(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월13일
(11) 등록번호 10-2499522
(24) 등록일자 2023년02월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7017575
(22) 출원일자(국제) 2021년09월23일
심사청구일자 2022년05월25일
(85) 번역문제출일자 2022년05월25일
(65) 공개번호 10-2022-0080003
(43) 공개일자 2022년06월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/051648
(87) 국제공개번호 WO 2022/066835
국제공개일자 2022년03월31일
(30) 우선권주장
63/082,365 2020년09월23일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020090060314 A*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 27 항 심사관 : 유밀

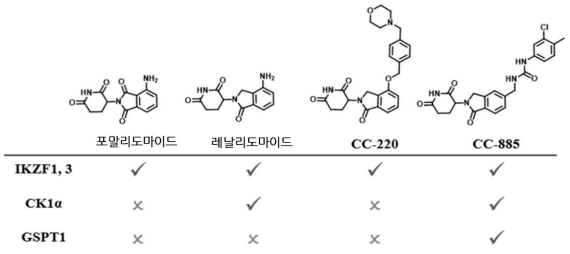
(73) 특허권자
세인트 쥬드 칠드런즈 리써치 호스피탈, 인코포레이티드
미국 테네시주 38105-2794 멤피스 대니 토마스 플레이스 262
(72) 발명자
피셔, 마커스
미국, 테네시 38105, 멤피스, 262 대니 토마스 플레이스, 씨/오 세인트 쥬드 칠드런즈 리써치 호스피탈, 인코포레이티드
케라마트니아, 파테메
미국, 테네시 38105, 멤피스, 262 대니 토마스 플레이스, 씨/오 세인트 쥬드 칠드런즈 리써치 호스피탈, 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이내영, 한윤호, 류종우

(54) 발명의 명칭 **세레브론 단백질의 조절제로서의 치환된 N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아릴설폰아미드 유사체**

(57) 요 약

일 측면에서, 본 개시는 세레브론 (CRBN) 활성의 조절제로서 유용한 치환된 N-(2-(2,6-디옥소피페리디닐-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아릴설폰아미드 유사체, 이를 제조하는 방법, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 이를 사용하여 다양한 임상 병태 및 장애, 예를 들어, 세레브론 단백질 기능장애 및/또는 GSPT1 기능장애와 관련될 수 있는, 조절되지 않는 세포 증식의 장애, 예컨대 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 다양한 추가 측면에서, 개시된 화합물은 GSPT1 단백질의 분해를 선택적으로 조절할 수 있으며, 즉 개시된 화합물은 GSPT1 분해제로서 작용할 수 있다. 본 요약은 특정 기술 분야에서 검색 목적을 위한 스캐닝 도구로서 의도된 것이며, 본 개시를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자
맥고완, 케빈
미국, 테네시 38105, 멤피스, 262 대니 토마스 플레이스, 씨/오 세인트 쥬드 칠드런즈 리써치 호스피탈, 인코포레이티드
민, 재키
미국, 테네시 38105, 멤피스, 262 대니 토마스 플레이스, 씨/오 세인트 쥬드 칠드런즈 리써치 호스피탈, 인코포레이티드
니시구치, 지젤 에이.
미국, 테네시 38105, 멤피스, 262 대니 토마스 플레이스, 씨/오 세인트 쥬드 칠드런즈 리써치 호스피탈, 인코포레이티드
프라이스, 지닌
미국, 테네시 38105, 멤피스, 262 대니 토마스 플레이스, 씨/오 세인트 쥬드 칠드런즈 리써치 호스피탈, 인코포레이티드
랭코빅, 조란
미국, 테네시 38105, 멤피스, 262 대니 토마스 플레이스, 씨/오 세인트 쥬드 칠드런즈 리써치 호스피탈, 인코포레이티드
수라브, 다스
미국, 테네시 38105, 멤피스, 262 대니 토마스 플레이스, 씨/오 세인트 쥬드 칠드런즈 리써치 호스피탈, 인코포레이티드
멀리건, 찰스 지.
미국, 테네시 38105, 멤피스, 262 대니 토마스 플레이스, 씨/오 세인트 쥬드 칠드런즈 리써치 호스피탈, 인코포레이티드
창, 윤차오
미국, 테네시 38105, 멤피스, 262 대니 토마스 플레이스, 씨/오 세인트 쥬드 칠드런즈 리써치 호스피탈, 인코포레이티드

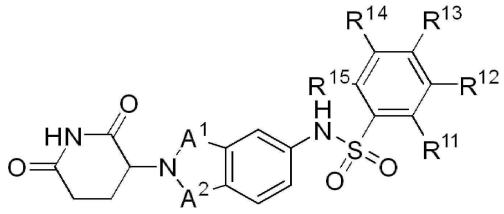
(56) 선행기술조사문헌
Bioorganic & medicinal chemistry letters. Vol.27, No.17*
KR1020180095094 A
KR1020190015300 A
KR1020180005174 A
KR1020190044499 A
JP2001507342 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 화학식에서,

A^1 및 A^2 각각은 독립적으로 -(C=O)- 및 $-CH_2-$로부터 선택되고, 단, A^1 및 A^2 중 적어도 하나는 -(C=O)-이고;

R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, 및 R^{15} 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, $-SCF_3$, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 아미노알킬, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 하이드록시알킬, -O-(C_1-C_3 할로알킬), C_3-C_8 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, 및 R^{15} 각각은 독립적으로 -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, A^1 및 A^2 각각은 -(C=O)-인, 화합물.

청구항 4

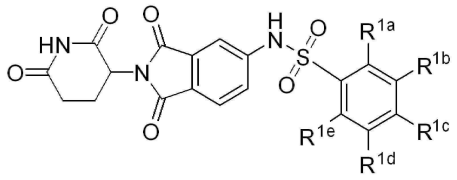
청구항 1에 있어서, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, 및 R^{15} 각각은 독립적으로 -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 및 tert-부틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, 및 R^{15} 중 적어도 하나는 수소가 아닌, 화합물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 화학식에서,

R^{1a}는 수소, 브로모, 메틸, $-CF_3$, 및 $-OCF_3$로부터 선택되고;

R^{1b}, R^{1d}, 및 R^{1e} 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 및 메틸로부터 선택되고;

R^{1c}는 수소, 할로겐, 메틸, 및 페닐로부터 선택된다.

청구항 7

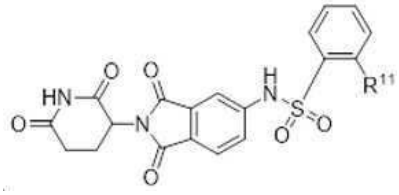
청구항 6에 있어서, R^{1a}는 브로모, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

청구항 6에 있어서, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, 및 R^{1e} 각각은 수소인, 화합물.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

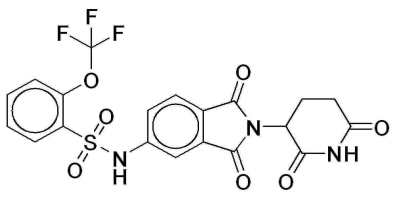
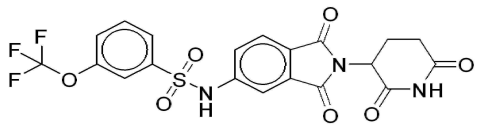


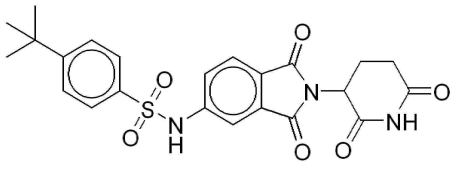
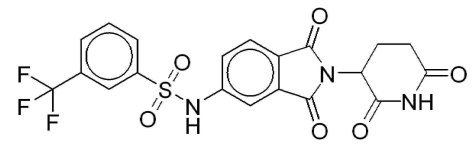
상기 화학식에서,

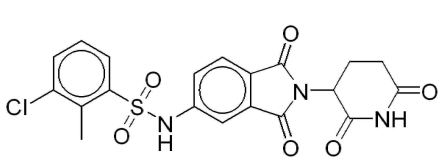
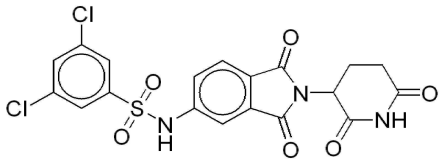
R^{11}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, $-CN$, $-N_3$, $-NH_2$, $-OH$, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 아미노알킬, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 하이드록시알킬, $-O-(C_1$-C_3 할로알킬), C_1-C_3 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

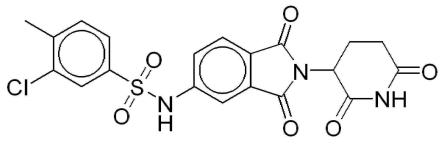
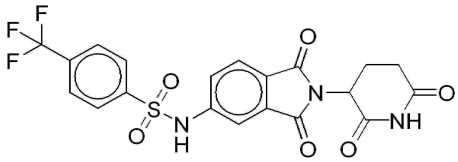
청구항 10

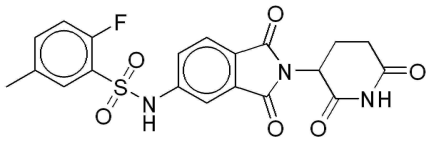
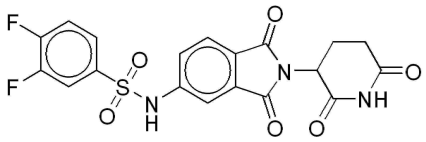
청구항 1에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조 중 하나를 갖는, 화합물:

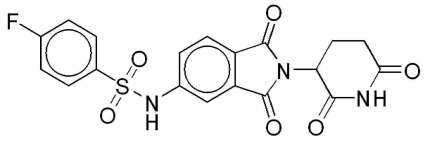
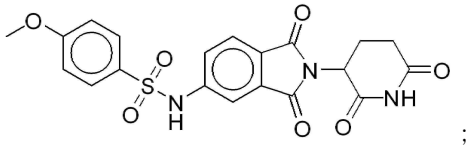

;

;

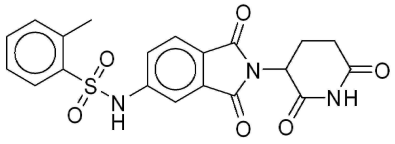
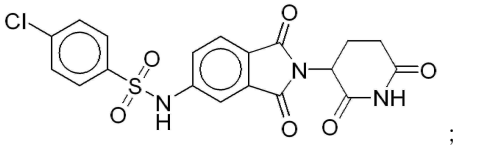

;

;

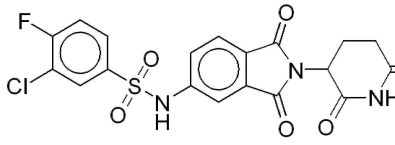
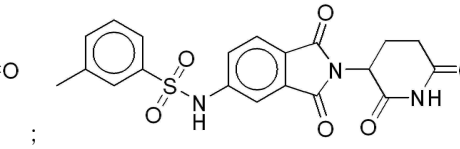

;

;

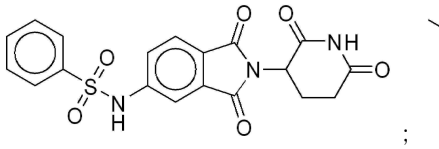
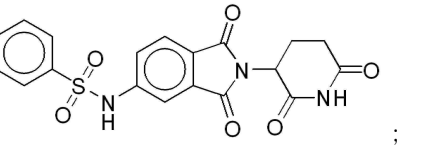

;

;

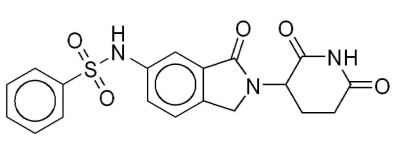
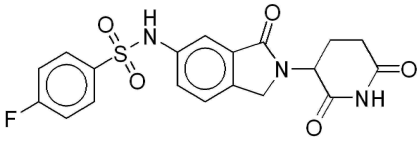

;

;

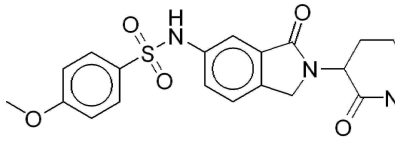
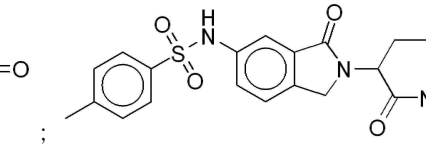

;

;

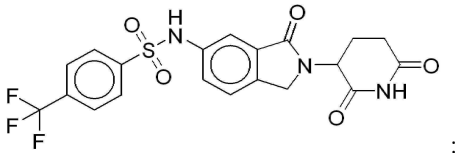
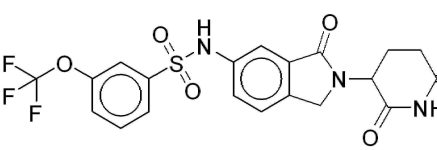

;

;


;

;


;

;

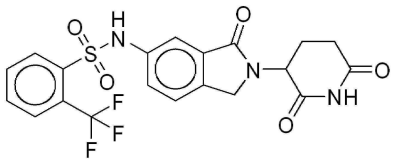
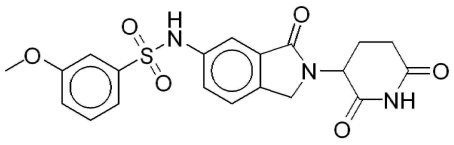

;

;

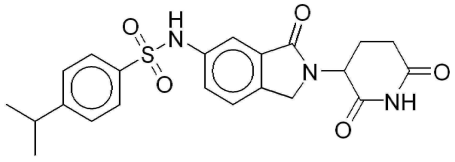
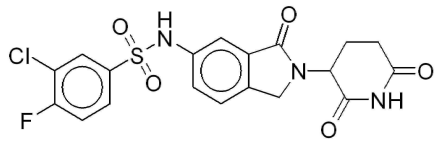

;

;

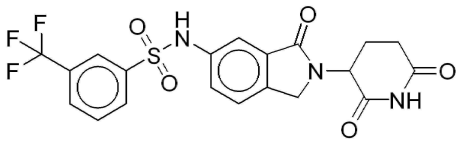
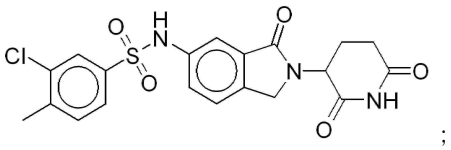

;

;

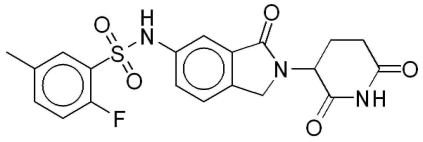
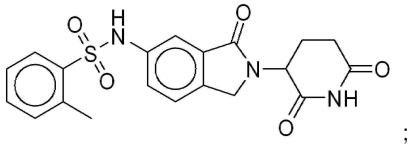
;

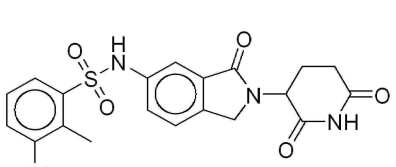
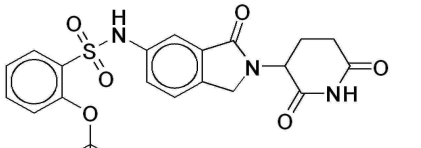
;

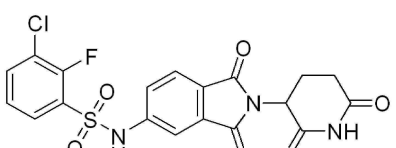
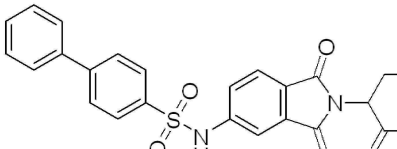

;

;

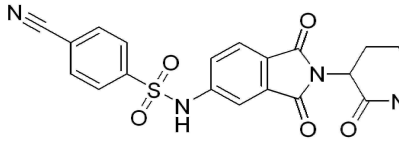

;

;


;

;

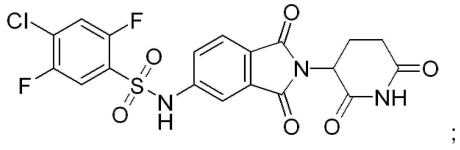
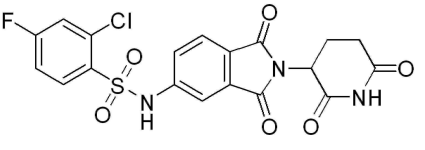

;

;

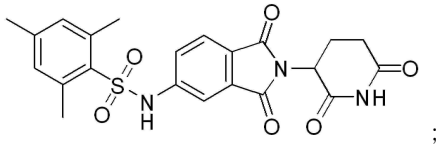
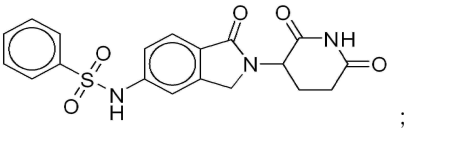

;

;


;

;


;

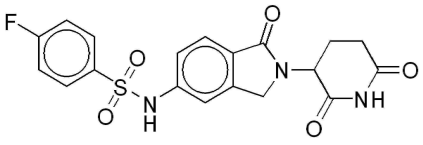
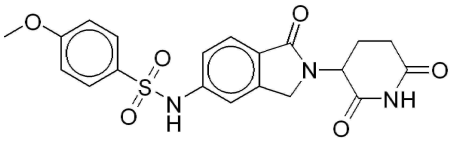
;

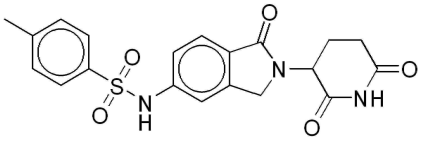
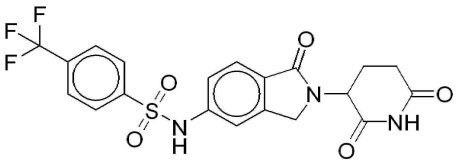

;

;

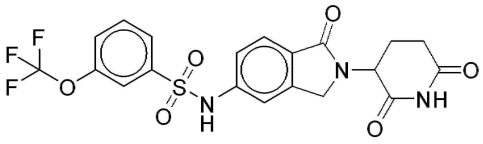
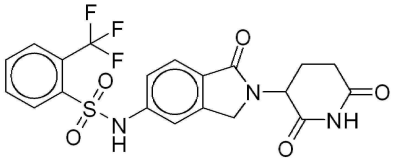

;

;

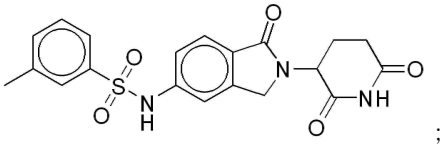
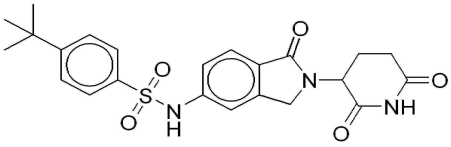
;

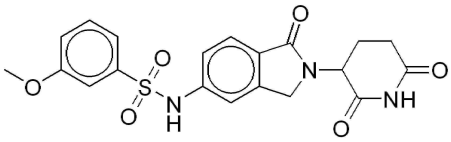
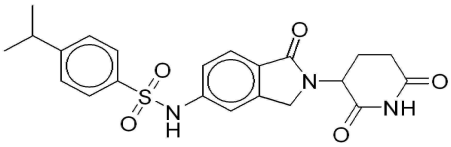
;

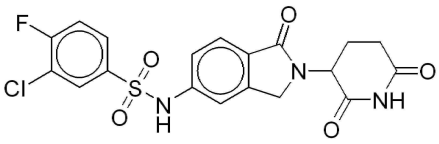
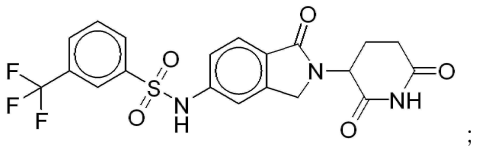

;

;

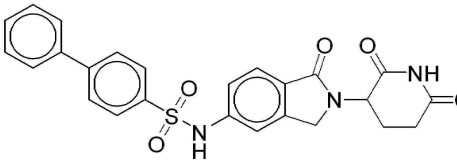
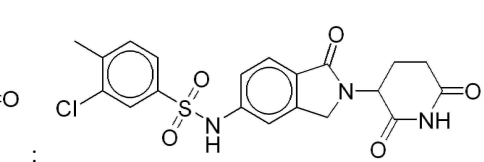

;

;

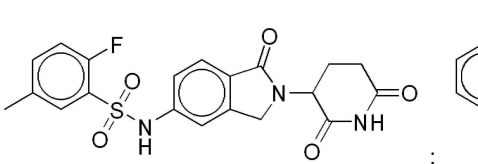
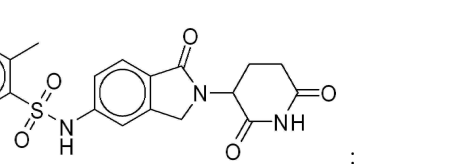

;

;

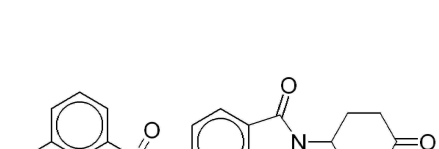
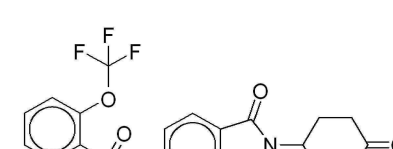

;

;

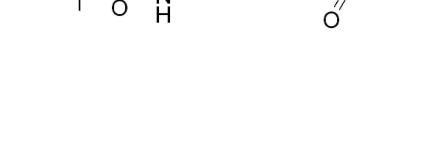

;

;


;

;

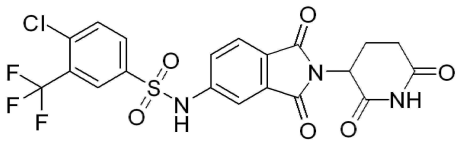
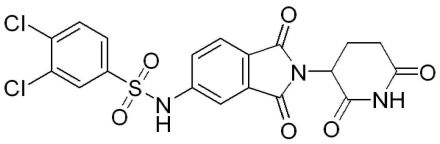

;

;

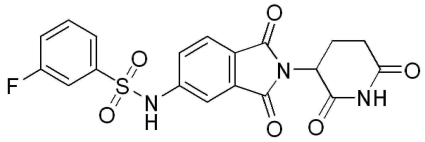
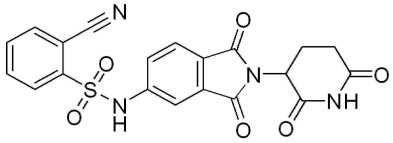

;

;

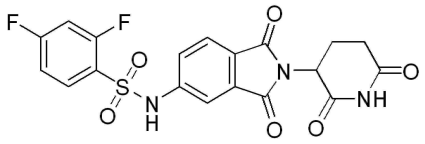
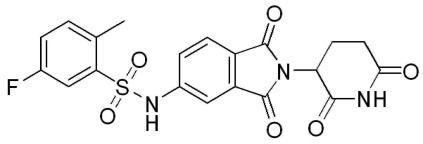

;

;

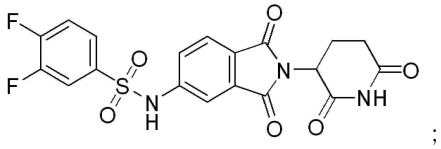
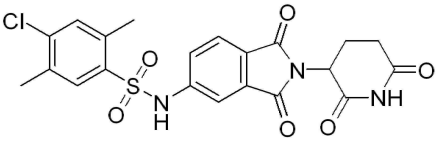

;

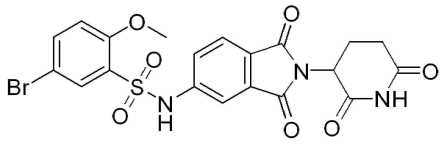
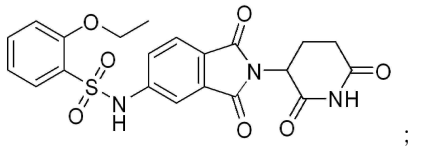
;

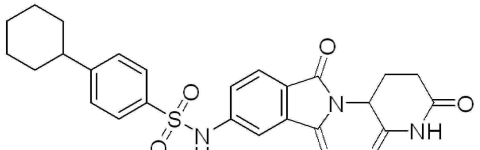
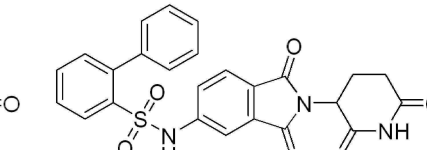

;

;

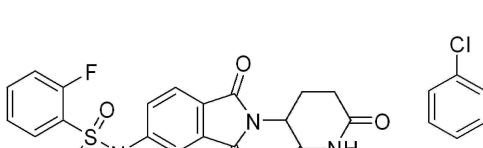
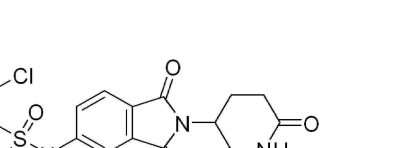

;

;

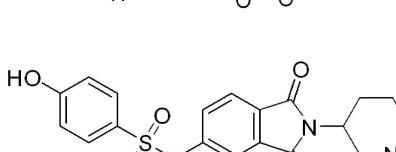
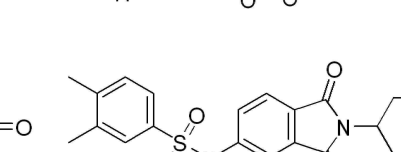

;

;

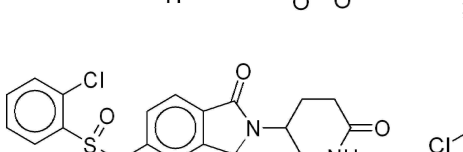
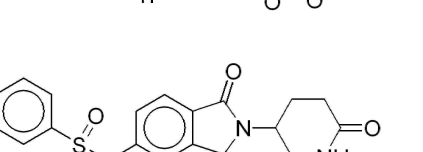

;

;

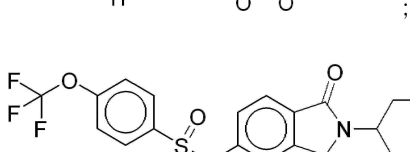
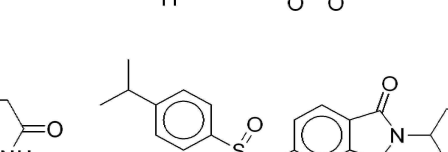

;

;

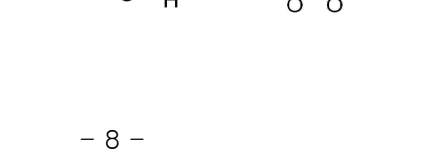

;

;

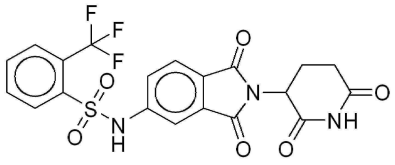
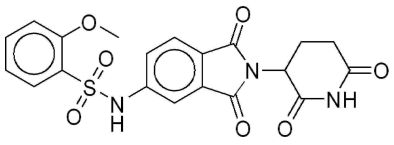
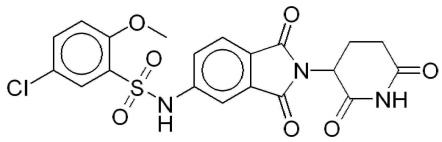
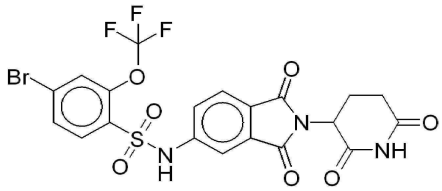
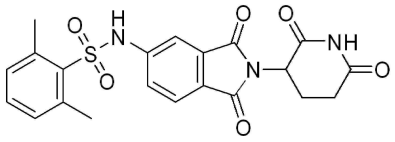

;

;


;

;


;

;

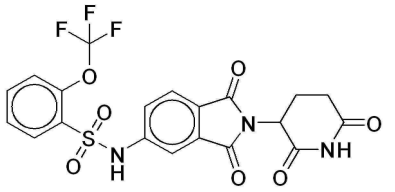
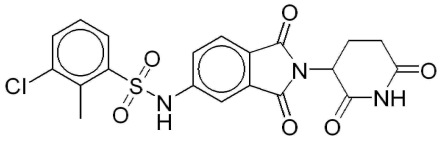
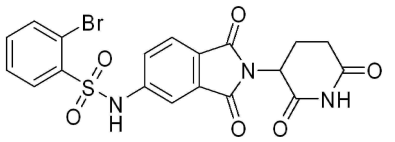
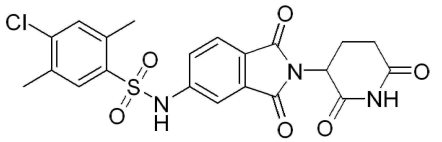
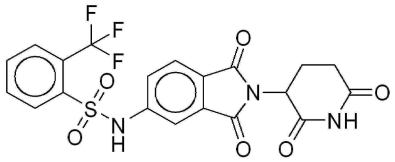
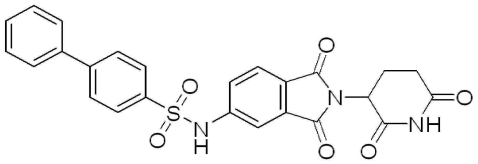

;

;

;

;


;

;

;

;

.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조 중 하나를 갖는, 화합물:


;

;

;

;

;

.

청구항 12

치료적 유효량의 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물에서 조절되지 않는 세포 증식 장애 치료용 약학적 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제를 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 14

청구항 12에 있어서, 상기 포유동물은 약학적 조성물의 투여 전에 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료가 필요한 것으로 진단되는, 약학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

청구항 12에 있어서, 상기 조절되지 않는 세포 증식 장애는 세레브론 (CRBN) 기능장애와 관련된, 약학적 조성물.

청구항 17

청구항 12에 있어서, 상기 조절되지 않는 세포 증식 장애는 암인, 약학적 조성물.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 암은 뇌암, 폐암, 혈액암, 방광암, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 편평 세포 암, 신장암, 복막암, 유방암, 위암(gastric cancer), 대장암, 전립선암, 췌장암, 비뇨생식관암, 림프계 암, 위암(stomach cancer), 후두암, 악성 흑색종, 대장암, 자궁내막암종, 갑상선암, 횡문근육종, 간암 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 폐암은 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 및 이들의 조합으로부터 선택되고;

상기 신장암은 신장 투명세포 암종이고;

상기 뇌암은 교모세포종, 수모세포종, 신경교종, 및 이들의 조합으로부터 선택되고;

상기 방광암은 방광 요로상피암종이고;

상기 간암은 간 암종(hepatic carcinoma)이고;

상기 혈액암은 소아 급성 백혈병 (AL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 림프성 백혈병 (ALL), 모발상 세포 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구 백혈병 (JMML), 거대 과립 림프구성 백혈병 (LGL), 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포-림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종, 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

청구항 13에 있어서, 상기 적어도 하나의 제제는 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 테모졸로마이드, 티오테파, 알트레타민, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-메르캅토푸린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 보르테조밉, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 덱사메타손, 클로파라빈, 클라드리빈, 페멕스트레스드, 이다루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 익사베필론, 미트라마이신, 토포테칸, 이리노테칸, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론, 에토포시드, 테니포시드 17α-에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 프로피온산 드로모스타놀론, 테스토락톤, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 루프롤라이드, 플루타마이드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨빈, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사파인, 드롤록사파인, 헥사메틸멜라민, 옥살리플라틴, 게피니팁, 카페시타빈, 엘로티닙, 아자시티딘, 테모졸로마이드, 젬시타빈, 바소스타틴, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 22

청구항 13에 있어서, 상기 적어도 하나의 제제는 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HDAC-억제제, 글루코코르티코이

드, mTOR 억제제, 세포독성제, 또는 이들의 조합인, 약학적 조성물.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 5-아자-2'-데옥시시티딘, 5-아자시티딘, 제불라린, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 프로카인, 또는 이들의 조합이고;

상기 HDAC-억제제는 보리노스타트, 엔티노스타트, 파노비노스타트, 트리코스타틴 A, 모세티노스타트, 벨리노스타트, 다시노스타트, 기비노스타트, 투바스타틴 A, 프라시노스타트, 드록시노스타트, 퀴시노스타트, 로미뎁신, 발프로산, AR-42 (OSU-HDAC42), 타세디날린, 로실리노스타트, 아피시딘, 또는 이들의 조합이고;

상기 글루코코르티코이드는 덱사메타손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 트리암시놀론, 플루드로코르티손, 베클로메타손, 또는 이들의 조합이고;

상기 mTor 억제제는 BEZ235, 에베로리무스, 템시로리무스, 라파마이신, AZD8055, 또는 이들의 조합이고;

상기 세포독성제는 알킬화제, 대사길항제, 항종양 항생제, 유사분열 억제제, mTor 억제제, 또는 다른 화학요법제인, 약학적 조성물.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 항종양 항생제는 독소루비신, 미톡산트론, 블레오마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 플리카마이신, 미토마이신, 펜토스타틴 및 발루비신, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 대사길항제는 젬시타빈, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 하이드록시우레아, 메르캅토푸린, 페메트렉시드, 플루다라빈, 넬라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 데시타빈, 프랄라트렉세이트, 플록스우리딘, 메토트렉세이트, 및 티오구아닌, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 알킬화제는 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴, 부설판, 로무스틴, 다카르바진, 옥살리플라틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 테모졸로마이드, 티오테파, 벤다무스틴, 및 스트렙토조신, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 유사분열 억제제는 이리노테칸, 토포테칸, 루비테칸, 카바지탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀, 에토포사이드, 빈크리스틴, 익사베필론, 비노렐빈, 빈블라스틴, 및 테니포시드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 mTor 억제제는 에베로리무스, 시롤리무스, 템시로리무스, 또는 이들의 조합이고;

상기 다른 화학요법제는 안트라사이클린, 시타라빈, 퓨린 유사체, 소라페닙, 젬투주맙 오조가마이신, 리툭시맙, 또는 이들의 조합인, 약학적 조성물.

청구항 25

청구항 13에 있어서, 상기 적어도 하나의 제제는 순차적으로 또는 동시에 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 26

청구항 13에 있어서, 상기 적어도 하나의 제제는 공동-제형화 또는 공동-포장되는, 약학적 조성물.

청구항 27

적어도 하나의 세포를 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량과 시험관 내에서 접촉시키는 단계를 포함하는, 적어도 하나의 세포에서 세레브론 활성 또는 GSPT 1 활성을 조절하는 방법.

청구항 28

삭제

청구항 29

청구항 12에 있어서, 상기 포유동물은 약학적 조성물의 투여 전에 세레브론 활성의 조절 또는 세레브론 활성과 관련된 장애의 치료가 필요한 것으로 진단되는, 약학적 조성물.

청구항 30

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 본원에 기재된 MV4-11 세포를 사용하는 세포 생존력 분석에서 측정될 때 10 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하거나;

상기 화합물은 본원에 기재된 형광 편광 분석을 사용하여 10 μM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내거나; 또는

상기 화합물은 GSPT1 HiBit가 태깅된 세포를 사용하는 세포 생존력 분석에서 측정될 때 20 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하는, 화합물.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 9월 23일자로 출원된 미국 가출원 번호 제63/082,365호에 대해 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 암은 주로 주어진 정상 조직으로부터 유래된 비정상 세포의 수 증가, 이러한 비정상 세포에 의한 인접 조직의 침습, 또는 국소 림프절 및 원위 부위로의 악성 세포의 림프 또는 혈액-매개 확산 (전이)을 특징으로 한다. 암 환자를 치료하는 데 사용할 수 있는 신규한 방법, 치료법, 및 조성물에 대한 엄청난 요구가 존재한다.

[0004] 단백질 분해는 다양한 세포 기능에서 역할을 하며, 즉, 조절 단백질의 농도는 세포의 건강 및 생산성을 유지하기 위해 작은 펩티드로의 분해를 통해 조절된다. 세레브론은 E3 유비퀴틴 리가아제 복합체를 형성하는

단백질로, 이는 다양한 다른 단백질을 유비퀴틴화한다. 특히, 단백질 분해를 표적화하는 것은 현재 치료 불가능한(undruggable) 종양단백질, 예컨대 전사 인자 및 키메라 융합 종양단백질을 표적화하는 감질나는 전망을 제공한다.

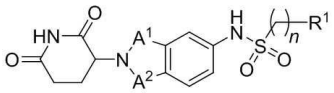
[0005] 암의 임상적 개선에 관한 연구의 발전에도 불구하고, 단백질 분해, 예를 들어 세레브론의 강력하고 선택적인 조절에 대해 강력하고 효과적일 뿐만 아니라 선택적인 조절제인 화합물은 여전히 부족하다. 이러한 요구 및 다른 요구는 본 개시에 의해 충족된다.

발명의 내용

[0006] **요약**

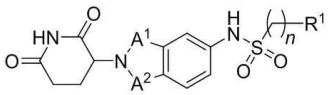
[0007] 본 개시의 목적(들)에 따르면, 본원에 구체화되고 광범위하게 기재된 바와 같이, 본 개시는, 일 측면에서, 세레브론 (CRBN) 활성의 조절제로서 유용한 치환된 N-(2-(2,6-디옥소피페리디닐-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일) 아릴설폰아미드 유사체, 이의 제조 방법, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 이를 사용하여 다양한 임상 병태 및 장애, 예를 들어, 조절되지 않는 세포 증식 장애, 예컨대 세레브론 단백질 기능장애와 관련될 수 있는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 다양한 추가 측면에서, 개시된 화합물은 GSPT1 단백질의 분해를 선택적으로 조절하도록 작용할 수 있으며, 즉, 개시된 화합물은 GSPT1 분해제로서 작용할 수 있다. 추가 측면에서, 개시된 화합물은 IKZF1 분해에 비해 GSPT1 분해에 대해 적어도 5배까지 선택적으로 나타났다.

[0008] 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 개시된다:

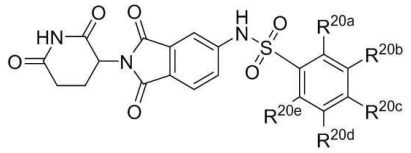
[0009] 
,

[0010] 상기 화학식에서, *n*은 0, 1, 및 2로부터 선택되는 정수이고; A^1 및 A^2 각각은 독립적으로 -(C=O)- 및 $-CH_2-$로부터 선택되고, 단 A^1 및 A^2 중 적어도 하나는 -(C=O)-이고; R^1은 (a) 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 아릴 또는 헤테로아릴; 및 (b) 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 사이클로알킬;로부터 선택된다.

[0011] 또한, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 개시된다:

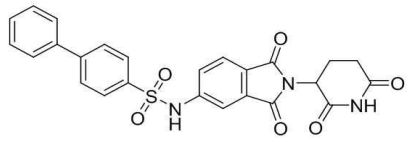
[0012] 
,

[0013] 상기 화학식에서, *n*은 0, 1, 및 2로부터 선택되는 정수이고; A^1 및 A^2 각각은 독립적으로 -(C=O)- 및 $-CH_2-$로부터 선택되고, 단 A^1 및 A^2 중 적어도 하나는 -(C=O)-이고; R^1은 (a) 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 아릴 또는 헤테로아릴; 및 (b) 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 사이클로알킬;로부터 선택되고; 단, 상기 화합물은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 아니며:

[0014] 

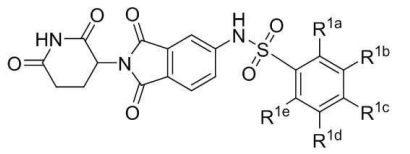
,

[0015] 상기 화학식에서, R^{20a}는 브로모, 메틸, $-CF_3$, 및 $-OCF_3$로부터 선택되고; R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, 및 R^{20e} 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 및 메틸로부터 선택되고; 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 아니다:

[0016] 

.

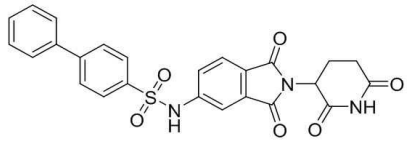
[0017] 또한, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 개시된다:

[0018] 

,

[0019] 상기 화학식에서, R^{1a}는 브로모, 메틸, $-CF_3$, 및 $-OCF_3$로부터 선택되고; R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, 및 R^{1e} 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 및 메틸로부터 선택된다.

[0020] 또한, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 개시된다:

[0021] 

.

[0022] 또한, 치료적 유효량의 하나 이상의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 개시된다.

[0023] 또한, 치료적 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 방법이 개시된다.

[0024] 또한, 치료적 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 세레브론 활성을 조절하는 방법이 개시된다.

[0025] 또한, 적어도 하나의 세포를 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 적어도 하나의 세포에서 세레브론 활성을 조절하는 방법이 개시된다.

[0026] 또한, 치료적 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 GSPT1 활성을 조절하는 방법이 개시된다.

[0027] 또한, 적어도 하나의 세포를 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 적어도 하나의 세포에서 GSPT1 활성을 조절하는 방법이 개시된다.

[0028] 또한, 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 개시된 제조 생성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 개시된 약학 조성물의 용도가 개시된다.

[0029] 또한, 포유동물에서 세레브론 단백질 기능장애와 관련된 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 개시된다.

[0030] 또한, 포유동물에서 GSPT1 기능장애와 관련된 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 개시된다.

[0031] 또한, 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는, 포유동물에서 세포 증식 기능장애와 관련된 장애의 치료를 위한, 예를 들어, 포유동물에서 암 세포의 세포 증식을 억제하기 위한, 약제의 제조에 있어서, 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 개시된다.

[0032] 또한, 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는, 포유동물에서 세레브론 단백질을 조절하는 약제를 제조하는 방법이 개시된다.

[0033] 또한, 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는, 포유동물에서 GSPT1의 분해를 조절하는 약제를 제조하는 방법이 개시된다.

[0034] 또한, 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는, 포유동물에서 세포 증식을 억제하는, 예를 들어, 암 세포에서 세포 증식을 억제하는 약제를 제조하는 방법이 개시된다.

[0035] 또한, 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물; 및 (a) 세레브론 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (b) 세레브론 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (c) GSPT1 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (d) GSPT1 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (e) 세포 증식을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (f) 세포 증식을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (g) 세레브론 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (h) GSPT1 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (i) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; 및/또는 (j) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하기 위한 지침서; 중 하나 이상을 포함하는 키트가 개시된다.

[0036] 또한, 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물; 및 (a) 세레브론 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (b) 세레브론 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (c) 세포 증식을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (d) 세포 증식을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (e) 세레브론 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (f) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; 및/또는 (g) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하기 위한 지침서; 중 하나 이상을 포함하는 키트가 개시된다.

[0037] 또한, 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물; 및 (a) GSPT1 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (b) GSPT 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (c) 세포 증식을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (d) 세포 증식을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (e) GSPT1 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (f) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; 및/또는 (g) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하기 위한 지침서; 중 하나 이상을 포함하는 키트가 개시된다.

[0038] 본 개시의 측면은 시스템 법정 분류와 같은 특정 법정 분류에서 기술되고 청구될 수 있지만, 이는 단지 편의를 위한 것이며 당업자는 본 개시의 각각의 측면이 임의의 법정 분류로 기술되고 청구될 수 있음을 이해할 것이다. 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 본원에 제시된 임의의 방법 또는 측면은 그 단계가 특정 순서로 수행될 것을 요구하는 것으로 해석되도록 의도된 것은 아니다. 따라서, 방법 청구항이 청구범위 또는 설명에서 단계가 특정 순서로 제한되어야 한다는 것을 구체적으로 언급하지 않는 경우, 어떤 면에서든지 순서가 추론되도록 의도된 것은 아니다. 이는 단계 또는 작동 흐름의 배열과 관련된 논리 문제, 문법적 구성 또는 구두법에서 얻어진 평범한 의미, 또는 명세서에 기술된 측면의 수 또는 유형을 포함하여, 해석에 대한 임의의 가능한 비표현적 기반을 유지한다.

도면의 간단한 설명

[0039] 본 개시의 많은 측면은 하기 도면을 참조하여 더 잘 이해될 수 있다. 도면에서의 구성요소는 반드시 축척과 일치하는 것은 아니며, 대신에 본 개시의 원리를 명확하게 예시하는 데 중점을 둔다. 또한, 도면에서, 유사한 참조 번호는 여러 도면들에 걸쳐서 상응하는 부분을 표시한다.

도 1은 별개의 질병-관련 단백질의 분해를 유도하는 선행 기술의 탈리도마이드 유사체를 나타낸다. 체크마크는 이들 각각의 IMiD에 의해 분해된 표적을 표시한다.

도 2a 내지 도 2b는 기재된 조건 하에서 MV4-11 세포의 생존력에 대해 3일에 걸쳐 화합물 **1** 및 **5**의 증가하는 농도에 따른 처리 효과에 대한 대표적인 데이터를 나타낸다. **도 2a**는 레날리도마이드 (10 μM)의 부재 및 존재 하에서 MV4-11 세포의 생존력에 대해 3일에 걸쳐 화합물 **1** 및 **5**의 증가하는 농도에 따른 처리 효과를 나타낸다. **도 2b**는 야생형 MV4-11 세포 대 $CRBN^{-/-}$ MV4-11 세포의 생존력에 대해 3일에 걸쳐 화합물 **1** 및 **5**의 증가하는 농도에 따른 처리 효과를 나타낸다.

도 3a 내지 도 3d는 MV4-11 세포에서 GSPT1 및 IKZF1의 양에 대해 화합물 **1** 및 **5**의 증가하는 농도에 따른 처리 효과에 대한 대표적인 데이터를 나타낸다. 면역블롯 이미지는 그래프 위에 도시되며, 이러한 면역블롯으로부터 정량화된 밴드 강도는 각 그래프에 표시된다. 면역블롯은 검출된 단백질, 즉, GSPT1 및 IKZF1 단백질 대 GAPDH 대조군을 나타내기 위해 표지된다. 면역블롯의 각 레인은 MV4-11 세포를 처리하는 데 사용되는 주어진 화합물의 농도를 나타내기 위해 표지된다. **도 3a**는 화합물 **1**로 4시간 동안 MV4-11 세포를 처리하여 얻은 데이터를 나타낸다. **도 3b**는 화합물 **5**로 4시간 동안 MV4-11 세포를 처리하여 얻은 데이터를 나타낸다. **도 3c**는 화합물 **1**로 24시간 동안 MV4-11 세포를 처리하여 얻은 데이터를 나타낸다. **도 3d**는 화합물 **5**로 24시간 동안 MV4-11 세포를 처리하여 얻은 데이터를 나타낸다. 면역블롯으로부터 정량화된 밴드 강도를 사용하여 분해 값을 계산하고, 적어도 2회의 독립적인 실험의 평균을 기반으로 DC_{50} 값을 계산하였다.

도 4는 화합물 **1** (10 nM)을 사용한 TMT-단백질체학 실험에서 24시간에 얻은 대표적인 데이터를 나타낸다. 도시된 데이터 세트는 n = 4 반복의 평균을 나타낸다. 0.001 미만의 p-값 ($-Log_{10}$ P 값 상의 점선 = Y-축 상의 3)으로 1.5배 이상 (Log2 상의 점선 = X-축 상의 -0.58) 하향조절된 단백질은 플롯의 좌측 상단 영역에 도시된다. 표시된 바와 같이, 데이터 세트에서 GSPT1, GSPT2, IKZF3, CK1a, 및 IKZF1에 대한 결과가 강조 표시된다.

도 5는 표시된 바와 같이 단독 정맥내 (IV) 및 경구 투여 (PO) 후 CD1 마우스에서 화합물 **1**을 사용하여 얻은 대표적인 약동학 데이터를 나타낸다. 표시된 바와 같이, 용량 수준은: 3 mg/Kg IV, 및 10 mg/Kg, PO이다. 제형 비히클: 5% v/v NMP: 5% v/v 용질 HS-15 및 90% v/v 생리식염수. 본 연구로부터 얻은 약동학적 매개변수는 그래프 아래에 표시된다.

도 6은 MV4-11 세포에서 GSPT1 및 IKZF1의 양에 대해 화합물 **2**를 사용하여 얻은 대표적인 웨스턴 블롯 데이터를 나타낸다. 면역블롯은 검출된 단백질, 즉, GSPT1 및 IKZF1 단백질 대 GAPDH 대조군을 나타내기 위해 표지된다. 면역블롯의 각 레인은 MV4-11 세포를 처리하는 데 사용되는 주어진 화합물의 농도를 나타내기 위해 표지된다.

도 7은 야생형 및 세레브론 결핍 MV4-11 세포주 (클론 4B12)를 사용하여 얻은 대표적인 웨스턴 블롯 데이터를 나타내며, 이는 CRBN 단백질 대 GAPDH 대조군의 검출을 나타낸다.

도 8은 표시된 농도에 대한 처리 대 DMSO 대조군 처리의 4, 8, 및 24시간째에 화합물 **1** 및 **5**의 카스파제 활성화에 대한 대표적인 데이터를 나타낸다.

도 9a 내지 도 9b는 MV4-11 세포에서 GSPT1 및 IKZF1의 양에 대해 대조군 화합물인, 선행 기술 화합물 CC-90009의 증가하는 농도에 따른 처리 효과에 대한 대표적인 데이터를 나타낸다. 면역블롯 이미지는 그래프 위에 도시되며, 이러한 면역블롯으로부터 정량화된 밴드 강도는 각 그래프에 표시된다. 면역블롯은 검출된 단백질, 즉, GSPT1 및 IKZF1 단백질 대 GAPDH 대조군을 나타내기 위해 표지된다. 면역블롯의 각 레인은 MV4-11 세포를 처리하는 데 사용되는 주어진 화합물의 농도를 나타내기 위해 표지된다. **도 9a**는 화합물 CC-90009로 4시간 동안 MV4-11 세포를 처리하여 얻은 데이터를 나타낸다. **도 9b**는 화합물 CC-90009로 24시간 동안 MV4-11 세포를 처리하여 얻은 데이터를 나타낸다.

본 개시의 추가적인 이점은 하기의 설명에서 부분적으로 제시될 것이고, 부분적으로는 설명으로부터 명백할 것이거나, 본 개시의 실시에 의해 습득될 수 있다. 본 개시의 이점은 첨부된 청구범위에서 특히 언급된 요소의 수단 및 조합에 의해 실현되고 획득될 것이다. 전술한 일반적인 설명 및 하기의 상세한 설명 모두는 청구된 바와 같이, 단지 예시적이고 설명적일 뿐이며, 본 개시를 제한하지 않는 것임이 이해되어야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 본원에 개시된 많은 변형 및 다른 구현예는 전술한 설명 및 관련 도면에 제시된 교시의 이익을 갖는 개시된 조성물 및 방법이 속하는 기술분야의 숙련자에게서 구상될 것이다. 따라서, 본 개시는 개시된 특정 구현예에 제한되지 않으며, 변형 및 다른 구현예가 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되도록 의도된다는 것을 이해해야 한다. 숙련된 기술자는 본원에 기술된 측면의 많은 변형 및 적응을 인식할 것이다. 이러한 변형 및 적응은 본 개시의 교시들에 포함되고, 본원의 청구범위에 포함되도록 의도된다.

[0041] 본원에서 특정 용어가 사용되지만, 이들은 단지 일반적이고 설명적인 의미로만 사용되며 제한의 목적으로 사용되지 않는다.

[0042] 본 개시를 읽을 때 당업자에게 명백한 바와 같이, 본원에 기술되고 예시된 각각의 개별 구현예는 본 개시의 범위 또는 사상을 벗어나지 않으면서, 임의의 다른 여러 구현예의 특징으로부터 쉽게 분리되거나 조합될 수 있는 별개의 구성요소 및 특징을 갖는다.

[0043] 임의의 언급된 방법은 언급된 사건의 순서 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다. 즉, 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 본원에 제시된 임의의 방법 또는 측면은 그 단계가 특정 순서로 수행될 것을 요구하는 것으로 해석되도록 의도된 것은 아니다. 따라서, 방법 청구항이 청구범위 또는 설명에서 단계가 특정 순서로 제한되어야 한다는 것을 구체적으로 언급하지 않는 경우, 어떤 면에서든지 순서가 추론되도록 의도된 것은 아니다. 이는 단계 또는 작동 흐름의 배열과 관련된 논리 문제, 문법적 구성 또는 구두법에서 얻어진 평범한 의미, 또는 명세서에 기술된 측면의 수 또는 유형을 포함하여, 해석에 대한 임의의 가능한 비표현적 기반을 유지한다.

[0044] 본원에 인용된 모든 간행물은 인용된 간행물과 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기술하기 위해 참조로 본원에 포함된다. 본원에 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 단지 이들을 공개하기 위해서만 제공된다. 본원의 어떠한 것도 본 개시가 선행 개시의 효력으로 인해 그러한 간행물보다 선행할 자격이 없음을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 또한, 본원에 제공되는 발행일은 실제 발행일과 다를 수 있으며, 이는 독립적인 확인을 필요로 할 수 있다.

[0045] 본 개시의 측면은 시스템 법정 분류와 같은 특정 법정 분류에서 기술되고 청구될 수 있지만, 이는 단지 편의를 위한 것이며 당업자는 본 개시의 각각의 측면이 임의의 법정 분류로 기술되고 청구될 수 있음을 이해할 것이다.

[0046] 또한, 본원에서 사용된 용어는 특정 측면을 기술하기 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않음을 이해해야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 개시된 조성물 및 방법이 속하는 기술분야에서 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의된 것과 같은 용어는 명세서 및 관련 기술의 맥락에서 이들의 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하며, 본원에 명시적으로 정의되지 않는 한 이상화되거나 지나치게 형식적인 의미로 해석되어서는 안된다는 것이 더 이해될 것이다.

[0047] 본 개시의 측면은 달리 지시되지 않는 한, 당업계의 기술 내에 있는 분자 생물학, 미생물학, 유기 화학, 생화학, 생리학, 세포 생물학, 혈관 생물학 등의 기법을 사용할 것이다. 이러한 기법은 문헌에 충분히 설명되어 있다.

[0048] 본 개시의 다양한 측면을 기술하기 전에, 달리 지시되지 않는 한 하기 정의가 제공되고 사용되어야 한다. 추가 용어는 본 개시의 다른 곳에서 정의될 수 있다.

[0049] **A. 정의**

[0050] 본원에 사용된 바와 같이, "포함하는"은 언급된 바와 같은 명시된 특징, 정수, 단계 또는 구성요소의 존재를 특정하는 것으로 해석되어야 하지만, 하나 이상의 특징, 정수, 단계, 또는 구성요소, 또는 이들의 그룹의 존재 또는 부가를 제외하지 않는다. 또한, 각각의 용어 "에 의해", "포함하는", "포함한다", "포함되는", "함유하는", "함유한다", "함유되는", "포괄하는", "포괄한다", "포괄되는" 및 "예컨대"는 개방적이고 비제한적인 의미로 사용되며, 상호교환적으로 사용될 수 있다. 또한, 용어 "포함하는"은 "본질적으로 구성되는" 및 "구성되는"이라는 용어에 포괄되는 예 및 측면을 포함하도록 의도된다. 유사하게, 용어 "본질적으로 이루어지는"은 "이루어지는"이라는 용어에 포괄되는 예를 포함하도록 의도된다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "및/또는"은 관련된 나열된 항목 중 하나 이상의 임의의 모든 조합을 포함한다.

"적어도 하나의"와 같은 표현은 요소의 목록에 선행하는 경우, 요소의 전체 목록을 수식하고, 목록의 개별 요소를 수식하지 않는다.

[0052] 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 단수형 "한(a)", "하나의(an)" 및 "그(the)"는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "화합물", "치환기" 또는 "암"에 대한 언급은 화합물, 치환기, 또는 암의 조합을 포함하는, 둘 이상의 이러한 화합물, 치환기, 또는 암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0053] "한/하나의" 화합물, 단백질, 및 항체에 대한 언급은 각각 화합물, 단백질, 및 항체의 단일 분자로 제한되지 않고, 화합물, 단백질 및 항체의 하나 이상의 분자를 지칭한다. 또한, 하나 이상의 분자는 화합물, 단백질, 및 항체의 범주에 속하는 한 동일하거나 동일하지 않을 수 있다. 따라서, 예를 들어 "하나의" 항체는 항체의 하나 이상의 항체 분자를 포함하는 것으로 해석되며, 상기 항체 분자는 동일하거나 동일하지 않을 (예를 들어, 다클론성 항체에서 확인될 수 있는 바와 같이 상이한 동종형 및/또는 상이한 항원 결합 부위) 수 있다.

[0054] 비율, 농도, 양 및 기타 수치 데이터는 본원에서 범위 형식으로 표현될 수 있다는 점에 유의해야 한다. 각각의 범위의 종점은 다른 종점과 관련하여 그리고 다른 종점과는 독립적으로 모두 중요하다는 것이 추가로 이해될 것이다. 또한, 본원에 개시된 다수의 값이 있고, 각각의 값이 또한 값 자체에 추가하여 특정 값에 "약"으로 본원에 개시되어 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되면, "약 10"도 또한 개시된다. 범위는 본원에서 "약" 하나의 특정 값으로부터 및/또는 "약" 다른 특정 값까지로서 표현될 수 있다. 유사하게, 값이 선행사 "약"의 사용에 의해 근사치로 표현될 때, 특정 값은 추가의 측면을 형성한다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 값 "약 10"이 개시되면 "10"도 또한 개시된다.

[0055] 범위가 표현되는 경우, 추가 측면은 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 명확하게 달리 지시되지 않는 한, 하한 단위의 10분의 1까지, 그 범위의 상한 및 하한 사이의 각각의 개재 값 및 명시된 범위 내의 임의의 다른 명시된 값 또는 개재 값이 본 개시에 포함된다는 것이 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있으며, 또한 명시된 범위에서 구체적으로 제외된 임의의 한계를 조건으로 하여 본 개시에 포함된다. 명시된 범위가 상기 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 그러한 포함된 한계 중 하나 또는 둘 다를 제외하는 범위가 또한 본 개시에 포함된다. 예를 들어, 명시된 범위가 상기 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 그러한 포함된 한계 중 하나 또는 둘 다를 제외하는 범위가 또한 본 개시에 포함되며, 예를 들어, 어구 "x 내지 y"는 'x'로부터 'y'까지의 범위 뿐만 아니라 'x'보다 크고 'y'보다 작은 범위를 포함한다. 상기 범위는 예를 들어, '약 x, y, z, 또는 그 미만'과 같이 상한으로서 표현될 수 있고, '약 x', '약 y' 및 '약 z'의 특정 범위 뿐만 아니라 'x 미만', 'y 미만', 및 'z 미만'의 범위를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 마찬가지로, 어구 '약 x, y, z, 또는 그 초과'는 '약 x', '약 y' 및 '약 z'의 특정 범위 뿐만 아니라 'x 초과', 'y 초과', 및 'z 초과'의 범위를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 'x'와 'y'가 수치인 경우, 어구 "약 'x' 내지 'y'"는 "약 'x' 내지 약 'y'"를 포함한다.

[0056] 이러한 범위 형식은 편의성 및 간결함을 위해 사용되므로, 범위의 한계로서 명시적으로 언급된 수치 뿐만 아니라 그 범위 내에 포괄된 모든 개별 수치 또는 하위 범위를 포함하도록 유연한 방식으로, 각각의 수치 및 하위 범위가 명시적으로 언급된 것처럼 해석되어야 함이 이해되어야 한다. 예시를 위해, "약 0.1% 내지 5%"의 수치 범위는 약 0.1% 내지 약 5%의 명시적으로 언급된 값 뿐만 아니라 개별 값 (예를 들어, 약 1%, 약 2%, 약 3% 및 약 4%)과 표시된 범위 내의 하위 범위 (예를 들어, 약 0.5% 내지 약 1.1%; 약 0.5% 내지 약 2.4%; 약 0.5% 내지 약 3.2%, 및 약 0.5% 내지 약 4.4%, 및 기타 가능한 하위 범위)를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

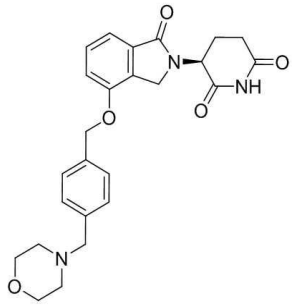
[0057] 본원에 사용된 바와 같이, "약", "대략", "실질적으로" 등은 수치 변수와 관련하여 사용되는 경우, 일반적으로 변수의 값과 실험 오차 내 (예를 들어, 평균에 대한 95% 신뢰 구간 내)에 있거나 표시된 값의 +/- 10% 내에 있는 변수의 모든 값 중 더 큰 값을 나타낼 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약", "대략", "거의" 및 "실질적으로"는 논의되는 양 또는 값이 바로 그 값이거나, 청구항에서 언급되거나 본원에서 교시된 것과 동등한 결과 또는 효과를 제공하는 값일 수 있음을 의미할 수 있다. 즉, 양, 크기, 제형, 매개변수, 및 다른 수량과 특징은 정확하지 않으며 정확할 필요는 없으나, 동등한 결과 또는 효과가 얻어지도록 허용오차, 변환 계수, 반올림, 측정 오차 등, 그리고 당업자에게 공지된 다른 인자를 반영하여, 바람직한 경우, 근사치이고/근사치이거나 더 크거나 더 작을 수 있음이 이해된다. 일부 상황에서, 동등한 결과 또는 효과를 제공하는 값이 합리적으로 결정될 수 없다. 일반적으로, 양, 크기, 제형, 매개변수 또는 다른 수량이나 특징은 이와 같이 명시적으로 언급되는지 여부에 관계없이, "약", "대략" 또는 "거의"이다. "약", "대략" 또는 "거의"가 정량적 값 앞에 사용되는

경우, 매개변수는 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 특정 정량적 값 자체도 포함하는 것으로 이해된다.

