



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0080441

(43) 공개일자 2023년06월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 487/04 (2022.08)

A61K 31/4985 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7014382

(22) 출원일자(국제) 2021년09월30일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년04월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2021/052898

(87) 국제공개번호 WO 2022/072648

국제공개일자 2022년04월07일

(30) 우선권주장

63/086,728 2020년10월02일 미국(US)

(71) 출원인

더 보드 오브 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 텍
사스 시스템미국, 텍사스 78701, 오스틴, 210 웨스트 7 스트
리트

(72) 발명자

레 칸

미국 77479 텍사스주 슈가 랜드 만자니아 뷰 레인
5103

소스 마이클

미국 77479 텍사스주 슈가 랜드 데포드 스트리트
18

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 32 항

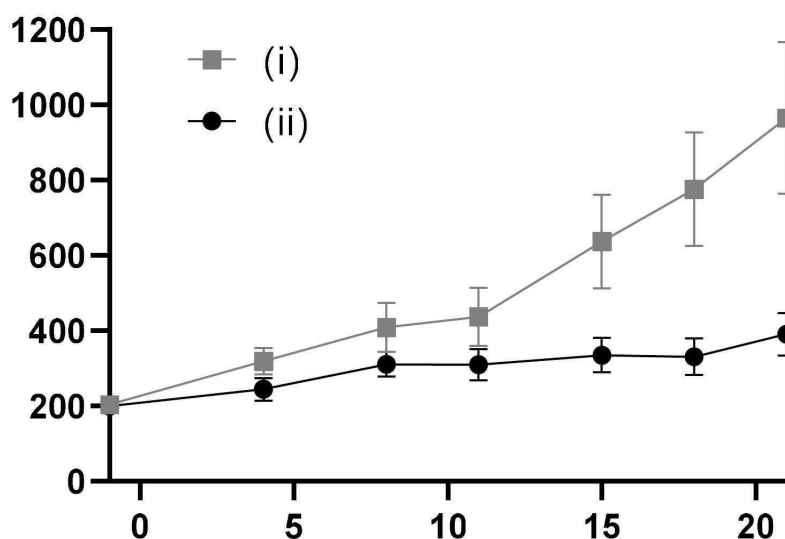
(54) 발명의 명칭 전사 활성화 단백질의 이미다조피페라진 억제제

(57) 요약

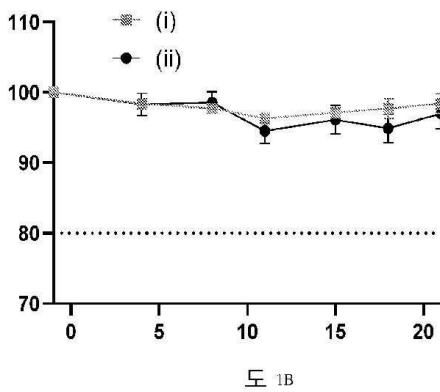
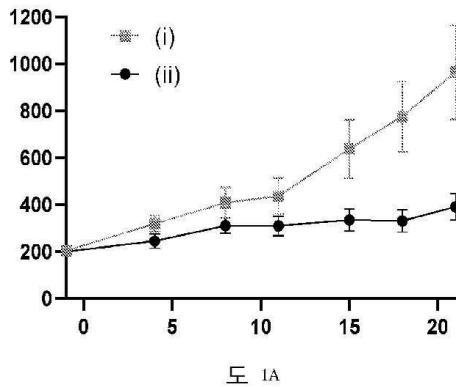
본 개시물은 증식성 질환, 염증성 장애, 자가면역 질환 및 섬유증 질환과 같은 질환의 치료 또는 예방을 위한

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1a



CBP 및 P300 과 같은 전사 활성화 단백질의 억제제로서 유용할 수 있는 헤테로시클릭 화합물 및 방법에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61P 11/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)

(72) 발명자

존스 필립

미국 77005 텍사스주 휴스턴 캐롤리나 웨이 2727

크로스 제이슨

미국 77584 텍사스주 필랜드 모스레이크 레인
2821

맥카푸스 티모시

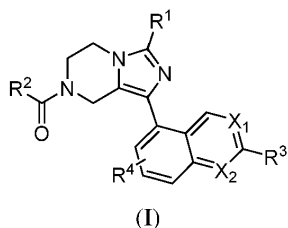
미국 77584 텍사스주 필랜드 글렌 코트 4205

명세서

청구범위

청구항 1

구조식 I 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



식 중에서:

X_1 은 N 이고, X_2 는 CH 이고;

R^1 은 시클로프로필, 테트라히드로-2H-피란-4-일 및 2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-일에서 선택되며, 이 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되고;

R^2 는 메틸이고;

R^3 은 피리딘-3-일 및 티아졸-5-일에서 선택되고, 1 또는 2 개의 R^7 기로 임의 치환되고;

R^4 는 H 및 플루오로에서 선택되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕실, 히드록시 및 옥소에서 선택되고;

각각의 경우 R^7 은 독립적으로 $-C(O)NR^8R^9$ 및 알킬에서 선택되고,

R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 및 알킬에서 선택됨.

청구항 2

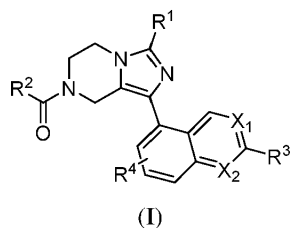
제 1 항에 있어서, R^1 이 시클로프로필 및 테트라히드로-2H-피란-4-일에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R^3 이 6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일 및 2-메틸티아졸-5-일에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 하기 구조식 I 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



식 중에서:

X_1 은 N 이고, X_2 는 CH 이고;

R^1 은 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된 테트라히드로-2H-피란-4-일이고;

R^2 는 메틸이고;

R^3 은 1 또는 2 개의 R^7 기로 임의 치환된 티아졸-5-일이고;

R^4 는 H 및 플루오로에서 선택되고;

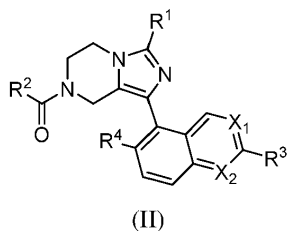
각각의 R^5 는 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕실, 히드록시 및 옥소에서 선택되고;

각각의 경우 R^7 은 독립적으로 $-C(O)NR^8R^9$ 및 알킬에서 선택되고,

R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 및 알킬에서 선택됨.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 하기 구조식 II 를 갖는 화합물 또는 이의 염:



식 중에서:

X_1 은 N 이고, X_2 는 CH 이고;

R^1 은 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된 테트라히드로-2H-피란-4-일이고;

R^2 는 메틸이고;

R^3 은 피리딘-3-일 및 티아졸-5-일에서 선택되고, 1 또는 2 개의 R^7 기로 임의 치환되고;

R^4 는 H 또는 플루오로에서 선택되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕실, 히드록시 및 옥소에서 선택되고;

각각의 경우 R^7 은 독립적으로 $-C(O)NR^8R^9$ 및 알킬에서 선택되고,

R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 및 알킬에서 선택됨.

청구항 6

제 4 항 또는 제 5 항에 있어서, R^1 이 테트라히드로-2H-피란-4-일인 화합물 또는 이의 염.

청구항 7

제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 알킬인 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

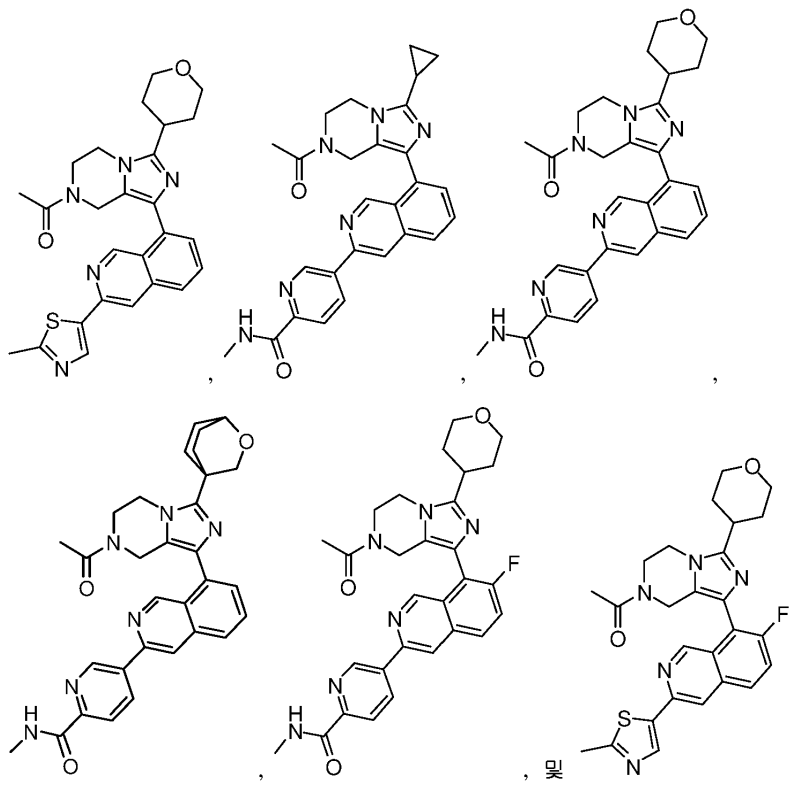
제 7 항에 있어서, R^7 이 메틸인 화합물 또는 이의 염.

청구항 9

제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 $-C(O)NHCH_3$ 인 화합물 또는 이의 염.

청구항 10

하기에서 선택되는 화합물 또는 이의 염:



청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 12

CBP 를 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, CBP 의 억제 방법.

청구항 13

P300 을 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, P300 의 억제 방법.

청구항 14

치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자에 게 투여하는 것을 포함하는, CBP 또는 P300 중 어느 하나에 의해 매개된 질환의 치료 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 질환이 증식성 질환, 염증성 장애, 자가면역 질환 및 섬유증 질환에서 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 상기 질환이 증식성 질환인 치료 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 질환이 암인 치료 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 암이 청각신경종, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 T-세포 백혈병, 기저 세포 암종, 담관 암종, 방광암, 뇌암, 유방암, 기관지원성 암종, 자궁경부암, 연골육종, 적삭종, 응모암종, 만성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 낭선암종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 이상증식성 변화, 배아 암종, 자궁내막암, 내 피육종, 뇌실막세포종, 상피 암종, 적백혈병, 식도암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 필수 혈소판혈증, 유잉 종양, 섬유육종, 여포성 림프종, 생식세포 고환암, 신경교종, 교모세포종, 신경교육종, 중쇄 질환, 두경부암, 혈관모세포종, 간세포암, 간세포성암, 호르몬 무감각 전립선암, 평활근육종, 백혈병, 지방육종, 폐암, 림프내피 육종, 림프혈관육종, 림프모구 백혈병, 림프종, T-세포 또는 B-세포 기원의 림프성 악성 종양, 수질암종, 수모 세포종, 흑색종, 수막종, 중피종, 다발성 골수종, 골수성 백혈병, 골수종, 점액육종, 신경모세포종, NUT 중간선 암종 (NMC), 비소세포 폐암, 희소돌기아교세포종, 구강암, 골원성 육종, 난소암, 췌장암, 유두상 선암종, 유두 상 암종, 송과체종, 진성다혈구증, 전립선암, 직장암, 신세포 암종, 망막아종, 횡문근육종, 육종, 피지선암종, 정상피종, 피부암, 소세포 폐 암종, 고형 종양 (암종 및 육종), 소세포 폐암, 위암, 편평세포 암종, 윤활막종, 한선 암종, 갑상선암, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증, 고환 종양, 자궁암 및 빌름스 종양에서 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 상기 암이 폐암, 유방암, 췌장암, 결장직장암 및 흑색종에서 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 20

제 17 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 세포독성제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 치료 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 상기 세포독성제가 항-미소관제, 백금 배위 복합체, 알킬화제, 항생제, 토포이소머라아제 II 억제제, 항대사물질, 토포이소머라아제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수 용체 티로신 키나아제 혈관신생 억제제, 면역치료제, 프로아포토시스제 (proapoptotic agent), LDH-A 의 억제제, 지방산 생합성의 억제제, 세포 주기 신호전달 억제제, HDAC 억제제, 프로테아좀 억제제 및 암 대사의 억제제에서 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 22

제 17 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 암 치료의 비-화학적 방법의 투여를 추가로 포함하는 치료 방

법.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 상기 암 치료의 비-화학적 방법이 수술, 방사선 요법, 열 소작 (thermoablation), 집중 초음파 요법 및 냉동요법에서 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 24

제 15 항에 있어서, 상기 질환이 자가면역 질환인 치료 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 상기 자가면역 질환이 애디슨병, 급성 통풍, 강직성 척추염, 천식, 죽상동맥경화증, 베체트 병, 수포성 피부 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 크론병, 피부염, 습진, 거대 세포 동맥염, 섬유증, 사구체신염, 간 혈관 폐색, 간염, 뇌하수체염, 면역결핍 증후군, 염증성 장 질환, 가와사키병, 루푸스 신염, 다발성 경화증, 심근염, 근염, 신염, 장기 이식 거부 반응, 골관절염, 췌장염, 심낭염, 결절성 다발성 동맥염, 폐렴, 원발성 담즙성 간경변, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 공막염, 경화성 담관염, 패혈증, 전신 홍반성 루푸스, 다 카야스 동맥염, 독성 쇼크, 갑상선염, 제I형 당뇨병, 췌양성 대장염, 포도막염, 백반증, 혈관염 및 베게너 육아 종증에서 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 26

제 15 항에 있어서, 상기 질환이 섬유증 질환인 치료 방법.

청구항 27

제 26 항에 있어서, 상기 섬유증 질환이 폐 섬유증, 규폐증, 낭포성 섬유증, 신장 섬유증, 간 섬유증, 간 경화증, 원발성 경화성 담관염, 원발성 담즙성 간경변증, 심내막 섬유증, 종격 섬유증, 골수 섬유증, 후복막 섬유증, 진행성 거대 섬유증, 신원성 전신 섬유증, 크론병, 케로이드, 심근 경색, 전신 경화증 또는 관절 섬유증에서 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 상기 섬유증 질환이 폐 섬유증 질환인 치료 방법.

청구항 29

제 28 항에 있어서, 상기 폐 섬유증 질환이 특발성 폐 섬유증, 섬유성 간질성 폐 질환, 간질성 폐렴, 비특이적 간질성 폐렴의 섬유성 변종, 낭포성 섬유증, 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 또는 폐 동맥 고혈압에서 선택되는 것이고, 특정 구현예에서, 폐 섬유증 질환이 특발성 폐 섬유증인 치료 방법.

청구항 30

하기의 투여를 포함하는, CBP-매개 질환의 치료 방법:

- (a) 치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염; 및
- (b) 제 2 치료제.

청구항 31

하기의 투여를 포함하는, P300-매개 질환의 치료 방법:

- (a) 치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염; 및
- (b) 제 2 치료제.

청구항 32

치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 효과를 달성하기 위한 방법으로서, 효과가 염증을 감소시키는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 출원은 2020 년 10 월 2 일에 출원한 미국 가출원 번호 63/086,728 에 대해 우선권의 이득을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.
- [0002] 신규한 이미다조피페라진 화합물 및 조성물, 및 질환의 치료를 위한 의약으로서의 이들의 용도가 본원에 개시된다. 인간 또는 동물 대상체에서 CBP 및 P300 과 같은 전사 활성화 단백질의 활성의 억제 방법이 또한 암과 같은 질환의 치료를 위해 제공된다.

배경 기술

- [0003] 크로마틴은 염색체를 구성하는 진핵생물 핵에서 발견되는 DNA 와 단백질의 조합이다. 크로마틴은 헤테로크로마틴 (응축)과 유크로마틴 (확장) 형태로 분류될 수 있다. 염색질의 주요 단백질 성분은 히스톤으로 명명되며, 이는 DNA 가 패키징되고 핵에 맞도록 더 작은 부피로 압축되는 스캐폴드로서 역할한다. 히스톤은 유사분열 및 감수분열의 과정에 관여하며, DNA 의 발현 및 복제에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 중요하게는, 히스톤은 다양한 아미노산 위치에서 번역 후 변형 ("PTM") 을 거치며 이는 크로마틴 구조를 조절하여 전사에 영향을 미친다. 이러한 변형은 "후생유전학 (epigenetics)", 또는 DNA 서열의 직접적인 변경으로부터 발생하지 않는 유전자 활성화 및 발현의 제어를 위한 메커니즘을 제공한다.
- [0004] 리신 잔기의 아세틸화는 세포 신호전달 및 질환 생물학에 대해 광범위한 관련성을 갖는 PTM 이다. 핵 고분자 복합체에 특히 풍부한 리신 아세틸화는 크로마틴 조절 및 전사 제어에서 핵심적인 역할을 한다. 세포에서, 아세틸-리신 마크의 주요 '리더' 는 아세틸화된 리신 잔기를 특이적으로 인식하고 결합하는 진화적으로 보존된 단백질-단백질 상호작용 모듈의 다양한 패밀리에 브로모도메인 (BRD) 이다. 브로모도메인은 히스톤 및 비-히스톤 단백질 상의 아세틸화된 리신 잔기를 '쓰고' (히스톤 아세틸 트랜스퍼라아제, HAT) 및 '지우는' (히스톤 데아세틸라아제, HDAC) 효소와 함께, 유전자 발현의 조절을 결정적으로 제어하여 이로써 증식, 세포 분화 및 대사를 포함하는 세포 표현형을 제어한다. 크로마틴 이외에, p53 과 같은 많은 다른 단백질이 또한 번역 후 변형되며 이는 또한 브로모도메인 단백질에 의해 잠재적으로 인식될 수 있다. 크로마틴-매개 과정은 종종 암에서 탈조절되기 때문에, BET (이중-BRD4 함유 단백질), CREBBP, ATAD2A, SMARCA2/4 및 삼자 모티프-함유 24 (TRIM24) 와 같은 후생유전학적 리더 단백질을 표적화하는 것은 약물 발견을 위한 유망한 표적을 나타낸다. 브로모도메인의 BET 패밀리의 선택적 억제제의 개발에 의해 예시되는 바와 같이, 보존된 BRD 폴드는 작은 약학적 활성 분자의 개발을 위한 유망한 포켓을 나타낸다.
- [0005] 히스톤 아세틸트랜스퍼라아제 파라로그, 시클릭 아데노신 모노포스페이트 반응 요소 결합 단백질, 결합 단백질 (CBP, CREBBP 또는 CREB-결합 단백질) 및 300 kDa 의 아데노바이러스 E1A 결합 단백질 (P300 또는 EP300) 은 상동성이 높고, 히스톤 아세틸 트랜스퍼라아제 (HAT) 및 브로모도메인을 둘 모두 함유하는 2 개의 밀접하게 관련된 다중-도메인 전사 활성화 단백질이며, 히스톤 아세틸화에 중요한 역할을 한다. 이들은 다수의 세포 과정에 필수적인 핵심 전사 공동 활성제이며, 또한 암을 포함하는 여러 인간 병리학적 상태에 연루되어 있다.
- [0006] CBP 및 P300 은 이들의 브로모도메인을 통해 크로마틴에 결합하고, 크로마틴과 연관되면, 이 복합체는 유전자 발현을 조절하기 위한 추가적인 전사 기구를 동원하여 유전자 발현을 조절하기 위한 다양한 전사 단백질의 동원을 유도한다. 염색질에 추가로, CBP/P300 은 비-히스톤 단백질에 결합하는 것으로 나타났으며; 예를 들어, CBP 는 DNA 손상 후 K382 에서 아세틸화된 p53 을 인식하는 것으로 기재되었다. 여러 연구에서 암 및 종양 변이의 발생, 유지 및/또는 진행에 CBP/P300 이 연루되었음이 나타났으며, 따라서 CBP/P300 억제제는 항암제를 개발하기 위한 현재의 노력의 표적이다. 특히, CBP 는 많은 인간 암에서 광범위하게 상향 조절되는 전사 인자 및 종양유전자인 MYC 의 발현을 조절하는 것으로 발견되었으며, 이는 다발성 골수종 및 다른 림프성 악성 종양, 및 고형 종양을 표적화하기 위한 잠재적인 치료 전략을 시사한다.
- [0007] 또한, CBP 및 P300 은 안드로젠 수용체 (AR) 의 공동 활성제로 알려져 있으며, 안드로젠에 대한 반응을 강화하는데 관여하고 있다. 이와 일치하여, CBP/P300 은 전립선 암에서 종양원성 역할을 하는 것으로 제안되었으며, 종양에서 단백질 둘 모두의 상향 조절이 관찰되었다. CBP 억제제는 여러 혈액학적 악성종양 및 안드로젠 수용체 양성 전립선 암을 포함하는 계통 특이적 종양 유형에서 증식을 선택적으로 억제한다. CBP 억제제

는 안드로겐 민감성 및 거세 저항성 전립선 암 모두에서 안드로겐 수용체 전사 프로그램을 억제하며, 전립선 암 이종이식 모델에서 종양 성장을 억제한다.

[0008] CBP 는 또한 암 면역요법과 관련이 있으며, Treg 분화 및 억제 기능을 손상시키는 CBP 브로모도메인 억제제의 능력이 기재되었다. 이러한 활성은 암 면역요법에 대한 반응을 향상시키기 위한 신규한 소분자 접근 방식을 구성할 수 있다.

[0009] CBP 및 P300 에 결합하고 이들의 상호작용을 억제하는 것으로 발견된 화합물 및 약학 조성물은, 화합물을 투여함으로써 환자에서 CBP- 및 P300-매개 질환의 치료 방법을 포함하는 화합물을 합성하고 사용하는 방법과 함께 발견되었다.

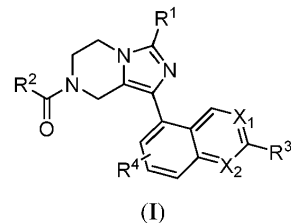
[0010] [도면의 간단한 설명]

[0011] 도 1 은 (a) 시간에 따른 (수평축, 일) 종양 부피의 변화 (수직축, mm³) 및 (b) (i) 비히클, 및 (ii) 실시예 1 화합물에 의한 DOHH2 이종이식편의 처리시 체중의 % 변화를 나타낸다.

