



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0020690
(43) 공개일자 2025년02월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01) A61K 47/55 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 473/16 (2006.01) C07D 473/34 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7001993(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2019년06월27일
심사청구일자 2025년01월20일
- (62) 원출원 특허 10-2021-7001892
원출원일자(국제) 2019년06월27일
심사청구일자 2022년06월24일
- (85) 번역문제출일자 2025년01월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/039555
- (87) 국제공개번호 WO 2020/006264
국제공개일자 2020년01월02일
- (30) 우선권주장
62/692,167 2018년06월29일 미국(US)

- (71) 출원인
다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.
미국 메사추세츠 02215 보스턴 브룩클린 애비뉴 450
- (72) 발명자
그레이, 나타나엘
미국 메사추세츠 02130 보스턴 그린뷰 애비뉴 26
장, 텅후
미국 메사추세츠 02445 브룩클린 체스트넛 스트리트 91
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **세레블론(CRBN)에 대한 리간드**

(57) 요약

면역조절(immunomodulatory) 활성을 갖는 화합물, 상기 화합물의 제조방법, 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 상기 화합물을 이용하여 기능 장애를 갖는(dysfunctional) 단백질 활성으로 매제되거나 특징지워지는 질병 또는 질환을 치료하는 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/52 (2013.01)

A61K 47/55 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 405/14 (2013.01)

C07D 473/16 (2013.01)

C07D 473/34 (2013.01)

(72) 발명자

피셔, 에릭

미국 메사추세츠 02467 체스트넛 힐 폰드 브룩 로드 69

혜, 지시앙

미국 메사추세츠 02445 브룩클린 시프레스 스트리트 236

두, 구양안

미국 메사추세츠 02130 자메이카 플레인 사우스 헌팅턴 애비뉴 아파트 2 54

도노반, 케이트린

미국 메사추세츠 02215 보스턴 파크 드라이브 아파트 3 27

노왁, 레도슬라우

미국 메사추세츠 02115 보스턴 리버웨이 아파트 10 368

유안, 징 텅 크리스틴

미국 메사추세츠 02445 브룩클린 칼버튼 크레스켄트 유닛 2 15

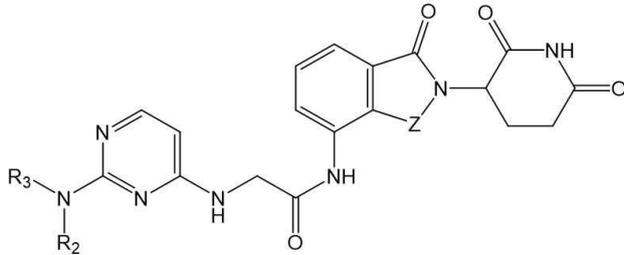
명세서

청구범위

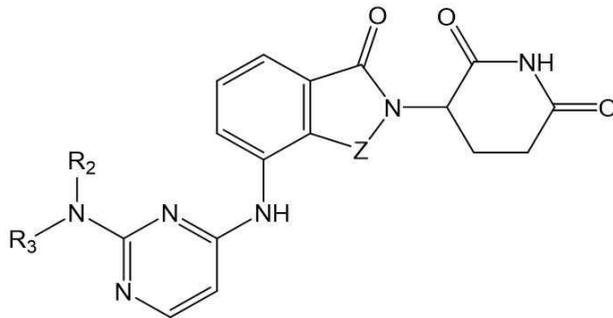
청구항 1

하기 화학식 (Ia1) 또는 화학식 (Ib1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:

[화학식 Ia1]



[화학식 Ib1]



상기 화학식에서,

Z는 CH₂를 나타내고;

R₂는 H 또는 C1-C2 알킬이고;

R₃는 치환되거나 치환되지 않은 C1-C5 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 카보사이클릭(carbocyclic), 또는 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭이거나; 또는 R₂ 및 R₃은 이들이 결합하는 N과 함께, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로사이클릭 기, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴 기를 형성하고;

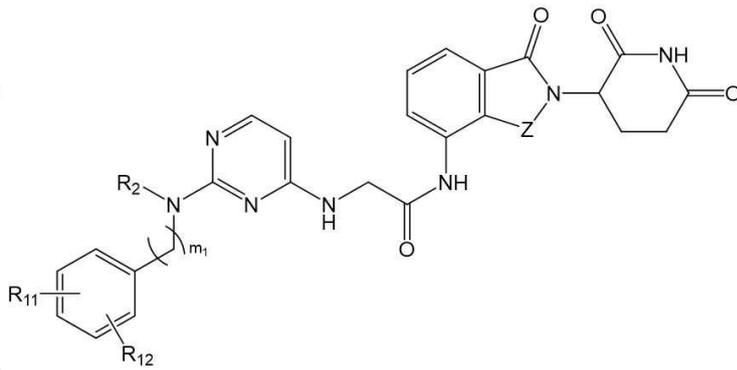
여기서 각각의 선택적 치환기는 독립적으로 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 할로, 하이드록실, 아릴옥시, 알킬티오, 아틸티오, 시아노, 카보닐, 카복실, 아미노, 아미도(amido), 설포닐, 또는 아미노산이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R₃는 아릴 또는 치환된 아릴을 나타내고, 상기 화학식 (Ia1)의 화합물은 하기 화학식 (Ia1a)로 표현된 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:

[화학식 Ia1a]



상기 화학식에서,

m_1 은 0 또는 1이고;

R_{11} 및 R_{12} 는 각각 독립적으로 H, 할로, CF_3 , 또는 C1-C2 알콕시이거나, 또는

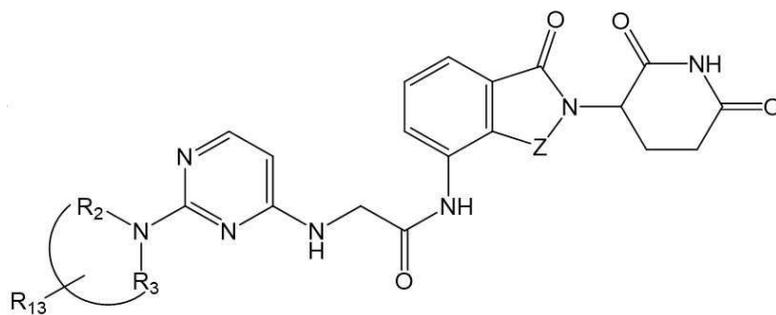
R_{11} 및 R_{12} 은 각각 독립적으로 C 또는 헤테로원자이고, 이들이 결합하는 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 카보사이클릭, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴 기를 형성한다.

청구항 3

제1항에 있어서,

m 은 0이고, R_2 및 R_3 는 이들이 결합하는 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭 기를 형성하고, 상기 화학식 (Ia1)의 화합물은 하기 화학식 (Ia1c)로 표현된 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:

[화학식 Ia1c]



상기 화학식에서,

R_{13} 은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C5 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 카보사이클릭, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭이다.

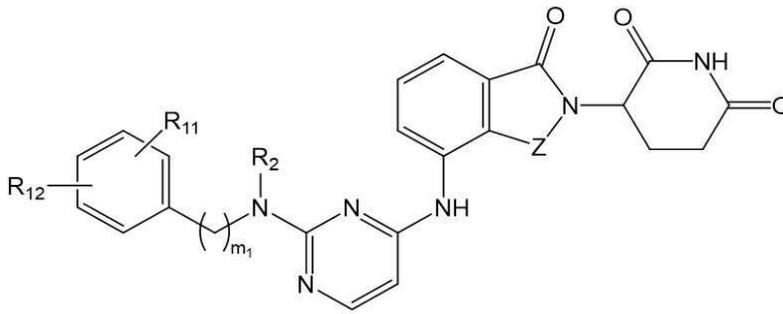
청구항 4

제1항에 있어서,

R_3 은 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴이고,

상기 화학식 (Ib1)의 화합물은 하기 화학식 (Ib1a)로 표현된 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:

[화학식 Ib1a]



상기 화학식에서,

m_1 은 0 또는 1이고;

R_{11} 및 R_{12} 는 각각 독립적으로 H, 할로, CF_3 , 또는 C1-C2 알콕시이거나; 또는

R_{11} 및 R_{12} 은 각각 독립적으로 C 또는 헤테로원자를 나타내고, 이들이 결합하는 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 카보사이클릭, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴 기를 형성한다.

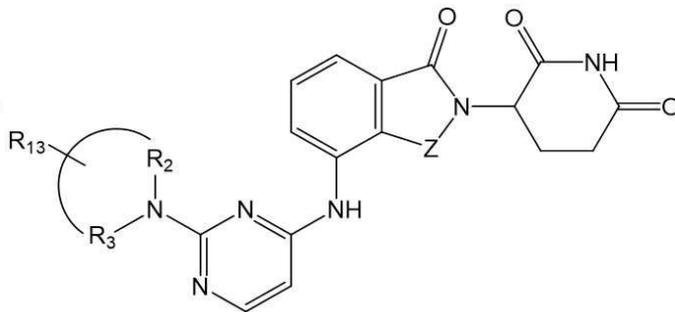
청구항 5

제1항에 있어서,

R_2 및 R_3 은 이들이 결합하는 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭 기를 형성하고,

상기 화학식 (Ib1)의 화합물은 하기 화학식 (Ib1c)로 표현된 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체:

[화학식 Ib1c]



상기 화학식에서,

R_{13} 은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C5 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 카보사이클릭, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭이다.

청구항 6

제1항에 있어서,

R_3 는 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴 기를 나타내는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 7

제1항에 있어서,

R₃는 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 카보사이클릭 또는 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭 기를 나타내는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 8

제1항에 있어서,

R₃는 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴 기 또는 치환된 C6-C14 헤테로아릴 기인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

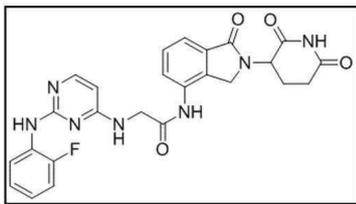
청구항 9

제8항에 있어서,

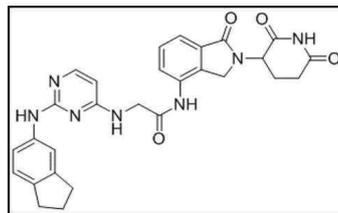
R₃는 치환되거나 치환되지 않은 페닐기인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 10

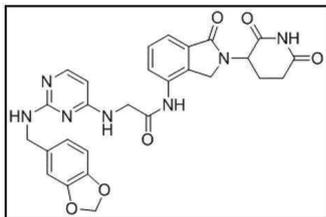
하기로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:



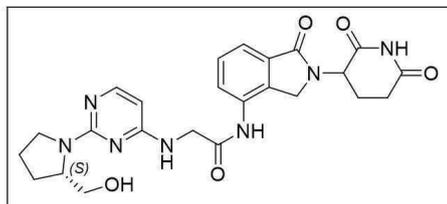
(1)



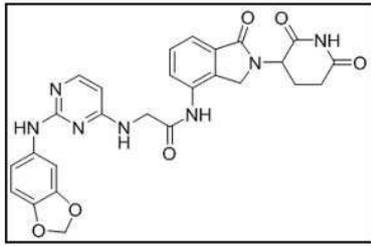
(2)



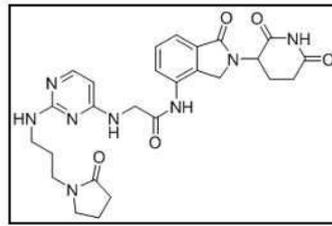
(3)



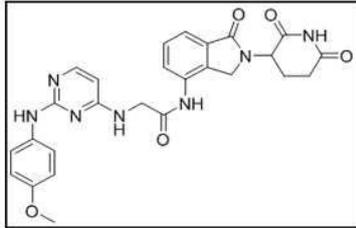
(4)



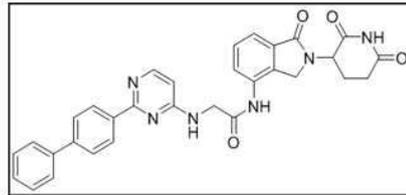
(5)



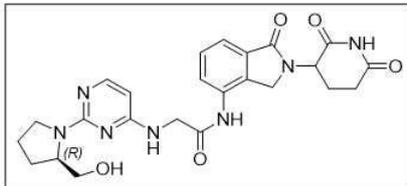
(6)



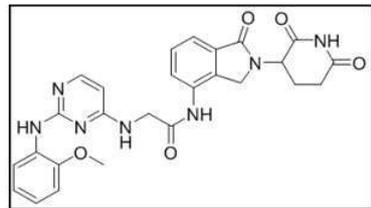
(7)



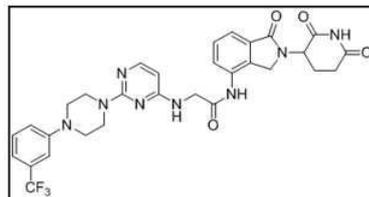
(8)



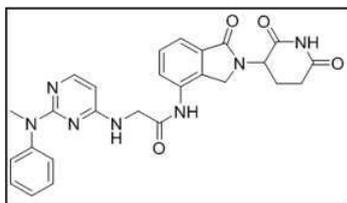
(14)



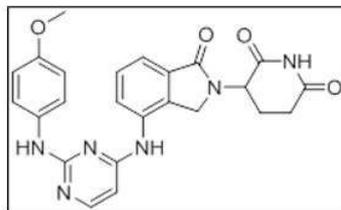
(15)



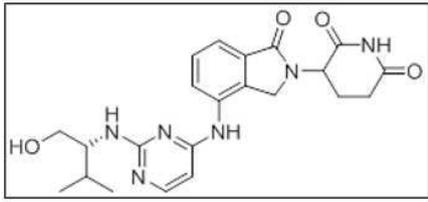
(16)



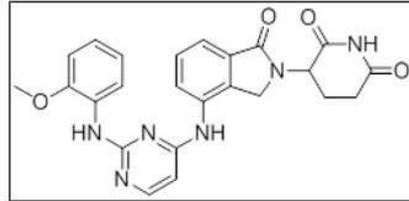
(17)



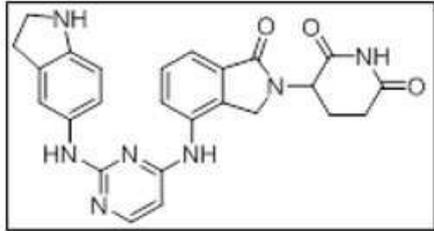
(18)



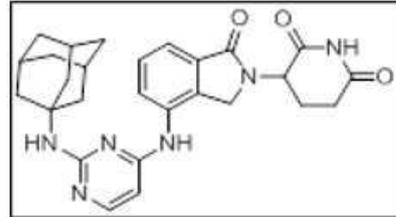
(37)



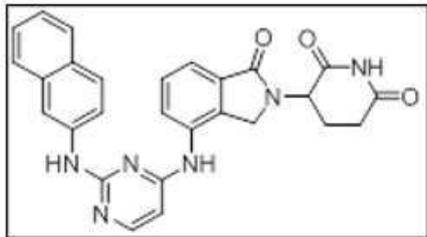
(38)



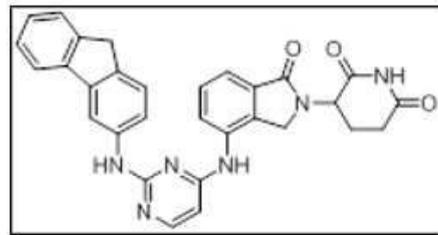
(43)



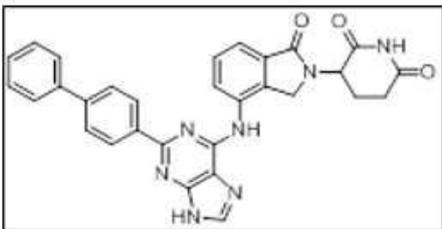
(44)



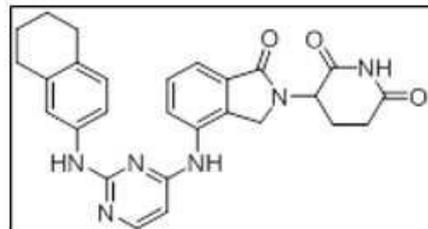
(45)



(46)

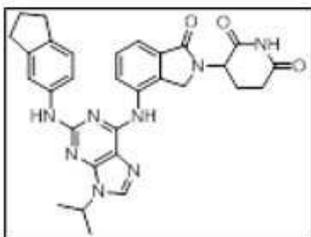


(48)



(52)

및



(53)

청구항 11

치료학적 유효량의 제1항에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 암을 치료하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,
캡슐 또는 정제의 형태인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서,
용액 또는 현탁액인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서,
상기 암은 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종으로부터 선택된 혈액 암(hematological cancer)인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,
상기 암은 다발성 골수종인 것인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련된 출원
- [0002] 본 출원은 2018년 6월 29일에 출원된 미국 임시출원 제62/692,167호에 대한 35 U.S.C. § 119(e) 하에서의 우선권의 이익을 청구하며, 이의 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0003] 정부 라이선스 권리
- [0004] 본 발명은 미국 국립 보건원에 의해 수여된 허가 번호 R01CA214608 하에서의 정부 지원으로 만들어졌다. 정부는 본 발명에서 일부 권리를 갖는다.

배경 기술

- [0005] 세레블론(cereblon; CRBN)을 암호화하는 유전자는 기억 및 학습과 관련된 유전자의 연구의 과정에서 처음으로 확인되었다; 상기 유전자는, 대뇌 조직의 발달에서 추정되는 이의 역할에 기초해서, 그리고 다른 영역 중에서 해마(hippocampus)에서의 이의 발현이 기억 및 학습 과정과 관련되어 있기 때문에, CRBN이라는 이름이 지정되었다. Higgins 등, *Neurol.* 63(10):1927-31 (2004).
- [0006] 세레블론은 인간 뇌 및 다른 조직의 세포질, 핵 및 말초 막(peripheral membrane)에 위치한 442개-아미노산 다기능 단백질이다 (Wada 등, *Biochem. & Biophys. Res. Comm.* 477:388-94 (2016)). 이는 DNA 손상-결합 단백질-1 (DNA damage-binding protein-1; DDB1), Cullin 4 (Cul4A 및 Cul4B) 및 Cullins 1의 조절자(RoC1)와 상호 작용하여, CRL4^{CRBN} E3 유비퀴틴(ubiquitin) 리가아제 복합체로 알려진 기능적 E3 유비퀴틴 리가아제 복합체를 형성한다. 이 복합체의 일부인 세레블론의 역할은 유비퀴틴-프로테아좀 경로(ubiquitin-proteasome pathway)를 통한 단백질 분해(proteolysis) (분해(degradation))를 위한 단백질을 타겟팅하는 것을 포함한다. 예를 들어, Chang 등, *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2(3):287-94 (2011)을 참고한다.
- [0007] 세레블론은 중앙 세포뿐만 아니라 정상 세포의 대사 및 증식과 밀접하게 관련된다. 한편으로는, 이의 존재는 세포 성장과 증식을 유지하는 데 중요한 이온 채널의 정상적인 대사 기능과 정상적인 생리적 기능을 보장한다. 다른 한편으로는, 세레블론은 암과 같은 많은 질병의 발생에도 관여한다. 일반적으로, Shi 등, *J. Immunol. Res.* Article ID 9130608 (2017)을 참고한다.

[0008] 면역 조절 약물 ("IMiDs")은 다발성 골수종(multiple myeloma)의 치료를 위해 FDA에 의해 승인된 약물인 탈리도마이드(thalidomide)로부터 유도된 새로운 부류의 항암 약물이다. 탈리도마이드 자체에 더하여, 2개의 이러한 탈리도마이드 유사체(analog)인 레날리도마이드(lenalidomide)와 포말리도마이드(pomalidomide)는 (다른 질병들 중에서) 다발성 골수종의 치료를 위해 FDA에 의해 승인을 받았다 (각각 REVLIMID® 및 POMALYST®의 상품명으로 판매됨). 이들의 명명법에 의해 제안된 바와 같이, IMiD의 첫 번째 알려진 특성들 중 하나는 사이토카인 조절 및 T 세포 공동 자극(co-stimulation)을 포함한 면역 조절 능력이었으며 (Schafer 등, J. Pharmacol. & Exper. Ther. 305:1222-32 (2003)), 이는 T 세포 내 인터루킨-2 생성을 발생시킨다. 이어서, IMiD는 자연 살해(natural killer; NK) 세포 활성화 및 B 세포 및 단핵구 억제체를 포함하는, 광범위한 면역 세포에 대한 다면발현 효과(pleiotropic effect)를 갖는 것으로 나타났다 (Corral 등, J. Immunol. 163:380-6 (1999)). 더 최근에는 세레블론은 IMiD에 대한 공통적인 1차적 타겟인 것으로 확인되었다.

[0009] 예를 들어, 전사 인자들의 Ikaros 패밀리의 구성원인 Ikaros 및 Aiolos (각각 IKZF1 및 IKZF3 유전자에 의해 암호화됨)는 레날리도마이드 및 포말리도마이드의 처리에 대한 반응으로 T 세포 내 CRL4^{CRBN}에 대한 단백질 기질로 리쿠르팅(recruiting)되어, T 세포 기능을 조절하는 IL-2 및 다른 사이토카인의 증대된 생성을 초래하는 것으로 보고되어 왔다. Gandhi 등, Br. J. Hematol. 164:811-21 (2014) 참조. 또한 포말리도마이드가 아닌 레날리도마이드는, 단백질 키나아제 카세인 키나아제(casein kinase) 1α (CK1α)의 분해를 유도하는 것으로 보고되어 왔으며, 이는 5q-결실(deletion) 관련 골수 이형성 증후군(myelodysplastic syndrome)과 관련된 CK1α 반가불충분성(haploinsufficiency)을 이용한다. Kronke 등, Nature 523:183-8 (2015).

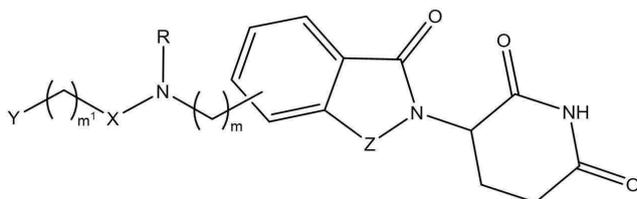
[0010] 더욱 최근에는, "세레블론 조절자(cereblon modulators)"라는 이름의 CRBN-결합 화합물이 개발되었다. 예를 들어, '다면발현 경로 조절제'라고 하는 새로운 화학 물질인 CC-122는 생체 외, 생체 내 및 환자 내에서, 미만성 거대 B 세포 림프종 (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) 및 T 세포 내에서 세레블론과 결합하고 Aiolos 및 Ikaros의 분해를 촉진하여, 세포 자율적인 효과뿐 아니라 면역자극생성(immunostimulatory) 효과를 모두 발생시킨다. Hagner 등, Blood 126(6):779-89 (2016) 참조. CC-885는 또 다른 새로운 세레블론 조절자이다. 탈리도마이드, 레날리도마이드 및 포말리도마이드보다 더 넓은 이 약물의 항종양 활성은 세레블론-의존적 유비퀴틴화(ubiquitination) 및 번역 종결 인자 글루타티온 S-전이효소 파이 유전자 1 (glutathione S-transferase pi gene; 1 GSTP1)의 분해에 의해 매개되는 것으로 보고되어 왔다. Matyskiela 등 Nature 535:252-7 (2016) 참조.

[0011] 질병 치료에서 매개체로서 세레블론의 이용은 또한 이중-이중 기능성(hetero-bifunctional) PROTACs (PROteolysis TArgeting Chimera)의 개발로 이어졌는데, 이는 스스로가 질병 매개체인 타겟 단백질 (예를 들면, 브로모도메인-함유 단백질 4 (bromodomain-containing protein 4; BRD4))을 CRL4^{CRBN} E3 유비퀴틴 리가아제에 리크루팅하며, 이는 타겟 단백질의 분해로 이어졌다. 예를 들어, Lu 등, Cell Cancer Biol. 22(6):755-63 (2015) 참고.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 제1 측면은 화학식 (I)로 표현된 구조를 갖는 화합물:

[0013] [화학식 (I)]



[0014]

[0015] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체(본 명세서에서 "본 발명의 화합물/화합물들"로도 지칭됨)에 관한 것으로,

[0016] 상기 화학식에서,

[0017] Z는 CH₂ 또는 C(O)이고; m 및 m¹은 각각 독립적으로 0 내지 8의 정수이고; R은 H 또는 A이고; X는 H 또는 C(O)

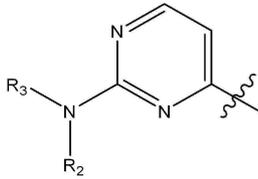
이고; Y는 존재하지 않거나(absent) NR₁A이고, 이때 R₁은 H 또는 C1-C2 알킬이며,

[0018] R가 H인 경우, X는 C(O)이고, m¹은 1이고, Y는 NR₁A이고;

[0019] R가 A인 경우, X는 H이고, m¹은 0이고, Y는 존재하지 않으며;

[0020] A는 하기 (A1) 내지 (A5)로부터 선택된 기(group)를 나타내고:

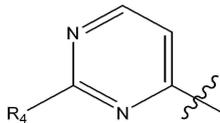
[0021] [화학식 (A1)]



[0022]

[0023] (상기 화학식 A1에서, R₂는 H 또는 C1-C2 알킬이고; R₃는 치환되거나 치환되지 않은 C1-C5 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클릭 (예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 카보사이클릭(carbocyclic), 및 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭)이거나; 또는 R₂ 및 R₃은 이들이 결합하는 N과 함께, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 기, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 기를 형성함);

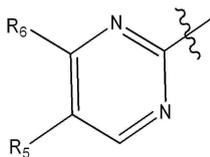
[0024] [화학식 (A2)]



[0025]

[0026] (상기 화학식 A2에서, R₄는 치환되거나 치환되지 않은 사이클릭 기 (예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 카보사이클릭 기, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴 기, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭 기, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴 기)를 나타냄);

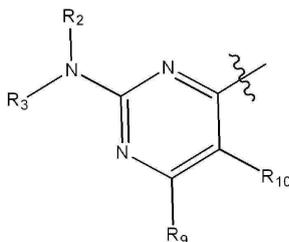
[0027] [화학식 (A3)]



[0028]

[0029] (상기 화학식 A3에서, R₅는 수소 또는 할로(halo)(예를 들면, F, Cl, Br, 또는 I)를 나타내고, R₆는 NR₇R₈를 나타내며, 이때 R₇는 H를 나타내고, R₈는 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴 기를 나타냄);

[0030] [화학식 (A4)]



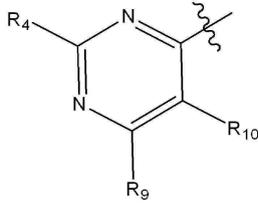
[0031]

[0032] (상기 화학식 A4에서, R₂ 및 R₃는 앞서 정의된 것과 같고,

[0033] R₉ 및 R₁₀은 각각 H를 나타내거나, 각각 독립적으로 C 또는 N을 나타내되, 단 R₉ 및 R₁₀ 중 적어도 하나는 N을 나

타내고 R₉ 및 R₁₀가 결합하는 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C6 헤테로사이클릭 기 예를 들면 치환되거나 치환되지 않은 C6원(membebered) 헤테로아릴 기를 형성함); 및

[0034] [화학식 (A5)]



[0035] [0036] (상기 화학식 A5에서, R₄, R₉ 및 R₁₀는 앞서 정의된 것과 같음).

