



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년06월19일

(11) 등록번호 10-2677015

(24) 등록일자 2024년06월17일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 495/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4365</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/4545</i> (2006.01) <i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 495/04</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4365</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7003392</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년07월01일
 심사청구일자 2023년06월29일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년01월28일</p> <p>(65) 공개번호 10-2022-0028072</p> <p>(43) 공개일자 2022년03월08일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/040566</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/003310
 국제공개일자 2021년01월07일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/870,020 2019년07월02일 미국(US)
 63/017,547 2020년04월29일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 KR1020160101899 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
 누베이션 바이오 인크.
 미국 10036 뉴욕주 뉴욕 에스티이. 1401 브로드웨이 1500</p> <p>(72) 발명자
 팜, 손 민
 미국 94127 캘리포니아주 샌프란시스코 록우드 코트 75
 샤크라바르티, 사르바지트
 미국 73003 오클라호마주 에드몬드 홀로데일 616
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상남</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 27 항

심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 BET 억제제로서의 헤테로시클릭 화합물

(57) 요약

신규 브로모도메인 및 말단의 도메인 (BET) 억제제 및 이들 신규 억제제를 사용하여 상태 및 질환을 치료하는 치료 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

칸카나라, 자야칸스

미국 55441 미네소타주 폴리머스 웨스트 메디신 레
이크 드라이브 1304 아파트먼트 225

천, 지원

미국 94556 캘리포니아주 모라가 케털센 코트 4

밀러, 크리스 피.

미국 94402 캘리포니아주 샌마테오 바네슨 로드
821

페티그류, 제레미 디.

캐나다 브이5티 1옴9 브리티시 컬럼비아 밴쿠버 이
스트 7쓰 애비뉴 333

나약, 안잔 쿠마르

인도 201306 노이다 페이즈-II 호우저리 콤플렉스
씨-64 인티그럴 바이오사이언시스 프라이빗 리미티
드 내

바르데, 아눙

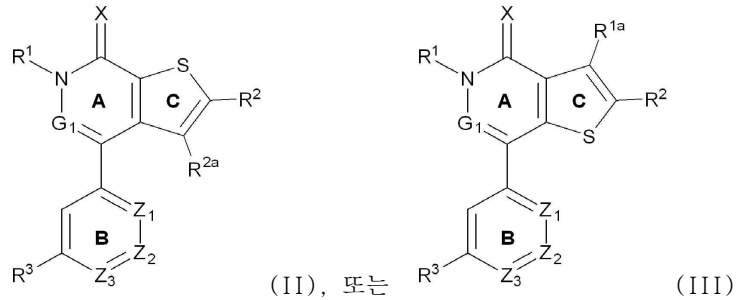
인도 201306 노이다 페이즈-II 호우저리 콤플렉스
씨-64 인티그럴 바이오사이언시스 프라이빗 리미티
드 내

명세서

청구범위

청구항 1

화합식 (II) 또는 (III)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



여기서

X는 O이고;

R¹은 C₁-C₃ 알킬이고;

G₁은 CR^a이고, 여기서

R^a는 수소이고;

Z₁은 C-W₁-R^c이고; 여기서

W₁은 -O-이고,

R^c는 C₆-C₁₄ 아릴이고, 이는 R^{c1}에 의해 임의로 치환되고, 여기서 R^{c1}은 독립적으로 할로겐 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

Z₂는 C-W₂-R^d이고, 여기서

W₂는 결합이고,

R^d는 수소이고;

Z₃은 C-R^e이고, 여기서

R^e는 수소이고;

R^{1a} 및 R^{2a}는 각각 독립적으로 수소이고;

R²는 수소, C₁-C₄ 알킬, -(C₁-C₃ 알킬렌)-3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 -C(O)NR¹⁰R¹¹이고, 이들 각각은 독립적으로 R¹²에 의해 임의로 치환되고;

R³은 -(CH₂)_mNR¹³S(O)₂R¹⁴ (여기서 m은 0임); -OH에 의해 치환된 C₁-C₄ 알킬; 또는 C₂-C₆ 알케닐이고;

R¹⁰ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₆-C₁₄ 아릴, 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌) C₆-C₁₄ 아

릴이고, 여기서 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되거나,

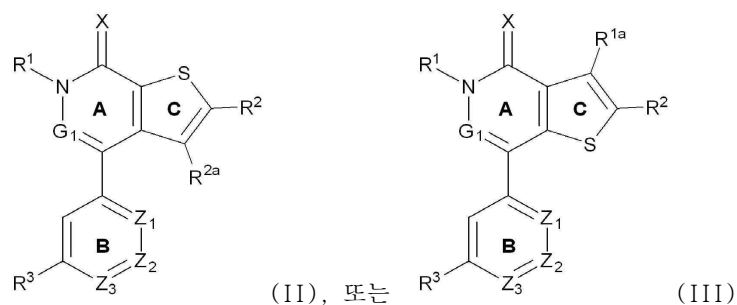
또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 할로젠에 의해 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_4 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



여기서

X 는 0이고;

R^1 은 C_1-C_3 알킬이고;

G_1 은 CR^a 이고, 여기서

R^a 는 수소이고;

Z_1 은 $C-W_1-R^c$ 이고; 여기서

W_1 은 $-O-$ 이고,

R^c 는 C_6-C_{14} 아릴이고, 이는 R^{c1} 에 의해 임의로 치환되고, 여기서 R^{c1} 은 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬이고;

Z_2 는 $C-W_2-R^d$ 이고, 여기서

W_2 는 결합이고,

R^d 는 수소이고;

Z_3 은 $C-R^e$ 이고, 여기서

R^e 는 수소이고;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 각각 독립적으로 수소이고;

R^2 는 수소, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-3-$ 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 또는

$-C(O)NR^{10}R^{11}$ 이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고;

R^3 은 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$ (여기서 m 은 0임) 또는 $-OH$ 에 의해 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, 여기서 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되거나,

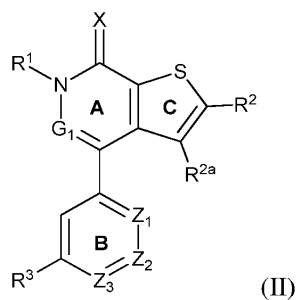
또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 할로젠에 의해 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_4 알킬이다.

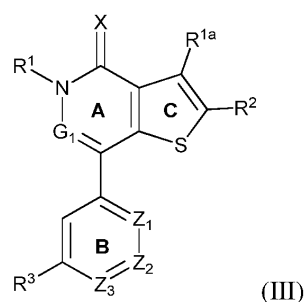
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 $-C(O)NR^{10}R^{11}$, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-3-$ 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제5항에 있어서, R^2 가 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 이고, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소,

C₁-C₄ 알킬, 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이거나, 또는 R¹⁰ 및 R¹¹은 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 할로젠에 의해 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하는 것인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

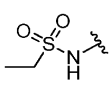
청구항 7

제5항에 있어서, R²가 R¹²에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, R³이 -(CH₂)_mNR¹³S(O)₂R¹⁴인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

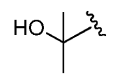
청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, R³이 인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

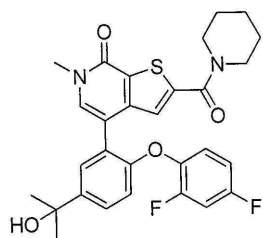
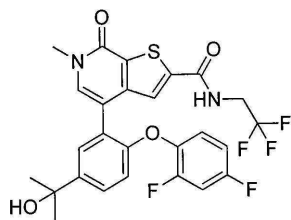
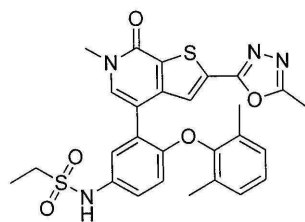
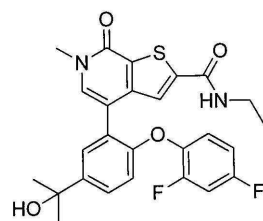
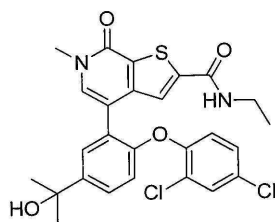
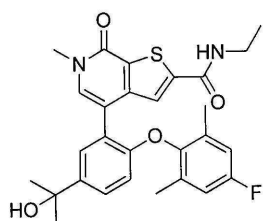
제1항 또는 제2항에 있어서, R³이 -OH에 의해 치환된 C₁-C₄ 알킬인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

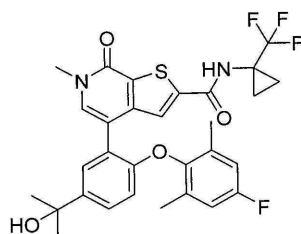
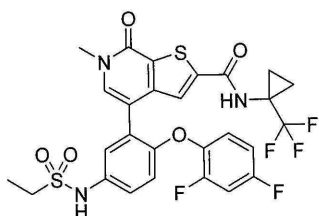
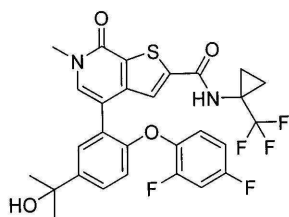
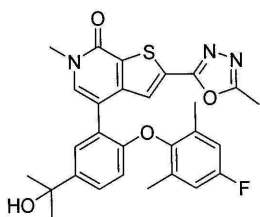
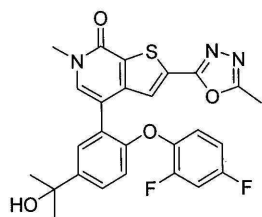
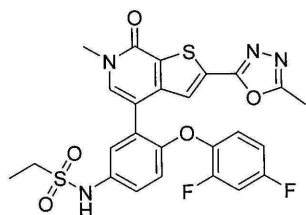
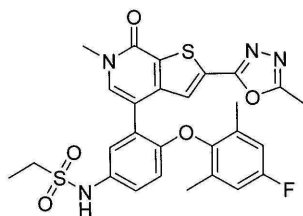
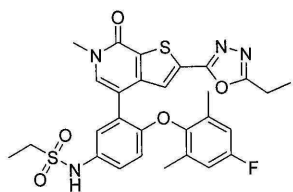
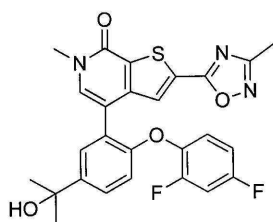
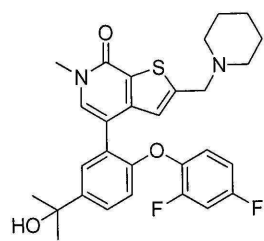
청구항 11

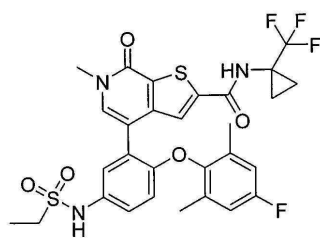
제10항에 있어서, R³이 인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

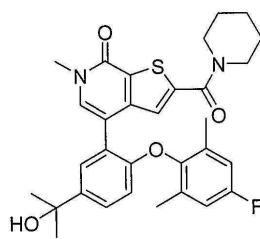
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



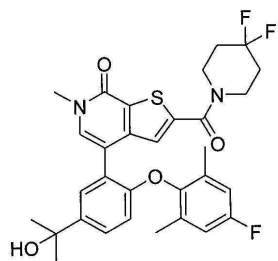




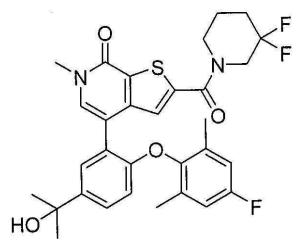
,



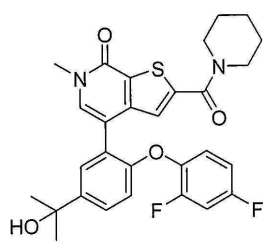
,



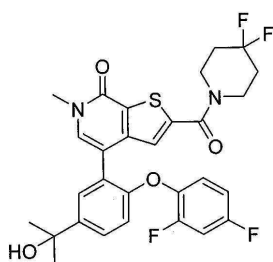
,



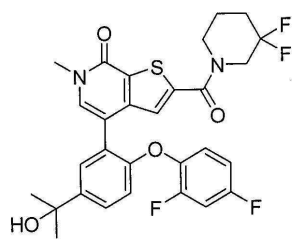
,



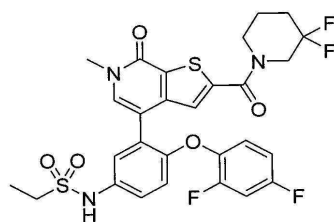
,



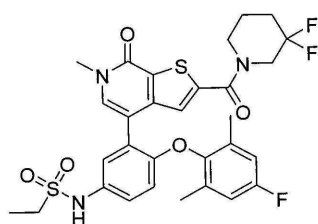
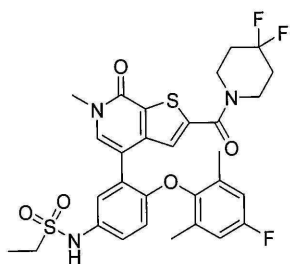
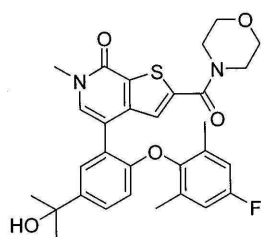
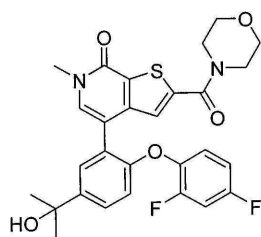
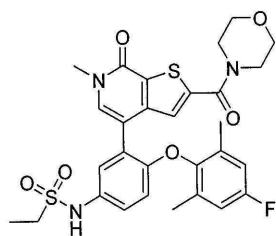
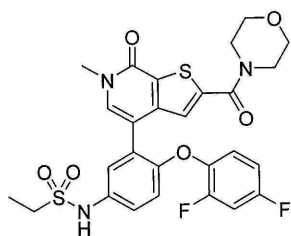
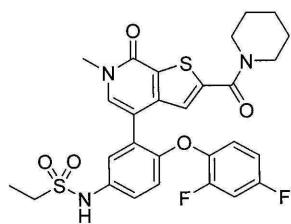
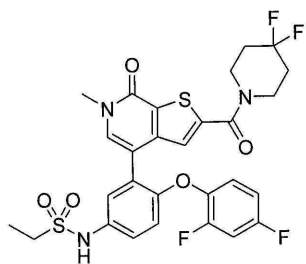
,

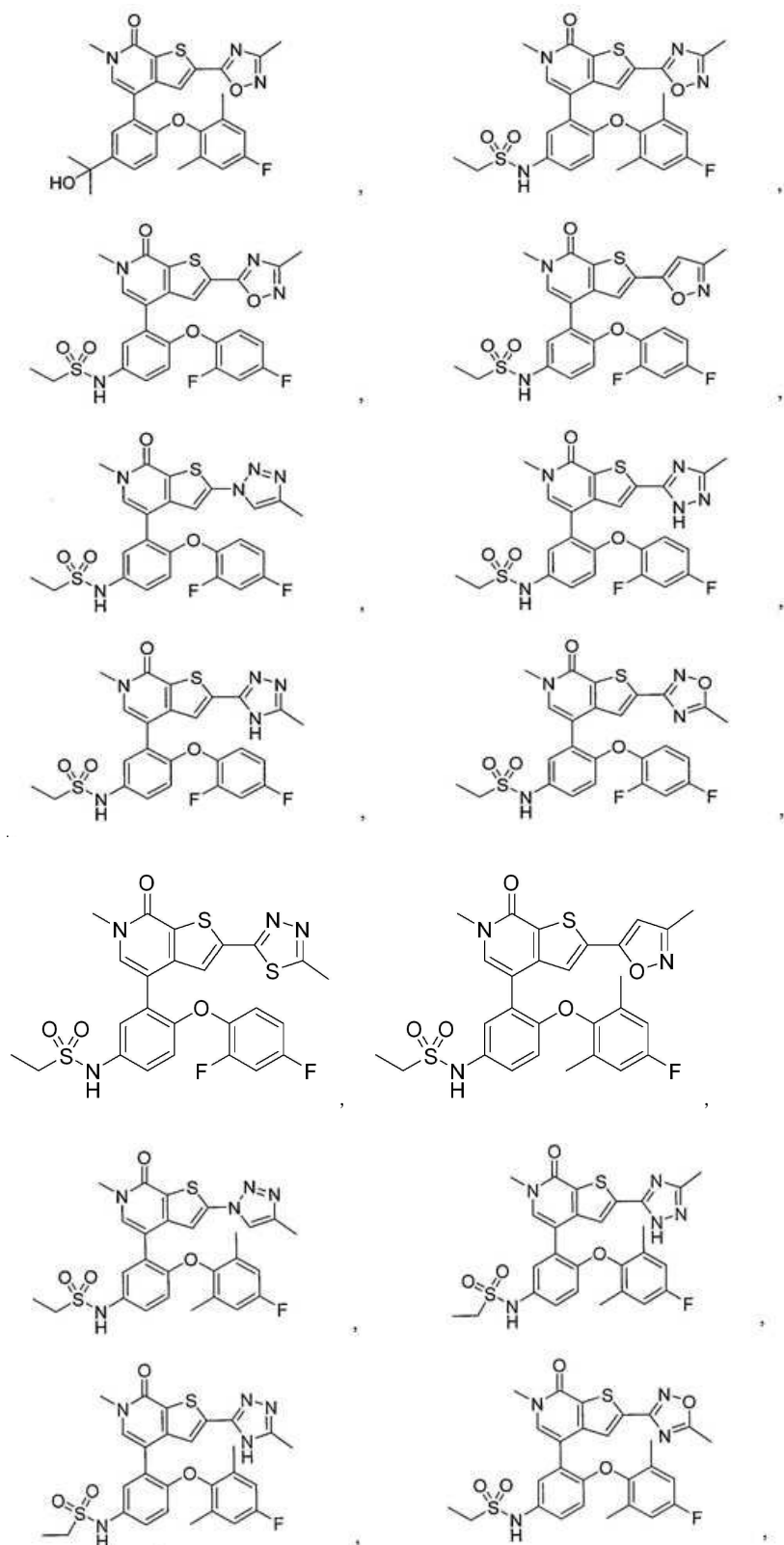


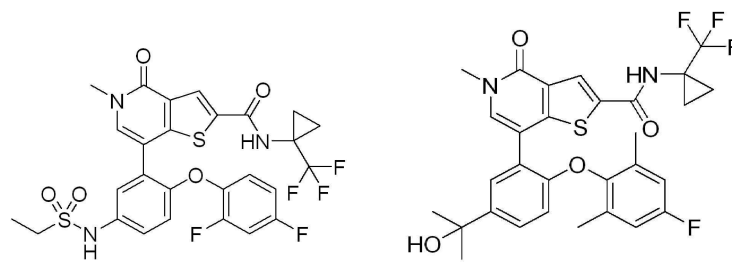
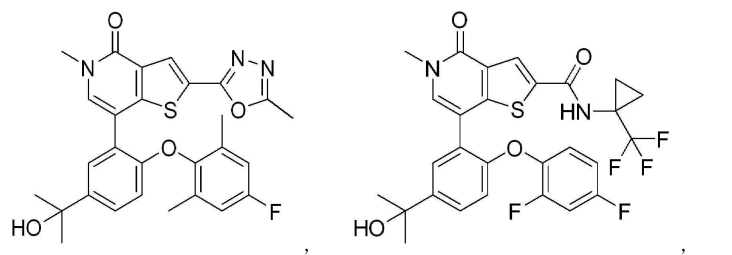
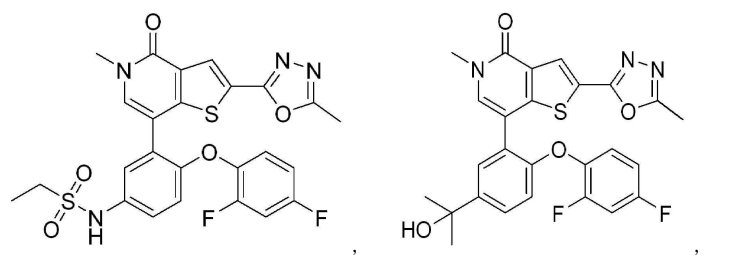
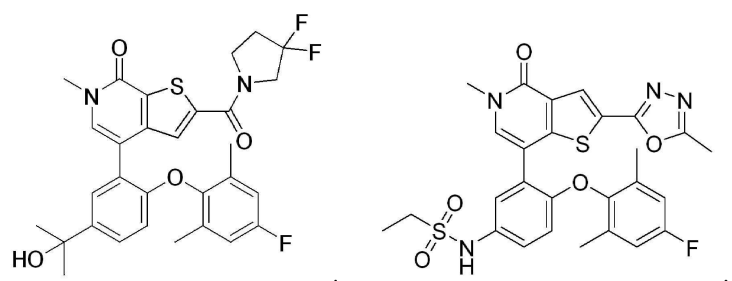
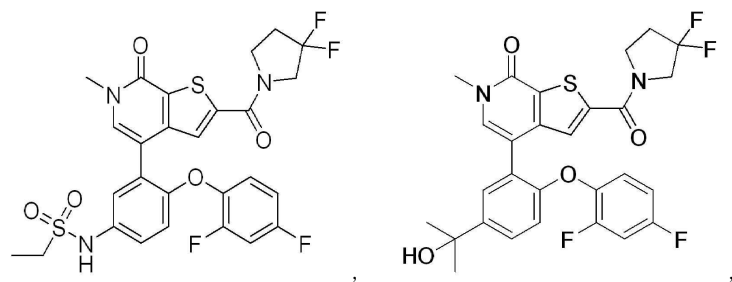
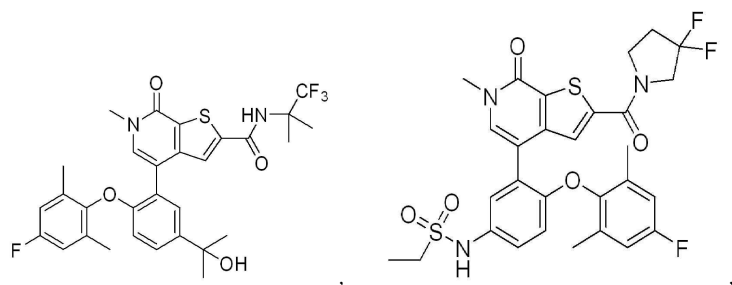
,

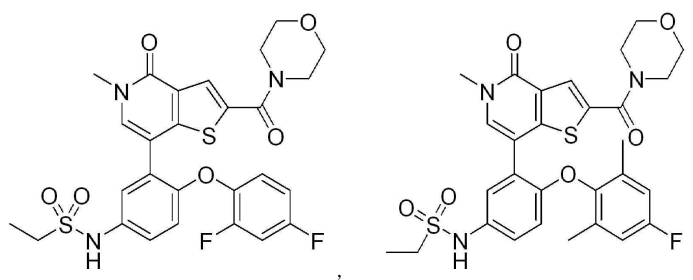
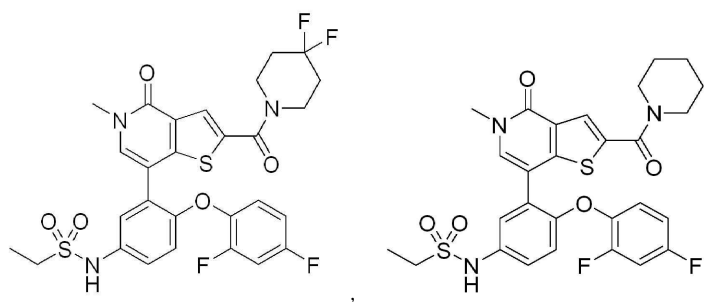
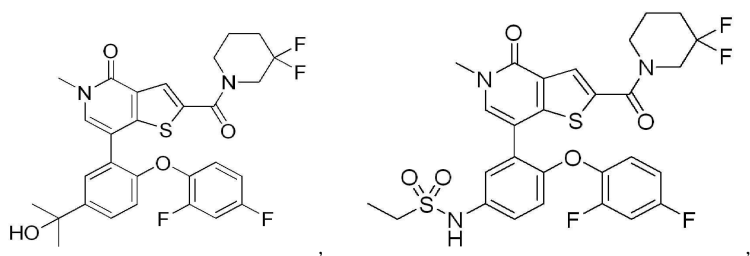
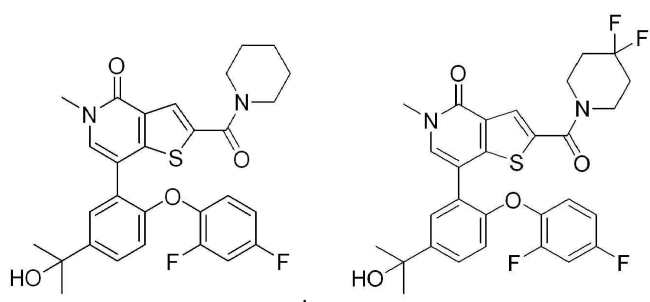
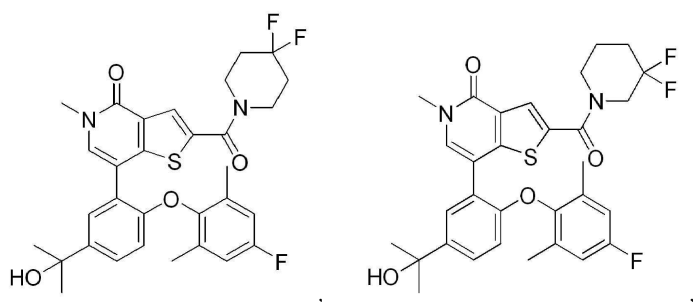
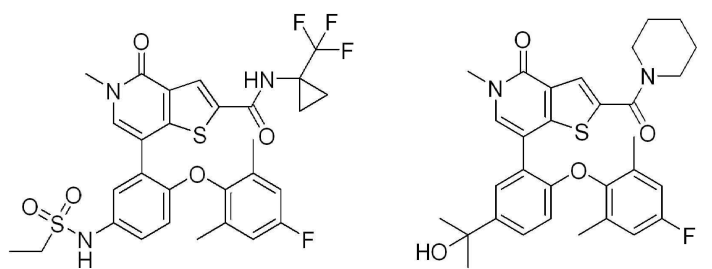


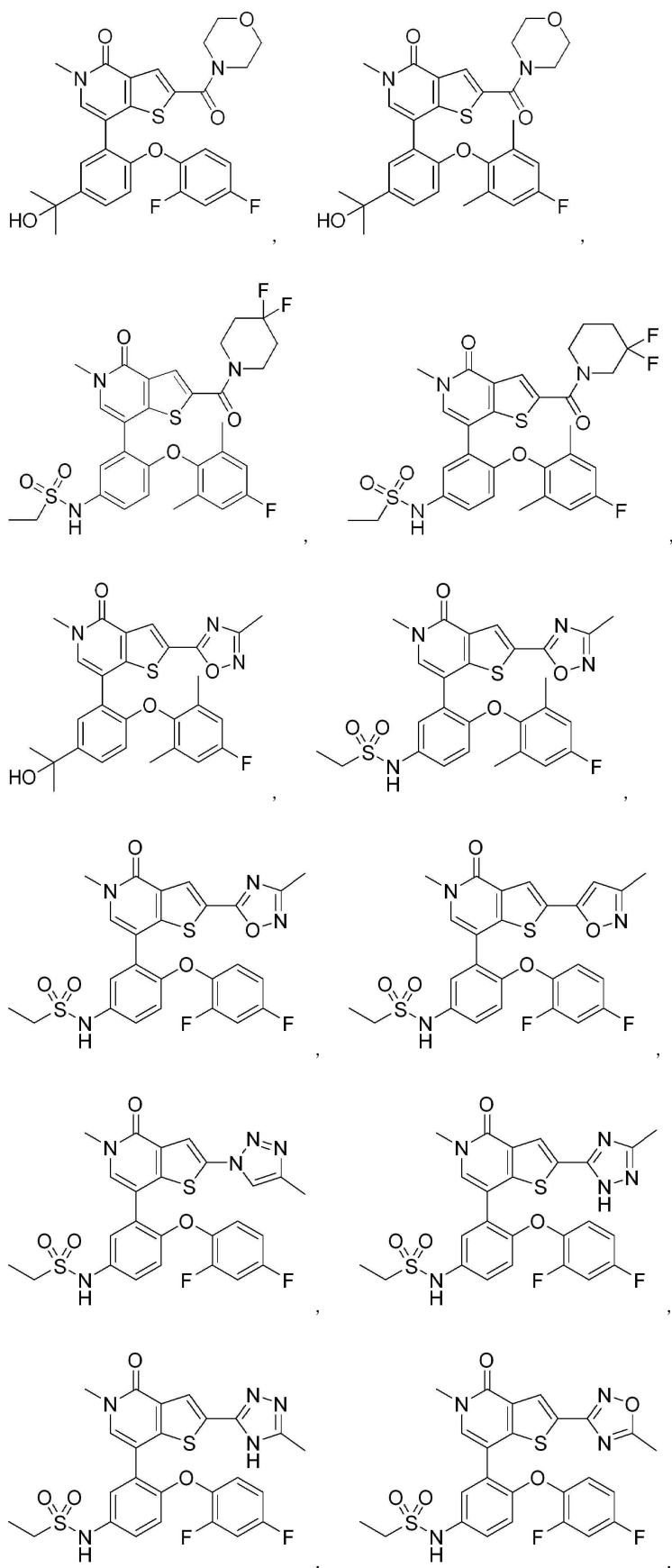
,

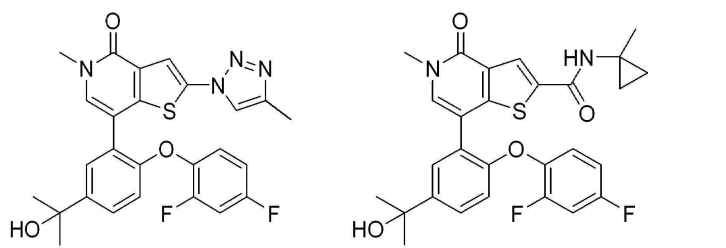
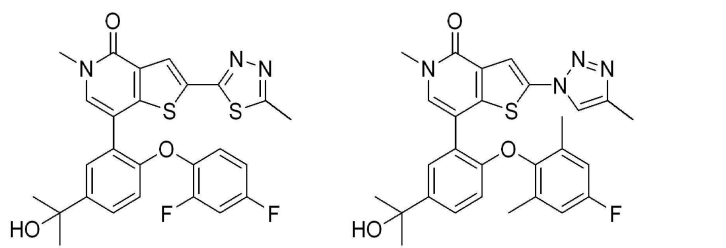
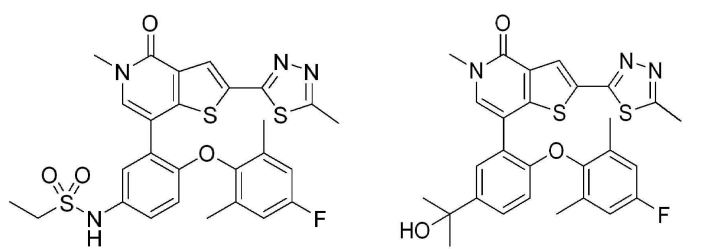
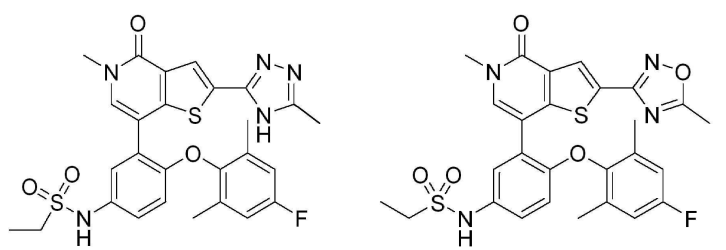
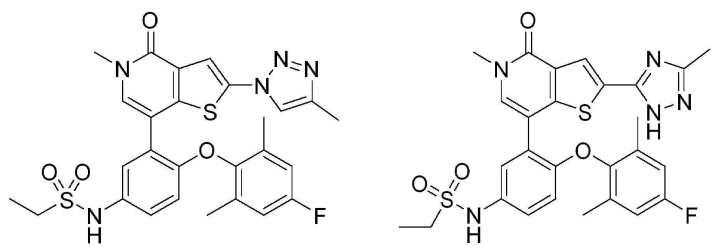
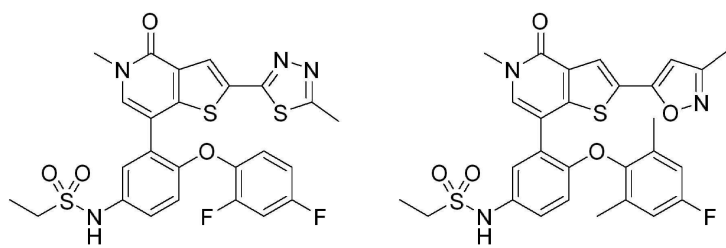


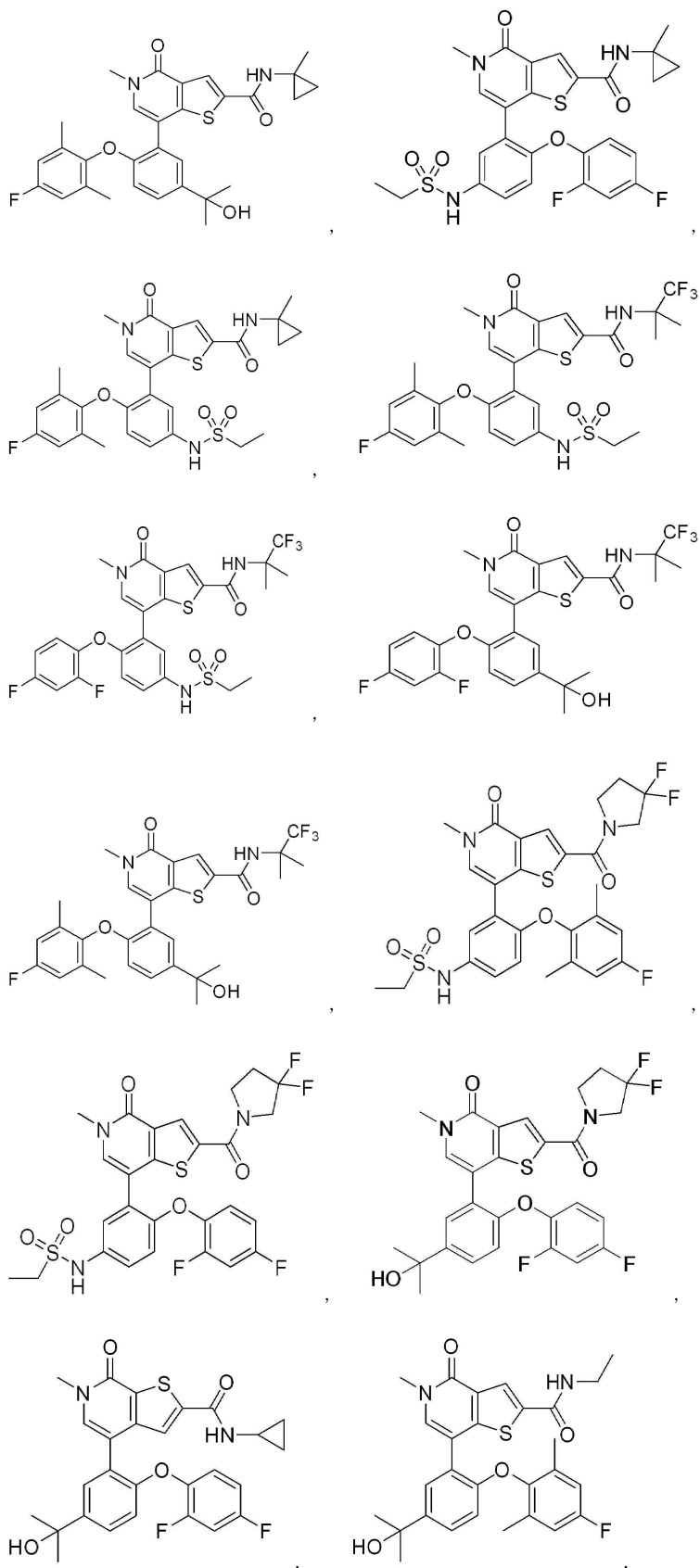


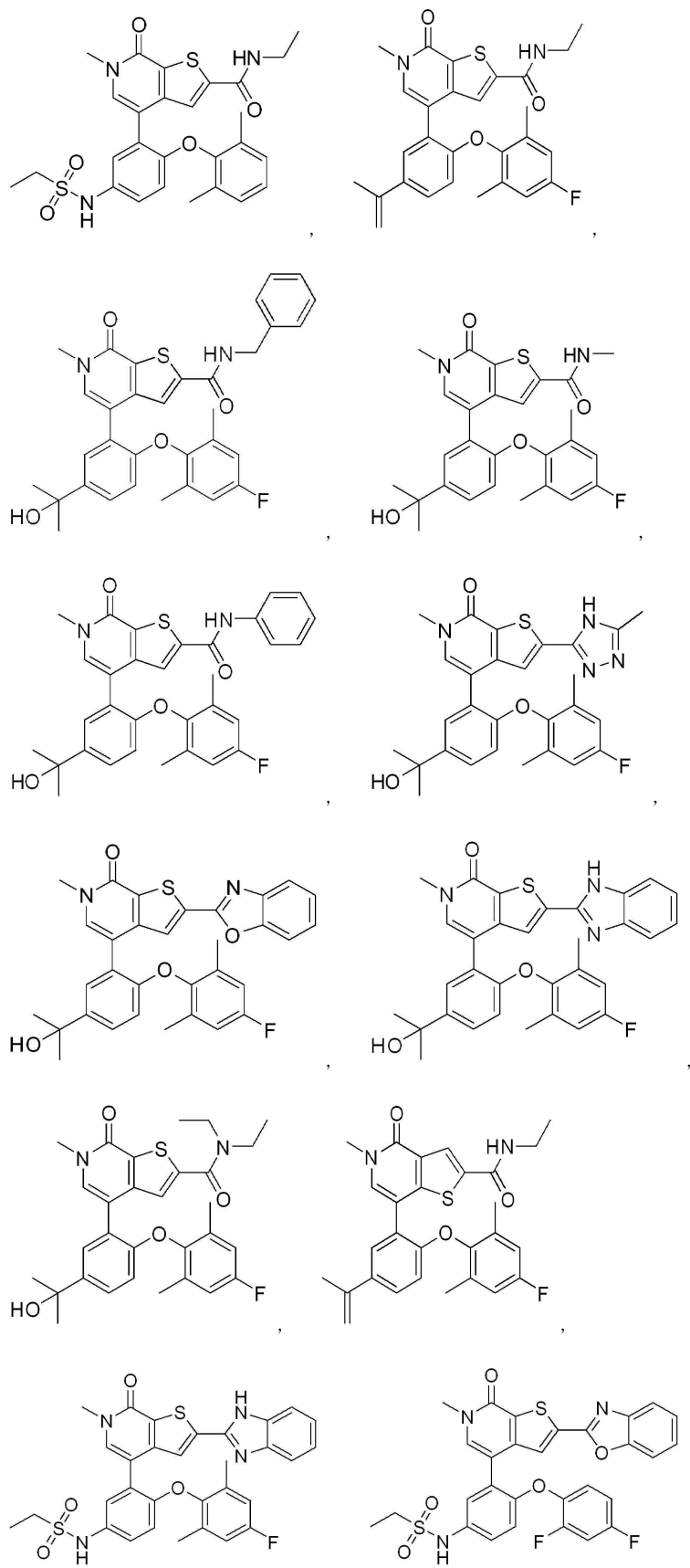


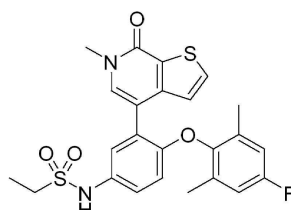
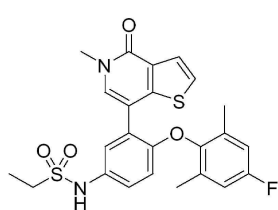
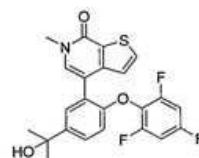
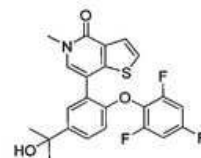
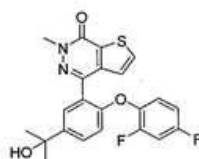
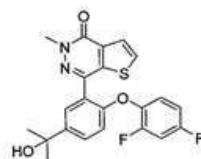
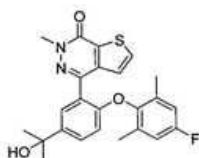
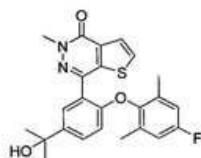
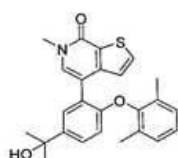
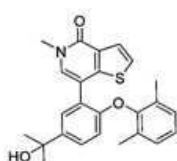
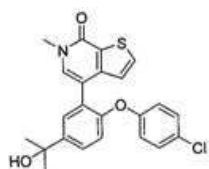
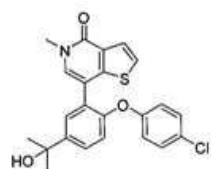
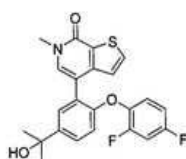
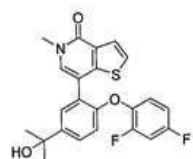
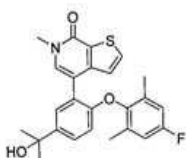
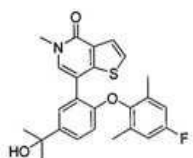
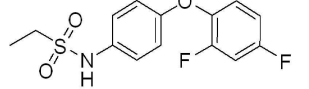
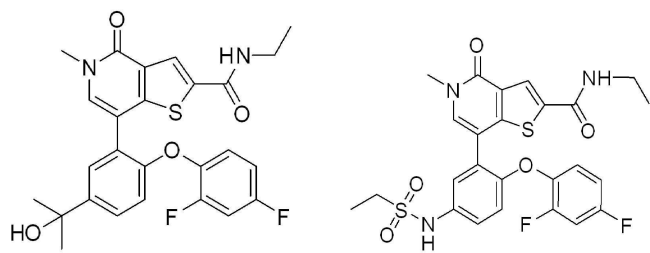


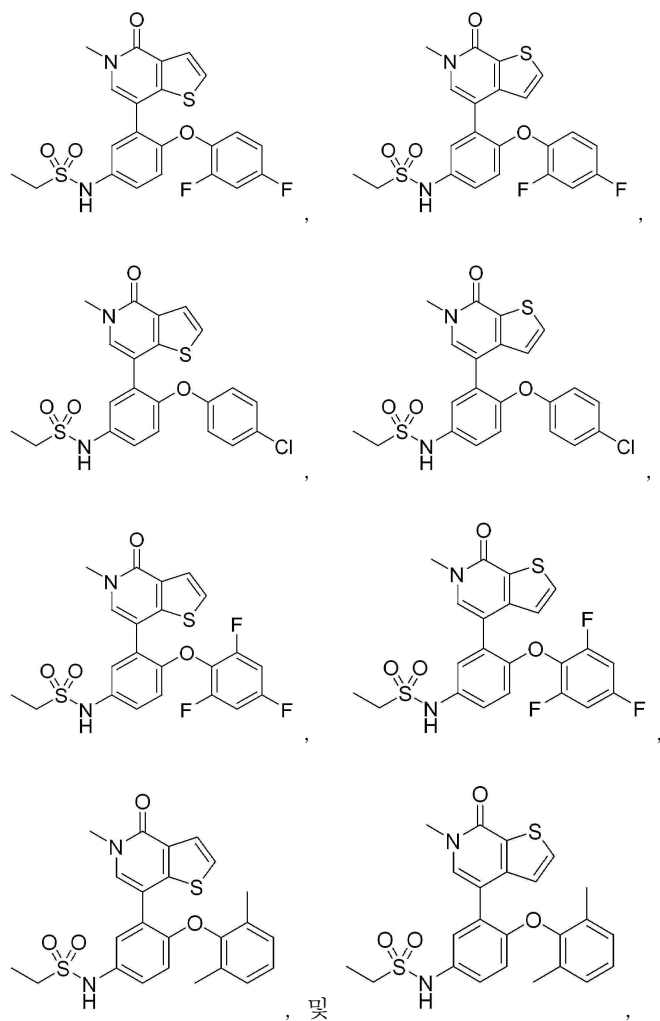






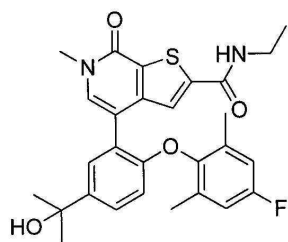






청구항 13

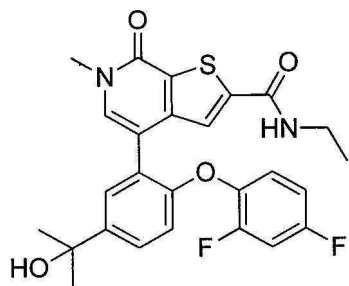
제12항에 있어서,



또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 14

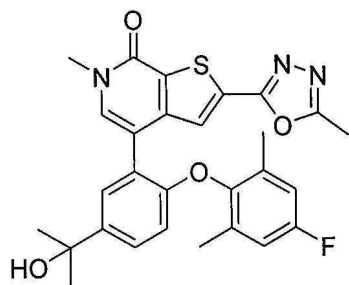
제12항에 있어서,



또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 15

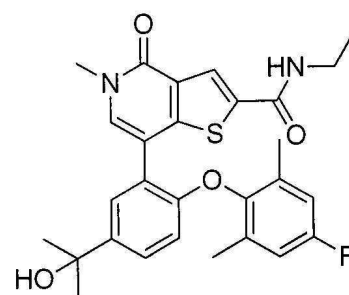
제12항에 있어서,



또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 16

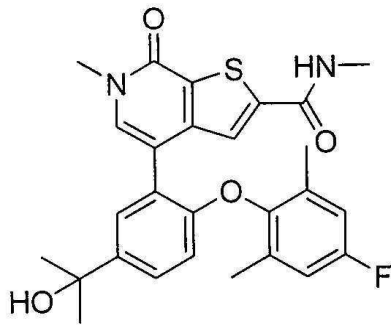
제12항에 있어서,



또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 17

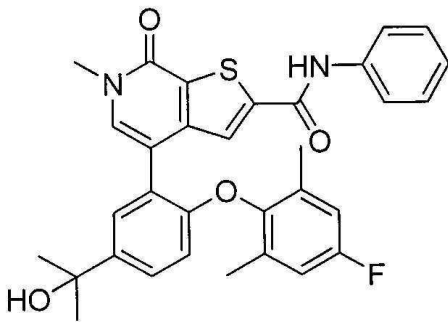
제12항에 있어서,



또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 18

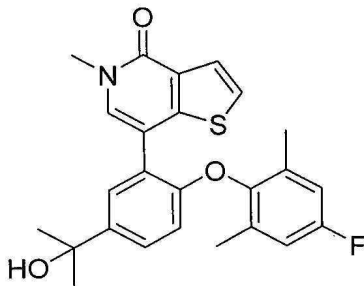
제12항에 있어서,



또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 19

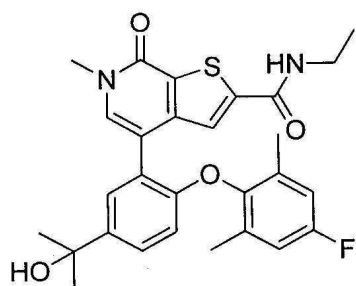
제12항에 있어서,



또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 20

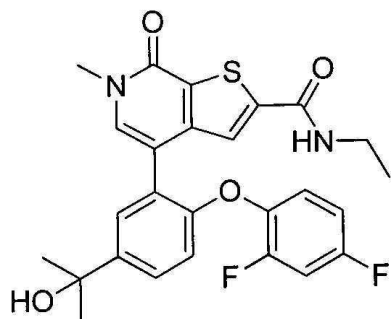
제12항에 있어서,



인 화합물.

