ophthalmia; SO), 타카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 일시적 동맥염(temporal arteritis)(거대 세포성 동맥염(giant cell arteritis)), 혈소판감소자색반(thrombocytopenic purpura; TTP), 토솔라-헌트 증후군(Tolosa-Hunt syndrome; THS), 횡단 척수염(transverse myelitis), 제1형 당뇨병(Type 1 diabetes), 궤양성 결장염(ulcerative colitis; UC), 미분화 결합 조직 질환(undifferentiated connective tissue disease; UCTD), 포도막염(uveitis), 맥관염(vasculitis), 백반(vitiligo), 보그트-코나야기-히라다 질환(Vogt-Koyanagi-Harada Disease), 및 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)(또는 다발성혈관염을 동반한 육아종증(Granulomatosis with Polyangiitis; GPA)).

[0122] 특정의 구현예에서, 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 분해하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 발현하는 세포를 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 양의 이작용성 화합물을 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정의 구현예에서, 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 이작용성 화합물의 양은 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제를 분해시키는데 효과적인 양이다. 특정의 구현예에서, 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제는 C481 돌연변이체이다. 특정의 구현예에서, 돌연변이체 브루톤스 타이로신 키나제는 C481S 돌연변이체이다. 접촉시키는 단계는 시험관 내 또는 생체 내에서 있을 수 있다. 특정의 구현예에서, 접촉시키는 단계는 시험관 내에서 이다. 특정의 구현예에서, 접촉시키는 단계는 생체 내에서 있다. 특정의 구현예에서, 접촉시키는 단계는 이를 필요로 하는 대상체에서 이다.

[0123] 이작용성 화합물

[0124] 본원에 제공된 방법은 이작용성 화합물의 투여를 포함한다. 이작용성 화합물은 본원에 기술된 임의의 화합물일 수 있다. 특정의 구현예에서, 이작용성 화합물은 적어도 2개의 모이어티를 포함한다. 하나의 모이어티는 브루톤스 타이로신 키나제(BTK)에 특이적으로 결합할 수 있다. 다른 모이어티는 유비퀴틴 리가제를 보충하여 BTK를 분해시킬 수 있다. 특정의 구현예에서, 유비퀴틴 리가제는 E3 리가제이다. 특정의 구현예에서, 유비퀴틴 리가제는 세레블론(CRBN)이거나 구성성분으로서 세레블론을 포함한다.

[0125] 상기 방법에서, 화합물은 화학식 (A1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

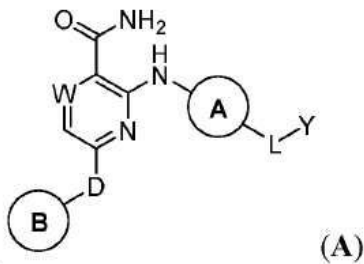


[0126]

[0127] 상기 화학식 (A1)에서,

[0128] W는 CH 또는 N이고; D는 결합 또는 링커이고; **환 A**는 아릴 또는 헤테로아릴이고; **환 B**는 아릴 또는 헤테로아릴이고; L은 결합 또는 링커이고; Y는 유비퀴틴 리가제에 결합할 수 있는 모이어티이다.

[0129] 상기 방법에서, 화합물은 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

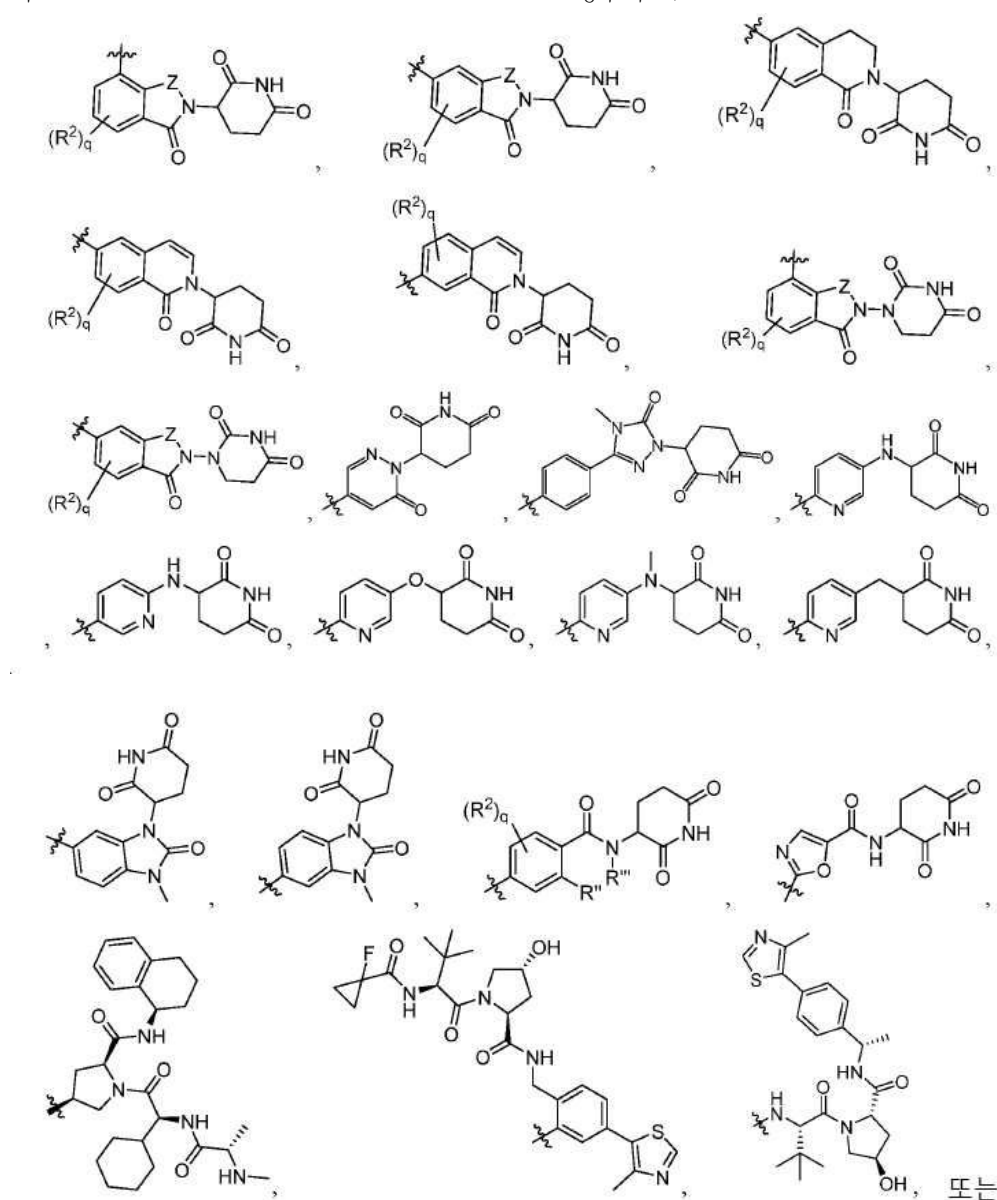


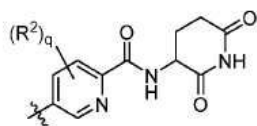
[0130]

[0131] 상기 화학식 (A)에서,

[0132] W는 CH 또는 N이고; D는 결합 또는 -NH-이고; **환 A**는 페닐, 9 내지 10원의 비사이클릭 아릴, 5 내지 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 9 내지 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 **환 A**의 모노사이클릭 헤테로사이클 및 비사이클릭 헤테로아릴 각각은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 지니고, 여기서 **환 A**는 할로, -CN, -COOH, NH₂, 및 부분적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 및 독립적으로 치환되고; **환 B**는 페닐, 5 내지 6원의 헤테로아릴, 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬, 또는 8 내지 10원(예컨대, 8 내지 9원 또는 9 내지 10원)의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클이고, 여기서 **환 B**는 임의 치환되고, 여기서 **환 B**의 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자이고; L은 -X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-이고; X¹은 결합, -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, -(O-CH₂-CH₂)_m-, -O(C₆H₄)-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, -C₁₋₅ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 또는 융합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는

N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; X^2 는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3 는 결합, $-C_{1-8}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; X^4 는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 카보사이클, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$ 이고; 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소-프로필)이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3(예컨대, 1, 2, 또는 3)으로부터의 정수이고; Y는



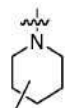


이고, 여기서 각각의 R^2 는 독립적으로 할로, -CN, 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, 여기서 각각의 C_{1-4} 알킬은 할로, -CN, $-COOH$, $-COONH_2$, $-NH_2$, 또는 $-CF_3$ 의 3개 이하의 예로 임의로 및 독립적으로 치환되고, 각각의 R'' 및 R''' 는 독립적으로 수소이거나, 이들이 부착된 원자와 함께, 5 내지 6원의 부분 불포화되거나 완전히 불포화된 벤조융합된 헤테로사이클을 형성하고; 각각의 Z 는 $-C(R^A)_2-$ 또는 $-C(O)-$ 이고; 각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고; q 는 0, 1, 또는 2이다.

[0133] 그룹 R 의 모이어티를 제외하고, 화학식 (A)의 화합물에 정의된 바와 같은 연결 그룹 L 의 모든 모이어티는 달리 명시하지 않는 한 2가 모이어티이다. 예를 들면, L 속에 존재하는 임의의 알킬(예컨대, n -프로필, n -부틸, n -헥실 등), 아릴(예컨대, 페닐), 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로헥실 등), 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬(예컨대, 피페리딘, 피페리진 등)은 달리 명시하지 않는 한 2가이다.

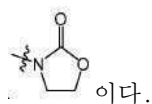
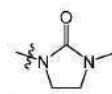
[0134] 일부 구현예에서, 환 B는 1 내지 2개의 질소 원자를 갖는 임의 치환된 5 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, 환 B는 피페리딘-일, 피페리진-일, 또는 피롤리딘-일이고, 이들 중 어느 것도 임의 치환되어 있다.

[0135] 일부 구현예에서, 환 B는 N 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5 내지 6원의 헤테로아릴이다. 예를 들면, 환 B는 피리딘-일, 피라진-일, 또는 피리미딘-일이고, 이들 중 어느 것도 임의 치환되어 있다.



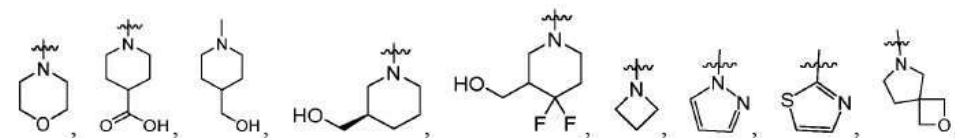
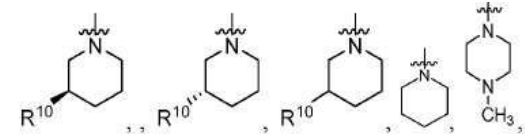
[0136] 일부 구현예에서, 환 B는 R^{10} 이고, 여기서 R^{10} 는 할로, -H, $-C_{1-5}$ 알킬(예컨대, $-C_{1-3}$ 알킬), 3 내지 6원의 사

이클로알킬, 5 내지 6원의 헤테로사이클로알킬, -CN, -OH, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(O)OH$,



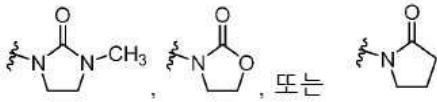
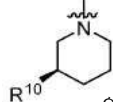
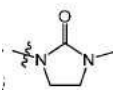
이다.

[0137] 일부 구현예에서, 환 B는

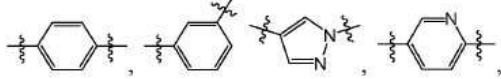
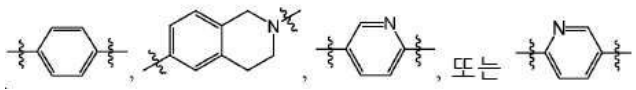


또는 이고, 여기서 R^{10} 은 이고, 여기서 R^1 은 C_{1-4} 알킬

그룹이다. 예를 들면, 환 B는 또는 이고, 여기서 R^{10} 은


 이다. 그리고, 일부 예에서, **환 B**는 이다. 다른 예에서, **R¹⁰**은 이다.

[0138]

일부 구현예에서, **환 A**는 이고, 여기서 **환 A'**는 **환 A'**가 융합된 페닐 환과 함께 9 내지 10원의 비사이클릭 아릴 또는 9 내지 10원의 비사이클릭 헤테로아릴을 형성하고 여기서 비사이클릭 헤테로아릴(즉, **환 A'**를 포함하는 비사이클릭 헤테로아릴)은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다. 예를 들면, **환 A**는 이다.

[0139]

일부 구현예에서, **X¹**, **X²**, 및 **X⁵** 중 적어도 하나는 -N(R)-, -C(O)-N(R)-, 또는 -CH₂-이다.

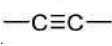
[0140]

일부 구현예에서, **X¹**은 -C(O)-N(R)-이다.

[0141]

일부 구현예에서, **X²**는 -(O-CH₂-CH₂)_n-, -(CH₂-CH₂-O)_n-, 또는 -C₁₋₅ 알킬-이다.

[0142]

일부 구현예에서, **X³**은 결합, , -C₁₋₄ 알킬-, 또는 -N(R)-이다.

[0143]

일부 구현예에서, **X⁴**는 결합, -CH₂-, 또는 -N(R)-이다.

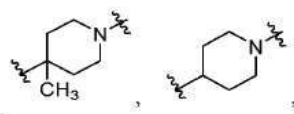
[0144]

일부 구현예에서, **X⁵**는 결합이다.

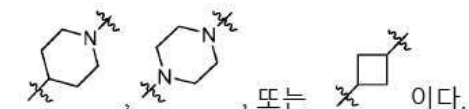
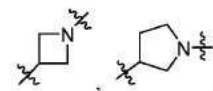
[0145]

일부 구현예에서, **X¹**은 -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-이고, **m**는 1이고, **X²**는 -C(O)-N(R)-이다.

[0146]

일부 구현예에서, **X¹**은 -CH₂-, -C(O)-, 이다.

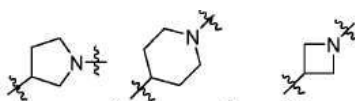
[0147] 일부 구현예에서, X^2 는 결합, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-,



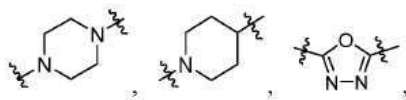
[0148] 일부 구현예에서, X^3 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는

[0149] $-N(R)-$ 이다.

[0150] 일부 구현예에서, X^3 은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-NH-$,



[0151] 일부 구현예에서, X^4 는 결합,



[0152] $-C_{1-4}$ 알킬-, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, 또는 $-N(R)-$ 이다.

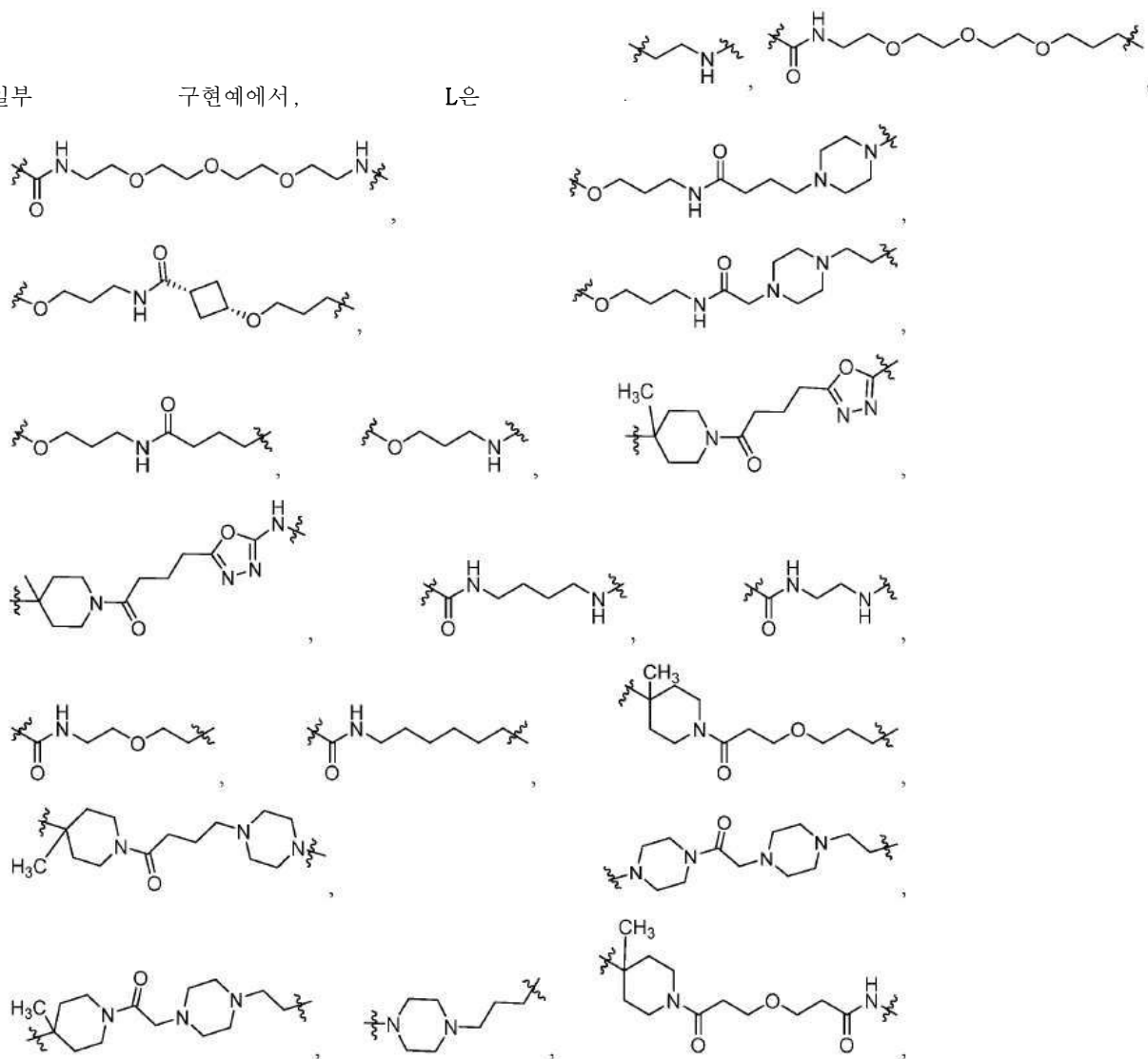
[0153] 일부 구현예에서, X^5 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$ 이다.

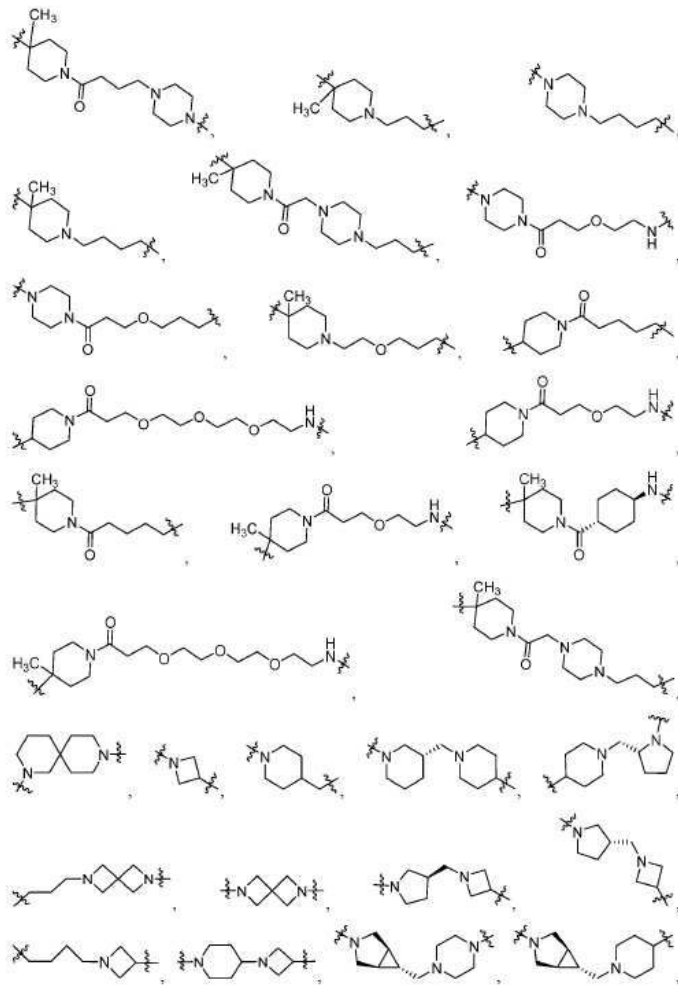
[0154]

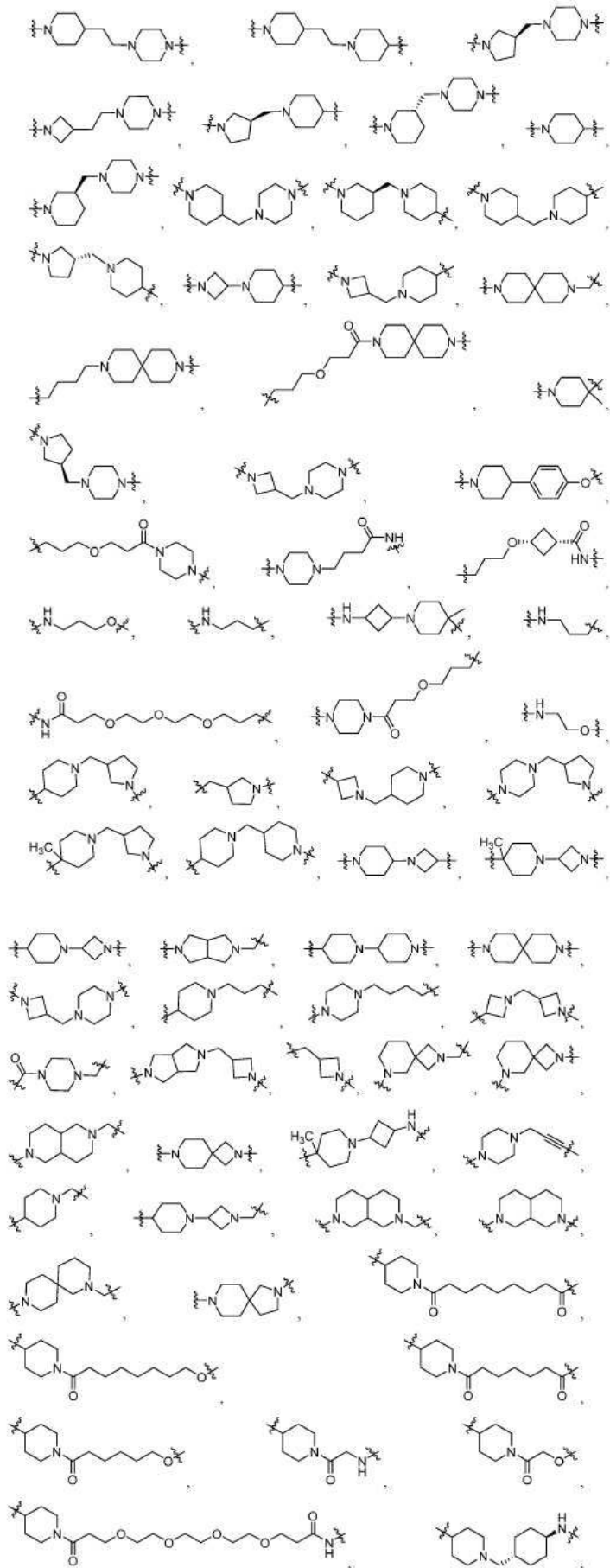
일부

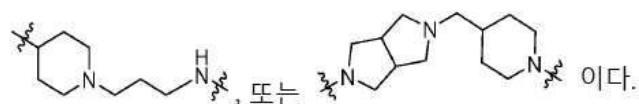
구현예에서,

L은







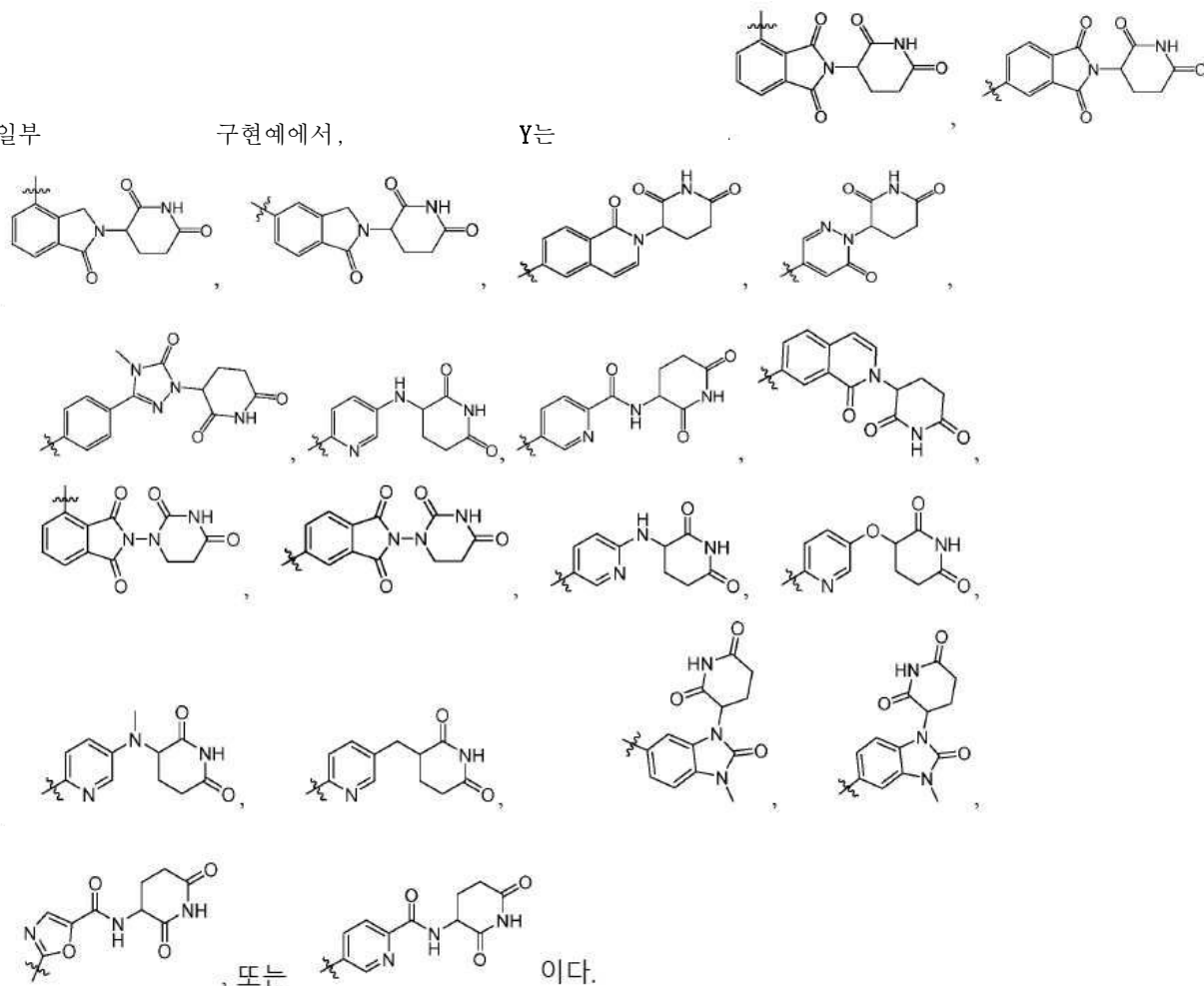


[0155]

일부

구현예에서,

Y는



[0156]

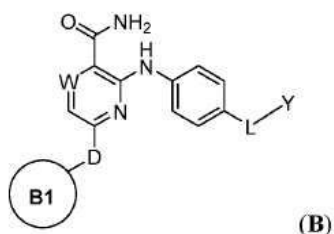
일부 구현예에서, W는 N이다.

[0157]

일부 구현예에서, D는 결합이다.

[0158]

본 개시내용은 또한 화학식 (B)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0159]

[0160]

상기 화학식 (B)에서

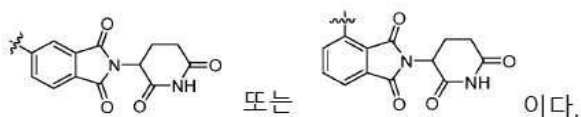
[0161]

W는 CH 또는 N이고; D는 결합 또는 -NH-이고; 환 B1은 4 내지 6원의, 완전 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 8 내지 10원의, 완전 포화된, 스피로 비사이클릭 헤테로사이클이고, 여기서 환 B1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 할로, -CH₃, -CF₃, -C(O)OH, -CH₂OH으로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환되거나, 옥소로 임의 치환되고 N 또는 O로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로사이클로알킬이고; L은 -X¹-X²-

X^3 -이고; X^1 은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$,

[0162]

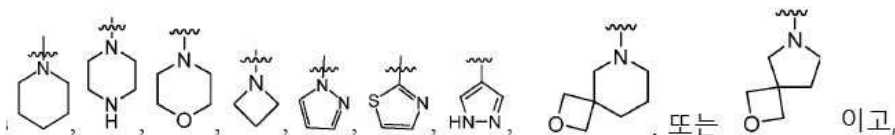
$-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 또는 융합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; X^2 는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3 은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p의 각각은 독립적으로 1



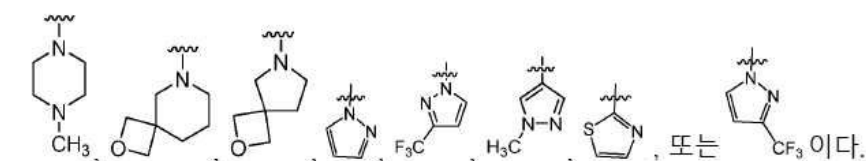
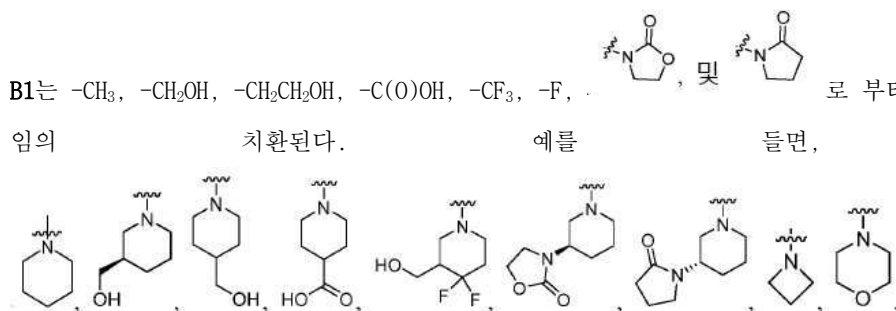
내지 3으로부터의 정수이고; Y는

[0163]

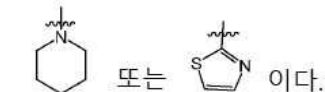
일부 구현예에서, 환 B1는



B1는 $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(O)OH$, $-CF_3$, $-F$, 로 부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된다. 예를 들면, 환 B1은

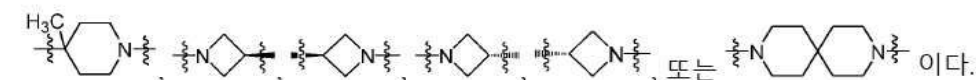
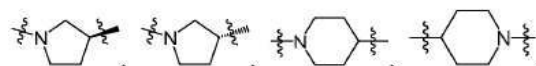


다른 예에서, 환 B1은



[0164]

일부 구현예에서, X^1 은



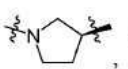
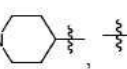
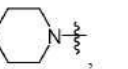
[0165]

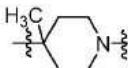
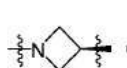
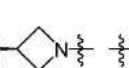
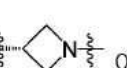
일부 구현예에서, X^2 는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터

독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를

들면, X^2 는 결합, $-C_{1-3}$ 알킬-, $-C(O)-$, , 또는  이다.

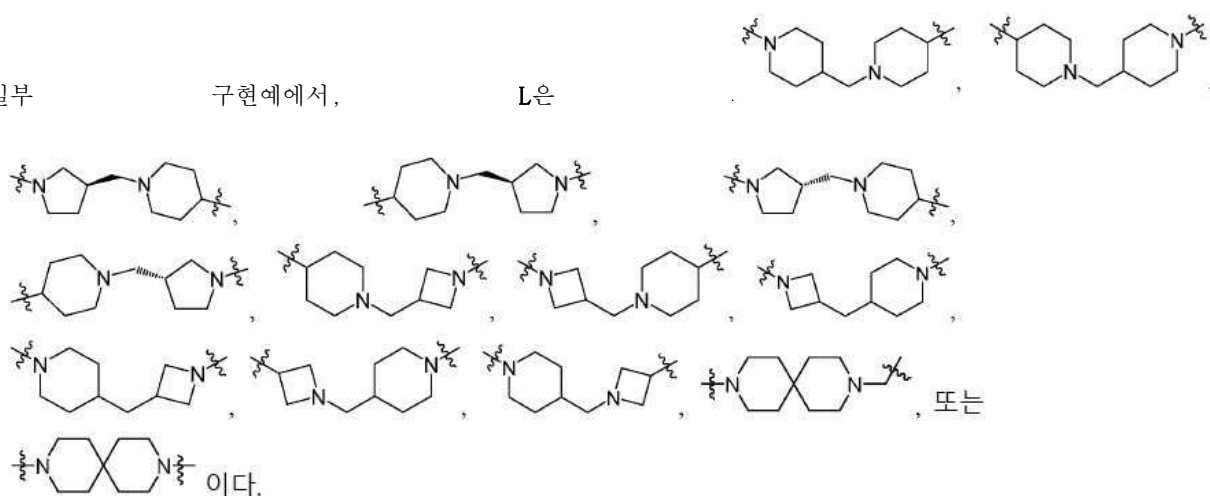
[0166] 일부 구현예에서, X^3 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클

로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다. 예를 들면, X^3 는 결합, , , , 또는 ,

, , , 또는  이다.

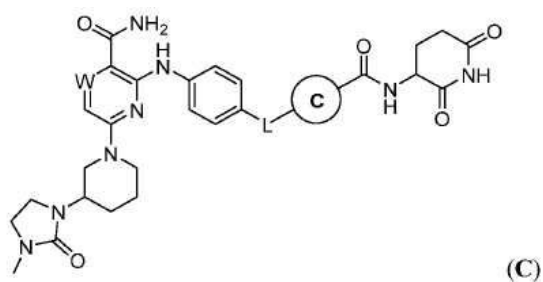
[0167] 일부 구현예에서,

L은



[0168] 일부 구현예에서, W는 N이고 D는 결합이다.

[0169] 본 개시내용은 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

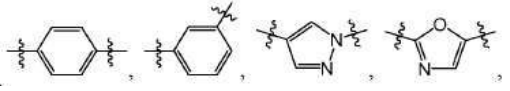
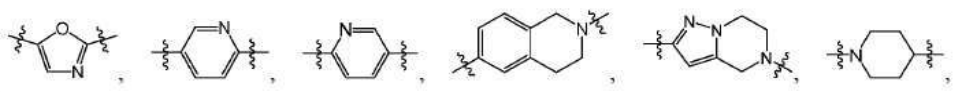
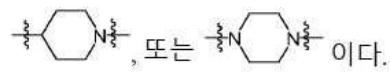
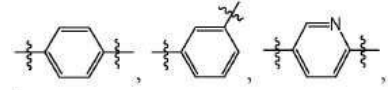
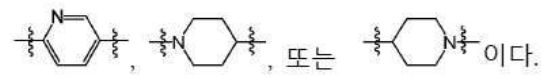
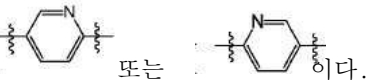


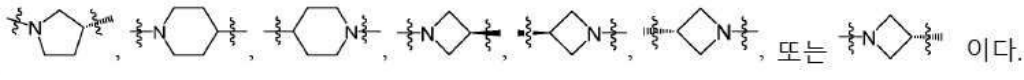
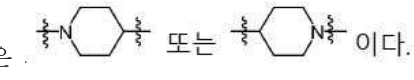
[0170] 상기 화학식 (C)에서,

[0172] W는 CH 또는 N이고; 환 C는 페닐 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 5 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클이고, 여기서 환 C의 페닐 및 헤테로사이클 중 각각은 임의 치환되고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$ 이고; X^1 은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O-(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 및 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 중 각각은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; X^2 는

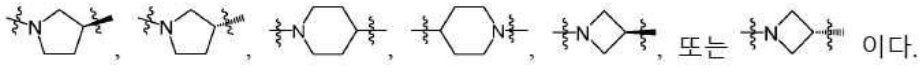
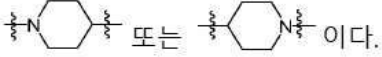
결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3 은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p의 각각은 독립적으로 0 내지 3으로부터의 정수이다.

[0173] 일부 구현예에서, W는 N이다.

[0174] 일부 구현예에서, 환 C는    이다. 예를 들면, 환 C는   다른 예에서, 환 C는  이다.

[0175] 일부 구현예에서, X^1 은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^1 은  이다. 일부 예에서, X^1 은  이다.

[0176] 일부 구현예에서, X^2 는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2 는 결합 또는 $-C_{1-3}$ 알킬-(예컨대, $-CH_2-$)이다.

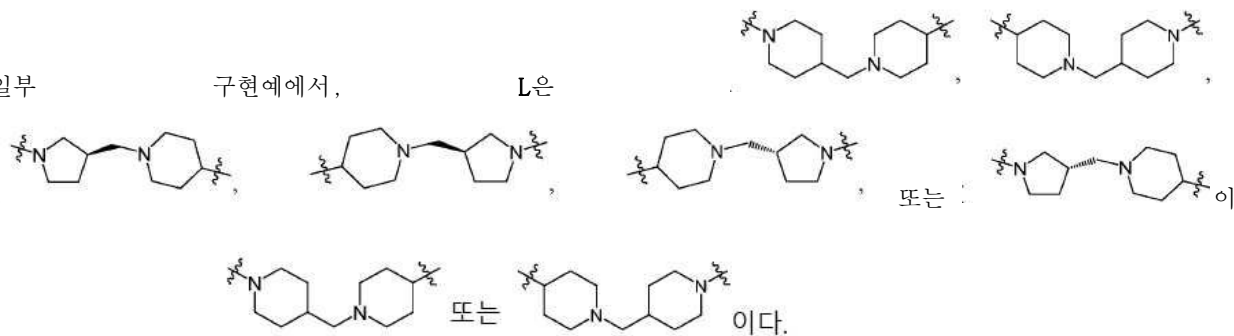
[0177] 일부 구현예에서, X^3 은 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다. 예를 들면, X^3 은  이다. 다른 구현예에서, X^3 은  이다.

