



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년10월29일
(11) 등록번호 10-2320082
(24) 등록일자 2021년10월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/54 (2017.01)
A61K 47/66 (2017.01) C07K 14/47 (2006.01)
C07K 14/72 (2006.01) C12N 9/12 (2006.01)
C12N 9/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7023344(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년04월14일
심사청구일자 2020년09월01일
(85) 번역문제출일자 2020년08월12일
(65) 공개번호 10-2020-0097827
(43) 공개일자 2020년08월19일
(62) 원출원 특허 10-2016-7031788
원출원일자(국제) 2015년04월14일
심사청구일자 2018년04월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/025813
(87) 국제공개번호 WO 2015/160845
국제공개일자 2015년10월22일
(30) 우선권주장
61/979,351 2014년04월14일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020050059180 A
- (73) 특허권자
아비나스 오퍼레이션, 인코포레이티드
미국 코네티컷 뉴헤이븐 사이언스 파크 5 (우:
06511)
- (72) 발명자
크루즈, 크레이그
미국 06511 코네티컷 뉴헤이븐 리빙스톤 스트리트
286
크루즈, 앤드류, 피.
미국 06437 코네티컷 길퍼드 윈터베리 로드 2
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 6 항

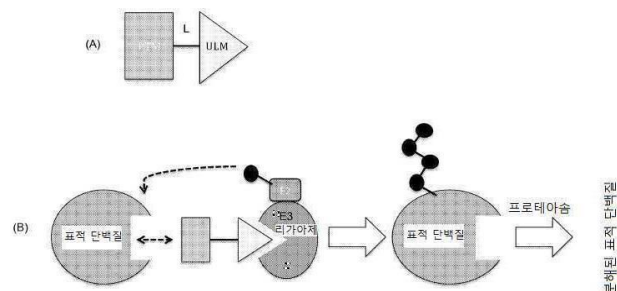
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 단백질분해의 이미드-기초된 조절인자 및 연관된 이용 방법

(57) 요약

본 발명은 이미드-기초된 화합물뿐만 아니라 이들을 포함하는 이중기능성 화합물에 관계하는데, 이들은 표적화된 유비퀴틴화의 조절인자로서, 특히 본 발명에 따른 이중기능성 화합물에 의해 분해되고 및/또는 만약 그렇지 않으면 저해되는 다양한 폴리펩티드 및 다른 단백질의 저해제로서 유용성을 발견한다. 특히, 본 발명은 표적 단백질 (뒷면에 계속)

대표도



이 상기 단백질의 분해 (및 저해)를 달성하기 위해 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 배치되도록, 한쪽 단부에 세 레블론 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 리간드 및 다른 단부에 표적 단백질에 결합하는 모이어티를 내포하는 화합물을 제공한다. 거의 모든 유형의 표적화된 폴리펩티드의 분해/저해와 일치하는 광범위한 범위의 약리학적 활성을 전시하는 화합물이 합성될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/513 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/555 (2017.08)

A61K 47/66 (2017.08)

C07K 14/4705 (2013.01)

C07K 14/721 (2013.01)

C12N 9/12 (2013.01)

C12N 9/18 (2013.01)

(72) 발명자

동, 한킴

미국 06443 코네티컷 매디슨 오프닝 힐 로드 248

왕, 징

미국 06460 코네티컷 밀퍼드 시사이드 애비뉴 14

취안, 이민

미국 08536 뉴저지 플레인스버러 캐머스 코트 5

진, 메이중

미국 11731 뉴욕 이스트 노스포트 다이앤 레인 6

명세서

청구범위

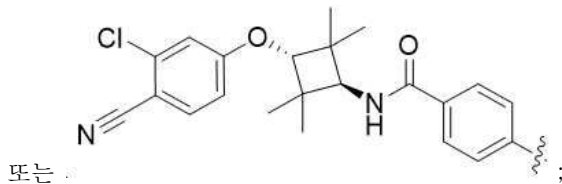
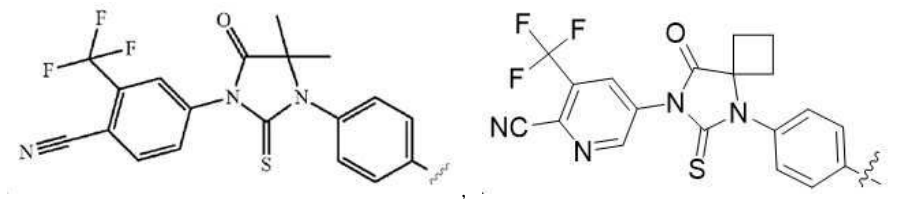
청구항 1

다음을 포함하는 화학 구조를 갖는 화합물:

PTM-L-CLM

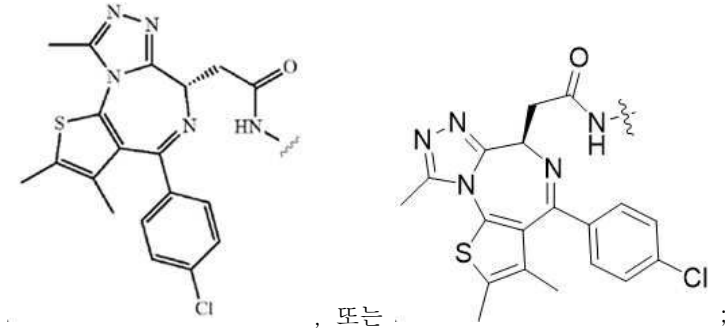
또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 용매화합물,

여기서 PTM은 (i) 하기로 표현되는 화학 구조를 갖는 안드로겐 수용체에 결합하는 모이어티:

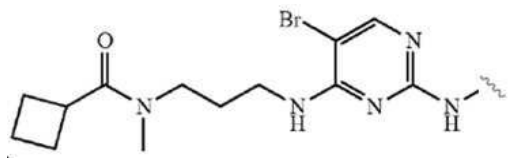


또는

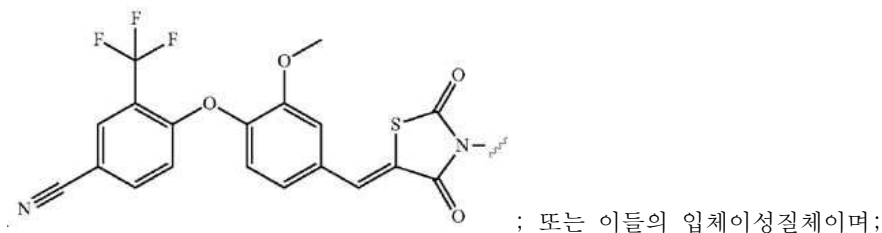
(ii) 하기로 표현되는 화학 구조를 갖는 BET-브로모도메인-내포 단백질 4에 결합하는 모이어티:



(iii) 하기로 표현되는 화학 구조를 갖는 TANK-결합 키나아제 1에 결합하는 모이어티:

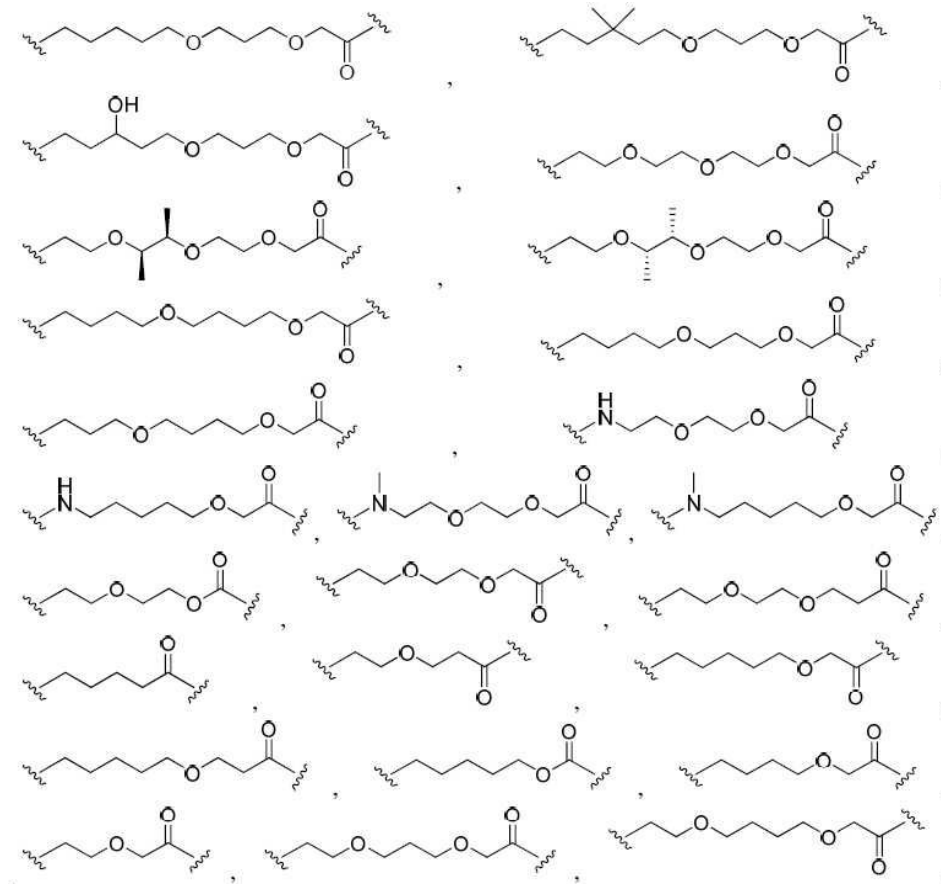


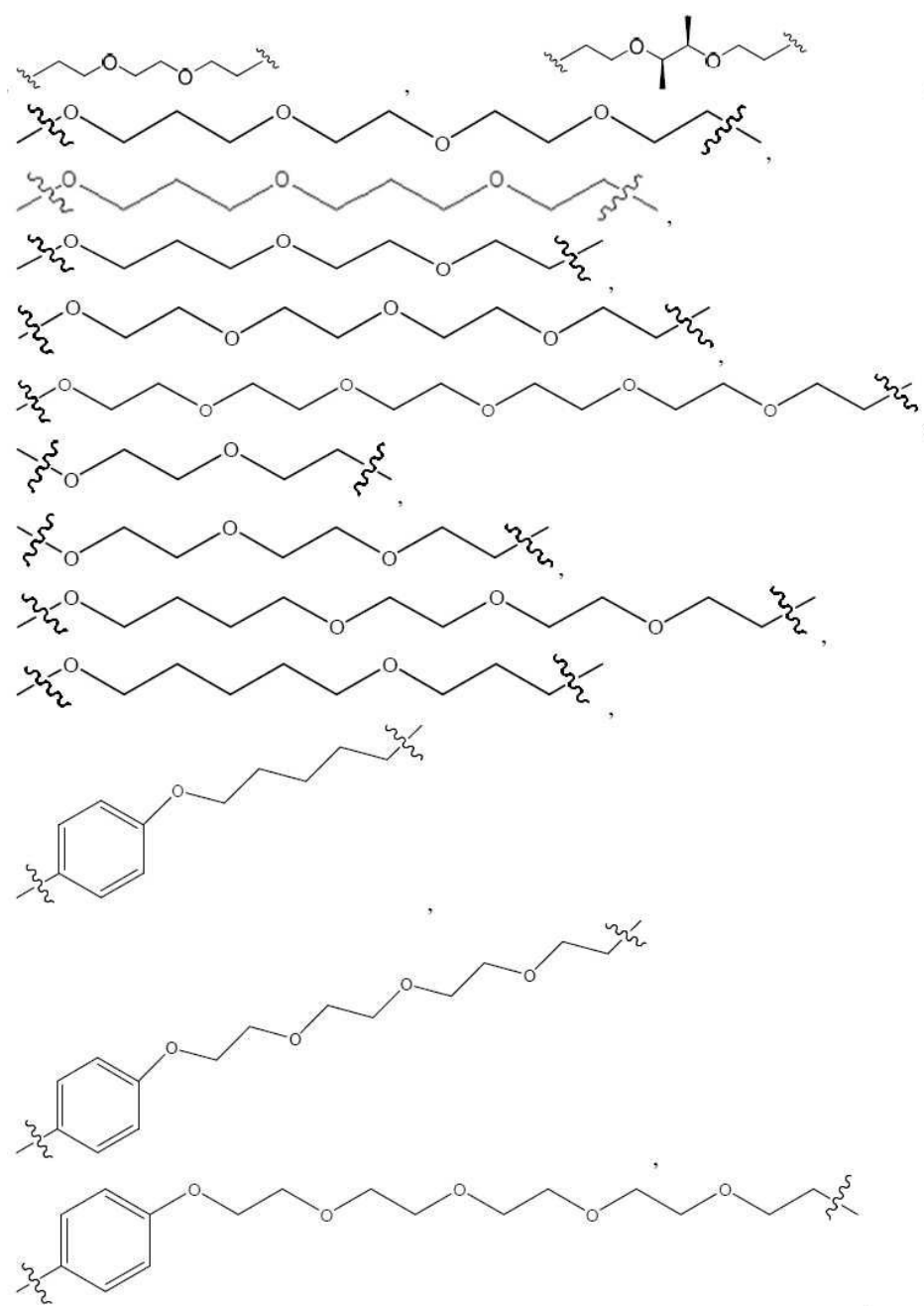
(iv) 하기로 표현되는 화학 구조를 갖는 에스트로겐 관련된 수용체 알파에 결합하는 모이어티:

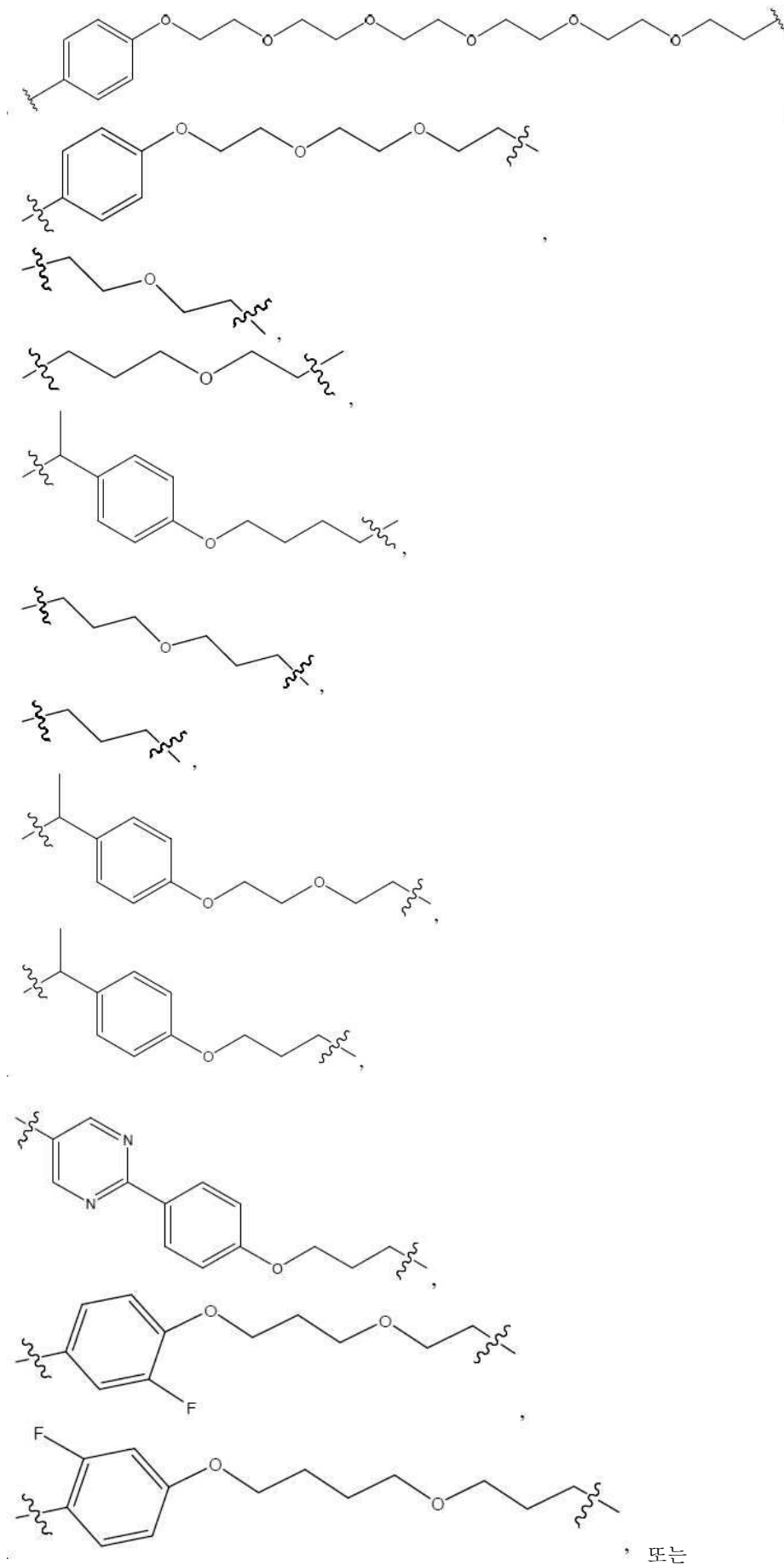


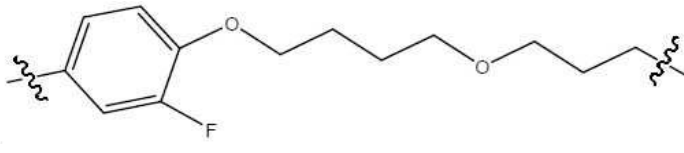
; 또는 이들의 입체이성질체이며;

L은 PTM을 CLM의 프탈이미딜 기에 연결하는 화학적 링커 기이며, 여기서 L은 하기이고:

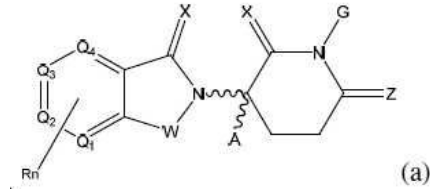








CLM은 하기로 표현되는 화학 구조를 갖는 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고:



여기서

W는 CH₂ 또는 C=O이고;

각 X는 부재, 및 0로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

Z는 부재, 및 0로 구성된 군에서 선택되며;

G는 H 또는 알킬이고;

Q₁, Q₂, Q₃, 및 Q₄는 H, R, 및 N에서 독립적으로 선택되는 기로 치환된 탄소 C를 나타내며;

A는 H, 알킬, Cl 또는 F이고;

n은 1 내지 4의 정수이며;

R은 -OR', -NR'R'', -알킬, -Cl, -F, -CF₃, 또는 -CN이고, 여기서 R은 링커 기(L)에 공유 결합으로 결합되도록 변형되며;

R' 및 R''는 H, 또는 알킬이고;

는 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 하기 화합물인 화합물:

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자트리데칸-13-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜릴리텐이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

4-[3-(4-{3-[3-(2-({2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)프로폭시)프로폭시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜릴리텐이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜릴리텐이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

4-(3-[4-[(1-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜릴리텐이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

4-(3-[4-[(1-{2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜릴리텐이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10,13,16-펜타옥

사-1-아자옥타데칸-18-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

4-(3-{4-[2-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에톡시]페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

4-[3-(4-{2-[2-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에톡시)에톡시]페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

4-[3-(4-{3-[2-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에톡시)프로폭시]페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자테트라데칸-14-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

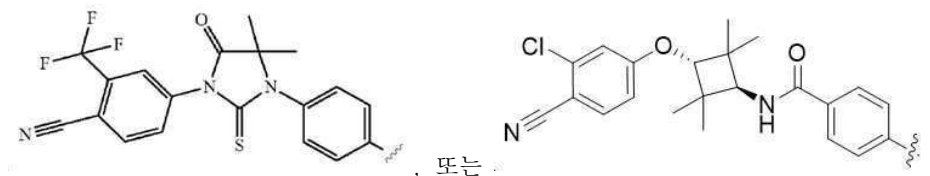
4-{[5-(3-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)펜틸]옥시}-N-[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸시클로부틸]벤자미드;

4-{4,4-디메틸-3-[4-({1-[2-(3-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자트리데칸-13-일}옥시)페닐]-5-옥소-2-술팜리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴; 또는

4-[3-(4-{4-[(5-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}펜틸)옥시]페닐]페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴.

청구항 3

청구항 1에 있어서, PTM은 하기로 표현되는 화학 구조를 갖는 안드로겐 수용체인 화합물:



청구항 4

청구항 1의 화합물, 및 제약학적으로 허용되는 담체, 첨가제, 및 부형제 중 적어도 하나를 포함하고, 대상에서 암을 치료하기 위한 제약학적 조성물.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 항암제를 추가로 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 항암제는 에베로리무스, 트라벡테딘, 아브라칸, TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스 타우린, 반테타닙, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, FLT-3 저해제, VEGFR 저해제, EGFR TK 저해제, 오로라 키나아제 저해제, PIK-1 조절인자, Bcl-2 저해제, HDAC 저해제, c-MET 저해제, PARP 저해제, Cdk 저해제, IGFR-TK 저해제, 항-HGF 항체, PI3 키나아제 저해제, AKT 저해제, mTORC1/2 저해제, JAK/STAT 저해제, 체크포인트-1 또는 2 저해제, 초점 부착 키나아제 저해제, Map 키나아제 키나아제 (mek) 저해제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉스드, 에틀로티닙, 다사타닙, 닐로티닙, 데카타닙, 파니투무맙, 암루비신, 오르코 보맙, Lep-etu, 놀라트렉스드, azd2171, 바타볼린, 오파투무맙, 자놀리무맙, 에도테카린, 테트라드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리메르센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지타이드, 기마테산, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR₁ KRX-0402, 루칸톤, LY 317615, 뉴라디 압, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈라파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미렙신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스맷, 에토포시드, 켄시타빈, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘,

빈크리스틴, 테모졸로미드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, 카페시타빈, L-글루타민산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 이나트륨 염, 칠수화물, 캄프토테신, PEG-표지화된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 구연산염, 아나스트라졸, 에세메스테인, 레트로졸, DES(디에틸스틸베스트롤), 에스트라디올, 에스트로겐, 접합 에스트로겐, 베바시주맵, IMC-1C11, CHIR-258; 3-[5-(메틸술폰닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 마탈라닙, AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(But)6,Azgly 10]의 아세트산염 (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ 아세트산염 [C₅₉H₈₄N₁₈Oi₄-(C₂H₄O₂)_x, 여기서 x = 1 내지 2.4]), 고세렐린 아세트산염, 류프롤라이드 아세트산염, 트립토텐린 파모산염, 메드록시프로게스테론 아세트산염, 히드록시프로게스테론 카프론산염, 메게스트롤 아세트산염, 말록시펜, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세트산염, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 라파타닙, 카네티니브, ABX-EGF 항체, 어비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 로나파르닙, BMS-214662, 티피파르닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일아날리드 히드록삼산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티미드, 암사크라인, 아나그렐리드, L-아스파라기나아제, 칼메트-게랑 막대균 (Bacillus Calmette-Guerin) (BCG) 백신, 아드리아마이신, 블레오마이신, 부세렐린, 부셀판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로콜터손, 플루오시메스테론, 플루타미드, 글리벡, 히드록시요소, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프롤라이드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 6-메르캅토프린, 메스나, 메토트렉사트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카르바진, 랄티트렉스드, 리투시맵, 스트렙토조신, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라무스틴, 알트레타민, 플록수리딘, 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드, 6-메르캅토프린, 데옥시코포르마이신, 칼시트리올, 발루비신, 미트라마이신, 빈블라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 엔지오스타틴, 비탁신, 드로로시펜, 이독시펜, 스피로놀락톤, 피나스테리드, 시미티딘, 트라스투주맵, 데닐류킨 디프티톡스, 제피티닙, 보르테지믹, 파클리탁셀, 크레모포르-없는 파클리탁셀, 도세탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드로로시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜, 폴베스트란트, 아콜비페네, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 워트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스티م, 다베포에틴, 과립구 집락 자극 인자, 줄렌드로네이트, 프레드니손, 세록시맵, 과립구 대식세포, 히스트렐린, 폐길화된 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나아제, 레날리도미드, 젬투주맵, 히드로코르티손, 인터류킨-11, 텍스라족세인, 알렘투주맵, 올-트랜스 레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맵 튜세탄, 안드로겐, 데시타빈, 헥사메틸멜라민, 백사로텐, 토시투모맵, 삼산화비소, 코르티손, 에디트로네이트, 미토탄, 시클로스포린, 리포솜 다우노루비신, 에드위나-아스파라기나아제, 스트론툼 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 도라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스티م, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는, 제약학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련된 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 "단백질분해의 이미드-기초된 조절인자 및 연관된 이용 방법"이라는 명칭으로 2014년 4월 14일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 61/979,351에 우선권을 주장하는 국제 PCT 출원이고, 이것은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0003] 참조로서 편입

[0004] 37 C.F.R. § 1.52(e)에 따라, 컴퓨터 판독가능한 형태에서 서열 목록 정보가 파일 명칭: "Sequence_Listing_ST25.txt; 크기 2 KB; PatentIn-3.5를 이용하여 2015년 4월 14일자 작성됨"에서 txt 형식으로 본원과 함께 제출되고, 이것은 본원에 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0005] **발명의 분야**

[0006] 본 발명은 이미드-기초된 화합물뿐만 아니라 이들을 포함하는 이중기능성 화합물, 그리고 연관된 이용 방법을 제공한다. 이중기능성 화합물은 특히, 본 발명에 따른 이중기능성 화합물에 의해 분해되고 및/또는 만약 그렇지 않으면 저해되는 다양한 폴리펩티드 및 다른 단백질에 대하여, 표적화된 유비퀴틴화의 조절인자로서 유용하다.

배경 기술

[0007] **배경**

[0008] 대부분의 소형 분자 약물은 단단하고 충분히 규정된 주머니 내에서 효소 또는 수용체에 결합한다. 다른 한편, 단백질-단백질 상호작용은 주지의 사실로서, 그들의 큰 접촉 표면 및 관련된 얇은 그루브 또는 편평한 인터페이스로 인해 소형 분자를 이용하여 표적으로 하기 어렵다. E3 유비퀴틴 리가아제 (이들 중에서 수백 개가 인간에서 알려져 있다)는 유비퀴틴화에 대한 기질 특이성을 부여하고, 그리고 이런 이유로, 일정한 단백질 기질에 대한 그들의 특이성으로 인해 일반적인 프로테아좀 저해제보다 더욱 매력적인 치료 표적이다. E3 리가아제의 리간드의 개발은 부분적으로, 이들이 틀림없이 단백질-단백질 상호작용을 교란한다는 사실로 인해 상당히 어려운 것으로 입증되었다. 하지만, 최근에 이들 리가아제에 결합하는 특정한 리간드가 개발되었다. 가령, 첫 번째 소형 분자 E3 리가아제 저해제인 누톨린의 발견 이후로, E3 리가아제를 표적으로 하는 추가 화합물이 보고되긴 했지만, 이러한 분야는 저개발 상태로 남아있다.

[0009] 치료 잠재력을 갖는 한 가지 E3 리가아제는 폰 히펠 린다우 (VHL) 종양 억제인자이다. VHL은 기질 인식 아단위/E3 리가아제 복합체 VCB (이것은 엘론긴 B 및 C를 포함한다), 그리고 쿨린-2 및 Rbx1을 포함하는 복합체를 포함한다. VHL의 일차 기질은 낮은 산소 수준에 대한 응답으로 유전자, 예를 들면, 친혈관형성 성장 인자 VEGF 및 적혈구 유도 사이토킨 에리트로포이에틴을 상향조절하는 전사 인자인 저산소증 유도성 인자 1 α (HIF-1 α)이다. 우리는 암, 만성 빈혈 및 허혈²에서 중요한 표적인 E3 리가아제, VCB의 기질 인식 아단위에 대한 폰 히펠 린다우 (VHL)의 첫 번째 소형 분자 리간드를 산출하였고, 그리고 상기 화합물이 VHL의 주요 기질인 전사 인자 HIF-1 α 의 결합 방식을 모방한다는 것을 입증하는 결정 구조를 획득하였다.

[0010] 세레블론은 인간에서 CRBN 유전자에 의해 인코딩되는 단백질이다. CRBN 오르소로그는 식물로부터 인간까지 고도로 보존되는데, 이것은 이의 생리학적 중요성을 강조한다. 세레블론은 손상된 DNA 결합 단백질 1 (DDB1), 쿨린-4A (CUL4A), 그리고 쿨린 1의 조절인자 (ROC1)와 E3 유비퀴틴 리가아제 복합체를 형성한다. 이러한 복합체는 다수의 다른 단백질을 유비퀴틴화시킨다. 완전하게 식명되지 않은 기전을 통해, 표적 단백질의 세레블론 유비퀴틴화는 증가된 수준의 섬유모세포 성장 인자 8 (FGF8) 및 섬유모세포 성장 인자 10 (FGF10)을 유발한다. FGF8은 차례로, 다수의 발달 과정, 예를 들면, 사지 및 청각 소포 형성을 조절한다. 순 결과는 이러한 유비퀴틴 리가아제 복합체가 태아에서 사지 성장에 중요하다는 것이다. 세레블론의 부재에서, DDB1은 DNA 손상-결합 단백질로서 기능하는 DDB2와 복합체를 형성한다.

[0011] 다수의 면역학적 징후의 치료를 위해 승인된 탈리도미드는 또한, 다발성 골수종을 비롯한 일정한 종양 질환의 치료를 위해 승인되었다. 다발성 골수종에 더하여, 탈리도미드 및 여러 이의 유사체는 또한, 다양한 다른 유형의 암을 치료하는데 이용하기 위해 현재 조사 중에 있다. 탈리도미드의 항종양 활성의 정밀한 기전이 여전히 부상 중에 있긴 하지만, 혈관형성을 저해하는 것으로 알려져 있다. 이미드의 생물학을 논의하는 최근 문헌은 Lu et al Science 343, 305 (2014) 및 KrÖnke et al Science 343, 301 (2014)을 포함한다.

[0012] 유의미하게는, 탈리도미드 및 이의 유사체, 예를 들면, 포말리도미드 및 레날리도미드는 세레블론에 결합하는 것으로 알려져 있다. 이들 작용제는 세레블론에 결합하여, 다발성 골수종 성장에 필수적인 전사 인자인 이카로스 (IKZF1) 및 아이올로스 (IKZF3)의 유비퀴틴화 및 분해를 유도하는 복합체의 특이성을 변경한다. 실제로, 세레블론의 더욱 높은 발현은 다발성 골수종의 치료에서 이미드 약물의 효력에서 증가에 연결되었다.

[0013] 질환, 특히 과형성 및 암, 예를 들면, 다발성 골수종에 대한 효과적인 치료제가 당분야에서 여전히 필요하다. 하지만, 비특이적 효과, 그리고 일정한 부류의 단백질, 예를 들면, 전사 인자를 표적으로 하고 이들을 완전히 조절하는 능력 없음은 효과적인 항암제의 개발에 대한 장애물로서 남아있다. 따라서, 세레블론의 기질 특이성에

영향력을 발휘하거나 또는 이를 강력하게 만들고, 그리고 이와 동시에, 넓은 범위의 단백질 부류가 특이적으로 표적화되고 조정될 수 있도록 "조정가능한" 소형 분자 치료적 작용제는 치료제로서 매우 유용할 것이다.

발명의 내용

발명의 간단한 요약

본 발명은 내인성 단백질을 분해를 위한 E3 유비퀴틴 리가아제로 모집하는 기능을 하는 이중기능성 화합물, 그리고 이들을 이용하는 방법을 설명한다. 특히, 본 발명은 다양한 폴리펩티드 및 다른 단백질의 표적화된 유비퀴틴화의 조절인자로서 유용성을 발견하는 이중기능성 또는 단백질분해 표적화 키메라 (PROTAC) 화합물을 제공하는데, 이들은 이후, 본원에서 설명된 바와 같은 이중기능성 화합물에 의해 분해되고 및/또는 만약 그렇지 않으면 저해된다. 본원에서 제공된 화합물의 이점은 사실상 임의의 단백질 부류 또는 패밀로부터 표적화된 폴리펩티드의 분해/저해와 일치하는 광범위한 범위의 약리학적 활성이 가능하다는 것이다. 이에 더하여, 본 발명은 질환 상태, 예를 들면, 암, 예를 들면, 다발성 골수종의 치료 또는 개선을 위한 본원에서 설명된 바와 같은 화합물의 효과량을 이용하는 방법을 제공한다.

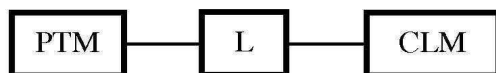
따라서, 한 양상에서 본 발명은 본원에서 설명된 바와 같은 신규한 이미드-기초된 화합물을 제공한다.

추가적 양상에서, 본 발명은 이중기능성 또는 PROTAC 화합물을 제공하는데, 이들은 표적 단백질/폴리펩티드가 상기 단백질의 분해 (및 저해)를 달성하기 위해 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치되도록, E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 (즉, E3 유비퀴틴 리가아제에 대한 리간드 또는 "ULM" 기), 그리고 표적 단백질에 결합하는 모이어티 (즉, 단백질/폴리펩티드 표적화 리간드 또는 "PTM" 기)를 포함한다. 바람직한 구체예에서, ULM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 (즉, "CLM")이다. 가령, 이중기능성 화합물의 구조는 다음과 같이 묘사될 수 있다:



본원에서 예시된 바와 같은 PTM 및 CLM 모이어티의 개별 위치뿐만 아니라 이들의 숫자는 단지 실례로서만 제공되고 이들 화합물을 어떤 방식으로든 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본원에서 설명된 바와 같은 이중기능성 화합물은 개별 기능적 모이어티의 숫자 및 위치가 필요에 따라 변할 수 있도록 합성될 수 있다.

일정한 구체예에서, 이중기능성 화합물은 화학적 링커 ("L")를 더욱 포함한다. 본 실시예에서, 이중기능성 화합물의 구조는 다음과 같이 묘사될 수 있다:



여기서 PTM은 단백질/폴리펩티드 표적화 모이어티이고, L은 링커이고, 그리고 CLM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이다.

일정한 바람직한 구체예에서, E3 유비퀴틴 리가아제는 세레블론이다. 따라서, 일정한 추가 구체예에서, 이중기능성 화합물의 CLM은 화학, 예를 들면, 이미드, 아미드, 티오아미드, 티오이미드 유래된 모이어티를 포함한다. 추가 구체예에서, CLM은 프탈이미도 기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 다른 추가 구체예에서, CLM은 프탈이미도-글루타르이미드 기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 또 다른 구체예에서, CLM은 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 그리고 이들의 유사체 또는 유도체로 구성된 군의 구성원을 포함한다.

일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 바와 같은 화합물은 복수의 CLM, 복수의 PTM, 복수의 화학적 링커 또는 이들의 조합을 포함한다.

추가적 양상에서, 본 발명은 본원에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 형태의 효과량, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 개체, 예를 들면, 동물, 예를 들면, 인간에서 단백질 분해를 조정하고, 그리고 분해된 단백질을 통해 조정되는 질환 상태 또는 이상을 치료하거나 또는 개선하는데 이용될 수 있다. 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 바와 같은 치료 조성물은 질환, 예를 들면, 암의 치료 또는 개선을 위해 관심되는 단백질의 분해를 유발하는데 이용될 수 있다. 또 다른 양상에서, 본 발명은 세포에서 표적 단백질을 유비퀴틴화시키는/ 분해하는 방법을 제공한다. 일정한

구체예에서, 상기 방법은 바람직하게는, 본원에서 달리 설명된 바와 같이 링커 모이어티를 통해 연결된 CLM 및 PTM을 포함하는 본원에서 설명된 바와 같은 이중기능성 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 CLM은 PTM에 연계되고, 그리고 여기서 CLM은 유비퀴틴 경로 단백질 (가령, 유비퀴틴 리가아제, 바람직하게는 E3 유비퀴틴 리가아제, 예를 들면, 가령, 세레블론)을 인식하고 PTM은 표적 단백질이 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치될 때 표적 단백질의 분해가 발생하도록 표적 단백질을 인식하고, 따라서 표적 단백질의 효과의 저하/저해 및 단백질 수준의 제어를 유발한다. 본 발명에 의해 제공된 단백질 수준의 제어는 질환 상태 또는 이상의 치료를 제공하는 데, 이것은 환자의 세포에서 표적 단백질의 수준을 낮춤으로써 표적 단백질을 통해 조정된다.

[0026] 추가의 양상에서, 본 발명은 CLM의 결합 친화성을 사정하기 위한 (즉, 결정하고 및/또는 예측하기 위한) 방법을 제공한다. 일정한 구체예에서, 상기 방법은 관심되는 시험 작용제 또는 화합물, 예를 들면, 이미드 모이어티를 갖는 작용제 또는 화합물, 예를 들면, 프탈이미도 기, 프탈이미도-글루타르이미드 기, 유도체화된 탈리도미드, 유도체화된 레날리도미드 또는 유도체화된 포말리도미드를 제공하고, 그리고 세레블론에 결합하고 및/또는 세레블론의 활성을 저해하는 것으로 알려진 작용제 또는 화합물과 비교하여 시험 작용제 또는 화합물의 세레블론 결합 친화성 및/또는 저해 활성을 비교하는 것을 포함한다.

[0027] 또 다른 양상에서, 본 발명은 개체 또는 환자, 예를 들면, 동물, 예를 들면, 인간에서 질환, 장애 또는 이의 증상을 치료하거나 또는 개선하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 형태, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체의 효과량, 예를 들면, 치료 효과량을 포함하는 조성물을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 개체에서 상기 질환 또는 장애 또는 이의 증상을 치료하거나 또는 개선하는데 효과적이다.

[0028] 다른 양상에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 이용하여 생물학적 시스템에서 관심되는 단백질의 분해의 효과를 확인하기 위한 방법을 제공한다.

[0029] 전술한 일반적인 유용성 분야는 단지 실례로서만 제공되고 본 개시 및 첨부된 청구항의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 조성물, 방법 및 과정과 연관된 추가 목적 및 이점은 본 청구항, 설명, 그리고 실시예에 비추어 당업자에 의해 인지될 것이다. 가령, 본 발명의 다양한 양상 및 구체예는 다양한 조합에서 활용될 수 있는데, 이들 모두 본 설명에 의해 명시적으로 예기된다. 이들 추가 이점 목적 및 구체예는 본 발명의 범위 내에 명시적으로 포함된다. 본 발명의 배경을 조명하고, 그리고 특정 사례에서, 실시예 관한 추가 상세를 제공하기 위해 본원에서 이용된 간행물 및 다른 자료는 참조로서 편입된다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도면의 간단한 설명

본 명세서에 포함되고 본 명세서의 일부를 구성하는 첨부 도면은 본 발명의 여러 구체예를 예시하고, 그리고 상세한 설명과 함께, 본 발명의 원리를 설명하는데 역할을 한다. 이들 도면은 단지 본 발명의 구체예를 예증하는 것을 목적으로 하고 본 발명을 한정하는 것으로 해석되지 않는다. 게다가 본 발명의 목적, 특징 및 이점은 본 발명의 예시적인 구체예를 보여주는 첨부 도면과 함께 합쳐진 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이고, 여기서:

도면 1. PROTAC 기능에 대한 일반적인 원리의 예시. (A) 예시적인 PROTAC는 단백질 표적화 모이어티 (PTM; *어두게 음영된 직사각형*), 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 (ULM; *밝게 음영된 삼각형*), 그리고 임의선택적으로, PTM을 ULM에 연계하거나 또는 결합하는 링커 모이어티 (L; *후색 라인*)를 포함한다. (B)는 본원에서 설명된 바와 같은 PROTAC의 기능적 이용을 예증한다. 간단히 말하면, ULM은 특정한 E3 유비퀴틴 리가아제를 인식하고 이에 결합하고, 그리고 PTM은 표적 단백질에 결합하고 이를 모집하여 E3 유비퀴틴 리가아제에 근접시킨다. 전형적으로, E3 유비퀴틴 리가아제는 E2 유비퀴틴-결합 단백질로 복합화되고, 그리고 단독으로 또는 E2 단백질을 거쳐 이소토피드 결합을 통해 표적 단백질 상에서 리신에 유비퀴틴 (*어두운 원*)의 부착을 촉매작용한다. 다중유비퀴틴화된 단백질 (*오른쪽 끝*)은 이후, 세포의 프로테오솜 기구에 의한 분해를 위해 표적화된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 상세한 설명

[0032] 다음은 당업자가 본 발명을 실시하는데 보조하기 위해 제공된 상세한 설명이다. 당업자는 본 발명의 사상 또는 범위로부터 벗어나지 않으면서 본원에서 설명된 구체예에서 변형 및 변이를 만들 수 있다. 본원에서 언급된 모

든 간행물, 특허 출원, 특허, 도면 및 기타 참고문헌은 전체적으로 참조로서 명시적으로 편입된다.

- [0033] E3 유비퀴틴 리가아제 단백질, 예를 들면, 세레블론 및 표적 단백질이 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 및 표적 단백질에 결합하는 이중기능성 또는 키메라 구조체에 의해 근접하여 위치되면, 이것이 표적 단백질을 유비퀴틴화시킨다는 놀랍고 예상치 못한 발견에 관계하는 조성물 및 방법이 여기에서 설명된다. 따라서 본 발명은 단백질 표적 결합 모이어티 ("PTM")에 연계된 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 ("ULM")를 포함하는 이런 화합물 및 조성물을 제공하는데, 이것은 선택된 표적 단백질의 유비퀴틴화를 유발하고, 이것은 차례로 프로테아좀에 의한 표적 단백질의 분해를 야기한다 (도면 1 참조). 본 발명은 또한, 조성물의 라이브러리 및 이의 용도를 제공한다.
- [0034] 달리 규정되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 이용된 용어는 특정 구체예를 단지 설명하기 위한 것이고 본 발명을 한정하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0035] 값의 범위가 제공되는 경우에, 문맥에서 명백하게 달리 명시되지 않으면 (가령, 다수의 탄소 원자를 내포하는 기의 경우에, 이러한 경우에 범위 내에 속하는 각 탄소 원자 숫자가 제공된다), 상기 범위의 상한선과 하한선 사이에 하한선의 단위의 1/10까지 각 개재성 값, 그리고 언급된 범위에서 임의의 다른 언급된 또는 개재성 값은 본 발명의 범위 안에 포괄되는 것으로 이해된다. 이들 더욱 작은 범위의 상한선과 하한선은 더욱 작은 범위 내에 독립적으로 포함될 수 있고, 그리고 또한, 본 발명의 범위 안에 포괄되고, 언급된 범위 내에 임의의 특정적으로 배제된 한계에 종속된다. 언급된 범위가 한계 중에서 한쪽 또는 양쪽을 포함하는 경우에, 이들 포함된 한계의 한쪽 또는 양쪽을 배제하는 범위 역시 본 발명에서 포함된다.
- [0036] 다음의 용어가 본 발명을 설명하는데 이용된다. 용어가 본원에서 특정적으로 규정되지 않는 사례에서, 상기 용어는 당업자에 의해 당분야에서 인식되는 의미가 제공되고 본 발명을 설명함에 있어서 문맥 내에서 이의 이용에 적용된다.
- [0037] 본원에서 및 첨부된 청구항에서 이용된 바와 같이 관사 ("a" 및 "an")는 문맥에서 명백하게 달리 지시되지 않으면 상기 관사의 문법적 대상 중에서 하나 또는 하나 이상 (즉, 최소한 하나)을 지칭하기 위해 본원에서 이용된다. 실례로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미한다.
- [0038] 본 명세서에서 및 청구항에서 이용된 바와 같이, 관용구 "및/또는"은 이렇게 연합된 요소, 다시 말하면, 일부 경우에 결합하여 존재하고 다른 경우에 분리적으로 존재하는 요소 중에서 "어느 하나 또는 둘 모두"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"으로 열거된 복수의 요소는 동일한 방식으로, 다시 말하면, 이렇게 연합된 요소 중에서 "하나 또는 그 이상"인 것으로 해석되어야 한다. 특정적으로 확인된 이들 요소에 관련된 또는 관련 없는 지에 상관없이, "및/또는" 조항에 의해 특정적으로 확인된 요소 이외에, 다른 요소가 임의선택적으로 존재할 수 있다. 따라서, 무제한적 실례로서, 개방형 언어, 예를 들면, "포함하는"과 함께 이용될 때, "A 및/또는 B"에 대한 언급은 한 구체예에서, A 단독 (B 이외에 요소를 임의선택적으로 포함); 다른 구체예에서, B 단독 (A 이외에 요소를 임의선택적으로 포함); 또 다른 구체예에서, A와 B 둘 모두 (다른 요소를 임의선택적으로 포함); 기타 등등을 지칭할 수 있다.
- [0039] 본 명세서에서 및 청구항에서 이용된 바와 같이, "또는"은 상기 규정된 바와 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 가령, 목록 내에 항목을 분리할 때, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적으로, 다시 말하면, 요소의 숫자 또는 목록 중에서 최소한 하나뿐만 아니라 하나 이상, 그리고, 임의선택적으로, 추가 열거되지 않은 항목을 포함하는 것으로 해석될 것이다. 용어가 명확하게 반대로 지시되는 경우에만, 예를 들면, "중에서 단지 한 가지만" 또는 "중에서 정확하게 한 가지" 또는, 청구항에서 이용될 때, "구성되는"은 요소의 숫자 또는 목록 중에서 정확하게 하나의 요소의 포함을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "또는"은 배타성의 용어, 예를 들면, "어느 하나", "중에서 한 가지", "중에서 단지 한 가지만", 또는 "중에서 정확하게 한 가지"의 선행될 때에만, 배타적 대안 (즉, "한 가지 또는 다른 것, 하지만 둘 모두는 아님")을 지시하는 것으로 해석될 것이다.
- [0040] 청구항에서만 아니라 본 명세서에서, 모든 이행성 관용구, 예를 들면, "포함하는", "포함하는", "보유하는", "갖는", "내포하는", "수반하는", "유지하는", "구성된" 등은 개방형, 다시 말하면, 포함하지만 이들에 한정되지 않는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 단지 이행성 관용구 "구성되는" 및 "본질적으로 구성되는"만 각각, United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03에서 진술된 바와 같이 닫힌 또는 반-닫힌 이행성 관용구일 것이다.

