

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0119671

(43) 공개일자 2022년08월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 311/38 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01) A61K 31/63 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01) C07C 235/38 (2006.01)

C07C 237/20 (2006.01) C07C 237/30 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 311/38 (2013.01)

A61K 31/167 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7025225

(22) 출원일자(국제) 2020년12월23일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년07월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2020/066811

(87) 국제공개번호 WO 2021/133896

국제공개일자 2021년07월01일

(30) 우선권주장

62/953,381 2019년12월24일 미국(US)

(71) 출원인

다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.

미국 메사추세츠 02215 보스턴 브록클린 애비뉴 450

(72) 발명자

그레이, 나타넬, 에스.

미국 94305 캘리포니아주 스탠포드 스탠포드 씨에 이치이엠-에이치 빌딩 오피스: 엔327 제인 스탠포드 웨이 290

장, 텅후

미국 02445 매사추세츠주 브록클린 체스넛 스트리트 91 #3

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 134 항

(54) 발명의 명칭 전사 증진 회합 도메인 (TEAD) 전사 인자 억제제 및 그의 용도

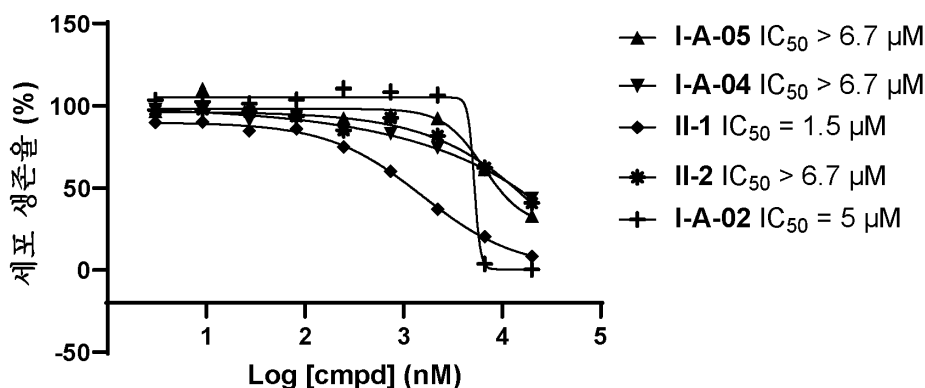
(57) 요약

하기 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 및 전구약물이 본원에 제공된다. 대상체에서 질환 (예를 들어, 증식성 질환 (예를 들어, 암), 염증성 질환 (예를 들어, 섬유증), 자가면역 질환 (예를 들어, 경화증))을

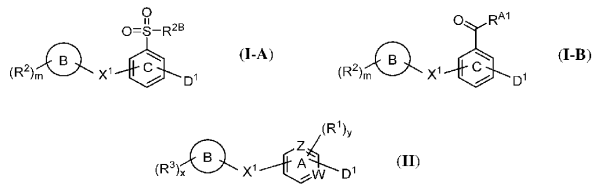
(뒷면에 계속)

대표도 - 도17

NCI-H226 세포, 5일



치료 및/또는 예방하기 위한, 본 발명의 화합물 및 그의 제약 조성물을 수반하는 방법, 용도 및 키트가 또한 제공된다. 대상체에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하고/거나 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 방법이 제공된다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/18 (2013.01)

A61K 31/63 (2013.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07C 235/38 (2013.01)

C07C 237/20 (2013.01)

C07C 237/30 (2013.01)

C07D 213/74 (2013.01)

(72) 발명자

채, 지안웨이

미국 02067 매사추세츠주 샤론 모스 스트리트 183

퀴아트코우스키, 니콜라스, 폴

미국 02445 매사추세츠주 브록클린 비콘스필드 로드 137 #6

팬, 멩양

미국 02134 매사추세츠주 알스톤 배로우스 스트리트 5 아파트먼트 2에이

루, 웬차오

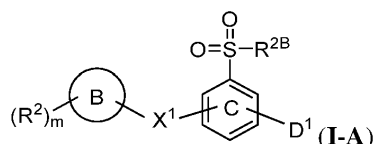
미국 02445 매사추세츠주 브록클린 주니퍼 스트리트 38 아파트먼트 103

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I-A)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물:



여기서:

고리 B는 시클로헥실 또는 페닐이고;

R^2 는 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$ 또는 $-SCN$ 이고,

여기서 R^{c1} 은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기이고;

여기서 각 경우의 R^{c2} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 경우의 R^{c2} 는 그의 개재 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

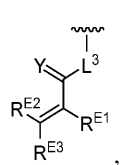
R^{2B} 는 $-N(R^{c2})_2$, $-OR^{c1}$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

X^1 은 $-O-$, $-O(\text{알킬렌})-$, 알킬렌, $-S-$, $-SCH_2-$, $-N(R^{da})-$, 또는 $-N(R^{da})CH_2-$ 이고;

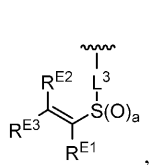
R^{da} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고;

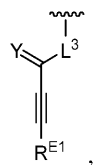
D^1 은 하기 화학식 (i-1) 내지 (i-23), (i-26) 내지 (i-31), (i-34) 내지 (i-40), (i-42), 또는 (i-43) 중 어느 하나의 위헤드이고:



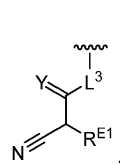
(i-1)



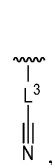
(i-2)



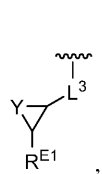
(i-3)



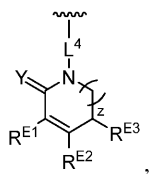
(i-4)



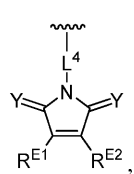
(i-5)



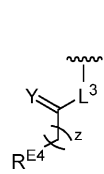
(i-6)



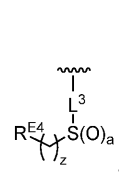
(i-7)



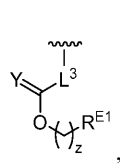
(i-8)



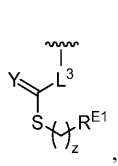
(i-9)



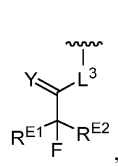
(i-10)



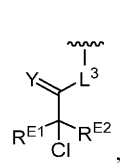
(i-11)



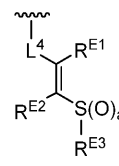
(i-12)



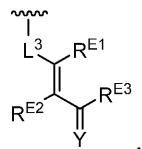
(i-13)



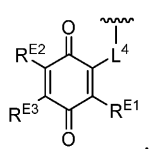
(i-14)



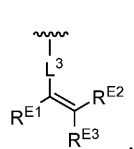
(i-15)



(i-16)



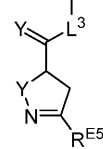
(i-17)



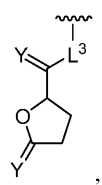
(i-18)



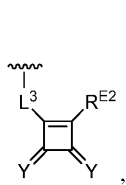
(i-19)



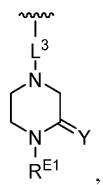
(i-20)



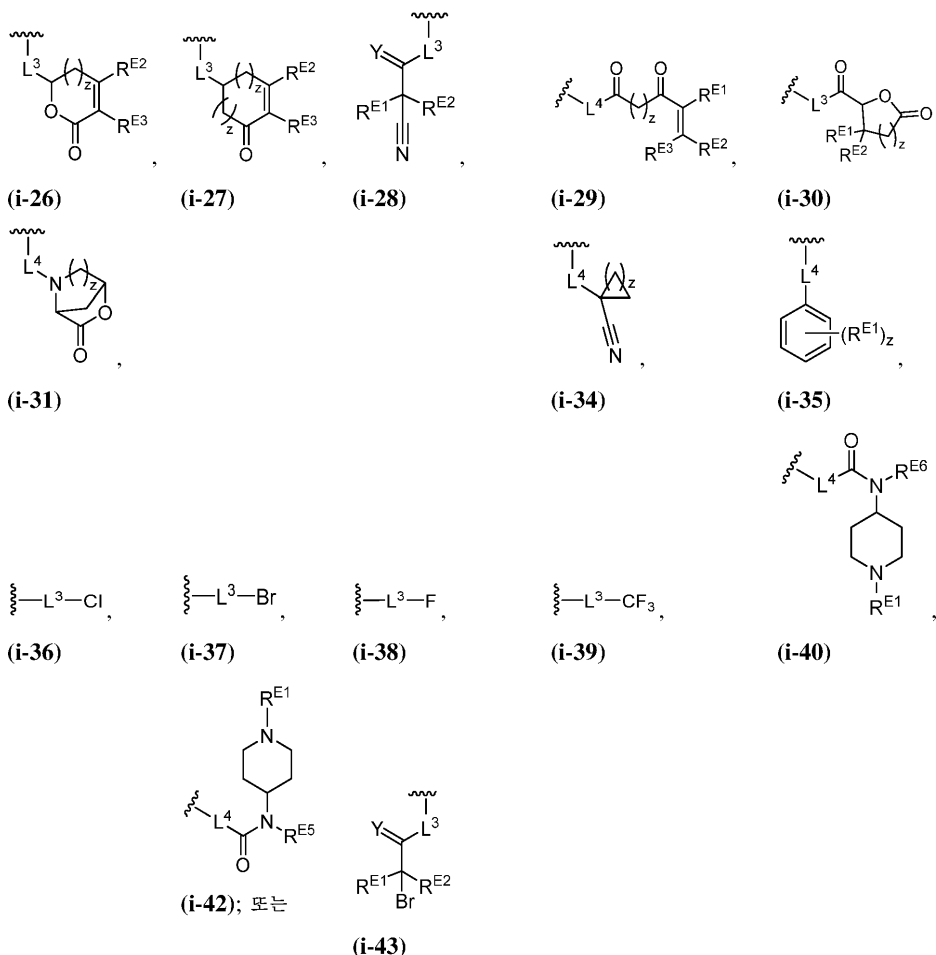
(i-21)



(i-22)



(i-23)



여기서:

L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 탄화수소 채이고, 임의로 여기서 탄화수소 채의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 $-\text{C}=\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}-$, $-\text{SC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}-$, 트랜스- $\text{CR}^{\text{L}3\text{b}}=\text{CR}^{\text{L}3\text{b}}-$, 시스- $\text{CR}^{\text{L}3\text{b}}=\text{CR}^{\text{L}3\text{b}}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OS}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{OS}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}-$, 또는 $-\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}\text{S}(=\text{O})_2-$ 로 대체되고, 여기서 $\text{R}^{\text{L}3\text{a}}$ 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고, 여기서 각 경우의 $\text{R}^{\text{L}3\text{b}}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 $\text{R}^{\text{L}3\text{b}}$ 기는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

L^4 는 결합 또는 임의로 치환된, 분지형 또는 비분지형 C_{1-6} 탄화수소 채이고;

각각의 $\text{R}^{\text{E}1}$, $\text{R}^{\text{E}2}$, 및 $\text{R}^{\text{E}3}$ 은 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{\text{EE}}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{EE}})_2$, $-\text{CH}_2\text{SR}^{\text{EE}}$, $-\text{OR}^{\text{EE}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{EE}})_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{EE}})_3$, 또는 $-\text{SR}^{\text{EE}}$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EE} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{EE} 기는 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는 $\text{R}^{\text{E}1}$ 및 $\text{R}^{\text{E}3}$, 또는 $\text{R}^{\text{E}2}$ 및 $\text{R}^{\text{E}3}$, 또는 $\text{R}^{\text{E}1}$ 및 $\text{R}^{\text{E}2}$ 는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형

성하고;

R^{E4} 는 이탈기이고;

R^{E5} 는 할로젠이고;

R^{E6} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

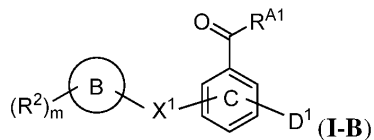
각 경우의 Y 는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{E7} 이고, 여기서 R^{E7} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

a 는 1 또는 2이고;

각 경우의 z 는 원자가가 허용하는 바에 따라 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

청구항 2

하기 화학식 (I-B)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물:



여기서:

R^{A1} 은 $-O(R^{a2})$ 또는 $-N(R^{a3})_2$ 이고;

R^{a2} 는 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 산소 보호기이고;

각 경우의 R^{a3} 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-SO_2(R^{a4})$, 또는 질소 보호기이거나, 또는 임의로 2개의 경우의 R^{a3} 은 그의 개재 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R^{a4} 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

고리 B는 시클로헥실 또는 페닐이고;

R^2 는 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$ 또는 $-SCN$ 이고,

여기서 R^{c1} 은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기이고;

여기서 각 경우의 R^{c2} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 경우의 R^{c2} 는 그의 개재 원자와 함께 치환 또는

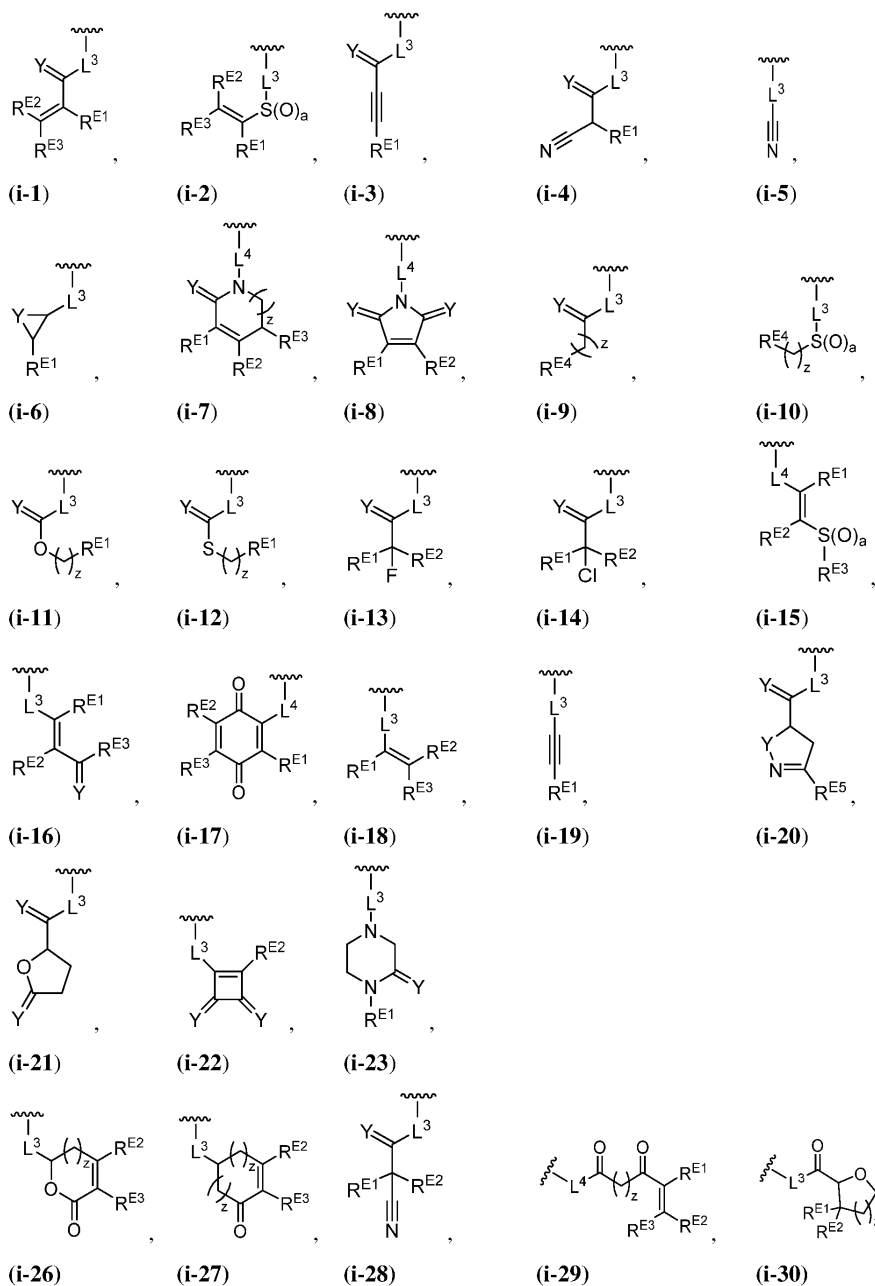
비치환된 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

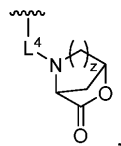
X^1 은 $-O-$, $-O(\text{알킬렌})-$, 알킬렌, $-S-$, $-SCH_2-$, $-N(R^{da})-$, 또는 $-N(R^{da})CH_2-$ 이고;

R^{da} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

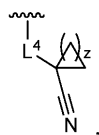
m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고;

D^1 은 하기 화학식 (i-1) 내지 (i-23), (i-26) 내지 (i-31), (i-34) 내지 (i-40), (i-42), 또는 (i-43) 중 어느 하나의 워헤드이고:

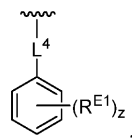




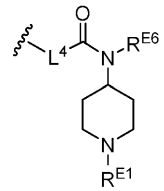
(i-31)



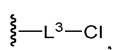
(i-34)



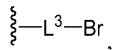
(i-35)



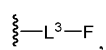
(i-40)



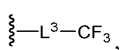
(i-36)



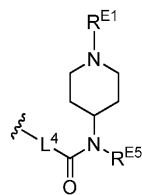
(i-37)



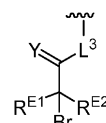
(i-38)



(i-39)



(i-42); 또는



(i-43)

여기서:

L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 탄화수소 채이고, 임의로 여기서 탄화수소 채의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{L3a}-$, $-NR^{L3a}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{L3a}-$, $-SC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NR^{L3a}C(=S)-$, $-C(=S)NR^{L3a}-$, 트랜스- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$, 시스- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$, $-C\equiv C-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)O-$, $-OS(=O)-$, $-S(=O)NR^{L3a}-$, $-NR^{L3a}S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2O-$, $-OS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{L3a}-$, 또는 $-NR^{L3a}S(=O)_2-$ 로 대체되고, 여기서 R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고, 여기서 각 경우의 R^{L3b} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{L3b} 는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

L^4 는 결합 또는 임의로 치환된, 분지형 또는 비분지형 C_{1-6} 탄화수소 채이고;

각각의 R^{E1} , R^{E2} , 및 R^{E3} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-CN$, $-CH_2OR^{EE}$, $-CH_2N(R^{EE})_2$, $-CH_2SR^{EE}$, $-OR^{EE}$, $-N(R^{EE})_2$, $-Si(R^{EE})_3$, 또는 $-SR^{EE}$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EE} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{EE} 는 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는 R^{E1} 및 R^{E3} , 또는 R^{E2} 및 R^{E3} , 또는 R^{E1} 및 R^{E2} 는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^{E4} 는 이탈기이고;

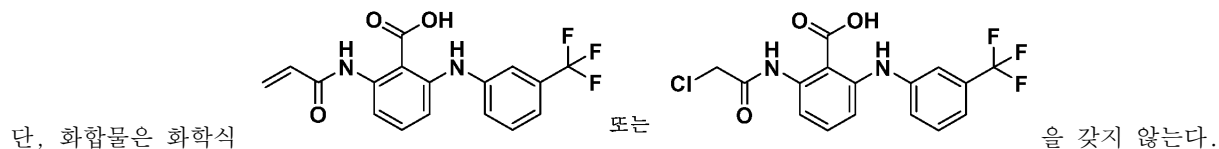
R^{E5} 는 할로젠이고;

R^{E6} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

각 경우의 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{E7} 이고, 여기서 R^{E7} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

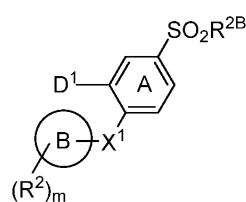
a는 1 또는 2이고;

각 경우의 z는 원자가가 허용하는 바에 따라 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;



청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 시클로헥실인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 페닐인 화합물.

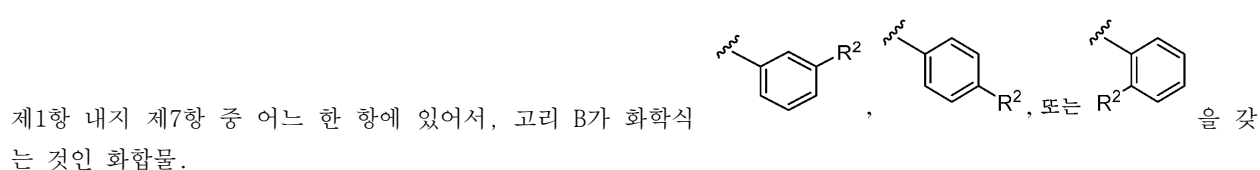
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 화합물.

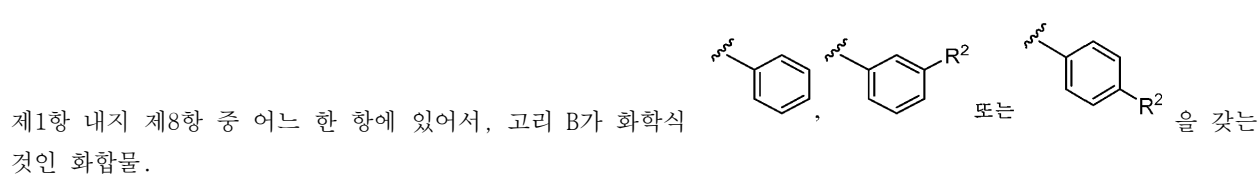
청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1인 화합물.

청구항 8



청구항 9



청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^2 가 임의로 치환된 알킬인 화합물.

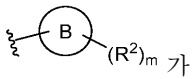
청구항 11

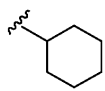
제10항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^2 가 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 12

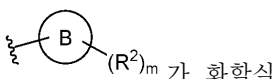
제10항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^2 가 $-CF_3$ 인 화합물.

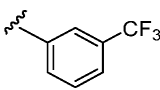
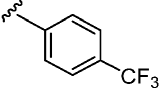
청구항 13

제1항 내지 제4항, 제6항, 제7항 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 모이어티 가

화학식 을 갖는 것인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제3항, 제5항 및 제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 모이어티 가 화학식

 또는 을 갖는 것인 화합물.

청구항 15

제1항 및 제3항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2B} 가 $-N(R^{c2})_2$ 이고, 각 경우의 R^{c2} 가 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴인 화합물.

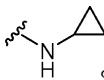
청구항 16

제15항에 있어서, R^{2B} 가 $-N(R^{c2})_2$ 이고, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 가 수소인 화합물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, R^{2B} 가 $-NH(R^{c2})$ 이고, 여기서 R^{c2} 가 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴인 화합물.

청구항 18

제1항 및 제3항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2B} 가 $-NHMe$ 또는 인 화합물.

청구항 19

제1항 및 제3항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2B} 가 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, R^{2B} 가 임의로 치환된 메틸인 화합물.

청구항 21

제2항에 있어서, R^{A1} 이 $-OR^{a2}$ 이고, R^{a2} 가 수소 또는 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 22

제2항 또는 제21항에 있어서, R^{A1} 이 $-OH$ 인 화합물.

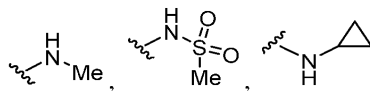
청구항 23

제2항에 있어서, R^{A1} 이 $-N(R^{a3})_2$ 이고, 여기서 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 이 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴, 또는 $-SO_2(R^{a4})$ 이고, R^{a4} 가 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴인 화합물.

청구항 24

제2항 또는 제23항에 있어서, R^{A1} 이 $-NH(R^{a3})$ 인 화합물.

청구항 25

제2항, 제23항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^{A1} 이  또는 $-NMe_2$ 인 화합물.

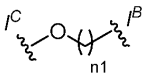
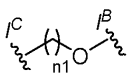
청구항 26

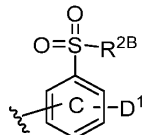
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 $-O-$ 인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 $-O(CR^d)_{1-6}-$ 이고, R^d 가 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 인 화합물.

청구항 28

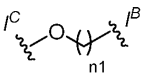
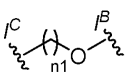
제27항에 있어서, X^1 이 화학식  또는  을 갖고;

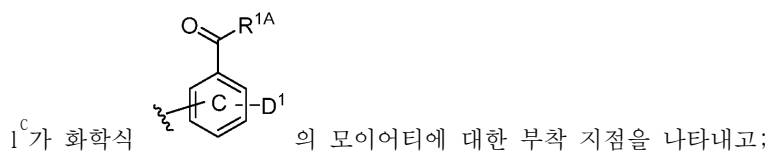
I^C 가 화학식  의 모이어티에 대한 부착 지점을 나타내고;

I^B 가 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고;

$n1$ 이 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6인 화합물.

청구항 29

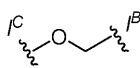
제27항에 있어서, X^1 이 화학식  또는  을 갖고;



I^B가 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고;

n1이 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6인 화합물.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, X¹이 화학식 을 갖는 것인 화합물.

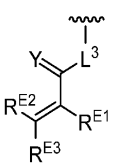
청구항 31

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, X¹이 -N(R^{da})-이고, R^{da}가 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬인 화합물.

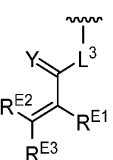
청구항 32

제30항에 있어서, X¹이 -NH-인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, D¹이 화학식  (i-1)을 갖는 것인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, D¹이 화학식  (i-1)을 갖고, 여기서:

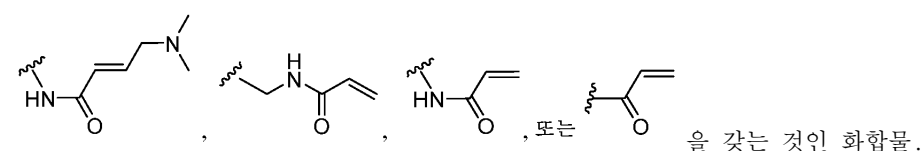
L³이 결합 또는 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고, 임의로 여기서 C₁₋₄ 알킬의 1 내지 2개의 탄소 단위가 -C=O-, -NR^{L3a}-, 또는 -NR^{L3a}C(=O)-로 대체되고;

R^{L3a}가 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 질소 보호기이고; Y가 O이고;

각각의 R^{E1}, R^{E2}, 및 R^{E3}이 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 알키닐인 화합물.

청구항 35

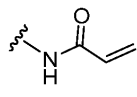
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, D¹이 화학식



청구항 36

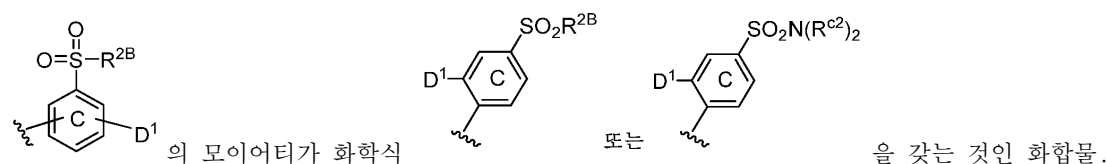
제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, D¹이 화학식  을 갖는 것인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, D¹이 화학식  을 갖는 것인 화합물.

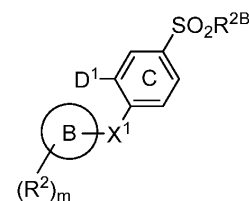
청구항 38

제1항, 제3항 내지 제20항, 제26항 내지 제28항 및 제30항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식



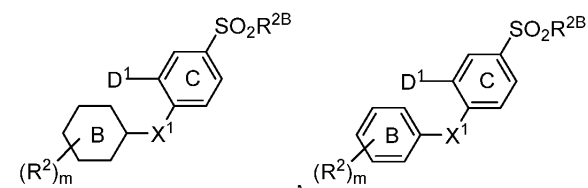
청구항 39

제1항, 제3항 내지 제20항, 제26항 내지 제28항 및 제30항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.



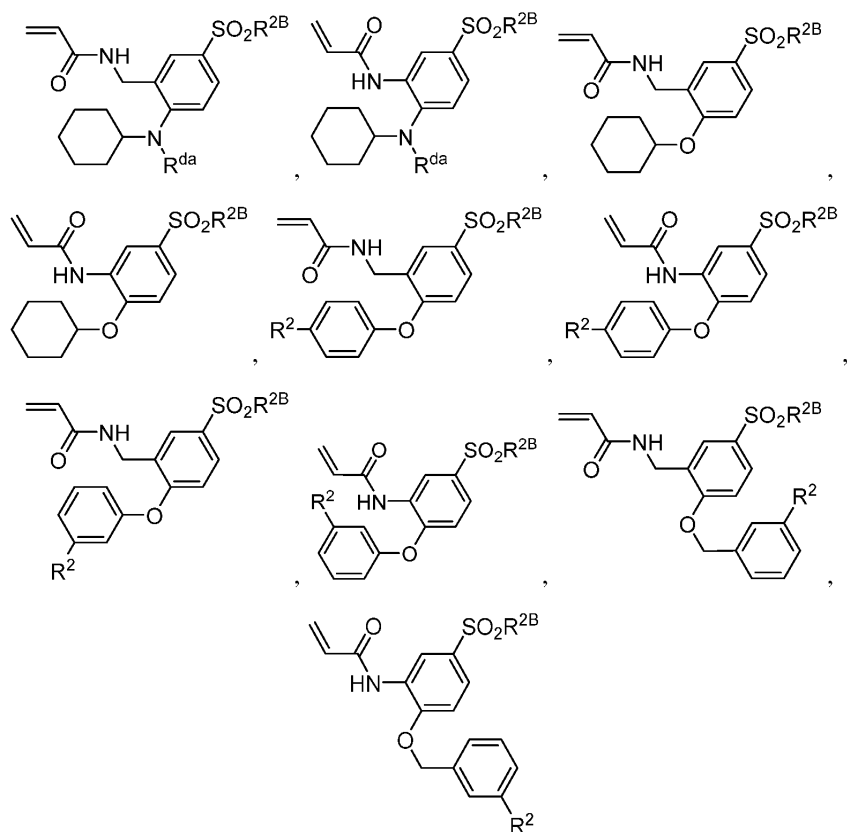
청구항 40

제1항, 제3항 내지 제20항, 제26항 내지 제28항 및 제30항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.



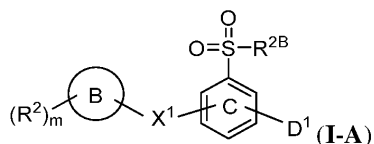
청구항 41

제1항, 제3항 내지 제20항, 제26항 내지 제28항 및 제30항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.



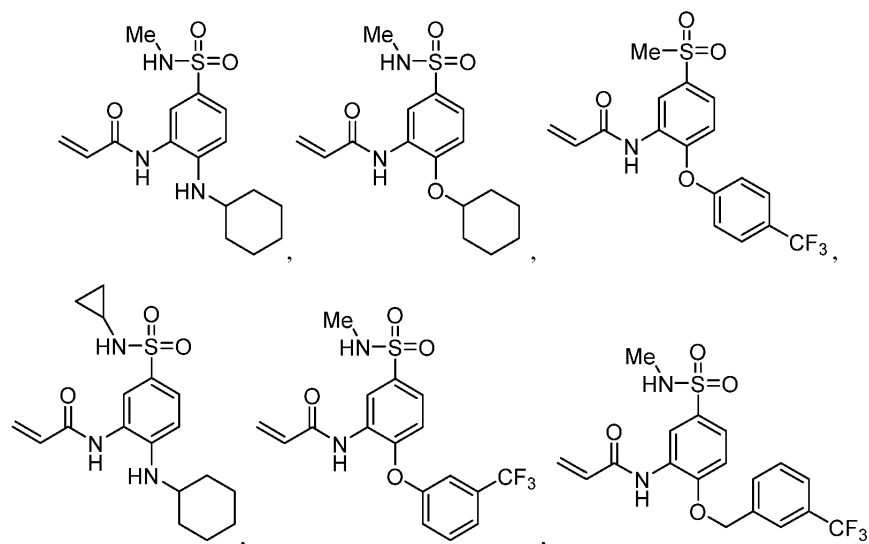
청구항 42

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



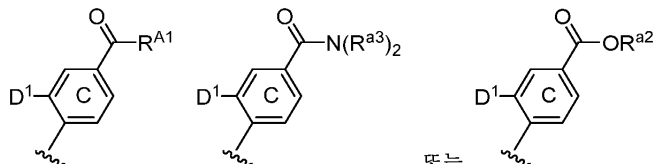
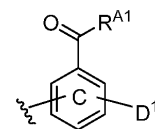
청구항 43

제1항, 제3항 내지 제20항, 제28항 및 제30항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물.



청구항 44

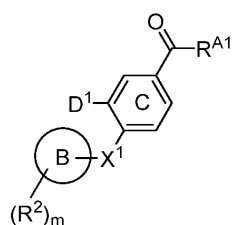
제2항 내지 제14항, 제20항 내지 제27항 및 제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식



의 모이어티가 화학식 , 또는 을 갖는 것인 화합물.

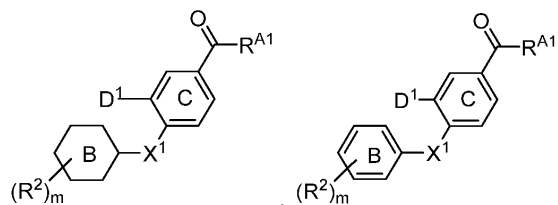
청구항 45

제2항 내지 제14항, 제20항 내지 제27항, 제29항 내지 제37항 및 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표시된 유도체 또는 전구약물.



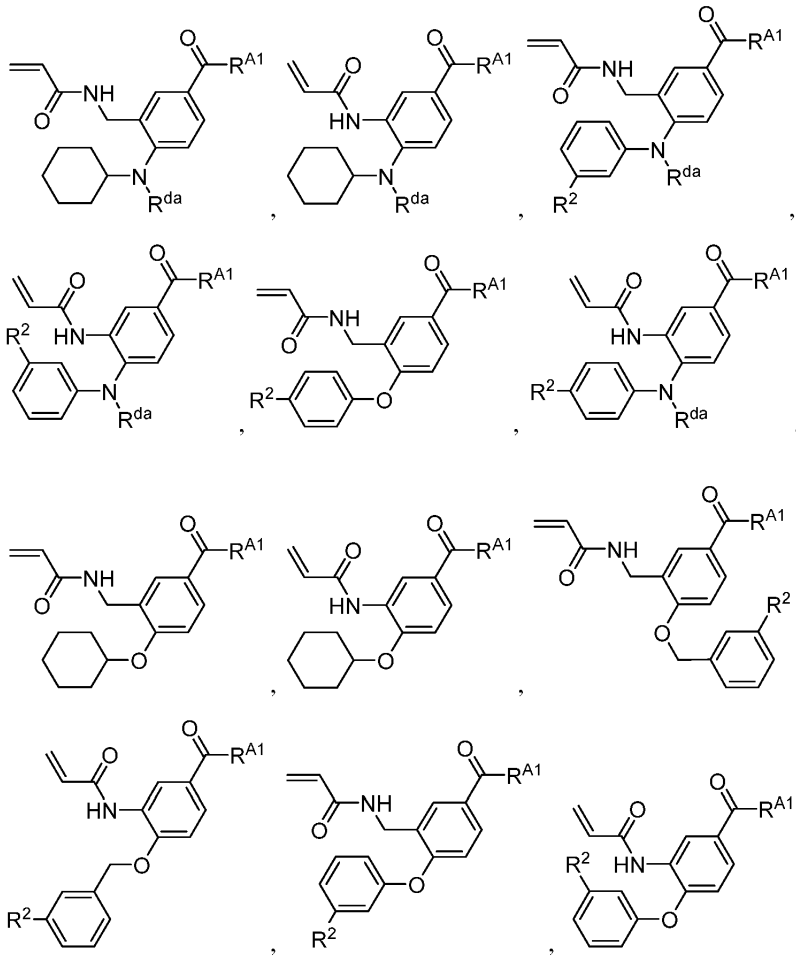
청구항 46

제2항 내지 제14항, 제20항 내지 제27항, 제29항 내지 제37항 및 제42항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표시된 유도체 또는 전구약물.



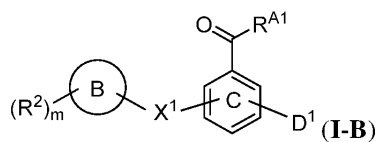
청구항 47

제2항 내지 제14항, 제20항 내지 제27항, 제29항 내지 제37항 및 제42항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표시된 유도체 또는 전구약물.



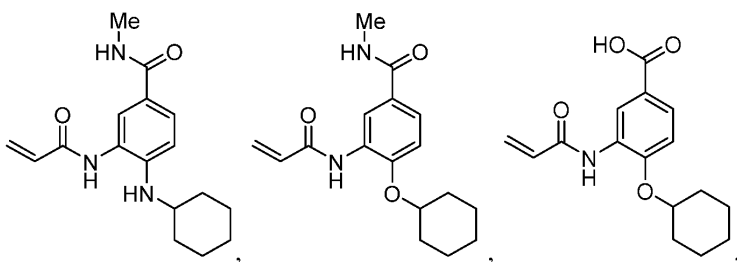
청구항 48

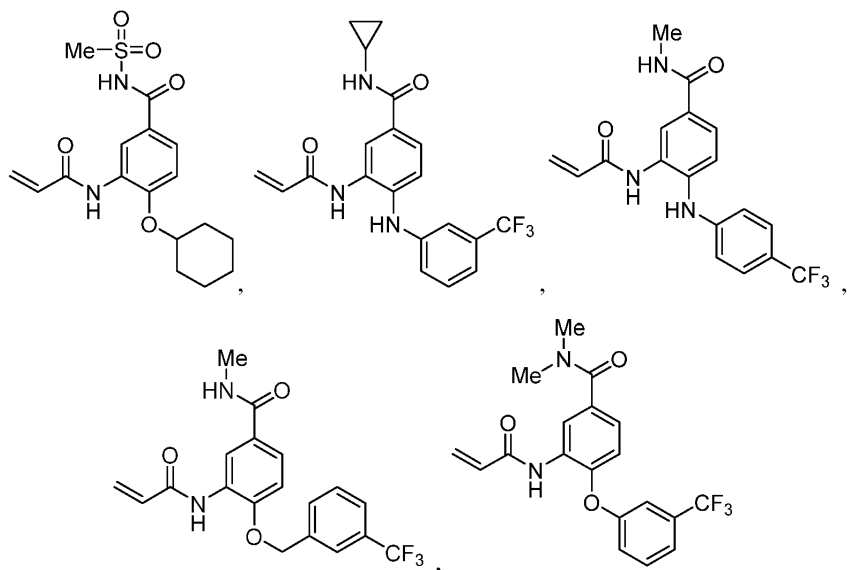
제2항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 49

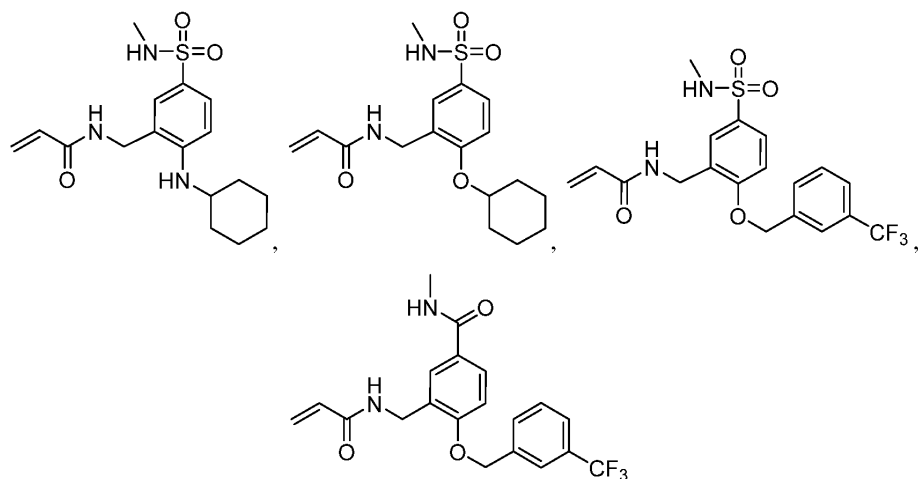
제2항 내지 제14항, 제20항 내지 제27항, 제29항 내지 제37항 및 제42항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물.





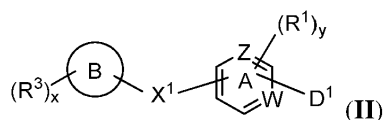
청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물.



청구항 51

하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물:



여기서:

고리 B는 시클로헥실 또는 페닐이고;

W는 원자가가 허용하는 바에 따라 $-C(R^a)=$ 또는 $-N=$ 이고; R^a 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이고;

Z는 원자가가 허용하는 바에 따라 $-C(R^b)=$ 또는 $-N=$ 이고; R^b 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이고;

단 W 및 Z 중 적어도 1개의 경우는 $-C(R^a)=$ 또는 $-C(R^b)=$ 이고;

각 경우의 R^1 은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이고;

각 경우의 R^3 은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이고;

여기서 R^{c1} 은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기이고;

여기서 각 경우의 R^{c2} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 경우의 R^{c2} 는 그의 개재 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

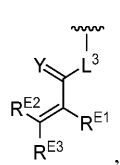
X^1 은 $-O-$, $-O(\text{알킬렌})-$, 알킬렌, $-S-$, $-SCH_2-$, $-N(R^{da})-$, 또는 $-N(R^{da})CH_2-$ 이고;

R^{da} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이고;

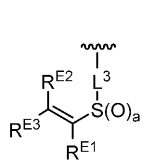
x는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고;

y는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

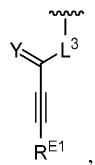
D^1 은 화학식 (i-1) 내지 (i-23), (i-26) 내지 (i-31), (i-34) 내지 (i-40), (i-42), 또는 (i-43) 중 어느 하나의 위헤드이고;



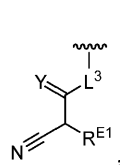
(i-1)



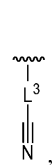
(i-2)



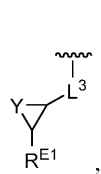
(i-3)



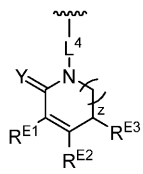
(i-4)



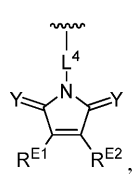
(i-5)



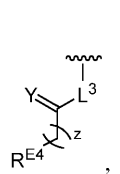
(i-6)



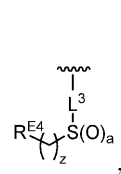
(i-7)



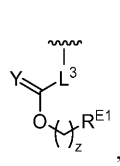
(i-8)



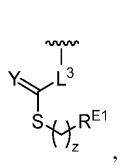
(i-9)



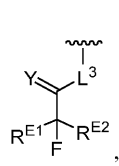
(i-10)



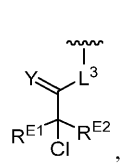
(i-11)



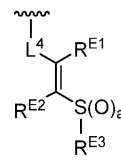
(i-12)



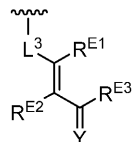
(i-13)



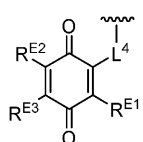
(i-14)



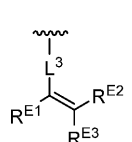
(i-15)



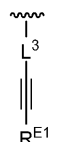
(i-16)



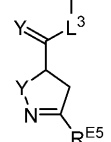
(i-17)



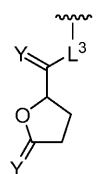
(i-18)



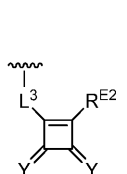
(i-19)



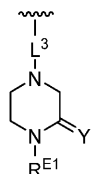
(i-20)



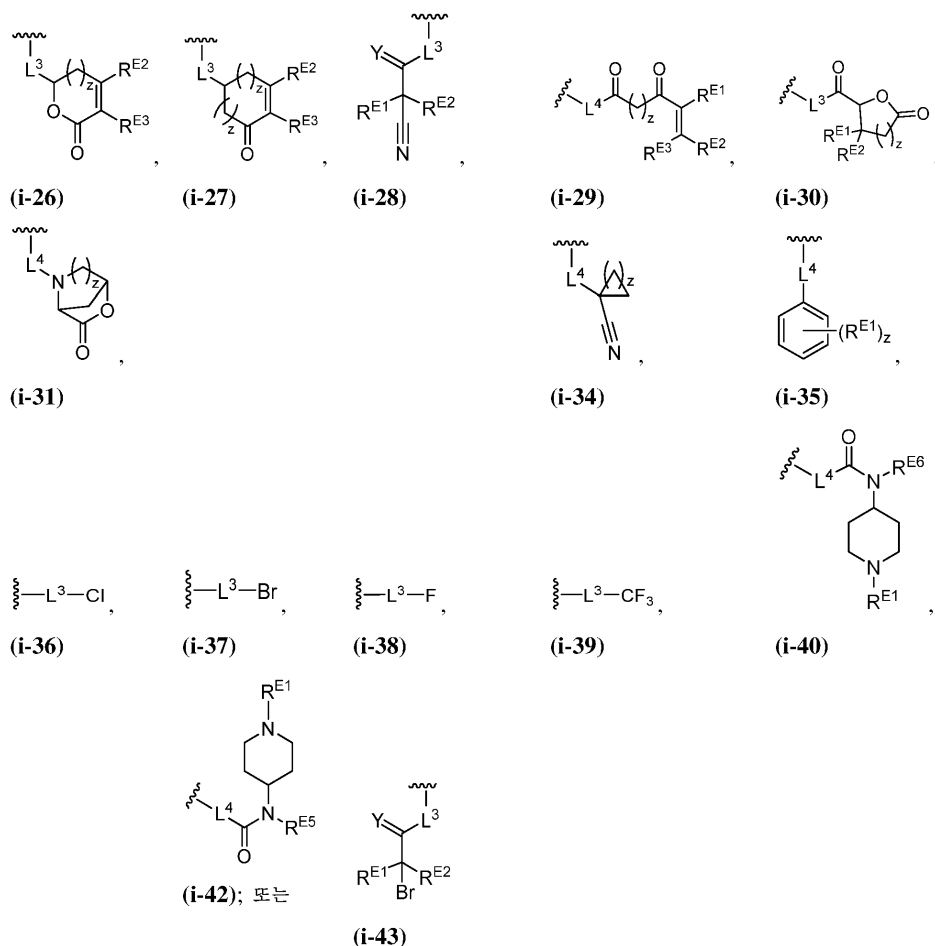
(i-21)



(i-22)



(i-23)



여기서:

L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 탄화수소쇄이고, 임의로 여기서 탄화수소쇄의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}-$, $-\text{SC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}-$, 트랜스- $\text{CR}^{\text{L}3\text{b}}=\text{CR}^{\text{L}3\text{b}}-$, 시스- $\text{CR}^{\text{L}3\text{b}}=\text{CR}^{\text{L}3\text{b}}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OS}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{OS}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}-$, 또는 $-\text{NR}^{\text{L}3\text{a}}\text{S}(=\text{O})_2-$ 로 대체되고, 여기서 $\text{R}^{\text{L}3\text{a}}$ 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고, 여기서 각 경우의 $\text{R}^{\text{L}3\text{b}}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 $\text{R}^{\text{L}3\text{b}}$ 기는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

L^4 는 결합 또는 임의로 치환된, 분지형 또는 비분지형 C_{1-6} 탄화수소쇄이고;

각각의 $\text{R}^{\text{E}1}$, $\text{R}^{\text{E}2}$, 및 $\text{R}^{\text{E}3}$ 은 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{\text{EE}}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{EE}})_2$, $-\text{CH}_2\text{SR}^{\text{EE}}$, $-\text{OR}^{\text{EE}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{EE}})_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{EE}})_3$, 또는 $-\text{SR}^{\text{EE}}$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EE} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{EE} 기는 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는 $\text{R}^{\text{E}1}$ 및 $\text{R}^{\text{E}3}$, 또는 $\text{R}^{\text{E}2}$ 및 $\text{R}^{\text{E}3}$, 또는 $\text{R}^{\text{E}1}$ 및 $\text{R}^{\text{E}2}$ 는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^{E4} 는 이탈기이고;

R^{E5} 는 할로겐이고;

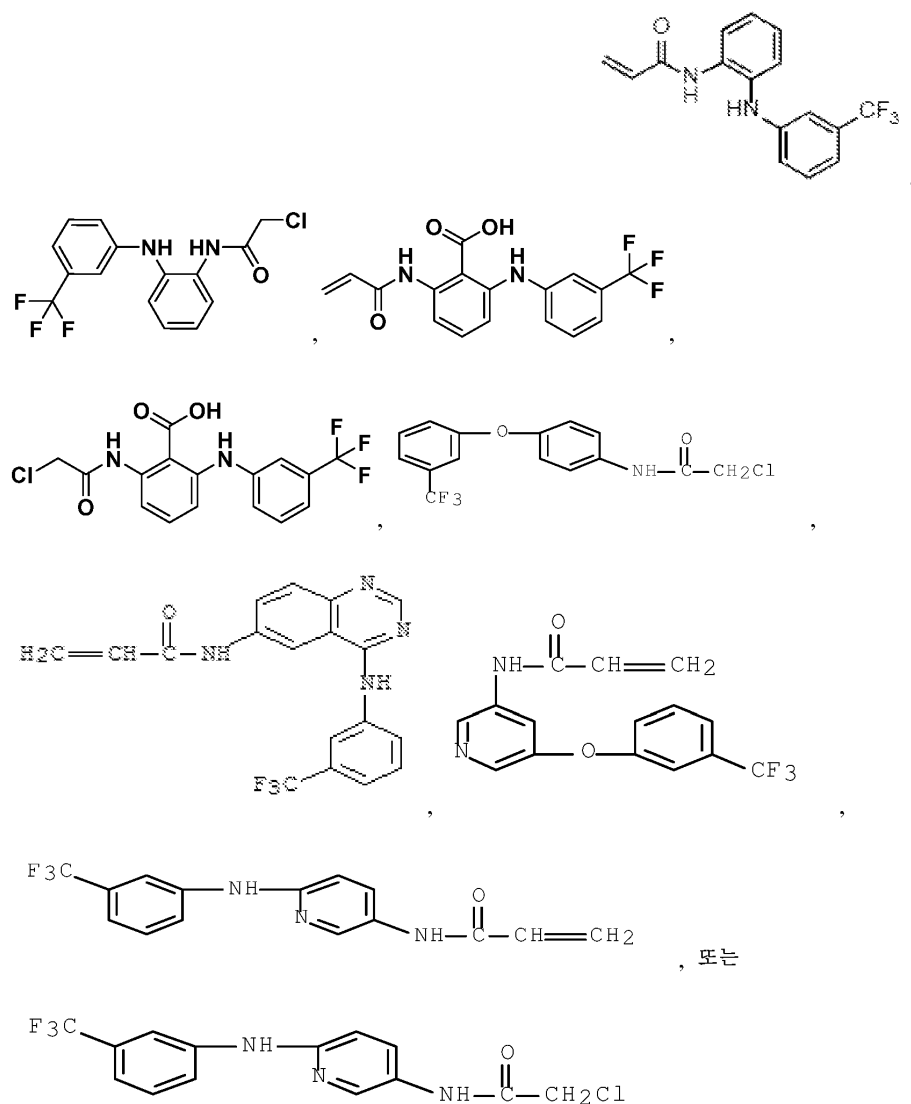
R^{E6} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

각 경우의 Y 는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{E7} 이고, 여기서 R^{E7} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

a 는 1 또는 2이고;

각 경우의 z 는 원자가가 허용하는 바에 따라 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

단, 화합물은 하기 화학식을 갖지 않는다.



청구항 52

제51항에 있어서, Z 가 $-CH=$ 인 화합물.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서, W 가 $-CH=$ 인 화합물.

청구항 54

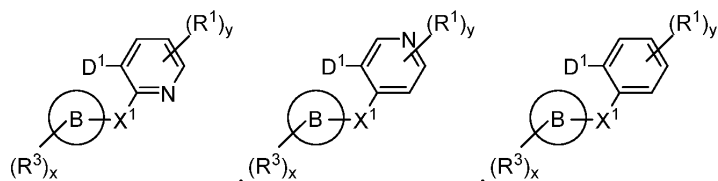
제51항 또는 제53항에 있어서, Z가 -N=인 화합물.

청구항 55

제51항, 제52항 및 제54항 중 어느 한 항에 있어서, W가 -N=인 화합물.

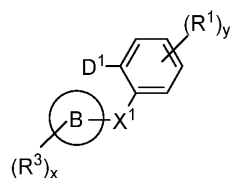
청구항 56

제51항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)가 하기 화학식을 갖는 것인 화합물, 또는 그의 제약 상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.



청구항 57

제51항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)가 하기 화학식을 갖는 것인 화합물, 또는 그의 제약 상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.



청구항 58

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 시클로헥실인 화합물.

청구항 59

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 페닐인 화합물.

청구항 60

제51항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, x가 0인 화합물.

청구항 61

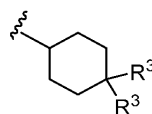
제51항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, x가 1인 화합물.

청구항 62

제51항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, x가 2인 화합물.

청구항 63

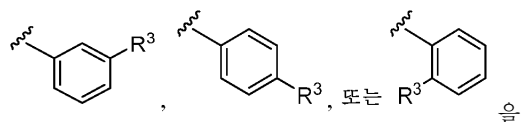
제51항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 화학식



을 갖는 것인 화합물.

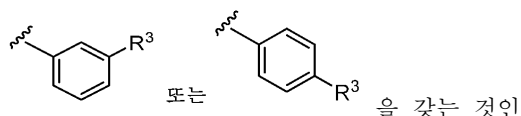
청구항 64

제51항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 화학식



청구항 65

제51항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 화학식



청구항 66

제51항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^3 이 할로젠인 화합물.

청구항 67

제51항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^3 이 -F인 화합물.

청구항 68

제51항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 69

제51항 내지 제65항 및 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^3 이 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 70

제51항 내지 제65항, 제68항 및 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^3 이 $-CF_3$ 인 화합물.

청구항 71

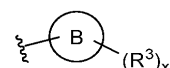
제51항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^3 이 임의로 치환된 카르보시클릴인 화합물.

청구항 72

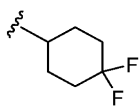
제51항 내지 제65항 및 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^3 이 임의로 치환된 C_{3-14} 카르보시클릴인 화합물.

청구항 73

제51항 내지 제58항, 제60항 내지 제63항, 제66항 및 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 모이어티



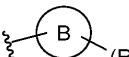
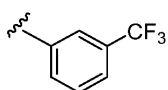
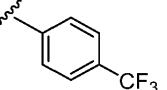
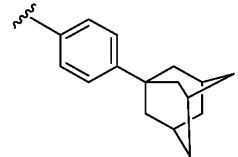
가 화학식



을 갖는 것인 화합물.

청구항 74

제51항 내지 제57항, 제59항 내지 제62항, 제64항, 제65항 및 제68항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 모

이어티  가 화학식 , , 또는  을 갖는 것인 화합물.

청구항 75

제51항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, y가 0인 화합물.

청구항 76

제51항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, y가 1인 화합물.

청구항 77

제51항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^1 이 할로젠인 화합물.

청구항 78

제51항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^1 이 -F인 화합물.

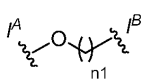
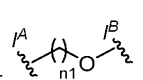
청구항 79

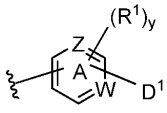
제51항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 -O-인 화합물.

청구항 80

제51항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 $-O(CR^d)_{1-6}-$ 이고, R^d 가 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 인 화합물.

청구항 81

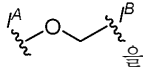
제51항 내지 제78항 및 제80항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 화학식  또는  을 갖고;

I^A 가 화학식  의 모이어티에 대한 부착 지점을 나타내고;

I^B 가 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고;

$n1$ 이 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6인 화합물.

청구항 82

제51항 내지 제78항, 제80항 및 제81항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 화학식  을 갖는 것인 화합물.

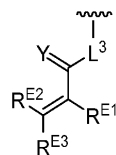
청구항 83

제51항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 $-N(R^{da})-$ 이고, R^{da} 가 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 84

제51항 내지 제78항 및 제83항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 $-NH-$ 인 화합물.

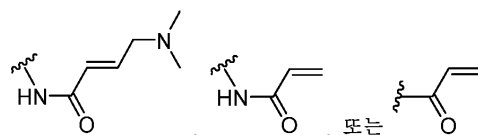
청구항 85



(i-1)

제51항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, D^1 이 화학식 (i-1) 을 갖는 것인 화합물.

청구항 86



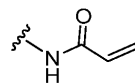
제51항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, D^1 이 화학식 을 갖는 것인 화합물.

청구항 87



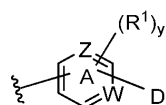
제51항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, D^1 이 화학식 을 갖는 것인 화합물.

청구항 88

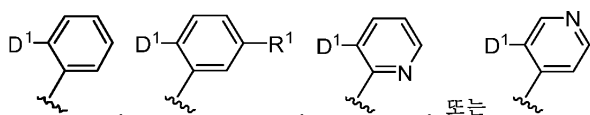


제51항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, D^1 이 화학식 을 갖는 것인 화합물.

청구항 89



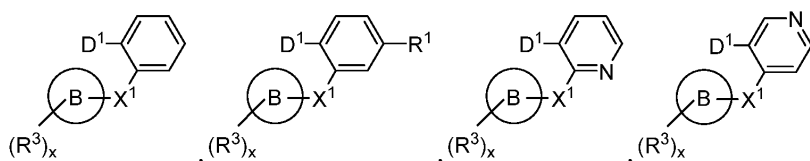
제51항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 의 모이어티가 화학식



을 갖는 것인 화합물.

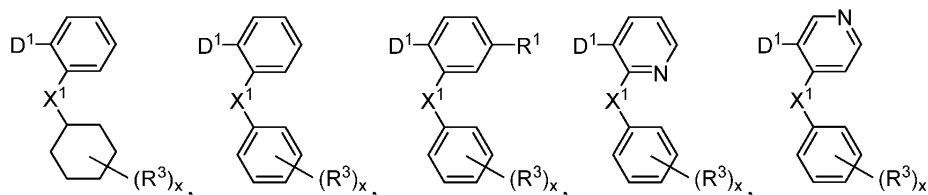
청구항 90

제51항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.



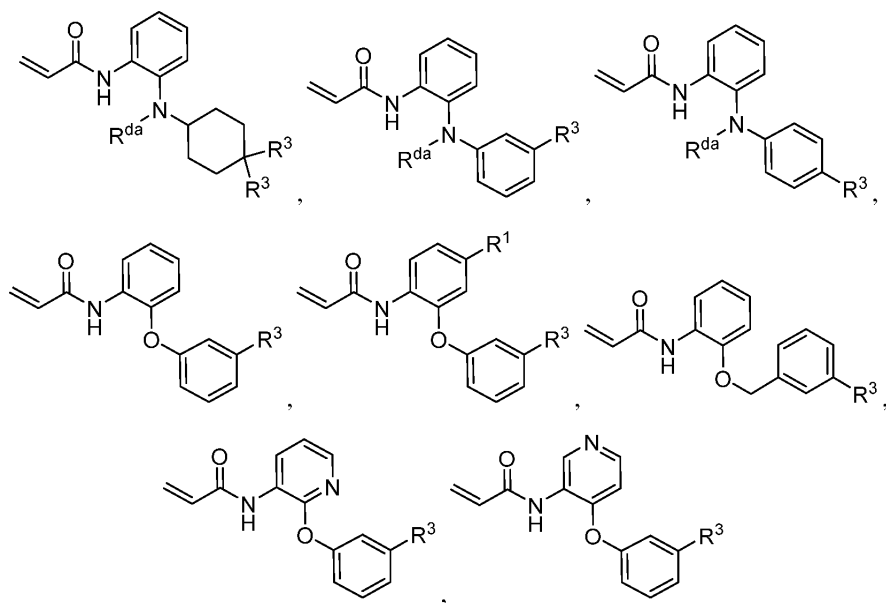
청구항 91

제51항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.



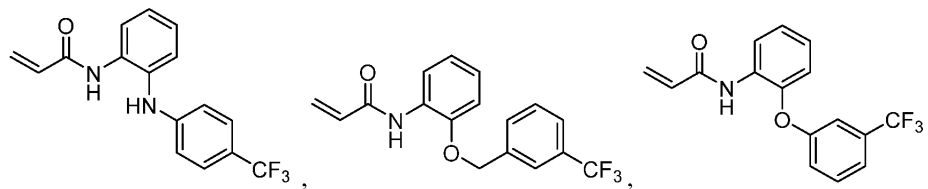
청구항 92

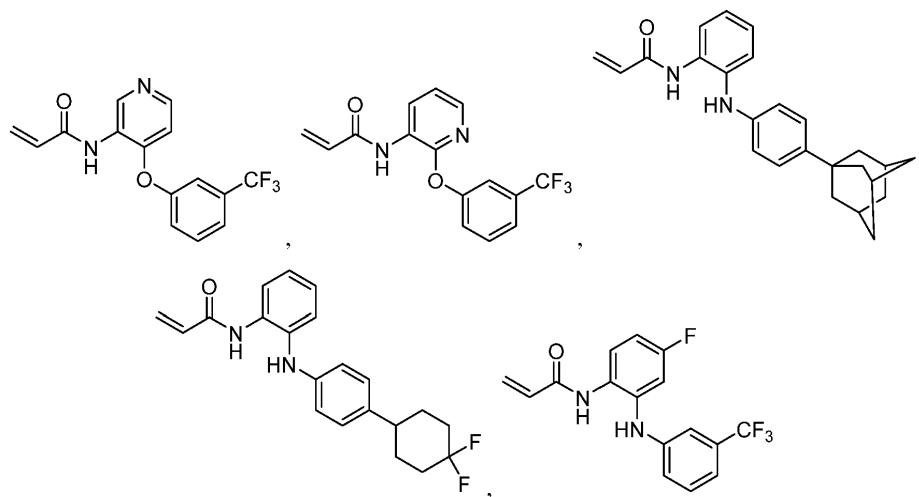
제51항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.



청구항 93

제51항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물.





청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 95

제94항에 있어서, 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 치료 유효량의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 96

증식성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 제94항 또는 제95항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 증식성 질환이 암인 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 암이 육종인 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 육종이 카포시 육종인 방법.

청구항 100

제97항에 있어서, 암이 폐암인 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 폐암이 비소세포 폐암인 방법.

청구항 102

제100항에 있어서, 폐암이 중피종인 방법.

청구항 103

제97항에 있어서, 암이 갑상선암인 방법.

청구항 104

제97항에 있어서, 암이 유방암인 방법.

청구항 105

제97항에 있어서, 암이 간암인 방법.

청구항 106

제97항에 있어서, 암이 전립선암인 방법.

청구항 107

제97항에 있어서, 암이 췌장암인 방법.

청구항 108

제97항에 있어서, 암이 결장직장암인 방법.

청구항 109

제97항에 있어서, 암이 난소암인 방법.

청구항 110

제97항에 있어서, 암이 피부암인 방법.

청구항 111

제97항에 있어서, 암이 식도암인 방법.

청구항 112

제97항에 있어서, 암이 암종인 방법.

청구항 113

제97항에 있어서, 암이 난관 암종인 방법.

청구항 114

제97항에 있어서, 암이 EGFR 또는 MEK의 억제제에 대해 저항성인 방법.

청구항 115

제96항에 있어서, 증식성 질환이 염증성 질환인 방법.

청구항 116

제115항에 있어서, 염증성 질환이 섬유증인 방법.

청구항 117

제96항에 있어서, 증식성 질환이 자가면역 질환인 방법.

청구항 118

제117항에 있어서, 자가면역 질환이 경화증인 방법.

청구항 119

전사 인자의 억제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물, 또는

그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 제94항 또는 제95항의 제약 조성물을 투여하는 것

을 포함하는, 상기 대상체에서 전사 인자를 억제하는 방법.

청구항 120

생물학적 샘플을 유효량의 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 제94항 또는 제95항의 제약 조성물과 접촉시키는 것

을 포함하는, 생물학적 샘플에서 전사 인자를 억제하는 방법.

청구항 121

유전자의 전사의 억제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 제94항 또는 제95항의 제약 조성물을 투여하는 것

을 포함하는, 상기 대상체에서 유전자의 전사를 억제하는 방법.

청구항 122

생물학적 샘플을 유효량의 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 제94항 또는 제95항의 제약 조성물과 접촉시키는 것

을 포함하는, 생물학적 샘플에서 유전자의 전사를 억제하는 방법.

청구항 123

제121항 또는 제122항에 있어서, 유전자가 전사 인자에 의해 제어 또는 조절되는 것인 방법.

청구항 124

제119항, 제120항 및 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 전사 인자가 TEAD1, TEAD2, TEAD3 또는 TEAD4인 방법.

청구항 125

제124항에 있어서, 전사 인자가 TEAD1인 방법.

청구항 126

제124항에 있어서, 전사 인자가 TEAD2인 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 화합물이 TEAD2에 공유 결합할 수 있는 것인 방법.

청구항 128

제126항 또는 제127항에 있어서, 화합물이 TEAD2의 시스템인 잔기에 공유 결합할 수 있는 것인 방법.

청구항 129

제124항에 있어서, 전사 인자가 TEAD4인 방법.

청구항 130

제119항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 TEAD 패밀리 전사 인자의 YAP/TAZ 도메인에 결합할 수 있는 것인 방법.

청구항 131

제120항 또는 제122항에 있어서, 생물학적 샘플이 조직 또는 세포인 방법.

청구항 132

질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하기 위한, 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 제94항 또는 제95항의 제약 조성물의 용도.

청구항 133

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 제약 조성물.

청구항 134

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 제94항 또는 제95항의 제약 조성물; 및

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 제약 조성물을 대상체에게 투여하거나 또는 생물학적 샘플과 접촉시키는 것에 대한 지침서

를 포함하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2019년 12월 24일에 출원된 미국 가출원 U.S.S.N. 62/953,381을 35 U.S.C. § 119 (e) 하에 우선권 주장하며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003]

히포(Hippo) 신호전달 경로는 기관 크기 제어 및 종양 억제에서 주요 역할을 한다. YAP 및 전사 증진 회합 도메인(transcriptional enhanced associate domain, TEAD)은 히포 신호전달 경로의 주요 이펙터이다. 신호 전달은 코어 키나제 캐스케이드를 수반하며, 이는 YAP (Yes1-연관 단백질)/TAZ (PDZ-결합 모티프를 갖는 전사 공-활성화제) 인산화로 이어진다. 생리학적 또는 병리학적 불활성화는 탈인산화 및 핵 축적으로 이어진다. 핵 YAP/TAZ는 TEAD에 결합하여 표적 유전자 발현을 매개한다. TEAD-YAP 복합체는 많은 암 (예를 들어, 육종, 폐암, 갑상선암, 피부암, 난소암, 결장직장암, 전립선암, 췌장암, 식도암, 간암, 유방암)에서 기관 발생 및 종양원성 인자의 증폭을 조절한다. 히포 신호전달 경로에서의 여러 유전자는 종양 억제자로서 확인되었고, 이들 유전자에서의 돌연변이는 다양한 인간 암과 연관되었다. 추가로, 상승된 YAP 수준은 특정 인간 암과 연관되었다.

[0004]

시스테인 잔기에의 지방산 팔미테이트의 부착은 단백질 트래픽킹, 막 국재화 및 신호전달 활성을 조절한다. TEAD 전사 인자는 내인성 팔미토일화 효소-유사 활성을 보유하고, 자가팔미토일화를 겪는 것으로 밝혀졌다. TEAD 전사 인자는 히포 경로 이펙터 YAP에 대한 정규 파트너로서의 역할을 하며, 이는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)-돌연변이체 NSCLC에서의 EGFR 티로신 키나제 억제제 (TKI)에 대한 저항성을 비롯한 여러 상황에서 표적화 요법에 대한 저항성과 연관되었다 (문헌 [Chaib et al., 2017; Hsu et al., 2016]). EGFR 티로신 키나제 억제제 (TKI)는 진행성 EGFR 돌연변이체 비소세포 폐암 (NSCLC)을 갖는 환자에 대한 표준 관리이다 (문헌 [Mok et al., 2009; Rosell et al., 2012; Soria et al., 2018]). 그러나, 수개월 내지 수년 내에 획득 저항성 메카니즘이 불가피하게 발달하여 EGFR 억제제 치료의 임상 효능을 제한한다 (문헌 [Cortot and Jaenne, 2014]). 대부분의 경우, EGFR-표적화 요법에 대한 약물 저항성은 극적인 초기 임상 반응 후 이어지는 비-증식성 최소 잔류 질환 (MRD) 또는 휴면 상태에서의 연장된 시간에 발생하며, 약물 저항성 종양의 후속적인 점진적 출현 및 성

장을 동반한다. 선행 전임상 연구는, EGFR TKI 치료 후 EGFR 돌연변이체 종양 세포가 환자에서 휴면을 연상시키는 약물 저항성 상태로 진입하여 세포가 아포토시스를 회피하고 약물 치료 하에 생존하게 할 수 있음을 시사한다 (문헌 [Hata et al., 2016; Sharma et al., 2010]). 시간 경과에 따라, 약물 저항성 세포는 돌연변이 또는 비-돌연변이 메커니즘을 통해 약물 저항성을 획득할 수 있다 (문헌 [Hata et al., 2016]). 이러한 상태의 확립이 대체로 확률적이고 대부분 후성적 메커니즘에 의해 지시되는 것으로 제안되었지만 (문헌 [Guler et al., 2017; Sharma et al., 2010]), 암 세포가 약물 치료에 반응하여 초기 아포토시스를 어떻게 회피하는지 - 약물 내성 상태로 진입하기 위한 절대적 요건 - 또는 약물 치료의 존재 하에 어떻게 저항성을 유지하는지의 메커니즘적 기초는 잘 이해되지 않는다.

[0005] 이전의 연구는 EGFR-돌연변이체 세포의 EGFR TKI 처리 후 지속적인 EGFR 억제에도 불구하고, ERK 1/2의 재활성화가 단지 수일 내에 발생한다는 것을 입증하였다 (문헌 [Ercan et al., 2012; Tricker et al., 2015]). MEK의 병용 억제는 ERK 1/2의 재활성화를 효과적으로 방지하고, 보다 큰 초기 아포토시스 반응을 유발하고, 단일 작용제 EGFR 억제제보다 시험관내 및 생체내에서 보다 지속적인 종양 제어를 유도한다 (문헌 [Ercan et al., 2012; Tricker et al., 2015]). EGFR (오시메르티닙) 및 MEK (셀루메티닙) 억제제 조합은 선행 EGFR TKI에 대해 내성인 환자에서 연구되었고, 또한 II상 임상 시험에서 진행성 EGFR-돌연변이체 NSCLC에 대한 초기 요법으로서 평가 하에 있다 (NCT03392246; 문헌 [Ramalingam et al., 2019]). 그러나, 이러한 조합으로도, 획득 저항성은 EGFR/MEK 억제의 우회를 통해, 또는 EGFR 하류 신호전달의 재활성화를 수반하지 않는 미지의 메커니즘에 의해 여전히 발생한다 (문헌 [Tricker et al., 2015]). 발생, 세포 성장 및 증식, 조직 항상성, 및 재생에서의 전사 인자 TEAD, YAP, 및 TEAD-YAP 복합체의 주요 조절 기능으로 인해, 이들 전사 인자와 연관된 다양한 질환의 치료에서 연구 도구 및 또한 치료제로서 사용하기 위한 선택적 조정제 (예를 들어, 선택적 억제제)를 포함한 이들 전사 인자의 활성의 조정제 (예를 들어, TEAD, YAP)를 개발하는 것이 중요하다. 전사 인자 TEAD, YAP, EGFR, 및/또는 MEK의 조정제를 사용하는 조합 요법을 통해 특정 항증식제에 저항성일 수 있는 이들 전사 인자 (예를 들어, TEAD, YAP)와 연관된 증식성 질환 (예를 들어, EGFR 및/또는 MEK의 억제제에 대해 저항성인 암)을 치료하기 위한 치료제를 개발하는 것이 또한 중요하다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 부분적으로 암, 예를 들어 폐암 (예를 들어, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)-돌연변이체 비소세포 폐암 (NSCLC))의 EGFR 티로신 키나제 억제제 (TKI) 치료 후를 포함한 종양유전자-표적화 요법 후에 발생하는 종양 휴면을 근절시키는 것이 매력적인 치료 전략이라는 발견에 기초한다. 그러나, 종양 휴면의 확립을 통제하는 메커니즘은 잘 이해되지 않는다. 조합 EGFR/MEK 억제제에 의한 EGFR TKI 처리 후의 ERK1/2 재활성화의 차단, 광범위한 후성적 재형성 및 높은 YAP/TEAD 활성을 특징으로 하는 노쇠-유사 휴면 상태에 진입함으로써 생존하는 세포를 밝혀내는 것으로 최근에 관찰되었다. YAP/TEAD는 상피-중간엽 이행 (EMT) 프로그램을 촉발하고, EMT 전사 인자 SLUG에 관여하여 프로-아포토시스 BMF를 직접 억제하여, 약물-유도된 아포토시스를 제한한다. YAP 또는 TEAD의 약리학적 공동-억제, 또는 YAP1의 유전자 결실은 모두 EGFR/MEK 억제제-유도된 아포토시스를 증진시킴으로써 휴면 세포를 고갈시킨다. 따라서, YAP 활성화는 EGFR 신호전달의 만성 부재 하에 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포의 생존을 촉진할 수 있다. 예를 들어, TEAD 및/또는 YAP를 억제함으로써 이러한 생존 세포 집단을 근절시키는 것이 표적화된 요법의 효능을 증진시키며, 이는 궁극적으로 암 환자에서 장기간의 치료 반응으로 이어질 수 있다.

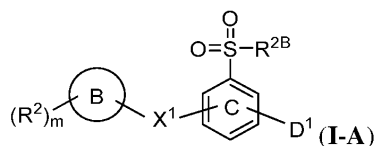
[0007] 화학식 (I-A), (I-B), 및 (II)의 TEAD 억제제 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체, 및 전구약물, 및 그의 혼합물이 본원에 기재된다.

[0008] 화학식 (I-A), (I-B), 및 (II)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체, 전구약물, 및 조성물은 생물학적 샘플 또는 대상체에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 활성을 억제할 수 있다. 특정 실시양태에서, 전사 인자는 전사 증진 회합 도메인 (TEAD)이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물은 다른 TEAD에 비해 특정 TEAD (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 대해 선택적이다. 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 억제를 연구하기 위해 본 발명의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체, 전구약물 및 조성물을 사용하는 방법이 본원에 기재된다. 본원에 기재된 본 발명의 화합물은 또한 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 과다발현 및/또는 이상 (예를 들어, 증가되거나 원치 않는) 활성과 연관된 질환의 예방

및/또는 치료를 위한 치료제로서 사용될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 질환 또는 상태의 치료 및/또는 예방, 예를 들어 질환 (예를 들어, 증식성 질환 (예를 들어, 암, 양성 신생물), 염증성 질환 (예를 들어, 섬유증), 자가면역 질환 (예를 들어, 경화증))의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환 또는 상태를 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있다. 본원에 기재된 질환 (예를 들어, 증식성 질환 (예를 들어, 암, 양성 신생물, 예를 들어 또 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조절제에 대해 저항성인 암)), 염증성 질환 (예를 들어, 섬유증), 자가면역 질환 (예를 들어, 경화증))을 치료 및/또는 예방하기 위해, 본원에 기재된 화합물은 대상체 및/또는 생물학적 샘플에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)를 억제하기 위해서 및 대상체 및/또는 생물학적 샘플에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하기 위해서 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조절제와 조합하여 임의로 투여될 수 있다. 본원에 기재된 화합물을 포함하는 용도, 제약 조성물 및 키트가 또한 제공된다.

[0009]

한 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I-A)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 및 전구약물을 제공한다:



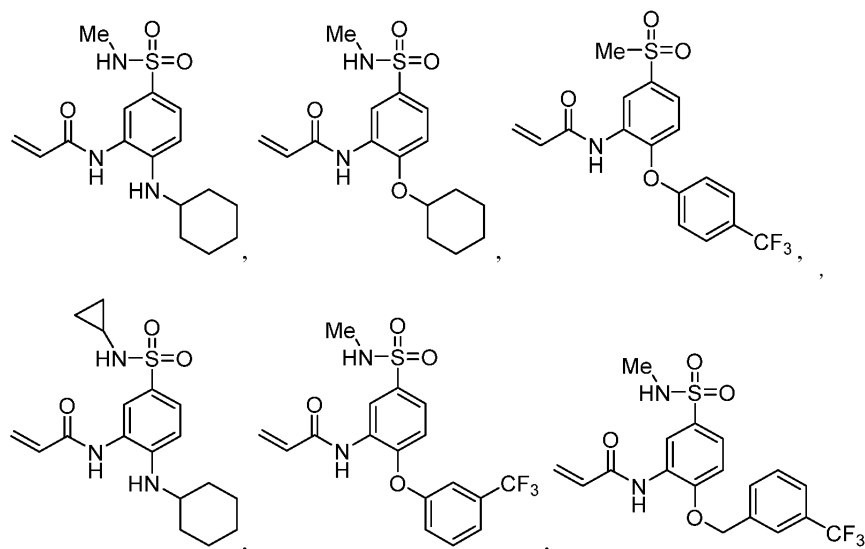
[0010]

[0011]

여기서 R^2 , R^{2B} , X^1 , 고리 B, m 및 D^1 은 본원에 정의된 바와 같다. D^1 은 일부 실시양태에서 TEAD (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 결합하는 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 TEAD, 예를 들어 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4에 비-공유 결합한다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 TEAD, 예를 들어 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4에 공유 결합한다.

[0012]

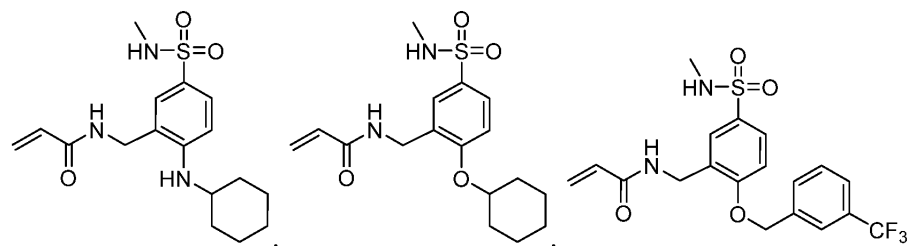
화학식 (I-A)의 예시적인 화합물은



및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 및 전구약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0013]

화학식 (I-A)의 예시적인 화합물은

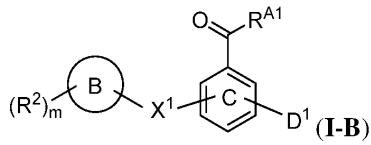


및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 및 전구약물을 포

함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0014]

한 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I-B)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 및 전구약물을 제공한다:



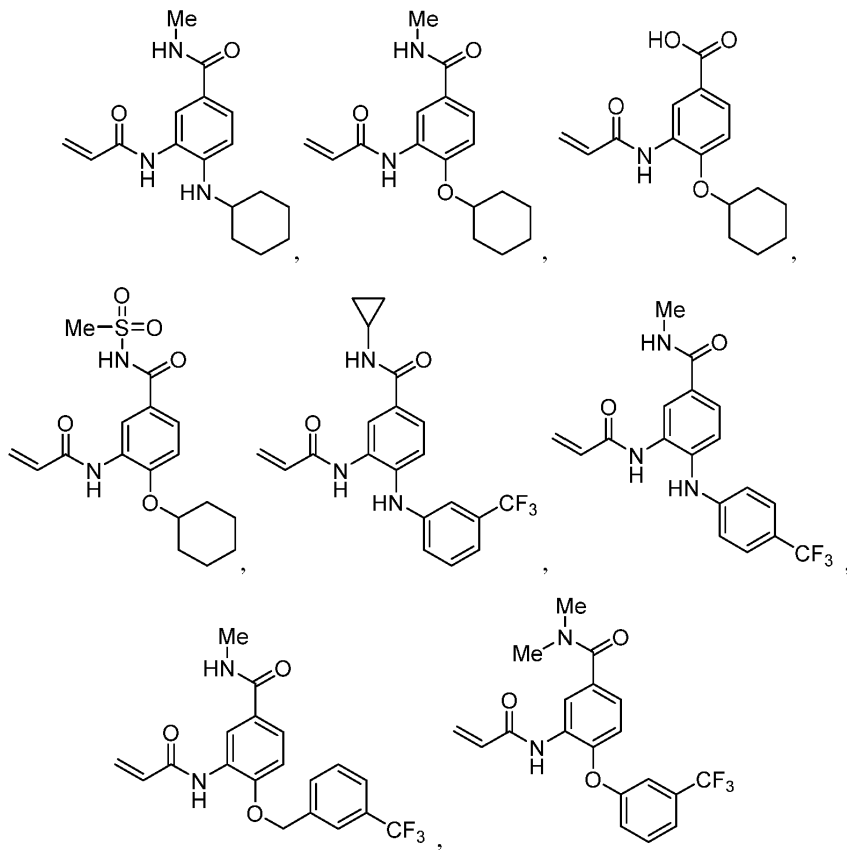
[0015]

[0016]

여기서 R^2 , R^{A1} , X^1 , 고리 B, m , 및 D^1 은 본원에 정의된 바와 같다. D^1 은 일부 실시양태에서 TEAD (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 결합하는 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 TEAD, 예를 들어 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4에 비-공유 결합한다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 TEAD, 예를 들어 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4에 공유 결합한다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 TEAD, 예를 들어 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4에 비-공유 결합한다.

[0017]

화학식 (I-B)의 예시적인 화합물은

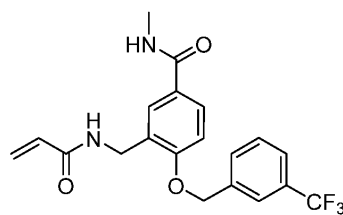


[0018]

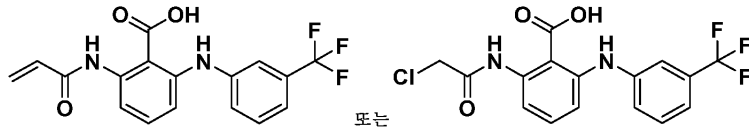
, 및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 및 전구약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0019]

화학식 (I-B)의 예시적인 화합물은, 및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 및 전구약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

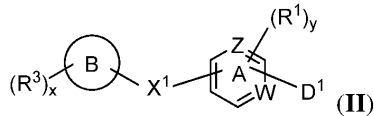


[0020] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식을 갖지 않는다:



[0021]

[0022] 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 및 전구약물을 제공한다:



[0023]

[0024] 여기서 R^1 , R^2 , X^1 , 고리 B, W, Z, x, y, 및 D^1 은 본원에 정의된 바와 같다. D^1 은 일부 실시양태에서 TEAD (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 결합하는 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 TEAD, 예를 들어 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4에 비-공유 결합한다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 TEAD, 예를 들어 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4에 공유 결합한다.

[0025]

화학식	(II)의	예시적인	화합물은

, 및 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 및 전구약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0026]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물, 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 치료 또는 예방 유효량의 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 제약 조성물은 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료 및/또는 예방하거나, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하거나, 또는 대상체 및/또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 데 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 암 (예를 들어, 육종, 폐암, 갑상선암, 유방암, 간암, 췌장암, 위암, 난소암, 결장암, 결장직장암, 피부암, 식도암; 암종)이다. 특정 실시양태에서, 암은 육종 (예를 들어, 카포시 육종)이다. 특정 실시양태에서, 암은 암종이다. 특정 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암, 중피종)이다. 특정 실시양태에서, 암은 히포 신호전

달 경로의 유전자에서 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 암은 EGFR에서의 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 암은 MEK에서의 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 암은 EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암이다. 특정 실시양태에서, 암은 특정 항증식제에 대해 저항성이다 (예를 들어, EGFR 및/또는 MEK의 억제제에 대해 저항성인 암). 특정 실시양태에서, 암은 EGFR의 억제제 (예를 들어, 오시메르티닙) 및/또는 MEK의 억제제 (예를 들어, 트라메티닙)에 대해 저항성이다. 특정 실시양태에서, 암은 티로신 키나제 억제제 (TKI)에 대해 저항성이다. 특정 실시양태에서, 질환은 염증성 질환 (예를 들어, 섬유증)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 자가면역 질환 (예를 들어, 경화증)이다.

[0027] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물을 사용하여 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)을 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 기재되며, 이는 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 임의로 투여될 수 있다. 치료될 수 있는 예시적인 증식성 질환은 TEAD의 과다발현 또는 증가된 활성과 연관된 질환, 예를 들어 증식성 질환, 예컨대 암, 또는 또 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제 (예를 들어, 억제제)에 대해 저항성인 암을 포함한다. 특정 실시양태에서, 암은 육종, 폐암, 갑상선암, 유방암, 간암, 췌장암, 위암, 난소암, 결장암, 결장직장암, 피부암, 식도암; 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암, 중피종)이다. 특정 실시양태에서, 암은 육종 (예를 들어, 카포시 육종)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 염증성 질환 (예를 들어, 섬유증)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 자가면역 질환 (예를 들어, 경화증)이다.

[0028] 또 다른 측면은 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직)에서 본원에 기재된 화합물을 사용하여 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이며, 이는 임의로 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 투여될 수 있다. 또 다른 측면에서, 대상체에서 본원에 기재된 화합물을 사용하여 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 방법이 본원에 기재된다. 특정 실시양태에서, 방법은 TEAD (예를 들어, TEAD2)의 억제를 수반한다. 또 다른 측면은 본원에 기재된 화합물을 사용하여 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4))에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 방법에 관한 것이며, 이는 임의로 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0029] 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법이 본원에 기재되며, 이는 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 임의로 조합하여 투여될 수 있다. 또한, 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)을 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 방법이 기재되며, 이는 임의로 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상체에게 추가의 제약 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)을 추가의 제약 작용제 (예를 들어, 항증식제)와 접촉시키는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 또 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 전사 억제제 (예를 들어, EGFR 및/또는 MEK의 억제제)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 키나제 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC))을 치료하기 위한 작용제이다.

[0030] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I-A), (I-B) 및 (II)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 전구약물 및 조성물을 제공하며, 이는 임의로 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 투여될 수 있다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체 및/또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하거나 또는 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4))에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 데 사용하기 위한, 화학식 (I-A), (I-B) 및 (II)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 전구약물 및 조성물을 제공하며, 이는 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 임의로 투여될 수 있다.

[0031] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물을 갖는 용기를 포함하는

키트에 관한 것이다. 본원에 기재된 키트는 단일 용량 또는 다중 용량의 화합물 또는 제약 조성물을 포함할 수 있다. 키트는 본 개시내용의 방법에 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트는 화합물 또는 제약 조성물의 사용에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 키트는 또한 규제 기관, 예컨대 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 요구되는 바와 같은 정보 (예를 들어, 처방 정보)를 포함할 수 있다.

[0032] 본 발명의 하나 이상의 실시양태의 세부사항이 본원에 제시된다. 본 발명의 다른 특색, 목적 및 이점은 상세한 설명, 실시예, 도면 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

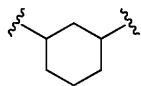
[0033] <정의>

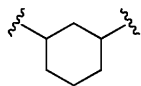
[0034] 구체적 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화학 원소는 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]의 표지 안쪽의 원소 주기율표, CAS 버전에 따라 확인되고, 구체적 관능기는 일반적으로 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리, 뿐만 아니라 구체적 관능성 모이여티 및 반응성은 문헌 [Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다. 본 개시내용은 본원에 기재된 치환기의 예시적인 목록에 의해 어떠한 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0035] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체 이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 비롯한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 추가로 본원에 기재된 화합물을 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별 이성질체로서, 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 포괄한다.

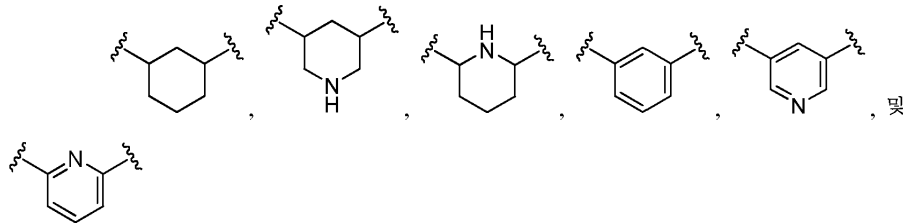
[0036] 값의 범위가 열거되는 경우, 이는 범위 내의 각각의 값 및 하위-범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₆"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, 및 C₅₋₆을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0037] "탄화수소쇄"는 치환 또는 비치환된 2가 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 지칭한다. 탄화수소쇄는 각각의 마디 ("탄소 단위")가 탄화수소쇄의 2개의 라디칼 사이에 적어도 1개의 탄소 원자를 포함하는 적어도 1개의쇄; (2) 임의로 탄소 원자의쇄(들) 상의 1개 이상의 수소 원자; 및 (3) 임의로 탄소 원자의쇄(들) 상의 1개 이상의 치환기 (수소가 아닌 "비-쇄 치환기")를 포함한다. 탄소 원자의쇄는 연속적으로 연결된 탄소 원자 ("쇄원자")로 이루어지고, 수소 원자 또는 헤테로원자를 포함하지 않는다. 그러나, 탄화수소쇄의 비-쇄 치환기는 수소 원자, 탄소 원자 및 헤테로원자를 포함한 임의의 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 탄화수소쇄 -CH(C^AH(C^BH₂C^CH₃))-는 단지 1개의 탄소 단위 C^A를 포함한다. 예를 들어, 탄화수소쇄 -CH(C^AH(C^BH₂C^CH₃))-는 단지 1개의 탄소 단위 C^A, C^A 상의 1개의 수소 원자, 및 비-쇄 치환기 -(C^BH₂C^CH₃)를 포함한다. 용어 "C_x 탄화수소쇄" (여기서, x는 양의 정수임)는 탄화수소쇄의 2개의 라디칼 사이에 x개의 탄소 단위(들)를 포함하는 탄화수소쇄를 지칭한다. x의 1개 초과 가능한 값이 존재하는 경우, x의 가장 작은 가능한 값이 탄화수소쇄의 정의에 사용

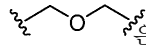


된다. 예를 들어, -CH(C₂H₅)-는 C₁ 탄화수소쇄이고, 은 C₃ 탄화수소쇄이다. 값의 범위, 예를 들어 C₁₋₆ 탄화수소쇄가 사용되는 경우, 범위의 의미는 본원에 기재된 바와 같다. 예를 들어, C₃₋₁₀ 탄화수소쇄는

탄화수소쇄의 2개의 라디칼 바로 사이에 탄소 원자의 최단쇄의쇄 원자의 수가 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개인 탄화수소쇄를 지칭한다. 탄화수소쇄는 포화될 수 있다 (예를 들어, $-(CH_2)_4-$). 탄화수소쇄는 또한 불포화될 수 있고, 탄화수소쇄 내의 임의의 위치에 1개 이상의 $C=C$ 및/또는 $C\equiv C$ 결합을 포함할 수 있다. 예를 들어, $-CH=CH-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, 및 $-C\equiv C-CH=CH-$ 는 모두 비치환 및 불포화 탄화수소쇄의 예이다. 특정 실시양태에서, 탄화수소쇄는 비치환된다 (예를 들어, $-C\equiv C-$ 또는 $-(CH_2)_4-$). 특정 실시양태에서, 탄화수소쇄는 치환된다 (예를 들어, $-CH(C_2H_5)-$ 및 $-CF_2-$). 탄화수소쇄 상의 임의의 2개의 치환기는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어,



은 모두 탄화수소쇄의 예이

다. 대조적으로, 특정 실시양태에서 및 은 본원에 기재된 탄화수소쇄의 범주 내에 있지 않다. C_x 탄화수소쇄의쇄 원자가 헤테로원자로 대체되는 경우, 생성된 기는 C_{x-1} 탄화수소쇄와는 대조적으로,쇄 원자가 헤테로원자로 대체된 C_x 탄화수소쇄로 지칭된다. 예를 들어, 은 1개의쇄 원자가 산소 원자로 대체된 C_3 탄화수소쇄이다.

[0038]

"알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다 (" C_{1-20} 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-12} 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-10} 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-9} 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-8} 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-7} 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-6} 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-5} 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-4} 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-3} 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-2} 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_1 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-6} 알킬"). C_{1-6} 알킬기의 예는 메틸 (C_1), 에틸 (C_2), n-프로필 (C_3), 이소프로필 (C_3), n-부틸 (C_4), tert-부틸 (C_4), sec-부틸 (C_4), 이소-부틸 (C_4), n-펜틸 (C_5), 3-펜타닐 (C_5), 아밀 (C_5), 네오펜틸 (C_5), 3-메틸-2-부타닐 (C_5), 3급 아밀 (C_5), 및 n-헥실 (C_6)을 포함한다. C_{1-6} 알킬기의 다른 예는 메틸 (C_1), 에틸 (C_2), 프로필 (C_3) (예를 들어, n-프로필, 이소프로필), 부틸 (C_4) (예를 들어, n-부틸, tert-부틸, sec-부틸, 이소부틸), 펜틸 (C_5) (예를 들어, n-펜틸, 3-펜타닐, 아밀, 네오펜틸, 3-메틸-2-부타닐, tert-아밀), 및 헥실 (C_6) (예를 들어, n-헥실)을 포함한다. 알킬기의 추가의 예는 n-헵틸 (C_7), n-옥틸 (C_8) 등을 포함한다. 알킬기의 추가의 예는 n-헵틸 (C_7), n-옥틸 (C_8), n-도데실 (C_{12}) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬기는 비치환된 C_{1-10} 알킬 (예를 들어, $-CH_3$)이다. 특정 실시양태에서, 알킬기는 비치환된 C_{1-12} 알킬 (예컨대, 비치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 $-CH_3$ (Me), 비치환된 에틸 (Et), 비치환된 프로필 (Pr, 예를 들어 비치환된 n-프로필 (n-Pr), 비치환된 이소프로필 (i-Pr)), 비치환된 부틸 (Bu, 예를 들어 비치환된

n-부틸 (n-Bu), 비치환된 tert-부틸 (tert-Bu 또는 t-Bu), 비치환된 sec-부틸 (sec-Bu 또는 s-Bu), 비치환된 이소부틸 (i-Bu))이다. 특정 실시양태에서, 알킬기는 치환된 C₁₋₁₀ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환된 C₁₋₁₂ 알킬 (예컨대, 치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어 -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, 또는 벤질 (Bn))이다.

[0039]

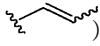
용어 "할로알킬"은 수소 원자 중 1개 이상이 독립적으로 할로젠, 예를 들어 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도에 의해 대체된 치환된 알킬 기이다. "퍼할로알킬"은 할로알킬의 하위세트이고, 모든 수소 원자가 독립적으로 할로젠, 예를 들어 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도에 의해 대체된 알킬 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂₀ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₁₀ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₉ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₇ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₅ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 모든 할로알킬 수소 원자는 독립적으로 플루오로로 대체되어 "퍼플루오로알킬" 기를 제공한다. 일부 실시양태에서, 모든 할로알킬 수소 원자는 독립적으로 클로로로 대체되어 "퍼클로로알킬" 기를 제공한다. 할로알킬 기의 예는 -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFC1₂, -CF₂Cl 등을 포함한다.

[0040]

용어 "헤테로알킬"은 모 쇠의 1개 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/거나 그 내에 있는 (예를 들어, 모 쇠의 인접 탄소 원자들 사이에 삽입된) 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 20개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₂₀ 알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 12개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₁₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 11개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₁₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₁₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₆ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₂₋₆ 알킬"). 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬기는 비치환된 헤테로C₁₋₁₂ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알

킬기는 치환된 헤테로C₁₋₁₂ 알킬이다.

[0041]

"알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 삼중 결합은 갖지 않는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₂₋₂₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2-20개의 탄소 원자 ("C₂₋₂₀ 알케닐"), 2 내지 12개의 탄소 원자 ("C₂₋₁₂ 알케닐"), 2-10개의 탄소 원자 ("C₂₋₁₀ 알케닐"), 2-8개의 탄소 원자 ("C₂₋₈ 알케닐"), 2-7개의 탄소 원자 ("C₂₋₇ 알케닐"), 또는 2-6개의 탄소 원자 ("C₂₋₆ 알케닐")를 갖는다. 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₂₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₁₂ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 11개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₁₁ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₁₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁ 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 (예컨대, 2-부테닐에서) 또는 말단 (예컨대, 1-부테닐에서)일 수 있다. C₁₋₄ 알케닐 기의 예는 메틸리데닐 (C₁), 에테닐 (C₂), 1-프로페닐 (C₃), 2-프로페닐 (C₃), 1-부테닐 (C₄), 2-부테닐 (C₄), 부타디에닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₄ 알케닐 기의 예는 에테닐 (C₂), 1-프로페닐 (C₃), 2-프로페닐 (C₃), 1-부테닐 (C₄), 2-부테닐 (C₄), 부타디에닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C₂₋₄ 알케닐 기뿐만 아니라 펜테닐 (C₅), 펜타디에닐 (C₅), 헥세닐 (C₆) 등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵테닐 (C₇), 옥테닐 (C₈), 옥타트리에닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알케닐 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 알케닐 기에서, 입체화학이 명시되지 않은 C=C 이중 결합 (예를 들어, -CH=CHCH₃ 또는 )은 (E)- 또는 (Z)-배위로 존재할 수 있다.

[0042]

용어 "헤테로알케닐"은 모 쇠의 1개 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/거나 그 내에 있는 (예를 들어, 모 쇠의 인접 탄소 원자들 사이에 삽입된) 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알케닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₂₀ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₂₋₂₀ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 12개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₁₂ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 11개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₁₁ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₁₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠

내에 1 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 2개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₂ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₆ 알케닐"). 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알케닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 비치환된 헤테로C₁₋₂₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 치환된 헤테로C₁₋₂₀ 알케닐이다.

[0043]

"알킬닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 및 임의로 1개 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₂₋₂₀ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₁₀ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 1-2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2-20개의 탄소 원자 ("C₂₋₂₀ 알킬닐"), 2 내지 12개의 탄소 원자 ("C₂₋₁₂ 알킬닐"), 2-10개의 탄소 원자 ("C₂₋₁₀ 알킬닐"), 2-8개의 탄소 원자 ("C₂₋₈ 알킬닐"), 2-7개의 탄소 원자 ("C₂₋₇ 알킬닐") 또는 2-6개의 탄소 원자 ("C₂₋₆ 알킬닐")를 갖는다. 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부 (예컨대, 2-부티닐에서) 또는 말단 (예컨대, 1-부티닐에서)일 수 있다. C₂₋₄ 알킬닐 기의 예는 에틸닐 (C₂), 1-프로피닐 (C₃), 2-프로피닐 (C₃), 1-부티닐 (C₄), 2-부티닐 (C₄) 등을 비제한적으로 포함한다. C₁₋₄ 알킬닐 기의 예는 메틸리디닐 (C₁), 에틸닐 (C₂), 1-프로피닐 (C₃), 2-프로피닐 (C₃), 1-부티닐 (C₄), 2-부티닐 (C₄) 등을 비제한적으로 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C₂₋₄ 알킬닐 기뿐만 아니라 펜티닐 (C₅), 헥시닐 (C₆) 등을 포함한다. 알킬닐의 추가의 예는 헵티닐 (C₇), 옥티닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬닐 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬닐"). 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알킬닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 알킬닐기는 비치환된 C₂₋₂₀ 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 알킬닐기는 치환된 C₂₋₂₀ 알킬닐이다.

[0044]

용어 "헤테로알킬닐"은 모 쇠의 1개 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/거나 그 내에 있는 (예를 들어, 모 쇠의 인접 탄소 원자들 사이에 삽입된) 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알킬닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₂₀ 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₂₋₂₀ 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 10개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자

를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₁₀ 알키닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₂₋₁₀ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₉ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₈ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₇ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₆ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₅ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₄ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₃ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 2개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₂ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 1 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₁₋₆ 알키닐"). 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알키닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알키닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알키닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 비치환된 헤테로C₁₋₂₀ 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 치환된 헤테로C₁₋₂₀ 알키닐이다.

[0045]

용어 "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계에서 3 내지 14개의 고리 탄소 원자 ("C₃₋₁₄ 카르보시클릴") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₁₄ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 13개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₁₃ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 12개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₁₂ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 11개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₁₁ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₁₀ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₇ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₄₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₆ 카르보시클릴"). 예시적인 C₃₋₆ 카르보시클릴 기는 시클로프로필 (C₃), 시클로프로페닐 (C₃), 시클로부틸 (C₄), 시클로부테닐 (C₄), 시클로펜틸 (C₅), 시클로펜테닐 (C₅), 시클로헥실 (C₆), 시클로헥세닐 (C₆), 시클로헥사디에닐 (C₆) 등을 포함한다. 예시적인 C₃₋₈ 카르보시클릴 기는 상기 언급된 C₃₋₆ 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇), 시클로헵테닐 (C₇), 시클로헵타디에닐 (C₇), 시클로헵타트리에닐 (C₇), 시클로옥틸 (C₈), 시클로옥테닐 (C₈), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C₇), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C₈) 등을 포함한다. 예시적인 C₃₋₁₀ 카르보시클릴 기는 상기 언급된 C₃₋₈ 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로노닐 (C₉), 시클로노네닐 (C₉), 시클로데실 (C₁₀), 시클로데세닐 (C₁₀), 옥타히드로-1H-인덴일 (C₉), 데카히드로나프탈레닐 (C₁₀), 스피로[4.5]데카닐 (C₁₀) 등을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 C₃₋₈ 카르보시클릴 기는 상기 언급된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로운데실 (C₁₁), 스피로[5.5]운데카닐 (C₁₁), 시클로도데실 (C₁₂), 시클로도데세닐 (C₁₂), 시클로트리데칸

(C₁₃), 시클로테트라데칸 (C₁₄) 등을 포함한다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴")이거나, 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 카르보시클릴")를 함유하고, 포화될 수 있거나 또는 부분 불포화될 수 있다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴") 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 카르보시클릴") 또는 트리시클릭계 ("트리시클릭 카르보시클릴")를 함유함)이고, 포화될 수 있거나 또는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. "카르보시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 카르보시클릭 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 카르보시클릭 고리 상에 있고, 이러한 경우에 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 카르보시클릴 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴은 원자가가 허용하는 바에 따라 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 C=C 이중 결합을 포함한다.

[0046] 일부 실시양태에서, "카르보시클릴"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭, 포화 카르보시클릴 기이다 ("C₃₋₁₀ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 시클로알킬"). C₅₋₆ 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸 (C₅) 및 시클로헥실 (C₆)을 포함한다. C₃₋₆ 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C₅₋₆ 시클로알킬 기뿐만 아니라 시클로프로필 (C₃) 및 시클로부틸 (C₄)을 포함한다. C₃₋₈ 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C₃₋₆ 시클로알킬 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇) 및 시클로옥틸 (C₈)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 시클로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 시클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬기는 비치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬기는 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다.

[0047] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 3- 내지 10-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-10원 헤테로시클릴"). "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 것인 3- 내지 14-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-14원 헤테로시클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 원자가가 허용하는 바에 따라, 부착 지점은 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴") 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 헤테로시클릴")일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 부분 불포화될 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴") 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 헤테로시클릴") 또는 트리시클릭계 ("트리시클릭 헤테로시클릴"))일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 헤테로시클릴 비시클릭 고리계는 1개 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 기와 융합된 고리계 (여기서 부착 지점은 카르보시클릴 또는 헤테로시클릭 고리 상에 있음), 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리계 (여기서 부착 지점은 헤테로시클릭 고리 상에 있음)를 포함하고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로시클릭 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로시클릴은 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환된 3-14원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환된 3-10원

헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3-10원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3-14원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴이고, 여기서 헤테로시클릭 고리계 내의 1, 2 또는 3개의 원자는 원자가가 허용하는 바에 따라 독립적으로 산소, 질소 또는 황이다.

[0048]

일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 5-10원 비-방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 것인 5-10원 비-방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 5-8원 비-방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 5-6원 비-방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0049]

1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로시클릴 기는 아지리디닐, 옥시라닐 및 티이라닐을 비제한적으로 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 디옥솔라닐, 옥사솔푸라닐, 디솔푸라닐 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 디옥솔라닐, 옥사티올라닐 및 디티올라닐을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐 및 티아닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐 및 디옥사닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 트리아지나닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C₆ 아릴 고리에 융합된 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 5,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 벤조사졸리노닐 등을 비제한적으로 포함한다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 6,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는 비제한적으로 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 등을 포함한다. 예시적인 비시클릭 헤테로시클릴 기는 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조푸라닐, 테트라히드로인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 옥타히드로크로메닐, 옥타히드로이소크로메닐, 데카히드로나프티리디닐, 데카히드로-1,8-나프티리디닐, 옥타히드로피롤로[3,2-b]피롤, 인돌리닐, 프탈리미딜, 나프탈이미딜, 크로마닐, 크로메닐, 1H-벤조[e][1,4]디아제피닐, 1,4,5,7-테트라히드로피라노[3,4-b]피롤릴, 5,6-디히드로-4H-푸로[3,2-b]피롤릴, 6,7-디히드로-5H-푸로[3,2-b]피라닐, 5,7-디히드로-4H-티에노[2,3-c]피라닐, 2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로푸로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로푸로[3,2-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-b]피리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1,6-나프티리디닐 등을 포함한다.

[0050]

"아릴"은 방향족 고리계에 제공된 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭 또는 트리시클릭) 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 파이 전자들을 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("C₆₋₁₄ 아릴"). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₆ 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자

를 갖는다 ("C₁₀ 아릴"; 예를 들어, 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₄ 아릴"; 예를 들어, 안트라실). "아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우, 탄소 원자의 수는 아릴 고리계 내의 탄소 원자의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 아릴 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아릴기는 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다.

[0051]

"아르알킬"은 알킬 및 아릴의 하위세트이고, 임의로 치환된 아릴 기에 의해 치환된 임의로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 임의로 치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 벤질이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 임의로 치환된 페네틸이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 페네틸이다.

[0052]

"헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 5-10원 모노시클릭 또는 비시클릭 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6 또는 10개의 파이 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("5-10원 헤테로아릴"). 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 것인 5-14원 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭, 트리시클릭) 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 파이 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("5-14원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 비시클릭 고리계는 1개 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 헤테로아릴 폴리시클릭 고리계는 1개 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로아릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 고리원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 지정한다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 고리원의 수는 융합된 폴리시클릭 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 지정한다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 폴리시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 어느 하나의 고리, 예를 들어 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 비시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 어느 하나의 고리, 즉 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 치환 또는 비치환된 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 산소, 질소 또는 황이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 치환 또는 비치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 산소, 질소 또는 황이다.

[0053]

일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 5-10원 방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 5-8원 방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 5-6원 방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴 기는 독립적으로 임의로

치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다.

[0054] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 피리디닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐 및 퓨리닐을 포함한다. 예시적인 6,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 및 퀴나졸리닐을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 헤테로아릴 기는 페난트리디닐, 디벤조푸라닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 및 페나지닐을 포함한다.

[0055] "헤테로아랄킬"은 알킬 및 헤테로아릴의 하위세트이고, 임의로 치환된 헤테로아릴 기에 의해 치환된 임의로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0056] "부분 불포화"는 1개 이상의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 기를 지칭한다. "부분 불포화" 고리계는 추가로 다중 불포화 부위를 갖는 고리를 포괄하는 것으로 의도되지만, 본원에 정의된 바와 같은 방향족 기 (예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴 기)를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다. 마찬가지로, "포화"는 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는, 즉 모든 단일 결합을 함유하는 기를 지칭한다.

[0057] 2가 가교 기인 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 기는 추가로 접미어-엔을 사용하여 지칭되며, 예를 들어 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 카르보시클릴렌, 헤테로시클릴렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌이다.

[0058] 기는 달리 명백하게 제공되지 않는 한 임의로 치환된다. 용어 "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환된 것을 지칭한다. 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다 (예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 알키닐, "치환된" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기). 특정 실시양태에서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다. "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환된 기 (예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 알키닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알키닐, "치환된" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기)를 지칭한다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"가 앞에 있든 없든, 기 (예를 들어, 탄소 또는 질소 원자) 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용가능한 치환기, 예를 들어 치환 시 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의한 것과 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성하는 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 1개 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과와 위치가 치환되는 경우, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기, 안정한 화합물의 형성을 유발하는 본원에 기재된 임의의 치환기로의 치환을 포함하는 것으로 고려된다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적상, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키고 안정한 모이어티를 형성하는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다. 본 발명은 본원에 기재된 예시적인 치환기에 의해 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다.

[0059] 예시적인 탄소 원자 치환기는 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂,

$-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(R^{cc})_4$, $-P(OR^{cc})_4$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3^+X^-$, $-OP(OR^{cc})_2$, $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$, $-OP(R^{cc})_4$, $-OP(OR^{cc})_4$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; 여기서 X^- 는 반대이온이거나;

[0060] 또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 기 $=O$, $=S$, $=N(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, 또는 $=NOR^{cc}$ 로 대체되고;

[0061] 각 경우의 R^{aa} 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0062] 각 경우의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; 여기서 X^- 는 반대이온이고;

[0063] 각 경우의 R^{cc} 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3 내지 14원 헤테로시클릴 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0064] 각 경우의 R^{dd} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$,

$-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R^{dd} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X^- 는 반대이온이고;

[0065] 각 경우의 R^{ee} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 및 3-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0066] 각 경우의 R^{ff} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff} 기는 연결되어 3-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0067] 각 경우의 R^{gg} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_3X^-$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬) $_2X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬) X^- , $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬)(C_{1-6} 알킬), $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-6}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-C(=S)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ 알킬), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)(OC_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-P(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ 알킬) $_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X^- 는 반대이온이다.

[0068] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자 중성을 유지하기 위해 양으로 하전된 기와 회합된 음으로 하전된 기이다. 음이온성 반대이온은 1가 (예를 들어, 1개의 형식적 음전하를 포함함)일 수 있다. 음이온성 반대이온은 또한 다가 (예를 들어, 1개 초과 형식적 음전하를 포함함), 예컨대 2가 또는 3가일 수 있다. 예시적인 반대이온은 할라이드 이온 (예를 들어, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HCO_3^- , HSO_4^- , 술포네이트 이온 (예를 들어, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트, 에탄-1-술포산-2-술포네이트 등), 카르복

실레이트 이온 (예를 들어, 아세테이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트, 글루코네이트 등), BF_4^- , PF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , $\text{B}[3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3]_4^-$, $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$, BPh_4^- , $\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$, 및 카르보란 음이온 (예를 들어, $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$ 또는 $(\text{HCB}_{11}\text{Me}_5\text{Br}_6)^-$)을 포함한다. 다가일 수 있는 예시적인 반대이온은 CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$, SO_4^{2-} , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, 카르복실레이트 음이온 (예를 들어, 타르트레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 글루타레이트, 아디페이트, 피멜레이트, 수베레이트, 아젤레이트, 세바케이트, 살리실레이트, 프탈레이트, 아스파르테이트, 글루타메이트 등), 및 카르보란을 포함한다.

[0069]

특정 실시양태에서, 각각의 탄소 원자 치환기는 독립적으로 할로젠, 치환 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, 또는 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 탄소 원자 치환기는 독립적으로 할로젠, 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, 또는 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 이고, 여기서 R^{aa} 는 수소, 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 산소 원자에 부착되어 있는 경우에 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일, 또는 벤조일), 또는 황 원자에 부착되어 있는 경우에 황 보호기 (예를 들어, 아세트아미도메틸, t-Bu, 3-니트로-2-피리딘 술페닐, 2-피리딘-술페닐, 또는 트리페닐메틸)이고; 각각의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 또는 질소 보호기 (예를 들어, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸, 또는 Ts)이다. 특정 실시양태에서, 각각의 탄소 원자 치환기는 독립적으로 할로젠, 치환 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, 또는 $-\text{NO}_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 탄소 원자 치환기는 독립적으로 할로젠, 치환 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠 모이어티로 치환) 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$ 또는 $-\text{NO}_2$ 이고, 여기서 R^{aa} 는 수소, 치환 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 산소 원자에 부착된 경우 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일 또는 벤조일), 또는 황 원자에 부착된 경우 황 보호기 (예를 들어, 아세트아미도메틸, t-Bu, 3-니트로-2-피리딘 술페닐, 2-피리딘-술페닐 또는 트리페닐메틸)이고; 각각의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, 치환 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 또는 질소 보호기 (예를 들어, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸 또는 Ts)이다.

[0070]

특정 실시양태에서, 탄소 원자 치환기의 분자량은 250 g/mol 미만, 200 g/mol 미만, 150 g/mol 미만, 100 g/mol 미만, 또는 50 g/mol 미만이다. 특정 실시양태에서, 탄소 원자 치환기는 탄소, 수소, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 산소, 황, 질소 및/또는 규소 원자로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 탄소 원자 치환기는 탄소, 수소, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 산소, 황 및/또는 질소 원자로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 탄소 원자 치환기는 탄소, 수소, 플루오린, 염소, 브로민 및/또는 아이오딘 원자로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 탄소 원자 치환기는 탄소, 수소, 플루오린 및/또는 염소 원자로 이루어진다.

[0071]

"할로" 또는 "할로젠"은 플루오린 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br), 또는 아이오딘 (아이오도, -I)을 지칭한다.

[0072]

용어 "아실"은 화학식 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$, 및 $-\text{C}(=\text{S})\text{S}(\text{R}^{\text{X1}})$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{OR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{SR}^{\text{X1}}$, 및 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$ 를 갖는 기를 지칭하며, 여기서 R^{X1} 은 수소; 할로젠; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환

된 아미노; 치환 또는 비치환된 아실, 시클릭 또는 비-시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 알킬; 시클릭 또는 비-시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 알케닐; 치환 또는 비치환된 알킬닐; 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 모노- 또는 디-지방족아미노, 모노- 또는 디-헤테로지방족아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-헤테로알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 또는 모노- 또는 디-헤테로아릴아미노이거나; 또는 2개의 R^{xi} 기는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 예시적인 아실 기는 알데하이드 (-CHO), 카르복실산 (-CO₂H), 케톤, 아실 할라이드, 에스테르, 아마이드, 이민, 카르보네이트, 카르바메이트 및 우레아를 포함한다. 아실 치환기는 안정한 모이어티를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 그의 각각이 추가로 치환될 수 있거나 또는 치환되지 않을 수 있는 지방족, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0073] "알콕시" 또는 "알콕실"은 화합식 -O-알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0074] 질소 원자는 원자가가 허용하는 바에 따라 치환 또는 비치환될 수 있고, 1급, 2급, 3급 및 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 수소, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(N(R^{cc})₂)₂, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 퍼할로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알킬닐, 헤테로C₁₋₁₀알킬, 헤테로C₂₋₁₀알케닐, 헤테로C₂₋₁₀알킬닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C₆₋₁₄ 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않거나, 또는 N 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 상기 정의된 바와 같다.

[0075] 특정 실시양태에서, 각각의 질소 원자 치환기는 독립적으로 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, 또는 질소 보호기이다. 특정 실시양태에서, 각각의 질소 원자 치환기는 독립적으로 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, 또는 질소 보호기이고, 여기서 R^{aa}는 수소, 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 또는 산소 원자에 부착되어 있는 경우에 산소 보호기이고; 각각의 R^{bb}는 독립적으로 수소, 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 또는 질소 보호기이다. 특정 실시양태에서, 각각의 질소 원자 치환기는 독립적으로 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 질소 보호기이다.

[0076] 특정 실시양태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환기는 질소 보호기 (또한 아미노 보호기로 지칭됨)이다. 질소 보호기는 -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, C₁₋₁₀ 알킬 (예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알킬닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C₆₋₁₄ 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴 기를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알킬닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로

치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 본원에 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것을 포함한다.