청구항 21

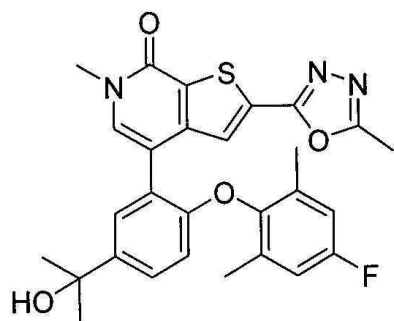
제12항에 있어서,



인 화합물.

청구항 22

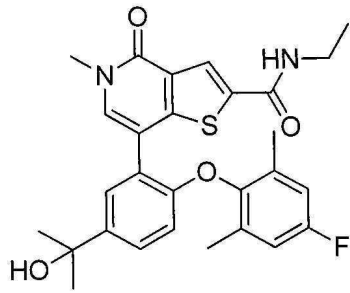
제12항에 있어서,



인 화합물.

청구항 23

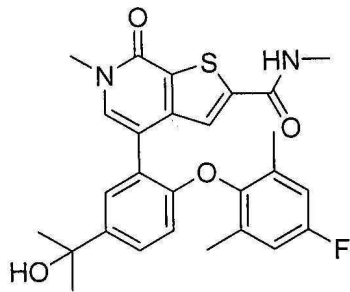
제12항에 있어서,



인 화합물.

청구항 24

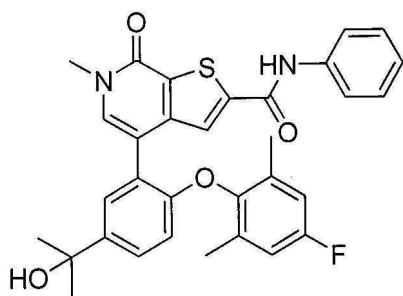
제12항에 있어서,



인 화합물.

청구항 25

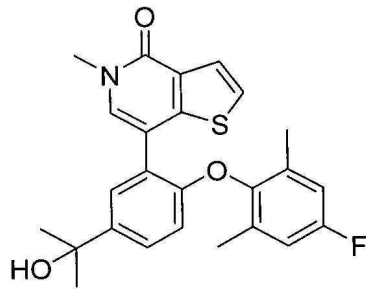
제12항에 있어서,



인 화합물.

청구항 26

제12항에 있어서,



인 화합물.

청구항 27

암, 염증성 질환, 신장 질환, 이상지혈증, 자가면역 질환 또는 AIDS를 치료하기 위한, 제1항, 제2항 또는 제12항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

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

발명의 설명

기술 분야

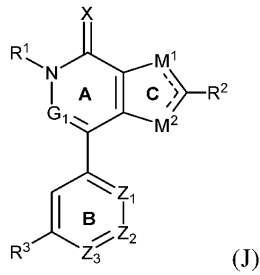
- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2019년 7월 2일에 출원된 미국 가출원 번호 62/870,020 및 2020년 4월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 63/017,547의 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 기술분야
- [0004] 본 발명은 신규 브로모도메인 및 말단의 도메인 (BET) 억제제 및 이들 신규 BET 억제제를 사용하여 상태 및 질환을 치료하는 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 후성적 조절 이상은 다양한 유형의 암으로 이어지는 이상 유전자 발현을 일으키는데 결정적인 역할을 한다. 후성적 조절에 관여하는 많은 성분이 치료적 개입을 위한 매력적인 표적이었다. 그 중에서, 단백질의 브로모도메인 및 말단의 (BET) 패밀리는 최근 수년간 많은 관심을 끌었다. BET 패밀리 단백질은 BRD2, BRD3, BRD4 및 고환-특이적 BRDT를 포함한다. 그의 브로모도메인 (BRD)을 통해, 이들은 염색질 내의 아세틸화 히스톤을 비롯한 아세틸화 모티프에 높은 친화도로 결합하여 유전자 전사를 조절한다. BET 패밀리 단백질에 의해 조절되는 유전자는 세포 생존 및 세포 주기 진행을 담당하는 많은 중요한 종양유전자를 포함한다.
- [0006] BET 단백질은 혈액 및 고형 종양에서 종양유전자의 발현을 직접적으로 조절하는, 암에서의 신생 표적이다. BRD4는, 유전자 프로모터를 점유하는 것뿐만 아니라, 주요 드라이버 유전자 예컨대 c-MYC에서 인핸서 및 슈퍼-인핸서에 대한 강한 선호도를 갖는다 (Loven et al., Cell 2013; 153(2):320-34). BET 패밀리 단백질은 또한 정규 NF-KB 경로를 통해 급성 염증 반응을 매개하는데 관련되었고 (Huang et al., Mol. Cell. Biol. 29: 1375-1387 (2009)), 이는 시토카인의 생산과 연관된 유전자의 상향조절을 유발한다 (Nicodeme et al., Nature 468: 1119-1123, (2010)). 또한, 브로모도메인 기능은 신장 질환에 관련되어 왔다 (Zhang, et al., J. Biol. Chem. 287: 28840-28851 (2012)). BRD2 기능은 또한 이상지혈증에 대한 소인 또는 지방생성의 부적절한 조절, 상승된 염증 프로파일 및 자가면역 질환에 대한 증가된 감수성과 연관되었다 (Denis, Discovery Medicine 10: 489-499 (2010)). 인간 면역결핍 바이러스는 안정하게 통합된 바이러스 DNA로부터 바이러스 RNA의 전사를 개시하기 위해 BRD4를 이용한다 (Jang et al., Mol. Cell, 19: 523-534 (2005)). BET 브로모도메인 억제제는 또한 잠복 T 세포 감염 및 잠복 단핵구 감염의 모델에서 HIV 전사를 재활성화시키는 것으로 밝혀졌다 (Banerjee, et al., J. Leukocyte Biol. doi:10.1189/jlb.0312165). BRDT는 정자발생에서 중요한 역할을 한다 (Matzuk, et al., Cell 150: 673-684 (2012)).
- [0007] 이러한 후성적 표적으로서의 잠재력으로 인해, BET 패밀리 단백질의 기능을 억제하는 다수의 소분자 화합물이 개발되었고, 이들 중 다수는 전임상 연구에서 고형 및 혈액 악성종양 둘 다에 대해 유망한 항암 활성을 입증하였다. 이는 여러 초기 임상 시험으로 이어졌다. 이들 중에는 R06870810 (이전에는 TEN-010), ZEN003694, BMS-986158, CPI-0610, I-BET762, OTX015, FT-1101, INCB054329, PLX51107, GS-5829, 및 ABBV-075가 포함된다. 이들 노력이 유망한 반면, 오프-타겟 효과와 관련된 독성을 감소시키면서 증진된 효능을 제공하는 BET 억제제의 보다 우수한 선택성 및 개선된 지속성에 대한 필요가 존재한다. 본 발명은 신규 BET 억제제에 관한 것이다.

발명의 내용

- [0008] 한 측면에서, 하기 화학식 (J)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0009]

[0010] 여기서 $\equiv$, X, G₁, R¹, R², R³, M¹, M², Z₁, Z₂, 및 Z₃은 본원에 정의된 바와 같다.

[0011] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 관심 단백질을 선택적으로 표적화하고 공유 결합하는 BET 억제제이다. 일부 실시양태에서, BET 억제제는 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.

[0013] 일부 실시양태에서, 의학의 제조를 위한, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 용도가 본원에 제공된다.

[0014] 일부 실시양태에서, 개체에서 단백질의 BET 패밀리의 억제에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 대상체에게 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유의한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, BET의 억제에 의해 개선되는 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0016] 또 다른 측면에서, 방법은 염증성 질환 또는 암 또는 AIDS를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0017] 또 다른 측면에서, 제약상 허용되는 담체의 존재 또는 부재 하에, 본원에 개시된 상태 및 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의학의 제조에서의, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 단독 또는 제2 활성 제약 작용제와 조합되는 용도가 본원에 제공된다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본원에 상술된 바와 같이, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중

임의의 것의 제약상 허용되는 염에 대한 합성 방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 정의
- [0020] "알킬"은 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_1-C_{10} 은 1 내지 10개의 탄소를 의미함) 포화 선형 및 분지형 1가 탄화수소 구조 및 그의 조합을 지칭하고 그를 포함한다. 특정한 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_1-C_{20} 알킬")이다. 보다 특정한 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_1-C_8 알킬"), 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_3-C_8 알킬"), 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_1-C_6 알킬"), 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_1-C_5 알킬"), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_1-C_4 알킬")이다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 예를 들어 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0021] 본원에 사용된 "알케닐"은 적어도 1개의 올레핀계 불포화 부위를 갖고 (즉, 적어도 1개의 화학식 $C=C$ 의 모이티를 가짐), 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_2-C_{10} 은 2 내지 10개의 탄소 원자를 의미함) 불포화 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 쇄 또는 그의 조합을 지칭한다. 알케닐 기는 "시스" 또는 "트랜스" 배위이거나, 또는 대안적으로 "E" 또는 "Z" 배위일 수 있다. 특정한 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_{20} 알케닐"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_8 알케닐"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_6 알케닐"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_4 알케닐")이다. 알케닐의 예는 에테닐 (또는 비닐), 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐 (또는 알릴), 2-메틸프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부타-1,3-디에닐, 2-메틸부타-1,3-디에닐, 그의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0022] 본원에 사용된 "알킬렌"은 알킬과 동일하지만 2가를 갖는 잔기를 지칭한다. 특정한 알킬렌 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_1-C_6 알킬렌"), 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_1-C_5 알킬렌"), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_1-C_4 알킬렌") 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_1-C_3 알킬렌")이다. 알킬렌의 예는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 부틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0023] 본원에 사용된 "알키닐"은 적어도 1개의 아세틸렌계 불포화 부위를 갖고 (즉, 적어도 1개의 화학식 $C\equiv C$ 의 모이티를 가짐), 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_2-C_{10} 은 2 내지 10개의 탄소 원자를 의미함) 불포화 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 쇄 또는 그의 조합을 지칭한다. 특정한 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_{20} 알키닐"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_8 알키닐"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_6 알키닐"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 (" C_2-C_4 알키닐")이다. 알키닐의 예는 에티닐 (또는 아세틸레닐), 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐 (또는 프로파르길), 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 그의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0024] "아릴"은 다중불포화 방향족 탄화수소 기를 지칭하고 그를 포함한다. 아릴은 추가적으로 융합된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 고리를 포함한 추가의 융합된 고리 (예를 들어, 1 내지 3개의 고리)를 함유할 수 있다. 하나의 변형에서, 아릴 기는 6 내지 14개의 환상 탄소 원자를 함유한다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 비페닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0025] "카르보닐"은 기 $C=O$ 를 지칭한다.
- [0026] "시클로알킬"은 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (예를 들어, C_1-C_{10} 은 1 내지 10개의 탄소를 의미함), 완전 포화, 단일- 또는 다중불포화일 수 있으나 비-방향족인 시클릭 1가 탄화수소 구조를 지칭하고 그를 포함한다. 시클로알킬은 시클로헥실과 같이 1개의 고리로 이루어지거나 또는 아다만틸과 같이 다중 고리로 이루어질 수 있으나, 아릴 기는 제외한다. 1개 초과인 고리를 포함하는 시클로알킬은 융합, 스피로 또는 가교될 수 있거나, 또는 그의 조합일 수 있다. 바람직한 시클로알킬은 3 내지 13개의 환상 탄소 원자를 갖는 시클릭 탄화수소이다. 보다 바람직한 시클로알킬은 3 내지 8개의 환상 탄소 원자를 갖는 시클릭 탄화수소 (" C_3-C_8 시클로알킬")이다. 시클

로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸, 노르보르닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0027] "할로" 또는 "할로겐"은 원자 번호 9 내지 85를 갖는 17족 시리즈의 원소를 지칭한다. 바람직한 할로 기는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다. 잔기가 1개 초과인 할로겐으로 치환된 경우, 이는 부착되어 있는 할로겐 모이어티의 수에 상응하는 접두어를 사용함으로써 지칭될 수 있으며, 예를 들어 디할로아릴, 디할로알킬, 트리할로아릴 등은 2개 ("디") 또는 3개 ("트리")의 할로 기로 치환된 아릴 및 알킬을 지칭하고, 이는 동일한 할로일 수 있으나 반드시 그러한 것은 아니며; 따라서 4-클로로-3-플루오로페닐은 디할로아릴의 범주 내에 있다. 각각의 수소가 할로 기로 대체된 알킬 기는 "퍼할로알킬"로 지칭된다. 바람직한 퍼할로알킬 기는 트리플루오로알킬 ($-CF_3$)이다. 유사하게, "퍼할로알콕시"는 할로겐이 알콕시 기의 알킬 모이어티를 구성하는 탄화수소에서의 각각의 H를 대신하는 알콕시 기를 지칭한다. 퍼할로알콕시 기의 예는 트리플루오로메톡시 ($-OCF_3$)이다.

[0028] "헤테로아릴"은 1 내지 10개의 환상 탄소 원자, 및 헤테로원자 예컨대 질소, 산소 및 황을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1개의 환상 헤테로원자를 갖는 불포화 방향족 시클릭 기를 지칭하고 그를 포함하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4급화된다. 헤테로아릴 기는 환상 탄소에서 또는 환상 헤테로원자에서 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 헤테로아릴은 추가적으로 융합된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릭 고리를 포함한 추가의 융합된 고리 (예를 들어, 1 내지 3개의 고리)를 함유할 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 피리딘, 피리미딘, 피리다지닐, 티오펜, 푸라닐, 티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌, 벤조티아질, 벤조사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이미다조피리디닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0029] "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"은 1 내지 10개의 환상 탄소 원자 및 1 내지 4개의 환상 헤테로원자, 예컨대 질소, 황 또는 산소 등을 갖는 포화 또는 불포화 비-방향족 기를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4급화된다. 헤테로시클릭 기는 단일 고리 또는 다중 축합된 고리를 가질 수 있으나, 헤테로아릴 기는 제외한다. 1개 초과인 고리를 포함하는 헤테로사이클은 융합, 스피로 또는 가교될 수 있거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 융합된 고리계에서, 융합된 고리 중 1개 이상은 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 헤테로시클릭 기의 예는 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 피페리딘, 피페라지닐, 피롤리딘, 티아졸리닐, 티아졸리딘, 테트라히드로푸라닐, 디히드로옥사졸릴, 디히드로이속사졸릴, 디옥솔라닐, 모르폴리닐, 디옥사닐, 테트라히드로티오펜 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0030] "옥소"는 모이어티 $=O$ 를 지칭한다.

[0031] "임의로 치환된"은 달리 명시되지 않는 한, 기가 비치환되거나 또는 그 기에 대해 열거되는 치환기 중 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)에 의해 치환될 수 있으며 여기서 치환기는 동일하거나 상이할 수 있는 것을 의미한다. 한 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 1개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 2개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 3개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 4개의 치환기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 1 내지 2, 2 내지 5, 3 내지 5, 2 내지 3, 2 내지 4, 3 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 4 또는 1 내지 5개의 치환기를 갖는다.

[0032] 용어 "BET"은 브로모도메인 및 말단외 도메인 패밀리를 지칭한다.

[0033] 본원에 사용된 "BRD"는 1종 이상의 브로모도메인 말단외 도메인 패밀리 단백질 (BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT)을 지칭한다.

[0034] "질환"은 특히 동물 또는 그의 부분의 임의의 비건강 상태를 포함한다. "임의적인" 또는 "임의로"는, 이어서 기재되는 사건 또는 상황이 발생하거나 또는 발생하지 않을 수 있고, 그 기재가 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다.

[0035] "제약상 허용되는"은, 일반적으로 안전하고, 비-독성이고, 생물학적으로나 다른 방식으로 바람직하지 않은 것이 아니며 제약 조성물 제조에 유용한 것을 의미하며, 인간 제약 용도 뿐만 아니라 수의학적 용도에 허용가능한 것을 포함한다.

[0036] "제약상 허용되는 염"은, 상기에 정의된 바와 같이 제약상 허용되고, 목적하는 약리 활성을 갖는 염을 의미한다. 이러한 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등; 또는 유기 산 예컨대 아

세트산, 프로피온산, 핵산산, 헵탄산, 시클로헵탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, o-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산 p-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, p-톨루엔술폰산, 캄프로술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프톤산, 살리실산, 스테아르산, 류콘산 등으로 형성되는 산 부가염을 포함한다.

[0037] 또한, 제약상 허용되는 염은 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 경우 형성될 수 있다. 허용되는 무기 염기로는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화알루미늄, 및 수산화칼슘을 포함한다. 허용되는 유기 염기로는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등을 포함한다.

[0038] "치료 유효량"은 질환을 치료하기 위해 동물에게 투여한 경우에 질환에 대해 이러한 치료를 달성하는데 충분한 양을 의미한다.

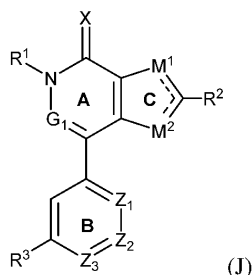
[0039] "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함한 유익한 또는 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 본 개시내용의 목적상, 유익하거나 목적하는 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 질환 또는 장애로부터 유발된 1종 이상의 증상을 감소시키는 것, 질환 또는 장애의 정도를 저하시키는 것, 질환 또는 장애를 안정화시키는 것 (예를 들어, 질환 또는 장애의 악화를 방지 또는 지연시키는 것), 질환 또는 장애의 발생 또는 재발을 지연시키는 것, 질환 또는 장애의 진행을 지연 또는 둔화시키는 것, 질환 또는 장애 상태를 호전시키는 것, 질환 또는 장애의 완화 (부분적이든 전체적이든)를 제공하는 것, 질환 또는 장애를 치료하는데 요구되는 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시키는 것, 질환 또는 장애를 치료하는데 사용되는 또 다른 의약의 효과를 증진시키는 것, 질환 또는 장애의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증가시키는 것, 및/또는 환자의 생존을 연장시키는 것. 또한, "치료"는 질환 또는 장애의 병리학적 결과의 감소를 포함한다. 본 개시내용의 방법은 치료의 이들 측면 중 어느 하나 이상을 고려한다.

[0040] 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자 결합의 성질 또는 순서 또는 그의 원자의 공간 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 명명된다. 그의 원자의 결합 성질 또는 순서가 상이한 이성질체는 "구성 이성질체"로 명명된다. 그의 원자의 공간 배열만이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 명명된다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 명명되고, 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체" 또는 때때로 "광학 이성질체"로 명명된다. 그의 거울상 상에 중첩가능한 입체이성질체는 "비키랄"로 명명되고, 중첩가능하지 않은 것은 "키랄"로 명명된다. 4개의 상이한 기에 결합된 탄소 원자는 "키랄 중심" 또는 대안적으로는 "비대칭 탄소"로 명명된다.

[0041] 화합물이 키랄 중심을 갖는 경우, 반대 키랄성의 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 키랄 중심의 절대 배위를 특징으로 할 수 있고, 칸 및 프렐로그의 R- 및 S-순서 규칙에 의해 (즉, (R)- 및 (S)-이성질체로서) 또는 분자가 편광면을 회전하는 방식에 의해 기재되고, 우선성 또는 좌선성으로서 (즉, 각각 (+)- 및 (-)-이성질체로서) 지정된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물" 또는 "라세미체"로 명명되고, 그의 (RS)- 또는 (±)-혼합물로서 기재될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 특정한 화합물의 기재 또는 명명은 둘 다의 개별 거울상이성질체 및 그의 혼합물, 라세미 또는 다른 것을 포함하도록 의도된다. 입체화학 명명법에 대한 규정, 입체화학의 결정 방법 및 입체이성질체의 분리는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (문헌 [Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 3rd edition March, Jerry, John Wiley and Sons, New York, 1985]에서의 논의 참조).

[0042] 화합물

[0043] 일부 실시양태에서, 화학식 (J)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



(J)

[0044]

[0045] 여기서

[0046] 각각의 --- 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0047] X는 O 또는 S이고;

[0048] R^1 은 수소, C_1 - C_3 알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OH$, C_1 - C_3 할로알킬, 또는 C_3 - C_4 시클로알킬이고;

[0049] G_1 은 CR^a 또는 N이고, 여기서

[0050] R^a 는 수소, 할로젠, 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0051] Z_1 은 $C-W_1-R^c$ 이고; 여기서

[0052] 각각의 W_1 은 독립적으로 $-O-$ 또는 $-NR^{w1}-$ 이고, 여기서

[0053] R^{w1} 은 수소, C_3 - C_6 시클로알킬, 또는 옥소, $-OH$, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬이고,

[0054] R^c 는 독립적으로 C_3 - C_6 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, C_6 - C_{14} 아릴, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{c1} 에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{c1} 은 독립적으로 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알콕시, C_1 - C_4 할로알킬, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, 또는 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 이고;

[0055] Z_2 는 $C-W_2-R^d$ 또는 N이고, 여기서

[0056] W_2 는 $-O-$, $-NR^{w2}-$, 또는 결합이고, 여기서

[0057] R^{w2} 는 수소, C_3 - C_6 시클로알킬, 또는 옥소, $-OH$, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬이고,

[0058] R^d 는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0059] Z_3 은 $C-R^e$ 또는 N이고, 여기서

[0060] R^e 는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

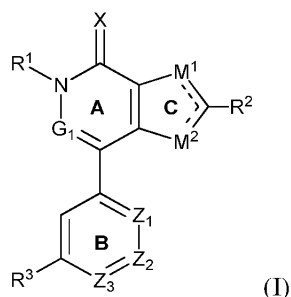
[0061] M^1 은 S 또는 CR^{1a} 이고;

[0062] M^2 는 S 또는 CR^{2a} 이며, 단

- [0063] (1) M^1 이 S인 경우에, M^1 에 인접한 --- 는 단일 결합이고, M^2 에 인접한 --- 는 이중 결합이고,
- [0064] (2) M^2 가 S인 경우에, M^2 에 인접한 --- 는 단일 결합이고, M^1 에 인접한 --- 는 이중 결합이고,
- [0065] (3) M^1 또는 M^2 중 하나는 S이고;
- [0066] R^{1a} 및 R^{2a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 시아노, 옥소, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알콕시, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{C(O)OR}^{10}$, $-\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C(O)R}^{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0067] R^2 는 수소, 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 시아노, 옥소, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알콕시, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{C(O)OR}^{10}$, $-\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C(O)R}^{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$, 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0068] R^3 은 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{R}^{14}$ (여기서 m 은 0, 1, 2 또는 3임); 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, 또는 $-\text{OH}$ 에 의해 임의로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬; 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, 또는 $-\text{OH}$ 에 의해 치환된 C_1 - C_4 알킬; 또는 C_2 - C_6 알케닐이고;
- [0069] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알케닐, C_3 - C_6 시클로알킬, C_6 - C_{14} 아릴, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ C_3 - C_6 시클로알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ C_6 - C_{14} 아릴, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, 또는 $-\text{C(O)R}^{12}$ 이고, 여기서 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, 또는 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{OH}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬에 의해 임의로 치환되거나,
- [0070] 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, 또는 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, 또는 $-\text{OH}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬에 의해 임의로 치환되고;
- [0071] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알콕시, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{15}\text{S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, C_3 - C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1 - C_4 알킬이고, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 또는 $-\text{NR}^{13}\text{C(O)R}^{14}$ 에 의해 임의로 치환되고;
- [0072] R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, 또는 $-\text{OH}$ 에 의해 임의로 치환되거나,
- [0073] 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, 또는 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, 또는 $-\text{OH}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬에 의해 임의로 치환되고;
- [0074] 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, 또는 $-\text{OH}$ 에 의해 임의로 치환되거나,

[0075] 또는 R¹⁵ 및 R¹⁶은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로겐, 옥소, -CN, -OH, 또는 할로젠, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0076] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제 약상 허용되는 염이 제공된다:



[0077]

[0078] 여기서

[0079] 각각의 $\equiv$ 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0080] X는 0 또는 S이고;

[0081] R¹은 수소, C₁-C₃ 알킬, -(C₁-C₃ 알킬렌)OH, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃-C₄ 시클로알킬이고;

[0082] G_1 은 CR^a 또는 N 이고, 여기서

[0083] R^a는 수소, 할로젠, 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0084] Z_1 은 C-W₁-R^c이고; 여기서

[0085] 각각의 w_1 은 독립적으로 -0- 또는 $-NR^{w_1}$ -이고, 여기서

[0086] R^{w1}은 수소, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 옥소, -OH, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬 이고,

[0087] R^c는 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, C₆-C₁₄ 아릴, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{c1}에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{c1}은 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -S(O)₂R¹⁰, -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, 또는 -S(O)₂NR¹⁰R¹¹이고;

[0088] Z_2 는 $C-W_2-R^d$ 또는 N 이고, 여기서

[0089] W_2 는 $-O-$, $-NR^{w2}-$, 또는 결합이고, 여기서

[0090] R^{w2}는 수소, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 옥소, -OH, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬 이고,

[0091] R^d는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

- [0092] Z_3 은 $C-R^e$ 또는 N이고, 여기서
- [0093] R^e 는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0094] M^1 은 S 또는 CR^{1a} 이고;
- [0095] M^2 는 S 또는 CR^{2a} 이며, 단
- [0096] (1) M^1 이 S인 경우에, M^1 에 인접한 --- 는 단일 결합이고, M^2 에 인접한 --- 는 이중 결합이고,
- [0097] (2) M^2 가 S인 경우에, M^2 에 인접한 --- 는 단일 결합이고, M^1 에 인접한 --- 는 이중 결합이고,
- [0098] (3) M^1 및 M^2 중 적어도 1개는 S가 아니고;
- [0099] R^{1a} 및 R^{2a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 시아노, 옥소, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 또는 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0100] R^2 는 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 시아노, 옥소, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, 또는 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0101] R^3 은 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$ (여기서 m은 0, 1, 2 또는 3임), C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬이고, 할로젠, 옥소, $-CN$, 또는 $-OH$ 에 의해 치환되고;
- [0102] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알케닐, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ C_3-C_6 시클로알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-NR^{15}R^{16}$, 또는 $-C(O)R^{12}$ 이고, 여기서 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, 또는 할로젠, 옥소, $-CN$, $-CF_3$, 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되거나,
- [0103] 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로젠, 옥소, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, 또는 할로젠, 옥소, $-CN$, 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되고;
- [0104] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, $-OR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}C(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NR^{15}S(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NR^{13}R^{14}$, 또는 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 에 의해 임의로 치환되고;
- [0105] R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환되거나,
- [0106] 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를

형성하고, 이는 할로젠, 옥소, -CN, -OH, 또는 할로젠, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬에 의해 임의로 치환되고;

[0107] 각각의 R¹⁵ 및 R¹⁶은 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 이들은 각각 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환되거나,

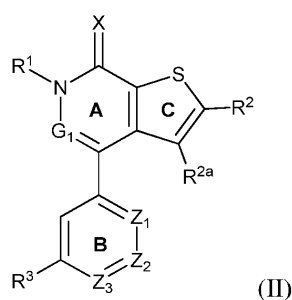
[0108] 또는 R¹⁵ 및 R¹⁶은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로젠, 옥소, -CN, -OH, 또는 할로젠, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0109] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, M¹은 S이다. 일부 실시양태에서, M¹은 CR^{1a}이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 수소, 할로젠, 또는 R¹²에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 할로젠 예컨대 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 C₁-C₄ 알킬 예컨대 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, M¹은 CR^{1a}이고, R^{1a}는 수소이다.

[0110] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, M²는 S이다. 일부 실시양태에서, M²는 CR^{2a}이다. 일부 실시양태에서, R^{2a}는 수소, 할로젠, 또는 R¹²에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{2a}는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{2a}는 할로젠 예컨대 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^{2a}는 C₁-C₄ 알킬 예컨대 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, M²는 CR^{2a}이고, R^{2a}는 수소이다.

[0111] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, M¹은 S이고, M²는 CR^{2a}이다. 일부 실시양태에서, M¹은 S이고, M²는 CR^{2a}이며, 여기서 R^{2a}는 수소이다. 일부 실시양태에서, M¹은 CR^{1a}이고, M²는 S이다. 일부 실시양태에서, M¹은 CR^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 수소이고, M²는 S이다.

[0112] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0113]

[0114] 여기서 X, G₁, R¹, R², R³, R^{2a}, Z₁, Z₂, 및 Z₃은 화학식 (I)에 대해 본원에 정의된다.

[0115] 일부 실시양태에서, 화학식 (IIa-1) 내지 (IIa-8) 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:

(IIa-1)	(IIa-2)	(IIa-3)
(IIa-4)	(IIa-5)	(IIa-6)
(IIa-7)	(IIa-8)	

[0116]

[0117] 여기서 X, G₁, R¹, R², R³, R^{2a}, R^{c1}, R¹⁰, R¹¹, R¹², Z₁ 및 W₁은 화학식 (I)에 대해 본원에 정의되고,

[0118] n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0119] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0120] X₁은 N 또는 C이고;

[0121] X₂, X₃, X₄ 및 X₅는 각각 독립적으로 C, CH, CR¹², S, O, N, NH, NR¹²이고;

[0122] 단:

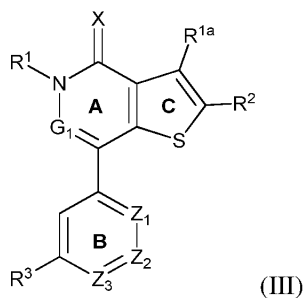
[0123] 1. X₂, X₃, X₄ 및 X₅ 중 1개 이하는 S 또는 O이고,

[0124] 2. X₁, X₂, X₃, X₄ 및 X₅ 중 3개 이하는 N이고;

[0125] 3. X₂, X₃, X₄ 및 X₅ 중 적어도 1개는 CR¹² 또는 NR¹²이다.

[0126] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIa-1)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIa-2)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIa-3)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIa-4)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIa-5)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIa-6)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIa-7)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIa-8)의 화합물이다.

[0127] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



여기서 X, G₁, R¹, R², R³, R^{1a}, Z₁, Z₂, 및 Z₃은 화학식 (I)에 대해 본원에 정의된다.

일부 실시양태에서, 화학식 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8) 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:

(IIIa-1)	(IIIa-2)	(IIIa-3)
(IIIa-4)	(IIIa-5)	(IIIa-6)
(IIIa-7)	(IIIa-8)	

여기서 X, G₁, R¹, R², R³, R^{2a}, R^{c1}, R¹⁰, R¹¹, R¹², Z₁ 및 W₁은 화학식 (I)에 대해 본원에 정의되고,

n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

X₁은 N 또는 C이고;

X₂, X₃, X₄ 및 X₅는 각각 독립적으로 C, CH, CR¹², S, O, N, NH, 또는 NR¹²이고;

단

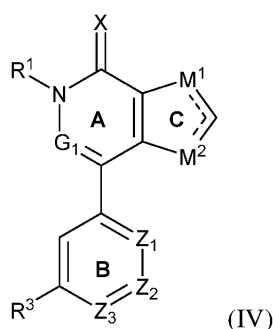
1. X₂, X₃, X₄ 및 X₅ 중 1개 이하는 S 또는 O이고;

[0139] 2. X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 중 3개 이하는 N이고;

[0140] 3. X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 중 적어도 1개는 CR^{12} 또는 NR^{12} 이다.

[0141] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa-1)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa-2)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa-3)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa-4)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa-5)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa-6)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa-7)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa-8)의 화합물이다.

[0142] 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0143]

[0144] 여기서

[0145] 각각의 $\equiv$ 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0146] X는 O 또는 S이고;

[0147] R^1 은 수소, C_1 - C_3 알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OH$, C_1 - C_3 할로알킬, 또는 C_3 - C_4 시클로알킬이고;

[0148] G_1 은 CR^a 또는 N이고, 여기서

[0149] R^a 는 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이고;

[0150] Z_1 은 $C-W_1-R^c$ 이고, 여기서

[0151] 각각의 W_1 은 독립적으로 $-O-$ 또는 $-NR^{w1}-$ 이고, 여기서

[0152] R^{w1} 은 수소, C_3 - C_6 시클로알킬, 또는 옥소, $-OH$, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬이고,

[0153] R^c 는 독립적으로 C_3 - C_6 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, C_6 - C_{14} 아릴, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{c1} 에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{c1} 은 독립적으로 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알콕시, C_1 - C_4 할로알킬, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, 또는 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 이고;

[0154] Z_2 는 $C-W_2-R^d$ 또는 N이고, 여기서

[0155] W_2 는 $-O-$, $-NR^{w2}-$, 또는 결합이고, 여기서

- [0156] R^{w2} 는 수소, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 옥소, -OH, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,
- [0157] R^d 는 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0158] Z_3 은 $C-R^e$ 또는 N이고, 여기서
- [0159] R^e 는 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0160] M^1 은 S 또는 CR^{1a} 이고;
- [0161] M^2 는 S 또는 CR^{2a} 이며, 단
- [0162] (1) M^1 이 S인 경우에, M^1 에 인접한 --- 는 단일 결합이고, M^2 에 인접한 --- 는 이중 결합이고,
- [0163] (2) M^2 가 S인 경우에, M^2 에 인접한 --- 는 단일 결합이고, M^1 에 인접한 --- 는 이중 결합이고,
- [0164] (3) M^1 및 M^2 중 적어도 1개는 S이고;
- [0165] R^{1a} 및 R^{2a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 시아노, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 또는 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0166] R^3 은 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$ (여기서 m은 0, 1, 2 또는 3임); 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; 또는 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 치환된 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0167] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알케닐, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌}) C_3-C_6$ 시클로알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-NR^{15}R^{16}$, 또는 $-C(O)R^{12}$ 이고, 여기서 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 할로겐, 옥소, -CN, $-CF_3$, -OH, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, 또는 할로겐, 옥소, -CN, $-CF_3$, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되거나,
- [0168] 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로겐, 옥소, -CN, $-CF_3$, -OH, 또는 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되고;
- [0169] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 할로겐, 시아노, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, $-OR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}C(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NR^{15}S(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, 옥소, $-CF_3$, -CN, -OH, $-NR^{13}R^{14}$, 또는 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 에 의해 임의로 치환되고;
- [0170] R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환되거나,
- [0171] 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로겐, 옥소, -CN, -OH, 또는 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬

에 의해 임의로 치환되고;

[0172] 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 이들은 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환되거나,

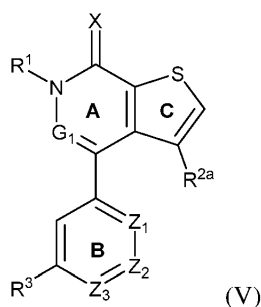
[0173] 또는 R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로젠, 옥소, -CN, -OH, 또는 할로젠, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0174] 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 어느 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, M^1 은 S이다. 일부 실시양태에서, M^1 은 CR^{1a} 이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 수소, 할로젠, 또는 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 할로젠 예컨대 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 C_1-C_4 알킬 예컨대 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, M^1 은 CR^{1a} 이고, R^{1a} 는 수소이다.

[0175] 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, M^2 는 S이다. 일부 실시양태에서, M^2 는 CR^{2a} 이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 수소, 할로젠, 또는 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 할로젠 예컨대 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 C_1-C_4 알킬 예컨대 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, M^2 는 CR^{2a} 이고, R^{2a} 는 수소이다.

[0176] 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, M^1 은 S이고, M^2 는 CR^{2a} 이다. 일부 실시양태에서, M^1 은 S이고, M^2 는 CR^{2a} 이고, 여기서 R^{2a} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, M^1 은 CR^{1a} 이고, M^2 는 S이다. 일부 실시양태에서, M^1 은 CR^{1a} 이고, 여기서 R^{1a} 는 수소이고, M^2 는 S이다.

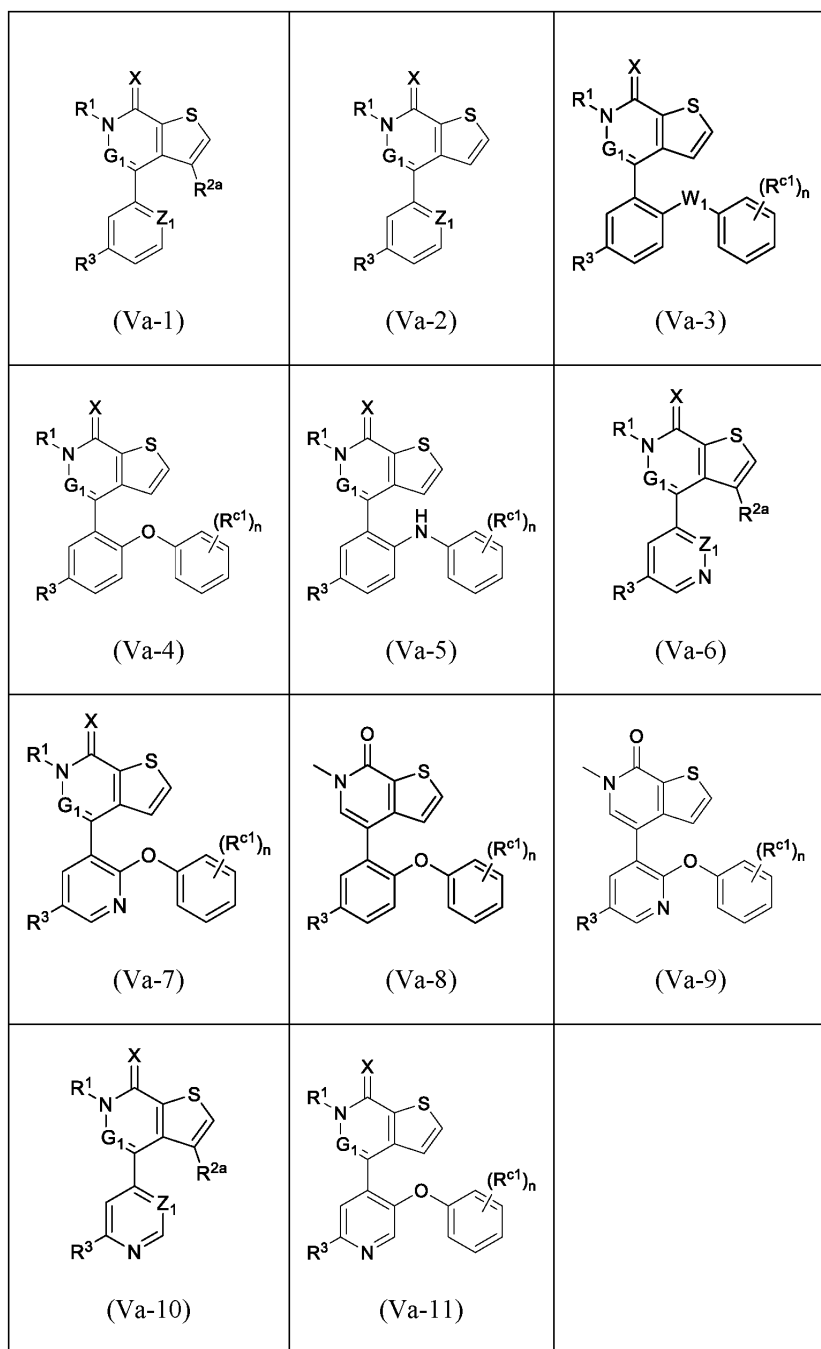
[0177] 일부 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0178]

[0179] 여기서 X, G_1 , R^1 , R^3 , R^{2a} , Z_1 , Z_2 , 및 Z_3 은 화학식 (IV)에 대해 본원에 상술된 바와 같다.

[0180] 일부 실시양태에서, 화학식 (Va-1) 내지 (Va-11) 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



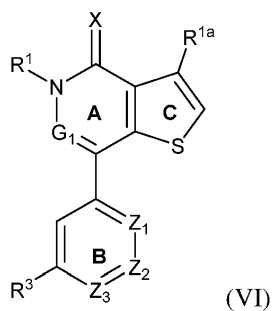
[0181]

[0182]

여기서 X, G₁, R¹, R³, R^{2a}, R^{c1}, Z₁ 및 W₁은 화학식 (IV)에 대해 본원에 상술된 바와 같고, n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (Va-1)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (Va-2)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (Va-3)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (Va-4)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (Va-5)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (Va-6)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (Va-7)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (Va-8)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (Va-9)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (Va-10)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (Va-11)의 화합물이다.

[0183]

일부 실시양태에서, 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0184]

[0185] 여기서 X , G_1 , R^1 , R^3 , R^{1a} , Z_1 , Z_2 , 및 Z_3 은 화학식 (IV)에 대해 본원에 상술된 바와 같다.