발명의 내용

[0012] 상세한 설명

[0013] 구조식 I 을 갖는 화합물 또는 이의 염이 본원에 제공된다:



[0014]

식 중에서:

[0016] X₁ 은 N 이고, X₂ 는 CH 이고;

[0017] R¹ 은 시클로프로필, 테트라히드로-2H-피란-4-일 및 2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-일에서 선택되며, 이 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R⁵ 기로 임의 치환되고;

[0018] R² 는 메틸이고;

[0019] R³ 은 피리딘-3-일 및 티아졸-5-일에서 선택되고, 1 또는 2 개의 R⁷ 기로 임의 치환되고;

[0020] R⁴ 는 H 및 플루오로에서 선택되고;

[0021] 각각의 R⁵ 는 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕실, 히드록시 및 옥소에서 선택되고;

[0022] 각각의 경우 R⁷ 는 독립적으로 -C(O)NR⁸R⁹ 및 알킬에서 선택되고,

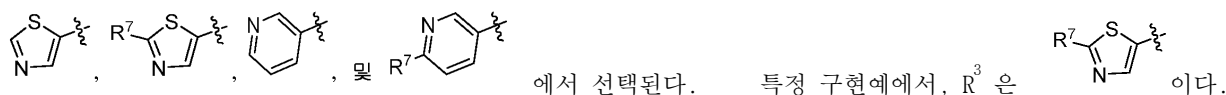
[0023] R⁸ 및 R⁹ 는 독립적으로 수소 및 알킬에서 선택된다.

[0024] 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP 또는 P300 에 대해 유용한 억제 활성을 가질 수 있고, CBP 또는 P300 이 활성 역할을 하는 질환 또는 상태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 따라서, 넓은 양태에서, 특정 구현에는 또한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물 뿐만 아니라 화합물 및 조성물을 제조 및 사용하는 방법을 제공한다. 특정 구현에는 CBP 또는 P300 을 억제하는 방법을 제공한다. 다른 구현에는 본 개시물에 따른 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 CBP 또는 P300 에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 또한, CBP 및 P300 의 억제에 의해 개선된 질환 또는 상태의 치료용 약제의 제조에서 사용하기 위

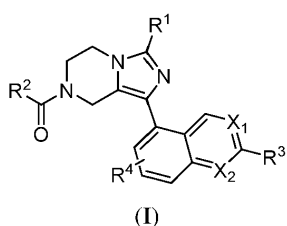
한 본원에 개시된 특정 화합물의 용도를 제공한다.

[0025] 특정 구현예에서, R^1 은 시클로프로필, 테트라히드로-2H-피란-4-일, 2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-일에서 선택된다.

[0026] 특정 구현예에서, R^3 은 피리딘-3-일 및 티아졸-5-일에서 선택되고, 1 또는 2 개의 R^7 기로 임의 치환된다. 특정 구현예에서, R^3 은 피리딘-3-일 및 티아졸-5-일에서 선택되고, 1 개의 R^7 기로 임의 치환된다. 특정 구현예에서, R^3 은 6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일, 2-메틸티아졸-5-일, 2,4-디메틸티아졸-5-일, 6-메틸피리딘-3-일 및 2-(메틸카르바모일)티아졸-5-일에서 선택된다. 특정 구현예에서, R^3 은



[0027] 구조식 I 을 갖는 화합물 또는 이의 염이 또한 본원에 제공된다:



[0028]

식 중에서:

[0029]

X_1 은 N 이고, X_2 는 CH 이고;

[0030]

R^1 은 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된 테트라히드로-2H-피란-4-일이고;

[0031]

R^2 는 메틸이고;

[0032]

R^3 은 1 또는 2 개의 R^7 기로 임의 치환된 티아졸-5-일이고;

[0033]

R^4 는 H 및 플루오로에서 선택되고;

[0034]

각각의 R^5 는 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕실, 히드록시 및 옥소에서 선택되고;

[0035]

각각의 경우 R^7 은 독립적으로 $-C(O)NR^8R^9$ 및 알킬에서 선택되고,

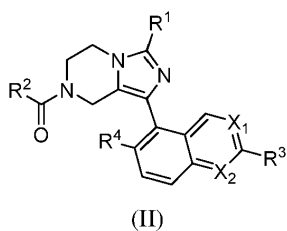
[0036]

R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 및 알킬에서 선택된다.

[0037]

구조식 II 를 갖는 화합물 또는 이의 염이 또한 본원에 제공된다:

[0038]



[0039]

식 중에서:

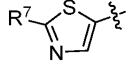
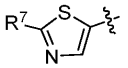
[0040]

X_1 은 N 이고, X_2 는 CH 이고;

[0041]

R^1 은 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된 테트라히드로-2H-피란-4-일이고;

[0042]

- [0043] R^2 는 메틸이고;
- [0044] R^3 은 피리딘-3-일 및 티아졸-5-일에서 선택되고, 1 또는 2 개의 R^7 기로 임의 치환되고;
- [0045] R^4 는 H 또는 플루오로에서 선택되고;
- [0046] 각각의 R^5 는 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕실, 히드록시 및 옥소에서 선택되고;
- [0047] 각각의 경우 R^7 은 독립적으로 $-C(O)NR^8R^9$ 및 알킬에서 선택되고,
- [0048] R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 및 알킬에서 선택된다.
- [0049] 특정 구현예에서, R^1 은 테트라히드로-2H-피란-4-일이다.
- [0050] 특정 구현예에서, R^2 는 메틸이다.
- [0051] 특정 구현예에서, R^3 은 티아졸-5-일이고, 1 개의 R^7 기로 임의 치환된다. 특정 구현예에서, R^3 은 2-메틸티아졸-5-일, 2,4-디메틸티아졸-5-일, 6-메틸피리딘-3-일 및 2-(메틸카르바모일)티아졸-5-일에서 선택된다.
- 특정 구현예에서, R^3 은  및  에서 선택된다. 특정 구현예에서, R^3 은  이다.
- [0052] 특정 구현예에서, R^7 은 $-C(O)NR^8R^9$ 이다. 특정한 추가 구현예에서, R^7 은 $-C(O)NHCH_3$ 이다.
- [0053] 특정 구현예에서, R^7 은 C_{1-6} 알킬이고, 특정한 추가 구현예에서, R^7 은 메틸이다.
- [0054] 특정 구현예에서, R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬에서 선택된다. 특정한 추가 구현예에서, R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 및 메틸에서 선택된다.
- [0055] 특정 구현예에서, R^8 및 R^9 중 적어도 하나는 수소이다. 특정 구현예에서, R^8 및 R^9 중 최대 하나는 수소이다.
- [0056] 또한 구현예가 제공되며, 임의의 상기 구현예는 이들 구현예 중 임의의 하나 이상과 조합될 수 있으나, 단 조합은 상호 배타적이지 않다.
- [0057] 본원에서 사용된 바와 같이, 2 개의 구현예는, 하나가 다른 것과 상이한 어떤 것으로 정의되는 경우, "상호 배타적" 이다. 예를 들어, 2 개의 기가 조합되어 시클로알킬을 형성하는 구현예는, 1 개의 기가 에틸이고 다른 기가 수소인 구현예와 상호 배타적이다. 유사하게, 1 개의 기가 CH_2 인 구현예는, 동일한 기가 NH 인 구현예와 상호 배타적이다.
- [0058] 본원에 개시된 실시예로부터 선택된 화합물이 또한 제공된다.
- [0059] 본 개시물은 또한 CBP 를 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, CBP 의 적어도 하나의 기능을 억제하는 방법에 관한 것이다. 세포 표현형, 세포 증식, CBP 의 활성화, 활성화 CBP 에 의해 생성된 생화학적 산출량의 변화, CBP 의 발현, 또는 CBP 와 자연적 결합 파트너의 결합이 모니터링될 수 있다. 이러한 방법은 질환 치료 방식, 생물학적 어세이, 세포 어세이, 생화학적 어세이 등일 수 있다.
- [0060] 본 개시물은 또한 P300 을 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, P300 의 적어도 하나의 기능을 억제하는 방법에 관한 것이다. 세포 표현형, 세포 증식, P300 의 활성화, 활성화 P300 에 의해 생성된 생화학적 산출량의 변화, P300 의 발현, 또는 P300 과 자연적 결합 파트너의 결합이 모니터링될 수 있다. 이러한 방법은 질환 치료 방식, 생물학적 어세이, 세포 어세이, 생화학적 어세이 등일 수 있다.
- [0061] 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을

포함하는, CBP-매개 질환의 치료 방법이 또한 본원에 제공된다.

- [0062] 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, P300-매개 질환의 치료 방법이 또한 본원에 제공된다.
- [0063] 특정 구현예에서, 질환은 증식성 질환이다.
- [0064] 특정 구현예에서, 질환은 암이다.
- [0065] 약제로서 사용하기 위한, 본원에서 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염이 또한 본원에 제공된다.
- [0066] CBP-매개 질환의 치료용 약제로서 사용하기 위한, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염이 또한 본원에 제공된다.
- [0067] P300-매개 질환의 치료용 약제로서 사용하기 위한, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염이 또한 본원에 제공된다.
- [0068] 약제로서의, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0069] CBP-매개 질환의 치료용 약제로서의, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0070] P300-매개 질환의 치료용 약제로서의, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0071] CBP-매개 질환의 치료용 약제의 제조에서 사용하기 위한, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염이 또한 제공된다.
- [0072] P300-매개 질환의 치료용 약제의 제조에서 사용하기 위한, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염이 또한 제공된다.
- [0073] CBP-매개 질환의 치료를 위한, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0074] P300-매개 질환의 치료를 위한, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0075] CBP 와 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 접촉시키는 것을 포함하는, CBP 의 억제 방법이 또한 본원에 제공된다.
- [0076] P300 과 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 접촉시키는 것을 포함하는, P300 의 억제 방법이 또한 본원에 제공된다.
- [0077] 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 효과를 달성하기 위한 방법이 또한 본원에 제공되며, 여기서 효과는 인지 향상에서 선택된다.
- [0078] 특정 구현예에서, CBP-매개 질환은 암이다.
- [0079] 특정 구현예에서, P300-매개 질환은 암이다.
- [0080] 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 CBP-매개 기능의 조절 방법이 또한 제공된다.
- [0081] 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 P300-매개 기능의 조절 방법이 또한 제공된다.
- [0082] 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물이 또한 제공된다.
- [0083] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0084] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 비경구 투여용으로 제형화된다.
- [0085] 특정 구현예에서, 경구 약학 조성물은 정제 및 캡슐에서 선택된다.
- [0086] *약어 및 정의*
- [0087] 본원에서 사용된 바와 같이, 하기 용어는 나타낸 의미를 갖는다.
- [0088] 값의 범위가 개시되고, 표기 " n_1 내지 ... n_2 " 또는 " n_1 과 ... n_2 사이" 가 사용되는 경우 (여기서 n_1 및 n_2 는

수입), 달리 명시되지 않는 한, 이러한 표기는 수 그 자체 및 그들 사이의 범위를 포함하는 것으로 의도된다.

이러한 범위는 말단 값 사이에서 및 말단 값을 포함하여 적분 또는 연속적일 수 있다. 예를 들어, 범위 "2 내지 6 개 탄소" 는, 탄소가 정수 단위로 존재하므로, 2, 3, 4, 5 및 6 개 탄소 원자를 포함하는 것으로 의도된다. 비교하여, 예를 들어 범위 "1 내지 3 μM (마이크로몰)" 은 1 μM , 3 μM , 및 유효 숫자의 임의의 수 사이의 모든 것 (예를 들어, 1.255 μM , 2.1 μM , 2.9999 μM 등) 을 포함하는 것으로 의도된다.

[0089] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "약" 은 오차 범위 내에서 변수와 같은 값을 나타내도록 수식하는 수치를 한정하는 것으로 의도된다. 데이터의 표 또는 차트에서 주어진 평균 값에 대한 표준 편차와 같은 특정한 오차 범위가 인용되지 않는 경우, 용어 "약" 은 유효 숫자를 고려하여, 인용된 값을 포함하는 범위 및 숫자를 반올림하거나 내림하여 포함될 수 있는 범위도 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0090] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아실" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알케닐, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 임의의 다른 모이어티에 부착된 카르보닐에 있어서, 카르보닐에 부착된 원자가 탄소인 것을 의미한다. "아세틸" 기는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 기를 의미한다. "알킬카르보닐" 또는 "알카노일" 기는 카르보닐 기를 통해 모체 (parent) 분자 모이어티에 부착된 알킬 기를 의미한다. 이러한 기의 예는 메틸카르보닐 및 에틸카르보닐을 포함한다. 아실 기의 예는 포르밀, 알카노일 및 아로일을 포함한다.

[0091] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알케닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 이중 결합을 갖고 2 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정 구현예에서, 상기 알케닐은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 용어 "알케닐렌" 은 에테닐렌 $[(-\text{CH}=\text{CH}-), (-\text{C}::\text{C}-)]$ 과 같은 둘 이상의 위치에서 부착된 탄소-탄소 이중 결합계를 의미한다. 적합한 알케닐 라디칼의 예는 에테닐, 프로페닐, 2-메틸프로페닐, 1,4-부타디에닐 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "알케닐" 은 "알케닐렌" 기를 포함할 수 있다.

[0092] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알콕시" 는, 단독으로 또는 조합하여, 알킬 에테르 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 알킬은 하기 정의된 바와 같다. 적합한 알킬 에테르 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0093] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 1 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 특정 구현예에서, 상기 알킬은 1 내지 10 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 추가 구현예에서, 상기 알킬은 1 내지 8 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 알킬 기는 본원에 정의된 바와 같이 임의 치환될 수 있다. 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실, 옥틸, 노닐 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬렌" 은, 단독으로 또는 조합하여, 메틸렌 $(-\text{CH}_2-)$ 과 같은 둘 이상의 위치에서 부착된 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소에서 유래하는 포화 지방족 기를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "알킬" 은 "알킬렌" 기를 포함할 수 있다.

[0094] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬아미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, 아미노 기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 알킬 기를 의미한다. 적합한 알킬아미노 기는 모노- 또는 디알킬화된, 형성 기, 예를 들어 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-에틸메틸아미노 등일 수 있다.

[0095] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬리덴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 탄소-탄소 이중 결합의 1 개 탄소 원자가 알케닐 기가 부착되는 모이어티에 속하는 알케닐 기를 의미한다.

[0096] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬티오" 는, 단독으로 또는 조합하여, 알킬 티오에테르 (R-S-) 라디칼을 의미하며 여기서 용어 알킬은 상기 정의된 바와 같고 황은 단일하게 또는 이중으로 산화될 수 있다. 적합한 알킬 티오에테르 라디칼의 예는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소-부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 메탄술폰닐, 에탄술폰닐 등을 포함한다.

[0097] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알키닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 삼중 결합을 갖고 2 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정 구현예에서, 상기 알키닐은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함한다. 추가 구현예에서, 상기 알키닐은 2 내지 4 개의 탄소 원자를 포함한다. 용어 "알키닐렌" 은 에티닐렌 $(-\text{C}::\text{C}-, -\text{C}\equiv\text{C}-)$ 과 같은 2 개 위치에서 부착된 탄소-탄소 삼중 결합을 의미한다. 알키닐 라디칼의 예는 에티닐, 프로피닐, 히드록시프로피닐, 부틴-1-일, 부틴-2-일, 펜틴-1-일, 3-메틸부틴-1-일, 헥신-2-일 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "알키닐" 은 "알키닐

렌" 기를 포함할 수 있다.

- [0098] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아미도" 및 "카르바모일" 은, 단독으로 또는 조합하여, 카르보닐 기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 하기 기재된 바와 같은 아미노 기를 의미한다 (반대의 경우도 마찬가지임).
본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "C-아미도" 는, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같거나 지정된 구체적으로 열거된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같은, $-C(O)N(RR')$ 기를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "N-아미도" 는, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같거나 지정된 구체적으로 열거된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같은, $RC(O)N(R')-$ 기를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아실아미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, 아미노 기를 통해 모체 모이어티에 부착된 아실 기를 포함한다. "아실아미노" 기의 예는 아세틸아미노 ($CH_3C(O)NH-$) 이다.
- [0099] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, $-NRR'$ 를 의미하며 여기서 R 및 R' 는 독립적으로 수소, 알킬, 아실, 헤테로알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 그 자체가 임의 치환될 수 있음) 에서 선택된다. 추가적으로, R 및 R' 는 조합되어 헤테로시클로알킬 (이 중 어느 하나는 임의 치환될 수 있음) 을 형성할 수 있다.
- [0100] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 폴리시클릭 고리계가 함께 융합되는, 1, 2 또는 3 개의 고리를 함유하는 카르보시클릭 방향족 계를 의미한다. 용어 "아릴" 은 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 페난트릴과 같은 방향족 기를 포함한다.
- [0101] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알케닐" 또는 "아르알케닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알케닐 기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴 기를 의미한다.
- [0102] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알콕시" 또는 "아르알콕시" 는, 단독으로 또는 조합하여, 알콕시 기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴 기를 의미한다.
- [0103] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알킬" 또는 "아르알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알킬 기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴 기를 의미한다.
- [0104] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알키닐" 또는 "아르알키닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알키닐 기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴 기를 의미한다.
- [0105] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알카노일" 또는 "아르알카노일" 또는 "아로일" 은, 단독으로 또는 조합하여, 아릴-치환된 알칸카르복실산에서 유래하는 아실 라디칼, 예컨대 벤조일, 나프토일, 페닐아세틸, 3-페닐프로피오닐 (히드로신나모일), 4-페닐부티릴, (2-나프틸)아세틸, 4-클로로히드로신나모일 등을 의미한다.
- [0106] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 아릴옥시는, 단독으로 또는 조합하여, 옥시를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴 기를 의미한다.
- [0107] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "벤조" 및 "벤즈" 는, 단독으로 또는 조합하여, 벤젠에서 유래하는 이가 라디칼 $C_6H_4\cdot$ 를 의미한다. 예는 벤조티오펜 및 벤즈이미다졸을 포함한다.
- [0108] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "카르바메이트" 는, 단독으로 또는 조합하여, 질소 또는 산 말단으로부터 모체 분자 모이어티에 부착될 수 있으며 본원에 정의된 바와 같이 임의 치환될 수 있는 카르밤산 ($-NHCOO-$) 의 에스테르를 의미한다.
- [0109] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "O-카르바밀" 은, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같은 $-OC(O)NRR'$ 기를 의미한다.
- [0110] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "N-카르바밀" 은, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같은 $ROC(O)NR'-$ 기를 의미한다.
- [0111] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "카르보닐" 은, 단독으로인 경우 포르밀 [$-C(O)H$] 을 포함하며 조합으로인 경우는 $-C(O)-$ 기를 포함한다.
- [0112] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "카르복실" 또는 "카르복시" 는, $-C(O)OH$ 또는 상응하는 "카르복실레이트" 음이온 (카르복실산 염에서와 같음) 을 의미한다. "O-카르복시" 기는 R 이 본원에서 정의된 바와 같은 $RC(O)O-$ 기를 의미한다. "C-카르복시" 기는 R 이 본원에서 정의된 바와 같은 $-C(O)OR$ 기를 의미한다.

- [0113] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "시아노" 는, 단독으로 또는 조합하여, -CN 을 의미한다.
- [0114] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "시클로알킬" 또는, 대안적으로는, "카르보사이클" 은, 단독으로 또는 조합하여, 포화 또는 부분 포화 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 알킬 기를 의미하며 여기서 각각의 시클릭 모이어티는 3 내지 12 개의 탄소 원자 고리원을 함유하며 이는 임의로는 본원에 정의된 바와 같이 임의 치환되는 벤조 융합 고리계일 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 시클로알킬은 5 내지 7 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 이러한 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 옥타히드로나프틸, 2,3-디히드로-1H-인데닐, 아다만틸 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "바이시클릭" 및 "트리시클릭" 은 융합 고리계 모두, 예컨대 데카히드로나프탈렌, 옥타히드로나프탈렌 뿐만 아니라 멀티시클릭 (멀티센터화) 포화 또는 부분 불포화 유형을 포함하는 것으로 의도된다. 후자 유형의 이성질체는 일반적으로 바이시클로[1,1,1]헨탄, 캄포르, 아다만탄 및 바이시클로[3,2,1]옥탄에 의해 예시된다.
- [0115] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "에스테르" 는, 단독으로 또는 조합하여, 탄소 원자에서 연결된 2 개의 모이어티를 가교하는 카르복시 기를 의미한다.
- [0116] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "에테르" 는, 단독으로 또는 조합하여, 탄소 원자에서 연결된 2 개의 모이어티를 가교하는 옥시 기를 의미한다.
- [0117] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "할로" 또는 "할로젠" 은, 단독으로 또는 조합하여, 플루오린, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [0118] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "할로알콕시" 는, 단독으로 또는 조합하여, 산소 원자를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 할로알킬 기를 의미한다.
- [0119] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "할로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 수소가 할로젠으로 대체된, 상기에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는 알킬 라디칼을 의미한다. 구체적으로는, 모노할로알킬, 디할로알킬 및 폴리할로알킬 라디칼이 포함된다. 모노할로알킬 라디칼은, 한 예로서, 라디칼 내에 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 2 개 이상의 동일한 할로 원자, 또는 상이한 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헥사플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. "할로알킬렌" 은 2 개 이상의 위치에서 부착된 할로알킬 기를 의미한다. 예는 플루오로메틸렌 (-CFH-), 디플루오로메틸렌 (-CF₂-), 클로로메틸렌 (-CHCl-) 등을 포함한다.
- [0120] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 언급된 수의 탄소 원자 및 N, O 및 S 에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자로 이루어지고, N 및 S 원자는 임의로 산화될 수 있으며, N 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있는, 완전 포화된 또는 1 내지 3 의 불포화도를 함유하는, 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 이의 조합을 의미한다. 헤테로원자(들) 는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 배치될 수 있다. 2 개 이하의 헤테로원자는, 예를 들어, -CH₂-NH-OCH₃ 과 같이, 연속적일 수 있다.
- [0121] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로아릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 3 내지 15 원 불포화 헤테로모노시클릭 고리, 또는 융합된 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리계를 의미하며, 여기서 융합된 고리 모두는 N, O 및 S 에서 선택되는 적어도 하나의 원자를 함유하는 방향족이다. 따라서 용어 "헤테로아릴" 은 예를 들어 피리딘, 티오펜, 퀴놀린 및 페난트리딘을 포함한다. 따라서, 용어 "헤테로아릴" 은, 예를 들어 인돌린 및 2,3-디히드로벤조푸란을 포함하지 않는다. 특정 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 고리원으로서 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 추가 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 고리원으로서 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 특정 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 5 내지 7 개의 원자를 포함할 것이다. 이 용어는 또한 헤테로시클릭 고리가 아릴 고리와 융합되고 헤테로아릴 고리가 다른 헤테로아릴 고리와 융합되는, 융합된 폴리시클릭 기를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀라닐, 퀴나졸리닐 등을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 헤테로시클릭 기는 카르바졸릴, 페난트롤리닐, 디벤조푸라닐, 아크리디닐, 페난트리디닐 등을 포함한다.