- [0041] 본 명세서에서 및 청구항에서 이용된 바와 같이, 하나 또는 그 이상의 요소의 목록에 관하여 관용구 "최소한 하나"는 요소의 목록 내에서 이들 요소 중에서 임의의 한 가지 또는 그 이상에서 선택되는 최소한 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 요소의 목록 내에 특정적으로 열거된 각각의 모든 요소 중에서 최소한 하나를 반드시 포함하는 것은 아니고 요소의 목록 내에 요소의 임의의 조합을 배제하지 않는다. 이러한 정의는 또한, 특정적으로 확인된 이들 요소에 관련된 또는 관련 없는 지에 상관없이, 관용구 "최소한 하나"가 지칭하는 요소의 목록 내에 특정적으로 확인된 요소 이외에 요소가 임의선택적으로 존재할 수 있다는 것을 허용한다. 따라서, 무제한적 실례로서, "A 및 B 중에서 최소한 하나" (또는, 동등하게는, "A 또는 B 중에서 최소한 하나", 또는 동등하게는 "A 및/또는 B 중에서 최소한 하나")는 한 구체예에서, 하나 이상을 임의선택적으로 포함하는 최소한 하나의 A, 하지만 B가 존재하지 않음 (및 B 이외에 요소를 임의선택적으로 포함); 다른 구체예에서, 하나 이상을 임의선택적으로 포함하는 최소한 하나의 B, 하지만 A가 존재하지 않음 (및 A 이외에 요소를 임의선택적으로 포함); 또 다른 구체예에서, 하나 이상을 임의선택적으로 포함하는 최소한 하나의 A, 그리고 하나 이상을 임의선택적으로 포함하는 최소한 하나의 B (및 다른 요소를 임의선택적으로 포함); 기타 등등을 지칭할 수 있다.
- [0042] 하나 이상의 단계 또는 행위를 포함하는 본원에서 설명된 일정한 방법에서, 상기 방법의 단계 또는 행위의 순서는 문맥에서 달리 지시되지 않으면, 상기 방법의 단계 또는 행위가 언급되는 순서에 반드시 한정되지는 않는 것으로 또한 이해되어야 한다.
- [0043] 용어 "공동투여" 및 "공동투여하는" 또는 "복합 요법"은 치료적 작용제들이 환자 내에 얼마간, 바람직하게는 효과량에서 동시에 존재하기만 하면, 동시 투여 (2개 또는 그 이상 치료적 작용제의 동시에 투여) 및 시간 가변 투여 (추가 치료적 작용제 또는 작용제들의 투여와 상이한 시점에 하나 또는 그 이상의 치료적 작용제의 투여) 둘 모두를 지칭한다. 일정한 바람직한 양상에서, 본원에서 설명된 화합물 중에서 하나 또는 그 이상은 특히 항암제를 비롯한 최소한 하나의 추가 생리활성 작용제와 합동으로 공동투여된다. 특히 바람직한 양상에서, 화합물의 공동투여는 항암 활성을 비롯한 상승적 활성 및/또는 요법을 유발한다.
- [0044] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "화합물"은 달리 지시되지 않으면, 본원에서 개시된 임의의 특정한 화학적 화합물을 지칭하고, 그리고 이의 호변체, 위치이성질체, 기하학적 이성질체, 그리고 적용가능한 경우에, 광학 이성질체 (거울상이성질체) 및 다른 입체이성질체 (부분입체이성질체)를 비롯한 입체이성질체뿐만 아니라 문맥에서 적용가능한 경우에, 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 유도체 (전구약물 형태 포함)를 포함한다. 문맥에서 이의 이용 내에, 용어 화합물은 일반적으로, 단일 화합물을 지칭하지만, 개시된 화합물의 다른 화합물, 예를 들면, 입체이성질체, 위치이성질체 및/또는 광학 이성질체 (라세미 혼합물 포함)뿐만 아니라 특정한 거울상이성질체 또는 거울상이성질체성으로 농축된 혼합물을 또한 포함할 수 있다. 상기 용어는 또한, 문맥에서 활성 부위에 화합물의 투여 및 전달을 용이하게 하도록 변형된 화합물의 전구약물 형태를 지칭한다. 본 발명 화합물을 설명함에 있어서, 그 중에서도 특히, 이들과 연관된 다양한 치환체 및 변수가 설명되는 것으로 유의된다. 본원에서 설명되는 분자는 아래에 전반적으로 설명된 바와 같은 안정된 화합물인 것으로 당업자에 의해 이해된다. 결합이 도시될 때, 이중 결합 및 단일 결합 둘 모두 도시된 화합물의 배경 내에서 표현된다.
- [0045] 용어 "유비퀴틴 리가아제"는 특정한 기질 단백질에 유비퀴틴의 전달을 용이하게 하여, 분해를 위한 기질 단백질을 표적으로 하는 단백질의 패밀리를 지칭한다. 가령, 세레블론은 단독으로 또는 E2 유비퀴틴-접합 효소와 합동으로 표적 단백질 상에서 리신에 유비퀴틴의 부착을 유발하고, 그리고 차후에, 프로테아좀에 의한 분해를 위한 특정한 단백질 기질을 표적으로 하는 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질이다. 따라서, E3 유비퀴틴 리가아제는 단독으로 또는 E2 유비퀴틴 접합 효소와 합동으로, 표적화된 단백질에 유비퀴틴의 전달을 책임진다. 일반적으로, 이러한 유비퀴틴 리가아제는 두 번째 유비퀴틴이 첫 번째 유비퀴틴에 부착되고; 세 번째가 두 번째에 부착되고, 기타 등등이도록 다중유비퀴틴화에 관련된다. 다중유비퀴틴화는 프로테아좀에 의한 분해를 위한 단백질을 표시한다. 하지만, 모노-유비퀴틴화에 한정되는 일부 유비퀴틴화 이벤트가 있는데, 여기서는 단지 단일 유비퀴틴만 유비퀴틴 리가아제에 의해 기질 분자에 첨가된다. 모노-유비퀴틴화된 단백질은 분해를 위해 프로테아좀에 표적화되지 않지만, 그 대신에 예로서, 유비퀴틴에 결합할 수 있는 도메인을 갖는 다른 단백질에 결합함으로써 그들의 세포 위치 또는 기능에서 변경될 수 있다. 더 복잡한 문제는 유비퀴틴 상에서 상이한 리신이 E3에 의해 표적화되어 사슬이 만들어질 수 있다는 점이다. 가장 흔한 리신은 유비퀴틴 사슬 상에서 Lys48이다. 이것은 프로테아좀에 의해 인식되는 다중유비퀴틴을 만드는데 이용되는 리신이다.
- [0046] 용어 "환자" 또는 "개체"는 본 발명에 따른 조성물로, 예방적 처치를 비롯한 치료가 제공되는 동물, 바람직하게는 인간 또는 가축을 설명하기 위해 명세서 전반에서 이용된다. 특정한 동물, 예를 들면, 인간 환자에 특이적인 이들 감염, 이상 또는 질환 상태의 치료의 경우에, 용어 환자는 가축, 예를 들면, 개 또는 고양이 또는 경작용

동물, 예를 들면, 말, 소, 양 등을 비롯한 특정한 동물을 지칭한다. 일반적으로, 본 발명에서, 용어 환자는 달리 명시되지 않으면 또는 상기 용어의 이용의 문맥으로부터 암시되지 않으면 인간 환자를 지칭한다.

[0047] 용어 "효과적인"은 의도된 용도의 문맥 내에서 이용될 때, 의도된 결과를 달성하는 화합물, 조성물 또는 성분의 양을 설명하는데 이용된다. 용어 "효과적인"은 본 출원에서 달리 설명되거나 또는 이용되는 모든 다른 효과량 또는 효과적인 농도 조건을 포함한다.

[0048] **화합물 및 조성물**

[0049] 한 양상에서, 본 발명은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 ("CLM")인 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 ("ULM")을 포함하는 화합물을 제공한다. 한 구체예에서, CLM은 다음의 구조에 따라 화학적 링커 (L)에 연계된다:

[0050] (I) L-CLM

[0051] 여기서 L은 화학적 링커 기이고, 그리고 CLM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이다. 본원에서 예시된 화합물 내에 모이어티의 숫자 및/또는 상대적 위치는 단지 실례로서만 제공된다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본원에서 설명된 바와 같은 화합물은 개별 기능적 모이어티의 임의의 원하는 숫자 및/또는 상대적 위치로 합성될 수 있다.

[0052] 용어 ULM 및 CLM은 문맥에서 달리 지시되지 않으면 그들의 포괄적 의미에서 이용된다. 가령, 용어 ULM은 세레블론에 결합하는 것들 (즉, CLM)을 비롯한 모든 ULM을 포괄한다. 게다가, 용어 CLM은 모든 가능한 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티를 포괄한다.

[0053] 다른 양상에서, 본 발명은 표적 단백질의 분해를 유도함으로써 단백질 활성을 조절하는데 유용한 이중기능성 또는 다중기능성 PROTAC 화합물을 제공한다. 일정한 구체예에서, 상기 화합물은 예로서, 표적 단백질에 결합하는 모이어티 (즉, 단백질 표적화 모이어티 또는 "PTM")에 직접적으로 또는 간접적으로 연계된, 예를 들면, 공유 연결된 CLM을 포함한다. 일정한 구체예에서, CLM 및 PTM은 화학적 링커 (L)를 거쳐 연결되거나 또는 연계된다. CLM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제를 인식하고, 그리고 PTM은 표적 단백질을 인식하고, 그리고 개별 모이어티 및 이들의 표적의 상호작용은 표적 단백질을 유비퀴틴 리가아제 단백질에 근접하여 배치함으로써 표적 단백질의 분해를 용이하게 한다. 예시적인 이중기능성 화합물은 다음과 같이 묘사될 수 있다:

[0054] (II) PTM-CLM

[0055] 일정한 구체예에서, 이중기능성 화합물은 화학적 링커 ("L")를 더욱 포함한다. 가령, 이중기능성 화합물은 다음과 같이 묘사될 수 있다:

[0056] (III) PTM-L-CLM

[0057] 여기서 PTM은 단백질/폴리펩티드 표적화 모이어티이고, L은 링커이고, 그리고 CLM은 세레블론 E3 리가아제 결합 모이어티이다.

[0058] 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 바와 같은 화합물은 복수의 PTM (동일하거나 상이한 단백질 표적화), 복수의 CLM, 하나 또는 그 이상의 ULM (즉, 다른 E3 유비퀴틴 리가아제에 특이적으로 결합하는 모이어티, 예를 들면, VHL) 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에서 설명된 구체예의 양상 중에서 한 가지에서, PTM, CLM, 그리고 ULM은 직접적으로 또는 하나 또는 그 이상의 화학적 링커를 거쳐 또는 이들의 조합에 의해 연계될 수 있다. 화합물이 복수의 ULM을 갖는 추가 구체예에서, 이들 ULM은 동일한 E3 유비퀴틴 리가아제를 위한 것일 수 있거나 또는 각 개별 ULM은 상이한 E3 유비퀴틴 리가아제에 특이적으로 결합할 수 있다. 화합물이 복수의 PTM을 갖는 또 다른 추가의 구체예에서, 이들 PTM은 동일한 표적 단백질에 결합할 수 있거나 또는 각 개별 PTM은 상이한 표적 단백질에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0059] 다른 구체예에서, 본 발명은 직접적으로 또는 화학적 링커 모이어티 (L)를 거쳐 연계된 복수의 CLM을 포함하는 화합물을 제공한다. 가령, 2개의 CLM을 갖는 화합물은 다음과 같이 묘사될 수 있다:

[0060] (IV) CLM-CLM 또는

[0061] (V) CLM-L-CLM

[0062] 화합물이 복수의 CLM을 포함하는 일정한 구체예에서, 이들 CLM은 동일하다. 추가 구체예에서, 복수의 CLM을 포함하는 화합물은 직접적으로 또는 화학적 링커 (L)를 거쳐 또는 둘 모두에 의해 CLM에 연계된 최소한 하나의

PTM을 더욱 포함한다. 일정한 추가 구체예에서, 복수의 CLM을 포함하는 화합물은 복수의 PTM을 더욱 포함한다. 다른 추가 구체예에서, 이들 PTM은 동일하거나 또는, 임의선택적으로, 상이하다. PTM이 상이한 또 다른 추가의 구체예에서, 개별 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 또는 상이한 단백질 표적에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0063] 추가 구체예에서, 본 발명은 직접적으로 또는 화학적 링커 (L)를 거쳐 또는 둘 모두에 의해 연계된 최소한 2개의 상이한 CLM을 포함하는 화합물을 제공한다. 가령, 2개의 상이한 CLM을 갖는 이런 화합물은 다음과 같이 묘사될 수 있다:

[0064] (VI) CLM-CLM' 또는

[0065] (VII) CLM-L-CLM'

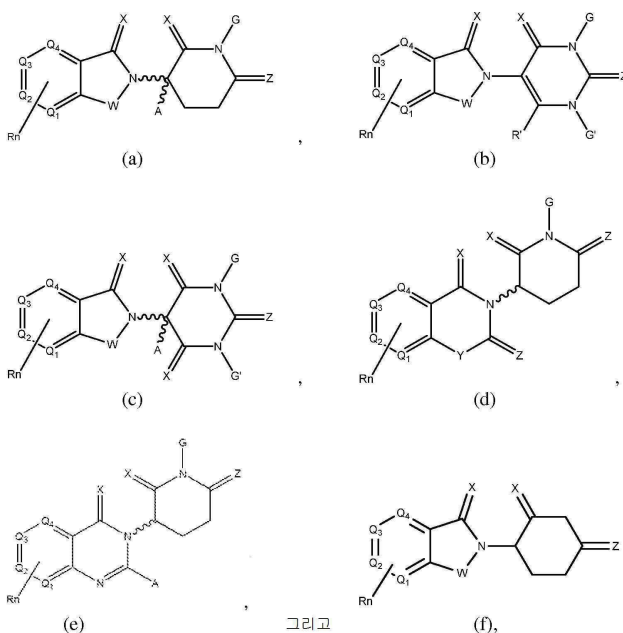
[0066] 여기서 CLM'은 CLM과 구조적으로 상이한 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티를 지시한다. 일정한 구체예에서, 화합물은 복수의 CLM 및/또는 복수의 CLM'을 포함할 수 있다. 추가 구체예에서, 최소한 2개의 상이한 CLM, 복수의 CLM, 및/또는 복수의 CLM'을 포함하는 화합물은 직접적으로 또는 화학적 링커를 거쳐 또는 둘 모두에 의해 CLM 또는 CLM'에 연계된 최소한 하나의 PTM을 더욱 포함한다. 본원에서 설명된 구체예 중에서 한 가지에서, 최소한 2개의 상이한 CLM을 포함하는 화합물은 복수의 PTM을 더욱 포함할 수 있다. 다른 추가 구체예에서, 이들 PTM은 동일하거나 또는, 임의선택적으로, 상이하다. PTM이 상이한 또 다른 추가의 구체예에서, 개별 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 또는 상이한 단백질 표적에 특이적으로 결합할 수 있다. 또 다른 추가의 구체예에서, PTM 그 자체가 ULM 또는 CLM (또는 ULM' 또는 CLM')이다.

[0067] 바람직한 구체예에서, CLM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 (CRBN)의 리간드인 모이어티를 포함한다. 일정한 구체예에서, CLM은 "이미드" 부류의 분자로부터 화학형을 포함한다. 일정한 추가 구체예에서, CLM은 프탈이미도기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 다른 추가의 구체예에서, CLM은 프탈이미도-글루타르이미드기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 또 다른 구체예에서, CLM은 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 그리고 이들의 유사체 또는 유도체로 구성된 군의 구성원을 포함한다.

[0068] 추가 구체예에서, 본 발명은 본원에서 설명된 바와 같은 화합물뿐만 아니라 이들의 제약학적으로 허용되는 염 형태, 예를 들면, 산 및 염기 염 형태를 비롯하여 이들의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 용매화합물 및 다형체를 제공한다.

[0069] 비-이미드 화합물

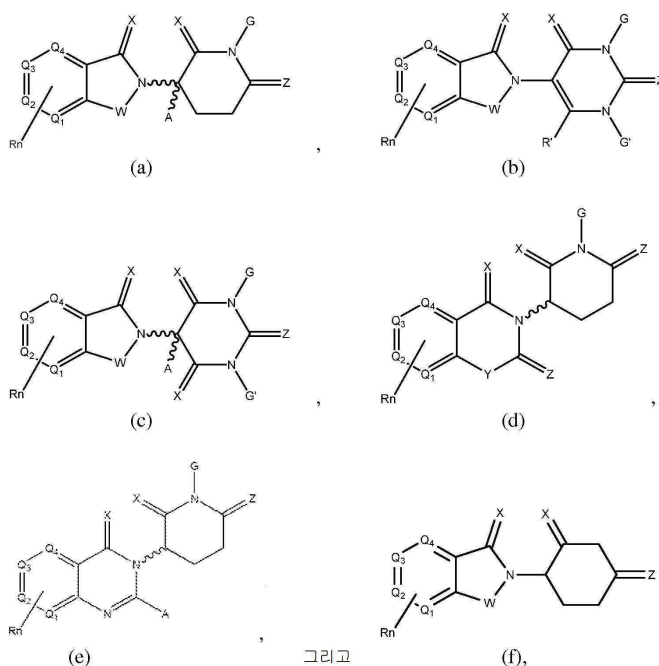
[0070] 한 양상에서, 본 발명은 세레블론에 결합하고 및/또는 이를 저해하는데 유용한 화합물을 제공한다. 일정한 구체예에서, 화합물은 다음의 화학 구조로 구성된 군에서 선택된다:



[0071]

[0072] 여기서

- [0073] W는 CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, 그리고 N-알킬의 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0074] X는 O, S 및 H₂의 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0075] Y는 NH, N-알킬, N-아릴, N-헤테릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 그리고 S의 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0076] Z는 X 및 Z가 둘 모두 H₂일 수 없다는 점을 제외하고, O, 그리고 S 또는 H₂의 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0077] G 및 G'는 H, 알킬, OH, R'로 임의선택적으로 치환된 CH₂-헤테로시클릴, 그리고 R'로 임의선택적으로 치환된 벤질의 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0078] Q₁ - Q₄는 R', N 또는 N-산화물에서 독립적으로 선택되는 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;
- [0079] A는 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F의 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0080] R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -아릴, -헤테릴, -알킬, -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO₂)NR'R", -SO₂NR'COR", -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF₅ 및 -OCF₃을 포함하지만 이들에 한정되지 않고,
- [0081] R' 및 R"는 결합, H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테릴, 헤테로시클릴에서 독립적으로 선택되고;
- [0082] n은 1 내지 4의 정수이고;
- [0083] 는 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고; 그리고
- [0084] R_n은 1-4개 독립된 기능기 또는 원자를 포함한다.
- [0085] **예시적인 CLM**
- [0086] 본원에서 설명된 화합물 중에서 한 가지에서, CLM은 다음의 군에서 선택되는 화학 구조를 포함한다:



- [0087] 여기서
- [0088]
- [0089] W는 CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, 그리고 N-알킬의 군에서 독립적으로 선택되고;

- [0090] X는 O, S 및 H₂의 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0091] Y는 NH, N-알킬, N-아릴, N-헤타릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 그리고 S의 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0092] Z는 X 및 Z가 둘 모두 H₂일 수 없다는 점을 제외하고, O, 그리고 S 또는 H₂의 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0093] G 및 G'는 H, 알킬, OH, R'로 임의선택적으로 치환된 CH₂-헤테로시클릴, 그리고 R'로 임의선택적으로 치환된 벤질의 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0094] Q₁ - Q₄는 R', N 또는 N-산화물에서 독립적으로 선택되는 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;
- [0095] A는 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F의 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0096] R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -아릴, -헤테릴, -알킬, -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO₂)NR'R", -SO₂NR'COR", -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF₅ 및 -OCF₃을 포함하지만 이들에 한정되지 않고,
- [0097] R' 및 R"는 결합, H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테릴, 헤테로시클릴에서 독립적으로 선택되고;
- [0098] n은 1 내지 4의 정수이고;
- [0099] 는 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고; 그리고
- [0100] Rn은 1-4개 독립된 기능기 또는 원자를 포함하고, 그리고 임의선택적으로, 이들 중에서 하나는 PTM, 화학적 링커 기 (L), ULM, CLM (또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형된다.
- [0101] 용어 "독립적으로"은 독립적으로 적용되는 변수가 각 적용마다 독립적으로 변한다는 것을 지시하기 위해 본원에서 이용된다.
- [0102] 용어 "알킬"은 이의 문맥 내에서 선형, 분지-사슬 또는 환상 완전히 포화된 탄화수소 라디칼 또는 알킬 기, 바람직하게는 C₁-C₁₀, 더욱 바람직하게는 C₁-C₆, 대안으로 C₁-C₃ 알킬 기를 의미할 것인데, 이것은 임의선택적으로 치환될 수 있다. 알킬 기의 실례는 그 중에서도 특히, 메틸, 에틸, n-부틸, sec-부틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 이소프로필, 2-메틸프로필, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥틸에틸, 시클로헥실에틸 및 시클로헥실이다. 일정한 구체예에서, 알킬 기는 할로젠 기 (At, Br, Cl, F, 또는 I)로 단부 캡핑된다. 일정한 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물은 데할로게나아제 효소에 공유 결합하는데 이용될 수 있다. 이들 화합물은 일반적으로, 원위 단부에서 할로젠 치환체 (종종, 염소 또는 브롬)를 갖는 알킬 기에서 종결하는 측쇄 (종종, 폴리에틸렌 글리콜 기를 통해 연결됨)를 내포하는데, 이것은 이런 모이어티를 내포하는 화합물의 단백질로의 공유 결합을 유발한다.
- [0103] 용어 "알케닐"은 최소한 하나의 C=C 결합을 내포하는 선형, 분지-사슬 또는 환상 C₂-C₁₀ (바람직하게는 C₂-C₆) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0104] 용어 "알키닐"은 최소한 하나의 C≡C 결합을 내포하는 선형, 분지-사슬 또는 환상 C₂-C₁₀ (바람직하게는 C₂-C₆) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0105] 용어 "알킬렌"은 이용될 때, -(CH₂)_n- 기 (n은 일반적으로 0 내지 6의 정수이다)를 지칭하는데, 이것은 임의선택적으로 치환될 수 있다. 치환될 때, 알킬렌 기는 바람직하게는, 메틸렌 기 중에서 하나 또는 그 이상에서 C₁-C₆ 알킬 기 (시클로프로필 기 또는 t-부틸 기 포함)로 치환되지만, 또한 하나 또는 그 이상의 할로 기, 바람직하게는 1 내지 3개 할로 기 또는 1개 또는 2개 히드록실 기, O-(C₁-C₆ 알킬) 기 또는 본원에서 달리 개시된 바와 같은 아미노산 측쇄로 치환될 수 있다. 일정한 구체예에서, 알킬렌 기는 우레탄 또는 알콕시 기 (또는 다른 기)로 치환될 수 있고, 이것은 폴리에틸렌 글리콜 사슬 (1 내지 10개, 바람직하게는 1 내지 6개, 종종 1 내지 4개 에틸렌 글리콜 단위의)로 더욱 치환되고, 단일 할로젠 기, 바람직하게는 염소 기로 치환된 알킬 사슬이 여기로 치

환된다 (바람직하게는, 하지만 비 배타적으로, 폴리에틸렌 글리콜 사슬의 원위 단부에서). 또 다른 구체예에서, 알킬렌 (중중, 메틸렌) 기는 아미노산 측쇄 기, 예를 들면, 자연 또는 비자연 아미노산, 예를 들면, 알라닌, β -알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 시스틴, 글루타민산, 글루타민, 글리신, 페닐알라닌, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판 또는 티로신의 측쇄 기로 치환될 수 있다.

[0106] 용어 "치환되지 않은"은 단지 수소 원자로만 치환된다는 것을 의미할 것이다. C_0 를 포함하는 탄소 원자의 범위는 탄소가 부재하고 H로 대체된다는 것을 의미한다. 따라서, C_0 - C_6 인 다양한 탄소 원자는 1, 2, 3, 4, 5 및 6개 탄소 원자를 포함하고, 그리고 C_0 의 경우에, H가 탄소를 대신한다.

[0107] 용어 "치환된" 또는 "임의선택적으로 치환된"은 독립적으로 (즉, 하나 이상의 치환체가 발생하는 경우에, 각 치환체가 다른 치환체와는 관계가 없다), 문맥 내에 분자 상에서 어디든지 탄소 (또는 질소) 위치에서 하나 또는 그 이상의 치환체 (본 발명에 따른 화합물 내에 모이어티 상에서 독립적으로 최대 5개 치환체, 바람직하게는 최대 3개 치환체, 중중 1 또는 2개 치환체; 그리고 그들 자체가 더욱 치환될 수 있는 치환체를 포함할 수 있다)를 의미할 것이고, 그리고 치환체로서 히드록실, 티올, 카르복실, 시아노 ($C\equiv N$), 니트로 (NO_2), 할로젠 (바람직하게는, 특히 알킬, 특히 메틸 기, 예를 들면, 트리플루오르메틸 상에서 1, 2 또는 3개 할로젠), 알킬 기 (바람직하게는, C_1 - C_{10} , 더욱 바람직하게는, C_1 - C_6), 아릴 (특히 페닐 및 치환된 페닐, 예를 들면, 벤질 또는 벤조일), 알콕시 기 (바람직하게는, 페닐 및 치환된 페닐을 비롯한 C_1 - C_6 알킬 또는 아릴), 티오에테르 (C_1 - C_6 알킬 또는 아릴), 아실 (바람직하게는, C_1 - C_6 아실), 알킬렌 에스테르 (바람직하게는 C_1 - C_6 알킬 또는 아릴 기로 치환되는 부착이 에스테르 기보다는 알킬렌 기에 있도록)를 비롯한 에스테르 또는 티오에스테르 (바람직하게는, C_1 - C_6 알킬 또는 아릴), 바람직하게는, C_1 - C_6 알킬 또는 아릴, 할로젠 (바람직하게는, F 또는 Cl), 아민 (알킬 기가 1개 또는 2개 히드록실 기로 치환될 수 있는 C_1 - C_6 알킬 아민 또는 C_1 - C_6 디알킬 아민을 더욱 포함하는 5- 또는 6-원 환상 알킬렌 아민을 포함) 또는 임의선택적으로 치환된 $-N(C_0-C_6 \text{ 알킬})C(O)(O-C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 기 (이것은 단일 할로젠, 바람직하게는 염소 치환체를 내포하는 알킬 기가 더욱 결합되는 폴리에틸렌 글리콜 사슬로 임의선택적으로 치환될 수 있다), 히드라진, 아미도 (이것은 바람직하게는 1개 또는 2개 C_1 - C_6 알킬 기로 치환된다) (1개 또는 2개 C_1 - C_6 알킬 기로 임의선택적으로 치환되는 카르복사미드를 포함), 알칸올 (바람직하게는, C_1 - C_6 알킬 또는 아릴), 또는 알칸산 (바람직하게는, C_1 - C_6 알킬 또는 아릴)을 포함한다. 본 발명에 따른 치환체는 예로서 $-SiR_1R_2R_3$ 기를 포함할 수 있는데, 여기서 R_1 및 R_2 각각은 본원에서 달리 설명된 바와 같고, 그리고 R_3 은 H 또는 C_1 - C_6 알킬 기이고, 바람직하게는 R_1 , R_2 , R_3 은 이러한 문맥에서 C_1 - C_3 알킬 기 (이소프로필 또는 t-부틸 기 포함)이다. 전술한 기 각각은 치환된 모이어티에 직접적으로 연결될 수 있거나 또는 대안으로, 치환체는 임의선택적으로 치환된 $-(CH_2)_m-$ 또는 대안으로 임의선택적으로 치환된 $-(OCH_2)_m-$, $-(OCH_2CH_2)_m-$ 또는 $-(CH_2CH_2O)_m-$ 기를 통해, 치환된 모이어티 (바람직하게는 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티의 경우에)에 연결될 수 있고, 상기 기는 전술한 치환체 중에서 임의의 한 가지 또는 그 이상으로 치환될 수 있다. 알킬렌 기 $-(CH_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-$ 기 또는 다른 사슬, 예를 들면, 에틸렌 글리콜 사슬은 상기 확인된 바와 같이, 사슬 상에서 어디든지 치환될 수 있다. 알킬렌 기 상에서 바람직한 치환체는 할로젠 또는 C_1 - C_6 (바람직하게는 C_1 - C_3) 알킬 기를 포함하고, 이들은 1개 또는 2개 히드록실 기, 1개 또는 2개 에테르 기 ($O-C_1-C_6$ 기), 최대 3개 할로 기 (바람직하게는 F), 또는 본원에서 달리 설명된 바와 같은 아미노산의 측쇄 및 임의선택적으로 치환된 아미드 (바람직하게는 앞서 설명된 바와 같이 치환된 카르복사미드) 또는 우레탄 기 (중중, 1개 또는 2개 C_0 - C_6 알킬 치환체를 가짐, 상기 기(들)는 더욱 치환될 수 있다)로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 일정한 구체예에서, 알킬렌 기 (중중, 단일 메틸렌 기)는 1개 또는 2개의 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬 기, 바람직하게는 C_1 - C_4 알킬 기, 가장 빈번하게는 메틸 또는 0-메틸 기 또는 본원에서 달리 설명된 바와 같은 아미노산의 측쇄로 치환된다. 본 발명에서, 분자 내에 모이어티는 최대 5개 치환체, 바람직하게는 최대 3개 치환체로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 가장 빈번하게는, 본 발명에서 치환되는 모이어티는 1개 또는 2개 치환체로 치환된다.

[0108] 용어 "치환된" (각 치환체는 임의의 다른 치환체와는 관계가 없다)은 또한, 이의 이용의 문맥 내에서 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로젠, 아미도, 카르복사미도, 술폰아미드를 비롯한 술폰, 케토, 카르복시, C_1 - C_6 에스테

르 (옥시에스테르 또는 카르보닐에스테르), C_1-C_6 케토, 우레탄 $-O-C(O)-NR_1R_2$ 또는 $-N(R_1)-C(O)-O-R_1$, 니트로, 시아노 및 아민 (특히, 1개 또는 2개 히드록실 기로 임의선택적으로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬렌- NR_1R_2 , 모노- 또는 디- C_1-C_6 알킬 치환된 아민 포함)을 의미할 것이다. 이들 기 각각은 달리 지시되지 않으면, 문맥 내에서, 1 내지 6개 탄소 원자를 내포한다. 일정한 구체예에서, 바람직한 치환체는 치환체의 이용의 문맥에 따라, 예로서 $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-O-$, $=O$, $-(CH_2)_m-$ (여기서, m 및 n은 문맥 내에서 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다), $-S-$, $-S(O)-$, SO_2- 또는 $-NH-C(O)-NH-$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nSH$, $-(CH_2)_nCOOH$, C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nOC(O)-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nC(O)O-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(OCH_2)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, C_1-C_6 알킬, $-(OCH_2)_nO-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6$ 알킬), $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, $-S(O)_2-R_5$, $-S(O)-R_5$ (R_5 는 C_1-C_6 알킬 또는 $-(CH_2)_m-NR_1R_2$ 기이다), NO_2 , CN 또는 할로젠 (F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)을 포함할 것이다. R_1 및 R_2 는 각각, 문맥 내에서, H 또는 C_1-C_6 알킬 기 (이것은 1개 또는 2개 히드록실 기 또는 최대 3개 할로젠 기, 바람직하게는 플루오르로 임의선택적으로 치환될 수 있다). 용어 "치환된"은 또한, 규정된 화합물 및 이용된 치환체의 화학적 배경 내에서, 본원에서 달리 설명된 바와 같은 임의선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로환상 기를 의미할 것이다. 알킬렌 기는 또한, 비록 다양한 다른 기 역시 치환체로서 이용될 수 있긴 하지만, 바람직하게는 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 기 (메틸, 에틸 또는 히드록시메틸 또는 히드록시에틸이 선호되고, 따라서 키랄 중심을 제공한다), 본원에서 달리 설명된 바와 같은 아미노산 기의 측쇄, 상기에서 설명된 바와 같은 아미도 기, 또는 우레탄 기 $O-C(O)-NR_1R_2$ 기 (여기서 R_1 및 R_2 는 본원에서 달리 설명된 바와 같다)로 본원에서 달리 개시된 바와 같이 치환될 수 있다. 다양한 임의선택적으로 치환된 모이어티는 3개 또는 그 이상 치환체, 바람직하게는 3개 이내 치환체 및 바람직하게는 1 또는 2개 치환체로 치환될 수 있다. 화합물 내에 분자의 특정 위치에서 치환이 필요하지만 (주로, 원자가 때문에), 어떤 치환도 표시되지 않는 사례에서, 상기 치환체는 치환의 문맥에서 달리 암시되지 않으면, H인 것으로 해석되거나 또는 이해되는 것으로 유의된다.

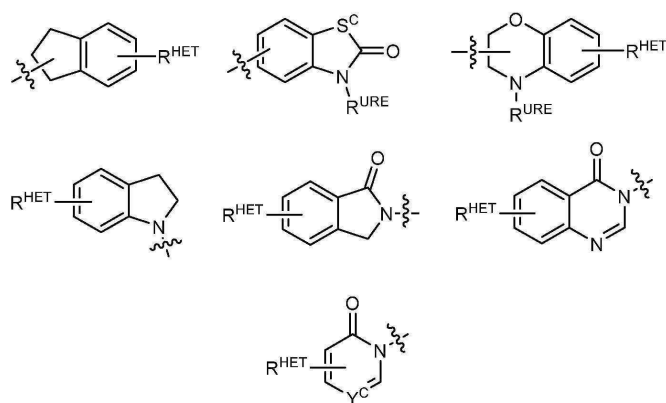
[0109] 용어 "아릴" 또는 "방향족"은 문맥 내에서, 단일 고리 (가령, 벤젠, 페닐, 벤질) 또는 축합 고리 (가령, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐 등)를 갖는 치환된 (본원에서 달리 설명된 바와 같이) 또는 치환되지 않은 일가 방향족 라디칼을 지칭하고, 그리고 고리(들) 상에서 임의의 가용한 안정된 위치에서 또는 제공된 화학 구조 내에서 달리 지시된 바와 같이 본 발명에 따른 화합물에 결합될 수 있다. 아릴 기의 다른 실례는 문맥 내에서, 고리 (단일환상) 내에 하나 또는 그 이상의 질소, 산소, 또는 황 원자를 갖는 헤테로환상 방향족 고리 시스템, "헤테로아릴" 기, 예를 들면, 그 중에서도 특히, 이미다졸, 푸릴, 피롤, 푸라닐, 티엔, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 트리아졸, 옥사졸 또는 융합된 고리 시스템, 예를 들면, 인돌, 퀴놀린, 인돌리진, 아자인돌리진, 벤조푸라잔 등을 포함할 수 있는데, 이것은 앞서 설명된 바와 같이 임의선택적으로 치환될 수 있다. 언급될 수 있는 헤테로아릴 기 중에는 그 중에서도 특히, 질소-내포 헤테로아릴 기, 예를 들면, 피롤, 피리딘, 피리돈, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 트리아진, 테트라졸, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퓨린, 인다졸, 퀴놀린, 디히드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 디히드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 퀴놀리진, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 이미다조피리딘, 이미다조트리아진, 피라지노피리다진, 아크리딘, 페난트리딘, 카르바졸, 카르바졸린, 피리미딘, 페난트롤린, 페나센, 옥사디아졸, 벤즈이미다졸, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘 및 피리도피리미딘; 황-내포 방향족 헤테로환, 예를 들면, 티오펜 및 벤조티오펜; 산소-내포 방향족 헤테로환, 예를 들면, 푸란, 피란, 시클로펜타피란, 벤조푸란 및 이소벤조푸란; 그리고 질소, 황 및 산소 가운데서 선택되는 2개 또는 그 이상 헤테로 원자를 포함하는 방향족 헤테로환, 예를 들면, 티아졸, 티아디졸, 이소티아졸, 벤조사졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 페노티아진, 이속사졸, 푸라잔, 폐녹사진, 피라졸옥사졸, 이미다조티아졸, 티에노푸란, 푸로피롤, 피리독사진, 푸로피리딘, 푸로피리미딘, 티에노피리미딘 및 옥사졸이 포함되는데, 이들 모두 임의선택적으로 치환될 수 있다.

[0110] 용어 "치환된 아릴"은 최소한 하나의 방향족 고리 또는 복수의 축합 고리 (이들 중에서 최소한 하나는 방향족이다)로 구성된 방향족 탄소고리 기를 지칭하고, 여기서 상기 고리(들)는 하나 또는 그 이상의 치환체로 치환된다. 가령, 아릴 기는 다음에서 선택되는 치환체(들)를 포함할 수 있다: $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nO-(CH_2)_n-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nC(O)(C_0-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nC(O)O(C_0-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nOC(O)(C_0-C_6$ 알킬), 아민, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬) 아민 (여기서 아민 상에서 알킬 기는 1 또는 2개 히드록실 기 또는 최대 3개

할로 (바람직하게는 F, Cl) 기, OH, COOH, C₁-C₆ 알킬, 바람직하게는 CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂, 또는 CN 기로 임의선택적으로 치환된다) (이들은 각각 페닐 고리의 오르소-, 메타- 및/또는 파라-위치, 바람직하게는 파라-에서 치환될 수 있다), 임의선택적으로 치환된 페닐 기 (페닐 기 그 자체가 바람직하게는, ULM 기를 비롯한 PTM 기에 부착된 링커 기로 치환된다), 및/또는 F, Cl, OH, COOH, CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂, 또는 CN 기 중에서 최소한 하나 (페닐 고리의 오르소-, 메타- 및/또는 파라-위치에서, 바람직하게는 파라-에서), 나프틸 기 (이것은 임의선택적으로 치환될 수 있다), 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴, 바람직하게는 메틸치환된 이속사졸을 비롯한 임의선택적으로 치환된 이속사졸, 메틸치환된 옥사졸을 비롯한 임의선택적으로 치환된 옥사졸, 메틸 치환된 티아졸을 비롯한 임의선택적으로 치환된 티아졸, 메틸 치환된 이소티아졸을 비롯한 임의선택적으로 치환된 이소티아졸, 메틸치환된 피롤을 비롯한 임의선택적으로 치환된 피롤, 메틸이미다졸을 비롯한 임의선택적으로 치환된 이미다졸, 임의선택적으로 치환된 벤즈이미다졸 또는 메톡시벤질이미다졸, 임의선택적으로 치환된 옥시미다졸 또는 메틸옥시미다졸, 메틸디아졸 기를 비롯한 임의선택적으로 치환된 디아졸 기, 메틸치환된 트리아졸 기를 비롯한 임의선택적으로 치환된 트리아졸 기, 할로- (바람직하게는, F) 또는 메틸치환된 피리딘 기 또는 옥사피리딘 기 (여기서 피리딘 기는 산소에 의해 페닐 기에 연결된다)를 비롯한 임의선택적으로 치환된 피리딘 기, 임의선택적으로 치환된 푸란, 임의선택적으로 치환된 벤조푸란, 임의선택적으로 치환된 디히드로벤조푸란, 임의선택적으로 치환된 인돌, 인돌리진 또는 아자인돌리진 (2, 3, 또는 4-아자인돌리진), 임의선택적으로 치환된 퀴놀린, 그리고 이들의 조합.

[0111] "카르복실"은 --C(O)OR 기를 나타내고, 여기서 R은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 이들 일반명 치환체는 본원에서 규정된 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0112] 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테라릴"은 다음을 의미할 수 있지만 이들에 결코 한정되지 않는다: 임의선택적으로 치환된 퀴놀린 (이것은 약물작용발생단에 부착되거나 또는 퀴놀린 고리 내에 임의의 탄소 원자 상에서 치환될 수 있다), 임의선택적으로 치환된 인돌 (디히드로인돌 포함), 임의선택적으로 치환된 인돌리진, 임의선택적으로 치환된 아자인돌리진 (2, 3 또는 4-아자인돌리진) 임의선택적으로 치환된 벤즈이미다졸, 벤조디아졸, 벤조소푸란, 임의선택적으로 치환된 이미다졸, 임의선택적으로 치환된 이속사졸, 임의선택적으로 치환된 옥사졸 (바람직하게는 메틸 치환됨), 임의선택적으로 치환된 디아졸, 임의선택적으로 치환된 트리아졸, 테트라졸, 임의선택적으로 치환된 벤조푸란, 임의선택적으로 치환된 티오펜, 임의선택적으로 치환된 티아졸 (바람직하게는 메틸 및/또는 티올 치환됨), 임의선택적으로 치환된 이소티아졸, 임의선택적으로 치환된 트리아졸 (바람직하게는 메틸 기, 트리아이소프로필실릴 기, 임의선택적으로 치환된 -(CH₂)_m-O-C₁-C₆ 알킬 기 또는 임의선택적으로 치환된 -(CH₂)_m-C(O)-O-C₁-C₆ 알킬 기로 치환된 1,2,3-트리아졸), 임의선택적으로 치환된 피리딘 (2-, 3, 또는 4-피리딘) 또는 다음의 화학 구조에 따른 기:



[0113]

[0114] 여기서

[0115] S^C는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[0116] R^{HET}는 H, CN, NO₂, 할로 (바람직하게는 Cl 또는 F), 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개 히드록실 기 또는 최대 3개 할로 기 (가령, CF₃)로 치환됨), 임의선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개 히드록실 기 또는 최대 3개 할로 기로 치환됨) 또는 임의선택적으로 치환된 아세틸렌 기

$-C\equiv C-R_a$ (여기서 R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬 기 (바람직하게는 C_1-C_3 알킬))이고;

[0117] R^{SS} 는 H, CN, NO_2 , 할로 (바람직하게는 F 또는 Cl), 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개 히드록실 기 또는 최대 3개 할로 기로 치환됨), 임의선택적으로 치환된 $O-(C_1-C_6)$ 알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개 히드록실 기 또는 최대 3개 할로 기로 치환됨) 또는 임의선택적으로 치환된 $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개 히드록실 기 또는 최대 3개 할로 기로 치환됨)이고;

[0118] R^{URE} 는 H, C_1-C_6 알킬 (바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬)이고, 이들 기는 각각 1개 또는 2개 히드록실 기 또는 최대 3개 할로젠, 바람직하게는 플루오르 기, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로환, 예를 들면, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진으로 임의선택적으로 치환되고, 이들은 각각 임의선택적으로 치환되고, 그리고

[0119] Y^C 는 N 또는 $C-R^{YC}$ 이고, 여기서 R^{YC} 는 H, OH, CN, NO_2 , 할로 (바람직하게는 Cl 또는 F), 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개 히드록실 기 또는 최대 3개 할로 기 (가령, CF_3)로 치환됨), 임의선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6)$ 알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개 히드록실 기 또는 최대 3개 할로 기로 치환됨) 또는 임의선택적으로 치환된 아세틸렌 기 $-C\equiv C-R_a$ (여기서 R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬 기 (바람직하게는 C_1-C_3 알킬)이다).

[0120] 용어 "아릴알킬" 및 "헤테로아릴알킬"은 각각, 아릴 또는 헤테로아릴뿐만 아니라 알킬 및/또는 헤테로알킬 및/또는 상기 정의에 따른 탄소환상 및/또는 헤테로시클로알킬 고리 시스템 둘 모두를 포함하는 기를 지칭한다.

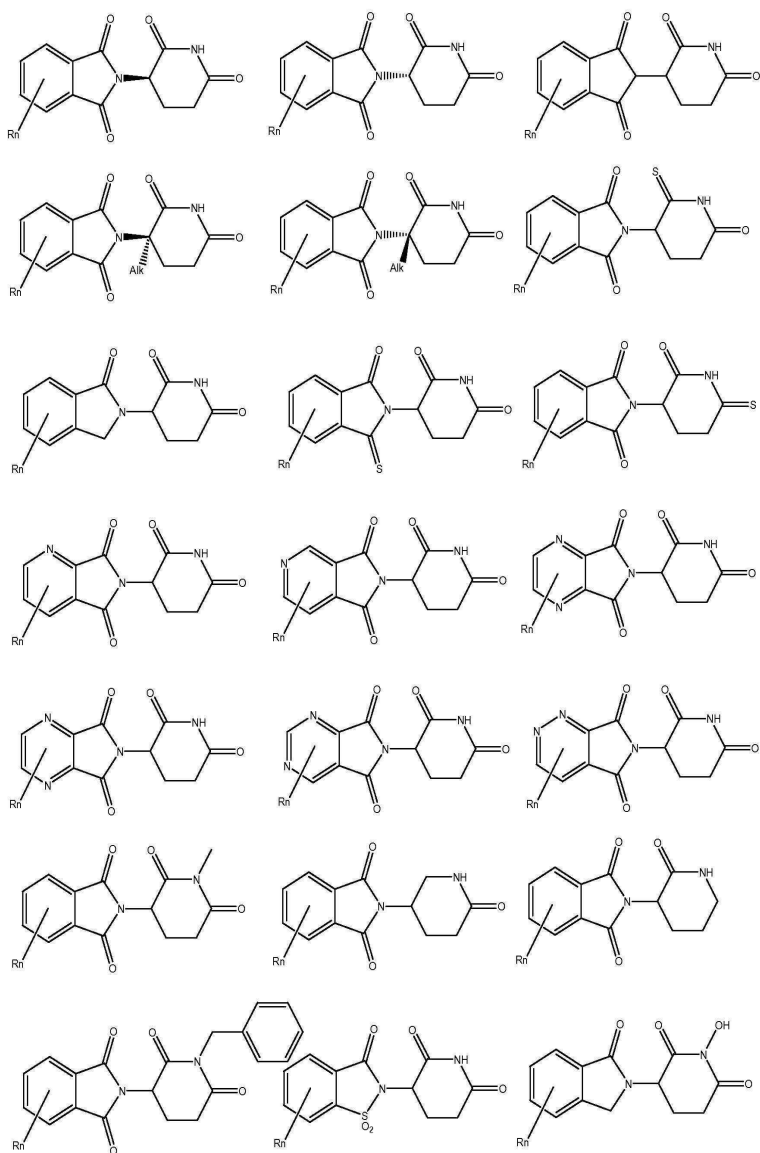
[0121] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "아릴알킬"은 상기 규정된 알킬 기에 부가된 상기 규정된 바와 같은 아릴 기를 지칭한다. 아릴알킬 기는 알킬 기를 통해 부모 모이어티에 부착되고, 여기서 알킬 기는 1 내지 6개 탄소 원자이다. 아릴알킬 기 내에 아릴 기는 상기 규정된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0122] 용어 "헤테로환"은 최소한 하나의 헤테로원자, 예를 들면, N, O 또는 S를 내포하고, 그리고 방향족 (헤테로아릴) 또는 비방향족일 수 있는 환상 기를 지칭한다. 따라서, 헤테로아릴 모이어티는 이의 이용의 문맥에 따라, 헤테로환의 정의 하에 포함된다. 예시적인 헤테로아릴 기는 본원에서 설명된다.

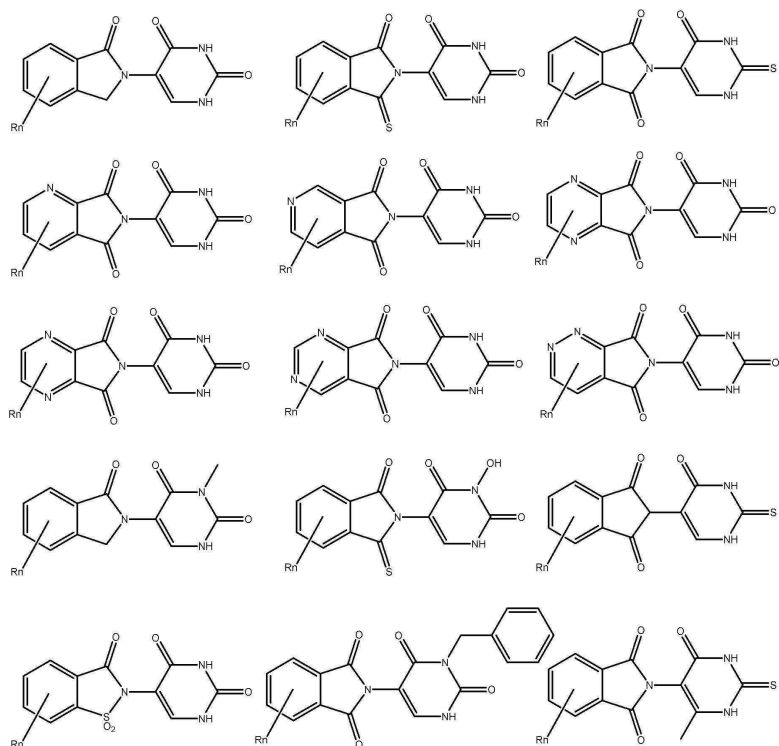
[0123] 예시적인 헤테로환상은 다음을 포함한다: 그 중에서도 특히, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 1,4-벤조디옥사닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로피라닐, 디히드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 에틸렌우레아, 1,3-디옥솔란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 푸릴, 호모피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 인돌리닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이속사졸리디닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 피리돈, 2-피롤리돈, 피리딘, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 피페리디닐, 프탈이미드, 숙신이미드, 피라지닐, 피라졸리닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로퀴놀린, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 티에닐, 테트라히드로티오펜, 옥산, 옥세타닐, 옥사티올라닐, 티안.