[0037] 일부 양태에서, m 및 m¹은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 특정 양태에서, m 및 m¹은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0038] 일부 양태에서, Z는 CH₂이다.

[0039] 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0040] 본 발명의 추가적인 측면은 본 발명의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0041] 본 발명의 추가적인 측면은 단백질의 비정상적인(aberrant) 활성을 수반하는 질병 또는 질환의 치료방법에 관한 것으로, 이때 상기 단백질은 세레블론 및 화합물을 함유하는 복합체를 위한 기질일 수 있으며, 상기 치료방법은 상기 질병 또는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에, 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 수반한다.

[0042] 어떠한 작용 이론에 얽매이지 않고, 본 발명의 화합물은 항-증식 효과 및 면역 조절 효과의 조합에 의한 이들의 치료학적 (예를 들어, 항암) 효과 또는 이점을 발휘한다. 특히, 화합물의 세레블론에 대한 결합은 CRL4^{CRBN} E3 유비퀴틴 리가아제에 대한 분화된 기질 특이성을 부여하는 것으로 여겨진다. 이러한 다양해진 기질 특이성은 잠재적인 타겟의 유형과 수를 실질적으로 확대하여, 광범위한 치료학적 용도를 제공한다. 예를 들어, Ikaros 패밀리에 속한 아연 집게 단백질 1 (Ikaros family zinc finger protein 1; IKZF1), IKZF3 및 카세인 키나아제 1 알파 (CK1α)의 발현 산물에 더하여 또는 그 이외에, 본 발명의 화합물은 세레블론-의존적인 유비퀴틴화 및 분해를 위한 상이한 기질의 숙주를 간접적으로 타겟팅할 수 있다. 이러한 기질은 예를 들면 다음을 포함할 수 있다: 서열 유사성 83의 패밀리에 속한 F (family with sequence similarity 83 member F; FAM83F), DTW 도메인 함유 1 (DTWD1), IKZF2, IKZF4, IKZF5, 아연 집게 단백질(zinc finger protein) 91 동족체 (ZFP91), ZFP62, ZFP36 고리 집게 단백질 유사체 (ZFP36L2), 고리 집게 단백질 166 (RNF166), Ras-관련 단백질 Rab-28 (RAB28), 글루타티온 S-전이효소 파이 1 (GSTP1), GSPT2, 미토콘드리아 내포 내부 막 트랜스로카제 서브유닛 Tim10 (mitochondrial import inner membrane translocase subunit Tim10; TIMM10), GDNF 유도성 아연 집게 단백질 1 (GZF1), 초기 성장 반응 1 (early growth response 1; EGR1), 암에서 하이퍼-메틸화된 1 (hyper-methylated in cancer 1; HIC1), HIC2, 인슐린종-관련된 단백질 2 (insulinoma-associated protein 2; INSM2), odd-생략된 관련 전사 인자 (odd-skipped related transcription factor 2; OSR2), 단백질 폴리브로모-1 (protein polybromo-1; PB1), PR 도메인 아연 집게 단백질 15 (PR domain zinc finger protein 15; PRD15), 스팔트 유사 전사 인자 1 (spalt like transcription factor 1; SALL1), SALL3, SALL4, WIZ, 아연 집게 및 BTB 도메인-함유 단백질 17 (ZBT17), ZBTB39, ZBT41, ZBT49, ZBT7A, ZBT7B, ZBTB2, K 단백질과 상호작용하는 아연 집게 단백질 1 (zinc finger protein interacting with K protein 1; ZIK1), 아연 집게 단백질 3 (ZNF3), ZNF217, ZNF276, ZNF316, ZNF324B, ZNF335, ZNF397, ZNF407, ZNF408, ZNF462, ZNF483, ZNF517, ZNF526, ZNF581, ZNF587, ZNF589, ZNF618, ZNF644, ZNF646, ZNF653, ZNF654, ZNF692, ZNF724, ZNF771, ZNF782, ZNF784, ZNF814, 아연 집게 및 SCAN 도메인 함유 10 (ZSC10), ZSC22, ZC827, 및 UFM1-특이적인 펩티다아제 도메인을 갖는 아연 집게 (ZUFSP).

[0043] 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 단백질의 비정상적인 활성화에 의해 매개되는 또는 특징지어지는 질병 또는 질환의 치료방법이 또한 제공되며, 상기 치료방법은 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약

제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를, 상기 질병 또는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다: 카세인 키나아제 1 알파 (CK1 α), 서열 유사성 83의 패밀리 구성원 F (FAM83F), DTW 도메인 함유 1 (DTWD1), 아연 집게 단백질(zinc finger protein) 91 동족체 (ZFP91), ZFP62, ZFP36 고리 집게 단백질 유사체 (ZFP36L2), 고리 집게 단백질 166 (RNF166), Ikaros 패밀리 집게 단백질 1 (IKZF1), IKZF2, IKZF3, IKZF4, IKZF5, Ras-관련 단백질 Rab-28 (RAB28), 글루타티온 S-전이효소 파이 1 (GSTP1), GSPT2, 미토콘드리아 내포 내부 막 트랜스로카제 서브유닛 Tim10 (TIMM10), GDNF 유도성 아연 집게 단백질 1 (GZF1), 초기 성장 반응 1 (EGR1), 암에서 하이퍼-메틸화된 1 (HIC1), HIC2, 인슐린종-관련된 단백질 2 (INSM2), odd-생략된 관련 전사 인자 (OSR2), 단백질 폴리브로모-1 (PB1), PR 도메인 아연 집게 단백질 15 (PRD15), 스팔트 유사 전사 인자 1 (SALL1), SALL3, SALL4, WIZ, 아연 집게 및 BTB 도메인-함유 단백질 17 (ZBT17), ZBT41, ZBT49, ZBT7A, ZBT7B, ZBTB2, ZBTB39, K 단백질과 상호작용하는 아연 집게 단백질 1 (ZIK1), 아연 집게 단백질 3 (ZNF3), ZNF217, ZNF276, ZNF316, ZNF324B, ZNF335, ZNF397, ZNF407, ZNF408, ZNF462, ZNF483, SNF517, ZNF526, ZNF581, ZNF587, ZNF589, ZNF618, ZNF644, ZNF646, ZNF653, ZNF654, ZNF692, ZNF724, ZNF771, ZNF782, ZNF784, ZNF814, 아연 집게 및 SCAN 도메인 함유 10 (ZSC10), ZSC22, ZC827, 및 UFM1-특이적인 펩티다아제 도메인을 갖는 아연 집게 (ZUFSP).

[0044] 일부 양태에서, 상기 질병 또는 질환은 IKZF2의 비정상적인 활성화에 의해 매개되는 또는 특징지어진다.

[0045] 본 발명의 하나의 이점은, 임의의 현 세대 IMiDs에 의한 직접적인 타겟팅의 관점에서 타겟이 달리 "약물가능한(druggable)" 것이 아닌 경우에 상기 화합물이 효과적인 치료법을 제공한다는 것이다. 본 발명의 화합물은 또한 세레블론-타겟팅되는 PROTACS에 비해 유리하며, 이는 이들의 큰 유연한 링커로 인해 약물동태학적인 과제를 유발할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 명세서의 주제가 속하는 기술 분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 명세서 및 첨부된 특허 청구 범위에서 사용된 바와 같이, 달리 반대되는 것으로 지시되지 않는 한, 다음 용어는 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해 지시된 의미를 갖는다.

[0047] 설명 및 첨부된 청구 범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "한(a)", "한(an)" 및 "그(the)"는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "한 조성물(a composition)"에 대한 언급은 2개 이상의 이러한 조성물들의 혼합물을 포함하고, "한 억제제(an inhibitor)"에 대한 언급은 2개 이상의 이러한 억제제들의 혼합물을 포함한다, 등.

[0048] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약"은 용어 "약"에 의해 수정된 특정 값의 10% 이내 (예를 들어, 5%, 2% 또는 1% 이내)를 의미한다.

[0049] "포함하는(including)", "함유하는(containing)" 또는 "특징되는(characterized by)"과 동의어인 전환 용어 "포함하는(comprising)"은 포괄적이거나 개방적이며, 추가적인, 인용되지 않은 구성 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 대조적으로, 전환 문구 "이루어지는(consisting of)"은 청구 범위에 명시되지 않은 임의의 구성 요소, 단계 또는 성분을 제외한다. 전환 문구 "필수적으로 이루어지는(consisting essentially of)"은 청구항의 범위를, 특정된 재료 또는 단계와, 청구된 발명의 "기본 및 신규 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들"로 제한한다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 용어 "비정상"은 비-병리적 상태에서 단백질의 정상적인 활성화와 다른 활성을 의미한다. 이러한 비정상적인 활성화는 기능 장애 또는 조절 장애일 수 있다. 따라서, 비정상이라는 용어는 정상적인 건강 한 대상체에 비해 더 크거나 적은 단백질의 활성화 또는 기능을 가리킬 수 있다.

[0051] 본 발명의 화합물과 관련하여, 이들을 추가로 설명하기 위해 본 명세서에서 다음 용어가 사용되면, 다음 정의가 적용된다.

[0052] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬"은 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 가리킨다. 일 양태에서, 알킬 라디칼은 C₁-C₁₈ 기이다. 다른 양태에서, 알킬 라디칼은 C₀-C₆, C₀-C₅, C₀-C₃, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄ 또는 C₁-C₃ 기 (여기서 C₀ 알킬은 결합을 가리킴)이다. 알킬기의 예시는 다음을 포함한다: 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, i-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 2-부틸, 2-메틸-2-프로필, 1-펜틸, n-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실,

2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실 및 도데실. 일부 양태에서, 알킬기는 C₁-C₃ 알킬기이다. 일부 양태에서, 알킬기는 C₁-C₂ 알킬기이다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 사슬을 지칭하며, 탄소 및 수소로만 이루어지고, 불포화 탄소 원자를 함유하지 않고 1 내지 12 개의 탄소 원자를 가지며, 예를 들면 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등이 있다. 알킬렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에, 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착될 수 있다. 일부 양태에서, 알킬렌기는 1 내지 8 개의 탄소 원자를 함유한다(C₁-C₈ 알킬렌). 다른 양태에서, 알킬렌기는 1 내지 5 개의 탄소 원자를 함유한다(C₁-C₅ 알킬렌). 다른 양태에서, 알킬렌기는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유한다(C₁-C₄ 알킬렌). 다른 양태에서, 알킬렌은 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유한다(C₁-C₃ 알킬렌). 다른 양태에서, 알킬렌기는 1 개 내지 2 개의 탄소 원자를 함유한다(C₁-C₂ 알킬렌). 다른 양태에서, 알킬렌기는 하나의 탄소 원자를 함유한다(C₁ 알킬렌).

[0054] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개) 할로 기로 치환된 본 명세서에서 정의된 알킬기를 지칭한다.

[0055] 본 명세서에 사용된 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알케닐은 "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 대안적으로 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 한 예시에서, 알케닐 라디칼은 C₂-C₁₈ 기이다. 다른 양태에서, 알케닐 라디칼은 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₃ 기이다. 예시는 에틸렌 또는 비닐, 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐, 2-메틸프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부타-1,3-디에닐, 2-메틸부타-1,3-디엔, 헥스-1-에닐, 헥스-2-에닐, 헥스-3-에닐, 헥스-4-에닐 및 헥사-1,3-디에닐을 포함한다.

[0056] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 가리킨다. 하나의 예시에서, 알킬닐 라디칼은 C₂-C₁₈ 기이다. 다른 예시에서, 알킬닐 라디칼은 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₃이다. 예시는 에틸닐 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐, 부트-1-이닐, 부트-2-이닐 및 부트-3-이닐을 포함한다.

[0057] 본 명세서에 사용된 용어 "알콕실" 또는 "알콕시"는 이에 부착된 산소 라디칼을 갖는, 앞서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 대표적인 알콕실 기는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 터트-부톡시 등을 포함한다. "에테르"는 산소에 의해 공유 결합된 2개의 탄화수소이다. 따라서, 알킬을 에테르로 만드는 알킬의 치환체는 -O-알킬, -O-알케닐 및 -O-알킬닐 중 하나로 표시될 수 있는 것과 같은 알콕실이거나 이와 유사하다.

[0058] 본 명세서에 사용된 용어 "할로젠" (또는 "할로" 또는 "할라이드")은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 가리킨다.

[0059] 본 명세서에 사용된 용어 "에스테르"는 화학식 -OC(O)Z¹ 또는 -C(O)OZ¹로 표시되며, 여기서 Z¹은 알킬, 할로젠화된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐 기일 수 있으며, 모두 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0060] 본 명세서에 사용된 용어 "에테르"는 화학식 Z¹OZ²로 표시되며, 여기서 Z¹ 및 Z²는 각각 독립적으로 알킬, 할로젠화된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐 기일 수 있으며, 모두 본 명세서에서 설명된 것과 같다.

[0061] 본 명세서에 사용된 용어 "케톤"은 화학식 Z¹C(O)Z²로 표시되며, 여기서 A¹ 및 A²는 각각 독립적으로 알킬, 할로젠화된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐 기를 나타내며, 모두 본 명세서에서 설명된 것과 같다.

[0062] 본 명세서에 사용된 용어 "설폰닐"은 화학식 -S(O)₂Z¹로 표시되는 설폰-옥소 기를 지칭하며, 여기서 Z¹은 수소, 알킬, 할로젠화된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐 기일 수 있으며, 모두 본 명세서에서 설명된 것과 같다.

[0063] 본 명세서에 사용된 용어 "설폰닐아미노" (또는 "설폰아마이드")는 화학식 -S(O)₂NH₂로 표시된다.

[0064] 본 명세서에 사용된 용어 "사이클릭 기"는 단독으로 또는 더 큰 모이어티(moiety)의 일부로 사용되며, 포화된, 부분적으로 포화된 또는 방향족 고리 시스템, 예를 들어 카보사이클릭 (사이클로알킬, 사이클로알케닐), 헤테로 사이클릭 (헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐), 아릴 및 헤테로아릴 기를 함유하는 임의의 기를 광범위 하게 지칭한다. 사이클릭 기는 하나 이상의 (예를 들어, 융합된) 고리 시스템을 가질 수 있다. 따라서, 예를 들어, 사이클릭 기는 하나 이상의 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 기를 포함할 수 있다.

[0065] 본 명세서에 사용된 용어 "카보사이클릭" (또한 "카보사이클릴")은 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로 사 용되며, 3 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 방향족 고리 시스템을 함유하는 기를 지칭한다, 즉 단독 또는 더 큰 모이어티의 일부 (예를 들면, 알카보사이클릭(alkcarbocyclic) 기)이다. 용어 카보사이클릴은 모노-, 바이-, 트리-, 융합된, 브릿지(bridged) 및 스피로-고리 시스템 및 이들의 조합을 포함한다. 일 양태에서, 카보사이클릴은 3 내지 15 개의 탄소 원자 (C₃-C₁₅)를 포함한다. 일 양태에서, 카보사 이클릴은 3 내지 12 개의 탄소 원자 (C₃-C₁₂)를 포함한다. 일 양태에서, 카보사이클릴은 C₃-C₈, C₃-C₁₀ 또는 C₅- C₁₀을 포함한다. 또 다른 양태에서, 모노사이클린 카보사이클릴은 C₃-C₈, C₃-C₆ 또는 C₅-C₆을 포함한다. 일부 양 태에서, 바이사이클린 카보사이클릴은 C₇-C₁₂를 포함한다. 다른 양태에서, 스피로 시스템인 카보사이클릴은 C₅- C₁₂를 포함한다. 모노사이클릭 카보사이클릴의 대표적인 예시는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 퍼듀테리오사이클로헥 실(perdeuteriocyclohexyl), 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클 로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실, 페닐 및 사이클로도 데실을 포함하고; 7개 내지 12개의 고리 원자를 갖는 바이사이클릭 카보사이클릴은 [4,3], [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리 시스템, 예를 들면 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 나프탈 렌 및 바이사이클로[3.2.2]노난을 포함한다. 스피로 카보사이클릴의 대표적인 예시는 스피로[2.2]펜탄, 스피로 [2.3]헥산, 스피로[2.4]헵탄, 스피로[2.5]옥탄 및 스피로[4.5]데칸을 포함한다. 용어 카보사이클릴은 본 명세 서에 정의된 아릴 고리 시스템을 포함한다. 용어 카보사이클릴은 또한 사이클로알킬 고리 (예를 들어, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 모노-, 바이- 또는 스피로-카보사이클)을 포함한다. 용어 카보사이클릴 기는 또한 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2 또는 3개) 상이한 사이클릭 기 (예를 들어, 아릴 또는 헤테로사이클릭 고리)에 융합된 카보사이클릭 고리를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 카보사이클릭 고리 상에 있다.

[0066] 따라서, 용어 카보사이클릭은 또한 카보사이클릴알킬기를 포함하며, 이는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 화학 식 -R^c-카보사이클릴(이때 R^c가 알킬렌 사슬임)의 기를 가리킨다. 용어 카보사이클릭은 또한 카보사이클릴알콕 시 기를 포함하며, 이는 본 명세서에 사용된 바와 같이 화학식 -O-R^c-카보사이클릴(이때 R^c가 알킬렌 사슬임)의 산소 원자를 통해 결합된 기를 가리킨다.

[0067] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로사이클릴"은 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로 사용되는 "카보사이클 릴"을 지칭하며, 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 방향족 고리 시스템을 포함하며, 여기서 하나 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 또는 4개) 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들면, O, N, N(O), S, S(O) 또는 S(O)₂)로 대체된다. 용어 헤테로사이클릴은 모노-, 바이-, 트리-, 융합된, 브릿지 및 스피로-고리 시스템 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 헤테로사이클릴은 3 내지 15 원 헤테로사이클릴 고리 시스템을 지칭한다. 일부 양태에서, 헤테로사이클릴은 3 내지 12 원 헤테로사이클릴 고리 시스템을 지칭한다. 일부 양태에서, 헤테로사이클릴은 포 화된 고리 시스템, 예를 들면 3 내지 12 원 포화된 헤테로사이클릴 고리 시스템을 지칭한다. 일부 양태에서, 헤테로사이클릴은 5 내지 14 원 헤테로아릴 고리 시스템과 같은 헤테로아릴 고리 시스템을 지칭한다. 용어 헤테로사이클릴은 또한 3-8 개의 탄소 및 하나 이상의 (1, 2, 3 또는 4개) 헤테로원자를 함유하는 포화된 또는 부 분적으로 불포화된 모노-, 바이-또는 스피로-고리 시스템인 C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬을 포함한다.

[0068] 일부 양태에서, 헤테로사이클릴 기는 3-12 개의 고리 원자를 포함하고, 모노사이클, 바이사이클, 트리사이클 및 스피로 고리 시스템을 포함하며, 여기서 고리 원자는 탄소이고 1 내지 5 개의 고리 원자는 질소, 황 또는 산소 와 같은 헤테로원자이다. 일부 양태에서, 헤테로사이클릴은 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 3- 원 내지 7-원 모노사이클을 포함한다. 일부 양태에서, 헤테로사이클릴은 질소, 황 또는 산 소로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 4- 원 내지 6- 원 모노사이클을 포함한다. 일부 양태에서, 헤테로사이클릴은 3-원 모노사이클을 포함한다. 일부 양태에서, 헤테로사이클릴은 4-원 모노사이클을 포함한다. 일부 양태에서, 헤테로사이클릴은 5-6 원 모노사이클을 포함한다. 일부 양태에서, 헤테로사이클릴 기는 0 내지

3개의 이중 결합을 포함한다. 전술한 양태들 중 임의의 양태에서, 헤테로사이클릴은 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자를 포함한다. 임의의 질소 또는 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고 (예를 들어, NO, SO, SO₂), 임의의 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다 (예를 들어, [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻). 헤테로사이클릴의 대표적인 예시는 다음을 포함한다: 옥시라닐(oxiranyl), 아지리디닐(aziridinyl), 티라닐(thiiranyl), 아제티디닐(azetidiny), 옥세타닐(oxetanyl), 티에타닐(thietanyl), 1,2-디티에타닐(1,2-dithietanyl), 1,3-디티에타닐, 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 디하이드로-1H-피롤릴(dihydro-1H-pyrrolyl), 디하이드로퓨라닐(dihydrofuranly), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl), 디하이드로티에닐(dihydrothienyl), 테트라하이드로티에닐(tetrahydrothienyl), 이미다졸리디닐(imidazolidinyl), 피페리디닐(piperidinyl), 피페라지닐(piperazinyl), 모르폴리닐(morpholinyl), 티오모르폴리닐(thiomorpholinyl), 1,1-디옥소-티오모르폴리닐(1,1-dioxo-thiomorpholinyl), 디하이드로피라닐(dihydropyranyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl), 헥사하이드로티오피라닐(hexahydrothiopyranyl), 헥사하이드로피리미디닐(hexahydropyrimidinyl), 옥사지나닐(oxazinanyl), 티아지나닐(thiazinanyl), 티옥사닐(thioxanyl), 호모피페라지닐(homopiperazinyl), 호모피페리디닐(homopiperidinyl), 아제파닐(azepanyl), 옥세파닐(oxepanyl), 티에파닐(thiepany), 옥사제피닐(oxazepinyl), 옥사제파닐(oxazepanyl), 디아제파닐(diazepanyl), 1,4-디아제파닐(1,4-diazepanyl), 디아제피닐(diazepinyl), 티아제피닐(thiazepinyl), 티아제파닐(thiazepanyl), 테트라하이드로티오피라닐(tetrahydrothiopyranyl), 옥사졸리디닐(oxazolidinyl), 티아졸리디닐(thiazolidinyl), 이소티아졸리디닐(isothiazolidinyl), 1,1-디옥소이소티아졸리디노닐(1,1-dioxoisothiazolidinonyl), 옥사졸리디노닐(oxazolidinonyl), 이미다졸리디노닐(imidazolidinonyl), 4,5,6,7-테트라하이드로[2H]인다졸릴(4,5,6,7-tetrahydro[2H]indazolyl), 테트라하이드로벤조이미다졸릴(tetrahydrobenzoimidazolyl), 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]이미다졸릴(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]imidazolyl), 1,6-디하이드로이미다졸[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리디닐(1,6-dihydroimidazol[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridinyl), 티아지닐(thiazinyl), 옥사지닐(oxazinyl), 티아디아지닐(thiadiazinyl), 옥사디아지닐(oxadiazinyl), 디티아지닐(dithiazinyl), 디옥사지닐(dioxazinyl), 옥사티아지닐(oxathiazinyl), 티아트리아지닐(thiatriazinyl), 옥사트리아지닐(oxatriazinyl), 디티아디아지닐(dithiadiazinyl), 이미다졸리닐(imidazoliny), 디하이드로피리미딜(dihydropyrimidy), 테트라하이드로피리미딜(tetrahydropyrimidy), 1-피롤리닐(1-pyrrolinyl), 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐(indolinyl), 티아피라닐(thiapyranyl), 2H-피라닐(2H-pyranyl), 4H-피라닐, 디옥사닐(dioxanyl), 1,3-디옥솔라닐(1,3-dioxolanyl), 피라졸리닐(pyrazolinyl), 피라졸리디닐(pyrazolidinyl), 디티아닐(dithianyl), 디티올라닐(dithiolanyl), 피리미디노닐(pyrimidinonyl), 피리미딘디오닐(pyrimidindionyl), 피리미딘-2,4-디오닐(pyrimidin-2,4-dionyl), 피페라지노닐(piperazinonyl), 피페라진디오닐(piperazindionyl), 피라졸리디닐이미다졸리닐(pyrazolidinylimidazoliny), 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐(3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl), 3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanyl), 6-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐(6-azabicyclo[3.1.1]heptanyl), 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐(3-azabicyclo[3.1.1]heptanyl), 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐(3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl), 아자바이사이클로[2.2.2]헥사닐(azabicyclo[2.2.2]hexanyl), 2-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐(2-azabicyclo[3.2.1]octanyl), 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐(8-azabicyclo[3.2.1]octanyl), 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐(2-azabicyclo[2.2.2]octanyl), 8-아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐(8-azabicyclo[2.2.2]octanyl), 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵타닐(7-oxabicyclo[2.2.1]heptane), 아자스피로[3.5]노나닐(azaspiro[3.5]nonanyl), 아자스피로[2.5]옥타닐(azaspiro[2.5]octanyl), 아자스피로[4.5]데카닐(azaspiro[4.5]decanyl), 1-아자스피로[4.5]데칸-2-온일(1-azaspiro[4.5]decan-2-only), 아자스피로[5.5]운데카닐(azaspiro[5.5]undecanyl), 테트라하이드로인돌릴(tetrahydroindolyl), 옥타하이드로인돌릴(octahydroindolyl), 테트라하이드로이소인돌릴(tetrahydroisindolyl), 테트라하이드로인다졸릴(tetrahydroindazolyl), 1,1-디옥소헥사하이드로티오피라닐(1,1-dioxohexahydrothiopyranyl). 황 또는 산소 원자와, 1 내지 3 개의 질소 원자를 함유하는 5-원 헤테로사이클릴의 예시는 티아졸-2-일 및 티아졸-2-일 N-옥사이드를 포함하는 티아졸릴; 1,3,4-티아디아졸-5-일 및 1,2,4-티아디아졸-5-일을 포함하는 티아디아졸릴; 옥사졸-2-일과 같은 옥사졸릴; 및 1,3,4-옥사디아졸-5-일 및 1,2,4-옥사디아졸-5-일과 같은 옥사디아졸릴이다. 2 내지 4 개의 질소 원자를 함유하는 5-원 고리 헤테로사이클릴의 예시는 이미다졸릴, 예를 들면 이미다졸-2-일; 트리아졸릴, 예를 들면 1,3,4-트리아졸-5-일; 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-5-일, 및 테트라졸릴, 예를 들면 1H-테트라졸-5-일을 포함한다. 벤조-융합된 5-원 헤테로사이클릴의 대표적인 예시는 벤즈옥사졸-2-일, 벤즈티아졸-2-일 및 벤즈이미다졸-2-일이다. 6-원 헤테로사이클릴의 예시는 1 내지 3 개의 질소 원자 및 임의로 황 또는 산소 원자를 함유하고, 예를 들면, 피리디, 예컨대 피리드-2-일, 피리드-3-일, 및 피리드-4-일; 피리미딜, 예를 들면, 피리미드-2-일 및 피리미드-4-일; 트리

아지닐, 예를 들면, 1,3,4-트리아진-2-일 및 1,3,5-트리아진-4-일; 피리다지닐, 특히 피리다진-3-일 및 피라지닐을 포함한다. 피리딘 N-옥사이드 및 피리다진 N-옥사이드 및 피리딜, 피리미드-2-일, 피리미드-4-일, 피리다지닐 및 1,3,4-트리아진-2-일 기는 헤테로사이클릭 기의 또 다른 예이다. 일부 양태에서, 헤테로사이클릭 기는 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2 또는 3개) 상이한 사이클릭 기 (예를 들어, 카보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리)에 융합된 헤테로사이클릭 고리를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로사이클릭 고리 상에 있으며, 일부 양태에서 부착 지점은 헤테로사이클릭 고리 내에 함유된 헤테로원자이다.