[0178]

일부

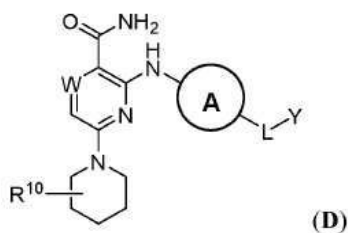
구현예에서,

L은



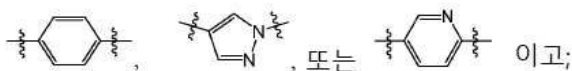
[0179]

본 개시내용은 또한 화학식 (D)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

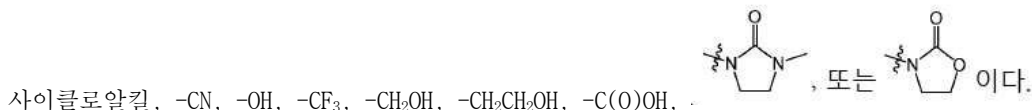
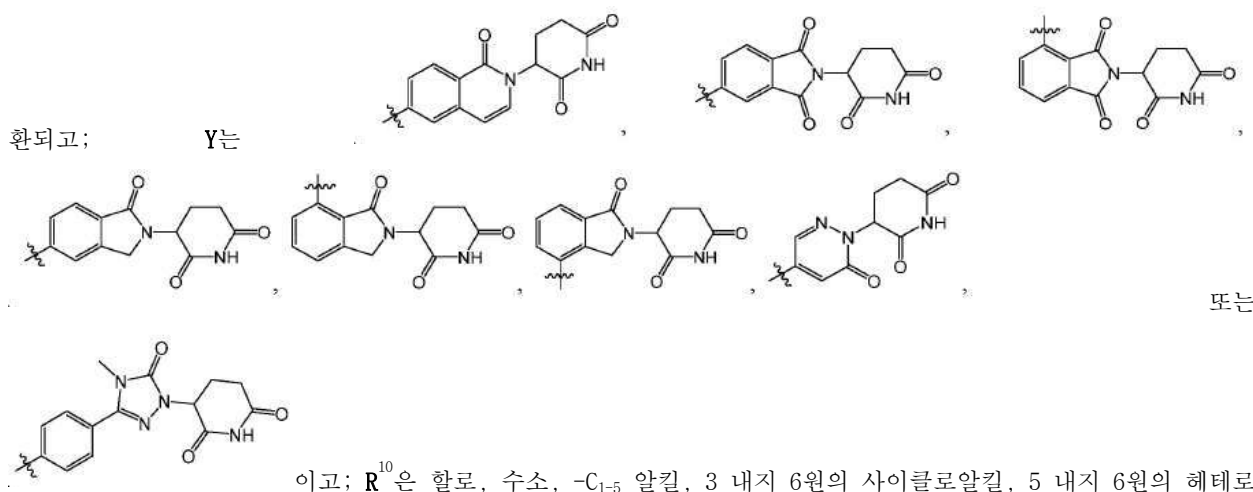


[0180]

상기 화학식 (D)에서,

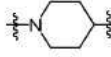
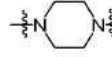
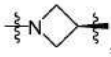
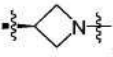
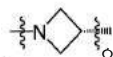


W는 CH 또는 N이고; 환 A는  또는  이고; L은 -X¹-X²-X³-이고; X¹은 -C₁₋₅알킬- 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X¹의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 -CH₃로 임의 치환되고; X²는 결합, -C₁₋₅알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X²의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 -CH₃로 임의 치환되고; X³는 결합, -C₁₋₄알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH₃로 임의 치환되고;

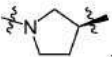
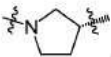
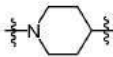
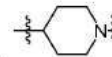


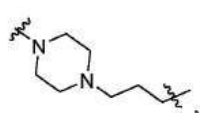
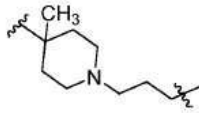
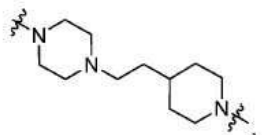
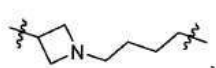
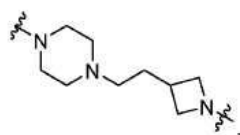
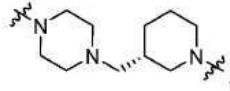
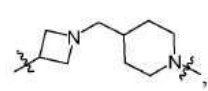
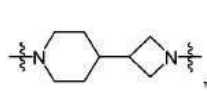
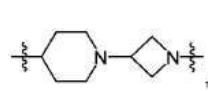
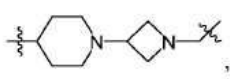
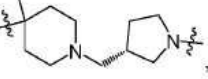
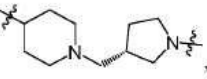
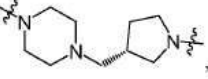
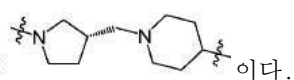
[0183] 일부 구현예에서, 환 A는  또는  이다.

[0184] 일부 구현예에서, X^1 은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다.

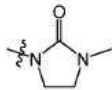
예를 들면, X^1 은 , , , , , , , 또는  이다.

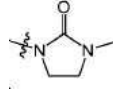
[0185] 일부 구현예에서, X^2 는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2 는 결합 또는 $-C_{1-4}$ 알킬-이다.

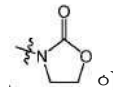
[0186] 일부 구현예에서, X^3 은 결합, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^3 은 , , , , , , , 또는  이다.

[0187] 일부 구현예에서, L은 , , , , , , , , , , , , , 또는  이다.

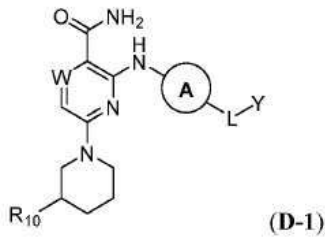
[0188] 일부 구현예에서, R^{10} 은 할로, 수소, $-C_{1-5}$ 알킬(예컨대, $-C_{1-3}$ 알킬), 3 내지 6원의 사이클로알킬, 5 내지 6원의 헤테로사이클로알킬, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-C(O)OH$, 또는 $-CH_2CH_2OH$ 이다. 예를 들면, R^{10} 은 할로, 수소, C_{1-3}

알킬, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 다른 예에서, R^{10} 은  또는  이다.

[0189] 일부 구현예에서, R^{10} 은  이다.

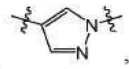
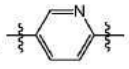
[0190] 일부 구현예에서, R^{10} 은  이다.

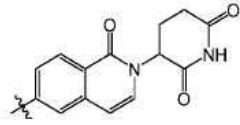
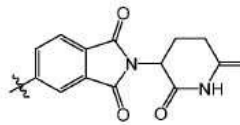
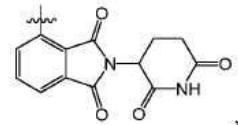
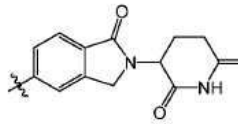
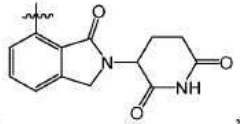
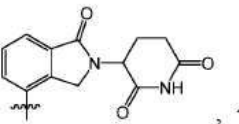
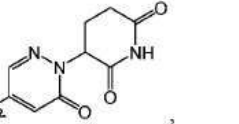
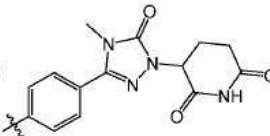
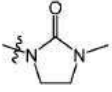
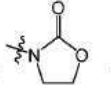
[0191] 일부 구현예에서, 화학식 (D)의 화합물은 화학식 (D-1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

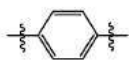


[0192]

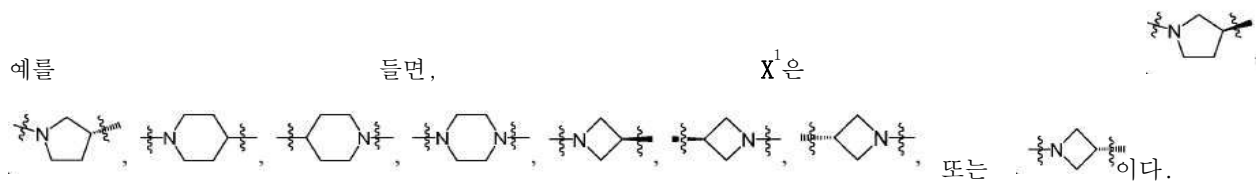
[0193] 상기 화학식 (D-1)에서,

[0194] W는 CH 또는 N이고; 환 A는 , , 또는  이고; L은 $-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-$ 이고; X^1 은 $-\text{C}_{1-5}$ 알킬- 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-\text{CH}_3$ 로 임의의 치환되고; X^2 는 결합, $-\text{C}_{1-5}$ 알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^2 의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-\text{CH}_3$ 로 임의의 치환되고; X^3 는 결합, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-\text{CH}_3$ 로 임의의 치환

되고; Y는 , , , , , , , 또는  이고; R^{10} 은  또는  이다.

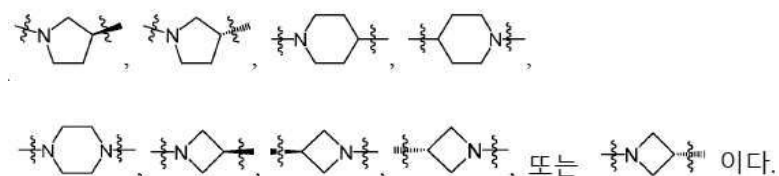
[0195] 일부 구현예에서, 환 A는  또는  이다.

[0196] 일부 구현예에서, X^1 은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다.

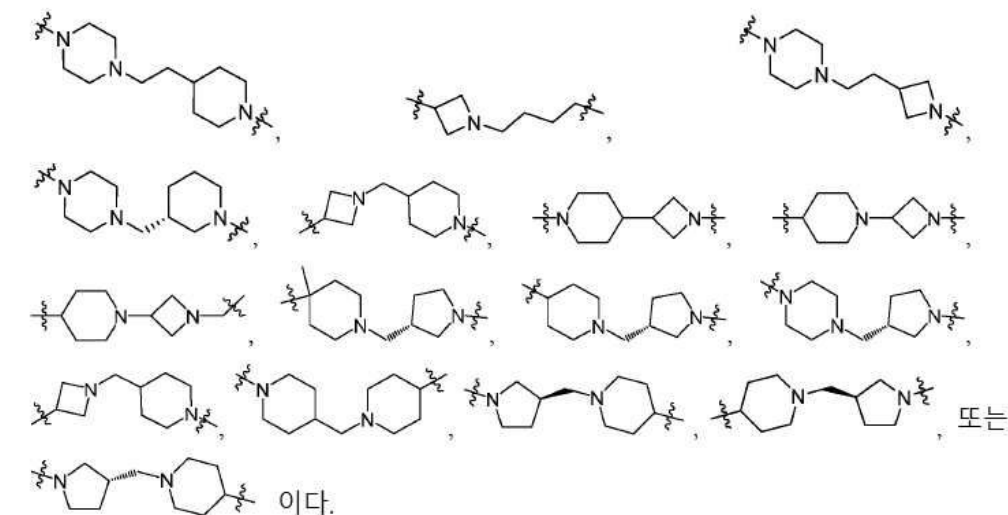


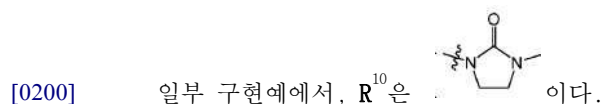
[0197] 일부 구현예에서, X^2 는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2 는 결합 또는 $-C_{1-4}$ 알킬-이다.

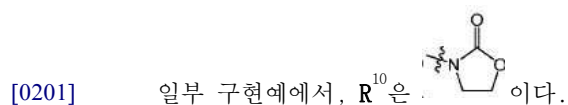
[0198] 일부 구현예에서, X^3 은 결합, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^3 은



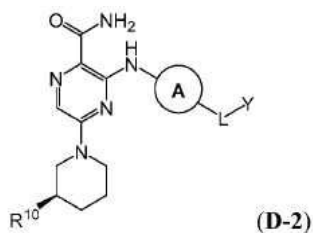
[0199] 일부 구현예에서, L은 이다.



[0200] 일부 구현예에서, R^{10} 은 이다.

[0201] 일부 구현예에서, R^{10} 은 이다.

[0202] 일부 구현예에서, 화학식 (D)의 화합물 또는 화학식 (D-1)의 화합물은 화학식 (D-2)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0203]

[0204]

[0205]

상기 화학식 (D-2)에서,

용어 환 A, L, Y, 및 R^{10} 은 화학식 (A)의 화합물, 화학식 (D)의 화합물, 및 화학식 (D-1)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0206]

일부 구현예에서, 환 A는 또는 이다.

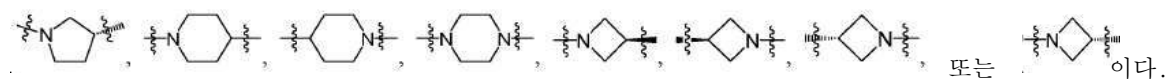
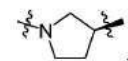
[0207]

일부 구현예에서, X^1 은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다.

예를

들면,

X^1 은

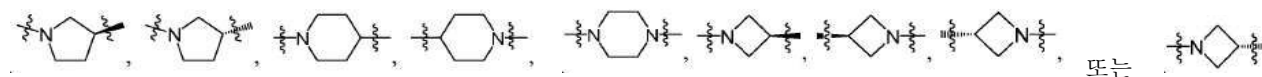


[0208]

일부 구현예에서, X^2 는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2 는 결합 또는 $-C_{1-4}$ 알킬-이다.

[0209]

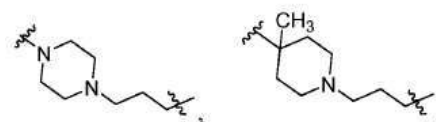
일부 구현예에서, X^3 은 결합, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^3 은

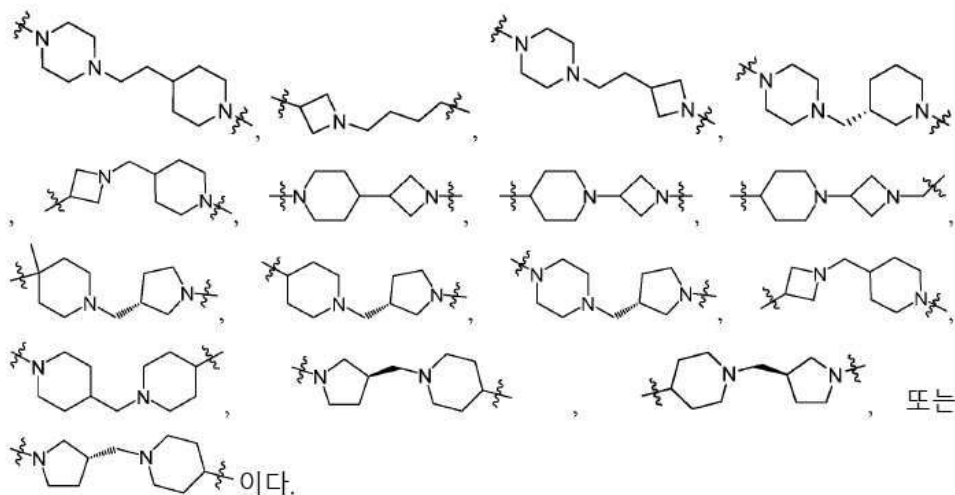


[0210]

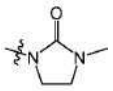
일부 구현예에서,

L은





[0211]

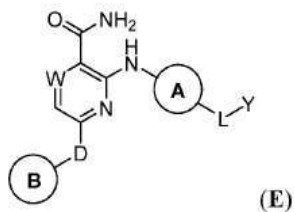
일부 구현예에서, R^{10} 은 이다.

[0212]

일부 구현예에서, R^{10} 은 이다.

[0213]

본 개시내용은 화학식 (E)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



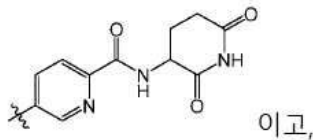
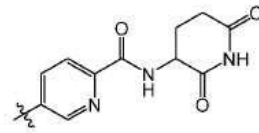
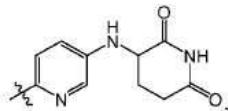
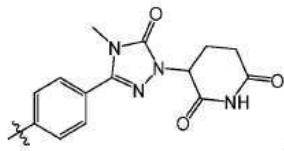
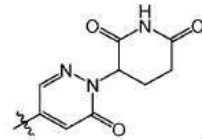
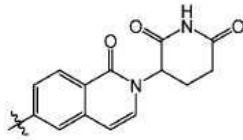
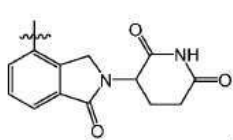
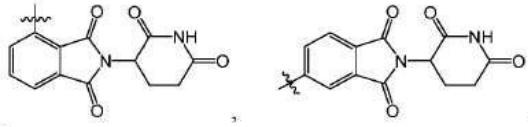
[0214]

상기 화학식 (E)에서,

[0215]

D는 결합 또는 $-NH-$ 이고; W는 N 또는 CH이고; 환 A는 페닐, 9 내지 10원의 비사이클릭 아릴, 5 내지 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 9 내지 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 환 A의 모노사이클릭 헤테로사이클 및 비사이클릭 헤테로아릴 각각은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 지니고; 환 B는 임의 치환된 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 임의 치환된 8 내지 10원(예컨대, 8 내지 9원 또는 9 내지 10원)의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클이고, 여기서 환 B는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ 이고; X^1 은 결합, $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; X^2 는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3 은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여

서 헤테로사이클로알킬은 -CH₃로 임의 치환되고; X⁴는 결합, -CH₂-CH₂-N(R)-, -N(R)-, -C₁₋₄ 알킬-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 카보사이클, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X⁵는 결합, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 -C₁₋₃ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3으로부터의 정수이고; Y는



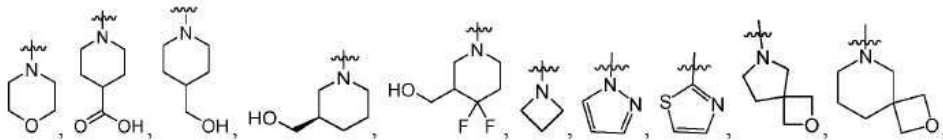
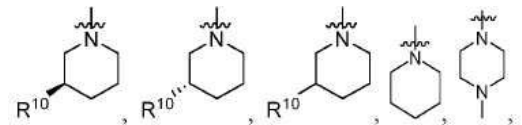
이고,

여기서 X¹, X², X³,

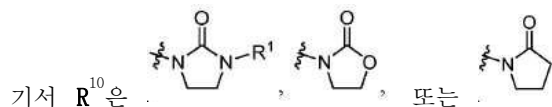
X⁴, 및 X⁵ 중 적어도 하나는 질소 원자이고, Y는 X¹, X², X³, X⁴, 또는 X⁵에서 L에 직접 결합된다.

[0217]

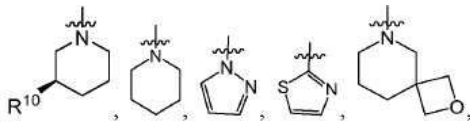
일부 구현예에서, 환 B는



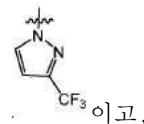
또는



기서 R¹⁰은

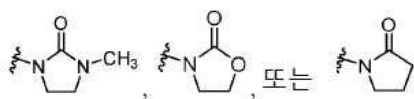


또는



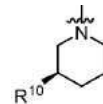
여기서

R¹⁰은



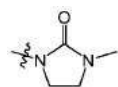
이다.

다른 예에서, 환 B는



[0218]

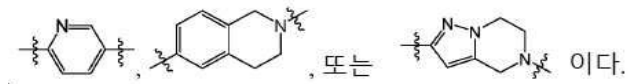
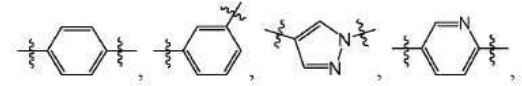
일부 구현예에서, R¹⁰은



이다.

[0219]

일부 구현예에서, 환 A는



[0220]

일부 구현예에서, X^5 는 $-N(R)-$ 이다.

[0221]

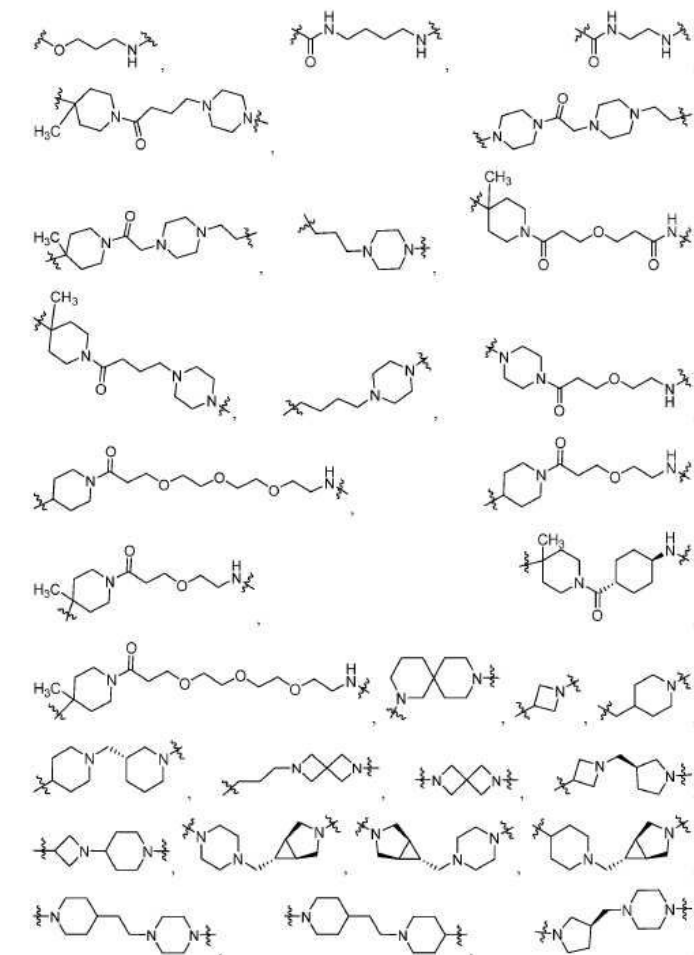
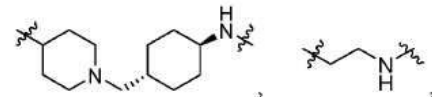
일부 구현예에서, X^5 는 $-C(O)-N(R)-$ 이다.

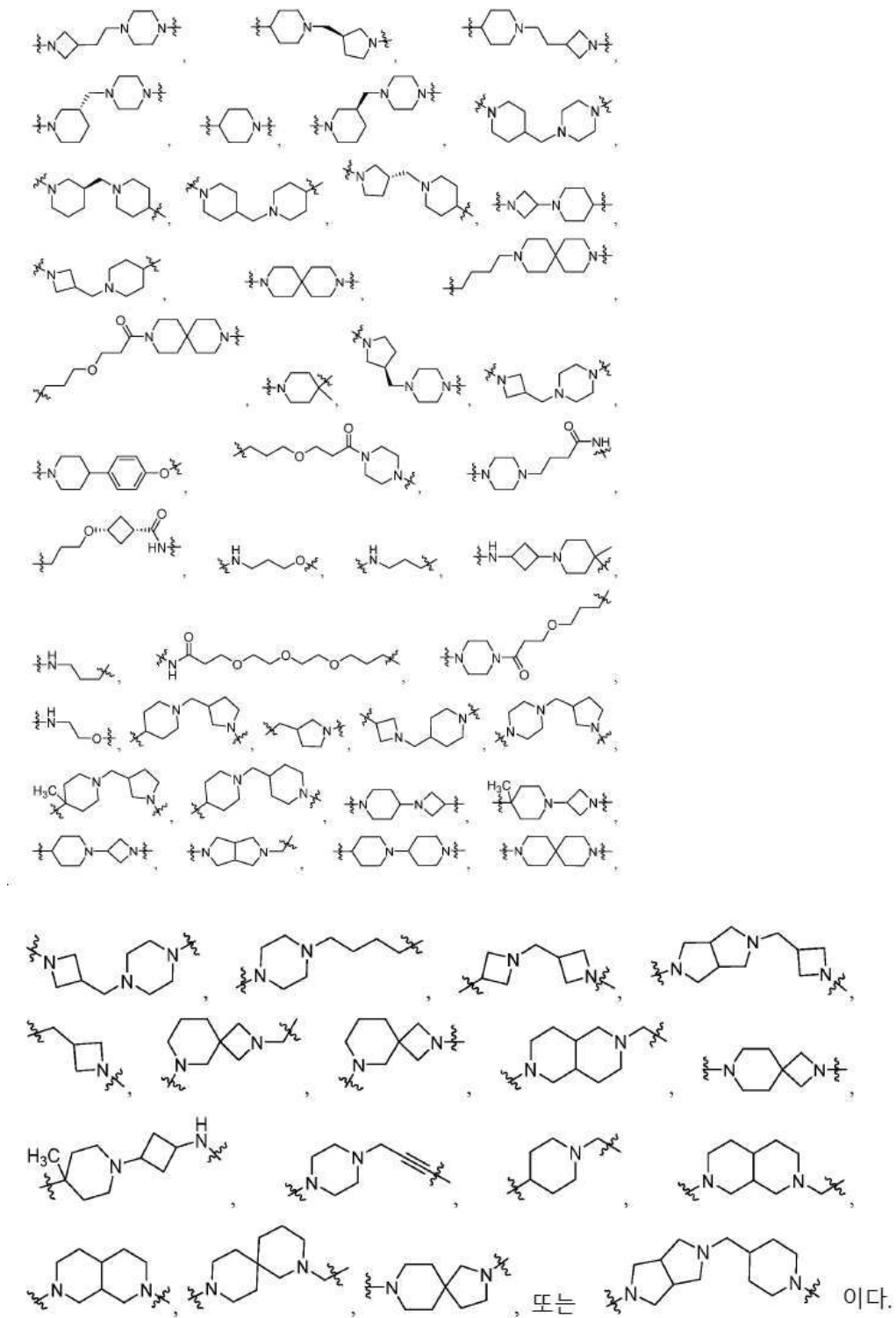
[0222]

일부 구현예에서, X^5 는 결합이다.

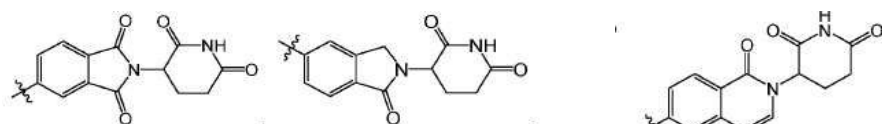
[0223]

일부 구현예에서, L은





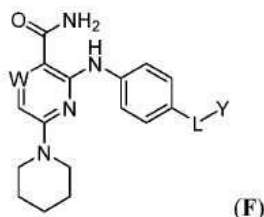
일부 구현예에서, Y는



또는 이다.

[0224]

[0225] 본 개시내용은 또한 화학식 (F)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0226] (F)

[0227] 상기 화학식 (F)에서,

[0228] W는 CH 또는 N이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$ 이고; X^1 은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; X^2 는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3 은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적

로 1 내지 3으로부터의 정수이고; Y는 또는 이다.

[0229] 일부 구현예에서, W는 N이다.

[0230] 일부 구현예에서, Y는 이다.

[0231] 일부 구현예에서, X^1 은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다.

예를 들면, X^1 은 , , , , , , 또는 이다. 일부 예에서, X^1 은 또는 이다.

[0232] 일부 구현예에서, X^2 는 결합 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이다.

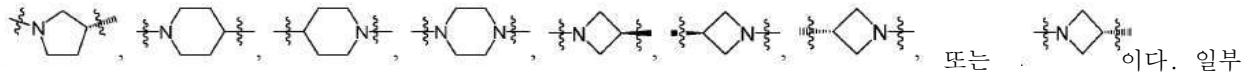
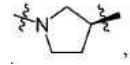
[0233] 일부 구현예에서, X^3 은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의

모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다.

예를

들면,

X^3 은

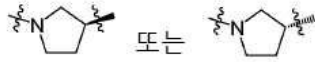


또는

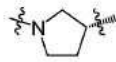


이다. 일부

예에서, X^3 은



또는



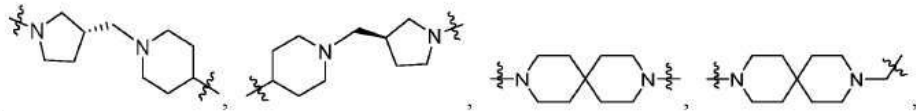
이다.

[0234]

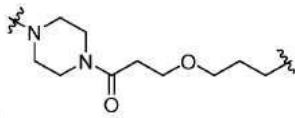
일부

구현예에서,

L은



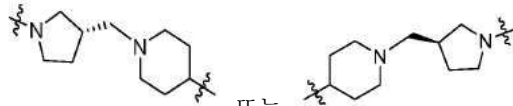
또는



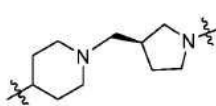
이다.

[0235]

일부 구현예에서, L은



또는



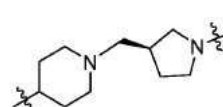
이다.

[0236]

일부 구현예에서, W는 N이고; L은



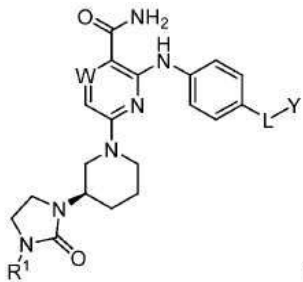
또는



이다.

[0237]

본 개시내용은 화학식 (G)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



(G)

[0238]

상기 화학식 (G)에서,

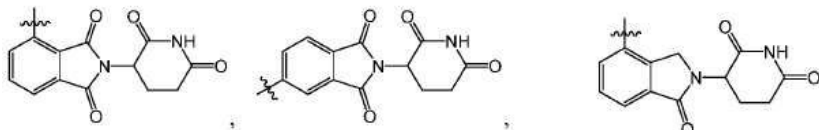
[0239]

R^1 , L, 및 Y는 화학식 (A)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0240]

일부 구현예에서, R^1 은 메틸이다.

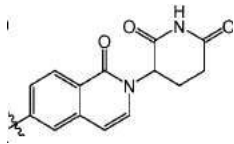
[0241]



[0242]

일부 구현예에서, Y는

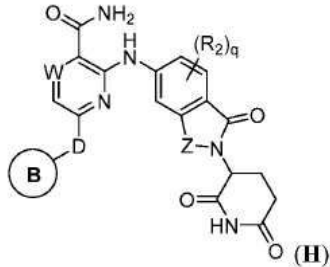
또는



이다.

[0243] 일부 구현예에서, **W**는 N이다.

[0244] 본 개시내용은 화학식 (H)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



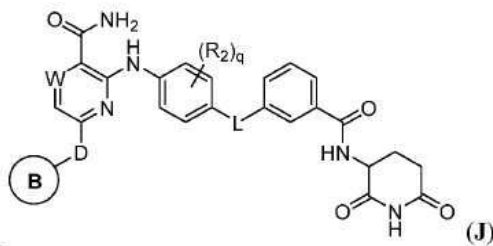
[0245]

[0246] 상기 화학식 (H)에서,

[0247] 환 **B**, R^2 , **Z**, **W**, **D**, 및 **q**는 화학식 (A)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0248] 일부 구현예에서, **q**는 0이다.

[0249] 본 개시내용은 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

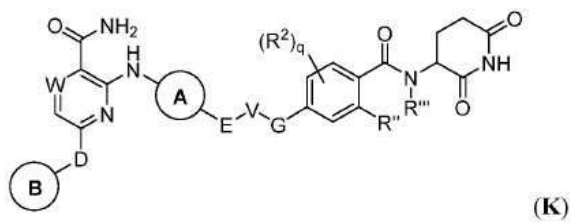


[0250]

[0251] 상기 화학식 (J)에서,

[0252] 환 **B**, **D**, **W**, R^2 , **q**, 및 **L**는 화학식 (A)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0253] 본 개시내용은 화학식 (K)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0254]

[0255] 상기 화학식 (K)에서,



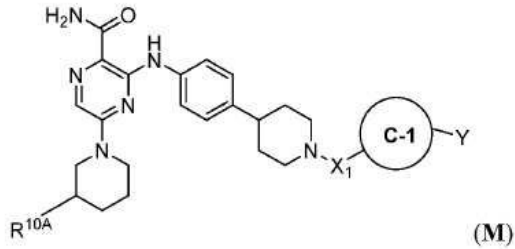
[0256]

환 **A**는 또는 이고, 여기서 환 **A**는 할로, -CN, -카복실, -NH₂, 및 임의 치환된 -C₁₋₆ 알킬(예컨대, 임의 치환된 -C₁₋₃ 알킬)로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 및 독립적으로 치환되고; **V**는 결합 또는 -CH₂-이고; **E** 및 **G**는 각각 독립적으로 5 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬은 적어도 하나의 질소 원자를 함유한다. 환 **B**, **W**, R^2 , **q**, **R''**, **R'''**, 및 환 **A'**는 화학식 (A)의 화합물에서 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 환 **A'**는 환 **A**가 융합된 페닐 환과 함께 9 내지 10원의 비사이클릭

아릴 또는 9 내지 10원의 비사이클릭 헤테로아릴을 형성하고 여기서 비사이클릭 헤테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다.

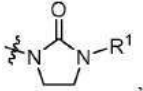
[0257] 일부 구현예에서, **D**는 결합이고 **W**는 질소이다.

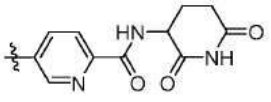
[0258] 본 개시내용은 화학식 (**M**)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

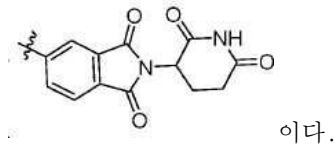


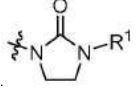
[0259]

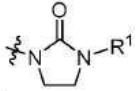
[0260] 상기 화학식 (**M**)에서,

[0261] R^{10A} 은 -H, , , 또는  이고, 여기서 R^1 은 C_{1-4} 알킬이고; X^1 은 $-C_{1-5}$ 알킬-이고; **환 C-**

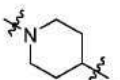
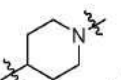
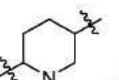
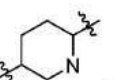
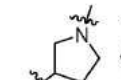
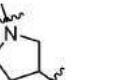
1은 1개의 질소 원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; **Y**는  또는

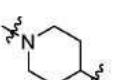
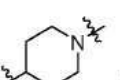
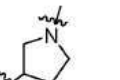
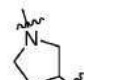


[0262] 일부 구현예에서, R^{10A} 는 -H 또는  이다.

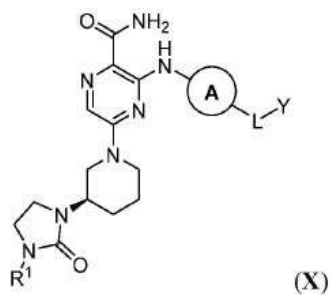
[0263] 일부 구현예에서, R^{10A} 는  이고, R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, *이소*-프로필, 부틸, *2급*-부틸, 또는 *이소*-부틸이다. 예를 들면, R^1 은 메틸이다.

[0264] 일부 구현예에서, X^1 은 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-CH_2CH_2-$), 또는 프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$)이다. 예를 들면, X^1 은 메틸렌($-CH_2-$)이다.

[0265] 일부 구현예에서, **환 C-1**은 , , , , , , 또는  이다.

예를 들면, **환 C-1**은 , , , 또는  이다.

[0266] 본 개시내용은 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0267]

[0268] 상기 화학식 (X)에서,

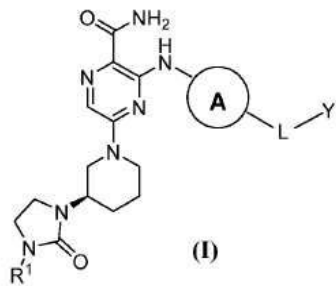
[0269] R^1 은 C_{1-3} 알킬이고; 환 A는 페닐, 5 내지 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 9 내지 10원의 비사이클릭 아릴, 또는 9 내지 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 환 A의 헤테로사이클 및 비사이클릭 헤테로아릴 각각은 독립적으로 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ 이고; X^1 은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 여기서 X^1 의 비사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1 의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; X^2 는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, , 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$,

[0270] $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 the 헤테로사이클로알킬로 임의 치환되고 $-CH_3$; X^4 is a 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 카보사이클이고; X^5 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$ 이고; 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3으로부터의 정수이고;

[0271]

Y는 , 또는 이고, 여기서 각각의 R^2 는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 $-C(O)-$ 이고; 각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

[0272] 일부 예에서, 화학식 (X)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0273]

[0274] 상기 화학식 (I)에서,

[0275] R^1 은 C_{1-3} 알킬이고; **환 A**는 페닐, 9 내지 10원의 비사이클릭 아릴, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 9 내지 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고; **L**은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ 이고; X^1 은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다)이고; X^2 는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3 은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; X^4 는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$ 이고; 각각의 **R**은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; **m**, **n**, 및 **p** 각각은 독립적으로 1 내지 3(예컨대, 1, 2, 또는 3)으로부터의 정수이고;

[0276]

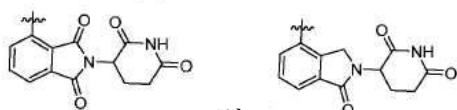
Y 는 또는 이고, 여기서 각각의 R^2 는 독립적으로 할로 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고; 각각의 **Z**는 $-C(R^A)_2-$ 또는 $-C(O)-$ 이고; 각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고; **q**는 0, 1, 또는 2이다.

[0277]

일부 구현예에서, **q**는 0이다. 다른 구현예에서, **q**는 1이고 R^2 는 -F이다.

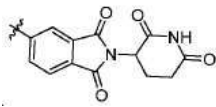
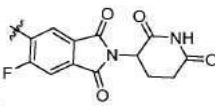
[0278]

일부 구현예에서, **Z**는 $-CH_2-$ 또는 $-C(O)-$ 이다.



[0279]

일부 구현예에서, **Y**는 또는 이다.

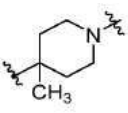
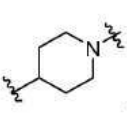
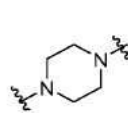
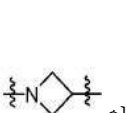
[0280] 다른 구현예에서, Y는  또는  이다.

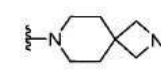
[0281] 일부 구현예에서, R^1 은 $-C_{1-3}$ 알킬이다. 예를 들면, R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R^1 은 메틸이다.

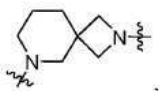
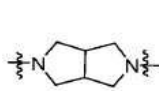
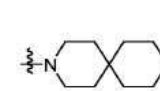
[0282] 일부 구현예에서, 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 $-CH_3$ 이다. 예를 들면, 각각의 R은 수소이다.

[0283] 일부 구현예에서, X^1 은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$,

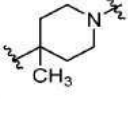
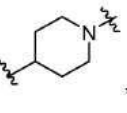
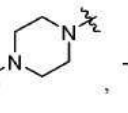
[0284] $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, X^1 은 $-C(O)-N(R)-$ 이다. 예를 들면, X^1 은 $-C(O)-N(H)-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, 또는 $-C(O)-N(CH_2CH_3)-$ 이다. 다른 구현예에서, X^1 은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다. 예를 들면, X^1 은

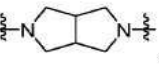
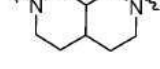
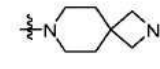
, , , 또는  이다. 다른 예에서, X^1 은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자(예컨대, N)를 갖는 7 내지 10원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알

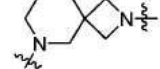
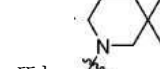
킬이다. 예를 들면, X^1 은 , , ,

, , , 또는  이다. 다른 구현예에서, X^1 은 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 또는 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 이고, 여기서 m은 1, 2, 3이다. 예를 들면, X^1 은 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 또는 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 이고, m은 1이다. 다른 예에서, X^1 은 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 또는 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 이고, m은 2이다. 일부 구현예에서, X^1 은 $-C_{1-5}$ 알킬-이다. 예를 들면, X^1 은 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌

[0285] ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$), 부틸렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등이다. 일부 구현예에서, X^1 은 $-CH_2-$, $-C(O)-$,

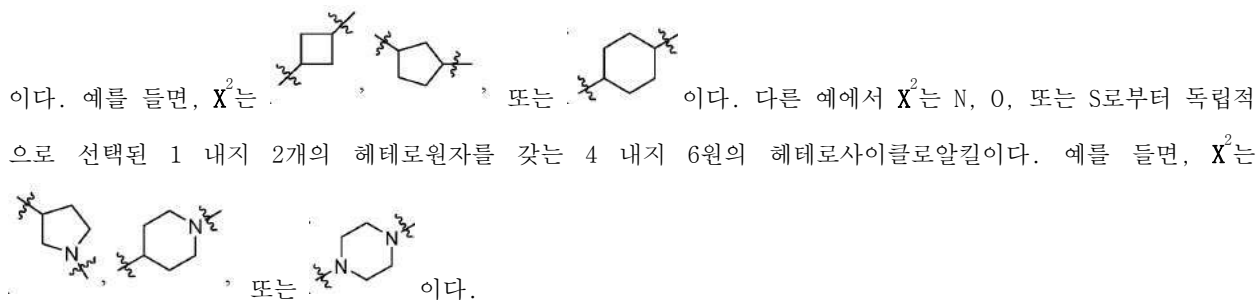
, , , ,

, , , , ,

, , 또는  이다.