[0124] 헤테로환상 기는 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록실, 케토, 티오키토, 카르복시, 카르복시알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로환상, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO-$ 알킬, $-SO-$ 치환된 알킬, $-SO$ 아릴, $-SO-$ 헤테로아릴, $-SO_2-$ 알킬, $-SO_2-$ 치환된 알킬, $-SO_2-$ 아릴, 옥소 ($=O$), 그리고 $-SO_2-$ 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되는 구성원으로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 이런 헤테로환상 기는 단일 고리 또는 복수의 축합 고리를 가질 수 있다. 질소 헤테로환 및 헤테로아릴의 실례는 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 모르폴리노, 피페리디닐, 테트라히드로푸라닐, 기타 등등뿐만 아니라 N-알콕시-질소 내포 헤테로환을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 용어 "헤테로환상"은 또한, 헤테로환상 고리 중에서 하나가 벤젠 고리 또는 시클로헥산 고리 또는 다른 헤테로환상 고리에 융합되는 이중환상 기 (가령, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴 등)을 포함한다.

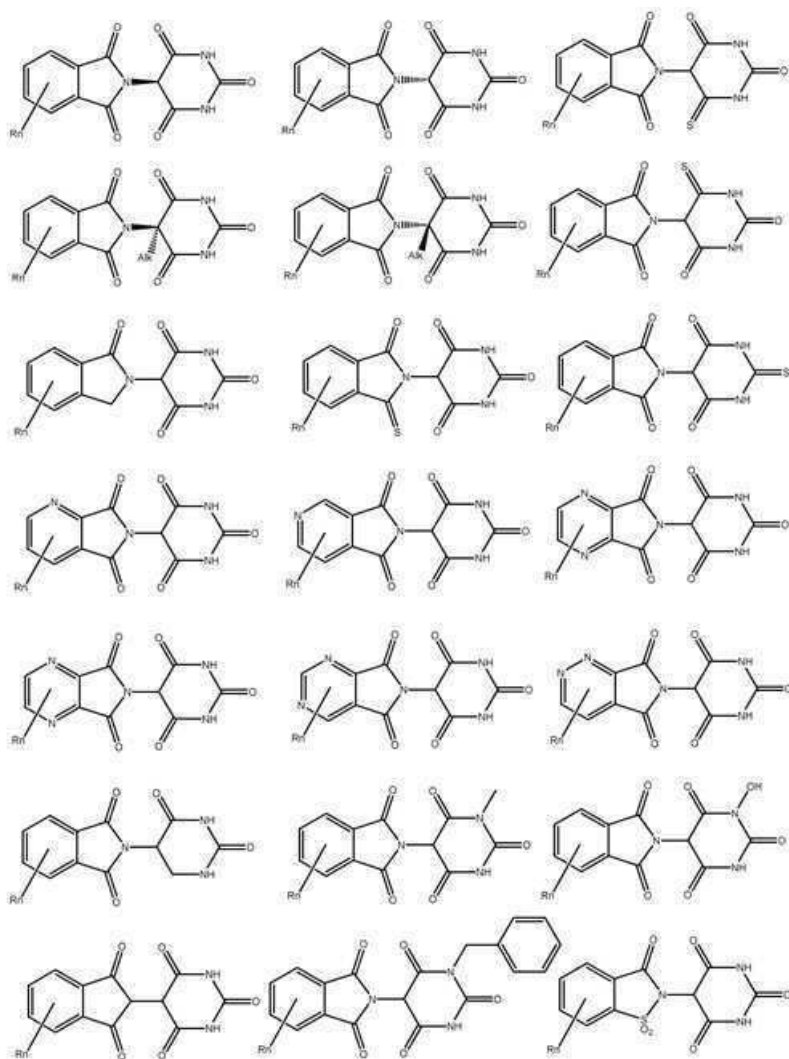
- [0125] 용어 "시클로알킬"은 본원에서 규정된 바와 같은 단일환상 또는 다중환상 알킬 기 또는 시클로알칸으로부터 유래된 일가 기, 예를 들면, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는, 고리 내에 3 내지 20개 탄소 원자를 갖는 포화된 단일환상 탄화수소 기를 의미할 수 있지만 이들에 결코 한정되지 않는다. 용어 "치환된 시클로알킬"은 하나 또는 그 이상의 치환체, 예를 들면, 아미노, 할로젠, 알킬, 치환된 알킬, 카르빌옥시, 카르빌메르캅토, 아릴, 니트로, 메르캅토 또는 술포에 의해 치환되는 단일환상 또는 다중환상 알킬 기를 의미할 수 있지만 이들에 결코 한정되지 않고, 여기서 이들 일반명 치환체 기는 본 범례에서 규정된 바와 같은 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.
- [0126] "헤테로시클로알킬"은 이의 환상 구조의 최소한 하나의 고리 탄소 원자가 N, O, S 또는 P로 구성된 군에서 선택되는 헤테로원자로 대체되는 단일환상 또는 다중환상 알킬 기를 지칭한다. "치환된 헤테로시클로알킬"은 이의 환상 구조의 최소한 하나의 고리 탄소 원자가 N, O, S 또는 P로 구성된 군에서 선택되는 헤테로원자로 대체되는 단일환상 또는 다중환상 알킬 기를 지칭하고, 그리고 상기 기는 할로젠, 알킬, 치환된 알킬, 카르빌옥시, 카르빌메르캅토, 아릴, 니트로, 메르캅토 또는 술포로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환체를 내포하고, 여기서 이들 일반명 치환체 기는 본 범례에서 규정된 바와 같은 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.
- [0127] 용어 "히드로카르빌"은 탄소 및 수소를 내포하고, 완전히 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 방향족일 수 있고, 그리고 아릴 기, 알킬 기, 알케닐 기 및 알키닐 기를 포함하는 화합물을 의미할 것이다.
- [0128] 본원에서 설명된 구체예 중에서 한 가지에서, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R'', Q1-Q4, A, 그리고 R_n은 독립적으로, 링커 및/또는 하나 또는 그 이상의 PTM, ULM, CLM 또는 CLM' 기가 부착되는 링커에 공유적으로 연계될 수 있다.
- [0129] 더욱 특정하게는, CLM의 무제한적 실례는 아래에 도시된 것들뿐만 아니라 아래의 분자에서 도시된 상이한 특질의 1 또는 그 이상의 조합으로부터 발생하는 이들 '하이브리드' 분자를 포함한다.



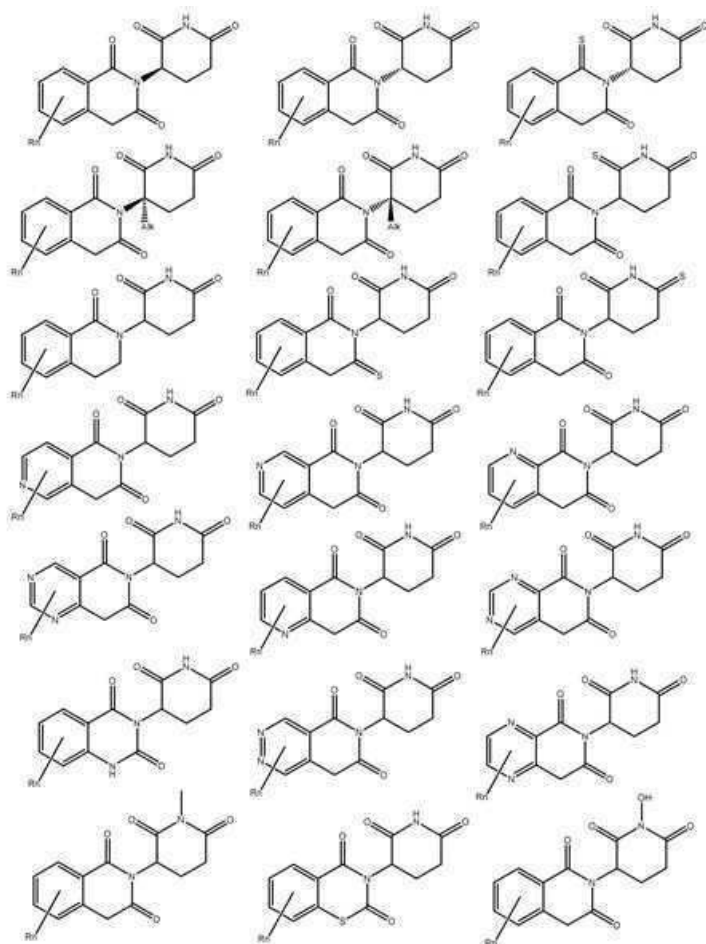
[0130]



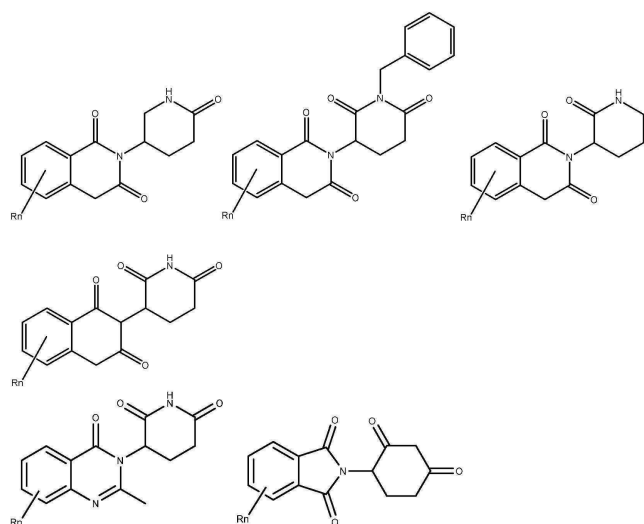
[0131]



[0132]



[0133]



[0134]

[0135]

[0136]

예시적인 링커

일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 바와 같은 화합물은 화학적 링커 (L)를 통해 화학적으로 연결되거나 또는 연계될 수 있다. 일정한 구체예에서, 링커 기 L은 A의 하나 또는 그 이상의 공유 연결된 구조 단위 (가령, -A₁...A_q-)를 포함하는 기이고, 여기서 A₁은 ULM, PTM, 또는 이들의 조합 중에서 최소한 하나에 연결된 기이다. 일정한 구체예에서, A₁은 ULM, PTM, 또는 이들의 조합을 다른 ULM, PTM, 또는 이들의 조합에 직접적으로 연결한다. 다른 구체예에서, A₁은 ULM, PTM, 또는 이들의 조합을 A_q를 통해 간접적으로 다른 ULM, PTM, 또는 이들의 조합에 연결한다.

[0137] 일정한 구체예에서, A_1 내지 A_q 는 각각 독립적으로, 결합, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2 , NR^{L3} , SO_2NR^{L3} , $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, $C\equiv C$, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, 0-6 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의선택적으로 치환된 C_{3-11} 시클로알킬, 0-6 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의선택적으로 치환된 C_{3-11} 헤테로시클릴, 0-6 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의선택적으로 치환된 아릴, 0-6 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 R^{L1} 또는 R^{L2} 는 각각 독립적으로, 다른 A 기에 연결되어 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 모이어터를 형성할 수 있고, 이것은 0-4 R^{L5} 기로 더욱 치환될 수 있고; 여기서

[0138] R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} 및 R^{L5} 는 각각 독립적으로, H, 할로, C_{1-8} 알킬, OC_{1-8} 알킬, SC_{1-8} 알킬, NHC_{1-8} 알킬, $N(C_{1-8}알킬)_2$, C_{3-11} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-11} 헤테로시클릴, OC_{1-8} 시클로알킬, SC_{1-8} 시클로알킬, NHC_{1-8} 시클로알킬, $N(C_{1-8}시클로알킬)_2$, $N(C_{1-8}시클로알킬)(C_{1-8}알킬)$, OH, NH_2 , SH, $SO_2C_{1-8}알킬$, $P(O)(OC_{1-8}알킬)(C_{1-8}알킬)$, $P(O)(OC_{1-8}알킬)_2$, $CC-C_{1-8}알킬$, CCH, $CH=CH(C_{1-8}알킬)$, $C(C_{1-8}알킬)=CH(C_{1-8}알킬)$, $C(C_{1-8}알킬)=C(C_{1-8}알킬)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}알킬)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}알킬)_2$, $COC_{1-8}알킬$, CO_2H , 할로젠, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NO_2 , SF_5 , $SO_2NHC_{1-8}알킬$, $SO_2N(C_{1-8}알킬)_2$, $SONHC_{1-8}알킬$, $SON(C_{1-8}알킬)_2$, $CONHC_{1-8}알킬$, $CON(C_{1-8}알킬)_2$, $N(C_{1-8}알킬)CONH(C_{1-8}알킬)$, $N(C_{1-8}알킬)CON(C_{1-8}알킬)_2$, $NHCONH(C_{1-8}알킬)$, $NHCON(C_{1-8}알킬)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}알킬)SO_2NH(C_{1-8}알킬)$, $N(C_{1-8}알킬)SO_2N(C_{1-8}알킬)_2$, $NH SO_2NH(C_{1-8}알킬)$, $NH SO_2N(C_{1-8}알킬)_2$, $NH SO_2NH_2$ 이다.

[0139] 일정한 구체예에서, q는 0보다 크거나 또는 이와 동등한 정수이다. 일정한 구체예에서, q는 1보다 크거나 또는 이와 동등한 정수이다.

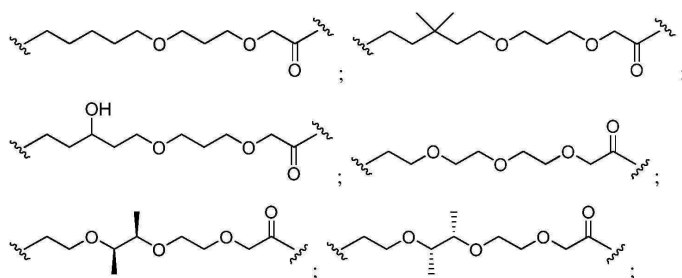
[0140] 일정한 구체예에서, 가령, q가 2보다 큰 경우에, A_q 는 ULM 또는 ULM' 모이어터에 연결되는 기이고, 그리고 A_1 및 A_q 는 A의 구조 단위를 거쳐 연결된다 (A의 이런 구조 단위의 숫자: q-2).

[0141] 일정한 구체예에서, 가령, q가 2인 경우에, A_q 는 A_1 및 ULM 또는 ULM' 모이어터에 연결되는 기이다.

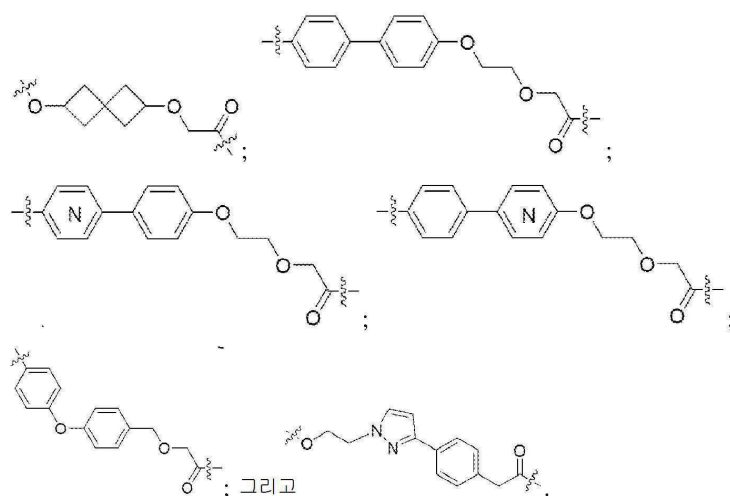
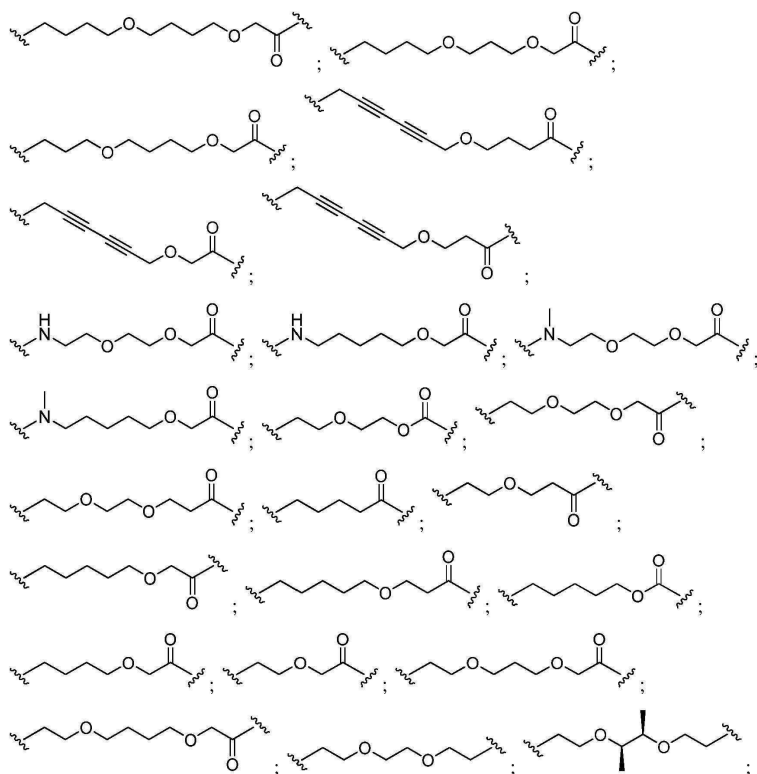
[0142] 일정한 구체예에서, 가령, q가 1인 경우에, 링커 기 L의 구조는 $-A_1-$ 이고, 그리고 A_1 은 ULM 또는 ULM' 모이어터 및 PTM 모이어터에 연결되는 기이다.

[0143] 추가 구체예에서, q는 1 내지 100, 1 내지 90, 1 내지 80, 1 내지 70, 1 내지 60, 1 내지 50, 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 20, 또는 1 내지 10의 정수이다.

[0144] 일정한 구체예에서, 링커 (L)은 다음과 같이 구성된 군에서 선택된다):



[0145]



[0148] 추가 구체예에서, 링커 기는 1 내지 약 100개 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 약 50개 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 25개 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 10개 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 8개 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 6개 에틸렌 글리콜 단위, 2 내지 4개 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 임의선택적으로 치환된 (폴리)에틸렌글리콜, 또는 임의선택적으로 치환된, O, N, S, P 또는 Si 원자가 산재된 임의선택적으로 치환된 알킬 기이다. 일정한 구체예에서, 링커는 아릴, 페닐, 벤질, 알킬, 알킬렌, 또는 헤테로환 기로 치환된다. 일정한 구체예에서, 링커는 비대칭 또는 대칭일 수 있다.

[0149] 본원에서 설명된 화합물의 구체예 중에서 한 가지에서, 링커 기는 본원에서 설명된 바와 같은 임의의 적절한 모이어티일 수 있다. 한 구체예에서, 링커는 약 1 내지 약 12개 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 10개 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 약 6개 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 5개 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 4개 에틸렌 글리콜 단위의 크기 범위에서 변하는 치환된 또는 치환되지 않은 폴리에틸렌 글리콜 기이다.

[0150] 비록 CLM (또는 ULM) 기 및 PTM 기가 링커의 화학에 적절하고 안정된 임의의 기를 통해 링커 기에 공유 연결될 수 있지만, 본 발명의 바람직한 양상에서, 링커는 독립적으로, 바람직하게는 아마이드, 에스테르, 티오에스테르, 케토 기, 카바메이트 (우레탄), 탄소 또는 에테르를 통해 CLM 기 및 PTM 기에 공유 결합되고, 이들 각 기는 유

비퀴틴 리가아제 상에서 CLM 기 및 분해되는 표적 단백질 상에서 PTM 기의 최대 결합을 제공하기 위해 CLM 기 및 PTM 기 상에서 어디든지 삽입될 수 있다. (PTM 기가 ULM 기인 일정한 양상에서, 분해를 위한 표적 단백질은 유비퀴틴 리가아제 그 자체일 수 있는 것으로 유의된다). 일정한 바람직한 양상에서, 링커는 CLM 및/또는 PTM 기 상에서 임의선택적으로 치환된 알킬, 알킬렌, 알켄 또는 알킨 기, 아릴 기 또는 헤테로환상 기에 연결될 수 있다.

[0151] **예시적인 PTM**

[0152] 본 발명의 바람직한 양상에서, PTM 기는 표적 단백질에 결합하는 기이다. PTM 기의 표적은 종류에서 다양하고, 그리고 서열 중에서 최소한 일부가 세포 내에서 발견되고 PTM 기에 결합할 수 있도록 세포에서 발현되는 단백질에서 선택된다. 용어 "단백질"은 본 발명에 따른 PTM 기에 결합할 수 있을 만큼 충분한 길이의 올리고펩티드 및 폴리펩티드 서열을 포함한다. 바이러스, 세균 또는 균류를 비롯한 진핵 시스템 또는 미생물 시스템에서 임의의 단백질은 본원에서 달리 설명된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물에 의해 매개된 유비퀴틴화를 위한 표적이다. 바람직하게는, 표적 단백질은 진핵 단백질이다. 일정한 양상에서, 단백질 결합 모이어티는 할로알칸 (바람직하게는, 알킬 기의 원위 단부에서, 다시 말하면, 링커 또는 CLM 기로부터 멀리 떨어져 최소한 하나의 할로 기, 바람직하게는 하나의 할로 기로 치환된 C_1 - C_{10} 알킬 기)이고, 이것은 환자 또는 개체에서 또는 진단적 검정에서 테할로게나아제 효소에 공유 결합할 수 있다.

[0153] 본 발명에 따른 PTM 기는 예로서, 단백질에 특이적으로 결합하는 (표적 단백질에 결합하는) 임의의 모이어티를 포함하고, 그리고 소형 분자 표적 단백질 모이어티의 다음의 무제한적 실례를 포함한다: 다양한 다른 것들 중에서, Hsp90 저해제, 키나아제 저해제, HDM2 & MDM2 저해제, 인간 BET 브로모도메인-내포 단백질을 표적으로 하는 화합물, HDAC 저해제, 인간 리신 메틸전달효소 저해제, 혈관형성 저해제, 핵 호르몬 수용체 화합물, 면역억제 화합물, 그리고 아릴 탄화수소 수용체 (AHR)를 표적으로 하는 화합물. 아래 설명된 조성물은 이들 9가지 유형의 소형 분자 표적 단백질 결합 모이어티의 구성원 중에서 일부를 예시한다. 이런 소형 분자 표적 단백질 결합 모이어티는 또한, 이들 조성물의 제약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 용매화합물 및 다형체뿐만 아니라 관심되는 단백질을 표적으로 할 수 있는 다른 소형 분자를 포함한다. 이들 결합 모이어티는 표적 단백질 (여기에 단백질 표적 모이어티가 결합된다)을 유비퀴틴화 및 분해를 위한 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 제공하기 위해, 바람직하게는 링커를 통해 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티에 연결된다.

[0154] 단백질 표적 모이어티 또는 PTM 기에 결합할 수 있고 유비퀴틴 리가아제에 의해 행위되거나 또는 분해되는 임의의 단백질이 본 발명에 따른 표적 단백질이다. 일반적으로, 표적 단백질은 예로서, 구조 단백질, 수용체, 효소, 세포 표면 단백질, 촉매 활성, 아로마타아제 활성, 운동 활성, 헬리카아제 활성, 물질대사 과정 (동화 및 분해 대사), 항산화 활성, 단백질분해, 생합성, 키나아제 활성을 갖는 단백질, 산화환원 효소 활성, 전달효소 활성, 가수분해효소 활성, 리아제 활성, 이성화효소 활성, 리가아제 활성, 효소 조절인자 활성, 신호 변환기 활성, 구조적 분자 활성, 결합 활성 (단백질, 지질 탄수화물), 수용체 활성, 세포 운동성, 막 융합, 세포 통신, 생물학적 과정의 조절, 발달, 세포 분화, 자극에 대한 반응에 관련된 단백질을 비롯하여, 세포의 통합된 기능에 관련된 단백질, 행동 단백질, 세포 부착 단백질, 세포 사멸에 관련된 단백질, 수송 (단백질 전달체 활성, 핵 수송, 이온 전달체 활성, 통로 전달체 활성, 담체 활성, 투과효소 활성, 분비 활성, 전자 전달체 활성, 병인, 샤프론 조절인자 활성, 핵산 결합 활성, 전사 조절인자 활성, 세포의 조직화 및 생물발생 활성, 번역 조절인자 활성 포함)에 관련된 단백질을 포함할 수 있다. 관심되는 단백질은 다양한 다른 것들 중에서, 약물 요법을 위한 표적으로서 인간, 가축을 비롯한 다른 동물, 항생제에 대한 표적의 결정을 위한 미생물, 다른 길항미생물과 식물, 그리고 심지어 바이러스를 비롯하여, 진핵생물 및 원핵생물로부터 단백질을 포함할 수 있다.

[0155] 또 다른 구체예에서, PTM 기는 할로알킬 기이고, 여기서 상기 알킬 기는 일반적으로, 길이에서 약 1 또는 2개 탄소 내지 약 12개 탄소, 길이에서 종종 약 2 내지 10개 탄소, 빈번하게는 길이에서 약 3개 탄소 내지 약 8개 탄소, 더욱 빈번하게는 길이에서 약 4개 탄소 내지 약 6개 탄소의 크기에서 범위가 변한다. 할로알킬 기는 일반적으로 선형 알킬 기 (비록 분지된-사슬 알킬 기 역시 이용될 수 있긴 하지만)이고, 그리고 최소한 하나의 할로겐 기, 바람직하게는 단일 할로겐 기, 종종 단일 염화물 기로 단부 캡핑된다. 본 발명에서 이용을 위한 할로알킬 PT 기는 바람직하게는 화학 구조 $-(CH_2)_v-$ 할로에 의해 대표되는데, 여기서 v 는 2 내지 약 12, 빈번하게는 약 3 내지 약 8, 더욱 빈번하게는 약 4 내지 약 6의 임의의 정수이다. 할로는 임의의 할로젠일 수 있지만, 바람직하게는 Cl 또는 Br, 더욱 빈번하게는 Cl이다.

[0156] 다른 구체예에서, 본 발명은 화합물의 라이브러리를 제공한다. 라이브러리는 하나 이상의 화합물을 포함하고, 여기서 각 조성물은 A-B의 화학식을 갖고, 여기서 A는 유비퀴틴 경로 단백질 결합 모이어티 (바람직하게는, 본

원에서 달리 개시된 바와 같은 E3 유비퀴틴 리가아제 모이어티)이고, 그리고 B는 분자 라이브러리의 단백질 결합 구성원이고, 여기서 A는 B에 연계되고 (바람직하게는, 링커 모이어티를 통해), 그리고 여기서 유비퀴틴 경로 단백질 결합 모이어티는 유비퀴틴 경로 단백질, 특히, E3 유비퀴틴 리가아제, 예를 들면, 세레블론을 인식한다. 특정 구체예에서, 라이브러리는 무작위 표적 단백질 결합 요소 (가령, 화학적 화합물 라이브러리)에 결합된 특정한 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티를 내포한다. 따라서, 표적 단백질은 사전에 결정되지 않고, 그리고 상기 방법은 추정 단백질 결합 요소의 활성 및 유비퀴틴 리가아제에 의한 분해 시에 표적으로서 이의 약리학적 가치를 결정하는데 이용될 수 있다.

[0157] 본 발명은 단백질이 조절장애되고 환자가 단백질의 분해로부터 이익을 얻을 임의의 질환 상태 및/또는 이상을 비롯한 다수의 질환 상태 및/또는 이상을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0158] 추가의 양상에서, 본 발명은 효과량의 본원에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 형태, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체, 첨가제 또는 부형제, 그리고 임의선택적으로, 추가 생리활성 작용제를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 개체, 예를 들면, 동물, 예를 들면, 인간에서 단백질 분해를 조정하고, 그리고 분해된 단백질을 통해 조정되는 질환 상태 또는 이상을 치료하거나 또는 개선하는데 이용될 수 있다. 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 바와 같은 치료 조성물은 질환, 예를 들면, 암의 치료 또는 개선을 위해 관심되는 단백질의 분해를 유발하는데 이용될 수 있다. 일정한 추가 구체예에서, 질환은 다발성 골수종이다.

[0159] 대안적 양상에서, 본 발명은 질환 상태 또는 이상이 조정되는 단백질 또는 폴리펩티드를 분해함으로써 치료에 필요한 개체에서 질환 상태를 치료하거나 또는 질환 또는 장애의 증상을 개선하기 위한 방법에 관계하고, 상기 방법은 임의선택적으로 제약학적으로 허용되는 담체, 첨가제 또는 부형제, 그리고 임의선택적으로, 추가 생리활성 작용제와 합동으로 본원에서 설명된 바와 같은 최소한 하나의 화합물의 효과량, 예를 들면, 치료 효과량을 상기 환자 또는 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 개체에서 질환 또는 장애 또는 이의 증상을 치료하거나 또는 개선하는데 효과적이다. 본 발명에 따른 방법은 본원에서 설명된 최소한 하나의 화합물의 효과량의 투여에 의해서, 암을 비롯한 다수의 질환 상태 또는 이상을 치료하는데 이용될 수 있다. 질환 상태 또는 이상은 미생물 병원체 또는 다른 외인성 병원체, 예를 들면, 바이러스, 세균, 균류, 원생동물 또는 다른 미생물에 의해 유발된 질환이거나, 또는 질환 상태 및/또는 이상을 야기하는 단백질의 과다발현에 의해 유발되는 질환 상태일 수 있다.

[0160] 다른 양상에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 이용하여 생물학적 시스템에서 관심되는 단백질의 분해의 효과를 확인하기 위한 방법을 제공한다.

[0161] 용어 "표적 단백질"은 본 발명에 따른 화합물에 결합 및 하기 유비퀴틴 리가아제에 의한 분해를 위한 표적인 단백질 또는 폴리펩티드를 설명하는데 이용된다. 이런 소형 분자 표적 단백질 결합 모이어티는 또한, 이들 조성물의 제약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 용매화합물 및 다형체뿐만 아니라 관심되는 단백질을 표적으로 할 수 있는 다른 소형 분자를 포함한다. 이들 결합 모이어티는 링커 기 L을 통해 CLM 또는 ULM 기에 연결된다.

[0162] 단백질 표적 모이어티에 결합될 수 있고, 그리고 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티가 결합되는 리가아제에 의해 분해될 수 있는 표적 단백질은 임의의 단백질 또는 펩티드뿐만 아니라 이의 단편, 이의 유사체, 및/또는 이의 동족체를 포함한다. 표적 단백질은 구조, 조절, 호르몬, 효소, 유전자, 면역학, 수축, 저장, 운송, 그리고 신호 전달을 비롯한 임의의 생물학적 기능 또는 활성을 갖는 단백질 및 펩티드를 포함한다. 일정한 구체예에서, 표적 단백질은 구조 단백질, 수용체, 효소, 세포 표면 단백질, 촉매 활성, 아로마타아제 활성, 운동 활성, 헬리카아제 활성, 물질대사 과정 (동화 및 분해대사), 항산화 활성, 단백질분해, 생합성, 키나아제 활성을 갖는 단백질, 산화환원 효소 활성, 전달효소 활성, 가수분해효소 활성, 리아제 활성, 이성화효소 활성, 리가아제 활성, 효소 조절인자 활성, 신호 변환기 활성, 구조적 분자 활성, 결합 활성 (단백질, 지질 탄수화물), 수용체 활성, 세포 운동성, 막 융합, 세포 통신, 생물학적 과정의 조절, 발달, 세포 분화, 자극에 대한 반응에 관련된 단백질을 비롯하여, 세포의 통합된 기능에 관련된 단백질, 행동 단백질, 세포 부착 단백질, 세포 사멸에 관련된 단백질, 수송 (단백질 전달체 활성, 핵 수송, 이온 전달체 활성, 통로 전달체 활성, 담체 활성, 투과효소 활성, 분비 활성, 전자 전달체 활성, 병인, 샤프론 조절인자 활성, 핵산 결합 활성, 전사 조절인자 활성, 세포의 조직화 및 생물발생 활성, 번역 조절인자 활성 포함)에 관련된 단백질을 포함한다. 관심되는 단백질은 다양한 다른 것들 중에서, 약물 요법을 위한 표적으로서 다양한 다른 것들 중에서 인간, 미생물, 바이러스, 균류 및 기생충을 비롯한 미생물, 바이러스, 균류 및 기생충, 가축을 비롯한 다른 동물, 항생제에 대한 표적의 결정을 위한 미생물 및 다른 길항미생물과 식물, 그리고 심지어 바이러스를 비롯하여, 진핵생물 및 원핵생물로부터 단백질을 포함할

수 있다.

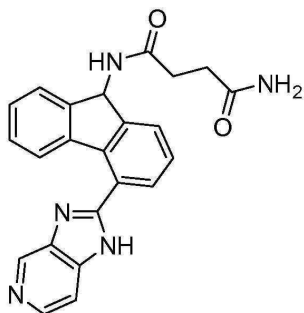
- [0163] 더욱 특정하게는, 인간 치료제에 대한 다수의 약물 표적은 단백질 표적 모이어티가 본 발명에 따른 화합물에 결합되고 이들 내로 통합될 수 있는 단백질 표적을 나타낸다. 이들은 예로서, B7.1 및 B7, TNFR1m, TNFR2, NADPH 옥시다아제, BclIIBax 및 아포토시스 경로에서 다른 상대, C5a 수용체, HMG-CoA 환원효소, PDE V 포스포디에스테라아제 유형, PDE IV 포스포디에스테라아제 유형 4, PDE I, PDEII, PDEIII, 스쿠알렌 시클라아제 저해제, CXCR1, CXCR2, 산화질소 (NO) 신타아제, 시클로옥시게나아제 1, 시클로옥시게나아제 2, 5HT 수용체, 도파민 수용체, G 단백질, 다시 말하면, Gq, 히스타민 수용체, 5-리폭시게나아제, 트립신분해효소 세린 프로테아제, 티미딜산염 신타아제, 퓨린 뉴클레오타이드 인산화효소, GAPDH 트라이파노소마성, 글리코젠 인산화효소, 탄산 탈수효소, 케모킨 수용체, JAW STAT, RXR 및 유사한 것, HIV 1 프로테아제, HIV 1 인테그라아제, 인플루엔자, 뉴라미니다아제, B형 간염 역전사효소, 나트륨 통로, 다중 약제 내성 (MDR), 단백질 P-당단백질 (및 MRP), 티로신 키나아제, CD23, CD124, 티로신 키나아제 p56 lck, CD4, CD5, IL-2 수용체, IL-1 수용체, TNF-알파R, ICAM1, Cat+ 통로, VCAM, VLA-4 인테그린, 셀렉틴, CD40/CD40L, 뉴로키닌 및 수용체, 이노신 일인산염 탈수소효소, p38 MAP 키나아제, RasIRaf1MEWERK 경로, 인터류킨-1 전환 효소, 카스파제, HCV, NS3 프로테아제, HCV NS3 RNA 헬리카아제, 글리신아미드 리보뉴클레오타이드 포르밀 전달효소, 리노바이러스 3C 프로테아제, 단순 헤르페스 바이러스-1 (HSV-1), 프로테아제, 시토메갈로바이러스 (CMV) 프로테아제, 폴리 (ADP-리보오스) 중합효소, 사이클린 의존성 키나아제, 혈관 내피 성장 인자, 옥시토신 수용체, 마이크로솜 전달 단백질 저해제, 담즙산 수송 저해제, 5 알파 환원효소 저해제, 안지오텐신 11, 글리신 수용체, 노르아드레날린 재흡수 수용체, 엔도텔린 수용체, 신경펩티드 Y 및 수용체, 에스트로겐 수용체, 안드로겐 수용체, 아데노신 수용체, 아데노신 키나아제 및 AMP 탈아미노효소, 푸린성 수용체 (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2X1-7), 파르네실전달효소, 게라닐게라닐 전달효소, NGF에 대한 TrkA 수용체, 베타-아밀로이드, 티로신 키나아제 Flk-IKDR, 비트로넥틴 수용체, 인테그린 수용체, Her-21 neu, 텔로머라아제 저해, 세포질 포스포리파아제A2, 그리고 EGF 수용체 티로신 키나아제를 비롯하여, 다양한 다유전자 질환에서 기능을 복원하는데 이용될 수 있는 단백질을 포함한다. 추가 단백질 표적은 예로서, 엑디손 20-모노산소첨가효소, GABA 게이팅된 염화물 통로의 이온 통로, 아세틸콜린 에스테라아제, 진압-민감성 나트륨 통로 단백질, 칼슘 방출 통로, 그리고 염화물 통로를 포함한다. 다른 추가 표적 단백질은 아세틸-CoA 카르복실라아제, 아데닐로숙신산염 합성효소, 프로토포피리노젠 옥시다아제, 그리고 에놀피루브쉬키 메이트-인산염 신타아제를 포함한다.
- [0164] 할로알칸 데할로게나아제 효소는 본 발명에 따른 특정한 화합물의 다른 표적이다. 클로로알칸 펩티드 결합 모이어티 (C1-C12, 종종 약 C2-C10 알킬 할로 기)를 내포하는 본 발명에 따른 화합물은 2011년 12월 6일자 제출된 PCT/US2012/063401에서 설명되고 2012년 6월 14일자에 WO 2012/078559로서 공개된 바와 같이 융합 단백질 또는 관련된 진단적 단백질에서 이용되는 할로알칸 데할로게나아제 효소를 저해하고 및/또는 분해하는데 이용될 수 있고, 이것의 내용은 본원에 참조로서 편입된다.
- [0165] 이들 다양한 단백질 표적은 단백질에 결합하는 화합물 모이어티를 확인하는 스크린에서 이용될 수 있고, 그리고 본 발명에 따른 화합물 내로 모이어티의 통합에 의해, 단백질의 활성의 수준은 치료적 최종 결과를 위해 변경될 수 있다.
- [0166] 용어 "단백질 표적 모이어티" 또는 PTM은 표적 단백질 또는 관심되는 다른 단백질 또는 폴리펩티드에 결합하고, 그리고 유비퀴틴 리가아제에 의한 상기 단백질 또는 폴리펩티드의 분해가 일어날 수 있도록 상기 단백질 또는 폴리펩티드를 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 배치하는/제공하는 소형 분자를 설명하는데 이용된다. 소형 분자 표적 단백질 결합 모이어티의 무제한적 실례는 다양한 다른 것들 중에서, Hsp90 저해제, 키나아제 저해제, MDM2 저해제, 인간 BET 브로모도메인-내포 단백질을 표적으로 하는 화합물, HDAC 저해제, 인간 리신 메틸전달효소 저해제, 혈관형성 저해제, 면역억제 화합물, 그리고 아릴 탄화수소 수용체 (AHR)를 표적으로 하는 화합물을 포함한다. 아래에 설명된 조성물은 이들 9가지 유형의 소형 분자 표적 단백질의 구성원 중에서 일부를 예시한다.
- [0167] 본 발명에 따른 예시적인 단백질 표적 모이어티는 할로알칸 할로게나아제 저해제, Hsp90 저해제, 키나아제 저해제, MDM2 저해제, 인간 BET 브로모도메인-내포 단백질을 표적으로 하는 화합물, HDAC 저해제, 인간 리신 메틸전달효소 저해제, 혈관형성 저해제, 면역억제 화합물, 그리고 아릴 탄화수소 수용체 (AHR)를 표적으로 하는 화합물을 포함한다.
- [0168] 아래에 설명된 조성물은 이들 유형의 소형 분자 표적 단백질 결합 모이어티의 구성원 중에서 일부를 예시한다. 이런 소형 분자 표적 단백질 결합 모이어티는 또한, 이들 조성물의 제약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 용매화합물 및 다형체뿐만 아니라 관심되는 단백질을 표적으로 할 수 있는 다른 소형 분자를 포함한다. 아래에

언급된 모든 참고문헌은 본원에서 전체적으로 완전히 참조로서 편입된다.

I. 열 충격 단백질 90 (HSP90) 저해제:

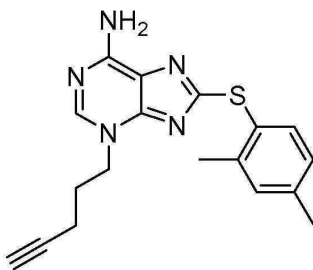
본원에서 이용된 바와 같은 HSP90 저해제는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:

1. YKB (N-[4-(3H-이미다조[4,5-C]피리딘-2-일)-9H-플루오렌-9-일]-숙신아미드)를 비롯하여, Vallee, *et al.*, "Tricyclic Series of Heat Shock Protein 90 (HSP90) Inhibitors Part I: Discovery of Tricyclic Imidazo[4,5-C]Pyridines as Potent Inhibitors of the HSP90 Molecular Chaperone (2011) *J.Med.Chem.* 54: 7206에서 확인된 HSP90 저해제:



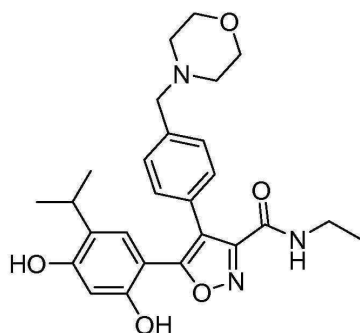
유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 말단 아미드 기를 거쳐 부착됨;

2. HSP90 저해제 p54 (변형됨) (8-[(2,4-디메틸페닐)술폰닐]-3]펜트-4-인-1-일-3H-푸린-6-아민):



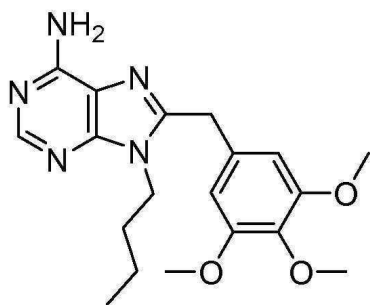
여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 말단 아세틸렌 기를 거쳐 부착됨;

3. 다음의 구조를 갖는 (5-[2,4-디히드록시-5-(1-메틸에틸)페닐]-n-에틸-4-[4-(모르폴린-4-일메틸)페닐]이속사졸-3-카르복사미드)를 비롯하여, Brough, *et al.*, "4,5-Diarylisoaxazole HSP90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer", *J.MED.CHEM.* vol: 51, pag:196 (2008)에서 확인된 HSP90 저해제 (변형됨):



유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 아미드 기 (아민에서 또는 아민 상에 알킬 기에서) 를 거쳐 부착됨;

4. 다음의 구조를 갖는 HSP90 저해제 PU3을 비롯하여, Wright, *et al.*, Structure-Activity Relationships in Purine-Based Inhibitor Binding to HSP90 Isoforms, *Chem Biol.* 2004 Jun;11(6):775-85에서 확인된 HSP90 저해제 (변형됨):



[0181]

[0182]

여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM)가 예로서, 부틸 기를 거쳐 부착됨; 그리고

[0183]

5. HSP90 저해제 겔다나마이신 ((4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-13-히드록시-8,14,19-트리메톡시-4,10,12,16-테트라메틸-3,20,22-트리옥소-2-아자비시클로[16.3.1] (유도체화됨) 또는 임의의 이의 유도체 (가령, 17-알킬아미노-17-데스메톡시겔다나마이신 ("17-AAG") 또는 17-(2-디메틸아미노에틸)아미노-17-데스메톡시겔다나마이신 ("17-DMAG")) (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 아마이드 기를 거쳐 부착됨).