[0069] 따라서, 용어 헤테로사이클릭은 N-헤테로사이클릭 기를 포괄하는데, 이는 본 명세서에서 사용된 것과 같이 적어도 하나의 질소를 함유하는 헤테로사이클릭 기를 가리키며, 여기서 헤테로사이클릭 기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 지점은 헤테로사이클릭 기 내 질소 원자를 통한다. N-헤테로사이클릭 기의 대표적인 예시는 1-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피페라지닐, 1-피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐 및 이미다졸리디닐을 포함한다. 용어 헤테로사이클릭은 또한 C-헤테로사이클릭 기를 포괄하는데, 이는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릭 기를 가리키며, 헤테로사이클릭 기가 분자의 나머지에 부착되는 지점이 헤테로사이클릭 기 내 탄소 원자를 통한다. C-헤테로사이클릭 라디칼의 대표적인 예시는 2-모르폴리닐, 2- 또는 3- 또는 4-피페리디닐, 2-피페라지닐 및 2- 또는 3-피롤리디닐을 포함한다. 용어 헤테로사이클릭은 또한 헤테로사이클릭 알킬기를 포괄하는데, 이는 앞서 개시된 바와 같이 화학식 $-R^c$ -헤테로사이클릭(R^c 가 알킬렌 사슬임)의 기를 가리킨다. 용어 헤테로사이클릭은 또한 헤테로사이클릭알콕시 기를 포함하며, 이는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 화학식 $-O-R^c$ -헤테로사이클릭(여기서 R^c 는 알킬렌 사슬임)의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 가리킨다.

[0070] 본 명세서에서 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부(예를 들면, "아르알킬(aralkyl)" (여기서 알킬기 상 말단 탄소 원자가 부착 지점임, 예를 들어 벤질 기), "아르알콕시(aralkoxy)" (여기서 산소 원자가 부착 지점임), 또는 "아록시알킬(aroxylalkyl)" (여기서 부착 지점은 아릴 기 상에 있음))로 사용된 용어 "아릴"은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭, 탄소 고리 시스템을 포함하는 기를 가리키며, 이는 융합된 고리를 포함하고 이때 시스템 내 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 일부 양태에서, 아르알콕시 기는 벤족시 기이다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 한 양태에서, 아릴은 6-18 개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다. 또 다른 양태에서, 아릴은 6-10 개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다. 아릴 기의 예시는 페닐, 나프틸, 안트라실(anthracyl), 바이페닐, 페난트레닐(phenanthrenyl), 나프타세닐(naphthacenylyl), 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐(1,2,3,4-tetrahydronaphthalenylyl), 1H-인데닐, 2,3-디하이드로-1H-인닐 등을 포함하며, 이는 치환되거나 또는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 특정 아릴은 페닐이다. 일부 양태에서, 아릴 기는 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2 또는 3개) 상이한 사이클릭 기 (예를 들어, 카보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리)에 융합된 아릴 고리를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 아릴 고리 상에 있다.

[0071] 따라서, 용어 아릴은 아르알킬 기 (예를 들어, 벤질)를 포함하며, 이는 앞서 개시된 바와 같이 화학식 $-R^c$ -아릴 (여기서 R^c 는 메틸렌 또는 에틸렌과 같은 알킬렌 사슬임)의 기를 가리킨다. 일부 양태에서, 아르알킬 기는 임의로 치환된 벤질 기이다. 용어 아릴은 또한 아르알콕시 기를 포함하며, 이는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 화학식 $-O-R^c$ -아릴 (여기서 R^c 는 메틸렌 또는 에틸렌과 같은 알킬렌 사슬임)의 산소 원자를 통해 결합된 기를 가리킨다.

[0072] 본 명세서에서 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부 (예를 들면, "헤테로아릴알킬" (또한 "헤테로아르알킬") 또는 "헤테로아릴알콕시" (또한 "헤테로아르 알콕시"))로 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14 개의 고리 원자를 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템을 가리키며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고 적어도 하나의 헤테로원자를 함유한다. 일 양태에서, 헤테로아릴은 4-6 원 모노사이클릭 방향족 기를 포함하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자가 질소, 황 또는 산소이고, 이들은 독립적으로 임의로 치환된다. 다른 양태에서, 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 원자가 질소, 황 또는 산소인 5-6 원 모노사이클릭 방향족 기를 포함한다. 헤테로아릴 기의 대표적인 예시는 다음을 포함한다: 티에닐(thienyl), 퓨릴(furyl), 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴(isothiazolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 트리아졸릴(triazolyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 티아트리아졸릴(thiatriazolyl), 옥사트리아졸릴(oxatriazolyl), 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 테트라졸로[1,5-b]피리다지닐(tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl), 퓨리닐(purinylyl), 벤족사졸릴

(benzoxazolyl), 벤조퓨릴(benzofuryl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 벤조티아디아졸릴(benzothiadiazolyl), 벤조트리아졸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 1,3-티아졸-2-일(1,3-thiazol-2-yl), 1,3,4-트리아졸-5-일(1,3,4-triazol-5-yl), 1,3-옥사졸-2-일(1,3-oxazol-2-yl), 1,3,4-옥사디아졸-5-일(1,3,4-oxadiazol-5-yl), 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 1,3,4-티아디아졸-5-일, 1H-테트라졸-5-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 및 피리드-2-일 N-옥사이드. 용어 "헤테로아릴"은 또한 헤테로아릴이 하나 이상의 사이클릭 (예를 들어, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴) 고리에 융합된 기를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있다. 비제한적인 예시는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐(cinnoliny), 프탈라지닐(phthalaziny), 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐(quinoxaliny), 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐(acridiny), 페나지닐(phenaziny), 페노티아지닐(phenothiaziny), 페녹사지닐(phenoxaziny), 테트라하이드로퀴놀리닐(tetrahydroquinoliny), 테트라하이드로이소퀴놀리닐(tetrahydroisoquinoliny) 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온(pyrido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-one)를 포함한다. 헤테로아릴 기는 모노-, 바이- 또는 트리-사이클릭일 수 있다. 일부 양태에서, 헤테로아릴 기는 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2 또는 3 개) 상이한 사이클릭 기 (예를 들어, 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리)에 융합된 헤테로아릴 고리를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있으며, 일부 양태에서 부착 지점은 헤테로사이클릭 고리 내에 함유된 헤테로원자이다.

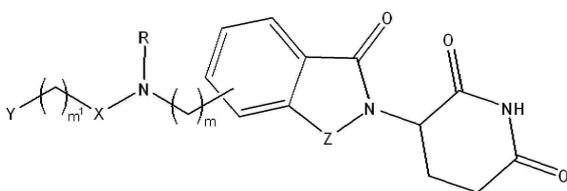
[0073] 따라서, 용어 헤테로아릴은 N-헤테로아릴 기를 포괄하는데, 이는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 적어도 하나의 질소를 함유하는 상기 정의된 헤테로아릴 기를 가리키며, 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 기의 부착 지점이 헤테로아릴 기 내 질소 원자를 통한다. 용어 헤테로아릴은 또한 C-헤테로아릴 기를 포함하는데, 이는 본 명세서에서 사용되는 것과 같이 앞서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기를 가리키고, 여기서 분자의 나머지 부분에 대한 헤테로아릴 기의 부착 지점은 헤테로아릴 기 내 탄소 원자를 통한다. 용어 헤테로아릴은 또한 상기 개시된 바와 같이 화학식 $-R^c$ -헤테로아릴(여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬임)의 기를 지칭하는 헤테로아릴알킬 기를 포함한다. 용어 헤테로아릴은 또한 헤테로아릴알콕시 (또는 헤테로아릴알콕시) 기를 포함하며, 이는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 화학식 $-O-R^c$ -헤테로아릴(여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 기임)의 산소 원자를 통해 결합된 기를 가리킨다.

[0074] 본 명세서 내에 기재된 임의의 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "치환된"은 모든 허용 가능한 치환기를 넓게 지칭하며, 단 이러한 치환은 치환된 원자 및 치환기의 허용되는 원자가에 따르며, 치환은 안정한 화합물, 즉 재배열(rearrangement), 고리화(cyclization), 제거 등과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성한다는 조건을 내포한다. 대표적인 치환기는 할로젠, 하이드록실 기 및 임의의 개수의 탄소 원자들, 예를 들면, 1-14 개의 탄소 원자를 포함하는 임의의 다른 유기 기를 포함하며, 이는 하나 이상의 (예를 들면, 1, 2, 3, 또는 4 개) 헤테로원자, 예를 들면 산소, 황, 및 질소가 직선형, 분지형 또는 고리형 구조 형식으로 그룹화된 것을 포함할 수 있다.

[0075] 따라서 치환기의 대표적인 예시는 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 사이클릭, 치환된 사이클릭, 카보사이클릭, 치환된 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 치환된 헤테로사이클릭, 아릴 (예를 들면, 벤질 및 페닐), 치환된 아릴 (예를 들어, 치환된 벤질 또는 페닐), 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 할로, 하이드록실, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 알킬티오, 치환된 알킬티오, 아릴티오, 치환된 아릴티오, 시아노, 카보닐, 치환된 카보닐, 카복실, 치환된 카복실, 아미노, 치환된 아미노, 아미도(amido), 치환된 아미도, 설포닐, 치환된 설포닐, 아미노산 및 펩티드 기를 포함할 수 있다.

[0076] 넓게, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)로 표현되는 구조, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성 질체를 갖는다:

[0077] [화학식 (I)]



[0078]

[0079] 상기 화학식에서,

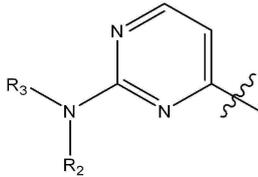
[0080] Z는 CH₂ 또는 C(O)를 나타내고; m 및 m¹은 각각 독립적으로 0 내지 8의 정수이고; R은 H 또는 A이고; X는 H 또는 C(O)이고; Y는 존재하지 않거나(absent) NR₁A이고, 이때 R₁은 H 또는 C1-C2 알킬이며,

[0081] R가 H인 경우, X는 C(O)이고, m¹은 1이고, Y는 NR₁A이고;

[0082] R가 A인 경우, X는 H이고, m¹은 0이고, Y는 존재하지 않으며;

[0083] A는 다음과 같이 표현된다:

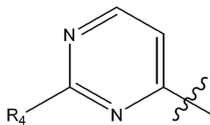
[0084] [화학식 (A1)]



[0085]

[0086] (상기 화학식 A1에서, R₂는 H 또는 C1-C2 알킬이고; R₃는 치환되거나 치환되지 않은 C1-C5 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 카보사이클릭(carbocyclic), 또는 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭이거나; 또는 R₂ 및 R₃은 이들이 결합하는 N과 함께, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로사이클릭 기, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴 기를 형성함);

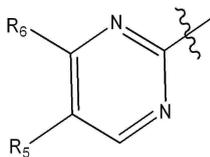
[0087] [화학식 (A2)]



[0088]

[0089] (상기 화학식 A2에서, R₄는 치환되거나 치환되지 않은 사이클릭 기, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 카보사이클릭 기, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴 기, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭 기, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴 기를 나타냄);

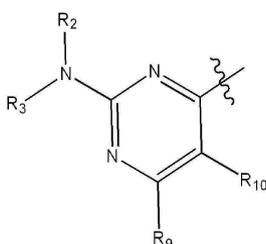
[0090] [화학식 (A3)]



[0091]

[0092] (상기 화학식 A3에서, R₅는 수소 또는 할로(halo)를 나타내고, R₆는 NR₇R₈를 나타내며, 이때 R₇는 H를 나타내고, R₈는 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴 기를 나타냄);

[0093] [화학식 (A4)]



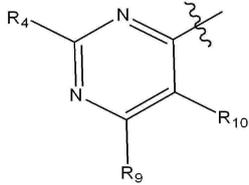
[0094]

[0095] (상기 화학식 A4에서, R₂ 및 R₃는 앞서 정의된 것과 같고,

[0096] R₉ 및 R₁₀은 각각 H를 나타내거나;

[0097] R₉ 및 R₁₀ 중 적어도 하나는 N을 나타내고 R₉ 및 R₁₀가 결합하는 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C6 헤테로사이클릭, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C6 헤테로아릴 기, 예를 들면 치환되거나 치환되지 않은 C6 헤테로아릴 기를 형성한다면, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 C 또는 N을 나타냄); 또는

[0098] [화학식 (A5)]



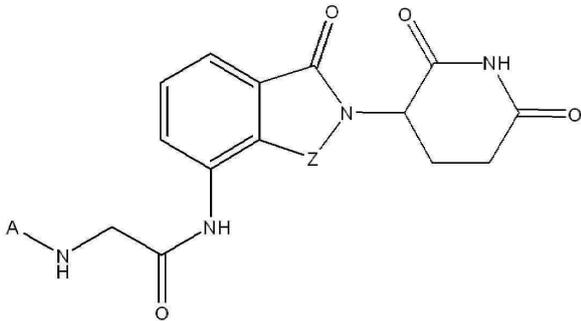
[0099] (A5);

[0100] (상기 화학식 A5에서, R₄, R₉ 및 R₁₀는 앞서 정의된 것과 같음).

[0101] 일부 양태에서, m 및 m¹은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 특정 양태에서, m 및 m¹은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0102] 일부 양태에서, m은 0이고, R은 H이고, X는 C(O)이고, m¹은 1이고, Y은 NR₁A이고, R₁은 H이고, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0103] [화학식 (Ia)]



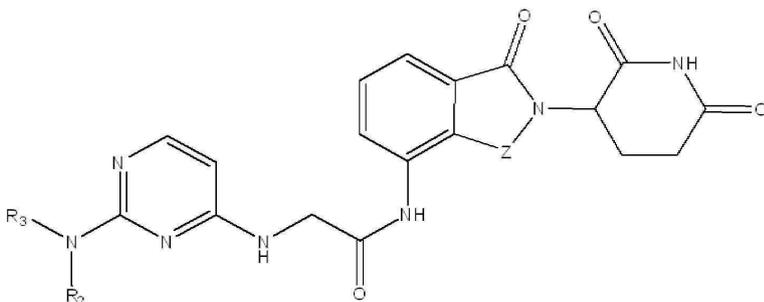
[0104]

[0105] 상기 화학식에서 A 및 Z는 앞서 정의된 것과 같다.

[0106] 일부 양태에서,

[0107] A는 A1으로 나타나고, 화학식 (Ia)의 화합물은 화학식 (Ia1)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0108] [화학식 (Ia1)]

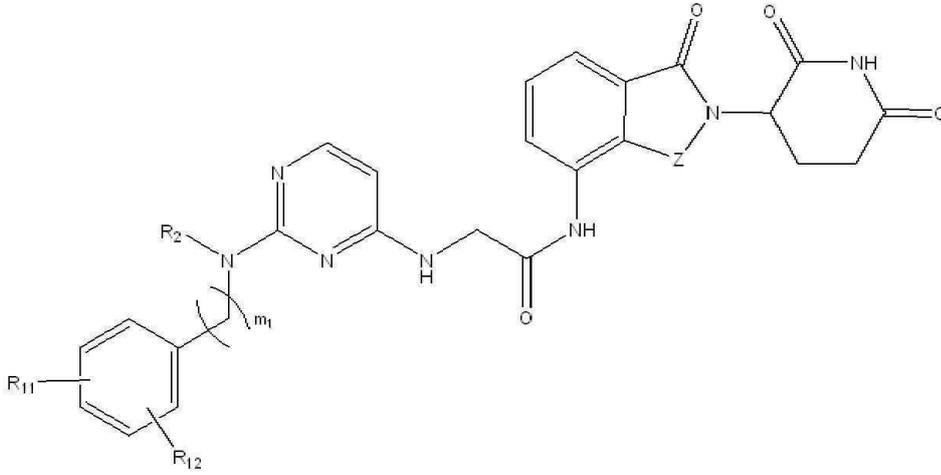


[0109]

[0110] 상기 화학식에서 R₂ 및 R₃는 앞서 정의된 것과 같다.

[0111] 일부 양태에서, R₃는 아릴(예를 들면, 페닐) 또는 치환된 아릴(예를 들면 치환된 페닐)을 나타내고, 화학식 (Ia1)의 화합물은 화학식 (Ia1a)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0112] [화학식 (Ia1a)]



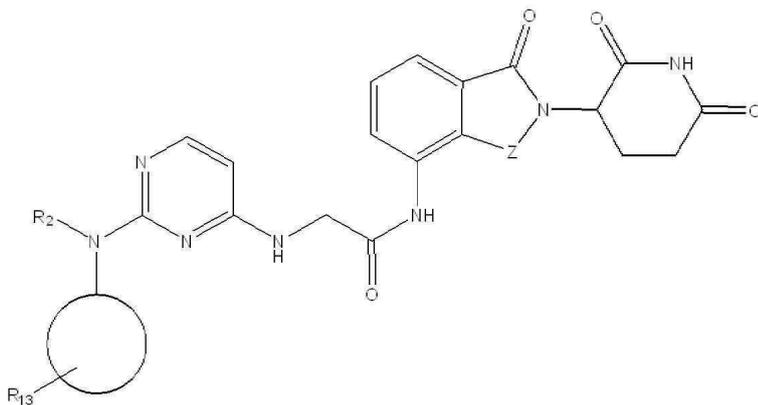
[0113]

[0114] 상기 화학식에서, m₁은 0 또는 1이고,

[0115] R₁₁ 및 R₁₂는 각각 독립적으로 H, 할로, CF₃, 또는 C1-C2 알콕시를 나타내거나; 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 각각 독립적으로 C 또는 헤테로원자(예를 들면, O, N, 또는 S)를 나타내고, 이들이 결합하는 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 사이클릭 기, 예를 들면 C5-C14 카보사이클릭, C5-C14 헤테로사이클릭, C6-C14 아릴 또는 C6-C14 헤테로아릴 기(용어 "아릴"의 사용과 일치하지만, 전반적인 고리 구조가 치환되거나 치환되지 않은 아릴 기로 정의됨)를 형성한다.

[0116] 일부 양태에서, R₃는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 기를 나타내고, 화학식 (Ia1)의 화합물은 화학식 (Ia1b)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0117] [화학식 (Ia1b)]

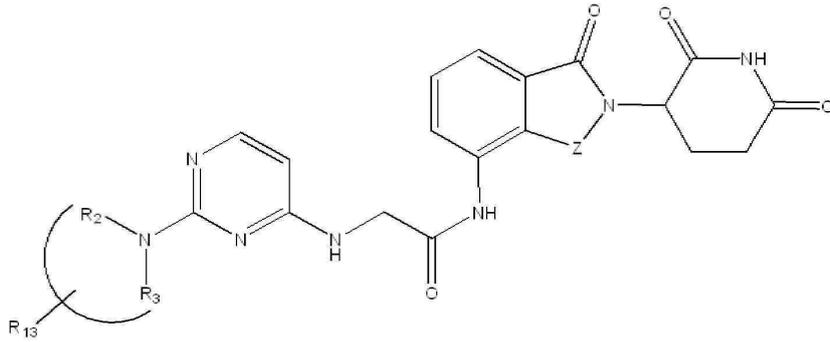


[0118]

[0119] 상기 화학식에서, R₁₃은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C5 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 카보사이클릭, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭이다.

[0120] 일부 양태에서, m은 0이고, R₂ 및 R₃는 이들이 결합하는 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭, 예를 들면 치환되거나 치환되지 않은 C6-C14 헤테로아릴 기를 형성할 때, 화학식 (Ia1)의 화합물은 화학식 (Ia1c)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0121] [화학식 (Ia1c)]

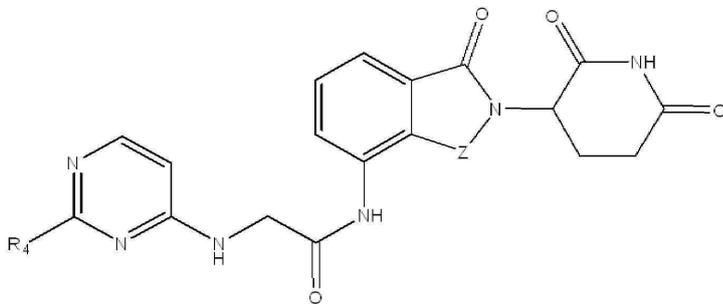


[0122]

[0123] 상기 화학식에서 R₁₃는 앞서 정의된 것과 같다.

[0124] 일부 양태에서, A는 A2으로 나타나고, 화학식 (Ia)의 화합물은 화학식 (Ia2)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0125] [화학식 (Ia2)]

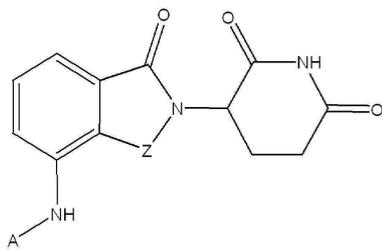


[0126]

[0127] 상기 화학식에서 R₄는 앞서 정의된 것과 같다.

[0128] 일부 양태에서, m 및 m¹은 0이고, X는 H이고, Y는 존재하지 않고, R은 A이며, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ib)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

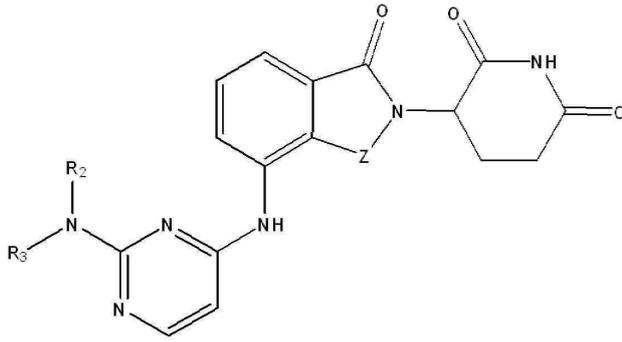
[0129] [화학식 (Ib)]



[0130]

[0131] 일부 양태에서, A는 A1으로 나타나고, 화학식 (Ib)의 화합물은 화학식 (Ib1)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0132] [화학식 (Ib1)]

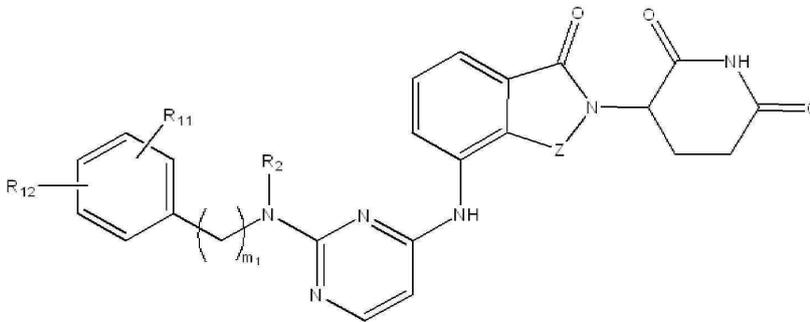


[0133]

[0134] 상기 화학식에서 R₂ 및 R₃는 앞서 정의된 것과 같다.