- [0122] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로시클로알킬" 및, 상호교환적으로, "헤테로사이클" 은, 단독으로 또는 조합하여, 고리원으로서 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고, 각각의 상기 헤테로원자는 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택될 수 있는, 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 (그러나 완전 방향족은 아님) 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 헤테로시클릭 기를 각각 의미한다. 따라서, 용어 "헤테로시클로알킬" 은 피리딘, 피리미딘, 퀴놀린 및 아크리딘과 같은 완전 방향족 고리계를 배제한다. 따라서, 용어 "헤테로시클로알킬" 은 부분 방향족 바이시클릭 및 더 큰 고리계, 예컨대 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린 및 인돌린을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 고리원으로서 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 추가 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 고리원으로서 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 특정 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각 고리 내에 3 내지 8 개의 고리원을 포함할 것이다. 추가 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각 고리 내에 3 내지 7 개의 고리원을 포함할 것이다. 보다 추가 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각 고리 내에 5 내지 6 개의 고리원을 포함할 것이다.
- [0123] "헤테로시클로알킬" 및 "헤테로사이클" 은 술폰, 술폭시드, 3차 질소 고리원의 N-산화물, 및 카르보시클릭 융합 및 벤조 융합 고리계를 포함하는 것으로 의도되며; 또한, 두 용어는 또한 헤테로사이클 고리가 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기 또는 추가의 헤테로사이클 기에 융합되는 계를 포함한다. 헤테로사이클 기의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로이소퀴놀리닐, 디히드로신놀리닐, 디히드로벤조디옥시닐, 디히드로[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리디닐, 벤조티아졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로피리디닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피리디닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐 등을 포함한다. 헤테로사이클 기는 달리 구체적으로 금지하지 않는 한, 임의 치환될 수 있다.
- [0124] 본 개시물의 특정 화합물은 디아자나프탈렌 기를 포함할 수 있으며, 이는 비-브릿지헤드 (non-bridgehead) CH 기 중 2 개가 N 으로 대체되는 나프탈렌의 유도체로서 이해될 것이다. 용어 "디아자나프탈렌" 은 동일한 고리에 있는 둘 모두의 질소, 및 상이한 고리 상의 질소를 갖는 나프티리딘의 6 개 이성질체를 갖는 벤조디아진의 4 개 이성질체를 포함한다.
- [0125] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "히드라지닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 단일 결합에 의해 연결된 2 개의 아미노 기, 즉, -N-N- 을 의미한다.
- [0126] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "히드록시" 는, 단독으로 또는 조합하여, -OH 를 의미한다.
- [0127] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "히드록시알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알킬 기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 히드록시 기를 의미한다.
- [0128] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "이미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, =N- 을 의미한다.
- [0129] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "이미노히드록시" 는, 단독으로 또는 조합하여, =N(OH) 및 =N-O- 를 의미한다.
- [0130] 어구 "주쇄에서" 는, 본원에 개시된 식 중 어느 하나의 화합물에 대한 기의 부착점에서 시작하는 탄소 원자의 가장 긴 연속 또는 인접 사슬을 의미한다.
- [0131] 용어 "이소시아네이트" 는 -NCO 기를 의미한다.
- [0132] 용어 "이소티오시아네이트" 는 -NCS 기를 의미한다.
- [0133] 어구 "원자의 직쇄" 는, 탄소, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 원자의 가장 긴 직쇄를 의미한다.
- [0134] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급" 은, 단독으로 또는 조합하여, 달리 특별히 정의하지 않는 한, 1 내지 6 개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬) 를 함유하는 것을 의미한다.
- [0135] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 아릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 페닐 또는 나프틸을 의미하며, 이 중 어느 하나는 제공되는 바와 같이 임의 치환될 수 있다.
- [0136] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 헤테로아릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 1) 5 또는 6 개의 고리원을 포함하고, 이 중, 1 내지 4 개의 상기 구성원은 N, O 및 S 에서 선택되는 헤테로원자일 수 있는 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 2) 각각의 융합된 고리가 N, O 및 S 에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 이들 사이에

포함하는, 5 또는 6 개의 고리원을 포함하는 바이시클릭 헤테로아릴을 의미한다.

- [0137] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 시클로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 3 내지 6 개의 고리원을 갖는 모노시클릭 시클로알킬 (즉, C₃-C₆ 시클로알킬) 을 의미한다. 저급 시클로알킬은 불포화일 수 있다. 저급 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0138] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 헤테로시클로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 3 내지 6 개의 고리원을 가지며, 이 중 1 내지 4 개는 N, O 및 S 에서 선택되는 헤테로원자일 수 있는 모노시클릭 헤테로시클로알킬 (즉, C₃-C₆ 헤테로시클로알킬) 을 의미한다. 저급 헤테로시클로알킬의 예는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피페라지닐 및 모르폴리닐을 포함한다. 저급 헤테로시클로알킬은 불포화일 수 있다.
- [0139] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 아미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, -NRR' (R 및 R' 는 수소 및 저급 알킬에서 독립적으로 선택되며, 이 중 어느 하나는 임의 치환될 수 있음) 를 의미한다.
- [0140] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "머캡틸" 은, 단독으로 또는 조합하여, RS- 기 (R 은 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0141] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "니트로" 는, 단독으로 또는 조합하여, -NO₂ 를 의미한다.
- [0142] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "옥시" 또는 "옥사" 는, 단독으로 또는 조합하여, -O- 를 의미한다.
- [0143] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "옥소" 는, 단독으로 또는 조합하여, =O 를 의미한다.
- [0144] 용어 "퍼할로알콕시" 는, 모든 수소 원자가 할로젠 원자로 대체되는 알콕시 기를 의미한다.
- [0145] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "퍼할로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 모든 수소 원자가 할로젠 원자로 대체되는 알킬 기를 의미한다.
- [0146] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술포네이트", "술포산" 및 "술포" 은, 단독으로 또는 조합하여, -SO₃H 기를 의미하며, 술포산으로서의 이의 음이온은 염 형성에 사용된다.
- [0147] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술팜" 은, 단독으로 또는 조합하여, -S- 를 의미한다.
- [0148] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술팜" 은, 단독으로 또는 조합하여, -S(O)- 를 의미한다.
- [0149] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술팜" 은, 단독으로 또는 조합하여, -S(O)₂- 를 의미한다.
- [0150] 용어 "N-술포아미도" 는 RS(=O)₂NR'- 기 (R 및 R' 는 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0151] 용어 "S-술포아미도" 는 -S(=O)₂NRR' 기 ((R 및 R' 는 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0152] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "티아" 및 "티오" 는, 단독으로 또는 조합하여, -S- 기 또는 산소가 황으로 대체되는 에테르를 의미한다. 티오 기의 산화된 유도체, 즉, 술팜 및 술포닐은 티아 및 티오의 정의에 포함된다.
- [0153] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "티올" 은, 단독으로 또는 조합하여, -SH 기를 의미한다.
- [0154] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "티오키아르보닐" 은, 단독으로인 경우 티오키아르보닐 -C(S)H 를 포함하고, 조합으로인 경우 -C(S)- 기를 포함한다.
- [0155] 용어 "N-티오키아르바닐" 은 ROC(S)NR'- 기 (R 및 R' 는 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0156] 용어 "O-티오키아르바닐" 은 -OC(S)NR' 기 (R 및 R' 는 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0157] 용어 "티오시아네이트" 는 -CNS 기를 의미한다.
- [0158] 용어 "트리할로메탄술포아미도" 는 X₃CS(O)₂NR- 기 (X 는 할로젠이고, R 은 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0159] 용어 "트리할로메탄술포닐" 은 X₃CS(O)₂- 기 (X 는 할로젠임) 를 의미한다.

- [0160] 용어 "트리할로메톡시" 는 X_3CO- 기 (X 는 할로젠임) 를 의미한다.
- [0161] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "삼중치환된 실릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 이의 3 개의 자유 원자가에서, 치환된 아미노의 정의 하에 본원에 열거된 바와 같은 기로 치환된 실리콘 기를 의미한다. 예는 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 트리페닐실릴 등을 포함한다.
- [0162] 본원에서의 임의의 정의는 복합 구조 기를 설명하기 위해서, 임의의 다른 정의와 조합하여 사용될 수 있다. 관례에 의하면, 임의의 이러한 정의의 후속 요소는 모체 모이어티에 부착되는 것이다. 예를 들어, 복합 기 알킬아미도는 아미도 기를 통해 모체 분자에 부착되는 알킬 기를 나타낼 것이며, 용어 알콕시알킬은 알킬 기를 통해 모체 분자에 부착되는 알콕시 기를 나타낼 것이다.
- [0163] 기가 "없음 (null)" 인 것으로 정의되는 경우, 상기 기가 부재한다는 것을 의미한다.
- [0164] 용어 "임의 치환되는" 은, 선행 기가 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다는 것을 의미한다. 치환될 때, "임의 치환되는" 기의 치환기는 제한없이, 단독으로 또는 조합하여, 하기 기, 또는 기의 특정하게 지정된 세트로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다: 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 헤테로알킬, 저급 헤테로시클로알킬, 저급 할로알킬, 저급 할로알케닐, 저급 할로알키닐, 저급 퍼할로알킬, 저급 퍼할로알콕시, 저급 시클로알킬, 페닐, 아릴, 아릴옥시, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 옥소, 저급 아실옥시, 카르보닐, 카르복실, 저급 알킬카르보닐, 저급 카르복시에스테르, 저급 카르복사미도, 시아노, 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 니트로, 티올, 저급 알킬티오, 저급 할로알킬티오, 저급 퍼할로알킬티오, 아릴티오, 술포네이트, 술폰산, 삼중치환된 실릴, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , 피리디닐, 티오펜, 퓨라닐, 저급 카르바메이트, 및 저급 우레아. 구조적으로 실현 가능한 경우, 2 개의 치환기는 함께 결합하여, 0 내지 3 개의 헤테로원자로 이루어지는 융합 5-, 6- 또는 7-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며, 예를 들어 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성할 수 있다. 임의 치환되는 기는 미치환 (예를 들어, $-CH_2CH_3$), 완전 치환 (예를 들어, $-CF_2CF_3$), 단일치환 (예를 들어, $-CH_2CH_2F$) 될 수 있거나, 완전 치환과 단일치환 사이의 어딘가의 수준으로 치환 (예를 들어, $-CH_2CF_3$) 될 수 있다. 치환기가 치환에 대한 제한없이 인용되는 경우, 치환된 형태 및 미치환된 형태가 모두 포함된다. 또한, 특정 모이어티에 대한 임의적인 치환기의 상이한 세트가 필요에 따라 정의될 수 있으며; 이러한 경우, 임의적인 치환은 종종 "임의 치환된" 이라는 어구 바로 뒤에 정의된 바와 같다.
- [0165] 번호 지정 없이 그 자체로 표시되는, 용어 R 또는 용어 R' 는 달리 정의되지 않는 한, 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬에서 선택되는 모이어티를 의미하고, 이 중 임의의 것은 임의 치환될 수 있다. 이러한 R 및 R' 기는 본원에서 정의한 바와 같이 임의 치환되는 것으로 이해해야 한다. R 기가 번호 지정을 갖는지의 여부와 관계없이, R, R' 및 R^n ($n = 1, 2, 3, \dots n$) 을 포함하는 모든 R 기, 모든 치환기 및 모든 용어는 군으로부터의 선택의 측면에서, 서로 독립적인 것으로 이해해야 한다. 임의의 변수, 치환기 또는 용어 (예를 들어, 아릴, 헤테로사이클, R 등) 가 식 또는 일반적 구조에서 1 회 초과 나타나는 경우, 각 경우에서의 이의 정의는 모든 다른 경우에서의 정의와 독립적이다. 당업자는 또한 특정한 기가 모체 분자에 부착될 수 있거나, 기재된 바와 같은 양 말단으로부터의 원소의 사슬 내의 위치를 차지할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, $-C(O)N(R)-$ 과 같은 비대칭 기는 탄소 또는 질소에서 모체 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0166] 본원에 개시된 화합물에는 비대칭 중심이 존재한다. 이들 중심은 키랄 탄소 원자 주위의 치환기의 구성에 따라, 기호 "R" 또는 "S" 로 표시된다. 본 개시물은 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만 아니라, d-이성질체 및 l-이성질체, 및 이의 혼합물을 포함하여, 모든 입체화학적 이성질체 형태를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 화합물의 개별 입체이성질체는, 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터의 합성적으로, 또는 거울상이성질체 생성물의 혼합물의 제조 후, 부분입체이성질체의 혼합물로의 전환과 같은 분리, 이어서 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기법, 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서의 거울상이성질체의 직접 분리, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정한 입체화학의 출발 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 당업계에 공지된 기법에 의해 제조 및 분해될 수 있다. 추가적으로, 본원에 개시된 화합물은 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 개시물은 모든 시스, 트랜스, 신 (syn), 안티 (anti), 엔트게겐 (entgegen) (E) 및 zusamment (zusammen) (Z) 이성질체 뿐만 아니라, 이의 적절한 혼합물을 포함한다. 추가적으로, 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있으며; 모든 호변이성질

체는 본 개시물에 의해 제공된다. 또한, 본원에 개시된 화합물은 비-용매화된 형태 뿐만 아니라, 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비-용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.

- [0167] 용어 "결합"은, 결합에 의해 접합된 원자가 더 큰 하위구조의 일부인 것으로 간주될 때, 2 개의 원자, 또는 2 개의 모이머티 사이의 공유 연결을 의미한다. 결합은 달리 명시하지 않는 한, 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있다. 분자의 도면에서 2 개 원자 사이의 점선은, 이 위치에서 추가의 결합이 존재할 수 있거나 부재할 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0168] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "질환"은, 정상적인 기능을 손상시키고, 전형적으로 징후 및 증상을 식별함으로써 나타나며, 인간 또는 동물의 수명 또는 삶의 질을 떨어뜨리는 인간 또는 동물 신체 또는 이의 부분 중 하나의 비정상적인 상태를 모두 반영한다는 점에서, 일반적으로 용어 "장애", "증후군" 및 "병상" (의학적 병상에서와 같음)과 동의어이고, 상호교환가능하게 사용되는 것으로 의도된다.
- [0169] 용어 "병용 치료요법"은, 본 개시물에서 기재된 치료적 병상 또는 장애를 치료하기 위한 둘 이상의 치료제의 투여를 의미한다. 이러한 투여는 고정 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐, 또는 각 활성 성분에 대한 다수의 개별 캡슐에서와 같이, 실질적으로 동일한 방식으로 이들 치료제를 함께 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 투여는 각각의 유형의 치료제를 순차적인 방식으로 사용하는 것을 또한 포함한다. 어느 경우이든, 치료 양생법은 본원에서 기재된 병상 또는 장애의 치료에서 약물 조합의 유익한 효과를 제공할 것이다.
- [0170] 본원에서 사용되는 바와 같은, "CBP 억제제"는 측정가능한 친화도 및 활성으로 CBP의 브로모도메인에 결합하고 억제하는 화합물을 의미한다. 특정 구현예에서, CBP 억제제는 본원에 일반적으로 기재된 CBP (어세이 명칭)에서 측정된 바와 같이 약 100 μM 이하, 보다 전형적으로는 약 50 μM 이하의 CBP 활성에 대한 IC50을 나타낸다. "IC50"은 CBP의 브로모도메인의 활성을 최대 절반 수준으로 감소시키는 억제제의 농도이다. 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP에 대한 억제를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 화합물은 본원에 기재된 CBP 어세이에서 측정된 바와 같이, CBP에 대해 약 20 μM 이하의 IC50을 나타낼 것이고; 추가 구현예에서, 화합물은 CBP에 대해 약 5 μM 이하의 IC50을 나타낼 것이고; 보다 추가 구현예에서, 화합물은 CBP에 대해 약 200 nM 이하의 IC50을 나타낼 것이고; 보다 추가 구현예에서, 화합물은 CBP에 대해 약 50 nM 이하의 IC50을 나타낼 것이고; 보다 추가 구현예에서, 화합물은 CBP에 대해 약 10 nM 이하의 IC50을 나타낼 것이다.
- [0171] 본원에서 사용되는 바와 같은, "P300 억제제"는 측정가능한 친화도 및 활성으로 P300의 브로모도메인에 결합하고 억제하는 화합물을 의미한다. 특정 구현예에서, P300 억제제는 본원에 일반적으로 기재된 P300 (어세이 명칭)에서 측정된 바와 같이 약 100 μM 이하, 보다 전형적으로는 약 50 μM 이하의 P300 활성에 대한 IC50을 나타낸다. "IC50"은 P300의 브로모도메인의 활성을 최대 절반 수준으로 감소시키는 억제제의 농도이다. 본원에 개시된 특정 화합물은 P300에 대한 억제를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 화합물은 본원에 기재된 P300 어세이에서 측정된 바와 같이, P300에 대해 약 20 μM 이하의 IC50을 나타낼 것이고; 추가 구현예에서, 화합물은 P300에 대해 약 5 μM 이하의 IC50을 나타낼 것이고; 보다 추가 구현예에서, 화합물은 P300에 대해 약 200 nM 이하의 IC50을 나타낼 것이고; 보다 추가 구현예에서, 화합물은 P300에 대해 약 50 nM 이하의 IC50을 나타낼 것이고; 보다 추가 구현예에서, 화합물은 P300에 대해 약 10 nM 이하의 IC50을 나타낼 것이고; 보다 추가 구현예에서, 화합물은 P300에 대해 약 2 nM 이하의 IC50을 나타낼 것이다.
- [0172] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP 및/또는 EP300과 히스톤, 특히 히스톤 중 아세틸화된 리신의 연결을 방해한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP 및/또는 EP300의 크로마틴 (예를 들어, 히스톤 연관 DNA)에 대한 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브로모도메인의 크로마틴 (예를 들어, 히스톤 연관 DNA)에 대한 결합을 억제 및/또는 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 크로마틴에 대한 CBP 및/또는 EP300의 다른 도메인의 연결에 영향을 미치지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브로모도메인과의 접촉 및/또는 상호작용을 통해 주로 (예를 들어, 단독) CBP 및/또는 EP300에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브로모도메인 뿐만 아니라 추가의 CBP 및/또는 EP300 잔기 및/또는 도메인과의 접촉 및/또는 상호작용을 통해 CBP 및/또는 EP300에 결합한다. 크로마틴과의 연결을 검정하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 크로마틴 분획화, BRET 어세이 (Promega), FRAP 어세이, 크로마틴 면역침전 (ChIP), 생물물리학적 결합 어세이, 및/또는 히스톤

연관 어세이를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, Das et al., BioTechniques 37:961-969 (2004) 를 참조한다.

- [0173] 용어 "치료적으로 유효한" 은, 질환 또는 장애의 치료에서, 또는 임상적 종점의 영향에 대해 사용되는 활성 성분의 양을 한정하는 것으로 의도된다.
- [0174] 용어 "치료적으로 허용가능한" 은, 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응 없이, 환자의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하고, 합리적인 이점/위험 비율에 상응하며, 이들의 의도하는 용도에 유효한 화합물 (또는 염, 전구약물, 호변이성질체, 썬비터이온 형태 등) 을 의미한다.
- [0175] 본원에서 사용되는 바와 같은, 환자의 "치료" 에 대한 언급은 예방을 포함하는 것으로 의도된다. 치료는 또한 본질적으로 선제적일 수 있으며, 즉 이것은 질환의 방지를 포함할 수 있다. 질환의 방지는, 예를 들어 병원체에 의한 감염의 방지의 경우에서와 같이, 질환으로부터의 완전한 보호를 포함할 수 있거나, 질환 진행의 방지를 포함할 수 있다. 예를 들어, 질환의 방지는 임의의 수준의 질환과 관련된 임의의 효과의 완전한 배제를 의미할 수는 없지만, 대신에 질환의 증상을 임상적으로 유의한 또는 검출가능한 수준으로 방지하는 것을 의미할 수 있다. 질환의 방지는 또한 질환의 후기 단계로의 질환 진행의 방지를 의미할 수 있다.
- [0176] 용어 "환자" 는 일반적으로 용어 "대상체" 와 동의어이며, 인간을 포함하는 모든 포유류를 포함한다. 환자의 예는 인간, 소, 염소, 양, 돼지 및 토끼와 같은 가축, 및 개, 고양이, 토끼 및 말과 같은 반려 동물을 포함한다. 바람직하게는, 환자는 인간이다.
- [0177] 용어 "전구약물" 은 생체내 (in vivo) 에서 더욱 활성이 되는 화합물을 의미한다. 본원에 개시된 특정한 화합물은 또한 *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003) 에 기재된 바와 같은 전구약물로서 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은, 생리학적 조건 하에서 용이하게 화학적 변화를 거쳐 화합물을 제공하는, 구조적으로 변형된 형태의 화합물이다. 또한, 전구약물은 생체의 (ex vivo) 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 놓일 때, 화합물로 서서히 전환될 수 있다. 전구약물은, 일부 상황에 있어서, 이들이 화합물 또는 모체 약물보다 용이하게 투여될 수 있기 때문에, 종종 유용하다. 이들은, 예를 들어, 경구 투여에 의해 생체이용가능할 수 있는 반면, 모체 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모체 약물에 비해, 약학 조성물에서 향상된 용해도를 가질 수 있다. 전구약물의 가수분해적 절단 또는 산화적 활성화에 의존하는 것들과 같은, 매우 다양한 전구약물 유도체가 당업계에 공지되어 있다. 전구약물의 비제한적인 예는, 에스테르 ("전구약물") 로서 투여되지만, 이후 활성 개체 (entity) 인 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되는 화합물일 것이다. 추가의 예는 화합물의 펩티딜 유도체를 포함한다.
- [0178] 본원에 개시된 화합물은 치료적으로 허용가능한 염으로서 존재할 수 있다. 본 개시물은 산 부가 염을 비롯한 염 형태의 상기 열거된 화합물을 포함한다. 적합한 염은 유기 산 및 무기 산 모두로 형성된 것들을 포함한다. 이러한 산 부가 염은 통상적으로 약학적으로 허용가능할 것이다. 그러나, 약학적으로 허용가능하지 않은 염의 염이 당해 화합물의 제조 및 정제에 이용될 수 있다. 또한, 염기성 부가 염이 형성될 수 있으며, 약학적으로 허용가능하다. 염의 제조 및 선택에 대한 보다 완전한 논의에 대해서는 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002) 를 참고한다.
- [0179] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "치료적으로 허용가능한 염" 은 본원에서 정의한 바와 같이 수용성 또는 용성이거나 분산성이며 치료적으로 허용가능한, 본원에 개시된 화합물의 염 또는 썬비터이온 형태를 나타낸다. 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에, 또는 유리 염기 형태의 적절한 화합물을 적합한 산과 반응시킴으로써 별도로 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, L-아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 바이술페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 젠티세이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트 (이세티오네이트), 락테이트, 말레이트, 말로네이트, DL-만델레이트, 메시틸렌술포네이트, 메탄술포네이트, 나프틸렌술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스포네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, L-타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 2,2,2-트리플루오로아세테이트 = 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카르

보네이트, 파라-톨루엔술포네이트 (p-토실레이트) 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한, 본원에 개시된 화합물에서 염기성 기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 벤질 및 페네틸 브로마이드로 4차화될 수 있다. 치료적으로 허용가능한 부가 염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기 산, 및 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기 산을 포함한다. 염은 또한 화합물을 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 이온과 배위시킴으로써 형성될 수 있다. 따라서, 본 개시물은 본원에 개시된 화합물의 소듐, 포타슘, 마그네슘 및 칼슘 염 등을 고려한다.