[0286] 일부 구현예에서, X^2 는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$,

[0287] $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, X^2 는 결합이다. 일부 구현예에서, X^2 는 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이고, 여기서 n 은 0, 2, 또는 3이다. 예를 들면, X^1 은 $-C(O)-N(R)-$ 이고, X^2 는 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이다. 일부 예에서, X^2 는 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 또는 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 이고, 여기서 n 은 0 또는 2이다. 다른 예에서, X^2 는 $-C_{1-5}$ 알킬-이다. 예를 들면, X^2 는 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-CH_2CH_2-$), 프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$), 부틸렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등이다. 다른 예에서, X^2 는 결합, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 이다. 일부 예에서, X^2 는 4 내지 6원의 사이클로알킬

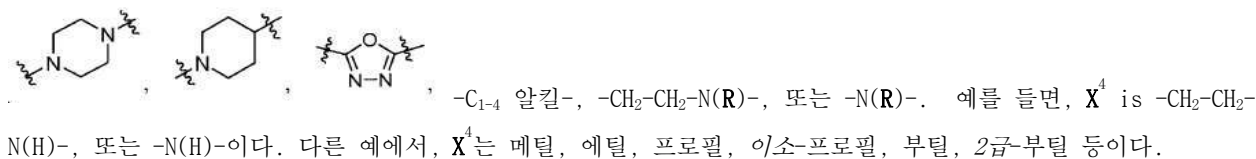


[0288] 일부 구현예에서, X^3 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬,

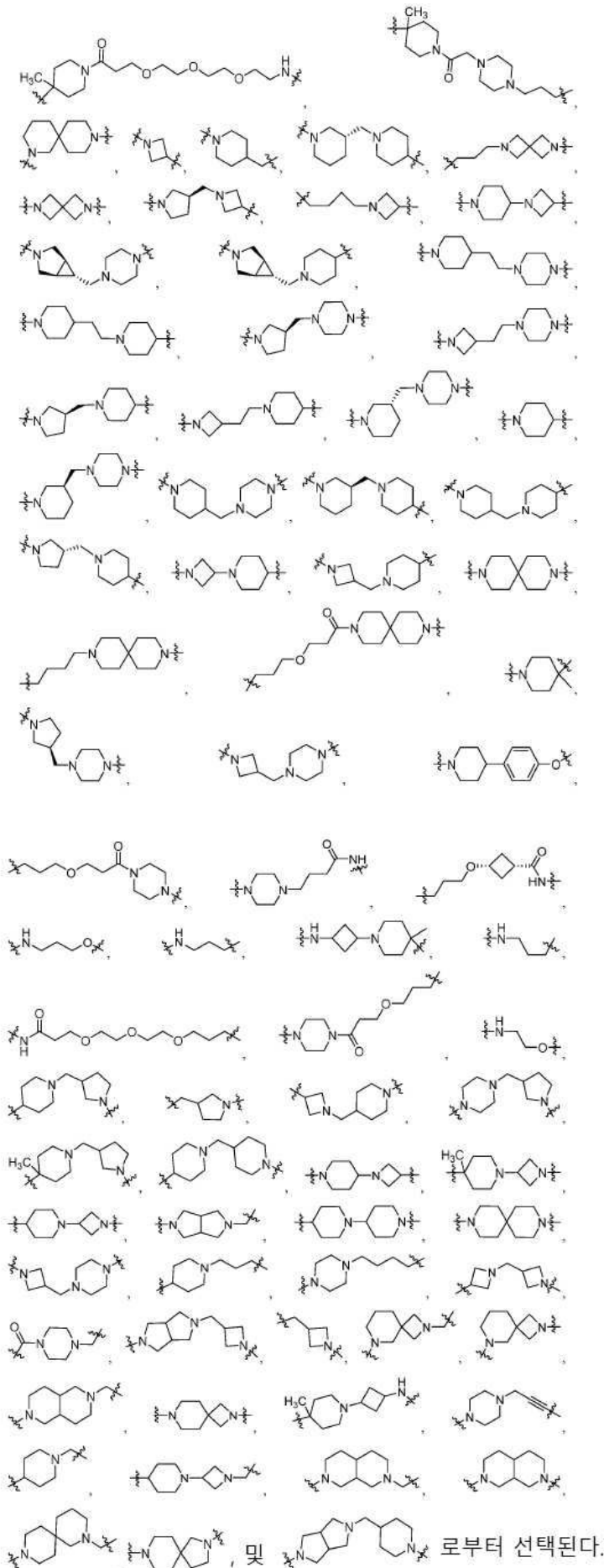
[0289] $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, X^3 는 결합이다. 일부 구현예에서, X^3 는 메틸, 에틸, 프로필, *이소*-프로필, 부틸 등이다. 일부 구현예에서, X^3 는 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 구현예에서, X^3 는 $-N(H)-$ 이다. 그리고, 다른 구현예에서, X^3 는 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 이고, 여기서 p 는 1 또는 2이다.

[0290] 일부 구현예에서, X^4 는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-,

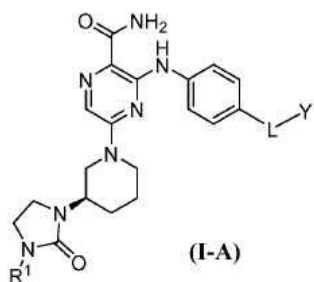
[0291] $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이다. 일부 구현예에서, X^4 는 결합,



[0292] 일부 구현예에서, X^5 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$ 이다. 일부 구현예에서, X^5 는 결합이다. 일부 구현예에서, X^5 는 메틸, 에틸, 프로필, *iso*-프로필, 부틸 등이다. 일부 구현예에서, X^5 는 $-N(H)-$ 또는 $-C(O)-N(H)-$ 이다.



[0294] 본 개시내용은 화학식 (I-A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

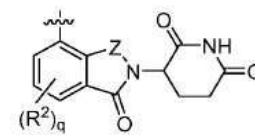


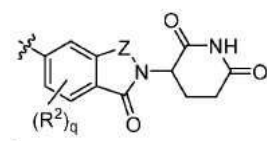
[0295] :

[0296] 상기 화학식 (I-A)에서,

[0297] R^1 은 C_{1-3} 알킬이고; L 은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ 이고; X^1 은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다), 또는 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; X^2 는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$,

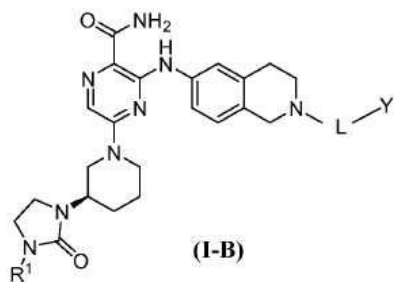
[0298] $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; X^4 는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$ 이고; 각각의 R 은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이

고; m , n , 및 p 의 하나는 독립적으로 1 내지 3으로부터의 정수이고; Y 는  또는

 이고, 여기서 각각의 R^2 는 독립적으로 할로 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고; 각각의 Z 는 $-C(R^A)_2-$ 또는 $-C(O)-$ 이고; 각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고; q 는 0, 1, 또는 2이다.

[0299] 다른 구현예에서, 화학식 (I-A)에서 변수 각각은 화학식 (X) 또는 (I)의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0300] 본 개시내용은 화학식 (I-B)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

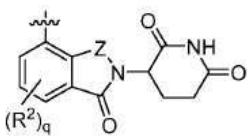
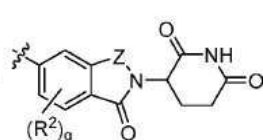


[0301]

[0302] 상기 화학식 (I-B)에서,

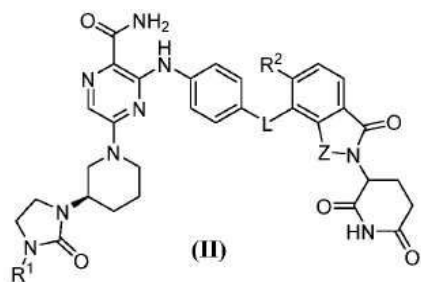
[0303] R^1 은 C_{1-3} 알킬이고; L 은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ 이고; X^1 는 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12 원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 환(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다), 또는 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다)이고; X^2 는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$,

[0304] $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환되고; X^4 는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$ 이고; 각각의 R 은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m , n , 및 p 각각은 독립

적으로 0 내지 3으로부터의 정수이고; Y 는  또는  이고, 여기서 각각의 R^2 는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z 는 $-C(R^A)_2-$ 또는 $-C(O)-$ 이고; 각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; q 는 0, 1, 또는 2이다.

[0305] 다른 구현예에서, 화학식 (I-B) 내 변수 각각은 화학식 (X) 또는 (I)의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0306] 본 개시내용은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0307]

[0308] 상기 화학식 (II)에서,

[0309] R^1 , R^2 , L, 및 Z 각각은 화학식 (X), (I), (I-A), 또는 (I-B)에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0310] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-A) 또는 (II-B)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0311] 또는

[0312] 상기 화학식 (II-A) 또는 (II-B)에서,

[0313] X^2 , X^3 , X^4 , 및 X^5 각각은 화학식 (X), (I), (I-A), (I-B), 또는 (II)에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0314] 본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0315]

[0316] 상기 화학식 (III)에서,

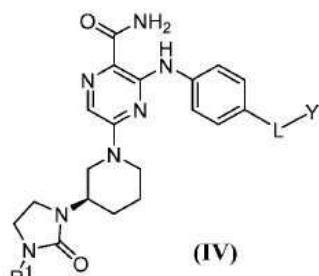
[0317] R^1 은 C_{1-3} 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$ 이고; X^1 은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다)이고; X^2 는 결합 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이고; X^3 는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이

클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$ 로 임의 치환된다)이고; Y는

이고, 여기서 각각의 R^2 는 독립적으로 할로 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$

또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A 는 독립적으로 수소이고; q 는 0, 1, 또는 2이다.

[0318] 본 개시내용은 또한 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



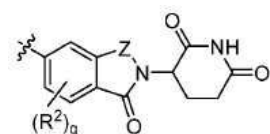
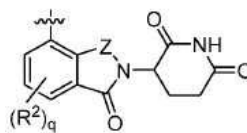
[0319]

[0320] 상기 화학식 (IV)에서,

[0321] R^1 은 C_{1-3} 알킬이고; L 은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ 이고; X^1 은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, -(O-CH₂-CH₂)_m-, -O(C₆H₄)-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, -C₁₋₅ 알킬-, N, 0, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12 원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH₃로 임의 치환된다), 또는 N, 0, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH₃로 임의 치환된다)이고; X^2 는 결합, -(O-CH₂-CH₂)_n-, -(CH₂-CH₂-O)_n-, -N(R)-C(O)-,

[0322] -N(R)-, -C(O)-, -C₁₋₅ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, 0, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3 는 결합, -C₁₋₄ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, -(O-CH₂-CH₂)_p-, -(CH₂-CH₂-O)_p-, 또는 N, 0, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH₃로 임의 치환된다)이고; X^4 는 결합, -CH₂-CH₂-N(R)-, -N(R)-, -C₁₋₄ 알킬-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, 또는 N, 0, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5 는 결합, -C₁₋₄ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 -C₁₋₃

알킬이고; m , n , 및 p 각각은 독립적으로 0 내지 3으로부터의 정수이고; Y 는



이고, 여기서 각각의 R^2 는 독립적으로 할로 또는 -C₁₋₄ 알킬이고; 각각의 Z 는 -C(R^A)₂- 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 -C₁₋₄ 알킬이고; q 는 0, 1, 또는 2이다.

[0323] 일반적인 합성 도식

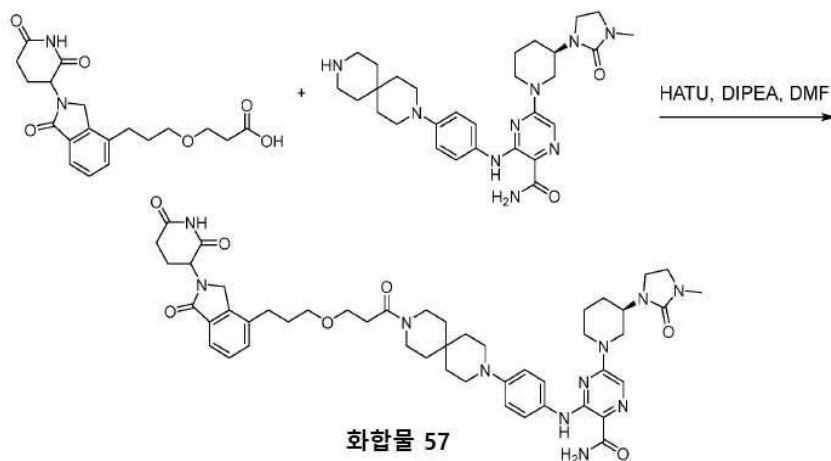
[0324] 화합물을 당해 분야의 숙련가가 적합한 것으로 고려한 임의의 기술에 따라 제조 또는 합성할 수 있다. 특정의 구현예에서, 화합물은 이의 전문이 본원에 참고로 포함된, 2019년 10월 14일자로 출원된 국제 출원 제 PCT/US2019/56112호에 따라 제조된다. 예시적인 합성 도식은 하기 기술된다.

[0325] 일반적인 과정 1: 아미드 커플링

[0326] 아민(0.03 mmol), 산(0.03 mmol), HATU(0.04 mmol), DIPEA(0.15 mmol) 및 DMF를 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 HPLC(0.1% TFA가 들어있는 H₂O/MeCN)로 정제하여 아미드 생성물을 수득하였다. 예시적인 아미드 커플링을 하기 반응식 1에 제공되며, 여기서 3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)프로판산, 및 (R)-3-((4-(3,9-디아자스피

로[5.5]운데칸-3-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드와 상술한 바와 같이 반응시켜 3-((4-(9-(3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)프로파노일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)페닐)아미노)-5-((*R*)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드(화합물 57)를 제공한다.

[0327] 반응식 1: 아미드형성을 통한 화합물 57의 합성



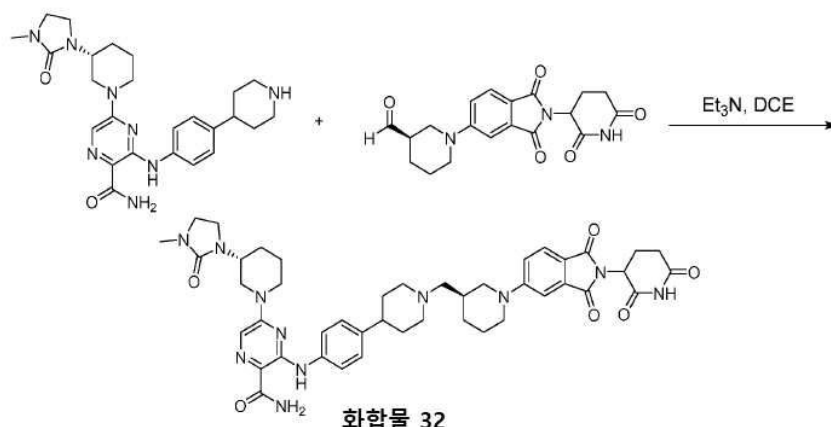
[0328]

[0329] 일반 과정 1을 사용하여 합성한 당해 설명의 화합물을 함유하는 다른 아미드는 화합물 2 내지 9, 10-14, 19, 20, 22-28, 61, 62, 63, 및 67이었다.

[0330] 일반적인 과정 2: 환원적 아민화

[0331] 아민 TFA 염(0.07 mmol), 알데하이드(0.1 mmol), 트리에틸아민(0.28 mmol), 및 DCE를 실온에서 10분 동안 교반되도록 하였다. NaBH(OAc)₃(0.14 mmol)를 가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하고, 농축시키고, HPLC(0.1% TFA가 들어있는 H₂O/MeCN)로 정제하여 아민 생성물을 수득하였다. 예시적인 환원적 아민화를 반응식 2에서 제공하며 여기서 (*R*)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피라진-2-카복스아미드는 상술한 바와 같이 (3*R*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-3-카브알데하이드로 처리하여 3-((4-(1-((3*S*)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-((*R*)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드(화합물 32)를 제공한다.

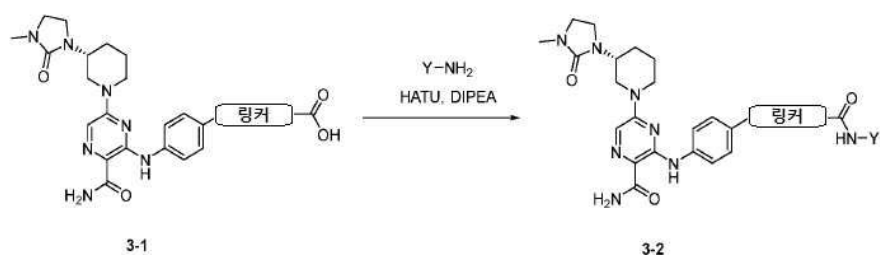
[0332] 반응식 2: 환원적 아민화를 통한 화합물 32의 합성



[0333]

[0334] 일반 과정 2를 사용하여 합성한 본 기술의 다른 아민 함유 화합물은 화합물 33, 46, 56, 15-18, 21, 31, 48 내지 52, 54, 59, 60, 35, 36, 및 38 내지 45이었다.

[0335] 반응식 3: 본 개시내용의 화합물의 합성



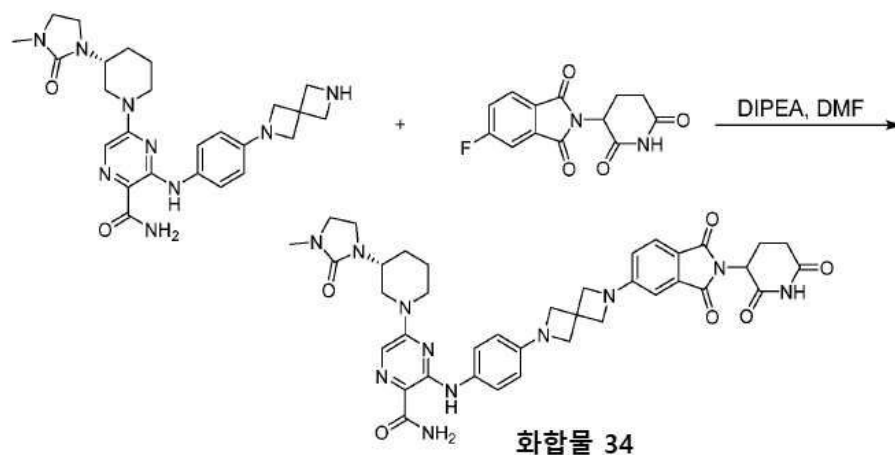
[0336]

[0337] 중간체(1-6)을 탈-에스테르화시켜 생성시킬 수 있는 중간체(3-1)를 아민, Y-NH₂으로 커플링 조건 하에 처리하여 본 개시내용의 화합물(3-2)을 생성시키고, 여기서 L의 말단 연결 그룹은 아마이드이다.

[0338] 일반적인 과정 3: 아릴 플루오라이드 대체

[0339] 아민(0.22 mmol), 아릴 플루오라이드(0.22 mmol), DIPEA(0.88 mmol) 및 DMF(1 mL)를 90℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 HPLC(0.1% TFA를 지닌 H₂O/MeCN)로 정제하여 목적한 생성물을 수득하였다. 예시적인 아릴 플루오라이드 대체를 반응식 3에 제공하며, 여기서 (R)-3-((4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복사미드를 상술한 바와 같이 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온으로 처리하여 3-((4-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-((R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복사미드(화합물 34)를 수득한다.

[0340] 반응식 3: 아릴 플루오라이드 대체를 통한 화합물 34의 합성



[0341]

[0342] 일반 과정 3을 사용하여 합성된 당해 설명의 다른 아릴 아민 함유 화합물은 화합물 55, 29, 47, 53, 58, 64 내지 66, 37, 및 30이다.

[0343] 상술한 합성식을 사용하여 표 1에서의 화합물을 합성하였다.

[0344] [표 1]

본원에 기술된 방법에서 사용하기 위한 화합물 및/또는 이의 약제학적 형태로 허용되는
 임의 예.

화합물 번호	구조
1	
2	
3	
4	

[0345]

화합물 번호	구조
5	
6	
7	
8	
9	

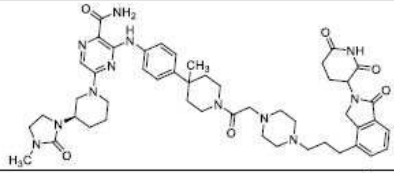
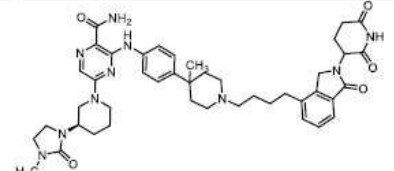
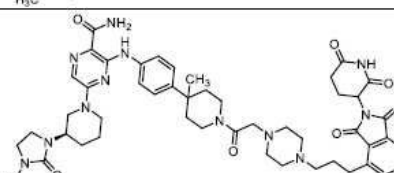
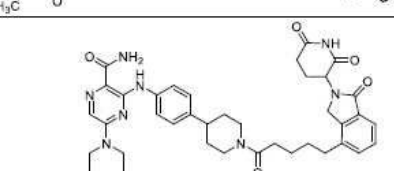
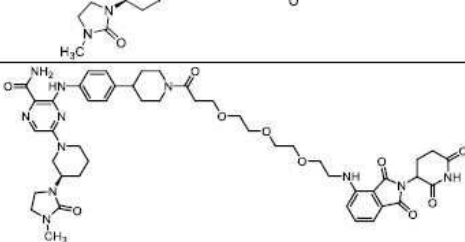
[0346]

화합물 번호	구조
10	
11	
12	
13	
14	

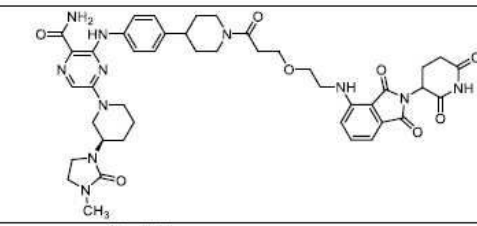
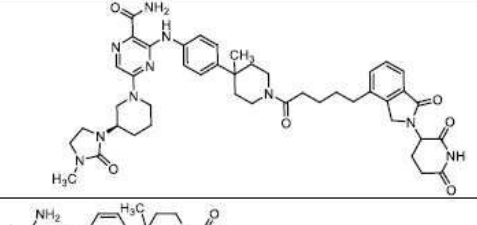
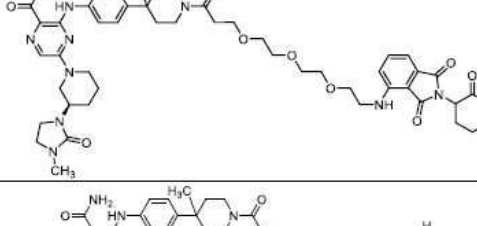
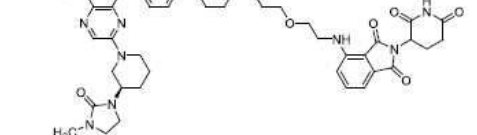
[0347]

화합물 번호	구조
15	
16	
17	
18	
19	

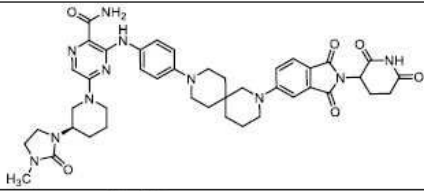
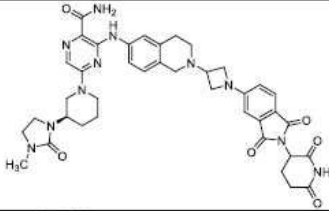
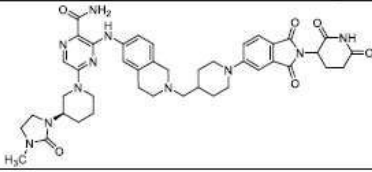
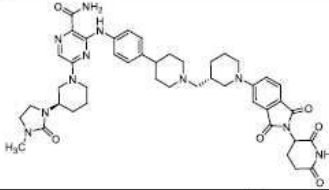
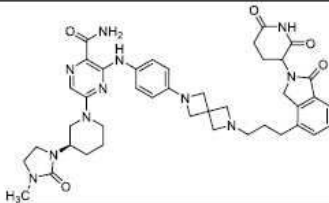
[0348]

화합물 번호	구조
20	
21	
22	
23	
24	

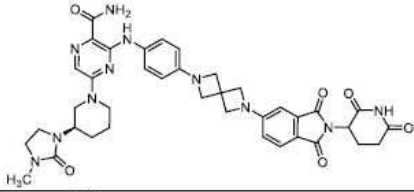
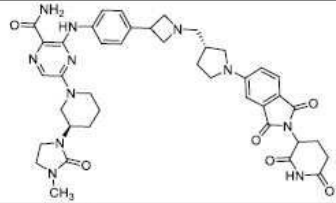
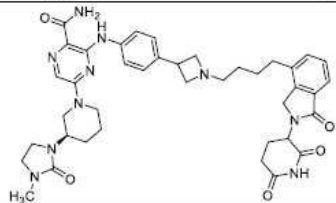
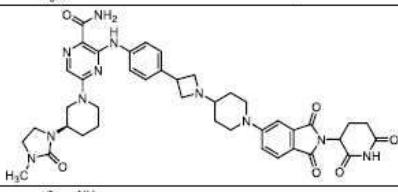
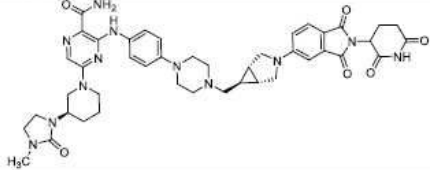
[0349]

화합물 번호	구조
25	
26	
27	
28	

[0350]

화합물 번호	구조
29	
30	
31	
32	
33	

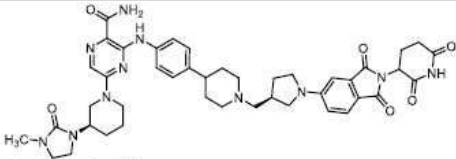
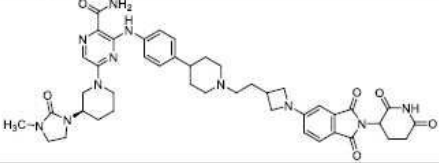
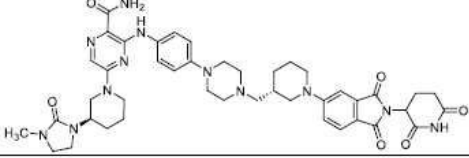
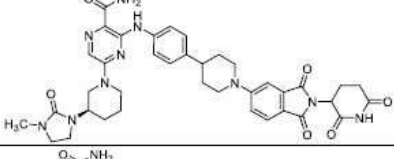
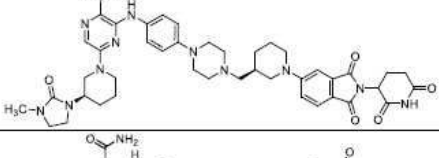
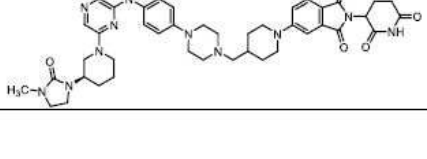
[0351]

화합물 번호	구조
34	
35	
36	
37	
38	

[0352]

화합물 번호	구조
39	
40	
41	
42	
43	

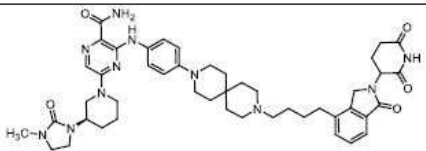
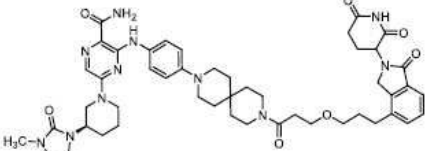
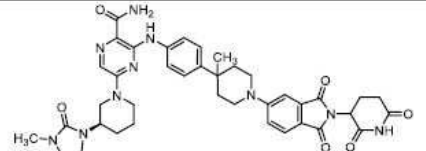
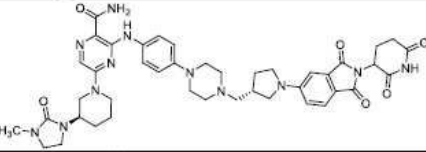
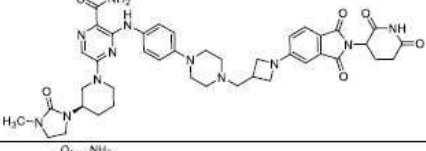
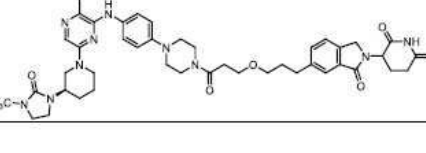
[0353]

화합물 번호	구조
44	
45	
46	
47	
48	
49	

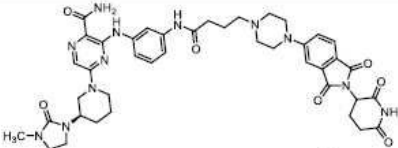
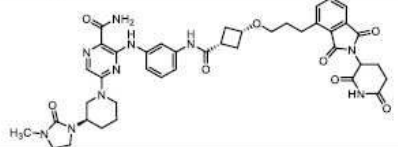
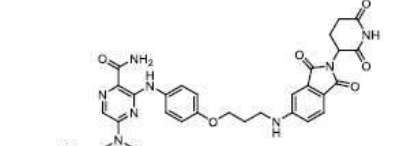
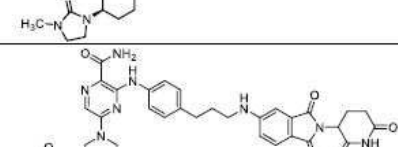
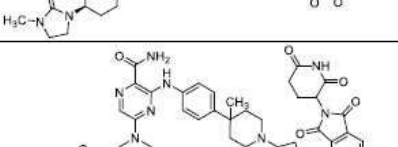
[0354]

화합물 번호	구조
50	
51	
52	
53	
54	
55	

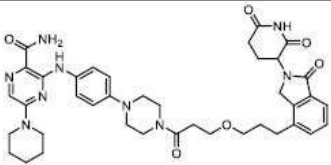
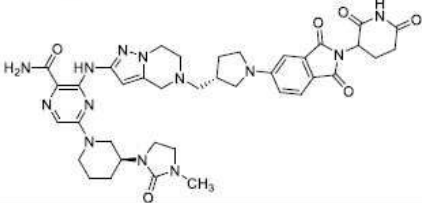
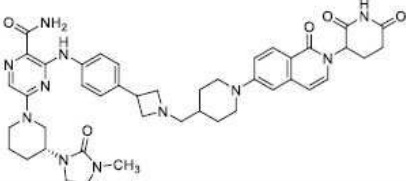
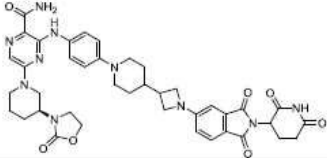
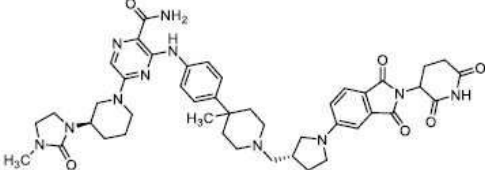
[0355]

화합물 번호	구조
56	
57	
58	
59	
60	
61	

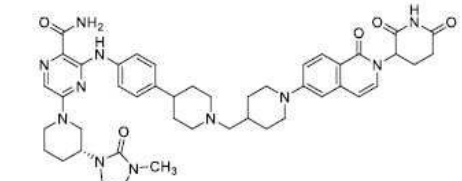
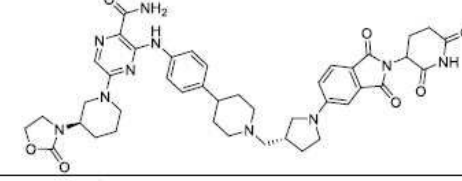
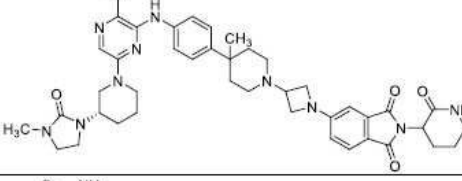
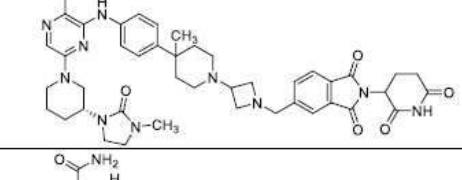
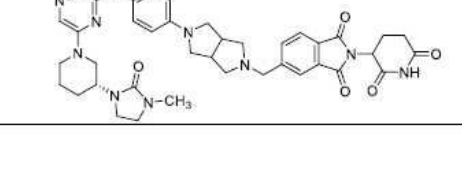
[0356]

화합물 번호	구조
62	
63	
64	
65	
66	

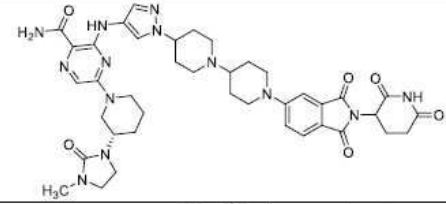
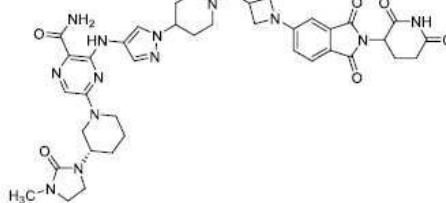
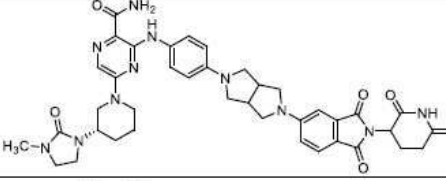
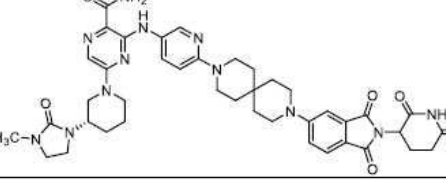
[0357]

화합물 번호	구조
67	
68	
69	
70	
71	

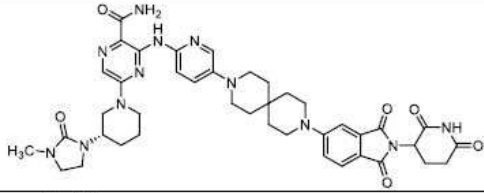
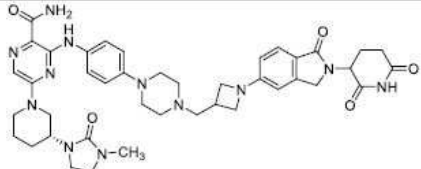
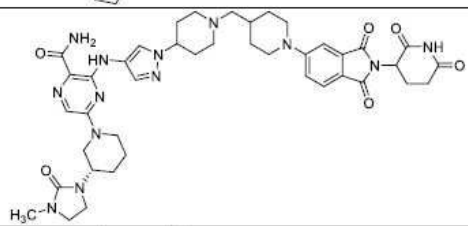
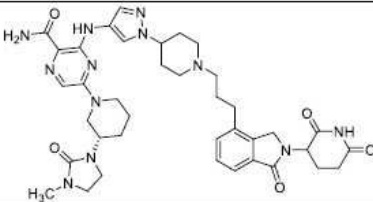
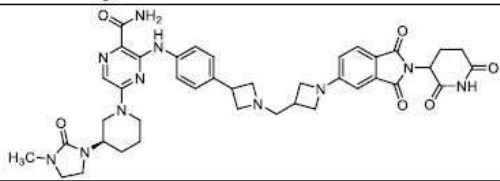
[0358]

화합물 번호	구조
72	
73	
74	
75	
76	

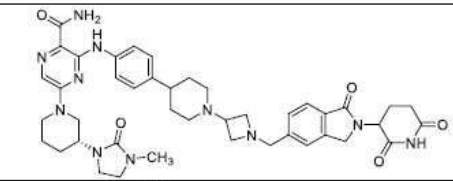
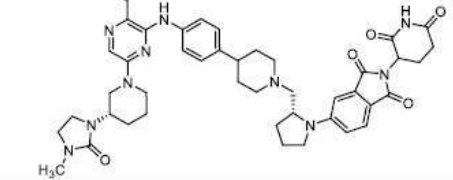
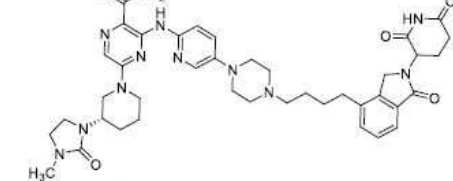
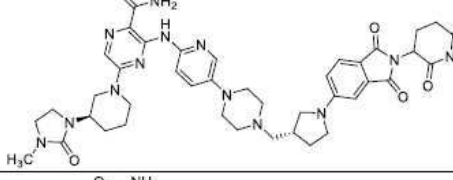
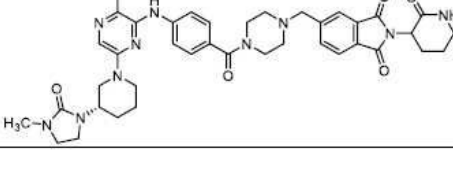
[0359]

화합물 번호	구조
77	
78	
79	
80	

[0360]

화합물 번호	구조
81	
82	
83	
84	
85	

[0361]

화합물 번호	구조
86	
87	
88	
89	
90	

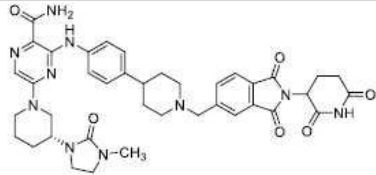
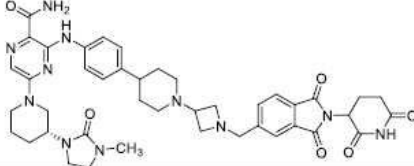
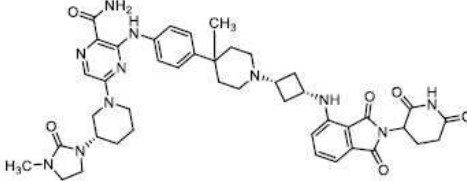
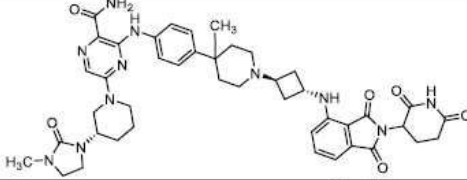
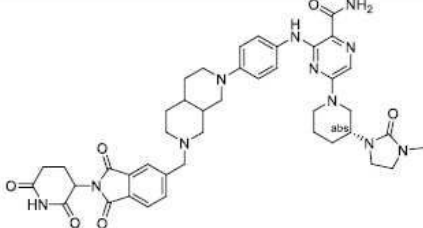
[0362]

화합물 번호	구조
91	
92	
93	
94	
95	

[0363]

화합물 번호	구조
96	
97	
98	
99	

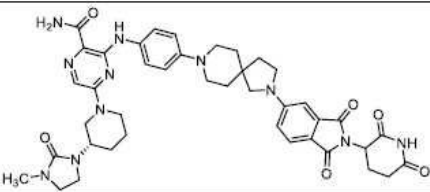
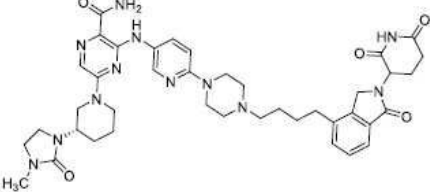
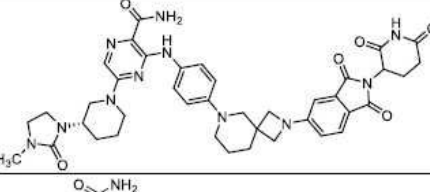
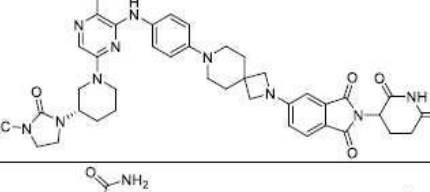
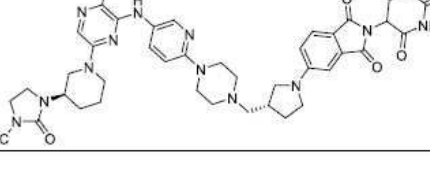
[0364]

화합물 번호	구조
100	
101	
102	
103	
104	

[0365]

화합물 번호	구조
105	
106	
107	
108	

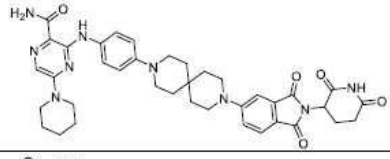
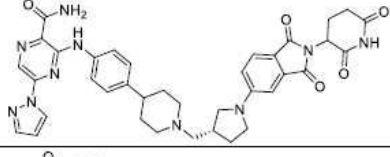
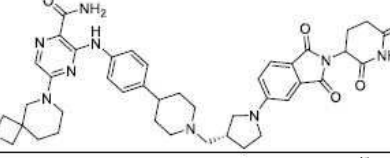
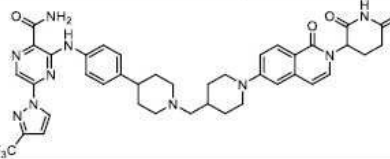
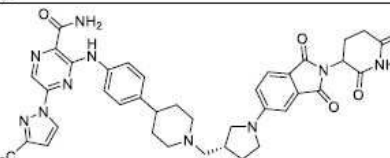
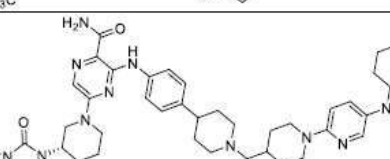
[0366]

화합물 번호	구조
109	
110	
111	
112	
113	

[0367]

화합물 번호	구조
119	
120	
121	
122	
123	

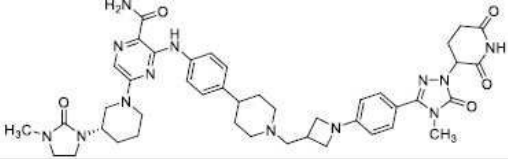
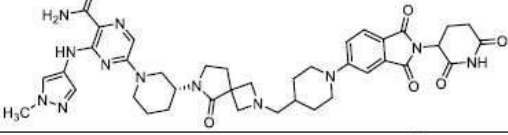
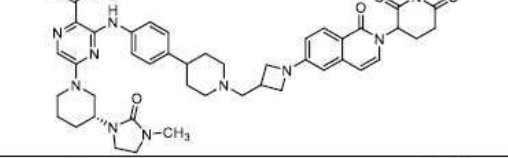
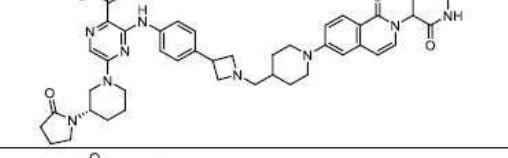
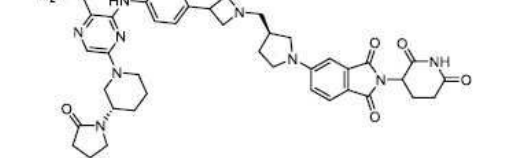
[0369]

화합물 번호	구조
124	
125	
126	
127	
128	
129	

[0370]

화학물 번호	구조
130	
131	
132	
133	
134	
135	

[0371]

화합물 번호	구조
136	
137	
138	
139	
140	

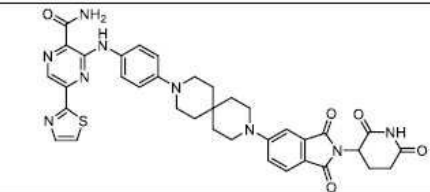
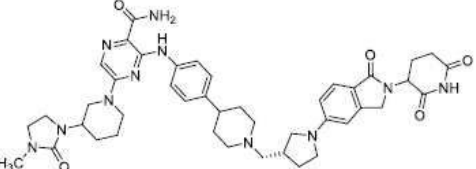
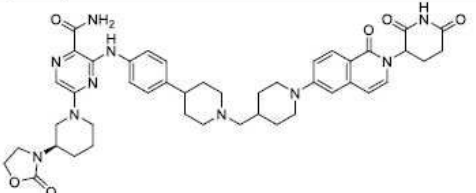
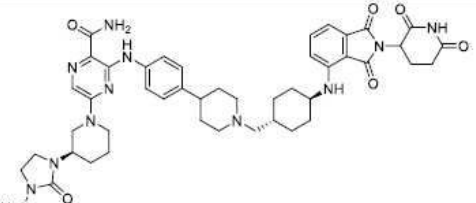
[0372]

화합물 번호	구조
141	
142	
143	
144	
145	

[0373]

화합물 번호	구조
146	
147	
148	
149	
150	

[0374]

화합물 번호	구조
151	
152	
153	
154	

[0375]

화합물 번호	구조
155	
156	
157	
158	
159	

[0376]

화합물 번호	구조
160	
161	
162	
163	
164	
165	

[0377]

화합물 번호	구조
166	
167	
168	
169	
170	

[0378]

화합물 번호	구조
171	
172	
173	
174	
175	

[0379]

화합물 번호	구조
176	
177	
178	
179	
180	

[0380]

화합물 번호	구조
181	
182	
183	
184	
185	

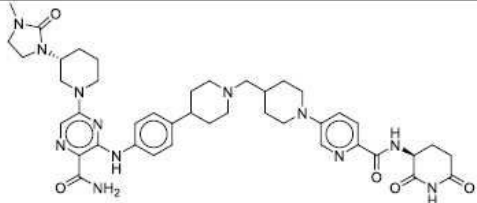
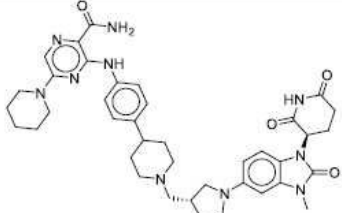
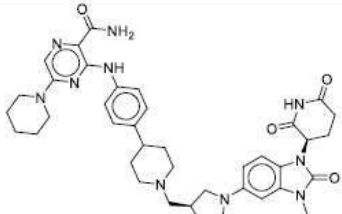
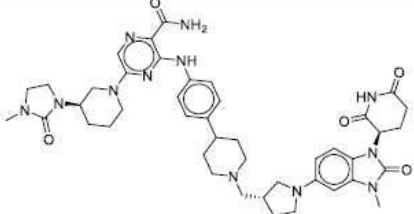
[0381]

화학물 번호	구조
186	
187	
188	
189	

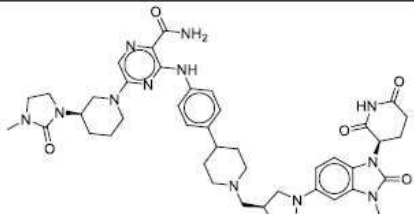
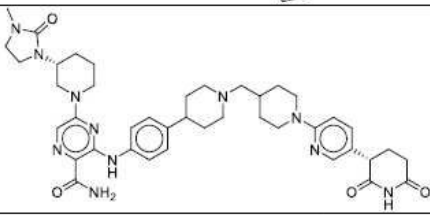
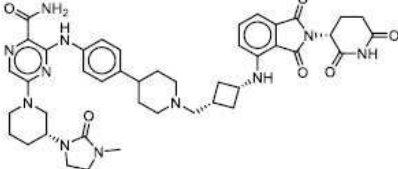
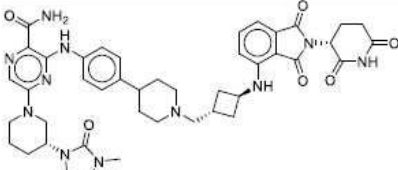
[0382]

화합물 번호	구조
190	
191	
192	
193	
194	

[0383]

화합물 번호	구조
195	
196	
197	
198	

[0384]

화합물 번호	구조
199	
200	
201	
202	

[0385]

화합물 번호	구조
203	
204	
205	
206	

[0386]

화합물 번호	구조
207	
208	
209	
210	
211	

[0387]

화합물 번호	구조
212	
213	
214	
215	
216	
217	

[0388]

화합물 번호	구조
218	

[0389]

[0390]

[0391]

[0392]

제형 및 투여

약제학적 조성물

본원에 기술된 화합물은 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제(adjuvant), 또는 비히클(vehicle)을 추가로 포함하는 약제학적 조성물로 제형화시킬 수 있다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 상술한 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 약제학적으로 허용되는 담체는 예를 들면, 약제학적 희석제, 부형제, 또는 의도된 투여형과 관련하여 적합하게 선택되고, 통상의 약제학적 실시와 일치하는 담체를 포함한다.