[0135] 일부 양태에서, R₃이 치환되거나 치환되지 않은 아릴(예를 들면 페닐)일 때, 화학식 (Ib1)의 화합물은 화학식 (Ib1a)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0136] [화학식 (Ib1a)]

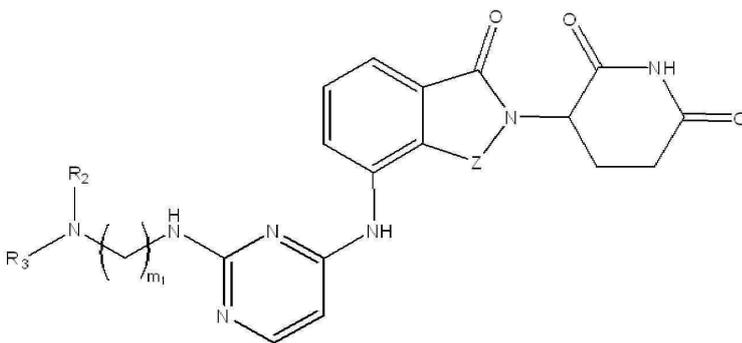


[0137]

[0138] 상기 화학식에서 m₁은 0 또는 1이고, R₂, R₁₁ 및 R₁₂는 앞서 정의된 것과 같다.

[0139] 일부 양태에서, 화학식 (Ib1)의 화합물은 화학식 (Ib1b)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0140] [화학식 (Ib1b)]

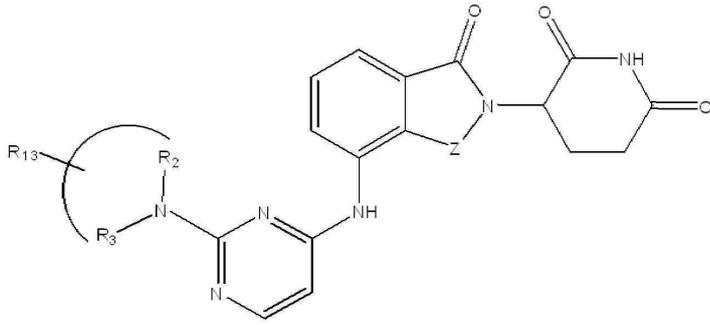


[0141]

[0142] 상기 화학식에서, m₁은 0 또는 1이고, R₂는 앞서 정의된 것과 같고, R₃는 치환되거나 치환되지 않은 C5-C14 헤테로사이클릭 기를 나타낸다.

[0143] 일부 양태에서, R₂ 및 R₃는 이들이 결합하는 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 기, 예를 들면 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 기를 형성하고, 화학식 (Ib1)의 화합물은 화학식 (Ib1c)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0144] [화학식 (Ib1c)]

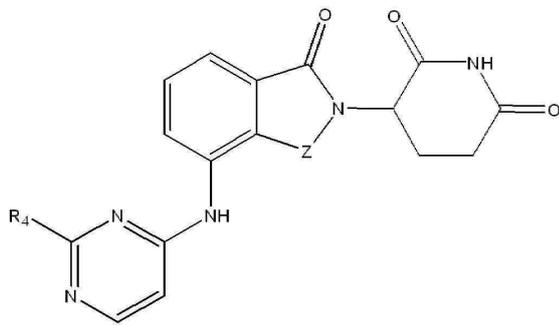


[0145]

[0146] 상기 화학식에서 R₁₃는 앞서 정의된 것과 같다.

[0147] 일부 양태에서, A는 A2으로 나타나고, 화학식 (Ib)의 화합물은 화학식 (Ib2)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0148] [화학식 (Ib2)]

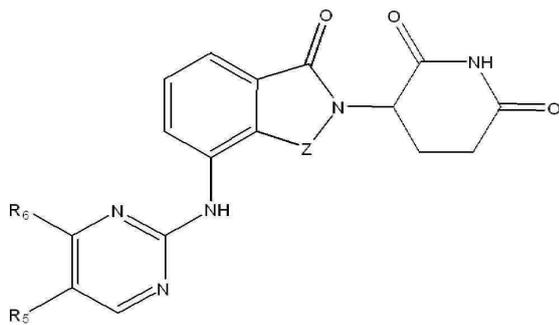


[0149]

[0150] 상기 화학식에서 R₄는 앞서 정의된 것과 같다.

[0151] 일부 양태에서, A는 A3으로 나타나고, 화학식 (Ib)의 화합물은 화학식 (Ib3)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0152] [화학식 (Ib3)]

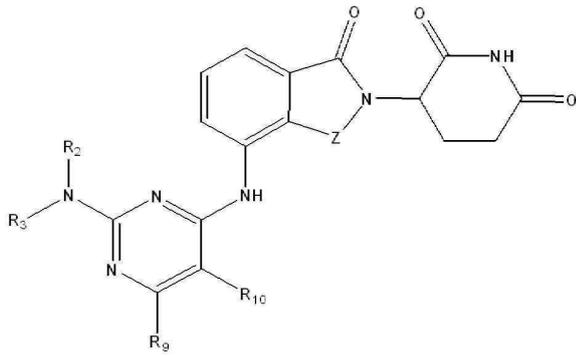


[0153]

[0154] 상기 화학식에서 R₅ 및 R₆는 앞서 정의된 것과 같다.

[0155] 일부 양태에서, A는 A4으로 나타나고, 화학식 (Ib)의 화합물은 화학식 (Ib4)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0156] [화학식 (Ib4)]

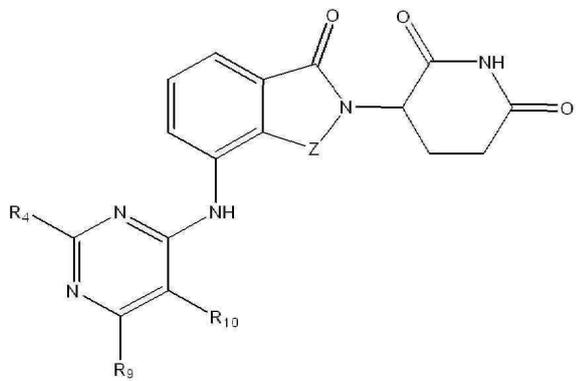


[0157]

[0158] 상기 화학식에서 R₂, R₃, R₉ 및 R₁₀는 앞서 정의된 것과 같다.

[0159] 일부 양태에서, A는 A5으로 나타나고, 화학식 (Ib)의 화합물은 화학식 (Ib5)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0160] [화학식 (Ib5)]



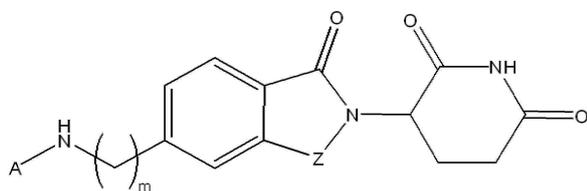
[0161]

[0162] 상기 화학식에서 R₄, R₉ 및 R₁₀는 앞서 정의된 것과 같다.

[0163] 일부 양태에서, X는 H이고, m¹는 0이고, R는 A이고 Y는 존재하지 않으며,

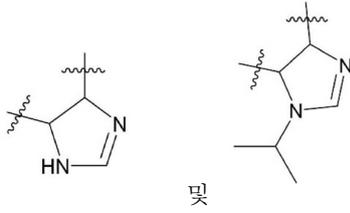
[0164] 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ic)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:

[0165] [화학식 (Ic)]



[0166]

[0167] 일부 양태에서, A는 A3으로 나타나고, 화학식 (Ic)의 화합물은 화학식 (Ic1)로 표현된 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:



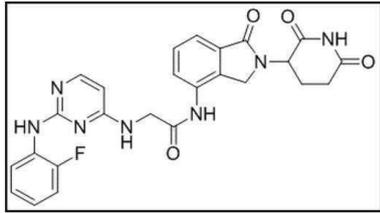
[0177]

[0178]

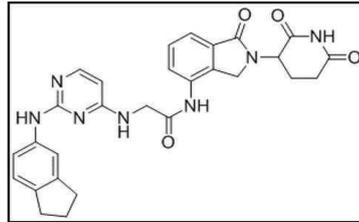
일부 양태에서, Z는 CH₂이다.

[0179]

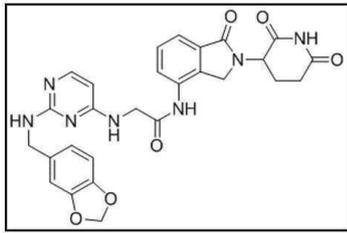
일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 다음과 같다:



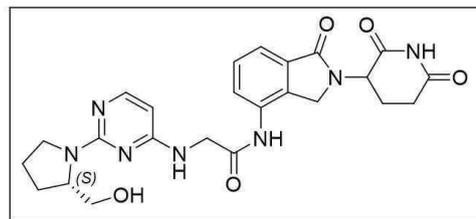
(1)



(2)

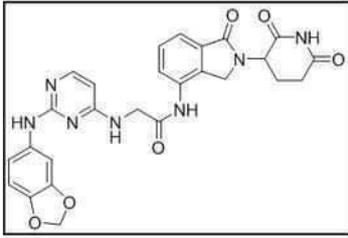


(3)

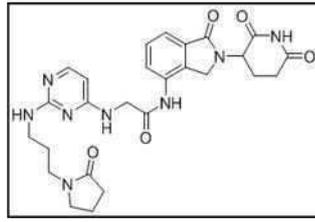


(4)

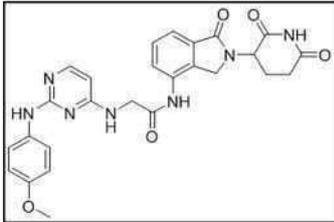
[0180]



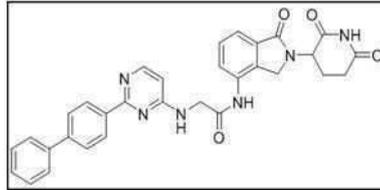
(5)



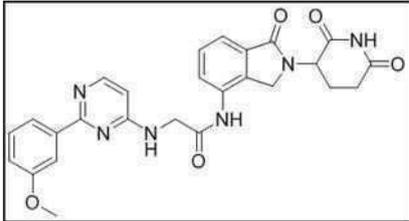
(6)



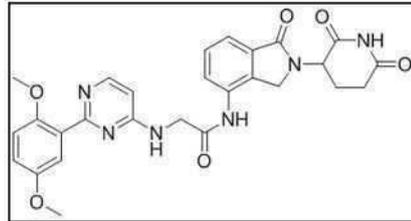
(7)



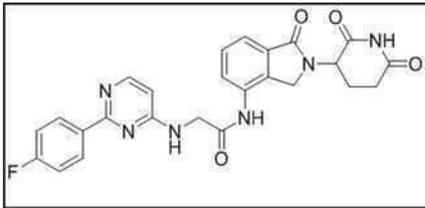
(8)



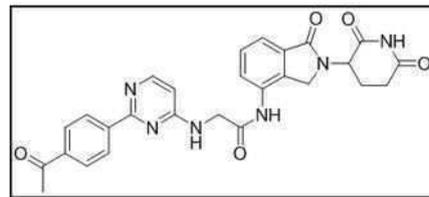
(9)



(10)

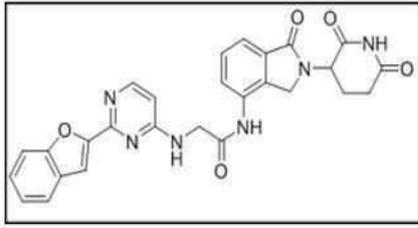


(11)

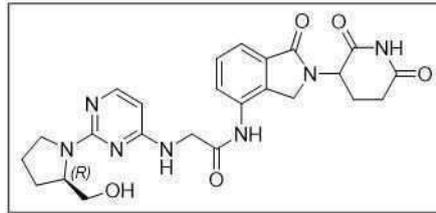


(12)

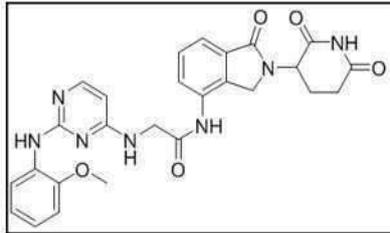
[0181]



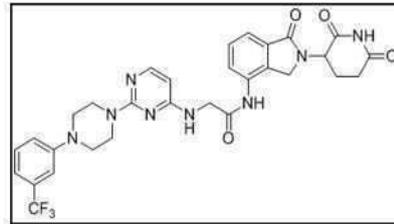
(13)



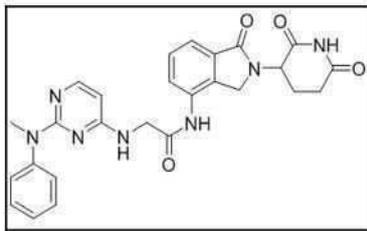
(14)



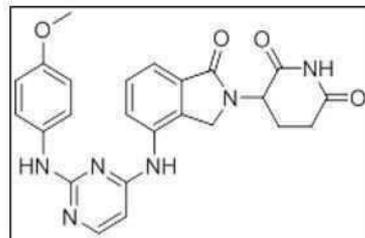
(15)



(16)

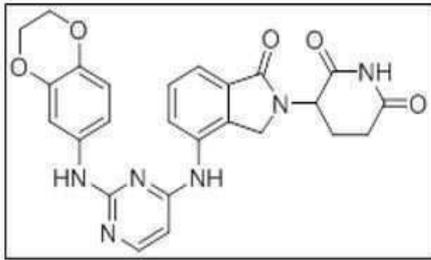


(17),

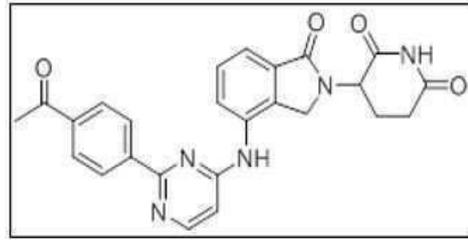


(18)

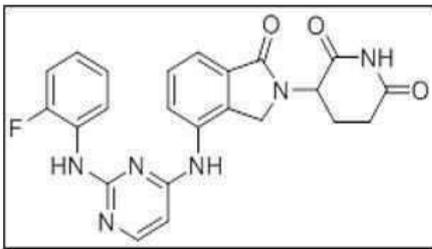
[0182]



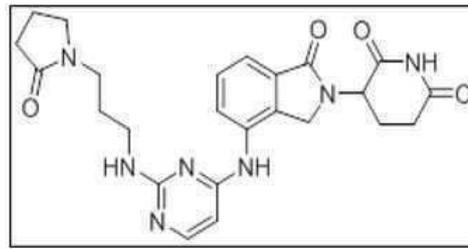
(19)



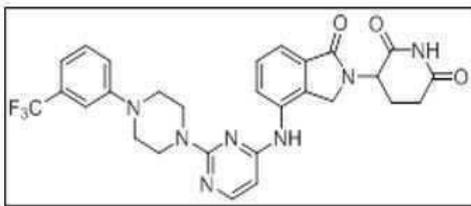
(20)



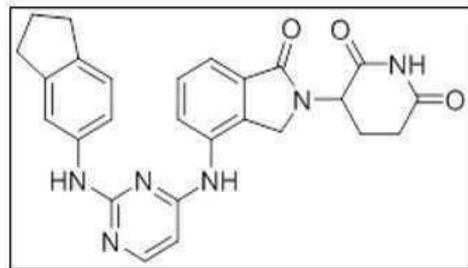
(21)



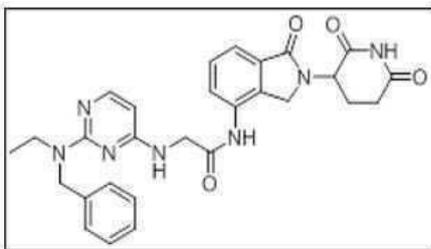
(22)



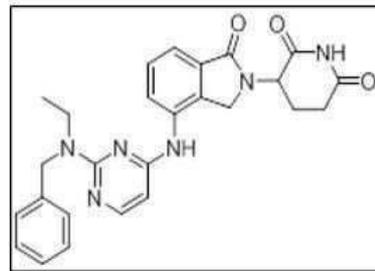
(23)



(24)

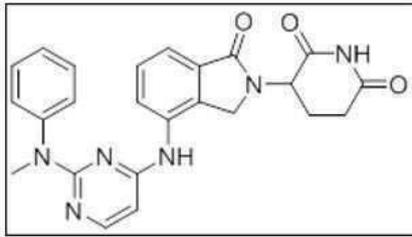


(25)

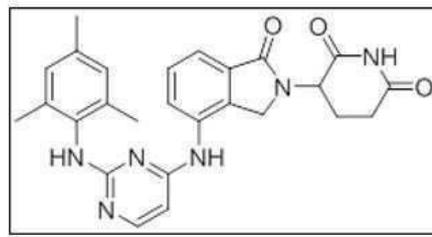


(26)

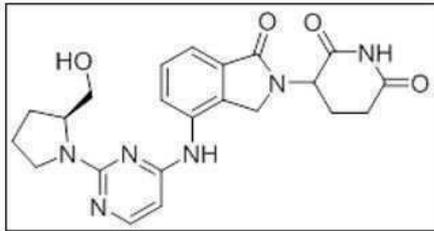
[0183]



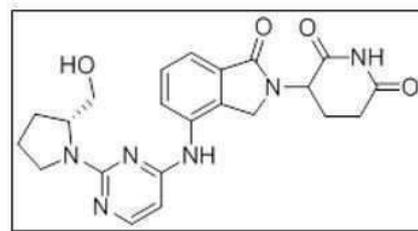
(27)



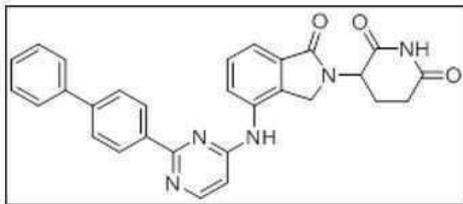
(28)



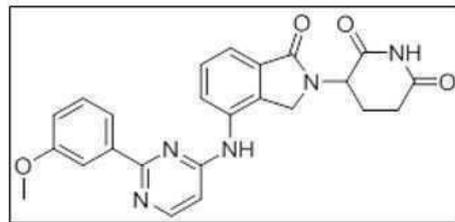
(29)



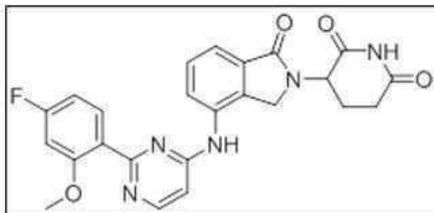
(30)



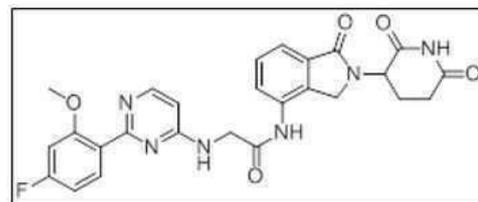
(31)



(32)

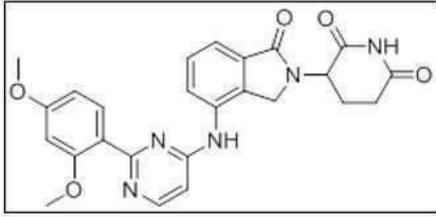


(33)

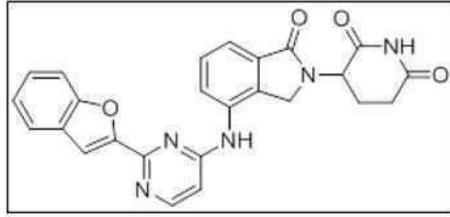


(34)

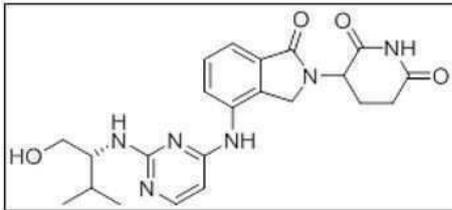
[0184]



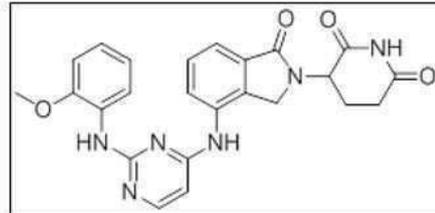
(35)



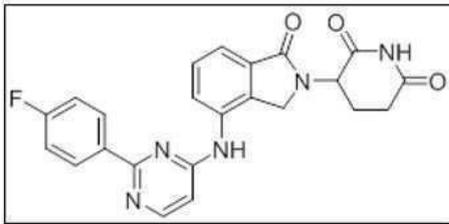
(36)



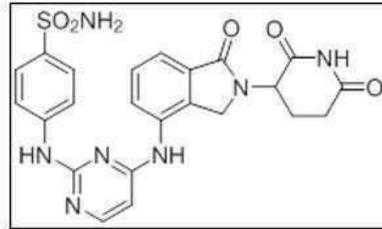
(37)



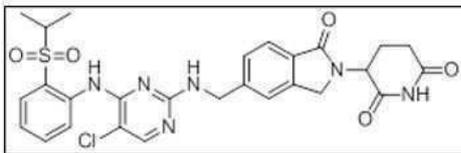
(38)



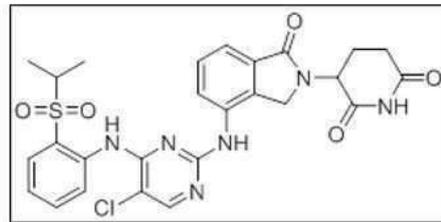
(39)



(40)

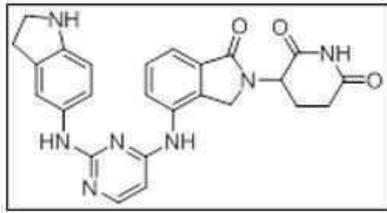


(41)

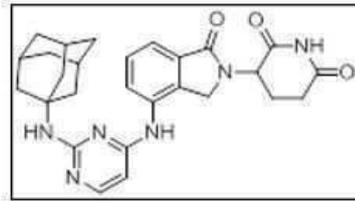


(42)

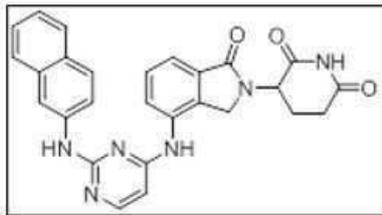
[0185]



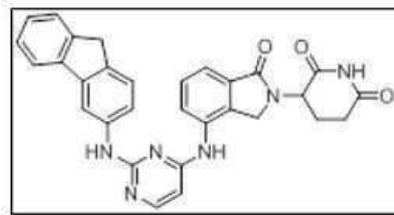
(43)



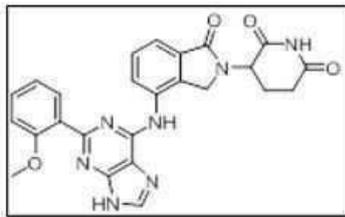
(44)



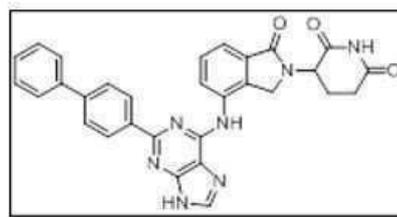
(45)



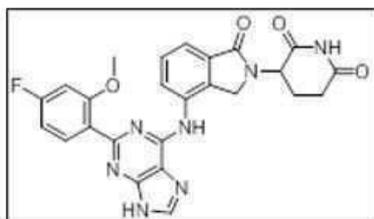
(46)



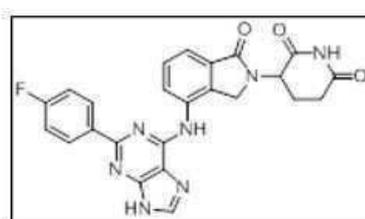
(47)



(48)

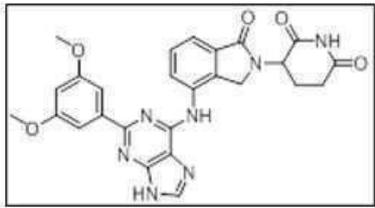


(49)

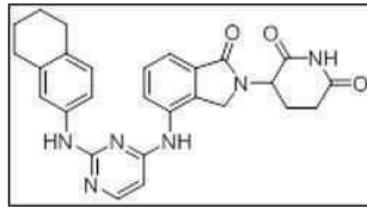


(50)

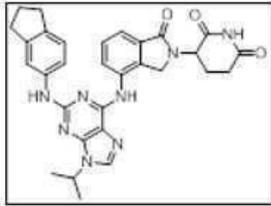
[0186]



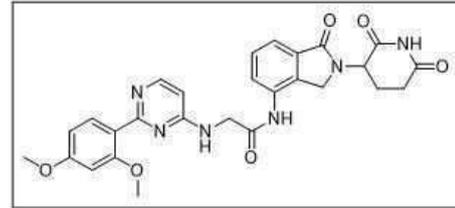
(51)



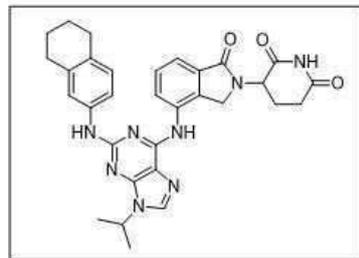
(52)



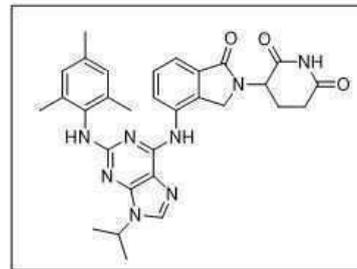
(53)



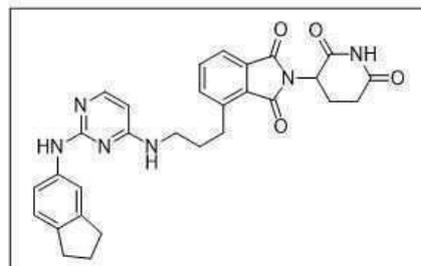
(54)



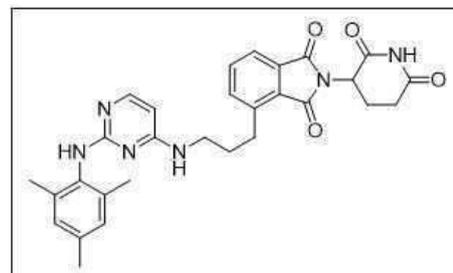
(55)



(56)

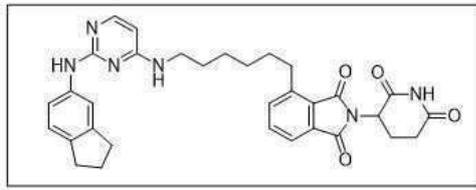


(57)

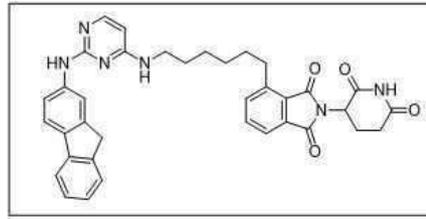


(58)

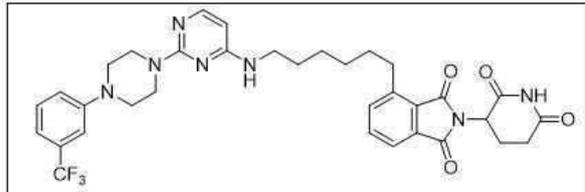
[0187]



(59)



(60)



(61)

[0188]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

[0189]

[0190]

본 출원의 화합물은 유리 산 또는 유리 염기, 또는 약제학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 염의 문맥에서 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 방해하지 않고 비교적 독성이 없는 화합물의 염을 가리킨다, 즉 염 형태의 화합물은 바람직하지 않은 생물학적 효과 (예를 들면, 현기증 또는 위경련(gastric upset))를 일으키지 않고 또는 그것이 함유된 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호 작용하지 않고 대상체에게 투여될 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물을 적합한 산 또는 염기와 반응시켜 수득한 생성물을 지칭한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염의 예시는 Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn 및 Mn 염과 같은 적합한 무기 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 비독성 산 부가 염의 예시는 무기산과 함께 형성된 아미노산의 염, 예를 들면 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 이소니코틴산염(isonicotinate), 아세트산염, 젖산염, 살리실산염, 구연산염, 타르타르산염(tartrate), 판토텐산염(pantothenate), 바이타르타르산염(bitartrate), 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 젠티시네이트(gentisinate), 푸마르산염, 글루코산염, 글루카로네이트(glucaronate), 사카레이트(saccharate), 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, 4-메틸벤젠설폰산염 또는 p-톨루엔설폰산염 등이다. 본 발명의 특정 화합물은 라이신, 아르기닌, 구아니딘, 디에탄올아민 또는 메트포르민(metformin)과 같은 다양한 유기 염기와 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다.

