



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0090318
(43) 공개일자 2023년06월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7011252
(22) 출원일자(국제) 2021년10월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/055186
(87) 국제공개번호 WO 2022/081976
국제공개일자 2022년04월21일
(30) 우선권주장
63/092,610 2020년10월16일 미국(US)
63/153,599 2021년02월25일 미국(US)
- (71) 출원인
다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.
미국 메사추세츠 02215 보스턴 브록클린 애비뉴 450
네오모르프, 인크.
미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 모어하우스 드라이브 5590
- (72) 발명자
리우, 후
미국 02460 매사추세츠주 뉴턴 블레이크 스트리트 26
장, 텅후
미국 02445 매사추세츠주 브루클라인 체스트넛 스트리트 91
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
박영우

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 헬리오스의 피페리딘 소분자 분해 및 사용 방법들

(57) 요약

다양한 단백질들, 예를 들어, IKZF2(헬리오스)의 분해를 야기할 수 있는 화합물들 및 약학적으로 허용 가능한 염들, 또는 이의 수화물들, 용매화물들, 프로드러그들, 입체이성체들, 또는 호변이성체들이 개시된다. 또한, 헬리오스 분해로부터 유익할 수 있는 이들을 포함하는 약학 조성물들 및 헬리오스와 연관된 질병들 및 장애들을 치료하기 위한 상기 화합물들을 제조하고 사용하는 방법들이 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4725 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 513/04 (2013.01)

(72) 발명자

존스, 린

미국 01890 매사추세츠주 윈체스터 러셋 레인 8

체, 지안웨이

미국 02067 매사추세츠주 샤론 몰스 스트리트 183

베어, 브라이언

미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 모어하우스 드
라이브 5590 씨/오 네오모르프, 인크.

페트릴리, 휘트니

미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 모어하우스 드
라이브 5590 씨/오 네오모르프, 인크.

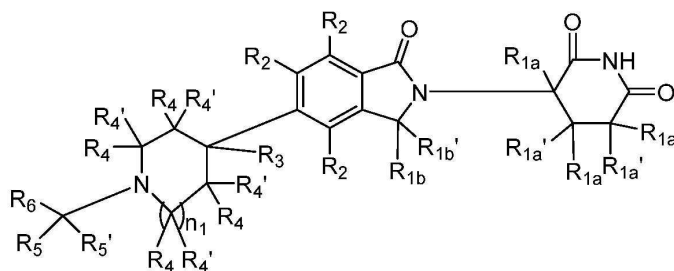
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I로 나타내어지는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(salt), 수화물(hydrate), 용매화물(solvate), 프로드러그(prodrug), 입체이성체(stereoisomer), 또는 호변이성체(tautomer)인 것을 특징으로 하는 화합물.

[화학식 I]



여기서, 각 R_{1a} , R_{1b} , R_{1a}' 및 R_{1b}' 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나,

R_{1a} 및 R_{1a}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R_{1a} 및 R_{1a}' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R_{1b} 및 R_{1b}' 는 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하며, 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되고;

각 R_2 는 수소, 히드록시, 아미노, 시아노, 할로, (C_1-C_6) 알킬 및 (C_1-C_6) 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

R_3 은 수소, 아미노, 히드록실, 시아노, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬 및 (C_1-C_6) 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R_3 및 R_4 는 이들이 부착되는 탄소 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R_2 및 R_3 은 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나;

각 R_4 및 R_4' 는 수소, 히드록실, 아미노, 아미도, 카르보닐, 시아노, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 히드록시알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, (C_2-C_6) 알케닐, 그리고 (C_2-C_6) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 알키닐, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R_4 및 R_4' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R₄ 및 R₄'는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, C(=O)를 형성하거나,

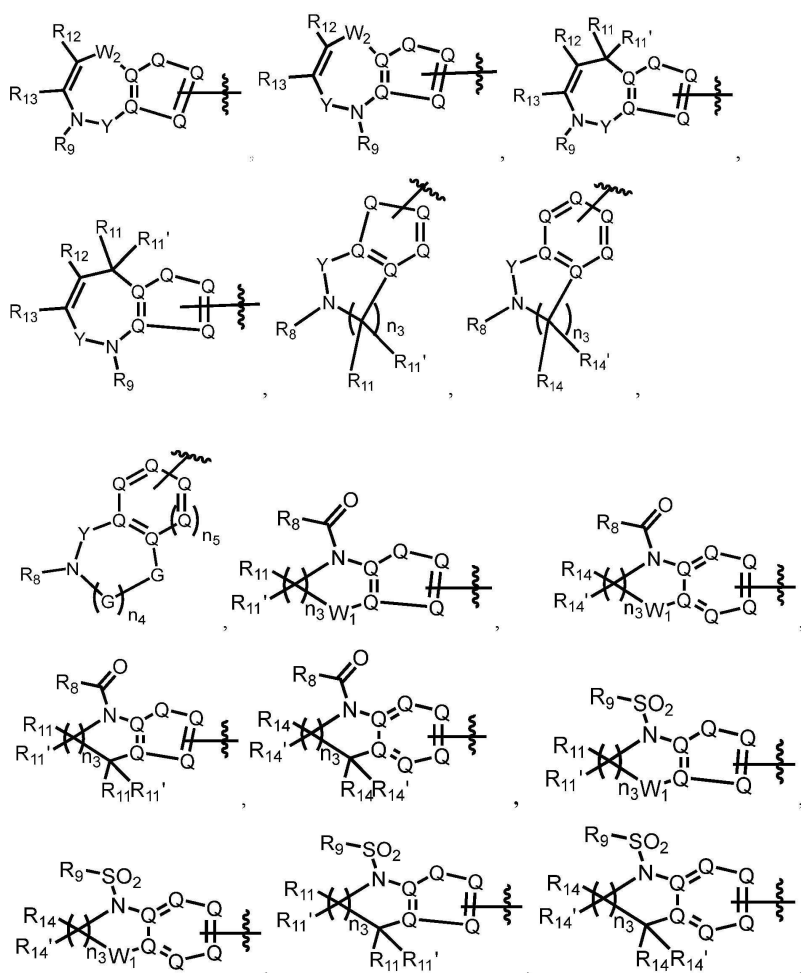
R₄ 및 R₄'는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

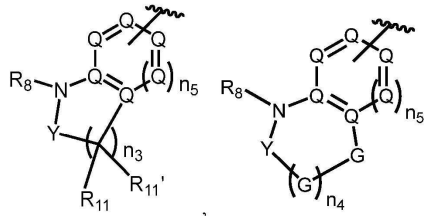
R₄ 및 R₄'는 이들이 부착되는 탄소 원자들을 함께 가지며, (C₆-C₁₀)아릴 또는 5- 내지 6-원자 헤테로아릴을 형성하고; 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

R₅ 및 R₅'은 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)히드록시알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

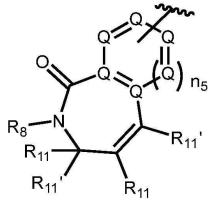
R₆은 R₇-치환된 아릴 또는 R₇-치환된 헤테로아릴이고; 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R₆은,



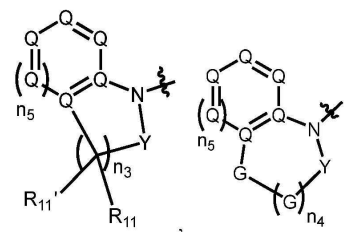
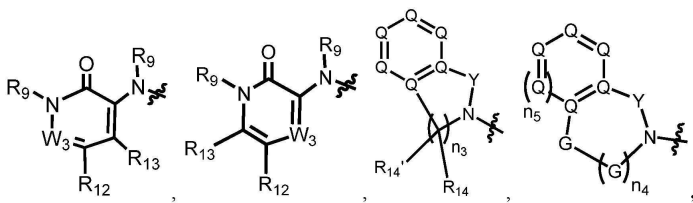
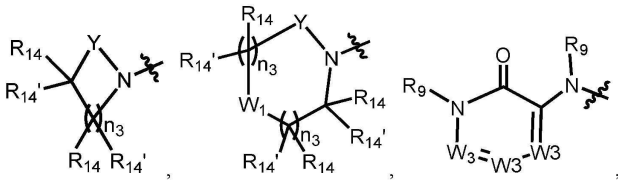
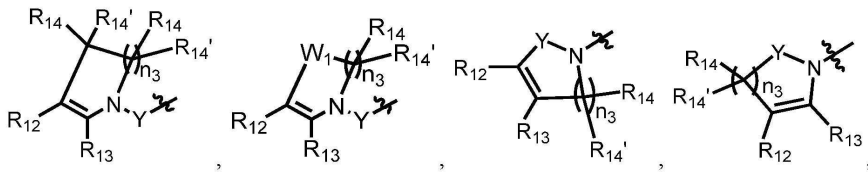


또는

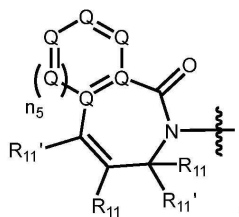


이고;

R₇은 다음 화학식들로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;



및



R₈은 (C₆-C₁₀)아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

각 R₉는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

각 R₁₁ 및 R₁₁'은 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, -N(R₉)₂, -OR₉, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)할로알콕시, (C₂-C₆)알케닐, 그리고 (C₂-C₆)알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R₁₁ 및 R₁₁'은 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R₁₁ 및 R₁₁'은 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, C=O를 형성하거나,

R₁₁ 및 R₁₁'은 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고; 상기 시클로알킬 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되는 탄소 원자들을 함께 가지며, (C₆-C₁₀)아릴, 또는 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴을 형성하고, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

각 R₁₄ 및 R₁₄'은 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, -N(R₉)₂, -OR₉, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)할로알콕시, (C₂-C₆)알케닐, 그리고 (C₂-C₆)알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R₁₄ 및 R₁₄'은 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R₁₄ 및 R₁₄'은 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, C=O를 형성하거나,

R₁₄ 및 R₁₄'은 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고; 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

적어도 하나의 R₁₄ 및 적어도 하나의 R₁₄'이 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지고, C=O를 형성하도록 제공되며;

각 R₁₅는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 시클로알콕시, 헤테로시클로알콕시, 할로알콕시, 아릴록시, 헤테로아릴록시, 아랄킬록시, 알케일닐록시, 알키닐록시, 아미노, 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 아랄킬아미노, N-알킬-N-아릴아미노, N-알킬-N-헤테로아릴아미노, N-알킬-N-아랄킬아미노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 시클로알킬술포닐, 헤테로시클로알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아

릴술포닐, 아미노술포닐, 알킬아미노술포닐, 시클로알킬아미노술포닐, 헤테로시클로알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 헤테로아릴아미노술포닐, N-알킬-N-아릴아미노술포닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노술포닐, 포르밀, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐록시, 아미노, 알킬술포닐아미노, 할로알킬술포닐아미노, 시클로알킬술포닐아미노, 헤테로시클로알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클로알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 헤테로아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노카르보닐, 시아노, 니트로, 아지도, 포스피닐, 포스핀옥사이드 및 포스포네이트를 포함하는 포스포릴, 시클릭아세탈, 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 상기 질소 원자를 통해 연결되는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 둘의 인접하는 R₁₅는 각기 결합되는 각각의 원자들을 함께 가지고, 아릴, 헤테로아릴, 5- 내지 8-원자 시클로알킬 또는 5- 내지 8-원자 헤테로시클로알킬을 형성하며;

R₁₆은 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, -N(R₉)₂, -OR₉, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)할로알콕시, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 그리고 단일 결합의 형성에 참여하는 라디칼로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

각 G는 C(R₁₁)(R₁₁'), NR₁₁ 및 O로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 적어도 하나의 G는 NR₁₁ 또는 O가 되도록 제공되며;

W₁은 -O-, -S- 및 -NR₉-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

W₂는 -O-, -S-, -SO₂-, -C(=O)- 및 -NR₉-로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

각 W₃은 질소 또는 CR₁₆이고;

Y는 -SO₂- 또는 -C(=O)-이며;

각 Q는 C, C(R₁₆), C(=O), O, S, N 및 NR₁₆으로부터 독립적으로 선택되고;

n₁은 0, 1 또는 2이며;

n₃은 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

n₄는 독립적으로 1 또는 2이며;

n₅는 독립적으로 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

각 R_{1a}, R_{1b}, R_{1a}' 및 R_{1b}'는 수소이고;

각 R₂는 독립적으로 수소, 할로 및 (C₁-C₆)알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

R₃은 수소, 아미노, 히드록실, 시아노, 할로젠, (C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

각 R₄ 및 R₄'는 수소, 히드록실, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬 및 (C₁-C₆)히드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립

적으로 더 치환되거나,

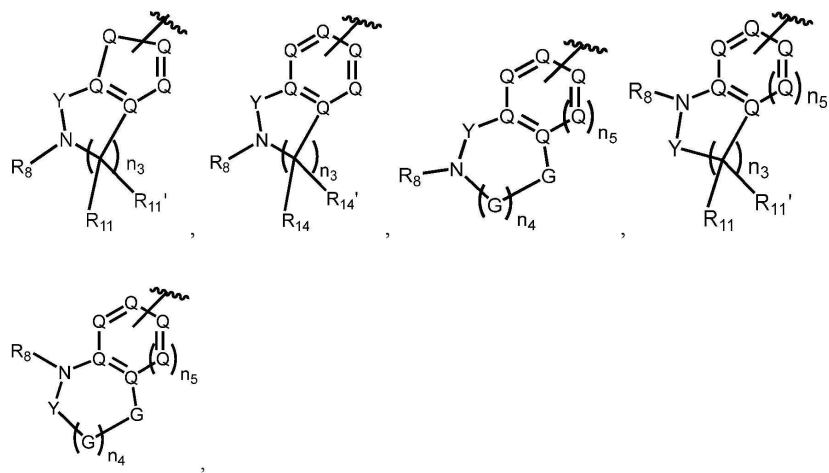
R_4 및 R_4' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3 - C_7)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R_4 및 R_4' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3 - C_7)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고;

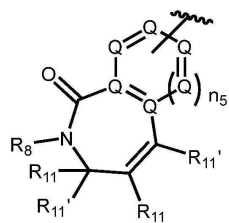
R_5 및 R_5' 는 독립적으로 수소 또는 (C_1 - C_6)알킬이며; 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일한하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

R_6 은 R_7 -치환된 아릴 또는 R_7 -치환된 헤테로아릴이고; 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일한하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R_6 은,

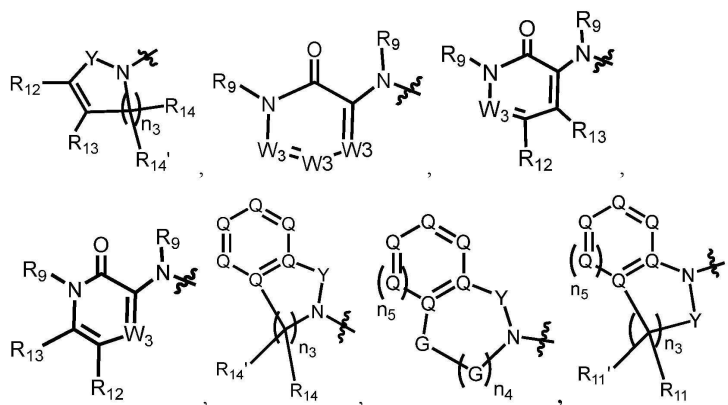


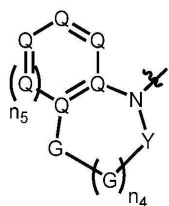
또는



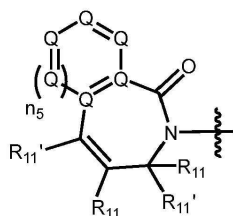
이며;

R_7 은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;





및



R_8 은 (C_6-C_{10}) 아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

각 R_9 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

각 R_{11} 및 R_{11}' 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_2-C_6) 알케닐, 그리고 (C_2-C_6) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R_{11} 및 R_{11}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R_{11} 및 R_{11}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C=O$ 를 형성하거나,

R_{11} 및 R_{11}' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고; 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되는 탄소 원자들을 함께 가지며, (C_6-C_{10}) 아릴, 또는 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴을 형성하고, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

각 R_{14} 및 R_{14}' 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_2-C_6) 알케닐, 그리고 (C_2-C_6) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R_{14} 및 R_{14}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원

자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R_{14} 및 R_{14}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C(=O)$ 를 형성하거나,

R_{14} 및 R_{14}' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고; 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되어,

적어도 하나의 R_{14} 및 적어도 하나의 R_{14}' 가 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C(=O)$ 를 형성하도록 제공되고;

각 R_{15} 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 시클로알콕시, 헤테로시클로알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아랄킬옥시, 알키에닐옥시, 알키닐옥시, 아미노, 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 아랄킬아미노, N-알킬-N-아릴아미노, N-알킬-N-헤테로아릴아미노, N-알킬-N-아랄킬아미노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 시클로알킬술포닐, 헤테로시클로알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아미노술포닐, 알킬아미노술포닐, 시클로알킬아미노술포닐, 헤테로시클로알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 헤테로아릴아미노술포닐, N-알킬-N-아릴아미노술포닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노술포닐, 포르밀, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 카복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노, 알킬술포닐아미노, 할로알킬술포닐아미노, 시클로알킬술포닐아미노, 헤테로시클로알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클로알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 헤테로아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노카르보닐, 시아노, 니트로, 아지도, 포스피닐, 포스핀 옥사이드 및 포스포네이트를 포함하는 포스포릴, 시클릭아세탈, 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 상기 질소 원자를 통해 연결되는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 둘의 인접하는 R_{15} 는 각기 결합되는 각각의 원자들을 함께 가지고, 아릴, 헤테로아릴, 5- 내지 8-원자 시클로알킬 또는 5- 내지 8-원자 헤테로시클로알킬을 형성하며;

R_{16} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 그리고 단일 결합의 형성에 참여하는 라디칼로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

각 G는 $C(R_{11})(R_{11}')$, NR_{11} 및 O로부터 독립적으로 선택되어, 적어도 하나의 G는 NR_{11} 또는 O가 되도록 제공되며,

W_1 은 $-O-$, $-S-$ 및 $-NR_9-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

W_2 는 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-$ 및 $-NR_9-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

각 W_3 은 질소 또는 CR_{16} 이고;

Y는 $-SO_2-$ 또는 $-C(=O)-$ 이며;

각 Q는 C, $C(R_{16})$, $C(=O)$, O, S, N 및 NR_{16} 으로부터 독립적으로 선택되고;

n_1 은 0, 1 또는 2이며;

n_3 은 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

n_4 는 독립적으로 1 또는 2이며;

n_5 는 독립적으로 0 또는 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

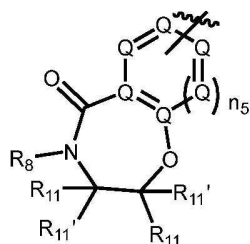
각 R_2 는 수소이고;

R_3 은 수소 또는 히드록실이며;

각 R_4 및 R_4' 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

R_5 및 R_5' 는 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

R_6 은,



이고,

각 R_{11} 및 R_{11}' 은 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이며, 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R_{11} 및 R_{11}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬 기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬 기를 형성하거나,

R_{11} 및 R_{11}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C=O$ 를 형성하거나,

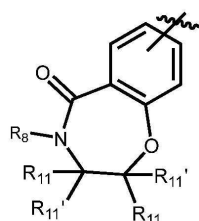
R_{11} 및 R_{11}' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고; 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

R_{16} 은 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, 그리고 단일 결합의 형성에 참여하는 라디칼로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

n_1 은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R_6 은,



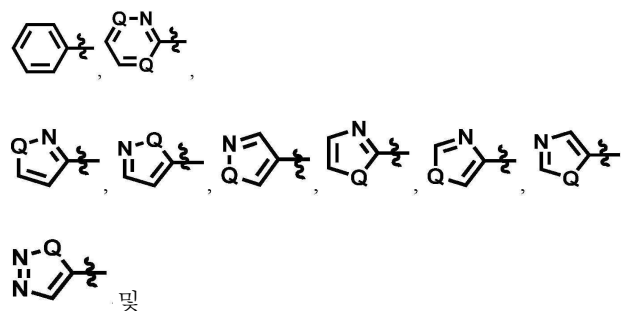
이며,

여기서, R₆은 선택적으로 (C₁-C₆)알킬, 할로 및 시아노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기들로 독립적으로 더 치환되며;

각 R₁₁ 및 R₁₁'은 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

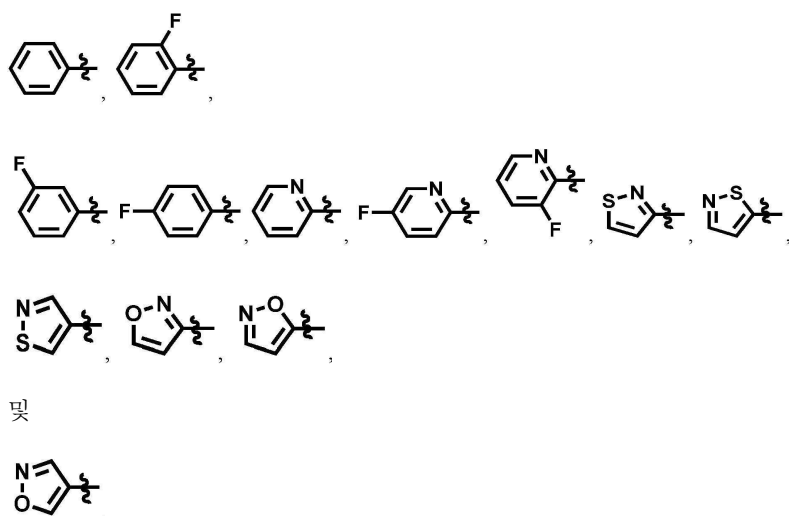
제3항 또는 제4항에 있어서, R_8 은 다음으로부터 선택되며,



여기서, R_8 은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 R_{15} 로 독립적으로 더 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R_8 은 다음으로부터 선택되며,

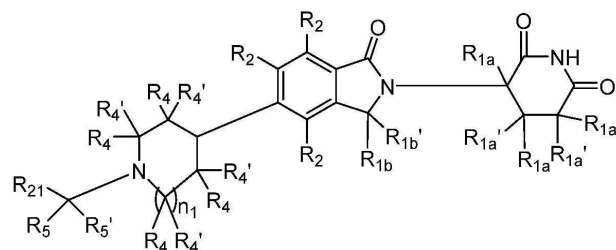


여기서, R_8 은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 R_{15} 로 독립적으로 더 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

화합식 II로 나타내어지는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체인 것을 특징으로 하는 화합물.

[화학식 II]



여기서, 각 R_{1a} , R_{1b} , R_{1a}' 및 R_{1b}' 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나,

R_{1a} 및 R_{1a}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R_{1a} 및 R_{1a}' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자를 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R_{1b} 및 R_{1b}' 는 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

각 R_2 는 수소, 히드록시, 아미노, 시아노, 할로, (C_1-C_6) 알킬 및 (C_1-C_6) 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

각 R_4 및 R_4' 는 수소, 히드록실, 아미노, 아미도, 카르보닐, 시아노, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 히드록시알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, (C_2-C_6) 알케닐, 그리고 (C_2-C_6) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 상기 알킬, 상기 알키닐, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R_4 및 R_4' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R_4 및 R_4' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C=O$ 를 형성하거나,

R_4 및 R_4' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

R_4 및 R_4' 는 이들이 부착되는 탄소 원자들을 함께 가지며, (C_6-C_{10}) 아릴 또는 5- 또는 6-원자 헤테로아릴을 형성하고; 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

R_5 및 R_5' 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 히드록시알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

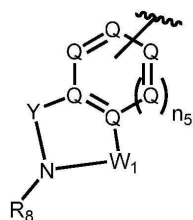
각 R_{15} 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 시클록알콕시, 헤테로시클로알콕시, 할로알콕시, 아릴콕시, 헤테로아릴콕시, 아랄킬콕시, 알키에닐콕시, 알키닐콕시, 아미노, 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 아랄킬아미노, N-알킬-N-아릴아미노, N-알킬-N-헤테로아릴아미노, N-알킬-N-아랄킬아미노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 시클로알킬술포닐, 헤테로시클로알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아미노술포닐, 알킬아미노술포닐, 시클로알킬아미노술포닐, 헤테로시클로알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 헤테로아릴아미노술포닐, N-알킬-N-아릴아미노술포닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노술포닐, 포르밀, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐콕시, 아미노, 알킬술포닐아미노, 할로알킬술포닐아미노, 시클로알킬술포닐아미노, 헤테로시클로알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클로알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 헤테로아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-아릴아미노카르보닐,

N-알킬-N-헤테로아릴아미노카르보닐, 시아노, 니트로, 아지도, 포스피닐, 포스핀 옥사이드 및 포스포네이트를 포함하는 포스포릴, 시클릭아세탈, 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 상기 질소 원자를 통해 연결되는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 둘의 인접하는 R₁₅는 각기 결합되는 각각의 원자들을 함께 가지고, 아릴, 헤테로아릴, 5- 내지 8-원자 시클로알킬 또는 5- 내지 8-원자 헤테로시클로알킬을 형성하며;

R₂₁은 치환된 C₆-아릴이고, 상기 아릴은 적어도 둘의 R₁₅로 치환되도록 제공되며, 상기 R₁₅ 중의 둘은 인접하는 탄소 원자들 상에 있을 때에 적어도 하나의 (C₆-C₁₀)아릴로 치환된 5- 또는 6-원자 헤테로아릴, 또는 모노시클릭 또는 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴을 형성하도록 제공되고; 상기 아릴 및 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R₂₁은 치환된 5- 또는 6-원자 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 적어도 둘의 R₁₅로 치환되도록 제공되며, 상기 중의 R₁₅ 둘은 인접하는 탄소 원자들 상에 있을 때에 C₆-아릴, 적어도 하나의 (C₆-C₁₀)아릴로 치환된 5- 또는 6-원자 헤테로아릴, 또는 모노시클릭 또는 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴을 형성하도록 제공되고; 상기 아릴 및 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

R₂₁은,



이며,

R₈은 (C₆-C₁₀)아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

W₁은 -O-, -S- 및 -NR₉-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R₉는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되고;

Y는 -SO₂- 또는 -C(=O)-이며;

각 Q는 C, C(R₁₆), C(=O), O, S, N 및 NR₁₆으로부터 독립적으로 선택되고;

R₁₆은 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, -N(R₉)₂, -OR₉, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)할로알콕시, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 그리고 단일 결합의 형성에 참여하는 라디칼로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되고;

n₁은 0, 1 또는 2이며;

n₅는 독립적으로 0 또는 1이다.

청구항 8

제7항에 있어서,

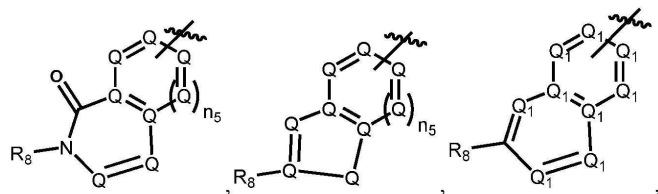
각 R_{1a} , R_{1b} , R_{1a}' 및 R_{1b}' 는 수소이고;

각 R_2 는 수소이며;

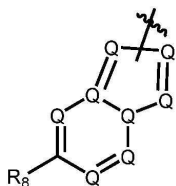
각 R_4 및 R_4' 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

R_5 및 R_5' 는 각기 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이며;

R_{21} 은,



또는



이고;

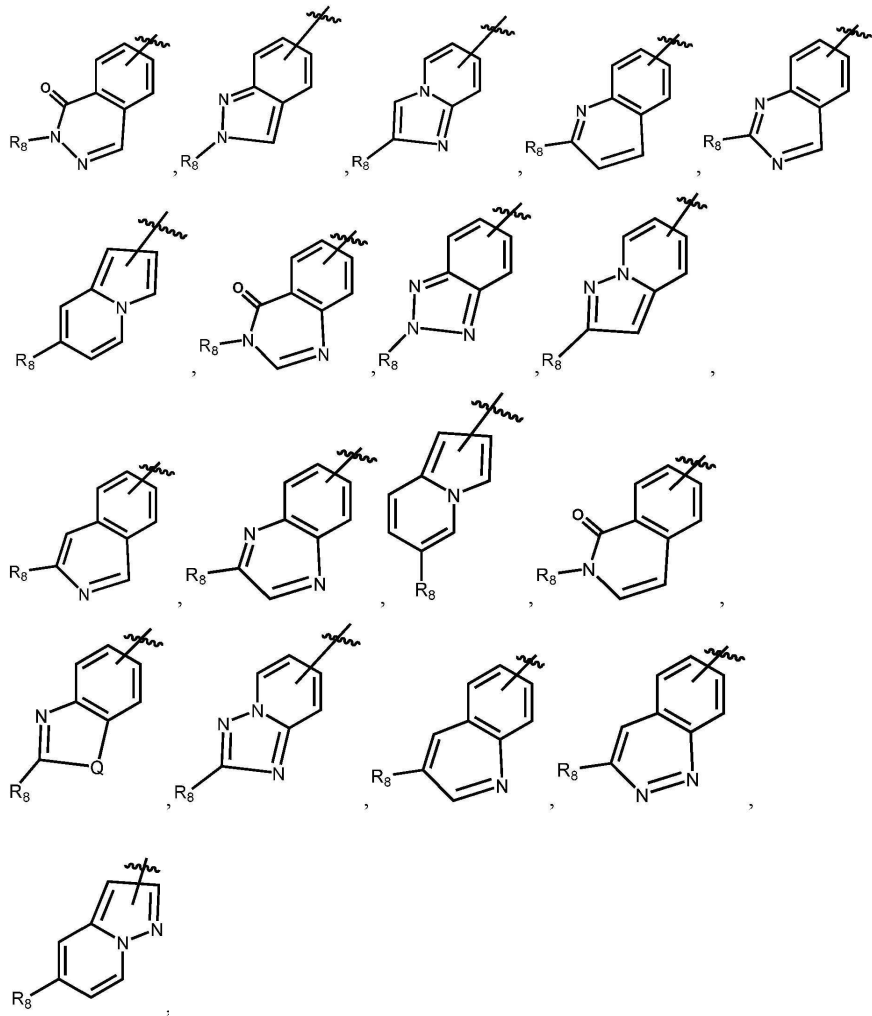
각 Q_1 은 C, $C(R_{16})$, $C(=O)$, O, S, N 및 NR_{16} 으로부터 독립적으로 선택되어, 적어도 하나의 Q_1 이 N이 되도록 제공되며;

R_{16} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, 그리고 단일 결합의 형성에 참여하는 라디칼로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일한거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

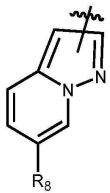
n_1 은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R_{21} 은 다음으로부터 선택되며,



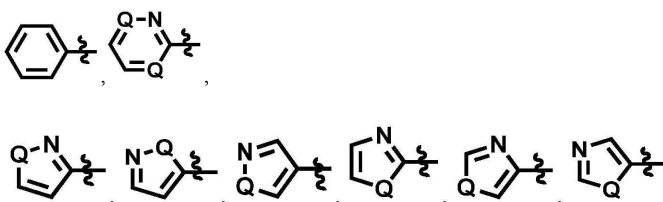
및



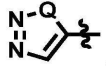
여기서, R_{21} 은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 (C_1-C_6)알킬, 할로 및 시아노로 독립적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, R_6 은 다음으로부터 선택되며,



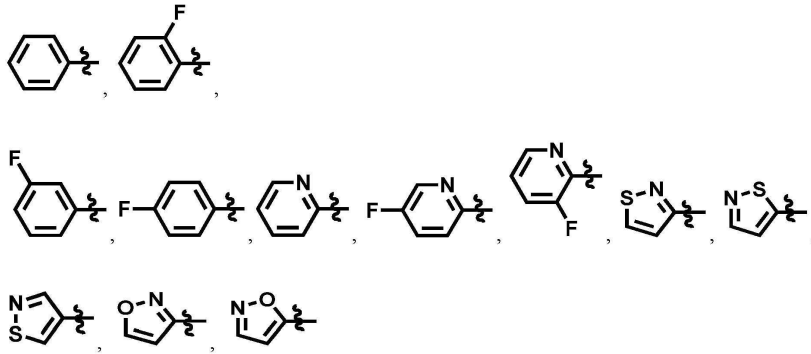
및



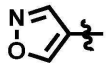
여기서, R₈은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 R₁₅로 독립적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R₈은 다음으로부터 선택되며,



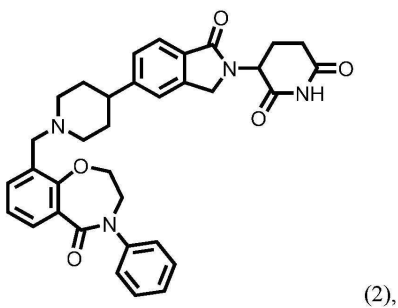
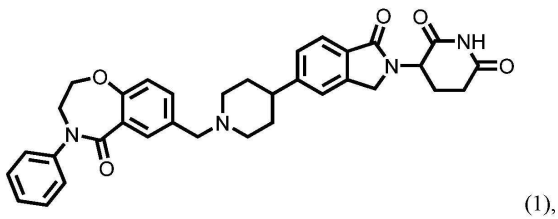
및

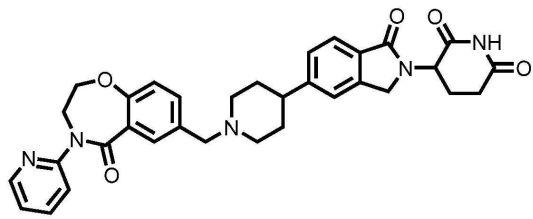


여기서, R₈은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 R₁₅로 독립적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

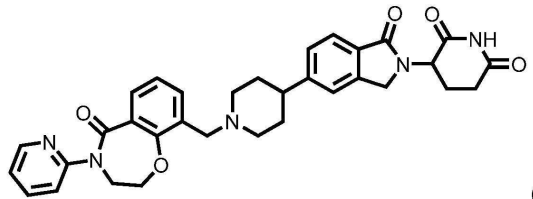
청구항 12

다음 화학식들의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체인 것을 특징으로 하는 화합물.

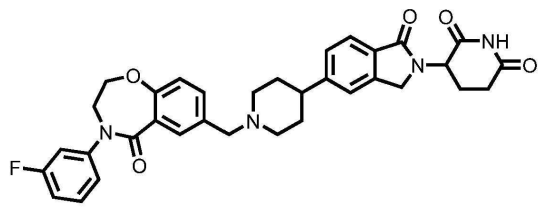




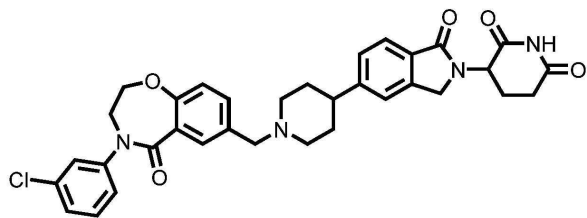
(3),



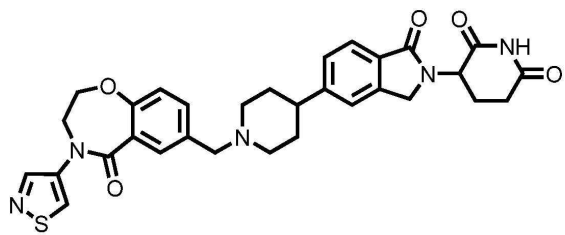
(4),



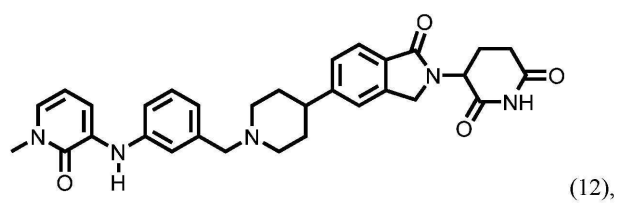
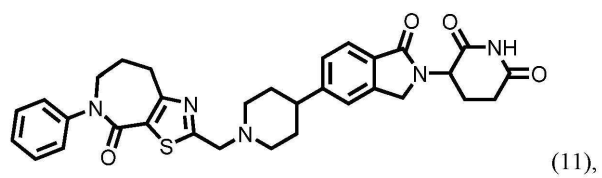
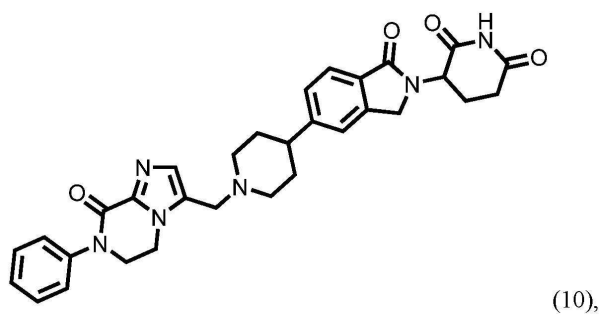
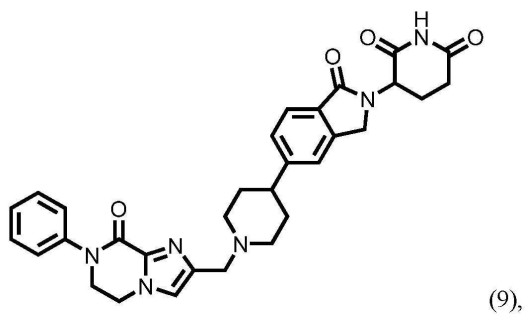
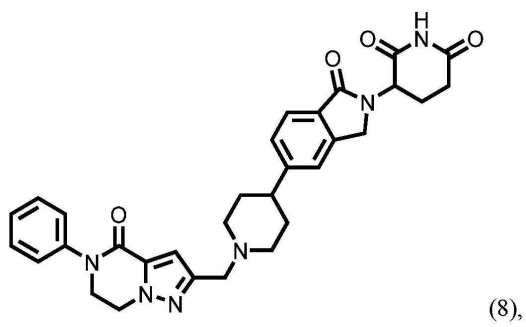
(5),

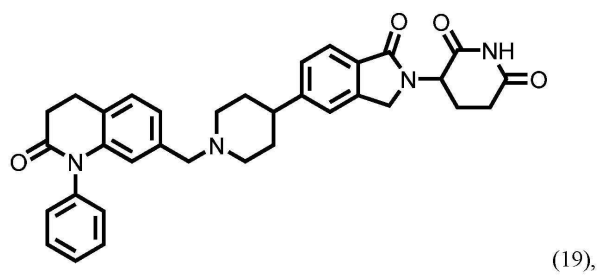
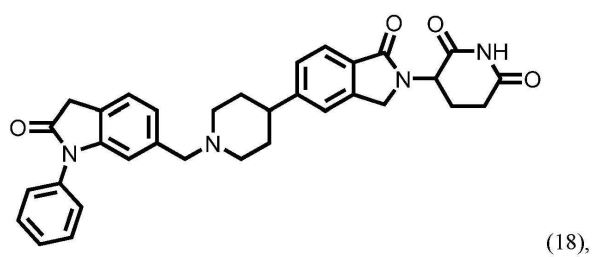
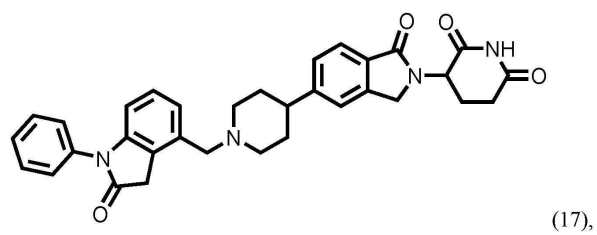
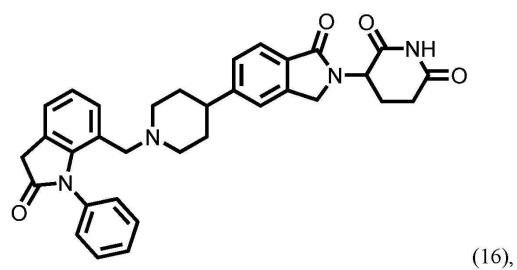
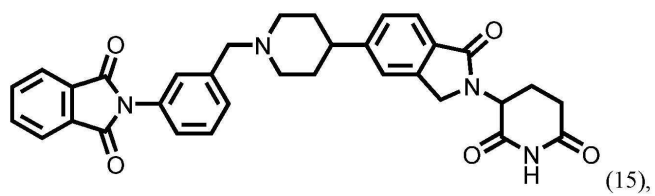
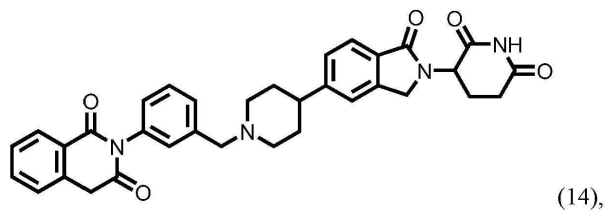
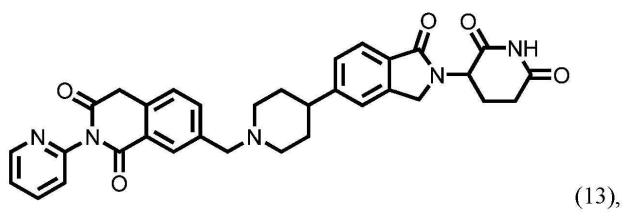


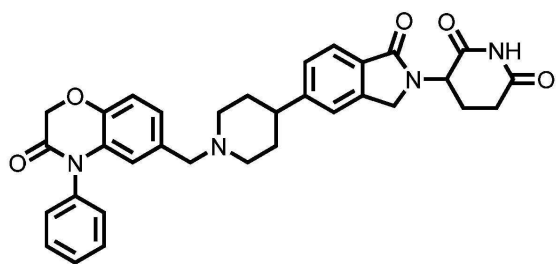
(6),



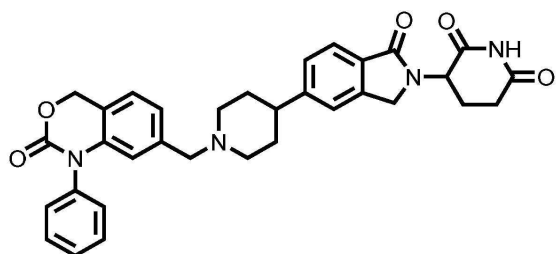
(7),



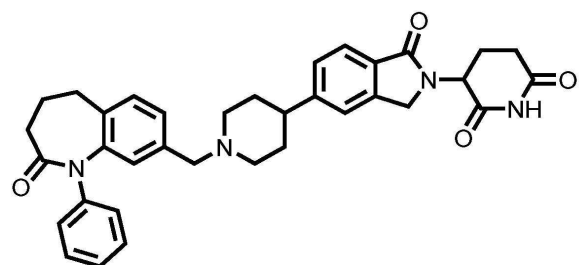




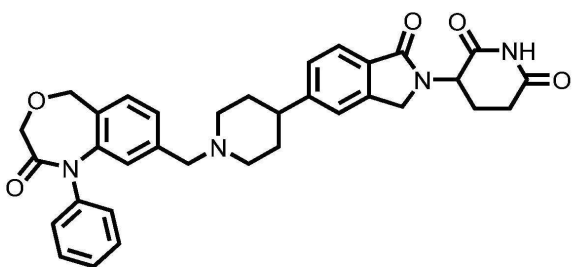
(20),



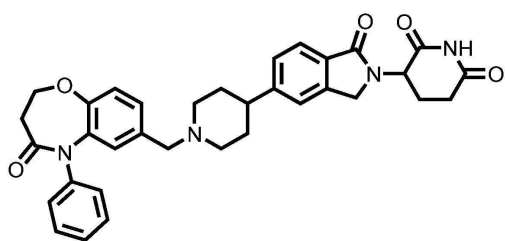
(21),



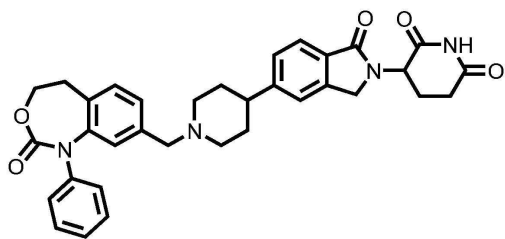
(22),



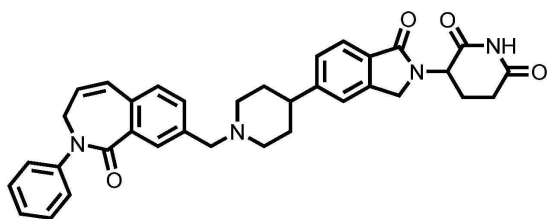
(23),



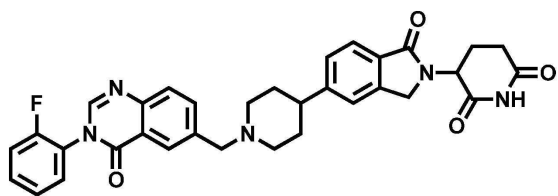
(24),



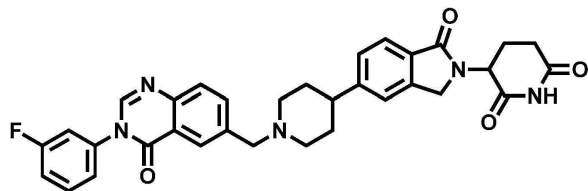
(25),



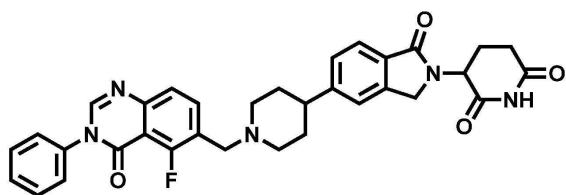
(26),



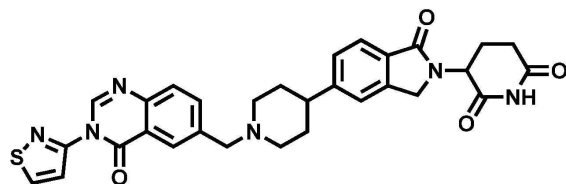
(27),



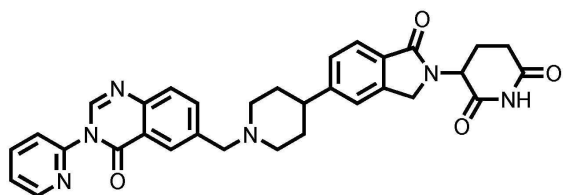
(28),



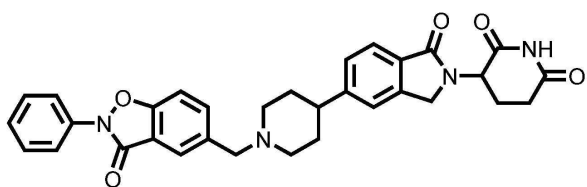
(29),



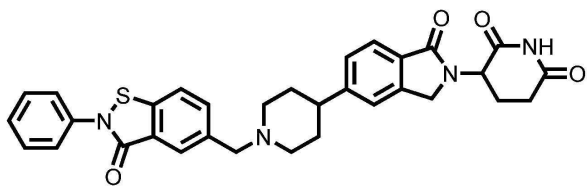
(30),



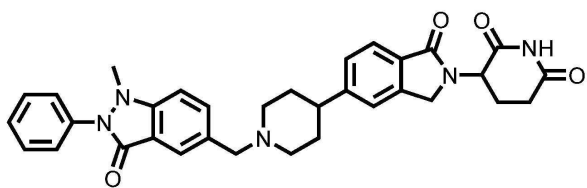
(31),



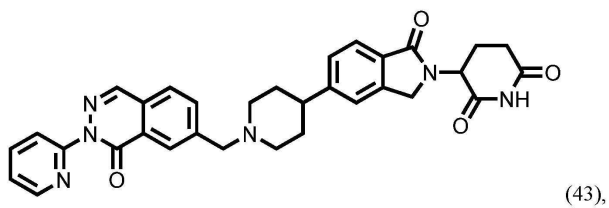
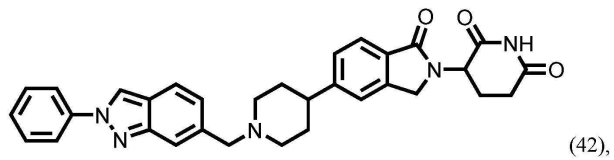
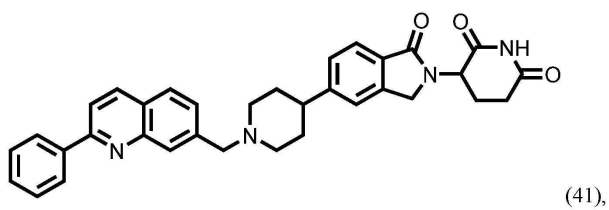
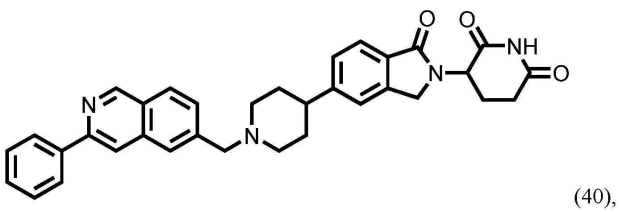
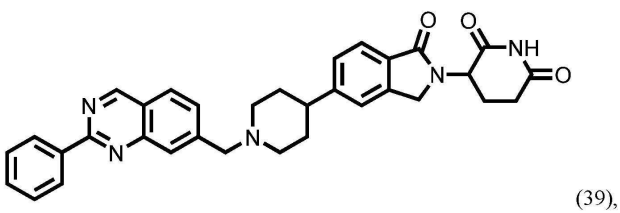
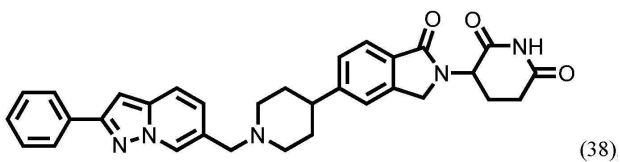
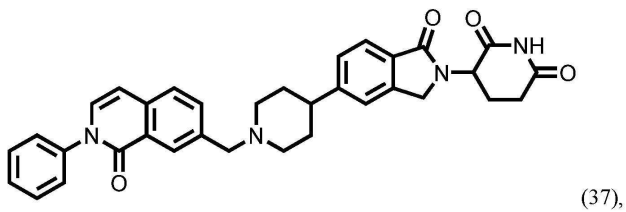
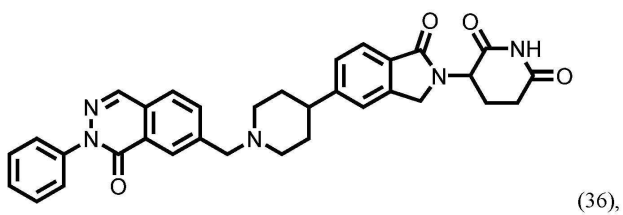
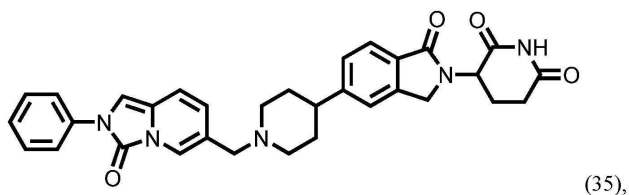
(32),