[0393]

다른 구현예에 따라서, 설명은 본원의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 설명의 약제학적 조성물은 치료학적 유효량의 화합물 (A1), (A), (B), (C), (D), (D-1), (D-2), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (M), (I), (I-A), (I-B), (II), (II-A), (II-B), (III), (IV), 및/또는 (X)의 화합물을 포함하고, 여기서 "치료학적 유효량"은 (a) 생물

학적 샘플 또는 환자 내에서 BTK를 측정가능하게 분해하는(또는 BTK의 양을 감소시키는)데 효과적이거나; (b) BTK에 의해 매개된 질환 또는 장애를 치료 및/또는 경감시키는데 효과적인 양이다.

[0394] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "환자"는 동물, 대안적으로 포유동물, 및 대안적으로 사람을 의미한다.

[0395] 본 개시내용의 특정 화합물은 치료를 위한 유리 형태로 존재할 수 있거나, 적절한 경우, 이의 약제학적으로 허용되는 유도체(예컨대, 염)으로서 존재할 수 있음이 인식될 것이다. 본 개시내용에 따라서, 약제학적으로 허용되는 유도체는 약제학적으로 허용되는 전구약물(prodrug), 염, 에스테르, 이러한 에스테르의 염, 또는 이를 필요로 하는 환자에게 투여시 직접 또는 간접적으로, 본원에 달리 기술된 바와 같은 화합물, 또는 이의 대사산물 또는 잔사를 제공할 수 있는 유도체를 포함한다.

[0396] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한, 타당한 의학적 판단의 영역 내에 있는 염을 지칭한다.

[0397] 약제학적으로 허용되는 염은 당해 분야에 잘 공지되어 있다. 예를 들면, 에스. 엠. 베르게 등(S. M. Berge et al.)은 본원에 참고로 포함된 문헌: J. Pharmaceutical Sciences 1977, 66, 1-19에서 약제학적으로 허용되는 염을 상세히 설명한다. 본 설명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용되는, 무독성 산 부가 염의 예는 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 및 퍼클로르산으로; 또는 유기 산, 예를 들면, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산, 또는 말론산으로 형성되거나; 이온 교환과 같은 당해 분야에 사용된 다른 방법을 사용함에 의해 형성된 아미노 그룹의 염을 포함한다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레일, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발러레이트 염, 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토 금속, 암모늄 및 $N+(C_{1-4} \text{ 알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 설명은 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 기본 질소-함유 그룹의 사급화를 고려한다. 물 또는 지용성 또는 분산성 생성물은 이러한 사급화에 의해 수득될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토 금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가로 약제학적으로 허용되는 염은 적절한 경우, 이러한 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트, 및 아릴 설포네이트와 같은 대이온(counterion)을 사용하여 형성된 무독성 암모늄, 사급 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

[0398] 약제학적으로 허용되는 담체는 화합물의 생물학적 활성을 과도하게 억제하지 않는 불활성 성분을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 생적합성, 예를 들면, 무-독성의, 소염성, 비-면역원성이거나, 대상체(subject)에게 투여시 다른 목적하지 않은 반응 또는 부작용을 피할 수 있다. 표준 약제학적 기술을 또한 사용할 수 있다.

[0399] 본원에 사용된 바와 같은, 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클(vehicle)은 목적한 특수한 투여량 형태에 적합한 것으로서, 임의의 및 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산제 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장성 제제, 증점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 문헌: Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)은 약제학적으로 허용되는 조성물을 제형화하는데 사용되고 이의 제조를 위한 기술이 공지된 다양한 담체를 개시하고 있다. 임의의 통상의 담체 매질이 본원에 기술된 화합물과 비양립성인 경우를 제외하고, 예를 들면, 임의의 요구되지 않는 생물학적 효과를 생산하거나 달리는 약제학적 조성물의 임의의 다른 구성성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써, 이러한 통상의 담체 매질의 사용은 본 설명의 영역 내에 있는 것으로 고려된다. 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "부작용"은 치료요법(예컨대, 예방학적 또는 치료학적 제제)의 원치않는 부작용을 포함한다. 부작용은 항상 원치않지만, 원치않는 효과는 필수적으로 부정적이지는 않다. 치료요법(예컨대, 예방학적 또는 치료학적 제제)으로부터의 부작용은 유해하거나, 불편하거나, 위험이 있을 수 있다. 부작용은 열(fever), 오한(chill), 무기력(lethargy), 위장 독성(gastrointestinal toxicity)(예를 들면, 위 및 장 궤양(gastric and intestinal ulceration) 및 미란(erosion)), 오심(nausea), 구토(vomiting), 신경 독성

(neurotoxicity), 신독성(nephrotoxicity), 신장 독성(renal toxicity)(예를 들면, 신장유두 괴사(papillary necrosis) 및 만성 간질성 신염(chronic interstitial nephritis)과 같은 상태를 포함), 간 독성(hepatic toxicity)(예를 들면, 상승된 혈청 간 효소 수준(elevated serum liver enzyme level)), 골독성(myelotoxicity)(예를 들면, 백혈구감소증(leukopenia), 골수억제(myelosuppression), 혈소판감소증(thrombocytopenia) 및 빈혈(anemia)), 마른 입(dry mouth), 금속 맛(metallic taste), 임신 기간의 연장(prolongation of gestation), 약화(weakness), 졸림(somnolence), 통증(pain)(예를 들면, 근육 통증(muscle pain), 골 통증(bone pain), 및 두통(headache)), 모발 손실(hair loss), 무력증(asthenia), 현기증(dizziness), 추체 외로 증후군(extra-pyramidal symptom), 정좌불능(akathisia), 심혈관 장애(cardiovascular disturbance), 및 성 기능장애를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0400] 약제학적으로 허용되는 담체로서 제공될 수 있는 물질의 일부 예는 이온 교환인자, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질(예를 들면, 사람 혈청 알부민), 완충제 물질(예를 들면, 트윈(tween) 80, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 또는 소르브산칼륨), 포화된 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질(예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 또는 아연 염), 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-차단 공중합체, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 양모지(wool fat), 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스, 및 슈크로스; 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예를 들면, 땅콩 오일, 면화씨 오일, 잇꽃 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 및 대두 오일; 글리콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜; 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 아가; 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열질이 없는 물; 등장성 염수; 링거 액; 에틸 알코올, 및 포스페이트 완충제 용액 뿐만 아니라 무-독성의 혼용성 윤활제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트 뿐만 아니라 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 풍미제, 및 방향제(perfuming agent)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 방부제 및 항산화제 또한 제형업자의 판단에 따라, 조성물 속에 존재할 수 있다.

[0401] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "측정가능하게 분해하다"는 (a) 본 설명의 화합물 및 BTK를 포함하는 샘플과 상기 화합물의 부재하에서 BTK를 포함하는 등가의 샘플 사이의 BTK 활성; 또는 (b) 시간에 걸친 샘플 속의 BTK의 농도에서의 측정가능한 감소를 의미한다.

[0402] 투여

[0403] 본 개시내용의 조성물은 경구 투여된다. 본 설명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 캡슐제, 정제, 수성 현탁제, 또는 액제를 포함하나, 이에 한정되지 않는 임의의 경구적으로 허용가능한 투여량 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용하기 위한 정제의 경우, 일반적으로 사용된 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예를 들면, 스테아레이트가 또한 전형적으로 가해진다. 캡슐제 형태로 경구 투여하기 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 무수 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁제가 경구용으로 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 경우에 따라, 특정의 감미제, 풍미제, 또는 착색제를 또한 가할 수 있다.

[0404] 경구 투여용 액체 투여량 형태는 약제학적으로 허용되는 유제, 미세유제, 액제, 현탁제, 시럽제, 및 엘릭서르제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원의 활성 화합물 외에, 액체 투여량 형태는 당해 분야에 일반적으로 사용된 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면화씨, 땅콩(groundnut), 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 또한 보조제, 예를 들면, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제, 및 방향제를 포함할 수 있다.

[0405] 경구 투여용 고체 투여량 형태는 캡슐제, 정제, 환제(pill), 산제, 및 입제를 포함한다. 이러한 고체 투여량 형태에서, 본원의 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성의, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 슈크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산; b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로스, 및 아카시아; c) 습윤제(humectant), 예를 들면, 글리세롤; d) 봉해제, 예를 들면, 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정의 실리케이트, 및 탄산나트륨; e) 용액 지연제(solution retarding

agent), 예를 들면, 파라핀; f) 흡수 가속화제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물; g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; h) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토; 및 i) 윤활제, 예를 들면, 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제, 및 환제의 경우에, 투여량 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0406] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 이러한 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정제(dragee), 캡슐제, 환제, 및 입제의 고체 투여량 형태는 약제학적 제형화 분자에 잘 공지된 장 코팅제 및 다른 코팅과 같은 코팅 및 셸(shell)을 사용하여 제조할 수 있다. 고체 투여량 형태는 임의로 유백화제를 함유할 수 있다. 이러한 고체 투여량 형태는 또한 조성물이어서 이들이 예를 들면, 장관의 특정 부위에, 임의로 지연된 방식으로, 활성 성분(들) 만을 방출할 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩 조성물(embedding composition)의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 이러한 부형제, 예를 들면, 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제 속의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0407] 본원의 활성 화합물은 또한 상기 나타난 바와 같이 하나 이상의 부형제와 함께 미세-캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제, 및 입제의 고체 투여량 형태는 코팅 및 셸, 예를 들면, 장 코팅, 방출 제어 코팅, 및 약제학적 제형화 분야에 잘 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조할 수 있다. 이러한 고체 투여량 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 희석제, 예를 들면, 슈크로스, 락토스, 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여량 형태는 또한 정상적인 실시에서와 같이, 불활성 희석제 외에 추가의 물질, 예를 들면, 타정 윤활제 및 다른 타정 보조제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘 및 미세결정성 셀룰로스와 혼합될 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 투여량 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이는 임의로 유백화제를 함유할 수 있고 또한 이들이 예를 들면, 장관의 특정 부위에서, 임의로 지연된 방식으로 활성 성분(들) 만을 방출하도록 하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물(embedding composition)의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0408] 설명의 화합물은 투여 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여량 단위 형태로 제형화된다. 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "투여량 단위 형태"는 치료될 환자에 대해 적절한 제제의 물리적으로 정밀한 단위를 지칭한다. 그러나, 본 개시내용의 화합물 및 조성물의 총 1일 사용은 합당한 의학적인 판단의 영역 내에서 주치의에 의해 결정될 것이 이해될 것이다. 임의의 특수한 환자 또는 유기체에 대한 구체적인 유효 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용된 구체적인 화합물의 활성; 사용된 구체적인 조성; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용된 특정 화합물의 배출 속도; 치료 기간; 사용된 구체적인 화합물과 함께 또는 동시에 사용된 약물, 및 의학 분야에 잘 공지된 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0409] 단일 투여량 형태로 조성물을 생산하기 위한 담체 물질과 조합될 수 있는 본 개시내용의 화합물의 양은 치료된 숙주, 특수한 투여 방식, 및 다른 인자에 따라 변할 것이다. 조성물은 0.01 내지 100 mg/kg의 체중/일의 화합물 또는 억제제가 이러한 조성물을 제공받은 환자에게 투여될 수 있도록 제형화될 수 있다.

[0410] 치료 또는 예방될 특수한 상태, 또는 질환에 따라서, 이러한 상태를 치료 또는 예방하기 위해 일반적으로 투여된, 추가의 치료제는 또한 본 개시내용의 조성물 속에 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 특수한 질환, 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위해 일반적으로 투여된 추가의 치료제는 "치료되는 질환, 또는 상태에 적절한" 것으로 알려져 있다.

[0411] 예를 들면, 화학치료제 또는 다른 항-증식성 제제를 본 개시내용의 화합물과 조합하여 증식성 질환 및 암을 치료할 수 있다. 공지된 화학치료제의 예는 PI3K 억제제(예컨대, 이델랄리십 및 코파닐리십), BCL-2 억제제(예컨대, 베네토크락스), BTK 억제제(예컨대, 이브루티닙 및 아칼라브루티닙), 에토포시드, CD20 항체(예컨대, 리툭시맵, 오크렐리주맵, 오비누투주맵, 오파투무맵, 이브리투모맵, 티옥세탄, 토시누모맵, 및 우블리툽시맵), 알레투주맵, 벤다무스틴, 클라드리빈, 독소루비신, 클로람부실, 프레드니손, 미도스타우린, 레날리도미드, 포말리도미드, 체크포인트 억제제(예컨대, 이필리무맵, 니볼루맵, 펠블리주맵, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵), 가공된 세포 치료요법(예컨대, CAR-T 치료요법 - Kymriah®, Yescarta®), Gleevec™, 아드리아마이신, 텍사메타손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 플루오로우라실, 토포테칸, 탁솔, 인터페론, 및 백금 유도체.

[0412] 그리고, 일부 예에서, 방사선 치료요법이 치료 과정 동안 투여되며 여기서 본 개시내용의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)은 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

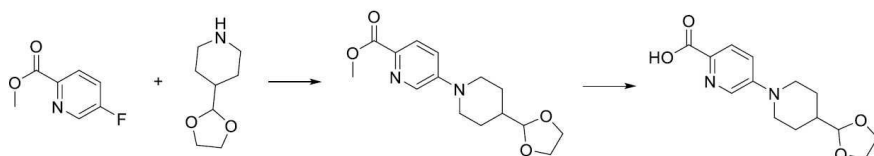
[0413] 본 개시내용의 화합물 또는 억제제를 또한 조합할 수 있는 제제의 다른 예는 제한없이, 알츠하이머 질환 (Alzheimer's Disease) 치료용, 예를 들면, Aricept® 및 Exelon®; 파킨슨 질환 치료용, 예를 들면, L-DOPA/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골리드, 트리헥세펜딜, 및 아만타딘; 다발경화증(Multiple Sclerosis; MS) 치료용 제제, 예를 들면, 인터페론(예컨대, Avonex® 및 Rebif®), Copaxone®, 및 미톡산트론; 천식 치료용, 예를 들면, 알부테롤 및 Singulair®; 조현병 치료용 제제, 예를 들면, 지프렉사, 리스페르달, 세로쿠엘, 및 할로페리돌; 소염제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 및 설파살라진; 면역조절제 및 면역억제제, 예를 들면, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 및 설파살라진; 신경영양인자(neurotrophic factor), 예를 들면, 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항-경련제, 이온 채널 차단제, 리부졸, 및 항-파킨슨 제제; 심혈관 질환 치료용 제제, 예를 들면, 베타-차단제, ACE 억제제, 이노제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴; 간 질환 치료용 제제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항-바이러스제; 혈액 질환 치료용 제제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 항-백혈병제, 및 성장 인자; 및 면역결핍성 질환 치료용 제제, 예를 들면, 감마 글로불린을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0414] 본 개시내용의 조성물 속에 존재하는 추가의 치료제의 양은 단지 유일한 활성제로서 이러한 치료제를 포함하는 조성물로 일반적으로 투여될 수 있는 양일 것이다. 현재 개시된 조성물 속의 추가의 치료제의 양은 유일한 치료학적 활성제로서의 제제를 포함하는 조성물 속에 일반적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%의 범위일 것이다.

[0415] 실시예

[0416] 추가의 예를 다음의 실시예에 추가로 상세히 개시하며, 이는 어떠한 방식으로 청구범위의 영역을 제한하는 것으로 고려되지 않는다.

[0417] 실시예 1

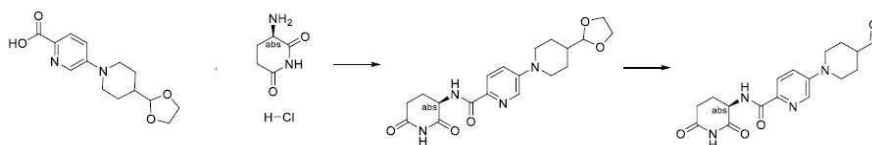


[0418]

[0419] **메틸 5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]피콜리네이트의 합성:** 메틸 5-플루오로피리딘-2-카복실레이트 (1020 mg, 6.58 mmol), 4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘 (1033 mg, 6.58 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(2.29 mL, 13.15 mmol) 및 DMSO(6.5 mL)를 100°C에서 밤새 교반되도록 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. H₂O(8.1 mL)를 가하고 혼합물을 여과하였다. 고체를 여과하고 건조시켜 메틸 5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]피리딘-2-카복실레이트(1.90 g, 98.8%)를 수득하였다. LCMS: C₁₅H₂₀N₂O₄ 요구치: 292, 실측치: m/z = 293 [M+H]⁺.

[0420] **5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]피콜린산의 합성:** 메틸 5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]피리딘-2-카복실레이트(1.90 g, 6.50 mmol), 수산화나트륨(324.95 mg, 8.12 mmol), THF(8.4 mL) 및 물(8.4 mL)을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 휘발물을 제거하였다. MeCN(11.8 mL)을 가하고 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 수집하여 5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]피리딘-2-카복실산(1.68 g, 92.9%)을 수득하였다. LCMS: C₁₄H₁₈N₂O₄ 요구치: 278, 실측치: m/z = 279 [M+H]⁺.

[0421] 실시예 2



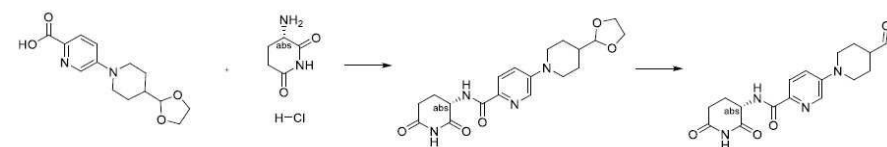
[0422]

[0423] **(R)-5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피콜린아미드의 합성:** 5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]피리딘-2-카복실산(196 mg, 0.70 mmol), (3R)-3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(115 mg, 0.70 mmol), [(디메틸아미노)({[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시})메틸리텐]디메

틸아자늄; 헥사플루오로-람다5-포스파뉴이드(535 mg, 1.41 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.31 mL, 1.76 mmol), 및 DMF(2 mL)를 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 수 중 0.1 M HCl(1 mL)을 가하고 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 여과하고, 냉 H₂O로 세척하였다. 고체를 여과하여 5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]-N-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-카복스아미드(0.272 g, 99.4%)를 수득하였다. LCMS: C₁₉H₂₄N₄O₅ 요구치: 388, 실측치: m/z = 389 [M+H]⁺.

[0424] **(R)-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-포르밀피페리딘-1-일)피콜린아미드의 합성:** 5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]-N-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-카복스아미드(259 mg, 0.67 mmol), THF(3 mL) 및 2 M HCl(3 mL)의 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 포화된 수성 NaHCO₃를 pH가 7 내지 8일 될 때까지 가하였다. CHCl₃/iPrOH를 가하고, 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. MeCN를 가하고 혼합물을 ~10분 동안 초음파처리하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 수집하여 (R)-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-포르밀피페리딘-1-일)피콜린아미드(0.155g, 68%)를 수득하였다. LCMS: C₁₇H₂₀N₄O₄ 요구치: 344, 실측치: m/z = 345 [M+H]⁺.

[0425] 실시예 3



[0426]

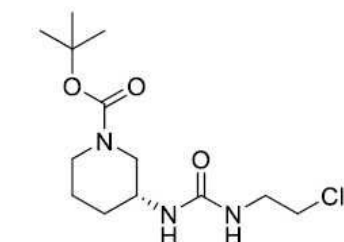
[0427] **(S)-5-(4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일)-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피콜린아미드의 합성:** (3S)-3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(118.28 mg, 0.72 mmol), 5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]피리딘-2-카복실산(200 mg, 0.72 mmol), [(디메틸아미노){[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시}메틸리덴}디메틸아자늄; 헥사플루오로-람다5-포스파뉴이드(546 mg, 1.44 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.32 mL, 1.80 mmol), 및 DMF(2 mL)를 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 수성 1M HCl를 가하고 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]-N-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-카복스아미드(0.2750 g, 99%)로서 여과하였다. LCMS: C₁₉H₂₄N₄O₅ 요구치: 388, 실측치: m/z = 389 [M+H]⁺.

[0428] **(S)-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-포르밀피페리딘-1-일)피콜린아미드의 합성:** 5-[4-(1,3-디옥솔란-2-일)피페리딘-1-일]-N-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-카복스아미드(332 mg, 0.85 mmol), THF(3 mL), 및 2M HCl(3 mL)의 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 포화된 수성 NaHCO₃를 pH 7 내지 8이 될 때까지 가하였다. CHCl₃/iPrOH를 가하고, 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. MeCN를 가하고 혼합물을 ~10분 동안 초음파처리하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 수집하여 (S)-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-포르밀피페리딘-1-일)피콜린아미드(175 mg, 60%)를 수득하였다. LCMS: C₁₇H₂₀N₄O₄ 요구치: 344, 실측치: m/z = 345 [M+H]⁺.

[0429] 실시예 4

[0430] **5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-[[4-(피페라진-1-일)페닐]아미노]피라진-2-카복스아미드의 합성:**

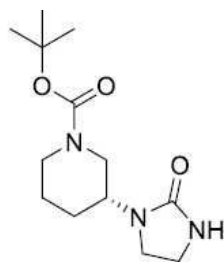
[0431] **3급-부틸 (3R)-3-[(2-클로로에틸)카바모일]아미노피페리딘-1-카복실레이트**



[0432]

[0433] DCM(250 mL) 중 3급-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카복실레이트(25.0 g, 125 mmol) 및 트리에틸아민(34.8 mL, 25.3 g, 250 mmol)의 혼합물에 1-클로로-2-이소시아나토에탄(12.8 mL, 15.8 g, 150 mmol)을 25분에 걸쳐 가하였다. 약한 발열이 관찰되었다. 4시간 후, 100 mL의 물을 가하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 속에 용해하고 에틸 아세테이트로 용출시킨 2000 mL의 부호너 깔대기(Buchner funnel) 내 1000 cc의 실리카 겔을 통해 여과하였다. 수득되는 용액을 진공 하에 농축시켜 3급-부틸 (3R)-3-[(2-클로로에틸)카바모일]아미노피페리딘-1-카복실레이트(40.6 g, 106%)를 제공하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다. LCMS: C₁₃H₂₄ClN₃O₃ 요구치: 305, 실측치: m/z = 306 [M+H]⁺.

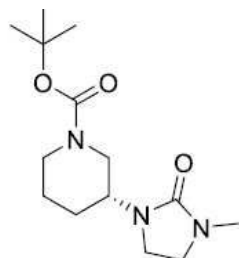
[0434] 3급-부틸 (3R)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



[0435]

[0436] THF(400 mL) 중 3급-부틸 (3R)-3-[(2-클로로에틸)카바모일]아미노피페리딘-1-카복실레이트(40.3 g, 132 mmol)의 빙냉 혼합물에 60% 수화나트륨(10.6 g, 264 mmol)을 한번에 가하였다. 냉각 욕이 용융되도록 하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 60% 수소화나트륨(5.65 g, 141 mmol)의 다른 부분을 가하였다. 혼합물을 버블링(bubbling)시켰다. 10분 후, 약한 발열이 관찰되었다. 2시간 후, 반응물을 75 mL의 물을 가하여 퀀칭시켰다. 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM의 50 mL 부분으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 수득되는 물질을 아세토니트릴과 헥산 사이에 분배하였다. 아세토니트릴 층을 진공 하에 농축시켜 3급-부틸 (3R)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(33.9 g, 95.4%)를 수득하였다. LCMS: C₁₃H₂₃N₃O₃ 요구치: 269, 실측치: m/z = 270 [M+H]⁺.

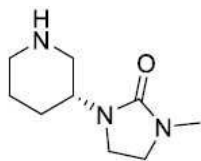
[0437] 3급-부틸 (3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



[0438]

[0439] THF(300 mL) 중 3급-부틸 (3R)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(33.8 g, 126 mmol)의 빙냉 혼합물에 60% 수소화나트륨(10.1 g, 251 mmol)을 한번에 가하였다. 5분 후, 냉각 욕을 제거하였다. 혼합물을 1시간 동안 버블링하였다. 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시켰다. 요오드화메틸(11.7 mL, 26.7 g, 188 mmol)을 5분에 걸쳐 가하였다. 혼합물을 버블링하였다. 냉각욕을 실온으로 가온되도록 하였다. 16시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 물(75 mL)로 퀀칭시켰다. 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켰다. 수득되는 물질을 아세토니트릴과 헥산 사이에 분배하였다. 아세토니트릴 층을 여과하고 진공 하에 농축시켜 3급-부틸 (3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(38.4 g, 108%)를 수득하고 이를 추가의 정제없이 조 물질로 사용하였다. LCMS: C₁₄H₂₅N₃O₃ 요구치: 283, 실측치: m/z = 306 [M+Na]⁺.

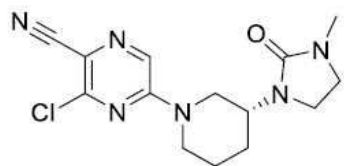
[0440] 1-메틸-3-[(3R)-피페리딘-3-일]이미다졸리딘-2-온 하이드로클로라이드



[0441]

[0442] 3급-부틸 (3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(35.1 g, 124 mmol)를 디옥산(310 mL, 1.24 mol) 중 염화수소 4M 용액 속에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 1-메틸-3-[(3R)-피페리딘-3-일]이미다졸리딘-2-온 하이드로클로라이드(35.0 g, 128%)를 수득하고 이를 추가의 정제없이 조 물질로 사용하였다. LCMS: $C_9H_{17}N_3O$ 요구치: 183, 실측치: $m/z = 184 [M+H]^+$.

[0443] 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴



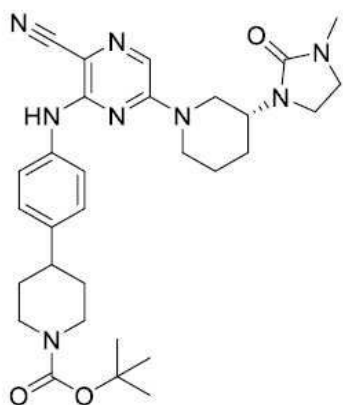
[0444]

[0445] 3,5-디클로로피라진-2-카보니트릴(21.6 g, 124 mmol)을 DMF(300 mL) 중 1-메틸-3-[(3R)-피페리딘-3-일]이미다졸리딘-2-온 하이드로클로라이드(27.2 g, 124 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(86.3 mL, 495 mmol)의 빙냉 혼합물에 가하였다. 15분 후, 냉각 욕을 제거하였다. 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 800 mL의 물로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물로 2회 세척하고 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피로 0 내지 3% MeOH/DCM 구배로 용출시킨 330 g의 실리카 겔 상에서 정제하여 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(22.1 g, 55.6%)을 수득하였다. LCMS: $C_{14}H_{17}ClN_6O$ 요구치: 320, 실측치: $m/z = 320 [M+H]^+$.

[0446]

3급-부틸

4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트



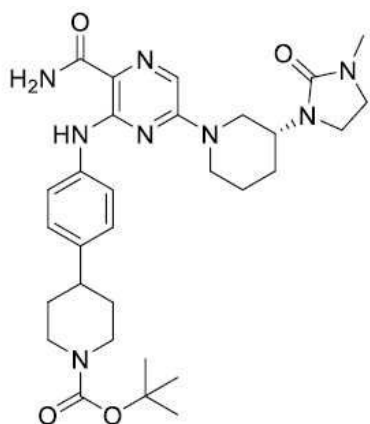
[0447]

[0448] 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(244 mg, 0.76 mmol), 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카복실레이트(211 mg, 0.76 mmol), $Pd(OAc)_2$ (56.4 mg, 0.25 mmol), BINAP(156.3 mg, 0.25 mmol), 및 Cs_2CO_3 (743.4 mg, 2.28 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 N_2 로 5회 역여과하였다. 혼합물을 100℃에서 90분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 MeOH/EtOAc로 세척하고, 농축시키고, MPLC(CH_2Cl_2 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(259 mg, 60.7%)를

수득하였다. LCMS: $C_3OH_4ON_8O_3$ 요구치: 560, 실측치: $m/z = 561 [M+H]^+$.

[0449]

3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트



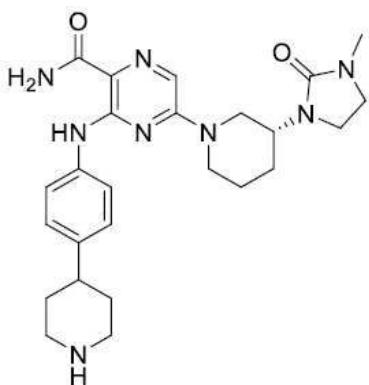
[0450]

[0451]

H_2O_2 (수 중 30%, 2.50 mL, 0.24 mmol)를 3급-부틸 4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(259 mg, 0.46 mmol), Cs_2CO_3 (150.5 mg, 0.46 mmol), MeOH(9 mL), 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 농축시켰다. EtOAc를 가하고 유기 상을 H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, MPLC(CH_2Cl_2 중 0-10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(252 mg, 94%)를 수득하였다. LCMS: $C_{30}H_{42}N_8O_4$ 요구치: 578, 실측치: $m/z = 579 [M+H]^+$.

[0452]

5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-([4-(피페리딘-1-일)페닐]아미노)피라진-2-카복스아미드

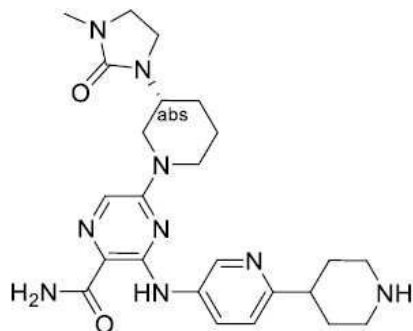


[0453]

[0454]

3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(252 mg, 0.44 mmol), 염화수소(디옥산 중 4M, 2.72 mL, 10.89 mmol), 및 THF(2 mL)를 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 휘발물을 제거하여 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-([4-(피페리딘-4-일)페닐]아미노)피라진-2-카복스아미드(209 mg, quant)를 수득하였다.

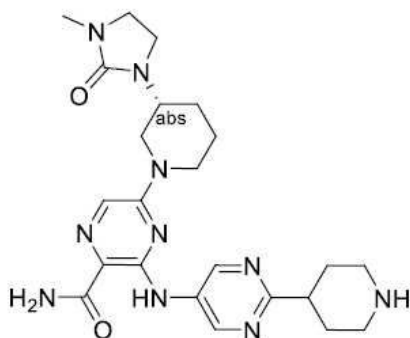
[0455] 실시예 5



[0456]

[0457] (R)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-((6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)아미노)피라진-2-카복스아미드의 합성: 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카복실레이트 대신에 3급-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트를 사용하여 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-[[4-(피페리딘-4-일)페닐]아미노]피라진-2-카복스아미드의 제조와 유사한 방식으로 제조하였다.

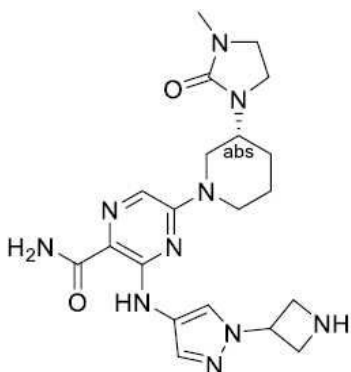
[0458] 실시예 6



[0459]

[0460] (R)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-((2-(피페리딘-4-일)피리미딘-5-일)아미노)피라진-2-카복스아미드의 합성: 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카복실레이트 3급-부틸 4-(5-아미노피리미딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트를 사용하여 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-[[4-(피페리딘-4-일)페닐]아미노]피라진-2-카복스아미드의 제조와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0461] 실시예 7



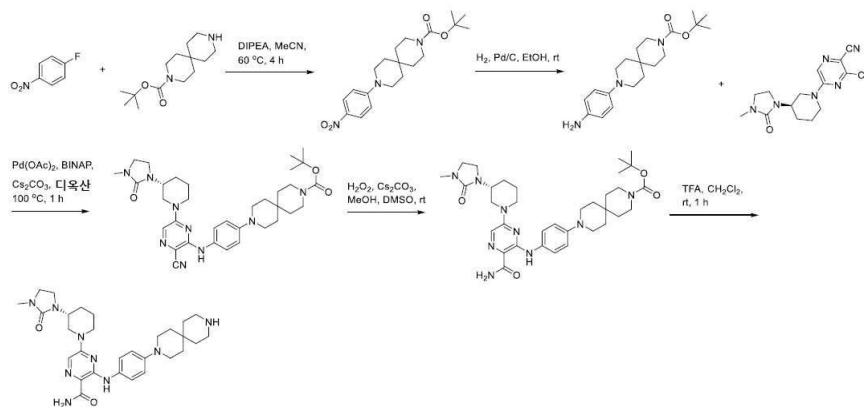
[0462]

[0463] (R)-3-((1-(아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성: 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카복실레이트 대신에 3급-부틸 3-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트를 사용하여 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-[[4-(피페리딘-4-일)페닐]아미노]피라진-2-카복스아미드의 제조와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0464] 실시예 8

[0465] (R)-3-((4-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-

1-일)피라진-2-카복사미드의 합성:



[0466]

[0467]

3급-부틸 9-(4-니트로페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트의 합성:

[0468]

4-플루오로니트로벤젠(554.7 mg, 3.93 mmol), DMF (20 mL), 에틸비스(프로판-2-일)아민(2.74 mL, 15.7 mmol) 및 3급-부틸 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(1000 mg, 3.93 mmol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 교반 되도록 하였다. EtOAc 및 H₂O를 가하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, MPLC(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 9-(4-니트로페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(1287.00 mg, 87.2%)를 수득하였다. C₂₀H₂₉N₃O₄ 요구치: 375, 실측치: m/z = 376 [M+H]⁺.

[0469]

3급-부틸 9-(4-아미노페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트의 합성:

[0470]

3급-부틸 9-(4-니트로페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(1.29 g, 3.43 mmol), Pd/C (36 mg, 0.34 mmol), 및 EtOH(30 mL)의 혼합물을 버리고 H₂로 5회 역충전시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반 되도록 하였다.

[0471]

혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 EtOAc/MeOH로 세척하고 농축시켜 3급-부틸 9-(4-아미노페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(871 mg, 73.5%)를 수득하였다. LCMS: C₂₀H₃₁N₃O₂ 요구치: 345, 실측치: m/z = 346 [M+H]⁺.

[0472]

3급-부틸 (R)-9-(4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트의 합성:

[0473]

3급-부틸 9-(4-아미노페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(162.6 mg, 0.47 mmol), 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보나이트릴(151 mg, 0.47 mmol), Pd(OAc)₂(34.9 mg, 0.16 mmol), [2'-(디페닐포스포닐)-[1,1'-비나프탈렌]-2-일]디페닐포스포산(96.7 mg, 0.16 mmol), 및 탄산세슘(460 mg, 1.41 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 N₂로 5회 역충전시켰다. 혼합물을 100℃에서 90 분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 MeOH/EtOAc로 세척하고, 농축시키고, MPLC(CH₂Cl₂ 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 9-[4-((3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일)아미노)페닐]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(204 mg, 68.8%)를 수득하였다. LCMS: C₃₄H₄₇N₉O₃ 요구치: 629, 실측치: m/z = 630 [M+H]⁺.