[0058] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있는 것과, 설명이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다.

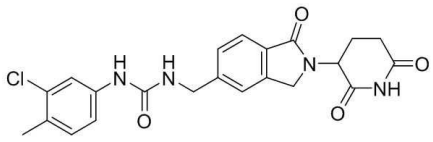
[0059] 본원에 사용된 바와 같이, "세레브론" 및 "CRBN"은 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 3p26.2의 세포유전학적 위치와 염색체 3 상의 염기쌍 3,148,489에서 3,179,716 사이의 분자 위치 (인간에 대한 UCSC 게놈 브라우저, 2013년 12월 (GRCh38/hg38) 어셈블리)에 있는 인간의 CRBN 유전자에 의해 암호화된 단백질을 지칭한다. 인간의 유전자 구조는 11개의 엑손으로 구성된다. CRBN은 표적 단백질의 유비퀴틴화 및 후속 프로테아좀 분해를 매개하는 DCX (DDB1-CUL4-X-box) E3 단백질 리가아제 복합체의 기질 인식 요소이다. DCX (DDB1-CUL4-X-box) E3 단백질 리가아제 복합체는 적어도 CRBN, CUL4A, DDB1, 및 RBX1로 구성된다. CRBN 단백질은 대체 스플라이싱에 의해 생성된 두 가지 동종형을 갖는다: 동종형 1은 442개의 아미노산과 50,546 Da의 분자량을 가지며; 동종형 2는 441개의 아미노산과 50,475 Da의 분자량을 갖는다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같이, "CC-220"은 CAS# 1323403-33-3; (S)-3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 IUPAC 명칭; 및 하기 화학식으로 주어진 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



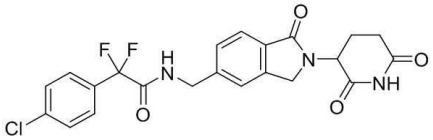
[0061] .

[0062] 본원에 사용된 바와 같이, "CC-885"는 CAS# 1010100-07-8; N-(3-클로로-4-메틸페닐)-N'-[[2-(2,6-디옥소-3-피페리디닐)-2,3-디하이드로-1-옥소-1H-이소인돌-5-일]메틸]-우레아의 IUPAC 명칭; 및 하기 화학식으로 주어진 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0063] .

[0064] 본원에 사용된 바와 같이, "CC-90009"는 CAS# 1860875-51-9; 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-디플루오로아세트아미드의 IUPAC 명칭; 및 하기 화학식으로 주어진 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0065] .

[0066] 본원에 사용된 바와 같이, "투여하는"은 경구, 국소, 정맥내, 피하, 경피(transcutaneous), 경피(transdermal), 근육내, 관절내(intra-joint), 비경구, 동맥내, 피내, 심실내, 골내, 안구내, 두개내, 복강내, 병변내, 비강내, 심장내, 관절내(intraarticular), 해면체내, 척추강내, 유리체강내, 뇌내, 및 뇌실내, 고막내, 와우내, 직장, 질, 흡입, 카테터, 스텐트를 통한 투여, 또는 이식된 저장소 또는 조성물을 혈관주위 공간 및 외막에 능동적 또는 수동적으로 (예를 들어, 확산에 의해) 투여하는 기타 장치를 통한 투여를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 스텐트와 같은 의료 장치는 그 표면에 배치된 조성물 또는 제형을 함유할 수 있으며, 이는 이후에 용해되거나 그렇지 않으면 주변 조직 및 세포에 분포될 수 있다. 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병변내, 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함할 수 있다. 투여는 지속적이거나 간헐적일 수 있다. 다양한 측면에서, 조제물은 치료적으로 투여될 수 있으며; 즉, 기존 질병 또는 병태를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 추가의 다양한 측면에서, 조제물은 예방적으로 투여될 수 있으며; 즉, 질병 또

는 병태의 예방을 위해 투여될 수 있다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같이, "치료제"는 생물학적으로 활성일 수 있거나 그렇지 않으면 이것이 국소 및/또는 전신 작용에 의해 투여되는 대상체에 대해 약리학적, 면역원성, 생물학적 및/또는 생리학적 효과를 유도할 수 있는 임의의 물질, 화합물, 분자 등을 지칭할 수 있다. 치료제는 1차 활성제, 즉, 조성물의 효과의 전체 또는 일부가 기인하는 조성물의 성분(들)일 수 있다. 치료제는 2차 치료제, 즉, 조성물의 추가적인 부분 및/또는 다른 효과가 기인하는 조성물의 성분(들)일 수 있다. 따라서, 상기 용어는 단백질, 펩티드, 호르몬, 핵산, 유전자 작제물 등과 같은 분자를 포함한, 전통적으로 약물, 백신 및 생물약제로 간주되는 화합물 또는 화학물질을 포괄한다. 치료제의 예는 공지된 참고문헌, 예컨대 Merck Index (14판), Physicians' Desk Reference (64판), 및 The Pharmacological Basis of Therapeutics (12판)에 기술되어 있으며, 이들은, 비제한적으로, 생리적 환경에 배치된 후 생물학적으로 활성화되거나 더 활성화되는, 약제; 비타민; 미네랄 보충제; 질병 또는 병의 치료, 예방, 진단, 치유 또는 완화에 사용되는 물질; 체내 구조 또는 기능에 영향을 미치는 물질, 또는 전구약물을 포함한다. 예를 들어, 용어 "치료제"는 보조제; 항생제 및 항바이러스제와 같은 항-감염제; 진통제 및 진통제 조합, 식욕부진제, 항-염증제, 항-간질제, 국소 및 전신 마취제, 수면제, 진정제, 항정신병제, 신경이완제, 항우울제, 항불안제, 길항제, 뉴런 차단제, 항콜린제 및 콜린유사제, 항무스카린제 및 무스카린제, 항아드레날린제, 항부정맥제, 항고혈압제, 호르몬, 및 영양소, 항관절염제, 항천식제, 항경련제, 항히스타민제, 항구토제, 항신생물제, 항소양제, 해열제; 진경제, 심혈관 조제물 (칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 베타-작용제 및 항부정맥제 포함); 항고혈압제, 이뇨제, 혈관 확장제; 중추 신경계 자극제; 기침 및 감기 조제물; 충혈 완화제; 진단제; 호르몬; 골 성장 자극제 및 골 흡수 억제제; 면역억제제; 근육 이완제; 정신 자극제; 진정제; 정신 안정제; 단백질, 펩티드, 및 이의 단편 (자연 발생, 화학적 합성 또는 재조합 생산 여부에 관계없음); 및 핵산 분자 (이중가닥 및 단일가닥 분자 둘다, 유전자 작제물, 발현 벡터, 안티센스 분자 등을 포함하는 리보뉴클레오티드 (RNA) 또는 데옥시리보뉴클레오티드 (DNA) 중 하나인 둘 이상의 뉴클레오티드의 중합체성 형태), 소분자 (예를 들어, 독소루비신) 및 예를 들어, 단백질 및 효소와 같은 다른 생물학적 활성 거대분자를 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 모든 주요 치료 영역에서 사용하기 위한 화합물 또는 조성물을 포함한다. 상기 제제는 수의학을 포함한 의료 응용 분야 및 농업, 예컨대 식물 농업 뿐만 아니라 다른 영역에 사용되는 생물학적 활성제일 수 있다. 상기 용어 치료제는 또한 비제한적으로, 이들이 미리 결정된 생리적 환경에 배치된 후 생물학적으로 활성화되거나 더 활성화되는, 약제; 비타민; 미네랄 보충제; 질병 또는 병의 치료, 예방, 진단, 치유 또는 완화에 사용되는 물질; 또는 체내 구조 또는 기능에 영향을 미치는 물질; 또는 전구약물을 포함한다.

[0068] 본원에 사용된 바와 같이, "키트"는 키트를 구성하는 적어도 2개의 구성요소의 모음을 의미한다. 상기 구성요소는 함께, 주어진 목적을 위한 기능적 단위를 구성한다. 개별 멤버 구성요소는 함께 또는 별도로 물리적으로 포장될 수 있다. 예를 들어, 키트를 사용하기 위한 지침서를 포함하는 키트는 다른 개별 멤버 구성요소와 함께 지침서를 물리적으로 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 대신에, 상기 지침서는 종이 형태, 또는 컴퓨터 판독가능 메모리 장치에 제공되거나 인터넷 웹사이트로부터 다운로드되거나, 녹음된 프레젠테이션으로 제공될 수 있는 전자 형태로, 별도의 멤버 구성요소로서 제공될 수 있다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같이, "지침서(들)"은 키트에 속하는 관련 자료 또는 방법론을 기술한 문서를 의미한다. 이러한 자료는 배경 정보, 구성요소의 목록 및 이의 이용가능성 정보 (구매 정보 등), 키트 사용을 위한 간략하거나 상세한 프로토콜, 문제 해결, 참고문헌, 기술 지원, 및 임의의 다른 관련된 문서의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 지침서는 키트와 함께 제공되거나, 종이 형태 또는 컴퓨터 판독가능 메모리 장치에 제공되거나 인터넷 웹사이트로부터 다운로드되거나, 녹음된 프레젠테이션으로 제공될 수 있는 전자 형태로, 별도의 멤버 구성요소로서 제공될 수 있다. 지침서는 하나 또는 복수의 문서를 포함할 수 있으며, 향후 업데이트를 포함하는 것으로 의도된다.

[0070] 본원에 사용된 바와 같이, "부착된"은 2개 이상의 분자 사이의 공유 또는 비공유 상호작용을 지칭할 수 있다. 비공유 상호작용은 이온 결합, 정전기 상호작용, 반 데르 발스 힘, 쌍극자-쌍극자 상호작용, 쌍극자-유도-쌍극자 상호작용, 런던 분산력, 수소 결합, 할로겐 결합, 전자기 상호작용, π-π 상호작용, 양이온-π 상호작용, 음이온-π 상호작용, 극성 π-상호작용 및 소수성 효과를 포함할 수 있다.

[0071] 본원에 사용된 바와 같이, "대상체"는 척추동물, 예컨대 포유동물, 어류, 조류, 파충류, 또는 양서류일 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 방법의 대상체는 인간, 비-인간 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니 피그 또는 설치류일 수 있다. 상기 용어는 특정 연령 또는 성별을 나타내지 않는다. 따라서, 남성이든 여성이든, 성인 및 소아 대상체가 포괄되는 것으로 의도된다. 일 측면에서, 대상체는 포유동물이다. 환자는 질

병 또는 장애를 앓고 있는 대상체를 지칭한다. 상기 용어 "환자"는 인간 및 동물 대상체를 포함한다.

[0072] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 및 "치료"는 일반적으로 바람직한 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭할 수 있다. 상기 효과는 조절되지 않는 세포의 장애, 예를 들어, 암 예컨대 급성 백혈병 또는 수모세포종과 같은 질병, 이의 증상 또는 병태를 예방하거나 부분적으로 예방하는 관점에서 예방적일 수 있지만 반드시 그러한 것은 아니다. 상기 효과는 질병, 장애, 또는 병태에 기인한 질병, 병태, 증상 또는 부작용의 부분적 또는 완전한 치유의 관점에서 치료적일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 대상체, 특히 인간에서 조절되지 않는 세포의 장애, 예를 들어, 암 예컨대 급성 백혈병 또는 수모세포종에 대한 임의의 치료를 포함할 수 있고, (a) 질병에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질병을 갖는 것으로 진단되지 않은 대상체에서 질병이 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질병을 억제하는 것, 즉 질병의 발달을 저지하는 것; 및 (c) 질병을 경감시키는 것, 즉 질병 및/또는 이의 증상 또는 병태를 완화 또는 개선하는 것 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 치료적 치료 단독, 예방적 치료 단독, 또는 치료적 치료 및 예방적 치료 모두를 지칭할 수 있다. 치료를 필요로 하는 자 (치료를 필요로 하는 대상체)는 이미 장애가 있는 자 및/또는 장애가 예방되어야 하는 자를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는"은 질병, 장애 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들어 이의 진행을 방해하는 것; 및 질병, 장애 또는 병태를 완화시키는 것, 예를 들어 질병, 장애 및/또는 병태의 퇴행을 유발하는 것을 포함할 수 있다. 질병, 장애, 또는 병태를 치료하는 것은, 예를 들어, 진통제가 통증의 원인을 치료하지 않음에도 불구하고 진통제의 투여에 의해 대상체의 통증을 치료하는 것과 같이 근본적인 병태생리가 영향을 받지 않더라도, 특정 질병, 장애, 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 개선하는 것을 포함할 수 있다.

[0073] 본원에 사용된 바와 같이, "용량", "단위 용량", 또는 "투여량"은 대상체에서 사용하기에 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭할 수 있으며, 각각의 단위는 이의 투여와 관련하여 원하는 반응 또는 반응들을 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 개시된 화합물 및/또는 이의 약학적 조성물을 함유한다.

[0074] 본원에 사용된 바와 같이, "치료적"은 질병, 장애, 병태, 또는 부작용을 치료, 치유 및/또는 개선하거나, 질병, 장애, 병태 또는 부작용의 진행 속도를 감소시키는 것을 지칭할 수 있다.

[0075] 본원에 사용된 바와 같이, "유효량"은 세포, 조직, 시스템, 동물, 또는 인간에 대해 유익하거나 바람직한 생물학적, 감정적, 의학적, 또는 임상적 반응에 영향을 미치기에 충분한 본원에 제공된 개시된 화합물 또는 약학적 조성물의 양을 지칭할 수 있다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용, 또는 투여량으로 투여될 수 있다. 상기 용어는 또한 실질적으로 정상적인 생리 기능을 향상시키거나 회복시키는 데 효과적인 양을 그 범위 내에 포함할 수 있다.

[0076] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 바람직한 치료 결과를 달성하거나 바람직하지 않은 증상에 영향을 미치기에 충분하지만, 일반적으로 유해한 부작용을 일으키기에는 불충분한 양을 지칭한다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정 치료적 유효 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 이용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간; 투여 경로; 이용된 특정 화합물의 배설 속도; 치료 기간; 이용된 특정 화합물과 조합되거나 동시에 사용되는 약물 및 의료 분야에서 널리 공지된 의료 전문가의 지식 및 전문지식 내의 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 특정 질병 또는 병태를 치료하는 경우, 일부 경우에 바람직한 반응은 상기 질병 또는 병태의 진행을 억제하는 것일 수 있다. 이것은 일시적으로 질병의 진행을 늦추는 것만을 포함할 수 있다. 그러나, 다른 경우에는 질병의 진행을 영구적으로 중지시키는 것이 바람직할 수 있다. 이는 임의의 특정 질병에 대해 당업자에게 공지된 정례적인 진단 방법에 의해 모니터링될 수 있다. 질병 또는 병태의 치료에 대한 바람직한 반응은 또한 질병 또는 병태의 발병을 지연시키거나 심지어 발병을 예방하는 것일 수 있다.

[0077] 예를 들어, 원하는 치료 효과를 달성하는 데 요구되는 수준보다 낮은 수준에서 화합물의 용량을 시작하고, 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점차적으로 증가시키는 것은 당업계의 기술 범위 내에 있다. 바람직한 경우, 유효 1일 용량을 투여의 목적에 따라 다중 용량으로 나눌 수 있다. 결과적으로, 단일 용량 조성물은 1일 용량을 구성하는 이러한 양 또는 이의 하위 배수를 함유할 수 있다. 투여량은 임의의 금기 사항이 있는 경우 개인 의사에 의해 조정될 수 있다. 일반적으로 (단독 또는 다른 치료제와 조합하여) 본 개시의 약리학적 제제의 최대 용량, 즉 건전한 의학적 판단에 따라 가장 안전한 용량을 사용하는 것이 바람직하다. 그러나, 당업자는 환자가 의학적 이유, 심리적인 이유 또는 사실상 임의의 다른 이유로 더 낮은 용량 또는 허용 가능한 용량을 주장할 수 있음을 이해할 것이다.

[0078] 개시된 화합물 및/또는 약학적 조성물의 치료적 유효량에 대한 반응은, 예를 들어, 치료 또는 약제의 생리적 효

과, 예컨대 치료제 또는 약학적 제제의 투여 후 질병 증상의 감소 또는 결여를 측정함에 의해 평가될 수 있다. 다른 분석법은 당업자에게 알려져 있을 것이고, 반응 수준을 평가하기 위해 이용될 수 있다. 치료에 대한 양은 예를 들어 개시된 화합물 및/또는 약학적 조성물의 양을 증가 또는 감소시킴에 의해, 투여되는 개시된 화합물 및/또는 약학적 조성물을 변화시킴에 의해, 투여 경로를 변화시킴에 의해, 투여 시기 등을 변화시킴에 의해 변경될 수 있다. 투여량은 변경될 수 있으며, 하루 또는 며칠 동안 매일 1회 이상의 용량 투여로 투여될 수 있다. 주어진 종류의 의약품에 대한 적절한 투여량에 대한 지침은 문헌에서 확인할 수 있다.

[0079] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방적 유효량"은 질병 또는 병태의 발병 또는 개시를 예방하는데 효과적인 양을 지칭한다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방" 또는 "예방하는"은 특히 사전 조치에 의해 어떤 일이 발생하는 것을 배제, 방지, 사전 제거, 사전 조치, 중지, 또는 방해하는 것을 지칭한다. 본원에서 감소, 억제 또는 예방이 사용되는 경우, 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 다른 두 단어의 사용도 명시적으로 개시되는 것으로 이해된다.

[0081] 용어 "약학적으로 허용가능한"은 생물학적이지 않거나 바람직하지 않은 물질, 즉, 허용 불가능한 수준의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않거나 유해한 방식으로 상호작용하지 않는 물질을 기술한다.

[0082] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은, 치료적 유효량으로 투여될 때 생물학적 시스템에 의해 용인되거나, 대상체에 의해 용인되거나, 생물학적 시스템에 의해 용인되고 대상체에 의해 용인되는 산 또는 염기로 제조되는 활성 주성분의 염을 의미한다. 본 개시의 화합물이 상대적으로 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 바람직한 염기와 접촉시킴에 의해 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 마그네슘 염, 리튬 염, 스트론튬 염 또는 유사한 염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 본 개시의 화합물이 상대적으로 염기성 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 바람직한 산과 접촉시킴에 의해 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 예는, 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것들 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 상대적으로 무독성인 유기산으로부터 유도된 염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 또한, 알지네이트 등과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염도 포함된다.

[0083] 용어 "약학적으로 허용가능한 에스테르"는 생체내에서 가수분해되는 본 개시의 화합물의 에스테르를 지칭하고, 인체 내에서 쉽게 분해되어 모 화합물 또는 이의 염을 남기는 것을 포함한다. 본 개시의 약학적으로 허용가능한 무독성 에스테르의 예는 C1-내지-C4 알킬 에스테르가 바람직하지만, C1-내지-C6 알킬 에스테르 및 C5-내지-C7 사이클로알킬 에스테르를 포함한다. 개시된 화합물의 에스테르는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 에스테르는 하이드록시기를 함유하는 화합물과 산 및 알킬카르복실산, 예컨대 아세트산, 또는 산 및 아릴카르복실산, 예컨대 벤조산과의 반응에 의해 하이드록시기에 부가될 수 있다. 카르복실산기를 함유하는 화합물의 경우, 약학적으로 허용가능한 에스테르는 화합물과 염기, 예컨대 트리에틸아민 및 알킬 할라이드, 예를 들어 메틸 아이오다이드, 벤질 아이오다이드, 사이클로펜틸 아이오다이드 또는 알킬 트리플레이트와의 반응에 의해 카르복실산기를 함유하는 화합물로부터 제조된다. 이들은 또한 화합물과 산, 예컨대 염산 및 알코올, 예컨대 에탄올 또는 메탄올과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0084] 용어 "약학적으로 허용가능한 아미드"는 암모니아, 1차 C1-내지-C6 알킬 아민 및 2차 C1-내지-C6 디알킬 아민으로부터 유도된 본 개시의 무독성 아미드를 지칭한다. 2차 아민의 경우, 아민은 또한 1개의 질소 원자를 함유하는 5-원 또는 6-원 헤테로사이클의 형태일 수 있다. 암모니아, C1-내지-C3 알킬 1차 아미드 및 C1-내지-C 2 디알킬 2차 아미드로부터 유도된 아미드가 바람직하다. 개시된 화합물의 아미드는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 아미드는 아미노기를 함유하는 화합물과 알킬 무수물, 아릴 무수물, 아실 할라이드, 또는 아로일 할라이드와의 반응에 의해 1차 또는 2차 아민기를 함유하는 화합물로부터 제조될 수 있다. 카르복실산기를 함유하는 화합물의 경우, 약학적으로 허용가능한 아미드는 화합물과 염기, 예컨대 트리에틸아민, 탈수제, 예컨대 디사이클로헥실 카르보디이미드 또는 카르보닐 디이미다졸, 및 알킬 아민, 디알킬아민, 예를 들어 메틸아민, 디에틸아민 및 피페리딘과의 반응에 의해 카르복실산기를 함유하는 화합물로부터 제조된다. 이들은 또한 화합물과 산, 예컨대 황산 및 알킬카르복실산, 예컨대 아세트산과의 반응에 의해, 또는 분자체를 첨가하는 것과 같은 탈수 조건하에서, 산 및 아릴카르복실산, 예컨대 벤조산과의 반응에 의해 제조될

수 있다. 조성물은 약학적으로 허용가능한 전구약물의 형태로 본 개시의 화합물을 함유할 수 있다.

[0085] 용어 "약학적으로 허용가능한 전구약물" 또는 "전구약물"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 본 개시의 화합물의 전구약물을 나타내며, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하고, 이들의 의도된 용도에 효과적이다. 본 개시의 전구약물은 예를 들어, 혈액에서의 가수분해에 의해 생체내에서 개시된 화합물의 구조를 갖는 모 화합물로 신속하게 변환될 수 있다. 문헌 [T. Higuchi 및 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series], 및 [Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)]에서 면밀한 논의가 제공된다.

[0086] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유도체"는 모 화합물(예를 들어, 본원에 개시된 화합물)의 구조로부터 유도된 구조를 갖고 이의 구조가 본원에 개시된 것과 충분히 유사하고 그 유사성을 기반으로, 당업자가 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 유용성을 나타내거나, 전구체로서, 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 유용성을 유도할 것으로 예상되는 화합물을 지칭한다. 예시적인 유도체는 모 화합물의 염, 에스테르, 아미드, 에스테르 또는 아미드의 염, 및 N-옥사이드를 포함한다.

[0087] 본원에 사용된 바와 같이, 유기 화합물을 포함하는 화합물에 대한 명명법은 명명법에 대한 일반 명칭, IUPAC, IUBMB, 또는 CAS 권장 사항을 사용하여 제공될 수 있다. 하나 이상의 입체화학적 특징이 존재할 때, 입체화학적 우선순위, E/Z 사양 등을 지정하기 위해 입체화학에 대한 칸-잉골드-프렐로그(Cahn-Inglod-Prelog) 규칙이 이용될 수 있다. 당업자는 명명 규칙을 사용하는 화합물 구조의 체계 환원에 의해, 또는 상업적으로 이용가능한 소프트웨어, 예컨대 CHEMDRAW™(Cambridgesoft Corporation, U.S.A.)에 의해 이름이 주어지면 화합물의 구조를 쉽게 확인할 수 있다.

[0088] "한" 화합물에 대한 언급은 화합물의 단일 분자로 제한되지 않고 화합물의 하나 이상의 분자를 지칭한다. 또한, 하나 이상의 분자는 화합물의 범주에 이들이 속하는 한 동일하거나 동일하지 않을 수 있다. 따라서, 예를 들어, "한" 화합물은 화학물질의 하나 이상의 분자를 포함하는 것으로 해석되며, 상기 분자는 동일하거나 동일하지 않을 수 있다 (예를 들어, 상이한 동위원소 비율, 거울상 이성질체 등).

[0089] 비율, 농도, 양 및 기타 수치 데이터는 본원에서 범위 형식으로 표현될 수 있다는 점에 유의해야 한다. 각각의 범위의 종점은 다른 종점과 관련하여 그리고 다른 종점과는 독립적으로 모두 중요하다는 것이 추가로 이해될 것이다. 또한, 본원에 개시된 다수의 값이 있고, 각각의 값이 또한 값 자체에 추가하여 특정 값에 "약"으로 본원에 개시되어 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되면, "약 10"도 또한 개시된다. 범위는 본원에서 "약" 하나의 특정 값으로부터 및/또는 "약" 다른 특정 값까지로서 표현될 수 있다. 유사하게, 값이 선행사 "약"의 사용에 의해 근사치로 표현될 때, 특정 값은 추가의 측면을 형성한다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 값 "약 10"이 개시되면 "10"도 또한 개시된다.

[0090] 범위가 표현된 경우, 추가 측면은 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 예를 들어, 명시된 범위가 상기 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 그러한 포함된 한계 중 하나 또는 둘 다를 제외하는 범위가 또한 본 개시에 포함되며, 예를 들어, 어구 "x 내지 y"는 'x'로부터 'y'까지의 범위 뿐만 아니라 'x'보다 크고 'y'보다 작은 범위를 포함한다. 상기 범위는 예를 들어, '약 x, y, z, 또는 그 미만'과 같이 상한으로서 표현될 수 있고, '약 x', '약 y' 및 '약 z'의 특정 범위 뿐만 아니라 'x 미만', 'y 미만', 및 'z 미만'의 범위를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 마찬가지로, 어구 '약 x, y, z, 또는 그 초과'는 '약 x', '약 y' 및 '약 z'의 특정 범위 뿐만 아니라 'x 초과', 'y 초과', 및 'z 초과'의 범위를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 'x'와 'y'가 수치인 경우, 어구 "약 'x' 내지 'y'"는 "약 'x' 내지 약 'y'"를 포함한다.

[0091] 이러한 범위 형식은 편의성 및 간결함을 위해 사용되므로, 범위의 한계로서 명시적으로 언급된 수치 뿐만 아니라 그 범위 내에 포괄된 모든 개별 수치 또는 하위 범위를 포함하도록 유연한 방식으로, 각각의 수치 및 하위 범위가 명시적으로 언급된 것처럼 해석되어야 함이 이해되어야 한다. 예시를 위해, "약 0.1% 내지 5%"의 수치 범위는 약 0.1% 내지 약 5%의 명시적으로 언급된 값 뿐만 아니라 개별 값 (예를 들어, 약 1%, 약 2%, 약 3% 및 약 4%)과 표시된 범위 내의 하위 범위 (예를 들어, 약 0.5% 내지 약 1.1%; 약 0.5% 내지 약 2.4%; 약 0.5% 내지 약 3.2%, 및 약 0.5% 내지 약 4.4%, 및 기타 가능한 하위 범위)를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0092] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약", "대략", "거의" 및 "실질적으로"는 논의되는 양 또는 값이 바로 그 값이거나, 청구항에서 언급되거나 본원에서 교시된 것과 동등한 결과 또는 효과를 제공하는 값일 수 있음을 의미한다. 즉, 양, 크기, 제형, 매개변수, 및 다른 수량과 특징은 정확하지 않으며 정확할 필요는 없으나, 동등한 결

과 또는 효과가 얻어지도록 허용오차, 변환 계수, 반올림, 측정 오차 등, 그리고 당업자에게 공지된 다른 인자를 반영하여, 바람직한 경우, 근사치이고/근사치이거나 더 크거나 더 작을 수 있음이 이해된다. 일부 상황에서, 동등한 결과 또는 효과를 제공하는 값이 합리적으로 결정될 수 없다. 이러한 경우, 본원에 사용된 바와 같이, "약" 및 "거의"는 달리 표시되거나 추론되지 않는 한 ±10% 편차를 나타내는 공칭값을 의미하는 것으로 일반적으로 이해된다. 일반적으로, 양, 크기, 제형, 매개변수 또는 다른 수량이나 특징은 이와 같이 명시적으로 언급되는지 여부에 관계없이, "약", "대략" 또는 "거의"이다. "약", "대략" 또는 "거의"가 정량적 값 앞에 사용되는 경우, 매개변수는 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 특정 정량적 값 자체도 포함하는 것으로 이해된다.

[0093] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "접촉시키는"은 개시된 화합물 또는 약학적 조성물이 세포, 표적 단백질, 또는 다른 생물학적 개체의 활성에 직접적으로 영향을 미칠 수 있는 방식으로; 즉, 세포, 표적 단백질 또는 다른 생물학적 개체 자체와 상호작용시킴에 의해, 또는 간접적으로 영향을 미칠 수 있는 방식으로; 즉, 세포, 표적 단백질, 또는 다른 생물학적 개체 자체의 활성이 의존하는 다른 분자, 보조인자, 인자 또는 단백질과 상호작용시킴에 의해, 개시된 화합물 또는 약학적 조성물을 세포, 표적 단백질, 또는 다른 생물학적 개체에 근접하게 함께 제공해 주는 것을 지칭한다.

[0094] 본원에 사용된 바와 같이, "유효량"은 조성물 또는 물질의 물리적 특성의 바람직한 변형을 달성하기에 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, 개시된 화합물 또는 약학적 조성물의 "유효량"은 표적의 바람직한 정도의 조절, 예를 들어, 세레브론 단백질의 조절, 또는 임상 병태의 바람직한 완화 또는 개선, 예를 들어 암의 차도를 달성하기에 충분한 양을 지칭한다. 유효량으로서 요구되는 개시된 화합물 또는 약학적 조성물의 양, 예를 들어, 밀리그램, 또는 농도, 예를 들어, 마이크로몰의 관점에서 특정 수준은 투여 또는 표적과의 접촉 경로, 임상 병태의 중증도, 바람직한 조절 정도 등 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0095] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있는 것과, 설명이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다.

[0096] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 측면에서, 허용되는 치환기는 유기 화합물의 비고리형 및 고리형, 분지형 및 비분지형, 카르보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 및 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 예시적인 치환기는 예를 들어, 하기 기재된 것들을 포함한다. 허용되는 치환기는 하나 이상이고 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 이 개시의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용되는 치환기를 가질 수 있다. 이 개시는 유기 화합물의 허용되는 치환기에 의해 임의의 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 또한, 용어 "치환" 또는 "~로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가를 따르며, 치환이 안정한 화합물, 예를 들어, 자발적으로 예컨대 재배열, 고리화, 제거 등에 의해 변환을 겪지 않는 화합물을 생성한다는 암시적 단서를 포함한다. 특정 측면에서, 반대로 명시적으로 나타내지 않는 한, 개별 치환기는 추가로 임의로 치환될 수 있음(즉, 추가로 치환되거나 비치환됨)이 또한 고려된다.

[0097] 다양한 용어를 정의함에 있어서, "A^1", "A^2", "A^3", 및 "A^4"는 다양한 특정 치환기를 나타내기 위한 일반 기호로서 본원에 사용된다. 이들 기호는 본원에 개시된 것들로 제한되지 않는, 임의의 치환기일 수 있으며, 이들이 하나의 예에서 특정 치환기인 것으로 정의되는 경우, 이들은, 또 다른 예에서, 일부 다른 치환기로서 정의될 수 있다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 1 내지 24개의 탄소 원자의 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소기, 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *s*-부틸, *t*-부틸, *n*-펜틸, 이소펜틸, *s*-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 에이코실, 테트라코실 등이다. 알킬기는 고리형 또는 비고리형일 수 있다. 알킬기는 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 알킬기는 또한 치환 또는 비치환될 수 있다. 예를 들어, 알킬기는 본원에 기재된 바와 같이, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. "저급 알킬"기는 1 내지 6개 (예를 들어, 1 내지 4개)의 탄소 원자를 함유하는 알킬기이다. 용어 알킬기는 또한 C1 알킬, C1-C2 알킬, C1-C3 알킬, C1-C4 알킬, C1-C5 알킬, C1-C6 알킬, C1-C7 알킬, C1-C8 알킬, C1-C9 알킬, C1-C10 알킬 등일 수 있고, C1-C24 알킬까지 포함한다.

[0099] 본 명세서 전반에 걸쳐 "알킬"은 일반적으로 비치환된 알킬기 및 치환된 알킬기 둘 다를 지칭하기 위해 사용되며; 그러나, 치환된 알킬기는 또한 알킬기 상의 특정 치환기(들)를 확인함으로써 본원에서 구체적으로

지칭된다. 예를 들어, 용어 "할로겐화된 알킬" 또는 "할로알킬"은 구체적으로 하나 이상의 할라이드, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 또는 아이오딘으로 치환된 알킬기를 지칭한다. 대안적으로, 용어 "모노할로알킬"은 구체적으로 단일 할라이드, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 또는 아이오딘으로 치환된 알킬기를 지칭한다. 용어 "폴리할로알킬"은 구체적으로 2개 이상의 할라이드로 독립적으로 치환된 알킬기를 지칭하며, 즉, 각각의 할라이드 치환기는 또 하나의 할라이드 치환기와 동일한 할라이드일 필요는 없고, 할라이드 치환기의 여러 예가 동일한 탄소 상에 있을 필요도 없다. 용어 "알콕시알킬"은 구체적으로, 하기 기재된 바와 같이 하나 이상의 알콕시기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 용어 "아미노알킬"은 구체적으로 하나 이상의 아미노기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 용어 "하이드록시알킬"은 구체적으로 하나 이상의 하이드록시기로 치환된 알킬기를 지칭한다. "알킬"이 하나의 예에서 사용되고, 특정 용어 예컨대 "하이드록시알킬"이 또 다른 예에서 사용되는 경우, 용어 "알킬"이 또한 특정 용어 예컨대 "하이드록시알킬" 등을 지칭하지 않음을 암시하고자 하는 것은 아니다.

[0100] 이 관행은 본원에 기재된 다른 기에도 사용된다. 즉, 용어 예컨대 "사이클로알킬"은 비치환된 및 치환된 사이클로알킬 모이어티 둘 다를 지칭하지만, 치환된 모이어티는 또한 본원에서 구체적으로 확인될 수 있고; 예를 들어, 특정 치환된 사이클로알킬은 예를 들어, "알킬사이클로알킬"로 지칭될 수 있다. 유사하게, 치환된 알콕시는 구체적으로 예를 들어, "할로겐화된 알콕시"로 지칭될 수 있고, 특정 치환된 알케닐은 예를 들어, "알케닐알코올" 등일 수 있다. 다시 말해, 일반적인 용어, 예컨대 "사이클로알킬" 및 특정 용어, 예컨대 "알킬사이클로알킬"을 사용하는 관행은 일반적인 용어가 특정 용어 또한 포함하지 않음을 암시하고자 하는 것은 아니다.

[0101] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 적어도 3개의 탄소 원자로 구성된 비-방향족 탄소-기반 고리이다. 사이클로알킬기의 예는 이에 제한되지는 않으나, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노르보르닐 등을 포함한다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 상기 정의된 바와 같이, 사이클로알킬기의 유형이고, 용어 "사이클로알킬"의 의미 내에 포함되며, 상기 고리의 탄소 원자 중 적어도 하나가 헤테로원자, 예컨대, 이에 제한되지는 않으나, 질소, 산소, 황, 또는 인으로 대체된다. 사이클로알킬기 및 헤테로사이클로알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 사이클로알킬기 및 헤테로사이클로알킬기는 본원에 기재된 바와 같이, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 니트로, 실릴, 설포-옥소 또는 티올을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0102] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시" 및 "알콕실"은 에테르 결합을 통해 결합된 알킬 또는 사이클로알킬기를 지칭하고; 즉, "알콕시" 기는 $-OA^1$로 정의될 수 있고, A^1은 상기 정의된 바와 같은 알킬 또는 사이클로알킬이다. "알콕시"는 또한 방금 기재한 바와 같은 알콕시기의 중합체를 포함할 수 있고; 즉, 알콕시는 폴리에테르 예컨대 $-OA^1-OA^2$ 또는 $-OA^1-(OA^2)a-OA^3$일 수 있고, "a"는 1 내지 200의 정수이고, A^1, A^2, 및 A^3은 알킬 및/또는 사이클로알킬 기이다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아민" 또는 "아미노"는 화학식 $-NA^1A^2$로 표시되며, A^1 및 A^2는 본원에 기재된 바와 같이 독립적으로, 수소 또는 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 아미노의 구체적인 예는 $-NH_2$이다.

[0104] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬아미노"는 화학식 -NH(-알킬) 및 $-N(-알킬)_2$로 표시되며, 상기 알킬은 본원에 기재된 바와 같다. 대표적인 예는, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, 이소부틸아미노기, (sec-부틸)아미노기, (tert-부틸)아미노기, 펜틸아미노기, 이소펜틸아미노기, (tert-펜틸)아미노기, 헥실아미노기, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디프로필아미노기, 디이소프로필아미노기, 디부틸아미노기, 디이소부틸아미노기, 디(sec-부틸)아미노기, 디(tert-부틸)아미노기, 디펜틸아미노기, 디이소펜틸아미노기, 디(tert-펜틸)아미노기, 디헥실아미노기, N-에틸-N-메틸아미노기, N-메틸-N-프로필아미노기, N-에틸-N-프로필아미노기 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0105] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "에테르"는 화학식 A^1OA^2로 표시되며, A^1 및 A^2는 독립적으로, 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "폴리에테르"는 화학식 $-(A^1O-A^2O)a-$로 표시되며, A^1 및 A^2는 독립적으로, 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있고, "a"는 1 내지 500의 정수이다. 폴리에테르기의 예는 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 및 폴리부틸렌 옥사이드를 포함한다.

[0106] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록실" 또는 "하이드록시"는 화학식 -OH로 표시된다.

[0107] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "티올"은 화학식 -SH로 표시된다.

[0108] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아지드" 또는 "아지도"는 화학식 $-N_3$로 표시된다.

[0109] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "니트로"는 화학식 $-NO_2$로 표시된다.

[0110] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "니트릴" 또는 "시아노"는 화학식 —CN으로 표시된다.

[0111] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로", "할로겐" 또는 "할라이드"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0112] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "슈도할라이드", "슈도할로겐" 또는 "슈도할로"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, 할라이드와 실질적으로 유사하게 작동하는 작용기를 지칭한다. 이러한 작용기는 예시로서, 시아노, 티오시아나토, 아지도, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 퍼플루오로알킬, 및 퍼플루오로알콕시 기를 포함한다.

[0113] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 알킬기를 지칭한다. 적합한 헤테로원자는, O, N, Si, P 및 S를 포함하나, 이에 제한되지 않으며, 상기 질소, 인 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 헤테로원자는 임의로 4차화된다. 헤테로알킬은 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0114] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클로알킬"은 지방족의, 부분적으로 불포화된 또는 완전히 포화된, 3-원 내지 14-원 고리 시스템을 지칭하고, 이는 3 내지 8개의 원자의 단일 고리, 및 이환 고리 및 삼환 고리 시스템을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 고리-시스템은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고, 상기 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클로알킬 기는, 피롤리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 및 테트라하이드로퓨릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0115] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "카르보닐"은 화학식 -C(O)-로 표시된다. 본 명세서 전반에 걸쳐 "C(O)" 또는 C=O는 카르보닐기에 대한 약칭 표기법이다.

[0116] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "방향족기"는 분자 평면 위 및 아래에 비편재화된 π 전자의 사이클릭 클라우드(cyclic cloud)를 갖는 고리 구조를 지칭하며, 상기 π 클라우드는 (4n+2) π 전자를 함유한다. 방향족성에 대한 추가 논의는 Morrison 및 Boyd, Organic Chemistry, (5판, 1987), 13장, "Aromaticity,"라는 제목의, 페이지 477-497에서 확인할 수 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 용어 "방향족기"는 아릴 및 헤테로아릴 기 둘 다를 포함한다.

[0117] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 벤젠, 나프탈렌, 페닐, 바이페닐, 안트라센 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 임의의 탄소-기반 방향족기를 함유하는 기이다. 아릴기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 아릴기는 본원에 기재된 바와 같이, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, $-NH_2$, 카르복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 용어 "바이아릴"은 특정 유형의 아릴기이고, "아릴"의 정의에 포함된다. 또한, 아릴기는 단일 고리 구조일 수 있거나, 융합 고리 구조이거나 하나 이상의 가교기 예컨대 탄소-탄소 결합을 통해 부착된 다중 고리 구조를 포함할 수 있다. 예를 들어, 바이아릴은 나프탈렌에서와 같이 융합 고리 구조를 통해 함께 결합되거나, 바이페닐에서와 같이 하나 이상의 탄소-탄소 결합을 통해 부착되는 2개의 아릴기이다.

[0118] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 방향족기의 고리 내에 혼입된 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 방향족기를 지칭한다. 헤테로원자의 예는 질소, 산소, 황 및 인을 포함하나 이에 제한되지 않으며, N-옥사이드, 황 옥사이드, 및 디옥사이드는 허용되는 헤테로원자 치환이다. 헤테로아릴기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 헤테로아릴기는 본원에 기재된 바와 같이, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 헤테로아릴기는 모노사이클릭, 또는 대안적으로 융합 고리 시스템일 수 있다. 헤테로아릴기는 푸릴, 이미다졸릴, 피리미디닐, 테트라졸릴, 티에닐, 피리디닐, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피라지닐, 벤조

푸라닐, 벤조디옥솔릴, 벤조티오페닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 피라졸로피리디닐, 및 피라졸로피리미디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로아릴기의 추가로 제한되지 않는 예는 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티오페닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤조[*d*]옥사졸릴, 벤조[*d*]티아졸릴, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 인다졸릴, 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 벤조[c][1,2,5]티아디아졸릴, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 및 피리도[2,3-b]피라지닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0119] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클"은 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 고리 구성원 중 적어도 하나가 탄소가 아닌 단일 및 다중-사이클릭 방향족 또는 비방향족-고리 시스템을 지칭한다. 따라서, 상기 용어는 "헤테로사이클로알킬", "헤테로아릴", "바이사이클릭 헤테로사이클", 및 "폴리사이클릭 헤테로사이클"을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로사이클은 피리딘, 피리미딘, 푸란, 티오펜, 피롤, 이속사졸, 이소티아졸, 피라졸, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸; 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸 및 1,3,4-옥사디아졸을 포함하는 옥사졸; 1,2,3-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸, 및 1,3,4-티아디아졸을 포함하는 티아디아졸; 1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸을 포함하는 트리아졸; 1,2,3,4-테트라졸 및 1,2,4,5-테트라졸을 포함하는 테트라졸; 피리다진, 피라진; 1,2,4-트리아진 및 1,3,5-트리아진을 포함하는 트리아진; 1,2,4,5-테트라진을 포함하는 테트라진; 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제티딘, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로퓨란, 디옥산 등을 포함한다. 용어 헤테로사이클릴기는 또한 C2 헤테로사이클릴, C2-C3 헤테로사이클릴, C2-C4 헤테로사이클릴, C2-C5 헤테로사이클릴, C2-C6 헤테로사이클릴, C2-C7 헤테로사이클릴, C2-C8 헤테로사이클릴, C2-C9 헤테로사이클릴, C2-C10 헤테로사이클릴, C2-C11 헤테로사이클릴 등일 수 있고, C2-C18 헤테로사이클릴까지 포함한다. 예를 들어, C2 헤테로사이클릴은 아지리디닐, 디아제티디닐, 디하이드로디아제틸, 옥시라닐, 티라닐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 2개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 기를 포함한다. 대안적으로, 예를 들어, C5 헤테로사이클릴은 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 디아제파닐, 피리디닐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 5개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 기를 포함한다. 헤테로사이클릴기는 화학적으로 가능한 경우 고리 내의 헤테로원자를 통해, 또는 헤테로사이클릴 고리를 포함하는 탄소 중 하나를 통해 결합될 수 있는 것으로 이해된다.

[0120] 본원에 사용된 바와 같이, "R^1", "R^2", "R^3", "R^n"(n은 정수임)은 독립적으로 상기 열거된 기 중 하나 이상을 가질 수 있다. 예를 들어, R^1이 직쇄 알킬기인 경우, 알킬기의 수소 원자 중 하나는 하이드록실기, 알콕시기, 알킬기, 할라이드 등으로 임의로 치환될 수 있다. 선택된 기에 따라, 제1 기는 제2 기 내에 통합될 수 있거나, 대안적으로, 제1 기는 제2 기에 대해 펜던트일 수 (즉, 부착될 수) 있다. 예를 들어, 어구 "아미노기를 포함하는 알킬기"에 대해, 아미노기는 알킬기의 골격 내에 혼입될 수 있다. 대안적으로, 아미노기는 알킬기의 골격에 부착될 수 있다. 선택된 기(들)의 특성은 제1 기가 제2 기에 내포되거나 부착되는지 여부를 결정할 것이다.

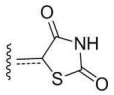
[0121] 본원에 기재된 바와 같이, 본 개시의 화합물은 "임의로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, "임의로"라는 용어가 앞에 오든 그렇지 않든, 용어 "치환된"은 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체됨을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각각의 치환 가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과의 위치가 특정된 기로부터 선택된 하나 초과의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시에 의해 구상되는 치환기의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실현 가능한 화합물의 형성을 초래하는 것이다. 특정 측면에서, 반대로 명시적으로 나타내지 않는 한, 개별 치환기는 추가로 임의로 치환 (즉, 추가로 치환되거나 비치환됨)될 수 있음이 또한 고려된다.

[0122] 본 명세서 및 최종 청구범위에 사용된 바와 같은 화학종의 잔기는, 모이어티가 화학종에서 실제로 수득되는지 여부와 무관하게, 특정 반응 도식 또는 후속적인 제형 또는 화학적 생성물에서 화학종의 결과 생성물인 모이어티를 지칭한다. 따라서, 폴리에스테르의 에틸렌 글리콜 잔기는 에틸렌 글리콜이 폴리에스테르의 제조에 사용되었는지 여부와 무관하게, 폴리에스테르에서 하나 이상의 $-OCH_2CH_2O-$ 단위를 지칭한다. 유사하게, 폴리에스테르에서 세바스산 잔기는, 상기 잔기가 폴리에스테르를 수득하기 위해 세바스산 또는 이의 에스테르를 반응시킴에 의해 수득되는지 여부와 무관하게, 폴리에스테르에서 하나 이상의 $-CO(CH_2)_8CO-$ 모이어티를 지칭한다.

[0123] 용어 "유기 잔기"는 탄소 함유 잔기, 즉 적어도 하나의 탄소 원자를 포함하는 잔기를 정의하고, 상기 정의된 탄소 함유기, 잔기, 또는 라디칼을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유기 잔기는 다양한 헤테로원자를 함유할 수 있거나, 산소, 질소, 황, 인 등을 포함하는 헤테로원자를 통해 다른 분자에 결합될 수 있다. 유기 잔기의 예

는 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 단일-치환된 또는 이-치환된 아미노, 아미드기 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유기 잔기는 바람직하게는 1 내지 18개의 탄소 원자, 1 내지 15개의 탄소 원자, 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 추가 측면에서, 유기 잔기는 2 내지 18개의 탄소 원자, 2 내지 15개의 탄소 원자, 2 내지 12개의 탄소 원자, 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 4개의 탄소 원자, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함할 수 있다.

[0124] 용어 "잔기"의 매우 가까운 동의어는 용어 "라디칼"이며, 이는 본 명세서 및 최종 청구범위에서 사용된 바와 같이, 분자가 제조되는 방식과 무관하게, 본원에 기재된 분자의 단편, 기, 또는 하위구조를 지칭한다. 예를 들어, 특정 화합물에서 2,4-티아졸리딘디온 라디칼은, 티아졸리딘디온이 화합물을 제조하는데 사용되는지와 무관하게, 하기 구조를 갖는다:

[0125] . 일부 구현예에서, 라디칼 (예를 들어, 알킬)은 이에 결합되는 하나 이상의 "치환기 라디칼"을 가짐으로써 추가로 변형 (즉, 치환된 알킬)될 수 있다. 주어진 라디칼에서 원자의 수는 반대로 본원의 다른 곳에 나타내지 않는 한, 본 개시에 중요하지 않다.

[0126] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "안정한"은, 이의 생산, 검출, 및 특정 측면에서, 이의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위한 사용을 허용하는 조건에 적용될 때, 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0127] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중결합을 함유할 수 있고, 따라서 잠재적으로 시스/트랜스 (E/Z) 이성질체 뿐만 아니라 다른 형태 이성질체(conformational isomer)를 생성할 수 있다. 반대로 명시되지 않는 한, 본 개시는 이러한 모든 가능한 이성질체 뿐만 아니라 이러한 이성질체의 혼합물을 포함한다.

[0128] 반대로 명시되지 않는 한, 쐐기형 또는 점선이 아닌 실선으로만 나타낸 화학 결합을 갖는 화학식은 각각의 가능한 이성질체, 예를 들어, 각각의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체, 및 이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미 또는 스칼레믹(scalemic) 혼합물을 고려한다. 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 잠재적으로 부분입체 이성질체 및 광학 이성질체를 생성할 수 있다. 반대로 명시되지 않는 한, 본 개시는 이러한 모든 가능한 부분입체 이성질체 뿐만 아니라 이의 라세미 혼합물, 이의 실질적으로 순수한 분해된 거울상 이성질체, 모든 가능한 기하 이성질체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 분리된 특정 입체 이성질체 뿐만 아니라 입체 이성질체의 혼합물도 포함된다. 이러한 화합물을 제조하기 위해 사용되는 합성 절차의 과정 동안, 또는 당업자에게 공지된 라세미화 또는 에피머화 절차를 사용하는 동안, 이러한 절차의 생성물은 입체 이성질체의 혼합물일 수 있다.

[0129] 다수의 유기 화합물은 평면-편광(plane-polarized light)의 평면을 회전시키는 능력을 갖는 광학 활성 형태로 존재한다. 광학 활성 화합물을 기재하는 경우, 접두사 D 및 L 또는 R 및 S는 이의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배열을 나타내는데 사용된다. 접두사 d 및 l, 또는 (+)와 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전 기호를 지정하는 데 이용되며, (-) 또는 l이 붙은 화합물은 좌회전성(levorotatory)임을 의미한다. 접두사 (+) 또는 d가 붙은 화합물은 우회전성(dextrorotatory)이다. 주어진 화학 구조에 대해, 입체 이성질체라고 불리는 이러한 화합물은 이들이 서로 중첩될 수 없는 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 특정 입체 이성질체는 거울상 이성질체로도 지칭될 수 있으며, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상 이성질체 혼합물로 불린다. 거울상 이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물로 지칭된다. 본원에 기재된 많은 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 따라서 상이한 거울상 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 원하는 경우, 키랄 탄소는 별표 (*)로 지정될 수 있다. 키랄 탄소에 대한 결합이 개시된 화학식에서 직선으로 도시될 때, 키랄 탄소의 (R) 및 (S) 배치 둘 모두, 및 이에 따른 거울상 이성질체 둘 모두 및 이의 혼합물은 화학식 내에 포괄되는 것으로 이해된다. 당해 분야에 사용되는 바와 같이, 키랄 탄소에 대한 절대 배치를 구체화하는 것을 원하는 경우, 키랄 탄소에 대한 결합 중 하나는 쐐기 (평면 위의 원자에 대한 결합)로 도시될 수 있고, 다른 하나는 짧은 평행선의 연속 또는 쐐기 (평면 아래의 원자에 대한 결합)로 도시될 수 있다. 칸-잉골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 시스템은 키랄 탄소에 대한 (R) 또는 (S) 배치를 할당하는 데 사용될 수 있다.

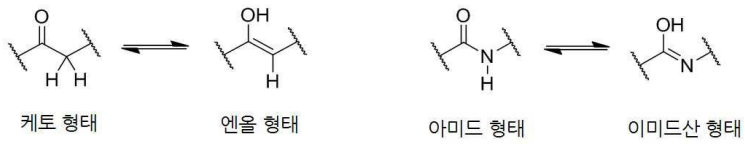
[0130] 본원에 기재된 화합물은 이의 천연 동위원소 존재비 및 비-천연 존재비 둘 다로 원자를 포함한다. 개시된 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 전형적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고, 기재된 것과 동일한 동위원소-표지된 또는 동위원소-치환된 화

합물일 수 있다. 본 개시의 화합물로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대, 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl을 포함한다. 화합물은 이의 전구약물을 추가로 포함하고, 전술된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염은 본 개시의 범위 내에 있다. 본 개시의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어, ^{3}H 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소, 즉, ^{3}H, 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 동위원소는 이들의 제조 용이성 및 검출성으로 인해 특히 바람직하다. 또한, 중수소, 즉 ^{2}H와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로 인해 특정 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 본 개시의 동위원소로 표지된 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로 비-동위원소로 표지된 시약을 용이하게 입수가능한 동위원소로 표지된 시약으로 치환하는 하기 절차를 수행함에 의해 제조될 수 있다.

[0131] 본 개시에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재할 수 있다. 일부 경우에, 용매화물을 제조하는 데 사용되는 용매는 수용액이며, 이때 용매화물은 종종 수화물로서 지칭된다. 화합물은 예를 들어, 용매 또는 수용액으로부터의 결정화에 의해 수득될 수 있는 수화물로서 존재할 수 있다. 이와 관련하여, 1개, 2개, 3개 또는 어느 임의의 수의 용매 또는 물 분자는 본 개시에 따른 화합물과 결합하여 용매화물 및 수화물을 형성할 수 있다. 반대로 언급되지 않는 한, 본 개시는 이러한 모든 가능한 용매화물을 포함한다.

[0132] 용어 "공-결정"은 분자의 안정성이 비-공유 상호작용을 통해서 기인되는 2개 이상의 분자의 물리적 결합을 의미한다. 이 분자 복합체의 하나 이상의 구성요소는 결정 격자에서 안정한 프레임워크를 제공한다. 특정 경우에, 게스트 분자는 무수물 또는 용매화물로서 결정 격자에 혼입되며, 예를 들어, 문헌 ["Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O. 등, The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004]를 참조한다. 공-결정의 예는 p-톨루엔설폰산 및 벤젠설폰산을 포함한다.

[0133] 본원에 기재된 특정 화합물은 호변 이성질체의 평형으로 존재할 수 있음이 또한 인식된다. 예를 들어, α-수소를 갖는 케톤은 케토 형태 및 엔올 형태의 평형으로 존재할 수 있다.

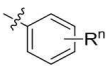
[0134] 

케토 형태 엔올 형태 아미드 형태 이미드산 형태

[0135] 마찬가지로, N-수소를 갖는 아미드는 아미드 형태 및 이미드산 형태의 평형으로 존재할 수 있다. 반대로 언급되지 않는 한, 본 개시는 이러한 모든 가능한 호변 이성질체를 포함한다.

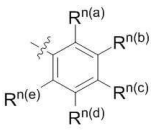
[0136] 화학 물질은 다형성 형태 또는 변형으로 칭해지는 상이한 상태의 순서로 존재하는 고형물을 형성하는 것으로 알려져 있다. 다형성 물질의 상이한 변형은 이들의 물리적 특성에 있어서 크게 상이할 수 있다. 본 개시에 따른 화합물은 상이한 다형성 형태로 존재할 수 있으며, 이는 특정한 변형들이 준안정하게 되는 것을 가능하게 한다. 반대로 언급되지 않는 한, 본 개시는 이러한 모든 가능한 다형성 형태를 포함한다.

[0137] 일부 측면에서, 화합물의 구조는 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

[0138] 

,

[0139] 이는 하기 화학식과 동등한 것으로 이해된다:

[0140] 

,

[0141] 상기 화학식에서, n은 통상적으로 정수이다. 즉, R^{n}은 5개의 독립적인 치환기 $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, 및 $R^{n(e)}$를 나타내는 것으로 이해된다. "독립적인 치환기"는 각각의 R 치환기가 독립적으로 정의될 수 있음을 의미한다. 예

를 들어, 한 경우에 $R^{n(a)}$가 할로겐인 경우, 이때 $R^{n(b)}$는 그 경우에 반드시 할로겐은 아니다.

[0142] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 언급된 온도는 대기압 (즉, 1 기압)을 기준으로 한다.

[0143] 본원에 개시된 특정 물질, 화합물, 조성물, 및 성분은 상업적으로 수득될 수 있거나 당업자에게 일반적으로 공지된 기술을 사용하여 용이하게 합성될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물 및 조성물을 제조하는데 사용된 출발 물질 및 시약은 상업적 공급업체, 예컨대 Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.), 또는 Sigma (St. Louis, Mo.)로부터 입수가능하거나, 참고문헌 예컨대, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley 및 Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 및 보충자료 (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley 및 Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley 및 Sons, 4판); 및 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)에 제시된 절차에 따라 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다.

[0144] 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 본원에 제시된 임의의 방법은 그 단계가 특정 순서로 수행될 것을 요구하는 것으로 해석되도록 의도된 것은 아니다. 따라서, 방법 청구항이 그 단계들에 뒤따르는 순서를 실제로 언급하지 않거나, 청구범위 또는 설명에서 단계가 특정 순서로 제한되어야 한다는 것을 달리 구체적으로 명시하지 않는 경우, 어떤 면에서든지 순서가 추론되도록 의도된 것은 아니다. 이는 단계 또는 작동 흐름의 배열과 관련된 논리 문제; 문법적 구성 또는 구두법에서 얻어진 평범한 의미; 및 명세서에 기술된 구현예의 수 또는 유형을 포함하여, 해석에 대한 임의의 가능한 비표현적 기반을 유지한다.

[0145] 본 개시의 조성물을 제조하는데 사용되는 구성요소 뿐만 아니라 본원에 개시된 방법 내에서 사용되는 조성물 자체도 개시된다. 이들 및 다른 물질이 본원에 개시되며, 이들 물질의 조합, 부분집합, 상호작용, 그룹 등이 개시되는 경우, 이들 화합물의 각각의 다양한 개별적 및 집합적 조합 및 순열에 대한 구체적 언급이 명시적으로 개시될 수 없다는 것이 이해되고, 각각은 구체적으로 고려되고 본원에 기술된다. 예를 들어, 특정 화합물이 개시되고 논의되며, 화합물을 포함하는 다수의 분자에 대해 이루어질 수 있는 다수의 변형이 논의되는 경우, 반대로 구체적으로 지시되지 않는 한 화합물의 각각 그리고 모든 조합 및 순열, 및 가능한 변형이 구체적으로 고려된다. 따라서 분자 A, B, 및 C의 부류가 개시될 뿐만 아니라 분자 D, E, 및 F의 부류와 조합 분자의 예로, A-D가 개시되는 경우, 이때 각각이 개별적으로 언급되지 않더라도, 각각은 개별적으로 그리고 집합적으로 고려된 의미 조합이며, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, 및 C-F가 개시되는 것으로 간주된다. 마찬가지로, 이들의 임의의 부분집합 또는 조합이 또한 개시된다. 따라서, 예를 들어, A-E, B-F, 및 C-E의 하위-그룹이 개시되는 것으로 간주되어야 한다. 이 개념은 본 개시의 조성물의 제조 방법 및 사용 방법의 단계를 포함하나, 이에 제한되지 않는 본 출원의 모든 측면에 적용된다. 따라서, 수행될 수 있는 다양한 추가의 단계가 있는 경우, 이들 추가 단계 각각은 본 개시의 방법의 임의의 특정 구현예 또는 구현예의 조합으로 수행될 수 있음이 이해된다.

[0146] 본원에 개시된 조성물은 특정 기능을 갖는 것으로 이해된다. 개시된 기능을 수행하기 위한 특정 구조적 요구사항이 본원에 개시되고, 개시된 구조와 관련된 동일한 기능을 수행할 수 있는 다양한 구조들이 있으며, 이러한 구조는 전형적으로 동일한 결과를 달성할 것임이 이해된다.

[0147] 본원 전체에 걸쳐 사용된 약어: ADME, 흡수, 분포, 대사, 배설; AL, 급성 백혈병; AlogP, 친유성; CK1α, 카제인 키나제 1α; CL, 청소율; CRBN, 세레브론; F, 생체이용률; GSPT1, G1에서 S로의 상전이 1; HBA, 수소-결합 받개(acceptor); HBD, 수소-결합 주개(donor); IMiD, 면역조절 약물; IKZF, 이카로스(Ikaros) 패밀리 징크 핑거; IV, 정맥내; LCMS, 액체 크로마토그래피 질량 분석법; MB, 수모세포종; MG, 분자 접착제; MW, 분자량; PPB, 혈장 단백질 결합; PK, 약동학; PROTAC, 단백질분해 표적화 키메라(들); PSA, 극성 표면적; SBDD, 구조-기반 약물 설계; SAR, 구조-활성 관계; TMT, 탠덤 질량 태그; 및 TPD, 표적화된 단백질 분해.

[0148] 치료적 또는 임상적 유용성을 갖는 세레브론 단백질의 조절제로서 치환된 N-(2-(2,6-디옥소피페리디닐-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아릴설폰아미드 유사체가 본원에 기술된다. 또한, 치환된 N-(2-(2,6-디옥소피페리디닐-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아릴설폰아미드 유사체를 합성하는 방법이 본원에 기술된다. 또한, 치환된 N-(2-(2,6-디옥소피페리디닐-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아릴설폰아미드 유사체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법이 본원에 기술된다. 일부 측면에서, 상기 대상체는 조절되지 않는 세포 증식 장애, 예를 들어, 암을 가질 수 있다. 본 개시의 다른 조성물, 화합물, 방법, 특징, 및 이점은 하기 도면, 상세한 설명, 및 실시예들을 검토함에 따라 당업자에게 명백하거나 명백해질 것이다. 이러한 모든 추가 조성물, 화합물, 방법,

특징, 및 이점이 본 설명 내에 포함되고, 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0149] **B. 생물학적 맥락**

[0150] 표적화된 단백질 분해 (TPD)는 약물 복용으로 치료 불가능한 표적에 대한 기회를 발견함으로써 기초 생물학 및 약물 발견 연구에 잠재적으로 중대한 영향을 미칠 수 있는 새로운 화학생물학 접근법이다 (Refs.1-2 참조). TPD 패러다임에는 유사한 프로테아좀 의존적 작용 메커니즘, 즉 단백질분해 표적화 키메라 (PROTAC; Refs. 3-4 참조) 및 분자 접착제 (MG; Refs. 5-8 참조)를 사용하여 소분자를 생성하는 서로 다른 분자 설계의 두 가지 주요 접근법이 포함된다. MG는 E3 리가아제에 결합할 수 있고, 이의 표면 및 특이성을 변경하여, 일반적으로 리가아제 (네오기질)에 의해 표적화되지 않는 기질의 모집, 유비퀴틴화, 및 후속적인 분해를 초래할 수 있는 작은 분자이다. 네오기질의 인식은 단백질-리가아제 표면 상호작용 (구조적 데그론 모티프)에 의해 좌우되며, 배위가능한(ligandable) 포켓이 필요하지 않다. 이것은 지금까지 치료 불가능한 표적, 예컨대 융합 종양단백질 및 전사 인자를 분해할 수 있는 혁신적인 기회를 제공한다 (Refs. 9-10 참조). 면역 조절 약물 (IMiD)인, 탈리도마이드와 이의 근접한 유사체인 포말리도마이드 및 레날리도마이드는, 이 접근법의 기계론적 및 임상적 검증을 제공하는 "원래" 분자 접착제이다 (Refs. 7 및 11 참조).