[0180] 염기성 부가 염은, 카르복시 기를 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트와 같은 적합한 염기와, 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킴으로써, 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 제조될 수 있다. 치료적으로 허용가능한 염의 양이온은 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 뿐만 아니라, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, *N,N*-디메틸아닐린, *N*-메틸피페리딘, *N*-메틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, *N,N*-디벤질페네틸아민, 1-에펜아민 및 *N,N'*-디벤질에틸렌디아민과 같은 비독성 4차 아민 양이온을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다.

[0181] **약학 조성물**

[0182] 본 개시물의 화합물을 미가공 화합물로서 투여하는 것이 가능하지만, 또한 이들이 약학 제형으로서 존재하는 것도 가능하다. 따라서, 본원에 개시된 하나 이상의 특정한 화합물, 또는 하나 이상의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물, 아마이드 또는 용매화물을, 하나 이상의 이의 약학적으로 허용가능한 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료 성분과 함께 포함하는 약학 제형이 본원에서 제공된다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과 상용성이며, 이의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서, "허용가능" 해야 한다. 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 의존한다. 충분히 공지된 기법, 담체 및 부형제 중 임의의 것이 당업계에서 적합하며 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다. 본원에 개시된 약학 조성물은 당업계에 공지된 임의의 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 드라제 (dragee)-제조, 연화, 에멀전화, 캡슐화, 트래핑화 (entrapping) 또는 압축 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0183] 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 병상 및 장애에 따라 좌우될 수 있으나, 제형은 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내 및 골수내를 포함), 복강내, 경점막, 경피, 직장 및 국소 (피부, 협측 (buccal), 설하 및 안내를 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 제형은 편리하게는 단위 투약 형태로 제공될 수 있으며, 약학 분야에서 충분히 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로, 이러한 방법은, 본 개시물의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아마이드, 전구약물 또는 용매화물 ("활성 성분") 을, 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을, 액체 담체 또는 미세하게 분쇄된 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하게 및 세밀히 조합하고, 필요한 경우, 생성물을 원하는 제형으로 성형함으로써 제조된다.

[0184] **경구 투여**

[0185] 본 개시물의 화합물은 경구 투여 (삼키는 것 포함) 될 수 있기 때문에, 화합물이 위장관으로 들어가거나, 입으로부터 (설하 또는 협측 투여 포함) 직접 혈류로 흡수될 수 있다.

[0186] 경구 투여에 적합한 조성물은 액체, 겔, 분말 또는 과립을 함유할 수 있는, 고체 제형 예컨대 정제, 알약, 카세, 로젠지 및 경질 또는 연질 캡슐, 수성 액체 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액, 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 포함한다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 제공될 수 있다.

[0187] 정제 또는 캡슐 투약 형태에서 존재하는 약물의 양은 투약 형태의 약 0.05 중량% 내지 약 95 중량%, 보다 전형적으로 약 2 중량% 내지 약 50 중량%일 수 있다.

[0188] 또한, 정제 또는 캡슐은, 투약 형태의 약 0.5 중량% 내지 약 35 중량%, 보다 전형적으로 약 2 중량% 내지 약 25 중량% 로 포함되는, 봉해제를 함유할 수 있다. 봉해제의 예는 메틸 셀룰로오스, 소듐 또는 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 소듐, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 셀룰로오스, 전분 등을 포함한다.

[0189] 정제에 사용되는 적합한 결합제는 젤라틴, 폴리에틸렌 글리콜, 당, 검, 전분, 히드록시프로필 셀룰로오스 등을 포함한다. 정제에 사용되는 적합한 희석제는 만니톨, 자일리톨, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르

비톨 및 전분을 포함한다.

- [0190] 정제 또는 캡슐에 사용되는 적합한 표면 활성제 및 활택제는 약 0.1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재할 수 있으며, 폴리소르베이트 80, 소듐 도데실 술페이트, 탈크 및 이산화규소를 포함한다.
- [0191] 정제 또는 캡슐에 사용되는 적합한 윤활제는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재할 수 있으며, 칼슘, 아연 또는 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 등을 포함한다.
- [0192] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적합한 기계에서, 임의로 결합제, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합되는, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는, 액체 희석제로 습윤화된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 식별 또는 특징분석하기 위해, 염료 또는 안료가 정제에 첨가될 수 있다.
- [0193] 액체 제형은 연질 또는 경질 캡슐에 사용될 수 있는, 에멀전, 용액, 시럽, 엘릭시르 (elixir) 및 현탁액을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 약학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로오스 또는 오일을 포함할 수 있다. 제형은 또한 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁화제를 포함할 수 있다.
- [0194] 경구 투여용 조성물은 임의로 장용 코팅을 갖는, 즉시 또는 변형된 방출 (지연 또는 지속 방출 포함)로서 제형화될 수 있다.
- [0195] 또 다른 구현예에서, 약학 조성물은 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.
- [0196] 경구적으로 사용될 수 있는 약학 제제는 정제, 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏 (push-fit) 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 에컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적합한 기계에서, 임의로 결합제, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합되는, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서, 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말화 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅될 수 있거나 분할될 수 있으며, 그 안에서 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적합한 투약량이어야 한다. 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분을, 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및, 임의로 안정화제와 혼합물로 함유할 수 있다. 연질 캡슐에 있어서, 활성 화합물은 적합한 액체, 에컨대 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해될 수 있거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 드라제 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이 목적을 위해, 임의로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축 당 용액이 사용될 수 있다. 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 식별하거나 특징분석하기 위해서, 염료 또는 안료를 정제 또는 드라제 코팅에 첨가할 수 있다.
- [0197] *비경구 투여*
- [0198] 본 개시물의 화합물은 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의해, 혈류, 근육, 또는 내부 장기에 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 근육내, 피하 동맥내, 복강내, 척수강내, 두개내 등을 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 주사기 (바늘 및 무(無)바늘 주사기 포함) 및 주입 방법을 포함한다. 제형은 단일-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 존재할 수 있다.
- [0199] 대부분의 비경구 제형은 염, 완충제, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제, 산화방지제, 세균발육억지제 (bacteriostat), 보존제, 및 제형이 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질, 및 탄수화물을 비롯한 부형제를 함유하는 수용액이다.
- [0200] 비경구 제형은 또한 탈수된 형태 (예를 들어, 동결건조에 의한) 또는 멸균 비-수용액으로서 제조될 수 있다. 이러한 제형은 멸균수와 같은 적합한 비히클과 함께 사용될 수 있다. 비경구 용액의 제조에 용해도-증진제가 또한 사용될 수 있다. 비경구 투여용 조성물은 즉시 또는 변형된 방출 (지연 또는 지속 방출 포함)로서 제형화될 수 있다. 화합물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장시간 작용 제형은 이식 (예를 들어 피하 또는 근육내)에 의해, 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어 허용가능한 오일 중의 에멀전) 또는 이온 교환 수지와

함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

- [0201] 화합물은 주사에 의한, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 보존제가 첨가된 단위 투약 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중-용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 현탁액, 용액 또는 유성 또는 수성 비히클 중 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 제형화제, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 식염수 또는 멸균 발열 물질-비함유수의 첨가만을 필요로 하는 분말 형태로, 또는 냉동 건조된 (동결 건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기에서 기재한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0202] 비경구 투여용 제형은 산화방지제, 완충제, 세균발육저지제 및 의도된 수용자의 혈액과의 등장성을 제형에 부여하는 용질을 함유할 수 있는, 활성 화합물의 수성 및 비-수성 (유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 참깨 오일과 같은 지방 오일, 또는 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 고농축 용액의 제조를 허용하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제를 함유할 수 있다.
- [0203] 상기에서 기재한 제형 이외에, 화합물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장시간 작용 제형은 이식 (예를 들어 피하 또는 근육내) 에 의해, 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어 허용가능한 오일 중의 에멀전) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.
- [0204] 국소 투여
- [0205] 본 개시물의 화합물은 국소 (예를 들어 피부, 점막, 귀, 코, 또는 눈) 또는 경피로 투여될 수 있다. 국소 투여용 제형은 로션, 용액, 크림, 겔, 히드로겔, 연고, 폼, 임플란트, 패치 등을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 국소 투여 제형에 약학적으로 허용가능한 담체는 물, 알코올, 미네랄 오일, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함할 수 있다. 국소 투여는 또한, 예를 들어 전기천공법, 이온도입법, 음파영동법 등에 의해 수행될 수 있다.
- [0206] 전형적으로, 국소 투여용 활성 성분은 제형의 0.001% 내지 10% w/w (중량 기준) 로 포함될 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 제형의 10% w/w 만큼; 5% w/w 미만; 2% w/w 내지 5% w/w; 또는 0.1% 내지 1% w/w 로 포함될 수 있다.
- [0207] 국소 투여용 조성물은 즉시 또는 변형된 방출 (지연 또는 지속 방출 포함) 로서 제형화될 수 있다.
- [0208] 본원에 개시된 특정한 화합물은 국소적으로, 즉 비전신 투여에 의해 투여될 수 있다. 이것은 본원에 개시된 화합물의 표피 또는 구강에의 외부적 적용, 및 귀, 눈 및 코에의 이러한 화합물의 점적 주입을 포함하여, 화합물은 혈류에 유의하게 유입되지 않는다. 대조적으로, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 의미한다.
- [0209] 국소 투여에 적합한 제형은 피부를 통해 염증 부위로 침투하는데 적합한 액체 또는 반-액체 제제, 예컨대 겔, 도찰제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에의 투여에 적합한 점적제를 포함한다. 국소 투여를 위한 활성 성분은 예를 들어, 제형의 0.001% 내지 10% w/w (중량 기준) 로 포함될 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 10% w/w 만큼 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 이는 5% w/w 미만으로 포함될 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 2% w/w 내지 5% w/w로 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 이는 제형의 0.1% 내지 1% w/w 로 포함될 수 있다.
- [0210] 직장, 협측 및 설하 투여
- [0211] 본 개시물의 화합물의 직장 투여를 위한 좌제는 활성제를, 일반 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이며 따라서 직장에서 용융되어 약물을 방출하게 되는 적합한 비-자극성 부형제 예컨대 코코아 버터, 합성 모노-, 디-, 또는 트리글리세라이드, 지방산, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합하여 제조될 수 있다.
- [0212] 협측 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화되는 정제, 로젠지, 파스틸 또는 겔의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 수크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스와 같은 향미 기재 중에 활성 성분

을 포함할 수 있다.

- [0213] 화합물은 또한, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제 기제를 함유하는, 좌제 또는 정제 관장과 같은 직장 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0214] 흡입 투여
- [0215] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 취입기, 네블라이저 가압 팩, 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 기타 편리한 수단으로부터 편리하게 전달될 수 있다. 가압 팩은 적합한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 카본 디옥시드 또는 다른 적합한 기체를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투약 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 대안적으로, 흡입 또는 통기 (insufflation) 에 의한 투여의 경우, 본 개시물에 따른 화합물은 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물과 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토오스 또는 전분의 분말 믹스 (mix) 의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은, 분말이 흡입기 또는 주입기의 도움으로 투여될 수 있는 단위 투약 형태, 예를 들어, 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩으로 제공될 수 있다.
- [0216] 약학 분야에 공지된 기타 담체 물질 및 투여 방식이 또한 사용될 수 있다. 본 개시물의 약학 조성물은 임의의 널리 공지된 제약 기법, 예컨대 유효 제형 및 투여 절차에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 단위 투약 제형은, 본원에서 하기에 언급하는 바와 같은 유효한 용량 또는 이의 적절한 분율의 활성 성분을 함유하는 것들이다.
- [0217] 상기에서 특별히 언급한 성분 이외에, 상기에서 기재된 제형은 당해 제형의 유형과 관련하여 당업계에 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있는 것으로 이해해야 하며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것들은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0218] 화합물은 1 일당 0.1 내지 500 mg/kg 의 용량으로 경구적으로 또는 주사를 통해 투여될 수 있다. 성인 인간에 대한 용량 범위는 일반적으로 5 mg 내지 2 g/일이다. 정제 또는 별개의 단위로 제공되는 다른 제시 형태는 편리하게는, 상기 투약량에서 또는 이의 배수로서, 예를 들어, 5 mg 내지 500 mg, 통상적으로 약 10 mg 내지 200 mg 을 함유하는 단위에서 유효한 소정량의 하나 이상의 화합물을 함유할 수 있다.
- [0219] 단일 투약 형태를 제조하기 위해서 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은, 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다.
- [0220] 화합물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경구, 국소, 또는 주사에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 담당 의사의 책임일 것이다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정한 용량 수준은, 사용되는 특정한 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합, 치료되는 정확한 장애, 및 치료되는 징후 또는 병상의 중증도를 포함하는, 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 또한, 투여 경로는 병상 및 그의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 효과적인 제형 및 투여 절차에 관한 상기 고려 사항은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 표준 교과서에 기재되어 있다.
- [0221] 바람직한 단위 투약 제형은, 본원에서 하기에 언급하는 바와 같은 유효한 용량 또는 이의 적절한 분율의 활성 성분을 함유하는 것들이다.
- [0222] 상기에서 특별히 언급한 성분 이외에, 상기에서 기재된 제형은 당해 제형의 유형과 관련하여 당업계에 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있는 것으로 이해해야 하며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것들은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0223] 화합물은 1 일당 0.1 내지 500 mg/kg 의 용량으로 경구적으로 또는 주사를 통해 투여될 수 있다. 성인 인간에 대한 용량 범위는 일반적으로 5 mg 내지 2 g/일이다. 정제 또는 별개의 단위로 제공되는 다른 제시 형태는 편리하게는, 상기 투약량에서 또는 이의 배수로서, 예를 들어, 5 mg 내지 500 mg, 통상적으로 약 10 mg 내지 200 mg 을 함유하는 단위에서 유효한 소정량의 하나 이상의 화합물을 함유할 수 있다.
- [0224] 단일 투약 형태를 제조하기 위해서 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은, 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다.
- [0225] 화합물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경구, 국소, 또는 주사에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 담당 의사의 책임일 것이다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정한 용량 수준은, 사용되는 특정한 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조

합, 치료되는 정확한 장애, 및 치료되는 징후 또는 병상의 중증도를 포함하는, 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 또한, 투여 경로는 병상 및 그의 중증도에 따라 다를 수 있다.

[0226] 조합 및 병용 요법

[0227] 특정한 경우, 본원에 기재된 화합물 (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 전구약물) 중 적어도 하나를 또 다른 치료제와 조합으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 단지 예로서, 본원의 화합물 중 하나를 투여시 환자가 경험하는 부작용 중 하나가 고혈압인 경우, 항-고혈압제를 초기 치료제와 조합으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는, 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료 효과는 아췌반트의 투여에 의해 향상될 수 있다 (즉, 아췌반트 자체는 최소한의 치료 이점을 가질 수 있을 뿐만 아니라, 또 다른 치료제와 조합시, 환자에 대한 전반적인 치료 이점이 향상된다). 또는, 단지 예로서, 환자가 경험하는 이점은 본원에 기재된 화합물 중 하나를, 치료 이점을 또한 갖는 또 다른 치료제 (또한 치료 양생법을 포함) 와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 투여를 포함하는 당뇨병의 치료에 있어서, 증가된 치료 이점은 또한 환자에게 당뇨병에 대한 또 다른 치료제를 제공함으로써 나타날 수 있다. 임의의 경우에, 치료되는 질환, 장애 또는 병상에 관계없이, 환자가 경험하는 전반적인 이점은 단순히 2 개의 치료제의 첨가물일 수 있거나, 환자는 상승작용적 이점을 경험할 수 있다.

[0228] 가능한 병용 요법의 구체적이고 비제한적인 예는 항암 (화학요법) 약물과 함께 본 발명의 특정 화합물의 사용을 포함한다. 항암 약물의 부류는 알킬화제, 항대사물질, 세포분열저지제 (antimitotic), 체크포인트 억제제, 식물 알칼로이드 및 테르페노이드, 토포이소머라아제 억제제, 세포독성 항생제, 아로마타아제 억제제, 혈관신생 억제제, 항스테로이드 및 항안드로겐, mTOR 억제제, 티로신 키나아제 억제제 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0229] 암 및 신생물성 질환에서 사용되는 경우, CBP/EP300 억제제는 항암제의 하기 비제한적인 예 중 하나 이상과 함께 최적으로 사용될 수 있다:

[0230] (1) 알킬화제, 비제한적으로, 카르무스틴, 클로람부실 (LEUKERAN), 시스플라틴 (PLATIN), 카르보플라틴 (PARAPLATIN), 옥살리플라틴 (ELOXATIN), 스트렙토조신 (ZANOSAR), 부설판 (MYLERAN), 다카르바진, 이포스파미드, 로무스틴 (CCNU), 멜팔란 (ALKERAN), 프로카르바진 (MATULAN), 테모졸로미드 (TEMODAR), 티오테파 및 시클로포스파미드 (ENDOXAN);

[0231] (2) 항대사물질, 비제한적으로, 클라드리빈 (LEUSTATIN), 메르캅토포린 (PURINETHOL), 티오구아닌, 펜토스타틴 (NIPENT), 시토신 아라비노시드 (시타라빈, ARA-C), 겐시타빈 (GEMZAR), 플루오로우라실 (5-FU, CARAC), 카페시타빈 (XELODA), 류코보린 (FUSILEV), 메토티렉세이트 (RHEUMATREX), 알티트렉세드;

[0232] (3) 세포분열저지제, 종종 식물 알칼로이드 및 테르페노이드, 또는 그의 유도체임, 하기를 제한 없이 포함: 탁산 예컨대 도세탁셀 (TAXITERE), 파클리탁셀 (ABRAXANE, TAXOL), 빈카 알칼로이드 예컨대 빈크리스틴 (ONCOVIN), 빈블라스틴, 빈테신 및 비노렐빈 (NAVELBINE);

[0233] (4) 체크포인트 억제제, 예컨대 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 켈브롤리주맵 (KEYTRUDA), 니볼루맵 (OPDIVO), MEDI4736, 및 MPDL3280A; 항-CTLA-4 항체 이필리무맵 (YERVOY); 및 LAG3 (림프구 활성화 유전자 3 단백질), KIR (킬러 세포 면역글로불린-유사 수용체), 4-1BB (종양 괴사 인자 수용체 상과 구성원 9), TIM3 (T-세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3) 및 OX40 (종양 괴사 인자 수용체 상과 구성원 4) 을 표적화하는 것들;

[0234] (5) 토포이소머라아제 억제제, 비제한적으로, 캄프토테신 (CTP), 이리노테칸 (CAMPTOSAR), 토포테칸 (HYCAMTIN), 테니포시드 (VUMON) 및 에토포시드 (EPOSIN);

[0235] (6) 세포독성 항생제, 비제한적으로, 악티노마이신 D (악티노마이신, COSMEGEN), 블레오마이신 (BLENOXANE), 독소루비신 (ADRIAMYCIN), 다우노루비신 (CERUBIDINE), 에피루비신 (ELLENCE), 플루다라빈 (FLUDARA), 이다루비신, 미토마이신 (MITOSOL), 미톡산트론 (NOVANTRONE), 플리카마이신;

[0236] (7) 아로마타아제 억제제, 비제한적으로, 아미노글루테티미드, 아나스트로졸 (ARIMIDEX), 레트로졸 (FEMARA), 보로졸 (RIVIZOR), 엑세메스탄 (AROMASIN);

[0237] (8) 혈관신생 억제제, 비제한적으로, 제니스테인, 수니티닙 (SUTENT) 및 베바시주맵 (AVASTIN);

[0238] (9) 항스테로이드 및 항안드로겐 예컨대 아미노글루테티미드 (CYTADREN), 비칼루타미드 (CASODEX), 시프로테론, 플루타미드 (EULEXIN), 닐루타미드 (NILANDRON);