[0474]

3급-부틸 (R)-9-(4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트의 합성:

[0475]

H₂O₂(30% in H₂O, 0.55 mL, 0.05 mmol)를 3급-부틸 9-[4-((3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일)아미노)페닐]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(204 mg, 0.32 mmol), 탄산세슘(106 mg, 0.32 mmol), MeOH(6 mL), 및 DMSO(0.3 mL)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 농축시켰다. EtOAc를 가하고 유기 상을 H₂O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, MPLC(CH₂Cl₂ 중 0-10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 9-[4-

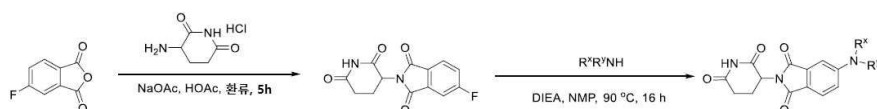
({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(95.00 mg, 45%)를 수득하였다. LCMS: $C_{34}H_{49}N_9O_4$ 요구치: 647, 실측치: m/z = 648 $[M+H]^+$.

[0476] (R)-3-((4-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성:

[0477] 3급-부틸 9-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(25 mg, 0.04 mmol), CH_2Cl_2 (1 mL), 및 TFA(0.2 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 휘발물을 제거하여 3-[(4-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드(21.00 mg, 99.4%)를 수득하였다. LCMS: $C_{29}H_{41}N_9O_2$ 요구치: 547, 실측치: m/z = 548 $[M+H]^+$.

[0478] 실시예 9

[0479] 일반적인 과정 B



[0480]

[0481] 단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온의 합성:

[0482] HOAc (50 mL) 중 5-플루오로-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1,3-디온(5.0 g, 30.10 mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(6.9 g, 42.14 mmol), 및 NaOAc(4.2 g, 51.17 mmol)의 혼합물을 120°C에서 5시간 동안 교반한 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 물로 세척하고 고체를 여과로 수집하였다. 조 생성물을 물로 2회, 에틸 아세테이트로 2회 세척하고, 오븐 속에서 건조시켜 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(7.7 g, 92%)을 담갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 1H). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ -102.078.

[0483] 단계 2: 아릴 플루오라이드의 아민 대체

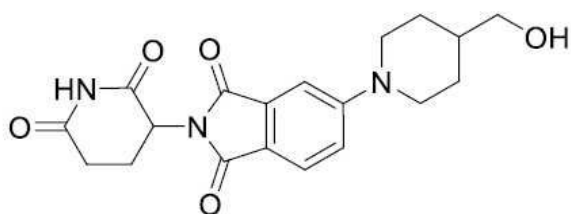
[0484] N-메틸 피롤리돈(10 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온(1.0 g, 3.62 mmol)의 용액에 R^xR^yNH (3.60 mmol) 및 DIEA(1.4 g, 10.83 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 역상 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 최종 생성물을 수득하였다. R^xR^y 는 본원의 어딘가에 정의된 임의의 아민 R 그룹에 상응한다.

[0485] 단계 3: 알코올 산화

[0486] 데쓰-마틴 퍼요오디난(Dess-Martin periodinane)(1.54 mmol)을 알킬 알코올(0.77 mmol) 및 CH_2Cl_2 (10 mL)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. CH_2Cl_2 및 수성 Na_2SO_3 를 가하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, MPLC(헥산 중 20 내지 100%)로 정제하여 알데하이드로 수득하였다.

[0487] 실시예 10

[0488] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성:

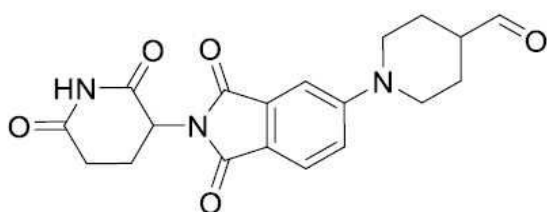


[0489]

[0490] 일반적인 과정 B를 피페리딘-4-일 메탄올과 함께 사용하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(938.7 mg, 70%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.99 - 2.80 (m, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 3H), 1.24 - 1.12 (m, 2H). ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS (ESI) 계산치, 372.1; 실측치: 372.2.

[0491] 실시예 11

[0492] 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카브알데하이드의 합성:

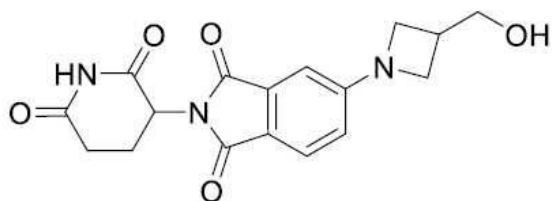


[0493]

[0494] 일반적인 과정 B를 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온과 함께 사용하여 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카브알데하이드를 수득하였다. ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS (ESI) 계산치: 370; 실측치: 370.

[0495] 실시예 12

[0496] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성:

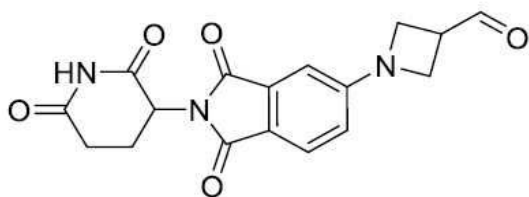


[0497]

[0498] 일반적인 과정 B를 아제티딘-3-일메탄올 하이드로클로라이드와 함께 사용하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(1.85 g, 68%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.81 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H). ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS (ESI) 계산치: 344.1; 실측치: 344.4.

[0499] 실시예 13

[0500] 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-카브알데하이드의 합성:

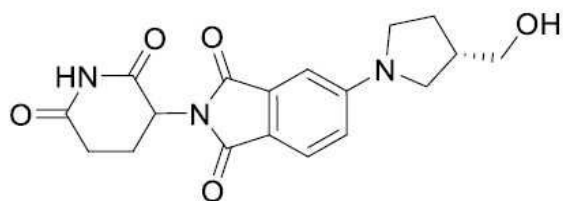


[0501]

[0502] 일반적인 과정 B를 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온과 함께 사용하여 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-카브알데하이드를 수득하였다. ($C_{17}H_{15}N_3O_5$) $[M+H]^+$ 에 대한 MS (ESI) 계산치: 342; 실측치: 342.

[0503] **실시예 14**

[0504] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성:

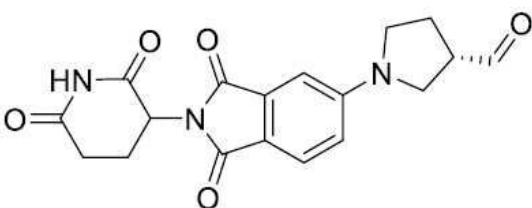


[0505]

[0506] 일반적인 과정 B를 (S)-피롤리딘-3-일 메탄올과 함께 사용하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(643.1 mg, 33%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 5H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.67 - 2.44 (m, 3H), 2.12 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H). ($C_{18}H_{19}N_3O_5$) $[M+H]^+$ 에 대한 MS (ESI) 계산치: 358.1; 실측치: 358.1.

[0507] **실시예 15**

[0508] (3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카브알데하이드의 합성:

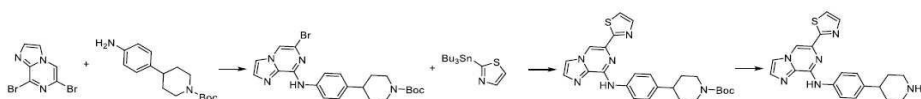


[0509]

[0510] 일반적인 과정 B를 (2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온과 함께 사용하여 (3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카브알데하이드를 수득하였다. ($C_{18}H_{17}N_3O_5$) $[M+H]^+$ 에 대한 MS (ESI) 계산치: 356; 실측치: 356.

[0511] **실시예 16**

[0512] N-(4-(피페리딘-4-일)페닐)-6-(티아졸-2-일)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민의 합성:



[0513]

[0514] 3급-부틸 4-(4-((6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 6,8-디브

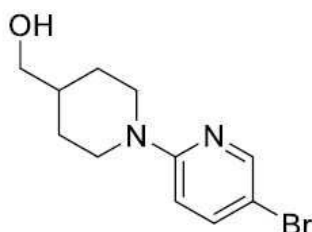
로모이미다조[1,2-a]피라진(1 g), 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카복실레이트(1.1 g), DIEA(1.3 mL), 및 iPrOH(10 mL)를 80℃에서 밤새 교반되도록 하였다. 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 여과하였다. 물 및 Et₂O로 세척한 후, 3급-부틸 4-(4-((6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(0.70g, 41%)를 수득하였다. LCMS: C₂₂H₂₆BrN₅O₂에 대한 요구치: 471, 실측치: m/z = 472 [M+H]⁺.

[0515] **3급-부틸 4-(4-((6-(티아졸-2-일)이미다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성**

[0516] 3급-부틸 4-[4-((6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(50 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(25 mg), 탄산나트륨(23 mg), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-티아졸(40 mg) 및 1,4-디옥산(1 mL)의 혼합물을 50℃에서 밤새 교반되도록 하였다. EtOAc 및 H₂O를 가하고, 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, HPLC(H₂O 중 5-95 MeCN)로 정제하여 3급-부틸 4-(4-((6-(티아졸-2-일)이미다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(24 mg, 48%)를 수득하였다.

[0517] **N-(4-(피페리딘-4-일)페닐)-6-(티아졸-2-일)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민의 합성:** 3급-부틸 4-(4-((6-(티아졸-2-일)이미다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(24 mg), TFA(0.5 mL) 및 CH₂Cl₂(0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 휘발물을 제거하여 N-(4-(피페리딘-4-일)페닐)-6-(티아졸-2-일)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민을 수득하였다.

[0518] **실시예 17**

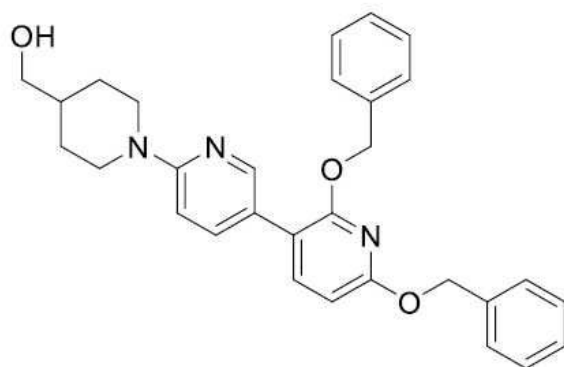


[0519] .

[0520] **[1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일]메탄올**

[0521] DMF(7.00 mL) 중 5-브로모-2-플루오로피리딘(559 mg, 3.18 mmol)의 혼합물에 피페리딘-4-일 메탄올(366 mg, 3.18 mmol) 및 탄산칼륨(0.88 g, 6.35 mmol)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 잔사를 0 내지 10%의 MeOH/DCM으로 용출시킨 40 g의 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 [1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일]메탄올(0.841 g, 97.6%)을 수득하였다. LCMS: C₁₁H₁₅BrN₂O에 대한 요구치: 270, 실측치: m/z = 271 [M+H]⁺.

[0522] **실시예 18**



[0523] .

[0524] **{1-[2',6'-비스(벤질옥시)]-[3,3'-비피리딘]-6-일}피페리딘-4-일}메탄올**

[0525] [1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일]메탄올(93.0 mg, 0.34 mmol), 2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일보론산(172 mg, 0.51 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(39.6 mg, 0.03 mmol), 및 탄산칼륨(94.8 mg, 0.69

mmol)을 극초단과 바이알 속 내에서 THF(3.00 mL) 및 물(1.00 mL) 속에서 침착시켰다. 혼합물을 120℃에서 40분 동안 극초단과처리하였다. 유기 층을 실리카 겔 카트리지 상에 직접 로딩하고 혼합물을 0 내지 10% MeOH/DCM으로 용출시킨 24 g의 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하였다. 수득되는 물질을 0 내지 50% 에틸 아세테이트/DCM으로 용출시킨 24 g 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 재정제하여 {1-[2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일}피페리딘-4-일}메탄올(0.097 g, 58.7%)을 수득하였다. LCMS: $C_{30}H_{31}N_3O_3$ 요구치: 481, 실측치: $m/z = 482 [M+H]^+$.

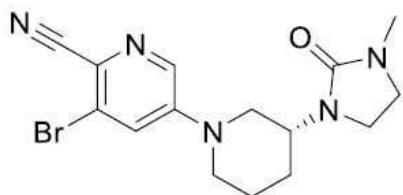
[0526] 실시예 19



[0527] 3-{6-[4-(4-하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온

[0529] 에탄올(3.00 mL) 중 {1-[2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일}피페리딘-4-일}메탄올 (97.0 mg, 0.20 mmol)의 혼합물에 탄소 상 10% 팔라듐(97.0 mg)을 가하였다. 혼합물을 H_2 의 대기 하에 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50 mL의 DCM으로 세척시킨 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 수득되는 용액을 농축시킨 후 0 내지 20% MeOH/DCM으로 용출시킨 24 g의 섬광 크로마토그래피로 정제하여 3-{6-[4-(4-하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온(0.0214 g, 34.3%)을 수득하였다. LCMS: $C_{16}H_{21}N_3O_3$ 요구치: 303, 실측치: $m/z = 304 [M+H]^+$.

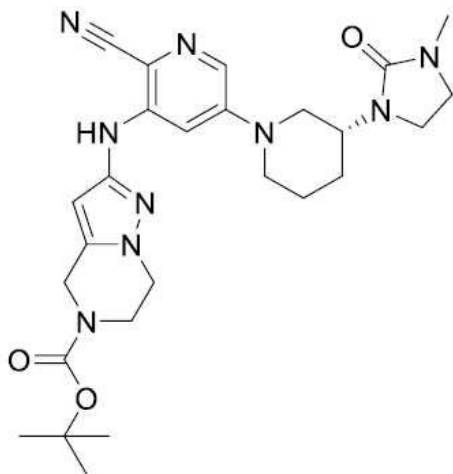
[0530] 실시예 20



[0531] 3-브로모-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이소자졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피리딘-2-카보니트릴

[0533] 1-메틸-3-[(3R)-피페리딘-3-일]이미다졸리딘-2-온 트리플루오로아세트이트(1.40 g, 4.72 mmol), 3-브로모-5-플루오로피리딘-2-카보니트릴(948 mg, 4.72 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민(2.46 mL, 1.83 g, 14.2 mmol)을 DMF(12.00 mL) 속에서 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물로 2회 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 잔사를 0 내지 10%의 MeOH/DCM로 용출시킨 40g의 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이소자졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피리딘-2-카보니트릴(828 mg, 48.2%)을 제공하였다. LCMS: $C_{15}H_{18}BrN_5O$ 요구치: 363, 실측치: $m/z = 364 [M+H]^+$.

[0534] 실시예 21

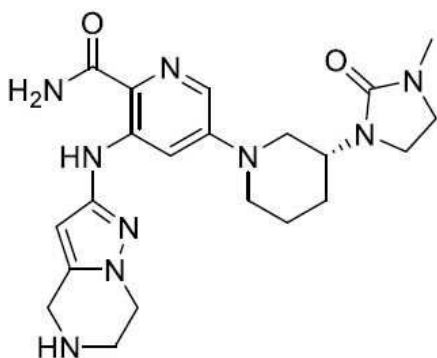


[0535]

[0536] 3-브로모-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피리딘-2-카보니트릴

[0537] 3-브로모-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피리딘-2-카보니트릴(283 mg, 0.78 mmol), 3급-부틸 2-아미노-4H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-5-카복실레이트(185 mg, 0.78 mmol), 및 탄산세슘(1.01 g, 3.11 mmol)을 디옥산(6.00 mL) 속에 현탁시켰다. 진공을 바이알에 함량이 버블링될 때까지 적용시키고, 빈 공간을 아르곤으로 5회 주기 동안 역충전시켰다. (아세틸옥시)팔라디오아세테이트(34.89 mg, 0.16 mmol) 및 BINAP(96.8 mg, 0.16 mmol)를 가하였다. 진공을 바이알에 함량이 버블링될 때까지 적용시키고, 빈 공간을 아르곤으로 5회 주기 동안 역충전시켰다. 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, DCM으로 희석하고, 여과하였다. 수득되는 용액을 진공 하에 농축시킨 다음 0 내지 10% MeOH/DCM로 용출시킨 40g의 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 2-((2-시아노-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피리딘-3-일)아미노)-4H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-5-카복실레이트(253 mg, 62.4%)를 수득하였다. LCMS: $C_{26}H_{35}N_9O_3$ 에 대한 요구치: 521, 실측치: $m/z = 522 [M+H]^+$.

[0538] 실시예 22

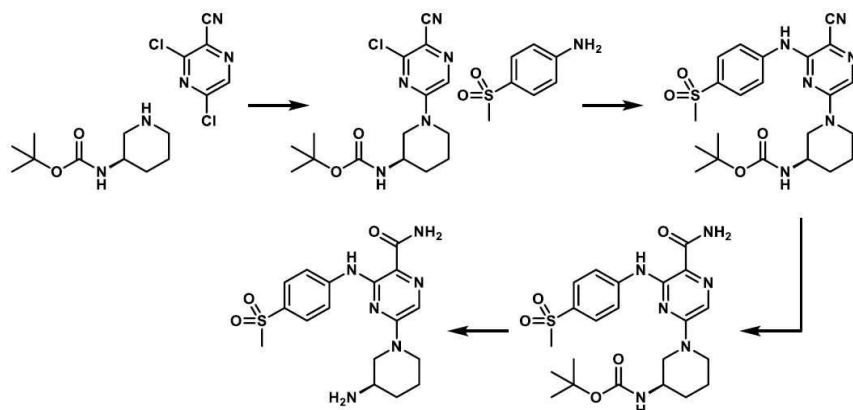


[0539]

[0540] 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-((4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-2-일아미노)피리딘-2-카복사미드 트리플루오로아세테이트

[0541] 3급-부틸 2-((2-카바모일-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피리딘-3-일)아미노)-4H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-5-카복실레이트(20.00 mg, 0.04 mmol)를 DCM(1.00 mL) 및 염화수소(디옥산 중 4M, 1.00 mL, 0.15 g, 4.00 mmol) 속에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-((4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-2-일아미노)피리딘-2-카복사미드 트리플루오로아세테이트(0.021 g, 100%)를 수득하였다. LCMS: $C_{21}H_{29}N_9O_2$ 에 대한 요구치: 439, 실측치: $m/z = 440 [M+H]^+$.

실시예 23



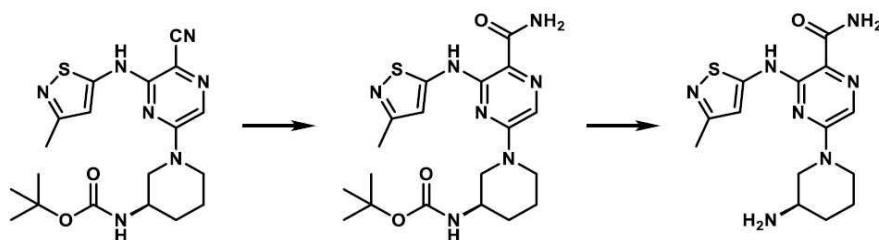
A: 3,5-디클로로피라진-2-카보니트릴(1.5 g, 8.62 mmol), t-부틸 N-피페리딘 카바메이트(2.07 g, 10.4 mmol), 및 i-Pr₂NEt(3 mL, 17.2 mmol)의 혼합물을 DMF(10 mL) 속에 용해하고 1.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고 H₂O(2 x 30 mL)로 세척한 후 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 섬광 크로마토그래피(SiO₂, 10→15% CH₂Cl₂/EtOAc)하여 3급-부틸 (R)-(1-(6-클로로-5-시아노피라진-2-일)피페리딘-3-일)카바메이트(2.5 g, 86%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: C₁₅H₂₀ClN₅O₂에 대한 요구치: 338, 실측치: m/z = 339 [M+H]⁺.

B: 3급-부틸 (R)-(1-(6-클로로-5-시아노피라진-2-일)피페리딘-3-일)카바메이트(800 mg, 2.37 mmol), 4-메틸설포닐아닐린(405 mg, 2.37 mmol), (아세틸옥시)팔라디오 아세테이트(106 mg, 0.47 mmol), BINAP(295 mg, 0.47 mmol), 및 Cs₂CO₃(3.09 g, 9.47 mmol)의 혼합물을 DCE(35 mL) 속에 현탁시키고 혼합물을 N₂의 스트림 하에서 5 분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 110℃로 2.5시간 동안 가열한 후 냉각시키고 EtOAc(50 mL)로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 정제(SiO₂, 10→65% EtOAc/CH₂Cl₂)하여 3급-부틸 (R)-(1-(5-시아노-6-((4-(메틸설포닐)페닐)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)카바메이트(760 mg, 68%)를 수득하였다. LCMS: C₂₂H₂₈N₆O₄S에 대한 요구치: 472, 실측치: m/z = 473 [M+H]⁺.

C: 3급-부틸 N-[(3R)-1-{5-시아노-6-[(4-메탄설포닐페닐)아미노]피라진-2-일}피페리딘-3-일]카바메이트(760 mg, 1.61 mmol)를 MeOH(5 mL) 속에 용해시키고 NaOH(100 mg) 및 H₂O₂(33% aq, one mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 후 ACN(2 mL)으로 희석시키고 추가로 10분 동안 교반하였다. 발열을 ACN 첨가시 관찰하였다. 혼합물을 농축시킨 후 50 mL의 EtOAc로 희석시키고 유기 층을 H₂O(2 x 15 mL)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 3급-부틸 (R)-(1-(5-카바모일-6-((4-(메틸설포닐)페닐)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)카바메이트를 정제(SiO₂, 0→10% MeOH/CH₂Cl₂) 후 수득하였다. LCMS: C₂₂H₃₀N₆O₅S에 대한 요구치: 490, 실측치: m/z = 491 [M+H]⁺.

D: 3급-부틸 N-[(3R)-1-{5-카바모일-6-[(4-메탄설포닐페닐)아미노]피라진-2-일}피페리딘-3-일]카바메이트를 CH₂Cl₂(5 mL) 속에 용해하고 TFA(2 mL)를 실온에서 가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 점성 오일로 농축시킨 후 ACN/H₂O 속에 용해하고 동결건조시켜 (R)-5-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-((4-(메틸설포닐)페닐)아미노)피라진-2-카복사미드(402 mg, 44%, 3개 단계)를 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS: C₁₇H₂₂N₆O₃S에 대한 요구치: 390, 실측치: m/z = 391 [M+H]⁺.

실시예 24

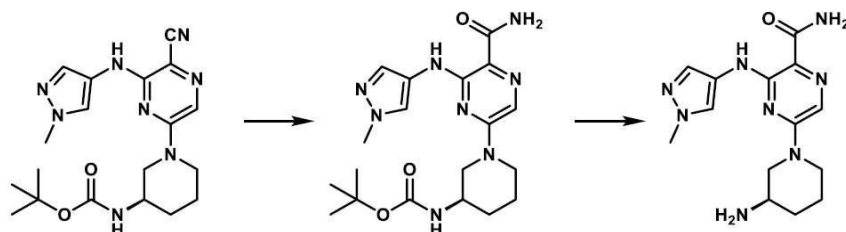


과정 B를 수행하여 3급-부틸 (R)-(1-(5-시아노-6-((3-메틸이소티아졸-5-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)카바메이트(5.6 g, 89%)를 수득하였다. LCMS: $C_{19}H_{23}N_7O_2S$ 에 대한 요구치: 415, 실측치: $m/z = 416 [M+H]^+$.

과정 C를 수행하여 3급-부틸 (R)-(1-(5-카바모일-6-((3-메틸이소티아졸-5-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)카바메이트(850 mg, 82%)를 수득하였다. LCMS: $C_{19}H_{27}N_7O_3S$ 에 대한 요구치: 433, 실측치: $m/z = 434 [M+H]^+$.

과정 D를 수행하여 (R)-5-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-((3-메틸이소티아졸-5-일)아미노)피라진-2-카복사미드(600 mg, 74%)를 수득하였다. LCMS: $C_{14}H_{19}N_7OS$ 에 대한 요구치: 333, 실측치: $m/z = 334 [M+H]^+$.

실시예 25



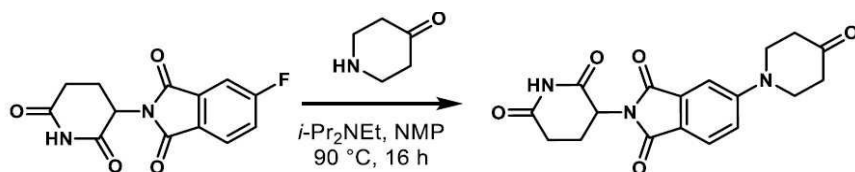
과정 B를 수행하여 3급-부틸 (R)-(1-(5-시아노-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)카바메이트(941 mg, 80%)를 수득하였다. LCMS: $C_{19}H_{26}N_8O_2$ 에 대한 요구치: 398, 실측치: $m/z = 399 [M+H]^+$.

과정 C를 수행하여 3급-부틸 (R)-(1-(5-카바모일-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)카바메이트(297 mg, 95%)를 수득하였다. LCMS: $C_{19}H_{28}N_8O_3$ 에 대한 요구치: 416, 실측치: $m/z = 417 [M+H]^+$.

과정 D를 수행하여 (R)-5-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-카복사미드를 수득하였다. LCMS: $C_{14}H_{20}N_8O$ 요구치: 316, 실측치: $m/z = 317 [M+H]^+$.

과정 D를 수행하여 (R)-5-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-카복사미드를 수득하였다. LCMS: $C_{14}H_{20}N_8O$ 에 대한 요구치: 4=316, 실측치: $m/z = 317 [M+H]^+$.

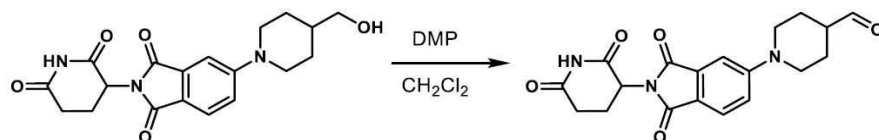
실시예 26



E: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온(500 mg, 1.81 mmol) 및 4-피페리딘은 하이드로 클로라이드(245 mg, 1.81 mmol)를 NMP(3 mL) 속에 용해하고 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (703 mg, 5.43 mmol)를 가하였다. 혼합물

을 90℃에서 16시간 동안 가열한 후 EtOAc로 회석시켰다. 유기 상을 세척(2 x H₂O, 포화된 수성 NaCl)하고, 건조(Na₂SO₄)시키고, 농축시키고, 정제(SiO₂, 10→100% EtOAc/헥산)하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-옥소피페리딘-1-일)이소인돌-1,3-디온(131 mg, 20%)을 수득하였다. LCMS: C₁₈H₁₇N₃O₅에 대한 요구치: 355, 실측치: m/z = 356 [M+H]⁺.

[0562] **실시예 27**



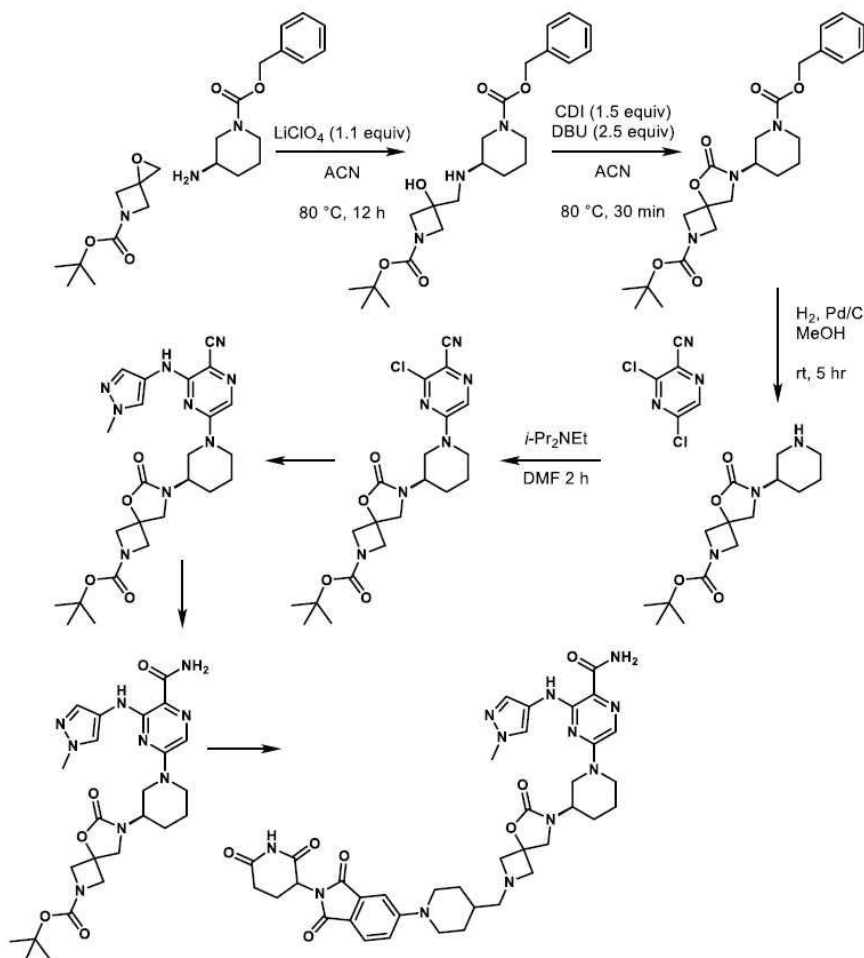
[0563]

[0564] 과정 E를 피페리딘-4-일 메탄올과 함께 사용하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)이소인돌인-1,3-디온(939 mg, 70%)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.99 - 2.80 (m, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 3H), 1.24 - 1.12 (m, 2H). LCMS: C₁₉H₂₁N₃O₅ 요구치: 371, 실측치: m/z = 372 [M+H]⁺.

[0565]

F: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온(1.50 g, 4.04 mmol)을 CH₂Cl₂(15 mL) 속에 용해하고, 1,1-비스(아세틸옥시)-3-옥소-1람다5,2-벤즈요오다옥솔-1-일 아세테이트(1.88 g, 4.44 mmol)를 실온에서 한번에 가하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 NaHCO₃(2 mL의 포화된 수성)로 회석시키고, Na₂S₂O₃(포화된 수성)를 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 수성 상을 제거하였다. 수성 층을 추출(2 x 20 mL의 CH₂Cl₂)하고 합한 유기 상을 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 정제(SiO₂, CH₂Cl₂ 중 2→6% MeOH)하여 1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-카르보알데하이드(1.20 g, 80%)를 수득하였다. LCMS: C₁₉H₁₉N₃O₅에 대한 요구치: 369, 실측치: m/z = 370 [M+H]⁺.

[0566] 실시예 28



[0567]

[0568] (R)-3-아미노-1-N-Cbz-피페리딘(253 mg, 1.08 mmol) 및 LiClO₄(126 mg, 1.19 mmol)를 ACN(10 mL) 중 3급-부틸 1-옥사-5-아자스피로[2.3]헥산-5-카복실레이트(200 mg, 1.08 mmol)의 용액에 순차적으로 가하였다. 80℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 정제(SiO₂, 0→5% MeOH/CH₂Cl₂)하여 목적한 생성물(441 mg, 97%)을 수득하였다. LCMS: C₂₂H₃₃N₃O₅에 대한 요구치: 419, 실측치: m/z = 420 [M+H]⁺.

[0569] CDI(255 mg, 1.57 mmol) 및 DBU(392 μL, 2.62 mmol)를 ACN(2.6 mL) 중 벤질(3R)-3-([1-(3급-부톡시카보닐)-3-하이드록시아세티딘-3-일]메틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(440 mg, 1.05 mmol)의 용액에 가하였다. 80℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 정제(SiO₂, 0→5% MeOH/CH₂Cl₂)하여 목적한 생성물(363 mg, 78%)을 수득하였다. LCMS: C₂₃H₃₁N₃O₆에 대한 요구치: 445, 실측치: m/z = 446 [M+H]⁺.

[0570] MeOH(8.1 mL) 중 3급-부틸 7-[(3R)-1-[(벤질옥시)카보닐]피페리딘-3-일]-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(363 mg, 0.81 mmol, 1 equiv)의 용액을 Pd/C(36.3 mg, 10 wt%)와 함께 H₂이 벌룬 하에 교반하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 감압하에 농축시켜 3급-부틸 (R)-6-옥소-7-(피페리딘-3-일)-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트를 수득하였다. LCMS: C₁₅H₂₅N₃O₄에 대한 요구치: 311, 실측치: m/z = 312 [M+H]⁺.

[0571] 과정 A를 수행하여 3급-부틸 7-[(3R)-1-(6-클로로-5-시아노피라진-2-일)피페리딘-3-일]-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(364 mg, 95%, 2개 단계)를 수득하였다. LCMS: C₂₀H₂₅ClN₆O₄ 요구치: 448, 실측치: m/z = 449 [M+H]⁺.

[0572] 과정 B를 수행하여 3급-부틸

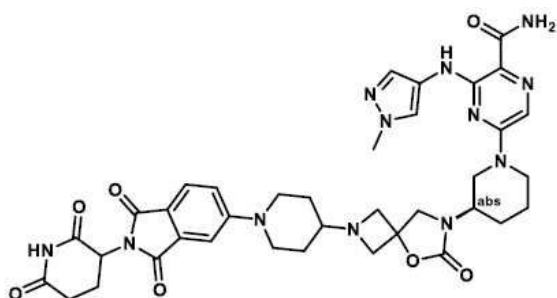
(R)-7-(1-(5-시아노-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(131 mg, 56%)를 수득하였다. LCMS: $C_{24}H_{31}N_9O_4$ 요구치: 509, 실측치: $m/z = 510 [M+H]^+$.

[0573] 과정 C를 수행하여 3급-부틸 (R)-7-(1-(5-카바모일-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(121 mg, 89%)를 수득하였다. LCMS: $C_{24}H_{33}N_9O_5$ 요구치: 527, 실측치: $m/z = 528 [M+H]^+$.

[0574] **화합물 211**: 과정 D를 수행하여 조 아민을 수득하고 이를 과정 Q에 적용시켜 5-[(3R)-3-[2-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)피페리딘-1-일]-3-[(1-메틸피라졸-4-일)아미노]피라진-2-카복사미드(13.8 mg, 49%, 2개 단계)를 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, 아세토니트릴- d_3) δ 10.74 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.07 ? 4.88 (m, 1H), 4.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 19.2, 10.2 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 12.9, 10.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.97 (td, J = 12.8, 2.7 Hz, 2H), 2.87 - 2.63 (m, 3H), 2.39 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.91 (dt, J = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 12.1, 3.6 Hz, 3H), 1.70 (tt, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 1.61 (dtd, J = 11.6, 7.4, 4.0 Hz, 1H), 0.90 (dq, J = 7.8, 6.0, 5.5 Hz, 3H). LCMS: $C_{38}H_{44}N_{12}O_7$ 요구치: 780, 실측치: $m/z = 781 [M+H]^+$.

[0575] **실시예 29**

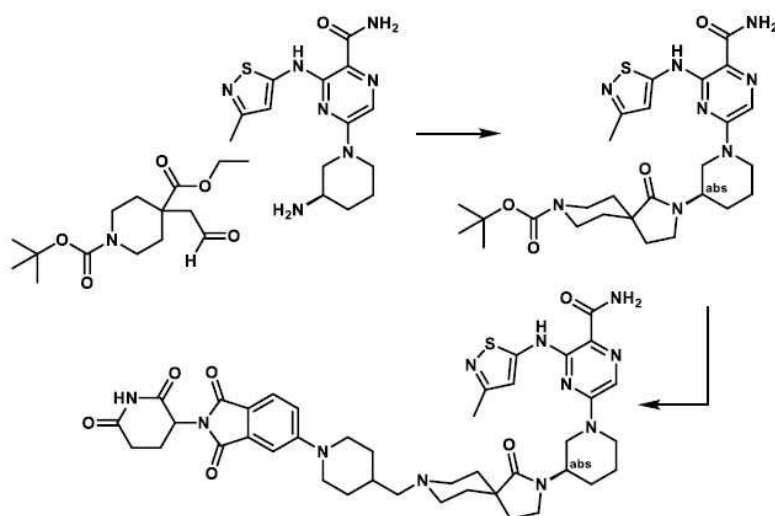
[0576] **화합물 212**



[0577]

[0578] 과정 D를 수행하여 조 아민을 수득하고 이를 과정 Q에 적용시켜 5-[(3R)-3-(2-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)피페리딘-1-일]-3-[(1-메틸피라졸-4-일)아미노]피라진-2-카복사미드(9.5 mg, 34%, 2개 단계)를 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, 아세토니트릴- d_3) δ 10.71 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 13.1, 4.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.81 - 3.66 (m, 3H), 3.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.17 - 3.00 (m, 4H), 2.83 - 2.60 (m, 3H), 2.36 (tt, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.87 (dq, J = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 1.79 (ddd, J = 16.5, 10.2, 4.2 Hz, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.33 (qd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 0.87 (dt, J = 11.1, 5.7 Hz, 2H). LCMS: $C_{37}H_{42}N_{12}O_7$ 요구치: 766, 실측치: $m/z = 767 [M+H]^+$.

[0579] 실시예 30



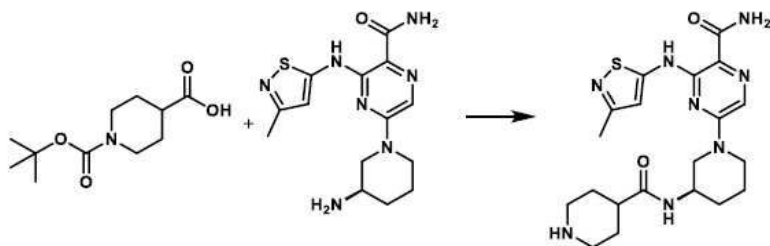
[0580]

[0581] Q: 4-(2-옥소에틸)-피페리딘-1,4-디카복실산 1-3급-부틸 에스테르 4-에틸 에스테르(23.7 mg, 79 μ mol) 및 (R)-5-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-((3-메틸이소티아졸-5-일)아미노)피라진-2-카복사미드(41 mg, 103 μ mol, TFA 염)을 DCE(1 mL) 속에 용해하고 실온에서 5분 동안 교반한 후 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (33 mg, 160 μ mol)를 한번에 가하였다. 16시간 후, 혼합물을 CH_2Cl_2 및 NaHCO_3 (포화된 수성)로 희석시키고 수성 상을 추출(3 x 5 mL의 CH_2Cl_2)하였다. 합한 유기 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔사를 정제(RP-HPLC)하여 3급-부틸 2-[(3R)-1-{5-카바모일-6-[(3-메틸-1,2-티아졸-5-일)아미노]피라진-2-일}피페리딘-3-일]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트(40 mg, 68%)를 수득하였다. LCMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ 요구치: 570, 실측치: $m/z = 571$.

[0582]

화합물 205: 과정 D를 수행하여 조 아민을 수득하고 이를 과정 Q에 적용시켜 5-[(3R)-3-[8-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일]피페리딘-1-일]-3-[(3-메틸-1,2-티아졸-5-일)아미노]피라진-2-카복사미드(29.7 mg, 49%)를 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.29 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.69 (m, 9H), 1.62 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.36 (dd, $J = 25.7, 12.6$ Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.15 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H). LCMS: $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_{11}\text{O}_6\text{S}$ 요구치: 823, 실측치: $m/z = 824$.

[0583] 실시예 31



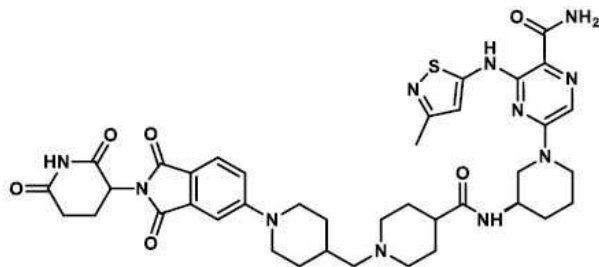
[0584]

[0585] R: 1-(3급-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산(22.35 mg, 100 μ mol) 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파뉴이드(50 mg, 110 μ mol), 및 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (65 μ L, 370 μ mol)를 실온에서 가하였다. 5분 후 5-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-3-[(3-메틸-1,2-티아졸-5-일)아미노]피라진-2-카복사미드(25.00 mg, 70 μ mol)를 가하고 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 로 희석시키

고 추출(3 x 5 mL의 CH₂Cl₂)하였다. 합한 유기 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔사를 정제(SiO₂, 0→10% MeOH/CH₂Cl₂)하여 3급-부틸 4-[(3R)-1-{5-카바모일-6-[(3-메틸-1,2-티아졸-5-일)아미노]피라진-2-일}피페리딘-3-일]카바모일}피페리딘-1-카복실레이트(25 mg, 61%)를 수득하였다. 생성물을 CH₂Cl₂(1 mL) 및 TFA(1 mL)의 혼합물에 용해하고 30분 동안 교반한 후 농축 건조시켰다. LCMS: C₂₅H₃₆N₈O₄S 요구치: 544, 실측치: m/z = 546.

[0586] 실시예 32

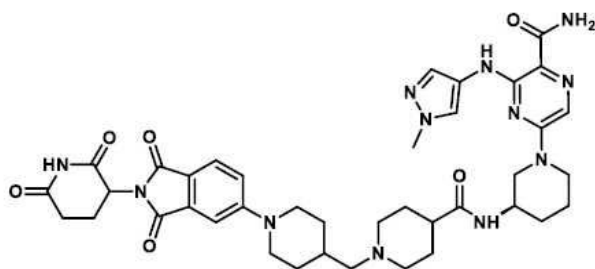
[0587] 화합물 217



과정 Q를 수행하여 5-[(3R)-3-[1-((1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-아미도]피페리딘-1-일]-3-[(3-메틸-1,2-티아졸-5-일)아미노]피라진-2-카복사아미드(18 mg, 19%)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (d, J = 32.4 Hz, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 22.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.00 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 3H), 3.09 - 2.77 (m, 3H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.70 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.64 - 1.28 (m, 5H), 1.23 (s, 1H), 1.20 - 0.96 (m, 3H). LCMS: C₃₈H₄₆N₁₂O₆S 요구치: 798, 실측치: m/z = 799 [M+H]⁺.