[0191]

일부 양태에서, 본 발명의 화합물은, 동위 원소의 자연 부존량(natural abundance)을 초과하는 양, 즉 농축된 양으로, 원자의 적어도 하나의 원하는 동위 원소 치환을 갖는다는 점에서 동위 원소 유도체이다. 한 양태에서, 화합물은 중수소 또는 다중 중수소 원자를 포함한다. 중수소, 즉 ²H와 같은 더 무거운 동위 원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체 내 반감기 증가 또는 복용량 필요의 감소로 인한 특정한 치료적 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 유리할 수 있다.

[0192]

본 발명의 화합물은 적어도 하나의 키랄 중심을 가질 수 있고, 따라서 입체 이성질체의 형태일 수 있으며, 이는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 공간에서 원자의 배향만이 상이한 개별 화합물들의 모든 이성질체를 포함한다. 용어 입체 이성질체는 거울 상(mirror image) 이성질체 (화합물의 (R-) 또는 (S-) 배열을 포함하는 거울상 이성질체), 거울상 이성질체들의 혼합물 (거울상 이성질체들의 물리적 혼합물, 및 라세미체 또는 라세미 혼합물), 화합물들의 기하 (시스/트랜스 또는 E/Z, R/S) 이성질체, 및 서로의 거울상이 아닌 하나 초과 키랄 중심을 가진 화합물의 이성질체 (부분입체 이성질체)를 포함한다. 화합물의 키랄 중심은 생체 내에서 에피머화(epimerization)를 겪을 수 있다; 따라서, 이러한 화합물들의 경우, 화합물의 (R-) 형태의 투여는 화합물의 (S-) 형태의 투여와 동등한 것으로 간주된다. 따라서, 본 출원의 화합물은 개별 이성질체의 형태로 그리고 실질적으로 다른 이성질체가 없는 형태로, 또는 다양한 이성질체들의 혼합물, 예를 들어 입체 이성질체들의 라세미 혼합물의 형태로 제조 및 사용될 수 있다.

[0193]

또한, 본 발명의 화합물은 N-옥사이드, 결정질 형태 (다형체(polymorph)로도 알려짐), 동일한 유형의 활성을 갖

는 화합물의 활성 대사산물, 호변 이성질체(tautomer) 및 비용매화된(unsolvated) 형태뿐 아니라 약제학적으로 허용가능한 용매, 예를 들면 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태의 사용을 포함한다. 본 명세서에 제시된 켈주게이트(conjugate)의 용매화된 형태는 또한 본 명세서에 개시된 것으로 간주된다.

[0194] **합성 방법**

[0195] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체 이성질체의 제조 방법에 관한 것이다. 광범위하게, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체 이성질체는 화학적으로 관련된 화합물의 제조에 적용 가능한 것으로 알려진 임의의 공정에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 다양한 실시예에서 설명되고 본 발명의 화합물이 제조될 수 있는 비-제한적인 방법을 예시하는 합성 반응식과 관련하여 더 잘 이해될 것이다.

[0196] **약제학적 조성물**

[0197] 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체 이성질체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 당업계에 공지된 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 포유 동물에게 본 발명의 화합물을 투여하기에 적합한 약제학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클(vehicle)을 지칭한다. 적합한 담체는 예를 들어 액체 (수성 및 비수성 모두 및 이들의 조합), 고체, 캡슐화 물질, 기체 및 이들의 조합 (예를 들면, 반고체), 및 하나의 기관 또는 신체 일부로부터 화합물을 다른 기관 또는 신체 일부로 이동시키거나 운반하는 기능을 하는 기체를 포함할 수 있다. 담체는 생리학적으로 불활성이고 제형의 다른 성분과 양립가능하며 대상체 또는 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"하다. 제형의 유형에 따라, 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0198] 광범위하게, 본 발명의 화합물은 통상적인 혼합, 용해, 과립화(granulating), 당의정 제조(dragee-making), 분말화(levigating), 에멀전화(emulsifying), 캡슐화, 포획(entraping) 및 압축 공정과 같은 통상적인 약제학적 관행에 따라 주어진 유형의 조성물로 제형화될 수 있다 (예를 들어, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 and *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York 참고). 제형의 유형은 장내(enteral) (예를 들면, 경구, 볼 점막(buccal), 설하(sublingual) 및 직장), 비경구 (예를 들면, 피하(subcutaneous; s.c.), 정맥 내(intravenous; i.v.), 근육 내(intramuscular; i.m.) 및 흉골 내(intrasternal) 주사, 또는 주입 기술, 안구 내(intra-ocular), 동맥 내(intra-arterial), 골수 내(intramedullary), 척추 강 내(intrathecal), 심실 내(intraventricular), 경피(transdermal), 피내(interdermal), 질내(intravaginal), 복강 내(intraperitoneal), 점막(mucosal), 비강(nasal), 기관 내 점적 주입(intratracheal instillation), 기관지 점적 주입(bronchial instillation) 및 흡입(inhalation)) 및 국소 (예를 들면, 경피)를 포함할 수 있는 투여 방식에 의존한다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 예를 들어 제제의 특성 (예를 들면, 위장관의 환경에서의 제제의 안정성) 및/또는 대상체의 상태 (예를 들면, 대상체가 경구 투여를 견딜 수 있는지 여부)를 포함하는, 다양한 요인에 의존할 것이다. 예를 들어, 비경구 (예를 들어, 정맥 내) 투여는 또한 화합물이 단일 용량 치료 및/또는 급성 상태의 경우에서와 같이 비교적 빠르게 투여될 수 있다는 점에서 유리할 수 있다.

[0199] 일부 실시 양태에서, 조성물은 경구 또는 정맥 내 투여 (예를 들어, 전신성 정맥 내 주사) 용으로 제형화된다.

[0200] 따라서, 본 발명의 화합물은 고체 조성물 (예를 들면, 분말, 정제, 분산성 과립(dispersible granules), 캡슐, 카세(cachet) 및 좌약); 액체 조성물 (예를 들면, 화합물이 용해된 용액, 화합물의 고체 입자가 분산된 현탁액, 에멀전 및 리포솜, 마이셀 또는 나노 입자를 함유하는 용액, 시럽 및 엘릭시르(elixir)); 반고체 조성물 (예를 들면, 젤, 현탁액 및 크림); 및 가스 (예를 들면, 에어로졸 조성물용 추진제(propellant))으로 제형화될 수 있다. 화합물은 또한 신속한, 중간의 또는 연장된 방출을 위해 제형화될 수 있다.

[0201] 경구 투여용 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 구연산 나트륨 또는 인산 이갈슘과 같은 담체, 및 추가적인 담체 또는 부형제와 혼합되는데, 상기 추가적인 담체 또는 부형제는 예를 들면 다음과 같다: a) 충전제 또는 증량제(extender), 예를 들면 진분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산(silicic acid); b) 결합제, 예를 들어 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아; c) 습윤제, 예를 들면 글리세롤; d) 붕 해제, 예를 들면 가교

결합된 중합체 (예를 들면, 가교 결합된 폴리비닐피롤리돈 (크로스포비돈), 가교 결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스 (크로스카멜로스 나트륨), 나트륨 전분 글리콜레이트, 한천(agar-agar), 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨; e) 용액 지연제(solution retarding agent), 예를 들면 파라핀; f) 흡수 촉진제, 예를 들면 4 차 암모늄 화합물; g) 습윤제, 예를 들면 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; h) 흡수제, 예를 들면 고령토(kaolin) 및 벤토나이트(bentonite) 점토; 및 i) 윤활제, 예를 들면 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당(milk sugar) 및 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 이러한 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐의 충전제로 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약 및 과립의 고체 투여 형태는 장용성 코팅 및 다른 코팅과 같은 코팅 및 셸로 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제(opacifying agent)를 더 포함할 수 있다.

[0202] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐로 제형화될 수 있다. 사용될 수 있는 대표적인 부형제는 전호화 전분(pregelatinized starch), 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 락토오스 무수물, 미세결정질 셀룰로스 및 크로스카멜로스 나트륨을 포함한다. 젤라틴 셸은 젤라틴, 이산화티타늄, 산화철 및 착색제를 포함할 수 있다.

[0203] 경구 투여용 액체 투여 형태는 용액, 현탁액, 에멀전, 마이크로-에멀전, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 당업계에서 일반적으로 사용되는 수성 또는 비수성 담체 (화합물의 용해도에 따라 다름), 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제(emulsifier), 예를 들면 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아마이드, 오일 (특히 목화씨 기름, 땅콩 기름, 옥수수 기름, 배아 기름, 올리브유, 피마자유, 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올(tetrahydrofurfuryl alcohol), 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 경구 조성물은 또한 습윤제, 현탁제, 착색제, 감미제, 향미제 및 방향제(perfuming agent)와 같은 부형제를 포함할 수 있다.

[0204] 주사가능한(injectable) 제제(preparation)는 멸균 수용액 또는 유성 현탁액을 포함할 수 있다. 이들은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 표준 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있으며, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 이들 중에서 사용될 수 있는 비히클 및 용매는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균된, 고정된 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 사용한다. 이러한 목적을 위해 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하여 임의의 맛이 없는(bland) 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한 올레산과 같은 지방산이 주사가능한 제제 내에 사용된다. 주사가능한 제형은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균 수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태의 멸균제를 혼입시킴으로써, 멸균될 수 있다. 화합물의 효과는 흡수를 늦춤으로써 연장될 수 있으며, 이는 수용성이 좋지 않은 결정질 또는 비정질 물질 또는 액체 현탁액을 사용하여 달성될 수 있다. 비경구 투여된 제형으로부터 화합물의 연장된 흡수는 또한 화합물을 유성 비히클 중에 현탁시킴으로써 달성될 수 있다.

[0205] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 전신성 방식이 아닌 국소적 방식으로 투여될 수 있으며, 예를 들어, 종종 데포(depot) 제제 또는 서방형 제형으로 장기에 직접 컨주게이트를 주사함으로써 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 장기간 작용하는(long acting) 제형은 이식(implantation) (예를 들어 피하 또는 근육 내)에 의해 또는 근육 내 주사에 의해 투여된다. 주사 가능한 데포 형태는 생분해성 중합체, 예를 들어 폴리락타이드-폴리글리콜라이드(polyglycolides), 폴리(오르토에스테르)(poly(orthoesters)) 및 폴리(안하이드라이드)(poly(anhydrides)) 내 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 화합물의 방출 속도는 화합물 대 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 성질을 변화시킴으로써 제어될 수 있다. 데포 주사 가능한 제형은 또한 신체 조직과 양립가능한 리포솜 또는 마이크로에멀전 내에 화합물을 포획하여 제조된다. 더욱이, 다른 양태에서, 화합물은 타겟 약물 전달 시스템, 예를 들어 장기-특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달된다. 이러한 양태에서, 리포솜은 장기에 타겟팅되고 선택적으로 흡수된다.

[0206] 본 발명의 화합물은 볼 점막 또는 설하 투여를 위해 제형화될 수 있으며, 예시로 정제, 로젠지 및 젤이 포함된다.

[0207] 화합물은 흡입 투여용으로 제형화될 수 있다. 흡입 투여에 적합한 다양한 형태는 에어로졸, 미스트 또는 분말

을 포함한다. 약제학적 조성물은 적절한 추진제 (예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적절한 가스)를 사용하여, 가압된 팩 또는 분무기(nebulizer)로부터 에어로졸 스프레이 제시(aerosol spray presentation)의 형태로 전달될 수 있다. 일부 양태에서, 가압된 에어로졸의 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 측정될 수 있다. 일부 양태에서, 예를 들어 흡입기 또는 취입기(insufflator)에서 사용하기 위한, 젤라틴을 포함하는 캡슐 및 카트리지는 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스 및 화합물의 분말 혼합물을 함유하여 제형화될 수 있다.

[0208] 본 발명의 화합물은 국소 투여용으로 제형화될 수 있으며, 이는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 제형을 표피에 도포함으로써 피내 투여하는 것을 의미한다. 이러한 유형의 조성물은 일반적으로 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액 및 스프레이 형태이다. 국소 적용을 위한 조성물 제형화에 유용한 담체의 대표적인 예시는 용매 (예를 들면, 알코올, 폴리 알코올, 물), 크림, 로션, 연고, 오일, 플라스터(plaster), 리포솜, 분말, 에멀전, 마이크로에멀전 및 완충 용액 (예를 들면, 저장성(hypotonic) 또는 완충 식염수)를 포함한다. 크림은, 예를 들어, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 팔미토-올레산, 세틸 또는 올레일 알코올과 같은 포화 또는 불포화 지방산을 사용하여 제형화될 수 있다. 크림은 또한 폴리옥시-40-스테아레이트와 같은 비이온성 계면 활성제를 포함할 수 있다.

[0209] 일부 양태에서, 국소 제형은 또한 부형제를 포함할 수 있으며, 그 예시는 침투 향상제(penetration enhancing agent)이다. 이러한 제형은, 바람직하게는 전신 흡수가 거의 또는 전혀 없으면서, 각질층(stratum corneum)을 통해 표피 또는 진피로 약리학적 활성 화합물을 수송할 수 있다. 이들의 강화 효과에 대해 다양한 화합물이 평가되었다.

[0210] 피부를 통한 약물의 침투 속도. 예를 들면 다음을 참고한다: Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I. 및 Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995) (다양한 피부 침투 강화제의 사용 및 시험을 조사함), 및 Buyuktimkin 등, Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997). 침투 향상제의 대표적인 예시는 트리글리세라이드 (예를 들면, 콩기름), 알로에 조성물 (예를 들면, 알로에-베라 겔), 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 옥틸리페닐폴리에틸렌 글리콜, 올레산, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜, N-데실메틸설폭사이드, 지방산 에스테르 (예를 들면, 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 메틸 라우레이트(methyl laurate), 글리세롤 모노올레이트 및 프로필렌 글리콜 모노올레이트) 및 N-메틸피롤리돈을 포함한다.

[0211] 국소 및 다른 유형의 제형 (이들이 양립할 수 있는 정도까지)에 포함될 수 있는 또 다른 부형제의 대표적인 예시는 방부제, 항산화제, 보습제, 완화제(emollient), 완충제, 가용화제, 피부 보호제 및 계면 활성제를 포함한다. 적합한 방부제는 알코올, 4차 아민, 유기산, 파라벤 및 페놀을 포함한다. 적합한 항산화제는 아스코르브산 및 그의 에스테르, 중아황산나트륨, 부틸화 하이드록시톨루엔, 부틸화 하이드록시아니솔, 토코페롤 및 EDTA 및 시트르산과 같은 킬레이트 제를 포함한다. 적합한 보습제는 글리세린, 소르비톨, 폴리에틸렌 글리콜, 우레아 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 적합한 완충제는 구연산, 염산 및 젯산 완충제를 포함한다. 적합한 가용화제는 4차 암모늄 클로라이드, 사이클로텍스트린, 벤질 벤조에이트, 레시틴 및 폴리소르베이트를 포함한다. 적합한 피부 보호제는 비타민 E 오일, 알란토인(allatoin), 디메티콘(dimethicone), 글리세린, 마셀린 및 산화아연을 포함한다.

[0212] 경피 제형은 주로 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용하며, 여기서 화합물은 친유성 에멀전 또는 완충된 수용액 중에 제형화되고, 중합체 또는 접착제 중에 용해 및/또는 분산된다. 패치는 약제학적 제제의 연속적, 박동성(pulsatile) 또는 요구에 따른(on demand) 전달을 위해 구성될 수 있다. 화합물의 경피 전달은 이온 영동(iontophoretic) 패치에 의해 달성될 수 있다. 경피 패치는, 속도-조절 막을 사용하거나, 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 화합물을 포획함으로써, 흡수 속도를 늦추는 화합물의 조절된 전달을 제공할 수 있다. 흡수 증진제는 흡수를 증가시키기 위해 사용될 수 있으며, 그 예시는 피부 통과를 돕는 흡수성 약제학적으로 허용가능한 용매를 포함한다.

[0213] 안과 제형(Ophthalmic formulation)은 점안제(eye drop)를 포함한다.

[0214] 직장 투여를 위한 제형은 관장(enemas), 직장 겔, 직장 폼, 직장 에어로졸 및 정체 관장(retention enemas)을 포함하며, 이는 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 베이스뿐만 아니라 폴리비닐피롤리돈, PEG 등과 같은 합성 중합체를 함유할 수 있다. 직장 또는 질 투여용 조성물은 또한 화합물을 적절한 비자

극성 담체 및 부형제, 예컨대 코코아 버터, 지방산 글리세라이드의 혼합물, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 및 이들의 조합과 혼합하여 제조될 수 있는 좌약으로 제형화될 수 있으며, 이때 이들은 모두 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장이나 질강에서 녹아 화합물을 방출한다.

[0215] **복용량**

[0216] 본 명세서에서 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 단백질의 비정상적인 활성화에 의해 매개되는 또는 특징지어지는 질병 또는 질환을 겪는 특정 환자의 바람직한 치료학적 반응을 생성하기에 효과적인 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체 이성질체의 양을 가리킨다: 카세인 키나아제 1 알파 (CK1 α), 서열 유사성 83의 패밀리 구성원 F (FAM83F), DTW 도메인 함유 1 (DTWD1), 아연 집게 단백질 91 동족체 (ZFP91), ZFP62, ZFP36 고리 집게 단백질 유사체 (ZFP36L2), 고리 집게 단백질 166 (RNF166), Ikaros 패밀리 집게 단백질 1 (IKZF1), IKZF2, IKZF3, IKZF4, IKZF5, Ras-관련 단백질 Rab-28 (RAB28), 글루타티온 S-전이효소 과이 1 (GSTP1), GSPT2, 미토콘드리아 내포 내부 막 트랜스로카제 서브유닛 Tim10 (TIMM10), GDNF 유도성 아연 집게 단백질 1 (GZF1), 초기 성장 반응 1 (EGR1)-, 암에서 하이퍼-메틸화된 1 (HIC1)-, HIC2-, 인슐린중-관련된 단백질 2 (INSM2)-, odd-생략된 관련 전사 인자 2 (OSR2), 단백질 폴리브로모-1 (PB1), PR 도메인 아연 집게 단백질 15 (PRD15), 스파트 유사 전사 인자 1 (SALL1), SALL3, SALL4, WIZ, 아연 집게 및 BTB 도메인-함유 단백질 17 (ZBT17), ZBT41, ZBT49, ZBT7A, ZBT7B, ZBTB2, ZBTB39, K 단백질과 상호작용하는 아연 집게 단백질 1 (ZIK1), 아연 집게 단백질 3 (ZNF3), ZNF217, ZNF276, ZNF316, ZNF324B, ZNF335, ZNF397, ZNF407, ZNF408, ZNF462, ZNF483, SNF517, ZNF526, ZNF581, ZNF587, ZNF589, ZNF618, ZNF644, ZNF646, ZNF653, ZNF654, ZNF692, ZNF724, ZNF771, ZNF782, ZNF784, ZNF814, 아연 집게 및 SCAN 도메인 함유 10 (ZSC10), ZSC22, ZC827, 및 UFM1-특이적인 펩티다아제 도메인을 갖는 아연 집게 (ZUFSP). 일부 양태에서, 질병 또는 질환은 IKZF2의 비정상적인 활성화에 의해 특징지어지거나 매개된다. 용어 "치료학적 유효량"은, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체 이성질체의 양을 포함하는데, 이때 상기 양은, 투여될 때 치료될 질병 또는 질환의 긍정적인 변화 (예를 들어, 차도)을 유도하거나, 또는 질병 또는 질환의 발달 또는 진행을 예방하거나 대상체에서 치료되는 질병 또는 질환의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시키기에 충분하거나, 또는 질병을 갖는 (예를 들면 암) 세포의 성장을 단순히 억제하거나 이를 죽이는 양이다.

[0217] 본 발명의 화합물의 하루 총 복용량 및 이의 사용량은 표준 의료 관행에 따라, 예를 들어 주치의가 적절한 의학 적 판단을 사용하여, 결정될 수 있다. 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 치료학적 유효량은 다음을 포함하는 다양한 요인에 의존할 것이다: 치료될 질병 또는 질환 및 이의 중증도 (예를 들면, 이의 현재 상태); 사용된 구체적인 화합물의 활성; 사용된 구체적인 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 식이; 사용된 구체적인 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 치료의 기간; 사용된 구체적인 화합물과 병용 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 요인 (예를 들면, Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 10th Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001 참고).

[0218] 본 발명의 화합물은 넓은 복용량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있다. 일부 양태에서, 하루 총 복용량 (예를 들어, 성인 인간의 경우)은 약 0.001 내지 약 1600 mg, 0.01 내지 약 1000 mg, 0.01 내지 약 500 mg, 약 0.01 내지 약 100 mg, 약 0.5 내지 약 100 mg, 하루에 1 내지 약 100-400 mg, 하루에 약 1 내지 약 50 mg, 및 하루에 약 5 내지 약 40 mg, 그리고 또 다른 양태에서는 하루에 약 10 내지 약 30 mg 범위일 수 있다. 개별 복용량은 화합물이 하루 투여되는 횟수에 따라 원하는 복용량을 함유하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 캡슐은 약 1 내지 약 200mg의 화합물 (예를 들면, 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 150 및 200mg)을 이용해 제형화될 수 있다. 일부 양태에서, 화합물이 하루에 투여되는 횟수에 따라 원하는 복용량을 함유하도록 개별 복용량이 제형화될 수 있다.

[0219] **사용 방법**

[0220] 일부 측면에서, 본 발명의 화합물은 단백질의 비정상적인 활성을 특징으로 하는 질병 또는 질환의 치료에 유용할 수 있으며, 이때 상기 단백질은 세레블론에 의한 분해에 대해 타겟팅될 수 있고, 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상, 마커, 중증도 또는 진행의 개시, 발현에 가담하는 것이며, 이때 타겟팅되는 단백질의 분해는 치료학적 이점을 부여할 수 있다. 질병 또는 질환은 앞서 개시된 바와 같이 비-병리학적 상태에 비해 증가된 단백질 수준을 수반할 수 있는, 비정상적인 단백질 활성화에 의해 특징 지워지거나 매개된다고 말할 수 있다. "질병 (disease)"은, 동물이 항상성(homeostasis)을 유지할 수 없고, 질병이 개선되지 않으면 동물의 건강의 악화가

계속되는, 동물의 건강 상태로 일반적으로 간주된다. 대조적으로, 동물의 "질환(disorder)"은 동물이 항상성을 유지할 수 있는 건강 상태이지만, 동물의 건강 상태가 질환이 없을 때보다 덜 유리한 상태이다. 치료하지 않고 방치하면 질환이 반드시 동물의 건강 상태를 추가로 감소시키는 것은 아니다. 일부 양태에서, 본 출원의 화합물은 증식성 질병 또는 질환 (예를 들어, 암 또는 양성 신생물(benign neoplasms))의 치료에 유용할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "세포 증식성 질병 또는 질환"은 비암성(noncancerous) 상태, 전암성(precancerous) 상태 및 암을 포함하여, 조절되지 않거나 비정상적인 세포 성장, 또는 둘 모두를 특징으로 하는 상태를 지칭한다.