[0077]

예를 들어, 질소 보호기, 예컨대 아미드 기 (예를 들어, $-C(=O)R^{aa}$)는 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복사미드, N-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시아실아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드 및 o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 1개 이상의 질소 보호기는 아미드 기 (예를 들어, 질소 보호기 (예를 들어, $-C(=O)R^{aa}$)가 직접 부착된 질소 원자를 포함하는 모이어티)이다. 특징의 이러한 실시양태에서, 각각의 질소 보호기는, 질소 보호기가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복사미드, N-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시아실아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드, 및 o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0078]

질소 보호기, 예컨대 카르바메이트 기 (예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)는 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10-테트라히드로티오키산틸)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페닐 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐릴)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복사미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트 (BOC), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나미드 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나미드 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-히드록시피페리디닐 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술포닐벤질 카르바메이트 (MsZ), 9-안티릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술포닐에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아릴)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사줄릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐 (o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, t-아미드 카르바메이트, S-벤질 티오카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로펜틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카르바메이트, o-(N,N-디메틸카르복사미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복사미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-아이오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에

틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트, 및 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 1개 이상의 질소 보호기는 카르바메이트 기 (예를 들어, 질소 보호기가 직접 부착된 질소 원자를 포함하는 모이어티 (예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$))이다. 특정의 이러한 실시양태에서, 각각의 질소 보호기는, 질소 보호기가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 독립적으로 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오로에닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라히드로티오키산틸)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐릴)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복스아미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트 (BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나밀 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나밀 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-히드록시피페리디닐 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술피닐벤질 카르바메이트 (MsZ), 9-안트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술포닐에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사졸릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐 (o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, t-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로펜틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카르바메이트, o-(N,N-디메틸카르복스아미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복스아미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-아이오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트, 및 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0079]

질소 보호기, 예컨대 술포아미드 기 (예를 들어, $-S(=O)_2R^{aa}$)는 p-톨루엔술포아미드 (Ts), 벤젠술포아미드, 2,3,6, -트리메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술포아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술포아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술포아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술포아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술포아미드 (Pmc), 메탄술포아미드 (Ms), β -트리메틸실릴에탄술포아미드 (SES), 9-안트라센술포아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술포아미드 (DNMBS), 벤질술포아미드, 트리플루오로메틸술포아미드 및 페나실술포아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 1개 이상의 질소 보호기는 술포아미드 기 (예를 들어, 질소 보호기가 직접 부착된 질소 원자를 포함하는 모이어티 (예를 들어, $-S(=O)_2R^{aa}$))이다. 특정의 이러한 실시양태에서, 각각의 질소 보호기는, 질소 보호기가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 독립적으로 p-톨루엔술포아미드 (Ts), 벤젠술포아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술포아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술포아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술포아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술포아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술포아미드 (Pmc), 메탄술포아미드 (Ms), β -트리메틸실릴에탄술포아미드 (SES), 9-안트라센술포아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술포아미드 (DNMBS), 벤질술포아미드, 트리

플루오로메틸술폰아미드, 및 페나실술폰아미드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0080] 다른 질소 보호기는 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔술폰닐아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신이미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물 (STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4급 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베릴아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노 (Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보린산 유도체, N-[페닐 (펜타아실크로뎀- 또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스핀아미드 (Dpp), 디메틸티오포스핀아미드 (Mpt), 디페닐티오포스핀아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술폰아미드, o-니트로벤젠술폰아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술폰아미드, 펜타클로로벤젠술폰아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술폰아미드, 트리페닐메틸술폰아미드, 및 3-니트로피리딘술폰아미드 (Npys)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0081] 특정 실시양태에서, 각각의 질소 보호기는, 질소 보호기가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔술폰닐아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신이미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물 (STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4급 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베릴아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노(Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보린산 유도체, N-[페닐 (펜타아실크로뎀- 또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스핀아미드 (Dpp), 디메틸티오포스핀아미드 (Mpt), 디페닐티오포스핀아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술폰아미드, o-니트로벤젠술폰아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술폰아미드, 펜타클로로벤젠술폰아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술폰아미드, 트리페닐메틸술폰아미드, 및 3-니트로피리딘술폰아미드 (Npys)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 2개 경우의 질소 보호기는 질소 보호기가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 N,N'-이소프로필리덴디아민이다.

[0082] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 질소 보호기는 Bn, Boc, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸 또는 Ts이다.

[0083] 특정 실시양태에서, 각각의 산소 원자 치환기는 독립적으로 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환)되거나 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, 또는 산소 보호기이다. 특정 실시양태에서, 각각의 산소 원자 치환기는 독립적으로 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, 또는 산소 보호기이고, 여기서 R^{aa} 는 수소, 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 또는 산소 원자에 부착되어 있는 경우에 산소 보호기이고; 각각의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 또는 질소 보호

기이다. 특정 실시양태에서, 각각의 산소 원자 치환기는 독립적으로 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 산소 보호기이다.

[0084]

특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환기는 산소 보호기 (본원에서 "히드록실 보호기"로도 지칭됨) 이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 X^- , R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다.

[0085]

예시적인 산소 보호기는 메틸, 메톡시메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 구아니아아콜 메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로 에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질 (Bn), p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노 벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시드, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수페릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리 (p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스 (4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디술폰-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시드, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트리이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸텍실 실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMPs), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아 세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레 불리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트 (레불리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로 토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 알킬 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 알킬 에틸 카르보네이트, 알킬 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC), 2-(페닐술폰닐) 에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트리페닐포스포니오) 에틸 카르보네이트 (Peoc), 알킬 이소부틸 카르보네이트, 알킬 비닐 카르보네이트 알킬 알릴 카르보네이트, 알킬 p-니트로페닐 카르보네이트, 알킬 벤질 카르보네이트, 알킬 p-메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 o-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 p-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 S-벤질 티오카르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오카르보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술폰에이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스 (1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시아실)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술폰페네이트, 술폰에이트, 메탄술폰에이트 (메실레이트), 벤질술폰에이트, 및 토실레이트 (Ts)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0086]

특정 실시양태에서, 각각의 산소 보호기는, 산소 보호기가 부착되어 있는 산소 원자와 함께, 메틸, 메톡시메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 구아아아콜메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질 (Bn), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시드, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 4,4'-디메톡시-3"-[N-(이미다졸릴에틸)]트리틸 에테르 (IDTr-OR), 4,4'-디메톡시-3"-[N-(이미다졸릴에틸)]카르바모일]트리틸 에테르 (IETr-OR), 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시드, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트리이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸텍실실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMPS), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레불리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트 (레불리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 에틸 카르보네이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC), 2-(페닐술포닐)에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트리페닐포스포니오)에틸 카르보네이트 (Peoc), 이소부틸 카르보네이트, 비닐 카르보네이트, 알릴 카르보네이트, t-부틸 카르보네이트 (BOC 또는 Boc), p-니트로페닐 카르보네이트, 벤질 카르보네이트, p-메톡시벤질 카르보네이트, 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, o-니트로벤질 카르보네이트, p-니트로벤질 카르보네이트, S-벤질티오키아르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오키아르보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸 카르보네이트 (MTMEC-OR), 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시아실)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술포네이트, 술포에이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 벤질술포네이트 및 토실레이트 (Ts)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0087]

특정 실시양태에서, 적어도 1개의 산소 보호기는 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일 또는 벤조일이다.

[0088]

특정 실시양태에서, 각각의 황 원자 치환기는 독립적으로 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, 또는 황 보호기이다. 특정 실시양태에서, 각각의 황 원자 치환기는 독립적으로 치환 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, 또는 황 보호기이고, 여기서 R^{aa} 는 수소, 치환 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 또는 산소 원자에 부착된 경우 산소 보호기이고; 각각의 R^{bb} 는 독립적으로

수소, 치환 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 또는 질소 보호기이다. 특정 실시양태에서, 각각의 황 원자 치환기는 독립적으로 치환 (예를 들어, 1개 이상의 할로젠으로 치환) 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 황 보호기이다.

[0089]

특정 실시양태에서, 황 원자 상에 존재하는 치환기는 황 보호기 ("티올 보호기"로도 지칭됨)이다. 황 보호기는 -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃⁺X⁻, -P(OR^{cc})₂, -P(OR^{cc})₃⁺X⁻, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, 및 -P(=O)(N(R^{bb})₂)₂를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 R^{aa}, R^{bb}, 및 R^{cc}는 본원에 정의된 바와 같다. 황 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것을 포함한다.

[0090]

특정 실시양태에서, 치환기의 분자량은 250 g/mol 미만, 200 g/mol 미만, 150 g/mol 미만, 100 g/mol 미만, 또는 50 g/mol 미만이다. 특정 실시양태에서, 치환기는 탄소, 수소, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 산소, 황, 질소 및/또는 규소 원자로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 치환기는 탄소, 수소, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 산소, 황 및/또는 질소 원자로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 치환기는 탄소, 수소, 플루오린, 염소, 브로민 및/또는 아이오딘 원자로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 치환기는 탄소, 수소, 플루오린 및/또는 염소 원자로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 치환기는 0, 1, 2 또는 3개의 수소 결합 공여자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 치환기는 0, 1, 2 또는 3개의 수소 결합 수용자를 포함한다.

[0091]

본원에 사용된 "이탈기" (LG)는 불균일 결합 절단에서 한 쌍의 전자와 함께 이탈하는 분자 단편을 지칭하는 관련 기술분야에서 이해되는 용어이며, 여기서 분자 단편은 음이온 또는 중성 분자이다. "이탈기" (LG)는 불균일 결합 절단에서 한 쌍의 전자와 함께 이탈하는 원자 또는 분자 단편을 지칭하는 관련 기술분야에서 이해되는 용어이며, 여기서 분자 단편은 음이온 또는 중성 분자이다. 본원에 사용된 이탈기는 친핵체에 의해 대체될 수 있는 원자 또는 기일 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)]을 참조한다. 예시적인 이탈기는 할로 (예를 들어, 클로로, 브로모, 아이오도) 및 활성화된 치환된 히드록실 기 (예를 들어, -OC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OS(=O)R^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -OP(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, 및 -OP(=O)(NR^{bb})₂, 여기서 R^{aa}, R^{bb}, 및 R^{cc}는 본원에 정의된 바와 같음)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 이탈기는 할로 (예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도) 및 활성화된 치환된 히드록실 기 (예를 들어, -OC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OS(=O)R^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -OP(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, 및 -OP(=O)(NR^{bb})₂, 여기서 R^{aa}, R^{bb}, 및 R^{cc}는 본원에 정의된 바와 같음)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 이탈기의 예는 할로젠 (예컨대, F, Cl, Br 또는 I (아이오딘)), 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 알칸술포닐옥시, 아렌술포닐옥시, 알킬-카르보닐옥시 (예를 들어, 아세톡시), 아릴카르보닐옥시, 아릴옥시, 메톡시, N,O-디메틸히드록실아미노, 픽실 및 할로포르메이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 이탈기는 술폰산 에스테르, 예컨대 톨루엔술포네이트 (토실레이트, -OTs), 메탄술포네이트 (메실레이트, -OMs), p-브로모벤젠술포닐옥시 (브로실레이트, -OBs), 또는 트리플루오로메탄술포네이트 (트리플레이트, -OTf)이다. 일부 실시양태에서, 이탈기는 술폰산 에스테르, 예컨대 톨루엔술포네이트 (토실레이트, -OTs), 메탄술포네이트 (메실레이트, -OMs), p-브로모벤젠술포닐옥시 (브로실레이트, -OBs), -OS(=O)₂(CF₂)₃CF₃ (노나플레이트, -ONf), 또는 트리플루오로메탄술포네이트 (트리플레이트, -OTf)이다. 일부 경우에, 이탈기는 브로실레이트, 예컨대 p-브로모벤젠술포닐옥시이다. 일부 경우에, 이탈기는 노실레이트, 예컨대 2-니트로벤젠술포닐옥시이다. 일부 실시양태에서, 이탈기는 술포네이트-함유 기이다. 일부 실시양태에서, 이탈기는 토실레이트 기이다. 이탈기는 또한 포스핀옥시드 (예를 들어, 미츠노부(Mitsunobu) 반응 동안 형성됨) 또는 내부 이탈기, 예컨대 에폭시드 또는 시클릭 술포이트일 수 있다. 이탈기의 다른 비제한적 예는 물, 아민, 암모니아, 알콜, 에테르 모이어티, 황-함유 모이어티, 아연 할라이드, 마그네슘 모이어티,

디아조늄 염, 및 구리 모이어티이다. 이탈리아의 다른 비제한적 예는 물, 암모니아, 알콜, 에테르 모이어티, 티오에테르 모이어티, 아연 할라이드, 마그네슘 모이어티, 디아조늄 염 및 구리 모이어티이다.

[0092]

용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 그러한 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 베르게(Berge) 등은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 제약상 허용되는 염을 상세히 기재한다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산으로 형성되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 과모에이트, 펙티네이트, 퍼슬레이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4^-$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은, 적절한 경우에, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 반대이온, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술포네이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0093]

용어 "용매화물"은 통상적으로 가용매분해 반응에 의해 용매와 회합된 화합물의 형태를 지칭한다. 용어 "용매화물"은 통상적으로 가용매분해 반응에 의해 용매와 회합된 화합물 또는 그의 염의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 디에틸 에테르 등을 포함한다. 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물은, 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화될 수 있다. 적합한 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물을 포함하고, 추가로 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물 둘 다를 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0094]

용어 "화학량론적 용매화물"은 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 화합물) 및 용매를 포함하는 용매화물을 지칭하며, 여기서 용매 분자는 이들이 화합물과 및 서로 강하게 상호작용하는 결정 격자의 일체형 부분이다. 용매 분자의 제거는 결정 네트워크의 불안정성을 유발할 것이며, 이는 후속적으로 무정형 상으로 붕괴되거나 또는 감소된 용매 함량을 갖는 새로운 결정질 형태로서 재결정화된다.

[0095]

용어 "비-화학량론적 용매화물"은 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 화합물) 및 용매를 포함하는 용매화물을 지칭하며, 여기서 용매 함량은 결정 구조의 주요 변화 없이 달라질 수 있다. 결정 격자 중 용매의 양은 단지 주위 분위기 중 용매의 분압에 의존한다. 완전 용매화된 상태에서, 비-화학량론적 용매화물은 반드시 그러한 것은 아니지만, 용매 대 화합물의 정수 몰비를 나타낼 수 있다. 비-화학량론적 용매화물의 건조 동안, 용매의 일부는 결정 네트워크를 유의하게 방해하지 않으면서 제거될 수 있고, 생성된 용매화물은 후속적으로 분해되어 초기 결정질 형태를 제공할 수 있다. 화학량론적 용매화물과 달리, 비-화학량론적 용매화물의 탈용매화 및 분해는 상 전이를 동반하지 않고, 모든 용매화 상태는 동일한 결정 형태를 나타낸다.

[0096]

용어 "수화물"은 물과 회합된 화합물을 지칭한다. 전형적으로, 화합물의 수화물에 함유된 물 분자의 수는 수화물 내 화합물 분자의 수에 대한 명확한 비로 존재한다. 따라서, 화합물의 수화물은, 예를 들어 화학식 $R \cdot x H_2O$ (여기서 R은 화합물이고, x는 0초과의 수임)에 의해 나타내어질 수 있다. 주어진 화합물은, 예를 들어 1수화물 (x는 1임), 저급 수화물 (x는 0 초과 1 미만의 수임, 예를 들어 반수화물 ($R \cdot 0.5 H_2O$)), 및 다중수화물 (x는 1 초과 1 초과, 예를 들어 2수화물 ($R \cdot 2 H_2O$) 및 6수화물 ($R \cdot 6 H_2O$))을 포함한 1종 초과 1 종의 유형의 수화

물을 형성할 수 있다.

- [0097] 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체성"은 수소 원자의 적어도 1개의 형식적 이동 및 원자가에서의 적어도 1개의 변화 (예를 들어, 단일 결합에서 이중 결합, 삼중 결합에서 단일 결합, 또는 그 반대의 경우)로부터 생성된 2종 이상의 상호전환가능한 화합물을 지칭한다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 인자에 좌우된다. 호변이성질체화 (즉, 호변이성질체 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의해 촉매될 수 있다. 예시적인 호변이성질체화는 케토에서 엔올로, 아마이드에서 이미드로, 락탐에서 락탐으로, 엔아민에서 이민으로, 및 엔아민에서 (상이한 엔아민)으로의 호변이성질체화를 포함한다.
- [0098] 또한, 동일한 분자식을 갖지만 원자의 결합 성질 또는 순서 또는 공간에서의 원자의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 칭해진다는 것을 이해해야 한다. 공간에서의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 칭해진다.
- [0099] 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 칭해지고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체"로 지칭된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우에, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합된 경우에, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배위를 특징으로 할 수 있고, 칸(Cahn) 및 프렐로그(Prelog)의 R- 및 S-순서 규칙에 의해, 또는 분자가 편광면을 회전시키는 방식에 의해 기재되고, 우선성 또는 좌선성으로서 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 지정된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동등한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.
- [0100] 용어 "결정질" 또는 "결정질 형태"는 실질적으로 3차원 질서를 나타내는 고체 형태를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 고체의 결정질 형태는 실질적으로 무정형이 아닌 고체 형태이다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 1개 이상의 뚜렷하게 명시된 피크를 포함한다.
- [0101] 용어 "다형체"는 특정한 결정 패킹 배열에서의 화합물 (또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물)의 결정질 형태를 지칭한다. 용어 "다형체"는 화합물 (또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물)의 결정질 형태를 지칭한다. 모든 다형체는 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정질 형태는 통상적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 다른 인자는 하나의 결정 형태가 우세하도록 할 수 있다. 화합물의 다양한 다형체는 상이한 조건 하의 결정화에 의해 제조될 수 있다.
- [0102] 용어 "전구약물"은 절단가능한 기를 갖고 가용매분해에 의해 또는 생리학적 조건 하에 생체내에서 제약상 활성인 화학식 (I-A), (I-B) 및 (II)의 화합물이 되는 화학식 (I-A), (I-B) 및 (II)의 화합물의 유도체를 포함한 화합물을 지칭한다. 이러한 예는 에스테르 유도체 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 예는 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬모르폴린 에스테르 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물의 다른 유도체는 그의 산 및 산 유도체 형태 둘 다에서 활성을 갖지만, 산 감수성 형태에서 종종 포유동물 유기체 내에서의 용해도, 조직 상용성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (문헌 [Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985]). 본원에 기재된 화합물의 다른 유도체는 그의 산 및 산 유도체 형태 둘 다에서 활성을 갖지만, 산 감수성 형태에서 종종 포유동물 유기체 내에서의 용해도, 조직 상용성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (문헌 [Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985]). 전구약물은 관련 기술분야의 진료의에게 널리 공지된 산 유도체, 예컨대, 예를 들어 모 산과 적합한 알콜의 반응에 의해 제조된 에스테르, 또는 모 산 화합물과 치환 또는 비치환된 아민의 반응에 의해 제조된 아마이드, 또는 산 무수물, 또는 혼합 무수물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 달린 산성 기로부터 유래된 단순 지방족 또는 방향족 에스테르, 아마이드 및 무수물은 특정한 전구약물이다. 본원에 기재된 화합물에 달린 산성 기로부터 유래된 단순 지방족 또는 방향족 에스테르, 아마이드 및 무수물은 특정한 전구약물이다. 일부 경우에, 이중 에스테르 유형 전구약물, 예컨대 (아실옥시)알킬 에스테르 또는 ((알콕시카르보닐)옥시)알킬 에스테르를 제조하는 것이 바람직하다. 본원에 기재된 화합물의 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 아릴, C₇-C₁₂ 치환된 아릴, 및 C₇-C₁₂ 아릴알킬 에스테르가 바람직할 수 있다.
- [0103] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 소아, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년 성인 또는 노년 성인)) 및/또는 다른 비-인간 동물, 예를 들어 포유동물 (예를 들어, 영장류 (예를 들어, 시노물구스 원숭이, 레서스 원숭이); 상업적으로 관련된 포유동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개) 및 조류 (예를 들어, 상업적으로 관련된

조류, 예컨대 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 동물은 포유동물이다. 동물은 임의의 발달 단계의 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비-인간 동물은 트랜스제닉 동물일 수 있다.

[0104] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 이식, 흡수, 섭취, 주사, 흡입 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.

[0105] 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 "병리학적 상태" (예를 들어, 질환, 장애 또는 상태, 또는 그의 1종 이상의 징후 또는 증상)의 역전, 완화, 그의 발병의 지연 또는 그의 진행의 억제 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 1종 이상의 징후 또는 증상이 발병하였거나 또는 관찰된 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 질환 또는 상태의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자에 비추어) 증상의 발병 전에 감수성 개체에게 투여될 수 있다. 치료는 또한 증상이 해결된 후에, 예를 들어 재발을 지연시키거나 방지하기 위해 계속될 수 있다.

[0106] 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 갖지 않고 갖지 않았지만 질환이 발생할 위험이 있거나 질환의 퇴행 위험이 있는 대상체의 예방적 치료를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 집단의 평균 건강한 구성원보다 질환이 발생할 위험이 더 높거나 또는 질환이 퇴행할 위험이 더 높다.

[0107] 용어 "상태", "질환" 및 "장애"는 상호교환가능하게 사용된다.

[0108] 용어 "억제", "억제하는", "억제하다" 또는 "억제제"는 비히클에 비해 세포에서 특정한 생물학적 과정 (예를 들어, 전사 인자)의 활성을 감소, 둔화, 정지 또는 방지하는 화합물의 능력을 지칭한다.

[0109] 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출하는 데, 즉 상태를 치료하는 데, 예를 들어 TEAD를 억제하는 데 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료될 상태, 투여 방식, 및 대상체의 연령 및 건강과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치유적 및 예방적 치료를 포괄한다. 예를 들어, 암을 치료하는 데 있어서, 유효량의 본 발명의 화합물은 종양 부담을 감소시키거나 또는 종양의 성장 또는 확산을 정지시킬 수 있다.

[0110] 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물의 "치료 유효량"은 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합되는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선하거나, 상태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0111] 본원에 기재된 화합물의 "예방 유효량"은 상태, 또는 상태와 연관된 1종 이상의 징후 또는 증상을 예방하거나, 또는 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 작용제와 조합되는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전반적인 예방을 개선하거나 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 결합하고/거나 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)를 억제하기에 충분한 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 결합하고/거나 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)를 억제하기에 충분한 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 질환 및/또는 상태 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)를 예방하기에 충분한 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 결합하고, 질환 및/또는 상태 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)를 치료 및/또는 예방하기에 충분한 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 결합하고/거나 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)를 억제하기에 충분한 양이다.

[0112] 용어 "생물학적 샘플"은 조직 샘플 (예컨대, 조직 절편 및 조직의 바늘 생검); 세포 샘플 (예를 들어, 세포학적 도말시편 (예컨대, Pap 또는 혈액 도말표본) 또는 미세절제에 의해 획득된 세포의 샘플); 전체 유기체의 샘플 (예컨대, 효모 또는 박테리아의 샘플); 또는 세포 분획, 단편, 소기관 (예컨대, 세포를 용해시키고 그의 성분을 원심분리 등에 의해 분리함으로써 획득됨)을 포함한 임의의 샘플을 지칭한다. 생물학적 샘플의 다른 예는

혈액, 혈청, 소변, 정액, 분변물, 뇌척수액, 간질액, 점액, 눈물, 땀, 고름, 생검 조직 (예를 들어, 수술적 생검 또는 바늘 생검에 의해 수득된 것), 유두 흡인물, 유액, 질액, 타액, 스왑 (예컨대, 협측 스왑), 또는 제1 생물학적 샘플로부터 유래된 생체분자를 함유하는 임의의 물질을 포함한다. 생물학적 샘플은 또한 트랜스제닉인 생물학적 샘플, 예컨대 트랜스제닉 난모세포, 정자 세포, 배반포, 배아, 태아, 공여자 세포 또는 세포 핵, 또는 생물학적 샘플로부터 유래된 세포 또는 세포주를 포함한다.

[0113] 용어 "조직"은 본 발명의 화합물, 입자 및/또는 조성물이 전달되는 대상인, 대상체 (세포의 군, 신체 부분 또는 기관 포함) 또는 혈액 및/또는 림프관을 포함한 그의 부분의 임의의 생물학적 조직을 지칭한다. 조직은 치료될 필요가 있을 수 있는 비정상적 또는 건강하지 않은 조직일 수 있다. 조직은 또한 비정상이거나 또는 건강하지 않을 위험이 정상보다 높은 정상적 또는 건강한 조직일 수 있으며, 이는 예방이 필요할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조직은 중추 신경계이다. 특정 실시양태에서, 조직은 뇌이다.

[0114] "증식성 질환"은 세포의 증식에 의한 비정상적 성장 또는 연장으로 인해 발생하는 질환을 지칭한다 (문헌 [Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990]). 증식성 질환은 다음과 연관될 수 있다: 1) 정상 정지 세포의 병리학적 증식; 2) 세포의 그의 정상적 위치로부터의 병리학적 이동 (예를 들어, 신생물성 세포의 전이); 3) 매트릭스 메탈로프로테이나제 (예를 들어, 콜라게나제, 젤라티나제, 및 엘라스타제)와 같은 단백질분해 효소의 병리학적 발현; 또는 4) 증식성 망막병증 및 종양 전이에서와 같은 병리학적 혈관신생. 예시적인 증식성 질환은 암 (즉, "악성 신생물"), 양성 신생물, 림프종, 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, MYD88-돌연변이된 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 활성화된 B-세포 미만성 대 B-세포 림프종, 백혈병, 육종, 폐암, 갑상선암, 유방암, 간암, 췌장암, 위암, 난소암, 결장암, 결장직장암, 피부암, 식도암 및 암종을 포함한다. 예시적인 증식성 질환은 암 (즉, "악성 신생물"), 육종, 폐암, 갑상선암, 유방암, 간암, 췌장암, 위암, 난소암, 결장암, 결장직장암, 피부암, 식도암; 암종), 양성 신생물, 혈관신생, 염증성 질환, 자가염증성 질환 및 자가면역 질환을 포함한다.

[0115] 용어 "신생물" 및 "종양"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 덩어리의 성장이 정상 조직의 성장을 능가하며 그와 조화롭지 않은 비정상적인 조직 덩어리를 지칭한다. 신생물 또는 종양은 하기 특징에 따라 "양성" 또는 "악성"일 수 있다: 세포 분화의 정도 (형태 및 기능성 포함), 성장 속도, 국부 침습 및 전이. "양성 신생물"은 일반적으로 잘 분화되고, 악성 신생물보다 특징적으로 더 느린 성장을 가지며, 원래 부위에 국재화된 채로 남아있다. 추가로, 양성 신생물은 원위 부위로의 침윤, 침습 또는 전이 능력을 갖지 않는다. 예시적인 양성 신생물은 지방종, 연골종, 선종, 연성섬유종, 노인성 혈관종, 지루성 각화증, 흑색점, 및 피지 증식증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 특정 "양성" 종양은 나중에 악성 신생물을 발생시킬 수 있으며, 이는 종양의 신생물성 세포의 하위집단에서의 추가의 유전적 변화로부터 유발될 수 있고, 이들 종양은 "전암성 신생물"로 지칭된다. 예시적인 전암성 신생물은 기형종이다. 대조적으로, "악성 신생물"은 일반적으로 불량하게 분화 (역형성)되고, 특징적으로 진행성 침윤, 침습 및 주위 조직의 파괴를 동반하는 급속한 성장을 갖는다. 추가로, 악성 신생물은 일반적으로 원위 부위로 전이하는 능력을 갖는다. 용어 "전이", "전이성" 또는 "전이하다"는 원발성 원래 종양으로부터 또 다른 기관 또는 조직으로의 암성 세포의 확산 또는 이동을 지칭하며, 전형적으로 속발성 (전이성) 종양이 위치하는 기관 또는 조직의 것이 아닌 원발성 원래 종양의 조직 유형의 "속발성 종양" 또는 "속발성 세포 덩어리"의 존재에 의해 확인가능하다. 예를 들어, 골로 이동한 전립선암은 전이된 전립선암이라 불리고, 골 조직에서 성장하는 암성 전립선암 세포를 포함한다.

[0116] 용어 "암"은 악성 신생물을 지칭한다 (문헌 [Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990]). 예시적인 암은 청신경종; 선암종; 부신암; 항문암; 혈관육종 (예를 들어, 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종); 충수암; 양성 모노클로날 감마글로불린병증; 담도암 (예를 들어, 담관암종); 방광암; 유방암 (예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두상 암종, 유선암, 유방의 수질성 암종); 뇌암 (예를 들어, 수막종, 교모세포종, 신경교종 (예를 들어, 성상세포종, 핍지교종), 수모세포종); 기관지암; 카르시노이드 종양; 자궁경부암 (예를 들어, 자궁경부 선암종); 용모막암종; 척삭종; 두개인두종; 결장직장암 (예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종); 결합 조직 암; 상피 암종; 상의세포종; 내피육종 (예를 들어, 카포시 육종, 다발성 특발성 출혈성 육종); 자궁내막암 (예를 들어, 자궁암, 자궁 육종); 식도암 (예를 들어, 식도의 선암종, 바렛 선암종); 유인 육종; 안암 (예를 들어, 안내 흑색종, 망막모세포종); 가족성 과다호산구증가증; 담낭암; 위암 (예를 들어, 위 선암종); 위장 기질 종양 (GIST); 배세포암; 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평 세포 암종, 구강암 (예를 들어, 경구 편평 세포 암종), 인후암 (예를 들어, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암)); 조혈암 (예를 들어, 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병 (ALL) (예를 들어, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수구성 백혈병 (AML) (예를 들어, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병 (CML) (예를 들어,

B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL) (예를 들어, B-세포 CLL, T-세포 CLL)); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종 (HL) (예를 들어, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL) (예를 들어, B-세포 NHL, 예컨대 미만성 대세포 림프종 (DLCL) (예를 들어, 미만성 대 B-세포 림프종), 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 (CLL/SLL), MYD88-돌연변이된 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 활성화된 B-세포 (ABC) 미만성 대 B-세포 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 변연부 B-세포 림프종 (예를 들어, 점막-연관 림프성 조직 (MALT) 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종), 원발성 종격 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종 (즉, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증), 모발상 세포 백혈병 (HCL), 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종 및 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종 (PTCL) (예를 들어, 피부 T-세포 림프종 (CTCL) (예를 들어, 균상 식육종, 세자리 증후군), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 결절외 자연 킬러 T-세포 림프종, 장병증 유형 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 및 역형성 대세포 림프종); 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 백혈병/림프종의 혼합물; 및 다발성 골수종 (MM)), 중쇄 질환 (예를 들어, 알파 쇄 질환, 감마 쇄 질환, 뮤 쇄 질환); 혈관모세포종; 하인두암; 염증성 근섬유모세포성 종양; 면역세포성 아밀로이드증; 신장암 (예를 들어, 신모세포종, 일명 윌름스 종양, 신세포 암종); 간암 (예를 들어, 간세포성암 (HCC), 악성 간세포암); 폐암 (예를 들어, 기관지원성 암종, 소세포 폐암 (SCLC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종); 평활근육종 (LMS); 비만세포종 (예를 들어, 전신 비만세포종); 근육암; 골수이형성 증후군 (MDS); 중피종; 골수증식성 장애 (MPD) (예를 들어, 진성 다혈구혈증 (PV), 본태성 혈소판증가증 (ET), 원인불명 골수 화생 (AMM), 일명 골수섬유증 (MF), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수구성 백혈병 (CML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 과다호산구성 증후군 (HES)); 신경모세포종; 신경섬유종 (예를 들어, 제1형 또는 제2형 신경섬유종증 (NF), 슈반세포종증); 신경내분비암 (예를 들어, 위장췌장 신경내분비종양 (GEP-NET), 카르시노이드 종양); 골육종 (예를 들어, 골암); 난소암 (예를 들어, 난선암종, 난소 배아성 암종, 난소 선암종); 유두상 선암종; 췌장암 (예를 들어, 췌장 선암종, 관내 유두상 점액성 신생물 (IPMN), 도세포 종양); 음경암 (예를 들어, 음경 및 음낭의 파제트병); 송과체종; 원시 신경외배엽 종양 (PNT); 형질 세포 신생물; 부신생물성 증후군; 상피내 신생물; 전립선암 (예를 들어, 전립선 선암종); 직장암; 횡문근육종; 타액선암; 피부암 (예를 들어, 편평 세포 암종 (SCC), 각화극세포종 (KA), 흑색종, 기저 세포 암종 (BCC)); 소장암 (예를 들어, 충수암); 연부 조직 육종 (예를 들어, 악성 섬유성 조직구종 (MFH), 지방육종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종); 피지선 암종; 소장암; 한선 암종; 활막종; 고환암 (예를 들어, 정상피종, 고환 배아성 암종); 갑상선암 (예를 들어, 갑상선의 유두상 암종, 유두상 갑상선 암종 (PTC), 수질성 갑상선암); 요도암; 질암; 및 외음부암 (예를 들어, 외음부의 파제트병)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0117] 용어 "혈관신생"은 새로운 혈관의 형성 및 성장을 지칭한다. 정상적인 혈관신생은 상처의 치유 및 손상 후 조직으로의 혈류의 회복을 위해 대상체의 건강한 신체에서 발생한다. 건강한 신체는 다수의 수단, 예를 들어 혈관신생-자극 성장 인자 및 혈관신생 억제제를 통해 혈관신생을 제어한다. 많은 질환 상태, 예컨대 암, 당뇨병성 실명, 연령-관련 황반 변성, 류마티스 관절염 및 건선은 비정상적 (즉, 증가되거나 과도한) 혈관신생을 특징으로 한다. 비정상적 또는 병리학적 혈관신생은 정상 신체에서의 혈관신생보다 더 큰 혈관신생, 특히 정상 혈관신생 (예를 들어, 월경 또는 상처 치유)과 관련되지 않은 성인에서의 혈관신생을 지칭한다. 비정상적 혈관신생은 이환 조직을 공급하고/거나 정상 조직을 파괴하는 새로운 혈관을 제공할 수 있고, 암의 경우, 새로운 혈관은 종양 세포가 순환계로 탈출하여 다른 기관에 머무르게 할 수 있다 (종양 전이). 특정 실시양태에서, 혈관신생은 병리학적 혈관신생이다.

[0118] 용어 "염증성 질환"은 염증에 의해 야기되거나, 이로부터 유발되거나, 또는 이를 유발하는 질환을 지칭한다. 용어 "염증성 질환"은 또한 비정상적 조직 손상 및/또는 세포 사멸을 유도하는 대식세포, 과립구 및/또는 T-림프구에 의한 과장된 반응을 야기하는 조절이상 염증 반응을 지칭할 수 있다. 염증성 질환은 급성 또는 만성 염증성 상태일 수 있고, 감염 또는 비-감염성 원인으로부터 유발될 수 있다. 염증성 질환은 비제한적으로 아테롬성동맥경화증, 동맥경화증, 자가면역 장애, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스성 다발근육통 (PMR), 통풍성 관절염, 퇴행성 관절염, 건염, 율혈낭염, 건선, 낭성 섬유증, 관절골염, 류마티스 관절염, 염증성 관절염, 쇼그렌 증후군, 거대 세포 동맥염, 진행성 전신 경화증 (경피증), 강직성 척추염, 다발근염, 피부근염, 천포창, 유천포창, 당뇨병 (예를 들어, 제1형), 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 굿패스처병, 혼합 결합 조직 질환, 경화성 담관염, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 결장염, 악성 빈혈, 염증성 피부병, 통상성 간질성 폐장염 (UIP), 석면증, 규폐증, 기관지확장증, 베릴륨중독증, 활석증, 진폐증, 사르코이드증, 박리성 간질성 폐렴, 림프성 간질성 폐렴, 거대 세포 간질성 폐렴, 세포성 간질성 폐렴, 외인성 알레르기성 폐포염, 베게너 육아종증 및 혈관염의 관련 형태 (즉두 동맥염 및 결절성 다발동맥염), 염증성 피부병, 간염, 지연형 과

민 반응 (예를 들어, 덩굴 옷나무 피부염), 폐렴, 기도 염증, 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 뇌염, 즉시형 과민성 반응, 천식, 고초열, 알레르기, 급성 아나필락시스, 류마티스성 열, 사구체신염, 신우신염, 연조직염, 방광염, 만성 담낭염, 허혈 (허혈성 손상), 재관류 손상, 동종이식편 거부, 숙주-대-이식편 거부, 충수염, 동맥염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 용모양막염, 결막염, 누선염, 피부근염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 치은염, 회창염, 홍채염, 후두염, 척수염, 심근염, 신염, 제대염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 채장염, 이하선염, 심막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐장염, 직장염, 전립선염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 고환염, 편도염, 요도염, 방광염, 포도막염, 질염, 혈관염, 외음염, 외음부질염, 혈관염, 만성 기관지염, 골수염, 시신경염, 측두 동맥염, 횡단성 척수염, 괴사성 근막염, 및 괴사성 소장결장염을 포함한다. 안구 염증성 질환은 수술 후 염증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 염증성 장애는 섬유증이고, 섬유증은 특발성 폐 섬유증, 간 경변증, 낭성 섬유증, 전신 경화증, 진행성 신장 질환 또는 심혈관 섬유증이다.

[0119] "자가면역 질환"은 신체에 정상적으로 존재하는 물질 및 조직에 대한 대상체의 신체의 부적절한 면역 반응으로부터 발생하는 질환을 지칭한다. 즉, 면역계는 신체의 일부 부분을 병원체로서 오인하고, 그 자신의 세포를 공격한다. 이는 특정 기관으로 제한될 수 있거나 (예를 들어, 자가면역 갑상선염에서), 또는 상이한 장소에서의 특정한 조직을 수반할 수 있다 (예를 들어, 폐 및 신장 둘 다에서 기저막에 영향을 미칠 수 있는 굿패스처병). 자가면역 질환의 치료는 전형적으로 면역억제, 예를 들어 면역 반응을 감소시키는 의약을 사용한다. 예시적인 자가면역 질환은 사구체신염, 굿패스처 증후군, 괴사성 혈관염, 림프절염, 결절성 동맥주위염, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 궤양성 결장염, 전신 경화증, 피부근염/다발근염, 항-인지질 항체 증후군, 경피증, 심상성 천포창, ANCA-연관 혈관염 (예를 들어, 베게너 육아종증, 현미경적 다발혈관염), 포도막염, 쇼그렌 증후군, 크론병, 라이터 증후군, 강직성 척추염, 라임병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염 및 심근병증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 자가면역 장애는 경화증이다. 특정 실시양태에서, 경화증은 전신 경화증 (경피증) 또는 다발성 경화증이다.

[0120] 용어 "치료제"는 목적하는, 통상적으로 유익한 효과를 생성하는 치료 특성을 갖는 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 치료제는 질환을 치료, 개선 및/또는 예방할 수 있다. 본원에 개시된 치료제는 생물체제 또는 소분자 치료제일 수 있다.

[0121] "전사 인자"는 DNA를 RNA로 전사하고/하거나 하나 이상의 유전자의 전사를 조정하는 과정에 관여하는 단백질 유형이다. 전사 인자는 독립적으로 또는 복합체 내의 다른 단백질과 함께 작용하여 전사를 자극하거나 억제할 수 있다. 전사 인자는 DNA의 특정 서열에 결합하는 능력을 제공하는 적어도 하나의 DNA-결합 도메인을 함유한다. 다른 단백질, 예컨대 보조활성화제, 염색질 재형성제, 히스톤 아세틸트랜스퍼라제, 히스톤 데아세틸라제, 키나제 및 메틸라제도 또한 유전자 조절에 필수적이지만, DNA-결합 도메인이 결여되어 있고, 따라서 전사 인자가 아니다. 이들 예시적인 인간 전사 인자는 YAP, EGFR, MEK, TEAD (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4), AC008770.3, AC023509.3, AC092835.1, AC138696.1, ADNP, ADNP2, AEBP1, AEBP2, AHCTF1, AHDC1, AHR, AHRH, AIRE, AKAP8, AKAP8L, AKNA, ALX1, ALX3, ALX4, ANHX, ANKZF1, AR, ARGFX, ARHGAP35, ARID2, ARID3A, ARID3B, ARID3C, ARID5A, ARID5B, ARNT, ARNT2, ARNTL, ARNTL2, ARX, ASCL1, ASCL2, ASCL3, ASCL4, ASCL5, ASH1L, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF5, ATF6, ATF6B, ATF7, ATMIN, ATOH1, ATOH7, ATOH8, BACH1, BACH2, BARHL1, BARHL2, BARX1, BARX2, BATF, BATF2, BATF3, BAZ2A, BAZ2B, BBX, BCL11A, BCL11B, BCL6, BCL6B, BHLHA15, BHLHA9, BHLHE22, BHLHE23, BHLHE40, BHLHE41, BNC1, BNC2, BORCS-MEF2B, BPTF, BRF2, BSX, C11orf95, CAMTA1, CAMTA2, CARF, CASZ1, CBX2, CC2D1A, CCDC169-SOHLH2, CCDC17, CDC5L, CDX1, CDX2, CDX4, CEBPA, CEBPB, CEBPD, CEBPE, CEBPG, CEBPZ, CENPA, CENPB, CENPBD1, CENPS, CENPT, CENPX, CGGBP1, CHAMP1, CHCHD3, CIC, CLOCK, CPEB1, CPXCR1, CREB1, CREB3, CREB3L1, CREB3L2, CREB3L3, CREB3L4, CREB5, CREBL2, CREBZF, CREM, CRX, CSRN1, CSRN2, CSRN3, CTCF, CTCFL, CUX1, CUX2, CXXC1, CXXC4, CXXC5, DACH1, DACH2, DBP, DBX1, DBX2, DDIT3, DEAF1, DLX1, DLX2, DLX3, DLX4, DLX5, DLX6, DMBX1, DMRT1, DMRT2, DMRT3, DMRTA1, DMRTA2, DMRTB1, DMRTC2, DMTF1, DNMT1, DNTTIP1, DOT1L, DPF1, DPF3, DPRX, DR1, DRAP1, DRGX, DUX1, DUX3, DUX4, DUXA, DZIP1, E2F1, E2F2, E2F3, E2F4, E2F5, E2F6, E2F7, E2F8, E4F1, EBF1, EBF2, EBF3, EBF4, EEA1, EGR1, EGR2, EGR3, EGR4, EHF, ELF1, ELF2, ELF3, ELF4, ELF5, ELK1, ELK3, ELK4, EMX1, EMX2, EN1, EN2, EOMES, EPAS1, ERF, ERG, ESR1, ESR2, ESRRA, ESRRB, ESRRG, ESX1, ETS1, ETS2, ETV1, ETV2, ETV3, ETV3L, ETV4, ETV5, ETV6, ETV7, EVX1, EVX2, FAM170A, FAM200B, FBXL19, FERD3L, FEV, FEZF1, FEZF2, FIGLA, FIZ1, FLI1, FLYWCH1, FOS, FOSB, FOSL1, FOSL2, FOXA1, FOXA2, FOXA3, FOXB1, FOXB2, FOXC1, FOXC2, FOXD1, FOXD2, FOXD3, FOXD4, FOXD4L1, FOXD4L3, FOXD4L4, FOXD4L5, FOXD4L6, FOXE1, FOXE3, FOXF1, FOXF2, FOXG1, FOXH1, FOXI1, FOXI2, FOXI3, FOXJ1, FOXJ2, FOXJ3, FOXK1, FOXK2, FOXL1, FOXL2, FOXM1, FOXN1, FOXN2, FOXN3,

FOXN4, FOXO1, FOXO3, FOXO4, FOXO6, FOXF1, FOXF2, FOXF3, FOXF4, FOXQ1, FOXR1, FOXR2, FOXS1, GABPA, GATA1, GATA2, GATA3, GATA4, GATA5, GATA6, GATAD2A, GATAD2B, GBX1, GBX2, GCM1, GCM2, GFI1, GFI1B, GLI1, GLI2, GLI3, GLI4, GLIS1, GLIS2, GLIS3, GLMP, GLYR1, GMEB1, GMEB2, GPBP1, GPBP1L1, GRHL1, GRHL2, GRHL3, GSC, GSC2, GSX1, GSX2, GTF2B, GTF2I, GTF2IRD1, GTF2IRD2, GTF2IRD2B, GTF3A, GZF1, HAND1, HAND2, HBP1, HDX, HELT, HES1, HES2, HES3, HES4, HES5, HES6, HES7, HESX1, HEY1, HEY2, HEYL, HHEX, HIC1, HIC2, HIF1A, HIF3A, HINFP, HIVEP1, HIVEP2, HIVEP3, HKR1, HLF, HLX, HMBX1, HMG20A, HMG20B, HMGA1, HMGA2, HMGN3, HMX1, HMX2, HMX3, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HNF4G, HOMEZ, HOXA1, HOXA10, HOXA11, HOXA13, HOXA2, HOXA3, HOXA4, HOXA5, HOXA6, HOXA7, HOXA9, HOXB1, HOXB13, HOXB2, HOXB3, HOXB4, HOXB5, HOXB6, HOXB7, HOXB8, HOXB9, HOXC10, HOXC11, HOXC12, HOXC13, HOXC4, HOXC5, HOXC6, HOXC8, HOXC9, HOXD1, HOXD10, HOXD11, HOXD12, HOXD13, HOXD3, HOXD4, HOXD8, HOXD9, HSF1, HSF2, HSF4, HSF5, HSFX1, HSFX2, HSFY1, HSFY2, IKZF1, IKZF2, IKZF3, IKZF4, IKZF5, INSM1, INSM2, IRF1, IRF2, IRF3, IRF4, IRF5, IRF6, IRF7, IRF8, IRF9, IRX1, IRX2, IRX3, IRX4, IRX5, IRX6, ISL1, ISL2, ISX, JAZF1, JDP2, JRK, JRKL, JUN, JUNB, JUND, KAT7, KCMF1, KCNIP3, KDM2A, KDM2B, KDM5B, KIN, KLF1, KLF10, KLF11, KLF12, KLF13, KLF14, KLF15, KLF16, KLF17, KLF2, KLF3, KLF4, KLF5, KLF6, KLF7, KLF8, KLF9, KMT2A, KMT2B, L3MBTL1, L3MBTL3, L3MBTL4, LBX1, LBX2, LCOR, LCORL, LEF1, LEUTX, LHX1, LHX2, LHX3, LHX4, LHX5, LHX6, LHX8, LHX9, LIN28A, LIN28B, LIN54, LMX1A, LMX1B, LTF, LYL1, MAF, MAFA, MAFB, MAFF, MAFG, MAFK, MAX, MAZ, MBD1, MBD2, MBD3, MBD4, MBD6, MBNL2, MECOM, MECP2, MEF2A, MEF2B, MEF2C, MEF2D, MEIS1, MEIS2, MEIS3, MEOX1, MEOX2, MESP1, MESP2, MGA, MITF, MIXL1, MKX, MLX, MLXIP, MLXIPL, MNT, MNX1, MSANTD1, MSANTD3, MSANTD4, MSC, MSGN1, MSX1, MSX2, MTERF1, MTERF2, MTERF3, MTERF4, MTF1, MTF2, MXD1, MXD3, MXD4, MXI1, MYB, MYBL1, MYBL2, MYC, MYCL, MYCN, MYF5, MYF6, MYNN, MYOD1, MYOG, MYOP, MYRF, MYRFL, MYSM1, MYT1, MYT1L, MZF1, NACC2, NAIF1, NANOG, NANOGNB, NANOGP8, NCOA1, NCOA2, NCOA3, NEUROD1, NEUROD2, NEUROD4, NEUROD6, NEUROG1, NEUROG2, NEUROG3, NFAT5, NFATC1, NFATC2, NFATC3, NFATC4, NFE2, NFE2L1, NFE2L2, NFE2L3, NFE4, NFIA, NFIB, NFIC, NFIL3, NFIX, NFKB1, NFKB2, NFX1, NFXL1, NFYA, NFYB, NFYC, NHLH1, NHLH2, NKRF, NKX1-1, NKX1-2, NKX2-1, NKX2-2, NKX2-3, NKX2-4, NKX2-5, NKX2-6, NKX2-8, NKX3-1, NKX3-2, NKX6-1, NKX6-2, NKX6-3, NME2, NOBOX, NOTO, NPAS1, NPAS2, NPAS3, NPAS4, NROB1, NR1D1, NR1D2, NR1H2, NR1H3, NR1H4, NR1I2, NR1I3, NR2C1, NR2C2, NR2E1, NR2E3, NR2F1, NR2F2, NR2F6, NR3C1, NR3C2, NR4A1, NR4A2, NR4A3, NR5A1, NR5A2, NR6A1, NRF1, NRL, OLIG1, OLIG2, OLIG3, ONECUT1, ONECUT2, ONECUT3, OSR1, OSR2, OTP, OTX1, OTX2, OVOL1, OVOL2, OVOL3, PA2G4, PATZ1, PAX1, PAX2, PAX3, PAX4, PAX5, PAX6, PAX7, PAX8, PAX9, PBX1, PBX2, PBX3, PBX4, PCGF2, PCGF6, PDX1, PEG3, PGR, PHF1, PHF19, PHF20, PHF21A, PHOX2A, PHOX2B, PIN1, PITX1, PITX2, PITX3, PKNOX1, PKNOX2, PLAG1, PLAGL1, PLAGL2, PLSCR1, POGK, POU1F1, POU2AF1, POU2F1, POU2F2, POU2F3, POU3F1, POU3F2, POU3F3, POU3F4, POU4F1, POU4F2, POU4F3, POU5F1, POU5F1B, POU5F2, POU6F1, POU6F2, PPARA, PPARG, PRDM1, PRDM10, PRDM12, PRDM13, PRDM14, PRDM15, PRDM16, PRDM2, PRDM4, PRDM5, PRDM6, PRDM8, PRDM9, PREB, PRMT3, PROP1, PROX1, PROX2, PRR12, PRRX1, PRRX2, PTF1A, PURA, PURB, PURG, RAG1, RARA, RARB, RARG, RAX, RAX2, RBAK, RBCK1, RBPJ, RBPJL, RBSN, REL, RELA, RELB, REPIN1, REST, REXO4, RFX1, RFX2, RFX3, RFX4, RFX5, RFX6, RFX7, RFX8, RHOXF1, RHOXF2, RHOXF2B, RLF, RORA, RORB, RORC, RREB1, RUNX1, RUNX2, RUNX3, RXRA, RXRB, RXRG, SAFB, SAFB2, SALL1, SALL2, SALL3, SALL4, SATB1, SATB2, SCMH1, SCML4, SCRT1, SCRT2, SCX, SEBOX, SETBP1, SETDB1, SETDB2, SGSM2, SHOX, SHOX2, SIM1, SIM2, SIX1, SIX2, SIX3, SIX4, SIX5, SIX6, SKI, SKIL, SKOR1, SKOR2, SLC2A4RG, SMAD1, SMAD3, SMAD4, SMAD5, SMAD9, SMYD3, SNAI1, SNAI2, SNAI3, SNAPC2, SNAPC4, SNAPC5, SOHLH1, SOHLH2, SON, SOX1, SOX10, SOX11, SOX12, SOX13, SOX14, SOX15, SOX17, SOX18, SOX2, SOX21, SOX3, SOX30, SOX4, SOX5, SOX6, SOX7, SOX8, SOX9, SP1, SP100, SP110, SP140, SP140L, SP2, SP3, SP4, SP5, SP6, SP7, SP8, SP9, SPDEF, SPEN, SPI1, SPIB, SPIC, SPZ1, SRCAP, SREBF1, SREBF2, SRF, SRY, ST18, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STA5B, STT6, T, TAL1, TAL2, TBP, TBPL1, TBPL2, TBR1, TBX1, TBX10, TBX15, TBX18, TBX19, TBX2, TBX20, TBX21, TBX22, TBX3, TBX4, TBX5, TBX6, TCF12, TCF15, TCF20, TCF21, TCF23, TCF24, TCF3, TCF4, TCF7, TCF7L1, TCF7L2, TCFL5, TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4, TEF, TERB1, TERF1, TERF2, TET1, TET2, TET3, TFAP2A, TFAP2B, TFAP2C, TFAP2D, TFAP2E, TFAP4, TFAP2, TFAP2L1, TFDP1, TFDP2, TFDP3, TFE3, TFEB, TFEC, TGIF1, TGIF2, TGIF2LX, TGIF2LY, THAP1, THAP10, THAP11, THAP12, THAP2, THAP3, THAP4, THAP5, THAP6, THAP7, THAP8, THAP9, THRA, THRB, THYN1, TIGD1, TIGD2, TIGD3, TIGD4, TIGD5, TIGD6, TIGD7, TLX1, TLX2, TLX3, TMF1, TOPORS, TP53, TP63, TP73, TPRX1, TRAFD1, TRERF1, TRPS1, TSC22D1, TSHZ1, TSHZ2, TSHZ3, TTF1, TWIST1, TWIST, UBP1, UNCX, USF1, USF2, USF3, VAX1, VAX2, VDR, VENTX, VEZF1, VSX1, VSX2, WIZ, WT1, XBP1, XPA, YBX1, YBX2, YBX3, YY1, YY2, ZBED1, ZBED2, ZBED3, ZBED4, ZBED5, ZBED6, ZBED9, ZBTB1, ZBTB10, ZBTB11, ZBTB12, ZBTB14, ZBTB16,

ZBTB17, ZBTB18, ZBTB2, ZBTB20, ZBTB21, ZBTB22, ZBTB24, ZBTB25, ZBTB26, ZBTB3, ZBTB32, ZBTB33, ZBTB34, ZBTB37, ZBTB38, ZBTB39, ZBTB4, ZBTB40, ZBTB41, ZBTB42, ZBTB43, ZBTB44, ZBTB45, ZBTB46, ZBTB47, ZBTB48, ZBTB49, ZBTB5, ZBTB6, ZBTB7A, ZBTB7B, ZBTB7C, ZBTB8A, ZBTB8B, ZBTB9, ZC3H8, ZEB1, ZEB2, ZFAT, ZFHX2, ZFHX3, ZFHX4, ZFP1, ZFP14, ZFP2, ZFP28, ZFP3, ZFP30, ZFP37, ZFP41, ZFP42, ZFP57, ZFP62, ZFP64, ZFP69, ZFP69B, ZFP82, ZFP90, ZFP91, ZFP92, ZFPM1, ZFPM2, ZFX, ZFY, ZGLP1, ZGPAT, ZHX1, ZHX2, ZHX3, ZIC1, ZIC2, ZIC3, ZIC4, ZIC5, ZIK1, ZIM2, ZIM3, ZKSCAN1, ZKSCAN2, ZKSCAN3, ZKSCAN4, ZKSCAN5, ZKSCAN7, ZKSCAN8, ZMAT1, ZMAT4, ZNF10, ZNF100, ZNF101, ZNF107, ZNF112, ZNF114, ZNF117, ZNF12, ZNF121, ZNF124, ZNF131, ZNF132, ZNF133, ZNF134, ZNF135, ZNF136, ZNF138, ZNF14, ZNF140, ZNF141, ZNF142, ZNF143, ZNF146, ZNF148, ZNF154, ZNF155, ZNF157, ZNF16, ZNF160, ZNF165, ZNF169, ZNF17, ZNF174, ZNF175, ZNF177, ZNF18, ZNF180, ZNF181, ZNF182, ZNF184, ZNF189, ZNF19, ZNF195, ZNF197, ZNF2, ZNF20, ZNF200, ZNF202, ZNF205, ZNF207, ZNF208, ZNF211, ZNF212, ZNF213, ZNF214, ZNF215, ZNF217, ZNF219, ZNF22, ZNF221, ZNF222, ZNF223, ZNF224, ZNF225, ZNF226, ZNF227, ZNF229, ZNF23, ZNF230, ZNF232, ZNF233, ZNF234, ZNF235, ZNF236, ZNF239, ZNF24, ZNF248, ZNF25, ZNF250, ZNF251, ZNF253, ZNF254, ZNF256, ZNF257, ZNF26, ZNF260, ZNF263, ZNF264, ZNF266, ZNF267, ZNF268, ZNF273, ZNF274, ZNF275, ZNF276, ZNF277, ZNF28, ZNF280A, ZNF280B, ZNF280C, ZNF280D, ZNF281, ZNF282, ZNF283, ZNF284, ZNF285, ZNF286A, ZNF286B, ZNF287, ZNF292, ZNF296, ZNF3, ZNF30, ZNF300, ZNF302, ZNF304, ZNF311, ZNF316, ZNF317, ZNF318, ZNF319, ZNF32, ZNF320, ZNF322, ZNF324, ZNF324B, ZNF326, ZNF329, ZNF331, ZNF333, ZNF334, ZNF335, ZNF337, ZNF33A, ZNF33B, ZNF34, ZNF341, ZNF343, ZNF345, ZNF346, ZNF347, ZNF35, ZNF350, ZNF354A, ZNF354B, ZNF354C, ZNF358, ZNF362, ZNF365, ZNF366, ZNF367, ZNF37A, ZNF382, ZNF383, ZNF384, ZNF385A, ZNF385B, ZNF385C, ZNF385D, ZNF391, ZNF394, ZNF395, ZNF396, ZNF397, ZNF398, ZNF404, ZNF407, ZNF408, ZNF41, ZNF410, ZNF414, ZNF415, ZNF416, ZNF417, ZNF418, ZNF419, ZNF420, ZNF423, ZNF425, ZNF426, ZNF428, ZNF429, ZNF43, ZNF430, ZNF431, ZNF432, ZNF433, ZNF436, ZNF438, ZNF439, ZNF44, ZNF440, ZNF441, ZNF442, ZNF443, ZNF444, ZNF445, ZNF446, ZNF449, ZNF45, ZNF451, ZNF454, ZNF460, ZNF461, ZNF462, ZNF467, ZNF468, ZNF469, ZNF470, ZNF471, ZNF473, ZNF474, ZNF479, ZNF48, ZNF480, ZNF483, ZNF484, ZNF485, ZNF486, ZNF487, ZNF488, ZNF490, ZNF491, ZNF492, ZNF493, ZNF496, ZNF497, ZNF500, ZNF501, ZNF502, ZNF503, ZNF506, ZNF507, ZNF510, ZNF511, ZNF512, ZNF512B, ZNF513, ZNF514, ZNF516, ZNF517, ZNF518A, ZNF518B, ZNF519, ZNF521, ZNF524, ZNF525, ZNF526, ZNF527, ZNF528, ZNF529, ZNF530, ZNF532, ZNF534, ZNF536, ZNF540, ZNF541, ZNF543, ZNF544, ZNF546, ZNF547, ZNF548, ZNF549, ZNF550, ZNF551, ZNF552, ZNF554, ZNF555, ZNF556, ZNF557, ZNF558, ZNF559, ZNF560, ZNF561, ZNF562, ZNF563, ZNF564, ZNF565, ZNF566, ZNF567, ZNF568, ZNF569, ZNF57, ZNF570, ZNF571, ZNF572, ZNF573, ZNF574, ZNF575, ZNF576, ZNF577, ZNF578, ZNF579, ZNF580, ZNF581, ZNF582, ZNF583, ZNF584, ZNF585A, ZNF585B, ZNF586, ZNF587, ZNF587B, ZNF589, ZNF592, ZNF594, ZNF595, ZNF596, ZNF597, ZNF598, ZNF599, ZNF600, ZNF605, ZNF606, ZNF607, ZNF608, ZNF609, ZNF610, ZNF611, ZNF613, ZNF614, ZNF615, ZNF616, ZNF618, ZNF619, ZNF620, ZNF621, ZNF623, ZNF624, ZNF625, ZNF626, ZNF627, ZNF628, ZNF629, ZNF630, ZNF639, ZNF641, ZNF644, ZNF645, ZNF646, ZNF648, ZNF649, ZNF652, ZNF653, ZNF654, ZNF655, ZNF658, ZNF66, ZNF660, ZNF662, ZNF664, ZNF665, ZNF667, ZNF668, ZNF669, ZNF670, ZNF671, ZNF672, ZNF674, ZNF675, ZNF676, ZNF677, ZNF678, ZNF679, ZNF680, ZNF681, ZNF682, ZNF683, ZNF684, ZNF687, ZNF688, ZNF689, ZNF69, ZNF691, ZNF692, ZNF695, ZNF696, ZNF697, ZNF699, ZNF7, ZNF70, ZNF700, ZNF701, ZNF703, ZNF704, ZNF705A, ZNF705B, ZNF705D, ZNF705E, ZNF705G, ZNF706, ZNF707, ZNF708, ZNF709, ZNF71, ZNF710, ZNF711, ZNF713, ZNF714, ZNF716, ZNF717, ZNF718, ZNF721, ZNF724, ZNF726, ZNF727, ZNF728, ZNF729, ZNF730, ZNF732, ZNF735, ZNF736, ZNF737, ZNF74, ZNF740, ZNF746, ZNF747, ZNF749, ZNF750, ZNF75A, ZNF75D, ZNF76, ZNF761, ZNF763, ZNF764, ZNF765, ZNF766, ZNF768, ZNF77, ZNF770, ZNF771, ZNF772, ZNF773, ZNF774, ZNF775, ZNF776, ZNF777, ZNF778, ZNF780A, ZNF780B, ZNF781, ZNF782, ZNF783, ZNF784, ZNF785, ZNF786, ZNF787, ZNF788, ZNF789, ZNF79, ZNF790, ZNF791, ZNF792, ZNF793, ZNF799, ZNF8, ZNF80, ZNF800, ZNF804A, ZNF804B, ZNF805, ZNF808, ZNF81, ZNF813, ZNF814, ZNF816, ZNF821, ZNF823, ZNF827, ZNF829, ZNF83, ZNF830, ZNF831, ZNF835, ZNF836, ZNF837, ZNF84, ZNF841, ZNF843, ZNF844, ZNF845, ZNF846, ZNF85, ZNF850, ZNF852, ZNF853, ZNF860, ZNF865, ZNF878, ZNF879, ZNF880, ZNF883, ZNF888, ZNF891, ZNF90, ZNF91, ZNF92, ZNF93, ZNF98, ZNF99, ZSCAN1, ZSCAN10, ZSCAN12, ZSCAN16, ZSCAN18, ZSCAN2, ZSCAN20, ZSCAN21, ZSCAN22, ZSCAN23, ZSCAN25, ZSCAN26, ZSCAN29, ZSCAN30, ZSCAN31, ZSCAN32, ZSCAN4, ZSCAN5A, ZSCAN5B, ZSCAN5C, ZSCAN9, ZUFSP, ZXDA, ZXDB, ZXDC, 및 ZZZ3을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0122] 용어 "TEAD"는 전사 증진 회합 도메인 (TEAD) 전사 인자를 지칭한다. TEAD는 히포 신호전달 경로의 Yes-연관

단백질 (YAP)/PDZ-결합 도메인 (TAZ) 전사 보조활성화제에 대한 1차 전사 인자이다. TEAD의 예는 TEAD1, TEAD2, TEAD3 및 TEAD4를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. TEAD2의 경우, 진뱅크로부터의 예시적인 NCBI 서열은 NM_001256660.2 (호모 사피엔스) 및 NM_001256659.2 (호모 사피엔스)이다. TEAD에 의해 제어 또는 조절되는 예시적인 유전자는 TGF, CYR61, WNT5A/B, DKK1, TGFB2, BMP4, AREG, EGFR, PD-L1, MYC, LATS2, 아미노산 수송체 SLC38A1/SLC7A5, 및 글루코스 수송체 GLUT3을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. TEAD는 MCAT DNA 서열, 및 5'-GGAATG-3' 컨센서스 서열을 포함하나 이에 제한되지는 않는 DNA 서열에 결합한다.

도면의 간단한 설명

[0123]

도 1a-1k는 조합 EGFR/MEK 억제제 노쇠-유사 휴면 상태를 촉진한다는 것을 보여준다. 도 1a는 DMSO, 100 nM 오시메르티닙 (O) 단독으로 또는 30 nM 트라메티닙 (T)과 조합하여 처리된 PC-9 세포의 증식을 나타내는 시간 경과에 따른 전면생장률 백분율을 도시하며, 여기서 오시메르티닙 및 트라메티닙으로의 조합 처리는 "OT"이다. 도 1a에 대해 상기 논의된 조건 하에 처리 시, 도 1b는 대조군 세포 (1주) 또는 휴면 PC-9 세포 (15주)의 영양을 도시한다. 축척 막대, 200 μ m. 도 1c는 세포가 도 1a에서와 같이 6주 동안 처리된 후 약물 휴약이 이어졌음을 나타낸다. 도 1d는 나타난 시간 또는 21일 동안 OT로 처리한 후 약물 휴약 (반동)이 이어지는 EGFR 하류 신호전달의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 도 1e는 바코딩된 PC-9 세포에서의 나타난 처리 후 반복물들 사이에서 공유된 바코드 백분율을 도시한다. 도 1f는 개별 바코드의 상대 존재비를 도시한다. 공유 및 고유는 각각 >2개 또는 $\leq$ 2개의 반복물에 의해 공유되는 바코드를 나타낸다. 도 1f에서, 공유 데이터는 보다 어두운 회색으로 나타내고; 고유 데이터는 보다 밝은 회색으로 나타낸다. 도 1g는 휴면 세포 대 (vs.) DMSO-처리된 대조군 세포를 비교하는 홀마크 유전자 세트의 유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA)을 도시한다. 적어도 2종의 세포주에서 FDR<0.1을 갖는 유전자 세트에 대한 정규화된 풍부화 점수 (NES)를 나타낸다. 도 1h는 10일 동안 나타난 바와 같이 처리된 세포의 노쇠-연관 β -갈락토시다제 (SA- β -gal) 염색을 도시한다. 축척 막대, 100 μ m. 도 1i는 도 1h의 세포의 정량화를 도시한다. 도 1j는 휴면 OT-처리된 PC-9 세포 대 대조군 세포를 비교하는 노쇠 서명의 GSEA를 도시한다. 도 1k는 대조군 세포 또는 OT로 10일 동안 처리된 휴면 세포에서의 H3K9Me³에 대한 면역형광 (IF) 염색을 도시한다. 축척 막대, 20 μ m. 평균 $\pm$ SD를 나타낸 도 1i에서와 같은 것을 제외하고는, 평균 $\pm$ SEM을 모든 플롯에 나타낸다. 도 1i에서와 같은 ANOVA, 또는 도 1k에서와 같은 t-검정을 통계적 분석에 사용하였다. ***, P<0.001; **, P<0.01. 또한 도 8a-8c, 도 9a-9b, 및 도 10a-10d를 참조한다.

도 2a-2j는 EGFR/MEK 억제 후 세포 휴면의 확립이 YAP/TEAD의 활성화에 결정적으로 의존성을 보여준다. 도 2a는 2주 동안 나타난 바와 같이 처리된 세포로부터의 ATAC-seq 데이터의 주성분 분석을 도시한다. 도 2b는 휴면, 오시메르티닙 및 트라메티닙 (OT)-처리된 세포 대 DMSO-처리된 대조군 세포에서 상향-조절된 (UP) 또는 하향-조절된 (DOWN) 피크에 집중된 ATAC-seq 신호 강도를 도시한다. 도 2c는 풍부화된 전사 인자 모티프에 대한 분석을 도시하고, 도 2d는 YAP/TEAD 서명의 GSEA를 도시하고 (문헌 [Zhang et al., 2009]; 하기 참고문헌 참조), 도 2e의 좌측은 OT-처리된 세포 대 오시메르티닙-처리된 세포에서 상향-조절된 (UP) 또는 하향-조절된 (DOWN) 피크에 집중된 ATAC-seq 신호 강도를 도시한다. 도 2e의 우측은 상향조절된 피크가 풍부한 전사 인자 모티프에 대한 분석을 도시한다. 도 2f는 YAP 표적 유전자 발현의 QPCR 분석을 도시한다. 도 2g는 나타난 약물 조합으로의 3-주 처리 후 휴약 후의 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포의 재성장을 도시한다. 도 2h는 YAP1 녹아웃 (KO) 및 대조군 (CTRL) 세포에서의 YAP 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 도 2i는 시간 경과에 따른 전면생장률을 도시하며, 이는 21일 동안 나타난 바와 같이 처리된 후 휴약이 이어진 도 2h의 세포의 증식을 보여준다. 도 2j는 비히클 또는 OT로 처리한 후 처리 중단 및 추적 관찰한, CTRL 또는 YAP1 KO 세포 이중 이식 종양을 보유하는 마우스의 종양 부피를 도시한다. 군당 6/8마리의 살아있는 마우스를 사용한 데이터를 플롯팅하였다. 우측: 재성장 시의 종양 부피, 화살표로 표시됨. 평균 $\pm$ SD를 나타낸 도 2f를 제외하고는, 평균 $\pm$ SEM을 모든 플롯에 나타낸다. t-검정이 사용된 도 2j를 제외한 모두에서 ANOVA를 통계적 분석에 사용하였다. ***, P<0.001; *, P<0.05. 또한 도 11a-11e를 참조한다.

도 3a-3j는 조합 EGFR/MEK 억제 시 YAP 활성화가 암 세포 생존에 필요하다라는 것을 보여준다. 도 3a는 형광 YAP/히포 경로 리포터로 형질도입된 PC-9 세포 (PC-9 YAP 리포터 세포)에서 나타난 처리 후의 정규화된 YAP 활성을 도시한다. 도 3b는 나타난 처리 후의 YAP 핵 국제화에 대한 IF 염색을 도시한다. 도 3c는 오시메르티닙 및 트라메티닙 (OT)으로 처리된 PC-9 YAP 리포터 세포에서의 정규화된 YAP 활성 및 아포토시스를 도시한다. 도 3d는 PC-9 YAP 리포터 세포에서 처리 80시간 후 YAP^{hi} 세포 (적색) 및 아포토시스 세포 (녹색) 사이의 중첩의 분석을 도시한다. 도 3e는 나타난 약물 또는 약물 조합물로 처리된 PC-9 세포에서의 아포토시스를 도시한다. 도 3f는 나타난 바와 같이 처리된 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서의 아포토시스를 도시한다. 72시간에 걸친 피크

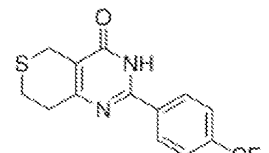
아폽토시스 값을 나타낸다. 도 3g는 나타낸 바와 같이 처리된 YAP1 녹-아웃 (KO) 또는 대조군 (CTRL) 세포에서의 아폽토시스를 도시한다. 도 3h의 좌측은 야생형 YAP1로 형질도입된 YAP1 KO 세포에서의 YAP 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 도 3h의 우측은 OT로 처리되고 도 2g에서와 같이 분석된 세포를 도시한다. 약물-처리된 세포로부터의 데이터만을 나타낸다. 도 3i는 나타낸 바와 같이 처리된 PC-9 YAP 리포터 세포 집단에서의 YAP^{KL} 세포의 비율을 도시한다. 도 3j는 EGFR 억제 후 아폽토시스를 피하기 위한 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포의 다양한 수단을 도시한다. SD를 나타낸 도 3i에서와 같은 것을 제외하고는, 평균 $\pm$ SEM을 모든 플롯에 나타낸다. 피서 정확 검정이 사용된 도 3d를 제외한 모두에서 ANOVA를 통계적 분석에 사용하였다. ***, $P < 0.001$. 또한 도 12를 참조한다.

도 4a-4i는 YAP-고, 노쇠-유사 휴면 상태가 또한 생체내에서 발생한다는 것을 보여준다. 도 4a는 단일-세포 RNA-서열분석 (scRNA-seq) 및 면역조직화학 (IHC)을 위해 수거된 PC-9 이종이식 종양에 대한 종양 부피의 성장 곡선을 도시한다. 도 4b는 해리된 이종이식 종양으로부터 scRNA-seq 샘플을 수득하는 데 사용된 살아있는 세포 및 사멸 세포의 형광-활성화 세포 분류 (FACS) 분류 체계를 도시한다. 도 4c는 이종이식 종양으로부터의 단일 세포에서의 YAP, EMT 및 프리드만(Fridman) 노쇠 서명 풍부화를 도시한다. 도 4d-4e는 도 4e에서와 같은 이종 이식 종양, 또는 비히클 또는 오시메르티닙으로의 2-주 처리 후 EGFR^{L858R/T790M} 마우스로부터의 잔류 종양에서의 YAP에 대한 IHC 염색을 도시한다. 도 4f는 도 4d 및 도 4f의 정량화를 도시한다. 도 4g는 도 4e에서와 동일한 종양 내의 침윤성 T-세포의 정량화를 CD4/CD8 IHC에 기초하여 도시한다. 도 4h-4i는 도 4h에서와 같이 EGFR^{L858R/T790M} 마우스로부터의 WZ4002- 또는 WZ4002/트라메티닙-저항성 종양에서, 또는 도 4i에서와 같이 11개월 동안 오시메르티닙/셀루메티닙으로 처리한 후의 EGFR-돌연변이체 NSCLC 환자의 잔류 종양에서 YAP 및 pERK에 대한 IHC 염색을 도시한다. 도 4c에서와 같은 콜모고로프-스미르노프 검정, 2개 초과인 군인 도 4f 및 도 4h에서와 같은 ANOVA, 또는 2개의 군인 경우 도 2f, 도 4g 또는 도 4i에서와 같은 t-검정을 통계적 분석에 사용하였다. ***, $P < 0.001$; **, $P < 0.01$; n.s., 유의하지 않음. 또한 도 13a-13c를 참조한다.

도 5a-5i는 YAP가 아폽토시스촉진 BMF의 유도를 억제함으로써 아폽토시스의 회피를 매개한다는 것을 보여준다. 도 5a는 PC-9 세포 및 HCC4006에서, 나타낸 바와 같은 오시메르티닙, 트라메티닙, 또는 오시메르티닙 및 트라메티닙의 조합물 (OT)로의 24시간 처리 후 나타낸 단백질 (YAP, pEGFR, EGFR, pAKT, pERK, ERK, pS6, S6, BIM, 튜블린)에서의 EGFR 하류 신호전달의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 도 5b는 도 5c에서 사용된 RNA-seq 샘플을 도시한다. 도 5c는 OT-처리된 YAP1 KO 세포 대 OT-처리된 CTRL 세포에서 아폽토시스를 조절하는 유전자의 발현을 도시한다. 색은 $p < 0.001$ 을 갖는 log2 배수 변화 값을 나타낸다. 도 5d는 시험관내에서 24시간 또는 생체내에서 3일 동안 나타낸 바와 같이 처리된 CTRL 또는 YAP1 KO 세포에서의 BMF 발현의 QPCR 분석을 도시한다. 도 5e는 PC-9 HA-BMF 세포에서의 내인성 BMF 유전자좌의 개략도를 도시한다. 도 5f는 비-표적화 (NT) 또는 YAP siRNA로 형질감염되고 24시간 동안 나타낸 바와 같이 처리된 PC-9 HA-BMF 세포에서의 BMF, BIM 및 YAP 발현의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 도 5g는 CTRL, 또는 나타낸 바와 같이 형질도입된 YAP1 KO 세포에서의, 및 DMSO 또는 OT로 24시간 동안 처리한 후의 BMF 발현의 QPCR 분석을 도시한다. 도 5h는 NT 또는 BMF siRNA로 형질감염된 PC-9 및 HCC4006 세포에서의 72시간 처리에 걸친 피크 아폽토시스를 도시한다. 도 5i는 EGFR/MEK 억제 후 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서 아폽토시스의 YAP/TEAD-매개 억제의 메커니즘을 도시한다. 평균 $\pm$ SD를 나타낸 도 5h를 제외하고는, 평균 $\pm$ SEM을 모든 플롯에 나타낸다. ANOVA를 통계적 분석에 사용하였다. ***, $P < 0.001$; **, $P < 0.01$; n.s., 유의하지 않음 ($P > 0.05$). 또한 도 14a-14g를 참조한다.

도 6a-6i는 YAP가 EMT 전사 인자 SLUG를 결속시킴으로써 BMF 유도를 억제한다는 것을 보여준다. 도 6a는 24시간 동안 오시메르티닙 및 트라메티닙 (OT)으로 처리된 YAP1 녹-아웃 (KO) 대 대조군 세포에서의 EMT 서명의 GSEA를 도시한다. 도 6b는 미처리 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서의 EMT 전사 인자 발현의 QPCR 분석을 도시한다. 도 6c는 48시간 동안 DMSO 또는 OT로 처리한 후 PC-9 세포에서 YAP, TEAD 및 SLUG 사이의 상호작용의 공동-면역침전 분석을 도시한다. 도 6d는 비-표적화 (NT), YAP 또는 SLUG siRNA로 형질감염된 PC-9 또는 HCC4006 세포에서의 YAP 및 SLUG 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 도 6e는 DMSO 또는 OT로의 24시간 처리 후 도 6d의 세포에서의 BMF 발현의 QPCR 분석을 도시한다. 도 6f는 DMSO 또는 OT로 처리한 후 도 6d의 세포에서의 아폽토시스를 도시한다. 도 6g는 MACS2로 불리는 피크의 수를 도시한다 ($FDR < 0.01$). 도 6h는 BMF 유전자좌에서의 ChIP-seq 신호 트레이스를 도시한다. H3K27Ac를 사용하여 인핸서 영역을 확인하였다. 도 6i는 YAP/TEAD/SLUG 복합체가 조합 EGFR/MEK 억제 시 BMF 발현을 억제하는 메커니즘을 도시한다. 도 6e에서와 같은 평균 $\pm$ SD, 또는 도 6f에서와 같은 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다. ANOVA를 통계적 분석에 사용하였다. ***, $P < 0.001$; **, $P < 0.01$.

도 7a-7i는 조합 EGFR/MEK 억제 시 YAP 의존성을 표적화하는 신규 공유 TEAD 억제제의 개발을 보여준다. 도 7a는 도 7b의 구체 실험에 사용된 YAP1 돌연변이체 및 생존율을 도시한다. 도 7b는 오시메르티닙 및 트라메티닙 (OT)을 사용한 72시간 처리 후, CTRL 세포 또는 도 7a에서와 같은 YAP1 돌연변이체가 형질도입된 PC-9 YAP1 KO 세포의 생존율 (셀 타이터 글로)을 도시한다. 도 7c의 상단은 화합물 MYF-01-37의 구조를 도시한다. 도 7c의 하단은 분자 도킹에 기초한 TEAD1 내 팔미토일화 포켓에의 MYF-01-37 결합을 도시한다. MYF-01-37에 의해 표적화된 시스테인 359가 표시된다. 도 7d는 YAP/TEAD 상호작용에 대한 MYF-01-37 또는 상응하는 가역적 대조군의 효과를 도시한다. 도 7e의 좌측은 나타낸 바와 같이 형질도입된 PC-9 세포에서의 myc-태그부착된 TEAD1의 발현의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 도 7e의 우측은 형질도입된 PC-9 세포에서 화합물 XAV939 또는 MYF-01-37로



24시간 처리 후 CTGF 발현의 QPCR 분석을 도시한다. 화합물 XAV939의 구조는

도 7f는 OT 또는 XAV939 (XAV) 또는 MYF-01-37 (MYF)과 조합된 OT로 72시간 처리 후 PC-9 YAP 리포터 세포에서의 YAP 활성을 도시한다. 도 7g는 나타낸 바와 같은 24시간 처리 후 도 7e의 세포에서의 BMF 발현의 QPCR 분석을 도시한다. 도 7h는 나타낸 바와 같이 처리된 PC-9 및 HCC4006 세포에서의 아포토시스를 도시한다. 도 7i는 나타낸 바와 같은 2-주 처리 후 약물 휴약한 후의 PC-9 및 HCC4006 세포의 재성장인 전면성장물 백분율을 도시한다. 평균 $\pm$ SD를 나타낸 도 7e를 제외하고는, 평균 $\pm$ SEM을 모든 플롯에 나타낸다. ANOVA를 통계적 분석에 사용하였다. ***, $P < 0.001$; **, $P < 0.01$. 또한 도 15a-15f를 참조한다.

도 8a는 나타낸 시간 동안 오시메르티닙 단독으로 또는 트라메티닙과 조합하여 처리한 후의 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포주 HCC4006에서의 EGFR 및 ERK 인산화의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 도 8b는 6주 동안 나타낸 바와 같이 처리 후 모든 약물의 휴약이 이어진 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포 H1975 및 HCC4006을 도시한다. 매주 $>50\%$ 전면생장의 웰의 비율을 측정함으로써 세포 증식을 수동으로 모니터링하였다. 도 8c의 상단 패널은 PC-9 세포를 $\sim 40\%$ 전면성장물로 성장시킨 다음, DMSO 또는 오시메르티닙 및 트라메티닙의 조합물로 21일 동안 처리한 후, 약물 휴약을 수행하였음을 나타낸다. 세포가 지수 성장기 ($\sim 40\%$ 전면성장물)에 재진입한 후 재반동 세포를 동일한 약물 조합물로 재처리하였다. 화살표는 대표적인 영상에 대한 시점을 나타낸다. 도 8c의 하부 패널은 DMSO-처리된, 휴면 및 반동 PC-9 세포의 대표적인 영상을 도시한다.

도 9a는 오시메르티닙- 및 오시메르티닙/트라메티닙-처리된 샘플에 대한 바코드 존재비 플롯을 도시한다. 도 9a에서, 공유 데이터는 보다 어두운 회색으로 나타내고; 고유 데이터는 보다 밝은 회색으로 나타낸다. 도 9b는 오시메르티닙- 및 오시메르티닙/트라메티닙-처리된 샘플 사이의 공유 바코드의 중첩을 도시한다.

도 10a는 오시메르티닙 및 트라메티닙 (OT)-처리된, 휴면 HCC827 및 HCC4006 세포 대 DMSO-처리된 대조군 세포를 비교한 노쇠-연관 서명의 GSEA를 도시한다. 도 10b는 OT-처리된 휴면 세포 조건화 배지 내의 분비된 시토킨/케모카인을 도시한다. Log2 배수 변화 (휴면 대 대조군)를 나타낸다. 도 10c는 휴면 PC-9, HCC827 및 HCC4006 세포 대 DMSO-처리된 대조군 세포에서의 차등 발현된 SASP 유전자를 도시한다. 문헌 [Coppe et al., 2010]에 열거되고/거나 도 10b에 사용된 루미넥스 패널에 포함된 SASP 인자를 코딩하는 유전자를 나타낸다. 색은 $p < 0.05$ 를 갖는 log2 배수 변화 값을 나타낸다. 도 10d는 나타낸 지속기간 또는 21일 동안 OT로 처리 후 약물 휴약 (반동)이 이어진 PC-9, HCC827 및 HCC4006 세포에서의 p27^{Kip}, p16^{INK4a}, 및 p21^{Cip1} 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다.

도 11a는 48시간 동안 DMSO로 또는 2주 동안 오시메르티닙 또는 오시메르티닙+ 트라메티닙으로 처리된 PC-9 세포에서 CTGF 유전자좌에서의 ATAC-seq 신호 트래이스를 도시한다. CTGF TSS 상류의 추정 원위 인핸서 부위를 강조한다. 도 11b는 오시메르티닙 및 트라메티닙 (OT)을 단독으로 또는 구조적으로 분기성인 탄키라제 억제제와 조합하여 사용한 21일 처리 후 인큐사이트 영상으로부터 생존 휴면 PC-9 세포를 수동으로 계수하였음을 나타낸다. 도 11c는 오시메르티닙/트라메티닙을 단독으로 또는 나타낸 약물과 조합하여 3주 동안 처리한 후, 약물 휴약이 이어진 PC-9 세포의 재성장을 도시한다. 도 11d는 검정에 사용된 약물의 표적 및 농도를 나타낸 표이다. 도 11e는 단일-작용제 오시메르티닙 또는 오시메르티닙/트라메티닙으로 처리된 YAP1 녹-아웃 (KO) 및 대조군 (CTRL) 세포의 증식을 도시한다. 평균 $\pm$ SD (도 11b에서와 같음) 또는 평균 $\pm$ SEM (도 11c-11d에서와 같음)을 나타낸다. ANOVA를 통계적 분석에 사용하였다. ***, $P < 0.001$.

도 12는 나타낸 바와 같이 처리 후 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포, PC-9 (인간 비소세포 폐암), HCC827 (인간 폐

암) 및 HCC4006 (인간 비소세포 폐암) 세포주에서의 YAP 및 LATS 인산화의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다.

도 13a는 해리된 PC-9 이중이식 종양으로부터 scRNA-seq 샘플을 획득하는 데 사용된 완전 FACS 분류 체계를 도시한다. 도 13b는 비히클 또는 오시메르티닙으로의 2-주 처리 후 EGFR^{L858R/T790M} 마우스로부터의 잔류 종양에서의 YAP, CD4, CD8, 및 TTF-1에 대한 IHC 염색을 도시한다. 도 13c는 4주 동안 오시메르티닙 또는 오시메르티닙/셀루메티닙으로 처리 후, 처리를 중단하고 (화살표), 추적관찰한 EGFR^{L858R/T790M}의 상대 종양 부피를 도시한다.

도 14a는 오시메르티닙 및 트라메티닙 (OT)으로 24시간 처리 후 PC-9 대조군 (CTRL) 및 YAP1 녹-아웃 (KO) 세포에서의 나타낸 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 도 14b는 세포를 도 14a에서와 같이 처리하고, 활성 BAX 단백질을 입체형태-특이적 BAX 항체를 사용하여 세포 추출물로부터 면역침전시켰음을 나타낸다. 면역침전된 BAX를 전체 BAX 단백질을 인식하는 항체를 사용하여 웨스턴 블롯팅에 의해 검출하였다. 도 14c는 세포를 도 14a에서와 같이 처리하고, 시토줄 및 미토콘드리아 분획으로 분획화하고, 시토크롬 c 수준을 웨스턴 블롯팅을 사용하여 검출하였음을 나타낸다. ATP 신타제 서브유닛 알파 (CvA) 및 MEK를 각각 미토콘드리아 및 시토줄 분획 대조군으로서 사용하였다. 도 14d는 연구에 사용된 PC-9 HA-BMF 단일-세포 클론에서의 BMF 출발 코돈 (ATG) 주위의 생어 서열분석 트레이스를 도시한다. 도 14e는 독시시클린-유도성, HA-BMF-코딩 구축물로 안정하게 형질감염된 PC-9, HCC827 및 HCC4006 세포에서 500 ng/ml 독시시클린으로의 6시간 자극 후 HA-태그부착된 BMF의 유도의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 도 14f는 독시시클린-유도성 HA-BMF-코딩 구축물로 안정하게 형질감염된 PC-9, HCC827 및 HCC4006 세포에서의 나타낸 처리에 반응한 시간 경과에 따른 아포토시스를 도시한다. 도 14g에서와 같이 인큐사이트 살아있는 세포 분석 시스템 기계를 사용하여 아포토시스를 측정하였다. 도 14g는 비-표적화 (NT) 또는 BMF siRNA로 형질감염된 PC-9 및 HCC4006 세포에서 DMSO 또는 OT로 24시간 처리 후 BMF 발현의 QPCR 분석을 도시한다. 평균 $\pm$ SEM (도 14f에서와 같음) 또는 평균 $\pm$ SD (도 14g에서와 같음)를 나타낸다. ANOVA를 통계적 분석에 사용하였다. ***, P<0.001.

도 15a-15b는 도 15a에서와 같이 DMSO로 처리된 TEAD2 단백질, 또는 도 15b에서와 같이 37°C에서 6시간 동안 20 배 물 과량의 화합물 MYF-01-37로 처리된 TEAD2 단백질의 질량 스펙트럼 (좌측) 및 0 전하 질량 스펙트럼 (우측)을 도시한다. 비표지된 단백질에 상응하는 피크는 적색 (플러스 부호 "+" 기호) 도형문자로 표시된 반면에, MYF-01-37-표지된 단백질 피크는 녹색 도형문자로 표시된다. 도 15c는 TEAD2 트립신 펩티드 ³⁷⁷SPMC*EYLVNLFHK³⁸⁹에 상응하는 MS (좌측) 및 MS/MS (우측) 스펙트럼을 도시하며, 여기서 C*는 MYF-01-37 변형된 시스테인을 나타낸다. 유형 b 및 y의 이온은 각각 청색 (별표 "*" 기호) 및 적색 (플러스 부호 "+" 기호) 도형문자로 표시된다. 억제제 유래 티올화 이온은 녹색 (약어 "^" 기호) 도형문자로 표시된다. 도 15d는 MYF-01-37 비오틴 접합체의 구조를 도시한다. 도 15e는 나타낸 농도의 비표지된 MYF-01-37과의 6시간 인큐베이션 후 비오틴화된 MYF-01-37을 사용한 MDA-MB-231 세포 용해물로부터의 TEAD의 경쟁 풀다운을 도시한다. 도 15f는 명시된 농도의 도시된 화합물 (MYF-01-37, TED-347), 및 공유 위헤드가 결합된 상응하는 가역적 대조군 화합물로 처리된 도시된 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포주 (PC-9, HCC827, H3255, HCC4006, H1975, HCC2279)에서의 생존율을 나타내는 용량-반응 그래프를 도시한다.

도 16a-16b는 나타낸 바와 같이 처리된 NSCLC 세포주에서의 아포토시스를 도시한다. 도 16c의 좌측은 대조군 (CTRL) 및 YAP1 KO H3122 및 EBC-1 세포에서의 YAP 발현의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다. 도 16c의 우측은 나타낸 바와 같이 처리된 CTRL 및 YAP1 KO H3122 및 EBC-1 세포에서의 아포토시스를 도시한다. 도 16d는 PC-9 세포를 좌측의 도식에 나타낸 바와 같이 처리한 후, 약물 휴약이 이어졌음을 나타낸다. 연속 오시메르티닙/트라메티닙-처리된 웰에서의 전면생장률이 >90% 전면생장물에 도달하였을 때 세포의 재성장을 모니터링하고 정량화하였다. 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다. ANOVA를 통계적 분석에 사용하였다. ***, P<0.001.

도 17은 NCI-H226 인간 중피종 세포에서의 % 세포 생존율 대 나타낸 화합물의 농도의 로그 (nM) 및 예시적인 화합물 I-A-05, I-A-04, II-1, II-2 및 I-A-02 (나타낸 농도에서)의 5-일 투여 후 IC₅₀ 값을 도시한다. 이들 화합물의 구조를 하기 실시예 1에 나타냈다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0124]

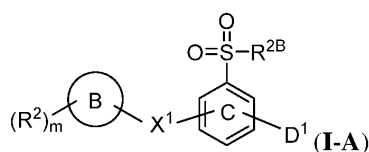
본 개시내용은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 억제제를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 TEAD (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제한다. 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물을, 예를 들어 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성의 억제를 연구하기 위한 생물학적 프로브로서, 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD,

예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하기 위해서, 및 예를 들어 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 과다발현 및/또는 이상 활성화와 연관된 질환의 치료 및/또는 예방에서 치료제로서 사용하는 방법을 추가로 제공한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD1을 공유적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD2를 공유적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD3을 공유적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD4를 공유적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 치료 및/또는 예방되는 질환은 증식성 질환, 염증성 질환 및 자가면역 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 증식성 질환은 암 (예를 들어, 육종, 폐암, 갑상선암, 유방암, 간암, 췌장암, 위암, 난소암, 결장암, 결장직장암, 피부암, 식도암; 암종)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 암은 육종 (예를 들어, 카포시 육종)이다. 특정 실시양태에서, 암은 암종이다. 특정 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암, 중피종)이다. 특정 실시양태에서, 암은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 과다발현 및/또는 이상 활성화와 연관된다. 특정 실시양태에서, 질환은 염증성 질환 (예를 들어, 섬유증)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 자가면역 질환 (예를 들어, 경화증)이다. 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I-A), (I-B) 또는 (II)의 화합물의 제약 조성물, 키트, 방법 및 용도가 또한 본 개시 내용에 의해 제공된다.

[0125] 화합물

[0126] 본 개시내용의 특정 측면은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 본원에 기재된 화합물에 관한 것이다. 본원에 기재된 화합물은 대상체 또는 생물학적 샘플에서 질환 (예를 들어, 증식성 질환 (예를 들어, 암), 염증성 질환 (예를 들어, 섬유증), 자가면역 질환 (예를 들어, 경화증), 또는 전사 인자의 활성화와 연관된 질환 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4))을 치료 및/또는 예방하거나, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하거나, 또는 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 데 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (I-A), (I-B) 또는 (II)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 (예를 들어, 중수소화 형태), 전구약물, 조성물 또는 혼합물이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (I-A), (I-B) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (I-A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (I-B)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0127] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 화학식 (I-A)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물이다:



[0128]

[0129] 여기서:

[0130] 고리 B는 시클로헥실 또는 페닐이고;

[0131] R^2 는 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$ 또는 $-SCN$ 이고,

[0132] 여기서 R^{c1} 은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기이고;

[0133] 여기서 각 경우의 R^{c2} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로

치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 경우의 R^{c2} 는 그의 개재 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

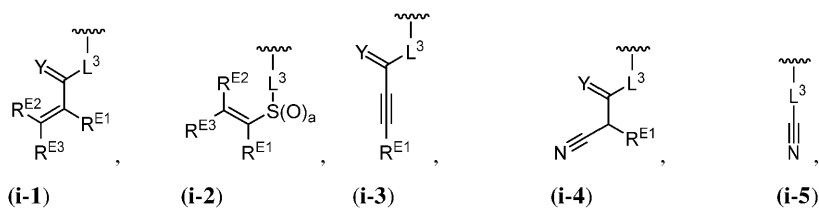
[0134] R^{2B} 는 $-N(R^{c2})_2$, $-OR^{c1}$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0135] X^1 은 $-O-$, $-O(\text{알킬렌})-$, 알킬렌, $-S-$, $-SCH_2-$, $-N(R^{da})-$, 또는 $-N(R^{da})CH_2-$ 이고;

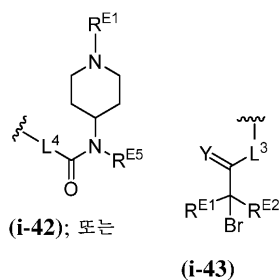
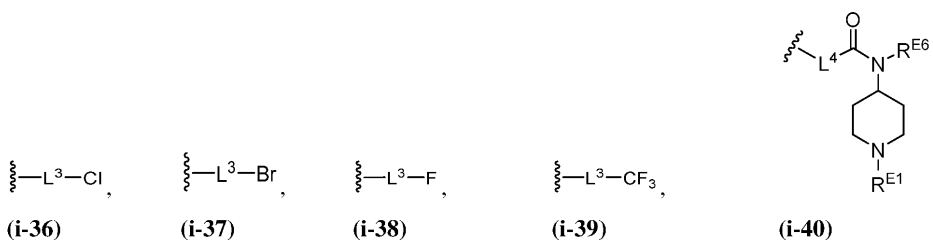
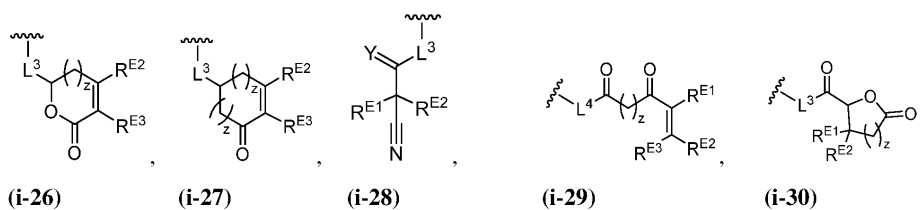
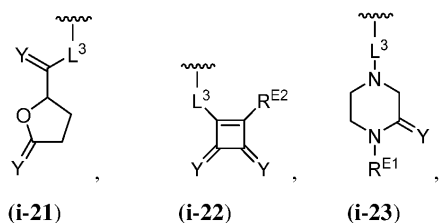
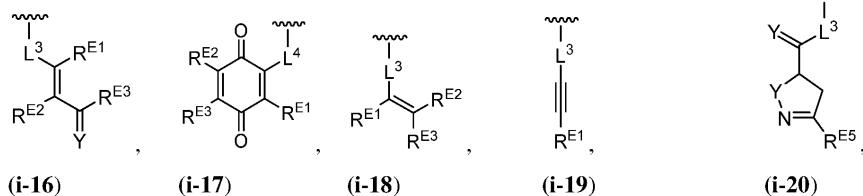
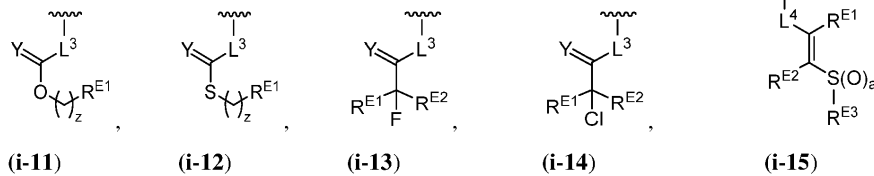
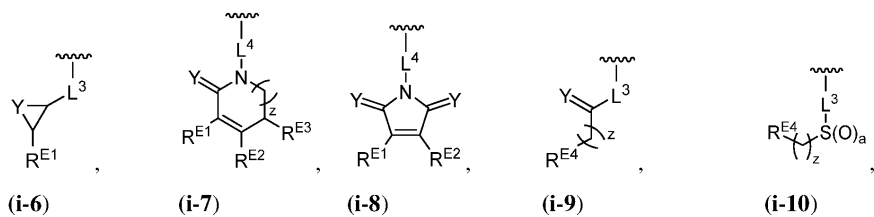
[0136] R^{da} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이고;

[0137] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고;

[0138] D^1 은 하기 화학식 (i-1) 내지 (i-23), (i-26) 내지 (i-31), (i-34) 내지 (i-40), (i-42), 또는 (i-43) 중 어느 하나의 위헤드이고:



[0139]



[0140]

[0141]

[0142] 여기서:

[0143] L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 탄화수소 쇠이고, 임의로 여기서 탄화수소 쇠의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{L3a}-$, $-NR^{L3a}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{L3a}-$, $-SC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NR^{L3a}C(=S)-$, $-C(=S)NR^{L3a}-$, 트랜스- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$, 시스- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$, $-C\equiv C-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)O-$, $-OS(=O)-$, $-S(=O)NR^{L3a}-$, $-NR^{L3a}S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2O-$, $-OS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{L3a}-$, 또는 $-NR^{L3a}S(=O)_2-$ 로 대체되고, 여기서 R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고, 여기서 각 경우의 R^{L3b} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{L3b} 기는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0144] L^4 는 결합 또는 임의로 치환된, 분지형 또는 비분지형 C_{1-6} 탄화수소 쇠이고;

[0145] 각각의 R^{E1} , R^{E2} , 및 R^{E3} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, $-CN$, $-CH_2OR^{EE}$, $-CH_2N(R^{EE})_2$, $-CH_2SR^{EE}$, $-OR^{EE}$, $-N(R^{EE})_2$, $-Si(R^{EE})_3$, 또는 $-SR^{EE}$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EE} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{EE} 기는 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는 R^{E1} 및 R^{E3} , 또는 R^{E2} 및 R^{E3} , 또는 R^{E1} 및 R^{E2} 는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0146] R^{E4} 는 이탈기이고;

[0147] R^{E5} 는 할로젠이고;

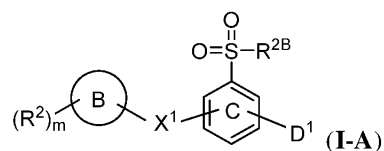
[0148] R^{E6} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0149] 각 경우의 Y 는 독립적으로 O , S , 또는 NR^{E7} 이고, 여기서 R^{E7} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0150] a 는 1 또는 2이고;

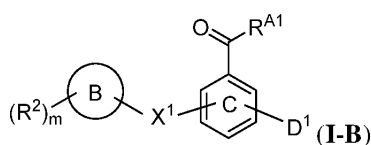
[0151] 각 경우의 z 는 원자가가 허용하는 바에 따라 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0152] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 화학식 (I-A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



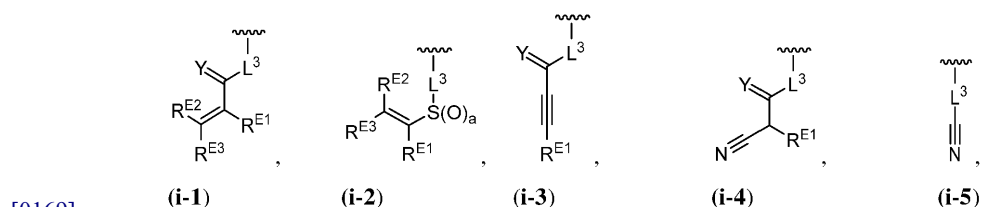
[0153]

[0154] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 화학식 (I-B)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물이다:

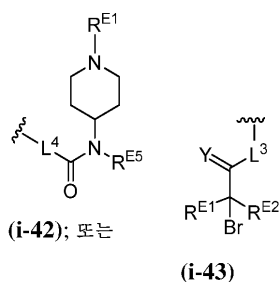
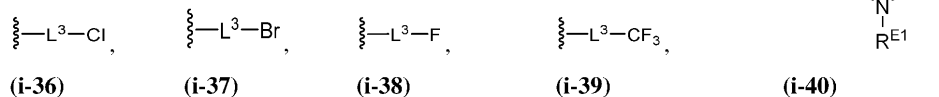
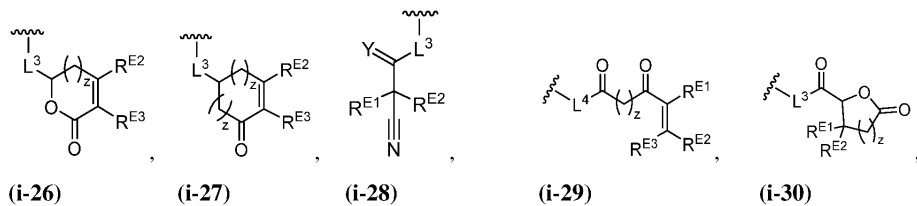
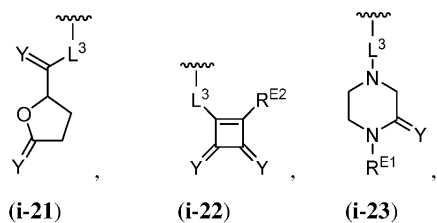
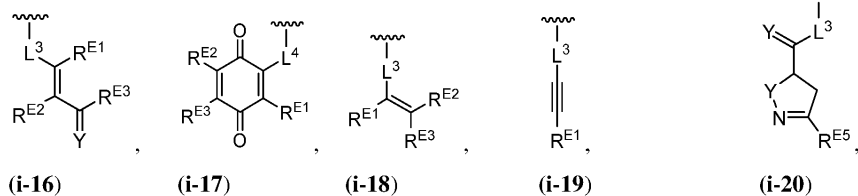
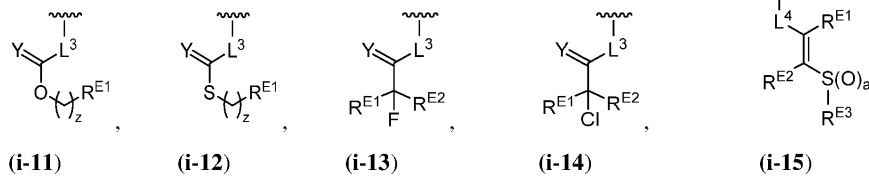
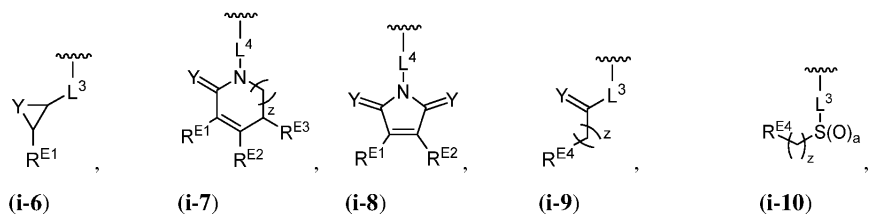


[0155]

- [0156] 여기서:
- [0157] R^{A1} 은 $-O(R^{a2})$ 또는 $-N(R^{a3})_2$ 이고;
- [0158] R^{a2} 는 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 산소 보호기이고;
- [0159] 각 경우의 R^{a3} 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-SO_2(R^{a4})$, 또는 질소 보호기이거나, 또는 임의로 2개의 경우의 R^{a3} 은 그의 개재 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0160] R^{a4} 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0161] 고리 B는 시클로헥실 또는 페닐이고;
- [0162] R^2 는 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$ 또는 $-SCN$ 이고,
- [0163] 여기서 R^{c1} 은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기이고;
- [0164] 여기서 각 경우의 R^{c2} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 경우의 R^{c2} 는 그의 개재 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0165] X^1 은 $-O-$, $-O(\text{알킬렌})-$, 알킬렌, $-S-$, $-SCH_2-$, $-N(R^{da})-$, 또는 $-N(R^{da})CH_2-$ 이고;
- [0166] R^{da} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;
- [0167] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고;
- [0168] D^1 은 하기 화학식 (i-1) 내지 (i-23), (i-26) 내지 (i-31), (i-34) 내지 (i-40), (i-42), 또는 (i-43) 중 어느 하나의 워헤드이고:



[0169]



[0172] 여기서:

[0173] L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 탄화수소 쇠이고, 임의로 여기서 탄화수소 쇠의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{L3a}-$, $-NR^{L3a}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{L3a}-$, $-SC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NR^{L3a}C(=S)-$, $-C(=S)NR^{L3a}-$, 트랜스- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$, 시스- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$, $-C\equiv C-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)O-$, $-OS(=O)-$, $-S(=O)NR^{L3a}-$, $-NR^{L3a}S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2O-$, $-OS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{L3a}-$, 또는 $-NR^{L3a}S(=O)_2-$ 로 대체되고, 여기서 R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고, 여기서 각 경우의 R^{L3b} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{L3b} 기는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0174] L^4 는 결합 또는 임의로 치환된, 분지형 또는 비분지형 C_{1-6} 탄화수소 쇠이고;

[0175] 각각의 R^{E1} , R^{E2} , 및 R^{E3} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-CN$, $-CH_2OR^{EE}$, $-CH_2N(R^{EE})_2$, $-CH_2SR^{EE}$, $-OR^{EE}$, $-N(R^{EE})_2$, $-Si(R^{EE})_3$, 또는 $-SR^{EE}$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EE} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{EE} 기는 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는 R^{E1} 및 R^{E3} , 또는 R^{E2} 및 R^{E3} , 또는 R^{E1} 및 R^{E2} 는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0176] R^{E4} 는 이탈기이고;

[0177] R^{E5} 는 할로젠이고;

[0178] R^{E6} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

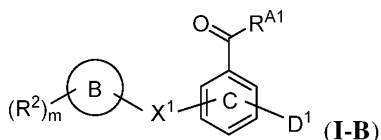
[0179] 각 경우의 Y 는 독립적으로 O , S , 또는 NR^{E7} 이고, 여기서 R^{E7} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0180] a 는 1 또는 2이고;

[0181] 각 경우의 z 는 원자가가 허용하는 바에 따라 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

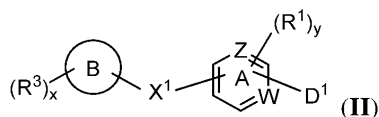
[0182] 단, 화합물은 하기 화학식 또는 을 갖지 않는다.

[0183] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 화학식 (I-B)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0184]

[0185] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물이다:



[0186]

여기서:

[0187]

고리 B는 시클로헥실 또는 페닐이고;

[0188]

W는 원자가가 허용하는 바에 따라 $-C(R^a)=$ 또는 $-N=$ 이고; R^a 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이고;

[0189]

Z는 원자가가 허용하는 바에 따라 $-C(R^b)=$ 또는 $-N=$ 이고; R^b 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이고;

[0190]

단 W 및 Z 중 적어도 1개의 경우는 $-C(R^a)=$ 또는 $-C(R^b)=$ 이고;

[0191]

각 경우의 R^1 은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이고;

[0192]

각 경우의 R^3 은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이고;

[0193]

여기서 R^{c1} 은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기이고;

[0194]

여기서 각 경우의 R^{c2} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 경우의 R^{c2} 는 그의 개재 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0195]

X^1 은 $-O-$, $-O(\text{알킬렌})-$, 알킬렌, $-S-$, $-SCH_2-$, $-N(R^{da})-$, 또는 $-N(R^{da})CH_2-$ 이고;

[0196]

R^{da} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이고;

[0197]

x는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고;

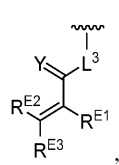
[0198]

y는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

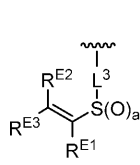
[0199]

D^1 은 하기 화학식 (i-1) 내지 (i-23), (i-26) 내지 (i-31), (i-34) 내지 (i-40), (i-42), 또는 (i-43) 중 어느 하나의 위헤드이고;

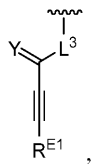
[0200]



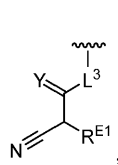
(i-1)



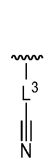
(i-2)



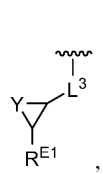
(i-3)



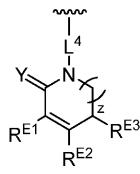
(i-4)



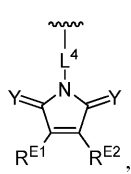
(i-5)



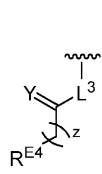
(i-6)



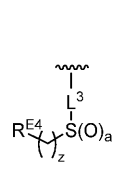
(i-7)



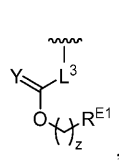
(i-8)



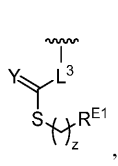
(i-9)



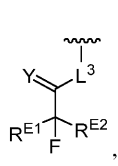
(i-10)



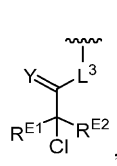
(i-11)



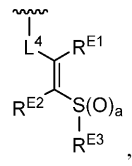
(i-12)



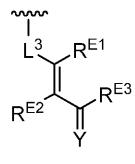
(i-13)



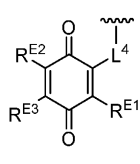
(i-14)



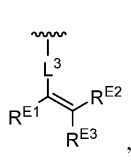
(i-15)



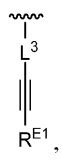
(i-16)



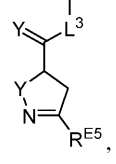
(i-17)



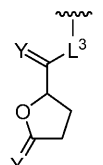
(i-18)



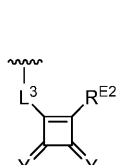
(i-19)



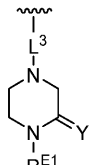
(i-20)



(i-21)

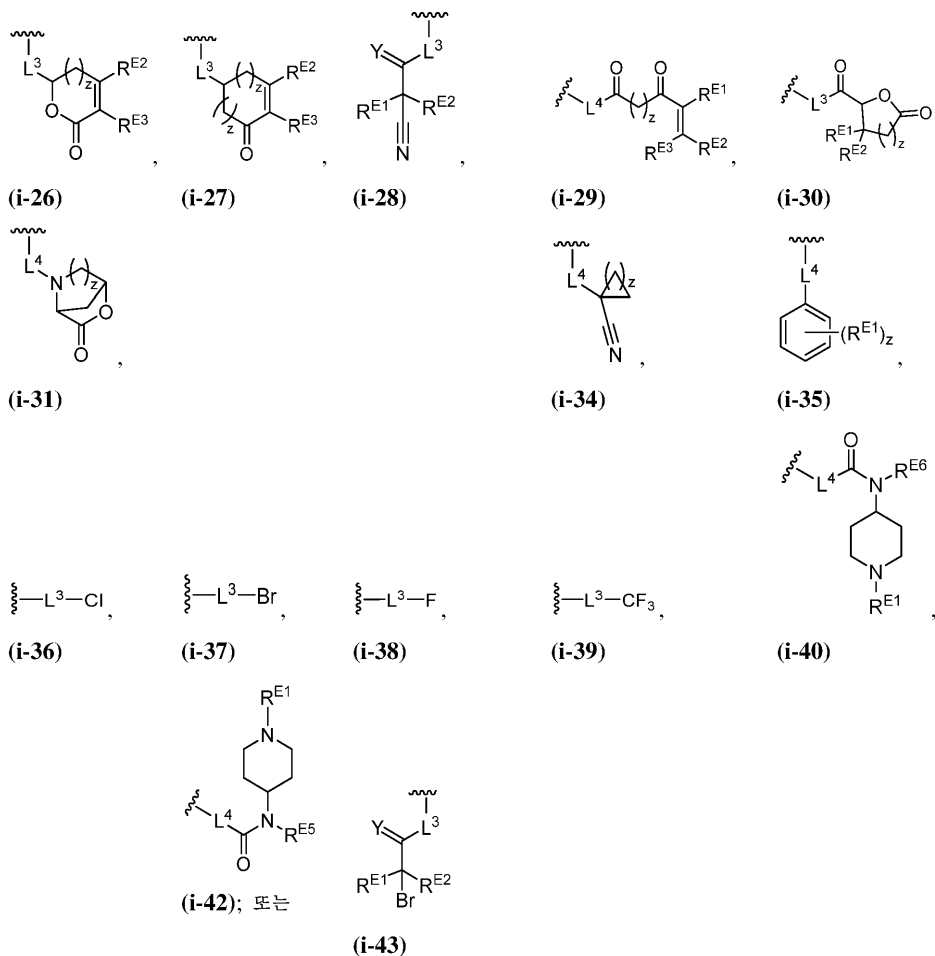


(i-22)



(i-23)

[0201]



[0202]

[0203] 여기서:

[0204]

L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 탄화수소 채이고, 임의로 여기서 탄화수소 채의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{\text{L3a}}-$, $-\text{NR}^{\text{L3a}}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L3a}}-$, $-\text{SC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{L3a}}\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{\text{L3a}}-$, 트랜스- $\text{CR}^{\text{L3b}}=\text{CR}^{\text{L3b}}-$, 시스- $\text{CR}^{\text{L3b}}=\text{CR}^{\text{L3b}}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OS}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L3a}}-$, $-\text{NR}^{\text{L3a}}\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{OS}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{L3a}}-$, 또는 $-\text{NR}^{\text{L3a}}\text{S}(=\text{O})_2-$ 로 대체되고, 여기서 R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고, 여기서 각 경우의 R^{L3b} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{L3b} 기는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

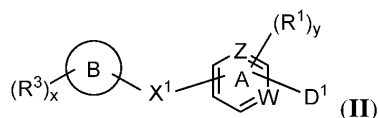
[0205]

L^4 는 결합 또는 임의로 치환된, 분지형 또는 비분지형 C_{1-6} 탄화수소 채이고;

[0206]

각각의 R^{E1} , R^{E2} , 및 R^{E3} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{\text{EE}}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{EE}})_2$, $-\text{CH}_2\text{SR}^{\text{EE}}$, $-\text{OR}^{\text{EE}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{EE}})_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{EE}})_3$, 또는 $-\text{SR}^{\text{EE}}$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EE} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{EE} 기는 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는 R^{E1} 및 R^{E3} , 또는 R^{E2} 및 R^{E3} , 또는 R^{E1} 및 R^{E2} 는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형

[0216] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0217]

[0218]

[0219]

[0220]

[0221]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 화합물에서, 고리 B 상에 0개 경우의 치환기 R^2 가 존재한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 화합물에서, 고리 B 상에 1개 이상의 경우의 치환기 R^2 가 존재한다. 특정 실시양태에서, m은 0이다. 특정 실시양태에서, m은 1이다. 특정 실시양태에서, m은 2이다. 특정 실시양태에서, m은 3이다. 특정 실시양태에서, m은 4이다. 특정 실시양태에서, m은 5이다. 특정 실시양태에서, m은 6이다. 특정 실시양태에서, m은 7이다. 특정 실시양태에서, m은 8이다. 특정 실시양태에서, m은 9이다. 특정 실시양태에서, m은 10이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 아실 (예를 들어, $-C(=O)Me$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 할로젠으로 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-CF_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 치환 또는 비치환된 프로필이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 알킬닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알킬닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 10-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 벤질이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴; 또는 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 9- 내지 10-원, 비시클릭 헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-OR^{c1}$ (예를 들어, $-OH$ 또는 $-OMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-N(R^{c2})_2$ (예를 들어, $-NMe_2$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-SR^{c1}$ (예를 들어, $-SMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-SCN$ 이다. 특정 실시양태에서, m은 0 또는 1이고; R^2 는 임의로 치환된 알킬이다.

특정 실시양태에서, m 은 1이고; R^2 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, m 은 0 또는 1이고; R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, m 은 1이고; R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, m 은 0 또는 1이고; R^2 는 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, m 은 1이고; R^2 는 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, m 은 0 또는 1이고; R^2 는 $-CF_3$ 이다. 특정 실시양태에서, m 은 1이고; R^2 는 $-CF_3$ 이다.

[0222] 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^2 는 $-OR^{c1}$, $-N(R^{c2})_2$, 또는 $-SR^{c1}$ 이고, R^{c1} 및 R^{c2} 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0223] R^{c1} 및 R^{c2} (화학식 (I-A), (I-B), 및 (II))

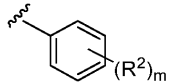
[0224] 화학식 (I-A), (I-B), 및 (II)는 본원에 기재된 바와 같은 R^{c1} 및 R^{c2} 를 포함한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A) 또는 (I-B)에서, 고리 B에 부착된 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-OR^{c1}$, $-N(R^{c2})_2$, 또는 $-SR^{c1}$ 이고, R^{c1} 및 R^{c2} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)에서, 고리 A에 부착된 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-OR^{c1}$, $-N(R^{c2})_2$, 또는 $-SR^{c1}$ 이고, R^{c1} 및 R^{c2} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)에서, 고리 A에 부착된 적어도 1개의 경우의 R^1 은 $-OR^{c1}$, $-N(R^{c2})_2$, 또는 $-SR^{c1}$ 이고, R^{c1} 및 R^{c2} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)에서, 고리 A 내의 치환기 Z 또는 W는 $-OR^{c1}$, $-N(R^{c2})_2$, 또는 $-SR^{c1}$ 이고, R^{c1} 및 R^{c2} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 임의로 치환된 아실 (예를 들어, $-C(=O)Me$)이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 치환 또는 비치환된 프로필이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 10-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리)이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 벤질이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴; 또는 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 9- 내지 10-원, 비시클릭 헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 산소 원자에 부착되어 있는 경우에 산소 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^{c1} 은 황 원자에 부착되어 있는 경우에 황 보호기이다.