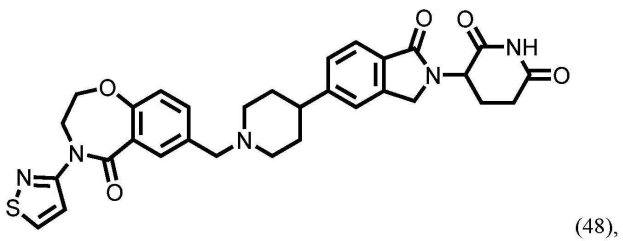
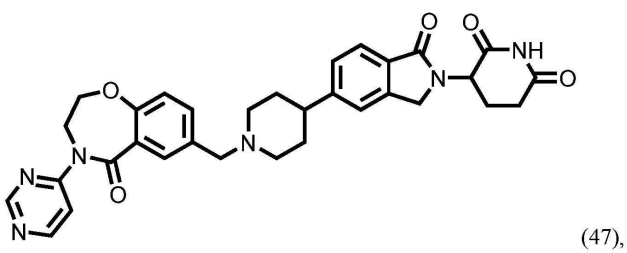
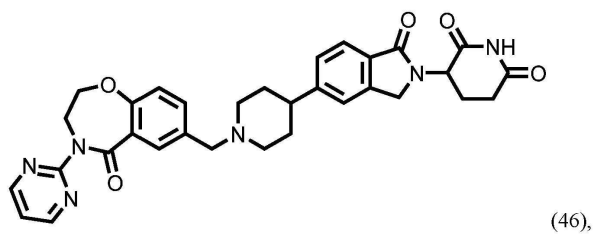
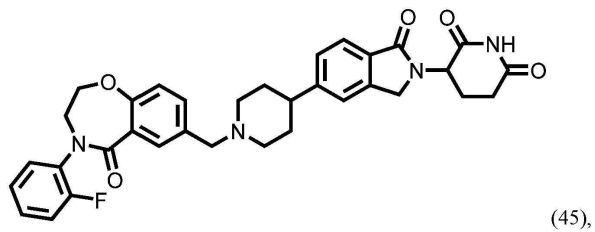
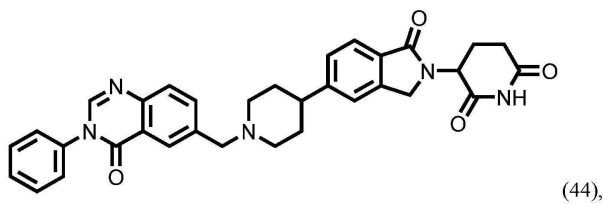


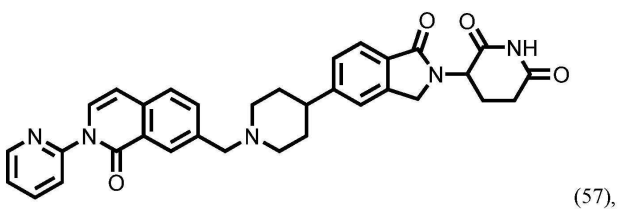
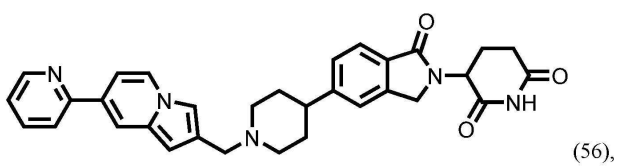
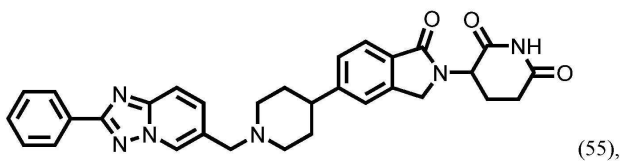
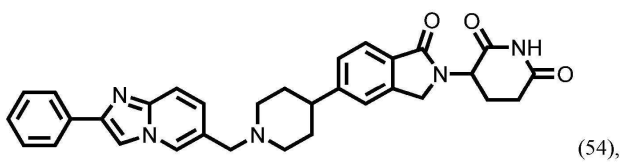
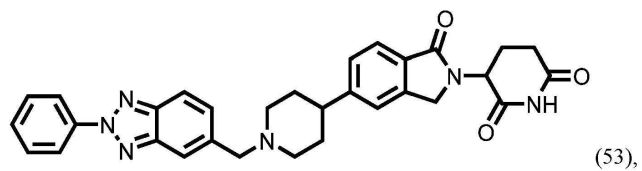
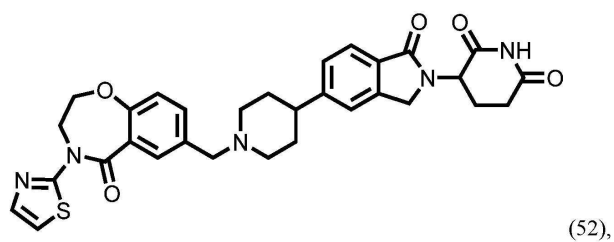
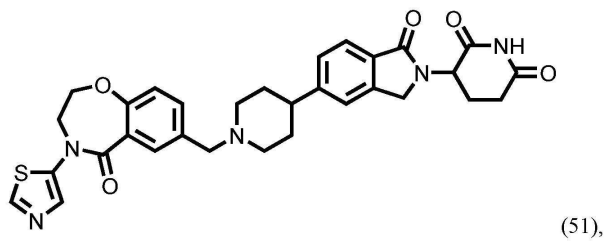
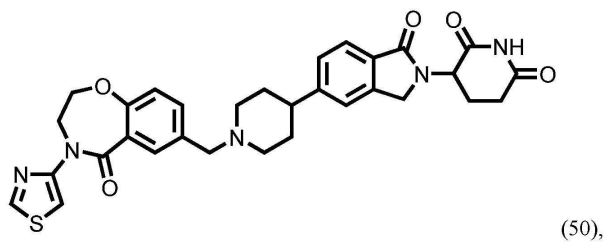
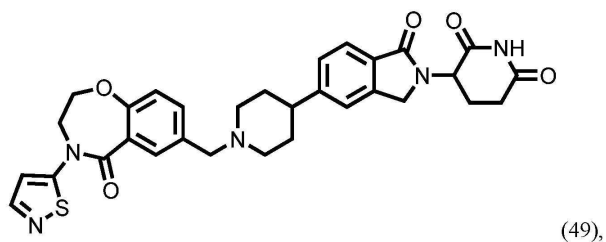
(33),

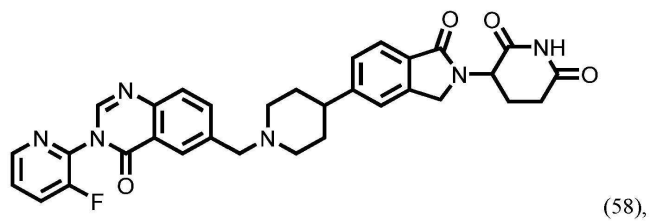


(34),

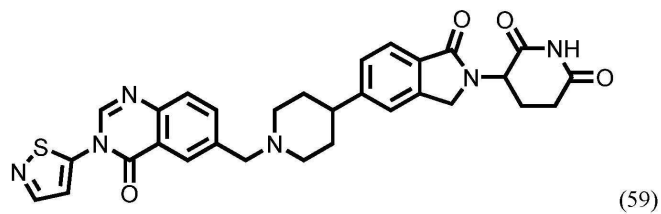






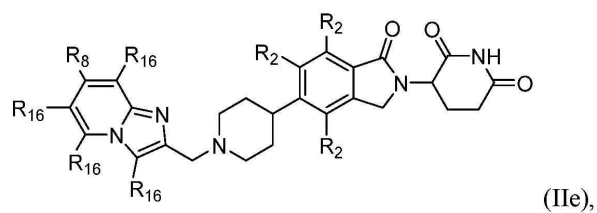
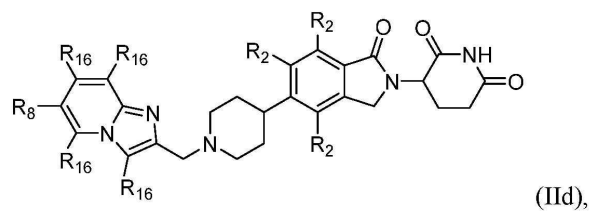
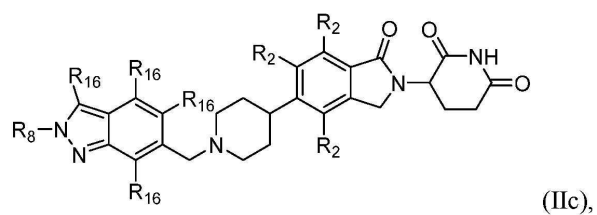
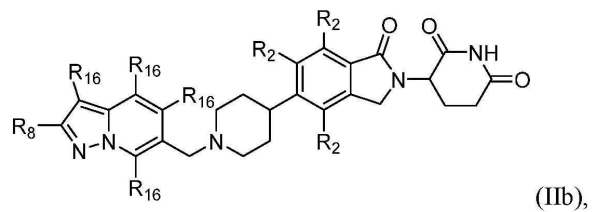
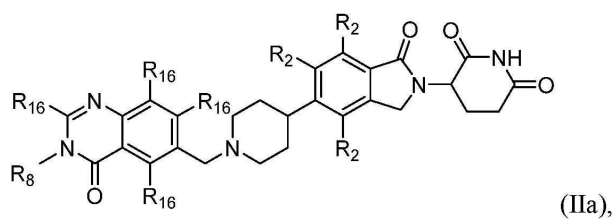


또는



청구항 13

제7항에 있어서, 화학식 IIa, 화학식 IIb, 화학식 IIc, 화학식 IIId, 또는 화학식 IIe로 나타내어지는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체인 것을 특징으로 하는 화합물.

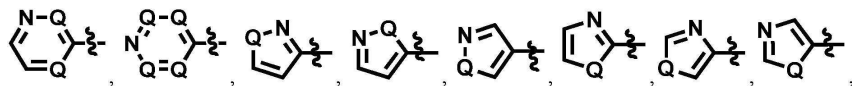
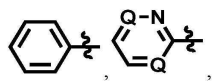


여기서, 각 R_2 는 수소 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

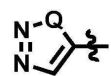
각 R_{16} 은 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 14

제13항에 있어서, R_8 은 다음으로부터 선택되며,



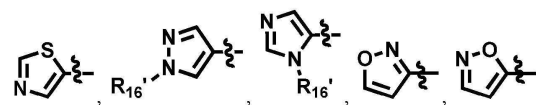
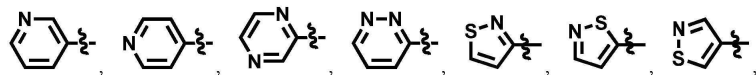
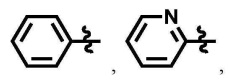
및



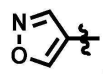
여기서, R_8 은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 R_{15} 로 독립적으로 더 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, R_8 은 다음으로부터 선택되며,



및

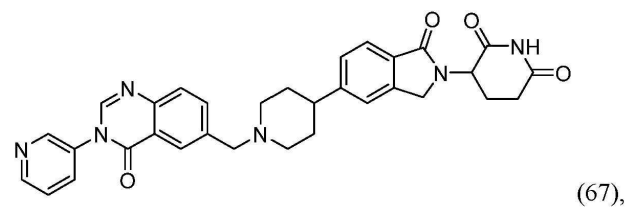
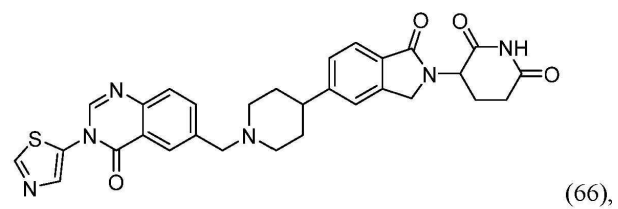
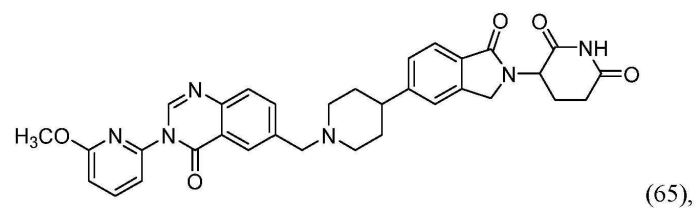
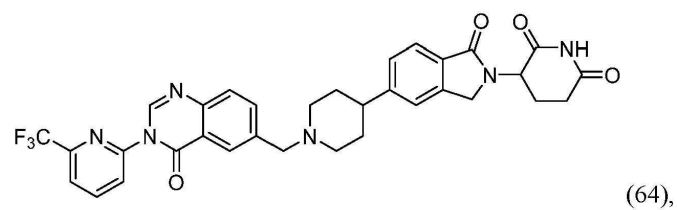
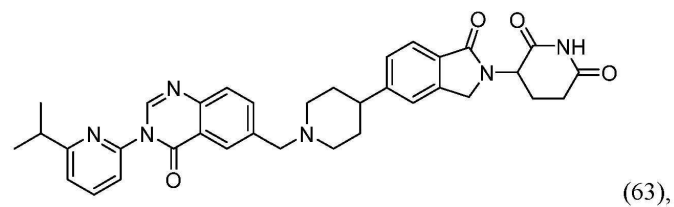
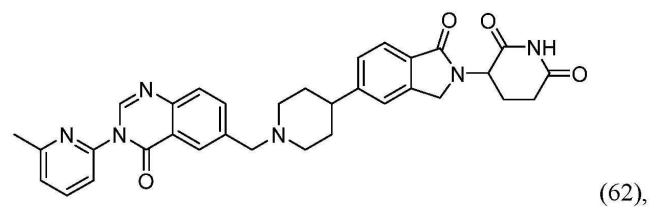
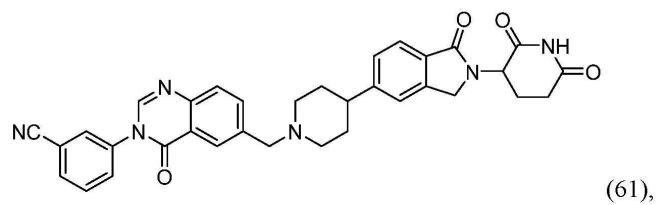
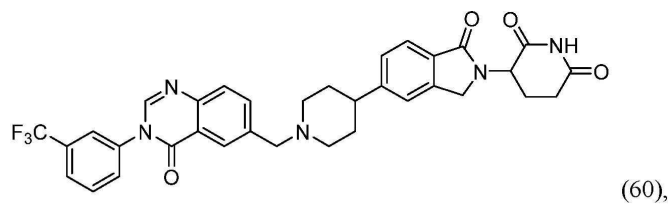


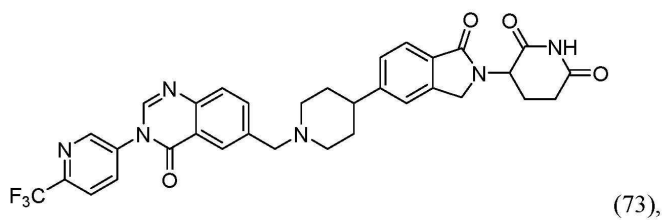
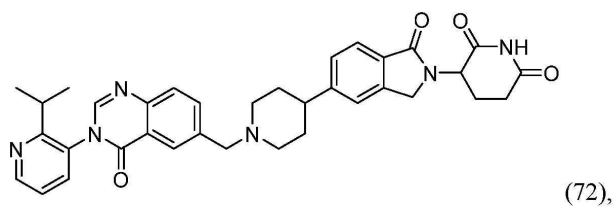
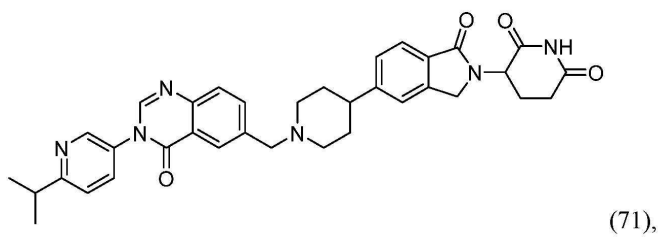
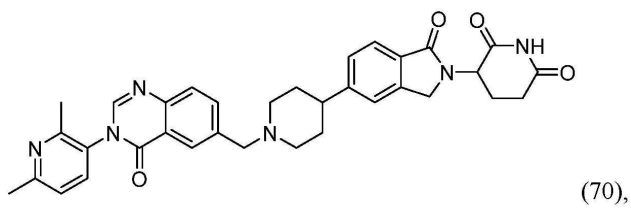
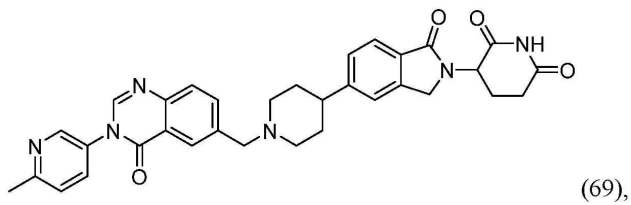
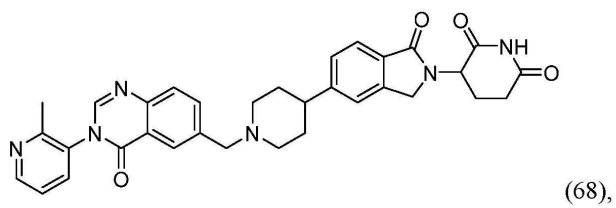
여기서, R_8 은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 시아노, 할로, 그리고 R_{15} 로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기들로 독립적으로 더 치환되고;

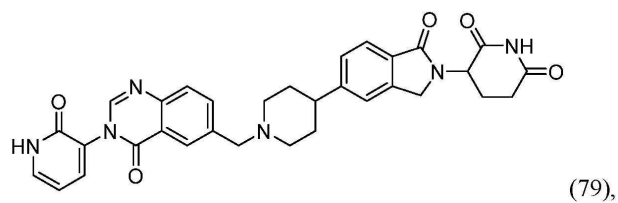
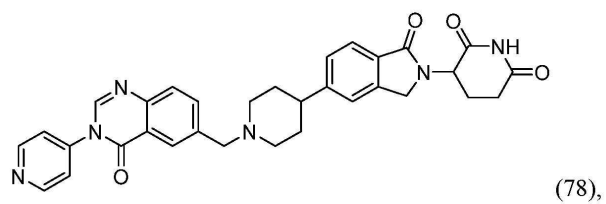
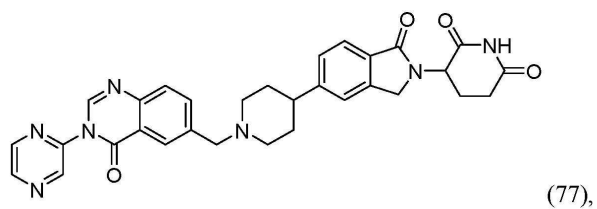
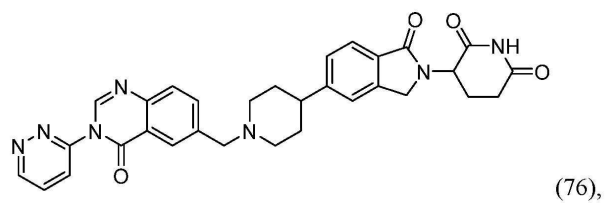
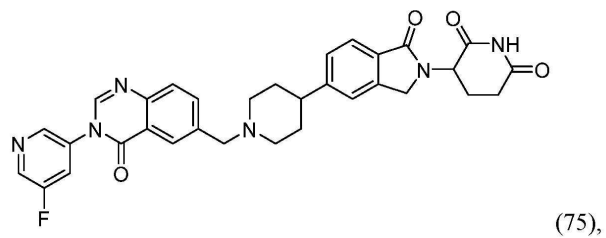
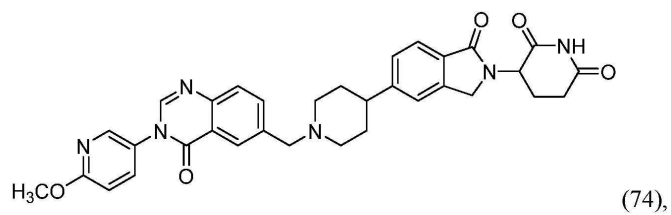
R_{16}' 은 수소 및 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

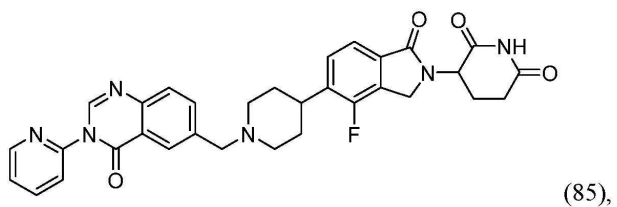
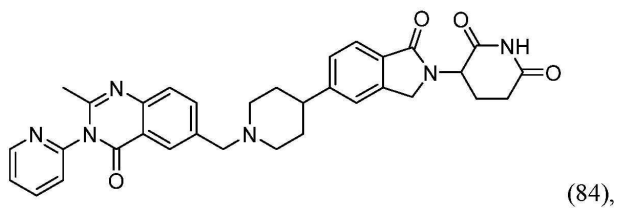
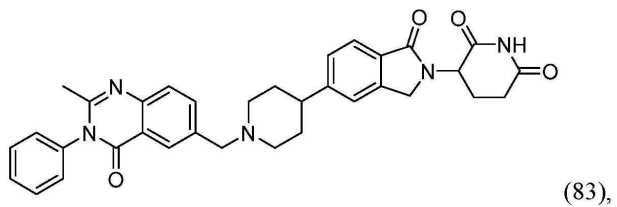
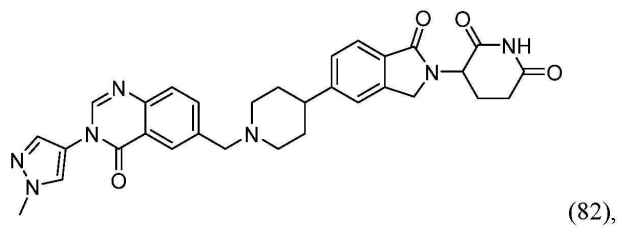
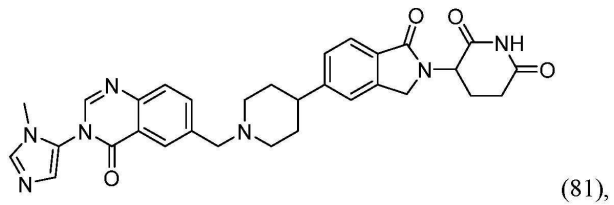
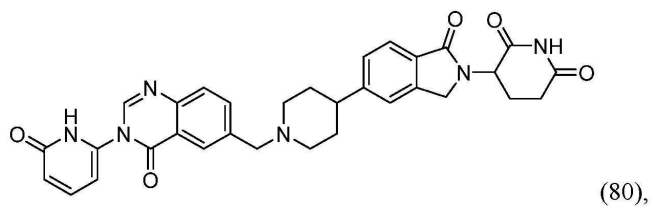
청구항 16

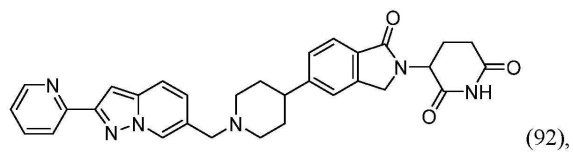
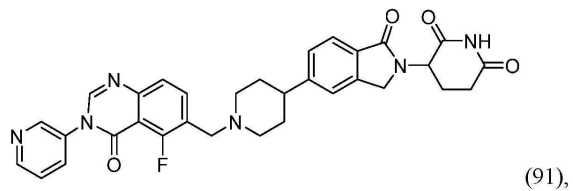
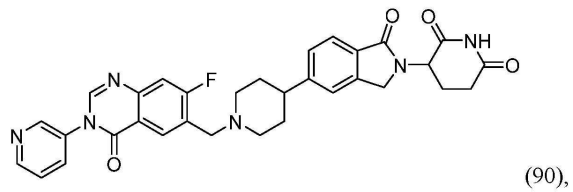
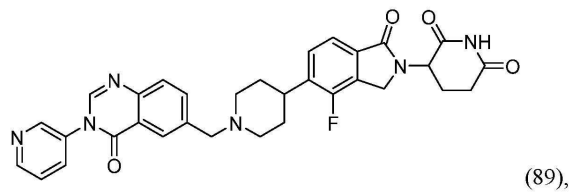
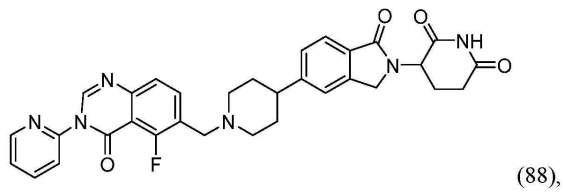
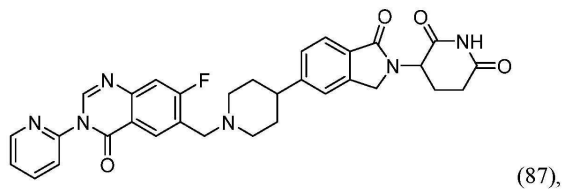
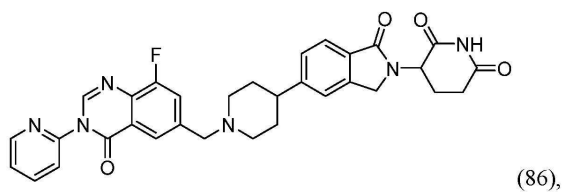
다음의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체인 것을 특징으로 하는 화합물.

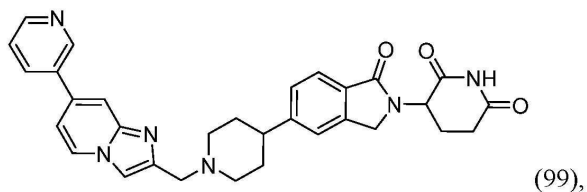
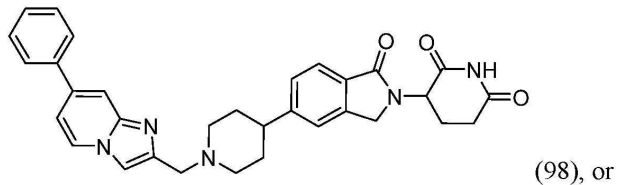
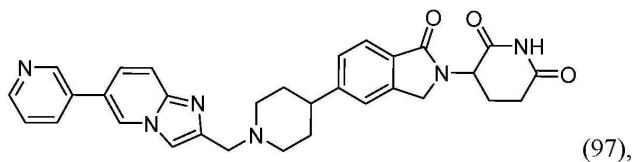
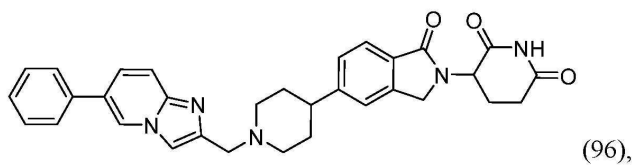
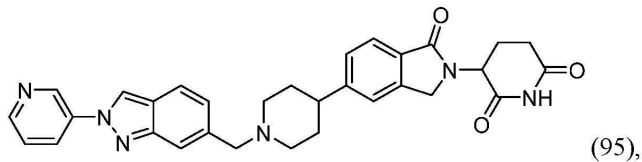
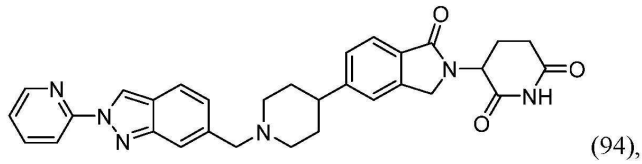
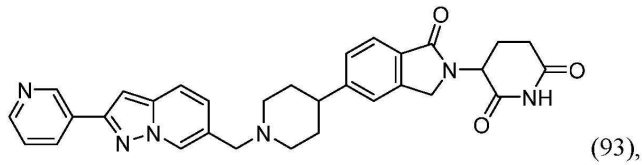












청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 염의 형태인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체, 그리고 약학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 화합물은 공결정의 형태인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 20

IKZF2(헬리오스(Helios))와 연관되고, IKZF2 분해로부터 유익할 수 있는 질병 또는 장애를 치료하는 방법에 있어서, 필요로 하는 대상에 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체를 투여하는 단계를 포함하는 것

을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 암은 T 세포 백혈병 또는 T 세포 림프종인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 암은 호치킨 림프종(Hodgkin's lymphoma) 또는 비호치킨 림프종인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 암은 골수성 백혈병(myeloid leukemia)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 암은 비소세포 폐암(NSCLC)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제21항에 있어서, 상기 암은 흑색종(melanoma)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제21항에 있어서, 상기 암은 삼중 음성 유방암(triple-negative breast cancer: TNBC)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제21항에 있어서, 상기 암은 비인두암(nasopharyngeal cancer: NPC)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제21항에 있어서, 상기 암은 현미부수체 안정 대장암(microsatellite stable colorectal cancer: mssCRC)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제21항에 있어서, 상기 암은 흉선종(thymoma)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제21항에 있어서, 상기 암은 카르시노이드(carcinoid)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제21항에 있어서, 상기 암은 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor: GIST)인 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 다양한 단백질들, 예를 들어, IKZF2(헬리오스)의 분해를 야기할 수 있는 화합물들 및 약학적으로 허용 가능한 염들, 또는 이의 수화물들, 용매화물들, 프로드러그들, 입체이성체들, 또는 호변이성체들에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 헬리오스 분해로부터 유익할 수 있는 이들을 포함하는 약학 조성물들 및 헬리오스와 연관된 질병들 및 장애들을 치료하기 위한 상기 화합물들을 제조하고 사용하는 방법들에 관한 것이다.

[0001]

[0002] 본 출원은 미국 특허법 제119(e)에 의거하여 2020년 10월 16일에 출원된 미국 임시 특허출원 제63/092,610호 및 2021년 2월 25일에 출원된 미국 임시 특허출원 제63/153,599호를 우선권들로 수반하며, 이들 모두는 여기에 전체적으로 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 탈리도마이드(thalidomide) 및 그 유사체들과 같은 이미드 분자들은 보편적으로 발견되는 쿨린(cullin) 코리 리가아제 4(CUL4)-RBX1-DDB1-CRBN: CUL4CRBN) E3 리가아제를 위한 기제 연결기인 세레브론(Cereblon: CRBN)에 결합된다(Kronke 등의 "Science"(343: 301-305, 2014); Ito 등의 "Science"(327: 1345-1350, 2010)). 이는 신생 기제들, 즉 이카로스(Ikaros: IKZF1) 및 아이올로스(Aiolos: IKZF3)의 점증, 유비퀴틴화 및 후속하는 프로테아좀 분해를 가져오지만, 상기 IKZF 아연 핑거 잔사 인자 패밀리의 임의의 다른 구성원들을 야기하지는 않는다. 이미드 유사체인 CC-885는 헬리오스 분해를 유도할 뿐만 아니라 주요 전사 종료 인자인 GSPT1의 분해를 유도하는 일부 활성을 가질 것으로 예상된다(Matyskiela 등의 "Nature"(535: 252-257, 2016)).

[0004] 상기 IKZF 패밀리의 구성원인 헬리오스(IKZF2)는 T 세포 활성화와 기능의 중요한 조절 인자이다. 헬리오스의 유전적 결실은 향상된 항종양 면역 반응을 가져온다(Kim 등의 "Science"(350: 334-339)(2015)). 특히, 헬리오스는 작용 T 세포들의 활성을 제한하는 T 세포들의 부분 모집단인 조절 T 세포들 내에서 고도로 발견된다(Elkord 등의 "Expert Opin. Biol. Ther."(12: 1423-1425, 2012)). 조절 T 세포들 내의 헬리오스의 선택적인 결실은 작용 T 세포 기능들의 억제 활성화 및 획득 모두의 손실을 가져온다(Najagawa 등의 "Proc. Natl. Acad. Sci."(USA 113: 6248-6253, 2016); Yates 등의 "Proc. Natl. Acad. Sci."(USA 115: 2162-2167, 2018)). 따라서, 헬리오스는 트레그(Treg)들 내의 T 세포 효과기 기능을 제한하는 중요한 인자이다.

[0005] 또한, 헬리오스 발현은 만성 바이러스 감염의 조절(Crawford 등의 "Immunity"(40: 289-302, 2014), Doering 등의 "Immunity"(37: 1130-1144, 2012); Scott-Browne 등의 "Immunity"(45: 1327-1340, 2016)) 및 종양들(Martinez 등의 "Immunity"(42: 265-278, 2015); Mogno 등의 "Proc. Natl. Acad. Sci."(USA 114: E2776-E2785, 2017); Pereira 등의 "J. Leukoc. Biol."(102: 601-615, 2017); Singer 등의 "Cell"(166: 1500-1511, 2016); Schietinger 등의 "Immunity"(45: 389-401, 2016))에서뿐만 아니라, 기능 장애 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포들(Long 등의 "Nat. Med."(21: 581-590, 2015)) 모두에서 '소진된' T 세포들에서 조절되지 않는 것으로 보고되었다. 헬리오스의 과발현이나 비정상적인 발현 및 다양한 스플라이스 아형들이 T 세포 백혈병들 및 림프종들을 포함하여 몇몇의 혈액성 악성 종양들에서 보고되었다(Nakase 등의 "Exp. Hematol."(30: 313-317, 2002); Tabayashi 등의 "Cancer Sci."(98: 182-188, 2007); Asanuma 등의 "Cancer Sci."(104: 1097-1106, 2013)). 또한, 혼성 계통 백혈병(MLL)-유도 골수성 백혈병의 모델에서 헬리오스의 압도는 증식을 잠재적으로 억제하였고, 세포 사멸을 증가시켰다(Park 등의 "J. Clin. Invest."(125: 1286-1298, 2015); Park 등의 "Cell Stem Cell"(24: 153-165, 2019)).

발명의 내용

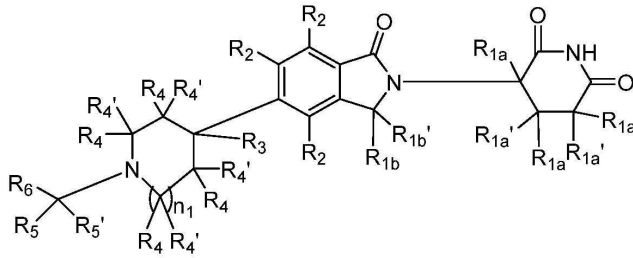
해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 다양한 단백질들, 예를 들어, IKZF2(헬리오스)의 분해를 야기할 수 있는 화합물들 및 약학적으로 허용 가능한 염들, 또는 이의 수화물들, 용매화물들, 프로드러그들, 입체이성체들, 또는 호변이성체들을 제공한다. 또한, 본 발명은 헬리오스 분해로부터 유익할 수 있는 이들을 포함하는 약학 조성물들 및 헬리오스와 연관된 질병들 및 장애들을 치료하기 위한 상기 화합물들을 제조하고 사용하는 방법들을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 제1 측면은 화학식 I로 나타내어지는 구조를 가지는 화합물 혹은 약학적으로 허용 가능한 염이나 이의 수화물, 용매화물, 프로드러그(prodrug), 입체이성체(stereoisomer), 또는 호변이성체(tautomer)에 관한 것이다.

[0008] [화학식 I]

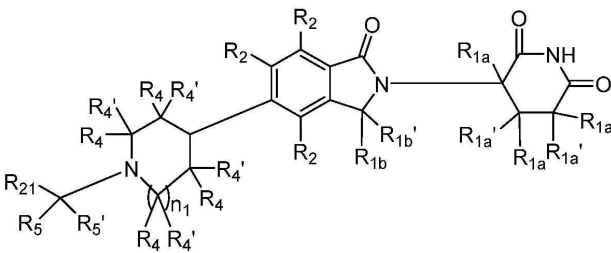


[0009]

[0010] 여기서, R_{1a}, R_{1b}, R_{1a'}, R_{1b'}, R₂, R₃, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, R₆ 및 n₁은 여기에 정의되는 바와 같다.

[0011] 본 발명의 제2 측면은 화학식 II로 나타내어지는 구조를 가지는 화합물 혹은 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체에 관한 것이다.

[0012] [화학식 II]



[0013]

[0014] 여기서, R_{1a}, R_{1b}, R_{1a'}, R_{1b'}, R₂, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, R₂₁ 및 n₁은 여기에 정의되는 바와 같다.

[0015] 본 발명의 다른 측면은 치료적 유효량의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 혹은 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체, 그리고 약학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 실시예들에서, 상기 약학 조성물은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 공결정(co-crystal)을 포함한다.

[0016] 본 발명의 또 다른 측면은 IKZF2(헬리오스(Helios)) 분해로부터 유익할 수 있는 질병들 또는 장애들을 치료하는 방법들에 관한 것이다.

[0017] 일부 실시예들에서, 상기 질병 또는 장애는 암이다. 일부 실시예들에서, 상기 암은 T 세포 백혈병, T 세포 림프종, 호치킨 림프종(Hodgkin's lymphoma), 비호치킨 림프종, 골수성 백혈병(myeloid leukemia), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer: NSCLC), 흑색종(melanoma), 삼중 음성 유방암(triple-negative breast cancer: TNBC), 비인두암(NPC), 현미부수체 안정 대장암(mssCRC), 흉선종(thymoma), 또는 카르시노이드(carcinoid)이다.

[0018] 실험 예들에서 입증되는 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 IKZF2(헬리오스)의 잠재적 분해를 나타낸다.

[0019] 비록 어떤 특정한 작용의 이론에 구속되는 것이 의도되지 않지만, 본 발명의 화합물들은 조절 T 세포들을 작용 T 세포들로 전환시키고, T 세포들 또는 CAR-T 세포들을 내에서 작용 T 세포 기능을 구체하여 항종양 면역 반응을 향상시킬 수 있는 것으로 여겨진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 다르게 정의되지 않는 한, 여기에 사용되는 모든 기술적 및 과학적인 용어들은 본 발명의 주제가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공통적으로 이해되는 의미를 가진다. 본 명세서와 특허 청구 범위에서 사용되는 바와 같이, 다음의 용어들은 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해 나타내는 의미를 가진다.

[0021] 본 명세서와 특허 청구 범위에서 사용되는 바와 같이, "일", "한" 및 "하나"와 같은 단수 표현들은 본문에서 명백하게 다르게 기재되지 않는 한 복수의 지시 대상들을 포함한다. 따라서 예를 들면, "하나의 조성물"에 대한 언급은 둘 또는 그 이상의 조성물들의 혼합물들을 포함하며, "하나의 억제제"에 대한 언급은 둘 또는 그 이상의 이러한 억제제들의 혼합물들 및 이들과 유사한 것들을 포함한다.

- [0022] 다르게 기재되지 않는 한, "약"이라는 표현은 "약"이라는 표현에 의해 변경될 수 있는 특정한 값의 10% 이내(예를 들어, 5%, 2%, 또는 1% 이내)를 의미한다.
- [0023] "구비하는", "함유하는" 또는 "특징지어지는"과 유사한 "포함하는"이라는 전환적인 표현은 포괄적이거나 개방적인 표현이며, 언급되지 않은 요소들이나 방법 단계들을 배제하지 않는다. 헤테로시클릭(heterocyclic) 구조 내의 헤테로원자들의 숫자에 내용에서 사용될 때, 이러한 표현은 최소의 숫자의 헤테로원자들인 헤테로시클릭 기를 의미할 수 있다. 이에 비하여, "구성되는"이라는 전환적인 표현은 특허 청구 범위에서 특정되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분은 배제하는 표현이다. "본질적으로 구성되는"이라는 전환적인 표현은 특허 청구 범위의 범주를 특정된 물질들이나 단계들로 제한하며, "특허 청구 범위에 기재된 발명들의 본질적이고 새로운 특징(들)에 물질적으로 영향을 미치지 않는" 것을 의미한다.
- [0024] 본 발명의 화합물들 및 여기에 사용되는 다음의 용어들의 내용에 대하여, 이하의 정의들을 적용하여 상세하게 설명한다.
- [0025] 여기에 사용되는 바와 같이, "알킬(alkyl)"이라는 용어는 포화된 선형이나 분지 사슬의 일가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일 실시예에서, 상기 알킬 라디칼은 C₁-C₁₈ 기이다. 다른 실시예들에서, 상기 알킬 라디칼은 C₀-C₆, C₀-C₅, C₀-C₃, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄ 또는 C₁-C₃ 기이다(여기서, C₀ 알킬은 결합으로 지칭된다). 알킬기들의 예들은 메틸, 에틸, 1-프로필(propyl), 2-프로필, i-프로필, 1-부틸(butyl), 2-메틸-1-프로필, 2-부틸, 2-메틸-2-프로필, 1-펜틸(pentyl), n-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실(hexyl), 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸, 헵틸(heptyl), 옥틸(octyl), 노닐(nonyl), 데실(decyl), 운데실(undecyl) 및 도데실(dodecyl)을 포함한다. 일부 실시예들에서, 알킬기는 C₁-C₃ 알킬기이다. 일부 실시예들에서, 알킬기는 C₁-C₂ 알킬기, 또는 메틸기이다.
- [0026] 여기에 사용되는 바와 같이, "알킬렌(alkylene)"이라는 용어는 나머지의 분자를 라디칼 기와 연결시키고, 탄소와 수소만으로 구성되며, 불포화가 없고, 1로부터 12까지의 탄소 원자들을 가지는 선형이나 분지된 이가의 탄화수소 사슬, 예를 들면, 메틸렌(methylene), 에틸렌(ethylene), 프로필(propylene), n-부틸(butylene) 및 이들과 유사한 것들을 지칭한다. 알킬렌 사슬은 단일 결합을 통해 상기 분자의 나머지에 부착될 수 있고, 단일 결합으로 상기 라디칼에 부착될 수 있다. 일부 실시예들에서, 알킬렌기는 1 내지 8의 탄소 원자들(C₁-C₈ 알킬렌)을 함유한다. 다른 실시예들에서, 알킬렌기는 1 내지 5의 탄소 원자들(C₁-C₅ 알킬렌)을 함유한다. 다른 실시예들에서, 알킬렌기는 1 내지 4의 탄소 원자들(C₁-C₄ 알킬렌)을 함유한다. 다른 실시예들에서, 알킬렌기는 하나 내지 셋의 탄소 원자들(C₁-C₃ 알킬렌)을 함유한다. 다른 실시예들에서, 알킬렌기는 둘의 탄소 원자들(C₁-C₂ 알킬렌)을 함유한다. 다른 실시예들에서, 알킬렌기는 하나의 탄소 원자(C₁ 알킬렌)를 함유한다.
- [0027] 여기에 사용되는 바와 같이, "알케닐(alkenyl)"이라는 용어는 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 선형이나 분지된 사슬의 일가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐은 "시스(cis)" 및 "트랜스(trans)" 배향들, 또는 선택적으로 "E" 및 "Z" 배향들을 가지는 라디칼들을 포함한다. 일예에서, 상기 알케닐 라디칼은 C₂-C₁₈ 기이다. 다른 실시예들에서, 상기 알케닐 라디칼은 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₃ 기이다. 예들은 에테닐(ethenyl)이나 비닐(vinyl), 프로프(prop)-1-에닐(enyl), 프로프-2-에닐, 2-메틸프로프-1-에닐, 부트(but)-1-에닐(enyl), 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부트-1,3-디에닐, 2-메틸부타-1,3-디엔, 헥스(hex)-1-에닐(enyl), 헥스-2-에닐, 헥스-3-에닐, 헥스-4-에닐, 그리고 헥사(hexa)-1,3-디에닐(dienyl)을 포함한다.
- [0028] 여기에 사용되는 바와 같이, "알키닐(alkynyl)"이라는 용어는 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지는 선형 또는 분지된 일가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일예에서, 알키닐 라디칼은 C₂-C₁₈ 기이다. 다른 예들에서, 상기 알키닐 라디칼은 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₃이다. 예들은 에티닐(ethynyl), 프로프(prop)-1-이닐(ynyl), 프로프-2-이닐, 부트(but)-1-이닐(ynyl), 부트-2-이닐 및 부트-3-이닐을 포함한다.
- [0029] "알콕실(alkoxy)" 또는 "알콕시(alkoxy)"라는 용어들은 여기에 사용되는 바와 같이 위에서 정의한 바와 같은 이에 부착되는 산소 라디칼을 가지며, 부착점이 되는 알킬기를 지칭한다. 대표적인 알콕실 기들은 메톡시(methoxy), 에톡시(ethoxy), 프로필록시(propyloxy), 삼차-부톡시(tert-butoxy) 및 이들과 유사한 것들을 포함한다. "에테르(ether)"는 산소에 의해 공유 결합으로 연결되는 둘의 하이드로카르빌(hydrocarbyl) 기들이다. 이

에 따라, 알킬의 치환기는 알킬을 에테르로 만들거나, -O-알킬, -O-알케닐 및 -O-알키닐 중의 하나로 나타내어 질 수 있는 바와 같이 알콕실을 닮게 된다.

[0030] 여기에 사용되는 바와 같이, "할로젠(halogen)" 또는 "할로(halo)" 혹은 "할라이드(halide)"라는 용어는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 지칭한다.

[0031] 여기에 사용되는 바와 같이, "시클릭(cyclic group)"라는 용어는 대체로 단독으로, 또는 포화되거나, 부분적으로 포화되거나, 방향족인 고리계, 예를 들어, 카르보시클릭(시클로알킬(cycloalkyl), cycloalkenyl), 헤테로시클릭(헤테로시클로알킬(heterocycloalkyl), 헤테로시클로알케닐(heterocycloalkenyl)), 아릴 및 헤테로아릴 기들을 포함하는 보다 큰 모이어티(moiety)의 일부로서 이용되는 임의의 기를 지칭한다. 시클릭기들은 하나 또는 그 이상의(예를 들어, 축합) 고리계들을 가질 수 있다. 따라서, 예를 들면, 시클릭기는 하나 또는 그 이상의 카르보시클릭, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 기들을 포함할 수 있다.