[0151] 흥미롭게도, 높은 분자 구조적 유사성에도 불구하고, IMiD는 상이한 단백질 분해 프로파일을 나타낸다. 레날리도마이드 및 포말리도마이드 둘 다 전사 인자 IKZF1/3을 분해하지만, 오직 레날리도마이드만이 CSNK1A1 (CK1α)의 분해를 유도하여, 분자 구조의 작은 변화가 어떻게 네오기질에 대한 특이성을 현저하게 변경할 수 있는지를 보여준다 (도 1; Ref. 12 참조). 또한, IMiD 스캐폴드 주변의 다양화는 Celgene에 의해 개발된 GSPT1 (G1에서 S로의 상전이 1) 분해제 CC-885 (도 1; Ref. 14 참조)에 의해 입증된 바와 같이, 네오기질 분해 (CC-220으로 예시되며, 이는 레날리도마이드보다 세포에서 10배 더 강력함; Ref. 13 참조) 또는 특이성의 효능 및 동역학에 영향을 미치는 것으로 나타났으며, 이는 신규한 네오기질의 발견으로 이어진다. 이러한 화학적 변형은 세포 반응에 상당한 변화를 초래하여, 신규한 임상적 해석 기회를 창출한다.

[0152] IMiD 및 밀접하게 관련된 유사체의 경우, 공통 C2H2 징크 핑거 인식 데그론 모티프를 포함하는 확장된 수의 네오기질이 발견되었다 (IKZF2/4, SALL4, RNF166, ZFP91, ZNF692, ZNF276, ZNF653 및 ZNF827; Refs. 11 및 15 참조). 각각의 IMiD는 기질 특이성의 독특한 패턴을 보이는 것으로 나타났으며, 이는 네오기질 다양성이 리간드의 구조적 변경에 의해 조절될 수 있고, 전통적으로 알려진 표적에 제한되지 않는다는 개념을 뒷받침한다. 또한, 선택적 단백질 분해를 달성하는 것이 도전 과제이며, 리간드 변형이 세레브론 (CRBN) 인터페이스에서 네오기질의 상호작용을 어떻게 변경하는지에 대한 구조적 기초를 이해하는 것이 중요하다는 것을 시사한다 (Ref. 16). 최근에 보고된 여러 연구는 어떻게 단순한 구조적 변형이 PROTAC을 GSPT1 분자 접착제 분해제로의 예상치 못한 전환을 초래할 수 있는지를 보여주었다 (Refs. 17-18 참조).

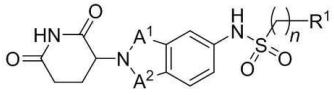
[0153] 소아 급성 백혈병 (AL) 및 수모세포종 (MB)과 같은 고-위험 암에서는 제한된 표적 치료와 더불어, C2H2 징크 핑거 전사 인자의 비정상적인 활성화, 조절장애 및/또는 돌연변이가 만연하다. 대표적인 예에는 계통이 모호한 급성 백혈병에서 관찰되는 ZNF384 융합 종양단백질, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL; Ref. 20 참조)에서 19개의 IKZF1 돌연변이, 고-위험 급성 골수성 백혈병 (AML)에서 통제가 해제된 MECOM 및 고-위험 3기 및 4기 MB 하위그룹에서 GFI1, GFI1B, 및 PRDM6의 인핸서-하이재킹 의존적 활성화 (Refs. 21-24 참조)가 포함된다.

[0154] 종종 분자 접착제라고 언급하는, 소분자 분해제는 현재 치료 불가능한 종양단백질, 예컨대 전사 인자 및 키메라 융합 종양단백질을 표적화하는 감질나는 전망을 제공한다. 본 개시는 CRBN 단백질을 조절하고 높은 항-증식 활성을 나타내는 소분자 분해제의 방법 및 용도에 관한 것이다.

[0155] **C. 화합물**

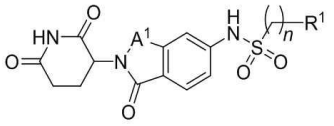
[0156] 일 측면에서, 본 개시는 CRBN 단백질의 강력한 조절제에 관한 것이며, 이전에 치료 불가능한 종양단백질, 예를 들어, GSPT1을 표적화하기 위한 신규한 접근법을 제공한다. 추가 측면에서, 개시된 화합물은 마우스에서 높은 경구 생체이용률과 더불어 IKZF1 분해에 비해 최대 30배의 선택성을 나타내는 강력하고 선택적인 GSPT1 분해제이다. 특정 이론에 얽매이지 않고, 개시된 화합물은 CRBN 기질 결합 표면에 표시되는 화학적 다양성의 3차원성을 최대화하면서 CRBN 결합에 대한 화학적 특징을 갖는 것으로 여겨진다.

[0157] 보다 구체적으로, 일 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

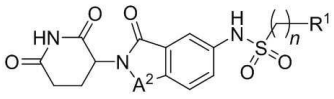
[0158] ,

[0159] 상기 화학식에서, n은 0, 1, 및 2로부터 선택되는 정수이고; A^1 및 A^2 각각은 독립적으로 -(C=O)- 및 $-CH_2-$로부터 선택되고, 단 A^1 및 A^2 중 적어도 하나는 -(C=O)-이고; R^1은 (a) 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 아릴 또는 헤테로아릴; 및 (b) 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 사이클로알킬;로부터 선택된다. 본원에 개시된 다양한 구조에서, 치환기는 청구범위에 개시된 바와 같은 것을 포함하여, 본원 전체에 걸쳐 정의된 바와 같다.

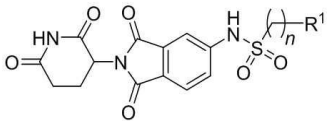
[0160] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0161] .

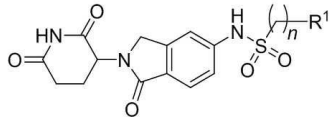
[0162] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0163] .

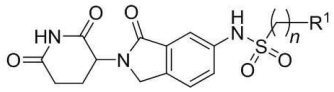
[0164] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0165] .

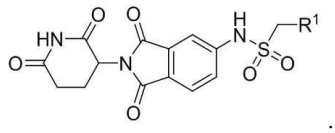
[0166] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0167] .

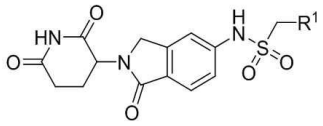
[0168] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0169] .

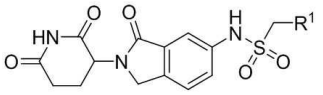
[0170] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0171] .

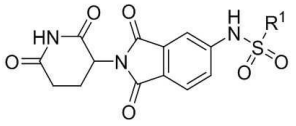
[0172] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0173] 
.

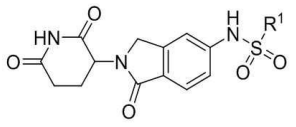
[0174] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0175] 
.

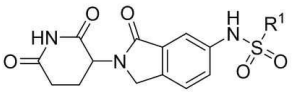
[0176] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0177] 
.

[0178] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0179] 
.

[0180] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

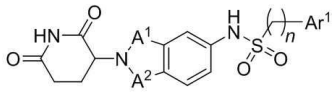
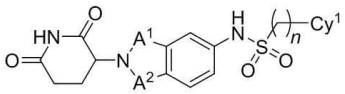
[0181] 
.

[0182] 추가 측면에서, Ar^1은 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴이다.

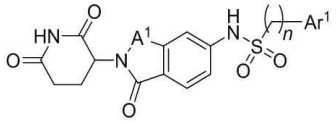
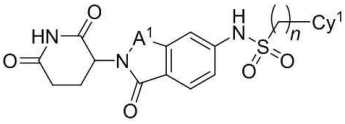
[0183] 추가 측면에서, Ar^1은 (a) 1개의 헤테로원자 및 치환기 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}을 갖는 5-원 헤테로아릴이고; 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 것; (b) 2개의 헤테로원자 및 치환기 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}을 갖는 5-원 헤테로아릴이고; 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 것;으로부터 선택된다.

[0184] 추가 측면에서, Cy^1은 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 기로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 사이클로알킬이다. 또 다른 추가 측면에서, Cy^1은 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 기로 임의로 치환된 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸로부터 선택된다.

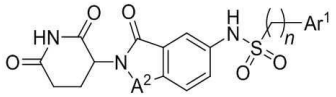
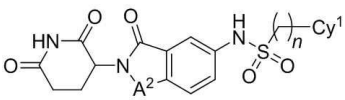
[0185] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0186]  또는 .

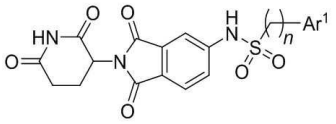
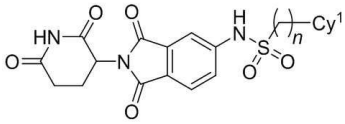
[0187] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0188]  또는 .

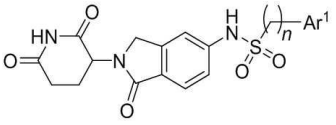
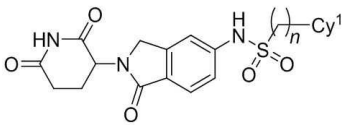
[0189] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0190]  또는 .

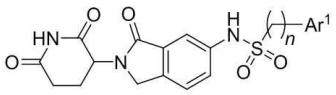
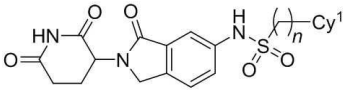
[0191] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0192]  또는 .

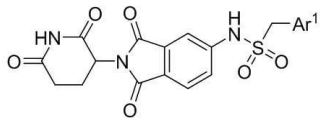
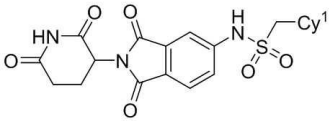
[0193] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0194]  또는 .

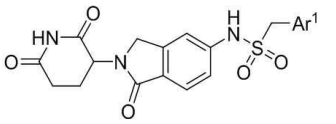
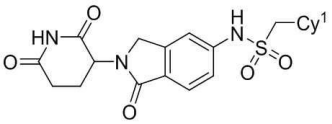
[0195] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0196]  또는 .

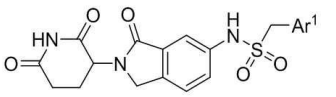
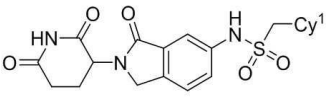
[0197] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0198]  또는 .

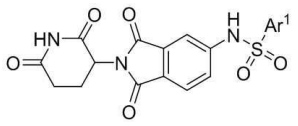
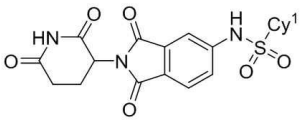
[0199] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0200]  또는 .

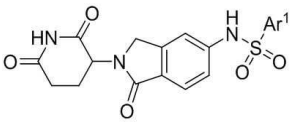
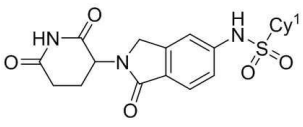
[0201] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0202]  또는 .

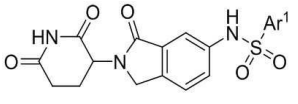
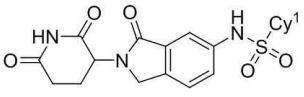
[0203] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0204]  또는  .

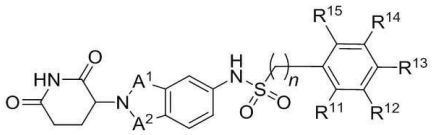
[0205] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0206]  또는  .

[0207] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

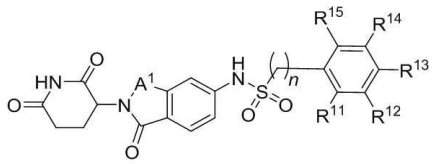
[0208]  또는  .

[0209] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

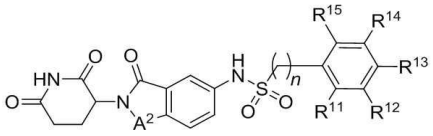
[0210]  ,

[0211] 상기 화학식에서, n은 0, 1, 및 2로부터 선택되는 정수이고; 각각의 A^1 및 A^2는 -(C=O)- 및 $-CH_2-$로부터 독립적으로 선택되고, 단 A^1 및 A^2 중 적어도 하나는 -(C=O)-이고; 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, 및 R^{15}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

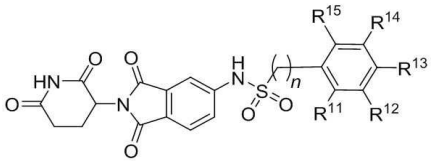
[0212] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0213]  .

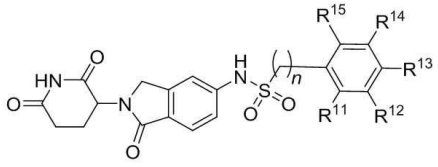
[0214] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0215]  .

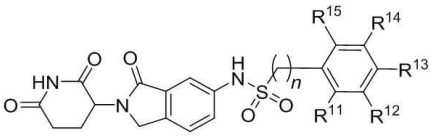
[0216] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0217]  .

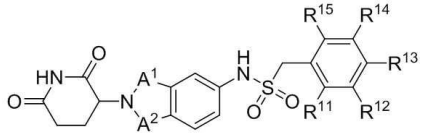
[0218] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0219] 

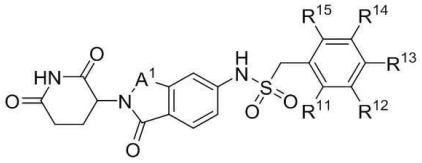
[0220] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0221] 

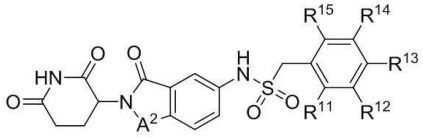
[0222] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0223] 

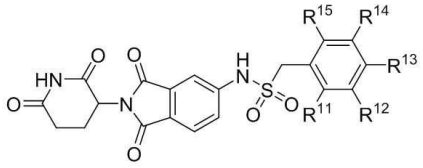
[0224] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0225] 

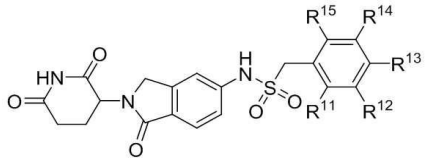
[0226] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0227] 

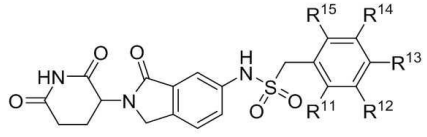
[0228] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0229] 

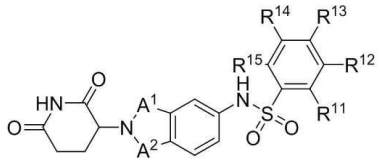
[0230] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0231] 

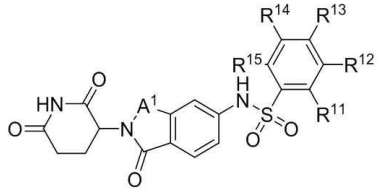
[0232] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0233] 

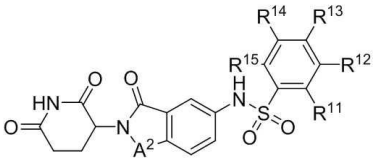
[0234] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0235]  .

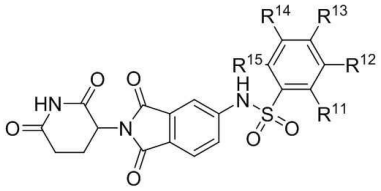
[0236] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0237]  .

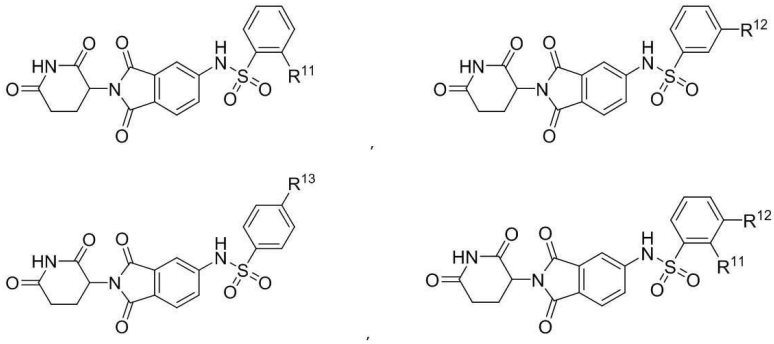
[0238] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

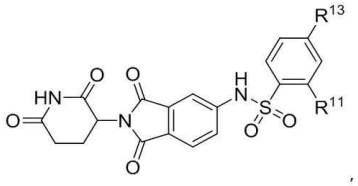
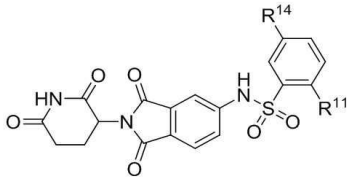
[0239]  .

[0240] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

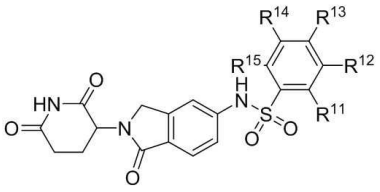
[0241]  .

[0242] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

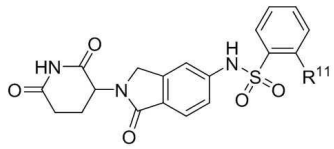
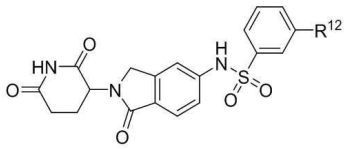
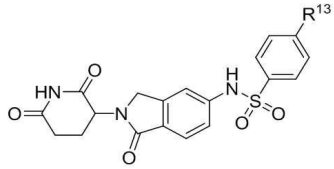
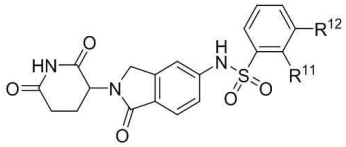
[0243] 

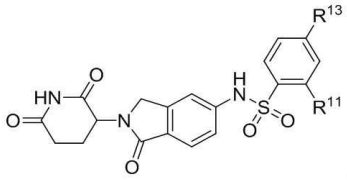
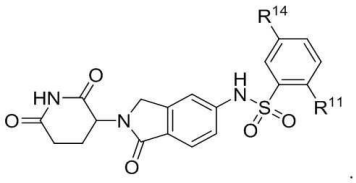
[0244]  , 또는  .

[0245] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

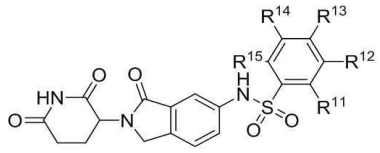
[0246] .

[0247] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

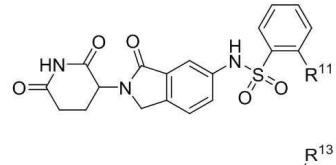
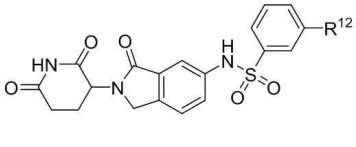
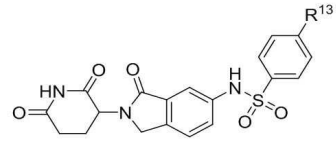
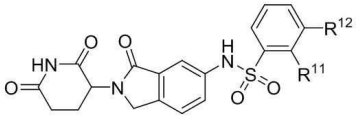
[0248] , , , ,

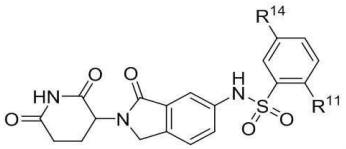
[0249] , 또는 .

[0250] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

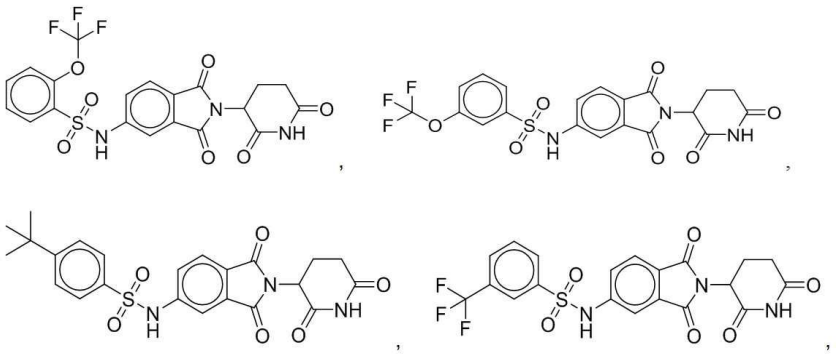
[0251] .

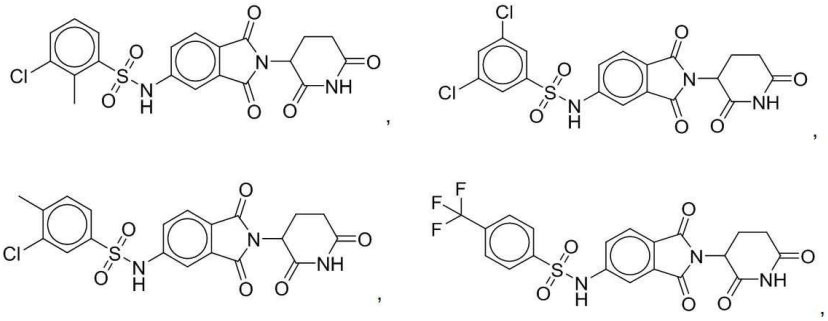
[0252] 추가 측면에서, 본 개시는 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다:

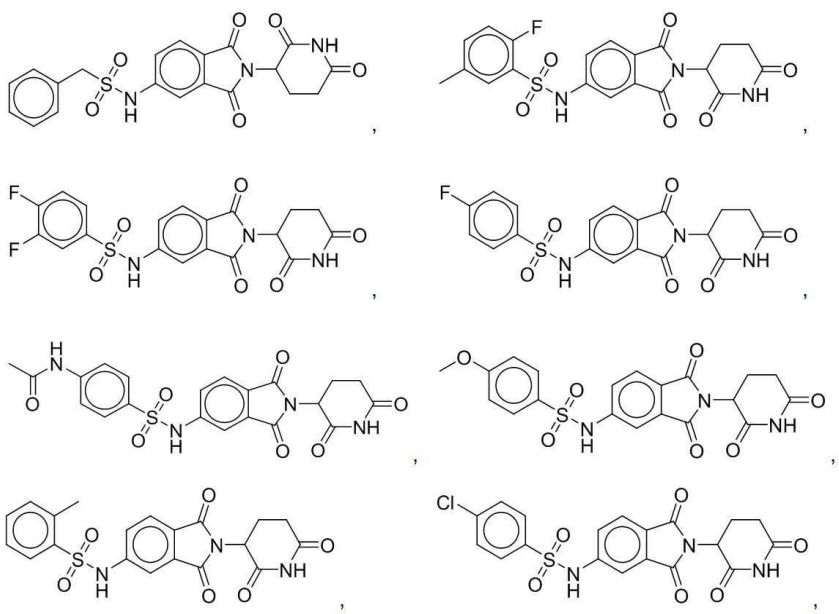
[0253] , , , ,

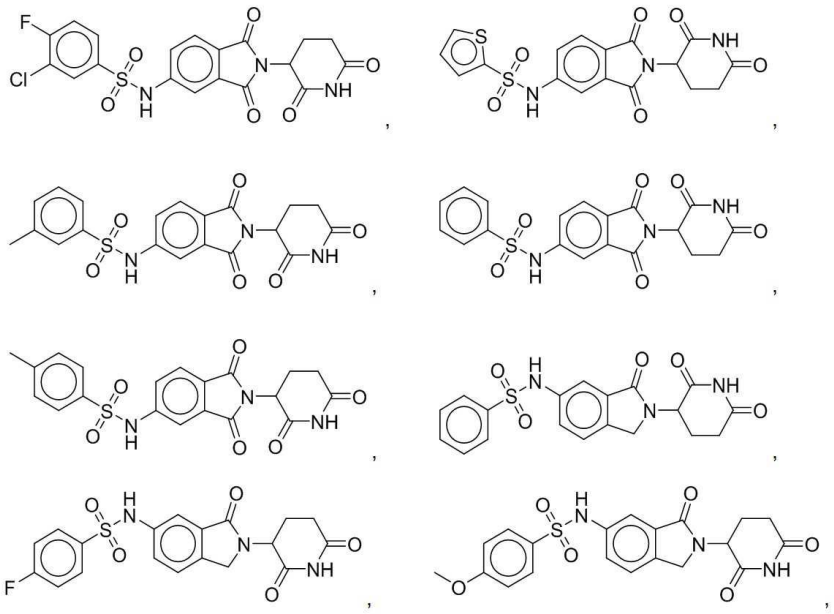
[0254] , 또는 .

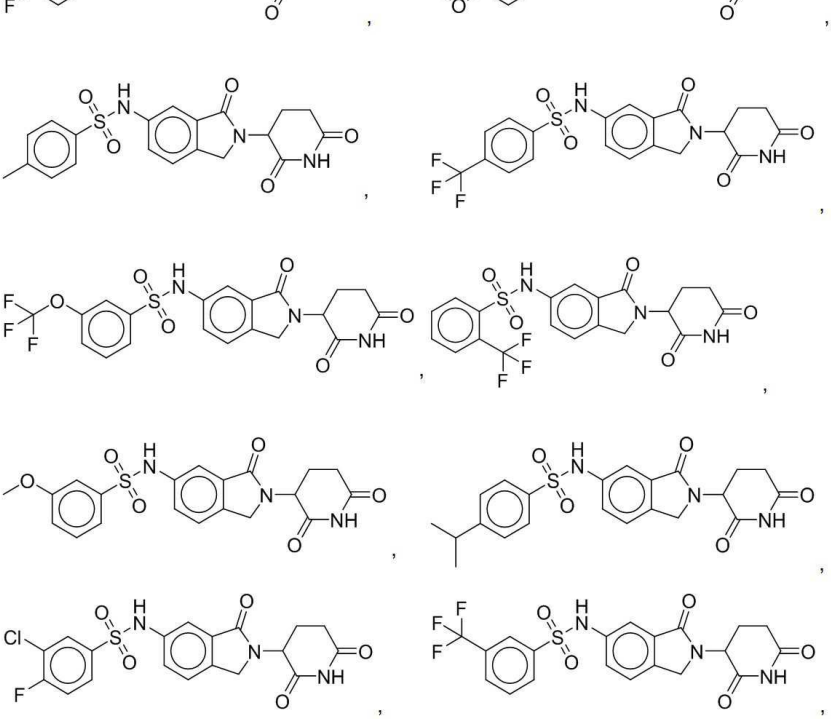
[0255] 추가 측면에서, 개시된 화합물은 하기 또는 이의 하위그룹으로 주어진 구조를 갖는다:

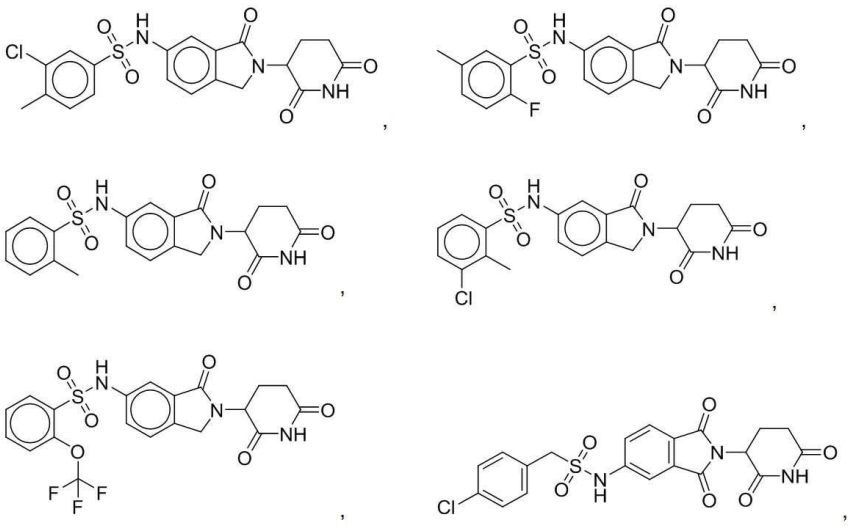
[0256] 

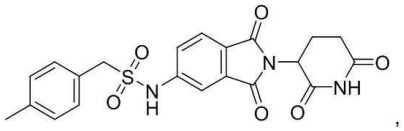
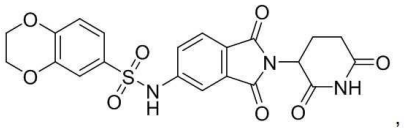
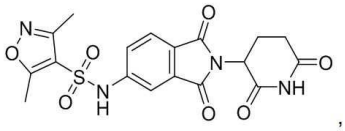
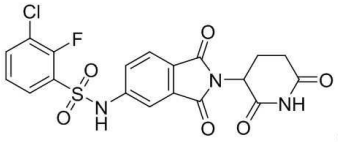
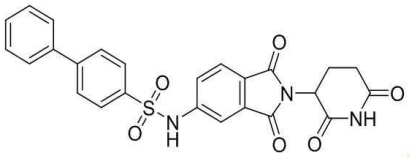
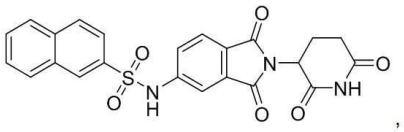
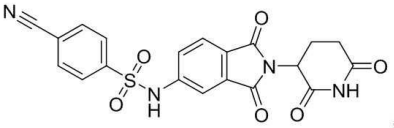
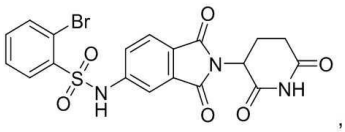
[0257] 

[0258] 

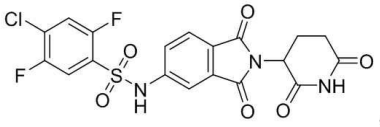
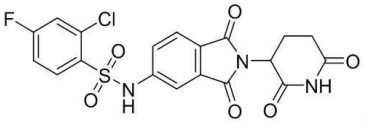
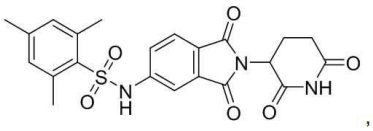
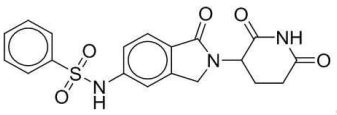
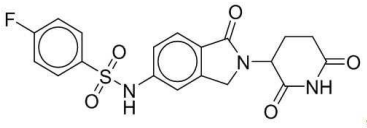
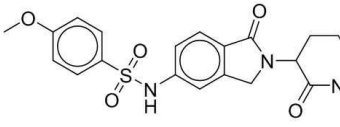
[0259] 

[0260] 

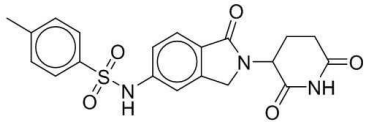
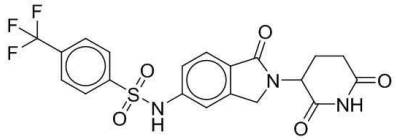
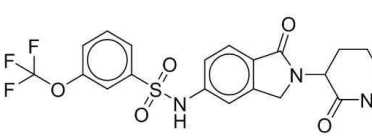
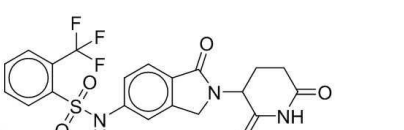
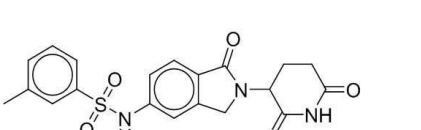
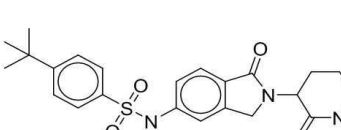
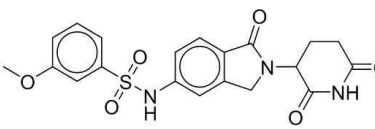
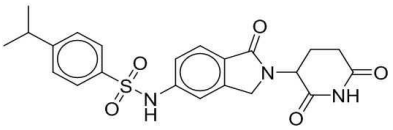
[0261] 


,

,

,

,

,

,

,

,

[0262]


,

,

,

,

,

,

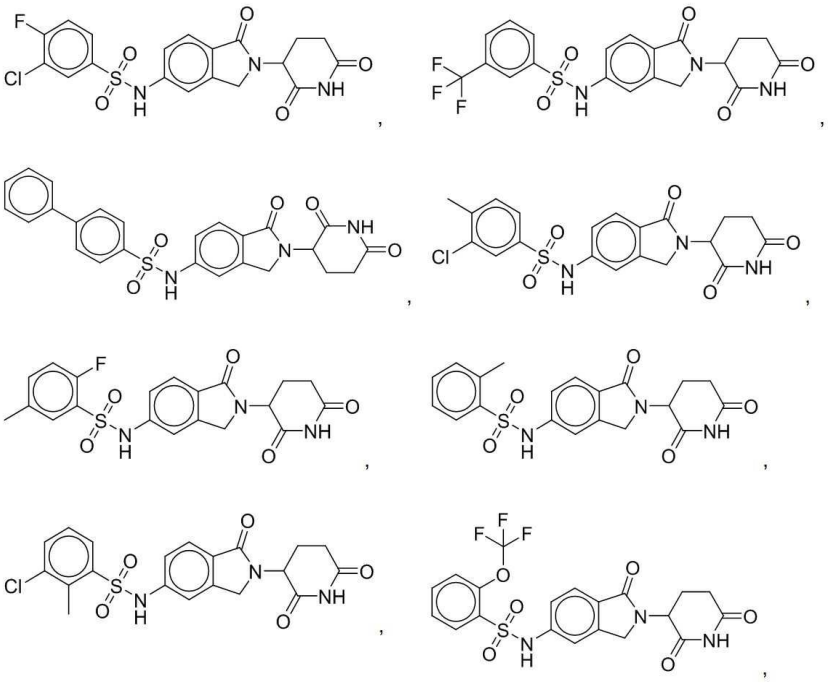
[0263]

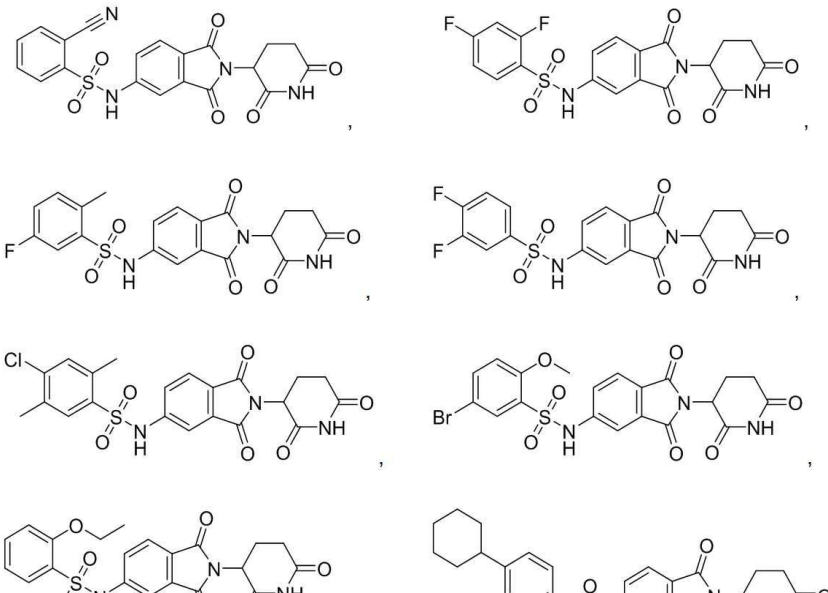

,

,

,

,

,

,

,

,

[0264]

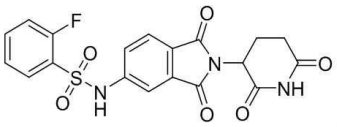
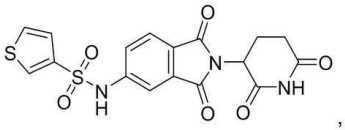
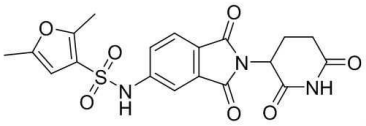
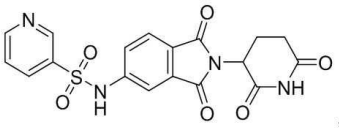
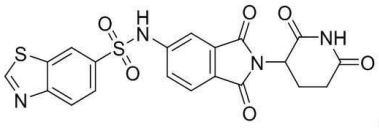
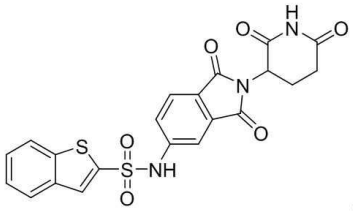
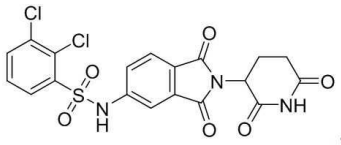
,

,

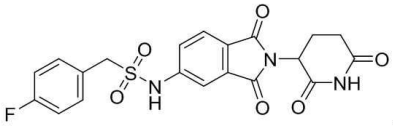
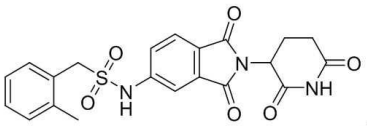
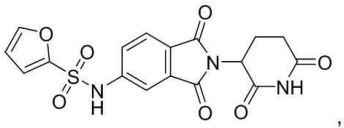
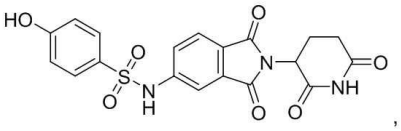
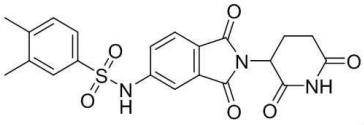
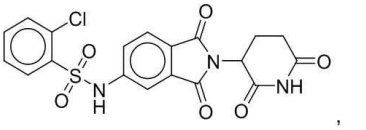
[0265] 

[0266] 

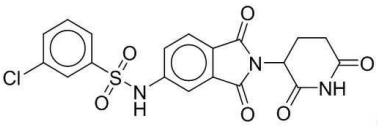
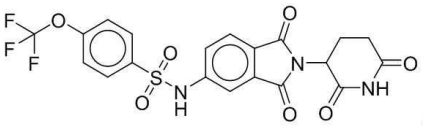
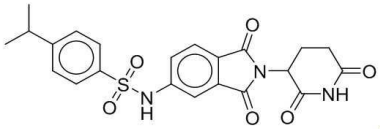
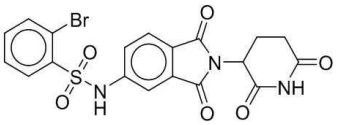
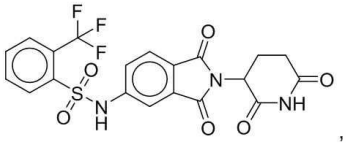
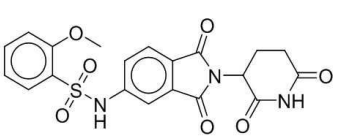
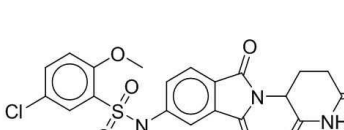
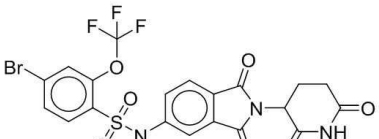
[0267]


,

,

,

,

,

,

,

,

[0268]

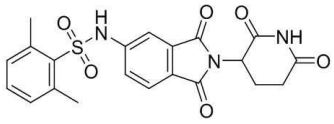

,

,

,

,

,

,

[0269]

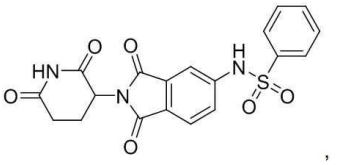
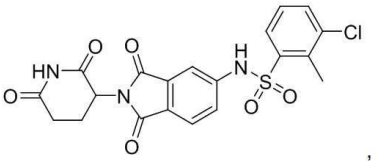
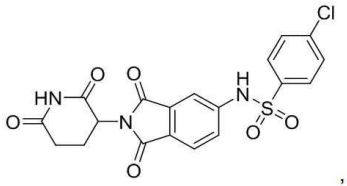
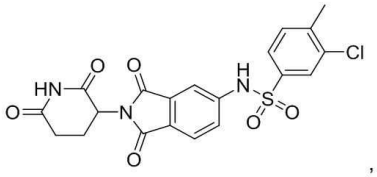

,

,

,

,

,

,

,

,

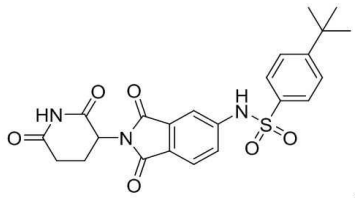
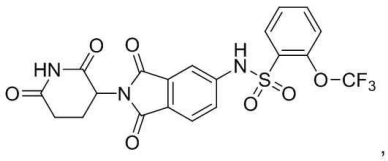
[0270]

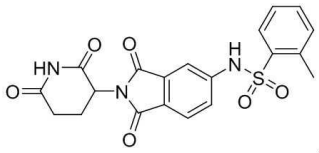
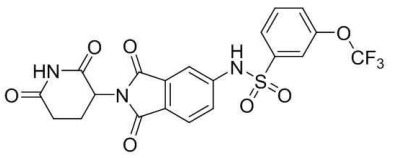
또는

[0271] .

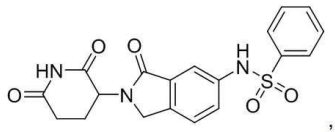
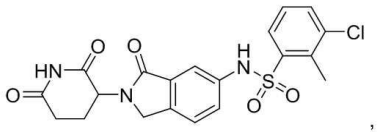
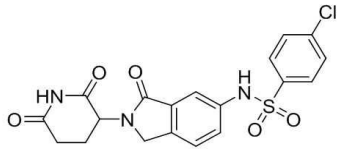
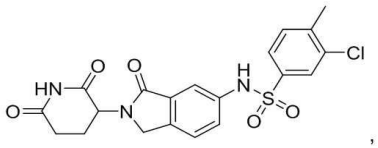
[0272] 추가 측면에서, 개시된 화합물은 하기 또는 이의 하위그룹으로 주어진 구조를 갖는다:

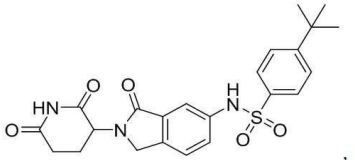
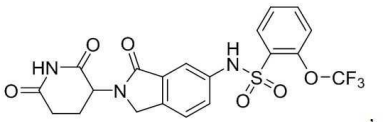
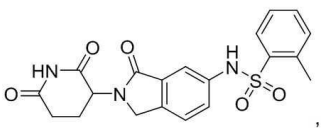
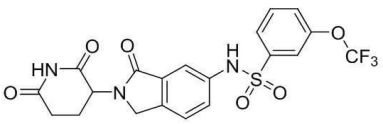
[0273] , , , ,

[0274] , ,

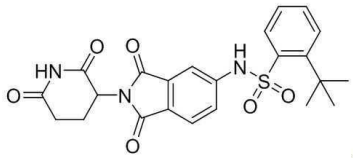
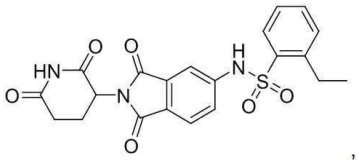
[0275] , 또는 .

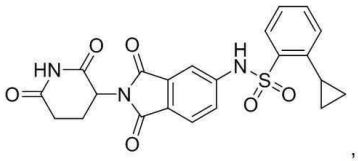
[0276] 추가 측면에서, 개시된 화합물은 하기 또는 이의 하위그룹으로 주어진 구조를 갖는다:

[0277] , , , ,

[0278] , , , .

[0279] 추가 측면에서, 개시된 화합물은 하기 또는 이의 하위그룹으로 주어진 구조를 갖는다:


,

,


,

,


,

,

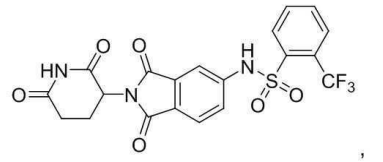
[0280]


,

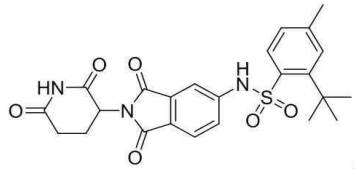
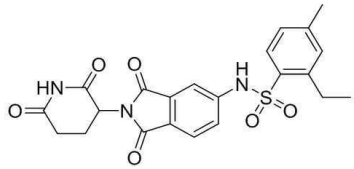
,

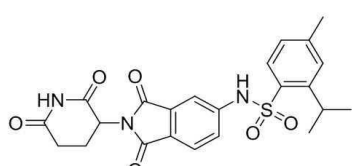
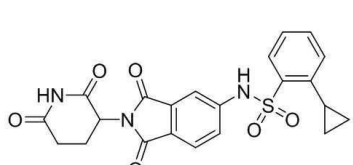

,

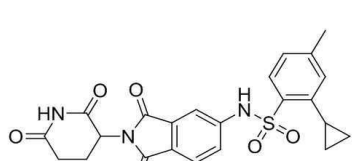
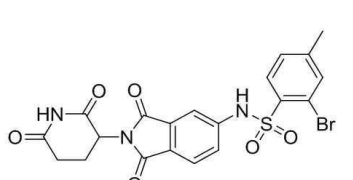
,


,

,

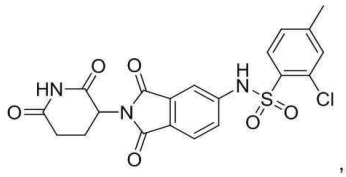
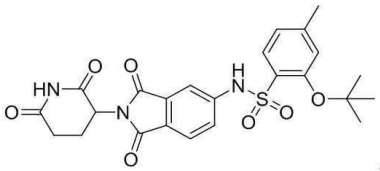
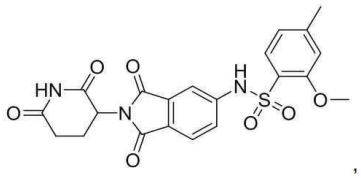
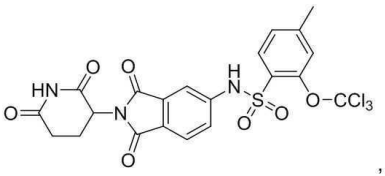
[0281]

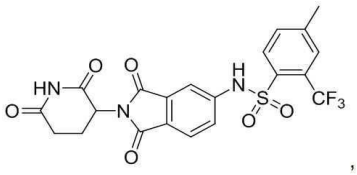

,

,


,

,


,

,

[0282]

[0283] , , , , , ,

[0284] , 또는 .

[0285] 다양한 측면에서, 개시된 화합물은 이들의 생등입체성(bioisosteric) 등가물을 추가로 포함하는 것으로 본원에서 고려된다. 용어 "생등입체성 등가물"은 거의 동일한 분자 형상 및 부피, 거의 동일한 전자 분포를 가지며, 유사한 물리적 및 생물학적 특성을 나타내는 화합물 또는 기를 지칭한다. 이러한 등가물의 예는: (i) 불소 대 수소, (ii) 옥소 대 티아, (iii) 하이드록실 대 아미드, (iv) 카르보닐 대 옥심, (v) 카르복실레이트 대 테트라졸이다. 이러한 생등입체성 대체물의 예는 문헌에서 확인할 수 있으며, 이러한 예는 (i) Burger A, *Relation of chemical structure and biological activity*; in Medicinal Chemistry Third ed., Burger A, ed.; Wiley-Interscience; New York, 1970, 64-80; (ii) Burger, A.; "Isosterism and bioisosterism in drug design"; *Prog. Drug Res.* 1991, 37, 287-371; (iii) Burger A, "Isosterism and bioanalogy in drug design", *Med. Chem. Res.* 1994, 4, 89-92; (iv) Clark R D, Ferguson A M, Cramer R D, "Bioisosterism and molecular diversity", *Perspect. Drug Discovery Des.* 1998, 9/10/11, 213-224; (v) Koyanagi T, Haga T, "Bioisosterism in agrochemicals", *ACS Symp. Ser.* 1995, 584, 15-24; (vi) Kubinyi H, "Molecular similarities. Part 1. Chemical structure and biological activity", *Pharm. Unserer Zeit* 1998, 27, 92-106; (vii) Lipinski C A.; "Bioisosterism in drug design"; Annu. Rep. Med. Chem. 1986, 21, 283-91; (viii) Patani G A, LaVoie E J, "Bioisosterism: A rational approach in drug design", *Chem. Rev.* (Washington, D.C.) 1996, 96, 3147-3176; (ix) Soskic V, Joksimovic J, "Bioisosteric approach in the design of new dopaminergic/serotonergic ligands", *Curr. Med. Chem.* 1998, 5, 493-512 (x) Thornber C W, "Isosterism and molecular modification in drug design", *Chem. Soc. Rev.* 1979, 8, 563-80이다.

[0286] 추가 측면에서, 생등입체물(bioisostere)은 전자의 주변층이 실질적으로 동일한 것으로 간주될 수 있는 원자, 이온, 또는 분자이다. 용어 생등입체물은 일반적으로 전체 분자 자체가 아니라 전체 분자의 일부를 의미하는 데 사용된다. 생등입체물 치환은 하나의 생등입체물을 사용하여 다른 생등입체물을 대체하는 것을 수반하며, 이때 제1 생등입체물의 생물학적 활성을 유지시키거나, 약간 변형시키는 것이 예상된다. 따라서 이러한 경우 생등입체물은 유사한 크기, 형상 및 전자 밀도를 갖는 원자 또는 원자의 그룹이다. 에스테르, 아미드 또는 카르복실산의 바람직한 생등입체물은 수소 결합 허용을 위한 2개의 자리를 함유하는 화합물이다. 일 구현예에서, 에스테르, 아미드 또는 카르복실산 생등입체물은 5-원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리, 예컨대 임의로 치환된 1H-이미다졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴, 1H-테트라졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, 또는 임의로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴이다.

[0287] 다양한 측면에서, 개시된 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 전형적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고, 이들의 동위원소-표지된 또는

동위원소-치환된 변이체, 즉, 기재된 것과 동일한 화합물을 추가로 포함하는 것으로 본원에서 고려된다. 본 개시의 화합물로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대, 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl을 포함한다. 화합물은 이의 전구약물을 추가로 포함하고, 전술된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염은 본 개시의 범위 내에 있다. 본 개시의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어, ^{3}H 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소, 즉, ^{3}H, 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 동위원소는 이들의 제조 용이성 및 검출성으로 인해 특히 바람직하다. 또한, 중수소, 즉 ^{2}H와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로 인해 특정 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 본 개시의 동위원소로 표지된 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로 비-동위원소로 표지된 시약을 용이하게 입수가능한 동위원소로 표지된 시약으로 치환하는 절차를 수행함에 의해 제조될 수 있다.

[0288] 다양한 측면에서, 개시된 화합물은 적어도 하나의 비대칭 중심을 보유할 수 있고, 이들은 라세미체의 형태, 순수한 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체의 형태 또는 이러한 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체의 혼합물 형태로 존재할 수 있다. 입체 이성질체는 임의의 비율로 혼합물에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 이것이 가능하다면, 개시된 화합물은 호변 이성질체의 형태로 존재할 수 있다.

[0289] 따라서, 그 자체로 공지된 방법을 사용하여, 예를 들어, 하나 이상의 키랄 중심을 보유하고 라세미체로서 발생하는 개시된 화합물을 이들의 광학 이성질체, 즉, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로 분리할 수 있다. 분리는 키랄상의 컬럼 분리에 의해, 또는 광학 활성 용매로부터의 재결정에 의해, 또는 광학 활성 산 또는 염기를 사용하거나, 광학 활성 시약, 예컨대 광학 활성 알코올로 유도체화하고, 후속적으로 잔기를 절단함에 의해 수행될 수 있다.

[0290] 다양한 측면에서, 개시된 화합물은 공-결정의 형태일 수 있다. 용어 "공-결정"은 분자의 안정성이 비-공유 상호작용을 통해서 기인되는 2개 이상의 분자의 물리적 결합을 의미한다. 이 분자 복합체의 하나 이상의 구성요소는 결정 격자에서 안정한 프레임워크를 제공한다. 특정 경우에, 게스트 분자는 무수물 또는 용매화물로서 결정 격자에 혼입되며, 예를 들어, 문헌 ["Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O. 등, The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004]를 참조한다. 바람직한 공-결정은 p-톨루엔설폰산 및 벤젠설폰산을 포함한다.

[0291] 용어 "약학적으로 허용가능한 공-결정"은 제형의 다른 성분과 상용성이고 이의 수용자에게 유해하지 않은 것을 의미한다.

[0292] 추가 측면에서, 개시된 화합물은 용매화물, 특히 개시된 화합물의 수화물로서 분리될 수 있으며, 이는 예를 들어, 용매 또는 수용액으로부터 결정화에 의해 수득될 수 있다. 이와 관련하여, 1개, 2개, 3개 또는 어느 임의의 수의 용매화물 또는 물 분자는 본 개시에 따른 화합물과 결합하여 용매화물 및 수화물을 형성할 수 있다.

[0293] 개시된 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 염의 형태로 사용될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 개시된 화합물에 존재하는 산성 기 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 적합한 약학적으로 허용가능한 염은, 약물 화합물을 적합한 약학적으로 허용가능한 염기와 반응시킴으로써 유사하게 제조될 수 있는, 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드로 형성된 염, 예를 들어, 4차 암모늄 염을 포함하는 염기 부가염을 포함한다. 염은 본 개시의 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 현장에서; 또는 개시된 화합물의 유리 염기 작용기, 예컨대 2차 또는 3차 아민을 적합한 무기산 또는 유기산과 반응시키거나; 개시된 화합물의 유리 산 작용기, 예컨대 카르복실산을 적합한 무기 염기 또는 유기 염기와 반응시켜 최종 분리 후에 제조될 수 있다.

[0294] 산성 부가염은 개시된 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 현장에서, 또는 하나 이상의 질소 기를 포함하는 모이어티를 적합한 산과 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 다양한 측면에서, 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 형성하기 위해 사용될 수 있는 산은 염산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 및 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기산을 포함한다. 추가 측면에서, 염은 추가로 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산성 인산염, 이소니코틴산염, 아세트산염, 젖산염, 살리실산염, 시트르산염, 주석산염, 판토텐산염, 중주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 겐티시네이트, 푸마르산염, 글루콘산염,

글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설포산염, 부티르산염, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마르산염, 염산염, 2-하이드록시에탄설포네이트 (이세티오네이트), 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 과황산염, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙신산염, 타르타르산염, 티오시안산염, 인산염, 글루탐산염, 중탄산염, 운데카노에이트 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 염기성 질소-함유 기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸의 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드와 같은 저급 알킬 할라이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 설페이트와 같은 디알킬 설페이트, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴의 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드와 같은 장쇄 할라이드, 벤질 및 페네틸 브로마이드와 같은 아르알킬 할라이드, 및 기타와 같은 제제로 4차화될 수 있다.

[0295] 염기성 부가염은 개시된 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 현장에서, 또는 카르복실산 모이어티를 약학적으로 허용가능한 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염 또는 암모니아, 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 같은 적합한 염기와 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 이에 제한되지는 않으나, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 염 등과 같은 알칼리 및 알칼리 토금속을 기반으로 하는 양이온 뿐만 아니라, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 무독성 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 추가 측면에서, 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 염기는 암모니아, L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 수산화칼슘, 콜린, 디놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, L-라이신, 수산화마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-하이드록시 에틸)-피롤리딘, 2차 아민, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 수산화아연을 포함한다.

[0296] **D. 화합물의 제조 방법.**

[0297] 일 측면에서, 본 개시는 박테리아 감염의 치료에 유용할 수 있는, 항균제로서 유용한 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 일 측면에서, 본 개시는 개시된 합성 조작에 관한 것이다. 추가 측면에서, 개시된 화합물은 본원에 기술된 합성 방법의 생성물을 포함한다.

[0298] 추가 측면에서, 개시된 화합물은 본원에 기술된 합성 방법에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 또 다른 추가 측면에서, 본 개시는 치료적 유효량의 개시된 방법의 생성물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 또 다른 추가 측면에서, 본 개시는 개시된 방법의 적어도 하나의 생성물을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는 약제를 제조하는 방법을 포함한다.

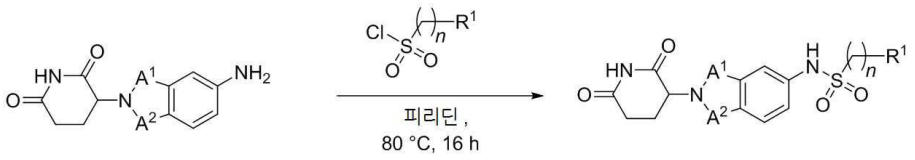
[0299] 본 개시의 화합물은 실험 섹션에서 예시되거나 당업자에게 명백한 문헌에 공지된 다른 표준 조작에 추가하여 개시된 반응식에 나타낸 반응을 사용함으로써 제조될 수 있다. 명확성을 위해, 더 적은 치환기를 갖는 예는 본원에 개시된 정의 하에서 다중 치환기가 허용되는 경우에 제시될 수 있다. 따라서, 하기 실시예는 본 개시가 보다 완전히 이해될 수 있도록 제공되고, 단지 예시적인 것이며, 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0300] 각각의 개시된 방법은 추가 단계, 조작, 및/또는 구성요소를 추가로 포함할 수 있는 것이 고려된다. 임의의 하나 이상의 단계, 조작, 및/또는 구성요소가 본 개시로부터 임의로 생략될 수 있는 것이 또한 고려된다. 개시된 화합물을 제공하기 위해 개시된 방법이 사용될 수 있음이 이해된다. 또한, 개시된 방법의 생성물이 개시된 조성물, 키트, 및 용도로 이용될 수 있음이 이해된다.

[0301] **합성 경로 1**

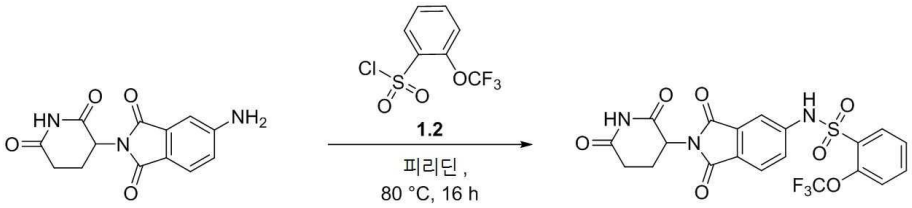
[0302] 일 측면에서, 본 개시의 아릴 치환된 아미노메틸 스펙티노마이신 유사체의 제조를 위한 유용한 중간체는 일반적으로 하기에 나타낸 바와 같은 합성 반응식에 의해 제조될 수 있다. 모든 위치는 본원에 정의되어 있다.

[0303] **반응식 1A**

[0304] 

[0305] 화합물은 본원의 다른 곳에서 화합물 설명에 언급된 바와 같은 치환기와 함께, 일반적인 형태로 표시된다. 보다 구체적인 예는 하기에 제시된다.

[0306] **반응식 1B**



[0307] 1.1 1.3

[0308] 본 개시의 치환된 N-(2-(2,6-디옥소피페리디닐-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아릴설폰아미드 유사체, 예를 들어, 상기 **반응식 1B**의 반응에서 화합물 **1.3**, 및 관련 화합물은, 5-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 화합물 **1.1**로 시작하여, 적합한 용매, 예를 들어, 피리딘 중에서 적합한 설포닐 클로라이드 화합물 **1.2**와 반응시켜 제조할 수 있으며, 불활성 분위기 하에서, 예를 들어 질소 하에서 적합한 온도, 예를 들어, 약 70℃ 내지 약 100℃에서, 적합한 기간 동안, 예를 들어, 8 내지 24시간 동안 수행할 수 있다. 반응 후, 반응 혼합물 (또는 오일)은 건조될 때까지 농축될 수 있고, 생성된 고체 (또는 오일)는 적합한 용매, 예를 들어 DMSO 중에서 재구성 (또는 희석)될 수 있다. 추가 정제는 실시예에 상세히 기재된 바와 같이, 즉 용수 정제/분석 LC/UV/ELSD 시스템을 사용하여 수행할 수 있고, 병렬 증발은 Genevac HT-24를 사용하여 수행할 수 있다. 당업자에게 공지된 다른 정제 방법, 예를 들어 재결정화가 대안으로 사용될 수 있다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 대안적 또는 변형된 조건이 상기 반응에 사용될 수 있다.