[0221] 본 명세서에서 사용된 용어 "대상체" (또는 "환자")은 지시된 질병 또는 질환에 걸리거나 이에 걸리기 쉬운 동물계(animal kingdom)의 모든 구성원을 포함한다. 일부 양태에서, 대상체는 포유 동물, 예를 들어 인간 또는 비인간 포유 동물이다. 상기 방법은 반려 동물, 예를 들면 개 및 고양이뿐 아니라 가축 예를 들면 소, 말, 양, 염소, 돼지 및 다른 길들여진(domesticated) 동물 및 야생 동물에도 적용 가능하다. 본 발명에 따른 치료를 "필요로 하는" 대상체는, 특정 질병 또는 질환이 양성으로 진단될 수 있거나 그렇지 않으면 의료 전문가가 대상체가 질병 또는 질환을 겪고 있다고(suffer) 진단하거나 의심할 수 있도록 충분한 수의 위험 요인 또는 충분한 수의 징후 또는 증상 또는 조합으로 제시하는 경우 "겪고 있거나 겪는 것으로 의심되는"것일 수 있다. 따라서, 특정 질병이나 질환을 겪고 있거나 겪고 있는 것으로 의심되는 대상체는 반드시 2개의 개별적인 그룹인 것이 아니다.

[0222] 본 발명의 화합물로의 치료에 순응될(amenable) 수 있는 비암성 (예를 들어, 세포 증식성) 질병 또는 질환의 예시적인 유형은 염증성 질병 및 질환(condition), 자가 면역 질병, 신경 퇴행성 질병, 심장 질병, 바이러스성 질병, 만성 및 급성 신장 질병 또는 손상(injuries), 대사성 질병, 알레르기 및 유전 질병을 포함한다.

[0223] 특정 비암성 질병 및 질환의 대표적인 예시는 다음을 포함한다: 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 원형 탈모증(alopecia areata), 림프구증식성 상태(lymphoproliferative conditions), 자가 면역 혈액 질환 (예를 들면, 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 재생 불량성 빈혈(aplastic anemia), 무한성 에코더말 이형성증(anhidrotic ectodermal dysplasia), 순적혈구 빈혈(pure red cell anemia) 및 특발성 혈소판 감소증(idiopathic thrombocytopenia)), 담낭염(cholecystitis), 말단 비대증(acromegaly), 강직성 척추염(rheumatoid spondylitis), 골관절염(osteoarthritis), 통풍(gout), 피부경화증(scleroderma), 패혈증(sepsis), 패혈성 쇼크(septic shock), 눈물샘염(dacryoadenitis), 크라이오피린 연관 주기 증후군(cryopyrin associated periodic syndrome; CAPS), 내독성 쇼크(endotoxic shock), 자궁 내막염(endometritis), 그람 음성 패혈증, 건성각결막염(keratoconjunctivitis sicca), 독성 쇼크 증후군(toxic shock syndrome), 천식, 성인 호흡 곤란 증후군(adult respiratory distress syndrome), 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease), 만성 폐 염증(chronic pulmonary inflammation), 만성 이식편 거부 반응(graft rejection), 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 크론 병, 베체트 병(Behcet's syndrome), 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus), 사구체신염(glomerulonephritis), 다발성 경화증, 소아성 당뇨병(juvenile-onset diabetes), 자가면역 포도막염(autoimmune uveoretinitis), 자가면역 혈관염(autoimmune vasculitis), 갑상선염, 애디슨병(Addison's disease), 편평태선(lichen planus), 충수염(appendicitis), 수포성 천포창(bullous pemphigus), 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 낙엽 천포창(pemphigus foliaceus), 방종양성 천포창(paraneoplastic pemphigus), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 면역글로불린 A 신장병(immunoglobulin A nephropathy), 자가면역 갑상선염 또는 하시모토 병(autoimmune thyroiditis or Hashimoto's disease), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 백반증, 베게너육아종증(Wegener granulomatosis), 육아종성 고환염(granulomatous orchitis), 자가면역 난소염(autoimmune oophoritis), 사르코이드증(sarcoidosis), 류마티스 심장염(rheumatic carditis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 그레이브스병(Grave's disease), 자가면역 혈소판 감소성 자반병(autoimmune thrombocytopenic purpura), 건선, 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 습진, 포진성 피부염(dermatitis herpetiformis), 궤양성 대장염, 췌장 섬유증, 간염, 간 섬유증(hepatic fibrosis), CD14 매개 패혈증(CD14 mediated sepsis), 비-CD14 매개 패혈증, 급성 및 만성 신장병, 과민성 대장증후군, 파이레시스(pyresis), 재협착증, 뇌 말라리아(cerebral malaria), 자궁 경부염, 뇌졸중 및 허혈성 손상, 신경 외상(neural trauma), 급성 및 만성 통증(acute and chronic pain), 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 만성 심부전(chronic heart failure), 울혈성 심부전(congestive heart failure), 급성 관상 동맥 증후군(acute coronary syndrome), 악액질, 말라리아, 한센병, 리슈만편모충증(leishmaniasis), 라임병(Lyme disease), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 급성 윤햄막염(acute synovitis), 근육 퇴행(muscle degeneration), 윤햄낭염(bursitis), 건염(tendonitis), 건막염(tenosynovitis), 탈장된(herniated), 파열된(ruptured) 또는 탈출된(prolapsed) 추간 원판 증후군, 골화석증

(osteopetrosis), 비부비동염(rhinosinusitis), 혈전증, 규폐증, 폐 궤육증 (pulmonary sarcosis), 골 흡수 질환(bone resorption diseases), 예를 들면, 골다공증(osteoporosis), 이식편 대 숙주 반응(graft-versus-host reaction), 섬유근육통(fibromyalgia), 에이즈 및 기타 바이러스 질환, 예를 들면 대상포진(Herpes Zoster), 단순포진 (Herpes Simplex) I 또는 II, 인플루엔자 바이러스 및 거대 세포 바이러스(cytomegalovirus), I형 및 II형 당뇨병, 비만, 인슐린 저항성 및 당뇨 망막병증(insulin resistance and diabetic retinopathy), 원위 22번 장완 염색체 미세결실 증후군 (22q11.2 deletion syndrome), 엔젤만증후군(Angelman syndrome), 카나반 병(Canavan disease), 셀리악 병(celiac disease), 샤르코-마리-투스 질환(Charcot-Marie-Tooth disease), 색맹, 고양이 울음 증후군(Cri du chat), 다운 증후군, 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 뒤시엔형 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy), 혈우병(haemophilia), 클라인펠터 증후군(Klinefelter's syndrome), 신경 섬유종증(neurofibromatosis), 페닐케톤뇨증(phenylketonuria), 프라더-윌리 증후군, 영아 돌연사 증후군, 겸상 세포 질환(sickle cell disease), 테이 삭스병(Tay-Sachs disease), 터너 증후군, 요소회로장애(urea cycle disorders), 지중해빈혈(thalassemia), 이염(otitis), 궤장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 폐렴, 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 포도막염, 다발근염, 직장염, 간질 성 폐 섬유증(interstitial lung fibrosis), 피부 근육염(dermatomyositis), 동맥 경화증, 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 비사회성(asociality), 면역 반응, 정맥류증(varicosis), 질염 (만성 재발성 효모 질염(recurrent yeast vaginitis), 우울증 및 영아 돌연사 증후군을 포함함).

[0224] 다른 양태에서, 상기 방법은 암에 걸린 대상체를 치료하는 것에 관한 것이다. 광범위하게, 본 발명의 화합물은 다음을 포함하는 암종(carcinomas) (원발성 종양 및 전이성 종양 모두를 포함하는 고형 종양), 육종(sarcomas), 흑색종(melanomas) 및 혈액 암(hematological cancers) (림프구, 골수 및/또는 림프절을 포함하는 혈액에 영향을 미치는 암) (백혈병, 림프종 및 다발성 골수종을 포함함)의 치료에 효과적일 수 있다. 성인 종양/암 및 소아 종양/암이 포함된다. 암은 혈관으로 발달되거나(vascularized), 아직 실질적으로 혈관으로 발달되지 않았거나, 혈관으로 발달되지 않은 종양일 수 있다.

[0225] 암의 대표적인 예시는 다음을 포함한다: 부신피질암종(adenocortical carcinoma), AIDS-관련 암 (예를 들면, 카포시 및 AIDS 관련 림프종(Kaposi's and AIDS-related lymphoma)), 충수암, 소아암 (예를 들면, 소아 소뇌성상 세포종(childhood cerebellar astrocytoma), 소아 대뇌성상세포종(cerebral astrocytoma)), 기저세포암(basal cell carcinoma), 피부암 (비-흑색종), 담도암(biliary cancer), 간외담관암(extrahepatic bile duct cancer), 간내 담관암(intrahepatic bile duct cancer), 방광암(bladder cancer), 방광암(urinary bladder cancer), 뇌암 (예를 들면, 신경 교종(gliomas) 및 교모세포종 (glioblastomas), 예를 들면 뇌간 신경 교종(brain stem glioma), 소뇌 성상 세포종(cerebellar astrocytoma), 대뇌성상세포종(cerebral astrocytoma)/악성 뇌교종(malignant glioma), 뇌실막세포종 (ependymoma), 수모세포종(medulloblastoma), 천막상부 원시신경외배엽 종양(supratentorial primitive neuroectodermal tumors), 시각 경로 및 시상 하부 신경 교종(visual pathway and hypothalamic glioma)), 유방암, 기관지 선종/카르시노이드(bronchial adenomas/carcinoids), 유암종(carcinoid tumor), 신경계 암 (예를 들면, 중추 신경계 암, 중추 신경계 림프종), 자궁 경부암, 만성 척수 증식성 장애(chronic myeloproliferative disorders), 결장 직장암 (예를 들면, 결장암, 직장암), 림프구성 종양(lymphoid neoplasm), 진균증 균상종(mycosis fungoids), 췌자리 증후군(Sezary Syndrome), 자궁 내막암, 식도암, 두개의 생식 세포 종양(extracranial germ cell tumor), 생식샘외종자세포종(extragenital germ cell tumor), 간외담관암 (extrahepatic bile duct cancer), 눈 암(eye cancer), 안내 흑색종(intraocular melanoma), 망막 모세포종(retinoblastoma), 담낭암(gallbladder cancer), 위장암(gastrointestinal cancer) (예를 들면, 위암, 소장암, 위장 유암종 종양(gastrointestinal carcinoid tumor), 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor; GIST)), 담도암(cholangiocarcinoma), 생식 세포 종양(germ cell tumor), 난소 생식 세포 종양(ovarian germ cell tumor), 임신 영양막 종양 신경교종(gestational trophoblastic tumor glioma), 두경부암, 신경 내분비 종양(neuroendocrine tumors), 호지킨 림프종, 앤아버 III 기 및 IV 기 소아 비호지킨 림프종(Ann Arbor stage III and stage IV childhood Non-Hodgkin's lymphoma), ROS1-양성 불응성 비-호지킨 림프종(ROS1-positive refractory Non-Hodgkin's lymphoma), 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 하인두암(hypopharyngeal cancer), 안내 흑색종, 안암(ocular cancer), 도세포종(islet cell tumors) (내분비 이자(endocrine pancreas)), 신장 암 (예를 들면, 빌름스종양, 신장 세포 암종), 간암, 폐암 (예를 들면, 비-소세포 폐암 및 소세포폐암), ALK-양성 역형성큰세포 림프종(ALK-positive anaplastic large cell lymphoma), ALK-양성 진행성 악성 고형 신생물(ALK-positive advanced malignant solid neoplasm), 왈덴스트림 매크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 흑색종, 안내 (눈) 흑색종, 머켈세포암종, 증피종, 잠복성 원발성 전이성 편평 경부암 (metastatic squamous neck cancer with occult primary), 다발성 내분비종양증 (multiple

endocrine neoplasia; MEN), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndromes), 골수이형성/골수 증식성 질환(myelodysplastic/myeloproliferative diseases), 비인두암, 신경모세포종, 구강암(oral cancer) (예를 들면, 입 암(mouth cancer), 입술암, 구강암(oral cavity cancer), 설암, 구인두암, 인후암, 후두암), 난소 암 (예를 들면, 난소 상피암, 난소 생식 세포 종양, 난소 경계악성 종양(ovarian low malignant potential tumor)), 췌장암, 섬 세포 췌장 암(islet cell pancreatic cancer), 비부비동암(paranasal sinus and nasal cavity cancer), 부갑상선암(parathyroid cancer), 음경암, 인두암(pharyngeal cancer), 갈색 세포종, 솔방울샘모세포종(pineoblastoma), 전이성 역형성 갑상선암(metastatic anaplastic thyroid cancer), 미분화 갑상선암(undifferentiated thyroid cancer), 유두 갑상선암, 뇌하수체 종양, 형질 세포 신생물/다발성 골수종(plasma cell neoplasm/multiple myeloma), 흉막폐아세포종(pleuropulmonary blastoma), 전립선 암, 망막 모세포종 황문근육종(retinoblastoma rhabdomyosarcoma), 침샘 암, 자궁암 (예를 들면, 자궁내막암, 자궁육종, 자궁 몸통암(uterine corpus cancer)), 편평 세포 암종, 고환암, 흉선종, 흉선 암종, 갑상선암, 소아 황색육아종(juvenile xanthogranuloma), 신우, 요관 및 다른 비뇨 기관의 이행 세포 암(transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter and other urinary organs), 요도암, 임신성 영양막 종양, 질암, 외음부 암, 간 모세포종, 막대모양종양(rhabdoid tumor), 및 빌름스 종양.

[0226] 본 발명의 화합물로 치료 가능할 수 있는 육종은 연조직 및 골 암 모두를 포함하며, 이의 대표적인 예시는 다음을 포함한다: 골육종 또는 골육종(뼈)(osteosarcoma or osteogenic sarcoma (bone)) (예를 들면, 유잉 육종(Ewing's sarcoma)), 연골 육종(연골), 평활근육종(leiomyosarcoma) (평활근), 횡문근육종(골격근), 중피 육종 또는 중피종(mesothelial sarcoma or mesothelioma) (체강의 막 내벽(membranous lining of body cavities)), 섬유 육종(섬유 조직), 혈관 육종 또는 혈관 내피종(혈관), 지방 육종(지방 조직), 신경교종 또는 성상세포종(뇌에서 발견되는 신경성 결합 조직(neurogenic connective tissue found in the brain)), 점액 육종(원시 배아 결합 조직(primitive embryonic connective tissue)), 간엽 또는 혼합 중배엽 종양(mesenchymous or mixed mesodermal tumor) (혼합 결합 조직 유형) 및 조직 구육종(histiocytic sarcoma) (면역 암(immune cancer)).

[0227] 일부 양태에서, 본 발명의 방법은 혈액학 시스템(hematological system), 간 (간세포), 뇌, 폐, 결장직장의(colorectal) (예를 들면, 결장), 췌장, 전립선, 난소, 유방, 피부 (예를 들면 흑색종) 및 자궁 내막의 세포 증식성 질병 또는 질환을 갖는 대상체의 치료를 수반한다.

[0228] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "혈액학 시스템의 세포 증식성 질병 또는 질환"은 다음을 포함한다: 림프종, 백혈병, 골수성 신생물, 비만 세포 신생물(mast cell neoplasms), 척수형성부전증(myelodysplasia), 양성 단일 클론성 글로불린혈증(benign monoclonal gammopathy), 림프종양 구진증(lymphomatoid papulosis), 친성 다혈증(polycythemia vera), 만성 골수성 백혈병, 원인불명 골수화생(agnogenic myeloid metaplasia), 및 진성 고혈소판증(essential thrombocythemia)을 포함한다. 따라서 혈액 암의 대표적인 예시는 다음을 포함할 수 있다: 다발성 골수종, 림프종 (T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종 (미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 소포성 림프종 (FL), 외투세포림프종 (mantle cell lymphoma; MCL) 및 ALK+ 역형성근세포림프종 (예를 들면, 미만성 거대 B 세포 림프종에서 선택된 B 세포 비호지킨 림프종 (예를 들면, 배 중심 B 세포-유사 미만성 거대 B 세포 림프종(germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma) 또는 활성화된 B 세포-유사 미만성 거대 B-세포 림프종(activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma)), 버킷 림프종/백혈병(Burkitt's lymphoma/leukemia), 외투 세포 림프종, 종격동 (흉선) 거대 B 세포 림프종(mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma), 소포성 림프종, 변연부 림프종(marginal zone lymphoma), 림프형질세포 림프종/발덴스트롬 거대글로불린혈증(lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia), 불응성 B-세포 비호지킨 림프종(refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma) 및 재발된 B-세포 비호지킨 림프종(relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma), 소아 림프종(childhood lymphomas), 및 림프구성 및 피부 기원의 림프종(lymphomas of lymphocytic and cutaneous origin), 예를 들어, 소 림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma), 원발성 CNS 림프종 (primary CNS lymphoma; PCNSL), 변연부 림프종 (MZL), 만성 림프구 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL)을 포함한 백혈병, 소아 백혈병, 털세포 백혈병(hairy-cell leukemia), 급성 림프구 백혈병(acute lymphocytic leukemia), 급성 골수성 백혈병(acute myelocytic leukemia), 급성 골수성 백혈병 (예를 들면, 급성 단핵구 백혈병(acute monocytic leukemia)), 만성 림프구성 백혈병, 소 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병(chronic myelocytic leukemia), 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia) 및 비만 세포 백혈병, 골수성 신생물 및 비만 세포 신생물.

[0229] 본 명세서에서 사용된 "간의 세포 증식성 질병 또는 질환"은 간에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 질환

을 포함한다. 간의 세포 증식성 질환은 간암 (예를 들면, 간세포 암종, 간내 담도암 종 및 간모세포종), 간의 전암(precancer) 또는 전암성 상태(precancerous condition), 간의 양성 성장 또는 병변(benign growths or lesions of the liver), 간의 악성 성장 또는 병변, 및 간 이외의 다른 신체의 조직 및 기관의 전이성 병변). 뇌의 세포 증식성 질환은 간의 과형성(hyperplasia), 화생(metaplasia), 및 이형성(dysplasia)을 포함할 수 있다.

[0230] 본 명세서에서 사용된 "뇌의 세포 증식성 질병 또는 질환"은 뇌에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함한다. 뇌의 세포 증식성 질환은 뇌암 (예를 들면, 신경교종, 교모세포종(glioblastomas), 뇌수막종(meningiomas), 뇌하수체선종(pituitary adenomas), 청신경초종, 및 원시 신경외배엽 종양 (primitive neuroectodermal tumors) (수모세포종(medulloblastoma)), 뇌의 전암 또는 전암성 상태, 뇌의 양성 성장 또는 병변, 뇌의 악성 성장 또는 병변, 및 뇌 이외의 다른 신체의 조직 및 기관의 전이성 병변). 뇌의 세포 증식성 질환은 뇌의 과형성, 화생, 및 이형성을 포함할 수 있다.

[0231] 본 명세서에서 사용된 "폐의 세포 증식성 질병 또는 질환"은 폐에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함한다. 폐의 세포 증식성 질환은 다음을 포함한다: 폐암, 폐의 전암 또는 전암성 상태, 폐의 양성 성장 또는 병변, 폐의 악성 성장 또는 병변, 및 폐 이외의 다른 신체의 조직 및 기관의 전이성 병변. 폐암은 모든 형태의 폐암, 예를 들어 악성 폐 신생물, 상피 내암(carcinoma *in situ*), 전형적인 유암종 종양(typical carcinoid tumors) 및 비전형 유암종 종양(atypical carcinoid tumors)을 포함한다. 폐암은 소세포 폐암 ("SLCL"), 비소세포 폐암 ("NSCLC"), 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma), 선암종(adenocarcinoma), 소세포 암종, 거대 세포 암종, 편평 세포 암종 및 중피종(mesothelioma)을 포함한다. 폐암은 "흉터 암종(scar carcinoma)", 기관지 폐포 암종(bronchioloalveolar carcinoma), 거대 세포 암종(giant cell carcinoma), 방추 세포 암종(spindle cell carcinoma) 및 거대 세포 신경 내분비 암종(large cell neuroendocrine carcinoma)을 포함할 수 있다. 폐암에는 조직학적(histologic) 및 초미세구조의(ultrastructural) 이질성(heterogeneity)을 갖는 폐 신생물 (예를 들면, 혼합된 세포 유형)을 포함한다.

[0232] 본 명세서에서 사용된 "결장의 세포 증식성 질병 또는 질환"은 결장 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함하며, 다음을 포함한다: 결장암, 결장의 전암 또는 전암성 상태, 결장의 선종성 폴립(adenomatous polyps of the colon) 및 결장의 이시성 병변(metachronous lesions of the colon). 결장암은 다음을 포함한다: 산발성 및 유전성 결장암(sporadic and hereditary colon cancer), 악성 결장 신생물(malignant colon neoplasms), 상피암종, 전형적인 유암종 및 비전형적인 유암종, 선암종, 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma) 및 편평 세포 암종을 포함한다. 결장암은 유전성 증후군(hereditary syndrome), 예를 들면 유전성 비폴립 대장암(nonpolyposis colorectal cancer), 가족성 선종 폴립증(familiar adenomatous polyposis), MYH-관련 폴립증(MYH-associated polyposis), 가드너 증후군(Gardner's syndrome), 포이트츠-제거스 증후군(Peutz-Jeghers syndrome), 터콧 증후군(Turcot's syndrome) 및 소아 폴립증(juvenile polyposis)과 연관될 수 있다. 결장의 세포 증식성 질환은 또한 결장의 과형성, 화생, 및 이형성으로 특징 지워질 수 있다.

[0233] 본 명세서에서 사용된 "췌장의 세포 증식성 질병 또는 질환"은 췌장 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함한다. 췌장의 세포 증식성 질환은 다음을 포함한다: 췌장암, 췌장의 전암 또는 전암성 상태, 췌장의 과형성, 췌장의 이형성, 췌장의 양성 성장 또는 병변, 췌장의 악성 성장 또는 병변, 췌장 이외의 신체 조직 및 기관의 전이성 병변. 췌장암은 췌장의 모든 형태의 암을 포함하며, 다음을 포함한다: 관 선암종(ductal adenocarcinoma), 샘편평 상피암종(adenosquamous carcinoma), 다형성 거대 세포 암종(pleomorphic giant cell carcinoma), 점액성 선암종, 파골 세포-유사 거대 세포 암종(osteoclast-like giant cell carcinoma), 점액성 낭선암종(mucinous cystadenocarcinoma), 선포 암종(acinar carcinoma), 분류되지 않은 거대 세포 암종(unclassified large cell carcinoma), 소세포 암종, 췌장 모세포종(pancreatoblastoma), 유두 신생물(papillary neoplasm), 점액성 낭성 종양(mucinous cystadenoma), 유두 낭성 신생물(papillary cystic neoplasm), 및 장액 낭성 종양(serous cystadenoma), 및 조직학적 및 초미세구조의 이질성을 갖는 췌장 신생물 (예를 들면, 혼합된 세포 유형).

[0234] 본 명세서에서 사용된 "전립선의 세포 증식성 질병 또는 질환"은 전립선에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함한다. 전립선의 세포 증식성 질환은 다음을 포함한다: 전립선 암, 전립선의 전암 또는 전암성 상태, 전립선의 양성 성장 또는 병변, 전립선의 악성 성장 또는 병변, 전립선 이외의 신체 조직 및 기관의 전이성 병변. 전립선의 세포 증식성 질환은 전립선의 과형성, 화생, 및 이형성을 포함할 수 있다.

[0235] 본 명세서에서 사용된 "난소의 세포 증식성 질병 또는 질환"은 난소에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성

질환을 포함한다. 난소의 세포 증식성 질환은 다음을 포함한다: 난소의 전암 또는 전암성 상태, 난소의 양성 성장 또는 병변, 난소 암, 및 난소 이외의 신체 조직 및 기관의 전이성 병변. 난소의 세포 증식성 질환은 난소의 과형성, 화생, 및 이형성을 포함할 수 있다.

[0236] 본 명세서에서 사용된 "유방의 세포 증식성 질병 또는 질환"은 유방 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함한다. 유방의 세포 증식성 질환은 다음을 포함한다: 유방암, 유방의 전암 또는 전암성 상태, 유방의 양성 성장 또는 병변, 유방 이외의 신체 조직 및 기관의 전이성 병변. 유방의 세포 증식성 질환은 유방의 과형성, 화생, 및 이형성을 포함할 수 있다.

[0237] 본 명세서에서 사용된 "피부의 세포 증식성 질병 또는 질환"은 피부 세포에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함한다. 피부의 세포 증식성 질환은 다음을 포함한다: 피부의 전암 또는 전암성 상태, 피부의 양성 성장 또는 병변, 흑색종, 피부의 악성 흑색종 또는 다른 악성 성장 또는 병변, 피부 이외의 신체의 조직 및 신체 기관의 전이성 병변. 피부의 세포 증식성 질환은 피부의 과형성, 화생, 및 이형성을 포함할 수 있다.

[0238] 본 명세서에서 사용된 "자궁 내막의 세포 증식성 질병 또는 질환"은 자궁 내막에 영향을 미치는 모든 형태의 세포 증식성 질환을 포함한다. 자궁 내막의 세포 증식성 질환은 다음을 포함한다: 자궁내막 암, 자궁 내막의 전암 또는 전암성 상태, 자궁 내막의 양성 성장 또는 병변, 자궁 내막의 악성 성장 또는 병변, 및 자궁내막 이외의 신체 조직 및 기관의 전이성 병변. 자궁 내막의 세포 증식성 질환은 자궁 내막의 과형성, 화생, 및 이형성을 포함할 수 있다.