[0032] 여기에 사용되는 바와 같이, 단독으로나 보다 큰 모이어티의 일부인(예를 들어, 알카르보시클릭(alkcarbocyclic)기)로서 사용되는 "카르보시클릭(carbocyclic)"(또한 "카르보시클릴(carbocyclyl)")이라는 용어는 단독으로, 또는 포화되거나, 부분적으로 포화되거나, 3 내지 20 탄소 원자들을 가지는 방향족인 고리계를 포함하는 보다 큰 모이어티의 일부로 사용되는 기를 지칭한다. 카르보시클릴이라는 용어는 모노(mono)-, 비(bi)-, 트리(tri)-, 축합, 가교 및 스피로(spiro) 고리계들 및 이들의 결합들을 포함한다. 일 실시예에서, 카르보시클릴은 3 내지 15 탄소 원자들(C₃-C₁₅)을 포함한다. 일 실시예에서, 카르보시클릴은 3 내지 12 탄소 원자들(C₃-C₁₂)을 포함한다. 다른 실시예에서, 카르보시클릴은 C₃-C₈, C₃-C₁₀ 또는 C₅-C₁₀을 포함한다. 다른 실시예에서, 카르보시클릴은 모노시클릴로서 C₃-C₈, C₃-C₆ 또는 C₅-C₆을 포함한다. 일부 실시예들에서, 카르보시클릴 비시클릴로서 C₇-C₁₂를 포함한다. 다른 실시예에서, 카르보시클릴은 스피로계로서 C₅-C₁₂를 포함한다. 모노시클릭 카르보시클릴들의 대표적인 예들은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트(cyclopent)-1-에닐(enyl), 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 퍼르테우테리오시클로헥실(perdeuteriocyclohexyl), 1-시클로헥스(cyclohex)-1-에닐(enyl), 1-새클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 시클로헥사디에닐(cyclohexadienyl), 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실, 페닐, 그리고 시클로도데실; 예를 들면, 비시클로(bicyclo)[2.2.1]헵탄(heptane), 비시클로(bicyclo)[2.2.2]옥탄(octane), 나프탈렌(naphthalene) 및 비시클로(bicyclo)[3.2.2]노난(nonane). 스피로 카르보시클릴들의 대표적인 예들은 스피로(spiro)[2.2]펜탄(pentane), 스피로(spiro)[2.3]헥산(hexane), 스피로(spiro)[2.4]헵탄(heptane), 스피로(spiro)[2.5]옥탄(octane) 및 스피로(spiro)[4.5]데칸(decane)과 같은 [4,3], [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리계들을 포함하여 7 내지 12 고리 원자들을 가지는 비시클릭 카르보시클릴들을 포함한다. 카르보시클릴이라는 용어는 여기에 정의되는 바와 같은 아릴 고리계들을 포함한다. 또한, 카르보시클릴이라는 용어는 시클로알킬 고리들(예를 들어, 치환되거나 부분적으로 치환된 모노-, 비-, 또는 스피로-카르보시클릴들)을 포함한다. 또한, 카르보시클릭 기라는 용어는 하나 또는 그 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3) 다른 시클릭 기들(예를 들어, 아릴 또는 헤테로시클릭 고리들)에 축합된 카르보시클릭 고리를 포함하며, 여기서 라디칼이나 부착점은 상기 카르보시클릭 고리 상에 존재한다.

[0033] 따라서, 카르보시클릭이라는 용어는 여기에 사용되는 바와 같이 화학식 -R^c-카르보시클릴의 기로 언급되는 카르보시클릴알킬기들을 포괄하며, 여기서 R^c는 알킬렌 사슬이다. 또한, 카르보시클릭이라는 용어는 여기에 사용되는 바와 같이 화학식 -O-R^c-카르보시클릴의 산소 원자를 통해 결합되는 기를 언급하는 카르보시클릴 알콕시기들을 포괄하며, 여기서 R^c는 알킬렌 사슬이다.

[0034] 여기에 사용되는 바와 같이, 단독으로나 보다 큰 모이어티(예를 들어, 알킬기 상의 말단 탄소 원자가 부착점, 예를 들어, 벤질기가 되는 "아랄킬(aralkyl)", 산소 원자가 부착점이 되는 "아랄콕시(aralkoxy)", 또는 부착점이 아릴기 상에 있는 "아록시알킬(aroxyalkyl)")의 일부로서 사용되는 "아릴(aryl)"이라는 용어는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭, 축합 고리계들을 포함하는 탄소 고리계를 포함하는 기들을 지칭하며, 여기서 상기 계내의 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 일부 실시예들에서, 상기 아랄콕시기는 벤조시(benzoxy)기이다. "아릴"이라는 용어는 "아릴 고리"라는 용어와 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 일 실시예에서, 아릴은 6-18의 탄소 원자들을 가지는 기들을 포함한다. 다른 실시예에서, 아릴은 6-10 탄소 원자들을 가지는 기들을 포함한다. 아릴기들의 예들은 페닐(phenyl), 나프틸(naphthyl), 안트라실(anthracyl), 비페닐(biphenyl), 페난트렌닐(phenanthrenyl), 나프타세닐(naphthacetyl), 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐(tetrahydronaphthalenyl),

1H-인덴닐(indenyl), 2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인덴닐(indenyl), 그리고 이들과 유사한 것들을 포함하며, 이들은 여기에 설명되는 하나 또는 그 이상의 치환기들로 치환될 수 있거나, 독립적으로 치환될 수 있다. 특정 아릴은 페닐이다. 일부 실시예들에서, 아릴기는 하나 또는 그 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3)의 다른 시클릭기들(예를 들어, 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리들)에 축합된 아릴 고리를 포함하며, 여기서 라디칼이나 부착점은 상기 아릴 고리 상에 있다. 다르게 위치하는 이중 결합들을 가질 수 있는 임의의 아릴기의 구조는 임의의 및 모든 이러한 공명 구조들을 포괄하도록 고려된다.

[0035]

따라서 아릴이라는 용어는 앞서 개시한 바와 같이 화학식 $-R^c$ -아릴의 기를 지칭하는 아랄킬기들(예를 들어, 벤질)을 포괄하며, 여기서 R^c 는 메틸렌 또는 에틸렌과 같은 알킬렌 사슬이다. 일부 실시예들에서, 상기 아랄킬기는 선택적으로 치환된 벤질기이다. 또한, 아릴이라는 용어는 여기에 화학식 $-O-R^c$ -아릴의 산소 원자를 통해 결합되는 기를 지칭하는 데 사용되는 바와 같은 아랄콕시기들을 포괄하며, 여기서 R^c 는 메틸렌 또는 에틸렌과 같은 알킬렌 사슬이다.

[0036]

여기에 사용되는 바와 같이, "헤테로시클릴(heterocyclyl)"이라는 용어는 단독으로나 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용되고, 포화되거나 부분적으로 포화되거나 방향족인 고리계를 포함하는 "카르보시클릴(carbocyclyl)"을 지칭하며, 여기서 하나 또는 그 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4)의 탄소 원자들이 헤테로원자(예를 들어, O, N, N(O), S, S(O), 또는 S(O)₂)로 대체된다. 헤테로시클릴이라는 용어는 모노-, 비-, 트리-, 축합, 가교 및 스피로-고리계들, 그리고 이들의 결합들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 헤테로시클릴은 3 내지 15 원자 헤테로시클릴 고리계를 지칭한다. 일부 실시예들에서, 헤테로시클릴은 3 내지 12 원자 헤테로시클릴 고리계를 지칭한다. 일부 실시예들에서, 헤테로시클릴은 3 내지 12 원자의 포화 헤테로시클릴 고리계와 같은 포화 고리계를 지칭한다. 일부 실시예들에서, 헤테로시클릴은 5 내지 14 원자의 헤테로아릴 고리계와 같은 헤테로아릴 고리계를 지칭한다. 또한, 헤테로시클릴이라는 용어는 C₃-C₈ 헤테로시클로알킬을 포함하며, 이는 3-8의 탄소들 및 하나 또는 그 이상(1, 2, 3 또는 4)의 헤테로원자들을 포함하는 포화되거나 부분적으로 불포화된 모노-, 비-, 또는 스피로-고리계이다.

[0037]

일부 실시예들에서, 헤테로시클릴기는 3-12의 고리 원자들을 포함하는 기이며, 모노시클들, 비시클들, 트리시클들 및 스피로 고리계를 포함하고, 여기서 고리 원자들은 탄소이며, 1 내지 5의 고리 원자들은 질소, 황 또는 산소와 같은 헤테로원자이다. 일부 실시예들에서, 헤테로시클릴은 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로원자들을 가지는 3- 내지 7-원자 모노시클들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 헤테로시클릴은 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로원자들을 가지는 4- 내지 6-원자 모노시클들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 헤테로시클릴은 3-원자 모노시클들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 헤테로시클릴은 4-원자 모노시클들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 헤테로시클릴은 5-6 원자 모노시클들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 헤테로시클릴기는 0 내지 3의 이중 결합들을 포함한다. 앞서의 실시예들 중의 임의의 것에서, 헤테로시클릴은 1, 2, 3 또는 4의 헤테로원자들을 포함한다. 임의의 질소 또는 황 헤테로원자가 선택적으로 산화될(예를 들어, NO, SO, SO₂) 수 있고, 임의의 질소 헤테로원자가 선택적으로 차화될(예를 들어, [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻) 수 있다. 헤테로시클릴들의 대표적인 예들은 옥시라닐(oxiranyl), 아지리디닐(aziridinyl), 티이라닐(thiiranyl), 아제티디닐(azetidiny), 옥세타닐(oxetanyl), 티에타닐(thietanyl), 1,2-디티에타닐(dithietanyl), 1,3-디티에타닐, 피르롤리디닐(pyrrolidinyl), 디하이드로(dihydro)-1H-피르롤릴(pyrrolyl), 디하이드로푸라닐(dihydrofuranyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl), 디하이드로티에닐(dihydrothienyl), 테트라하이드로티에닐(tetrahydrothienyl), 이미다졸리디닐(imidazolidinyl), 피페리디닐(piperidinyl), 피페라지닐(piperazinyl), 모르폴리닐(morpholinyl), 티오모르폴리닐(thiomorpholinyl), 1,1-디옥소(dioxo)-티오모르폴리닐(thiomorpholinyl), 디하이드로피라닐(dihydropyranyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl), 헥사하이드로피라닐(hexahydrothiopyranyl), 헥사하이드로피리미디닐(hexahydropyrimidinyl), 옥사지나닐(oxazinanyl), 티아지나닐(thiazinanyl), 티옥사닐(thioxanyl), 호모피페라지닐(homopiperazinyl), 호모피페리디닐(homopiperidinyl), 아제파닐(azepanyl), 옥세파닐(oxepanyl), 티에파닐(thiepanyl), 옥사제피닐(oxazepinyl), 옥사제파닐(oxazepanyl), 디아제파닐(diazepanyl), 1,4-디아제파닐, 디아제피닐(diazepinyl), 티아제피닐(thiazepinyl), 티아제파닐(thiazepanyl), 테트라하이드로티오피라닐(tetrahydrothiopyranyl), 옥사졸리디닐(oxazolidinyl), 티아졸리디닐(thiazolidinyl), 이소티아졸리디닐(isothiazolidinyl), 1,1-디옥소이소티아졸리디노닐(dioxoisothiazolidinoyl), 옥사졸리디노닐

(oxazolidinoyl), 이미다졸리디노닐(imidazolidinoyl), 4,5,6,7-테트라하이드로[2H]인다졸릴(indazolyl), 테트라하이드로벤조이미다졸릴(tetrahydrobenzoimidazolyl), 4,5,6,7-테트라하이드로벤조(tetrahydrobenzo)[d]이미다졸릴(imidazolyl), 1,6-디하이드로이미다졸(dihydroimidazol)[4,5-d]피르롤로(pyrrolo)[2,3-b]피리디닐(pyridinyl), 티아지닐(thiazinyl), 티오펜닐(thiophenyl), 옥사지닐(oxazinyl), 티아디아지닐(thiadiazinyl), 옥사디아지닐(oxadiazinyl), 디티아지닐(dithiazinyl), 디옥사지닐(dioxazinyl), 옥사티아지닐(oxathiazinyl), 티아트리아지닐(thiatriazinyl), 옥사트리아지닐(oxatriazinyl), 디티아디아지닐(dithiadiazinyl), 이미다졸리닐(imidazolinyl), 디하이드로피리미딜(dihydropyrimidyl), 테트라하이드로피리미딜(tetrahydropyrimidyl), 1-피르롤리닐(pyrrolinyl), 2-피르롤리닐, 3-피르롤리닐, 인돌리닐(indolinyl), 티아피라닐(thiapyranlyl), 2H-피라닐(pyranlyl), 4H-피라닐, 디옥사닐(dioxanyl), 1,3-디옥솔라닐(dioxolanyl), 피라졸리닐(pyrazolinyl), 피라졸리디닐(pyrazolidinyl), 디티아닐(dithianyl), 디티올라닐(dithiolanyl), 피리디디노닐(pyrimidinonyl), 피리미딘디오닐(pyrimidindionyl), 피리미딘(pyrimidin)-2,4-디오닐(dionyl), 피페라지노닐(piperazinonyl), 피페라진디오닐(piperazindionyl), 피라졸리디닐이미다졸리닐(pyrazolidinylimidazolinyl), 3-아자비시클로(azabicyclo)[3.1.0]헥사닐(hexanyl), 3,6-디아자비시클로(diazabicyclo)[3.1.1]헵타닐(heptanyl), 6-아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 3-아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 아자비시클로[2.2.2]헥사닐(hexanyl), 2-아자비시클로[3.2.1]옥타닐(octanyl), 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 2-아자비시클로[2.2.2]옥타닐, 8-아자비시클로[2.2.2]옥타닐, 7-옥사비시클로(oxabicyclo)[2.2.1]헵탄(heptane), 아자스피로(azaspiro)[3.5]노나닐(nonanyl), 아자스피로[2.5]옥타닐, 아자스피로[4.5]데카닐(decanyl), 1-아자스피로[4.5]데칸(decanyl)-2-오닐(only), 아자스피로[5.5]운데카닐(undecanyl), 테트라하이드로인돌릴(tetrahydroindolyl), 옥타하이드로인돌릴(octahydroindolyl), 테트라하이드로이소인돌릴(tetrahydroisindolyl), 테트라하이드로인다졸릴(tetrahydroindazolyl), 1,1-디옥소헥사하이드로티오피라닐(dioxohexahydrothiopyranlyl)을 포함한다. 황이나 산소 원자 및 하나 내지 셋의 질소 원자들을 포함하는 5-원자 헤테로시클릴들의 예들은 티아졸(thiazol)-2-일(y1) 및 티아졸-2-일 N-옥사이드(oxide)를 포함하는 티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸(thiadiazol)-5-일(y1) 및 1,2,4-티아디아졸-5-일을 포함하는 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 예를 들면 옥사졸(oxazol)-2-일(y1), 그리고 1,3,4-옥사디아졸(oxadiazol)-5-일(y1) 및 1,2,4-옥사디아졸-5-일과 같은 옥사디아졸릴이다. 2 내지 4의 질소 원자들을 함유하는 5-원자 고리 헤테로시클릴들의 예들은 이미다졸(imidazol)-2-일(y1)과 같은 이미다졸릴; 1,3,4-트리아졸(triazol)-5-일(y1)과 같은 트리아졸릴; 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-5-일, 그리고 1H-테트라졸(tetrazol)-5-일(y1)과 같은 테트라졸릴을 포함한다. 벤조축합 5-원자 헤테로시클릴들의 대표적인 예들은 벤조옥사졸(benzoxazol)-2-일(y1), 벤즈티아졸(benzthiazol)-2-일(y1) 및 벤지이다졸(benzimidazol)-2-일(y1)이다. 6-원자 헤테로시클릴들의 예들은 하나 내지 셋의 질소 원자들 및 선택적으로 황이나 산소 원자를 포함하며, 예를 들면, 피리드(pyrid)-2-일(y1), 피리드-3-일 및 피리드-4-일과 같은 피리딜; 피리미드(pyrimid)-2-일(y1) 및 피리미드-4-일과 같은 피리미딜; 1,3,4-트리아진(triazin)-2-일(y1) 및 1,3,5-트리아진-4-일과 같은 트리아지닐; 피리다지닐, 특히 피리다진(pyridazin)-3-일(y1), 그리고 피라지닐을 포함한다. 피리딘 N-옥사이드들, 피리다진 N-옥사이드들, 피리딜, 피리미드-2-일, 피리미드-4-일, 피리다지닐 및 1,3,4-트리아진-2-일 기들은 헤테로시클릴 기들의 또 다른 예들이다. 일부 실시예들에서, 헤테로시클릭기는 하나 또는 그 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3)의 다른 시클릭 기들(예를 들어, 카르보시클릭 고리들 또는 헤테로시클릭 고리들)과 축합된 헤테로시클릭 고리를 포함하며, 여기서 라디칼이나 부착점은 헤테로시클릭 고리 상에 존재하고, 일부 실시예들에서 상기 부착점은 상기 헤테로시클릭 고리 내에 포함되는 헤테로원자이다.

[0038]

따라서, 헤테로시클릭이라는 용어는 여기서 적어도 하나의 질소를 포함하는 헤테로시클릴기를 지칭하는 데 사용되는 바와 같이 N-헤테로시클릴기들을 포괄하며, 여기서 분자의 나머지에 대한 상기 헤테로시클릴기의 부착점은 상기 헤테로시클릴기 내의 질소 원자를 통하는 것이다. N-헤테로시클릴기들의 대표적인 예들은 1-모르폴리닐(morpholinyl), 1-피페리디닐(piperidinyl), 1-피페라지닐(piperazinyl), 1-피르롤리디닐(pyrrolidinyl), 피라졸리디닐(pyrazolidinyl), 이미다졸리닐(imidazolinyl) 및 이미다졸리디닐(imidazolidinyl)을 포함한다. 또한, 헤테로시클릭이라는 용어는 여기서 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴기를 지칭하는 데 사용되는 바와 같이 C-헤테로시클릴기들을 포괄하며, 여기서 분자의 나머지에 대한 상기 헤테로시클릴기의 부착점은 상기 헤테로시클릴기 내의 탄소 원자를 통하는 것이다. C-헤테로시클릴 라디칼들의 대표적인 예들은 2-모르폴리닐, 2- 또는 3- 혹은 4-피페리디닐, 2-피페라지닐 및 2- 또는 3-피르롤리디닐을 포함한다. 또한, 헤테로시클릭이라는 용어는 앞서 개시한 바와 같이 화학식 $-R^c$ -헤테로시클릴의 기를 지칭하는 헤테로시클릴알킬기들을 포괄하며, 여기서 R^c 는 알킬렌 사슬이다. 또한, 헤테로시클릭이라는 용어는 여기에 사용되는 바와 같이 화학식 $-O-R^c$ -헤테로시클릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하는 헤테로시클릴알콕시기들을 포괄하며, 여기서 R^c

는 알킬렌 사슬이다.

[0039]

여기에 사용되는 바와 같이, 단독으로나 보다 큰 모이어티(예를 들어, "헤테로아릴알킬(heteroarylalkyl)"(또한 "헤테로아랄킬(heteroaralkyl)"), 또는 "헤테로아릴알콕시(heteroarylalkoxy)"(또한 "헤테로아릴알콕시(heteroaralkoxy)")의 일부로서 사용되는 "헤테로아릴(heteroaryl)"이라는 용어는 5 내지 14의 고리 원자들을 가지는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계를 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 적어도 하나의 헤테로원자를 함유한다. 일 실시예에서, 헤테로아릴은 5-6 원자의 모노시클릭 방향족 기들을 포함하며, 여기서 하나 또는 그 이상의 고리 원자는 질소, 황 또는 산소이다. 헤테로아릴기들의 대표적인 예들은 티에닐(thienyl), 푸릴(furyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 트리아졸릴(triazolyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 티아트리azol릴(thiatriazolyl), 옥사트리아졸릴(oxatriazolyl), 피리딜(pyridyl), 피리미딜(pyrimidyl), 이미다조피리딜(imidazopyridyl), 피라지닐(pyrazinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 트리아지닐(triazinyl), 테트라지닐(tetrazinyl), 테트라졸로[1,5-b]피리다지닐(pyridazinyl), 푸리닐(purinyl), 데아자푸리닐(deazapurinyl), 벤조옥사졸릴(benzoxazolyl), 벤조푸릴(benzofuryl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 벤조티아디아졸릴(benzothiadiazolyl), 벤조트리아졸릴(benzotriazolyl), 벤조이미다졸릴(benzoimidazolyl), 인돌릴(indolyl), 1,3-티아졸(thiazol)-2-일(yl), 1,3,4-티아졸-5-일, 1,3-옥사졸(oxazol)-2-일(yl), 1,3,4-옥사디아졸(oxadiazol)-5-일(yl), 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 1,3,4-티아디아졸(thiadiazol)-5-일(yl), 1H-테트라졸(tetrazol)-5-일(yl), 1,2,3-트리아졸(triazol)-5-일(yl), 그리고 피리드(pyrid)-2-일(yl) N-옥사이드(oxide)를 포함한다. 또한, "헤테로아릴"이라는 용어는 헤테로아릴이 하나 또는 그 이상의 시클릭(예를 들어, 카르보시클릭, 또는 헤테로시클릭) 고리들에 축합된 기들을 포함하며, 여기서 라디칼이나 부착점은 상기 헤테로아릴 고리 상에 있다. 제한적이지 않은 예들은 인돌릴(indolyl), 인돌리지닐(indoliziny), 이소인돌릴(isoindolyl), 벤조티에닐(benzothienyl), 벤조티오펜닐(benzothiophenyl), 메틸렌디옥시페닐(methylenedioxyphenyl), 벤조푸라닐(benzofuranyl), 디벤조푸라닐(dibenzofuranyl), 인다졸릴(indazolyl), 벤지미다졸릴(benzimidazolyl), 벤조디옥사졸릴(benzodioxazolyl), 벤즈티아졸릴(benzthiazolyl), 퀴놀릴(quinolyl), 이소퀴놀릴(isoquinolyl), 시놀리닐(cinnoliny), 프탈라지닐(phthalazinyl), 퀴나졸리닐(quinazolinyl), 퀴녹살리닐(quinoxaliny), 4H-퀴놀리지닐(quinoliziny), 카르바졸릴(carbazolyl), 아크리디닐(acridiny), 페나지닐(phenazinyl), 페노티아지닐(phenothiazinyl), 페녹사지닐(phenoxazinyl), 테트라하이드로퀴놀리닐(tetrahydroquinoliny), 테트라하이드로이소퀴놀리닐(tetrahydroisoquinoliny), 그리고 피리도(pyrido)[2,3-b]-1,4-옥사진(oxazin)-3(4H)-온(one)을 포함한다. 헤테로아릴기는 모노-, 비- 또는 트리-시클릭이 될 수 있다. 일부 실시예들에서, 헤테로아릴기는 하나 또는 그 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3) 다른 시클릭 기들(예를 들어, 카르보시클릭 고리들 또는 헤테로시클릭 고리들)에 축합된 헤테로아릴 고리를 포함하며, 여기서 라디칼이나 부착점은 상기 헤테로아릴 고리 상에 있고, 일부 실시예들에서 상기 부착점은 상기 헤테로시클릭 고리 내에 포함된 헤테로원자이다. 다르게 위치하는 이중 결합들을 가질 수 있는 임의의 헤테로아릴 기의 구조는 임의의 및 모든 이러한 공명 구조들을 포괄하는 것으로 간주된다.

[0040]

이에 따라, 헤테로아릴이라는 용어는 앞서 정의한 바와 같이 적어도 하나의 질소를 포함하는 여기에 사용되는 바와 같은 헤테로아릴기를 지칭하는 N-헤테로아릴기들을 포괄하며, 여기서 분자의 나머지에 대한 상기 헤테로아릴기의 부착점은 상기 헤테로아릴기 내의 질소 원자를 통하는 것이다. 또한, 헤테로아릴이라는 용어는 앞서 정의한 바와 같은 헤테로아릴기를 여기에 사용되는 바와 같이 지칭되는 C-헤테로아릴기들을 포괄하며, 여기서 분자의 나머지에 대한 상기 헤테로아릴기의 부착점은 상기 헤테로아릴기 내의 탄소 원자를 통하는 것이다. 또한, 헤테로아릴이라는 용어는 앞서 개시된 바와 같이 화학식 $-R^c$ -헤테로아릴의 기를 지칭하는 헤테로아릴알킬기들을 포괄하며, 여기서 R^c 는 앞서 정의한 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 또한, 헤테로아릴이라는 용어는 여기에 사용되는 바와 같이 화학식 $-O-R^c$ -헤테로아릴의 산소 원자를 통해 결합된 기를 지칭하는 헤테로아랄콕시(또는 헤테로아릴알콕시) 기들을 포괄하며, 여기서 R^c 는 앞서 정의한 바와 같은 알킬렌 사슬이다.

[0041]

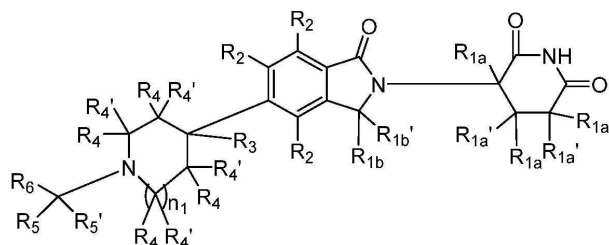
다르게 기재되지 않고, 임의의 특정한 기(들)에 대해 더 정의되지 않는 정도까지 여기에 설명되는 기들 중에서 임의의 것은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 여기에 사용되는 바와 같이, "치환된"이라는 용어는 대체로 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용되는 원자가에 따르며, 상기 치환이 안정한 화합물, 즉 배제열, 고리화, 소거 등에 의하는 것과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 가져오는 내포 조건으로 모든 가능한 치환기들을 지칭한다. 대표적인 치환기들은 할로젠기들, 히드록실기들 및 임의의 숫자의 탄소 원자들, 예를 들

어, 1-14의 탄소 원자들을 포함하는 임의의 다른 유기 기들을 포함하며, 선형이나, 분지되거나, 고리 구조 형식으로 분류되는 산소, 황 및 질소와 같은 하나 또는 그 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4)의 헤테로원자들을 포함할 수 있다.

[0042] 임의의 특정 한 기(들)에 대해 개시되지 않은 정도까지, 치환기들의 대표적인 예들은 알킬, 치환된 알킬(예를 들어, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₁), 알콕시(예를 들어, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₁), 치환된 알콕시(예를 들어, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₁), 할로알킬(예를 들어, CF₃), 알케닐(예를 들어, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₂), 치환된 알케닐(예를 들어, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₂), 알키닐(예를 들어, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₂), 치환된 알키닐(예를 들어, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₂), 시클릭(예를 들어, C₃-C₁₂, C₅-C₆), 치환된 시클릭(예를 들어, C₃-C₁₂, C₅-C₆), 카르보시클릭(예를 들어, C₃-C₁₂, C₅-C₆), 치환된 카르보시클릭(예를 들어, C₃-C₁₂, C₅-C₆), 헤테로시클릭(예를 들어, C₃-C₁₂, C₅-C₆), 치환된 헤테로시클릭(예를 들어, C₃-C₁₂, C₅-C₆), 아릴(예를 들어, 벤질 또는 페닐), 치환된 아릴(예를 들어, 치환된 벤질 또는 페닐), 헤테로아릴(예를 들어, 피리딜 또는 피리미딜), 치환된 헤테로아릴(예를 들어, 치환된 피리딜 또는 피리미딜), 아랄킬(예를 들어, 벤질), 치환된 아랄킬(예를 들어, 치환된 벤질), 할로, 히드록실, 아릴록시(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆), 치환된 아릴록시(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆), 알킬티오(예를 들어, C₁-C₆), 치환된 알킬티오(예를 들어, C₁-C₆), 아릴티오(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆), 치환된 아릴티오(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆), 시아노(cyano), 카르보닐(carbonyl), 치환된 카르보닐, 카르복실(carboxyl), 치환된 카르복실, 아미노, 치환된 아미노, 아미도(amido), 치환된 아미도, 티오(thio), 치환된 티오, 술피닐(sulfinyl), 치환된 술피닐, 술포닐(sulfonyl), 치환된 술포닐, 술폰아미드(sulfonamide), 치환된 술폰아미드, 술폰아미드(sulfonamide), 치환된 술폰아미드, 요소(urea), 치환된 요소, 카르바메이트(carbamate), 치환된 카르바메이트, 아미노산, 그리고 펩티드 기들을 포함할 수 있다.

[0043] 일 측면에서, 본 발명의 화합물들은 화학식 I로 나타내어지거나, 혹은 이의 약학적으로 허용 가능한(pharmaceutically acceptable) 염, 수화물(hydrate), 용매화물(solvate), 프로드러그(prodrug), 입체이성체(stereoisomer), 또는 호변이성체(tautomer)이다.

[0044] [화학식 I]



[0045]

[0046] 여기서, 각 R_{1a}, R_{1b}, R_{1a}' 및 R_{1b}'는 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이거나,

[0047] R_{1a} 및 R_{1a}'는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0048] R_{1a} 및 R_{1a}'는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0049] R_{1b} 및 R_{1b}'는 스피로 (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하며, 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되고;

[0050] 각 R₂는 수소, 히드록시, 아미노, 시아노, 할로, (C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

[0051] R₃은 수소, 아미노, 히드록실, 시아노, 할로젠, (C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되

고, 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0052] R_3 및 R_4 는 이들이 부착되는 탄소 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0053] R_2 및 R_3 은 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나;

[0054] 각 R_4 및 R_4' 는 수소, 히드록실, 아미노, 아미도, 카르보닐, 시아노, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 히드록시알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, (C_2-C_6) 알케닐, 그리고 (C_2-C_6) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 알키닐, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0055] R_4 및 R_4' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0056] R_4 및 R_4' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C(=O)$ 를 형성하거나,

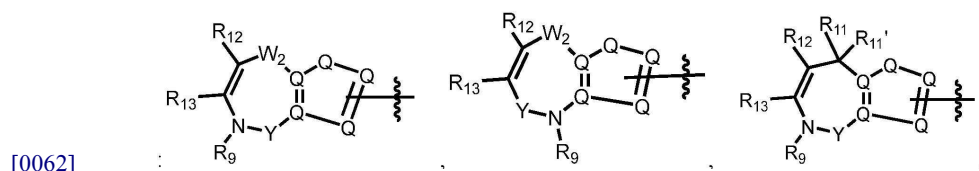
[0057] R_4 및 R_4' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

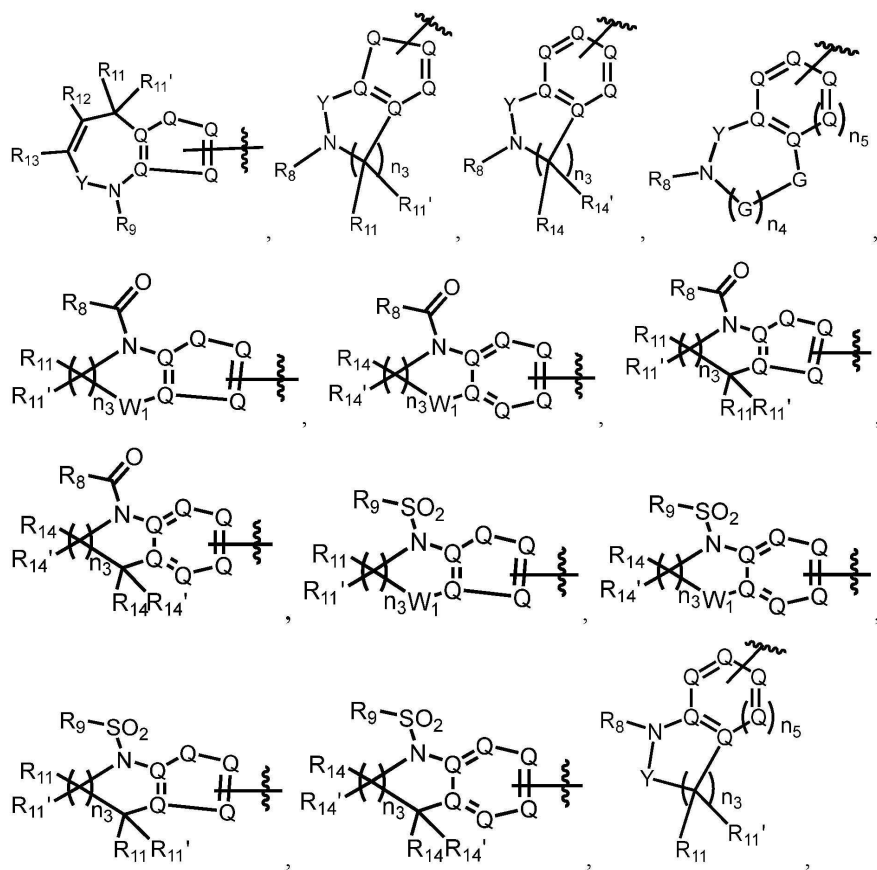
[0058] R_4 및 R_4' 는 이들이 부착되는 탄소 원자들을 함께 가지며, (C_6-C_{10}) 아릴 또는 5- 내지 6-원자 헤테로아릴을 형성하고; 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0059] R_5 및 R_5' 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 히드록시알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

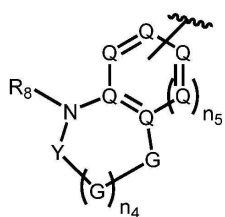
[0060] R_6 은 R_7 -치환된 아릴 또는 R_7 -치환된 헤테로아릴이고; 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0061] R_6 은,



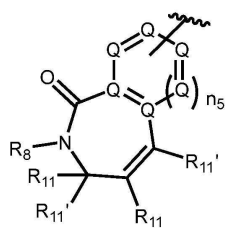


[0063]



[0064]

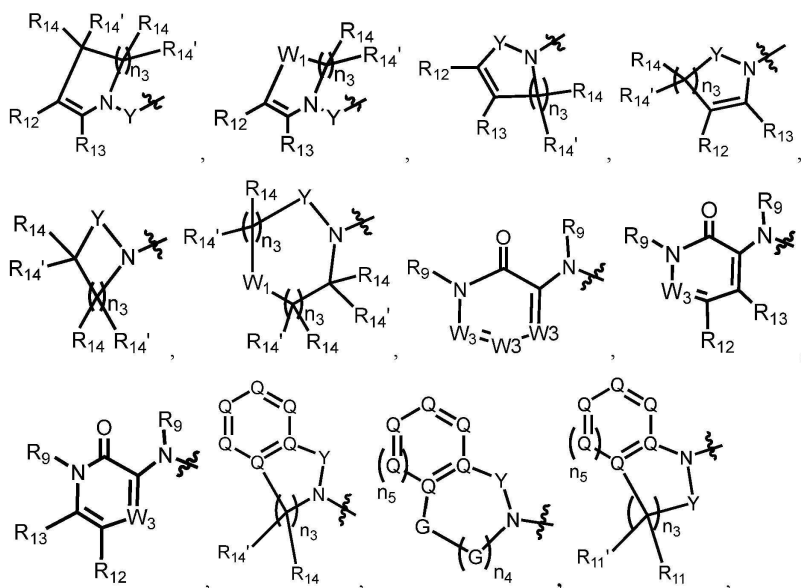
[0065] 또는



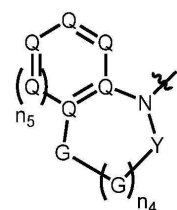
[0066]

[0067] 이고;

[0068] R_7 은 다음 화학식들로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

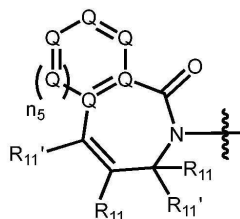


[0069]



[0070]

[0071] 및



[0072]

[0073] R_8 은 (C_6-C_{10}) 아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0074] 각 R_9 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0075] 각 R_{11} 및 R_{11}' 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_2-C_6) 알케닐, 그리고 (C_2-C_6) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0076] R_{11} 및 R_{11}' 은 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원

자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0077] R_{11} 및 R_{11}' 은 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C(=O)$ 를 형성하거나,

[0078] R_{11} 및 R_{11}' 은 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬 기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬 기를 형성하고; 상기 시클로알킬 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0079] R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되는 탄소 원자들을 함께 가지며, (C_6-C_{10}) 아릴, 또는 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴을 형성하고, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0080] 각 R_{14} 및 R_{14}' 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_2-C_6) 알케닐, 그리고 (C_2-C_6) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0081] R_{14} 및 R_{14}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬 기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬 기를 형성하거나,

[0082] R_{14} 및 R_{14}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C(=O)$ 를 형성하거나,

[0083] R_{14} 및 R_{14}' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬 기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬 기를 형성하고; 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0084] 적어도 하나의 R_{14} 및 적어도 하나의 R_{14}' 이 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C(=O)$ 를 형성하도록 제공되며;

[0085] 각 R_{15} 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 시클로알콕시, 헤테로시클로알콕시, 할로알콕시, 아릴록시, 헤테로아릴록시, 아랄킬록시, 알케일닐록시, 알키닐록시, 아미노, 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 아랄킬아미노, N-알킬-N-아릴아미노, N-알킬-N-헤테로아릴아미노, N-알킬-N-아랄킬아미노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 시클로알킬술포닐, 헤테로시클로알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아미노술포닐, 알킬아미노술포닐, 시클로알킬아미노술포닐, 헤테로시클로알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 헤테로아릴아미노술포닐, N-알킬-N-아릴아미노술포닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노술포닐, 포르밀, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐록시, 아미노, 알킬술포닐아미노, 할로알킬술포닐아미노, 시클로알킬술포닐아미노, 헤테로시클로알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클로알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 헤테로아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노카르보닐, 시아노, 니트로, 아지도, 포스포닐, 포스포옥사이드 및 포스포네이트를 포함하는 포스포릴, 시클릭아세탈, 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 상기 질소 원자를 통해 연결되는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 둘의 인접하는 R_{15} 는 각기 결합되는 각각의 원자들을 함께 가지고, 아릴, 헤테로아릴, 5- 내지 8-원자 시클로알킬 또는 5- 내지 8-원자 헤테로시클로알킬을 형성하며;

[0086] R_{16} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로

알콕시, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 그리고 단일 결합의 형성에 참여하는 라디칼로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0087] 각 G는 $C(R_{11})(R_{11}')$, NR_{11} 및 O로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 적어도 하나의 G는 NR_{11} 또는 O가 되도록 제공되며;

[0088] W_1 은 -O-, -S- 및 $-NR_9$ -로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0089] W_2 는 -O-, -S-, $-SO_2$ -, $-C(=O)$ - 및 $-NR_9$ -로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0090] 각 W_3 은 질소 또는 CR_{16} 이고;

[0091] Y는 $-SO_2$ - 또는 $-C(=O)$ -이며;

[0092] 각 Q는 C, $C(R_{16})$, $C(=O)$, O, S, N 및 NR_{16} 으로부터 독립적으로 선택되고;

[0093] n_1 은 0, 1 또는 2이며;

[0094] n_3 은 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[0095] n_4 는 독립적으로 1 또는 2이며;

[0096] n_5 는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0097] 일부 실시예들에서, 화합물들은 화학식 I로 나타내어지며,

[0098] 여기서, 각 R_{1a} , R_{1b} , R_{1a}' 및 R_{1b}' 는 수소이고;

[0099] 각 R_2 는 독립적으로 수소, 할로 및 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

[0100] R_3 은 수소, 아미노, 히드록실, 시아노, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬 및 (C_1-C_6) 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0101] 각 R_4 및 R_4' 는 수소, 히드록실, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬 및 (C_1-C_6) 히드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

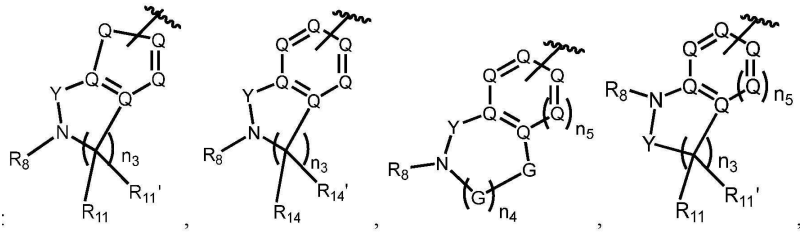
[0102] R_4 및 R_4' 는 이들이 부착되는 탄소 원자들을 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0103] R_4 및 R_4' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고;

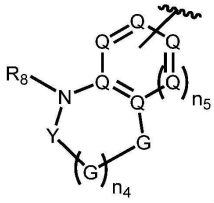
[0104] R_5 및 R_5' 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이며; 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0105] R_6 은 R_7 -치환된 아릴 또는 R_7 -치환된 헤테로아릴이고; 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0106] R_6 은,

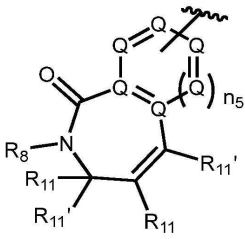


[0107] ;



[0108]

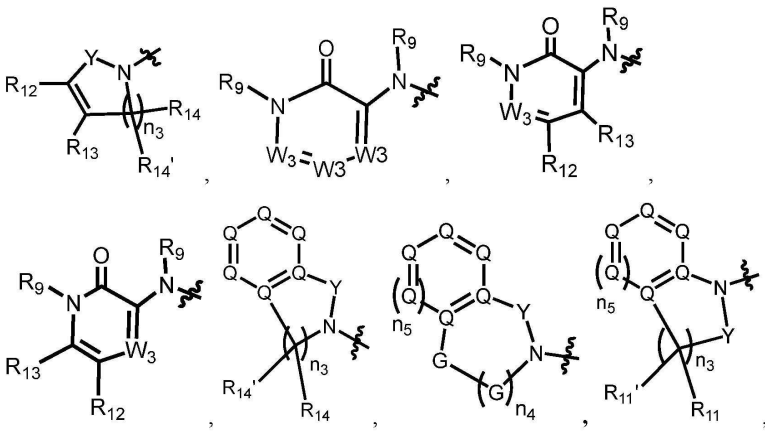
[0109] 또는



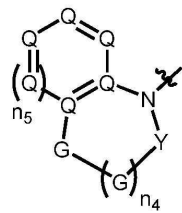
[0110]

[0111] 이며;

[0112] R_7 은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

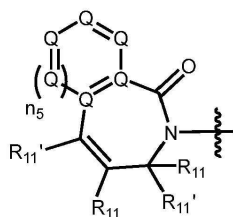


[0113]



[0114]

[0115] 및



[0116]

[0117] R_8 은 (C_6-C_{10}) 아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0118] 각 R_9 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0119] 각 R_{11} 및 R_{11}' 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_2-C_6) 알케닐, 그리고 (C_2-C_6) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0120] R_{11} 및 R_{11}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0121] R_{11} 및 R_{11}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C=O$ 를 형성하거나,

[0122] R_{11} 및 R_{11}' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고; 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0123] R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되는 탄소 원자들을 함께 가지며, (C_6-C_{10}) 아릴, 또는 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴을 형성하고, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0124] 각 R_{14} 및 R_{14}' 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_2-C_6) 알케닐, 그리고 (C_2-C_6) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0125] R_{14} 및 R_{14}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0126] R_{14} 및 R_{14}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C=O$ 를 형성하거나,

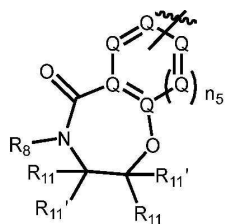
[0127] R_{14} 및 R_{14}' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고; 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되어,

- [0128] 적어도 하나의 R_{14} 및 적어도 하나의 R_{14}' 가 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C(=O)$ 를 형성하도록 제공되고;
- [0129] 각 R_{15} 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 시클로알콕시, 헤테로시클로알콕시, 할로알콕시, 아릴록시, 헤테로아릴록시, 아랄킬록시, 알키에닐록시, 알키닐록시, 아미노, 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 아랄킬아미노, N-알킬-N-아릴아미노, N-알킬-N-헤테로아릴아미노, N-알킬-N-아랄킬아미노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 시클로알킬술포닐, 헤테로시클로알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아미노술포닐, 알킬아미노술포닐, 시클로알킬아미노술포닐, 헤테로시클로알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 헤테로아릴아미노술포닐, N-알킬-N-아릴아미노술포닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노술포닐, 포르밀, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐록시, 아미노, 알킬술포닐아미노, 할로알킬술포닐아미노, 시클로알킬술포닐아미노, 헤테로시클로알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클로알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 헤테로아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노카르보닐, 시아노, 니트로, 아지도, 포스피닐, 포스핀 옥사이드 및 포스포네이트를 포함하는 포스포릴, 시클릭아세탈, 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 상기 질소 원자를 통해 연결되는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 둘의 인접하는 R_{15} 는 각기 결합되는 각각의 원자들을 함께 가지고, 아릴, 헤테로아릴, 5- 내지 8-원자 시클로알킬 또는 5- 내지 8-원자 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0130] R_{16} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 그리고 단일 결합의 형성에 참여하는 라디칼로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;
- [0131] 각 G 는 $C(R_{11})(R_{11}')$, NR_{11} 및 0로부터 독립적으로 선택되어, 적어도 하나의 G 는 NR_{11} 또는 0가 되도록 제공되며,
- [0132] W_1 은 $-O-$, $-S-$ 및 $-NR_9-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0133] W_2 는 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-$ 및 $-NR_9-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;
- [0134] 각 W_3 은 질소 또는 CR_{16} 이고;
- [0135] Y 는 $-SO_2-$ 또는 $-C(=O)-$ 이며;
- [0136] 각 Q 는 C , $C(R_{16})$, $C(=O)$, O , S , N 및 NR_{16} 으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0137] n_1 은 0, 1 또는 2이며;
- [0138] n_3 은 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [0139] n_4 는 독립적으로 1 또는 2이며;
- [0140] n_5 는 독립적으로 0 또는 1인 것을 특징으로 하는 화합물.
- [0141] 일부 실시예들에서, 화합물들은 화학식 I로 나타내어지며,
- [0142] 여기서, 각 R_2 는 수소이고;
- [0143] R_3 은 수소 또는 히드록실이며;

[0144] 각 R_4 및 R_4' 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

[0145] R_5 및 R_5' 는 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0146] R_6 은,



[0147]

[0148] 이고,

[0149] 각 R_{11} 및 R_{11}' 은 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이며, 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0150] R_{11} 및 R_{11}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

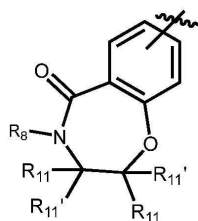
[0151] R_{11} 및 R_{11}' 는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, $C=O$ 를 형성하거나,

[0152] R_{11} 및 R_{11}' 는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C_3-C_7) 시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고; 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0153] R_{16} 은 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, 그리고 단일 결합의 형성에 참여하는 라디칼로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0154] n_1 은 1이다.

[0155] 일부 실시예들에서, 화합물들은 화학식 I로 나타내어지며, R_6 은,



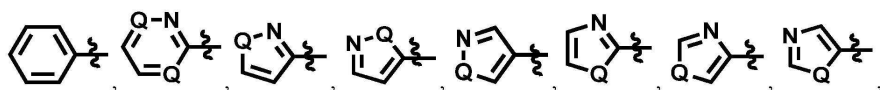
[0156]

[0157] 이고,

[0158] 여기서, R_6 은 선택적으로 (C_1-C_6) 알킬, 할로 및 시아노로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0159] 각 R_{11} 및 R_{11}' 은 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이다.

[0160] 일부 실시예들에서, 화합물들은 화학식 I로 나타내어지며, R_6 은 다음으로부터 선택되고,



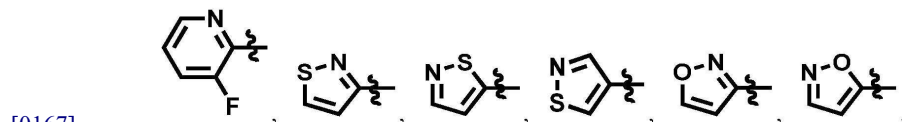
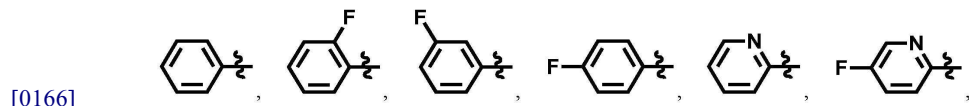
[0161]

[0162] 및



[0164] 여기서, R₈은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 R₁₅로 독립적으로 더 치환된다.