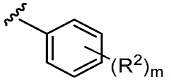
[0225] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 아실 (예를 들어, $-C(=O)Me$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시

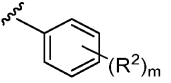
양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 는 치환 또는 비치환된 프로필이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 는 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 는 임의로 치환된 알킬닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알킬닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 는 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 10-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 는 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 는 벤질이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 는 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 는 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴; 또는 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 9- 내지 10-원, 비시클릭 헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 는 질소 보호기 (예를 들어, 벤질 (Bn), t-부틸 카르보네이트 (BOC 또는 Boc), 벤질 카르바메이트 (Cbz), 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸, 또는 p-톨루엔술폰아미드 (Ts))이다. 특정 실시양태에서, 2개의 경우의 R^{c2} 는 그의 개재 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리) 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴; 또는 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 9- 내지 10-원, 비시클릭 헤테로아릴)를 형성한다.

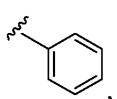
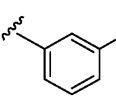
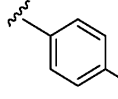
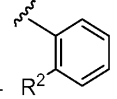
[0226] 고리 B (화학식 (I-A) 및 (I-B))

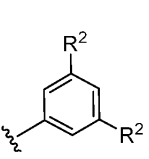
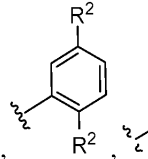
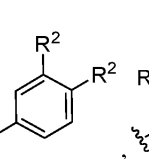
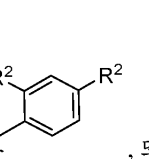
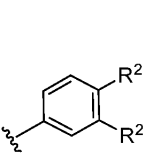
[0227] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A) 및 (I-B)에 대해, 고리 B는 페닐이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 1개 이

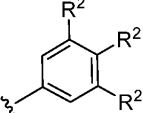
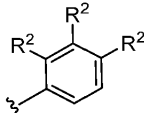
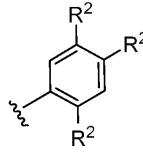
상의 경우의 치환기 R^2 로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖는다.

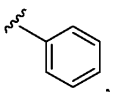
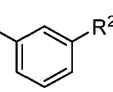
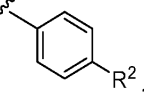
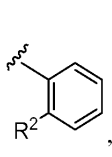
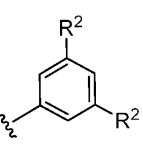
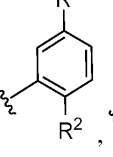
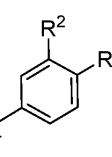
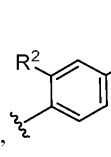
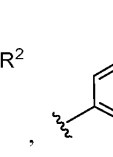
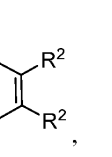
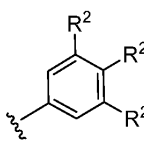
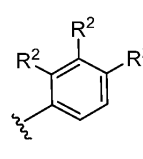
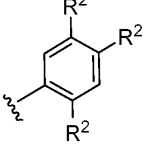
특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고, m은 0 또는 1이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는

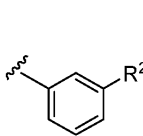
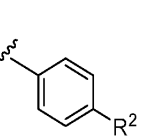
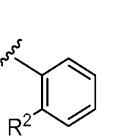
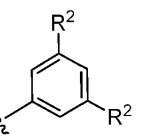
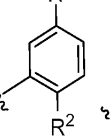
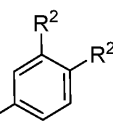
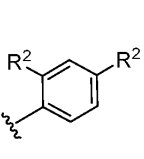
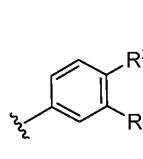
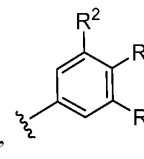
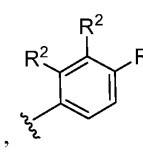
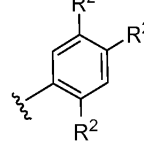
화학식  을 갖고, m은 0, 1, 2, 또는 3이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

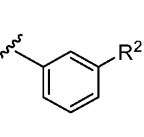
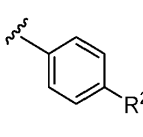
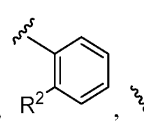
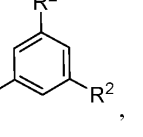
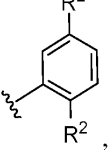
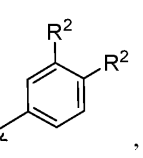
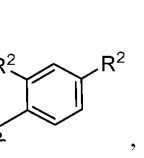
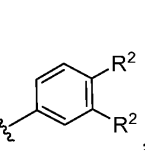
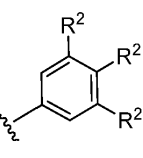
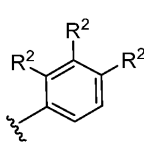
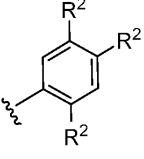
, , , 또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

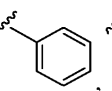
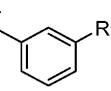
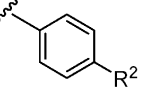
, , , , 또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B

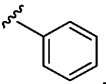
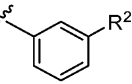
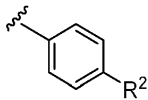
는 화학식 , , 또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

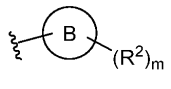
, , , , , , , , , , , , 또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

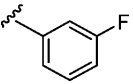
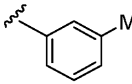
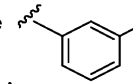
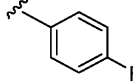
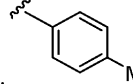
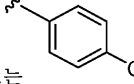
, , , , , , , , , , 또는  을 갖고, 여기서 R²는 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

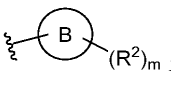
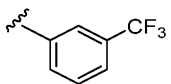
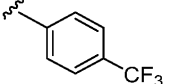
, , , , , , , , , , 또는  을 갖고, 여기서 R²는 할로젠, 임의로 치환된 아실 또는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

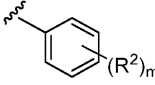
,  또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

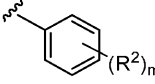
,  또는  을 갖고, 여기서 R²는 할로젠, 임의로 치환된 아실, 또는 할로젠으로

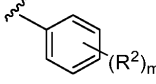
임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 모이어티  는 화학식

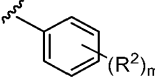
, , , , , 또는  을 갖는다. 특정 실

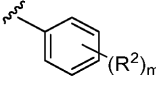
시양태에서, 모이어티  는 화학식  또는  을 갖는다. 특정 실시양

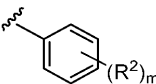
태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; m은 0 또는 1이고; R²는 임의로 치환된 알킬 또는

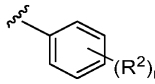
할로젠이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; m은 0 또는 1이고; R²는 임의로 치

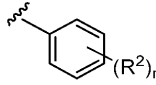
환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; m은 1이고; R²는 임의로 치환된

알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; m은 0 또는 1이고; R²는 임의로 치환

된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; m은 1이고; R²는 임의로 치환

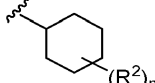
된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; m은 0 또는 1이고; R²는 할로

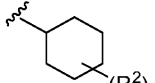
젠으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 하기 화학식을 갖고:  ; m은 1

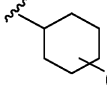
이고; R²는 할로젠으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을

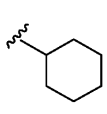
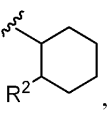
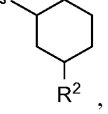
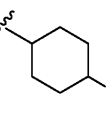
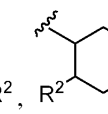
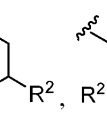
갖고; m은 0 또는 1이고; R²는 -CF₃이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 페닐 또는 시클로헥실이고, m은 1이고; R²는 -CF₃이다.

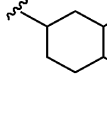
[0228] 특정 실시양태에서, 고리 B는 시클로헥실이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 1개 이상의 경우의 치환기 R²로

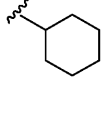
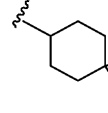
치환된 시클로헥실이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖는다. 특정 실시양태에서,

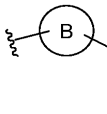
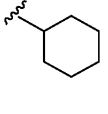
고리 B는 화학식  을 갖고, m은 0 또는 1이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

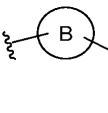
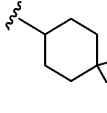
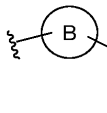

 $(R^2)_m$ 을 갖고, m 은 0, 1, 2, 또는 3이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

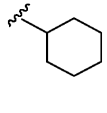
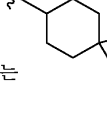
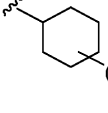
,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 또는

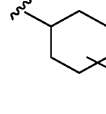

 $(R^2)_m$ 을 갖는다. 특정 실

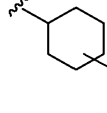
 시양태에서, 고리 B는 화학식
 
 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식
 
 을 갖는

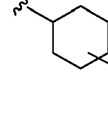
 다. 특정 실시양태에서, 모이어티
 
 $(R^2)_m$ 는 화학식
 
 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 모이어

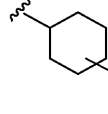
 티
 
 $(R^3)_x$ 는 화학식
 
 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 모이어티
 
 $(R^3)_x$ 는 화학식


 또는
 
 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식
 
 $(R^2)_m$ 을 갖고; m 은 0 또는

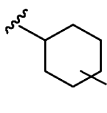
 1이고; R^2 는 할로젠 또는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식
 
 $(R^2)_m$ 을 갖

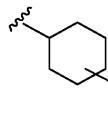
 고; m 은 1이고; R^2 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식
 
 $(R^2)_m$ 을 갖고; m

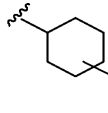
 은 0 또는 1이고; R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식
 
 $(R^2)_m$ 을

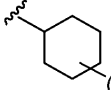
 갖고; m 은 1이고; R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식
 
 $(R^2)_m$ 을

 갖고; m 은 0 또는 1이고; R^2 는 할로젠, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고

 리 B는 화학식
 
 $(R^2)_m$ 을 갖고; m 은 1이고; R^2 는 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양

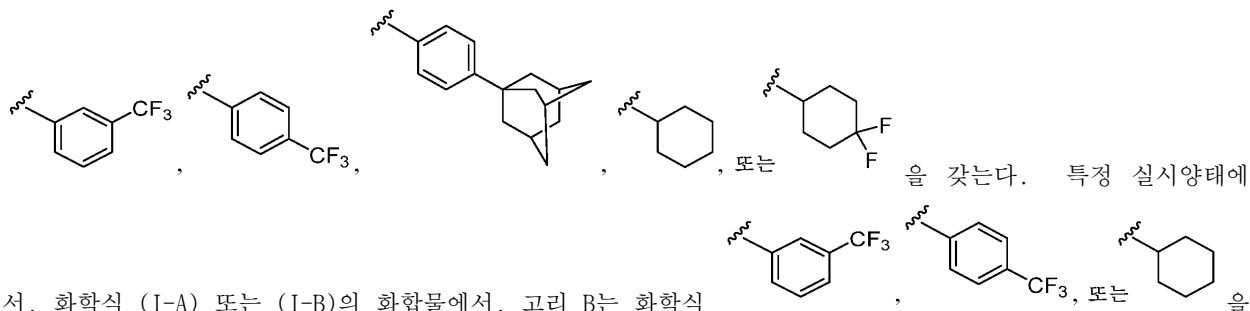
 태에서, 고리 B는 화학식
 
 $(R^2)_m$ 을 갖고; m 은 0 또는 1이고; R^2 는 -F, -Me, -CF₃이다. 특정 실시양태

 에서, 고리 B는 화학식
 
 $(R^2)_m$ 을 갖고; m 은 0 또는 1이고; R^2 는 -CF₃이다. 특정 실시양태에서, 고리 B

는 화학식  을 갖고; m은 1이고; R²는 -CF₃이다.

[0229]

특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식



서, 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 화합물에서, 고리 B는 화학식

[0230] 고리 B (화학식 (II))

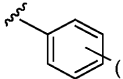
[0231]

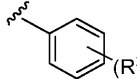
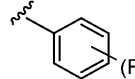
특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물에서, 고리 B 상에 0개 경우의 치환기 R³이 존재한다. 특정 실시양태에서, 고리 B 상에 1개 이상의 경우의 치환기 R³이 존재한다. 특정 실시양태에서, x는 0이다. 특정 실시양태에서, x는 1이다. 특정 실시양태에서, x는 2이다. 특정 실시양태에서, x는 3이다. 특정 실시양태에서, x는 4이다. 특정 실시양태에서, x는 5이다. 특정 실시양태에서, x는 6이다. 특정 실시양태에서, x는 7이다. 특정 실시양태에서, x는 8이다. 특정 실시양태에서, x는 9이다. 특정 실시양태에서, x는 10이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 할로겐 (예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 -F이다. 특정 실시양태에서, x는 2이고; 두 경우의 R³은 할로겐 (예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 -Br이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 -F이다. 특정 실시양태에서, x는 2이고; 두 경우의 R³은 -F이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 -I이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 임의로 치환된 아실 (예를 들어, -C(=O)Me)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 할로겐으로 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 할로겐으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 -CF₃이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 치환 또는 비치환된 프로필이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 14-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 임의로 치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 임의로 치환된 아다만틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R³은 임의로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴이다. 특

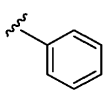
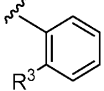
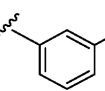
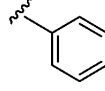
정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 헤테로시클릭 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 벤질이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴; 또는 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 9- 내지 10-원, 비시클릭 헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-OR^{c1}$ (예를 들어, $-OH$ 또는 $-OMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-N(R^{c2})_2$ (예를 들어, $-NMe_2$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-SR^{c1}$ (예를 들어, $-SMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-SCN$ 이다. 특정 실시양태에서, x 는 1 또는 2이고; R^3 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, x 는 1 또는 2이고; R^3 은 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 또는 임의로 치환된 카르보시클릭이다. 특정 실시양태에서, x 는 1 또는 2이고; R^3 은 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-14} 카르보시클릭이다. 특정 실시양태에서, x 는 1 또는 2이고; R^3 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, x 는 1 또는 2이고; R^3 은 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 임의로 치환된 C_{3-14} 카르보시클릭이다. 특정 실시양태에서, x 는 1이고; R^3 은 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, x 는 1 또는 2이고; R^3 은 $-CF_3$, $-F$, 또는 임의로 치환된 아다만틸이다. 특정 실시양태에서, x 는 1 또는 2이고; R^3 은 $-CF_3$ 이다.

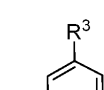
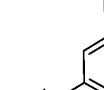
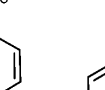
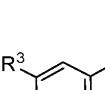
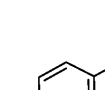
[0232]

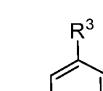
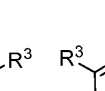
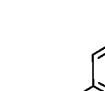
특정 실시양태에서, 고리 B는 페닐이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 1개 이상의 경우의 치환기 R^3 으로 치환

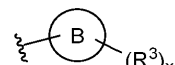
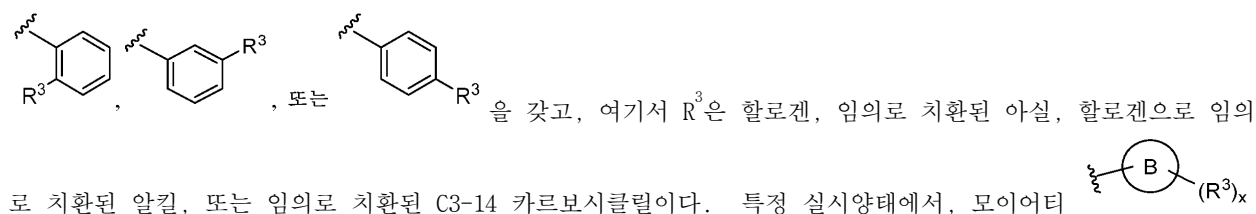
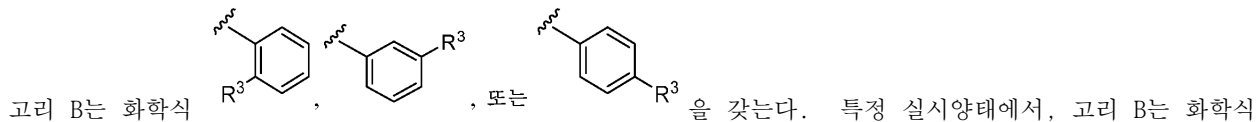
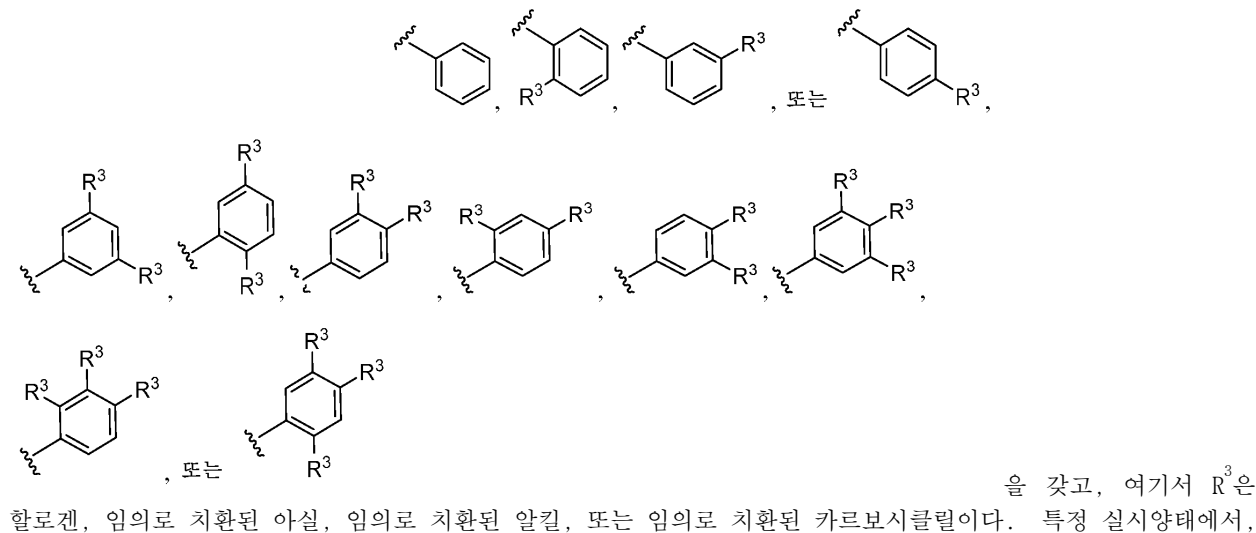
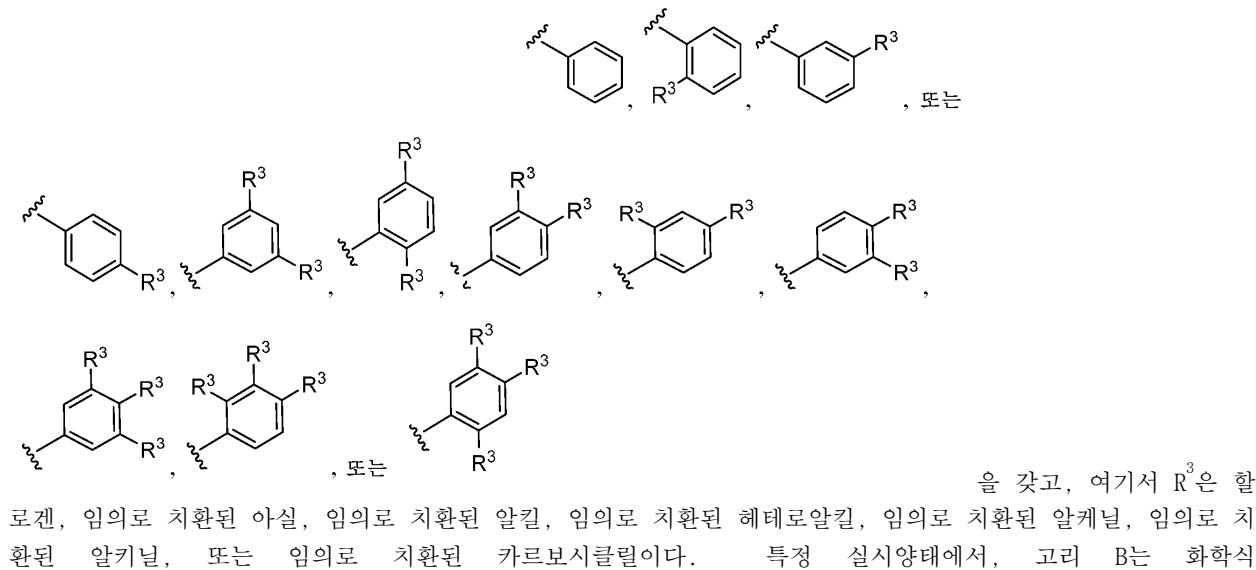
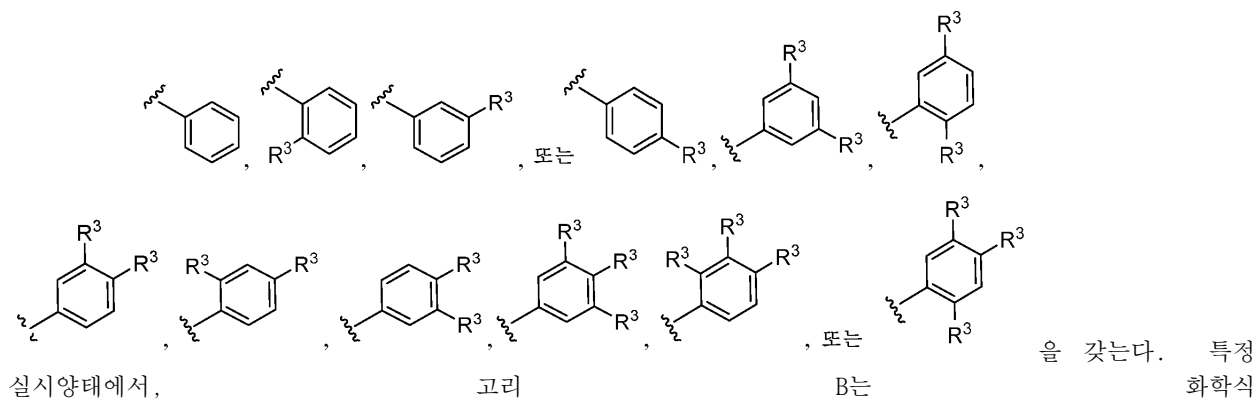
된 페닐이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는

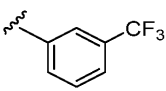
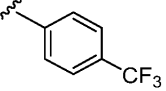
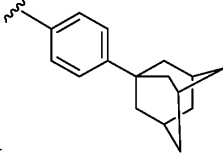
화학식  을 갖고, m 은 0 또는 1이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고, m 은 0, 1, 2, 또는 3이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

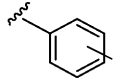
, , , 또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

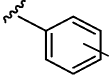
, , , , 또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리

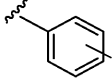
B는 화학식 , , 또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식



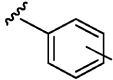
는 화학식 , , 또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는

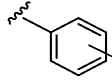
화학식  을 갖고; x는 0 또는 1이고; R³은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 카르보시클릴

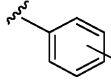
이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; x는 1이고; R³은 임의로 치환된 알킬 또는

임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; x는 0 또는 1

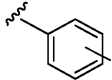
이고; R³은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 임의로 치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는

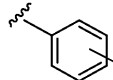
화학식  을 갖고; x는 0 또는 1이고; R³은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 임의로 치환된 아다만틸

이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; x는 1이고; R³은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬

또는 임의로 치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; x는

0 또는 1이고; R³은 할로겐으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 임의로 치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시

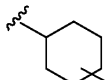
양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; x는 1이고; R³은 할로겐으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는

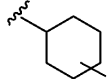
임의로 치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖고; x는 0 또는

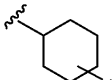
1이고; R³은 -CF₃ 또는 아다만틸이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 페닐 또는 시클로헥실이고, x는 1이고; R³은 -CF₃이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 페닐 또는 시클로헥실이고, x는 1이고; R³은 아다만틸이다.

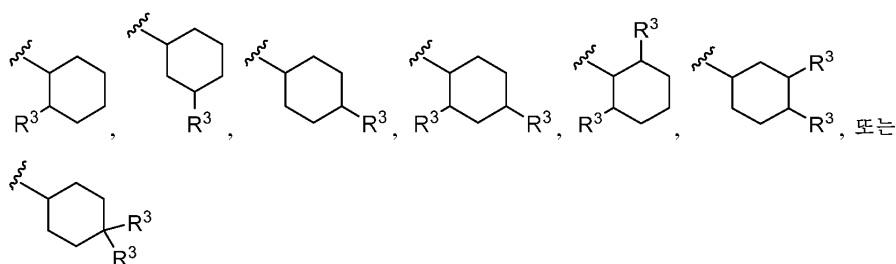
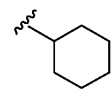
[0233]

특정 실시양태에서, 고리 B는 시클로헥실이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 1개 이상의 경우의 치환기 R³으로

치환된 시클로헥실이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식  을 갖는다. 특정 실시양태에서,

고리 B는 화학식  을 갖고, x는 0, 1, 또는 2이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

 을 갖고, x는 0, 1, 2, 또는 3이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식



을 갖는다. 특정

실시양태에서, 고리 B는 화학식 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식 을 갖

는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 모이어티

는 화학식 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식 을 갖고; x

는 0, 1, 또는 2이고; R³은 할로젠 또는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

을 갖고; x는 1 또는 2이고; R³은 할로젠 또는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고

리 B는 화학식 을 갖고; x는 1 또는 2이고; R³은 할로젠 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정

실시양태에서, 고리 B는 화학식 을 갖고; x는 2이고; R³은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 고리

B는 화학식 을 갖고; x는 1 또는 2이고; R³은 할로젠, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬

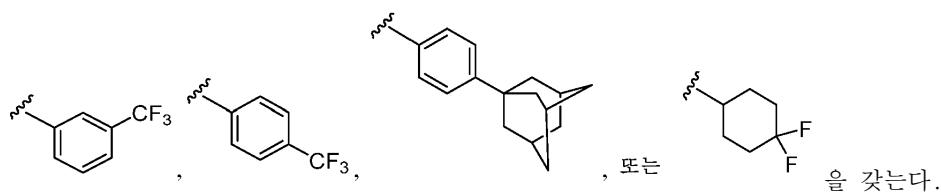
이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식 을 갖고; x는 2이고; R³은 할로젠, 또는 할로젠으로

임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식 을 갖고; x는 1 또는 2이고;

R³은 -F 또는 -CF₃이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식 을 갖고; x는 1 또는 2이고; R³은 -F이다.

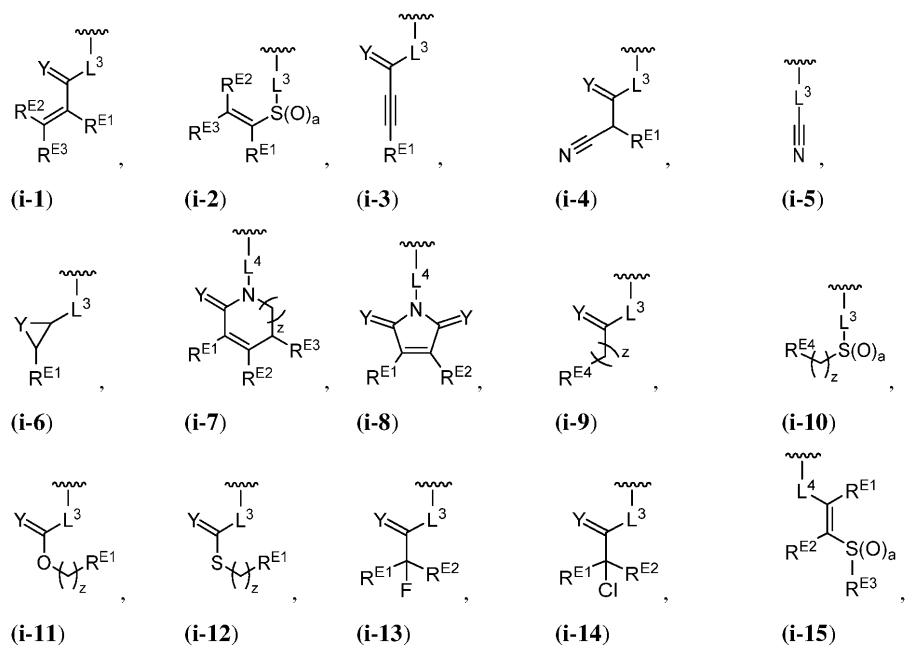
특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식 또는 을 갖고; x는 0, 1, 2, 또는 3이고; R³

은 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 화학식

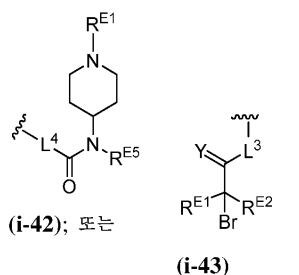
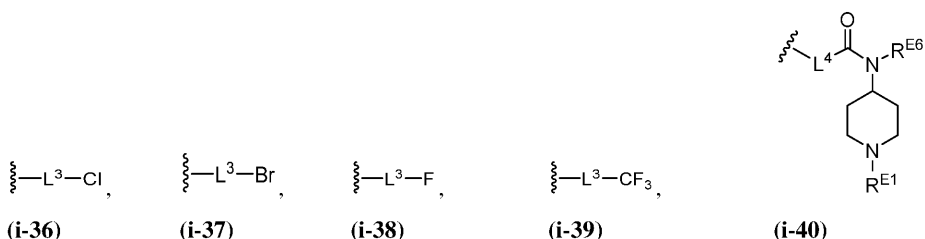
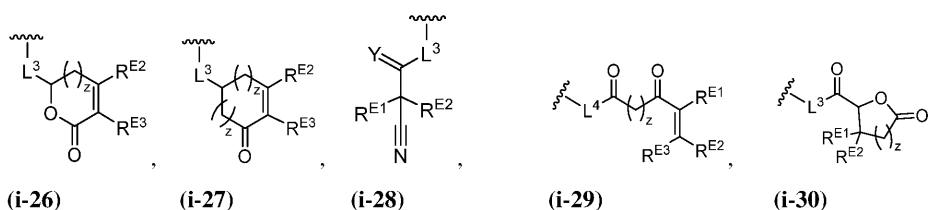
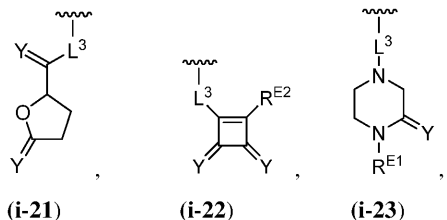
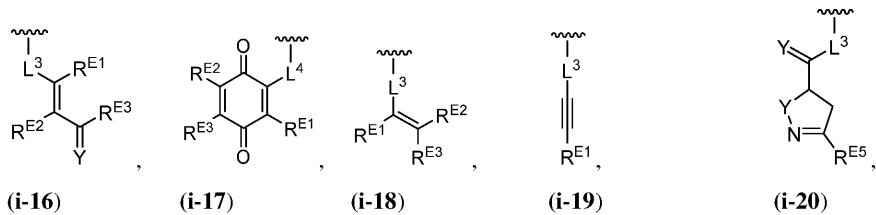


[0235] D¹의 위헤드

[0236] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 화학식 (I-A), (I-B), 및 (II)는 치환기 D¹을 포함하며, 여기서 D¹은 화학식 (i-1) 내지 (i-23), (i-26) 내지 (i-31), (i-34) 내지 (i-40), (i-42), 또는 (i-43) 중 어느 하나의 위헤드이다:



[0237]



여기서:

L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 탄화수소쇄이고, 임의로 여기서 탄화수소쇄의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{L3a}-$, $-NR^{L3a}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{L3a}-$, $-SC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NR^{L3a}C(=S)-$, $-C(=S)NR^{L3a}-$, 트랜스- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$, 시스- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$, $-C\equiv C-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)O-$, $-OS(=O)-$, $-S(=O)NR^{L3a}-$, $-NR^{L3a}S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2O-$, $-OS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{L3a}-$, 또는 $-NR^{L3a}S(=O)_2-$ 로 대체되고, 여기서 R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고, 여기서 각 경우의 R^{L3b} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{L3b} 기는

연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0242] L^4 는 결합 또는 임의로 치환된, 분지형 또는 비분지형 C_{1-6} 탄화수소쇄이고;

[0243] 각각의 R^{E1} , R^{E2} , 및 R^{E3} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-CN$, $-CH_2OR^{EE}$, $-CH_2N(R^{EE})_2$, $-CH_2SR^{EE}$, $-OR^{EE}$, $-N(R^{EE})_2$, $-Si(R^{EE})_3$, 또는 $-SR^{EE}$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EE} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{EE} 기는 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는 R^{E1} 및 R^{E3} , 또는 R^{E2} 및 R^{E3} , 또는 R^{E1} 및 R^{E2} 는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0244] R^{E4} 는 이탈기이고;

[0245] R^{E5} 는 할로젠이고;

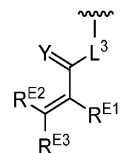
[0246] R^{E6} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0247] 각 경우의 Y 는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{E7} 이고, 여기서 R^{E7} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

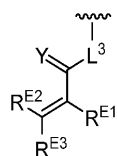
[0248] a 는 1 또는 2이고;

[0249] 각 경우의 z 는 원자가가 허용하는 바에 따라 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

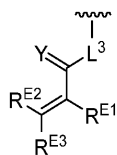
[0250] 특정 실시양태에서, D^1 은 화학식 (i-1) 내지 (i-23), (i-26) 내지 (i-31), (i-34) 내지 (i-40), (i-42), 또는



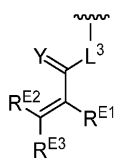
(i-43) 중 어느 하나의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, D^1 은 화학식 (i-1)의 위헤드이다. 특정 실



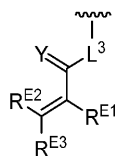
시양태에서, D^1 은 화학식 (i-1)을 갖고, 여기서 L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 임의로 여기서 C_{1-4} 알킬의 1 내지 2개의 탄소 단위는 $-C=O-$, $-NR^{L3a}-$, 또는 $-NR^{L3a}C(=O)-$ 로 대체되고; 여기서 R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고; Y 는 O이고; 각각의 R^{E1} , R^{E2} , 및 R^{E3} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에



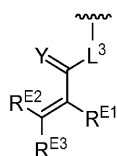
서, D^1 은 화학식 (i-1)을 갖고, 여기서 L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 임의로 여기서 C_{1-4} 알킬의 1 내지 2개의 탄소 단위는 $-C=O-$ 또는 $-NR^{L3a}-$ 로 대체되고; 여기서 R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고; Y 는 O이고; 각각의 R^{E1} , R^{E2} , 및 R^{E3} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, D^1 은 화학식



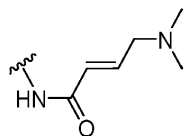
(i-1) 을 갖고, 여기서 L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 임의로 여기서 C_{1-4} 알킬의 1 내지 2개의 탄소 단위는 $-C=O-$ 또는 $-NR^{L3a}-$ 로 대체되고; 여기서 R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고; Y는 O이고; 각각의 R^{E1} , R^{E2} , 및 R^{E3} 은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시



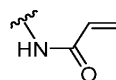
시양태에서, D^1 은 화학식 (i-1) 을 갖고, 여기서 L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, C_{1-4} 알킬의 1개의 탄소 단위는 $-C=O-$ 또는 $-NR^{L3a}-$ 로 대체되고; R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고; Y는 O이고; 각각의 R^{E1} , R^{E2} , 및 R^{E3} 은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시



시양태에서, D^1 은 화학식 (i-1) 을 가지며, 여기서 L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알킬의 1개의 탄소 단위는 $-C=O-$ 또는 $-NR^{L3a}-$ 로 대체되고; R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고; Y는 O이고; 각각의 R^{E1} , R^{E2} , 및 R^{E3} 은 독립적으로 수소, 또는 $-NH_2$ 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-NH$ (임의로 치환된 알킬), 또는 $-N$ (임의로 치환된 알킬)₂이다. 특정 실시양태에서, D^1 은 화학식

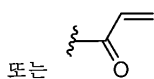
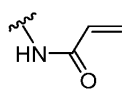
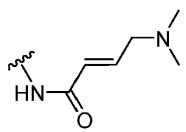


의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, D^1 은 화학식

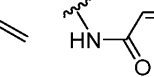
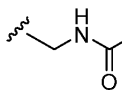
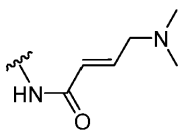


의 위헤드이다. 특정 실시양태

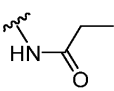
에서, D^1 은 화학식 의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, D^1 은 화학식



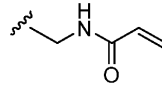
을 갖는다. 특정 실시양태에서, D^1 은 화학식



을 갖는다. 특정 실시양태에서, D^1 은 화학식



을 갖는다. 특정 실시양태에서, D^1 은 화학식



또는



을 갖는다. 특정 실시양태

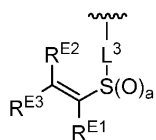
에서, D^1 은 화학식 을 갖는다.

[0251]

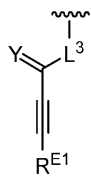
특정 실시양태에서, L^3 은 결합이다. 특정 실시양태에서, L^3 은 $-NH-$ 이다. 특정 실시양태에서, L^3 은 결합이다. 특정 실시양태에서, L^3 은 $-NH-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{E1} 및 R^{E2} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{E1} , R^{E2} ,

및 R^{E3} 은 모두 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{E3} 은 $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 이다.

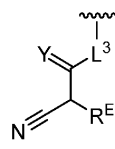
[0252]



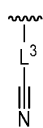
특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식 (i-2)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



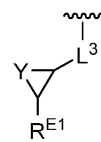
(i-3)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



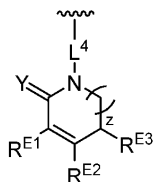
(i-4)을 갖는다. 특정 실시양태에서,



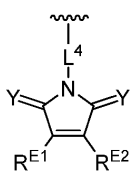
위헤드는 화학식 (i-5)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



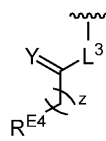
(i-6)을 갖는다. 특정 실



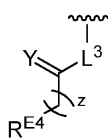
시양태에서, 위헤드는 화학식 (i-7)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



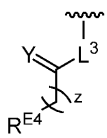
(i-8)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



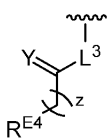
(i-9)을 갖는다. 특정 실시양태에



서, 위헤드 D^1 은 화학식 (i-9)을 갖고, 여기서 L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 임의로 여기서 C_{1-4} 알킬의 1 내지 2개의 탄소 단위는 $-\text{C}=\text{O}-$ 또는 $-\text{NR}^{L3a}-$ 로 대체되고; 여기서 R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고; Y는 O이고; R^{E4} 는 이탈기 (예를 들어, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬)이고; 각 경우의 z는 원자가가 허용하는 바에 따라 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다. 특정 실시양태에서, 위헤드 D^1 은 화

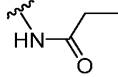
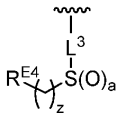


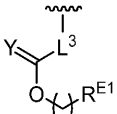
학식 (i-9)을 갖고, 여기서 L^3 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 임의로 여기서 C_{1-4} 알킬의 1 내지 2개의 탄소 단위는 $-\text{C}=\text{O}-$ 또는 $-\text{NR}^{L3a}-$ 로 대체되고; 여기서 R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고; Y는 O이고; R^{E4} 는 이탈기 (예를 들어, 비치환된 치환된 C_{1-6} 알킬)이고; 각 경우의 z는 원자가가 허용하는 바에 따라 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다. 특정 실시양태에서, 위헤드 D^1 은 화학식

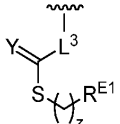
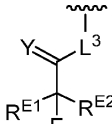


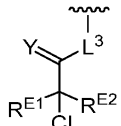
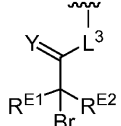
(i-9)을 갖고, 여기서 L^3 은 비치환된 C_{1-4} 알킬이고, 임의로 여기서 C_{1-4} 알킬의 1개의 탄소 단위는 $-\text{NR}^{L3a}-$ 로 대체되고; 여기서 R^{L3a} 는 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이고; Y는 O이고; R^{E4} 는 비치환된 치환

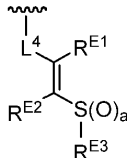
된 C₁₋₆ 알킬이고; 각 경우의 z는 원자가가 허용하는 바에 따라 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다. 특정 실시양태

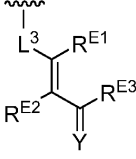
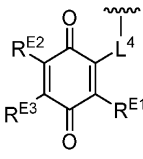
에서, D¹은 화학식  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식  (i-10) 을 갖는다.

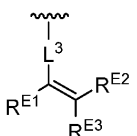
특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식  (i-11) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

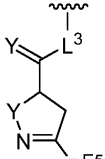
 (i-12) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식  (i-13) 을 갖는다. 특정 실시양

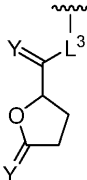
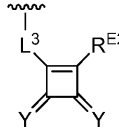
태에서, 위헤드는 화학식  (i-14) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식  (i-43)

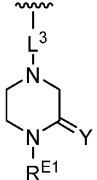
을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식  (i-15) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는

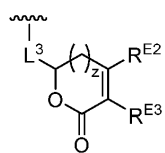
화학식  (i-16) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식  (i-17) 을 갖는다.

특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식  (i-18) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

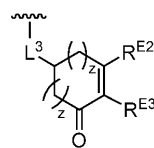
 (i-19) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식  (i-20) 을 갖는다. 특정 실시양태에서,

위헤드는 화학식  (i-21) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식  (i-22) 을 갖는다.

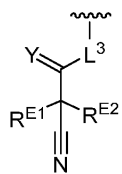
특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식  (i-23) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



(i-26) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

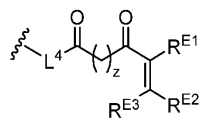


(i-27) 을 갖는다. 특정

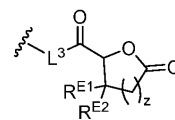


실시양태에서, 위헤드는 화학식

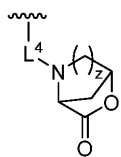
(i-28) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



(i-29) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

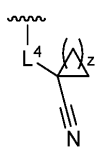


(i-30) 을 갖는다.

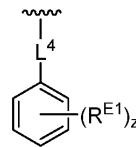


특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

(i-31) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

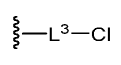


(i-34) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

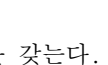


(i-35) 을 갖는다. 특정 실시양태

에서, 위헤드는 화학식

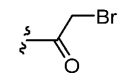


(i-36) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

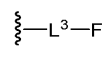


(i-37) 을 갖

는다. 특정 실시양태에서, D¹은 화학식



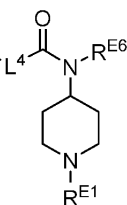
을 갖는 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



(i-38) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

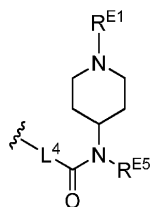


(i-39) 을 갖는다. 특정 실시양태에

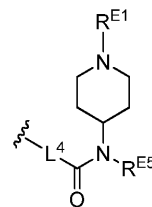


서, 위헤드는 화학식

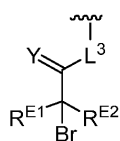
(i-40) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



(i-42) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{3'}은 화학식



(i-42) 의 위헤드이다. 특정

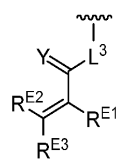


실시양태에서, R^{3'}은 화학식

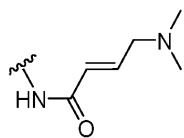
(i-43) 의 위헤드이다.

[0253]

특정 실시양태에서, R³은 화학식 (i-1) 내지 (i-23), (i-26) 내지 (i-31), (i-34) 내지 (i-40), (i-42), 또는

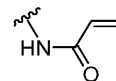


(i-43)의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



은 화학식

의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, R³은 화학식



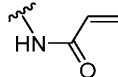
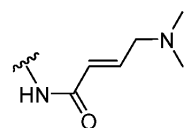
의 위헤드이다. 특정

실시양태에서, R³은 화학식

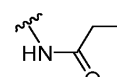


의 위헤드이다. 특정

실시양태에서, R³은 화학식

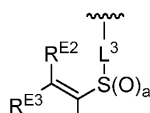


을 갖는다. 특정 실시양태에서, R³은 화학식



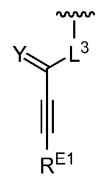
을 갖는다.

특정 실시양태에서, L³은 결합이다. 특정 실시양태에서, L³은 -NH-이다. 특정 실시양태에서, R^{E1} 및 R^{E2}는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{E1}, R^{E2}, 및 R^{E3}은 모두 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{E3}은 -CH₂NMe₂이다.

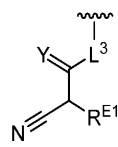


특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

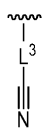
(i-2)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



(i-3)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

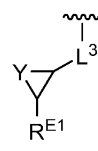


(i-4)을 갖는다. 특정 실시양태에서,

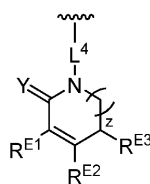


위헤드는 화학식

(i-5)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

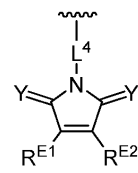


(i-6)을 갖는다. 특정 실

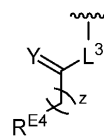


시양태에서, 위헤드는 화학식

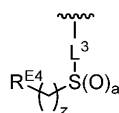
(i-7)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



(i-8)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

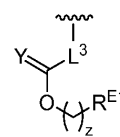


(i-9)을 갖는다. 특정 실시양태



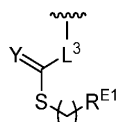
에서, 위헤드는 화학식

(i-10)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

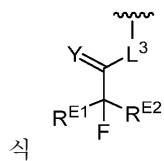


(i-11)을

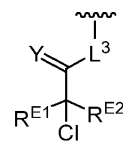
[0254]



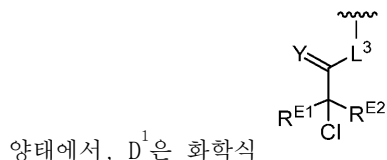
갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식 (i-12) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학



식 (i-13) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

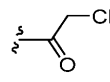


(i-14) 을 갖는다. 특정 실시

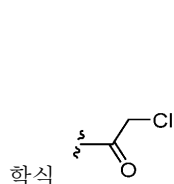


양태에서, D¹은 화학식

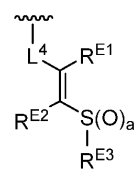
(i-14) (예를 들어,



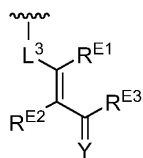
)의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, D¹은 화



학식 을 갖는 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

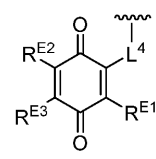


(i-15) 을 갖는다.

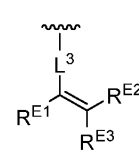


특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

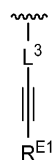
(i-16) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



(i-17) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

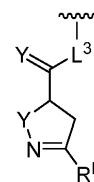


(i-18) 을 갖는다. 특정 실

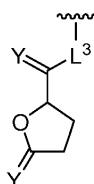


시양태에서, 위헤드는 화학식

(i-19) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

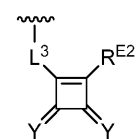


(i-20) 을

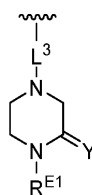


갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

(i-21) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



(i-22) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식



(i-23) 을 갖는다. 특정 실시양태

[0255]

에서, 위헤드는 화학식 (i-26) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

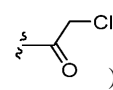
(i-27) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식 (i-28) 을 갖는다. 특정 실시

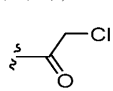
양태에서, 위헤드는 화학식 (i-29) 을 갖는다.

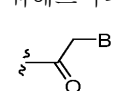
특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식 (i-30) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

(i-31) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식 (i-34) 을 갖는다. 특정 실시양태

에서, 위헤드는 화학식 (i-35) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식 $\text{---L}^3\text{---Cl}$ (i-36) 을

갖는다. 특정 실시양태에서, D¹은 화학식 $\text{---L}^3\text{---Cl}$ (i-36) (예를 들어, )의 위헤드이다. 특정 실시

양태에서, D¹은 화학식  을 갖는 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식 $\text{---L}^3\text{---Br}$ (i-37) 을

갖는다. 특정 실시양태에서, D¹은 화학식  을 갖는 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식 $\text{---L}^3\text{---F}$ (i-38) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식 $\text{---L}^3\text{---CF}_3$ (i-39) 을 갖는다. 특정 실시양태에

서, 위헤드는 화학식 (i-40) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식

(i-42) 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 위헤드는 화학식 (i-43) 을 갖는다.

[0256]

[0257]

특정 실시양태에서, L^3 은 결합 (예를 들어, 단일 결합, 이중 결합 또는 삼중 결합)이다. 특정 실시양태에서, L^3 은 단일 결합이다. 특정 실시양태에서, L^3 은 이중 결합이다. 특정 실시양태에서, L^3 은 삼중 결합이다. 특정 실시양태에서, L^3 은 임의로 치환된 C_{1-4} 탄화수소 체이고, 임의로 여기서 탄화수소 체의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 $-C=O-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{L3a}-$, $-NR^{L3a}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{L3a}-$, $-SC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NR^{L3a}C(=S)-$, $-C(=S)NR^{L3a}-$, 트랜스- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$, 시스- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$, $-C\equiv C-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)O-$, $-OS(=O)-$, $-S(=O)NR^{L3a}-$, $-NR^{L3a}S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2O-$, $-OS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{L3a}-$, 또는 $-NR^{L3a}S(=O)_2-$ 로 대체되고, 여기서 R^{L3a} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고, 여기서 각 경우의 R^{L3b} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{L3b} 기는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, L^4 는 결합 (예를 들어, 단일 결합, 이중 결합 또는 삼중 결합)이다. 특정 실시양태에서, L^4 는 임의로 치환된 분지형 C_{1-6} 탄화수소 체 (예를 들어, i-Pr)이다. 특정 실시양태에서, L^4 는 임의로 치환된 비분지형 C_{1-6} 탄화수소 체 (예를 들어, n-Pr, 또는 n-Bu)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 H이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, Me, 또는 Et)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 임의로 치환된 비닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하고, 여기서 헤테로시클릭 고리계 내의 1, 2 또는 3개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 모노시클릭 헤테로시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 치환 또는 비치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 $-CH_2OR^{EE}$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EE} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 $-CH_2N(R^{EF})_2$ 또는 $-N(R^{EF})_2$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EF} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 임의로 여기서 2개의 R^{EF} 기는 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 $-CH_2SR^{EE}$ 또는 $-SR^{EE}$ (예를 들어, $-CH_2SMe$ 또는 $-SMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 $-OR^{EE}$ (예를 들어, $-OMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E1} 은 $-Si(R^{EG})_3$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EG} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, $-Si(Me)_3$)이다.

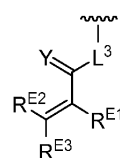
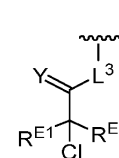
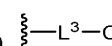
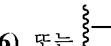
[0258]

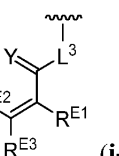
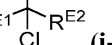
특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 H이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, Me, 또는 Et)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 임의로 치환된 비닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 임의로 치환된 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리계 내의 1, 2 또는 3개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 헤테로시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 치환 또는 비치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 -CN이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 $-CH_2OR^{EF}$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EF} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 $-CH_2N(R^{EF})_2$ 또는 $N(R^{EF})_2$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EF} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 임의로 여기서 2개의 R^{EF} 기는 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 $-CH_2SR^{EE}$ 또는 $-SR^{EE}$ (예를 들어, $-CH_2SMe$ 또는 $-SMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 $-OR^{EE}$ (예를 들어, $-OMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E2} 는 $-Si(R^{EG})_3$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EG} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, $-Si(Me)_3$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 H이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, Me, 또는 Et)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 임의로 치환된 비닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 임의로 치환된 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하고, 여기서 헤테로시클릭 고리계 내의 1, 2 또는 3개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 모노시클릭 헤테로시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 치환 또는 비치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 -CN이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3}

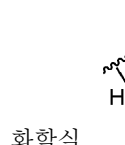
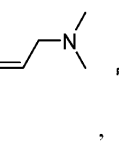
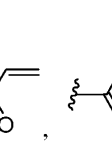
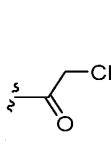
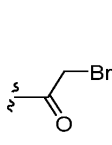
[0259] $-\text{CH}_2\text{OR}^{\text{EE}}$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EE} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{EF}})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^{\text{EF}})_2$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EF} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 임의로 여기서 2개의 R^{EF} 기는 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 $-\text{CH}_2\text{SR}^{\text{EE}}$ 또는 $-\text{SR}^{\text{EE}}$ (예를 들어, $-\text{CH}_2\text{SMe}$ 또는 $-\text{SMe}$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 $-\text{OR}^{\text{EE}}$ (예를 들어, $-\text{OMe}$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{E3} 은 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{EG}})_3$ 이고, 여기서 각 경우의 R^{EG} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, $-\text{Si}(\text{Me})_3$)이다. 특정 실시양태에서, R^{E1} 및 R^{E3} 은 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 고리 (예를 들어, 카르보시클릭 고리게 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{E1} 및 R^{E3} 은 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리게 내의 1, 2 또는 3개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 헤테로시클릭 고리게 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴)를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{E2} 및 R^{E3} 은 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 고리 (예를 들어, 카르보시클릭 고리게 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{E2} 및 R^{E3} 은 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리게 내의 1, 2 또는 3개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 헤테로시클릭 고리게 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴)를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{E1} 및 R^{E2} 은 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭 고리 (예를 들어, 카르보시클릭 고리게 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{E1} 및 R^{E2} 은 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리게 내의 1, 2 또는 3개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 헤테로시클릭 고리게 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴)를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{E4} 는 이탈기 (예를 들어, 할로젠, 또는 술폰산 에스테르, 예를 들어

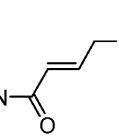
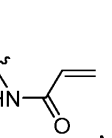
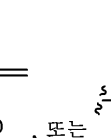
[0260] $-\text{O}$ (토실레이트) 또는 $-\text{O}$ (메실레이트))이다. 특정 실시양태에서, R^{E5} 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, R^{E6} 은 H이다. 특정 실시양태에서, R^{E6} 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다 (예를 들어, Me는 $-\text{CF}_3$, Bn, Et, 퍼플루오로에틸, Pr, 퍼플루오로프로필, Bu, 또는 퍼플루오로부틸임). 특정 실시양태에서, R^{E6} 은 질소 보호기 (예를 들어, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸, 또는 Ts)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 Y는 O이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 Y는 S이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 Y는 NR^{E7} 이고, 여기서 R^{E7} 은 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기 (예를 들어, NMe)이다. 특정 실시양태에서, a는 1이다. 특정 실시양태에서, a는 2이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 z는 0이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 z는 1이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 z는 2이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 z는 3이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 z는 4이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 z는 5이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 z는 6이다.

[0261] 특정 실시양태에서, D^1 은 화학식 (i-1) 내지 (i-19), (i-22), (i-23), (i-27) 내지 (i-29), (i-34) 내지 (i-29), 또는 (i-43)의 워헤드이다. 특정 실시양태에서, D^1 은 화학식

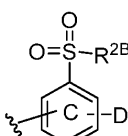
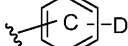


 (i-1), (i-14), 또는  (i-36), 또는  (i-37) 의 위헤드이다. 특정 실시양태에서,

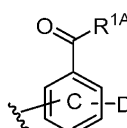
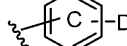


 (i-1), (i-14), 또는  (i-36) 의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, D¹은 화학식

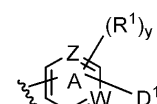





 의 위헤드이다. 특정 실시양태에서,





 의 위헤드이다.

[0262] 링커 X¹


 화학식 (I-A)는 고리 B를 화학식  의 모이어티에 부착시키는 링커 X¹을 포함하고; 화학식 (I-B)는


 고리 B를 화학식  의 모이어티에 부착시키는 링커 X¹을 포함한다. 화학식 (II)는 고리 B를 화학식


 의 모이어티에 부착시키는 링커 X¹을 포함한다.

[0264] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A), (I-B), 및 (II)의 화합물에서, X¹은 -O-, -O(알킬렌)-, 알킬렌, -S-, -SCH₂-, -N(R^{da})-, 또는 -N(R^{da})CH₂-이고, 여기서 R^{da}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, X¹은 -O-, -O(CH₂)₁₋₁₀-, -(CH₂)₁₋₁₀-, -S-, -SCH₂-,

[0265] -N(R^{da})-, 또는 -N(R^{da})CH₂-이고, 여기서 R^{da}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, X¹은 -O-, -O(CH₂)₁₋₆-, -(CH₂)₁₋₆-, -S-, 또는 -N(R^{da})-이고, 여기서 R^{da}는 본원에 정의된 바와 같다.

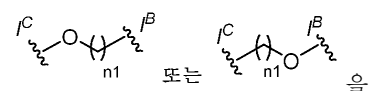
[0266] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물에서, X¹은 -O-이다.

[0267] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물에서, X¹은 -O(알킬렌)-이다. 특정 실시양태에서, X¹은 -O(CR^d)₁₋₆이고, R^d는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, -OR^{c1}, -NO₂, -N(R^{c2})₂, -SR^{c1}, -CN, 또는 -SCN 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d는 임의로 치환된 아

실 (예를 들어, $-C(=O)Me$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 할로겐으로 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 치환 또는 비치환된 프로필이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 10-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 벤질이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴; 또는 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 9- 내지 10-원, 비시클릭 헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 $-OR^{c1}$ (예를 들어, $-OH$ 또는 $-OMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 $-N(R^{c2})_2$ (예를 들어, $-NMe_2$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 $-SR^{c1}$ (예를 들어, $-SMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^d 는 $-SCN$ 이다.

[0268]

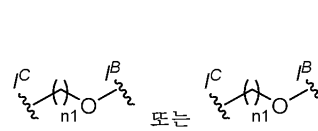
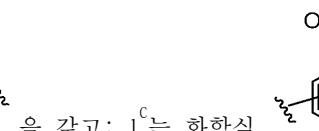
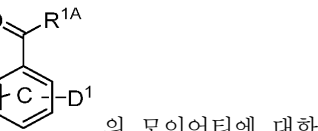
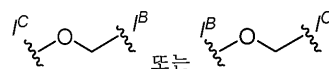
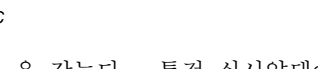
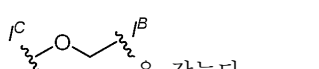
특정 실시양태에서, 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 화합물에서, X^1 은 화학식



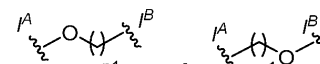
를 갖고; I^C 는 화학식 또는 의 모이어티에 대한 부착 지점을 나타내고; I^B 는 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고; $n1$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 화학식

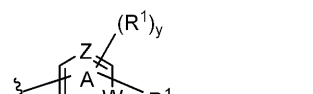
을 갖고; I^C 는 화학식 또는 의 모이어티에 대한 부착 지점을 나타내고; I^B 는 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고; $n1$ 은 1, 2, 3, 또는 4이다. 특정 실시양태에서,

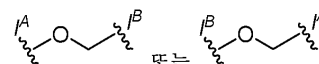
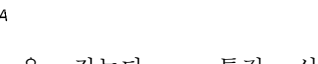
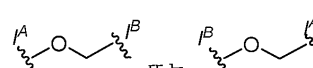
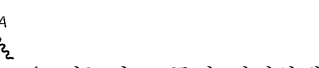
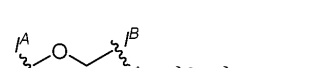
X^1 은 화학식 을 갖고; I^C 는 화학식 의 모이어티에 대한 부착 지점을 나타내고; I^B 는 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고; $n1$ 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 특정 실시양태에서, X^1

은 화학식  또는  을 갖고; l^C 는 화학식  의 모이어티에 대한 부착 지점을 나타내고; l^B 는 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고; $n1$ 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 1이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 2이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 3이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 4이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 5이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 6이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 1, 2, 3 또는 4이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 1, 2 또는 3이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 화학식  또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, X^1 은 화학식  을 갖는다.

[0269]

특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물에서, X^1 은 화학식  또는  을 갖고; l^A 는 화학식

 의 모이어티에 대한 부착 지점을 나타내고; l^B 는 고리 B에 대한 부착 지점을 나타내고; $n1$ 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 1이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 2이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 3이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 4이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 5이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 6이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 1, 2, 3 또는 4이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 1, 2 또는 3이다. 특정 실시

양태에서, X^1 은 화학식  또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, X^1 은 화학식  또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, X^1 은 화학식  을 갖는다.

[0270]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물에서, X^1 은 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 $-(CR^d)_{n1}-$ 이고, 여기서 R^d 및 $n1$ 은 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, X^1 은 $-(CR^d)_{n1}-$ 이고, 여기서 R^d 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이고; $n1$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 $-(CR^d)_{n1}-$ 이고, 여기서 R^d 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이고; $n1$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 1이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 2이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 3이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 4이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 5이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 6이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 7이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 8이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 9이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 10이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 1, 2, 3 또는 4이다. 특정 실시양태에서, $n1$ 은 1, 2 또는 3이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 $-CH_2-$ 이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 $-CH_2CH_2-$ 이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 $-CH_2CH_2CH_2-$ 이다.

[0271]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물에서, X^1 은 $-S-$ 이다.

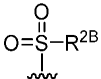
[0272]

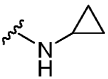
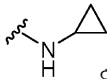
특정 실시양태에서, 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물에서, X^1 은 $-SCH_2-$ 이다.

[0273] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물에서, X^1 은 $-N(R^{da})-$ 이고, 여기서 R^{da} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{da} 는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^{da} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{da} 는 임의로 치환된 아실 (예를 들어, $-C(=O)Me$)이다. 특정 실시양태에서, R^{da} 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, R^{da} 는 임의로 치환된 메틸, 임의로 치환된 에틸, 임의로 치환된 프로필, 또는 임의로 치환된 부틸이다. 특정 실시양태에서, R^{da} 는 질소 보호기 (예를 들어, 벤질 (Bn), t-부틸 카르보네이트 (BOC 또는 Boc), 벤질 카르바메이트 (Cbz), 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸 또는 p-톨루엔술폰아미드 (Ts))이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 $-N(R^{da})-$ 이고, R^{da} 는 수소, 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬), 또는 질소 보호기이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 $-N(R^{da})-$ 이고, R^{da} 는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, X^1 은 $-NH-$ 이다.

[0274] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물에서, X^1 은 $-N(R^{da})CH_2-$ 이고, 여기서 R^{da} 는 본원에 정의된 바와 같다 (예를 들어, $-NHCH_2-$). 특정 실시양태에서, X^1 은 $-NHCH_2-$ 이다.

[0275] 치환기 R^{2B}

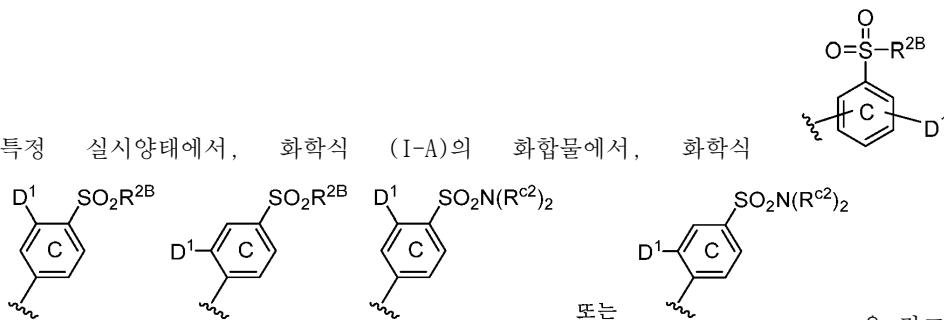
[0276] 화학식 (I-A)는 고리 C에 부착된 모이어티 의 일부로서 치환기 R^{2B} 를 포함한다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-N(R^{c2})_2$, $-OR^{c1}$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 R^{c1} 및 R^{c2} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-N(R^{c2})_2$ (예를 들어, $-NH_2$)이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-N(R^{c2})_2$ 이고, 각 경우의 R^{c2} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-N(R^{c2})_2$ (예를 들어, $-NH_2$)이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-N(R^{c2})_2$ 이고, 각 경우의 R^{c2} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-N(R^{c2})_2$ 이고, 각 경우의 R^{c2} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-N(R^{c2})_2$ 이고, 적어도 1개의 경우의 R^{c2} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-NH(R^{c2})$ 이고, 여기서 R^{c2} 는 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-NH(R^{c2})$ 이고, 여기서 R^{c2} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-NHMe$

또는 이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-NHMe$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-NMe_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 $-OR^{c1}$ (예를 들어, $-OH$ 또는 $-OMe$)이다. 특정 실시양태에서, R^{2B} 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 할로겐으로 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 할로겐으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬

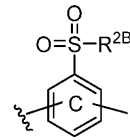
이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 임의로 치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 치환 또는 비치환된 프로필이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 임의로 치환된 알킬닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알킬닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 10-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 벤질이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{2B} 는 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴; 또는 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 9- 내지 10-원, 비시클릭 헤테로아릴)이다.

[0277]

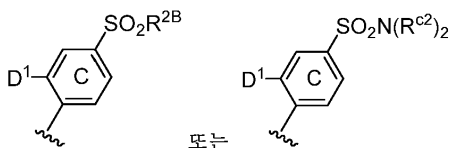
특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물에서, 화학식



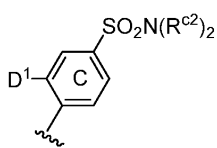
의 모이어티는 화학식



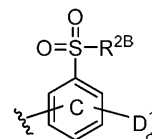
에 기재된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 화학식



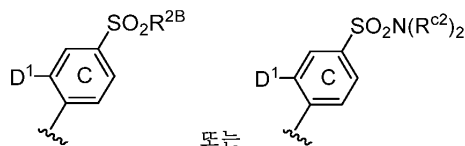
, 또는



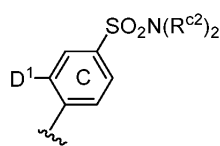
이다. 특정 실시양태에서, 화학식



의 모이어티는 화학식

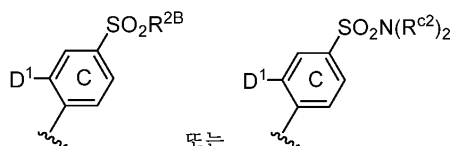


, 또는

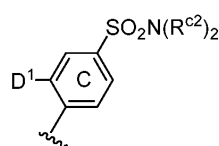


을 갖고, 여기서 R^{2B} 는 임의로 치환된 알킬이고, 각 경우의 R^{c2} 는

수소, 임의로 치환된 알킬, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 화학식



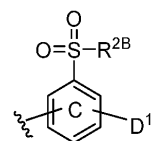
, 또는

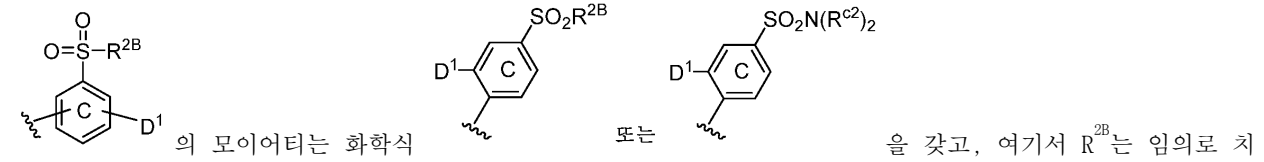


의 모이어티는 화학식

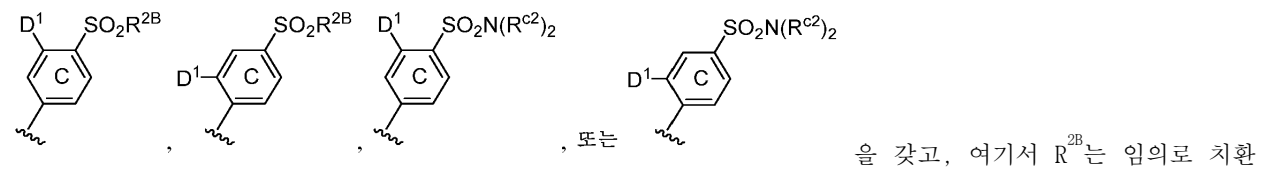
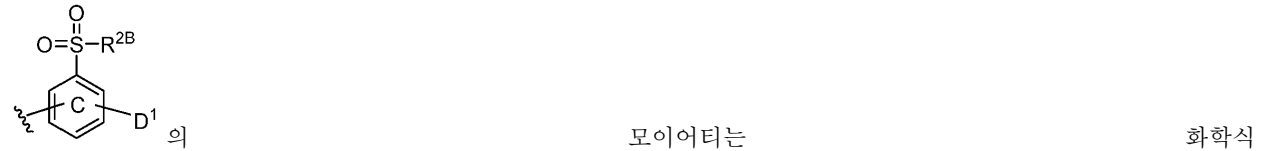
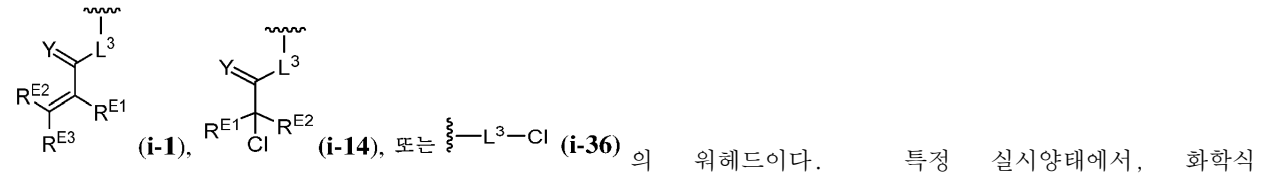
이다.

특정 실시양태에서, 화학식

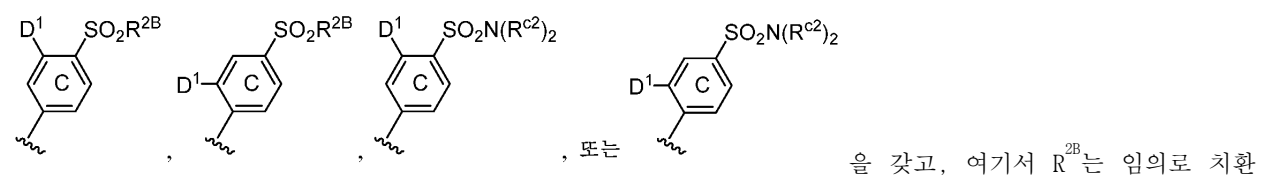
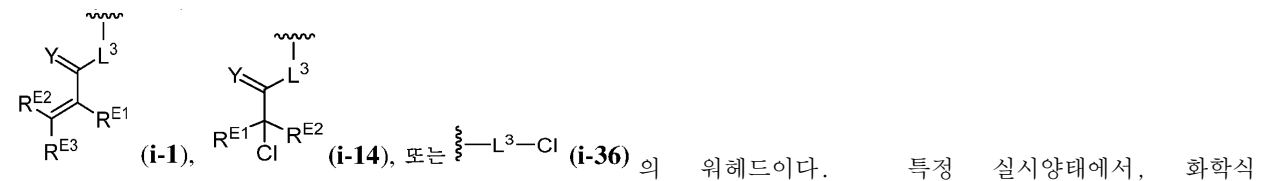




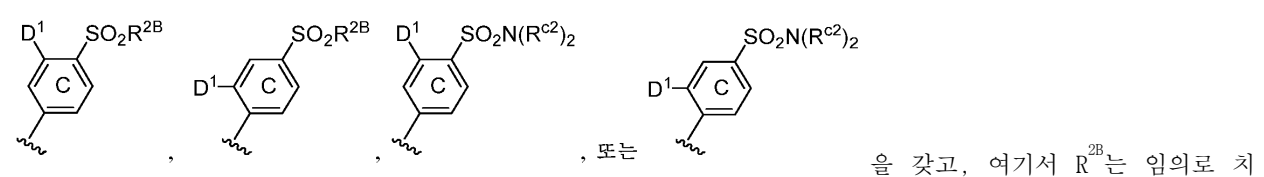
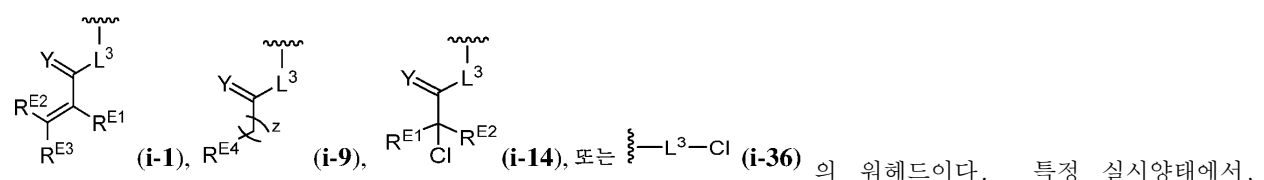
환된 알킬이고, 각 경우의 R²ᶜ²는 수소, 임의로 치환된 알킬, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴이고; D¹은 화학식



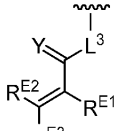
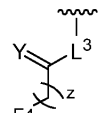
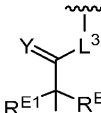
된 알킬이고, 각 경우의 R²ᶜ²는 수소, 임의로 치환된 알킬, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴이고; D¹은 화학식

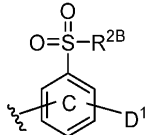
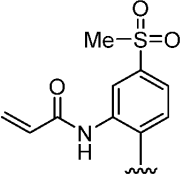
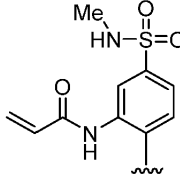
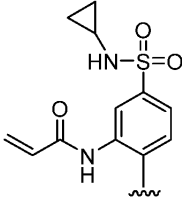


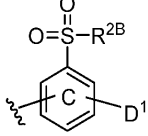
된 알킬이고, 각 경우의 R²ᶜ²는 수소, 임의로 치환된 알킬, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴이고; D¹은 화학식

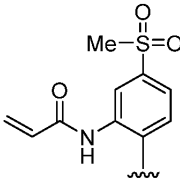
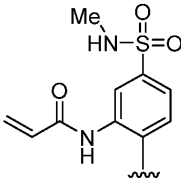
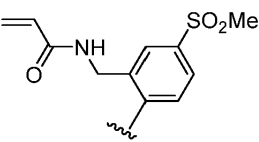
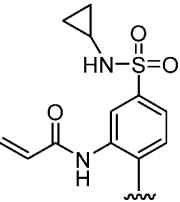


환된 알킬이고, 각 경우의 R^{c2} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴이고; D^1 은 화

학식  (i-1),  (i-9),  (i-14), 또는  (i-36)의 워헤드이다. 특정 실시양태에

서, 화학식 의 모이어티는 화학식 , , 또는 을

갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 의 모이어티는 화학식

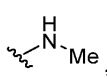
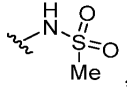
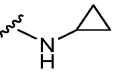
, , , 또는 을 갖는다.

[0278] 치환기 R^{A1}

[0279] 화학식 (I-B)는 고리 C에 부착된 모이어티 의 일부분으로서 치환기 R^{A1} 을 포함한다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-O(R^{a2})$ 또는 $-N(R^{a3})_2$ 이고, 여기서 R^{a2} 및 R^{a3} 은 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-O(R^{a2})$ (예를 들어, $-OH$ 또는 $-OMe$)이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-OH$ 가 아니다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-OR^{a2}$ 이고, R^{a2} 는 수소 또는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예컨대 임의로 치환된 메틸, 임의로 치환된 에틸, 임의로 치환된 프로필, 임의로 치환된 부틸)이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-OMe$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-OEt$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-O(n-프로필)$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-O(이소프로필)$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-O(부틸)$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-O(n-부틸)$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-O(t-부틸)$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-O(i-부틸)$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-O(s-부틸)$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 임의로 치환된 아실 (예를 들어, $-C(=O)Me$)이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 치환 또는 비치환된 프로필이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 10-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치

환 또는 비치환된, 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리)이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 벤질이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴; 또는 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 9- 내지 10-원, 비시클릭 헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, R^{a2} 는 산소 보호기이다.

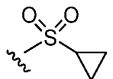
[0280]

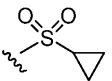
특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-N(R^{a3})_2$ (예를 들어, $-NH_2$)이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-N(R^{a3})_2$ 이고, 여기서 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 또는 $-SO_2(R^{a4})$ 이고, R^{a4} 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-N(R^{a3})_2$ 이고, 여기서 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴, 또는 $-SO_2(R^{a4})$ 이고, R^{a4} 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-N(R^{a3})_2$ 이고, 여기서 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴, 또는 $-SO_2(R^{a4})$ 이고, R^{a4} 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-NH(R^{a3})$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-NH(R^{a3})$ 이고, R^{a3} 은 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-NH(R^{a3})$ 이고, 여기서 R^{a3} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴, 또는 $-SO_2(R^{a4})$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 , , 또는 , 또는 $-NMe_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-NH$ (임의로 치환된 알킬), $-NH$ (임의로 치환된 카르보시클릴), 또는 $-NH(SO_2$ (임의로 치환된 알킬))이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 $-NH$ (임의로 치환된 C_{1-6} 알킬), $-NH$ (임의로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴), 또는 $-NH(SO_2$ (임의로 치환된 C_{1-6} 알킬))이다.

[0281]

특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 임의로 치환된 아실 (예를 들어, $-C(=O)Me$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 임의로 치환된 메틸, 임의로 치환된 에틸, 임의로 치환된 프로필, 임의로 치환된 부틸)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, 두 경우의 R^{a3} 은 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, 두 경우의 R^{a3} 은 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 치환 또는 비치환된 프로필 (예를 들어, n-프로필, 이소프로필)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 치환 또는 비치환된 부틸 (예를 들어, n-부틸, s-부틸, 이소부틸, t-부틸)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3} 은 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, 치환

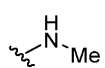
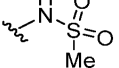
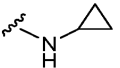
또는 비치환된 C₂₋₆ 알킬닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 10-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 임의로 치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 할로젠, -OR^{c1} (예를 들어, -OH, -O(알킬), -CN, -SCN, -NO₂, 또는 -N(R^{c2})₂ (예를 들어, -NH₂, 또는 -NMe₂)로 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 임의로 치환된 시클로프로필, 임의로 치환된 시클로부틸, 임의로 치환된 펜틸, 임의로 치환된 시클로헥실, 또는 임의로 치환된 시클로헵틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 임의로 치환된 시클로프로필이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 비치환된 시클로프로필이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 벤질이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴; 또는 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 9- 내지 10-원, 비시클릭 헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 질소 보호기 (예를 들어, 벤질 (Bn), t-부틸 카르보네이트 (BOC 또는 Boc), 벤질 카르바메이트 (Cbz), 9-플루오렌닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸, 또는 p-톨루엔술폰아미드 (Ts))이다. 특정 실시양태에서, 2개의 경우의 R^{a3}은 그의 개재 원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소, 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리) 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3, 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소, 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴; 또는 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3, 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소, 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 9- 내지 10-원, 비시클릭 헤테로아릴)를 형성한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}

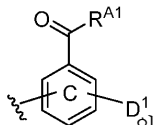
은 -SO₂ (R^{a4}) (예를 들어, -SO₂Me, -SO₂Et, )이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 -SO₂ (R^{a4}) (예를 들어, -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂(시클로프로필))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 -SO₂(R^{a4})이고, R^{a4}은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 -SO₂(R^{a4})이고, R^{a4}은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 -SO₂Me이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 SO₂Et이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경

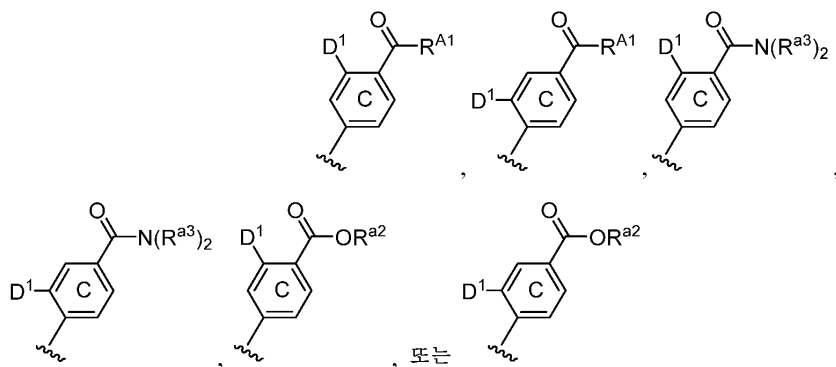
우의 R^{a3}은 -SO₂Me, -SO₂Et, 또는 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 수소이고, 다른 경우의 R^{a3}은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 또는 -SO₂(R^{a4})이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{a3}은 수소이고, 다른 경우의 R^{a3}은 임의로 치환된 메틸, 임의로 치환된 시클로프로

필, 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이다. 특정 실시양태에서, 두 경우의 $\text{R}^{\text{a}3}$ 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 두 경우의 $\text{R}^{\text{a}3}$ 은 임의로 치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, 두 경우의 $\text{R}^{\text{a}3}$ 은 메틸이다.

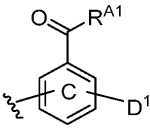
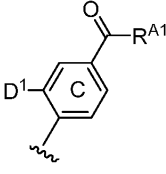
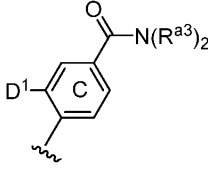
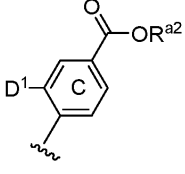
[0282] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 $\text{R}^{\text{a}3}$ 은 $-\text{SO}_2(\text{R}^{\text{a}4})$ 이고, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 치환 또는 비치환된 프로필이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 10-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 C_{3-7} 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 시클로프로필이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 시클로부틸이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 시클로펜틸이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리)이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 벤질이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 모노시클릭 헤테로아릴; 또는 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된, 9- 내지 10-원, 비시클릭 헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 또는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 알키닐이다.

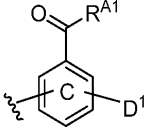
[0283] 특정 실시양태에서, 고리 C에 부착된 모이어티 의 일부로서, $\text{R}^{\text{A}1}$ 은 , , , $-\text{NMe}_2$, 또는 $-\text{OH}$ 이다.

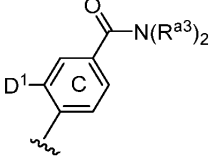
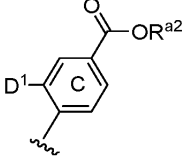
[0284] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물에서, 화학식 의 모이어티는 화학식

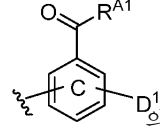


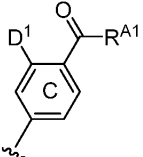
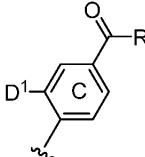
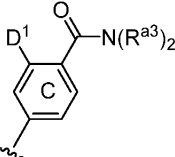
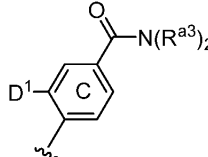
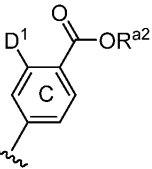
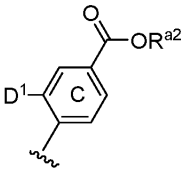
을 갖는다. 특정 실시양태에서,

화학식 의 모이어티는 화학식 , , 또는 을 갖

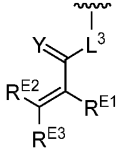
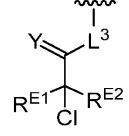
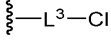
는다. 특정 실시양태에서, 화학식 의 모이어티는 화학식

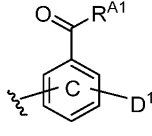
 또는 을 갖고, 여기서 R^{a2} 는 수소 또는 임의로 치환된 알킬이고; 각 경우의 R^{a3} 은 임의로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 또는 $-SO_2$ (임의로 치환된 알킬)이다. 특

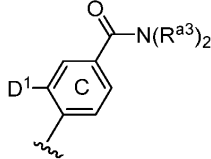
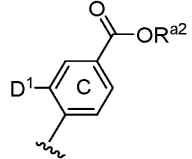
정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물에서, 화학식 의 모이어티는 화학식

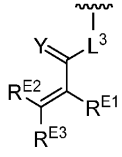
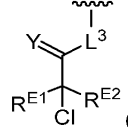
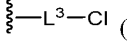
, , , , , 또는 을 갖고, 여기서 R^{a2} 는 수소 또는

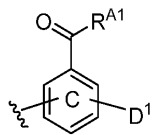
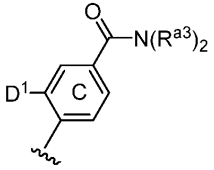
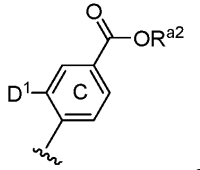
임의로 치환된 알킬이고; 각 경우의 R^{a3} 은 임의로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 또는

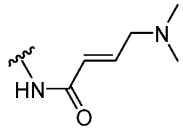
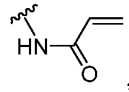
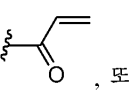
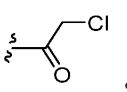
$-SO_2$ (임의로 치환된 알킬)이고; D^1 은 화학식  (i-1),  (i-14), 또는  (i-36)의 위헤드

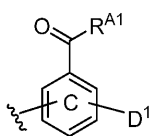
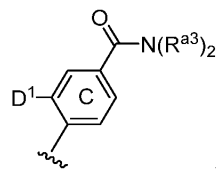
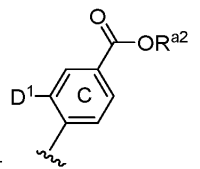
이다. 특정 실시양태에서, 화학식 의 모이어티는 화학식

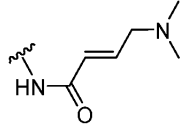
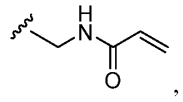
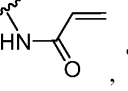
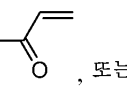
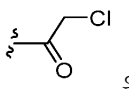
 또는 을 갖고, 여기서 R^{a2} 는 수소 또는 임의로 치환된 알킬이고; 각 경우의 R^{a3} 은 임의로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 또는 $-SO_2$ (임의로 치환된 알킬)이고; D^1

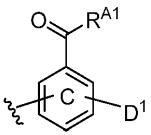
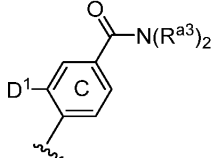
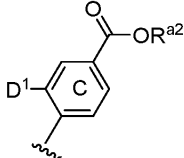
은 화학식 (i-1),  (i-1),  (i-14), 또는  (i-36) 의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 화학식

 의 모이어티는 화학식  또는  을 갖고, 여기서 R^a2는 수소 또는

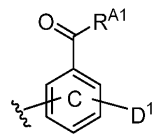
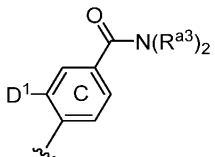
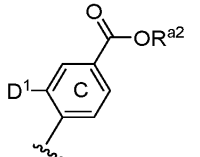
임의로 치환된 알킬이고; 각 경우의 R^a3은 임의로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 또는 -SO2(임의로 치환된 알킬)이고; D^1은 화학식 , , , 또는  의 위헤드이

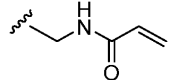
다. 특정 실시양태에서, 화학식  의 모이어티는 화학식  또는  을 갖고, 여기서 R^a2는 수소 또는 임의로 치환된 알킬이고; 각 경우의 R^a3은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 또는 -SO2(임의로 치환된 알킬)이고; D^1은 화학식

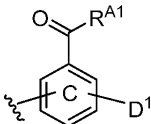
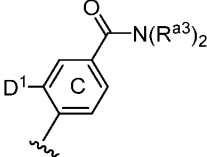
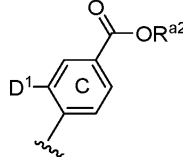
, , , , 또는  의 위헤드이다. 특정 실시양태에서,

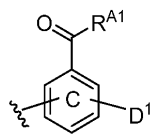
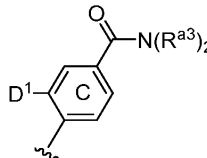
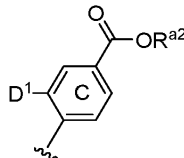
화학식  의 모이어티는 화학식  또는  을 갖고, 여기서 R^a2는

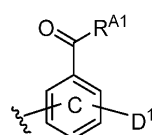
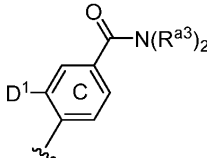
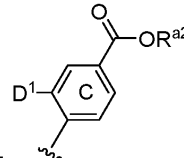
수소 또는 임의로 치환된 알킬이고; 각 경우의 R^a3은 임의로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 또는 -SO2(임의로 치환된 알킬)이고; D^1은 화학식  의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 화학식

 의 모이어티는 화학식  또는  을 갖고, 여기서 R^a2는 수소 또는

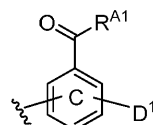
임의로 치환된 알킬이고; 각 경우의 R^a3은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 또는 -SO2(임의로 치환된 알킬)이고; D^1은 화학식 , 또는  의 위헤드이다. 특정 실시양태

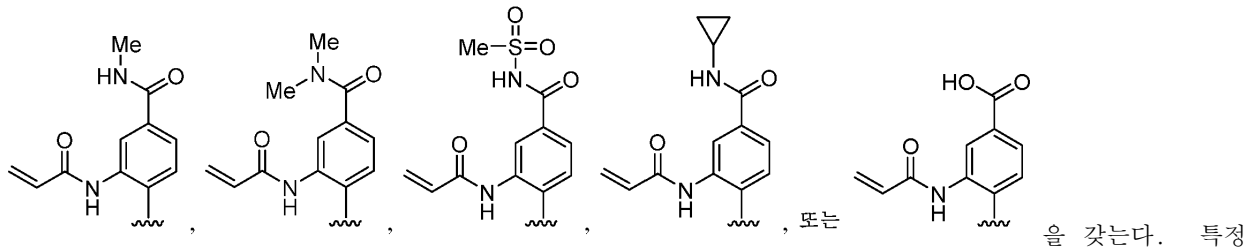
에서, 화학식 의 모이어티는 화학식  또는 을 갖고, 여기서 R^{a2}는 수소 또는 임의로 치환된 알킬이고; 각 경우의 R^{a3}은 임의로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 또는 -SO₂(임의로 치환된 알킬)이고; D¹은 화학식 의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 화

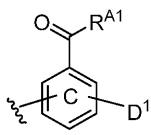
학식 의 모이어티는 화학식  또는 을 갖고, 여기서 R^{a2}는 수소 또는 임의로 치환된 알킬이고; 각 경우의 R^{a3}은 임의로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 또는 -SO₂(임의로 치환된 알킬)이고; D¹은 화학식 의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 화학식

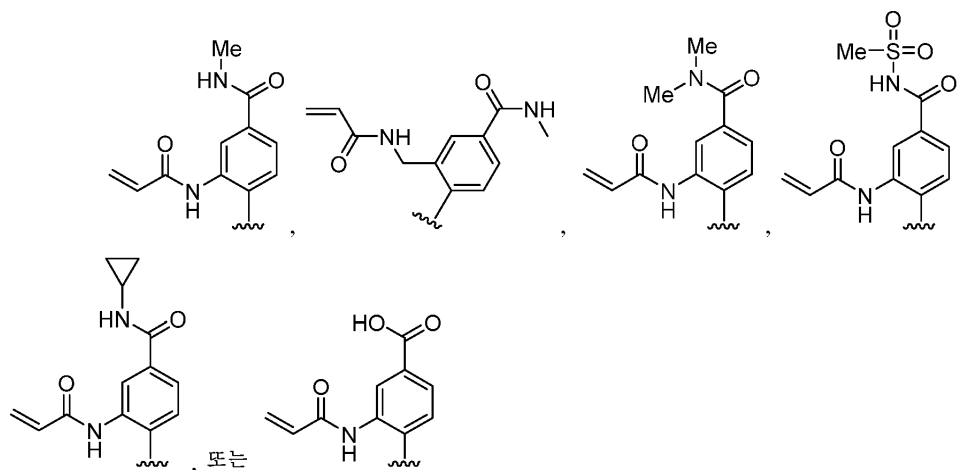
의 모이어티는 화학식  또는 을 갖고, 여기서 R^{a2}는 수소 또는 임의로 치환된 알킬이고; 각 경우의 R^{a3}은 임의로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 또는 -SO₂(임의로 치환된 알킬)이고; D¹은 화학식  또는 의 위헤드이다.

[0285]

특정 실시양태에서, 화학식 의 모이어티는 화학식

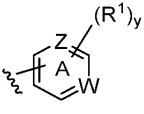


실시양태에서, 화학식 의 모이어티는 화학식



을 갖는다.

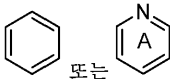
[0286] 화학식 (II)의 고리 A

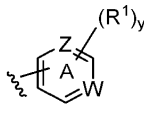
[0287] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 화학식 (II)에서, 모이어티  에서, 고리 A는 본원에 정의된 바와 같은 W 및 Z를 포함하며, 단 W 및 Z 중 적어도 1개의 경우는 $-C(R^a)=$ 또는 $-C(R^b)=$ 이다. 특정 실시양태에서, W는 원자가가 허용하는 바에 따라 $-C(R^a)=$ 또는 $-N=$ 이고; R^a 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 아실 (예를 들어, $-C(=O)Me$)이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 할로젠으로 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 치환 또는 비치환된 프로필이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 10-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 $-OR^{c1}$ (예를 들어, $-OH$ 또는 $-OMe$)이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 $-N(R^{c2})_2$ (예를 들어, $-NMe_2$)이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 $-SR^{c1}$ (예를 들어, $-SMe$)이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 $-SCN$ 이다. 특정 실시양태에서, W는 $-CH=$ 또는 $-N=$ 이다. 특정 실시양태에서, W는 $-CH=$ 이다. 특정 실시양태에서, W는 $-N=$ 이다.

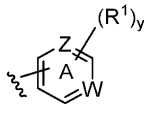
[0288] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)에서, Z는 원자가가 허용하는 바에 따라 $-C(R^b)=$ 또는 $-N=$ 이고; R^b 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, $-OR^{c1}$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})_2$, $-SR^{c1}$, $-CN$, 또는 $-SCN$ 이다. 특정 실시양태에서, R^b 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^b 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, R^b 는 임의로 치환된 아실 (예를 들어, $-C(=O)Me$)이다. 특정 실시양태에서, R^b 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, R^b 는 할로젠으로 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^b 는 임의로 치

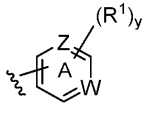
환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^b는 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^b는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^b는 치환 또는 비치환된 프로필이다. 특정 실시양태에서, R^b는 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, R^b는 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, R^b는 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 10-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, R^b는 -OR^{c1} (예를 들어, -OH 또는 -OMe)이다. 특정 실시양태에서, R^b는 -N(R^{c2})₂ (예를 들어, -NMe₂)이다. 특정 실시양태에서, R^b는 -SR^{c1} (예를 들어, -SMe)이다. 특정 실시양태에서, R^b는 -NO₂이다. 특정 실시양태에서, R^b는 -CN이다. 특정 실시양태에서, R^b는 -SCN이다. 특정 실시양태에서, Z는 -CH= 또는 -N=이다. 특정 실시양태에서, Z는 -CH=이다. 특정 실시양태에서, Z는 -N=이다.

[0289] 특정 실시양태에서, Z 및 W는 둘 다 -CH=이다. 특정 실시양태에서, Z는 -N=이고, W는 -CH=이다. 특정 실시양태에서, Z는 -CH=이고, W는 -N=이다.

[0290] 특정 실시양태에서, 고리 A는 화학식  또는  을 갖는다.

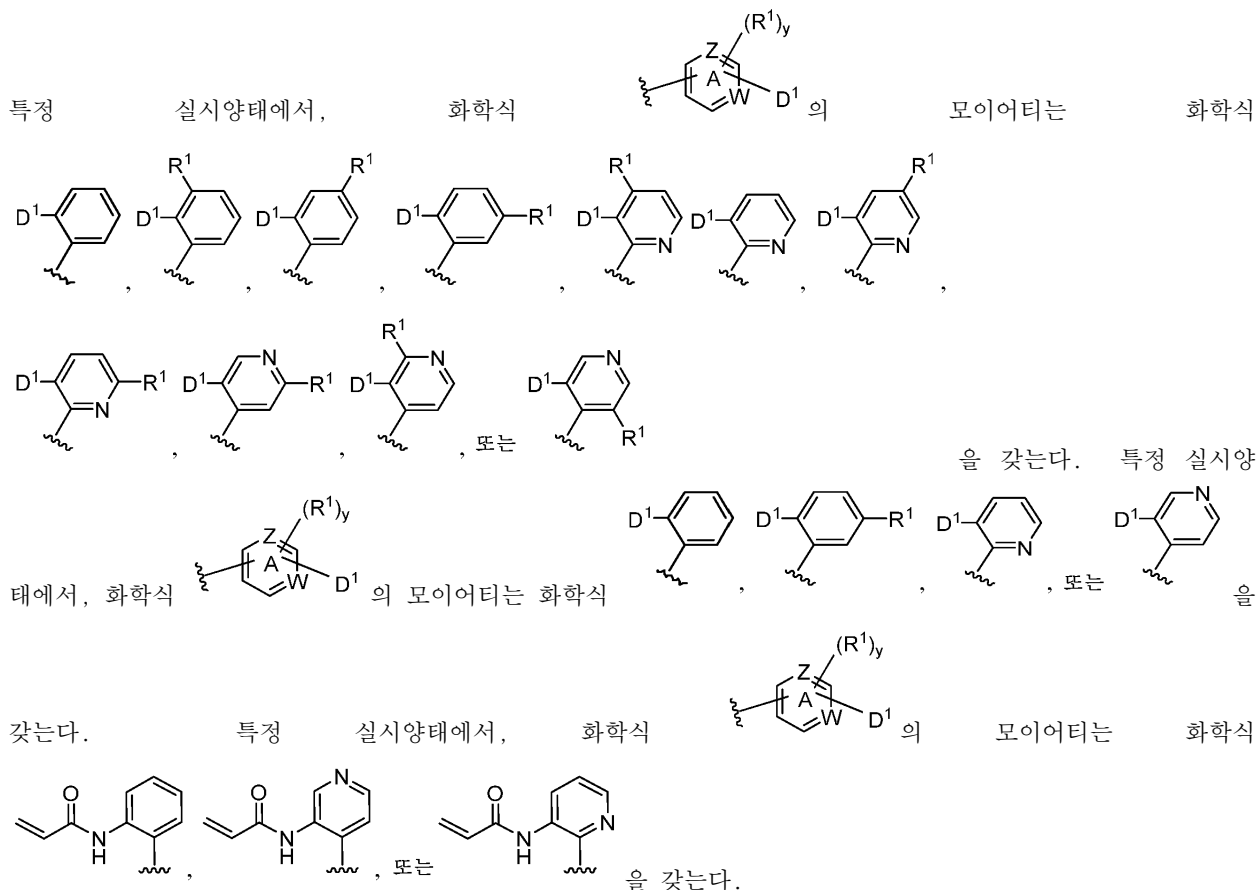
[0291] 특정 실시양태에서, 모이어티  의 고리 A는 0개 이상의 R¹ 치환기로 치환된다. 특정 실시양태에서, y는 0이다. 특정 실시양태에서, y는 1이다. 특정 실시양태에서, y는 2이다. 특정 실시양태에서, y는 3이다.

특정 실시양태에서, y는 4이다. 특정 실시양태에서, 모이어티  에서, y는 0, 1, 또는 2이다. 특

정 실시양태에서, 모이어티  에서, y는 0 또는 1이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 -F이다. 특정 실시양태에서, y는 1이고, R¹은 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 -Br이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 -F이다. 특정 실시양태에서, y는 1이고, R¹은 -F이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 -I이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 임의로 치환된 아실 (예를 들어, -C(=O)Me)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 할로젠으로 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 할로젠으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 치환 또는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 치환 또는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 치환 또는 비치환된 프로필이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R¹은 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개

의 경우의 R^1 은 임의로 치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 14-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 $-OR^{c1}$ (예를 들어, $-OH$ 또는 $-OMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 $-N(R^{c2})_2$ (예를 들어, $-NMe_2$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 $-SR^{c1}$ (예를 들어, $-SMe$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 $-SCN$ 이다.

[0292]



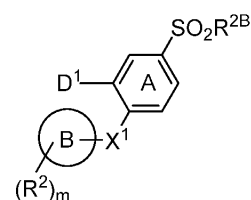
[0293]

화학식 (I-A)의 화합물의 아속

[0294]

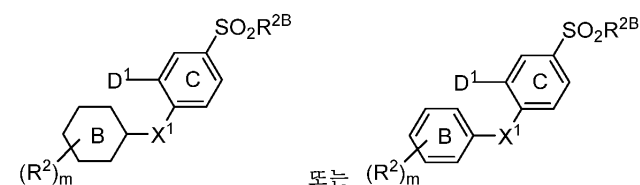
특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

[0295]



[0296]

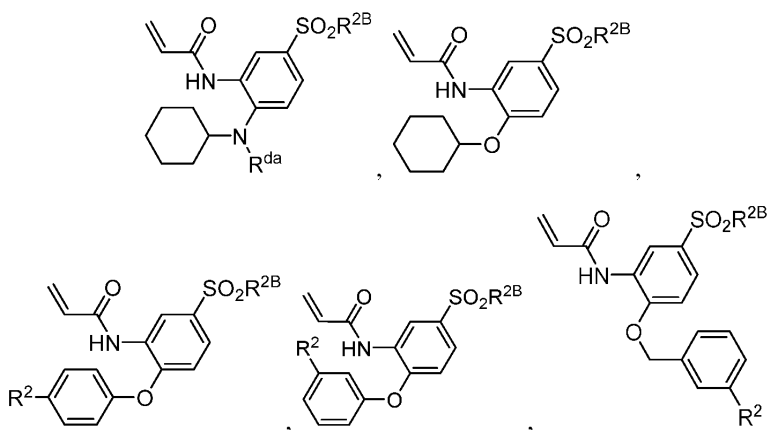
특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0297]

[0298]

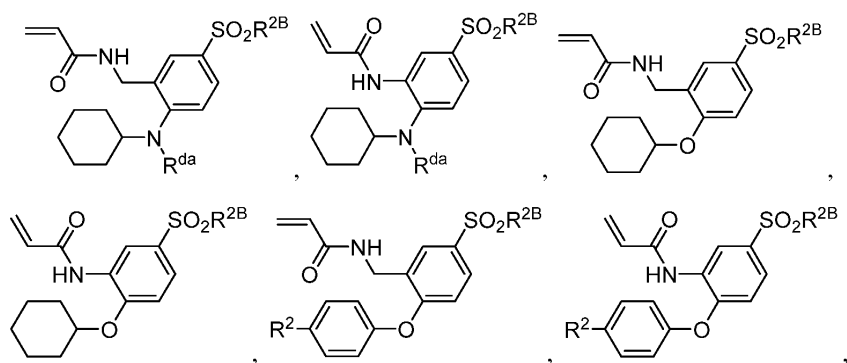
특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



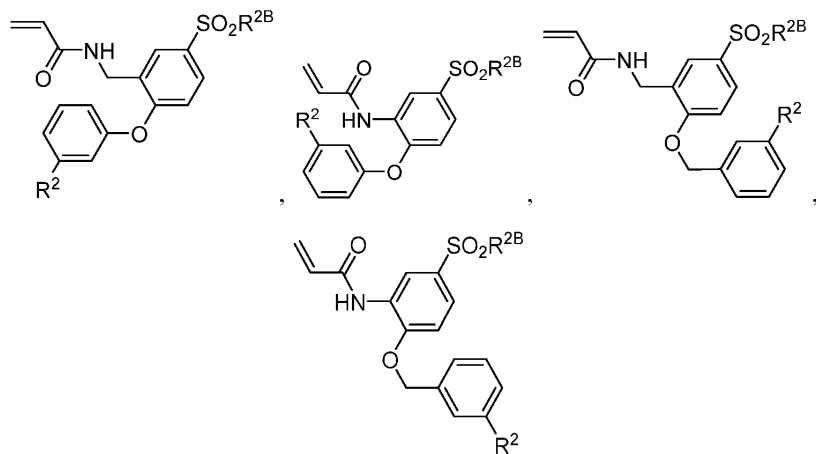
[0299]

[0300]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

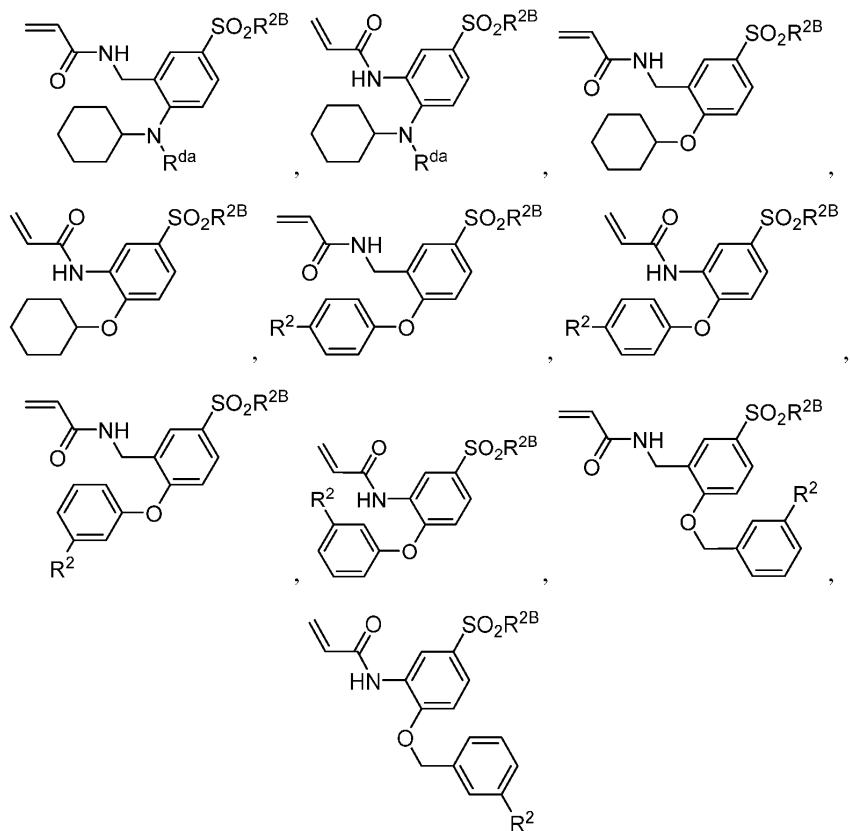


[0301]



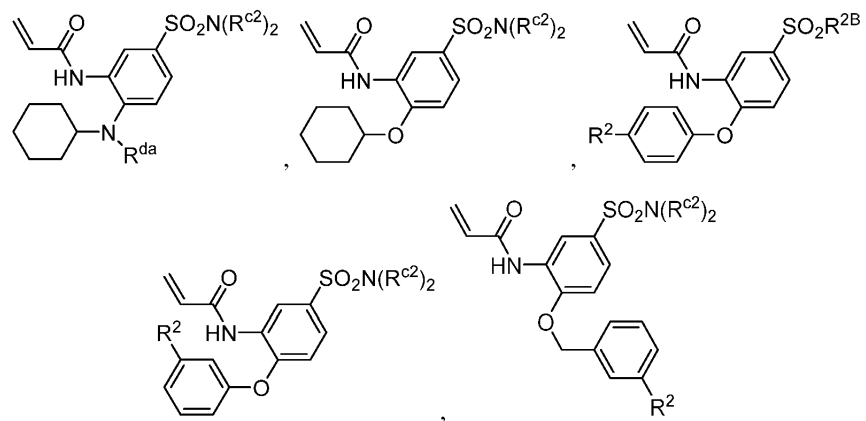
[0302]

[0303] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



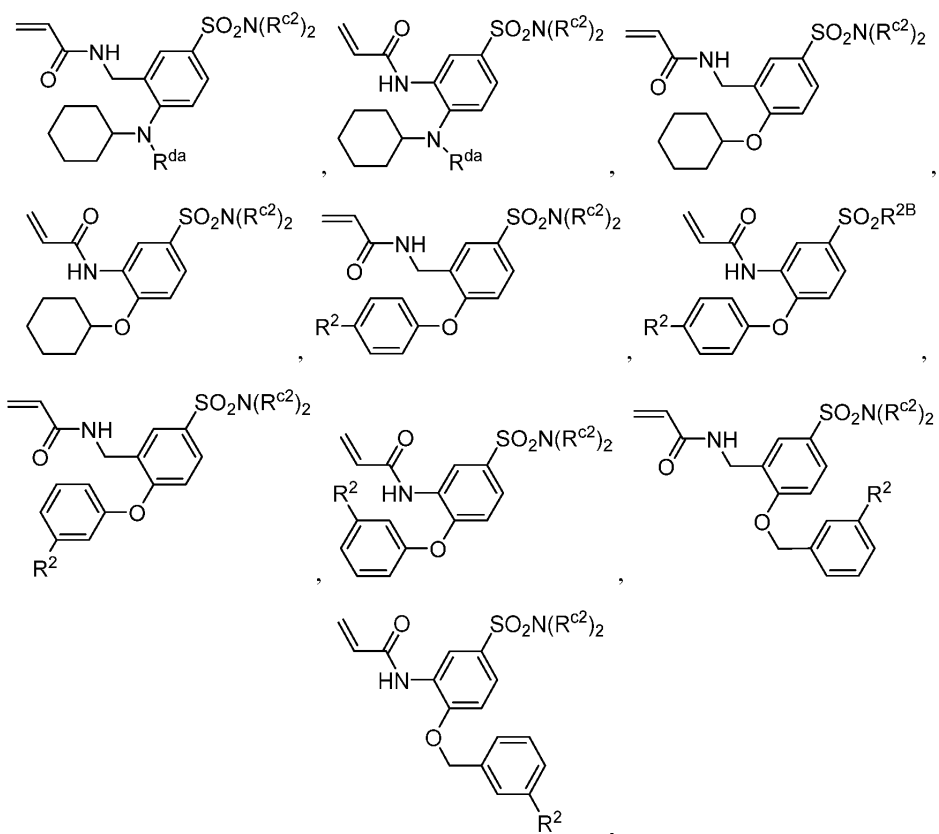
[0304]

[0305] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0306]

[0307] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



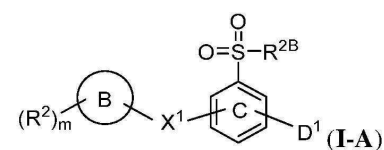
[0308]

[0309]

특정 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I-A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0310]

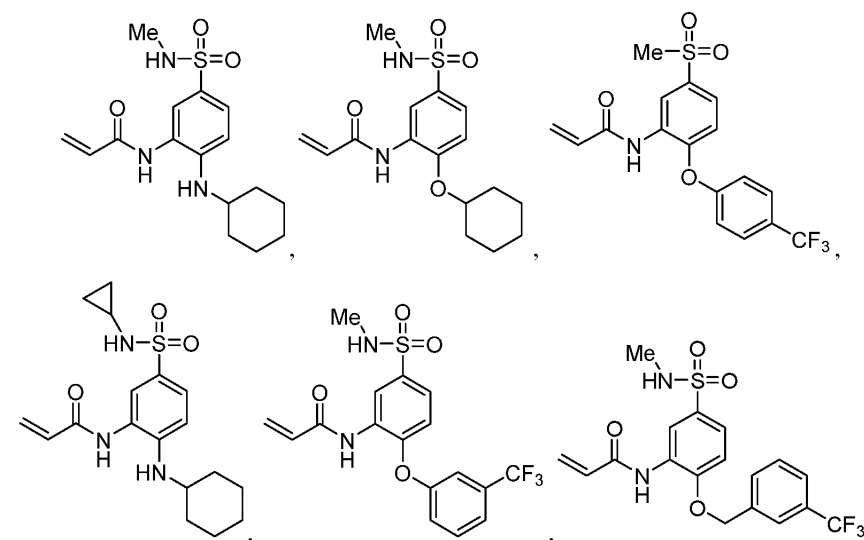
[0311]



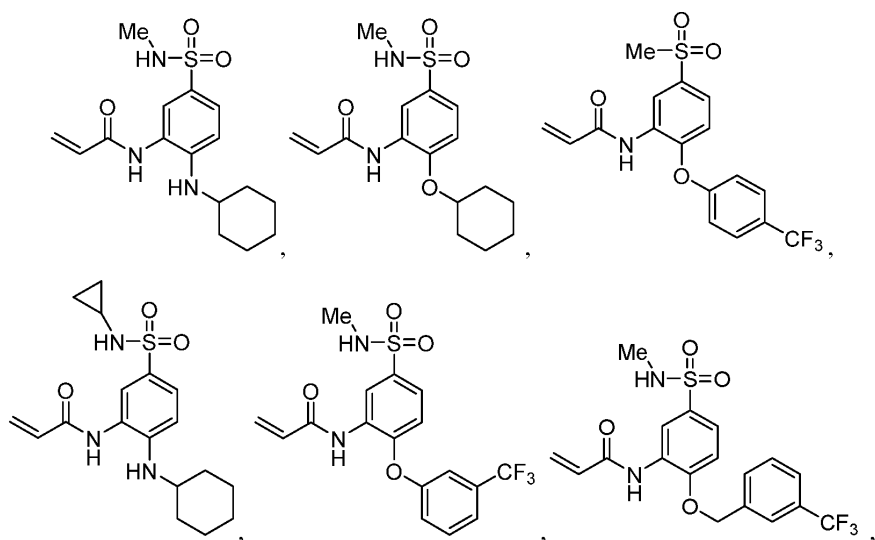
특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물이다.

[0312]

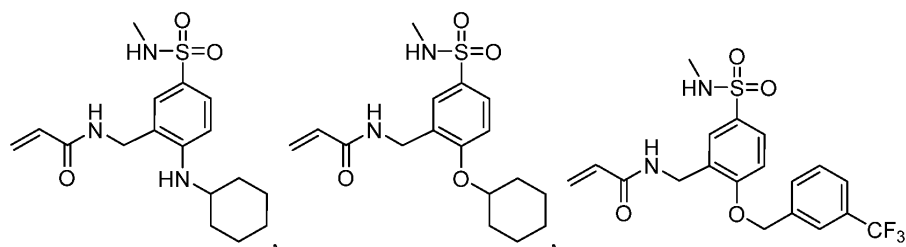
[0313]



특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물이다.