[0309] 각각의 개시된 방법은 추가 단계, 조작, 및/또는 구성요소를 추가로 포함할 수 있다는 것이 고려된다. 임의의 하나 이상의 단계, 조작, 및/또는 구성요소가 본 개시로부터 임의로 생략될 수 있다는 것이 또한 고려된다. 개시된 화합물을 제공하기 위해 개시된 방법이 사용될 수 있음이 이해된다. 또한, 개시된 방법의 생성물이 개시된 사용 방법에 이용될 수 있음이 이해된다.

[0310] **E. 약학적 조성물**

[0311] 다양한 측면에서, 본 개시는 치료적 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물, 개시된 방법의 적어도 하나의 생성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체"는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제, 보존제, 항산화제, 가용화제, 유화제, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 향미료 및 방향제, 및 보조제를 의미한다. 개시된 약학적 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약제학 및 약학 과학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0312] 추가 측면에서, 개시된 약학적 조성물은 활성 성분으로서 치료적 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물, 개시된 방법의 적어도 하나의 생성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 담체, 임의로 하나 이상의 다른 치료제, 및 임의로 하나 이상의 보조제를 포함한다. 개시된 약학적 조성물은 경구, 직장, 국소, 폐, 비강, 및 비경구 투여에 적합한 것들을 포함하지만, 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 특정 숙주, 및 활성 성분이 투여되는 병태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 추가 측면에서, 개시된 약학적 조성물은 경구로, 비강으로, 흡입을 통해, 비경구로, 암주변부로(paracancerally), 경점막으로, 경피로, 근육내로, 정맥내로, 피내로, 피하로, 복강내로, 심실내로, 두개내로 및 종양내로 투여를 허용하도록 제형화될 수 있다.

[0313] 본원에 사용된 바와 같이, "비경구 투여"는 볼루스 주사 또는 주입에 의한 투여 뿐만 아니라 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하(subcutaneous), 표피하(subcuticular), 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입에 의한 투여를 포함한다.

[0314] 다양한 측면에서, 본 개시는 또한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제, 및 활성 성분으로서, 치료적 유효량의 개시된 화합물, 개시된 제조 방법의 생성물, 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 다형체, 또는 이의 입체화학적 이성질체 형태를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 추가 측면에서, 개시된 화합물, 개시된 제조 방법의 생성물, 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 다형

체 또는 이의 입체화학적 이성질체 형태, 또는 이의 임의의 하위그룹 또는 조합은 투여 목적을 위해 다양한 약학적 형태로 제형화될 수 있다.

[0315] 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 무독성 염기 또는 산으로부터 제조될 수 있다. 치료 용도를 위해, 개시된 화합물의 염은 반대 이온이 약학적으로 허용가능한 염이다. 그러나, 약학적으로 허용가능하지 않는 산 및 염기의 염은 또한 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 찾을 수 있다. 약학적으로 허용가능한지 여부에 관계없이 모든 염은 본 개시에 의해 고려된다. 약학적으로 허용가능한 산 및 염기 부가염은 개시된 화합물이 형성할 수 있는 치료학적 활성 무독성 산 및 염기 부가염 형태를 포함하는 것을 의미한다.

[0316] 다양한 측면에서, 산성기 또는 모이어티, 예를 들어, 카르복실산기를 포함하는 개시된 화합물을 사용하여 약학적으로 허용가능한 염을 제조할 수 있다. 예를 들어, 이러한 개시된 화합물은 적합한 무기 또는 유기 염기로 처리하는 것을 포함하는 분리 단계를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 처음에는 반응 혼합물로부터 약학적으로 허용가능하지 않는 염으로 화합물을 분리한 다음, 산성 시약으로 처리하여 후자를 단순히 유리 산 화합물로 다시 전환시키고, 후속적으로 유리 산을 약학적으로 허용가능한 염기 부가염으로 전환시키는 것이 실제로 바람직할 수 있다. 이러한 염기 부가염은 예를 들어, 상응하는 산성 화합물을 원하는 약리학적으로 허용가능한 양이온을 함유하는 수용액으로 처리한 다음, 바람직하게는 감압 하에서 생성된 용액을 증발시켜 건조함에 의해 통상적인 기법을 사용하여 용이하게 제조할 수 있다. 대안적으로, 이들은 또한 산성 화합물의 저급 알칸올 용액과 원하는 알칼리 금속 알콕사이드를 함께 혼합한 다음, 생성된 용액을 이전과 동일한 방식으로 증발시켜 건조함에 의해 제조할 수 있다.

[0317] 염기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기-부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 염기는 무독성 염기-부가염, 즉, 알칼리 금속 양이온 (예를 들어, 리튬, 칼륨 및 나트륨), 알칼리 토금속 양이온 (예를 들어, 칼슘 및 마그네슘)과 같은 약리학적으로 허용가능한 양이온을 함유하는 염, N-메틸글루카민-(메글루민), 저급 알칸올암모늄 및 기타 유기 아민의 이러한 염기와 같은 암모늄 또는 기타 수용성 아민 부가염을 형성할 수 있는 것들 이다. 추가 측면에서, 약학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기로부터 유래된 것은 1차, 2차, 및 3차 아민, 뿐만 아니라 환형 아민 및 치환된 아민, 예컨대 천연 발생 및 합성 치환된 아민을 포함한다. 다양한 측면에서, 이러한 약학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기는 암모니아, 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 이소프로필아민, 4개의 부틸아민 이성질체 중 임의의 것, 베타인, 카페인, 콜린, 디메틸아민, 디에틸아민, 디에탄올아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 디-*n*-부틸아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 퀴누클리딘, 피리딘, 퀴놀린 및 이소퀴놀린; 벤자틴, *N*-메틸-D-글루카민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 하이드라바민 염, 및 예를 들어, 히스티딘, 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전술한 염 형태는 산 처리에 의해 유리 산 형태로 다시 전환될 수 있다.

[0318] 다양한 측면에서, 양성자화 가능한 기 또는 모이어티, 예를 들어, 아미노기를 포함하는 개시된 화합물을 사용하여 약학적으로 허용가능한 염을 제조할 수 있다. 예를 들어, 이러한 개시된 화합물은 적합한 무기산 또는 유기산으로 처리하는 것을 포함하는 분리 단계를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 초기에는 반응 혼합물로부터 화합물을 약학적으로 허용가능하지 않은 염으로 분리한 다음 염기성 시약으로 처리하여 후자를 다시 유리 염기 화합물로 간단히 전환시킨 다음, 후속적으로 유리 염기를 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환시키는 것이 실제로 바람직할 수 있다. 이러한 산 부가염은 통상적인 기법을 사용하여, 예를 들어, 원하는 약리학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 수용액으로 상응하는 염기성 화합물을 처리한 다음, 바람직하게는 감압 하에서, 생성된 용액을 증발시켜 건조시킴으로써 용이하게 제조될 수 있다. 대안적으로, 이들은 또한 개시된 화합물의 유리 염기 형태를 적합한 약학적으로 허용가능한 무독성 무기산 또는 유기산으로 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0319] 상기 염기 화합물의 약학적으로 허용가능한 산-부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산은 무독성 산-부가염, 즉, 상응하는 무기산 및 유기산으로부터 형성된 약리학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염을 형성할 수 있는 것들이다. 예시적이지만 비제한적인 무기산은 염산 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 예시적이지만 비제한적인 유기산은 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델릭메탄설폰산, 점액산, 팜산, 판토텐산, 숙신산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 추가 측면에서, 상기 산-부가염은 브롬화수소산, 염산, 말레산,

인산, 황산 및 타르타르산으로부터 형성된 음이온을 포함한다.

[0320] 실제로, 본 개시에서의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 통상적인 약학적 컴파운딩 기법에 따라 약학적 담체와 밀접하게 혼합된 활성 성분으로서 조합될 수 있다. 상기 담체는 투여를 위한 원하는 제제의 형태, 예를 들어, 경구 또는 비경구 (정맥내 포함)에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 본 개시의 약학적 조성물은 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 교갑(cachet) 또는 정제와 같은 경구 투여에 적합한 개별 단위로서 제공될 수 있다. 추가로, 상기 조성물은 분말, 과립, 용액, 수성 액체 중의 현탁액, 비수성 액체, 수중유 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로 제공될 수 있다. 상기에 제시된 일반적인 투여 형태에 추가하여, 본 개시의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(들)은 또한 제어 방출 수단 및/또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물은 약제학의 방법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 필요한 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 혼합함으로써 제조된다. 그런 다음, 생성물은 원하는 외양으로 편리하게 성형될 수 있다.

[0321] 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 전술한 약학적 조성물을 단위 투여 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단위 투여 형태"는 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 필요한 약학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유한다. 즉, "단위 투여 형태"는 모든 활성 성분 및 비활성 성분이 적합한 시스템에서 조합된 단일 용량을 의미하는 것으로 간주되어, 환자 또는 환자에게 약물을 투여하는 개인이 전체 용량이 포함되어 있는 단일 용기 또는 패키지를 개방할 수 있고, 두 개 이상의 용기 또는 패키지의 임의의 성분을 함께 혼합할 필요가 없다. 단위 투여 형태의 전형적인 예는 경구 투여용 정제 (분할선이 있거나 코팅된 정제 포함), 캡슐 또는 환제; 주사용 용액 또는 현탁액용 단일 용량 바이알; 직장 투여용 좌약; 분말 패킷; 웨이퍼; 및 이들의 분리된 다회분이다. 이 단위 투여 형태의 목록은 어떤 식으로든 제한하려는 것이 아니라, 단지 단위 투여 형태의 전형적인 예를 나타내기 위한 것이다.

[0322] 본원에 개시된 약학적 조성물은 활성 성분으로서의 본 개시의 화합물 (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염), 약학적으로 허용가능한 담체, 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제를 포함한다. 다양한 측면에서, 상기 개시된 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 및 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 추가 측면에서, 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 또한 하나 이상의 다른 치료적 활성 화합물과 조합하여 약학적 조성물에 포함될 수 있다. 본 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비경구 (피하, 근육내 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 조성물을 포함하지만, 임의의 주어진 경우에서 가장 적합한 경로는 특정 숙주, 및 활성 성분이 투여되는 병태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 상기 약학적 조성물은 편리하게 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 약제학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0323] 본원에 기재된 물질 및 방법에 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 기법 및 조성물은 예를 들어 하기 참고문헌에 기재되어 있다: Modern Pharmaceutics, 9장 및 10장 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman 등, 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2판 (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17판 (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

[0324] 본원에 기술된 화합물은 전형적으로 의도된 투여 형태에 대해 적합하게 선택되고 통상적인 약학적 관행에 따라 적합한 약학적 희석제, 부형제, 증량제, 또는 담체 (본원에서 약학적으로 허용가능한 담체, 또는 담체로 지칭됨)와 혼합하여 투여된다. 전달가능한 화합물은 경구, 직장, 국소, 정맥내 주사 또는 비경구 투여에 적합한 형태일 것이다. 담체는 고체 또는 액체를 포함하며, 담체 유형은 사용되는 투여의 유형에 기반하여 선택된다. 상기 화합물은 알려진 양의 화합물을 갖는 투여량으로 투여될 수 있다.

[0325] 투여의 용이성 때문에, 경구 투여가 바람직한 투여 형태일 수 있고, 정제 및 캡슐은 고체 약학적 담체가 명백하

게 사용되는 경우 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 나타낸다. 그러나, 임상 집단 (예를 들어, 연령 및 임상적 병태의 중증도), 사용된 특정 개시된 화합물의 용해도 특성 등에 따라 다른 투여 형태가 적합할 수 있다. 따라서, 상기 개시된 화합물은 경구 투여 형태, 예컨대 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽, 및 에멀젼으로 사용될 수 있다. 경구 투여 형태용 조성물을 제조함에 있어서, 임의의 편리한 약학적 매질이 사용될 수 있다. 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 착색제 등을 사용하여 경구용 액체 조제물, 예컨대 현탁액, 엘릭시르 및 용액을 형성할 수 있으며; 담체, 예컨대 전분, 당, 미정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 사용하여 경구용 고체 조제물, 예컨대 분말, 캡슐 및 정제를 형성할 수 있다. 투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐은 고체 약학적 담체가 사용되는 바람직한 경구 투여 단위이다. 임의로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기법에 의해 코팅될 수 있다.

[0326] 경구 투여 형태의 개시된 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적 부형제 및/또는 첨가제를 포함할 수 있다. 적합한 부형제 및 첨가제의 비제한적인 예는 젤라틴, 천연 당, 예컨대 원당 또는 락토스, 레시틴, 펙틴, 전분 (예를 들어 옥수수 전분 또는 아밀로스), 덱스트란, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 아세테이트, 아라비아 검, 알긴산, 타일로스, 활석, 석송, 실리카 겔 (예를 들어 콜로이드성), 셀룰로스, 셀룰로스 유도체 (예를 들어, 셀룰로스 하이드록시기가 저급 포화 지방족 알코올 및/또는 저급 포화 지방족 옥시알코올로 부분적으로 에테르화된 셀룰로스 에테르, 예를 들어 메틸 옥시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트), 지방산 뿐만 아니라 특히 포화된 (예를 들어, 스테아레이트), 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 지방산의 마그네슘, 칼슘 또는 알루미늄 염, 유화제, 오일 및 지방, 특히 식물성 오일 및 지방 (예를 들어, 땅콩유, 피마자유, 올리브유, 참기름, 면실유, 옥수수유, 밀배아유, 해바라기씨유, 대구 간유이며, 또한, 각각는 임의로 수화됨); 포화 지방산 $C_{12}H_{24}O_2$ 내지 $C_{18}H_{36}O_2$의 글리세롤 에스테르 및 폴리글리세롤 에스테르 및 이들의 혼합물 (글리세롤 하이드록시기는 예를 들어, 모노-, 디- 및 트리글리세라이드와 같이 전체적으로 또는 또한 부분적으로만 에스테르화될 수 있음); 약학적으로 허용가능한 1가- 또는 다가 알코올 및 폴리글리콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 유도체, 임의로 에테르화될 수도 있는, 1가 지방족 알코올 (1 내지 20개의 탄소 원자) 또는 다가 알코올 예컨대, 글리콜, 글리세롤, 디에틸렌 글리콜, 펜타크리트리톨, 소르비톨, 만니톨 등과 지방족 포화 또는 불포화 지방산 (2 내지 22개의 탄소 원자, 특히 10 내지 18개의 탄소 원자)의 에스테르, 시트르산과 1차 알코올의 에스테르, 아세트산, 우레아, 벤질 벤조에이트, 디옥솔란, 글리세로포르말, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, C1-C12-알코올을 갖는 폴리글리콜 에테르, 디메틸아세트아미드, 락트아미드, 락테이트, 에틸카보네이트, 실리콘 (특히 중간-점도 폴리디메틸 실록산), 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산나트륨, 탄산마그네슘 등을 포함한다.

[0327] 경구 투여 형태를 제조하는 데 유용한 다른 보조 물질은 붕해를 일으키는 물질 (소위 붕해제), 예컨대, 가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 나트륨 카르복시메틸 전분, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 또는 미세결정질 셀룰로스이다. 통상적인 코팅 물질을 또한 사용하여 상기 경구 투여 형태를 제조할 수 있다. 예를 들어 고려될 수 있는 것들은 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 이들의 에스테르의 중합물 및 공중합물; 더 낮은 암모늄기 함량을 갖는 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르의 공중합물 (예를 들어, EudragitR RS), 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르 및 트리메틸 암모늄 메타크릴레이트의 공중합물 (예를 들어, EudragitR RL); 폴리비닐 아세테이트; 지방, 오일, 왁스, 지방 알코올; 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트 또는 아세테이트 숙시네이트; 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 전분 아세테이트 프탈레이트, 뿐만 아니라 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 카르복시 메틸 셀룰로스; 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 메틸 셀룰로스 숙시네이트, -프탈레이트 숙시네이트 뿐만 아니라 메틸 셀룰로스 프탈산 하프 에스테르; 제인; 에틸 셀룰로스 뿐만 아니라 에틸 셀룰로스 숙시네이트; 셀락, 글루텐; 에틸카르복시에틸 셀룰로스; 에타크릴레이트-말레산 무수물 공중합체; 말레산 무수물-비닐 메틸 에테르 공중합체; 스티롤-말레산 공중합물; 2-에틸-헥실-아크릴레이트 말레산 무수물; 크로톤산-비닐 아세테이트 공중합체; 글루타민산/글루탐산 에스테르 공중합체; 카르복시메틸에틸셀룰로스 글리세롤 모노옥타노에이트; 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트; 폴리아르기닌이다.

[0328] 상기 개시된 경구 투여 형태에서 코팅 물질로 간주될 수 있는 가소제는 시트르산 및 타르타르산 에스테르 (아세틸-트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸-, 트리부틸-, 트리에틸-시트레이트); 글리세롤 및 글리세롤 에스테르 (글리세롤 디아세테이트, -트리아세테이트, 아세틸화 모노글리세라이드, 피마자유); 프탈산 에스테르 (디부틸-, 디아밀-, 디에틸-, 디메틸-, 디프로필-프탈레이트), 디-(2-메톡시- 또는 2-에톡시에틸)-프탈레이트, 에틸프탈릴 글리콜레이트, 부틸프탈릴에틸 글리콜레이트 및 부틸글리콜레이트; 알코올 (프로필렌 글리콜, 다양한 사슬 길이의 폴리에틸렌 글리콜), 아디페이트 (디에틸아디페이트, 디-(2-메톡시- 또는 2-에톡시에틸)-아디페이트; 벤조페논; 디에틸- 및 디부릴세바케이트, 디부틸숙시네이트, 디부틸타르트레이트; 디에틸렌 글리콜 디프로피오네이트;

에틸렌글리콜 디아세테이트, -디부티레이트, -디프로피오네이트; 트리부틸 포스페이트, 트리부티린; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 모노올레에이트 (폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 50); 소르비탄 모노올레에이트이다.

[0329] 또한, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제, 착색제, 향미제, 유동 유도제 및 용융제가 담체로서 포함될 수 있다. 사용되는 약학적 담체는 예를 들어, 고체, 액체, 또는 기체일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 백토, 수크로스, 글루코스, 메틸셀룰로스, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 활석, 전분, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 액체 담체의 예는 당 시럽, 땅콩유, 올리브유, 및 물이다. 기체 담체의 예는 이산화탄소 및 질소를 포함한다.

[0330] 다양한 측면에서, 결합제는 예를 들어, 전분, 젤라틴, 천연당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미료, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트, 또는 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함할 수 있다. 이러한 투여 형태에 사용되는 윤활제는 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함한다. 추가 측면에서, 붕해제는 예를 들어, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검 등을 포함할 수 있다.

[0331] 다양한 측면에서, 고체 투여 형태와 같은 경구 투여 형태는 표적가능한 약물 담체 또는 전구약물로서 중합체에 부착되는 개시된 화합물을 포함할 수 있다. 약물의 제어 방출을 달성하는 데 유용한 적합한 생분해성 중합체는 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산 및 폴리글리콜산의 공중합체, 카프로락톤, 폴리하이드록시부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아실레이트 및 하이드로겔, 바람직하게는 공유 가교 결합된 하이드로겔을 포함한다.

[0332] 정제는 정제의 제조에 적합한 무독성의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 탄산 칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하기 위해 공지된 기법에 의해 코팅될 수 있다.

[0333] 개시된 화합물을 함유하는 정제는 임의로 하나 이상의 부 성분 또는 보조제와 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서, 활성 성분을 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태로 압축하고, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0334] 다양한 측면에서, 정제와 같은 고체 경구 투여 형태는 위장에서 즉시 분해되는 것을 방지하기 위해 장용성 코팅으로 코팅될 수 있다. 다양한 측면에서, 장용성 코팅제는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체, 폴리비닐 아세테이트-프탈레이트 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 문헌 [Akihiko Hasegawa "Application of solid dispersions of Nifedipine with enteric coating agent to prepare a sustained-release dosage form" Chem. Pharm. Bull. 33:1615-1619 (1985)]. 다양한 장용성 코팅 물질은 용해 시간, 코팅 두께 및 직경 분쇄 강도의 바람직한 조합을 갖도록 초기에 설계된 장용성 코팅 투여 형태를 달성하기 위한 시험에 기초하여 선택될 수 있다 (예를 들어, S. C. Porter 등 "The Properties of Enteric Tablet Coatings Made From Polyvinyl Acetate-phthalate and Cellulose acetate Phthalate", J. Pharm. Pharmacol. 22:42p (1970) 참조). 추가 측면에서, 장용성 코팅은 하이드록시프로필-메틸 셀룰로스 프탈레이트, 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체, 폴리비닐 아세테이트-프탈레이트 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함할 수 있다.

[0335] 다양한 측면에서, 경구 투여 형태는 수용성 또는 수불용성 담체와 함께 고체 분산물일 수 있다. 수용성 또는 수불용성 담체의 예는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 포스파티딜콜린, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로스, 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스 또는 스테아르산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0336] 다양한 측면에서, 경구 투여 형태는 섭취되는 것, 또는 대안적으로, 구강 세척제 또는 가글로서 투여되는 것을 포함하는, 액체 투여 형태일 수 있다. 예를 들어, 액체 투여 형태는 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유하는 수성 현탁액을 포함할 수 있다. 또한, 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어, 땅콩유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛유, 또는 액체 파라핀과 같은 광유에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 다양한 부형제를 함유할 수 있다. 본 개시의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼

의 형태일 수 있으며, 이는 또한 감미료 및 향미료와 같은 부형제를 함유할 수 있다.

[0337] 용액 또는 현탁액의 제조를 위해, 예를 들어, 물, 특히 멸균수, 또는 생리학적으로 허용가능한 유기 용매, 예컨대 알코올 (에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 1,2-프로필렌 글리콜, 폴리글리콜 및 이들의 유도체, 지방 알코올, 글리세롤의 부분 에스테르), 오일 (예를 들어, 땅콩유, 올리브유, 참기름, 아몬드유, 해바라기유, 대두유, 피마자유, 소 발굽유(bovine hoof oil)), 파라핀, 디메틸 설폭사이드, 트리글리세라이드 등을 사용하는 것이 가능하다.

[0338] 음용가능한 용액과 같은 액체 투여 형태의 경우, 하기 물질이 안정화제 또는 가용화제로 사용될 수 있다: 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 지방족 1가- 및 다가 알코올, 예컨대, 에탄올, n-프로판올, 글리세롤, 200 내지 600의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 1 내지 40% 수용액), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 1,2-프로필렌 글리콜, 유기 아미드, 예를 들어, 지방족 C1-C6-카르복실산과 암모니아 또는 1차, 2차 또는 3차 C1-C4-아민, 또는 C1-C4-하이드록시 아민의 아미드, 예컨대, 우레아, 우레탄, 아세트아미드, N-메틸 아세트아미드, N,N-디에틸 아세트아미드, N,N-디메틸 아세트아미드, 저급 지방족 아민 및 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 디아민, 예컨대, 에틸렌 디아민, 하이드록시에틸 테오필린, 트로메타민 (예를 들어, 0.1 내지 20% 수용액으로서), 지방족 아미노산.

[0339] 상기 개시된 액체 투여 형태를 제조함에 있어서, 가용화제 및 유화제를 포함할 수 있으며, 예컨대 비제한적인 예로, 폴리비닐 피롤리돈, 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대, 소르비탄 트리올레에이트, 포스파티드, 예를 들어, 레시틴, 아카시아, 트라가칸트, 폴리옥시에틸화된 소르비탄 모노올레에이트 및 기타 소르비탄의 에톡실화된 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸화된 지방, 폴리옥시에틸화된 올레오트리글리세라이드, 리놀린화된(linolizated) 올레오트리글리세라이드, 지방 알코올의 폴리에틸렌 옥사이드 축합 생성물, 알킬페놀 또는 지방산 또는 또한 1-메틸-3-(2-하이드록시에틸)이미다졸리돈-(2)가 사용될 수 있다. 이러한 맥락에서, 폴리옥시에틸화는 해당 물질이 폴리옥시에틸렌 사슬을 포함하는 것을 의미하며, 이의 중합도는 일반적으로 2 내지 40이고, 특히 10 내지 20이다. 이러한 종류의 폴리옥시에틸화된 물질은 예를 들어, 하이드록실기-함유 화합물 (예를 들어, 모노- 또는 디글리세라이드 또는 불포화 화합물, 예컨대 올레산 라디칼을 함유하는 것)과 에틸렌 옥사이드 (예를 들어, 글리세라이드 1몰당 에틸렌 옥사이드 40몰)의 반응에 의해 수득될 수 있다. 올레오트리글리세라이드의 예는 올리브유, 땅콩유, 피마자유, 참기름, 면실유, 옥수수유이다. 또한 문헌 [Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hillsstoffe fur Pharmazie, Kostnetik und angrenzende Gebiete" 1971, pages 191-195]를 참조한다.

[0340] 다양한 측면에서, 액체 투여 형태는 방부제, 안정화제, 완충 물질, 풍미 보정제, 감미료, 착색제, 항산화제 및 복합체 형성제 등을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 고려될 수 있는 복합체 형성제는 킬레이트 형성제, 예컨대, 에틸렌디아민 테트라아세트산, 니트릴로트리아세트산, 디에틸렌트리아민 펜트아세트산 및 이들의 염이다.

[0341] 생리학적으로 허용가능한 염기 또는 완충액으로 액체 투여 형태를 대략 6 내지 9의 pH 범위로 안정화시키는 것이 임의로 필요할 수 있다. 가능한 한, 중성 또는 약 염기성 pH 값 (최대 pH 8)으로 주어짐이 바람직할 수 있다.

[0342] 개시된 액체 투여 형태, 비경구 주사 형태, 또는 정맥내 주사 형태에서 개시된 화합물의 용해도 및/또는 안정성을 향상시키기 위해, α-, β- 또는 γ-사이클로 덱스트린 또는 이들의 유도체, 특히 하이드록시알킬 치환된 사이클로덱스트린, 예를 들어, 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린 또는 설포부틸-β-사이클로덱스트린을 사용하는 것이 유리할 수 있다. 또한, 알코올과 같은 공용매는 약학적 조성물에서 본 개시에 따른 화합물의 용해도 및/또는 안정성을 개선할 수 있다.

[0343] 다양한 측면에서, 개시된 액체 투여 형태, 비경구 주사 형태 또는 정맥내 주사가능한 형태는 리포솜 전달 시스템, 예컨대 작은 단층 소포, 큰 단층 소포, 및 다층 소포를 추가로 포함할 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대, 콜레스테롤, 스테아릴아민, 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0344] 본 개시의 약학적 조성물은 비경구 투여, 예컨대, 정맥내, 근육내, 또는 피하 투여와 같은 주사에 적합하다. 주사용 약학적 조성물은 물에 활성 화합물의 용액 또는 현탁액으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 하이드록시프로필 셀룰로스와 같은 적합한 계면활성제가 포함될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 오일 내 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 또한, 미생물의 해로운 성장을 방지하기 위해 방부제가 포함될 수 있다.

[0345] 비경구 투여에 적합한 본 개시의 약학적 조성물은 멸균 수성 또는 유성 용액, 현탁액, 또는 분산액을 포함할 수 있다. 또한, 조성물은 이러한 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말 형태일 수

있다. 일부 측면에서, 최종 주사가능한 형태는 무균이며, 주사기에 사용하기 위해 효과적으로 유체여야 한다. 약학적 조성물은 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 한다; 따라서, 바람직하게는 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0346] 예를 들어, 담체가 생리식염수, 글루코스 용액 또는 식염수와 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 주사가능한 용액이 제조될 수 있다. 적절한 액체 담체, 현탁액 등이 사용될 수 있는 경우에 주사가능한 현탁액이 또한 제조될 수 있다. 일부 측면에서, 개시된 비경구 제형은 예를 들어, 약 0.01 내지 0.1 M 예컨대, 약 0.05 M의 인산염 완충액을 포함할 수 있다. 추가 측면에서, 개시된 비경구 제형은 약 0.9%의 식염수를 포함할 수 있다.

[0347] 다양한 측면에서, 개시된 비경구 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 예컨대 수성 또는 비수성 용액, 현탁액, 및 에멀젼을 포함할 수 있다. 비수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 오일, 및 에틸 올레이트와 같은 주사가능한 유기 에스테르이다. 수성 담체는 식염수 및 완충 매질을 포함하는 물, 알코올성/수성 용액, 에멀젼 또는 현탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비경구 비히클은 만니톨, 정상 혈청 알부민, 염화나트륨 용액, 링거 덱스트로스, 덱스트로스 및 염화나트륨, 락테이트화된 링거액 및 고정유를 포함할 수 있다. 정맥내 비히클은 체액 및 영양 보충제, 전해질 보충제, 예컨대 링거 덱스트로스를 기반의 것 등을 포함한다. 보존제 및 기타 첨가제, 예를 들어, 항미생물제, 항산화제, 콜레이팅제 (collating agent), 불활성 가스 등이 또한 존재할 수 있다. 추가 측면에서, 개시된 비경구 약학적 조성물은 등장성 및 화학적 안정성을 향상시키는 물질, 예를 들어, 완충액 및 보존제와 같은 소량의 첨가제를 함유할 수 있다. 또한, 주사가능한 약학적 조성물에 대해 고려되는 것은 사용 직전에 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 조제물이다. 또한, 제형을 대상체 또는 환자의 혈액과 등장성으로 만들기 위해서 다른 보조제가 포함될 수 있다.

[0348] 상기 본원에 기재된 약학적 조성물에 추가하여, 개시된 화합물은 또한 데포(depot) 조제물로서 제형화될 수 있다. 이러한 장기 작용성 제형은 이식 (예를 들어, 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용가능한 오일 중의 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지로, 또는 난용성 유도체, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0349] 본 개시의 약학적 조성물은 국소 투여에 적합한 형태일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "국소 적용"은 생물학적 표면에 투여하는 것을 의미하며, 이때 생물학적 표면은 예를 들어, 피부 영역 (예를 들어, 손, 팔뚝, 팔꿈치, 다리, 얼굴, 손톱, 항문 및 생식기 영역) 또는 점막을 포함한다. 적절한 담체 및 임의로 조성물에 포함될 수 있는 다른 성분을 선택함으로써, 본원의 하기에 상세히 설명된 바와 같이, 본 개시의 조성물은 국소 적용을 위해 전형적으로 사용되는 임의의 형태로 제형화될 수 있다. 국소 약학적 조성물은 크림, 연고, 페이스트, 겔, 로션, 밀크, 현탁액, 에어로졸, 스프레이, 폼(foam), 살포제, 패드 및 패치의 형태일 수 있다. 또한, 조성물은 경피 장치에 사용하기에 적합한 형태일 수 있다. 이들 제형은 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하여 통상적인 가공 방법을 통해 제조될 수 있다. 예로서, 크림 또는 연고는 원하는 농도를 갖는 크림 또는 연고를 생성하기 위해 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 화합물과 함께 친수성 물질 및 물을 혼합함으로써 제조된다.

[0350] 경피 투여에 적합한 조성물에서, 담체는 임의로 침투 향상제 및/또는 적합한 습윤제를 포함하며, 임의로 임의의 성질의 적합한 첨가제와 소량의 비율로 조합되며, 이러한 첨가제는 피부에 유의한 해로운 영향을 미치지 않는다. 상기 첨가제는 피부로의 투여를 용이하게 할 수 있고/있거나 원하는 조성물을 제조하는데 도움이 될 수 있다. 이러한 조성물은 다양한 방식으로, 예를 들어, 경피 패치로서, 스팟-온(spot-on)으로서, 연고로서 투여될 수 있다.

[0351] 연고는 전형적으로 바셀린 또는 석유 유도체를 기반으로 한 반고체 조제물이다. 사용될 특정 연고 베이스는 주어진 제형에 대해 선택된 활성제에 대한 최적의 전달을 제공하고, 바람직하게는 다른 원하는 특성 (예를 들어, 완화)도 제공하는 것이다. 다른 담체 또는 비히클과 마찬가지로, 연고 베이스는 불활성이고 안정적이며 자극이 없고 민감하지 않아야 한다. 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19판, Easton, Pa.: Mack Publishing Co. (1995), pp. 1399-1404]에 설명된 바와 같이, 연고 베이스는 4가지 부류: 유성 베이스; 유화성 베이스; 에멀젼 베이스; 및 수용성 베이스로 분류될 수 있다. 유성 연고 베이스는 예를 들어, 식물성 오일, 동물로부터 수득된 지방, 및 석유로부터 수득된 반고체 탄화수소를 포함한다. 흡수성 연고 베이스로도 알려진 유화성 연고 베이스는 물을 거의 또는 전혀 함유하지 않으며, 예를 들어, 하이드록시스테아린 설페이트, 무

수 라놀린 및 친수성 바셀린을 포함한다. 에멀젼 연고 베이스는 유중수 (W/O) 에멀젼 또는 수중유 (O/W) 에멀젼이며, 예를 들어, 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린 및 스테아르산을 포함한다. 바람직한 수용성 연고 베이스는 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜로부터 제조된다.

[0352] 로션은 마찰없이 피부 표면에 적용되는 제제이다. 로션은 전형적으로 활성제를 포함한 고체 입자가 물 또는 알코올 베이스에 존재하는 액체 또는 반액체 제제이다. 로션은 전형적으로, 보다 유동적인 조성물을 적용하는 용이성으로 인해, 넓은 신체 부위를 치료하는 데 선호된다. 로션은 전형적으로 고체의 현탁액이며, 종종 수중유 유형의 액체 유성 에멀젼을 포함한다. 일반적으로 로션의 불용성 물질을 미분하는 것이 필요하다. 로션은 전형적으로 더 나은 분산을 생성하기 위한 현탁액 뿐만 아니라 활성제를 피부와 접촉하여 국소화하고 유지하는데 유용한 화합물, 예컨대 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스 등을 함유한다.

[0353] 크림은 수중유 또는 유중수인 점성 액체 또는 반고체 에멀젼이다. 크림 베이스는 전형적으로 물로 세척할 수 있으며, 유상, 유화제 및 수성 상을 함유한다. "내부" 상이라고도 하는 유상은 일반적으로 바셀린 및/또는 지방 알코올, 예컨대, 세틸 또는 스테아릴 알코올로 구성된다. 수성 상은 전형적으로 반드시 그런 것은 아니지만 부피가 유상을 초과하고, 일반적으로 습윤제를 함유한다. 크림 제형의 유화제는 일반적으로 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제이다. 추가 정보에 대해서는, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy]를 참조할 수 있다.

[0354] 페이스트는 생물활성제가 적합한 베이스에 현탁된 반고체 투여 형태이다. 베이스의 특성에 따라, 페이스트는 지방 페이스트 또는 단일상 수성 겔로 제조된 페이스트로 나뉜다. 지방 페이스트의 베이스는 일반적으로 바셀린, 친수성 바셀린 등이다. 단일상 수성 겔로 제조된 페이스트는 일반적으로 베이스로서 카르복시메틸셀룰로스 등을 혼입한다. 추가 정보에 대해서는, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy]를 부가적으로 참조할 수 있다.

[0355] 겔 제형은 반고체, 현탁액 유형 시스템이다. 단일상 겔은 담체 액체 전체에 실질적으로 균일하게 분포된 유기 거대분자를 함유하며, 이는 전형적으로 수성이지만, 바람직하게는 알코올 및 임의로 오일을 함유한다. 바람직한 유기 거대분자, 즉 겔화제는 가교된 아크릴산 중합체, 예컨대 카보머 중합체 패밀리, 예를 들어, 상표 Carbopol ™ 하에 상업적으로 수득할 수 있는 카르복시폴리알킬렌이다. 이와 관련하여 바람직한 다른 유형의 중합체는 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 폴리비닐알콜; 변형된 셀룰로스, 예컨대 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 및 메틸 셀룰로스; 검, 예컨대 트라가칸트 및 잔탄검; 알긴산 나트륨; 및 젤라틴이다. 균일한 겔을 제조하기 위해, 분산제, 예컨대 알코올 또는 글리세린을 첨가하거나, 겔화제를 배산(trituration), 기계적 혼합 또는 교반, 또는 이들의 조합에 의해 분산시킬 수 있다.

[0356] 스프레이는 일반적으로 전달을 위해 피부에 분무될 수 있는 수성 및/또는 알코올 용액으로 활성제를 제공한다. 이러한 스프레이는 전달 후 투여 부위에서 활성제 용액의 농도를 제공하도록 제형화된 것을 포함하며, 예를 들어, 스프레이 용액은 알코올 또는 활성제가 용해될 수 있는 다른 유사한 휘발성 액체로 주로 구성될 수 있다. 피부에 전달시, 담체가 증발하여 투여 부위에 농축된 활성제가 남는다.

[0357] 폼 조성물은 전형적으로 단일 또는 다중상 액체 형태로 제형화되고, 임의로, 용기로부터의 상기 조성물의 배출을 용이하게 하여 적용시 이를 폼으로 변형시키는 추진제와 함께, 적합한 용기에 수용된다. 다른 폼 형성 기법은 예를 들어, "캔 속의 백(Bag-in-a-can)" 제형화 기법을 포함한다. 따라서 제형화된 조성물은 전형적으로 저비점 탄화수소, 예를 들어, 이소프로판을 함유한다. 체온에서의 이러한 조성물의 적용 및 교반은 가압 에어로졸 발포 시스템과 유사한 방식으로, 이소프로판이 기화되도록 하여 폼을 생성하게 한다. 폼은 수계 또는 수성 알칸올성일 수 있지만, 전형적으로 높은 알코올 함량으로 제형화되어, 사용자의 피부에 적용시 빠르게 증발하여 활성 성분을 상부 피부층을 통해 치료 부위로 이동시킨다.

[0358] 피부 패치는 전형적으로 활성제를 함유하는 저장소가 부착된 지지체를 포함한다. 저장소는 예를 들어, 활성제 또는 조성물이 분산되거나 침지된 패드, 또는 액체 저장소일 수 있다. 패치는 전형적으로 장치를 치료 영역에 접착 및 고정시키는 전면 투수성 접착제를 추가로 포함한다. 자가-접착성을 갖는 실리콘 고무가 대안적으로 사용될 수 있다. 두 경우 모두에서, 보호 투과성 층을 사용하여 사용하기 전 패치의 접착면을 보호할 수 있다. 피부 패치는 보관시 보호 역할을 하는 제거가능한 커버를 추가로 포함할 수 있다.

[0359] 본 개시에 함께 사용될 수 있는 패치 구성의 예는 피부-접촉 접착제 내에 약물을 직접 포함시키는 것을 특징으로 하는 단층 또는 다층 약물-접착 시스템들을 포함한다. 이러한 경피 패치 설계에서, 접착제는 패치를 피부에

부착하는 역할을 할 뿐만 아니라 단일 백킹 필름(backing film) 아래에 약물과 모든 부형제를 함유하는 제형 토대로서도 역할을 한다. 다층 접착제-내-약물(drug-in-adhesive) 패치에서, 멤브레인이 두개의 별개의 접착제-내-약물 층 사이에 배치되거나, 복수의 접착제-내-약물 층이 단일 백킹 필름 아래에 혼입된다.

[0360] 국소 적용을 위한 약학적 조성물에 적합한 약학적으로 허용가능한 담체의 예는 조성물의 최종 형태에 따라, 예를 들어, 에멀젼, 크림, 수용액, 오일, 연고, 페이스트, 겔, 로션, 밀크, 폼, 현탁액, 에어로졸 등을 위한 베이스로서 화장품 및 의학 분야에서 사용하기에 잘 알려진 담체 물질을 포함한다. 따라서, 본 개시에 따른 적합한 담체의 대표적인 예는 비제한적으로, 물, 액체 알코올, 액체 글리콜, 액체 폴리알킬렌 글리콜, 액체 에스테르, 액체 아미드, 액체 단백질 가수분해물, 액체 알킬화 단백질 가수분해물, 액체 라놀린 및 라놀린 유도체, 및 화장품 및 의약 조성물에 일반적으로 사용되는 유사 물질을 포함한다. 본 개시에 따른 다른 적합한 담체는 비제한적으로, 예를 들어, 1가 및 다가 알코올, 예를 들어, 에탄올, 이소프로판올, 글리세롤, 소르비톨, 2-메톡시에탄올, 디에틸렌글리콜, 에틸렌 글리콜, 헥실렌글리콜, 만니톨, 및 프로필렌 글리콜과 같은 알코올; 에테르, 예컨대, 디에틸 또는 디프로필 에테르; 폴리에틸렌 글리콜 및 메톡시폴리옥시에틸렌 (200 내지 20,000 범위의 분자량을 갖는 카보왁스); 폴리옥시에틸렌 글리세롤, 폴리옥시에틸렌 소르비톨, 스테아로일 디아세틴 등을 포함한다.

[0361] 본 개시의 국소 조성물은, 원하는 경우, 팩 또는 디스펜서 장치, 예컨대 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 FDA-승인 키트로 제공될 수 있다. 상기 디스펜서 장치는 예를 들어, 튜브를 포함할 수 있다. 상기 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여 지침서가 동봉될 수 있다. 상기 팩 또는 디스펜서 장치에는 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에서 규정한 형태의 통지가 동봉될 수 있으며, 이 통지는 인간 또는 수의학적 투여를 위한 조성물 형태에 대한 기관의 승인을 반영한다. 상기 통지는 예를 들어, 처방약에 대해 미국 식품의약국에 의해 승인된 라벨, 또는 승인된 제품 삽입물을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체 내에 제형화된 본 개시의 국소 조성물을 포함하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기에 배치되고, 지시된 병태의 치료를 위해 표지될 수 있다.

[0362] 본 개시에 의해 사용될 수 있는 또 다른 패치 시스템 구성은 반투과성 멤브레인 및 접착제에 의해 이형 라이너로부터 분리된 약물 용액 또는 현탁액을 함유하는 액체 구획을 포함하는 것을 특징으로 하는 저장소 경피 시스템 설계이다. 이 패치 시스템의 접착제 구성요소는 멤브레인과 이형 라이너 사이의 연속적인 층으로서 혼입되거나 멤브레인 주변의 동심원 구성에 혼입될 수 있다. 본 개시에 의해 사용될 수 있는 또 다른 패치 시스템 구성은 이형 라이너와 직접 접촉하는 약물 용액 또는 현탁액을 함유하는 반고체 매트릭스를 포함하는 것을 특징으로 하는 매트릭스 시스템 설계이다. 피부 접착을 담당하는 성분이 오버레이에 혼입되고, 상기 반고체 매트릭스 주위에 동심원 구성을 형성한다.

[0363] 본 개시의 약학적 조성물은 담체가 고체인 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 혼합물은 단위 용량 좌약을 형성하는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 코코아 버터 및 당업계에서 일반적으로 사용되는 다른 물질을 포함한다. 좌약은 먼저 조성물을 연화되거나 용융된 담체(들)와 혼합한 후, 냉각시키고, 주형에서 성형함으로써 편리하게 형성될 수 있다.

[0364] 본 개시의 화합물, 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물은 또한 분말 또는 액체 농축물 형태로 제조될 수 있다.

[0365] 약학적 조성물 (또는 제형)은 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 유통용 물품은 적절한 형태의 약학적 조성물을 함유하는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 재료, 예컨대 병 (플라스틱 및 유리), 봉지slachet), 포일 블리스터 팩(foil blister pack) 등을 포함한다. 용기는 또한 포장 내용물에 대한 무분별한 접근을 방지하기 위해 변조 방지 어셈블리를 포함할 수 있다. 또한, 용기에는 전형적으로 용기의 내용물 및 임의의 적절한 경고 또는 지침을 설명하는 라벨이 부착되어 있다.

[0366] 개시된 약학적 조성물은, 원하는 경우, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치에 제공될 수 있다. 팩은 예를 들어, 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여에 대한 지침서가 동봉될 수 있다. 팩 또는 디스펜서에는 또한 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에서 규정한 형태의 용기와 관련된 통지가 함께 동봉될 수 있으며, 이 통지는 인간 또는 수의학적 투여를 위한 약물 형태에 대한 기관의 승인을 반영한다. 상기 통지는 예를 들어, 처방약에 대해 미국 식품의약국에 의해 승인된 라벨, 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 양립가능한 약학적 담체 내에 제형화된 개시된 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기에 배치되고, 지시된 병태의 치료를 위해 표지될 수 있다.

[0367] 정확한 투여량 및 투여 빈도는, 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 특정 개시된 화합물, 개시된 제조 방법의 생성물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 다형체, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 다형체 또는 이의 입체화학적 이성질체 형태; 치료할 특정 병태 및 치료할 병태의 중증도; 연령과 같이 투여량이 투여되는 대상체의 병력에 특이적인 다양한 인자; 특정 대상체의 체중, 성별, 장애 정도 및 일반적인 신체 상태, 및 개인이 복용 중일 수 있는 기타 약물에 따라 달라진다. 또한, 상기 1일 유효량은 치료되는 대상체의 반응 및/또는 본 개시의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 감소 또는 증가될 수 있음이 명백하다.

[0368] 투여 방식에 따라, 상기 약학적 조성물은 0.05 내지 99 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 70 중량%, 더 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%의 활성 성분, 및 1 내지 99.95 중량%, 바람직하게는 30 내지 99.9 중량%, 더 바람직하게는 50 내지 99.9 중량%의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며, 모든 백분율은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0369] 세레브론 단백질의 조절을 필요로 하는 치료 조건에서 적절한 투여량 수준은 일반적으로 하루에 환자 체중 kg 당 약 0.01 내지 1000 mg일 것이고, 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 다양한 측면에서, 투여량 수준은 하루에 약 0.1 내지 약 500 mg/kg, 하루에 약 0.1 내지 250 mg/kg, 또는 하루에 약 0.5 내지 100 mg/kg일 것이다. 적합한 투여량 수준은 하루에 약 0.01 내지 1000 mg/kg, 하루에 약 0.01 내지 500 mg/kg, 하루에 약 0.01 내지 250 mg/kg, 하루에 약 0.05 내지 100 mg/kg, 또는 하루에 약 0.1 내지 50 mg/kg일 수 있다. 이 범위 내에서 투여량은 하루에 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0 또는 5.0 내지 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료될 환자의 투여량의 증상적 조정을 위해, 바람직하게는 1.0 내지 1000 mg의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공된다. 화합물은 하루에 1 내지 4회, 바람직하게는 하루에 1회 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다. 이 투여 요법은 최적의 치료적 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0370] GSPT1 활성의 조절을 필요로 하는 치료 조건에서 적절한 투여량 수준은 일반적으로 하루에 환자 체중 kg 당 약 0.01 내지 1000 mg일 것이고, 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 다양한 측면에서, 투여량 수준은 하루에 약 0.1 내지 약 500 mg/kg, 하루에 약 0.1 내지 250 mg/kg, 또는 하루에 약 0.5 내지 100 mg/kg일 것이다. 적합한 투여량 수준은 하루에 약 0.01 내지 1000 mg/kg, 하루에 약 0.01 내지 500 mg/kg, 하루에 약 0.01 내지 250 mg/kg, 하루에 약 0.05 내지 100 mg/kg, 또는 하루에 약 0.1 내지 50 mg/kg일 수 있다. 이 범위 내에서 투여량은 하루에 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0 또는 5.0 내지 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료될 환자의 투여량의 증상적 조정을 위해, 바람직하게는 1.0 내지 1000 mg의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공된다. 화합물은 하루에 1 내지 4회, 바람직하게는 하루에 1회 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다. 이 투여 요법은 최적의 치료적 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0371] 세포 증식의 억제를 필요로 하는 치료 조건에서 적절한 투여량 수준은 일반적으로 하루에 환자 체중 kg 당 약 0.01 내지 1000 mg일 것이고, 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 다양한 측면에서, 투여량 수준은 하루에 약 0.1 내지 약 500 mg/kg, 하루에 약 0.1 내지 250 mg/kg, 또는 하루에 약 0.5 내지 100 mg/kg일 것이다. 적합한 투여량 수준은 하루에 약 0.01 내지 1000 mg/kg, 하루에 약 0.01 내지 500 mg/kg, 하루에 약 0.01 내지 250 mg/kg, 하루에 약 0.05 내지 100 mg/kg, 또는 하루에 약 0.1 내지 50 mg/kg일 수 있다. 이 범위 내에서 투여량은 하루에 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0 또는 5.0 내지 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료될 환자의 투여량의 증상적 조정을 위해, 바람직하게는 1.0 내지 1000 mg의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공된다. 화합물은 하루에 1 내지 4회, 바람직하게는 하루에 1회 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다. 이 투여 요법은 최적의 치료적 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0372] 본원에서 상기 및 하기에 기재되는 바와 같은 이러한 단위 용량은 1일 1회 초과, 예를 들어, 1일 2, 3, 4, 5 또는 6회 투여될 수 있다. 다양한 측면에서, 이러한 단위 용량은 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있으므로, 70kg 성인에 대한 총 투여량은 투여 당 대상체 체중 kg 당 0.001 내지 약 15 mg 범위이다. 추가 측면에서, 투여량은 투여 당 대상체 체중 kg 당 0.01 내지 약 1.5 mg이고, 이러한 요법은 수 주 또는 수 개월, 일부 경우에는 수 년 동안 연장될 수 있다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준은 해당 분야의 당업자에게 널리 이해되는 바와 같이, 사용된 특정 화합물의 활성; 치료받는 개인의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간 및 경로; 배설 속도; 이전에 투여된 다른 약물; 및 치료 중인 특정 질병의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있음이 이해될 것이다.

[0373] 전형적인 투여량은 하나의 1 mg 내지 약 100 mg 정제 또는 1 mg 내지 약 300 mg이 1일 1회, 또는 1일 수회 복용되거나, 또는 비교적으로 더 높은 함량의 활성 성분을 함유하는 하나의 지연 방출형(time-release) 캡슐 또는 정제가 1일 1회 복용될 수 있다. 지연 방출 효과는 상이한 pH 값에서 용해되는 캡슐 물질에 의해, 삼투압에 의해 서서히 방출되는 캡슐에 의해, 또는 제어 방출의 임의의 다른 공지된 수단에 의해 얻을 수 있다.

[0374] 당업자에게 명백한 바와 같이 일부 경우에 이러한 범위 밖의 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 또한, 임상의 또는 치료 의사는 개별 환자 반응과 관련하여 치료를 시작, 중단, 조정, 또는 종료하는 방법 및 시기를 알고 있을 것이라는 것에 유의한다.

[0375] 본 개시는 또한 하나 이상의 개시된 화합물, 생성물, 또는 조성물을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는, 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 세레브론 단백질을 조절 (예를 들어, 세레브론 기능 또는 기능장애와 관련된 하나 이상의 장애, 예컨대 암을 치료)하기 위한 약제를 제조하는 방법에 관한 것이다. 따라서, 일 측면에서, 본 개시는 또한 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 적어도 하나의 개시된 생성물을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는, 약제를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 약제는 세레브론 단백질을 조절하는 데 유용하다.

[0376] 본 개시는 또한 하나 이상의 개시된 화합물, 생성물, 또는 조성물을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는, 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 GSPT1을 조절 (예를 들어, 세레브론 기능 또는 기능장애와 관련된 하나 이상의 장애, 예컨대 암을 치료)하기 위한 약제를 제조하는 방법에 관한 것이다. 따라서, 일 측면에서, 본 개시는 또한 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 적어도 하나의 개시된 생성물을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는, 약제를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 약제는 GSPT1 단백질을 조절하는 데 유용하다.

[0377] 본 개시는 또한 하나 이상의 개시된 화합물, 생성물, 또는 조성물을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는, 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 세포 증식을 억제 (예를 들어, 세레브론 기능 또는 기능장애와 관련된 하나 이상의 장애, 예컨대 암을 치료)하기 위한 약제를 제조하는 방법에 관한 것이다. 따라서, 일 측면에서, 본 개시는 또한 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 적어도 하나의 개시된 생성물을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는, 약제를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 약제는 세포 증식을 억제하는 데 유용하다.

[0378] 개시된 약학적 조성물은 상기 언급된 병리학적 또는 임상적 병태의 치료에 일반적으로 적용되는 다른 치료학적 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0379] 개시된 조성물은 개시된 화합물로부터 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 개시된 조성물은 개시된 사용 방법에 이용될 수 있음이 이해된다.

[0380] 이미 언급된 바와 같이, 본 개시는 치료적 유효량의 개시된 화합물, 개시된 제조 방법의 생성물, 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 다형체, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 개시는 약학적으로 허용가능한 담체가 치료적 유효량의 본 개시에 따른 화합물과 밀접하게 혼합되는 것을 특징으로 하는 이러한 약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0381] 이미 언급된 바와 같이, 본 개시는 또한 개시된 화합물 또는 다른 약물이 유용성을 가질 수 있는 질병 또는 병태의 치료, 예방, 제어, 개선, 또는 위험 감소에 있어서의, 개시된 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 개시된 제조 방법의 생성물, 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 다형체, 및 하나 이상의 다른 약물 뿐만 아니라 약제의 제조를 위한 이러한 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 개시는 또한 개시된 화합물, 개시된 제조 방법의 생성물, 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 다형체, 및 추가 치료제, 예를 들어, 세포 증식 억제제 또는 항암 치료제의 조합에 관한 것이다. 본 개시는 또한 의약품으로 사용하기 위한 이러한 조합에 관한 것이다. 본 개시는 또한 인간을 포함하는, 포유동물에서 병태의 치료 또는 예방에 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합된 조제물로서, (a) 개시된 화합물, 개시된 제조 방법의 생성물, 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 다형체, 및 (b) 추가 치료제를 포함하는 생성물에 관한 것이며, 이의 치료 또는 예방은 개시된 화합물 및 추가 치료제의 조절 효과에 의해 영향을 받거나 촉진된다. 이러한 조합 또는 생성물의 상이한 약물은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 단일 제제로 조합될 수 있거나, 이들은 각각 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 별도의 조제물로 존재할 수 있다.

[0382] **F. 화합물의 사용 방법.**

[0383] 다양한 측면에서, 본 개시는 치료적 유효량의 상기 본원에 개시된 바와 같은 개시된 화합물 또는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법을 제공한다.

[0384] 추가 측면에서, 본 개시는 치료적 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0385] 추가 측면에서, 본 개시는 포유동물에게 치료적 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 세레브론 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0386] 추가 측면에서, 본 개시는 적어도 하나의 세포를 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 적어도 하나의 세포에서 세레브론 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0387] 추가 측면에서, 조절되지 않는 세포 증식 장애는 암이고, 예를 들어, 암은 뇌암, 폐암, 혈액암, 방광암, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 편평 세포 암, 신장암, 복막암, 유방암, 위암(gastric cancer), 대장암, 전립선암, 췌장암, 비뇨생식관 암, 림프계 암, 위암(stomach cancer), 후두암, 악성흑색종, 대장암, 자궁내막암종, 갑상선암, 횡문근육종, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 또 다른 추가 측면에서, 상기 암은 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 림프성 백혈병 (ALL), 모발상 세포 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병(CMML), 소아 골수단핵구 백혈병 (JMML), 거대 과립 림프구성 백혈병 (LGL), 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포-림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종, 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 혈액암이다.

[0388] 추가 측면에서, 포유동물에서 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료를 위한 개시된 방법은 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제, 예를 들어, 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 테모졸로마이드, 티오테파, 알트레타민, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-메르캅토푸린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 보르테조밉, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 덱사메타손, 클로파라빈, 클라드리빈, 페멕스트레스드, 이다루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 익사베필론, 미트라마이신, 토포테칸, 이리노테칸, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론, 에토포시드, 테니포시드 17α-에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 프로피온산 드로모스타놀론, 테스토락톤, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 루프롤라이드, 플루타마이드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨빈, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사파인, 드롤록사파인, 헥사메틸멜라민, 옥살리플라틴, 게피니팁, 카페시타빈, 엘로티닙, 아자시티딘, 테모졸로마이드, 젬시타빈, 바소스타틴, 및 이들의 조합의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0389] 추가 측면에서, 적어도 하나의 세포에서 세레브론 활성의 조절을 위한 개시된 방법은 적어도 하나의 세포를 유효량의 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제, 예를 들어, 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 테모졸로마이드, 티오테파, 알트레타민, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-메르캅토푸린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 보르테조밉, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 덱사메타손, 클로파라빈, 클라드리빈, 페멕스트레스드, 이다루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 익사베필론, 미트라마이신, 토포테칸, 이리노테칸, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론, 에토포시드, 테니포시드 17α-에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 프로피온산 드로모스타놀론, 테스토락톤, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 루프롤라이드, 플루타마이드,

토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨빈, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사파인, 드롤록사파인, 헥사메틸멜라민, 옥살리플라틴, 게피니팁, 카페시타빈, 엘로티닙, 아자시티딘, 테모졸로마이드, 젬시타빈, 바소스타틴, 및 이들의 조합과 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0390] 추가 측면에서, 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 세레브론 활성의 조절을 위한 개시된 방법은 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제, 예를 들어, 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 테모졸로마이드, 티오테파, 알트레타민, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-메르캅토푸린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 보르테조밉, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 덱사메타손, 클로파라빈, 클라드리빈, 페멕스트레스드, 이다루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 익사베필론, 미트라마이신, 토포테칸, 이리노테칸, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론, 에토포시드, 테니포시드 17α-에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 프로피온산 드로모스타놀론, 테스토락톤, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 루프롤라이드, 플루타마이드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨빈, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사파인, 드롤록사파인, 헥사메틸멜라민, 옥살리플라틴, 게피니팁, 카페시타빈, 엘로티닙, 아자시티딘, 테모졸로마이드, 젬시타빈, 바소스타틴, 및 이들의 조합의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0391] **G. 키트**

[0392] 추가 측면에서, 본 개시는 제1항 내지 제144항 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 제145항 내지 제154항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 약학적 조성물; 및 (a) 세레브론 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (b) 세레브론 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (c) GSPT1 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (d) GSPT1 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (e) 세포 증식을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (f) 세포 증식을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (g) 세레브론 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (h) GSPT1 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (i) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; 및/또는 (j) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하기 위한 지침서; 중 하나 이상을 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0393] 개시된 화합물 및/또는 개시된 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 편리하게 키트로 제공될 수 있으며, 이에 의해 활성 또는 비활성 성분, 담체, 희석제 등일 수 있는 둘 이상의 성분이 환자 또는 환자에게 약물을 투여하는 개인에 의한 실제 투여 형태의 제조를 위한 지침서와 함께 제공된다. 이러한 키트에는 필요한 모든 재료 및 성분이 포함되어 제공되거나, 환자 또는 환자에게 약물을 투여하는 개인이 독립적으로 수득하여야 하는 재료 또는 성분을 사용하거나 제조하기 위한 지침서가 포함될 수 있다. 추가 측면에서, 키트는 분말 제형을 재구성하기 위한 바이알, 주사용 주사기, 맞춤형 IV 전달 시스템, 흡입기 등과 같이 환자에게 단위 용량을 투여하는 데 도움이 되는 임의의 성분을 포함할 수 있다. 추가로, 키트는 조성물의 제조 및 투여를 위한 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 한 환자에 대한 단일 사용 단위 용량이나, 특정 환자에 대한 다중 사용 (일정 용량 또는 치료가 진행됨에 따라 개별 화합물의 효능이 달라질 수 있음)으로 제조될 수 있거나; 키트는 여러 환자에게 투여하기에 적합한 다중 용량 ("대량 포장")을 포함할 수 있다. 키트 구성요소는 카톤, 블리스터 팩, 병, 튜브 등으로 조립될 수 있다.

[0394] 추가 측면에서, 개시된 키트는 일일 투여 요법으로 포장 (예를 들어, 카드 상에 포장, 투여 카드와 함께 포장, 블리스터 또는 취입-성형된 플라스틱 상에 포장 등)될 수 있다. 이러한 포장은 제품을 홍보하고 약물 요법에 대한 환자의 순응도를 증가시킨다. 이러한 포장은 또한 환자의 혼란을 줄일 수 있다. 본 개시는 또한 사용 지침서를 추가로 포함하는 이러한 키트를 특징으로 한다.

[0395] 추가 측면에서, 본 개시는 또한 본 개시의 약학적 조성물의 성분 중 하나 이상으로 채워진 하나 이상의 용기를 포함하는 약학적 팩 또는 키트를 제공한다. 이러한 용기(들)와 관련하여 약학적 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형식의 통지가 있을 수 있으며, 이 통지는 인간 투여를 위한

제조, 사용 또는 판매 기관의 승인을 반영한다.

[0396] 다양한 측면에서, 개시된 키트는 또한 다른 구성요소와 함께 공동-포장, 공동-제형화, 및/또는 공동-전달되는 화합물 및/또는 생성물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 의약품 제조업체, 의약품 재판매자, 의사, 컴파운딩 샵(compounding shop), 또는 약사는 환자에게 전달하기 위한 개시된 화합물 및/또는 제품 및 다른 구성요소를 포함하는 키트를 제공할 수 있다.

[0397] 개시된 키트는 개시된 제조 방법, 개시된 사용 또는 치료 방법, 및/또는 개시된 조성물과 관련하여 사용될 수 있는 것으로 고려된다.