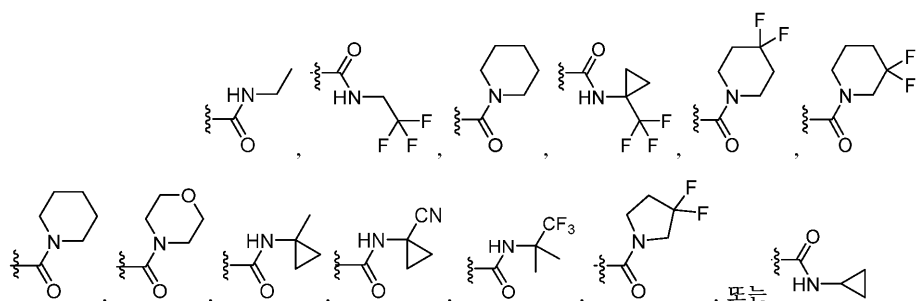
[0186] 일부 실시양태에서, 화학식 (VIa-1) 내지 (VIa-11) 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:

(VIa-1)	(VIa-2)	(VIa-3)
(VIa-4)	(VIa-5)	(VIa-6)
(VIa-7)	(VIa-8)	(VIa-9)
(VIa-10)	(VIa-11)	

[0187]

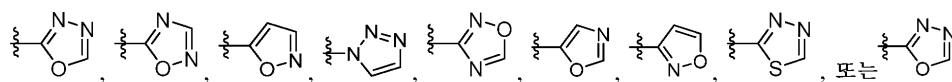
- [0188] 여기서 X , G_1 , R^1 , R^3 , R^{1a} , R^{c1} , Z_1 및 W_1 은 화학식 (IV)에 대해 본원에 상술된 바와 같고, n 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.
- [0189] 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (VIa-1)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (VIa-2)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (VIa-3)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (VIa-4)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (VIa-5)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (VIa-6)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (VIa-7)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (VIa-8)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (VIa-9)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (VIa-10)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (VIa-11)의 화합물이다.
- [0190] 본원에 기재된 구체적 값은 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약상 허용되는 호변이성질체에 대한 값이다. 2개 이상의 값이 조합될 수 있음을 이해하여야 한다. 화학식 (J) 또는 임의의 관련 화학식의 화합물에 대한 임의의 가변기는 임의의 다른 가변기와 조합될 수 있고, 이는 가변기의 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일한 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 화학식 (I) 또는 임의의 관련 화학식의 화합물에 대한 임의의 가변기는 화학식 (I) 또는 임의의 관련 화학식의 화합물에 대한 임의의 다른 가변기와 조합될 수 있고, 이는 가변기의 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일한 것으로 이해되어야 한다. 화학식 (I)에 대해 제공된 임의의 실시양태는 적용가능한 경우에 다른 화학식, 예컨대 화학식 (J)에 동등하게 적용가능하고, 이는 각각의 및 모든 실시양태가 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일한 것이다.
- [0191] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X 는 0이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X 는 S이다. 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, X 는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 동일한 정도로 본원에 제공된 바와 같다.
- [0192] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 수소, C_1 - C_3 알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OH$, C_1 - C_3 할로알킬 또는 C_3 - C_4 시클로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 C_1 - C_3 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n -프로필, 또는 이소프로필이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 메틸이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 C_3 - C_4 시클로알킬, 예컨대 시클로프로필 또는 시클로부틸이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 시클로프로필이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OH$, 예컨대 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 또는 2-프로판올이다. 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 동일한 정도로 본원에 제공된다.
- [0193] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, G_1 은 N이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, G_1 은 CR^a 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^a 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_1 - C_4 알킬 이러한 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, G_1 은 CR^a 이고, R^a 는 수소이다. 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, G_1 은 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 동일한 정도로 본원에 제공된다.
- [0194] 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 동일한 정도로 본원에 제공된다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 $-OR^{10}$ 예컨대 $-OCH_3$ 또는 $-OCF_3$ 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 시아노이다. 화학식 (I)의 화합물의

일부 실시양태에서, R^2 는 할로젠 예컨대 플루오로 또는 클로로이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 C_1-C_4 알킬 예컨대 메틸 또는 에틸이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 C_1-C_4 할로알킬 예컨대 $-CF_3$ 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 $-OCF_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)NR^{10}R^{11}$, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})_3$ - 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 가 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 인 경우에, R^3 은 할로젠, 옥소, $-CN$, 또는 $-OH$ 에 의해 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 이고, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 할로젠에 의해 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^2 는



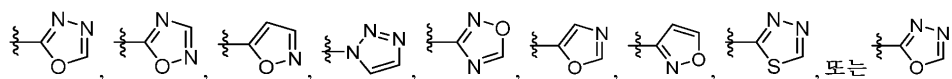
[0195]

이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는



[0197]

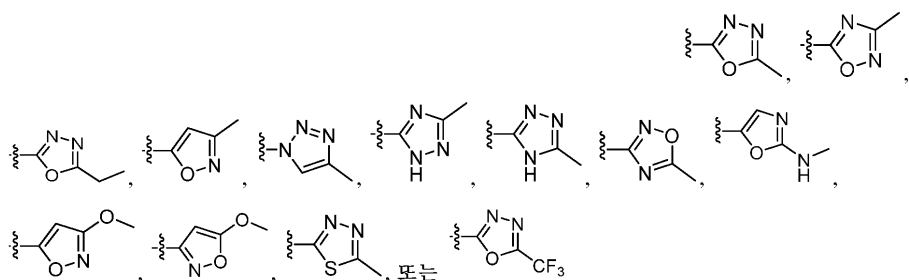
이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는



[0199]

이고, 이들 각각은 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{12} 는 독립적으로 C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, $-NR^{15}R^{16}$, 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는

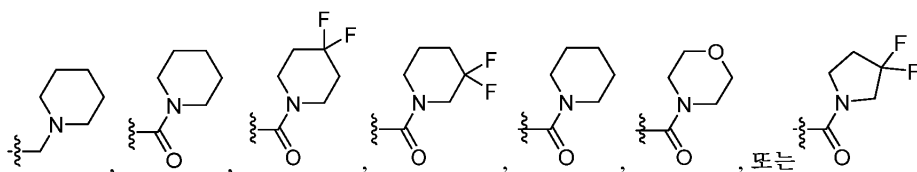
[0200]



[0201]

[0202]

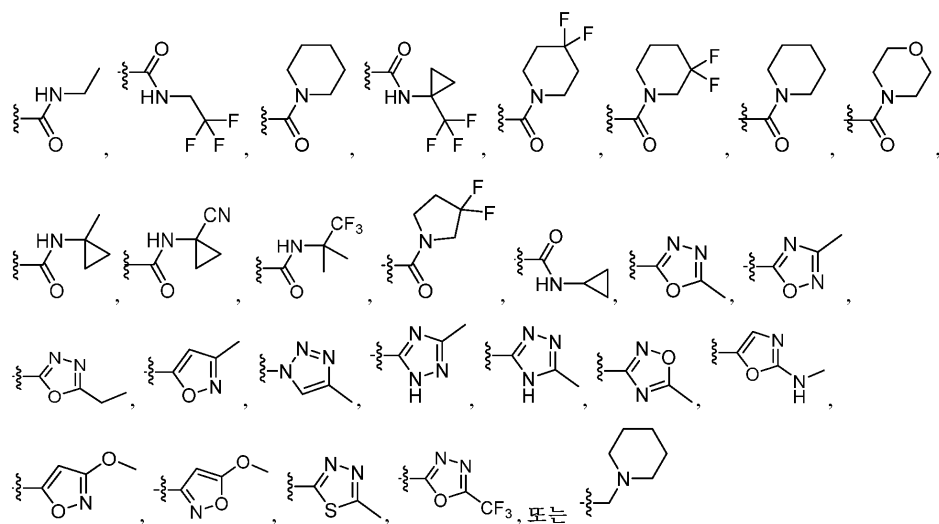
이다. 일부 실시양태에서, R¹는 R¹²에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 R¹²에 의해 임의로 치환된 -(C₁-C₃ 알킬렌)₃- 내지 6-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환된 -(C₁-C₃ 알킬렌)₃- 내지 6-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R²는



[0203]

[0204]

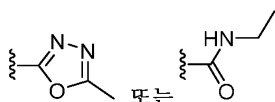
이다. 일부 실시양태에서, R^2 는



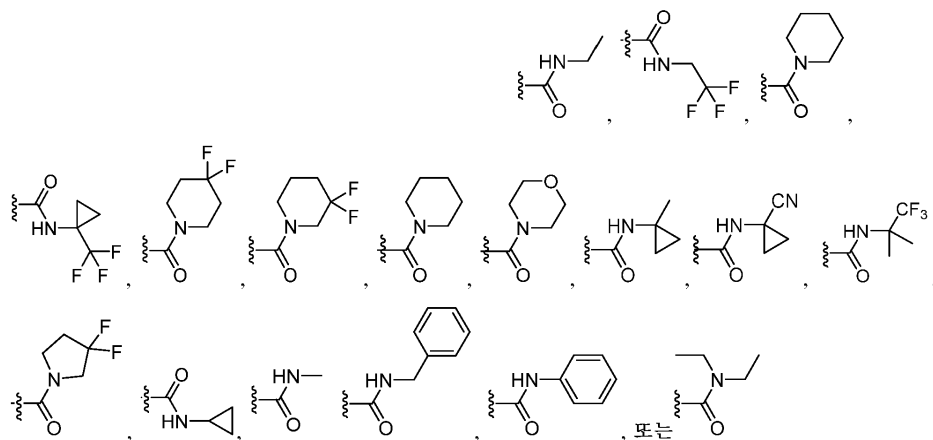
[0205]

[0206]

이다. 일부 실시양태에서, R^2 는



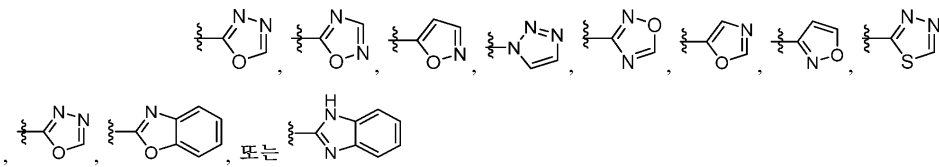
이다. 일부 실시양태에서, R^2 는



[0207]

[0208]

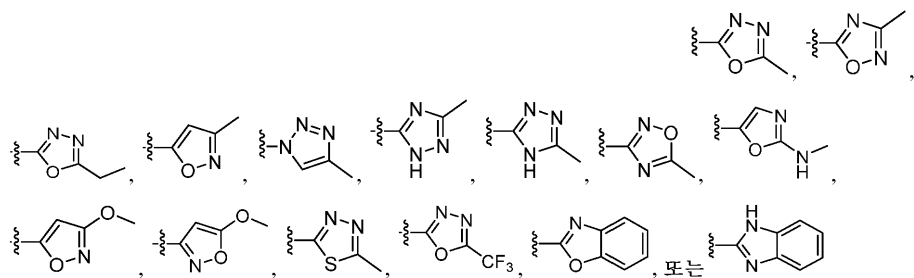
이다. 일부 실시양태에서, R^2 는



[0209]

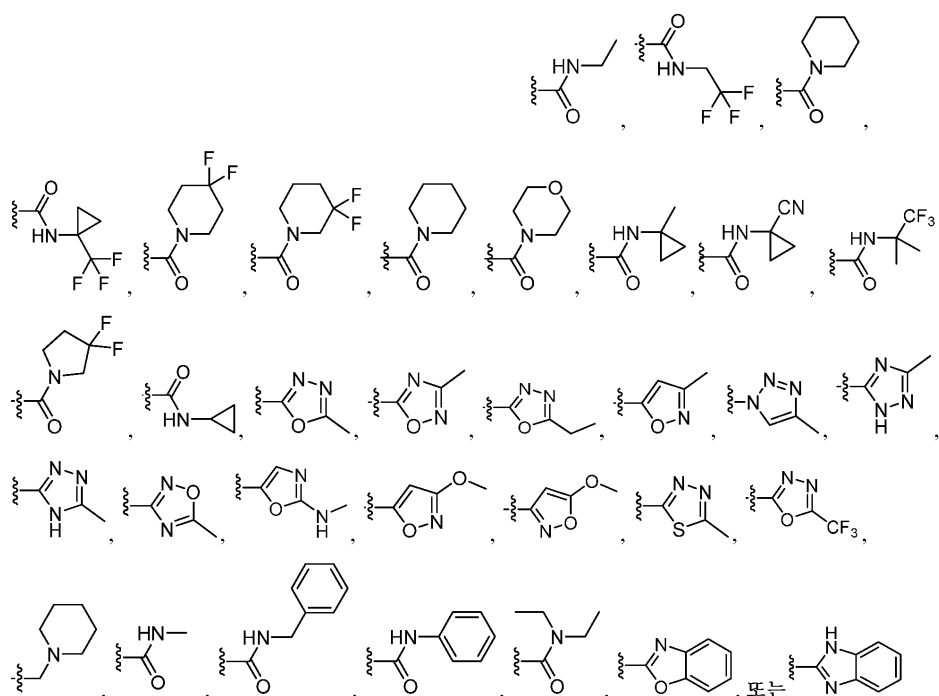
[0210]

이다. 일부 실시양태에서, R^2 는



[0211]

[0212] 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 H,

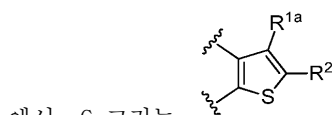
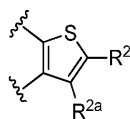


[0213]

[0214] 이다. 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, C 고리는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 동일한 정도로 본원에 제공된다.

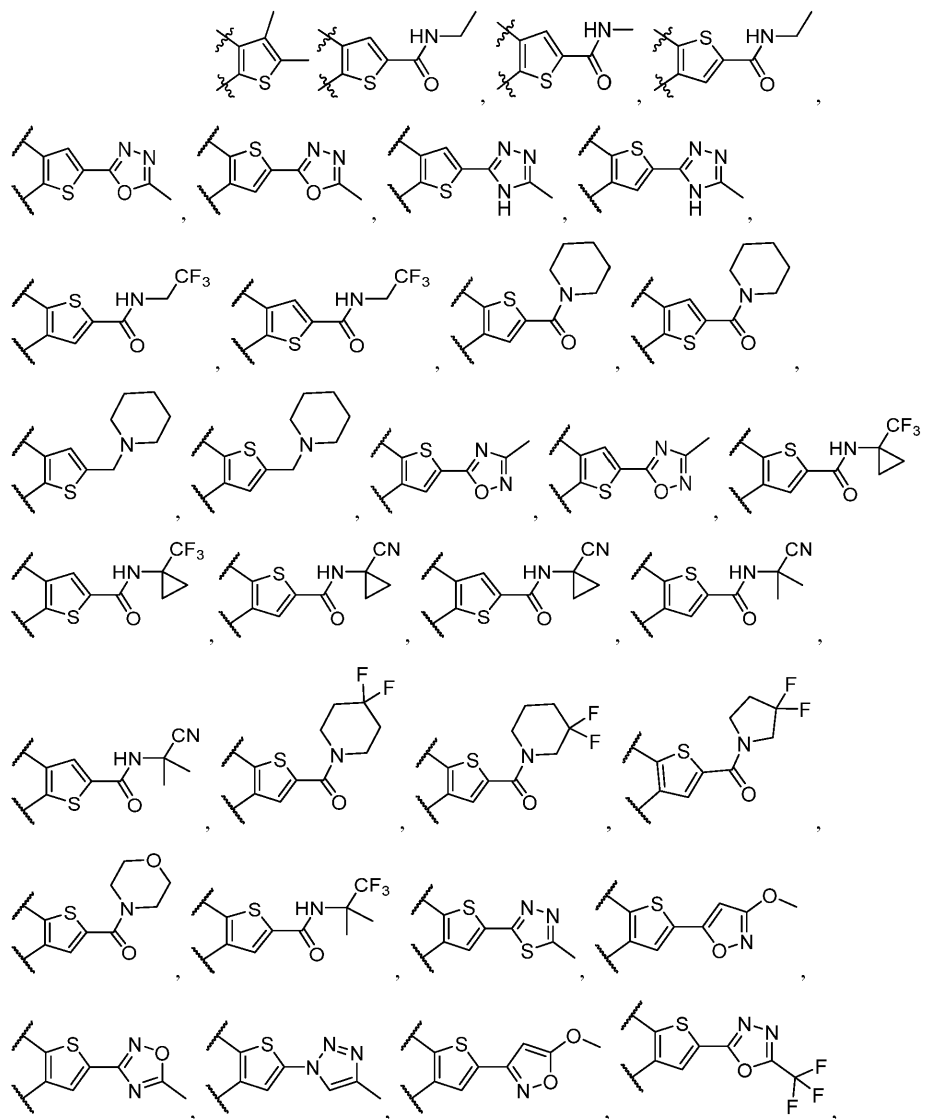
[0215] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, C 고리는 R^2 에 의해 치환된 티오펜일이고, 여기서 R^2 는 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, C_6 - C_{14} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 시아노, 옥소, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알콕시, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 또는 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)NR^{10}R^{11}$, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 C_1 - C_4 알킬이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)NR^{10}R^{11}$; $-NR^{15}R^{16}$, OR^{15} , 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴; 또는 $-NR^{13}R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬이다.

[0216] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, C 고리는

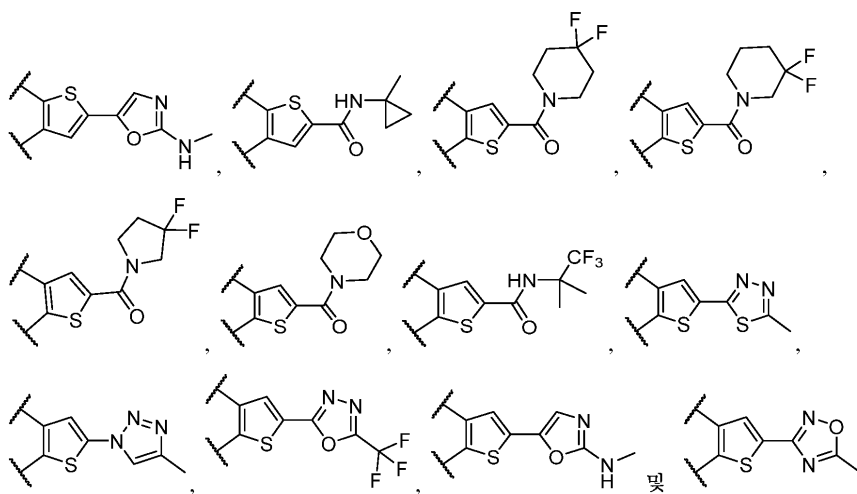


에서, C 고리는 이고, 여기서 파상선은 A 고리와 부속 지점을 나타낸다.

[0217] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, C 고리는

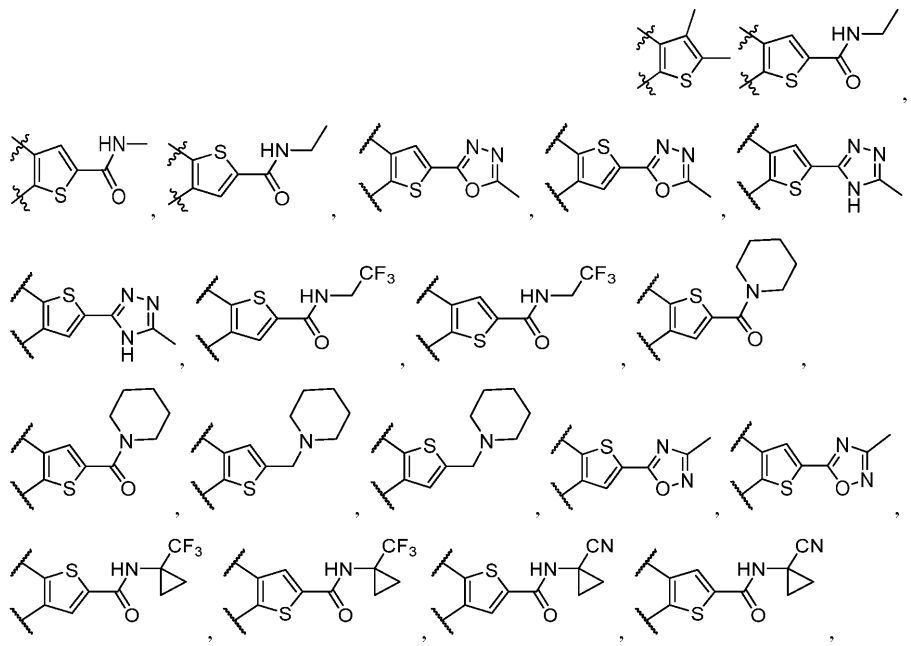


[0218]

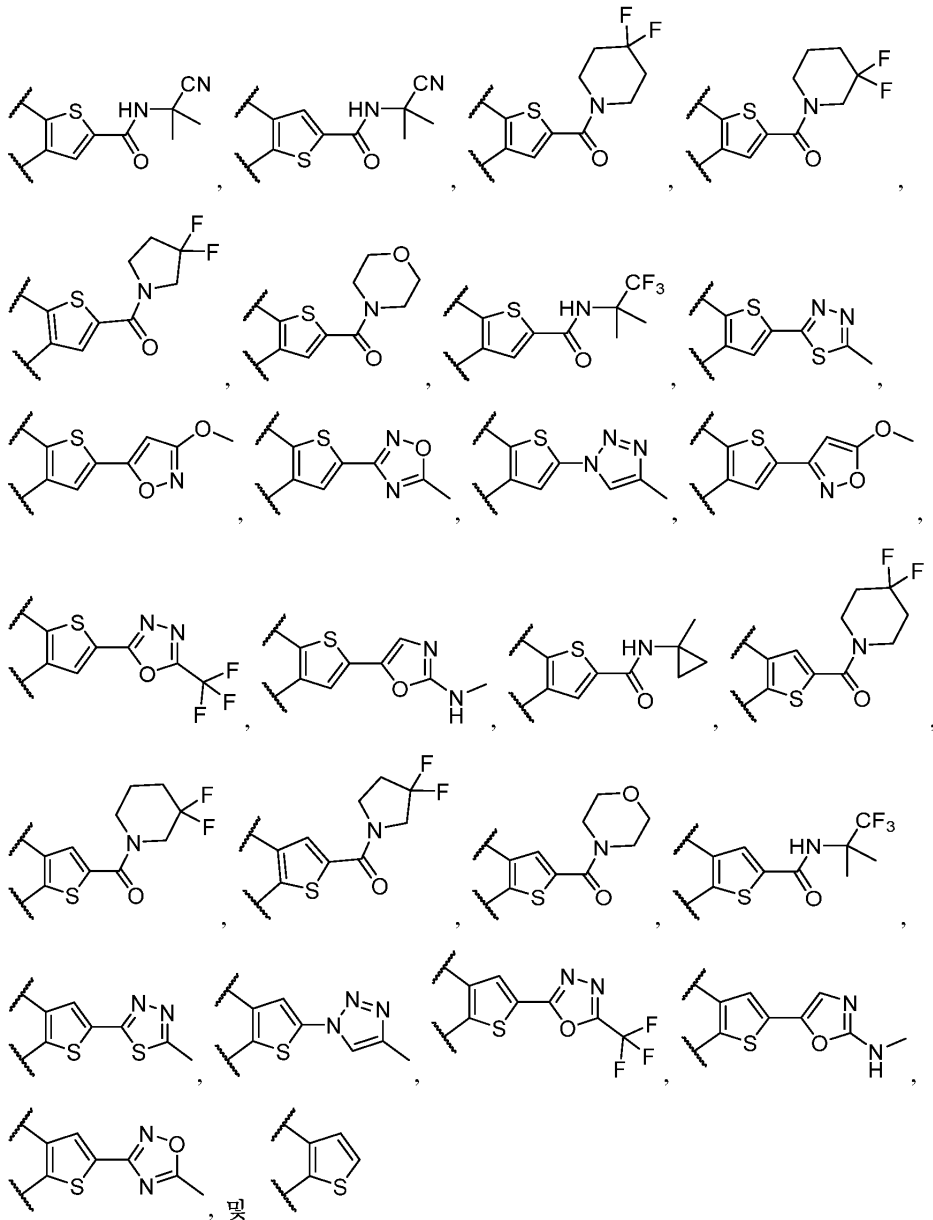


[0219]

[0220] 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 파상선은 A 고리와의 부착 지점을 나타낸다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, C 고리는



[0221]



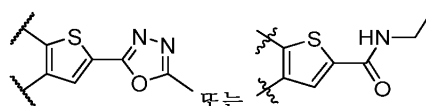
[0222]

[0223]

로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 파상선은 A 고리와의 부착 지점을 나타낸다.

[0224]

화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, C 고리

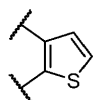


이다. 일부 실시양

태에서,

C

고리는



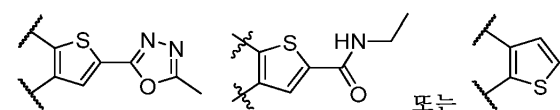
이다.

일부

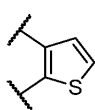
실시양태에서,

C

고리



또는



이다.

[0225]

화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, W_1 은 0이고, Z_1 은 $C-O-R^c$ 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, W_1 은 $-NR^{w1}-$ 이고, Z_1 은 $C-NR^{w1}-R^c$ 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{w1} 은 수소, C_3-C_6 시

클로알킬, 또는 옥소, OH 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{w1}은 수소이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{w1}은 C₃-C₆ 시클로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{w1}은 옥소, OH 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{w1}은 메틸이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, W₁은 -NH-이고, Z₁은 C-NH-R^c이다. 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, W₁ 및 Z₁은 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 동일한 정도로 본원에 제공된다.

[0226]

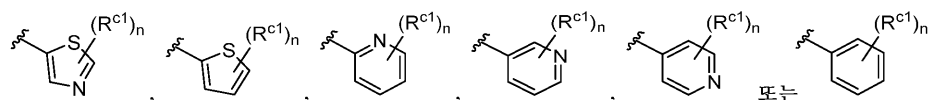
화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^c는 C₆-C₁₄ 아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 R^c의 C₆-C₁₄ 아릴 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 독립적으로 R^{c1}에 의해 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{c1}은 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^c는 R^{c1}에 의해 임의로 치환된 C₆-C₁₄ 아릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^c는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^c는 R^{c1}에 의해 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^c는 비치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^c는 R^{c1}에 의해 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^{c1}은 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^c는 R^{c1}에 의해 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^{c1}은 독립적으로 메틸 또는 플루오로이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^c는 R^{c1}에 의해 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^c는 비치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 예컨대 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티아졸릴, 또는 푸라닐이고, 이들 각각은 비치환된다. 일부 실시양태에서, R^c는 R^{c1}에 의해 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 예컨대 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티아졸릴, 또는 푸라닐이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{c1}에 의해 임의로 치환된다. 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, R^c는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 동일한 정도로 본원에 제공된다.

[0227]

일부 실시양태에서, R^c는 R^{c1}에 의해 임의로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬이고, 여기서 각각의 R^{c1}은 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{c1}은 할로젠이다. 일부 실시양태에서, R^c는 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고, 여기서 각각의 R^c는 R^{c1}에 의해 임의로 치환된다.

[0228]

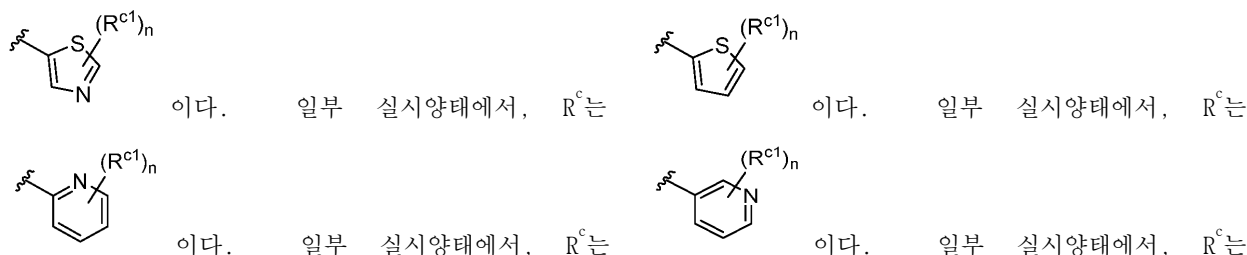
화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^c는

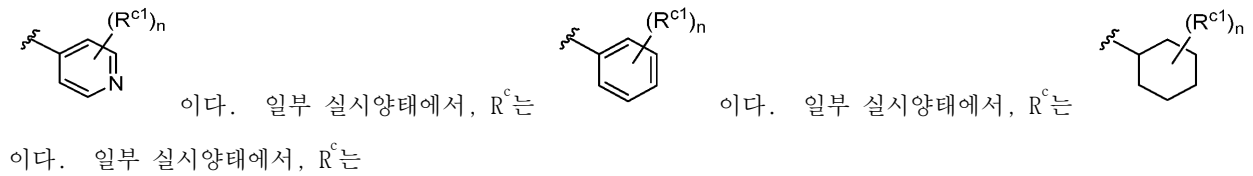


[0229]

[0230]

이고, 여기서 파상선은 부착 지점을 나타내고, n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, R^c는





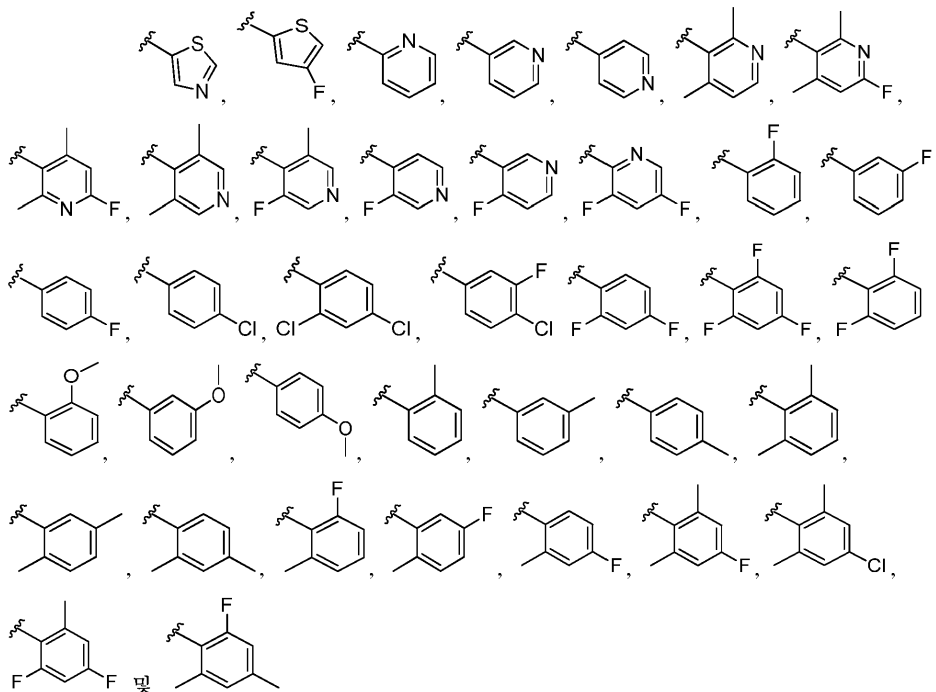
[0231]

[0232]

[0233]

이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{c1}은 독립적으로 할로겐 또는 C₁-C₄ 알킬이다.

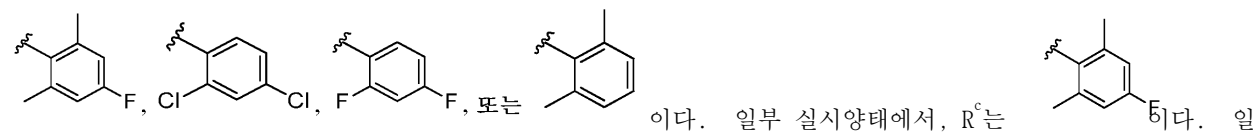
화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^c는

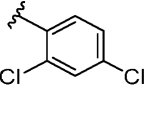
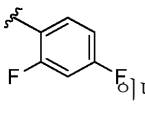


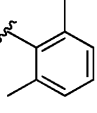
[0234]

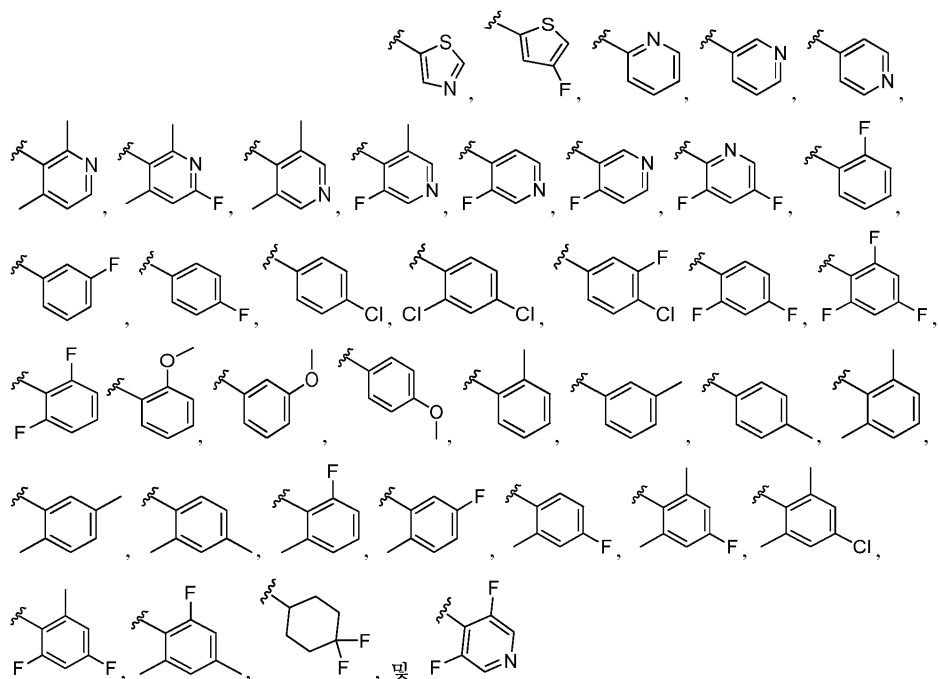
[0235]

로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 파상선은 부착 지점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, R^c는



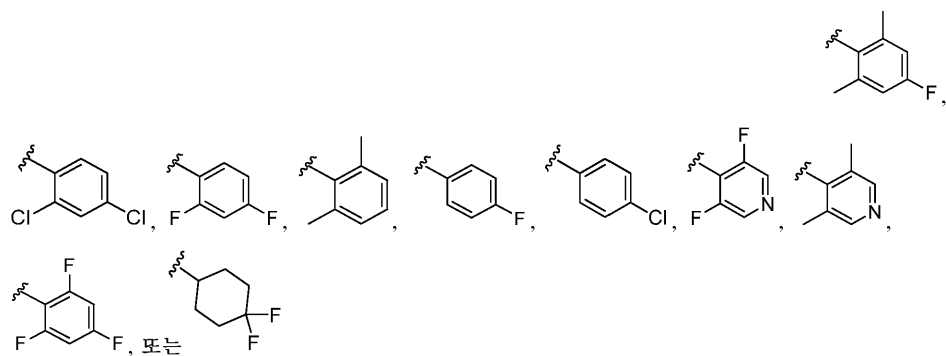
부 실시양태에서, R^c는
 
 이다. 일부 실시양태에서, R^c는
 
 이다. 일부 실시양태에서,

R^c는
 
 이다. 일부 실시양태에서, R^c는



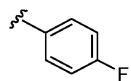
[0236]

[0237] 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^c 는

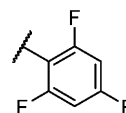
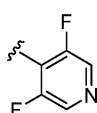


[0238]

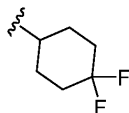
[0239] 이다. 일부 실시양태에서, R^c 는



[0240]



[0241] 이다. 일부 실시양태에서, R^c는  이다. 일부 실시양태에서, R^c는  이다. 일부 실시양태에



서, R^c 는 F 이다.

[0242] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z_2 는 N이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z_2 는 C- W_2 - R^d 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, W_2 는 -O-이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, W_2 는 결합이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, W_2 는 $-NR^{w2}$ -이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실

시양태에서, R^{w2} 는 수소, 또는 옥소, OH 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, W_2 는 $-NR^{w2}-$ 이고, R^{w2} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{w2} 는 옥소, OH 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{w2} 는 메틸이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{w2} 는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, W_2 는 $-NR^{w2}-$ 이고, R^{w2} 는 $-CH_3-$ 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, W_2 는 $-NR^{w2}-$ 이고, R^{w2} 는 수소이다. 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, Z_2 는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 동일한 정도로 본원에 제공된다.

[0243]

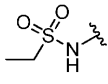
화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^d 는 수소이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^d 는 C_1-C_4 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^d 는 메틸이다. 일부 실시양태에서, Z_2 는 $C-W_2-R^d$ 이고, 여기서 W_2 는 결합이고, R^d 는 수소이다.

[0244]

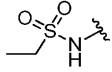
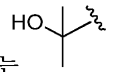
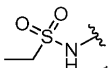
화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z_3 는 N이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z_3 는 $C-R^e$ 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^e 는 수소이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^e 는 할로젠, 예컨대 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^e 는 시아노이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 예컨대 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 또는 티오모르폴리닐이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 C_1-C_4 알킬 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, Z_3 는 $C-R^e$ 이고, R^e 는 수소이다. 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, Z_3 는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 동일한 정도로 본원에 제공된다.

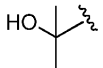
[0245]

화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 은 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$, 또는 할로젠, 옥소, -CN 또는 -OH에 의해 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$ 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 0이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 1이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 2이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 3이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$ 이고, 여기서 m은 0이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$ 이고, 여기서 m은 0이고, R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$ 이고, 여기서 m은 0이고, R^{13} 은 수소이고, R^{14} 는 C_1-C_4 알킬 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다.

일부 실시양태에서, R^3 은 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 은 할로젠, 옥소, -CN 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 은 -OH에 의해

치환된 C_1-C_4 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 은 이다. 화학식 (I)의 화합물

의 일부 실시양태에서, R^3 은  또는 이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 이다. 일부 실

시양태에서, R^3 은 이고, 여기서 파상선은 부착 지점을 나타낸다. 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에

임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 은 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 동일한 정도로 본원에 제공된다.

[0246] 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물 예컨대 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태

에서, R^3 은  이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 -CN 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실

시양태에서, R^3 은 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은  이다. 일부 실시양태에

서, R^3 은  이다. 일부 실시양태에서, R^3 은  이다. 일부 실시양태에서, R^3 은  이다.

일부 실시양태에서, R^3 은 , , , , , , 또는  이다.

일부 실시양태에서, R^3 은

, , , , , , , 또는 

[0247]

[0248] 이고, 여기서 파선은 부착 지점을 나타낸다.

[0249] 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물 예컨대 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 특색 중 1개 이상을 갖는다:

[0250] (I) X는 O임;

[0251] (II) R^1 은 C_1-C_3 알킬, 예컨대 메틸임;

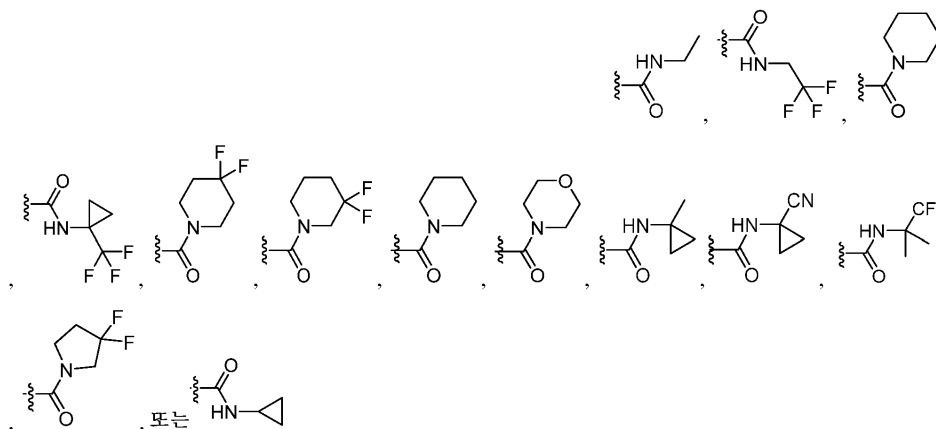
[0252] (III) G_1 은 CR^a 이고, 여기서 R^a 는 수소임;

[0253] (IV) Z_2 는 CH임;

[0254] (V) Z_3 는 CH임;

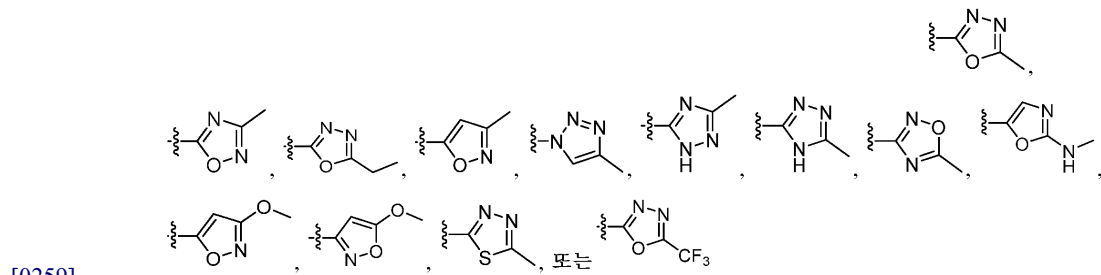
[0255] (VI) R^2 는

[0256] (1) R^{12} 에 의해 임의로 치환된 $-C(O)NR^{10}R^{11}$, 예컨대

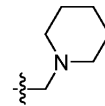


[0257]

[0258] (2) R^{12} 에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 예컨대

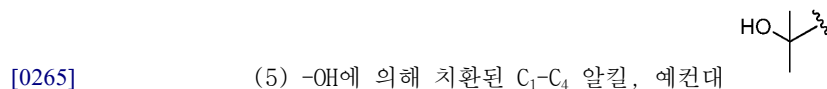
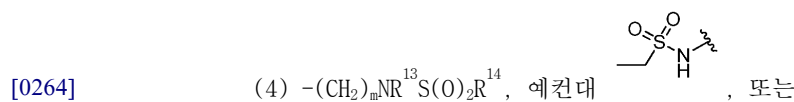


[0261] (3) R^{12} 에 의해 임의로 치환된 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})_3$ - 내지 6-원 헤테로시클릴, 예컨대



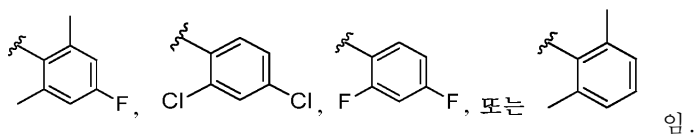
[0262] 임;

[0263] (VII) R^3 은



[0266] 임;

[0267] (VIII) Z_1 은 $C-O-R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 R^{c1} 에 의해 임의로 치환된 페닐, 예컨대



[0268] 일부 실시양태에서, (I)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (II)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (III)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (IV)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (V)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (VI)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (VII)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (VIII)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (2)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (3)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (4)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (5)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 및 (VIII)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (4)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (5)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VIII)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (2)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (3)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), (1), (VII), 및 (VIII)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), (2), (VII), 및 (VIII)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), (3), (VII), 및 (VIII)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (4), 및 (VIII)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (5), 및 (VIII)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (VIII) 및 (4)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (VIII) 및 (5)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (1) 및 (VIII)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (2) 및 (VIII)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (3) 및 (VIII)이 적용된다. 일부

실시양태에서, (1) 및 (4)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (1) 및 (5)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (2) 및 (4)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (2) 및 (5)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (3) 및 (4)가 적용된다. 일부 실시양태에서, (3) 및 (5)가 적용된다.

[0269] 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물 예컨대 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 특색 중 1개 이상을 갖는다:

[0270] (I-1) X는 0임;

[0271] (II-1) R¹은 C₁-C₃ 알킬, 예컨대 메틸임;

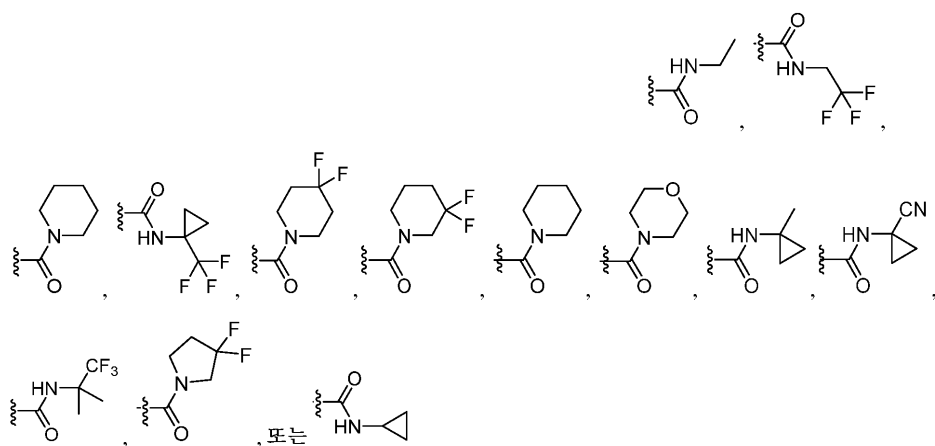
[0272] (III-1) G₁은 CR^a이고, 여기서 R^a는 수소임;

[0273] (IV-1) Z₂는 CH임;

[0274] (V-1) Z₃은 CH임;

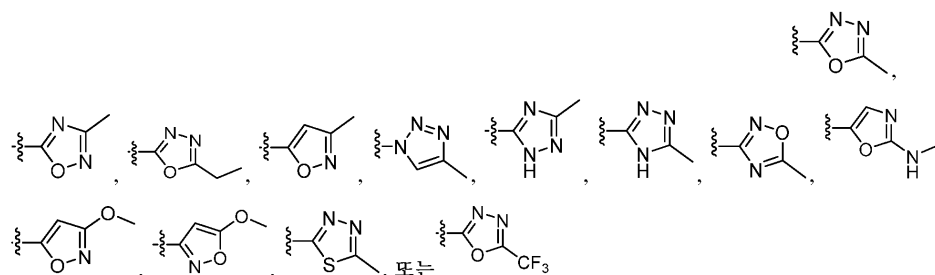
[0275] (VI-1) R²는

[0276] (1-1) R¹²에 의해 임의로 치환된 -C(O)NR¹⁰R¹¹, 예컨대



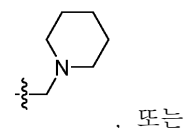
[0277]

[0278] (2-1) R¹²에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 예컨대



[0279]

[0280] (3-1) R¹²에 의해 임의로 치환된 -(C₁-C₃ 알킬렌)3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 예컨대

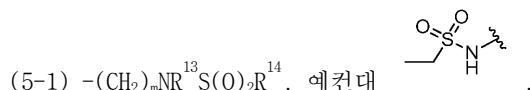


[0281] (4-1) 수소

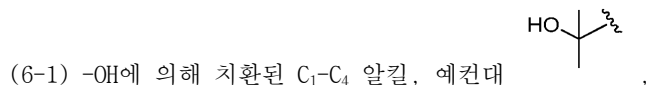
[0282] 임;

[0283] (VII) R³은

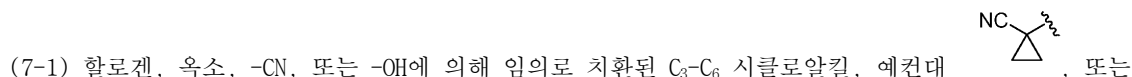
[0284]



[0285]



[0286]



[0287]

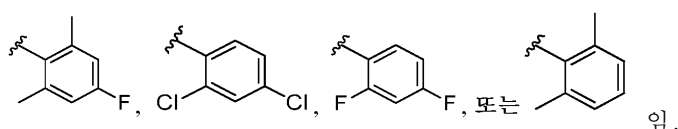
(8-1) $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐

[0288]

임;

[0289]

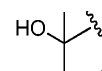
(VIII-1) Z_1 은 C-O-R^c 이고, 여기서 R^c 는 R^{c1} 에 의해 임의로 치환된 페닐, 예컨대



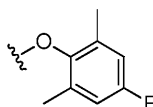
[0290]

일부 실시양태에서, (I-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (II-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (III-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (IV-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (V-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (VI-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (VII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (1-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (2-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (3-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (4-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (5-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (6-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (7-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (8-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), (VI-1), (VII-1), 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), (VII-1) 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), 및 (1-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), 및 (5-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), 및 (6-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), 및 (2-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), 및 (3-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), (1-1), (VII-1), 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), (2-1), (VII-1), 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), (3-1), (VII-1), 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), (VI-1), (5-1), 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), (VI-1), (6-1), 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (VIII-1) 및 (5-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (VIII-1) 및 (6-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (1-1) 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (2-1) 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (3-1) 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (1-1) 및 (5-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (1-1) 및 (6-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (2-1) 및 (5-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (2-1) 및 (6-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (3-1) 및 (5-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (3-1) 및 (6-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), 및 (7-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), 및 (6-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), (1-1), 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), (7-1), 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (II-1), (III-1), (IV-1), (V-1), (6-1), 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (1-1) 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (7-1) 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (6-1) 및 (VIII-1)이 적용된다. 일부 실시양태에서, (I-1), (VII-1), 및 (8-1)이 적용된다. 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식의 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물에 대한 임의의 가변기는 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우

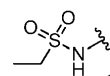
에 임의의 관련 화학식의 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물에 대한 임의의 다른 가변기와 조합될 수 있고, 이는 가변기의 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일한 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, R^3 의 각각의 기재는 B 고리 상의 다른 변형의 각각의 기재 (Z_1 , Z_2 , Z_3)와 조합될 수 있고, 이는 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일한 것으로 이해된다. 유사하게, R^3 의 각각의 기재는 A 고리 상의 모든 변형의 각각의 기재 (X , R^1 , G_1) 및/또는 C 고리 상의 모든 변형의 각각의 기재와 조합될 수 있고, 이는 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일한 것으로 이해된다. 또한, B 고리 상의 모든 변형의 각각의 기재 (R^3 , Z_1 , Z_2 , Z_3)는 A 고리 상의 모든 변형의 각각의 기재 (X , R^1 , G_1)와 조합될 수 있고, 이는 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일한 것으로 이해된다. 유사하게, B 고리 상의 모든 변형의 각각의 기재 (R^3 , Z_1 , Z_2 , Z_3)는 C 고리 상의 모든 변형의 각각의 기재 (M^1 , M^2 , R^2)와 조합될 수 있고, 이는 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일한 것으로 이해된다. 예를 들어, 한 측면에서, B 고리 상의 모든 변형의 각각의 기재는 X가 O이고; G_1 이 CH이고; R^1 이 메틸인 A 고리의 변형과 한 측면에서 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 하나의 이러한 변형에서, B 고리는 본원에서 임의의 변형에 정의된 바와 같고, A 고리는 X가 O이고; G_1 이 수소이고; R^1 이 메틸인 것과 같은 가변기를 갖고; C 고리는 치환된 티오펜일이다. 또 다른 예로서, 또 다른 측면에서, R^3 이



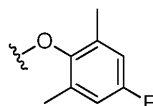
이고; Z_2 및 Z_3 은



CH이고; Z_1 은 $C-W_1-R^C$ 이고, 여기서 $-W_1-R^C$ 는



또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 또 다른 예로서, R^3 은



CH이고; Z_1 은 $C-W_1-R^C$ 이고, 여기서 $-W_1-R^C$ 는

는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0291]

본원에 언급된 화합물의 염, 예컨대 제약상 허용되는 염이 또한 제공된다. 본 발명은 또한 기재된 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태 및 임의의 호변이성질체 또는 다른 형태를 비롯한 임의의 또는 모든 입체화학적 형태를 포함한다.