[0184]

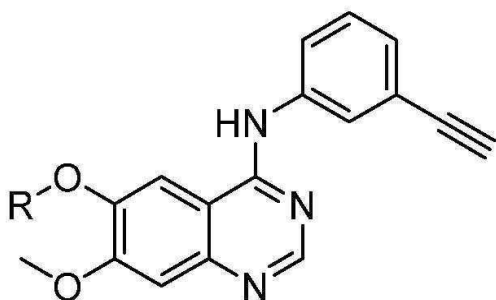
II. 키나아제 및 포스파타아제 저해제:

[0185]

본원에서 이용된 바와 같은 키나아제 저해제는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:

[0186]

1. 에를로티닙 유도체 티로신 키나아제 저해제:



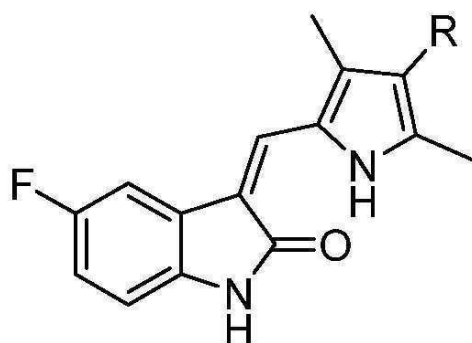
[0187]

여기서 R은 예로서, 에테르 기를 거쳐 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다;

[0188]

2. 키나아제 저해제 수니티닙 (유도체화됨):

[0189]



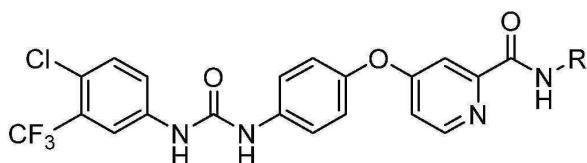
[0190]

(유도체화됨, 여기서 R은 예로서, 피롤 모이어티에 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다);

[0191]

3. 키나아제 저해제 소라페닙 (유도체화됨):

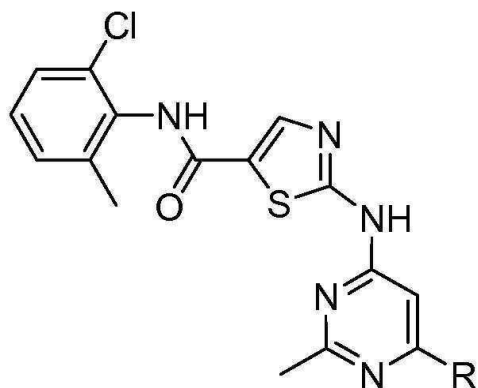
[0192]



[0193]

[0194] (유도체화됨, 여기서 R은 예로서, 아마이드 모이어티에 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다);

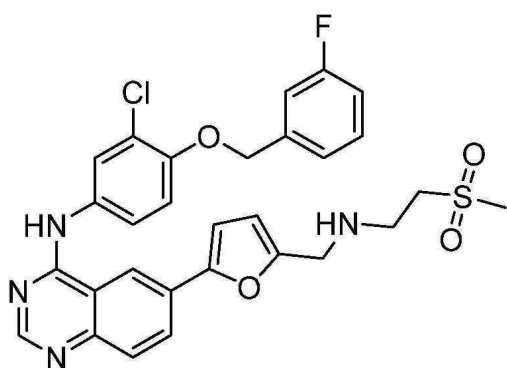
[0195] 4. 키나아제 저해제 다사티닙 (유도체화됨):



[0196]

[0197] (유도체화됨, 여기서 R은 예로서, 피리미딘에 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다);

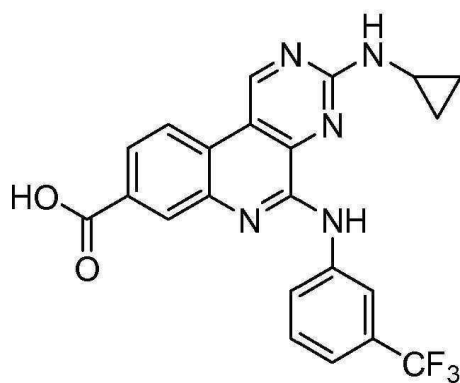
[0198] 5. 키나아제 저해제 라파디닙 (유도체화됨):



[0199]

[0200] (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 술폰일 메틸 기의 말단 메틸을 거쳐 부착됨);

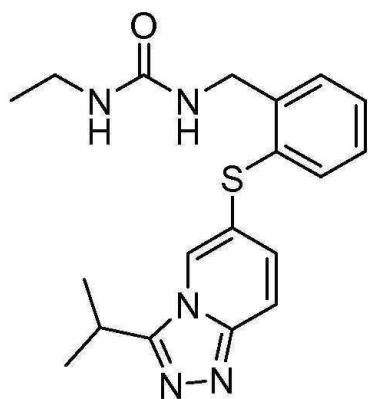
[0201] 6. 키나아제 저해제 U09-CX-5279 (유도체화됨):



[0202]

[0203] 유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 아민 (아닐린), 카르복실산 또는 아민 알파를 거쳐 시클로프로필 기, 또는 시클로프로필 기에 부착됨;

[0204] 7. 다음의 구조를 갖는 키나아제 저해제 Y1W 및 Y1X (유도체화됨)를 비롯하여, Millan, *et al.*, Design and Synthesis of Inhaled P38 Inhibitors for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *J.MED.CHEM.* vol:54, pag:7797 (2011)에서 확인된 키나아제 저해제:



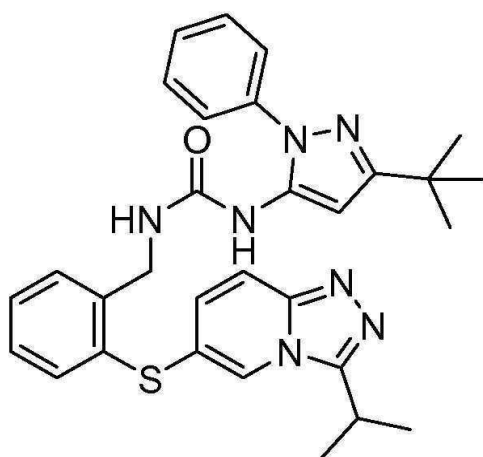
[0205]

[0206]

YIX (1-에틸-3-(2-({[3-(1-메틸에틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]술폰닐}벤질)우레아

[0207]

유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, ⁱ프로필 기를 거쳐 부착됨;



[0208]

[0209]

YIW

[0210]

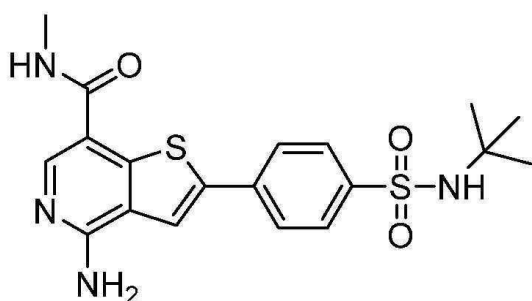
1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(2-({[3-(1-메틸에틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]술폰닐}벤질)우레아

[0211]

유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 바람직하게는 *i*-프로필 기 또는 *t*-부틸 기를 거쳐 부착됨;

[0212]

8. 다음의 구조를 갖는 화합물 6TP 및 0TP (유도체화됨)를 비롯하여, Schenkel, *et al.*, Discovery of Potent and Highly Selective Thienopyridine Janus Kinase 2 Inhibitors *J. Med. Chem.*, 2011, 54 (24), pp 8440-8450에서 확인된 키나아제 저해제:



[0213]

[0214]

6TP

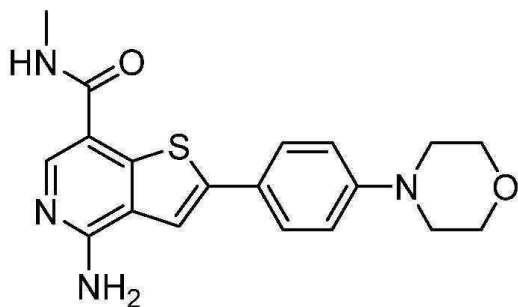
[0215]

4-아미노-2-[4-(tert-부틸술폰모일)페닐]-N-메틸티에노[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드 티에노피리딘 19

[0216]

유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 아마이드 모이어티에 결합된 말단 메틸 기를 거쳐 부

착됨;



[0217]

[0218]

OTP

[0219]

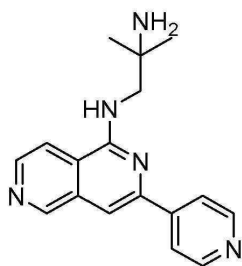
4-아미노-N-메틸-2-[4-(모르폴린-4-일)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드 티에노피리딘 8

[0220]

유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 아마이드 모이어티에 결합된 말단 메틸 기를 거쳐 부착됨;

[0221]

9. 다음의 구조를 갖는 키나아제 저해제 07U를 비롯하여, Van Eis, *et al.*, "2,6-Naphthyridines as potent and selective inhibitors of the novel protein kinase C isozyms", *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2011 Dec 15;21(24):7367-72에서 확인된 키나아제 저해제:



[0222]

[0223]

07U

[0224]

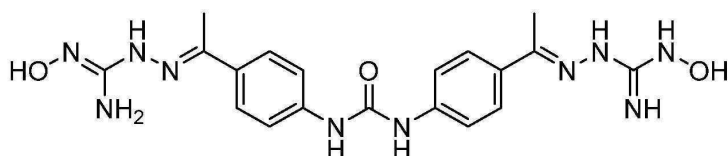
2-메틸-N-1-[[3-(피리딘-4-일)-2,6-나프티리딘-1-일]프로판-1,2-디아민

[0225]

유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 이차 아민 또는 말단 아미노 기를 거쳐 부착됨;

[0226]

10. 다음의 구조를 갖는 키나아제 저해제 YCF를 비롯하여, Lountos, *et al.*, "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy", *J.STRUCT.BIOL.* vol:176, pag:292 (2011)에서 확인된 키나아제 저해제:



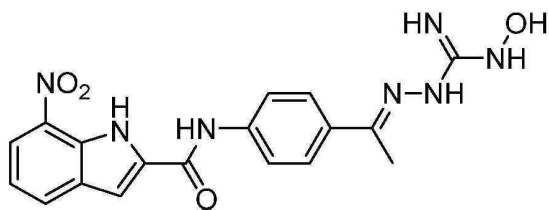
[0227]

[0228]

유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 말단 히드록실 기 중에서 어느 하나를 거쳐 부착됨;

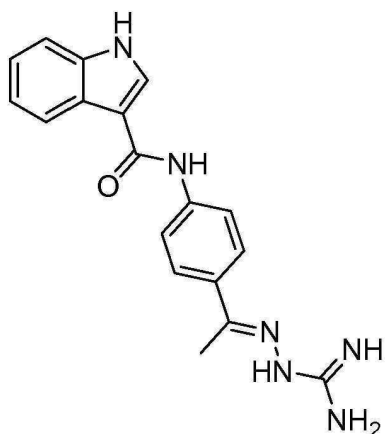
[0229]

11. 다음의 구조를 갖는 키나아제 저해제 XK9 및 NXP (유도체화됨)를 비롯하여, Lountos, *et al.*, "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy", *J.STRUCT.BIOL.* vol:176, pag:292 (2011)에서 확인된 키나아제 저해제:



XK9

N-{4-[(1E)-N-(N-히드록시카르바미미도일)에탄히드라조노일]페닐}-7-니트로-1H-인돌-2-카르복사미드;



NXP

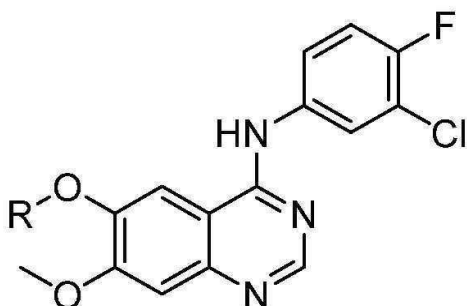
N-{4-[(1E)-N-카르바미미도일에탄히드라조노일]페닐}-1H-인돌-3-카르복사미드

유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 말단 히드록실 기 (XK9) 또는 히드라존 기 (NXP)를 거쳐 부착됨;

12. 키나아제 저해제 아파티닙 (유도체화됨) (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[(3S)-테트라히드로-3-푸라닐]옥시]-6-퀴나졸리닐]-4(디메틸아미노)-2-부텐아미드) (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 지방족 아민 기를 거쳐 부착됨);

13. 키나아제 저해제 포스타마티닙 (유도체화됨) ([6-({5-플루오로-2-[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]피리미딘-4-일}아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b]-1,4-옥사진-4-일]메틸 이나트륨 인산염 옥수화물) (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 메톡시 기를 거쳐 부착됨);

14. 키나아제 저해제 제피티닙 (유도체화됨) (N-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일프로폭시)퀴나졸린-4-아민):



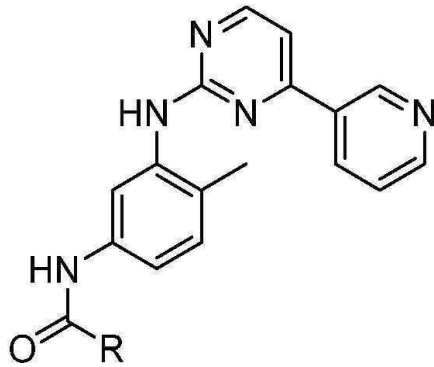
(유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 메톡시 또는 에테르 기를 거쳐 부착됨);

15. 키나아제 저해제 렌바티닙 (유도체화됨) (4-[3-클로로-4-(시클로프로필카르바모일아미노)페녹시]-7-메톡시-퀴놀린-6-카르복사미드) (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 시클로프로필 기를 거쳐 부착됨);

[0243] 16. 키나아제 저해제 반테타닙 (유도체화됨) (*N*-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린-4-아민) (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 메톡시 또는 히드록실기를 거쳐 부착됨);

[0244] 17. 키나아제 저해제 베무라페닙 (유도체화됨) (프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드) (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 술폰닐 프로필기를 거쳐 부착됨);

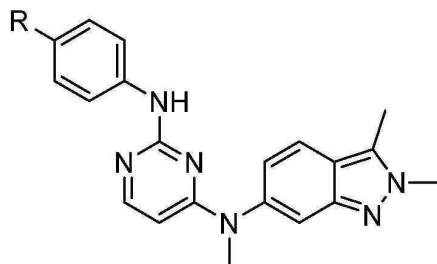
[0245] 18. 키나아제 저해제 글리백 (유도체화됨):



[0246]

[0247] (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기로서 R이 예로서, 아미드기를 거쳐 또는 아닐린 아민기를 거쳐 부착됨);

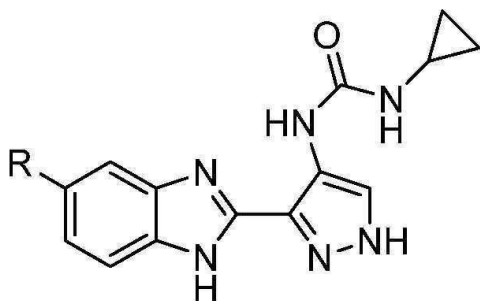
[0248] 19. 키나아제 저해제 파조파닙 (유도체화됨) (VEGFR3 저해제):



[0249]

[0250] (유도체화됨, 여기서 R은 예로서, 페닐 모이어티에 또는 아닐린 아민기를 거쳐 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다);

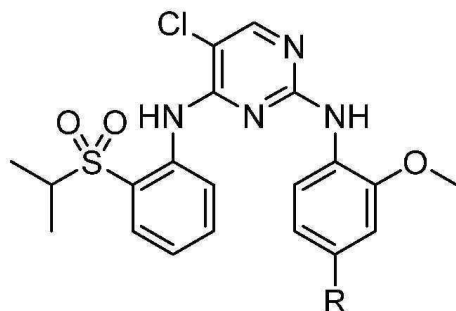
[0251] 20. 키나아제 저해제 AT-9283 (유도체화됨) 오토라 키나아제 저해제



[0252]

[0253] (여기서 R은 예로서, 페닐 모이어티에 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다);

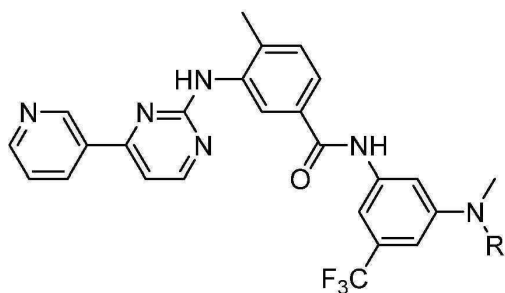
[0254] 21. 키나아제 저해제 TAE684 (유도체화됨) ALK 저해제



[0255]

[0256] (여기서 R은 예로서, 페닐 모이어티에 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다);

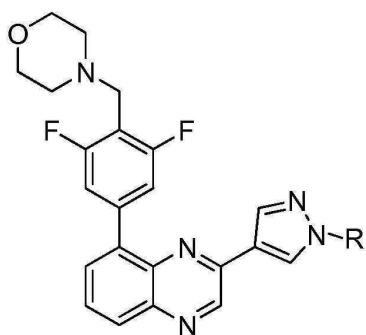
[0257] 22. 키나아제 저해제 닐로타닙 (유도체화됨) Ab1 저해제:



[0258]

[0259] (유도체화됨, 여기서 R은 예로서, 페닐 모이어티 또는 아닐린 아민 기에 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다);

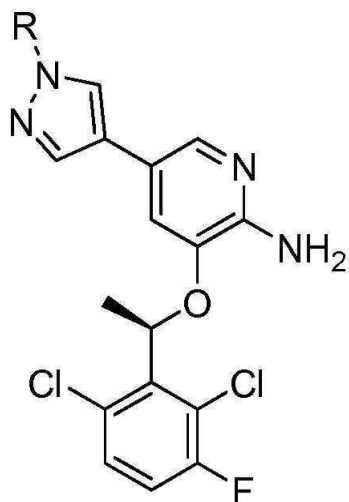
[0260] 23. 키나아제 저해제 NVP-BSK805 (유도체화됨) JAK2 저해제



[0261]

[0262] (유도체화됨, 여기서 R은 예로서, 페닐 모이어티 또는 디아졸 기에 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다);

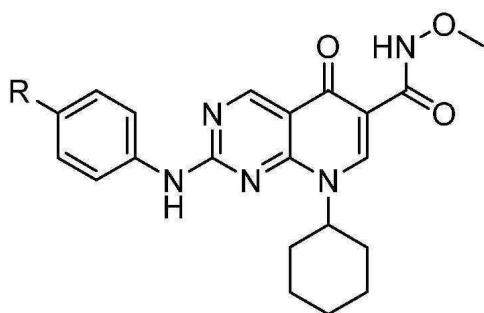
[0263] 24. 키나아제 저해제 크리조티닙 유도체화된 A1k 저해제



[0264]

[0265] (유도체화됨, 여기서 R은 예로서, 페닐 모이어티 또는 디아졸 기에 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다);

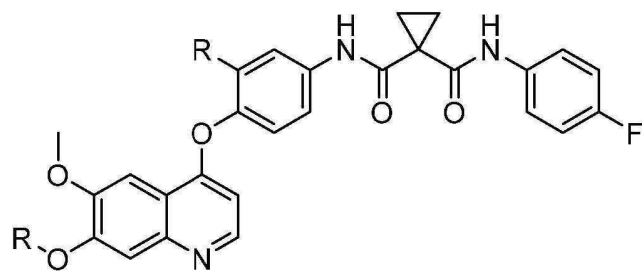
[0266] 25. 키나아제 저해제 JNJ FMS (유도체화됨) 저해제



[0267]

[0268] (유도체화됨, 여기서 R은 예로서, 페닐 모이어티에 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다);

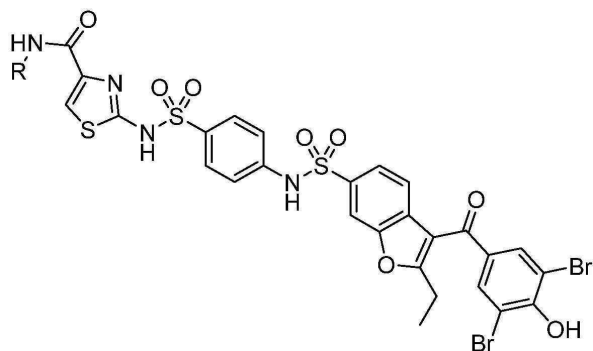
[0269] 26. 키나아제 저해제 포레티닙 (유도체화됨) Met 저해제



[0270]

[0271] (유도체화됨, 여기서 R은 예로서, 페닐 모이어티, 또는 퀴놀린 모이어티 상에서 히드록실 또는 에테르 기에 부착된 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기이다);

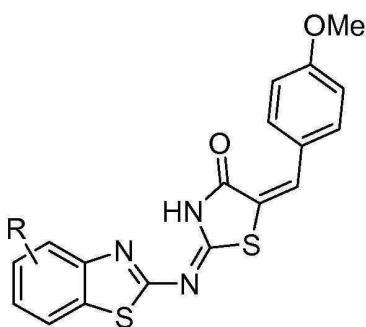
[0272] 27. 알로스테릭 단백질 티로신 포스파타아제 저해제 PTP1B (유도체화됨):



[0273]

[0274] 유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 지시된 바와 같이 R에서 부착됨;

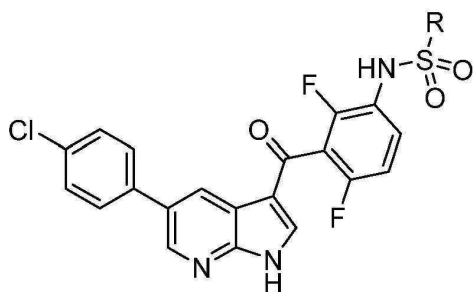
[0275] 28. 티로신 포스파타아제의 SHP-2 도메인의 저해제 (유도체화됨):



[0276]

[0277] 유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, R에서 부착됨;

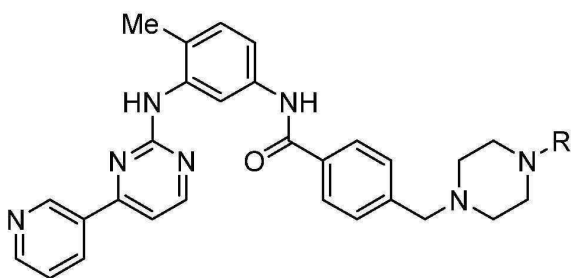
[0278] 29. BRAF (BRAF^{V600E})/MEK의 저해제 (유도체화됨):



[0279]

[0280] 유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, R에서 부착됨;

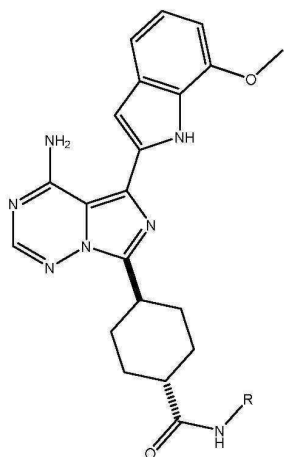
[0281] 30. 티로신 키나아제 ABL의 저해제 (유도체화됨)



[0282]

[0283] 유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, R에서 부착됨;

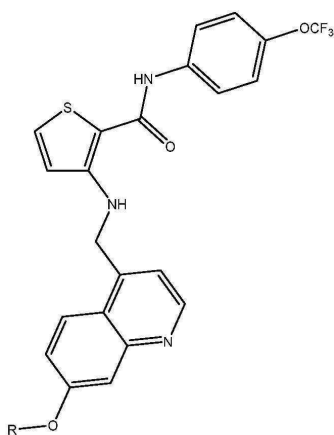
[0284] 31. 키나아제 저해제 OSI-027 (유도체화됨) mTORC1/2 저해제



[0285]

[0286] 유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, R에서 부착됨;

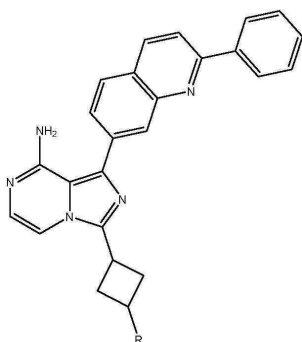
[0287] 32. 키나아제 저해제 OSI-930 (유도체화됨) c-Kit/KDR 저해제



[0288]

[0289] 유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, R에서 부착됨; 그리고

[0290] 33. 키나아제 저해제 OSI-906 (유도체화됨) IGF1R/IR 저해제



[0291]

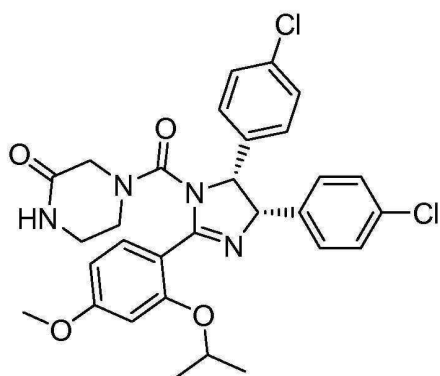
[0292] 유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, R에서 부착됨; (유도체화됨, 여기서 "R"은 피페라진 모이어티 상에서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기의 부착을 위한 부위를 표시한다).

[0293] III. HDM2/MDM2 저해제:

[0294] 본원에서 이용된 바와 같은 HDM2/MDM2 저해제는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:

[0295] 1. 아래에 설명된 바와 같은 화합물 누틀린-3, 누틀린-2 및 누틀린-1 (유도체화됨)뿐만 아니라 이들의 모든 유도체와 유사체를 비롯하여 (또는 추가하여), Vassilev, *et al.*, In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2, *SCIENCE* vol:303, pag:844-848 (2004), 그리고 Schneekloth, *et al.*,

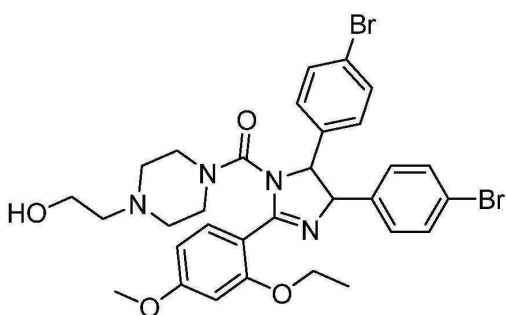
Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 5904-5908에서 확인된 HDM2/MDM2 저해제:



[0296]

[0297]

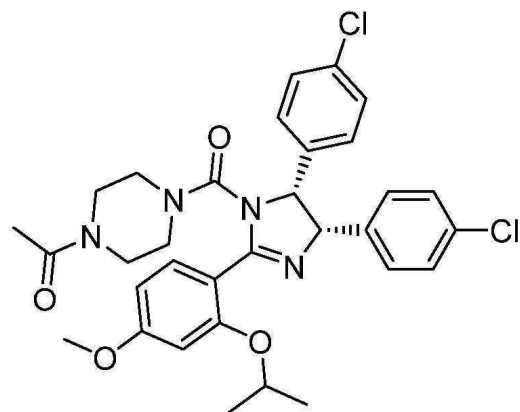
유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 메톡시 기에서 또는 히드록실 기로서 부착됨;



[0298]

[0299]

(유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 메톡시 기 또는 히드록실 기에서 부착됨);



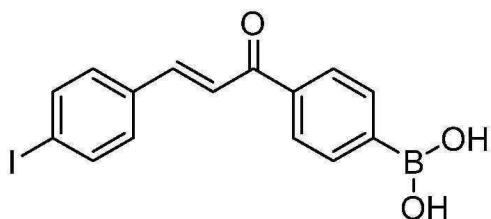
[0300]

[0301]

(유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 메톡시 기를 거쳐 또는 히드록실 기로서 부착됨); 그리고

[0302]

2. 트랜스-4-요오도-4'-보라닐-칼콘



[0303]

[0304]

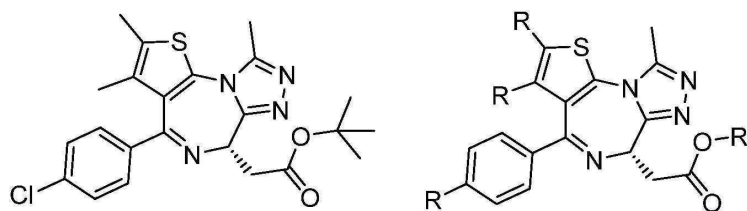
(유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 히드록시 기를 거쳐 부착됨);

[0305]

IV. 인간 BET 브로모도메인-내포 단백질을 표적으로 하는 화합물:

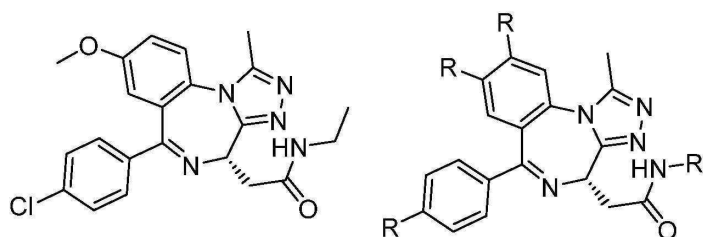
[0306] 인간 BET 브로모도메인-내포 단백질을 표적으로 하는 화합물은 아래에 설명된 바와 같은 표적과 연관된 화합물을 포함하지만 이들에 한정되지 않고, 여기서 "R"은 예로서, 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다:

[0307] 1. JQ1, Filippakopoulos et al. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* (2010):



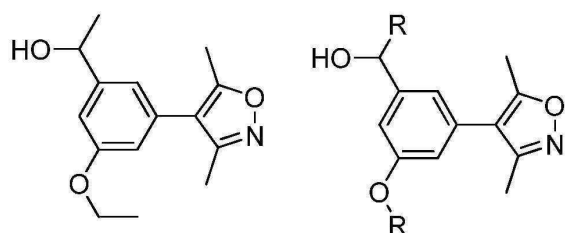
[0308]

[0309] 2. I-BET, Nicodeme et al. Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic. *Nature* (2010). Chung et al. Discovery and Characterization of Small Molecule Inhibitors of the BET Family Bromodomains. *J. Med. Chem.* (2011):



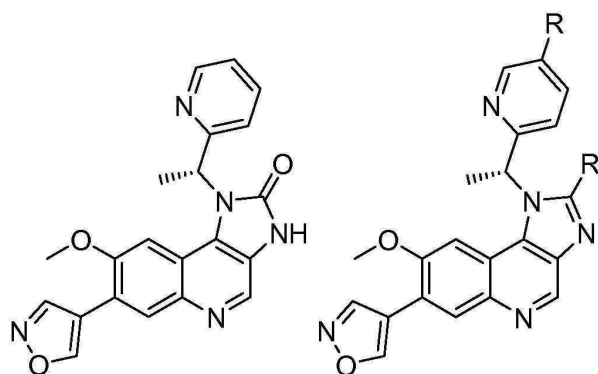
[0310]

[0311] 3. Hewings et al. 3,5-Dimethylisoxazoles Act as Acetyl-lysine Bromodomain Ligands. *J. Med. Chem.* (2011) 54 6761-6770에서 설명된 화합물.



[0312]

[0313] 4. I-BET151, Dawson et al. Inhibition of BET Recruitment to Chromatin as an Effective Treatment for MLL-fusion Leukemia. *Nature* (2011):



[0314]

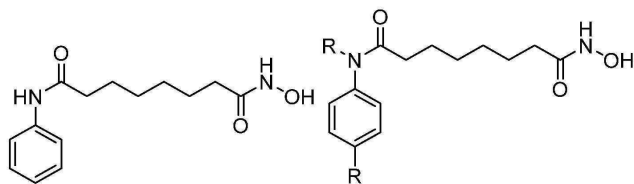
[0315] (여기서 R은 각 경우에, 예로서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기의 부착을 위한 부위를 표시한다).

[0316] V. HDAC 저해제:

[0317] HDAC 저해제 (유도체화됨)는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:

[0318] 1. Finnin, M. S. et al. Structures of Histone Deacetylase Homologue Bound to the TSA and SAHA

Inhibitors. Nature 40, 188-193 (1999).



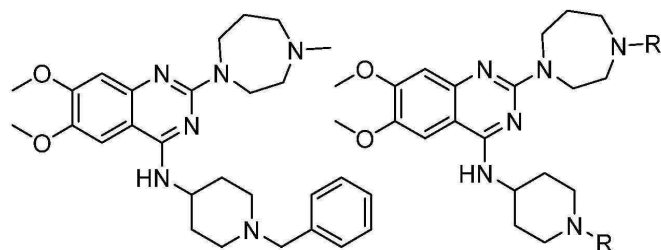
(유도체화됨, 여기서 "R"은 예로서, 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기의 부착을 위한 부위를 표시한다); 그리고

2. PCT WO0222577 ("DEACETYLASE INHIBITORS")의 화학식 (I)에 의해 규정된 바와 같은 화합물 (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 히드록실 기를 거쳐 부착됨);

VI. 인간 리신 메틸전달효소 저해제:

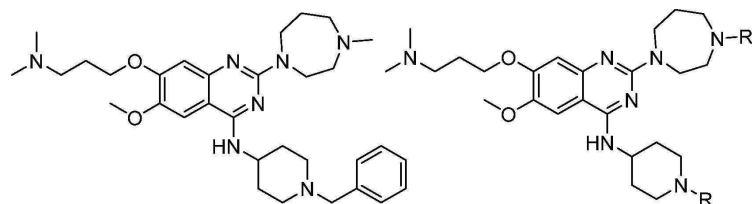
인간 리신 메틸전달효소 저해제는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:

1. Chang et al. Structural Basis for G9a-Like protein Lysine Methyltransferase Inhibition by BIX-1294. Nat. Struct. Biol. (2009) 16(3) 312.



(유도체화됨, 여기서 "R"은 예로서, 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기의 부착을 위한 부위를 표시한다);

2. Liu, F. et al Discovery of a 2,4-Diamino-7-aminoalkoxyquinazoline as a Potent and Selective Inhibitor of Histone Methyltransferase G9a. J. Med. Chem. (2009) 52(24) 7950.



(유도체화됨, 여기서 "R"은 예로서, 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기의 부착을 위한 잠재적 부위를 표시한다);

3. 아자시티딘 (유도체화됨) (4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진- 2(1H)-온) (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 히드록시 또는 아미노 기를 거쳐 부착됨); 그리고

4. 데시타빈 (유도체화됨) (4-아미노-1-(2-데옥시-b-D-에리트로-펜토포라노실)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온) (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 히드록시 기 중에서 어느 하나를 거쳐 또는 아미노 기에 부착됨).

VII. 혈관형성 저해제:

혈관형성 저해제는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:

1. Sakamoto, et al., Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, Mol Cell Proteomics 2003 Dec;2(12):1350-8에서 설명된 바와 같이 구조(들)를 갖고 링커에 결합하는 GA-1 (유도체화됨) 및 이의 유도체와 유사체;

2. Rodriguez-Gonzalez, et al., Targeting steroid hormone receptors for ubiquitination and degradation in breast and prostate cancer, Oncogene (2008) 27, 7201-7211에서 전반적으로 설명된 바와 같이 링커 기 L

또는 -(L-CLM)에 결합될 수 있는 에스트라디올 (유도체화됨);

[0336] 3. Sakamoto, *et al.*, Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, *Mol Cell Proteomics* 2003 Dec;2(12):1350-8에서 전반적으로 설명된 바와 같이 구조(들)를 갖고 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기에 결합하는, DHT 및 이의 유도체와 유사체를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 에스트라디올, 테스토스테론 (유도체화됨) 및 관련된 유도체; 그리고

[0337] 4. Sakamoto, *et al.*, Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Jul 17;98(15):8554-9, 그리고 United States 특허 번호 7,208,157에서 전반적으로 설명된 바와 같이 구조(들)를 갖고 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기에 결합하는 오발리신, 푸마길린 (유도체화됨), 그리고 이들의 유도체와 유사체.

[0338] **VIII. 면역억제 화합물:**

[0339] 면역억제 화합물은 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:

[0340] 1. Schneekloth, *et al.*, Chemical Genetic Control of Protein Levels: Selective in Vivo Targeted Degradation, *J. AM. CHEM. SOC.* 2004, 126, 3748-3754에서 전반적으로 설명된 바와 같이 구조(들)를 갖고 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기에 결합하는 AP21998 (유도체화됨);

[0341] 2. 글루코코르티코이드 (가령, 히드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 그리고 메틸프레드니솔론) (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 히드록실 중에서 하나에 결합됨) 및 베클로메타손 디프로피오네이트 (유도체화됨, 여기서 링커 기 또는 -(L-CLM)이 예로서, 프로피온산염에 결합됨);

[0342] 3. 메토트렉사트 (유도체화됨, 여기서 링커 기 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 말단 히드록실 중에서 어느 하나에 결합될 수 있음);

[0343] 4. 시클로스포린 (유도체화됨, 여기서 링커 기 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 부틸 기 중에서 하나에서 결합될 수 있음);

[0344] 5. 타크롤리무스 (FK-506) 및 라파마이신 (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 메톡시 기 중에서 하나에서 결합될 수 있음); 그리고

[0345] 6. 악티노마이신 (유도체화됨, 여기서 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기가 예로서, 이소프로필 기 중에서 하나에서 결합될 수 있음).

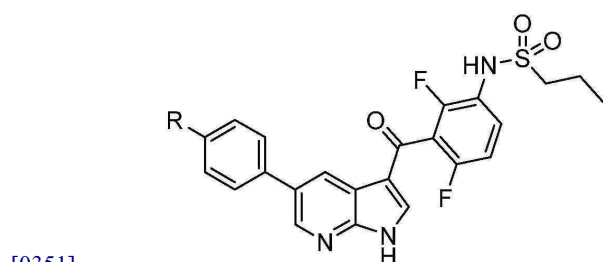
[0346] **IX. 아릴 탄화수소 수용체 (AHR)를 표적으로 하는 화합물:**

[0347] 아릴 탄화수소 수용체 (AHR)를 표적으로 하는 화합물은 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:

[0348] 1. 아피게닌 (Lee, *et al.*, Targeted Degradation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by the PROTAC Approach: A Useful Chemical Genetic Tool, *ChemBioChem* Volume 8, Issue 17, pages 2058-2062, November 23, 2007에서 전반적으로 예시된 바와 같이 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기에 결합하는 방식으로 유도체화됨); 그리고

[0349] 2. Boitano, *et al.*, Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonists Promote the Expansion of Human Hematopoietic Stem Cells, *Science* 10 September 2010: Vol. 329 no. 5997 pp. 1345-1348에서 설명된 바와 같은 SR1 및 LGC006 (링커 기 L 또는 -(L-CLM)이 결합되도록 유도체화됨).

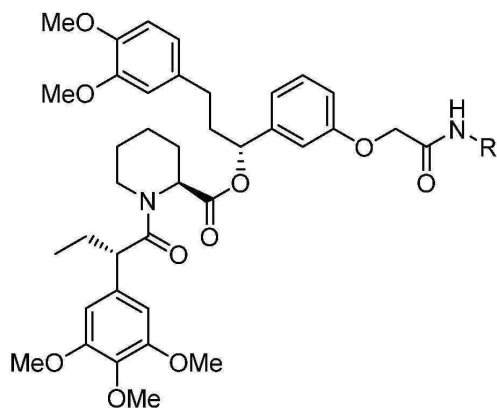
[0350] **X. RAF 수용체 (키나아제)를 표적으로 하는 화합물:**



[0352] PLX4032

[0353] (유도체화됨, 여기서 "R"은 예로서, 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다).

[0354] **XI. FKBP를 표적으로 하는 화합물:**

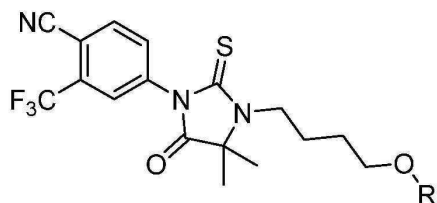


[0355]

[0356] (유도체화됨, 여기서 "R"은 예로서, 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다).

[0357] **XII. 안드로겐 수용체 (AR)를 표적으로 하는 화합물**

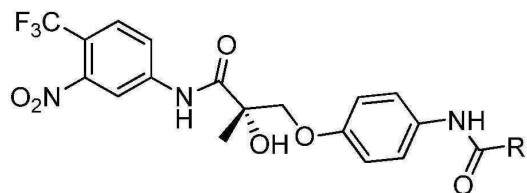
[0358] 1. 안드로겐 수용체의 RU59063 리간드 (유도체화됨)



[0359]

[0360] (유도체화됨, 여기서 "R"은 예로서, 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다);

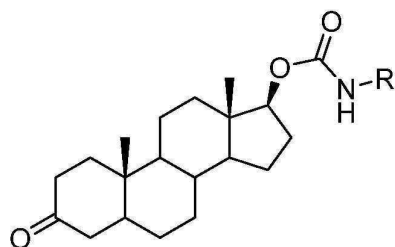
[0361] 2. 안드로겐 수용체의 SARM 리간드 (유도체화됨)



[0362]

[0363] (유도체화됨, 여기서 "R"은 예로서, 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다);

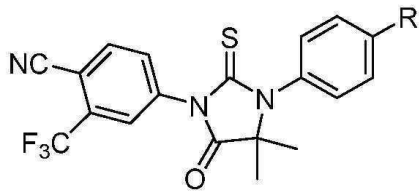
[0364] 3. 안드로겐 수용체 리간드 DHT (유도체화됨)



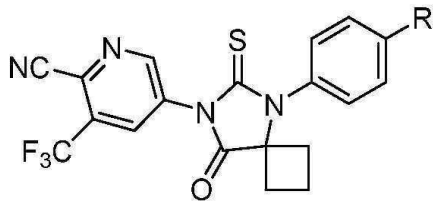
[0365]

[0366] (유도체화됨, 여기서 "R"은 예로서, 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다).

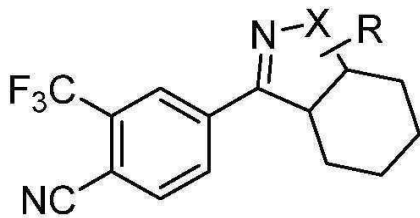
4. MDV3100 리간드 (유도체화됨)



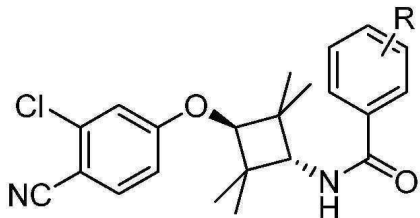
5. ARN-509 리간드 (유도체화됨)



6. 헥사히드로벤조이속사졸

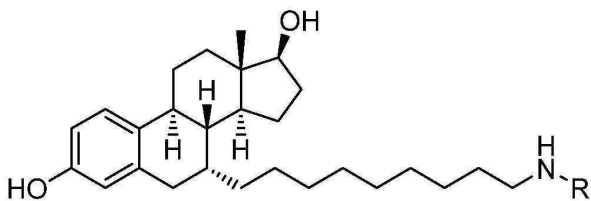


7. 테트라메틸시클로부탄



XIII. 에스트로겐 수용체 (ER) ICI-182780을 표적으로 하는 화합물

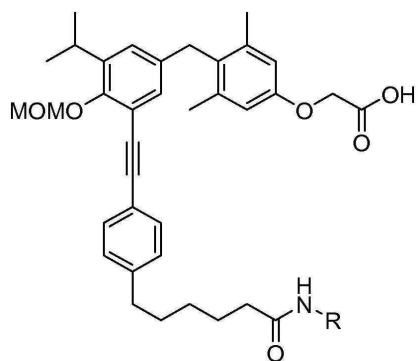
1. 에스트로겐 수용체 리간드



(유도체화됨, 여기서 "R"은 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다).

XIV. 갑상선 호르몬 수용체 (TR)를 표적으로 하는 화합물

[0380] 1. 갑상선 호르몬 수용체 리간드 (유도체화됨)

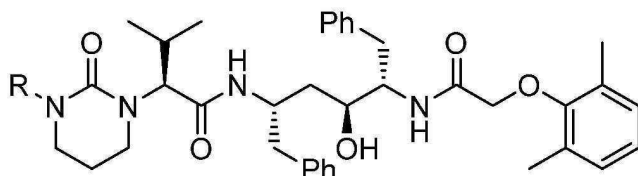


[0381]

[0382] (유도체화됨, 여기서 "R"은 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시하고, 그리고 MOMO는 메톡시메톡시 기를 표시한다).

[0383] **XV. HIV 프로테아제를 표적으로 하는 화합물**

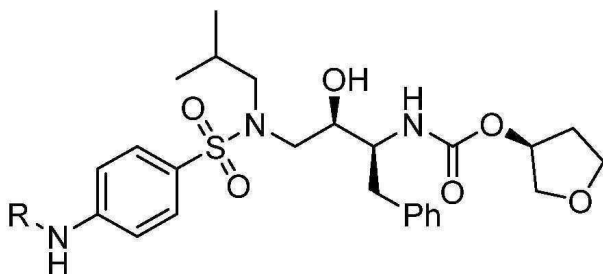
[0384] 1. HIV 프로테아제의 저해제 (유도체화됨)



[0385]

[0386] (유도체화됨, 여기서 "R"은 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다). *J. Med. Chem.* 2010, 53, 521-538을 참조한다.

[0387] 2. HIV 프로테아제의 저해제

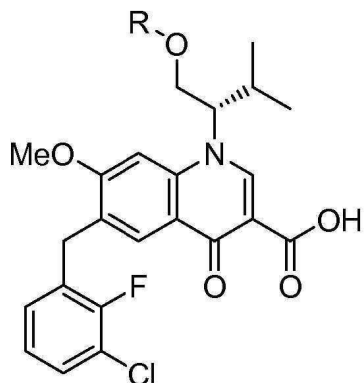


[0388]

[0389] (유도체화됨, 여기서 "R"은 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 잠재적 부위를 표시한다). *J. Med. Chem.* 2010, 53, 521-538을 참조한다.

[0390] **XVI. HIV 인테그라아제를 표적으로 하는 화합물**

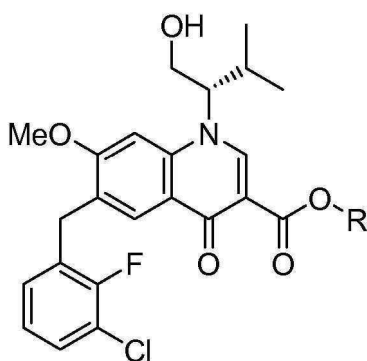
[0391] 1. HIV 인테그라아제의 저해제 (유도체화됨)



[0392]

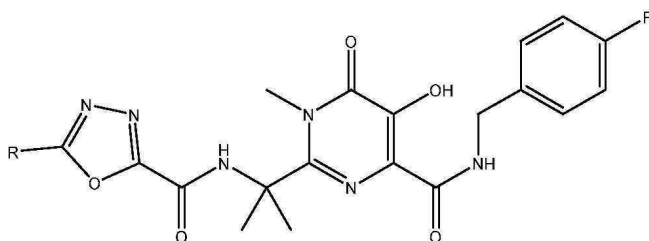
[0393] (유도체화됨, 여기서 "R"은 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다). *J. Med. Chem.* 2010, 53, 6466을 참조한다.

[0394] 2. HIV 인테그라아제의 저해제 (유도체화됨)



[0395]

[0396] 3. HIV 인테그라아제의 저해제 이센트레스 (유도체화됨)

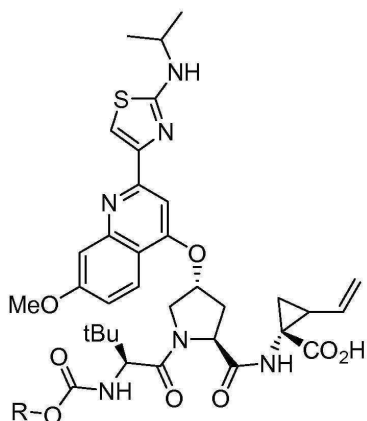


[0397]

[0398] (유도체화됨, 여기서 "R"은 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다). *J. Med. Chem.* 2010, 53, 6466을 참조한다.

[0399] XVII. HCV 프로테아제를 표적으로 하는 화합물

[0400] 1. HCV 프로테아제의 저해제 (유도체화됨)

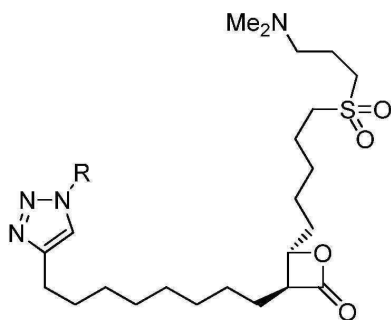


[0401]

[0402] (유도체화됨, 여기서 "R"은 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다).

[0403] XVIII. 아실-단백질 티오에스테라아제-1 및 -2 (APT1 및 APT2)를 표적으로 하는 화합물

[0404] 1. APT1 및 APT2의 저해제 (유도체화됨)



[0405]

[0406] (유도체화됨, 여기서 "R"은 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다). *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 9838-9842를 참조하고, 여기서 L은 본원에서 달리 설명된 바와 같은 링커 기이고, 그리고 상기 CLM 기는 -(L-CLM)이 CLM 기를 본원에서 달리 설명된 바와 같이 PTM 기에 결합시키도록, 본원에서 달리 설명된 바와 같다.

[0407] 치료 조성물

[0408] 제약학적 효과량의 담체, 첨가제 또는 부형제와 합동으로, 효과량의 본원에서 설명된 바와 같은 최소한 하나의 이중기능성 화합물, 그리고 본원에서 달리 설명된 화합물 중에서 하나 또는 그 이상 (이들 모두 효과량에서)의 조합을 포함하는 제약학적 조성물은 본 발명의 추가 양상을 나타낸다.

[0409] 본 발명은 적용가능한 경우에, 본원에서 설명된 바와 같은 화합물의 제약학적으로 허용되는 염, 특히, 산 또는 염기 부가염을 포함하는 조성물을 포함한다. 이러한 양상에 따라 유용한 전술한 염기 화합물의 제약학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하는데 이용되는 산은 비독성 산 부가염, 다시 말하면, 약리학적으로 허용되는 음이온을 내포하는 염, 예를 들면, 다양한 다른 것들 중에서 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 아세트산염, 젖산염, 구연산염, 산 구연산염, 주석산염, 중주석산염, 숙신산염, 말레인산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 사카라이드산염, 벤조산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 및 과모산염 [즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3 나프토에이트)]염을 형성하는 것들이다.