[0398] **H. 연구 도구**

[0399] 개시된 화합물 및 약학적 조성물은 세레브론 단백질의 조절제로서 활성을 갖는다. 추가 측면에서, 개시된 화합물 및 약학적 조성물은 GSPT1 발현 및/또는 활성의 조절제로서 활성을 갖는다. 또 다른 추가 측면에서, 개시된 화합물 및 약학적 조성물은 세포 증식의 억제제로서 활성을 갖는다. 이와 같이, 개시된 화합물은 또한 연구 도구로서 유용하다. 따라서, 본 개시의 일 측면은 연구 도구로서 본 개시의 화합물을 사용하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 개시의 화합물을 사용하여 생물학적 분석을 수행하는 단계를 포함한다. 본 개시의 화합물은 또한 새로운 화합물을 평가하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시의 다른 측면은 (a) 시험 화합물로 생물학적 분석을 수행하여 제1 분석 값을 제공하는 단계; (b) 본 개시의 화합물로 생물학적 분석을 수행하여 제2 분석 값을 제공하는 단계; 및 (c) (a)의 제1 분석 값을 단계 (b)의 제2 분석 값과 비교하는 단계를 포함하고, 상기 단계 (a)는 단계 (b) 이전에, 이후에 또는 동시에 수행되는, 생물학적 분석에서 시험 화합물을 평가하는 방법에 관한 것이다. 예시적인 생물학적 분석은 시험관내 또는 본원에 개시된 바와 같은 세포 배양 시스템에서 수행될 수 있는 세레블론 분석 또는 GSPT1 분석, 또는 대안적으로, 본원에 개시된 바와 같은 세포주 및 세포 증식 시험을 사용하는 세포 증식 분석을 포함한다. 본 개시의 또 다른 측면은 생물학적 시스템, 예를 들어, 임상적 병태에 대한 모델 동물, 또는 세레브론 단백질을 포함하는 생물학적 샘플을 연구하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 (a) 생물학적 시스템 또는 샘플을 본 개시의 화합물과 접촉시키는 단계; 및 (b) 생물학적 시스템 또는 샘플 상에서 화합물에 의해 야기되는 효과를 측정하는 단계를 포함한다. 본 개시의 또 다른 측면은 생물학적 시스템, 예를 들어, 임상적 병태에 대한 모델 동물, 또는 GSPT1 단백질을 포함하는 생물학적 샘플을 연구하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 (a) 생물학적 시스템 또는 샘플을 본 개시의 화합물과 접촉시키는 단계; 및 (b) 생물학적 시스템 또는 샘플 상에서 화합물에 의해 야기되는 효과를 측정하는 단계를 포함한다. 다양한 측면에서, 개시된 화합물은 시험관내 및 생체내 GSPT1/2 연구를 위한 화학적 프로브로서 유용하다.

[0400] **I. 참고문헌**

[0401] 참고문헌은 하기 번호가 매겨진 참고문헌 중 하나 이상에 해당하는 괄호로 묶인 참고문헌 번호(들)의 형식을 사용하여 전반에 걸쳐 본원에 인용된다. 예를 들어, 본원 바로 아래에 있는 참고문헌 번호 1 및 2의 인용은 본 개시에서 (Refs. 1 및 2)로 표시된다.

[0402] 1. Chamberlain, P. P. 및 Hamann, L. G. Development of Targeted Protein Degradation Therapeutics. Nat Chem Biol 2019, 15 (10), 937-944.

[0403] 2. Hanzl, A. 및 Winter, G. E. Targeted Protein Degradation: Current and Future Challenges. Current Opinion in Chemical Biology 2020, 56, 35-41.

[0404] 3. Toure, M. 및 Crews, C. M. Small-Molecule PROTACS: New Approaches to Protein Degradation. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55 (6), 1966-1973.

[0405] 4. Schapira, M., 등 Targeted Protein Degradation: Expanding the Toolbox. Nat Rev Drug Discov 2019, 18 (12), 949-963.

[0406] 5. Baek, K. 및 Schulman, B. A. Molecular Glue Concept Solidifies. Nat Chem Biol 2020, 16 (1), 2-3.

[0407] 6. Fink, E. C. 및 Ebert, B. L. The Novel Mechanism of Lenalidomide Activity. Blood 2015, 126 (21), 2366-2369.

[0408] 7. Kronke, J., 등 Lenalidomide Causes Selective Degradation of IKZF1 and IKZF3 in Multiple Myeloma Cells. Science 2014, 343 (6168), 301-305.

[0409] 8. Han, T., 등 Anticancer Sulfonamides Target Splicing by Inducing RBM39 Degradation via Recruitment

to DCAF15. Science 2017, 356 (6336), eaal3755.

[0410] 9. Knott, M. M. L., 등 Targeting the Undruggable: Exploiting Neomorphic Features of Fusion Oncoproteins in Childhood Sarcomas for Innovative Therapies. Cancer Metastasis Rev 2019, 38 (4), 625-642.

[0411] 10. Bushweller, J. H. Targeting Transcription Factors in Cancer-from Undruggable to Reality. Nat Rev Cancer 2019, 19 (11), 611-624.

[0412] 11. Sievers, Q. L., 등 Defining the Human C2H2 Zinc Finger Degrome Targeted by Thalidomide Analogs through CRBN. Science 2018, 362 (6414), eaat0572.

[0413] 12. Kronke, J., 등 Lenalidomide Induces Ubiquitination and Degradation of CK1α in Del(5q) MDS. Nature 2015, 523 (7559), 183-188.

[0414] 13. Matyskiela, M. E., 등 A Cereblon Modulator (CC-220) with Improved Degradation of Ikaros and Aiolos. J. Med. Chem. 2018, 61 (2), 535-542.

[0415] 14. Matyskiela, M. E., 등 A Novel Cereblon Modulator Recruits GSPT1 to the CRL4CRBN Ubiquitin Ligase. Nature 2016, 535 (7611), 252-257.

[0416] 15. Sperling, A. S., 등 Patterns of Substrate Affinity, Competition, and Degradation Kinetics Underlie Biological Activity of Thalidomide Analogs. Blood 2019, 134 (2), 160-170.

[0417] 16. Matyskiela, M. E., 등 Crystal Structure of the SALL4-Pomalidomide-Cereblon-DDB1 Complex. Nat Struct Mol Biol 2020, 27 (4), 319-322.

[0418] 17. Yang, J., 등 Simple Structural Modifications Converting a Bona Fide MDM2 PROTAC Degrader into a Molecular Glue Molecule: A Cautionary Tale in the Design of PROTAC Degraders. J. Med. Chem. 2019, 62 (21), 9471-9487.

[0419] 18. Ishoey, M., 등 Translation Termination Factor GSPT1 Is a Phenotypically Relevant Off-Target of Heterobifunctional Phthalimide Degraders. ACS Chem. Biol. 2018, 13 (3), 553-560.

[0420] 19. Alexander, T. B., 등 The Genetic Basis and Cell of Origin of Mixed Phenotype Acute Leukaemia. Nature 2018, 562 (7727), 373-379.

[0421] 20. Li, J.-F., 등 Transcriptional Landscape of B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Based on an International Study of 1,223 Cases. Proc Natl Acad Sci USA 2018, 115 (50), E11711-E11720.

[0422] 21. Schwartz, J. R., 등 Comprehensive Genomic Profiling of Pediatric Therapy-Related Myeloid Neoplasms Identifies Mecom Dysregulation to Be Associated with Poor Outcome. Blood 2019, 134 (Supplement_1), 1394-1394.

[0423] 22. Hinai, A. A. 및 Valk, P. J. M. Review: Aberrant EVI1 Expression in Acute Myeloid Leukaemia. Br J Haematol 2016, 172 (6), 870-878.

[0424] 23. Northcott, P. A., 등 The Whole-Genome Landscape of Medulloblastoma Subtypes. Nature 2017, 547 (7663), 311-317.

[0425] 24. Northcott, P. A., 등 Enhancer Hijacking Activates GFI1 Family Oncogenes in Medulloblastoma. Nature 2014, 511 (7510), 428-434.

[0426] 25. Nowak, R. P., 등 Plasticity in Binding Confers Selectivity in Ligand-Induced Protein Degradation. Nat Chem Biol 2018, 14 (7), 706-714.

[0427] 26. Leeson, P. D. 및 Springthorpe, B. The Influence of Drug-like Concepts on Decision-Making in Medicinal Chemistry. Nat Rev Drug Discov 2007, 6 (11), 881-890.

[0428] 27. Kronke, J., 등 Lenalidomide Causes Selective Degradation of IKZF1 and IKZF3 in Multiple Myeloma Cells. Science 2014, 343 (6168), 301-305.

[0429] 28. Lu, G., 등 Elucidating the Mechanism of Action of CC-90009, a Novel Cereblon E3 Ligase Modulator, in AML Via Genome-Wide CRISPR Screen. Blood 2019, 134 (Supplement_1), 405-405. https://doi.org/10.1182/blood-2019-125492.

[0430] 29. Lu, G.; Lopez-Girona, A.; 및 Filvaroff, E. Methods for Treating Cancer and the Use of Biomarkers as a Predictor of Clinical Sensitivity to Therapies. U.S. Pat. Publ. No. 2017/199193A1 (published July 13, 2017).

[0431] 30. Bunnage, M. E.; Chekler, E. L. P.; 및 Jones, L. H. Target Validation Using Chemical Probes. Nat Chem Biol 2013, 9 (4), 195-199.

[0432] 31. Chauvin, C.; Salhi, S.; 및 Jean-Jean, O. Human Eukaryotic Release Factor 3a Depletion Causes Cell Cycle Arrest at G1 Phase through Inhibition of the MTOR Pathway. MCB 2007, 27 (16), 5619-5629.

[0433] 32. Uy, G. L., 등 Clinical Activity of CC-90009, a Cereblon E3 Ligase Modulator and First-in-Class GSPT1 Degrader, As a Single Agent in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (R/R AML): First Results from a Phase I Dose-Finding Study. Blood 2019, 134 (Supplement_1), 232-232.

[0434] 33. Hopkins, A. L.; Groom, C. R.; 및 Alex, A. Ligand Efficiency: A Useful Metric for Lead Selection. Drug Discovery Today 2004, 9 (10), 430-431.

[0435] 34. Abadzapatero, C. 및 Metz, J. Ligand Efficiency Indices as Guideposts for Drug Discovery. Drug Discovery Today 2005, 10 (7), 464-469.

[0436] 35. Bai, B., 등 Deep Multilayer Brain Proteomics Identifies Molecular Networks in Alzheimer's Disease Progression. Neuron 2020, 106 (4), 700. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.04.031.

[0437] 36. Connelly, J. P. 및 Pruett-Miller, S. M. CRIS.Py: A Versatile and High-Throughput Analysis Program for CRISPR-Based Genome Editing. Sci Rep 2019, 9 (1), 4194.

[0438] 37. Bai, B., 등 Deep Profiling of Proteome and Phosphoproteome by Isobaric Labeling, Extensive Liquid Chromatography, and Mass Spectrometry. In Methods in Enzymology; Elsevier, 2017; Vol. 585, pp 377-395. https://doi.org/10.1016/bs.mie.2016.10.007.

[0439] 38. Larson, B.; Banks, P.; 및 Sherman, H.; Rothenberg, M. Automation of Cell-Based Drug Absorption Assays in 96-Well Format Using Permeable Support Systems. J Lab Autom. 2012, 17 (3), 222-232.

[0440] 39. Uchida, M., 등 A Modified Fast (4 Day) 96-Well Plate Caco-2 Permeability Assay. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 2009, 59 (1), 39-43.

[0441] 40. Di, L., 등 High Throughput Microsomal Stability Assay for Insoluble Compounds. International Journal of Pharmaceutics 2006, 317 (1), 54-60.

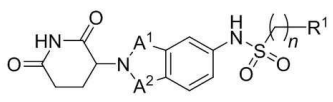
[0442] 41. Di, L., 등 Applications of High Throughput Microsomal Stability Assay in Drug Discovery. CCHTS 2008, 11 (6), 469-476. https://doi.org/10.2174/138620708784911429.

[0443] @@@

[0444] **J. 측면들**

[0445] 예시적인 측면의 하기 목록이 지원되고, 이는 본원에 제공된 개시에 의해 지지된다.

[0446] 측면 1. 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

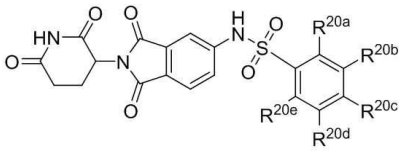
[0447] 

,

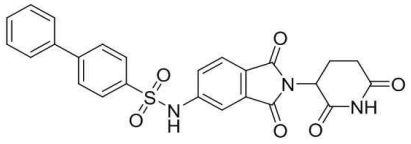
[0448] 상기 화학식에서, n은 0, 1, 및 2로부터 선택되는 정수이고; 각각의 A^1 및 A^2는 -(C=O)- 및 $-CH_2-$로부터 독립적으로 선택되고, 단 A^1 및 A^2 중 적어도 하나는 -(C=O)-이고; R^1은 (a) 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN,

-SCF_3, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 아릴 또는 헤테로아릴; 및 (b) 할로겐, -SF_5, -CN, -N_3, -NH_2, -OH, -CN, -SCF_3, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 사이클로알킬;로부터 선택된다.

[0449] 측면 2. 2의 화합물에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제외하고;

[0450]  ,

[0451] 상기 화학식에서, R^{20a}는 브로모, 메틸, -CF_3, 및 -OCF_3로부터 선택되고; 각각의 R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, 및 R^{20e}는 수소, 할로겐, 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고; 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제외하는 화합물:

[0452]  .

[0453] 측면 3. 측면 2에 있어서, 상기 제외된 화합물인, 화합물.

[0454] 측면 4. 측면 2에 있어서, R^{20a}는 브로모인, 화합물.

[0455] 측면 5. 측면 4에 있어서, R^{20a}는 메틸인, 화합물.

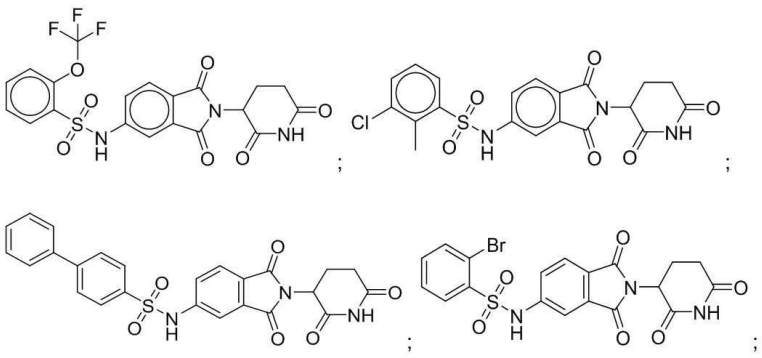
[0456] 측면 6. 측면 2에 있어서, R^{20a}는 -CF_3 및 -OCF_3로부터 선택되는 것인, 화합물.

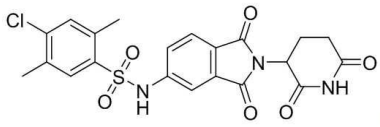
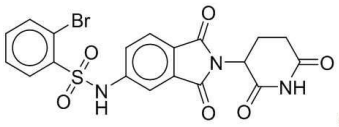
[0457] 측면 7. 측면 2 내지 측면 6 중 어느 한 측면에 있어서, 각각의 R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, 및 R^{20e}는 수소인, 화합물.

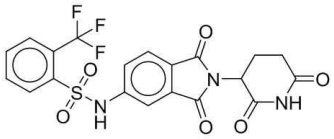
[0458] 측면 8. 측면 2 내지 측면 6 중 어느 한 측면에 있어서, R^{20b}, R^{20c}, R^{1d}, 및 R^{1e} 중 적어도 하나는 할로겐인, 화합물.

[0459] 측면 9. 측면 2 내지 측면 6 중 어느 한 측면에 있어서, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, 및 R^{20e} 중 적어도 하나는 메틸인, 화합물.

[0460] 측면 10. 측면 2 내지 측면 9 중 어느 한 측면에 있어서, 하기 화학식 또는 이의 하위그룹으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0461] 

[0462]  ;  ; 또는

[0463]  .

[0464] 측면 11. 측면 1 내지 측면 10 중 어느 한 측면에 있어서, n은 0 및 1로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0465] 측면 12. 측면 1 내지 측면 10 중 어느 한 측면에 있어서, n은 0인, 화합물.

[0466] 측면 13. 측면 1 내지 측면 10 중 어느 한 측면에 있어서, n은 1인, 화합물.

[0467] 측면 14. 측면 1 내지 측면 13 중 어느 한 측면에 있어서, A^1은 -(C=O)-이고; A^2는 $-CH_2-$인, 화합물.

[0468] 측면 15. 측면 1 내지 측면 13 중 어느 한 측면에 있어서, A^1은 $-CH_2-$이고; A^2는 -(C=O)-인, 화합물.

[0469] 측면 16. 측면 1 내지 측면 13 중 어느 한 측면에 있어서, 각각의 A^1 및 A^2는 -(C=O)-인, 화합물.

[0470] 측면 17. 측면 1 내지 측면 16 중 어느 한 측면에 있어서, R^1은 Ar^1이고; Ar^1은 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 아릴 또는 헤테로아릴인, 화합물.

[0471] 측면 18. 측면 17에 있어서, Ar^1은 치환기 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}를 갖는 피리디닐이고; 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0472] 측면 19. 측면 18에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0473] 측면 20. 측면 19에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0474] 측면 21. 측면 19에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0475] 측면 22. 측면 19에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0476] 측면 23. 측면 18에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0477] 측면 24. 측면 23에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0478] 측면 25. 측면 23에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0479] 측면 26. 측면 23에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0480] 측면 27. 측면 23에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0481] 측면 28. 측면 18에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0482] 측면 29. 측면 28에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0483] 측면 30. 측면 28에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 1개만 수소가 아닌 것인,

화합물.

[0484] 측면 31. 측면 28에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0485] 측면 32. 측면 28에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0486] 측면 33. 측면 18에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 2개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0487] 측면 34. 측면 33에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 2개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0488] 측면 35. 측면 33에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 2개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0489] 측면 36. 측면 33에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 2개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0490] 측면 37. 측면 33에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 2개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0491] 측면 38. 측면 18에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 수소인, 화합물.

[0492] 측면 39. 측면 17에 있어서, Ar^1은 치환기 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}을 갖는 피리디닐이고; 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0493] 측면 40. 측면 39에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$,

$-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0494] 측면 41. 측면 40에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0495] 측면 42. 측면 40에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0496] 측면 43. 측면 40에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0497] 측면 44. 측면 39에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0498] 측면 45. 측면 44에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0499] 측면 46. 측면 44에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0500] 측면 47. 측면 44에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0501] 측면 48. 측면 44에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0502] 측면 49. 측면 39에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0503] 측면 50. 측면 49에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0504] 측면 51. 측면 49에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0505] 측면 52. 측면 49에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0506] 측면 53. 측면 49에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0507] 측면 54. 측면 39에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0508] 측면 55. 측면 54에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 2개는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0509] 측면 56. 측면 54에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 2개는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0510] 측면 57. 측면 54에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 2개는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0511] 측면 58. 측면 54에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 2개는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0512] 측면 59. 측면 39에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소인, 화합물.

[0513] 측면 60. 측면 17에 있어서, Ar^1은 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴인, 화합물.

[0514] 측면 61. 측면 60에 있어서, Ar^1은 (a) 1개의 헤테로원자 및 치환기 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}을 갖는 5-원 헤테로아릴이고; 상기 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 것; (b) 2개의 헤테로원자 및 치환기 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}을 갖는 5-원 헤테로아릴이고; 상기 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 것;으로부터 선택되는, 화합물.

[0515] 측면 62. 측면 61에 있어서, Ar^1은 1개의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴이고; 상기 헤테로원자는 -O- 및 -S-로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0516] 측면 63. 측면 61에 있어서, Ar^1은 2개의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴이고; 상기 2개의 헤테로원자는 제1 헤테로원자 및 제2 헤테로원자를 포함하는 것인, 화합물.

[0517] 측면 64. 측면 63에 있어서, 상기 제1 헤테로원자는 -N=이고; 상기 제2 헤테로원자는 $-NR^{12}-$, -O-, 및 -S-로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0518] 측면 65. 측면 63에 있어서, 상기 제1 헤테로원자는 -N=이고; 상기 제2 헤테로원자는 $-NR^{12}-$인, 화합물.

[0519] 측면 66. 측면 61 내지 측면 65 중 어느 한 측면에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0520] 측면 67. 측면 66에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0521] 측면 68. 측면 66에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0522] 측면 69. 측면 66에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0523] 측면 70. 측면 61 내지 측면 65 중 어느 한 측면에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 단,

적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0524] 측면 71. 측면 70에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0525] 측면 72. 측면 70에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0526] 측면 73. 측면 70에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0527] 측면 74. 측면 70에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0528] 측면 75. 측면 61 내지 측면 65 중 어느 한 측면에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0529] 측면 76. 측면 75에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0530] 측면 77. 측면 75에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0531] 측면 78. 측면 75에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 1개만 수

소가 아닌 것인, 화합물.

[0532] 측면 79. 측면 75에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0533] 측면 80. 측면 61 내지 측면 65 중 어느 한 측면에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 1개만 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0534] 측면 81. 측면 78에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 2개는 수소가 아닌 것인, 화합물.

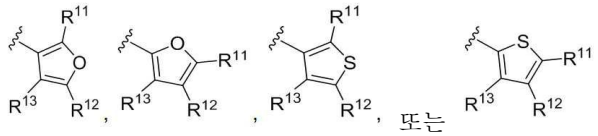
[0535] 측면 82. 측면 78에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 2개는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0536] 측면 83. 측면 78에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 2개는 수소가 아닌 것인, 화합물.

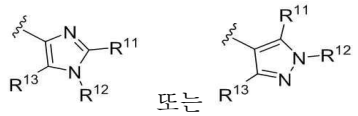
[0537] 측면 84. 측면 78에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 2개는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0538] 측면 85. 측면 61 내지 측면 65 중 어느 한 측면에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소인, 화합물.

[0539] 측면 86. 측면 61 내지 측면 65 중 어느 한 측면에 있어서, Ar^1은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0540] 

[0541] 측면 87. 측면 61 내지 측면 85 중 어느 한 측면에 있어서, Ar^1은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0542] 

[0543] 측면 88. 측면 60에 있어서, Ar^1은 제1 헤테로원자 및 제2 헤테로원자를 포함하는 2개의 헤테로원자를 갖는 5-

원 헤테로아릴이고; 상기 제1 헤테로원자는 -N=이고; 상기 제2 헤테로원자는 -O- 및 -S-로부터 선택되고; Ar^1은 R^{11} 및 R^{12}로 치환되고; 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0544] 측면 89. 측면 88에 있어서, 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 수소, -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0545] 측면 90. 측면 88에 있어서, 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 수소, -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

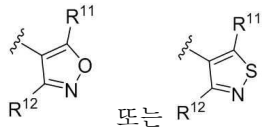
[0546] 측면 91. 측면 88에 있어서, 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 수소, -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0547] 측면 92. 측면 88에 있어서, 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 수소, -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0548] 측면 93. 측면 88 내지 측면 92 중 어느 한 측면에 있어서, R^{11} 및 R^{12} 중 적어도 하나는 수소인, 화합물.

[0549] 측면 94. 측면 88 내지 측면 92 중 어느 한 측면에 있어서, 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 수소인, 화합물.

[0550] 측면 95. 측면 88 내지 측면 94 중 어느 한 측면에 있어서, Ar^1은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0551]  또는 .

[0552] 측면 96. 측면 1 내지 측면 13 중 어느 한 측면에 있어서, R^1은 Cy1이고; Cy1은 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 기로 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 사이클로알킬인, 화합물.

[0553] 측면 97. 측면 96에 있어서, Cy1은 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0554] 측면 98. 측면 97에 있어서, Cy1은 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0555] 측면 99. 측면 97에 있어서, Cy1은 사이클로헥실인, 화합물.

[0556] 측면 100. 측면 96 내지 측면 99 중 어느 한 측면에 있어서, Cy1은 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3

할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 기로 단일치환된 것인, 화합물.

[0557] 측면 101. 측면 100에 있어서, Cy1은 -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 기로 단일치환된 것인, 화합물.

[0558] 측면 102. 측면 100에 있어서, Cy1은 -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 기로 단일치환된 것인, 화합물.

[0559] 측면 103. 측면 100에 있어서, Cy1은 -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 기로 단일치환된 것인, 화합물.

[0560] 측면 104. 측면 100에 있어서, Cy1은 -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 기로 단일치환된 것인, 화합물.

[0561] 측면 105. 측면 96 내지 측면 99 중 어느 한 측면에 있어서, Cy1은 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 2개의 기로 이치환된 것인, 화합물.

[0562] 측면 106. 측면 105에 있어서, Cy1은 -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 2개의 기로 이치환된 것인, 화합물.

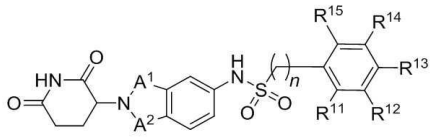
[0563] 측면 107. 측면 105에 있어서, Cy1은 -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 2개의 기로 이치환된 것인, 화합물.

[0564] 측면 108. 측면 105에 있어서, Cy1은 -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 2개의 기로 이치환된 것인, 화합물.

[0565] 측면 109. 측면 105에 있어서, Cy1은 -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 2개의 기로 이치환된 것인, 화합물.

[0566] 측면 110. 측면 96 내지 측면 99 중 어느 한 측면에 있어서, Cy1은 비치환된 것인, 화합물.

[0567] 측면 111. 측면 1 내지 측면 16 중 어느 한 측면에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[0568] 

,

[0569] 상기 화학식에서, n은 0, 1, 및 2로부터 선택되는 정수이고; 각각의 A^1 및 A^2는 -(C=O)- 및 $-CH_2-$로부터 독립적으로 선택되고, 단 A^1 및 A^2 중 적어도 하나는 -(C=O)-이고; 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, 및 R^{15}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

[0570] 측면 112. 측면 111에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, 및 R^{15}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C3-C8 사이클로알킬, C1-C6 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, 및 R^{15}는 수소가 아닌 것인, 화합물.

[0571] 측면 113. 측면 111에 있어서, 각각의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-SCF_3$, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 하나의 R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 수소가 아니고; 각각의 R^{14} 및 R^{15}는 수소인, 화합물.

[0572] 측면 114. 측면 111에 있어서, 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{13}, R^{14}, 및 R^{15}는 수소인, 화합물.

[0573] 측면 115. 측면 111에 있어서, 각각의 R^{11} 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{12}, R^{14}, 및 R^{15}는 수소인, 화합물.

[0574] 측면 116. 측면 111에 있어서, 각각의 R^{11} 및 R^{14}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{12}, R^{13}, 및 R^{15}는 수소인, 화합물.

[0575] 측면 117. 측면 111에 있어서, R^{11}은 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택되고; 각각의 R^{12}, R^{13}, R^{14}, 및 R^{15}는 수소인, 화합물.

[0576] 측면 118. 측면 117에 있어서, R^{11}은 -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0577] 측면 119. 측면 117에 있어서, R^{11}은 -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$,

$-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0578] 측면 120. 측면 117에 있어서, R^{11}은 -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0579] 측면 121. 측면 117에 있어서, R^{11}은 -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0580] 측면 122. 측면 111에 있어서, R^{12}는 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택되고; 각각의 R^{12}, R^{13}, R^{14}, 및 R^{15}는 수소인, 화합물.

[0581] 측면 123. 측면 122에 있어서, R^{11}은 -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0582] 측면 124. 측면 122에 있어서, R^{12}는 -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0583] 측면 125. 측면 122에 있어서, R^{12}는 -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0584] 측면 126. 측면 122에 있어서, R^{12}는 -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0585] 측면 127. 측면 111에 있어서, R^{13}은 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택되고; 각각의 R^{12}, R^{13}, R^{14}, 및 R^{15}는 수소인, 화합물.

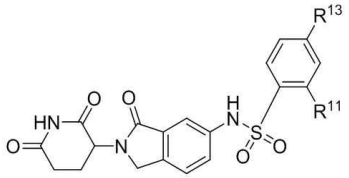
[0586] 측면 128. 측면 127에 있어서, R^{13}은 -Cl, -Br, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CHBr_2$, $-OCH_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0587] 측면 129. 측면 127에 있어서, R^{13}은 -Cl, -Br, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCHCl_2$, $-OCCl_3$, $-OCH_2Br$, $-OCHBr_2$, $-OCBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0588] 측면 130. 측면 127에 있어서, R^{13}은 -Cl, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0589] 측면 131. 측면 127에 있어서, R^{13}은 -Cl, $-OCF_3$, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

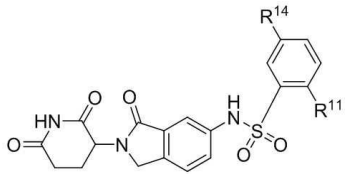
[0590] 측면 132. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0591] 

,

[0592] 상기 화학식에서, 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

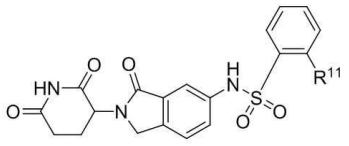
[0593] 측면 133. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0594] 

,

[0595] 상기 화학식에서, 각각의 R^{11} 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

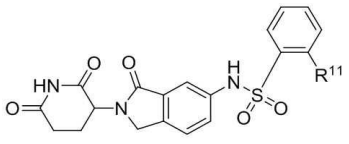
[0596] 측면 134. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0597] 

,

[0598] 상기 화학식에서, 각각의 R^{11} 및 R^{14}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

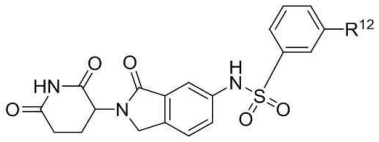
[0599] 측면 135. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0600] 

,

[0601] 상기 화학식에서, R^{11}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

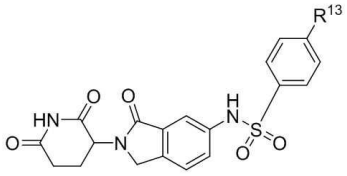
[0602] 측면 136. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0603] 

,

[0604] 상기 화학식에서, R^{12}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

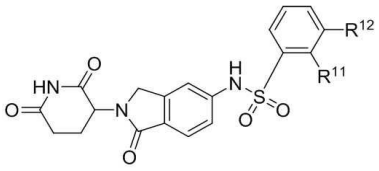
[0605] 측면 137. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0606] 

,

[0607] 상기 화학식에서, R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

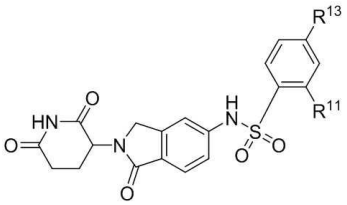
[0608] 측면 138. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0609] 

,

[0610] 상기 화학식에서, 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

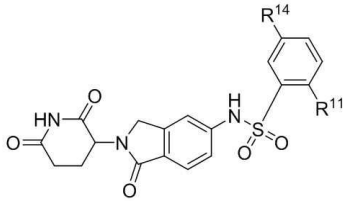
[0611] 측면 139. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0612] 

,

[0613] 상기 화학식에서, 각각의 R^{11} 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

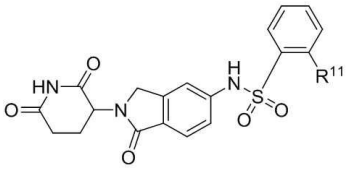
[0614] 측면 140. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0615] 

,

[0616] 상기 화학식에서, 각각의 R^{11} 및 R^{14}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

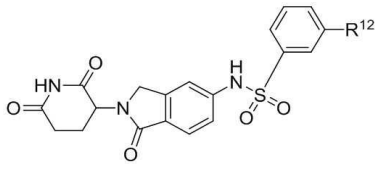
[0617] 측면 141. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0618] 

,

[0619] 상기 화학식에서, R^{11}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

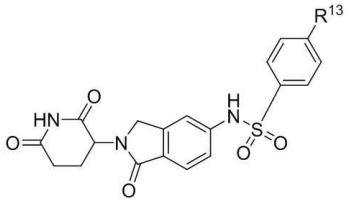
[0620] 측면 142. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0621] 

,

[0622] 상기 화학식에서, R^{12}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

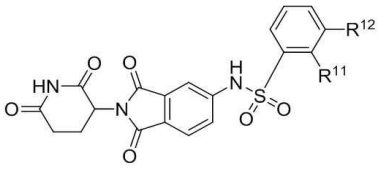
[0623] 측면 143. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0624] 

,

[0625] 상기 화학식에서, R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

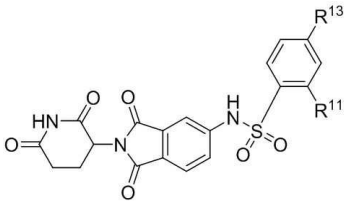
[0626] 측면 144. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0627] 

,

[0628] 상기 화학식에서, 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

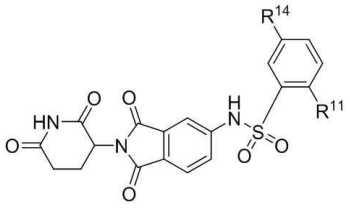
[0629] 측면 145. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0630] 

,

[0631] 상기 화학식에서, 각각의 R^{11} 및 R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

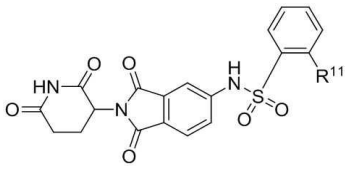
[0632] 측면 146. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0633] 

,

[0634] 상기 화학식에서, 각각의 R^{11} 및 R^{14}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

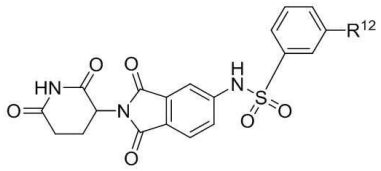
[0635] 측면 147. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0636] 

,

[0637] 상기 화학식에서, R^{11}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

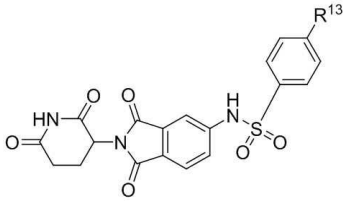
[0638] 측면 148. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0639] 

,

[0640] 상기 화학식에서, R^{12}는 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

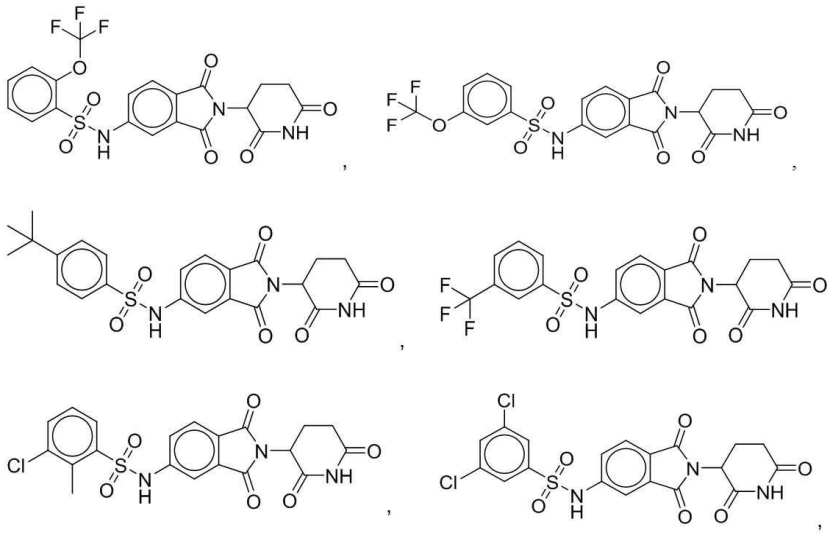
[0641] 측면 149. 측면 111에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

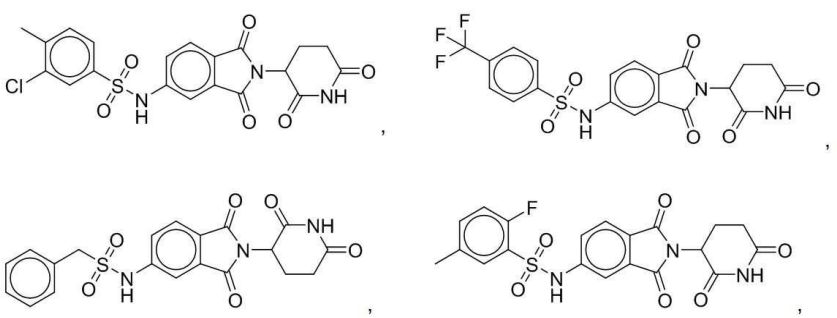
[0642] 

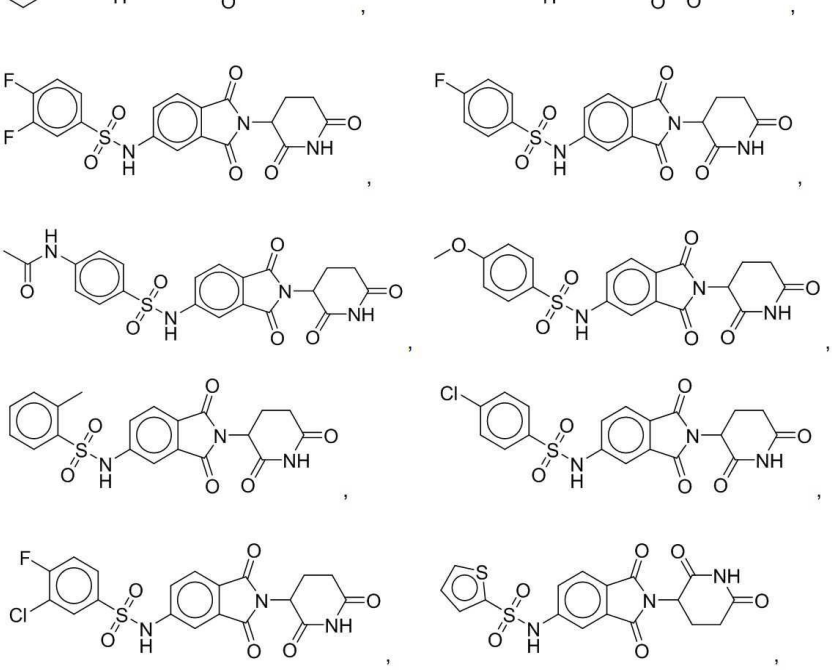
,

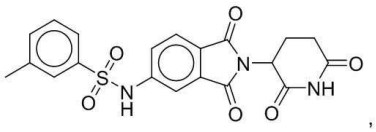
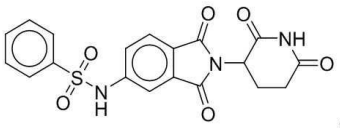
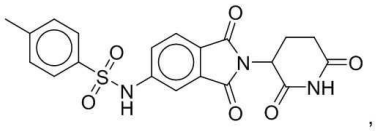
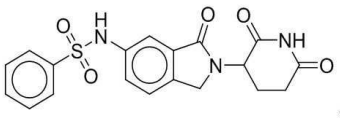
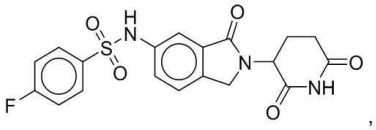
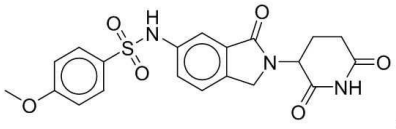
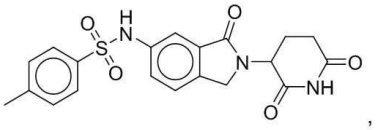
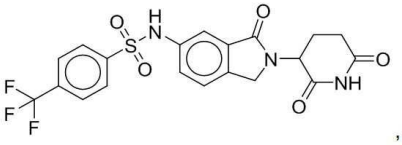
[0643] 상기 화학식에서, R^{13}은 수소, 할로겐, $-SF_5$, -CN, $-N_3$, $-NH_2$, -OH, -CN, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 아미노알킬, C1-C3 알킬아미노, C1-C3 하이드록시알킬, -O-(C1-C3 할로알킬), C1-C3 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

[0644] 측면 150. 측면 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 또는 이의 하위그룹으로서 존재하는 것인, 화합물:

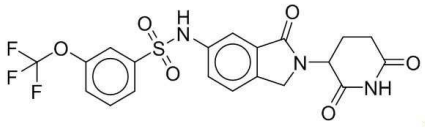
[0645] 

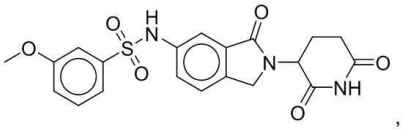
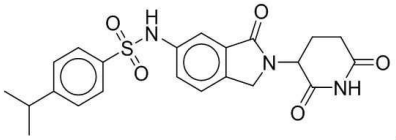
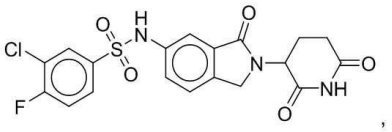
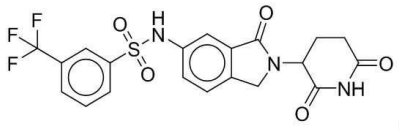
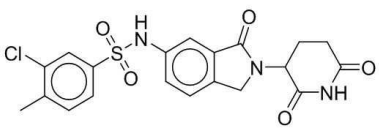
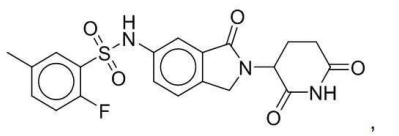
[0646] 

[0647] 

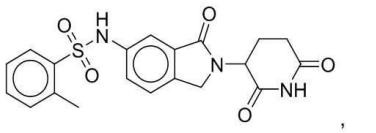
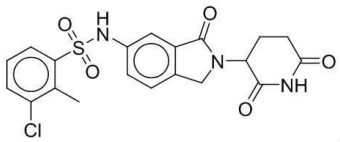
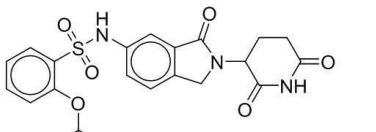
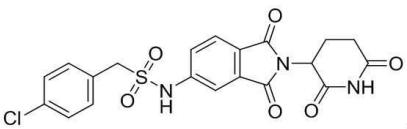
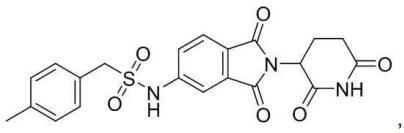
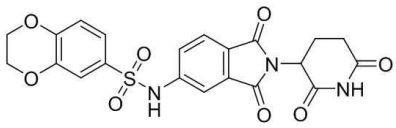

,

,

,

,

,

,

,

,

[0648]


,

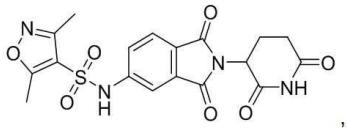
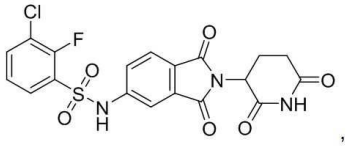
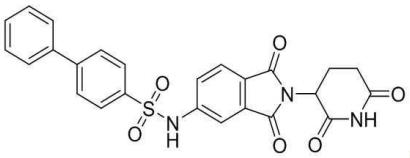
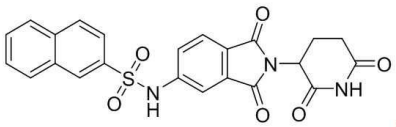
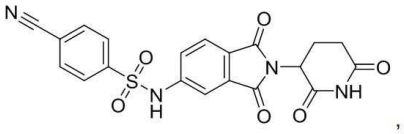
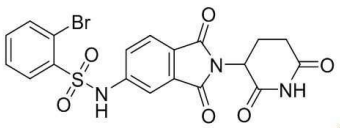
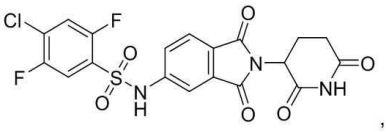
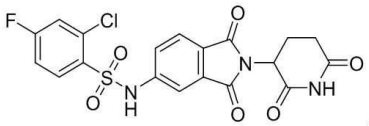
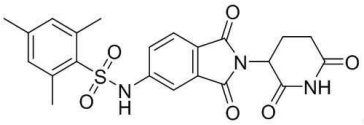
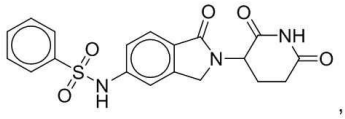
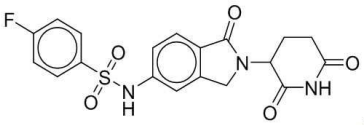
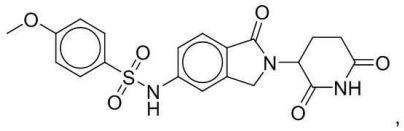
,

,

,

,

,

,

,

[0649]

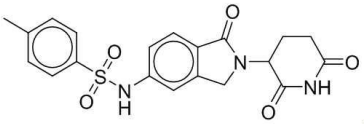
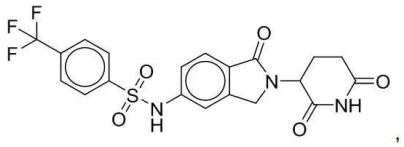
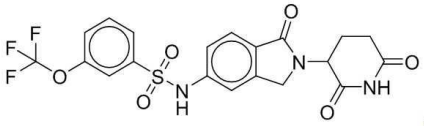
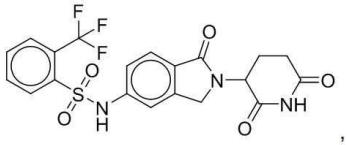
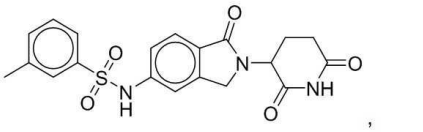
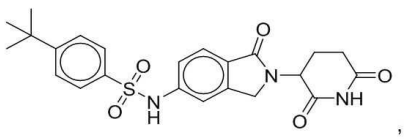
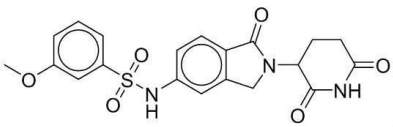
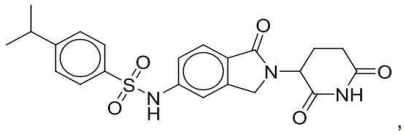
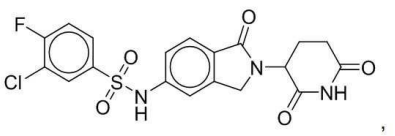
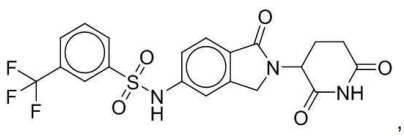

,

,

,

,

,

,

[0650]

[0651]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

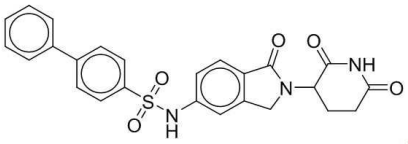
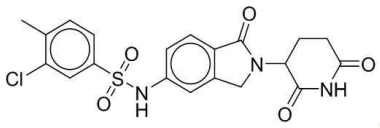
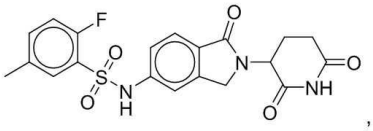
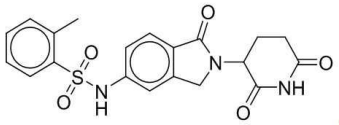
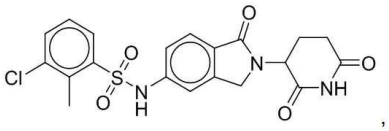
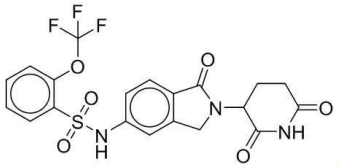
[0652]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

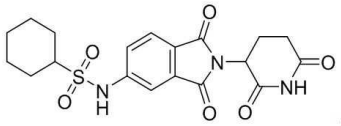
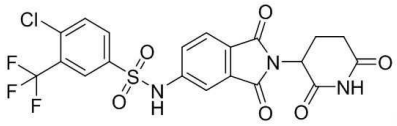
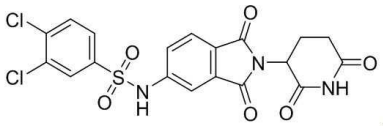
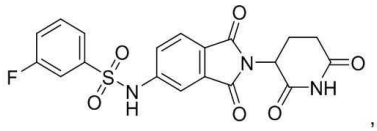
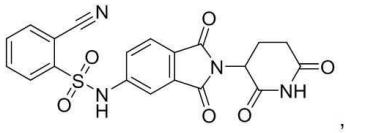
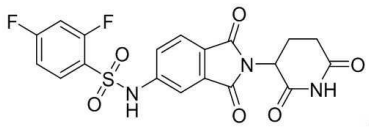
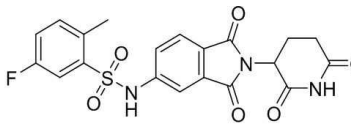
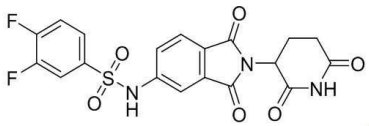
[0653]

,

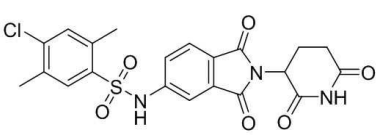
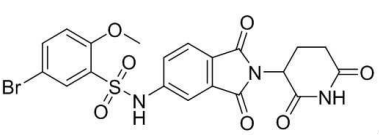
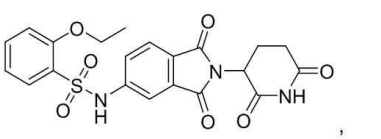
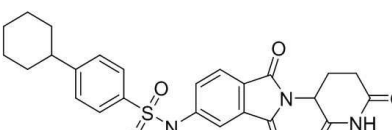
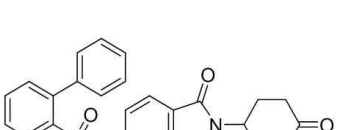
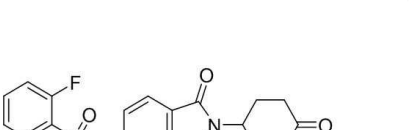
,


,

,

,

,

,

,

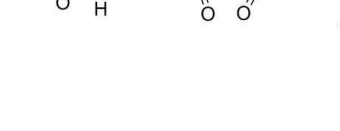
[0654]


,

,

,

,

,

,

,

,

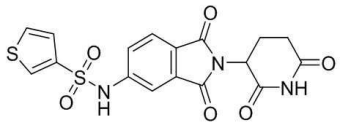
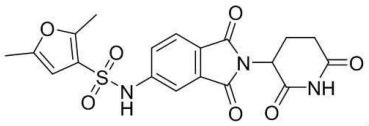
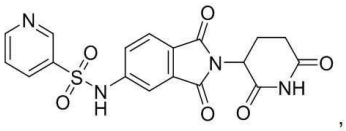
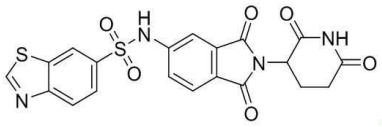
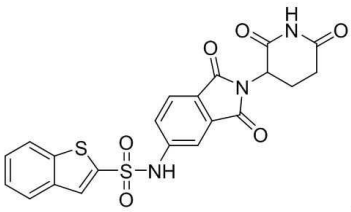
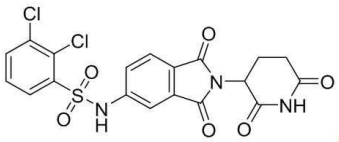
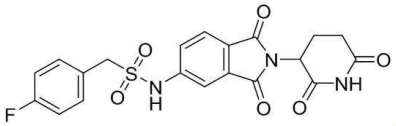
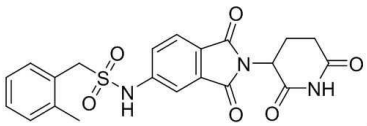
[0655]


,

,

,

,

,

,

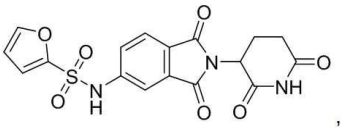
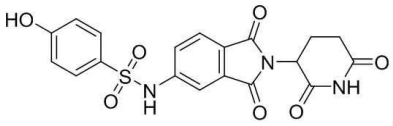
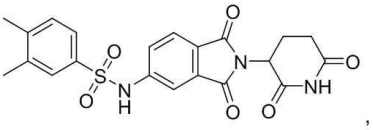
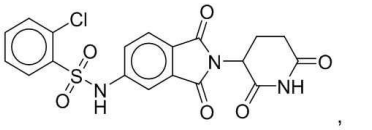
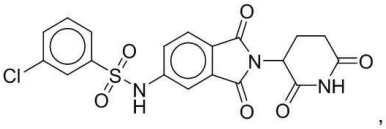
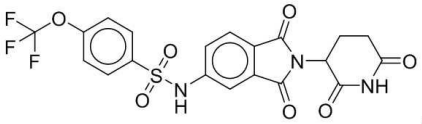
[0656]


,

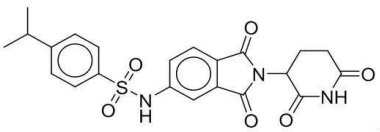
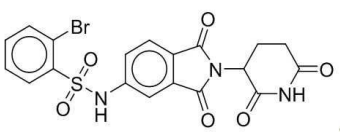
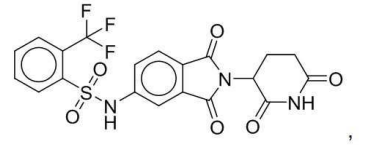
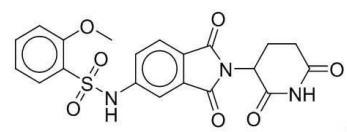
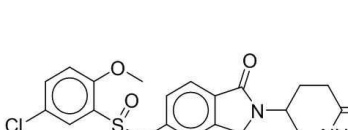
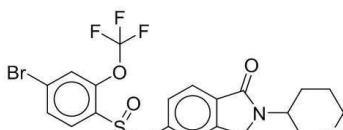
,


,

,

,

,

,

,

,

,

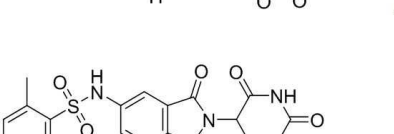
[0657]


,

,

,

,

,

,

[0658]


,

,

,

,

,

,

[0659]

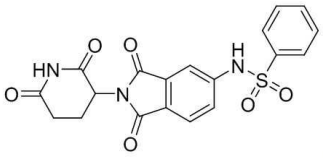
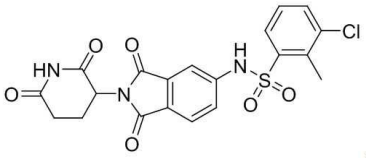

,

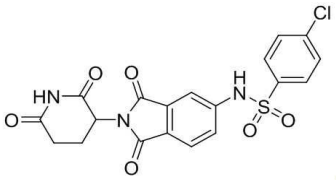
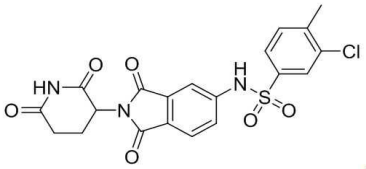
, 또는

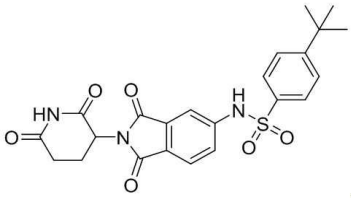
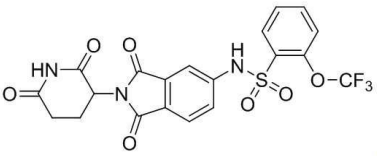
[0660]

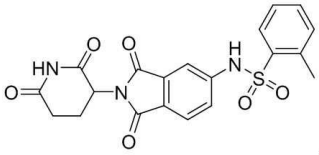
.

[0661] 측면 151. 측면 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 또는 이의 하위그룹으로서 존재하는 것인, 화합물:


,

,

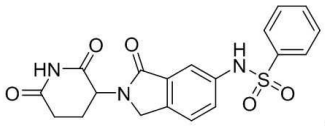
[0662]

,

,

[0663]

,

,

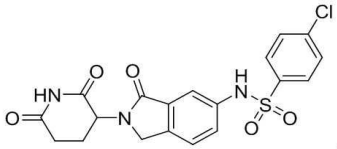
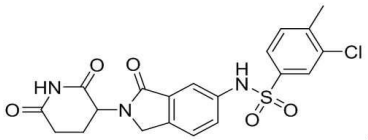
[0664]

, 또는

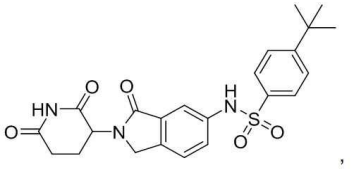
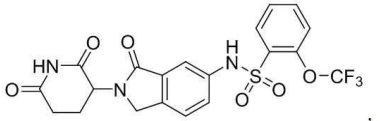
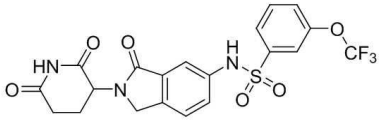
.

[0665] 측면 152. 측면 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 또는 이의 하위그룹으로서 존재하는 것인, 화합물:

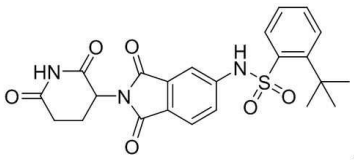
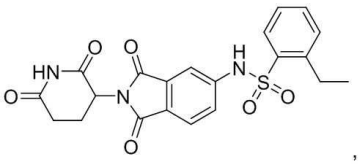

,

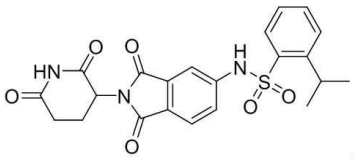
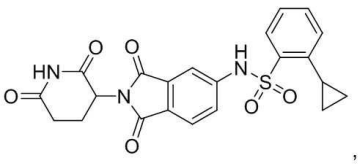
,

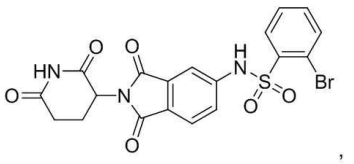
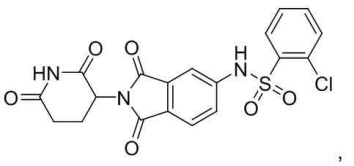
[0666]

,

,

[0667]

,

,

.

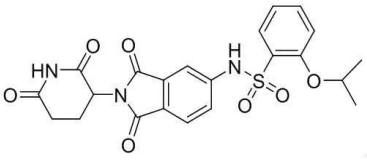
[0668] 측면 153. 측면 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 또는 이의 하위그룹으로서 존재하는 것인, 화합물:

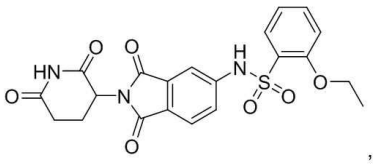
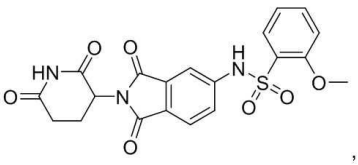

,

,

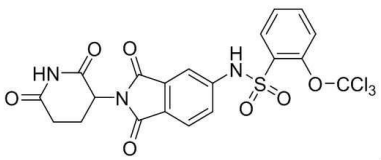
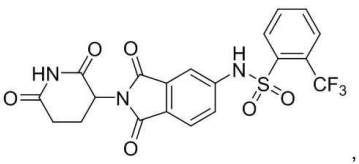

,

,


,

,

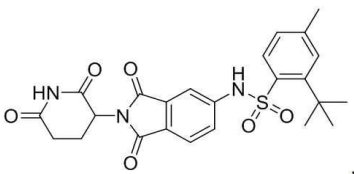
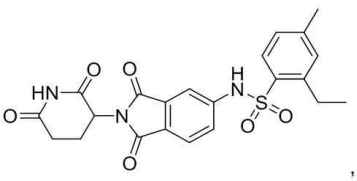
[0669]

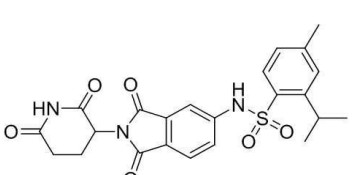
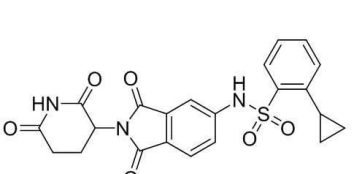

,

,

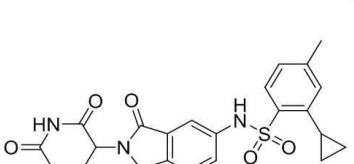
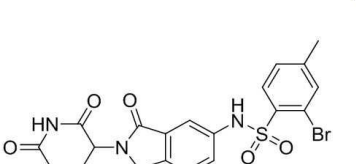

,

,


,

,

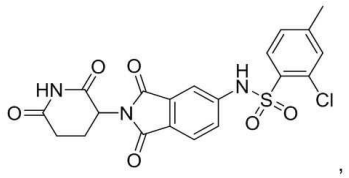
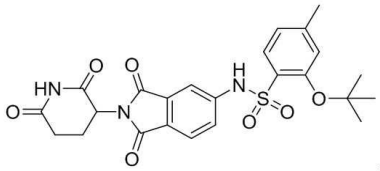
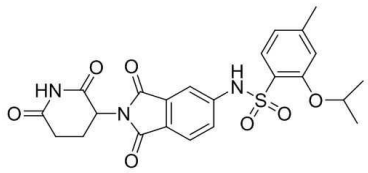
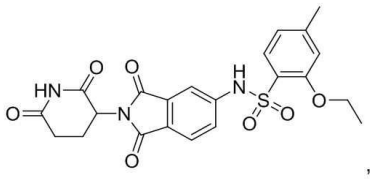
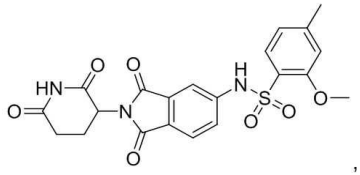
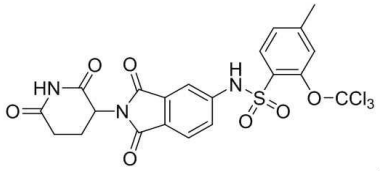
[0670]

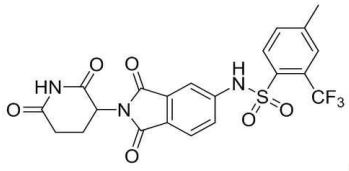
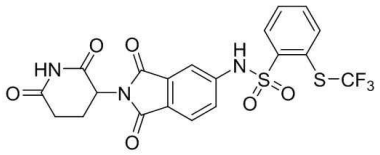

,

,


,

,


,

,

[0671]

[0672] , , , , , ,

[0673] , 또는 .