[0292]

본원에 상술된 바와 같은 화합물은 한 측면에서 정제된 형태일 수 있고, 정제된 형태의 화합물을 포함하는 조성물이 본원에 상술된다. 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 예컨대 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 함유하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다. 달리 언급되지 않는 한, "실질적으로 순수한"은 35% 이하의 불순물을 함유하는 조성물을 의도하며, 여기서 불순물은 조성물의 대부분을 구성하는 화합물 또는 그의 염 이외의 화합물을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 이하의 불순물을 함유하는, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 이하의 불순물을 함유하는 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공된다.

[0293]

대표적인 화합물은 표 1 및 2에 열거되어 있다. 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체가 화합물 번호에 의해 하기 표에 포함되고, 그의 상응하는 구조는 그로부터 용이하게 결정될 수 있는 것으로 이해된다.

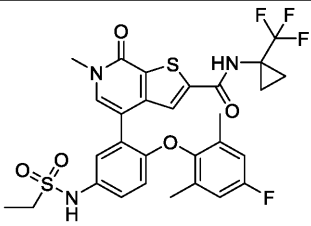
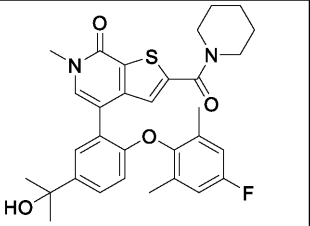
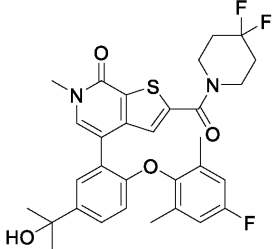
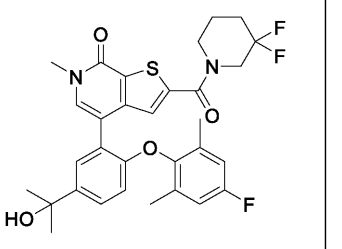
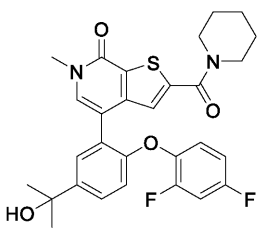
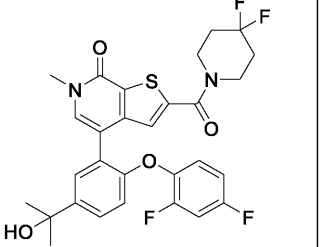
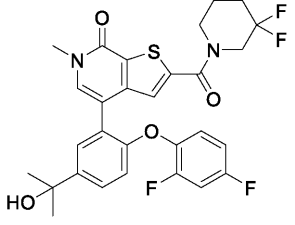
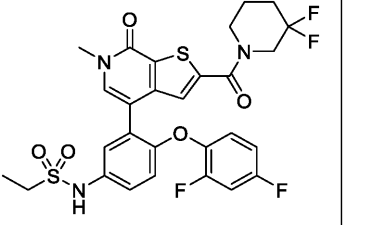
[0294] 표 1 대표적인 화합물

Com. No.	구조	Com. No.	구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

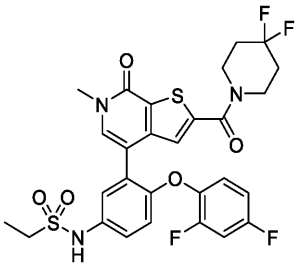
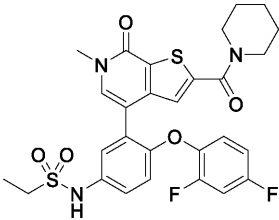
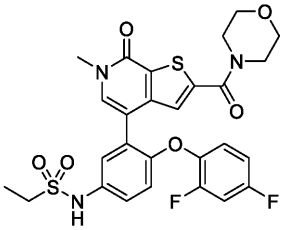
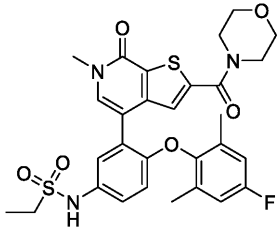
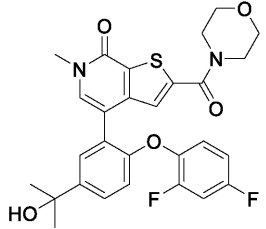
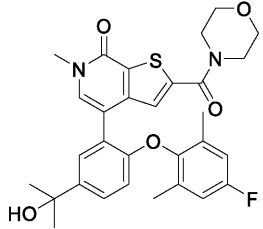
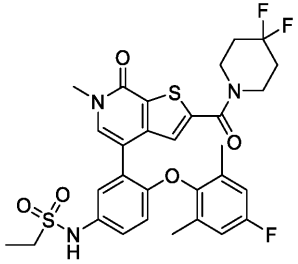
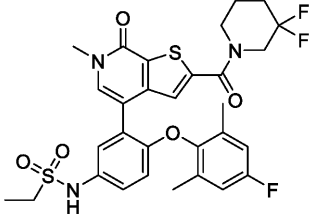
[0295]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

[0296]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

[0297]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

[0298]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

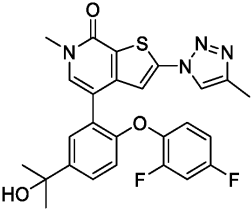
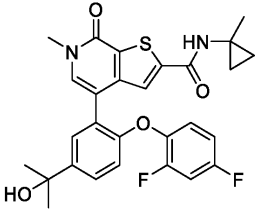
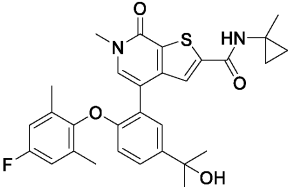
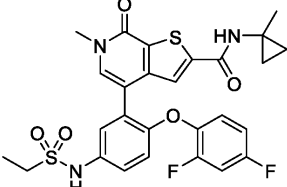
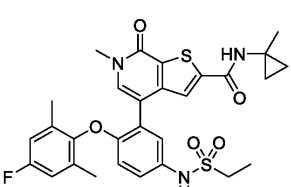
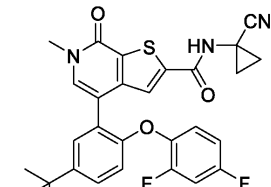
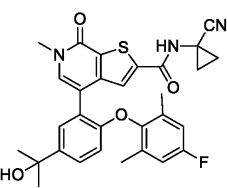
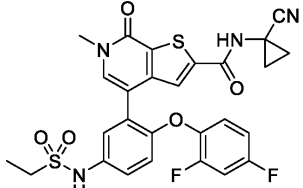
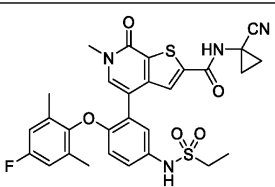
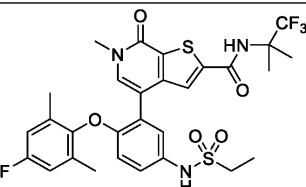
[0299]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

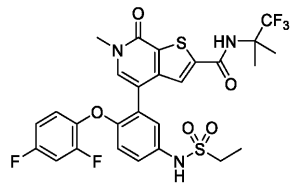
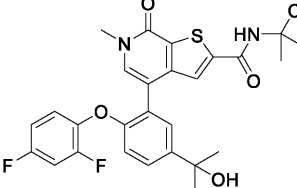
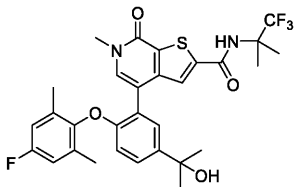
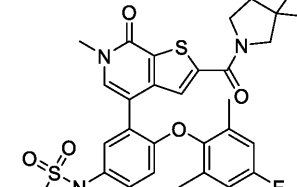
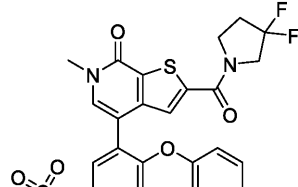
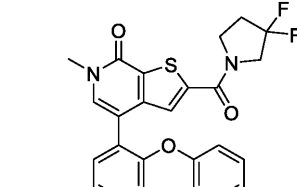
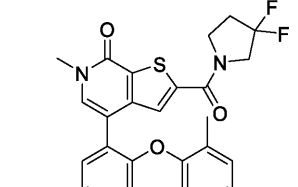
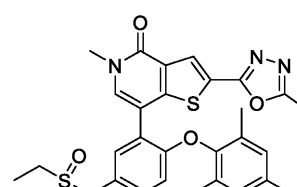
[0300]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

[0301]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

[0302]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

[0303]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

[0304]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

[0305]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

[0306]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

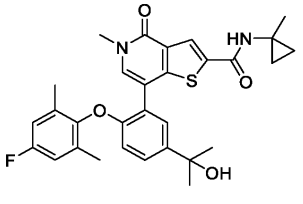
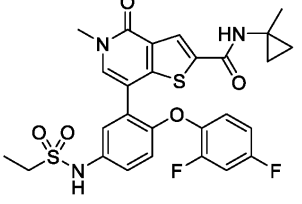
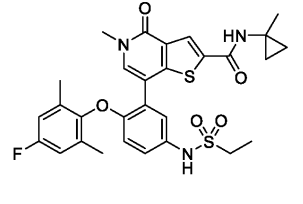
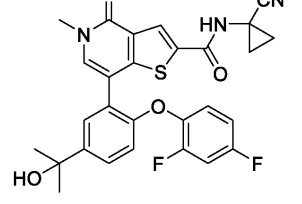
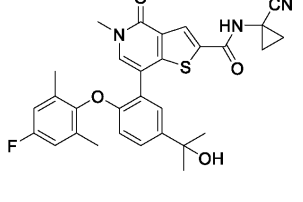
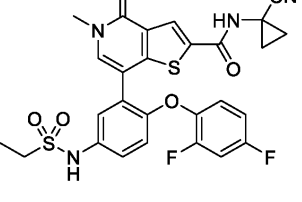
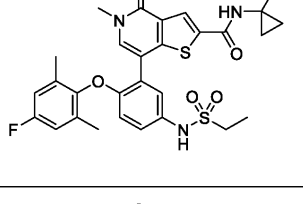
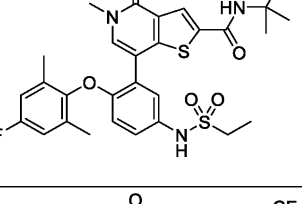
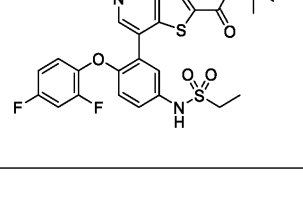
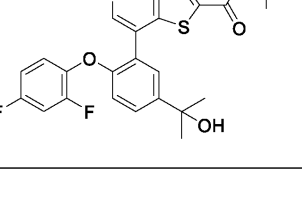
[0307]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

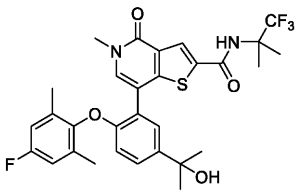
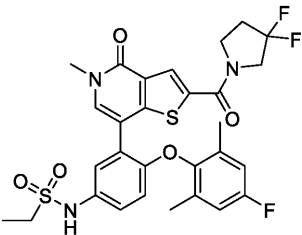
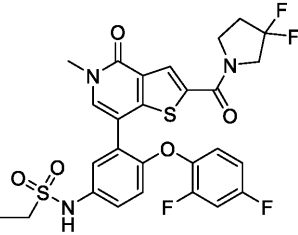
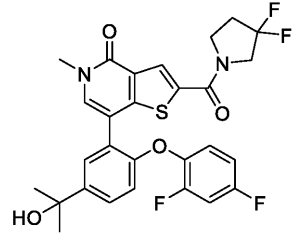
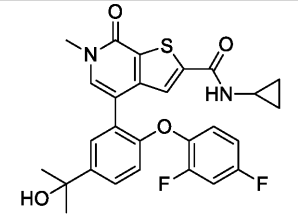
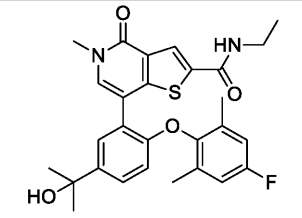
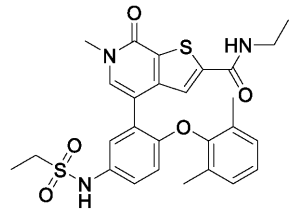
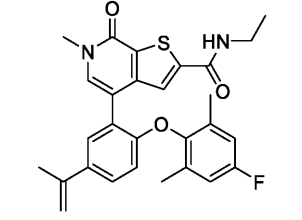
[0308]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

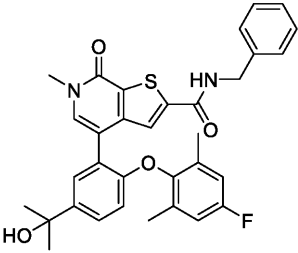
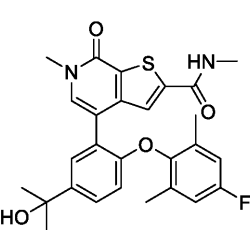
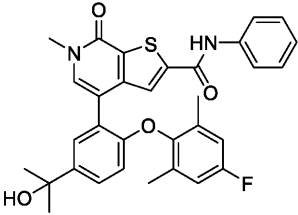
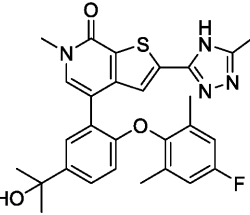
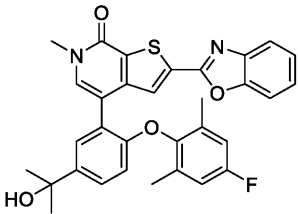
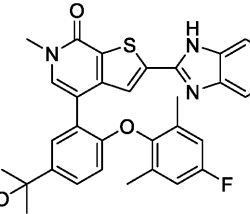
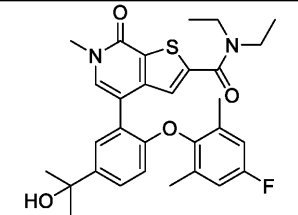
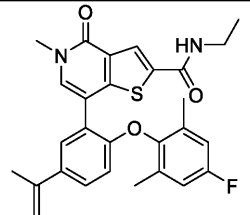
[0309]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

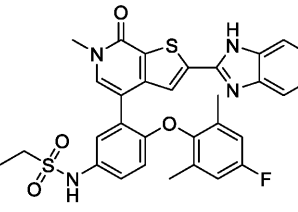
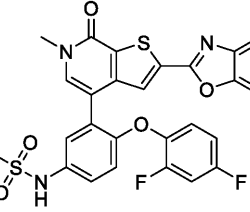
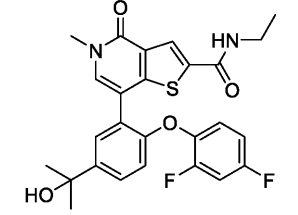
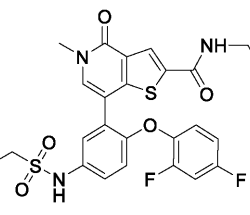
[0310]

Com. No.	구조	Com. No.	구조
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

[0311]

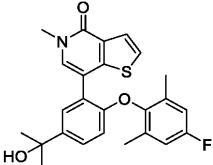
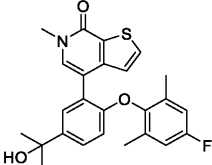
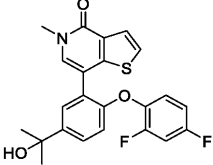
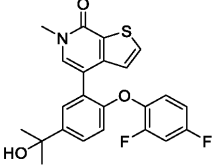
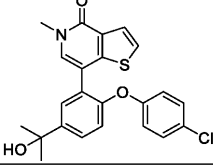
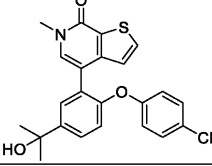
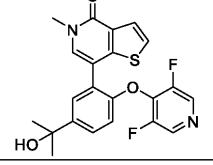
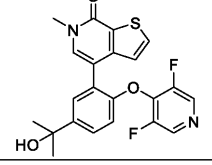
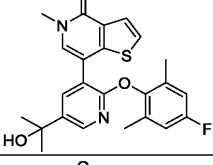
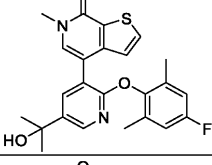
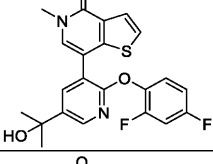
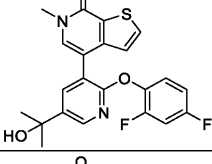
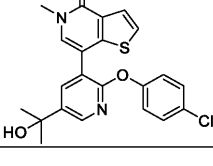
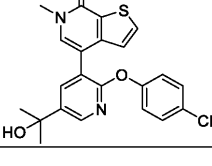
Com. No.	구조	Com. No.	구조
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

[0312]

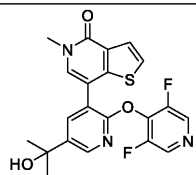
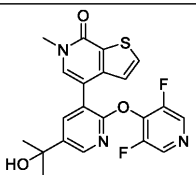
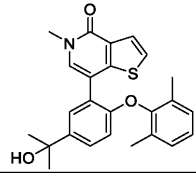
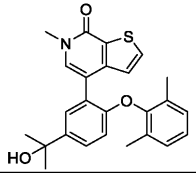
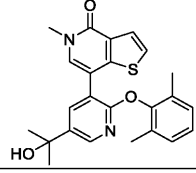
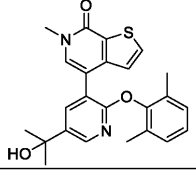
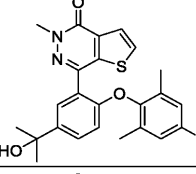
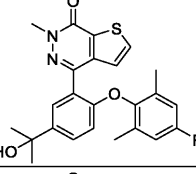
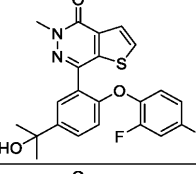
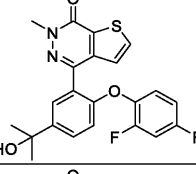
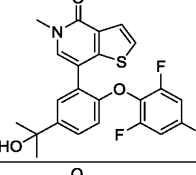
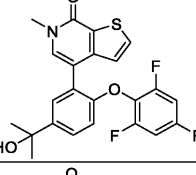
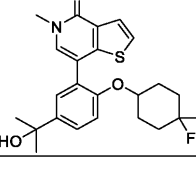
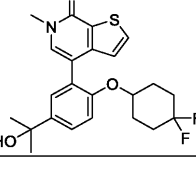
Com. No.	구조	Com. No.	구조
157		158	
159		160	

[0313]

[0314] 표 2 대표적인 화합물

화합물 No.	구조	화합물 No.	구조
2.1		2.2	
2.3		2.4	
2.5		2.6	
2.7		2.8	
2.9		2.10	
2.11		2.12	
2.13		2.14	

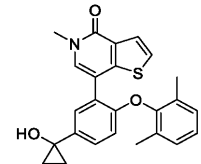
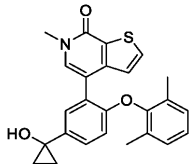
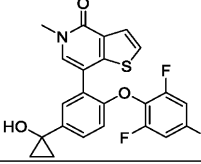
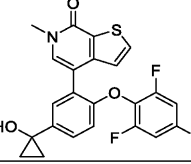
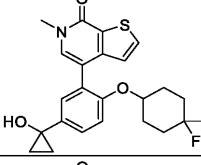
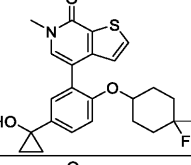
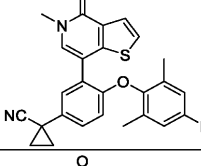
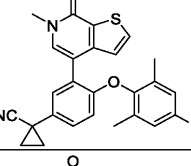
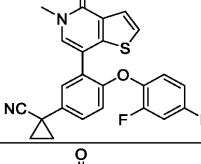
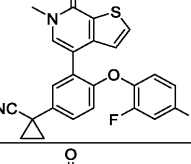
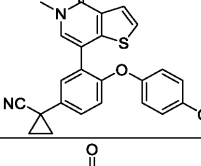
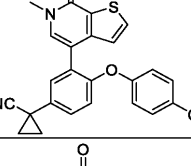
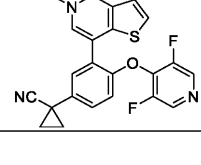
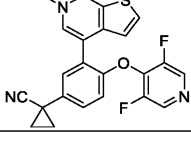
[0315]

화합물 No.	구조	화합물 No.	구조
2.15		2.16	
2.17		2.18	
2.19		2.20	
2.21		2.22	
2.23		2.24	
2.25		2.26	
2.27		2.28	

[0316]

화합물 No.	구조	화합물 No.	구조
2.29		2.30	
2.31		2.32	
2.33		2.34	
2.35		2.36	
2.37		2.38	
2.39		2.40	
2.41		2.42	

[0317]

화합물 No.	구조	화합물 No.	구조
2.43		2.44	
2.45		2.46	
2.47		2.48	
2.49		2.50	
2.51		2.52	
2.53		2.54	
2.55		2.56	

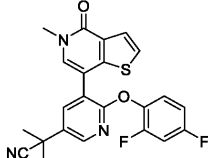
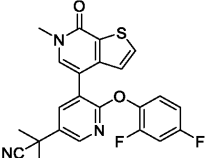
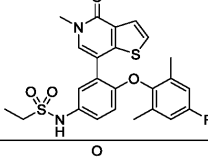
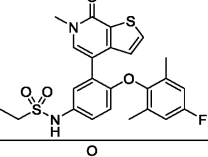
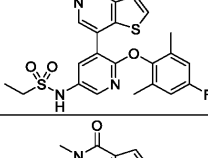
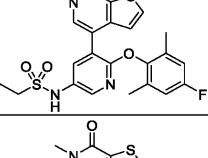
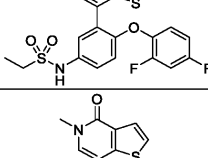
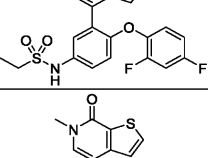
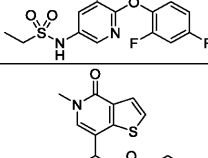
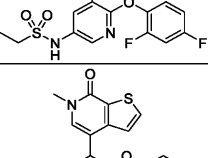
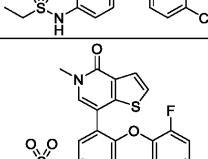
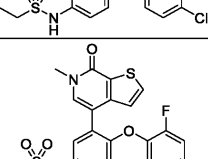
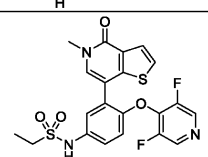
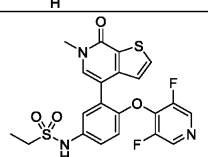
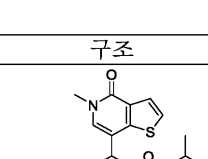
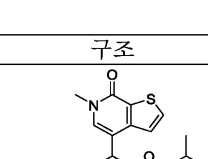
[0318]

화합물 No.	구조	화합물 No.	구조
2.57		2.58	
2.59		2.60	
2.61		2.62	
2.63		2.64	
2.65		2.66	
2.67		2.68	
2.69		2.70	

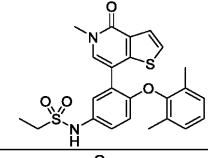
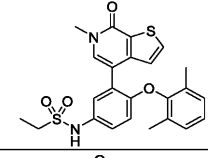
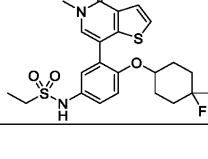
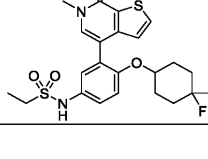
[0319]

화합물 No.	구조	화합물 No.	구조
2.71		2.72	
2.73		2.74	
2.75		2.76	
2.77		2.78	
2.79		2.80	
2.81		2.82	
2.83		2.84	

[0320]

화합물 No.	구조	화합물 No.	구조
2.85		2.86	
2.87		2.88	
2.89		2.90	
2.91		2.92	
2.93		2.94	
2.95		2.96	
2.97		2.98	
2.99		2.100	

[0321]

화합물 No.	구조	화합물 No.	구조
2.101		2.102	
2.103		2.104	

[0322]

[0323]

일부 실시양태에서, 표 1에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 개별 이성질체 또는 이성질체의 혼합물, 및 그의 용도가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1-147, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 개별 이성질체 또는 이성질체의 혼합물, 및 그의 용도가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 2.1-2.104 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 개별 이성질체 또는 이성질체의 혼합물 및 그의 용도가 본원에 제공된다.

- [0324] 본원에 기재된 실시양태 및 변형은 적용가능한 경우에 본원에 상술된 임의의 화학식의 화합물에 적합하다.
- [0325] 본 개시내용에 따른 중간체 및 최종 화합물을 포함한 본원에 상술된 화합물의 대표적인 예가 본원에 도시된다. 한 측면에서, 화합물 중 임의의 것은, 적용가능한 경우에 단리되고 개체에게 투여될 수 있는 중간체 화합물을 포함하여, 본원에 상술된 방법에 사용될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0326] 본원에 도시된 화합물은 염이 도시되지 않더라도 염으로서 존재할 수 있고, 본 개시내용은 통상에 기술자에 의해 널리 이해되는 바와 같이, 본원에 도시된 화합물의 모든 염 및 용매화물, 뿐만 아니라 화합물의 비-염 및 비-용매화물 형태를 포괄하는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 염은 제약상 허용되는 염이다. 1개 이상의 3급 아민 모이어티가 화합물에 존재하는 경우에, N-옥시드가 또한 제공되고 기재된다.
- [0327] 호변이성질체 형태가 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것에 존재할 수 있는 경우에, 호변이성질체 형태 중 오직 하나 또는 일부가 명백하게 도시될 수 있더라도 각각의 및 모든 호변이성질체 형태가 의도된다. 구체적으로 도시된 호변이성질체 형태는 용액 중에서 또는 본원에 기재된 방법에 따라 사용되는 경우에 우세한 형태일 수 있거나 그렇지 않을 수 있다.
- [0328] 본 개시내용은 또한 기재된 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태를 포함한 임의의 또는 모든 입체화학적 형태를 포함한다. 구조 또는 명칭은 도시된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 포괄하는 것으로 의도되고, 각각의 고유한 입체이성질체는 접미어 "a", "b" 등을 보유하는 화합물 번호를 갖는다. 화합물의 모든 형태, 예컨대 화합물의 결정질 또는 비-결정질 형태가 또한 본 발명에 의해 포괄된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물, 예컨대 그의 특정 입체화학적 형태를 포함한 실질적으로 순수한 화합물의 조성물, 또는 2개 이상의 입체화학적 형태를 포함한 임의의 비의 본 발명의 화합물의 혼합물을, 예컨대 라세미 또는 비-라세미 혼합물로 포함하는 조성물이 또한 의도된다.
- [0329] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 동위원소-표지된 및/또는 동위원소-농축된 형태를 의도한다. 본원의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 1개 이상에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 동위원소-표지된, 예컨대 화학식 (I)의 동위원소-표지된 화합물 또는 본원에 기재된 그의 변형이며, 여기서 1개 이상의 원자의 분획이 동일한 원소의 동위원소에 의해 대체된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 염소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 을 포함한다. 특정 동위원소 표지된 화합물 (예를 들어 ^3H 및 ^{14}C)은 화합물 또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 보다 무거운 동위원소 예컨대 중수소 (^2H)의 혼입은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특성의 치료 이점, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기, 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있고, 따라서 일부 경우에 바람직할 수 있다.
- [0330] 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 방법 및 기술에 의해 또는 적절한 동위원소-표지된 시약을 상응하는 비-표지된 시약 대신에 대체하여 첨부된 실시예에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.
- [0331] 본 발명은 또한 기재된 화합물 중 임의의 것의 임의의 또는 모든 대사물을 포함한다. 대사물은 기재된 화합물 중 임의의 것의 생체변환에 의해 생성되는 임의의 화학 종, 예컨대 화합물의 대사의 중간체 및 생성물, 예컨대 인간에의 투여 후에 생체내에서 생성될 것들을 포함할 수 있다.
- [0332] 적합한 용기 내에 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 포함하는 제조 물품이 제공된다. 용기는 바이알, 자(jar), 앰플, 사전로딩된 시린지, 정맥주사용 백 등일 수 있다.
- [0333] 바람직하게는, 본원에 상술된 화합물은 경구로 생체사용가능하다. 그러나, 화합물은 또한 비경구 (예를 들어, 정맥내) 투여를 위해 제제화될 수 있다.
- [0334] 본원에 기재된 1종의 또는 여러 화합물은 활성 성분으로서의 화합물 또는 화합물들을 관련 기술분야에 공지되어 있는 제약상 허용되는 담체와 조합함으로써 의약의 제조에 사용될 수 있다. 의약의 치료 형태에 따라, 담체는 다양한 형태일 수 있다. 하나의 변형에서, 의약의 제조는 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에 사용하기 위한 것, 예를 들어, 암의 치료를 위한 것이다.
- [0335] 일반적 합성 방법
- [0336] 본 발명의 화합물은 일반적으로 하기에 및 보다 구체적으로 이하 실시예 (예컨대 하기 실시예에 제공된 반응식)에 기재된 바와 같은 다수의 공정에 의해 제조될 수 있다. 하기 공정 설명에서, 도시된 화학식에 사용된 기

호는 본원의 화학식과 관련하여 상기 기재된 기를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0337] 화합물의 특정한 거울상이성질체를 수득하고자 하는 경우에, 이는 거울상이성질체를 분리 또는 분해하기 위한 임의의 적합한 통상적인 절차를 사용하여 상응하는 거울상이성질체의 혼합물로부터 달성될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 부분입체이성질체 유도체는 거울상이성질체의 혼합물, 예를 들어, 라세미체, 및 적절한 키랄 화합물의 반응에 의해 생산될 수 있다. 이어서, 부분입체이성질체는 임의의 편리한 수단에 의해, 예를 들어 결정화에 의해 분리되고 목적하는 거울상이성질체가 회수될 수 있다. 또 다른 분해 공정에서, 라세미체는 키랄 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 분리될 수 있다. 대안적으로, 원하는 경우에 특정한 거울상이성질체는 기재된 공정 중 하나에서 적절한 키랄 중간체를 사용함으로써 수득될 수 있다.

[0338] 화합물의 특정한 이성질체를 수득하거나 또는 달리 반응의 생성물을 정제하고자 하는 경우에, 크로마토그래피, 재결정화 및 다른 통상적인 분리 절차가 또한 중간체 또는 최종 생성물과 함께 사용될 수 있다.

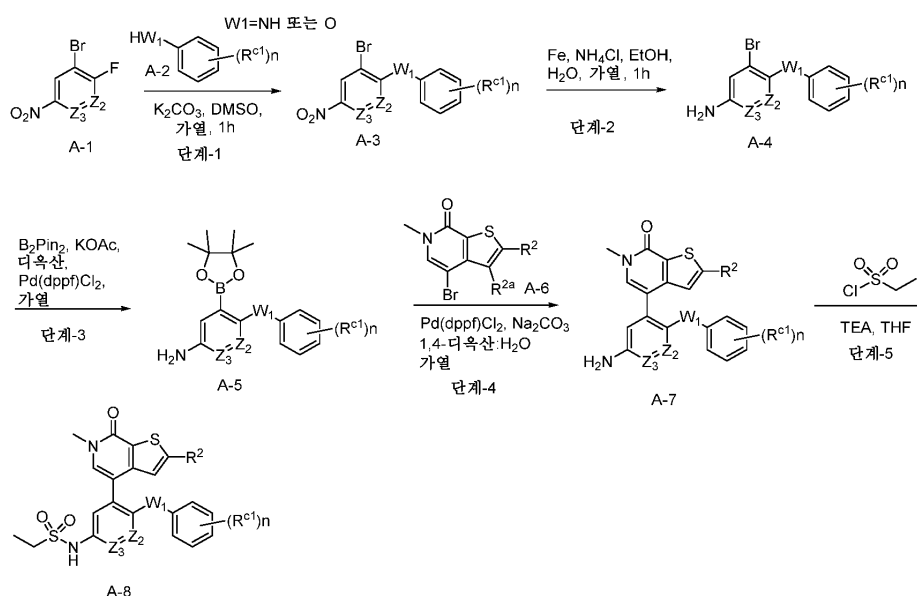
[0339] 본원에 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용매화물 및/또는 다형체가 또한 고려된다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 종종 결정화 공정 동안 형성된다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 또는 용매가 알콜인 경우에 알콜레이트가 형성된다.

[0340] 다형체는 원소 조성이 동일한 화합물의 상이한 결정 충전 배열을 포함한다. 다형체는 통상적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성, 및/또는 용해도를 갖는다. 다양한 인자 예컨대 재결정화 용매, 결정화 속도, 및 저장 온도는 단결정 형태가 우세하도록 할 수 있다.

[0341] 반응식 및 구체적 실시예의 설명에 사용된 약어는 하기 의미를 갖는다: EtOH는 에틸 알콜, B₂Pin₂는 비스(피나콜레이트)디보론, KOAc는 아세트산칼륨, DMSO는 디메틸 술폭시드, Pd(dppf)Cl₂는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II); EtOAc는 에틸 아세테이트; Et₃N은 트리에틸아민; DCM은 디클로로메탄, DIPEA는 N,N-디이소프로필에틸아민, THF는 테트라히드로푸란, T₃P는 프로필포스폰산 무수물, DMAP는 4-디메틸아미노피리딘 및 HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피.

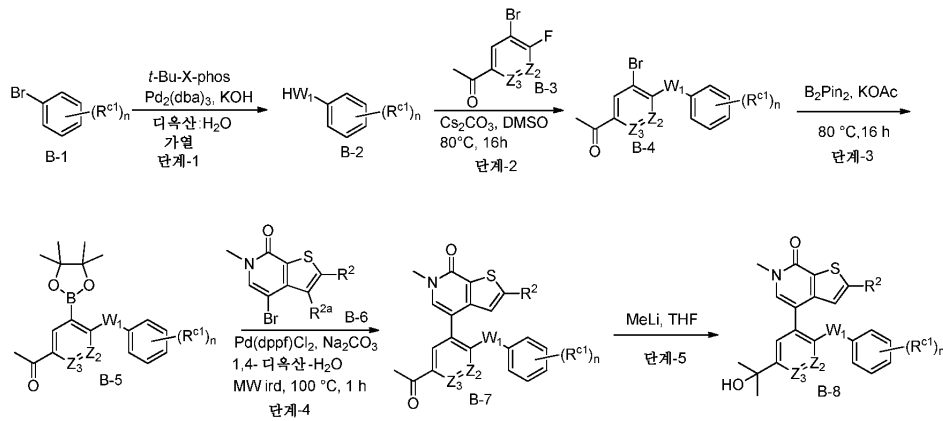
[0342] 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-7), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-7)의 화합물을 포함한 본원에 기재된 화합물 및 구체적 예는, 예를 들어 반응식에 도시된 반응 경로를 통해 제조될 수 있다. 반응식에 사용된 가변기 R¹, R², R⁴, R^{c1}, G₁, G₂, Z₂, Z₃, W₁ 및 m은 달리 나타내지 않는 한 요약 및 상세한 설명 섹션에 제시된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0343] 반응식 1:



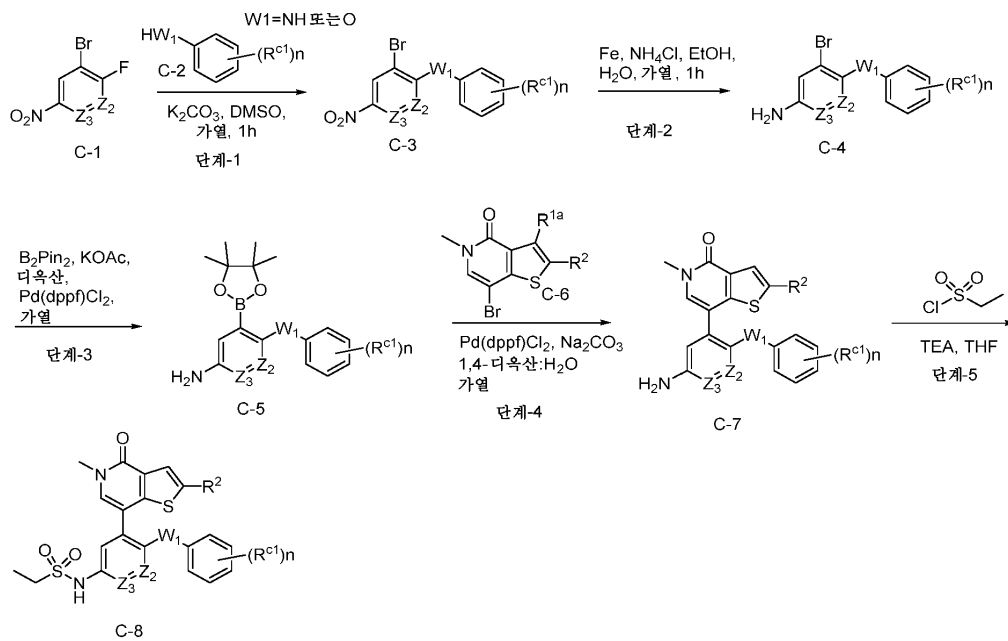
[0344]

[0345] 반응식 2:



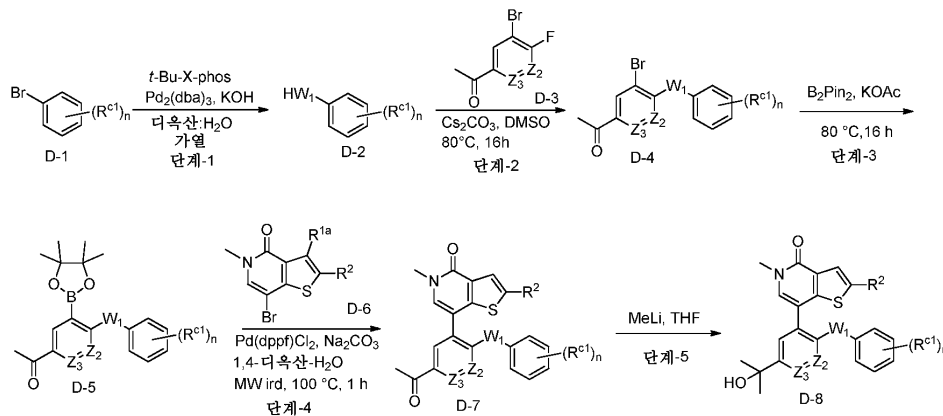
[0346]

[0347] 반응식 3:



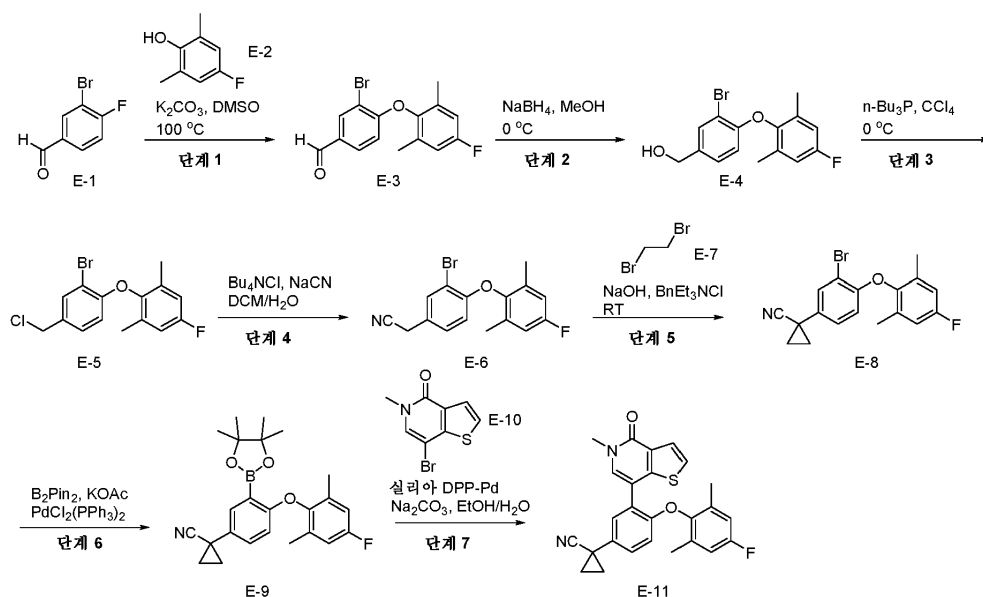
[0348]

[0349] 반응식 4:



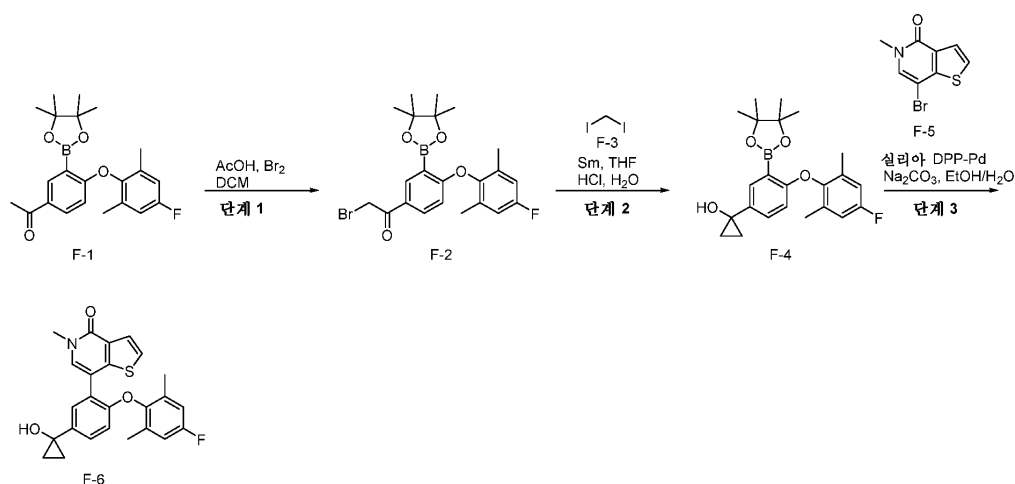
[0350]

[0351] 반응식 5:



[0352]

[0353] 반응식 6:



[0354]

[0355] 일반적 합성 반응식 1 내지 반응식 4는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하게 친숙한 단계를 수반하는 합성 경로를 제시하며, 여기서 본원의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물에 기재된 치환기는 제시된 단계에서 이용되는 적절한 출발 물질 및 시약의 선택에 따라 달라질 수 있는 것으로 이해된다.

[0356] 일반적 합성 반응식 1 내지 6은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하게 친숙한 단계를 수반하는 합성 경로를 제시하며, 여기서 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 본원의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물에 기재된 치환기는 제시된 단계에 이용되는 적절한 출발 물질 및 시약의 선택에 따라 달라질 수 있는 것으로 이해된다.

[0357] 각각의 개별 단계에 대한 최적의 반응 조건 및 반응 시간은 사용된 특정한 반응물 및 사용된 반응물에 존재하는 치환기에 따라 달라질 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 구체적인 절차는 합성 실시예 섹션에 제공된다. 반응은 통상의 방식으로, 예를 들어 잔류물로부터 용매를 제거함으로써 추가로 처리될 수 있고, 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 방법론, 예컨대 비제한적으로 결정화, 증류, 추출, 연화처리 및 크로마토그래피에 따라 추가로 정제될 수 있다.