[0410] 제약학적으로 허용되는 염기 부가염 역시 본 발명에 따른 화합물 또는 유도체의 제약학적으로 허용되는 염 형태를 생산하는데 이용될 수 있다. 성질에서 산성인 본 발명 화합물의 제약학적으로 허용되는 염기 염을 제조하기 위한 시약으로서 이용될 수 있는 화학적 기부는 이런 화합물과 비독성 염기 염을 형성하는 것들이다. 이런 비독성 염기 염은 그 중에서도 특히, 이런 약리학적으로 허용되는 양이온, 예를 들면, 알칼리 금속 양이온 (가령, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리성 토류 금속 양이온 (가령, 칼슘, 아연 및 마그네슘)으로부터 유래된 것들, 암모늄 또는 수용성 아민 부가염, 예를 들면, N-메틸글루카민-(메글루민), 그리고 저급 알칸올암모늄 및 제약학적으로

허용되는 유기 아민의 다른 염기 염을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

- [0411] 본원에서 설명된 바와 같은 화합물은 본 발명에 따라서, 경구, 비경구 또는 국소 루트에 의해 단일 또는 분할 용량으로 투여될 수 있다. 활성 화합물의 투여는 연속 (정맥내 점적주입) 내지 하루에 수회 경구 투여 (가령, Q.I.D.) 범위에서 변할 수 있고, 그리고 다른 투여 루트 중에서, 경구, 국소, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피 (이것은 침투 증강 작용제를 포함할 수 있다), 협측, 설하 및 좌약 투여를 포함할 수 있다. 장 코팅된 경구 정제 역시 경구 투여 루트로부터 화합물의 생체이용률을 증강하는데 이용될 수 있다. 가장 효과적인 약형은 선택된 특정 작용제의 약물동력학뿐만 아니라 환자에서 질환의 심각도에 의존할 것이다. 비내, 기관내 또는 폐 투여를 위한 스프레이, 미스트, 또는 에어로졸로서 본 발명에 따른 화합물의 투여 역시 이용될 수 있다. 본 발명은 이런 이유로, 임의선택적으로 제약학적으로 허용되는 담체, 첨가제 또는 부형제와 합동으로 효과량의 본원에서 설명된 바와 같은 화합물을 포함하는 제약학적 조성물에 또한 관계한다. 본 발명에 따른 화합물은 즉시 방출, 중간 방출 또는 지속된 또는 제어된 방출 형태에서 투여될 수 있다. 지속된 또는 제어된 방출 형태는 바람직하게는 경구 투여되지만, 좌약 및 경피 또는 다른 국소 형태에서 또한 투여된다. 리포솜 형태에서 근육내 주사 역시 주사 부위에서 화합물의 방출을 제어하거나 또는 지속하는데 이용될 수 있다.
- [0412] 본원에서 설명된 바와 같은 조성물은 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 허용되는 담체를 이용하는 전통적인 방식에서 조제될 수 있고, 그리고 또한, 제어된 방출 제제에 담겨 투여될 수 있다. 이들 제약학적 조성물에서 이용될 수 있는 제약학적으로 허용되는 담체는 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아르산염, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 인간 혈청 알부민, 완충액 물질, 예를 들면, 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르브산염, 포화된 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분적인 글리세리드 혼합물, 예를 들면, 프롤라민 황산염, 이나트륨 수소 인산염, 칼륨 수소 인산염, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 삼규산염, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-기초된 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0413] 본원에서 설명된 바와 같은 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 코, 협측, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복막내 또는 정맥내 투여된다.
- [0414] 본원에서 설명된 바와 같은 조성물의 무균 주사가능 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 적십제 및 현탁제를 이용하여 주지 기술에 따라 조제될 수 있다. 무균 주사가능 제조물은 또한, 비독성 비경구-허용되는 희석제 또는 용매에서 무균 주사가능 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄 디올에서 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 운반제와 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 이에 더하여, 무균, 고정유가 용매 또는 현탁 매체로서 전통적으로 이용된다. 이런 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 블랜드 고정유가 이용될 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세리드 유도체가 주사가능물질의 제조에서 유용하고, 자연 제약학적으로-허용되는 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유가 특히 그들의 폴리옥시에틸화된 이형에서 또한 그러하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한, 긴 사슬 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면, Ph. Helv 또는 유사한 알코올을 내포할 수 있다.
- [0415] 본원에서 설명된 바와 같은 제약학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 임의의 경구 허용되는 약형에서 경구 투여될 수 있다. 경구 이용을 위한 정제의 경우에, 통상적으로 이용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 운반제, 예를 들면, 마그네슘 스테아르산염 역시 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태에서 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 이용을 위해 필요할 때, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 합동된다. 원하는 경우에, 일정한 감미제, 풍미제 또는 착색제 역시 첨가될 수 있다.
- [0416] 대안으로, 본원에서 설명된 바와 같은 제약학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태에서 투여될 수 있다. 이들은 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고, 이런 이유로 직장에서 용해하여 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이런 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0417] 본원에서 설명된 바와 같은 제약학적 조성물은 또한, 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제제는 이들 부위 또는 장기 각각을 위해 쉽게 제조된다. 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제제 (상기 참조)에서 또는 적합한 관장 제제에서 달성될 수 있다. 국소-허용 경피 패치 또한 이용될 수 있다.

- [0418] 국소 적용을 위해, 제약학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 담체에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 내포하는 적합한 연고로 조제될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 무기질 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 일정한 바람직한 양상에서, 화합물은 환자 내에 스텐트에서 발생하는 폐색의 가능성을 저해하거나 또는 감소시키기 위해, 환자 내로 외과적으로 이식되는 스텐트 위에 코팅될 수 있다.
- [0419] 대안으로, 제약학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 허용되는 담체에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 내포하는 적합한 로션 또는 크림으로 조제될 수 있다. 적합한 담체는 무기질 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세타아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0420] 안과 이용을 위해, 제약학적 조성물은 등장성, pH 조정된 무균 식염수에서 미소화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 보존제, 예를 들면, 벤질알코올 염화물을 포함하거나 또는 포함하지 않는 등장성, pH 조정된 무균 식염수에서 용액으로서 조제될 수 있다. 대안으로, 안과 이용을 위해, 제약학적 조성물은 연고, 예를 들면, 바셀린으로 조제될 수 있다.
- [0421] 본원에서 설명된 바와 같은 제약학적 조성물은 또한, 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이런 조성물은 제약학적 제제의 분야에서 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 그리고 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증가하는 흡수 증진제, 탄화플루오르, 및/또는 다른 전통적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여, 식염수에서 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0422] 단일 약형을 생산하기 위해 담체 물질과 합동될 수 있는 본원에서 설명된 바와 같은 제약학적 조성물에서 화합물의 양은 치료되는 대상 및 질환, 특정 투여 방식에 따라 변할 것이다. 바람직하게는, 조성물은 단독으로 또는 본 발명에 따른 최소한 하나의 다른 화합물과 합동으로, 약 0.05 밀리그램 내지 약 750 밀리그램 또는 그 이상, 더욱 바람직하게는 약 1 밀리그램 내지 약 600 밀리그램, 그리고 이보다 더욱 바람직하게는 약 10 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 활성 성분을 내포하도록 조제되어야 한다.
- [0423] 임의의 특정 환자에 대한 특정한 용량 및 치료 섭생은 이용된 특정한 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 치료하는 의사의 판단, 그리고 치료되는 특정 질환 또는 장애의 심각도를 비롯한 다양한 인자에 의존할 것으로 또한 이해되어야 한다.
- [0424] 본원에서 설명된 방법에 따라 화합물을 이용하여 요법이 필요한 환자 또는 개체는 단독으로 또는 본원에서 달리 확인된 바와 같은 다른 공지된 적혈구생성 자극제와 합동으로, 임의선택적으로 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제에서 본 발명에 따른 화합물뿐만 아니라 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 다형체의 효과량을 상기 환자 (개체)에 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [0425] 이들 화합물은 임의의 적절한 루트, 예를 들면, 경구, 비경구, 정맥내, 피내, 피하, 또는 액체, 크림, 젤, 또는 고체 형태에서 경피를 비롯한 국소, 또는 에어로졸 형태에 의해 투여될 수 있다.
- [0426] 활성 화합물은 치료되는 환자에서 심각한 독성 효과를 유발하지 않으면서, 원하는 징후에 대한 치료 효과량을 환자에 전달하는데 충분한 양으로 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 내에 포함된다. 본원에서 언급된 모든 이상에 대한 활성 화합물의 바람직한 용량은 하루에 수용자/환자의 체중의 약 10 ng/kg 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 하루에 0.1 내지 100 mg/kg, 더욱 일반적으로 킬로그램당 0.5 내지 약 25 mg의 범위 안에 있다. 전형적인 국소 용량은 적합한 담체에서 0.01-5% wt/wt의 범위에서 변할 것이다.
- [0427] 화합물은 단위 약형당 1mg, 1 mg 내지 3000 mg, 바람직하게는 5 내지 500 mg보다 적은 활성 성분을 내포하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적절한 단위 약형에서 편의하게 투여된다. 약 25-250 mg의 경구 용량이 종종 편의하다.
- [0428] 활성 성분은 바람직하게는, 약 0.00001-30 mM, 바람직하게는 약 0.1-30 μ M의 활성 화합물의 피크 혈장 농도를 달성하도록 투여된다. 이것은 예로서, 임의선택적으로 식염수 또는 수성 매체에서 활성 성분의 용액 또는 제제의 정맥내 주사에 의해, 또는 활성 성분의 일시 주사로서 투여에 의해 달성될 수 있다. 경구 투여 역시 활성제의 효과적인 혈장 농도를 산출하는데 적절하다.
- [0429] 약물 조성물에서 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분포, 비활성화, 그리고 배출 속도뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 의존할 것이다. 용량 값은 또한 경감되는 이상의 심각도에 따라 변할 것으로 유의된다. 임의의 특정 개체에 대해, 특정한 투약 섭생은 조성물을 투여하거나 또는 조성물의 투여를 감독하는 개인의 개별

요구 및 전문적인 판단에 따라 시간의 추이에서 조정되어야 하고, 그리고 본원에서 진술된 농도 범위는 단지 예시에 불과하고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하는 것으로 의도되지 않는 것으로 더욱 이해된다. 활성 성분은 한꺼번에 투여될 수 있거나, 또는 시간의 변하는 간격에서 투여되는 다수의 더욱 작은 용량으로 나뉘질 수 있다.

[0430] 경구 조성물은 일반적으로, 비활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡슐에 동봉되거나 또는 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여의 목적으로, 활성 화합물 또는 이의 전구약물 유도체는 부형제와 통합되고, 그리고 정제, 트로키제, 또는 캡슐의 형태에서 이용될 수 있다. 제약학적으로 양립성 결합 작용제, 및/또는 어쥬번트 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다.

[0431] 정제, 알약, 캡슐, 트로키제, 기타 등등은 다음 성분, 또는 유사한 성격의 화합물 중에서 한 가지를 내포할 수 있다: 결합제, 예를 들면, 미정질 셀룰로오스, 검 트래거캔스 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들면, 전분 또는 락토오스; 분산제, 예를 들면, 알긴산, 프리모겔, 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아르산염 또는 스테로테스; 활택제, 예를 들면, 콜로이드성 이산화실리콘; 감미제, 예를 들면, 수크로오스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예를 들면, 박하, 메틸 살리실산염, 또는 오렌지향. 투약 단위 형태가 캡슐일 때, 이것은 상기 유형의 물질에 더하여, 액체 담체, 예를 들면, 지방유를 내포할 수 있다. 이에 더하여, 투약 단위 형태는 투약 단위의 물리적 형태를 변형하는 다양한 다른 물질, 예를 들면, 당, 셀락, 또는 장 작용제의 코팅을 내포할 수 있다.

[0432] 활성 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 껌 또는 기타 유사한 것의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물에 더하여, 감미제로서 수크로오스, 그리고 일정한 보존제, 염료 및 착색제와 향미제를 내포할 수 있다.

[0433] 활성 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 또한, 원하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질, 또는 원하는 작용을 보충하는 물질, 예를 들면, 그 중에서도 특히, EPO 및 다베포에틴 알파를 비롯한 에리트로포이에틴 자극제와 혼합될 수 있다. 본 발명의 일정한 바람직한 양상에서, 본 발명에 따른 하나 또는 그 이상의 화합물은 본원에서 달리 설명된 바와 같이, 다른 생리활성 작용제, 예를 들면, 에리트로포이에틴 자극제, 또는 항균제를 비롯한 상처 치유 작용제와 공동투여된다.

[0434] 비경구, 피내, 피하, 또는 국소 적용을 위해 이용된 용액 또는 현탁액은 다음 성분을 포함할 수 있다: 무균 희석제, 예를 들면, 주사용수, 식염수, 고장유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예를 들면, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들면, 아스코르브산 또는 아황산수소 나트륨; 킬레이트화제, 예를 들면, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액, 예를 들면, 아세트산염, 구연산염 또는 인산염, 그리고 긴장성의 조정을 위한 작용제, 예를 들면, 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제조물은 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 주입기 또는 복수 분량 바이알에서 동봉될 수 있다.

[0435] 정맥내 투여되는 경우에, 바람직한 담체는 생리 식염수 또는 인산염 완충된 식염수 (PBS)이다.

[0436] 한 구체예에서, 활성 화합물은 상기 화합물을 신체로부터 급속한 제거에 대하여 보호하는 담체, 예를 들면, 이 식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 비롯한 제어된 방출 제제로 제조된다. 생물분해성, 생체적합성인 중합체, 예를 들면, 에틸렌 비닐 아세트산염, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 그리고 폴리유산이 이용될 수 있다. 이런 제제의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다

[0437] 리포솜 현탁액이 또한 제약학적으로 허용되는 담체일 수 있다. 이들은 예로서, U.S. 특허 번호 4,522,811 (이것은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다)에서 설명된 바와 같이, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 가령, 리포솜 제제는 적절한 지질(들) (가령, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라차도일 포스파티딜 콜린, 그리고 콜레스테롤)을 무기 용매에 용해함으로써 제조될 수 있는데, 상기 용매는 이후 증발되어, 건조된 지질의 박막이 용기의 표면 상에 남게 된다. 활성 화합물의 수성 용액이 이후, 용기 내로 도입된다. 용기는 이후, 지질 물질을 용기의 측면으로부터 유리시키고 지질 응집체를 분산시키기 위해 손에 의해 빙빙 돌려지고, 따라서 리포솜 현탁액이 형성된다.

[0438] 치료 방법

[0439] 추가의 양상에서, 본 발명은 효과량의 본원에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 형태, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 개체, 예를 들면, 동물, 예를 들면, 인간에서 단백질 분해를 조정하고, 그리고 분해된 단백질을 통해 조정되는 질환 상태 또는 이상을 치료하거나 또는 개선하는데 이용될 수 있다.

- [0440] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료한다", "치료하는", 그리고 "치료", 기타 등등은 본 발명 화합물이 결합하는 단백질을 통해 조정되는 임의의 질환 상태 또는 이상의 치료를 비롯하여, 본 발명 화합물이 투여될 수 있는 환자에 이익을 제공하는 임의의 행위를 지칭한다. 본 발명에 따른 화합물을 이용하여 치료될 수 있는, 암을 비롯한 질환 상태 또는 이상은 상기에서 진술된다.
- [0441] 본 발명은 질환, 예를 들면, 암의 치료 또는 개선을 위해 관심되는 단백질의 분해를 유발하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 치료 조성물을 제공한다. 일정한 추가 구체예에서, 질환은 다발성 골수종이다. 따라서, 다른 양상에서, 본 발명은 세포에서 표적 단백질을 유비퀴틴화시키는/ 분해하는 방법을 제공한다. 일정한 구체예에서, 상기 방법은 본원에서 달리 설명된 바와 같이, 바람직하게는 링커 모이어티를 통해 연결된 CLM 및 PTM을 예로서 포함하는 본원에서 설명된 바와 같은 이중기능성 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 CLM은 PTM에 연계되고, 그리고 여기서 CLM은 유비퀴틴 경로 단백질 (가령, 유비퀴틴 리가아제, 바람직하게는 E3 유비퀴틴 리가아제, 예를 들면, 가령, 세레블론)을 인식하고 PTM은 표적 단백질이 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치될 때 표적 단백질의 분해가 발생하도록 표적 단백질을 인식하고, 따라서 표적 단백질의 효과의 저하/저해 및 단백질 수준의 제어를 유발한다. 본 발명에 의해 제공된 단백질 수준의 제어는 질환 상태 또는 이상의 치료를 제공하는데, 이것은 세포, 예를 들면, 환자의 세포에서 표적 단백질의 수준을 낮춤으로써 표적 단백질을 통해 조정된다. 일정한 구체예에서, 상기 방법은 임의선택적으로 제약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 어쥬번트, 다른 생리활성 작용제 또는 이들의 조합과 함께, 효과량의 본원에서 설명된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0442] 추가 구체예에서, 본 발명은 개체 또는 환자, 예를 들면, 동물, 예를 들면, 인간에서 질환, 장애 또는 이의 증상을 치료하거나 또는 개선하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 효과량, 예를 들면, 치료 효과량의 본원에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 형태, 그리고 제약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 어쥬번트, 다른 생리활성 작용제 또는 이들의 조합을 포함하는 조성물을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 개체에서 상기 질환 또는 장애 또는 이의 증상을 치료하거나 또는 개선하는데 효과적이다.
- [0443] 다른 양상에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 이용하여 생물학적 시스템에서 관심되는 단백질의 분해의 효과를 확인하기 위한 방법을 제공한다.
- [0444] 다른 구체예에서, 본 발명은 단백질을 통해 조정된 질환 상태 또는 이상에 대한 치료가 필요한 인간 환자를 치료하는 방법에 관계하고, 여기서 상기 단백질의 분해는 상기 환자에서 치료 효과를 생산할 것이고, 상기 방법은 임의선택적으로 다른 생리활성 작용제와 합동으로 효과량의 본 발명에 따른 화합물을 병든 환자에 투여하는 것을 포함한다. 질환 상태 또는 이상은 미생물 병원체 또는 다른 외인성 병원체, 예를 들면, 바이러스, 세균, 균류, 원생동물 또는 다른 미생물에 의해 유발된 질환이거나, 또는 질환 상태 및/또는 이상을 야기하는 단백질의 과다발현에 의해 유발되는 질환 상태일 수 있다.
- [0445] 용어 "질환 상태 또는 이상"은 단백질 조절장애 (즉, 환자에서 발현된 단백질의 양이 상승된다)가 발생하고, 그리고 환자에서 하나 또는 그 이상의 단백질의 분해가 치료가 필요한 환자에 유익한 요법 또는 증상의 경감을 제공할 수 있는 임의의 질환 상태 또는 이상을 설명하는데 이용된다. 일정한 사례에서, 질환 상태 또는 이상은 치유될 수 있다.
- [0446] 본 발명에 따른 화합물을 이용하여 치료될 수 있는 질환 상태 또는 이상은 예로서, 천식, 자가면역 질환, 예를 들면, 다발성 경화증, 다양한 암, 옴조질환, 구개열, 당뇨병, 심장병, 고혈압, 염증성 장 질환, 정신 지체, 기분 장애, 비만, 골절 이상, 불임, 안젤만 증후군, 케너번병, 만성 소화 장애증, 샤르코 마리 투스 병, 낭포성 섬유증, 듀시엔형 근이영양증, 혈색소증, 혈우병, 클라인펠터 증후군, 신경섬유종증, 페닐케톤뇨, 다낭 신장병, (PKD1) 또는 4 (PKD2) 프레더 윌리 증후군, 겸상 적혈구병, 테이 사크스 병, 터너 증후군을 포함한다.
- [0447] 본 발명에 따른 화합물에 의해 치료될 수 있는 다른 질환 상태 또는 이상은 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 (루게릭병), 신경성 식욕부진, 불안 장애, 죽상경화증, 주의력 결핍 과다활동 장애, 자폐증, 양극성 장애, 만성 피로 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 크론병, 관상동맥성 심장 질환, 치매, 우울증, 진성 당뇨병 1형, 진성 당뇨병 2 형, 간질, 길랭 바레 증후군, 과민성 대장 증후군, 루푸스, 대사 증후군, 다발성 경화증, 심근 경색, 비만, 강박 장애, 공황 장애, 파킨슨병, 건선, 류마티스성 관절염, 사르코이드증, 정신분열병, 뇌졸중, 폐색성 혈전혈관염, 투렛 증후군, 맥관염을 포함한다.
- [0448] 본 발명에 따른 화합물에 의해 치료될 수 있는 다른 추가 질환 상태 또는 이상은 그 중에서도 특히, 선천성철분 대사이상증, 연골무발생증 유형 II, 연골무형성증, 뽀족머리증, 고셔병 유형 2, 급성 간혈성 포르피린증, 케너

변병, 대장 선종증, ALA 탈수효소 결핍, 아데닐로숙신산염 리아제 결핍, 부신생식기 증후군, 부신백질이영양증, ALA-D 포르피린증, ALA 탈수효소 결핍, 알칼토노, 알렉산더병, 알칼토노증 갈색증, 알파 1-항트립신 결핍, 알파-1 단백질분해효소 저해제, 기증, 근위축성 측삭 경화증, 알스트롬 증후군, 알렉산더병, 불완전 사기질형성증, ALA 탈수효소 결핍, 앤더슨 파브리 병, 안드로겐 무감응 증후군, 빈혈, 광범위 몸통 혈관각화증, 망막혈관종증 (폰 히펠 린다우 병), 아페르 증후군, 거미가락증 (마르팡 증후군), 스티클러 증후군, 선천성 다발성 관절이완 증 (엘러스 단로스 증후군#관절이완증형), 모세혈관확장성 운동실조증, 레트 증후군, 원발성 폐 고혈압, 샌드호프병, 신경섬유종증 유형 II, 비아레 스티븐슨 뇌회상 두피 증후군, 지중해열, 가족성, 벤자민 증후군, 베타-지중해빈혈, 양측성 청신경섬유종증 (신경섬유종증 유형 II), 인자 V 라이덴 혈전성향, 블록 슬즈베르거 증후군 (색소실조증), 블롬 증후군, X 연관된 철적혈모구 빈혈, 보네비 율리히 증후군 (터너 증후군), 부르네빌병 (결절성 경화증), 프리온 질환, 버트 호그 두배 증후군, 취약골 질환 (불완전 골형성), 넓은 엄지손가락-발가락 증후군 (루빈스타인 테이비 증후군), 청동색 당뇨병/청동 간경변 (혈색소증), 구척수 근위축 (케네디병), 버거 그러즈 증후군 (지질단백질 지질분해효소 결핍), CGD 만성 육아종 장애, 굴지 형성장애, 비오틴이다아제 결핍, 심근병증 (누난 증후군), 묘성 증후군, CAVD (정관의 선천성 결손), 카일로 심안면 증후군 (CBAVD), CEP (선천성 적혈구형성 포르피린증), 낭포성 섬유증, 선천성 갑상선기능저하증, 연골발생장애 증후군 (연골무형성증), 귀척 추거대골단 형성장애, 레슈 니한 증후군, 갈락토오스혈증, 엘러스 단로스 증후군, 치명적 형성장애, 코핀 로우리 증후군, 코케인 증후군, (가족성 샘종 폴립증), 선천성 적혈구형성 포르피린증, 선천성 심장 질환, 메트헤모글로빈혈증/선천성 메트헤모글로빈혈증, 연골무형성증, X 연관된 철적혈모구 빈혈, 결합 조직병, 뿔줄기 기형 안면 증후군, 쿨리 빈혈 (베타-지중해빈혈), 구리 축적병 (윌슨병), 구리 운반병 (멘케스병), 유전성 코프로포르피린증, 카우텐 증후군, 두개안면 관절기형 (크루즈 증후군), 크로이즈펠트 야콥병 (프리온 질환), 코케인 증후군, 카우텐 증후군, 쿠루슈만 배튼 스타이너트 증후군 (근긴장 디스트로피), 비아레 스티븐슨 뇌회상 두피 증후군, 원발성 고옥살산뇨, 척추골단골간단 형성장애 (스트루드위크형), 근이영양증, 듀센 베커형 (DBMD), 어서 증후군, 드 그루쉬 증후군 및 데제린 소타스 증후군을 비롯한 퇴행성 신경병, 발달 장애, 원위 척수 근위축증, 유형 V, 안드로겐 무감응 증후군, 확산성 글로보이드체 경화증 (크라베병), 디 조지 증후군, 디히드로테스토스테론 수용체 결핍, 안드로겐 무감응 증후군, 다운 증후군, 난쟁이, 적혈구형성 프로토포르피린증, 적혈구 5-아미노레불린산염 합성효소 결핍, 적혈구형성 포르피린증, 적혈구형성 프로토포르피린증, 적혈구형성 우로포르피린증, 프리드리히 운동실조증, 가족성 발작 다발장막염, 지연 피부 포르피린증, 가족성 압력 민감성 신경병증, 원발성 폐 고혈압 (PPH), 췌장의 섬유낭병, 어린 X 증후군, 갈락토오스혈증, 유전성 뇌 장애, 거대 세포 간염 (신생아 혈색소증), 그론블라드 스트랜드버그 증후군 (탄력섬유성 가황색증), 군터병 (선천성 적혈구형성 포르피린증), 혈색소증, 홀그렌 증후군, 겸상 적혈구성 빈혈, 혈우병, 간적혈구형성 포르피린증 (HEP), 히펠 린다우 병 (폰 히펠 린다우 병), 헌팅턴병, 허치슨 길포드 조로 증후군 (조로증), 안드로겐과잉증, 연골저형성증, 저색소성 빈혈, X 연관된 증증 복합형 면역 부전증을 비롯한 면역계 장애, 인슬리 아슬리 증후군, 잭슨 바이스 증후군, 주버트 증후군, 레슈 니한 증후군, 잭슨 바이스 증후군, 고옥살산뇨를 비롯한 신장병, 클라인펠터 증후군, 니스트 형성장애, 열공성 치매, 랑거 살디노 연골무형성증, 모세혈관확장성 운동실조증, 린치 증후군, 리실 하이드록실라아제 결핍, 마카도 조셉 병, 니스트 형성장애를 비롯한 대사 장애, 마르팡 증후군, 운동 장애, 모왓 윌슨 증후군, 낭포성 섬유증, 뮌헨케 증후군, 다발성 신경섬유종증, 낸스 인슬리 증후군, 낸스 스위니 연골형성 장애증, 니이만 픽 병, 노악 증후군 (파이퍼 증후군), 오슬러 웨버 랑뒤 병, 포이즈 제거스 증후군, 다낭 신장병, 다골성 섬유성 골이형성증 (맥콘 올브라이트 증후군), 포이즈 제거스 증후군, 프레이더 랩하트 윌리 증후군, 혈색소증, 원발성 고요산혈증 증후군 (레슈 니한 증후군), 원발성 폐 고혈압, 원발성 노인성 퇴행성 치매, 프리온 질환, 조로증 (허치슨 길포드 조로 증후군), 진행성 무도병, 만성 유전성 (헌팅턴) (헌팅턴병), 진행성 근위축, 척수 근위축증, 프로피온산혈증, 프로토포르피린증, 근위 근긴장 디스트로피, 폐 동맥성 고혈압, PXE (탄력섬유성 가황색증), Rb (망막모세포종), 레클링하우젠병 (신경섬유종증 유형 I), 재발성 다발 장막염, 망막 장애, 망막모세포종, 레트 증후군, RFALS 유형 3, 리커 증후군, 릴리 데이 증후군, 로우시 레비 증후군, 발달 지연 및 흑색극세포증을 동반한 증증 연골무형성증 (SADDAN), 리 프라우메니 증후군, 육종, 유방, 백혈병 및 부신 (SBLA) 증후군, 결절성 경화증 (결절성 경화증), SDAT, SED 선천성 (선천성 척추골단 형성장애), SED 스트루드위크 (척추골단골간단 형성장애, 스트루드위크형), SEDc (선천성 척추골단 형성장애), SEMD, 스트루드위크형 (척추골단골간단 형성장애, 스트루드위크형), 스프린젠 증후군, 피부 색소침착 장애, 스미스 램리 오피즈 증후군, 유전성 남아프리카 포르피린증 (혼합 포르피린증), 영아 발병 증가 유전적 경련성 마비, 언어 및 소통 장애, 스펅고리피드증, 테이 사크스 병, 척수소뇌 운동실조, 스티클러 증후군, 뇌졸중, 안드로겐 무감응 증후군, 테트라히드로바이오프테린 결핍, 베타-지중해빈혈, 갑상선 질환 순대양 신경병증 (압박 마비에 대한 책임 동반 유전성 신경 장애) 트리처 콜린스 증후군, 3중 X 증후군 (3중 X 증후군), 삼염색체 21 (다운 증후군), 삼염색체 X, VHL 증후군 (폰 히펠 린다우 병), 시력 손상 및 실명 (알스트롬 증후군), 브롤릭병, 바르텐부르크 증

후군, 바르부르크 쇼 플레델리우스 증후군, 바이센바처 즈베이플러 증후군, 울프 허쉬호른 증후군, 볼프 주기적 질환, 바이센바처 즈베이플러 증후군 및 색소성 건피증을 포함한다.

[0449] 용어 "신생물" 또는 "암"은 명세서 전반에서, 암성 또는 악성 신생물, 다시 말하면, 종종 정상보다 더욱 급속하게 세포 증식에 의해 성장하고, 그리고 새로운 성장을 개시시킨 자극이 중단된 이후에도 계속 성장하는 비정상적인 조직의 형성 및 성장을 유발하는 병리학적 과정을 지칭하는데 이용된다. 악성 신생물은 구조적 조직화 및 정상적인 조직과의 기능적 조화의 부분적인 또는 완전한 결여를 보여주고, 그리고 대부분이 주위 조직을 침범하고, 여러 부위로 전이하고, 제거 시도 후 재발하여 적절하게 치료되지 않으면 환자의 사망을 유발할 개연성이 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 신생물은 모든 암성 질환 상태를 설명하고, 그리고 악성 혈행성, 복수 및 고형 종양과 연관된 병리학적 과정을 아우르거나 또는 포괄하는데 이용된다. 단독으로 또는 최소한 하나의 추가 항암제와 합동으로 본 발명 화합물에 의해 치료될 수 있는 예시적인 암은 편평상피-세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 간세포 암종, 그리고 신장 세포 암종, 방광, 장, 유방, 자궁경부, 결장, 식도, 머리, 신장, 간, 폐, 목, 난소, 췌장, 전립선 및 위의 암; 백혈병; 양성과 악성 림프종, 특히 버킷 림프종 및 비호지킨 림프종; 양성과 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 유잉 육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지방육종, 근육종, 말초 신경상피종, 율활막 육종, 신경교종, 성상세포종, 희돌기교종, 상의세포종, 교아종, 신경모세포종, 신경절신경종, 신경절교종, 수모세포종, 송과체 세포 종양, 수막종, 뇌막 육종, 신경섬유종 및 신경초종을 비롯한 육종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨병, 빌름스 종양 및 기형암종을 포함한다. 본 발명에 따른 화합물을 이용하여 치료될 수 있는 추가 암은 예로서, T-계통 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL), T-계통 림프모구성 림프종 (T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성체 T-세포 백혈병, Pre-B ALL, Pre-B 림프종, 큰 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL 및 필라델피아 염색체 양성 CML을 포함한다.

[0450] 용어 "생리활성 작용제"는 본 발명 화합물이 이용되는 의도된 요법, 저해 및/또는 예방/예방을 달성하는데 보조하기 위한 생물학적 활성을 갖는 작용제로서 본 발명 화합물과 합동으로 이용되는, 본 발명에 따른 화합물 이외의 작용제를 설명하는데 이용된다. 본원에서 이용을 위한 바람직한 생리활성 작용제는 본 발명 화합물이 이용되거나 또는 투여되는 것과 유사한 약리학적 활성을 갖는 작용제를 포함하고, 그리고 예로서, 항암제, 항바이러스제 (특히, 항-HIV 작용제 및 항-HCV 작용제 포함), 항균제, 항진균제 등을 포함한다.

[0451] 용어 "추가 항암제"는 암을 치료하기 위해 본 발명에 따른 화합물과 합동될 수 있는 항암제를 설명하는데 이용된다. 이들 작용제는 예로서, 에베로리무스, 트라벡테딘, 아브라칸, TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닐, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스 타우린, 반데타닙, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, FLT-3 저해제, VEGFR 저해제, EGFR TK 저해제, 오로라 키나아제 저해제, PIK-1 조절인자, Bcl-2 저해제, HDAC 저해제, c-MET 저해제, PARP 저해제, Cdk 저해제, EGFR TK 저해제, IGFR-TK 저해제, 항-HGF 항체, PI3 키나아제 저해제, AKT 저해제, mTORC1/2 저해제, JAK/STAT 저해제, 체크포인트-1 또는 2 저해제, 초점 부착 키나아제 저해제, Map 키나아제 키나아제 (mek) 저해제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉스드, 에블로티닙, 다사타닙, 닐로티닙, 데카타닙, 파니투무맙, 암루비신, 오르코보맙, Lep-etu, 놀라트렉스드, azd2171, 바타볼린, 오파투무맙, 자놀리무맙, 에도테카린, 테트란드린, 루비테칸, 테스틸리펜, 오블리메르센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지타이드, 기마테산, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR₁ KRX-0402, 루칸톤, LY 317615, 뉴라디암, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈라파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미렙신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스맷, 에토포시드, 젬시타빈, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로미드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루타민산, N-[4-(2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸)벤조일]-, 이나트륨 염, 칠수화물, 캄프토테신, PEG-표지화된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 구연산염, 아나스트라졸, 에세메스테인, 레트로졸, DES(디에틸stil베스트롤), 에스트라디올, 에스트로젠, 접합 에스트로젠, 베바시주맙, IMC-1C11, CHIR-258,); 3-[5-(메틸술폰피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, 고세렐린 아세트산염, 류프롤라이드 아세트산염, 트립토텔린 파모산염, 메드록시프로게스테론 아세트산염, 히드록시프로게스테론 카프론산염, 메게스트롤 아세트산염, 알록시펜, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세트산염, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에블로티닙, 라파타닙, 카네티니브, ABX-EGF 항체, 어비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 로나파르닙, BMS-214662, 티피파르닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록삼산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KR951, 아미노글루테티미드, 암사크라인, 아나그렐리드, L-아스파라기나아제, 칼메트-게랑 막대균 (Bacillus Calmette-Guerin) (BCG) 백신, 아드리아마이신,

블레오마이신, 부세레린, 부설판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로콜티손, 플루오시메스테론, 플루타미드, 글리벡, 켄시타빈, 히드록시요소, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프롤라이드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 6-메르캅토프린, 메스나, 메토크사트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카르바진, 왈티트렉스드, 리톡시맵, 스트렙토조신, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라무스틴, 알트레타민, 플록수리딘, 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드, 6-메르캅토프린, 데옥시코포르마이신, 칼시트리올, 발루비신, 미트라마이신, 빈블라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 엔지오스타틴, 비탁신, 드로로시펜, 이독시펜, 스피로놀락톤, 피나스테리드, 시미티딘, 트라스투주맵, 데닐류킨 디프티톡스, 제피티닙, 보르테지밍, 파클리탁셀, 크레토포르-없는 파클리탁셀, 도세탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드로로시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜, 폴베스트란트, 아콜비페네, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 워트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스탐, 다베포에틴, 에리트로포이에틴, 과립구 집락 자극 인자, 줄렌드로네이트, 프레드니손, 세톡시맵, 과립구 대식세포 집락 자극 인자, 히스트렐린, 폐결핵된 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 폐결핵된 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나아제, 레날리도미드, 켄투주맵, 히드로코르티손, 인터류킨-11, 텍스라족세인, 알렘투주맵, 올-트랜스 레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맵 튜세탄, 안드로겐, 데시타빈, 헥사메틸멜라민, 백사로텐, 토시투모맵, 삼산화비소, 코르티손, 에디트로네이트, 미토탄, 시클로스포린, 리포솜 다우노루비신, 에드위나-아스파라기나아제, 스트론튬 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메토크로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비롤, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 도라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스탐, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파, 다베포에틴 알파, 그리고 이들의 혼합물을 포함한다.

[0452] 용어 "항-HIV 작용제" 또는 "추가 항-HIV 작용제"는 그 중에서도 특히, 예로서 뉴클레오시드 역전사효소 저해제 (NRTI), 다른 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제 (즉, 본 발명에 해당하지 않는 것들), 단백질분해효소 저해제, 융합 저해제를 포함하고, 이들의 예시적인 화합물은 현재 임상 시험 중인 또는 개발 중인 항-HIV 화합물을 비롯하여, 예로서 3TC (라미부딘), AZT (지도부딘), (-)-FTC, ddI (디다노신), ddC (잘시타빈), 아바카비르 (ABC), 테노포비르 (PMPA), D-D4FC (Reverset), D4T (스타부딘), 라시비르, L-FddC, L-FD4C, NVP (네비라핀), DLV (델라비딘), EFV (에파비렌즈), SQVM (사퀴나비르 메실레이트), RTV (리토나비르), IDV (인디나비르), SQV (사퀴나비르), NFV (넬피나비르), APV (암프레나비르), LPV (로피나비르), 융합 저해제, 예를 들면, T20, 그 중에서도 특히, 푸세온 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0453] 본 발명에 따른 화합물과의 공동투여에서 이용될 수 있는 다른 항-HIV 작용제는 예로서, 다른 NNRTI (즉, 본 발명에 따른 NNRTI 이외에)를 포함하는데, 이것은 그 중에서도 특히, 네비라핀 (BI-R6-587), 델라비딘 (U-90152S/T), 에파비렌즈 (DMP-266), UC-781 (N-[4-클로로-3-(3-메틸-2-부테닐옥시)페닐]-2-메틸-3-푸란카르보티아미드), 에트라비린 (TMC125), 트로비르딘 (Ly300046.HC1), MKC-442 (에미비린, 코악티논), HI-236, HI-240, HI-280, HI-281, 릴피비린 (TMC-278), MSC-127, HBY 097, DMP266, 바이칼린 (TJN-151) ADAM-II (메틸 3',3'-디클로로-4',4"-디메톡시-5',5"-비스(메톡시카르보닐)-6,6-디페닐헥세노에이트), 메틸 3-브로모-5-(1-5-브로모-4-메톡시-3-(메톡시카르보닐)페닐)헵트-1-에닐)-2-메톡시벤조산염 (알케닐디아릴메탄 유사체, Adam 유사체), (5-클로로-3-(페닐술포닐)-2'-인돌카르복사미드), AAP-BHAP (U-104489 또는 PNU-104489), 카프라비린 (AG-1549, S-1153), 아테비르딘 (U-87201E), 아우린 트리카르복실산 (SD-095345), 1-[(6-시아노-2-인돌릴)카르보닐]-4-[3-(이소프로필아미노)-2-피리디닐]피페라진, 1-[5-[[N-(메틸)메틸술포닐아미노]-2-인돌릴카르보닐]-4-[3-(이소프로필아미노)-2-피리디닐]피페라진, 1-[3-(에틸아미노)-2-[피리디닐]-4-[(5-히드록시-2-인돌릴)카르보닐]피페라진, 1-[(6-포르밀-2-인돌릴)카르보닐]-4-[3-(이소프로필아미노)-2-피리디닐]피페라진, 1-[[5-(메틸술포닐옥시)-2-인도일리]카르보닐]-4-[3-(이소프로필아미노)-2-피리디닐]피페라진, U88204E, 비스(2-니트로페닐)술포 (NSC 633001), 칼라놀리드 A (NSC675451), 칼라놀리드 B, 6-벤질-5-메틸-2-(시클로헥실옥시)피리미딘-4-온 (DABO-546), DPC 961, E-EBU, E-EBU-dm, E-EPSeU, E-EPU, 포스카넷 (포스카비르), HEPT (1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-6-(페닐티오)티민), HEPT-M (1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-6-(3-메틸페닐)티오)티민),

HEPT-S (1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-6-(페닐티오)-2-티오티민), 이노필름 P, L-737,126, 미셀라민 A (NSC650898), 미셀라민 B (NSC649324), 미셀라민 F, 6-(3,5-디메틸벤질)-1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-5-이소프로필우라실, 6-(3,5-디메틸벤질)-1-(에톡시메틸)-5-이소프로필우라실, NPPS, E-BPTU (NSC 648400), 올티프라즈 (4-메틸-5-(피라지닐)-3H-1,2-디티올-3-티온), N-{2-(2-클로로-6-플루오로펜에틸)-N'-(2-티아졸릴)티오우레아 (PETT C1, F 유도체), N-{2-(2,6-디플루오로펜에틸)-N'-[2-(5-브로모피리딜)]티오우레아 {PETT 유도체}, N-{2-(2,6-디플루오로펜에틸)-N'-[2-(5-메틸피리딜)]티오우레아 {PETT 피리딜 유도체}, N-[2-(3-플루오로푸라닐)에틸]-N'-[2-(5-클로로피리딜)]티오우레아, N-[2-(2-플루오로-6-에톡시펜에틸)-N'-[2-(5-브로모피리딜)]티오우레아, N-(2-펜에틸)-N'-(2-티아졸릴)티오우레아 (LY-73497), L-697,639, L-697,593, L-697,661, 3-[2-(4,7-디플루오로벤조사졸-2-일)에틸]-5-에틸-6-메틸(피프리딘-2(1H)-티온 (2-피리디논 유도체), 3-[[[(2-메톡시-5,6-디메틸-3-피리딜)메틸]아민]-5-에틸-6-메틸(피프리딘-2(1H)-티온, R82150, R82913, R87232, R88703, R89439 (로비라이드), R90385, S-2720, 수라민 나트륨, TBZ (티아졸로벤즈이미다졸, NSC 625487), 티아졸로이소인돌-5-온, (+)(R)-9b-(3,5-디메틸페닐-2,3-디히드로티아졸로[2,3-a]이소인돌-5(9bH)-온, 티비라핀 (R86183), UC-38 및 UC-84로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

[0454] 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 명세서 전반에서, 적용가능한 경우에, 화합물의 용해 및 생체이용률을 증진하기 위해 환자의 위장관의 위액에서 화합물의 용해도를 증가시키도록 제공되는 본원에서 설명된 화합물 중에서 하나 또는 그 이상의 염 형태를 설명하는데 이용된다. 제약학적으로 허용되는 염은 적용가능한 경우에, 제약학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것들을 포함한다. 적합한 염은 제약학적 분야에서 널리 공지된 다양한 다른 산 및 염기 중에서, 알칼리 금속, 예를 들면, 칼륨 및 나트륨, 알칼리성 토류 금속으로부터 유래된 것들, 예를 들면, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염을 포함한다. 나트륨 및 칼륨 염은 특히, 본 발명에 따른 인산염의 중화 염으로서 바람직하다.

[0455] 용어 "제약학적으로 허용되는 유도체"는 명세서 전반에서, 임의의 제약학적으로 허용되는 전구약물 형태 (가령, 에스테르, 아마이드 다른 전구약물 군)를 설명하는데 이용되고, 이것은 환자에 투여 시에, 본 발명 화합물 또는 본 발명 화합물의 활성 대사산물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공한다.

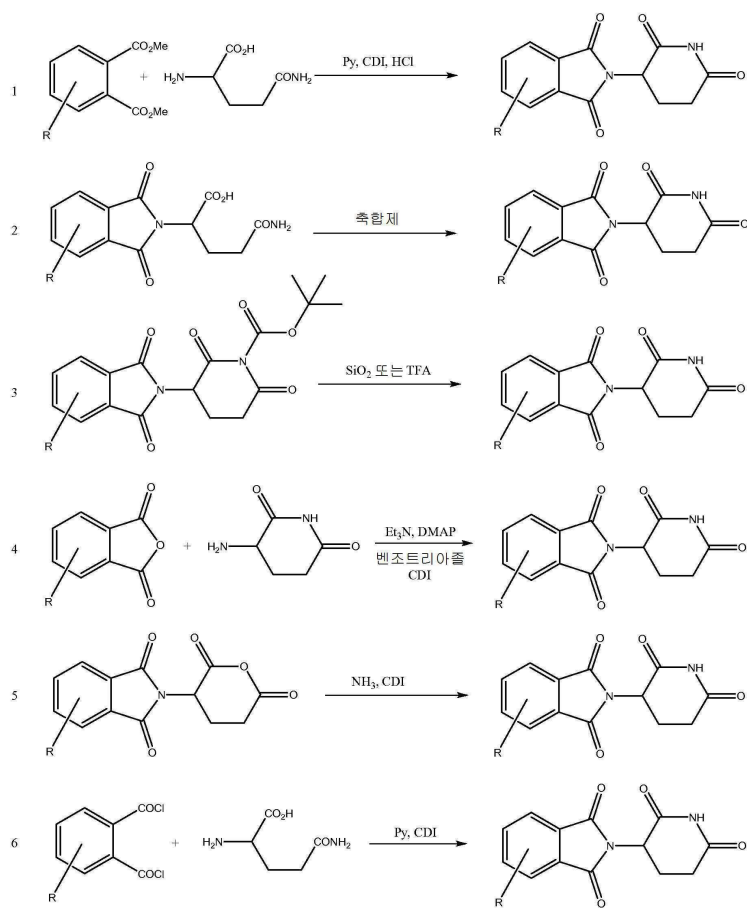
[0456] 일반적인 합성 접근법

[0457] 본원에서 설명된 바와 같은 이중기능성 분자의 합성 실현 및 최적화는 단계별 또는 모듈식 방식으로 접근될 수 있다. 가령, 표적 분자에 결합하는 화합물의 확인은 적합한 리간드가 즉시 가용하지 않으면, 높은 또는 중간 처리량 선별검사 캠페인을 수반할 수 있다. 초기 리간드가 적합한 시험관내 및 약리학적 및/또는 ADMET 검정으로부터 데이터에 의해 확인된 바와 같이, 준최적 양상을 향상시키기 위해 반복적인 설계 및 최적화 주기를 필요로 한다는 것은 이상할 것이 없다. 최적화/SAR 캠페인의 일부는 치환을 관용하고, 그리고 본원에서 앞서 지칭된 링커 화학을 부착하는데 적합한 장소일지도 모르는 리간드의 위치를 탐침하는 것일 것이다. 결정학적 또는 NMR 구조적 데이터가 가용한 경우에, 이들은 이런 합성 노력을 집중하는데 이용될 수 있다.

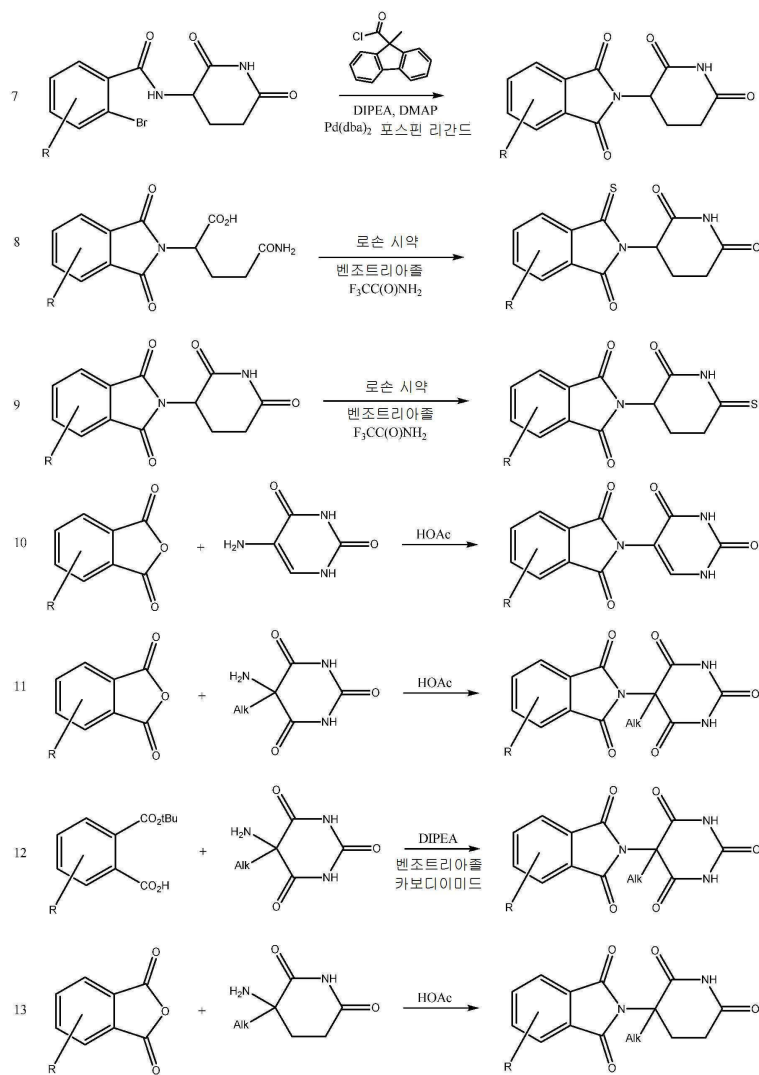
[0458] 매우 유사한 방식으로, E3 리가아제에 대한 리간드, 다시 말하면, ULM/CLM를 확인하고 최적화할 수 있다.