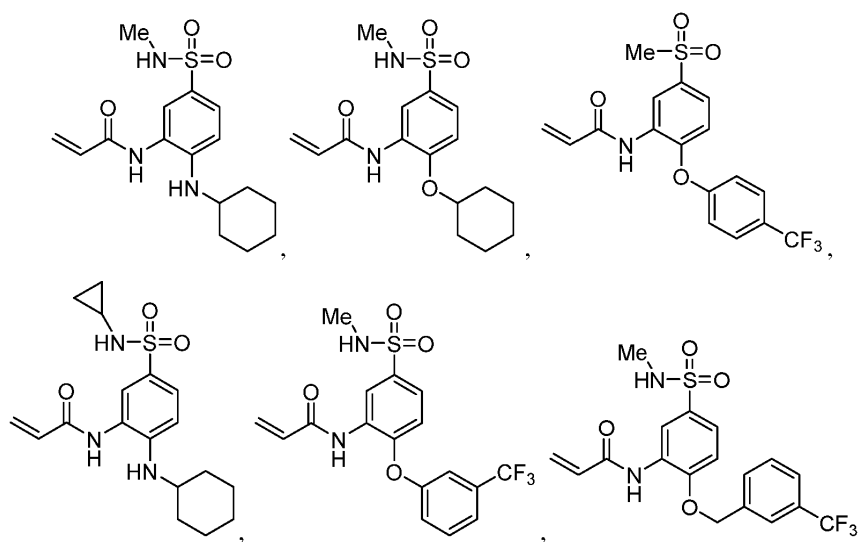


[0314]



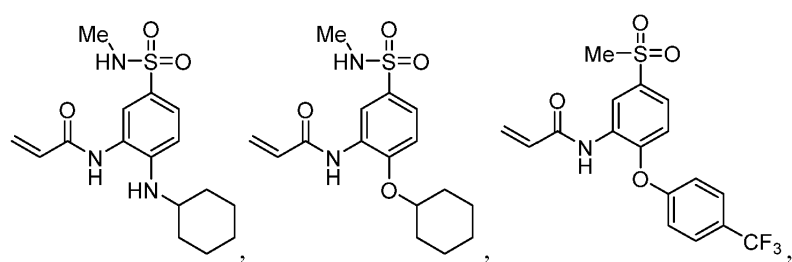
[0315]

[0316] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

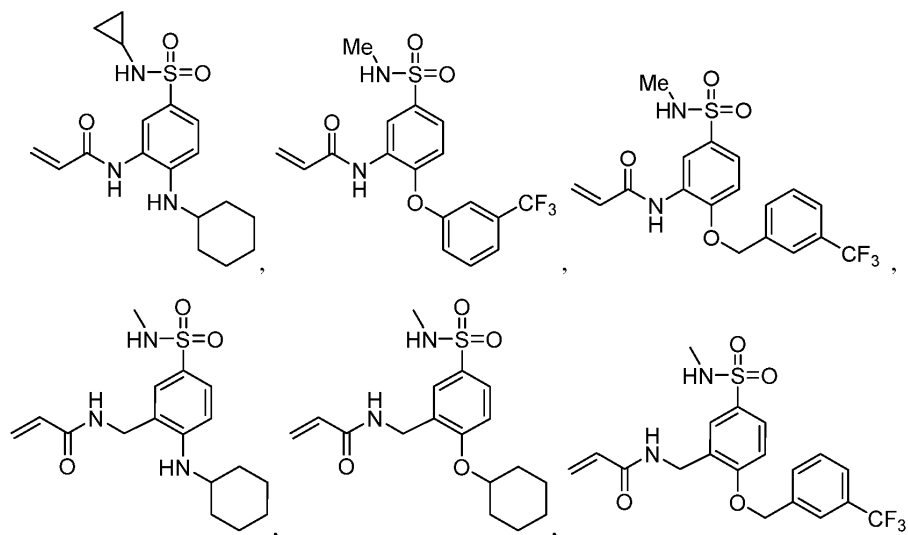


[0317]

[0318] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



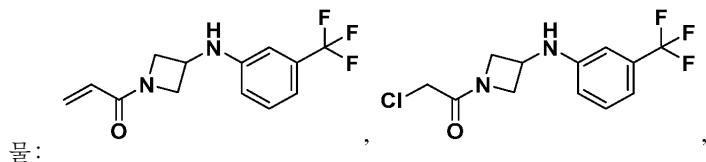
[0319]

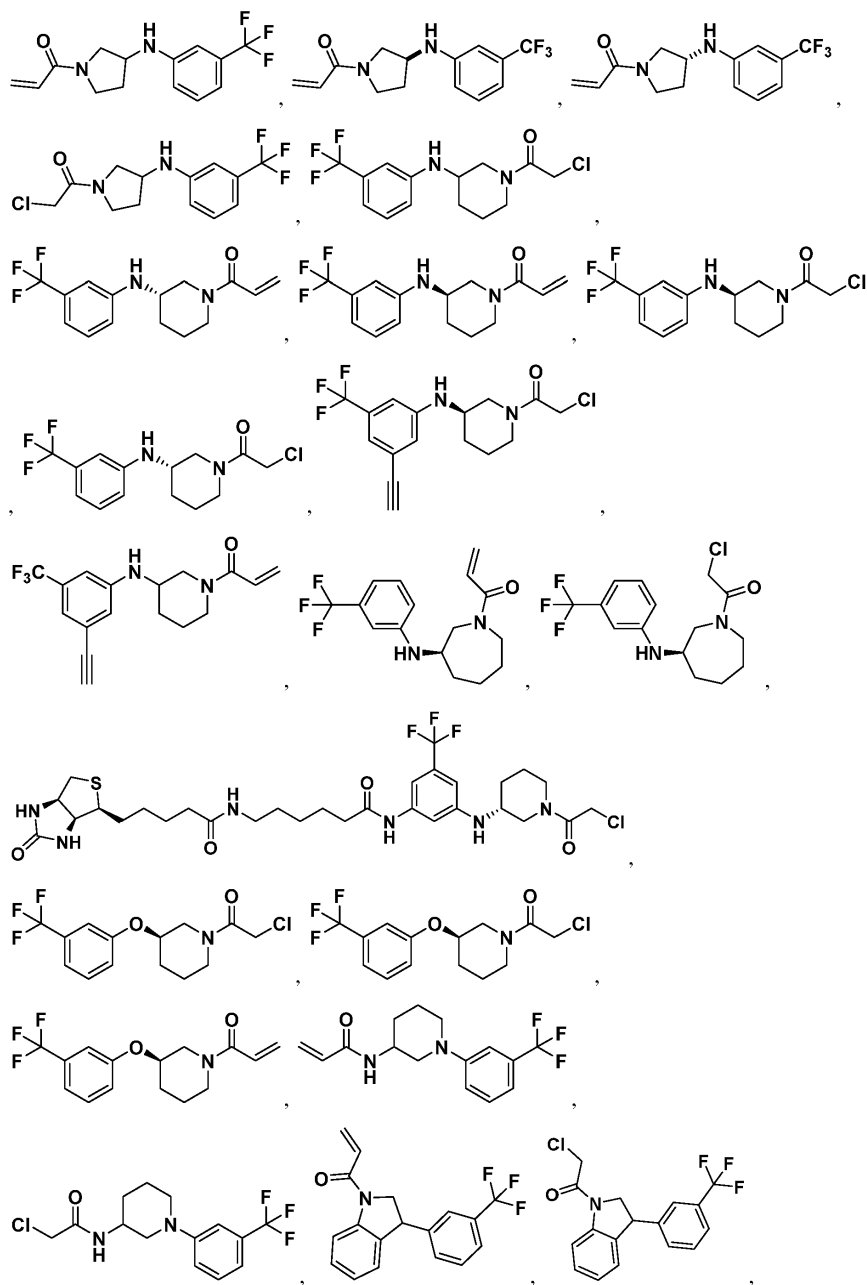


[0320]

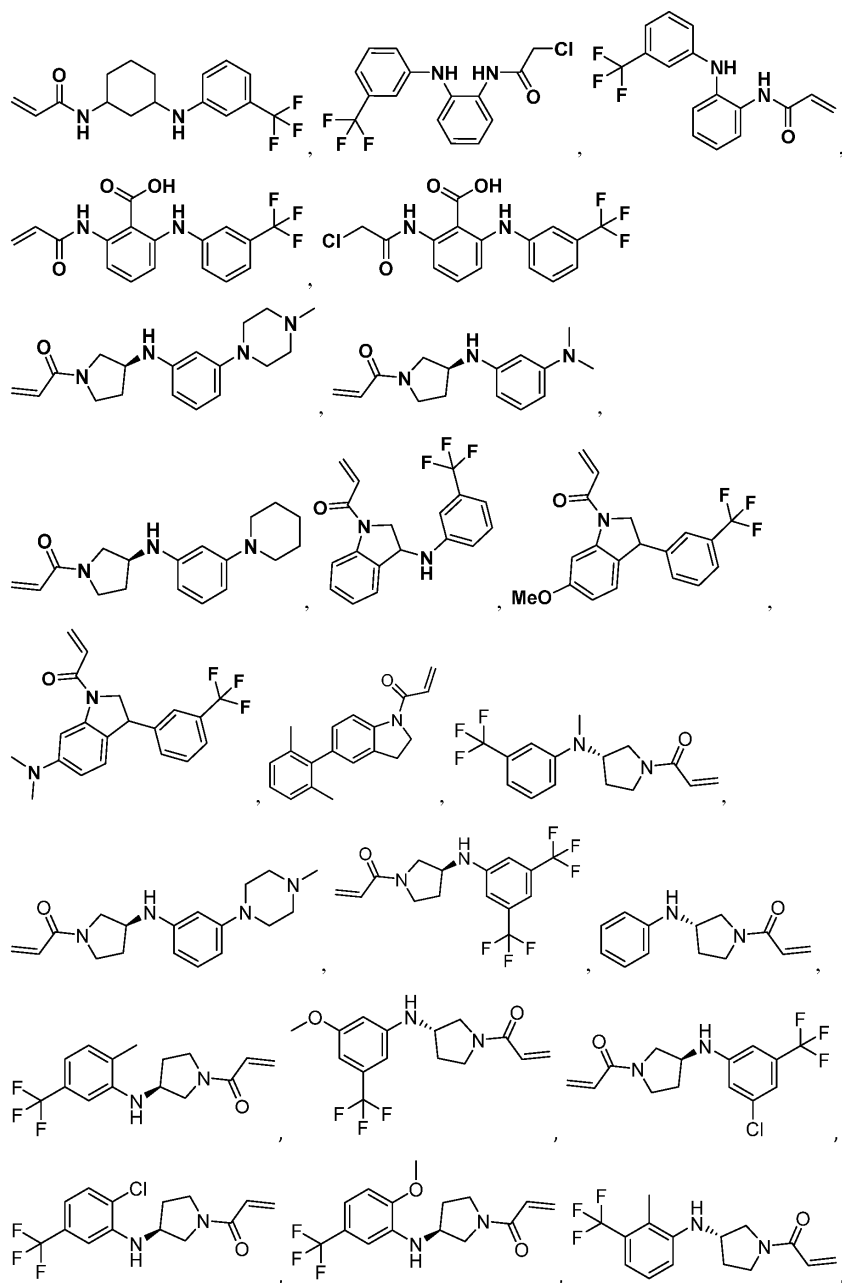
[0321]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 PCT 출원 번호 PCT/US2019/056347 (2019년 10월 15일 출원), PCT 출원 공개 번호 WO 2018/204532 (2018년 11월 8일 공개), 또는 PCT 출원 공개 번호 WO 2019/040380 (2019년 2월 28일 공개)에 개시된 화합물이 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 PCT 출원 번호 PCT/US2019/056347 (2019년 10월 15일 출원) 및 PCT 출원 공개 번호 WO2020/081572 (2020년 4월 23일); (예를 들어, 화학식 (I-A)의 화합물은 PCT/US2019/056347 및 WO2020/081572의 청구항 183 또는 실시예 1-6의 화합물이 아님); PCT 출원 공개 번호 WO 2018/204532 (예를 들어, 화학식 (I-A)의 화합물은 WO 2018/204532의 표 1-3, 실시예 1-252 또는 A1의 화합물이 아님) (2018년 11월 8일 공개); 또는 PCT 출원 공개 번호 WO 2019/040380 (예를 들어, 화학식 (I-A)의 화합물은 WO 2019/040380의 표 1-2, 실시예 1-141 또는 A1의 화합물이 아님) (2019년 2월 28일 공개)에 개시된 화합물이 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 PCT 출원 번호 PCT/US2019/056347 (2019년 10월 15일 출원) 및 PCT 출원 공개 번호 WO2020/081572 (2020년 4월 23일) (예를 들어, 화학식 (I-A)의 화합물은 PCT/US2019/056347 및 WO2020/081572의 청구항 183 또는 실시예 1-6의 화합

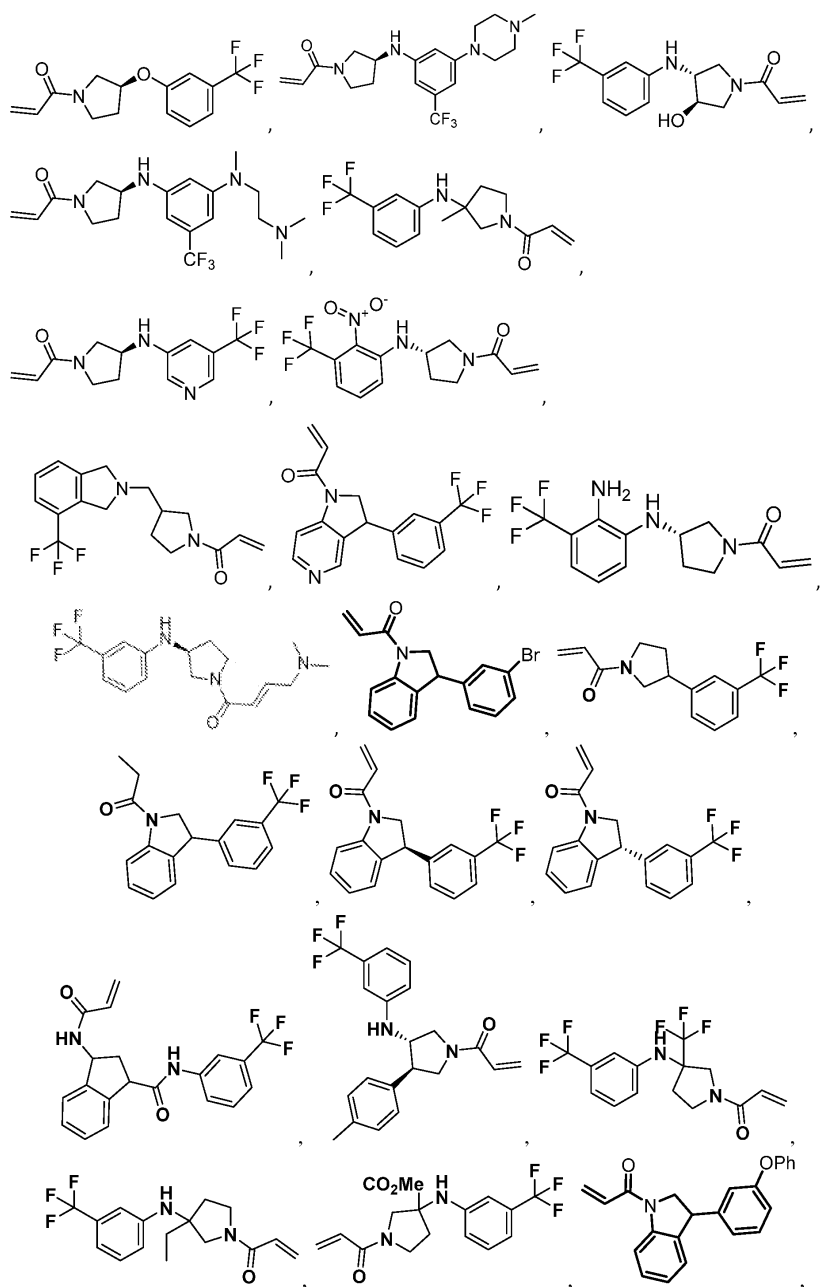




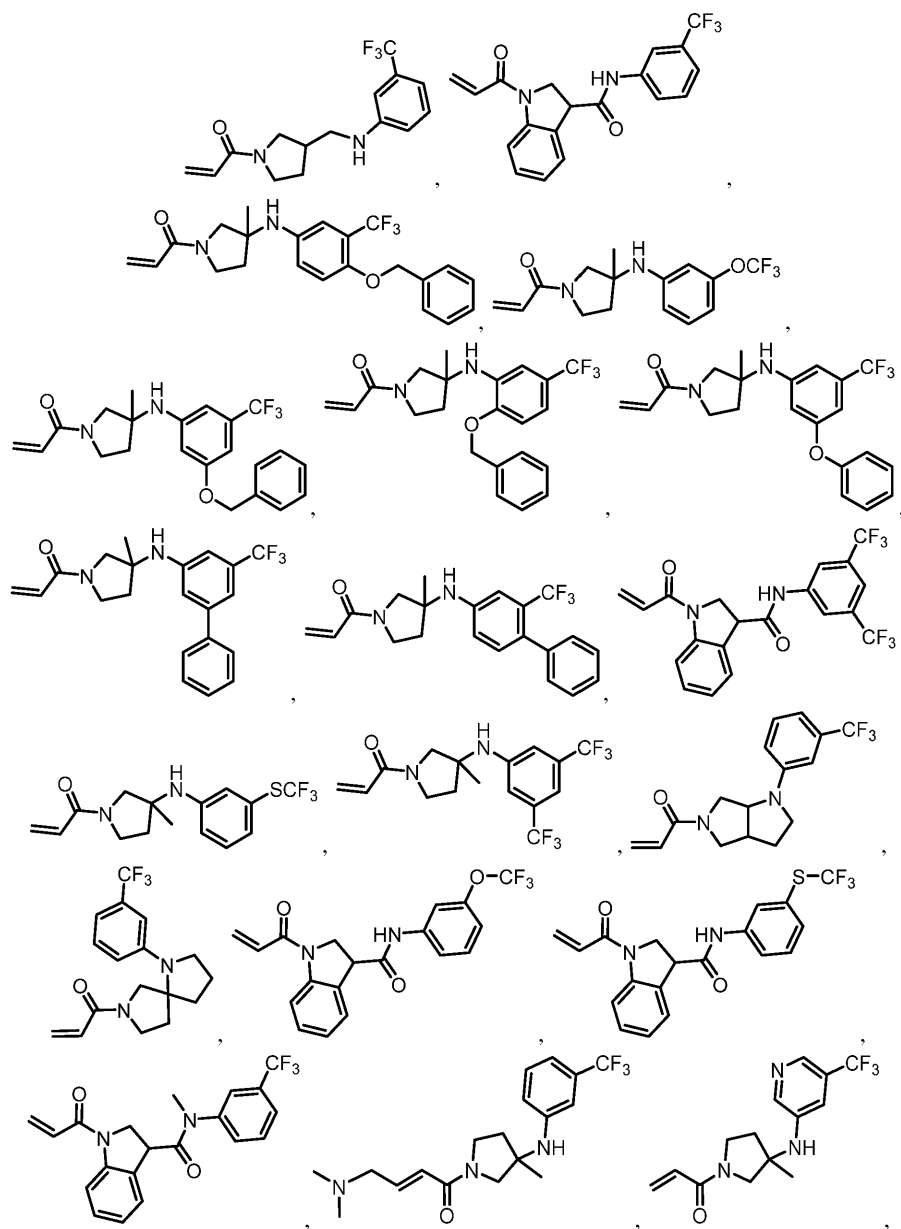
[0322]



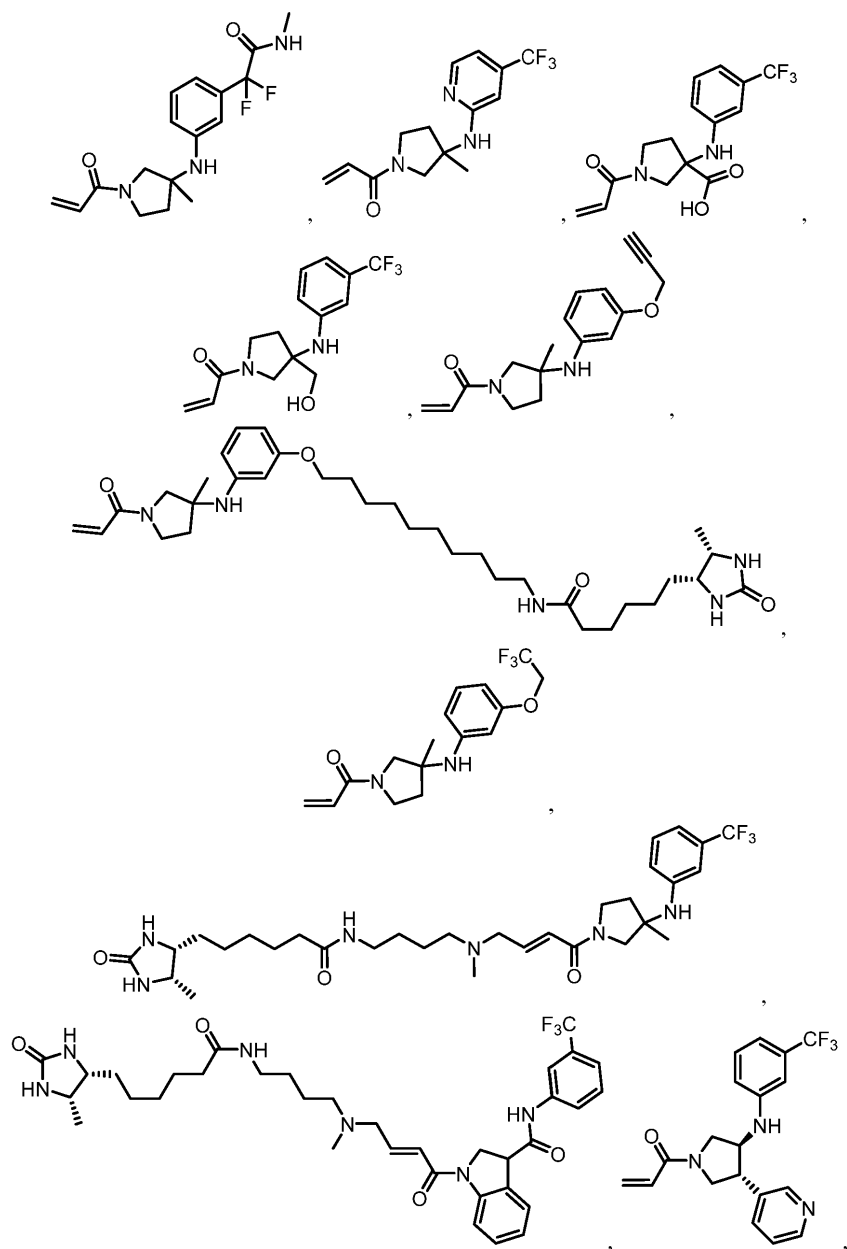
[0323]



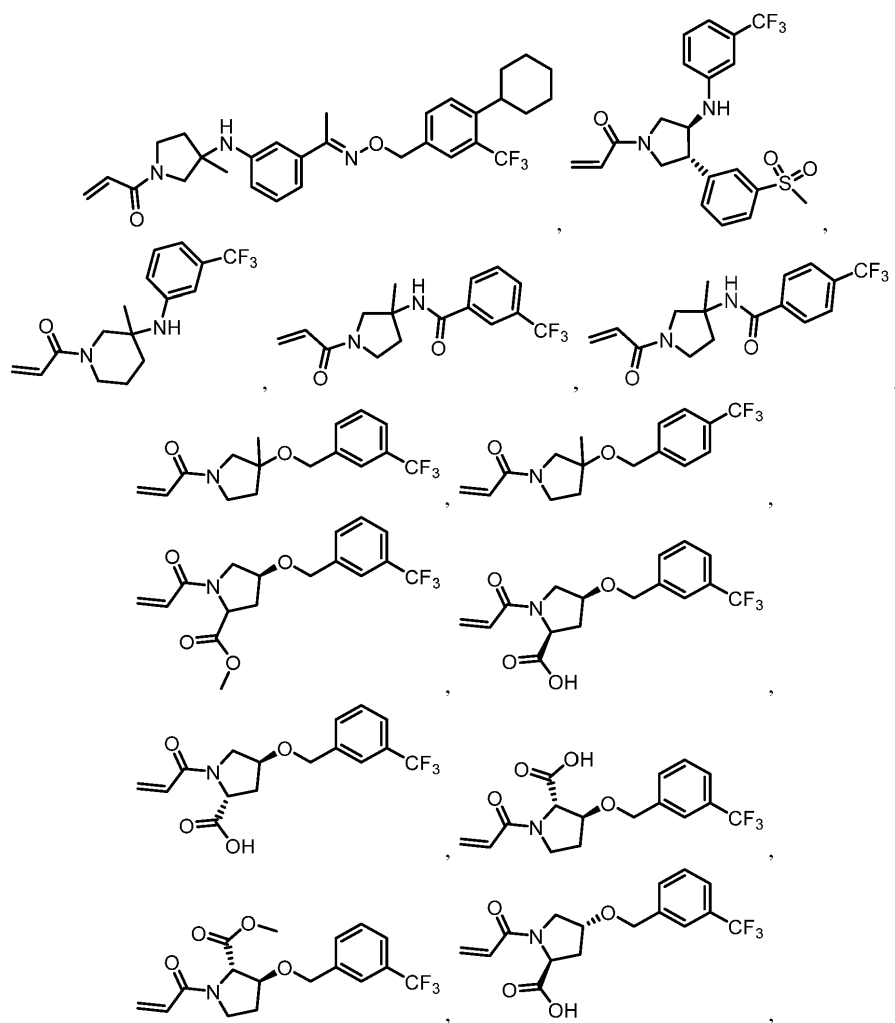
[0324]



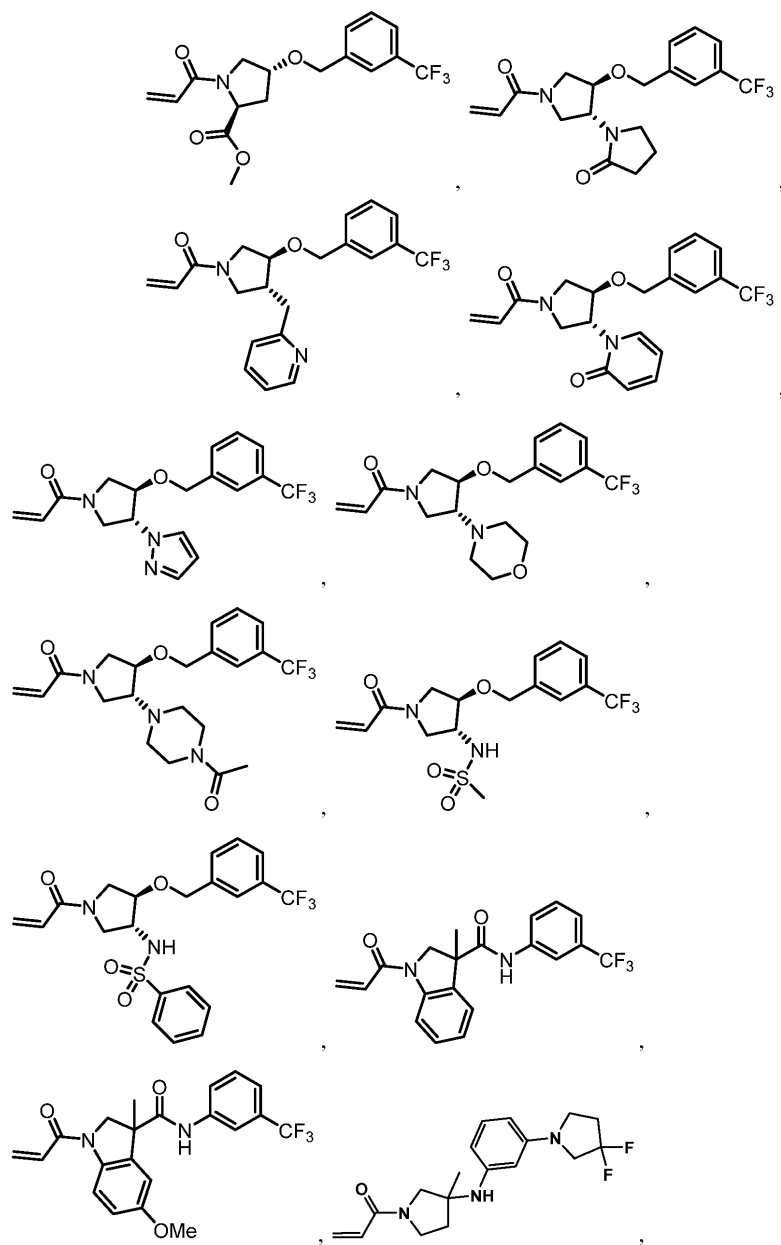
[0325]



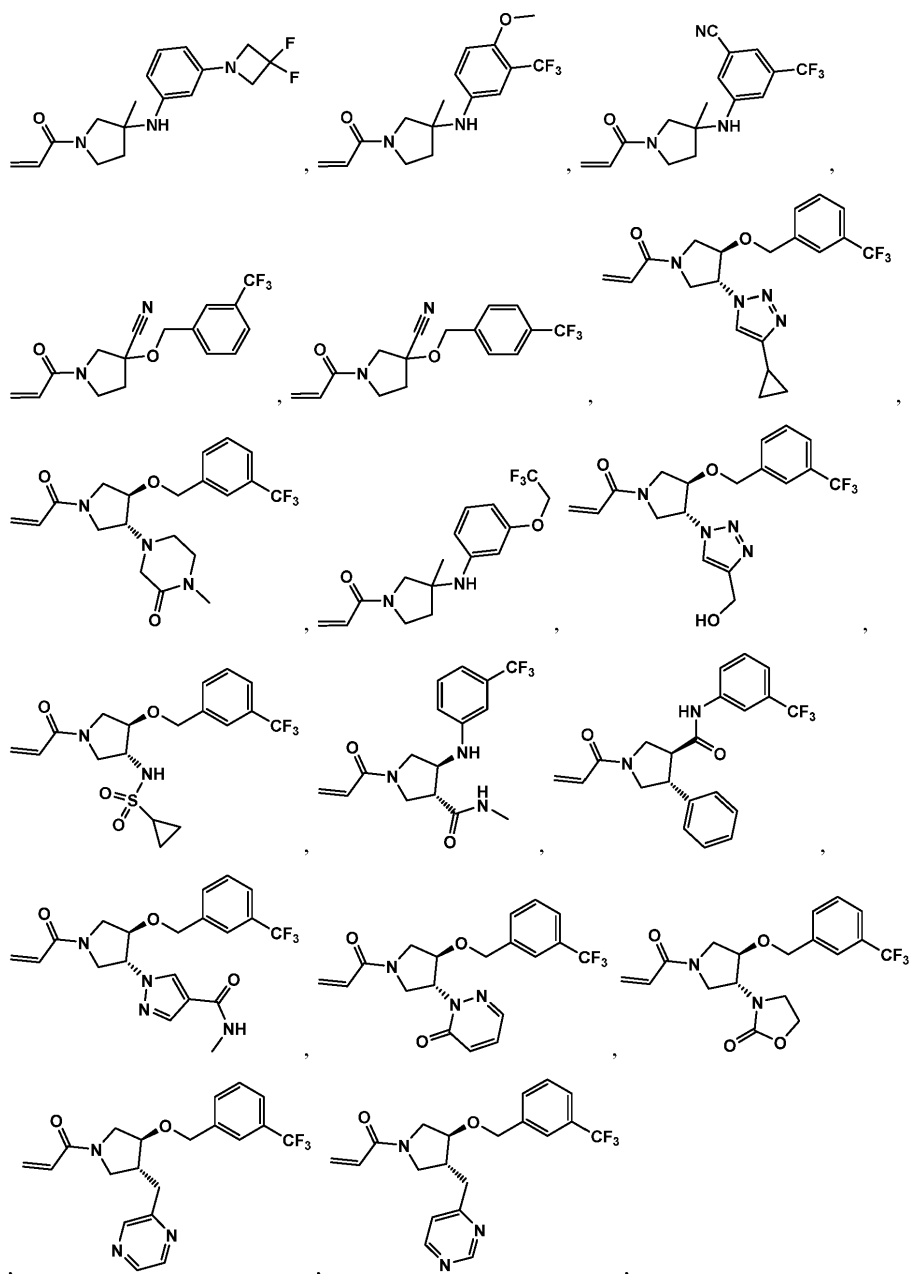
[0326]



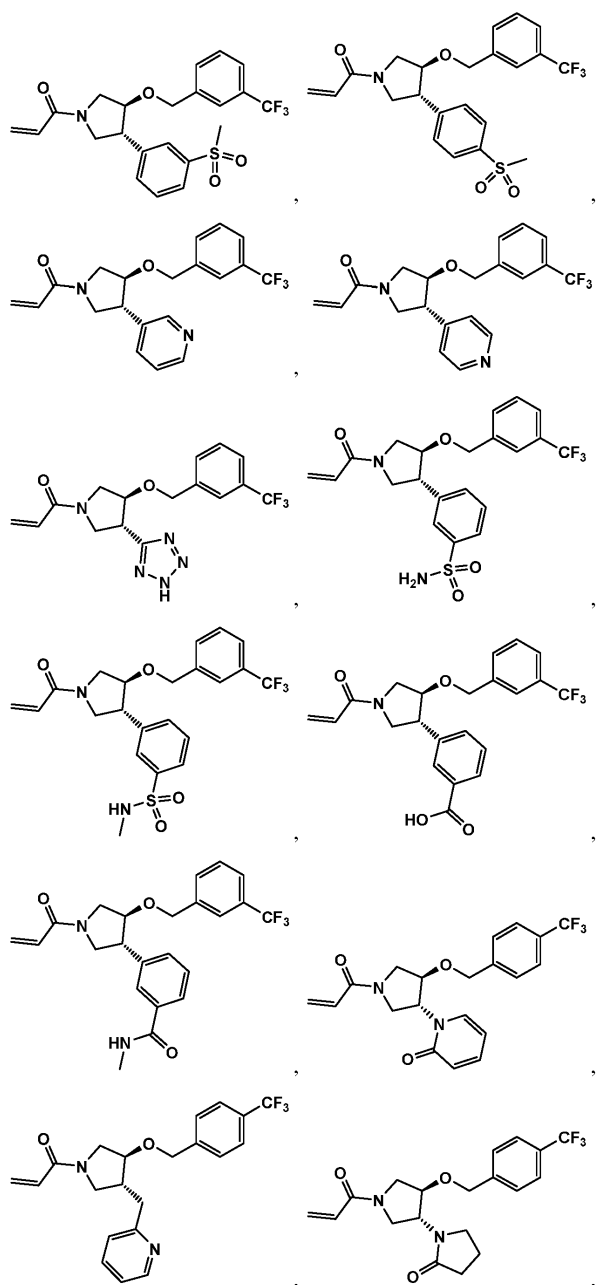
[0327]



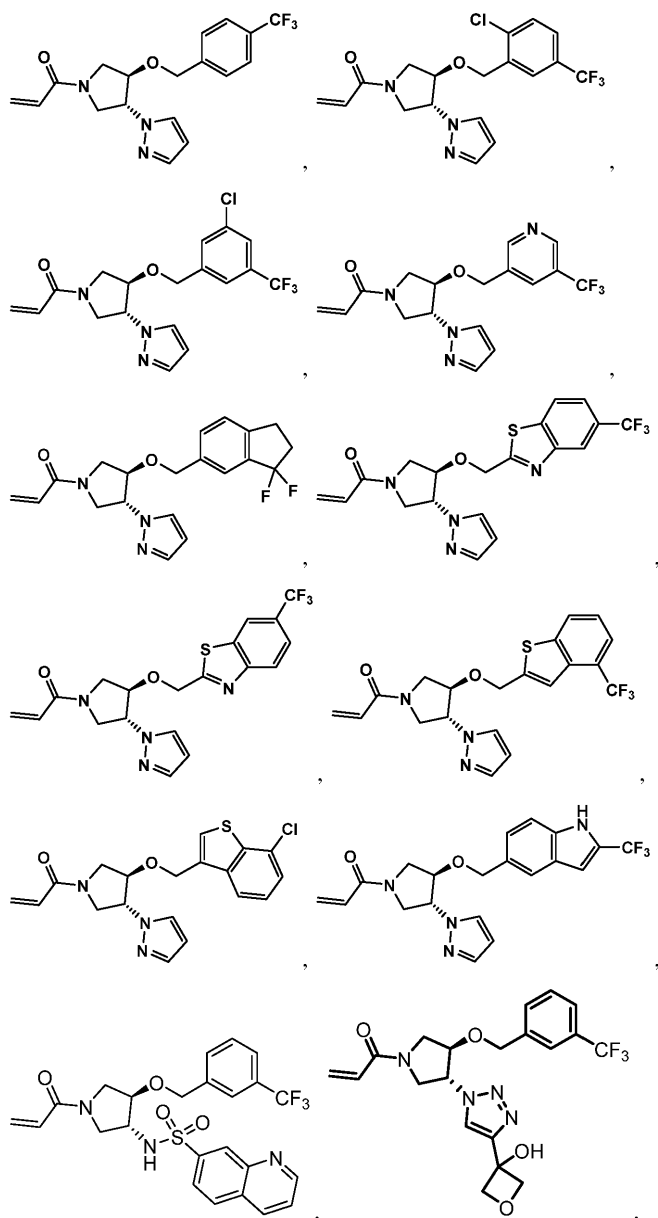
[0328]



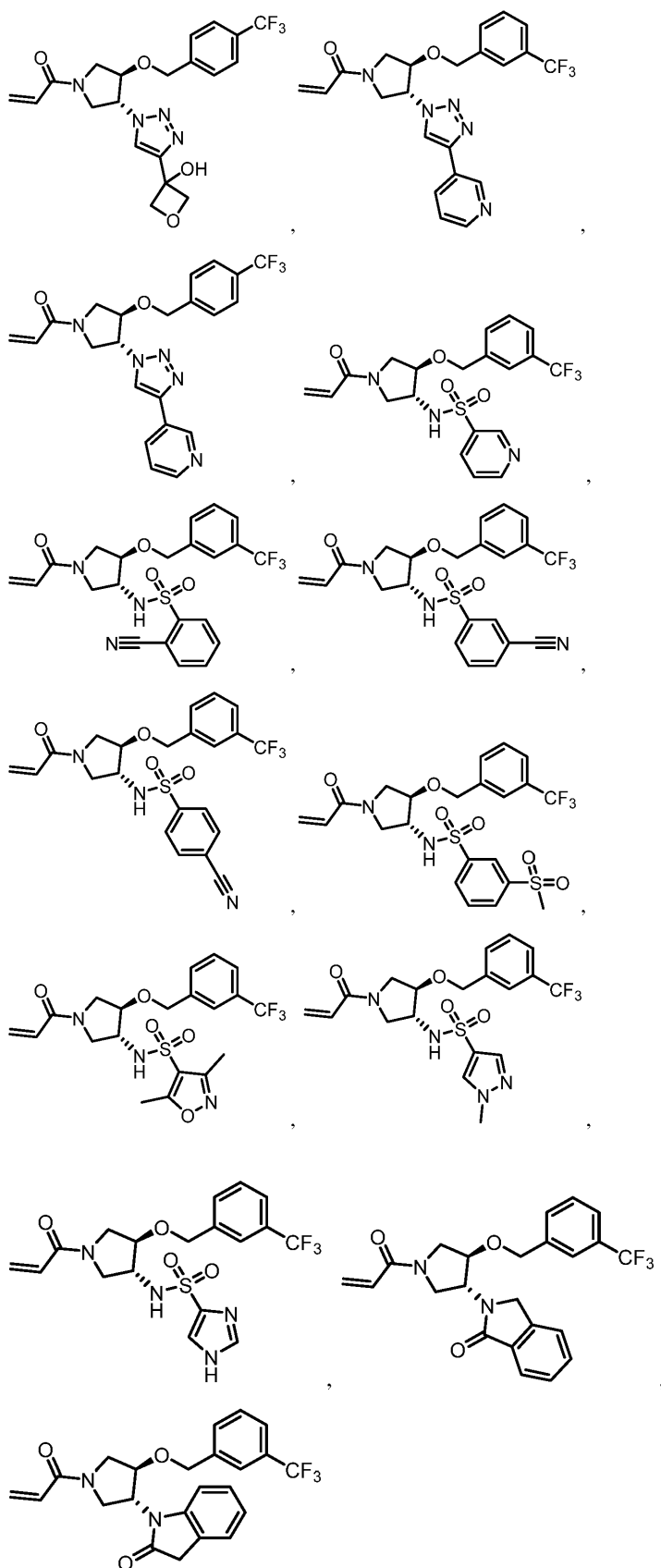
[0329]



[0330]



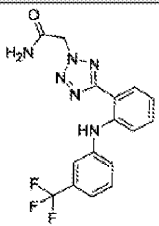
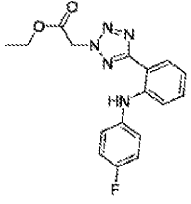
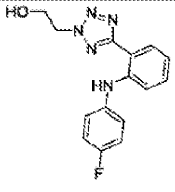
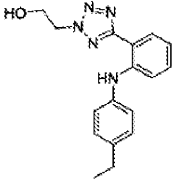
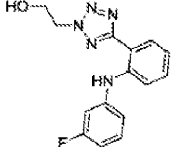
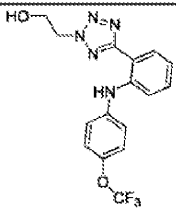
[0331]



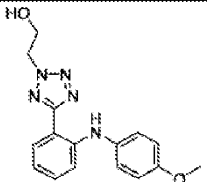
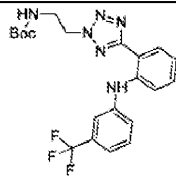
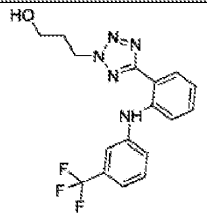
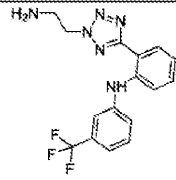
이 아님); PCT 출원 공개 번호 WO 2018/204532 (예를 들어, 화학식 (I-A)의 화합물은 WO 2018/204532의 표 1-3, 실시예 1-252의 화합물 또는 A1:

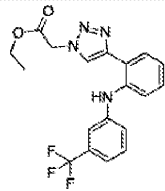
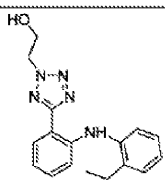
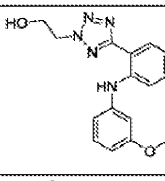
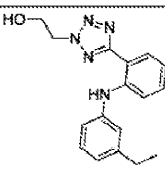
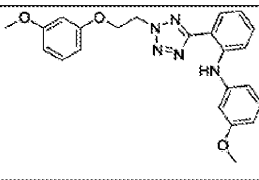
화합물 번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	

[0335]

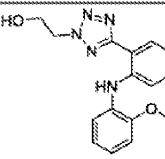
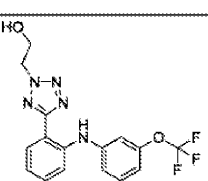
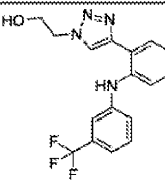
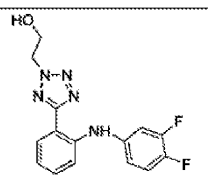
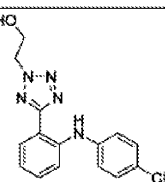
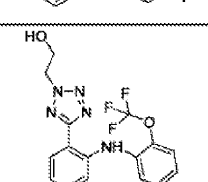
화합물 번호	구조
6	
7	
8	
9	
10	
11	

[0336]

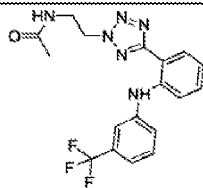
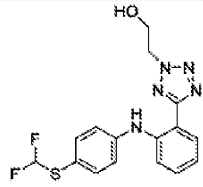
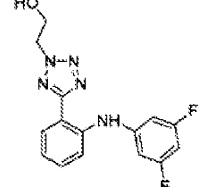
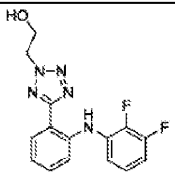
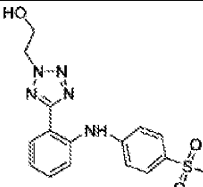
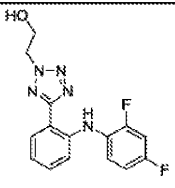
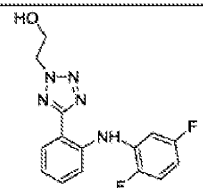
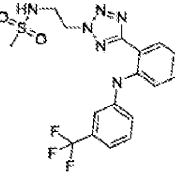
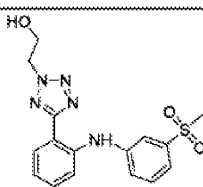
화합물 번호	구조		
12		14	
13		15	

		18	
16		19	
17		20	

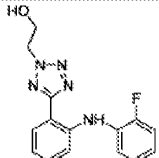
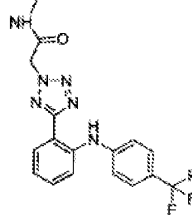
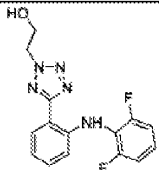
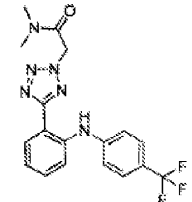
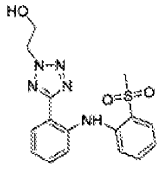
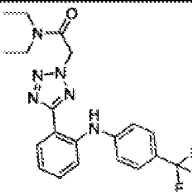
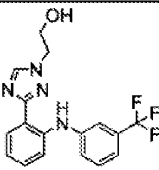
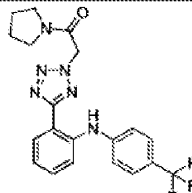
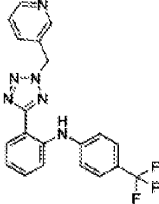
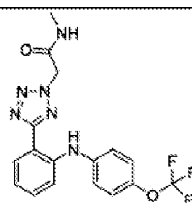
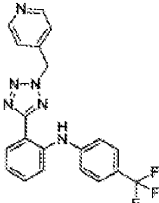
[0337]

21		24	
22		25	
23		26	

[0338]

		30	
		31	
		32	
27		33	
28		34	
29		35	

[0339]

36		42	
37		43	
38		44	
39		45	
40		46	
41			

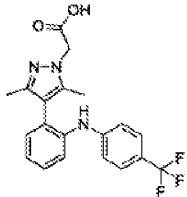
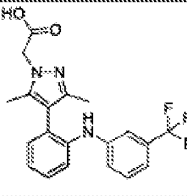
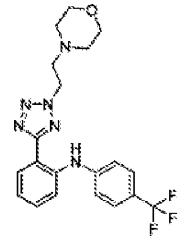
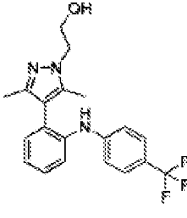
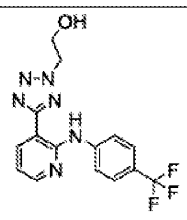
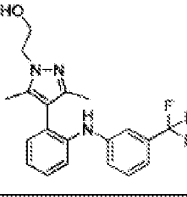
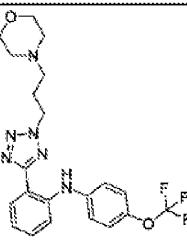
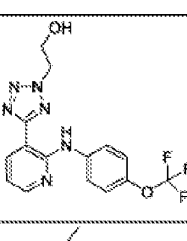
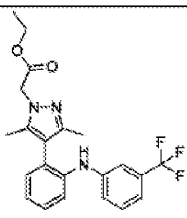
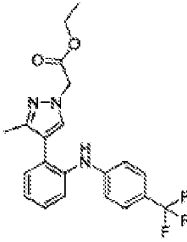
[0340]

47		52	
48		53	
49		54	
50		55	
51		56	

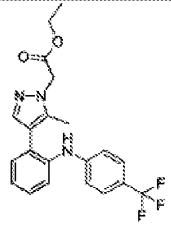
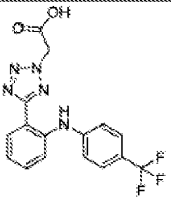
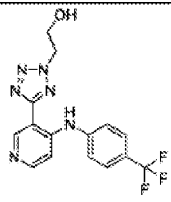
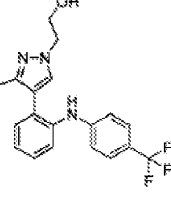
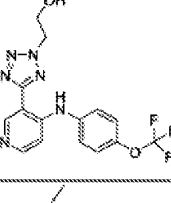
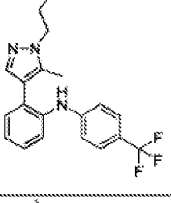
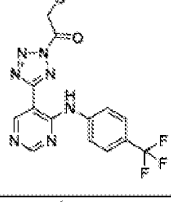
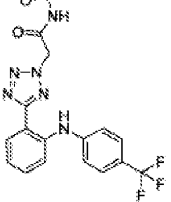
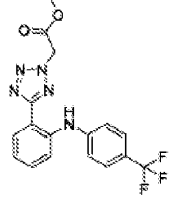
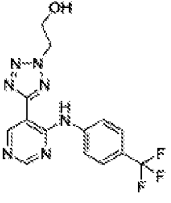
[0341]

57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

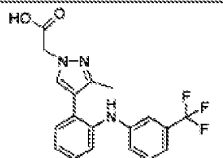
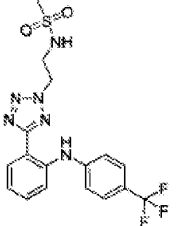
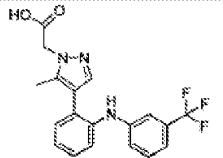
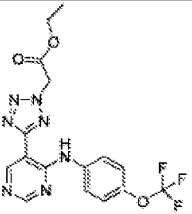
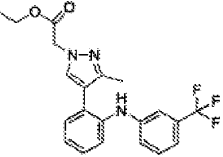
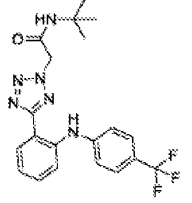
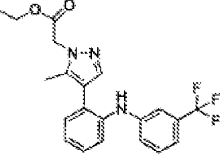
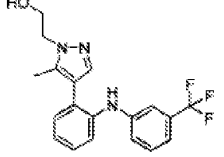
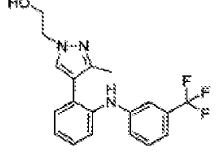
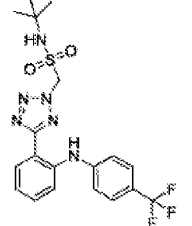
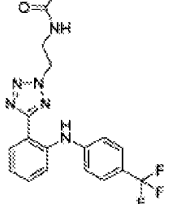
[0342]

67		72	
68		73	
69		74	
70		75	
71		76	

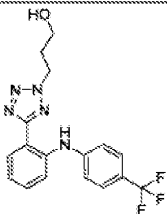
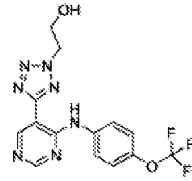
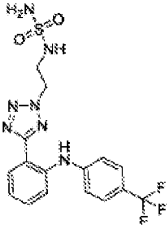
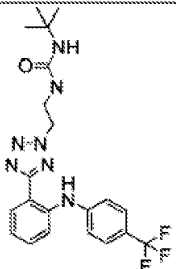
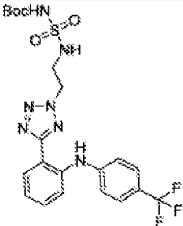
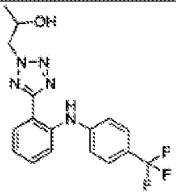
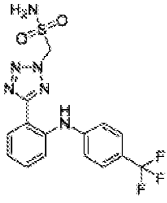
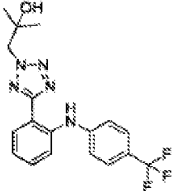
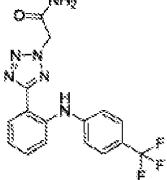
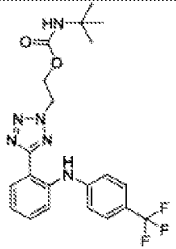
[0343]

77		82	
78		83	
79		84	
80		85	
81		86	

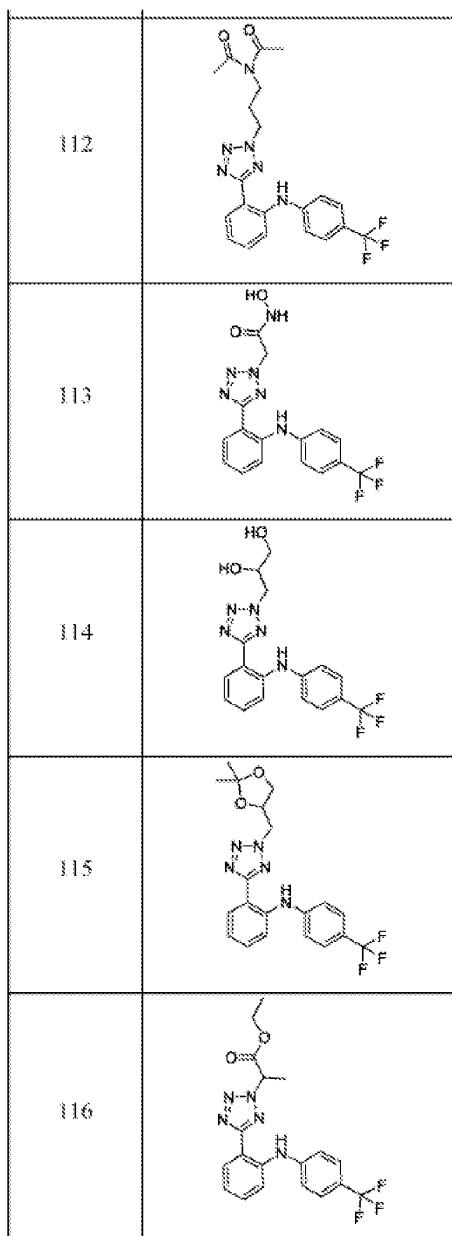
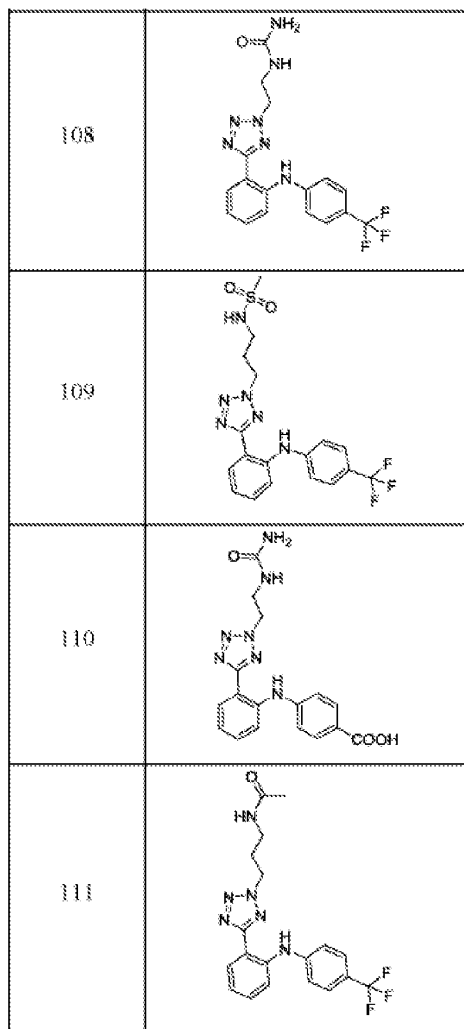
[0344]

87		93	
88		94	
89		95	
90		96	
91		97	
92			

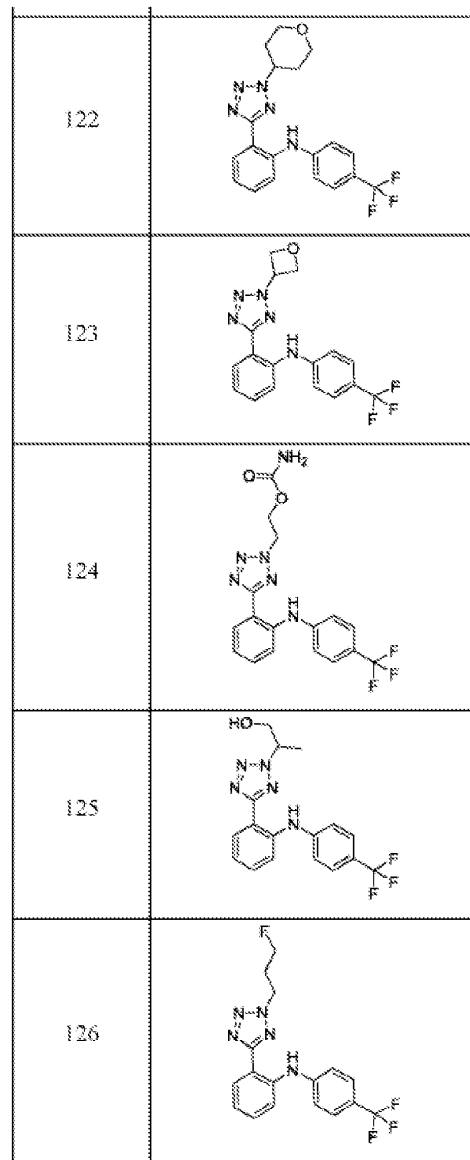
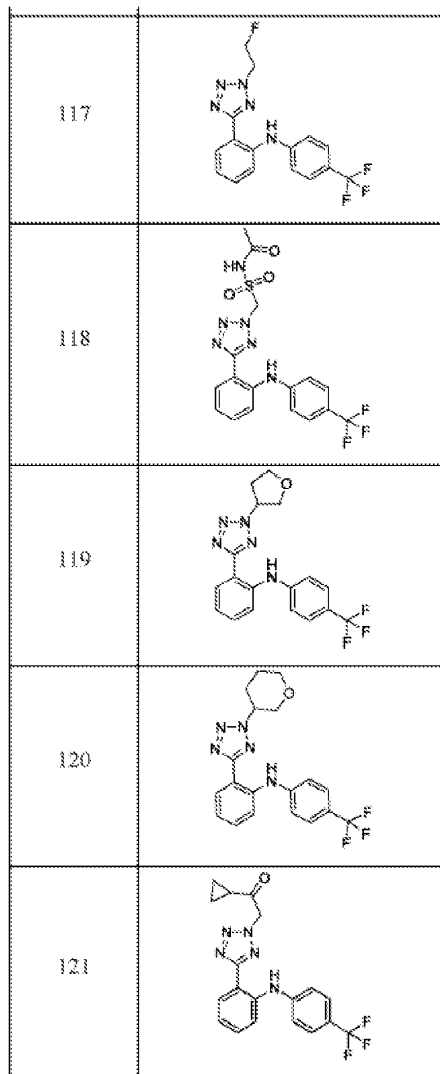
[0345]

98		103	
99		104	
100		105	
101		106	
102		107	

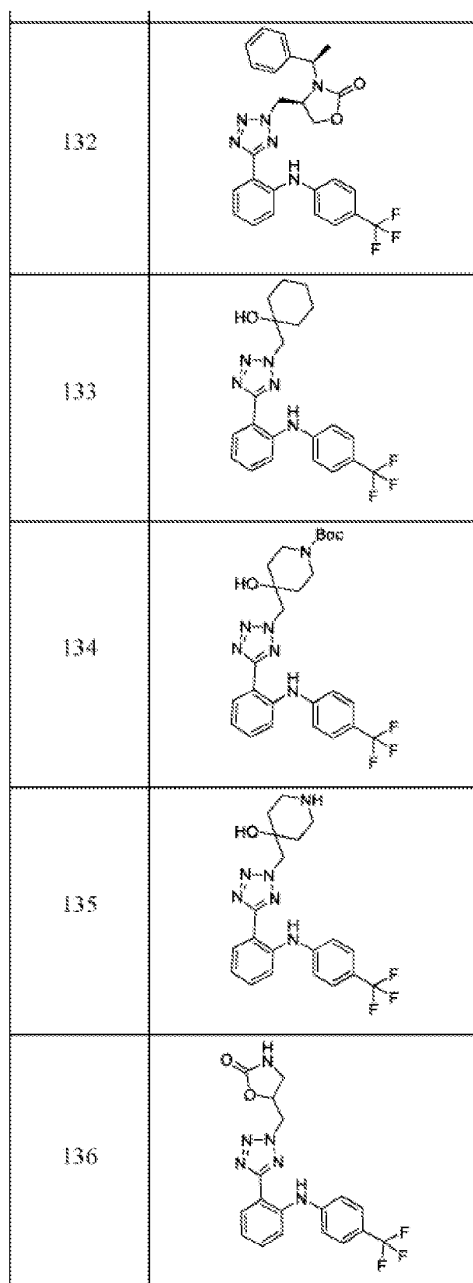
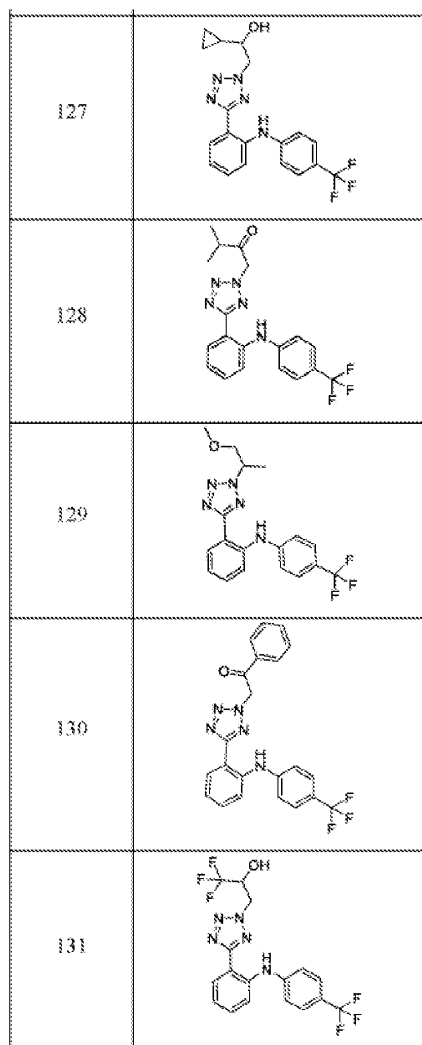
[0346]



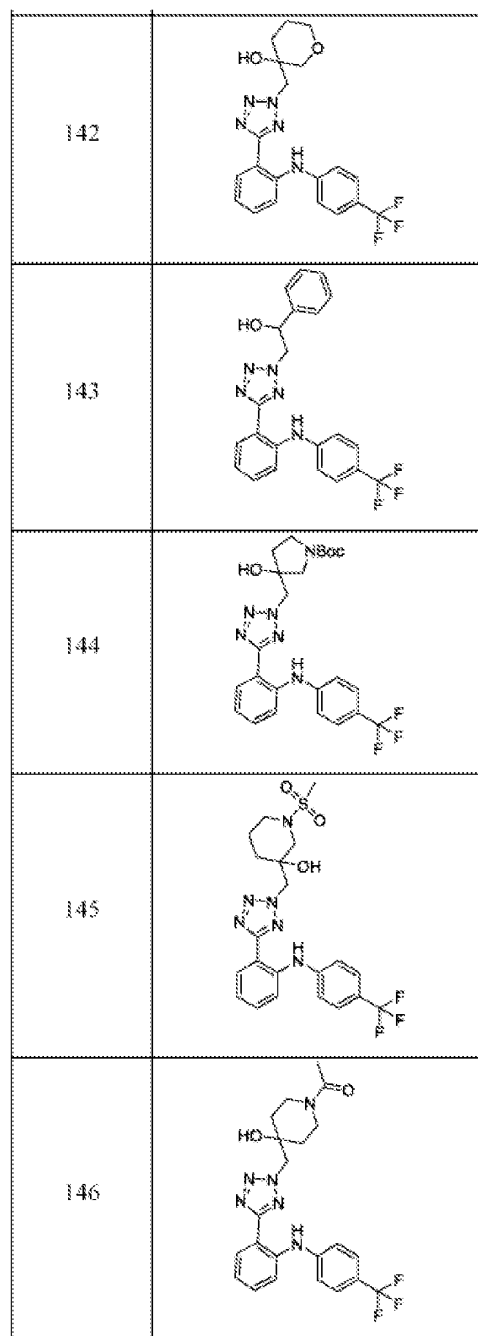
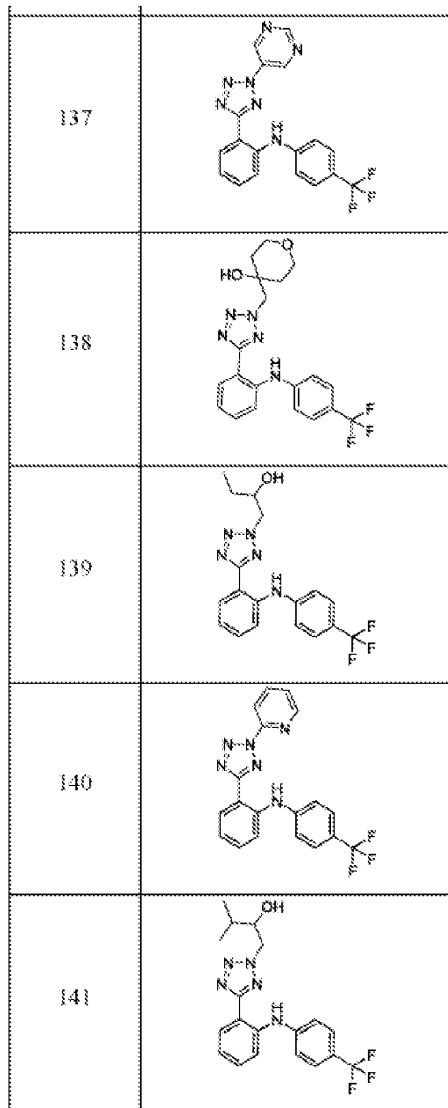
[0347]



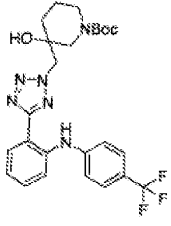
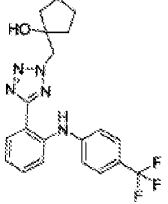
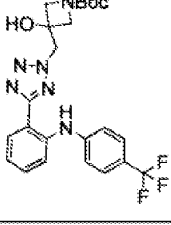
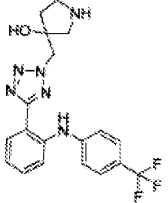
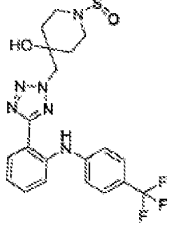
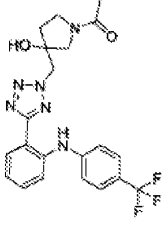
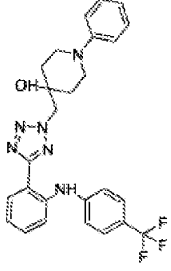
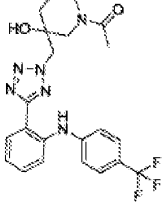
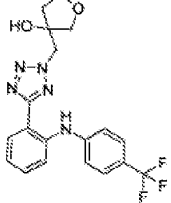
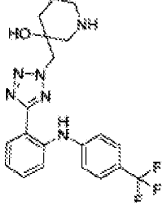
[0348]



[0349]



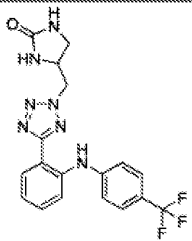
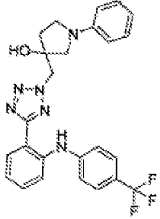
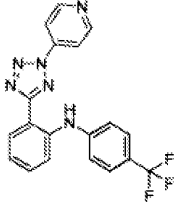
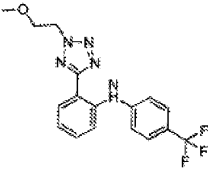
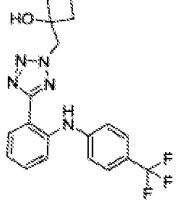
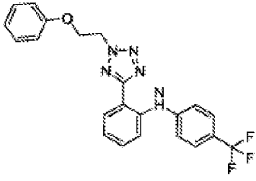
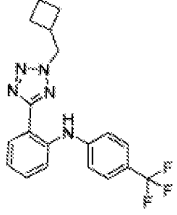
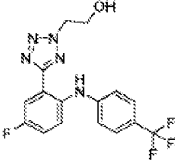
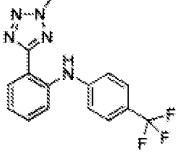
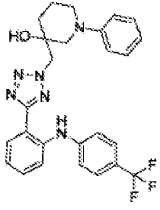
[0350]

147		152	
148		153	
149		154	
150		155	
151		156	

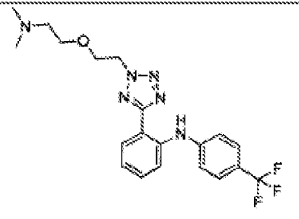
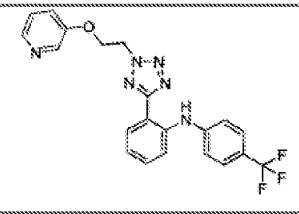
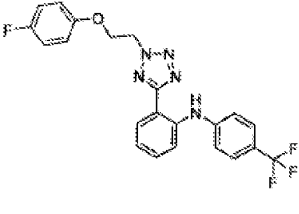
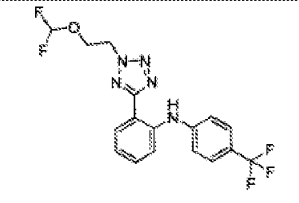
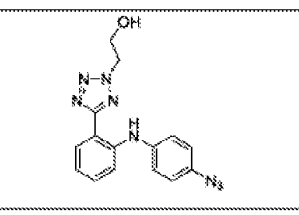
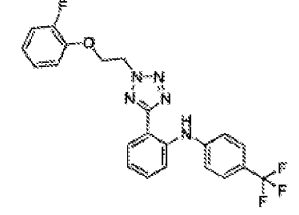
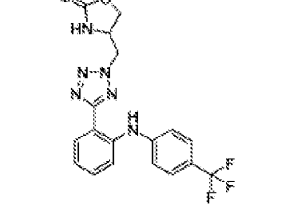
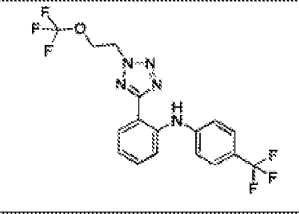
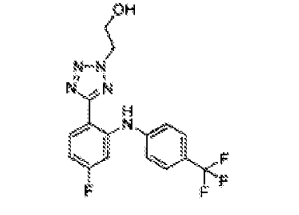
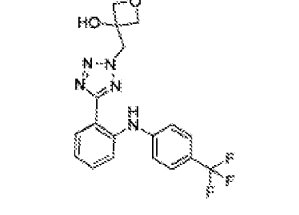
[0351]

157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

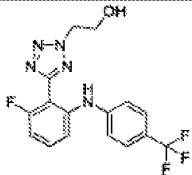
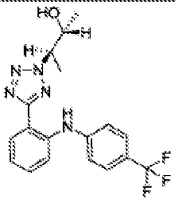
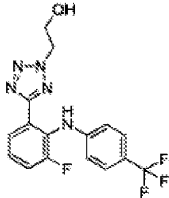
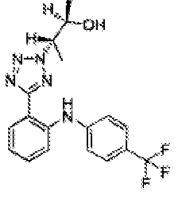
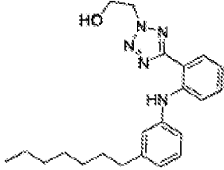
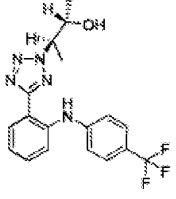
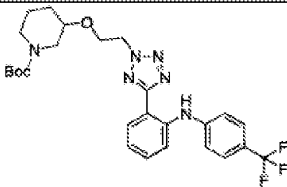
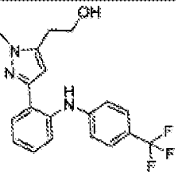
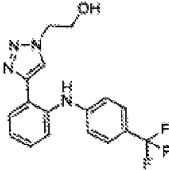
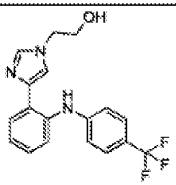
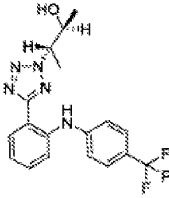
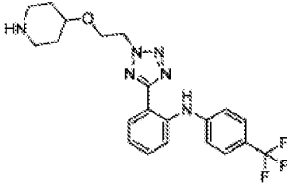
[0352]

167		172	
168		173	
169		174	
170		175	
171		176	

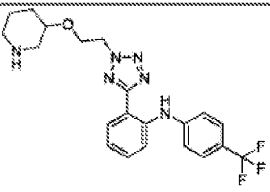
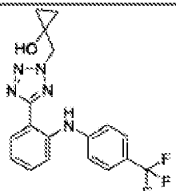
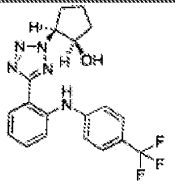
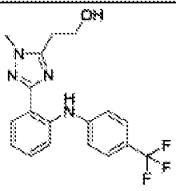
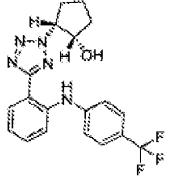
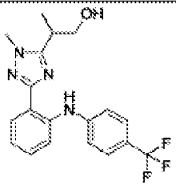
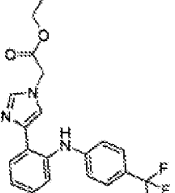
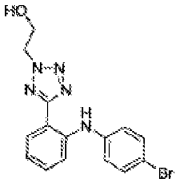
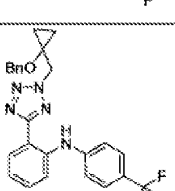
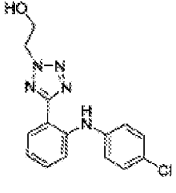
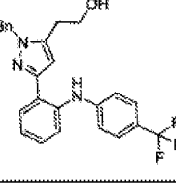
[0353]

177		182	
178		183	
179		184	
180		185	
181		186	

[0354]

187		193	
188		194	
189		195	
190		196	
191		197	
192		198	

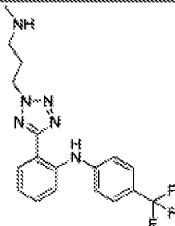
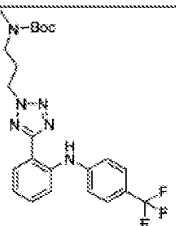
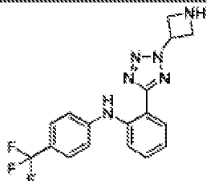
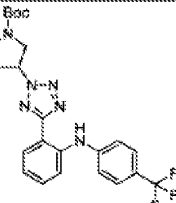
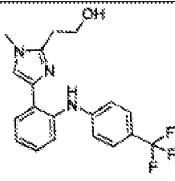
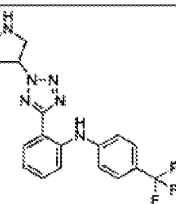
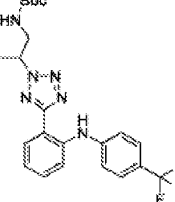
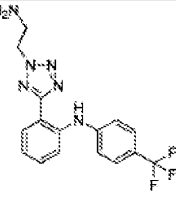
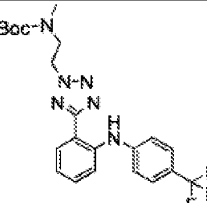
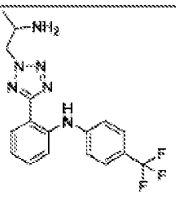
[0355]

199		204	
200		205	
201		206	
202		207	
203		208	
		209	

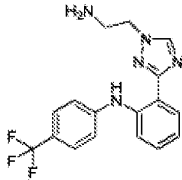
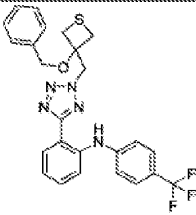
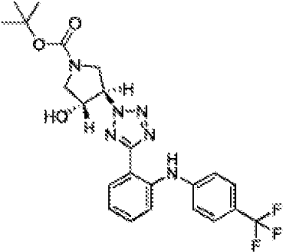
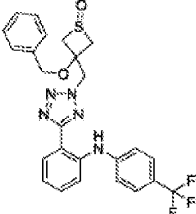
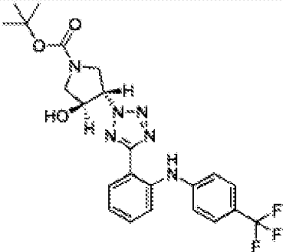
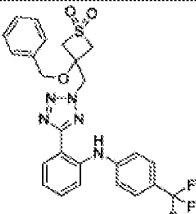
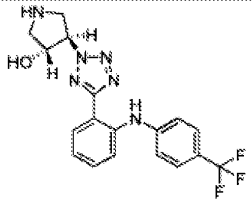
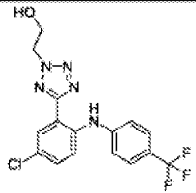
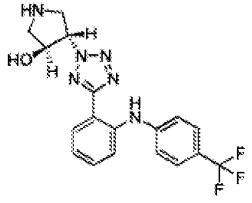
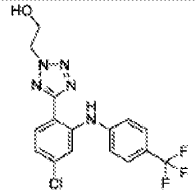
[0356]

210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	

[0357]

220		225	
221		226	
222		227	
223		228	
224		229	

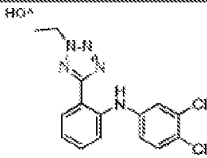
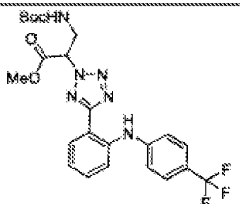
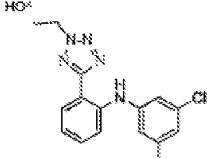
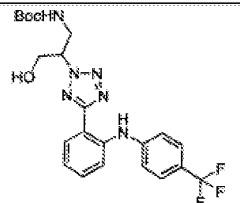
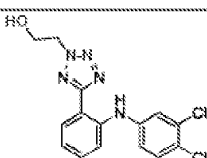
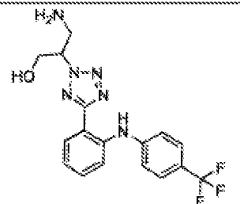
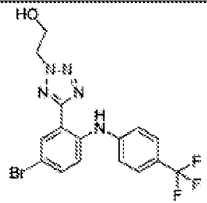
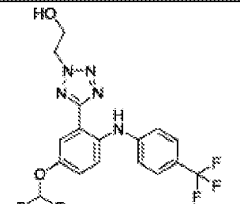
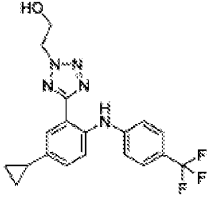
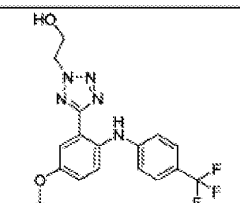
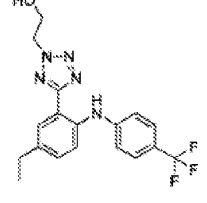
[0358]

230		235	
231		236	
232		237	
233		238	
234		239	

[0359]

240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	

[0360]

251		257	
252		258	
253		259	
254		260	
255		261	
256			

[0361]

262		
263		
264		
265		
266		

[0362]

[0363]

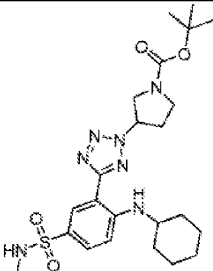
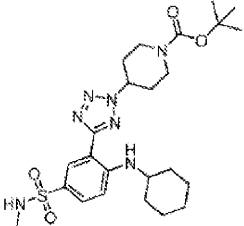
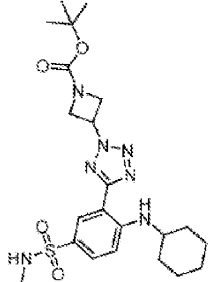
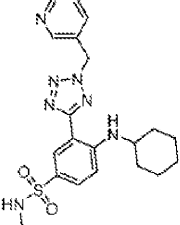
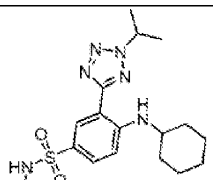
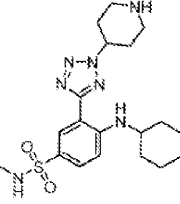
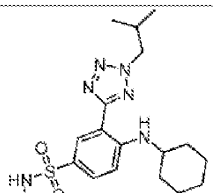
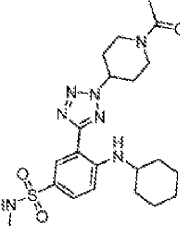
이 아님) (2018년 11월 8일 공개); 또는 PCT 출원 공개 번호 WO 2019/040380 (예를 들어, 화학식 (I-A)의 화합물은 WO 2019/040380의 표 1-2, 실시예 1-141 또는 A1의 화합물:

화합물 번호	구조		
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	
		13	

[0364]

14		19	
15		20	
16		21	
17		22	
18		23	

[0365]

24		28	
25		29	
26		30	
27		31	

[0366]

32			36	
33			37	
34			38	
35			39	

[0367]

40		45	
41		46	
42		47	
43		48	
44			

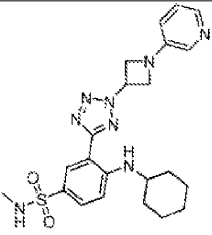
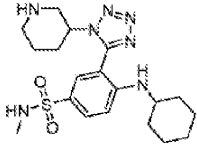
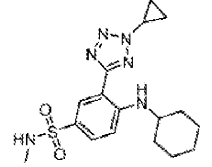
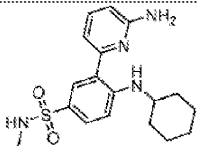
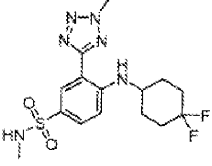
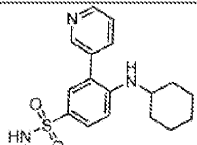
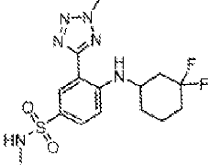
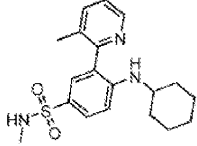
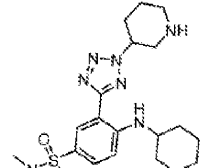
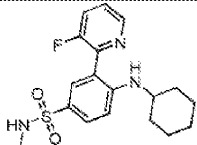
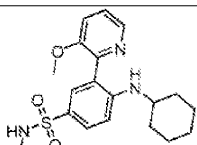
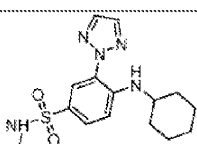
[0368]

49		53	
50		54	
51		55	
52		56	

[0369]

59		64	
60		65	
61		66	
62		67	
63		68	
		69	

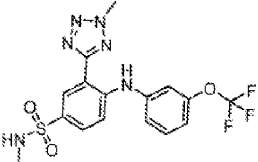
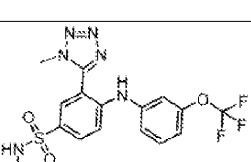
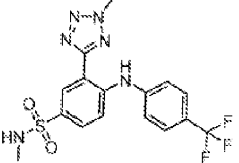
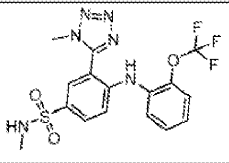
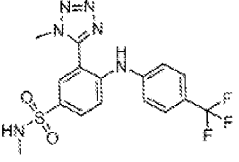
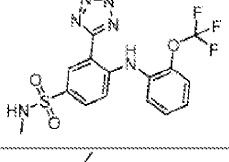
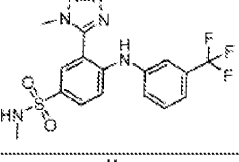
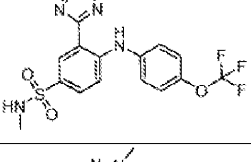
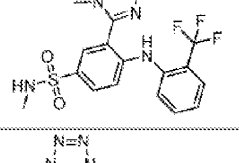
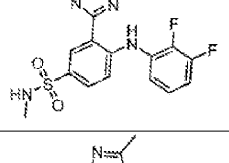
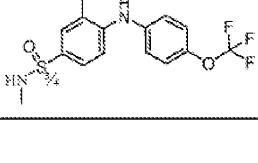
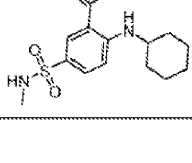
[0370]

70		75	
71		76	
72		77	
73		78	
74		79	
		80	
		81	

[0371]

82		88	
83		89	
84		90	
85		91	
86		92	
87		93	

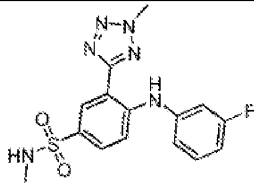
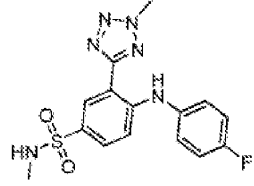
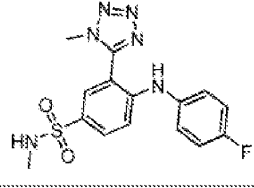
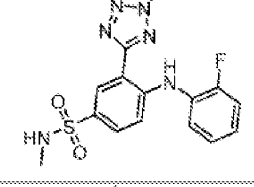
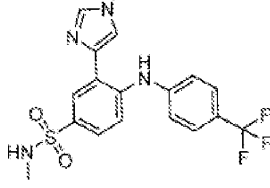
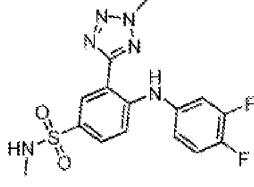
[0372]

94		100	
95		101	
96		102	
97		103	
98		104	
99		105	

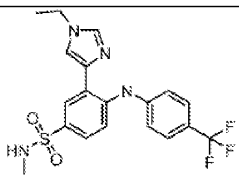
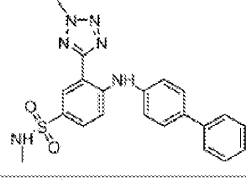
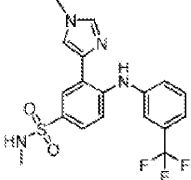
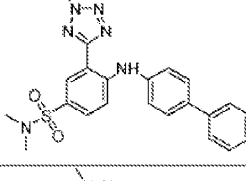
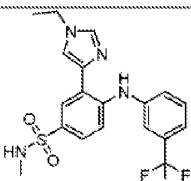
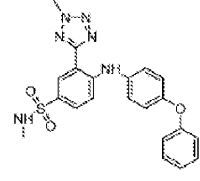
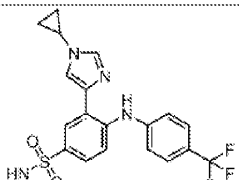
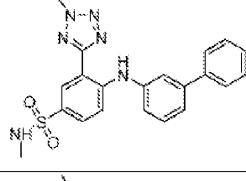
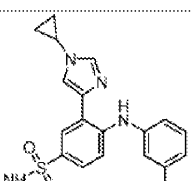
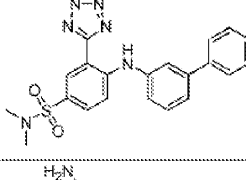
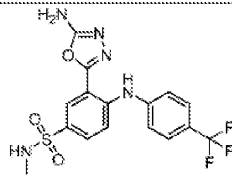
[0373]

106		112	
107		113	
108		114	
109		115	
110		116	
111			

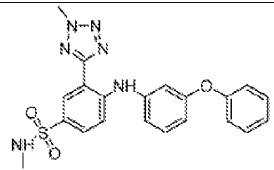
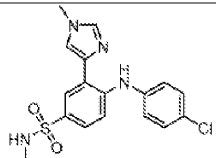
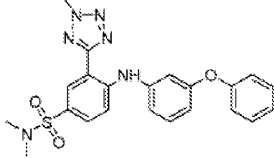
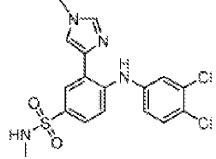
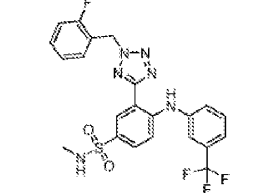
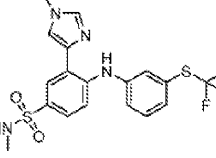
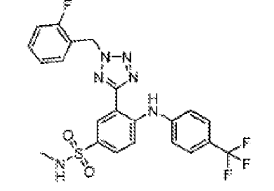
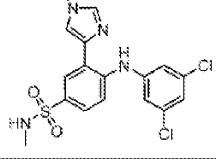
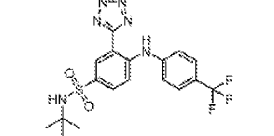
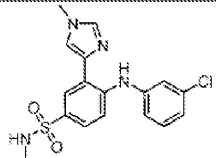
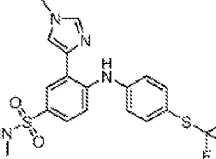
[0374]

117	
118	
119	
120	
121	
122	

[0375]

123		128	
124		129	
125		130	
126		131	
127		132	
		133	

[0376]

134		139	
135		140	
136		141	
137		142	
138		143	
		144	

[0377]

145		150	
146		151	
147		152	
148		153	
149			

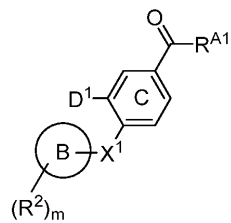
[0378]

[0379] 이 아님) (2019년 2월 28일 공개)에 개시된 화합물이 아니다.

[0380] 화학식 (I-B)의 화합물의 아속

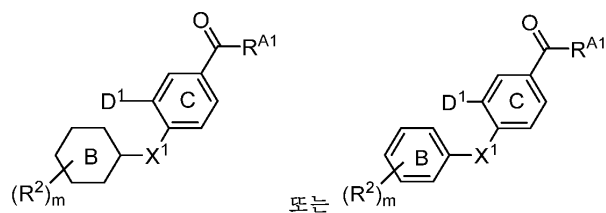
[0381] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

[0382]



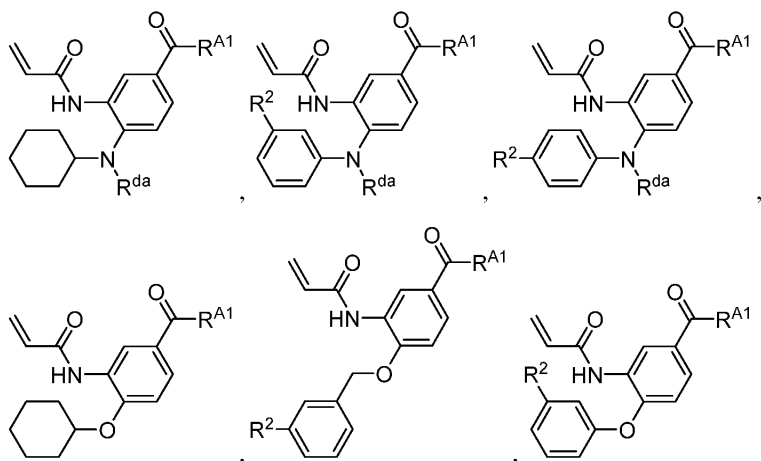
[0383]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0384]

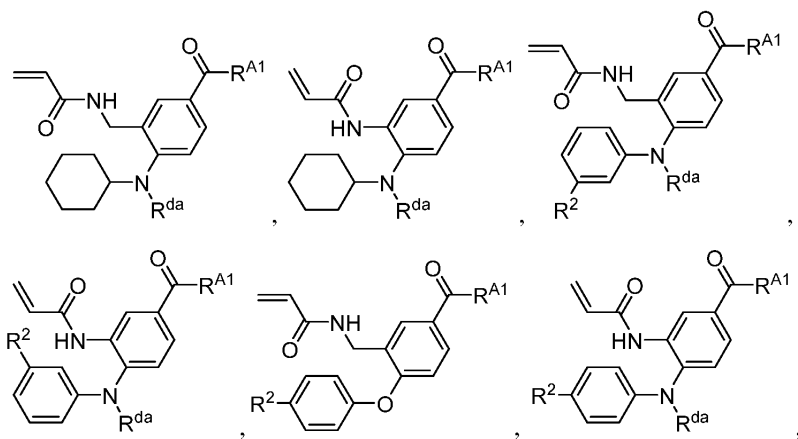
[0385] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



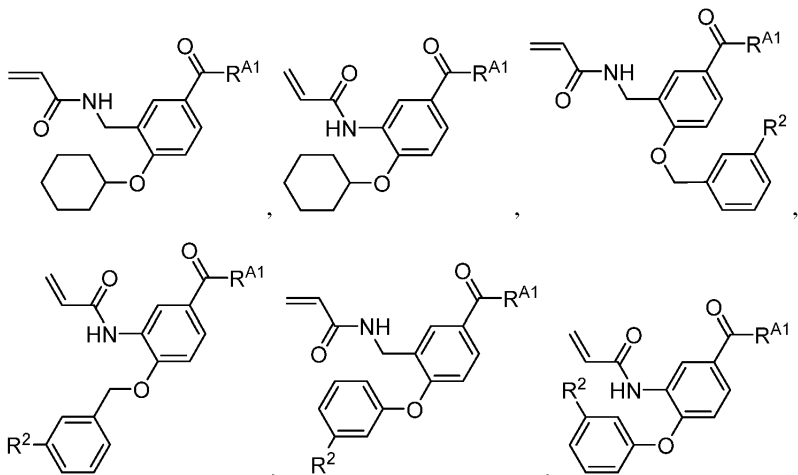
[0386]

[0387]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



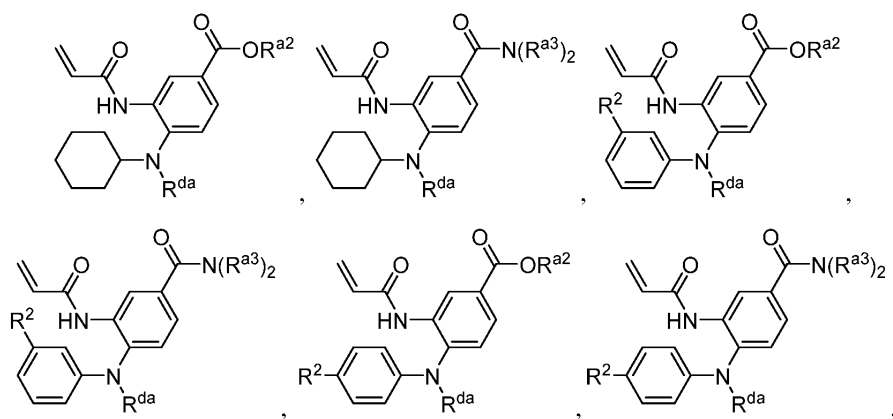
[0388]



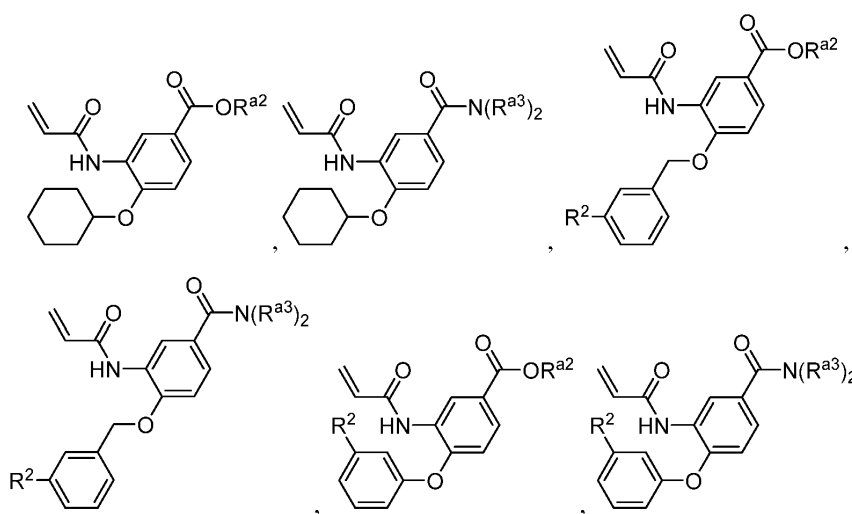
[0389]

[0390]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



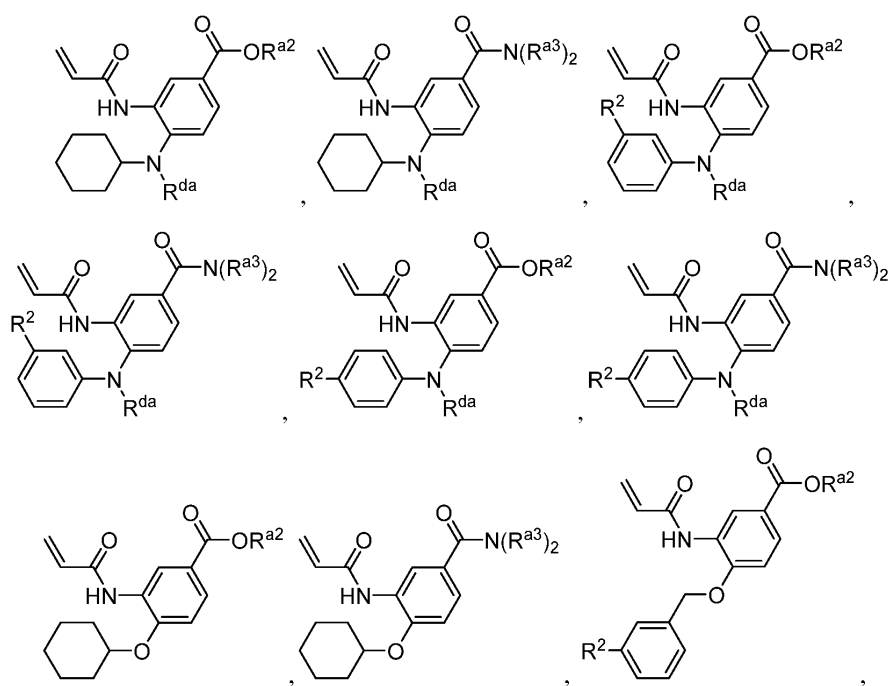
[0391]



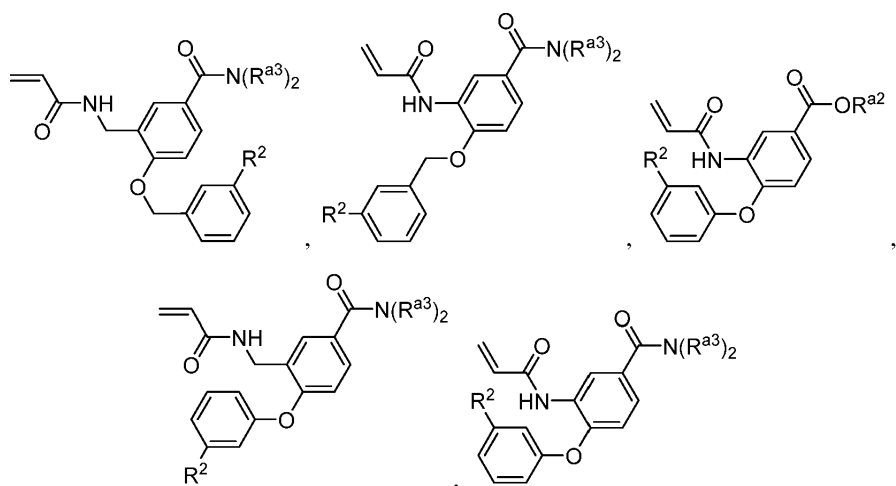
[0392]

[0393]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



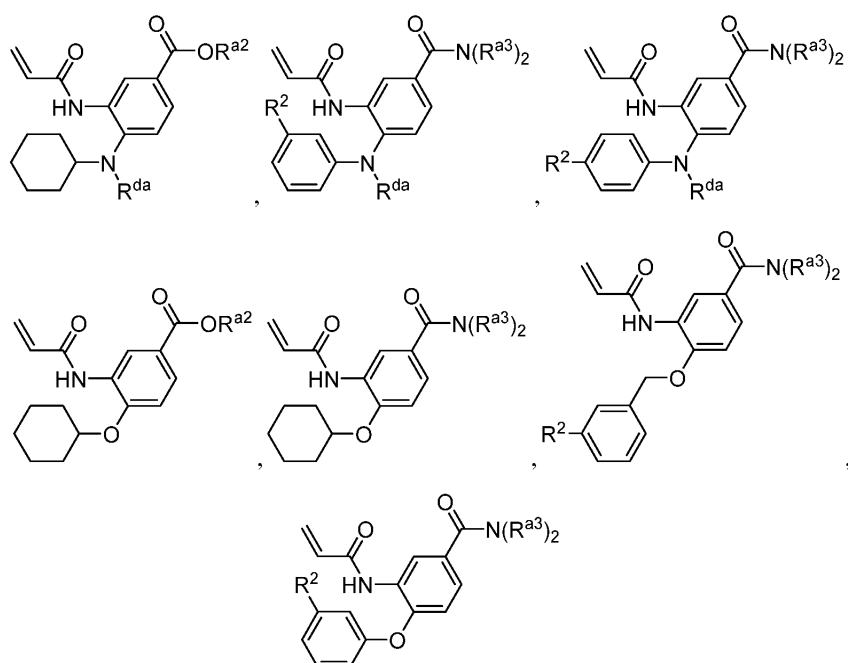
[0394]



[0395]

[0396]

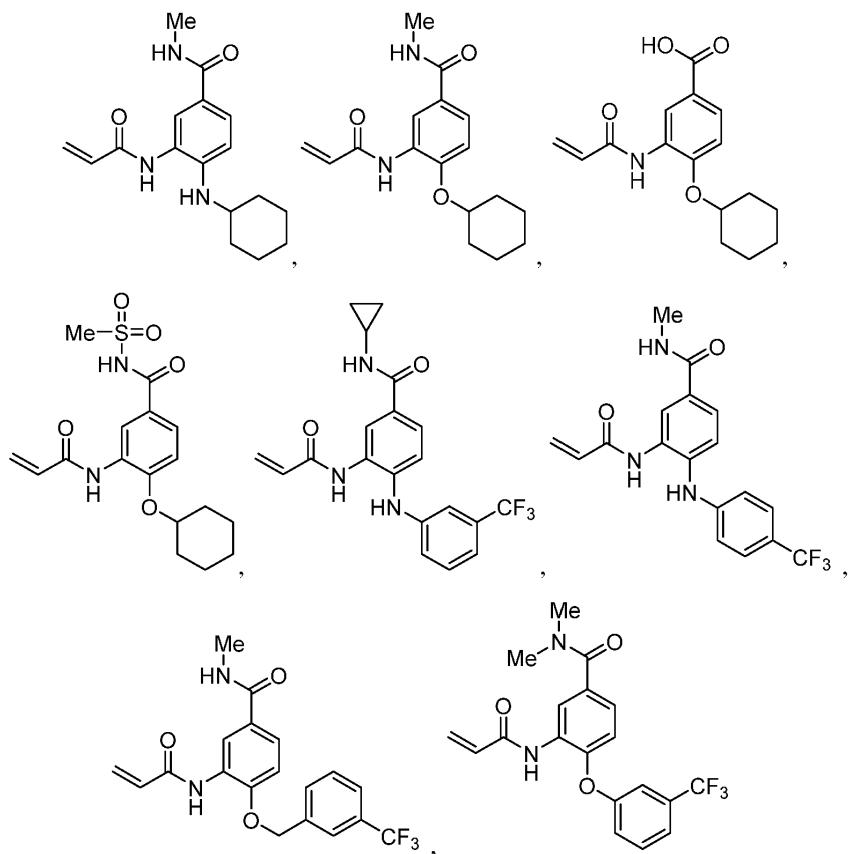
특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0397]

[0398]

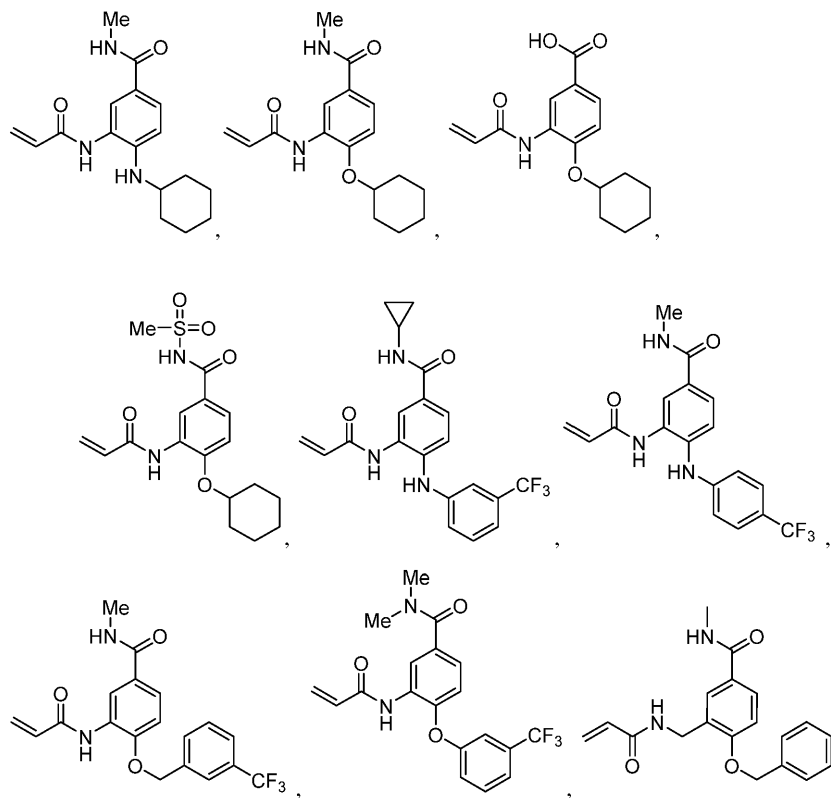
특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물이다.



[0399]

[0400]

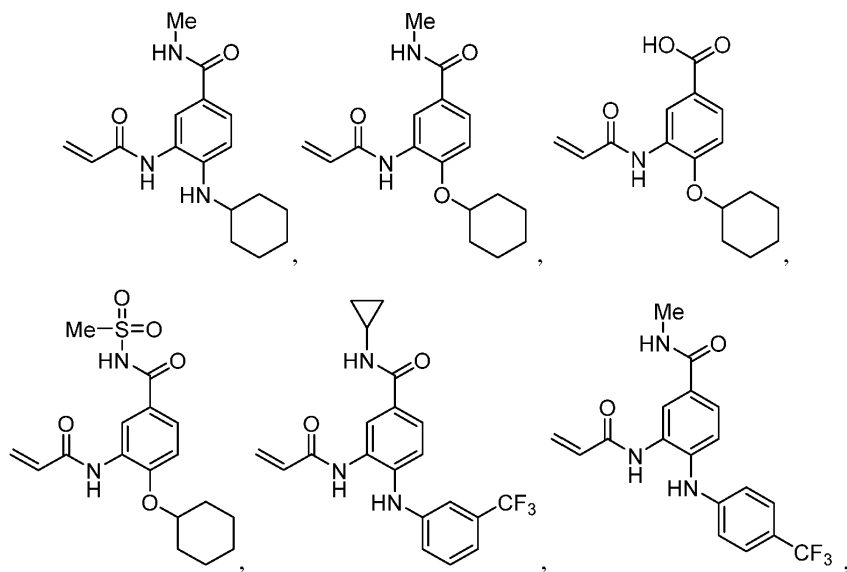
특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물이다.



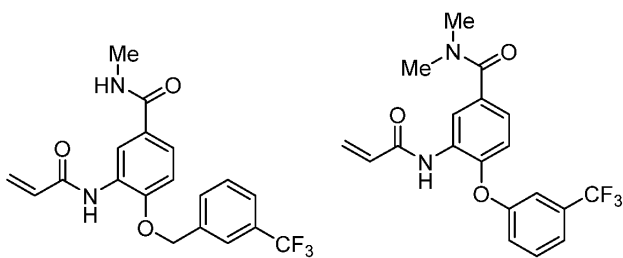
[0401]

[0402]

[0403] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

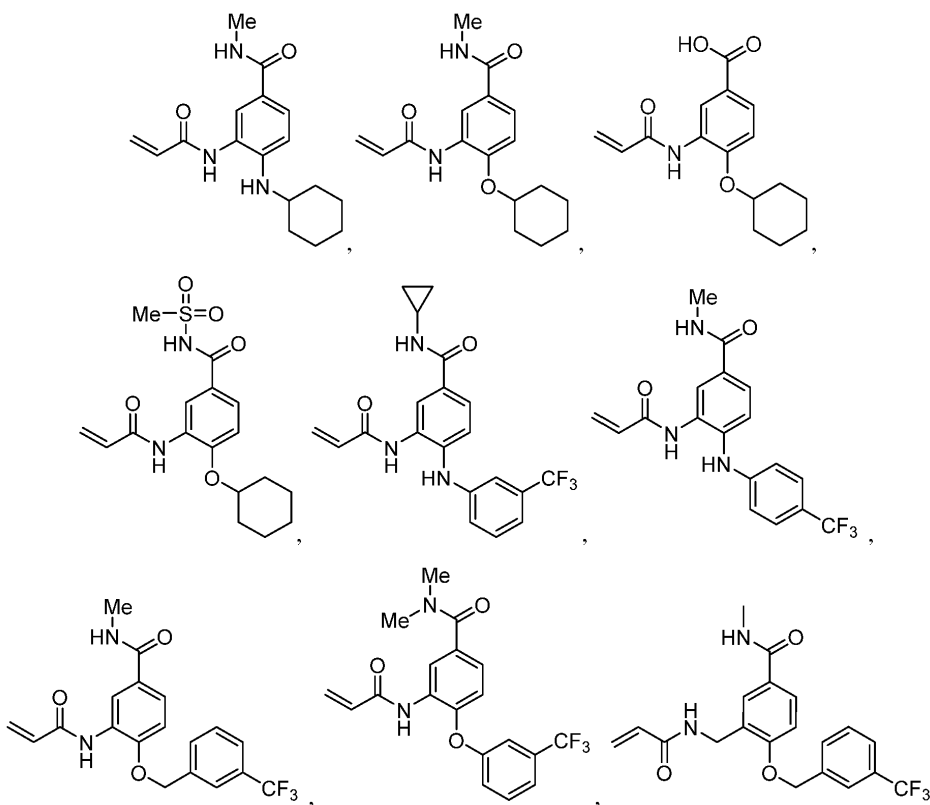


[0404]



[0405]

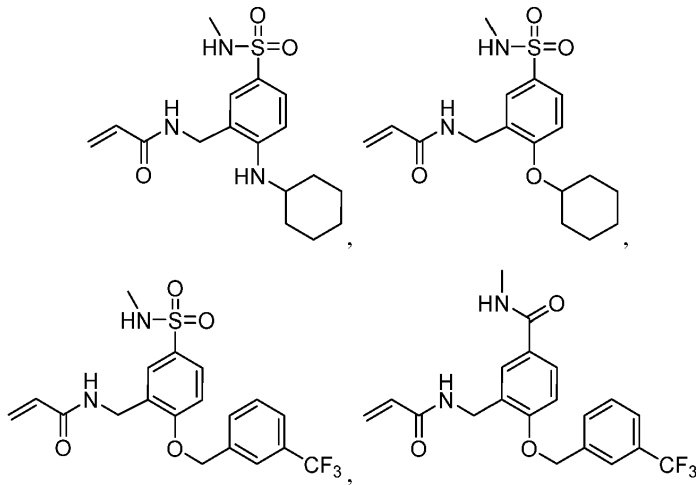
[0406] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0407]

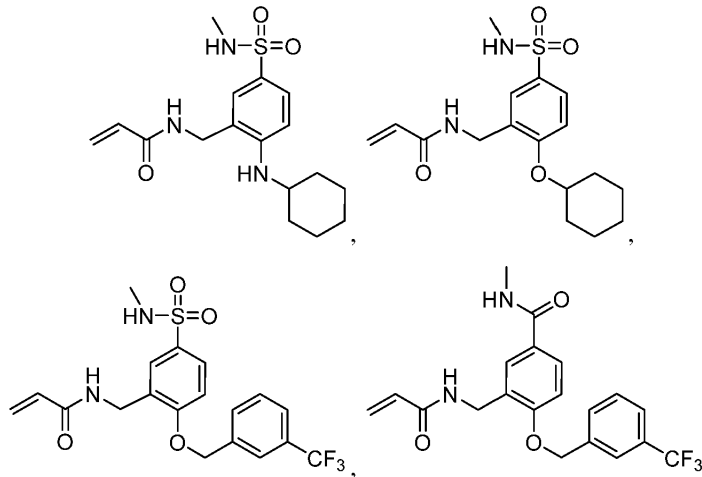
[0408] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는

염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물이다.



[0409]

[0410] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0411]

[0412] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 화학식



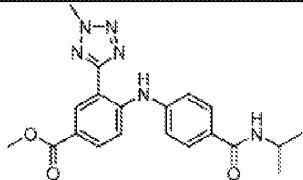
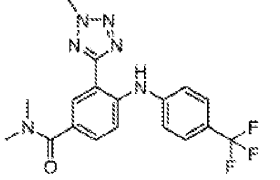
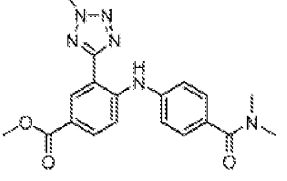
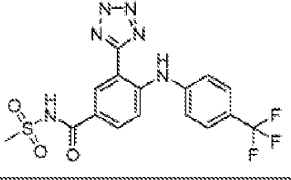
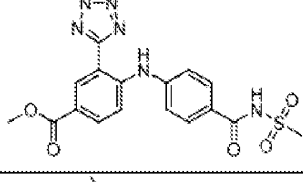
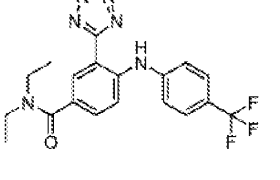
또는

을 갖지 않는다. 특정 실시양태에서, 화

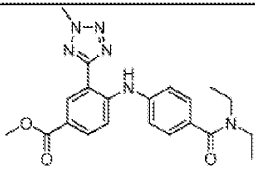
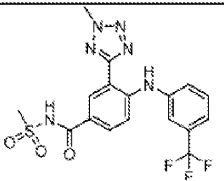
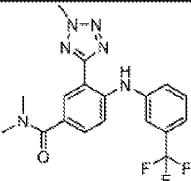
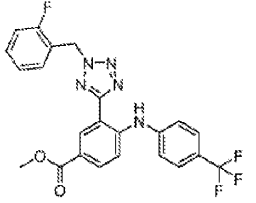
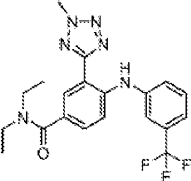
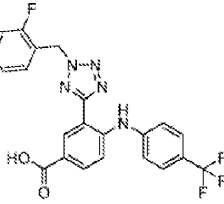
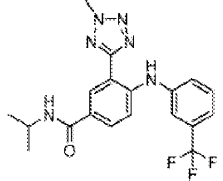
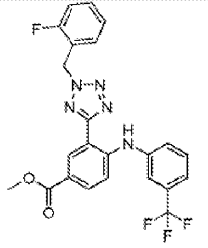
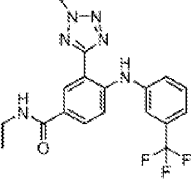
학식 (I-B)의 화합물은 PCT 출원 번호 PCT/US2019/056347 (2019년 10월 15일 출원); PCT 출원 공개 번호 WO 2018/204532 (2018년 11월 8일 공개), 또는 PCT 출원 공개 번호 WO 2019/113236 (2019년 6월 13일 공개)에 개시된 화합물이 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 PCT 출원 번호 PCT/US2019/056347 (2019년 10월 15일 출원) 및 PCT 출원 공개 번호 WO2020/081572 (2020년 4월 23일) (예를 들어, 화학식 (I-B)의 화합물은 PCT/US2019/056347 및 WO2020/081572의 청구항 183 또는 실시예 1-6의 화합물이 아니고; 그의 구조는 상기 제시됨); PCT 출원 공개 번호 WO 2018/204532 (예를 들어, 화학식 (I-B)의 화합물은 WO 2018/204532의 표 1-3, 실시예 1-252 또는 A1의 화합물이 아니고; 그의 구조는 상기 제시됨) (2018년 11월 8일 공개); 또는 PCT 출원 공개 번호 WO 2019/113236 (예를 들어, 화학식 (I-B)의 화합물은 WO 2019/113236의 표 1, 실시예 1-56 또는 A1의 화합물:

화합물 번호	구조		
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
		11	

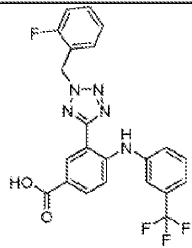
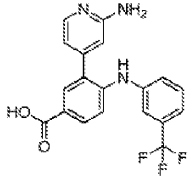
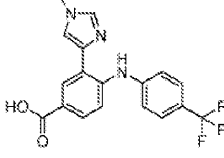
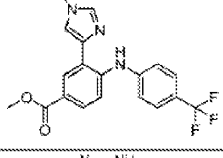
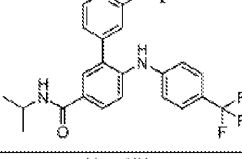
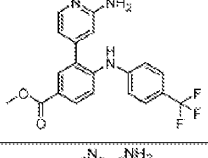
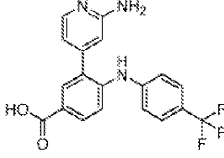
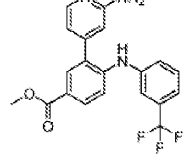
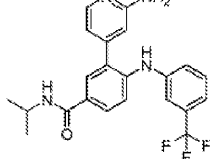
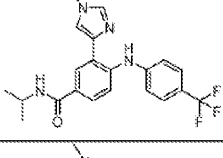
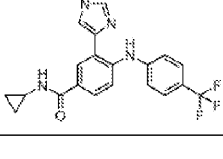
[0413]

12	
13	
14	
15	
16	
17	

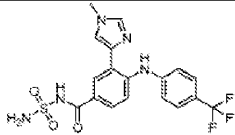
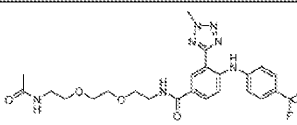
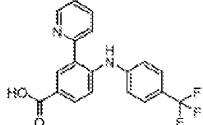
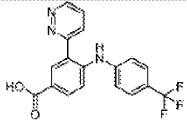
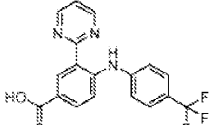
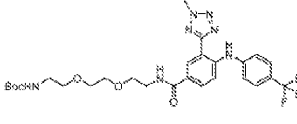
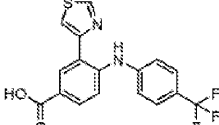
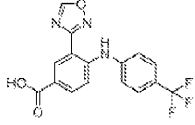
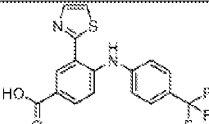
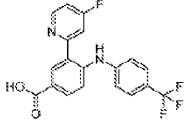
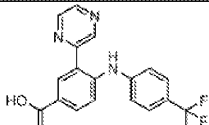
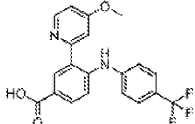
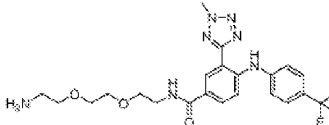
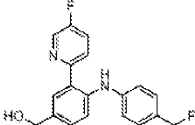
[0414]

18		23	
19		24	
20		25	
21		26	
22			

[0415]

27		32	
28		33	
29		34	
30		35	
31		36	
		37	

[0416]

38		45	
39		46	
40		47	
41		48	
42		49	
43		50	
44		51	

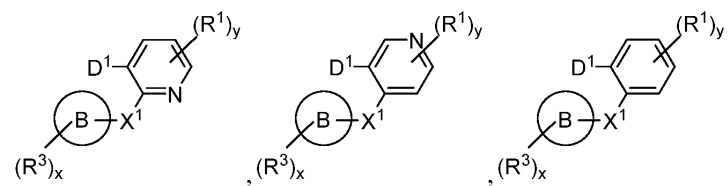
[0417]

52		58	
53		59	
54		60	
55		61	
56		62	
57		63	
65		64	

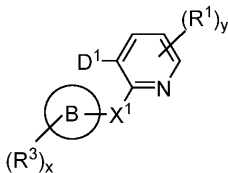
[0418] 이 아님) (2019년 6월 13일 공개)에 개시된 화합물이 아니다.