[0165] 일부 실시예들에서, 화합물들은 화학식 I로 나타내어지며, R₈은 다음으로부터 선택되고,



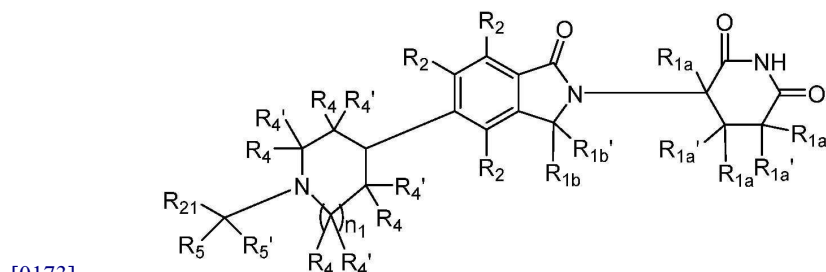
[0168] 및



[0170] 여기서, R₈은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 R₁₅로 독립적으로 더 치환된다.

[0171] 본 발명의 제2 측면은 화학식 II로 나타내어지는 구조를 가지는 화합물 혹은 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체에 관한 것이며,

[0172] [화학식 II]



[0174] 여기서, 각 R_{1a}, R_{1b}, R_{1a'} 및 R_{1b'}는 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이거나,

[0175] R_{1a} 및 R_{1a'}는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0176] R_{1a} 및 R_{1a'}는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자를 함께 가지며, (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0177] R_{1b} 및 R_{1b'}는 스피로 (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 또는 상기 헤테로시클로알킬은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일한하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0178] 각 R₂는 수소, 히드록시, 아미노, 시아노, 할로, (C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0179] 각 R₄ 및 R_{4'}는 수소, 히드록실, 아미노, 아미도, 카르보닐, 시아노, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)히드록시알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, 모노시클릭 및 비시클릭

5- 내지 10-원자 헤테로아릴, (C₂-C₆)알케닐, 그리고 (C₂-C₆)알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 상기 알킬, 상기 알키닐, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0180] R₄ 및 R₄'는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, 스피로 (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0181] R₄ 및 R₄'는 이들이 부착되는 동일한 탄소 원자를 함께 가지며, C=(O)를 형성하거나,

[0182] R₄ 및 R₄'는 다른 탄소 원자들 상에 있을 때에 이들이 부착되는 원자들을 함께 가지며, (C₃-C₇)시클로알킬기 또는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬기를 형성하거나,

[0183] R₄ 및 R₄'는 이들이 부착되는 탄소 원자들을 함께 가지며, (C₆-C₁₀)아릴 또는 5- 또는 6-원자 헤테로아릴을 형성하고; 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

[0184] R₅ 및 R₅'는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)히드록시알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

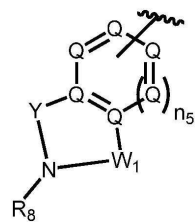
[0185] 각 R₁₅는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 시클록알콕시, 헤테로시클로알콕시, 할로알콕시, 아릴록시, 헤테로아릴록시, 아랄킬록시, 알키에닐록시, 알키닐록시, 아미노, 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 아랄킬아미노, N-알킬-N-아릴아미노, N-알킬-N-헤테로아릴아미노, N-알킬-N-아랄킬아미노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 시클로알킬술포닐, 헤테로시클로알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아미노술포닐, 알킬아미노술포닐, 시클로알킬아미노술포닐, 헤테로시클로알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 헤테로아릴아미노술포닐, N-알킬-N-아릴아미노술포닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노술포닐, 포르밀, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐록시, 아미노, 알킬술포닐아미노, 할로알킬술포닐아미노, 시클로알킬술포닐아미노, 헤테로시클로알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클로알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 헤테로아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노카르보닐, 시아노, 니트로, 아지도, 포스피닐, 포스핀 옥사이드 및 포스포네이트를 포함하는 포스포릴, 시클릭아세탈, 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 상기 질소 원자를 통해 연결되는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 둘의 인접하는 R₁₅는 각기 결합되는 각각의 원자들을 함께 가지고, 아릴, 헤테로아릴, 5- 내지 8-원자 시클로알킬 또는 5- 내지 8-원자 헤테로시클로알킬을 형성하며;

[0186] R₂₁은 치환된 C₆-아릴이고, 상기 아릴은 적어도 둘의 R₁₅로 치환되도록 제공되며, 상기 R₁₅ 중의 둘은 인접하는 탄소 원자들 상에 있을 때에 적어도 하나의 (C₆-C₁₀)아릴로 치환된 5- 또는 6-원자 헤테로아릴, 또는 모노시클릭 또는 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴을 형성하도록 제공되고; 상기 아릴 및 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되거나,

[0187] R₂₁은 치환된 5- 또는 6-원자 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 적어도 둘의 R₁₅로 치환되도록 제공되며, 상기 중의 R₁₅ 둘은 인접하는 탄소 원자들 상에 있을 때에 C₆-아릴, 적어도 하나의 (C₆-C₁₀)아릴로 치환된 5- 또는 6-원자 헤테로아릴, 또는 모노시클릭 또는 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴을 형성하도록 제공되고; 상기 아릴 및 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되거나

나,

R₂₁은,



이며,

R₈은 (C₆-C₁₀)아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되며;

W₁은 -O-, -S- 및 -NR₉-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R₉는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되고;

Y는 -SO₂- 또는 -C(=O)-이며;

각 Q는 C, C(R₁₆), C(=O), O, S, N 및 NR₁₆으로부터 독립적으로 선택되고;

R₁₆은 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴, 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴, 할로, 시아노, -N(R₉)₂, -OR₉, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)할로알콕시, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 그리고 단일 결합의 형성에 참여하는 라디칼로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환되고;

n₁은 0, 1 또는 2이며;

n₅는 독립적으로 0 또는 1이다.

일부 실시예들에서, 화합물들은 화학식 II로 나타내어지며,

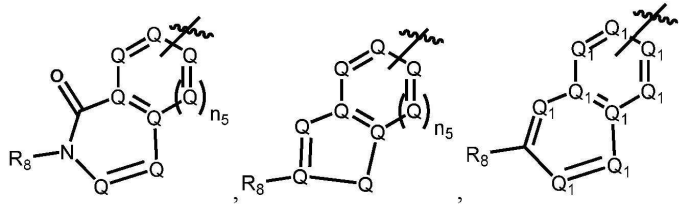
여기서, 각 R_{1a}, R_{1b}, R_{1a}' 및 R_{1b}'는 수소이고;

각 R₂는 수소이며;

각 R₄ 및 R₄'는 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이고;

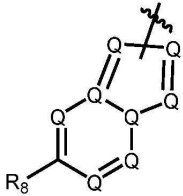
R₅ 및 R₅'는 각기 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이며;

[0204] R_{21} 은,



[0205]

[0206] 또는



[0207]

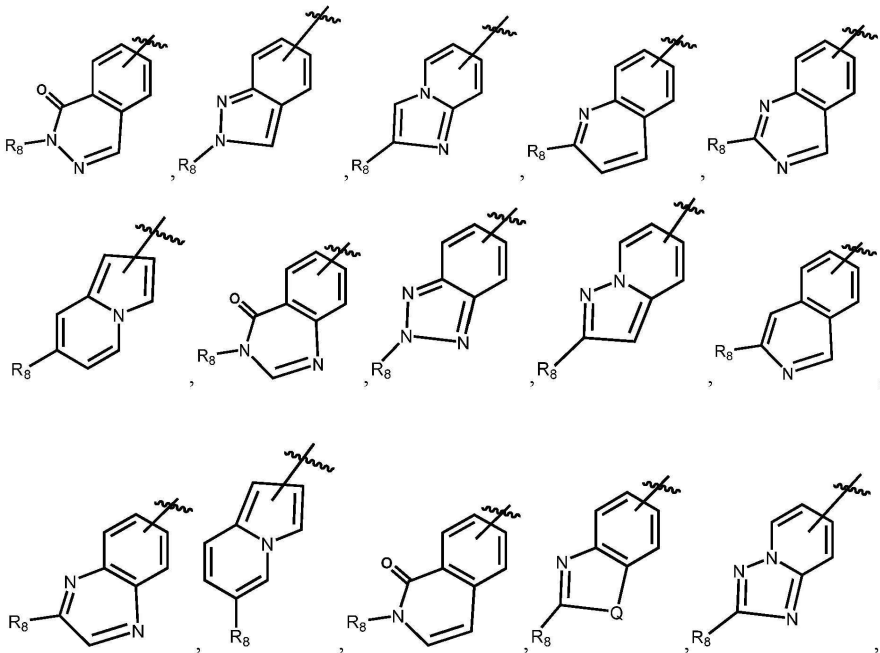
[0208] 이고;

[0209] 각 Q_1 은 C, $C(R_{16})$, $C(=O)$, O, S, N 및 NR_{16} 으로부터 독립적으로 선택되어, 적어도 하나의 Q_1 은 N이 되도록 제공되며;

[0210] R_{16} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, 할로, 시아노, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, 그리고 단일 결합의 형성에 참여하는 라디칼로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 상기 시클로알킬, 상기 헤테로시클로알킬, 상기 아릴, 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일한하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되며;

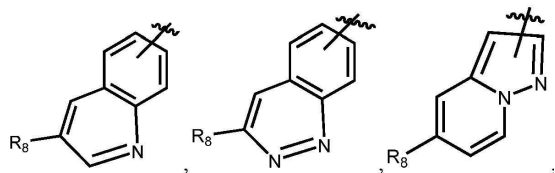
[0211] n_1 은 1이다.

[0212] 일부 실시예들에서, 화합물들은 화학식 II로 나타내어지고, 여기서 R_{21} 은 다음으로부터 선택되며,

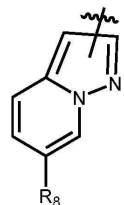


[0213]

[0214]

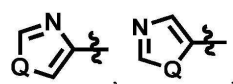
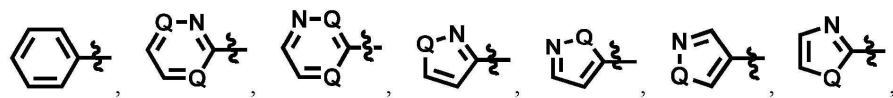


및



여기서, R_{21} 은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 (C_1-C_6)알킬, 할로 및 시아노로 독립적으로 치환된다.

일부 실시예들에서, 화합물들은 화학식 II로 나타내어지고, R_8 은 다음으로부터 선택되며,

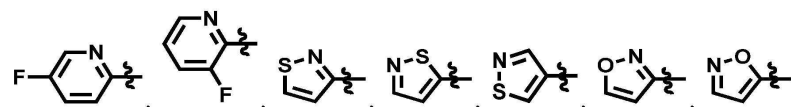
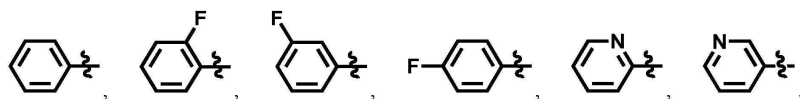


및

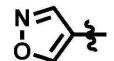


여기서, R_8 은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 R_{15} 로 독립적으로 치환된다.

일부 실시예들에서, 화합물들은 화학식 II로 나타내어지고, R_8 은 다음으로부터 선택되며,

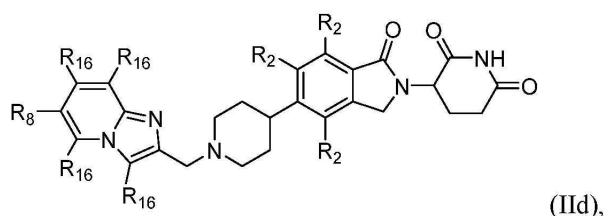
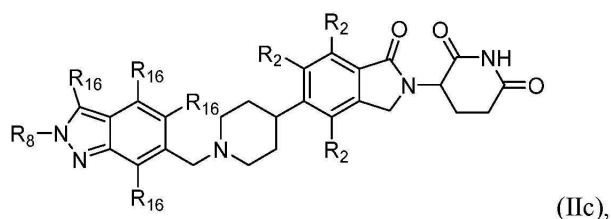
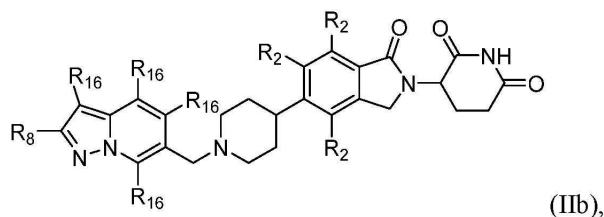
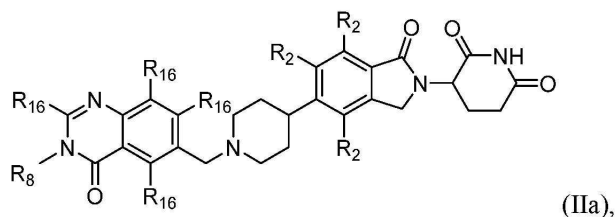


및



여기서, R_8 은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 R_{15} 로 독립적으로 치환된다.

일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물들은 화학식 IIa, 화학식 IIb, 화학식 IIc, 화학식 IId, 또는 화학식 IIe로 나타내어지거나, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체이다.



[0232]

[0233]

[0234]

[0235]

[0236]

여기서, 각 R_2 는 수소 및 할로로부터 독립적으로 선택되고;

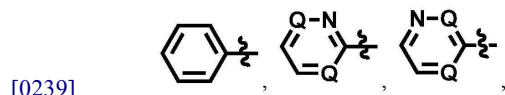
R_8 은 (C_6 - C_{10})아릴, 그리고 모노시클릭 및 비시클릭 5- 내지 10-원자 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R_{15} 기들로 독립적으로 더 치환되고;

각 R_{15} 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 시클로알콕시, 헤테로시클로알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아랄킬옥시, 알키에닐옥시, 알키닐옥시, 아미노, 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 아랄킬아미노, N-알킬-N-아릴아미노, N-알킬-N-헤테로아릴아미노, N-알킬-N-아랄킬아미노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 시클로알킬술포닐, 헤테로시클로알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아미노술포닐, 알킬아미노술포닐, 시클로알킬아미노술포닐, 헤테로시클로알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 헤테로아릴아미노술포닐, N-알킬-N-아릴아미노술포닐, N-알킬-N-헤테로아릴아미노술포닐, 포르밀, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노, 알킬술포닐아미노, 할로알킬술포닐아미노, 시클로알킬술포닐아미노, 헤테로시클로알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클로알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 아랄킬술포닐아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 헤테로아릴아미노카르보닐, N-알킬-N-아릴아미노카르보닐,

N-알킬-N-헤테로아릴아미노카르보닐, 시아노, 니트로, 아지도, 포스피닐, 포스핀 옥사이드 및 포스포네이트를 포함하는 포스포릴, 시클릭아세탈, 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 상기 질소 원자를 통해 연결되는 4- 내지 7-원자 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 둘의 인접하는 R₁₅는 각기 결합되는 각각의 원자들을 함께 가지고, 아릴, 헤테로아릴, 5- 내지 8-원자 시클로알킬 또는 5- 내지 8-원자 헤테로시클로알킬을 형성하며;

[0237] 각 R₁₆은 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0238] 일부 실시예들에서, R₈은 다음으로부터 선택되며,

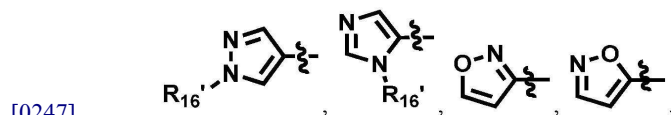
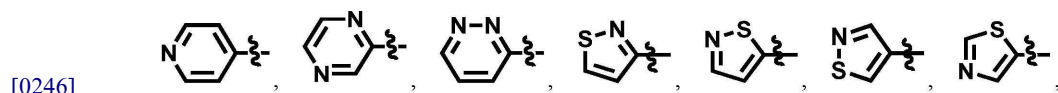
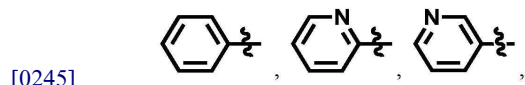


[0241] 및



[0243] 여기서, R₈은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 동일하거나 다른 R₁₅ 기들로 독립적으로 더 치환된다.

[0244] 일부 실시예들에서, R₈은 다음으로부터 선택되며,



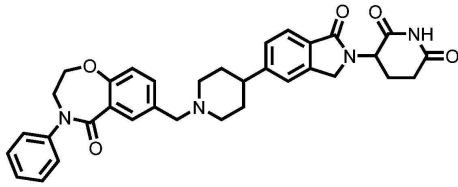
[0248] 및



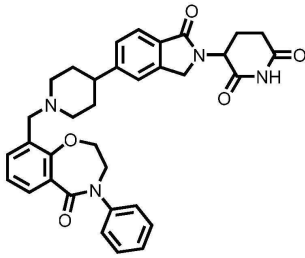
[0250] 여기서, R₈은 하나 또는 그 이상의 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 시아노, 할로, 그리고 R₁₅로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 기들로 독립적으로 더 치환되고;

[0251] R₁₆'는 수소 및 (C₁-C₆)알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

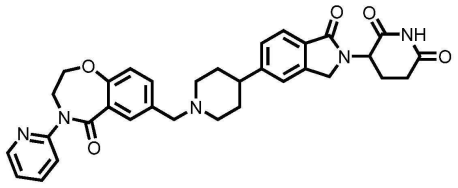
[0252] 대표적인 본 발명의 화합물들은 다음의 구조들을 가지거나, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체이다.



(1),

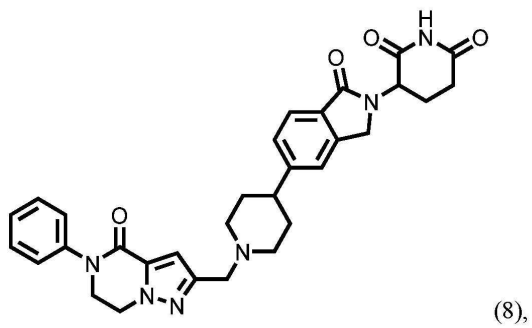
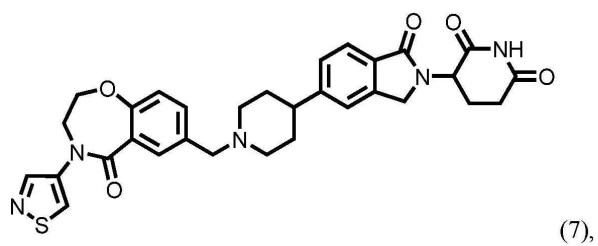
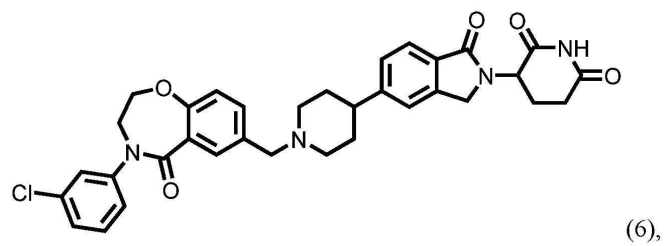
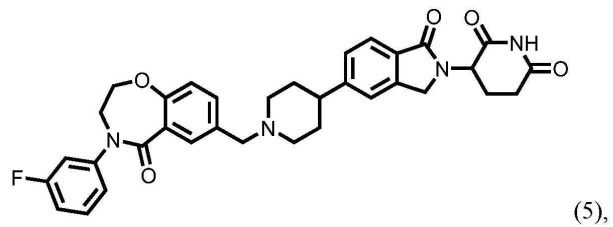
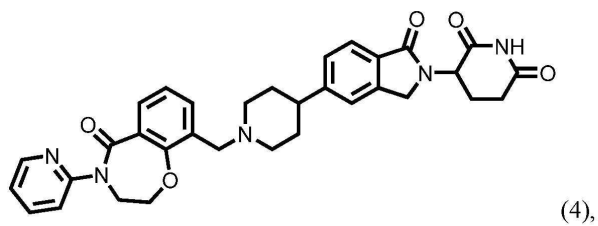


(2),

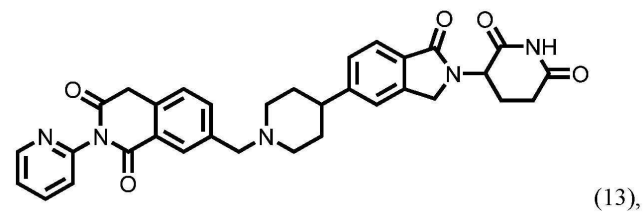
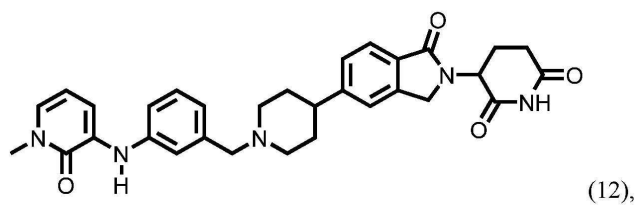
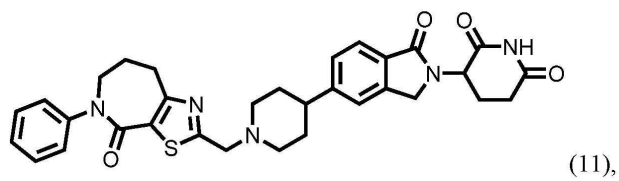
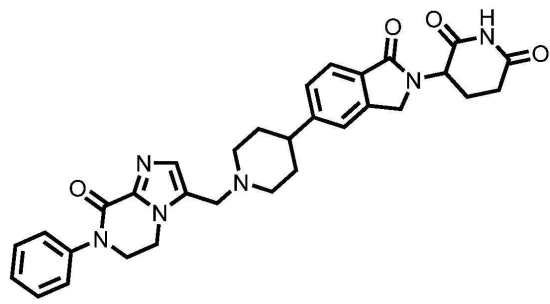
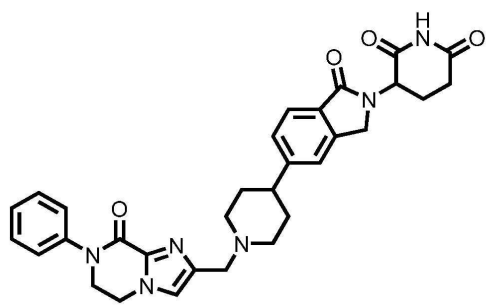


(3),

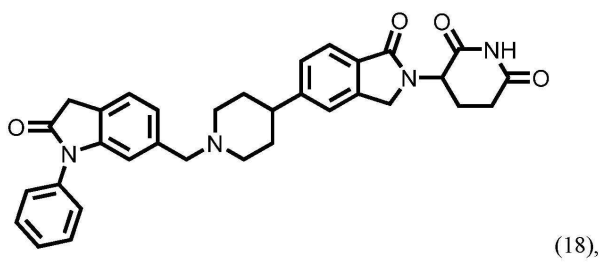
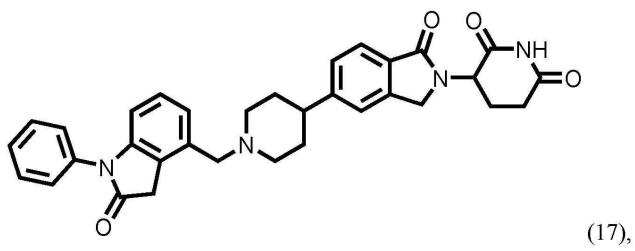
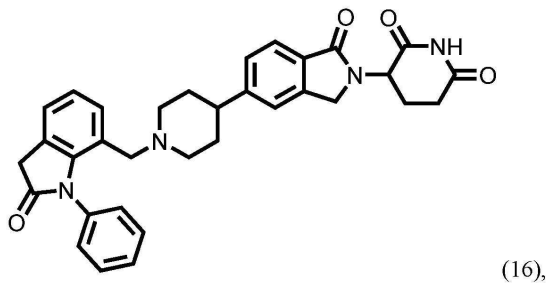
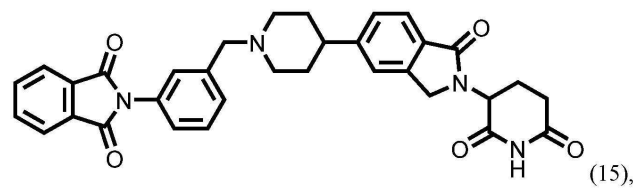
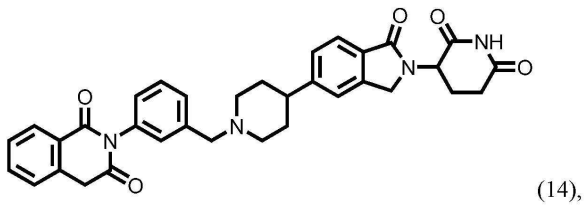
[0253]



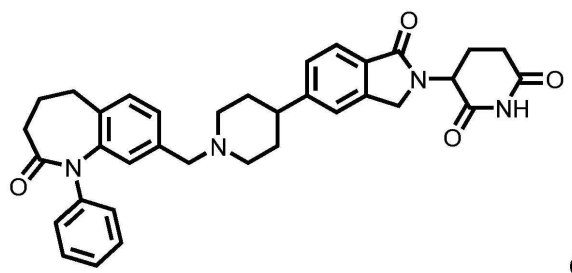
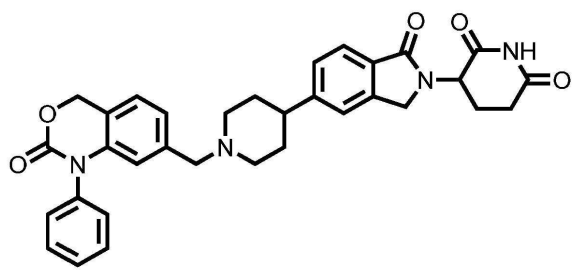
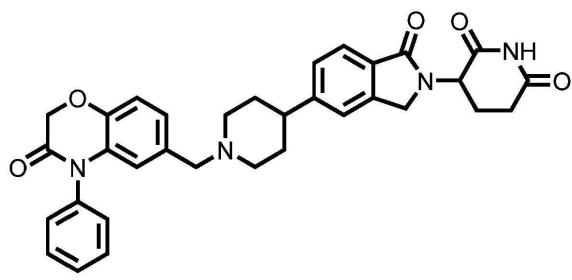
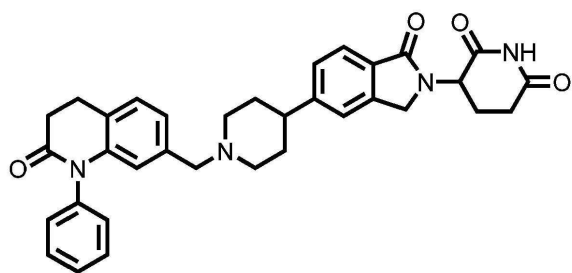
[0254]



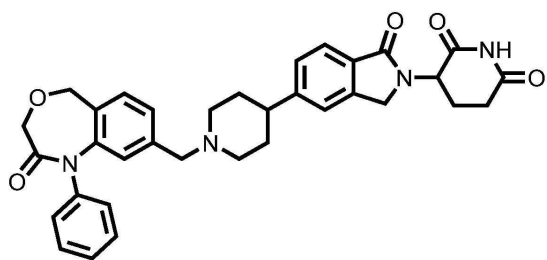
[0255]



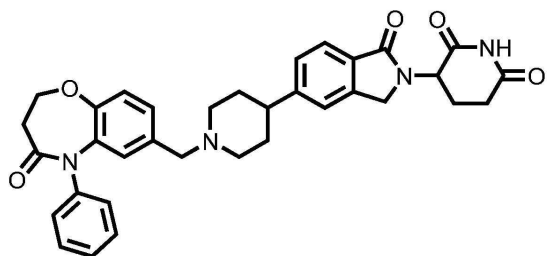
[0256]



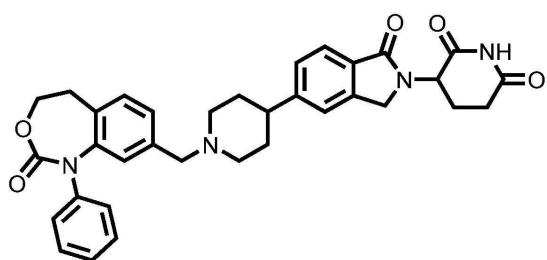
[0257]



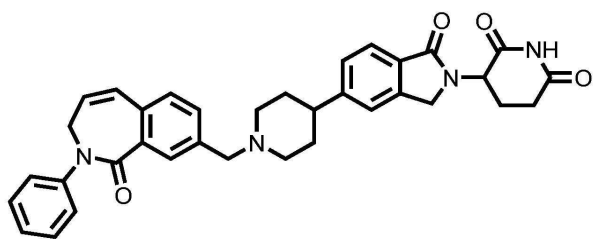
(23),



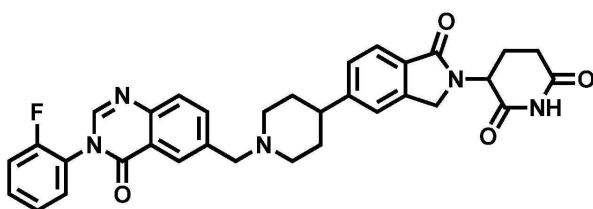
(24),



(25),

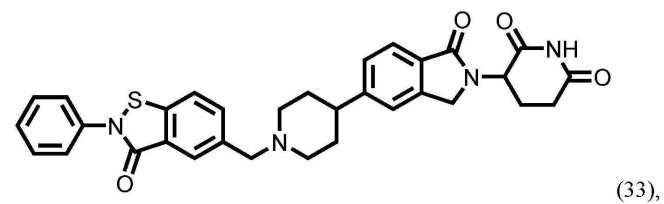
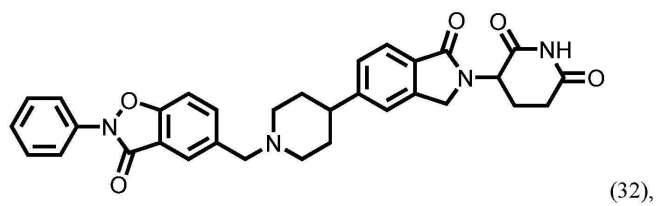
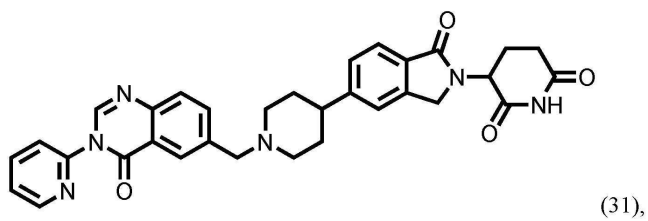
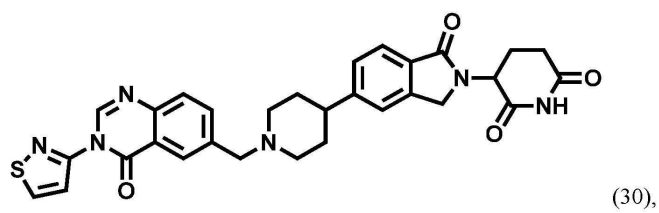
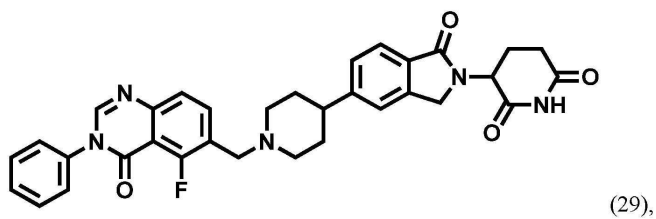
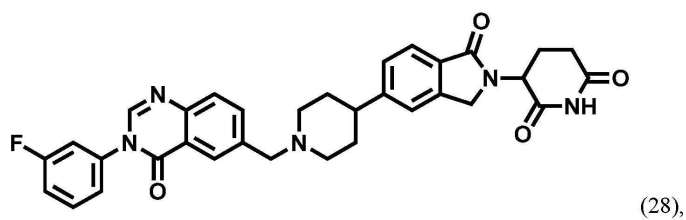


(26),

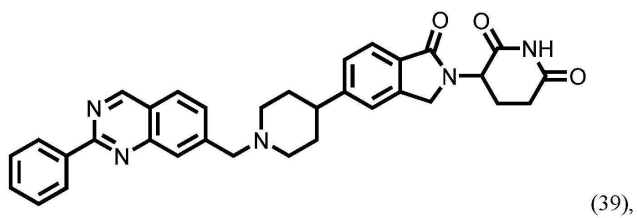
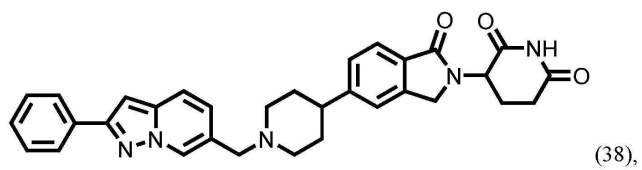
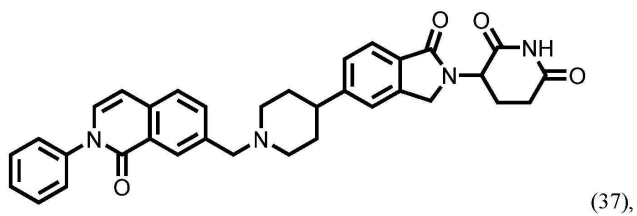
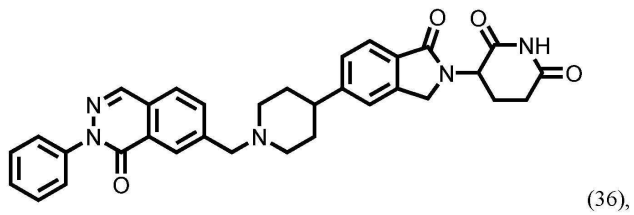
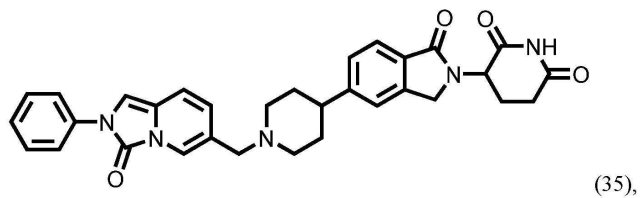
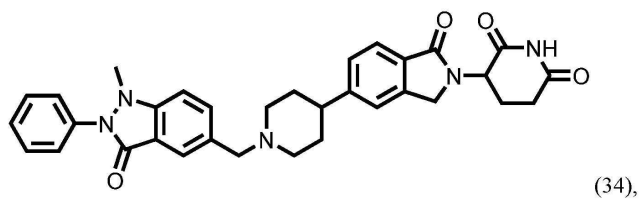


(27),

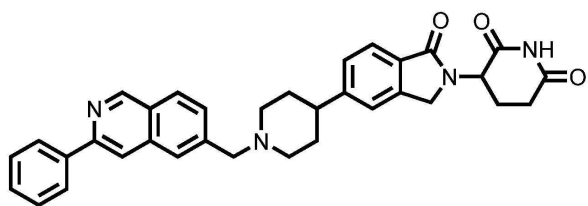
[0258]



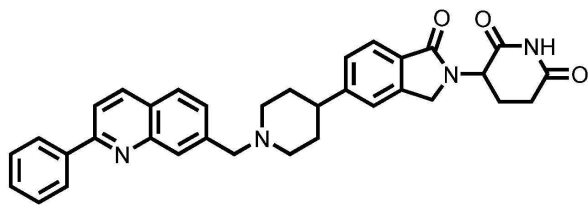
[0259]



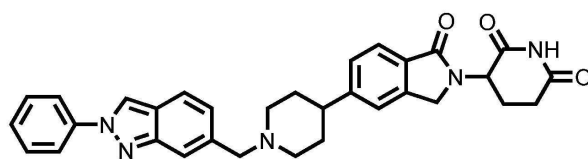
[0260]



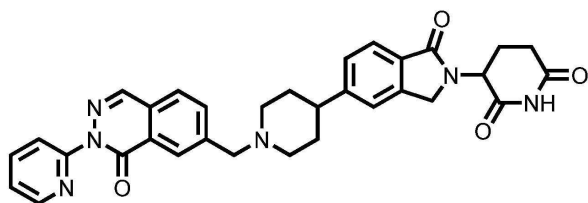
(40),



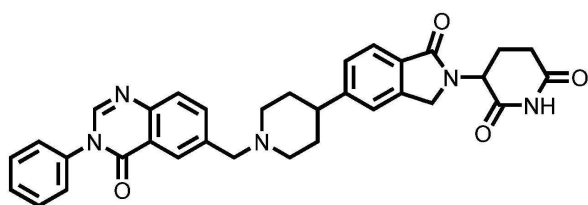
(41),



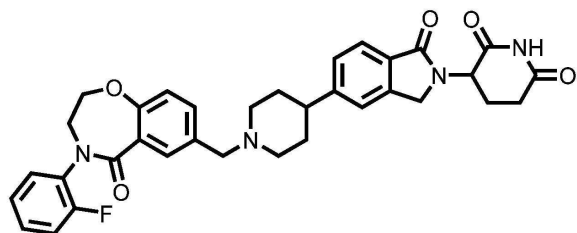
(42),



(43),

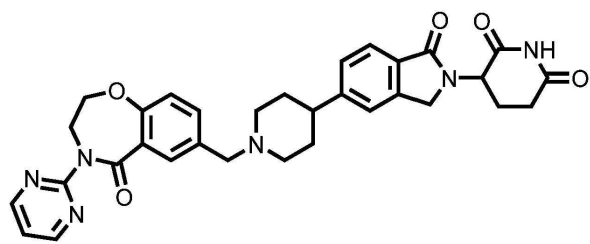


(44),

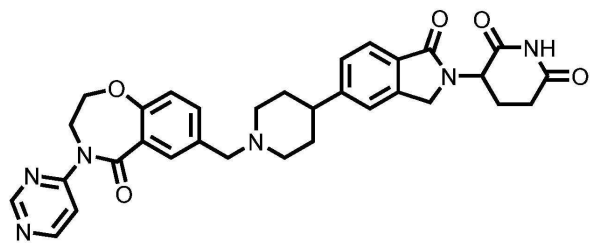


(45),

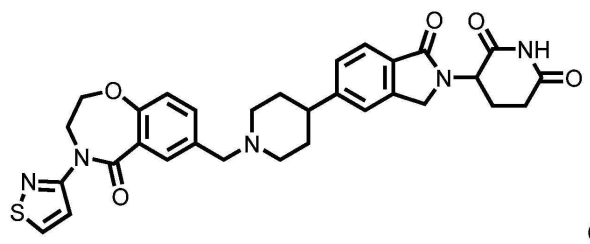
[0261]



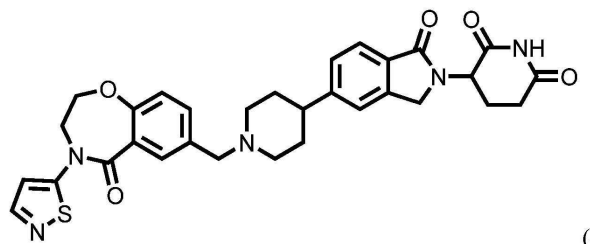
(46),



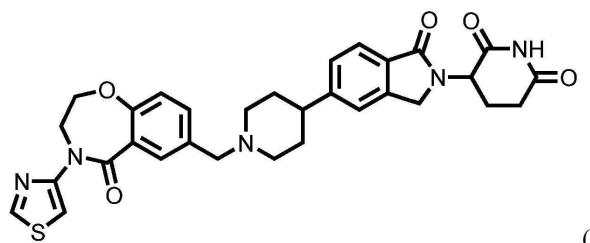
(47),



(48),

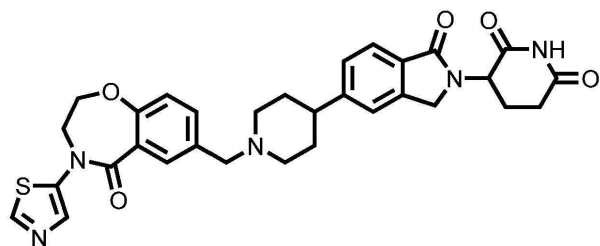


(49),

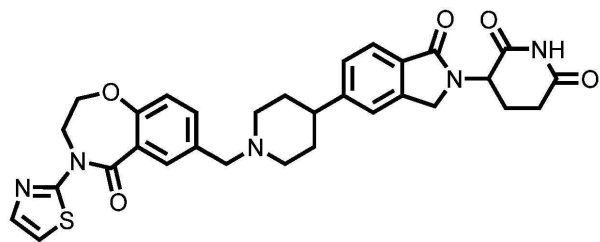


(50),

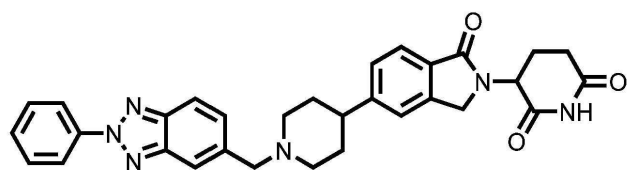
[0262]



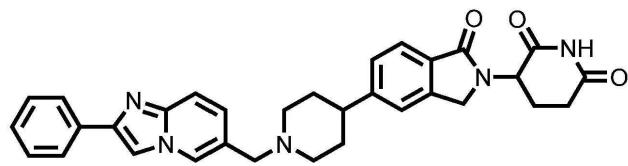
(51),



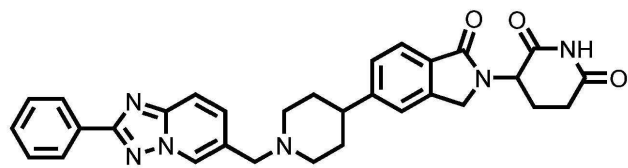
(52),



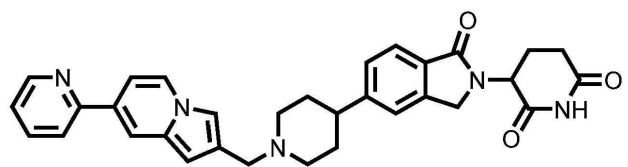
(53),



(54),

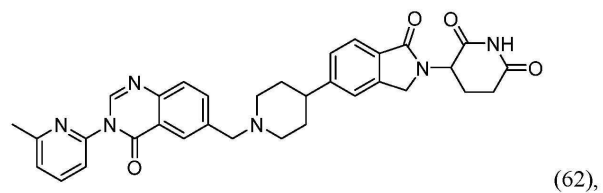
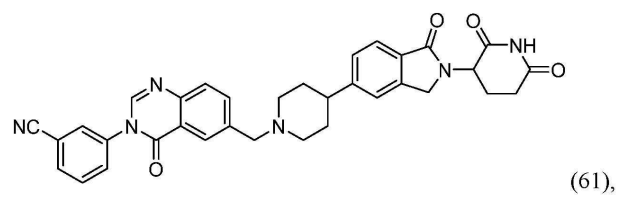
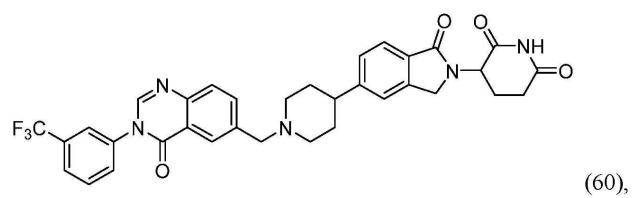
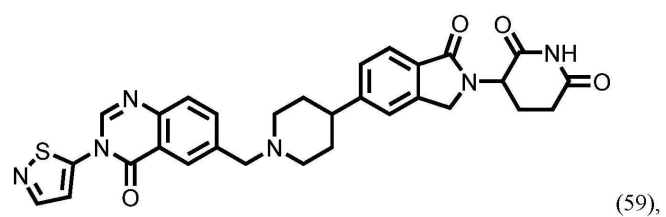
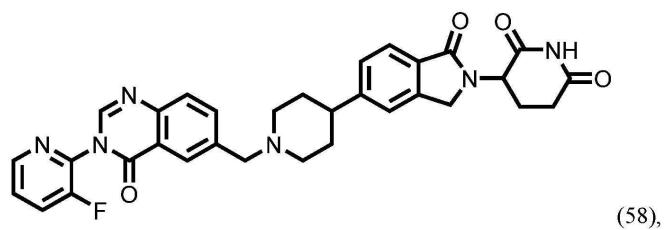
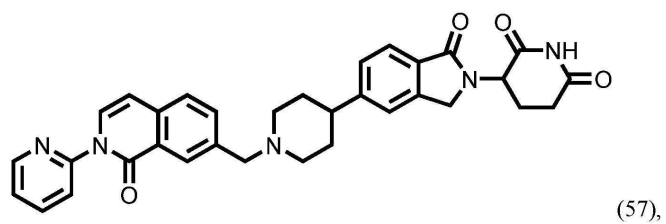


(55),

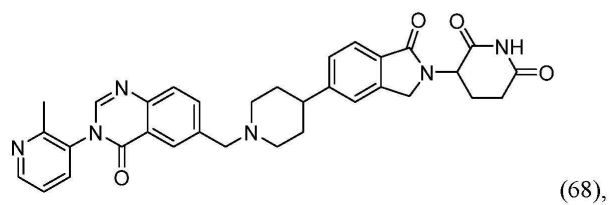
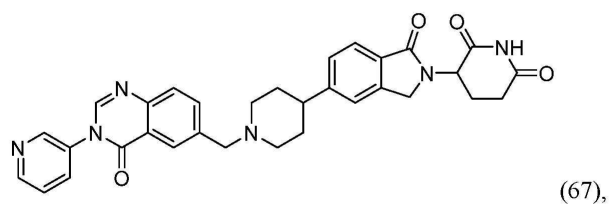
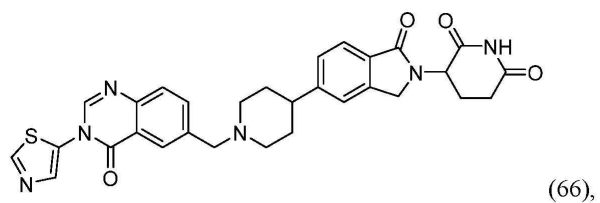
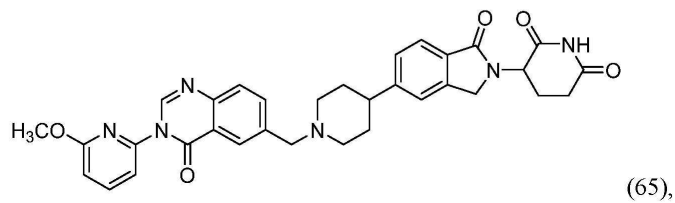
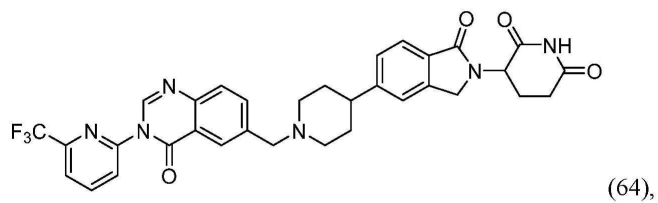
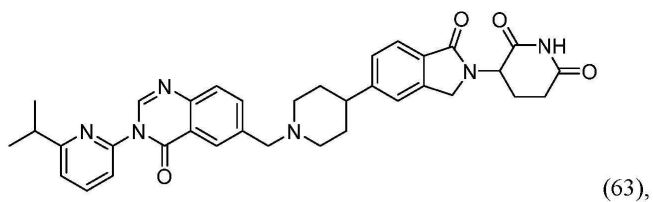