[0459] PTM 및 ULM (가령, CLM)이 수중에 있으면, 당업자는 링커 모이어티를 갖거나 또는 링커 모이어티가 없는 이들의 조합을 위해 공지된 합성 방법을 이용할 수 있다. 링커 모이어티는 다양한 조성, 길이 및 유연성으로 합성될 수 있고, 그리고 PTM 및 ULM 기가 링커의 원위 단부에 순차적으로 부착될 수 있도록 기능화될 수 있다. 따라서 이중기능성 분자의 라이브러리가 시험관내 및 생체내 약리학적 및 ADMET/PK 연구에서 실현되고 프로파일링될 수 있다. PTM 및 ULM 기에서처럼, 최종 이중기능성 분자는 바람직한 성질을 갖는 분자를 확인하기 위해 반복적인 설계 및 최적화 주기에 종속될 수 있다.

[0460] 본원에서 설명된 바와 같은 CLM을 산출하는 일부 무제한적 예시적인 방법은 아래에 나타나 있는 바와 같이 요약된다.

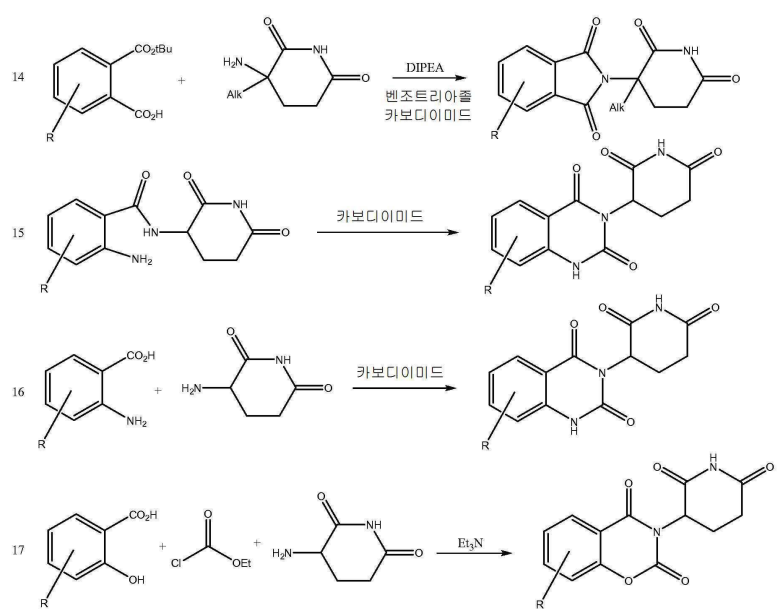


[0461]

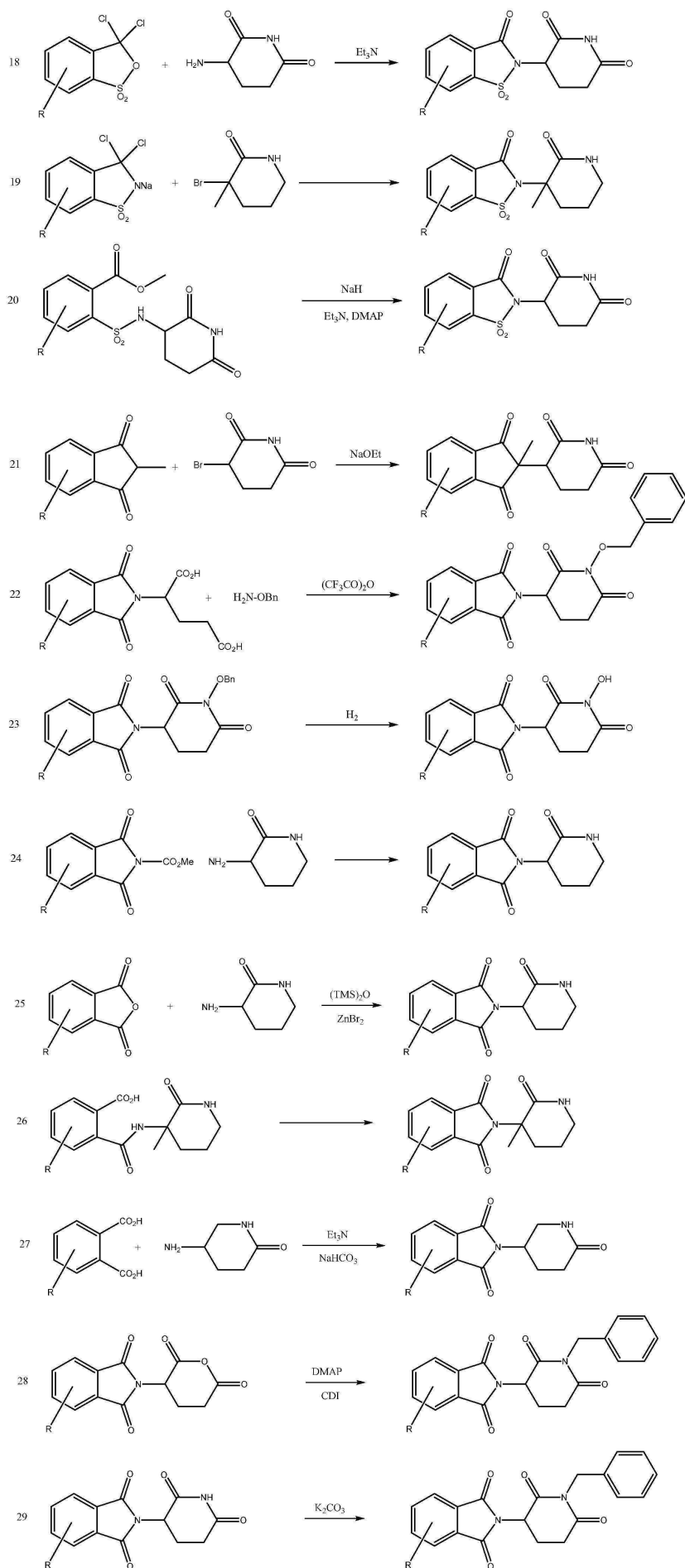


[0462]

[0463]



[0464]



[0465]

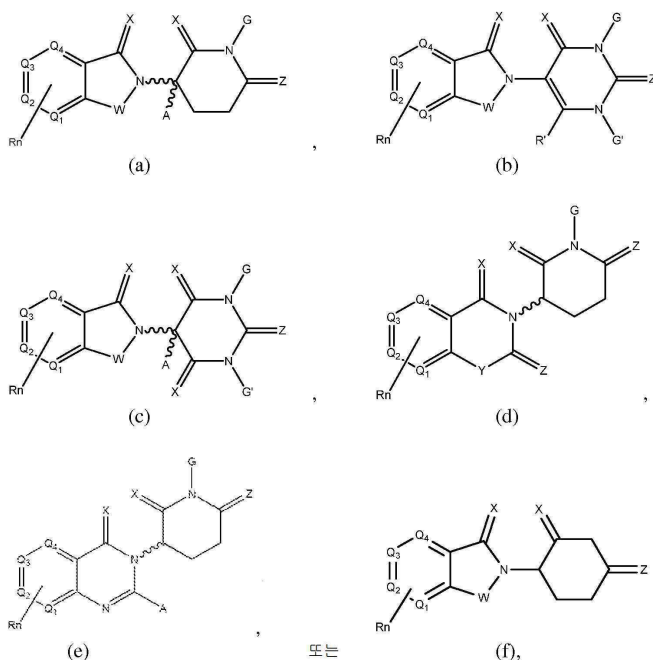
[0466]

- [0467] 대표적인 반응 1에서 보여지는 바와 같이, 디메틸 프탈산염 유도체는 글루타민 (라셈체 또는 거울상이성질체) 또는 글루타민 유사체와 축합되고, 이후 작용제, 예를 들면, 카르보닐 디이미다졸과 더욱 반응되어 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체를 형성할 수 있다.
- [0468] 대안으로, 대표적인 반응 2에서 보여지는 바와 같이, 앞서 설명된 초기 축합 동안 생산된 중간 프탈이미드는 별도로 제조되고 및/또는 분리되고, 그리고 이후, 탈수제, 예를 들면, 트리플루오로아세트아미드, POCl_3 또는 아세트산 무수물과 반응되어 원하는 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체를 형성할 수 있다. 동일한 유형의 중간 프탈이미드는 또한, 탈수 단계에 앞서 로손 시약과 반응되어, 티오 유사체, 예를 들면, 대표적인 반응 8 및 9에서 도시된 것을 제공한다.
- [0469] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체의 보호된 실례, 예를 들면, 대표적인 실례 3에서 도시된 N^1 -BOC 종류는 이 경우에, 시약, 예를 들면, TFA 또는 실리카를 이용함으로써 탈보호되어 표적 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체를 드러낼 수 있다.
- [0470] 프탈산 무수물, 예를 들면, 대표적인 실례 4에서 도시된 것은 아민, 예를 들면, 3-아미노피페리딘-2,6-디온과의 반응에 의해 고리-개방되어 중간 카르복실산염 종류를 형성할 수 있고, 이것은 카르보닐 디이미다졸 및 벤조트리아졸로 처리 시에 표적 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체를 형성할 것이다. 대안으로, 이들 2가지 성분은 대표적인 반응 13에서 보여지는 바와 같이, 아세트산의 존재에서 합동되어 원하는 산물을 제공할 수 있다.
- [0471] 유사한 반응에서, 대표적인 반응 5에서 도시된 것들과 같은 무수물 유도체는 아민 (도시된 실례에서 암모니아), 이후 카르보닐 디이미다졸과 반응되어 원하는 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체를 형성할 수 있다.
- [0472] 프탈로일 염화물이 가용한 경우에, 대표적인 반응 6에서 보여지는 바와 같이, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체를 형성하기 위해, 글루타민 (라셈체 또는 거울상이성질체) 또는 글루타민 유사체로 직접적인 축합, 그 이후에 작용제, 예를 들면, 카르보닐 디이미다졸과의 추가 반응이 가능하다.
- [0473] α -브로모벤자미드는 팔라듐 촉매제 및 연관된 포스핀 리간드의 존재에서 대표적인 반응 7에서 도시된 CO의 공급원, 예를 들면, 산 염화물과 반응되어 원하는 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체를 생산할 수 있다. 대안으로, CO 가스 그 자체가 원하는 산물을 제공하기 위해 로듐 (II) 촉매제 및 은 탄산염과 함께 이용될 수 있다.
- [0474] 2-(2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온, 그리고 5-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1,3-디아지난-2,4,6-트리온 유도체는 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체에 대해 앞서 설명된 방법 중에서 일부와 유사한 수단에 의해 제조될 수 있다. 대표적인 반응 20 및 21에서, 프탈산 무수물은 원하는 산물을 형성하기 위해 아세트산의 존재에서 각각, 5-아미노-1,2,3,4-테트라히드로피리딘-2,4-디온 또는 5-아미노-1,3-디아지난-2,4,6-트리온 유도체와 반응될 수 있다.
- [0475] 대안으로, 5-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1,3-디아지난-2,4,6-트리온 유도체는 대표적인 반응 12에서 보여지는 바와 같이 후니그 염기, 카르보디이미드 및 벤조트리아졸의 존재에서 5-아미노-1,3-디아지난-2,4,6-트리온 유도체 및 프탈산 모노 *tert*-부틸 에스테르의 반응에 의해 제조될 수 있다. 유사한 조건이 대표적인 반응 14에서 보여지는 바와 같이 프탈산 모노 *tert*-부틸 에스테르로부터 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체의 제조에 이용될 수 있다.
- [0476] 화합물, 예를 들면, 3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-2,4-디온은 대표적인 반응 16에서처럼 3-아미노피페리딘-2,6-디온 및 카르보디이미드의 반응에 의해 안트라닐산 유도체로부터 제조될 수 있다. 중간 벤즈아미드 산물은 대표적인 반응 15에서 보여지는 바와 같이 분리되고 (또는 별도로 생산되고) 카르보디이미드와 더욱 반응되어 3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-2,4-디온 유도체를 생산할 수 있다.
- [0477] 3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3,4-디히드로-2H-1,3-벤조사진-2,4-디온 유사체는 대표적인 반응 17에서 보여지는 바와 같이 클로로포름산염으로 살리실산의 활성화, 이후 3-아미노피페리딘-2,6-디온과의 축합에 의해 제조될 수 있다.

- [0478] 3,3-디클로로-2,1λ⁶-벤조사티올-1,1-디온은 대표적인 반응 18에서 보여지는 바와 같이 2-술포벤조산의 POCl₃ 및 PCl₅와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 이들 화합물은 아미노 유도체와 반응되어, 예로서 원하는 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1λ⁶,2-벤조티아졸-1,1,3-트리온 유도체를 생산할 수 있다.
- [0479] 대표적인 반응 19에서 보여지는 바와 같이, 사카린 유도체의 음이온은 친전자체, 예를 들면, 3-브로모-3-메틸피페리딘-2-온으로 알킬화되어 표적화된 2-(3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1λ⁶,2-벤조티아졸-1,1,3-트리온 유도체가 생산될 수 있다.
- [0480] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1λ⁶,2-벤조티아졸-1,1,3-트리온의 유사체는 또한, 메틸 2-[(2,6-디옥소피페리딘-3-일)술포모일]벤조산염 및 강염기, 예를 들면, 수소화나트륨의 반응에 의해 제조될 수 있다 (대표적인 반응 20 참조).
- [0481] 대표적인 반응 21에서 보여지는 바와 같이 나트륨 에톡시드로 2-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1,3, 디온 유도체의 탈양자화, 이후 친전자체, 예를 들면, 3-브로모피페리딘-2,6-디온과의 반응은 3-(2-메틸-1,3-디옥소-1H-인덴-2-일)피페리딘-2,6-디온을 제공한다.
- [0482] N¹-치환된 화합물, 예를 들면, 2-[1-(벤질옥시)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,4-디온 (대표적인 반응 22)의 제조는 2-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)펜테인이산을 N-벤질히드록실아민 및 트리플루오로아세트산 무수물과 반응시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0483] 차례로 분자, 예를 들면, 2-[1-(벤질옥시)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,4-디온 (대표적인 반응 23)은 수소화 조건 하에 벤질 제거에 종속되어 N¹-히드록시 유사체, 예를 들면, 2-(1-히드록시-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온을 산출할 수 있다.
- [0484] 대표적인 반응 24에서, 메틸 1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카르복실산염 (및 유사체)은 3-아미노피페리딘-2-온과 반응되어 2-(2-옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온을 제공한다.
- [0485] 동일한 아민은 또한, 대표적인 반응 25에서 보여지는 바와 같이 루이스 산, 예를 들면, 아연 브롬화물 및 트리메틸실릴 에테르의 존재에서 프탈산 무수물 유도체와 반응되어 동일한 유형의 산물을 산출할 수 있다. 이러한 반응으로부터 중간 산물은 분리되거나 또는 달리 제조되면 (대표적인 반응 26), 탈수제의 이용을 통해 완전한 고리화로 추진될 수 있다.
- [0486] 대표적인 반응 27에서 도시된 이성질성 유도체, 예를 들면, 2-(6-옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온은 프탈산 및 5-아미노피페리딘-2-온의 반응을 통해 획득될 수 있다.
- [0487] N¹-치환된 화합물, 예를 들면, 2-(1-벤질-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,4-디온 (대표적인 반응 28 및 29)의 제조는 복수 루트를 통해 달성될 수 있다. 가령, 무수물 (2-(2,6-디옥소옥산-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온)은 DMAP 및 카르보닐디이미다졸의 존재에서 3-아미노피페리딘-2,6-디온과 축합될 수 있거나 (대표적인 반응 28), 또는 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체는 대표적인 반응 29에서 보여지는 바와 같이 염기의 존재에서 친전자체, 예를 들면, 벤질 브롬화물로 알킬화될 수 있다.
- [0488] 일부 경우에, 보호 기 전략 및/또는 기능기 상호전환 (FGIs)이 원하는 물질의 제조를 용이하게 하기 위해 필요할 수 있다. 이런 화학적 과정은 합성 유기 화학자에게 널리 공지되어 있고, 그리고 이들 중에서 다수는 텍스트, 예를 들면, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene (Wiley), 그리고 "Organic Synthesis: The Disconnection Approach" Stuart Warren and Paul Wyatt (Wiley)에서 발견될 수 있다.
- [0489] **단백질 수준 제어**
- [0490] 본 발명은 또한, 세포로 단백질 수준의 제어를 위한 방법을 제공한다. 이것은 본원에서 설명된 바와 같은 화합물의 이용에 근거되는데, 이들은 생체내에서 표적 단백질의 분해가 바람직하게는 특정 치료적 이익에 부합하게 생물학적 시스템에서 단백질의 양의 제어를 유발하도록, 특정한 표적 단백질과 상호작용하는 것으로 알려져 있다.

- [0491] 다음 실시예는 본 발명을 설명함에 있어서 보조하는데 이용되지만, 본 발명을 어떤 방식으로든 한정하지 않는 것으로 간주되어야 한다.
- [0492] **본 발명의 특정한 구체예**
- [0493] 본 발명은 다음의 특정한 구체예를 포괄한다. 이들 다음의 구체예는 특정된 바와 같이, 절차 구체예에서 언급된 모든 특질을 포함할 수 있다. 적용가능한 경우에, 다음의 구체예는 또한, 임의의 절차 구체예에서 포괄적으로 또는 대안적으로 언급된 특질을 포함할 수 있다 (가령, 구체예 (8)은 언급된 바와 같이, 구체예 (1)에서 언급된 특질, 및/또는 구체예 (2) 내지 (7) 중에서 한 가지의 특질을 포함할 수 있다).
- [0494] (1) 다음을 포함하는 화학적 구조를 갖는 화합물:
- [0495] L-CLM
- [0496] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화합물 또는 다형체, 여기서
- [0497] L은 링커 기이고; 그리고
- [0498] CLM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고,
- [0499] 여기서 링커 기는 CLM에 화학적으로 연결된다.
- [0500] (2) (1)의 화합물, 여기서 상기 화합물은 다음을 포함하는 화학적 구조를 갖는다:
- [0501] PTM-L-CLM
- [0502] 여기서
- [0503] PTM은 표적 단백질 또는 표적 폴리펩티드에 결합하는 단백질 표적 모이어티이고,
- [0504] 여기서 PTM은 링커 기를 통해 CLM에 화학적으로 연결된다.
- [0505] (3) (1)의 화합물, 여기서 CLM은 이미드, 티오이미드, 아미드, 또는 티오아미드로부터 유래된 화학적 기를 포함한다.
- [0506] (4) (1)의 화합물, 여기서 화학적 기는 프탈이미도 기, 또는 이의 유사체 또는 유도체이다.
- [0507] (5) (1)의 화합물, 여기서 CLM은 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이들의 유사체, 이들의 동배체, 또는 이들의 유도체이다.
- [0508] (6) (1)의 화합물, 여기서 화합물은 ULM, 두 번째 CLM, CLM', 또는 이들의 복수 또는 조합을 더욱 포함하고, 여기서
- [0509] ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고,
- [0510] 두 번째 CLM은 CLM과 동일한 화학적 구조를 갖고,
- [0511] CLM'은 CLM과 구조적으로 상이한 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고,
- [0512] 여기서 ULM, 두 번째 CLM, CLM', 또는 이들의 복수 또는 조합은 추가 링커 기에 임의선택적으로 연계된다.

[0513] (7) (1)의 화합물, 여기서 CLM은 다음에 의해 대표된 화학적 구조를 갖는다:



[0514]

[0515] 여기서

[0516] W는 CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, 그리고 N-알킬로 구성된 군에서 선택되고;

[0517] 각 X는 O, S, 그리고 H₂로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

[0518] Y는 NH, N-알킬, N-아릴, N-헤테릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 그리고 S로 구성된 군에서 선택되고;

[0519] Z는 O, S, 그리고 H₂로 구성된 군에서 선택되고;

[0520] G 및 G'는 H, 알킬, OH, R'로 임의선택적으로 치환된 CH₂-헤테로시클릴, 그리고 R'로 임의선택적으로 치환된 벤질로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

[0521] Q₁, Q₂, Q₃, 그리고 Q₄는 R', N 또는 N-산화물에서 독립적으로 선택되는 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;

[0522] A는 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F의 군에서 독립적으로 선택되고;

[0523] R은 -CONR'R'', -OR', -NR'R'', -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R'', -CR'NR'R'', -아릴, -헤테릴, -알킬, -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R'', -P(O)R'R'', -OP(O)(OR')R'', -OP(O)R'R'', -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -NR'C(=N-CN)NR'R'', -C(=N-CN)NR'R'', -NR'C(=N-CN)R'', -NR'C(=C-NO₂)NR'R'', -SO₂NR'COR'', -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R'', -CR'=CR'R'', -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R'', -SF₅ 및 -OCF₃을 포함하고,

[0524] R' 및 R''는 결합, H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테릴, 헤테로시클릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

[0525] 는 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고; 그리고

[0526] R_n은 기능기 또는 원자를 포함하고,

[0527] 여기서 n은 1 내지 4의 정수이고, 그리고 여기서

[0528] n이 1일 때, R_n은 링커 기 (L)에 공유 결합되도록 변형되고, 그리고

[0529] n이 2, 3 또는 4일 때, 하나의 R_n은 링커 기 (L)에 공유 결합되도록 변형되고, 그리고 임의의 다른 R_n은 PTM, ULM, CLM과 동일한 화학적 구조를 갖는 두 번째 CLM, CLM', 두 번째 링커, 또는 이들의 임의의 복수 또는 조합

에 공유 결합되도록 임의선택적으로 변형된다.

[0530] (8) (1)의 화합물, 여기서 CLM은 다음과 같이 구성된 군에서 선택된다:

- [0531] 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자트리데칸-13-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0532] 4-[3-(4-{3-[3-(2-({2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노)에톡시)프로폭시}프로폭시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0533] 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0534] 4-(3-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0535] 4-(3-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0536] 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10,13,16-펜타옥사-1-아자옥타데칸-18-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0537] 4-(3-{4-[2-(2-({2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노)에톡시)에톡시}페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0538] 4-[3-(4-{2-[2-(2-({2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노)에톡시)에톡시}페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0539] 4-[3-(4-{3-[2-(2-({2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노)에톡시)에톡시}프로폭시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0540] 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자테트라데칸-14-일}옥시)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0541] 4-{[5-(3-({2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노)프로폭시)펜틸]옥시}-N-[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸시클로부틸]벤자미드;
- [0542] 4-{4,4-디메틸-3-[4-({1-[2-(3-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자트리데칸-13-일}옥시)페닐]-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0543] 4-[3-(4-{4-[(5-({2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노)펜틸]옥시)페닐]페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜리리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0544] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0.^{2,6}]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일}옥시)페닐]아세트아미드;
- [0545] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0.^{2,6}]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10,13-테트라옥사-1-아자펜타데칸-15-일}옥시)페닐]아세트아미드;
- [0546] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0.^{2,6}]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-(4-{2-[2-(2-({2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이

소인돌-4-일]아미노}에톡시)에톡시]에톡시}페닐]아세트아미드;

- [0547] N-{3-[(5-브로모-2-{[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일}옥시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]프로필}-N-메틸시클로부탄카르복사미드;
- [0548] N-{3-[(5-브로모-2-{[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10,13,16-펜타옥사-1-아자옥타데칸-18-일}옥시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]프로필}-N-메틸시클로부탄카르복사미드;
- [0549] N-{3-[(5-브로모-2-{[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10,13-테트라옥사-1-아자펜타데칸-15-일}옥시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]프로필}-N-메틸시클로부탄카르복사미드;
- [0550] 4-(4-{[(5Z)-3-[2-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에틸]-2,4-디옥소-1,3-티아졸리딘-5-일리덴]메틸}-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0551] 4-(4-{[(5Z)-3-[3-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)프로필]-2,4-디옥소-1,3-티아졸리딘-5-일리덴]메틸}-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0552] 4-(4-{[(5Z)-3-{2-[2-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에톡시]에틸]-2,4-디옥소-1,3-티아졸리딘-5-일리덴]메틸}-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;
- [0553] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6},]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[(1S)-1-[4-(4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}부톡시)페닐]에틸]아세트아미드;
- [0554] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6},]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[3-(3-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)프로필]아세트아미드;
- [0555] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6},]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-(3-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}프로필]아세트아미드;
- [0556] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6},]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[(1S)-1-[4-[2-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에톡시]페닐]에틸]아세트아미드;
- [0557] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6},]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[2-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에틸]아세트아미드;
- [0558] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6},]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[(1R)-1-[4-(4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}부톡시)페닐]에틸]아세트아미드;
- [0559] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6},]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[(1R)-1-[4-[2-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에톡시]페닐]에틸]아세트아미드;
- [0560] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6},]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[(1R)-1-[4-(3-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)페닐]에틸]아세트아미드;

- [0561] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6}]]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-{2-[4-(3-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)페닐]피리미딘-5-일}아세트아미드;
- [0562] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6}]]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-{4-[3-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)프로폭시]-3-플루오로페닐}아세트아미드;
- [0563] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6}]]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-{4-[4-(3-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)부톡시]-2-플루오로페닐}아세트아미드;
- [0564] 2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6}]]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-{4-[4-(3-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)부톡시]-3-플루오로페닐}아세트아미드; 그리고
- [0565] 2-[(9R)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0^{2,6}]]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일}옥시)페닐]아세트아미드.
- [0566] (9) (1)의 화합물, 여기서 링커 기 (L)는 다음 화학식에 의해 대표된 화학적 구조 단위를 포함한다:
- [0567] -A_q-
- [0568] 여기서
- [0569] q는 1보다 큰 정수이고; 그리고
- [0570] A는 결합, CR^{L1}R^{L2}, O, S, SO, SO₂, NR^{L3}, SO₂NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO₂NR^{L4}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C≡C, SiR^{L1}R^{L2}, P(O)R^{L1}, P(O)OR^{L1}, NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}, NR^{L3}C(=NCN), NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}, 0-6개 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의선택적으로 치환된 C₃₋₁₁시클로알킬, 0-6개 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의선택적으로 치환된 C₃₋₁₁헤테로시클릴, 0-6개 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의선택적으로 치환된 아릴, 0-6개 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고; 여기서
- [0571] R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} 및 R^{L5}는 H, 할로, C₁₋₈알킬, OC₁₋₈알킬, SC₁₋₈알킬, NHC₁₋₈알킬, N(C₁₋₈알킬)₂, C₃₋₁₁시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₃₋₁₁헤테로시클릴, OC₁₋₈시클로알킬, SC₁₋₈시클로알킬, NHC₁₋₈시클로알킬, N(C₁₋₈시클로알킬)₂, N(C₁₋₈시클로알킬)(C₁₋₈알킬), OH, NH₂, SH, SO₂C₁₋₈알킬, P(O)(OC₁₋₈알킬)(C₁₋₈알킬), P(O)(OC₁₋₈알킬)₂, CC-C₁₋₈알킬, CCH, CH=CH(C₁₋₈알킬), C(C₁₋₈알킬)=CH(C₁₋₈알킬), C(C₁₋₈알킬)=C(C₁₋₈알킬)₂, Si(OH)₃, Si(C₁₋₈알킬)₃, Si(OH)(C₁₋₈알킬)₂, COC₁₋₈알킬, CO₂H, 할로젠, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, SF₅, SO₂NHC₁₋₈알킬, SO₂N(C₁₋₈알킬)₂, SONHC₁₋₈알킬, SON(C₁₋₈알킬)₂, CONHC₁₋₈알킬, CON(C₁₋₈알킬)₂, N(C₁₋₈알킬)CONH(C₁₋₈알킬), N(C₁₋₈알킬)CON(C₁₋₈알킬)₂, NHCONH(C₁₋₈알킬), NHCON(C₁₋₈알킬)₂, NHCONH₂, N(C₁₋₈알킬)SO₂NH(C₁₋₈알킬), N(C₁₋₈알킬)SO₂N(C₁₋₈알킬)₂, NH SO₂NH(C₁₋₈알킬), NH SO₂N(C₁₋₈알킬)₂, 그리고 NH SO₂NH₂로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되고; 그리고
- [0572] 여기서 q가 1보다 클 때, R^{L1} 또는 R^{L2}는 각각 독립적으로, 다른 A 기에 연결되어, 0-4개 R^{L5} 기로 더욱 치환될 수 있는 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 모이어티를 형성할 수 있다.
- [0573] (10) (2)에 따른 화합물, 여기서 PTM은 표적 단백질, 표적 폴리펩티드, 또는 이의 단편에 결합하는 단백질 표적 모이어티이고, 여기서 표적 단백질, 표적 폴리펩티드, 또는 이의 단편은 구조, 조절, 호르몬, 효소, 유전자, 면역학, 수축성, 저장, 운송, 그리고 신호 전달로 구성된 군에서 선택되는 생물학적 기능을 갖는다.
- [0574] (11) (2)에 따른 화합물, 여기서 상기 PTM 기는 표적 단백질에 결합하는 모이어티이고, 여기서 상기 표적 단백

질은 B7.1 및 B7, TNFR1m, TNFR2, NADPH 옥시다아제, Bcl2Bax 및 아포토시스 경로에서 다른 상대, C5a 수용체, HMG-CoA 환원효소, PDE V 포스포디에스테라아제 유형, PDE IV 포스포디에스테라아제 유형 4, PDE I, PDEII, PDEIII, 스쿠알렌 시클라아제 저해제, CXCR1, CXCR2, 산화질소 (NO) 신타아제, 시클로옥시게나아제 1, 시클로옥시게나아제 2, 5HT 수용체, 도파민 수용체, G 단백질, Gq, 히스타민 수용체, 5-리폭시게나아제, 트립신 분해효소 세린 프로테아제, 티미딜산염 신타아제, 퓨린 뉴클레오타이드 인산화효소, GAPDH 트라이파노소마성, 글리코젠 인산화효소, 탄산 탈수효소, 케모킨 수용체, JAW STAT, RXR 및 유사한 것, HIV 1 프로테아제, HIV 1 인테그라아제, 인플루엔자, 뉴라미니다아제, B형 간염 역전사효소, 나트륨 통로, 다중 약제 내성 (MDR), 단백질 P-당단백질 (및 MRP), 티로신 키나아제, CD23, CD124, 티로신 키나아제 p56 lck, CD4, CD5, IL-2 수용체, IL-1 수용체, TNF-알파R, ICAM1, Cat+ 통로, VCAM, VLA-4 인테그린, 셀렉틴, CD40/CD40L, 뉴로키닌 및 수용체, 이노신 일인산염 탈수소효소, p38 MAP 키나아제, Ras/Raf/ME/ERK 경로, 인터류킨-1 전환 효소, 카스파제, HCV, NS3 프로테아제, HCV NS3 RNA 헬리카아제, 글리신아미드 리보뉴클레오타이드 포르밀 전달효소, 리노바이러스 3C 프로테아제, 단순 헤르페스 바이러스-1 (HSV-I), 프로테아제, 시토메갈로바이러스 (CMV) 프로테아제, 폴리 (ADP-리보오스) 중합효소, 사이클린 의존성 키나아제, 혈관 내피 성장 인자, c-Kit, TGFβ 활성화된 키나아제 1, 라파마이신의 포유류 표적, SHP2, 안드로젠 수용체, 옥시토신 수용체, 마이크로솜 전달 단백질 저해제, 담즙산 수송 저해제, 5 알파 환원효소 저해제, 안지오텐신 11, 글리신 수용체, 노르아드레날린 재흡수 수용체, 에스트로젠 수용체, 에스트로젠 관련된 수용체, 초점 부착 키나아제, Src, 엔도텔린 수용체, 신경펩티드 Y 및 수용체, 아데노신 수용체, 아데노신 키나아제 및 AMP 탈아미노효소, 푸린성 수용체 (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2X1-7), 파르네실전달효소, 게라닐게라닐 전달효소, NGF에 대한 TrkA 수용체, 베타-아밀로이드, 티로신 키나아제 F1k-I1KDR, 비트로넥틴 수용체, 인테그린 수용체, Her-21 neu, 텔로머라아제 저해, 세포질 포스포리파아제A2, 그리고 EGF 수용체 티로신 키나아제로 구성된 군에서 선택된다. 추가 단백질 표적은 예로서, 엑디손 20-모노산소첨가효소, GABA 게이팅된 염화물 통로의 이온 통로, 아세틸콜린 에스테라아제, 전압-민감성 나트륨 통로 단백질, 칼슘 방출 통로, 그리고 염화물 통로를 포함한다. 다른 추가 표적 단백질은 아세틸-CoA 카르복실라아제, 아데닐로숙신산염 합성효소, 프로토포피리노젠 옥시다아제, 그리고 에놀피루빌쉬키메이트-인산염 신타아제를 포함한다.

- [0575] (12) (2)에 따른 화합물, 여기서 상기 PTM 기는 Hsp90 저해제; 키나아제 저해제, 포스포타아제 저해제, HDM2/MDM2 저해제, 인간 BET 브로모도메인-내포 단백질을 표적으로 하는 화합물, HDAC 저해제, 인간 리신 메틸 전달효소 저해제, RAF 수용체를 표적으로 하는 화합물, FKBP를 표적으로 하는 화합물, 혈관형성 저해제, 면역억제 화합물, 아릴 탄화수소 수용체를 표적으로 하는 화합물, 안드로젠 수용체를 표적으로 하는 화합물, 에스트로젠 수용체를 표적으로 하는 화합물, 에스트로젠 관련된 수용체를 표적으로 하는 화합물, 갑상선 호르몬 수용체를 표적으로 하는 화합물, HIV 프로테아제를 표적으로 하는 화합물, HIV 인테그라아제를 표적으로 하는 화합물, HCV 프로테아제를 표적으로 하는 화합물 또는 아실 단백질 티오에스테라아제 1 및/또는 2를 표적으로 하는 화합물이다.
- [0576] (13) (2)의 화합물, 여기서 PTM 기는 TANK-결합 키나아제 1 (TBK1), 에스트로젠 수용체 α (ERα), 브로모도메인-내포 단백질 4 (BRD4), 안드로젠 수용체 (AR), 그리고 c-Myc로 구성된 군에서 선택된다.
- [0577] (14) (2)의 화합물을 포함하는 조성물.
- [0578] (15) (2)의 화합물, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 부형제를 포함하는 제약학적 조성물.
- [0579] (16) 생리활성 작용제를 더욱 포함하는 (15)의 제약학적 조성물.
- [0580] (17) (16)에 따른 제약학적 조성물, 여기서 생리활성 작용제는 항바이러스제이다.
- [0581] (18) (17)에 따른 제약학적 조성물, 여기서 항바이러스제는 항-HIV 작용제이다.
- [0582] (19) (18)에 따른 제약학적 조성물, 여기서 항-HIV 작용제는 뉴클레오타이드 역전사효소 저해제 (NRTI), 비-뉴클레오타이드 역전사효소 저해제, 단백질분해효소 저해제, 융합 저해제, 또는 이들의 혼합물이다.
- [0583] (20) (17)에 따른 제약학적 조성물, 여기서 항바이러스제는 항-HCV 작용제이다.
- [0584] (21) (16)에 따른 제약학적 조성물, 여기서 생리활성 작용제는 소염 작용제, 면역학적 작용제, 심혈관 작용제, 그리고 신경학적 작용제로 구성된 군에서 선택된다.
- [0585] (22) (16)에 따른 제약학적 조성물, 여기서 생리활성 작용제는 항암제이다.
- [0586] (23) (22)에 따른 조성물, 여기서 상기 항암제는 에베로리무스, 트라벡테딘, 아브락산, TLK 286, AV-299, DN-

101, 파조파닙, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린, 반데타닙, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, FLT-3 저해제, VEGFR 저해제, EGFR TK 저해제, 오로라 키나아제 저해제, PIK-1 조절인자, Bcl-2 저해제, HDAC 저해제, c-MET 저해제, PARP 저해제, Cdk 저해제, EGFR TK 저해제, IGFR-TK 저해제, 항-HGF 항체, PI3 키나아제 저해제, AKT 저해제, mTORC1/2 저해제, JAK/STAT 저해제, 체크포인트-1 또는 2 저해제, 초점 부착 키나아제 저해제, Map 키나아제 키나아제 (mek) 저해제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉스드, 에를로티닙, 다사타닙, 닐로티닙, 데카타닙, 파니투무맙, 암루비신, 오르코보맙, Lep-etu, 놀라트렉스드, azd2171, 바타불린, 오파투무맙, 자놀리무맙, 에도테카린, 테트란드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리메르센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지타이드, 기마테산, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR₁ KRX-0402, 루칸톤, LY 317615, 뉴라디아, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미렙신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스텍, 에토포시드, 켈시타빈, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로미드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루타민산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 이나트륨염, 칠수화물, 캄프토테신, PEG-표지화된 이리도테칸, 타목시펜, 토레미펜 구연산염, 아나스트라졸, 에세메스테인, 레트로졸, DES(디에틸stil베스트롤), 에스트라디올, 에스트로젠, 접합 에스트로젠, 베바시주맙, IMC-1C11, CHIR-258,); 3-[5-(메틸sul포닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 마탈라닙, AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(But) 6, Azgly 10]의 아세트산염 염 (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ 아세트산염 [C₅₉H₈₄N₁₈Oi₄-(C₂H₄O₂)_x, 여기서 x = 1 내지 2.4], 고세렐린 아세트산염, 류프롤라이드 아세트산염, 트립토헤린 과모산염, 메드록시프로게스테론 아세트산염, 히드록시프로게스테론 카프론산염, 메게스트롤 아세트산염, 칼록시펜, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세트산염, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에를로티닙, 라파타닙, 카네티니브, ABX-EGF 항체, 어비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 로나파르닙, BMS-214662, 티피파르닙; 아미포스틴, NVP-LA824, 수베로일 아날리드 히드록삼산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티미드, 암사크라인, 아나그렐리드, L-아스파라기나아제, 칼메트-게랑 막대균 (Bacillus Calmette-Guerin) (BCG) 백신, 아드리아마이신, 블레오마이신, 부세레린, 부설판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸stil베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로콜티손, 플루오시메스테론, 플루타미드, 글리벡, 켈시타빈, 히드록시요소, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프롤라이드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 6-메르캅토프urin, 메스나, 메토트렉사트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 폴리카마이신, 포르피머, 프로카르바진, 칼티트렉스드, 리톡시맙, 스트렙토조신, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라무스틴, 알트레타민, 플록수리딘, 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드, 6-메르캅토프urin, 데옥시코포르마이신, 칼시트리올, 발루비신, 미트라마이신, 빈블라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 엔지오스타틴, 비탁신, 드로로시펜, 이독시펜, 스피로놀락톤, 피나스테리드, 시미티딘, 트라스투주맙, 데닐리퀴 디프티톡스, 제피티닙, 보르테지밂, 파클리탁셀, 크레모포르-없는 파클리탁셀, 도세탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드로로시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜, 폴베스트란트, 아콜비페네, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 워트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스티, 다베포에틴, 에리트로포이에틴, 과립구 집락 자극 인자, 졸렌드로네이트, 프레드니손, 세톡시맙, 과립구 대식세포 집락 자극 인자, 히스트렐린, 폐결화된 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 폐결화된 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나아제, 레날리도미드, 켈투주맙, 히드로코르티손, 인터류킨-11, 텍스라죽세인, 알렘투주맙, 올-트랜스레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맙 튜세탄, 안드로젠, 데시타빈, 헥사메틸렐라민, 백사로텐, 토시투모맙, 삼산화비소, 코르티손, 에디트로네이트, 미토탄, 시클로스포린, 리포솜 다우노루비신, 에드위나-아스파라기나아제, 스트론툼 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비롤, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 도라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스티, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파, 다베포에틴 알파, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다.

- [0587] (24) (2)의 화합물의 효과량을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 표적 단백질의 분해를 유도하기 위한 방법.
- [0588] (25) (10)의 화합물의 효과량을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 표적 단백질의 분해를 유도하기 위한 방법.
- [0589] (26) (11)의 화합물의 효과량을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 표적 단백질의 분해를 유도하기 위한 방법.
- [0590] (27) (2)의 화합물의 효과량을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 표적 단백질의 분해를 유도하기 위한 방법.
- [0591] (28) 환자에서 질환 상태 또는 이상을 치료하기 위한 방법, 여기서 조절장애된 단백질 활성이 상기 질환 상태 또는 이상의 원인이 되고, 상기 방법은 (2)에 따른 화합물의 효과량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0592] (29) (28)의 방법, 여기서 질환 상태 또는 이상은 천식, 다발성 경화증, 암, 옴모질환, 구개열, 당뇨병, 심장병, 고혈압, 염증성 장 질환, 정신 지체, 기분 장애, 비만, 골절 이상, 불임, 안젤만 증후군, 캐너번병, 만성 소화 장애증, 샤르코 마리 투스 병, 낭포성 섬유증, 듀시엔형 근이영양증, 혈액소증, 혈우병, 클라인펠터 증후군, 신경섬유종증, 페닐케톤뇨, 다낭 신장병, (PKD1) 또는 4 (PKD2) 프레더 윌리 증후군, 겸상 적혈구병, 테이 사크스병, 터너 증후군이다.
- [0593] (30) (28)의 방법, 여기서 상기 질환 상태 또는 이상은 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 (루게릭병), 신경성 식욕부진, 불안 장애, 죽상경화증, 주의력 결핍 과다활동 장애, 자폐증, 양극성 장애, 만성 피로 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 크론병, 관상동맥성 심장 질환, 치매, 우울증, 진성 당뇨병 1형, 진성 당뇨병 2형, 간질, 길랭 바레 증후군, 과민성 대장 증후군, 루푸스, 대사 증후군, 다발성 경화증, 심근 경색, 비만, 강박 장애, 공황 장애, 파킨슨병, 건선, 류마티스성 관절염, 사르코이드증, 정신분열병, 뇌졸중, 폐색성 혈전혈관염, 투렛 증후군, 맥관염이다.
- [0594] (31) (28)의 방법, 여기서 상기 질환 상태 또는 이상은 선천성철분대사이상증, 연골무발생증 유형 II, 연골무형성증, 뽀족머리증, 고서병 유형 2, 급성 간혈성 포르피린증, 캐너번병, 대장 선종증, ALA 탈수효소 결핍, 아데닐로숙신산염 리아제 결핍, 부신생식기 증후군, 부신백질이영양증, ALA-D 포르피린증, ALA 탈수효소 결핍, 알칼톤뇨, 알렉산더병, 알칼톤뇨증 갈색증, 알파 1-항트립신 결핍, 알파-1 단백질분해효소 저해제, 기종, 근위축성 측삭 경화증, 알스트롬 증후군, 알렉산더병, 불완전 사기질형성증, ALA 탈수효소 결핍, 앤더슨 파브리 병, 안드로젠 무감응 증후군, 빈혈, 광범위 몸통 혈관각화증, 망막혈관종증 (폰 히펠 린다우 병), 아페르 증후군, 거미가락증 (마르팡 증후군), 스티클러 증후군, 선천성 다발성 관절이완증 (엘러스 단로스 증후군#관절이완증형), 모세혈관확장성 운동실조증, 레트 증후군, 원발성 폐 고혈압, 샌드호프병, 신경섬유종증 유형 II, 비아레 스티븐슨 뇌회상 두피 증후군, 지중해열, 가족성, 벤자민 증후군, 베타-지중해빈혈, 양측성 청신경섬유종증 (신경섬유종증 유형 II), 인자 V 라이덴 혈전성향, 블로크 술츠베르거 증후군 (색소실조증), 블롬 증후군, X 연관된 철적혈모구 빈혈, 보네비 올리히 증후군 (터너 증후군), 부르네빌병 (결절성 경화증), 프리온 질환, 버트 호그 두베 증후군, 취약골 질환 (불완전 골형성), 넓은 엄지손가락-발가락 증후군 (루빈스타인 테이비 증후군), 청동색 당뇨병/청동 간경변 (혈색소증), 구척수 근위축 (케네디병), 버거 그라츠 증후군 (지질단백질 지질분해효소 결핍), CGD 만성 육아종 장애, 굴지 형성장애, 비오틴다아제 결핍, 심근병증 (누난 증후군), 묘성 증후군, CAVD (정관의 선천성 결손), 카일로 심안면 증후군 (CBAVD), CEP (선천성 적혈구형성 포르피린증), 낭포성 섬유증, 선천성 갑상선기능저하증, 연골발생장애 증후군 (연골무형성증), 귀척추거대골단 형성장애, 레슈 니한 증후군, 갈락토오스혈증, 엘러스 단로스 증후군, 치명적 형성장애, 코핀 로우리 증후군, 코케인 증후군, (가족성 샘종폴립증), 선천성 적혈구형성 포르피린증, 선천성 심장 질환, 메트헤모글로빈혈증/선천성 메트헤모글로빈혈증, 연골무형성증, X 연관된 철적혈모구 빈혈, 결합 조직병, 뿔줄기 기형 안면 증후군, 콜리 빈혈 (베타-지중해빈혈), 구리 축적병 (윌슨병), 구리 운반병 (멘케스병), 유전성 코프로포르피린증, 카우텐 증후군, 두개안면 관절기형 (크루종 증후군), 크로이즈펠트 야콥병 (프리온 질환), 코케인 증후군, 카우텐 증후군, 쿠루 슈만 배튼 스타이너트 증후군 (근긴장 디스트로피), 비아레 스티븐슨 뇌회상 두피 증후군, 원발성 고옥살산뇨, 척추골단골간단 형성장애 (스트루드위크형), 근이영양증, 듀센 베커형 (DBMD), 어서 증후군, 드 그루쉬 증후군 및 데제린 소타스 증후군을 비롯한 퇴행성 신경병, 발달 장애, 원위 척수 근위축증, 유형 V, 안드로젠 무감응 증후군, 확산성 글로보이드체 경화증 (크라베병), 디 조지 증후군, 디히드로테스토스테론 수용체 결핍, 안드로젠 무감응 증후군, 다운 증후군, 난쟁이, 적혈구형성 프로토포르피린증, 적혈구 5-아미노레블린산염 합성효소 결핍, 적혈구형성 포르피린증, 적혈구형성 프로토포르피린증, 적혈구형성 우로포르피린증, 프리드리히 운동실조

증, 가족성 발작 다발장막염, 지연 피부 포르피린증, 가족성 압력 민감성 신경병증, 원발성 폐 고혈압 (PPH), 췌장의 섬유낭병, 어린 X 증후군, 갈락토오스혈증, 유전성 뇌 장애, 거대 세포 간염 (신생아 혈색소증), 그론블라드 스트랜드버그 증후군 (탄력섬유성 가황색증), 군터병 (선천성 적혈구형성 포르피린증), 혈색소증, 홀그렌 증후군, 겸상 적혈구성 빈혈, 혈우병, 간적혈구형성 포르피린증 (HEP), 히펠 린다우 병 (폰 히펠 린다우 병), 헌팅턴병, 허치슨 길포드 조로 증후군 (조로증), 안드로겐과잉증, 연골저형성증, 저색소성 빈혈, X 연관된 중증 복합형 면역 부전증을 비롯한 면역계 장애, 인슬리 아슬리 증후군, 잭슨 바이스 증후군, 주버트 증후군, 레슈 니한 증후군, 잭슨 바이스 증후군, 고옥살산뇨를 비롯한 신장병, 클라인펠터 증후군, 니스트 형성장애, 열공성 치매, 랑거 살디노 연골무형성증, 모세혈관확장성 운동실조증, 린치 증후군, 리실 하이드록실라아제 결핍, 마카도 조셉 병, 니스트 형성장애를 비롯한 대사 장애, 마르팡 증후군, 운동 장애, 모왓 윌슨 증후군, 낭포성 섬유증, 뮌헨 증후군, 다발성 신경섬유종증, 낸스 인슬리 증후군, 낸스 스위니 연골형성장애증, 니이만 픽 병, 노약 증후군 (파이프 증후군), 오슬러 웨버 랑뒤 병, 포이즈 제거스 증후군, 다낭 신장병, 다골성 섬유성 골이형성증 (맥칸 올브라이트 증후군), 포이즈 제거스 증후군, 프레이더 랩하트 윌리 증후군, 혈색소증, 원발성 고요산혈증 증후군 (레슈 니한 증후군), 원발성 폐 고혈압, 원발성 노인성 퇴행성 치매, 프리온 질환, 조로증 (허치슨 길포드 조로 증후군), 진행성 무도병, 만성 유전성 (헌팅턴) (헌팅턴병), 진행성 근위축, 척수 근위축증, 프로피온산혈증, 프로토포르피린증, 근위 근긴장 디스트로피, 폐 동맥성 고혈압, PXE (탄력섬유성 가황색증), Rb (망막모세포종), 레클링하우젠병 (신경섬유종증 유형 I), 재발성 다발 장막염, 망막 장애, 망막모세포종, 레트 증후군, RFALS 유형 3, 리커 증후군, 릴리 데이 증후군, 로우시 레비 증후군, 발달 지연 및 흑색극세포증을 동반한 중증 연골무형성증 (SADDAN), 리 프라우메니 증후군, 육종, 유방, 백혈병 및 부신 (SBLA) 증후군, 결절성 경화증 (결절성 경화증), SDAT, SED 선천성 (선천성 척추골단 형성장애), SED 스트루드위크 (척추골단골간단 형성장애, 스트루드위크형), SEDc (선천성 척추골단 형성장애), SEMD, 스트루드위크형 (척추골단골간단 형성장애, 스트루드위크형), 스프린젠 증후군, 피부 색소침착 장애, 스미스 램리 오피즈 증후군, 유전성 남아프리카 포르피린증 (혼합 포르피린증), 영아 발병 증가 유전적 경련성 마비, 언어 및 소통 장애, 스팅고리피드증, 테이 사크스 병, 척수소뇌 운동실조, 스티클러 증후군, 뇌졸중, 안드로겐 무감응 증후군, 테트라히드로바이오프테린 결핍, 베타-지중해빈혈, 갑상선 질환 순대양 신경병증 (압박 마비에 대한 책임 동반 유전성 신경 장애) 트리처 콜린스 증후군, 3중 X 증후군 (3중 X 증후군), 삼염색체 21 (다운 증후군), 삼염색체 X, VHL 증후군 (폰 히펠 린다우 병), 시력 손상 및 실명 (알스트롬 증후군), 브롤릭병, 바르덴부르크 증후군, 바르부르크 쇼 플레텔리우스 증후군, 바이센바처 즈베이플러 증후군, 울프 허쉬호른 증후군, 볼프 주기적 질환, 바이센바처 즈베이플러 증후군 및 색소성 건피증이다.