- [0239] (10) 티로신 키나아제 억제제, 비제한적으로, 이마티닙 (GLEEVEC), 엘로티닙 (TARCEVA), 라파티닙 (TYKERB), 소라페닙 (NEXAVAR) 및 압시티닙 (INLYTA);
- [0240] (11) mTOR 억제제 예컨대 에베롤리무스, 템시롤리무스 (TORISEL) 및 시롤리무스;
- [0241] (12) 단일클론 항체 예컨대 트라스투주맙 (HERCEPTIN) 및 리툽시맙 (RITUXAN);
- [0242] (13) 기타 작용제, 예컨대 암사크린; Bacillus Calmette-Guerin (B-C-G) 백신; 부세렐린 (ETILAMIDE); 클로로퀸 (ARALEN); 클로드로네이트, 파미드로네이트, 및 다른 비스포스포네이트; 콜히친; 데메톡시비리딘; 디클로로아세테이트; 에스트라무스틴; 필그라스티프 (NEUPOGEN); 플루드로코르티손 (FLORINEF); 고세렐린 (ZOLADEX); 인터페론; 류코보린; 류프롤리드 (LUPRON); 레바미솔; 로니다민; 메스나; 메트포르민; 미토탄 (o,p'-DDD, Lysodren); 노코다졸; 옥트레오티드 (SANDOSTATIN); 페리포신; 포르피메르 (특히, 광 및 방사선요법과 조합됨); 수라민; 타목시펜; 티타노센 디클로라이드; 트레티노인; 아나볼릭 스테로이드 예컨대 플루옥시메스테론 (HALOTESTIN); 에스트로겐 예컨대 에스트라디올, 디에틸stil베스트롤 (DES), 및 디엔스트롤; 프로게스테론 예컨대 메드록시프로게스테론 아세테이트 (MPA) 및 메게스트롤; 및 테스토스테론.
- [0243] 대상체가 염증성 병상을 앓고 있거나 이를 앓을 위험이 있는 경우, 본원에 기재된 CBP/EP300 억제제 화합물은 임의로 염증성 병상을 치료하는 하나 이상의 작용제 또는 방법과 임의의 조합으로 함께 사용된다. 자가면역 및/또는 염증성 병상을 치료하기 위한 치료제/치료는 하기 예 중 임의의 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다:
- [0244] (1) 코르티코스테로이드, 비제한적으로, 코르티손, 텍사메타손 및 메틸프레드니솔론 포함;
- [0245] (2) 비스테로이드계 항염증성 약물 (NSAID), 비제한적으로, 이부프로펜, 나프록센, 아세트아미노펜, 아스피린, 페노프로펜 (NALFON), 플루르비프로펜 (ANSAID), 케토프로펜, 옥사프로진 (DAYPRO), 디클로페낙 소듐 (VOLTAREN), 디클로페낙 포타슘 (CATAFLAM), 에토돌락 (LODINE), 인도메타신 (INDOCIN), 케톨락 (TORADOL), 술린탁 (CLINORIL), 톨메틴 (TOLECTIN), 메클로페나메이트 (MECLOMEN), 메페남산 (PONSTEL), 나부메톤 (RELAFEN) 및 피록시캄 (FELDENE) 포함;
- [0246] (3) 면역억제제, 비제한적으로, 메토티렉세이트 (RHEUMATREX), 레플루노미드 (ARAVA), 아자티오프린 (IMURAN), 시클로스포린 (NEORAL, SANDIMMUNE), 타크롤리무스 및 시클로포스파미드 (CYTOXAN) 포함;
- [0247] (4) CD20 차단제, 비제한적으로, 리툽시맙 (RITUXAN) 포함;
- [0248] (5) 종양 괴사 인자 (TNF) 차단제, 비제한적으로, 에타네르셉트 (ENBREL), 인플릭시맙 (REMICADE) 및 아달리무맙 (HUMIRA) 포함;
- [0249] (6) 인터류킨-1 수용체 안타고니스트, 비제한적으로, 아나킨라 (KINERET) 포함;
- [0250] (7) 인터류킨-6 억제제, 비제한적으로, 토실리주맙 (ACTEMRA) 포함;
- [0251] (8) 인터류킨-17 억제제, 비제한적으로, AIN457 포함;
- [0252] (9) 야누스 (Janus) 키나아제 억제제, 비제한적으로, 타소시티닙 포함; 및
- [0253] (10) syk 억제제, 비제한적으로, 포스타마티닙 포함.
- [0254] 임의의 경우, 다중 치료제 (이 중 적어도 하나는 본원에 개시된 바와 같은 화합물임)는 임의의 순서로, 또는 심지어 동시에 투여될 수 있다. 동시인 경우, 다중 치료제는 단일의 통일된 형태, 또는 다중 형태로 제공될 수 있다 (단지 예로서, 단일 환제로서 또는 2 개의 별도의 환제로서). 치료제 중 하나는 다중 용량으로 제공될 수 있거나, 또는 둘 모두는 다중 용량으로서 제공될 수 있다. 동시가 아닌 경우, 다중 용량 사이의 간격은 수 분 내지 4 주의 범위의 임의의 기간일 수 있다.
- [0255] 따라서 또 다른 양태에서, 특정 구현에는 인간 또는 동물 대상체에서의 CBP-매개 장애를 감소시키거나 방지하는 데 유효한 양의 본원에 개시된 화합물을, 당업계에 공지된 상기 장애의 적어도 하나의 추가적인 치료제와 조합으로 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서의 CBP-매개된 장애의 치료 방법을 제공한다. 관련 양태에서, 특정 구현에는 본원에 개시된 적어도 하나의 화합물을, CBP-매개 장애의 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합으로 포함하는 치료 조성물을 제공한다.
- [0256] 따라서 또 다른 양태에서, 특정 구현에는 인간 또는 동물 대상체에서의 P300-매개 장애를 감소시키거나 방지하

는데 유효한 양의 본원에 개시된 화합물을, 당업계에 공지된 상기 장애의 적어도 하나의 추가적인 치료제와 조합으로 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서의 P300-매개 장애의 치료 방법을 제공한다. 관련 양태에서, 특정 구현예는 본원에 개시된 적어도 하나의 화합물을, P300-매개 장애의 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합으로 포함하는 치료 조성물을 제공한다.

[0257] 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 질환의 치료에 유용하다. 특정 구현예에서, 질환은 암을 포함하는 조절이상 세포 증식 중 하나이다. 암은 유방암의 경우에서와 같이 호르몬-의존성 또는 호르몬-저항성일 수 있다. 특정 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 다른 구현예에서, 암은 림프종 또는 백혈병이다. 특정 구현예에서, 암은 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 암의 약물 내성 표현형이다. 종양 침윤, 종양 성장, 종양 전이 및 혈관신생은 또한 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있다. 전암성 신생물은 또한 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료된다.

[0258] 본원에 개시된 방법에 의해 치료될 암은 결장암, 유방암, 난소암, 폐암 및 전립선암; 구강 및 인두 (입술, 혀, 입, 후두, 인두), 식도, 위, 소장, 대장, 결장, 직장, 간 및 담도 통로; 췌장, 뼈, 결합 조직, 피부, 자궁경부, 자궁, 자궁내막, 고환, 방광, 신장 및 신세포 암종 (RCC) 을 포함하는 다른 비뇨기 조직; 눈, 뇌, 척수, 및 중추 및 말초 신경계의 다른 성분 뿐만 아니라 수막과 같은 연관된 구조의 암; 및 갑상선 및 다른 내분비선을 포함한다. 용어 "암" 은 또한 호지킨병, 비-호지킨성 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병 (만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML)), 및 림프구성, 과립구성 및 단핵구성을 포함하는 림프종을 포함하는 조혈 악성종양을 포함하는 고형 종양을 반드시 형성하지는 않는 암을 포함한다. 본 발명의 화합물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 추가적인 유형의 암은 선암종, 혈관육종, 성상세포종, 청각신경종, 역형성 성상세포종, 기저 세포 암종, 아세포신경교종, 연골육종, 융모암종, 척삭종, 두개인두종, 피부 흑색종, 낭선암종, 내피육종, 배아 암종, 뇌실막세포종, 유잉 종양, 상피 암종, 섬유육종, 위암, 비뇨생식관 암, 다형성 교모세포종, 두경부암, 혈관모세포종, 간세포 암종, 간세포암, 카포시 육종, 대세포 암종, 평활근육종, 백혈병, 지방육종, 림프계 암, 림프종, 림프혈관육종, 림프관내피육종, 갑상선 수질암, 수모세포종, 수막종 중피종, 골수종, 점액육종 신경아세포종, 신경섬유육종, 희소돌기아교세포종, 골원성 육종, 상피성 난소암, 유두상 암종, 유두상 선암종, 부신절종, 부갑상선 종양, 크롬친화세포종, 송과체종, 형질세포종, 망막아종, 횡문근육종, 피지선암종, 정상피종, 피부암, 흑색종, 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐 암종, 편평세포 암종, 한선 암종, 윤활막종, 갑상선암, 포도막 흑색종 및 윌름스 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0259] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 종양 침윤 및 종양 전이를 예방 또는 감소시키는 데 유용하다.

[0260] 인간 치료에 유용한 것 외에도, 본원에 개시된 특정한 화합물 및 제형은 또한 포유류, 설치류 등을 포함하는, 반려 동물, 외래 동물 및 가축의 수의학적 치료에 유용할 수 있다. 보다 바람직한 동물은 말, 개 및 고양이를 포함한다.

[0261] 화합물 합성

[0262] 본 개시물의 화합물은 하기 상술되는 일반적인 합성 반응식 및 실험 절차에 예시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일반 합성 반응식 및 실험 절차는 예시의 목적으로 제시된 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시물의 화합물의 제조에 사용되는 출발 물질은 상업적으로 입수가능하며, 당업계에 공지된 통상의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0263] 약어 목록

[0264] Ac_2O = 아세트산 무수물; $AcCl$ = 아세틸 클로라이드; $AcOH$ = 아세트산; AIBN = 아조비스이소부티로니트릴; aq. = 수성; $BPin_2$ = 비스(피나콜라토)디보론 = 4,4',4'',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이-1,3,2-디옥사보로란; Brettphos = 2-(디시클로헥실포스포노)3,6-디메톡시-2,4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐; Bu_3SnH = 트리부틸틴 히드라이드; CBz = 카르복시벤질 = $PhCH_2OC(=O)-$; $CBzCl$ = 벤질 클로로포르메이트 = $PhCH_2OC(=O)Cl$; CD_3OD = 중수소화 메탄올; $CDCl_3$ = 중수소화 클로로폼; CDI = 1,1'-카르보닐디이미다졸; DAST = 디에틸아미노황 트리플루오라이드; DBU = 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔; DCE = 1,2-디클로로에탄; DCM = 디클로로메탄; DEAD = 디에틸 아조디카복실레이트; DIBAL-H = 디-이소-부틸 알루미늄 히드라이드; DIEA = DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; DMF = N,N-디메틸포름아미드; $DMSO-d_6$ = 중수소화 디메틸 술

폭시드; DMSO = 디메틸 술폭시드; DPPA = 디페닐포스포릴 아지드; dppe = 1,2-비스(디페닐포스포노)에탄; dppf = 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센; EDC.HCl = EDCI.HCl = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드 히드로클로라이드; Et₂O = 디에틸 에테르; EtOAc = 에틸 아세테이트; EtOH = 에탄올; h = 시간; HATU=2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄; HMDS = 헥사메틸디실라잔; HOBT = 1-히드록시벤조트리아졸; iPr = *i*-Pr = 이소프로필 = (CH₃)₂CH-; *i*-PrOH = 이소프로판올 = (CH₃)₂CH-OH; LAH = LiAlH₄ = 리튬 알루미늄 히드라이드; LiHMDS = LiN(TMS)₂ = 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드; MeCN = 아세토니트릴; MeOH = 메탄올; MP-카르보네이트 수지 = 거대다공성 트리에틸암모늄 메틸폴리스티렌 카르보네이트 수지; MsCl = 메실 클로라이드; MTBE = 메틸 3차 부틸 에테르; MW = 마이크로파 조사; *n*-BuLi = *n*-부틸리튬; NaHMDS = 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드; NaOMe = 소듐 메톡시드; NaOtBu = 소듐 *tert*-부톡시드; NBS = N-브로모숙신이미드; NCS = N-클로로숙신이미드; NIS = N-요오도숙신이미드; NMP = N-메틸-2-피롤리돈; PdCl₂(dppf) = Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드; Pd(Ph₃)₄ = 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0); Pd₂(dba)₃ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0); PdCl₂(PPh₃)₂ = 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드; PG = 보호기; prep-HPLC = 분취용 고성능 액체 크로마토그래피; PyBop = (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리노포스포늄 헥사플루오로포스페이트; Pyr = 피리딘; RT = 실온; RuPhos = 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-다이소프로필바이페닐; sat. = 포화; ss = 포화 용액; *t*Bu = *t*-Bu = *tert*-부틸 = (CH₃)₃C-; *t*-BuOH = *tert*-부탄올 = (CH₃)₃C-OH; T3P = 프로필포스포산 무수물; TBS = TBDMS = *tert*-부틸디메틸실릴; TBSCl = TBDMSCl = *tert*-부틸디메틸클로로실란; TEA = Et₃N = 트리에틸아민; TFA = 트리플루오로아세트산; TFAA = 트리플루오로아세트산 무수물; THF = 테트라히드로푸란; Tol = 톨루엔; TsCl = 토실 클로라이드; XPhos = 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐; Xphos Pd G2 = 클로로(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0265]

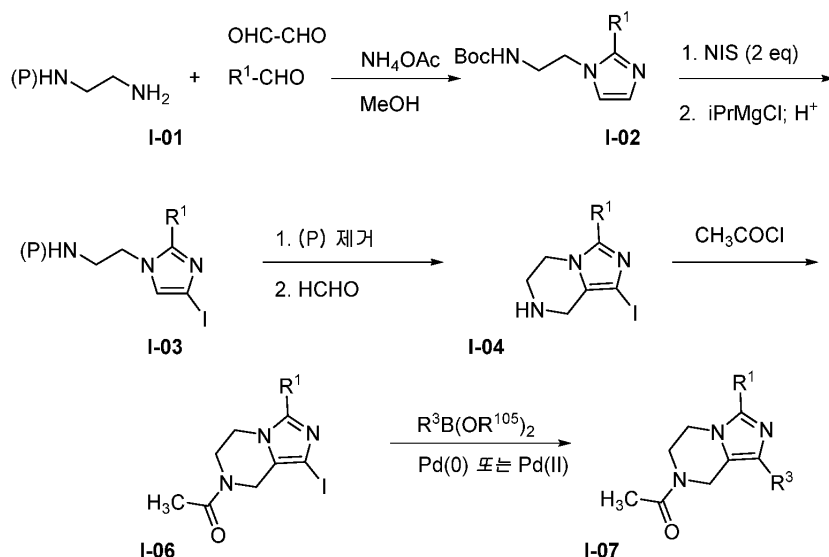
화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 방법

[0266]

하기 반응식을 사용하여 본 개시물을 실행할 수 있다.

[0267]

반응식 I



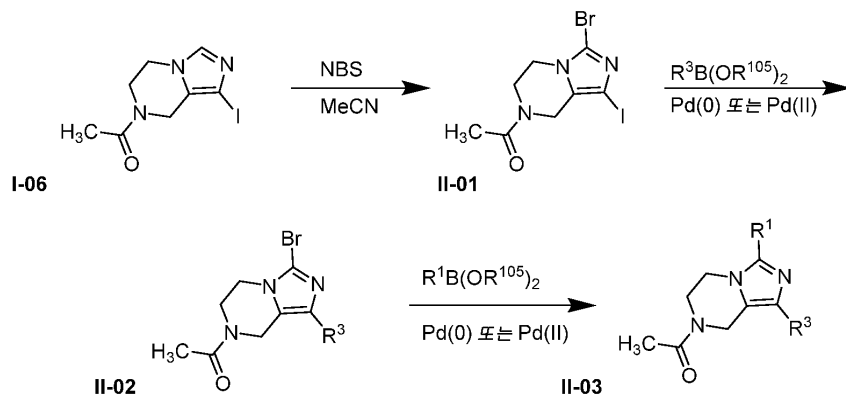
[0268]

[0269]

실시예는 반응식 I 에서 나타난 하기 일반적 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 이미다졸 I-02 의 합성은 (P) 로 나타내는 적합한 보호기, 예컨대 카르바메이트 보호기를 갖는 에틸렌디아민 I-01 로 시작한다. 화합물 I-01 은 글리옥살 및 알데히드 R¹-CHO 와 반응한다. 모노-요오도 화합물 I-03 은 4,5-디요오도이미다졸 화합물의 합성 (나타내지 않음), 이후 선택적 할로젠 / 금속 교환 및 생성 유기금속의 H⁺ 켄칭으로 이루어지는 2-단계 절차를 통해 형성된다. 보호기가 제거되고 (예를 들어, Boc 기가 HCl 로 제거됨), 포름알데히드로의 축합으로 바이시클릭 구조가 제공된다. 아미노 기는 아세틸 클로라이드 (또는 등가물, 예컨대 아세

트산 무수물) 로 작용화되어 아미드 **I-06** 이 제공될 수 있다. 합성은 **I-06** 과 아릴보론산 또는 에스테르의 Pd(II)-매개 커플링에 의해 완료되어 **I-07** 이 제공된다.

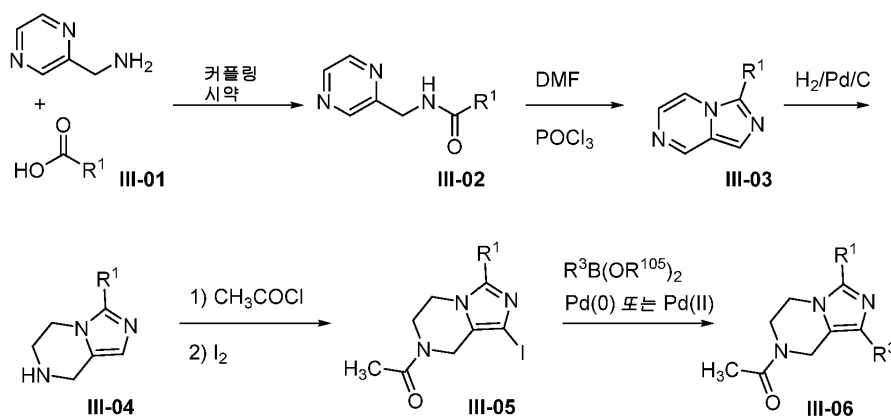
[0270] 반응식 II



[0271]

[0272] 다른 실시예는 반응식 II 에서 나타낸 하기 일반적 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. **I-06** 과 NBS 의 반응으로 브로모-요오도 중간체 **II-01** 이 제공되며, 이는 스즈키 (Suzuki) 커플링 조건 하에 2 회 선택적으로 반응하여 먼저 **II-02**, 그런 다음 **II-03** 을 제공할 수 있다.

[0273] 반응식 III



[0274]

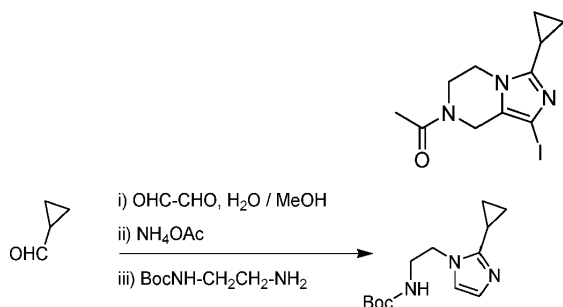
[0275] 다른 실시예는 반응식 III 에서 나타낸 일반적 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 산 **III-01** 과 피라진 -2-일메탄아민의 커플링으로 아미드 **III-02** 가 제공되며, 이는 환화되어 이미다조피라진 **III-03** 이 제공된다.

이미다조피라진 **III-03** 은 수소화에 의해 이미다조피페라진 **III-04** 로 환원된다. 이미다조피페라진 **III-04** 는 아세틸 클로라이드 (또는 등가물, 예컨대 아세트산 무수물) 과 반응한 후 요오드와 반응하여 아미드 **III-05** 가 제공된다. 합성은 **III-05** 와 아릴보론 에스테르 또는 산의 Pd(II)-매개 커플링에 의해 완료되어 각각 **III-06** 이 제공된다.

[0276] 본 개시물은 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다.

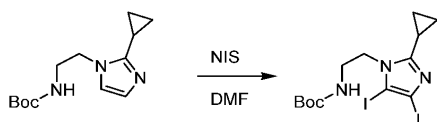
[0277] 중간체 "A"

[0278] 1-(3-시클로프로필-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



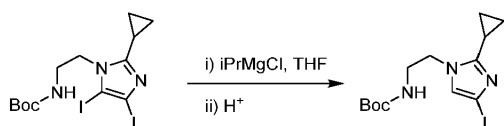
[0279] *tert*-부틸 (2-(2-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트

[0281] RT 에서 MeOH (50 ml) 중 시클로프로판카르발데히드 (0.70 g, 10 mmol) 의 용액에 *tert*-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트 (1.60 g, 10 mmol), 이후 NH₄OAc (0.771 g, 10.0 mmol) 및 40% 수성 글리옥살 (1.451 g, 10.00 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 16 시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축하였다. Sat. aq. NaHCO₃ (50 mL) 을 첨가하고, 수성상을 EtOAc (3 x 20 mL) 로 추출하고, 조합된 유기층을 sat. aq. NaCl 으로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 포말성 고체 (2.51 g) 로서 수득하여 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₃H₂₁N₃O₂ 필요치: 251 측정치: 252 [M+H]⁺.



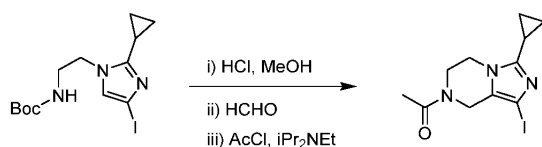
[0282] *tert*-부틸 (2-(2-시클로프로필-4,5-디요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트

[0284] DMF (30 ml) 중 이전 단계로부터의 미정제 생성물 (2.51 g, 10.0 mmol) 의 용액에 NIS (6.75 g, 30.0 mmol) 를 첨가하고, 생성 혼합물을 80°C 에서 2 시간 동안 교반한 다음, RT 로 냉각시켰다. H₂O (100 mL) 및 sat. aq. Na₂S₂O₃ (5 ml) 을 첨가하였다. 수성상을 EtOAc (3 x 50 mL) 로 추출하고, 조합된 유기층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% 내지 50% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 담황색 포말성 고체 (2.41 g, 48%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₃H₁₉I₂N₃O₂ 필요치: 503, 측정치: 504 [M+H]⁺.



[0285] *tert*-부틸 (2-(2-시클로프로필-4-요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트

[0287] -78°C 에서 THF (20 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (2.40 g, 4.77 mmol) 의 용액에 THF 중 2.0 M iPrMgCl (3.58 ml, 7.16 mmol) 을 첨가하고, 생성 혼합물을 -78°C 에서 0.5 시간 동안 교반하였다. Sat. aq. NH₄Cl (50 mL) 을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 EtOAc (3 x 30 mL) 로 추출하고, 조합된 유기층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% 내지 60% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황백색 고체 (1.45 g, 81%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₃H₂₀IN₃O₂ 필요치: 377, 측정치: 378 [M+H]⁺.