[0674] 측면 154. 치료적 유효량의 측면 1 내지 측면 153 중 임의의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

[0675] 측면 155. 측면 154에 있어서, 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

[0676] 측면 156. 측면 155에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 호르몬 요법 제제; 알킬화제, 대사길항제, 항종양 항생제, 유사분열 억제제, mTor 억제제, 다른 화학요법제, 또는 이들의 조합인 것인, 약학적 조성물.

[0677] 측면 157. 측면 156에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 루프롤라이드, 타목시펜, 라록시펜, 메게스트롤, 풀베스트란트, 트립토렐린, 메드록시프로게스테론, 레트로졸, 아나스트로졸, 엑스메스탄, 비칼루타마이드, 고세렐린, 히스트렐린, 플루옥시메스테론, 에스트라무스틴, 플루타마이드, 토레미펜, 데가렐릭스, 닐루타마이드, 아바렐릭스, 및 테스토락톤으로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 호르몬 요법 제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0678] 측면 158. 측면 156에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 독소루비신, 미톡산트론, 블레오마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 플리카마이신, 미토마이신, 펜토스타틴, 및 발루비신으로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 항종양 항생제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0679] 측면 159. 측면 156에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 젬시타빈, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 하이드록시우레아, 메르캅토푸린, 페메트렉시드, 플루다라빈, 넬라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 데시타빈, 프랄라트렉세이트, 플록스우리딘, 메토트렉세이트, 및 티오구아닌으로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 대사길항제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0680] 측면 160. 측면 156에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴, 부설판, 로무스틴, 다카르바진, 옥살리플라틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 테모졸로마이드, 티오테파, 벤다무스틴, 및 스트렙토조신으로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 알킬화제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0681] 측면 161. 측면 156에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 이리노테칸, 토포테칸,

루비테칸, 카바지탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀, 에토포사이드, 빈크리스틴, 익사베필론, 비노렐빈, 빈블라스틴, 및 테니포시드로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 유사분열 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0682] 측면 162. 측면 156에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 에베로리무스, 시롤리무스, 및 템시로리무스로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 mTor 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0683] 측면 163. 측면 156에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 테모졸로마이드, 티오테파, 알트레타민, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-메르캅토푸린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 보르테조밉, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 덱사메타손, 클로파라빈, 클라드리빈, 페멕스트레스드, 이다루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 익사베필론, 미트라마이신, 토포테칸, 이리노테칸, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론, 에토포시드, 테니포시드 17α-에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 프로피온산 드로모스타놀론, 테스토락톤, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 루프롤라이드, 플루타마이드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨빈, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사파인, 드롤록사파인, 헥사메틸멜라민, 옥살리플라틴, 게피니팁, 카페시타빈, 엘로티닙, 아자시티딘, 테모졸로마이드, 젬시타빈, 바소스타틴, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 약학적 조성물.

[0684] 측면 164. 치료적 유효량의 측면 1 내지 측면 153 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 154 내지 측면 163 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 방법.

[0685] 측면 165. 측면 164에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

[0686] 측면 166. 측면 164에 있어서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료가 필요한 것으로 진단되는, 방법.

[0687] 측면 167. 측면 164에 있어서, 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물을 확인하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0688] 측면 168. 측면 164에 있어서, 상기 조절되지 않는 세포 증식 장애는 세레브론 (CRBN) 기능장애와 관련된 것인, 방법.

[0689] 측면 169. 측면 168에 있어서, 상기 조절되지 않는 세포 증식 장애는 암인, 방법.

[0690] 측면 170. 측면 169에 있어서, 상기 암은 소아암인, 방법.

[0691] 측면 171. 측면 169에 있어서, 상기 암은 소아 급성 백혈병 (AL) 또는 수모세포종 (MB)인, 방법.

[0692] 측면 172. 측면 169에 있어서, 상기 암은 뇌암, 폐암, 혈액암, 방광암, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 편평 세포암, 신장암, 복막암, 유방암, 위암, 대장암, 전립선암, 췌장암, 비뇨생식관 암, 림프계 암, 위암, 후두암, 악성 흑색종, 대장암, 자궁내막암종, 갑상선암, 횡문근육종, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0693] 측면 173. 측면 172에 있어서, 상기 암은 폐암, 난소암, 및 뇌암으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0694] 측면 174. 측면 173에 있어서, 상기 폐암은 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0695] 측면 175. 측면 173에 있어서, 상기 신장암은 신장 투명세포 암종인, 방법.

[0696] 측면 176. 측면 173에 있어서, 상기 뇌암은 교모세포종, 수모세포종, 신경교종, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0697] 측면 177. 측면 173에 있어서, 상기 방광암은 방광 요로상피암종인, 방법.

[0698] 측면 178. 측면 173에 있어서, 상기 간암은 간 암종(hepatic carcinoma)인, 방법.

[0699] 측면 179. 측면 173에 있어서, 상기 혈액암은 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 림프성 백혈병 (ALL), 모발상 세포 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구 백혈병 (JMML), 거대 과립 림프구성 백혈병 (LGL), 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포-림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종, 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0700] 측면 180. 측면 164 내지 측면 179 중 어느 한 측면에 있어서, 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0701] 측면 181. 측면 180에 있어서, 상기 적어도 하나의 제제는 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 테모졸로마이드, 티오테파, 알트레타민, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-메르캅토푸린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 보르테조밉, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 덱사메타손, 클로파라빈, 클라드리빈, 페멕스트레스드, 이다루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 익사베필론, 미트라마이신, 토포테칸, 이리노테칸, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론, 에토포시드, 테니포시드 17α-에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 프로피온산 드로모스타놀론, 테스토락톤, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 루프롤라이드, 플루타마이드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨빈, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사파인, 드롤록사파인, 헥사메틸멜라민, 옥살리플라틴, 게피니팁, 카페시타빈, 엘로티닙, 아자시티딘, 테모졸로마이드, 젬시타빈, 바소스타틴, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0702] 측면 182. 측면 180에 있어서, 상기 적어도 하나의 제제는 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HDAC-억제제, 글루코코르티코이드, mTOR 억제제, 세포독성제, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0703] 측면 183. 측면 182에 있어서, 상기 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 5-아자-2'-데옥시시티딘, 5-아자시티딘, 제불라린, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 프로카인, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0704] 측면 184. 측면 182에 있어서, 상기 HDAC-억제제는 보리노스타트, 엔티노스타트, 파노비노스타트, 트리코스타틴 A, 모세티노스타트, 벨리노스타트, 다시노스타트, 기비노스타트, 투바스타틴 A, 프라시노스타트, 드록시노스타트, 퀴시노스타트, 로미뎁신, 발프로산, AR-42 (OSU-HDAC42), 타세디날린, 로실리노스타트, 아피시딘, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0705] 측면 185. 측면 182에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 덱사메타손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 트리암시놀론, 플루드로코르티손, 베클로메타손, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0706] 측면 186. 측면 182에 있어서, 상기 mTor 억제제는 BEZ235, 에베로리무스, 템시로리무스, 라파마이신, AZD8055, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0707] 측면 187. 측면 182에 있어서, 상기 세포독성제는 알킬화제, 대사길항제, 항종양 항생제, 유사분열 억제제, mTor 억제제 또는 다른 화학요법제인 것인, 방법.

[0708] 측면 188. 측면 187에 있어서, 상기 항종양 항생제는 독소루비신, 미톡산트론, 블레오마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 플리카마이신, 미토마이신, 펜토스타틴 및 발루비신, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0709] 측면 189. 측면 187에 있어서, 상기 대사길항제는 젬시타빈, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 하이드록시우레아, 메르캅토푸린, 페메트렉시드, 플루다라빈, 넬라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 데시타빈, 프랄라트렉세이트, 플록스우리딘, 메토트렉세이트, 및 티오구아닌, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0710] 측면 190. 측면 187에 있어서, 상기 알킬화제는 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴, 부설판, 로무스틴, 다카르바진, 옥살리플라틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 테모졸로마이드, 티오테파, 벤다무스틴, 및 스트렙토조신, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매

화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0711] 측면 191. 측면 187에 있어서, 상기 유사분열 억제제는 이리노테칸, 토포테칸, 루비테칸, 카바지탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀, 에토포사이드, 빈크리스틴, 익사베필론, 비노렐빈, 빈블라스틴, 및 테니포시드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0712] 측면 192. 측면 187에 있어서, 상기 mTor 억제제는 에베로리무스, 시롤리무스, 템시로리무스, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0713] 측면 193. 측면 187에 있어서, 상기 다른 화학요법제는 안트라사이클린, 시타라빈, 퓨린 유사체, 소라페닙, 젬투주맙 오조가마이신, 리툭시맙, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0714] 측면 194. 측면 193에 있어서, 상기 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0715] 측면 195. 측면 193에 있어서, 상기 퓨린 유사체는 클라드리빈, 플루다라빈, 클로파라빈, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0716] 측면 196. 측면 180 내지 측면 195 중 어느 한 측면에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물, 적어도 하나의 약학적 조성물, 및 적어도 하나의 제제는 순차적으로 투여되는 것인, 방법.

[0717] 측면 197. 측면 180 내지 측면 195 중 어느 한 측면에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물, 적어도 하나의 약학적 조성물, 및 적어도 하나의 제제는 동시에 투여되는 것인, 방법.

[0718] 측면 198. 측면 180 내지 측면 195 중 어느 한 측면에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물, 적어도 하나의 약학적 조성물, 및 적어도 하나의 제제는 공동-제형화되는 것인, 방법.

[0719] 측면 199. 측면 180 내지 측면 195 중 어느 한 측면에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물, 적어도 하나의 약학적 조성물, 및 적어도 하나의 제제는 공동-포장되는 것인, 방법.

[0720] 측면 200. 포유동물에게 치료적 유효량의 측면 1 내지 측면 153 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 154 내지 측면 163 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 세레브론 활성을 조절하는 방법.

[0721] 측면 201. 측면 200에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

[0722] 측면 202. 측면 200에 있어서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 세레브론 활성의 조절이 필요한 것으로 진단된 것인, 방법.

[0723] 측면 203. 측면 200에 있어서, 세레브론 활성의 조절을 필요로 하는 포유동물을 확인하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0724] 측면 204. 적어도 하나의 세포를 유효량의 측면 1 내지 측면 153 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 154 내지 측면 163 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 적어도 하나의 세포에서 세레브론 활성을 조절하는 방법.

[0725] 측면 205. 측면 204에 있어서, 상기 세포는 포유류의 것인, 방법.

[0726] 측면 206. 측면 204에 있어서, 상기 세포는 인간의 것인, 방법.

[0727] 측면 207. 측면 204에 있어서, 상기 세포는 접촉시키는 단계 전에 포유동물로부터 단리되는 것인, 방법.

[0728] 측면 208. 측면 204에 있어서, 상기 접촉은 포유동물에 대한 투여를 통한 것인, 방법.

[0729] 측면 209. 측면 208에 있어서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 세레브론 활성의 조절이 필요한 것으로 진단된 것인, 방법.

[0730] 측면 210. 측면 208에 있어서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 세레브론 활성과 관련된 장애의 치료가 필요한 것으로 진단되는, 방법.

[0731] 측면 211. 측면 164, 측면 200, 또는 측면 204에 있어서, 상기 화합물은 본원에 기재된 MV4-11 세포를 사용하는 세포 생존력 분석에서 측정될 때 약 20 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 본원

에 기재된 형광 편광 분석을 사용하여 약 10 μM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0732] 측면 212. 측면 211에 있어서, 상기 화합물은 약 15 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 7.5 μM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0733] 측면 213. 측면 211에 있어서, 상기 화합물은 약 10 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 5 μM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0734] 측면 214. 측면 211에 있어서, 상기 화합물은 약 10 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 1 μM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0735] 측면 215. 측면 211에 있어서, 상기 화합물은 약 5 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 500 nM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0736] 측면 216. 측면 211에 있어서, 상기 화합물은 약 1 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 100 nM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0737] 측면 217. 측면 211에 있어서, 상기 화합물은 약 100 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 100 nM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0738] 측면 218. 측면 211에 있어서, 상기 화합물은 약 10 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 50 nM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0739] 측면 219. 측면 211에 있어서, 상기 화합물은 약 1 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 50 nM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0740] 측면 220. 측면 211에 있어서, 상기 화합물은 약 0.1 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 50 nM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0741] 측면 221. 측면 211에 있어서, 상기 화합물은 약 0.01 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 50 nM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0742] 측면 222. 측면 211에 있어서, 상기 화합물은 약 0.01 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 25 nM 미만의 IC_{50}으로 세레브론 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0743] 측면 223. 측면 1 내지 측면 153 중 임의의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 154 내지 측면 163 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물; 및 (a) 세레브론 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (b) 세레브론 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (c) GSPT1 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (d) GSPT1 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (e) 세포 증식을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (f) 세포 증식을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (g) 세레브론 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (h) GSPT1 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (i) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; 및/또는 (j) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하기 위한 지침서; 중 하나 이상을 포함하는 키트.

[0744] 측면 224. 측면 223에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 생성물 및 적어도 하나의 제제는 공동-제형화되는 것인, 키트.

[0745] 측면 225. 측면 223에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 생성물 및 적어도 하나의 제제는 공동-포장되는 것인, 키트.

[0746] 측면 226. 측면 223 내지 측면 225 중 어느 한 측면에 있어서, 수술과 관련하여 화합물을 제공하기 위한 지침서를 추가로 포함하는, 키트.

[0747] 측면 227. 측면 226에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 전에 수술이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0748] 측면 228. 측면 226에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 후에 수술이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0749] 측면 229. 측면 226에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여가 수술전 종양의 용적축소 효과가 있음을 제공하는 것인, 키트.

[0750] 측면 230. 측면 226에 있어서, 상기 지침서는 수술이 적어도 하나의 화합물의 투여와 거의 동시에 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0751] 측면 231. 측면 223 내지 측면 230 중 어느 한 측면에 있어서, 방사선요법과 관련하여 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물을 제공하기 위한 지침서를 추가로 포함하는, 키트.

[0752] 측면 232. 측면 231에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 전에 방사선요법이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0753] 측면 233. 측면 231에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 단계 후에 방사선요법이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0754] 측면 234. 측면 231에 있어서, 상기 지침서는 방사선요법이 적어도 하나의 화합물의 투여 단계와 거의 동시에 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0755] 측면 235. 측면 223 내지 측면 234 중 어느 한 측면에 있어서, 복수의 투여 형태를 추가로 포함하고, 복수는 하나 이상의 용량을 포함하고; 의 용량은 치료적 유효량의 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제를 포함하는 것인, 키트.

[0756] 측면 236. 측면 235에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제의 각각의 용량은 공동-제형화되는 것인, 키트.

[0757] 측면 237. 측면 235에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제의 각각의 용량은 공동-포장되는 것인, 키트.

[0758] 측면 238. 측면 235에 있어서, 상기 투여 형태는 경구 투여 및/또는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0759] 측면 239. 측면 235에 있어서, 상기 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0760] 측면 240. 측면 235에 있어서, 상기 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0761] 측면 241. 측면 235에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물에 대한 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되고, 적어도 하나의 제제에 대한 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0762] 측면 242. 측면 235에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물에 대한 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되고, 적어도 하나의 제제에 대한 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0763] 측면 243. 측면 1 내지 측면 153 중 임의의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 154 내지 측면 163 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물; 및 (a) 세레브론 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (b) 세레브론 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (c) 세포 증식을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (d) 세포 증식을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (e) 세레브론 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (f) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; 및/또는 (g) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하기 위한 지침서; 중 하나 이상을 포함하는 키트.

[0764] 측면 244. 측면 243에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 생성물 및 적어도 하나의 제제는 공동-제형화되는 것인, 키트.

[0765] 측면 245. 측면 243에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 생성물 및 적어도 하나의 제제는 공동-포장되는 것인, 키트.

[0766] 측면 246. 측면 243 내지 측면 245 중 어느 한 측면에 있어서, 수술과 관련하여 화합물을 제공하기 위한 지침서

를 추가로 포함하는, 키트.

[0767] 측면 247. 측면 246에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 전에 수술이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0768] 측면 248. 측면 246에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 후에 수술이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0769] 측면 249. 측면 246에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여가 수술전 종양의 용적축소 효과가 있음을 제공하는 것인, 키트.

[0770] 측면 250. 측면 246에 있어서, 상기 지침서는 수술이 적어도 하나의 화합물의 투여와 거의 동시에 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0771] 측면 251. 측면 243 내지 측면 250 중 어느 한 측면에 있어서, 방사선요법과 관련하여 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물을 제공하기 위한 지침서를 추가로 포함하는, 키트.

[0772] 측면 252. 측면 251에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 전에 방사선요법이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0773] 측면 253. 측면 251에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 단계 후에 방사선요법이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0774] 측면 254. 측면 251에 있어서, 상기 지침서는 방사선요법이 적어도 하나의 화합물의 투여 단계와 거의 동시에 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0775] 측면 255. 측면 243 내지 측면 254 중 어느 한 측면에 있어서, 복수의 투여 형태를 추가로 포함하고, 복수는 하나 이상의 용량을 포함하고; 의 용량은 치료적 유효량의 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제를 포함하는 것인, 키트.

[0776] 측면 256. 측면 255에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제의 각각의 용량은 공동-제형화되는 것인, 키트.

[0777] 측면 257. 측면 255에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제의 각각의 용량은 공동-포장되는 것인, 키트.

[0778] 측면 258. 측면 255에 있어서, 상기 투여 형태는 경구 투여 및/또는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0779] 측면 259. 측면 255에 있어서, 상기 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0780] 측면 260. 측면 255에 있어서, 상기 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0781] 측면 261. 측면 255에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물에 대한 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되고, 적어도 하나의 제제에 대한 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0782] 측면 262. 측면 255에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물에 대한 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되고, 적어도 하나의 제제에 대한 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0783] 측면 263. 측면 1 내지 측면 153 중 임의의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 154 내지 측면 163 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물; 및 (a) GSPT1 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (b) GSPT 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (c) 세포 증식을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (d) 세포 증식을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (e) GSPT1 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (f) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; 및/또는 (g) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하기 위한 지침서; 중 하나 이상을 포함하는 키트.

[0784] 측면 264. 측면 263에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 생성물 및 적어도 하나의 제제는 공동-제형화되는 것인, 키트.

[0785] 측면 265. 측면 263에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 생성물 및 적어도 하나의 제제는 공동-포장되는 것인, 키트.

[0786] 측면 266. 측면 263 내지 측면 265 중 어느 한 측면에 있어서, 수술과 관련하여 화합물을 제공하기 위한 지침서를 추가로 포함하는, 키트.

[0787] 측면 267. 측면 266에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 전에 수술이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0788] 측면 268. 측면 266에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 후에 수술이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0789] 측면 269. 측면 266에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여가 수술전 종양의 용적축소 효과가 있음을 제공하는 것인, 키트.

[0790] 측면 270. 측면 266에 있어서, 상기 지침서는 수술이 적어도 하나의 화합물의 투여와 거의 동시에 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0791] 측면 271. 측면 263 내지 측면 270 중 어느 한 측면에 있어서, 방사선요법과 관련하여 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물을 제공하기 위한 지침서를 추가로 포함하는, 키트.

[0792] 측면 272. 측면 271에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 전에 방사선요법이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0793] 측면 273. 측면 271에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 단계 후에 방사선요법이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0794] 측면 274. 측면 271에 있어서, 상기 지침서는 방사선요법이 적어도 하나의 화합물의 투여 단계와 거의 동시에 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0795] 측면 275. 측면 263 내지 측면 274 중 어느 한 측면에 있어서, 복수의 투여 형태를 추가로 포함하고, 복수는 하나 이상의 용량을 포함하고; 의 용량은 치료적 유효량의 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제를 포함하는 것인, 키트.

[0796] 측면 276. 측면 275에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제의 각각의 용량은 공동-제형화되는 것인, 키트.

[0797] 측면 277. 측면 275에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제의 각각의 용량은 공동-포장되는 것인, 키트.

[0798] 측면 278. 측면 275에 있어서, 상기 투여 형태는 경구 투여 및/또는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0799] 측면 279. 측면 275에 있어서, 상기 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0800] 측면 280. 측면 275에 있어서, 상기 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

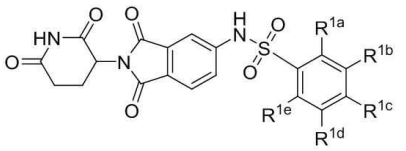
[0801] 측면 281. 측면 275에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물에 대한 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되고, 적어도 하나의 제제에 대한 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0802] 측면 282. 측면 275에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물에 대한 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되고, 적어도 하나의 제제에 대한 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0803] 측면 283. 화합물의 용도로서, 포유동물에서 세레브론 기능장애와 관련된 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 측면 1 내지 측면 153 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 154 내지 측면 163 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물; 또는 이들의 조합의 용도.

[0804] 측면 284. 화합물의 용도로서, 포유동물에서 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 측면 1 내지 측면 153 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 154 내지 측면 163 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물; 또는 이들의 조합의 용도.

[0805] 측면 285. 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[0806] ,

[0807] 상기 화학식에서, R^{1a}는 브로모, 메틸, $-CF_3$, 및 $-OCF_3$로부터 선택되고; 각각의 R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, 및 R^{1e}는 수소, 할로겐 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0808] 측면 286. 측면 286에 있어서, R^{1a}는 브로모인, 화합물.

[0809] 측면 287. 측면 286에 있어서, R^{1a}는 메틸인, 화합물.

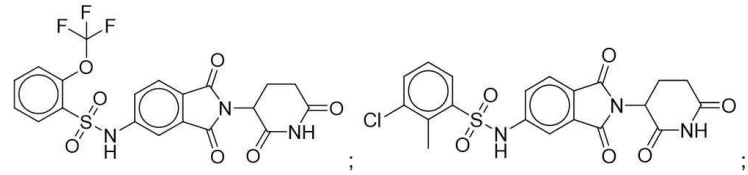
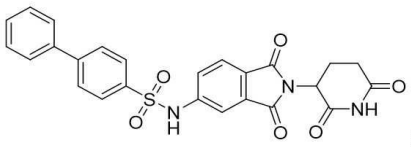
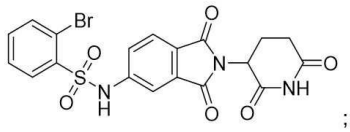
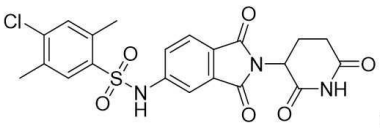
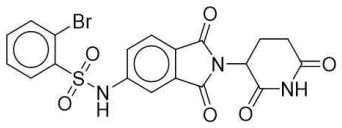
[0810] 측면 288. 측면 286에 있어서, R^{1a}는 $-CF_3$ 및 $-OCF_3$로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0811] 측면 289. 측면 286에 있어서, 각각의 R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, 및 R^{1e}는 수소인, 화합물.

[0812] 측면 290. 측면 286에 있어서, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, 및 R^{1e} 중 적어도 하나는 할로겐인, 화합물.

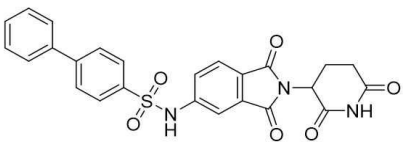
[0813] 측면 291. 측면 286에 있어서, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, 및 R^{1e} 중 적어도 하나는 메틸인, 화합물.

[0814] 측면 292. 측면 286에 있어서, 하기 화학식 또는 이의 하위그룹으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

[0815] ; ; ; ; ; ; 또는

[0816] .

[0817] 측면 293. 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[0818] .

[0819] 측면 294. 치료적 유효량의 측면 286 내지 측면 293 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

[0820] 측면 295. 측면 294에 있어서, 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

[0821] 측면 296. 측면 295에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 호르몬 요법 제제; 알킬화제, 대사길항제, 항종양 항생제, 유사분열 억제제, mTor 억제제, 다른 화학요법제, 또는 이들의 조합인 것인, 약학적 조성물.

[0822] 측면 297. 측면 296에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 루프롤라이드, 타목시펜, 라록시펜, 메게스트롤, 풀베스트란트, 트립토렐린, 메드록시프로게스테론, 레트로졸, 아나스트로졸, 엑스메스탄, 비칼루타마이드, 고세렐린, 히스트렐린, 플루옥시메스테론, 에스트라무스틴, 플루타마이드, 토레미펜, 데가렐릭스, 닐루타마이드, 아바렐릭스, 및 테스토락톤으로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 호르몬 요법 제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0823] 측면 298. 측면 296에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 독소루비신, 미톡산트론, 블레오마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 플리카마이신, 미토마이신, 펜토스타틴, 및 발루비신으로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 항종양 항생제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0824] 측면 299. 측면 296에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 젬시타빈, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 하이드록시우레아, 메르캅토푸린, 페메트렉시드, 플루다라빈, 넬라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 데시타빈, 프랄라트렉세이트, 플록스우리딘, 메토트렉세이트, 및 티오구아닌으로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 대사길항제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0825] 측면 300. 측면 296에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴, 부설판, 로무스틴, 다카르바진, 옥살리플라틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 테모졸로마이드, 티오테파, 벤다무스틴, 및 스트렙토조신으로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 알킬화제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0826] 측면 301. 측면 296에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 이리노테칸, 토포테칸, 루비테칸, 카바지탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀, 에토포사이드, 빈크리스틴, 익사베필론, 비노렐빈, 빈블라스틴, 및 테니포시드로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 유사분열 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0827] 측면 302. 측면 296에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 에베로리무스, 시롤리무스, 및 템시로리무스로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 mTor 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학적 조성물.

[0828] 측면 303. 측면 296에 있어서, 상기 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제는 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 테모졸로마이드, 티오테파, 알트레타민, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-메르캅토푸린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 보르테조밉, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 덱사메타손, 클로파라빈, 클라드리빈, 페멕스트레스드, 이다루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 익사베필론, 미트라마이신, 토포테칸, 이리노테칸, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론, 에토포시드, 테니포시드 17?-에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 프로피온산 드로모스타놀론, 테스토락톤, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 루프롤라이드, 플루타마이드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨빈, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사파인, 드롤록사파인, 헥사메틸멜라민, 옥살리플라틴, 게피니팁, 카페시타빈, 엘로티닙, 아자시티딘, 테모졸로마이드, 젬시타빈, 바소스타틴, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 약학적 조성물.

[0829] 측면 304. 치료적 유효량의 측면 285 내지 측면 293 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 294 내지 측면 303 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 방법.

[0830] 측면 305. 측면 304에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

[0831] 측면 306. 측면 304에 있어서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료가 필요한 것으로 진단되는, 방법.

[0832] 측면 307. 측면 304에 있어서, 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물을 확인하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0833] 측면 308. 측면 304에 있어서, 상기 조절되지 않는 세포 증식 장애는 GSTP1 기능장애와 관련된 것인, 방법.

[0834] 측면 309. 측면 308에 있어서, 상기 조절되지 않는 세포 증식 장애는 암인, 방법.

[0835] 측면 310. 측면 309에 있어서, 상기 암은 소아암인, 방법.

[0836] 측면 311. 측면 309에 있어서, 상기 암은 소아 급성 백혈병 (AL) 또는 수모세포종 (MB)인, 방법.

[0837] 측면 312. 측면 309에 있어서, 상기 암은 뇌암, 폐암, 혈액암, 방광암, 결장암, 자궁경부암, 난소암, 편평 세포암, 신장암, 복막암, 유방암, 위암, 대장암, 전립선암, 췌장암, 비뇨생식관 암, 림프계 암, 위암, 후두암, 악성 흑색종, 대장암, 자궁내막암종, 갑상선암, 횡문근육종, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0838] 측면 313. 측면 312에 있어서, 상기 암은 폐암, 난소암, 및 뇌암으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0839] 측면 314. 측면 313에 있어서, 상기 폐암은 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0840] 측면 315. 측면 313에 있어서, 상기 신장암은 신장 투명세포 암종인, 방법.

[0841] 측면 316. 측면 313에 있어서, 상기 뇌암은 교모세포종, 수모세포종, 신경교종, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0842] 측면 317. 측면 173에 있어서, 상기 방광암은 방광 요로상피암종인, 방법.

[0843] 측면 318. 측면 313에 있어서, 상기 간암은 간 암종인, 방법.

[0844] 측면 319. 측면 313에 있어서, 상기 혈액암은 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 림프성 백혈병 (ALL), 모발상 세포 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구 백혈병 (JMML), 거대 과립 림프구성 백혈병 (LGL), 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포-림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종, 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0845] 측면 320. 측면 304 내지 측면 319 중 어느 한 측면에 있어서, 암을 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0846] 측면 321. 측면 320에 있어서, 상기 적어도 하나의 제제는 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 테모졸로마이드, 티오테파, 알트레타민, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-메르캅토푸린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 보르테조밉, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 덱사메타손, 클로파라빈, 클라드리빈, 페멕스트레스드, 이다루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 익사베필론, 미트라마이신, 토포테칸, 이리노테칸, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론, 에토포시드, 테니포시드 17α-에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 프로피온산 드로모스타놀론, 테스토락톤, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 루프롤라이드, 플루타마이드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨빈, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사파인, 드롤록사파인, 헥사메틸멜라민, 옥살리플라틴, 게피니팁, 카페시타빈, 엘로티닙, 아자시티딘, 테모졸로마이드, 젬시타빈, 바소스타틴, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0847] 측면 322. 측면 320에 있어서, 상기 적어도 하나의 제제는 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HDAC-억제제, 글루코코르티코이드, mTOR 억제제, 세포독성제, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0848] 측면 323. 측면 322에 있어서, 상기 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 5-아자-2'-데옥시시티딘, 5-아자시티딘, 제

불라린, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 프로카인, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0849] 측면 324. 측면 322에 있어서, 상기 HDAC-억제제는 보리노스타트, 엔티노스타트, 파노비노스타트, 트리코스타틴 A, 모세티노스타트, 벨리노스타트, 다시노스타트, 기비노스타트, 투바스타틴 A, 프라시노스타트, 드록시노스타트, 퀴시노스타트, 로미뎁신, 발프로산, AR-42 (OSU-HDAC42), 타세디날린, 로실리노스타트, 아피시딘, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0850] 측면 325. 측면 322에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 덱사메타손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 트리암시놀론, 플루드로코르티손, 베클로메타손, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0851] 측면 326. 측면 322에 있어서, 상기 mTor 억제제는 BEZ235, 에베로리무스, 템시로리무스, 라파마이신, AZD8055, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0852] 측면 327. 측면 322에 있어서, 상기 세포독성제는 알킬화제, 대사길항제, 항종양 항생제, 유사분열 억제제, mTor 억제제 또는 다른 화학요법제인 것인, 방법.

[0853] 측면 328. 측면 327에 있어서, 상기 항종양 항생제는 독소루비신, 미톡산트론, 블레오마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 플리카마이신, 미토마이신, 펜토스타틴 및 발루비신, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0854] 측면 329. 측면 327에 있어서, 상기 대사길항제는 젬시타빈, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 하이드록시우레아, 메르캅토푸린, 페메트렉시드, 플루다라빈, 넬라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 데시타빈, 프랄라트렉세이트, 플록스우리딘, 메토트렉세이트, 및 티오구아닌, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0855] 측면 330. 측면 327에 있어서, 상기 알킬화제는 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴, 부설판, 로무스틴, 다카르바진, 옥살리플라틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 테모졸로마이드, 티오테파, 벤다무스틴, 및 스트렙토조신, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0856] 측면 331. 측면 327에 있어서, 상기 유사분열 억제제는 이리노테칸, 토포테칸, 루비테칸, 카바지탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀, 에토포사이드, 빈크리스틴, 익사베필론, 비노렐빈, 빈블라스틴, 및 테니포시드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0857] 측면 332. 측면 327에 있어서, 상기 mTor 억제제는 에베로리무스, 시롤리무스, 템시로리무스, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0858] 측면 333. 측면 327에 있어서, 상기 다른 화학요법제는 안트라사이클린, 시타라빈, 퓨린 유사체, 소라페닙, 젬투주맙 오조가마이신, 리툭시맙, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0859] 측면 334. 측면 333에 있어서, 상기 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0860] 측면 335. 측면 333에 있어서, 상기 퓨린 유사체는 클라드리빈, 플루다라빈, 클로파라빈, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

[0861] 측면 336. 측면 180 내지 측면 335 중 어느 한 측면에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물, 적어도 하나의 약학적 조성물, 및 적어도 하나의 제제는 순차적으로 투여되는 것인, 방법.

[0862] 측면 337. 측면 180 내지 측면 335 중 어느 한 측면에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물, 적어도 하나의 약학적 조성물, 및 적어도 하나의 제제는 동시에 투여되는 것인, 방법.

[0863] 측면 338. 측면 180 내지 측면 335 중 어느 한 측면에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물, 적어도 하나의 약학적 조성물, 및 적어도 하나의 제제는 공동-제형화되는 것인, 방법.

[0864] 측면 339. 측면 180 내지 측면 335 중 어느 한 측면에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물, 적어도 하나의 약학적 조성물, 및 적어도 하나의 제제는 공동-포장되는 것인, 방법.

[0865] 측면 340. 포유동물에게 치료적 유효량의 측면 285 내지 측면 293 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 294 내지 측면 303 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물을 투

여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 GSPT1 활성을 조절하는 방법.

[0866] 측면 341. 측면 340에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

[0867] 측면 342. 측면 340에 있어서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 GSPT1 활성의 조절이 필요한 것으로 진단된 것인, 방법.

[0868] 측면 343. 측면 340에 있어서, GSPT1 활성의 조절을 필요로 하는 포유동물을 확인하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0869] 측면 344. 적어도 하나의 세포를 유효량의 측면 285 내지 측면 293 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 294 내지 측면 303 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 적어도 하나의 세포에서 GSPT1 활성을 조절하는 방법.

[0870] 측면 345. 측면 344에 있어서, 상기 세포는 포유류의 것인, 방법.

[0871] 측면 346. 측면 344에 있어서, 상기 세포는 인간의 것인, 방법.

[0872] 측면 347. 측면 344에 있어서, 상기 세포는 접촉시키는 단계 전에 포유동물로부터 단리되는 것인, 방법.

[0873] 측면 348. 측면 344에 있어서, 상기 접촉은 포유동물에 대한 투여를 통한 것인, 방법.

[0874] 측면 349. 측면 208에 있어서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 GSPT1 활성의 조절이 필요한 것으로 진단된 것인, 방법.

[0875] 측면 350. 측면 208에 있어서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 GSPT1 활성과 관련된 장애의 치료가 필요한 것으로 진단되는, 방법.

[0876] 측면 351. 측면 304, 측면 340, 또는 측면 344에 있어서, 상기 화합물은 본원에 기재된 MV4-11 세포를 사용하는 세포 생존력 분석에서 측정될 때 약 20 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 HEK293 HiBit가 태깅된 세포주를 포함하는 세포 생존력 분석을 사용하여 약 10 μM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0877] 측면 352. 측면 351에 있어서, 상기 화합물은 약 15 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 7.5 μM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0878] 측면 353. 측면 351에 있어서, 상기 화합물은 약 10 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 5 μM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0879] 측면 354. 측면 351에 있어서, 상기 화합물은 약 10 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 1 μM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0880] 측면 355. 측면 351에 있어서, 상기 화합물은 약 5 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 500 nM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0881] 측면 356. 측면 351에 있어서, 상기 화합물은 약 1 μM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 100 nM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0882] 측면 357. 측면 351에 있어서, 상기 화합물은 약 100 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 100 nM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0883] 측면 358. 측면 351에 있어서, 상기 화합물은 약 10 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 50 nM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0884] 측면 359. 측면 351에 있어서, 상기 화합물은 약 1 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 50 nM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0885] 측면 360. 측면 351에 있어서, 상기 화합물은 약 0.1 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 50 nM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0886] 측면 361. 측면 351에 있어서, 상기 화합물은 약 0.01 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 50 nM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0887] 측면 362. 측면 351에 있어서, 상기 화합물은 약 0.01 nM 미만의 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하고/하거나; 상기 화합물은 약 25 nM 미만의 IC_{50}으로 GSPT1 결합을 나타내는 것인, 방법.

[0888] 측면 363. 측면 285 내지 측면 293 중 임의의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 294 내지 측면 303 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물; 및 (a) GSPT1 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (b) GSPT1 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (c) 세포 증식을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (d) 세포 증식을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (e) GSPT1 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (f) GSPT1 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (g) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; 및/또는 (h) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하기 위한 지침서; 중 하나 이상을 포함하는 키트.

[0889] 측면 364. 측면 363에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 생성물 및 적어도 하나의 제제는 공동-제형화되는 것인, 키트.

[0890] 측면 365. 측면 363에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 생성물 및 적어도 하나의 제제는 공동-포장되는 것인, 키트.

[0891] 측면 366. 측면 363 내지 측면 225 중 어느 한 측면에 있어서, 수술과 관련하여 화합물을 제공하기 위한 지침서를 추가로 포함하는, 키트.

[0892] 측면 367. 측면 226에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 전에 수술이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0893] 측면 368. 측면 226에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 후에 수술이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0894] 측면 369. 측면 226에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여가 수술전 종양의 용적축소 효과가 있음을 제공하는 것인, 키트.

[0895] 측면 370. 측면 226에 있어서, 상기 지침서는 수술이 적어도 하나의 화합물의 투여와 거의 동시에 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0896] 측면 371. 측면 363 내지 측면 230 중 어느 한 측면에 있어서, 방사선요법과 관련하여 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물을 제공하기 위한 지침서를 추가로 포함하는, 키트.

[0897] 측면 372. 측면 231에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 전에 방사선요법이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0898] 측면 373. 측면 231에 있어서, 상기 지침서는 적어도 하나의 화합물의 투여 단계 후에 방사선요법이 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0899] 측면 374. 측면 231에 있어서, 상기 지침서는 방사선요법이 적어도 하나의 화합물의 투여 단계와 거의 동시에 수행됨을 제공하는 것인, 키트.

[0900] 측면 375. 측면 363 내지 측면 234 중 어느 한 측면에 있어서, 복수의 투여 형태를 추가로 포함하고, 복수는 하나 이상의 용량을 포함하고; 의 용량은 치료적 유효량의 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제를 포함하는 것인, 키트.

[0901] 측면 376. 측면 235에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제의 각각의 용량은 공동-제형화되는 것인, 키트.

[0902] 측면 377. 측면 235에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물 및 적어도 하나의 제제의 각각의

용량은 공동-포장되는 것인, 키트.

[0903] 측면 378. 측면 235에 있어서, 상기 투여 형태는 경구 투여 및/또는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0904] 측면 379. 측면 235에 있어서, 상기 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0905] 측면 380. 측면 235에 있어서, 상기 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0906] 측면 381. 측면 235에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물에 대한 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되고, 적어도 하나의 제제에 대한 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0907] 측면 382. 측면 235에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학적 조성물에 대한 투여 형태는 정맥내 투여용으로 제형화되고, 적어도 하나의 제제에 대한 투여 형태는 경구 투여용으로 제형화되는 것인, 키트.

[0908] 측면 383. 화합물의 용도로서, 포유동물에서 세레브론 기능장애와 관련된 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 측면 285 내지 측면 293 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 294 내지 측면 303 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물; 또는 이들의 조합의 용도.

[0909] 측면 384. 화합물의 용도로서, 포유동물에서 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 측면 285 내지 측면 293 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 측면 294 내지 측면 303 중 어느 한 측면의 적어도 하나의 약학적 조성물; 또는 이들의 조합의 용도.

[0910] 전술한 내용으로부터, 본원의 측면은 명백하고 구조에 내재된 다른 이점과 함께 제시된 모든 목표 및 목적을 달성하도록 잘 적응됨을 알 수 있을 것이다.

[0911] 특정 요소 및 단계가 서로 관련하여 논의되지만, 본원에 제공된 임의의 요소 및/또는 단계는 여전히 본원에 제공된 범위 내에 있다면 동일한 것의 명시적 제공에 관계없이 임의의 다른 요소 및/또는 단계와 결합될 수 있는 것으로 고려되는 것이 이해된다.

[0912] 특정 특징 및 하위조합은 유용하며 다른 특징 및 하위조합에 대한 참조없이 이용될 수 있음이 이해될 것이다. 이는 청구범위에 의해 고려되고 그 범위 내에 있다.

[0913] 많은 가능한 측면이 이의 범위를 벗어나지 않으면서 만들어질 수 있기 때문에, 첨부된 도면 및 상세한 설명에 제시되거나 도시된 본원의 모든 사항은 제한적인 의미가 아니라 예시적인 것으로 해석되어야 함을 이해해야 한다.

[0914] 또한, 본원에서 사용된 용어는 오직 특정 측면을 설명하기 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않음을 이해해야 한다. 숙련된 기술자는 본원에 기술된 측면의 많은 변형 및 적응을 인식할 것이다. 이러한 변형 및 적응은 본 개시의 교시에 포함되고 본원의 청구범위에 포괄되도록 의도된다.

[0915] 여기까지 본 개시의 측면을 기술하였지만, 일반적으로 하기 실시예는 본 개시의 일부 추가 측면을 기술한다. 본 개시의 측면이 하기 실시예 및 대응하는 텍스트 및 도면과 관련하여 기술되지만, 본 개시의 측면을 이 설명으로 제한하려는 의도는 아니다. 반대로, 그 의도는 본 개시의 사상 및 범위 내에 포함된 모든 대안, 변형 및 균등물을 포괄하는 것이다.

[0916] **K. 실시예**

[0917] 하기 실시예는 본원에 청구된 화합물, 조성물, 물품, 장치 및/또는 방법이 어떻게 제조되고 평가되는지에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되며, 순전히 본 개시의 예시이며, 본 발명자들이 이들의 개시로 간주하는 것의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 숫자 (예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력했지만, 일부 오류 및 편차가 고려되어야 한다. 달리 명시되지 않는 한, 부는 중량부이고, 온도는 ℃ 또는 주위 온도이며, 압력은 대기압 또는 대기압에 가깝다.

[0918] **1. 세포 배양 및 재료.**

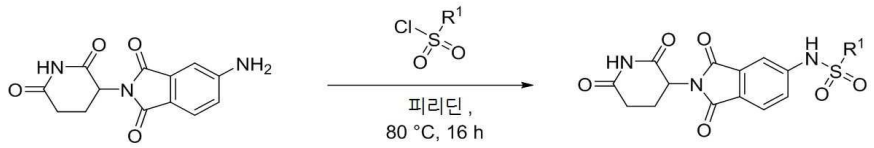
[0919] MV-4-11 세포주는 미국 세포주 은행 (American Type Culture Collection; ATCC, Manassas, VA)에서 구입하여 10% FBS가 보충된 이스코브 변형된 둘베코 배지 (Iscove's Modified Dulbecco's medium; IMDM, (ATCC))에서 유지하였다. HD-MB03 세포주는 Milde, Witt 및 Deubzer 박사로부터 수득하였다 (ilde, T., 등 *J Neurooncol* **2012**, *110*, 335-348 참조). HD-MB03 및 MB004 세포는 이전에 기술된 바와 같이 글루타민, 스트렙토마이신, 페니실린, B27, EGF, bFGF 및 헤파린이 보충된 신경기저 배지에서 성장시켰다 (Shadrick, W.R., 등 *Bioorg Med Chem.* **2018** Jan 1;26(1):25-36 참조). MB002 및 MB004 세포는 조윤재 박사로부터 수득하였다 (Bandopadhayay,

P., 등, *Clin Cancer Res.* 2014 Feb 15;20(4):912-25 참조). MB002 세포는 글루타민, 스트렙토마이신, 페니실린, B27 및 20%의 이전 계대로부터 얻어진 조건 배지가 보충된 80% 신경기저 배지에서 배양하였고; EGF, bFGF 및 헤파린도 배지에 첨가하였다. MHH-CALL4 세포는 독일생물자원센터 (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH; DSMZ, Germany)에서 수득하였으며, 10% FBS (Hyclone), 페니실린/스트렙토마이신 (100 units/mL) 및 글루타민 (100 μM)이 보충된 RPMI1640 배지에서 배양하였다. PowerPlex® Fusion System (Promega)을 사용한 STR 프로파일링으로 세포 정체성을 확인하였다.

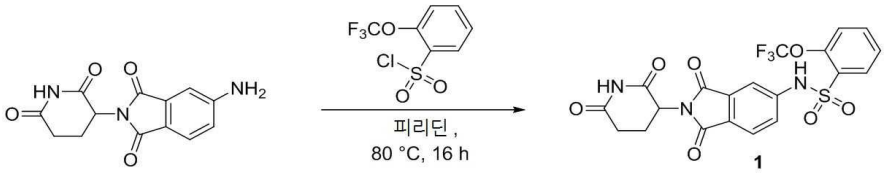
[0920] **2. 화학: 일반적인 방법 및 합성.**

[0921] 모든 시약 및 용매는 상업적으로 입수가능한 출처로부터 수득하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. 반응을 공기 중에서 설정하고 질소 분위기 하에서 수행하였다. 병렬 합성은 Mettler-Toledo AutoChem으로부터 구입한 MiniBlock XT 합성기를 사용하여 교반 핫 플레이트 상에 놓고 수행하였다. 라이브러리 화합물은 Celite 545를 포함하는 96웰 Thomson 2mL 필터 플레이트 (25 μm)를 사용하여 정제 전에 Waters 96웰 2mL 수용 플레이트로 여과하였다. 자동 칭량은 보단 밸런스 오토메이터(Bohdan Balance Automator; Mettler-Toldeo AutoChem)를 사용하여 수행하고, 병렬 증발은 Genevac HT-24를 사용하여 수행하였다. HPLC 분석은 고정상: BEH C18, 1.7 μm, 용매: A: 물 중 0.1% 포름산, B: 아세토니트릴 중 0.1% 포름산, 검출기 유형: PDA (210 내지 400 nm) 및 ELSD과 함께 UPLC/UV/ELSD/SQD (단일 사중극자 검출기)를 사용하여 수행하였다. 라이브러리 정제는 Waters 정제/분석 LC/UV/ELSD 시스템 상에서 수행하였다. 컬럼: Gemini Aixia Packed C18 50 mm × 30 mm, 5 μm. 수집: 214 nm에서의 UV 및/또는 ELSD. 구배: 물/아세토니트릴/0.1% 포름산, 초기 아세토니트릴 백분율은 UPLC 상에서의 사전-정제 분석에서 결정된 체류 시간을 기준으로 다양하다. 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 1H-NMR 스펙트럼의 경우 500 MHz에서, 그리고 13C-NMR 스펙트럼의 경우 125 MHz에서 Bruker NMR 분광계로 수득하였다. 화학적 이동 (ppm)은 용매 피크에 비례하여 기록하였다. 신호는 하기와 같이 지정된다: s, 단일항; d, 이중항; dd, 이중항의 이중항; t, 삼중항; q, 사중항; m, 다중항. 결합 상수 (J)는 헤르츠로 나타낸다. 고해상도 질량 스펙트럼 데이터는 Waters Xevo G2 QTof 질량 분석기로 수득하였다. 최종 화합물의 순도는 어큐티 UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1 × 50 mm 컬럼 (Waters Corporation, Milford, MA) 상에서 어큐티 초고성능 액체 크로마토그래피 시스템 (Acquity ultra performance liquid chromatography system)을 사용하여 수행하였다. 유속은 0.7mL/분이었다. 샘플 주입 부피는 3 μL였다. UPLC 컬럼을 50℃로 유지하고, 구배 프로그램을 90% A (MilliQ H2O 중 0.1% 포름산)에서 시작하여 2.5분에 걸쳐 95% B (아세토니트릴 중 0.1% 포름산)로 변경하고, 0.35분 동안 유지한 다음 0.05분에 걸쳐 90% A로 유지하였다.

[0922] **3. 설폰아미드 합성을 위한 일반 절차.**

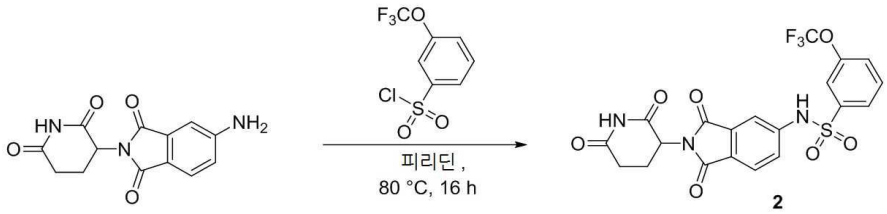
[0923] 

[0924] 교반 막대가 장착된 11.5 × 110 mm 시험관을 포함하는 48 위치 Mettler Toledo XT 반응 블록에 화합물 1-37 및 94-103의 경우 0.1 mmol의 5-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및 상응하는 설포닐 클로라이드 (2.0 당량, 0.2 mmol)를 첨가한 반면, 화합물 38-93의 경우에는 0.075 mmol의 5-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및 상응하는 설포닐 클로라이드 (2.0 당량, 0.15 mmol)를 첨가하였다 (하기 실시예에 바로 뒤따르는 표 2 참조). 무수 피리딘 (500 uL)을 첨가하고, 반응물을 반응 블록에서 80℃로 가열하고 질소 하에서 밤새 교반하였다. 반응을 다음날 아침 UPLC로 확인하고, 건조될 때까지 농축하고 1 mL의 DMSO로 희석하였다. UPLC에서 사전-정제 분석은 물/아세토니트릴/0.1% 포름산으로 수행하였다. 라이브러리 정제는 Waters 정제/분석 LC/UV/ELSD 시스템 상에서 수행하고, 병렬 증발은 Genevac HT-24를 사용하여 수행하였다. 예시 화합물 **1-2**, **5**, **7**, 및 **20**은 하기 기재된 방법을 사용하여 수득하였으며, 상기 일반 합성 반응식에 나타내었다. 각각의 화합물 **1-2**, **5**, **7**, 및 **20**에 대한 특정 반응 순서는 바로 하기의 화합물에 대한 특성화 데이터 앞에 나타내었다. 화합물 **1-103**에 대한 추가 특성화 데이터는 하기 실시예에 바로 뒤따르는 표 2에 나타내었다.



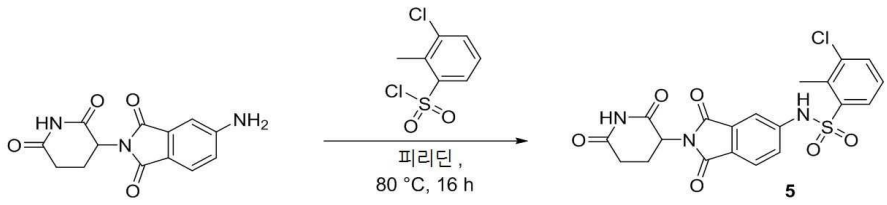
[0925]

[0926] **N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드 (1).** 수율: 34 mg, 68%. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 5.09 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 17.1, 13.9, 5.5 Hz, 1H), 2.58 (dt, *J* = 17.1, 3.4 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.02 (m, 1H). LCMS (*m/z*) M+H = 498.2. HRMS: $C_{20}H_{14}F_3N_3O_7S$ + H에 대한 계산치: 498.0583; 실측치: 498.0582 [M + H].



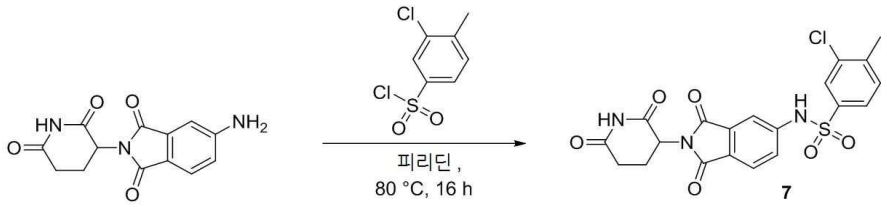
[0927]

[0928] **N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드 (2).** 수율: 16 mg, 32%. 순도 >95%. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.71 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 17.2, 13.9, 5.5 Hz, 1H), 2.58 (dt, *J* = 17.2, 3.4 Hz, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 13.1, 5.4, 2.3 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) M+H = 498.2. HRMS: $C_{20}H_{14}F_3N_3O_7S$ + H에 대한 계산치: 498.0583; 실측치: 498.0578 [M + H].



[0929]

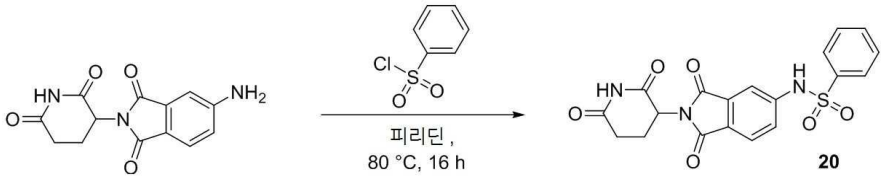
[0930] **3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-메틸벤젠설폰아미드 (5).** 수율: 26 mg, 56%. 순도 >95%. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 2H), 5.08 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 17.2, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.58 (dt, *J* = 17.1, 3.4 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 13.0, 5.4, 2.3 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) M+H = 462.5. HRMS: $C_{20}H_{16}ClN_3O_6S$ + H에 대한 계산치: 462.0527; 실측치: 462.0515 [M + H].



[0931]

[0932] **3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-4-메틸벤젠설폰아미드 (7).** 수율: 29 mg, 62%. 순도 >95%. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53-7.52 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 18.0, 14.0, 5.4 Hz, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.37 (s, 3H),

2.10 - 1.99 (m, 1H). LCMS (*m/z*) M+H = 462.4. HRMS: $C_{20}H_{16}ClN_3O_6S$ + H: 462.0527에 대한 계산치; 실측치: 462.0519 [M + H].

[0933] 

[0934] **N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드 (20).** 수율: 25 mg, 61%. 순도 >95%. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 5.09 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 17.2, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H). LCMS (*m/z*) M+H = 414.4. HRMS: $C_{19}H_{15}N_3O_6S$ + H: 414.0760에 대한 계산치; 실측치: 414.0750 [M + H].

[0935] **4. CRBN 형광 편광 분석.**

[0936] 본 경쟁 형광 편광 분석에서는 Cy5가 접합된 레날리도마이드 유사체 (Cy5-O-Len)[13]가 형광 프로브로 사용되었다. 6×His-CRBN-DDB1 단백질 (200 nM) 및 Cy5-O-Len 프로브 (30nM)를 20 mM HEPES pH 7, 150 mM NaCl, 0.005% Tween-20 분석 버퍼에서 조합하였다. 20 μL의 분석 칵테일을 Corning 3821 흑색 384-웰 플레이트의 웰에 분배하였다. 화합물을 Biomek FXP 실험실 자동화 워크스테이션 (Beckman Coulter) 상에서 핀툴(Pintool)을 사용하여 용량-반응 플레이트로부터 분석 플레이트로 옮겼다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 암상태에서 인큐베이션한 다음, Envision 플레이트 판독기 (PerkinElmer, Massachusetts, USA)로 판독하였다. IC_{50} 값은 파이프라인 파일럿 플랫폼 (Biovia, v. 17.2.0)에서 자체 개발한 독점 소프트웨어 RISE (Robust Investigation of Screening Experiments)를 사용하여 측정하였다. 데이터는 3회 독립적인 측정의 평균을 나타낸다.

[0937] **5. MV-4-11 세포 생존력 분석.**

[0938] MV-4-11 세포주는 미국 세포주 은행 (American Type Culture Collection; ATCC, Manassas, VA)에서 구입하였다. 세포는 IMDM 세포 배양 배지 (ATCC)에서 권장사항에 따라 배양하였다. 기하급수적으로 성장하는 MV-4-11 세포를 Corning 8804BC 백색 384-웰 분석 플레이트에 웰당 1,000개의 세포로 플레이팅하고, 가습된 5% CO_2 인큐베이터에서 37℃로 밤새 배양하였다. 화합물을 Biomek FXP 실험실 자동화 워크스테이션 (Beckman Coulter) 상에서 핀툴을 사용하여 용량-반응 플레이트로부터 분석 플레이트로 옮겼다. 세포독성은 제조업체의 권장사항에 따라 프로메가 세포 타이터 글로(Promega Cell Titer Glo) 시약을 사용하여 72시간 인큐베이션 후 측정하였다. 발광은 Envision 플레이트 판독기 (Perkin-Elmer)로 측정하였다.

[0939] **6. 세포 증식 및 레날리도마이드 경쟁 분석.**

[0940] 화합물을 인간 암 세포주에서 스크리닝하고 각각의 세포주를 공급업체가 권장하는 완전 배지에서 배양하였으며, MV4-11, HD-MB03, MB004, MB002 및 MHH-CALL4 세포에 대해 각각 웰당 1,000개, 1,000개, 1,000개, 1,500개 및 7,500개 세포의 밀도로 Corning 8804BC 백색 384-웰 분석 플레이트에 시딩하였다. 가습된 5% CO_2 인큐베이터에서 37℃로 밤새 배양한 후, 세포를 Biomek FX^P 실험실 자동화 워크스테이션 (Beckman Coulter) 상에서 핀툴을 사용하여 용량-반응 형식으로 화합물로 처리하였다. 레날리도마이드 경쟁 분석을 위해, MV4-11 세포주를 10 μM의 레날리도마이드 및 DMSO 또는 각각의 화합물로 공동-처리하였다. 72시간 인큐베이션 후, 세포 증식은 제조업체의 지침서에 따라 세포 타이터-글로 (CTG) 발광성 세포 생존력 분석 (Promega)을 사용하여 평가하였다. 발광 신호는 Envision 플레이트 판독기 (Perkin-Elmer)를 사용하여 측정하였다.

[0941] **7. MV4-11 CRBN KO 세포주.**

[0942] CRBN-결핍 MV4:11 세포는 CRISPR-Cas9 기술을 사용하여 생성하였다. 간략하게, 400,000개의 MV4:11 세포는 제조업체의 권장 프로토콜에 따라 작은 (20 μl) 큐벳에서 용액 SF 및 프로그램 DJ-100을 사용하여 뉴클레오펙션 (Lonza, 4D-Nucleofector™ X-unit)을 통해 100 pmol의 화학적으로 변형된 sgRNA (5'-UGUAUGUGAUGUCGGCAGAC-3', Synthego; 서열번호: 8) 및 35 pmol의 Cas9 단백질 (St. Jude Protein Production Core)로 이루어진 사전

복합된 리보핵산단백질 (RNP)로 일시적으로 공동-형질감염시켰다. 뉴클레오펙션 5일 후, 세포를 FACs로 분류하여 GFP+ (형질감염된) 세포를 풍부하게 하고, 클론에 의해 선택하였으며, 부분적인 일루미나(Illumina) 어댑터 오버행이 있는 유전자 특이적 프라이머 (hCRBN.F-5'-GCAGAGAGTGAGGAAGAAGATGA-3' (서열번호: 6) 및 hCRBN.R-5'-GCCCATGTCCTCATCCACAA-3', (서열번호: 7); 오버행은 나타내지 않음)를 사용하여 표적화 딥시퀀싱(targeted deep sequencing)을 통해 원하는 표적화 변형을 확인하고, CRIS.py (Ref. 36)를 사용하여 분석하였다. 2개의 hCRBN 녹아웃 클론을 확인하였다. 단백질 녹아웃은 웨스턴 블롯으로 확인하였다 (도 7). 각 클론의 유전자형은 하기에 나타내었다. 대문자 염기쌍은 삽입이고, (-)는 결실이다.

[0943] WT 5'ttttgacaccagtctgccgacatcacatacagtatgtaattta 3' (서열번호: 1)

[0944] 클론

[0945] 1B6-1bp 5'ttttgacaccagtctg-cgacatcacatacagtatgtaattta 3' (서열번호: 2)

[0946] +1bp 5'ttttgacaccagtctTgccgacatcacatacagtatgtaattta 3' (서열번호: 3)

[0947] 4B12-1bp 5'ttttgacaccagtc-gccgacatcacatacagtatgtaattta 3' (서열번호: 4)

[0948] -1bp 5'ttttgacaccag-ctgccgacatcacatacagtatgtaattta 3' (서열번호: 5)

[0949] **8. 면역블롯 분석.**

[0950] MV4-11 세포를 6-웰 플레이트에 시딩하였다 (웰당 1 × 10^6개 세포). 밤새 인큐베이션한 후, 세포를 특정 시점에 대해 표시된 농도로 처리하였다. 수확된 세포를 스핀다운하고, PBS로 세척하였으며, 1× LDS 로딩 버퍼로 용해시킨 후 초음파 처리하고 70℃에서 가열하였다. 준비된 샘플을 NuPAGE 4-12% Bis-Tris 단백질 겔 상에 로딩하고, 니트로셀룰로오스 멤브레인으로 트랜스퍼하였다. LI-COR TBS 차단 버퍼로 멤브레인을 차단하고, 1차 항체로 밤새 인큐베이션한 후, 상응하는 단백질 신호를 IRDye 2차 항체 및 오디세이(Odyssey) 이미징 시스템을 사용하여 검출하였다. 이미지 스튜디오 라이트 Ver 5.2를 블롯 정량화에 사용하였다. 항체: 토끼 항-인간 eRF3/GSPT1 pAb (ab126090, abcam), 마우스 항-인간 Ikaros mAb (sc-398265, Santa cruz), 마우스 항-GAPDH mAb (sc-47724, Santa cruz)를 1차 항체로 사용하였다. IRDye® 800CW 염소 항-마우스 IgG 2차 항체 및 IRDye® 680RD 염소 항-토끼 IgG 2차 항체를 2차 항체로 사용하였다.