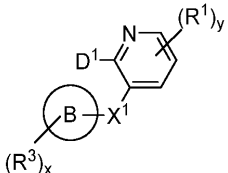
[0419] 화학식 (II)의 화합물의 아속

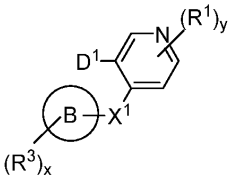
[0420] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

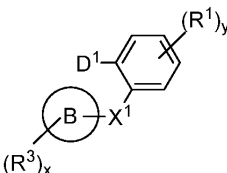


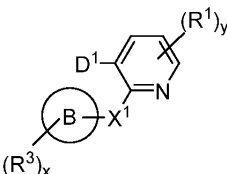
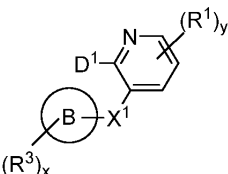
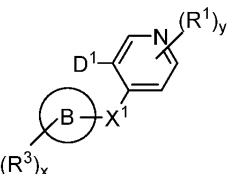
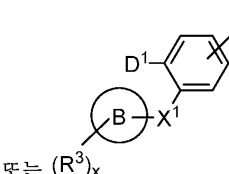
[0423]

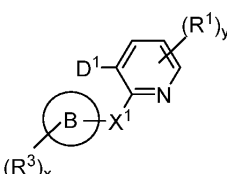
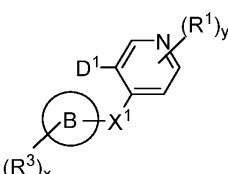
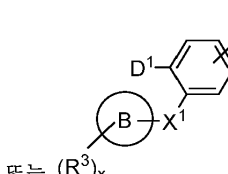
특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화

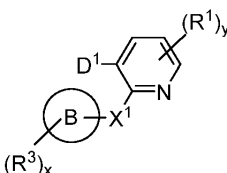
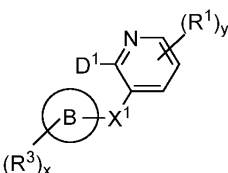
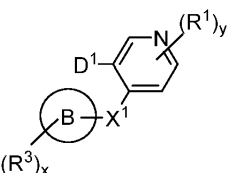
학식 (II)의 화합물은 화학식  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화

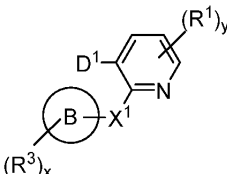
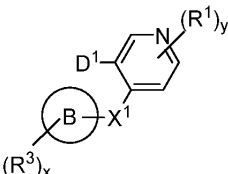
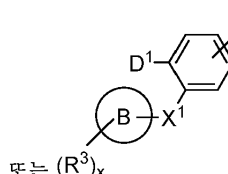
학식  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식

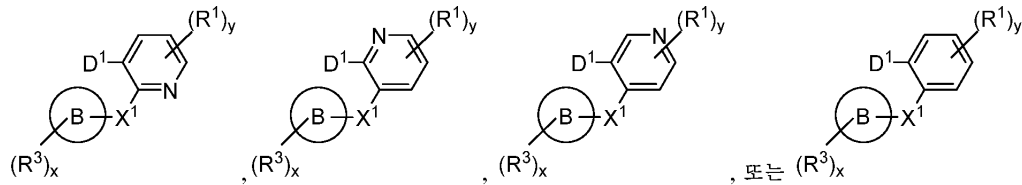
 을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식

 ,  ,  , 또는  를 갖고, 여기서 고리 B는 시클로헥실이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식

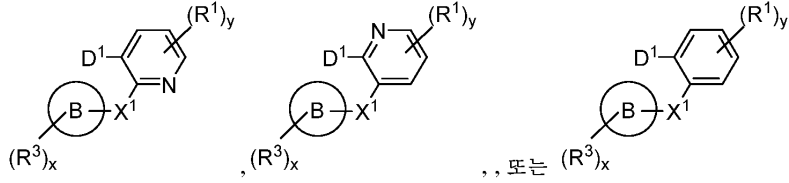
 ,  , 또는  를 갖고, 여기서 고리 B는 시클로헥실이 다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식

 ,  , 또는  를 갖고, 여기서 고리 B는 페닐이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식

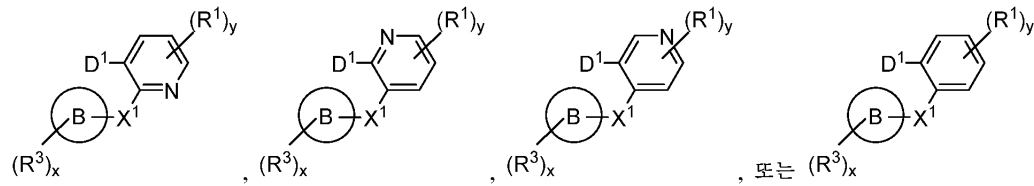
 ,  , 또는  를 갖고, 여기서 고리 B는 페닐이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식



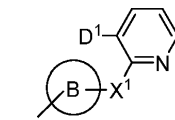
를 갖고, 여기서 고리 B는 시클로헥실이고; y는 0 또는 1이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식

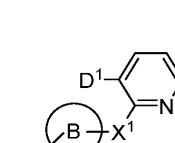
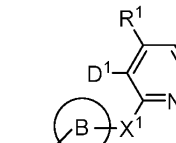
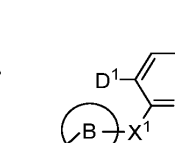
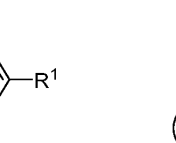


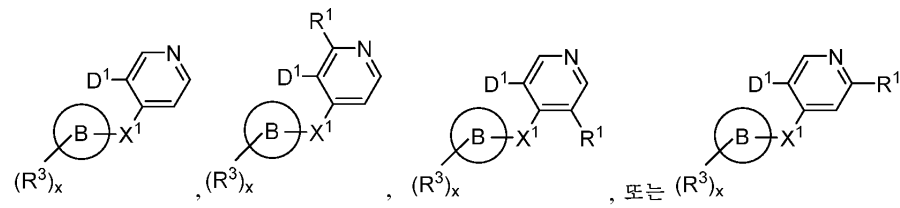
를 갖고, 여기서 고리 B는 페닐이고; y는 0 또는 1이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식



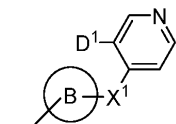
을 갖는다. 특정

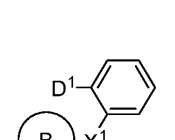
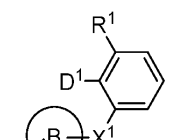
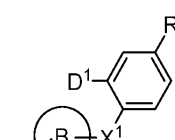
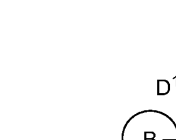
실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의

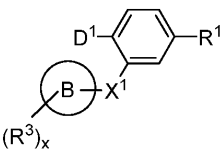
화합물은 화학식 , , , 또는  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식

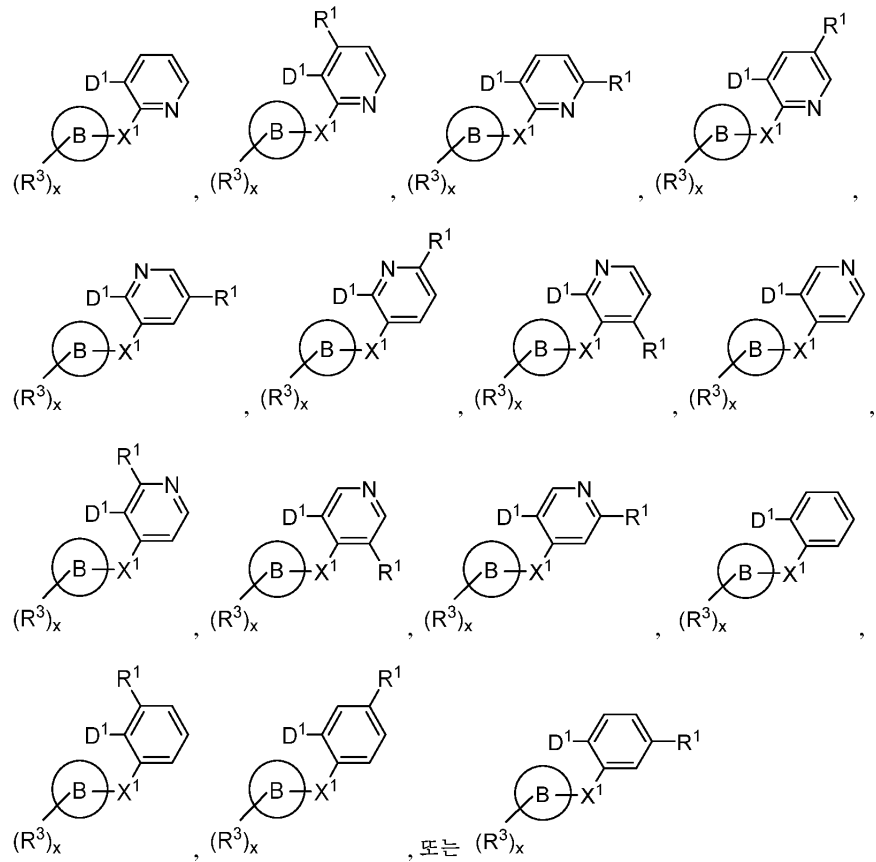


을 갖는다. 특정 실시양태에

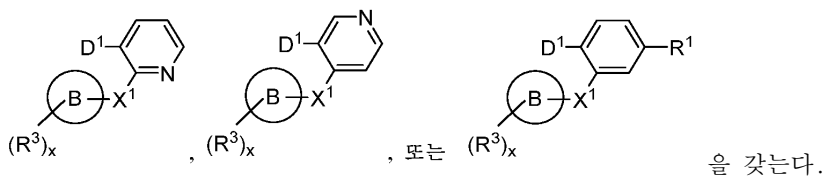
서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은

화학식 , , , 또는  을 갖는다. 특정 실

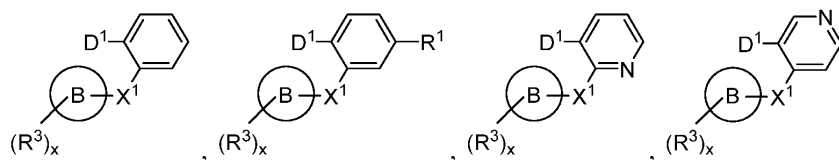
시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I



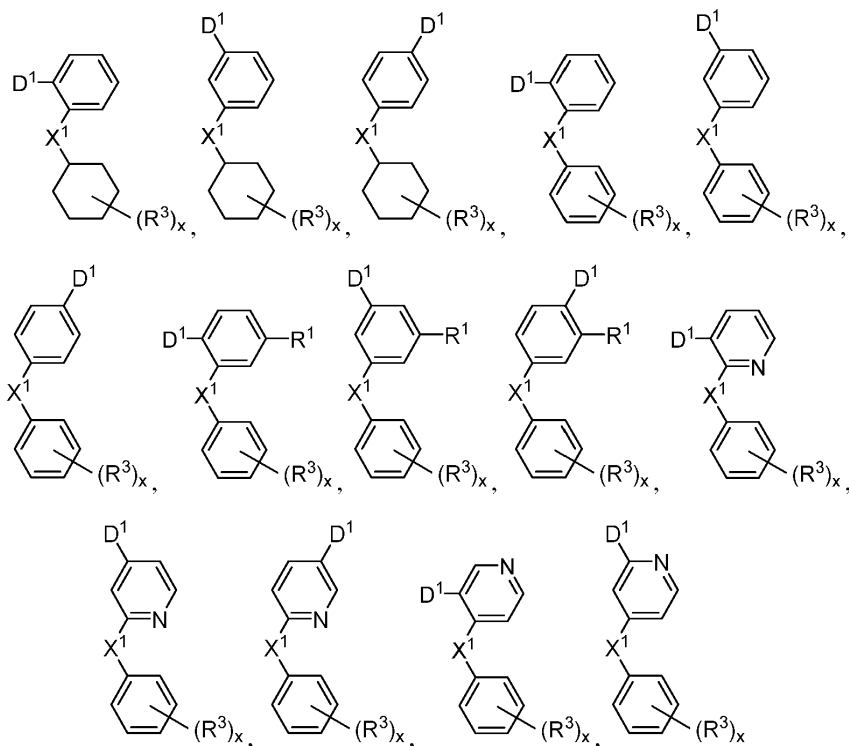
I)의 화합물은 화학식  을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식



[0424] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



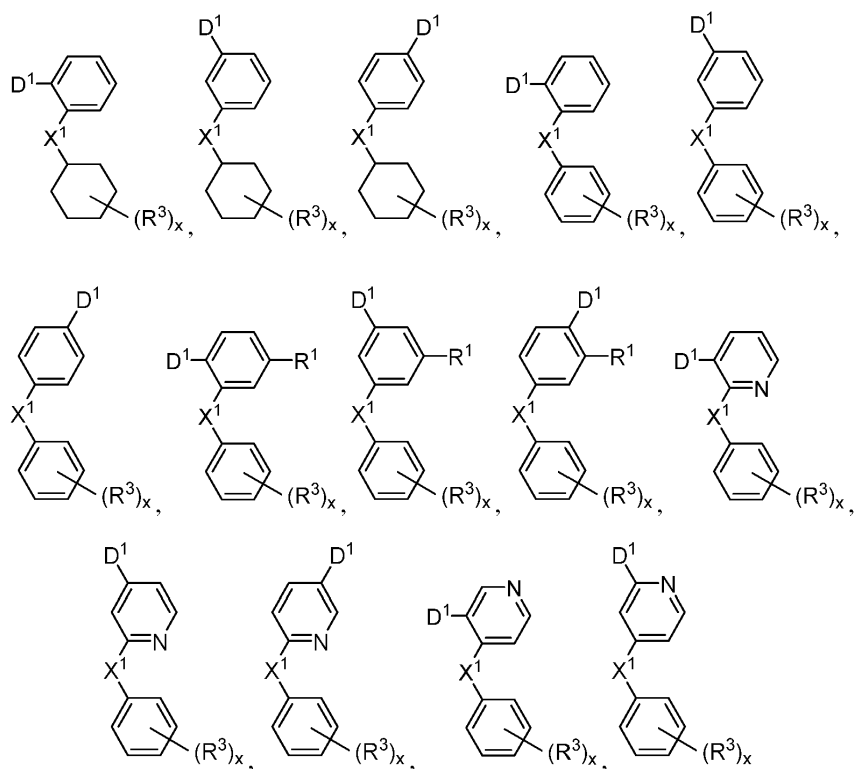
[0425] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0427]

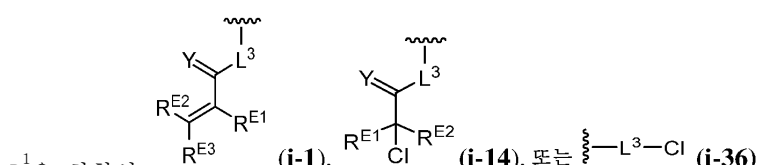
[0428]

특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이고;



[0429]

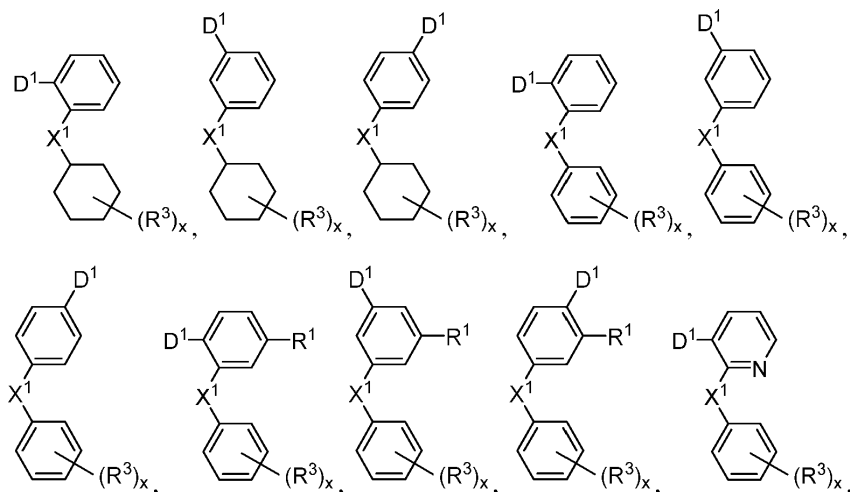
[0430]



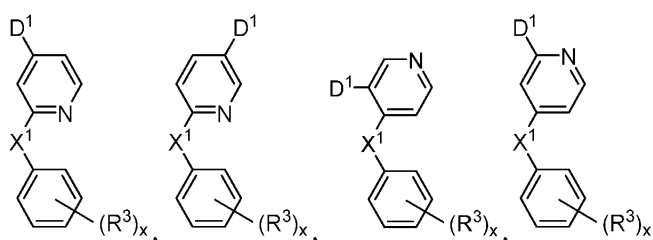
[0431]

D^1 은 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정,

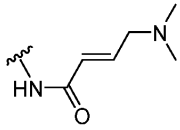
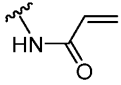
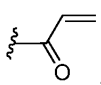
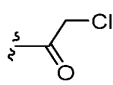
호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이고;



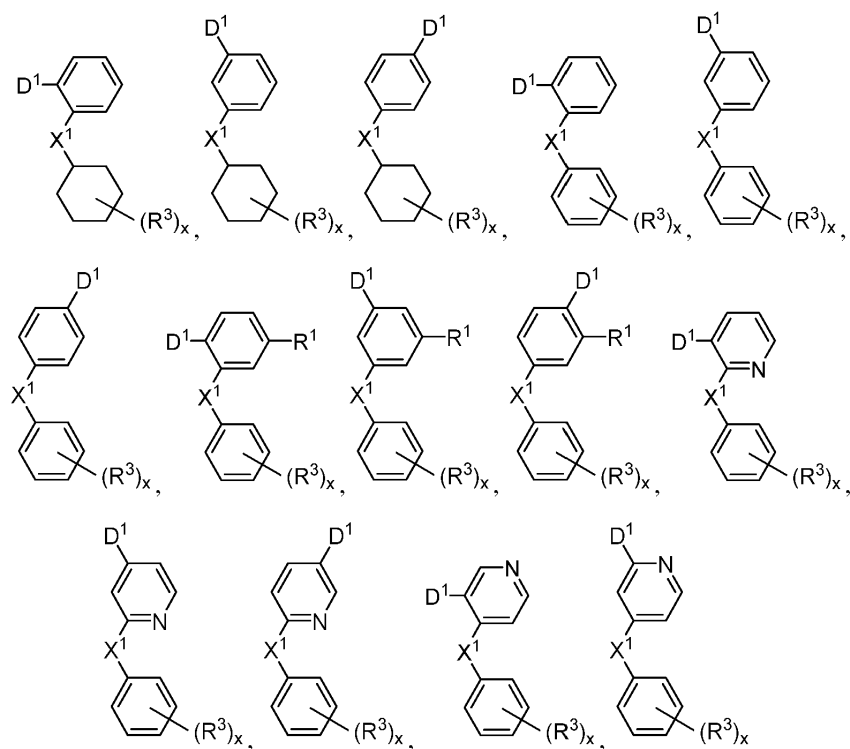
[0432]



[0433]

[0434] D^1 은 화학식 , , , 또는 의 위헤드이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이고;

[0434]



[0435]

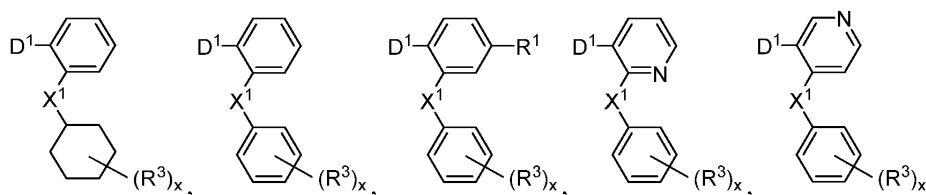
[0436]

D¹은 화학식 의 위헤드이다.

[0437]

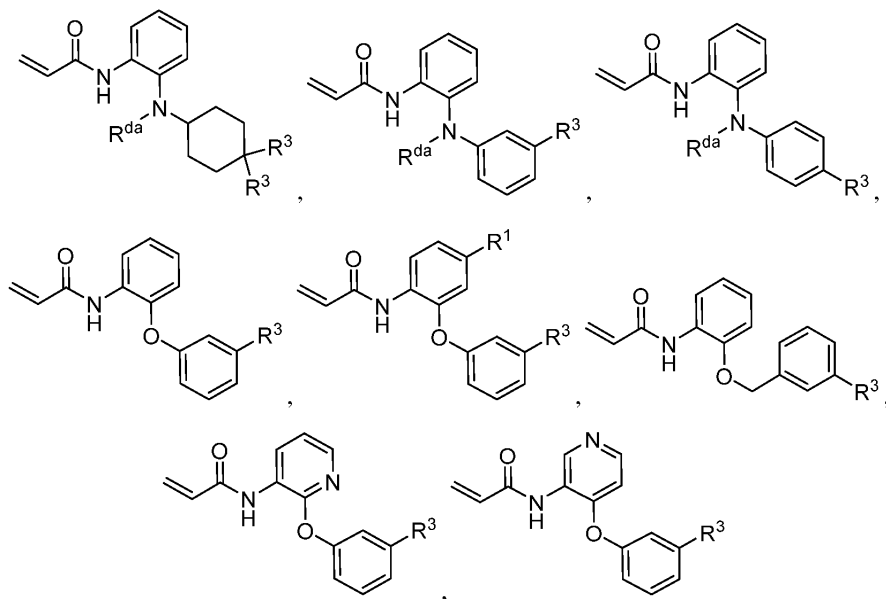
특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

[0438]



[0439]

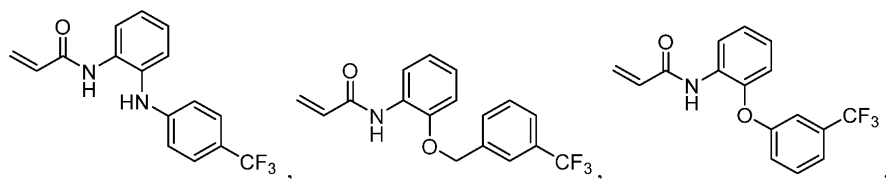
특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



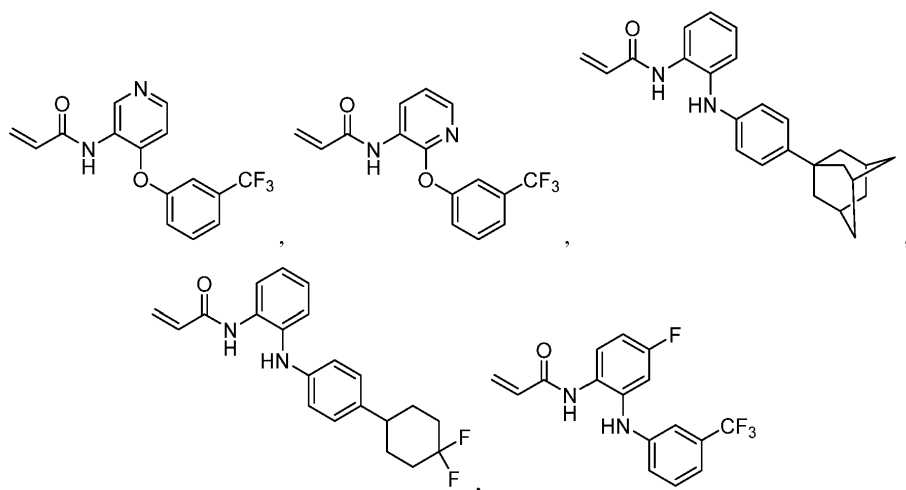
[0440]

[0441]

특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물이다.



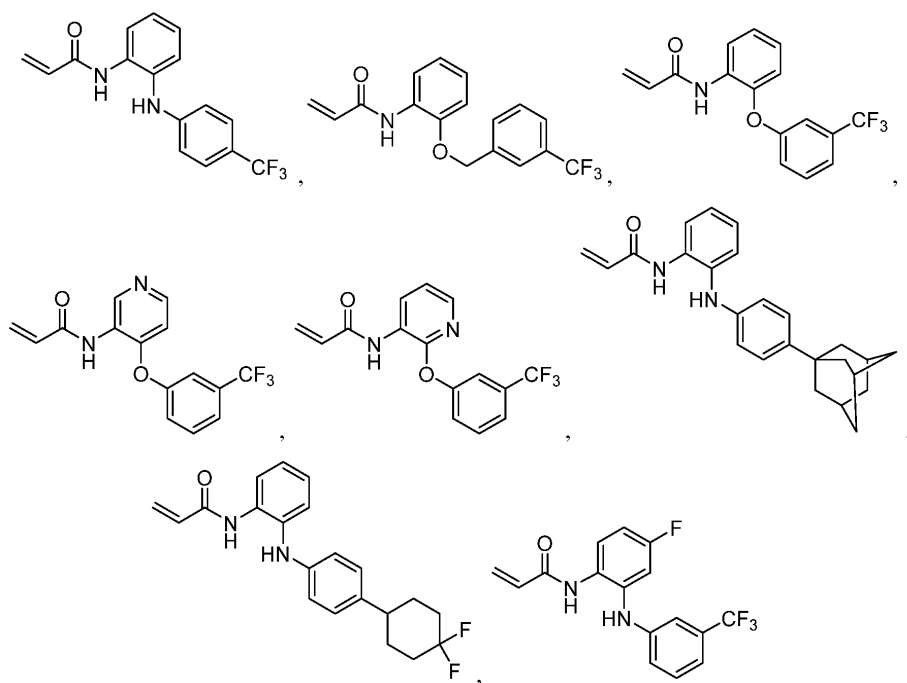
[0442]



[0443]

[0444]

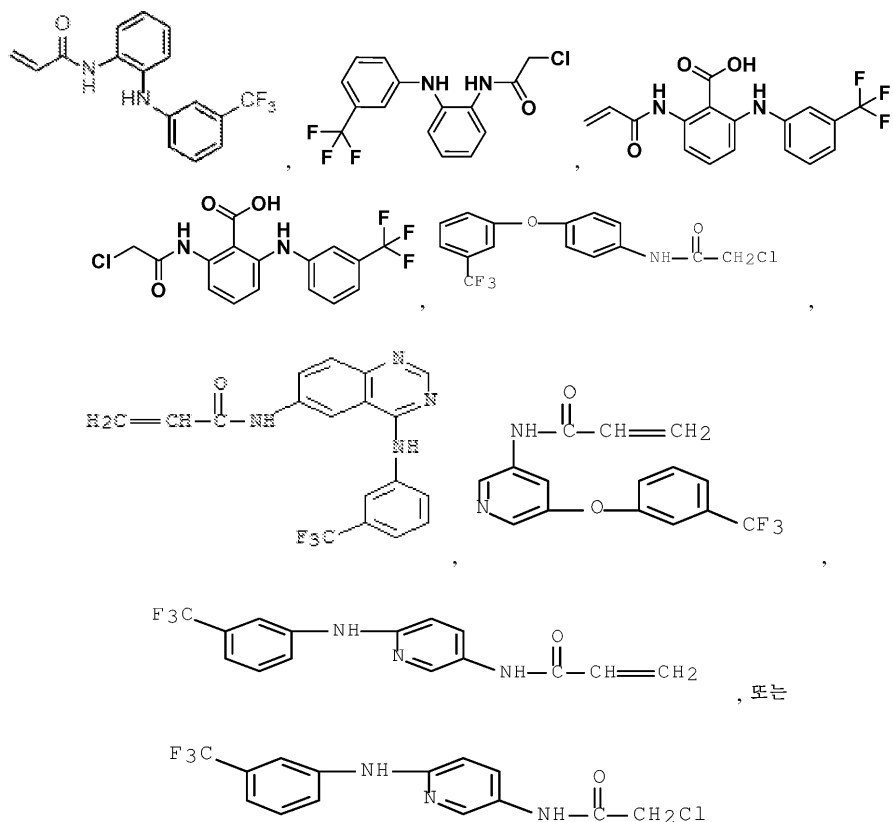
특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0445]

[0446]

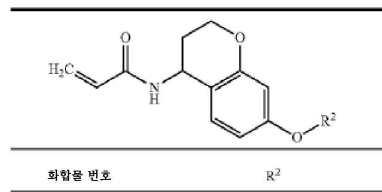
특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식을 갖지 않는다:



[0447]

[0448]

특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 PCT 출원 번호 PCT/US2019/056347 (2019년 10월 15일 출원)에 개시된 화합물이 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 문헌 [Hamada et al. Yakugaku Zasshi 1980, 100, 829-836], Smaill et al. J. Med. Chem. 1999, 42, 1803-1815], PCT 출원 공개 번호 WO 2017/111076 (2017년 6월 29일 공개) 또는 PCT 출원 공개 번호 WO 2018/204532 (2018년 11월 8일 공개)에 개시된 화합물이 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 PCT 출원 번호 PCT/US2019/056347 (2019년 10월 15일 출원) 및 PCT 출원 공개 번호 WO2020/081572 (2020년 4월 23일) (예를 들어, 화학식 (II)의 화합물은 PCT/US2019/056347 및 WO2020/081572의 청구항 183 또는 실시예 1-6의 화합물이 아니고; 그의 구조는 상기 제시됨)에 개시된 화합물이 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 문헌 [Hamada et al. Yakugaku Zasshi 1980] (예를 들어, 화학식 (II)의 화합물은 문헌 [Hamada et al.], 100, 829-836의 임의의 도면 또는 반응식의 화합물이 아님), 문헌 [Smaill et al. J. Med. Chem. 1999] (예를 들어, 화학식 (II)의 화합물은 문헌 [Smaill et al.], 42, 1803-1815의 임의의 도면 또는 반응식의 화합물이 아님), PCT 출원 공개 번호 WO 2017/111076 (2017년 6월 29일 공개) (예를 들어, 화학식 (II)의 화합물은 WO 2017/111076의 표 1-26, 실시예 1-142 또는 A1의 화합물:



화합물 번호	R²
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	화합물 3에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 4.17분인 화합물
13	화합물 3에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 3.31분인 화합물
14	

표 1

화합물 번호	R²
1	
2	

[0449]

표 1 - 계속

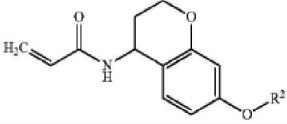
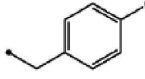
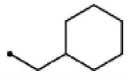
	
화합물 번호	R²
15	
16	
	

표 2

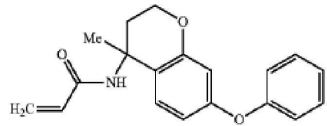
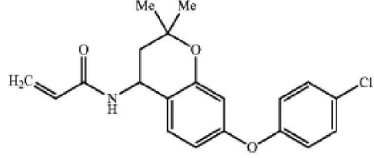
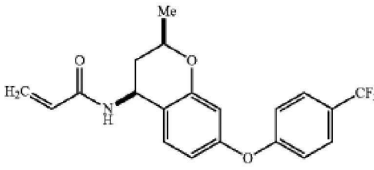
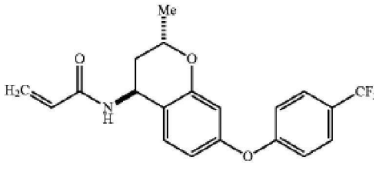
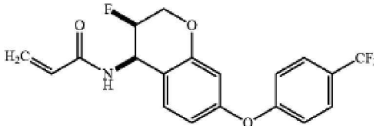
화합물 번호	
17	
18	
19	
20	
21	

표 2 - 계속

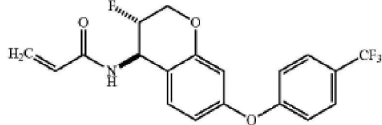
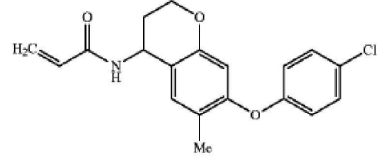
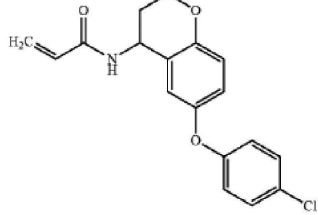
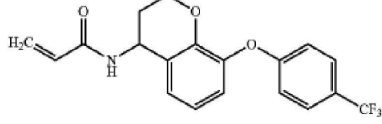
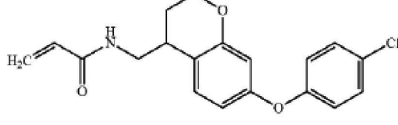
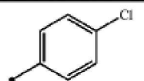
화합물 번호	
22	
23	
24	
25	
26	

표 3

화합물 번호	R¹	R³	R²
27	H	Me	

[0450]

표 3 - 계속

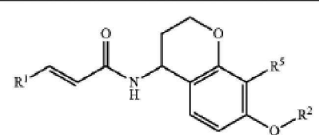
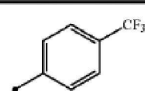
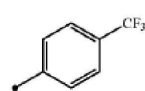
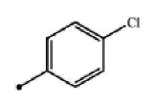
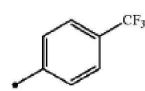
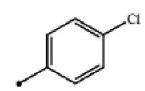
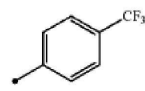
			
화합물 번호	R ¹	R ⁵	R ²
28	H	Me	
29	CF ₃	Me	
30	H	F	
31	H	F	
32	H	OMe	
33	H	OMe	

표 4

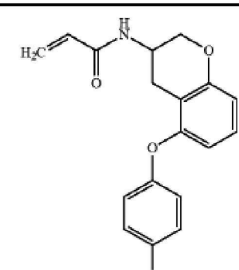
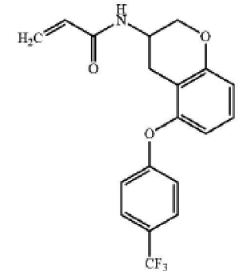
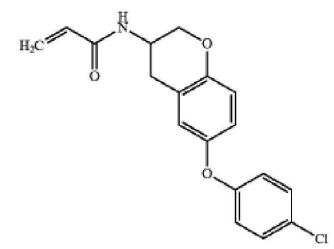
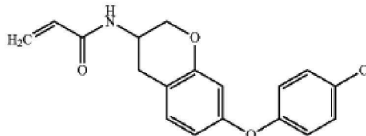
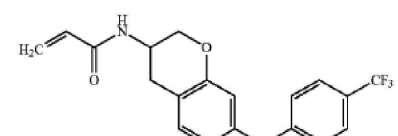
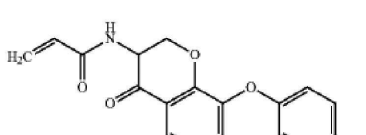
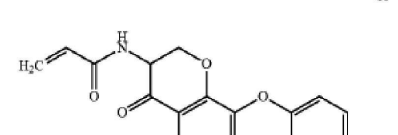
화합물 번호	Chemical Structure
34	

표 4 - 계속

화합물 번호	Chemical Structure
35	
36	
37	
38	
39	
40	

[0451]

표 4 - 계속

화합물 번호	
41	

표 5

화합물 번호	R ²
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

표 5 - 계속

화합물 번호	R ²
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	

표 6

화합물 번호	
59	화합물 42에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 3.48분인 화합물
60	화합물 42에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 4.57분인 화합물
61	화합물 44에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 4.17분인 화합물

[0452]

표 6 - 계속

화합물 번호	
62	화합물 44에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 제류 시간이 5.74분인 화합물
63	화합물 50에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 제류 시간이 5.95분인 화합물
64	화합물 50에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 제류 시간이 7.82분인 화합물
65	화합물 35에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 제류 시간이 6.65분인 화합물
66	화합물 35에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 제류 시간이 8.25분인 화합물

표 7

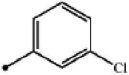
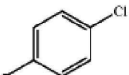
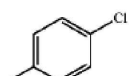
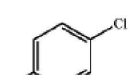
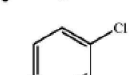
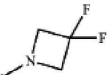
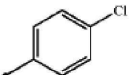
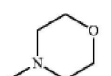
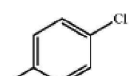
화합물 번호	R ¹⁰	R ²
67	H	
68	H	
69	H	
70	Cl	
71	OMe	
72	NMe ₂	
73		
74		

표 7 - 계속

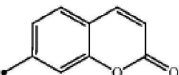
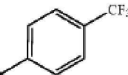
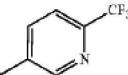
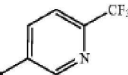
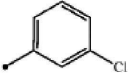
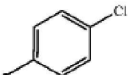
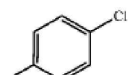
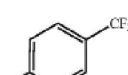
화합물 번호	R ¹⁰	R ²
75	Cl	
76	Cl	
77	Cl	
78	NMe ₂	

표 8

화합물 번호	R ¹⁰	R ²
79	H	
80	H	
81	OMe	
82	Cl	

[0453]

표 9

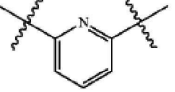
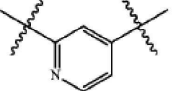
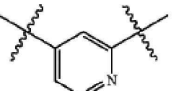
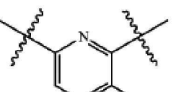
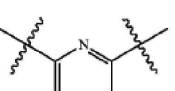
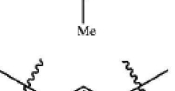
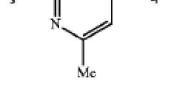
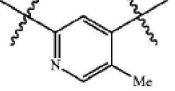
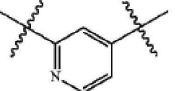
$\text{R}^1 \text{---} \text{CH=CH} \text{---} \text{C(=O)NH} \text{---} \text{A} \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl}$		
화합물 번호	R ¹	A
83	H	
84	H	
85	H	
86	H	
87	H	
88	H	
89	H	
90	Me	
91	H	

표 9 - 계속

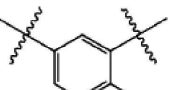
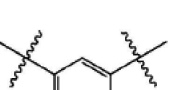
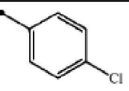
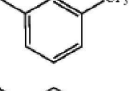
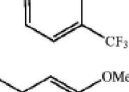
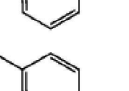
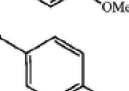
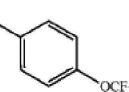
$\text{R}^1 \text{---} \text{CH=CH} \text{---} \text{C(=O)NH} \text{---} \text{A} \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl}$		
화합물 번호	R ¹	A
92	H	
93	H	

표 10

$\text{H}_2\text{C=CH} \text{---} \text{C(=O)NH} \text{---} \text{C}_5\text{H}_3\text{N} \text{---} \text{O} \text{---} \text{R}^2$	
화합물 번호	R ²
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

[0454]

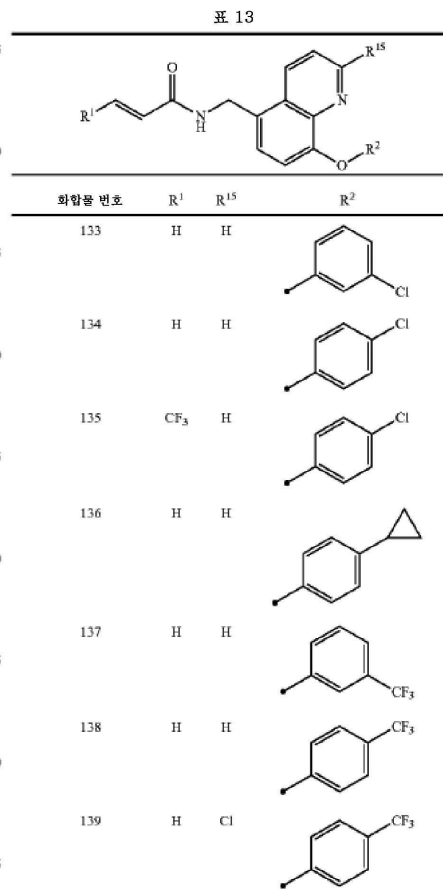
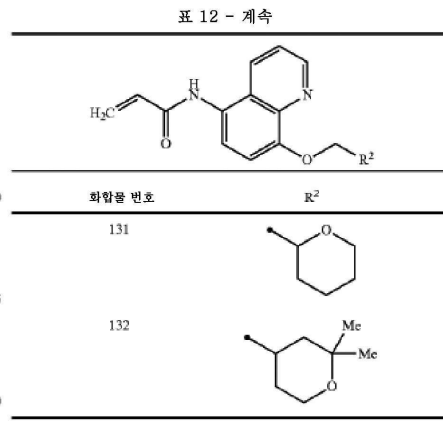
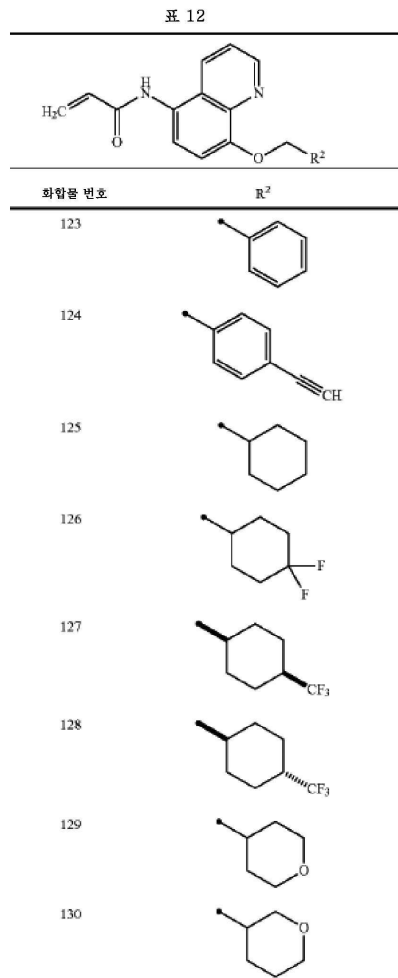
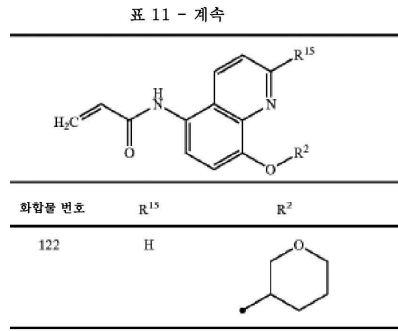
표 10 - 계속

$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{OR}^2$	
화합물 번호	R ²
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

표 11

$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}(\text{R}^{15})\text{OR}^2$		
화합물 번호	R ¹⁵	R ²
111	H	
112	Me	
113	H	
114	H	
115	Me	
116	H	
117	Me	
118	H	
119	H	
120	H	
121	H	

[0455]



[0456]

표 13 - 계속

$\text{R}^1 \text{---} \text{CH=CH} \text{---} \text{C(=O)NH} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^{15}$			
화합물 번호	R ¹	R ¹⁵	R ²
140	H	H	
141	H	H	
142	H	H	
143	H	H	

표 14

$\text{R}^1 \text{---} \text{CH=CH} \text{---} \text{C(=O)NH} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^2$			
화합물 번호	R ¹	R ²	
144	H		
145	CF ₃		
146	H		
147	CF ₃		

표 14 - 계속

$\text{R}^1 \text{---} \text{CH=CH} \text{---} \text{C(=O)NH} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^2$			
화합물 번호	R ¹	R ²	
148	H		
149	H		
150	H		
151	H		

표 15

$\text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{C(=O)NH} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^2$					
화합물 번호	아크릴아미드의 치환 위치	n1	R ²	R ⁵	
152	4	1		H	
153	3	0		Br	
154	3	0		H	
155	3	0		H	

[0457]

표 15 - 계속

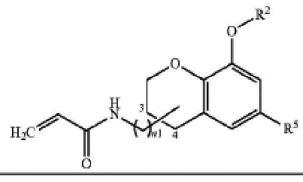
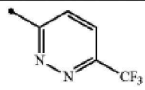
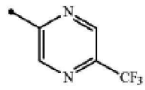
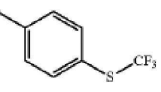
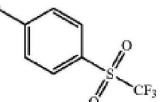
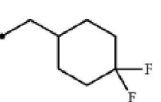
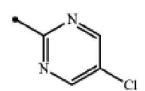
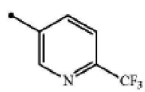
				
화합물 번호	아크릴아미드의 치환 위치	n1	R ²	R ⁵
156	3	0		H
157	3	0		H
158	3	0		H
159	3	0		H
160	3	0		H
161	3	0		H
162	3	0		CF ₃

표 16

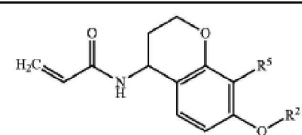
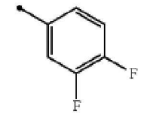
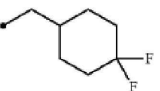
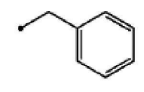
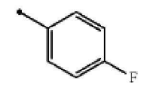
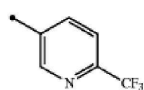
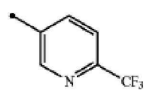
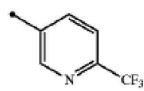
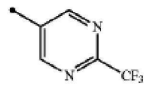
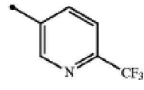
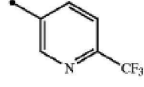
55

60

화합물 번호	R ²	R ⁵
163		OMe

65

표 16 - 계속

		
화합물 번호	R ²	R ⁵
164		OMe
165		OMe
166		F
167		F
168		Cl
169		Br
170		OH
171		F
172		OEt
173		NMe ₂

[0458]

표 17

화합물 번호	
174	
175	
176	
177	

표 18

화합물 번호	R ²	R ¹⁰
178		Cl
179		OMe

표 18 - 계속

화합물 번호	R ²	R ¹⁰
180		
181		Cl
182		CN
183		Me
(184의 광학 활성 물질)		
184		Me
185		
186		Et
187		Cl
188		OEt
189		Cl

[0459]

표 19

화합물 번호	
190	
191	

표 20

화합물 번호	R ²
192	
193	
194	

표 21

화합물 번호	R ²	R _x	R _y	X
195		H	H	

표 21 - 계속

화합물 번호	R ²	R _x	R _y	X
196		H	H	
197		H	H	
198		H	H	
199		H	Me	
200		H	Me	
201		Me	H	
202		H	H	
203		H	H	
204		H	H	

[0460]

표 22

화합물 번호	R ₂	X	n2
205	H		0
206	H		0
207	H		0
208	H		0
209	H		1
210	H		0
211	H		0
212	Me		0
213	OH		0

표 23

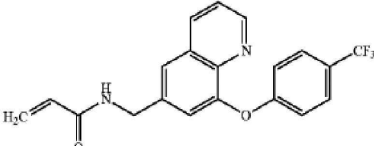
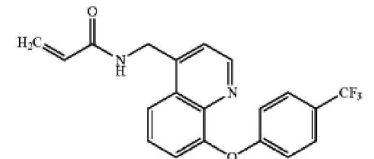
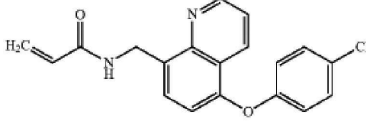
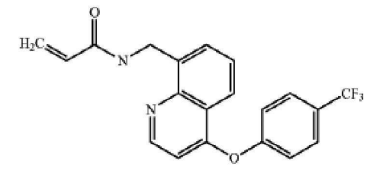
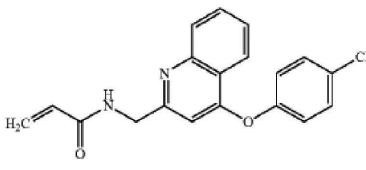
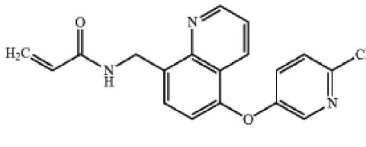
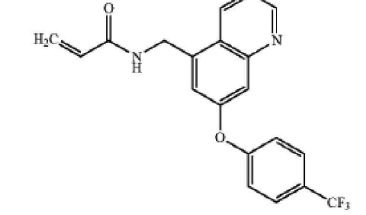
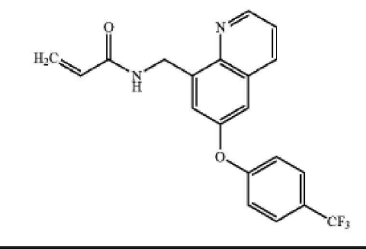
화합물 번호	구조
214	
215	

표 23 - 계속

화합물 번호	구조
216	
217	
218	
219	
220	
221	

[0461]

표 24

화합물 번호	
222	
223	
224	
225	

표 25

화합물 번호	
226	
227	
228	

표 26

화합물 번호	
229	화합물 51에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 2.61분인 화합물
230	화합물 51에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 3.28분인 화합물
231	화합물 153에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 2.44분인 화합물
232	화합물 153에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 3.24분인 화합물
233	화합물 40에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 4.56분인 화합물
234	화합물 40에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 5.07분인 화합물
235	화합물 41에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 3.67분인 화합물
236	화합물 41에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 4.35분인 화합물
237	화합물 39에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 5.14분인 화합물
238	화합물 33에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 6.79분인 화합물
239	화합물 31에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 6.19분인 화합물
240	화합물 31에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 7.43분인 화합물
241	화합물 78에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 2.73분인 화합물
242	화합물 78에 함유되는 2개의 거울상이성질체 중 체류 시간이 3.41분인 화합물

[0462]

[0463]

이 아님); 또는 PCT 출원 공개 번호 WO 2018/204532 (예를 들어, WO 2018/204532의 표 1-3, 실시예 1-252 또는 A1의 화합물이 아니고; 그의 구조는 상기 제시됨) (2018년 11월 8일 공개)에 개시된 화합물이 아니다.

[0464]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물은 하기 실시예 중 어느 하나에 제공된 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물은 하기 실시예 1 및 2에 제공된 화합물이다.

[0465]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (I-A), (I-B) 또는 (II)를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 동위원소 농축 유도체 또는 전구약물이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (I-A), (I-B) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (I-A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (I-B)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0466]

본원에 기재된 특정 화합물은 전사 인자에 결합하고/거나, 이를 공유적으로 변형시키고/거나, 억제한다. 특정

실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사 인자를 비가역적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사 인자를 가역적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 전사 인자는 TEAD이다. 특정 실시양태에서, 전사 인자는 TEAD1이다. 특정 실시양태에서, 전사 인자는 TEAD2이다. 특정 실시양태에서, 전사 인자는 TEAD3이다. 특정 실시양태에서, 전사 인자는 TEAD4이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 공유 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 가역적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 비-가역적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 조정한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)를 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 가역적으로 억제한다.

[0467] 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 대한 본원에 기재된 화합물의 결합 친화도는 관련 기술분야에 공지된 방법 (예를 들어, 등온 적정 열량측정법 (ITC))을 사용하여 화합물 및 TEAD의 부가물의 해리 상수 (K_d) 값에 의해 측정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 부가물의 K_d 값은 약 100 μ M 이하, 약 10 μ M 이하, 약 1 μ M 이하, 약 100 nM 이하, 약 10 nM 이하, 또는 약 1 nM 이하이다.

[0468] 특정 실시양태에서, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성은 본원에 기재된 화합물에 의해 억제된다. 본원에 기재된 화합물에 의한 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성의 억제는 화합물 또는 그의 제약 조성물이 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)와 접촉될 때 화합물의 반수 최대 억제 농도 (IC_{50})를 결정함으로써 측정될 수 있다. IC_{50} 값은 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 (예를 들어, 경쟁 결합 점정에 의해) 수득될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 IC_{50} 값은 약 1 mM 이하, 약 100 μ M 이하, 약 10 μ M 이하, 약 1 μ M 이하, 약 100 nM 이하, 약 10 nM 이하, 또는 약 1 nM 이하이다.

[0469] 본원에 기재된 화합물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 선택적으로 조정할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)를 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 2종 이상의 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 동일한 정도로 억제한다.

[0470] 제1 전사 인자와 상이한 제2 전사 인자 (예를 들어, 상이한 TEAD)에 비해 제1 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 데 있어서 본원에 기재된 화합물의 선택성은 제1 전사 인자와 상이한 제2 전사 인자 (예를 들어, 상이한 TEAD)의 활성을 억제하는 데 있어서 화합물의 IC_{50} 값을 제1 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 활성을 억제하는 데 있어서 화합물의 IC_{50} 값으로 나눈 비에 의해 측정될 수 있다. 제1 전사 인자와 상이한 제2 전사 인자 (예를 들어, 상이한 TEAD)에 비해 제1 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 활성을 조정하는 데 있어서 본원에 기재된 화합물의 선택성은 또한 제1 전사 인자와 상이한 제2 전사 인자 (예를 들어, 상이한 TEAD) 및 화합물의 부가물의 K_d 값을 제2 전사 인자 (예를 들어, 상이한 TEAD)와 상이한 제1 전사 인자 및 화합물의 부가물의 K_d 값으로 나눈 비에 의해 측정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 선택성은 적어도 약 1배, 적어도 약 3배, 적어도 약 10배, 적어도 약 30배, 적어도 약 100배, 적어도 약 300배, 적어도 약 1,000배, 적어도 약 3,000배, 적어도 약 10,000배, 적어도 약 30,000배, 또는 적어도 약 100,000배이다. 특정 실시양태에서, 선택성은 적어도 약 2배, 약 5배, 약 10배 또는 그 초과이다.

[0471] 본원에 기재된 화합물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 이상 활성 (예를 들어, 증가된 활성, 바람직하지 않은 활성, 비정상적 활성)과 연관된 질환을 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있는 것으로 예상된다. 전사 인자는 광범위한 질환 및 상태, 예컨대 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환에 연루되는 것으로 관련 기술분야에 공지되어 있다. 따라서, 본원에 기재된 화합물은 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)을 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 것으로 예상된다.

[0472] 제약 조성물, 키트 및 투여

- [0473] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 화합물 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공하는 데 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (I-A), (I-B) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제이다.
- [0474] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 제약 조성물에 유효량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 이상 활성을 억제하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 질환 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 이상 활성과 연관된 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환))을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 이상 활성을 억제하고 질환 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 이상 활성과 연관된 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환))을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 대상체 및/또는 생물학적 샘플에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 이상 활성을 억제하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 질환 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 이상 활성과 연관된 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환))의 완화를 필요로 하는 대상체를 예방하거나 또는 유지하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 이상 활성을 억제하고, 질환 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 이상 활성과 연관된 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환))의 완화를 필요로 하는 대상체를 예방하거나 또는 유지하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 대상체 및/또는 생물학적 샘플에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 데 효과적인 양이다.
- [0475] 특정 실시양태에서, 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%만큼 억제하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 10% 이하, 20% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 50% 이하, 60% 이하, 70% 이하, 80% 이하, 90% 이하, 95% 이하, 또는 98% 이하만큼 억제하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%만큼 증가시키는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 10% 이하, 20% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 50% 이하, 60% 이하, 70% 이하, 80% 이하, 90% 이하, 95% 이하, 또는 98% 이하만큼 증가시키는 데 효과적인 양이다.
- [0476] 특정 실시양태에서, 대상체는 동물이다. 동물은 어느 하나의 성별일 수 있고, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 집동물, 예컨대 개, 고양이, 소, 돼지, 말, 양, 또는 염소이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 반려 동물, 예컨대 개 또는 고양이이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 가축 동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 또는 염소이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 동물원 동물이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 연구 동물, 예컨대 설치류 (예를 들어, 마우스, 래트), 개, 돼지 또는 비-인간 영장류이다. 특정 실시양태에서, 동물은 유전자 조작된 동물이다. 특정 실시양태에서, 동물은 트랜스제닉 동물 (예를 들어, 트랜스제닉 마우스 및 트랜스제닉 돼지)이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 어류 또는 파충류이다.
- [0477] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포는 시험관내이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포는 생체내이다.
- [0478] 본원에 기재된 제약 조성물은 약리학 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 본원에 기재된 화합물 (즉, "활성 성분")을 담체 또는 부형제, 및/또는 1종 이상의 다른 보조 성분과 혼합시킨 다음, 필요하고/거나 바람직한 경우, 생성물을 목적하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형 및

/또는 포장하는 것을 포함한다.

- [0479] 제약 조성물은 단일 단위 용량으로서 및/또는 복수의 단위 용량으로서 벌크로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. "단위 용량"은 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 개별적 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분획, 예컨대 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.
- [0480] 본원에 기재된 제약 조성물 내 활성 성분, 제약상 허용되는 부형제 및/또는 임의의 추가의 성분의 상대량은 치료되는 대상체의 정제, 크기 및/또는 상태에 따라 및 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w) 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0481] 제공된 제약 조성물의 제조에 사용되는 제약상 허용되는 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 봉해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일을 포함한다. 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 퍼프제가 또한 조성물 중에 존재할 수 있다.
- [0482] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분말화 당, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0483] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 제품, 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 탄산칼슘, 실리카이트, 탄산나트륨, 가교 폴리(비닐-피롤리돈) (크로스포비돈), 소듐 카르복시메틸 전분 (소듐 스타치 글리콜레이트), 카르복시메틸 셀룰로스, 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (크로스카르멜로스), 메틸셀룰로스, 예비젤라틴화 전분 (전분 1500), 미세결정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘 (비검), 소듐 라우릴 술포이트, 4급 암모늄 화합물, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0484] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 천연 유화제 (예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 알긴산나트륨, 트라가칸트, 콘드릭스, 콜레스테롤, 크산탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카세인, 양모 지방, 콜레스테롤, 왁스, 및 레시틴), 콜로이드성 점토 (예를 들어, 벤토나이트 (규산알루미늄) 및 비검 (규산알루미늄마그네슘)), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알콜 (예를 들어, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알콜), 카르보머 (예를 들어, 카르복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체, 및 카르복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스 유도체 (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 분말화 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 (트윈(Tween)® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 (트윈® 60), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 (트윈® 80), 소르비탄 모노팔미테이트 (스팬(Span)® 40), 소르비탄 모노스테아레이트 (스팬® 60), 소르비탄 트리스테아레이트 (스팬® 65), 글리세릴 모노올레이트, 소르비탄 모노올레이트 (스팬® 80), 폴리옥시에틸렌 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 (미르즈(Myrg)® 45), 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자 오일, 폴리옥시실화 피마자 오일, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트 및 솔루톨(Solutol)®), 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어, 크레모포르(Cremophor)®), 폴리옥시에틸렌 에테르, (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 (브리즈(Brij)® 30)), 폴리(비닐-피롤리돈), 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 올레산나트륨, 올레산칼륨, 에틸 올레이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 소듐 라우릴 술포이트, 플루로닉(Pluronic)® F-68, 폴록사머 P-188, 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도큐세이트 소듐, 및/또는 그의 혼합물을 포함한다.
- [0485] 예시적인 결합제는 전분 (예를 들어, 옥수수 전분 및 전분 페이스트), 젤라틴, 당 (예를 들어, 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 텍스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨 등), 천연 및 합성 검 (예를 들어, 아카시아, 알긴산나트륨, 아이리쉬 모스의 추출물, 판위 검, 가티 검, 이사폴 허스크의 점액, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 규산알루미늄마그네슘 (비검(Veegum)®), 및 라치 아라보갈락탄), 알기네이트, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 무기 칼슘 염, 규산, 폴리메타크릴레이트, 왁스, 물, 알콜, 및/또는 그의 혼합물을 포함한다.
- [0486] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트화제, 향미생물 보존제, 향진균 보존제, 향원충 보존제, 알콜 보존제, 산

성 보존제, 및 다른 보존제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 보존제는 항산화제이다. 다른 실시양태에서, 보존제는 킬레이트화제이다.

- [0487] 예시적인 항산화제는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 및 아황산나트륨을 포함한다.
- [0488] 예시적인 킬레이트화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) 및 그의 염 및 수화물 (예를 들어, 에데트산나트륨, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 에데트산이나트륨 칼슘, 에데트산 이칼륨 등), 시트르산 및 그의 염 및 수화물 (예를 들어, 시트르산 1수화물), 푸마르산 및 그의 염 및 수화물, 말산 및 그의 염 및 수화물, 인산 및 그의 염 및 수화물, 및 타르타르산 및 그의 염 및 수화물을 포함한다. 예시적인 향미생물 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 크레졸, 에틸 알콜, 글리세린, 헥세딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 질산페닐제2수은, 프로필렌 글리콜, 및 티메로살을 포함한다.
- [0489] 예시적인 향진균 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 히드록시벤조산, 벤조산칼륨, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 및 소르브산을 포함한다.
- [0490] 예시적인 알콜 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 히드록시벤조에이트, 및 페닐에틸 알콜을 포함한다.
- [0491] 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 테히드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산, 및 피트산을 포함한다.
- [0492] 다른 보존제는 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 데테록심 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 에틸렌디아민, 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 소듐 라우릴 에테르 술페이트 (SLES), 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산칼륨, 메타중아황산칼륨, 글리던트(Glydant)® 플러스, 페노닙(Phenonip)®, 메틸파라벤, 저물(Germall)® 115, 게르마벤(Germaben)® II, 네올론(Neolone)®, 카톤(Kathon)®, 및 에옥실(Euxyl)®을 포함한다.
- [0493] 예시적인 완충제는 시트레이트 완충제 용액, 아세테이트 완충제 용액, 포스페이트 완충제 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 시트르산칼슘, 글루비온산칼슘, 글루세탄산칼슘, 글루콘산칼슘, D-글루콘산, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 프로판산, 레볼린산칼슘, 펜탄산, 이염기성 인산칼슘, 인산, 삼염기성 인산칼슘, 수산화인산칼슘, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 글루콘산칼륨, 칼륨 혼합물, 이염기성 인산칼륨, 일염기성 인산칼륨, 인산칼륨 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열원 무함유물, 등장성 염수, 링거액, 에틸 알콜, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0494] 예시적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베타네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0495] 예시적인 천연 오일은 아몬드, 살구 커널, 아보카도, 바바수, 베르가모트, 블랙 커런트 종자, 보리지, 케이드, 카모마일, 카놀라, 캐러웨이, 카르나우바, 피마자, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화 종자, 예뮬, 유칼립투스, 달맞이꽃, 어류, 아마씨, 게라니올, 고드, 포도씨, 헤이즐넛, 히습, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이 너트, 라반딘, 라벤더, 레몬, 리트세아 쿠베바, 마카데미아 너트, 아욱, 망고씨, 메도우 폼씨, 밍크, 너트, 올리브, 오렌지, 오렌지 라피, 팜, 팜핵, 복숭아 커널, 땅콩, 양귀비씨, 호박씨, 핑지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화, 샌달우드, 사스쿠아나, 세이보리, 산자나무, 참깨, 시어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 츠바키, 베티버, 호두, 및 밀 배아 오일을 포함한다. 예시적인 합성 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 시클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 실리콘 오일, 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0496] 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 이외에도, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메

틸포름아미드, 오일 (예를 들어, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 아수반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 퍼폼제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 접합체는 가용화제, 예컨대 크레모포르®, 알콜, 오일, 개질된 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로텍스트린, 중합체 및 그의 혼합물과 혼합된다.

[0497] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액은 관련 기술분야에 공지된 바에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P., 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산은 주사제의 제조에 사용된다.

[0498] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해되거나 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0499] 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 따라서, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도 (이는 또한 결정 크기 및 결정질 형태에 좌우될 수 있음)에 좌우된다. 대안적으로, 비경구 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성될 수 있다.

[0500] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 전형적으로 본원에 기재된 접합체를, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이고 따라서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 성분을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합하여 제조될 수 있는 좌제이다.

[0501] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 성분은 적어도 1종의 불활성인 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, (b) 결합제, 예컨대, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, (c) 합습제, 예컨대 글리세롤, (d) 봉해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리콘화제 및 탄산나트륨, (e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, (f) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, (h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 (i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다.

[0502] 유사한 유형의 고체 조성물은 부형제, 예컨대 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 약리학 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 장관의 특정 부분에서 임의로는 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하거나 또는 활성 성분(들)을 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 부형제, 예컨대 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0503] 활성 성분은 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 부형제를 갖는 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 성분은 적어도 1종의 불활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는, 통상적인 실시에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어 타정 윤활제 및 다른 타정 보조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충

제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 장관의 특정 부분에서 임의로는 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하거나 또는 활성 성분(들)을 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화제의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0504] 본원에 기재된 화합물의 국소 및/또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 및/또는 패치를 포함할 수 있다. 일반적으로, 활성 성분은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및/또는 요구될 수 있는 경우에 임의의 필요한 보존제 및/또는 완충제와 혼합된다. 추가로, 본 개시내용은 활성 성분의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 부가의 이점을 종종 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는, 예를 들어 활성 성분을 적절한 매질 중에 용해 및/또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 속도는 속도 제어 막을 제공하고/거나 활성 성분을 중합체 매트릭스 및/또는 젤 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0505] 본원에 기재된 피내 제약 조성물을 전달하는 데 사용하기에 적합한 장치는 짧은 바늘 장치를 포함한다. 피내 조성물은 피부 내로의 바늘의 유효 침투 깊이를 제한하는 장치에 의해 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 통상적인 시린지가 피내 투여의 전형적 망투 방법에 사용될 수 있다. 각질층을 뚫고 진피에 도달하는 제트를 생성하는 액체 제트 분사기를 통해 및/또는 바늘을 통해 액체 제제를 진피에 전달하는 제트 주사 장치가 적합하다. 압축 기체를 사용하여 피부의 외부 층을 통해 진피까지 분말 형태의 화합물을 가속시키는 탄도 분말/입자 전달 장치가 적합하다.

[0506] 국소 투여에 적합한 제제는 액체 및/또는 반-액체 제제, 예컨대 도찰제, 로션, 수중유 및/또는 유중수 에멀전, 예컨대 크림, 연고/또는 페이스트 및/또는 용액 및/또는 현탁액을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 국소적으로 투여가능한 제제는, 예를 들어 약 1% 내지 약 10% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있지만, 활성 성분의 농도는 용매 중 활성 성분의 용해도 한계만큼 높을 수 있다. 국소 투여를 위한 제제는 본원에 기재된 부가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0507] 본원에 기재된 제약 조성물은 협강을 통한 폐 투여에 적합한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제제는, 활성 성분을 포함하고 약 0.5 내지 약 7 나노미터 또는 약 1 내지 약 6 나노미터 범위의 직경을 갖는 건조 입자를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 편리하게는 분말을 분산시키기 위해 추진제의 스트림이 지시될 수 있는 건조 분말 저장소를 포함하는 장치를 사용하고/거나 자가-추진 용매/분말 분산 용기, 예컨대 밀봉된 용기 내 저비등 추진제 중에 용해 및/또는 현탁된 활성 성분을 포함하는 장치를 사용하는 투여를 위한 건조 분말 형태이다. 이러한 분말은 중량 기준으로 입자의 적어도 98%가 0.5 나노미터 초과 직경을 갖고, 수 기준으로 입자의 적어도 95%가 7 나노미터 미만의 직경을 갖는 입자를 포함한다. 대안적으로, 중량 기준으로 입자의 적어도 95%는 1 나노미터 초과 직경을 갖고, 수 기준으로 입자의 적어도 90%는 6 나노미터 미만의 직경을 갖는다. 건조 분말 조성물은 고체 미세 분말 회석제, 예컨대 당을 포함할 수 있고, 편리하게는 단위 투여 형태로 제공된다.

[0508] 저비등 추진제는 일반적으로 대기압에서 65°F 미만의 비점을 갖는 액체 추진제를 포함한다. 일반적으로, 추진제는 조성물의 50 내지 99.9% (w/w)를 구성할 수 있고, 활성 성분은 조성물의 0.1 내지 20% (w/w)를 구성할 수 있다. 추진제는 부가의 성분, 예컨대 액체 비-이온성 및/또는 고체 음이온성 계면활성제 및/또는 고체 회석제 (이는 활성 성분을 포함하는 입자와 동일한 정도의 입자 크기를 가질 수 있음)를 추가로 포함할 수 있다.

[0509] 폐 전달을 위해 제제화된 본원에 기재된 제약 조성물은 용액 및/또는 현탁액의 액적 형태로 활성 성분을 제공할 수 있다. 이러한 제제는 활성 성분을 포함하는, 임의로 멸균된 수성 및/또는 묽은 알콜성 용액 및/또는 현탁액으로서 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있고, 편리하게는 임의의 연무화 및/또는 분무화 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 이러한 제제는 향미제, 예컨대 사카린 소듐, 휘발성 오일, 완충제, 표면 활성제 및/또는 보존제, 예컨대 메틸히드록시벤조에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 부가의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 투여 경로로 제공되는 액적은 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위의 평균 직경을 가질 수 있다.

[0510] 폐 전달에 유용한 것으로 본원에 기재된 제제는 본원에 기재된 제약 조성물의 비강내 전달에 유용하다. 비강내 투여에 적합한 또 다른 제제는, 활성 성분을 포함하고 약 0.2 내지 500 마이크로미터의 평균 입자를 갖는 조대 분말이다. 이러한 제제는 비강에 근접하게 놓인 분말 용기로부터 비도를 통한 신속한 흡입에 의해 투여된다.

[0511] 비강 투여를 위한 제제는, 예를 들어 약 적게는 0.1% (w/w) 내지 많게는 100% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있고, 본원에 기재된 부가의 성분 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물은 협측 투여를 위한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제제는, 예를 들어 통상적인 방법을 사용하여 제조된

정제 및/또는 로젠지 형태일 수 있고, 예를 들어 0.1 내지 20% (w/w)의 활성 성분을 함유할 수 있으며, 나머지는 경구로 용해가능한 및/또는 분해가능한 조성물 및 임의로 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 포함한다. 대안적으로, 협측 투여를 위한 제제는 활성 성분을 포함하는 분말 및/또는 에어로졸화 및/또는 분무화 용액 및/또는 현탁액을 포함할 수 있다. 이러한 분말화, 에어로졸화 및/또는 에어로졸화 제제는 분산되는 경우에, 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위의 평균 입자 및/또는 액적 크기를 가질 수 있고, 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0512] 본원에 기재된 제약 조성물은 안과적 투여를 위한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제제는, 예를 들어 수성 또는 유성 액체 담체 또는 부형제 중 활성 성분의 0.1-1.0% (w/w) 용액 및/또는 현탁액을 포함하는 점안제 형태일 수 있다. 이러한 점안제는 완충제, 염 및/또는 본원에 기재된 다른 추가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다. 다른 유용한 안과적으로 투여가능한 제제는 미세결정질 형태 및/또는 리포솜 제제로 활성 성분을 포함하는 것을 포함한다. 점이제 및/또는 점안제는 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로서 고려된다.

[0513] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물에 대한 투여에도 적합함을 통상의 기술자는 이해할 것이다. 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물을 변형시켜 조성물을 다양한 동물에 대한 투여에 적합하게 하는 것은 잘 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는 이러한 변형을 통상의 실험으로 설계 및/또는 수행할 수 있다.

[0514] 본원에 제공된 화합물은 전형적으로 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화된다. 그러나, 본원에 기재된 조성물의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정한 대상체 또는 유기체에 대한 구체적인 치료상 유효한 용량 수준은 치료할 질환 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 활성 성분의 활성; 사용되는 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 활성 성분의 배출 속도; 치료 지속기간; 사용되는 특정 활성 성분과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 기술분야에 널리 공지된 유사 인자를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다.

[0515] 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 경장 (예를 들어, 경구), 비경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 척수강내, 피하, 뇌실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소 (분말, 연고, 크림 및/또는 점적제에 의해서와 같이), 점막, 비강, 협측, 설하를 포함한 임의의 경로에 의해; 기관내 점적주입, 기관지 점적주입 및/또는 흡입에 의해; 및/또는 경구 스프레이, 비강 스프레이 및/또는 에어로졸로서 투여될 수 있다. 구체적으로 고려되는 경로는 경구 투여, 정맥내 투여 (예를 들어, 전신 정맥내 주사), 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 국한성 투여, 및/또는 이환 부위로의 직접 투여이다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 작용제의 성질 (예를 들어, 위장관 환경에서의 그의 안정성) 및/또는 대상체의 상태 (예를 들어, 대상체가 경구 투여를 용인할 수 있는지의 여부)를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물은 대상체의 눈에 대한 국소 투여에 적합하다.

[0516] 유효량을 달성하기 위해 요구되는 화합물의 정확한 양은, 예를 들어 대상체의 종, 연령 및 일반적 상태, 부작용 또는 장애의 중증도, 특정한 화합물의 정제, 투여 방식 등에 따라 대상체마다 달라질 것이다. 유효량은 단일 용량 (예를 들어, 단일 경구 용량) 또는 다중 용량 (예를 들어, 다중 경구 용량) 내에 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에 적용되는 경우, 다중 용량 중 임의의 2회 용량은 상이한 또는 실질적으로 동일한 양의 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에 적용되는 경우, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 다중 용량이 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에 적용되는 빈도는 1일 3회 용량, 1일 2회 용량, 1일 1회 용량, 격일 1회 용량, 3일마다 1회 용량, 매주 1회 용량, 2주마다 1회 용량, 3주마다 1회 용량, 또는 4주마다 1회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 또는 다중 용량이 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에 적용되는 빈도는 1일에 1회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 또는 다중 용량이 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에 적용되는 빈도는 1일에 2회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 또는 다중 용량이 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에 적용되는 빈도는 1일에 3회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에 적용되는 경우, 다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 1일, 2일, 4일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 7년, 10년, 15년, 20년, 또는 대상체, 조직 또는 세포의 수명이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 3개월, 6개월, 또는 1년이다. 특정 실시양태에서,

다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 대상체, 조직 또는 세포의 수명이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량 (예를 들어, 단일 용량, 또는 다중 용량 중 임의의 용량)은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 0.1 µg 내지 1 µg, 0.001 mg 내지 0.01 mg, 0.01 mg 내지 0.1 mg, 0.1 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 1,000 mg, 또는 1 g 내지 10 g을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 1 mg 내지 3 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 3 mg 내지 10 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 10 mg 내지 30 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 30 mg 내지 100 mg을 포함한다.

[0517] 본원에 기재된 바와 같은 용량 범위는 제공된 제약 조성물의 성인에 대한 투여 지침을 제공한다. 예를 들어, 소아 또는 청소년에게 투여되는 양은 의료 진료의 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있고, 성인에게 투여되는 것보다 적거나 그와 동일할 수 있다.

[0518] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물은 1종 이상의 추가의 제약 작용제 (예를 들어, 치료 및/또는 예방 활성제)와 조합하여 투여될 수 있다. 화합물 또는 조성물은 대상체 및/또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에서 그의 활성 (예를 들어, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는 데 있어서, 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 예방하는 데 있어서, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 데 있어서 활성 (예를 들어, 효력 및/또는 효능))을 개선시키고/거나, 생체이용률을 개선시키고/거나, 안전성을 개선시키고/거나, 약물 내성을 감소시키고/거나, 대사를 감소 및/또는 변형시키고/거나, 배출을 억제하고/거나, 대상체 및/또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에서 분포를 변형시키는 추가의 제약 작용제와 조합하여 투여될 수 있다. 또한, 사용되는 요법은 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 달성할 수 있고/거나 상이한 효과를 달성할 수 있는 것으로 인지될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 추가의 제약 작용제를 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물은 본원에 기재된 화합물 중 1종 및 추가의 제약 작용제를 포함하나 둘 다를 포함하는 것은 아닌 제약 조성물에서 부재하는 상승 작용적 효과를 나타낸다.

[0519] 화합물 또는 그의 제약 조성물은, 예를 들어 조합 요법으로서 유용할 수 있는 1종 이상의 추가의 제약 작용제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 제약 작용제는 치료 활성제를 포함한다. 제약 작용제는 또한 예방 활성제를 포함한다. 제약 작용제는 유기 소분자, 예컨대 약물 화합물 (예를 들어, 미국 연방 규정집 (CFR)에 제공된 바와 같은 미국 식품 의약품국에 의해 인간 또는 수의학적 용도로 승인된 화합물), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 모노사카라이드, 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 핵단백질, 뮤코단백질, 지단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)을 치료 및/또는 예방하는 데 유용한 제약 작용제이다. 각각의 추가의 제약 작용제는 그 제약 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 수 있다. 추가의 제약 작용제는 또한 서로 함께 및/또는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약 조성물과 함께 단일 용량으로 투여될 수 있거나 또는 상이한 용량으로 개별적으로 투여될 수 있다. 요법에 사용하기 위한 특정한 조합은 본원에 기재된 화합물과 추가의 제약 작용제(들)와의 상용성 및/또는 달성하고자 하는 목적하는 치료 및/또는 예방 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 추가의 제약 작용제(들)는 이들이 개별적으로 이용되는 경우의 수준을 초과하지 않는 수준으로 조합하여 이용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합물에서 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 수준보다 낮을 것이다.

[0520] 추가의 제약 작용제는 항증식제, 항암제, 항혈관신생제, 항염증제, 면역억제제, 항박테리아제, 항바이러스제, 심혈관계, 콜레스테롤-강화제, 항당뇨병제, 항알레르기제, 피임제, 통증-완화제 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항증식제 (예를 들어, 항암제)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 아비트렉세이트 (메토트렉세이트), ADE, 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드), 암보클로린 (클로람부실), 아라논 (벨라라빈), 아르제라 (오파투무맵), 보솔리프 (보수티닙), 부술렉스 (부술판), 캄파트 (알렘투주맵), 세루비딘 (다우노루비신 히드로클로라이드), 클라펜 (시클로포스파미드), 클로파렉스 (클로파라빈), 클로라르 (클로파라빈), CVP, 시토사르-U (시타라빈), 시톡산 (시클로포스파미드), 에르위나제 (아스파라기나제 에르위니아 크리스탄테미), 플루다라 (플루다라빈 포스페이트), 폴렉스 (메토트렉세이트), 폴렉스 PFS (메토트렉세이트), 가지바 (오비누투주맵), 글리백 (이마티닙 메실레이트), 하이퍼-CVAD, 이클루식 (포나티닙 히드로클로라이드), 임브루비카 (이브루티닙), 류케란 (클로람부실), 린폴리진 (클로

람부실), 마르퀴보 (빈크리스틴 술페이트 리포솜), 메토티렉세이트 LPF (메토티렉세이트), 맥세이트 (메토티렉세이트), 맥세이트-AQ (메토티렉세이트), 미톡산트론 히드로클로라이드, 머스타르젠 (메클로레타민 히드로클로라이드), 밀레란 (부솔판), 네오사르 (시클로포스파미드), 온카스파르 (페가스파르가제), 퓨린톨 (메르캅토피린), 퓨릭산 (메르캅토피린), 루비도마이신 (다우노루비신 히드로클로라이드), 스프리셀 (다사티닙), 신리보 (오마세탁신 메페숙시네이트), 타라빈 PFS (시타라빈), 타시그나 (닐로티닙), 트레안다 (벤다무스틴 히드로클로라이드), 트리세녹스 (삼산화비소), 빈카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트), 지멜릭 (이멜라리십) 또는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항림프종제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 아비트렉세이트 (메토티렉세이트), ABVD, ABVE, ABVE-PC, 아드세트리스 (브렌투시맵 베도틴), 아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드), 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드), 암보클로린 (클로람부실), 암보클로린 (클로람부실), 아라논 (넬라라빈), 베아코프, 베세늄 (카르무스틴), 벨레오탁 (벨리노스타트), 백사르 (토시투모맵 및 아이오딘 I 131 토시투모맵), 비크뉴 (카르무스틴), 블레녹산 (블레오마이신), 카르무브리스 (카르무스틴), CHOP, 클라펜 (시클로포스파미드), COPP, COPP-ABV, CVP, 시톡산 (시클로포스파미드), 데포사이트 (리포솜 시타라빈), DTIC-DOME (다카르바진), 에포크, 폴렉스 (메토티렉세이트), 폴렉스 PFS (메토티렉세이트), 폴로틴 (프랄라트렉세이트), 하이퍼-CVAD, ICE, 임브루비카 (이브루티닙), 인트론 A (재조합 인터페론 알파-2b), 이스토다스 (로미덱신), 류케란 (클로람부실), 린폴리진 (클로람부실), 로무스틴, 마톨란 (프로카르바진 히드로클로라이드), 메토티렉세이트 LPF (메토티렉세이트), 맥세이트 (메토티렉세이트), 맥세이트-AQ (메토티렉세이트), MOPP, 모조빌 (플레릭사포르), 무스타르젠 (메클로레타민 히드로클로라이드), 네오사르 (시클로포스파미드), OEPA, 온탁 (데니류킨 디프티톡스), OPPA, R-CHOP, 레블리미드 (레날리도미드), 리톡산 (리톡시맵), 스탠포드 V, 트레안다 (벤다무스틴 히드로클로라이드), VAMP, 벨반 (빈블라스틴 술페이트), 벨케이드 (보르테조밋), 벨사르 (빈블라스틴 술페이트), 빈카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트), 제발린 (이브리투모맵 티옥세탄), 졸린자 (보리노스타트), 지멜릭 (이멜라리십) 또는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 레블리미드 (레날리도미드), 다코젠 (데시타빈), 비다자 (아자시티딘), 시토사르-U (시타라빈), 이다마이신 (이다루비신), 세루비딘 (다우노루비신), 류케란 (클로람부실), 네오사르 (시클로포스파미드), 플루다라 (플루다라빈), 류스타틴 (클라드리빈) 또는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 아비트렉세이트 (메토티렉세이트), 아브락산 (파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제), AC, AC-T, ADE, 아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드), 아드루실 (플루오로우라실), 아피니토르 (에베롤리무스), 아피니토르 디스퍼즈 (에베롤리무스), 알다라 (이미퀴모드), 알림타 (페메트렉세드 디소듐), 아레디아 (파미드로네이트 이나트륨), 아리미텍스 (아나스트로졸), 아로마신 (엑세메스탄), 아바스틴 (베바시주맵), 베케늄 (카르무스틴), BEP, 비크뉴 (카르무스틴), 블레녹산 (블레오마이신), CAF, 캄프토사르 (이리노테칸 히드로클로라이드), 카폭스, 카프렐사 (반데타닙), 카르보플라틴-탁솔, 카르무브리스 (카르무스틴), 카소텍스 (비칼루타미드), 세뉴 (로무스틴), 세루비딘 (다우노루비신 히드로클로라이드), 서바릭스 (재조합 HPV 2가 백신), 클라펜 (시클로포스파미드), CMF, 코메트릭 (카보잔티닙-s-말레이트), 코스메겐 (닥티노마이신), 시포스 (이포스파미드), 시람자 (라무시루맵), 시토사르-U (시타라빈), 시톡산 (시클로포스파미드), 다코젠 (데시타빈), 데가렐렉스, 독실 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 독소루비신 히드로클로라이드, DOX-SL (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), DTIC-DOME (다카르바진), 에푸텍스 (플루오로우라실), 엘렌스 (에피루비신 히드로클로라이드), 엘록사틴 (옥살리플라틴), 에르비투스 (세툽시맵), 에리벳지 (비스모데깅), 에토포포스 (에토포시드 포스페이트), 에바셋 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 파레스톤 (도레미펜), 파슬로텍스 (폴베스트란트), FEC, 페마라 (레트로졸), 플루오로플렉스 (플루오로우라실), 폴렉스 (메토티렉세이트), 폴렉스 PFS (메토티렉세이트), 폴피리, 폴피리-베바시주맵, 폴피리-세툽시맵, 폴피리녹스, 폴폭스, FU-LV, 가르다실 (재조합 인간 유두종바이러스 (HPV) 4가 백신), 겐시타빈-시스플라틴, 겐시타빈-옥살리플라틴, 겐자르 (겐시타빈 히드로클로라이드), 글리오텐트립 (아파티닙 디말레이트), 글리백 (이마티닙 메실레이트), 글리아텔 (카르무스틴 이식물), 글리아텔 웨이퍼 (카르무스틴 이식물), 헤르셉틴 (트라스투주맵), 하이캄틴 (토포테칸 히드로클로라이드), 이팩스 (이포스파미드), 이포스파미드 (이포스파미드), 인리타 (악시티닙), 인트론 A (재조합 인터페론 알파-2b), 이레사 (게피티닙), 익샘프라 (익사페멜론), 자카피 (록솔리타닙 포스페이트), 제브타나 (카바지탁셀), 카드실라 (아도-트라스투주맵 엠탄신), 키트루다 (렘보플리주맵), 키프올리스 (카르필조밋), 리포독스 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 루프론 (류프올리드 아세테이트), 루프론 데포 (류프올리드 아세테이트), 루프론 데포-3 먼스 (류프올리드 아세테이트), 루프론 데포-4 먼스 (류프올리드 아세테이트), 루프론 데포-PED (류프올리드 아세테이트), 메게이스 (메게스트롤 아세테이트), 메키니스트 (트라메티닙), 메타졸라스톤 (테모졸로미드), 메토티렉세이트 LPF (메토티렉세이트), 맥세이트 (메토티렉세이트), 맥세이트-AQ (메토티렉세이트), 미톡산트론 히드로클로라이드, 미토지트렉스 (미토마이신 c), 모조빌 (플레릭사포르), 머스타르젠 (메클로레타민 히드로클로라이드), 뮤타마이신 (미토마이신 c), 밀로사르 (아자시티딘), 나벨빈 (비노렐빈 타르트레이트), 네오사르 (시클로포스파미드), 넥사

바르 (소라페닙 토실레이트), 놀바텍스 (타목시펜 시트레이트), 놀바텍스 (타목시펜 시트레이트), OFF, PAD, 파라플라트 (카르보플라틴), 파라플라틴 (카르보플라틴), PEG-인트론 (페그인테페론 알파-2b), 페메트렉세드 디소듐, 페르제타 (페르투주맙), 플라티놀 (시스플라틴), 플라티놀-AQ (시스플라틴), 포말리스트 (포말리도미드), 프레드니손, 프로류킨 (알데스류킨), 프롤리아 (데노수맙), 프로벤지 (시푸류셀-t), 레블리미드 (레날리도미드), 루비도마이신 (다우노루비신 히드로클로라이드), 스프리셀 (다사티닙), 스티바르가 (레고라페닙), 수텐트 (수니티닙 말레이트), 실라트론 (페그인테페론 알파-2b), 실반트 (실룩시맙), 시노비르 (탈리도미드), TAC, 타핀라 (다브라페닙), 타라빈 PFS (시타라빈), 타르세바 (에를로티닙 히드로클로라이드), 타시그나 (닐로티닙), 탁솔 (파클리탁셀), 탁소테레 (도세탁셀), 테모다르 (테모졸로미드), 탈로미드 (탈리도미드), 토포사르 (에토포시드), 토리셀 (템시롤리무스), TPF, 트리세녹스 (삼산화비소), 타이커브 (라파티닙 디토실레이트), 벡티빅스 (파니투무맙), 베이프, 벨반 (빈블라스틴 술페이트), 벨케이드 (보르테조밍), 벨사르 (빈블라스틴 술페이트), 베페시드 (에토포시드), 비아두르 (류프롤리드 아세테이트), 비다자 (아자시티딘), 빈카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트), 보트리엔트 (파조파닙 히드로클로라이드), 웰코보린 (류코보린 칼슘), 잘코리 (크리조티닙), 젤로다 (카페시타빈), 젤록스, 엑스제바 (데노수맙), 엑소피고 (라툼 223 디클로라이드), 엑스탄디 (엔잘루타미드), 예르보이 (이필리무맙), 잘트랩 (ziv-아폴리베르셉트), 젤보라프 (베무라페닙), 졸라텍스 (고세렐린 아세테이트), 조메타 (졸레드론산), 지카디아 (세리티닙), 자이티가 (아비라테론 아세테이트), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트 (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (토복(TOVOK)TM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (바르가테프(VARGATEF)[®]), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙 (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, 및/또는 XL228), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밍 (벨케이드)), mTOR 억제제 (예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD-001), 리다포롤리무스, AP23573 (아리아드 (Ariad)), AZD8055 (아스트라제네카), BEZ235 (노파르티스), BGT226 (노파르티스), XL765 (사노피 아벤티스), PF-4691502 (화이자), GDC0980 (제넨테크), SF1126 (세마포어) 및 OSI-027 (OSI)), 오블리메르센, 겐시타빈, 카르미노마이신, 류코보린, 페메트렉세드, 시클로포스파미드, 다카르바진, 프로카르비진, 프레드니솔론, 텍사메타손, 캄파테신, 플리카마이신, 아스파라기나제, 아미노프테린, 메토프테린, 포르피로마이신, 멜팔란, 류로시딘, 류로신, 클로람부실, 트라벡테딘, 프로카르바진, 디스코데르몰리드, 카르미노마이신, 아미노프테린, 및 핵사메틸 멜라민 또는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 이브루티닙이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 전사 인자 억제제 (예를 들어, EGFR 및/또는 MEK의 억제제)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 히포 신호전달 경로에서의 유전자 및/또는 단백질의 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 EGFR의 억제제 (예를 들어, 오시메르티닙, 게피티닙) 및/또는 MEK의 억제제 (예를 들어, 트라메티닙, 셀루메티닙)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 EGFR의 억제제 (예를 들어, 오시메르티닙, 게피티닙)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 MEK의 억제제 (예를 들어, 트라메티닙, 셀루메티닙)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 탄키라제 억제제의 억제제 및/또는 YAP의 간접 억제제 (예를 들어, 화합물 XAV939)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항증식제 (예를 들어, 항암제, 예컨대 EGFR의 억제제, MEK의 억제제, 또는 EGFR의 억제제 및 MEK의 억제제)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 전사 인자 억제제 (예를 들어, EGFR 및/또는 MEK의 억제제)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC))을 치료하기 위한 작용제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC)), 예컨대 히포 신호전달 경로에서 유전자 및/또는 단백질에 돌연변이 (예를 들어, EGFR에 돌연변이)를 갖는 NSCLC를 치료하기 위한 작용제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 키나제 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 티로신 키나제 억제제 (TKI)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 히포 신호전달 경로의 유전자에서 돌연변이를 갖는 암을 치료하기 위한 작용제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 EGFR에 돌연변이를 갖는 암을 치료하기 위한 작용제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 MEK에 돌연변이를 갖는 암을 치료하기 위한 작용제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 EGFR-돌연변이성 비소세포 폐암인 암을 치료하기 위한 작용제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 특정 항증식제에 저항성인 암 (예를 들어, EGFR의 억제제, 예컨대 오시메르티닙, 및/또는 MEK의 억제제, 예컨대 트라메티닙에 내성인 암)을 치료하기 위한 작용제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 EGFR 및/또는 MEK의 억제제에 저항성인 암을 치료하기 위한 작용제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 오시메르티닙 및 트라메티닙에 저항성인 암을 치료하기 위한 작용제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 티로신 키나제 억제제 (TKI)에 저항성인 암을 치료하기 위한 작용제이다.

[0521]

특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD의 결합제 또는 억제제 (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD3,

TEAD4)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD1의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD2의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD3의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD4의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 브루톤 티로신 키나제 (BTK)의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 후성적 및 전사 조정제 (예를 들어, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제 (HDAC 억제제), 리신 메틸트랜스퍼라제 억제제), 항유사분열 약물 (예를 들어, 타산 및 빈카 알칼로이드), 호르몬 수용체 조정제 (예를 들어, 에스트로겐 수용체 조정제 및 안드로겐 수용체 조정제), 세포 신호전달 경로 억제제 (예를 들어, 티로신 단백질 키나제 억제제), 단백질 안정성의 조정제 (예를 들어, 프로테아솜 억제제), Hsp90 억제제, 글루코코르티코이드, 올-트랜스 레티노산, 및 분화를 촉진하는 다른 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물은 수술, 방사선 요법, 이식 (예를 들어, 줄기 세포 이식, 골수 이식), 면역요법 및 화학요법을 포함하나 이에 제한되지 않는 항암 요법과 조합하여 투여될 수 있다.

[0522] 키트 (예를 들어, 제약 팩)가 또한 본 개시내용에 포괄된다. 제공된 키트는 본원에 기재된 제약 조성물 또는 화합물 및 용기 (예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 시린지 및/또는 분배기 패키지, 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트는 임의로 본원에 기재된 제약 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 제약 부형제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 용기 및 제2 용기에 제공된 본원에 기재된 제약 조성물 또는 화합물은 조합하여 하나의 단위 투여 형태를 형성한다.

[0523] 따라서, 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)의 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 예방하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 대상체 및/또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성 (예를 들어, 이상 또는 원치 않는 활성, 예컨대 증가된 활성)을 억제하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 대상체 및/또는 생물학적 샘플에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 데 유용하다.

[0524] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 키트에 포함된 화합물 또는 제약 조성물의 사용에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 키트는 또한 규제 기관, 예컨대 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 요구되는 바와 같은 정보를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트에 포함된 정보는 처방 정보이다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)의 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 예방하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 대상체 및/또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가된 활성)을 조정 (예를 들어, 억제)하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 대상체 및/또는 생물학적 샘플에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 것을 제공한다. 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 제약 작용제를 개별 조성물로서 포함할 수 있다.

[0525] 치료 방법 및 용도

[0526] 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물을 사용하여 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가 또는 감소된 활성)을 조정 (예를 들어, 억제 또는 증가)하는 방법을 제공하며, 이는 임의로 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 투여될 수 있다. 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물을 사용하여 대상체 및/또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가 또는 감소된 활성)을 조정 (예를 들어, 억제 또는 증가)하는 방법을 제공하며, 이는 임의로 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 투여될 수 있다. 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 화합물을 사용하여 광범위한 질환, 예컨대 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 이상 활성 (예를 들어, 증가된 활성)과 연관된 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 예를 들어 증식성 질환, 염증성 질환 및/또는 자가면역 질환의

치료를 필요로 하는 대상체에서 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 임의로 투여될 수 있다. 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물을 사용하여 증식성 질환 (예를 들어, 암 (예를 들어, 암종, 육종); 폐암, 유방암, 간암, 췌장암, 위암, 난소암, 결장암, 결장직장암, 피부암, 식도암)), 염증성 질환 (예를 들어, 섬유증) 또는 자가면역 질환 (예를 들어, 경화증)을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공하며, 이는 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 임의로 투여될 수 있다. 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물을 사용하여 대상체 및/또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 방법을 제공하며, 이는 임의로 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0527] 본 개시내용은 또한 질환, 예컨대 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환, 예컨대 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한, 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 임의로 투여될 수 있는 화합물 (I-A), (I-B) 또는 (II)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 전구약물 또는 제약 조성물을 제공한다.

[0528] 본 개시내용은 또한 다양한 질환, 예컨대 증식성 질환, 염증성 질환 및 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 다양한 질환, 예컨대 증식성 질환, 염증성 질환 및 자가면역 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 임의로 투여될 수 있는, 화합물 (I-A), (I-B) 또는 (II)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 전구약물 또는 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0529] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물을 사용하여 대상체 및/또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직)에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 조정하는 방법을 제공하며, 이는 임의로 추가의 제약 작용제, 예를 들어 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조정제와 조합하여 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 세포에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 증가시키는 방법이 제공된다. 본원에 기재된 화합물은 전사 인자 억제 활성; TEAD를 억제하는 능력; 또 다른 전사 인자 (예를 들어, 상이한 TEAD)를 억제하지 않으면서 TEAD1을 억제하는 능력; 또 다른 전사 인자 (예를 들어, 상이한 TEAD)를 억제하지 않으면서 TEAD2를 억제하는 능력; 또 다른 전사 인자 (예를 들어, 상이한 TEAD)를 억제하지 않으면서 TEAD3을 억제하는 능력; 또 다른 전사 인자 (예를 들어, 상이한 TEAD)를 억제하지 않으면서 TEAD4를 억제하는 능력; 암의 치료에서의 치료 효과 및/또는 예방 효과; 증식성 질환, 염증성 질환 및/또는 자가면역 질환의 치료에서의 치료 효과 및/또는 예방 효과; 및/또는 기존 화학요법제, 또는 염증성 질환 및/또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 작용제보다 우수한 치료 프로파일 (예를 들어, 최적 안전성 및 치유 효과)을 나타낼 수 있다.

[0530] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직)에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90% 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직)에서의 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성은 본원에 기재된 방법에 의해 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90% 감소된다. 일부 실시양태에서, 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직)에서의 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성은 화합물에 의해 선택적으로 억제된다. 일부 실시양태에서, 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직)에서의 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성은 화합물에 의해 선택적으로 감소된다.

[0531] 어떠한 특정한 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 본원에 기재된 화합물은 억제되는 전사 인자에 결합할 수 있다 (예를 들어, 공유적으로 변형시킬 수 있다). 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사 인자에 결합할 수 있다 (예를 들어, 공유적으로 변형시킬 수 있다). 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사

인자의 시스템인 잔기에 공유 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 TEAD의 시스템인 잔기에 공유 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 TEAD1의 시스템인 잔기에 공유 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD1의 시스템인 359에 공유 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 TEAD2의 시스템인 잔기에 공유 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD2의 시스템인 380에 공유 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD1에 공유 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD2에 공유 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD3에 공유 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 TEAD4의 시스템인 잔기에 공유 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD4에 공유 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD 패밀리를 전사 인자의 YAP/TAZ 도메인에 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD1 (예를 들어, TEAD1의 C359)을 공유적으로 변형시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD2 (예를 들어, TEAD2의 C380)를 공유적으로 변형시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD1의 C359 (시스템인 359)를 공유적으로 변형시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD2의 C380 (시스템인 380)을 공유적으로 변형시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD3을 공유적으로 변형시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD4를 공유적으로 변형시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD1을 공유적으로 변형시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD2를 공유적으로 변형시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD3을 공유적으로 변형시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD4를 공유적으로 변형시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD1을 비-공유적으로 억제할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD2를 비-공유적으로 억제할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD3을 비-공유적으로 억제할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 TEAD4를 비-공유적으로 억제할 수 있다.

[0532] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 유효량 (예를 들어, 치료 유효량)의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)를 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 유효량 (예를 들어, 치료 유효량)의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 생물학적 샘플을 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)을 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0533] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0534] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 유효량 (예를 들어, 치료 유효량)의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 유효량 (예를 들어, 치료 유효량)의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 생물학적 샘플을 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 방법을 제공한다.

- [0535] 특정 실시양태에서, 치료되는 대상체는 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 집동물, 예컨대 개, 고양이, 소, 돼지, 말, 양, 또는 염소이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 반려 동물, 예컨대 개 또는 고양이이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 가축 동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 또는 염소이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 동물원 동물이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 연구 동물, 예컨대 설치류, 개 또는 비-인간 영장류이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 트랜스제닉 동물, 예컨대 트랜스제닉 마우스 또는 트랜스제닉 돼지이다.
- [0536] 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 생물학적 샘플은 유방 조직, 골수, 림프절, 림프 조직, 비장 또는 혈액이다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 생물학적 샘플은 중앙 또는 암성 조직이다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 생물학적 샘플은 혈청, 뇌척수액, 간질액, 점액, 눈물, 땀, 고름, 생검 조직 (예를 들어, 수술적 생검 또는 바늘 생검에 의해 수득된 것), 유두 흡인물, 유액, 질액, 타액, 스왑 (예컨대, 협측 스왑), 또는 생물학적 샘플로부터 유래된 생체분자를 함유하는 임의의 물질이다.
- [0537] 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포 또는 조직은 시험관내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포 또는 조직은 생체내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포 또는 조직은 생체외에 존재한다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포 또는 조직은 악성 세포 (예를 들어, 악성 혈액 세포)이다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포는 악성 조혈 줄기 세포 (예를 들어, 악성 골수 세포 또는 악성 림프성 세포)이다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포는 악성 림프구 (예를 들어, 악성 T-세포 또는 악성 B-세포)이다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포는 악성 백혈구이다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포는 악성 호중구, 악성 대식세포 또는 악성 형질 세포이다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포는 암종 세포이다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포는 유방 암종 세포이다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포는 육종 세포이다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물과 접촉되는 세포는 유방 조직으로부터의 육종 세포이다. 특정 실시양태에서, 생물학적 샘플은 암 (예를 들어, 육종, 폐암, 갑상선암, 유방암, 간암, 췌장암, 위암, 난소암, 결장암, 결장직장암, 피부암, 식도암; 암종)을 갖는 조직 또는 세포로부터의 것이다. 특정 실시양태에서, 생물학적 샘플은 염증성 질환 또는 자가면역 질환을 갖는 조직 또는 세포로부터의 것이다. 특정 실시양태에서, 생물학적 샘플은 암 (예를 들어, 육종, 폐암, 갑상선암, 유방암, 간암, 췌장암, 위암, 난소암, 결장암, 결장직장암, 피부암, 식도암; 암종), 염증성 질환 또는 자가면역 질환을 갖는 조직 또는 세포로부터의 것이다.
- [0538] 본원에 기재된 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)은 전사 인자, 예컨대 TEAD (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 증가된 활성과 연관될 수 있다. 본원에 기재된 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)은 전사 인자, 예컨대 TEAD (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 과다발현과 연관될 수 있다.
- [0539] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 과다발현과 연관될 수 있다. 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 이상 활성과 연관될 수 있다. 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 이상 활성은 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 상승된 및/또는 부적절하거나 바람직하지 않은 활성일 수 있다. 본원에 기재된 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 전구약물 및 조성물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제할 수 있고, 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)을 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있다. 본원에 기재된 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 전구약물 및 조성물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 활성을 억제할 수 있고, 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)을 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있다. 본원에 기재된 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 전구약물 및 조성물은 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 활성을 억제할 수 있고, 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)을 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있다.
- [0540] 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 모든 유형의 생물학적 샘플은 본 발명의 범주 내에 있는 것으

로 고려된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환)은 암이다. 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 모든 유형의 암은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 혈액 악성종양이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 혈액암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 혈액 악성종양이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 백혈병이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 만성 림프구성 백혈병 (CLL)이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 T-세포 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL)이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 만성 골수 백혈병 (CML)이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 급성 단핵구성 백혈병 (AMoL)이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 MYD88 L265P 체세포 돌연변이와 연관된 발덴스트롬 마크로글로불린혈증이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 골수이형성 증후군 (MDS)이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 암종이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 림프종이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 T-세포 림프종이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 버킷 림프종이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 다발성 골수종이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 흑색종이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 결장직장암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 결장암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 유방암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 재발성 유방암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 돌연변이체 유방암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 HER2+ 유방암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 HER2- 유방암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 삼중-음성 유방암 (TNBC)이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 골암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 골육종이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 유잉 육종이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 뇌암이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 신경모세포종이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 폐암이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 소세포 폐암 (SCLC)이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 비소세포 폐암 (NSCLC)이다. 특정 실시양태에서, 폐암은 중피종이다. 특정 실시양태에서, 암은 갑상선암이다. 특정 실시양태에서, 암은 육종이다. 특정 실시양태에서, 육종은 카포시 육종이다. 특정 실시양태에서, 암은 난관암이다. 특정 실시양태에서, 암은 암종이다. 특정 실시양태에서, 암종은 난관 암종이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 간암이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 전립선암이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 췌장암이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 위암이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 난소암이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 난소암이다. 일부 실시양태에서, 암은 피부암이다. 일부 실시양태에서, 암은 식도암이다. 특정 실시양태에서, 암은 히포 신호전달 경로의 유전자에서 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 암은 EGFR에서의 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 암은 MEK에서의 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 암은 EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암이다. 특정 실시양태에서, 암은 특정 항증식제에 대해 저항성이다 (예를 들어, EGFR 및/또는 MEK의 억제제에 대해 저항성인 암). 특정 실시양태에서, 암은 EGFR 및/또는 MEK의 억제제에 대해 내성이다. 특정 실시양태에서, 암은 티로신 키나제 억제제 (TKI)에 대해 저항성이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 양성 신생물이다. 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 모든 유형의 양성 신생물은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 혈관신생과 연관된다. 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 모든 유형의 혈관신생은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 특정 실시양태에서, 암은 육종, 폐암, 갑상선암, 유방암, 간암, 췌장암, 위암, 난소암, 결장암, 결장직장암, 피부암, 식도암; 암종이거나; 히포 신호전달 경로의 유전자에서 돌연변이를 갖거나 (예를 들어, EGFR에서 돌연변이를 가짐, 예컨대 EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암, 또는 MEK에서 돌연변이를 가짐), 특정 항증식제에 대해 저항성인 암 (예를 들어, EGFR 및/또는 MEK의 억제제에 대해 저항성인 암)이거나, 또는 티로신 키나제 억제제 (TKI)에 대해 저항성인 암이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제, 예를 들어 또 다른 전사 인자의 조절제 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)와 함께 본원에 기재된 화합물로 치료될 암은 히포 신호전달 경로의 유전자에서 돌연변이를 갖는 (예를 들어, EGFR에서 돌연변이를 갖는, 예컨대 EGFR-돌연변이체 비소세포 폐암, 또는 MEK에서 돌연변이를 갖는) 암이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제, 예를 들어 또 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조절제와 함께 본원에 기재된 화합물로 치료될 암은 특정 항증식제에 저항성인 암 (예를 들어, EGFR 및/또는 MEK의 억제제에 대해 저항성인 암)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제, 예를 들어 또 다른 전사 인자 (예를 들어, YAP, EGFR, MEK)의 조절제와 함께 본원에 기재된 화합물로 치료될 암은 티로신 키나제 억제제 (TKI)에 저항성인 암이다.

[0541] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 사용하여 치료 또는 예방할 염증성 질환은 섬유증 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증, 간 경변증, 낭성 섬유증, 전신 경화증, 진행성 신장 질환 또는 심혈관 섬유증)이다. 특정 실

시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 자가면역 질환은 경화증 (예를 들어, 전신 경화증 (경피증) 또는 다발성 경화증)이다. 특정 실시양태에서, 자가면역 질환은 근위축성 측삭 경화증이다.

[0542] 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포) 또는 대상체에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 전사 인자는 TEAD이다. 특정 실시양태에서, TEAD는 TEAD1이다. 특정 실시양태에서, TEAD는 TEAD2이다. 특정 실시양태에서, TEAD는 TEAD3이다. 특정 실시양태에서, TEAD는 TEAD4이다. 특정 실시양태에서, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 이상 활성이다. 특정 실시양태에서, 전사 인자의 활성은 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 증가된 활성이다. 특정 실시양태에서, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성의 억제는 비가역적이다. 다른 실시양태에서, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성의 억제는 가역적이다. 특정 실시양태에서, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 방법은 본원에 기재된 화합물을 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 부착시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 화합물을 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 부착시킴으로써 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)를 공유적으로 변형시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)를 공유적으로 억제하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)를 가역적으로 억제하는 것을 포함한다. 본 발명은 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포) 또는 대상체에서 세포 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포) 또는 대상체에서 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0543] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 그의 제약 조성물을 대상체에게 투여하거나 또는 생물학적 샘플과 접촉시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물을 대상체에게 투여하거나 또는 생물학적 샘플과 접촉시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 생물학적 샘플과 접촉된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 제약 작용제와 조합하여 투여된다. 추가의 제약 작용제는 항증식제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항암제이다. 추가의 제약 작용제는 또한 전사 인자 억제제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 전사 인자 억제제 (예를 들어, EGFR 및/또는 MEK의 억제제)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 EGFR의 억제제 및 MEK의 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD의 결합제 또는 억제제 (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD1의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD2의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD3의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD4의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD의 선택적 결합제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD1의 선택적 결합제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD2의 선택적 결합제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD3의 선택적 결합제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD4의 선택적 결합제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD1의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD2의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD3의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD4의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD1의 비-선택적 결합제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD2의 비-선택적 결합제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD3의 비-선택적 결합제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD4의 비-선택적 결합제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD의 비-선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD1의 비-선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD2의 비-선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD3의 비-선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 TEAD4의 비-선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 EGFR의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 MEK의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 EGFR 및/또

는 MEK의 비-선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항암제 (예를 들어, 화학요법제), 항염증제, 스테로이드, 면역억제제, 방사선 요법 또는 다른 작용제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항증식제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 키나제의 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 키나제의 비-선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 면역요법제 (예를 들어, PD1 억제제, PDL1 억제제)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 면역 체크포인트 억제제이다.

[0544]

일부 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 토포이소머라제 억제제, MCL1 억제제, BCL-2 억제제, BCL-xL 억제제, BRD4 억제제, BRCA1 억제제, BRCA2 억제제, HER1 억제제, HER2 억제제, CDK9 억제제, 주머니 히스톤 데메틸라제 억제제 또는 DNA 손상 유도제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 에토포시드, 오바토클락스, 나비토클락스, JQ1, 4-(((5'-클로로-2'-(((1R,4R)-4-(((R)-1-메톡시프로판-2-일)아미노)시클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르보닐트릴, JIB04 또는 시스플라틴이다. 예시적인 화학요법제는 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드, 에틸렌이민, 메틸멜라민, 알킬 술포네이트, 니트로수오우레아, 및 트리아젠; 항대사물, 예컨대 폴산 유사체, 피리미딘 유사체, 특히 플루오로우라실 및 시토신 아라비노시드, 및 퓨린 유사체; 천연 생성물, 예컨대 빈카 알칼로이드 예피-포도필로톡신, 항생제, 효소, 및 생물학적 반응 조절제; 및 기타 생성물, 예컨대 아비트렉세이트 (메토트렉세이트), 아브락산 (파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제), AC, AC-T, ADE, 아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드), 아드루실 (플루오로우라실), 아피니토르 (에베롤리무스), 아피니토르 디스퍼즈 (에베롤리무스), 알다라 (이미퀴모드), 알립타 (페메트렉세드 디소듐), 아레디아 (파미드로네이트 이나트륨), 아리미덱스 (아나스트로졸), 아로마신 (엑세메스탄), 아바스틴 (베바시주맵), 베케눔 (카르무스틴), BEP, 비크뉴 (카르무스틴), 블레녹산 (블레오마이신), CAF, 캄프토사르 (이리노테칸 히드로클로라이드), 카폭스, 카프렐사 (반데타닙), 카르보플라틴-탁솔, 카르무브리스 (카르무스틴), 카소텍스 (비칼루타미드), 세뉴 (로무스틴), 세루비딘 (다우노루비신 히드로클로라이드), 서바릭스 (재조합 HPV 2가 백신), 클라펜 (시클로포스파미드), CMF, 코메트릭 (카보잔티닙-s-말레이트), 코스메젠 (닥티노마이신), 시포스 (이포스파미드), 시람자 (라무시루맵), 시토사르-U (시타라빈), 시톡산 (시클로포스파미드), 다코젠 (데시타빈), 데가렐릭스, 독실 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 독소루비신 히드로클로라이드, DOX-SL (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), DTIC-DOME (다카르바진), 에푸텍스 (플루오로우라실), 엘렌스 (에피루비신 히드로클로라이드), 엘록사틴 (옥살리플라틴), 에르비투스 (세특시맵), 에리벳지 (비스모데깅), 에토포포스 (에토포시드 포스페이트), 에바셋 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 파레스톤 (토레미펜), 파슬로텍스 (폴베스트란트), FEC, 페마라 (레트로졸), 플루오로플렉스 (플루오로우라실), 폴렉스 (메토트렉세이트), 폴렉스 PFS (메토트렉세이트), 폴피리, 폴피리-베바시주맵, 폴피리-세특시맵, 폴피리녹스, 폴폭스, FU-LV, 가르다실 (재조합 인간 유두종바이러스 (HPV) 4가 백신), 겐시타빈-시스플라틴, 겐시타빈-옥살리플라틴, 겐자르 (겐시타빈 히드로클로라이드), 글리오트리프 (아파티닙 디말레이트), 글리백 (이마티닙 메실레이트), 글리아텔 (카르무스틴 이식물), 글리아텔 웨이퍼 (카르무스틴 이식물), 헤르셉틴 (트라스투주맵), 하이캄틴 (토포테칸 히드로클로라이드), 이팩스 (이포스파미드), 이포스파미드 (이포스파미드), 인리타 (악시티닙), 인트론 A (재조합 인터페론 알파-2b), 이레사 (게피티닙), 익셈프라 (익사베필론), 자카피 (록솔리티닙 포스페이트), 제브타나 (카바지탁셀), 카드실라 (아도-트라스투주맵 엠탄신), 키트루다 (렘브롤리주맵), 키프롤리스 (카르펠조밍), 리포독스 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 루프론 (류프롤리드 아세테이트), 루프론 데포 (류프롤리드 아세테이트), 루프론 데포-3 먼스 (류프롤리드 아세테이트), 루프론 데포-4 먼스 (류프롤리드 아세테이트), 루프론 데포-PED (류프롤리드 아세테이트), 메게이스 (메게스트롤 아세테이트), 메키니스트 (트라메티닙), 메타졸라스톤 (테모졸로미드), 메토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트), 맥세이트 (메토트렉세이트), 맥세이트-AQ (메토트렉세이트), 미톡산트론 히드로클로라이드, 미토지트렉스 (미토마이신 c), 모조빌 (플레릭사포르), 머스타르젠 (메클로레타민 히드로클로라이드), 뮤타마이신 (미토마이신 c), 밀로사르 (아자시티딘), 나벨빈 (비노렐빈 타르테이트), 네오사르 (시클로포스파미드), 넥사바르 (소라페닙 토실레이트), 놀바텍스 (타목시펜 시트레이트), 놀바텍스 (타목시펜 시트레이트), OFF, PAD, 파라플라트 (카르보플라틴), 파라플라틴 (카르보플라틴), PEG-인트론 (페그인터페론 알파-2b), 페메트렉세드 디소듐, 페르제타 (페르투주맵), 플라티놀 (시스플라틴), 플라티놀-AQ (시스플라틴), 포말리스트 (포말리도미드), 프레드니손, 프로류킨 (알데스류킨), 프롤리아 (데노수맵), 프로벤지 (시푸류셀-t), 레블리미드 (레날리도미드), 루비도마이신 (다우노루비신 히드로클로라이드), 스프리셀 (다사티닙), 스티바르가 (레고라페닙), 수텐트 (수니티닙 말레이트), 실라트론 (페그인터페론 알파-2b), 실란트 (실특시맵), 시노비르 (탈리도미드), TAC, 타핀라 (다브라페닙), 타라빈 PFS (시타라빈), 타르세바 (에클로티닙 히드로클로라이드), 타시그나 (닐로티닙), 탁솔 (파클리탁셀), 탁소테레 (도세탁셀), 테모다르 (테모졸로미드), 탈로미드 (탈리도미드), 토포사르 (에토포시드), 토리셀 (템시플리무스), TPF, 트리세녹스 (삼산화비소), 타이

커브 (라파티닙 디토실레이트), 벡티빅스 (파니투무맵), 베이프, 벨반 (빈블라스틴 술페이트), 벨케이드 (보르테조밍), 벨사르 (빈블라스틴 술페이트), 베페시드 (에토포시드), 비아두르 (류프롤리드 아세테이트), 비다자 (아자시티딘), 빈카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트), 보트리엔트 (과조파닙 히드로클로라이드), 웰코보린 (류코보린 칼슘), 잘코리 (크리조티닙), 젤로다 (카페시타빈), 젤록스, 엑스제바 (테노수맵), 엑소피고 (라툼 223 디클로라이드), 엑스탄디(엔잘루타미드), 예르보이 (이필리루맵), 잘트랩 (ziv-아플리베르셉트), 젤보라프 (베무라페닙), 졸라텍스 (고세렐린 아세테이트), 조메타 (졸레드론산), 지카디아 (세리티닙), 자이티가 (아비라테론 아세테이트), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트 (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (토복™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (바르가테프®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙 (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, 및/또는 XL228), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밍 (벨케이드)), mTOR 억제제 (예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD-001), 리다포롤리무스, AP23573 (아리아드), AZD8055 (아스트라제네카), BEZ235 (노파르티스), BGT226 (노파르티스), XL765 (사노피 아벤티스), PF-4691502 (화이자), GDC0980 (제넨테크), SF1126 (세마포어) 및 OSI-027 (OSI)), 오블리메르센, 겐시타빈, 카르미노마이신, 류코보린, 페메트렉세드, 시클로포스파미드, 다카르바진, 프로카르비진, 프레드니솔론, 텍사메타손, 캄파테신, 플리카마이신, 아스파라기나제, 아미노프테린, 메토프테린, 포르피로마이신, 멜팔란, 류로시딘, 류로신, 클로람부실, 트라벡테딘, 프로카르바진, 디스코데르몰리드, 카르미노마이신, 아미노프테린, 및 헥사메틸 멜라민이다. 예시적인 화학요법제는 또한 안트라시클린 항생제, 악티노마이신 D, 플리카마이신, 푸로마이신, 그라미시딘 D, 파클리탁셀, 콜키신, 시토칼라신 B, 에메틴, 메이탄신, 암사크린, 시스플라틴, 카르보플라틴, 미토마이신, 알트레타민, 시클로포스파미드, 로무스틴 및 카르무스틴을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 본원에 기재된 추가의 제약 작용제의 조합물을 추가로 포함한다.