[0590] 실시예 33

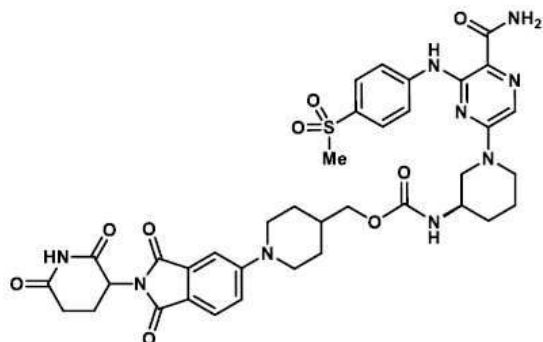
[0591] 화합물 215



과정 Q를 수행하여 5-((3R)-3-(1-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복사아미도)피페리딘-1-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-카복사아미드(9.7 mg, 33%)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.08 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.09 (h, J = 6.3 Hz, 3H), 2.00 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 8H), 1.59 (d, J = 24.4 Hz, 7H), 1.12 (d, J = 12.5 Hz, 3H). LCMS: C₃₉H₄₈N₁₂O₆ 요구치: 780, 실측치: m/z = 781 [M+H]⁺.

[0594] 실시예 34

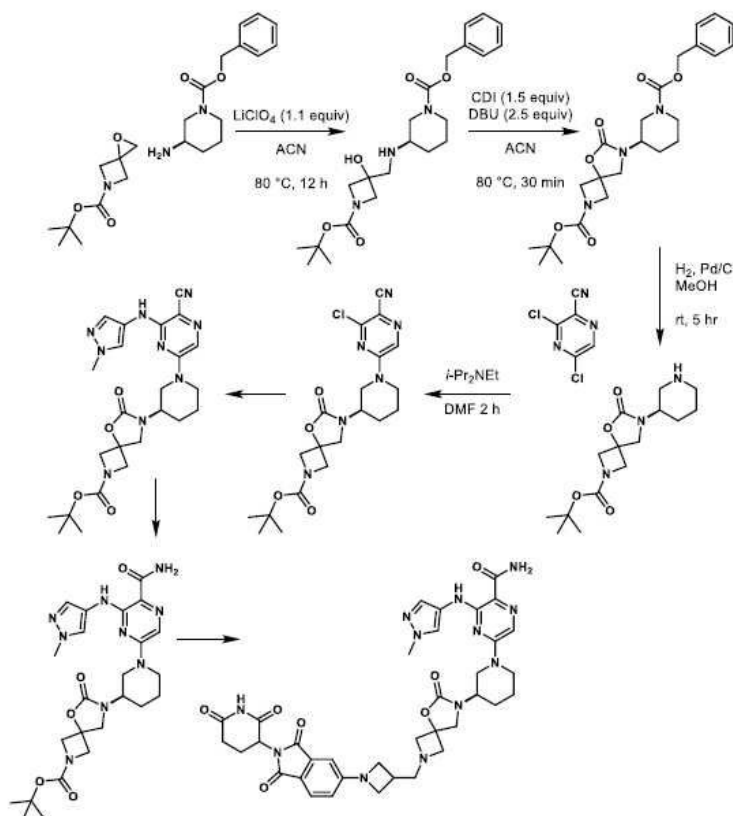
[0595] 화합물 218



[0596]

[0597] CH_2Cl_2 (1 mL) 및 NMP (0.1 mL)의 혼합물 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)이소인돌인-1,3-디온 (37.1 mg, 100 μM) 및 Et_3N (18.1 μL , 13 mg, 130 μmol)의 용액을 0°C로 냉각시킨 후 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (20.2 mg, 0.10 mmol)의 100 μL 용액을 가하였다. 10분후, 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, H_2O (1 mL)로 희석시키고 추출 (2 x 3 mL의 CH_2Cl_2)하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 니트로페닐 카보네이트 및 5-[(3R)-3-아미노사이클로헥실]-3-[(4-메탄설포닐페닐)아미노]피라진-2-카복스아미드 (19.5 mg, 50 μmol)를 DMF (0.5 mL) 속에 용해하고 Et_3N (18.1 μL , 13.1 mg, 130 μmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 여과하고 정제 (RP-HPLC)하여 (1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸 ((R)-1-(5-카바모일-6-((4-(메틸설포닐)페닐)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)카바메이트 (17 mg, 39%)를 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 11.60 (s, 1H), 7.99 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 4H), 7.55 (s, 0H), 5.30 (s, 2H), 4.96 (dd, J = 12.2, 5.8 Hz, 1H), 4.39 - 3.12 (m, 13H), 2.89 (t, J = 19.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.59 (s, 15H). LCMS: $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_9\text{S}$ 요구치: 787, 실측치: m/z = 788 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0598] 실시예 35



[0600] (R)-3-아미노-1-N-Cbz-피페리딘(253 mg, 1.08 mmol) 및 LiClO_4 (126 mg, 1.19 mmol)를 ACN(10 mL) 중 3급-부틸 1-옥사-5-아자스피로[2.3]헥산-5-카복실레이트(200 mg, 1.08 mmol)의 용액에 순차적으로 가하였다. 80°C에서 16 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 정제(SiO_2 , 0→5% MeOH/ CH_2Cl_2)하여 목적인 생성물(441 mg, 97%)을 수득하였다. LCMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ 요구치: 419, 실측치: $m/z = 420$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0601] CDI(255 mg, 1.57 mmol) 및 DBU(392 μL , 2.62 mmol)를 ACN(2.6 mL) 중 벤질 (3R)-3-([1-(3급-부톡시카보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(440 mg, 1.05 mmol)의 용액에 순차적으로 가하였다. 80°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 정제(SiO_2 , 0→5% MeOH/ CH_2Cl_2)하여 목적인 생성물(363 mg, 78%)을 수득하였다. LCMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ 요구치: 445, 실측치: $m/z = 446$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0602] MeOH(8.1 mL) 중 3급-부틸 7-[(3R)-1-[(벤질옥시)카보닐]피페리딘-3-일]-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(363 mg, 0.81 mmol, 1 equiv)의 용액을 Pd/C(36.3 mg, 10 wt%)와 함께 H_2 의 벌룬 하에 교반하고, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 감압하에 농축시켜 3급-부틸 (R)-6-옥소-7-(피페리딘-3-일)-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트를 수득하였다. LCMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ 요구치: 311, 실측치: $m/z = 312$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

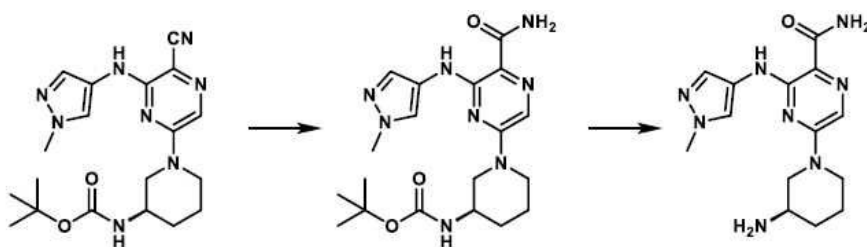
[0603] 과정 A를 수행하여 3급-부틸 7-[(3R)-1-(6-클로로-5-시아노피라진-2-일)피페리딘-3-일]-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(364 mg, 95%, 2개 단계)를 수득하였다. LCMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4$ 요구치: 448, 실측치: $m/z = 449$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0604] 과정 B를 수행하여 3급-부틸 (R)-7-(1-(5-시아노-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(131 mg, 56%)를 수득하였다. LCMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_9\text{O}_4$ 요구치: 509, 실측치: $m/z = 510$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0605] 과정 C를 수행하여 3급-부틸 (R)-7-(1-(5-카바모일-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(121 mg, 89%)를 수득하였다. LCMS: $C_{24}H_{33}N_9O_5$ 요구치: 527, 실측치: $m/z = 528 [M+H]^+$.

[0606] 화합물 213: 과정 D를 수행하여 조 아민을 수득하고 이를 과정 Q에 적용시켜 5-((3R)-3-(2-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)메틸)-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)피페리딘-1-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-카복스아미드(8.4 mg, 30%, 2개의 단계)를 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, 아세토니트릴- d_3) δ 10.72 (s, 1H), 8.91 - 8.84 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.92 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 12.6, 4.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.83 - 3.66 (m, 6H), 3.47 - 3.33 (m, 4H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 2.81 - 2.62 (m, 5H), 2.08 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 1H), 1.66 (qt, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H). LCMS: $C_{36}H_{40}N_{12}O_7$ 요구치: 752, 실측치: $m/z = 753 [M+H]^+$.

[0607] 실시예 36



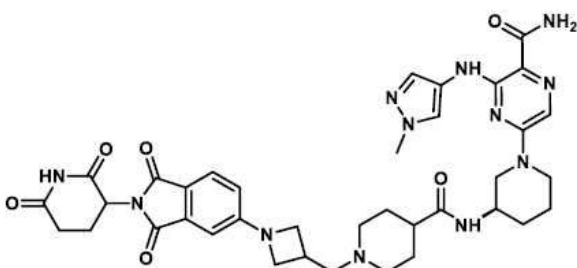
[0608] [0609] 과정 B를 수행하여 3급-부틸 (R)-(1-(5-시아노-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)카바메이트(941 mg, 80%)를 수득하였다. LCMS: $C_{19}H_{26}N_8O_2$ 요구치: 398, 실측치: $m/z = 399 [M+H]^+$.

[0610] 과정 C를 수행하여 3급-부틸 (R)-(1-(5-카바모일-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-3-일)카바메이트(297 mg, 95%)를 수득하였다. LCMS: $C_{19}H_{28}N_8O_3$ 요구치: 416, 실측치: $m/z = 417 [M+H]^+$.

[0611] 과정 D를 수행하여 (R)-5-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-카복스아미드를 수득하였다. LCMS: $C_{14}H_{20}N_8O$ 요구치: 4=316, 실측치: $m/z = 317 [M+H]^+$.

[0612] 실시예 37

[0613] 화합물 216



[0614] [0615] 과정 R를 수행하여 (R)-3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-(3-(피페리딘-4-carbox아미도)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드(199 mg, 75%)를 수득하였다. LCMS: $C_{20}H_{29}N_9O_2$ 요구치: 427, 실측치: $m/z = 428 [M+H]^+$.

[0616] 과정 Q를 수행하여 5-[(3R)-3-[1-((1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-아미도]피페리딘-1-일]-3-[(1-메틸피라졸-4-일)아미노]피라진-2-카복스아미드(8.4 mg, 10%)를

아민(0.03 mmol), 산(0.03 mmol), HATU(0.04 mmol), DIPEA(0.15 mmol), 및 DMF의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 HPLC(0.1% TFA가 들어있는 H₂O/MeCN)로 정제하여 아미드 생성물을 수득하였다.

아민 TFA 염(0.07 mmol), 알데하이드(0.1 mmol), 트리에틸아민(0.28 mmol), 및 DCE의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반되도록 하였다. NaBH(OAc)3 (0.14 mmol)를 가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하고, 농축시키고, HPLC(0.1% TFA가 들어있는 H₂O/MeCN)로 정제하여 아민 생성물을 수득하였다.

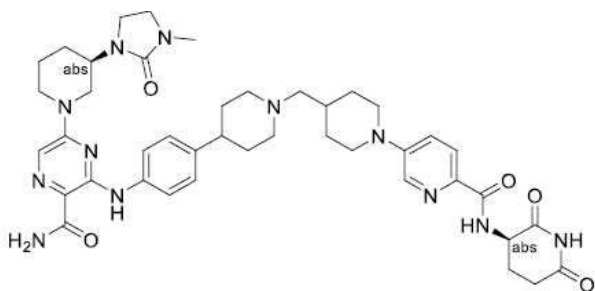
아민(0.22 mmol), 아릴 플루오라이드(0.22 mmol), DIPEA(0.88 mmol), 및 DMF(1 mL)를 90°C에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 HPLC(0.1% TFA가 들어있는 H₂O/MeCN)로 정제하여 목적한 생성물을 수득하였다.

일반적인 과정 2에 따라 제조함

CN1CCCC1C(=O)N[C@@H]2CC[C@H](C2)c3ccc(cc3NC(=O)c4ncnc4N5CCCC[C@H]5C(=O)N)C(=O)N Springer

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.75 (ddd, J = 13.2, 8.2, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 39.7, 12.8 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 5H), 3.11 – 2.76 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 10.7, 5.3 Hz, 3H), 2.08 – 1.93 (m, 3H), 1.89 – 1.71 (m, 8H), 1.59 (d, J = 29.1 Hz, 4H), 1.23 (d, J = 14.3 Hz, 5H). LCMS: C₄₂H₅₄N₁₂O₅ 요구치: 806, 실측치: m/z = 807 [M+H]⁺.

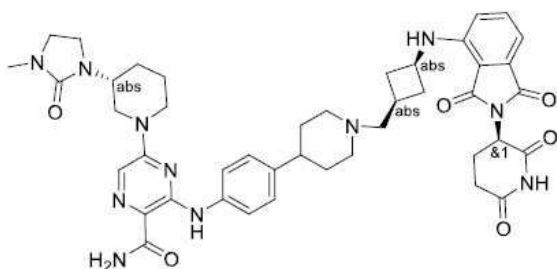
[0629] 화합물 194



[0630]

[0631] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.75 (ddd, J = 13.1, 8.2, 5.4 Hz, 1H), 4.42 ? 4.25 (m, 2H), 4.01 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 13.8, 7.9 Hz, 3H), 3.27 (t, J = 8.3 Hz, 3H), 3.17 - 2.87 (m, 6H), 2.86 - 2.70 (m, 5H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.11 - 1.69 (m, 12H), 1.68 - 1.47 (m, 2H), 1.30 (d, J = 52.1 Hz, 3H). LCMS: $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_{12}\text{O}_5$ 요구치: 806, 실측치: m/z = 807 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

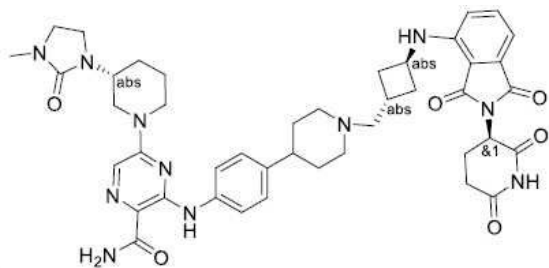
[0632] 화합물 201



[0633]

[0634] ^1H NMR (500 MHz, 아세트ونی트릴- d_3) δ 11.13 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.01 ? 4.92 (m, 1H), 4.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.45 - 3.23 (m, 5H), 3.19 (s, 2H), 3.14 - 2.92 (m, 4H), 2.76 (d, J = 14.2 Hz, 9H), 1.93 - 1.63 (m, 5H). LCMS: $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_{11}\text{O}_6$ 요구치: 817, 실측치: m/z = 818 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0635] 화합물 202

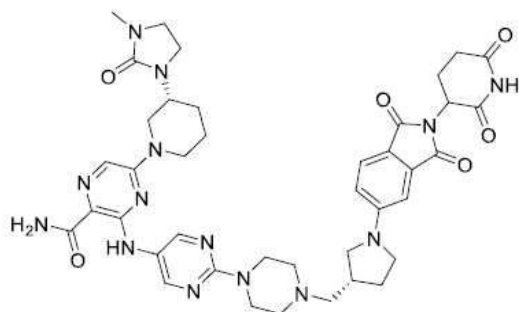


[0636]

[0637] ^1H NMR (500 MHz, 아세트ونی트릴- d_3) δ 11.13 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 17.5, 6.7 Hz, 5H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.98 (dd, J = 12.5, 5.2 Hz, 1H), 4.51 ? 4.16 (m, 4H), 3.72 (s, 1H), 3.60 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.46 - 3.26 (m, 7H), 3.03 (tt, J = 30.3, 14.5 Hz, 6H), 2.89 - 2.63 (m, 8H), 2.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 17.6 Hz, 3H), 1.94 - 1.59 (m, 4H). LCMS:

C₄₃H₅₁N₁₁O₆ 요구치: 817, 실측치: m/z = 818 [M+H]⁺.

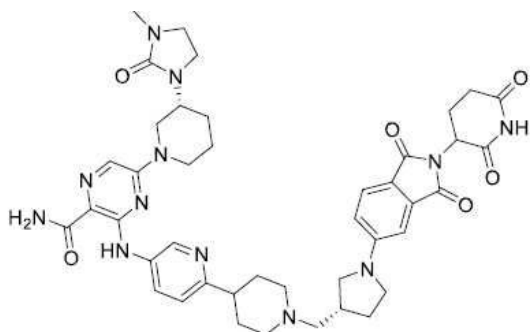
[0638] 화합물 204



[0639]

[0640] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 37.3, 13.0 Hz, 2H), 3.79 – 3.40 (m, 9H), 3.28 – 3.05 (m, 16H), 2.97 – 2.82 (m, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.24 – 1.95 (m, 2H), 1.78 (q, J = 5.6, 5.1 Hz, 5H), 1.52 (s, 2H), 1.25 (s, 4H). LCMS: C₄₀H₄₈N₁₄O₆ 요구치: 820, 실측치: m/z = 821 [M+H]⁺.

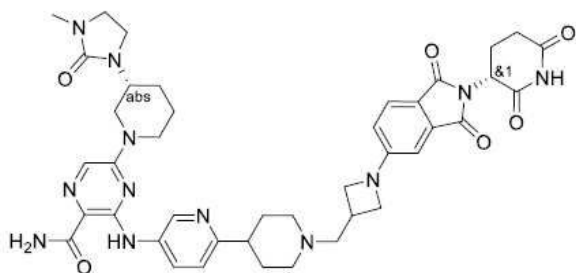
[0641] 화합물 207



[0642]

[0643] ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.67 – 3.38 (m, 4H), 3.30 – 2.81 (m, 8H), 2.72 (s, 3H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 2H), 2.23 – 1.46 (m, 11H), 1.25 (s, 3H). LCMS: C₄₂H₅₀N₁₂O₆ 요구치: 818, 실측치: m/z = 819 [M+H]⁺.

[0644] 화합물 208

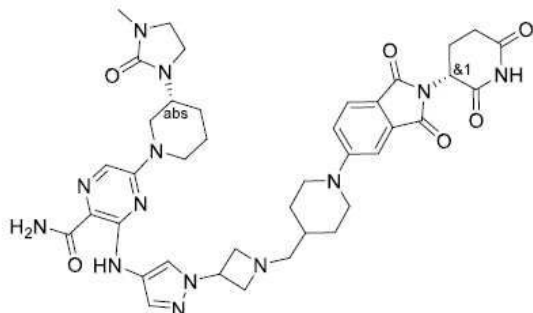


[0645]

[0646] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J =

8.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.77 - 3.55 (m, 4H), 3.27 (dd, J = 11.3, 4.9 Hz, 2H), 3.16 - 2.81 (m, 6H), 2.74 - 2.55 (m, 7H), 2.16 - 1.97 (m, 3H), 1.91 - 1.42 (m, 9H), 1.25 (s, 5H). LCMS: $C_{41}H_{48}N_{12}O_6$ 요구치: 818, 실측치: $m/z = 819 [M+H]^+$.

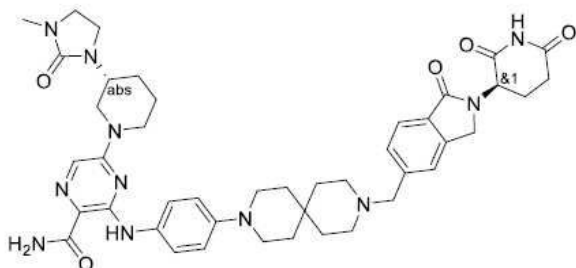
[0647] 화합물 209



[0648]

[0649] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.12 ? 4.94 (m, 2H), 4.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.75 - 3.56 (m, 3H), 3.28 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.10 - 2.83 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.02 (ddd, J = 12.9, 5.7, 3.2 Hz, 1H), 1.90 - 1.69 (m, 6H), 1.68 - 1.48 (m, 2H), 1.20 (qd, J = 14.1, 12.4, 4.3 Hz, 2H). LCMS: $C_{39}H_{47}N_{13}O_6$ 요구치: 793, 실측치: $m/z = 794 [M+H]^+$.

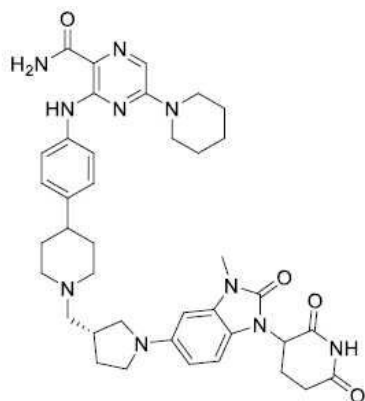
[0650] 화합물 210



[0651]

[0652] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 2H), 11.03 (s, 1H), 9.46 (d, J = 28.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 5.16 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (dtd, J = 57.1, 31.0, 29.6, 15.4 Hz, 7H), 3.62 (tt, J = 9.7, 4.2 Hz, 1H), 3.43 - 2.85 (m, 16H), 2.71 (s, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.09 - 1.70 (m, 9H), 1.66 - 1.42 (m, 6H). LCMS: $C_{43}H_{53}N_{11}O_5$ 요구치: 793, 실측치: $m/z = 794 [M+H]^+$.

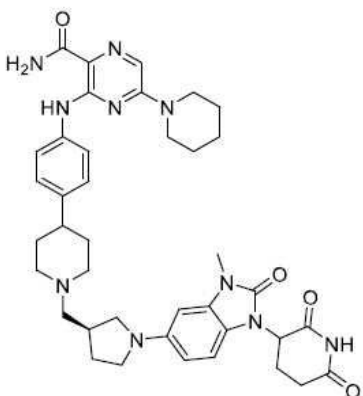
[0653] 화합물 196



[0654]

[0655] ^1H NMR (500 MHz, 아세토니트릴- d_3) δ 11.17 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 3.81 – 3.65 (m, 5H), 3.61 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 3.38 – 3.31 (m, 4H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 3.10 – 2.96 (m, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 3H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.54 – 2.01 (m, 6H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.65 (m, 4H). LCMS: $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_{10}\text{O}_4$ 요구치: 720, 실측치: m/z = 721 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

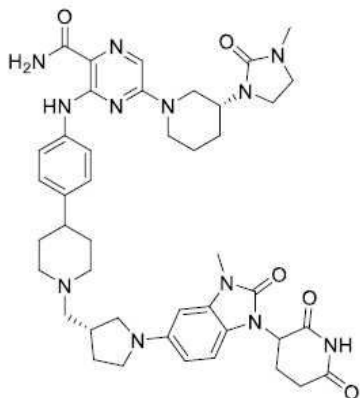
[0656] 화합물 197



[0657]

[0658] ^1H NMR (500 MHz, 아세토니트릴- d_3) δ 11.18 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 5H), 3.61 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 3.38 – 3.31 (m, 4H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 3H), 2.80 – 2.71 (m, 2H), 2.57 – 2.03 (m, 6H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.65 (m, 4H). LCMS: $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_{10}\text{O}_4$ 요구치: 720, 실측치: m/z = 721 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

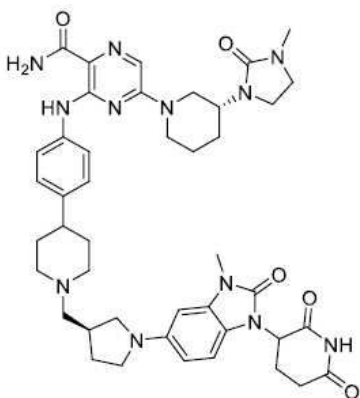
[0659] 화합물 198



[0660]

[0661] ^1H NMR (500 MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 11.14 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 3H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.50 – 3.13 (m, 10H), 3.13 – 2.96 (m, 4H), 2.95 – 2.41 (m, 7H), 2.36 – 2.32 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 6H), 1.94 – 1.77 (m, 6H), 1.68 – 1.64 (m, 1H). LCMS: $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_{12}\text{O}_5$ 요구치: 818, 실측치: m/z = 819 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

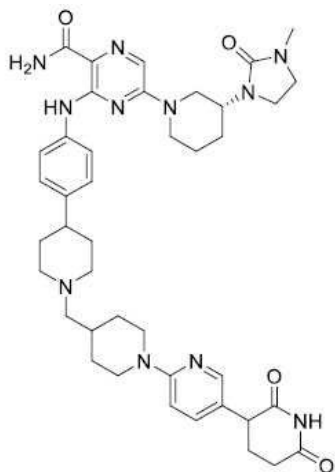
[0662] 화합물 199



[0663]

[0664] ^1H NMR (500 MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 11.14 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 3H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 3.50 – 3.12 (m, 8H), 3.13 – 2.96 (m, 4H), 2.95 – 2.68 (m, 6H), 2.69 – 2.19 (m, 6H), 2.18 – 2.09 (m, 5H), 1.97 – 1.85 (m, 5H), 1.70 – 1.64 (m, 1H). LCMS: $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_{12}\text{O}_5$ 요구치: 818, 실측치: m/z = 819 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

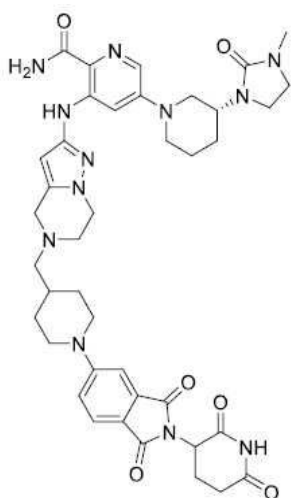
[0665] 화합물 200



[0666]

[0667] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 14.0 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 3H), 3.40 – 3.21 (m, 3H), 3.13 – 2.94 (m, 6H), 2.90 – 2.62 (m, 6H), 2.27 – 2.10 (m, 3H), 2.10 – 1.94 (m, 5H), 1.88 – 1.76 (m, 6H), 1.61 – 1.55 (m, 1H), 1.35 – 1.14 (m, 3H). LCMS: $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_{11}\text{O}_4$ 요구치: 763, 실측치: m/z = 764 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

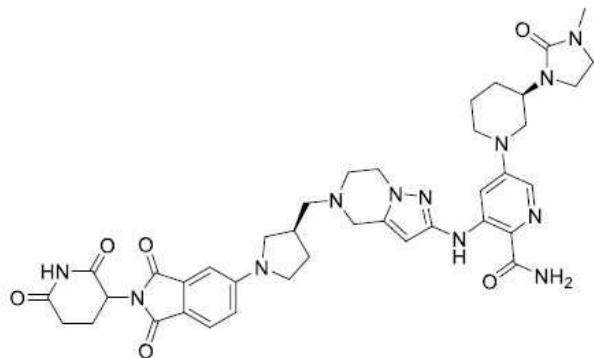
[0668] 화합물 206



[0669]

[0670] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.18 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 5H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.70 – 3.55 (m, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.04 – 2.95 (m, 3H), 2.93 – 2.82 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.62 – 2.35 (m, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 5H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 1.26 – 1.15 (m, 3H). LCMS: $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_{12}\text{O}_6$ 요구치: 792, 실측치: m/z = 793 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

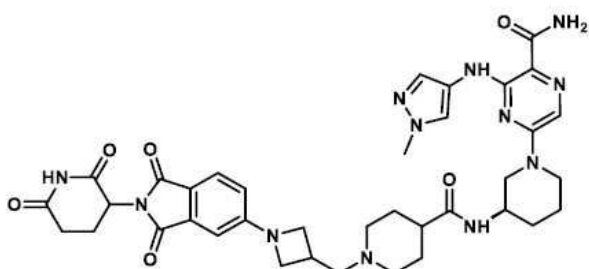
[0671] 화합물 214



[0672]

[0673] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.78 – 3.58 (m, 4H), 3.56 – 3.38 (m, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 3H), 3.05 – 2.82 (m, 4H), 2.71 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.62 – 2.40 (m, 6H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.66 (m, 4H), 1.62 – 1.53 (m, 1H), 1.36 – 1.08 (m, 2H). LCMS: $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_{12}\text{O}_6$ 요구치: 778, 실측치: m/z = 779 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

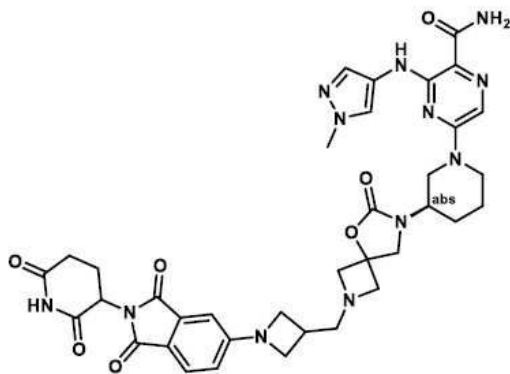
[0674] 화합물 216



[0675]

[0676] ^1H NMR (500 MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 10.74 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.92 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.24 ? 4.16 (m, 1H), 4.11 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 8.2, 5.4 Hz, 2H), 3.45 (td, J = 9.0, 8.5, 4.4 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 13.1, 7.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.97 (ddt, J = 10.1, 7.8, 4.2 Hz, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 2H), 2.70 (dddt, J = 21.8, 13.4, 7.8, 4.3 Hz, 3H), 2.57 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 3H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.71 – 1.49 (m, 6H). LCMS: $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_{12}\text{O}_6$ 요구치: 753, 실측치: m/z = 754.

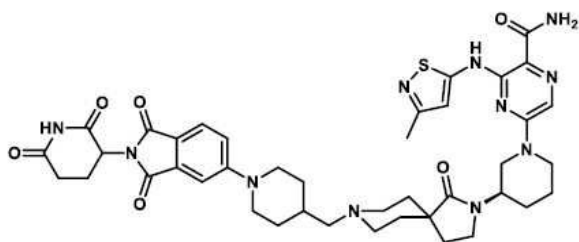
[0677] 화합물 213



[0678]

[0679] ^1H NMR (500 MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 10.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.95 (dd, $J = 12.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.73 (ddd, $J = 12.7, 8.2, 4.7$ Hz, 3H), 3.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 3H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 2.86 – 2.63 (m, 6H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 1H), 0.97 – 0.81 (m, 1H). LCMS: $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_{12}\text{O}_7$ 요구치: 753, 실측치: $m/z = 754$.

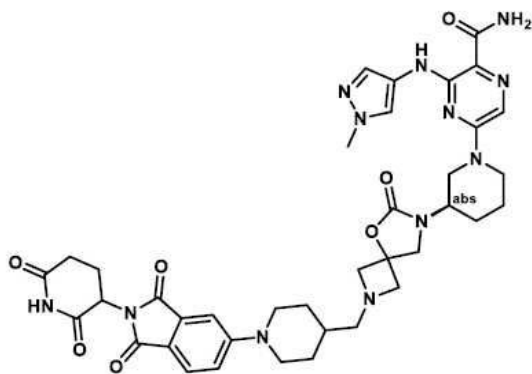
[0680] 화합물 205



[0681]

[0682] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 12.29 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.71 – 2.55 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 3H), 1.94 – 1.69 (m, 9H), 1.62 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.36 (dd, $J = 25.7, 12.6$ Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.15 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H). LCMS: $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_{11}\text{O}_6\text{S}$ 요구치: 823, 실측치: $m/z = 824$.

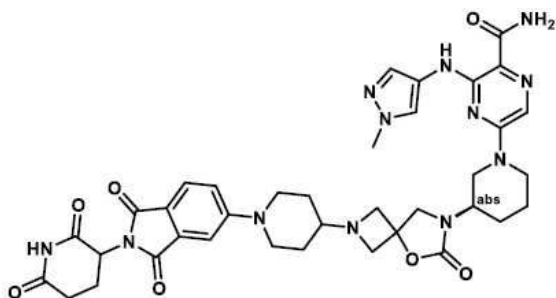
[0683] 화합물 211



[0684]

[0685] ^1H NMR (500 MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 10.74 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.07 ? 4.88 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 19.2, 10.2$ Hz, 2H), 3.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 12.9, 10.4$ Hz, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.97 (td, $J = 12.8, 2.7$ Hz, 2H), 2.87 - 2.63 (m, 3H), 2.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.91 (dt, $J = 13.3, 3.5$ Hz, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.81 (dd, $J = 12.1, 3.6$ Hz, 3H), 1.70 (tt, $J = 11.1, 3.9$ Hz, 1H), 1.61 (dtd, $J = 11.6, 7.4, 4.0$ Hz, 1H), 0.90 (dq, $J = 7.8, 6.0, 5.5$ Hz, 3H). LCMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_{12}\text{O}_7$ 요구치: 780, 실측치: $m/z = 781$.

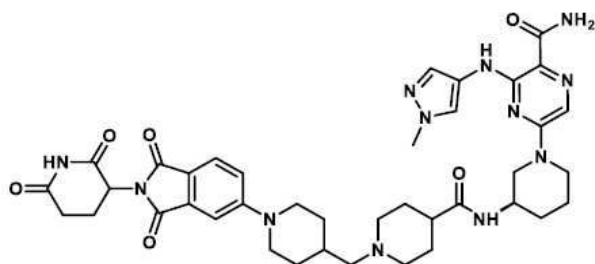
[0686] 화합물 212



[0687]

[0688] ^1H NMR (500 MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 10.71 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.93 (dd, $J = 12.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 13.1, 4.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.81 - 3.66 (m, 3H), 3.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.17 - 3.00 (m, 4H), 2.83 - 2.60 (m, 3H), 2.36 (tt, $J = 8.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.87 (dq, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 1.79 (ddd, $J = 16.5, 10.2, 4.2$ Hz, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.33 (qd, $J = 9.6, 5.0$ Hz, 1H), 0.87 (dt, $J = 11.1, 5.7$ Hz, 2H). LCMS: $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_{12}\text{O}_7$ 요구치: 766, 실측치: $m/z = 767$.

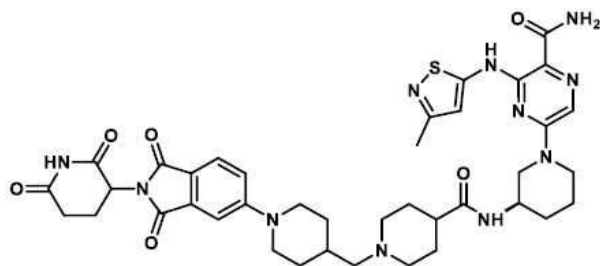
[0689] 화합물 215



[0690]

[0691] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 11.07 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 5.06 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.08 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.09 (h, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.00 (dd, $J = 11.8, 6.0$ Hz, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 8H), 1.59 (d, $J = 24.4$ Hz, 7H), 1.12 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H). LCMS: $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_{12}\text{O}_6$ 요구치: 780, 실측치: $m/z = 781$.

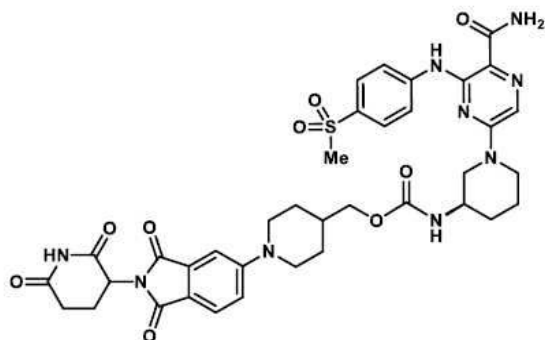
[0692] 화합물 217



[0693]

[0694] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (d, J = 32.4 Hz, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 22.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.00 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 3H), 3.09 - 2.77 (m, 3H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.70 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.64 - 1.28 (m, 5H), 1.23 (s, 1H), 1.20 - 0.96 (m, 3H). LCMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_{12}\text{O}_6\text{S}$ 요구치: 798, 실측치: m/z = 799.

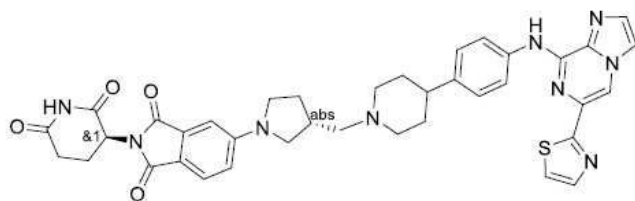
[0695] 화합물 218



[0696]

[0697] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 11.60 (s, 1H), 7.99 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.96 (dd, J = 12.2, 5.8 Hz, 1H), 4.39 - 3.12 (m, 13H), 2.89 (t, J = 19.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.59 (s, 15H). LCMS: $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_9\text{S}$ 요구치: 787, 실측치: m/z = 788.

[0698] 화합물 203



[0699]

[0700] LCMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_4\text{S}$ 요구치: 715, 실측치: m/z = 716.

[0701] 생물학적 실시예 1

[0702] 세포 배양

[0703] 라모스 세포(Ramos cell)(CRL-1596)를 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection)으로부터 획득하였다. TMD8 세포를 도쿄 의치과 대학(Tokyo Medical and Dental University)으로부터 획득하였다. 라모스 세포를 10% 열-불활성화시킨 FBS(Fisher로부터의 코닝 프리미엄 태아 소 혈청(Corning Premium Fetal Bovine Serum)가 보충된 MT35015CV)RPMI-1640 배지(ATCC, 30-2001) 속에서 성장시켰다. TMD8 세포를 10% 열-불활성화된 FBS(Fisher로부터의 코닝 프리미엄 태아 소 혈청, MT35015CV)가 보충된 MEM 알파 배지(Fisher,

12571063) 속에서 성장시켰다. 모든 세포를 37℃ 및 5% CO₂ 에서 배양하였다.

[0704] 사람 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를: 1) 건강한 사람 공여자의 연막 코트로부터의 말초 혈액 조혈 세포의 분리를 위해 Ficoll-Paque™(GE Healthcare) 분리를 사용하거나; 2) LeukoPak 기증으로부터 직접 획득하였다. PBMC를 37℃ 및 5% CO₂에서 10% 열-불활성화된 FBS(Fisher로부터의 코닝 프레미엄 태아 소 혈청, MT35015CV), 1X 페니실린/스트렙토마이신, 및 2 mM 글루타민이 보충된 RPMI 속에서 성장시켰다.

[0705] BTK^{C481S} 녹-인(knock-in) 세포주의 생성

[0706] BTK^{C481S}를 발현하는 세포주를 생성시키기 위하여, 특이적인 gRNA를 지닌 Cas9 RNP를 전기천공에 의해 세포 내로 도입시켰다. 유전자 편집을 서열분석에 의해 폴리클로날 세포 집단 속에서 평가하였다. 모노클로날 세포 주를 단일 세포를 단일 웰 내로 희석시켜 제조하고, 돌연변이를 서열분석으로 확인하였다.

[0707] 웨스턴 블롯 시간-과정 검정(Western Blot Time-course Assay)

[0708] CTM-유도된 BTK 분해의 역학의 측정

[0709] 세포를 6-웰 플레이트에 플레이트하고 DMSO 또는 CTM으로 >0.2%의 최종 DMSO 농도로 처리하였다. 처리 후 나타낸 시점에서, 세포를 수거하고, PBS로 1회 세척하고 분해하였다. 웨스턴 블롯 분석을 BTK-특이적인 항체(Cell Signaling, 8547)를 사용하여 수행하였다.

[0710] 생물학적 실시예 2

[0711] 세포 BTK 분해 검정

[0712] 4시간 항온처리 후 DC₅₀에 의해 측정된 바와 같은 효능을 측정하기 위한 시험관 내 세포 스크리닝

[0713] BTK CTM을 최종 >0.2% 농도의 DMSO가 들어있는 환저 96-웰 플레이트(round-bottom 96-well plate) 속의 세포에 가하고 37℃ 및 5% CO₂ 속에서 4시간 동안 항온처리하였다. BTK 수준을 Cisbio 총-BTK HTRF(상동성 시간-분해된 형광성(Homologous Time-Resolved Fluorescence)) 키트(63ADK064PEG)를 사용하여 제조업자의 프로토콜에 따라 측정하였다. 요약하면, 세포를 1X로 공급된 분해 완충액 속에서 30분 동안 항온처리하였다. 불투명한 백색의 저용적 96-웰 플레이트(Cisbio, 66PL96005) 속에, 세포 분해물을 하나는 Eu³⁺-크립테이트 FRET 공여체와 접합되고 하나는 d2 FRET 수용체에 접합된, 2개의 상이한 특이적인 BTK 항체와 조합시켰다. 검정 대조군은 세포 분해물과 Eu³⁺-크립테이트 FRET 공여체 항체를 함유하는 웰 및 세포 또는 Cisbio가 공급한 대조군 분해물의 부재하에 HTRF 항체 및 분해 완충액 둘 다를 함유하는 웰을 포함한다. HTRF 비를 (665 nm에서의 수용체 신호 / 620 nm에서 공여체 신호) x 10⁴로서 계산하였다. 배경 HTRF 수준을 공여체를 함유하지만, 수용체, 항체를 함유하지 않는 대조군으로부터 측정하였다. 배경 HTRF 수준을 모든 샘플로부터 감하였다. 관독물을 DMSO-처리된 세포에 대해 상대적인 HTRF 수준으로 보고하였다. 4-매개변수 비-선형 회귀를 GraphPad Prism 7.02에서 수행하여 DC₅₀ 값을 측정하였다.