[0288]

[0289]

1-(3-시클로프로필-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온

[0290]

MeOH 중 HCl 의 용액 (AcCl (2 mL) 을 MeOH (10 mL) 에 적가하여 제조) 에 이전 단계로부터의 생성물 (700 mg, 1.86 mmol) 을 첨가하고, 생성 혼합물을 RT 에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하 농축하고, 잔류물을 EtOH (10 mL) 에 용해하였다. 생성 혼합물에 50% aq. HCHO (2.045 mL, 37.1 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 100℃ 에서 3 시간 동안 교반한 다음, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (10 mL) 에 용해하고, 생성 혼합물을 0℃ 로 냉각시킨 후 iPr₂NEt (0.972 mL, 5.57 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (0.198 mL, 2.78 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 RT 에서 1 시간 동안 교반한 다음, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 H₂O (20 mL) 로 처리하고, EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 조합된 유기층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% 내지 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황백색 고체 (355 mg, 58%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₁H₁₄IN₃O 필요치:

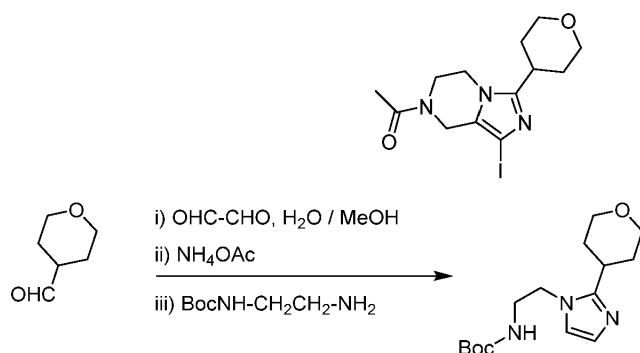
331, 측정치: 332 [M+H]⁺.

[0291]

중간체 "B"

[0292]

1-(1-요오도-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



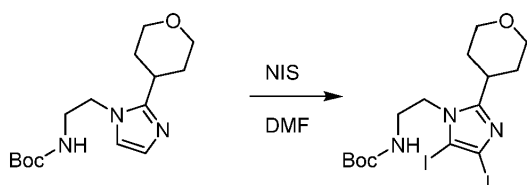
[0293]

[0294]

tert-부틸 2-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸카르바메이트.

[0295]

0℃ 에서 MeOH (100 mL) 중 테트라히드로-2H-피란-4-카르발데히드 (2.80 g, 25 mmol) 및 40% aq. 글리옥살 (5.0 g, 34 mmol) 의 혼합물에 NH₄OAc (3.8 g, 49 mmol), 이후 tert-부틸 2-아미노에틸카르바메이트 (3.94 g, 24.6 mmol) 를 적가하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한 다음, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 MeOH / CH₂Cl₂ (1/10, 400 mL) 로 희석하고, 혼합물을 sat. aq. NH₄Cl (200 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하여, 미정제 표제 화합물을 적색 오일 (7.0 g, 96%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₅H₂₅N₃O₃ 필요치: 295, 측정치: 296 [M+H]⁺.



[0296]

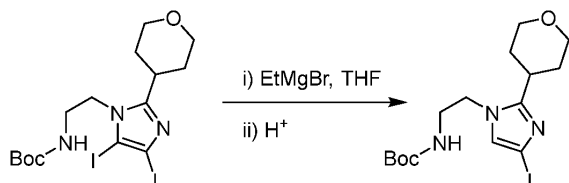
[0297]

tert-부틸 2-(4, 5-디요오도-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸카르바메이트.

[0298]

0℃ 에서 DMF (80 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (7.0 g, 24 mmol) 의 혼합물에 NIS (16 g, 71 mmol) 를 조

금식 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반하고, H₂O (800 mL) 로 희석하고, EtOAc (300 mL X 3) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 sat. aq. NH₄Cl (200 mL X 4) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% 내지 40% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체 (4.3 g, 33%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₅H₂₃I₂N₃O₃ 필요치: 547, 측정치: 548 [M+H]⁺.



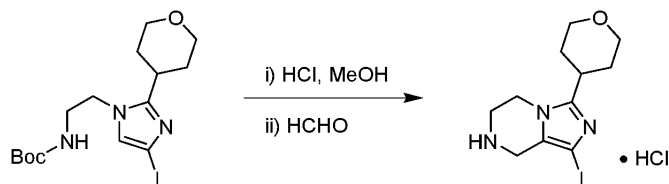
[0299]

tert-부틸 2-(4-요오도-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸카르바메이트.

[0300]

-50°C 에서 THF (100 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (4.3 g, 7.9 mmol) 의 혼합물에 THF 중 1.0 M EtMgBr (31.6 mL, 31.6 mmol) 을 적가하였다. 혼합물을 -50°C 에서 3 시간 동안 교반하고, sat. aq. NH₄Cl (10 mL) 로 저온에서 처리하고, H₂O (200 mL) 로 희석하고, EtOAc (100 mL X 3) 로 추출하였다. 조합된 유기상을 sat. aq. NaCl (100 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일 (3.1 g, 93%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₅H₂₄IN₃O₃ 필요치: 421, 측정치: 422 [M+H]⁺.

[0301]



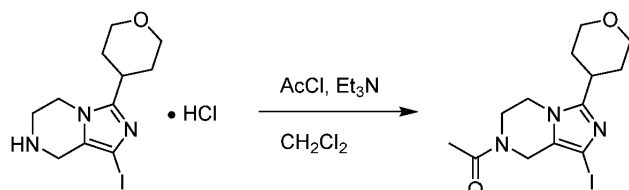
[0302]

1-요오도-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진, HCl 염.

[0303]

이전 단계로부터의 생성물 (3.1 g, 7.4 mmol) 을 MeOH 중 2 M HCl (50 mL, 100 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 RT 에서 3 시간 동안 교반한 다음, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 EtOH (50 mL) 에 용해하고, 혼합물을 파라포름알데히드 (6.66 g, 222 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 환류 하 2 시간 동안 교반한 다음, RT 로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 EtOH (10 mL) 로 세척하여, 표제 화합물을 백색 고체 (1.8 g, 66%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₁H₁₆IN₃O 필요치: 333, 측정치: 334 [M+H]⁺.

[0304]



[0305]

1-(1-요오도-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온.

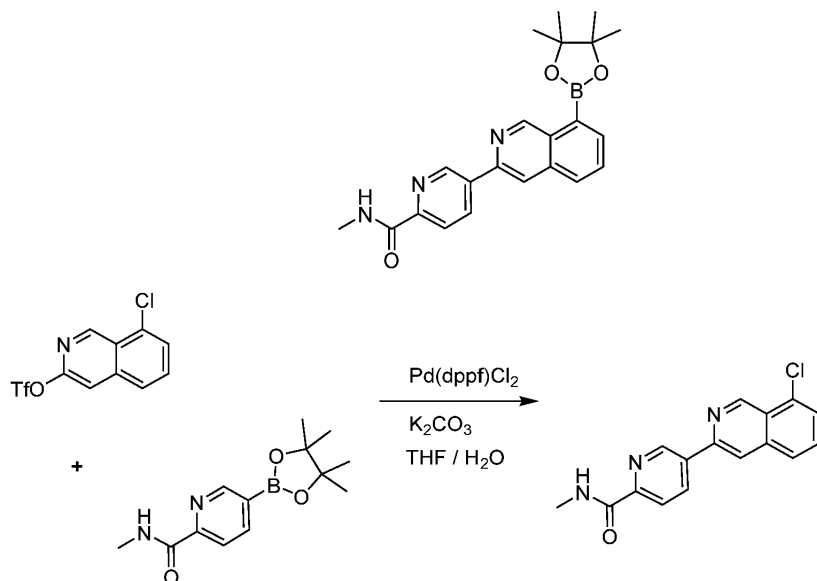
[0306]

0°C 에서 CH₂Cl₂ (200 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (25.0 g, 67.6 mmol) 의 현탁액에 Et₃N (28.3 mL, 203 mmol) 및 AcCl (5.77 mL, 81.0 mmol) 을 첨가하고, 생성 혼합물을 0°C 에서 0.5 시간 동안 교반하였다. Sat. aq. NaCl (100 mL) 을 첨가하고, 백색 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물 층을 분리하고, 수성상을 CH₂Cl₂ (3 x 200 mL) 로 추출하고, 조합된 유기층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% 내지 8% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (25.4 g, 100%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₃H₁₈IN₃O₂ 필요치: 375, 측정치: 376 [M+H]⁺.

[0307]

[0308] 중간체 "C"

[0309] *N*-메틸-5-(8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-3-일)피콜린아미드



[0310]

[0311] 5-(8-클로로이소퀴놀린-3-일)-*N*-메틸피콜린아미드

[0312] THF (250 mL) 및 H₂O (50 mL) 중 8-클로로이소퀴놀린-3-일 트리플루오로메탄술포네이트 (11.9 g, 38.2 mmol), *N*-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피콜린아미드 (10.0 g, 38.2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2.80 g, 3.82 mmol) 및 K₂CO₃ (13.8 g, 100 mmol) 의 혼합물을 80℃ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (400 mL) 에 붓고, EtOAc (400 mL X 3) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 70% 내지 90% 석유 에테르) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (330 mg, 73%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₆H₁₂ClN₃O 필요치: 297, 측정치: 298 [M+H]⁺.

[0313]

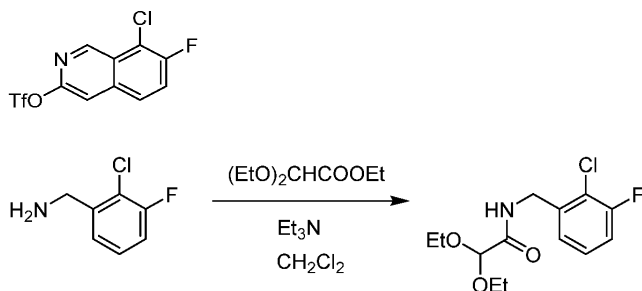
[0314] *N*-메틸-5-(8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-3-일)피콜린아미드.

[0315] 디옥산 (200 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (3.5 g, 11.8 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.08 g, 1.18 mmol), Cy₃P (1.32 g, 4.72 mmol), AcOK (3.43 g, 35.0 mmol) 및 B₂Pin₂ (4.58 g, 18.0 mmol) 의 현탁액을 120℃ 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 (400 mL) 에 붓고, EtOAc (400 mL X 3) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 70% 내지 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (4.1 g, 89%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₂H₂₄BN₃O₃ 필요치: 389, 측정치 390 [M+H]⁺.

[0316] 중간체 "D"

[0317] 8-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-3-일 트리플루오로메탄술포네이트

[0318]



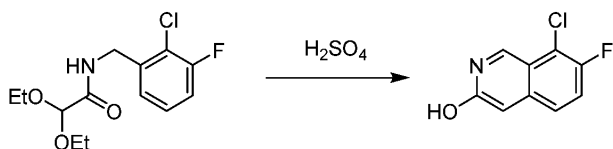
[0319]

[0320] *N*-(2-클로로-3-플루오로벤질)-2,2-디에톡시아세트아미드.

[0321]

MeOH (120 mL) 중 (2-클로로-3-플루오로페닐)메탄아민 (12 g, 75 mmol) 및 에틸 2,2-디에톡시아세테이트 (19.93 g, 113.2 mmol) 의 혼합물에 Et_3N (22.87 g, 226.4 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한 다음, 감압 하 농축하였다. 잔여 오일을 물 (150 mL) 에 붓고, 혼합물을 Et_2O (150 mL X 3) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO_2 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 40% 내지 60% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (17.3 g, 79%) 로서 수득하였다. MS (ES^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClFNO}_3$ 필요치: 289, 측정치: 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0322]



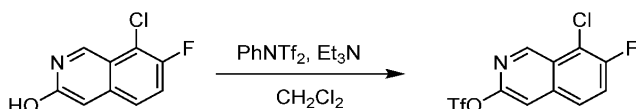
[0323]

8-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-3-올

[0324]

이전 단계로부터의 생성물 (17.3 g, 59.9 mmol) 을 conc. aq. H_2SO_4 (200 mL) 에서 용해하고, 혼합물을 RT 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 빙수 (400 mL) 에 붓고, pH 를 7 로 조정하고, 혼합물을 Et_2O (400 mL X 3) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 고체 (15.8 g) 로서 수득하였다.

[0325]



[0326]

8-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-3-일 트리플루오로메탄술포네이트

[0327]

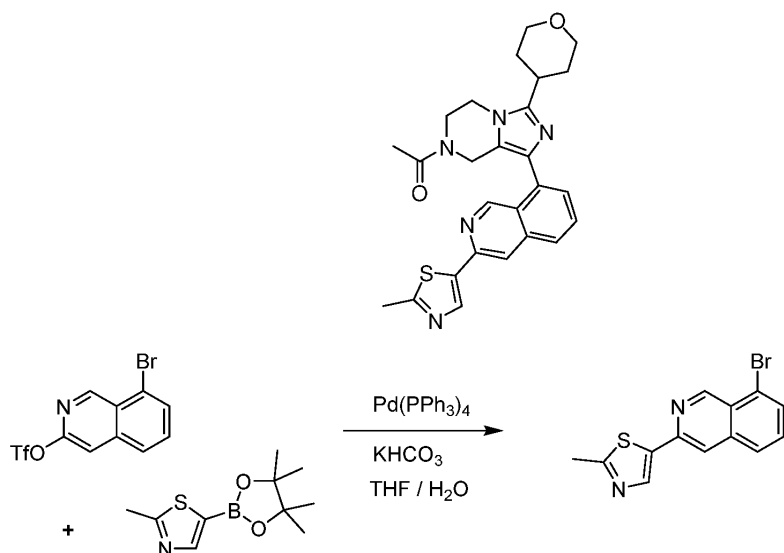
CH_2Cl_2 (500 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (15.8 g, 80.2 mmol), 1,1,1-트리플루오로-*N*-페닐-*N*-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나미드 (34.36 g, 96.24 mmol) 및 Et_3N (24.3 g, 241 mmol) 의 혼합물을 RT 에서 3 시간 동안 교반한 다음, 물 (500 mL) 에 붓고, CH_2Cl_2 (500 mL X 3) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO_2 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 3% 내지 5% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (14.7 g, 75%) 로서 수득하였다. MS (ES^+) $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{ClF}_4\text{NO}_3\text{S}$ 필요치: 329, 측정치: 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0328]

실시예 1

[0329]

1-(1-(3-(2-메틸티아졸-5-일)이소퀴놀린-8-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



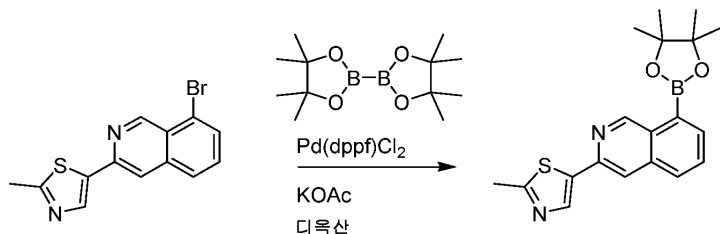
[0330]

[0331]

5-(8-브로모이소퀴놀린-3-일)-2-메틸티아졸

[0332]

THF/H₂O (20 mL/4 mL) 중 8-브로모이소퀴놀린-3-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.90 g, 2.5 mmol), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)티아졸 (0.57 g, 2.5 mmol), NaHCO₃ (0.63 g, 7.5 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (280 mg, 0.25 mmol) 의 혼합물을 탈기하고 N₂ 로 퍼징한 다음, 50℃ 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하 농축하고, 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% 내지 50% EtOAc) 에 의해 정제 하여, 표제 화합물을 황색 고체 (450 mg, 60%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺): C₁₃H₉BrN₂S 필요치: 304, 측정치: 305 [M+H]⁺.



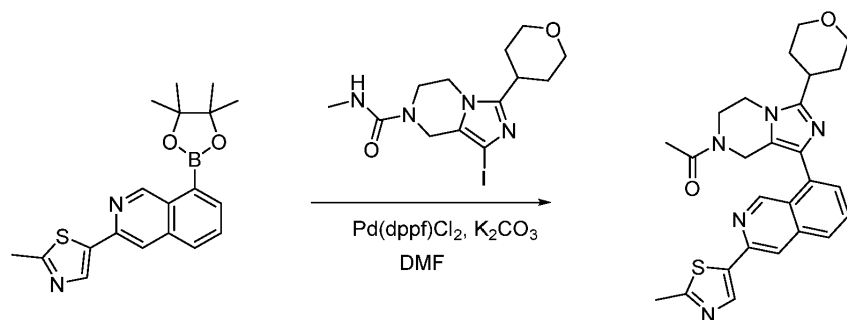
[0333]

[0334]

2-메틸-5-(8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-3-일)티아졸

[0335]

디옥산 (20 mL) 중 이전 단계의 생성물 (450 mg, 1.48 mmol), B₂Pin₂ (450 mg, 1.78 mmol) 및 KOAc (435 mg, 4.44 mmol) 의 혼합물에 PdCl₂(dppf) (120 mg, 0.15 mmol) 를 첨가하였다. 생성 혼합물을 N₂ 로 5 분 동안 퍼징한 다음, 밀봉하고 100℃ 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하 농축하고, 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% 내지 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (400 mg, 76%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺): C₁₉H₁₉BN₂O₂S 필요치: 352, 측정치: 353 [M+H]⁺.



[0336]

[0337] 1-(1-(3-(2-메틸티아졸-5-일)이소퀴놀린-8-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에타논

[0338] DMF (400 ml) 중 중간체 "B" (30 g, 80 mmol) 의 현탁액에 이전 단계로부터의 생성물 (28.2 g, 80.0 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3.26 g, 4.00 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (80 ml, 160 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 로 5 분 동안 버블링하여 탈기하고, 그런 다음 생성 혼합물을 N₂ 하에 100℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다.

반응을 RT 로 냉각시킨 후, sat. aq. NaCl (200 mL) 로 처리하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 300 mL) 로 추출하고, 조합된 유기층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다.

생성 잔기를 EtOAc 로 가루화하고, 침전물을 단리하여 원하는 생성물을 수득하였다. 여과물을 감압 하 농축하고, 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% 내지 15% MeOH) 에 의해 정제하여 원하는 생성물을 수득하고, 이를 상기 침전된 생성물과 조합하여 표제 화합물을 황백색 고체 (13.5 g, 36%) 로서 수득하였다.

[0339] MS (ES⁺) C₂₆H₂₇N₅O₂S 필요치: 473, 측정치: 474 [M+H]⁺.

[0340] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (회전이성질체의 ca. 2:1 혼합물)

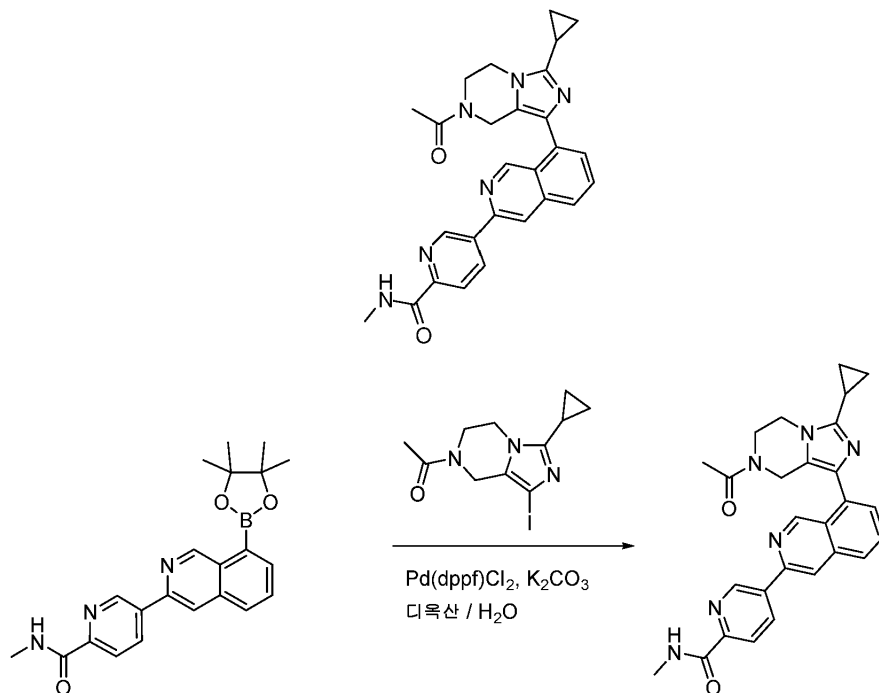
δ 9.97 (s, 1H), 8.38-

8.37 (m, 2H), 7.96 – 7.74 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 1H), 4.87 (s, 0.7H), 4.79 (d, 1.3H), 4.30 – 4.04 (m, 2H), 4.00-3.92 (m, 4H), 3.59 – 3.38 (m, 2H), 3.12 (quint, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.11 (s, 2 H), 2.04 (s, 1H), 1.94 – 1.71 (m, 4H).

[0341]

[0342] 실시예 2

[0343] 5-(8-(7-아세틸-3-시클로프로필-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)이소퀴놀린-3-일)-*N*-메틸피롤리나미드



[0344]

[0345] 4:1 디옥산/물 (3 mL) 중 중간체 "A" (83 mg, 0.25 mmol) 의 탈기 용액에 중간체 "C" (100 mg, 0.25 mmol), K₂CO₃ (69 mg, 0.50 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.025 mmol) 을 첨가하고, 생성 혼합물을 100℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하 농축하고, 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% NH₄HCO₃/H₂O, B = MeCN; 구배: B = 35% 내지 75%, 14 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (28 mg, 24%) 로서 수득하였다.

[0346] MS (ES^+): $C_{27}H_{26}N_6O_2$ 필요치: 466, 측정치: 467 $[M+H]^+$.