[0595] (32) (28)의 방법, 여기서 질환 상태 또는 이상은 암이다.

[0596] (33) (32)의 방법, 여기서 암은 편평상피-세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 간세포 암종, 그리고 신장 세포 암종, 방광, 장, 유방, 자궁경부, 결장, 식도, 머리, 신장, 간, 폐, 목, 난소, 췌장, 전립선 및 위의 암; 백혈병; 양성과 악성 림프종, 특히 버킷 림프종 및 비호지킨 림프종; 양성과 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 다발성 골수종, 유잉 육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지방육종, 근육종, 말초 신경상피종, 윤활막 육종, 신경교종, 성상 세포종, 희돌기교종, 상의세포종, 교아종, 신경모세포종, 신경절신경종, 신경절교종, 수모세포종, 송과체 세포 종양, 수막종, 뇌막 육종, 신경섬유종 및 신경초종을 비롯한 육종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨병, 빌름스 종양 또는 기형암종이다.

[0597] (34) (32)의 방법, 여기서 상기 암은 T-계통 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL), T-계통 림프모구성 림프종 (T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성체 T-세포 백혈병, Pre-B ALL, Pre-B 림프종, 큰 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL 및 필라델피아 염색체 양성 CML이다.

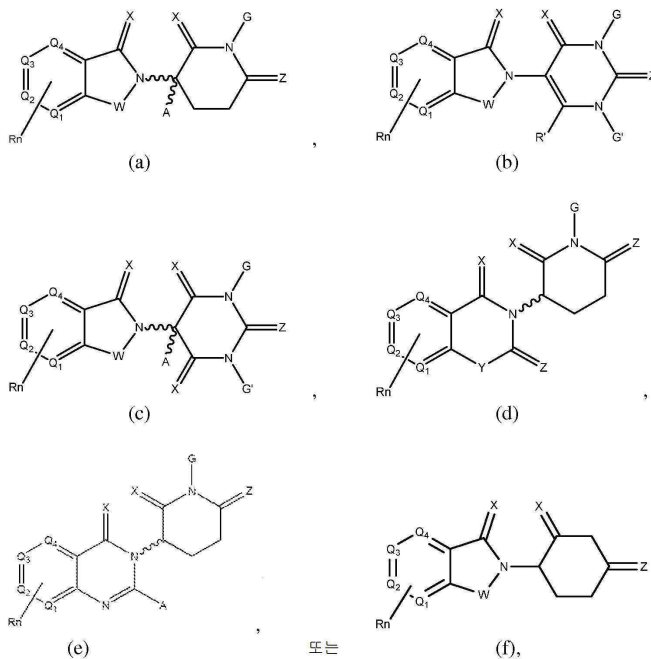
[0598] (35) (1)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 화합물 라이브러리.

[0599] (36) 다음을 포함하는, 세레블론 (CRBN)을 인식하는 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티를 내포하는 화합물을 확인하는 방법:

[0600] 시험 화합물을 CRBN 단백질과 함께 향온처리하고;

[0601] CRBN 단백질에 결합된 시험 화합물의 양을 결정함.

[0602] (37) 다음에 의해 대표된 화학 구조를 갖는 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 (CLM):



[0603]

[0604] 여기서

[0605] W는 CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, 그리고 N-알킬로 구성된 군에서 선택되고;

[0606] 각 X는 O, S, 그리고 H₂로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

[0607] Y는 NH, N-알킬, N-아릴, N-헤테릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 그리고 S로 구성된 군에서 선택되고;

[0608] Z는 O, S, 그리고 H₂로 구성된 군에서 선택되고;

[0609] G 및 G'는 H, 알킬, OH, R'로 임의선택적으로 치환된 CH₂-헤테로시클릴, 그리고 R'로 임의선택적으로 치환된 벤질로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

[0610] Q₁, Q₂, Q₃, 그리고 Q₄는 R', N 또는 N-산화물에서 독립적으로 선택되는 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;

[0611] A는 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F의 군에서 독립적으로 선택되고;

[0612] R은 -CONR'R'', -OR', -NR'R'', -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R'', -CR'NR'R'', -아릴, -헤테릴, -알킬, -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R'', -P(O)R'R'', -OP(O)(OR')R'', -OP(O)R'R'', -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -NR'C(=N-CN)NR'R'', -C(=N-CN)NR'R'', -NR'C(=N-CN)R'', -NR'C(=C-NO₂)NR'R'', -SO₂NR'COR'', -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R'', -CR'=CR'R'', -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R'', -SF₅ 및 -OCF₃을 포함하고,

[0613] R' 및 R''는 결합, H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테릴, 헤테로시클릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

[0614] 는 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고; 그리고

[0615] R_n은 기능기 또는 원자를 포함하고,

[0616] 여기서 n은 1 내지 4의 정수이다.

[0617] (38) (37)의 CLM, 여기서 R_n은 링커 기 (L), 단백질 표적 모이어티 (PTM), E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 (ULM), 또는 이들의 임의의 복수 또는 조합에 공유 결합된 기능기 또는 원자를 포함한다.

[0618] (39) (38)의 CLM, 여기서 ULM은 두 번째 CLM, CLM', 또는 이들의 임의의 조합 또는 복수이고, 여기서

[0619] 두 번째 CLM은 CLM과 동일한 화학적 구조를 갖고, 그리고

[0620] CLM'은 CLM과 구조적으로 상이하다.

[0621] **실시예**

[0622] **A. 검정**

[0623] **1. CRBN 검정 - 인간 CRBN 및 DDB1의 클로닝, 발현 및 정제**

[0624] 본 절차는 Lopez-Girona 등에서 설명에 의해 대표된 바와 같이, 당분야에 정통한 자에게 표준이다. (세레블론은 레날리도미드 및 포말리도미드의 면역조정성 및 항증식성 활성화에 대한 직접적인 단백질 표적이다, A Lopez-Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Carmel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J F Evans and R Chopra, Leukemia 26: 2326-2335, 2012).

[0625] CRBN 및 DDB1 유전자에 대한 cDNA는 중합효소로서 Pfu (NEB) 및 다음의 프라이머 서열을 이용한 PCR에 의해 증폭될 수 있다:

프라이머	서열
CRBN-전방	GTGCCGCGTGGCTCCATGGCCGCGAAGGAGATCAGCAGGA (서열 번호: 1)
CRBN-후방	GCTTCCTTTTCGGGCTTATTACAAGCAAAGTATTACTTTGTC (서열 번호: 2)
DDB1-전방	TCGGGCGCGGCTCTCGGTCCGAAAGGATGTCGTACAACTACGTGGTAAC (서열 번호: 3)
DDB1-후방	GCTTCCTTTTCGGGCTTATTTTCGAAGTGGGCTCCAAATGGATCCGAGTTAGCTCCT (서열 번호: 4)
CRBN-플래그-후방	GCTTCCTTTTCGGGCTTACTTATCGTCATCGTCCTTGTAGTCCAAGCAAAGTATTACTTTGT (서열 번호: 5)

[0626]

[0627] 결합-독립된 클로닝 26을 이용하여, CRBN은 pBV-ZZ-HT-LIC, pBV-GST-LIC, pMA-HT-LIC 내로 클로닝될 수 있고, 그리고 DDB1은 pBV-notag-LIC 내로 클로닝될 수 있다. 포유류 벡터 pMA-HT-LIC 내로 클로닝을 위해, CRBN-Flag-후방 올리고는 면역검출을 위한 C 말단 FLAG 태그를 부가한다. DDB1-Rev는 StrepTag 27을 부가한다. ZZ-태그 28은 가용성 CRBN의 높은 발현을 달성하기 위해 필요하다; 이것 없이, His-CRBN은 낮은 수준에서 발현되고, 반면 GST-CRBN은 응집된 단백질을 유발한다. ZZ-His-CRBN 및 DDB1-StrepTag (ST)의 재조합 배칼로바이러스는 Sf9 곤충 세포에서 Invitrogen으로부터 Bac-to-Bac 배칼로바이러스 발현 시스템을 이용하여 산출되고 증폭된다. ZZ-His-CRBN 및 DDB1-ST는 Expression Systems로부터 비-보충된 ESF921 배지를 이용하여 27 °C에서 10L 웨이브 백 내에 High Five (Tni) 곤충에서 공동발현된다. 세포는 감염후 48 시간에 원심분리에 의해 수확되고, 그리고 페이스트는 PBS plus5X 단백질분해효소 저해제 콕테일 (Roche, Indianapolis, IN)에서 재현탁된다.

[0628] 모든 차후 단백질 정제 단계는 4 °C에서 수행된다. 동결된 세포는 해동되고, 5 용적의 용해 완충액 (50 mM Tris HCl pH 8.0, 0.5 M NaCl, 10% 글리세롤, 2 mM DTT) + 20 mM 이미다졸 및 단백질분해효소 저해제에서 재현탁되고, 용해되고, 그리고 원심분리되어 투명한 상층액이 산출된다. CRBN-DDB1은 니켈-세파로오스 및 S200 세파크릴 크로마토그래피를 이용하여 ÄKTA-xpress 시스템 (GE Healthcare)에서 정제된다. 복합체는 이후, 8 ml MonoQ 칼럼에서 음이온 교환 크로마토그래피 및 S-200 겔 여과에서 두 번째 통과를 이용하여 더욱 정제된다. CRBN-DDB1은 SDS-PAGE에 의해 확인되고, 그리고 CRBN-DDB1 내포 분획물은 모아지고 -70 °C에서 보관되었다.

[0629] **2. 재조합 CRBN에 화합물의 결합을 측정하기 위한 형광 열 용해 검정**

[0630] 본 검정은 Lopez-Girona 등에서 설명에 의해 대표된 바와 같이, 당분야에 정통한 자에게 표준이다. (세레블론은 레날리도미드 및 포말리도미드의 면역조정성 및 항증식성 활성화에 대한 직접적인 단백질 표적이다, A Lopez-Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Carmel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J F Evans and R Chopra, Leukemia 26: 2326-2335, 2012).

[0631] 시험 화합물의 존재 또는 부재에서 CRBN-DDB1의 열 안정성은 Pantoliano et al. (Pantoliano MW, Petrella EC, Kwasnoski JD, Lobanov VS, Myslik J, Graf E et al. High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. J Biomol Screen 2001; 6: 429-440)에 따라 마이크로평판 형식에서 시프로 오렌지의 존재에서 행위된다. 20 ml의 검정 완충액 (25 mM Tris HCl, pH 8.0, 150 mM NaCl, 2 uM 시프로 오렌지)에서 2 mg의 단백질이 20에서 70 °C까지 온도의 단계별 증가에 종속되고, 그리고 형광이 ABIPrism

7900HT (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA)에서 1 °C마다 관독된다. 화합물은 DMSO (검정에서 1% 최종)에서 용해되고, 그리고 30 nM 내지 1000 uM의 농도 범위에서 사중으로 시험된다; 대조는 단지 1% DMSO만을 내포하였다.

3. LCMS 방법

본 분석은 45°C에서 Poroshell 120 EC C18 칼럼 (50mm x 3.0mm 내부 직경 2.7 μm 패킹 직경)에서 수행된다.

이용된 용매는 다음과 같다:

A = 물에서 포름산의 0.1% v/v 용액.

B = 아세토니트릴에서 포름산의 0.1% v/v 용액.

이용된 구배는 다음과 같다:

시간(분)	유속 (mL/분)	% A	% B
0	1	95	5
0.5	1	95	5
3.0	1	1	99
3.75	1	1	99
4.0	1	95	5

UV 검출은 210nm 내지 350nm의 파장으로부터 평균화된 신호이고, 그리고 질량 스펙트럼은 포지티브 방식 전기분무 이온화를 이용하여 질량분광계에서 기록된다.

다음은 화합물이 예비 HPLC에 의한 정제를 겪을 때 이용된 이동상 및 구배를 예시한다.

4. 예비 HPLC (포름산 조절제)

HPLC 분석은 주위 온도에서 X Bridge RP18 OBD 칼럼 (150mm x 19mm 내부 직경, 5 μm 패킹 직경)에서 수행된다.

이용된 용매는 다음과 같다:

A = 물에서 포름산의 0.1% v/v 용액.

B = 아세토니트릴.

5. 예비 HPLC (암모늄 중탄산염 조절제)

HPLC 분석은 주위 온도에서 X Bridge RP18 OBD 칼럼 (150mm x 19mm 내부 직경, 5 μm 패킹 직경)에서 수행된다.

이용된 용매는 다음과 같다:

A = 물에서 10 mM 암모늄 중탄산염.

B = 아세토니트릴.

각 예비 정제의 경우에, 이용된 조절제와 상관없이, 이용된 구배는 분석적 LCMS에서 기록될 때 정제를 겪는 특정 화합물의 체류 시간에 의존한다. 유속은 20 mL/분이다.

UV 검출은 254nm 또는 220nm의 파장으로부터 신호이다.

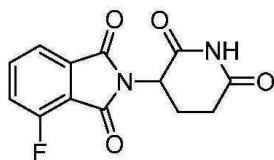
본 발명의 바람직한 구체예가 본원에서 도시되고 설명되긴 했지만, 이런 구체예는 단지 실례로서 제공되는 것으로 이해될 것이다. 다양한 변이, 변화와 치환이 발명의 사상으로부터 벗어나지 않으면서 당업자에게 발생할 것이다. 따라서, 첨부된 청구항은 발명의 사상과 범위 내에 속하는 이와 같은 모든 변이를 포함하는 것으로 의도

된다.

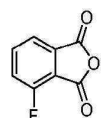
B. 합성:

아래에 포함된 실시예에 대한 합성 상세는 더욱 넓은 실시예 세트의 합성에 관한 정보를 제공하는 일반적인 절차를 대표한다.

1. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온

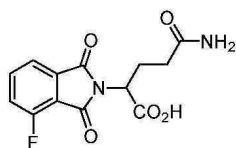


단계 1: 4-플루오로이소벤조푸란-1,3-디온



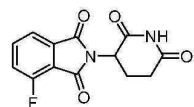
아세트산 무수물 (400 mL)에서 3-플루오로프탈산 (50 g, 271.7 mmol)의 혼합물은 2 시간 동안 환류되었다. 휘발성 물질은 진공에 의해 제거되고, 그리고 잔류물은 아세트산 무수물에서 결정화되어 4-플루오로이소벤조푸란-1,3-디온 (40 g, 미가공)을 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS: 167.1 [MH]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H).

단계 2: 5-아미노-2-(4-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜탄산



건성 DMF (200 mL)에서 상기 4-플루오로이소벤조푸란-1,3-디온 (40 g, 미가공) 및 L-글루타민 (35 g, 239 mmol)의 혼합물은 90 °C에서 8 시간 동안 교반되었다. 상기 용매는 감소된 압력 하에 제거되었다. 잔류물은 4N HCl (200 mL)에서 재용해되고 추가 8 시간 동안 교반되었다. 결과의 침전물은 여과에 의해 수집되고, 물로 세척되고, 그리고 건조되어 5-아미노-2-(4-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜탄산 (37 g, 미가공)을 회색 고체로서 제공하였다. LC-MS: 295.2 [MH]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.16-2.20 (m, 2H), 2.31-2.43 (m, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 6.79 (br, 1H), 7.26(br, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.98-8.03 (m, 1H), 13.32(br, 1H).

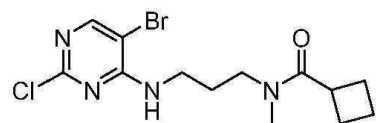
단계 3: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온



아세트니트릴 (80 mL)에서 상기 5-아미노-2-(4-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜탄산 (37 g, 미가공), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI) (24.2 g, 149.4 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) (1.3 g, 11.5 mmol)의 혼합물은 5 시간 동안 환류되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었다. 결과의 고체는 여과에 의해 수집되고, 그리고 아세트니트릴 (100 mL)로 세척되어 미가공 산물을 제공하였고, 이것은 DCM에서 1-10% MeOH를 용리액으로서 이용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되어 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (9.0 g, 3 단계에 걸쳐 12% 수율)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS: 277.2 [MH]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.14-2.19 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 3H), 4.97-5.01 (m, 1H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz,

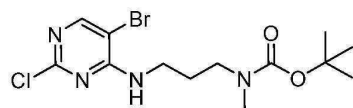
1H), 7.10-7.81 (m, 2H), 8.08 (br, 1H).

[0667] 2. N-(3-(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일아미노)프로필)-N-메틸시클로부탄 카르복사미드



[0668]

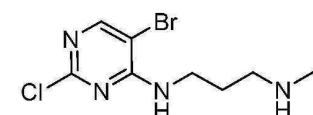
[0669] 단계 1: *tert*-부틸 N-{3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]프로필}-N-메틸카바메이트



[0670]

[0671] MeOH (10 mL)에서 *tert*-부틸 N-(3-아미노프로필)-N-메틸카바메이트 (826 mg, 4.40 mmol) 및 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (400 mg, 1.76 mmol)의 혼합물은 실온에서 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 이후, 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 Teledyne ISCO 크로마토그래피 [0→35% EtOAc/헵탄]를 이용하여 정제되어 *tert*-부틸 N-{3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]프로필}-N-메틸카바메이트 (615 mg, 92% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES⁺): m/z = 381.05/383.05 [MH⁺], t_R = 2.55 분.

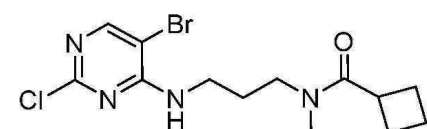
[0672] 단계 2: {3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]프로필}(메틸)아민



[0673]

[0674] DCM (5 mL)에서 *tert*-부틸 N-{3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]프로필}-N-메틸카바메이트 (615 mg, 1.62 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.54 mL, 6.5 mmol)이 실온에서 첨가되었다. 혼합물은 1 시간 동안 교반된 후, 진공에서 농축되었다. 잔류물은 Teledyne ISCO 크로마토그래피 [DCM에서 0 → 15% 메탄올]을 이용하여 정제되어 {3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]프로필}(메틸)아민 (371 mg, 82% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES⁺): m/z = 280.99/282.99 [MH⁺], t_R = 1.13 분.

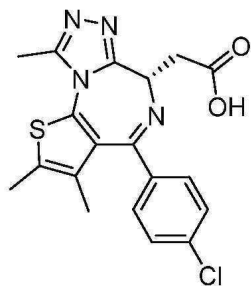
[0675] 단계 3: N-{3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]프로필}-N-메틸시클로부탄카르복사미드



[0676]

[0677] DCM (10 mL)에서 {3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]프로필}(메틸)아민 (371 mg, 1.33 mmol) 및 시클로부탄카르보닐 염화물 (188 mg, 1.60 mmol)의 용액에 triethylamine (0.41 mL, 2.92 mmol)이 실온에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 16 시간 동안 교반하도록 남겨지고, 이후 진공에서 농축되었다. 잔류물은 Teledyne ISCO 크로마토그래피 [0 → 100% EtOAc/헵탄]를 이용하여 정제되어 N-{3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]프로필}-N-메틸시클로부탄 카르복사미드 (268 mg, 56%)를 제공하였다. LC-MS (ES⁺): m/z = 363.04/365.04 [MH⁺], t_R = 2.18 분.

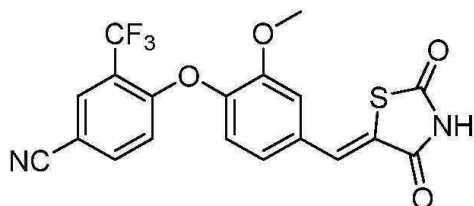
[0678] 3. (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노 [3,2-f] [1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산



[0679]

[0680] 표제 화합물은 W02011/143660에서 설명된 절차에 따라 제조되었다

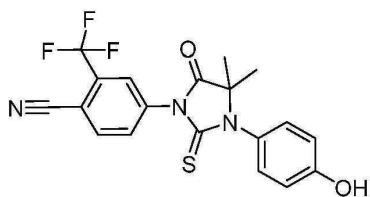
[0681] 4. (Z)-4-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리렌)메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



[0682]

[0683] 표제 화합물은 Patch, R. J. et al *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 788-808에서 설명된 절차에 따라 제조되었다.

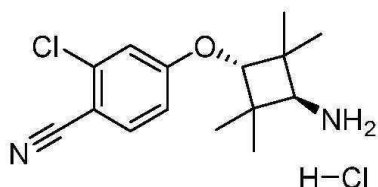
[0684] 5. 4-[3-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-술팜릴리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



[0685]

[0686] 표제 화합물은 Jung, M. E. et al *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2779-2796에서 설명된 절차에 따라 제조되었다.

[0687] 6. 2-클로로-4-(트랜스-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸시클로부톡시)벤조니트릴 수소 염화물 염

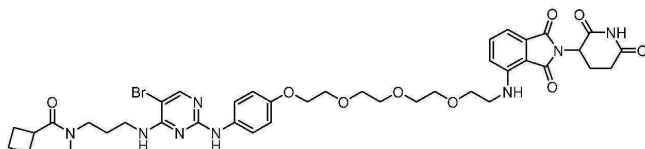


[0688]

[0689] 표제 화합물은 Guo, C. et al *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7693-7704에서 설명된 절차에 따라 제조되었다.

[0690]

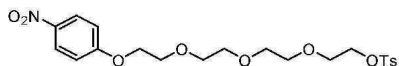
7.
[N-(3-(5-브로모-2-(4-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)프로필)-N-메틸시클로부탄카르복사미드]



[0691]

[0692] (표 1에서 도시된 화합물 구조 #17)

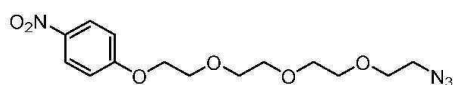
[0693] **단계 1:** 2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포산염



[0694]

[0695] 건성 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL)에서 2,2'-(2,2'-옥시비스(에탄-2,1-디일)비스(옥시))비스(에탄-2,1-디일)비스(4-메틸벤젠술포산염) (3 g, 5.96 mmol), 4-니트로페놀 (813 mg, 5.84 mmol) 및 탄산칼륨 (1.65 g, 11.94 mmol)의 혼합물은 50 °C에서 하룻밤 동안 교반되었다. 혼합물은 실온으로 냉각되고, 물 (60 mL) 내로 부어지고, 이후 에틸 아세트산염 (80 mL x 3)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피 (헥산에서 10-20% 에틸 아세트산염으로 용리됨)에 의해 정제되어 2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포산염 (2.65 g, 95% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): m/z 470.2 [MH^+] (t_R = 2.83 분)

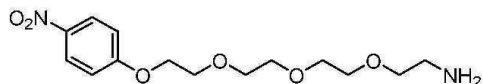
[0696] **단계 2:** [1-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-4-니트로벤젠]



[0697]

[0698] 에탄올 (30 mL)에서 2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포산염 (2.65 g, 5.64 mmol) 및 아지드화나트륨 (734 mg, 11.29 mmol)의 혼합물은 16 시간 동안 환류되었다. 혼합물은 실온으로 냉각되고, 물 (50 mL)로 퀀칭되고, 그리고 디클로로메탄 (50 mL x 3)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 물 (50 mL) 및 염수 (40 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 1-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-4-니트로벤젠 (865 mg)을 황색 오일로서 제공하였다.

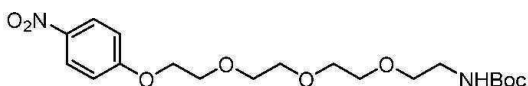
[0699] **단계 3:** [2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에탄아민]



[0700]

[0701] 테트라히드로푸란 (10 mL)에서 상기 1-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-4-니트로벤젠 (865 mg, 2.54 mmol), 트리페닐포스핀 (999 mg, 3.81 mmol) 및 물 (69 mg, 3.83 mmol)의 혼합물은 질소 대기 하에 실온에서 14 시간 동안 교반되었다. 휘발성물질은 감소된 압력 하에 제거되어 미가공 잔류물을 제공하고, 이것은 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄에서 3-5% 메탄올로 용리됨)에 의해 정제되어 2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에탄아민 (661 mg, 83% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63-3.75 (m, 8H), 3.90 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 8.18-8.22 (m, 2H).

[0702] **단계 4:** *tert*-부틸 2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트

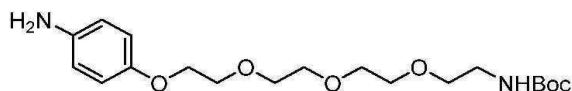


[0703]

[0704] 디클로로메탄 (25 mL)에서 2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에탄아민 (661 mg, 2.1 mmol), tri에틸아민 (449 mg, 4.43 mmol) 및 *tert*-부틸 중탄산염 (505 mg, 2.31 mmol)의 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석되고, 물 (30 mL x 2) 및 염수 (30 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피 (헥산에서 20-40% 에틸 아세트산염으로 용리됨)에 의해 정제되어 *tert*-부틸 2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트 (818 mg, 94% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.44 (s, 9H), 3.37 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62-3.70 (m, 6H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.90 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 5.01(br, 1H), 6.96-7.00 (m,

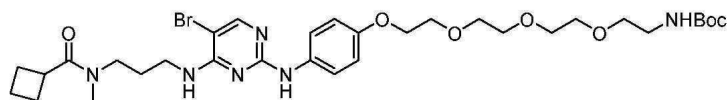
2H), 8.18-8.22 (m, 2H).

단계 5: *tert*-부틸 2-(2-(2-(2-(4-아미노페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트



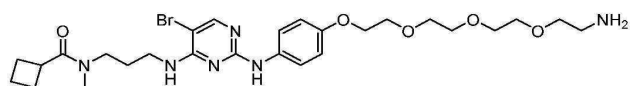
에탄올 (20 mL) 및 물 (5 mL)에서 2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트 (818 mg, 1.97 mmol), 철 분말 (1.1 g, 0.65 mmol), 그리고 염화암모늄 (528 mg, 9.87 mmol)의 혼합물은 80 °C에서 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 실온으로 냉각되었고, 고체 침전물은 여과에 의해 제거되고 에틸 아세트산염 (20 mL x 2)으로 세척되었다. 여과액은 에틸 아세트산염 (120 mL) 및 물 (30 mL) 사이에 분할되었다. 유기 상은 염수 (30 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산에서 30-40% 에틸 아세트산염으로 용리됨)에 의해 정제되어 *tert*-부틸 2-(2-(2-(2-(4-아미노페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트 (512 mg, 67% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

단계 6: *tert*-부틸 2-(2-(2-(2-(4-(5-브로모-4-(3-(*N*-메틸시클로부탄카르복사미도) 프로필아미노)피리미딘-2-일아미노)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트



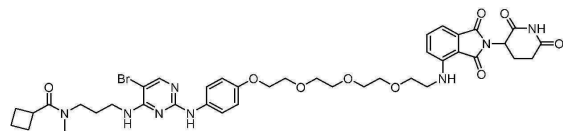
디옥산 (1.5 mL)에서 *tert*-부틸 2-(2-(2-(2-(4-아미노페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 카바메이트 (130 mg, 0.34 mmol), *N*-(3-(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일아미노)프로필)-*N*-메틸시클로부탄카르복사미드 (24 mg, 0.06 mmol) 및 *p*-톨루엔술포산 (11.6 mg, 0.07 mmol)의 혼합물은 16 시간 동안 환류되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고, 수성 중탄산나트륨 용액 (1.0 N, 30 mL)으로 킁치고, 그리고 에틸 아세트산염 (30 mL x 3)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 잔류물은 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피 (헥산에서 50% 에틸 아세트산염으로 용리됨)에 의해 정제되어 *tert*-부틸 2-(2-(2-(2-(4-(5-브로모-4-(3-(*N*-메틸시클로부탄카르복사미도)프로필아미노)피리미딘-2-일아미노)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트 (40 mg, 17% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

단계 7: *N*-(3-(2-(4-(2-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)페닐아미노)-5-브로모피리미딘-4-일아미노)프로필)-*N*-메틸시클로부탄카르복사미드



2,2,2-트리플루오로아세트산 (1 mL) 및 디클로로메탄 (1 mL)에서 *tert*-부틸 2-(2-(2-(2-(4-(5-브로모-4-(3-(*N*-메틸시클로부탄카르복사미도) 프로필아미노)피리미딘-2-일아미노)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트 (40 mg, 0.06 mmol)의 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반되었다. 휘발성물질은 감소된 압력 하에 제거되었다. 잔류물은 디클로로메탄 (60 mL) 및 수성 중탄산나트륨 용액 (2.0 N, 30 mL) 사이에 분할되었다. 유기 층은 염수 (20 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되어 *N*-(3-(2-(4-(2-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐아미노)-5-브로모피리미딘-4-일아미노)프로필)-*N*-메틸시클로부탄카르복사미드 (18 mg, 52% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

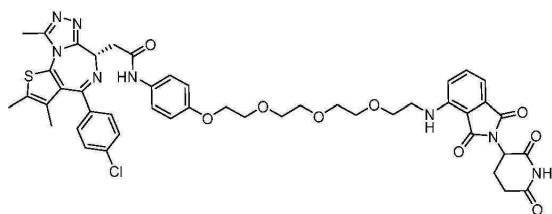
단계 8: *N*-(3-(5-브로모-2-(4-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)프로필)-*N*-메틸시클로부탄카르복사미드



건성 *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL)에서 *N*-(3-(2-(4-(2-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)프로필)-*N*-메틸시클로부탄카르복사미드

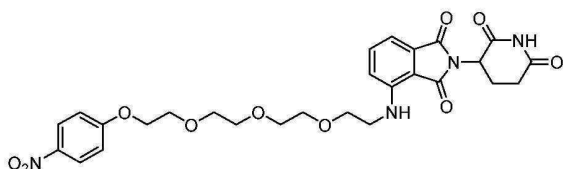
노)-5-브로모피리미딘-4-일아미노)프로필)-N-메틸시클로부탄 카르복사미드 (130 mg, 0.03mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (8.2 mg, 0.03mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (7.6 mg, 0.06mmol)의 혼합물은 90 °C에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고, 에틸 아세트산염 (100 mL) 및 물 (30 mL) 사이에 분할되었다. 유기 상은 염수 (30 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되었다. 잔류물은 prep-TLC에 의해 정제되어 N-(3-(5-브로모-2-(4-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)프로필)-N-메틸시클로부탄카르복사미드 (10.2 mg, 40% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): m/z = 865.27/867.27 (1:1) [MH] $^+$. t_R = 2.06 분. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.68-1.77 (m, 3H), 1.89-1.92 (m, 3H), 2.08-2.15 (m, 3H), 2.60-2.79 (m, 7H), 3.28-3.35 (m, 6H), 3.55-3.61 (m, 10H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 2H), 4.91-4.95 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H).

[0717] 8. 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노 [3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(4-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온



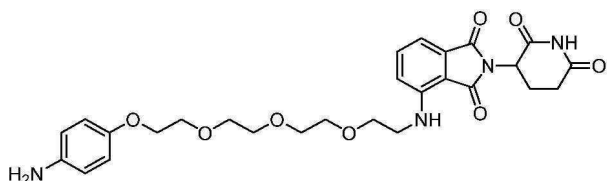
[0718]
[0719] (표 1에서 도시된 화합물 구조 #14)

[0720] 단계 1: (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온



[0721]
[0722] 건성 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)에서 2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에탄아민 (128 mg, 0.41 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (112.5 mg, 0.41 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (105 mg, 0.81 mmol)의 혼합물은 90 °C에서 12 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 실온으로 냉각되고, 물 (20 mL) 내로 부어지고, 그리고 에틸 아세트산염 (35 mL x 2)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 잔류물은 pre-TLC에 의해 정제되어 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온 (73 mg, 31% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): m/z 571.3 [MH] $^+$, t_R = 2.46 분.

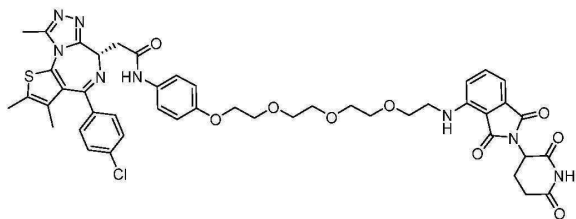
[0723] 단계 2: (4-(2-(2-(2-(2-(4-아미노페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온)



[0724]
[0725] 에탄올 (2 mL)에서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온 (73 mg, 0.128 mmol) 및 철 분말 (71.6 mg, 1.28 mmol)의 현탁액에 실온에서 물

(0.5 mL)에서 염화암모늄 (68 mg, 1.26 mmol)의 용액이 첨가되었고, 결과의 혼합물은 80 °C에서 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물이 실온으로 냉각된 후, 고체 침전물은 여과되고 에틸 아세트산염 (10 mL x 2)으로 세척되었다. 여과액은 에틸 아세트산염 (60 mL) 및 물 (30 mL) 사이에 분할되었다. 유기 층은 염수 (30 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되어 4-(2-(2-(2-(2-(4-아미노페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (66.5 mg, 미가공)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES⁺): m/z 541.5 [MH⁺], t_R = 1.593 분.

[0726] **단계 3:** 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노 [3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(4-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)아세트아미드

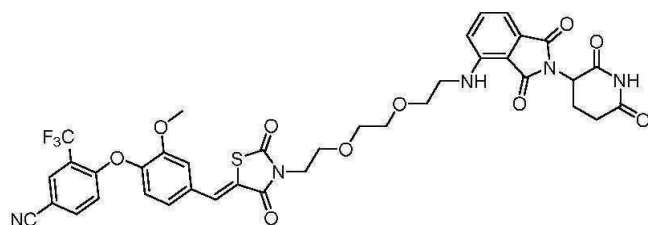


[0727]

[0728] 건성 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)에서 4-(2-(2-(2-(2-(4-아미노페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (58.4 mg, 0.11 mmol), (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산 (43.3 mg, 0.11 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(41.8 mg, 0.32 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 (2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로인산염) (82 mg, 0.21mmol)이 첨가되었다. 결과의 혼합물은 실온으로 가온되도록 허용되었고 실온에서 20 분 동안 교반되었다. 혼합물은 물 (25 mL) 내로 부어지고 에틸 아세트산염 (35 mL x 2)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 물 (20 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 잔류물은 prep-TLC에 의해 정제되어 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(4-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)아세트아미드 (52 mg, 52% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES⁺): m/z 923.29/925.29 (3:1) [MH⁺], t_R =

2.689 분. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.67 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.65-2.85 (m, 6H), 3.41-3.54 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 10H), 3.81-3.85 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.85-4.93 (m, 1H), 6.38-6.55 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.51 (m, 5H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H).

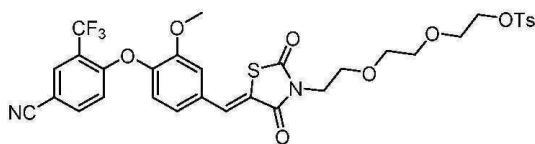
[0729] 9. (Z)-4-(4-(((3-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



[0730]

[0731] (표 1에서 도시된 화합물 구조 #22)

[0732] **단계 1:** (Z)-2-(2-(2-(5-(4-(4-시아노-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-메톡시벤질리덴)-2,4-디옥소티아졸리딘-3-일)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포산염)



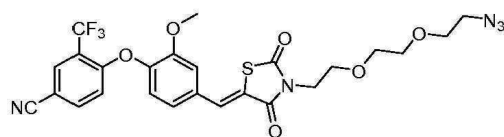
[0733]

[0734]

N,N-디메틸포름아미드 (10 mL)에서 (Z)-4-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (1.0 g, 2.3 mmol), 탄산칼륨 (1.0 g, 6.9 mmol) 및 2,2'-(에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(에탄-2,1-디일)비스(4-메틸벤젠술포산염) (1.3 g, 2.7 mmol)의 혼합물은 80 °C에서 16 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고, 물 (10 mL)로 퀀칭되고, 그리고 에틸 아세트산염 (40 mL x 3)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척되고, 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 증발되었다. 미가공 잔류물은 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피 (헥산에서 10-30% 에틸 아세트산염으로 용리됨)에 의해 정제되어 (Z)-2-(2-(2-(5-(4-(4-시아노-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-메톡시벤질리덴)-2,4-디옥소티아졸리딘-3-일)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포산염 (1.0 g, 61% 수율)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다.

[0735]

단계 2: (Z)-4-(4-((3-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에틸)-2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



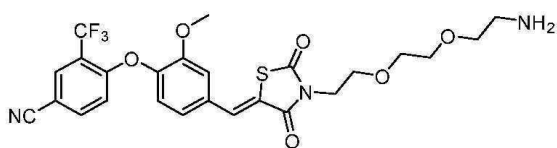
[0736]

[0737]

에탄올 (20 mL)에서 (Z)-2-(2-(2-(5-(4-(4-시아노-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-메톡시벤질리덴)-2,4-디옥소티아졸리딘-3-일)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포산염 (1.0 g, 1.4 mmol) 및 아지드화나트륨 (185 mg, 2.8 mmol)의 혼합물은 16 시간 동안 환류되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고, 에틸 아세트산염 (100 mL) 및 물 (20 mL) 사이에 분할되었다. 유기 층은 염수 (30 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되어 (Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에틸)-2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (130 mg, 미가공)을 밝은 황색 오일로서 제공하였고, 이것은 추가 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

[0738]

단계 3: (Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)-2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



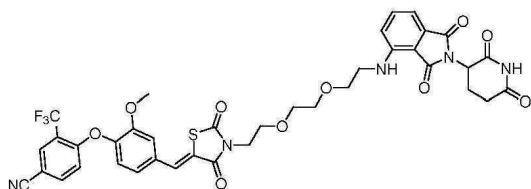
[0739]

[0740]

물 (0.2 mL) 및 테트라히드로푸란 (20 mL)에서 상기 (Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에틸)-2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴) (130 mg, 미가공), 트리페닐포스핀 (100 mg, 0.34 mmol)의 혼합물은 실온에서 14 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 잔류물은 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄에서 3-5% 메탄올로 용리됨)에 의해 정제되어 (Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)-2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (60 mg, 2 단계에 걸쳐 8% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES⁺): m/z 552.1 [MH⁺], t_R = 2.15 분.

[0741]

단계 4: (Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에틸)-2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



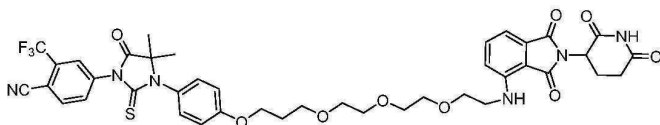
[0742]

[0743]

1-메틸피롤리딘-2-온 (1 mL)에서 (Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)-2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴) 메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (60 mg, 0.10 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (30 mg, 0.13 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (50 mg, 0.39 mmol)의 혼합물은 90 °C에서 16 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고, 물 (5 mL)로 퀀칭되고, 그리고 에틸 아세트산염 (20 mL x 3)으로 추출되었다. 모아진 유기 층은 물 (10 mL x 2) 및 염수 (10 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 잔류물은 prep-TLC에 의해 정제되어 (Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에틸)-2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (9.5 mg, 11.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): m/z 808.19 [MH^+], t_R = 3.022 분. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.12-2.16 (m, 1H), 2.73-2.91 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.67-3.80 (m, 11H), 3.99 (s, 2H), 4.91-4.95 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 7.02-7.19 (m, 4H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85-8.12 (m, 3H).

[0744]

10. 4-(3-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프로폭시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



[0745]

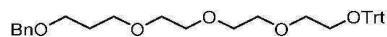
[0746]

(표 1에서 도시된 화합물 구조 #1)

[0747]

단계 1: 1,1,1,16-테트라페닐-2,5,8,11,15-펜타옥사헥사데칸

[0748]



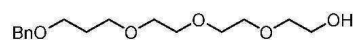
[0749]

N,N-디메틸포름아미드 (50 mL)에서 2-(2-(2-(트리틸옥시)에톡시)에톡시)에탄올 (7 g, 17.7 mmol)의 용액에 0 °C에서 수소화나트륨 (무기질 오일에서 60%, 707 mg, 17.7 mmol)이 천천히 첨가되었다. 혼합물은 실온에서 30 분 동안 교반된 후, 3-(벤질옥시)프로필 4-메틸벤젠술포산염 (5.8 g 18.0 mmol)이 0°C에서 한 번에 첨가되었고, 결과의 혼합물은 70 °C에서 하룻밤 동안 교반되도록 허용되었다. 혼합물은 실온으로 냉각된 후, 물 (40 mL)로 조심스럽게 퀀칭되고, 에틸 아세트산염 (60 mLx3)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (80 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 잔류물은 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (헥산에서 5-10% 에틸 아세트산염으로 용리됨)에 의해 정제되어 1,1,1,16-테트라페닐-2,5,8,11,15-펜타옥사헥사데칸 (4.8 g, 50% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.85-1.92 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.53-3.59 (m, 6H), 3.64-3.68 (m, 8H), 4.47 (s, 2H), 7.19-7.33 (m, 15H), 7.45-7.47 (m, 5H).

[0750]

단계 2: 1-페닐-2,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-14-올

[0751]

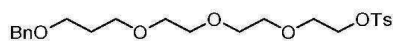


[0752]

메틸렌 이염화물 (10 mL) 및 메탄올 (10 mL)에서 1,1,1,16-테트라페닐-2,5,8,11,15-펜타옥사헥사데칸 (4.8 g 8.8 mmol)의 용액에 0 °C에서 수성 염화수소산 (37%, 2.5 mL)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 물 (30 mL) 내로 부어지고 디클로로메탄 (20 mLx3)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 수성 중탄산나트륨 (1N, 50 mL), 물 (30 mL), 염수로 세척되고, 무수성 Na_2SO_4 위에서 건조되고, 그리고 감

소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 잔류물은 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피 (헥산에서 20-40% 에틸 아세트산염으로 용리됨)에 의해 정제되어 1-페닐-2,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-14-올 (1.9 g, 73% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

단계 3: 1-페닐-2,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-14-일 4-메틸벤젠술포산염



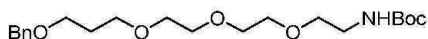
디클로로메탄 (20 mL)에서 1-페닐-2,7,10,13-테트라옥사펜타데칸-15-올 (1.9 g, 6.3 mmol), 트리에틸아민 (1.3 mL, 9.5 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (75 mg, 0.63 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-술포닐 염화물 (1.45 g, 7.65 mmol)의 혼합물은 실온에서 3 시간 동안 교반되었다. 반응을 퀀칭하기 위해 물 (20 mL)이 첨가되었고, 그리고 산물은 디클로로메탄 (40 mL x 3)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (50 mL)로 세척되고, 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 증발되었다. 미가공 잔류물은 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피 (핵산에서 10-30% 에틸 아세트산염으로 용리됨)에 의해 정제되어 1-페닐-2,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-14-일 4-메틸벤젠술포산염 (2.2 g, 78% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.87-1.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.54-3.60 (m, 12H), 3.67 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.27-7.33 (m, 7H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

단계 4: 14-아지도-1-페닐-2,6,9,12-테트라옥사테트라데칸



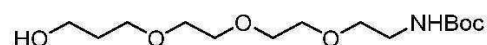
에탄올 (10 mL)에서 1-페닐-2,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-14-일 4-메틸벤젠술폰산염 (2.2 g, 4.9 mmol) 및 아지드화나트륨 (420 mg, 6.3 mmol)의 혼합물은 5 시간 동안 환류되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고, 물 (10 mL) 내로 부어지고, 그리고 디클로로메탄 (50 mL x 3)으로 추출되었다. 모아진 유기 층은 염수 (50 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되어 14-아지도-1-페닐-2,6,9,12-테트라옥사테트라데칸 (1.4 g, 미가공)을 무색 오일로서 제공하였고, 이것은 추가 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

단계 5: *tert*-부틸 (1-페닐-2,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-14-일)카바메이트



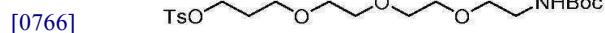
테트라히드로푸란 (15 mL) 및 물 (0.5 mL)에서 상기 14-아지도-1-페닐-2,6,9,12-테트라옥사테트라데칸 (1.4 g, 미가공) 및 트리페닐포스핀 (1.7 g, 6.5 mmol)의 혼합물은 질소 대기 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 트리에틸아민 (0.9 mL, 6.5 mmol) 및 디-*tert*-부틸 중탄산염 (1.1 g, 5.2 mmol)이 0 °C에서 첨가되었다. 결과의 혼합물은 실온으로 가온되도록 허용되고 실온에서 2 시간 동안 교반되었다. 휘발성 물질은 감소된 압력 하에 증발되고, 그리고 잔류물은 디클로로메탄 (100 mL) 및 물 (50 mL) 사이에 분할되었다. 유기 상은 염수 (30 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 잔류물은 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (헥산에서 30-50% 에틸 아세트산염으로 용리됨)에 의해 정제되어 *tert*-부틸 (1-페닐-2,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-14-일)카바메이트 (1.2 g, 2 단계에 걸쳐 50% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

단계 6: *tert*-부틸 2-(2-(2-(3-히드록시프로폭시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트



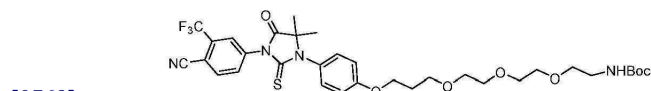
에탄올 (50 mL)에서 *tert*-부틸 (1-페닐-2,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-14-일)카바메이트 (1.2 g, 3 mmol) 및 탄소 상에 팔라듐 (10%, 200 mg)의 혼합물은 수소 대기 (수소 풍선) 하에 실온에서 교반되었다. 탄소 상에 팔라듐은 여과에 의해 제거되고 에탄올 (20 mL)로 세척되었다. 여과액은 감소된 압력 하에 농축되어 *tert*-부틸 2-(2-(2-(3-히드록시프로폭시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트 (900 mg, 미가공)를 무색 오일로서 제공하였고, 이것은 추가 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

[0765] **단계 7:** 2,2-디메틸-4-옥소-3,8,11,14-테트라옥사-5-아자헵타데칸-17-일 4-메틸벤젠술포산염



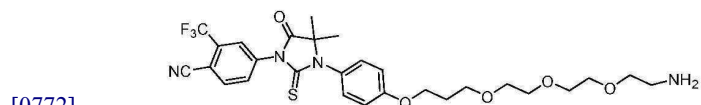
[0767] 무수성 디클로로메탄 (15 mL)에서 상기 *tert*-부틸 2-(2-(2-(3-히드록시프로폭시)에톡시)에톡시) 에틸카바메이트 (900 mg, 미가공), 트리에틸아민 (0.6 mL, 4.35 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (16 mg, 0.14 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-술포닐 염화물 (660 mg, 3.5 mmol)의 혼합물은 실온에서 3 시간 동안 교반되었다. 반응을 퀀칭하기 위해 물 (20 mL)이 첨가되었고, 그리고 산물은 디클로로메탄 (50 mL x 3)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (50 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 증발되었다. 미가공 잔류물은 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피 (헥산에서 20-30% 에틸 아세트산염으로 용리됨)에 의해 정제되어 2,2-디메틸-4-옥소-3,8,11,14-테트라옥사-5-아자헵타데칸-17-일 4-메틸벤젠술포산염 (650 mg, 77% 수율)을 밝은 황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.29-3.33 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 12H), 4.09-4.15 (m, 2H), 5.04 (brs, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

[0768] **단계 8:** *tert*-부틸 2-(2-(2-(3-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페녹시)프로폭시)에톡시)에톡시)에틸)카바메이트



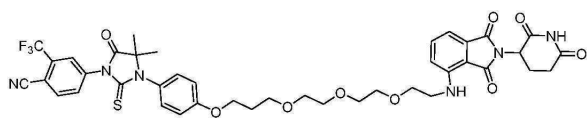
[0770] 아세트니트릴 (5 mL)에서 2,2-디메틸-4-옥소-3,8,11,14-테트라옥사-5-아자헵타데칸-17-일 4-메틸벤젠술포산염 (115 mg, 0.25 mmol), 탄산칼륨 (69 mg, 0.50 mmol) 및 4-(3-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (100 mg, 0.25 mmol)의 혼합물은 80 °C에서 16 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고, 물 (30 mL)로 퀀칭되고, 그리고 에틸 아세트산염 (30 mL x 3)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척되고, 황산마그네슘 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 증발되었다. 미가공 잔류물은 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피 (헥산에서 10-30% 에틸 아세트산염으로 용리됨)에 의해 정제되어 *tert*-부틸 2-(2-(2-(3-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페녹시)프로폭시)에톡시)에톡시)에틸)카바메이트 (150 mg, 82% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): m/z 695.40 [MH^+], t_R = 2.79 분.