[0714] 도 1에 나타난 바와 같이, BTK의 풍부한, 시간-의존성 분해를 다수의 세포주 및 원발성 사람 B 세포 속에서 본원에 제공된 화합물의 존재하에서 관찰하였다. 도 2에 나타난 바와 같이, 본원에 제공된 수개의 화합물은 야생형 BTK 또는 이브루티닙-내성 C481S 돌연변이체 BTK를 발현하는 라모스 세포 내에서 BTK의 분해를 유도하였다.

[0715] 생물학적 실시예 3

[0716] 단백질 유전 정보학(Proteomics)

[0717] 단백질 유전 정보(proteome)에서 BTK CTM 처리의 전반적인 효과의 측정

[0718] TMD8 세포를 DMSO 또는 50 nM CTM으로 3회 처리하였다. 6시간 후, 세포를 수거하고, PBS로 2회 세척하고, 동결된 세포 펠렛으로서 저장하였다. 단백질 유전 정보 분석, 예를 들면, 샘플 제조, tandem 질량 태그(tandem mass tag; TMT) 표지화, 단편, 질량 분광법, 및 데이터 프로세싱을 MS Bioworks에 의해 수행하였다.

[0719] 도 3에 나타난 바와 같이, 본원에 제공된 화합물은 TMD8 세포 내에서 BTK를 선택적으로 분해하였다.

[0720] 생물학적 실시예 4

- [0721] **세포 생존능 검정**
- [0722] *BTK-의존성 세포주에서 BTK 분해의 효과의 평가*
- [0723] 세포 생존능을 배양물 속에서 살아있는 세포의 수에 대한 대리로서 존재하는 ATP의 양을 정량하는 CellTiter-Glo 2.0 발광성 세포 생존능 검정(Luminescent Cell Viability Assay)(Promega, G9242)을 사용하여 측정하였다. 세포를 96-웰 플레이트 속에서 웰당 2000 내지 4000개의 세포의 밀도로 플레이팅하였다. BTK CTM 또는 비교인자 화합물의 일련 희석물을 >0.3%의 최종 DMSO 농도로 가하고 37℃ 및 5% CO₂에서 72 시간 동안 항온처리하였다. CellTiter-Glo 시약을 세포에 1:20의 희석에서 가하고, 플레이트를 10분 동안 실온에서 항온처리한 후 발광성 신호를 EnVision 플레이트 판독기를 사용하여 판독하였다. 대조군은 DMSO로 처리한 세포 및 세포를 함유하지 않고, 배지 만을 함유한 웰을 포함하였다. 배경 발광성 신호를 세포를 함유하지 않고 배지 만을 함유하는 대조군 웰로 측정한 다음, 모든 샘플 웰로부터 감하였다. 이후에, 발광성 값을 DMSO-처리된 세포에 대해 표준화하고 생존 세포 비에서 기록하였다.
- [0724] 도 4에 나타난 바와 같이, 야생형 BTK 세포는 본원에 제공된 화합물 및 이브루티닙에 대해 민감성이었다. 돌연변이체 C4813 BTK 세포는 본원에 제공된 화합물에 대해 민감성을 보유하지만 이브루티닙에 대해 민감성이 아니었다.
- [0725] **생물학적 실시예 5**
- [0726] **B 세포 활성화 검정**
- [0727] *B 세포 수용체 신호전달에서 BTK 분해의 효과의 평가*
- [0728] 동결된 사람 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 해동시키고 DMSO 또는 화합물로 4시간 동안 처리하고 18시간 동안 10 µg/ml의 항-IgM(Jackson ImmunoResearch 109-006-129)으로 자극하고, 추가의 DMSO-처리된 샘플을 자극시키지 않고 두었다. 화합물은 자극을 통해 존재하였다. 세포를 살아있는/죽은 염료(Live/Dead dye)(Fisher L34976)에 이어서 CD20(Biolegend 302330), CD3(BD Pharmingen 557705), CD86(Biolegend 305416) 및 CD69(Biolegend 310906)에 대한 형광단-접합된 항체(fluorophore-conjugated antibody)로 염색하였다. 염색된 세포를 PFA 속에서 고정시키고 Attune NxT 음향 초점 흐름 세포분석기(Acoustic Focusing Flow Cytometer)(Thermo-Fisher A29004)에서 수행하고, 데이터를 FlowJo(v10.5.3) 및 GraphPad Prism(v7.00) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 단일 세포 림프구를 B 세포(CD20+CD3-) 및 T 세포(CD3+CD20-)에 대해 게이팅(gating)하고, CD86 및 CD69의 기하 평균 형광성 강도(geometric mean fluorescence intensity; MFI)를 각각의 집단에 대해 계산하였다. 자극되지 않은 샘플의 MFI를 사용하여 기본선 활성화를 정량하였다.
- [0729] 도 5에 나타난 바와 같이, BTK의 화합물-매개된 분해는 B 세포에서 활성화 마커 CD69 및 CD86의 항-IgM-유도된 상향조절을 방지하였다.
- [0730] **생물학적 실시예 6**
- [0731] **세포 아이올로스 분해 검정(Cellular Aiolos Degradation Assay)**
- [0732] *IMiD 활성을 측정하기 위한 시험관 내 세포 스크리닝*
- [0733] 동결된 사람 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 해동시키고 DMSO 또는 화합물로 24시간 동안 처리한 다음 고정시키고 Foxp3/전사 인자 분획 고정/투과 키트(Permeabilization Kit)(eBioscience, 00-5523)를 사용하여 투과시켰다. 세포를 CD20(Biolegend 302330), CD3(BD Pharmingen 552127), 및 아이올로스(Biolegend 371106)에 대한 형광단-접합된 항체로 염색하였다. DMSO-처리된 PBMC의 추가의 세트를 CD20, CD3, 및 AlexaFluor 647-접합된 마우스 IgG1 동형 대조군 항체(Biolegend 400136)에 대해 염색하였다. 염색된 세포를 Attune NxT 음향 초점 흐름 세포 분석기(Thermo-Fisher A29004)로 수행하고, 데이터를 FlowJo(v10.5.3) 및 GraphPad Prism(v7.00) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 단일 림프구를 B 세포(CD20+CD3-) 및 T 세포(CD3+CD20-)에 대해 게이팅하고, 아이올로스의 기하 평균 형광성 강도(MFI)를 각각의 집단에 대해 계산하였다. 동형 대조군의 MFI를 각각의 집단에 대해 계산하고 배경 염색을 정량하기 위해 사용하였다. 아이올로스 분해 퍼센트를 다음의 수학적식을 사용하여 각각의 화합물-처리된 샘플에 대해 계산하였다:
- [0734] 분해 % = 100*(샘플 MFI - 동형 MFI) / (DMSO MFI - 동형 MFI).
- [0735] 예시적인 결과는 도 9에 나타난다.

[0736] **생물학적 실시예 7**

[0737] **마우스 PD 검증**

[0738] *CTM가 생체 내에서 BTK 분해를 촉매하는 여부의 측정*

[0739] BTK의 약력학적 프로파일을 측정하는 방법을 CD-1 또는 BALB/c 마우스에게 CTM을 투여함으로써 수행하였다. CTM을 적합한 제형으로 제조하고 경구 섭식(oral gavage; PO)을 통해 선행의 약동학적 및 내성 연구에 의해 수행된 바와 같이 적합한 용량 수준 및 빈도에서 투여하였다. CTM의 투여 후, 혈액 및 비장 세포 내 BTK 수준을 유동 세포분석법 또는 HTRF를 사용하여 측정하였다. 유동 세포분석법을 통한 BTK의 평가를 위해, 백혈구 또는 비장세포를 ACK RBC 분해 완충액으로 먼저 처리하여 적혈구 세포의 분해를 촉진하였다. 이후에, 남아있는 세포를 CD45, TCR 베타 및 CD45R(B220)에 대한 형광단-접합된 항체로 염색하였다. 세포 펠렛을 1x PBS로 세척하고, 고정시키고, 24시간 동안 Foxp3/전사 인자/투과 키트로 투과하였다. 이후에, 세포를 접합되지 않은 BTK 항체로 세포내 염색시키고 형광단-접합된 제2 항체로 검출하였다. 염색된 세포를 Attune NxT 음향 촛점 흐름 세포분석기(Thermo-Fisher A29004) 상에서 수행하고, 데이터를 FlowJo(v10.5.3) 및 GraphPad Prism(v7.00) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 림프구를 CD45+ TCR 베타- B220+으로서 정의된 B 세포 및 CD45+ TCR 베타+ B220-으로서 정의된 T 세포로서 정의하였다. BTK 기하 평균 형광성 강도(MFI)를 B 및 T 세포에 대해 계산하였다. 각각의 화합물-처리된 샘플에 대한 BTK 분해 퍼센트를 후술된 수학적식을 사용하여 계산하였다:

[0740]
$$\text{분해}\% = 100 * (\text{처리된 샘플 B 세포 BTK MFI} - \text{처리된 샘플 T 세포 BTK MFI}) / (\text{비히클 B 세포 BTK MFI} - \text{비히클 T 세포 BTK MFI})$$

[0741] 도 6에 나타난 바와 같이, BTK 수준에서 용량-비례적 감소가 6시간의 처리 후 비장 세포에서 관찰되었고 혈장 속의 화합물 노출과 관련되었다. 도 7에 나타난 바와 같이, BTK 수준에서 용량- 및 dimt-의존성 감소가 단일 경구 용량 후 순환하는 쥐 B 세포에서 관찰되었다.

[0742] **생물학적 실시예 8**

[0743] **TMD8 이중이식체 효능 연구**

[0744] *생체 내에서 BTK 분해의 항-종양 효과의 평가*

[0745] CTM 및 이브루티닙의 항-종양 활성을 TMD8 또는 TMD8 BTK^{C481S} 종양 세포를 지닌 CB. 17 SCID 암컷 마우스에서 평가하였다. 마우스에게 TMD8 또는 TMD8 BTK^{C481S} 세포를 피하 접종하고 종양이 감소된 경우 처리 그룹, 비히클 대조군, CTM(30 mg/kg) 또는 이브루티닙(30 mg/kg)으로 무작위처리하였다. 종양을 지닌 마우스에게 1일 1회(QD) 또는 1일 2회(BID) 경구 용량의 CTM 또는 이브루티닙을 제공하였다.

[0746] 종양 및 체중을 주 당 3회로 21일 동안 측정하였다. 종양 성장 억제(TGI %)를 측정 마지막 날에 수학적식: $[1 - (T - T_0 / C - T_0)] \times 100$ 를 사용하여 계산하였으며, 여기서 T 및 C는 처리된(T) 및 대조군(C) 그룹에서 종양의 평균 크기를 나타내고, T₀는 무작위처리에서 종양 크기를 지칭한다.

[0747] 도 8에 나타난 바와 같이, 본원의 화합물을 사용한 처리는 야생형 BTK 이중이식체 모델 및 이브루티닙-내성 C481S 이중이식체 모델에서 종양 성장 억제를 유발하였다.

[0748] **생물학적 실시예 9**

[0749] **세포 BTK 분해 검증**

[0750] 세포 BTK 분해를 상기와 같이 4시간 동안 TMD8 세포 내에서 화합물 130의 2개의 부분입체이성체에 대해 측정하였다. DC₅₀ 및 EC₅₀ 값은 핏팅된 비-선형 회귀 곡선(fitted non-linear regression curve)의 상단과 하단 사이의 1/2인 농도이다.

화합물	처리 시간 (h)	세포	DC ₅₀ (μM)
195	4	TMD8	0.00026
194	4	TMD8	0.0043

[0751]

[0752] **생물학적 실시예 10**

[0753] *TMD8 세포 내에서 24시간 켜에 BTK 분해(총 BTK HTRF)*

[0754] 본 실시예는 BTK CTM이 보다 긴 시점으로 이동하는지의 여부를 측정한다. DC₅₀ 값은 전형적으로 4-시간 시점으로 계산한다. 시험한 대부분의 CTM은 4시간과 비교하여 24시간 켜에 약간 더 강력하였다.

화합물 확인 번호	처리 시간 (h)	세포	DC ₅₀ (μM)
44	24	TMD8	0.00036
148	24	TMD8	0.00068
149	24	TMD8	0.0023
150	24	TMD8	0.0047
72	24	TMD8	0.00021
121	24	TMD8	0.0010

[0755]

[0756] **생물학적 실시예 11**

[0757] *BTK-C481S를 발현하는 TMD8 세포 내에서 4시간 켜에 BTK 분해(총 BTK HTRF)*

[0758] 본 실시예는 BTK-C481S를 분해하는데 있어서 CTM의 효능을 평가한다. CTM에서 활용된 BTK 결합 모이어티는 BTK 활성 부위에 결합한다. 본 실시예는 활성 부위 돌연변이 C481S가 BTK의 CTM-유도된 분해에 영향을 미치는지의 여부를 평가한다. CTM은 브루톤스 타이로신 키나제-C481S에 대해 강력하지만, 이는 BTK-C481S와 비교하여 WT BTK에 대해 일반적으로 2 내지 3배 더 강력하다.

화합물 확인 번호	처리 시간 (h)	세포	DC ₅₀ (μM)
55	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0058
53	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0080
44	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0018
37	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0027
101	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0043
83	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0027
121	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0041
73	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0012
72	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0020
70	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0031
69	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0008
149	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0144
148	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0097

[0759]

화합물 확인 번호	처리 시간 (h)	세포	DC ₅₀ (μM)
133	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0083
130	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0018
129	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0053
126	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0077
166	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0081
182	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0145
156	4	TMD8 BTK-C481S (클론 2C3)	0.0004

[0760]

[0761]

생물학적 실시예 12

[0762]

Mino 세포 내에서 4시간 제에 BTK 분해(총 BTK HTRF)

[0763]

본 실시예는 외투 세포 림프종(Mantle Cell Lymphoma; MCL)의 모델에서 CTM의 효능을 평가한다. 잠재적인 치료학적 지표를 평가하기 위하여, BTK CTM을 외투 세포 림프종의 모델에서 상기 TMD8 세포(ABC-DLBCL)를 사용하는 것과 같이 분석하였다. 시험한 CTM은 MCL 세포주(Mino 및 Rec-1) 및 TMD8 세포에서 BTK 분해에 대해 유사한 효능을 가졌다.

화합물 확인 번호	처리 시간 (h)	세포	DC ₅₀ (μM)
44	4	Mino	0.00056
149	4	Mino	0.0059
130	4	Mino	0.00058
44	4	Rec-1	0.001
149	4	Rec-1	0.004
130	4	Rec-1	0.002

[0764]

[0765]

생물학적 실시예 13

[0766]

사람 PBMC 내에서 BTK 분해(BTK 유동 세포분석법)

[0767]

본 실시예는 형질전환되거나 무한증식하는(immortalized) 암 세포주보다는, 원발성 사람 B 세포 내에서 CTM의 효능을 평가한다. 원발성 세포는 생리학적으로 관련된 모델인 것으로 여겨진다. 따라서, 본 실시예는 세포주 모델 외에 이러한 세포 내에서 BTK 분해의 효능, 역학, 및 수준을 확인한다. 또한, 본 검정은 원발성 사람 B 세포 내에서 임상 바이오마커로서 제공될 수 있는, BTK 분해를 모니터링하는 것이 가능함을 확립한다.

화합물 확인 번호	처리 시간 (h)	DC ₅₀ (μM)
44	4	0.00051
149	4	0.0019
130	4	0.00013
44	2	0.003
44	1	0.006

[0768]

[0769]

생물학적 실시예 14

[0770]

외투 세포 림프종 주에서 이카로스(Ikaros) 및 아이알로스(Aiolos) 분해(이카로스 및 아이알로스 유동 세포분석

법)

[0771] 본 실시예는 외투 세포 림프종(MCL)의 세포 모델에서 CTM의 IMiD 활성을 평가한다. MCL에 대해 현재 승인된 치료는 이브루티닙 및 레날리도미드이며, 이는 BTK를 표적화하고 CRBN를 연관시키는 것(engaging)이 둘 다 본 지표에서 가치있는 치료학적 접근법임을 시사한다. 이러한 검정을 MCL의 세포 모델에서 IMiD 신생-기질(neo-substrate)을 분해하기 위한 CTM의 효능을 측정하고 데이터를 생성하여 MCL 이중이식체 내에서 효능 연구를 통지하기 위한 것이다. 이러한 데이터는 다른 화합물(예컨대, 화합물 130)을 제외한 일부 화합물(예컨대, 화합물 149)에 대한 IMiD 활성을 입증하며 IMiD 신생-기질이 Mino 세포와 비교하여 Rec-1 세포 내에서 보다 강력하게 분해됨을 입증하며, 시험관 내 및 생체 내 연구에서 후속적으로 Rec-1 세포에 대해 본 발명자를 뒷받침한다.

화합물 확인 번호	처리 시간 (h)	세포	아이올로스 DC ₅₀ (μ M)	이카로스(Ikaros) DC ₅₀ (μ M)
44	24	Mino	0.1	1.4
44	24	Rec-1	0.07	0.072
149	24	Mino	0.087	0.13
149	24	Rec-1	0.081	0.061
130	24	Mino	>2	>2
130	24	Rec-1	>2	>2
30	24	Mino	0.01	1.1
30	24	Rec-1	0.034	1.0
25	24	Mino	0.01	0.029
25	24	Rec-1	0.031	0.063
레날리도미드	24	Rec-1	0.394	1.904
포말리도미드	24	Rec-1	0.033	0.056
레날리도미드	24	Mino	0.91	>2
포말리도미드	24	Mino	0.049	0.244

[0772]

[0773] 도 10a 및 10b에 나타난 바와 같이, 화합물 44는 TMD8 및/또는 MOLT4 세포 내에서 24시간 후 신생-기질 및 ITK 수준에서 일부 효과를 갖는다.

[0774] 도 10a 및 10b에 나타난 바와 같이, 화합물 72는 CRBN 신생-기질에 영향을 미치지 않지만 24시간 후에 ITK 수준에 영향을 미친다.

[0775] 도 10a 및 10b에 나타난 바와 같이, 화합물 121은 24시간 후에 CRBN 신생-기질 및 ITK에서 최소의 효과를 갖는다.

[0776] 도 11a 및 11b에 나타난 바와 같이, 화합물 44 및 149는 세포 내에서 CRBN 신생-기질 및 ITK 수준에 있어 일부 효과를 갖는다.

[0777] 도 12에 나타난 바와 같이, 화합물 72 및 130을 포함하는, 시험한 다른 CTM은 ITK 수준에서 약간의 효과를 가졌지만 IMiD 활성은 가지지 않았다.

[0778] 생물학적 실시예 15

[0779] TEC 키나제 분해

[0780] 본 실시예는 CTM 처리가 오프-표적 단백질 TEC 키나제의 수준에 영향을 미치는지의 여부를 평가한다.

[0781] BTK 및 TEC 키나제는 TEC 키나제 계열의 2개의 구성원이고, BTK 억제제, 예를 들어, 이브루티닙은 TEC 활성에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. TEC 키나제에 있어서 이브루티닙의 이러한 오프-표적 효과는 이브루티닙 처리를 사용하여 임상적으로 관찰된 출혈 효과와 연관되었다. 세포 내에서 TEC 수준에 있어서 BTK CTM의 효과를 측정하기 위해, K562 세포를 4시간 동안 CTM으로 0.026 내지 2000 nM의 농도에서 처리하였다. 세포 분해물 속의 TEC 수준을 웨스턴 블롯으로 평가하였다.

[0782] 시험한 CTM은 K562 세포 내에서 TEC 키나제 수준에 있어 약한 내지 중간의 효과를 가지지만 도 13a 내지 13d에 나타난 바와 같이 TEC보다 BTK의 보다 강력한 분해를 나타낸다. CTM은 화합물 44, 72, 149, 및 130을 포함한다.

[0783] 생물학적 실시예 16

[0784] B 세포 활성화 검증(유동 세포분석법)

[0785] 본 실시예는 CTM 처리가 B 세포 수용체(BCR) 신호전달에 영향을 미치는지의 여부를 평가한다. BTK는 B 세포 수용체의 하부에서 활성화되며 B 세포의 표면에서 활성화 마커 CD86 및 CD69의 상향조절을 초래한다. 이러한 데이터는 BTK의 분해가 이브루티닙을 사용한 BTK의 억제와 유사한 이러한 신호전달 경로를 차단할 수 있음을 나타낸다.

화합물 확인 번호	처리 시간 (h)	IgM 자극 시간 (h)	세포	CD86 EC ₅₀ (μM)	CD69 EC ₅₀ (μM)
44	4	18	마우스 B 세포	0.0004	0.0002
37	4	18	마우스 B 세포	0.0002	0.0001
83	4	18	마우스 B 세포	0.0001	0.00008
69	4	18	마우스 B 세포	0.0003	0.0001
121	4	18	마우스 B 세포	0.0009	0.0005
72	4	18	마우스 B 세포	0.0002	0.00007
73	4	18	마우스 B 세포	0.0002	~0.0002
71	4	18	마우스 B 세포	0.002	0.001
이브루티닙	4	18	마우스 B 세포	0.001	0.0007
아칼라브루티닙	4	18	마우스 B 세포	0.003	0.001
ARQ531	4	18	마우스 B 세포	0.07	0.05
44	4	18	사람 B 세포	0.0005	0.0005
149	4	18	사람 B 세포	0.005	0.004
130	4	18	사람 B 세포	0.0005	0.0004
이브루티닙	4	18	사람 B 세포	0.0002	0.0002
아칼라브루티닙	4	18	사람 B 세포	0.003	0.002

[0786]

[0787] **생물학적 실시예 17**

[0788] T 세포 활성화 검증(ELISA 및 유동 세포분석법)

[0789] 본 실시예는 IMiD 활성을 지닌 CTM이 T 세포 활성화에 영향을 미치는지의 여부를 평가한다. T 세포의 활성화는 1개 방식인 것으로 여겨지며 여기서 IMiD, 예를 들어, 레날리도미드 및 포말리도미드는 면역계를 조절할 수 있다. 본 검정을 수행하여 IMiD 활성의 부재하에서 BTK CTM이 항-CD3/항-CD28 자극을 사용한 T 세포 수용체의 자극 후 원발성 사람 T 세포의 활성화에 영향을 미쳤는지의 여부를 평가한다. T 세포 활성화는 IL-2 분비(ELISA 검증) 및 T 세포 표면에서 활성화 마커 CD25 및 CD69의 상향조절(유동 세포분석법)을 측정하였다. 데이터는 기본선(화합물의 부재하에서 항-CD3/항-CD28 자극을 사용한 자극)에 대한 반응의 배-변화로 나타낸다.

[0790] 레날리도미드 및 포말리도미드는 IL-2 분비를 유도하며 CD25 및 CD69의 발현을 기본선(항-CD3/항-CD28 자극 단독) 이상으로 증가시킨다.

[0791] 이브루티닙 처리는 IL-2 분비에서의 감소 및 기본선과 비교하여 CD25 및 CD69의 발현을 야기한다. BTK는 T 세포 속에 존재하지 않으므로, 이는 ITK와 같은 다른 키나제에서 이브루티닙의 오프-표적 효과에 기인할 수 있다.

[0792] IMiD 활성을 지닌 CTM(예를 들면, 화합물 44, 149, 30, 및 25)은 IL-2 분비를 증가시켰지만 IMiD로 관찰된 수준은 아니었다. 이러한 CTM을 사용한 처리는 ITK에 영향을 미치는 것과 같이, 잠재적으로 CTM의 비-IMiD 효과로 인하여, 변화하지 않거나 감소된 수준의 CD25 및 CD69를 야기하였다.

[0793] 이러한 데이터는 IL-2 분비의 측면에서 특정의 CTM의 IMiD 신생-기질 분해와 T 세포 활성화에서 이의 표현형 효과 사이에 상관성이 존재함을 시사한다.

화합물 확인 번호	IL-2 분비			CD25 염색			CD69 염색		
	항-CD3/항-CD28 자극			항-CD3/항-CD28 자극			항-CD3/항-CD28 자극		
	333 nM	37 nM	1.4 nM	333 nM	37 nM	1.4 nM	333 nM	37 nM	1.4 nM
이브루티닙	0.34	0.85	0.84	0.22	0.74	0.92	0.22	0.74	0.89
레날리도미드	8.67	4.48	1.63	1.93	1.73	1.26	1.81	1.49	1.20
포말리도미드	5.50	4.80	1.31	1.63	1.39	1.03	1.77	1.33	1.01
25	3.86	3.35	2.42	1.39	1.30	1.25	1.39	1.33	1.18
17	2.92	3.14	1.59	1.11	1.34	1.06	1.12	1.23	1.05
64	1.48	1.80	1.28	0.34	1.04	1.17	0.64	1.14	1.14
53	2.53	2.08	1.22	0.84	1.14	1.09	0.83	1.07	1.06
51	2.12	1.99	1.19	0.38	0.62	0.86	0.39	0.62	0.91
44	3.75	3.49	1.43	0.52	0.86	1.25	0.60	0.85	1.21
38	1.81	1.58	1.21	0.86	1.02	1.05	0.90	0.99	1.02
37	1.64	2.06	1.16	0.43	0.79	1.11	0.45	0.77	1.08
34	1.58	1.66	1.48	1.25	1.31	1.21	1.23	1.21	1.14
31	3.59	2.45	1.23	1.32	1.34	1.15	1.26	1.24	1.12
30	3.95	3.82	1.59	1.17	1.14	1.01	1.16	1.10	1.01
92	1.63	2.19	1.53	1.06	1.21	1.14	1.35	1.29	1.09
78	1.20	1.17	1.00	0.44	0.73	0.99	0.43	0.66	1.00
149	4.24	3.63	1.86	0.61	1.02	1.31	0.63	0.93	1.22
130	2.02	1.42	1.19	0.55	0.98	1.02	0.55	0.96	1.00
155	3.11	3.13	1.62	1.21	1.46	1.31	1.20	1.34	1.25
154	3.45	3.38	1.77	1.13	1.36	1.23	1.16	1.29	1.18

[0794]

[0795]

생물학적 실시예 18

[0796]

세포 생존능 측정(CellTiter-Glo)

[0797]

본 실시예는 세포 생존에 있어서 CTM-매개된 분해의 효과를 평가한다. 특정의 B 세포 악성종양은 BCR 신호전달 및 따라서 생존을 위한 BTK에 의존적임이 밝혀졌다. 여기서, BTK-의존성 세포주에서 생존능에 영향을 미치는 CTM의 능력을 평가하였다. Mino 및 Rec-1은 외부 세포 림프종의 모델이며, 이는 IMiD에 대해 민감하다. 이러한 MCL 세포주에서, BTK CTM는 분해에 영향을 미쳤고, IMiD 활성을 지닌 CTM(화합물 44 및 149)는 최소의 IMiD 활성을 지닌 CTM(화합물 130)보다 더 강력하였다.

화합물 확인 번호	처리 시간 (h)	세포	EC ₅₀ (μM)	E _{MAX} (생존세포 %)
44	72	Mino	11.7	61
149	72	Mino	3.4	50
130	72	Mino	176	78
이브루티닙	72	Mino	498	79
아칼라브루티닙	72	Mino	1,241	84
이브루티닙	72	Rec-1	268	68
아칼라브루티닙	72	Rec-1	582	76
44	72	Rec-1	0.82	37
149	72	Rec-1	0.17	24
130	72	Rec-1	155	63

[0798]

[0799]

생물학적 실시예 19

[0800]

본 실시예는 세포 생존능에 있어서 CTM-매개된 분해의 효과를 평가한다. 특정의 B 세포 악성종양은 BCR 신호전달 및 따라서 생존을 위해 BTK에 의존적임이 밝혀졌다. 여기서, BTK-의존성 세포주에서 생존능에 영향을 미치는 CTM의 능력을 평가하였다. ABC-DLBCL 세포주 TMD8은 BTK 분해 또는 억제에 매우 민감하였지만, 이브루티닙-내성 돌연변이체 BTK-C481S를 발현하는 TMD8은 BTK 분해에 대한 민감성을 유지하였지만(WT보다 ~2 내지 5배 덜 민감함) BTK 억제에 대해서는 민감하지 않았다.

화합물 확인 번호	처리 시간 (h)	세포	EC ₅₀ (μM)	E _{MAX} (생존 세포 %)
21	72	TMD8	0.001600	19
17	72	TMD8	0.000600	7
60	72	TMD8	0.000970	20
59	72	TMD8	0.000150	31
55	72	TMD8	0.002405	15
54	72	TMD8	0.000610	13
53	72	TMD8	0.002240	16
51	72	TMD8	0.000320	20
49	72	TMD8	0.000610	28
47	72	TMD8	0.003831	39
44	72	TMD8	0.003728	15
42	72	TMD8	0.000217	40
37	72	TMD8	0.021090	10
31	72	TMD8	0.015884	27
101	72	TMD8	0.093380	27
86	72	TMD8	0.000670	27
83	72	TMD8	0.001660	38
80	72	TMD8	0.045160	45
78	72	TMD8	0.009040	41
212	72	TMD8	0.015080	42
211	72	TMD8	0.011700	30
121	72	TMD8	0.001542	28
210	72	TMD8	0.005610	32
209	72	TMD8	0.007410	49
208	72	TMD8	0.000007	24
206	72	TMD8	0.000005	43
73	72	TMD8	0.000004	25
72	72	TMD8	0.000429	26
149	72	TMD8	0.009615	7
148	72	TMD8	0.003265	2
115	72	TMD8	0.002743	13
133	72	TMD8	0.006981	15
130	72	TMD8	0.001496	27

[0801]

화합물 확인 번호	처리 시간 (h)	세포	EC ₅₀ (μM)	E _{MAX} (생존 세포 %)
129	72	TMD8	0.003174	16
아일라부루티닙	72	TMD8	0.012	35
ARQ531	72	TMD8	0.10	16
이브루티닙	72	TMD8	0.003	16
베타부루티닙	72	TMD8	0.256	38
17	72	TMD8 C481S	0.003710	15
60	72	TMD8 C481S	0.008370	26
59	72	TMD8 C481S	0.002030	52
55	72	TMD8 C481S	0.016840	19
54	72	TMD8 C481S	0.007110	6
53	72	TMD8 C481S	0.016060	24
51	72	TMD8 C481S	0.001950	49
49	72	TMD8 C481S	0.003860	23
47	72	TMD8 C481S	0.043520	61
44	72	TMD8 C481S	0.008104	25
42	72	TMD8 C481S	0.001960	57
37	72	TMD8 C481S	0.051657	16
31	72	TMD8 C481S	0.059425	33
101	72	TMD8 C481S	0.431100	27
86	72	TMD8 C481S	0.004780	30
83	72	TMD8 C481S	0.004315	52
80	72	TMD8 C481S	0.124800	78
78	72	TMD8 C481S	0.007190	37
212	72	TMD8 C481S	0.062955	44
211	72	TMD8 C481S	0.112690	28
121	72	TMD8 C481S	0.004943	31
210	72	TMD8 C481S	0.005290	40
209	72	TMD8 C481S	0.055200	44
208	72	TMD8 C481S	0.000038	16
207	72	TMD8 C481S	0.000009	54
206	72	TMD8 C481S	0.000102	46
73	72	TMD8 C481S	0.000054	19
72	72	TMD8 C481S	0.001158	21
149	72	TMD8 C481S	0.037184	18
148	72	TMD8 C481S	0.009176	4
115	72	TMD8 C481S	0.001931	16

[0802]

화합물 확인 번호	처리 시간 (h)	세포	EC ₅₀ (μM)	E _{MAX} (생존 세포 %)
133	72	TMD8 C481S	0.006829	9
130	72	TMD8 C481S	0.004829	33
129	72	TMD8 C481S	0.004356	14
아일라부루티닙	72	TMD8 C481S	>2	96
ARQ531	72	TMD8 C481S	0.10	17
이브루티닙	72	TMD8 C481S	1.044	46
베타부루티닙	72	TMD8 C481S	0.530	51

[0803]

[0804]

생물학적 실시예 20

[0805]

경구 투여를 사용한 마우스 PD 실험에서 BTK의 생체 내 분해

[0806]

본 실시예는 경구 투여 후 직접적인 마우스 PD 측정을 통해 BTK CTM의 생체 내 활성을 평가한다.

[0807]

다양한 BTK CTM은 생체 내에서 풍부한 BTK 분해 활성을 입증하고; 활성은 단일 경구 용량 후에 심지어 24시간 췌에도 지속적인 BTK 분해와 함께 불활성 화합물 내지 화합물에서 변하고; 이러한 데이터는 생체 내에서 BTK 분해/재합성 속도를 이해하는 것을 도왔다. 스크리닝을 6시간 동안 90 mg/kg에서 완료한 다음, 화합물의 초기 세트로 강력한 BTK 분해 활성을 추구한 후 보다 낮은 용량/보다 긴 시점으로 변화시켰다. 이러한 검정은 생체 내 효능 실험을 위해 화합물을 선택하는데 유용하였다. 검정은 마우스 종양 모델에서 마우스 PD 결과와 생체 내 효능 사이의 양호한 상관관계를 나타내었다.

화합물 확인 번호	경구 용량 (mg/kg)	시간 (h)	조직	남아있는 BTK %	분석 방법
60	90	6	비장 세포	3%	HTRF
59	90	6	비장 세포	7%	HTRF
54	90	6	비장 세포	1%	HTRF
58	90	6	비장 세포	89%	HTRF
47	90	6	비장 세포	80%	HTRF
44	90	6	비장 세포	4%	HTRF
44	1	6	비장 세포	58%	HTRF
44	3	6	비장 세포	32%	HTRF
44	10	6	비장 세포	11%	HTRF
44	30	6	비장 세포	4%	HTRF
44	10	24	비장 세포	34%	HTRF
44	30	24	비장 세포	23%	HTRF
44	1 (IV)	24	비장 세포	58%	HTRF
45	90	6	비장 세포	8%	HTRF
46	90	6	비장 세포	14%	HTRF
48	90	6	비장 세포	7%	HTRF
49	90	6	비장 세포	<1%	HTRF
50	90	6	비장 세포	9%	HTRF
51	90	6	비장 세포	2%	HTRF
52	90	6	비장 세포	2%	HTRF
43	90	6	비장 세포	4%	HTRF
42	90	6	비장 세포	5%	HTRF
41	90	6	비장 세포	15%	HTRF
40	1	6	비장 세포	82%	HTRF
39	1	6	비장 세포	79%	HTRF
38	1	6	비장 세포	68%	HTRF
38	1	6	비장 세포	76%	HTRF
38	3	6	비장 세포	38%	HTRF
32	1	6	비장 세포	93%	HTRF

[0808]

화합물 확인 번호	경구 용량 (mg/kg)	시간 (h)	조직	남아있는 BTK %	분석 방법
34	1	6	비강 세포	75%	HTRF
35	1	6	비강 세포	74%	HTRF
55	1	6	비강 세포	80%	HTRF
55	1	6	비강 세포	66%	HTRF
55	3	6	비강 세포	18%	HTRF
55	0.3	24	혈액	83%	유통세포분석법
55	3	24	혈액	55%	유통세포분석법
55	10	24	혈액	47%	유통세포분석법
55	30	24	혈액	39%	유통세포분석법
55	90	24	혈액	23%	유통세포분석법
55	0.3	24	비강 세포	114%	유통세포분석법
55	3	24	비강 세포	72%	유통세포분석법
55	10	24	비강 세포	45%	유통세포분석법
55	30	24	비강 세포	36%	유통세포분석법
55	90	24	비강 세포	48%	유통세포분석법
108	1	6	비강 세포	116%	HTRF
113	1	6	비강 세포	70%	HTRF
113	30	24	혈액	59%	
113	30	24	비강 세포	52%	HTRF
76	1	6	비강 세포	100%	HTRF
79	1	6	비강 세포	102%	HTRF
105	1	6	비강 세포	85%	HTRF
101	1	6	비강 세포	18%	HTRF
101	1	6	비강 세포	55%	HTRF
218	1	6	비강 세포	97%	HTRF
86	3	6	혈액	56%	유통세포분석법
86	3	24	혈액	70%	유통세포분석법
83	3	6	혈액	48%	유통세포분석법
83	3	24	혈액	63%	유통세포분석법
217	3	6	혈액	97%	유통세포분석법
217	3	24	혈액	97%	유통세포분석법
37	3	6	혈액	26%	유통세포분석법

[0809]

화합물 확인 번호	경구 용량 (mg/kg)	시간 (h)	조직	남아있는 BTK %	분석 방법
37	3	24	혈액	51%	유동세포분석법
53	3	6	혈액	35%	유동세포분석법
53	3	24	혈액	56%	유동세포분석법
31	3	6	혈액	67%	유동세포분석법
31	3	24	혈액	69%	유동세포분석법
216	3	6	혈액	100%	유동세포분석법
215	3	6	혈액	88%	유동세포분석법
214	3	6	혈액	100%	유동세포분석법
80	3	6	혈액	96%	유동세포분석법
80	0.3	24	혈액	88%	유동세포분석법
80	3	24	혈액	77%	유동세포분석법
80	10	24	혈액	59%	유동세포분석법
80	30	24	혈액	52%	유동세포분석법
80	90	24	혈액	48%	유동세포분석법
80	0.3	24	비강 세포	115%	유동세포분석법
80	3	24	비강 세포	111%	유동세포분석법
80	10	24	비강 세포	74%	유동세포분석법
80	30	24	비강 세포	69%	유동세포분석법
80	90	24	비강 세포	65%	유동세포분석법
213	3	6	혈액	97%	유동세포분석법
78	3	6	혈액	74%	유동세포분석법
212	3	6	혈액	78%	유동세포분석법
211	3	6	혈액	74%	유동세포분석법
71	30	24	비강 세포	27%	HTRF
73	30	24	비강 세포	26%	HTRF
206	30	24	비강 세포	59%	HTRF
207	30	24	비강 세포	46%	HTRF
72	30	24	비강 세포	20%	HTRF
121	30	24	비강 세포	33%	HTRF
121	0.3	24	혈액	102%	유동세포분석법
121	3	24	혈액	68%	유동세포분석법
121	30	24	혈액	28%	유동세포분석법

[0810]

화합물 확인 번호	경구 용량 (mg/kg)	시간 (h)	조직	남아있는 BTK %	분석 방법
120	30	24	비장 세포	59%	HTRF
70	30	24	비장 세포	42%	HTRF
204	30	24	비장 세포	87%	HTRF
119	30	24	비장 세포	77%	HTRF
69	30	24	비장 세포	33%	HTRF
69	0.3	24	혈액	112%	유동세포분석법
69	3	24	혈액	43%	유동세포분석법
69	30	24	혈액	30%	유동세포분석법
118	30	24	비장 세포	85%	HTRF
205	30	24	비장 세포	66%	HTRF
153	30	24	혈액	33%	유동세포분석법
117	30	24	혈액	49%	유동세포분석법
146	30	24	혈액	37%	유동세포분석법
144	30	24	혈액	29%	유동세포분석법
143	30	24	혈액	37%	유동세포분석법
116	30	24	혈액	39%	유동세포분석법
142	30	24	혈액	43%	유동세포분석법
148	30	24	혈액	24%	유동세포분석법
149	10	24	혈액	27%	유동세포분석법
149	30	24	혈액	11%	유동세포분석법
149	90	24	혈액	1%	유동세포분석법
149	10	24	비장 세포	21%	HTRF
149	30	24	비장 세포	8%	HTRF
149	90	24	비장 세포	1%	HTRF
145	30	24	혈액	100%	유동세포분석법
150	30	24	혈액	25%	유동세포분석법
203	30	24	혈액	95%	유동세포분석법
115	30	24	혈액	30%	유동세포분석법
133	30	24	혈액	10%	유동세포분석법
130	30	24	혈액	5%	유동세포분석법
129	30	24	혈액	16%	유동세포분석법
126	30	24	혈액	33%	유동세포분석법

[0811]

화합물 확인 번호	경구 용량 (mg/kg)	시간 (h)	조직	남아있는 BTK %	분석 방법
176	30	24	비장 세포	48%	HTRF
175	30	24	비장 세포	62%	HTRF
168	30	24	비장 세포	84%	HTRF
166	30	24	비장 세포	19%	HTRF
164	30	24	비장 세포	29%	HTRF
165	30	24	비장 세포	29%	HTRF
182	30	24	비장 세포	12%	HTRF
196	30	24	혈액	33%	유동세포분석법
197	30	24	혈액	13%	유동세포분석법
198	30	24	혈액	25%	유동세포분석법
199	30	24	혈액	20%	유동세포분석법
200	30	24	혈액	23%	유동세포분석법
202	30	24	혈액	79%	유동세포분석법
201	30	24	혈액	71%	유동세포분석법
195	3	24	혈액	40%	유동세포분석법
194	3	24	혈액	90%	유동세포분석법
195	10	24	혈액	25%	유동세포분석법
194	10	24	혈액	63%	유동세포분석법
195	3	24	비장 세포	39%	유동세포분석법
194	3	24	비장 세포	95%	유동세포분석법
195	10	24	비장 세포	23%	유동세포분석법
194	10	24	비장 세포	57%	유동세포분석법

[0812]

[0813]

생물학적 실시예 21

[0814] 래트, 개, 및 cyno로부터 PD 데이터

[0815] 본 실시예, 화합물을 비-마우스 종에서의 활성에 대해 프로파일링(profiling)하였다. 이러한 데이터를 사용하여 사람에서 BTK 분해 활성의 경향성을 평가하고 유효한 사람 용량을 평가하였다.