(56),

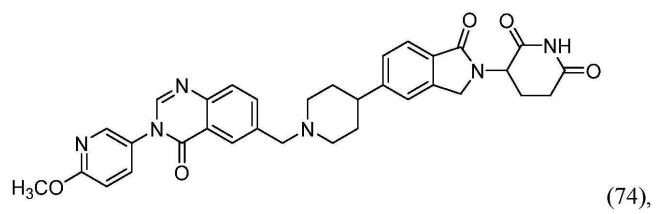
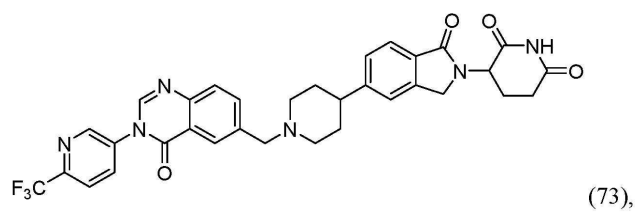
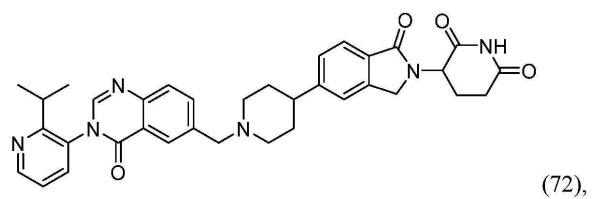
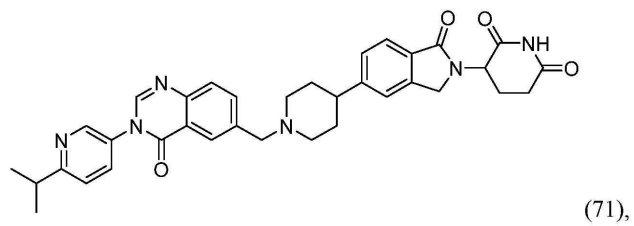
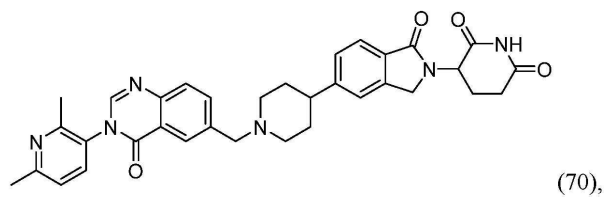
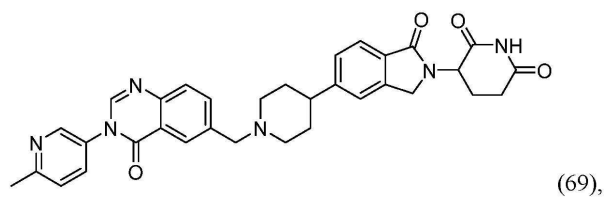
[0263]



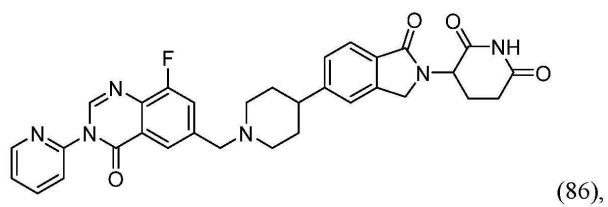
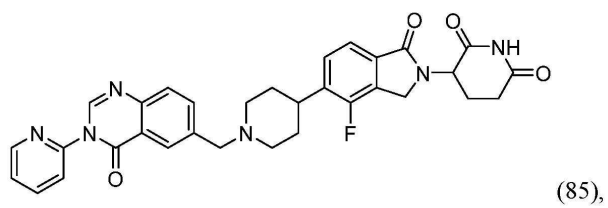
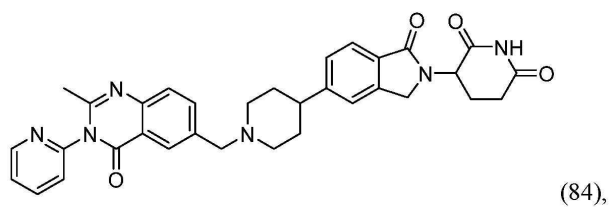
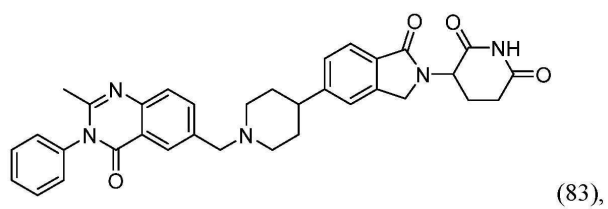
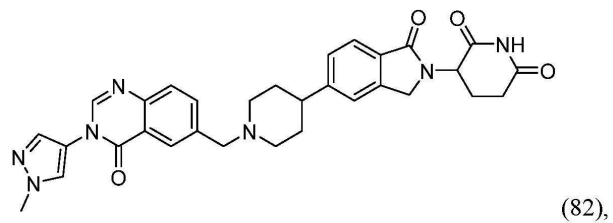
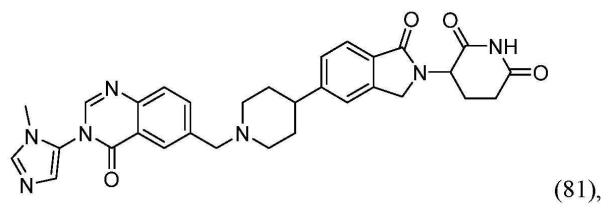
[0264]



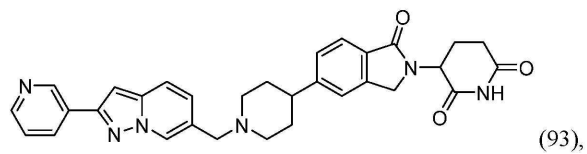
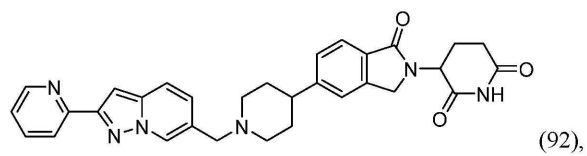
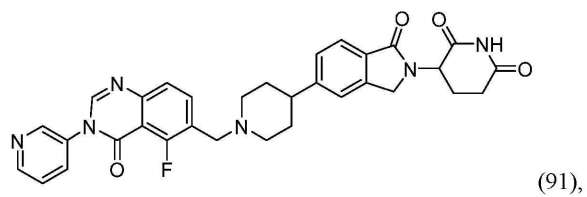
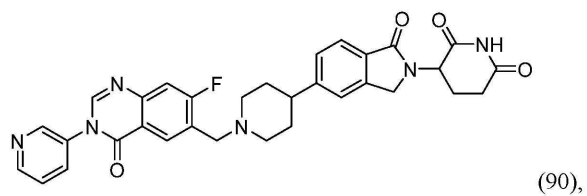
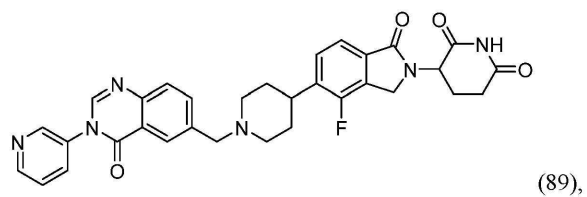
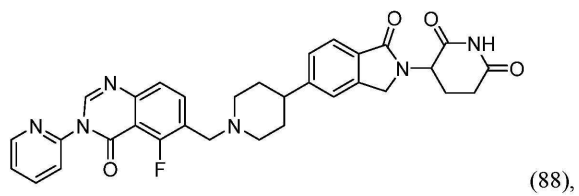
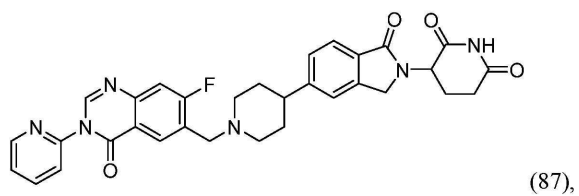
[0265]



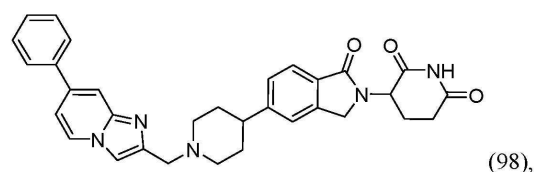
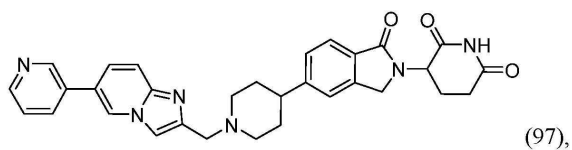
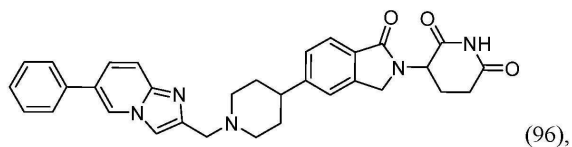
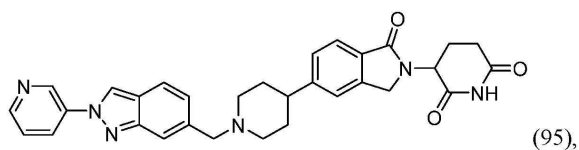
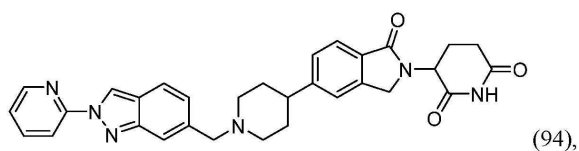
[0266]



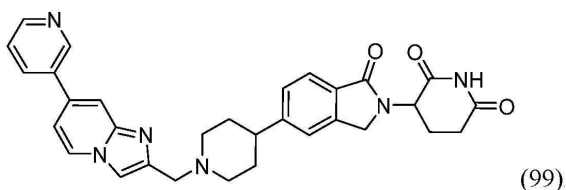
[0268]



[0269]



또는



화합물 1-화합물 26, 화합물 32-화합물 34, 및 화합물 45-화합물 52는 화학식 I로 포괄된다. 화합물 27-화합물 31, 화합물 35-화합물 44 및 화합물 53-화합물 99는 화학식 II로 포괄된다.

본 발명의 화합물들(화학식 I 및 화학식 II의 화합물들)은 유리 산이나 유리 염기, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태가 될 수 있다. 여기에 사용되는 바와 같이, 상기 염과 관련하여 "약학적으로 허용 가능한(pharmaceutically acceptable)"이라는 표현은 화합물의 생물학적 활성이나 성질들이 파괴되지 않으며, 상대적으로 비독성인 화합물의 염을 지칭한다. 즉, 상기 염의 형태인 화합물은 원하지 않는 생물학적 효과들(현기증이나 위경련과 같은)을 야기하지 않거나, 포함되는 조성물의 다른 구성 성분들 중의 임의의 것과 유독한 방식으로 상호 작용하지 않고 대상에 투여될 수 있다. "약학적으로 허용 가능한 염"이라는 표현은 적합한 산 또는 염기와 본 발명의 화합물의 반응에 의해 수득되는 생성물을 지칭한다. 본 발명의 화합물들의 약학적으로 허용 가능한 염들의 예들은 Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn 및 Mn 염들과 같은 적합한 무기 염기들로부터 유래되는 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 비독성의 산 첨가 염들의 예들은 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 이소니코틴산염, 아세트산염, 젯산염, 살리실산염, 시트르산염, 타르타르산염, 판토텐산염, 주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레인산염, 겐티스산염(gentisinate), 푸마르산염, 글루콘산염, 글루카론산염(glucaronate), 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루타민산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 4-메틸벤젠술폰산염 또는 p-톨루엔술폰산염, 그리고 이들과 유사한 것들과 같은 무기산들로 형성되는 아미노기의 염들이다. 특정한 본 발명의 화합물들은 리신, 아르기닌, 구아니딘, 디에탄올아민 또는 메트포르민과 같은 다양한 유기 염기들을 가지는 약학적으로 허용 가능한 염들을 형성할 수 있다. 적합한 염기 염들은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 또는 아연 염들을 포함한다.

본 발명의 화합물들은 적어도 하나의 키랄(chiral) 중심을 가질 수 있고, 이에 따라 입체 이성체의 형태가 될

수 있으며, 이는 여기에 사용되는 바와 같이 공간 내에서 원자들의 배향만이 다른 개개의 화합물들의 모든 이성질체들을 포괄한다. 상기 입체 이성체라는 용어는 거울상 이성질체들(상기 화합물들의 (R-) 또는 (S-) 구성들을 포함하는 거울상체들), 화합물들의 거울상 이성질체들의 혼합물들(상기 거울상체들의 물리적 혼합물들 및 라세미산염들 또는 라세미 혼합물들), 화합물들의 기하(시스/트랜스 또는 E/Z, R/S) 이성질체들, 그리고 서로 거울상이 아닌 하나 이상의 키랄 중심을 가지는 화합물들의 이성질체들(부분입체 이성질체들)을 포함한다. 상기 화합물들의 키랄 중심들은 생체 내에서 에피머화(epimerization)을 겪을 수 있고, 이에 따라, 이들 화합물들에 대한 그 (R-) 형태로의 상기 화합물의 투여는 그 (S-) 형태로의 화합물의 투여와 동등한 것으로 간주된다. 이에 따라, 본 발명의 화합물들은 개개의 이성질체들 및 다른 이성질체들이 실질적으로 없는 형태로나 다양한 이성질체들의 혼합물, 예를 들어, 입체 이성체의 라세미 혼합물들의 형태로 만들어질 수 있고, 사용될 수 있다.

[0277] 일부 실시예들에서, 상기 화합물은 동위원소의 자연 존재비보다 높은, 즉 풍부한 양으로 적어도 하나의 원하는 원자의 동위원소 치환을 가지는 동위원소 유도체이다. 일 실시예에서, 상기 화합물은 중수소(deuterium) 또는 다중의 중수소 원자들을 포함한다. 중수소, 즉 ^2H 와 같은 보다 무거운 동위원소들로의 치환은 보다 높은 대사 안정성, 예를 들면, 증가된 생체 내의 반감기 또는 감소된 복용 요구 사항들을 가져오는 특정한 치료적 이점들을 제공할 수 있으며, 이에 따라 일부 상황들에서 유리할 수 있다.

[0278] 또한, 본 발명의 화합물들은 N-옥사이드들의 형태, 결정 형태들(다형체로도 알려짐), 동일한 유형의 활성을 가지는 상기 화합물들의 활성 대사산물들, 상기 화합물들의 프로드러그들, 물, 에탄올 및 이들과 유사한 것들과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매들로 호변체들 및 용매화되지 않은 것뿐만 아니라 용매화된(예를 들어, 수화된) 형태들이 될 수 있다.

[0279] 본 발명의 화합물들은 다른 조건들 하에서의 결정화에 의해 제조될 수 있고, 단독으로나 상기 화합물의 다형체들의 결합으로 존재할 수 있다. 예를 들면, 상이한 다형체들이 확인될 수 있고 및/또는 상이한 용매들을 사용하거나, 재결정화를 위한 용매들의 다른 혼합물들을 사용하거나, 다른 온도들에서 결정화를 수행하거나, 결정화 동안에 매우 빠른 냉각으로부터 매우 느린 냉각에 이르는 냉각의 다양한 모드들을 이용하여 제조될 수 있다. 또한, 다형체들은 점진적이거나 신속한 냉각이 수반되어 상기 화합물을 가열하거나 용융시켜 얻어질 수 있다. 상기 다형체들의 존재는 솔리드 프로브(solid probe) NMR 분광법, IR 분광법, 사차주사 열량측정법, 분말 X-선 회절도(diffractogram) 및/또는 다른 알려진 기술들에 의해 결정될 수 있다.

[0280] 일부 실시예들에서, 약학 조성물(pharmaceutical composition)은 본 발명의 화합물의 공결정을 포함한다. "공결정(co-crystal)"이라는 용어는, 여기에 사용되는 바와 같이, 본 발명의 화합물 및 공결정 형성제(co-crystal former)를 포함하는 화학량론 다중 성분계를 지칭하며, 여기서 본 발명의 화합물과 상기 공결정 형성제는 비공유 상호작용으로 연결된다. "공결정 형성제"라는 용어는, 여기에 사용되는 바와 같이, 본 발명의 화합물과 분자간 상호작용을 형성할 수 있고, 함께 결정화될 수 있는 화합물들을 지칭한다. 공결정 형성제들의 대표적인 예들은 벤조산, 숙신산, 푸마르산, 글루타르산, 트랜스-신난산, 2,5-디하이드록시벤조산, 글리콜산, 트랜스-2-헥산산, 2-히드록시카프로산, 젖산, 소르빈산, 타타르산, 페놀산, 수베르산, 피콜린산, 살리실산, 말레산, 사카린, 4,4'-비피리딘 *p*-아미노살리실산, 니코틴아미드, 요소, 이소니코틴아미드, 메틸-4-히드록시벤조산염, 아디프산, 테레프탈산, 레조르시놀, 피로갈롤, 플로로글루시놀, 히드록시퀴놀, 이소니아지드, 테오필린, 아데닌, 테오브로민, 페나세틴, 페나존, 에토피린, 그리고 페노바르비탈을 포함한다.

[0281] 합성의 방법들

[0282] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체를 제조하기 위한 방법에 관한 것이다. 대체로, 본 발명의 화합물들 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체는 화학적으로 연관된 화합물들의 제조에 적용될 수 있는 것으로 알려진 임의의 프로세스로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물들은 다양한 시험 실험예들에서 설명되는 합성 계획들과 본 발명의 화합물들이 제조될 수 있는 제한적이지 않은 방법들과 관련하여 이해될 수 있을 것이다.

[0283] 약학 조성물들

[0284] 본 발명의 다른 측면은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체, 그리고 약학적으로 허용 가능한 운반체(carrier)를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. "약학적으로 허용 가능한 운반체"라는 용어는 종래 기술에서 알려진 바와 같이 본 발명의 화합물들을 포유동물들에 투여하기 위해 적합한 약학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 운반 물질을 지칭한

다. 적합한 운반체들은, 예를 들면, 상기 화합물을 신체의 하나의 기관이나 일부로부터 신체의 다른 기관이나 일부로 운반하거나 전달하는 기능을 수행하는 액체들(수성과 이와 같은 비수성 모두 및 이들의 조합들), 고체들, 캡슐화 물질들, 기체들 및 이들의 결합들(예를 들어, 반고체들), 그리고 기체들을 포함할 수 있다. 운반체는 제형의 다른 성분들에 대해 생리학적으로 불활성이고 양립할 수 있으며, 대상이나 환자에 유해하지 않은 의미에서 "허용 가능한" 것이 된다. 제형(formulation)의 유형에 따라, 상기 조성물은 또한 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제(excipient)들을 포함할 수 있다.

[0285] 대체로, 본 발명의 화합물들 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들, 수화물들, 용매화물들, 프로드러그들, 입체이성체들, 또는 호변이성체들은 종래의 혼합, 용해, 과립화, 드라제(dragee)-제조, 분말화, 에멀션화, 캡슐화, 포괄 및 압축 프로세스들과 같은 종래의 약학적 시행 과정에 따라 정해진 유형의 조성물로 조제될 수 있다(예를 들면, Remington: "The Science and Practice of Pharmacy"((20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000) 및 J. Swarbrick and J. C. Boylan의 "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology"(eds., 1988-1999, Marcel Dekker, New York) 참조). 제형의 유형은 장관(예를 들어, 경구, 구강, 설하 및 직장), 비경구(예를 들어, 피하(s.c.), 정맥 내(i.v.), 근육 내(i.m.) 및 흉골 내 주사 또는 주입 기술들, 안구 내, 동맥 내, 골수 내, 경막 내, 심실 내, 경피, 피부 내, 질 내, 복강 내, 점막, 비강, 기관 내 점적, 기관지 내 점적 및 흡입), 그리고 국소(예를 들어, 경피)를 포함할 수 있는 투여의 모드에 의존한다. 대체로, 투여의 가장 적절한 루트는, 예를 들면, 제제의 성질(예를 들어, 위장관의 환경에서 그 안정성) 및/또는 대상의 상태(예를 들어, 대상이 경구 투여를 견딜 수 있는지의 여부)를 포함하여 다양한 인자들에 의존할 것이다. 예를 들면, 비경구(예를 들어, 정맥) 투여도 상기 화합물이 단일 복용 치료 및/또는 급성 상태의 경우에서와 같이 상대적으로 신속하게 투여될 수 있는 경우에 유리할 수 있다.

[0286] 일부 실시예들에서, 상기 화합물들은 경구 또는 정맥 투여(예를 들어, 전신 정맥 주사)를 위해 조제된다.

[0287] 이에 따라, 본 발명의 화합물들은 고체 조성물들(예를 들어, 분말들, 정제들, 분산될 수 있는 과립들, 캡슐들, 카세제(cachet)들 및 좌약들), 액체 조성물들(예를 들어, 상기 화합물이 용해되는 용액들, 상기 화합물의 고체 입자들이 분산되는 서스펜션들, 리포솜(liposome)들, 미셀(micell)들, 또는 나노입자들을 포함하는 에멀션들과 용액들, 시럽들 그리고 엘릭시르(elixir)들); 반고체 조성물들(예를 들어, 겔들, 서스펜션들 및 크림들); 그리고 기체들(예를 들어, 에어로졸 조성물들을 위한 추진제들) 내로 조제될 수 있다. 또한, 화합물들은 신속, 중간 또는 지연 방출을 위해 조제될 수 있다.

[0288] 경구 투여를 위한 고상 복용 형태들은 캡슐들, 정제들, 알약들, 분말들 및 과립들을 포함한다. 이러한 고상 복용 형태들에서, 활성 화합물은 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 운반체들과 a) 녹말, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산과 같은 필러들이나 증량제들, b) 예를 들면, 메틸셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 그리고 아카시아와 같은 결합제들, c) 글리세롤과 같은 습윤제들, d) 가교 결합된 폴리머들(예를 들어, 가교 결합된 폴리비닐피롤리돈(크로스포비돈), 가교 결합된 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(크로스카르멜로스 나트륨), 나트륨 녹말 글리콜산염, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자나 타피오카 녹말, 알긴산, 특정 규산염들 및 탄산나트륨과 같은 붕해제들, e) 파라핀과 같은 용액 완염제들, f) 사차 암모늄 화합물들과 같은 흡수 촉진제들, g) 예를 들면, 세틸알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제들, h) 카올린 및 벤토나이트 클레이와 같은 흡수제들, 그리고 i) 탈크, 스테아르산칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌글리콜, 로릴 황산나트륨 및 그 혼합물들과 같은 윤활제들과 같은 추가적인 운반체 또는 부형제와 혼합된다. 캡슐들, 정제들 및 알약들의 경우, 복용 형태는 완충제를 포함할 수도 있다. 유사한 유형의 고상 조성물들도 락토오스나 젓당뿐만 아니라 고분자 폴리에틸렌글리콜 및 이들과 유사한 것들로서 이러한 부형제들을 사용하여 연질의 필러들 및 경질의 충전 젤라틴 캡슐들로서 적용될 수 있다. 정제들, 드라제들, 캡슐들, 알약들 및 과립들의 고상 복용 형태들은 장용 코팅들 및 다른 코팅들과 같은 코팅들 및 셀들과 함께 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 더 함유할 수 있다.

[0289] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물들은 경질 또는 연질의 젤라틴 캡슐 내에 조제될 수 있다. 사용될 수 있는 대표적인 부형제들은 예비겔화 녹말, 스테아르산마그네슘, 만니톨, 스테아릴 푸마르산염나트륨, 락토오스 무수물, 미세결정성 셀룰로오스 및 크로스카르멜로스나트륨을 포함한다. 젤라틴 셀들은 젤라틴, 이산화티타늄, 철산화물 및 착색제들을 포함할 수 있다.

[0290] 경구 투여를 위한 액상 복용 형태들은 용액들, 서스펜션들, 에멀션들, 마이크로에멀션들, 시럽들 및 엘릭시르들을 포함한다. 상기 화합물 외에도, 상기 액상 복용 형태들은, 예를 들면, 물이나 다른 용매들, 에틸알코올, 이

소프로필알코올, 에틸카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 오일들(특히, 면실, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일들), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 소르비탄의 폴리에틸렌글리콜과 지방산들, 그리고 그 혼합물들과 같은 가용화제들 및 에멀션화제들과 같이 종래 기술분야에서 통상적으로 사용되는 수성 또는 비수성의 운반체들(상기 화합물들의 용해도에 따라)을 함유할 수 있다. 또한, 경구 조성물들은 습윤제들, 서스펜션화제들, 착색제들, 감미제들, 풍미 및 향료 제제들과 같은 부형제들을 포함할 수 있다.

[0291] 비경구 투여를 위한 주사 가능한 제제들은 살균 수성 용액들 또는 유성 서스펜션들을 포함할 수 있다. 이들은 적합한 분산제들이나 습윤제들 및 서스펜션화제들을 사용하여 표준 기술들에 따라 조제될 수 있다. 또한, 상기 살균 주사 가능한 제제는 비독성의 비경구로 허용 가능한 희석제나 용매 내의, 예를 들면, 1,3-부타네디올 내의 용액으로서 살균 주사 가능한 용액, 서스펜션 또는 에멀션이 될 수 있다. 적용될 수 있는 허용 가능한 운반체들 및 용매들은 물, 링거액, U.S.P. 및 등장 염화나트륨 용액이다. 또한, 살균의 고정 오일들이 통상적으로 용매나 현탁 매체로 적용된다. 이러한 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세라이드들을 포함하여 임의의 혼합된 고정 오일이 적용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산들이 주사 가능한 제제들에 사용될 수 있다. 주사 가능한 제형들은 사용되기 이전에, 예를 들면, 박테리아 고정 필터를 통한 여과에 의해, 또는 살균수 또는 다른 살균 주사 가능한 매체 내에 용해되거나 분산될 수 있는 살균 고상 조성물들이 형태로 살균제들을 포함하여 살균될 수 있다. 상기 화합물의 효과는 그 흡수를 지연시켜 연장될 수 있으며, 이는 액상 서스펜션 또는 낮은 물 용해도를 가지는 결정질이나 비정질 물질의 사용에 의해 이루어질 수 있다. 또한, 비경구로 투여되는 제형으로부터 상기 화합물의 연장된 흡수는 상기 화합물을 오일성 운반체 내에 현탁시켜 이루어질 수 있다.

[0292] 특정한 실시예들에서, 본 발명의 화합물들은 전신적인 방식보다는 국소로, 예를 들면, 흔히 축적부위(depot) 제형 또는 지연 방출 제형에서 기관 내로의 직접적인 접합체의 주사를 통해 투여될 수 있다. 특정 실시예들에서, 장기간 작용하는 제형들은 이식(예를 들면, 피하 또는 근육 내로)에 의하거나 근육 내 주사에 의해 투여된다. 주사 가능한 축적부위 형태들은 생분해성 폴리머, 예를 들어, 폴리락티드-폴리글리콜라이드들, 폴리(오르소에스테르들) 및 폴리(무수물들) 내에 상기 화합물의 마이크로캡슐 기재들을 형성하여 만들어진다. 상기 화합물의 방출의 속도는 폴리머에 대한 상기 화합물의 비율 및 적용되는 특정한 폴리머의 성질을 변화시켜 조절될 수 있다. 또한, 축적부위 주사 가능한 제형들은 신체 조직들과 양립될 수 있는 리포솜들 또는 마이크로에멀션들 내에 상기 화합물을 포집시켜 제조된다. 또한, 다른 실시예들에서, 상기 화합물은 표적 약물 전달체 내에, 예를 들면, 기관 특이적 항체로 코팅된 리포솜 내에 전달될 수 있다. 이러한 실시예들에서, 상기 리포솜들은 표적으로 되며, 상기 조직에 의해 선택적으로 포획된다.

[0293] 상기 조성물들은 구강 또는 설하 투여를 위해 조제될 수 있으며, 그 예들은 정제들, 로젠지들 및 젤들을 포함한다.

[0294] 본 발명의 화합물들은 흡입에 의한 투여를 위해 조제될 수 있다. 흡입에 의한 투여를 위해 적합한 다양한 형태들은 에어로졸들, 미스트들 또는 분말들을 포함한다. 약학 조성물들은 적합한 추진제(예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스)의 사용과 함께 가압된 액들 또는 분무기로부터의 에어로졸 분무 양상의 형태로 전달될 수 있다. 일부 실시예들에서, 가압된 에어로졸의 복용 단위는 측정된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공하여 결정될 수 있다. 일부 실시예들에서, 예를 들면, 흡입기 또는 취입기 내의 사용을 위해 젤라틴을 포함하는 캡슐들 및 카트리지가들이 락토오스 또는 녹말과 같은 상기 화합물 및 적합한 분말 기반의 분말 혼합물을 함유하도록 제조될 수 있다.

[0295] 본 발명의 화합물들은 표피에 대한 본 발명의 제형의 피내 투여를 지칭하는 국소 투여를 위해 조제될 수 있다. 이들 유형들의 조성물들은 통상적으로 연고들, 페이스트들, 크림들, 로션들, 젤들, 용액들 및 스프레이들의 형태들이다.

[0296] 국소 적용을 위한 화합물들의 조제에서 유용한 운반체들의 대표적인 예들은 용매들(예를 들어, 알코올들, 폴리알코올들, 물), 크림들, 로션들, 연고들, 오일들, 석고들, 리포솜들, 분말들, 에멀션들, 마이크로에멀션들, 그리고 완충 용액들(예를 들어, 저장 또는 완충 식염수)을 포함한다. 크림들은, 예를 들면, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 팔미토-올레산, 세틸, 또는 올레일알코올들과 같은 포화 또는 불포화 지방산들을 이용하여 제조될 수 있다. 또한, 크림들은 폴리옥시-40-스테아레이트와 같은 비이온성 계면활성제를 함유할 수 있다.

[0297] 일부 실시예들에서, 상기 국소 제형들은 부형제도 포함할 수 있으며, 그 예는 침투 강화 작용제이다. 이들 제제들은, 바람직하게는, 전신 흡수가 적거나 없이 스트라툼 코르네움(stratum corneum)을 통해서 표피 또는 진피 내로 약학적으로 활성인 화합물을 전송할 수 있다. 폭넓게 다양한 화합물들이 피부를 통한 약물들의 침투의 비

율을 향상시키는 이들의 유효성들에 대해 평가되었다. 예를 들면, 다양한 피부 침투 개선제들의 사용 및 시험이 조사된 Maibach H. I. 및 Smith H. E.의 "*Percutaneous Penetration Enhancers*"((eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla., 1995), 그리고 Buyuktimkin 등의 "*Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*"(Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. 1997))를 참조하기 바란다. 침투 강화제들의 대표적인 예들은 트리글리세리드들(예를 들어, 대두 오일), 알로에 조성물들(예를 들어, 알로에-베라 겔), 에틸알코올, 이소프로필알코올, 옥틸리페닐폴리에틸렌글리콜, 올레산, 폴리에틸렌글리콜 400, 프로필렌글리콜, N-데실메틸술폰, 지방산 에스테르들(예를 들어, 이소프로필 미리스테이트, 메틸 라우레이트, 글리세롤 모노올레이트 및 프로필렌글리콜 모노올레이트), 그리고 N-메틸피르롤리돈을 포함한다.

[0298] 국소뿐만 아니라 다른 유형들의 제형들에 포함될(이들이 양립되는 정도까지) 수 있는 또 다른 부형제들의 대표적인 예들은 보존제들, 향산화제들, 보습제들, 연화제들, 완충제들, 가용화제들, 피부 보호제들, 그리고 계면활성제들을 포함한다. 적합한 보존제들은 알코올들, 사차 아민들, 유기산들, 파라벤들 및 페놀들을 포함한다. 적합한 향산화제들은 아스코르브산 및 그 에스테르들, 아황산수소나트륨, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 토코페롤들, 그리고 EDTA 및 시트르산과 같은 킬레이트제(chelating agent)들을 포함한다. 적합한 보습제들은 글리세린, 소르비톨, 폴리에틸렌글리콜, 요소 및 프로필렌글리콜을 포함한다. 적합한 완충제들은 시트르산, 염산 및 젖산 완충제들을 포함한다. 적합한 가용화제들은 사차 암모늄 염화물들, 시클로덱스트린들, 벤질 벤조에이트, 레시틴 및 폴리소르베이트들을 포함한다. 적합한 피부 보호제들은 비타민 E 오일, 알라토인, 디메티콘, 글리세린, 페트롤라툼 및 산화아연을 포함한다.

[0299] 경피 제형들은 통상적으로 경피 전달 장치들 및 경피 전달 패치들을 채용하며, 여기서 상기 화합물은 친유성 에멀션들 또는 완충된 수성 용액들 내에 제조되고, 폴리머 또는 접착제 내에 용해되거나 및/또는 분산된다. 패치들은 연속적으로나, 박동성으로나, 약학 제제들의 전달 요구에 따라 구성될 수 있다. 상기 화합물들의 경피 전달은 이온영동 패치에 의해 구현될 수 있다. 경피 패치들은 상기 화합물들의 조절된 전달을 제공할 수 있으며, 여기서 흡수의 속도는 속도 조절 막들을 사용하거나, 폴리머 기질 또는 겔 내에 상기 화합물을 포집시켜 늦추어질 수 있다. 흡수 개선제들이 흡수를 증가시키기 위해 사용될 수 있으며, 그 예들은 피부를 통한 통과에 기여하는 흡수 가능하고 약학적으로 허용 가능한 용매들을 포함한다.

[0300] 안과 제형들은 점안액을 포함한다.

[0301] 직장 투여를 위한 제형들은 관장, 직장 겔들, 직장 폼(foam)들, 직장 에어로졸들 및 정체 관장을 포함하며, 코코아 버터나 다른 글리세리드들과 같은 종래의 좌약 기체들뿐만 아니라 폴리비닐피르롤리돈, PEG 및 이들과 유사한 것들과 같은 합성 폴리머들을 포함할 수 있다. 또한, 직장 또는 질의 투여를 위한 조성물들은 코코아 완충제, 지방산 글리세리드들의 혼합물들, 폴리에틸렌글리콜, 좌약 왁스들, 그리고 이들의 결합물들과 같은 적합한 비자극성 운반체들 및 부형제들과 상기 화합물을 혼합하여 제조될 수 있는 좌약들로서 조제될 수 있으며, 이들 모두는 주위 온도에서 고체이지만 체온에서는 액체이며, 이에 따라 직장 또는 질강 내에서 녹아 상기 화합물을 방출한다.

[0302] **복용량들**

[0303] 여기에 사용되는 바와 같이, "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"이라는 용어는 IKZF2(헬리오스(Helios))를 수반하고, IKZF2 분해로부터 유익할 수 있는 질병이나 장애로 고통 받는 환자에서 원하는 치료 반응을 효과적으로 생성하는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"이라는 용어는 이에 따라 투여될 때에 치료되는 질병이나 장애에 긍정적인 변화를 유도하거나, 상기 질병이나 장애의 진행이나 진전을 방지하기에 충분하거나, 어느 정도까지 대상에서 치료되는 질병 또는 장애의 증상들 중의 하나 또는 그 이상을 완화시키거나, 병든 세포들의 성장을 간단히 사멸시키거나 억제하거나, 병든 세포들 내의 IKZF2의 양을 감소시키는 본 발명의 화합물 혹은 이의 약학적으로 허용 가능한 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체의 양을 포함한다.

[0304] 상기 화합물들의 전체 매일 복용량 및 그 용법은 표준 의료 과정에 따라, 예를 들면, 유효한 학적 판단을 이용하는 의사를 참여시켜 결정될 수 있다. 임의의 특정한 대상에 대한 특정한 치료적으로 유효한 도스(dose)는 다음을 포함하는 다양한 인자들에 의존하게 될 것이다. 치료되는 질병 또는 장애 및 그 중증도(예를 들어, 그 현재 상태); 적용되는 화합물의 활성; 적용되는 특정한 조성; 대상의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 다이어트; 투여의 시간, 투여의 루트 및 적용되는 화합물의 분비의 속도; 치료의 기간; 적용되는 특정한 화합물과 결

합되거나 동시에 사용되는 약물들; 그리고 의료 분야에서 잘 알려진 유사한 인자들(예를 들면, Hardman 등의 "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics"(eds., 10th Edition, McGraw-Hill Press, 155-173, 2001) 참조).

[0305] 본 발명의 화합물들은 넓은 복용량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있다. 일부 실시예들에서, 전체 일일 복용량(예를 들어, 성인들에 대해)은 약 0.001mg으로부터 약 1600mg까지, 0.01mg으로부터 약 1000mg까지, 0.01mg으로부터 약 500mg까지, 약 0.01mg으로부터 약 100mg까지, 약 0.5mg으로부터 약 100mg까지, 매일 1mg으로부터 약 100mg-400mg까지, 매일 약 1mg으로부터 약 50mg까지, 매일 약 5mg으로부터 약 40mg까지의 범위가 될 수 있으며, 또 다른 실시예들에서는, 매일 약 10mg으로부터 약 30mg까지가 될 수 있다. 개별적인 복용량은 매일 상기 화합물이 투여되는 횟수에 따라 원하는 복용량을 함유하도록 조제될 수 있다. 예로써, 캡슐들은 약 1mg으로부터 약 200mg까지의 화합물(예를 들어, 1mg, 2mg, 2.5mg, 3mg, 4mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, 50mg, 100mg, 150mg 및 200mg)을 포함하도록 조제될 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 화합물은 매일 체중의 약 0.01mg/kg으로부터 약 200mg/kg까지의 범위의 도스로 투여될 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나 또는 그 이상의 일일 용량들에서 0.1 mg/kg으로부터 100mg/kg까지, 예를 들어, 매일 1mg/kg으로부터 30mg/kg까지의 도스가 효과적일 수 있다. 예로써, 경구 투여를 위한 적합한 도스는 매일 체중의 1mg/kg-30mg/kg의 범위가 될 수 있고, 정맥 투여를 위한 적합한 도스는 매일 체중의 1mg/kg-10mg/kg의 범위가 될 수 있다.

[0306] 사용 방법들

[0307] 일부 측면들에서, 본 발명은 필요로 하는 대상에 대한 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 II의 화합물, 혹은 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체의 투여를 수반하는 IKZF2에 연관되는 질병들 또는 장애들을 치료하는 방법들에 관한 것이다.

[0308] 대체로, 본 발명의 화합물들의 치료에 순응적이 될 수 있는 질병들 또는 장애들은 IKZF2나 그렇지 않으면 비 병리학적 상태에 대해 기능적으로 비정상인 IKZF2 활성을 수반한다. "질병"은 대체로 대상이 항상성을 유지할 수 없고, 상기 질병이 완화되지 않을 경우에 상기 대상의 건강이 지속적으로 악화되는 대상의 건강의 상태로 여겨진다. 이에 비하여, 대상에서 "장애"는 상기 대상이 항상성을 유지할 수 있지만, 상기 대상의 건강 상태가 상기 장애가 존재하지 않을 경우보다 덜 바람직한 건강의 상태이다. 치료되지 않고 두어지면, 장애는 반드시 상기 대상의 건강 상태의 더 이상의 감소를 야기하지는 않는다. 일부 실시예들에서, 화학식 I 및 화학식 II의 화합물들은 세포 증식 질병들 및 장애들(예를 들어, 암이나 양성 신생물(neoplasm)들)의 치료에 유용할 수 있다. 여기에 사용되는 바와 같이, "세포 증식 질병 또는 장애"라는 용어는 신생물들과 같은 비암성 상태들, 전암 상태들, 양성 종양들, 그리고 암을 포함하는 조절되지 않은 또는 비정상적인 세포 성장 혹은 이들 모두에 의해 특징지어지는 상태들을 지칭한다.

[0309] "대상"(또는 "환자")이라는 용어는 여기에 사용되는 바와 같이 나타나는 질병이나 장애가 있거나 고통 받는 동물 세계의 모든 구성원들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 대상은 포유동물, 예를 들어, 인간 또는 비인간 포유동물이다. 또한, 상기 방법들은 개들과 고양이들과 같은 반려 동물들뿐만 아니라 소들, 말들, 양들, 염소들, 돼지들 및 다른 길들여진 가축들, 그리고 야생 동물들에 적용될 수 있다. 본 발명에 따른 치료를 "필요로 하는" 대상은 양성으로 진단되었을 수 있거나, 그렇지 않으면 의료 종사자들이 상기 대상이 상기 질병 또는 장애로 고통 받았던 것을 진단하거나 의심할 수 있었던 충분한 숫자의 위험 인자들이나 충분한 숫자의 징후들이나 증상들이 있을 수 있는 특정한 질병 또는 장애가 있는 것으로 "의심될 수 있거나, 고통 받을 수" 있다. 따라서 특정한 질병 또는 장애로 고통 받고 있고, 특정한 질병 또는 장애 고통 받고 있는 것으로 의심되는 대상들은 반드시 두 개의 구별되는 그룹들은 아니다.

[0310] 본 발명의 화합물들의 치료에 순응적일 수 있는 예시적인 유형들의 암이 아닌(예를 들어, 세포 증식) 질병들 또는 장애들은 염증성 질병들과 상태들, 자기 면역 질병들, 신경퇴행성 질병들, 심장병들, 바이러스성 질병들, 만성 및 급성 신장 질병들이나 손상들, 대사성 질병들, 그리고 알레르기성 및 유전적 질병들을 포함한다.

[0311] 특정한 암이 아닌 질병들 및 장애들의 대표적인 예들은 류마티스 관절염, 원형 탈모증, 림프구증식 상태들, 자기 면역 혈액학적 장애들(예를 들어, 용혈성 빈혈, 재생 불량성 빈혈, 무한성 외배엽 이형성증, 순적혈구 빈혈 및 특발 혈소판 감소증), 담낭염, 말단 비대증, 류마티스 척수염, 골관절염, 통풍, 경피증, 패혈증, 패혈증 쇼크, 누선염, 크라이오피린 관련 주기적 증후군(CAPS), 내독소 쇼크, 자궁 내막염, 그램-음성 패혈증, 건성각결막염, 독성 쇼크 증후군, 천식, 성인 호흡 장애 증후군, 만성 폐쇄성 장애, 만성 폐 염증, 만성 이식편 거부반응, 화농성 한선염, 염증성 장 장애, 크론병, 베체트병, 전신 홍반 루푸스, 사구체 신염, 다발성 경화증, 소아성 당뇨병, 자기면역 포도막염, 자기면역 혈관염, 갑상선염, 에디슨병, 편평 태선, 충수염, 수포성 천포창,

심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 종양수반성 천포창, 중증 근무력증, 면역글로불린 A 신장병증, 하시모토병, 쇼그렌 증후군, 백반증, 베게너 육아종증, 육아종 고환염, 자기면역 난소염, 유육종증, 류마티스성 심장병, 강직성 척추염, 그레이브스병, 자기면역 혈소판 감소성 자반병, 건선, 건성성 관절염, 습진, 포진성 피부염, 궤양성 대장염, 췌장 섬유증, 간염, 간경변증, CD14 매개 폐혈증, 비-CD14 매개 폐혈증, 급성 및 만성 신장 장애, 과민성 대장 증후군, 부전마비, 재발협착증, 자궁경부염, 뇌졸중 및 허혈 손상, 신경 외상, 급성 및 만성 통증, 알레르기 비염, 알레르기 결막염, 만성 심부전, 출혈성 심부전, 급성 협심증, 악액질, 말라리아, 나병, 리슈만편모충증, 라임병, 라이더 증후군, 급성 전막염, 근육 변성, 점액낭염, 신근건염, 건초염, 추간판 탈출증, 경추 추간판 탈출증이나 척추 원반 탈출 증후군, 골화석증, 비부비동염, 혈전증, 규폐증, 폐사르코이드증, 골다공증과 같은 골재흡수 장애들, 섬유근육통, AIDS와 대상포진, 단순포진 I형 또는 II형, 인플루엔자 바이러스 및 거대세포 바이러스와 같은 다른 바이러스성 질병들, I형 및 II형 당뇨병들, 비만, 인슐린 저항성 및 당뇨병망막병증, 22q11.2 결손 증후군, 안젤만 증후군, 카나반병, 셀리악병, 샤르코-마리-투스병, 색맹, 묘성 증후군, 다운 증후군, 낭포성 섬유증, 뒤센형 근위축증, 혈우병, 클라인펠터 증후군, 신경섬유종증, 페닐케톤뇨증, 프라더-윌리 증후군, 낫형 세포병, 테이-삭스병, 터너 증후군, 요소 회로 이상증, 지중해 빈혈, 이염, 췌장염, 이하선염, 심장막염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 폐렴, 포도막염, 다발성근염, 직장염, 간질성 폐섬유증, 피부근염, 동맥 경화증, 근위축성 측색경화증, 비사회성, 정맥류증, 질염, 우울증, 그리고 영아 돌연사 증후군을 포함한다.

[0312] 다른 실시예들에서, 상기 방법은 암이 있는 대상들을 치료하는 것과 관련된다. 넓게는, 본 발명의 화합물들은 암종들(원발성 및 전이성 종양들 모두를 포함하는 고형 종양들), 육종, 흑색종들, 그리고 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종과 같은 혈액암들(림프구들, 골수 및/또는 림프절들을 포함하여 혈액에 영향을 미치는 암들)의 치료에 효과적이 될 수 있다. 성인 종양들/암들과 소아 종양들/암들이 포함된다. 상기 암들은 혈관을 발달시키거나, 아직 실질적으로 혈관을 발달시키지 않거나, 혈관을 발달시키지 않는 종양들이 될 수 있다.

[0313] 암들의 대표적인 예들은 부신피질 암종, AIDS-연관 암들(예를 들어, 카포시 및 AIDS-연관 림프종), 충수암, 소아암들(예를 들어, 소아 소뇌 성상세포종, 소아 뇌세포종), 기저 세포 암종, 피부암(비흑색종), 담도암, 간외 담관암, 간내 담관암, 방광암, 비뇨기 방광암, 뇌암(예를 들어, 뇌 줄기 신경 아교종, 임신 영양아세포 아교종, 소뇌 성상 세포종, 소뇌 성상 세포/악성 신경교종, 상의세포종, 수모세포종, 천막위 원신경 외배엽 종양들, 시각 경로 및 시상하부 신경교종과 같은 신경 교종 및 교아 세포종), 유방암, 기관지 선종/카르시노이드들, 카르시노이드 종양, 신경계암(예를 들어, 중추 신경계암, 중추 신경계 림프종), 자궁경부암, 만성 골수증식성 장애, 대장암(예를 들어, 결장암, 직장암), 진성 다혈구증, 림프루 신생물, 균상 식육종, 세자리 증후군, 자궁내막암, 식도암, 생식 세포 종양(고환내 생식 세포 종양, 고환외 생식 세포 종양), 간외 담도암, 안암, 안구내 흑색종, 망막아종, 담낭암, 위장관암(예를 들어, 위암, 소장암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST)), 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 두경부암, 호치킨 림프종, 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 간세포 암종, 식도암, 안구내 흑색종, 안암, 췌도 세포 종양(내분비 췌장), 신장암(예를 들어, 빌름스 종양, 투명 세포 신장 세포 암종), 간암, 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 발렌트스트롬 매크로글로불린혈증, 흑색종, 인구내(눈) 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 잠복 원발이 있는 전이성 편평 경부암, 다발성 내분비종양증(MEN), 골수이형성 증후군, 진성 고혈소판증, 골수형이상/골수증식성 질병들, 비인두암, 신경모세포종, 경구암(예를 들어, 구강암, 구순암, 구강 공동암, 설암, 구인두암, 인후암, 후두암), 난소암(예를 들어, 난소 상피암, 난소 생식 세포 종양, 난소 하부 악성 잠재 종양), 췌장암, 섬세포 췌장암, 부비강 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬 친화성 세포종, 송과체모 세포종, 뇌하수체 종양, 혈장 세포 신생물, 흉막폐모 세포종, 전립선암, 망막세포종, 횡문근육종, 침샘암, 자궁암(예를 들어, 자궁내막 자궁암, 자궁육종, 자궁 코퍼스 암), 편평상피 세포 암종, 고환암, 흉선종, 흉선 암종, 갑상선암, 신우와 수뇨관 및 다른 비뇨기관들의 이행 세포암, 요도암, 임신 영양막 종양, 질암, 그리고 외음부암을 포함한다.