- [0358] 달리 기재되지 않는 한, 출발 물질 및 시약은 상업적으로 입수가능하거나 또는 화학 문헌에 기재된 방법을 사용하여 상업적으로 입수가능한 물질로부터 통상의 기술자에 의해 제조될 수 있다.
- [0359] 반응 조건, 시약 및 합성 경로의 순서의 적절한 조작, 반응 조건과 상용성이 아닐 수 있는 임의의 화학적 관능기의 보호, 및 방법의 반응 순서의 적합한 시점에서의 탈보호를 포함한 상용 실험이 본 발명의 범주에 포함된다. 적합한 보호기 및 이러한 적합한 보호기를 사용하여 상이한 치환기를 보호 및 탈보호하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며; 그의 예는 문헌 [T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)]에서 찾아볼 수 있고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 화합물의 합성은 상기 및 구체적 실시예에 기재된 합성 반응식에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 달성될 수 있다.
- [0360] 출발 물질은, 상업적으로 입수가능하지 않은 경우에, 표준 유기 화학 기술, 공지된 구조적으로 유사한 화합물의 합성과 유사한 기술, 또는 상기 기재된 반응식 또는 합성 실시예 섹션에 기재된 절차와 유사한 기술로부터 선택된 절차에 의해 제조될 수 있다.
- [0361] 본 발명의 화합물의 광학 활성 형태가 요구되는 경우에, 이는 광학 활성 출발 물질 (예를 들어, 적합한 반응 단계의 비대칭 유도에 의해 제조됨)을 사용하여 본원에 기재된 절차 중 하나를 수행함으로써 또는 표준 절차 (예컨대 크로마토그래피 분리, 재결정화 또는 효소적 분해)를 사용하여 화합물 또는 중간체의 입체이성질체의 혼합물을 분해함으로써 수득될 수 있다.
- [0362] 유사하게, 본 발명의 화합물의 순수한 기하 이성질체가 요구되는 경우에, 이는 순수한 기하 이성질체를 출발 물질로서 사용하여 상기 절차 중 하나를 수행함으로써 또는 화합물 또는 중간체의 기하 이성질체의 혼합물을 표준 절차, 예컨대 크로마토그래피 분리를 사용하여 분해함으로써 수득될 수 있다.
- [0363] 제약 조성물 및 제제
- [0364] 본원에 상술된 화합물 중 임의의 것의 제약 조성물은 본 개시내용에 의해 포괄된다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 한 측면에서, 제약상 허용되는 염은 산 부가염, 예컨대 무기 또는 유기 산을 사용하여 형성된 염이다.
- [0365] 제약 조성물은 경구, 협측, 비경구, 비강, 국소 또는 직장 투여에 적합한 형태 또는 흡입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.
- [0366] 본원에 상술된 바와 같은 화합물은 한 측면에서 정제된 형태일 수 있고, 정제된 형태의 화합물을 포함하는 조성물은 본원에 상술되어 있다. 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 예컨대 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 함유하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다.
- [0367] 하나의 변형에서, 본원의 화합물은 개체에게 투여하기 위해 제조된 합성 화합물이다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 형태의 화합물을 함유하는 조성물이 제공된다. 또 다른 변형에서, 본 개시내용은 본원에 상술된 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포괄한다. 또 다른 변형에서, 화합물을 투여하는 방법이 제공된다. 정제된 형태, 제약 조성물, 및 화합물을 투여하는 방법은 본원에 상술된 임의의 화합물 또는 그의 형태에 적합하다.
- [0368] 본원에 상술된 화합물 또는 그의 염은 경구, 점막 (예를 들어, 비강, 설하, 질, 협측 또는 직장), 비경구 (예를 들어, 근육내, 피하 또는 정맥내), 국소 또는 경피 전달 형태를 포함한 임의의 이용가능한 전달 경로를 위해 제제화될 수 있다. 화합물 또는 그의 염은 정제, 캡슐, 캡슐 (예컨대 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐), 카세트, 트로키, 로젠지, 검, 분산액, 좌제, 연고, 습포제 (찜질제), 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 용액, 패치, 에어로졸 (예를 들어, 비강 스프레이 또는 흡입기), 겔, 현탁액 (예를 들어, 수성 또는 비-수성 액체 현탁액, 수중유 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전), 용액 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는 전달 형태를 제공하기 위해 적합한 담체와 함께 제제화될 수 있다.
- [0369] 본원에 기재된 1종의 또는 여러 화합물 또는 그의 염은 활성 성분으로서의 화합물 또는 화합물들 또는 그의 염을 제약상 허용되는 담체, 예컨대 상기 언급된 것들과 조합함으로써, 제제, 예컨대 제약 제제의 제조에 사용될 수 있다. 시스템의 치료 형태 (예를 들어, 경피 패치 vs. 경구 정제)에 따라, 담체는 다양한 형태일 수 있다. 또한, 제약 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 재-습윤제, 에멀게이터, 감미제, 염료, 조정제, 및 삼투압의

조정을 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 향산화제를 함유할 수 있다. 화합물을 포함하는 제제는 또한 가치있는 치료적 특성을 갖는 다른 물질을 함유할 수 있다. 제약 제제는 공지된 제약 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 제제는 예를 들어 본원에 참조로 포함된 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000)]에서 찾아볼 수 있다.

- [0370] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 개체에게 일반적으로 허용되는 경구 조성물의 형태, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 및 경질 또는 연질 젤로의 겔 캡슐, 에멀전 또는 현탁액으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조에 사용될 수 있는 담체의 예는 락토스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아레이트 또는 그의 염 등이다.
- [0371] 연질 젤을 갖는 겔 캡슐을 위한 허용되는 담체는 예를 들어 식물 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 또한, 제약 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 재-습윤제, 에멀게이터, 감미제, 염료, 조정제, 및 삼투압의 조정을 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 향산화제를 함유할 수 있다.
- [0372] 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것은 기재된 임의의 투여 형태의 정제로 제제화될 수 있고, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 10 mg 정제로서 제제화될 수 있다.
- [0373] 본원에 제공된 화합물을 포함하는 조성물이 또한 기재된다. 하나의 변형에서, 조성물은 화합물 또는 그의 염 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다.
- [0374] 사용 방법
- [0375] 본원에 상술된 화합물 및 조성물, 예컨대 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 염 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는 제약 조성물은 본원에 제공된 바와 같은 투여 및 치료 방법에 사용될 수 있다. 화합물 및 조성물은 또한 시험관내 방법, 예컨대 스크리닝 목적을 위해 및/또는 품질 관리 검정을 수행하기 위해 세포에 화합물 또는 조성물을 투여하는 시험관내 방법에 사용될 수 있다.
- [0376] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 제제화하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 화합물의 조성물을 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체 또는 희석제는 경구 투여에 적합하다. 일부 이러한 실시양태에서, 방법은 조성물을 정제 또는 캡슐로 제제화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체 또는 희석제는 비경구 투여에 적합하다. 일부 이러한 실시양태에서, 방법은 조성물을 동결건조시켜 동결건조 제제를 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 의약의 제조를 위한, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-7), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-7)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염의 용도가 제공된다.
- [0377] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 제제화하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 화합물의 조성물을 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체 또는 희석제는 경구 투여에 적합하다. 일부 이러한 실시양태에서, 방법은 조성물을 정제 또는 캡슐로 제제화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체 또는 희석제는 비경구 투여에 적합하다. 일부 이러한 실시양태에서, 방법은 조성물을 동결건조시켜 동결건조 제제를 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태, 의약의 제조를 위한, 화학식 (J)의 구조 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염의 용도가 제공된다.
- [0378] 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I)의 화합물 또는 본 발명의 화합물 또는 본원에 상술되거나 기재된 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 개체에서 단백질의 BET 패밀리 억제에 의해 매개되는 질환의 치료 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 본 발명은 BET의 억제에 의해 호전되는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다.
- [0379] 개체에게 유효량의 화학식 (J)의 화합물 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J)의 화합물 또는 본 발명의 화합물 또는 본원에 상술되거나 기재된 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 유효

량의 화학식 (J)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 단백질의 BET 패밀리 억제에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 본 발명은 BET의 억제에 의해 호전되는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0380] 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 다양한 질환 및 장애를 치료하는데 효과적인 것으로 여겨진다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 염증성 질환, 증식성 질환, 예컨대 암 또는 AIDS를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0381] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 청신경종, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병 (단핵구성, 골수모구성, 선암종, 혈관육종, 성상세포종, 골수단핵구성 및 전골수구성), 급성 T-세포 백혈병, 기저 세포 암종, 담즙 관 암종, 방광암, 뇌암, 유방암, 기관지 원성 암종, 자궁경부암, 연골육종, 척삭종, 용모막암종, 만성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 (과립구성) 백혈병, 만성 골수 백혈병, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 낭선암종, 미만성 대 B-세포 림프종, 증식장애 변화 (이형성증 및 화생), 배아성 암종, 자궁내막암, 내피육종, 상피세포종, 상피 암종, 적백혈병, 식도암, 에스트로겐-수용체 양성 유방암, 본태성 혈소판혈증, 유잉 종양, 섬유육종, 여포성 림프종, 배세포 고환암, 신경교종, 교모세포종, 신경교육종, 중쇄 질환, 혈관모세포종, 간세포암, 간세포성암, 호르몬 감수성 및 비감수성 전립선암, 화학요법 단계 전후에서의 엔잘루타미드 (엑스탄디) 및 아비라테론 저항성 전립선암, 평활근육종, 백혈병, 지방육종, 폐암, 림프관내피육종, 림프관육종, 림프모구성 백혈병, 림프종 (호지킨 및 비-호지킨), 방광, 유방, 결장, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 피부 및 자궁의 악성종양 및 과다증식성 장애, T-세포 또는 B-세포 기원의 림프성 악성종양, 백혈병, 림프종, 수질성 암종, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 중피종, 다발성 골수종, 골수 백혈병, 골수종, 점액육종, 신경모세포종, NUT 정중선 암종 (NMC), 비소세포 폐암, 췌장암, 구강암, 골원성 육종, 난소암, 췌장암, 유두상 선암종, 유두상 암종, 송과체종, 진성 다혈구혈증, 전립선암, 직장암, 신세포 암종, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 피지선 암종, 정상피종, 피부암, 소세포 폐암종, 고형 종양 (암종 및 육종), 소세포 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 활막종, 한선 암종, 갑상선암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 고환 종양, 자궁암 및 윌름 종양. 특정 실시양태에서, 방법은 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 항암제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 시타라빈, 보르테조미, 및 5-아자시티딘으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0382] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서 암은 성인 및 소아 종양학, 점액양 및 원형 세포암종, 국부 진행성 종양, 전이성 암, 인간 연부 조직 육종 예컨대 유잉 육종, 암 전이 예컨대 림프 전이, 편평 세포 암종, 특히 두경부 암종, 식도 편평 세포 암종, 구강 암종, 혈액 세포 악성종양 예컨대 다발성 골수종, 백혈병 예컨대 급성 림프구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 및 모발상 세포 백혈병, 삼출액 림프종 (체강계 림프종), 흉선 림프종 폐암 예컨대 소세포 암종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 부신 피질암, ACTH-생산 종양, 비소세포암, 유방암 예컨대 소세포 암종 및 관 암종, 위장암 예컨대 위암, 결장암, 결장직장암, 결장직장 신생물과 연관된 폴립, 췌장암, 간암, 비뇨기암, 예컨대 방광암 예컨대 원발성 표재성 방광 종양, 방광의 침습성 이행 세포 암종, 및 근육-침습성 방광암, 전립선암, 여성 생식관의 악성종양 예컨대 난소 종양, 원발성 복막 상피 신생물, 자궁경부 암종, 자궁내막암, 질암, 외음부암, 자궁암 및 난소 여포에서의 고형 종양, 남성 생식관의 악성종양 예컨대 고환암 및 음경암, 신장암 예컨대 신세포 암종, 뇌암 예컨대 내재성 뇌 종양, 신경모세포종, 성상세포 뇌 종양, 신경교종, 중추 신경계에서의 전이성 종양 세포 침습, 골암 예컨대 골종 및 골육종, 피부암 예컨대 흑색종, 인간 피부 각질세포의 종양 진행, 편평 세포암, 갑상선암, 망막모세포종, 신경모세포종, 복막 삼출, 악성 흉막 삼출, 중피종, 윌름스 종양, 담낭암, 영양막 신생물, 혈관주위세포종, 및 카포시 육종 중 임의의 것이다.

[0383] 일부 실시양태에서, 개체에서의 암은 BET 단백질을 코딩하는 유전자의 1종 이상의 돌연변이 또는 증폭 또는 과다발현을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체에서의 암은 BRD4의 돌연변이 또는 증폭 또는 과다발현을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체에서의 암은 c-MYC의 돌연변이 또는 증폭 또는 과다발현을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체에서의 암은 MYCN의 돌연변이 또는 증폭 또는 과다발현을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체

에서의 암은 안드로겐 수용체 (AR) 발현을 특징으로 한다.

[0384]

일부 실시양태에서, (a) (i) BRD4 또는 다른 BET 패밀리의 구성원의 돌연변이 또는 증폭 또는 과다발현, 또는 (ii) 암에서의 c-MYC의 돌연변이 또는 증폭 또는 과다발현의 존재에 기초하여 치료를 위한 개체를 선택하는 것, 및 개체에게 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 서열분석되어 1종 이상의 돌연변이 또는 증폭을 검출한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 생검 암으로부터 서열분석된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 개체로부터의 순환-종양 DNA (ctDNA)를 서열분석함으로써 서열분석된다. 일부 실시양태에서, (a) (i) BRD4 또는 다른 BET 패밀리의 구성원의 돌연변이 또는 증폭 또는 과다발현, 또는 (ii) 암에서의 c-MYC의 돌연변이 또는 증폭 또는 과다발현의 존재에 기초하여 치료를 위한 개체를 선택하는 것, 및 개체에게 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 서열분석되어 1종 이상의 돌연변이 또는 증폭을 검출한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 생검 암으로부터 서열분석된다. 일부 실시양태에서, 유전자는 개체로부터의 순환-종양 DNA (ctDNA)를 서열분석함으로써 서열분석된다.

[0385]

또 다른 측면에서, 본 발명은 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 질환 또는 상태는 에디슨병, 급성 통풍, 강직성 척추염, 천식, 아테롬성동맥경화증, 베체트병, 수포성 피부 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 크론병, 피부염, 습진, 거대 세포 동맥염, 사구체신염, 간염, 뇌하수체염, 염증성 장 질환, 가와사키병, 루푸스 신염, 다발성 경화증, 심근염, 근염, 신염, 기관 이식 거부, 골관절염, 췌장염, 심막염, 결절성 다발동맥염, 폐장염, 원발성 담즙성 간경변증, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 공막염, 경화성 담관염, 패혈증, 전신 홍반성 루푸스, 다카야스 동맥염, 독성 쇼크, 갑상선염, 제I형 당뇨병, 폐양성 결장염, 포도막염, 백반증, 혈관염, 및 베게너 육아종증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 질환 또는 상태는 에디슨병, 급성 통풍, 강직성 척추염, 천식, 아테롬성동맥경화증, 베체트병, 수포성 피부 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 크론병, 피부염, 습진, 거대 세포 동맥염, 사구체신염, 간염, 뇌하수체염, 염증성 장 질환, 가와사키병, 루푸스 신염, 다발성 경화증, 심근염, 근염, 신염, 기관 이식 거부, 골관절염, 췌장염, 심막염, 결절성 다발동맥염, 폐장염, 원발성 담즙성 간경변증, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 공막염, 경화성 담관염, 패혈증, 전신 홍반성 루푸스, 다카야스 동맥염, 독성 쇼크, 갑상선염, 제I형 당뇨병, 폐양성 결장염, 포도막염, 백반증, 혈관염, 및 베게너 육아종증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 만성 신장 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 만성 신장 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 질환 또는 상태는 당뇨병성 신병증, 고혈압 신병증, HIV-연관 신병증, 사구체신염, 루푸스 신염, IgA 신병증, 초점성 분절성 사구체경화증, 막성 사구체신염, 미세 변화 질환, 다낭성 신장 질환 및 세뇨관 간질성 신염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 만성 신장 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 만성 신장 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 질환 또는 상태는 당뇨병성 신병증, 고혈압 신병증, HIV-연관 신병증, 사구체신염, 루푸스 신염, IgA

신병증, 초점성 분절성 사구체경화증, 막성 사구체신염, 미세 변화 질환, 다낭성 신장 질환 및 세뇨관 간질성 신염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

[0386] 또 다른 측면에서, 본 발명은 급성 신장 손상 또는 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 급성 신장 손상 또는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 급성 신장 손상 또는 질환 또는 상태는 허혈-재관류 유도, 심장 및 대수술 유도, 경피 관상동맥 개입 유도, 방사성-조영제 유도, 패혈증 유도, 폐렴 유도, 및 약물 독성 유도로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 급성 신장 손상 또는 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 급성 신장 손상 또는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 급성 신장 손상 또는 질환 또는 상태는 허혈-재관류 유도, 심장 및 대수술 유도, 경피 관상동맥 개입 유도, 방사성-조영제 유도, 패혈증 유도, 폐렴 유도, 및 약물 독성 유도로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

[0387] 또 다른 측면에서, 본 발명은 AIDS의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 AIDS를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 AIDS의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 AIDS를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

[0388] 또 다른 측면에서, 본 발명은 비만, 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 알츠하이머병, 대사 증후군, 간 지방증, 제II형 당뇨병, 인슐린 저항성, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 신경병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 비만, 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 알츠하이머병, 대사 증후군, 간 지방증, 제II형 당뇨병, 인슐린 저항성, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 신경병증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 비만, 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 알츠하이머병, 대사 증후군, 간 지방증, 제II형 당뇨병, 인슐린 저항성, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 신경병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 비만, 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 알츠하이머병, 대사 증후군, 간 지방증, 제II형 당뇨병, 인슐린 저항성, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 신경병증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

[0389] 또 다른 측면에서, 본 발명은 정자발생을 억제함으로써 수정의 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 정자발생을 억제함으로써 수정을 예방하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 정자발생을 억제함으로써 수정의 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8),

(III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 정자발생을 억제함으로써 수정을 예방하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

[0390] 조합 요법

[0391] 본원에 제공된 바와 같이, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 염은 추가의 치료제와 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체에게 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물), 또는 본 발명의 화합물 또는 본원에 상술 또는 기재된 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 질환은 증식성 질환 예컨대 암이다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 정자발생을 억제함으로써 수정의 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 정자발생을 억제함으로써 수정을 예방하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

[0392] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 암 면역요법제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 면역자극제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 체크포인트 단백질 (예를 들어 면역 체크포인트 억제제)를 표적화한다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 종양에 대한 면역 반응을 자극하거나, 증진시키거나, 개선시키는데 효과적이다.

[0393] 일부 실시양태에서, 유효량의 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물), 또는 본 발명의 화합물 또는 본원에 상술 또는 기재된 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 방사선 요법과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물), 또는 본 발명의 화합물 또는 본원에 상술 또는 기재된 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 방사선 요법과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

[0394] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화학요법제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화학요법제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화학요법제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상,

8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0395]

화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있는 화학요법제의 예는 DNA 알킬화제 (예컨대 시클로포스파미드, 메클로레타민, 클로람부실, 멜팔란, 다카르바진, 또는 니트로소우레아), 토포이소머라제 억제제 (예컨대 토포이소머라제 I 억제제 (예를 들어, 이리노테칸 또는 토포테칸) 또는 토포이소머라제 II 억제제 (예를 들어, 에토포시드 또는 테니포시드), 안트라시클린 (예컨대 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 발루비신), 히스톤 데아세틸라제 억제제 (예컨대 보리노스타트 또는 로미테신), 또 다른 브로모도메인 억제제, 다른 후성적 억제제, 타산 (예컨대 파클리탁셀 또는 도세탁셀), 키나제 억제제 (예컨대 보르테조미, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 베무라페닙, 비스모데깅, 이브루티닙), mTOR 억제제, DNA 손상 복구 (DDR) 경로 억제제, 예컨대 PARP 억제제, ATM 억제제, ATR 억제제, Wee1 억제제, 프로테아솜 억제제 (예컨대 보르테조미), 항혈관신생 억제제, 내분비 요법, 항에스트로겐 요법, 항안드로겐 요법, 글루코코르티코이드 수용체 억제제, 뉴클레오타이드 유사체 또는 전구체 유사체 (예컨대 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈, 시타라빈, 독시플루리딘, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 히드록시우레아, 메르캅토프린, 메토크세이트, 또는 티오구아닌), 또는 백금-기반 화학요법제 (예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴, 또는 옥살리플라틴), 페메트렉세드, 또는 그의 조합을 포함한다. 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있는 화학요법제의 예는 DNA 알킬화제 (예컨대 시클로포스파미드, 메클로레타민, 클로람부실, 멜팔란, 다카르바진, 또는 니트로소우레아), 토포이소머라제 억제제 (예컨대 토포이소머라제 I 억제제 (예를 들어, 이리노테칸 또는 토포테칸) 또는 토포이소머라제 II 억제제 (예를 들어, 에토포시드 또는 테니포시드), 안트라시클린 (예컨대 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 발루비신), 히스톤 데아세틸라제 억제제 (예컨대 보리노스타트 또는 로미테신), 또 다른 브로모도메인 억제제, 다른 후성적 억제제, 타산 (예컨대 파클리탁셀 또는 도세탁셀), 키나제 억제제 (예컨대 보르테조미, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 베무라페닙, 비스모데깅, 이브루티닙), mTOR 억제제, DNA 손상 복구 (DDR) 경로 억제제, 예컨대 PARP 억제제, ATM 억제제, ATR 억제제, Wee1 억제제, 프로테아솜 억제제 (예컨대 보르테조미), 항혈관신생 억제제, 내분비 요법, 항에스트로겐 요법, 항안드로겐 요법, 글루코코르티코이드 수용체 억제제, 뉴클레오타이드 유사체 또는 전구체 유사체 (예컨대 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈, 시타라빈, 독시플루리딘, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 히드록시우레아, 메르캅토프린, 메토크세이트, 또는 티오구아닌), 또는 백금-기반 화학요법제 (예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴, 또는 옥살리플라틴), 페메트렉세드, 또는 그의 조합을 포함한다.

[0396]

일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 DNA 손상 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 DNA 손상 작용제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 DNA 손상 작용제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 DNA 손상 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 DNA 손상 작용제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 ((I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 DNA 손상 작용제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0397]

일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8),

(III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 DNA 알킬화제 (예컨대 시클로포스파미드, 메클로레타민, 클로람부실, 멜팔란, 다카르바진, 또는 니트로소우레아)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 DNA 알킬화제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 DNA 알킬화제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 DNA 알킬화제 (예컨대 시클로포스파미드, 메클로레타민, 클로람부실, 멜팔란, 다카르바진, 또는 니트로소우레아)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 DNA 알킬화제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 DNA 알킬화제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0398] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 토포이소머라제 억제제 (예컨대 토포이소머라제 I 억제제 (예를 들어, 이리노테칸 또는 토포테칸) 또는 토포이소머라제 II 억제제 (예를 들어, 에토포시드 또는 테니포시드))를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 토포이소머라제 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 토포이소머라제 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 토포이소머라제 억제제 (예컨대 토포이소머라제 I 억제제 (예를 들어, 이리노테칸 또는 토포테칸) 또는 토포이소머라제 II 억제제 (예를 들어, 에토포시드 또는 테니포시드))를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 토포이소머라제 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 토포이소머라제 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0399] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 안트라시클린 (예컨대 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 발루비신)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 안트라시클린 전에 투여되거나,

나, 그 후에 투여되거나, 또는 안트라시클린과 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 안트라시클린으로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 안트라시클린 (예컨대 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 발루비신)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 안트라시클린 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 안트라시클린으로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0400] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 히스톤 데아세틸라제 억제제 (예컨대 보리노스타트 또는 로미테신)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 히스톤 데아세틸라제 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 히스톤 데아세틸라제 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 히스톤 데아세틸라제 억제제 (예컨대 보리노스타트 또는 로미테신)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 히스톤 데아세틸라제 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0401] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 탁산 (예컨대 파클리탁셀 또는 도세탁셀)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 또는 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 탁산 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 탁산으로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식

(I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용 가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 탁산 (예컨대 파클리탁셀 또는 도세탁셀)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용 가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 탁산 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용 가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 탁산으로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0402]

일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 뉴클레오티드 유사체 또는 전구체 유사체 (예컨대 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈, 시타라빈, 독시플루리딘, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 히드록시우레아, 메르캅토프린, 메토트렉세이트, 또는 티오구아닌)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 뉴클레오티드 유사체 또는 전구체 유사체 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 뉴클레오티드 유사체 또는 전구체 유사체로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용 가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용 가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 뉴클레오티드 유사체 또는 전구체 유사체 (예컨대 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈, 시타라빈, 독시플루리딘, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 히드록시우레아, 메르캅토프린, 메토트렉세이트, 또는 티오구아닌)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용 가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 뉴클레오티드 유사체 또는 전구체 유사체 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용 가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 뉴클레오티드 유사체 또는 전구체 유사체로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0403]

일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 백금-기반 화학요법제 (예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴, 또는 옥살리플라틴)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 백금-기반 화학요법제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 백금-기반 화학요법제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용 가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대

대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 백금-기반 화학요법제 (예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴, 또는 옥살리플라틴)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 백금-기반 화학요법제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 백금-기반 화학요법제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0404]

일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 페메트렉세드를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 페메트렉세드 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 페메트렉세드로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 페메트렉세드를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 페메트렉세드 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 페메트렉세드로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0405]

일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 키나제 억제제 (예컨대 보르테조미, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 베무라페닙, 비스모데닙, 또는 이브루티닙)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 키나제 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 키나제 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 키나제 억제제 (예컨대 보르테조미, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 베무라페닙, 비스모데닙, 또는 이브루티닙)을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부

실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 키나제 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 키나제 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0406] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 mTOR 억제제 (예컨대 에베롤리무스)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 mTOR 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 mTOR 억제제 (예컨대 에베롤리무스)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 mTOR 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다.

[0407] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 PI3K 또는 Akt 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 PI3K 또는 Akt 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 PI3K 또는 Akt 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 PI3K 또는 Akt 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 PI3K 또는 Akt 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0408] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8),) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시

양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 BTK 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 BTK 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제를 투여하는 것을 투여하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 BTK 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 BTK 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0409] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 시클린-의존성 키나제 (CDK) 억제제, 예컨대 CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, 또는 CDK9, 또는 그의 임의의 조합의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 CDK 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 CDK 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 시클린-의존성 키나제 (CDK) 억제제, 예컨대 CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, 또는 CDK9, 또는 그의 임의의 조합의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 CDK 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 CDK 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0410] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 DNA 손상 복구 (DDR) 경로 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 DDR 경로 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 DDR 경로 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24

시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. DDR 경로의 억제제의 예는 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 억제제 (예컨대 올라파립, 루카파립, 니라파립, 또는 탈라조파립), 모세혈관확장성 운동실조 돌연변이 (ATM) 단백질 억제제, 모세혈관확장성 운동실조 및 Rad3-관련 (ATR) 단백질 억제제, 체크포인트 키나제 1 (Chk1) 억제제, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 DNA 손상 복구 (DDR) 경로 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 DDR 경로 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. DDR 경로의 억제제의 예는 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 억제제 (예컨대 올라파립, 루카파립, 니라파립, 또는 탈라조파립), 모세혈관확장성 운동실조 돌연변이 (ATM) 단백질 억제제, 모세혈관확장성 운동실조 및 Rad3-관련 (ATR) 단백질 억제제, 체크포인트 키나제 1 (Chk1) 억제제, 또는 그의 조합을 포함한다.

[0411] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8),) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 PARP 억제제 (예컨대 올라파립, 루카파립, 니라파립, 또는 탈라조파립)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 PARP 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 PARP 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 PARP 억제제 (예컨대 올라파립, 루카파립, 니라파립, 또는 탈라조파립)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 PARP 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0412] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 ATM 단백질 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 ATM 단백질 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 ATM

그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 Chk1 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 Chk1 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 Chk1 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0415]

일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 Wee1 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 Wee1 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 Wee1 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 Wee1 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 Wee1 억제제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 Wee1 억제제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0416]

일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 내분비 요법제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 내분비 요법제는 항에스트로겐 요법이다. 일부 실시양태에서, 내분비 요법제는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제 (SERD, 예컨대 풀베스트란트)이다. 일부 실시양태에서, 내분비 요법제는 아로마타제 억제제 (예컨대 레트로졸)이다. 일부 실시양태에서, 내분비 요법제는 항안드로겐 요법 (예컨대 엔잘루타미드 또는 아팔루타미드)이다. 일부 실시양태에서, 내분비 요법제는 CYP17 억제제 (예컨대 아비라테론)이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 내분비 요법제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 내분비 요법제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면 (집합적으로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 내분비 요법제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 내분비 요법제는 항에스트로겐 요법이다. 일부 실시양

태에서, 내분비 요법제는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제 (SERD, 예컨대 폴베스트란트)이다. 일부 실시양태에서, 내분비 요법제는 아로마타제 억제제 (예컨대 레트로졸)이다. 일부 실시양태에서, 내분비 요법제는 항안드로겐 요법 (예컨대 엔잘루타미드 또는 아팔루타미드)이다. 일부 실시양태에서, 내분비 요법제는 CYP17 억제제 (예컨대 아비라테론)이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 내분비 요법제 전에 투여되거나, 그 후에 투여되거나, 또는 그와 동시에 공-투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 제약상 허용되는 염은 내분비 요법제로부터 1시간 이상 (예컨대 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 48시간 이상) 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0417] 또 다른 측면에서, 화학식 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염이 면역 반응을 자극하는데 효과적인 1종 이상의 추가의 작용제와 공투여되어 (이는 개별적 또는 동시일 수 있음) 추가로 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 또는 상향조절하는 조합 요법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 면역 반응이 대상체에서 자극되어 예를 들어 종양 성장을 억제하도록, 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염 및 1종 이상의 면역자극 항체, 예컨대 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물 또는 그의 염 및 항-PD-1 항체가 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염 및 항-PD-L1 항체가 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염 및 항-CTLA-4 항체가 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 면역자극 항체 (예를 들어, 항-PD-1, 항-PD-L1 및/또는 항-CTLA-4 항체)는 인간 항체이다. 대안적으로, 면역자극 항체는 예를 들어 키메라 또는 인간화 항체 (예를 들어, 마우스 항-PD-1, 항-PD-L1 및/또는 항-CTLA-4 항체로부터 제조됨)일 수 있다. 또 다른 측면에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염이 면역 반응을 자극하는데 효과적인 1종 이상의 추가의 작용제와 공투여되어 (이는 개별적 또는 동시일 수 있음) 대상체에서 면역 반응을 추가로 증진, 자극 또는 상향조절하는 조합 요법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 대상체에서 면역 반응이 자극되어 예를 들어 종양 성장을 억제하도록, 대상체에게 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염 및 1종 이상의 면역자극 항체, 예컨대 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염 및 항-PD-1 항체가 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에서 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염 및 항-PD-L1 항체가 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염 및 항-CTLA-4 항체가 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 면역자극 항체 (예를 들어, 항-PD-1, 항-PD-L1 및/또는 항-CTLA-4 항체)는 인간 항체이다. 대안적으로, 면역자극 항체는 예를 들어 키메라 또는 인간화 항체 (예를 들어, 마우스 항-PD-1, 항-PD-L1 및/또는 항-CTLA-4 항체로부터 제조됨)일 수 있다.

[0418] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염 및 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 치료 용량 미만으로 투여되거나, 항-PD-1 항체는 치료 용량 미만으로 투여되거나 또는 둘 다는 치료 용량 미만으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염

및 치료 용량 미만의 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제에 의한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 서열 모노클로날 항체이다. 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염 및 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염은 치료 용량 미만으로 투여되거나, 항-PD-1 항체는 치료 용량 미만으로 투여되거나 또는 둘 다는 치료 용량 미만으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 염 및 치료 용량 미만의 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제에 의한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 서열 모노클로날 항체이다.

[0419] 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물 또는 그의 염 및 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 치료 용량 미만으로 투여되거나, 항-PD-L1 항체는 치료 용량 미만으로 투여되거나 또는 둘 다 치료 용량 미만으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염 및 치료 용량 미만의 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제에 의한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 인간 서열 모노클로날 항체이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 염 및 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 염은 치료 용량 미만으로 투여되거나, 항-PD-L1 항체는 치료 용량 미만으로 투여되거나 또는 둘 다는 치료 용량 미만으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 염 및 치료 용량 미만의 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제에 의한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 인간 서열 모노클로날 항체이다.

[0420] 특정 실시양태에서, 본원에 논의된 치료제의 조합은 제약상 허용되는 담체 중 단일 조성물로서 공동으로, 또는 각각 제약상 허용되는 담체 중 개별 조성물로서 공동으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치료제의 조합은 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-CTLA-4 항체 및 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 순차적으로 투여될 수 있으며, 예컨대 항-CTLA-4 항체는 첫 번째로 투여되고, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 두 번째로 투여되거나, 또는 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 첫 번째로, 항-CTLA-4 항체는 두 번째로 투여된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항-PD-1 항체 및 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 순차적으로 투여될 수 있으며, 예컨대 항-PD-1 항체는 첫 번째로 투여되고, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 두 번째로 투여되거나, 또는 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 첫 번째로, 항-PD-1 항체는 두 번째로 투여된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항-PD-L1 항체 및 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 순차적으로 투여될 수 있으며, 예컨대 항-PD-L1 항체는 첫 번째로 투여되고, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8),

(III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 두 번째로 투여되거나 또는 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 첫 번째로, 항-PD-L1 항체는 두 번째로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 논의된 치료제의 조합은 제약상 허용되는 담체 중 단일 조성물로서 공동으로, 또는 각각 제약상 허용되는 담체 중 개별 조성물로서 공동으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치료제의 조합은 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-CTLA-4 항체 및 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염은 순차적으로 투여될 수 있으며, 예컨대 항-CTLA-4 항체는 첫 번째로 투여되고, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 염은 두 번째로 투여되거나, 또는 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 염은 첫 번째로, 항-CTLA-4 항체는 두 번째로 투여된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항-PD-1 항체 및 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염은 순차적으로 투여될 수 있으며, 예컨대 항-PD-1 항체는 첫 번째로 투여되고, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염은 두 번째로 투여되거나, 또는 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염은 첫 번째로, 항-PD-1 항체는 두 번째로 투여된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항-PD-L1 항체 및 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염은 순차적으로 투여될 수 있으며, 예컨대 항-PD-L1 항체는 첫 번째로 투여되고, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 염은 두 번째로 투여되거나, 또는 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 염은 첫 번째로, 항-PD-L1 항체는 두 번째로 투여된다.

[0421] 또한, 1종 초과 용량의 조합 요법이 순차적으로 투여되는 경우에, 순차적 투여의 순서는 각각의 투여 시점에 역전되거나 또는 동일한 순서로 유지될 수 있거나, 순차적 투여는 공동 투여와 조합될 수 있거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다.

[0422] 임의로, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물 또는 그의 염의 조합물은 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (재조합 단백질, 펩티드 및 탄수화물 분자 포함), 세포 및 면역 자극 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 추가로 조합될 수 있다. 임의로, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염의 조합은 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (재조합 단백질, 펩티드 및 탄수화물 분자 포함), 세포 및 면역 자극 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 추가로 조합될 수 있다.

[0423] 또한, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 표준 암 치료와 함께 추가로 조합될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 화학치료 요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이러한 경우에, 본 개시내용의 조합과 함께 투여되는 다른 화학요법제 시약의 용량을 감소시키는 것이 가능하다. 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염과의 다른 조합 요법은 방사선, 수술, 또는 호르몬 박탈을 포함한다. 또한, 혈관신생 억제제는 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염과 조합될 수 있다. 혈관신생의 억제는 숙주 항원 제시 경로 내로 공급되는 종양 항원의 공급원일 수 있는 종양 세포 사멸로 이어진다. 또한, 화학식 (J)의 화합물 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8),

(III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11), 또는 그의 염은 표준 암 치료와 함께 추가로 조합될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염은 화학치료 요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이러한 경우에, 본 개시내용의 조합과 함께 투여되는 다른 화학요법제 시약의 용량을 감소시키는 것이 가능하다. 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염을 사용한 다른 조합 요법은 방사선, 수술, 또는 호르몬 박탈을 포함한다. 혈관신생 억제제는 또한 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염과 조합될 수 있다. 혈관신생의 억제는 숙주 항원 제시 경로 내로 공급되는 종양 항원의 공급원일 수 있는 종양 세포 사멸로 이어진다.

[0424] 또 다른 예에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 항신생물 항체와 함께 사용될 수 있다. 예로서 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 항암 항체 또는 독소에 접합된 항암 항체를 사용한 치료는 암 세포 사멸 (예를 들어, 종양 세포)로 이어질 수 있고, 이는 CTLA-4, PD-1, PD-L1 또는 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염에 의해 조정되는 면역 반응을 강화시킬 것이다. 예시적 실시양태에서, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암 종양)의 치료는 항암 항체를 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염 및 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 항체와 조합하여, 공동으로 또는 순차적으로 또는 그의 임의의 조합으로 포함할 수 있으며, 이는 숙주에 의한 항종양 면역 반응을 강화시킬 수 있다. 숙주 면역 반응성을 활성화시키는데 사용될 수 있는 다른 항체는 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물 또는 그의 염과 조합하여 추가로 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 염은 항신생물 항체와 함께 사용될 수 있다. 예로서 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 항암 항체 또는 독소에 접합된 항암 항체를 사용한 치료는 암 세포 사멸 (예를 들어, 종양 세포)로 이어질 수 있고, 이는 CTLA-4, PD-1, PD-L1 또는 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) to (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염에 의해 조정되는 면역 반응을 강화시킬 것이다. 예시적 실시양태에서, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암 종양)의 치료는 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물, 또는 그의 염 및 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 항체와 조합하여, 공동으로 또는 순차적으로 또는 그의 임의의 조합으로 항암 항체를 포함할 수 있으며, 이는 숙주에 의한 항종양 면역 반응을 강화시킬 수 있다. 숙주 면역 반응성을 활성화시키는데 사용될 수 있는 다른 항체는 추가로 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물 또는 그의 염과 조합하여 사용될 수 있다.

[0425] 추가 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III) 및 (IIIa-1) 내지 (IIIa-8)의 화합물, 또는 그의 염은 또 다른 BET 억제제와 조합하여 투여된다. 추가 실시양태에서, 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물은 또 다른 BET 억제제와 조합하여 투여된다.

[0426] 투약 및 투여 방법

[0427] 개체 (예컨대 인간)에게 투여되는 화합물의 용량은 특정한 화합물 또는 그의 염, 투여 방법, 및 특정한 질환, 예컨대 치료되는 암의 유형 및 병기에 의해 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 염의 양은 치료 유효량이다.

[0428] 화합물의 유효량은 한 측면에서 약 0.01 내지 약 100 mg/kg의 용량일 수 있다. 본 발명의 화합물의 유효량 또는 유효 용량은 상용 인자, 예를 들어, 투여 또는 약물 전달의 방식 또는 경로, 작용제의 약동학, 치료될 질환의 중증도 및 경과, 대상체의 건강 상황, 상태, 및 체중을 고려하여, 상용 방법, 예컨대 모델링, 용량 증량, 또

는 임상 시험에 의해 확인될 수 있다. 예시적인 용량은 1일 약 0.7 mg 내지 7 g, 또는 1일 약 7 mg 내지 350 mg, 또는 1일 약 350 mg 내지 1.75 g, 또는 1일 약 1.75 내지 7 g 정도의 범위이다.

- [0429] 본원에 제공된 방법 중 임의의 것은 한 측면에서 개체에게 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염 및 제약상 허용되는 부형제를 함유하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0430] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 개체에게 유효 투여 요법에 따라 바람직한 시간 기간 또는 지속기간, 예컨대 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월 또는 그 초과 동안 (이는 일부 변형에서 개체의 삶의 지속기간 동안일 수 있음) 투여될 수 있다. 하나의 변형에서, 화합물은 매일 또는 간헐적 스케줄로 투여된다. 화합물은 개체에게 소정 시간 기간에 걸쳐 계속적으로 (예를 들어, 적어도 1일 1회) 투여될 수 있다. 투여 빈도는 또한 1일 1회 미만, 예를 들어, 매주 약 1회 투여될 수 있다. 투여 빈도는 1일 1회 초과, 예를 들어, 1일 2회 또는 3회일 수 있다. 투여 빈도는 또한 '휴약기'를 포함하여 간헐적일 수 있다 (예를 들어, 7일 동안 1일 1회 투여한 후 7일 동안 투여 없음, 이를 임의의 14일 기간, 예컨대 약 2개월, 약 4개월, 약 6개월 또는 그 초과 동안 반복함). 임의의 투여 빈도는 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것을 본원에 기재된 투여량 중 임의의 것과 함께 사용할 수 있다.
- [0431] 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염은 개체에게 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하, 경구 및 경피를 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 본원에 제공된 화합물은 낮은 용량으로 빈번하게 투여되거나 ('메트로놈 요법'로 알려짐), 또는 화합물을 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약물과 조합하여 사용하는 유지 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 메트로놈 요법 또는 유지 요법은 주기적인 본원에 제공된 화합물의 투여를 포함할 수 있다. 메트로놈 요법 또는 유지 요법은 본원에 제공된 화합물의 중앙내 투여를 포함할 수 있다.
- [0432] 한 측면에서, 본 발명은 개체 (예를 들어, 인간)에게 유효량의 화합물 또는 그의 염을 비경구로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 정맥내, 동맥내, 근육내, 또는 피하이다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 경구이다. 또 다른 실시양태에서, 투여 경로는 경피이다.
- [0433] 본 발명은 또한 암의 발병 및/또는 발생을 치료, 예방, 및/또는 지연시키는데 또는 본원에 기재된 다른 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 조성물 (제약 조성물 포함)을 제공한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 단위 투여 형태로 존재하는 제약 제제를 포함한다.
- [0434] 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 적합한 포장 내에 본 개시내용의 화합물 또는 그의 염, 조성물 및 본원에 기재된 단위 투여량을 포함하는 제조 물품이 또한 제공된다. 적합한 포장은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 바이알, 용기, 앰플, 병, 자, 가요성 포장 등을 포함한다. 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.
- [0435] 본 개시내용은 1종 이상의 본원에 기재된 화합물 또는 또는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 포함하는, 본 발명의 방법을 수행하기 위한 키트를 추가로 제공한다. 키트는 본원에 개시된 화합물 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 하나의 변형에서, 키트는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용한다. 키트는 본원에 기재된 용도 중 어느 하나 이상에 사용될 수 있고, 따라서, 암의 치료에 대한 지침서를 함유할 수 있다.
- [0436] 키트는 일반적으로 적합한 포장을 포함한다. 키트는 본원에 기재된 임의의 화합물을 포함하는 1개 이상의 용기를 포함할 수 있다. 각각의 성분 (1종 초과 성분인 존재하는 경우)은 개별 용기 내에 포장될 수 있거나, 또는 교차-반응성 및 보관 수명이 허용된다면 일부 성분은 1개의 용기 내에 조합될 수 있다.
- [0437] 키트는 단위 투여 형태, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월, 또는 그 초과 중 임의의 것과 같은 연장된 기간 동안 개체의 유효 치료를 제공하기 위해, 충분한 투여량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및/또는 본원에 상술된 질환 (예를 들어, 고혈압)에 유용한 제2 제약 활성 화합물을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 또한 다중 단위 용량의 화합물 및 사용 지침서를 포함할 수 있고, 약국 (예를 들어, 병원 약국 및 배합 약국)에서의 저장 및 사용에 충분한 양으로 포장될 수 있다.
- [0438] 본 발명의 방법의 성분(들)의 사용과 관련하여, 지침서를 함유하는 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스켓 또는 광 디스크)가 또한 허용되지만, 키트는 일련의 지침서, 일반적으로 서면 지침서를 임의로 포함할 수 있다. 키트에 포함된 지침서는 일반적으로 성분 및 그의 개체에게의 투여에 관한 정보를 포함한다.
- [0439] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 추가로 이해될 수 있으며, 이는 예시로서 제공된 것이고 제한하는 것으로 의

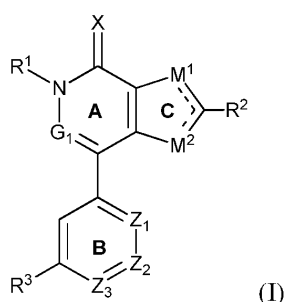
도되지 않는다.

[0440] 일반적 정보

[0441] ^1H NMR 스펙트럼 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 브루커 아반스 400 MHz 분광계 상에서 기록하였다. 스펙트럼은 달리 나타내지 않는 한 잔류 클로로포름 (δ 7.26, ^1H), DMSO (δ 2.54, ^1H) 또는 메탄올 (δ 3.34, ^1H)을 기준으로 한다. 화학적 이동은 ppm (δ)으로 보고되고; 다중도는 s (단일선), d (이중선), t (삼중선), q (사중선), quint (오중선), sext (육중선), m (다중선) 및 br (넓음)로 표시된다. 커플링 상수 J는 헤르츠로 보고된다. 분석용 HPLC는 애질런트 이클립스 XDB-C18 (4.6 x 150 mm, 5 μm) 칼럼을 사용하는 애질런트 G1365D 다이오드 어레이 검출기를 갖는 애질런트 1200 HPLC 상에서 수행하였다. 분석용 LCMS는 애질런트 6410 삼중 사중극자 LCMS 상에서 수행하였다. 상업적으로 입수가 가능한 시약 및 용매는 달리 나타내지 않는 한 제공받은 대로 사용하였다.