[0771] **단계 9:** 4-(3-(4-(3-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)프로폭시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



[0773] 무수성 디클로로메탄 (2 mL) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (1 mL)에서 *tert*-부틸 2-(2-(2-(3-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페녹시)프로폭시)에톡시)에톡시)에틸)카바메이트 (150 mg, 0.21 mmol)의 혼합물은 실온에서 1 시간 동안 교반되었다. 휘발성물질은 감소된 압력 하에 증발되고, 잔류물은 수성 중탄산나트륨 (1N, 20 mL) 내로 부어지고, 그리고 디클로로메탄 (50 mL x 3)으로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (50 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되어 4-(3-(4-(3-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)프로폭시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (115 mg, 미가공)을 갈색 오일로서 제공하였고, 이것은 추가 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

[0774] **단계 10:** 4-(3-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프로폭시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



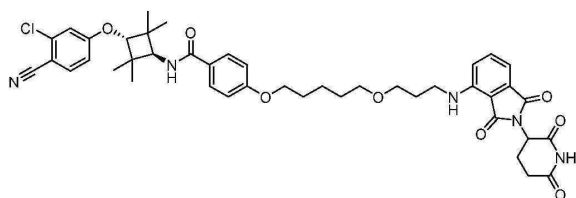
[0775]

[0776]

N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)에서 상기 4-(3-(4-(3-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)프로폭시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (115 mg, 미가공), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (41 mg, 0.15 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (58 mg, 0.44 mmol)의 용액은 90 °C에서 16 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고, 물 (3 mL)로 킁치고, 그리고 에틸 아세트산염 (30 mL x 3)으로 추출되었다. 모아진 유기 층은 물 (30 mL x 2) 및 염수 (20 mL)로 세척되고, 무수성 황산나트륨 위에서 건조되고, 그리고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 잔류물은 prep-TLC에 의해 정제되어 4-(3-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프로폭시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (34.5 mg, 27% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES⁺): m/z 851.25 [MH⁺], t_R = 2.652 분. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.57 (s, 6H), 2.07-2.11 (m, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.46-3.72 (m, 14H), 4.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 6.91-7.26 (m, 6H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.85(m, 1H), 7.97-8.02 (m, 3H).

[0777]

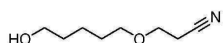
11. 4-{[5-(3-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)펜틸]옥시}-N-[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸시클로부틸]벤자미드



[0778]

[0779]

단계 1: 3-[(5-히드록시펜틸)옥시]프로판니트릴



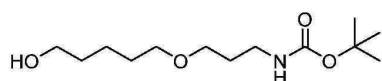
[0780]

[0781]

펜탄-1,5-디올 (2.98 g, 28.6 mmol)이 THF (50 mL)에서 수소화나트륨 (무기질 오일에서 60% 분산, 820 mg, 34.2 mmol)의 현탁액에 첨가되었다. 혼합물은 실온에서 20 분 동안 교반된 후, 0 °C로 냉각되고, 그리고 아크릴로니트릴 (1.20 g, 22.8 mmol)이 방울방울 첨가되었다. 결과의 혼합물은 실온에서 10 시간 동안 교반되었다. 용매의 일부가 진공 하에 제거되었고, 그리고 잔류물은 물 내로 부어졌다. 혼합물은 DCM (3x)으로 추출되었다. 유기 층은 Biotage Universal Phase 분리기를 통해 여과되고 진공에서 농축되었다. 미가공 물질은 MeOH/DCM (0:100 내지 3:97)으로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되어 3-[(5-히드록시펜틸)옥시]프로판니트릴 (635 mg, 18% 수율)을 산출하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.60-3.73 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 2.60 (dt, J = 4.1, 6.4 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.57-1.69 (m, 4H), 1.43-1.50 (m, 2H).

[0782]

단계 2: tert-부틸 N-{3-[(5-히드록시펜틸)옥시]프로필}카바메이트



[0783]

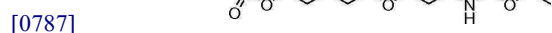
[0784]

MeOH (12 mL) 및 H₂O (2.0 mL)에서 3-[(5-히드록시펜틸)옥시]프로판니트릴 (400 mg, 2.54 mmol)의 용액에 니켈(II) 염화물 (393 mg, 3.04 mmol), 그 이후에 수소화붕소나트륨 (360 mg, 9.52 mmol)이 분비 첨가되었다. 혼합물은 실온에서 3 시간 동안 교반되고, 이후 MeOH (12 mL)로 킁쳐졌다. 혼합물은 셀라이트를 통해 여과되고 MeOH로 세척되었다. 여과액은 진공에서 농축되었다. THF (5 mL)에서 상기 미가공 산물의 용액에 6 M aq NaOH (0.5 mL) 및 di-tert-부틸 중탄산염 (831 mg, 3.81 mmol)이 첨가되었고, 결과의 혼합물은 실온에서 3 시간 동안 교반되고, 그 이후 진공에서 농축되었다. 미가공 물질은 MeOH/DCM (0:100 내지 4:96)으로 용리하는 Teledyne

Combiflash ISCO 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되어 *tert*-부틸 N-{3-[(5-히드록시펜틸)옥시]프로필}카바메이트 (366 mg, 55% 수율)를 산출하였다.

[0785] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.91 (br. s., 1H), 3.66 (br. s., 2H), 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.75 (오중, J = 6.2 Hz, 2H), 1.57-1.65 (m, 5H), 1.41-1.52 (m, 11H).

[0786] **단계 3:** *tert*-부틸 N-[3-({5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)프로필}카바메이트



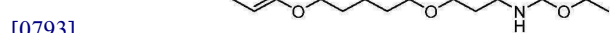
[0788] DCM (10 mL)에서 *tert*-부틸 (3-((5-히드록시펜틸)옥시)프로필)카바메이트 (300 mg, 3.88 mmol)의 용액에 DIPEA (599.3 μL , 3.44 mmol), 토실염화물 (262.3 mg, 1.38 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (14.0 mg, 0.115 mmol)이 첨가되었다. 결과의 혼합물은 실온에서 20 시간 동안 교반되었다. 반응물은 반-포화된 중탄산나트륨으로 퀀칭되고, DCM (2x)으로 추출되고, Biotage Universal Phase 분리기를 통해 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미가공 물질은 EtOAc/헵탄 (0:100 내지 30:70)으로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되어 *tert*-부틸 N-[3-({5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)프로필}카바메이트 (914 mg, 26% 수율)를 산출하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 5H), 1.49-1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.33-1.40 (m, 2H). LC-MS (ES^+): m/z 438.19 [MNa^+], t_R = 2.65 분.

[0789] **단계 4:** 메틸 4-{[5-(3-({(*tert*-부톡시)카르보닐)아미노}프로폭시)펜틸]옥시}벤조산염



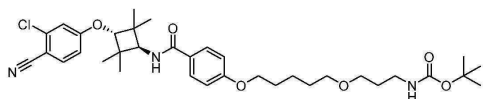
[0791] MeCN (10 mL)에서 *tert*-부틸 N-[3-({5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)프로필}카바메이트 (340 mg, 0.82 mmol), 메틸 4-히드록시벤조산염 (117 mg, 0.77 mmol), 탄산칼륨 (203 mg, 1.47 mmol)의 혼합물은 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 24 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 EtOAc로 희석되고, 반-포화된 중탄산나트륨 용액 (1x), 물 (2x), 염수 (1x)로 세척되고, 이후 Biotage Universal Phase 분리기를 통해 여과되었다. 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 EtOAc/헵탄 (0:100 내지 50:50)으로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되어 메틸 4-{[5-(3-({(*tert*-부톡시)카르보닐)아미노}프로폭시)펜틸]옥시}벤조산염 (300 mg, 93% 수율)을 산출하였다. LC-MS (ES^+): m/z 418.21 [MNa^+], t_R = 2.74 분.

[0792] **단계 5:** 4-{[5-(3-({(*tert*-부톡시)카르보닐)아미노}프로폭시)펜틸]옥시}벤조산



[0794] 1:1:1 THF/물/MeOH (6.0 mL, v/v/v)에서 4-{[5-(3-({(*tert*-부톡시)카르보닐)아미노}프로폭시)펜틸]옥시}벤조산염 (150 mg, 0.38 mmol)의 용액에 수산화리튬 (81.6 mg, 3.41 mmol)이 첨가되었다. 결과의 혼합물은 실온에서 하룻밤 동안 교반되고, 이후 6N 수성 HCl로 pH 2-3까지 산성화되었다. 혼합물은 대부분의 용매를 제거하기 위해 진공에서 농축되고, 이후 EtOAc로 희석되고, 물 (2 x), 염수 (2 x)로 세척되고, Biotage Universal Phase 분리기를 통해 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미가공 산물은 추가 정제 없이 다음 단계로 진행되었다 (123 mg). LC-MS (ES^+): m/z 404.20 [MNa^+], t_R = 2.40 분.

[0795] **단계 6:** *tert*-부틸 N-(3-([5-(4-{[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸시클로부틸]카르바모일}페녹시)펜틸]옥시)프로필)카바메이트



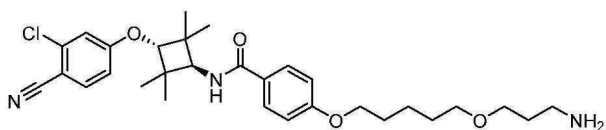
[0796]

[0797]

DMF (5 mL)에서 4-([5-(3-((*tert*-부톡시)카르보닐)아미노)프로폭시)펜틸]옥시}벤조산 (124 mg, 0.322 mmol), 2-클로로-4-(트랜스-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸시클로부톡시)벤조니트릴 (89.8 mg, 0.322 mmol)의 용액에 DIPEA (112 μ L, 0.65 mmol) 및 TBTU (155 mg, 0.48 mmol)가 첨가되었다. 결과의 혼합물은 실온에서 1 시간 동안 교반되고, 이후 EtOAc로 희석되고, 물 (3 x), 염수 (1 x)로 세척되고, Biotage Universal Phase 분리기를 통해 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 MeOH/DCM (0:100 내지 5:95)으로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되어 *tert*-부틸 N-(3-([5-(4-([트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸시클로부틸] 카르바모일)페녹시)펜틸]옥시}프로필)카바메이트 (169 mg, 82% 수율)를 산출하였다. LC-MS (ES⁺): m/z 643.32/645.31 (3:1) [MH⁺], t_R = 3.04 분.

[0798]

12. 4-([5-(3-아미노프로폭시)펜틸]옥시)-N-[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸시클로부틸]벤자미드



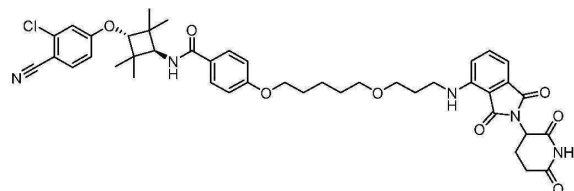
[0799]

[0800]

DCM (5 mL)에서 *tert*-부틸 N-(3-([5-(4-([트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸시클로부틸]카르바모일)페녹시)펜틸]옥시}프로필)카바메이트 (124 mg, 0.192 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (372 μ L, 4.86 mmol)이 첨가되고, 그리고 완결 때까지 45 °C에서 1 시간 동안 가열되었다. 반응물은 이후, 진공에서 고체로 농축되고 추가 정제 없이 다음 단계로 진행되었다 (104 mg, 99% 수율). LC-MS (ES⁺): m/z 543.27/545.26 (3:1) [MH⁺], t_R = 2.26 분.

[0801]

13. 4-([5-(3-([2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노)프로폭시)펜틸]옥시)-N-[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸시클로부틸]벤자미드



[0802]

[0803]

(표 1에서 도시된 화합물 구조 #11)

[0804]

1,4-디옥산 (2 mL)에서 4-([5-(3-아미노프로폭시)펜틸]옥시)-N-[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸시클로부틸]벤자미드 (30.0 mg, 0.0553 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (384 μ L, 2.21 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (18.3 mg, 0.0664 mmol)이 첨가되었다. 결과의 혼합물은 16 시간 동안 환류되고, 이후 EtOAc로 희석되고, 반-포화된 염수 용액 (2 x)으로 세척되고, Biotage Universal Phase 분리기를 통해 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 MeOH/DCM (0:100 내지 7:93)으로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되어

4-([5-(3-([2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노)프로폭시)펜틸]옥시)-N-[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸시클로부틸]벤자미드 (12 mg, 28% 수율)를 산출하였다. LC-MS (ES⁺): m/z 799.31/801.31 (3:1) [MH⁺], t_R = 2.97 분. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89-6.96 (m, 3H), 6.82 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 5.1, 12.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.46-3.48 (m, 1H), 3.41 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.82-

2.90 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.94 (오중, J = 6.1 Hz, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20-1.25 (m, 6H).

[0805] **C. 단백질 분해 생물학적 검정:**

[0806] 본원에서 개시된 대표적인 화합물을 이용하여 다양한 세포 유형에서 관찰된 단백질 분해의 수준을 평가하기 위해 다음의 생물학적 검정이 수행되었다.

[0807] 각 생물학적 검정에서, 세포는 표 1에서 보여지는 바와 같이, 본 발명에 의해 포괄된 변하는 양의 화합물로 처리되었다. 다음의 단백질의 분해가 본 연구에서 평가되었다: TANK-결합 키나아제 1 (TBK1), 에스트로겐 수용체 α (ER α), 브로모도메인-내포 단백질 4 (BRD4), 안드로젠 수용체 (AR), 그리고 c-Myc.

[0808] **1. TBK1 웨스턴 프로토콜**

[0809] Panc02.13 세포는 ATCC로부터 구입되고, 그리고 15% FBS (ATCC) 및 10 단위/mL 인간 재조합 인슐린 (Gibco)으로 보충된 RPMI-1640 (Gibco)에서 배양되었다. DMSO 대조 및 화합물 처리 (0.1 μ M, 0.3 μ M, 그리고 1 μ M)는 12-웰 평판에서 16 시간 동안 수행되었다. TLR3 효현제 폴리 I:C (Invivogen; tlr1-pic)가 최종 3 시간 동안 첨가되었다. 세포는 수확되고, 그리고 프로테아제 및 포스파타아제 저해제로 보충된 RIPA 완충액 (50mM Tris pH8, 150mM NaCl, 1% Tx-100, 0.1% SDS, 0.5% 나트륨 데옥시콜레이트)에서 용해되었다. 용해물은 16,000g에서 10 분 동안 투명해졌고, 그리고 상층액은 SDS-PAGE에 의해 분리되었다. 면역블롯팅은 표준 프로토콜을 이용하여 수행되었다. 이용된 항체는 TBK1 (Cell Signaling #3504), pIRF3 (abcam #ab76493), 그리고 GAPDH (Cell Signaling #5174)이었다. 띠는 Biorad ChemiDoc MP 영상 시스템을 이용하여 정량되었다.

[0810] **2. ERR α 웨스턴 프로토콜**

[0811] NAMALWA 세포 (ATCC)는 15% FBS (Life Technologies)로 보충된 RPMI-1640 (Life Technologies)에서 배양되었다. DMSO 대조 및 화합물 배양 (0.1 μ M, 0.3 μ M, 그리고 1 μ M)은 24-웰 평판에서 16 시간 동안 수행되었다. 세포는 수확되고, 그리고 단백질분해효소 저해제 (Thermo Scientific)를 내포하는 세포 용해 완충액 (Cell Signaling Technologies)으로 용해되었다. 용해물은 16,000g에서 10 분 동안 투명해졌고, 그리고 상층액은 SDS-PAGE에 의해 분리되었다. 면역블롯팅은 표준 프로토콜을 이용하여 수행되었다. 이용된 항체는 ERR α (Cell Signaling #8644), 그리고 GAPDH (Cell Signaling #5174)이었다. 띠는 Bio-rad ChemiDoc MP 영상 시스템을 이용하여 정량되었다.

[0812] **3. BRD4 웨스턴 프로토콜**

[0813] VCaP 세포는 ATCC로부터 구입되고, 그리고 10% FBS (ATCC) 및 페니실린/스트렙토마이신 (Life Technologies)으로 보충된 Dulbecco의 변형된 Eagle 배지 (ATCC)에서 배양되었다. DMSO 대조 및 화합물 처리 (0.003 μ M, 0.01 μ M, 0.03 μ M 및 0.1 μ M)는 12-웰 평판에서 16 시간 동안 수행되었다. 세포는 수확되고, 그리고 프로테아제 및 포스파타아제 저해제로 보충된 RIPA 완충액 (50mM Tris pH8, 150mM NaCl, 1% Tx-100, 0.1% SDS, 0.5% 나트륨 데옥시콜레이트)에서 용해되었다. 용해물은 16,000g에서 10 분 동안 투명해졌고, 그리고 단백질 농도가 결정되었다. 동등한 양의 단백질 (20 μ g)이 SDS-PAGE 분석, 그 이후에 표준 프로토콜에 따른 면역블롯팅에 종속되었다. 이용된 항체는 BRD4 (Cell Signaling #13440), 그리고 액틴 (Sigma #5441)이었다. 검출 시약은 명료성 Western ECL 기질 (Bio-rad #170-5060)이었다.

[0814] **4. AR ELISA 프로토콜**

[0815] VCaP 세포는 ATCC로부터 구입되고, 그리고 10% FBS (ATCC) 및 페니실린/스트렙토마이신 (Life Technologies)으로 보충된 Dulbecco의 변형된 Eagle 배지 (ATCC)에서 배양되었다. DMSO 대조 및 화합물 처리 (0.0001 μ M - 1 μ M)는 96-웰 평판에서 16 시간 동안 수행되었다. 세포는 수확되고, 그리고 세포 용해 완충액 (카탈로그# 9803) (20mM Tris-HCL (pH 7.5), 150 mM NaCl, 1mM Na₂EDTA, 1 mM EGTA, 1% Triton, 2.5 mM 나트륨 피로인산염, 1 mM B-글리세로포스페이트, 1 mM Na₃VO₄, 1 ug/ml 류페틴으로 용해되었다. 용해물은 16,000g에서 10 분 동안 투명해지고, 그리고 PathScan AR ELISA (Cell Signaling 카탈로그#12850) 내로 적하되었다. PathScan® 총 안드로젠 수용체 샌드위치 ELISA 키트는 총 안드로젠 수용체 단백질의 내인성 수준을 검출하는 고체상 샌드위치 효소 결합 면역흡착 검정 (ELISA)이다. 안드로젠 수용체 토기 mAb가 마이크로웰 위에 코팅되었다. 세포 용해물과 함께 배양 후, 안드로젠 수용체 단백질은 코팅된 항체에 의해 포획된다. 광범위한 세척 이후에, 안드로젠 수용체 생쥐 검출 mAb가 포획된 안드로젠 수용체 단백질을 검출하기 위해 첨가된다. 항생제 IgG, HRP-연결된 항체가 이후, 결합된 검출 항체를 인식하는데 이용된다. HRP 기질, TMB가 컬러를 현색하기 위해 첨가된다. 현색된 컬러

에 대한 흡광도의 크기는 총 안드로젠 수용체 단백질의 양에 비례한다.

[0816] 키트 내에 항체는 키트에 특정한 맞춤형 제제이다.

[0817] **5. c-Myc ELISA 검정 프로토콜**

[0818] 22RV-1 세포는 ATCC로부터 구입되고, 그리고 RPMI +10% FBS 배지에서 배양되었다. 세포는 트립신 (Gibco #25200-114)을 이용하여 수확되고, 계수되고, 그리고 96-웰 평판 내에 RPMI +10% FBS 배지에서 75 μ L/웰의 용적에서 30,000 세포/웰로 파종되었다. 세포는 0.1% DMSO에서 희석된 화합물로 투약되고, 18 시간 동안 배양되고, 이후 세척되고 프로테아제 및 포스파타아제 저해제로 보충된 50 μ L RIPA 완충액 (50mM Tris pH8, 150mM NaCl, 1% Tx-100, 0.1% SDS, 0.5% 나트륨 데옥시콜레이트)에서 용해되었다. 용해물은 4000rpm에서 4 $^{\circ}$ C에서 10 분 동안 투명해졌고, 이후 분취량이 Life Technologies Catalog #KH02041로부터 Novex 인간 c-myc ELISA 키트의 96-웰 ELISA 평판 내로 첨가되었다. 50 μ L의 c-Myc 검출 항체가 모든 웰 내로 첨가되었고, 이들 평판은 실온에서 3 시간 동안 배양되고, 이후 ELISA 세척 완충액으로 세척되었다. 100 μ L의 항-토끼 IgG-HRP 이차 항체가 각 웰에 첨가되고 실온에서 30 분 동안 배양되었다. 평판은 ELISA 세척 완충액으로 세척되고, 100 μ L TMB가 각 웰에 첨가되고, 그리고 이후, 5 분마다 컬러 변화에 대해 모니터링되었다. 100 μ L의 정지액이 첨가되고, 그리고 평판은 450nm에서 판독된다.

[0819] **D. 결과**

[0820] 표 1은 본 발명에 의해 포괄된 대표적인 숫자의 화합물로부터 획득된 실험 데이터의 결과를 제공한다. 특히, 다양한 세포 유형이 표 1에서 열거된 화합물로 처리되었는데, 이들은 화학 구조, 질량 분광분석법 특성화, 그리고 화합물 명칭에 의해 확인된다.

[0821] 표 1은 (A) 10-30% 분해가 1 μ M의 화합물 1, 6-9, 12 및 17로 처리된 세포에서 달성되고; (B) 31-50% 분해가 1 μ M의 화합물 2-5, 10 및 20으로 처리된 세포에서 달성되고; 그리고 (C) > 50% 분해가 1 μ M의 화합물 11, 13-16, 18-19, 21 및 22로 처리된 세포에서 달성되었다는 것을 보여준다. 표 1은 또한, (D) 화합물 24 및 26-35는 IC₅₀ <50nM을 갖고, 반면 (E) 화합물 23 및 25는 IC₅₀ >50nM을 갖는다는 것을 보여준다.

[0822] 본 출원 전반에서 인용된 모든 참고문헌, 특허, 계류 중인 특허 출원 및 공개된 특허의 내용은 본원에 명시적으로 참조로서 편입된다.

[0823] 당업자는 본원에서 설명된 발명의 특정한 구체예에 대한 다양한 등가물을 인식하거나, 또는 단지 일과적인 실험을 이용하여 확인할 수 있을 것이다. 이런 등가물은 다음 청구항에 의해 포괄되는 것으로 의도된다. 본원에서 설명된 상술된 실시예와 구체예는 단지 예시적인 목적으로 실례로서 제공되고, 그리고 어떤 방식으로든 본 발명을 한정하는 것으로 고려되지 않는 것으로 이해된다. 이들에 대한 다양한 개변은 당해 분야의 당업자에게 제시될 것이고, 본원의 사상과 이해범위 내에 포함되고, 그리고 첨부된 청구항의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 가령, 성분의 상대적 양이 원하는 효과를 최적화하기 위해 변할 수 있고, 추가 성분이 첨가될 수 있고, 및/또는 유사한 성분이 설명된 성분 중에서 하나 또는 그 이상을 대신할 수 있다. 본 발명의 시스템, 방법 및 과정과 연관된 추가 유리한 특질과 기능성은 첨부된 청구항으로부터 명백할 것이다. 게다가, 당업자는 본원에서 설명된 발명의 특정한 구체예에 대한 다양한 등가물을 인식하거나, 또는 단지 일과적인 실험을 이용하여 확인할 수 있을 것이다. 이런 등가물은 다음 청구항에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

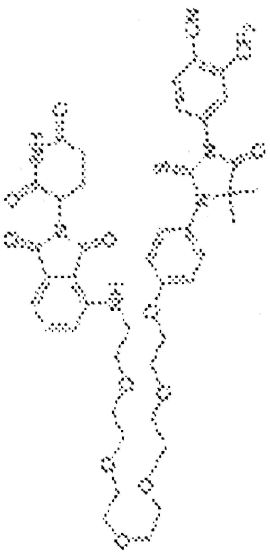
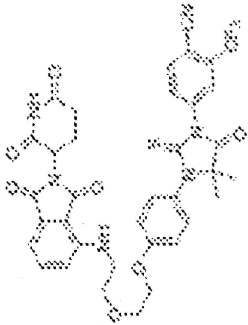
표 1

#	구조	분해 활성					MW	화학적 명칭
		AR ¹	BRD ⁴	TKI ²	ERR ³	cMyc ⁵		
1		A					851.25	4-(3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)-4,7,10-트리옥사-1-아자트리메칸-13-일)옥시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-솔파닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴
2		B					821.25	4-(3-(4-(3-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)아미노)에놀시)프로폴시)프로폴시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-솔파닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴
3		B					837.23	4-(3-(4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)-4,7,10-트리옥사-1-아자도메칸-12-일)옥시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-솔파닐리덴이미다졸리

[0824]

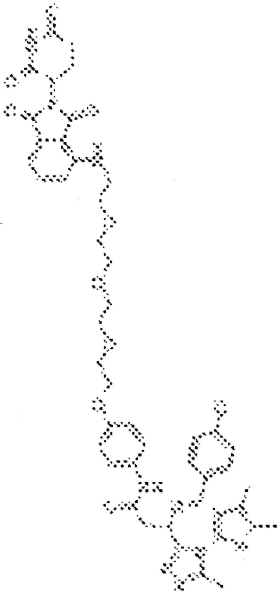
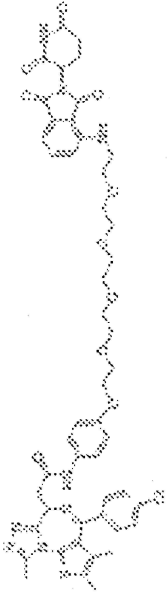
[0825]

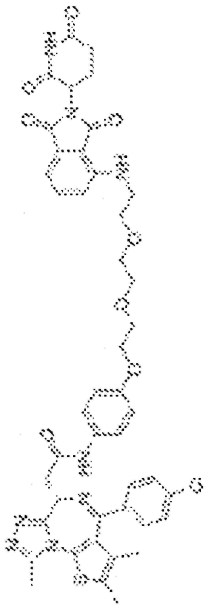
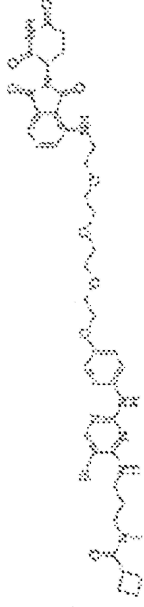
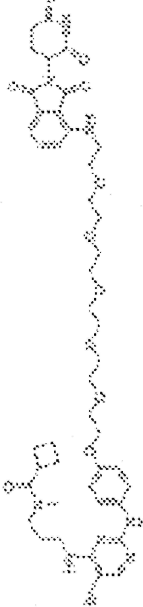
										단-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조나트릴
										4-(3-(4-(1-(2-[(3S)-2,6-디옥소페라딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일)옥시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-유과닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조나트릴
4		B	837.24							4-(3-(4-(1-(2-[(3S)-2,6-디옥소페라딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일)옥시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-유과닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조나트릴
5		B	837.24							4-(3-(4-(1-(2-[(3R)-2,6-디옥소페라딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일)옥시)페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-유과닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조나트릴

6		A						925.30	4-(3-(4-((1-(2-(2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-4,7,10,13,16-pentaoxa-1-aza-undecan-18-yl)oxo)oxo)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-sulfonylphenyl)imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzoyl
7		A						749.19	4-(3-(4-((2-(2-(2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)amino)oxo)oxo)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-sulfonylphenyl)imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzoyl
8		A						793.28	4-(3-(4-((2-(2-(2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)amino)oxo)oxo)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-sulfonylphenyl)imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzoyl

[0827]

									2-(트리플루오로메틸)벤조나이트릴
9		A						807.32	4-[3-(4-(3-(2-(2-(2,6-dimethyl-4-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)amino)ethyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-oxaphenyl)imidazole)imidazole)imidazole)imidazole]benzotriazole
10		B						865.36	4-[3-(4-(1-(1-(2-(2,6-dimethyl-4-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)-4,7,10-trifluoro-1H-indol-4-yl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-oxaphenyl)imidazole)imidazole)imidazole)imidazole]benzotriazole

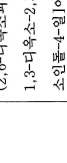
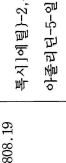
14						C	923.29 & 925.29	2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)- 4,5,13-트리메틸-3-티아- 1,8,11,12-테트라아자트리시클 로[8.3.0.0 ^{2,7}]트리데카- 2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]- N-[4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리 딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하 드로-1H-이소인돌-4-일)- 4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸- 12-일)옥시)페닐]아세트아미드
15						C	967.31 & 969.31	2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)- 4,5,13-트리메틸-3-티아- 1,8,11,12-테트라아자트리시클 로[8.3.0.0 ^{2,7}]트리데카- 2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]- N-[4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리 딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하 드로-1H-이소인돌-4-일)- 4,7,10,13-테트라옥사-1-아자켈 타데칸-15-일)옥시)페닐]아세트 아미드

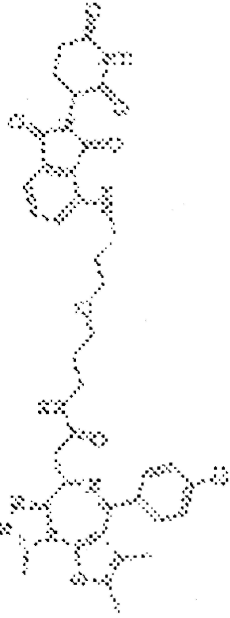
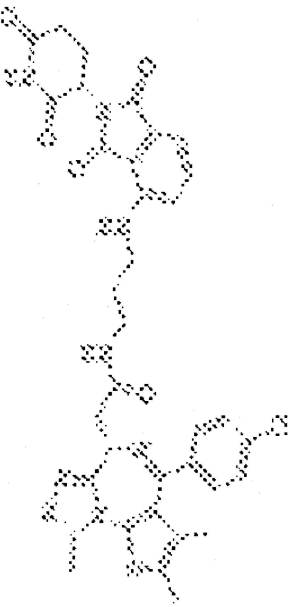
16					C		879.26 & 881.26	2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-9-티아-1,8,11,12-테트라아자트리실로[8,3,0,0 ⁶ ,1]트리테카-2(6),4,7,10,12-펜타센-9-일]-N-(4-{2-[2-(12,6-디옥소피페리딘-9-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에톡시)페닐)아세트아미드
17				A			865.27 & 867.27	N-(3-{(5-프로포-2-[(4-(1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일)옥시]페닐)아미노]페리미딘-4-일)아미노}프로필)-N-에틸시클로부탄카르복사미드
18				C			953.32 & 955.32	N-(3-{(5-프로포-2-[(4-(1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)-4,7,10,13,16-펜타옥사-1-아자옥타데칸-18-일)타옥사-1-아자옥타데칸-18-일)옥시]페닐)아미노]페리미딘-4-일)아미노}프로필)-N-에틸시클

[0830]

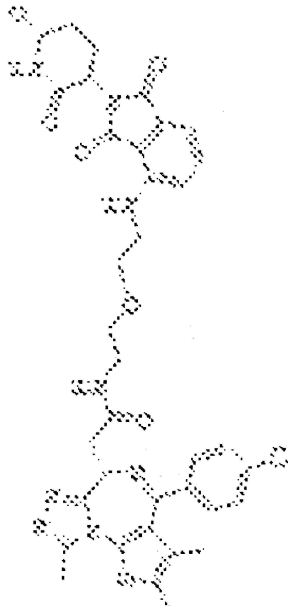
								로부탄카르복사미드
19						C		N-(3-[(5-브로모-2-[(4-[(1-(2-(2,6-디옥소페리란-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-III-이소인돌-4-일]-4,7,10,13-테트라옥사-1-아자헥사데칸-15-일)옥시)페닐]아미노)페리미딘-4-일)아미노]프로필)-N-메틸시클로부탄카르복사미드
20						B		4-(4-[(1-(5Z)-3-[2-[(2-(2,6-디옥소페리란-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-III-이소인돌-4-일]아미노)에톡시)에틸]-2,4-디옥소-1,3-디아졸리딘-5-일리덴]메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴
21						C		4-(4-[(1-(5Z)-3-[3-(2-[(2,6-디옥소페리란-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-III-이소인돌-4-일]아미노)에톡시)프로필]-2,4-디옥소-1,3-디아졸리딘-5-일리덴]메틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴

[0831]

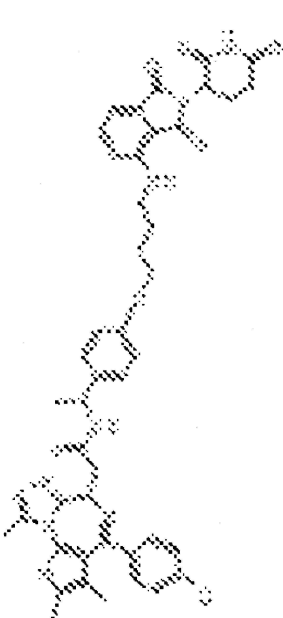
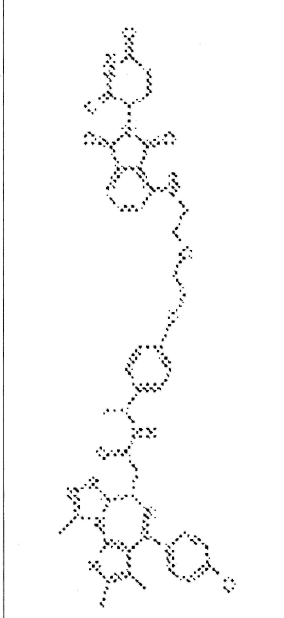
	808.19	C	4-(4-((15Z)-3-(2-{2-((2,6-디옥소페리딘-3-일)-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)아미노)에톡시)에틸)-2,4-디옥소-1,3-티아졸리딘-5-일리엔]에틸)-2-메톡시페녹시)-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴
	847.21 & 849.21	E	2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라아자트리실로[8.3.0.0^{6,7}]트리네키-2(6) 4,7,10,12-클라덴-9-일]-N-[(1S)-1-[4-(4-{2-(2,6-디옥소소페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일]아미노)부톡시]페닐]에틸]아세티마이드

24								D	771.16 & 773.16	2-[(9S)-7-(4-플로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라자트리스클로[8.3.0.0 ^{2,6} . ^{4,12}]트리테카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[3-(3-(12-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)아미노)프로폭시]프로필]아세트아미드
25								E	713.14 & 715.14	2-[(9S)-7-(4-플로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-티아-1,8,11,12-테트라자트리스클로[8.3.0.0 ^{2,6} . ^{4,12}]트리테카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[3-(3-(12-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)아미노)프로필]아세트아미드

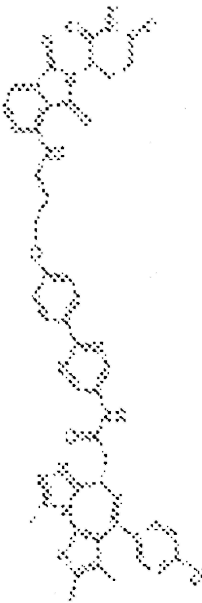
[0833]

26							D	863.26 & 865.26	2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-디아-1,8,11,12-테트라자트리스클로[8,3,0,0 ² ,1]트리페카-2(6),4,7,10,12-펜타렌-9-일]-N-[(1S)-1-(4-{2-(2-{(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-III-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)페닐]에틸]아세트아미드
27							D	743.20 & 745.20	2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-디아-1,8,11,12-테트라자트리스클로[8,3,0,0 ² ,1]트리페카-2(6),4,7,10,12-펜타렌-9-일]-N-[(2-{(2-{(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-III-이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에틸]아세트아미드;

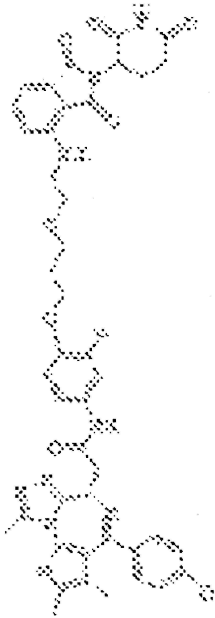
[0834]

28						D	847.42 & 849.42	2-[(9S)-7-(4-플로로페닐)- 4,5,13-트리메틸-3-티아- 1,8,11,12-테트라아자트리시클 로[8.3.0.0 ^{2,6} . ^{4,7}]트리데카- 2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]- N-[(1R)-1-[4-(4-{[2-(2,6- 소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소- 2,3-디히드로-1H-이소인돌-4- 일]아미노}부록시)페닐]에틸]아 세트아미드
29						D	863.18 & 865.18	2-[(9S)-7-(4-플로로페닐)- 4,5,13-트리메틸-3-티아- 1,8,11,12-테트라아자트리시클 로[8.3.0.0 ^{2,6} . ^{4,7}]트리데카- 2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]- N-[(1R)-1-[4-(2-{[2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥 소-2,3-디히드로-1H-이소인돌- 4-일]아미노}에폭시)에폭시]페 닐]에틸]아세트아미드

[0835]

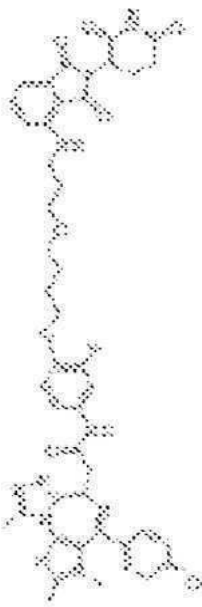
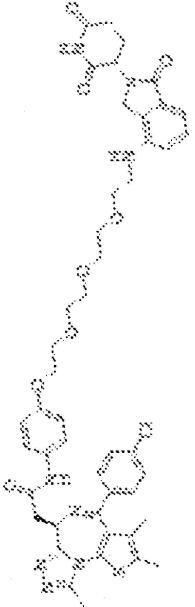
30								D	883.31 & 885.31	2-[(9S)-7-(4-플로로페닐)- 4,5,13-트리메틸-3-티아- 1,8,11,12-테트라아자트리시클 로[8.3.0.0 ^{2,9} . ¹]트리테카- 2(6),4,7,10,12-펜타센-9-일]- N-[(1R)-1-[4-(3-{[2-(2,6-디옥 소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소- 2,3-디히드로-1H-이소인돌-4- 일]아미노}프로폭시)페닐]에틸] 아세트아미드
31								D	883.24 & 885.24	2-[(9S)-7-(4-플로로페닐)- 4,5,13-트리메틸-3-티아- 1,8,11,12-테트라아자트리시클 로[8.3.0.0 ^{2,9} . ¹]트리테카- 2(6),4,7,10,12-펜타센-9-일]- N-2-[4-(3-{[2-(2,6-디옥소피 페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-4-일]아 미노}프로폭시)페닐]페리미딘- 5-일]아세트아미드

[0836]

32							D	887.12 & 889.12	2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)- 4,5,13-트리메틸-3-티아- 1,8,11,12-테트라아자트리시클 로[8.3.0.0 ^{2,7} .1 ^{2,6}]- 2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]- N-(4-[3-(2-[(2-(2,6-디옥소피 페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-4-일]아 미노)에톡시)프로폭시]-3-플루 오로페닐)아세트아미드
33							D	895.15 & 897.15	2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)- 4,5,13-트리메틸-3-티아- 1,8,11,12-테트라아자트리시클 로[8.3.0.0 ^{2,7} .1 ^{2,6}]- 2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]- N-(4-[3-(2-[(2-(2,6-디옥소피 페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-4-일]아 미노)프로폭시)부톡시]-2-플루 오로페닐)아세트아미드

[0837]

[0838]

34							D	886.15 & 887.15	2-[(9S)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-디아틸-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0 ^{2,6}]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)아미노)프로폭시)부톡시]-3-플루오로페닐]아세트아미드
35							D	910.21 & 912.21	2-[(9R)-7-(4-클로로페닐)-4,5,13-트리메틸-3-디아틸-1,8,11,12-테트라아자트리시클로[8.3.0.0 ^{2,6}]트리데카-2(6),4,7,10,12-펜타엔-9-일]-N-[4-((1-(2-(2,6-디옥소피리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일)옥시)페닐]아세트아미드

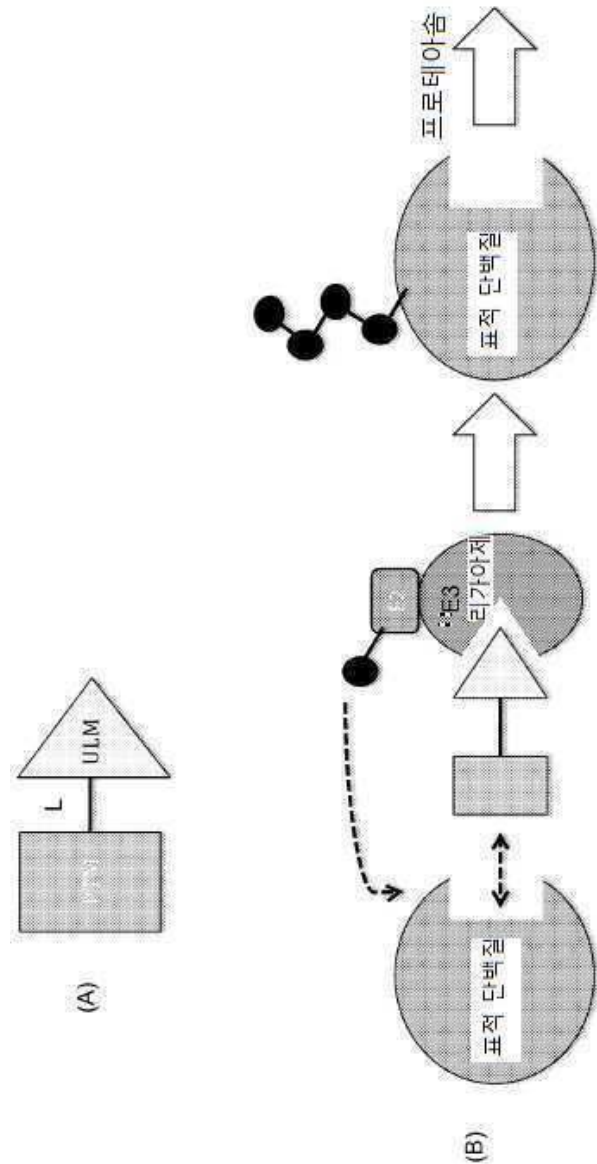
분해 활성의 범주

- A = 1uM에서 10-30% 분해
 - B = 1uM에서 31-50% 분해
 - C = 1uM에서 >50% 분해
 - D = IC₅₀ <50nM
 - E = IC₅₀ >50nM
- 생물검정에서 이용된 세포.
- ¹VCaP 세포
 - ²Panc02.13 세포
 - ³Namalwa 세포
 - ⁴22RV-1 세포

도면

도면1

이름은 이표 국호공



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Arvinas, Inc.

Crew, Andrew

Crews, Craig

Wang, Jing

Dong, Hanqing

Jin, Meizhong

Qian, Yimin

Chen, Xin

Ferraro, Caterina

Siu, Kam

<120> IMIDE-BASED MODULATORS OF PROTEOLYSIS AND ASSOCIATED METHODS OF
USE

<130> 315558(94666)

<150> US 61/979,351

<151> 2014-04-14

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Primer Sequence

<400> 1

gtgccgcgtg gctccatggc cggcgaagga gatcagcagg a 41

<210> 2

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer Sequence

<400> 2

gcttcctttc gggtttatta caagcaaagt attactttgt c 41

<210> 3

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer Sequence

<400> 3

tcgggcgcgg ctctcgggtcc gaaaaggatg tcgtacaact acgtggtaac 50

<210> 4

<211> 61

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Primer Sequence

<400> 4

gcttcctttc gggcttatTT ttcgaactgc gggTggctcc aatggatccg agttagctcc 60

t 61

<210> 5

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer Sequence

<400> 5

gcttcctttc gggcttactt atcgTcatcg tccttgtagt ccaagcaaag tattactttg 60

t 61