[0314] 본 발명의 화합물들로 치료될 수 있는 육종들은 연조직과 골암들 모두와 유사한 것들을 포함하며, 그 대표적인 예들은 골육종 또는 골원성 육종(골)(예를 들어, 유잉 육종), 연골육종(연골), 평활근육종(평활근), 횡문근육종(골격근), 중피 육종이나 중피종(체강의 막질 내층), 섬유육종(섬유 조직), 혈관육종이나 혈관내피종(혈관들), 지방육종(지방 조직), 신경교종이나 성상세포종(뇌속에서 발견되는 신경 결합 조직), 점액 육종(원시 배아 결합 조직), 그리고 중간엽 또는 혼합성 중배엽 종양(혼합성 결합 조직 유형들)을 포함한다.

[0315] 일부 실시예들에서, 본 발명의 방법들은 혈액계, 간, 뇌, 폐, 결장, 췌장, 전립선, 난소, 유방, 피부 및 자궁내막의 세포 증식 질병들 또는 장애들이 있는 대상들의 치료에 수반된다.

[0316] 여기에 사용되는 바와 같이, "혈액계의 세포 증식 질병들 또는 장애들"은 림프종, 백혈병, 골수 신생물들, 비만

세포 신생물들, 골수이형성증, 양성 단세포군 감마글로불린혈증, 림프종양구진증, 진성 다혈구증, 만성 골수구성 백혈병, 원인불명 골수 화생, 그리고 진성 고혈소판증을 포함한다. 혈액암들의 대표적인 예들은 이에 따라 다발성 골수종, 림프종(T-세포 림프종, 호치킨 림프종, 비호치킨 림프종(광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 난포 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL) 및 ALK+ 퇴행성 거대 세포 림프종(예를 들어, 광범위 B-세포 림프종(예를 들어, 배 중심 B-세포-유사 광범위 거대 B-세포 림프종 또는 활성화 B-세포-유사 광범위 거대 B-세포 림프종)으로부터 선택되는 B-세포 비호치킨 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 맨틀 세포 림프종, 종격동(흉선) 거대 B-세포 림프종, 난포 림프종, 변연대 림프종, 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 매크로글로불린혈증, 전이성 췌장 선암, 난치성 B-세포 비호치킨 림프종, 재발성 B-세포 비호치킨 림프종, 소아 림프종들, 그리고 림프구성 및 피부 기원의 림프종들, 예를 들어, 소림프구성 림프종을 포함), 소아 백혈병, 모양세포성 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(예를 들어, 급성 단핵구성 백혈병), 만성 림프구 백혈병, 소림프구 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 비만 세포 백혈병을 포함하는 백혈병, 골수 신생물들, 그리고 비만 세포 신생물들을 포함할 수 있다.

[0317] 여기에 사용되는 바와 같이, "간의 세포 증식 질병들 또는 장애들"은 간에 영향을 미치는 모든 형태들의 세포 증식 장애들을 포함한다. 상기 간의 세포 증식 장애들은 간암(예를 들어, 간세포 암종, 간내 담관암 및 간모세포종), 간의 전암 또는 전암성 상태, 간의 양성 증식들이나 병변들, 간의 악성 증식들이나 병변들, 그리고 간 이외의 신체의 다른 조직 및 기관들 내의 전이성 병변들을 포함할 수 있다. 간의 세포 증식 장애들은 간의 과형성, 화생, 형성 장애, 간세포 암종, 간내 담관암(담도암), 맥관 육종, 혈관 육종, 간모세포종, 그리고 속발성 간암(전이성 간암)을 포함할 수 있다.

[0318] 여기에 사용되는 바와 같이, "뇌의 세포 증식 질병들 또는 장애들"은 뇌에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식 장애들을 포함한다. 상기 뇌의 세포 증식 장애들은 뇌암(예를 들어, 신경교종, 교모세포종, 수막종, 뇌하수체 선종, 전정신경초종 및 원시 신경외배엽 종양들(골수아세포종)), 뇌의 전암이나 전암성 상태들, 뇌의 양성 증식들이나 병변들, 뇌의 악성 증식들이나 병변들, 그리고 뇌 이외의 신체의 조직 및 기관들 내의 전이성 병변들을 포함할 수 있다. 상기 뇌의 세포 증식 장애들은 뇌의 과형성, 화생 및 형성 장애를 포함할 수 있다.

[0319] 여기에 사용되는 바와 같이, "폐의 세포 증식 질병들 또는 장애들"은 폐 세포들에 영향을 미치는 모든 형태들의 세포 증식 장애들을 포함한다. 상기 폐의 세포 증식은 폐암, 폐의 전암이나 전암성 상태들, 폐의 양성 증식들이나 병변들, 폐의 과형성, 화생 및 형성 장애, 그리고 폐 이외의 신체의 조직 및 기관들 내의 전이성 병변들을 포함한다. 폐암은 모든 형태들의 폐의 암들, 예를 들어, 악성 폐 신생물들, 전암 상태, 정형 카르시노이드 종양들, 그리고 비정형 카르시노이드 종양들을 포함한다. 폐암은 소세포 폐암("SLCL"), 비소세포 폐암("NSCLC"), 편평상피 세포 암종, 선암종, 소세포 암종, 대세포 암종, 편평상피 세포 암종, 그리고 중피종을 포함한다. 폐암은 "흉터 암종", 기관지 폐포 암종, 거대 세포 암종, 방추세포 암종, 그리고 대세포 신경내분비 암종을 포함한다. 또한, 폐암은 조직학적 및 초기세 구조적 이질성을 가지는 폐 신생물들(예를 들어, 혼합 세포 유형성)을 포함한다. 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 비전이성 또는 전이성 폐암(예를 들어, NSCLC, ALK-양성 NSCLC, NSCLC 장닉 ROS1 재배열, 폐 선암 및 편평상피 세포 폐 암종)을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0320] 여기에 사용되는 바와 같이, "결장의 세포 증식 질병들 또는 장애들"은 결장암, 결장의 전암이나 전암성 상태들, 결장 및 결장의 이시성 병변들의 샘종 폴립들을 포함하여 결장 세포들에 영향을 미치는 모든 형태들의 세포 증식 장애들을 포함한다. 결장암은 산발성 및 유전성 결장암, 악성 결장 신생물들, 전암 상태, 정형 카르시노이드 종양들, 그리고 비정형 카르시노이드 종양들, 선암종, 편평상피 세포암, 그리고 편평상피 세포 암종을 포함한다. 결장암은 유전성 비폴립 대장암, 가족성 샘종 폴립증, MYH 연관 폴립증, 가드너 증후군, 포이츠-제거스 증후군, 터코트 증후군 및 소아 폴립증과 같은 유전성 증후군과 연관될 수 있다. 또한, 상기 결장의 세포 증식 장애들은 결장의 과형성, 화생, 또는 형성 장애로 특징지어질 수 있다.

[0321] 여기에 사용되는 바와 같이, "췌장의 세포 증식 질병들 또는 장애들"은 췌장 세포들에 영향을 미치는 모든 형태들의 세포 증식 장애들을 포함한다. 상기 췌장의 세포 증식 장애들은 췌장암, 췌장의 전암이나 전암성 상태들, 췌장의 과형성, 췌장의 형성 장애, 췌장의 양성 증식들이나 병변들, 췌장의 악성 증식들이나 병변들, 그리고 췌장 이외의 신체의 조직 및 기관들 내의 전이성 병변들을 포함할 수 있다. 췌장암은 도관 선암종, 샘평편상피 암종, 다형성 거대 세포 암종, 점액성 선암종, 파골세포-유사 거대 세포 암종, 점소양 낭종암, 세엽세포 암종, 미분류 대세포 암종, 소폐소 암종, 췌모세포종, 유두상 신생물, 점액성 낭선종, 가유두상 신생물, 장액성 낭선종, 그리고 조직학적 및 초기세 구조적 이질성을 가지는 췌장 신생물들(예를 들어, 혼합 세포 유형들)을 포함하여 모든 형태들의 췌장의 암들을 포함한다.

- [0322] 여기에 사용되는 바와 같이, "전립선의 세포 증식 질병들 또는 장애들"은 전립선에 영향을 미치는 모든 형태들의 세포 증식 장애들을 포함한다. 상기 전립선의 세포 증식 장애들은 전립선암, 전립선의 전암이나 전암성 상태들, 전립선의 양성 증식들이나 병변들, 전립선의 악성 증식들이나 병변들, 그리고 전립선 이외의 신체의 조직 및 기관들 내의 전이성 병변들을 포함할 수 있다. 상기 전립선의 세포 증식 장애들은 전립선의 과형성, 화생 및 형성 장애를 포함할 수 있다.
- [0323] 여기에 사용되는 바와 같이, "난소의 세포 증식 질병들 또는 장애들"은 난소의 세포들에 영향을 미치는 모든 형태들의 세포 증식 장애들을 포함한다. 상기 난소의 세포 증식 장애들은 난소의 전암 또는 전암성 상태, 난소의 양성 증식들이나 병변들, 난소암, 그리고 난소 이외의 신체의 조직 및 기관들 내의 전이성 병변들을 포함할 수 있다. 상기 난소의 세포 증식 장애들은 난소의 과형성, 화생 및 형성 이상을 포함할 수 있다.
- [0324] 여기에 사용되는 바와 같이, "유방의 세포 증식 질병들 또는 장애들"은 유방 세포들에 영향을 미치는 모든 형태들의 세포 증식 장애들을 포함한다. 상기 유방의 세포 증식 장애들은 유방암, 유방의 전암이나 전암성 상태, 유방의 양성 증식들이나 병변들, 그리고 유방 이외의 신체의 조직 및 기관들 내의 전이성 병변들을 포함할 수 있다. 상기 유방의 세포 증식 장애들은 유방의 과형성, 화생 및 형성 이상을 포함할 수 있다.
- [0325] 여기에 사용되는 바와 같이, "피부의 세포 증식 질병들 또는 장애들"은 피부 세포들에 영향을 미치는 모든 형태들의 세포 증식 장애들을 포함한다. 상기 피부의 세포 증식 장애들은 피부의 전암이나 전암성 상태, 피부의 양성 증식들이나 병변들, 피부의 흑색종, 악성 흑색종 또는 다른 악성 증식들이나 병변들, 그리고 피부 이외의 신체의 조직 및 기관들 내의 전이성 병변들을 포함할 수 있다. 상기 피부의 세포 증식 장애들은 피부의 과형성, 화생 및 형성 이상을 포함할 수 있다.
- [0326] 여기에 사용되는 바와 같이, "자궁내막의 세포 증식 질병들 또는 장애들"은 상기 자궁내막의 세포들에 영향을 미치는 모든 형태들의 세포 증식 장애들을 포함한다. 상기 자궁내막의 세포 증식 장애들은 자궁내막의 전암이나 전암성 상태, 자궁내막의 양성 증식들이나 병변들, 자궁내막암, 그리고 자궁내막 이외의 신체의 조직 및 기관들 내의 전이성 병변들을 포함할 수 있다. 상기 자궁내막의 세포 증식 장애들은 상기 자궁내막의 과형성, 화생 및 형성 장애를 포함할 수 있다.
- [0327] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 T 세포 백혈병 또는 T 세포 림프종을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0328] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 호치킨 림프종 또는 비호치킨 림프종을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0329] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 골수성 백혈병을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0330] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0331] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 흑색종을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0332] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 삼중 음성 유방암(TNBC)을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0333] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 비인두암(NPC)을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0334] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 현미부수체 안정 대장암(mssCRC)을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0335] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 흉선종을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0336] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 카르시노이드를 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0337] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물은 위장관 기질 종양(GIST)을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0338] 본 발명의 화합물들과 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 및 입체 이성체들은 단일 요법으로서나 복합 치료에 의해 환자에게, 예를 들어, 암 환자에게 투여될 수 있다. 치료는 이전의 항암 치료 요법들을 겪은 적이 없는 환자들에 대한 초기 치료로서 단독으로나 다른 치료들과 결합하여 "최전방/제1 선"이 될 수 있거나; 이전의 항암 치료 요법들을 겪은 환자들에 대한 치료로서 단독으로나 다른 치료들과 결합하여 "제2 선"이 될 수 있거나; 단독으로나 다른 치료들과 결합하여 "제3 선", "제4 선" 등이 될 수 있다. 또한, 치료는 성공적이지 않았거나, 부분적으로 성공적이었지만 특정 치료에 반응하지 않거나 견딜 수 없게 되었던 이전의 치료들을 받은 환자들에게 수행될 수 있다. 또한, 치료는 보조 치료, 즉 재발되는 검출 가능한 질병이 없거나 종양의 외과적 제거 후에 환자들에서의 암의 재발을 방지하기 위해 이루어질 수 있다. 따라서 일부 실시예들에서, 상기 화합물은 화학 치료, 방사선 면역 치료, 외과적 치료, 면역 치료, 방사선 치료, 표적 치료 또는 이들의 임의의 결합과 같은 이전의 치료를 받았던 환자들에 투여될 수 있다.

[0339] 본 발명의 방법들은 환자에 대한 단일 도스나 다중 도스들(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20, 또는 그 이상의 투여량들)로 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물의 투여를 수반할 수 있다. 예를 들면, 투여의 빈도는 매일 한번으로부터 대략 매 8주마다 한 번까지의 범위가 될 수 있다. 일부 실시예들에서, 치료의 빈도는 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 또는 6주 동안에 대략 매일 한 번이 될 수 있고, 다른 실시예들에서는 7일의 휴지 기간이 수반되어 3주(21일) 동안의 매일 투여를 포함하는 적어도 하나의 28일의 주기를 수반한다. 다른 실시예들에서, 상기 화합물은 이틀 반의 과정에 걸쳐 매일 두 번(BID)(전체 5의 도스들에 대해) 또는 이틀의 과정에 걸쳐 매일 한 번(QD)(전체 2의 도스들에 대해) 투여될 수 있다. 다른 실시예들에서, 상기 화합물은 5일의 과정에 걸쳐 매일 한 번(QD) 복용될 수 있다.

[0340] **복합 치료법**

[0341] 본 발명의 화합물들 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들, 수화물들, 용매화물들, 프로드러그들, 입체이성체들, 또는 호변이성체들은, 예를 들어, 질병들 및 장애들의 치료에서 적어도 하나의 다른 활성제, 예를 들어, 항암제 또는 요법과 결합하거나 동시에 사용될 수 있다. 본문에서 "결합하여" 및 "동시에"라는 표현들은 제제들이 함께 투여되는 것을 의미하며, 이는 동일하거나 별도의 복용 형태들에 의하거나, 동일하거나 상이한 치료의 모드들에 의해 실질적으로 동시에 시행되거나, 예를 들어, 동일한 치료 요법의 일부로서, 또는 연속적인 치료 요법들에 의해 연속적으로 시행되는 치료를 포함한다. 따라서 연속적으로 주어질 경우, 제2의 제제의 투여의 개시에서, 상기 두 제제들 중의 제1의 것은 일부 경우들에서 치료의 부위에서의 유효 농도들로 여전히 검출될 수 있다. 상기 순서와 시간 간격은 이들이 함께 작용할(예를 들어, 이들이 그렇지 않게 투여되었던 경우 보다 증가된 유익을 제공하도록 상승 작용적으로) 수 있도록 결정될 수 있다. 예를 들면, 상기 제제들은 다른 시점들에서 임의의 순서로 동일한 시간에서나 연속하여 투여될 수 있지만, 동일한 시간에 투여되지 않을 경우, 이들은 상승 작용적인 방식이 될 수 있도록 원하는 치료 효과를 제공하기 위해 충분하게 가까운 시간 내에 투여될 수 있다. 따라서 상기 기간들이 정확하게 동일한 시간에서의 활성제들의 투여에 한정되는 것은 아니다.

[0342] 일부 실시예들에서, 치료 요법은 상기 질병이나 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용되는 것으로 알려진 하나 또는 그 이상의 추가적인 치료제들과 결합하여 본 발명의 화합물이나 이의 약학적으로 허용 가능한 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성체, 또는 호변이성체의 투여를 포함할 수 있다. 추가적인 항암 치료제들의 복용은 알려지거나 권고되는 용량들과 동일하거나 보다 낮을 수도 있다. Hardman 등의 "*Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics*"(10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; *Physician's Desk Reference* 60th ed., 2006)를 참조하기 바란다. 예를 들면, 본 발명의 화합물들과 결합되어 사용될 수 있는 항암제들은 해당 기술 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 미국 특허 제9,101,622호(섹션 5.2) 및 미국 특허 제9,345,705(B2)호(칼럼 12-18 칼럼 18)를 참조하기 바란다. 추가적인 항암제 및 치료 요법들의 대표적인 예들은 방사선 치료, 화학치료요법(예를 들어, 유사분열 억제제들, 혈관형성 억제제들, 항호르몬제들, 자식작용 억제제들, 알킬화제들, 삼입 항체들, 성장 인자 억제제들, 항-안드로겐 호르몬제들, 신호 전달 경로 억제제들, 항-미소관 약제들, 백금 정합 복합체들, HDAC 억제제들, 프로테아솜 억제제들 및 토포이소메라아제 억제제들), 면역조절제들, 치료 항체들(예를 들어, 단일 특이적 및 이중 특이적 항체들), 그리고 CAR-T 치료를 포함한다.

[0343] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물 및 추가적인 항암 치료제는 5분 보다 적은 간격으로, 30분보다 적은 간격으로, 1시간보다 적은 간격으로, 약 1시간의 간격으로, 약 1시간 내지 약 2시간의 간격으로, 약 2시간 내지 약 3시간의 간격으로, 약 3시간 내지 약 4시간의 간격으로, 약 4시간 내지 약 5시간의 간격으로, 약 5시간 내지 약 6시간의 간격으로, 약 6시간 내지 약 7시간의 간격으로, 약 7시간 내지 약 8시간의 간격으로, 약 8시간 내지 약 9시간의 간격으로, 약 9시간 내지 약 10시간의 간격으로, 약 10시간 내지 약 11시간의 간격으로, 약 11시간 내지 약 12시간의 간격으로, 약 12시간 내지 약 18시간, 18시간 내지 24시간의 간격으로, 24시간 내지 36시간의 간격으로, 36시간 내지 48시간, 48시간 내지 52시간의 간격으로, 52시간 내지 60시간의 간격으로, 60시간 내지 72시간의 간격으로, 72시간 내지 84시간의 간격으로, 84시간 내지 96시간의 간격으로, 또는 96시간 내지 120시간의 간격으로 투여될 수 있다. 둘 또는 그 이상의 항암 치료제들이 환자가 방문한 동일한 기간 내에 투여될 수 있다.

[0344] 일부 실시예들에서, 본 발명의 화합물 및 추가적인 치료제(예를 들어, 항암 치료제)는 순환적으로 투여될 수 있다. 암 치료의 내용의 예들에서, 주기적인 치료는 항암 치료제들 중의 하나 또는 모두에 대한 내성의 발달을 감소시키고, 항암 치료제들 중의 하나 또는 모두의 부작용들을 회피하거나 감소시키며 및/또는 치료제들의 효능을 향상시키기 위해 일정한 기간 동안의 하나의 항암 치료제의 투여를 수반하고, 일정한 기간 동안의 제2의 항암 치료제의 투여를 후속하여 수반하며, 이러한 연속적인 투여, 즉 순환을 반복하는 과정을 수반한다. 일예에서, 순환적 치료는 항암 치료제들 중의 하나에 대한 내성의 발달을 감소시키고, 항암 치료제들 중의 하나의 부작용

들을 회피하거나 감소시키며 및/또는 치료제들의 효능을 향상시키기 위하여 일정한 기간 동안의 제2 항암제의 투여가 수반되고, 선택적으로 일정한 기간 동안의 제3 항암제의 투여가 수반되는 등으로 일정한 기간 동안의 제1 항암제의 투여를 수반하며, 이러한 연속적인 투여, 즉 순환을 반복하는 과정을 수반한다.

[0345]

일부 실시예들에서, 치료되는 특정한 암에 따라, 본 발명의 화합물은 파클리탁셀(Paclitaxel)(예를 들어, 난소암, 유방암, 폐암, 카포시 육종(Kaposi sarcoma), 자궁경부암 및 췌장암), 토폠테칸(Topotecan)(예를 들어, 난소암 및 폐암), 이리노테칸(Irinotecan)(예를 들어, 결장암 및 소세포 폐암), 에토포시트(Etoposide)(예를 들어, 고환암, 폐암, 림프종 및 비립프구 백혈병), 빈크리스틴(Vincristine)(예를 들어, 백혈병), 류코보린(Leucovorin)(예를 들어, 결장암), 알트레타민(Altretamine)(예를 들어, 난소암), 다우노루비신(Daunorubicin)(예를 들어, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML) 및 카포시 육종), 트라스투주맙(Trastuzumab)(예를 들어, 유방암, 위암 및 식도암), 리툽시맙(Rituximab)(예를 들어, 비호지킨 림프종), 세툽시맙(Cetuximab)(예를 들어, 대장암, 전이성 비소세포 폐암 및 두경부암), 퍼투주맙(Pertuzumab)(예를 들어, 전이성 HER2-양성 유방암), 알렘투주맙(Alemtuzumab)(예를 들어, 만성 림프구 백혈병(CLL), 피부 T-세포 림프종(CTCL) 및 T-세포 림프종), 파니투무맙(Panitumumab)(예를 들어, 결장암 및 직장암), 타목시펜(Tamoxifen)(예를 들어, 유방암), 풀베스트란트(Fulvestrant)(예를 들어, 유방암), 페트라졸(Letrozole)(예를 들어, 유방암), 엑스메스탄(Exemestane)(예를 들어, 유방암), 아자사이티딘(Azacitidine)(예를 들어, 골수이형성 증후군), 미토마이신(Mitomycin C)(예를 들어, 위장관암, 항문암 및 유방암), 닥티노마이신(Dactinomycin)(예를 들어, 빌름 종양, 횡문근육종, 유잉 육종, 영양막 신생물, 보르테조미 전정인대암 및 난소암), 엘로티닙(Erlotinib)(예를 들어, 비소세포 폐암 및 췌장암), 소라페닙(Sorafenib)(예를 들어, 신장암 및 간암), 템시로리무스(Temsirolimus)(예를 들어, 신장암), 보르테조밋(Bortezomib)(예를 들어, 다발성 골수종 및 맨틀 세포 림프종), 페그아스파르기나제(Pegaspargase)(예를 들어, 급성 림프모구 백혈병), 카보잔티닙(Cabometyx)(예를 들어, 간세포 암종, 골수 갑상선암 및 신장 세포 암종), 펌브로리주맙(Pembrolizumab)(예를 들어, 자궁경부암, 위암, 간세포 암종, 호치킨 림프종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비소세포 폐암, 요로상피 암종 및 두경부의 편평상피 세포 암종), 니볼루맙(Nivolumab)(예를 들어, 대장암, 간세포 암종, 흑색종, 비소세포 폐암, 신장 세포 암종, 소세포 폐암 및 요로상피 암종), 레고라페닙(Regorafenib)(예를 들어, 대장암, 위장관 기질 종양 및 간세포 암종), 세미플리맙(Cemiplimab)(예를 들어, 피부 편평 세포 암종(CSCC)), 아벨루맙(Avelumab)(예를 들어, 메르켈 세포 암종, 요로상피 암종 및 신장 세포 암종), 더발루맙(Durvalumab)(예를 들어, 방광암 및 폐암), 아테졸리주맙(Atezolizumab)(예를 들어, 요로상피 암종, 비소세포 폐암(NSCLC), 삼중 음성 유방암(TNBC), 소세포 폐암(SCLC) 및 간세포암(HCC)), 그리고 이필리무맙(Ipilimumab)(예를 들어, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 방광암 및 전립선암)과 같은 적어도 하나의 다른 항암제들과 결합되어 사용될 수 있다.

[0346]

약학 키트들

[0347]

본 발명의 조성물들은 키트들 또는 약학 시스템들 내로 조제될 수 있다. 본 발명의 이러한 측면에 따른 키트들이나 약학 시스템들은 상기 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 운반체를 함유하는 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물을 포함하는 바이알들, 튜브들, 앰플들 또는 병들과 같은 하나 또는 그 이상의 용기들이 내부에 엄중하게 적재되는 박스, 상자, 튜브 또는 이들과 유사한 것들과 같은 운반체 또는 포장재를 포함하며, 여기서 상기 화합물과 상기 운반체는 동일하거나 상이한 용기들 내에 배치될 수 있다. 또한, 본 발명의 키트들이나 약학 시스템들은 상기 화합물들 및 조성물들을 사용하기 위한 인쇄된 지시들을 포함할 수 있다.

[0348]

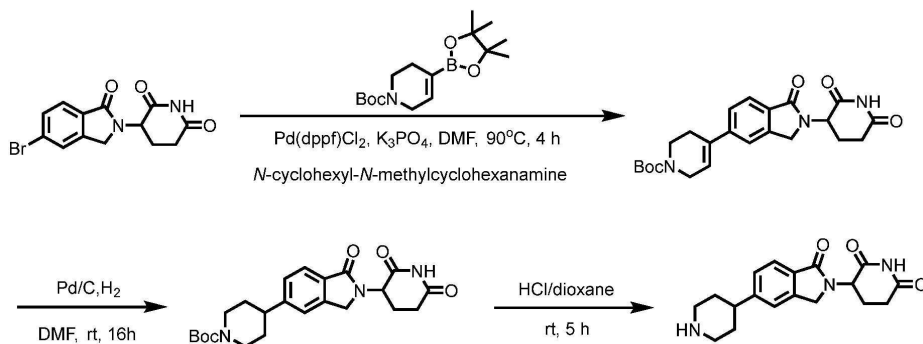
본 발명의 이들 측면들 및 다른 측면들은 다음의 실험예들을 고려하여 상세하게 이해될 것이며, 이들 실험예들은 본 발명의 임의의 특정 실시예들을 예시하려는 의도이며, 특허 청구 범위에서 정의되는 바와 같은 본 발명의 범주를 한정하려고 의도되는 것은 아니다.

[0349]

실험예들

[0350]

실험예 1: 3-(1-옥소(oxo)-5-(피페리딘(piperidin)-4-일(y1))이소인돌린(isoindolin)-2-일(y1))피페리딘(piperidin)-2,6-디온(dione)의 합성



[0351]

[0352] 삼차-부틸-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[0353] *N,N*-디메틸포름아미드(20ml) 중의 3-(6-브로모-3-옥소-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(3.0g, 9.3mmol), 삼차-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(11.5g, 37.3mmol), 인산칼륨(2.0g, 9.3mmol), [1,1'-비스(bis)(디페닐포스피노(diphenylphosphino)페로센(ferrocene))디클로로팔라듐(dichloropalladium)(II)(0.7g, 1.9mmol)의 혼합물이 90°C에서 4시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 이후에 에틸 아세테이트(500ml) 내에서 용해되었던 잔여물을 수득하도록 농축되었다. 물(500ml)이 첨가되었고, 층들이 분리되었다. 고체 NaCl이 NaCl의 포화에 도달되었을 때 활발한 교반 하에서 수성 층에 첨가되었다. 용해되지 않은 NaCl은 여과에 의해 제거되었고, 수성 상은 테트라하이드로푸란(500ml x 2)로 더 추출되었다. 결합된 유기 층들은 건조되었고, 황색의 고체(1.1g, 36%)로서 표제의 화합물을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(silica gel column chromatography)(석유 에테르(petroleum ether)/에틸 아세테이트=1:1 내지 100% 에틸 아세테이트)를 이용하여 정제되었던 원료 생성물을 얻도록 농축되었다. MS[M+H]⁺=426.3.

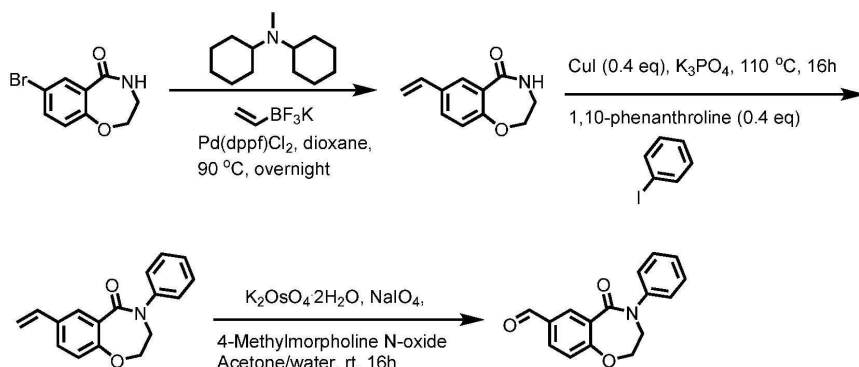
[0354] 삼차-부틸 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0355] 삼차-부틸-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(1.0g, 2.4mmol) 및 10% Pd/C(400mg)의 혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드(10ml)가 첨가되었다. 서스펜션은 실온에서 16시간 동안 수소 분위기 하에서 교반되었다. 반응 혼합물은 이후에 디클로로메탄(dichloromethane)으로 희석되었고, 여과되었으며, 황색의 고체(1.0g, 91%)로서 표제의 화합물을 수득하도록 농축되었으며, 추가적인 정제 없이 사용되었다. MS[M+H]⁺=428.3.

[0356] 3-(1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0357] 삼차-부틸 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트(1.0g, 2.3mmol)에 4.0M HCl/디옥산(dioxane)(6ml)이 첨가되었고, 반응 용기는 폐쇄되었으며, 반응물은 실온에서 5시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 황색의 고체(1.0g, 100%)로서 표제의 화합물을 수득하도록 진공 하에서 농축되었고, 추가적인 정제 없이 사용되었다. MS[M+H]⁺=328.3.

[0358] 실험예 2: 5-옥소(oxo)-4-페닐(phenyl)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조(tetrahydrobenzo)[f][1,4]옥사제핀(oxazepine)-7-카르발데히드(carbaldehyde)의 합성



[0359]

[0360] 7-비닐-3,4-디하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-온

[0361] 1,4-디옥산(30ml) 중의 7-브로모-3,4-디하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-온(4.5g, 18.7mmol), 트리플루오로(비닐)-보란 칼륨염(5.0g, 37.3mmol), *N*-시클로헥실-*N*-메틸시클로헥산아민(7.3g, 37.3mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(1.4g, 1.9mmol)의 혼합물이 90℃에서 16시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 농축되었고, 이후에 에틸 아세테이트(500ml)로 희석되었다. 유기 층은 물(500ml)로 세척되었다. 층들이 분리되었고, 포화 용액이 형성되었을 때까지 NaCl이 수성 층에 첨가되었다. 상기 수성 층은 이후에 테트라하이드로푸란(500ml x 2)으로 추출되었다. 상기 유기 층들은 결합되었고, MgSO₄ 상에서 건조되었으며, 이후에 여과되었다. 여과물은 황색의 고체(2.5g, 71%)로 표제의 화합물을 수득하기 위하여 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트의 용리=10:1 내지 5:1)에 의해 정제되었던 원료 생성물을 얻도록 농축되었다. MS[M+H]⁺=190.2.

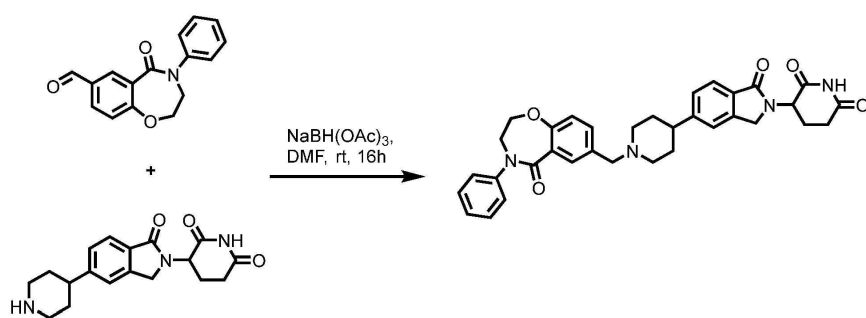
[0362] 4-페닐-7-비닐-3,4-디하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-온

[0363] 톨루엔(20ml) 중의 7-비닐-3,4-디하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-온(2.4g, 12.7mmol), 아이도벤젠(iodobenzene)(2.6g, 12.7mmol), 인산칼륨(0.7g, 3.2mmol), 1,10-페난트롤린(phenanthroline)(0.9g, 5.1mmol) 및 요오드화구리(I)(1.0g, 5.1mmol)의 혼합물이 110℃에서 16시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 농축되었고, 이후에 에틸 아세테이트(500ml)로 희석되었다. 유기 상은 물(500ml)로 세척되었다. 포화 용액이 형성되었을 때까지 NaCl이 수성 층에 첨가되었고, 테트라하이드로푸란(500ml x 2)으로 추출되었다. 결합된 유기 층들은 건조되었고, 농축되었다. 원료 생성물은 황색의 고체(1.9g, 56%)로서 표제의 화합물을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트의 용리=10:1 내지 5:1)로 정제되었다. MS[M+H]⁺=266.2.

[0364] 5-옥소-4-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-카르발데히드

[0365] 아세톤/물(15ml, 3:2) 중의 4-페닐-7-비닐-3,4-디하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-온(600mg, 2.3mmol), 4-메틸모르폴린(methylmorpholine) *N*-옥사이드(oxide)(796mg, 6.8mmol) 및 과요오드산나트륨(963mg, 4.5mmol)의 용액에 실온에서 오스뮴산칼륨(VI) 이수화물(40mg, 0.1mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반되었다. 에틸 아세테이트(500ml)가 이후에 첨가되었고, 유기 층은 물(500ml)로 세척되었다. 포화 용액이 형성되었을 때까지 NaCl이 수성 층에 첨가되었다. 상기 수성 층은 THF(500ml x 2)로 추출되었다. 결합된 유기 층들은 건조되었고, 농축되었다. 원료 생성물은 황색의 고체(300mg, 50%)로서 표제의 화합물을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=5:1 내지 3:1)에 의해 정제되었다. MS[M+H]⁺=268.2.

[0366] 실험예 3: 3-(1-옥소-5-(1-((5-옥소-4-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1)의 합성

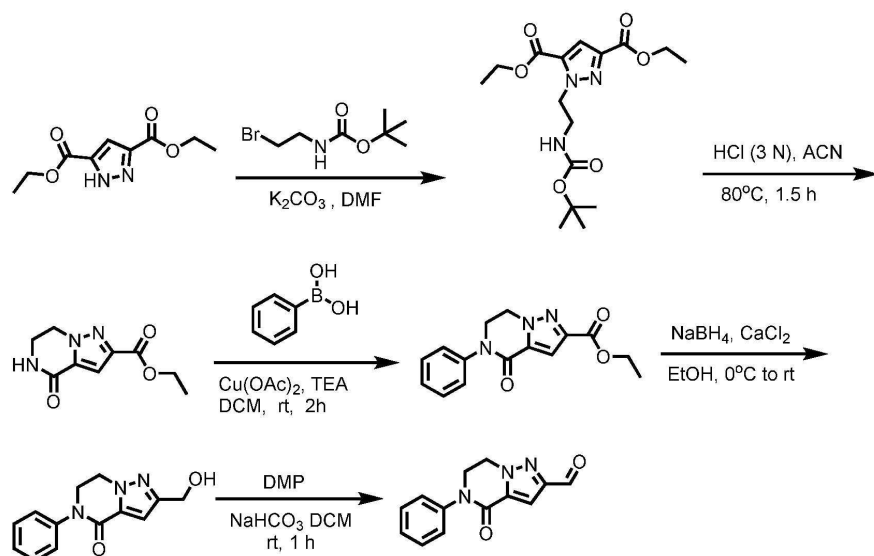


[0367]

[0368] DMF(5ml) 중의 5-옥소-4-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-카르발데히드(80mg, 0.3mmol), 3-(1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(98mg, 0.3mmol) 및 트리아세톡시수소화붕소 나트륨(sodium triacetoxymethylborohydride)(191mg, 0.9 mmol)의 혼합물이 실온에서 16시간 동안 교반되었다. 서스펜션은 농축되었고, 백색의 고체(29.9mg, 17%)로서 표제의 화합물을 수득하도록 prep-HPLC로 정제되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98(s, 1H), 7.69-7.62(m, 2H), 7.55-7.39(m, 8H), 7.37-7.28(m, 1H), 7.09(d, *J*=8.4Hz, 1H), 5.11(dd, *J*=13.3Hz, 5.2Hz, 1H), 4.49-4.39(m, 3H), 4.30(d, *J*=17.2Hz, 1H), 3.92(t, *J*=5.2Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 2.97(dd, *J*=8.4Hz, 5.5Hz, 2H), 2.94-2.87(m, 1H), 2.73-2.57(m, 2H), 2.48-2.34(m, 1H), 2.13(t, *J*=11.0Hz, 2H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.84-1.67(m, 4H). MS[M+H]⁺=579.8.

[0369]

실험예 4: 4-옥소(oxo)-5-페닐(phenyl)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로(pyrazolo)[1,5-a]피라진(pyrazine)-2-카르발데히드(carbaldehyde)의 합성



[0370]

[0371]

디에틸 1-(2-((삼차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트

[0372]

DMF(20mL) 중의 디에틸 1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트(2.0g, 9.43mmol) 및 삼차-부틸(2-브로모에틸)카르바메이트(2.7g, 12.2mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3 (2.6g, 18.8mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 에틸아세테이트(50mL) 및 물(50mL)로 희석되었다. 유기 층은 물로 세척되었다(50mL x 3). 결합된 유기 층들은 감소된 압력 하에 농축되었다. 잔여물은 백색의 고체(2.6g, 78%)로서 표제의 화합물을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=20/1)에 의해 정제되었다. $MS[M+H]^+ = 356.17$.

[0373]

에틸 4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카르복실레이트

[0374]

CH_3CN (20mL) 중의 디에틸 1-(2-((삼차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트(2.6g, 7.3mmol)의 용액에 수성 HCl(3N, 5mL)이 첨가되었고, 반응물은 80°C에서 1시간 동안 교반되었다. 상기 반응물은 이후에 수성 $NaHCO_3$ 으로 pH=7까지 중화되었고, 물(50mL)로 희석되었다. 수성 층은 디클로로메탄으로 추출되었다(50mL x 3). 유기 층들은 결합되었고, 백색의 고체(1.15g, 62%)로서 표제의 화합물의 수득하기 위해 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=20/1)로 정제된 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었다. $MS[M+H]^+ = 210.08$.

[0375]

에틸 4-옥소-5-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카르복실레이트

[0376]

질소 하에서, 디클로로메탄(DCM)(10mL) 중의 에틸 4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카르복실레이트(1.15g, 5.5mmol), 페닐보론산(1.05g, 8.25mmol), $Cu(OAc)_2$ (995mg, 5.5mmol) 및 트리에틸아민(1.1g, 11.0mmol)의 용액이 실온에서 2시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트(50mL)로 희석되었고, 유기 층은 물(50mL x 3)로 세척되었다. 유기 층은 백색의 고체(700mg, 44.6%)로 표제의 화합물의 수득하기 위하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=20/1)로 정제된 잔여물을 얻도록 농축되었다. $MS[M+H]^+ = 286.10$.

[0377]

2-(히드록시메틸)-5-페닐-6,7-디하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온

[0378]

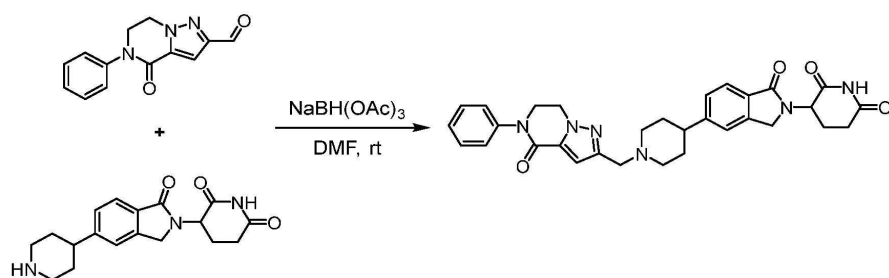
EtOH(10mL) 중의 에틸 4-옥소-5-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카르복실레이트(700mg, 2.45mmol) 및 $CaCl_2$ (430mg, 3.8mmol)의 용액이 0°C에서 10분 동안 교반되었다. 고체 $NaBH_4$ (280mg, 7.4mmol)가 첨가되었고, 반응 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 물(20mL)로 희석되었고, 에틸 아세테이트(20mL x 3)로 추출되었다. 유기 층들은 결합되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었으며, 감소된 압력 하에서 농축되었다. 잔여물은 백색의 고체(250mg, 84%)로 표제의 화합물을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피

에 의해 정제되었다. MS[M+H]⁺=244.10.

[0379] 4-옥소-5-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카르발데히드

[0380] DCM(25ml) 중의 2-(히드록시메틸)-5-페닐-6,7-디하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온(250mg, 1.0mmol), NaHCO₃(864mg, 10mmol) 및 데스마틴 피라이오디난(Dess-Martin periodinane)(DMP, 875mg, 2.0mmol)의 서스펜션이 실온에서 1시간 동안 교반되었다. 물(20ml)이 이후에 첨가되었고, 수성 상이 에틸 아세테이트(20ml x 3)로 추출되었다. 유기 층들은 결합되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었으며, 백색의 고체(150mg, 62%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=15:1)로 정제된 잔여물을 얻도록 농축되었다. MS[M+H]⁺=242.10.

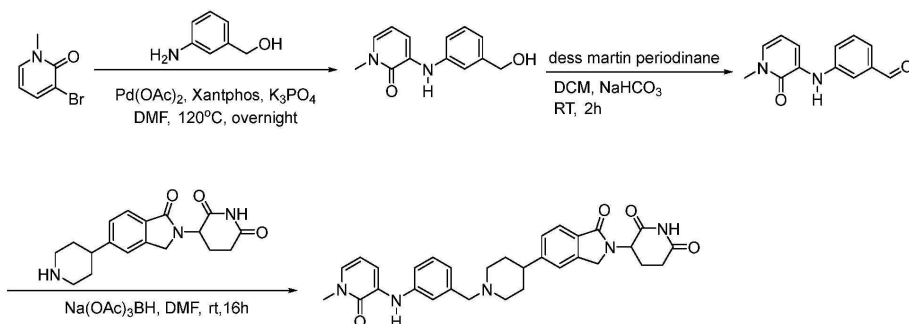
[0381] 실험예 5: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-5-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5a]피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(8)의 합성



[0382]

[0383] DMF(5ml) 중의 4-옥소-5-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카르발데히드(150mg, 0.62mmol), 3-(1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(203mg, 0.62mmol) 및 NaBH(OAc)₃(254mg, 1.2mmol)의 용액이 실온에서 16시간 동안 교반되었다. 반응물은 물(20ml)로 희석되었고, 에틸 아세테이트(20ml x 3)로 추출되었다. 유기 층들은 결합되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 용매가 감소된 압력 하에서 제거되었고, 잔여물은 화합물 백색의 고체(12mg, 3.5%)로서 표제의 화합물을 수득하도록 prep-HPLC로 정제되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.51-7.37(m, 5H), 7.29(d, J=7.2Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 5.09(s, 1H), 4.54-4.14(m, 7H), 3.09-2.85(m, 3H), 2.65(d, J=15.0Hz, 1H), 2.44-2.33(m, 1H), 2.23-1.94(m, 3H), 1.91-1.59(m, 4H). MS[M+H]⁺=553.20.

[0384] 실험예 6: 3-(5-(1-(3-((1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)아미노)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(12)의 합성



[0385]

[0386] 3-((3-(히드록시메틸)페닐)아미노)-1-메틸피리딘-2(1H)-온

[0387] 질소 분위기 하에서 10ml의 무수 DMF 중의 3-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온(400mg, 2.2mmol)의 용액이 (3-아미노페닐)메탄올(320mg, 2.6mmol), Pd(OAc)₂(24mg, 0.11mmol), 잔트포스(Xantphos)(64mg, 0.11mmol) 및 K₃PO₄(552mg, 2.6mmol)로 처리되었고, 반응 혼합물은 120℃에서 16시간 동안 교반되었다. 완료 후, 반응 혼합물은 에틸 아세테이트(EtOAc)(50ml)로 추출되었고, 층들이 분리되었다. 유기 상은 백색의 고체로 표제의 화합물(30mg, 6%)을 수득하기 위해 prep-고성능 액상 크로마토그래피(HPLC)로 정제된 원료 생성물을 얻도록 농축되었다.

MS[M+H]⁺=231.0.

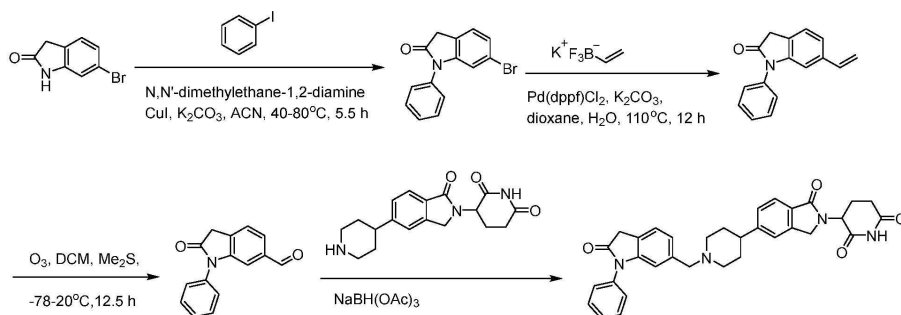
[0388] 3-((1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)아미노)벤잘데히드

[0389] DCM(2mℓ) 중의 3-((3-(히드록시메틸)페닐)아미노)-1-메틸피리딘-2(1H)-온(20mg, 0.09mmol)의 용액에 데스마틴 피아이오디난(74mg, 0.17mmol) 및 NaHCO₃(34mg, 0.40mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되었다. 서스펜션은 이후에 여과되었고, 여과물은 황색의 고체로서 원료 표제 화합물(10mg, 49%)을 수득하도록 농축되었고, 추가적인 정제 없이 사용되었다. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.98(s, 1H), 7.71(dt, J=2.3Hz, 1.0Hz, 1H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.39-7.36(m, 1H), 7.27(s, 1H), 7.14(dd, J=7.4Hz, 1.8Hz, 1H), 6.83(dd, J=6.8Hz, 1.6Hz, 1H), 6.18(t, J=7.2Hz, 1H), 3.63(s, 3H).

[0390] 3-(5-(1-(3-((1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)아미노)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(12)

[0391] DMF(1mℓ) 중의 3-((1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)아미노)벤잘데히드(10mg, 0.04mmol) 및 3-(1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(14mg, 0.04mmol)의 용액에 Na(OAc)₃BH(17mg, 0.08mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 이후에 여과되었고, 여과물은 담황색의 고체로서 화합물 12(3.3mg, 15%)를 수득하기 위해 prep-HPLC로 정제된 원료 잔여물을 얻도록 농축되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.96(s, 1H), 7.67-7.58(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.40(d, J=8.0Hz, 1H), 7.26-7.19(m, 2H), 7.13-7.06(m, 3H), 6.88(d, J=7.6Hz, 1H), 6.17(t, J=7.2Hz, 1H), 5.09(dd, J=13.4Hz, 5.0 Hz, 1H), 4.42(dd, J=17.2Hz, 2.6Hz, 1H), 4.29(dd, J=17.4Hz, 2.8Hz, 1H), 3.80 d, J=13.0Hz, 1H), 3.52(s, 3H), 3.48(s, 2H), 3.21-3.11(m, 1H), 2.99-2.87(m, 3H), 2.67-2.56(m, 2H), 2.44-2.33(m, 1H), 2.13-2.04(m, 2H), 2.01-1.96(m, 1H), 1.87-1.68(m, 4H). MS[M+H]⁺=540.3.

[0392] 실험예 7: 3-[1-옥소-5-[1-[(2-옥소-1-페닐-인돌린-6-일)메틸]-4-피페리딘]이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온 (18)의 합성



[0393]

[0394] 6-브로모-1-페닐-인돌린-2-온

[0395] 요오드벤젠(5.53g, 27.12mmol)이 질소 분위기 하에서 아세토니트릴(ACN, 75mℓ) 중의 6-브로모인돌린-2-온(5g, 23.58mmol)의 서스펜션에 첨가되었다. 질소의 연속적인 흐름은 40℃까지 가열되었고, 30분 동안 교반되면서 상기 서스펜션을 통해 거품을 생성하였다. K₂CO₃(7.17g, 51.88mmol), CuI(449.08mg, 2.36mmol) 및 N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민(415.72mg, 4.72mmol)이 첨가되었고, 반응 혼합물은 80℃에서 5시간 동안 질소 분위기 하에서 가열되었다. 반응의 완료 후, 이는 실온까지 두어졌고, 1M HCl(100mℓ)이 첨가되었으며, 용액이 EtOAc(100mℓ x 3)로 추출되었다. 결합된 유기 추출물들은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 용매는 진공 중에서 제거되었다. 잔여물은 주황색의 고체로서 표제의 화합물(3.3g, 49% 수율)을 수득하도록 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 0%-50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제되었다. MS[M+H]⁺=288.0.