[0442] 선택된 실시양태

[0443] 실시양태 1. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



[0444]

[0445] 여기서

[0446] 각각의 $\equiv$ 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0447] X는 O 또는 S이고;

[0448] R^1 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 알킬렌})\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로알킬, 또는 $\text{C}_3\text{-C}_4$ 시클로알킬이고;

[0449] G_1 은 CR^a 또는 N이고, 여기서

[0450] R^a 는 수소, 할로젠, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이고;

[0451] Z_1 은 $\text{C-W}_1\text{-R}^c$ 이고; 여기서

[0452] 각각의 W_1 은 독립적으로 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{NR}^{w1}-$ 이고, 여기서

[0453] R^{w1} 은 수소, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 또는 옥소, $-\text{OH}$, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이고,

[0454] R^c 는 독립적으로 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{c1} 에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{c1} 은 독립적으로 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 이고;

[0455] Z_2 는 $\text{C-W}_2\text{-R}^d$ 또는 N이고, 여기서

- [0456] W_2 는 $-O-$, $-NR^{w2}-$, 또는 결합이고, 여기서
- [0457] R^{w2} 는 수소, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 옥소, $-OH$, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,
- [0458] R^d 는 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0459] Z_3 은 $C-R^e$ 또는 N 이고, 여기서
- [0460] R^e 는 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0461] M^1 은 S 또는 CR^{1a} 이고;
- [0462] M^2 는 S 또는 CR^{2a} 이며, 단
- [0463] (1) M^1 이 S 인 경우에, M^1 에 인접한 $----$ 는 단일 결합이고, M^2 에 인접한 $----$ 는 이중 결합이고,
- [0464] (2) M^2 가 S 인 경우에, M^2 에 인접한 $----$ 는 단일 결합이고, M^1 에 인접한 $----$ 는 이중 결합이고,
- [0465] (3) M^1 및 M^2 중 적어도 1개는 S 가 아니고;
- [0466] R^{1a} 및 R^{2a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 시아노, 옥소, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, $-OR^{10}$, $-NR^{10,11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10,11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 또는 $-S(O)_2NR^{10,11}$ 이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0467] R^2 는 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 시아노, 옥소, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, $-OR^{10}$, $-NR^{10,11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10,11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, 또는 $-S(O)_2NR^{10,11}$ 이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0468] R^3 은 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$ (여기서 m 은 0, 1, 2 또는 3임), C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬이고, 할로겐, 옥소, $-CN$, 또는 $-OH$ 에 의해 치환되고;
- [0469] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알케닐, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ C_3-C_6 시클로알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-NR^{15,16}$, 또는 $-C(O)R^{12}$ 이고, 여기서 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 할로겐, 옥소, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-NR^{13,14}$, $-C(O)NR^{13,14}$, 또는 할로겐, 옥소, $-CN$, $-CF_3$, 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되거나,
- [0470] 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로겐, 옥소, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, 또는 할로겐, 옥소, $-CN$, 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되고;
- [0471] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 할로겐, 시아노, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, $-OR^{15}$, $-NR^{15,16}$, $-C(O)NR^{15,16}$, $-NR^{15}C(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NR^{15}S(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2NR^{15,16}$, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, 옥소, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NR^{13,14}$, 또는 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 에

의해 임의로 치환되고;

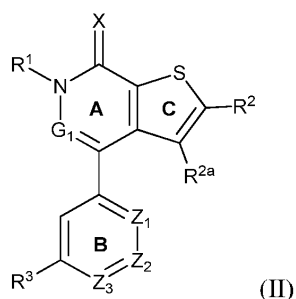
[0472] R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환되거나,

[0473] 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로겐, 옥소, -CN, -OH, 또는 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되고;

[0474] 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 이들은 각각은 독립적으로 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환되거나,

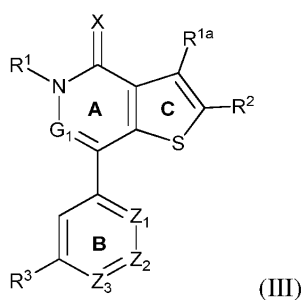
[0475] 또는 R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로겐, 옥소, -CN, -OH, 또는 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0476] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



[0477]

[0478] 실시양태 3. 실시양태 1에 있어서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



[0479]

[0480] 실시양태 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, X가 O인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0481] 실시양태 5. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, G_1 이 CH인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0482] 실시양태 6. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, Z_1 이 $C-W_1-R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 R^c 에 의해 임의로 치환된 C_6-C_{14} 아릴인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0483] 실시양태 7. 실시양태 6에 있어서, R^c 가 할로겐 또는 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0484] 실시양태 8. 실시양태 1-7 중 어느 하나에 있어서, Z_2 가 CH인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체,

또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0485] 실시양태 9. 실시양태 1-8 중 어느 하나에 있어서, Z_3 이 CH인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0486] 실시양태 10. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 C_1-C_3 알킬인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

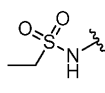
[0487] 실시양태 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 $-C(O)NR^{10}R^{11}$, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, $-(C_1-C_3$ 알킬렌) $3-$ 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0488] 실시양태 12. 실시양태 11에 있어서, R^2 가 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 이고, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 할로젠에 의해 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하는 것인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

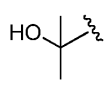
[0489] 실시양태 13. 실시양태 11에 있어서, R^2 가 R^{12} 에 의해 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0490] 실시양태 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$, 또는 할로젠, 옥소, $-CN$, 또는 $-OH$ 에 의해 치환된 C_1-C_4 알킬인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0491] 실시양태 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$ 인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0492] 실시양태 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0493] 실시양태 17. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 $-OH$ 에 의해 치환된 C_1-C_4 알킬인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0494] 실시양태 18. 실시양태 17에 있어서, R^3 은 인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0495] 실시양태 19. 실시양태 1 및 3-18 중 어느 하나에 있어서, R^{1a} 가 수소인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0496] 실시양태 20. 실시양태 1, 2, 및 4-18 중 어느 하나에 있어서, R^{2a} 가 수소인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0497] 실시양태 21. 실시양태 1에 있어서, 표 1 내의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0498] 실시양태 22. 실시양태 1-21 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

[0499] 실시양태 23. 브로모도메인 및 말단외 도메인 (BET)에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치

료 유효량의 실시양태 1-21 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 브로모도메인 및 말단외 도메인 (BET)에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법.

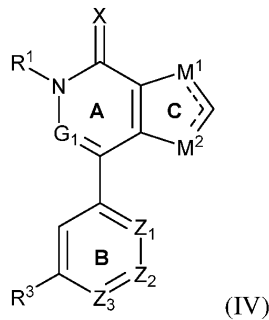
[0500] 실시양태 24. 암의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 실시양태 1-21 중 어느 한 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법.

[0501] 실시양태 25. 세포에 실시양태 1-21 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 브로모도메인 및 말단외 도메인 (BET)을 억제하는 방법.

[0502] 실시양태 26. 브로모도메인 및 말단외 도메인 (BET)에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 실시양태 1-21 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 용도.

[0503] 실시양태 27. 실시양태 1-21 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트.

[0504] 실시양태 2.1. 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



[0505]

[0506] 여기서

[0507] 각각의 $\equiv$ 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0508] X는 O 또는 S이고;

[0509] R¹은 수소, C₁-C₃ 알킬, -(C₁-C₃ 알킬렌)OH, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃-C₄ 시클로알킬이고;

[0510] G₁은 CR^a 또는 N이고, 여기서

[0511] R^a는 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고;

[0512] Z₁은 C-W₁-R^c이고, 여기서

[0513] 각각의 W₁은 독립적으로 -O- 또는 -NR^{w1}-이고, 여기서

[0514] R^{w1}은 수소, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 옥소, -OH, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고,

[0515] R^c는 독립적으로 C₃-C₆ 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, C₆-C₁₄ 아릴, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{c1}에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{c1}은 독립적으로 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 시아노, 옥소, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알콕시, C₁-C₄ 할로

알킬, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, 또는 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 이고;

[0516] Z_2 는 $C-W_2-R^d$ 또는 N이고, 여기서

[0517] W_2 는 $-O-$, $-NR^{w2}-$, 또는 결합이고, 여기서

[0518] R^{w2} 는 수소, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 옥소, $-OH$, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,

[0519] R^d 는 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0520] Z_3 은 $C-R^e$ 또는 N이고, 여기서

[0521] R^e 는 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0522] M^1 은 S 또는 CR^{1a} 이고;

[0523] M^2 는 S 또는 CR^{2a} 이며, 단

[0524] (1) M^1 이 S인 경우에, M^1 에 인접한 --- 는 단일 결합이고, M^2 에 인접한 --- 는 이중 결합이고,

[0525] (2) M^2 가 S인 경우에, M^2 에 인접한 --- 는 단일 결합이고, M^1 에 인접한 --- 는 이중 결합이고,

[0526] (3) M^1 및 M^2 중 적어도 1개는 S이고;

[0527] R^{1a} 및 R^{2a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 시아노, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 또는 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{12} 에 의해 임의로 치환되고;

[0528] R^3 은 $-(CH_2)_mNR^{13}S(O)_2R^{14}$ (여기서 m은 0, 1, 2 또는 3임); 할로겐, 옥소, $-CN$, 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬; 또는 할로겐, 옥소, $-CN$, 또는 $-OH$ 에 의해 치환된 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0529] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알케닐, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ C_3-C_6 시클로알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-NR^{15}R^{16}$, 또는 $-C(O)R^{12}$ 이고, 여기서 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 할로겐, 옥소, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, 또는 할로겐, 옥소, $-CN$, $-CF_3$, 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되거나,

[0530] 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로겐, 옥소, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, 또는 할로겐, 옥소, $-CN$, 또는 $-OH$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되고;

[0531] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 할로겐, 시아노, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, $-OR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}C(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NR^{15}S(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_4 알킬이고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, 옥소, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NR^{13}R^{14}$, 또는 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 에 의해 임의로 치환되고;

[0532] R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환되거나,

[0533] 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로겐, 옥소, -CN, -OH, 또는 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환되고;

[0534] 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 이들은 각각은 독립적으로 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환되거나,

[0535] 또는 R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고, 이는 할로겐, 옥소, -CN, -OH, 또는 할로겐, 옥소, -CN, 또는 -OH에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬에 의해 임의로 치환된다.

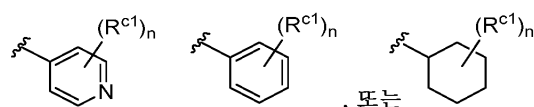
[0536] 실시양태 2.2. 실시양태 2.1에 있어서, M^1 이 S인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0537] 실시양태 2.3. 실시양태 2.1에 있어서, M^2 가 S인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0538] 실시양태 2.4. 실시양태 2.1-2.3 중 어느 하나에 있어서, X가 O인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0539] 실시양태 2.5. 실시양태 2.1-2.4 중 어느 하나에 있어서, Z_1 이 C-O- R^c 인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0540] 실시양태 2.6. 실시양태 2.5에 있어서, R^c 가 페닐, 피리디닐, 또는 시클로헥실이고, 이들 각각은 독립적으로 R^{c1} 에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

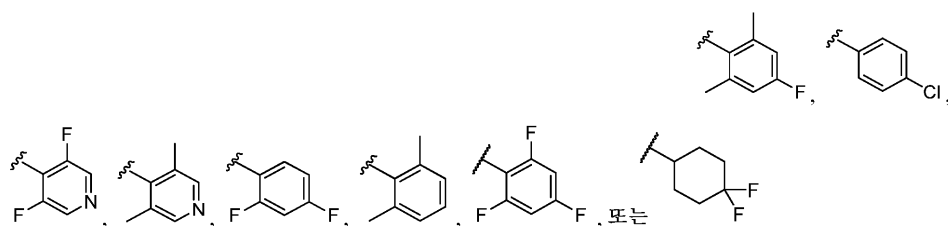


[0541] 실시양태 2.7. 실시양태 2.5 또는 2.6에 있어서, R^c 가 이고, 여기서 n은 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0542] 실시양태 2.8. 실시양태 2.6 또는 2.7에 있어서, 각각의 R^{c1} 이 독립적으로 할로겐 또는 C_1-C_4 알킬인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0543] 실시양태 2.9. 실시양태 2.8에 있어서,

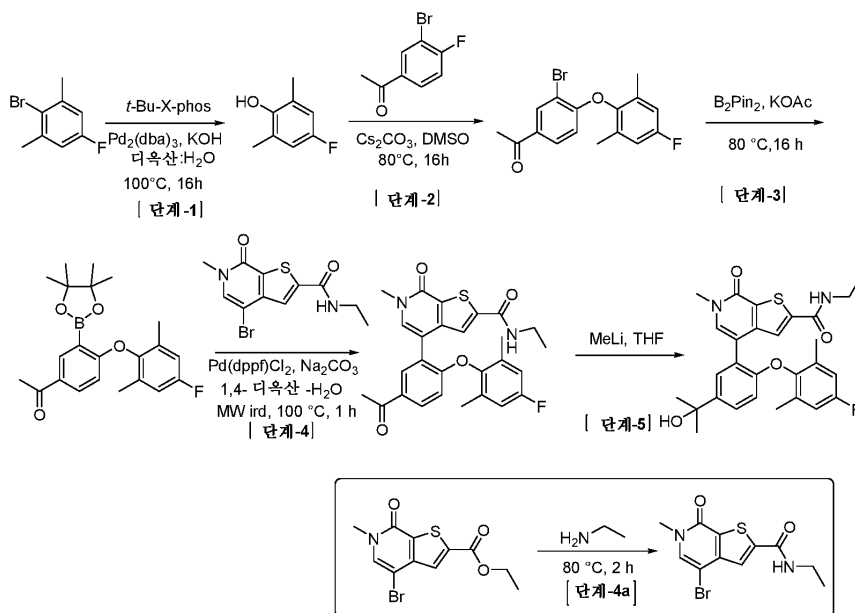
[0544] R^c 가



[0545]

[0546] 인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

- [0547] 실시양태 2.10. 실시양태 2.1-2.9 중 어느 하나에 있어서, Z_2 가 CH인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.
- [0548] 실시양태 2.11. 실시양태 2.1-2.9 중 어느 하나에 있어서, Z_2 가 N인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.
- [0549] 실시양태 2.12. 실시양태 2.1-2.11 중 어느 하나에 있어서, Z_3 이 CH인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.
- [0550] 실시양태 2.13. 실시양태 2.1-2.12 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 C_1 - C_3 알킬인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.
- [0551] 실시양태 2.14. 실시양태 2.13에 있어서, R^1 이 메틸인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.
- [0552] 실시양태 2.15. 실시양태 2.1-2.14 중 어느 하나에 있어서, G_1 이 CR^a 이고, 여기서 R^a 는 수소인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.
- [0553] 실시양태 2.16. 실시양태 2.1-2.15 중 어느 하나에 있어서, G_1 이 N인 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.
- [0554] 실시양태 2.17. 실시양태 2.1에 있어서, 표 1 내의 화합물로부터 선택되는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.
- [0555] 실시양태 2.18. 실시양태 2.1-2.17 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0556] 실시양태 2.19. 브로모도메인 및 말단의 도메인 (BET)에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 실시양태 2.1-2.17 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 브로모도메인 및 말단의 도메인 (BET)에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법.
- [0557] 실시양태 2.20. 암의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 실시양태 2.1-2.17 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법.
- [0558] 실시양태 2.21. 세포에 실시양태 2.1-2.17 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 브로모도메인 및 말단의 도메인 (BET)를 억제하는 방법.
- [0559] 실시양태 2.22. 브로모도메인 및 말단의 도메인 (BET)에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 실시양태 2.1-2.17 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.
- [0560] 실시양태 2.23. 실시양태 2.1-2.17 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트.
- [0561] 합성 실시예
- [0562] 실시예 S-1: N-에틸-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (일반적 절차 1) (화합물 1)의 합성



[0563]

[0564]

단계 1. 4-플루오로-2,6-디메틸페놀의 합성: 단계 1: 4-플루오로-2,6-디메틸페놀의 합성: 1,4-디옥산: 물 (25 mL: 25 mL) 중 2-브로모-5-플루오로-1,3-디메틸벤젠 (5.0 g, 24.7 mmol, 1당량)의 용액에 KOH (4.15 g, 74.2 mmol, 3당량)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 15분 동안 탈기하였다. 또 다른 설정에서, 1,4-디옥산: 물 (10 mL: 10 mL) 중 t-Bu-X-phos (839 mg, 7.98 mmol 0.08당량) 및 Pd₂(dba)₃ (452 mg, 0.49 mmol, 0.08당량)을 질소 하에 15분 동안 탈기하였다. 제1 탈기된 혼합물의 내용물을 제2 탈기된 용액으로 옮기고, 혼합물을 100°C에서 가열하고, TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응은 16시간 후에 완결되고, 혼합물을 6N-HCl (pH ~2-3)을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (700 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (300 mL), 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-플루오로-2,6-디메틸페놀 (2.2 g, 64%)을 점성 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: 141 [M+1]⁺

[0565]

단계 2. 1-(3-브로모-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)에탄논의 합성: DMSO (20 mL) 중 4-플루오로-2,6-디메틸페놀 (0.50 g, 3.57 mmol)의 용액에 실온에서 Cs₂CO₃ (8.9 g, 27.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 이어서, 1-(3-브로모-4-플루오로페닐)에탄논 (0.93 g, 4.28 mmol, 1.2 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응은 16시간 후에 완결되고, 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(3-브로모-4-(4-플루오로-2,6-디메틸 페녹시) 페닐)에탄논 (0.30 g, 25%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 337 [M+H]⁺, 339 [M+H+2]⁺

[0566]

단계 3. 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논의 합성: 디옥산 (5 mL) 중 1-(3-브로모-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)에탄논 (0.55 g, 1.63 mmol, 1 당량)의 용액에 B₂Pin₂ (0.50 g, 1.96 mmol), KOAc (0.48 g, 4.89 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.12 g, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고, N₂로 퍼징하였다. 이어서, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. TLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라 메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논을 흑색 점성 액체 (0.35 g, 56%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1H), 6.81 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.25 (d, J = 7.3 Hz, 12H)

[0567]

단계 4a. 4-브로모-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 에틸 4-

브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (1.5 g, 4.3 mmol, 1당량)에 에틸 아민 (17 mL; H₂O 중 70% 용액)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 가열하고, TLC에 의해 모니터링하였다. 반응은 2 시간 후에 완결되고, 여기에 냉수 (50 mL)를 첨가하여 침전물을 첨가하고, 이를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하고; 진공 하에 건조시켜 4-브로모-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (1.23 g, 95%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 315 [M+H]⁺, 317 [M+H+2]⁺

[0568]

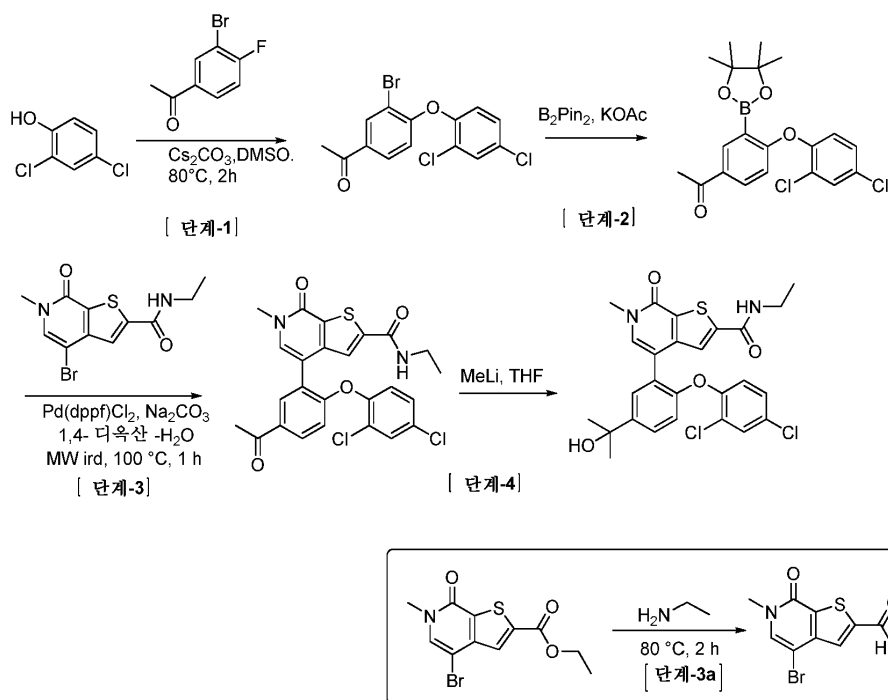
단계 4. 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 1,4-디옥산 (1 mL) 중 4-브로모-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.27 g, 0.86 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 실온에서 물 (0.3 mL) 중에 용해시킨 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라 메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에타논 (0.49 g, 1.28 mmol, 1.5 당량) 및 Na₂CO₃ (0.27 g, 2.57 mmol, 3 당량)을 첨가한 다음, 이어서 Pd(dppf)Cl₂ (63 mg, 0.085 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사에 의해 100℃에서 가열하고, TLC에 의해 모니터링하였다. 반응은 45분 후에 완결되고, 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (100 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.16 g, 38%)를 갈색 점성 액체로서 수득하였다. LCMS: 493 [M+H]⁺

[0569]

단계 5. N-에틸-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 무수 THF (3 mL) 중 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.050 g, 0.10 mmol)의 교반 용액에 메틸 리튬 (0.2 mL, 0.33 mmol, 6 당량)을 0℃에서 적가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 반응은 10분 후에 완결되고, 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액 (10 mL)으로 천천히 켄칭하였다. 이어서, 수성 층을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 HPLC에 의해 정제하여 N-에틸-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (3.5 mg, 7%)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 509 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0570]

실시예 S-2: 4-(2-(2,4-디클로로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 2)의 합성



[0571]

[0572]

단계 1. 1-(3-브로모-4-(2,4-디클로로페녹시)페닐)에타논의 합성: 1-(3-브로모-4-(2,4-디클로로페녹시)페닐)에타논 (1.56 g, 71%, 백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 2에 따라 2,4-디클로로페놀 (1 g, 6.1 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 359 [M+H]⁺, 361 [M+H+2]⁺

[0573]

단계 2: 1-(4-(2,4-디클로로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에타논의 합성: 1-(4-(2,4-디클로로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에타논 (0.19 g, 17%, 백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 3에 따라 1-(3-브로모-4-(2,4-디클로로페녹시)페닐)에타논 (1 g, 2.77 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 407 [M+H]⁺

[0574]

단계 3a. 4-브로모-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 4-브로모-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (1.23 g, 95%, 백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4a에 따라 에틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스레이트 (1.5 g, 4.3 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 315 [M+H]⁺, 317[M+H+2]⁺

[0575]

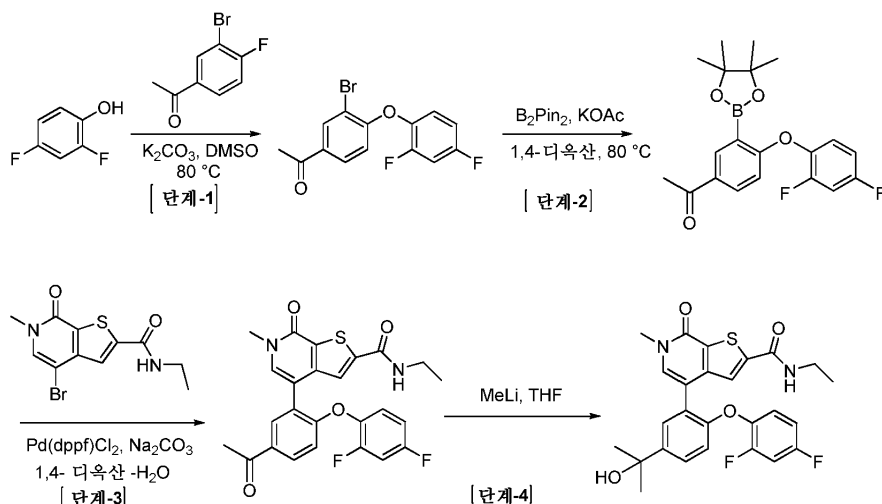
단계 3. 4-(5-아세틸-2-(2,4-디클로로페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디클로로페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.10 g, 61%, 흑색 점성 액체)을 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 1-(4-(2,4-디클로로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에타논 (0.1 g, 0.31 mmol, 1.0당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 515 [M+H]⁺

[0576]

단계 4: 4-(2-(2,4-디클로로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 4-(2-(2,4-디클로로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.012 mg, 11.5%, 회백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디클로로페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (1.0g, 0.19 mmol, 1.0 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 531 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.68 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0577]

실시예 S-3: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 3)의 합성



[0578]

[0579]

단계 1: 1-(3-브로모-4-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)에탄-1-온의 합성: 1-(3-브로모-4-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)에탄-1-온 (1.0 g, 40%, 백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 2에 따라 2,4-디플루오로페놀 (0.98 g, 8.46 mmol, 1.1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 327[M+H]⁺, 329 [M+H+2]⁺

[0580]

단계 2: 1-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에타논의 합성: 1-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에타논 (1.0 g, 87%, 백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 3에 따라 1-(3-브로모-4-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)에탄-1-온 (1.0 g, 3.06 mmol, 1.0 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 375 [M+H]⁺

[0581]

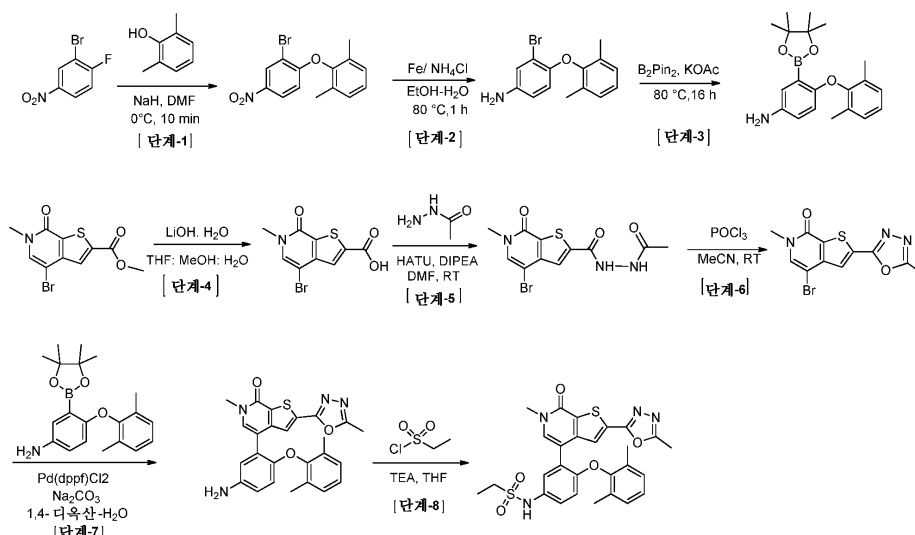
단계 3: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.2 g, 65%, 백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 1-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에타논 (0.28 g, 0.76 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 483 [M+H]⁺

[0582]

단계 4: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.006 g, 7%, 회백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.08 g, 0.16 mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 499 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.04-6.91 (m, 3H), 6.88-6.78 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H).

[0583]

실시예 S-4: N-(4-(2,6-디메틸페녹시)-3-(6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)에탄술폰아미드 (일반적 절차 2) (화합물 4)의 합성



[0584]

[0585]

단계 1: 2,6-디메틸페놀 (2.0 g, 16.03 mmol, 1.0 당량)의 2-(2-브로모-4-니트로페녹시)-1,3-디메틸벤젠의 합성: DMF (10 mL) 중 2-브로모-1-플루오로-4-니트로벤젠 (3.49 g, 18.0 mmol, 1.1 당량)의 교반 용액에 NaH (0.721 g, 18.00 mmol, 1.1 당량)를 0°C에서 첨가한 다음, 이어서 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응은 10분 후에 완결되고, 혼합물에 빙냉수 (50 mL)를 첨가하여 침전물을 수득하고, 이를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하고; 진공 하에 건조시켜 2-(2-브로모-4-니트로페녹시)-1,3-디메틸벤젠 (4.5 g, 68%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: 322 [M+H]⁺, 324 [M+H+2]⁺

[0586]

단계 2: 3-브로모-4-(2,6-디메틸페녹시)아닐린의 합성: 에탄올 (20 mL) 중 2-(2-브로모-4-니트로페녹시)-1,3-디메틸벤젠 (4.0 g, 12.42 mmol, 1.0당량)의 용액에, 물 (22 mL) 중 NH₄Cl (6.6 g, 124.16 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 이어서 철 분말 (5.5 g, 99.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-브로모-4-(2,6-디메틸페녹시)아닐린 (3.5 g, 97%)을 흑색 점성 액체로서 수득하였다. LCMS: 292 [M+H]⁺, 294 [M+H+2]⁺

[0587]

단계 3: 4-(2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린의 합성: 4-(2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (0.700 g, 66%, 흑색 점성 액체)을 일반적 절차 1, 단계 3에 따라 3-브로모-4-(2,6-디메틸페녹시)아닐린 (1.0g, 45.6 mmol, 1.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.16 g, 0.228 mmol, 0.05 당량)를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 - 7.11 (m, 3H), 6.58 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 2.05 - 2.18 (m, 6H), 1.23 - 1.28 (m, 12H).

[0588]

단계 4: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: THF: MeOH: H₂O (6:3:1) (10 mL) 중 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.66 mmol, 1당량)의 교반 용액에 LiOH·H₂O (0.7 g, 16.6 mmol, 10 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응은 1시간 후에 완결되고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 수득된 잔류물을 빙냉수 (20 mL)로 희석하고, 2N-HCl (pH=2)을 사용하여 산성화시켜 침전물을 수득하고, 이를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하여 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (430 mg, 90%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 288 [M+1]⁺, 290 [M+H+2]⁺

[0589]

단계 5: N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드의 합성: DMF (7 mL) 중 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.43 g, 1.49 mmol)의 교반 용액에 HATU (1.10 g, 3.0 mmol, 2.0 당량) 및 DIPEA (1.6 mL, 8.84 mmol, 6 당량)를 0°C에서 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 아세트히드라지드 (0.33 g, 4.47 mmol, 3.0 당량)를 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 1시간 후에 완결하

고, 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (25 mL), 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드 (350 mg, 68%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: 344 [M+1]⁺, 346 [M+H+2]⁺

[0590]

단계 6: 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 아세트니트릴 (10 mL) 중 N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드 (0.2 g, 0.58 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 POCl₃ (0.35 g, 2.38 mmol, 5.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응은 1시간 후에 완결되고, 혼합물을 빙냉 조건 하에 포화 NaHCO₃ 용액으로 천천히 켄칭한 다음, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (110 mg, 58%)을 황색 점착성 고체로서 수득하였다. LCMS: 326 [M+1]⁺, 328 [M+H+2]⁺

[0591]

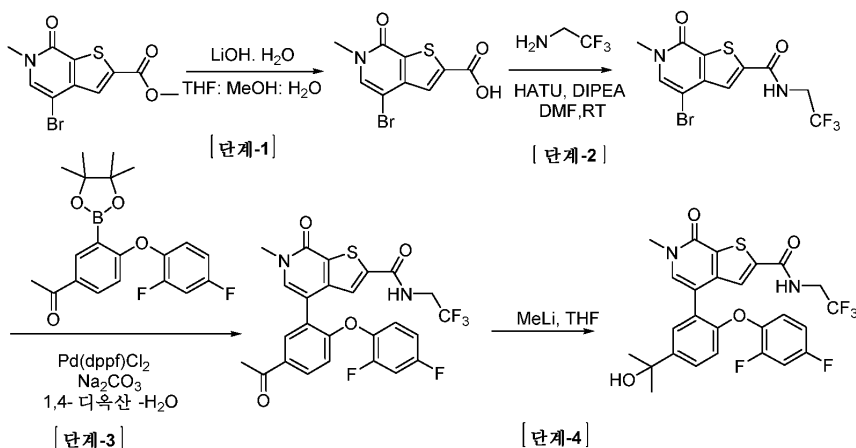
단계 7: 4-(5-아미노-2-(2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(5-아미노-2-(2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.085 g, 56%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 3에 따라 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.11 g, 0.33 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 459 [M+1]⁺

[0592]

단계 8: N-(4-(2,6-디메틸페녹시)-3-(6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)에탄술폰아미드의 합성: THF (8 mL) 중 4-(5-아미노-2-(2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.085 g, 0.185 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (0.056 g, 0.55 mmol, 3 당량)을 첨가한 다음, 이어서 에탄술폰닐 클로라이드 (0.095 g, 0.74 mmol, 4.0 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 16시간 후에 완결되고, 혼합물에 물 (30 mL)을 첨가하고, EtOAc (30mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 HPLC에 의해 정제하여 N-(4-(2,6-디메틸페녹시)-3-(6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)에탄술폰아미드 (4.2 mg, 4.1%)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 551 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 3H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.34 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0593]

실시예 S-5: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 5)의 합성



[0594]

[0595]

단계 1: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-브로모-6-메틸-7-옥

소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.43 g, 90%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 메틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.66 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 288 [M+1]⁺, 290 [M+H+2]⁺

[0596]

단계 2: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드의 합성: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (0.2 g, 78%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 5에 따라 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.2 g, 0.69 mmol, 1당량) 및 2,2,2-트리플루오로에탄아민 (0.04 g, 0.26 mmol, 2.0 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 369 [M+1]⁺, 371 [M+H+2]⁺

[0597]

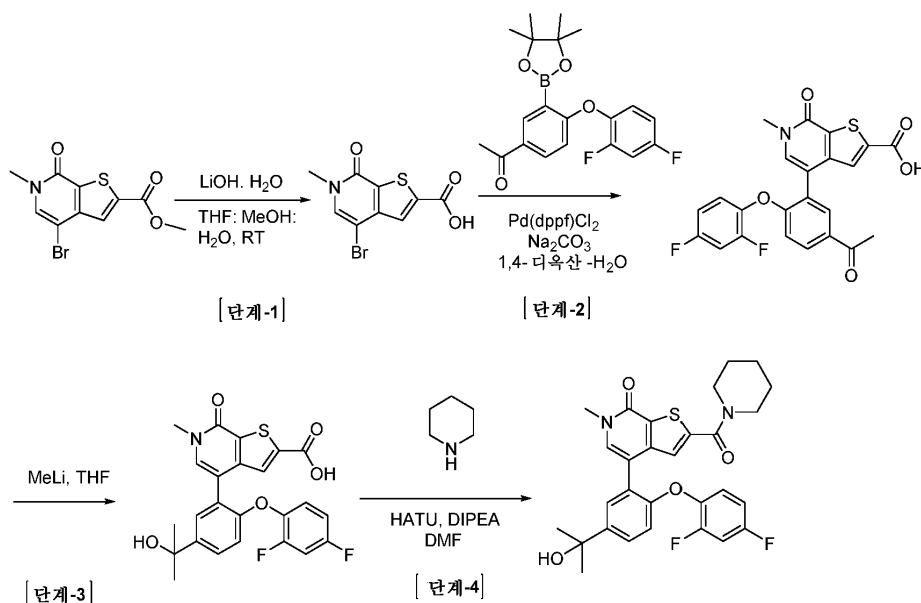
단계 3: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (70 mg, 24%, 백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 4-브로모-6-메틸-7-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (0.2 g, 0.54 mmol, 1.0 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 537 [M+1]⁺

[0598]

단계 4: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (0.006 g, 12.5%, 회백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (0.095 g, 0.18 mmol, 1.0 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 553 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.79 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.03-6.90 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 12.8, 6.9, 2.3 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.58 (s, 6H).

[0599]

실시예 S-6: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(피페리딘-1-카르보닐)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (화합물 6)의 합성



[0600]

[0601]

단계 1: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: THF: MeOH: H₂O [6: 3: 1; (10 mL)] 중 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (1.0 g, 3.3 mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O (1.39 mg, 33.3 mmol, 10 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응은 1시간 후에 완결되고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 물 (30 mL)로 희석하고, 1N-HCl (pH ~2)을 사용하여 산성화시켜 침전물 고체를 수득하고, 이를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하여 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (380 mg, 39%)을 회백색 고체로서 수득

하였다. LCMS: 287 [M+1]⁺, 290 [M+H+2]⁺

[0602]

단계 2: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.1 g, 79%, 백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.08 g, 0.28 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 456 [M+1]⁺

[0603]

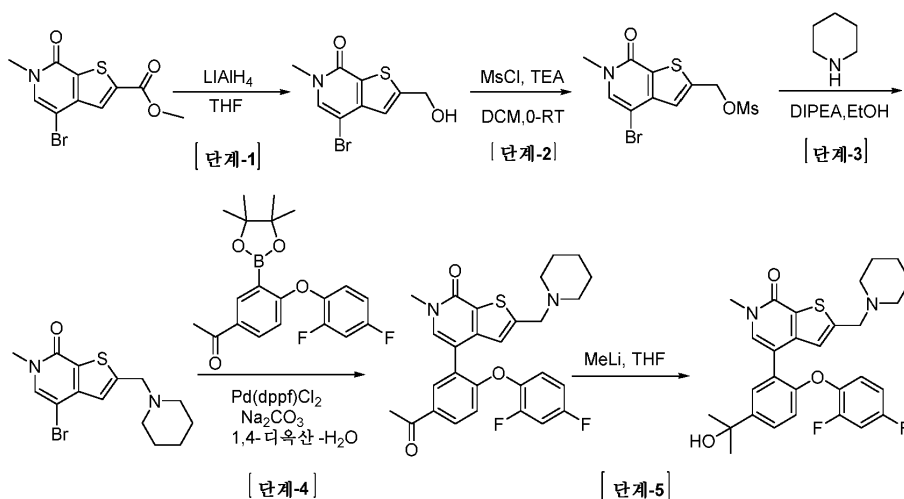
단계 3: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.10 g, 97%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.10 g, 0.22 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 472 [M+1]⁺

[0604]

단계 4: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(피페리딘-1-카르보닐)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: DMF (4 mL) 중 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.1 g, 0.22 mmol, 1당량)의 교반 용액에 HATU (0.13 g, 0.33 mmol, 1.5 당량) 및 DIPEA (0.153 mL, 0.88 mmol, 4 당량)를 0℃에서 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 피페리딘 (37 mg, 0.44 mmol, 2.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응은 2시간 후에 완결되고, 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 HPLC에 의해 정제하여 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(피페리딘-1-카르보닐)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.004 g, 4%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 539 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 11.3, 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (td, J = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 2.08 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 6H).

[0605]

실시예 S-7: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(피페리딘-1-일메틸)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (화합물 7)의 합성



[0606]

[0607]

단계 1: 4-브로모-2-(히드록시메틸)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: THF (10 mL) 중 LiAlH₄ (113 mg, 2.9 mmol, 1.8 당량)에 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (500 mg, THF 중 1.60 mmol)를 -10℃에서 천천히 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 반응은 10분 후에 완결되고, 혼합물을 포화 황산나트륨 용액 (30 mL)으로 천천히 켄칭하였다. 조 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 세척하면서 셀라이트 층을 통해 여과하였다. 이어서, 유기 층을 물 (200 mL), 염수 (150

mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-브로모-2-(히드록시메틸)-6-메틸티에노 [2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (305 mg, 67%)을 점착성 고체로서 수득하였다. LCMS: 274 $[\text{M}+1]^+$, 276 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$

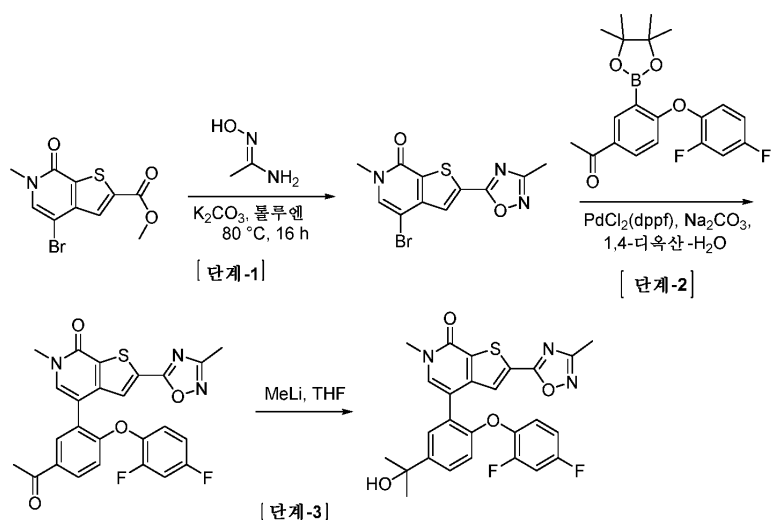
[0608] 단계 2: (4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-일)메틸 메탄술포네이트의 합성: DCM (10 mL) 중 4-브로모-2-(히드록시메틸)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (300 mg, 1.1 mmol, 1당량)의 교반 용액에 트리에틸아민 (0.75 mL, 5.5 mmol, 5 당량) 및 메탄 술포닐 클로라이드 (0.18 mL, 2.2 mmol, 3 당량)를 0°C에서 천천히 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응은 1시간 후에 완결되고, 혼합물에 빙냉수 (100 mL)를 첨가하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL x 2), 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-일)메틸 메탄술포네이트 (300 mg, 77%)를 갈색 점착성 액체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.50-3.56 (m, 3 H).

[0609] 단계 3: 4-브로모-6-메틸-2-(피페리딘-1-일메틸)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 에탄올 (8 mL) 중 피페리딘 (0.114 mg, 1.7 mmol, 2 당량)의 교반 용액에 DIPEA (0.5 mL, 3.4 mmol, 4 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, EtOH (2mL) 중에 용해시킨 (4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-일)메틸 메탄술포네이트 (300 mg, 0.85 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응은 1시간 후에 완결되고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-브로모-6-메틸-2-(피페리딘-1-일메틸)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (120 mg, 41%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 341 $[\text{M}+1]^+$, 343 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$

[0610] 단계 4: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-2-(피페리딘-1-일메틸)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-2-(피페리딘-1-일메틸)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (140 mg, 78%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 4-브로모-6-메틸-2-(피페리딘-1-일메틸)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (120 mg, 0.35 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 509 $[\text{M}+1]^+$

[0611] 단계 5: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(피페리딘-1-일메틸)티에노 [2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시) -5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(피페리딘-1-일메틸) 티에노 [2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (28 mg, 40%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-2-(피페리딘-1-일메틸) 티에노 [2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.070 g, 0.13 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 525 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.04-6.88 (m, 4H), 6.87-6.77 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.46 (s, 4H), 1.93 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 10H).

[0612] 실시예 S-8: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (화합물 8)의 합성



[0613]

[0614]

단계 1: 4-브로모-6-메틸-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 톨루엔 (6 mL) 중 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.4 g, 1.32 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (0.27 g, 1.99 mmol, 3 당량) 및 (E)-N'-히드록시아세트아미드 (0.15 g, 1.99 mmol, 1.5 당량)를 실온에서 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응은 16시간 후에 완결되고, 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하였다. 이어서, 수성 층을 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (10 mL), 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래프에 의해 정제하여 4-브로모-6-메틸-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.4 g, 92%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 326 $[M+1]^+$, 328 $[M+H+2]^+$

[0615]

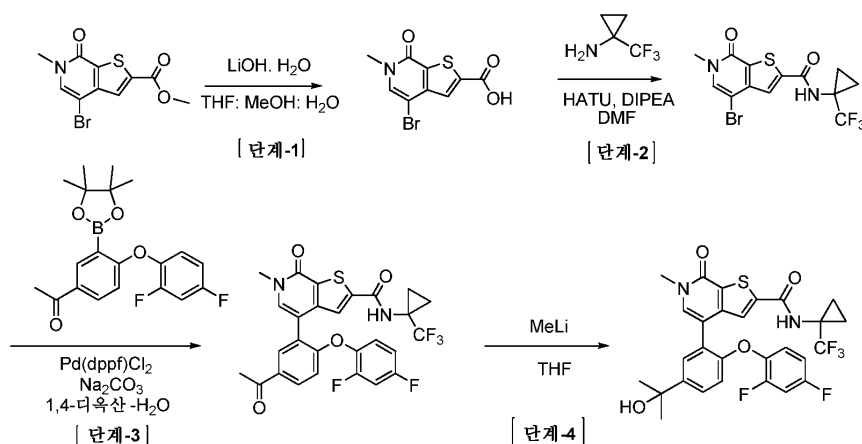
단계 2: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.15 g, 33%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 4-브로모-6-메틸-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.3 g, 0.92 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 494 $[M+1]^+$

[0616]

단계 3: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (2 mg, 2.7%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.070 g, 0.14 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 510 $[M+1]^+$, 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$): δ 7.89 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

[0617]

실시예 S-9: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 14)의 합성



[0618]

[0619]

단계 1: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복실산 (430 mg, 90%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.66 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 288 [M+1]⁺, 290 [M+H+2]⁺

[0620]

단계 2: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-N-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복사미드의 합성: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-N-(1-(트리플루오로 메틸)시클로프로필)-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복사미드 (0.14 g, 59%, 회백색 고체)를 일반적 절차 2, 단계 5에 따라 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복실산 (0.18 g, 0.63 mmol, 1당량) 및 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민 (0.30 g, 1.8 mmol, 3.0 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 395 [M+1]⁺, 397 [M+H+2]⁺

[0621]

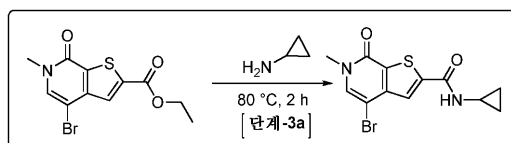
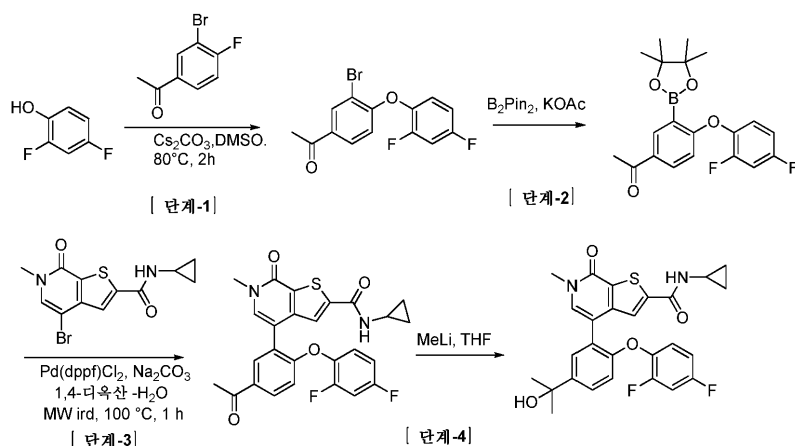
단계 3: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복사미드의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복사미드 (0.16 g, 80%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 4-브로모-6-메틸-7-옥소-N-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복사미드 (0.14 g, 0.36 mmol, 1 당량) 및 1-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논 (0.19 g, 0.55 mmol, 1.5 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 563 [M+1]⁺

[0622]

단계 4: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복사미드의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복사미드 (5 mg, 6%, 회백색 고체)를 일반적 절차 20, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복사미드 (0.080 g, 0.14 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 579 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 7.77 (s, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 6.97 (dt, J = 15.5, 9.4 Hz, 3H), 6.83 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.18 (s, 2H).

[0623]

실시예 S-10: N-시클로프로필-4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 145)의 합성



[0624]

[0625]

단계 1: 1-(3-브로모-4-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)에타논의 합성: 1-(3-브로모-4-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)에타논 (1.0 g, 40%, 백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 2에 따라 1-(3-브로모-4-플루오로페닐)에타논 (0.98 g, 8.46 mmol, 1.1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 327[M+H]⁺, 329 [M+H+2]⁺

[0626]

단계 2: 1-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에타논의 합성: 1-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에타논 (1.0 g, 87%, 백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 3에 따라 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (1.0 g, 3.06 mmol, 1.0 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 375[M+H]⁺

[0627]

단계 3a: 4-브로모-N-시클로프로필-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드의 합성: 4-브로모-N-시클로프로필-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (0.20 g, 93%, 백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4a에 따라 에틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.2 g, 0.664 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 327 [M+H]⁺, 329 [M+H+2]⁺

[0628]

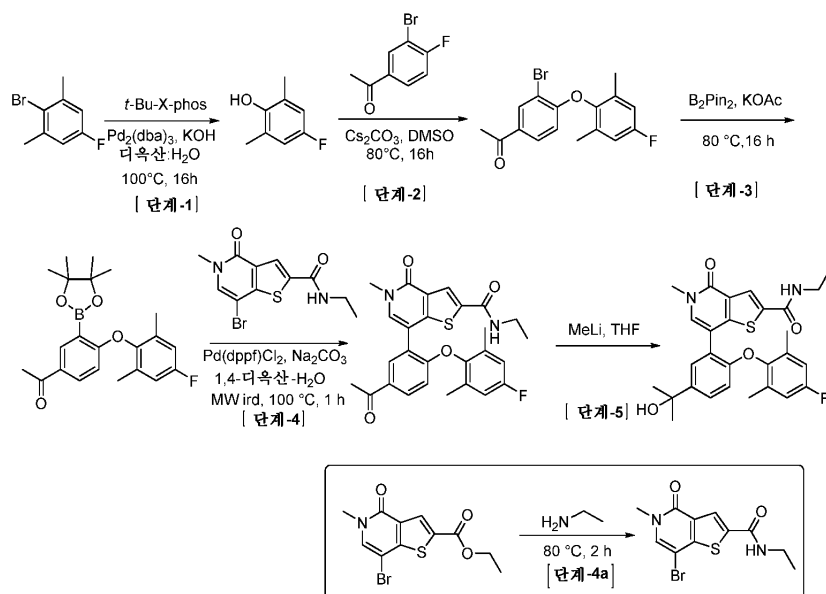
단계 3: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-N-시클로프로필-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-N-시클로프로필-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (0.07 g, 41%, 갈색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 1-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에타논 (0.13 g, 0.97 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 495 [M+H]⁺

[0629]

단계 4: N-시클로프로필-4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드의 합성: N-시클로프로필-4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (0.009 g, 12%, 회백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-N-시클로프로필-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (0.070 g, 0.141 mmol, 1.0 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 511[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.68 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.04-6.90 (m, 3H), 6.83 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (tt, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.57 (s, 6H), 0.79 (td, J = 7.1, 5.0 Hz, 2H), 0.62 (p, J = 4.7 Hz, 2H).