[0816] 다수의 BTK CTM은 래트, 개, 및 cyno 종에 걸쳐 강력한 BTK 분해 활성을 입증하였다. 이러한 데이터를 기반으로 한 사람 용량 계획은 <500 mg/일의 유효한 사람 용량을 제시한다.

화합물 확인 번호	용량 (mg/kg)	투여 경로	시간 (h)	종	조직	남아있는 BTK%
44	10	PO	2	cyno	혈액	82%
44	10	PO	4	cyno	혈액	42%
44	10	PO	8	cyno	혈액	27%
44	10	PO	24	cyno	혈액	29%
44	30	PO	2	cyno	혈액	83%
44	30	PO	4	cyno	혈액	47%
44	30	PO	8	cyno	혈액	22%
44	30	PO	24	cyno	혈액	17%
44	1	IV	2	cyno	혈액	6%
44	1	IV	4	cyno	혈액	6%
44	1	IV	8	cyno	혈액	7%
44	1	IV	24	cyno	혈액	9%
44	10	PO	2	개	혈액	88%
44	10	PO	4	개	혈액	56%
44	10	PO	8	개	혈액	35%
44	10	PO	24	개	혈액	19%
44	30	PO	2	개	혈액	87%
44	30	PO	4	개	혈액	58%
44	30	PO	8	개	혈액	28%
44	30	PO	24	개	혈액	14%
44	1	PO	2	cyno	혈액	85%
44	1	PO	4	cyno	혈액	65%
44	1	PO	8	cyno	혈액	52%
44	1	PO	24	cyno	혈액	40%
44	10	PO	2	cyno	혈액	59%
44	10	PO	4	cyno	혈액	35%
44	10	PO	8	cyno	혈액	22%
44	10	PO	24	cyno	혈액	15%
44	100	PO	2	cyno	혈액	48%
44	100	PO	4	cyno	혈액	27%

[0817]

화합물 확인 번호	용량 (mg/kg)	투여 경로	시간 (h)	종	조직	남아있는 BTK%
44	100	PO	8	cyno	혈액	12%
44	100	PO	24	cyno	혈액	8%
130	10	PO	4	랫트	혈액	<1%
130	30	PO	4	랫트	혈액	<1%
130	10	PO	24	랫트	혈액	<1%
130	30	PO	24	랫트	혈액	<1%
130	1	IV	4	랫트	혈액	<1%
130	1	IV	24	랫트	혈액	<1%
130	1	IV	2	Cyno	혈액	8
130	1	IV	4	cyno	혈액	6
130	1	IV	8	Cyno	혈액	5
130	1	IV	24	cyno	혈액	13
130	10	PO	2	Cyno	혈액	4
130	10	PO	4	cyno	혈액	<1
130	10	PO	8	Cyno	혈액	<3
130	10	PO	24	cyno	혈액	<1
130	30	PO	2	Cyno	혈액	6
130	30	PO	4	cyno	혈액	<1
130	30	PO	8	Cyno	혈액	<1
130	30	PO	24	cyno	혈액	1
149	1	IV	2	Cyno	혈액	24
149	1	IV	4	cyno	혈액	9
149	1	IV	8	Cyno	혈액	4
149	1	IV	24	cyno	혈액	7
149	10	PO	2	Cyno	혈액	81
149	10	PO	4	cyno	혈액	39
149	10	PO	8	Cyno	혈액	17
149	10	PO	24	cyno	혈액	12
149	30	PO	2	Cyno	혈액	89
149	30	PO	4	cyno	혈액	51
149	30	PO	8	Cyno	혈액	26
149	30	PO	24	cyno	혈액	19

[0818]

화합물 확인 번호	용량 (mg/kg)	투여 경로	시간 (h)	종	조직	남아있는 BTK%
149	100	PO	2	Cyno	혈액	97
149	100	PO	4	cyno	혈액	56
149	100	PO	8	Cyno	혈액	20
149	100	PO	24	cyno	혈액	12
149	1	IV	2	개	혈액	43
149	1	IV	4	개	혈액	22
149	1	IV	8	개	혈액	10
149	1	IV	24	개	혈액	11
149	10	PO	2	개	혈액	61
149	10	PO	4	개	혈액	47
149	10	PO	8	개	혈액	29
149	10	PO	24	개	혈액	17

[0819]

[0820]

생물학적 실시예 22

[0821]

비-사람 영장류(cyno) DRF PD 데이터

[0822]

본 실시예는 다수의 연속적인 투여 일 후 BTK CTM의 효능 및 내성 및 BTK 및 아이올로스 분해에 대한 화합물의 효능을 평가한다.

[0823]

화합물은 심지어 고 농도에서 일반적으로 매우 내성이었다. 모든 화합물은 강력한 BTK 분해를 입증하였다. 화합물 149는 투여 14일 후 아이올로스 분해를 입증하였지만, 시험한 다른 CTM은 아이올로스 분해를 입증하지 않았다.

[0824]

하기 표에서의 데이터는 동물에게 매일 지정된 경구 용량을 투여한 연구로부터 유도된다. BTK 및 아이올로스 수

준에 대한 분석은 앞서의 용량 후 24시간 켜에 수행되었다.

화합물 확인 번호	용량 (mg/kg)	투여 경로	투여 일 수	종	조직	B 세포 내에 남아있는 BTK %	T 세포 내에 남아있는 아이유로스 %
44	10	PO	1	cyno	면역	35	96
44	30	PO	1	cyno	면역	31	99
44	100	PO	1	cyno	면역	14	96
44	10	PO	14	cyno	면역	16	71
44	30	PO	14	cyno	면역	10	69
44	100	PO	14	cyno	면역	6	63
149	10	PO	1	cyno	면역	9	79
149	30	PO	1	cyno	면역	4	74
149	100	PO	1	cyno	면역	3	77
149	10	PO	14	cyno	면역	7	76
149	30	PO	14	cyno	면역	6	55
149	100	PO	14	cyno	면역	6	43
130	10	PO	1	cyno	면역	6	102
130	30	PO	1	cyno	면역	3	98
130	100	PO	1	cyno	면역	4	106
130	10	PO	14	cyno	면역	5	96
130	30	PO	14	cyno	면역	5	108
130	100	PO	14	cyno	면역	4	99

[0825]

[0826]

생물학적 실시예 23

[0827]

마우스 DRF PD 데이터

[0828]

본 실시예는 다수의 연속적인 투여 일 후 BTK CTM의 효능 및 내성을 평가하며 BTK 분해에 대한 화합물의 효능을 평가한다.

[0829]

화합물은 심지어 고 농도에서 일반적으로 매우 내성이었다. 시험한 모든 화합물은 강력한 BTK 분해를 입증하였다.

[0830]

하기 표에서의 데이터는 동물에게 지정된 경구 용량을 투여한 연구로부터 유도된다. BTK 수준에 대한 분석을 앞서의 용량 후 24시간 켜에 수행하였다.

화합물 확인 번호	용량 (mg/kg)	투여 경로	투여 일 수	종	조직	B 세포 내에 남아있는 BTK %
44	30	PO	1	마우스	면역	16
44	100	PO	1	마우스	면역	10
44	300	PO	1	마우스	면역	8
44	30	PO	14	마우스	면역	16
44	100	PO	14	마우스	면역	11
44	300	PO	14	마우스	면역	10
149	30	PO	1	마우스	면역	11
149	100	PO	1	마우스	면역	10
149	300	PO	1	마우스	면역	6
149	30	PO	14	마우스	면역	8
149	100	PO	14	마우스	면역	5
149	300	PO	14	마우스	면역	2
130	30	PO	1	마우스	면역	11
130	100	PO	1	마우스	면역	3
130	300	PO	1	마우스	면역	2
130	30	PO	14	마우스	면역	6
130	100	PO	14	마우스	면역	2
130	300	PO	14	마우스	면역	<1

[0831]

[0832]

생물학적 실시예 24

[0833] *cyno DRF* 연구에서 화합물 혈장 노출

[0834] 본 실시예는 cyno에서 시험관내 BTK 및/또는 Aiolos 분해를 야기하는 화합물 혈장 농도를 평가한다.

[0835] 혈장 농도를 측정하고 당해 데이터는 용량 및 사람에서 유효한 화합물 농도를 나타낸다.

[0836] 하기 표에서의 데이터는 동물에게 지정된 경구 용량을 매일 투여한 연구로부터 유도된다. 혈장 속의 화합물 농도에 대한 분석을 앞서의 투여 후 24시간 채에 수행하였다.

화합물	종	군주	용량 (mg/kg)	투여 경로	투여 일 수	C _{max} (μM)	AUC (hr*μM)
44	원숭이	시노볼구스	10	PO	1	0.0106	0.1477
44	원숭이	시노볼구스	30	PO	1	0.0180	0.2683
44	원숭이	시노볼구스	100	PO	1	0.0226	0.2939
44	원숭이	시노볼구스	10	PO	14	0.0340	0.4672
44	원숭이	시노볼구스	30	PO	14	0.0555	0.7940
44	원숭이	시노볼구스	100	PO	14	0.0942	1.5197
44	마우스	CD-1	30	PO	1	0.23	2.32
44	마우스	CD-1	100	PO	1	0.40	4.15
44	마우스	CD-1	300	PO	1	0.74	9.53
44	마우스	CD-1	30	PO	14	0.25	2.22
44	마우스	CD-1	100	PO	14	0.59	8.07
44	마우스	CD-1	300	PO	14	0.94	12.84
149	원숭이	시노볼구스	10	PO	1	0.042	0.386
149	원숭이	시노볼구스	30	PO	1	0.051	0.720
149	원숭이	시노볼구스	100	PO	1	0.076	0.714
149	원숭이	시노볼구스	10	PO	14	0.049	0.763
149	원숭이	시노볼구스	30	PO	14	0.088	1.481
149	원숭이	시노볼구스	100	PO	14	0.159	2.664
149	마우스	CD-1	30	PO	1	0.94	12.24
149	마우스	CD-1	100	PO	1	2.05	27.69
149	마우스	CD-1	300	PO	1	2.61	38.65
149	마우스	CD-1	30	PO	14	1.64	22.81
149	마우스	CD-1	100	PO	14	2.41	33.40
149	마우스	CD-1	300	PO	14	4.10	64.24
130	원숭이	시노볼구스	10	PO	1	0.020	0.172
130	원숭이	시노볼구스	30	PO	1	0.055	0.582
130	원숭이	시노볼구스	100	PO	1	0.096	1.404
130	원숭이	시노볼구스	10	PO	14	0.028	0.387
130	원숭이	시노볼구스	30	PO	14	0.054	0.844
130	원숭이	시노볼구스	100	PO	14	0.177	3.839

[0837]

화합물	종	군주	용량 (mg/kg)	투여 경로	투여 일 수	C _{max} (μM)	AUC (hr*μM)
130	마우스	CD-1	30	PO	1	2.2	23.2
130	마우스	CD-1	100	PO	1	3.8	51.3
130	마우스	CD-1	300	PO	1	5.1	67.0
130	마우스	CD-1	30	PO	14	1.7	21.1
130	마우스	CD-1	100	PO	14	3.4	49.8
130	마우스	CD-1	300	PO	14	5.2	72.2

[0838]

[0839] **생물학적 실시예 25**

[0840] *마우스 이중이식체 모델에서의 효능*

[0841] 본 실시예는 C481에서 억제제-구동된 BTK 돌연변이의 존재/부재하에 B 세포 악성종양을 모델로 하는, 관련 질환 모델, 예를 들면, WT 및 C481S TMD8 모델에서 다양한 BTK CTM을 시험한다.

[0842] BTK CTM은 WT 및 C481S 종양 모델 둘 다에서 유의적인 효능을 입증한다.

화합물	모델	투여 경로	용량 (mg/kg)	투여 빈도	투여 일 수	종양 성장 억제(비허 블에 대해 상대적일)	남아있는 BTK (비허블에 대해 상대적인 %)
17	TMD8 WT	IP	10	QD	14	14%	20
17	TMD8 WT	IP	30	QD	14	66%	15
44	TMD8 WT	PO	30	QD	23	83%	측정되지 않음
44	TMD8 WT	PO	90	QD	23	93%	측정되지 않음
44	TMD8 WT	PO	30	BID	23	99%	측정되지 않음
44	TMD8 WT	PO	90	BID	23	100%	측정되지 않음
이브루 티닙	TMD8 WT	PO	30	QD	23	80%	측정되지 않음
이브루 티닙	TMD8 WT	PO	90	QD	23	99%	측정되지 않음
이브루 티닙	TMD8 WT	PO	30	BID	23	100%	측정되지 않음
이브루 티닙	TMD8 WT	PO	90	BID	23	100%	측정되지 않음
17	TMD8 WT	IP	30	QD	21	81%	7
44	TMD8 WT	PO	30	QD	21	49%	32
이브루 티닙	TMD8 WT	PO	25	QD	21	43%	109
55	TMD8 WT	PO	30	QD	21	17%	27
53	TMD8 WT	PO	30	QD	21	27%	19
37	TMD8 WT	PO	30	QD	21	41%	16
83	TMD8 WT	PO	30	QD	21	39%	22
44	TMD8 WT	PO	30	QD	21	54%	20
44	TMD8 WT	PO (분별)	15	QD (분별)	21	29%	7
이브루 티닙	TMD8 WT	PO	30	QD	21	56%	42

[0843]

화합물	모델	투여 경로	용량 (mg/kg)	투여 빈도	투여 일 수	종양 성장 억제(비히 팔에 대해 상대적일)	남아있는 BTK (비히팔에 대해 상대적인 %)
44	TMD8 C481S	PO	30	QD	23	48%	51
44	TMD8 C481S	PO	30	BID	23	70%	39
이브루 티닙	TMD8 C481S	PO	30	QD	23	26%	69
이브루 티닙	TMD8 C481S	PO	30	BID	23	10%	102
44	TMD8 C481S	PO	5	BID	23	65%	44
44	TMD8 C481S	PO	10	QD	23	48%	38
44	TMD8 C481S	PO	15	BID	23	62%	25
44	TMD8 C481S	PO	30	QD	23	51%	42
44	TMD8 C481S	PO	30	BID	23	78%	35
44	TMD8 C481S	PO	60	QD	23	70%	36
44	TMD8 WT	PO (물병)	35 (물병)	QD (물병)	23	89%	18
이브루 티닙	TMD8 C481S	PO	30	QD	23	15%	73
44	1:1 TMD8 WT:TMD8 C481S	PO	30	BID	21	54%	측정되지 않음
44/ 이브루 티닙	1:1 TMD8 WT:TMD8 C481S	PO	30/30	QD/QD	21	55%	측정되지 않음

[0844]

화합물	모델	투여 경로	용량 (mg/kg)	투여 빈도	투여 일 수	종양 성장 억제(비히 블에 대해 상대적일)	남아있는 BTK (비히블에 대해 상대적일 %)
44/ 이브루 티닙	1:1 TMD8 WT.TMD8 C481S	PO	15/30	QD/QD	21	47%	측정되지 않음
44/ 이브루 티닙	1:1 TMD8 WT.TMD8 C481S	PO	7.5/30	QD/QD	21	41%	측정되지 않음
이브루 티닙	1:1 TMD8 WT.TMD8 C481S	PO	30	QD	21	-8%	측정되지 않음
이브루 티닙	1:1 TMD8 WT.TMD8 C481S	PO	30	BID	21	21%	측정되지 않음
149	TMD8 C481S	PO	10	QD	23	27%	측정되지 않음
149	TMD8 C481S	PO	30	QD	23	29%	측정되지 않음
130	TMD8 C481S	PO	10	QD	23	58%	측정되지 않음
130	TMD8 C481S	PO	30	QD	23	79%	측정되지 않음
44	TMD8 C481S	PO	10	QD	23	23%	측정되지 않음
44	TMD8 C481S	PO	30	QD	23	36%	측정되지 않음
이브루 티닙	TMD8 C481S	PO	30	QD	23	0%	측정되지 않음
149	TMD8 C481S	PO	10	QD	24	17%	측정되지 않음
149	TMD8 C481S	PO	30	QD	24	43%	측정되지 않음
149	TMD8 C481S	PO	90	QD	24	59%	측정되지 않음

[0845]

화합물	모델	투여 경로	용량 (mg/kg)	투여 빈도	투여 일 수	종양 성장 억제(비히 블에 대해 상대적일)	남아있는 BTK (비히블에 대해 상대적일 %)
130	TMD8 C481S	PO	10	QD	24	90%	측정되지 않음
130	TMD8 C481S	PO	30	QD	24	100%	측정되지 않음
130	TMD8 C481S	PO	90	QD	24	100%	측정되지 않음
이브루 티닙	TMD8 C481S	PO	30	QD	24	8%	측정되지 않음
44	TMD8 WT	PO	7.5	BID	21	100	측정되지 않음
44	TMD8 WT	PO	15	BID	21	100	측정되지 않음
44	TMD8 WT	PO	30	QD	21	100	측정되지 않음
44/ 이브루 티닙	TMD8 WT	PO	7.5/7.5	QD/QD	21	97	측정되지 않음
44/ 이브루 티닙	TMD8 WT	PO	15/15	QD/QD	21	71	측정되지 않음
이브루 티닙	TMD8 WT	PO	7.5	BID	21	68	측정되지 않음
이브루 티닙	TMD8 WT	PO	15	BID	21	100	측정되지 않음
이브루 티닙	TMD8 WT	PO	30	QD	21	90	측정되지 않음

[0846]

[0847] TGI%는 $(1 - (\text{처리된 종양의 평균 용적}) / (\text{대조군 종양의 평균 용적})) \times 100\%$ 를 나타낸다.

[0848] **생물학적 실시예 26**

[0849] BTK CTM에 대한 PK 데이터

[0850] 본 실시예는 PK-PD-효능 관계를 개발하기 위한 BTK CTM의 생체 내 혈장 농도를 평가하고 사람 노출을 예측한다.

[0851] BTK CTM의 생체 내 PK 특성은 시험한 다양한 화합물 중에서 변하였다. 중간 내지 낮은 생체 내 청소된 분자가 확인되었다. 강력한 BTK 분해를 가능하도록 하는 적합한 노출은 다수의 화합물로 입증되었고 사람 용량 및 사람 PK의 예측을 가능하도록 하였다.

화합물	종	균주	용량 (mg/kg)	투여 경로	CI (mL/min/kg)	분포 용적 (Volume of Distribution) (L/kg)	AUC (hr ² μM)	F%
55	마우스	Balb/c	1	IV	2.4	0.48	8.64	
55	마우스	Balb/c	30	PO			74.3	29
53	마우스	Balb/c	1	IV	7.5	0.88	2.75	
53	마우스	Balb/c	30	PO			96	113
53	랫트	스프라그-다울리(Sprague-Dawley)	1	IV	75	5.9	0.31	
53	랫트	스프라그-다울리	10	PO			2.3	97
44	마우스	Balb/c	1	IV	5.1	0.69	4.07	
44	마우스	Balb/c	10	PO			4.0	10
37	마우스	Balb/c	1	IV	12.0	1.2	1.77	
37	마우스	Balb/c	30	PO			1.79	5
37	랫트	스프라그-다울리	1	IV	36.3	4.6	0.59	
37	랫트	스프라그-다울리	10	PO			0.027	1
86	마우스	Balb/c	1	IV	35.0	7.7	0.50	
86	마우스	Balb/c	30	PO			0.34	2
83	마우스	Balb/c	1	IV	68.3	4.0	0.29	
83	마우스	Balb/c	30	PO			0.81	9
121	마우스	Balb/c	1	IV	6.6	0.77	2.87	
121	마우스	Balb/c	30	PO			2.22	11
121	랫트	스프라그-다울리	1	IV	20	3.12	0.919	
121	랫트	스프라그-다울리	10	PO			0.083	1
121	랫트	스프라그-다울리	30	PO			0.73	
73	마우스	Balb/c	1	IV	33.8	3.4	0.6	
73	마우스	Balb/c	10	PO			2.9	47
72	마우스	Balb/c	1	IV	5.1	0.68	3.96	
72	마우스	Balb/c	10	PO			2.9	7
69	마우스	Balb/c	1	IV	31.4	2.2	0.68	
69	마우스	Balb/c	10	PO			0.078	1
149	마우스	Balb/c	1	IV	5.2	1.0	4.5	
149	마우스	Balb/c	10	PO			16	35
149	마우스	Balb/c	30	PO			27.7	1
149	마우스	Balb/c	90	PO			37.5	1
149	마우스	CD-1	1	IV	12.6	1.5	1.8	
149	마우스	CD-1	10	PO			11.5	64
149	랫트	스프라그-다울리	1	IV	19	2.8	1.2	

[0852]

화합물	종	균주	용량 (mg/kg)	투여 경로	CI (mL/min/kg)	분포 용적 (Volume of Distribution) (L/kg)	AUC (hr ² μM)	F%
149	랫트	스프라그-다울리	10	PO			0.88	7
149	개	비글(Beagle)	1	IV	18.4	7.0	1.2	
149	개	비글	10	PO			0.11	0.9
149	원숭이	시노몽구스	1	IV	22.2	7.5	1.0	
149	원숭이	시노몽구스	10	PO			0.09	0.8
149	원숭이	시노몽구스	30	PO			0.08	
130	마우스	Balb/c	1	IV	6.0	0.72	3.4	
130	마우스	Balb/c	10	PO			5.81	17
130	마우스	Balb/c	30	PO			2.3	
130	마우스	CD-1	1	IV	11.6	1.4	1.7	
130	마우스	CD-1	10	PO			5.2	33
130	랫트	스프라그-다울리	1	IV	99.5	32	0.18	
130	랫트	스프라그-다울리	10	PO			0.69	32
130	랫트	스프라그-다울리	30	PO			1.62	7
130	개	비글	1	IV	118	56	0.16	
130	개	비글	10	PO			0.17	10
130	개	비글	30	PO			0.23	
130	원숭이	시노몽구스	0.75	IV	90.9	16	0.17	
130	원숭이	시노몽구스	10	PO			0.028	1
130	원숭이	시노몽구스	30	PO			0.45	

[0853]

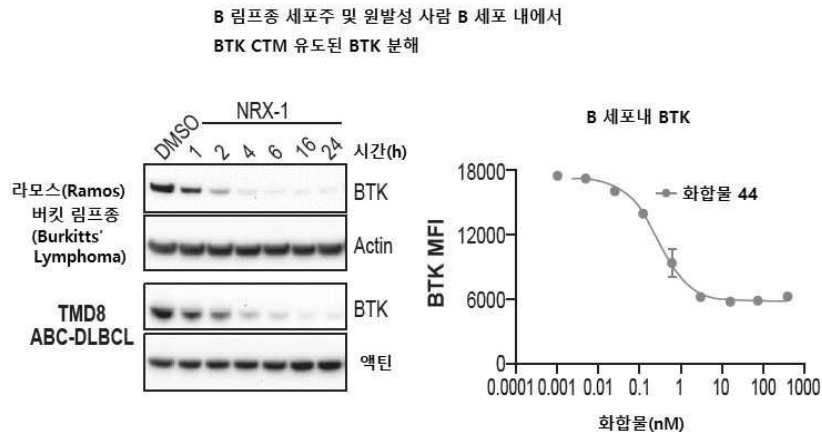
[0854] $F\% = (\text{AUCinf PO} * \text{IV 용량}) / (\text{AUCinf IV} * \text{PO 용량}) * 100$

[0855] 다른 구현예

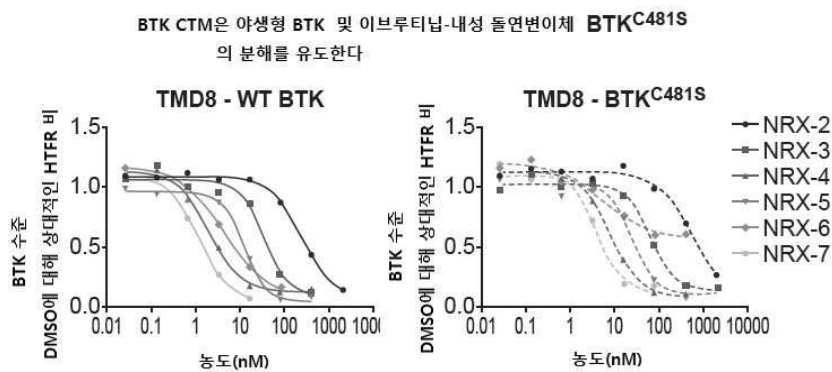
[0856] 앞서의 설명은 첨부된 청구범위의 영역에 의해 정의된, 본 개시내용의 범위를 나열하기 위한 것이며 이에 한정되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 다른 양태, 장점, 및 변형은 다음의 청구범위의 영역 내에 있다.

도면

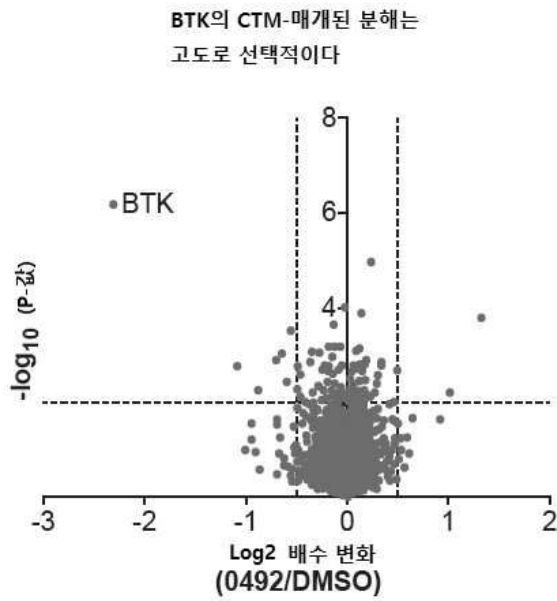
도면1



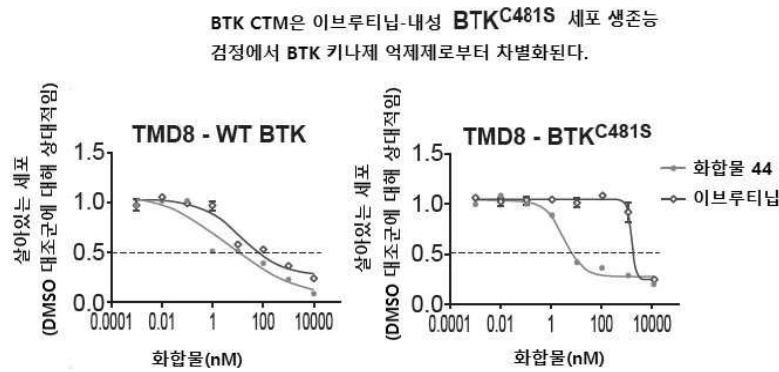
도면2



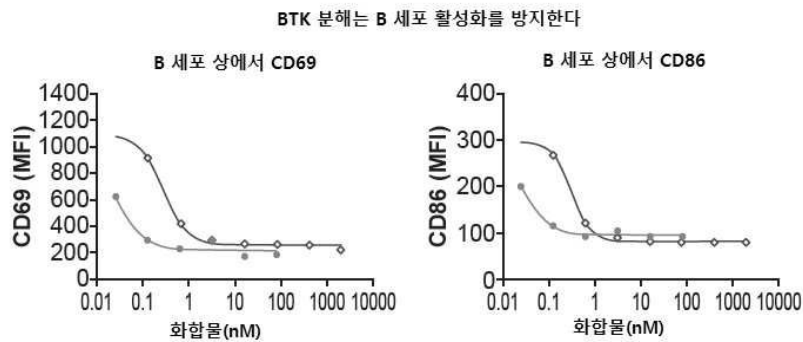
도면3



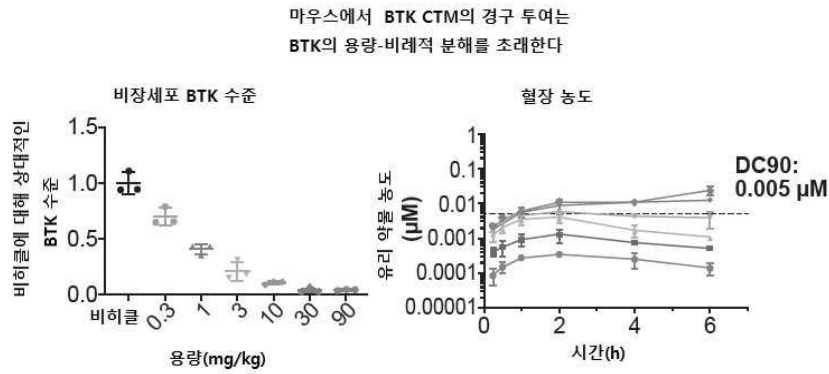
도면4



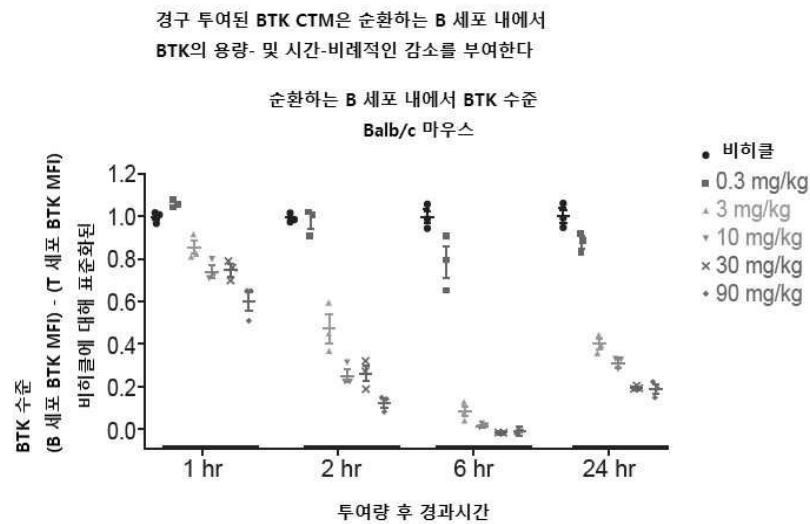
도면5



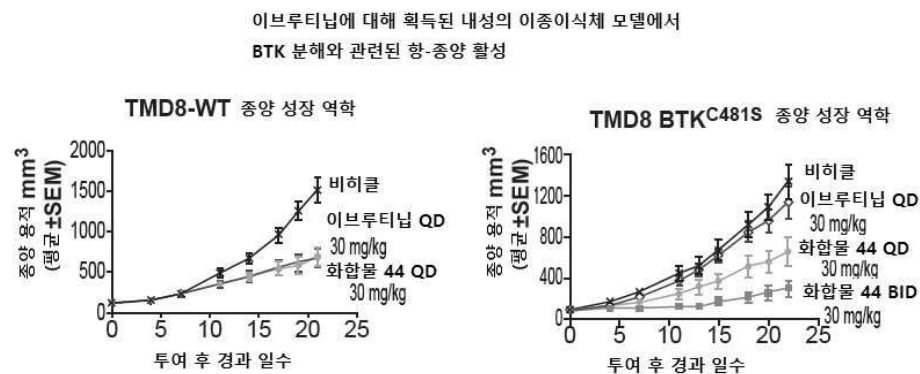
도면6



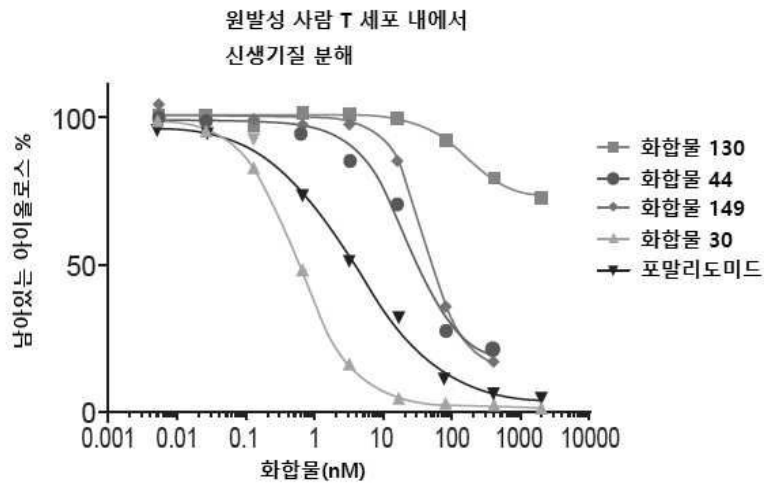
도면7



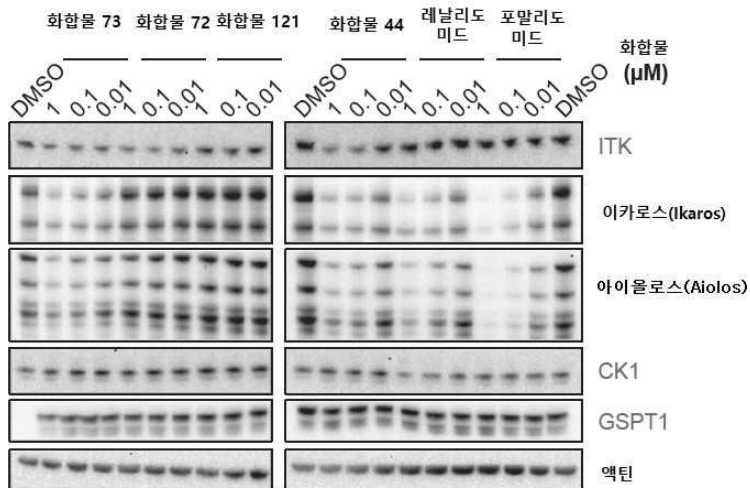
도면8



도면9

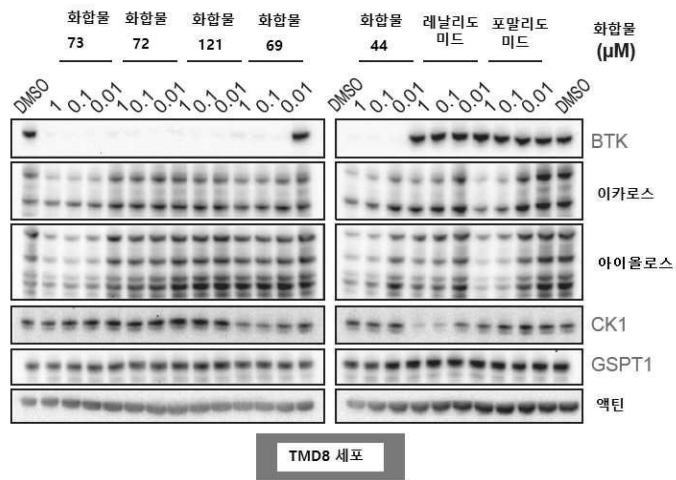


도면10a

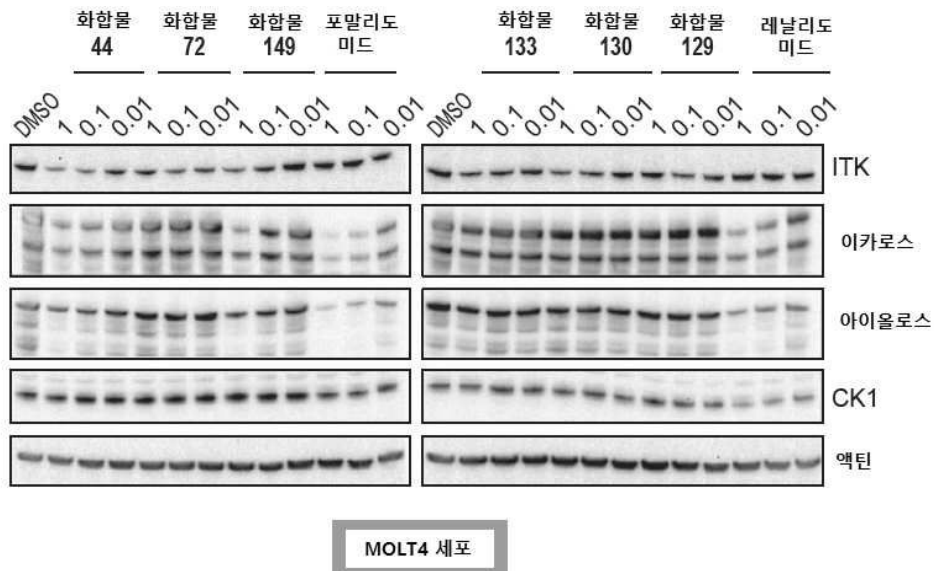


MOLT4 세포

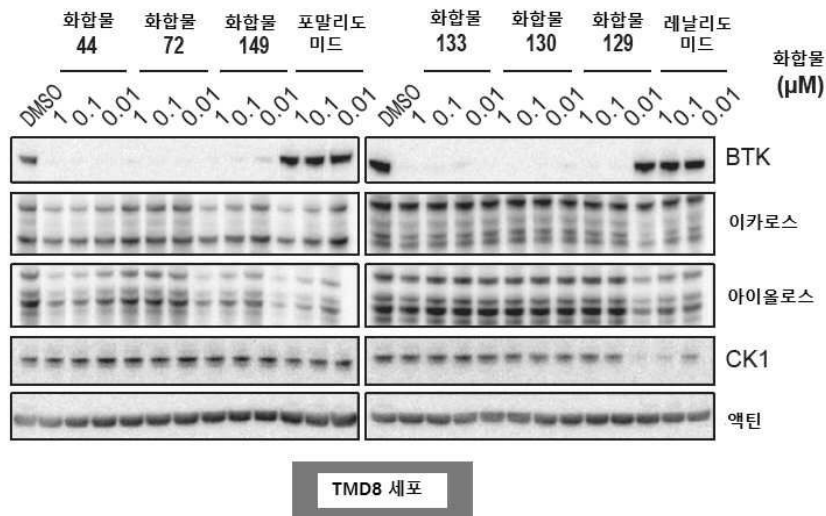
도면10b



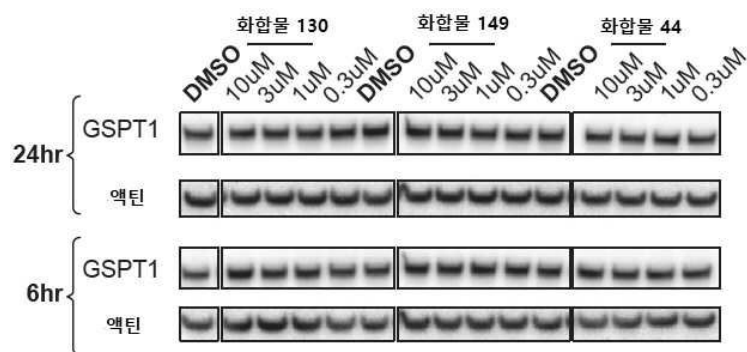
도면11a



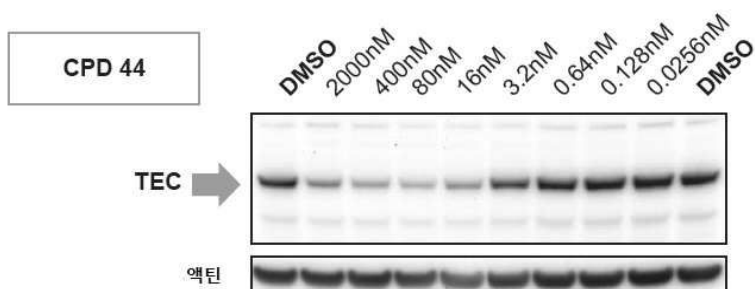
도면11b



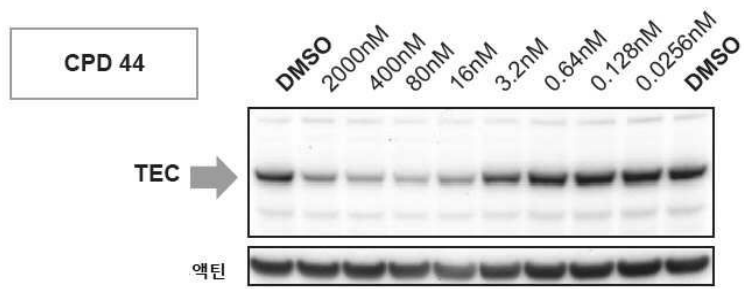
도면12



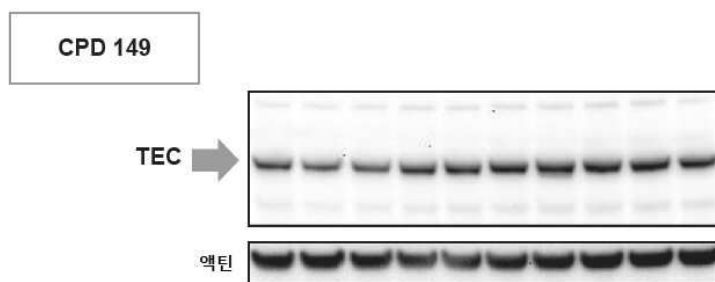
도면13a



도면13b



도면13c



도면13d