[0239] 본 발명의 화합물은, 단일 치료법(monotherapy)으로 또는 병용 치료법(combination therapy)을 통해, 환자, 예를 들어 암 환자에게 투여될 수 있고, 일차 치료법 (front-line therapy)으로, 또는 일차 치료법에 반응하지 않는 환자에 대한 후속 치료법(follow-on therapy)으로 투여될 수 있다. 치료법은 "일차(first-line)", 즉, 단독으로 또는 다른 치료와 병용하여, 이전에 항암 치료 요법(treatment regimens)을 받은 적이 없는 환자의 초기 치료로서의 치료법일 수 있거나; 또는 치료법은 또는 "2차(second-line)", 단독으로 또는 다른 치료와 병용하여, 이전에 항암 치료 요법을 받은 환자의 치료로서의 치료법일 수 있거나; 또는 치료법은 단독으로 또는 다른 치료와 병용하여 "3차", "4차" 등 치료로서의 치료법일 수 있다. 치료법은 또한 부분적으로 성공했지만 특정한 치료를 견디지 못하는(intolerant) 이전의 치료를 받은 환자에게 제공될 수 있다. 치료법은 또한 보조 치료로서, 즉 현재 검출가능한 질병이 없는 환자 또는 종양의 제거 수술 후의 환자에서 암의 재발을 방지하기 위해 제공될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 화합물은 화학 요법(chemotherapy), 방사선 면역 요법(radioimmunotherapy), 수술 요법(surgical therapy), 면역 치료법(immunotherapy), 방사선 치료법(radiation therapy), 표적 요법(targeted therapy) 또는 이들의 임의의 조합과 같은 다른 치료법을 받은 환자에게 투여될 수 있다.

[0240] 본 출원의 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 단일 용량 또는 다중 용량 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20 또는 그 이상의 용량)으로 환자에게 투여하는 단계를 수반할 수 있다. 예를 들어, 투여 빈도는 하루에 1번에서 8주에 약 1번까지의 범위일 수 있다. 일부 양태에서, 투여 빈도는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 주 동안 하루에 약 1번의 범위이고, 다른 양태에서 3 주 (21 일) 동안 매일 투여를 포함하는 28-일 주기를 수반한다.

[0241] **병용 치료법 (Combination Therapy)**

[0242] 본 발명의 화합물은 질병 및 질환을 치료하는데 있어서, 적어도 하나의 다른 활성 제제, 예를 들어 항암제 또는 항암 요법과 병용될 수 있다. 이러한 맥락에서 용어 "병용(in combination)"은, 동일 또는 별개의 투여 형태에 의해, 또는 순차적으로, 예를 들어, 동일한 치료 요법의 일부로서 또는 연속적인 치료 요법을 통해서, 실질적인 동시 투여(includes substantially contemporaneous administration)를 포함하여, 제제가 공동-투여되는 것을 의미한다. 따라서, 순차적으로 주어지는 경우, 두 번째 화합물의 투여 시작시, 두 화합물 중 첫 번째 화합물은 일부 경우 치료의 부위에서 유효 농도에서 여전히 검출 가능하다. 순서 및 시간 간격은 이들이 함께 작용할 수 있도록 결정될 수 있다 (예를 들어, 달리 투여되는 경우보다 증가된 이익을 제공하기 위해 상승적으로). 예를 들어, 치료제(therapeutics)는 동시에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다; 그러나, 동시에 투여되지 않는 경우, 이들은 원하는 치료 효과를 제공할 수 있도록 충분히 가까운 시간에 투여될 수 있으며, 이때 원하는 치료 효과는 상승적 방식(synergic fashion)일 수 있다. 따라서, 기간은 활성 제제를 정확히 동시에 투여하는 것으로 제한되지 않는다.

[0243] 일부 양태에서, 치료 요법은 질병 또는 상태 (예를 들어, 암)의 치료에 사용하기 위해 공지된 하나 이상의 추가

치료제와 병용하여 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 추가 항암 치료제의 복용량은 알려진 용량 또는 권장 용량과 같거나 이보다 더 낮을 수 있다. Hardman 등, eds., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; Physician's Desk Reference 60th ed., 2006 참고. 예를 들어, 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 항암제는 당업계에서 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 9,101,622 (섹션 5.2) 및 미국 특허 9,345,705 B2 (이의 열 12-18)를 참조. 추가 활성 제제 및 치료 요법의 대표적인 예시는 다음을 포함한다: 방사선 요법, 화학 요법제 (예를 들면, 유사 분열 억제제(mitotic inhibitors), 혈관 형성 억제제(angiogenesis inhibitor), 항 호르몬제(anti-hormones), 자가 포식 억제제(autophagy inhibitor), 알킬화제, 인터칼레이팅 항생제(intercalating antibiotics), 성장 인자 억제제, 항 안드로젠제(anti-androgens), 신호 전달 경로 억제제, 항-미세소관제(anti-microtubule agents), 백금 배위 착체, HDAC 억제제, 단백질분해 복합체 억제제(proteasome inhibitors) 및 국소이성질화효소 억제제(topoisomerase inhibitors)), 면역 조절제, 치료제 항체 (예를 들면, 단일 특이성 항체 및 이중 특이성 항체) 및 CAR-T 치료법.

[0244] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물 및 추가 (예를 들어, 항암) 치료제는 5 분 미만 간격, 30 분 미만 간격, 1 시간 미만 간격, 약 1 시간 간격, 약 1 내지 약 2 시간 간격, 약 2 시간 내지 약 3 시간 간격, 약 3 시간 내지 약 4 시간 간격, 약 4 시간 내지 약 5 시간 간격, 약 5 시간 내지 약 6 시간 간격, 약 6 시간 내지 약 7 시간 간격, 약 7 시간 내지 약 8 시간 간격, 약 8 시간 내지 약 9 시간 간격, 약 9 시간 내지 약 10 시간 간격, 약 10 시간 내지 약 11 시간 간격, 약 11 시간 내지 약 12 시간 간격, 약 12 시간 내지 18 시간 간격, 18 시간 내지 24 시간 간격, 24 시간 내지 36 시간 간격, 36 시간 내지 48 시간 간격, 48 시간 내지 52 시간 간격, 52 시간 내지 60 시간 간격, 60 시간 72 시간 간격, 72 시간 내지 84 시간 간격, 84 시간 내지 96 시간 간격, 또는 96 시간 내지 120 시간 간격으로 투여될 수 있다. 2 개 이상의 항암 치료제는 동일한 환자 방문 내에 투여될 수 있다.

[0245] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물 및 추가 제제 또는 치료제 (예를 들어, 항암 치료제)는 주기적으로 투여된다. 순환 치료법(Cycling therapy)은 일정 기간 동안 하나의 항암 치료제를 투여한 다음 일정 기간 동안 두번째 항암 치료제를 투여하고 이러한 순차적 투여, 즉 순환을 반복하는 것을 수반하며, 이는 항암 치료제 중 하나 또는 둘 모두의 내성을 발달을 감소시키기 위해, 항암 치료제 중 하나 또는 둘 모두의 부작용을 피하거나 감소시키기 위해, 및/또는 치료제의 효능을 개선시키기 위한 것이다. 암 치료의 문맥에서 한 예시에서, 순환 치료법은 일정 기간 동안 제1 항암 치료제를 투여한 다음 일정 기간 동안 제2 항암 치료제를 투여하고, 선택적으로 일정 기간 동안 제3 항암 치료제를 투여하고, 이러한 순차적 투여, 즉 주기를 반복하는 것을 수반하며, 이는 항암 치료제 중 하나의 내성을 발달을 감소시키기 위해, 항암 치료제 중 하나의 부작용을 피하거나 감소시키기 위해, 및/또는 치료제의 효능을 개선시키기 위한 것이다.

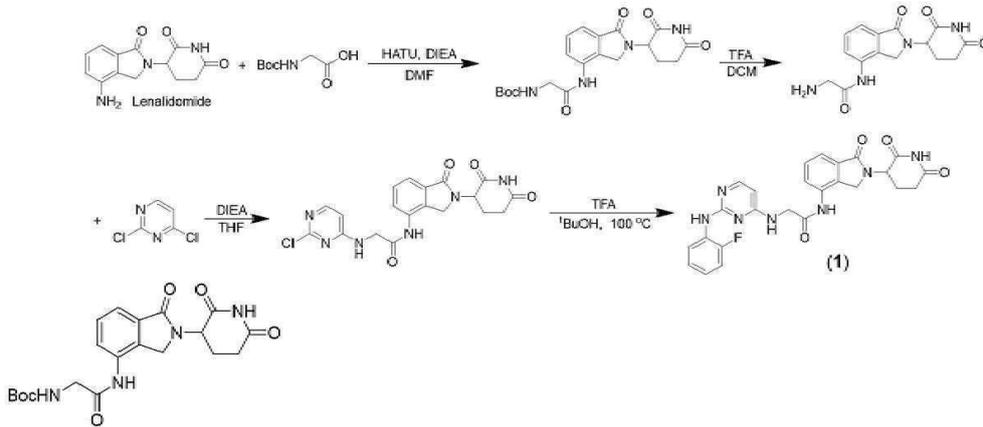
[0246] **약제학적 키트**

[0247] 본 조성물은 키트 또는 약제학적 시스템으로 어셈블링(assembly)될 수 있다. 본 발명의 이러한 측면에 따른 키트 또는 약제학적 시스템은 하나 이상의 용기, 예를 들면 바이알, 튜브, 앰플 또는 병과 같이, 안에 밀접한 제한(confinement)을 갖는 캐리어(carrier) 또는 팩키지(package), 예를 들면 박스, 카톤(carton), 튜브 등을 포함하며, 이는 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 함유한다. 본 발명의 키트 또는 약제학적 시스템은 또한 화합물 및 조성물을 사용하기 위한 인쇄된 설명서를 포함할 수 있다.

[0248] 본 출원의 이러한 및 다른 측면은 하기 실시예를 고려할 때 추가로 이해될 것이며, 이는 본 출원의 특정 양태를 예시하기 위한 것이며, 청구 범위에 의해 정의된 바와 같이 이의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

[0249] **실시예**

[0250] 실시예 1: N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-2-((2-((2-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)아미노)아세트아마이드 (N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)-2-((2-((2-fluorophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)acetamide) (1)의 합성.



[0251]

[0252] **tert-부틸 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-카바메이트 (tert-Butyl 2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)amino)-2-oxoethyl)-carbamate)**

[0253] DMF (30 mL) 중 (tert-부톡시카보닐)글라이신 ((tert-butoxycarbonyl)glycine) (2.1 g, 12 mmol), DIEA (5 mL, 30 mmol)의 용액에, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트 (1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate; HATU) (4.94 g, 13 mmol)을 첨가했고, 0.5 시간 동안 교반했으며, 이어서 레날리도마이드 (Lenalidomide) (2.59 g, 10 mmol)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-10%)로 정제하여 표제 화합물을 수득했다.

[0254] LCMS (m/z): 417 [M+H]⁺.

[0255]

[0256] **2-아미노-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (2-Amino-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)acetamide)**

[0257] DCM (30 mL) 중 tert-부틸 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-카바메이트 (tert-Butyl 2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)amino)-2-oxoethyl)-carbamate)의 용액에, TFA (10 mL)를 첨가했고, 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 이어서 진공에서 농축시켰고, 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-30%)로 정제하여 표제 화합물을 수득했다 (972 mg, 두 단계들에서 23%).

[0258] LCMS (m/z): 317 [M+H]⁺.

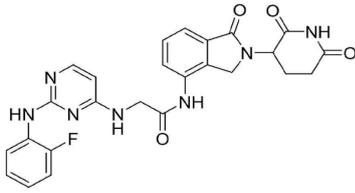
[0259]

[0260] **2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일) 아세트아마이드 (2-((2-chloropyrimidin-4-yl)amino)-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl) acetamide)**

[0261] THF (20 mL) 중 2-아미노-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (2-amino-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)acetamide) (972 mg, 2.26 mmol) 및 2,4-디클로로피리미딘 (332 mg, 2.26 mmol)의 용액에, DIEA (1.1 mL, 6.78 mmol)를 첨가했고, 이어서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시켰고, 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득했다

(693 mg, 72%).

[0262] LCMS (m/z): 429 [M+H]⁺.



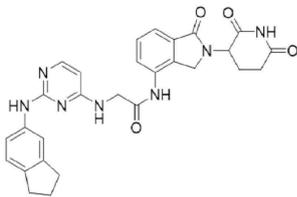
[0263]

[0264] ^tBuOH (1 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (50 mg, 0.12 mmol) 및 2-플루오로아닐린 (13 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (18 μL, 0.24 mmol)을 첨가했고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시켰고, 분취 HPLC (prep-HPLC) (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 1을 수득했다 (4.6 mg, 6%).

[0265] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.38 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 4H), 2.93 (ddd, *J* = 17.4, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.24 (qd, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 10.3, 5.4, 2.8 Hz, 1H).

[0266] LCMS (m/z): 504 [M+H]⁺.

[0267] 실시예 2:
2-((2-((2,3-디하이드로-1*H*-인덴-5-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (2)의 합성



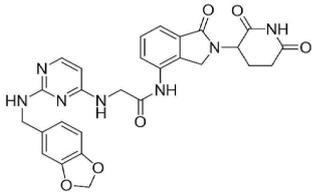
[0268]

[0269] ^tBuOH (1 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (50 mg, 0.12 mmol) 및 2,3-디하이드로-1*H*-인덴-5-아민 (16 mg, 0.12 mmol)의 용액에, TFA (18 μL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 2을 수득했다 (4.4 mg, 6%).

[0270] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.30 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 4H), 2.85 (dt, *J* = 14.5, 7.7 Hz, 2H), 2.73 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.91 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H).

[0271] LCMS (m/z): 526 [M+H]⁺.

[0272] 실시예 3:
2-((2-((벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (3)의 합성



(3)

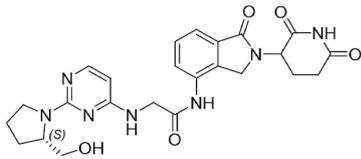
[0273]

[0274] ^tBuOH (1 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (50 mg, 0.12 mmol) 및 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메탄아민 (18 mg, 0.12 mmol)의 용액에, TFA (18 μ L, 0.24 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 3을 수득했다 (6.5 mg, 4%).

[0275] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 4H), 4.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H).

[0276] LCMS (*m/z*): 544 [M+H]⁺.

[0277] 실시예 4: N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-2-((2-((S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)아세트아마이드 (4)의 합성



(4)

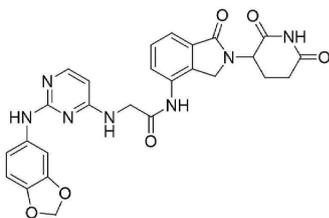
[0278]

[0279] ^tBuOH (1 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (50 mg, 0.12 mmol) 및 (S)-피롤리딘-2-일메탄올 (12 mg, 0.12 mmol)의 용액에, TFA (18 μ L, 0.24 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 4을 수득했다 (1.9 mg, 3%).

[0280] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.88 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 4H), 3.64 - 3.34 (m, 4H), 2.94 (ddd, *J* = 18.1, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.30 (dd, *J* = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 6H).

[0281] LCMS (*m/z*): 494 [M+H]⁺.

[0282] 실시예 5: 2-((2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (5)의 합성



(5)

[0283]

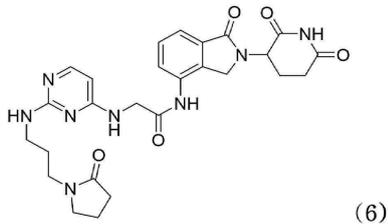
[0284] ^tBuOH (1 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)

아세트아미이드 (60 mg, 0.14 mmol) 및 2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥신-6-아민 (21 mg, 0.14 mmol)의 용액에, TFA (21 μ L, 0.284 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **5**를 수득했다 (5.2 mg, 6%).

[0285] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 4H), 2.92 (ddd, *J* = 17.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H).

[0286] LCMS (*m/z*): 530 [M+H]⁺.

[0287] 실시예 6: *N*-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-2-((2-((3-(2-옥소피롤리딘-2-일)프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)아세트아미이드 (6)의 합성.



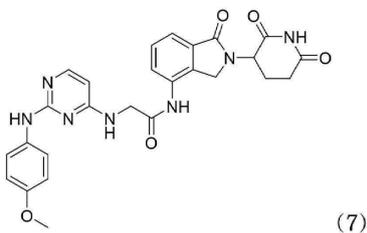
[0288]

[0289] ^tBuOH (1 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-*N*-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아미이드 (60 mg, 0.14 mmol) 및 1-(3-아미노프로필)피롤리딘-2-온 (20 mg, 0.14 mmol)의 용액에, TFA (18 μ L, 0.24 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **6**를 수득했다 (4.1 mg, 5%).

[0290] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.94 (s, 1H), 11.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 10.20 - 10.08 (m, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 17.0, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 6.30 - 6.23 (m, 1H), 5.17 (ddd, *J* = 13.3, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 4.49 - 4.21 (m, 4H), 3.31 (d, *J* = 22.6 Hz, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.62 (s, 1H).

[0291] LCMS (*m/z*): 535 [M+H]⁺.

[0292] 실시예 7: *N*-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-2-((2-((4-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)아세트아미이드 (7)의 합성.



[0293]

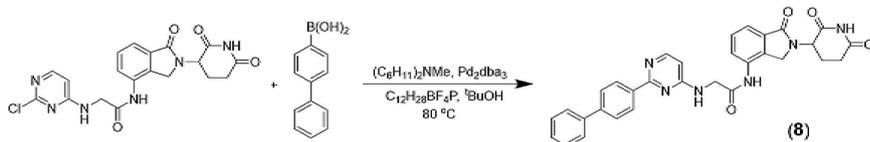
[0294] ^tBuOH (1 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-*N*-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아미이드 (100 mg, 0.234 mmol) 및 4-메톡시아닐린 (29 mg, 0.234 mmol)의 용액에, TFA (36 μ L, 0.468 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **7**를 수득했다 (10.9 mg, 7%).

[0295] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.81 (td, *J* = 9.1, 7.7, 4.1 Hz, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.5

Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.93 (ddd, $J = 17.2, 13.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.23 (qd, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.01 (dtd, $J = 12.4, 7.4, 6.2, 3.7$ Hz, 1H).

[0296] LCMS (m/z): 516 $[M+H]^+$.

[0297] 실시예 8: 2-((2-([1,1'-바이페닐]-4-yl)피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (8)의 합성.



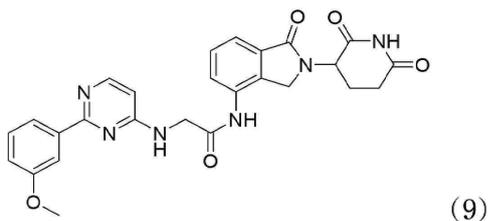
[0298]

[0299] t BuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (110 mg, 0.24 mmol) 및 [1,1'-바이페닐]-4-일보론산 (54 mg, 0.28 mmol)의 용액에, N,N -디사이클로헥실메틸아민 (52 mg, 0.26 mmol), Pd_2dba_3 (22 mg, 0.024 mmol) 및 트리- t -부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (Tri- t -butylphosphonium tetrafluoroborate) (20 mg, 0.048 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N_2 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/ H_2O , 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 8을 수득했다 (4.4 mg, 3%).

[0300] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.77 (dd, $J = 4.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 7.90 - 7.72 (m, 5H), 7.56 - 7.50 (m, 4H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.87 (t, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.96 (s, 1H).

[0301] LCMS (m/z): 547 $[M+H]^+$.

[0302] 실시예 9: N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-2-((2-(3-메톡시페닐)피리미딘-4-일)아미노)아세트아마이드 (9)의 합성.



[0303]

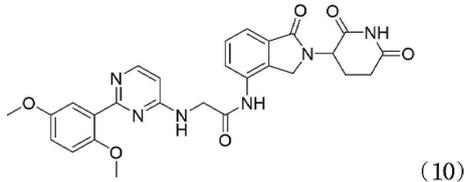
[0304] t BuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (100 mg, 0.23 mmol) 및 (3-메톡시페닐)보론산 (43 mg, 0.28 mmol)의 용액에 N,N -디사이클로헥실메틸아민 (49 mg, 0.25 mmol), Pd_2dba_3 (21 mg, 0.023 mmol) 및 트리- t -부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (13 mg, 0.046 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N_2 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/ H_2O , 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 9을 수득했다 (4.0 mg, 3%).

[0305] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.9, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3,$

5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.92 (ddd, $J = 18.3, 13.4, 5.5$ Hz, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H).

[0306] LCMS (m/z): 501 [M+H]⁺.

[0307] 실시예 10: 2-((2-(2,5-디메톡시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (10)의 합성.



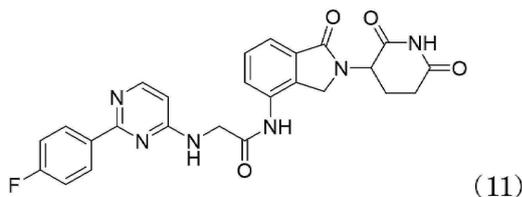
[0308]

[0309] ^tBuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (100 mg, 0.23 mmol) 및 (2,5-디메톡시페닐)보론산 (51 mg, 0.28 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (49 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (21 mg, 0.023 mmol) 및 트리-*t*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (13 mg, 0.046 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 10을 수득했다 (2.8 mg, 1%).

[0310] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.66 (dt, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (ddd, $J = 18.3, 13.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H).

[0311] LCMS (m/z): 531 [M+H]⁺.

[0312] 실시예 11: N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-2-((2-(4-플루오로페닐)피리미딘-4-일)아미노)아세트아마이드 (11)의 합성.



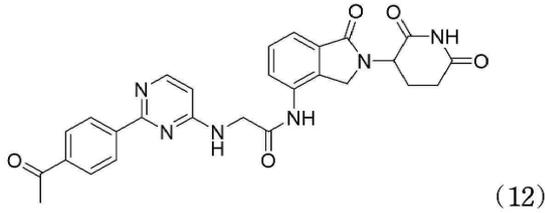
[0313]

[0314] ^tBuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (100 mg, 0.23 mmol) 및 (4-플루오로페닐)보론산 (50 mg, 0.28 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (49 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (21 mg, 0.023 mmol) 및 트리-*t*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (13 mg, 0.046 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80°C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 11을 수득했다 (10.0 mg, 3%).

[0315] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.42 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.92 (ddt, $J = 18.1, 13.6, 4.7$ Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H).

[0316] LCMS (m/z): 489 [M+H]⁺.

[0317] 실시예 12: 2-((2-(4-아세틸페닐)피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (12)의 합성.



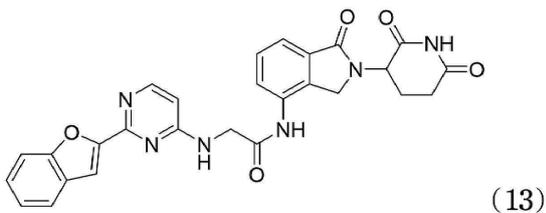
[0318]

[0319] ^tBuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (100 mg, 0.23 mmol) 및 (4-아세틸페닐)보론산 (45 mg, 0.28 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (49 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (21 mg, 0.023 mmol) 및 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (13 mg, 0.046 mmol) 을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 12을 수득했다 (3.6 mg, 3%).

[0320] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.90 (ddd, *J* = 18.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H).

[0321] LCMS (m/z): 513 [M+H]⁺.

[0322] 실시예 13: 2-((2-(벤조퓨란-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (13)의 합성.



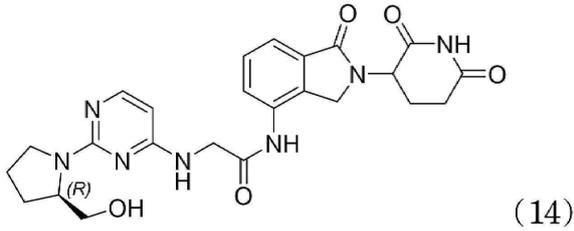
[0323]

[0324] ^tBuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (150 mg, 0.35 mmol) 및 벤조퓨란-2-일보론산 (68 mg, 0.42 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (75 mg, 0.39 mmol), Pd₂dba₃ (32 mg, 0.035 mmol) 및 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (20 mg, 0.07 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 13을 수득했다 (12.3 mg, 6%).

[0325] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 22.3 Hz, 4H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.13 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H).

[0326] LCMS (m/z): 511 [M+H]⁺.

[0327] 실시예 14: *N*-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-2-((2-((*R*)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)아세트아마이드 (14)의 합성.



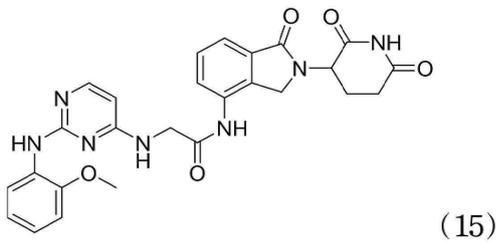
[0328]

[0329] ^tBuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-*N*-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (210 mg, 0.5 mmol) 및 (*R*)-피롤리딘-2-일메탄올 (50 mg, 0.5 mmol)의 용액에, TFA (76 μL, 1.0 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 14을 수득했다 (5.1 mg, 2%).

[0330] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.27 (m, 4H), 3.60 - 3.36 (m, 5H), 2.94 (ddd, *J* = 18.1, 13.5, 5.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.30 (tt, *J* = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.91 (dq, *J* = 18.5, 12.4, 6.4 Hz, 4H).

[0331] LCMS (m/z): 494 [M+H]⁺.

[0332] 실시예 15: *N*-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-2-((2-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)아세트아마이드 (15)의 합성.