[0630]

실시예 S-11: N-에틸-7-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 146)의 합성



[0631]

[0632]

단계 1: 4-플루오로-2,6-디메틸페놀의 합성: 4-플루오로-2,6-디메틸페놀 (2.2 g, 64%)을 일반적 절차 1, 단계 1에 따라 2-브로모-5-플루오로-1,3-디메틸벤젠 (5.0 g, 24.7 mmol 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 141 [M+1]⁺

[0633]

단계 2: 1-(3-브로모-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)에탄논의 합성: 1-(3-브로모-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)에탄논 (0.30 g, 25%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 2에 따라 1-(3-브로모-4-플루오로페닐)에탄논 (0.93 g, 4.28 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 337 [M+H]⁺, 339 [M+H+2]⁺

[0634]

단계 3: 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논의 합성: 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논 (0.35 g, 56%, 흑색 점성 액체)을 일반적 절차 1, 단계 3에 따라 1-(3-브로모-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)에탄논 (0.55 g, 1.63 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1H), 6.81 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.25 (d, J = 7.3 Hz, 12H).

[0635]

단계 4a: 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (1.23 g, 95%, 백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4a에 따라 에틸 7-브로모-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (1.5 g, 4.3 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 315 [M+H]⁺, 317 [M+H+2]⁺

[0636]

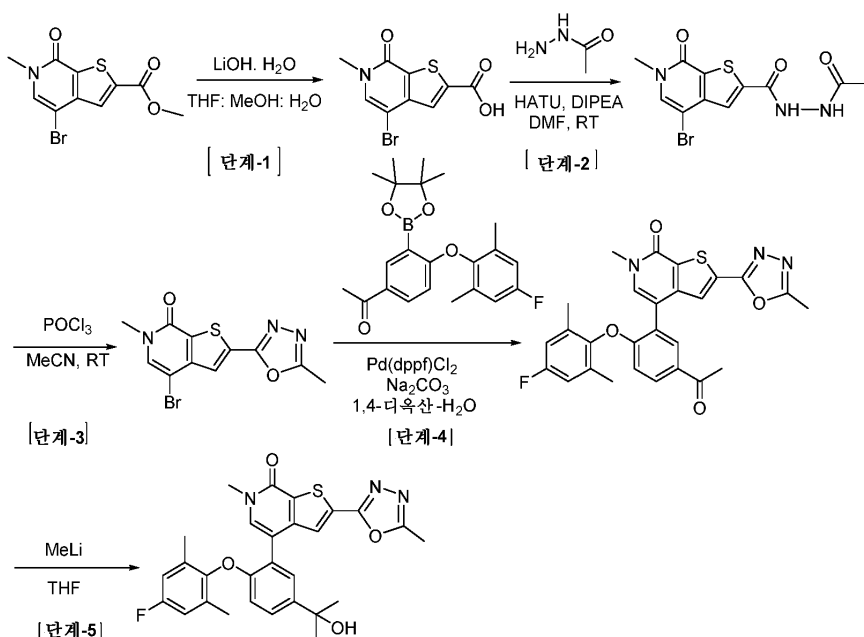
단계 4: 7-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 7-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.13 g, 52%, 갈색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논 (0.25 g, 0.66 mmol, 1.3 당량) 및 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.16 g, 0.80 mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 493 [M+H]⁺

[0637]

단계 5: N-에틸-7-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: N-에틸-7-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (35 mg, 25%, 회백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 7-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.13 g, 0.263 mmol, 1.0 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 509 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8.14 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H),

7.43 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45-3.32 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0638] 실시예 S-12: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (화합물 13)의 합성



[0639]

[0640] 단계 1: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.43 g, 90%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.66 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 288 $[M+1]^+$, 290 $[M+H+2]^+$

[0641] 단계 2: N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드의 합성: N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드 (350 mg, 68%, 황색 고체)를 일반적 절차 2, 단계 5에 따라 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.43 g, 1.49 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 344 $[M+1]^+$, 346 $[M+H+2]^+$

[0642] 단계 3: 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (110 mg, 58%, 황색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 6에 따라 N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드 (0.20 g, 0.58 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 326 $[M+1]^+$, 328 $[M+H+2]^+$

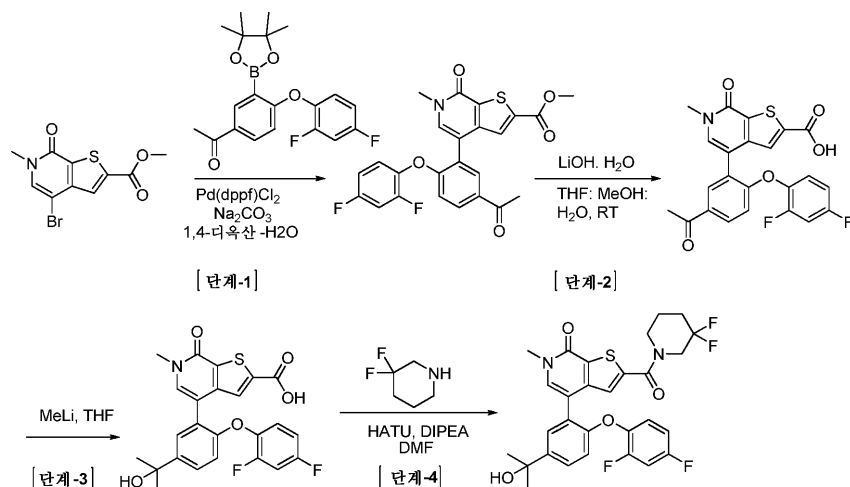
[0643] 단계 4: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.1 g, 32%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 7에 따라 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.2 g, 0.306 mmol, 1당량) 및 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄올 (0.306 g, 0.797 mmol, 1.3 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 504 $[M+1]^+$

[0644] 단계 5: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (13 mg, 25%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.05 g, 0.099 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 520 $[M+1]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41

(dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.45 (s, 6H)

[0645]

실시예 S-13: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-2-(3,3-디플루오로 피페리딘-1-카르보닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (화합물 23)의 합성



[0646]

[0647]

단계 1: 메틸 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트의 합성: 메틸 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시) 페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.85 mg, 65%, 백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.9 g, 3.3 mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 470 [M+1]⁺

[0648]

단계 2: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (450 mg, 92%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.06 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 456 [M+1]⁺

[0649]

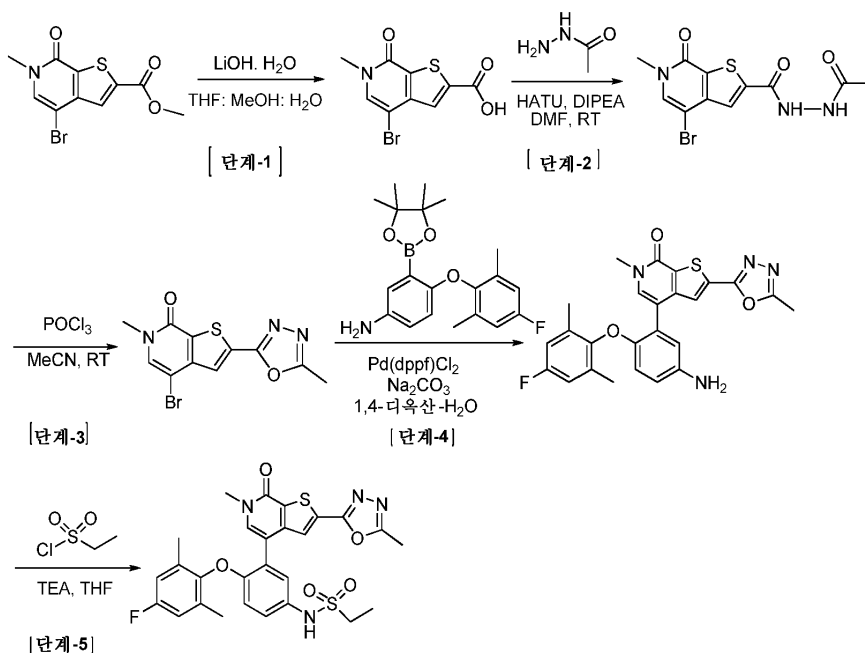
단계 3: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (200 mg, 72%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.20 g, 0.44 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 472 [M+1]⁺

[0650]

단계 4: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-2-(3,3-디플루오로 피페리딘-1-카르보닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-2-(3,3-디플루오로 피페리딘-1-카르보닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.018 g, 10%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 5에 따라 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.15 g, 0.33 mmol, 1 당량) 및 3,3-디플루오로피페리딘 (0.150 g, 0.95 mmol, 3.0 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 575 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 11.4, 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (td, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.91 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 5H), 2.10 (ddt, J = 14.5, 10.4, 6.3 Hz, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.46 (s, 6H).

[0651]

실시예 S-14: N-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)에탄술폰아미드 (화합물 10)의 합성



[0652]

[0653]

단계 1: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.43 mg, 90%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.5 g, 1.66 mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 288 [M+1]⁺, 290 [M+H+2]⁺

[0654]

단계 2: N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드의 합성: N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드 (450 mg, 87%, 황색 고체)를 일반적 절차 2, 단계 5에 따라 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.43 g, 1.5 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 344 [M+1]⁺, 346 [M+H+2]⁺

[0655]

단계 3: 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (240 mg, 50%, 황색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 6에 따라 N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드 (0.45 g, 1.35 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 326 [M+1]⁺, 328 [M+H+2]⁺

[0656]

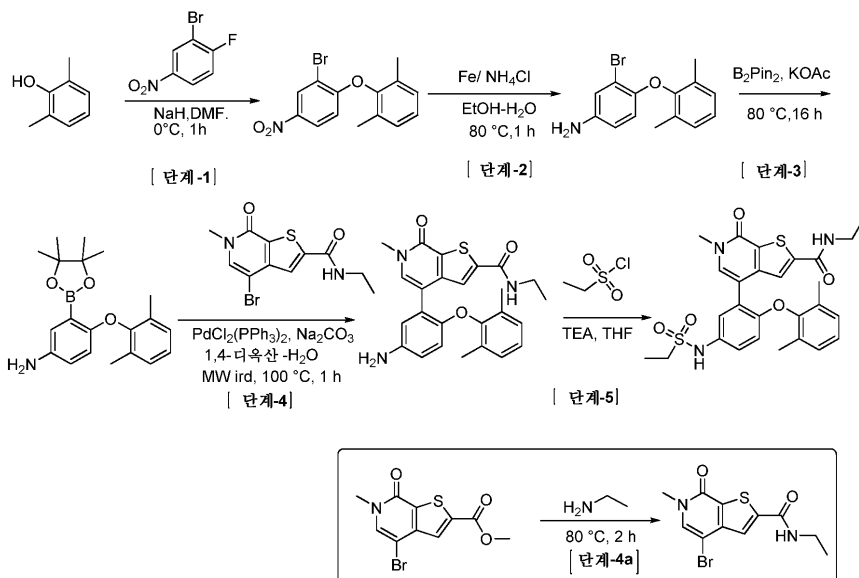
단계 4: 4-(5-아미노-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(5-아미노-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.018 g, 10%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 7에 따라 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.24 g, 0.73 mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 477 [M+1]⁺

[0657]

단계 5: N-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)에탄술폰아미드의 합성: N-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)에탄술폰아미드 (0.018 g, 16%, 회백색 고체)를 일반적 절차 2, 단계 8에 따라 4-(5-아미노-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.11 g, 0.23 mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 569 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0658]

실시예 S-15: 4-(2-(2,6-디메틸페녹시)-5-(에틸술폰아미도)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 147)의 합성



[0659]

[0660]

단계 1: 2-(2-브로모-4-니트로페녹시)-1,3-디메틸벤젠의 합성: 2-(2-브로모-4-니트로페녹시)-1,3-디메틸벤젠 (4.5 g, 68%, 황색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 1에 따라 2,6-디메틸페놀 (2.0 g, 16.03 mmol, 1.0 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 322 [M+H]⁺, 324 [M+H+2]⁺

[0661]

단계 2: 3-브로모-4-(2,6-디메틸페녹시)아닐린의 합성: 3-브로모-4-(2,6-디메틸페녹시)아닐린 (3.5 g, 97%, 흑색 점성 액체)을 일반적 절차 2, 단계 2에 따라 2-(2-브로모-4-니트로페녹시)-1,3-디메틸벤젠 (4.0 g, 12.46 mmol, 1.0당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 292 [M+H]⁺, 294 [M+H+2]⁺

[0662]

단계 3: 4-(2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린의 합성: 4-(2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (0.700 g, 66%, 흑색 점성 액체)을 일반적 절차 2, 단계 3에 따라 3-브로모-4-(2,6-디메틸페녹시)아닐린 (1.0 g, 45.6 mmol, 1.0 당량)을 사용하여 제조하였다. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97-7.11 (m, 3H), 6.58 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 2.05-2.18 (m, 6H), 1.23-1.28 (m, 12H).

[0663]

단계 4a: 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스 아미드 (100 mg, 67%, 갈색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4a에 따라 에틸 7-브로모-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (1.0g, 45.6 mmol, 1.0 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 315 [M+H]⁺, 317 [M+H+2]⁺

[0664]

단계 4: 7-(5-아미노-2-(2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 7-(5-아미노-2-(2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.23 g, 30%, 갈색 점성 액체)을 일반적 절차 2, 단계 7에 따라 4-(2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (0.807 g, 2.37 mmol, 1.5 당량) 및 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.50 g, 1.58 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 448[M+H]⁺

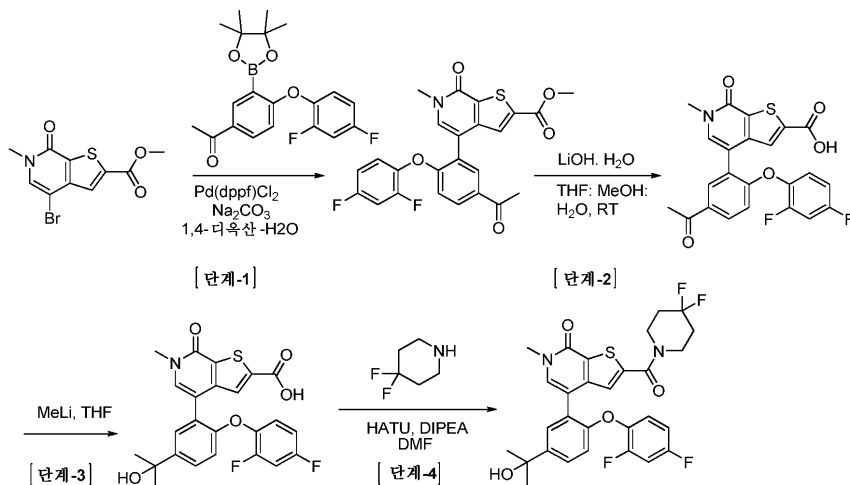
[0665]

단계 5: 4-(2-(2,6-디메틸페녹시)-5-(에틸술폰아미도)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 4-(2-(2,6-디메틸페녹시)-5-(에틸술폰아미도)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (30 mg, 16.5%)을 일반적 절차 2, 단계-8에 따라 7-(5-아미노-2-(2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.15 g, 0.335 mmol, 1.0 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 540 [M+H]⁺, ¹H NMR: (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12-6.98 (m, 3H), 6.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.09 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.34 (t, J =

7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0666]

실시예 S-16: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카르보닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (화합물 22)의 합성



[0667]

[0668]

단계 1: 메틸 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트의 합성: 메틸 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.85 mg, 65%, 백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.9 g, 3.3mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 470 [M+1]⁺

[0669]

단계 2: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (450 mg, 92%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.06 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 456 [M+1]⁺

[0670]

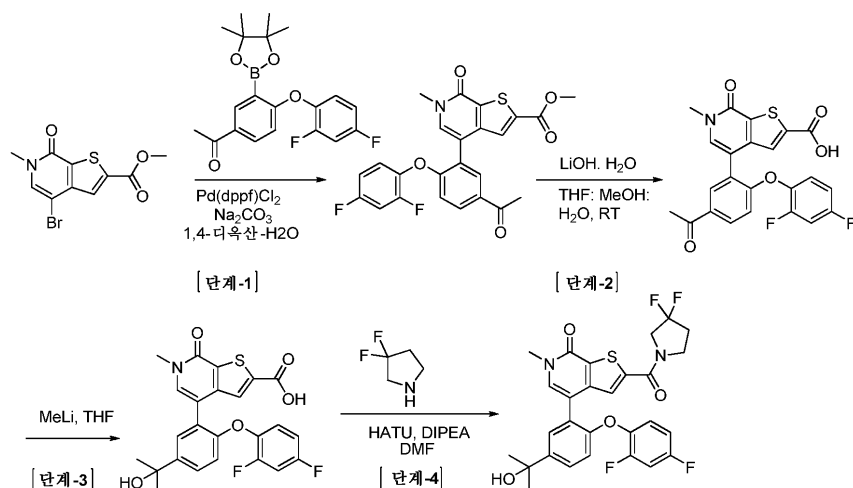
단계 3: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (200 mg, 72%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.20 g, 0.44 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 472 [M+1]⁺

[0671]

단계 4: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카르보닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카르보닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.018 g, 10%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 5에 따라 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.09 g, 0.19 mmol, 1 당량) 및 4,4-디플루오로피페리딘 (0.90 g, 0.57 mmol, 3.0 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 575 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.64-7.49 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.99-6.88 (m, 2H), 6.86-6.8 (m, 1H), 3.8 (br. s., 4H), 3.69 (s, 3H), 2.04 (br. s., 4H), 1.58 (s, 6H).

[0672]

실시예 S-17: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르보닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (화합물 76)의 합성



[0673]

[0674]

단계 1: 메틸 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트의 합성: 메틸 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시) 페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.85 mg, 65%, 백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.9 g, 3.3mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 470 [M+1]⁺

[0675]

단계 2: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (450 mg, 92%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.06 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 456 [M+1]⁺

[0676]

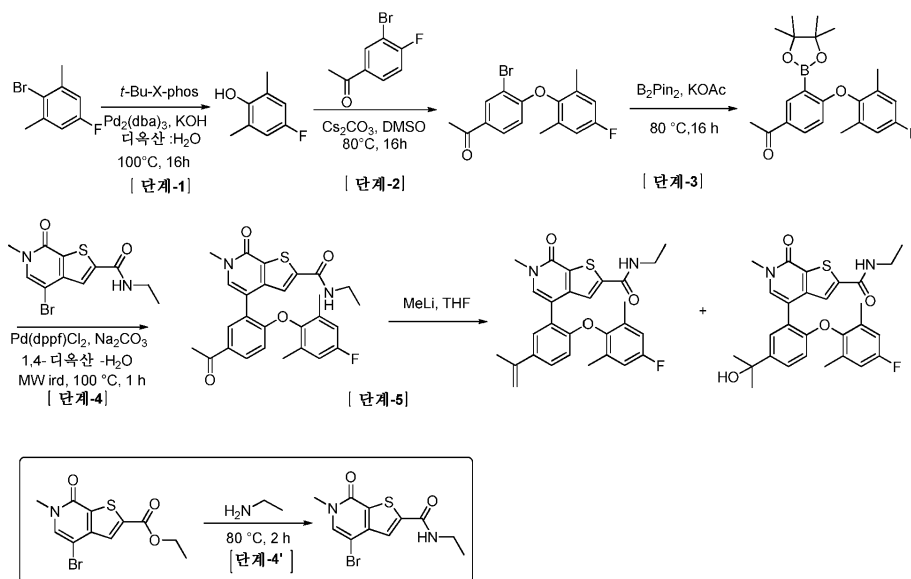
단계 3: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (200 mg, 72%, 회백색 고체)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.20 g, 0.44 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 472 [M+1]⁺

[0677]

단계 4: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르보닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르보닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.006 g, 2.2%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 5에 따라 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.15 g, 0.3 mmol, 1 당량) 및 3,3-디플루오로피롤리딘 (0.15 g, 0.95 mmol, 3.0 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 561 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.61 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.05-6.91 (m, 3H), 6.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.17 (br. s., 1H), 4.01 (br. s., 2H), 3.86 (br. s., 1H), 3.70 (s, 3H), 2.49 (br. s., 2H), 1.58 (s, 6H).

[0678]

실시예 S-18: N-에틸-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 148)의 합성



[0679]

[0680] 단계 1: 4-플루오로-2,6-디메틸페놀의 합성: 4-플루오로-2,6-디메틸페놀 (2.2 g, 64%)을 일반적 절차 1, 단계 1에 따라 2-브로모-5-플루오로-1,3-디메틸벤젠 (5.0 g, 24.7 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 141 [M+1]⁺

[0681] 단계 2: 1-(3-브로모-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)에탄논의 합성: 1-(3-브로모-4-(4-플루오로-2,6-디메틸 페녹시) 페닐)에탄논 (0.30 g, 25%)을 일반적 절차 1, 단계 2에 따라 4-플루오로-2,6-디메틸페놀 (0.50 g, 3.57 mmol) 및 1-(3-브로모-4-플루오로페닐)에탄논 (0.93 g, 4.28 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 337 [M+H]⁺, 339 [M+H+2]⁺

[0682] 단계 3: 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논의 합성: 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라 메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논 (0.35 g, 56%)을 일반적 절차 1, 단계 3에 따라 1-(3-브로모-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시) 페닐)에탄논 (0.55 g, 1.63 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1H), 6.81 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.25 (d, J = 7.3 Hz, 12H)

[0683] 단계 4a: 4-브로모-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 4-브로모-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (1.23 g, 95%, 백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4a에 따라 에틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (1.5 g, 4.3 mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 315 [M+H]⁺, 317 [M+H+2]⁺

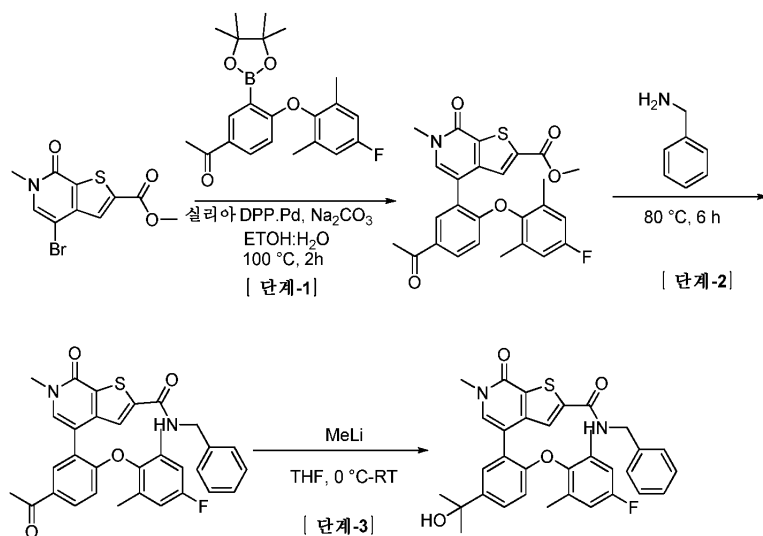
[0684] 단계 4: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.16 g, 38%, 회백색 고체)를 일반적 절차 1, 단계 4에 따라 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라 메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논 (0.46 g, 1.2 mmol, 1.5 당량) 및 4-브로모-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.27 g, 0.80 mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 493 [M+H]⁺

[0685] 단계 5: N-에틸-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 무수 THF (10 mL) 중 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노 [2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.60 g, 1.21 mmol)의 교반 용액에 MeLi (3.0 mL, 4.86 mmol, 4 당량)를 0°C에서 적가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반 하였다. 반응은 10분 후에 완결되고, 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액 (10 mL)으로 천천히 켄칭하였다. 이어서, 수성 층을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수

Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-에틸-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드를 주요 생성물로서, 그리고 N-에틸-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드를 소량의 생성물 (46 mg, 7%)로서 수득하였다. LCMS: 491 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.82 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (br. s., 6H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0686]

실시에 S-19: N-벤질-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (일반적 절차 3) (화합물 149)의 합성



[0687]

[0688]

단계 1: 메틸 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트의 합성: 에탄올 (90 mL) 중 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5 g, 16.55 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 물 (10 mL) 중에 용해시킨 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라 메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논 (7.62 g, 19.86 mmol, 1.2 당량) 및 Na₂CO₃ (3.50 g, 33.11 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이어서, 실리아 DPP-Pd (0.30 mmol/g 로당; 1.65 g, 0.496 mmol, 0.03 당량)을 혼합물에 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응은 2시간 후에 완결되고, 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, DCM 중 5% MeOH (200 mL)로 세척하였다. 수득된 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득한 잔류물 (7.0 g)을 MeOH (50 mL) 중에서 30분 동안 교반하고, 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하고, 감압 하에 농축시켜 고체 화합물을 수득하였다. 이어서, 수득된 고체 (6.0 g)를 디에틸 에테르 (50 mL) 중에서 30분 동안 추가로 교반하고, 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하고; 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (5.0 g, 63%)을 수득하였다. LCMS: 480 [M+1]⁺

[0689]

단계 2: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-벤질-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 메틸 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.1 g, 0.208 mmol)에 벤질아민 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 가열하였다. 반응은 6시간 후에 완결되고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.1 g, 86%)을 수득하였다. LCMS: 555 [M+1]⁺

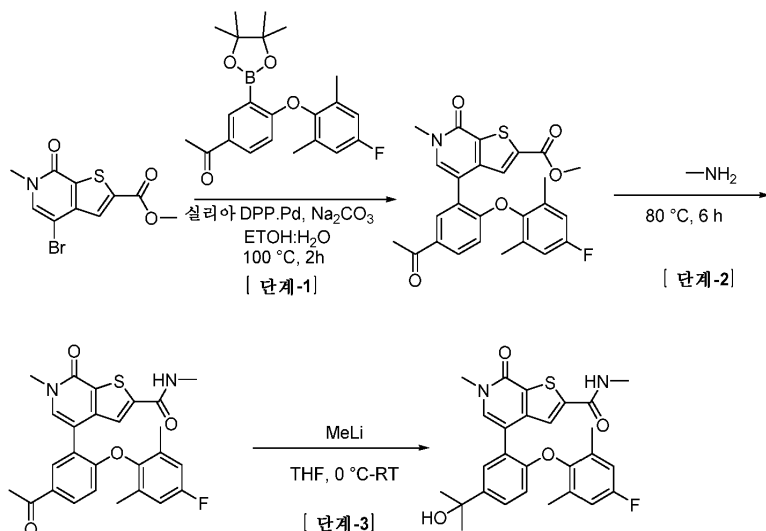
[0690]

단계 3: N-벤질-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: N-벤질-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.016 g, 15.6%)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-벤질-6-메틸-7-옥소-6,7-디히

드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.10 g, 0.18 mmol)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 571 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.42 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43-7.21 (m, 6H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.43 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.96 (br. s., 6H), 1.44 (s, 6H).

[0691]

실시예 S-20: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N,6-디메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 150)의 합성



[0692]

[0693]

단계 1: 메틸 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트의 합성: 메틸 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5.0 g, 63%)를 일반적 절차 3, 단계 1에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5 g, 16.55 mmol, 1 당량) 및 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라 메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논 (7.62 g, 19.86 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 480 [M+1]⁺

[0694]

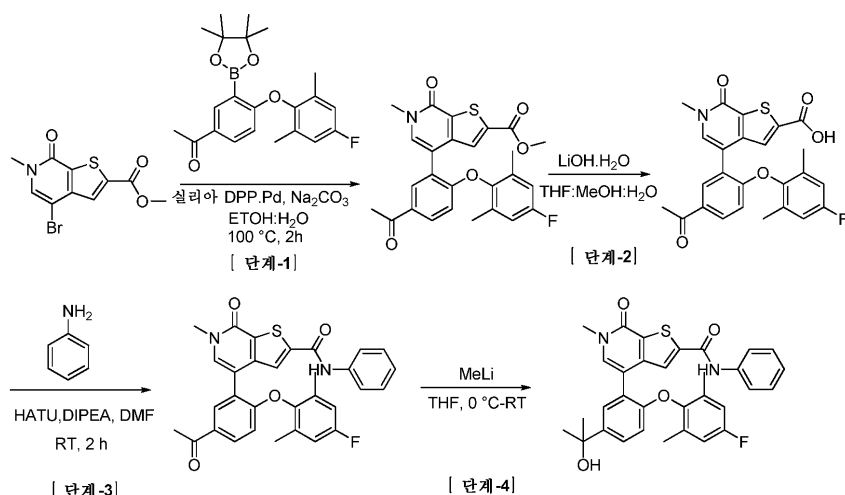
단계 2: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N,6-디메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸 페녹시)페닐)-N,6-디메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.14 g, 73%)를 일반적 절차 3, 단계 2에 따라 메틸 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.2 g, 0.42 mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 479 [M+1]⁺

[0695]

단계 3: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N,6-디메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N,6-디메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.009 g, 9%)를 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N,6-디메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.10 g, 0.209 mmol)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 495 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.45 (s, 6H).

[0696]

실시예 S-21: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-페닐-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 151)의 합성



[0697]

[0698]

단계 1: 메틸 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트의 합성: 메틸 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5.0 g, 63%)를 일반적 절차 3, 단계 1에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5 g, 16.55 mmol, 1 당량) 및 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라 메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄올 (7.62 g, 19.86 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 480 [M+1]⁺

[0699]

단계 2: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.35 g, 86%)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 메틸 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.30 g, 0.626 mmol)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 466 [M+1]⁺

[0700]

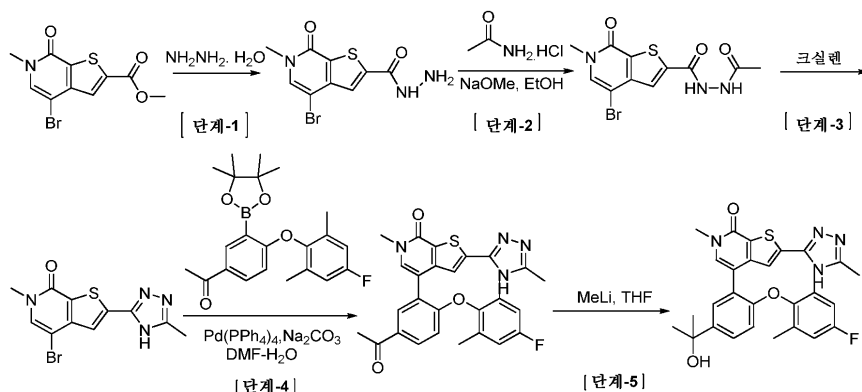
단계 3: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-페닐-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드의 합성: DMF (5 mL) 중 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.1 g, 0.215 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 HATU (0.16 g, 0.43 mmol, 2.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, DIPEA (0.19 mL, 1.07 mmol, 4 당량) 및 아닐린 (0.3 g, 0.332 mmol, 1.5 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응은 16시간 후에 완결되고, 혼합물에 물 (200 mL)을 첨가하고, EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (100 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콰리플레쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.1 g, 86%)을 수득하였다. LCMS: 541 [M+1]⁺

[0701]

단계 4: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-페닐-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드의 합성: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-페닐-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (0.007 g, 14%)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-N-페닐-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복사미드 (0.050 g, 0.090 mmol)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 557 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.59 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 1 H), 7.38-7.32 (m, 1 H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.02 (br. s., 6H), 1.47 (s, 6H).

[0702]

실시예 S-22: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (일반적 절차 4) (화합물 152)의 합성



[0703]

[0704]

단계 1: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드의 합성: MeOH (10 mL) 중 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노 [2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.66 mmol)의 교반 용액에 히드라진 수화물 (5.3 mL, 16.61 mmol, 10 당량)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 환류하였다. 반응을 3시간 후에 완결하고; 물 (100 mL)을 여기에 첨가하여 침전물을 수득하였으며, 이를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하고, EtOAc (100 mL)로 세척하여 표제 화합물 (400 mg, 80%)을 수득하였다. LCMS: 302 [M+H]⁺, 304 [M+H+2]⁺

[0705]

단계 2: N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드의 합성: 에탄올 (5 mL) 중 아세트아미드 히드로클로라이드 (0.22 g, 2.31 mmol)의 교반 용액에 소듐 메톡사이드 (0.125 g, 2.13 mmol, 2.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 가열하였다. 3시간 후, 혼합물을 뷰흐너 깔때기에 의해 여과하였다. 수득한 여과물에 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드 (0.35 mg, 1.115 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응은 16시간 후에 완결되고, 혼합물을 물 (50 mL)에 부어 침전물을 수득하였으며, 이를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하여 표제 화합물 (300 mg, 75%)을 수득하였다. LCMS: 343 [M]⁺, 344 [M+2H]⁺, 346 [M+H+2]⁺

[0706]

단계 3: 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 크실렌 (5 mL) 및 EtOH (2 mL)의 혼합물 중 N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드 (0.30 g, 0.87 mmol)를 120℃에서 48시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 혼합물을 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하고, 여과물을 수집하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 35%)을 수득하였다. LCMS: 325 [M+H]⁺, 327 [M+H+2]⁺

[0707]

단계 4: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: DMF (3 mL) 중 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.1 g, 0.307 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 물 (0.5 mL) 중에 용해시킨 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄올 (0.15 g, 0.04 mmol, 1.3 당량) 및 Na₂CO₃ (0.08 g, 0.77 mmol, 2.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 40분 동안 탈기하였다. 이어서, Pd(PPh₃)₄ (0.017 g, 0.01 mmol, 0.03 당량)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 추가로 질소 하에 20분 동안 탈기하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.075 g, 50%)을 수득하였다. LCMS: 503 [M+1]⁺

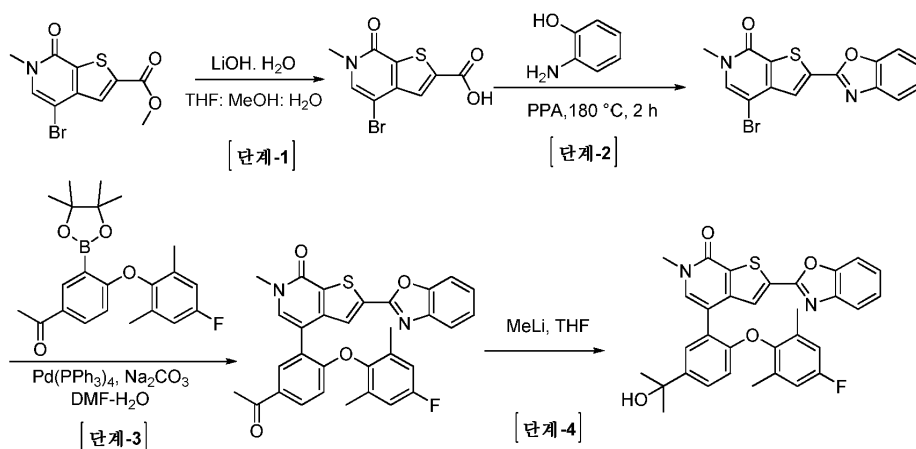
[0708]

단계 5: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.009 g, 17.6%)을 일반적인 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.050 g, 0.099 mmol)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 519 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.93 (br. s., 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 2H), 7.39 (br.

s., 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.33 (br. s., 1H), 5.02 (br. s., 1H), 3.64 (br. s., 3H), 2.39 (br. s., 3H), 2.01 (br. s., 6H), 1.45 (br. s., 6H)

[0709]

실시예 S-23: 2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (일반적 절차 5) (화합물 153)의 합성



[0710]

[0711]

단계 1: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (4 g, 84%)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5.0 g, 16.6 mmol)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 288 [M+H]⁺, 290 [M+H+2]⁺

[0712]

단계 2: 2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-4-브로모-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 폴리인산 (10 mL) 중 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (1.0 g, 3.47 mmol)의 교반 용액에 2-아미노페놀 (0.45 g, 4.10 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 180°C에서 가열하였다. 반응은 2시간 후에 완결되고, 혼합물을 2N-NaOH (200 mL)로 켄칭하여 침전물을 수득하였으며, 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하여 표제 화합물 (0.5 g, 41%)을 수득하였다. LCMS: 361 [M+H]⁺, 363 [M+H+2]⁺

[0713]

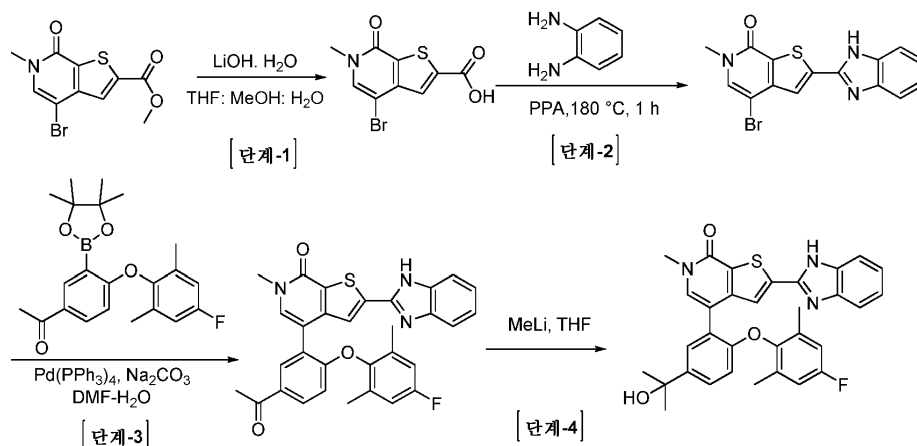
단계 3: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.15 g, 20%)을 일반적 절차 4, 단계 4에 따라 2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-4-브로모-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.5 g, 1.392 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 539 [M+1]⁺

[0714]

단계 4: 2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.022 g, 21%)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.10 g, 0.185 mmol)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 555 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 3H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.46 (s, 6H).

[0715]

실시예 S-24: 2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (일반적 절차 6) (화합물 154)의 합성



[0716]

[0717]

단계 1: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (4 g, 84%)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5.0 g, 16.6 mmol)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 288 [M+H]⁺, 290 [M+H+2]⁺

[0718]

단계 2: 2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-브로모-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 폴리인산 (10 mL) 중 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (1.0 g, 3.47 mmol)의 교반 용액에 벤젠-1,2-디아민 (449 mg, 4.10 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 180℃에서 가열하였다. 반응은 1 시간 후에 완결되고, 혼합물을 2N-NaOH (200 mL)로 킨칭하여 침전물을 수득하였으며, 이를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하여 표제 화합물 (0.5 g, 41%)을 수득하였다. LCMS: 360 [M+H]⁺, 362 [M+H+2]⁺

[0719]

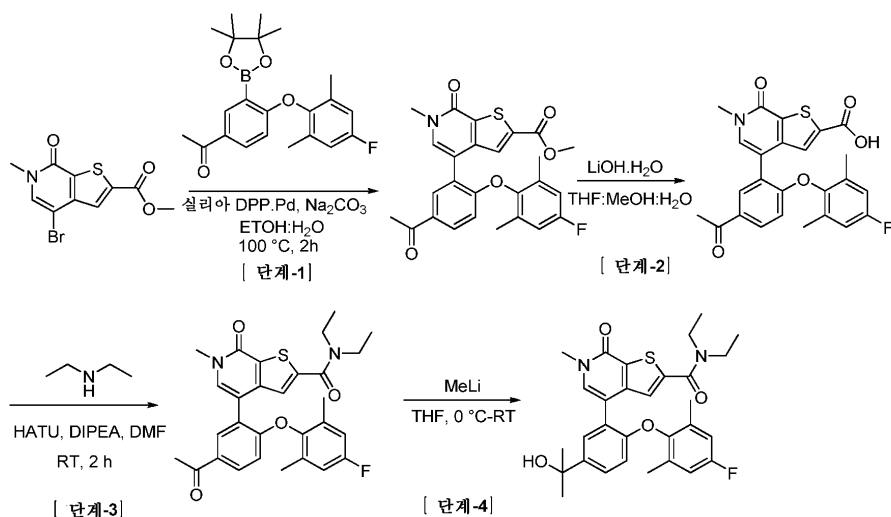
단계 3: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.2 g, 26%)을 일반적 절차 4, 단계 4에 따라 2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-브로모-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.5 g, 1.39 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 538 [M+1]⁺

[0720]

단계 4: 2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.007 g, 7%)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아미노-2-(2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.20 g, 0.186 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 554 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.84 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.58 (s, 6H).

[0721]

실시예 S-25: N,N-디에틸-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시 프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 155)의 합성



[0722]

[0723]

단계 1: 메틸 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트의 합성: 메틸 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5.0 g, 63%)를 일반적 절차 3, 단계 1에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5 g, 16.55 mmol, 1 당량) 및 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라 메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논 (7.62 g, 19.86 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 480 [M+1]⁺

[0724]

단계 2: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.35 g, 86%)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 메틸 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.30 g, 0.626 mmol)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 466 [M+1]⁺

[0725]

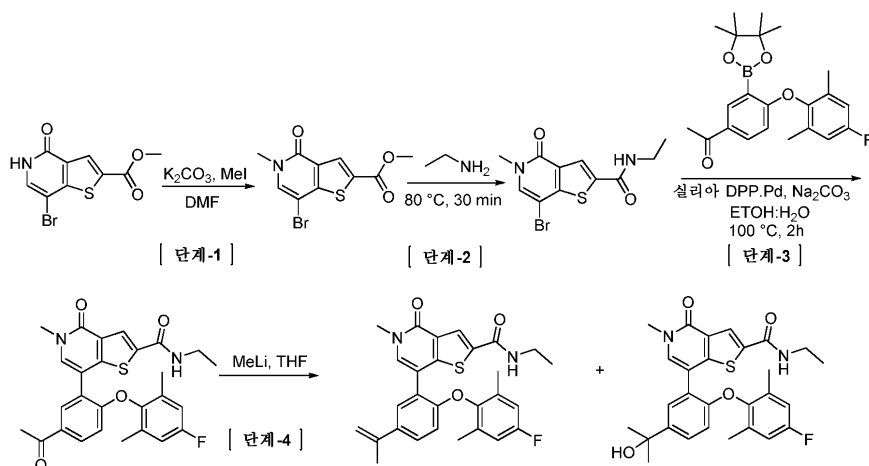
단계 3: 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N,N-디에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: DMF (4 mL) 중 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (100 mg, 0.215 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 HATU (163 mg, 0.43 mmol, 2.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, DIPEA (0.11 mL mg, 0.645 mmol, 3 당량) 및 디에틸아민 (31 mg, 0.430 mmol, 2.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 16시간 후에 완결되고, 혼합물에 물 (200 mL)을 첨가하고, EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (100 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비플렉시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 90%)을 수득하였다. LCMS: 521 [M+1]⁺

[0726]

단계 4: N,N-디에틸-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시 프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: N,N-디에틸-4-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시 프로판-2-일)페닐)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (3 mg, 5.8%)를 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시) 페닐)-N,N-디에틸-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티아노[2,3-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.050 g, 0.096 mmol)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 537 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 2.07-1.95 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.20 (br. s., 6H).