[0545]

추가적 제약 작용제와 함께 사용되는 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물은 생물학적 샘플 또는 대상체에서 추가적 제약 작용제(들)에 의해 유도된 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 억제를 상승작용적으로 증대시킬 수 있다 (예를 들어, 억제 정도를 증가시킴). 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물과 추가적 제약 작용제의 사용은 추가적 제약 작용제 단독에 의해 유도된 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 억제 정도와 비교하여 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 억제 정도를 증가시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 또는 조성물 및 추가적 제약 작용제(들)의 조합은 본 발명의 화합물 또는 조성물 없이 추가적 제약 작용제(들)를 사용하는 치료에 저항성인 증식성 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0546]

일부 실시양태에서, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성은 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물에 의해 비-선택적으로 억제된다. 일부 실시양태에서, 억제되는 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성은 상이한 단백질 (예를 들어, 상이한 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4))의 활성과 비교하여 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물에 의해 선택적으로 억제된다. 특정 실시양태에서, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성은 상이한 단백질의 활성과 비교하여 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물에 의해 선택적으로 억제된다. 특정 실시양태에서, TEAD1의 활성은 또 다른 TEAD (예를 들어, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성과 비교하여 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물에 의해 선택적으로 억제된다. 특정 실시양태에서, TEAD2의 활성은 또 다른 TEAD (예를 들어, TEAD1, TEAD3, TEAD4)의 활성과 비교하여 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물에 의해 선택적으로 억제된다. 특정 실시양태에서, TEAD3의 활성은 또 다른 TEAD (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD4)의 활성과 비교하여 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물에 의해 선택적으로 억제된다. 특정 실시양태에서, TEAD4의 활성은 또 다른 TEAD (예를 들어, TEAD1, TEAD2, TEAD3)의 활성과 비교하여 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물에 의해 선택적으로 억제된다.

[0547]

상이한 단백질 (예를 들어, 상이한 전사 인자 (예를 들어, TEAD))에 비해 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하는 데 있어서 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물의 선택성은 상이한 단백질의 활성을 억제하는 데 있어서 화합물 또는 제약 조성물의 IC₅₀ 값을 전사 인자 (예를 들어, TEAD)의 활성을 억제하는 데 있어서 화합물 또는 제약 조성물의 IC₅₀ 값으로 나눈 비에 의해 측정될 수 있다. 상이한 단백질에 비해 단백질 전사 인자 (예를 들어, TEAD)에 대한 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물의 선택성은 또한 상이한 단백질 및 화합물 또는 제약 조성물의 부가물의 K_d 값을 전사 인자 (예를 들어, TEAD) 및 화합물 또는 제약 조성물의 부가물의 K_d 값으로 나눈 비에 의해 측정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 선택성은 적

어도 2배, 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 30배, 적어도 100배, 적어도 300배, 적어도 1,000배, 적어도 3,000배, 적어도 10,000배, 적어도 30,000배, 또는 적어도 100,000배이다. 특정 실시양태에서, 선택성은 100,000배 이하, 10,000배 이하, 1,000배 이하, 100배 이하, 10배 이하, 또는 2배 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들어, 적어도 2배 및 10,000배 이하)이 또한 본 개시내용의 범주 내에 있다.

[0548] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 질환, 예컨대 증식성 질환 (예를 들어, 암 (예를 들어, 암종, 육종); 폐암, 유방암, 간암, 췌장암, 위암, 난소암, 결장암, 결장직장암, 피부암, 식도암)), 염증성 질환 (예를 들어, 섬유증) 또는 자가면역 질환 (예를 들어, 경화증)의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환, 예컨대 증식성 질환 (예를 들어, 암 (예를 들어, 암종, 육종); 폐암, 유방암, 간암, 췌장암, 위암, 난소암, 결장암, 결장직장암, 피부암, 식도암)), 염증성 질환 (예를 들어, 섬유증) 또는 자가면역 질환 (예를 들어, 경화증)을 치료 및/또는 예방하고/거나, 대상체에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하고/거나, 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자) 및/또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)의 전사를 억제하는 데 유용하다.

[0549] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 키트에 포함된 화합물 또는 제약 조성물의 사용에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 키트는 또한 규제 기관, 예컨대 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 요구되는 바와 같은 정보를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트에 포함된 정보는 처방 정보이다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질환을 치료하고/거나, 질환, 예컨대 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환을 예방하고/거나, 대상체 및/또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 조직, 세포)에서 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)의 활성을 억제하고/거나, 유전자 (예를 들어, 전사 인자 (예를 들어, TEAD, 예컨대 TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)에 의해 제어 또는 조절되는 유전자)의 전사를 억제하는 것을 제공한다. 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 제약 작용제를 개별 조성물로서 포함할 수 있다.

[0550] <실시예>

[0551] 본 개시내용이 보다 충분히 이해될 수 있도록, 하기 실시예가 제시된다. 본 출원에 기재된 실시예는 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로든 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원에 제공된 화합물은 하기 일반적 방법 및 절차 또는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 용이하게 입수가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적인 또는 바람직한 공정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 언급되지 않는 한 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 통상의 최적화 절차에 의해 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

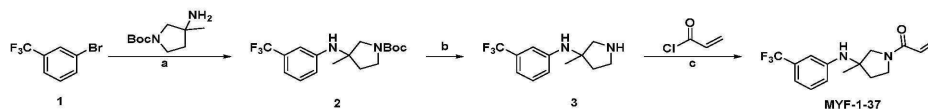
[0552] 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 합성 반응식 및 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[0553] 실시예 1. 예시적인 TEAD 억제제 화합물의 합성

[0554] 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물은 하기 합성 반응식을 고려하여, 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되는 합성 반응식 및 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0555] 달리 나타내지 않는 한, 시약 및 용매는 상업적 공급업체로부터 입수하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR 스펙트럼을 500 MHz (배리안 AS600) 상에서 기록하고, 화학적 이동을 테트라메틸실란 (TMS)으로부터 백만분율 (ppm, δ) 다운필드로 기록하였다. 커플링 상수 (J)는 Hz로 기록된다. 스핀 다중도는 s (단일선), br (넓은 단일선), d (이중선), t (삼중선), q (사중선) 및 m (다중선)으로 기재된다. 질량 스펙트럼은 워터스 마이크로메스 ZQ 기기 상에서 획득하였다. 정제용 HPLC는 워터스 선파이어 C18 칼럼 (19 mm x 50 mm, 5 μM) 상에서 0.05% 트리플루오로아세트산 (TFA)을 함유하는 물 중 15-95% 메탄올의 구배를 사용하여 22분에 걸쳐 (28분 실행 시간) 20 mL/분의 유량으로 수행하였다. 검정된 화합물의 순도는 모든 경우에 역상 HPLC 분석에 의해 결정 시에 95% 초과였다.

[0556] 반응식 1: MYF-1-37의 합성



[0557]

[0558] ^a시약 및 조건: (a) Pd(OAc)₂, XPhos, NaOtBu, 톨루엔, 100℃; (b) HCl/디옥산, MeOH; (c) DIEA, MeCN, 0℃

[0559] tert-부틸 3-메틸-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2)

[0560] 톨루엔 5 mL 중 1-브로모-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (223 mg, 1.0 mmol) 및 tert-부틸 3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 1.0 mmol)의 용액에 Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.1 mmol), XPhos (58 mg, 0.1 mmol) 및 NaOtBu (192 mg, 2 mmol)를 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 4:1)에 의해 정제하여 화합물 2 (240 mg, 70%)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 345 (M+ H)⁺.

[0561] 3-메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-아민 (3)

[0562] 메탄올 3 mL 중 tert-부틸 3-메틸-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (240 mg, 0.7 mmol)의 용액에 4 N HCl/디옥산 (1 mL) 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 생성물을 HCl 염으로서 수득하고, 이를 어떠한 정제도 없이 후속 단계에서 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z = 245 (M + H)⁺.

[0563] 1-(3-메틸-3-((3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (MYF-1-37)

[0564] 아세트니트릴 1 mL 중 3-메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-아민 (28 mg, 0.1 mmol) 및 DIEA (33 μL, 0.2 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드를 반응이 완결될 때까지 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1 N NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, 정제용 HPLC (MeOH/H₂O, 0-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (23.4 mg, 79%)을 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 299 (M + H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (ddd, J = 18.1, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.12 (ddd, J = 16.8, 6.6, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (ddd, J = 10.3, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 1.5H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.39 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 2.36 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 1H), 1.42 (s, 3H).

[0565] TEAD2에 대한 MYF-01-37 도킹

[0566] 글리드(Glide) 공유 도킹 프로그램 (버전 2019 릴리즈 1)을 사용하여 MYF-01-037-02를 TEAD2 결정 구조 (pdb코드: 5HGU)에 도킹하였다. Cys380은 마이클 부가 반응을 위한 반응성 잔기로서 규정되었다. 디폴트 파라미터 값을 도킹 계산에 사용하였다. 도킹 전에, 슈뢰딩거 스위트(Schrodinger suite) 소프트웨어에서 단백질 제조 프로토콜을 사용하여 단백질 구조를 프로세싱하고 에너지 최적화하였다.

[0567] MYF-01-37 경쟁 폴다운

[0568] MDA-MB-231 세포를 10, 25 및 50 μM MYF-01-37과 함께 6시간 동안 인큐베이션한 후, 세포를 용해시켰다. 용해물을 50 μM 비오틴화 MYF-01-37로 밤새 폴다운시키고, 폴다운된 TEAD의 양을 웨스턴 블롯팅에 의해 분석하였다.

[0569] 질량 분광측정법 분석

[0570] TEAD2 단백질을 DMSO 또는 20배 물 과량의 MYF-01-37과 함께 37℃에서 6시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 반응물을 시마즈 오토샘플러, 및 LTQ 이온 트랩 질량 분광계 (썬라이프 사이언티픽, 캘리포니아주 산호세)에 커플링된 LC (매사추세츠주 말보로)를 사용하여 LC-MS에 의해 분석하였다. 단백질을 자가-패킹된 칼럼 (0.5 mm I.D., 패킹된 5 cm 포로스(POROS) 50R2, 어플라이드 바이오시스템즈, 매사추세츠주 프레이밍햄) 상에 주입하고, 4분 동안 100% A (A=물 중 0.2 M 아세트산)로 탈염시키고, 구배 (1분 동안 0-100% B; A=물 중 0.2 M 아세트산, B=아세트니트릴 중 0.2 M 아세트산)로 용리시키고, 전기분무 이온화 (분무 전압=4.5 kV)에 의해 질량 분광계에 도입하였다. 질량 분광계는 전체 스캔 MS 데이터 (m/z 300-2000)를 획득하였다. 질량 스펙트럼을 매그트란

(MagTran) 버전 1.03b2 (문헌 [Zhang and Marshall, 1998])를 사용하여 디컨볼루션하였다.

[0571]

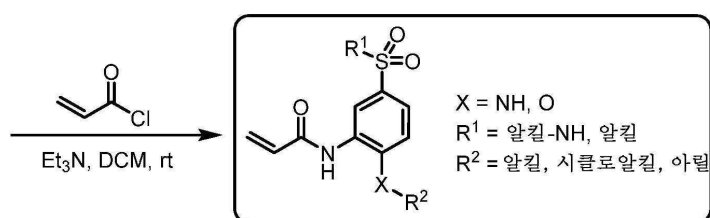
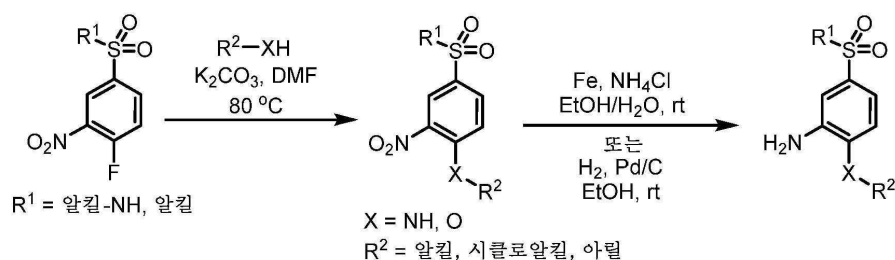
변형 부위를 확인하기 위해, 표지된 단백질을 100 mM 중탄산암모늄으로 1:1 희석하고, 10 mM DTT로 56℃에서 30 분 동안 환원시키고, 22.5 mM IAA로 실온에서 30분 동안 알킬화시킨 다음, 트립신으로 37℃에서 밤새 소화시켰다. 트립신 펩티드를 C18 (SOLA, 써모피셔 사이언티픽)에 의해 탈염시키고, 진공 원심분리에 의해 건조시키고, 5% MeCN, 0.1% 트리플루오로아세트산 중에서 재구성하고, timsTOF 프로 질량 분광계 (브루커, 매사추세츠주 빌러리카)에 인터페이스된 나노액티비 UPLC 시스템 (워터스 코포레이션, 매사추세츠주 밀포드)을 사용하여 나노 LC-이온 이동도 MS/MS에 의해 분석하였다. 펩티드를 자가-패킹된 예비-칼럼 (4 cm 포로스10R2, 어플라이드 바이오시스템즈) 상에 주입하고, 분석 칼럼 (30 μ m I.D. x 50 cm 모니터 C18, 오로캡, 일리노이주 네이퍼빌; 40 분 동안 10-60% B; A = 물 중 0.2 M 아세트산, B = 아세토니트릴 중 0.2 M 아세트산) 상에서 분해하고, 포획형 분무 이온 공급원 (분무 전압 = 2 kV)을 사용하여 전기분무 이온화에 의해 질량 분광계에 도입하였다. 질량 분광계는 m/z 100-1700의 질량 범위 및 0.6 내지 1.6의 1/k0에 걸쳐 이온 이동도 MS 스펙트럼을 수집한 다음, 20kV의 표적 강도 및 250의 역치로 10 사이클의 PASEF MS/MS를 수행하였다. 활성 배제는 0.4분의 방출 시간으로 가능하였다. 미가공 데이터를 tdf에서 mgf로의 변환기 (브루커)를 사용하여 .mgf로 변환시키고, 정방향 역 인간 refseq 데이터베이스 (NCBI)에 대해 마스코트 2.6.1을 사용하여 검색하였다. 검색 파라미터는 20 ppm의 전구체 질량 내성, 50 mmu의 생성물 이온 내성, 시스테인의 고정된 카르바미도메틸화, 및 메티오닌의 가변 산화뿐만 아니라 시스테인의 가변 MYF-1-37 변형을 명시하였다. 검색 결과를 다운로드하고, 멀티플라이어즈 소프트웨어 (문헌 [Alexander et al., 2017])를 사용하여 xls로 변환시키고, mz스튜디오(mzStudio) (문헌 [Ficarro et al., 2017])를 사용하여 펩티드 단편 이온을 할당하였다. 억제제 관련 단편 이온을 기재된 바와 같이 할당하였다 (문헌 [Ficarro et al., 2016]).

[0572]

화학식 (I-A)의 화합물은 하기에 나타난 합성 반응식 (반응식 1A) 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[0573]

반응식 1A. 화학식 (I-A)의 화합물의 제조

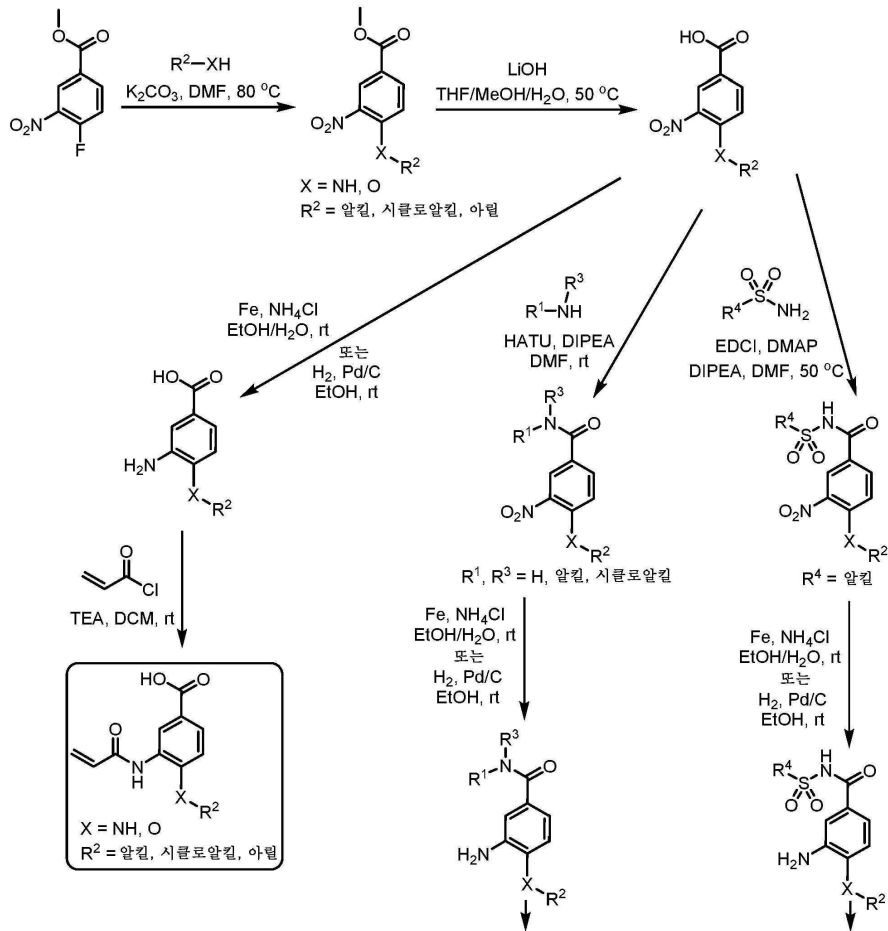


[0574]

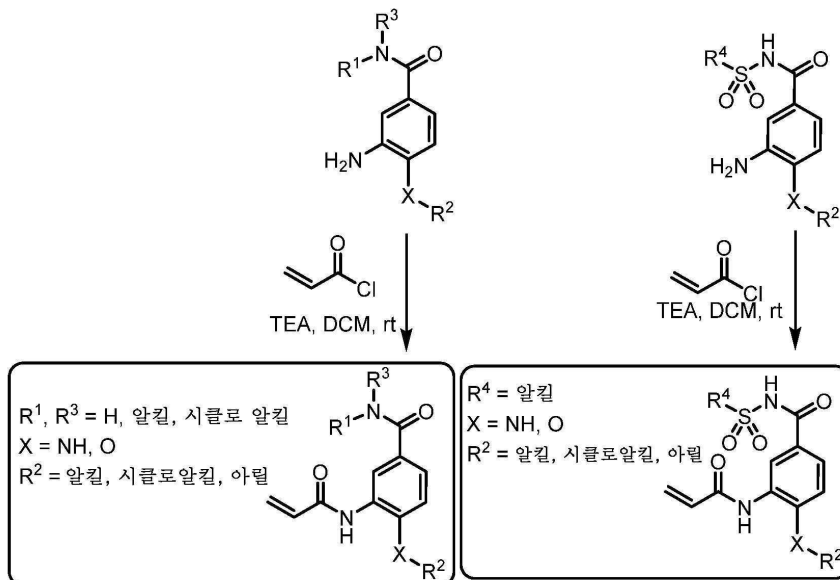
[0575]

화학식 (I-B)의 화합물은 하기에 나타난 합성 반응식 (반응식 2) 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[0576] 반응식 2. 화학식 (I-B)의 화합물의 제조



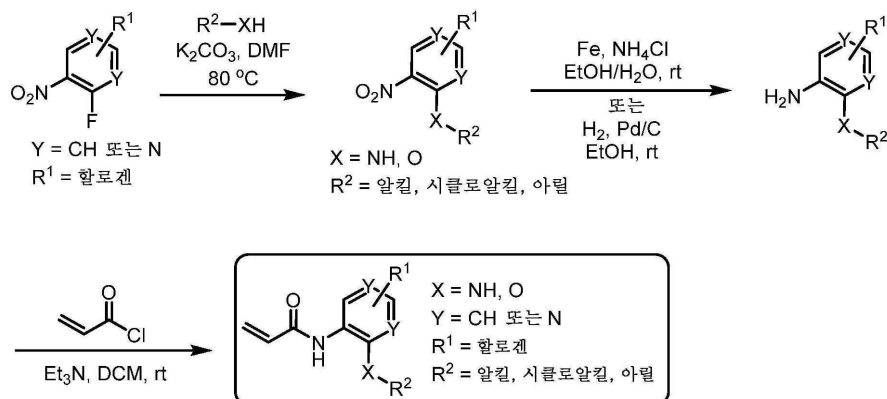
[0577]



[0578]

[0579] 화학식 (II)의 화합물은 하기에 나타난 합성 반응식 (반응식 3) 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되는 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

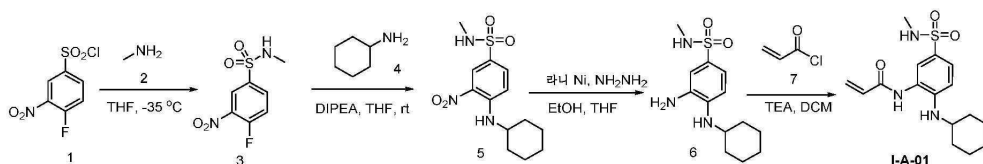
[0580] 반응식 3. 화학식 (II)의 화합물의 제조



[0581]

[0582] 예시적인 화합물의 합성

[0583] I-A-01



[0584]

[0585] 단계 1: 4-플루오로-N-메틸-3-니트로벤젠술폰아미드 (화합물 3)의 합성

[0586] THF (80 mL) 중 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-술폰일 클로라이드 (2 g, 8.4 mmol)의 혼합물에 Et₃N (5.08 g, 50.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 -35°C에서 10분 동안 교반한 다음, THF 중 메틸아민의 용액 (1 M, 10 mL, 10 mmol)을 적가하고, 혼합물을 -35°C에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (2 g)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 50% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (1.33 g, 수율 68.2%)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.47 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 8.18 (ddd, J = 8.7, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 2.48 (d, J = 4.9 Hz, 3H).

[0587] 단계 2: 4-(시클로헥실아미노)-N-메틸-3-니트로벤젠술폰아미드 (화합물 5)의 합성

[0588] THF (40 mL) 중 4-플루오로-N-메틸-3-니트로벤젠술폰아미드 (400 mg, 1.71 mmol)의 혼합물에 시클로헥실아민 (168.7 mg, 1.71 mmol) 및 DIPEA (655.5 mg, 5.12 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 3시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 = 20% v/v 중 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (510 mg, 수율 95.5%)를 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 314 [M+H]⁺.

[0589] 단계 3: 3-아미노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 6)의 합성

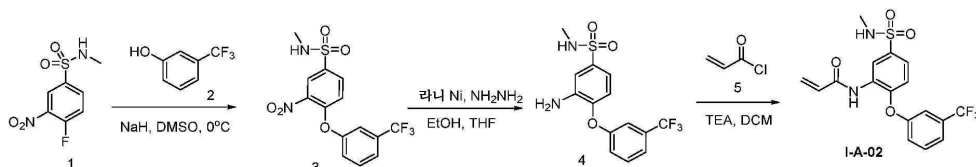
[0590] EtOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 4-(시클로헥실아미노)-N-메틸-3-니트로벤젠술폰아미드 (250 mg, 0.8 mmol) 및 라니 니켈 (40 mg, 0.1 mmol)의 혼합물에 N₂H₄·H₂O (100 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 40% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 6 (200 mg, 수율 88.5%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 284 [M+H]⁺.

[0591] 단계 4: N-(2-(시클로헥실아미노)-5-(N-메틸술폰아미도)페닐)아크릴아미드 (화합물 I-A-01)의 합성

[0592] DCM (15 mL) 중 3-아미노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술폰아미드 (150 mg, 0.51 mmol) 및 Et₃N (102 mg,

1.02 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (48 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 1 시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (MeCN/H₂O/TFA)에 의해 정제하여 목적 화합물 I-A-01 (92 mg, 수율 51.6%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 338.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.44-1.10 (m, 5H).

I-A-02



단계 1: N-메틸-3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤젠술폰아미드 (화합물 3)의 합성

DMSO (15 mL) 중 4-플루오로-N-메틸-3-니트로벤젠술폰아미드 (300 mg, 1.28 mmol)의 용액에 NaH (60%, 61.5 mg, 1.53 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 3-(트리플루오로메틸)페놀 (207 mg, 1.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 50% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (200 mg, 수율 41.4%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 377 [M+H]⁺.

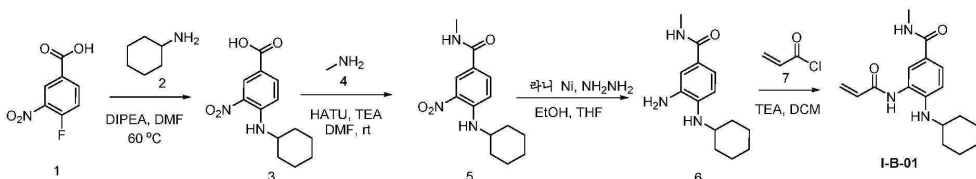
단계 2: 3-아미노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤젠술폰아미드 (화합물 4)의 합성

EtOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 N-메틸-3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤젠술폰아미드 (150 mg, 0.4 mmol) 및 라니 니켈 (16 mg, 0.04 mmol)의 혼합물에 N₂H₄·H₂O (20 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 4 (130 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 347 [M+H]⁺.

단계 3: N-(5-(N-메틸술폰파로일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)아크릴아미드 (화합물 I-A-02)의 합성

DCM (15 mL) 중 3-아미노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤젠술폰아미드 (100 mg, 0.29 mmol) 및 Et₃N (58 mg, 0.58 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (26 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (MeCN/H₂O/TFA)에 의해 정제하여 목적 화합물 I-A-02 (11 mg, 수율 9.6%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 401 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).

I-B-01



단계 1: 4-(시클로헥실아미노)-3-니트로벤조산 (화합물 3)의 합성

DMF (25 mL) 중 4-플루오로-3-니트로벤조산 (1 g, 5.4 mmol), 시클로헥산아민 (534 mg, 5.4 mmol) 및 DIPEA

(2.1 g, 16.2 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 케이크를 진공 하에 건조시켜 목적 화합물 3 (1 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 265 $[M+H]^+$.

[0605] 단계 2: 4-(시클로헥실아미노)-N-메틸-3-니트로벤즈아미드 (화합물 5)의 합성

[0606] DMF (20 mL) 중 4-(시클로헥실아미노)-3-니트로벤조산 (1.5 g, 4.4 mmol)의 용액에 THF (2.1 mL, 2 mol/L, 4.4 mmol) 중 메틸아민 용액을 첨가한 다음, HATU (2 g, 5.28 mmol) 및 Et_3N (885 mg, 8.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (300 mg, 수율 19.1%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 278 $[M+H]^+$.

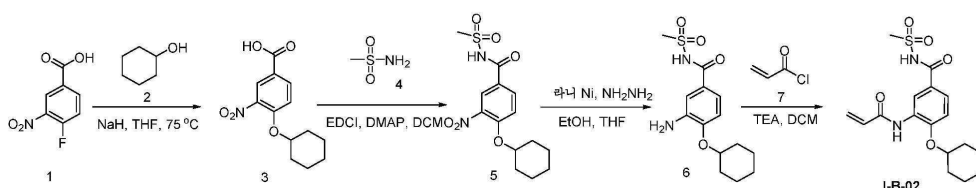
[0607] 단계 3: 3-아미노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 6)의 합성

[0608] EtOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 4-(시클로헥실아미노)-N-메틸-3-니트로벤즈아미드 (240 mg, 0.88 mmol) 및 라니 니켈 (32 mg, 0.08 mmol)의 혼합물에 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (200 mg, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 6 (100 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 248 $[M+H]^+$.

[0609] 단계 4: 3-아크릴아미도-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 I-B-01)의 합성

[0610] DCM (10 mL) 중 3-아미노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤즈아미드 (100 mg, 0.4 mmol) 및 Et_3N (80 mg, 0.8 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (36 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 정제용 HPLC (MeCN/ H_2O /TFA)에 의해 직접 정제하여 목적 화합물 I-B-01 (38 mg, 수율 31.4%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 302.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.45 (s, 1H), 8.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 2.72 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.79 - 1.51 (m, 3H), 1.43-1.11 (m, 5H).

[0611] I-B-02



[0612] 단계 1: 4-(시클로헥실옥시)-3-니트로벤조산 (화합물 3)의 합성

[0614] THF (50 mL) 중 시클로헥산올 (1.08 g, 10.8 mmol)의 용액에 NaH (60%, 520 mg, 13.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 4-플루오로-3-니트로벤조산 (2 g, 10.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 3 (2 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : MS 없음.

[0615] 단계 2: 4-(시클로헥실옥시)-N-(메틸술포닐)-3-니트로벤즈아미드 (화합물 5)의 합성

[0616] DCM (100 mL) 중 4-(시클로헥실옥시)-3-니트로벤조산 (2 g, 7.55 mmol)의 용액에 EDCI (2.15 g, 11.32 mmol) 및 DMAP (2.11 g, 17.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 메탄술포나미드 (1.06 g, 11.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (메탄올 중 메틸렌 클로라이드 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (1.22 g, 수율 47.2%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 343 $[M+H]^+$.

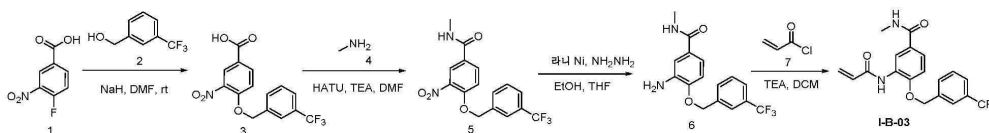
[0617] 단계 3: 3-아미노-4-(시클로헥실옥시)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드 (화합물 6)의 합성

[0618] EtOH (25 mL) 및 THF (25 mL) 중 4-(시클로헥실옥시)-N-(메틸술포닐)-3-니트로벤즈아미드 (500 mg, 1.4 mmol) 및 라니 니켈 (60 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (200 mg, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 6 (200 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 313 $[M+H]^+$.

[0619] 단계 4: 3-아크릴아미도-4-(시클로헥실옥시)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드 (화합물 I-B-02)의 합성

[0620] DCM (15 mL) 중 3-아미노-4-(시클로헥실옥시)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드 (150 mg, 0.45 mmol) 및 Et_3N (90 mg, 0.90 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (39 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 I-B-02 (25 mg, 수율 14.2%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 367 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 9.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 45.1, 8.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 16.5, 10.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (br, 1H), 2.94 (d, J = 26.6 Hz, 3H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 3H), 1.43 - 1.18 (m, 3H).

[0621] I-B-03



[0622]

[0623] 단계 1: 3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤조산 (화합물 3)의 합성

[0624] DMF (20 mL) 중 4-플루오로-3-니트로벤조산 (1 g, 5.4 mmol)의 용액에 NaH (60%, 260 mg, 6.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 N_2 분위기 하에 0.5시간 동안 교반한 다음, (3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (1.52 mg, 8.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 화합물 3 (600 mg, 수율 32.6%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 365 $[M+Na]^+$.

[0625] 단계 2: N-메틸-3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (화합물 5)의 합성

[0626] DMF (15 mL) 중 3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤조산 (500 mg, 1.45 mmol)의 용액에 THF 중 메틸아민 용액 (2 M, 0.7 mL, 1.4 mmol)을 첨가한 다음, HATU (668.5 mg, 1.75 mmol) 및 Et_3N (295 mg, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (500 mg, 수율 96.3%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 355 $[M+H]^+$.

[0627] 단계 3: 3-아미노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (화합물 6)의 합성

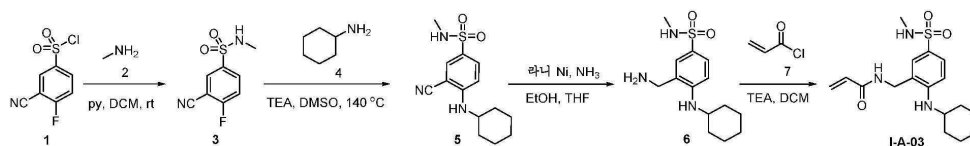
[0628] EtOH (15 mL) 및 THF (15 mL) 중 N-메틸-3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (500 mg, 1.4 mmol) 및 라니 니켈 (60 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (200 mg, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 6 (300 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 325 $[M+H]^+$.

[0629] 단계 4: 3-아크릴아미도-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (화합물 I-B-03)의 합성

[0630] DCM (15 mL) 중 3-아미노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (250 mg, 0.75 mmol) 및 Et_3N (155 mg, 1.50 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (70 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 정제용 HPLC에 의해 직접 정제하여 목적 화합물 I-B-03 (51 mg, 수율 17.5%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 379 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 9.60 (s, 1H), 8.46 -

8.28 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

[0631] I-A-03



[0632]

[0633] 단계 1: 3-시아노-4-플루오로-N-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 3)의 합성

[0634]

DCM (50 mL) 중 3-시아노-4-플루오로벤젠-1-술폰일 클로라이드 (2 g, 9.1 mmol)의 용액에 THF 중 메틸아민 용액 (2 M, 4.6 mL, 9.2 mmol) 및 피리딘 (1.43 g, 18.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (400 mg, 수율 20.5%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 215 [M+H]⁺.

[0635]

단계 2: 3-시아노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 5)의 합성

[0636]

DMSO (15 mL) 중 3-시아노-4-플루오로-N-메틸벤젠술폰아미드 (200 mg, 0.93 mmol)의 용액에 시클로헥실아민 (92 mg, 0.93 mmol) 및 Et₃N (284 mg, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 140 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기부를 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (200 mg, 수율 73.2%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 294 [M+H]⁺.

[0637]

단계 3: 3-(아미노메틸)-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 6)의 합성

[0638]

EtOH (8 mL) 및 THF (8 mL) 중 3-시아노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술폰아미드 (100 mg, 0.34 mmol), 라니 니켈 (14 mg, 0.04 mmol) 및 NH₃H₂O (진한, 8 mL)의 혼합물을 H₂ (1 atm) 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 6 (150 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 298 [M+H]⁺.

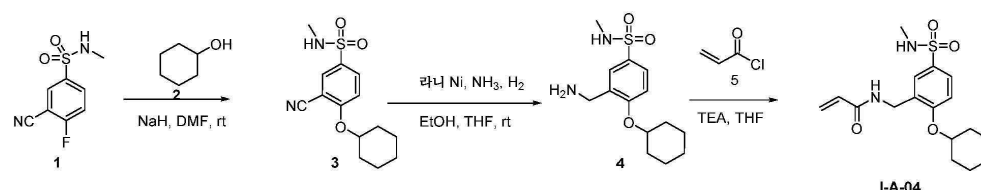
[0639]

단계 4: N-(2-(시클로헥실아미노)-5-(N-메틸술파오일)벤질)아크릴아미드 (화합물 I-A-03)의 합성

[0640]

THF (15 mL) 중 3-(아미노메틸)-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술폰아미드 (100 mg, 0.34 mmol) 및 Et₃N (68 mg, 0.68 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (30 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 I-A-03 (78 mg, 수율 66.1%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 352.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.68 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.1, 9.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 17.1, 2.5 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.40-1.11(m, 5H).

[0641] I-A-04



[0642]

[0643] 단계 1: 3-시아노-4-(시클로헥실옥시)-N-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 3)의 합성

[0644] DMF (10 mL) 중 3-시아노-4-플루오로-N-메틸벤젠술폰아미드 (93 mg, 0.93 mmol)의 용액에 NaH (60%, 44 mg, 1.12 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 시클로헥산을 (200 mg, 0.93 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 50% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (50 mg, 수율 18.2%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 295 [M+H]⁺.

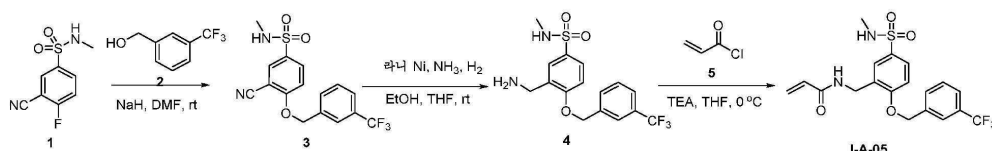
[0645] 단계 2: 3-(아미노메틸)-4-(시클로헥실옥시)-N-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 4)의 합성

[0646] EtOH (8 mL) 및 THF (8 mL) 중 3-시아노-4-(시클로헥실옥시)-N-메틸벤젠술폰아미드 (40 mg, 0.14 mmol), 라니 니켈 (7 mg, 0.02 mmol) 및 진한 NH₃H₂O (8 mL)의 혼합물을 H₂ (1 atm) 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 4 (50 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 299 [M+H]⁺.

[0647] 단계 3: N-(2-(시클로헥실옥시)-5-(N-메틸술파모일)벤질)아크릴아미드 (화합물 I-A-04)의 합성

[0648] THF (10 mL) 중 3-(아미노메틸)-4-(시클로헥실옥시)-N-메틸벤젠술폰아미드 (50 mg, 0.17 mmol) 및 Et₃N (34 mg, 0.34 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (15 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 I-A-04 (13 mg, 수율 47.2%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 353.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4, 1H), 7.30 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4, 1H), 6.33 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.60 - 1.28 (m, 6H).

[0649] I-A-05



[0650]

[0651] 단계 1: 3-시아노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤젠술폰아미드 (화합물 3)의 합성

[0652] DMF (15 mL) 중 (3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (250 mg, 1.16 mmol)의 용액에 NaH (56 mg, 1.40 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 3-시아노-4-플루오로-N-메틸벤젠술폰아미드 (204 mg, 1.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 = 50% v/v 중 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (150 mg, 수율 34.7%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 371 [M+H]⁺.

[0653] 단계 2: 3-(아미노메틸)-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤젠술폰아미드 (화합물 4)의 합성

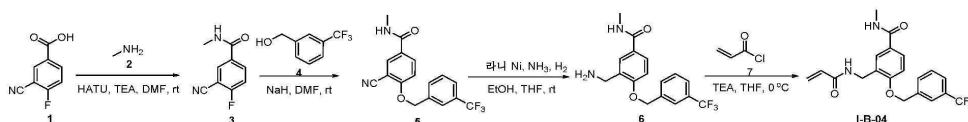
[0654] EtOH (8 mL) 및 THF (8 mL) 중 3-시아노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤젠술폰아미드 (100 mg, 0.28 mmol), 라니 니켈 (14 mg, 0.04 mmol) 및 진한 NH₃H₂O (8 mL)의 혼합물을 H₂ (1 atm) 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 4 (120 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 375 [M+H]⁺.

[0655] 단계 3: N-(5-(N-메틸술파모일)-2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤질)아크릴아미드 (화합물 I-A-05)의 합성

[0656] THF (10 mL) 중 3-(아미노메틸)-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤젠술폰아미드 (120 mg, 0.32 mmol)

및 Et₃N (64 mg, 0.64 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (30 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 I-A-05 (56 mg, 수율 49.1%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 429 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 5.0 Hz, 3H).

[0657] I-B-04



[0658] 단계 1: 3-시아노-4-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (화합물 3)의 합성

[0660] DMF (40 mL) 중 3-시아노-4-플루오로벤조산 (1000 mg, 6.0 mmol)의 용액에 THF 중 메틸아민 용액 (2 M, 4.5 mL, 9.0 mmol)을 첨가한 다음, HATU (2760 mg, 7.3 mmol) 및 Et₃N (1220 mg, 12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (400 mg, 수율 37.1%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 179 [M+H]⁺.

[0661] 단계 2: 3-시아노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (화합물 5)의 합성

[0662] DMF (15 mL) 중 (3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (385 mg, 2.19 mmol)의 용액에 NaH (60%, 105 mg, 2.63 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 3-시아노-4-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (390 mg, 2.19 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (200 mg, 수율 27.3%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 335 [M+H]⁺.

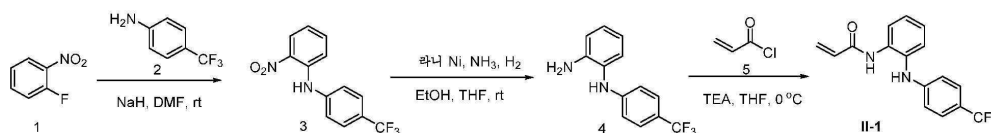
[0663] 단계 3: 3-(아미노메틸)-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (화합물 6)의 합성

[0664] EtOH (8 mL) 및 THF (8 mL) 중 3-시아노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (150 mg, 0.45 mmol), 라니 니켈 (18 mg, 0.05 mmol) 및 진한 NH₃H₂O (8 mL)의 혼합물을 H₂ (1 atm) 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 6 (200 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 339 [M+H]⁺.

[0665] 단계 4: 3-(아크릴아미도메틸)-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (화합물 I-B-04)의 합성

[0666] THF (10 mL) 중 3-(아미노메틸)-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (200 mg, 0.59 mmol) 및 Et₃N (119 mg, 1.18 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (53 mg, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 정제용 HPLC에 의해 직접 정제하여 목적 화합물 I-B-04 (20 mg, 수율 8.6%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 393.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.50 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.60 (m, 6H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 4.3 Hz, 3H).

[0667] II-1



[0668]

[0669] 단계 1: 2-니트로-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아닐린 (화합물 3)의 합성

[0670] DMF (15 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)아닐린 (1.25 g, 7.8 mmol)의 용액에 NaH (60%, 340 mg, 14.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 1-플루오로-2-니트로벤젠 (1 g, 7.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 50% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (500 mg, 수율 25.0%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 283 [M+H]⁺.

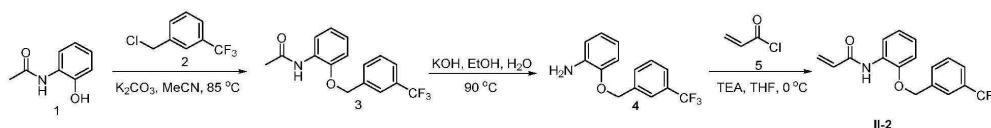
[0671] 단계 2: N1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)벤젠-1,2-디아민 (화합물 4)의 합성

[0672] EtOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 2-니트로-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아닐린 (450 mg, 1.6 mmol) 및 라니니켈 (65 mg, 0.16 mmol)의 혼합물에 N₂H₄·H₂O (200 mg, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 4 (400 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 253 [M+H]⁺.

[0673] 단계 3: N-(2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐)아크릴아미드 (화합물 II-1)의 합성

[0674] THF (20 mL) 중 N1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)벤젠-1,2-디아민 (350 mg, 1.39 mmol) 및 Et₃N (281 mg, 2.78 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (125 mg, 1.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 II-1 (188 mg, 수율 44.2%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 307.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dt, J = 15.1, 6.9 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.48 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.1 Hz, 1H).

[0675] II-2



[0676]

[0677] 단계 1: N-(2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세트아미드 (화합물 3)의 합성

[0678] MeCN (20 mL) 중 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (1.41 g, 7.28 mmol), N-(2-히드록시페닐)아세트아미드 (1 g, 6.62 mmol) 및 K₂CO₃ (2.74 g, 19.86 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 50% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (1.5 g, 수율 73.5%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 310 [M+H]⁺.

[0679] 단계 2: 2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)아닐린 (화합물 4)의 합성

[0680] EtOH (10 mL) 및 H₂O (10 mL) 중 N-(2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세트아미드 (500 mg, 4.62 mmol) 및 KOH (272 mg, 4.86 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물 4 (400 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 268 [M+H]⁺.

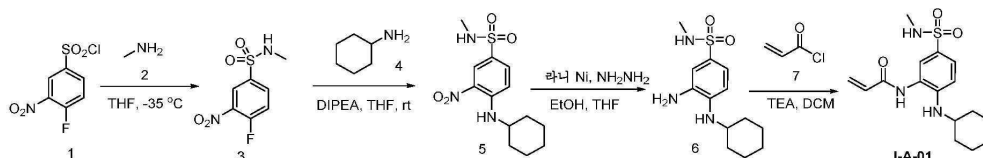
[0681] 단계 3: N-(2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아크릴아미드 (화합물 II-2)의 합성

[0682] THF (10 mL) 중 2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)아닐린 (50 mg, 0.19 mmol) 및 Et₃N (38 mg, 0.38 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (17 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 II-2 (95 mg, 수율 22.6%)를 고체로서 수득하였다.

였다. LC-MS (ESI) m/z : 322.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.47 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 7.21 – 7.07 (m, 2H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H).

[0683] 예시적인 화합물의 합성

[0684] I-A-01



[0685]

[0686] 단계 1: 4-플루오로-N-메틸-3-니트로벤젠술포나미드 (화합물 3)의 합성

[0687] THF (80 mL) 중 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (2 g, 8.4 mmol)의 혼합물에 Et_3N (5.08 g, 50.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 $-35^\circ C$ 에서 10분 동안 교반한 다음, THF 중 메틸아민의 용액 (1 M, 10 mL, 10 mmol)을 적가하고, 혼합물을 $-35^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (2 g)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 50% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (1.33 g, 수율 68.2%)을 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.47 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 8.18 (ddd, J = 8.7, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 2H), 2.48 (d, J = 4.9 Hz, 3H).

[0688] 단계 2: 4-(시클로헥실아미노)-N-메틸-3-니트로벤젠술포나미드 (화합물 5)의 합성

[0689] THF (40 mL) 중 4-플루오로-N-메틸-3-니트로벤젠술포나미드 (400 mg, 1.71 mmol)의 혼합물에 시클로헥실아민 (168.7 mg, 1.71 mmol) 및 DIPEA (655.5 mg, 5.12 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 실온에서 3시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 = 20% v/v 중 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (510 mg, 수율 95.5%)를 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 314 $[M+H]^+$.

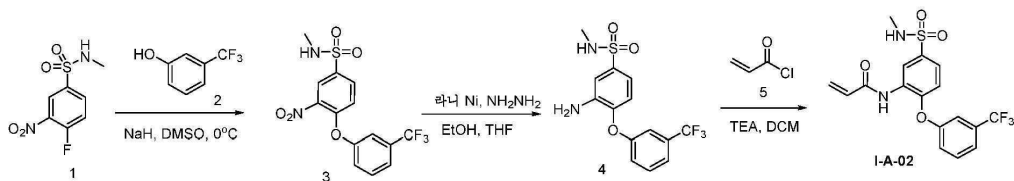
[0690] 단계 3: 3-아미노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술포나미드 (화합물 6)의 합성

[0691] EtOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 4-(시클로헥실아미노)-N-메틸-3-니트로벤젠술포나미드 (250 mg, 0.8 mmol) 및 라니 니켈 (40 mg, 0.1 mmol)의 혼합물에 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (100 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 40% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 6 (200 mg, 수율 88.5%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 284 $[M+H]^+$.

[0692] 단계 4: N-(2-(시클로헥실아미노)-5-(N-메틸술포모일)페닐)아크릴아미드 (화합물 I-A-01)의 합성

[0693] DCM (15 mL) 중 3-아미노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술포나미드 (150 mg, 0.51 mmol) 및 Et_3N (102 mg, 1.02 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (48 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 $0^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (MeCN/ H_2O /TFA)에 의해 정제하여 목적 화합물 I-A-01 (92 mg, 수율 51.6%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 338.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.44–1.10 (m, 5H).

[0694] I-A-02



[0695]

[0696] 단계 1: N-메틸-3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤젠술폰아미드 (화합물 3)의 합성

[0697] DMSO (15 mL) 중 4-플루오로-N-메틸-3-니트로벤젠술폰아미드 (300 mg, 1.28 mmol)의 용액에 NaH (60%, 61.5 mg, 1.53 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 3-(트리플루오로메틸)페놀 (207 mg, 1.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 50% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (200 mg, 수율 41.4%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 377 [M+H]⁺.

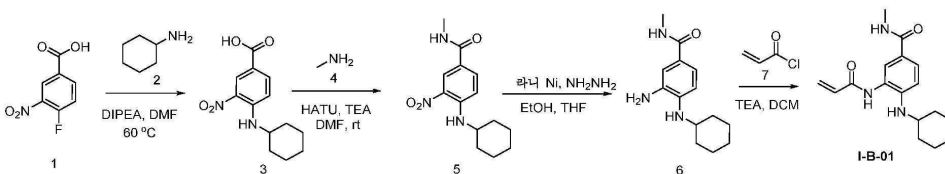
[0698] 단계 2: 3-아미노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤젠술폰아미드 (화합물 4)의 합성

[0699] EtOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 N-메틸-3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤젠술폰아미드 (150 mg, 0.4 mmol) 및 라니 니켈 (16 mg, 0.04 mmol)의 혼합물에 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (20 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 4 (130 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 347 [M+H]⁺.

[0700] 단계 3: N-(5-(N-메틸술포아미드)-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)아크릴아미드 (화합물 I-A-02)의 합성

[0701] DCM (15 mL) 중 3-아미노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤젠술폰아미드 (100 mg, 0.29 mmol) 및 Et_3N (58 mg, 0.58 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (26 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (MeCN/ H_2O /TFA)에 의해 정제하여 목적 화합물 I-A-02 (11 mg, 수율 9.6%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 401 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).

[0702] I-B-01



[0703]

[0704] 단계 1: 4-(시클로헥실아미노)-3-니트로벤조산 (화합물 3)의 합성

[0705] DMF (25 mL) 중 4-플루오로-3-니트로벤조산 (1 g, 5.4 mmol), 시클로헥산아민 (534 mg, 5.4 mmol) 및 DIPEA (2.1 g, 16.2 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 케이크를 진공 하에 건조시켜 목적 화합물 3 (1 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 265 [M+H]⁺.

[0706] 단계 2: 4-(시클로헥실아미노)-N-메틸-3-니트로벤즈아미드 (화합물 5)의 합성

[0707] DMF (20 mL) 중 4-(시클로헥실아미노)-3-니트로벤조산 (1.5 g, 4.4 mmol)의 용액에 THF (2.1 mL, 2 mol/L, 4.4 mmol) 중 메틸아민 용액을 첨가한 다음, HATU (2 g, 5.28 mmol) 및 Et_3N (885 mg, 8.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4

상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (300 mg, 수율 19.1%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 278 [M+H]⁺.

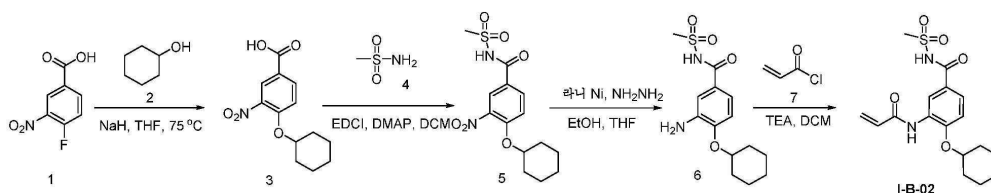
[0708] 단계 3: 3-아미노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 6)의 합성

[0709] EtOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 4-(시클로헥실아미노)-N-메틸-3-니트로벤즈아미드 (240 mg, 0.88 mmol) 및 라니 니켈 (32 mg, 0.08 mmol)의 혼합물에 N₂H₄ · H₂O (200 mg, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 6 (100 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 248 [M+H]⁺.

[0710] 단계 4: 3-아크릴아미도-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 I-B-01)의 합성

[0711] DCM (10 mL) 중 3-아미노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤즈아미드 (100 mg, 0.4 mmol) 및 Et₃N (80 mg, 0.8 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (36 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 다음, 정제용 HPLC (MeCN/H₂O/TFA)에 의해 직접 정제하여 목적 화합물 I-B-01 (38 mg, 수율 31.4%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 302.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.45 (s, 1H), 8.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 2.72 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.79 - 1.51 (m, 3H), 1.43-1.11 (m, 5H).

[0712] I-B-02



[0713]

[0714] 단계 1: 4-(시클로헥실옥시)-3-니트로벤조산 (화합물 3)의 합성

[0715] THF (50 mL) 중 시클로헥산을 (1.08 g, 10.8 mmol)의 용액에 NaH (60%, 520 mg, 13.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 4-플루오로-3-니트로벤조산 (2 g, 10.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 3 (2 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: MS 없음.

[0716] 단계 2: 4-(시클로헥실옥시)-N-(메틸술포닐)-3-니트로벤즈아미드 (화합물 5)의 합성

[0717] DCM (100 mL) 중 4-(시클로헥실옥시)-3-니트로벤조산 (2 g, 7.55 mmol)의 용액에 EDCI (2.15 g, 11.32 mmol) 및 DMAP (2.11 g, 17.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 메탄술포나미드 (1.06 g, 11.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (메탄올 중 메틸렌 클로라이드 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (1.22 g, 수율 47.2%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 343 [M+H]⁺.

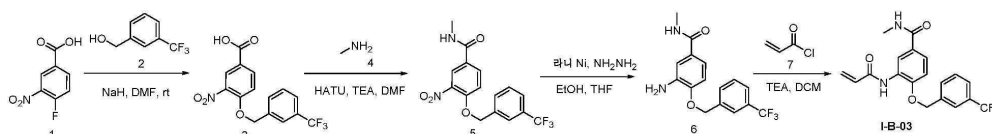
[0718] 단계 3: 3-아미노-4-(시클로헥실옥시)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드 (화합물 6)의 합성

[0719] EtOH (25 mL) 및 THF (25 mL) 중 4-(시클로헥실옥시)-N-(메틸술포닐)-3-니트로벤즈아미드 (500 mg, 1.4 mmol) 및 라니 니켈 (60 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 N₂H₄ · H₂O (200 mg, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 6 (200 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 313 [M+H]⁺.

[0720] 단계 4: 3-아크릴아미도-4-(시클로헥실옥시)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드 (화합물 I-B-02)의 합성

[0721] DCM (15 mL) 중 3-아미노-4-(시클로헥실옥시)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드 (150 mg, 0.45 mmol) 및 Et₃N (90 mg, 0.90 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (39 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 I-B-02 (25 mg, 수율 14.2%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 367 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 45.1, 8.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 16.5, 10.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (br, 1H), 2.94 (d, J = 26.6 Hz, 3H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 3H), 1.43 - 1.18 (m, 3H).

[0722] I-B-03



[0723]

[0724] 단계 1: 3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤조산 (화합물 3)의 합성

[0725] DMF (20 mL) 중 4-플루오로-3-니트로벤조산 (1 g, 5.4 mmol)의 용액에 NaH (60%, 260 mg, 6.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 N₂ 분위기 하에 0.5시간 동안 교반한 다음, (3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (1.52 mg, 8.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 화합물 3 (600 mg, 수율 32.6%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 365 [M+Na]⁺.

[0726] 단계 2: N-메틸-3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (화합물 5)의 합성

[0727] DMF (15 mL) 중 3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤조산 (500 mg, 1.45 mmol)의 용액에 THF 중 메틸아민 용액 (2 M, 0.7 mL, 1.4 mmol)을 첨가한 다음, HATU (668.5 mg, 1.75 mmol) 및 Et₃N (295 mg, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (500 mg, 수율 96.3%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 355 [M+H]⁺.

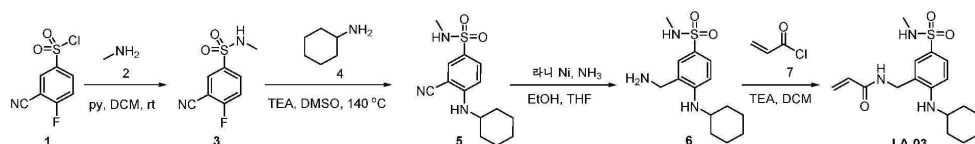
[0728] 단계 3: 3-아미노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (화합물 6)의 합성

[0729] EtOH (15 mL) 및 THF (15 mL) 중 N-메틸-3-니트로-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (500 mg, 1.4 mmol) 및 라니 니켈 (60 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 N₂H₄ · H₂O (200 mg, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 6 (300 mg, 조 물질)을 오일로 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 325 [M+H]⁺.

[0730] 단계 4: 3-아크릴아미도-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (화합물 I-B-03)의 합성

[0731] DCM (15 mL) 중 3-아미노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (250 mg, 0.75 mmol) 및 Et₃N (155 mg, 1.50 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (70 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 정제용 HPLC에 의해 직접 정제하여 목적 화합물 I-B-03 (51 mg, 수율 17.5%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 379 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.60 (s, 1H), 8.46 - 8.28 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

[0732] I-A-03



[0733]

[0734] 단계 1: 3-시아노-4-플루오로-N-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 3)의 합성

[0735]

DCM (50 mL) 중 3-시아노-4-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (2 g, 9.1 mmol)의 용액에 THF 중 메틸아민 용액 (2 M, 4.6 mL, 9.2 mmol) 및 피리딘 (1.43 g, 18.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (400 mg, 수율 20.5%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 215 [M+H]⁺.

[0736]

단계 2: 3-시아노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 5)의 합성

[0737]

DMSO (15 mL) 중 3-시아노-4-플루오로-N-메틸벤젠술폰아미드 (200 mg, 0.93 mmol)의 용액에 시클로헥실아민 (92 mg, 0.93 mmol) 및 Et₃N (284 mg, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 140°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기부를 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (200 mg, 수율 73.2%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 294 [M+H]⁺.

[0738]

단계 3: 3-(아미노메틸)-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 6)의 합성

[0739]

EtOH (8 mL) 및 THF (8 mL) 중 3-시아노-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술폰아미드 (100 mg, 0.34 mmol), 라니 니켈 (14 mg, 0.04 mmol) 및 NH₃H₂O (진한, 8 mL)의 혼합물을 H₂ (1 atm) 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 6 (150 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 298 [M+H]⁺.

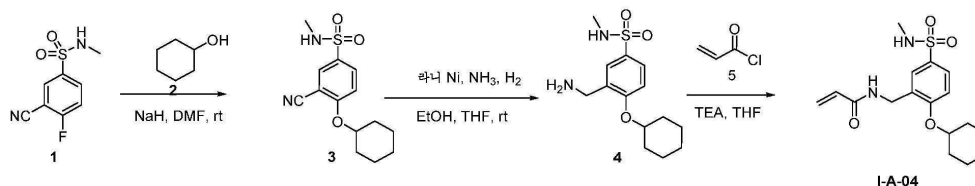
[0740]

단계 4: N-(2-(시클로헥실아미노)-5-(N-메틸술포아미드)벤질)아크릴아미드 (화합물 I-A-03)의 합성

[0741]

THF (15 mL) 중 3-(아미노메틸)-4-(시클로헥실아미노)-N-메틸벤젠술폰아미드 (100 mg, 0.34 mmol) 및 Et₃N (68 mg, 0.68 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (30 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 I-A-03 (78 mg, 수율 66.1%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 352.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.68 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.1, 9.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 17.1, 2.5 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.40-1.11(m, 5H).

[0742] I-A-04



[0743]

[0744] 단계 1: 3-시아노-4-(시클로헥실옥시)-N-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 3)의 합성

[0745]

DMF (10 mL) 중 3-시아노-4-플루오로-N-메틸벤젠술폰아미드 (93 mg, 0.93 mmol)의 용액에 NaH (60%, 44 mg, 1.12 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 시클로헥산올 (200 mg, 0.93

mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 50% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (50 mg, 수율 18.2%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

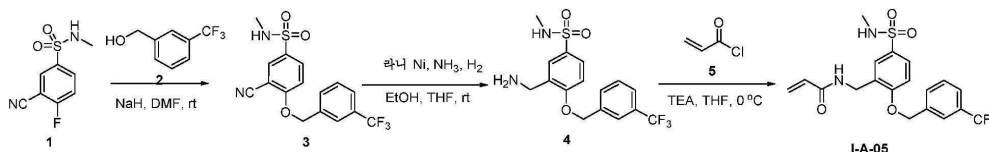
[0746] 단계 2: 3-(아미노메틸)-4-(시클로헥실옥시)-N-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 4)의 합성

[0747] EtOH (8 mL) 및 THF (8 mL) 중 3-시아노-4-(시클로헥실옥시)-N-메틸벤젠술폰아미드 (40 mg, 0.14 mmol), 라니 니켈 (7 mg, 0.02 mmol) 및 진한 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (8 mL)의 혼합물을 H_2 (1 atm) 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 4 (50 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0748] 단계 3: N-(2-(시클로헥실옥시)-5-(N-메틸술파모일)벤질)아크릴아미드 (화합물 I-A-04)의 합성

[0749] THF (10 mL) 중 3-(아미노메틸)-4-(시클로헥실옥시)-N-메틸벤젠술폰아미드 (50 mg, 0.17 mmol) 및 Et_3N (34 mg, 0.34 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (15 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 I-A-04 (13 mg, 수율 47.2%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 353.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4, 1H), 7.30 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4, 1H), 6.33 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.60 - 1.28 (m, 6H).

[0750] I-A-05



[0751]

[0752] 단계 1: 3-시아노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤젠술폰아미드 (화합물 3)의 합성

[0753] DMF (15 mL) 중 (3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (250 mg, 1.16 mmol)의 용액에 NaH (56 mg, 1.40 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 3-시아노-4-플루오로-N-메틸벤젠술폰아미드 (204 mg, 1.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 = 50% v/v 중 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (150 mg, 수율 34.7%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0754] 단계 2: 3-(아미노메틸)-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤젠술폰아미드 (화합물 4)의 합성

[0755] EtOH (8 mL) 및 THF (8 mL) 중 3-시아노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤젠술폰아미드 (100 mg, 0.28 mmol), 라니 니켈 (14 mg, 0.04 mmol) 및 진한 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (8 mL)의 혼합물을 H_2 (1 atm) 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 4 (120 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0756] 단계 3: N-(5-(N-메틸술파모일)-2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤질)아크릴아미드 (화합물 I-A-05)의 합성

[0757] THF (10 mL) 중 3-(아미노메틸)-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤젠술폰아미드 (120 mg, 0.32 mmol) 및 Et_3N (64 mg, 0.64 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (30 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 I-A-05 (56 mg, 수율 49.1%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.62 (t,

DMF (40 mL) 중 3-시아노-4-플루오로벤조산 (1000 mg, 6.0 mmol)의 용액에 THF 중 메틸아민 용액 (2 M, 4.5 mL, 9.0 mmol)을 첨가한 다음, HATU (2760 mg, 7.3 mmol) 및 Et₃N (1220 mg, 12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (400 mg, 수율 37.1%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 179 [M+H]⁺.

DMF (15 mL) 중 (3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (385 mg, 2.19 mmol)의 용액에 NaH (60%, 105 mg, 2.63 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 3-시아노-4-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (390 mg, 2.19 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 20% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 5 (200 mg, 수율 27.3%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 335 [M+H]⁺.

EtOH (8 mL) 및 THF (8 mL) 중 3-시아노-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (150 mg, 0.45 mmol), 라니 니켈 (18 mg, 0.05 mmol) 및 진한 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (8 mL)의 혼합물을 H_2 (1 atm) 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 6 (200 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

THF (10 mL) 중 3-(아미노메틸)-N-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)벤즈아미드 (200 mg, 0.59 mmol) 및 Et₃N (119 mg, 1.18 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (53 mg, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 정제용 HPLC에 의해 직접 정제하여 목적 화합물 I-B-04 (20 mg, 수율 8.6%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 393.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.50 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.60 (m, 6H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 4.3 Hz, 3H).

DMF (15 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)아닐린 (1.25 g, 7.8 mmol)의 용액에 NaH (60%, 340 mg, 14.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 1-플루오로-2-니트로벤젠 (1 g, 7.1 mmol)을 첨

가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 50% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (500 mg, 수율 25.0%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

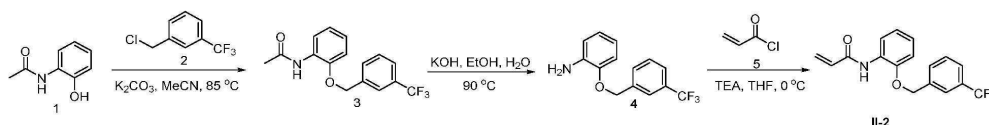
[0772] 단계 2: N1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)벤젠-1,2-디아민 (화합물 4)의 합성

[0773] EtOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 2-니트로-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아닐린 (450 mg, 1.6 mmol) 및 라니 니켈 (65 mg, 0.16 mmol)의 혼합물에 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (200 mg, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 4 (400 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0774] 단계 3: N-(2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐)아크릴아미드 (화합물 II-1)의 합성

[0775] THF (20 mL) 중 N1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)벤젠-1,2-디아민 (350 mg, 1.39 mmol) 및 Et_3N (281 mg, 2.78 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (125 mg, 1.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 II-1 (188 mg, 수율 44.2%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 307.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 9.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dt, J = 15.1, 6.9 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.48 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.1 Hz, 1H).

[0776] II-2



[0777]

[0778] 단계 1: N-(2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세트아미드 (화합물 3)의 합성

[0779] MeCN (20 mL) 중 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (1.41 g, 7.28 mmol), N-(2-히드록시페닐)아세트아미드 (1 g, 6.62 mmol) 및 K_2CO_3 (2.74 g, 19.86 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 85°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 50% v/v)에 의해 정제하여 목적 화합물 3 (1.5 g, 수율 73.5%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0780] 단계 2: 2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)아닐린 (화합물 4)의 합성

[0781] EtOH (10 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 N-(2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세트아미드 (500 mg, 4.62 mmol) 및 KOH (272 mg, 4.86 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물 4 (400 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0782] 단계 3: N-(2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아크릴아미드 (화합물 II-2)의 합성

[0783] THF (10 mL) 중 2-(3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)아닐린 (50 mg, 0.19 mmol) 및 Et_3N (38 mg, 0.38 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (17 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 II-2 (95 mg, 수율 22.6%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z : 322.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 9.47 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H),

5.32 (s, 2H).

- [0784] 실시예 2. 조합된 EGFR 및 MEK 억제제 TEAD의 억제, 종양 휴면 및 TEAD 억제와 함께 분석하는 검정
- [0785] 본 연구에서, 조합 EGFR/MEK 억제제에 불구하고 암 세포가 아포토시스를 회피하여 생존하는 메커니즘을 연구하였다.
- [0786] 조합된 EGFR 및 MEK 억제제는 안정하지만 가역적인 휴면 상태를 초래함.
- [0787] 시험관내 및 생체내 EGFR-돌연변이체 NSCLC 모델에서 조합 EGFR/MEK 억제제는 EGFR 억제 후 ERK1/2의 재활성화를 방지하고, 약물 저항성의 개시를 지연시킨다 (문헌 [Tricker et al., 2015]) (도 8a). PC-9 세포에서, 단일-작용제 오시메르티닙을 사용한 연속 약물 처리는 8주 내에 웰의 재-콜로니화를 유도한다 (도 1a). 그러나, 오시메르티닙 및 MEK 억제제 트라메티닙의 조합은 >15주의 처리 동안 임의의 측정가능한 재성장을 방지한다 (도 1a). 놀랍게도, 처리 15주 후에도 생존 세포가 여전히 거의 검출될 수 없었다 (도 1b). 살아있는 세포 영상화를 수주에 걸쳐 사용하였고, 아포토시스의 초기 과정에서 생존하는 오시메르티닙/트라메티닙 처리된 세포가 약물 처리 기간 전반에 걸쳐 대체로 비-증식성 또는 휴면 상태로 유지됨을 관찰하였다. 도 1c의 경우, PC-9 세포를 오시메르티닙 및 트라메티닙의 조합물로 25일 동안 처리한 후, 약물 휴약을 수행하였다. 세포를 인큐사이트 FLR 살아있는-세포 영상화 시스템을 사용하여 총 40일 동안 2시간마다 영상화하였다. 그러나, 약물 중단 후 수 일 내에 이들 세포는 웰을 이동, 증식 및 재-콜로니화하기 시작한다 (도 1c). 이러한 현상은 EGFR 돌연변이체 NSCLC 세포주에 걸쳐 일관되었다 (도 1c 및 도 8b). 이들 관찰은 조합 EGFR/MEK 억제제가 단일-작용제 EGFR 억제 후에 ERK 신호전달의 재활성화가 발생하는 세포를 제거하지만, 세포의 별개의 집단은 심지어 조합 EGFR/MEK 억제의 존재 하에서도 생존하면서 휴면 상태로 진입할 수 있음을 시사한다. 안정하지만 가역적인 비-증식성 상태와 일치하게, 처리 동안 휴면 세포에서 EGFR 및/또는 ERK 신호전달의 재-활성화의 증거는 없었고 (도 1d), 약물 휴약 후에 성장한 세포에서 EGFR 신호전달이 회복되었다 (도 1d). 이들 세포는 여전히 오시메르티닙/트라메티닙에 감수성이었고, 비처리된 세포와 형태학적으로 구별불가능하였으며 (도 8c), 이는 기존 내성 돌연변이를 갖는 서브클론이 선택되지 않았음을 시사한다 (문헌 [Hata et al., 2016]). 오시메르티닙/트라메티닙 후의 휴면 확립이 미리 결정된 과정인지 또는 확률적 과정인지 여부를 정식으로 다루기 위해, PC-9 세포를 ~500,000개 바코드의 복잡성을 갖는 EvoSeq 라이브러리 (문헌 [Feldman et al., 2019])를 사용하여 바코딩하고, 세포를 DMSO, 게피티닙, 오시메르티닙 및 오시메르티닙/트라메티닙으로 처리하고, 약물 처리 3주 후에 잔류 세포로부터의 DNA를 서열분석하고, 일부 변형 (방법 섹션에 기재됨)과 함께 기술된 바와 같은 발견 (문헌 [Bhang et al., 2015])을 분석하였다. 게피티닙 (데이터는 제시되지 않음) 및 오시메르티닙 (도 1e)으로 처리된 세포에서 큰 분율의 공유 바코드가 관찰되었으며, 이는 선행 연구 (문헌 [Hata et al., 2016])와 (게피티닙에 대해) 일치하는 기존 클론의 선택을 강하게 시사한다. 대조적으로, 오시메르티닙/트라메티닙-처리된 세포에서의 대부분의 바코드는 고유하다 (도 1e). 그러나, 오시메르티닙/트라메티닙 처리된 세포 내에 작은 분율의 공유 바코드가 또한 존재한다 (도 1f, 도 9a). 오시메르티닙 및 오시메르티닙/트라메티닙 세포 사이의 공유 바코드의 비교는 오시메르티닙 처리된 세포에서 확인된 바코드의 89%가 오시메르티닙/트라메티닙 처리된 세포에 존재하지 않음을 나타낸다 (도 9b). 이들 발견은 오시메르티닙에 대한 저항성은 기존 클론의 선택 과정을 통해 발생할 가능성이 있지만, 오시메르티닙/트라메티닙 후에 휴면에 진입하는 세포의 능력은 선택 과정으로부터의 일부 기여와 함께 확률적 과정에 의해 주로 구동된다는 것을 시사한다.
- [0788] EGFR/MEK 억제 후의 휴면 상태는 세포 노쇠와 특징을 공유함
- [0789] 휴면 상태를 특징화하기 위해, PC-9, HCC827 및 HCC4006 세포에서의 RNA-서열분석 (RNA-seq)을 DMSO 또는 오시메르티닙/트라메티닙으로 2주 동안 처리한 후에 수행하였다. 유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA)은, 염증 반응, 상피-중간엽 이행 (EMT) 및 단백질 분비에 수반되는 유전자 발현 서명은 상향-조절되었지만 세포 주기-연관 유전자 발현 서명은 강건하게 하향-조절되었음을 밝혀냈다 (도 1g). 이러한 발견은 휴면 세포의 확산되고 평탄화된 형태 (도 1b)와 함께 휴면 상태가 세포 노쇠와 유사할 수 있다는 가능성에 대한 고려를 촉발하였다. DMSO, 오시메르티닙 또는 오시메르티닙/트라메티닙-처리된 PC-9, HCC827 및 HCC4006 세포를 노쇠-연관된 β -갈락토시다제 활성 (SA- β -Gal)에 대해 염색하였고 (문헌 [Debacq-Chainiaux et al., 2009]), 모든 3종의 세포주에 대해, 조합 처리를 겪은 대부분의 세포가 SA- β -Gal에 대해 양성으로 염색되었음을 주목하였다 (도 1h-1i). 추가의 GSEA 분석은 또한 모든 3종의 세포주로부터 유래된 휴면 세포에서 노쇠-연관 유전자 발현 서명의 유의한 풍부화를 밝혀냈다 (문헌 [Fridman and Tainsky, 2008]) (도 1j, 도 10a). 중요하게는, 단일-작용제 오시메르티닙-처리된 세포는 트라메티닙 조합물로 처리된 것과 비교하여 유의하게 더 작은 비율이 SA- β -Gal 활성을 나타냈다 (도 1h-1i). 노쇠 세포는 또한 특징적으로 염증유발 인자 (노쇠-연관 분비 표현형, SASP)의 증가된 분비

를 나타낸다 (문헌 [Coppe et al., 2010]). PC-9, HCC827 및 HCC4006 세포로부터 유래된 휴면 세포로부터의 조건화 배지를 분석함으로써, 비처리 세포와 비교하여 우세한 SASP 인자 IL-6을 포함한 여러 시토카인 및 케모카인의 증가된 분비가 관찰되었다 (도 10b). 시토카인, 케모카인, IGFBP 및 MMP 패밀리에서의 여러 전형적인 SASP 인자 (문헌 [Coppe et al., 2008])의 발현이 또한 SASP를 추가로 연상시키는 휴면 세포에서 상향조절되었다 (도 10c).

[0790] 노쇠의 또 다른 특징은 독특한 H3K9Me³-양성 핵 병소 (노쇠-연관 이색성 병소, SAHF)의 출현을 포함한 광범위한 후성적 재형성이다 (문헌 [Narita et al., 2003]). 면역형광 (IF)을 사용하여 염색질 중 H3K9Me³ 분포의 패턴을 평가하였다. 오시메르티닙/트라메티닙으로의 10일 처리는 PC-9, HCC827 및 HCC4006 세포에서 반점, H3K9Me³-양성 핵 병소의 강건한 증가를 유발하였으며 (도 1k), 이는 휴면 세포에서의 노쇠-유사 후성적 재형성을 나타낸다. 노쇠의 확립은 또한 변함없이 p16^{INK4a}, p21^{Cip1} 및/또는 p27^{Kip}의 유도와 연관된다 (문헌 [Campisi and D'Adda Di Fagagna, 2007]). 일관된 p16^{INK4a} 또는 p21^{Cip1} 유도는 관찰되지 않았지만, 약물 중단 후 성장하는 세포에서 후속적으로 하향조절되는 p27^{Kip}의 강건한 유도는 도 10d에 나타난 바와 같았다.

[0791] EGFR/MEK 억제 후의 휴면 확립은 YAP/TEAD의 활성화에 결정적으로 의존성임

[0792] 데이터는 노쇠-유사 휴면 상태가 비-돌연변이 메카니즘에 의해 조절됨을 시사하였기 때문에, 휴면 세포에서의 후성적 변화를 조사하였다. 차세대 서열분석 (ATAC-seq)과 조합된 트랜스포사제-접근가능한 염색질에 대한 검정을 사용하여, 오시메르티닙/트라메티닙-유도된 휴면 세포 대 DMSO-처리된 대조군 세포 사이의 전반적 후성적 상태에서의 유의한 차이가 관찰되었다 (도 2a). 이러한 후성적 상태는 약물 휴약 시 다시 복귀되었으며, 이는 휴면 시에 획득된 변화가 가역적임을 입증한다 (도 2a). 단일-작용제 오시메르티닙 및 오시메르티닙/트라메티닙-유도된 휴면 세포 사이의 후성적 상태에서의 유의한 차이가 또한 관찰되었다 (도 2a). 모티프 분석을 수행하여 오시메르티닙/트라메티닙-유도된 휴면 세포에서 보다 높은 신호 (보다 접근가능한 염색질)를 갖는 ATAC-seq 피크와 연관된 전사 인자 결합 부위를 조사하였다 (도 2b). 흥미롭게도, 3개의 가장 유의하게 풍부한 모티프는 TEAD 패밀리 전사 인자에 대한 컨센서스 부위였으며 (도 2c), 이는 오시메르티닙/트라메티닙-유도된 후성적 상태가 증가된 TEAD 전사 인자 결합과 연관됨을 시사한다. TEAD 전사 인자는 히포 경로 이펙터 YAP에 대한 정규 파트너로서의 역할을 하며, 이는 EGFR-돌연변이체 NSCLC에서의 EGFR TKI에 대한 저항성을 포함한 여러 상황에서의 표적화 요법에 대한 저항성과 연관되었다 (문헌 [Chaib et al., 2017; Hsu et al., 2016]). 실제로, 이전에 공개된 YAP/TEAD 유전자 발현 서명의 유의한 풍부화가 휴면 PC-9, HCC4006 및 HCC827 세포 대 대조군 세포에서 관찰되었다 (문헌 [Zhang et al., 2009]) (도 2d). 게다가, TEAD 결합 모티프는 또한 오시메르티닙/트라메티닙, 및 오시메르티닙 처리 유도된 상태를 분리하는 가장 유의한 상위 히트로서 점수화되었다 (도 2e). 이들 발견에 따라, CTGF 및 ANKRD1 발현에 의해 측정된 바와 같이, 오시메르티닙-처리된 세포와 비교하여 오시메르티닙/트라메티닙-유도된 휴면 PC-9 세포에서 유의하게 더 높은 YAP/TEAD 활성이 관찰되었다 (도 2f). 일관되게, 오시메르티닙 단독 처리된 세포와 비교하여 오시메르티닙/트라메티닙-유도된 휴면 세포 내 CTGF TSS 상류의 추정 원위 인핸서 부위에서 증가된 염색질 접근성이 검출되었다 (도 11a). 종합하면, 이들 결과는 조합 EGFR/MEK 억제에 의해 유도된 휴면 세포가 증가된 YAP/TEAD 활성화에 의해 비처리 또는 오시메르티닙-처리 상태와 구별되는 가역적 후성적 상태 세트를 채택한다는 것을 입증한다.

[0793] 오시메르티닙/트라메티닙-유도된 휴면 상태의 확립을 위한 YAP 활성화의 중요성을 조사하기 위해, EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포주를 YAP 활성화의 간접적 억제제인 탄키라제 억제제 XAV939의 존재 또는 부재 하에 오시메르티닙/트라메티닙으로 3주 동안 처리하고 (문헌 [Wang et al., 2015]; 하기 참고문헌 참조), 약물 휴약 후 세포의 재성장을 방지하는 XAV939의 능력을 평가하였다. 놀랍게도, XAV939는 오시메르티닙/트라메티닙과 조합된 경우에 모든 세포주에서 재성장의 유의한 감소를 유발하였다 (도 2g). 이러한 감소는 휴면 세포의 수의 극적인 감소로 인한 것이었으며, 이는 약물 휴약 시점에 생존 세포를 직접 계수함으로써 입증되었다 (도 11b). 유사한 발견이 3종의 추가의 구조적으로 분기성인 탄키라제 억제제로 이루어졌다 (도 11b). EGFR TKI에 대한 추정 저항성 경로를 표적화하는 여러 억제제의 효과, 또는 PC-9 세포에서의 화학요법의 효과를 시험하였지만, 휴면 세포 집단의 확립에 대한 효과는 거의 내지 전혀 관찰되지 않았다 (도 11c-11d). 특히, 단일-작용제 오시메르티닙 및 XAV939의 조합은 시험된 모든 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포주에서 오시메르티닙/트라메티닙/XAV939 조합보다 유의하게 열등하였으며 (도 2g), 이는 오시메르티닙/트라메티닙-유도된 휴면 세포와 단일-작용제 오시메르티닙-처리된 세포 사이의 YAP/TEAD 활성화에서 나타난 차이가 YAP에 대한 상이한 정도의 의존성을 반영할 수 있음을 시사한다.

- [0794] 휴면 상태의 확립에서 YAP의 역할을 추가로 검증하기 위해, CRISPR/CAS9 시스템을 사용하여 환자-유래 세포주 DFCI243을 포함한 3종의 상이한 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포주에서 YAP1을 녹아웃시켰다 (도 2h). 두드러지게, YAP1 녹-아웃 (KO)은 오시메르티닙/트라메티닙 조합물로의 3-주 처리 후 약물 중단 후의 재성장의 결여에 의해 측정된 바와 같이, 모든 3종의 세포주에서 휴면 세포의 확립을 완전히 무효화하였다 (도 2i). 대조적으로, 오시메르티닙 단독 후, 재성장은 결국 3종의 YAP1 KO 세포주 중 2종에서 관찰되었다 (도 11e). 생체내 YAP1 KO의 영향을 평가하였다. PC-9, HCC4006 및 DFCI243 YAP1 KO 세포 또는 상응하는 대조군 세포로부터의 이종이식 종양을 보유하는 마우스의 조합 오시메르티닙/트라메티닙 처리는 전체 4-주 약물 처리 기간 동안 지속적인 반응을 유발하였다 (도 2j). 그러나, 대조군 종양은 생체내 휴면 세포 집단의 존재와 일치하게, 처리 중지 직후에 재성장하기 시작하였다. 대조적으로, YAP1 KO 종양은 모든 이종이식 모델에서 종양 재성장에 대한 증가된 감복기 및 재성장 시에 유의하게 더 작은 종양을 가졌으며 (도 2j), 이는 휴면 세포 집단의 감소와 일치한다. 종합하면, 이들 결과는 단일-작용제 EGFR 억제제가 아닌 EGFR/MEK 억제 후 약물 내성 상태의 확립이 YAP/TEAD 활성화에 결정적으로 의존성임을 입증한다.
- [0795] YAP 활성화는 조합 EGFR/MEK 억제 시 암 세포 생존율에 필요함
- [0796] 약물 처리 후 YAP/TEAD 활성화의 역학을 추가로 평가하기 위해, 형광 YAP/히포 경로 리포터를 PC-9 세포 (PC-9 YAP 리포터 세포) 내로 도입하고 (문헌 [Mohseni et al., 2014]), 인큐사이트 살아있는-세포 영상화를 사용하여 시간 경과에 따라 YAP 활성을 추적하였다. 오시메르티닙/트라메티닙 처리는 YAP 활성화의 강건한 증가를 유도하는 것으로 관찰되었으며, 이는 YAP가 약물 처리에 대한 반응으로서 활성화된다는 것을 나타낸다 (도 3a). 이러한 YAP 활성화의 처리-유도 증가는 XAV939의 첨가에 의해 완전히 차단되었다 (도 3a). 처리가 YAP의 증가를 유도한 것과 일치하게, 주요 YAP 상류 음성 조절제인 LATS1의 감소된 인산화, 및 YAP 시토졸 체류를 조절하는 YAP S127 인산화의 감소가 주목되었다 (도 12). 결과적으로, YAP 핵 국제화는 오시메르티닙/트라메티닙으로의 10-일 처리 후에 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서 유의하게 증가되었지만, 단일-작용제 오시메르티닙-처리 후에는 그렇지 않았으며 (도 3b), 이는 조합물-처리된 세포에서 관찰된 YAP 활성화의 보다 현저한 증가와 일치한다 (도 2f 및 도 3a).
- [0797] 처리에 반응한 YAP의 활성화는 YAP 활성화가 세포를 초기 아포토시스로부터 보호한다는 것을 시사하였다. 이러한 가능성을 평가하기 위해, 카스파제 3/7 활성화의 비-침습성 모니터링을 PC-9 YAP 리포터 세포에서 시간 경과에 따라 이용하였다. YAP 활성화의 증가는 아포토시스에 비례하여 발생하지만 (도 3c), 카스파제 3/7 활성화 및 YAP 활성화로부터의 형광 신호는 상이한 세포에서 발생하는 것으로 보였다 (도 3d). 실제로, 높은 YAP 활성을 갖는 세포 (YAP^{hi} 세포)가 유의하게 아포토시스를 겪을 가능성이 더 적은 것으로 나타났다 (도 3d; 80h에서 오즈비 0.26, 피쳐 정확 검정에 의해 $p < 0.0001$). 이들 관찰에 따라, 오시메르티닙/트라메티닙 단독 또는 오시메르티닙/XAV939와 비교하여 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포를 오시메르티닙/트라메티닙과 함께 XAV939로 처리한 경우에 아포토시스의 강건한 증가가 나타났다 (도 3e-3f). 유사하게, YAP1 녹-아웃 세포는 오시메르티닙/트라메티닙에 반응하여 고도로 증가되고 가속화된 아포토시스를 겪었다 (도 3g). 중요하게는, 이러한 과민성 표현형은 YAP1 KO 세포에서의 야생형 YAP1의 재발현에 의해 구출되었다 (도 3h).
- [0798] 오시메르티닙 및 트라메티닙의 조합은 단일-작용제 오시메르티닙보다 유의하게 더 높은 YAP 리포터 활성을 촉진하였으며 (도 3a), 이는 약물 내성 상태에서 관찰된 YAP/TEAD 활성화의 차이 (도 2e-2f)가 상이한 약물 처리에 대한 세포의 즉각적 반응을 반영함을 시사한다. 병용 MEK 억제의 주요 결과는 EGFR 억제 후의 ERK1/2 재-활성화의 억제이기 때문에, 결과는 ERK1/2 재-활성화 및 YAP 활성화가 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포가 단일 작용제 오시메르티닙 처리 후에 아포토시스를 회피하는 2가지 별개의 수단이라는 가설을 시사하며, 병용 MEK 억제에 의해 ERK1/2 재-활성화를 방지하는 경우 YAP를 활성화시키는 세포만이 생존한다. 이러한 가설을 지지하여, 단일-작용제 오시메르티닙- 및 오시메르티닙/트라메티닙-처리된 집단에서의 YAP^{hi} 세포의 비율을 PC-9 YAP 리포터 세포를 사용하여 정량화하였다. 10일 처리 후, 오시메르티닙-처리된 세포 집단은 YAP^{hi} 세포 (40%) 및 YAP 신호가 없는 세포 (60%) 둘 다를 함유한 반면에, 오시메르티닙/트라메티닙-처리된 집단에서는 YAP 활성화가 없는 세포가 대부분 고갈되었고, 생존 세포의 대부분 (>80%)은 YAP^{hi} 세포였다 (도 3i). 종합하면, 이들 관찰은 병용 EGFR 및 MEK 억제에 의한 EGFR- 및 그의 하류 신호전달의 만성 하향조절이 처리 시 높은 YAP 활성을 유도하는 세포를 선택하여, YAP의 동시 억제를 통해 이들 세포에서 아포토시스를 선택적으로 촉진하는 데 이용될 수 있는 취약성을 생성한다는 것을 입증한다 (도 3j).
- [0799] YAP-고, 노쇠-유사 휴면 상태는 또한 생체내에서 발생함

- [0800] 노쇠-유사 휴면 상태가 또한 생체내에서 발생하는지 여부를 결정하기 위해, 단일-세포 RNA-서열분석 (scRNA-seq)을 비히클, 오시메르티닙 또는 오시메르티닙/트라메티닙으로 처리된 PC-9 이종이식 종양으로부터 최소 잔류 질환 (MRD)에 도달할 때까지 (3주) 수행하였다 (도 4a-4b; 도 13a). 휴면 PC-9 세포로부터의 scRNA-서열분석을 또한 시험관내 오시메르티닙/트라메티닙 처리 3주 후에 수행하였다. 시험관내 및 생체내에서 오시메르티닙/트라메티닙 처리된 PC-9 세포에서 YAP, EMT 또는 노쇠 유전자 발현 서명에 대해 풍부화된 세포의 유의한 증가가 검출되었다 (도 4c). 면역조직화학 (IHC)을 사용한 동일한 PC-9 MRD 생체내 샘플로부터의 YAP 발현 및 세포하 국제화를 또한 분석하였다. scRNA-seq 연구와 일치하게, 조합-처리된 종양에서 보다 강한 핵 염색과 함께 MRD 종양에서의 YAP 핵 국제화의 증가가 검출되었다 (도 4d). MRD 종양을 오시메르티닙 처리 2주 후에 유전자 조작된 EGFR^{L858R/T790M} 마우스로부터 추가로 평가하였고, 유사하게 YAP 핵 국제화의 증가를 나타냈다 (도 4e 및 4f (문헌 [Zhou et al., 2009])). 이들 마우스는 무손상 면역계를 갖기 때문에, T-세포 침윤이 관찰되었다. CD4+ 및 CD8+ T-세포의 침윤의 증가가 관찰되었으며 (도 4g, 도 13b), 이는 MRD 종양이 면역 반응을 도출한다는 것을 시사하며, 이는 분비된 염증 인자의 증가의 발견 (도 9b-9c) 및 폐암 환자에서의 이전 연구 (문헌 [Thress et al., 2017])와 일치한다. 그러나, T-세포 반응에도 불구하고, 오시메르티닙- 또는 오시메르티닙/셀루메티닙 (오시메르티닙으로의 II상 연구 하의 임상 MEK 억제제; NCT03392246) 처리된 EGFR^{L858R/T790M} 마우스는 치료에 의해 치유될 수 없었으며 (도 13c), 이는 면역 반응이 YAP-고 잔류 세포를 근절하기에 불충분하다는 것을 시사한다. 유사하게, 진행성 EGFR 돌연변이체 폐암을 갖는 환자도 오시메르티닙으로 치유되지 않았다.
- [0801] 선행 연구로부터 WZ4002 (전임상 3rd 세대 EGFR 억제제)/트라메티닙 조합물에 대한 획득 저항성이 발생한 EGFR^{L858R/T790M} 마우스로부터의 종양을 추가로 연구하였다 (문헌 [Tricker et al., 2015]; 하기 참고문헌 참조). YAP가 EGFR 하류 신호전달의 부재 하에 암 세포의 생존율을 지속시킬 수 있다는 모델과 일치하게, 강건한 YAP 핵 염색 및 내성 종양 결절에서의 pERK 1/2 발현의 결여가 검출되었다 (도 4h). 단일-작용제 WZ4002-저항성 결절과 비교하여 WZ4002/트라메티닙-저항성 결절에서 핵 YAP-양성 세포의 유의하게 더 높은 비율이 관찰되었으며 (도 4h), 이는 시험관내 관찰과 일치한다 (도 2a-2j 및 도 3a-3j). 최종적으로, 지속적인 부분 반응을 갖는 오시메르티닙/셀루메티닙 (NCT03392246)으로 치료된 EGFR 돌연변이체 환자로부터의 YAP 핵 염색 및 pERK 1/2 발현을 분석하였다. 환자는 임상 MRD 상태에 있는 동안 치료 11개월 후에 수술을 받았다. 잔류 종양은 강한 YAP 염색 및 pERK 1/2 염색의 부재를 나타냈다 (도 4i).
- [0802] YAP는 아폽토시스촉진 단백질 BMF의 유도를 억제함으로써 아폽토시스의 회피를 매개함
- [0803] YAP가 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포를 아폽토시스로부터 보호하는 메커니즘이 규명되었다. YAP1 KO는 정규 EGFR 신호전달에, 또는 오시메르티닙 단독, 트라메티닙 단독 또는 조합물에 반응하여 EGFR 억제 후 아폽토시스의 공지된 매개자인 BIM 단백질의 유도에 어떠한 영향도 미치지 않았다 (문헌 [Costa et al., 2007; Cragg et al., 2007; Gong et al., 2007]) (도 5a). 이는 YAP가 EGFR 신호전달 및 BIM의 하류와 독립적으로 아폽토시스 과정에 영향을 미친다는 것을 시사한다. YAP는 BCL-XL을 포함한 항아폽토시스 단백질의 발현을 조절하는 것으로 밝혀졌고 (문헌 [Rosenbluh et al., 2012]), 이는 돌연변이체 RAS- 또는 BRAF-구동 암의 맥락에서 YAP의 보호 효과의 기저를 이루는 메커니즘인 것으로 제안되었다 (문헌 [Lin et al., 2015]). 그러나, 기준선에서 또는 오시메르티닙/트라메티닙 후에 대조군 세포와 비교하여 YAP1 KO 세포에서 항아폽토시스 단백질 BCL-XL, BCL2, BCL-w 또는 MCL-1의 수준의 유의한 변화는 관찰되지 않았다 (도 14a). 대조적으로, 오시메르티닙/트라메티닙에 반응하여 YAP1 KO 세포에서의 BAX 활성화 (도 14b), 시토크롬 c 방출 (도 14c) 및 카스파제 활성화 (도 3g)의 실질적인 증가가 관찰되었으며, 이는 YAP1 KO 세포에서 나타난 증가된 아폽토시스가 내인성 아폽토시스 경로에 의해 매개된다는 것을 시사한다.
- [0804] 잠재적 YAP 표적 유전자(들)를 확인하기 위해, 오시메르티닙/트라메티닙 처리의 존재 및 부재 하에 PC-9 및 HCC4006 YAP1 KO 또는 대조군 세포에 대해 RNA-서열분석을 수행하였다 (도 5b). 카스파제의 활성화를 통해 아폽토시스를 매개하는 유전자 (홀마크 아폽토시스 유전자 세트, 161개 유전자) (문헌 [Liberzon et al., 2015])에 초점을 맞추어, BMF는 약물 처리된 대조군 세포와 비교하여 약물 처리된 YAP1 KO 세포에서 상위 상향-조절된 유전자 중 하나로서 세포주 둘 다에서 확인되었다 (도 5c). BMF 유전자는 항아폽토시스 단백질을 격리할 수 있는 아폽토시스촉진 BH3-단독 단백질을 코딩하지만, 아폽토시스촉진 활성화제, 예컨대 BIM과는 달리, BAX 또는 BAK를 직접적으로 활성화시킬 수 없다 (문헌 [Bhola and Letai, 2016; Kuwana et al., 2005]). EGFR 억제 후에 발현이 유도되는 BIM과 함께 (도 4a), YAP1 KO 세포에서의 BMF 발현의 증가는 BAX의 증가된 활성화 및 이에 따른 증진된 아폽토시스로 이어질 것으로 예상될 것이며, 이는 모든 관찰과 일치한다 (도 3g 및 도 14b-14c). QPCR을 사용한 RNA-서열분석 결과를 확인하였다; XAV939 또는 YAP1 녹-아웃에 의한 YAP 억제는 시험관내 및 생

체내 3종의 상이한 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포주에서 오시메르티닙/트라메티닙에 반응하여 BMF 발현을 유의하게 증가시켰다 (도 5d). BMF에 대한 고-친화도 항체의 결여로 인해, CRISPR/CAS9 기술을 사용하여 HA-태그를 BMF 출발 코돈 바로 뒤의 내인성 PC-9 BMF 유전자좌에 도입하여, 내인성 프로모터 하에 N-말단 태그부착된 BMF 단백질을 생산하였다 (도 5e, 도 14a-14g). 이들 세포에서, YAP 억제 또는 YAP1 녹다운은 BMF 단백질 수준의 강건한 증가를 유도한 반면에, BIM 수준은 변화없이 유지되었다 (도 5f). 또한, TEAD-결합 결핍 S94A 돌연변이체가 아닌 야생형 YAP를 YAP1 KO 배경에 재도입하는 것이 BMF 발현의 증가를 완전히 무효화하였으며 (도 5g), 이는 BMF 수준이 오시메르티닙/트라메티닙 처리에 반응하여 TEAD를 통해 YAP에 의해 억제된다는 것을 추가로 입증한다. EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서 독시시클린-유도성 백터를 사용한 BMF의 이소성 과다발현 (도 14e)은 신속한 아포토시스를 유도하였고, 오시메르티닙/트라메티닙과의 공동-처리에 의해 추가로 증가되었으며 (도 14f), 이는 YAP 활성화 없이 BMF 단독의 유도가 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포를 아포토시스에 대해 감작화시키는 것에 충분함을 입증한다. 최종적으로, siRNA를 사용한 BMF 발현의 억제는 오시메르티닙/트라메티닙에 반응하여 YAP1 KO 세포에서 아포토시스를 유의하게 감소시켰으며 (도 5h 및 도 14g), 이는 BMF 발현의 유도가 YAP1 KO 세포에서의 증가된 아포토시스에 필요하다는 것을 입증한다. 이러한 데이터는 조합 EGFR/MEK 억제 시 아포토시스 촉진 단백질 BMF의 발현을 억제함으로써 YAP가 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서의 아포토시스의 회피를 용이하게 하고, 따라서 후속적으로 휴면 세포 집단을 확립하는 세포의 생존을 초래한다는 것을 입증한다 (도 5i).

[0805] YAP는 EMT 전사 인자 SLUG를 결속시킴으로써 BMF 유도를 억제함

[0806] 다음으로, YAP가 BMF의 발현을 억제하는 분자 메커니즘을 조사하였다. YAP가 대부분 전사 활성화와 연관되지만, 이는 또한 전사 인자 및 전사 조정제와 복합체화되어 전사 억제를 유도하고, 종종 TEAD와 복합체화되는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Beyer et al., 2013; Kim et al., 2015; Zaidi et al., 2004]). 따라서, YAP/TEAD 복합체는 전사 억제인자와 3차 복합체를 형성함으로써 BMF를 직접 억제하는 것으로 가정되었다.

[0807] 이러한 전사 억제인자에 대한 조사에서, EMT 유전자 발현 서명이 오시메르티닙/트라메티닙 처리에 의해 유도된 휴면 세포에서 고도로 풍부화되었음이 나타났다 (도 1g). 흥미롭게도, YAP는 EMT의 매개자인 것으로 보고되었고, SNAIL, SLUG 및 ZEB1을 포함한 여러 정규 EMT 전사 인자에 직접 결합한다 (문헌 [Lehmann et al., 2016; Tang et al., 2016]). 또한, EMT는 EGFR 돌연변이체 폐암을 포함한 약물 내성의 공지된 메커니즘이다 (문헌 [Byers et al., 2013; Sequist et al., 2011; Shibue and Weinberg, 2017; Zhang et al., 2012]). 이어서, EMT의 과정, 휴면 상태의 발생, 및 약물 처리 후 BMF의 억제를 통해 아포토시스의 회피를 매개하는 데 있어서의 YAP에 대한 요건이 실제로 모두 연관되었는지의 여부를 조사하였다. 24-시간 오시메르티닙/트라메티닙 처리 후의 PC-9 및 HCC4006 YAP1 KO 세포에서, 대조군 세포와 비교하여 EMT 서명이 음성적으로 풍부화되었고, 이는 YAP가 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서 EMT 프로그램을 촉발한다는 것을 시사한다 (도 6a). 여러 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포주의 qPCR 분석은 SLUG 단백질을 코딩하는 SNAIL2가 대부분의 세포주에서 우세하게 발현된 EMT 전사 인자임을 밝혀냈다 (도 6b). SLUG는 이러한 맥락에서 잠재적 YAP 상호작용 파트너로서 집중되었다. 공동-면역침전에 의해, 내인성 YAP, TEAD 및 SLUG 단백질은 오시메르티닙/트라메티닙으로의 48-시간 처리 시 PC-9 및 HCC4006 세포 둘 다에서 복합체를 형성하는 것으로 나타났다 (도 6c). PC-9 및 HCC4006 세포에서 siRNA에 의한 SNAIL2의 녹다운은 오시메르티닙/트라메티닙으로의 24-시간 처리 후 BMF 발현의 유의한 증가를 발생시켰으며, 이는 YAP1 녹다운 후 관찰된 것과 유사하였고 (도 6e), BMF 발현의 증가는 세포주 둘 다에서의 처리 시 아포토시스의 강건한 증가로 해석되었다 (도 6f). 이들 결과는 YAP/TEAD/SLUG 복합체의 구성원이 실제로 협력하여 BMF 발현을 억제하고, 따라서 오시메르티닙/트라메티닙 처리에 반응하여 아포토시스를 억제한다는 것을 시사한다. YAP/TEAD/SLUG 복합체가 BMF 유전자좌에 직접 결합하여 억제를 매개하는지 확인하기 위해, 염색질 면역침전을 수행한 후, 48시간 동안 DMSO 또는 오시메르티닙/트라메티닙으로 처리된 PC-9 세포에서 내인성 YAP, TEAD4 및 SLUG에 대한 항체를 사용하여 차세대 서열분석 (ChIP-seq)을 수행하였다. YAP 활성화의 처리-유도 증가 및 EMT 프로그램의 후속 활성화와 일치하게, 염색질에 대한 YAP 및 SLUG 결합의 강건한 증가가 오시메르티닙/트라메티닙 처리 48시간 후에 검출된 반면에, TEAD4 염색질 결합은 덜 영향을 받았다 (도 6g). 구체적으로, 처리 시 BMF 프로모터 영역에서 뿐만 아니라 근처의 H3K27Ac-양성 인핸서 영역에서 중첩 YAP, TEAD 및 SLUG 피크가 관찰되었으며 (도 6h), 이는 YAP/TEAD/SLUG 리프레서 복합체가 BMF 유전자좌에 직접 결합한다는 것을 입증한다. 종합하면, 이들 결과는 조합 EGFR/MEK 억제 시 BMF 발현의 유도를 직접 억제하는 TEAD 및 EMT 프로그램의 결속을 통한 아포토시스 촉진 신호전달의 YAP-매개 억제에 대한 메커니즘적 설명을 제공한다 (도 6i).

[0808] 조합 EGFR/MEK 억제에 대한 YAP 의존성을 표적화하기 위한 신규 공유 TEAD 억제제의 개발

[0809] YAP에 대한 오시메르티닙/트라메티닙-처리된 세포의 엄격한 의존성은 약물 개발을 위한 매력적인 표적을 제시한다. 반면에, 결과는 이러한 맥락에서 YAP 효과의 주요 매개자로서 TEAD를 지적하였고 (도 2c-2d 및 도 6h),

YAP 하류의 다른 이펙터 경로가 또한 오시메르티닙/트라메티닙-처리 후 아포토시스의 YAP-매개 회피에서 역할을 할 수 있는지 여부를 결정하기 위해 추가의 확인이 필요하였다. YAP 단백질은 여러 기능적 도메인을 가지며, 이들 중 다수는 단백질-단백질 상호작용을 매개한다 (문헌 [Piccolo et al., 2014]). 주요 기능적 도메인을 YAP에서 체계적으로 돌연변이시키고 (도 7a), 돌연변이체 중 어느 것이 PC-9 세포에서 오시메르티닙/트라메티닙 처리 후 YAP1-결핍에 의해 부여된 아포토시스 표현형을 구출할 수 있는지를 결정하였다. TEAD-결합 도메인에서의 돌연변이 (S94A) (문헌 [Zhao et al., 2008]) 또는 결실된 전사활성화 도메인 (TAdel; 도 7a)을 갖는 YAP1의 도입은 YAP1-결핍을 구출하는 최소의 능력을 가졌으며 (도 7b), 이는 아포토시스의 YAP-매개 회피가 TEAD뿐만 아니라 무손상 전사활성화 도메인에 절대적으로 의존한다는 것을 확증한다.

[0810] 전사 인자로서, TEAD는 약물불가능한 표적으로 간주되어 왔다. 그러나, 최근 연구는 TEAD의 번역후 팔미토일화를 위한 소수성 포켓 (문헌 [Chan et al., 2016; Noland et al., 2016]), 및 이 포켓에 결합하는 분자로서의 플루페남산 (문헌 [Pobbati et al., 2015])을 밝혀냈다. 플루페남산은 후속적으로 TEAD2와 공-결정화되었으며, 이는 그의 주요 결합 방식으로서 광범위한 소수성 상호작용을 나타낸다 (문헌 [Pobbati et al., 2015]). 이는 공유 위헤드로서 아크릴아미드를 통해 TEAD2 상의 보존된 시스테인 380과 반응하는 TEAD에 대한 공유 억제제의 합리적인 설계에 대한 구조적 기초를 제공하였다. 트리플루오로메틸화된 페닐 고리는 광범위한 소수성 상호작용을 형성하는 반면에, 시스테인 380에 근접한 플루페남산의 카르복실산은 아크릴아미드 위헤드에 의해 대체되어 시스테인과 반응할 수 있다. 따라서, MYF-01-37 (도 7c)은 TEAD에 대한 공유 결합제로서 광범위한 화학 최적화를 통해 개발되었고, TEAD2 단백질과 함께 인큐베이션 시 시스테인 380 (TEAD1에서 C359)을 표적화하였다 (도 15a-15c). 세포를 MYF-01-37로 전처리하면 비오틴-MYF-01-037 (도 15d)에 의한 전세포 용해물로부터의 직접적인 TEAD 풀-다운의 상실이 초래되었는데 (도 15e), 이는 MYF-01-037이 실제로 세포에서 TEAD 포켓을 점유하였다는 것을 나타낸다. TEAD의 이러한 표적 결속은 HEK 293T 세포에서 직접 YAP/TEAD 상호작용의 억제 (도 7d)뿐만 아니라 PC-9 세포에서 정규 YAP 표적 유전자 CTGF 발현의 감소 (도 7e)를 유발하였다. 이러한 감소는 TEAD에 대한 약물의 공유 결합을 파괴하는 TEAD1 C359S 돌연변이체의 과다발현에 의해 무효화되었지만, 야생형 TEAD1의 과다발현에 의해서는 그렇지 않았으며 (도 7e), 이는 YAP 활성의 관찰된 억제가 TEAD에 대한 화합물의 온-타겟 공유 결합에 기인한다는 것을 입증한다. 중요하게는, TEAD-비의존성 메커니즘을 통해 YAP 활성을 억제하는 XAV939 (문헌 [Wang et al., 2015])는 TEAD1 C359S 돌연변이체를 발현하는 세포에서도 CTGF 발현을 여전히 억제할 수 있었다 (도 7e). 단일 작용제로서, MYF-01-37 화합물은 여러 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포주의 세포 생존율에 대해 최소의 영향을 가졌으며 (도 15f), 이는 정상 상태에서의 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서의 YAP 활성의 결보기 분산성과 일치한다 (도 2i). 오시메르티닙/트라메티닙과 조합되는 경우, MYF-01-37은 PC-9 YAP 리포터 세포에서 오시메르티닙/트라메티닙 처리에 의해 유도된 증가된 YAP 활성을 완전히 억제하였고 (도 7f), BMF 발현의 강건한 증가로 이어졌고 (도 7g), 후속적으로 오시메르티닙/트라메티닙 단독과 비교하여 PC-9 및 HCC4006 세포에서 유의하게 증가된 아포토시스로 이어졌으며 (도 7h), 따라서 탄키라제 억제 또는 YAP1 KO의 효과를 표현모사하였다 (도 3a, 3e, 3g 및 5d). 중요하게는, 오시메르티닙/트라메티닙과 조합된 MYF-01-37로의 10-일 처리는 PC-9 및 HCC4006 세포에서 오시메르티닙/트라메티닙 단독과 비교하여 휴면 세포의 극적인 감소로 이어졌다 (도 7i).

[0811] 논의

[0812] 유전자형 지정 요법은 활성화된 종양유전자를 보유하는 많은 암에 대한 표준 관리이다 (문헌 [Blanke et al., 2008; Drilon et al., 2018; Peters et al., 2017]). 이러한 치료 접근법은 암의 많은 게놈 하위유형에 대해 암 관리를 변형시켰지만, 이들 요법은 치유적이라든가 드물다. 이러한 관찰에 대한 하나의 설명은 유전자형 지정 요법이 모든 종양 세포를 근절할 수 없다는 것이다. EGFR-돌연변이체 NSCLC에서, 완전한 반응은 EGFR TKI로의 치료 후 적은 소수 (<5%)의 환자에서만 관찰된다 (문헌 [Mok et al., 2017; Soria et al., 2018]). EGFR 돌연변이는 (종양의 모든 세포에서) 말단절단 돌연변이이기 때문에 (문헌 [Jamal-Hanjani et al., 2017]), 종양 세포의 일부가 초기 EGFR 억제제-유도된 아포토시스에서 생존하고, 후속적으로 약물 치료의 존재 하에 지속될 수 있는 이유는 명확하지 않다.

[0813] EGFR 억제제 치료 후 약물 내성 상태로서의 EMT의 발생은 모델 시스템 및 폐암 환자 둘 다에서 관찰되었다 (문헌 [Byers et al., 2013; Sequist et al., 2011; Zhang et al., 2012]). 또한, 히포 경로 이펙터 YAP의 과다활성화는 EGFR-돌연변이체 NSCLC에서의 EGFR TKI의 효능 (문헌 [Hsu et al., 2016; Ku et al., 2012])을 포함한 여러 상황에서 표적화된 치료의 효능을 약화시키는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Zanconato et al., 2016]). 그러나, 이들 관찰을 위한 기계론적 기초는 대부분 조사되지 않고 미지로 남아있다. 현재의 연구에서, 이러한 2가지 상이한 관찰에 대한 기계론적 연관이 제공되었고, 이는 EMT, SLUG, 및 YAP를 함께 매개하는 결정적인 전사

인자가 EGFR/MEK 처리 후에 BMF의 전사 억제를 유도하고, 따라서 초기 약물 유도 아폽토시스 효과를 제한하여 휴면 상태의 형성을 허용한다는 것을 나타냈다.

- [0814] EGFR-돌연변이체 NSCLC에서 EGFR TKI에 반응하는 아폽토시스는 내인성 아폽토시스 경로에 의해 실행되고, BIM의 상향-조절과 변함없이 연관된다 (문헌 [Costa et al., 2007; Cragg et al., 2007; Gong et al., 2007]). BIM 단백질 수준은 전사상 및 전사후 둘 다에서 MAPK 경로에 의해 억제되고 (문헌 [Ley et al., 2005]), 따라서 ERK1/2 억제로부터 EGFR 억제를 단절시키는 메카니즘은 BIM의 EGFR 억제제-매개 상향조절을 차단하여 세포 생존을 촉진할 것으로 예상될 것이다 (문헌 [Ercan et al., 2012; Tricker et al., 2015]). 오시메르티닙은 또한 YAP를 활성화시킴으로써 완전히 상이한 메카니즘을 통해 약물-유도된 세포 생존을 가능하게 할 수 있다 (도 3a, 3i, 3j, 및 4f). 따라서, 단일-작용제 EGFR TKI 처리는 ERK1/2-재활성화 및 YAP 활성화 둘 다를 유도할 수 있는 반면에, 조합 EGFR/MEK 억제 시 YAP의 활성화는 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서 우세한 생존 메카니즘이 된다 (도 3a, 3i, 3j, 4f, 4h, 및 4i). 이들 결과는 YAP가 EGFR- 및 그의 하류 신호전달의 만성 부재 하에 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포의 생존율을 유지할 수 있음을 시사한다. 흥미롭게도, MAPK-의존성 암에서 우성 종양유전자의 상실을 보상하는 YAP의 능력은 돌연변이체 KRAS-유도된 NSCLC 및 췌장관 선암종의 맥락에서 이전에 나타난 바 있다 (문헌 [Kapoor et al., 2014; Shao et al., 2014]). 이들 연구에서, YAP1 과다발현 (문헌 [Shao et al., 2014]) 또는 YAP1 증폭 (문헌 [Kapoor et al., 2014])은 MAPK 경로-비의존성 메카니즘에서 KRAS의 상실을 구출할 수 있었다.
- [0815] TEAD 및 EMT 전사 인자 SLUG와 리프레서 복합체를 형성하여 YAP 및 EMT의 활성화를 처리-유도 휴면 상태의 발생과 직접 연결함으로써, YAP가 BMF의 직접 전사 억제를 통해 그의 보호 기능을 발휘하는 신규 메카니즘이 밝혀졌다. YAP 및 그의 과다발현 TAZ의 과다발현은 TEAD-의존성 방식으로 EMT를 유도하는 것으로 나타났다 (문헌 [Lei et al., 2008; Zhang et al., 2009; Zhao et al., 2008]). 노쇠-유사 휴면 세포는 높은 YAP/TEAD 활성을 나타냈고, 시험관내 및 생체내에서 풍부화된 EMT 유전자 발현 서명을 입증하였으며, 이는 이들 세포가 EMT를 겪었음을 나타낸다 (도 1g 및 4c). 또한, EMT 서명의 풍부화는 EGFR/MEK 억제 시 YAP1 KO 세포에서 감소되었으며, 이는 YAP1의 상실 시 결핍된 EMT 반응을 시사한다 (도 6a). YAP 활성화가 EGFR 하류 신호전달을 재활성화시킬 수 없는 세포에서의 특이적 적응 메카니즘인 것으로 보인다는 것을 고려하면, BMF를 억제하는 YAP/TEAD/SLUG 상호작용은 EGFR 신호전달의 만성 부재 하에 세포 상태의 YAP-지정 전반적 변화를 겪은 즉각적 반응 보호 세포일 수 있다. 유사하게, 문헌 [Shao et al.]은 또한 KRAS 상실의 YAP-매개 우회가 중간엽 상태의 획득과 연관된다는 것이 밝혀졌으며, 이는 YAP가 또한 다른 암 상황에서 종양유전자 신호전달의 상실에 적응하는 메카니즘으로서 EMT 프로그램을 구동할 수 있다는 것을 시사한다 (문헌 [Shao et al., 2014]). YAP/TEAD/SLUG 이외에도, 오시메르티닙/트라메티닙으로 처리된 EGFR 돌연변이체 암 세포의 장기 생존에 다른 인자가 수반되는 것이 또한 가능하다.
- [0816] 상기 발견은 또한 EGFR-돌연변이체 NSCLC에서의 아폽토시스의 조절에서 BMF의 이전에 인지되지 않은 역할을 강조한다. BMF 발현은 또한 MAPK 경로에 의해 억제되는 것으로 나타났으며 (문헌 [Shao and Aplin, 2010, 2012]), 이는 또한 YAP-능숙 세포에서 EGFR/MEK 억제 후의 BMF 상향조절과 일치한다 (도 4d). BMF 단독의 독시시클린-유도된 과다발현이 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서 신속한 아폽토시스를 유도하는 데 충분하였음이 추가로 나타났다 (도 14f). 과다발현된 BMF의 수준이 아마도 비-생리학적이지만, 이러한 관찰은 EGFR 돌연변이체 폐암에서 아폽토시스를 촉진하는 데 있어서 BIM에 추가로 BMF의 역할을 추가로 강조한다. BMF의 전사 억제를 통한 아폽토시스의 YAP 매개 억제에 대한 관찰이 또한 다른 유전자형 지정 암 요법으로 확장되는지 여부는 미지로 남아있고, 향후 연구에서 평가될 필요가 있을 것이다.
- [0817] 흥미롭게도, 연구에서 YAP/TEAD 활성화로부터 초래된 휴면 상태는, 약물 중단 시 용이하게 가역적일지라도, 세포 노쇠와 여러 특징을 공유한다. 처리-유도 노쇠 (TIS)는 DNA-손상 화학요법에 반응하여 반복적으로 관찰되지만 (문헌 [Ewald et al., 2010]), 표적화된 요법의 맥락에서는 덜 빈번하다 (문헌 [Haferkamp et al., 2013; Wu et al., 2007]). 화학요법에 반응하는 TIS의 경우, 노쇠 상태는 대부분 비가역적인 것으로 간주되고, 암 세포를 영구적으로 근절하기 위한 아폽토시스와 함께 보상적 수단이며, 따라서 처리의 유리한 결과인 것으로 시사되었다 (문헌 [Nardella et al., 2011]). 이들 관찰과 대조적으로, EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포는 EGFR/MEK 억제 시 다른 치명적인 약물 노출을 지속하기 위해 노쇠 프로그램을 단지 가역적으로 채택하고, 약물 중단 시에 정상 정상-상태로 다시 복귀하는 것으로 보인다. 그 결과, 노쇠-유사 집단은, 적어도 이와 관련하여, 나중에 적절한 자극 시 또는/및 내성 돌연변이의 획득 시 종양을 재확립하고 임상적으로 관찰된 약물 내성을 유도할 수 있는 휴면 세포의 저장소로서 기능할 수 있다.
- [0818] 연구로부터의 발견은 EGFR 돌연변이체 폐암의 치료를 위한 치료적 연관성을 갖는다. EGFR 및 MEK 둘 다를 억제

함으로써, 나머지 세포의 생존촉진 신호전달이 YAP를 향해 단락된다. YAP 및 TEAD에 대한 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포의 엄격한 의존성은 YAP/TEAD 길항작용에 대한 고유한 EGFR/MEK 유도된 취약성을 생성한다. 그러나, 현재 YAP/TEAD를 표적화하는 이용가능한 요법은 없다. 최근의 구조적 및 생화학적 통찰을 이용하여, 신규 공유 TEAD 억제제가 개발되었다 (문헌 [Noland et al., 2016; Pobbati et al., 2015]). 화합물 MYF-01-37은 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서 YAP/TEAD 상호작용 및 활성을 억제할 수 있었고, EGFR/MEK 억제와 조합되는 경우에 탄키라제 억제를 통해 또는 YAP1 KO에 의해 관찰된 YAP 억제의 효과를 재현할 수 있었다 (도 7d-7i). YAP는 암 요법에 대한 내성과 폭넓게 연관되기 때문에, 다른 유전자형- 또는 TKI 조합 상황에 대한 TEAD 억제 및/또는 YAP1 KO의 효과를 ALK 재배열된, MET 증폭된 및 EGFR 돌연변이체 MET 증폭된 모델 내에서는 포함한 NSCLC 공간 내에서 시험하였고, 대부분의 모델에서 YAP/TEAD 공동-표적화 후에 증가된 아포토시스를 관찰하였다 (도 16a-16c). 이들 데이터는 유전자형 지정 요법으로 YAP/TEAD를 공동-표적화하는 광범위한 잠재력을 시사한다. YAP1 상실이 정상 상태에서 EGFR-돌연변이체 NSCLC 세포에서 무시할만한 결과를 갖는다는 관찰에 따르면, MYF-01-37은 단일-작용제 독성을 나타내지 않았다 (도 15f). 이는 MYF-01-37과 유사한 코어 스캐폴드를 공유함에도 불구하고 단일 작용제로서 EGFR 돌연변이체 NSCLC 세포에서 유의한 독성을 나타낸 최근에 공개된 공유 TEAD 억제제 TED-347 (문헌 [Bum-Erdene et al., 2019])과는 극명하게 대조적이다 (도 15f). 이들 발견은 이들 2종의 화합물 사이의 공유 위헤드에서의 차이에 기인할 가능성이 가장 크다 - TED-347에서의 고도로 반응성인 α -클로로케톤 공유 위헤드와는 달리, MYF-01-37에서의 아크릴아미드 위헤드는 살아있는 세포에서의 단백질의 공유 표적화에 보다 적합하고, 따라서 단일 작용제로서 MYF-01-37의 낮은 비-특이적 독성에 기여할 가능성이 가장 크다 (문헌 [De Cesco et al., 2017; Liu et al., 2013]). EGFR-돌연변이체 NSCLC의 생체내 모델을 사용하여 화합물의 전임상 시험을 가능하게 하기 위해 MYF-01-37의 약리학적 특성을 최적화하는 추가의 개발이 필요하다.