[0951] **9. 카스파제 3/7 활성 분석.**

[0952] Mv4:11 세포를 3개의 개별 시점 실험 (4, 8, 24시간) 동안 3반복으로 웰당 1000개 세포의 밀도로 백색 384-웰 분석 플레이트에 시딩하였다. 밤새 인큐베이션한 후, 세포를 Biomek FXP 실험실 자동화 워크스테이션 (Beckman Coulter) 상에서 핀툴을 사용하여 용량-반응 형식으로 화합물로 처리하였다. 4, 8 및 24시간 인큐베이션 후, 카스파제 3/7 활성은 제조업체의 지침서에 따라 카스파제-글로® 3/7 분석 (Promega)을 사용하여 평가하였다. 발광 신호는 Envision 플레이트 판독기 (Perkin-Elmer)를 사용하여 측정하였다.

[0953] **10. TMT 시약에 의한 단백질 소화 및 펩티드 동중원소 표지.**

[0954] 실험은 약간의 변형으로 이전에 최적화된 프로토콜 (Ref. 37)로 수행하였다. 세포 펠렛을 용해 버퍼 (50 mM HEPES, pH 8.5, 8 M 우레아 및 0.5% 소듐 데옥시콜레이트)에서 용해시켰다. 전체 프로테옴을 프로파일링하기 위해, 단백질 용해물 (샘플당 대략 100 µg의 단백질을 21℃로 2시간 동안 1:100 (w/w)의 효소-대-기질 비율에서 LysC (Wako)로 단백질 분해하였다. 이어서 샘플을 최종 2 M 우레아 농도로 희석하고, 적어도 3시간 동안 1:50 (w/w)의 효소-대-기질 비율에서 트립신 (Promega)으로 추가 분해하였다. 펩티드는 21℃에서 30분 동안 1 mM DTT를 첨가한 다음 암상태에서 10 mM 아이오도아세트아미드로 30분 동안 알킬화하여 환원시켰다. 미반응 IAA를 30분 동안 30 mM DTT로 퀜칭시켰다. 마지막으로, 트리플루오로아세트산 (TFA)을 1%로 첨가하여 소화를 중단하고, C18 카트리지 (Harvard Apparatus)를 사용하여 탈염하고, 스피드백(speedvac)으로 건조시켰다. 정제된 펩티드를 TMT 시약 (Thermo Scientific)으로 표지된, 50 mM HEPES (pH 8.5)에 재현탁시켰다. 차등적으로 표지된 샘플을 동일하게 풀링하고, 후속 펩티드 분획을 위해 탈염하고 건조시켰다. 2차원 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석기 (LC/LC-MS/MS)에 의한 펩티드 분석 및 MS 데이터 분석은 보충 자료에 기재되어 있다.

[0955] **11. 수용성 분석.**

[0956] 용해도 분석은 µSOL 에볼루션 소프트웨어 (pION Inc., Woburn, MA)를 사용하여 Biomek FX 실험실 자동화 워크스테이션 (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA) 상에서 수행하였다. 10 µL의 (DMSO 중) 10 mM 화합물 스톡 (stock)을 190 µL의 1-프로판올에 첨가하여 참조 스톡 플레이트를 제조하였다. 상기 참조 스톡 플레이트로부터

의 5 μL를 70 μL의 1-프로판올 및 75 μL의 시트르산 인산 완충 식염수 (PBS;등장성)와 혼합하여 참조 플레이트를 제조하고, 참조 플레이트의 UV 스펙트럼 (250-500 nm)을 판독하였다. 6 μL의 10 mM 시험 화합물 스톡을 96-웰 저장 플레이트 내 594 μL 버퍼에 첨가하고 혼합하였다. 저장 플레이트를 밀봉하고 RT에서 18시간 동안 인큐베이션하였다. 이후, 현탁액을 96-웰 필터 플레이트 (pION Inc., Woburn, MA)를 통해 여과하였다. 75 μL의 여과액에 75 μL의 1-프로판올을 혼합하여 샘플 플레이트를 만들고, 샘플 플레이트의 UV 스펙트럼을 판독하였다. 계산은 샘플 및 참조 플레이트의 UV 스펙트럼의 곡선하면적 (AUC)을 기반으로 μSOL 에볼루션 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 모든 화합물은 3반복으로 시험하였다.

[0957] **12. MDCKII-MDR1 투과성 분석.**

[0958] 고처리량 MDCKIIMDR1 투과성은 트랜스웰® 0.4 μm 폴리카보네이트 멤브레인 96-웰 시스템에서 변형된 방법으로 수행하였다 (Refs. 38-39). MDCKIIMDR1 세포를 5% CO_2 분위기로 가습된 인큐베이터에서 37℃로 유지하였다. 세포를 10% 소태아혈청 (FBS), 1% 비필수 아미노산 (NEAA), 100 unit/ml의 페니실린, 및 100 μg/ml의 스트렙토마이신을 함유하는 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium; DMEM)가 있는 75 cm^2 플라스크에서 배양하였다. MDCKIIMDR1 세포를 2 × 10^4개 및 1 × 10^4개 세포/인서트(insert)의 밀도로 인서트 상에 별도로 시딩하였다. 웰 내의 배지를 격일로 교환하고, 트랜스 상피 전기 저항 (Trans-epithelial electrical resistance; TEER) 값은 상피 볼트옴 미터 (epithelial volt-ohm meter; Millipore, Billerica, Massachusetts)를 사용하여 측정하였다. MDCKII-MDR1 세포를 4일 동안 성장시켜 일관된 TEER 값 (전형적으로 세포가 처음 트랜스웰에 시딩될 때, 초기 값보다 2000 옴 더 큼)에 도달하였으며, 이는 세포가 컨플루언트 (confluent) 분극화된 단층을 형성하였음을 나타낸다. 수송 실험을 위해, 96-웰 플레이트 상에 배양된 각 단층을 수송 버퍼 (HBSS/25 mM HEPES, pH 7.4)로 2회 세척하였다. 투과성 분석은 인서트 (정점 측, A) 또는 리시버 (기저 측, B)에 각각의 화합물 용액 (10 μmol/L)을 첨가하여 개시하였다. MDCKII-MDR1 세포 단층을 37℃에서 1시간 동안 배양하였다. 분획을 리시버 (정점에서 기저로의 투과성인 경우) 또는 인서트 (기저에서 정점으로의 투과성인 경우)로부터 수집하고, 농도는 UPLC/MS (Waters; Milford, MA)로 평가하였다. 모든 화합물은 3반복으로 시험하였다. 각 화합물의 A→B (또는 B→A) 겉보기 투과 계수 (Papp)는 수식, $Papp=dQ/dt \times 1/AC_0$를 사용하여 계산하였으며, dQ/dt는 단일층을 가로지르는 약물의 유동과 동일하며, A는 총 인서트 웰 표면적과 동일하고, C_0는 공여자 구획(donor compartment)에서 기질의 초기 농도이다. 유출 비율은 B-A 방향의 P_{app}을 A-B 방향의 P_{app}으로 나누어 결정하였다. 유출 비율 >2는 주어진 기질이 멤브레인을 가로질러 활발하게 수송되었음을 시사한다.

[0959] **13. 간 마이크로솜 안정성 분석.**

[0960] 간 마이크로솜 안정성 분석은 이전에 기술된 바와 같이 수행하였다 (Refs. 40-41). NADPH 재생제(regenerating agent) 용액 A 및 B와 마우스 간 마이크로솜 (CD-1)은 BD Gentest (Woburn, MA)로부터 수득하였다. 풀링된 인간 간 마이크로솜은 XenoTech (Lenexa, KS)에서 구입하였다. 96 딥 웰 플레이트는 Midsci (St. Louis, MO)로부터 수득하였다. 96 분석 플레이트는 Corning Incorporated (Acton, MA)로부터 수득하였다. 마이크로솜 안정성을 위한 샘플 준비는 Di의 간행물로부터 변형하였다. 0, 15, 30, 60, 120, 및 240분의 배양 시간 세트가 사용되었다. 시험 화합물 및 베라파밀 (시스템 대조군)의 DMSO 스톡 용액을 10 mM 농도로 제조하였다. 농축된 인간 또는 마우스 간 마이크로솜 (20 mg/mL 단백질 농도) 및 0.5 M EDTA를 0.1 M 인산칼륨 버퍼 (pH 7.4)에 희석하고, 잘 혼합한 다음 화합물 용액을 스파이킹하였다. 이 용액을 혼합하고, 90 μL를 6개의 시점에 (각각 웰에 3반복으로) 플레이트로 옮겼다. 시간 0 h 플레이트의 경우, 내부 표준 (40 ng/ml 와파린)과 함께 3배 (v:v)의 차가운 아세토니트릴을 각 웰에 첨가한 다음, NADPH 재생제 (PBS 중 NADPH 용액 A 및 B 혼합, pH 7.4)를 첨가하고 인큐베이션하지 않았다. 다른 5개 시점의 플레이트의 경우, NADPH 재생제를 각 웰에 첨가하여 반응을 개시하고, 플레이트를 요구된 시간 동안 37℃에서 인큐베이션한 다음, 각 웰에 내부 표준 (40 ng/mL 와파린)과 함께 3배 부피의 차가운 아세토니트릴을 첨가하여 반응을 퀜칭시켰다. 이 반응에 적용된 각 성분의 최종 농도는 간 마이크로솜 단백질 0.5 mg/mL, EDTA 1 mM, 화합물 10 μM, NADPH A 1.3 mM, NADPH B 0.4 U/mL이었다. 모든 플레이트를 밀봉하고, 퀜칭시킨 후 600 rpm에서 10분 동안 잘 혼합하고 4000 rpm에서 20분 동안 원심분리하였다. 상층액을 분석 플레이트로 옮기고, LC-MS/MS에 의한 분석을 위해 밀리포어 물로 희석하였다. SCIEX Qtrap UHPLC-MS/MS 시스템에 대한 조건은 별도로 기술되어 있다. 대사 안정성은 1차 동역학을 기반으로 하는 다중 시점의 최소 제곱 피팅으로부터 반감기를 통해 평가하였다.

[0961] **14. 혈장 단백질 결합 분석.**

[0962] 스톡 용액은 DMSO에서 10 mM로 준비하였다. 둘베코 인산 완충 식염수 (PBS; pH 7.4)는 Invitrogen (Carlsbad, CA)으로부터 수득하였다. 일회용 RED (급속 평형 투석) 장치는 Thermo Scientific (Rockford, IL)으로부터 수득하였다. 인간 및 마우스 혈장은 GeneTex (Irvine, CA)로부터 수득하였다. 혈장 단백질 결합을 위한 샘플 준비는 Waters의 방법에서 변형하였다 (Waters, N.J., 등, *J Pharm Sci.* 2008 Oct;97(10):4586-95 참조). RED 인서트가 있는 테프론(Teflon) 베이스 플레이트는 멤브레인 인서트의 임의의 사전-조절(pre-conditioning) 없이 사용하였다. 혈장을 해동하고, 1000 rpm에서 10분 동안 원심분리하여 임의의 미립자를 제거하였다. 각각의 화합물은 인간 또는 마우스 혈장에서 10 μM로 준비하였다. 스파이킹된 혈장 용액 (300 μL)을 샘플 챔버 (빨간색 고리로 표시됨)에 넣고, 500 μL의 DPBS를 인접한 챔버에 넣었다. 플레이트를 밀봉하고, 오비탈 쉐이커 (100 rpm)에서 4시간 동안 37℃로 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, RED 플레이트로부터 밀봉을 제거하고 인서트의 부피를 확인하였다 (-부피 변화가 거의 또는 전혀 발생하지 않았다). 분취량 (50 μL)을 인서트의 각 측면에서 제거하고 96-웰 딥 플레이트에 분배하였다. 동일한 부피의 블랭크 혈장 또는 DPBS를 요구된 웰에 추가하여 분석적으로 동일한 샘플 매트릭스 (매트릭스 매칭)를 생성한 후, 40 ng/ml 와파린 IS를 함유하는 3배 (v:v)의 차가운 아세토니트릴로 퀜칭시켰다. 모든 플레이트를 밀봉하여 600 rpm에서 10분 동안 잘 혼합하고, 4000 rpm에서 20분 동안 원심분리하였다. 상층액을 분석 플레이트로 옮기고, LC-MS/MS에 의한 분석을 위해 적절하게 밀리포어 물로 희석하였다. SCIEX Qtrap UHPLC-MS/MS 시스템에 대한 조건은 별도로 기술되어 있다. 시험 화합물 농도는 내부 표준에 비례하여 피크 면적을 통해 버퍼 및 혈장 챔버 둘 다에서 정량화되었다. 혈장에 결합된 시험 화합물의 백분율은 하기 수식에 따라 계산하였다: %유리도(Free) = (버퍼 챔버의 농도/혈장 챔버의 농도) × 100% 및 %결합도 = 100% - %유리도.

[0963] **15. UPLC/MS/UV 시스템.**

[0964] 크로마토그래피 분리는 어큐티 초고성능 액체 크로마토그래피 시스템을 사용하여 어큐티 UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1 × 50 mm 컬럼 (Waters Corporation, Milford, MA) 상에서 수행하였다. 데이터는 MassLynx v. 4.1을 사용하여 획득하고, QuanLynx 소프트웨어 제품군을 사용하여 분석하였다. 이는 SQ 질량 분석기에 연결하였다. 총 유속은 일반 방법의 경우 1.0 mL/분이었고, 중간 극성 방법의 경우 0.9 mL/분이었다. 샘플 주입 부피는 10 μL였다. 컬럼 온도는 55℃로 유지하였다. 샘플은 산성 조건에서 분석하였다: 용매 A는 MilliQ H2O 중 0.1% 포름산이었고, 용매 B는 ACN 중 0.1% 포름산이었다. 샘플은 일반 또는 중간 극성 구배 하에서 용리시켰다. 일반 구배의 경우: 0-0.2분, 10-30%의 용매 B; 0.2-1.6분, 30-95%의 용매 B; 1.6-1.95분, 95%의 용매 B; 1.95-2분, 95-10%의 용매 B. 중간 극성 구배의 경우: 0-0.2분, 10%의 용매 B; 0.2-1.6분, 10-95%의 용매 B; 1.6-1.95분, 95%의 용매 B; 1.95-2분, 95-10%의 용매 B. 질량 분석기는 양이온화 모드에서 전자분무 이온화와 함께 작동되었다. 조건은 하기와 같았다: 모세관 전압 3.4 kV, 콘 전압 30 V, 소스 온도 130℃, 탈용매화 온도 400℃, 탈용매화 가스 800 L/hr, 콘 가스 100 L/hr. 0.2초 내에 m/z = 100-1000의 전체 범위 스캔을 사용하여 화합물을 모니터링하였다. 각각의 화합물에 대한 단일 이온 기록 질량 분석법을 사용하여 샘플의 정량화를 결정하였다.

[0965] **16. UHPLC-MS/MS 시스템.**

[0966] LC-MS 크로마솔브 등급 아세토니트릴 (ACN)은 Fisher Scientific (Loughborough, UK)에서 구입하였다. LC-MS 크로마솔브 등급 및 포름산은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)로부터 수득하였다. 초순수 실험실 등급 물로서 Milli-Q 물을 수성 이동상으로 사용하였다. 크로마토그래피 분리는 6500+ Qtrap 시스템이 있는 Sciex ExionLC™를 사용하여 어큐티 UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1 × 50 mm 컬럼 (Waters Corporation, Milford, MA) 상에서 수행하였다. 데이터는 Analyst v 1.7을 사용하여 획득하고, OS 소프트웨어 제품군을 사용하여 분석하였다. UPLC 컬럼은 55℃로 유지하였다. 이동상 A는 MilliQ H2O 중 0.1% 포름산이었고, 용매 B는 ACN 중 0.1% 포름산이었다. 유속은 0-0.2분, B% 1-1%; 0.2-0.5분, B% 1-50%; 0.5-1.6분, B% 50-95%; 1.6-1.95분, B% 95-95%; 1.95-1.96분, B% 95-1%; 및 1.96-2.2분, B% 1-1%의 구배로 0.9 mL/분이었다. 샘플 주입 부피는 2 μL였다. 질량 분석기는 양이온화 모드에서 전자분무 이온화와 함께 작동되었다. 조건은 하기와 같았다: 이온 분무 전압 5 kV, 온도 500℃, 낮은 충돌 가스를 갖는 차단 가스(curtain gas), 가스 1 및 가스 2는 60이었다. 화합물 **5**에 대한 498.0>425.0의 MRM 전환은 DiscoveryQuant™ 소프트웨어를 사용하여 자동으로 최적화되었다. 탈군락화 전위(delustering potential), 충돌 에너지 및 충돌 셀 출구 전위(collision cell exit potential)는 각각 80, 41 및 13 볼트였다.

[0967] **17. 약동학 (PK) 연구.**

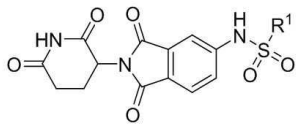
[0968] 체중이 20 내지 30 g인 건강한 암컷 CD1 마우스 (8-12 주령)를 Global, India에서 입수하였다. 각 케이지에 3마리의 마우스를 수용하였다. 온도 및 습도는 각각 22±3℃ 및 30-70%로 유지되었고, 조명은 12시간 명주기 및 12

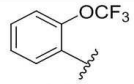
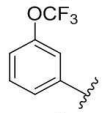
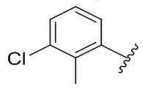
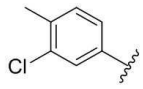
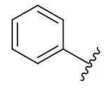
시간 암주기의 순서를 제공하도록 제어되었다. 온도 및 습도는 자동-제어된 데이터 로거 시스템으로 기록하였다. 모든 동물은 실험용 설치류 식이 (Envigo Research private Ltd, Hyderabad)가 제공되었다. 자외선으로 처리된 반삼투수는 임의로 제공되었다. 제형 비히클: 5% *v/v* NMP: 5% *v/v* 용질 HS-15 및 90% v/v 생리식염수. 그룹 1의 동물은 3 mg/kg 용량의 화합물 5 용액 제형으로, 꼬리 정맥을 통한 느린 볼루스 주사로서 정맥내 투여되었다. 그룹 2의 동물은 10 mg/kg 용량의 화합물 5 용액 제형으로 경구 경로를 통해 투여되었다. 정맥내 투여 용량은 5 mL/kg이었고, 경구 투여의 경우 10 mL/kg이었다. 혈액 샘플 (대략 60 μL)은 0.08 (IV 경우에만), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 (PO 경우에만), 8, 12 및 24시간에 3마리의 마우스 세트로부터 가벼운 이소플루란 (Surgivet®) 마취 하에서 안와정맥총으로부터 수집하였다. 채혈 직후, 혈장은 4000 rpm, 40℃에서 10분 원심분리하여 수집하였고, 샘플은 생물분석(bioanalysis)이 될 때까지 -70±10℃에서 보관하였다. 마우스 혈장 샘플에서 화합물 5의 농도는 목적에 부합하는 LC-MS/MS 방법으로 측정하였다. Phoenix WinNonlin® (버전 8.0)의 비구획 분석 도구를 사용하여 약동학적 매개변수를 평가하였다. 최고 혈장 농도 (Cmax) 및 최고 혈장 농도에 대한 시간 (Tmax)은 관찰된 값이었다. 농도 시간 곡선하면적 (AUClast 및 AUCinf)은 선형 사다리꼴 규칙으로 계산하였다. 말단 소실 속도 상수, ke는 로그 혈장 농도-시간 곡선의 선형 말단 부분의 회귀 분석에 의해 결정되었다. 청소율은 용량/AUCinf로, 그리고 Vss는 CL * MRT로 추정되었다. 경구 생체이용률은 100을 곱한 경구 및 정맥내 그룹의 용량 정규화된 AUC 비율로 계산되었다.

[0969] **18. 결과-개시된 화합물의 활성.**

[0970] 일반적인 세포독성 기전을 통해 기능할 수 있는 화합물을 이해하고 주석을 달기 위해, 5개의 세포주에서 2개의 대표적인 개시된 화합물을 평가하였다. 2개의 히트, 설폰아미드 **1** 및 **2**는 표 1에 표시된 공통 스캐폴드를 공유하였으며, MV4-11에서 강력한 항증식 활성 (EC_{50}= 1.5 및 52 nM)을 나타내었다. 본원에 기술된 후속적 히트 특성화 및 기계론적 연구는 MV4-11 세포에서 수행하였다.

[0971] **표 1.** 대표적인 화합물에 대한 활성 및 물리화학적 특성 데이터.



Cmpd No.*	R¹ **	CRBN IC_{50} (μM)[a]	MV4-11 EC_{50} (μM)[a]	Sol.[a,b] (μM)	P_{app}[a,c] (nm/s)	GSPT1 DC_{50}[a,c] (nM)	IKZF1 DC_{50}[a,c] (nM)	DE[e] (GSPT1)
1		0.002	0.0015	67	23	2.1	30	0.25
2		0.054	>10	64	40	-	-	-
5		0.038	0.052	64	36	9.7	275	0.25
7		0.013	>10	ND	46	-	-	-
20		0.072	>10	71	36	-	-	-
CC90009	-	ND	0.062	77	49	1.6	9.9	0.27

[0972]

[0973] * "Cmpd No."는 화합물 번호이고, 본원에서 전체적으로 사용된 동일한 화합물 넘버링 시스템에 상응함.

[0974] ** 화합물 구조에서 R^1은 상기에 나타냄.

[0975] [a]모든 값은 2≥의 독립적 실험의 평균임.

[0976] [b]pH = 7.4에서 3반복으로 측정된 수용해도.

[0977] [c]MDCK-MDR1 세포에서의 투과성.

[0978] [d]DC_{50} 값은 24시간 처리 후 MV4-11 세포에서 농도-의존적 단백질 분해 곡선으로부터 계산됨 (DC_{50}은 표적 단백질의 50%가 분해되는 화합물 농도임).

[0979] [e]분해 효율 (DE) = pDC_{50} / NHA. ND = 측정되지 않음.

[0980] 세포에서 전술한 강력한 항증식 효과의 관점에서, 효과가 CRBN-의존성인지 여부를 평가하기 위한 연구를 수행하였다. 리간드 경쟁 실험을 수행하였다. 간략하게, MV4-11 세포는 고농도의 레날리도마이드 (10 μM)의 존재 하에 용량-반응으로 **1** 또는 **5**로 처리되었다. 과량의 레날리도미드는 CRBN 결합 부위의 포화를 초래하고, 따라서 다른 CRBN 조절제가 결합하는 것을 불가능하게 만들고, 이에 의해 도 2a에 도시된 바와 같이 **1** 및 **5**의 항증식 효과를 방해한다. 직교적인 접근법에 있어서, 화합물 **1** 및 **5**는 세포 생존력 분석에서 야생형 및 CRBN 녹아웃 MV4-11 세포로 시험되었다 (도 2b 및 도 7). 결과는 CRBN 부재시에 화합물의 항증식 활성이 무효로 되어, CRBN-의존성 메커니즘이 추가로 확인되었음을 보여준다.

[0981] 세포 독성이 알려진 네오기질(neosubstrate)의 분해와 관련이 있는지 확인하기 위해 면역블롯 실험을 수행하였다. 다른 실험에서 (데이터는 나타내지 않음), 조사된 다양한 선행기술 화합물 중에서, CC-885가 상기 표 1에 나열된 4개의 모든 세포주에서 항증식 효과를 나타내는 것으로 확인되었고, 개시된 화합물이 GSPT1 및 IKZF1을 유사하게 분해하는지 여부를 확인하기 위한 연구가 수행되었다. 면역블롯팅 실험은 네오기질 분해가 전형적으로 IMiD 처리의 4 내지 8시간에, 빠르게 일어난다는 문헌 증거를 기반으로 4시간 약물 노출 후에 수행하였다 (Refs. 9 및 27). 도 2a에 도시된 바와 같이, 화합물 **1**은 9.7 nM의 반-최대 분해 농도 (DC_{50}) 및 100 nM에서 거의 완전한 단백질 분해 (90%)로 GSPT1 단백질 존재비의 용량 의존적 감소를 나타냈다. 화합물 **5**는 4시간에 GSPT1의 부분적 결핍을 나타내었고, GSPT1 단백질의 잔류 수준은 최고 농도 (10 μM, 최대 분해 효능, D_{max} = 60%)에서도 유지되었다. 특히, 화합물 **1** 및 **5**는 시험된 임의의 농도에서 4시간에 IKZF1을 유의하게 분해하지 않았으며, 이는 도 3a 및 도 3b에 도시된 바와 같이, GSPT1에 대한 선택성의 와이드 윈도우(wide window)를 제공한다.

[0982] GSPT1 및 IKZF1 분해 프로파일이 시간 경과에 따라 지속되는지를 결정하기 위해, 24시간에서의 단백질 수준을 조사하였다 (도 3c 및 도 3d). 흥미롭게도, **1**에 대한 GSPT1 분해 프로파일은 대부분 변하지 않은 반면, 화합물 **5**는 10 nM의 DC_{50}으로 100 nM에서 90% 단백질 분해에 도달하였다. 이러한 데이터는 두 화합물이 유사한 정도의 GSPT1 분해에 도달했지만, 다른 속도로 도달했음을 시사한다. GSPT1의 결핍은 아폽토시스의 유도를 초래하고 (참고문헌 28 및 29 참조), 화합물 **1** 및 **5**의 분해 프로파일을 이들의 항증식 활성과 연관시키기 위해, 이들을 발광성 카스파제-글로 분석에서 용량 반응으로 3개의 시점 (4, 8 및 24시간; 참고문헌 14 참조)에서 시험한 것으로 보고되었다. 화합물 **1**의 경우, 카스파제 활성화는 시험된 둘 다의 농도 (10 및 100 nM)에서 8시간에 측정할 수 있었던 반면, 화합물 **5**에 대한 카스파제 활성은 지연되어 24시간 시점에서만 관찰되었다 (도 8). 종합적으로, 이들 실험은 화합물 **2**에 비해 화합물 **1**에 의한 GSPT1의 더 빠르고 더 효율적인 결핍이 아폽토시스의 조기 유도를 초래하고, 더 높은 항증식 효능과 상관관계가 있음을 입증한다.

[0983] 화합물 **1** 및 **2** 둘 다로 24시간에 걸친 MV4-11 세포의 처리는 IKZF1 단백질 존재비의 용량-의존적 감소를 초래한다는 점에 주목하는 것 또한 흥미롭다. 24시간에 계산된 GSPT1 및 IKZF1에 대한 DC_{50} 값은 화합물 **1** (14배)에 대해 적당한 선택성 윈도우를 나타낸 반면, 화학적 프로브 관점에서 화합물 **2**에 대해 보다 최적인[30] 30배 선택성 프로파일이 수득되었다 (도 3b). 모든 IMiD가 약물 처리 직후 (빠르면 3시간; 참고문헌 7 참조) IKZF1을 분해하는 것으로 알려져 있다는 점을 고려하면, IKZF1 단백질 감소의 지연이 주목할만 하였다. 이러한 결과에 대한 잠재적인 해석은 (전반적인 단백질 합성에서 필수적인 역할을 갖는) GSPT1의 빠른 분해시에, 다른 단백질의 생산이 억제되어, 이후 시점에서 이들의 감소된 존재비를 초래한다는 것이다.[31] IKZF1 단백질 수준이 전사 및 번역에 영향을 미치는 대체 메커니즘으로 야기되는 GSPT1의 빠른 분해에 의해 간접적으로 영향을 받았는지의 여부, 또는 화합물이 실제로 더 느린 동역학으로 IKZF1을 직접 분해했는지의 여부는 확인되어야 한다.

[0984] 개시된 화합물의 분해 프로파일은 현재 임상에 진입하고, 최근에 AML 적응증에 대한 1상 임상 시험을 성공적으로 완료한 유일한 GSPT1 분해제인, 선행기술 화합물 CC-90009와 비교되었다 (NCT02848001, 참고문헌 32 참조). 본원의 데이터는 CC-90009로 MV4-11 세포에서 4시간 동안 처리한 후, GSPT1의 부분적 분해 (10 μM에서 D_{max} =

74%)만을 나타낸다. 그러나, 화합물 **1** 또는 **5**와 달리, 4시간 처리 후 10 μM에서 55%의 D_{max}로 IKZF1 단백질 또한 분해되었다 (도 6a 보충). 흥미롭게도, 24시간 시점에서 CC-90009의 분해 프로파일은 화합물 **1**과 다소 유사하였으며, 이는 각각 1.6 nM 및 10 nM의 DC_{50} 값을 갖는 GSPT1 및 IKZF1 단백질 둘 다에 대해 D_{max} >90%를 달성하였다 (표 1 및 도 9b).

[0985] 분해제의 성능을 수치적으로 표현하고 비교하기 위해, 일반적으로 사용되는 리간드 효율 (LE) 지수 (참고문헌 33-34 참조)로 시사된 측정법(metric)이 고안되었으며, 이는 본원에서 "분해 효율" (DE)로 지칭한다. DE는 중원자 수로 정규화된 분해제의 pDC_{50} 값으로 정의된다 (DE = pDC_{50} / NHA). 이들의 유사한 분자 크기 및 DC_{50} 값으로 인해, 24시간 인큐베이션 후 화합물 **1** 및 **5**는 MV4-11 세포에서 화합물 CC-90009와 유사한 GSPT1 단백질 분해 효율을 나타냈다 (표 1). 전반적으로, 이러한 데이터는 유사한 GSPT1 분해 효능을 보이지만, 현재 임상 개발 중인 GSPT1 분해제에 비해 화합물 **1** 및 **5**의 뚜렷한 네오기질 특이성 프로파일을 보여준다.

[0986] 라이브러리 설계는 스크리닝 히트의 여러 직접적 유사체에 대한 빠른 접근 및 예비 구조-활성 관계 (SAR) 정보의 생성을 허용하였다. 유사체는 일반적으로 적당한 세포 투과성과 함께 높은 수용해도, 및 CRBN 결합과 세포 효능 사이에 명백한 상관관계가 없는 강력한 CRBN 친화성을 나타내는 것으로 밝혀졌다 (표 1). 예를 들어, 화합물 **5** 및 **2**는 유사한 CRBN 결합 친화도 (IC_{50} = 각각 0.038 μM 및 0.072 μM)를 공유하였지만, 수용해도 및 투과성과 같은 유사한 물리화학적 특성에도 불구하고 MV4-11 효능 (EC_{50} = 각각 0.052 μM 및 >10 μM)은 현저히 상이하다. 그러나, 이러한 예비 SAR 데이터에서 발생한 것은 세포 효능에 대한 오르소-치환(ortho-substitution)의 결정적인 중요성이었다. 예를 들어, 오르소-치환기가 없는 히트 화합물 **5**의 위치 이성질체인 화합물 **7**은 강력한 CRBN 결합제 (IC_{50} = 0.013 μM)였지만, 세포 생존율 (MV4-11 EC_{50} >10 μM)에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 유사한 방식으로, 비치환된 페닐설폰아미드 **20**은 불활성인 반면, 2-OCF_3 유도체 **1**은 본원에서 조사된 화합물 중에서 가장 강력한 화합물 중 하나이지만, 3-OCF_3 유사체는 MV4-11 세포에서 활성을 나타내지 않았다 (표 1). 화합물 **2**는 면역블롯팅에 의해 GSPT1 및 IKZF1의 단백질 수준에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었으며 (도 6), 이는 작은 화학적 변경이 의약 화학 최적화에 중요한 도전을 제기하는 단백질 항상성 장치에 실질적인 영향을 미친다는 관찰을 뒷받침한다. 특정 이론에 구속시키고자 하는 것은 아니지만, 이러한 관찰은 물리화학적 특성, CRBN 결합 또는 세포 투과성의 차이로 설명될 수 없는 것으로 여겨진다.

[0987] 세포 단백질 수준에 대한 화합물 **1**의 영향을 보다 광범위하게 조사하고, 이의 전체 프로테옴-광범위한 선택성을 평가하기 위해, 다중 질량 분석기-기반 프로테옴 분석을 MV4-11 세포에서 수행하였다. 약물 또는 DMSO 처리 24시간 후, 단백질을 추출하고 펩티드로 소화시켰다. 생성된 펩티드는 탠덤 질량 태그 (TMT) 동중원소 시약으로 차등적으로 표지되었고, 동일하게 풀링되고 액체 크로마토그래피 및 질량 분석법으로 분석되었으며 (참고문헌 35 참조), 8,427개의 고유한 단백질의 정량화로 이어졌다 (도 4). 화합물 **1**은 GSPT1 및 GSPT2만의 존재비를 감소시켰으며, **1**에 대한 광범위한 선택성 프로파일을 확립하는 것 외에도 네오기질 특이성을 확인하였다.

[0988] **19. 결과-대표적인 개시된 화합물의 약동학.**

[0989] 생체내 연구에 대한 적합성을 평가하기 위해, 화합물 1에 대한 시험관내 ADME 데이터를 수득하였다. 화합물 1은 낮은 고유 청소율 (Cl_{int} = 12 및 4 mL/분/kg)로 마우스 및 인간 간 마이크로솜 (각각 $t_{1/2}$ = 4.7 및 5.7시간)에서 안정한 것으로 밝혀졌다. 혈장 단백질 결합은 높았으며, 마우스 및 인간에 대해 각각 99.3% 및 99.1%로 측정되었다. ADME 프로파일이 확립되고, 본 발명자들은 마우스에서 화합물 **1**의 약동학을 평가하였다 (도 6). 3 mg/kg IV 투여시, 본 발명자들은 간 마이크로솜 안정성 데이터와 일치하는 낮은 청소율 (0.46 mL/분/kg)을 관찰하였다. 말단 소실 반감기 ($t_{1/2}$)는 3.4시간으로 계산되었고, 분포 용적은 0.15 L/kg으로 낮았으며, 이는 주로 혈액 구획에서 화합물 제한과 함께 최소 혈관외 분포를 나타낸다. 10 mg/kg의 화합물 **1**의 단일 경구 용량은 0.25시간에 최고 혈장 농도를 나타내었고, 이는 빠른 흡수를 시사하고 경구 생체이용률은 84%로 계산되었다 (도 7). 이 PK 프로파일은 동물 질병 모델에서 화합물 **1**에 대한 추가 조사를 보증하고, 분자 접착제의 이 새로운 화학 물질 계열의 가능성을 뒷받침한다.

[0990] **20. 결과-개시된 화합물의 세레브론 결합 활성.**

[0991] 세레브론 결합 활성은 상기 본원에 기재된 바와 같이 측정되었고, 그 결과는 대표적인 개시된 화합물에 대한 하기 표 3에 제공된다. 하기 표 3에서, 세레브론 결합 IC50 값은 하기와 같이 분류된다: "A"는 IC_{50} 값 <1 μM을

나타내고; "B"는 1 μM 내지 10 μM 사이의 IC_{50} 값을 나타낸다.

[0992] **표 3.** 대표적인 화합물에 대한 세레브론 결합 활성.

Cmpd No.*	CRBN FP IC_{50}	Cmpd No.*	CRBN FP IC_{50}	Cmpd No.*	CRBN FP IC_{50}
1	A	19	A	37	A
2	A	20	A	38	B
3	A	21	B	39	-
4	A	22	A	40	A
5	A	23	A	41	-
6	A	24	B	42	-
7	A	25	A	43	A
8	-	26	A	44	A
9	B	27	A	45	A
10	A	28	A	46	A
11	A	29	A	47	A
12	A	30	A	48	-
13	A	31	B	49	A
14	A	32	A	50	A
15	A	33	A	51	A
16	A	34	A	52	A
17	A	35	A	53	A
18	A	36	A	54	A
55	A	73	-	91	A
56	A	74	B	92	B
57	A	75	A	93	A
59	A	76	B	94	-
62	A	77	A	95	A
63	A	78	B	96	A
64	A	79	B	97	-
65	A	80	B	98	A
66	A	81	A	99	A
68	A	82	A	100	A
69	-	83	A	101	-
70	-	84	A	102	-
71	A	85	B	103	-
72	A	86	A		
		87	A		
		88	A		
		89	A		
		90	B		

[0993]

[0994] **21. 결과-개시된 화합물의 GSPT1 활성.**

[0995] GSPT1 활성은 하기 본원에 기재된 분석법을 사용하여 측정하였고, 그 결과는 대표적인 개시된 화합물에 대한 하기 표 4에 제공된다. 하기 표 4에서, 세레브론 결합 EC_{50} 값은 하기와 같이 분류된다: "A"는 EC_{50} 값 <1 μM을 나타내고; "B"는 1 μM 내지 10 μM 사이의 EC_{50} 값을 나타내고; "C"는 >10 μM의 EC_{50} 값을 나타낸다.

[0996] **표 4.** 대표적인 화합물에 대한 GSPT1 활성.

Cmpd No.*	GSPT1 HiBit EC_{50}	Cmpd No.*	GSPT1 HiBit EC_{50}	Cmpd No.*	GSPT1 HiBit EC_{50}
1	A	18	C	82	C
2	C	20	C	83	C
4	C	21	C	87	C
5	A	63	C	89	C
7	C	70	C	90	C
8	C	71	C	92	C
9	C	72	C	95	C
10	C	75	C	96	C
12	C	76	C	98	A
15	B	77	A	99	A
16	C	78	C	100	C
17	C	81	C		

[0997]

[0998] **hGSPT1 HiBiT 세포주.** HEK293_hGSPT1_HiBiT 태깅된 세포는 CRISPR-Cas12a 기술을 사용하여 생성하였다. 간략하게, ~400,000개의 HEK293 세포는 80 pmol의 crRNA (IDT), 62 pmol의 Cas12a 단백질 (IDT), 3 ug의 ssODN 공여자 (IDT; AltRTM 변형), 78 pmol의 전기천공 인핸서 (IDT), 및 200 ng의 pMaxGFP (Lonza)로 이루어진 사전복합된 리보핵산단백질 (RNP)로 일시적으로 공동-형질감염시켰다. 형질감염은 제조업체의 권장 프로토콜에 따라 작은 (20 μl) 큐벳에서 용액 P3 및 프로그램 CM-130을 사용하여 뉴클레오펙션 (Lonza, 4D-Nucleofector™ X-unit)을 통해 수행하였다. 뉴클레오펙션 5일 후, 세포는 96-웰 플레이트에서 FACs로 GFP+ (형질감염된) 세포에 대해 단일 세포로 분류하고, 클론에 의해 선택하였다. 클론은 이전에 기술한 바와 같이 부분적인 일루미나 어댑터 오버행이 있는 유전자 특이적 프라이머를 사용하여 표적화 딥시퀀싱을 통해 원하는 변형에 대해 스크리닝하고 검증하였다.[58] 간단히 말해서, 클론성 세포 펠렛을 수확하여 용해시키고, PCR#1에서 부분적인 일루미나 어댑터를 사용하여 유전자 특이적 앰플리콘을 생성하는 데 사용하였다. 앰플리콘은 PCR#2에서 색인화하고, 서열 다양성을 생성하기 위해 다른 유전자좌에 대한 다른 표적화된 앰플리콘과 풀링하였다. 추가적으로, Miseq Sequencer System (Illumina) 상에서 샘플을 실행하기 전에 10% PhiX Sequencing Control V3 (Illumina)를 풀링된 앰플리콘 라이브러리에 첨가하여 쌍을 이루는(paired) 2 × 250bp 리드(read)를 생성하였다. 색인 서열(index sequence)을 사용하여 샘플을 역다중화하고, fastq 파일을 생성하였으며, CRIS.py를 사용하여 NGS 분석을 수행하였다.[59] 최종 클론은 Hartwell Center (St. Jude)에서 수행된 PowerPlex® Fusion System (Promega)을 사용하여 인증되었고, MycoAlertTMPlus 마이코플라즈마 검출 키트 (Lonza)로 마이코플라즈마에 대해 음성으로 시험되었다. 편집 작제물 서열 및 스크리닝 프라이머는 하기 표 4에 나열되어 있다.

[0999] **표 4.**

명칭	서열 (5' to 3')
hGSPT1 Cas12a crRNA (CAGE635.GSPT1.g1)	TTTCTCTGGAACCAGTTTCAGAACT
CAGE635.g1.anti.ssODN 통합 후 Cas12a 재절단을 방지하기 위한 HiBiT 태그 및 침묵 차단 변형은 대문자임. *Alt-R 변형 (IDT)	*ttcctcacagtattgtgcagggtcatcaagaaaatgcttaGCTAATCTTCTTGAACAGCCGCCAGCCGCTCACgtcCttctctggaaccagtttcagaactttttccaattgcaatggtcttacctagaaatgaaattttaa
CAGE635.hGSPT1.DS.F (NGS 오버행은 나타내지 않음)	GGTTTGGCAGTAAAGCTAGTTAAT
CAGE635.hGSPT1.DS.R (NGS 오버행은 나타내지 않음)	GTGAAGTAGGCTTCTGCAGTC

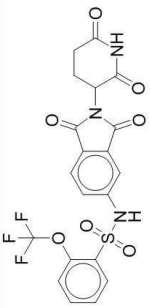
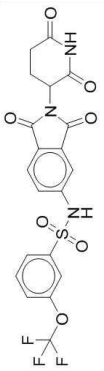
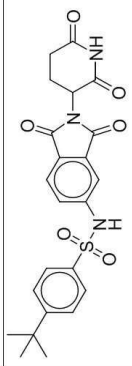
[1000]

[1001] **hGSPT1 HiBiT 분석.** HEK293 hGSPT1 HiBiT 태그 세포를 백색 384-웰 분석 플레이트에 웰 당 800개 세포의 밀도로 3반복으로 시딩하였다. 밤새 인큐베이션한 후, 세포는 Biomek FXP 실험실 자동화 워크스테이션 (Beckman Coulter) 상에서 핀툴을 사용하여 용량-반응 형식으로 화합물로 처리되었다. 4시간 인큐베이션 후, 제조업체의 지침서에 따라 Nano-Glo® HiBiT Lytic Detection System (Promega)을 사용하여 GSPT1 HiBiT 태그 단백질의 수준을 평가하였다. 발광 신호는 Envision 플레이트 판독기 (Perkin-Elmer)를 사용하여 측정하였다.

[1002] 표 2는 본원에서 하기에 가로 형식으로 따른다.

[1003] 다양한 변형 및 변화가 본 개시의 범위 또는 사상을 벗어나지 않으면서 본 개시에서 이루어질 수 있음이 당업자에게 분명할 것이다. 본 개시의 다른 구현예는 본원에 개시된 본 개시의 명세서 및 실시를 고려하여 당업자에게 분명할 것이다. 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것으로 간주되며, 본 개시의 실제 범위 및 사상은 하기 청구범위에 의해 명시되는 것으로 의도된다.

[1004] **표 2.** 예시적인 개시된 화합물에 대한 수율, 순도, 및 MS 데이터

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
1		34	68.4	>95	498.1	0.71	497.4
2		15.7	31.6	>95	498.1	0.77	497.4
3		30.4	64.7	>95	470.1	0.85	469.5

[1005]

[1006]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
4		28.4	59	>95	482.1	0.73	481.4
5		25.7	55.6	>95	462.0	0.74	461.9
6		24.9	51.6	>95	482.0	0.8	482.3
7		28.5	61.7	>95	462.0	0.75	461.9

[1007]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
8		29.8	61.9	>95	482.1	1.82	481.4
9		4.4	10.3	>95	428.1	0.57	427.4
10		21	47.1	>95	446.1	0.64	445.4
11		24	53.4	>95	450.0	0.65	449.4

[1008]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
12		21.1	48.9	>95	432.1	0.6	431.4
13		22	46.8	>95	471.1	0.48	470.5
14		12.4	28	>95	444.1	0.6	443.4
15		9.9	23.2	>95	428.1	0.62	427.4

[1009]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
16		7.6	16.9	>95	448.0	0.68	447.8
17		22.4	48.1	>95	466.0	0.69	465.8
18		8.1	19.3	>95	420.0	0.55	419.4
19		24.4	57.1	>95	428.1	0.64	427.4

[1010]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
20		25.4	61.4	>95	414.1	0.57	413.4
21		8.3	19.4	>95	428.1	0.64	427.4
22		6.9	23	>95	400.1	0.53	399.4
23		7.3	23.3	>95	418.1	0.55	417.4

[1011]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
24		11.1	34.5	>95	430.1	0.55	429.4
25		6.2	19.9	>95	414.1	0.59	413.4
26		10.9	31.1	>95	468.1	0.69	467.4
27		10.8	29.8	>95	484.1	0.69	483.4

[1012]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
28		15.8	45.1	>95	468.1	0.63	467.4
29		17.4	54	>95	430.1	0.56	429.4
30		6.8	20.5	>95	442.1	0.71	441.5
31		16.2	47.8	>95	452.0	0.65	451.9

[1013]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
32		8.3	23.7	>95	468.1	0.67	467.4
33		9.7	28.9	>95	448.1	0.69	447.9
34		20.4	63	>95	432.1	0.59	431.4
35		13.2	42.6	>95	414.1	0.57	413.4

[1014]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
36		8.5	25.3	>95	448.1	0.69	447.9
37		5.2	14.3	>95	484.1	0.65	483.4
38		7.4	24.7	>95	400.1	0.52	399.4
39		9.2	29.4	>95	418.1	0.55	417.4

[1015]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
40		9.6	29.8	>95	430.1	0.54	429.4
41		4.9	15.8	>95	414.1	0.58	413.4
42		14.6	41.6	>95	468.1	0.68	467.4
43		19.1	52.7	>95	484.1	0.7	483.4

[1016]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
44		10.8	30.8	>95	468.1	0.61	467.4
45		11.2	36.1	>95	414.1	0.58	413.4
46		9.1	26.6	>95	456.2	0.77	455.5
47		12.9	40.1	>95	430.1	0.55	429.4

[1017]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
48		7.3	22.1	>95	442.1	0.7	441.5
49		12.7	37.5	>95	452.0	0.65	451.9
50		7.9	22.5	>95	468.1	0.67	467.4
51		10.3	28.9	>95	476.1	0.76	475.5

[1018]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
52		4.8	14.3	>95	448.1	0.68	447.9
53		7.7	23.8	>95	432.1	0.59	431.4
54		8.9	28.7	>95	414.1	0.56	413.4
55		11.6	34.5	>95	448.1	0.68	447.9

[1019]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
56		14.9	41.1	>95	484.1	0.65	483.4
57		4.2	12.1	>95	462.0	0.65	461.9
58		3.9	11.8	80-85	442.1	0.63	441.5
59		2.4	6.8	>95	472.1	0.56	471.4

[1020]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
60		3.1	9.6	80-85	433.1	0.53	432.4
61		4.2	12	>95	466.0	0.65	465.8
62		3.8	10.4	>95	490.1	0.81	489.5
63		3.6	10.4	>95	464.1	0.71	463.5

[1021]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
64		3.4	10.3	90-95	439.1	0.54	438.4
65		6.1	16.5	85-90	492.0	0.6	492.3
66		4.5	12.4	90-95	484.0	0.71	483.8
67		3.8	10.9	90-95	466.0	0.63	465.8

[1022]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
68		5	14.6	>95	456.1	0.76	455.5
69		0.6	1.9	90-95	420.1	0.62	419.5
70		17.6	45.5	>95	516.0	0.82	515.8
71		18.9	52.3	>95	482.0	0.77	482.3

[1023]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
72		7.3	22.6	>95	432.1	0.59	431.4
73		5.4	16.4	80-85	439.1	0.49	438.4
74		12.3	36.5	>95	450.0	0.59	449.4
75		24.3	72.7	>95	446.1	0.65	445.4

[1024]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
76		15.4	45.7	>95	450.0	0.63	449.4
77		24.7	69.2	>95	476.1	0.83	475.9
78		2.7	6.9	>95	522.0	0.69	522.3
79		4.6	13.4	>95	458.1	0.61	457.5

[1025]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
80		20.3	54.6	>95	496.1	0.99	495.6
81		8	21.8	90-95	490.1	0.77	489.5
82		16.6	51.3	>95	432.1	0.55	431.4
83		6.4	20.4	>95	420.0	0.51	419.4

[1026]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
84		18.1	55.9	>95	432.1	0.61	431.4
85		9	29	>95	415.1	0.43	414.4
86		9	25.5	>95	471.0	0.51	470.5
87		14.8	42	>95	470.0	0.72	469.5

[1027]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
88		16.6	45.9	>95	482.0	0.69	482.3
89		5	14.9	90-95	446.1	0.58	445.4
90		11.5	34.7	>95	442.1	0.62	441.5
91		15.4	50.9	>95	404.0	0.48	403.4

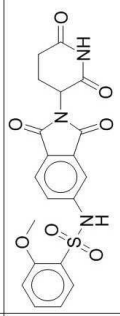
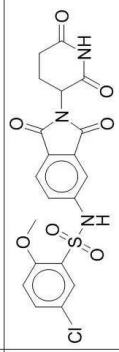
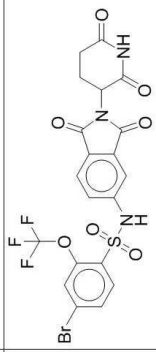
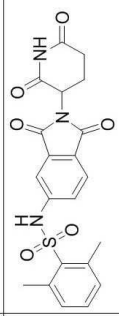
[1028]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
92		9.5	29.5	90-95	430.1	0.45	429.4
93		19.8	59.8	>95	442.1	0.68	441.5
94		13.2	40.3	>95	448.5	0.62	447.8
95		9.0	27.5	>95	448.4	0.69	447.8

[1029]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율 (%)	순도 (%)	M+1	체류 시간	분자량
96		4.5	12.4	>95	498.6	0.78	497.4
97		7	16.8	>95	456.7	0.8	455.5
98		4	8.9	>95	494.5	0.63	492.3
99		13	29.5	>95	482.5	0.68	481.4

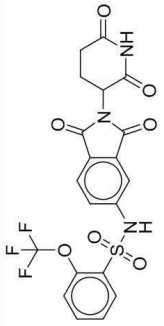
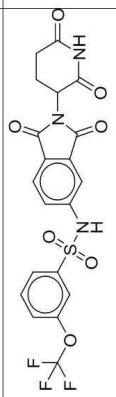
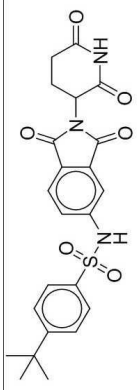
[1030]

Cmpd No.*	구조	수율** (mgs)	수율(%)	순도(%)	M+1	체류 시간	분자량
100		17	41.9	>95	444.4	0.57	443.4
101		0.7	1.6	>95	479.5	0.69	477.9
102		6.4	12.1	>95	577.2	0.85	576.3
103		19.8	61.3	>95	442.3	0.70	441.5

[1031] * "Cmpd No." 화합물 번호를 지칭하고, 본원 전체에 걸쳐 사용된다.

[1032] ** 하기 반응물 양을 기준으로 한 수율: 화합물 1-37 및 94-103의 경우 0.1 mmol의 5-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및 상응하는 설포닐 클로라이드 (2.0 당량, 0.2 mmol); 화합물 38-93의 경우 0.075 mmol의 5-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및 상응하는 설포닐 클로라이드 (2.0 당량, 0.15 mmol) (상기 합성 반응식 참조).

[1033] 표 2, 계속됨.

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
1		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)Oc1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
2		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)Oc1cccc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
3		4-(tert-부틸)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	CC(C)(C)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2

[1034]

[1035]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
4		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)c1cccc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
5		3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-메틸벤젠설폰아미드	Cc1c(Cl)cccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
6		3,5-디클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	Clc1cc(Cl)cc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
7		3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-4-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccc(cc1Cl)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2

[1036]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
8		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
9		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-1-페닐메탄설폰아미드	O=C1CCC(N2C(=O)c3ccc(NS(=O)(=O)Cc4ccccc4)cc3C2=O)C(=O)N1
10		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-플루오로-5-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccc(F)c(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
11		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3,4-디플루오로벤젠설폰아미드	Fc1ccc(cc1F)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2

[1037]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
12		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-4-플루오로벤젠설폰아미드	Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
13		N-(4-(N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)설파모일)페닐)아세트아미드	CC(=O)Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
14		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-4-메톡시벤젠설폰아미드	COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
15		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2

[1038]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
16		4-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	Clc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
17		3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-4-플루오로벤젠설폰아미드	Fc1ccc(cc1Cl)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
18		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)티오펜-2-설폰아미드	O=C1CCC(N2C(=O)c3ccc(NS(=O)(=O)c4cccs4)cc3C2=O)C(=O)N1
19		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-메틸벤젠설폰아미드	Cc1cccc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2

[1039]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
20		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	O=C1CCC(N2C(=O)c3ccc(NS(=O)(=O)c4ccccc4)cc3C2=O)C(=O)N1
21		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-4-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
22		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	O=C1CCC(N2Cc3ccc(NS(=O)(=O)c4ccccc4)cc3C2=O)C(=O)N1
23		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-4-플루오로벤젠설폰아미드	Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2

[1040]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
24		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-4-메톡시벤젠설폰아미드	COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
25		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-4-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
26		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
27		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-3-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)Oc1ccccc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2

[1041]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
28		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)c1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
29		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-3-메톡시벤젠설폰아미드	COc1cccc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
30		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-4-이소프로필벤젠설폰아미드	CC(C)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
31		3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-4-플루오로벤젠설폰아미드	Fc1ccc(cc1Cl)S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2

[1042]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
32		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)c1cccc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
33		3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-4-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccc(cc1Cl)S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
34		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-2-플루오로-5-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccc(F)c(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
35		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-2-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2

[1043]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
36		3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-2-메틸벤젠설폰아미드	Cc1c(Cl)cccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
37		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-2-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)Oc1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3CN(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
38		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	O=C1CCC(N2Cc3ccc(NS(=O)(=O)c4ccccc4)ccc3C2=O)C(=O)N1
39		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-플루오로벤젠설폰아미드	Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O

[1044]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
40		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-메톡시벤젠설폰아미드	COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
41		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
42		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
43		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)Oc1cccc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O

[1045]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
44		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)c1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
45		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3-메틸벤젠설폰아미드	Cc1cccc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
46		4-(tert-부틸)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	CC(C)(C)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
47		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3-메톡시벤젠설폰아미드	COc1cccc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O

[1046]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
48		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-이소프로필벤젠설폰아미드	CC(C)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
49		3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-플루오로벤젠설폰아미드	Fc1ccc(cc1Cl)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
50		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)c1cccc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
51		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-설폰아미드	O=C1CCC(N2Cc3cc(NS(=O)(=O)c4ccc(cc4)c5ccccc5)ccc3C2=O)C(=O)N1

[1047]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
52		3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccc(cc1Cl)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
53		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2-플루오로-5-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccc(F)c(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
54		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2-메틸벤젠설폰아미드	Cc1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
55		3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2-메틸벤젠설폰아미드	Cc1c(Cl)cccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O

[1048]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
56		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)Oc1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(Cc3c2)C4CCC(=O)NC4=O
57		1-(4-클로로페닐)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)메탄설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(CC4=CC=C(Cl)C=C4)(=O)=O)=C3)C1=O
58		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-1-(p-톨릴)메탄설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(CC4=CC=C(C)C=C4)(=O)=O)=C3)C1=O
59		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(C4=CC(OCCO5)=C5C=C4)(=O)=O)=C3)C1=O

[1049]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
60		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3,5-디메틸이속사졸-4-설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(C4=C(C)ON=C4C)(=O)=O)=C3)C1=O
61		3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-플루오로벤젠설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(C4=CC=CC(Cl)=C4F)(=O)=O)=C3)C1=O
62		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(C4=CC=C(C5=CC=CC=C5)C=C4)(=O)=O)=C3)C1=O
63		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)나프탈렌-2-설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(C4=CC5=CC=CC=C5C=C4)(=O)=O)=C3)C1=O

[1050]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
64		4-시아노-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(=O)(C(C=C4)=CC=C4C#N)=O)=C3)C1=O
65		2-브로모-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(=O)(C4=CC=CC=C4Br)=O)=C3)C1=O
66		4-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2,5-디플루오로벤젠설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(C4=CC(F)=C(Cl)C=C4F)(=O)=O)=C3)C1=O
67		2-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-4-플루오로벤젠설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(=O)(C4=CC=C(F)C=C4Cl)=O)=C3)C1=O

[1051]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
68		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2,4,6-트리메틸벤젠설폰아미드	O=C(N1C2C(NC(CC2)=O)=O)C3=C(C=CC(NS(C4=C(C)C=C(C)C=C4C)(=O)=O)=C3)C1=O
69		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)사이클로헥산설폰아미드	O=S(C1CCCCC1)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
70		4-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=C(Cl)C(C(F)(F)F)=C1)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
71		3,4-디클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=C(Cl)C(Cl)=C1)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O

[1052]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
72		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=CC(F)=C1)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
73		2-시아노-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=CC=C1C#N)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
74		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2,4-디플루오로벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=C(F)C=C1F)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
75		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-5-플루오로-2-메틸벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC(F)=CC=C1C)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O

[1053]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
76		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3,4-디플루오로벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=C(F)C(F)=C1)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
77		4-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2,5-디메틸벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC(C)=C(Cl)C=C1C)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
78		5-브로모-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC(Br)=CC=C1OC)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
79		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-에톡시벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=CC=C1OCC)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O

[1054]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
80		4-사이클로헥실-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=C(C2CCCCC2)C=C1)(NC3=CC4=C(C(N(C(CC5)C(NC5=O)=O)C4=O)=O)C=C3)=O
81		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-[1,1'-비페닐]-2-설폰아미드	O=S(C1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2)(NC3=CC4=C(C(N(C(CC5)C(NC5=O)=O)C4=O)=O)C=C3)=O
82		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-플루오로벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=CC=C1F)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
83		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)티오펜-3-설폰아미드	O=S(C1=CSC=C1)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O

[1055]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
84		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2,5-디메틸퓨란-3-설폰아미드	O=S(C1=C(C)OC(C)=C1)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
85		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피리딘-3-설폰아미드	O=S(C1=CC=CN=C1)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
86		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드	O=S(C1=CC=C2N=CSC2=C1)(NC3=CC4=C(C(N(C(CC5)C(NC5=O)=O)C4=O)=O)C=C3)=O
87		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤조[b]티오펜-2-설폰아미드	O=S(C1=CC2=CC=CC=C2S1)(NC3=CC4=C(C(N(C(CC5)C(NC5=O)=O)C4=O)=O)C=C3)=O

[1056]

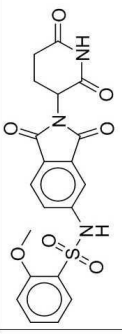
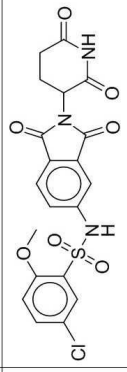
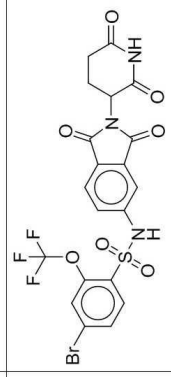
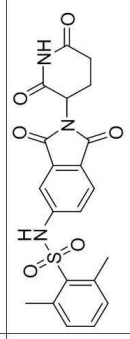
Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
88		2,3-디클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=CC(Cl)=C1Cl)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
89		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-1-(4-플루오로페닐)메탄설폰아미드	O=S(CC1=CC=C(F)C=C1)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
90		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-1-(o-톨릴)메탄설폰아미드	O=S(CC1=CC=CC=C1C)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
91		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)퓨란-2-설폰아미드	O=S(C1=CC=CO1)(NC2=CC3=C(C(N(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O

[1057]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
92		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-4-하이드록시벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=C(O)C=C1)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
93		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3,4-디메틸벤젠설폰아미드	O=S(C1=CC=C(C)C(C)=C1)(NC2=CC3=C(C(N(C(CC4)C(NC4=O)=O)C3=O)=O)C=C2)=O
94		2-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	Clc1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
95		3-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	Clc1cccc(c1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2

[1058]

Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
96		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-4-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)Oc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
97		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-4-이소프로필벤젠설폰아미드	CC(C)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
98		2-브로모-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)벤젠설폰아미드	Brc1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
99		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)c1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2

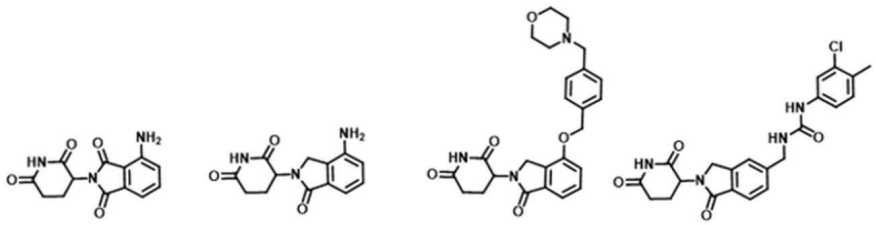
Cmpd No.*	구조	IUPAC 명칭‡	SMILES‡
100		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드	COc1ccccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
101		5-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드	COc1ccc(Cl)cc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
102		4-브로모-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드	FC(F)(F)Oc1cc(Br)ccc1S(=O)(=O)Nc2ccc3C(=O)N(C4CCC(=O)NC4=O)C(=O)c3c2
103		N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2,6-디메틸벤젠설폰아미드	O=C1NC(CCC1N2C(C(C=C(NS(C3=C(C)C=CC=C3C)(=O)=O)C=C4)=C4C2=O)=O)=O

[1059]

[1060] ‡ChemDraw® (PerkinElmer Informatics, Inc., Waltham, Massachussetts), 버전 19.1.0을 사용하여 도시되고 생성된 구조를 기반으로 함.