[0396] 페닐-6-비닐-인돌린-2-온

[0397] 디옥산(32mℓ) 및 H₂O(4mℓ) 중의 6-브로모-1-페닐-인돌린-2-온(2.8g, 9.72mmol)의 용액에 칼륨 비닐 트리플루오로보레이트(2.60g, 19.44mmol), Pd(dppf)Cl₂(711.04mg, 0.972mmol) 및 K₂CO₃(4.03g, 29.15mmol)이 첨가되었다.

혼합물은 110℃에서 12시간 동안 교반되었다. 반응의 완료 후, 이는 실온까지 냉각되었고, H₂O(40ml) 내로 부어졌으며, EtOAc(40ml x 3)로 추출되었다. 결합된 유기 층들은 브라인(brine)(40ml x 2)으로 세척되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었으며, 여과되었고, 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었다. 상기 잔여물은 적색의 고체로서 표제의 화합물(1.5g, 66% 수율)을 얻기 위해 MPLC(SiO₂, 석유 에테르: EtOAc=10/1 내지 1/1)로 정제되었다. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.42(m, 2H), 7.40-7.28(m, 3H), 7.23-7.13(m, 1H), 7.08-6.97(m, 1H), 6.79-6.69(m, 1H), 6.63-6.48(m, 1H), 5.63-5.49(m, 1H), 5.14(d, J=10.9Hz, 1H), 3.63(s, 2H).

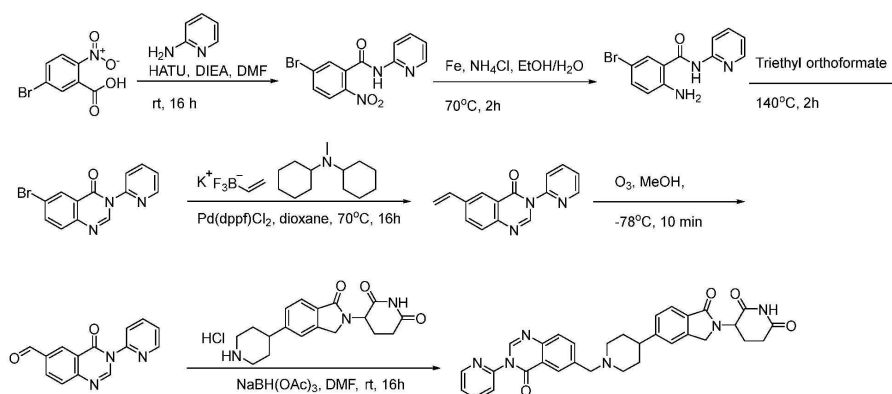
[0398] 2-옥소-1-페닐-인돌린-6-카르발데히드

[0399] 오존이 -78℃에서 30분 동안 DCM(30ml) 중의 1-페닐-6-비닐-인돌린-2-온(1.5g, 6.38mmol)의 용액 내로 거품이 생성되게 하였다. 과잉의 O₃이 N₂로 퍼지된 후, Me₂S(7.92g, 127.51mmol)가 -78℃에서 첨가되었다. 반응물은 20℃에서 12시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 원료 생성물을 얻도록 진공 중에서 농축되었다. 잔여물은 적색의 고체로서 표제의 화합물(370mg, 25% 수율)을 수득하기 위해 MPLC(SiO₂, 석유 에테르:EtOAc=10/1 내지 1/1)로 정제되었다. MS[M+H]⁺=238.1.

[0400] 3-[1-옥소-5-[1-[(2-옥소-1-페닐-인돌린-6-일)메틸]-4-피페리딘]이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(18)

[0401] 화합물 18은 실험예 6에서의 화합물 12와 유사하게 제조되었다. ¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.07-10.93(m, 1H), 8.23(s, 0.5H), 7.64-7.53(m, 3H), 7.50-7.22(m, 6H), 7.05-6.99(m, 1H), 6.71-6.65(m, 1H), 5.14-5.04(m, 1H), 4.47-4.20(m, 2H), 3.77-3.70(m, 2H), 3.44(br s, 2H), 2.89(br d, J=11.9Hz, 2H), 2.66-2.55(m, 2H), 2.46-2.34(m, 2H), 2.07-1.93(m, 3H), 1.78-1.69(m, 2H), 1.68-1.56(m, 2H). MS[M+H]⁺=549.1.

[0402] 실험예 8: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(31)의 합성



[0403]

[0404] 5-브로모-2-니트로-N-(피리딘-2-일)벤자미드

[0405] 50ml의 DMF 중의 5-브로모-2-니트로벤조산(5g, 20.32mmol), 피리딘-2-아민(1.91g, 20.32mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(7.88g, 60.97mmol)의 용액에 HATU(9.3g, 24.38mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반되었다. H₂O(200ml)가 첨가되었고, 수성 상이 DCM(2 x 200ml)으로 추출되었다. 유기 상들은 결합되었고, 농축되었으며, 표제의 화합물(3.6g, 55%)을 얻도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올(MeOH):DCM=1/100 내지 3/100)에 의해 정제되었다.

[0406] 2-아미노-5-브로모-N-(피리딘-2-일)벤자미드

[0407] 에탄올(EtOH)/H₂O(30ml, v:v=7/3) 중의 5-브로모-2-니트로-N-(피리딘-2-일)벤자미드(2.60g, 8.07mmol) 및 NH₄Cl(2.16g, 40.36mmol)의 용액이 50℃에서 N₂ 분위기 하에서 30분 동안 교반되었다. Fe(2.25g, 40.36mmol)가 첨가되었고, 반응물은 추가로 2시간 동안 교반되었다. 서스펜션은 깨끗한 유기 상을 얻도록 여과되었고, 농축되었으며, 표제의 화합물(0.8g, 33.9%)을 수득하기 위해 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(MeOH:DCM=1/100 내지 5/100)로 정제되었다.

[0408] 6-브로모-3-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온

[0409] 트리에틸 오르소포르메이트(triethyl orthoformate)(22ml) 중의 2-아미노-5-브로모-N-(피리딘-2-일)벤자미드(1.1g, 3.77mmol) 용액이 140℃에서 2시간 동안 교반되었다. 혼합물은 이후에 표제의 화합물(800mg, 70%)을 수득하기 위해 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(MeOH:DCM=1/100 내지 3/100)로 정제된 원료 생성물을 얻도록 농축된다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.69(ddd, J=4.9Hz, 1.9Hz, 0.8Hz, 1H), 8.64(s, 1H), 8.33(d, J=2.3Hz, 1H), 8.11(dd, J=8.0Hz, 1.9Hz, 0H), 8.10-8.06(m, 1H), 7.86(dt, J=8.1Hz, 0.9Hz, 1H), 7.75(d, J=8.7Hz, 1H), 7.60(ddd, J=7.5Hz, 4.9Hz, 1.0Hz, 1H).

[0410] 3-(피리딘-2-일)-6-비닐퀴나졸린-4(3H)-온

[0411] 1,4-디옥산(6ml) 중의 6-브로모-3-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온(300mg, 1.33mmol), 칼륨 비닐 트리플루오로보레이트(357.13mg, 2.67mmol) 및 N-시클로헥실-N-메틸시클로헥산아민(520.83mg, 2.67mmol)의 용액에 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(97.1mg, 0.13mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 70℃에서 N₂ 분위기 하에서 16시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 이후에 농축되었고, 표제의 화합물(180mg, 73%)을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(MeOH:DCM=1/100 내지 3/100)에 의해 정제되었다.

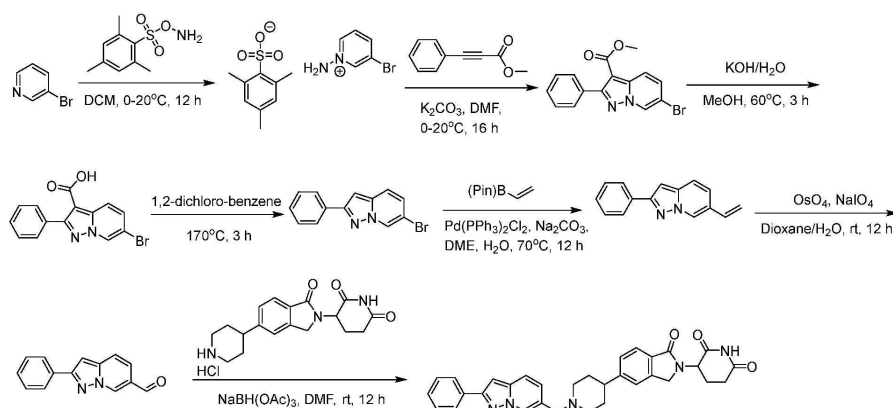
[0412] 4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-카르발데히드

[0413] 6ml의 MeOH 중의 3-(피리딘-2-일)-6-비닐퀴나졸린-4(3H)-온(150mg, 0.6mmol)의 용액이 -78℃에서 5분 동안 교반되었고, 이후에 O₃이 10분 동안 거품을 발생시켰다. 혼합물은 이후에 표제의 화합물(60mg, 40%)을 수득하기 위해 prep-HPLC로 정제된 원료 생성물을 얻도록 농축되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.19(s, 1H), 8.79(d, J=1.8Hz, 1H), 8.73(s, 1H), 8.70-8.66(m, 2H), 8.32(dd, J=8.4Hz, 1.9Hz, 1H), 8.10(td, J=7.8Hz, 1.9Hz, 1H), 7.92(d, J=8.4Hz, 1H), 7.87(d, J=8.1Hz, 1H), 7.60(dd, J=7.0Hz, 5.3Hz, 1H).

[0414] 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(31)

[0415] 화합물 31은 13%의 수율로 실험예 6에서의 화합물 12와 유사하게 제조되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97(s, 1H), 8.67(dd, J=4.9Hz, 1.1Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.18(d, J=1.7Hz, 1H), 8.08(td, J=7.8Hz, 1.9Hz, 1H), 7.88(dd, J=8.3Hz, 1.9Hz, 1H), 7.84(d, J=8.1Hz, 1H), 7.75(d, J=8.3Hz, 1H), 7.64(d, J=7.8Hz, 1H), 7.57(ddd, J=7.5Hz, 4.9Hz, 1.0Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=7.9Hz, 1H), 5.09(dd, J=13.3Hz, 5.1Hz, 1H), 4.42(d, J=17.3Hz, 1H), 4.28d, J=17.4Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 2.97(d, J=11.3Hz, 3H), 2.94-2.82(m, 1H), 2.70-2.54(m, 1H), 2.46-2.29(m, 1H), 2.16(t, J=10.0Hz, 2H), 2.05-1.93(m, 1H), 1.82-1.69(m, 3H). MS[M+H]⁺=563.0.

[0416] 실험예 9: 3-[1-옥소-5-[1-[(2-페닐피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)메틸]-4-피페리딘]이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(38)의 합성



[0417]

[0418] 1-아미노 피리니디늄 염

[0419] 0℃에서 DCM(200ml) 중의 아미노(amino) 2,4,6-트리메틸 벤젠술포네이트(trimethyl benzenesulfonate)(17.06g,

79.27mmol)의 혼합물에 DCM(150ml) 중의 3-브로모피리딘(12g, 75.95mmol)의 용액이 방울씩 첨가되었다. 상기 혼합물은 20℃에서 12시간 동안 교반되었다. 백색 고체가 여과에 의해 수집되었고, EtOAc(100ml)로 세척되었다. 필터 케이크(filter cake)는 백색의 고체로서 표제의 화합물(23.3g, 78.7%)을 수득하도록 진공 중에서 건조되었고, 추가적인 정제 없이 사용되었다.

[0420] 메틸 6-브로모-2-페닐-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트

[0421] 디메틸포름아미드(DMF)(100ml) 중의 1-아미노 피리디늄염(23.30g, 62.43mmol)의 용액에 K₂CO₃(21.57g, 156.09mmol) 및 메틸 3-페닐프로프-2-이노에이트(6.25g, 39.02mmol)가 0℃에서 첨가되었다. 혼합물은 이후에 20℃에서 16시간 동안 교반되었다. 반응물에 물(300ml)이 첨가되었고, 수성 상이 에틸 아세테이트(3 x 100ml)로 추출되었다. 결합된 유기 상들은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었으며, 진공 중에서 농축되었다. 잔여물은 담황색의 고체로서 표제의 화합물(5.2g, 32%)을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=15/1 내지 4/1)에 의해 정제되었다.

[0422] 6-브로모-2-페닐-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산

[0423] H₂O(26ml) 및 MeOH(50ml) 중의 메틸 6-브로모-2-페닐-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실레이트(5.2g, 15.70mmol)의 용액에 KOH(4.41g, 78.51mmol)가 일부분으로 첨가되었다. 혼합물은 60℃에서 3시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 진공 중에서 농축되었다. 수성 상은 1N HCl로 pH=3까지 산성화되었고, 형성된 백색의 고체는 여과되었으며, 물(20ml)로 세척되었다. 필터 케이크는 백색의 고체로서 표제의 화합물(4.6g)을 수득하도록 진공 중에서 건조되었으며, 추가적인 정제 없이 사용되었다.

[0424] 6-브로모-2-페닐-피라졸로[1,5-a]피리딘

[0425] 1,2-디클로로벤젠(30ml) 중의 6-브로모-2-페닐-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산(4.6g, 14.50mmol)의 서스펜션은 가스가 제거되었고, N₂로 세 번 퍼지되었으며, 이후에 혼합물은 170℃에서 3시간 동안 N₂ 하에서 교반되었다. 반응물은 이후에 실온까지 냉각되었고, 백색의 고체로서 표제 화합물(2.1g, 53%)을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 내지 10/1)로 정제되었다. ¹H NMR:(400MHz, CDCl₃) δ 8.63(d, J=0.4Hz, 1H), 7.95(d, J=7.2Hz, 2H), 7.37-7.49(m, 4H), 7.15-7.18(m, 1H), 6.82(s, 1H).

[0426] 2-페닐-6-비닐-피라졸로[1,5-a]피리딘

[0427] 디메톡시에탄(1.6ml) 중의 6-브로모-2-페닐-피라졸로[1,5-a]피리딘(200mg, 0.73mmol) 및 H₂O(0.8ml)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(169.17mg, 1.10mmol), Na₂CO₃(256.12mg, 2.42mmol) 그리고 Pd(PPh₃)₂Cl₂(51.40mg, 73 μmol)가 첨가되었다. 혼합물은 70℃에서 12시간 동안 N₂ 하에서 교반되었다. 상기 혼합물은 이후에 물(15ml)로 희석되었고, 수성 상이 에틸 아세테이트(3 x 10ml)로 추출되었다. 결합된 유기 상들은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었으며, 진공 중에서 농축되었다. 원료 물질은 갈색의 고체로서 표제의 화합물(130mg, 81%)을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc=4:1)에 의해 정제되었다. ¹H NMR:(400MHz, CDCl₃) δ 8.42(s, 1H), 7.97(d, J=7.2Hz, 2H), 7.44-7.51(m, 3H), 7.36-7.40(m, 1H), 7.33-7.34(m, 1H), 6.79(s, 1H), 6.64-6.72(m, 1H), 5.76(d, J=17.6Hz, 1H), 5.33(d, J=11.2Hz, 1H).

[0428] 2-페닐피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카르발데히드

[0429] 디옥산(20ml) 및 H₂O(10ml) 중의 2-페닐-6-비닐-피라졸로[1,5-a]피리딘(730mg, 3.31mmol)의 용액이 NaIO₄(1.77g, 8.29mmol) 및 OsO₄(42.13mg, 166 μmol)로 20℃에서 12시간 동안 처리되었다. 혼합물은 포화 Na₂SO₃(20ml)로 급랭되었고, 수성 상이 EtOAc(2 x 10ml)로 추출되었다. 결합된 유기 상들은 Na₂SO₄로 건조되었고, 여과되었으며, 농축되었다. 잔여물은 황색의 고체로서 표제의 화합물(200mg, 27%)을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 내지 0/1)로 정제되었다.

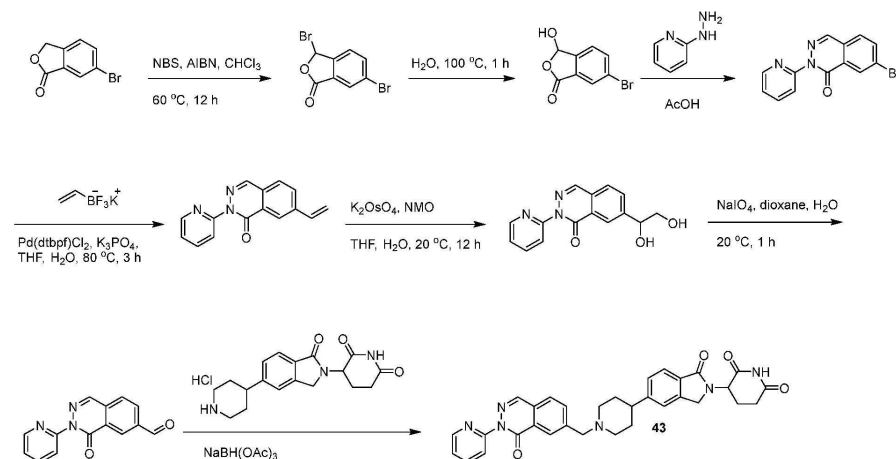
[0430] 3-[1-옥소-5-[1-[(2-페닐피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)메틸]-4-피페리딘]이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(38)

[0431] 화합물 38은 백색의 고체로서 18%의 수율로 실험예 6에서의 화합물 12와 유사하게 제조되었다. ¹H NMR(400MHz,

DMSO- d_6) δ 11.00(s, 1H), 10.71(s, 1H), 8.67(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.01(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.79(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.70(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45-7.52(m, 4H), 7.37-7.43(m, 2H), 7.16(s, 1H), 5.08-5.13(m, 1H), 4.47(s, 1H), 4.40-4.43(m, 2H), 4.28-4.33(m, 1H), 3.06-3.15(m, 3H), 2.86-3.01(m, 3H), 2.35-2.40(m, 1H), 1.69-2.12(m, 6H). MS[M+H]⁺=534.3.

[0432]

실험예 10: Synthesis of 3-[1-옥소-5-[1-[[4-옥소-3-(2-피리딜)프탈라진-6-일]메틸]-4-피페리딘]이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(43)



[0433]

3,6-디브로모-3H-이소벤조푸란-1-온

[0434]

H₂O(30ml) 중의 3,6-디브로모-3H-이소벤조푸란-1-온(5.7g, 19.53mmol)의 서스펜션에서 가스가 제거되었고, N₂로 세 번 더 퍼지되었으며, 이후에 혼합물은 100℃에서 1시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반되었다. 반응 혼합물은 H₂O(20ml) 내로 부어졌고, 수성 상이 EtOAc(3 x 50ml)로 추출되었다. 결합된 유기 층들은 브라인(2 x 50ml)으로 세척되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었으며, 여과되었고, 백색의 고체로서 표제의 화합물(6.87g)을 수득하도록 진공 중에서 농축되었으며, 추가적인 정제 없이 사용되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.32(br s, 1H), 8.11-7.98(m, 3H), 7.70(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.71(br s, 1H).

[0436]

7-브로모-2-(2-피리딜)프탈라진-1-온

[0437]

AcOH(30ml) 중의 6-브로모-3-히드록시-3H-이소벤조푸란-1-온(1g, 4.37mmol)의 용액에 2-피리딜히드라진(pyridylhydrazine)(476.49mg, 4.37mmol)이 첨가되었다. 반응물은 100℃에서 12시간 동안 교반되었고, 이후에 H₂O(50ml) 및 EtOAc(50ml) 중에 현탁된 원료 잔여물을 얻도록 진공 중에서 농축되었다. 수성 상은 EtOAc(2 x 50 ml)로 추출되었다. 결합된 유기 층들은 브라인(2 x 50ml)으로 세척되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었으며, 여과되었고, 황색의 고체로서 표제의 화합물(0.94g)을 수득하도록 진공 중에서 농축되었으며, 추가적인 정제 없이 사용되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62-8.58(m, 1H), 8.57(s, 1H), 8.38(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.19(dd, $J=2.0$ Hz, 8.3Hz, 1H), 8.05-7.95(m, 2H), 7.67-7.60(m, 1H), 7.55-7.48(m, 1H).

[0438]

2-(2-피리딜)-7-비닐-프탈라진-1-온

[0439]

THF(16ml) 및 H₂O(4ml) 중의 7-브로모-2-(2-피리딜)프탈라진-1-온(0.84g, 2.78mmol), 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(558.63mg, 4.17mmol), 디-삼차-부틸(시클로헥틸)포스판 디클로로팔라듐(181.20mg, 278 μ mol) 및 K₃PO₄(1.18g, 5.56mmol)의 혼합물이 가스가 제거되었고, N₂로 세 번 퍼지되었다. 반응물은 80℃에서 1시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반되었다. 반응 혼합물은 H₂O(50ml) 내로 부어졌고(2 x 50ml), Na₂SO₄ 상에서 건조되었으며, 여과되었고, 원료 잔여물을 얻도록 진공 중에서 농축되었다. 상기 잔여물은 황색의 고체로서 표제의 화합물(0.5g, 72%)을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 1/1)에 의해 정제되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.63(dd, $J=1.1$ Hz, 4.8Hz 1H), 8.54(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.19(dd, $J=1.6$ Hz, 8.2Hz, 1H), 8.07-7.98(m, 2H), 7.65(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53(dd, $J=4.9$ Hz, 7.3Hz, 1H), 7.02(dd,

$J=11.0\text{Hz}$, 17.6Hz , 1H), $6.15(\text{d}, J=17.6\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.53(\text{d}, J=11.0\text{Hz}, 1\text{H})$. $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+=250.2$.

[0440] 7-(1,2-디히드록시에틸)-2-(2-피리딜)프탈라진-1-온

[0441] THF(3mℓ) 및 H_2O (0.3mℓ) 중의 2-(2-피리딜)-7-비닐-프탈라진-1-온(0.3g, 1.20mmol)의 용액에 $\text{K}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (44.35mg, 120 μmol) 및 NMO(422.98mg, 3.61mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 20°C 에서 12시간 동안 교반되었다. 반응물은 수성의 포화 Na_2SO_3 (20mℓ)로 급랭되었고, 수성 상이 EtOAc(2 x 10mℓ)로 추출되었다. 결합된 유기 상들은 Na_2SO_4 로 건조되었고, 여과되었으며, 황색의 액체로서 표제의 화합물(0.27g)을 수득하도록 농축되었으며, 추가적인 정제 없이 사용되었다.

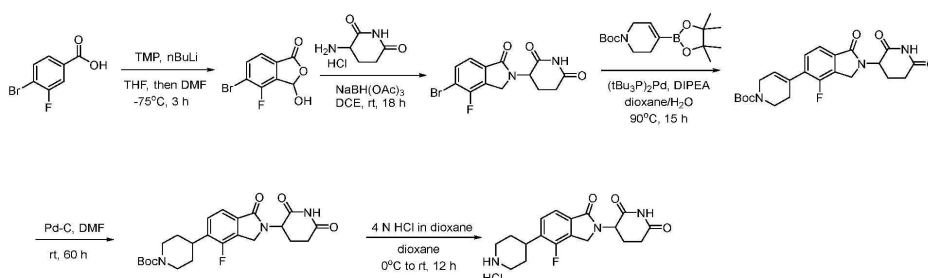
[0442] 4-옥소-3-(2-피리딜)프탈라진-6-카르발데히드

[0443] 디옥산(4mℓ) 및 H_2O (0.4mℓ) 중의 7-(1,2-디히드록시에틸)-2-(2-피리딜)프탈라진-1-온(0.27g, 0.95mmol)의 용액에 NaIO_4 (407.72mg, 1.91mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 20°C 에서 2시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 H_2O (10 mℓ) 내로 부어졌고, EtOAc(3 x 10mℓ)로 추출되었다. 결합된 유기 층들 브라인(2 x 10mℓ)으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었으며, 여과되었고, 원료 잔여물을 얻도록 진공 중에서 농축되었다. 상기 잔여물은 황색의 고체로서 표제의 화합물(0.05g, 21%)을 수득하도록 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 1/1)로 정제되었다. ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.25(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.64(dd, $J=1.1\text{Hz}$, 4.7Hz, 1H), 8.66-8.60(m, 1H), 8.41(dd, $J=1.4\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 8.21(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.06(dt, $J=1.9\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 7.69(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.55(dd, $J=5.0\text{Hz}$, 6.8Hz, 1H). $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+=252.1$.

[0444] 3-[1-옥소-5-[1-[[4-옥소-3-(2-피리딜)프탈라진-6-일]메틸]-4-피페리딘]이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-이온(43)

[0445] 화합물 43은 27%의 수율로 실험예 6에서의 화합물 12와 유사하게 제조되었다. ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18(br s, 1H), 10.98(s, 1H), 8.66-8.59(m, 2H), 8.57(s, 1H), 8.36(dd, $J=1.5\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 8.15(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.06(dt, $J=1.9\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 7.68(dd, $J=7.9\text{Hz}$, 13.1Hz, 2H), 7.58-7.52(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.39(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.10(dd, $J=5.0\text{Hz}$, 13.3Hz, 1H), 4.61(br d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 4.49-4.27(m, 2H), 3.48(br d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 3.21-3.06(m, 2H), 3.00-2.85(m, 2H), 2.59(br d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 2.44-2.34(m, 1H), 2.15(br d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H), 2.00(br d, $J=11.1\text{Hz}$, 3H). $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+=563.1$.

[0446] 실험예 11: 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온하이드로클로라이드의 합성



[0447]

[0448] 5-브로모-4-플루오로-3-히드록시이소벤조푸란-1(3H)-온

[0449] THF(150mℓ) 중의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(48.4g, 342mmol)의 용액에 n-BuLi(시클로헥산 중의 2M, 137mℓ, 274mmol)가 -75°C 에서 방울씩 첨가되었고, 혼합물은 0°C 까지 데워졌으며, 여기서 20분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 이후에 -75°C 까지 냉각되었고, HF(30mℓ) 중의 4-브로모-3-플루오로벤조산(15.0g, 68.5mmol)의 용액이 방울씩 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 40분 동안 교반되었고, 이후에 THF(15mℓ) 중의 DMF(10.0g, 137mmol)가 -75°C 에서 방울씩 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 추가적으로 2시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 5M HCl(10mℓ)로 급랭되었고, 브라인 용액(50mℓ)으로 희석되었다. 결과적인 혼합물은 DCM(2 x 100mℓ)으로 추출되었고, 결합된 유기 상 추출물들은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었으며, 여과되었다. 용매는 감소된 압력 하에서 제거되었고, 황백색의 고체(14.0g, 71%)로서 표제의 화합물을 수득하도록 용리제로서 헥산 중의 EtOAc(60%-80%)를

이용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. $MS[M-H]^+ = 244.8$.

[0450] 3-(5-브로모-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온

[0451] 1,2-디클로로에탄(DCE, 20ml) 중의 5-브로모-4-플루오로-3-히드록시이소벤조푸란-1(3H)-온(2.00g, 8.10mmol)의 용액에 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(2.00g, 12.1mmol)가 25℃의 N_2 분위기 하에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 30분 동안 교반되었고, 이후에 트리아세톡시수소화붕소 나트륨(5.15g, 24.3mmol)이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 18시간 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 브라인(15ml)으로 급랭되었고, 수성 층이 EtOAc(2 x 100ml)로 추출되었다. 결합된 유기 추출물들은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었다. 용매가 ACN(5ml)/메틸 삼차-부틸 에테르(MTBE, 5ml) 중에 용해되었던 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 제거되었고, 얻은 청색의 표제의 화합물을 수득하기 위해 10분 동안 교반되었으며, 이는 여과에 의해 분리되었고, 과잉의 MTBE로 세척되었으며, 진공으로 건조되었다(1.32g, 48%). ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.20-10.76(m, 1H), 7.88(dd, $J=6.1$ Hz, 7.9Hz, 1H), 7.55(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.13(dd, $J=5.1$ Hz, 13.4Hz, 1H), 4.67-4.59(m, 1H), 4.50-4.43(m, 1H), 2.98-2.86(m, 1H), 2.66-2.56(m, 1H), 2.44(dd, $J=4.4$ Hz, 12.9Hz, 1H), 2.01(dtd, $J=2.3$ Hz, 5.2Hz, 12.7Hz, 1H). $MS[M+H]^+ = 340.9$.

[0452] 삼차-부틸 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[0453] 디옥산(20ml)/물(2.2ml) 중의 3-(5-브로모-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.32g, 3.87mmol)의 교반된 용액에 실온에서 삼차-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(2.39g, 7.74mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(DIPEA, 1.00g, 7.74mmol) 및 $Pd(tBu_3P)_2$ (0.198g, 0.387mmol)가 연속적인 N_2 거품 발생 하에서 20분 동안 첨가되었다. 반응 혼합물은 100℃에서 15시간 동안 교반되었다. 과잉의 용매는 ACN(5ml)/MTBE(5ml) 내에 용해된 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 제거되었고, 백색의 고체로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 10분 동안 교반되었으며, 이는 여과에 의해 분리되었고, 과잉의 MTBE로 세척되었으며, 진공에 의해 건조되었다(1.30g, 72%). ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.01(s, 1H), 7.80-7.35(m, 2H), 6.11(brs, 1H), 5.12(dd, $J=5.1$ Hz, 13.3Hz, 1H), 4.62-4.49(m, 1H), 4.46-4.25(m, 1H), 4.03(brs, 2H), 3.56(t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.98-2.81(m, 1H), 2.73-2.56(m, 1H), 2.49-2.41(m, 2H), 2.4(m, 1H), 2.08-1.89(m, 1H), 1.44(s, 9H). $MS[M+H]^+ = 444.2$.

[0454] 삼차-부틸 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트

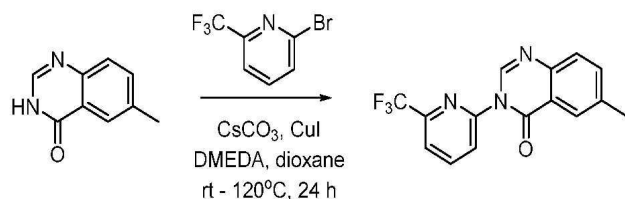
[0455] DMF(10ml) 중의 삼차-부틸 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(0.500g, 1.13mmol)의 용액에 Pd/C (10%-50% 습윤, 0.120g, 0.113mmol)가 실온의 N_2 분위기 하에서 첨가되었고, 혼합물은 60시간 동안 수소 분위기 하에서 교반되었다. 반응 혼합물은 셀리트(Celite)®를 통해 여과되었고, THF(50ml x 2)로 세척되었다. 용매가 ACN(5ml)/MTBE(5ml) 중에 용해된 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 제거되었고, 백색의 고체로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 10분 동안 교반되었으며, 이는 여과에 의해 분리되었고, 과잉의 MTBE로 세척되었으며, 진공으로 건조되었다(0.380g, 73%). ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.00(s, 1H), 7.55-7.50(m, 2H), 5.14-5.08(m, 1H), 4.55(d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.42-4.34(m, 1H), 4.10(d, $J=11.0$ Hz, 2H), 3.16-3.06(m, 1H), 2.98-2.78(m, 3H), 2.66-2.55(m, 1H), 2.44(dd, $J=4.6$ Hz, 13.1Hz, 1H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.81-1.69(m, 2H), 1.67-1.54(m, 2H), 1.43(s, 9H). $MS[M-H]^+ = 444$.

[0456] 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드

[0457] 1,4-디옥산(2ml) 중의 삼차-부틸 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트(0.45g, 1.0mmol)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 5.0ml, 20mmol)이 0℃에서 첨가되었고, 혼합물은 10분 동안 교반되었으며, 이후에 실온까지 12시간 동안 데워졌다. 반응 혼합물은 ACN(5ml)/MTBE(5ml) 내에 용해되었던 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었고, 황백색의 고체로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 10분 동안 교반되었으며, 이는 여과에 의해 분리되었고, 과잉의 MTBE로 세척되었으며, 진공으로 건조되었다(0.32g, 91%). ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.35-10.61(m, 1H), 8.37(s, 1H), 7.59(d, $J=7.9$ Hz, 1H),

7.52-7.45(m, 1H), 5.16-5.07(m, 1H), 4.61-4.51(m, 1H), 4.43-4.33(m, 1H), 3.19(brs, 3H), 2.83(brs, 3H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.47-2.37(m, 2H), 2.05-1.94(m, 1H), 1.84-1.74(m, 3H). MS[M+H]⁺=346.

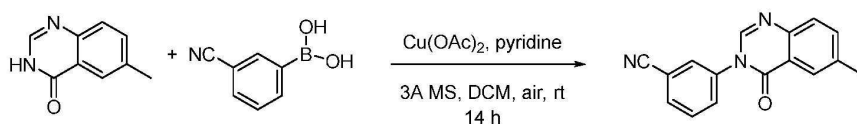
[0458] 실험예 12: 6-메틸-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 합성



[0459]

[0460] 1,4-디옥산(10ml) 중의 6-메틸퀴나졸린-4(3H)-온(0.500g, 3.12mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 2-브로모-6-(트리플루오로메틸)피리딘(1.13g, 4.99mmol), 탄산 세슘(3.05g, 9.36mmol) 및 1,2-디메틸에틸렌디아민(DMEDA, 0.549g, 6.24mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 요오드화구리(I)(0.297g, 1.56mmol)가 실온에서 첨가되기 전에 N₂로 10분 동안 가스가 제거되었고, 상기 반응 혼합물은 120℃에서 24시간 동안 가열되었다. 상기 반응 혼합물은 실온까지 냉각되었고, 휘발성 물질들은 감소된 압력 하에서 증발되었다. 원료 물질은 물 및 ACN 중의 10mM 아세트산암모늄을 이용하는 역상 크로마토그래피(reverse phase chromatography)로 정제되었고, 황백색의 고체(130mg, 33%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 동결 건조가 수반되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53(s, 1H), 8.38(t, J=7.9Hz, 1H), 8.23-7.99(m, 3H), 7.77-7.58(m, 2H), 2.51(br s, 3H). MS[M+H]⁺=306.

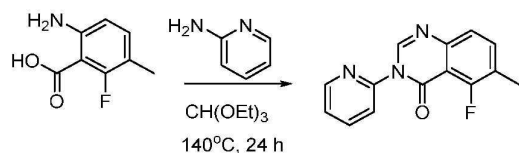
[0461] 실험예 13: 3-(6-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)벤조니트릴의 합성



[0462]

[0463] DCM(20ml) 중의 6-메틸퀴나졸린-4(3H)-온(1.00g, 6.24mmol)의 용액에 3A 분자체(molecular sieve)들(2.00g, 6.24mmol), (3-시아노페닐)보론산(1.84g, 12.5mmol), 피리딘(1.01ml, 12.5mmol) 및 아세트산구리(II)(1.13g, 6.24mmol)가 25℃에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 공기로 채워진 벌룬(balloon) 하에서 실온에서 14시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 셀리트®의 패드를 통해 여과되었고, 에틸 아세테이트(50ml)로 세척되었다. 여과물은 고체(1.5g)를 얻도록 감소된 압력 하에서 증발되었고, 이는 황백색의 고체로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 에틸 아세테이트-헥산들을 이용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44-8.30(m, 1H), 8.15(t, J=1.7Hz, 1H), 8.05-7.99(m, 2H), 7.95(ddd, J=1.1Hz, 2.1Hz, 8.1Hz, 1H), 7.85-7.71(m, 2H), 7.70-7.62(m, 1H), 2.53(d, J=2.0Hz, 3H). MS[M+H]⁺=262.1.

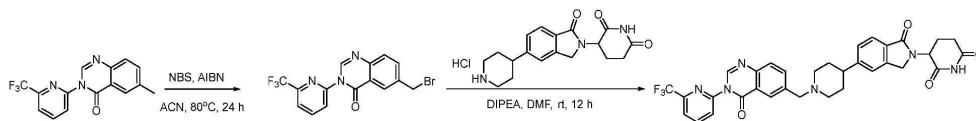
[0464] 실험예 14: 5-플루오로-6-메틸-3-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 합성



[0465]

[0466] 트리에틸 오르소포르메이트(5ml) 중의 6-아미노-2-플루오로-3-메틸벤조산(0.500g, 2.96mmol)의 용액에 피리딘-2-아민(0.278g, 2.96mmol)이 실온에서 첨가되었다. 결과적인 반응 혼합물은 140℃에서 24시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 감소된 압력 하에서 원료 물질을 얻도록 농축되었고, 이는 황백색의 고체(0.150g, 19%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 용리체로서 헥산(30%) 중의 EtOAc를 이용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS[M+H]⁺=256.4.

[0467] 실험예 15: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(64)의 합성



[0468]

[0469]

6-(브로모메틸)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온

[0470]

ACN(10ml) 중의 6-메틸-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온(0.250g, 0.819mmol)의 교반된 용액에 N-브로모숙신이미드(bromosuccinimide)(NBS, 0.292g, 1.64mmol) 및 아조비스이소부티로니트릴(azobisisobutyronitrile)(AIBN, 0.067g, 0.41mmol)이 25°C에서 첨가되었다.

[0471]

반응 혼합물은 24시간 동안 환류로 가열되었다. 상기 반응 혼합물은 원료 물질을 얻도록 감소된 압력 하에서 증발되었고, 이는 옅은 황색의 고체(100mg, 25%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 헥산들 중의 15% 에틸 아세테이트를 이용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다. MS[M+H]⁺=384.2.

[0472]

3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

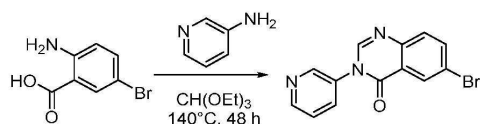
[0473]

DMF(2ml) 중의 3-(1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(90.0mg, 0.246mmol)의 용액에 DIPEA(0.209ml, 1.23mmol)가 0°C에서 첨가되었고, 혼합물은 10분 동안 교반되었다. 6-(브로메틸)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온(95.0mg, 0.246mmol)이 첨가되었고, 반응 혼합물은 실온에서 12시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 prep-HPLC에 의해 정제된 원료 고체를 얻도록 감소된 압력 하에서 증발되었다[방법 정보: 칼럼: X 선택(150mm*19) 5mm, 0.1% HCOOH H₂O:ACN, 유량: 15ml/분].

순수한 부분들은 황백색의 고체(5.8mg, 4%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 동결 건조되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98(s, 1H), 8.59(brs, 1H), 8.46-8.34(m, 1H), 8.19(d, J=8.1Hz, 1H), 8.15-8.09(m, 1H), 8.01-7.74(m, 2H), 7.66(d, J=7.8Hz, 1H), 7.56-7.36(m, 2H), 6.53(s, 1H), 5.11(dd, J=5.1Hz, 13.3Hz, 1H), 4.49-4.38(m, 1H), 4.33-4.24(m, 1H), 3.92-3.64(m, 1H), 3.17-2.84(m, 3H), 2.71(m, 1H), 2.66-2.56(m, 3H), 2.39(dd, J=4.3Hz, 12.9Hz, 2H), 2.14(m, 1H), 2.06-1.95(m, 1H), 1.91-1.74(m, 3H). MS[M+H]⁺=631.1.

[0474]

실험예 16: 6-브로모-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 합성



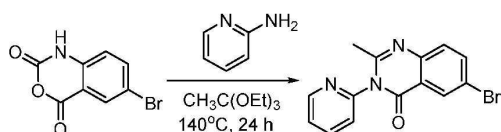
[0475]

[0476]

트리에틸 오르소포르메이트(100ml, 600mmol) 중의 2-아미노-5-브로모벤조산(10.0 g, 46.3 mmol) 및 피리딘-3-아민(4.36g, 46.3mmol)의 용액이 140°C에서 48시간 동안 가열되었다. 반응 혼합물은 원료 고체를 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었다. 상기 원료 고체는 2-프로판올로 세척되었고, 고체들을 옅은 갈색의 고체(9.00g, 52%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 여과되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.78(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(dd, J=1.6Hz, 3.6Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.30(d, J=2.4Hz, 1H), 8.0-8.04(m, 2H), 7.74(d, J=8.8Hz, 1H), 8.66-8.63(m, 1H). MS[M+H, M+2H]⁺=302.0, 304.0.

[0477]

실험예 17: 6-브로모-2-메틸-3-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온의 합성



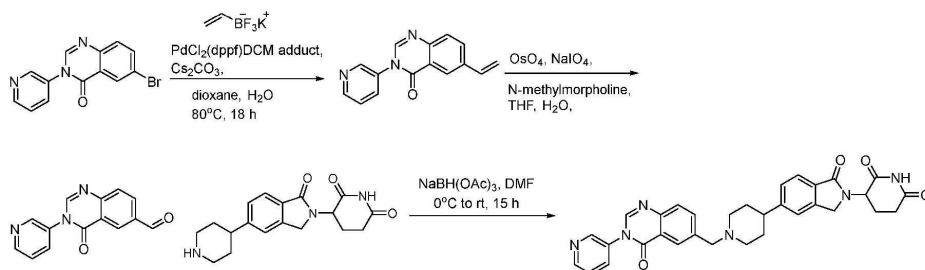
[0478]

[0479]

6-브로모-2H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온(3.00g, 12.4mmol), 2-아미노피리딘(1.28g, 13.6mmol) 및 트리에틸 오르소아세테이트(3.02g, 18.6mmol)의 혼합물이 N₂ 하에서 140°C에서 24시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되기 전에 실온까지 냉각되었다. 상기 원료 잔여물은 담황색의

고체(1.80g, 46%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 용리제로서 헥산들 중의 50%-90% EtOAc를 이용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.76-8.64(m, 1H), 8.20(d, J =2.3Hz, 1H), 8.12(dt, J =1.9Hz, 7.7Hz, 1H), 8.03(dd, J =2.4Hz, 8.6Hz, 1H), 7.71-7.60(m, 3H), 2.11(s, 3H). MS[M+H] $^+$ =316.2, 318.2.

[0480] 실험예 18: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-yl)피페리딘-2,6-디온(67)의 합성



[0481]

[0482] 3-(피리딘-3-일)-6-비닐퀴나졸린-4(3H)-온

[0483] 1,4-디옥산(8ml) 중의 6-브로모-3-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4(3H)-온(700mg, 2.32mmol)의 용액에 탄산 세슘(물중의 2M, 1.16ml, 2.32mmol) 및 PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ 부가물(1.89g, 2.32mmol)의 용액이 수반되어 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(310mg, 2.32mmol)가 실온에서 계속적인 N₂ 거품 생성 하에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 85°C에서 18시간 동안 교반되었다. 에틸 아세테이트(50ml)가 상기 반응 혼합물에 첨가되었고, 혼합물은 셀리트®의 패드를 통해 여과되었다. 여과물은 원료 생성물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었고, 이는 옅은 황색의 고체(475mg, 71%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 용리제로서 에틸 아세테이트 및 헥산을 이용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.79(d, J =2.0Hz, 1H), 8.71(dd, J =1.2Hz, 4.8Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.16(d, J =2.0Hz, 1H), 8.11-8.05(m, 2H), 7.75(d, J =8.4Hz, 1H), 8.66-8.63(m, 1H), 6.96(dd, J =11.0Hz, 17.6Hz, 1H), 6.02(d, J =17.6Hz, 1H), 5.42(d, J =11.0Hz, 1H). MS[M+H] $^+$ =250.3.

[0484] 4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-카르발데히드

[0485] 1,4-디옥산(7ml) 및 물(0.2ml) 중의 3-(피리딘-3-일)-6-비닐퀴나졸린-4(3H)-온(475mg, 1.91mmol)의 용액에 0°C에서의 산화오스뮴(VIII)(물중의 4wt.%, 1.50ml, 0.191 mmol)의 첨가가 수반되어 과요오드산나트륨(815mg, 3.81mmol) 및 4-메틸모르폴린(0.105ml, 0.953mmol)이 0°C에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 25°C까지 데워졌고, 3시간 동안 교반되었다. 반응의 진행 동안에 많은 양의 고체 형성이 관찰되었다. 반응 혼합물은 여과되었고, 고체 잔여물은 에틸 아세테이트로 세척되었다. 여과물은 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었고, 이는 담황색의 고체(225mg, 45%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 용리제로서 헥산(45%-95%) 중의 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.19(s, 1H), 8.82(d, J =2.0Hz, 1H), 8.78(d, J =2.0Hz, 1H), 8.73(dd, J =1.6Hz, 4.8Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.32(dd, J =2.0Hz, 4.4Hz, 1H), 8.11-8.07(m, 1H), 7.92(d, J =8.4Hz, 1H), 6.68-6.65(m, 1H). MS[M+H] $^+$ =252.1.

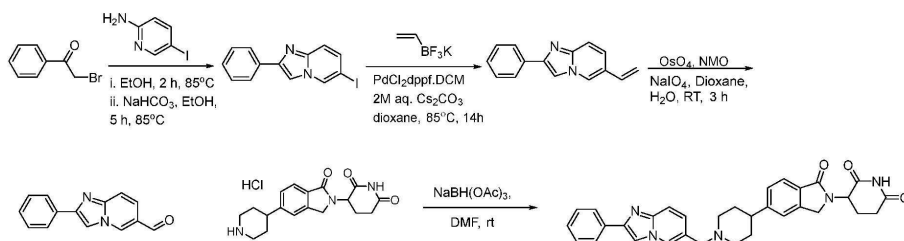
[0486] 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0487] DMF(3ml) 중의 4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-카르발데히드(121mg, 0.481mmol) 및 3-(1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(175mg, 0.481mmol)의 용액이 15분 동안 실온에서 교반되었다. 이러한 반응 혼합물에 트리아세톡시수소화소 나트륨(255mg, 1.20mmol)이 실온의 N₂ 하에서 첨가되었고, 상기 반응 혼합물은 15시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 원료 고체를 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었고, 이는 ACN:물(1:1) 내에 용해되었으며, 0.1% 포름산으로 물중에 10%-50% 아세토니트릴을 용리시키는 C-18 칼럼을 이용한 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다. 부분들은 황백색의 고체(40mg, 14%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 동결 건조되었다. 고체의 일부(6.3mg, 11mmol)는 아세토니트릴(0.50ml) 및 물(0.50ml)을 흡수하였다. 서스펜션에 포름산(5.0ml, 0.13mmol)이 실온에서 첨가되었다. 결과적 용액은 10분 동안

실온에서 교반되었고, 이후에 황백색의 고체로서 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(6.0mg, 9.9mmol)를 수득하기 위해 동결 건조되었다. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.97(s, 1H), 8.78(brs, 1H), 8.70(brd, $J=4.4\text{Hz}$, 1H) 8.39(s, 1H), 8.16(br s, 1H), 8.05(br d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.87(br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.75(br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.63(br d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.51(br s, 1H), 7.41(br d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.09(br s, 1H), 4.24-4.51(m, 2H), 3.70(br s, 1H), 3.32(br s, 3H), 2.84-3.04(m, 3H), 2.56-2.72(m, 2H), 2.33-2.45(m, 1H), 2.15(br t, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 1.93-2.06(m, 1H), 1.67-1.85(m, 3H). MS[M+H] $^+$ =563.2.

[0488]

실험예 19: 3-(1-옥소-5-(1-((2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(54)의 합성



[0489]

[0490]

6-아이오도-2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘

[0491]

에탄올(100ml) 중의 2-브로모-1-페닐레탄-1-온(5.00g, 25.1mmol) 및 5-아이오도피리딘-2-아민(5.53g, 25.1mmol)의 혼합물이 2시간 동안 환류로 교반되었다. 중탄산나트륨(4.64g, 55.3mmol)이 실온에서 반응 혼합물에 첨가되었고, 혼합물은 5시간 동안 환류로 가열되었다. 반응 혼합물은 EtOAc(300ml)로 희석되었고, 혼합물은 물(2 x 150ml)로 희석되었다. 유기 층은 황산나트륨 상에서 건조되었고, 원료 화합물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었다. 상기 원료 화합물은 핵산과 함께 분쇄되었고, 여과되었으며, 열은 갈색의 고체(5.70g, 67%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 진공 하에서 건조되었다. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.42(dd, $J=0.9\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.96(dd, $J=1.3\text{Hz}$, 8.3Hz, 2H), 7.84(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.42(m, 3H), 7.41-7.33(m, 2H). MS[M+H] $^+$ =321.