[0727]

실시예 S-26: N-에틸-7-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티아노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (일반적 절차 7) (화합물 156)의 합성



[0728]

[0729]

단계 1: 메틸 7-브로모-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트의 합성: DMF (60 mL) 중 메틸 메틸 7-브로모-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (6.7 g, 23.3 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (4.83 g, 35 mmol, 1.5 당량)를 0℃에서 15분의 기간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, MeI (4.43 mL, 70.3 mmol)를 혼합물에 0℃에서 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분에 걸쳐 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 빙냉수 (500 mL)로 천천히 켄칭하고, EtOAc (500 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (500 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르 (20 mL)로 연화처리하여 표제 화합물 (5.2 g, 74%)을 수득하였다. LC-MS: 301 [M]⁺, 303 [M+2H]⁺; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.52 (s, 4H)

[0730]

단계 2: 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (5.2 g, 96%)을 일반적 절차 1, 단계 4a에 따라 메틸 7-브로모-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5.2 g, 17.27 mmol, 1 당량)를 사용하여 수득하였다. LC-MS: 314 [M]⁺, 316 [M+2H]⁺; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 5.5, 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0731]

단계 3: 7-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 7-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (2.0 g, 48%)를 일반적 절차 3, 단계 1에 따라 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (2.63 g, 8.34 mmol, 1 당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 493 [M+H]⁺

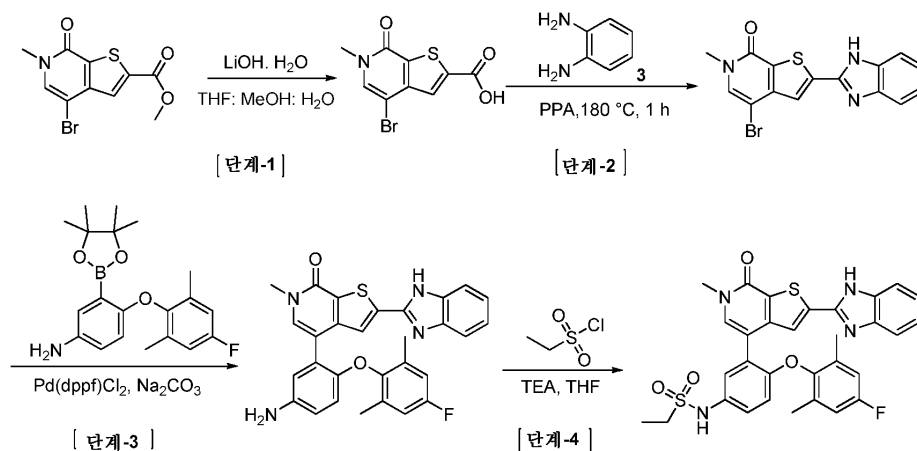
[0732]

단계 4: N-에틸-7-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 무수 THF (40 mL) 중 7-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (1.0 g, 2.03 mmol)의 교반 용액에 메틸 리튬 (5.0 mL, 8.13 mmol, 4 당량)을 0℃에서 적가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 반응은 10분 후에 완결되고, 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 (50 mL)으로 천천히 켄칭하였다. 이어서, 수성 층을 EtOAc (300 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤플렉스 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-에틸-7-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드를 주요 생성물로서 그리고 N-에틸-7-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.0065 g, 0.65%)를 수득하였다. LCMS: 491 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.76 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz,

2H), 6.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0733]

실시예 S-27: N-(3-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-4-일)-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)에탄술폰아미드 (화합물 157)의 합성



[0734]

[0735]

단계 1: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (4 g, 84%)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5.0 g, 16.6 mmol)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 288 [M+H]⁺, 290 [M+H+2]⁺

[0736]

단계 2: 2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-브로모-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-브로모-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.9 g, 72%)을 일반적 절차 6, 단계 2에 따라 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (1.0 g, 3.47 mmol)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 360 [M+H]⁺, 362 [M+H+2]⁺

[0737]

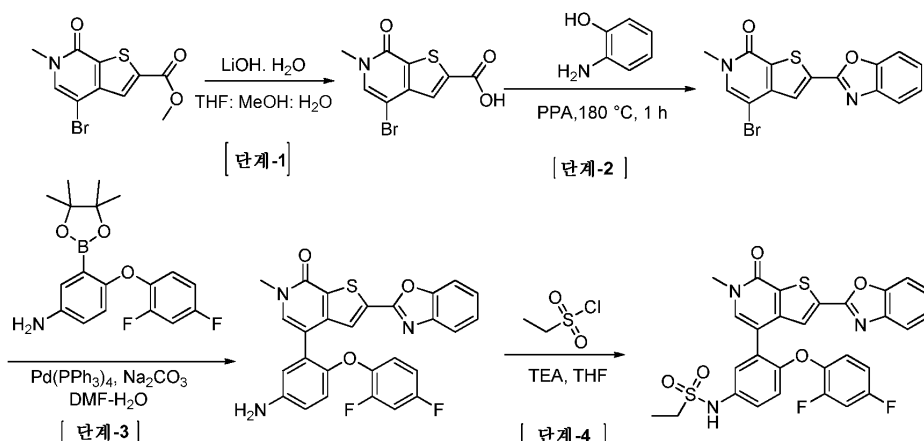
단계 3: 4-(5-아미노-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(5-아미노-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (120 mg, 24%, 회백색 고체)을 일반적 절차 2, 단계 7에 따라 2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-브로모-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (340 mg, 0.947 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 511 [M+1]⁺

[0738]

단계 4: N-(3-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-4-일)-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)에탄술폰아미드의 합성: N-(3-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-4-일)-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)에탄술폰아미드 (0.016 g, 27%)를 일반적 절차 2, 단계 8에 따라 4-(5-아미노-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-6-메틸티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.05 g, 0.098 mmol)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 603 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.75 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (br. s., 2H), 7.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.17-3.03 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0739]

실시예 S-28: N-(3-(2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-4-일)-4-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)에탄술폰아미드 (화합물 158)



[0740]

[0741]

단계 1: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복실산 (4 g, 84%)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복실레이트 (5.0 g, 16.6 mmol)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 288 [M+H]⁺, 290 [M+H+2]⁺

[0742]

단계 2: 2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-4-브로모-6-메틸티에노[2,3-*c*]피리딘-7(6H)-온의 합성: 2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-4-브로모-6-메틸티에노[2,3-*c*]피리딘-7(6H)-온 (0.5 g, 41%)을 일반적 절차 5, 단계 2에 따라 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-2-카르복실산 (1.0 g, 3.47 mmol)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 361 [M+H]⁺, 363 [M+H+2]⁺

[0743]

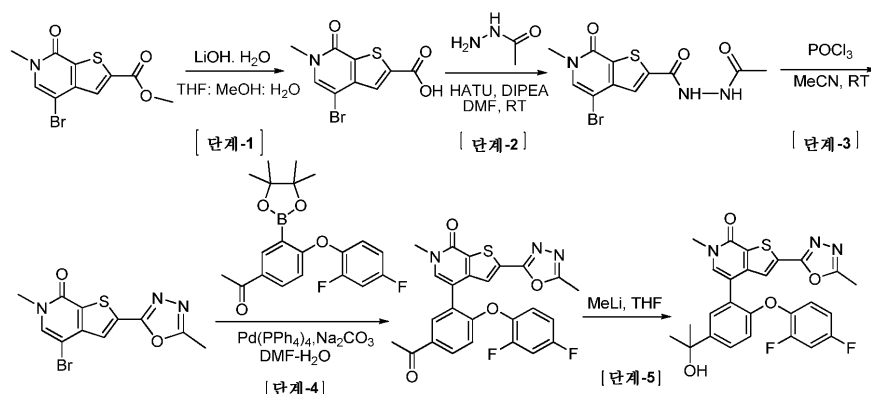
단계 3: 4-(5-아미노-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-6-메틸티에노[2,3-*c*]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(5-아미노-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-6-메틸티에노[2,3-*c*]피리딘-7(6H)-온 (0.105 g, 75%)을 일반적 절차 2, 단계 7에 따라 2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-4-브로모-6-메틸티에노[2,3-*c*]피리딘-7(6H)-온 (0.1 g, 0.278 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 502 [M+1]⁺

[0744]

단계 4: N-(3-(2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-4-일)-4-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)에탄술폰아미드의 합성: N-(3-(2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-*c*]피리딘-4-일)-4-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)에탄술폰아미드 (16 mg, 27%)를 일반적 절차 2, 단계 8에 따라 4-(5-아미노-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-2-(벤조[d]옥사졸-2-일)-6-메틸티에노[2,3-*c*]피리딘-7(6H)-온 (0.09 g, 0.17 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 594 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.90 (s, 1H), 7.81 (s, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 3H), 7.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

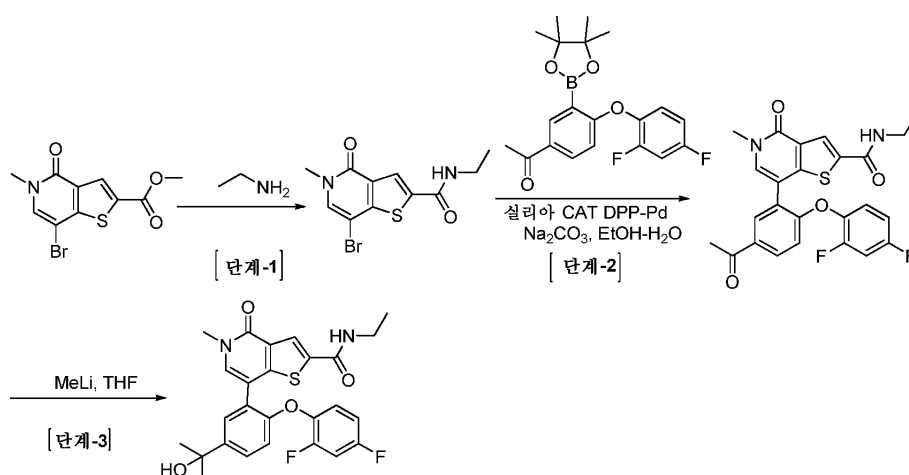
[0745]

실시예 S-29: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-*c*]피리딘-7(6H)-온 (화합물 12)의 합성



[0746]

- [0747] 단계 1: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산의 합성: 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.5 g, 52%)을 일반적 절차 2, 단계 4에 따라 메틸 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (1.0 g, 3.3 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 288 [M+H]⁺, 290 [M+H+2]⁺
- [0748] 단계 2: N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드의 합성: N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드 (0.35 g, 68%)을 일반적 절차 2, 단계 5에 따라 4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 (0.43 g, 1.49 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 344 [M+1]⁺, 346 [M+H+2]⁺
- [0749] 단계 3: 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.11 g, 58%)을 일반적 절차 2, 단계 6에 따라 N'-아세틸-4-브로모-6-메틸-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-2-카르보히드라지드 (0.35 g, 1.023 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 326 [M+H]⁺, 328 [M+H+2]⁺
- [0750] 단계 4: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.20 g, 66%)을 일반적 절차 4, 단계 4에 따라 4-브로모-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.20 g, 0.615 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 494 [M+1]⁺
- [0751] 단계 5: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온의 합성: 4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.023 g, 12%)을 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 4-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-6-메틸-2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)티에노[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (0.175 g, 0.354 mmol, 1당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 510 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.77 (br. s., 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.37 (br. s., 1H), 7.12 (br. s., 1H), 7.03 (br. s., 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.11 (br. s., 1H), 3.62 (br. s., 3H), 2.58 (br. s., 3H), 1.47 (br. s., 6H)
- [0752] 실시예 S-30: 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 159)의 합성



- [0753]
- [0754] 단계 1: 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드의 합성: 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드 (0.28 g, 90%)를 일반적 절차 1, 단계 4a에 따라 메틸 7-브로모-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.3 g, 1 mmol)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 315 [M+H]⁺, 317 [M+H+2]⁺

[0755]

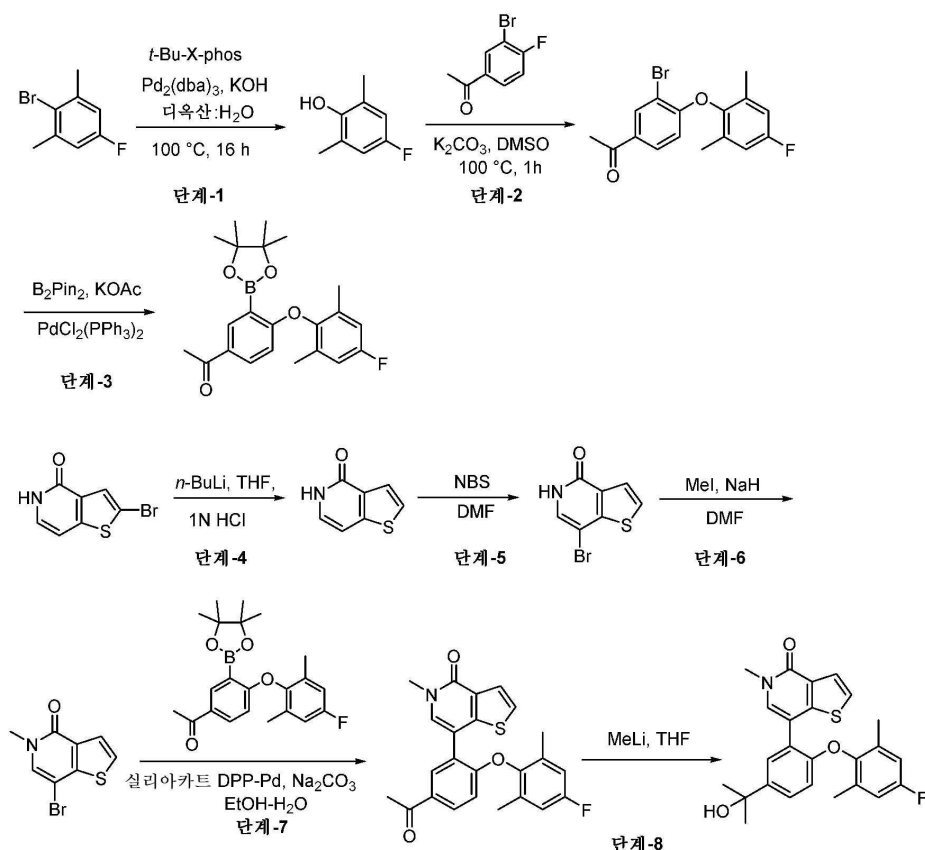
단계 2: 7-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 7-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시) 페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.1 g, 23.4%)를 일반적 절차 3, 단계 1에 따라 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.28 g, 0.9 mmol, 1 당량) 및 1-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논 (0.43 g, 1.15 mmol, 1.3 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 483 [M+H]⁺

[0756]

단계 3: 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드의 합성: 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.013 g, 13%)를 일반적 절차 1, 단계 5에 따라 7-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복스아미드 (0.1 g, 0.2 mmol, 1당량)를 사용하여 제조하였다. LCMS: 499 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.09-6.96 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (br. s., 1H), 3.67 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0757]

실시예 S-31: 7-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (화합물 2.1)의 합성



[0758]

[0759]

단계 1: 4-플루오로-2,6-디메틸페놀의 합성. 1,4-디옥산: 물 (50 mL, 1:1) 중 2-브로모-5-플루오로-1,3-디메틸벤젠 (5.0 g, 24.7 mmol, 1 당량)의 용액에 KOH (4.15 g, 74.2 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 15분 동안 탈기하였다. 또 다른 설정에서, 1,4-디옥산:물 (20 mL, 1:1) 중 t-Bu-X-phos (839 mg, 7.98 mmol, 0.08 당량) 및 Pd₂(dba)₃ (452 mg, 0.49 mmol, 0.08 당량)을 질소 하에 15분 동안 탈기하였다. 제1 탈기된 혼합물의 내용물을 제2 탈기된 용액으로 옮기고, 혼합물을 100°C에서 가열하고, TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응은 16시간 후에 완결되고, 혼합물을 6N-HCl (pH ~2-3)을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (700 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (300 mL), 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물

을 수득하였다. LCMS: 141 [M+H]⁺.

[0760] 단계 2: 1-(3-브로모-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-에타논의 합성. DMSO (20 mL) 중 4-플루오로-2,6-디메틸페놀 (0.50 g, 3.57 mmol)의 용액에 실온에서 K₂CO₃ (0.98 g, 7.15 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 이어서, 1-(3-브로모-4-(4-플루오로페닐)-에타논 (0.93 g, 4.28 mmol, 1.2 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응은 2시간 후에 완결되고, 혼합물에 물 (200 mL)을 첨가하여 침전물을 수득하고, 이를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하고; 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 337 [M+H]⁺, 339 [M+H+2]⁺.

[0761] 단계 3: 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-에타논의 합성. 1,4-디옥산 (5 mL) 중 1-(3-브로모-4-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-에타논 (0.55 g, 1.63 mmol, 1 당량)의 용액에 B₂Pin₂ (0.50 g, 1.96 mmol, 1.2 당량), KOAc (0.48 g, 4.89 mmol, 3 당량), 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.12 g, 0.16 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고, N₂로 퍼징하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. TLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0762] 단계 4: 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온의 합성. THF (100 mL) 중 2-브로모티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (3.0 g, 13.04 mmol)의 용액에 -78℃에서 n-BuLi (n-헥산 중 1.6 M; 31.4 mL, 52.16 mmol, 4 당량)을 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 1N-HCl (3 mL)로 0℃에서 천천히 켄칭하고, EtOAc (500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (100 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 152 [M+H]⁺.

[0763] 단계 5: 7-브로모티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온의 합성: DMF (30 mL) 중 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (1.8 g, 11.92 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 NBS (2.33 g, 13.11 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 16시간 후에 완결되고, 혼합물에 빙냉수 (200 mL)를 첨가하여 침전물을 수득하고, 이를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 230 [M+H]⁺, 232 [M+H+2]⁺.

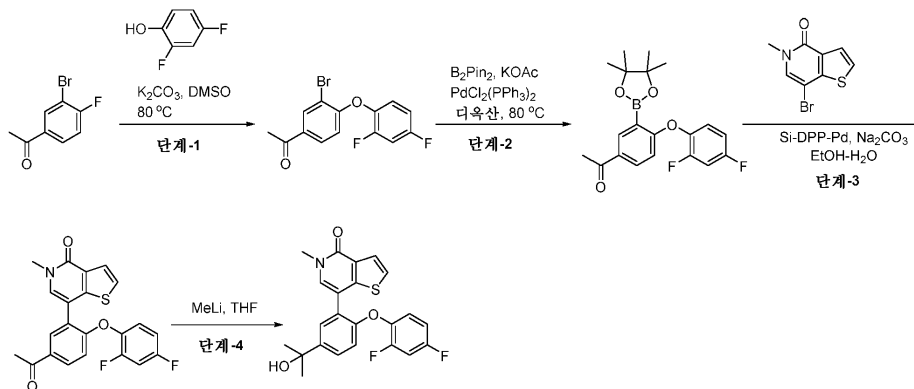
[0764] 단계 6: 7-브로모-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온의 합성. DMF (20 mL) 중 7-브로모티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (2.2 g, 9.96 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60% 현탁액, 1.19 g, 29.88 mmol, 3 당량)를 천천히 0℃에서 20분의 기간에 걸쳐 첨가하고, 및 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, MeI (1.85 mL, 29.88 mmol, 3 당량)를 혼합물에 천천히 0℃에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분에 걸쳐 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 빙냉수 (200 mL)로 천천히 켄칭하고, 침전된 고체를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 244 [M+H]⁺, 246 [M+H+2]⁺.

[0765] 단계 7: 7-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-5-메틸 티에노 [3,2-c]피리딘-4(5H)-온의 합성. 에탄올 (18 mL) 중 7-브로모-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드 7-브로모-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (0.30 g, 1.23 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 물 (2 mL) 중에 용해시킨 1-(4-(4-플루오로-2,6-디메틸 페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-에타논 (0.57 g, 1.47 mmol, 1.2 당량) 및 Na₂CO₃ (0.26 g, 2.45 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이어서, 실리카카트 DPP-Pd (0.30 mmol/g 로딩; 0.2 g, 0.06 mmol, 0.05 당량)을 혼합물에 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응은 2시간 후에 완결되고, 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, DCM 중 5% MeOH (50 mL)로 세척하였다. 수득된 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물을 MeOH (10 mL) 중에서 20분 동안 교반하고, 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하고, 진공 하에 건조시켜 고체 화합물을 수득하였다. 이어서, 수득된 고체를 디에틸 에테르 (5 mL x2)로 추가 연화처리하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 422 [M+H]⁺.

[0766] 단계 8: 7-(2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온의 합성. 무수 THF (8 mL) 중 7-(5-아세틸-2-(4-플루오로-2,6-디메틸페녹시)페닐)-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (0.10 g, 0.23 mmol)의 교반 용액에 메틸 리튬 (Et₂O 중 1.6 M; 0.9 mL, 1.42 mmol, 6 당량)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 10분 후, 및 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액 (10 mL)으로 천천히 켄칭하였다. 이어서, 수성 층을

EtOAc (60 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 438 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.43 (s, 6H).

[0767] 실시예 S-32: 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (화합물 2.3)의 합성



[0768]

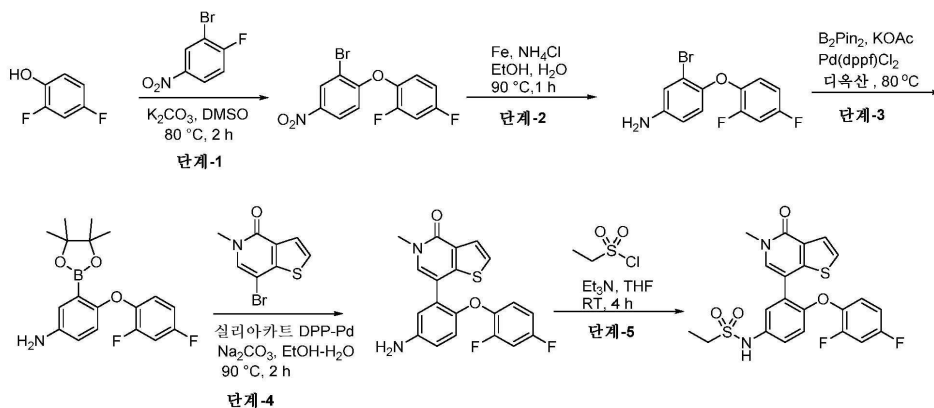
[0769] 단계 1: 1-(3-브로모-4-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)에탄논의 합성: DMSO (20 mL) 중 2,4-디플루오로페놀 (1 g, 7.9 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 K₂CO₃ (3.2 g, 23 mmol, 3 당량)을 실온에서 첨가한 다음, 이어서 1-(3-브로모-4-플루오로페닐) 에탄논 (0.98 g, 8.5 mmol, 1.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응은 2시간 후에 완결되고, 혼합물에 빙냉수 (100 mL)를 첨가하여 침전물을 수득하였으며, 이를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하고; 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 327 [M+H]⁺, 329 [M+H+2]⁺.

[0770] 단계 2: 1-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논의 합성: 1,4-디옥산 (20 mL) 중 1-(3-브로모-4-(2,4-디플루오로페녹시) 페닐)에탄논 (1.0 g, 3.06 mmol, 1 당량)의 용액에 B₂Pin₂ (1.16 g, 4.6 mmol, 1.5 당량), KOAc (0.9 g, 9.3 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 20 분 동안 탈기하였다. 이어서, PdCl₂(PPh₃)₂ (0.22 g, 0.3 mmol, 0.1 당량)를 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (250 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 375 [M+H]⁺.

[0771] 단계 3: 7-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온의 합성: 표제 화합물을 실시예 S-1, 단계 7에 따라 7-브로모-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (0.30 g, 1.23 mmol, 1 당량) 및 1-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄논 (0.55 g, 1.47 mmol, 1.2 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 412 [M+H]⁺.

[0772] 단계 4: 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온의 합성: 표제 화합물을 실시예 S-1, 단계 8에 따라 7-(5-아세틸-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (0.14 g, 0.29 mmol, 1 당량)을 사용하여 제조하였다. LCMS: 428 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 2.9, 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).

[0773] 실시예 S-33: N-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)에탄술폰아미드 (화합물 2.91)의 합성



[0774]

[0775]

단계 1: 2-브로모-1-(2,4-디플루오로페녹시)-4-니트로벤젠의 합성: DMSO (20 mL) 중 2,4-디플루오로페놀 (3.0 g, 23 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 K_2CO_3 (3.0 g, 46 mmol, 2 당량)을 실온에서 첨가한 다음, 이어서 2-브로모-1-플루오로-4-니트로벤젠 (5.6 g, 25.3 mmol, 1.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응은 2시간 후에 완결되고, 혼합물에 빙냉수 (100 mL)를 첨가하여 침전물을 수득하였으며, 이를 뷰흐너 깔때기 상에서 여과하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 330 $[M+H]^+$, 332 $[M+H+2]^+$

[0776]

단계 2: 3-브로모-4-(2,4-디플루오로페녹시)아닐린의 합성: 에탄올 (50 mL) 중 2-브로모-1-(2,4-디플루오로페녹시)-4-니트로벤젠 (6 g, 18.2 mmol, 1 당량)의 용액에, 물 (50 mL) 중 NH_4Cl (7.8 g, 145.4 mmol, 8 당량)의 용액을 첨가한 다음, 이어서 철 분말 (5.1 g, 91 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (300 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 340 $[M+H]^+$, 342 $[M+H+2]^+$

[0777]

단계 3: 4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린의 합성: 1,4-디옥산 (40 mL) 중 3-브로모-4-(2,4-디플루오로페녹시)아닐린 (4.0 g, 13.4 mmol, 1 당량)의 용액에 B_2Pin_2 (5.1 g, 20.1 mmol, 1.5 당량), KOAc (8.5 g, 33.6 mmol, 2.5 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 20분 동안 탈기하였다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (1.1 g, 1.34 mmol, 0.1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (250 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.31 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.09 (br s, 2H), 1.06 (s, 12H).

[0778]

단계 4: 7-(5-아미노-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온의 합성: 에탄올 (9 mL) 중 7-브로모-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (0.15 g, 0.61 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 물 (1mL) 중에 용해시킨 4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (0.32 g, 0.9 mmol, 1.5 당량) 및 Na_2CO_3 (0.13 g, 1.2 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이어서, 실리아 DPP-Pd (0.30 mmol/g 로딩; 0.6 g, 0.018 mmol, 0.03 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응은 2시간 후에 완결되고, 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, DCM 중 5% MeOH (50 mL)로 세척하고, 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 385 $[M+H]^+$

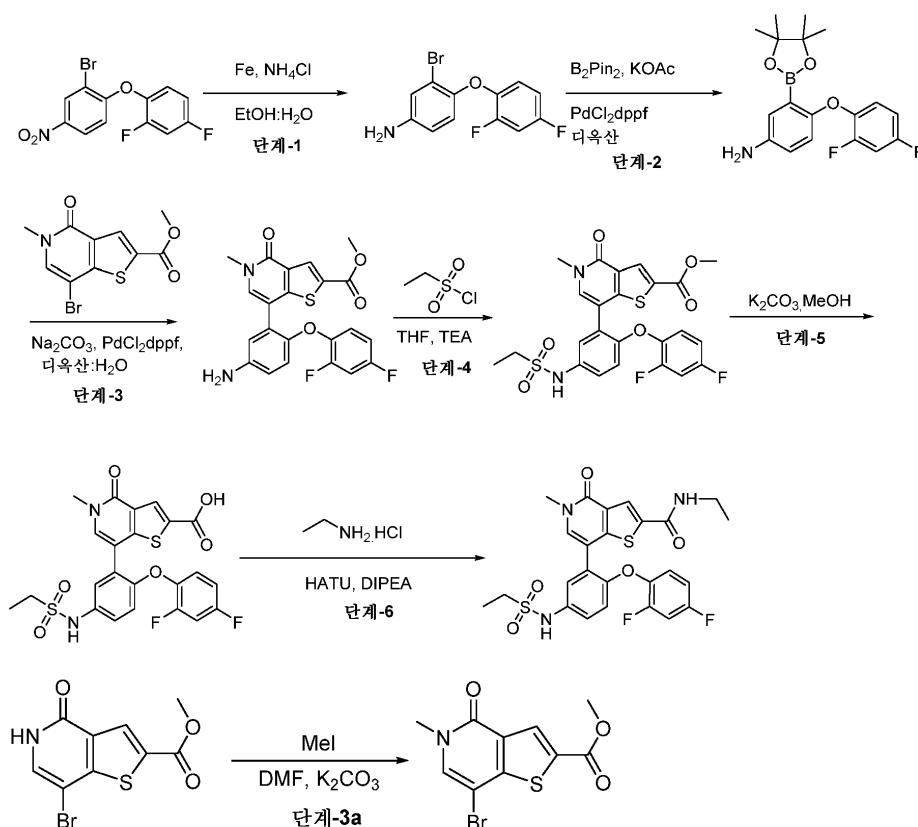
[0779]

단계 5: N-(4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)에탄술포

아미드의 합성: THF (15 mL) 중 7-(5-아미노-2-(2,4-디플루오로페녹시) 페닐)-5-메틸티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (0.15 g, 0.4 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (0.15 g, 1.17 mmol, 3 당량)을 첨가한 다음, 이어서 에탄술폰닐 클로라이드 (0.13 g, 1 mmol, 2.5 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응은 4시간 후에 완결되고, 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하고, EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액 (30 mL), 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 477 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.05-6.93 (m, 3H), 6.82 (br s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.14 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0780]

실시예 S-34: 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(에틸술폰아미도)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복사아미드 (화합물 160)의 합성



[0781]

[0782]

단계 1: 3-브로모-4-(2,4-디플루오로페녹시)아닐린의 제조: 물 (60 mL) 중 2-브로모-1-(2,4-디플루오로페녹시)-4-니트로벤젠 (9 g, 27.24 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 에탄올 (60 mL) 중 NH₄Cl (11.7 g, 217.92 mmol, 8 당량)의 용액을 첨가한 다음, 이어서 철 분말 (7.56 g, 136.2 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (300 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.8 g, 84%)을 수득하였다. LCMS: 300 [M+H]⁺, 302 [M+H+2]⁺

[0783]

단계 2: 4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린의 제조: 디옥산 (100 mL) 중 3-브로모-4-(2,4-디플루오로페녹시)아닐린 (4.5 g, 15 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 B₂Pin₂ (5.7 g, 22.5 mmol, 1.5 당량), KOAc (3.7 g, 37.5 mmol, 2.5 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 20분 동안 탈기하였다. 이어서, Pd(dppf)Cl₂.DCM (1.1 g, 1.35 mmol, 0.09 당량)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃

에서 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 EtOAc (250 mL)로 희석하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (3 g, 57%)을 수득하였다. LCMS: 348 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.31 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.09 (br s, 2H), 1.06 (s, 12H).

[0784] 단계 3a: 메틸 7-브로모-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트의 제조: DMF (30 mL) 중 메틸 7-브로모-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (3 g, 10.4 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 실온에서 탄산칼륨 (2.1 g, 15.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 아이오다이드 (4.43g, 31.23 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 (200 mL x 2), 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 n-펜탄 (100 mL x 2)으로 연화처리하여 표제 화합물 (2.5 g, 79%)을 수득하였다. LCMS: 302 [M+H]⁺, 304 [M+H+2]⁺

[0785] 단계 3: 메틸 7-(5-아미노-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트의 제조: 디옥산 (100 mL) 중 메틸 7-브로모-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.7 g, 2.3 mmol, 1당량)의 교반 용액에 물 (3 mL) 중에 용해시킨 4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (1.61 g, 4.63 mmol, 2 당량), 탄산나트륨 (0.37 g, 3.46 mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 20분 동안 탈기하였다. 이어서, PdCl₂(dppf) (0.084 g, 0.11 mmol, 0.5 당량)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 추가로 탈기하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 DCM (250 mL)으로 희석하였다. 유기 층을 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.6 g, 58%)을 수득하였다. LCMS: 443 [M+H]⁺

[0786] 단계 4: 메틸 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(에틸술폰아미도)-페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트의 제조: THF (15 mL) 중 메틸 7-(5-아미노-2-(2,4-디플루오로페녹시)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.5 g, 1.12 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 0℃에서 Et₃N (0.34 g, 3.36 mmol, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 에탄술폰일 클로라이드 (0.5 g, 3.95 mmol, 3.5당량)를 혼합물에 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 물 (30 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.7 g, 조 물질)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: 535 [M+H]⁺

[0787] 단계 5: 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(에틸술폰아미도)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실산의 제조: 메탄올 (20 mL) 중 메틸 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(에틸술폰아미도)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (0.8 g, 0.66 mmol, 1당량)의 교반 용액에 탄산칼륨 (0.92 g, 6.68 mmol, 10 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발 건조시켰다. 수득된 이 잔류물을 물 (20 mL) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 (20 mL)로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 1N-HCl (pH ~ 2)를 0℃에서 사용하여 산성화시키고, 5% MeOH:DCM (200 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.4 g, 51%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: 521 [M+H]⁺

[0788] 단계 6: 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(에틸술폰아미도)페닐)-N-에틸-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드의 제조: DMF (3 mL) 중 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(에틸술폰아미도)페닐)-5-메틸-4-옥소-4,5-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (0.15 g, 0.28 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 0℃에서 HATU (0.16 g, 0.42 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하였다.

이어서, DIPEA (0.44 g, 3.42 mmol, 6 당량) 및 에틸아민 히드로클로라이드 (182 mg, 1.4 mmol, 5 당량)를 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 5% MeOH/DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL x 2), 및 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.02 g, 13%)을 수득하였다. LCMS: 548 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.74 (br. s., 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22-1.13 (m, 3 H), 1.13-1.05 (m, 3H). 표-1 및 2로부터의 화합물은 일반적 합성 반응식 1 내지 6을 사용하거나 또는 실시예 S1-S34에 기재된 바와 같은 실험 절차를 사용하여 합성되고, 합성 경로에 수반되는 단계는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하게 친숙한 것으로 이해되며, 여기서 화학식 (J) 또는 적용가능한 경우에 임의의 관련 화학식, 예컨대 본원의 화학식 (I), (II), (IIa-1) 내지 (IIa-8), (III), (IIIa-1) 내지 (IIIa-8), (IV), (V), (Va-1) 내지 (Va-11), (VI), 또는 (VIa-1) 내지 (VIa-11)의 화합물에 기재된 치환기는 제시된 단계에 이용되는 적절한 출발 물질 및 시약의 선택에 따라 달라질 수 있다.

[0789] 생물학적 실시예

[0790] 실시예 B-1

[0791] 브로모도메인 및 말단외 도메인 (BET) 결합 검정

[0792] 브로모도메인 결합 검정은 미국 펜실베이니아주 말번 소재의 리액션 바이올로지 코포레이션(Reaction Biology Corp.) (www.reactionbiology.com)에 의해 수행하였다. BET 결합 검정은 384웰 마이크로플레이트에서 화합물 (단일 농도의 DMSO 원액으로서 또는 10-포인트 용량 반응 적정에 의해 첨가함)을 사용하여 검정 완충제 (50 mM HEPES-HCl, pH 7.5, 100 mM NaCl, 1 mg/ml BSA, 0.05% CHAPS, 및 0.5% DMSO) 중에서 수행하였다. BET 단백질 또는 검정 완충제를 마이크로플레이트의 적절한 웰에 전달하였다. 이어서, 시험 화합물을 랩사이트 에코550 액체 핸들러를 통해 음향 기술을 사용하여 전달하였다. 마이크로플레이트를 5분 동안 원심분리하고, 실온에서 30분 동안 완전히 진탕시키면서 사전-인큐베이션하였다. 리간드 (히스톤 H4 펩티드 (1-21) K5/8/12/16Ac-비오틴)를 전달하고, 마이크로플레이트를 다시 5분 동안 원심분리하고, 실온에서 30분 동안 완전히 진탕시키면서 인큐베이션되도록 하였다. 이어서, 광의 부재 하에 공여자 비드를 첨가하고, 마이크로플레이트를 원심분리하고, 완전히 진탕시켰다. 5분 후, 광의 부재 하에 수용자 비드를 첨가하고, 마이크로플레이트를 원심분리하고, 암소에서 60분 동안 완전히 진탕시켰다. 마이크로플레이트를 퍼킨 엘머 엑스파이어 알파 플레이트 판독기 (λ Ex/λ Em = 680/520-620 nm)를 사용하여 판독하였다. 퍼센트 억제를 양성 및 음성 대조군과 비교해 플레이트당 기준으로 계산하였다. 적정 실험에 대해, 퍼센트 억제 vs 화합물 농도를 피팅함으로써 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0793] 최종 단백질 및 리간드 농도

표적	단백질 농도 (nM)	리간드 농도 (nM)
BRD2-1	40	40
BRD2-2	120	60
BRD3-1	30	40
BRD3-2	75	75
BRD4-1	20	20
BRD4-2	130	70
BRDT-1	60	40

[0794]

[0795] 본원에 기재된 화합물을 검정하였고, 브로모도메인 및 말단외 도메인 단백질에 결합하는 것으로 밝혀졌다. 본

발명의 화합물에 대한 BRD4-1 및 BRD4-2 IC₅₀은 표 3에 제시된다. ND는 "결정되지 않음"을 의미한다.

[0796]

표 3. BRD4-1 및 BRD4-2 IC₅₀ (μM)

합성 실시예 No.	화합물 No.	BRD4-1 IC ₅₀ (μM)	BRD4-2 IC ₅₀ (μM)
S-1	1	10.1	0.002
S-2	2	ND	0.001
S-3	3	2.050	< 0.002
S-4	4	0.197	0.006
S-5	5	0.744	0.018
S-6	6	1.485	0.032
S-7	7	ND	0.497
S-8	8	0.094	0.074
S-9	14	1.170	0.047
S-10	145	0.601	0.007
S-11	146	2.922	0.002
S-12	13	4.942	0.009
S-13	23	1.120	0.018
S-14	10	0.111	0.0034
S-15	147	0.299	0.0018
S-16	22	0.638	0.0110
S-17	76	0.265	0.0170
S-18	148	>10	0.1027
S-19	149	>10	0.1027

[0797]

합성 실시예 No.	화합물 No.	BRD4-1 IC ₅₀ (μM)	BRD4-2 IC ₅₀ (μM)
S-20	150	3.595	0.0012
S-21	151	9.380	0.0032
S-22	152	1.492	0.0090
S-23	153	>10	0.5260
S-24	154	>10	0.2836
S-25	155	>10	4.066
S-26	156	>10	0.7400
S-27	157	>10	0.1452
S-28	158	0.103	0.1962
S-29	12	0.017	0.0125
S-30	159	0.018	0.0017
S-31	2.1	2.495	0.0198
S-32	2.3	0.118	0.0285
S-33	2.91	0.015	0.0073

[0798]

[0799]

ND: 결정되지 않음

[0800]

실시예 B-2

[0801]

세포 생존율 검정

[0802]

시험 화합물의 효과를 MV-4-11 인간 급성 골수성 백혈병 세포주에서의 세포 생존율 검정에서 연구하였다. 대수 성장 기간 동안 세포를 수거하고, 계수하였다. 세포를 웰당 15000개 세포/100 μl의 카운트로 시딩하였다. 시딩 후, 세포를 37℃, 5% CO₂에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 용량 반응 곡선의 생성을 위해, DMSO 중 시험 화합물의 연속 희석물을 제조하고, 이를 배양 배지로 추가로 희석한 다음, 각 웰에 첨가함으로써 목적하는 농도 범위 (예를 들어 5 nM - 10 μM) 내의 8개의 농도의 시험 화합물로 세포를 처리하였다. 플레이트를 37℃ 및 5% CO₂의 가습 인큐베이터에서 추가 72시간 동안 인큐베이션하였다. 셀 타이터-글로 시약 (프로메가(Promega), 위스콘신주 매디슨)을 웰당 총 배지 부피의 1/4로 첨가하여 검정을 종결하였다. 내용물을 혼합하고, 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고, 발광을 측정하였다. 세포 생존율 데이터를 그래프패드 프리즘 (그래프패드 소프트웨어, 인크.(GraphPad Software, Inc.), 캘리포니아주 샌디에고)을 사용하여 플롯팅하였다. 또한, 그래프패드 프리즘 내의 S자형 용량 반응 및 가변 기울기로 비선형 회귀 모델을 사용하여 개별 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 계산하였다. IC₅₀ 값은 표 4에 제공된다.

[0803] 표 4. MV4-11 세포에서의 화합물에 대한 세포 생존율 IC₅₀

합성 실시예 No.	화합물 No.	IC ₅₀ (μM)
S-1	1	0.131
S-2	2	0.111
S-3	3	0.074
S-4	4	0.115
S-5	5	0.597
S-6	6	1.792
S-7	7	2.476
S-8	8	0.379
S-9	14	0.768
S-10	145	0.245
S-11	146	0.084
S-12	13	0.540
S-13	23	0.768
S-14	10	0.126
S-15	147	0.047
S-16	22	1.412
S-17	76	0.879
S-18	148	1.283
S-19	149	1.501
S-20	150	0.193

[0804]

S-21	151	0.282
S-22	152	0.536
S-23	153	3.830
S-24	154	2.890
S-27	157	0.550
S-28	158	0.560
S-29	12	0.074
S-31	2.1	0.470
S-32	2.3	0.163

[0805]

[0806]

시험 화합물의 효과를 또한 IEC-6 래트 장 상피 세포주에서 연구하여 비-암성 세포에 대한 잠재적 독성을 평가하였다. 대수 성장 기간 동안 세포를 수거하고, 계수하였다. 프로토콜 A에서, 96-웰 플레이트에 웰당 3000개 세포/100 μ l의 카운트로 세포를 시딩하였다. 시딩 후, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 용량 반응 곡선의 생성을 위해, DMSO 중 시험 화합물의 연속 희석물을 제조하고, 이를 배양 배지로 추가로 희석한 다음, 각 웰에 첨가함으로써 목적하는 농도 범위 (예를 들어 5 nM - 10 μ M) 내의 8개의 농도의 시험 화합물로 세포를 처리하였다. 플레이트를 37°C 및 5% CO₂의 가습 인큐베이터에서 추가 96시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 레자주린 (#R7017, 시그마(Sigma))을 첨가하여 검정을 종결하였다. 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 4시간 동안 인큐베이션하고, 형광을 각각 535 및 590 nm의 여기 및 방출 파장을 사용하여 측정하였다. 세포 생존율 데이터를 그래프패드 프리즘 (그래프패드 소프트웨어, 인크., 캘리포니아주 샌디에고)을 사용하여 플롯팅하였다. 또한, 그래프패드 프리즘 내의 S자형 용량 반응 및 가변 기울기로 비선형 회귀 모델을 사용하여 개별 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 계산하였다. 프로토콜 B는 96-웰 플레이트에 웰당 4000개 세포/100 μ l의 카운트로 세포를 시딩하고, 시험 화합물과의 인큐베이션을 96시간 대신에 48시간 동안 수행한 것을 제외하고는 프로토콜 A와 동일하였다. IC₅₀ 값은 표 5에 제공된다.

[0807] 표 5. IEC-6 세포에서의 화합물에 대한 세포 생존율 IC₅₀

합성 No.	화합물 No.	프로토콜 A IC ₅₀ (μM)	프로토콜 B IC ₅₀ (μM)
S-1	1	0.266	4.91
S-2	2	0.061	ND
S-3	3	0.089	ND
S-4	4	0.048	0.283
S-8	8	0.156	0.521
S-10	145	ND	0.691
S-11	146	ND	0.729
S-12	13	ND	2.500
S-13	23	ND	1.62
S-14	10	ND	0.780
S-15	147	ND	1.770

[0808]

[0809] ND: 결정되지 않음

[0810] 본 발명의 다른 화합물을 또한 세포 생존율에 대한 효과에 대해 검정하였다. 또한, 시험 화합물을 사용하여 BET-감수성 및 비감수성 세포주의 패널을 세포 생존율에 대한 효과에 대해 프로파일링하였다. 세포를 72시간 이하 동안 다양한 농도의 억제제의 존재 하에 배양하였다. 이전에 기재된 바와 같은 세포 생존율 검정의 경우 (Guo Y, et al. 2012. J Hematol Oncol 5:72; Chen Y, et al. 2016. Oncogene 35:2971-8), 0.08 mg/ml XTT (2,3-비스-(2-메톡시-4-니트로-5-술포페닐)-2H-테트라졸륨-5-카르복스아닐리드) 및 8 μM 페나진 메틸 황페이트 (PMS)를 시험 화합물 또는 비히클 처리 지속기간의 종료 시에 세포에 첨가하고, 37℃에서 3시간 인큐베이션 후에 450 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 검정을 삼중으로 수행하였다. IC₅₀ 값은 S자형 곡선을 실험적 용량 반응 데이터에 대해 피팅하는 비-선형 혼합 효과 모델을 사용하여 추정된다 (Vis DJ, et al. 2016. Pharmacogenomics 17(7):691-700).

[0811] 실시예 B-3

[0812] 조직학적 분석

[0813] 세포의 성장에 대한 시험 화합물의 억제 효과는 특정 기간 (예를 들어, 48시간) 동안 시험 화합물 또는 비히클과 세포의 인큐베이션 후에 유리 슬라이드에 고정된 세포의 라이트-김사 염색에 의해 입증된다. 세포 주기 정지와 연관된 처리된 세포의 형태학적 변화, 예컨대 응축된 핵 및 수축 또는 팽윤된 세포 막이 주목된다.

[0814] 실시예 B-4

[0815] 생체내 효능 연구

[0816] NOD SCID 마우스의 MV-4-11 전신 백혈병 모델에서 시험 화합물 약역학을 평가하기 위한 연구를 수행한다. 암컷 NOD SCID 마우스에 MV-4-11 세포를 전신 접종한다. 세포 접종 4주 후에, 각각의 동물에게 단일 IV 용량의 시험 화합물 또는 비히클을 투여한다. 투여 부피는 10 mL/kg (0.200 mL/20 g 마우스)이고, 부피는 체중에 따라 조정된다. 투여 4시간 후, 동물을 희생시킨다. 골수 및 비장 (중량 및 크기를 기록함)을 절개하고, PBS 중에서 분쇄하고, 백혈병 생착의 평가를 위한 유동 세포측정법에 의한 분석을 위해 단일 세포 현탁액으로 제조한다. 하

우스키핑 단백질 c-Myc에 대한 항체를 사용한 골수 및 비장 세포 추출물의 웨스턴 블롯 분석을 성공적인 백혈병 생착을 갖는 동물에 대해 수행한다.

[0817] 실시예 B-5

[0818] 마우스 이종이식편 모델

[0819] 거세 저항성 전립선암 마우스 모델에서 시험 화합물 (단일 작용제로서 및 엔잘루타미드와 같은 다른 작용제와 조합하여)의 생체내 항종양 활성을 조사하기 위해, 종양 성장 실험을 VCaP 세포주 마우스 이종이식편 모델에서 수행한다. 세포를 4주령 수컷 면역결핍 마우스 (예컨대, 누드 또는 SCID 마우스)의 옆구리에 피하 이식하고, 성장시킨다. 종양을 캘리퍼를 사용하여 측정하고, 종양 부피를 하기 식을 사용하여 계산한다: 종양 부피 = $(a \times b^2/2)$ (여기서, 'b'는 최소 직경이고, 'a'는 최대 직경임). 확립된 종양이 대략 200 mm^3 에 도달하면, 종양-보유 마우스를 외과적으로 거세한다. 종양이 거세전 크기로 다시 성장하면 마우스를 처리군으로 계층화한다. 처리군은, 예를 들어 군당 10마리 마우스에서 비히클 대조군, 엔잘루타미드 단독, 시험 화합물 단독, 및 엔잘루타미드 + 시험 화합물이다. 정확한 치료군, 약물 용량 및 투여 스케줄을 연구의 구체적 필요에 따라 결정한다. 종양 성장을 모니터링하고, 규칙적인 간격으로 부피를 기록한다. 각각의 마우스의 개별 종양이 대략적인 종점에 도달하면 (종양 부피 $>1,500 \text{ mm}^3$), 마우스를 희생시킨다. 종양 성장 억제 (TGI)는 대조군에서 미리 결정된 종점에 도달 시 대조군의 종양 측정치를 다른 연구군과 비교함으로써 계산된다.

[0820] 확인 인용에 의해 본원에 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 공개된 출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0821] 상기 발명은 이해의 명확성을 위해 예시 및 예로서 다소 상세하게 기재되었지만, 특정의 부차적 변화 및 변형이 상기 교시에 비추어 실시될 것임이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하다. 따라서, 설명 및 예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본원에 개시된 모든 참고문헌은 이로써 본원에 참조로 포함된다.