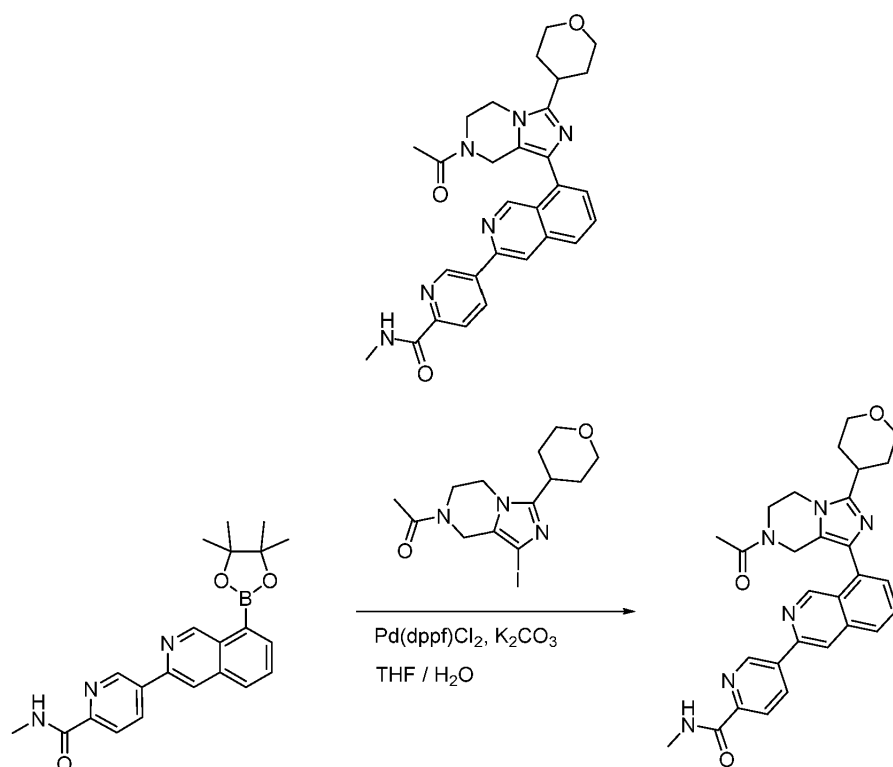
[0347] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (회전이성질체의 ca. 2:1 혼합물)

δ 9.83-9.82 (m, 1H),
9.41-9.22 (m, 1H), 8.68-8.43 (m, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 7.93-7.57 (m,
2H), 7.57-7.43 (m, 1H), 4.87 (s, 0.7H), 4.75 (s, 1.3H), 4.37-3.83 (m, 4H), 3.08 (d, $J = 5.0$ Hz,
3H), 2.24 (s, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.18-1.04 (m, 4H).

[0348]

[0349] 실시예 3

[0350] 5-(8-(7-아세틸-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)이소퀴놀린-3-일)-N-메틸피롤린아미드



[0351]

[0352] THF (200 mL) 및 물 (40 mL) 중 중간체 "C" (7.00 g, 18.0 mmol), 중간체 "B" (6.75 g, 18.0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1.32 g, 1.80 mmol) 및 K_2CO_3 (7.5 g, 54 mmol)의 현탁액을 N_2 로 퍼징하여 탈기하고, 혼합물을 N_2 하에 $80^\circ C$ 에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (400 mL)에 붓고 EtOAc (400 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 SiO_2 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0% 내지 10% MeOH)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (4.6 g, 50%)로서 수득하였다.

[0353] MS (ES^+) $C_{29}H_{30}N_6O_3$ 필요치: 510, 측정치: 511 $[M+H]^+$.

[0354] ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) (회전이성질체의 ca. 2:1 혼합물)

δ 9.70 (s, 0.3H), 9.69

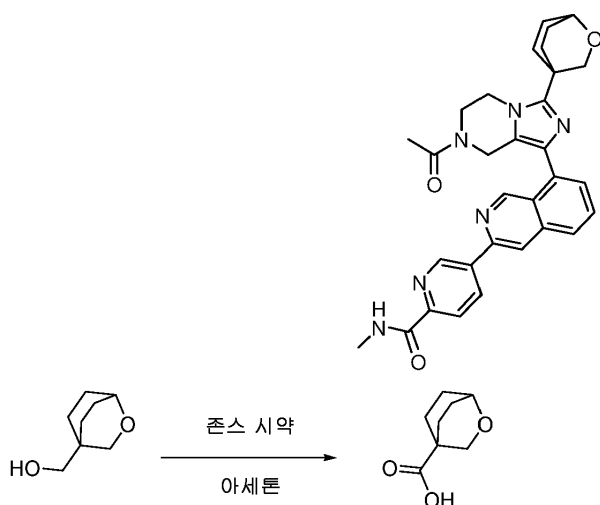
(s, 0.7H), 9.40 (br s, 1H), 8.68-8.67 (m, 1H), 8.49 (s, 0.3H), 8.48 (s, 0.7H), 8.23 (appar d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 4.86 (s, 0.7H), 4.82 (s, 1.3H), 4.33 (t, J = 5.5 Hz, 1.3H), 4.23 (t, J = 5.4 Hz, 0.7H), 4.15 – 4.01 (m, 4H), 3.65 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.12 (s, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H).

[0355]

실시예 4

[0356]

[0357] 5-(8-(7-아세틸-3-(2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)이소퀴놀린-3-일)-*N*-메틸피롤린아미드

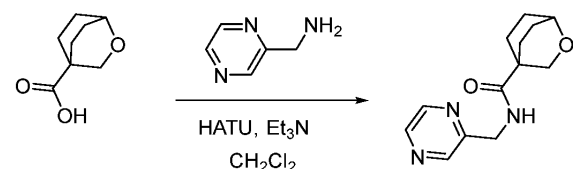


[0358]

2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실산

[0359]

[0360] 0°C 에서 아세톤 (50 mL) 중 2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-일메탄올 (3.00 g, 21.1 mmol) 의 혼합물에 존스 시약 (18.6 mL, 49.7 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 1 시간 동안 교반한 다음, 물 (50 mL) 로 희석하고, EtOAc (50 mL X 3) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 sat. aq. NaCl (25 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO_2 겔 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 0% 내지 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (2.73 g, 83%) 로서 수득하였다. MS (ES^-): $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ 필요치: 156, 측정치: 155 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

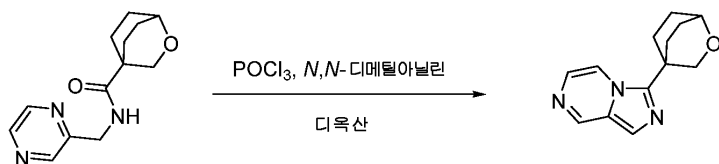


[0361]

N-(피라진-2-일메틸)-2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복사미드

[0362]

[0363] DMF (45 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (2.73 g, 17.5 mmol), 피라진-2-일메탄아민 (2.10 g, 19.2 mmol) 및 DIEA (8.67 mL, 2.44 mmol) 의 혼합물에 HATU (7.31 g, 19.2 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 1 시간 동안 교반한 다음, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO_2 겔 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 0% 내지 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (3.30 g, 76%) 로서 수득하였다. MS (ES^+): $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 필요치: 247, 측정치: 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



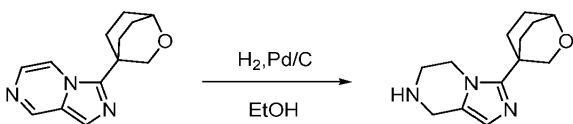
[0364]

[0365]

3-(2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-일)이미다조[1,5-a]피라진

[0366]

디옥산 (160 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (2.00 g, 8.09 mmol) 및 *N,N*-디메틸아닐린 (206.33 μ L, 1.62 mmol) 의 용액에 인 옥시클로라이드 (3.77 mL, 40.4 mmol) 및 Et₃N (3.37 mL, 24.3 mmol) 을 첨가하였다. 생성 혼합물을 90°C 에서 4 시간 동안 교반한 다음, 감압 하 부분적으로 농축하였다. 잔류물을 얼음과 함께 sat. aq. NaHCO₃ (50 mL) 으로 처리하고, 층을 분리하였다. 수성상을 EtOAc (3 X 100 mL) 로 추출하고, 조합된 유기층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% 내지 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (819.00 mg, 44%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺): C₁₃H₁₃N₃O 필요치: 229, 측정치: 230 [M+H]⁺.



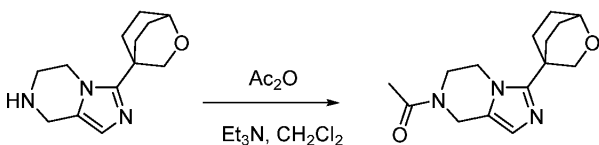
[0367]

[0368]

3-(2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진

[0369]

EtOH (90 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.51 g, 6.59 mmol) 의 혼합물에 10% Pd / C (1.00 g, 940 μ mol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 5 시간 동안 H₂ (벌룬) 하에 교반한 다음, 여과하고 감압 하 농축하여, 표제 화합물을 황색 고체 (1.55 g, quant.) 를 수득하였다. MS (ES⁺): C₁₃H₁₉N₃O 필요치: 233, 측정치: 234 [M+H]⁺.



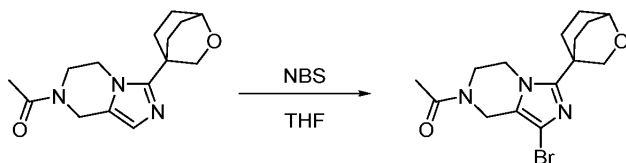
[0370]

[0371]

1-(3-(2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에타논

[0372]

0°C 에서 CH₂Cl₂ (75 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.55 g, 6.64 mmol) 의 용액에 Et₃N (2.77 mL, 19.9 mmol) 및 아세트산 무수물 (935.92 μ L, 9.90 mmol) 을 첨가하였다. 생성 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후, sat. aq. NaHCO₃ 으로 처리하고 CH₂Cl₂ (75 mL X 3) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 sat. aq. NaCl (45 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하여, 표제 화합물을 황색 오일 (1.40 g, 77%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺): C₁₅H₂₁N₃O₂ 필요치: 275, 측정치: 276 [M+H]⁺.



[0373]

[0374]

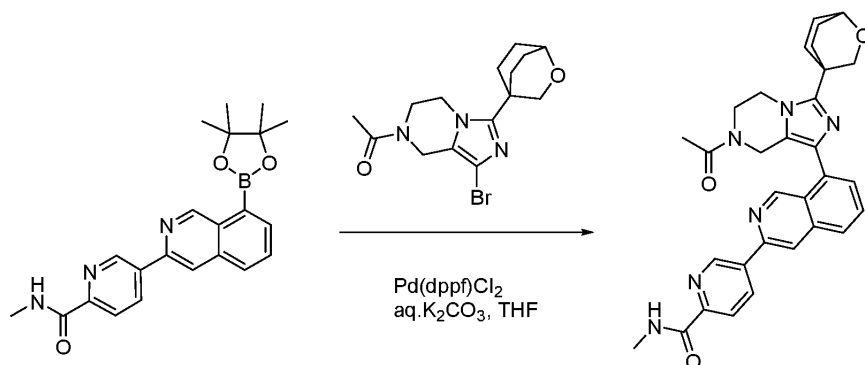
1-(3-(2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-일)-1-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에타논.

[0375]

THF (60 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.50 g, 5.08 mmol) 의 혼합물에 NBS (904.95 mg, 5.08 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 15 분 동안 교반한 다음, 빙수에 붓고 CH₂Cl₂ (75 mL X 3) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피

(CH₂Cl₂ 중 0% 내지 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (1.16 g, 64%) 로서 수득하였다.

MS (ES⁺): C₁₅H₂₀BrN₃O₂ 필요치: 353, 측정치: 354 [M+H]⁺.



[0376]

[0377]

5-(8-(7-아세틸-3-(2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)이소퀴놀린-3-일)-N-메틸피롤리딘아미드

[0378]

THF (75 mL) 중 중간체 "C" (1.65 g, 4.25 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (1.16 g, 3.27 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (272.40 mg, 326.89 μmoles) 의 혼합물을 N₂ 로 퍼징하여 탈기한 다음, 주사기로 주입하여 2.0 M aq. K₂CO₃ (4.9 mL, 9.8 mmoles) 으로 처리하였다. 혼합물을 N₂ 로 3 회 퍼징한 후, N₂ 하에 90℃ 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% 내지 75% (EtOAc 중 10% MeOH)) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 담황색 고체 (1.29 g, 73%) 로서 수득하였다.

[0379]

MS (ES⁺): C₃₁H₃₂N₆O₃ 필요치: 536, 측정치: 537 [M+H]⁺.

[0380]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (회전이성질체의 ca. 1:1 혼합물)

δ 9.85 (appar d, J =

10.7 Hz, 1H), 9.28 (appar d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.57 (appar d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.32 (appar d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (appar d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.43-4.21 (m, 4H), 4.09-3.83 (m, 3H), 3.08 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.33-2.20 (m, 6H), 2.20 (s, 1.5H), 2.09 (s, 1.5H) 1.89-1.72 (m, 2H).

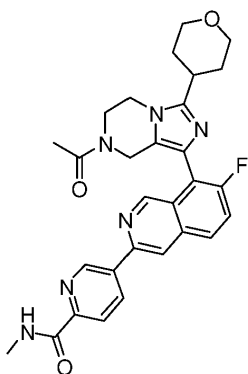
[0381]

[0382]

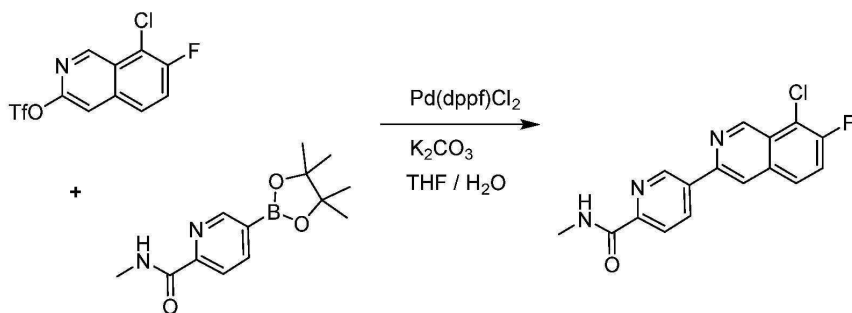
실시예 5

[0383]

5-(8-(7-아세틸-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-7-플루오로이소퀴놀린-3-일)-N-메틸피롤리딘아미드



[0384]

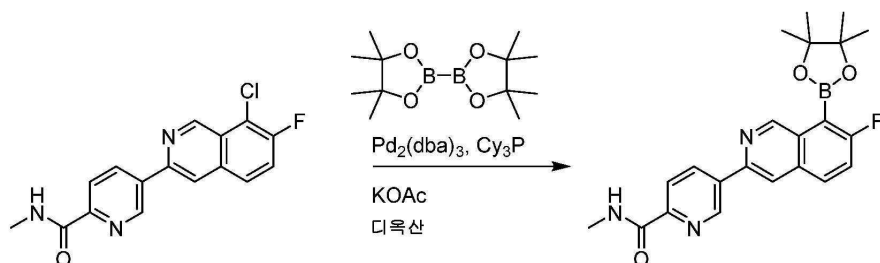


[0385]

[0386] 5-(8-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-3-일)-N-메틸피콜린아미드

[0387]

4:1 THF/물 (50 mL) 중 중간체 "D" (1.00 g, 3.04 mmol) 의 탈기 용액에 N-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피콜린아미드 (0.797 g, 3.04 mmol), K₂CO₃ (839 mg, 6.08 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (244 mg, 0.333 mmol) 을 첨가하였다. 생성 혼합물을 100℃ 에서 6 시간 동안 교반한 다음, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 물 (20 mL) 에 슬러리화하고, 여과에 의해 고체를 분리하여, 표제 화합물을 회색 고체 (0.7 g, 73%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₆H₁₁ClFN₃O 필요치: 315, 측정치: 316 [M+H]⁺.

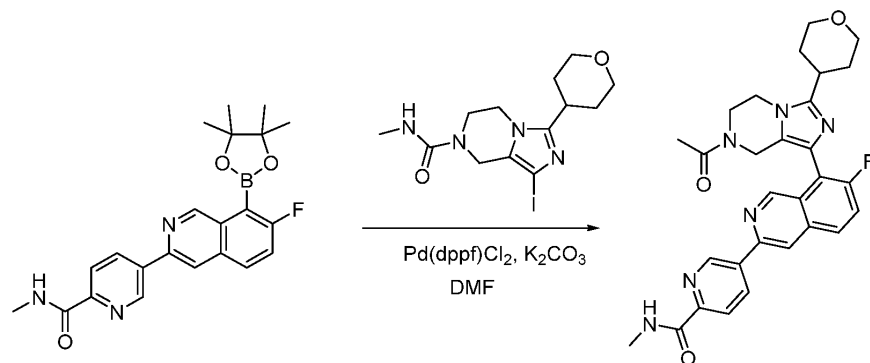


[0388]

[0389] 5-(7-플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-3-일)-N-메틸피콜린아미드

[0390]

디옥산 (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (60 mg, 0.19 mmol) 의 탈기 용액에 B₂Pin₂ (720 mg, 0.285 mmol), KOAc (37 mg, 0.38 mmol), 트리스클로헥실포스핀 (5.3 mg, 0.019 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0.019 mmol) 을 첨가하였다. 생성 혼합물을 밀봉 튜브에서 아르곤 하에 110℃ 에서 16 시간 동안 교반한 다음, 감압 하 농축하여 미정제 표제 화합물을 수득하여, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS (ES⁺) C₂₂H₂₃BFN₃O₃ 필요치: 407, 측정치: 408 [M+H]⁺.



[0391]

[0392] tert-부틸 5-(8-(7-아세틸-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-7-플루오로이소퀴놀린-3-일)-N-메틸피콜린아미드

[0393]

4:1 디옥산 / 물 (10 mL) 중 중간체 "B" (0.19 mmol 추정) 의 탈기 용액에 이전 단계로부터의 생성물 (76 mg, 0.19 mmol), K₂CO₃ (50 mg, 0.36 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (14 mg, 0.018 mmol) 를 첨가하였다. 생성 혼합물을 100℃ 에서 2 시간 동안 교반한 다음, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1%

NH₄HCO₃/H₂O, B = MeCN; 구배: B = 25% → 65%, 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (7.5 mg, 7%) 로서 수득하였다.

MS (ES⁺) C₂₉H₂₉FN₆O₃ 필요치: 528, 측정치: 529 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) (회전이성질체의 ca. 2:1 혼합물)

δ 9.82 (s, 0.7H), 9.75

(s, 0.3H), 9.30-9.28 (m, 1H), 8.66 (appar d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.50 (appar d, *J* = 8.2 Hz, 1H),

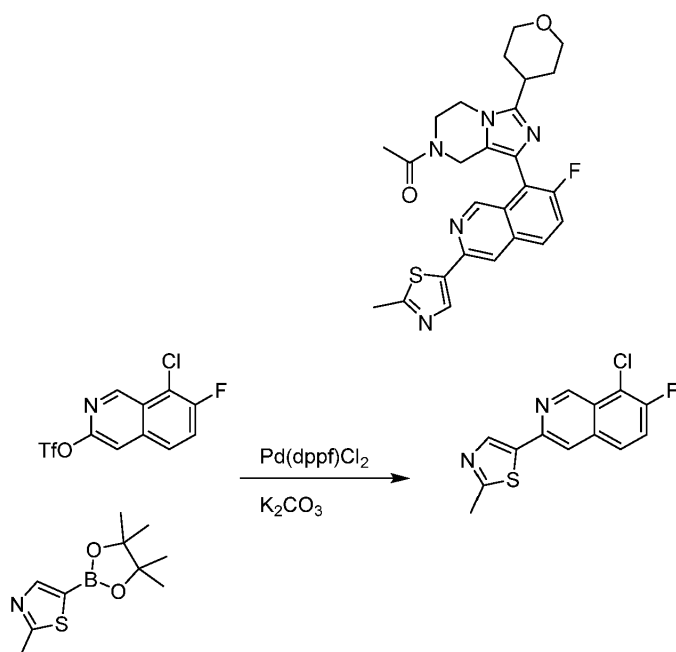
8.23-8.15 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 4.76 (s, 0.7H), 4.71 (s, 1.3H), 4.34 (t, *J* = 6.0 Hz,

1.3H), 4.25 (t, *J* = 5.5 Hz, 0.7H), 4.10-4.06 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.27-3.23 (m,

1H), 3.02 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.09-1.96 (m, 4H).

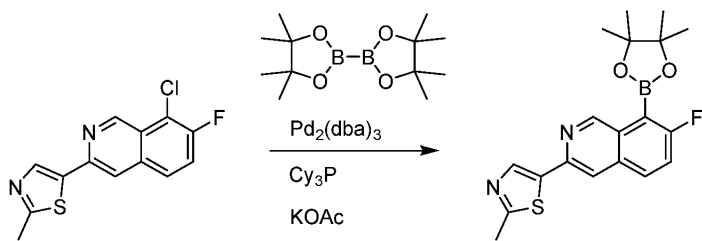
실시예 6

1-(1-(7-플루오로-3-(2-메틸티아졸-5-일)이소퀴놀린-8-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



5-(8-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-3-일)-2-메틸티아졸.

디옥산 (15 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 중간체 "D" (500 mg, 1.52 mmol), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)티아졸 (412 mg, 1.83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0.15 mmol) 및 K₂CO₃ (630 mg, 4.56 mmol) 의 혼합물을 80℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (40 mL) 에 붓고 EtOAc (40 mL X 3) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 70% 내지 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 회색 고체 (460 mg, 100%) 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₈H₈ClFN₂S 필요치: 278, 측정치: 279 [M+H]⁺.



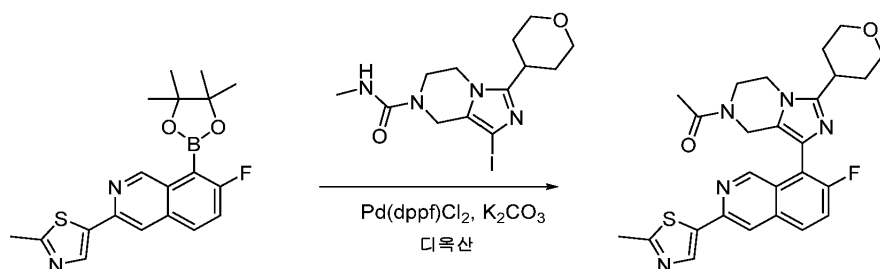
[0402]

[0403]

5-(7-플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-3-일)-2-메틸티아졸.

[0404]

디옥산 (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (70 mg, 0.25 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28 mg, 0.03 mmol), Cy_3P (23 mg, 0.08 mmol), KOAc (106 mg, 1.08 mmol) 및 B_2Pin_2 (97 mg, 0.38 mmol) 의 혼합물을 120°C 에서 밤새 교반 하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 농축하여 미정제 표제 화합물 (63 mg, 68%) 을 수 득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ 필요치: 370, 측정치: 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0405]

[0406]

1-(1-(7-플루오로-3-(2-메틸티아졸-5-일)이소퀴놀린-8-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논

[0407]

4:1 디옥산/물 (10 mL) 중 중간체 "B" (70 mg, 0.18 mmol) 의 탈기 용액에 5-(7-플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-3-일)-2-메틸티아졸 (68.8 mg, 0.186 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 0.37 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14 mg, 0.018 mmol) 를 첨가하였다. 생성 혼합물을 100°C 에서 2 시간 동안 교반한 다음, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}$, B = MeCN; 구배: B = 30% → 85%, 11 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백속 고체 (13.5 mg, 15%) 로서 수득하였다.