[0819] 궁극적으로, EGFR 돌연변이체 NSCLC에서 초기 치료 효능을 증진시키고 휴면 상태의 확립을 제한하기 위해 EGFR, MEK 및 YAP/TEAD를 공동-표적화하는 전략은 임상 시험에서 시험될 필요가 있을 것이다. EGFR 및 MEK 억제제가 함께 투여될 수 있지만 (NCT03392246; 문헌 [Ramalingam et al., 2019]), 3종의 약물 조합은 독성에 대한 우려를 제기한다. 그러나, 많은 성인 기관에서, YAP는 정상 항상성에 대해 외견상 불필요하며, 이는 YAP를 표적화하는 것이 내약성이 우수함을 시사한다 (문헌 [Zanconato et al., 2016]). 또한, 발견이 밝혀내는 바와 같이, YAP1 상실의 주요 효과는 EGFR/MEK 억제의 초기 아포토시스 효과를 증진시키는 것이고, 따라서 3-약물 조합은 단지 일시적으로 필요하고, 이어서 2-약물 치료가 이어서 잠재적 독성을 감소시키는 것이 가능하다. 이러한 접근법을 지지하여, 3-주 연속 오시메르티닙/트라메티닙/XAV939 또는 MYF-01-37 처리와 비교하여 PC-9 세포를 1주 동안 오시메르티닙/트라메티닙/XAV939 또는 MYF-01-37, 및 이어서 오시메르티닙/트라메티닙으로 2주 처리한 경우에 동일한 효력이 관찰되었다 (도 16d). 잠재적인 상이한 치료 접근법은 그의 효능 및 독성 둘 다를 결정하기 위해 임상 평가를 받을 필요가 있을 것이다. MEK 및 YAP/TEAD 둘 다를 EGFR로 공동-표적화함으로써, 목표는 초기 치료 효능을 증진시키고, 휴면 세포의 형성을 제한하고, 궁극적으로 EGFR 돌연변이체 NSCLC를 갖는 환자의 결과를 개선시키는 것이다.

[0820] 방법

[0821] 동물 모델

[0822] 이종이식 연구: 7주령의 암컷 NCr 누드 마우스 (PC-9 연구용) 및 6주령의 암컷 NSG 마우스 (HCC4006 및 DFCI243)를 각각 타코닉 바이오사이언시스, 인크.(Taconic Biosciences, Inc.) 및 더 잭슨 래보러토리(The Jackson Laboratory)로부터 구입하였다. 동물을 연구 개시 전 적어도 5일 동안 순응시켰다. 모든 생체내 연구는 AAALAC 승인된 사육장에서 동물 실험 윤리 위원회의 승인 하에 다나-파버 암 연구소에서 수행하였다. 세포를 수거하고, 50% 매트릭셀 (피셔 사이언티픽(Fisher Scientific))을 갖는 5×10^6 세포를 NCr 누드 또는 NSG 마우스의 우측 측복부에 피하로 이식하였다. 효능 연구를 위해, 종양을 $200 \pm 50 \text{ mm}^3$ 크기가 되도록 확립한 후, 군당 8마리의 마우스를 갖는 다양한 처리군으로 무작위화하였다. 오시메르티닙 (10 mg/kg 1일 1회) 및 트라메티닙 (1 mg/kg 1일 1회)을 각각 비히클로서 0.5% 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 0.2% 트윈 80을 갖는 0.5% HPMC를 사용하여 현탁액으로 경구 투여하였다. 대조군 비히클 처리된 마우스는 0.2% 트윈 80을 갖는 0.5% HPMC를 경구로 투여받았다. 종양 부피를 식 $V = (\text{길이} \times \text{폭}^2)/2$ 를 사용하여 캘리퍼 측정으로부터 결정하였다. 종양 크기 및 체중을 매주 2회 측정하였다. 마우스를 28일 동안 처리한 후, 종양의 재성장을 측정하였다. 생체내 MRD 종양의 단일-세포 RNA-서열분석 및 면역조직화학적 분석을 위해, PC-9 세포를 상기와 같이 이식하였다. 종양이 평균 $200 \pm 50 \text{ mm}^3$ 에 도달하였을 때, 마우스를 비히클, 10 mg/kg 오시메르티닙, 또는 10 mg/kg 오시메르티닙 및 1 mg/kg 트라메티닙을 투여받도록 무작위로 배정하였다 (3마리 마우스/군). 마우스를

21일 동안 1일 1회 경구로 처리하였다. 처리 후, 종양을 수거하고, 단일-세포 RNA-서열분석을 위한 프로세싱까지 RPMI-1640 (깁코(Gibco)), 10% FBS, 및 1% 페니실린/스트렙토마이신 (깁코), 또는 IHC를 위해 고정된 포르말린 중에서 얼음 상에 유지하였다. 생체내 BMF 발현의 분석을 위해, 6마리 마우스/세포주를 상기와 같이 이식하였다. 종양이 평균 $350 \pm 50 \text{ mm}^3$ 에 도달하였을 때, 마우스를 비히클 또는 10 mg/kg 오시메르티닙 및 1 mg/kg 트라메티닙 (3마리 마우스/군)을 투여받도록 무작위로 배정하였다. 마우스를 3일 동안 1일 1회 경구로 처리하고, 종양을 최종 투여 3시간 후에 수거하였다. 종양을 순간-동결시키고, 분석시까지 -80°C 에서 유지하였다.

[0823] EGFR^{L858R/T790M} 마우스 모델을 사용한 연구: 모든 육종, 마우스 사육, 및 생체내 실험을 다나-파버 암 연구소 동물 관리 및 사용 위원회의 승인 하에 수행하였다. EGFR^{L858R/T790M} 마우스 (문헌 [Zhou et al., 2009])에서의 종양을 6-8주령에 5×10^7 pfu 아테노바이러스 발현 Cre 레코믹나제 단백질 (아이오와-5의 Cat # VVC-U, 아이오와 대학교 아테노바이러스 코어)에 의해 유도하고, MRI에 의해 모니터링하여 폐 종양 부담을 정량화한 후, 다양한 치료 연구 코호트에 할당하였다. 마우스를 오시메르티닙 또는 셀루메티닙과의 조합으로 처리하고, 폐 종양 부담을 약물 처리 전 및 후에 MRI 영상화에 의해 정량화하였다. 오시메르티닙을 경구 위관영양을 통해 1일 1회 5 mg/kg으로 투여하고, 셀루메티닙을 비히클로서 0.5% HPMC를 사용하여 경구 위관영양을 통해 1일 2회 50 mg/kg으로 투여하였다. 효능 연구를 위해, 치료를 4주까지 계속한 다음, 철회하였다. 마우스를 유지하고, 종양 재발에 대해 MRI에 의해 모니터링하고, 종점에서 인도적으로 안락사시켰다. 잔류 종양 샘플을 획득하기 위한 단기 연구를 위해, 마우스를 안락사시키고, MRI 영상화가 가시적인 종양을 나타내지 않을 때까지 (2주) 오시메르티닙으로 처리한 후 샘플을 수거하였다.

[0824] 세포주 인증

[0825] 293T 세포 및 NSCLC 세포주 PC9, HCC827, HCC4006, HCC2279, H1975, H3122, EBC-1 및 환자-유래 DFCI243 세포주를 RPMI-1640 (깁코), 10% FBS, 및 1% 페니실린/스트렙토마이신 (깁코)에서 성장시켰다. NCI-H226 세포, 293T 세포, 및 NSCLC 세포주 PC9, HCC827, HCC4006, HCC2279, H1975, H3122, EBC-1 및 환자-유래 DFCI243 세포주를 RPMI-1640 (깁코), 10% FBS, 및 1% 페니실린/스트렙토마이신 (깁코)에서 성장시켰다. HCC827 및 HCC2279 세포를 2004년에 아디 가즈다르 박사(Dr. Adi Gazdar) (UT 사우스웨스턴, 텍사스주 달라스)로부터 입수하였다. PC9 세포는 2005년에 니시오(Nishio) 박사 (킨키 대학교, 일본 오사카)로부터 입수하였다. HCC4006, H1975, 293T 및 EBC-1을 ATCC로부터 구입하였다. DFCI243 및 HCC827 GR6 (문헌 [Engelman et al., 2007]) 세포주를 잔느(Jaenne) 실험실에서 확립하였다. NCI-H226, HCC4006, H1975, 293T 및 EBC-1을 ATCC로부터 구입하였다. DFCI243 및 HCC827 GR6 (문헌 [Engelman et al., 2007]) 세포주를 잔느 실험실에서 확립하였다. 세포주 동일성을 다음 세포주에 대해 핑거프린팅에 의해 확인하였다: HCC4006, PC9, HCC827, 및 HCC2279. H1975 및 293T, 및 EBC-1 세포는 각각 2016, 2017, 및 2017년에 ATCC로부터 구입하였고, 핑거프린팅하지 않았다. H1975 및 293T, EBC-1, 및 NCI-H226은 각각 2016, 2017, 및 2019년에 ATCC로부터 구입하였고, 핑거프린팅하지 않았다.

[0826] 시약

[0827] 오시메르티닙은 메드켄 익스프레스(MedChem Express)로부터 구입하였고, 트라메티닙, ZSTK474, AZD2014, 록솔리티닙, XAV939, 크리조티닙, 게피티닙, 및 시스플라틴은 셀렉 케미칼스(Selleck Chemicals)로부터 구입하였고, NVP-BEZ235, 갈루니세립, 소트라사우린, 사라카티닙, 및 BMS-345541은 케이만 케미칼스(Cayman Chemicals)로부터 구입하였다. 모든 약물을 DMSO 중 5 mM 내지 10 mM 원액으로 제조하고, -80°C 에서 저장하였다. 100 nM 오시메르티닙 및 30 nM 트라메티닙을 모든 검정에 사용하였고, 다른 화합물을 도면 또는 도면 범례에 나타난 농도로 사용하였다.

[0828] 발현 벡터

[0829] 본 연구에 사용된 모든 YAP1 구축물은 488개의 아미노산 YAP1이소형을 코딩하는 cDNA를 보유한다 (문헌 [Sudol, 2012]). 야생형 YAP1 및 YAP1-WWmut cDNA를 p2xFlagCMV2-YAP2 및 p2xFlagCMV2-YAP2-1st&2nd WW 돌연변이체 플라스미드 (각각 마리우스 수돌(Marius Sudol)로부터의 기증물, 애드진(Addgene) 플라스미드 #19045 및 #19048)로부터 증폭시키고, SalI 및 XbaI 제한 부위를 사용하여 pDNR-이중 항체 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences)) 내로 서브클로닝하였다. pDNR-이중-YAP1-S94A 및 pDNR-이중-YAP1SH3bm은 프라이머 5'-ATCAACGGGACTTTCCTCAAAATGTCG-3' (서열식별번호: 1) 및 5'-TTTTTCTAGACTATAACCATGTAAGAAAGCTTCTTTA-3' (서열식별번호: 2)을 사용하여 pLX304-YAP1 (S94A) 및 pLX304-YAP1_SH3bm 플라스미드 (각각 윌리엄 한(William

Hahn)으로부터의 기증물, 애드진 플라스미드 #59145 및 #59141)로부터 돌연변이 부위를 증폭시키고, BamHI 및 XbaI 제한 부위를 사용하여 증폭된 영역을 pDNR-이중-YAP1 내로 서브클로닝함으로써 생성하였다. pLX304-YAP1 (S94A) 및 pLX304-YAP1_SH3bm이 YAP1-504 이소형을 함유하기 때문에, pDNR-이중-YAP1S94A 및 pDNR-이중-YAP1SH3bm으로부터의 48개 염기 쌍 영역을 후속적으로 결실시켜 YAP1-488 이소형을 생성하였다. 프라이머 5'-GAGTTAGCCCTGCGTAGCCA-3' (서열식별번호: 3) 및 5'-CTGCCGAAGCAGTTCTTGCT-3' (서열식별번호: 4)을 사용하여 PCR에 의해 결실을 수행한 후, PCR 생성물을 재라이게이션하였다. YAP1의 PDZ-결실 돌연변이체를 프라이머 5'-TTTTTGTGCGACCAGAATTGATCTACCATGGACT-3' (서열식별번호: 5) 및 5'-TTTTTTCTAGACTAGCTTCTTTATCTAGCTTGGTG-3' (서열식별번호: 6)을 사용하여 p2xFlagCMV2-YAP2로부터 PCR에 의해 생성하고, SalI 및 XbaI 제한 부위를 사용하여 PCR 생성물을 pDNR-이중에 서브클로닝하였다. YAP1-TAde1 cDNA를 프라이머 5'-ATCAACGGGACTTCCAAAATGTCG-3' (서열식별번호: 1) 및 5'-TTTTTTCTAGACTATAACCATGTAAGAAAGCTTCTGGGCT-3' (서열식별번호: 7)을 사용하여 pLX304-YAP1_TA (윌리엄 한으로부터의 기증물, 애드진 플라스미드 #59143)로부터 증폭시키고, BamHI 및 XbaI 제한 부위를 사용하여 pDNR-이중-YAP1 내로 서브클로닝하였다. 모든 YAP1 cDNA를 후속적으로 BD 크리에이터 시스템 (BD 바이오사이언시스)을 사용하여 JP1722 발현 벡터 내로 수송하였다.

[0830] 프라이머 5'-TCCCCAATGAGTGAATATATGATCAAC-3' (서열식별번호: 8) 및 5'-GCGGTTTATTCGGTATACAAATCG-3' (서열식별번호: 9)을 사용하여 PCR에 의해 pRK5-myc-TEAD1 백본 (쿤리앙 구안(Kunliang Guan)으로부터의 기증물, 애드진 플라스미드 #33109) 내로 TEAD1 C359S 돌연변이를 생성하였다. 야생형 myc-TEAD1 및 myc-TEAD1 C359S 돌연변이체 cDNA를 둘 다 프라이머 5'-GGGGACAAGTTGTACAAAAAGCAGGCTTCGCCACCATGGAGCAAAAGCT CATCTCAG-3' (서열식별번호: 10) 및 5'-GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGT CAGTCCTTTACAAGCCTGTAATATG-3' (서열식별번호: 11)을 사용하여 pRK5-백본으로부터 증폭시키고, 게이트웨이 클로닝 기술 (인비트로젠)을 사용하여 pLEX307 렌티바이러스 벡터 (데이비드 루트(David Root)로부터의 기증물, 애드진 플라스미드 #41392) 내로 수송하였다. TBS-mCherry 벡터는 이전에 기재되었다 (문헌 [Mohseni et al., 2014]).

[0831] 세포 성장 및 생존율 검정

[0832] 도 1a 및 1c에 대해, 350개 세포/웰을 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 도면에 나타난 바와 같이 처리하였다 (n=60 웰/조건). 신선한 약물을 갖는 배지를 3-5일마다 교체하였다. 웰의 전면생장물을 인큐사이트 FLR 살아있는 세포 분석 시스템 (에센 바이오사이언스(Essen Bioscience))을 사용하여 매주 결정하였다. 도 8b에 대해, 세포를 플레이팅하고, 상기와 같이 처리하고, 전면생장물이 50% 초과일 때 웰을 양성으로서 수동으로 점수화하고, 매주 평가하였다 (문헌 [Tricker et al., 2015]). 도 8c의 경우, 78,000개의 PC-9 세포를 T25 플라스크에 플레이팅하고, 다음날 나타난 바와 같이 처리하였다. 인큐사이트 HD 살아있는 세포 분석 시스템 (에센 바이오사이언스)을 사용하여 T25 플라스크에서 32개 섹터를 영상화함으로써 세포 증식을 모니터링하였다. 모든 다른 장기간 성장 검정 (≥ 10 일)을 위해, 1000개 세포/웰을 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 도면에 나타난 바와 같이 처리하였다 (n=5-12 웰/조건). 웰의 전면생장물을 인큐사이트 HD를 사용하여 매일 결정하였다. 종점 세포 생존율 검정을 제조업체의 지침에 따라 셀 타이터 글로 (프로메가)를 사용하여 수행하였다. 도 17의 경우, 200개의 NCI-H226 세포를 384-웰 플레이트에 플레이팅하고, 다음날 처리하고, 세포 생존율을 제5일에 셀 타이터 글로 (프로메가)를 사용하여 제조업체의 지침에 따라 측정하였다.

[0833] 처리 후 휴면 세포의 수를 결정하기 위해, 생존 세포를 인큐사이트 영상으로부터 수동으로 계수하였다. 웰당 3개의 영상을 갖는 총 10-12개의 웰을 각각의 조건에 대해 분석하였다.

[0834] 웨스턴 블롯팅 및 항체

[0835] 하기 명시되지 않는 경우, 세포를 15×10^4 개 세포/cm²로 플레이팅하고, 다음날 (적용가능한 경우) 처리하고, 컴플리트 미니(cOmplete Mini) EDTA-무함유 프로테아제 억제제 콕테일 (로슈(Roche)) 및 PhoSTOP 포스파타제 억제제 콕테일 (로슈)로 보충된 RIPA 완충제 (보스톤 바이오프로덕츠(Boston Bioproducts)) 중에서 명시된 시점에 용해시켰다. 20 마이크로그램의 총 단백질을 항체 제조업체의 권장사항에 따라 이뮤노블롯팅에 사용하였다. 휴면 세포에서의 단백질 수준을 평가하기 위해, 13×10^4 개 세포/cm²를 2×15 cm 접시에 플레이팅하였다. 다음날 세포를 처리하고, 신선한 약물을 갖는 배지를 3-5일마다 교체하였다. 세포를 명시된 시점에 트립신처리하고, 빙냉 PBS로 세척하고, 세포 펠릿을 용해시키고, 상기와 같이 이뮤노블롯팅하였다.

[0836] 하기 항체를 셀 시그널링(Cell Signaling)으로부터 구입하였다: 포스포-EGFR (#3777), EGFR (#2232), 포스포-AKT (#4058), AKT (#9272), 포스포-ERK (#4370), ERK (#9102), 포스포-S6 (#2215), S6 (#2217), YAP (#14074), BIM (#2933), BCL-XL (#2764), BCL-2 (#4223), BCL-w (#2724), MCL-1 (#39224), p27^{Kip1} (#3686),

p21^{Cip1} (#2947), p16^{INK4A} (#80772), 베타-TEAD (#13295), BAX (#5023), SLUG (#9585), HA (#2367). 항 α -튜불린 항체 (T9026)를 시그마-알드리치로부터 구입하였다. 아포트랙(ApoTrack)TM 시토크롬 c 아포토시스 WB 항체 카테일을 압캠(ab110415)으로부터 구입하였다. HSP90 항체(sc-7947)는 산타 크루즈 바이오테크놀로지로부터 구입하였다.

[0837]

세포 바코딩

[0838]

PC-9 세포를 EvoSeq 바코드 라이브러리 (문헌 [Feldman et al., 2019])로 형질도입하고, 대략 500,000개 바코드의 복잡성으로 좁혀졌다. 바코딩된 세포를 5개의 반복물/처리, 5×10^6 개 세포/반복물로 플레이팅하였다. 이어서, 세포를 300 nM 게피티닙, 100 nM 오시메르티닙, 또는 100 nM 오시메르티닙 + 30 nM 트라메티닙으로 3주 동안 처리하여 잔류 세포 집단을 확립하였다. 처리 후, 세포를 수거하고, 게놈 DNA를 추출하고, 바코드-함유 서열을 게놈 DNA로부터 증폭시키고, 기재된 바와 같이 서열분석을 위해 제조하였다 (문헌 [Feldman et al., 2019]). 각각의 라이브러리를 큐비트(Qubit) 형광계, 애질런트 테이프스테이션(Agilent TapeStation) 2200, 및 제조업체의 프로토콜에 따라 로슈 카파 바이오시스템즈 라이브러리 정량화 키트를 사용하는 RT-qPCR에 의해 정량화하였다. 고유하게 인덱싱된 라이브러리를 2개의 풀-12개의 라이브러리의 1개의 풀 및 13개의 라이브러리의 다른 풀-로 등분비로 멀티플렉스화하고, 다나-파버 캔서 인스티튜트 분자 생물학 코어 시설리티즈(Dana-Farber Cancer Institute Molecular Biology Core Facilities)에 의해 쌍형성된-말단 75bp 판독물을 갖는 2개의 일루미나 NextSeq500 실행 상에서 서열분석하였다. 하루 분석을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다 (문헌 [Bhang et al., 2015]).

[0839]

RNA 추출 및 정량적 PCR (QPCR)

[0840]

세포를 15×10^4 개 세포/ cm^2 로 플레이팅하고, 다음날 처리하고, RNA 샘플을 RN이지 미니(RNeasy Mini) 키트 (키아젠)를 사용하여 명시된 시점에 추출하였다. RNA 농도를 나노드롭(Nanodrop) (썬모 피셔 사이언티픽)으로 측정하고, 1 μg 의 총 RNA를 퀀티텍트(QuantiTect) 역전사 키트 (키아젠)를 사용하여 cDNA 합성에 사용하였다. QPCR 반응을 제조업체의 지침에 따라 택맨(Taqman) 유전자 발현 마스터 믹스 (어플라이드 바이오시스템즈, cat. 4369016), 택맨 유전자 발현 검정 (어플라이드 바이오시스템즈), 및 1:10 희석된 cDNA 2 μl 를 사용하여 20 μl 로 설정하였다. 다음 택맨 유전자 발현 검정을 연구에 사용하였다: CTGF (Hs01026927_m1), ANKDR1 (Hs00173317_m1), BMF (Hs00372937_m1), SNAI1 (Hs00195591_m1), SNAI2 (Hs00161904_m1), TWIST1 (Hs00361186_m1), TWIST2 (Hs02379973_s1), ZEB1 (Hs00232783_m1), ZEB2 (Hs00207691_m1), and ACTB (Hs01060665_g1). 반응을 디폴트 반응 설정을 사용하여 스탭원 플러스 리얼-타임 PCR 시스템 (어플라이드 바이오시스템즈)에서 실행하였다. 유전자 발현 수준을 각각의 샘플에서 ACTB 하우스키핑 유전자 발현 수준에 대해 정규화하였다.

[0841]

생체내 BMF 발현의 분석을 위해, RNA를 키트 프로토콜에 따라 RN이지 미니 키트를 사용하여 25-30 mg 순간-동결된 종양 샘플로부터 추출하였다. 역전사 및 유전자 발현 분석을 상기와 같이 수행하였다.

[0842]

RNA-서열분석

[0843]

휴면과 연관된 유전자 발현 변화를 분석하기 위해, PC-9, HCC827 및 HCC4006 세포를 15×10^4 개 세포/ cm^2 로 10 cm 플레이트 (DMSO 처리된 대조군 세포) 또는 15 cm 플레이트 (휴면 세포)에 플레이팅하였다. 다음날, 세포를 DMSO 또는 100 nM 오시메르티닙 및 30 nM 트라메티닙의 조합물로 이중으로 처리하였다. DMSO-처리된 대조군 세포를 24시간 후에 수거하고, 처리 2주 후에 휴면 세포를 수거하였다. 이들 시점에서, 세포를 트리졸(TRIZol) 내로 용해시키고, RNA 추출을 제조업체의 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0844]

YAP1 KO-연관 유전자 발현 변화를 분석하기 위해, PC-9 및 HCC4006 CTRL 및 YAP1 KO 세포를 10 cm 디쉬에 15×10^4 개 세포/ cm^2 로 플레이팅하였다. 다음날, 세포를 DMSO 또는 100 nM 오시메르티닙 및 30 nM 트라메티닙의 조합물로 삼중으로 처리하였다. 24시간 후, 세포를 트리졸 내로 용해시키고, RNA 추출을 제조업체의 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0845]

제조업체의 프로토콜에 따라 500 ng의 정제된 총 RNA로부터 일루미나 TruSeq 가닥 mRNA 샘플 제조 키트를 사용하여 라이브러리를 제조하였다. 완성된 dsDNA 라이브러리를 큐비트 형광계, 애질런트 테이프스테이션 2200, 및 제조업체의 프로토콜에 따라 카파 바이오시스템즈 라이브러리 정량화 키트를 사용하는 RT-qPCR에 의해 정량화하였다. 고유하게 인덱싱된 라이브러리를 등분비로 풀링하고, 다나-파버 캔서 인스티튜트 분자 생물학 코어 시설리티즈

코어 퍼실리티즈에 의해 단일-말단 75bp 관독물을 갖는 일루미나 NextSeq500 상에서 서열분석하였다. 서열분석된 관독물을 UCSC hg19 참조 게놈 어셈블리에 대해 정렬하고, 유전자 카운트를 STAR (v2.5.1b)을 사용하여 정량화하였다. 차등 유전자 발현 시험을 DESeq2 (v1.10.1)에 의해 수행하고, 정규화된 관독수 (FPKM)를 커프링크스 (v2.2.1)를 사용하여 계산하였다. RNAseq 분석을 비퍼(VIPER) 스네이크메이크 파이프라인을 사용하여 수행하였다 (문헌 [Cornwell et al., 2018]).

[0846] RNA-seq 데이터로부터의 유전자 세트 풍부화 분석을 지침 (broadinstitute.org/gsea/index.jsp)에 따라 수행하였다.

[0847] 노쇠-관련 β -갈락토시다제 염색

[0848] PC-9, HCC827 및 HCC4006을 6-웰 플레이트에 50,000개 세포/웰로 플레이팅하고, 다음날 DMSO, 100 nM 오시메르티닙 또는 100 nM 오시메르티닙 및 30 nM 트라메티닙의 조합물로 삼중으로 처리하였다. DMSO-처리된 대조군 세포를 72시간 후에 염색하고, 오시메르티닙 및 오시메르티닙/트라메티닙 처리된 세포를 제조업체의 프로토콜에 따라 노쇠 β -갈락토시다제 염색 키트 (셀 시그널링 #9860)를 사용하여 10-일 처리 후에 염색하였다. 염색 후에, 세포를 영상화하고 (5개 영상/웰), 염색된 세포를 영상으로부터 수동으로 계수하였다.

[0849] 시토키인 프로파일링

[0850] 루미넥스 MAGPIX 시스템 (밀리포어(Millipore)) 상에서 인간 시토키인/케모카인 자기 비드 패널 (밀리포어 cat# HCYTMAG-60K-PX30)을 사용하여 멀티플렉스 검정을 수행하였다. 각각의 단백질의 조건화 배지 농도 수준을 5-파라미터 곡선 피팅 모델로부터 유도하였다. 단백질 수준을 각각의 웰에서 세포 수에 대해 정규화하였다.

[0851] 면역형광 염색 및 영상화

[0852] 커버슬립 상에서 성장시킨 세포를 PBS로 세척하고, 4% PFA로 10분 동안 고정시켰다. 이어서, 세포를 0.1% 트리트론-X-PBS로 투과시킨 후, 1% BSA-PBS 중에서 차단 단계를 수행하였다. 세포를 항-히스톤 H3 (트리 메틸 K9) 항체 (ab8898, 압캠) (도 1k) 또는 항-YAP (셀 시그널링 #14074) (도 3b)와 함께 60분 동안 인큐베이션하고, PBS로 3회 세척하고, 알렉사 플루오르 488(Alexa Fluor 488)®-접합된 2차 항체 (A-11008, 라이프 테크놀로지스)와 함께 45분 동안 인큐베이션하고, PBS로 3회 세척하였다. 핵을 1 μ g/ml DAPI (셀 시그널링 #4083)로 대조염색하였다. 이뮤-마운트(Immu-Mount) 시약 (써모 사이언티픽)을 사용하여 커버슬립을 마운팅하였다. 라이카(Leica) SP5 X 공초점 현미경 (공초점 및 광 현미경검사 코어, DFCI)을 사용하여 영상을 획득하였다. 영상J 소프트웨어를 사용하여 영상 분석을 수행하였다. 항-히스톤 H3 (트리 메틸 K9)의 경우, 영상을 표준 역치화 파라미터를 사용하여 분할하고, 물체를 영상J 애널라이즈 입자-플러그인을 사용하여 자동으로 계수하였다. YAP 핵 국제화의 분석을 위해, 강도 비 핵 세포질 도구(Intensity Ratio Nuclei Cytoplasm Tool)-플러그인을 사용하였다.

[0853] ATAC-서열분석

[0854] PC-9 세포를 15×10^4 개 세포/ cm^2 로 15 cm 플레이트에 플레이팅하고, 다음날 DMSO, 100 nM 오시메르티닙 또는 100 nM 오시메르티닙 및 30 nM 트라메티닙의 조합물로 삼중으로 처리하였다. DMSO-처리된 대조군 세포를 24시간 후에 수거하였다. 오시메르티닙 및 오시메르티닙/트라메티닙 처리된 세포를 처리 2주 후에 수거하였다. 3개의 추가의 오시메르티닙/트라메티닙-처리된 플레이트로부터 약물을 회수하고, 플레이트가 60-70% 전연생장물에 도달하면 세포를 수거함으로써 반응 샘플을 수득하였다. 세포를 시점에 트립신처리하고, 프로세싱할 때까지 -80°C 에서 FBS + 8% DMSO 중에 동결보존하였다. 모든 샘플을 수거한 후, 50000개 세포/샘플을 1 ml의 차가운 ATAC-seq 재현탁 완충제 (RSB; 물 중 10 mM 트리스-HCl pH 7.4, 10 mM NaCl, 및 3 mM MgCl₂) 중에 재현탁시켰다. 세포를 사전-냉각된 (4°C) 고정-각 원심분리기에서 5분 동안 최대 속도로 원심분리하였다. 원심분리 후, 상청액을 조심스럽게 흡인하였다. 이어서, 세포 펠렛을 0.1% NP40, 0.1% 트윈-20 및 0.01% 디기토닌을 함유하는 ATAC-seq RSB 50 μ l 중에 3회 상하로 피펫팅함으로써 재현탁시켰다. 이 세포 용해 반응물을 얼음 상에서 3분 동안 인큐베이션하였다. 용해 후, 0.1% 트윈-20을 함유하는 ATAC-seq RSB (NP40 또는 디기토닌 부재) 1 ml를 첨가하고, 튜브를 뒤집어 혼합하였다. 이어서, 핵을 미리 냉각된 (4°C) 고정각 원심분리기에서 최대 속도로 5분 동안 원심분리하였다. 상청액을 제거하고, 핵을 50 μ l의 전위 믹스 (문헌 [Corces et al., 2017]): 2.5 μ l 트랜스포사제 (100 nM 최종), 16.5 μ l PBS, 0.5 μ l 1% 디기토닌, 0.5 μ l 10% 트윈-20, 및 5 μ l 물) 중에 6회 상하로 피펫팅함으로써 재현탁시켰다. 전위 반응물을 1,000 r.p.m.에서 진탕시키면서 써모믹서 내 37°C 에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 반응물을 쿼이젠 칼럼으로 세정하였다. 라이브러리를 이전에 기재된 바와 같이 증폭시켰다 (문헌 [Buenrostro et al., 2015]). 36-bp 쌍형성된-말단 관독물을 Nextseq 기기 (일루미나)

상에서 서열분석하였다.

[0855] ChIP-서열분석

[0856] PC-9 세포를 15×10^4 개 세포/cm²로 15 cm 플레이트에 플레이트하고, 다음날 DMSO 또는 100 nM 오시메르티닙 및 30 nM 트라메티닙의 조합물로 이중으로 처리하였다. 세포를 처리 48시간 후에 트립신처리하고, 프로세싱할 때까지 -80℃에서 FBS + 8% DMSO 중에 동결보존하였다. 세포를 포스페이트-완충 염수 (PBS) 중에서 세척하고, 1% 포르말데히드와 10분 동안 가교시키거나 (H3K27Ac), 또는 2 mM DSG (피어스(Pierce))로 출발하여 RT에서 45분 동안, 이어서 1% 포르말데히드 1 ml로 10분 동안 2개의 작용제와 가교시켰다 (YAP 및 TEAD4). 가교된 세포주를 0.125 M 글리신으로 실온에서 5분 동안 켄칭하였다. 켄칭 후, 물질을 1% SDS (50 mM 트리스-HCl pH 8, 10 mM EDTA) 중에 재현탁시키고, 1 ml AFA 섬유 밀리튜브 중에서 코바리스 E220 기기, 5% 듀티 사이클, 140 피크 입사 전력, 버스트당 200 사이클로 5분 동안 초음파처리하였다. 가용성 염색질을 10 µg의 H3K27ac 항체 (디아게노드 cat# C15410196 lot#A1723-0041D), 7 µg의 YAP 항체 (셀 시그널링 #14074), 또는 1.5 µg의 TEAD 항체 (ab58310, 압캠)로 면역침전시켰다. H3K27Ac ChIP의 경우에는 5 µg의 염색질을 사용하였고, YAP, TEAD4 및 SLUG ChIP의 경우에는 40 µg를 사용하였다. ChIP-seq 라이브러리를 스위프트 바이오사이언시스(Swift Biosciences)로부터의 엑셀-NGS 2S DNA 라이브러리 키트를 사용하여 구축하였다. AMPure XP 비드 (베크만 쿨터 (Beckman Coulter))를 사용하여 원하는 크기의 단편을 풍부화하였다. 36-bp 쌍형성된-말단 판독물을 Nextseq 기기 (일루미나) 상에서 서열분석하였다.

[0857] ATAC-seq 및 ChIP-seq 분석

[0858] ATAC-seq 및 ChIP-seq로부터의 미가공 데이터를 먼저 초기 품질 관리 및 전처리를 위해 ChiLin 2.0.0. 파이프라인 (Qin et al., 2016)을 통해 실행하였다. 판독물을 버로우즈-휠러 얼라이너(Burrows-Wheeler Aligner) (문헌 [Li and Durbin, 2010]))를 사용하여 인간 게놈 (hg19)에 맵핑하고, MACS2 (문헌 [Zhang et al., 2008b]))를 사용하여 피크 호출을 수행하였다. MACS2로부터의 출력 베드그래프 파일을 인테그레이티브 게노믹스 뷰어 (Integrative Genomics Viewer)에서의 시각화를 위해 빅빅(bigwig) 파일로 전환시켰다. 딥툴(Deeptool) (문헌 [Ramirez et al., 2016]))을 사용하여 히트맵 플롯을 생성하였다. PCA 플롯은 R 패키지 'gg비플롯(ggbiplot)'을 사용하여 생성하였다. 호머(HOMER) (문헌 [Heinz et al., 2010]))를 모티프 분석에 사용하였다.

[0859] CRISPR/CAS9 유전자 편집

[0860] YAP1 녹-아웃을 이전에 기재된 프로토콜 (문헌 [Richardson et al., 2016]))에 따라 Alt-R CRISPR-CAS9 시스템 (인테그레이티드 DNA 테크놀로지스(Integrated DNA Technologies), IDT) 및 론자 4D-뉴클레오펙터 (론자 (Lonza))를 사용하여 CRISPR/CAS9 게놈 편집에 의해 수행하였다. YAP1에 대한 가이드 서열을 데스크젠 (Deskgen) (deskgen.com)을 사용하여 설계하고, 상응하는 Alt-R CRISPR-Cas9 crRNA (crRNA)를 IDT로부터 주문하였다. 120 pmol의 crRNA를 5 µl의 CAS9 완충제 (20 mM HEPES (pH 7.5), 150 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 10% 글리세롤 및 1 mM TCEP) 중 120 pmol의 tracrRNA와 혼합하고, 혼합물을 95℃에서 5분 동안 인큐베이션한 다음, 혼합물을 벤치탑 (5-10분) 상에서 실온으로 냉각되도록 함으로써 crRNA를 Alt-R CRISPR-Cas9 tracrRNA (tracrRNA, IDT)와 혼성화시켰다. 5 µl의 CAS9 완충제 중 100 pmol의 Alt-R® S.p. Cas9 뉴클레아제 V3 (IDT)을 crRNA:tracrRNA 듀플렉스에 천천히 첨가하고, 후속 용액을 실온에서 20분 동안 인큐베이션하여 리보핵단백질 복합체 (RNP)가 형성되도록 하였다. 이어서, RNP 복합체를 뉴클레오펙터 SE 세포주 용액 (론자, cat. V4XC-1032) 중에 현탁시킨 300,000개 세포를 함유한 20 µl의 세포 현탁액에 첨가하고, 혼합하고, 20 µl의 세포/RNP 믹스를 1개의 웰의 뉴클레오펙터 스트립 (론자, cat. V4XC-1032)에서 피펫팅하였다. 반응 혼합물을 세포주-특이적 프로그램 (하기 참조)을 사용하여 4D-뉴클레오펙터에서 뉴클레오펙션시키고, 최종적으로 6-웰 플레이트로 옮겼다. 72시간 후, 뉴클레오펙션된 세포를 단일-세포 클로닝하고, YAP 단백질 발현의 상실을 웨스턴 블롯팅에 의해 단일-세포 클론으로부터 분석하였다. 가이드 서열 5'-TAATAGGCCAGTACTGATGC-3' (서열식별번호: 12)을 사용하여 PC-9, HCC4006, 및 DFCI243 YAP1 KO를 생성하였다. H3122 및 EBC-1 YAP1 KO를 서열 5'-TAATAGGCCAGTACTGATGC-3' (서열식별번호: 12) 및 5'-GAATGAGCTCGAATCATGCTG-3' (서열식별번호: 13)을 갖는 2개의 가이드를 사용하여 동시에 생성하여 높은 녹-아웃 효율을 보장하였다. 뉴클레오펙션된 H3122 및 EBC-1 세포는 단일-세포 클로닝되지 않았고, 벌크 집단을 실험에 사용하였다. 뉴클레오펙션 조건은 키트 프로토콜에 따라 세포주 최적화 4D-뉴클레오펙터 X 키트 (론자, cat. V4XC-9064)를 사용하여 최적화되었다. 사용된 최적화된 프로그램은 PC-9 및 EBC-1 세포에 대해 EN-138; H3122 세포에 대해 CA-137; HCC4006 및 DFCI243에 대해 CM-137이었다. 모든 세포주를 SE 세포주 용액에서 뉴클레오펙션시켰다.

[0861] 내인성 유전자좌에서 N-말단 HA-태그로 BMF 유전자를 태그부착하기 위해, PC-9 세포를 150 pmol의 단일-가닥 공

여자

올리고뉴클레오타이드

5'-GCTGAGGGGGCAGTCCAGTAGGCTCTGGGCAAACAGGTCAGCAGAGAGCAAGCTCCCGGGTTGGGTACCCGGCTCCCCATCCTCTGGTTGGAACACATCATCTCCAGCTCCTCCACACACTGAGATGGCTCAGCGTAATCTGGTACGTCGTATGGGTACATCTCTCCTGTGAGGGGGCAACGCAGGCATCTGGGCTGCT-3' (서열식별번호: 14) (울트라머(Ultramer)®, IDT)의 존재 하에 상기와 같이 뉴클레오펙션시켰다. 프라이머 5'-AGAAGGGAAGGGGAGTCCTT-3' (서열식별번호: 15) 및 5'-CGTAATCTGGTACGTCGTATGGGTA-3' (서열식별번호: 16)을 사용하여 PCR에 의해 공여자 통합에 대하여 단일-세포 클론을 스크리닝하고, 생어 서열분석에 의해 양성 클론을 확인하였다.

[0862] 카스파제-3/7 활성의 모니터링

[0863] 세포를 100 μ l의 성장 배지 중 3000개 세포/웰로 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 다음날, 약물을 제조업체의 지침에 따라 셀이벤트(CellEvent)™ 카스파제-3/7 그린 레디프로브스(Green ReadyProbes)™ 시약 (몰레큘라 프로브스(Molecular Probes))를 함유하는 50 μ l 중의 세포 상에 첨가하였다 (n=5-6 웰/조건). 후속적으로, 웰을 인큐사이트 줌 살아있는 세포 분석 시스템 (에센 바이오사이언스)을 사용하여 전형적으로 총 72시간 동안 2시간마다 스캐닝하였다. 활성화된 카스파제-3/7에 대해 획득된 형광 신호를 각각의 시점에서 웰 전면생장물로 정규화하였다 (=정규화된 아포토시스). 피크 아포토시스를 검정 동안 최고 정규화된 카스파제-3/7 활성 값으로서 결정하였다.

[0864] PC-9 YAP/히포 리포터 세포에서의 YAP 활성 및 아포토시스의 결정

[0865] 3000개 세포/웰을 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 다음날 나타난 약물로 처리하였다 (n=5-6 웰/조건). YAP 활성-유도된 mCherry 발현을 인큐사이트 줌 살아있는-세포 분석 시스템을 사용하여 정량화하였다. mCherry 신호를 각각의 시점에서 웰 전면생장물에 대해 정규화하였다. YAP 활성 및 아포토시스의 동시 검출을 위해, 세포를 상기와 같이 플레이팅하고, 제조업체의 지침에 따라 셀이벤트™ 카스파제-3/7 그린 레디프로브스™ 시약 (몰레큘라 프로브스)의 존재 하에 처리하였다. mCherry 신호뿐만 아니라 녹색 형광 신호를 인큐사이트 줌을 사용하여 2시간마다 정량화하였다.

[0866] 오시메르티닙/트라메티닙 처리에 반응하여 아포토시스를 겪은 YAP^{hi} 세포에 대한 오즈비를 결정하기 위해, YAP^{hi} 세포 (비처리 세포보다 높은 mCherry 신호를 갖는 세포), 아포토시스 세포 (녹색 형광에 대해 양성) 및 아포토시스 YAP^{hi} 세포 (녹색 형광에 대해 양성인 YAP^{hi} 세포)의 수를 인큐사이트 줌 소프트웨어를 사용하여 결정하였다. 분석은 오시메르티닙/트라메티닙 처리 (실험에 따라 처리 시작 후 72-80시간)에 반응한 아포토시스의 피크에 상응하는 단일 시점에서 수행하였고, 3개의 영상/웰을 갖는 5-6개의 웰을 분석하였다. 동일한 영상으로부터, 영상당 세포의 총수를 수동으로 결정하였다. 이들 측정법을 사용하여, YAP^{hi} 카스파제-3/7 양성, YAP^{hi} 카스파제-3/7 음성, YAP^{hi}, 카스파제-3/7 양성, 및 YAP^{hi}, 카스파제-3/7 음성 세포의 평균 수에 대한 분할표를 구축하였다. 오즈비를 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 7.04 소프트웨어에서 계산하고, 양측 피셔 정확 검정을 사용하여 통계적 유의성을 분석하였다.

[0867] YAP^{hi} 휴면 세포의 비율 (도 3i)을 10-일 처리 후 인큐사이트 영상으로부터 수동으로 결정하였다. 웰당 3개의 영상을 갖는 5-6개의 웰을 분석하였다.

[0868] 바이러스 형질도입

[0869] YAP1 또는 YAP1 돌연변이체의 안정한 발현을 위해, PC-9 YAP1 KO 및 HCC4006 YAP1 KO 세포를 이전에 기재된 표준 프로토콜 (문헌 [Bahcall et al., 2016])에 따라 렌티바이러스로 형질도입하였다. 형질도입된 세포를 2 μ g/ml 퓨로마이신으로 선택하였다. PC-9 YAP/히포 리포터 세포를 TBS-mCherry YAP/히포 리포터 구축물의 렌티바이러스 형질도입에 의해 생성하였다 (문헌 [Mohseni et al., 2014]). 후속 세포 풀을 EGFP 발현에 대해 유동 분류하여 형질도입된 세포를 선택하였다.

[0870] 단일-세포 RNA 서열분석

[0871] 시험관내 샘플의 경우: PC-9 세포를 T75 플라스크 상에 1.5×10^6 개로 플레이팅하였다. 세포를 DMSO 또는 100 nM 오시메르티닙 및 30 nM 트라메티닙으로 3주 동안 처리하였다. 처리 후, 세포를 PBS로 세척하고, 트립신처리하고, 제조업체의 지침에 따라 10X 크로몹 기기 (10X 게노믹스) 상에 로딩하였다. 생체내 샘플의 경우: 신선한 종양 시편을 풀링하고, 배지 (DMEM + 10% FBS), 페니실린-스트렙토마이신 (피셔 사이언티픽), 100 U/mL 콜라게

나제 유형 IV (라이프 테크놀로지스) 및 2.5 mg/mL DNase I (시그마 알드리치)을 갖는 15 ml 원추형 튜브에서 세절한 다음, 37°C에서 45분 동안 인큐베이션하였다. 단일 세포 현탁액을 40 µm 필터를 통해 걸러냄으로써 단리하였다. 세포를 좀비 그린(Zombie Green)TM 고정성 생존율 키트 (바이오레전드(BioLegend))와 함께 인큐베이션하고, 인간 트루스테인(TruStain) FcXTM (바이오레전드)로 차단하고, 인간 항-EpCAM (클론 9C4)으로 염색하였다. 생존 EpCAM+ 종양 세포를 게이팅 계획에 따라 FACS 멜로디 기기 (비디 바이오사이언시스)를 통해 단리하였다 (도 13a). 세포를 제조업체의 지침에 따라 10X 크로믹스 기기 (10X 게노믹스) 상에 로딩하였다.

[0872] 단일-세포 RNA 라이브러리를 사용자 가이드당 단일 세포 3' 시약 키트 (10X 게노믹스)를 사용하여 생성하였다. 바이오에널라이저 고감도 DNA 키트(Bioanalyzer High Sensitivity DNA Kit) (애질런트)를 사용하여 완성된 라이브러리의 품질 관리를 수행한 후, 노보진(Novogene)의 일루미나 NextSeq 500 플랫폼을 사용하여 서열분석하였다. 단일-세포 RNA-Seq 데이터를 셀랭거(CellRanger) 소프트웨어 패키지 (v.3.0.2)로 처리하였다. 간략하게, bcl 파일을 fastq 파일로 전환시키고, 이를 인간 트랜스크립톰 (빌드 GRCh38)에 정렬하였다. 디폴트 파라미터로의 초기 필터링 후에, 셀 랭거에 의해 생성된 특색 매트릭스를 사용하여 R 툴킷 세우라트(R toolkit Seurat) (v.3.0)를 사용한 하류 분석을 수행하였다 (문헌 [Butler et al., 2018]). 이 단계에서, 20 초과 미토콘드리아 백분율을 갖거나 200개 미만의 유전자를 발현하는 세포를 여과 제거하였다. 희귀 계수는 10,000으로 설정된 스케일링 계수로 로그노멀라이즈(LogNormalize) 접근법을 사용하여 정규화하였다. 균일 매니폴드 근사 및 투영 방법 (UMAP)을 사용하여 클러스터링을 수행하였다 (문헌 [Becht et al., 2019]).

[0873] 샘플 내의 세포 하위집단을 특징화하기 위해, "YAP 서명", "HALLMARK EMT 서명" (HALLMARK_EPITHELIAL_MESENCHYMAL_TRANSITION,

[0874] NSITION, MSigDB, (software.broadinstitute.org/gsea/msigdb/index.jsp), 및 "FRIDMAN SENESCENCE UP" (MSigDB) 서명에 대해 유전자 서명 풍부화 분석을 수행하였다. YAP 서명을 다중 연구로부터 획득된 유전자 세트로부터 선별하였다 (문헌 [Cordenonsi et al., 2011; Dupont et al., 2011; Wang et al., 2018; Zhang et al., 2009, 2008a]). YAP 서명을 ChIP-Seq 데이터 (10 초과 ChIP/입력 풍부화 배수-변화를 갖는 피크)에 기초하여 오시메르티닙/트라메티닙 처리 시 강한 YAP 결합과 연관된 유전자만을 포함하도록 필터링하였다. 단일-세포 RNA-Seq 데이터를 사용하여, R 패키지 AUCell을 갖는 샘플에서 각각의 세포에 대해 주어진 유전자 서명에 대한 풍부화 점수를 계산하였다 (문헌 [Aibar et al., 2017]).

[0875] 면역조직화학

[0876] 5-마이크로미터 파라핀 절편을 라이카 본드RX(Leica BondRX)® 자동염색기 상에서 제조업체의 지침에 따라 F480 (셀 시그널링, cat # 70076S, 1:500), CD4 (셀 시그널링; cat # 25229; 1:100), CD8a (셀 시그널링; cat # 98941S; 1:400), YAP (셀 시그널링; Cat # 14074, 1:200) 및 TTF1 (압캠, AB133638, 1:50)에 대한 1차 항체로 염색하였다. 항체 인큐베이션 전에, 절편을 ER1 완충제 (pH 6; 라이카 AR9961)로 20분 동안 (YAP), ER2 (pH 9; 라이카 AR9640)로 20분 동안 (CD4, CD8a, F480) 또는 ER2로 60분 동안 (TTF1) (라이카, AR9640)로 100°C에서 열-회수한 다음, 과산화수소로 5분 동안 처리하였다. 절편을 1차 항체와 함께 30분 (CD4, CD8a, F480, YAP) 또는 60분 (TTF1) 동안, 이어서 라이카 항-토끼 HRP-접합된 중합체와 함께 인큐베이션한 다음, DAB로 발색시키고, 헤마톡실린 (라이카 DAB 키트, Cat # DS9800)으로 대조염색하고, 퍼마운트로 마운팅하였다.

[0877] IHC 염색을 퀴패스(QuPath) 소프트웨어 (0.2.0-m4) (qupath.github.io)를 사용하여 정량화하였다. 양성 세포 검출-분석을 디폴트 설정으로 사용하여 pERK, CD4, CD8, TTF1에 대해 양성인 세포 염색, 또는 YAP의 핵 염색을 검출 및 정량화하였다. 종양당 무작위로 선택된 5개의 개별 필드를 정량화하였다. 모든 종양으로부터의 각각의 개별 필드로부터의 정량화된 값을 그래프에 나타내어 종양 샘플에서의 불균질성을 나타낸다.

[0878] 활성화된 BAX의 검출

[0879] BAX 활성화의 분석을 위해, 10 cm 플레이트 상에서 성장하는 세포 (15×10^4 개 세포/cm²)를 DMSO 또는 100 nM 오시메르티닙 및 30 nM 트라메티닙의 조합물로 24시간 동안 처리하고, 프로테아제 및 포스파타제 억제제로 보충된 CHAPS 용해 완충제 (50 mM 트리스-HCl, 1% CHAPS, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA)에서 용해시켰다. 1000 µg의 총 단백질을 1 µg의 입체형태-특이적 BAX 항체 (클론 6A7; MA5-14003, 인비트로젠) 및 20 µl의 단백질 A/G PLUS-아가로스 비드 (산타 크루즈 바이오테크놀로지)와의 면역침전에 사용하였다. 용해물을 항체 및 비드와 함께 밤새 +4°C에서 인큐베이션한 후, 비드를 1000 µl의 CHAPS 완충제로 4회 세척하고, 50 µl SDS 샘플 완충제 (보스턴 바이오프로덕츠)에 재현탁시키고, +95°C에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 활성화된 BAX를 전체 BAX를 검출하는 항체 (셀 시그널링 #5023)를 사용하여 이뮤노블롯팅에 의해 검출하였다. 대조군에 대해, 총 BAX 수준

을 또한 총 세포 용해물로부터 결정하였다.

[0880] 미토콘드리아 시토크롬 c 방출의 검출

[0881] 15 cm 플레이트 상에서 성장하는 세포 (15×10^4 세포/ cm^2)를 100 nM 오시메르티닙 및 30 nM 트라메티닙의 조합물로 24시간 동안 처리하고, 제조업체의 지침에 따라 세포 분획화 키트-표준 (ab109719, 압캠)을 사용하여 미토콘드리아 및 시토크롬 c 분획으로 분획화하였다. 시토크롬 c 및 ATP 신타제 서브유닛 알파 (미토콘드리아 마커)를 아포트랙(ApoTrack)TM 시토크롬 c 아포토시스 WB 항체 콕테일 (ab110415, 압캠)을 사용하여 이뮤노블롯팅에 의해 분획으로부터 검출하였다. MEK 1/2를 시토크롬 마커 (셀 시그널링 #9122)로서 사용하였다.

[0882] siRNA에 의한 유전자 녹다운

[0883] 세포를 6-웰 플레이트 상에 15×10^4 개 세포/ cm^2 로 플레이트하였다. 다음날, 세포를 제조업체의 프로토콜에 따라 다마펙트(DharmaFECT) 1 (다마콘(Dharmacon))을 사용하여 10 nM siRNA로 형질감염시켰다. 48시간 후, 세포를 트립신처리하고, 실험에 플레이트하였다. 다음 다마콘 스마트풀 온-타겟 siRNA 풀을 분석에 사용하였다: BMF (L-004393-00-0005), SNAI1 (L-010847-01-0005), SNAI2 (L-017386-00-0005), TWIST1 (L-006434-00-0005), TWIST2 (L-012862-02-0005), ZEB1 (L-006564-01-0005), ZEB2 (L-006914-02-0005), YAP1 (L-012200-00-0005)뿐만 아니라 온-타겟플러스 비-표적화 풀 (D-001810-10-05). 유전자 녹다운을 형질감염 72시간 후에 웨스턴 블롯팅 또는 QPCR에 의해 제어하였다.

[0884] 공동-면역침전

[0885] DMSO 또는 100 nM 오시메르티닙 및 30 nM 트라메티닙의 조합물로 48시간 동안 처리된 PC-9 및 HCC4006 세포를 컴플리트 미니, EDTA-무함유 프로테아제 억제제 콕테일 (로슈) 및 PhoSTOP 포스포타제 억제제 콕테일 (로슈)로 보충된 IP 완충제 (1% 트리톤-X100, 50 mM 트리스, 150 mM NaCl, pH 7.4) 중에 용해시켰다. 1500 µg의 총 단백질을 내인성 YAP (#14074), TEAD (범-TEAD, #13295) 또는 SLUG (#9585)를 인식하는 세포 신호전달 항체 및 20 µl의 단백질 A/G PLUS-아가로스 비드 (산타 크루즈 바이오테크놀로지; sc-2003)와의 면역침전에 사용하였다. 면역침전을 +4°C에서 밤새 수행한 후, 1 ml IP 완충제로 4회 세척하였다. 세척 후, 비드를 SDS 샘플 완충제 (보스톤 바이오프로덕츠) 중에 재현탁시키고, 5분 동안 비등시켰다. 공동-면역침전된 단백질을 웨스턴 블롯팅으로 분석하였다.

[0886] YAP/TEAD 상호작용 검정

[0887] 293T 세포를 24-웰 플레이트에 플레이트하고, 트랜스IT-293 (미루스 바이오(Mirus Bio))을 사용하여 N-GLuc-YAP 및 C-GLuc-TEAD로 형질감염시켰다. pCMV-레드 반딧불이 Luc 벡터 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies))를 내부 대조군으로 사용하였다. 세포를 나타낸 농도의 화합물 또는 비히클 대조군 (DMSO)으로 이중으로 처리하였다. 루시페라제 활성을 제조업체의 매뉴얼에 따라 이중-루시페라제 검정 (프로메가, 위스콘신주 매디슨)에 의해 측정하였다.

[0888] 통계적 분석

[0889] 2개의 군을 비교할 때, 통계적 유의성을 웰치 보정과 함께 양측 독립표본 t-검정에 의해 계산하였다. 3개 이상의 군을 비교할 때 일원 ANOVA를 던넛 다중 비교 검정과 함께 사용하였다. 피서 정확 검정 (양측)을 사용하여 오시메르티닙/트라메티닙 처리에 반응하여 아포토시스를 겪은 YAP^{KO} 세포에 대한 오즈비에 대한 통계적 유의성을 분석하였다. 모든 통계적 분석 및 그래프는 그래프패드 프리즘 7.04 소프트웨어를 사용하여 생성하였다.

[0890] <참고문헌>

1. Alexander, W.M., Ficarro, S.B., Adelmant, G., and Marto, J.A. (2017). multiplierz v2.0: A Python-based ecosystem for shared access and analysis of native mass spectrometry data. *Proteomics* 17, 15–16.
2. Bahcall, M., Sim, T., Paweletz, C.P., Patel, J.D., Alden, R.S., Kuang, Y., Sacher, A.G., Kim, N.D., Lydon, C.A., Awad, M.M., et al. (2016). Acquired METD1228V mutation and resistance to MET inhibition in lung cancer. *Cancer Discov.* 6, 1334–1341.
3. Beyer, T.A., Weiss, A., Khomchuk, Y., Huang, K., Ogunjimi, A.A., Varelas, X., and Wrana, J.L. (2013). Switch enhancers interpret TGF- β and hippo signaling to control cell fate in human embryonic stem cells. *Cell Rep.* 5, 1611–1624.
4. Bhang, H.C., Ruddy, D.A., Krishnamurthy Radhakrishna, V., Caushi, J.X., Zhao, R., Hims, M.M., Singh, A.P., Kao, I., Rakiec, D., Shaw, P., et al. (2015). Studying clonal dynamics in response to cancer therapy using high-complexity barcoding. *Nat. Med.* 21, 440–448.
5. Bhola, P.D., and Letai, A. (2016). Mitochondria-Judges and Executioners of Cell Death Sentences. *Mol. Cell* 61, 695–704.
6. Blanke, C.D., Rankin, C., Demetri, G.D., Ryan, C.W., Von Mehren, M., Benjamin, R.S., Raymond, A.K., Bramwell, V.H.C., Baker, L.H., Maki, R.G., et al. (2008). Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J. Clin. Oncol.* 26, 626–632.
7. Buenrostro, J., Wu, B., Chang, H., and Greenleaf, W. (2015). ATAC-seq: A Method for Assaying Chromatin Accessibility Genome-Wide. *Curr. Protoc. Mol. Biol.* 109, 21.29.1–21.29.9.
8. Bum-Erdene, K., Zhou, D., Gonzalez-Gutierrez, G., Ghosayel, M.K., Si, Y., Xu, D.,

[0891]

- Shannon, H.E., Bailey, B.J., Corson, T.W., Pollok, K.E., et al. (2019). Small-Molecule Covalent Modification of Conserved Cysteine Leads to Allosteric Inhibition of the TEAD·Yap Protein-Protein Interaction. *Cell Chem. Biol.* 26, 378–389.e13.
9. Byers, L.A., Diao, L., Wang, J., Saintigny, P., Girard, L., Peyton, M., Shen, L., Fan, Y., Giri, U., Tumula, P.K., et al. (2013). An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies Axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance. *Clin. Cancer Res.* 19, 279–290.
10. Campisi, J., and D’Adda Di Fagagna, F. (2007). Cellular senescence: When bad things happen to good cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 729–740.
11. De Cesco, S., Kurian, J., Dufresne, C., Mittermaier, A.K., and Moitessier, N. (2017). Covalent inhibitors design and discovery. *Eur. J. Med. Chem.* 138, 96–114.
12. Chaib, I., Karachaliou, N., Pilotto, S., Codony Servat, J., Cai, X., Li, X., Drozdowskyj, A., Servat, C.C., Yang, J., Hu, C., et al. (2017). Co-activation of STAT3 and YES-Associated Protein 1 (YAP1) Pathway in EGFR-Mutant NSCLC. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 109, 1–12.
13. Chan, P., Han, X., Zheng, B., Deran, M., Yu, J., Jarugumilli, G.K., Deng, H., Pan, D., Luo, X., and Wu, X. (2016). Autopalmitoylation of TEAD proteins regulates transcriptional output of the Hippo pathway. *Nat. Chem. Biol.* 12, 282–289.
14. Coppé, J.-P., Patil, C.K., Rodier, F., Sun, Y., Muñoz, D.P., Goldstein, J., Nelson, P.S., Desprez, P.-Y., and Campisi, J. (2008). Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the p53 Tumor Suppressor. *PLoS Biol.* 6, e301.
15. Coppé, J.-P., Desprez, P.-Y., Krtolica, A., and Campisi, J. (2010). The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 5, 99–118.
16. Corces, M.R., Trevino, A.E., Hamilton, E.G., Greenside, P.G., Sinnott-Armstrong, N.A., Vesuna, S., Satpathy, A.T., Rubin, A.J., Montine, K.S., Wu, B., et al. (2017). An improved ATAC-seq protocol reduces background and enables interrogation of frozen tissues. *Nat. Methods* 14, 959–962.
17. Cornwell, M.I., Vangala, M., Taing, L., Herbert, Z., Köster, J., Li, B., Sun, H., Li, T., Zhang, J., Qiu, X., et al. (2018). VIPER: Visualization Pipeline for RNA-seq, a Snakemake workflow for efficient and complete RNA-seq analysis. *BMC Bioinformatics* 19, 1–14.
18. Cortot, A.B., and Jänne, P.A. (2014). Molecular mechanisms of resistance in

[0892]

- epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur. Respir. Rev.* 23, 356–366.
19. Costa, D.B., Halmos, B., Kumar, A., Schumer, S.T., Huberman, M.S., Boggon, T.J., Tenen, D.G., and Kobayashi, S. (2007). BIM mediates EGFR tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis in lung cancers with oncogenic EGFR mutations. *PLoS Med.* 4, 1669–1680.
 20. Cragg, M.S., Kuroda, J., Puthalakath, H., Huang, D.C.S., and Strasser, A. (2007). Gefitinib-induced killing of NSCLC cell lines expressing mutant EGFR requires BIM and can be enhanced by BH3 mimetics. *PLoS Med.* 4, 1681–1690.
 21. Debacq-Chainiaux, F., Erusalimsky, J.D., Campisi, J., and Toussaint, O. (2009). Protocols to detect senescence-associated beta-galactosidase (SA- β gal) activity, a biomarker of senescent cells in culture and in vivo. *Nat. Protoc.* 4, 1798–1806.
 22. Drilon, A., Laetsch, T.W., Kummar, S., DuBois, S.G., Lassen, U.N., Demetri, G.D., Nathanson, M., Doebele, R.C., Farago, A.F., Pappo, A.S., et al. (2018). Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N. Engl. J. Med.* 378, 731–739.
 23. Engelman, J. a, Zejnullahu, K., Mitsudomi, T., Song, Y., Hyland, C., Park, J.O., Lindeman, N., Gale, C.-M., Zhao, X., Christensen, J., et al. (2007). MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 316, 1039–1043.
 24. Ercan, D., Xu, C., Yanagita, M., Monast, C.S., Pratilas, C.A., Montero, J., Butaney, M., Shimamura, T., Sholl, L., Ivanova, E. V, et al. (2012). Reactivation of ERK signaling causes resistance to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov.* 2, 934–947.
 25. Ewald, J.A., Desotelle, J.A., Wilding, G., and Jarrard, D.F. (2010). Therapy-induced senescence in cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 102, 1536–1546.
 26. Feldman, D., Tsai, F., Garrity, A.J., O'Rourke, R., Brenan, L., Ho, P., Gonzalez, E., Konermann, S., Johannessen, C.M., Beroukhi, R., et al. (2019). CloneRetriever: retrieval of rare clones from heterogeneous cell populations 2. *BioRxiv* <https://doi.org/10.1101/762708>.
 27. Ficarro, S., Alexander, W., and Marto, J. (2017). mzStudio: A Dynamic Digital Canvas for User-Driven Interrogation of Mass Spectrometry Data. *Proteomes* 5, 20.
 28. Ficarro, S.B., Browne, C.M., Card, J.D., Alexander, W.M., Zhang, T., Park, E., McNally, R., Dhe-Paganon, S., Seo, H.S., Lamberto, I., et al. (2016). Leveraging gas-phase fragmentation pathways for improved identification and selective detection of targets modified by covalent probes. *Anal. Chem.* 88, 12248–12254.

[0893]

29. Fridman, A.L., and Tainsky, M.A. (2008). Critical pathways in cellular senescence and immortalization revealed by gene expression profiling. *Oncogene* 27, 5975–5987.
30. Gong, Y., Somwar, R., Politi, K., Balak, M., Chmielecki, J., Jiang, X., and Pao, W. (2007). Induction of BIM is essential for apoptosis triggered by EGFR kinase inhibitors in mutant EGFR-dependent lung adenocarcinomas. *PLoS Med.* 4, 1655–1668.
31. Guler, G.D., Tindell, C.A., Pitti, R., Wilson, C., Nichols, K., KaiWai Cheung, T., Kim, H.J., Wongchenko, M., Yan, Y., Haley, B., et al. (2017). Repression of Stress-Induced LINE-1 Expression Protects Cancer Cell Subpopulations from Lethal Drug Exposure. *Cancer Cell* 32, 221–237.e13.
32. Haferkamp, S., Borst, A., Adam, C., Becker, T.M., Motschenbacher, S., Windhövel, S., Hufnagel, A.L., Houben, R., and Meierjohann, S. (2013). Vemurafenib induces senescence features in melanoma cells. *J. Invest. Dermatol.* 133, 1601–1609.
33. Hata, A.N., Niederst, M.J., Archibald, H.L., Gomez-Caraballo, M., Siddiqui, F.M., Mulvey, H.E., Maruvka, Y.E., Ji, F., Bhang, H.C., Krishnamurthy Radhakrishna, V., et al. (2016). Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nat. Med.* 22, 262–269.
34. Heinz, S., Benner, C., Spann, N., Bertolino, E., Lin, Y.C., Laslo, P., Cheng, J.X., Murre, C., Singh, H., and Glass, C.K. (2010). Simple combinations of lineage-determining transcription factors prime cis-regulatory elements required for macrophage and B cell identities. *Mol. Cell* 38, 576–589.
35. Hsu, P.-C., You, B., Yang, Y.-L., Zhang, W.-Q., Wang, Y.-C., Xu, Z., Dai, Y., Liu, S., Yang, C.-T., Li, H., et al. (2016). YAP promotes erlotinib resistance in human non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget* 5.
36. Jamal-Hanjani, M., Wilson, G.A., McGranahan, N., Birkbak, N.J., Watkins, T.B.K., Veeriah, S., Shafi, S., Johnson, D.H., Mitter, R., Rosenthal, R., et al. (2017). Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 376, 2109–2121.
37. Kapoor, A., Yao, W., Ying, H., Hua, S., Liewen, A., Wang, Q., Zhong, Y., Wu, C.J., Sadanandam, A., Hu, B., et al. (2014). Yap1 activation enables bypass of oncogenic KRAS addiction in pancreatic cancer. *Cell* 158, 185–197.
38. Kim, M., Kim, T., Johnson, R.L., and Lim, D.S. (2015). Transcriptional co-repressor function of the hippo pathway transducers YAP and TAZ. *Cell Rep.* 11, 270–282.
39. Ku, G., Tan, I.B., Yau, T., Boku, N., Laohavinij, S., Cheng, A.-L., Kang, Y.-K., and de Lima Lopes, G. (2012). Management of colon cancer: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2012. *Lancet. Oncol.* 13, e470-81.

[0894]

40. Kuwana, T., Bouchier-Hayes, L., Chipuk, J.E., Bonzon, C., Sullivan, B.A., Green, D.R., and Newmeyer, D.D. (2005). BH3 domains of BH3-only proteins differentially regulate Bax-mediated mitochondrial membrane permeabilization both directly and indirectly. *Mol. Cell* 17, 525–535.
41. Lehmann, W., Mossmann, D., Kleemann, J., Mock, K., Meisinger, C., Brummer, T., Herr, R., Brabletz, S., Stemmler, M.P., and Brabletz, T. (2016). ZEB1 turns into a transcriptional activator by interacting with YAP1 in aggressive cancer types. *Nat. Commun.* 7, 1–15.
42. Lei, Q.-Y., Zhang, H., Zhao, B., Zha, Z.-Y., Bai, F., Pei, X.-H., Zhao, S., Xiong, Y., and Guan, K.-L. (2008). TAZ Promotes Cell Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition and Is Inhibited by the Hippo Pathway. *Mol. Cell. Biol.* 28, 2426–2436.
43. Ley, R., Ewings, K.E., Hadfield, K., and Cook, S.J. (2005). Regulatory phosphorylation of Bim: Sorting out the ERK from the JNK. *Cell Death Differ.* 12, 1008–1014.
44. Li, H., and Durbin, R. (2010). Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* 26, 589–595.
45. Liberzon, A., Birger, C., Thorvaldsdóttir, H., Ghandi, M., Mesirov, J.P., and Tamayo, P. (2015). The Molecular Signatures Database Hallmark Gene Set Collection. *Cell Syst.* 1, 417–425.
46. Lin, L., Sabnis, A.J., Chan, E., Olivas, V., Cade, L., Pazarentzos, E., Asthana, S., Neel, D., Yan, J.J., Lu, X., et al. (2015). The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies. *Nat. Genet.* 47, 250–256.
47. Liu, Q., Sabnis, Y., Zhao, Z., Zhang, T., Buhrlage, S.J., Jones, L.H., and Gray, N.S. (2013). Developing irreversible inhibitors of the protein kinase cysteinome. *Chem. Biol.* 20, 146–159.
48. Mohseni, M., Sun, J., Lau, A., Curtis, S., Goldsmith, J., Fox, V.L., Wei, C., Frazier, M., Samson, O., Wong, K.K., et al. (2014). A genetic screen identifies an LKB1-MARK signalling axis controlling the Hippo-YAP pathway. *Nat. Cell Biol.* 16, 108–117.
49. Mok, T.S., Wu, Y., Thongprasert, S., Yang, C., Saijo, N., Sunpaweravong, P., Han, B., Margono, B., Ichinose, Y., Nishiwaki, Y., et al. (2009). Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 361, 947–957.
50. Mok, T.S., Wu, Y.-L., Ahn, M.-J., Garassino, M.C., Kim, H.R., Ramalingam, S.S., Shepherd, F.A., He, Y., Akamatsu, H., Theelen, W.S.M.E., et al. (2017). Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 376, 629–

[0895]

640.

51. Nardella, C., Clohessy, J.G., Alimonti, A., and Pandolfi, P.P. (2011). Pro-senescence therapy for cancer treatment. *Nat. Rev. Cancer* 11, 503–511.
52. Narita, M., Nun, S., Heard, E., Narita, M., Lin, A.W., Hearn, S.A., Spector, D.L., Hannon, G.J., Lowe, S.W., Brook, S., et al. (2003). Rb-Mediated Heterochromatin Formation and Silencing of E2F Target Genes during Cellular Senescence State University of New York at Stony Brook. *Cell* 113, 703–716.
53. Noland, C.L., Gierke, S., Schnier, P.D., Murray, J., Sandoval, W.N., Sagolla, M., Dey, A., Hannoush, R.N., Fairbrother, W.J., and Cunningham, C.N. (2016). Palmitoylation of TEAD Transcription Factors Is Required for Their Stability and Function in Hippo Pathway Signaling. *Structure* 24, 179–186.
54. Peters, S., Camidge, D.R., Shaw, A.T., Gadgeel, S., Ahn, J.S., Kim, D.-W., Ou, S.-H.I., Pérol, M., Dziadziuszko, R., Rosell, R., et al. (2017). Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer . *N. Engl. J. Med.* 377, 829–838.
55. Piccolo, S., Dupont, S., and Cordenonsi, M. (2014). The biology of YAP/TAZ: hippo signaling and beyond. *Physiol. Rev.* 94, 1287–1312.
56. Pobbati, A. V., Han, X., Hung, A.W., Weiguang, S., Huda, N., Chen, G.Y., Kang, C.B., Chia, C.S.B., Luo, X., Hong, W., et al. (2015). Targeting the Central Pocket in Human Transcription Factor TEAD as a Potential Cancer Therapeutic Strategy. *Structure* 23, 2076–2086.
57. Qin, Q., Mei, S., Wu, Q., Sun, H., Li, L., Taing, L., Chen, S., Li, F., Liu, T., Zang, C., et al. (2016). ChiLin: A comprehensive ChIP-seq and DNase-seq quality control and analysis pipeline. *BMC Bioinformatics* 17, 1–13.
58. Ramalingam, S., Saka, H., Ahn, M.-J., Yu, H., Horn, L., Hida, T., Cantarini, M., Verheijen, R., Wessen, J., Oxnard, G., et al. (2019). Osimertinib plus selumetinib for patients with EGFR-mutant (EGFRm) NSCLC following disease progression on an EGFR-TKI: results from the Phase Ib TATTON study. In AACR Annual Meeting 2019, (Atlanta (GA): AACR), p.
59. Ramírez, F., Ryan, D.P., Grüning, B., Bhardwaj, V., Kilpert, F., Richter, A.S., Heyne, S., Dünder, F., and Manke, T. (2016). deepTools2: a next generation web server for deep-sequencing data analysis. *Nucleic Acids Res.* 44, W160–W165.
60. Richardson, C.D., Ray, G.J., DeWitt, M.A., Curie, G.L., and Corn, J.E. (2016). Enhancing homology-directed genome editing by catalytically active and inactive CRISPR-Cas9 using asymmetric donor DNA. *Nat. Biotechnol.* 34, 339–344.

[0896]

61. Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., Palmero, R., Garcia-Gomez, R., Pallares, C., Sanchez, J.M., et al. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* *13*, 239–246.
62. Rosenbluh, J., Nijhawan, D., Cox, A.G., Li, X., Neal, J.T., Schafer, E.J., Zack, T.I., Wang, X., Tsherniak, A., Schinzel, A.C., et al. (2012). β -Catenin-driven cancers require a YAP1 transcriptional complex for survival and tumorigenesis. *Cell* *151*, 1457–1473.
63. Sequist, L. V., Waltman, B.A., Dias-Santagata, D., Digumarthy, S., Turke, A.B., Fidias, P., Bergethon, K., Shaw, A.T., Gettinger, S., Cosper, A.K., et al. (2011). Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci. Transl. Med.* *3*, 75ra26.
64. Shao, Y., and Aplin, A.E. (2010). Akt3-mediated resistance to apoptosis in B-RAF-targeted melanoma cells. *Cancer Res.* *70*, 6670–6681.
65. Shao, Y., and Aplin, A.E. (2012). ERK2 phosphorylation of serine 77 regulates Bmf pro-apoptotic activity. *Cell Death Dis.* *3*, e253-10.
66. Shao, D.D., Xue, W., Krall, E.B., Bhutkar, A., Piccioni, F., Wang, X., Schinzel, A.C., Sood, S., Rosenbluh, J., Kim, J.W., et al. (2014). KRAS and YAP1 converge to regulate EMT and tumor survival. *Cell* *158*, 171–184.
67. Sharma, S. V., Lee, D.Y., Li, B., Quinlan, M.P., Takahashi, F., Maheswaran, S., McDermott, U., Azizian, N., Zou, L., Fischbach, M.A., et al. (2010). A Chromatin-Mediated Reversible Drug-Tolerant State in Cancer Cell Subpopulations. *Cell* *141*, 69–80.
68. Shibue, T., and Weinberg, R.A. (2017). EMT, CSCs, and drug resistance: The mechanistic link and clinical implications. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* *14*, 611–629.
69. Soria, J.-C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K.H., Dechaphunkul, A., Imamura, F., Nogami, N., Kurata, T., et al. (2018). Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* *378*, 113–125.
70. Sudol, M. (2012). YAP1 oncogene and its eight isoforms. *Oncogene* *32*, 3922.
71. Tang, Y., Feinberg, T., Keller, E.T., Li, X.Y., and Weiss, S.J. (2016). Snail/Slug binding interactions with YAP/TAZ control skeletal stem cell self-renewal and differentiation. *Nat. Cell Biol.* *18*, 917–929.
72. Thress, K.S., Jacobs, V., Angell, H.K., Yang, J.C.H., Sequist, L. V., Blackhall, F., Su, W.C., Schuler, M., Wolf, J., Gold, K.A., et al. (2017). Modulation of Biomarker Expression

[0897]

by Osimertinib: Results of the Paired Tumor Biopsy Cohorts of the AURA Phase I Trial. *J. Thorac. Oncol.* 12, 1588–1594.

73. Tricker, E.M., Xu, C., Uddin, S., Capelletti, M., Ercan, D., Ogino, A., Pratilas, C.A., Rosen, N., Gray, N.S., Wong, K., et al. (2015). Combined EGFR/MEK Inhibition Prevents the Emergence of Resistance in EGFR-Mutant Lung Cancer. *Cancer Discov.* 5, 960–971.

74. Wang, W., Li, N., Li, X., Tran, M.K., Han, X., and Chen, J. (2015). Tankyrase Inhibitors Target YAP by Stabilizing Angiomotin Family Proteins. *Cell Rep.* 13, 524–532.

75. Wu, C.-H., van Riggelen, J., Yetil, A., Fan, A.C., Bachireddy, P., and Felsher, D.W. (2007). Cellular senescence is an important mechanism of tumor regression upon c-Myc inactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 13028–13033.

76. Zaidi, S.K., Sullivan, A.J., Medina, R., Ito, Y., van Wijnen, A.J., Stein, J.L., Lian, J.B., and Stein, G.S. (2004). Tyrosine phosphorylation controls Runx2-mediated subnuclear targeting of YAP to repress transcription. *EMBO J.* 23, 790–799.

77. Zancanato, F., Cordenonsi, M., and Piccolo, S. (2016). YAP/TAZ at the Roots of Cancer. *Cancer Cell* 29, 783–803.

78. Zhang, Z., and Marshall, A.G. (1998). A universal algorithm for fast and automated charge state deconvolution of electrospray mass-to-charge ratio spectra. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 9, 225–233.

79. Zhang, H., Liu, C.Y., Zha, Z.Y., Zhao, B., Yao, J., Zhao, S., Xiong, Y., Lei, Q.Y., and Guan, K.L. (2009). TEAD transcription factors mediate the function of TAZ in cell growth and epithelial-mesenchymal transition. *J. Biol. Chem.* 284, 13355–13362.

80. Zhang, Y., Liu, T., Meyer, C.A., Eeckhoutte, J., Johnson, D.S., Bernstein, B.E., Nussbaum, C., Myers, R.M., Brown, M., Li, W., et al. (2008). Model-based analysis of ChIP-Seq (MACS). *Genome Biol.* 9.

81. Zhang, Z., Lee, J.C., Lin, L., Olivas, V., Au, V., Laframboise, T., Abdel-Rahman, M., Wang, X., Levine, A.D., Rho, J.K., et al. (2012). Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nat. Genet.* 44, 852–860.

82. Zhao, B., Ye, X., Yu, J., Li, L., Li, W., Li, S., Yu, J., Lin, J.D., Wang, C.-Y., Chinnaiyan, A.M., et al. (2008). TEAD mediates YAP-dependent gene induction and growth control. *Genes Dev.* 22, 1962–1971.

83. Zhou, W., Ercan, D., Chen, L., Yun, C.-H., Li, D., Capelletti, M., Cortot, A.B., Chiriac, L., Jacob, R.E., Padera, R., et al. (2009). Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M. *Nature* 462, 1070–1074.

[0898]

[0899]

<등가물 및 범주>

[0900]

청구범위에서, 단수 표현 (관사, 예컨대 "a", "an", 및 "the")은, 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 1종 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 상세한 설명은, 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 군 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 경우에 충족되는 것으로 간주된다. 본 개시내용은 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 개시내용은, 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다.

[0901]

추가로, 본 개시내용은 열거된 청구범위 중 1개 이상으로부터의 1개 이상의 제한, 요소, 항목 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 종속항인 임의의 청구항은 동일한 기반의 청구항에 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견된 1개 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가, 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷의 목록으로서 제시되는 경우에, 요소의 각 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)가 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 개시내용 또는 본원에 기재된 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 지칭되는 경우에, 본원에 기재된 특정 실시양태 또는 본원에 기재된 측면은 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어진다는 것이 이해되어야 한다. 단순성의 목적상, 이들 실시양태는 본원에 구체적으로 제시되지 않았다. 또한 용어 "포함하는" 및 "함유

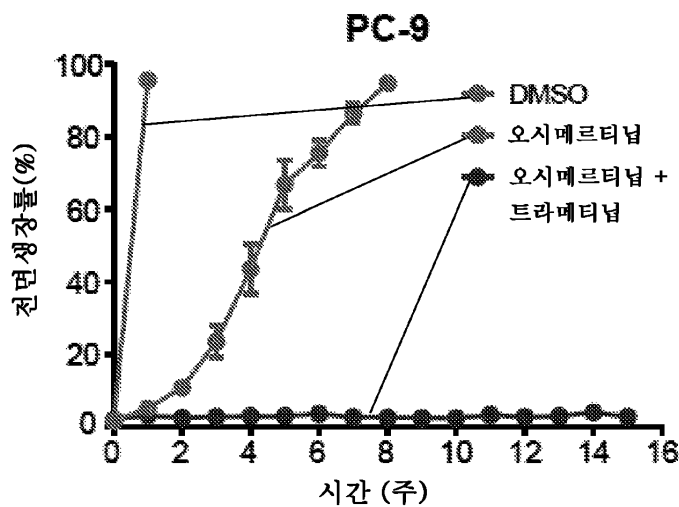
하는"은 개방적이고 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 의도됨을 주목한다. 범위가 제공된 경우에, 종점이 포함된다. 추가로, 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 달리 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본원에 기재된 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[0902] 본 출원은 다양한 허여 특허, 공개 특허 출원, 학술지 논문 및 다른 간행물을 참조하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 임의의 포함된 참고문헌과 본 명세서 사이에 충돌이 존재하는 경우에, 본 명세서가 우선할 것이다. 추가로, 선행 기술에 속하는 본 개시내용의 임의의 특정한 실시양태는 청구범위 중 임의의 1개 이상으로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 이들은 제외가 본원에서 명시적으로 제시되지 않더라도 제외될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관련이 있는지 여부와 관계 없이, 임의의 이유로, 임의의 청구범위로부터 제외될 수 있다.

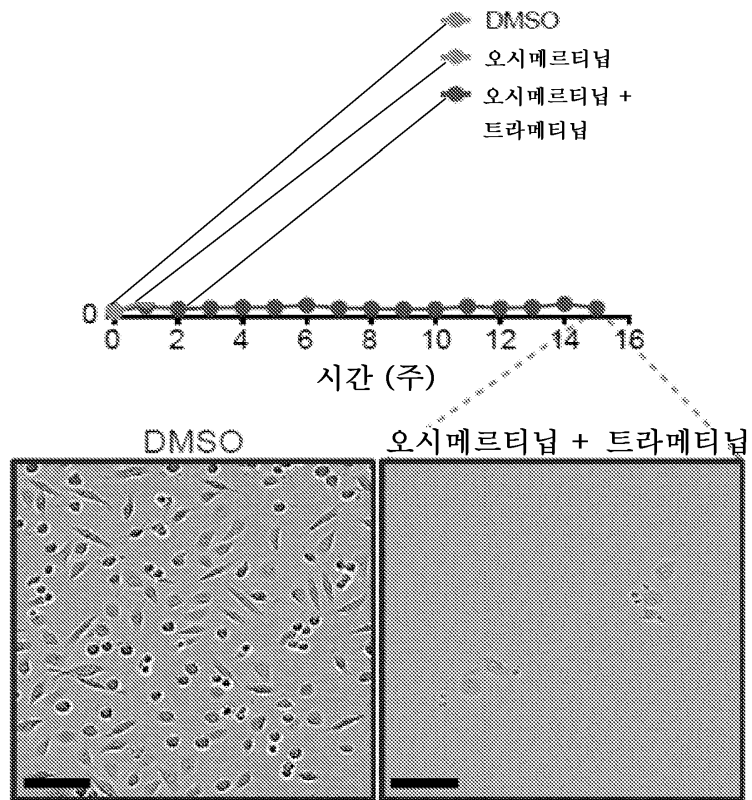
[0903] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험에 지나지 않는 것을 사용하여, 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범주는 상기 상세한 설명으로 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 기재에 대한 다양한 변화 및 변형이 하기 청구범위에 정의된 바와 같이, 본 개시내용의 취지 또는 범주를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.

도면

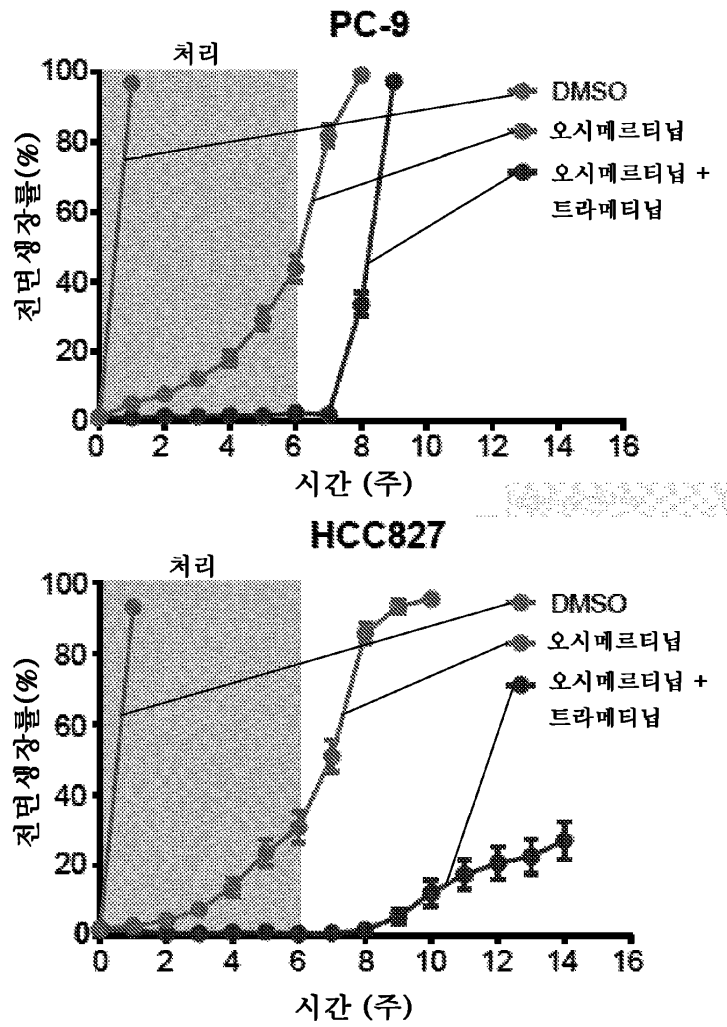
도면1a



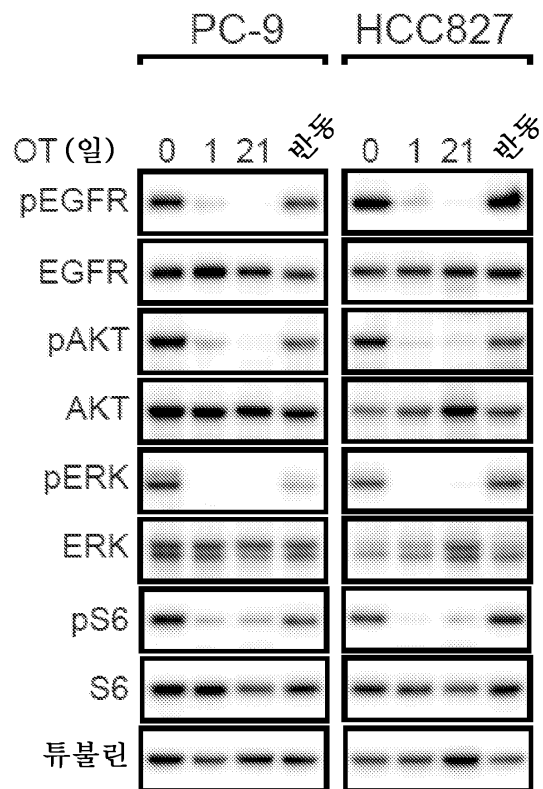
도면1b



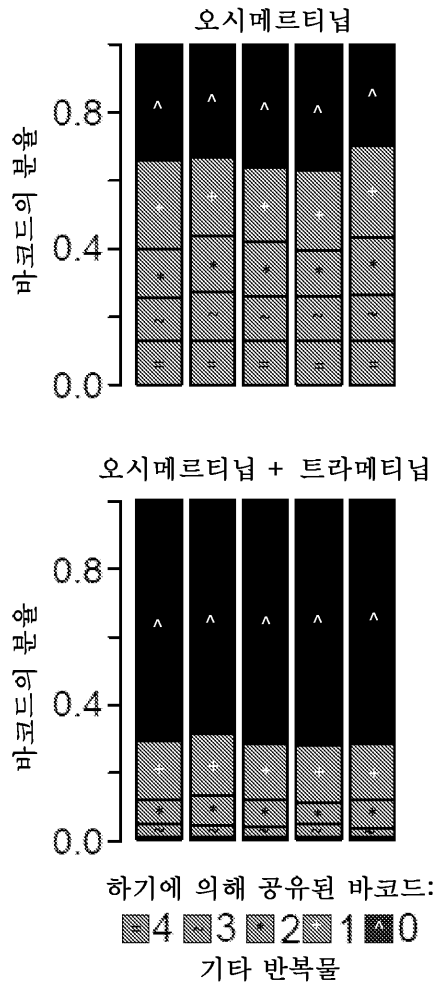
도면1c



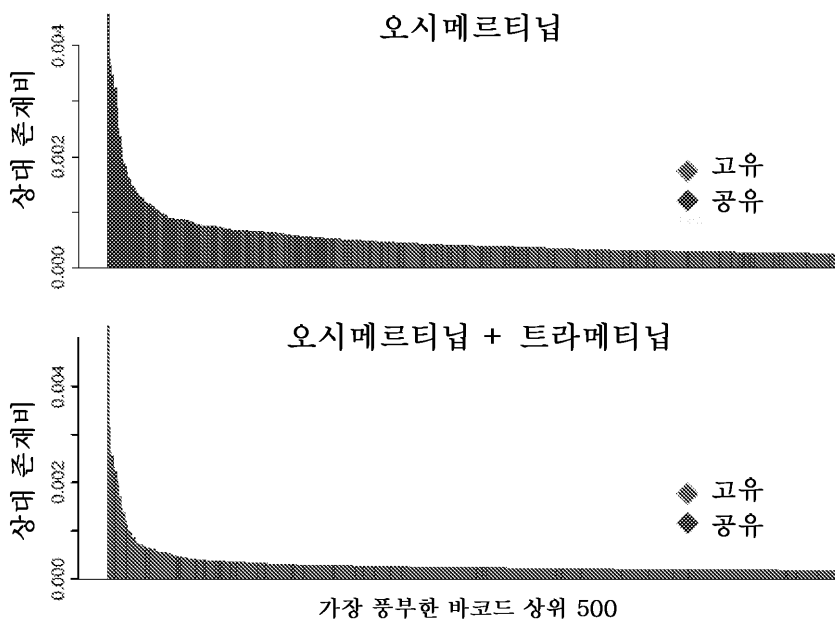
도면1d



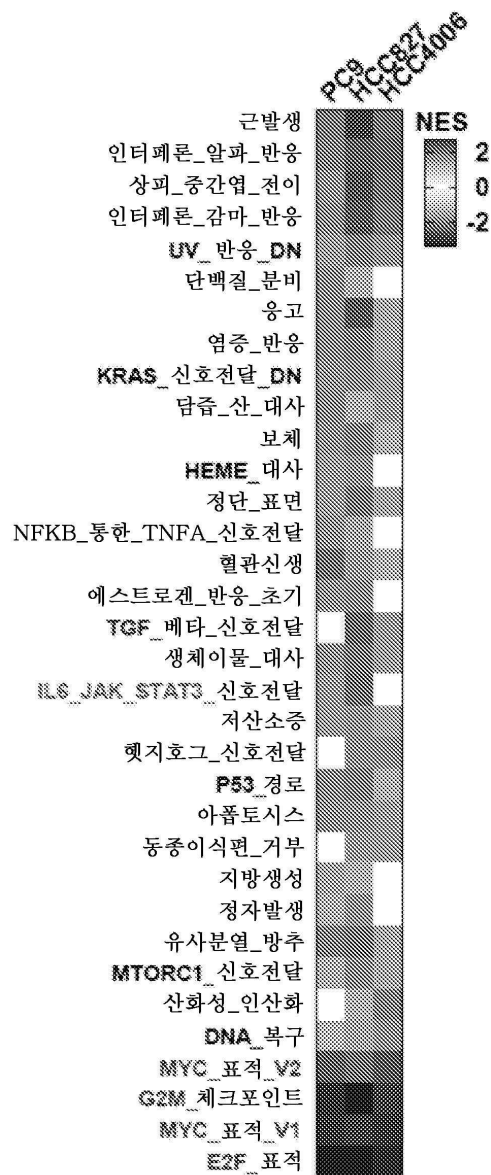
도면1e



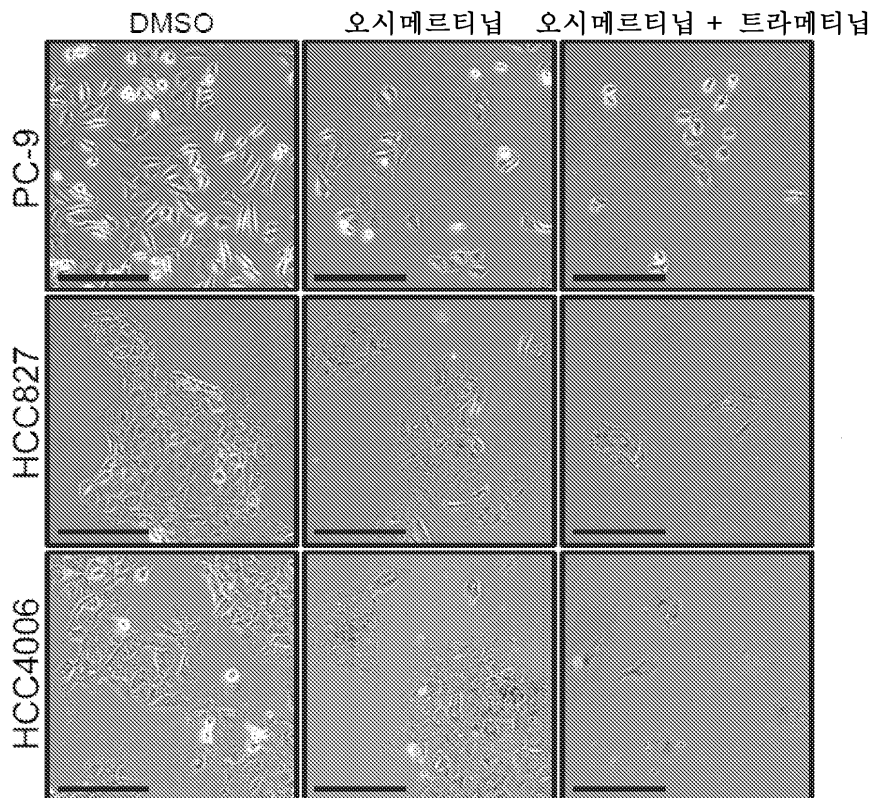
도면1f



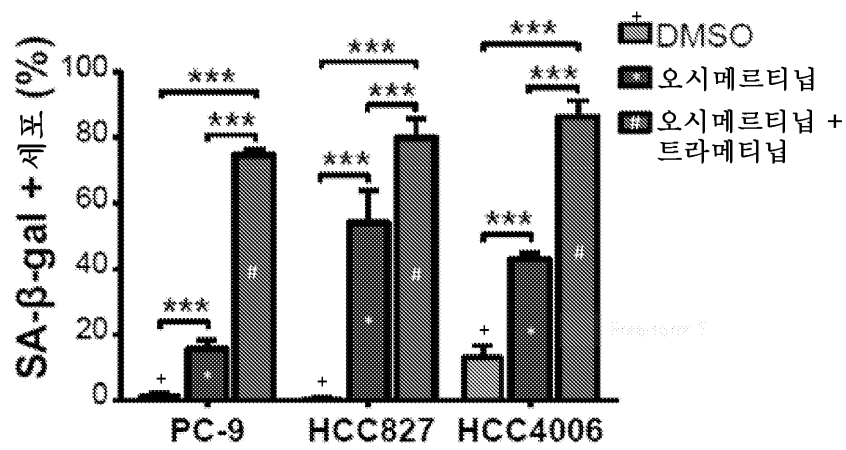
도면1g



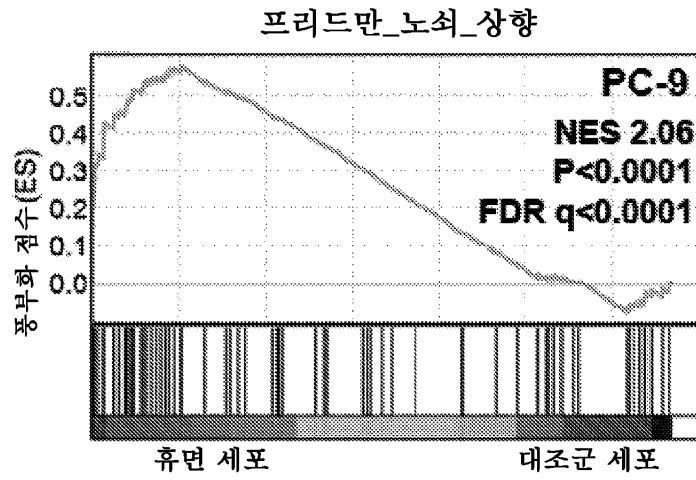
도면1h



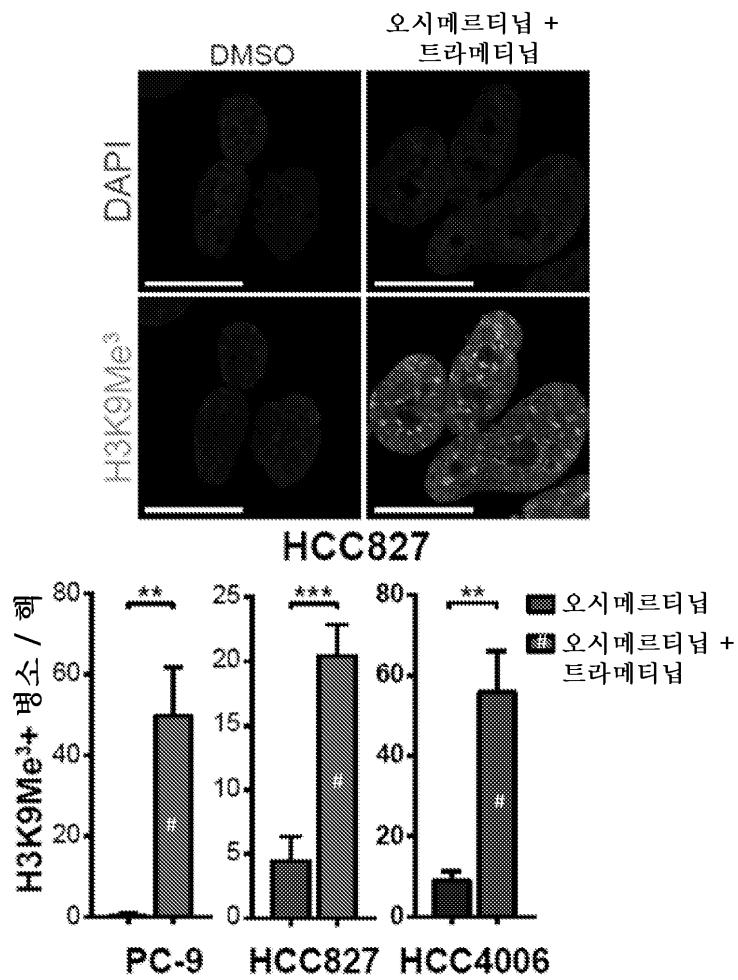
도면1i



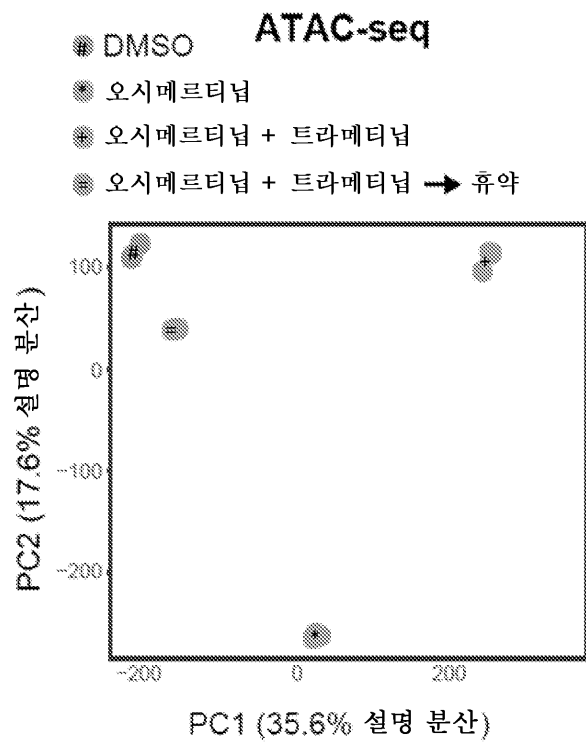
도면1j



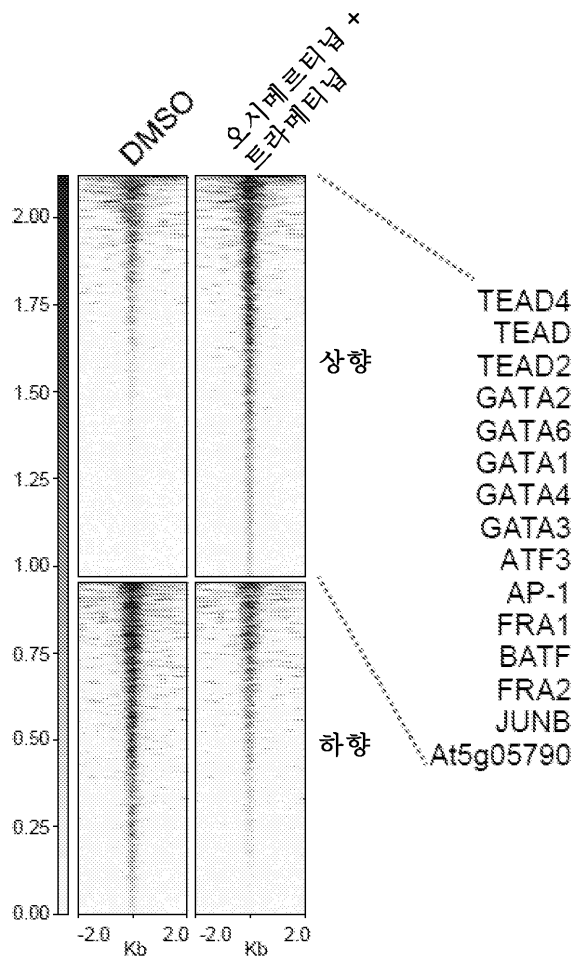
도면1k



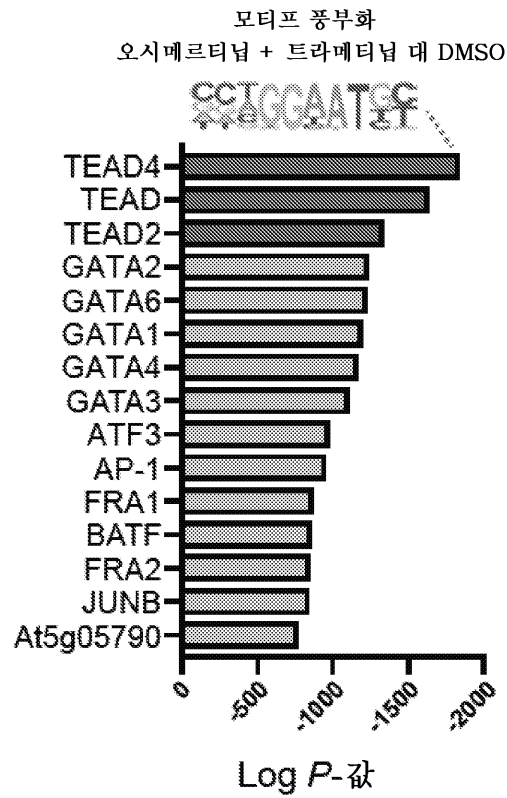
도면2a



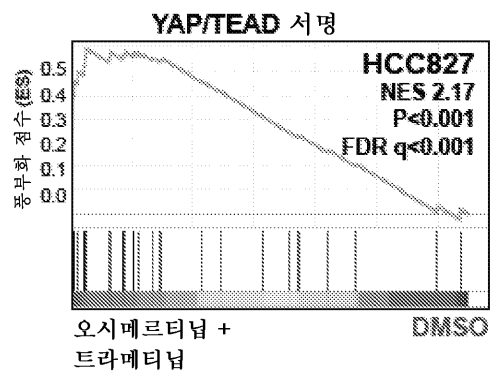
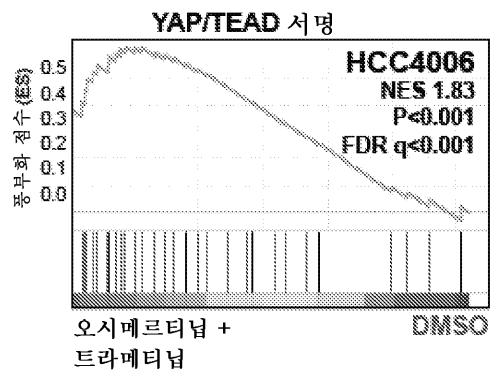
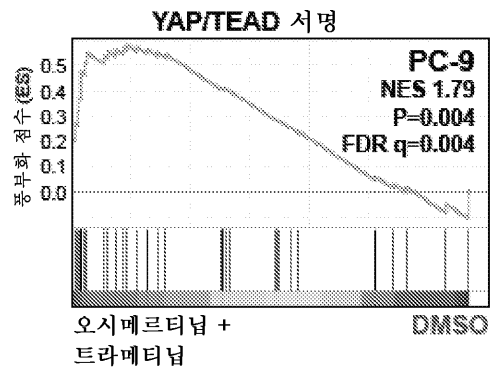
도면2b