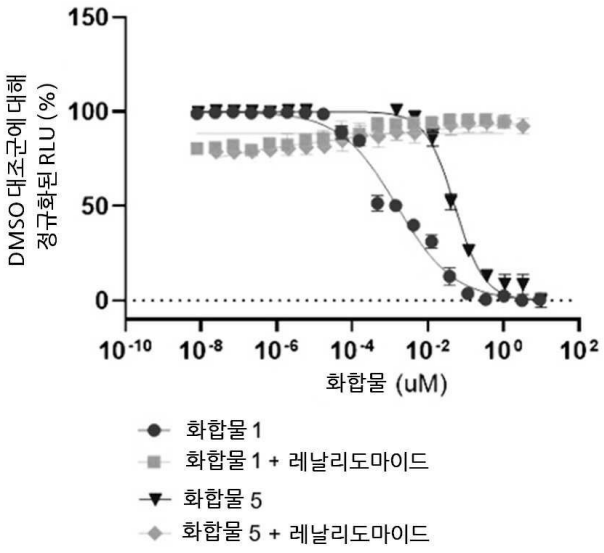
도면

도면1

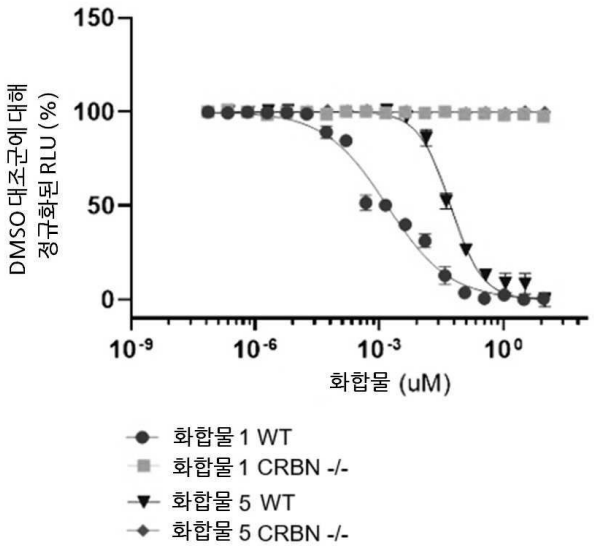


	포말리도마이드	레날리도마이드	CC-220	CC-885
IKZF1, 3	✓	✓	✓	✓
CK1α	×	✓	×	✓
GSPT1	×	×	×	✓

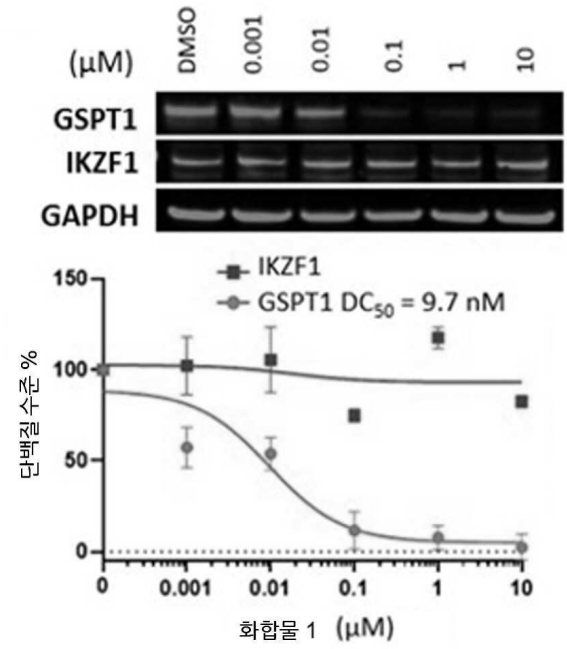
도면2a



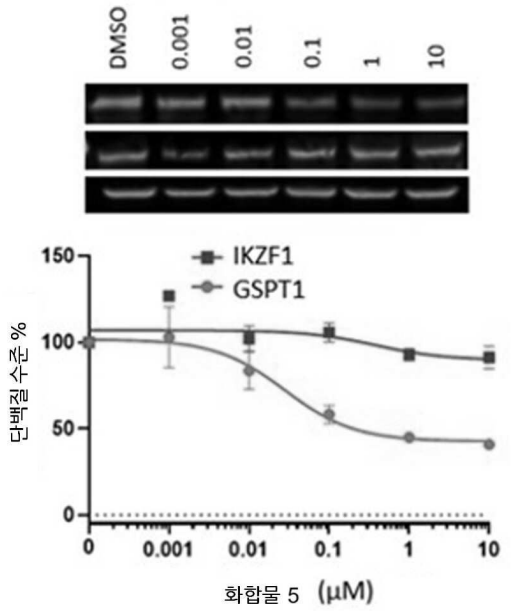
도면2b


150
100
50
0
DMSO 대조군에 대해
정규화된 RLU (%)
10-9
10-6
10-3
100
화합물 (uM)
화합물 1 WT
화합물 1 CRBN -/-
화합물 5 WT
화합물 5 CRBN -/-

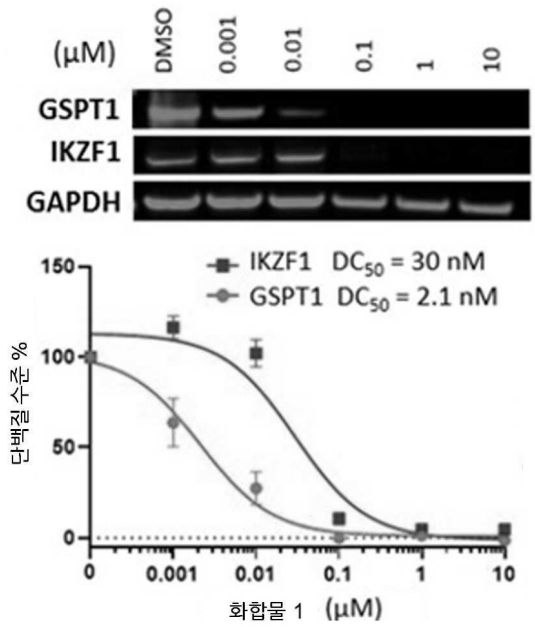
도면3a


(μM)
DMSO
0.001
0.01
0.1
1
10
GSPT1
IKZF1
GAPDH
IKZF1
GSPT1 DC50 = 9.7 nM
150
100
50
0
단백질 수준 %
0
0.001
0.01
0.1
1
10
화합물 1 (μM)

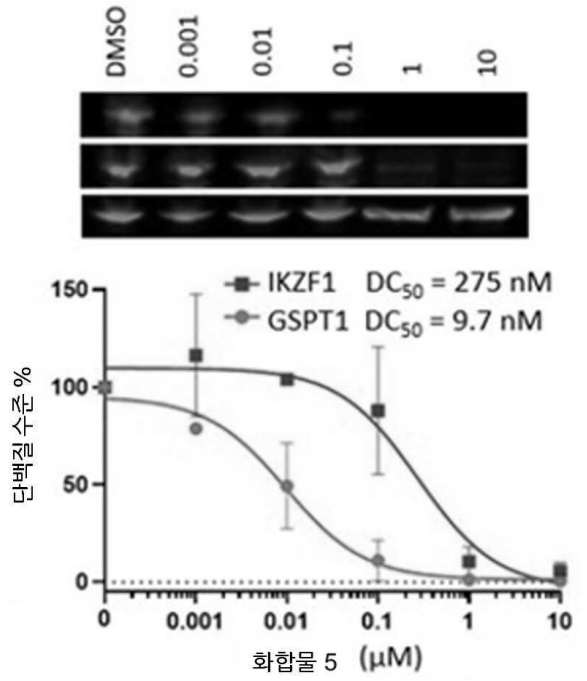
도면3b


DMSO
0.001
0.01
0.1
1
10
IKZF1
GSPT1
단백질 수준 %
150
100
50
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
화합물 5 (μM)

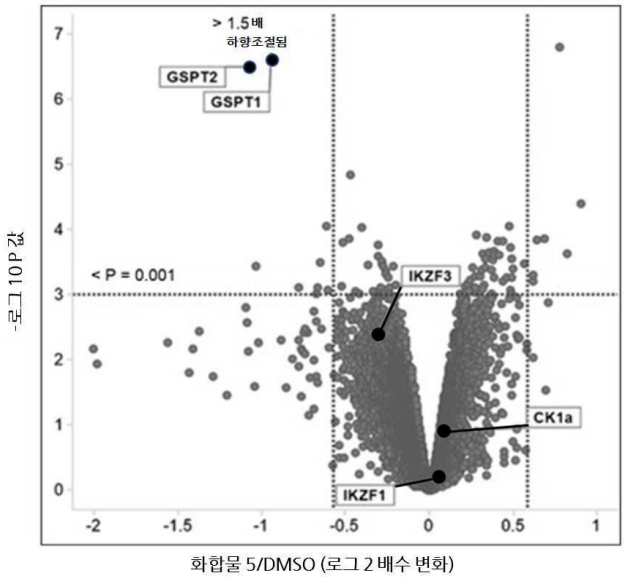
도면3c


(μM)
DMSO
0.001
0.01
0.1
1
10
GSPT1
IKZF1
GAPDH
IKZF1 DC50 = 30 nM
GSPT1 DC50 = 2.1 nM
단백질 수준 %
150
100
50
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
화합물 1 (μM)

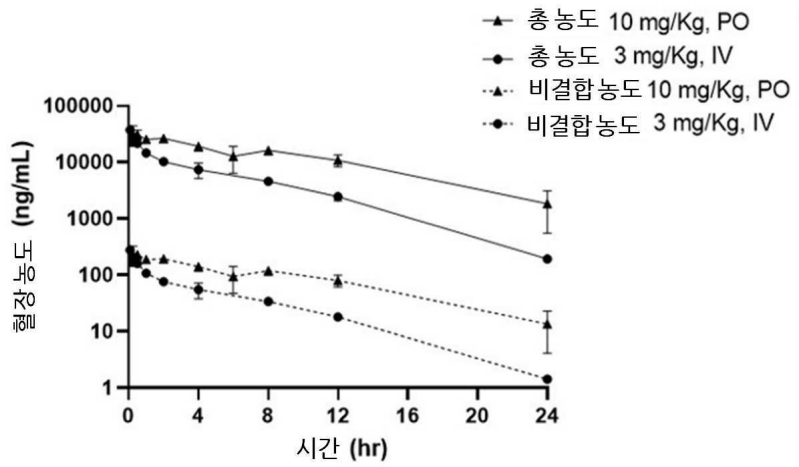
도면3d


DMSO
0.001
0.01
0.1
1
10
IKZF1 DC50 = 275 nM
GSPT1 DC50 = 9.7 nM
단백질 수준 %
150
100
50
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
화합물 5 (μM)

도면4

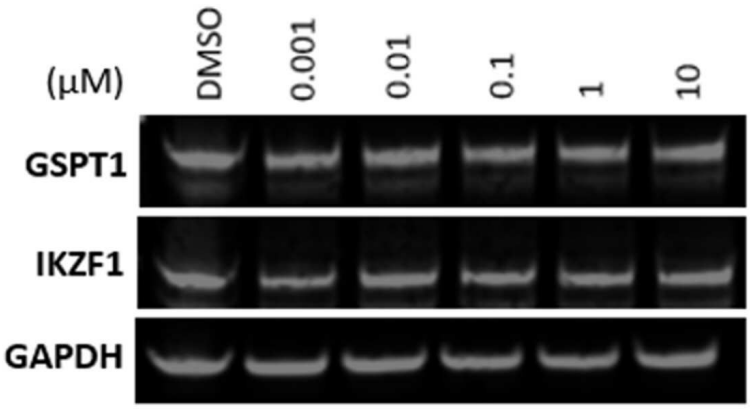

> 1.5배
하향조절됨
GSPT2
GSPT1
< P = 0.001
IKZF3
CK1a
IKZF1
-로그10P값
7
6
5
4
3
2
1
0
-2
-1.5
-1
-0.5
0
0.5
1
화합물 5/DMSO (로그 2 배수 변화)

도면5

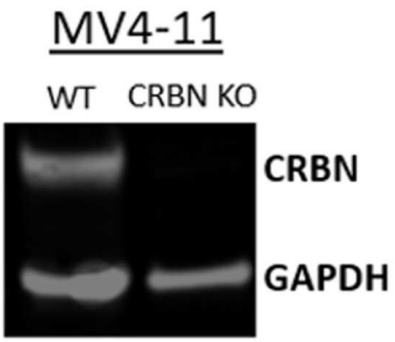


경로	용량 (mg/Kg)	$T_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	Vss (L/Kg)	%F
IV	3	3.44	0.46	0.15	-
PO	10	-	-	-	84

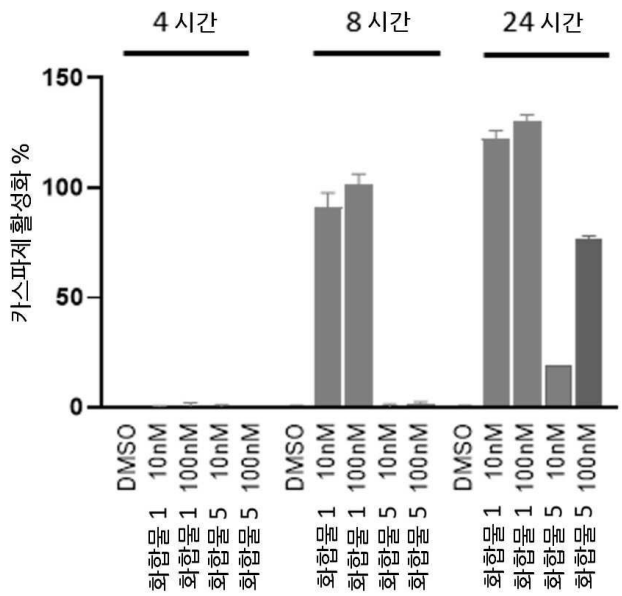
도면6



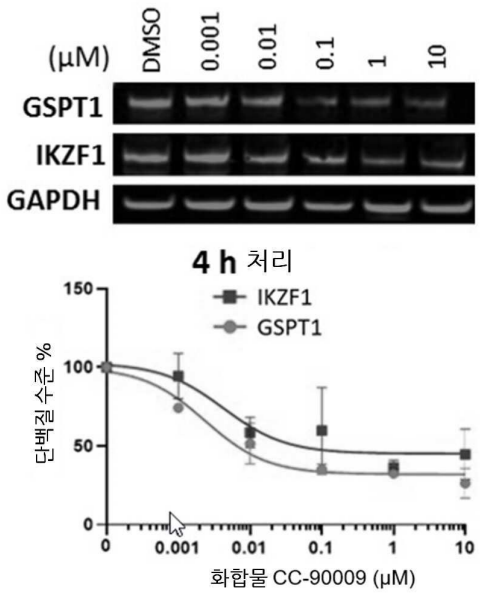
도면7



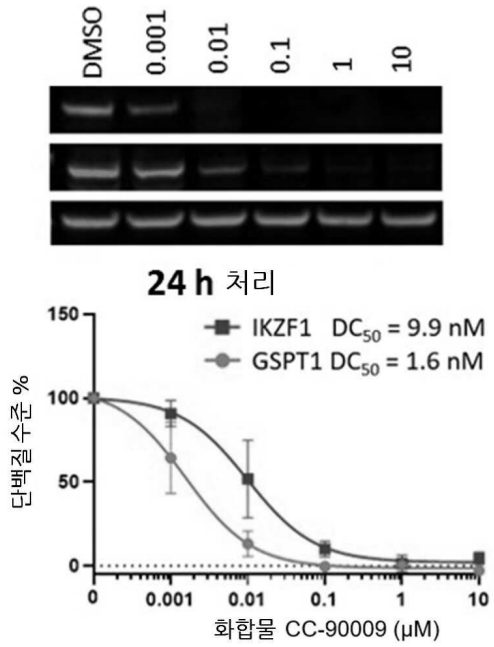
도면8


4 시간
8 시간
24 시간
카스파제 활성화 %
150
100
50
0
DMSO
10nM 화합물 1
100nM 화합물 1
10nM 화합물 5
100nM 화합물 5

도면9a


(μM)
DMSO
0.001
0.01
0.1
1
10
GSPT1
IKZF1
GAPDH
4 h 처리
IKZF1
GSPT1
단백질 수준 %
150
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
화합물 CC-90009 (μM)

도면9b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL, INC.

<120> SUBSTITUTED
N-(2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-1,3-DIOXOISOINDOLIN-5-YL)ARYLSULFO
NAMIDE ANALOGS AS MODULATORS OF CEREBLON PROTEIN

<130> STJUDE-00005-U-PCT-01

<140> PCT/US2021/051648

<141> 2021-09-23

<150> 63/082,365

<151> 2020-09-23

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 43

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ttttgacacc agtctgccga catcacatac agtatgtaat tta 43

<210> 2

<211> 42

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

ttttgacacc agtctgcgac atcacataca gtatgtaatt ta 42

<210> 3

<211> 44

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

ttttgacacc agtcttgccg acatcacata cagtatgtaa ttta 44

<210> 4

<211> 42

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ttttgacacc agtcgccgac atcacataca gtatgtaatt ta 42

<210> 5

<211> 42

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

ttttgacacc agctgccgac atcacataca gtatgtaatt ta 42

<210> 6

<211> 23

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

gcagagagtg aggaagaaga tga 23

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

gcccatgtcc tcatccacaa 20

<210> 8

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

uguaugugau gucggcagac 20

【심사관 직권보정사항】

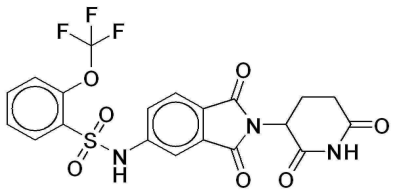
【직권보정 1】

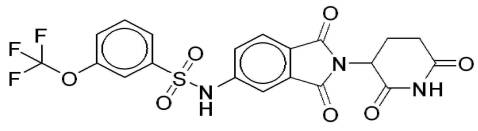
【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 10

【변경전】

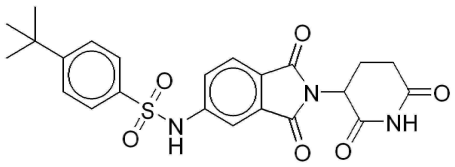
청구항 1에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

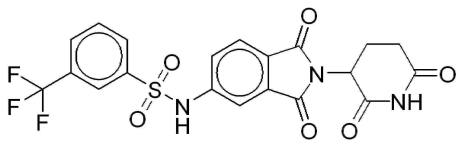




;

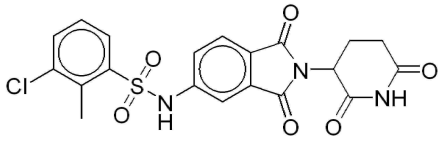
;

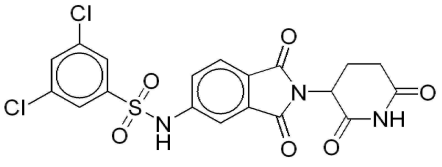




;

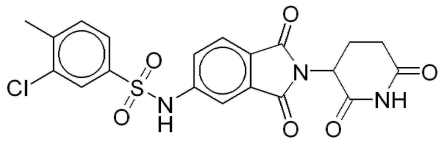
;

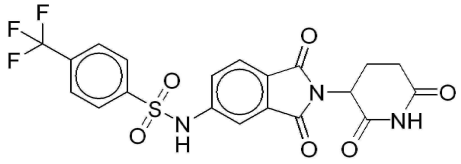




;

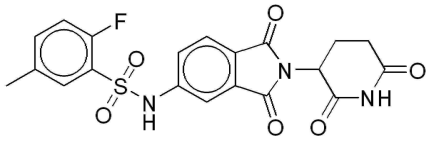
;

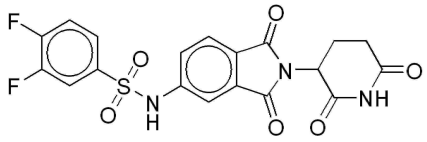




;

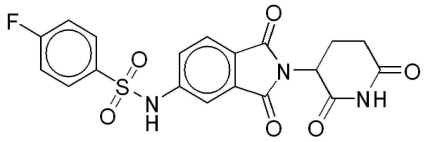
;

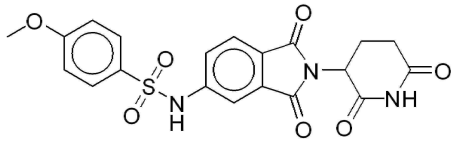




;

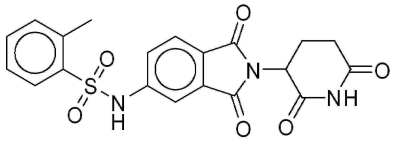
;

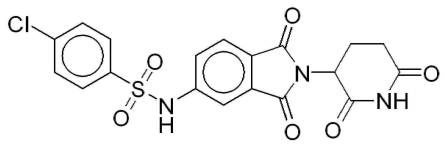




;

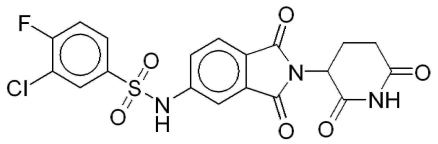
;

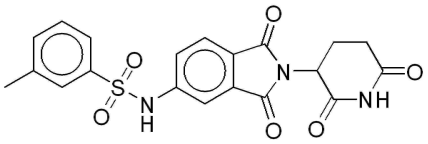




;

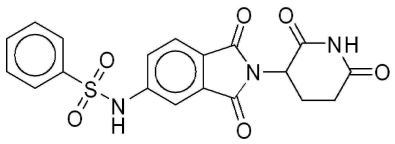
;

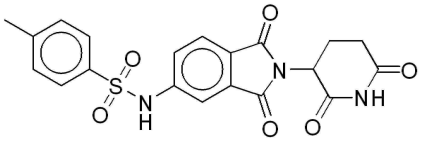




;

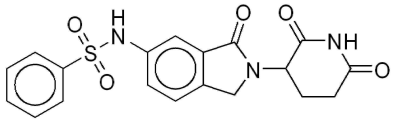
;

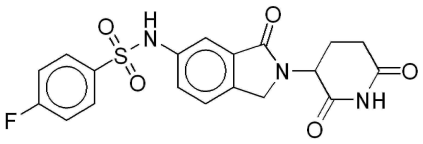




;

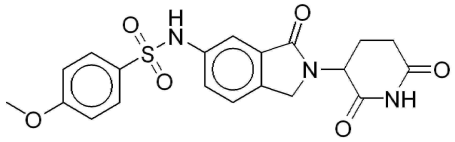
;

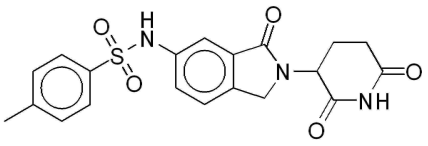




;

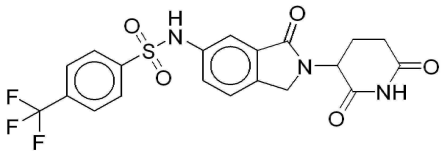
;

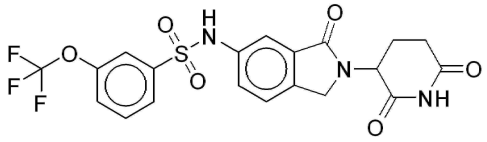




;

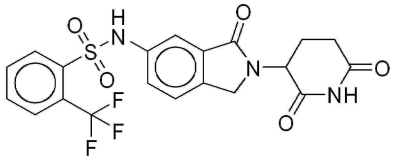
;

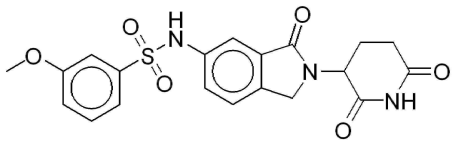




;

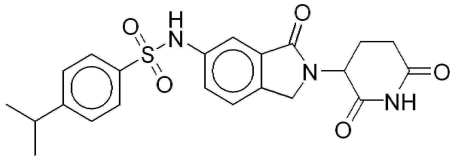
;

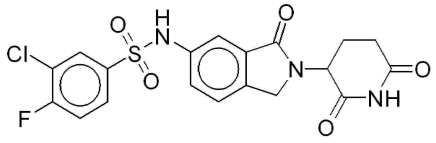




;

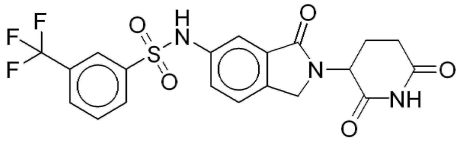
;

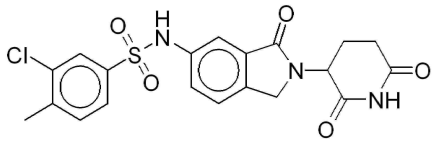




;

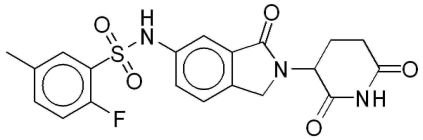
;

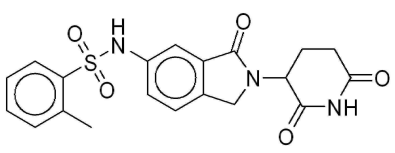




;

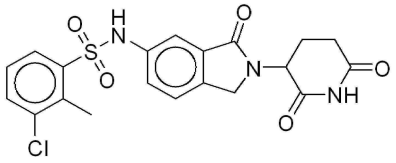
;

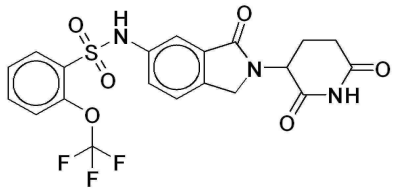




;

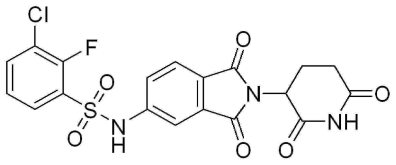
;

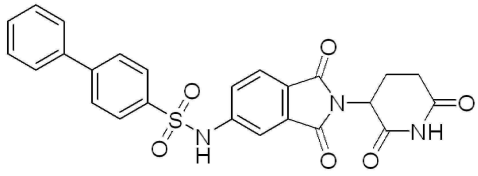




;

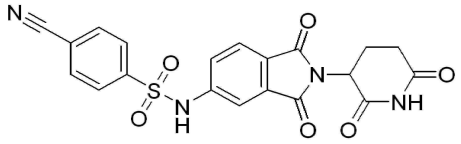
;

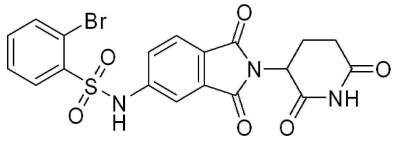




;

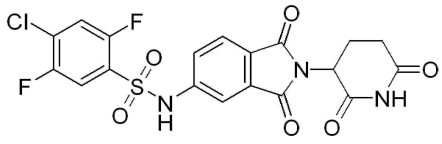
;

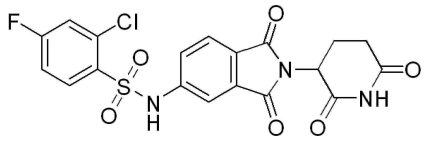




;

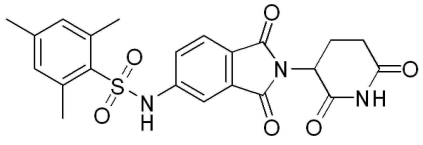
;

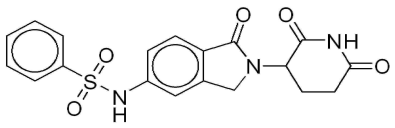




;

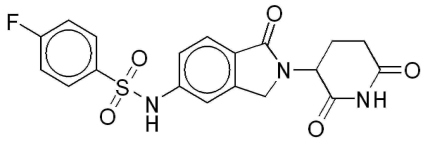
;

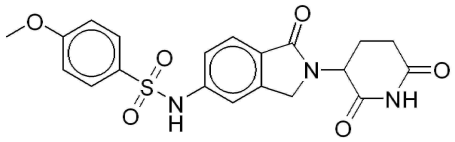




;

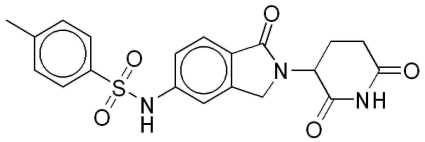
;

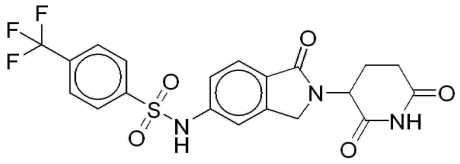




;

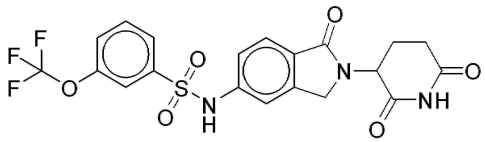
;

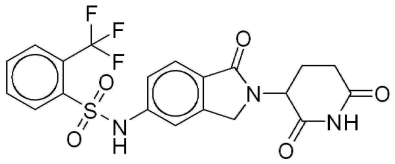




;

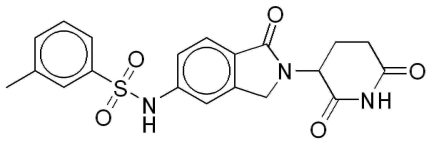
;

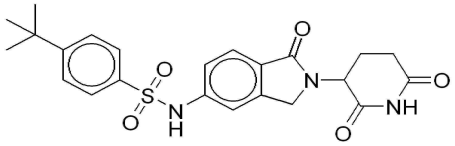




;

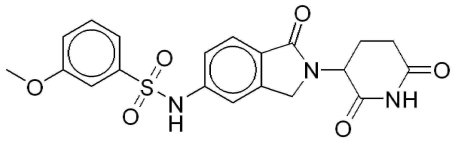
;

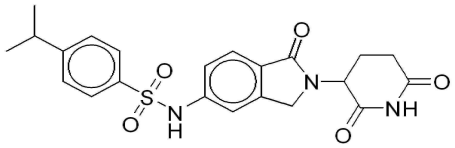




;

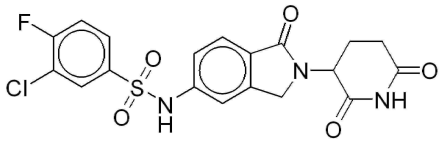
;

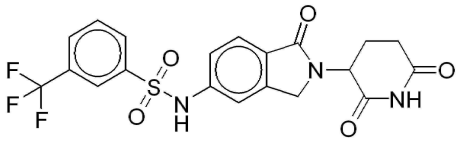




;

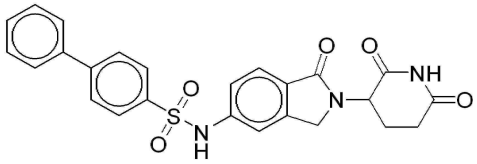
;

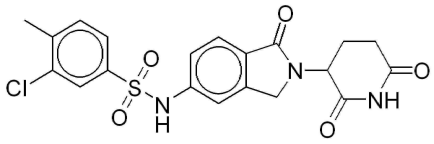




;

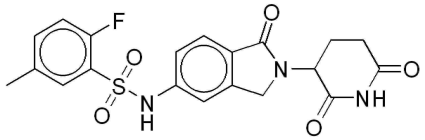
;

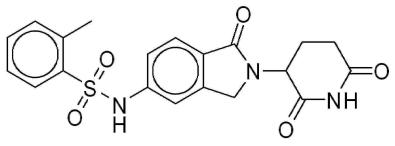




;

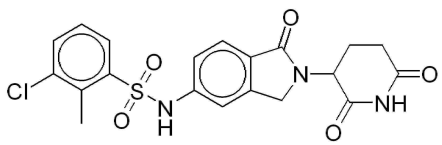
;

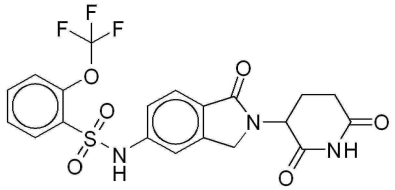




;

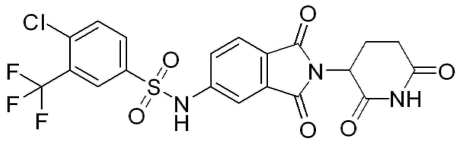
;

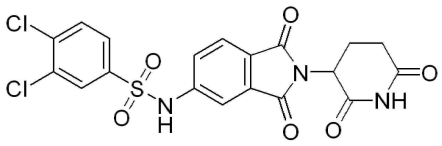




;

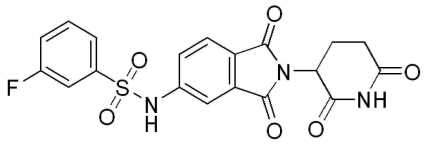
;

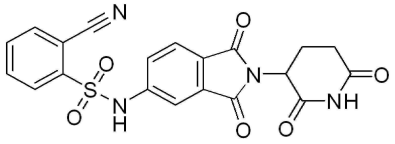




;

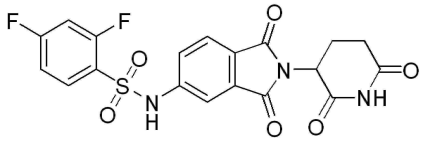
;

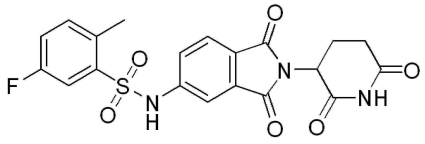




;

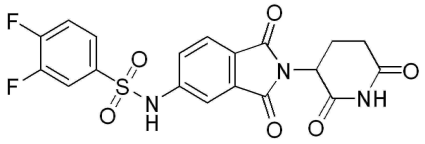
;

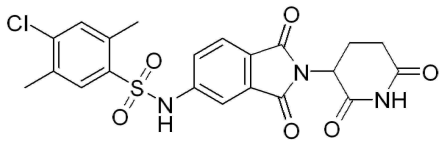




;

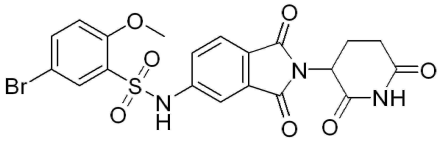
;

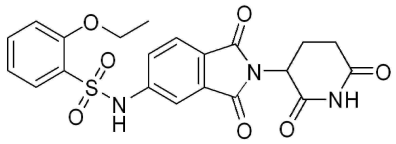




;

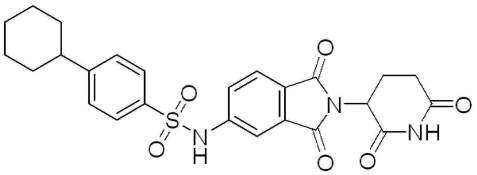
;

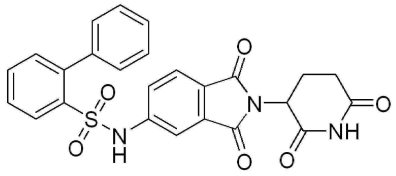




;

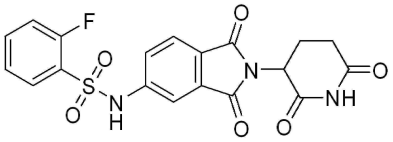
;

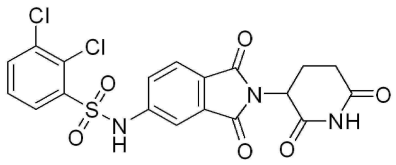




;

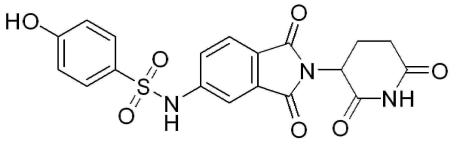
;

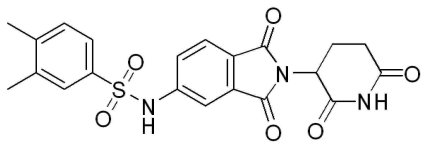




;

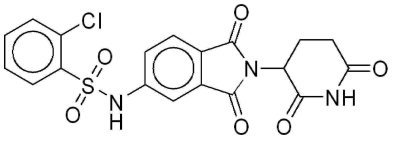
;

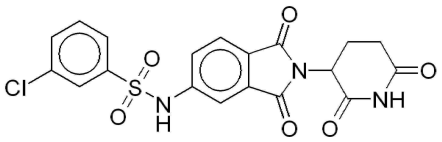




;

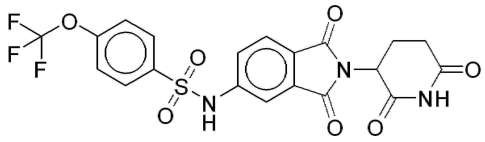
;

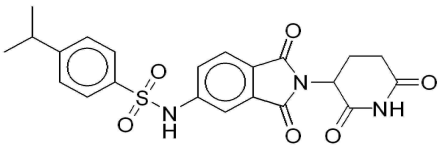




;

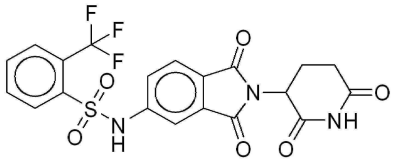
;

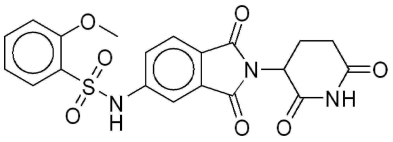




;

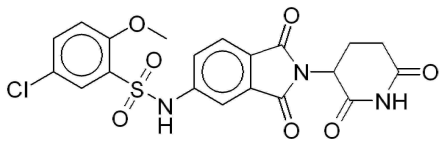
;

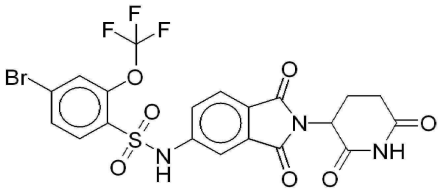




;

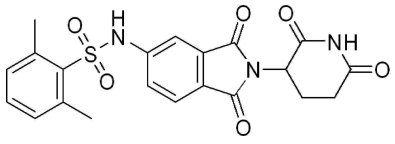
;





;

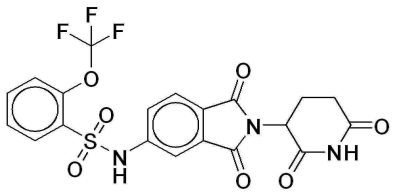
;

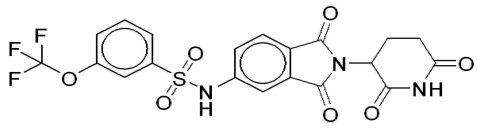


.

【변경후】

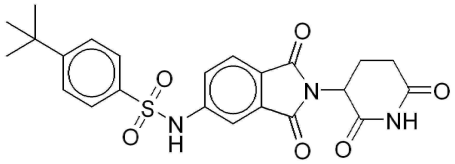
청구항 1에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조 중 하나를 갖는, 화합물:

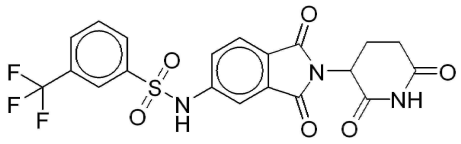




;

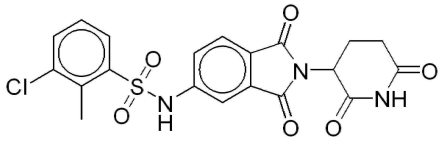
;

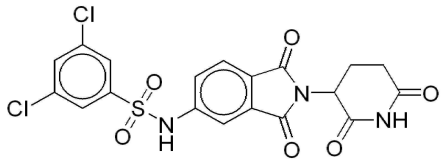




;

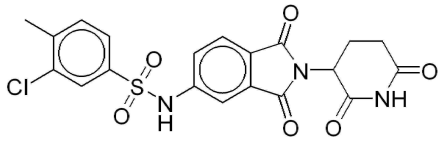
;

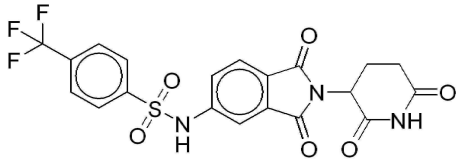




;

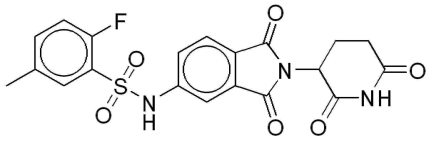
;

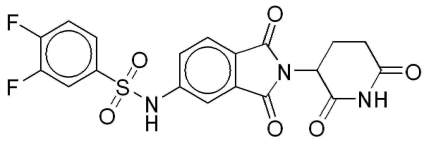




;

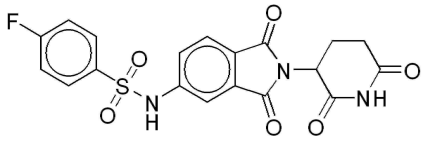
;

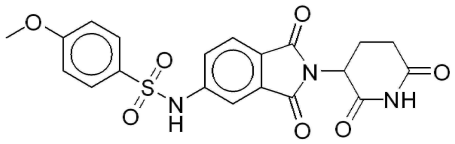




;

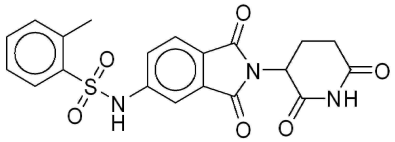
;

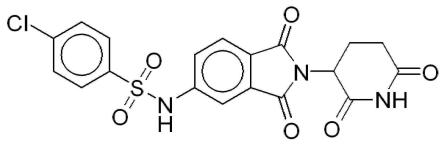




;

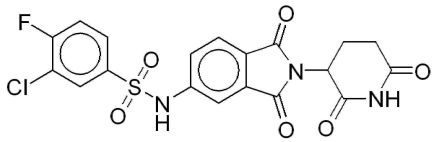
;

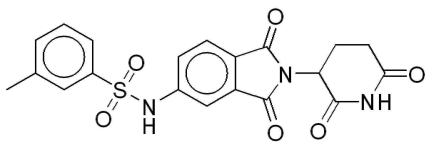




;

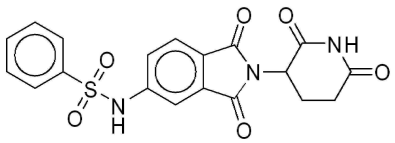
;

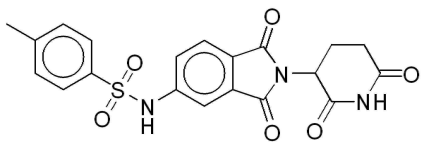




;

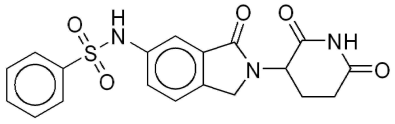
;

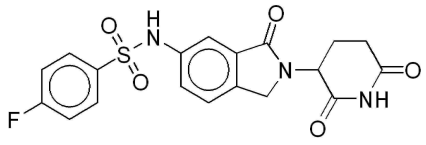




;

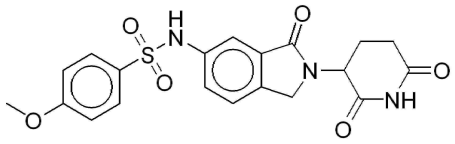
;

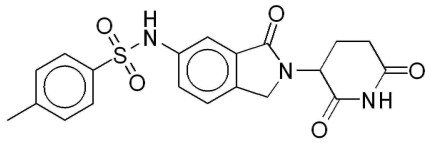




;

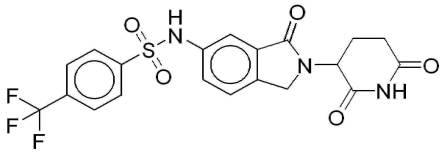
;

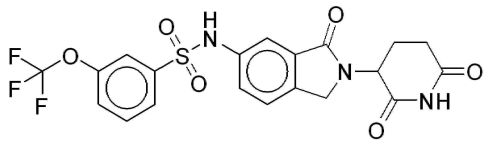




;

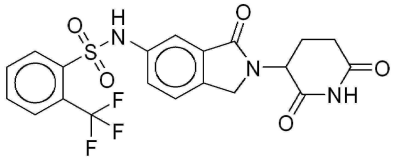
;

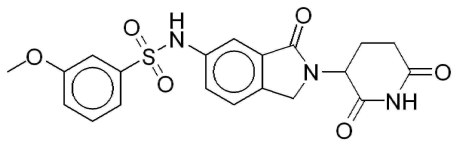




;

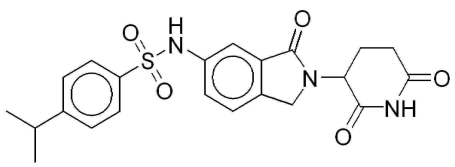
;

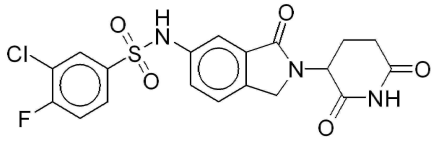




;

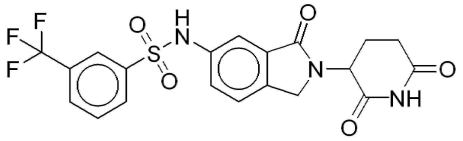
;

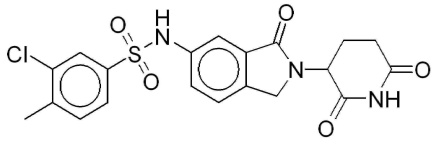




;

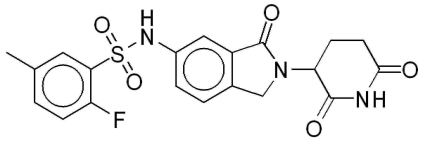
;

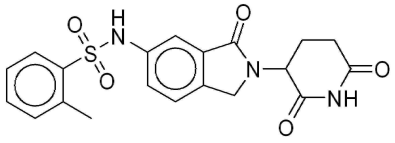




;

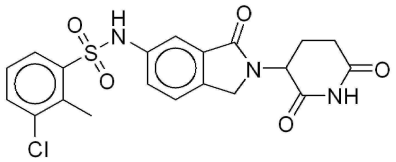
;

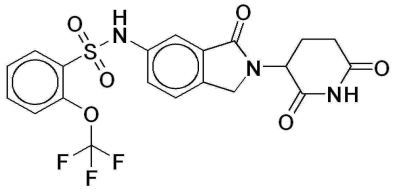




;

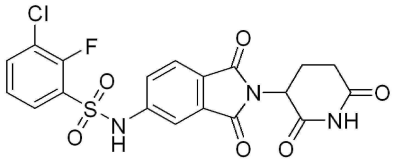
;

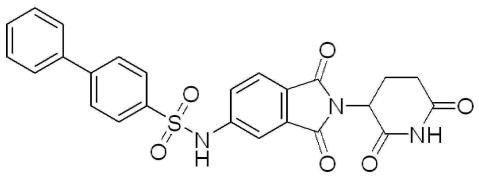




;

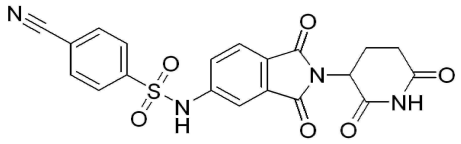
;

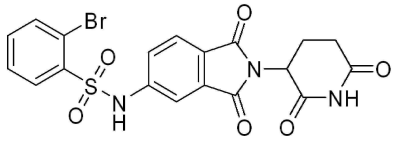




;

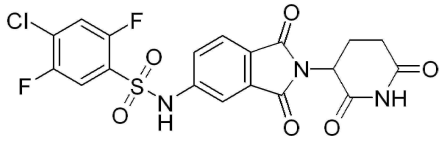
;

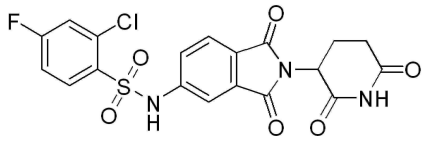




;

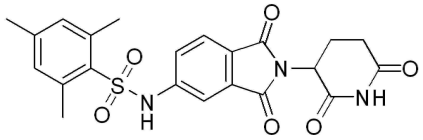
;

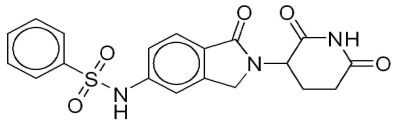




;

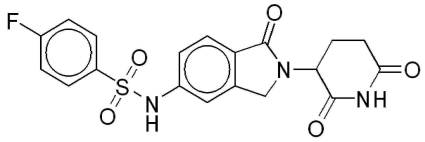
;

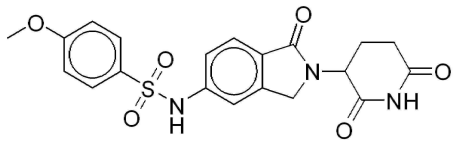




;

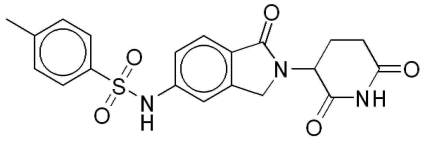
;

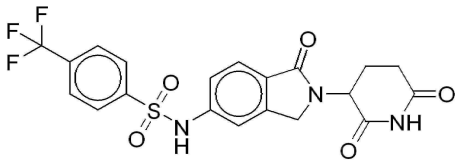




;

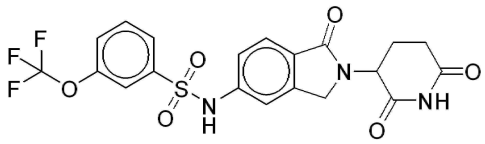
;

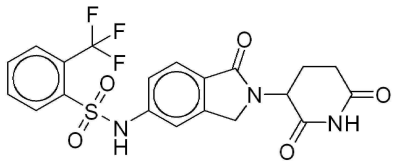




;

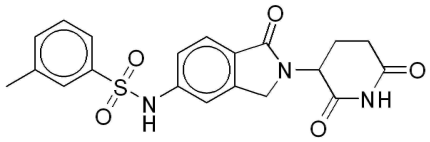
;

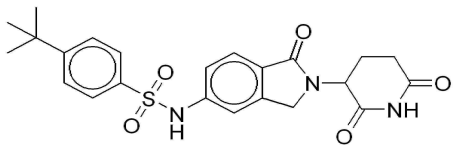




;

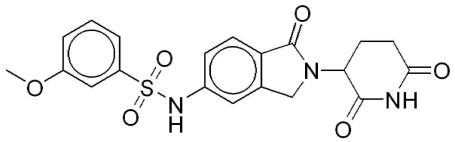
;

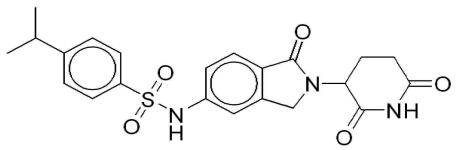




;

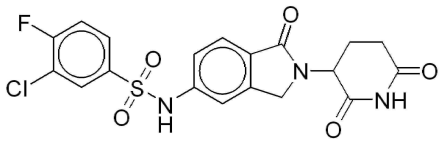
;

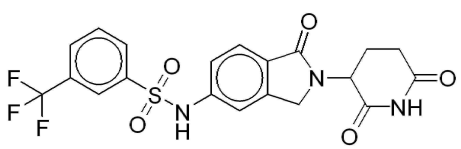




;

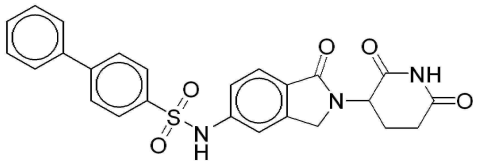
;

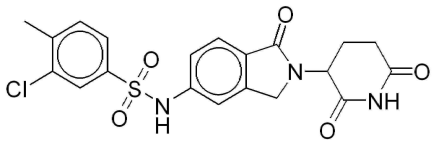




;

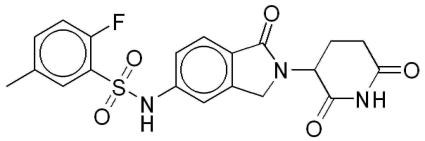
;

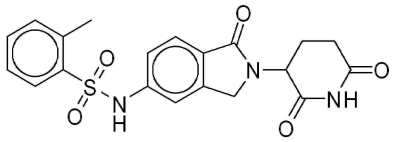




;

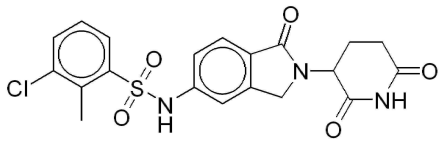
;

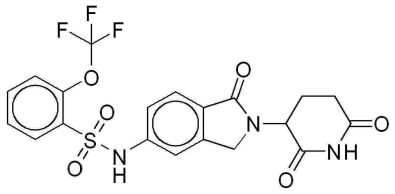




;

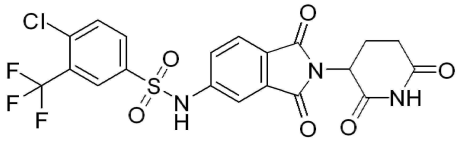
;

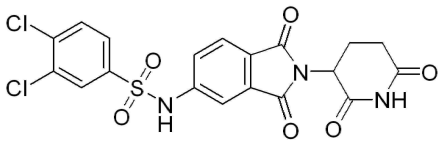




;

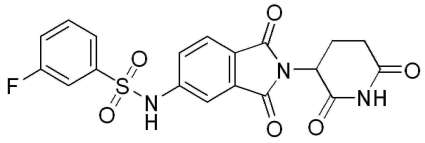
;

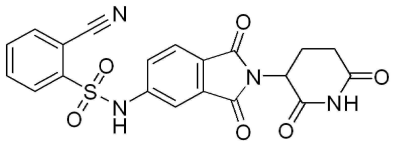




;

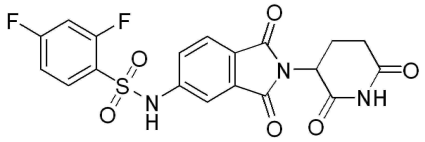
;

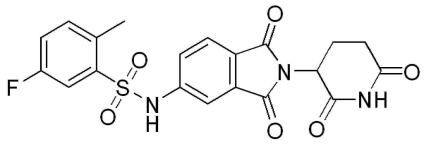




;

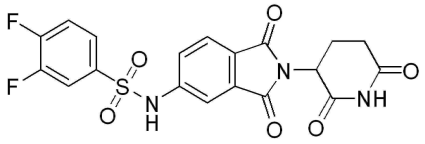
;

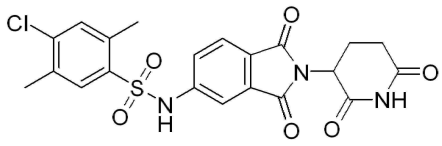




;

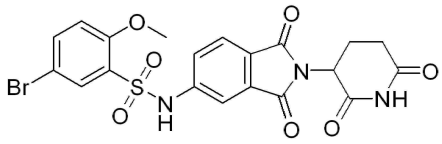
;

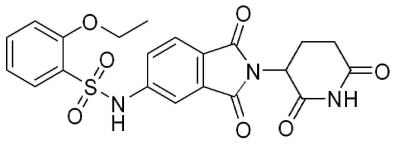




;

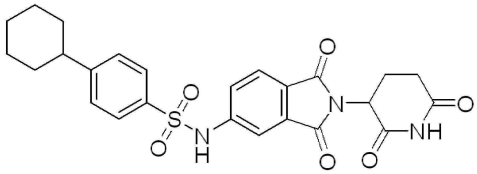
;

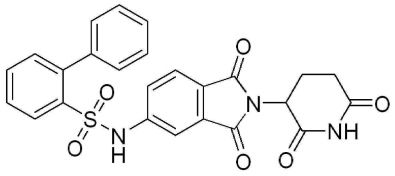




;

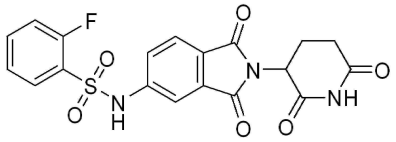
;

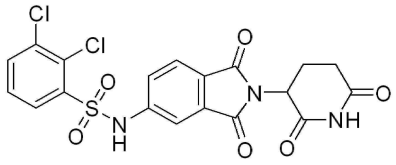




;

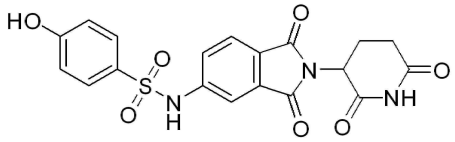
;

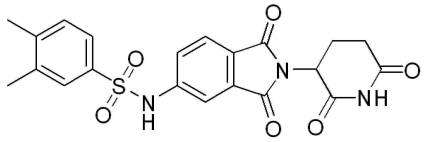




;

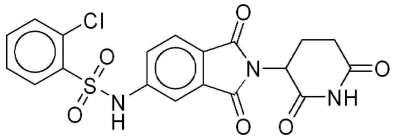
;

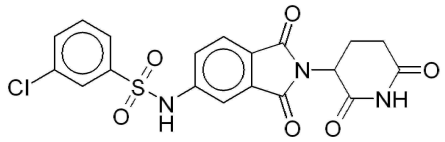




;

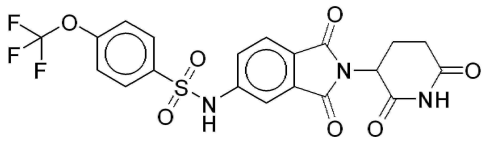
;

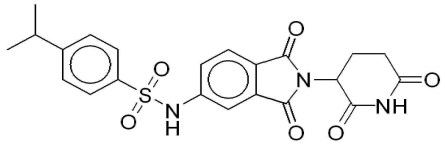




;

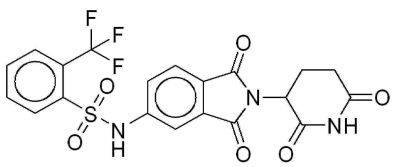
;

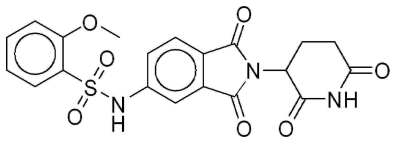




;

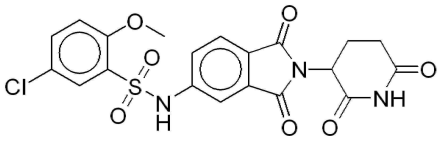
;

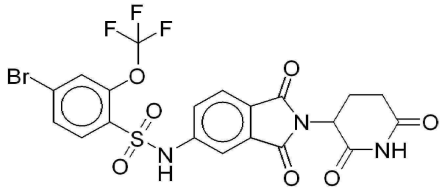




;

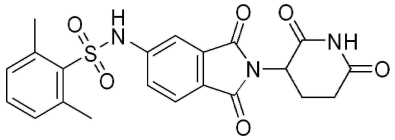
;





;

;



.

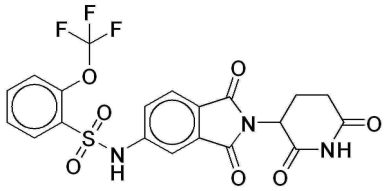
【직권보정 2】

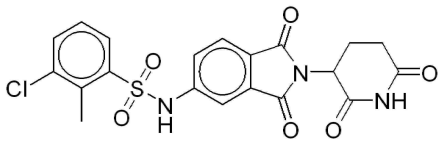
【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 11

【변경전】

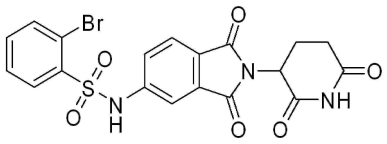
청구항 10에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물:

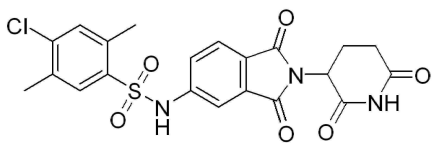




;

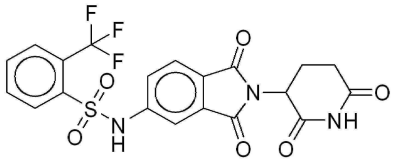
;

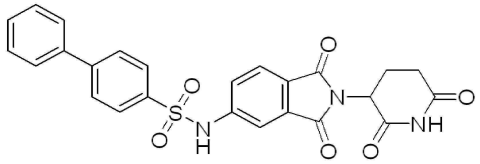




;

;



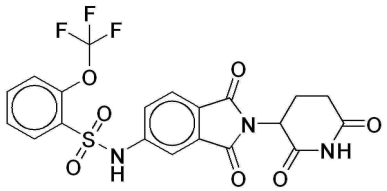


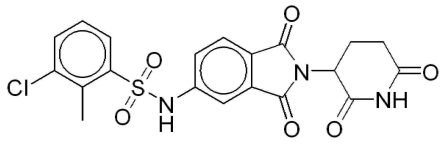
;

.

【변경후】

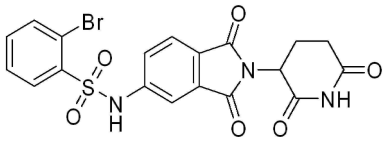
청구항 10에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 구조 중 하나를 갖는, 화합물:

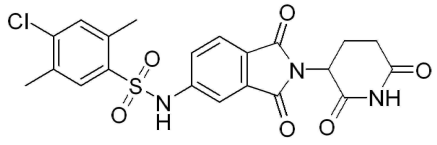




;

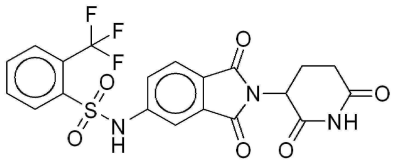
;

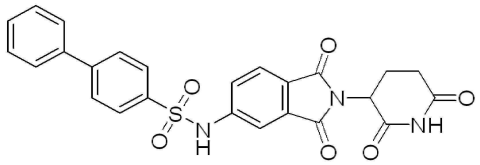




;

;





;

.