[0492]

2-페닐-6-비닐이미다조[1,2-a]피리딘

[0493]

1,4-디옥산(57ml) 중의 6-아이오도-2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘(5.70g, 17.8mmol)의 교반된 용액에 실온에서의 지속적인 N_2 거품 발생 하에서 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물(1.45g, 1.78mmol)의 첨가가 수반되어 물(26.7ml) 중의 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(2.39g, 17.8mmol), Cs_2CO_3 (17.4g, 53.4mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 85°C에서 14시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 셀리트®의 패드를 통해 여과되었고, 에틸 아세테이트로 세척되었다. 결합된 유기 층들은 물로 세척되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었으며, 여과되었다. 용매는 열은 갈색의 고체(3.50g, 79%)로 표제의 화합물을 수득하도록 감소된 압력 하에서 제거되었다. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.09(s, 1H), 8.02-7.95(m, 1H), 7.86(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.53-7.41(m, 5H), 6.68(dd, $J=11.0\text{Hz}$, 17.4Hz, 1H), 5.79(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 5.38(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H). MS[M+H] $^+$ =221.

[0494]

2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르발데히드

[0495]

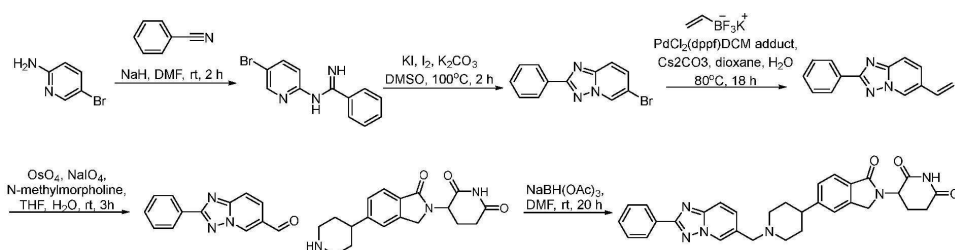
1,4-디옥산(12.5ml)/물(1.3ml) 중의 2-페닐-6-비닐이미다조[1,2-a]피리딘(1.00g, 4.54mmol)의 용액이 동일한 온도에서의 사산화오스뮴(물중의 4wt.%, 2.89g, 0.454mmol)의 방울씩 첨가가 수반되는 과요오드산나트륨(1.94g, 9.08mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.230g, 2.27mmol)이 첨가되기 이전에 0°C까지 냉각되었다. 반응 혼합물은 25°C에서 3시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 EtOAc(3 x 200ml)로 추출되기 전에 얼음-냉각 브라인(100ml)으로 급랭되었다. 결합된 유기 추출물들은 무수 Na_2SO_4 a 상에서 건조되었고, 여과되었다. 용매가 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 제거되었고, 이는 황색의 고체(250mg, 25%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 용리제로서 헥산 중의 40%-60% 에틸 아세테이트를 이용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.98(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.04-7.94(m, 3H), 7.77-7.64(m, 2H), 7.54-7.46(m, 2H),

7.45-7.35(m, 1H). MS[M+H]⁺=223.

[0496] 3-(1-옥소-5-(1-((2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0497] DMF(2mL) 중의 2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르발데히드(100mg, 0.450mmol)의 교반된 용액에 3-(1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(180mg, 0.495mmol)가 실온에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 트리야세톡시수소화붕소 나트륨(238mg, 1.13mmol)이 실온에서 첨가되기 전에 30분 동안 실온에서 교반되었고, 혼합물은 15시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 차가운 물(2 x 30mL)로 희석되었고, 10% MeOH/DCM(2 x 100mL)로 추출되었다. 결합된 유기 층들은 브라인으로 세척되었고, 황산나트륨 상에서 건조되었으며, 원료 잔여물을 얻도록 농축되었고, 이는 예비 HPLC[(칼럼: X 선택(150mm*19) 5μm, 이동 상 A: H₂O 중의 0.1% HCOOH, 이동 상 B: 아세토니트릴, 유량: 15mL/분)]로 정제되었다. ACN/물은 백색의 고체(51mg, 21%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 동결 건조로 제거되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.00-7.92(m, 2H), 7.65(d, J=7.9Hz, 1H), 7.59-7.48(m, 2H), 7.47-7.39(m, 3H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.26(dd, J=1.6Hz, 9.3Hz, 1H), 5.10(dd, J=5.1Hz, 13.3Hz, 1H), 4.47-4.38(m, 1H), 4.33-4.25(m, 1H), 3.54(s, 2H), 3.06-2.84(m, 3H), 2.66-2.55(m, 2H), 2.48-2.36(m, 1H), 2.20-2.08(m, 2H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.86-1.68(m, 4H). MS[M+H]⁺=534.2.

[0498] 실험예 20: 3-(1-옥소-5-(1-((2-페닐[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(55)의 합성



[0499]

[0500] N-(5-브로모피리딘-2-일)벤지미다미드

[0501] DMF(6mL) 중의 5-브로모피리딘-2-아민(2.00g, 11.6mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨(0.555g, 13.9mmol)이 0 °C에서 첨가되었다. 결과적인 반응 혼합물은 벤조니트릴(1.43g, 13.9mmol)이 첨가되기 전에 0 °C에서 30분 동안 교반되게 두어졌다. 상기 반응 혼합물은 질소 분위기 하의 실온에서 2시간 동안 교반되게 두어졌다. 중탄산나트륨(5%, 20.0mL)의 수용액이 첨가되었고, 혼합물은 에틸 아세테이트(2 x 30mL)로 추출되었다. 유기 층들은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 증발되었으며, 이는 백색의 고체(1.00g, 23%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 용리제로서 헥산 중의 에틸 아세테이트(8%-10%)를 이용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44(dd, J=0.4Hz, 2.8Hz, 1H), 8.04(dd, J=1.6Hz, 8.4Hz, 2H), 7.88(dd, J=2.4Hz, 8.8Hz, 1H), 7.53-7.47(m, 3H), 7.06(d, J=8.8Hz, 1H). MS[M+H, M+2H]⁺=276.0, 278.0.

[0502] 6-브로모-2-페닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘

[0503] DMSO(15mL) 중의 요오드화칼륨(0.812g, 4.89mmol) 및 요오드(0.993g, 3.91mmol)의 혼합물이 실온에서 10분 동안 교반되었다. N-(5-브로모피리딘-2-일)벤지미다미드(0.900g, 3.26mmol) 및 K₂CO₃(1.35g, 9.78mmol)이 실온에서 혼합물에 첨가되었다. 혼합물은 100 °C에서의 질소 분위기 하에서 2시간 동안 가열되었다. 반응 혼합물에 5% 수성 Na₂S₂O₃(5mL) 및 브라인(50mL)이 첨가되었다. 혼합물은 에틸 아세테이트(2 x 40mL)로 추출되었다. 결합된 유기 층들은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었으며, 이는 백색의 고체(0.580g, 61%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 용리제로서 헥산 중의 에틸 아세테이트(4%-6%)를 이용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.77(dd, J=0.8Hz, 1.6Hz, 1H), 8.29-8.27(m, 2H), 7.68(d, J=9.2Hz, 1H), 7.61(dd, J=2.0Hz, 9.2Hz, 1H), 7.54-7.50(m, 3H).

MS[M+H, M+2H]⁺=273.8, 275.8.

[0504] 2-페닐-6-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘

[0505] 1,4-디옥산(8mℓ) 중의 6-브로모-2-페닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘(0.580g, 2.12mmol)의 교반된 용액에 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(0.850g, 6.35mmol), 탄산세슘(2M, 1.06mℓ, 2.12mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물(0.173g, 0.212mmol)이 실온에서 계속적인 N₂ 거품 발생 하에서 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 85℃에서 18시간 동안 교반되게 두어졌다. 혼합물은 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었고, 이는 백색의 고체(0.340g, 72%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 용리제로서 헥산 중의 에틸 아세테이트(9%-10%)를 이용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.56(s, 1H), 8.31-8.28(m, 2H), 7.74-7.71(m, 2H), 7.55-7.48(m, 3H), 6.75(dd, J=11.2Hz, 17.6Hz, 1H), 5.85(d, J=17.6Hz, 1H), 5.46(d, J=11.2Hz, 1H). MS[M+H]⁺=222.3.

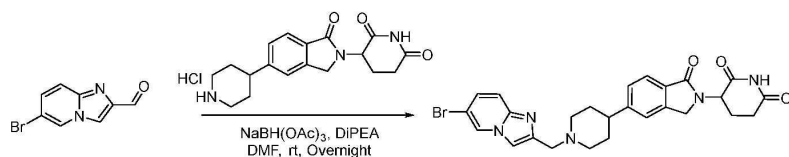
[0506] 2-페닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카르발데히드

[0507] 1,4-디옥산(6mℓ):물(0.2mℓ) 중의 2-페닐-6-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘(0.340g, 1.54mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 사산화오스뮴(물중의 4wt%, 1.21mℓ, 0.154mmol)의 방울씩 첨가를 수반하여 과요오드산나트륨(0.657g, 3.07mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.084mℓ, 0.768mmol)이 첨가되었다. 결과적인 반응 혼합물은 실온에서 3시간 동안 교반되게 두어졌다. 상기 반응 혼합물은 얼음-냉각 브라인(20mℓ)으로 급랭되었고, EtOAc(3 x 30mℓ)으로 추출되었다. 결합된 유기 추출물들은 무수 Na₂SO₄ a상에서 건조되었고, 여과되었다. 용매가 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 제거되었고, 이는 백색의 고체(0.120g, 32%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 용리제로서 헥산 중의 에틸 아세테이트(25%-28%)를 이용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.07(s, 1H), 9.77(dd, J=0.8Hz, 1.6Hz, 1H), 8.27-8.25(m, 2H), 8.04-7.96(m, 2H), 7.61-7.56(m, 3H). MS[M+H]⁺=224.2.

[0508] 3-(1-옥소-5-(1-((2-페닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0509] DMF(4mℓ) 중의 3-(1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(0.160g, 0.440mmol)의 교반된 용액에 2-페닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카르발데히드(0.118g, 0.528mmol)가 실온에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 0℃까지 냉각되기 전에 실온에서 30분 동안 교반되었고, 트리아세톡시수소화붕소 나트륨(0.242g, 1.143mmol)이 부분적으로 첨가되었다. 결과적인 반응 혼합물은 질소 분위기 하의 실온에서 20시간 동안 교반되게 두어졌다. 상기 반응 혼합물은 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었고, 물:아세트니트릴 중에 0.1% HCOOH가 용리된 역상 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제되었다. 상기 아세트니트릴/물은 백색의 고체(0.074g, 30%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 동결 건조로 제거되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98(br s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.20(dd, J=1.6Hz, 4.0Hz, 2H), 7.84(d, J=9.2Hz, 1H), 7.71-7.63(m, 2H), 7.57-7.51(m, 4H), 7.43-7.41(m, 1H), 5.10(dd, J=5.2Hz, 13.2Hz, 2H), 4.43(d, J=17.2Hz, 2H), 4.29(d, J=17.2Hz, 2H), 3.65(s, 2H), 3.02-2.87(m, 3H), 2.68-2.62(m, 1H), 2.428-2.37(m, 1H), 2.20-2.15(m, 2H), 2.00-1.98(m, 1H), 1.79-1.74(m, 2H). MS[M+H]⁺=535.2.

[0510] 실험예 21: 3-(5-(1-((6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성



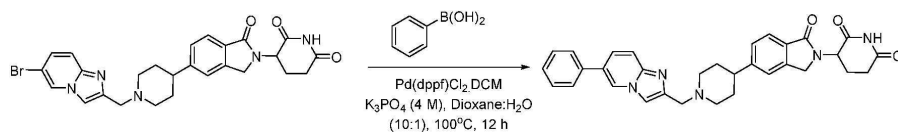
[0511]

[0512] DMF(5mℓ) 중의 3-(1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(0.628g, 1.73mmol)의 교반된 용액에 6-브로모인돌리진-2-카르발데히드(0.300g, 1.15mmol) 및 DIPEA(0.603mℓ, 3.45mmol)가 25℃에서 첨가되었다. 혼합물은 10분 동안 교반되었다. 트리아세톡시수소화붕소 나트륨(1.22g, 5.76mmol)

이 0℃에서 부분적으로 첨가되었다. 반응 혼합물은 질소 분위기 하의 25℃에서 18시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 이후에 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었고, 이는 옅은 황색의 고체(0.240g)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 용리제로서 DCM 중의 12% IPA의 구배로 순상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 분리된 화합물(70mg, 0.124mmol)의 일부는 prep-HPLC[방법 정보: 칼럼: X 선택(150mm x 19) 5μm, H₂O 및 ACN 중의 0.1% HCl, 유량: 15ml/분]으로 더 정제되었다. 수집된 부분은 황백색의 고체(17mg, 11%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 동결 건조되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.0(s, 1H), 10.65(brs, 1H), 9.10(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.80-7.60(m, 2H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.5-7.4(m, 1H), 7.40-7.30(m, 1H), 5.15-5.05(m, 1H), 4.55-4.35(m, 3H), 4.32(d, *J*=17.6Hz, 1H), 3.60-3.50(m, 2H), 3.25-3.10(m, 2H), 3.00-2.85(m, 2H), 2.65-2.50(m, 1H), 2.34-2.20(m, 1H), 2.15-1.90(m, 5H). MS[M+2H]⁺=538.1.

[0513]

실험예 22: 3-(1-옥소-5-(1-((6-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(96)의 합성



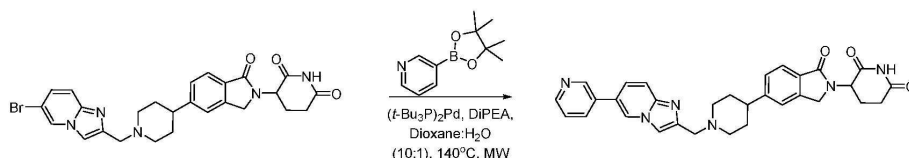
[0514]

[0515]

1,4-디옥산(3ml)/물(0.15ml) 중의 3-(5-(1-((6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(100mg, 0.186mmol)의 교반된 용액에 10분 동안의 N₂의 지속적인 거품 발생 하에서 PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ 부가물(15mg, 0.019mmol)이 수반되어 H₂O(4M, 0.140ml, 0.559mmol) 중의 페닐보론산(34.1mg, 0.280mmol) 및 K₃PO₄ 삼가 염기가 첨가되었다. 반응 혼합물은 N₂ 분위기 하의 100℃에서 12시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었고, 이는 옅은 갈색의 고체(80mg)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 용리제로서 DCM 중의 16% IPA의 구배로 순상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 이러한 물질은 prep-HPLC[방법 정보: 칼럼: X 선택(150mm x 19) 5μm, H₂O 및 ACN 중의 0.1% HCl, 유량: 15ml/분]에 의해 더 정제되었다. 수집된 부분은 황백색의 고체(6.5mg, 6.4%)로서 3-(1-옥소-5-(1-((6-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드를 수득하기 위해 동결 건조되었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99(s, 1H), 10.55(brs, 1H), 9.12(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.90-7.65(m, 5H), 7.60-7.50(m, 2H), 7.50-7.32(m, 3H), 5.20-5.05(m, 1H), 4.60-4.51(m, 2H), 4.45(d, *J*=17.2Hz, 1H), 4.32(d, *J*=17.6Hz, 1H), 3.64-3.61(m, 2H), 3.31-3.11(m, 2H), 3.05-2.85(m, 2H), 2.65-2.55(m, 1H), 2.44-2.35(m, 1H), 2.10-1.90(m, 5H). MS[M+H]⁺=534.2.

[0516]

실험예 23: 3-(1-옥소-5-(1-((6-(피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(97)의 합성



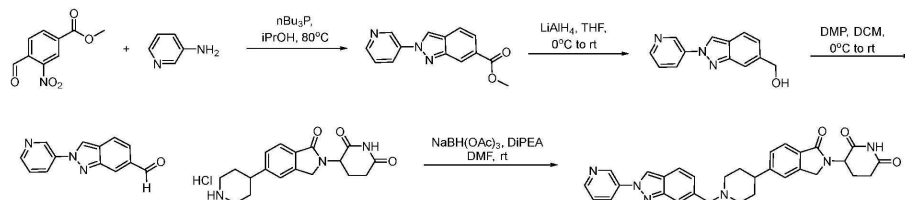
[0517]

[0518]

1,4-디옥산(3ml)/물(0.15ml) 중의 3-(5-(1-((6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(0.100g, 0.186mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 N₂의 지속적인 거품 발생 하에서 비스(삼차-부틸포스핀)팔라듐(0)(9.50mg, 0.019 mmol)이 수반되어 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사브롤란-2-일)피리딘(0.057g, 0.28mmol) 및 DIPEA(0.072g, 0.56mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물에 140℃에서 4시간 동안 마이크로파가 조사되었다. 상기 반응 혼합물은 원료 잔여물을 얻도록 감소된 압력 하에서 농축되었고 이는 표제의 화합물(30mg)의 수득하기 위해 용리제로서 물중의 4% ACN로 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 분리된 화합물은 prep-HPLC [방법 정보: 칼럼: X 선택(150mm X 19) 5μm, H₂O 및 ACN 중의 0.1% HCl, 유량: 15ml/분]에 의해 더 정제되었다. 수집된 부분은 옅은 황색의 고체(6.1mg, 6%)로서 3-(1-옥소-5-(1-((6-(피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이

이드를 수득하기 위해 동결 건조되었다. ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.28(brs, 1H), 11.0(s, 1H), 9.42(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.69-8.58(m, 1H), 8.12-8.01(m, 1H), 7.95-7.87(m, 2H), 7.79-7.67(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.41-7.33(m, 1H), 5.19-5.06(m, 1H), 4.65-4.50(m, 2H), 4.46(d, J =17.6Hz, 1H), 4.32(d, J =17.6Hz, 1H), 3.68-3.55(m, 2H), 3.30-3.11(m, 2H), 3.05-2.85(m, 2H), 2.65-2.55(m, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.23-1.90(m, 5H). MS[M+H] $^+$ =535.3.

[0519] 실험예 24: 3-(1-옥소-5-(1-((2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(95)의 합성



[0520]

[0521] 메틸 2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-6-카르복실레이트

[0522]

4-(메톡시카르보닐)-2-니트로벤잘데히드(500mg, 2.39mmol)의 바이알(vial)에 3-아미노피리딘(247mg, 2.63mmol)이 수반되어 이소프로판올(6.0ml)이 첨가되었다. 상기 바이알에 질소가 부어졌고, 이후에 80℃에서 가열되었다. 4시간 후, 혼합물은 트리- n -부틸포스핀(1.77ml, 7.17mmol)이 첨가되기 전에 실온까지 냉각되었다. 결과적인 혼합물은 80℃에서 16시간 동안 밤새 가열되었다. 상기 혼합물은 실온까지 냉각되었고, 에틸 아세테이트(4ml)로 희석되었으며, 포화 수성 염화암모늄 용액 및 브라인으로 세척되었다. 유기 상은 황산나트륨 상에서 건조되었고, 여과되었으며, 농축되었다. 원료 잔여물은 0.1% 포름산을 함유하는 물중의 20%-100% 아세토니트릴로 용리되는 C18 역상 칼럼 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다. 생성물을 포함하는 부분들은 결합되었고, 황갈색의 고체(255mg, 42%)로서 메틸 2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 포르메이트를 수득하기 위해 동결 건조되었다. ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 9.14-9.30(m, 1H), 8.70(dd, J =1.0Hz, 4.8Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.31-8.43(m, 1H), 8.11(s, 1H), 7.77(s, 2H), 7.57(dd, J =4.8Hz, 8.4Hz, 1H), 3.98(s, 3H). MS[M+H] $^+$ =254.1.

[0523]

(2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-6-일)메탄올

[0524]

THF(10ml) 중의 메틸 2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-6-카르복실레이트(255mg, 1.01mmol)의 용액이 0℃까지 냉각되었다. 상기 용액에 LiAlH_4 (THF 중의 1M, 3.00ml, 3.00mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 서서히 실온까지 데워졌다. 상기 혼합물은 MeOH(방울씩 첨가)로 급랭되었고, 상기 용액은 30분 동안 실온에서 교반되었다. 상기 혼합물은 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 희석되었다. 층들이 분리되었고, 수성 층은 에틸 아세테이트(x2)로 추출되었다. 결합된 유기물들은 물 및 브라인으로 세척되었고, 황산나트륨 상에서 건조되었으며, 여과되었고, 원료 잔여물을 얻도록 농축되었으며, 이는 황색의 고체(78mg, 34%)로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 헥산들 중의 40%-100% 에틸 아세테이트, 이후에 에틸 아세테이트 중의 10% 메탄올까지 용리시키는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. ^1H NMR(500MHz, 메탄올- d_4) δ 9.18-9.29(m, 1H) 8.86(s, 1H), 8.61(d, J =4.9Hz, 1H), 8.45(dd, J =1.4Hz, 8.5Hz, 1H), 7.75(d, J =8.8Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.65(dd, J =4.9Hz, 8.2Hz, 1H), 7.14(d, J =8.8Hz, 1H), 4.72(s, 2H). MS[M+H] $^+$ =226.1.

[0525]

2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-6-카르발데히드

[0526]

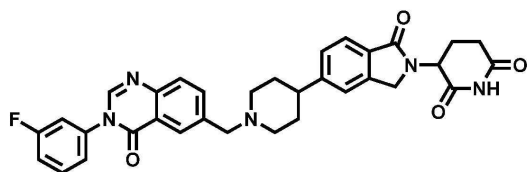
DCM(1.7ml) 중의 (2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-6-일)메탄올(75mg, 0.33mmol)의 용액에 실온에서 DMP(0.17g, 0.40mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 상기 DMP의 첨가에 따라 주황색의 균일한 용액으로 되었다. 30분의 교반 후, 상기 용액은 주사기 필터로 통과되었고, 헥산들 중의 30%-100% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다. 생성물을 함유하는 부분들이 결합되었고, 표제의 화합물(43mg, 58%)을 수득하도록 농축되었다. ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 10.07-10.17(m, 1H), 9.22(d, J =2.2Hz, 1H), 8.72(d, J =3.8Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.27-8.36(m, 2H), 7.83(d, J =8.8Hz, 1H), 7.68(dd, J =1.1Hz, 8.8Hz, 1H), 7.54(dd, J =4.7Hz,

8.2Hz, 1H). MS[M+H]⁺=224.1.

[0527] 3-(1-옥소-5-(1-((2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0528] 디메틸아세트아미드(DMA, 4mL) 중의 3-(1-옥소-5-(피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(40mg, 0.12mmol) 및 2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-6-카르발데히드(40mg, 0.18mmol)의 용액에 DIPEA(64μL, 0.37mmol)가 수반되어 실온에서 트리야세톡시수소화붕소 나트륨(78mg, 0.37mmol)이 첨가되었다. 18시간 동안 교반된 후, 혼합물은 물(20mL)로 희석되었고, 이후에 에틸 아세테이트(3 x 10mL)로 추출되었다. 결합된 유기물들은 브라인(2 x 30mL)으로 세척되었고, 황산나트륨 상에서 건조되었으며, 여과되었고, 농축되었다. 원료 잔여물은 백색의 고체로서 표제의 화합물을 수득하기 위해 0.1% 포름산을 함유하는 물중의 10%-100% 아세토니트릴로 용리되는 C18 칼럼 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS[M+H]⁺=535.3.

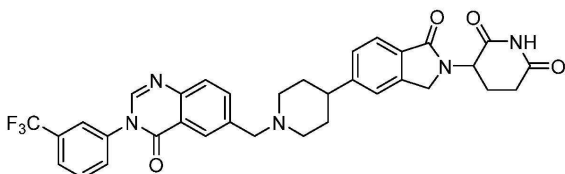
[0529] 실험예 25: 3-(5-(1-((3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(28)의 합성



[0530]

[0531] 화합물 28은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=580.2.

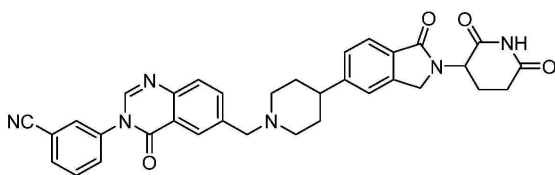
[0532] 실험예 26: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(60)의 합성



[0533]

[0534] 화합물 60은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=630.1.

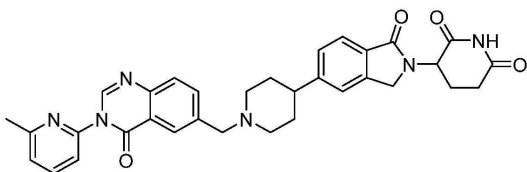
[0535] 실험예 27: 3-(6-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)벤조니트릴(61)의 합성



[0536]

[0537] 화합물 61은 실험예 13 및 실험예 15에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=587.2.

[0538] 실험예 28: 3-(5-(1-((3-(6-메틸피리딘-2-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(62)의 합성

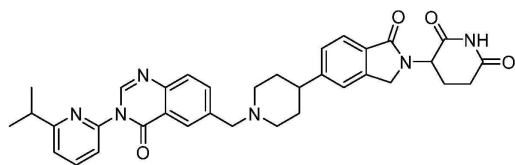


[0539]

[0540] 화합물 62는 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=577.1.

[0541] 실험예 29: 3-(5-(1-((3-(6-이소프로필피리딘-2-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(63)의 합성

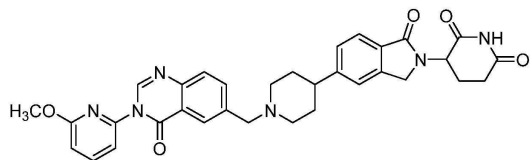
1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(63)의 합성



[0542]

[0543] 화합물 63은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. $MS[M+H]^+ = 605.1$.

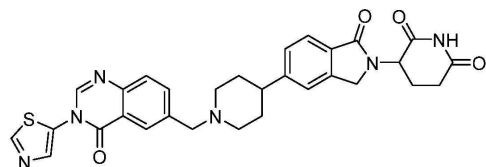
[0544] 실험예 30: 3-(5-(1-((3-(6-메톡시피리딘-2-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(65)의 합성



[0545]

[0546] 화합물 65는 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. $MS[M+H]^+ = 593.1$.

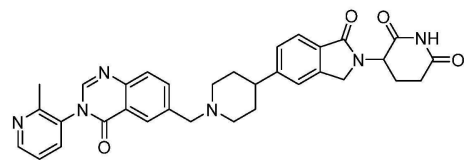
[0547] 실험예 31: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(티아졸-5-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(66)의 합성



[0548]

[0549] 화합물 66은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

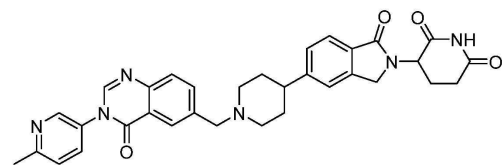
[0550] 실험예 32: 3-(5-(1-((3-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(68)의 합성



[0551]

[0552] 화합물 68은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. $MS[M+H]^+ = 577.4$.

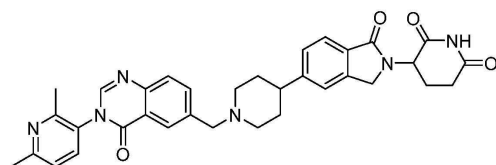
[0553] 실험예 33: 3-(5-(1-((3-(6-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(69)의 합성



[0554]

[0555] 화합물 69는 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. $MS[M+H]^+ = 577.3$.

[0556] 실험예 34: 3-(5-(1-((3-(2,6-디메틸피리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(70)의 합성

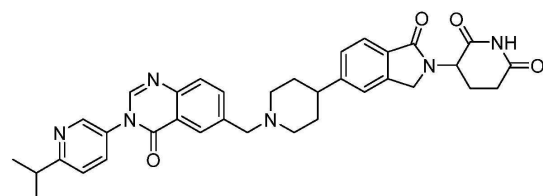


[0557]

[0558] 화합물 70은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

[0559]

실험예 35: 3-(5-(1-((3-(6-이소프로필피리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(71)의 합성

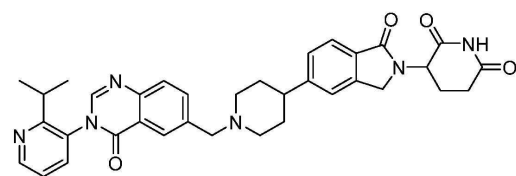


[0560]

[0561] 화합물 71은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

[0562]

실험예 36: 3-(5-(1-((3-(2-이소프로필피리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(72)의 합성

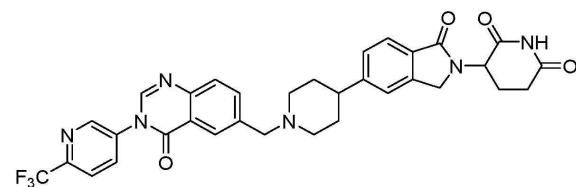


[0563]

[0564] 화합물 72는 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

[0565]

실험예 37: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(73)의 합성

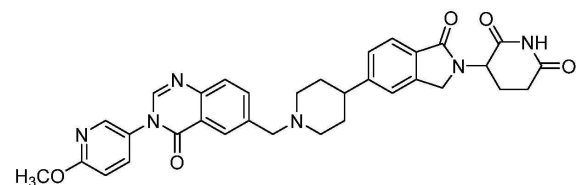


[0566]

[0567] 화합물 73은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=631.1.

[0568]

실험예 38: 3-(5-(1-((3-(6-메톡시피리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(74)의 합성

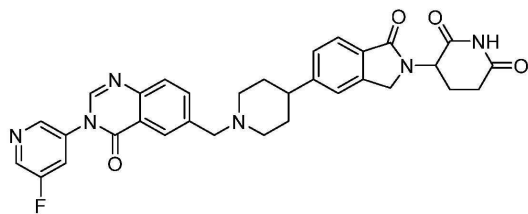


[0569]

[0570] 화합물 74는 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

[0571]

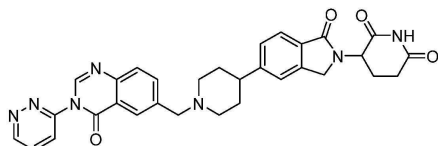
실험예 39: 3-(5-(1-((3-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(75)의 합성



[0572]

[0573] 화합물 75는 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. $MS[M+H]^+ = 581.3$.

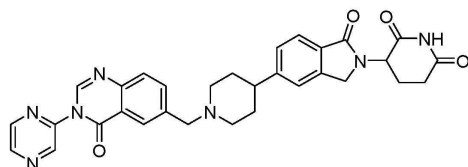
[0574] 실험예 40: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(피리다진-3-일))-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(76)의 합성



[0575]

[0576] 화합물 76은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

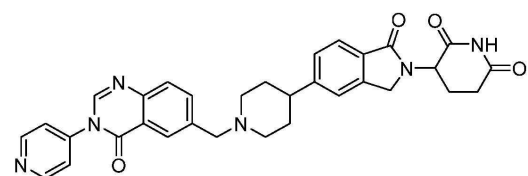
[0577] 실험예 41: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(피리다진-2-일))-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(77)의 합성



[0578]

[0579] 화합물 77은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

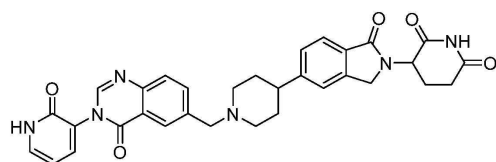
[0580] 실험예 42: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(피리다진-4-일))-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(78)의 합성



[0581]

[0582] 화합물 78은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

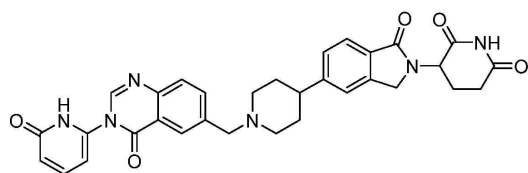
[0583] 실험예 43: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일))-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(79)의 합성



[0584]

[0585] 화합물 79는 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

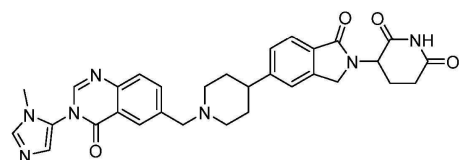
[0586] 실험예 44: 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-일))-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(80)의 합성



[0587]

[0588] 화합물 80은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

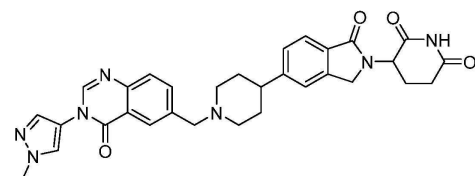
[0589] 실험예 45: 3-(5-(1-((3-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(81)의 합성



[0590]

[0591] 화합물 81은 실험예 8에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

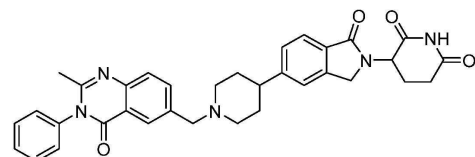
[0592] 실험예 46: 3-(5-(1-((3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(82)의 합성



[0593]

[0594] 화합물 82는 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. $MS[M+H]^+ = 566.2$.

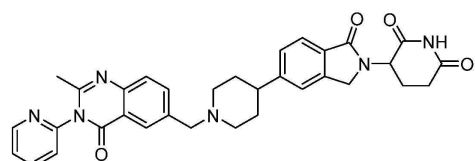
[0595] 실험예 47: 3-(5-(1-((2-메틸-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(83)의 합성



[0596]

[0597] 화합물 83는 실험예 17 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. $MS[M+H]^+ = 576.8$.

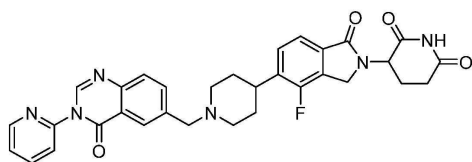
[0598] 실험예 48: 3-(5-(1-((2-메틸-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(84)의 합성



[0599]

[0600] 화합물 84는 실험예 17 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. $MS[M+H]^+ = 577.3$.

[0601] 실험예 49: 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(85)의 합성

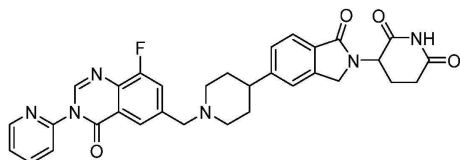


[0602]

[0603] 화합물 85는 실험예 11, 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=581.7.

[0604]

실험예 50: 3-(5-(1-((8-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-2-yl)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(86)의 합성

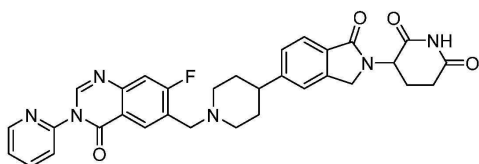


[0605]

[0606] 화합물 86은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=581.0.

[0607]

실험예 51: 3-(5-(1-((7-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(87)의 합성

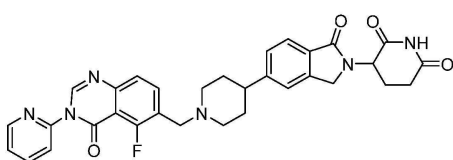


[0608]

[0609] 화합물 87은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=581.4.

[0610]

실험예 52: 3-(5-(1-((5-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-2-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(88)의 합성

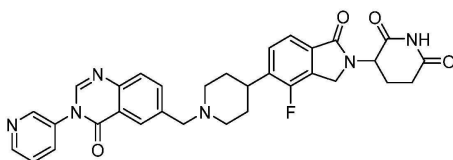


[0611]

[0612] 화합물 88은 실험예 14 및 실험예 15에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=581.2.

[0613]

실험예 53: 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(1-((4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(89)의 합성

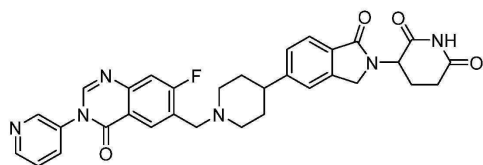


[0614]

[0615] 화합물 89는 실험예 11, 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=581.2.

[0616]

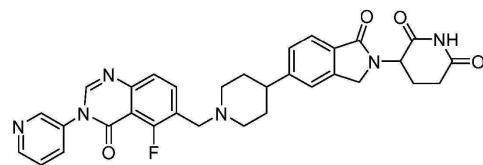
실험예 54: 3-(5-(1-((7-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(90)의 합성



[0617]

[0618] 화합물 90은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

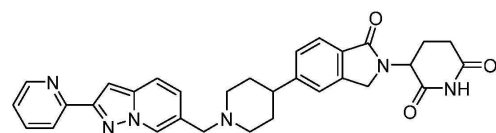
[0619] 실험예 55: 3-(5-(1-((5-플루오로-4-옥소-3-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(91)의 합성



[0620]

[0621] 화합물 91은 실험예 16 및 실험예 18에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

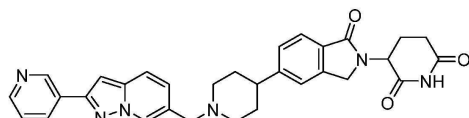
[0622] 실험예 56: 3-(1-옥소-5-(1-((2-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(92)의 합성



[0623]

[0624] 화합물 92는 실험예 9에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=535.4.

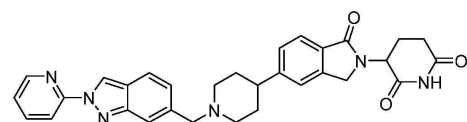
[0625] 실험예 57: 3-(1-옥소-5-(1-((2-(피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(93)의 합성



[0626]

[0627] 화합물 93은 실험예 9에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

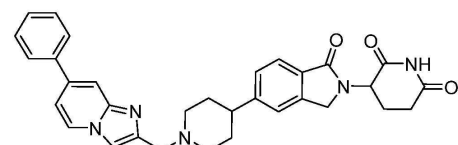
[0628] 실험예 58: 3-(1-옥소-5-(1-((2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(94)의 합성



[0629]

[0630] 화합물 94는 실험예 24에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다.

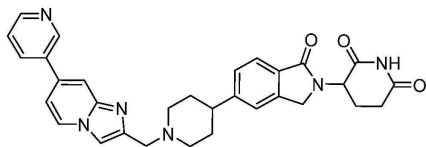
[0631] 실험예 59: 3-(1-옥소-5-(1-((7-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(98)의 합성



[0632]

[0633] 화합물 98은 실험예 21 및 실험예 22에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=534.2.

[0634] 실험예 60: 3-(1-옥소-5-(1-((7-(피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2-일)피페리딘-2-일)의 합성



[0635]

[0636] 화합물 99는 실험예 21 및 실험예 23에서 설명한 바와 유사한 과정들에 따라 제조되었다. MS[M+H]⁺=535.3.

[0637] 실험예 61: 액상 크로마토그래피 질량 분석법(Liquid Chromatography Mass Spectrometry: LCMS) 데이터

[0638] 반응 모니터링 및 최종 화합물 특성화가 루나(Luna)®-C18 칼럼(3μm, 2.0 x 30mm)을 구비한 쉬마주(Shimadzu) LC-20AD 시리즈(바이너리 펌프(binary pump) 및 다이오드 어레이 검출기)를 이용하여 이루어졌다. 이동 상: A: 물중의 0.04% 트리플루오로아세트산(v/v), B: MeCN 중의 0.02% 트리플루오로아세트산. 유량: 25℃에서 1ml/분 (0.00분-1.80분) 및 1.2ml/분(1.81분-2.00분). MS: 2020, 사중극자(Quadrupole) LC/MS, 이온 소스: API-ESI, TIC: 100m/z~1000m/z; 건조 가스 유량: 15L/분; 분무기 압력: 1.5L/분; 건조 가스 온도: 250℃, Vcap: 1400V.

표 1

[0639] 본 발명의 화합물들의 LCMS 데이터

화합물 #	계산된 질량	관찰된 질량(M+H)	화합물 #	계산된 질량	관찰된 질량(M+H)
2	578.25	579.42	44	561.24	562.40
3	579.25	580.23	45	596.24	597.45
5	596.24	597.35	46	580.24	581.35
6	612.21	613.35	47	580.24	581.35
15	562.22	563.34	48	585.20	586.35
22	576.27	577.35	49	585.20	586.35
27	579.23	580.10	57	561.24	562.10
41	544.25	545.40	58	580.22	581.20
42	533.24	534.35	59	568.19	569.10

[0640] 실험예 62: 추가 LCMS 데이터

[0641] 반응 모니터링 및 최종 화합물 특성화가 쉬마주 N-시리즈 UPLC-MS 시스템(LCMS-2020)을 이용하여 수집되었다. 보고된 모든 질량들은 달리 기록될 때까지 양상자화 모이온들의 m/z이다. 샘플은 메탄올, 아세트니트릴, 또는 DMSO와 같은 적합한 용매 내에 용해되었고, 자동화된 샘플 핸들러를 이용하여 칼럼 내로 직접 주입되었다. 분석은 다음과 같이 수행되었다. 워터스(Waters)® 아큐어티(Acquity) UPLC CSH C18 1.7μm, 2.1 x 30mm: 유량: 1.0 ml/분; 40℃(칼럼 온도) 용매 A: 물중의 0.1% 포름산, 용매 B: 아세트니트릴 중의 0.1% 포름산, 구배: 용매 A: 0.01분-3.0%, 1.5분-1.9분-97.0%, 2.0분-3.0%. 애질런트 조르박스 이클립스 플러스(Agilent Zorbax eclipse plus) C18 2.1 x 50mm, 1.8μm: 유량: 0.8ml/분: 40℃ (칼럼 온도) 용매 A: 물중의 0.1% 포름산, 용매 B: 아세트니트릴 중의 0.1% 포름산, 구배: 용매 A: 0.01분-0.2분-5.0%, 2.5분-3.0분-100.0%, 3.1분-4.0분-5.0%. 워터스 X-브리지 C8(50 x 4.6)mm, 3.5μm: 유량: 0.8ml/분; 40℃(칼럼 온도): 용매 A: 물중의 10mM 중탄산암모늄, 용매 B: 아세트니트릴, 구배: 용매 A: 0.01분-5.0%, 1.5분-3.0분-95.0%, 3.5분-4.0분-5.0%. 워터스 X-브리지 C8(50 x 4.6)mm, 3.5μm: 유량: 0.8ml/분; 40℃(칼럼 온도): 용매 A: 물중의 10mM 아세트산암모늄, 용매 B: 아세트니트릴, 구배: 용매 A: 0.01분-5.0%, 1.5분-3.0분-95.0%, 3.5분-4.0분-5.0%.

표 2

[0642]

본 발명의 화합물들의 LCMS 데이터

화합물 #	계산된 질량	관찰된 질량(M+H)	화합물 #	계산된 질량	관찰된 질량(M+H)
28	579.2	580.2	82	565.2	566.2
54	533.2	534.2	83	575.3	576.8
55	534.2	535.2	84	576.2	577.3
60	629.2	630.1	85	580.2	581.7
61	586.2	587.2	86	580.2	581.0
62	576.2	577.1	87	580.2	581.4
63	604.3	605.1	88	580.2	581.2
64	630.2	631.1	89	580.2	581.2
65	592.2	593.1	92	534.2	535.4
67	562.2	563.2	95	534.2	535.3
68	576.2	577.4	96	533.2	534.2
69	576.2	577.3	97	534.2	535.3
73	630.2	631.1	98	533.2	534.2
75	580.2	581.3	99	534.2	535.3

[0643]

실험예 63: HiBiT 프로토콜

[0644]

HiBiT 단백질 태깅(tagging) 시스템이 *IKZF2* 유전자 자리의 말단에 대한 HiBiT 펩티드 태그(프로메가(Promega)TM)의 CRISPR/Cas-매개 삽입(네온(Neon)TM 도입 시스템)을 통해 MOLT4 세포들에 적용되었다. 결과적인 HiBiT-헬리오스 안정 세포주가 10 μ M 내지 0.00026 μ M까지의 범위의 13점 농도 계획에 따라 삼중으로 다음의 본 발명의 화합물들로 치료되었다. 나타난 시점들에서, 나노-글로(Nano-Glo)[®] HiBiT 용해 검출 시스템(프로메가TM)이 표적 세포들 내의 HiBiT 태그의 생물 발광을 검출하기 위해 활용되었고, 상기 태그의 부존재는 발광의 레벨에 비례한다. DMSO에 대한 정규화에 이어, 도스-반응 곡선들이 50%의 HiBiT-헬리오스 분해가 각 화합물에 의해 이루어졌던 농도 점들을 결정하기 위해 도표로 되었다(그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)). 가장 높은 농도 점으로부터 가장 낮은 농도 점까지의 분해의 정도(발광의 범위)가 Dmax를 결정하기 위해 계산되었다. 결과들은 표 3에 나타나있다.

표 3

[0645]

치료의 6시간 이후의 본 발명의 화합물들의 분해 활성(HiBiT-IKZF2 분석)

화합물 번호	IKZF2 DC ₅₀ (M)
1	+++
2	++
3	++
5	+++
6	+++
8	++
12	++
18	+++
22	++
27	++
31	++
38	++
41	+
42	+++
43	++
44	++
45	+++
46	++
47	++
48	++
49	+++

57	+++
58	+++
59	++

[0646] "+"는 25보다 크고 $100 \times 10^{-9} \text{ M}$ 보다 작으며; "++" 5보다 크고 $25 \times 10^{-9} \text{ M}$ 보다 작으며; "+++"는 $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ 보다 작다.

[0647] 실험예 64: MOLT4 IKZF2 HiBit 분석 프로토콜

[0648] 이러한 프로토콜은 HiBit의 CRISPR/Cas9-매개 게놈 삽입을 이용하여 조작되었고, IKZF2 코딩 서열의 N 말단에 표지되었던 MOLT4 세포들을 사용한다. 1일: 테칸(Tecan) D300e를 이용하여 $30 \mu\text{M}$ 로부터 1 nM 까지 하향으로 개시되는 생성된 10점 도스-반응. 다음으로, 화합물 플레이트에 MOLT4 IKZF2 HiBit 세포들의 8,000세포/웰을 첨가함. 24시간 동안 배양됨. 2일: 각 웰에 나노-글로(Nano-Glo)® HiBit 용해 완충제/나노-글로® HiBit 용해 기질/LgBit 프로테인 믹스(Protein)를 첨가하였고, 15분 동안 배양함. 최종적으로, BMG 랩테크 페라스타(Labtech PHERAstar)® FSX를 이용하여 발광신호를 관독. 데이터는 DMSO에 대해 정규화되었고, 50%의 HiBit-헬리오스 분해가 각 화합물에 의해 이루어졌던 농도 점들을 결정하기 위해 그래프드 프리즘을 이용하여 그래프로 되었다. 가장 높은 농도 점으로부터 가장 낮은 농도 점까지의 분해의 정도(발광의 범위)가 D_{max} 를 결정하기 위해 계산되었다. 선택된 화합물들에 대한 데이터는 표 4에 나타나있다.

표 4

[0649] 치료의 6시간 이후의 본 발명의 화합물들의 분해 활성(HiBit-IKZF2 분석)

화합물 번호	IKZF2 $DC_{50}(\text{M})$
28	++
54	+++
55	+
60	++
61	++
62	++
63	++
64	++
65	++
67	++
68	+++
69	+++
75	+++
82	++
83	+++
84	+++
85	+
87	+++
89	++
92	++
96	+
97	+
98	+
99	+

[0650] "+" 25 보다 크고 $100 \times 10^{-9} \text{ M}$ 보다 작으며; "++"는 5 보다 크고 $25 \times 10^{-9} \text{ M}$ 보다 작으며; "+++"는 $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ 보다 작다.

[0651] 모든 특허에 관한 공개 문헌들 및 특허에 관련되지 않은 공개 문헌들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자의 수준의 나타낸다. 여기서의 모든 이들 공개 문헌들은 각각의 개개의 공개 문헌이 참조로 포함되는 경우에 구체적이고 개별적으로 표시되는 바와 같이 동일한 정도로 참조로 포함된다.

[0652] 비록 본 발명이 특정 실시예들을 참조하여 설명되지만, 이들 실시예들이 단지 본 발명의 원리들과 적용들에 대한 예시적인 것들인 점이 이해되어야 할 것이다. 이에 따라, 많은 변경들이 예시적인 실시예들에 대해 이루어질 수 있고, 다른 장치들이나 배치들이 특허 청구 범위에서 정의되는 바와 같은 본 발명의 사상과 범주로부터 벗어나지 않고 구현될 수 있는 점이 이해되어야 할 것이다.