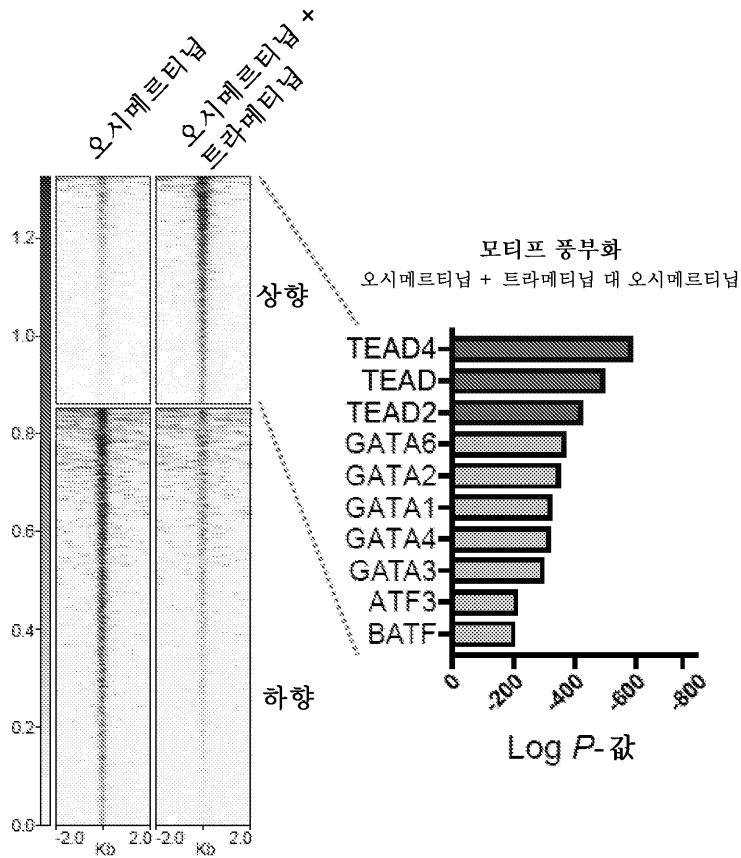
도면2c



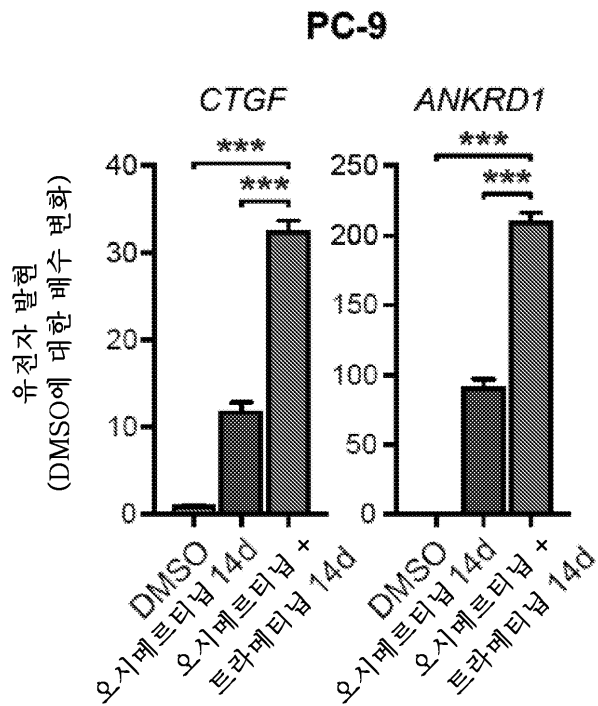
도면2d



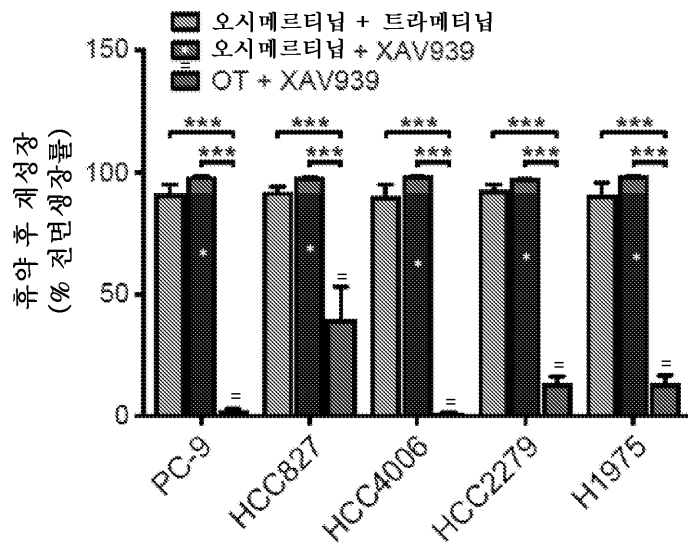
도면2e



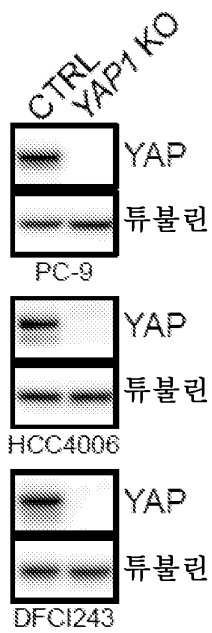
도면2f



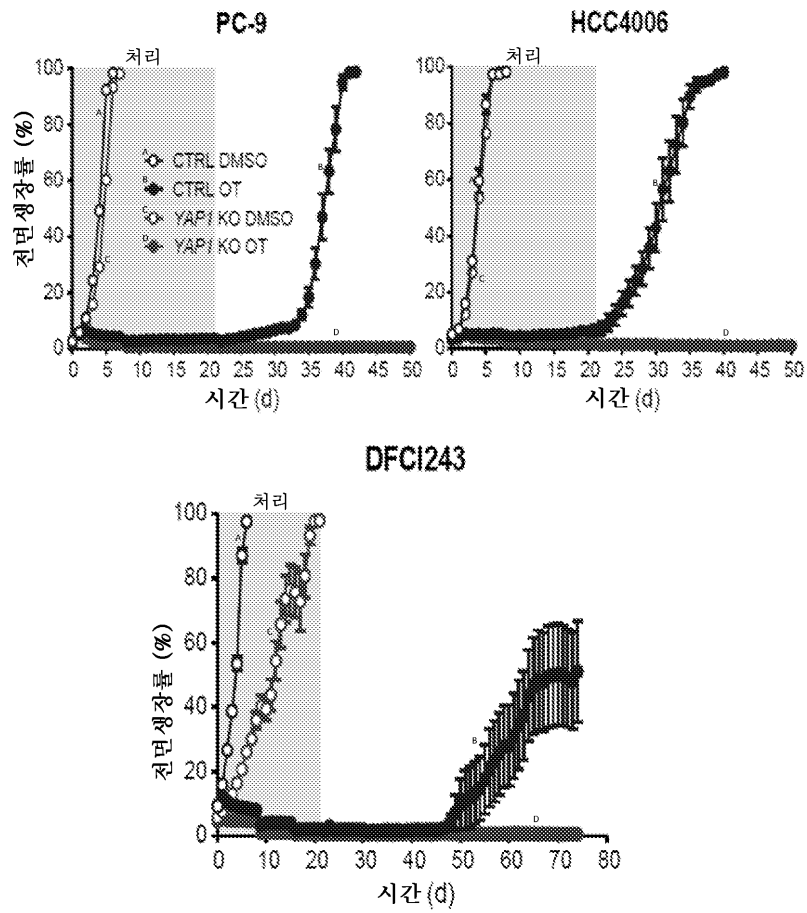
도면2g



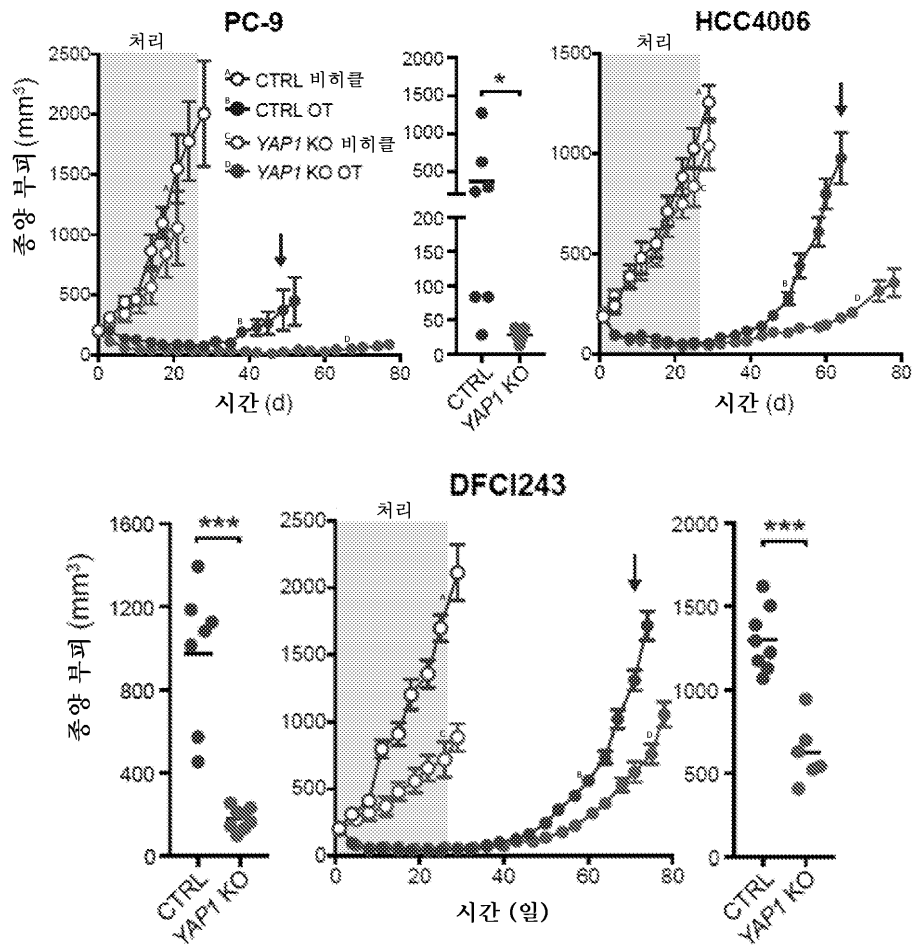
도면2h



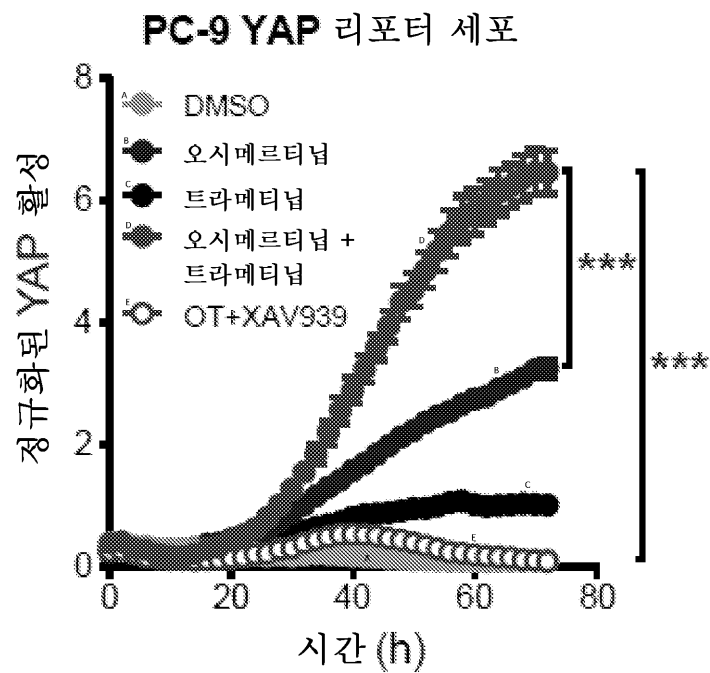
도면2i



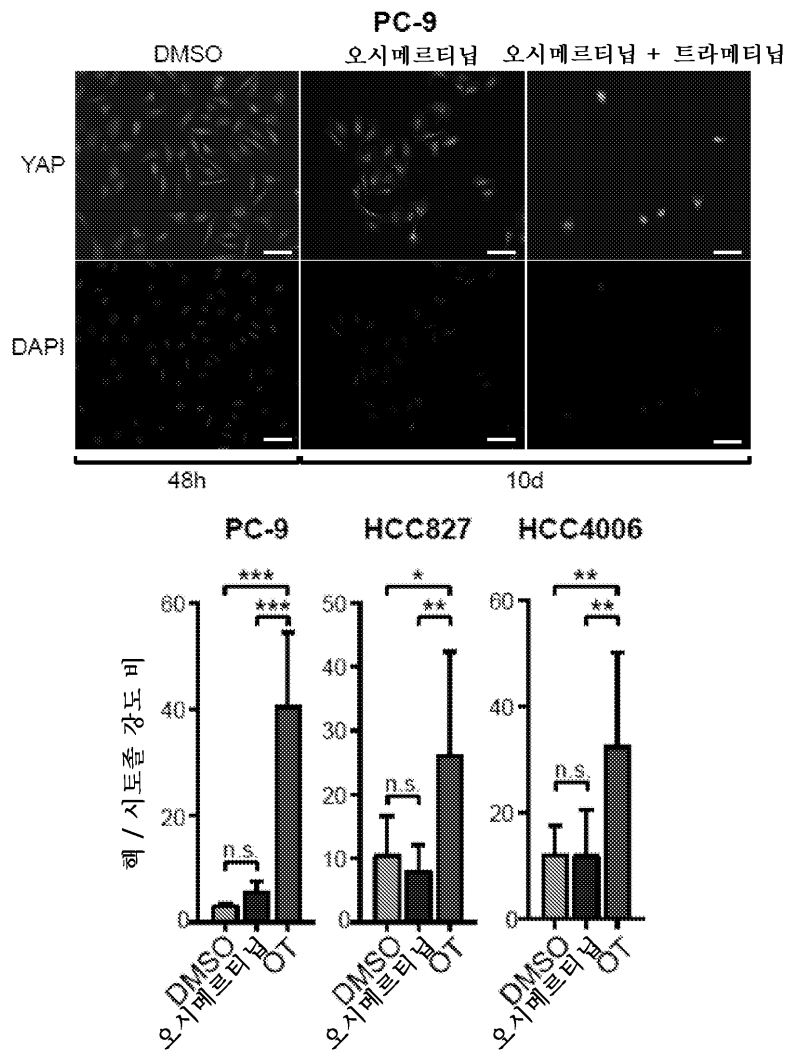
도면2j



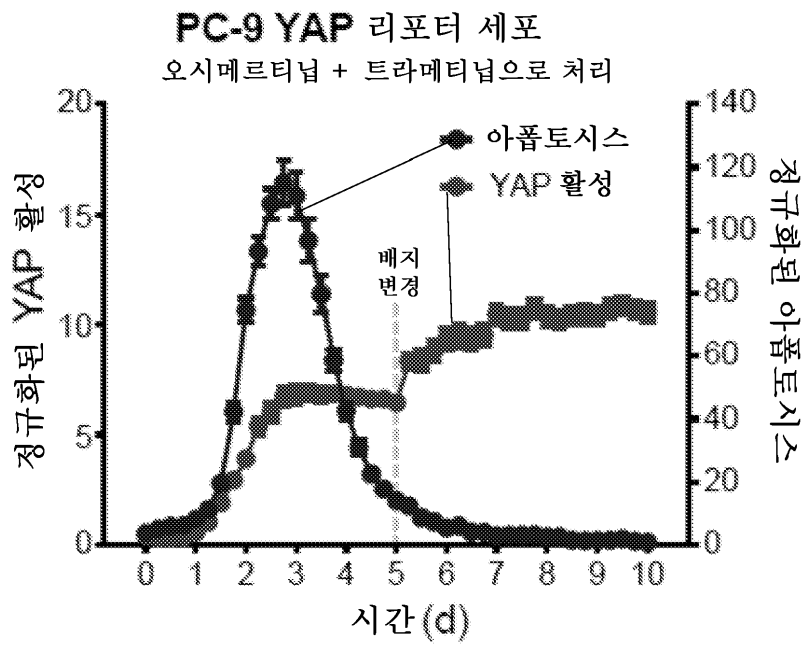
도면3a



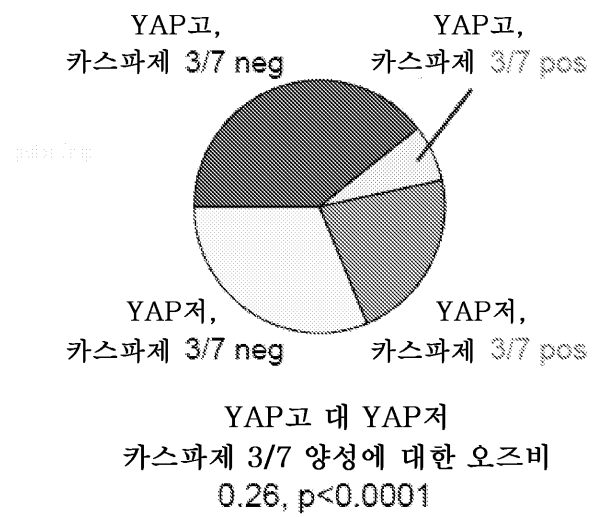
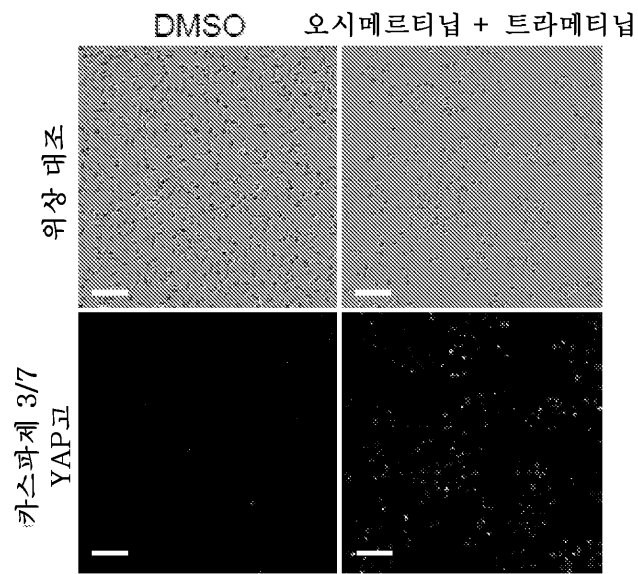
도면3b



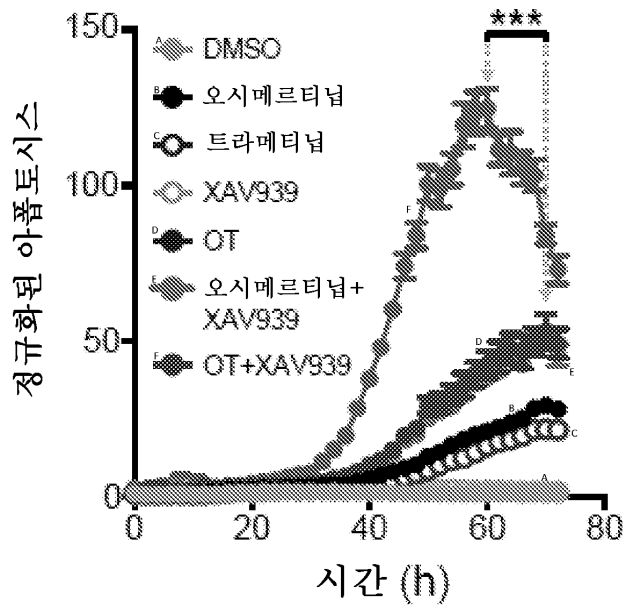
도면3c



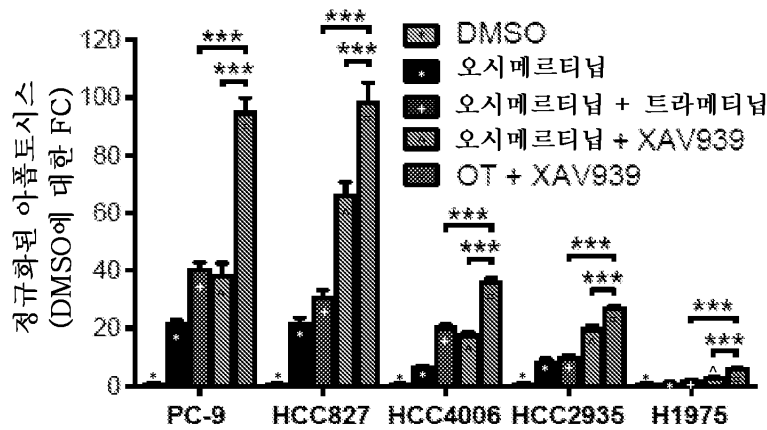
도면3d



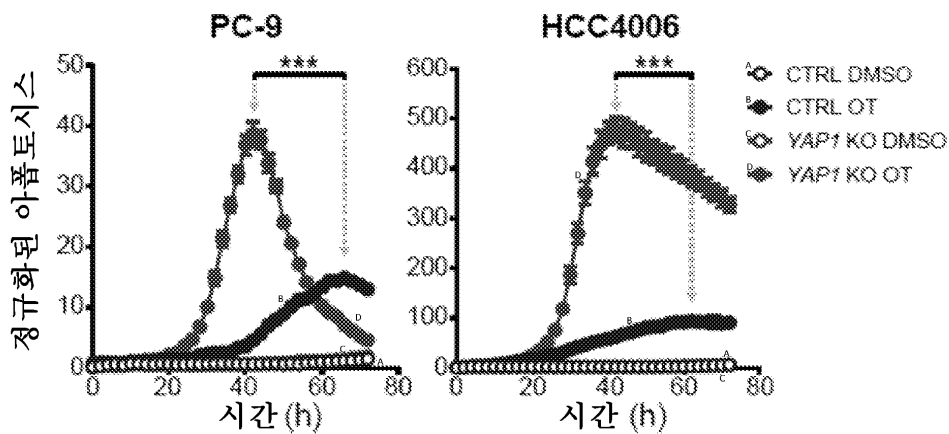
도면3e



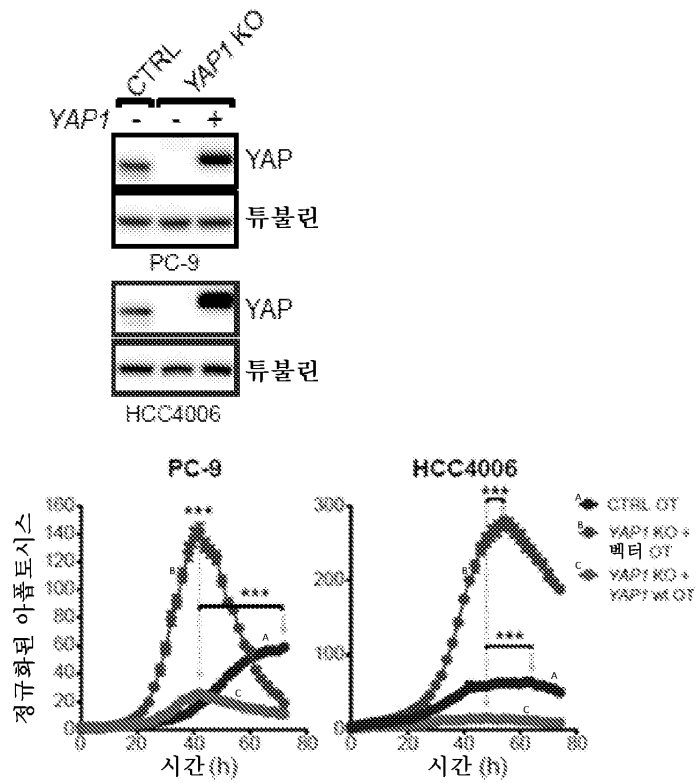
도면3f



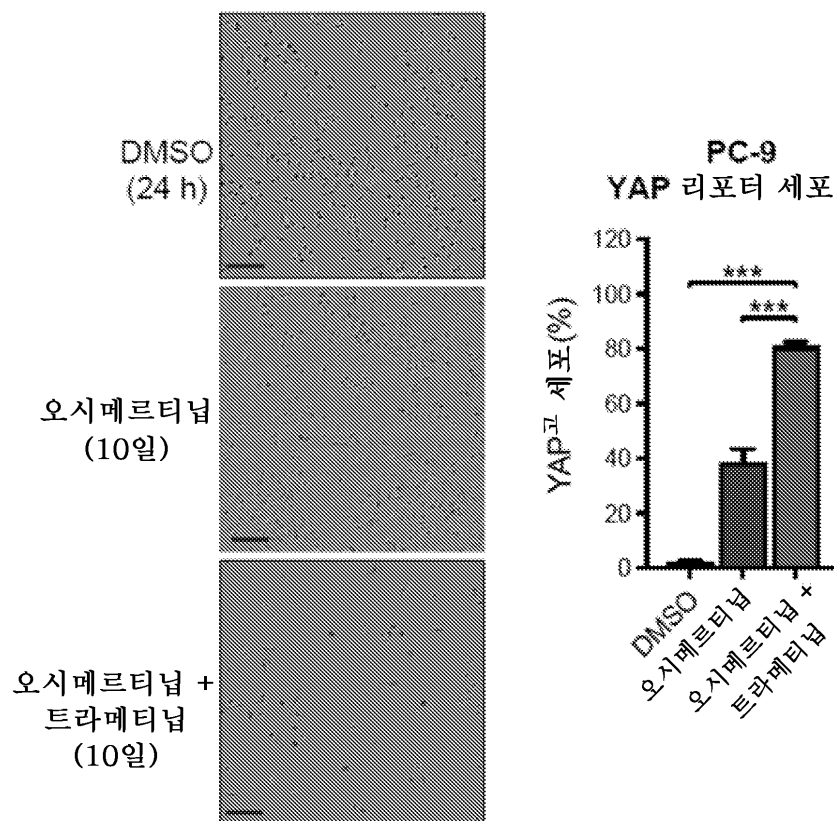
도면3g



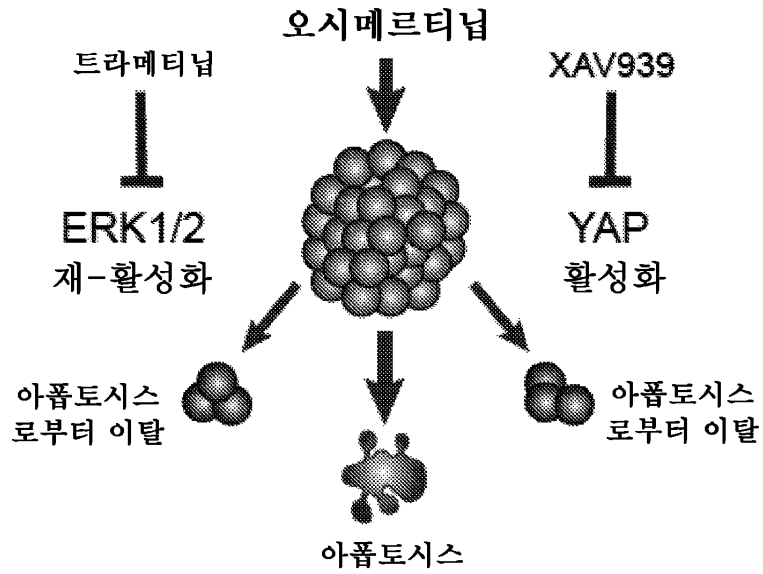
도면3h



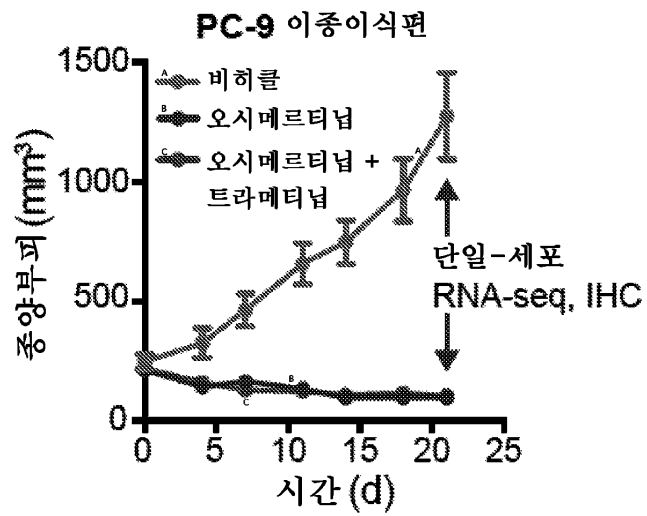
도면3i



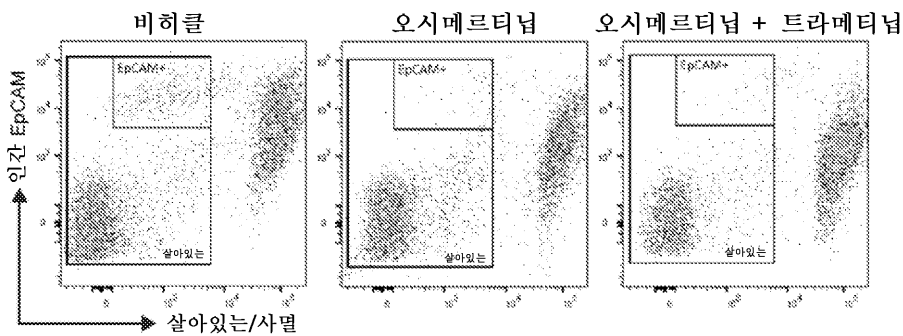
도면3j



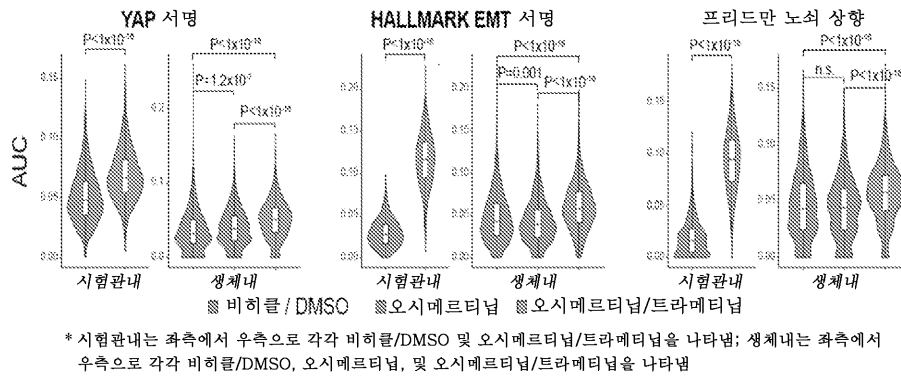
도면4a



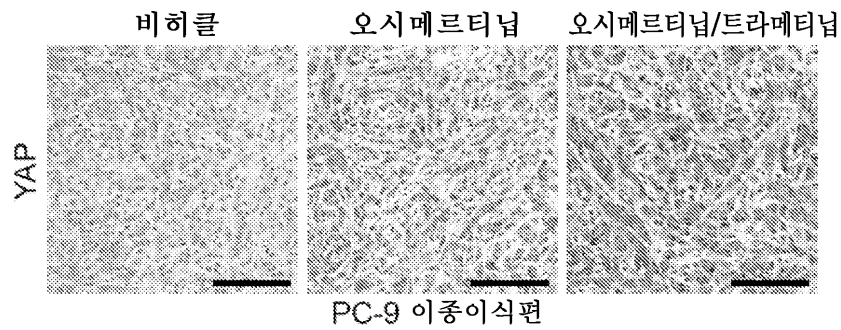
도면4b



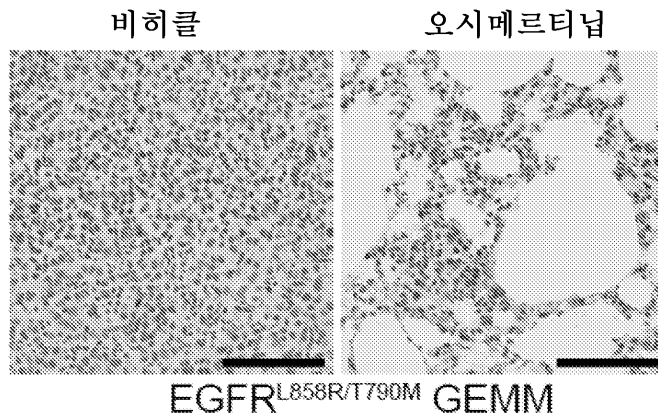
도면4c



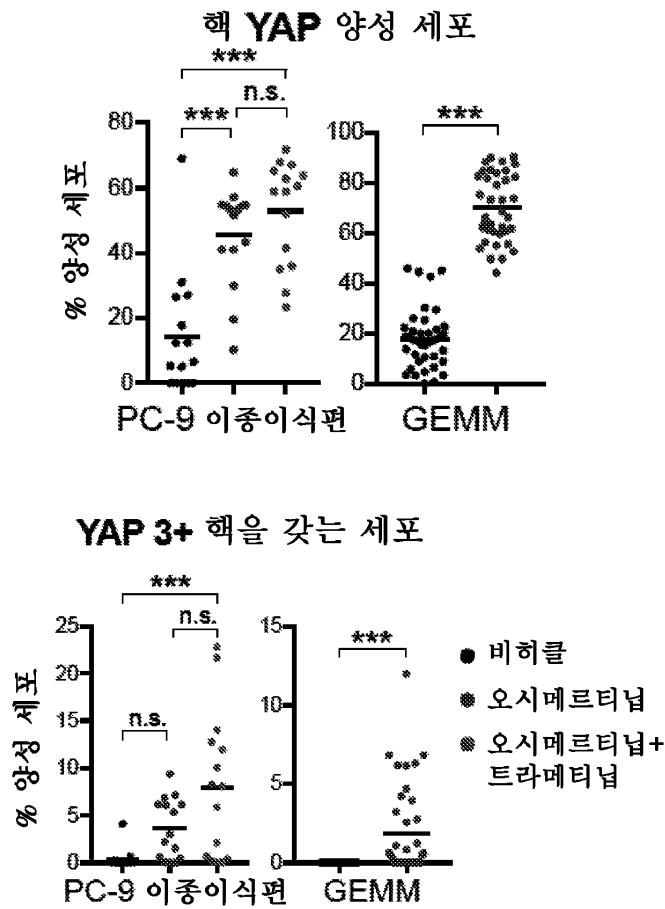
도면4d



도면4e

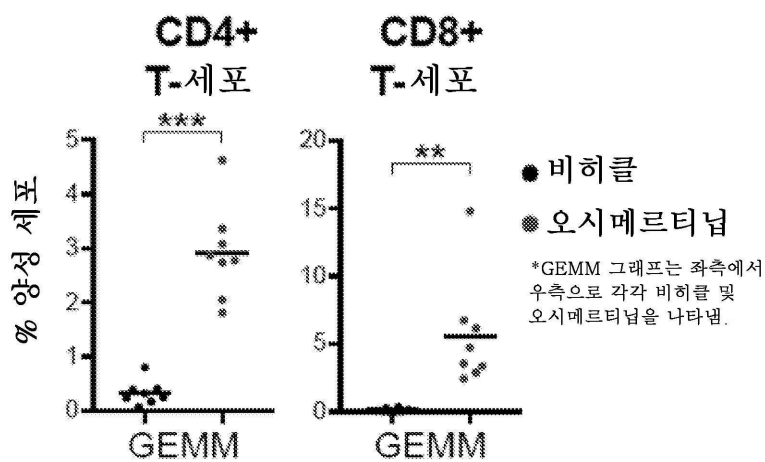


도면4f

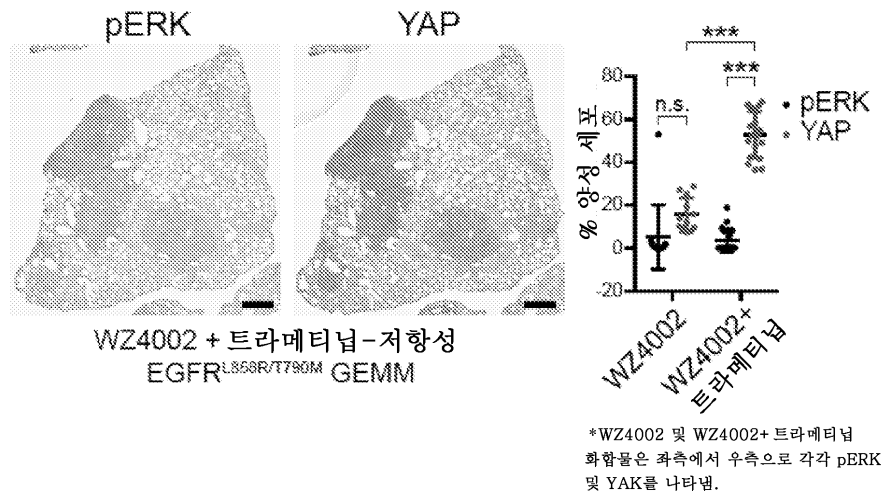


*PC-9 이종이식편 그래프는 좌측에서 우측으로 각각 비히클, 오시메르티닙, 및 오시메르티닙+ 트라마티닙을 나타냄; GEMM 그래프는 좌측에서 우측으로 각각 비히클 및 오시메르티닙을 나타냄.

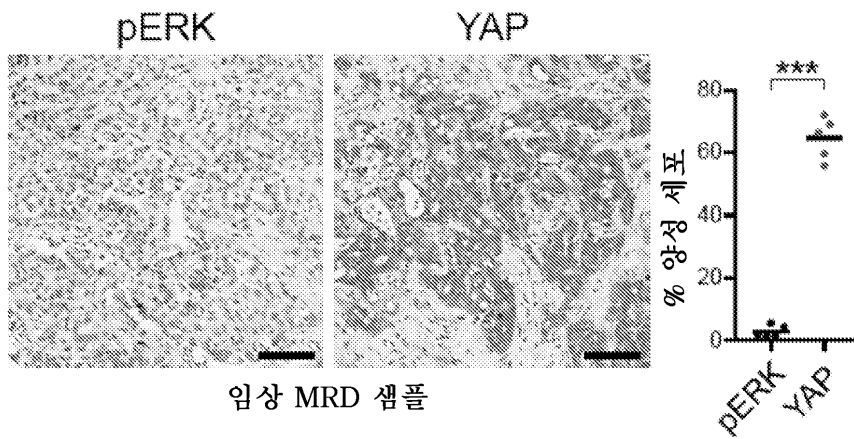
도면4g



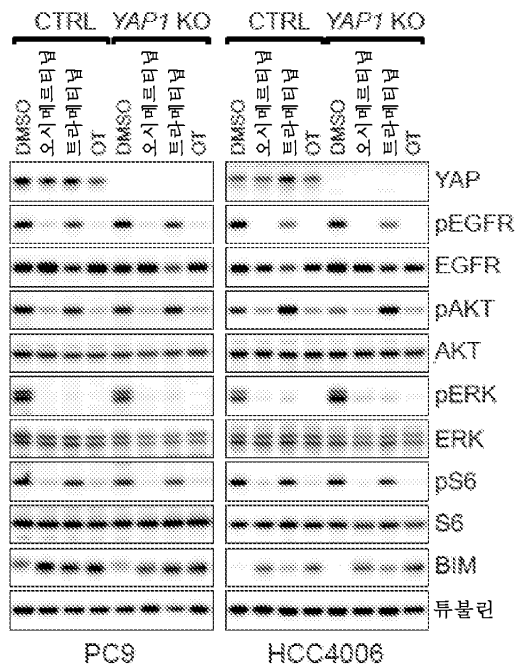
도면4h



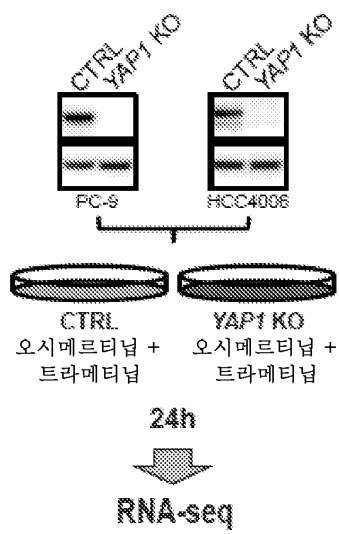
도면4i



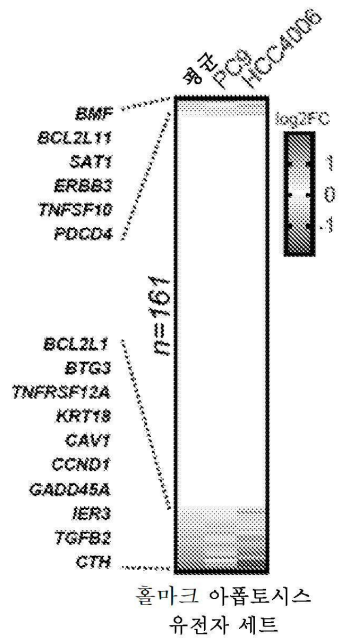
도면5a



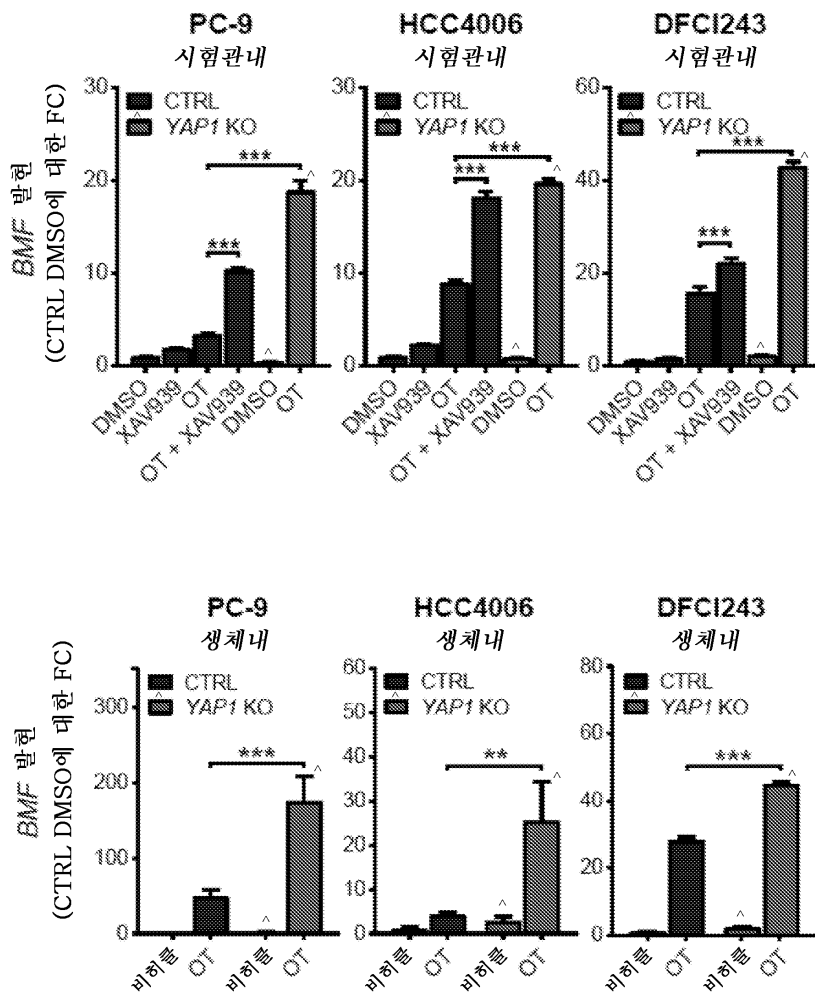
도면5b



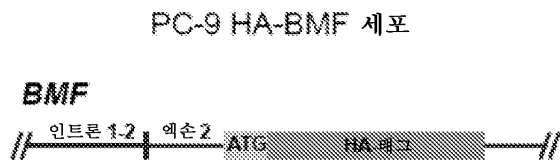
도면5c



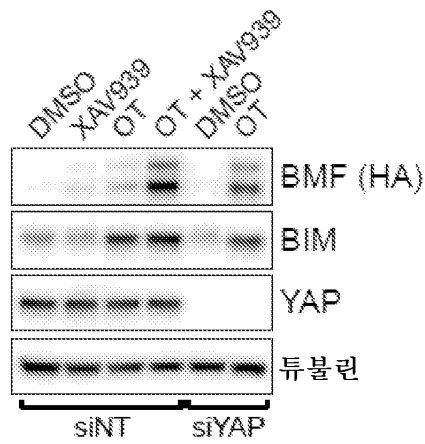
도면5d



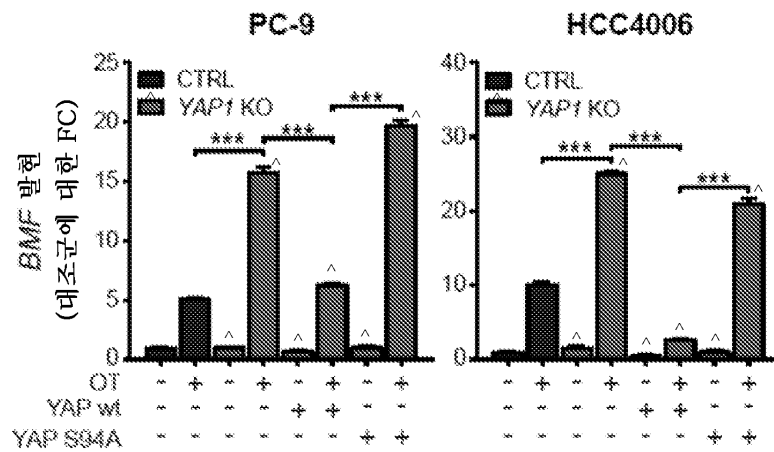
도면5e



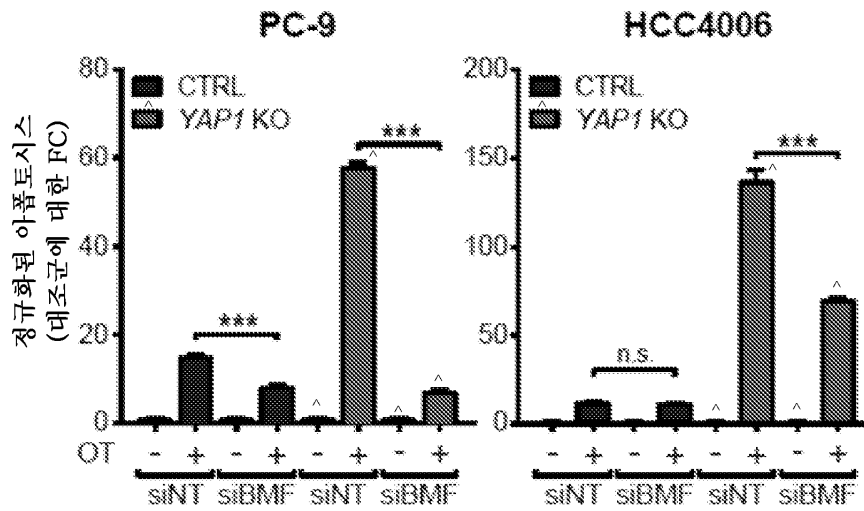
도면5f



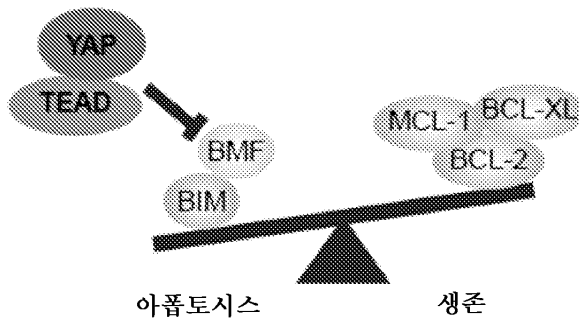
도면5g



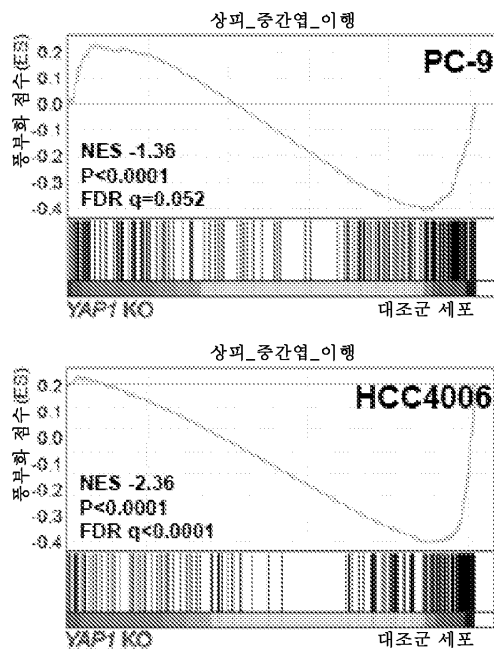
도면5h



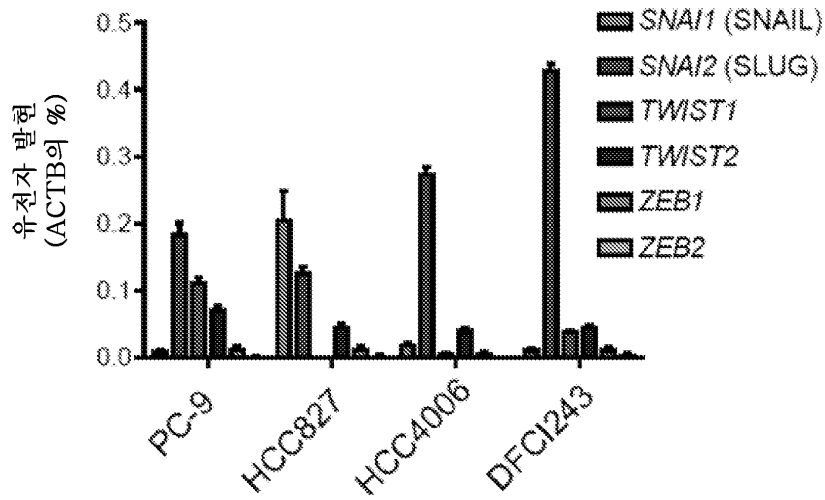
도면5i



도면6a

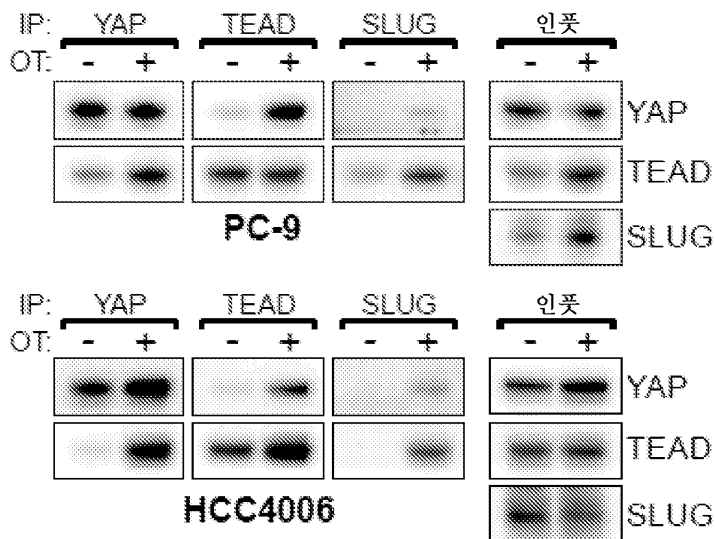


도면6b

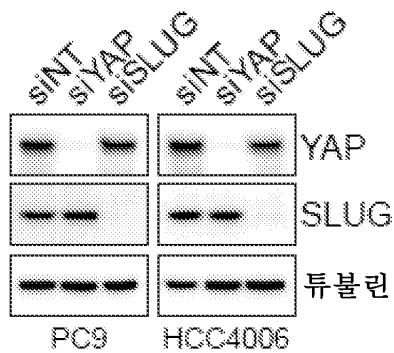


*PC-9, HCC827, HCC4006, 및 DFCI243 화합물은 좌측에서 우측으로 각각 SNAI1 (SNAIL), SNAI2 (SLUG), TWIST1, TWIST2, ZEB1, 및 ZEB2를 나타냄.

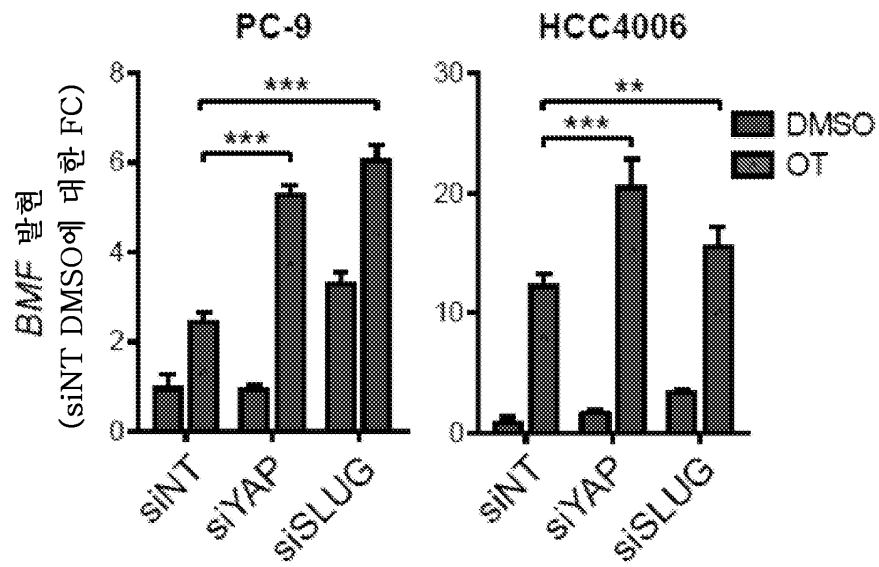
도면6c



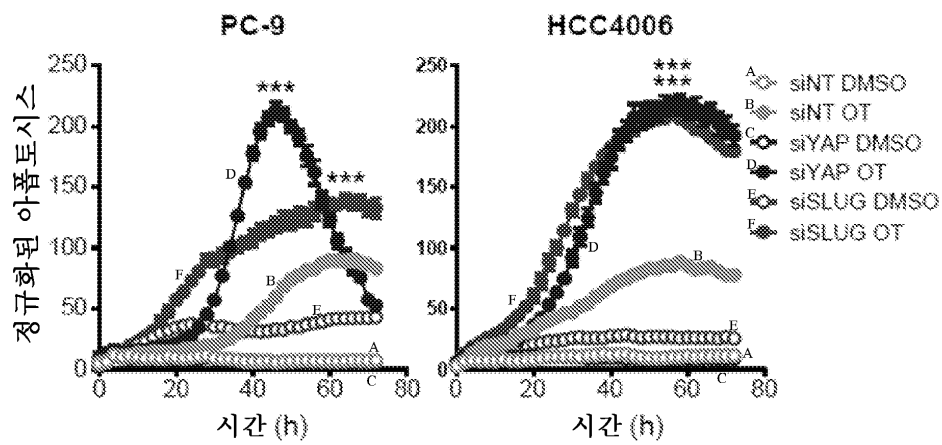
도면6d



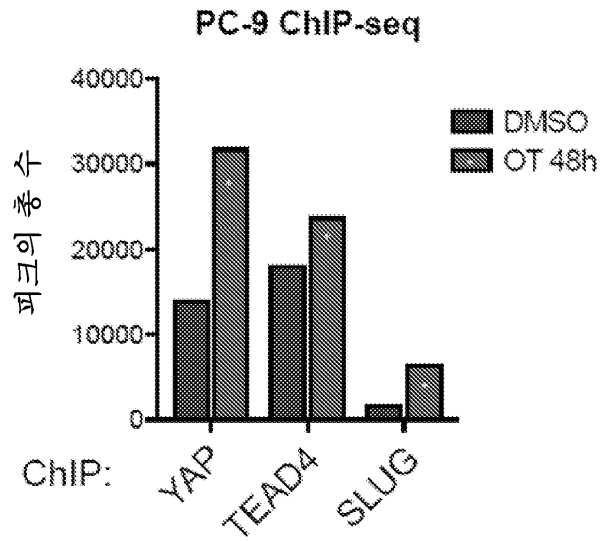
도면6e



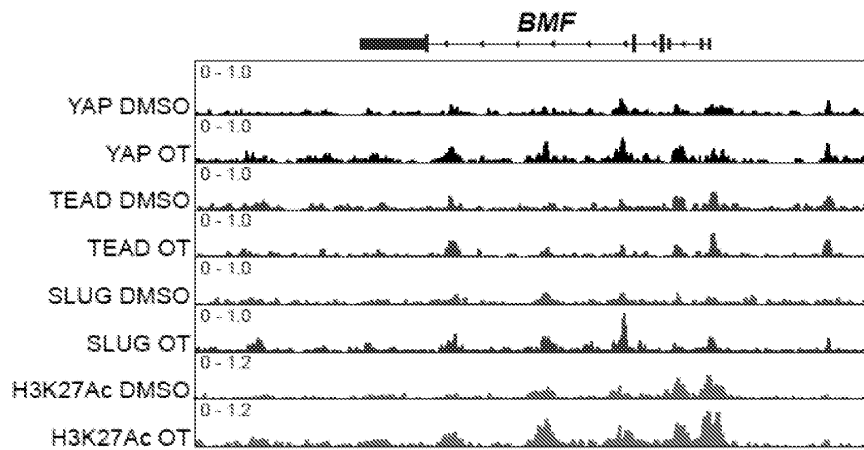
도면6f



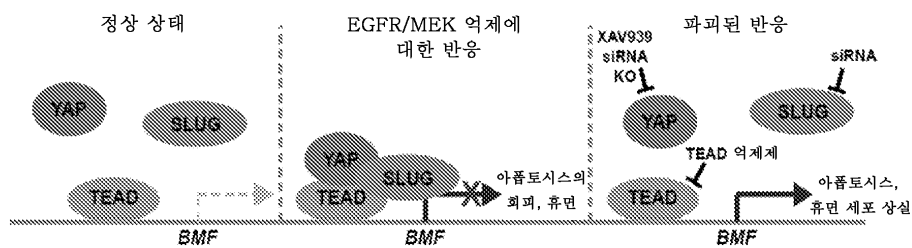
도면6g



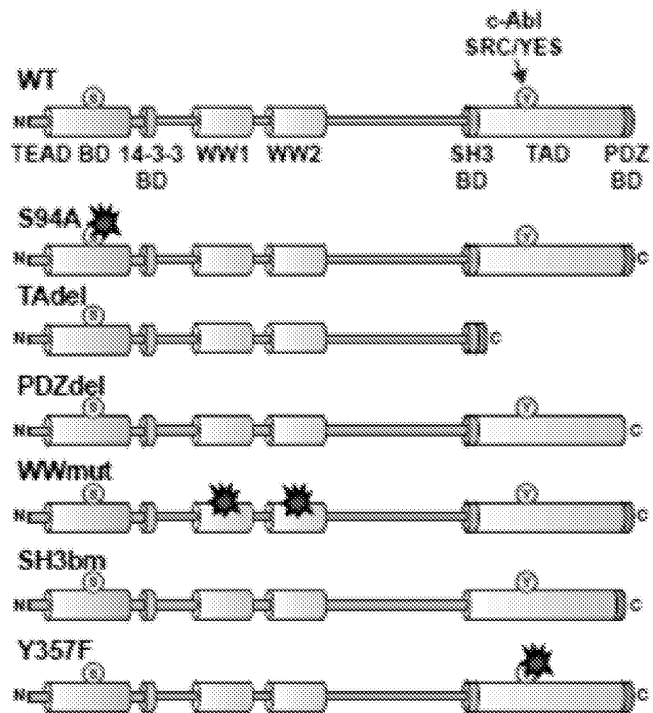
도면6h



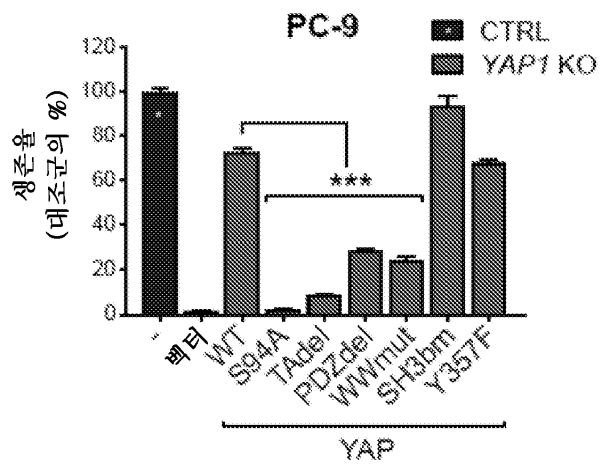
도면6i



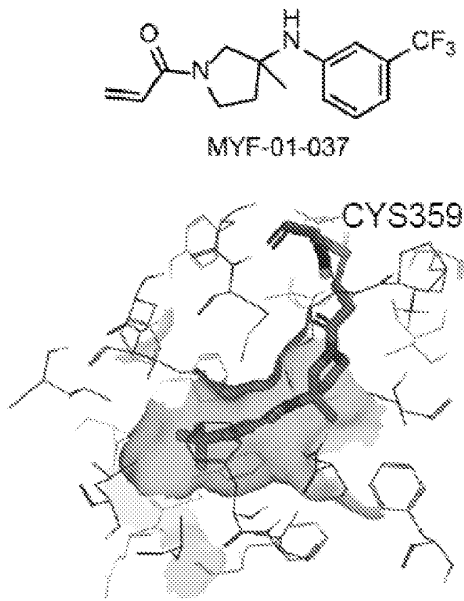
도면7a



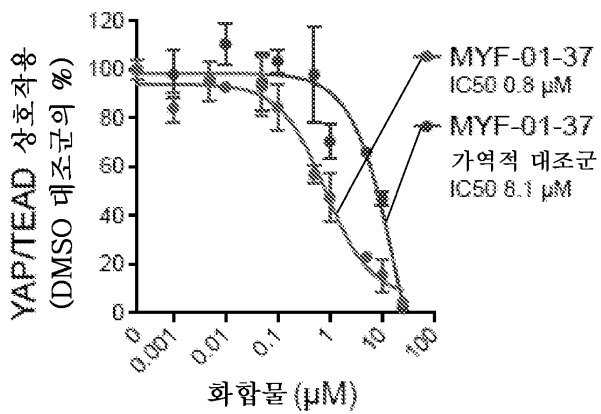
도면7b



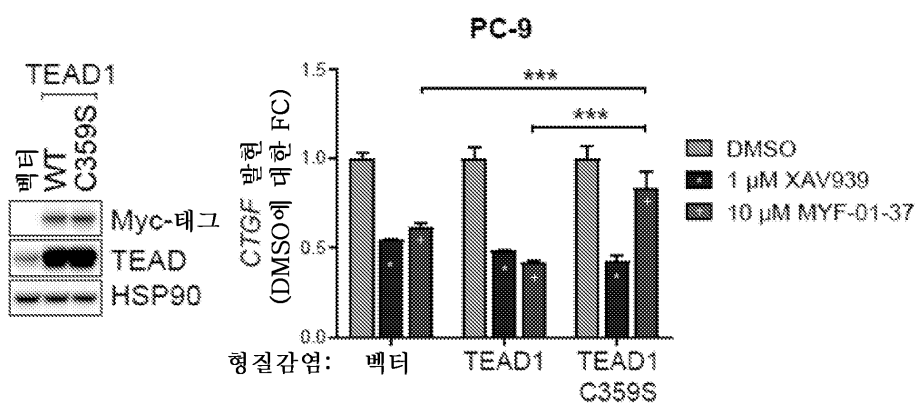
도면7c



도면7d

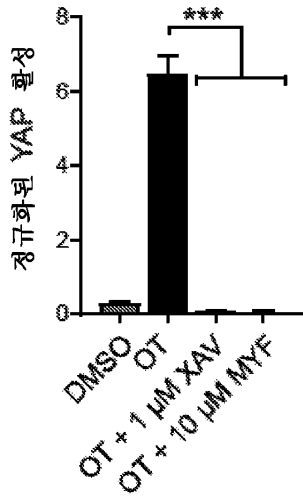


도면7e

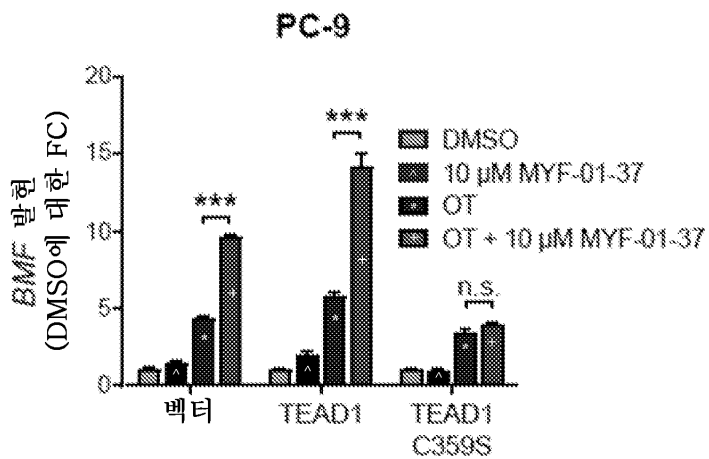


도면7f

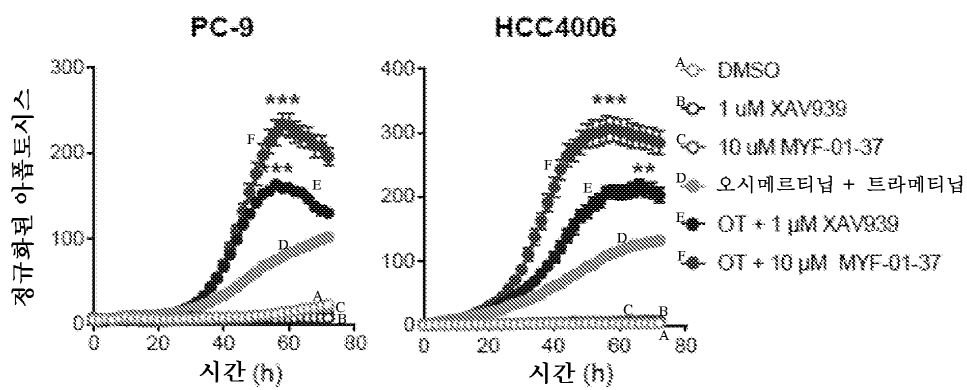
PC-9 YAP 리포터 세포



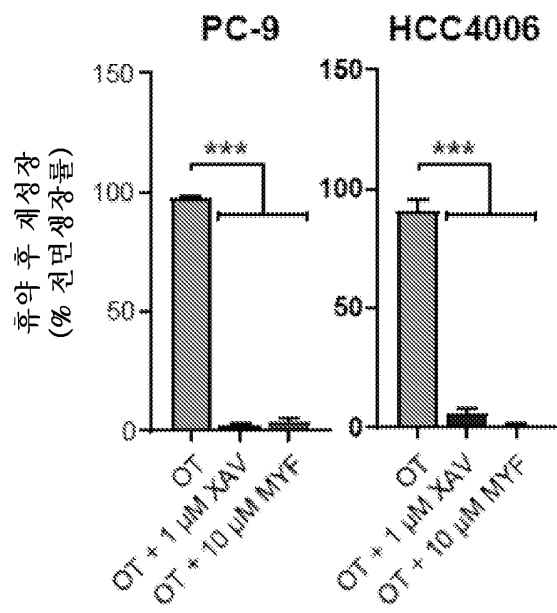
도면7g



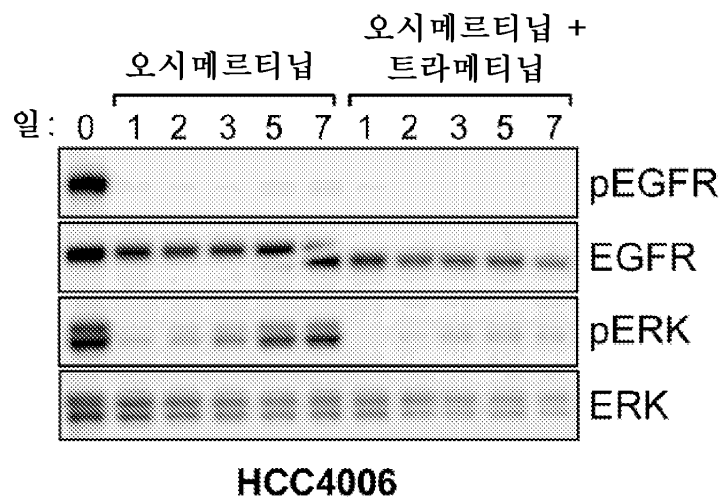
도면7h



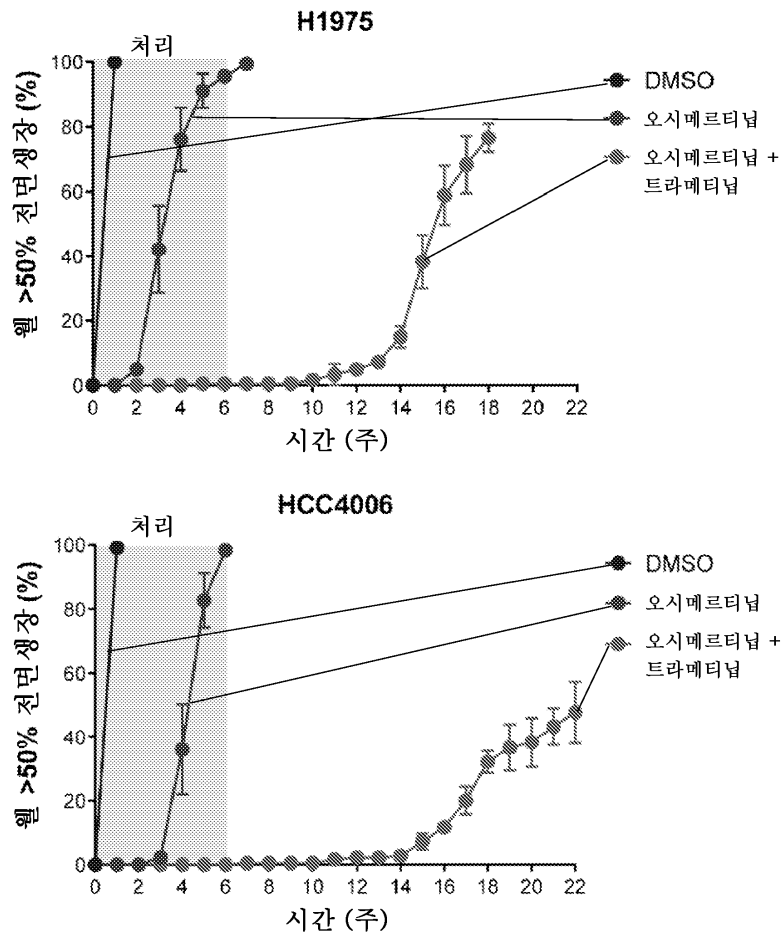
도면7i



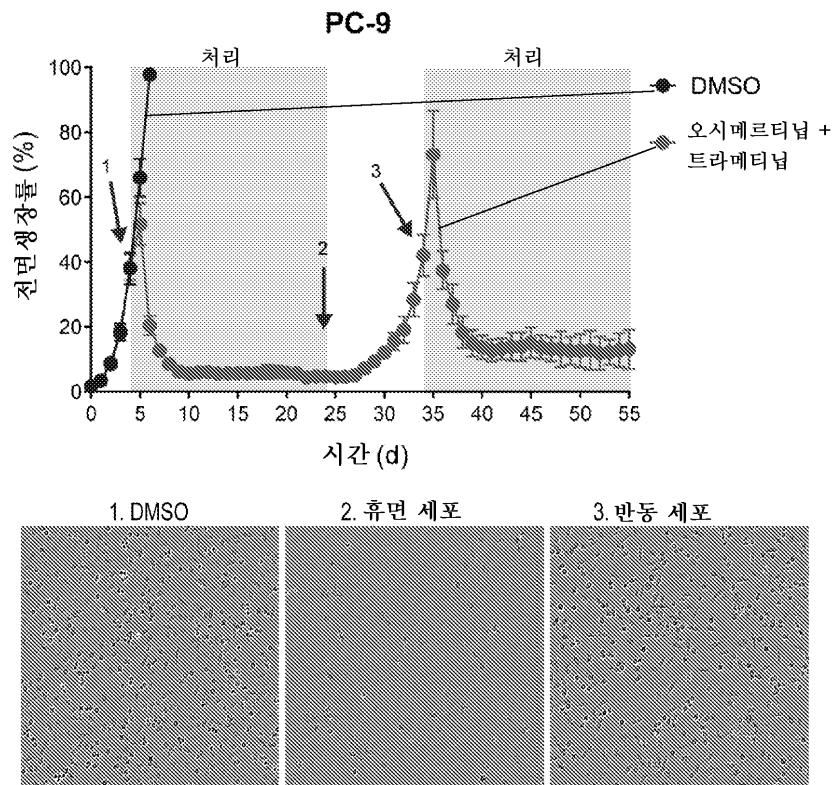
도면8a



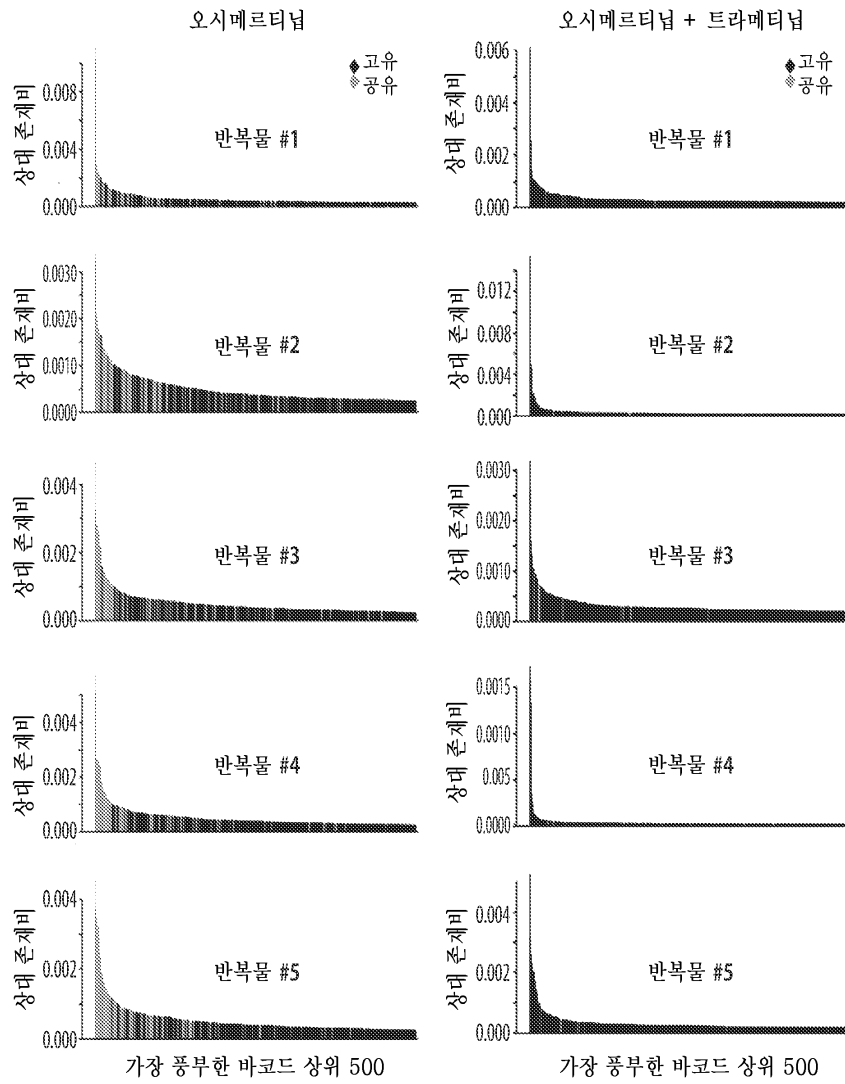
도면8b



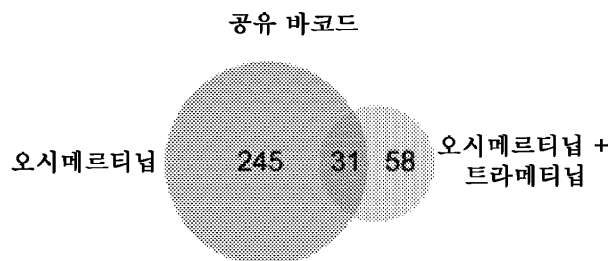
도면8c



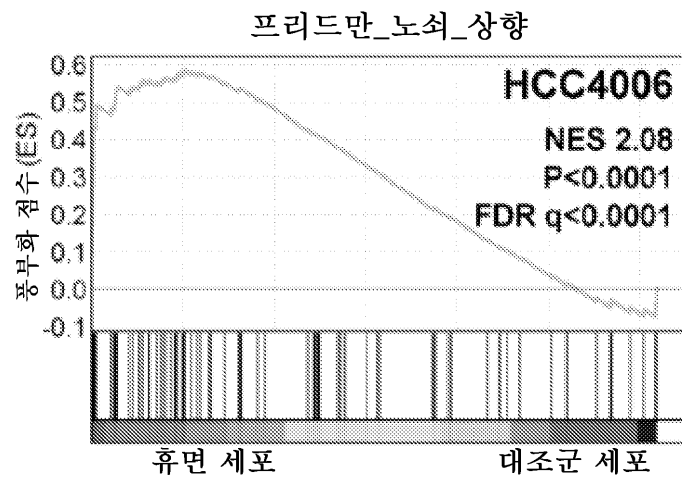
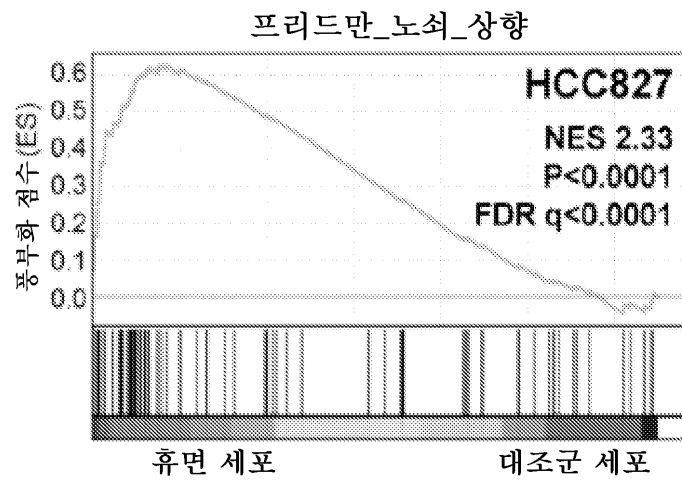
도면9a



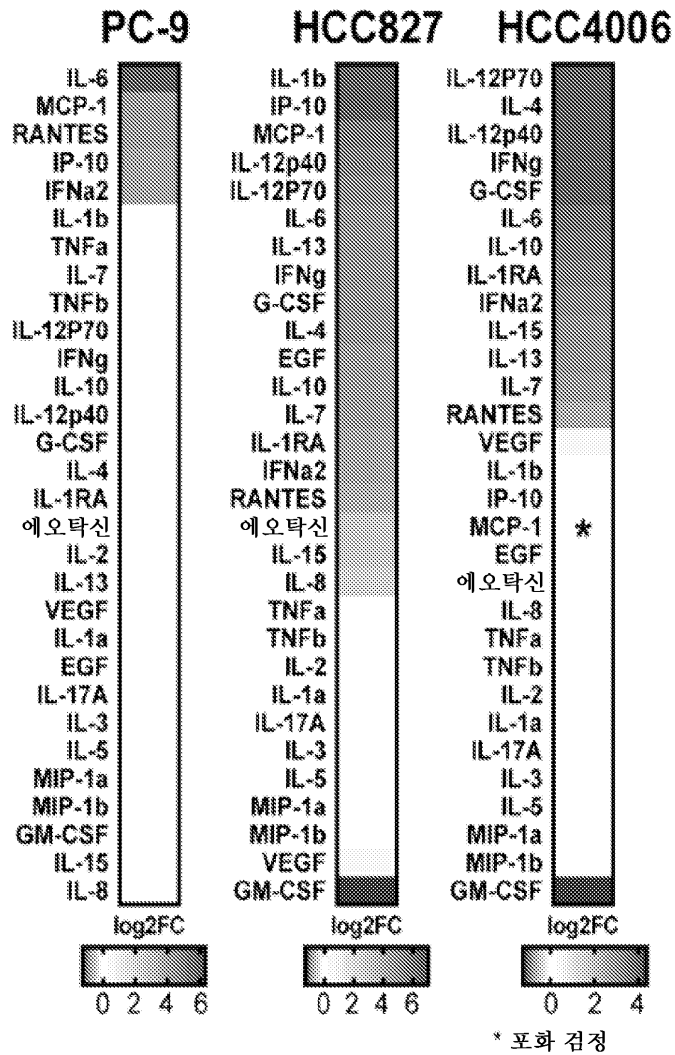
도면9b



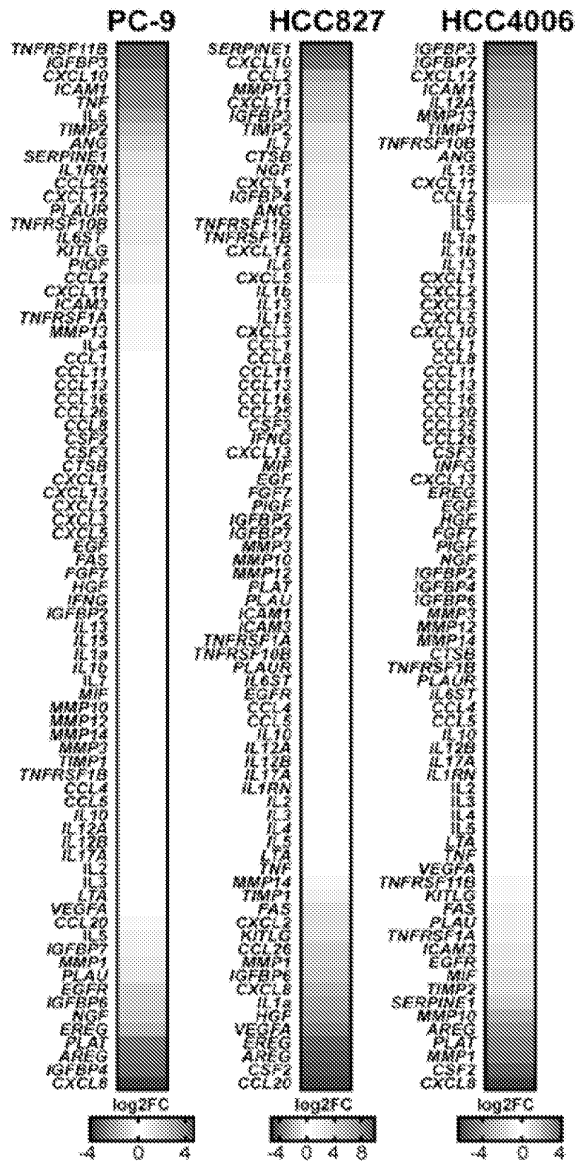
도면10a



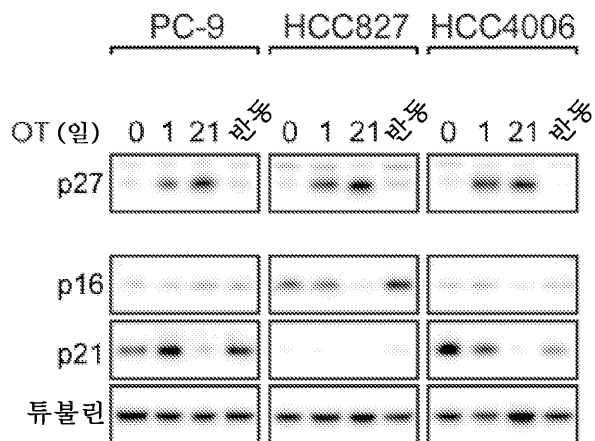
도면10b



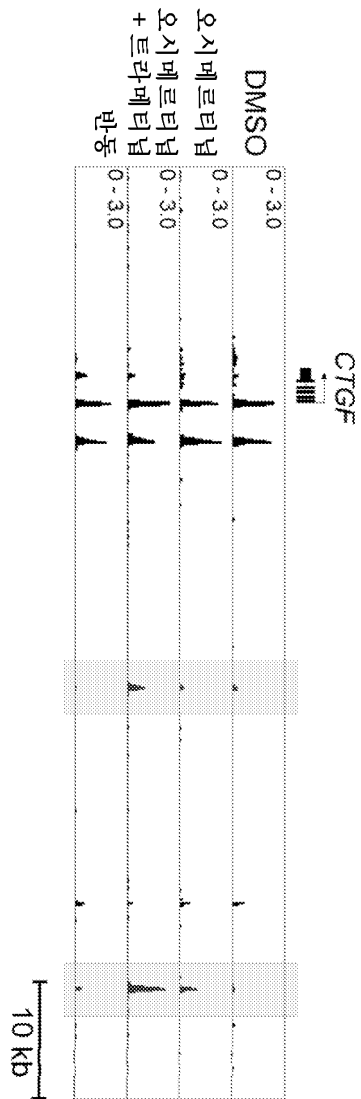
도면10c



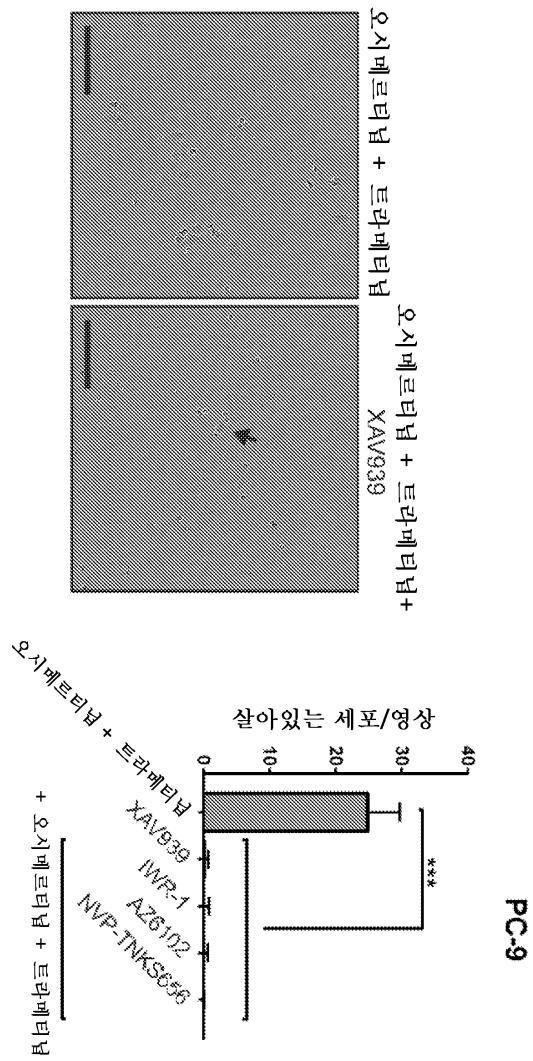
도면10d



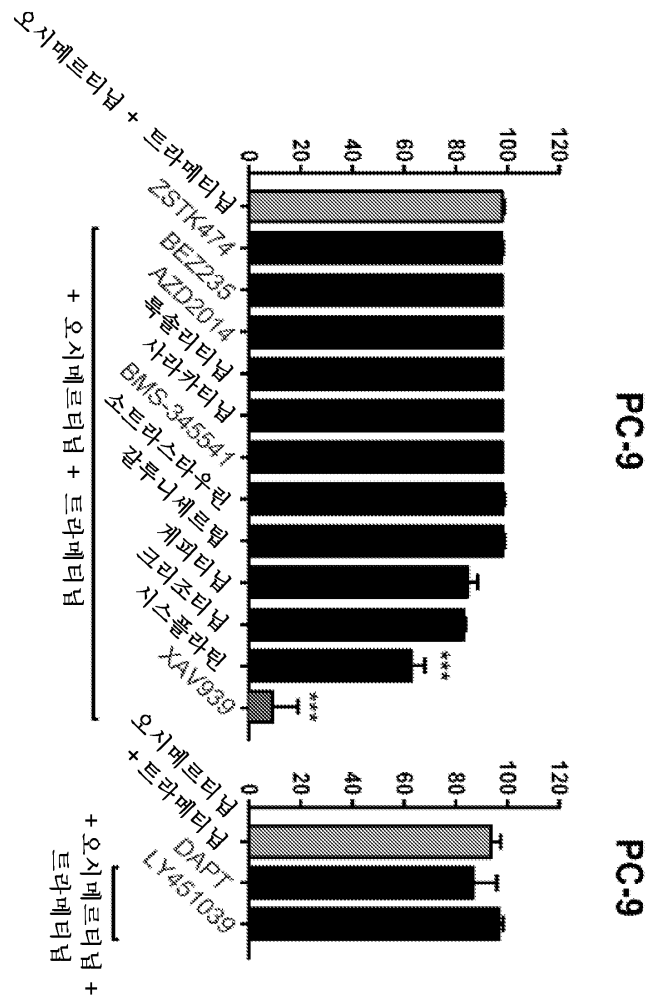
도면11a



도면11b



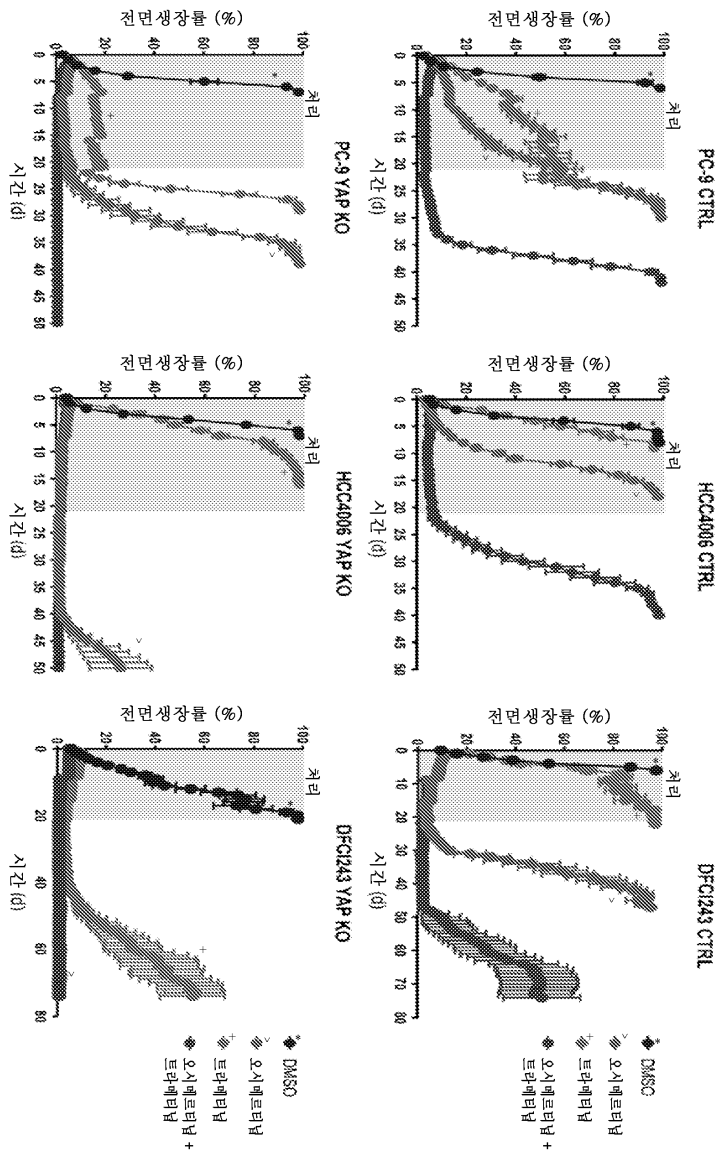
도면11c



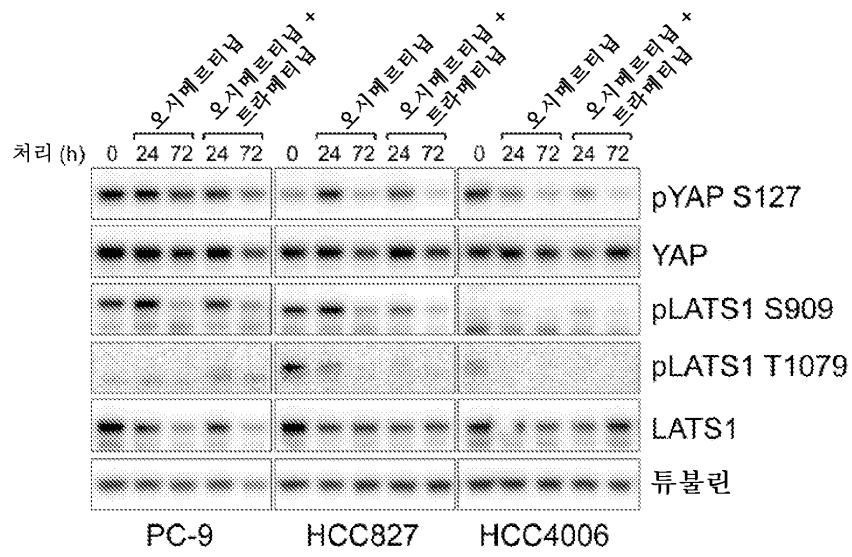
도면11d

약물	표적	사용량 농도 (μM)
ZSTK474	PI3K	1.0
BEZ235	PI3K/mTOR	0.1
AZD2014	mTOR	0.1
록솔리타닙	JAK1/2	1.0
사라카티닙	Src 페릴리 키나제	1.0
BMS-345541	IKK	1.0
소트라스타우린	PKC	1.0
갈루니세르텡 (LY2157299)	TGF-β 수용체	1.0
게페티닙	EGFR	1.0
크리조티닙	MET	1.0
시스플라틴	DNA	1.0
XAV939	탄키라제	1.0
DAPT (GSI IX)	노치 (γ-세크레타제)	5.0
LY451039	노치 (γ-세크레타제)	1.0

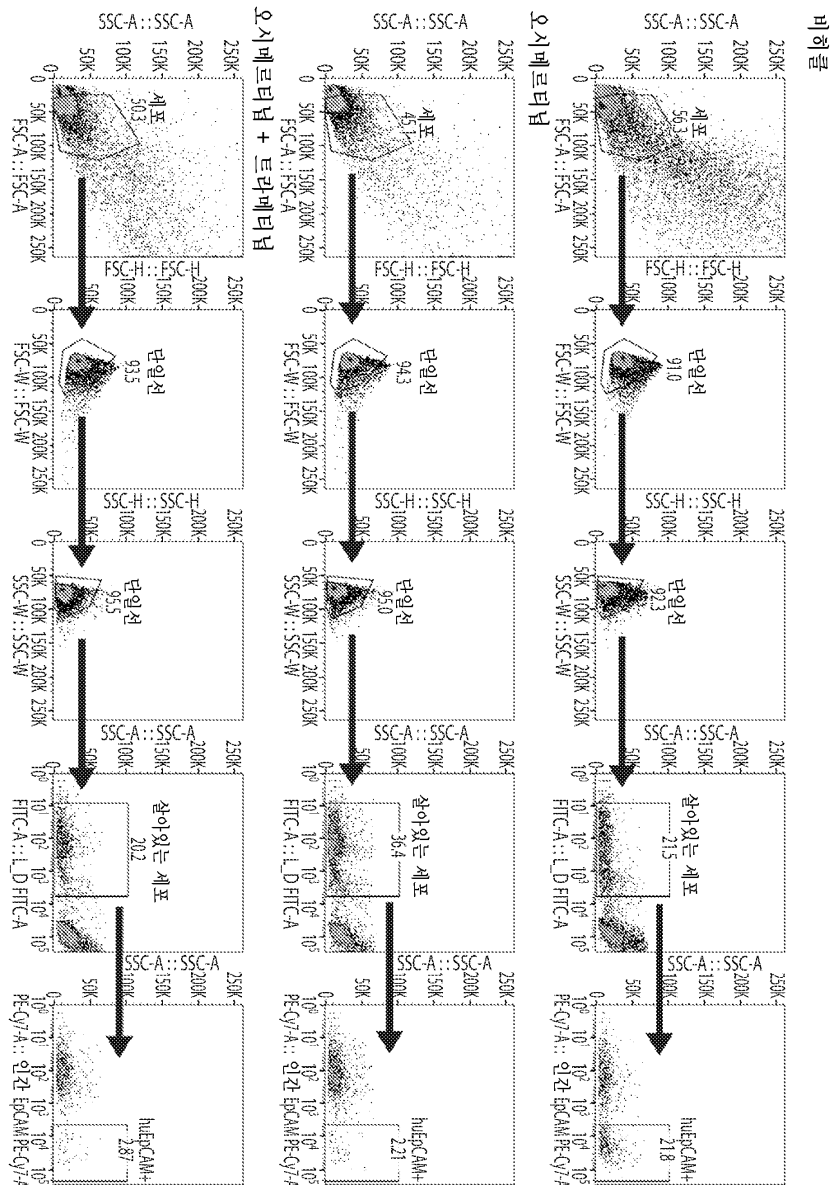
도면11e



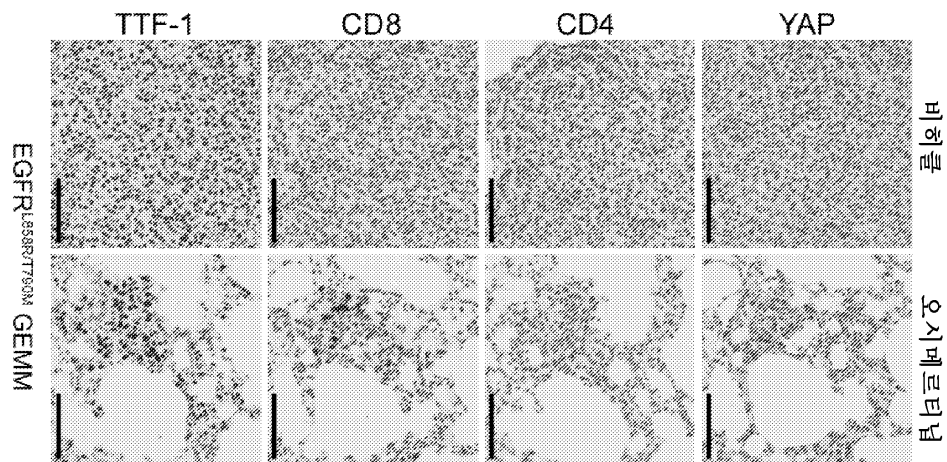
도면12



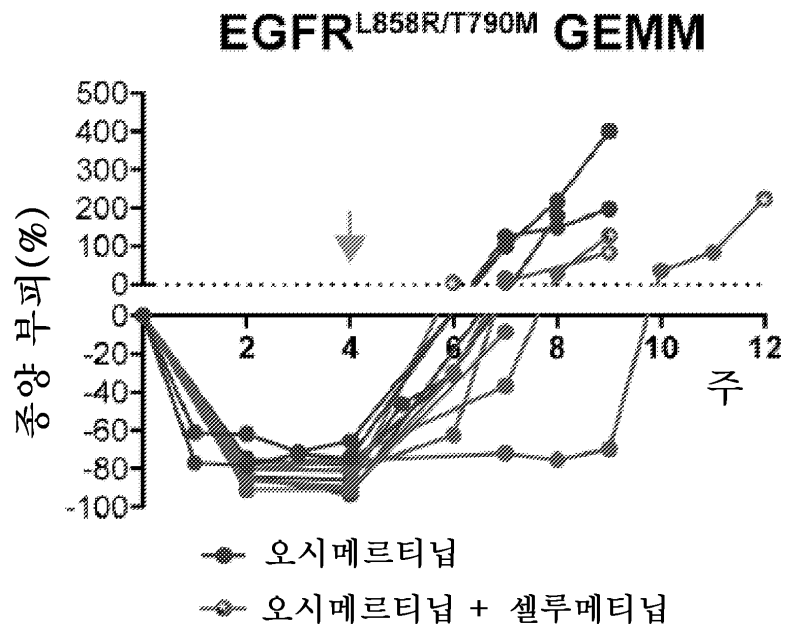
도면13a



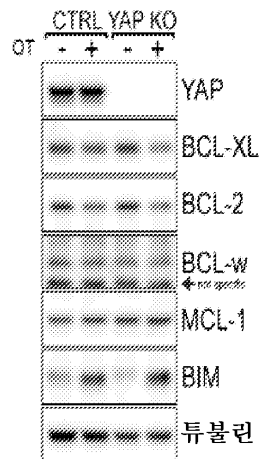
도면13b



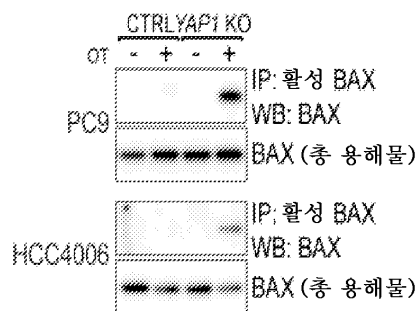
도면13c



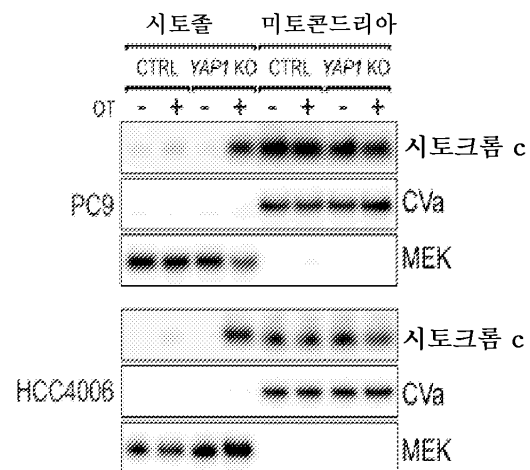
도면14a



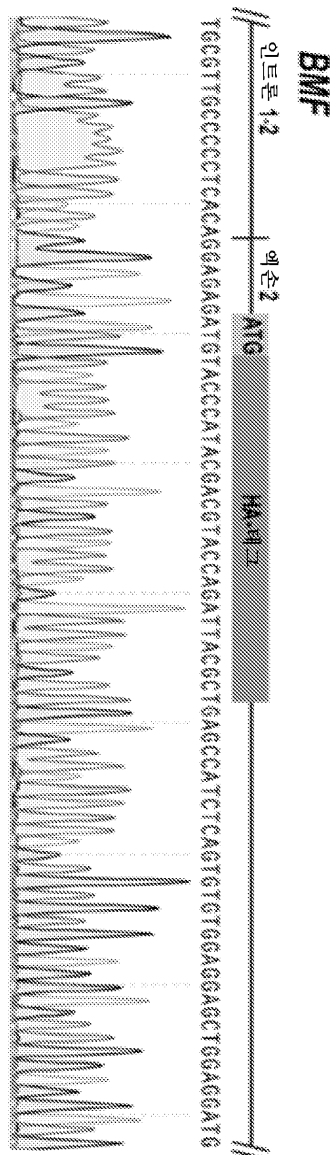
도면14b



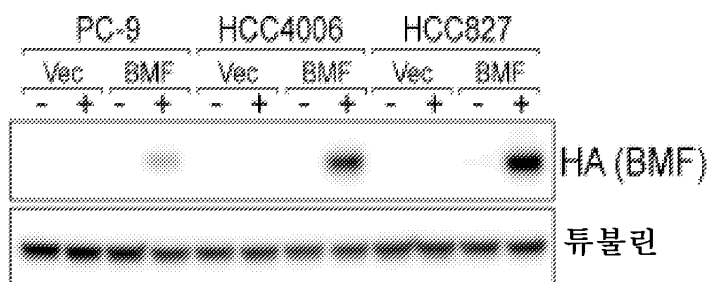
도면14c



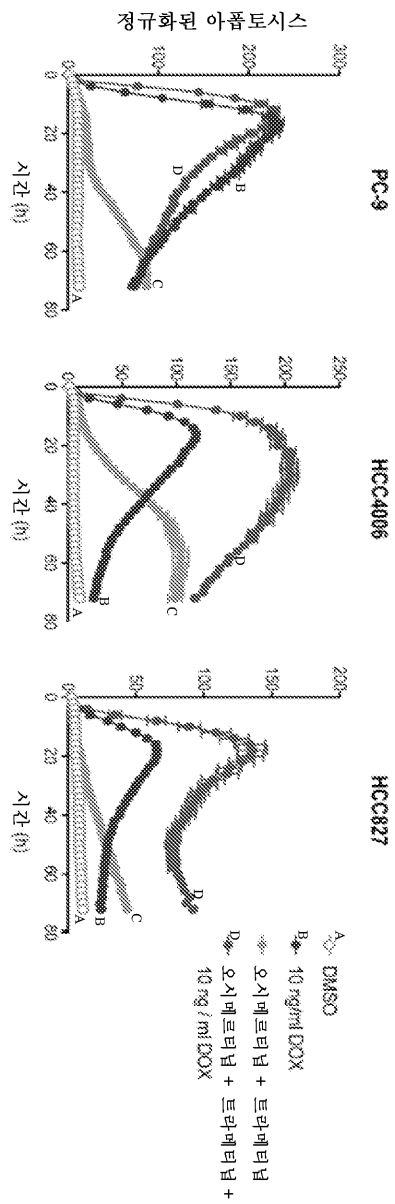
도면14d



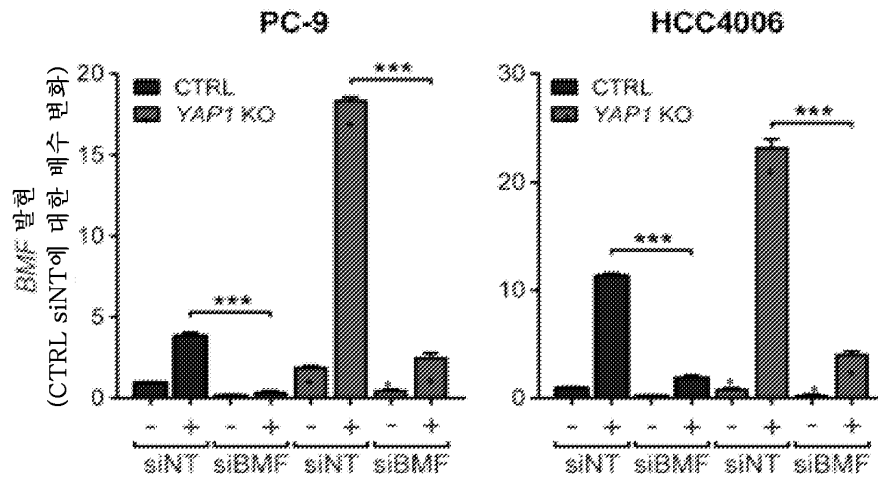
도면14e



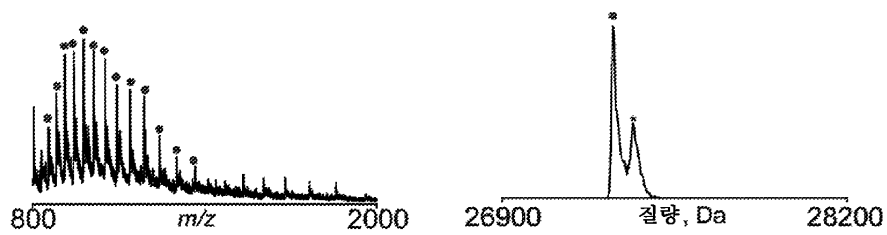
도면14f



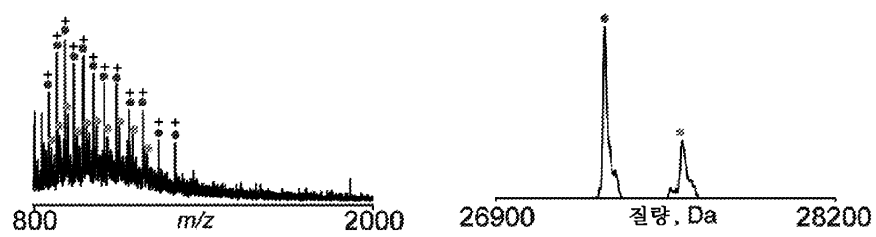
도면14g



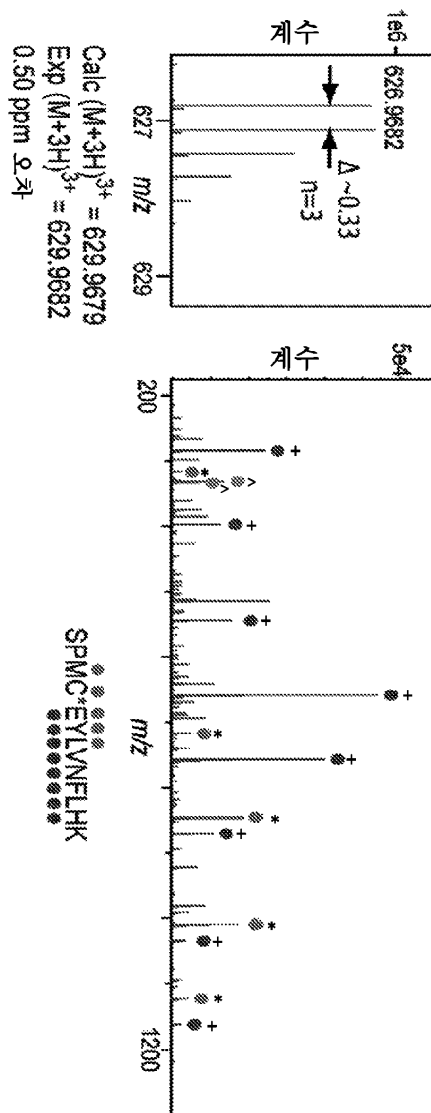
도면15a



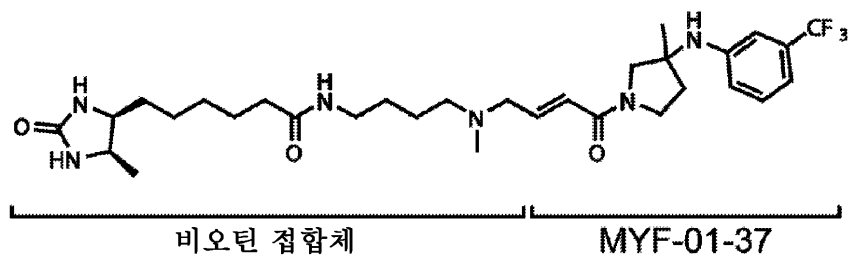
도면15b



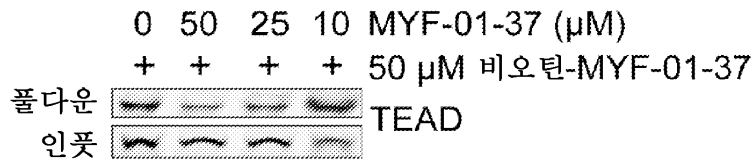
도면15c



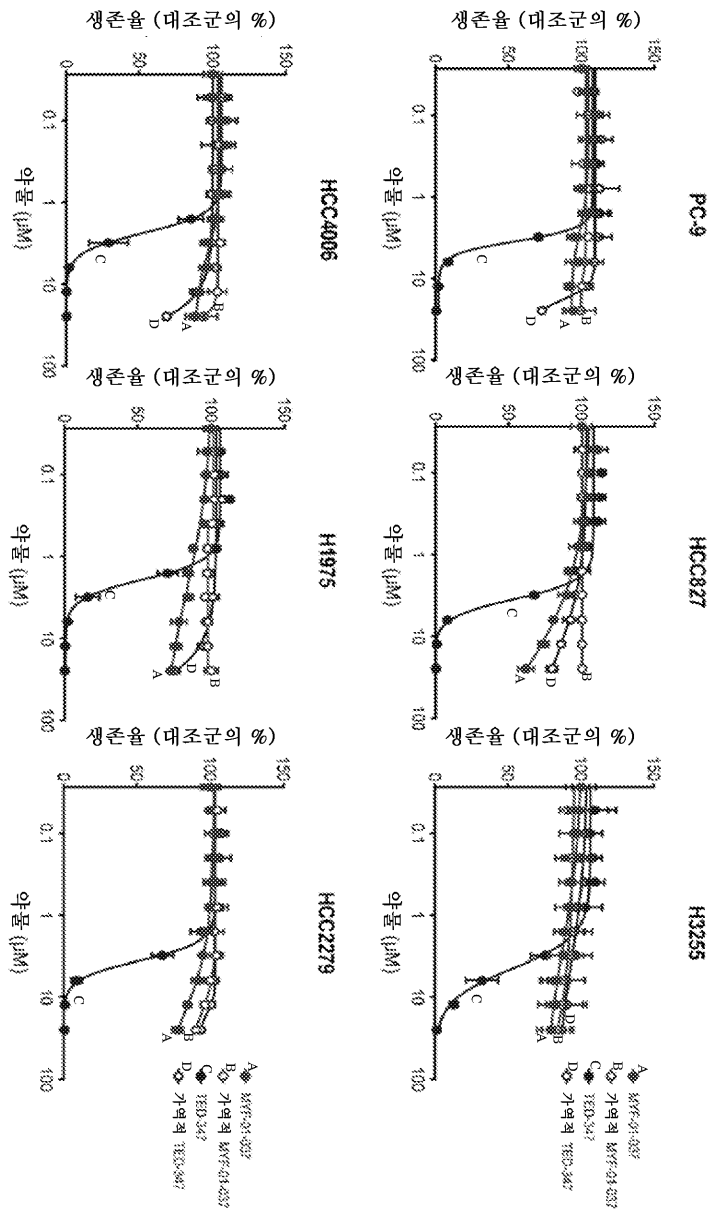
도면15d



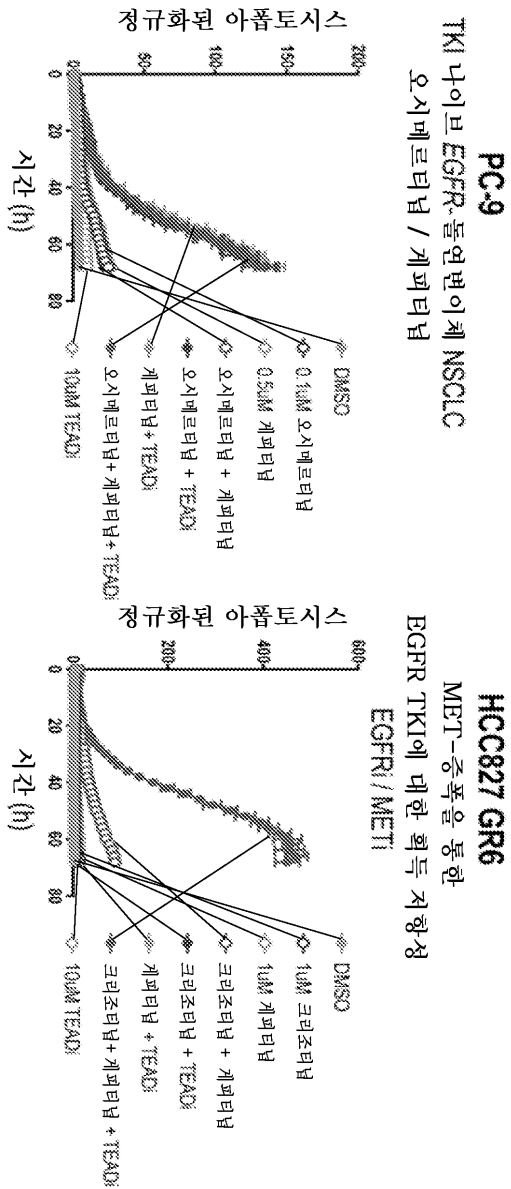
도면15e



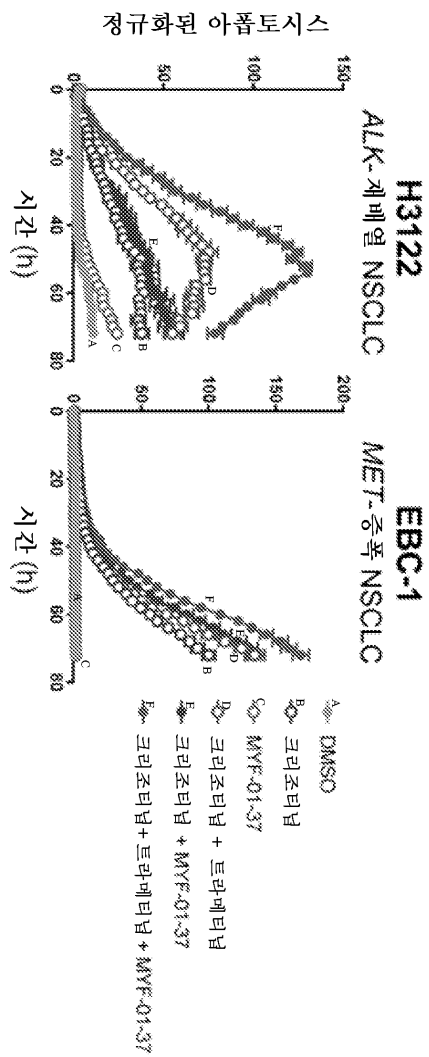
도면15f



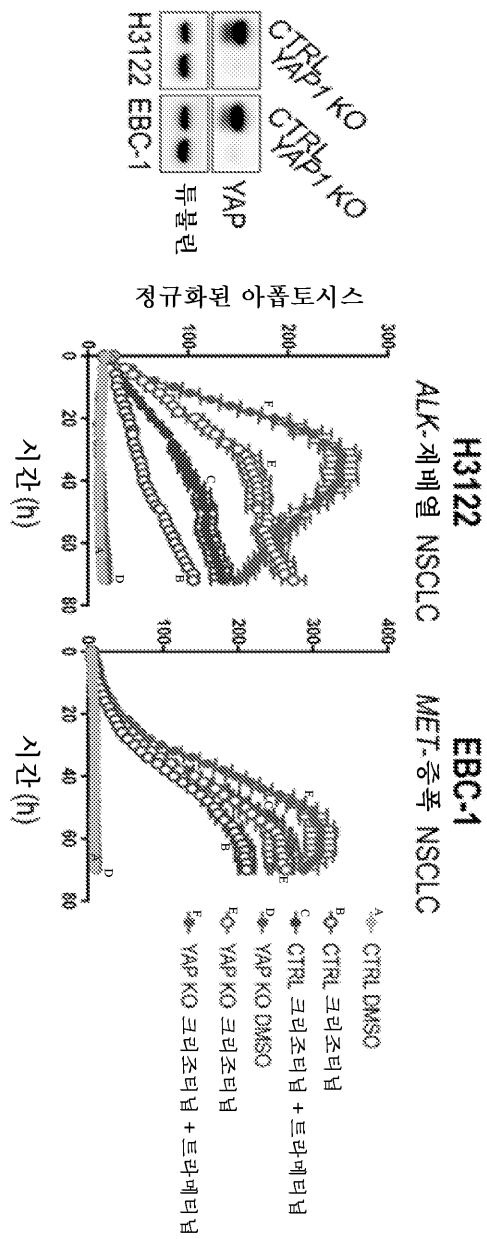
도면16a



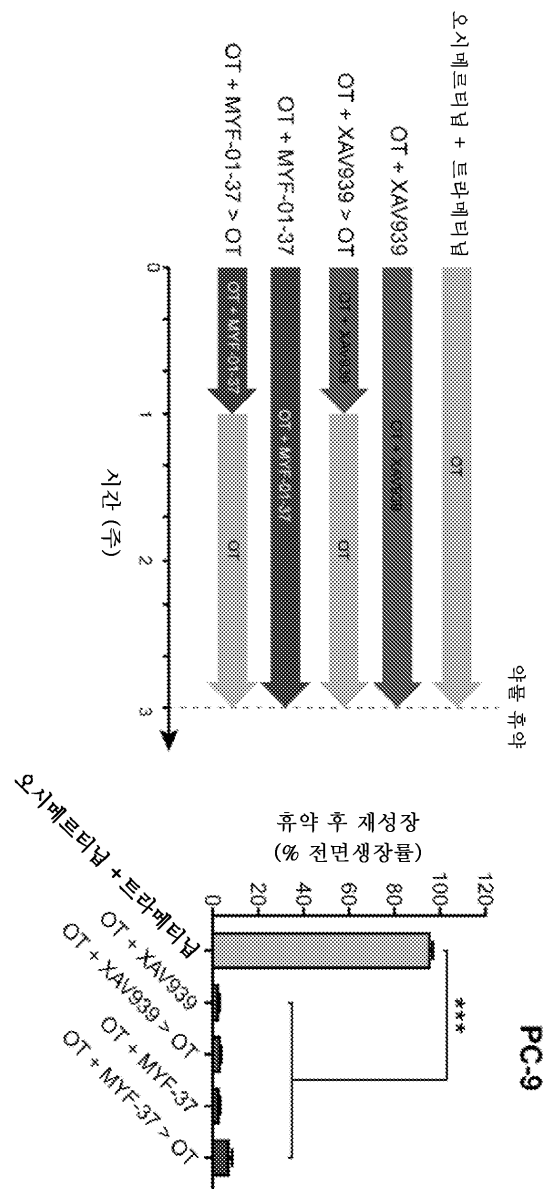
도면16b



도면16c

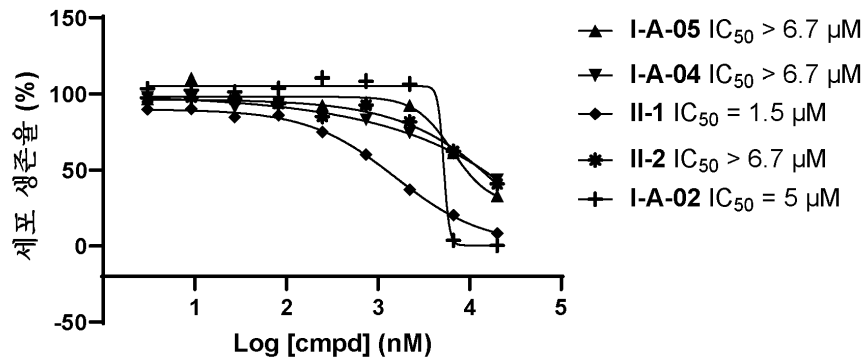


도면16d



도면17

NCI-H226 세포, 5일



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Dana-Farber Cancer Institute, Inc.

<120> TRANSCRIPTIONAL ENHANCED ASSOCIATE DOMAN (TEAD)

TRANSCRIPTION FACTOR INHIBITORS AND USES THEREOF

<130> D0504.70193W000

<140> Not Yet Assigned

<141> 2020-12-23

<150> US 62/953,381

<151> 2019-12-24

<160> 16

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 1

atcaacggga ctttcaaaa tgtc

24

<210> 2

<211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 2
 tttttttcta gactataacc atgtaagaaa gctttcttta 40
 <210> 3
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 3
 gagtttagccc tgcgtagcca 20
 <210> 4
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 4
 ctgccgaagc agttcttgct 20

 <210> 5
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 5
 ttttttgtcg accagaattg atctaccatg gact 34
 <210> 6
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 6
 tttttttcta gactagcttt ctttatctag cttggtg 37

<210> 7
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 7
 ttttttcta gactataacc atgtaagaaa gctttctggg ct 42

<210> 8
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 8
 tccccaatga gtgaatatat gatcaac 27

<210> 9
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 9
 gcggtttatt cggatatacaa atcg 24

<210> 10
 <211> 59
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 10
 ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctt cgccaccatg gagcaaaaagc tcatctcag 59

<210> 11
 <211> 55
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 11	
ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtc agtcctttac aagcctgtaa atatg	55
<210> 12	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 12	
taataggcca gtactgatgc	20
<210> 13	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 13	
gaatgagctc gaacatgctg	20
<210> 14	
<211> 200	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 14	
gctgaggggg cagtccagta ggctctgggc aaacaggtca gcagagagca agctcccggg	60
ttgggtcacc ggctcccat cctctggttg gaacacatca tcctccagct cctccacaca	120
ctgagatggc tcagcgtaat ctggtacgtc gtatgggtac atctctctg tgagggggca	180
acgcaggcat ctgggctgct	200
<210> 15	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 15	
agaaggaag gggagtcctt	20

<210> 16

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 16

cgtaatctgg tacgtcgtat gggta

25