[0408]

MS (ES^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 필요치: 491, 측정치: 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0409]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (회전이성질체의 ca. 2:1 혼합물)

δ 9.62 (s, 0.7H), 9.56

(s, 0.3H), 8.18 (s, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.52 (appart, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.74 (s, 0.7H), 4.65 (s, 1.3H), 4.33 – 3.96 (m, 6H), 3.56 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.02 – 2.83 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.27 – 2.01 (m, 5H), 1.90-1.88 (m, 2H).

[0410]

[0411]

CBP 및 BRD4 의 억제제로서 실시예 1-6 에서의 화합물의 활성을 하기 어세이에서 예시한다. 아직 제조되고/되거나 시험되지 않은 상기 열거된 다른 화합물은 이들 어세이에서 또한 활성을 갖는 것으로 예측된다.

[0412]

생물학적 활성 어세이

[0413]

H4 히스톤 기질 (테트라 아세틸화 H4(1-21) Ac-K5/8/12/16) 로부터 유래한 아세틸화 펩티드에 대한 CBP 또는 BRD4 브로모도메인의 특이적 결합을 억제제의 부재 또는 존재 하에 측정하였다. CBP (1081-1197) 및 BRD4 (49-170) 의 GST 태그된 브로모도메인을 BPS Bioscience 로부터 입수하고, 바이오티닐화된 H4(1-21) Ac-K5/8/12/16 (AnaSpec. 64989) 에 대한 결합을 AlphaScreen technology (Perkin Elmer) 를 통해 평가하였다.

[0414]

CBP AlphaScreen 어세이: 5nM GST-CBP (1081-1197) 및 20nM 비오틴-H4(1-21) Ac-K5/8/12/16 (AnaSpec. 64989) 을 50mM HEPES 7.5, 100nM NaCl, 1mM TCEP 및 0.003% Tween-20 을 함유하는 15 μL 의 완충제 중에서 다양한

농도의 CBP 억제제와 함께 인큐베이션하였다. 실온에서 30 분 인큐베이션 후, 7 $\mu\text{g/mL}$ 의 글루타티온 AlphaLisa 수용체 비드 (Perkin Elmer AL109) 및 14 $\mu\text{g/mL}$ 의 스트렙타비딘 공여체 비드 (Perkin Elmer 676002)를 함유하는 15 μL 의 검출 완충제 (BPS Bio. 33006)를 이전 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 추가 2 시간 동안 인큐베이션하고, AlphaScreen 신호를 Envision Multilabel 플레이트 판독기를 사용하여 정량화하였다. 음성 대조군으로서, GST-CBP(1081-1197)를 아세틸화되지 않은 비오틴-H4(1-21) 펩티드 (AnaSpec. 62555)와 함께, 0.25%의 최종 DMSO 농도의 존재 하에 인큐베이션하였다.

[0415] BRD4 AlphaScreen 어세이: 10nM 비오틴-H4(1-21) Ac-K5/8/12/16 (AnaSpec. 64989)에 대한 2.5nM의 BRD4(49-170)의 결합을 CBP 어세이에 대해 기재된 동일한 절차에 따라 평가하였다. 표준 용량 반응 곡선을, 가변-슬로프 모델을 사용하여 Genedata Screener 소프트웨어에 의해 피팅하였다:

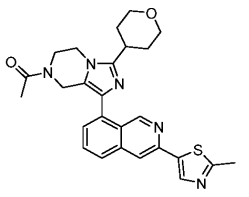
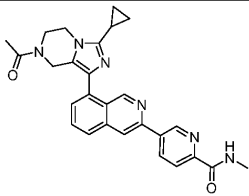
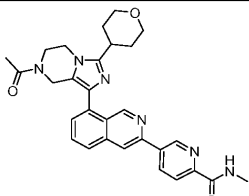
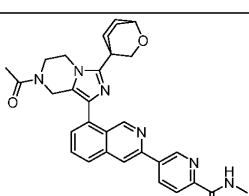
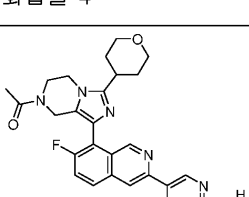
[0416]
$$\text{신호} = \text{신호}_{\text{음성 대조군}} + (\text{신호}_{\text{DMSO 대조군}} - \text{신호}_{\text{음성 대조군}}) / (1 + (\text{IC}_{50} / \text{용량})^{\text{힐 슬로프}}).$$

[0417] 방정식에서 신호 및 용량만을 공지된 값으로서 처리하였다.

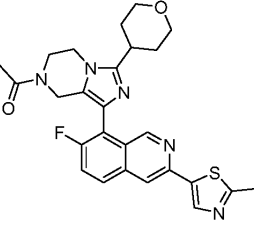
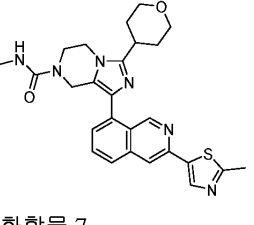
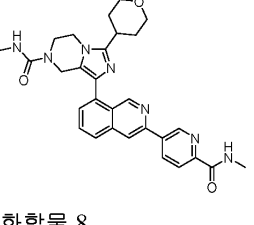
[0418] 결과를 하기 표 1에서 나타내며, 이는 본 발명의 화합물이 CBP를 억제하고 BRD4에 비해 선택적임을 보여준다. 구조 유사체 화합물 7 및 8은 그 전문이 본원에 포함되는 미국 특허 공개 번호 2019/0298729 (미국 출원 번호 16/370,404)에 이전에 개시되어 있다.

[0419]

표 1. 생물학적 활성

화합물	CBP IC ₅₀ (nM)	BRD4 IC ₅₀ (nM)
 화합물 1	7	13174
 화합물 2	15	25000
 화합물 3	16	14970
 화합물 4	22	17029
 화합물 5	34	20394

[0420]

 화합물 6	14	22222
 화합물 7	1	3475
 화합물 8	1	5967

[0421]

[0422]

DOHH2 증식 어세이: 제 1 일에, 1000 개의 DOHH2 세포를 40 μ L RPMI 1640 배지 중 384-웰 TC 플레이트 (PerkinElmer #6007680) 에 접종한 후, 3.3 μ M 스타우로스포린이 음성 대조군으로서 첨가된 컬럼 13 을 제외하고 CBP 억제제를 첨가하였다. DMSO 는 모든 웰에서 0.1% 였다. 세포를 용해시키고, 제 7 일에 40 μ L CellTiter-Glo (Promega #G9243) 에 의해 생존력을 계수하였다. 발광 신호를 Envision Multilabel 플레이트 판독기에 의해 정량화하였고, 표준 용량 반응 곡선을, 가변-슬로프 모델을 사용하여 Genedata Screener 소프트웨어에 의해 피팅하였다:

[0423]

신호 = 신호 음성 대조군 + (신호 DMSO 대조군 - 신호 음성 대조군)/(1+(IC₅₀/용량)^{힐 슬로프}).

[0424]

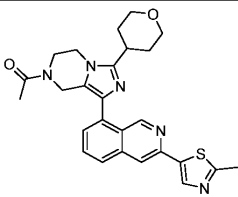
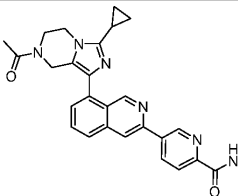
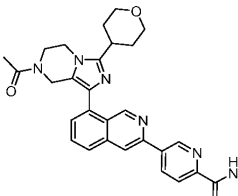
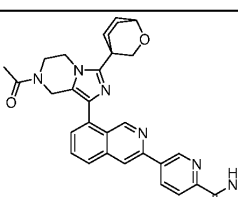
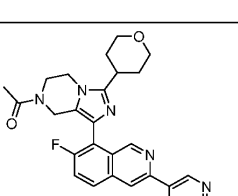
방정식에서 신호 및 용량만을 공지된 값으로서 처리하였다.

[0425]

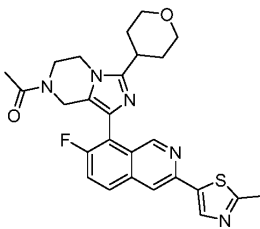
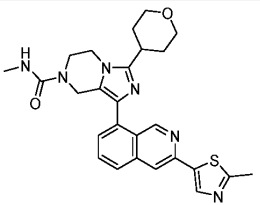
어세이 결과를 하기에 나타낸다.

[0426]

표 2. 생물학적 활성

화합물	DOHH2 IC ₅₀ (nM)
 화합물 1	261
 화합물 2	376
 화합물 3	232
 화합물 4	676
 화합물 5	216

[0427]

화합물 5	
	541
화합물 6	
	134
화합물 7	

[0428]

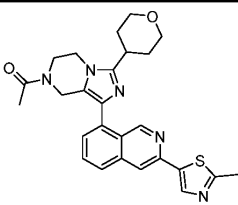
[0429]

본원에 기재된 화합물은 시험관내 마이크로솜 안정성 데이터에 의해 예측되지 않고, 구조를 기반으로 하는 명백한 이유가 아닌, 약동학적 거동을 스크리닝하기 위해 사용되는 생체내 모델로서 생체내 약동학에서 예상치 못한 개선, 구체적으로 마우스에서 청소율 및 반감기를 나타낸다. 관련 비교 데이터를 표 3 및 4에 나타낸다.

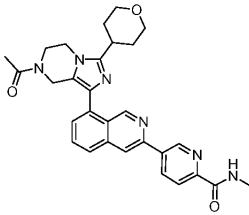
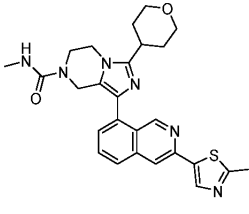
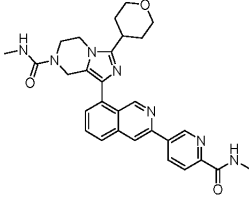
표 3은 시험관내 마이크로솜 안정성이 이전에 개시된 구조적 유사체와 비교할 때 화합물 1 및 3에 대해 유사하거나 더 낮다는 것을 나타낸다. 그러나, 표 4에 나타낸 바와 같이, 이전에 개시된 구조적 유사체에 비해 화합물 1 및 3에 대한 마우스 생체내 청소율의 극적인 감소 및 반감기의 증가가 존재한다.

[0430]

표 3. 간 마이크로솜 제제에서의 대사 안정성

화합물	간 마이크로솜에서의 반감기 ($t_{1/2}$, 분)		
	마우스	랫트	인간
 화합물 1	393	1225	310

[0431]

 화합물 3	482	302	289
 화합물 7	5199	507	261
 화합물 8	610	540	462

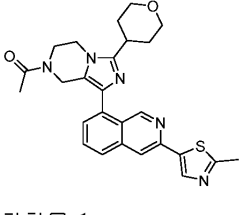
[0432]

[0433]

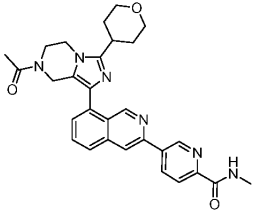
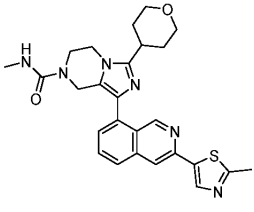
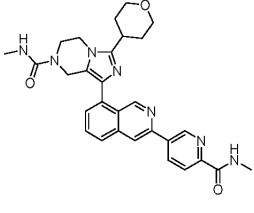
방법: 시험 화합물을 NADPH 의 존재 하에 45 분 동안 37℃ 에서 CD-1 마우스, 스프라그 다울리 (Sprague Dawley) 랫트 및 인간으로부터의 간 마이크로솜 (0.5 mg/mL) 과 함께 인큐베이션하였다. 시간에 따른 잔여 모체 % 를 피크 면적 비를 사용하여 LC-MS/MS 에 의해 결정하였다. 반감기 ($t_{1/2}$) 를 하기 식을 사용하여 계산하였다: $t_{1/2} = \ln 2/k$, 식 중에서 k 는 시간에 따른 모체 붕괴의 속도 상수이다 (시간에 대한 로그[잔여 모체 %] 의 플롯의 슬로프).

[0434]

표 4. 단일 용량 후 생체내 약동학 - 암컷 CD-1 마우스

화합물	청소율 (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
 화합물 1	0.372	1.45	2.99

[0435]

 화합물 3	0.713	1.84	2.55
 화합물 7	2.01	0.822	0.318
 화합물 8	3.29	2.00	0.588

[0436]

[0437]

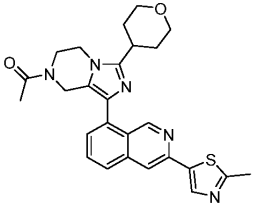
0.2 또는 0.3 mg/kg IV (정맥내) 투여.

[0438]

화합물 1 을 랫트, 원숭이 및 개에서 생체내 약동학에 대해 추가로 특징분석하였다. 표 5 는 표 3 에서 이 미 나타내지 않은 이들 종류에서 화합물 1 에 대한 마이크로솜 안정성을 나타낸다. 표 6 은 정맥내 (IV) 및 경구로 (PO) 단일 용량 후 랫트, 원숭이 및 개에서의 약동학적 매개변수를 나타낸다.

[0439]

표 5. 원숭이 및 개 간 마이크로솜 제제에서 화합물 1 의 대사 안정성

화합물	간 마이크로솜 청소율 ($t_{1/2}$, 분)	
	원숭이	개
 화합물 1	97	713

[0440]

[0441] 표 6. 화합물 1 의 단일 용량 후 랫트, 원숭이 및 개에서의 생체내 약동학

PK 매개변수	스프라그-다울리 랫트	사이노몰거스 원숭이	비글 개
청소율 (L/h/kg)	0.673	0.418	0.258
V _{ss} (L/kg)	2.31	2.28	3.38
t _{1/2} (h)	3.82	4.74	9.74
C _{max} (μM)	23.0	1.97	2.56
AUC _{last} (h*μM)	124	11.3	26.2
%F	129	70.5	119

[0442]

[0443] 용량은 랫트 PO 용량 (30 mg/kg) 을 제외하고는 1 mg/kg IV (정맥내) 및 3 mg/kg PO (경구) 였다. 청소율, Vd_{ss} 및 t_{1/2} 를 IV 용량으로부터 결정하고, C_{max}, AUC_{last} 및 F % 를 PO 용량으로부터 결정하였다.

[0444]

마이크로솜 안정성. 마이크로솜 안정성 어세이를 Beckmann Biomek FXP 실험실 자동화 시스템 상에서 수행하였다. 간 마이크로솜 인큐베이션 혼합물은 포타슘 포스페이트 완충제 (100 mM, pH 7.4) 중 간 마이크로솜 (0.5 mg 마이크로솜 단백질/mL), 화합물 (1 μM), MgCl₂ (3 mM) 및 EDTA (1 mM) 로 이루어졌다. 미다졸람 (Midazolam) 및 케탄세린 (Ketanserin) 을 어세이 대조군 기질로서 사용하였다. NADPH 재생 용액 (1.3 mM NADPH) 을 첨가하여 반응을 개시하고 37°C 에서 진탕하면서 유지하였다. 0 내지 45 분 범위의 5 개 시점에서, 분취액 (50 μL) 을 제거하고, 내부 표준 (이미프라민) 을 함유하는 아세트오니트릴 (100 μL) 로 켄칭하였다. 볼텍스와 원심분리 후, 샘플을 LC-MS/MS 에 의해 분석하였다. 시험관내 반감기 및 청소율의 계산은 문헌 지침을 따랐다.

[0445]

생체내 약동학.

[0446]

IV (정맥내) 용량을 20%DMSO + 60%PEG400 + 20%물에서 제형화하였다. PO (경구) 용량을 물 중 0.5% 메틸셀룰로오스에서 제형화하였다.

[0447]

마우스: 체중 20-30 g 의 암컷 마우스 (CD1 균주, Shanghai JH Laboratory Animal Co. LTD 에서 구입) 를 연구에 사용하였다. 음식과 물은 모든 동물이 자유롭게 이용가능하였다. 시험 물품을 각각 꼬리 정맥 (IV 용량) 또는 경구 위관 (PO 용량) 을 통해 투여하였다. 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간에 모든 동물로부터 항응고제 K2EDTA 를 함유하는 튜브 내로 수집하였다 (동물 당 수집한 3 개 시점으로 시점 당 3 마리 동물). 혈장을 4°C 에서 원심분리에 의해 혈액으로부터 분리하고, 분석할 때까지 -70°C 에서 보관하였다. 혈장 중 시험 물품 농도를 탠덤 질량 분석법 (LC-MS/MS) 방법을 사용한 액체 크로마토그래피를 사용하여 정량화하였다.

[0448]

랫트: 체중 200-300 g 의 수컷 랫트 (SD 균주, Shanghai JH Laboratory Animal Co. LTD 에서 구입) 를 연구에 사용하였다. 동물을 밤새 금식시키고, 투약 후 4 시간에 먹이를 주었다. 물은 모든 동물이 자유롭게 이용가능하였다. 시험 물품을 등쪽 발 정맥 (IV 용량) 또는 경구 위관 (PO 용량) 을 통해 투여하였다. 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간에 모든 동물로부터 꼬리 정맥을 통해 항응고제 K2EDTA 를 함유하는 튜브 내로 수집하였다. 혈장을 4°C 에서 원심분리에 의해 혈액으로부터 분리하고, 분석할 때까지 -70°C 에서 보관하였다. 혈장 중 시험 물품 농도를 탠덤 질량 분석법 (LC-MS/MS) 방법을 사용한 액체 크로마토그래피를 사용하여 정량화하였다.

[0449]

개: 체중 7-10 kg 의 수컷 비글 개 (Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd 에서 구입) 를 연구에 사용하였다. 동물을 밤새 금식시키고, 투약 후 4 시간에 먹이를 주었다. 시험 물품을 두부 정맥 (IV 용량) 또는 경구 위관 (PO 용량) 을 통해 개에 투여하였다. 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간에 모든 동물로부터 복재 정맥 또는 두부 정맥을 통해 항응고제 K2EDTA 를 함유하는 튜브 내로 수집하였다. 혈장을 4°C 에서 원심분리에 의해 혈액으로부터 분리하고, 분석할 때까지 -70°C 에서 보관하였다. 혈장 중 시험 물품 농도를 탠덤 질량 분석법 (LC-MS/MS) 방법을 사용한 액체 크로마토그래피를 사용하여 정량화하였다.

[0450]

원숭이: 체중 3-5 kg 의 수컷 사이노몰거스 원숭이 (Hainan Jingang Biotech. Co., Ltd 에서 구입) 를 연구에

사용하였다. 동물을 밤새 금식시키고, 투약 후 4 시간에 먹이를 주었다. 시험 물품을 두부 정맥 (IV 용량) 또는 경구 위관 (PO 용량) 을 통해 원숭이에 투여하였다. 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간에 모든 동물로부터 복제 정맥 또는 두부 정맥을 통해 항응고제 K2EDTA 를 함유하는 튜브 내로 수집하였다. 혈장을 4℃ 에서 원심분리에 의해 혈액으로부터 분리하고, 분석할 때까지 -70℃ 에서 보관하였다. 혈장 중 시험 물품 농도를 탠덤 질량 분석법 (LC-MS/MS) 방법을 사용한 액체 크로마토그래피를 사용하여 정량화하였다.

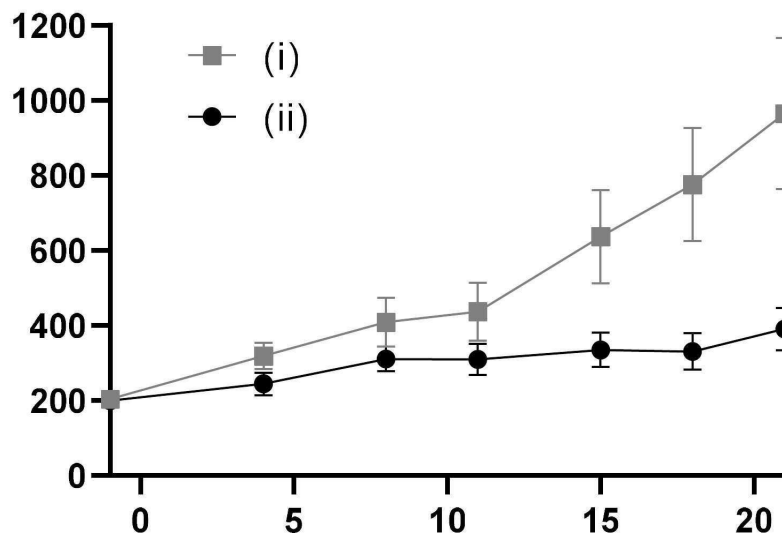
[0451] DOHH2 이중이식 연구4-6주령 CB17/scid 암컷 마우스 (Jackson Labs) 에 DOHH2 세포 (마트리젤 1:1 로 희석된 1×10^6 개 세포/마우스) 를 이식하였고, 이를 우측 옆구리에 피하 주사하고 캘리퍼 측정에 의해 모니터링한 바와 같이 평균 부피 $200-300 \text{ mm}^3$ 으로 성장시켰다. 이 시점에서, 동물을 8 마리 동물의 군으로 무작위화하였다. 모든 동물은 LabDiet 5053 사료를 자유롭게 받는다. 동물에게 멸균수 중 0.5% 메틸셀룰로오스의 비히클에서 제형화된 실시예 1 (50 mg/kg , 5 일 스케줄 온 / 2 일 스케줄 오프로 BID) 을 경구 투여하였다. 종양 부피를 캘리퍼에 의해 주 2 회 측정하고 식: $V = l^2 * L / 2$ (l =길이; L =너비) 을 사용하여 계산하였다. 연구 기간 동안 체중을 모니터링하였다. 그래프 생성을 위해 GraphPad Prism 을 사용하였고, 데이터는 평균 $\pm$ 평균의 표준 오차로 표시한다.

[0452] 본 출원에서 인용하는, 미국 또는 외국의 모든 참조, 특허 또는 출원은 그들 전체로 본원에 표기된 바와 같이 참조로 포함된다. 임의의 불일치가 발생하는 경우에, 본원에 문자 그대로 개시된 자료가 우선한다.

[0453] 전술한 설명으로부터, 당업자는 본 개시물의 필수 특징을 쉽게 확인할 수 있고, 이의 범주 및 취지를 벗어나지 않고, 다양한 용법 및 조건에 적합화시키기 위해서 본 개시물의 다양한 변화 및 변경을 만들 수 있다.

도면

도면1a



도면1b