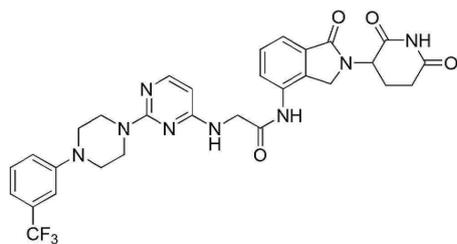
[0333]

[0334] ^tBuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-*N*-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (140 mg, 0.33 mmol) 및 2-메톡시아닐린 (40 mg, 0.33 mmol)의 용액에, TFA (50 μL, 0.66 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 15을 수득했다 (9.5 mg, 5%).

[0335] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.38 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 3H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 2.92 (ddd, *J* = 17.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.19 (qd, *J* = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 2.00 (dtd, *J* = 12.8, 5.4, 2.2 Hz, 1H).

[0336] LCMS (m/z): 516 [M+H]⁺.

[0337] 실시예 16: *N*-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-2-((2-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)아세트아마이드 (16)의 합성.



(16)

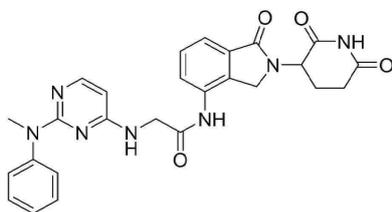
[0338]

[0339] ^tBuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (135 mg, 0.316 mmol) 및 1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진 (73 mg, 0.316 mmol)의 용액에, TFA (48 μ L, 0.632 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **16**을 수득했다 (12.1 mg, 5%).

[0340] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.27 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 34.4, 7.4 Hz, 4H), 3.85 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.37 (dt, *J* = 48.5, 5.2 Hz, 4H), 2.93 (ddd, *J* = 18.0, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.31 (qd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 13.3, 5.8, 3.4 Hz, 1H).

[0341] LCMS (*m/z*): 623 [M+H]⁺.

[0342] 실시예 17: N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-2-((2-(메틸(페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)아세트아마이드 (17)의 합성.



(17)

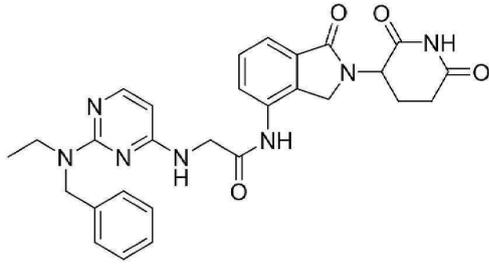
[0343]

[0344] ^tBuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (135 mg, 0.316 mmol) 및 *N*-메틸아닐린 (34 mg, 0.316 mmol)의 용액에, TFA (48 μ L, 0.632 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **17**을 수득했다 (16.5 mg, 6%).

[0345] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.35 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (dt, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 3H), 6.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.31 (qd, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 1H).

[0346] LCMS (*m/z*): 500 [M+H]⁺.

[0347] 실시예 18: 2-((2-(벤질(에틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (25)의 합성.



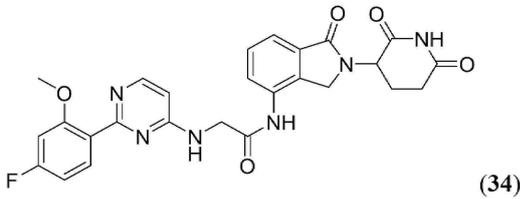
[0348]

[0349] ^tBuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (98 mg, 0.23 mmol) 및 *N*-벤질에탄아민 (31 mg, 0.23 mmol)의 용액에, TFA (36 μ L, 0.46 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **25**을 수득했다 (1.4 mg, 0.8%).

[0350] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.77 (dt, *J* = 13.2, 7.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.18 (m, 6H), 6.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.93 (ddd, *J* = 17.4, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0351] LCMS (*m/z*): 528 [M+H]⁺.

[0352] 실시예 19: *N*-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-2-((2-(4-플루오로-2-메톡시페닐)피리미딘-4-일)아미노)아세트아마이드 (34)의 합성.

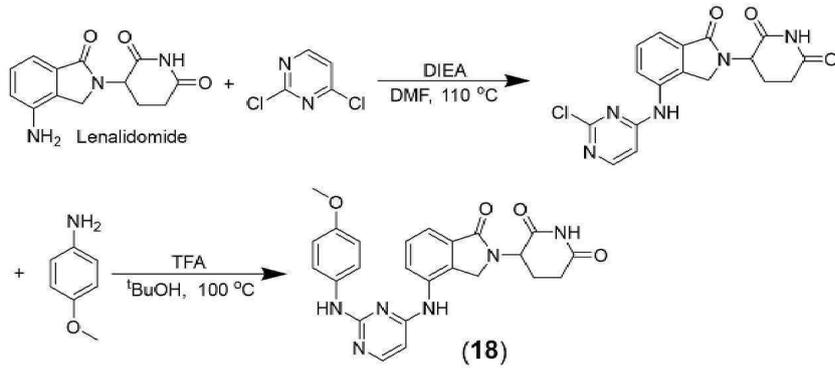


[0353]

[0354] ^tBuOH (2 mL) 중 2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아마이드 (100 mg, 0.23 mmol) 및 (4-플루오로-2-메톡시페닐)보론산 (60 mg, 0.28 mmol)의 용액에, *N,N*-디사이클로헥실메틸아민 (49 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (21 mg, 0.023 mmol) 및 트리-*t*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (13 mg, 0.046 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 $^{\circ}$ C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **34**을 수득했다 (1.6 mg, 1%).

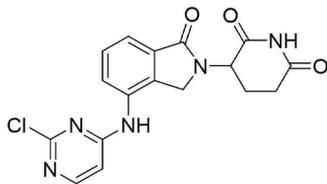
[0355] LCMS (*m/z*): 519 [M+H]⁺.

[0356] 실시예 20: 3-(4-((2-((4-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (18)의 합성.



[0357]

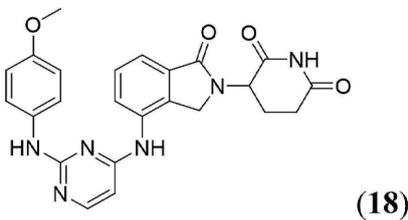
[0358]



[0359] **3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[0360] DMF (6 mL) 중 레날리도마이드 (777 mg, 3 mmol) 및 2,4-디클로로피리미딘 (882 mg, 6 mmol)의 용액에, DIEA (1.5 mL, 9 mmol)을 첨가했고, 이어서 혼합물을 하룻밤동안 110 °C로 가열했다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 이어서 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-6%)로 정제하여 연한 흰색(pale white) 고체인 표제 화합물을 수득했다 (321 mg, 29%).

[0361] LCMS (m/z): 372 [M+H]⁺.



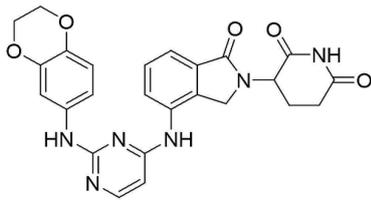
[0362]

[0363] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (112 mg, 0.3 mmol) 및 4-메톡시아닐린 (37 mg, 0.3 mmol)의 용액에, TFA (45 μL, 0.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **18**을 수득했다 (64.3 mg, 38%).

[0364] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.36 (d, *J* = 51.4 Hz, 2H), 7.94 (dd, *J* = 41.2, 7.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (ddd, *J* = 18.1, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H).

[0365] LCMS (m/z): 459 [M+H]⁺.

[0366] 실시예 21: 3-(4-((2-((2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥신-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (19)의 합성.



(19)

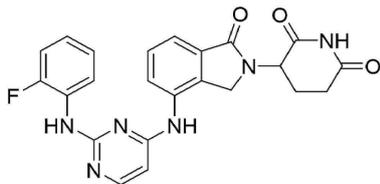
[0367]

[0368] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (98 mg, 0.26 mmol) 및 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-아민 (40 mg, 0.26 mmol)의 용액에, TFA (40 μ L, 0.52 mmol) 을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 2을 수득했다 **19** (15.9 mg, 10.1%).

[0369] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.41 (d, *J* = 52.9 Hz, 2H), 7.94 (dd, *J* = 57.8, 7.2 Hz, 2H), 7.69 - 7.49 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.85 - 6.71 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.82 (s, 1H).

[0370] LCMS (m/z): 487 [M+H]⁺.

[0371] 실시예 22: 3-(4-((2-((2-플루오로페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**21**)의 합성.



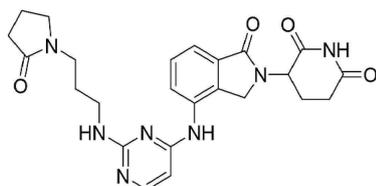
(21)

[0372]

[0373] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (83 mg, 0.22 mmol) 및 2-플루오로아닐린 (25 mg, 0.22 mmol)의 용액에, TFA (33 μ L, 0.44 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **21**을 수득했다 (11.0 mg, 9%).

[0374] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.9, 7.0 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 10.5, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (tdd, *J* = 7.9, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.59 (dt, *J* = 17.0, 3.3 Hz, 1H), 2.31 (qd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H). LCMS (m/z): 447 [M+H]⁺.

[0375] 실시예 23: 3-(1-옥소-4-((2-((3-(2-옥소피롤리딘-2-일)프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**22**)의 합성.



(22)

[0376]

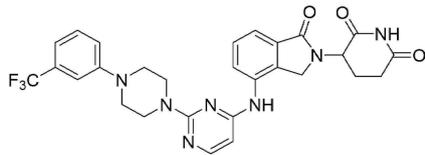
[0377] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (90 mg,

0.24 mmol) 및 1-(3-아미노프로필)피롤리딘-2-온 (34 mg, 0.24 mmol)의 용액에, TFA (36 μ L, 0.48 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **22**을 수득했다 (8.6 mg, 6%).

[0378] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 18.8, 7.5 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.19 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 21.2 Hz, 6H), 2.94 (ddd, *J* = 18.0, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.39 (qd, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.14 (s, 2H), 2.02 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 83.3 Hz, 4H).

[0379] LCMS (*m/z*): 478 [M+H]⁺.

[0380] 실시예 24: 3-(1-옥소-4-((2-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**23**)의 합성.



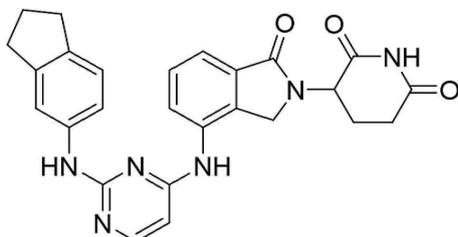
[0381] **(23)**

[0382] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (85 mg, 0.23 mmol) 및 1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진 (53 mg, 0.23 mmol)의 용액에, TFA (35 μ L, 0.46 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **23**을 수득했다 (10.9 mg, 7%).

[0383] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.76 (q, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.39 (t, *J* = 4.3 Hz, 4H), 2.93 (ddd, *J* = 17.4, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.58 (dt, *J* = 17.2, 3.1 Hz, 1H), 2.38 (qd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (ddq, *J* = 10.5, 5.6, 3.3, 2.7 Hz, 1H).

[0384] LCMS (*m/z*): 566 [M+H]⁺.

[0385] 실시예 25: 3-(4-((2-((2,3-디하이드로-1*H*-인덴-5-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**24**)의 합성.



[0386] **(24)**

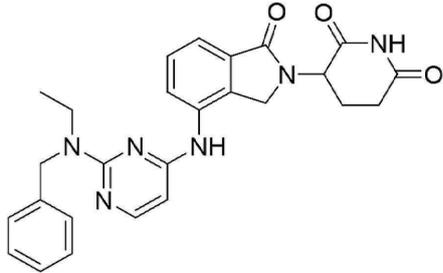
[0387] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (90 mg, 0.24 mmol) 및 2,3-디하이드로-1*H*-인덴-5-아민 (33 mg, 0.24 mmol)의 용액에, TFA (36 μ L, 0.48 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **24**을 수득했다 (15.6 mg, 11%).

[0388] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 10.47 (d, *J* = 32.6 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.09 (q, *J* =

8.2 Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.88 (ddd, $J = 18.0, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.22 (qd, $J = 13.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.98 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H).

[0389] LCMS (m/z): 469 $[M+H]^+$.

[0390] 실시예 26: 3-(4-((2-(벤질(에틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (26)의 합성.



(26)

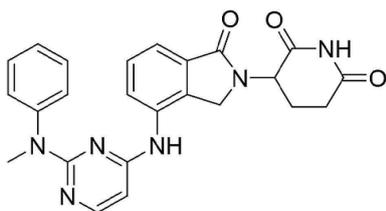
[0391]

[0392] t BuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (90 mg, 0.24 mmol) 및 *N*-벤질에탄아민 (33 mg, 0.24 mmol)의 용액에, TFA (36 μ L, 0.48 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 26을 수득했다 (7.6 mg, 5%).

[0393] 1 H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 7.18 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.17 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.50 - 4.28 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.93 (ddd, $J = 17.3, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.61 (dt, $J = 17.2, 3.3$ Hz, 1H), 2.36 (qd, $J = 12.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.10 (s, 3H).

[0394] LCMS (m/z): 471 $[M+H]^+$.

[0395] 실시예 27: 3-(4-((2-(메틸(페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (27)의 합성.



(27)

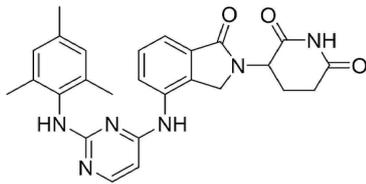
[0396]

[0397] t BuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (80 mg, 0.22 mmol) 및 *N*-메틸아닐린 (23 mg, 0.22 mmol)의 용액에, TFA (33 μ L, 0.44 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 27을 수득했다 (17.4 mg, 14%).

[0398] 1 H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 22.4, 7.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 4H), 6.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.94 (ddd, $J = 17.3, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 17.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.37 (qd, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.02 (dtd, $J = 12.8, 5.3, 2.3$ Hz, 1H).

[0399] LCMS (m/z): 443 [M+H]⁺.

[0400] 실시예 28: 3-(4-((2-(메시틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (3-(4-((2-(mesitylamino)pyrimidin-4-yl)amino)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione) (28)의 합성.



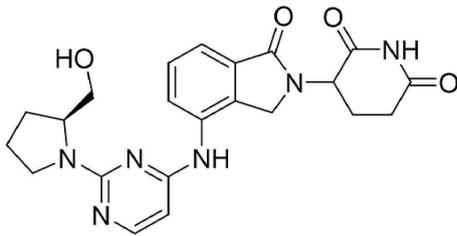
(28)

[0401]

[0402] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (86 mg, 0.23 mmol) 및 2,4,6-트리메틸아닐린 (31 mg, 0.23 mmol)의 용액에, TFA (35 μL, 0.46 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 28을 수득했다 (4.7 mg, 4%).

[0403] LCMS (m/z): 471 [M+H]⁺.

[0404] 실시예 29: 3-(4-((2-((S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (29)의 합성.



(29)

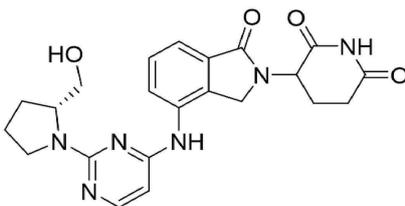
[0405]

[0406] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (82 mg, 0.22 mmol) 및 (S)-피롤리딘-2-일메탄올 (23 mg, 0.22 mmol)의 용액에, TFA (33 μL, 0.44 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 29을 수득했다 (6.3 mg, 5%).

[0407] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.46 (s, 2H), 8.12 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 20.9, 7.6 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.19 (dt, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.31 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.47 (d, *J* = 38.9 Hz, 4H), 2.94 (ddd, *J* = 18.2, 13.9, 5.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 4H).

[0408] LCMS (m/z): 437 [M+H]⁺.

[0409] 실시예 30: 3-(4-((2-((R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (30)의 합성.



(30)

[0410]

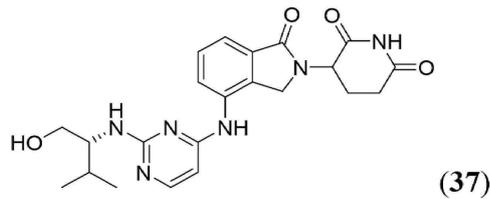
[0411] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (82 mg, 0.22 mmol) 및 (R)-피롤리딘-2-일메탄올 (23 mg, 0.22 mmol)의 용액에, TFA (33 μL, 0.44 mmol)을 첨가하고,

이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **30**을 수득했다 (12.0 mg, 10%).

[0412] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.22 - 7.88 (m, 2H), 7.74 - 7.37 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.18 (dt, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.63 - 3.37 (m, 4H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.11 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.06 - 1.83 (m, 5H).

[0413] LCMS (*m/z*): 437 [M+H]⁺.

[0414] 실시예 31: 3-(4-((2-((*R*)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**37**)의 합성.



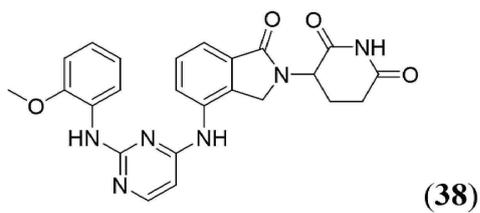
[0415]

[0416] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (100 mg, 0.27 mmol) 및 (*R*)-2-아미노-3-메틸부탄-1-올 (28 mg, 0.27 mmol)의 용액에, TFA (41 μL, 0.54 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **37**을 수득했다 (4.5 mg, 3%).

[0417] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.17 (dd, *J* = 13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.59 - 4.34 (m, 2H), 3.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.62 (dd, *J* = 15.3, 11.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.01 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 1.84 (s, 1H), 0.86 (d, *J* = 42.6 Hz, 6H).

[0418] LCMS (*m/z*): 439 [M+H]⁺.

[0419] 실시예 32: 3-(4-((2-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**38**)의 합성.



[0420]

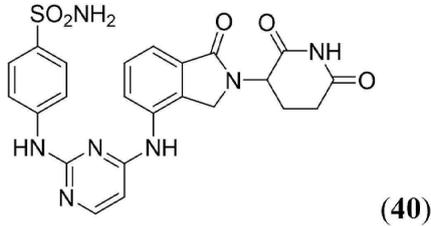
[0421] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (100 mg, 0.27 mmol) 및 2-메톡시아닐린 (33 mg, 0.27 mmol)의 용액에, TFA (41 μL, 0.54 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **38**을 수득했다 (20.6 mg, 13%).

[0422] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.86 - 9.75 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.90 (ddd, *J* = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.57 (dt, *J* = 17.2, 3.4 Hz, 1H), 2.28 (qd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H),

1.87 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H).

[0423] LCMS (m/z): 459 [M+H]⁺.

[0424] 실시예 33: 4-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)벤젠설폰아마이드 (40)의 합성.



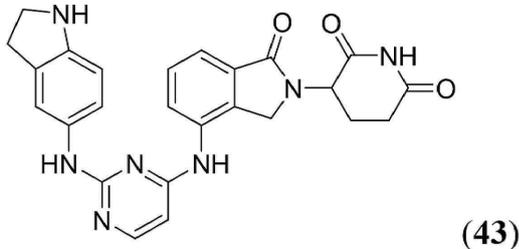
[0425]

[0426] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (60 mg, 0.16 mmol) 및 4-아미노벤젠설폰아마이드 (28 mg, 0.16 mmol)의 용액에, TFA (24 μ L, 0.32 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 40을 수득했다 (9.0 mg, 9%).

[0427] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 6H), 7.24 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 17.3, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.56 (dt, $J = 16.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.30 (qd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H), 1.90 (dtd, $J = 12.9, 5.4, 2.3$ Hz, 1H).

[0428] LCMS (m/z): 508 [M+H]⁺.

[0429] 실시예 34: 3-(4-((2-(인돌린-5-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (43)의 합성.



[0430]

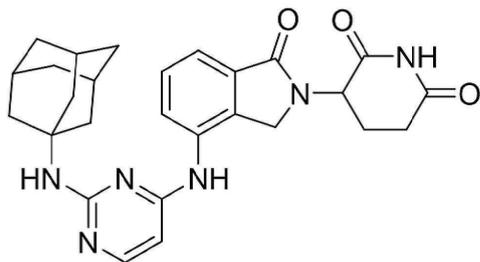
[0431] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (50 mg, 0.135 mmol) 및 터트-부틸 5-아미노인돌린-1-카복실레이트 (32 mg, 0.135 mmol)의 용액에, TFA (21 μ L, 0.27 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 43을 수득했다 (10.4 mg, 13%).

[0432] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.48 (d, $J = 30.2$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.33 (ddd, $J = 26.6, 13.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.90 (dd, $J = 11.1, 5.2$ Hz, 1H).

[0433] LCMS (m/z): 470 [M+H]⁺.

[0434] 실시예 35: 3-(4-((2-(((3s,5s,7s)-아다만탄-1-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (3-(4-((2-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)-1-oxoisindolin-2-

yl)piperidine-2,6-dione (44)의 합성.



(44)

[0435]

[0436]

^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (50 mg, 0.135 mmol) 및 (3s,5s,7s)-아다만탄-1-아민 ((3s,5s,7s)-adamantan-1-amine) (24 mg, 0.162 mmol)의 용액에, TFA (67 μ L, 0.405 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 44을 수득했다 (4.1 mg, 3%).

[0437]

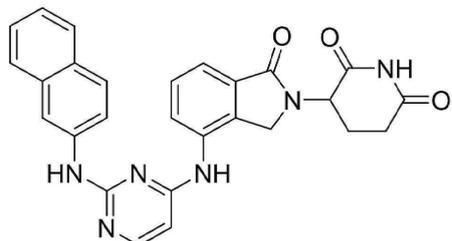
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 10.6, 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.50 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H).

[0438]

LCMS (*m/z*): 487 [M+H]⁺.

[0439]

실시예 36: 3-(4-((2-(나프탈렌-2-일아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (45)의 합성.



(45)

[0440]

[0441]

^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (50 mg, 0.135 mmol) 및 *tert*-부틸 5-아미노인돌린-1-카복실레이트 (23 mg, 0.162 mmol)의 용액에, TFA (21 μ L, 0.27 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 45을 수득했다 (16.8 mg, 21%).

[0442]

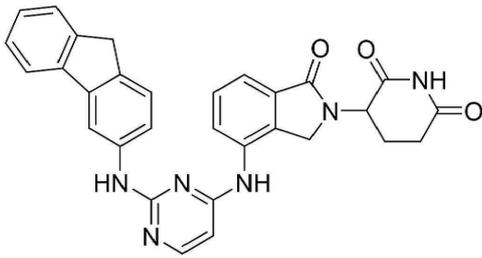
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 4H), 6.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 17.2, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.16 (dt, *J* = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 1.62 (s, 1H).

[0443]

LCMS (*m/z*): 479 [M+H]⁺.

[0444]

실시예 37: 3-(4-((2-((9H-플루오렌-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (3-(4-((2-((9H-fluoren-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione) (46)의 합성.



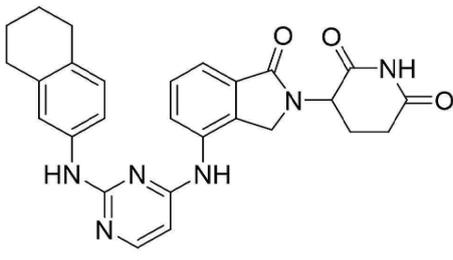
[0445]

[0446] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (50 mg, 0.135 mmol) 및 9H-플루오렌-3-아민 (9H-fluoren-3-amine) (24 mg, 0.135 mmol)의 용액에, TFA (21 μ L, 0.27 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **46**을 수득했다 (30.0 mg, 37%).

[0447] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H).

[0448] LCMS (*m/z*): 517 [M+H]⁺.

[0449] 실시예 38: 3-(1-옥소-4-((2-((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**52**)의 합성.

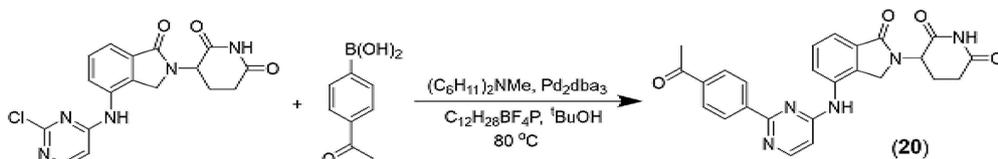


[0450]

[0451] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (100 mg, 0.27 mmol) 및 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-아민 (40 mg, 0.27 mmol)의 용액에, TFA (41 μ L, 0.54 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **52**을 수득했다 (70.4 mg, 44%).

[0452] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.20 (qd, *J* = 13.4, 4.3 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 7.6, 4.3 Hz, 4H). LCMS (*m/z*): 483 [M+H]⁺.

[0453] 실시예 39: 3-(4-((2-(4-아세틸페닐)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**20**)의 합성.



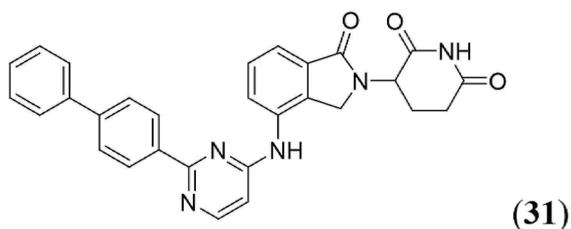
[0454]

[0455] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (115 mg, 0.3 mmol) 및 (4-아세틸페닐)보론산 (61 mg, 0.36 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (64 mg, 0.33 mmol), Pd₂dba₃ (27 mg, 0.03 mmol) 및 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (18 mg, 0.06 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **20**을 수득했다 (10.0 mg, 6%).

[0456] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.35 (qd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 12.7, 5.3, 2.2 Hz, 1H).

[0457] LCMS (m/z): 456 [M+H]⁺.

[0458] 실시예 40: 3-(4-((2-([1,1'-바이페닐]-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (31)의 합성.



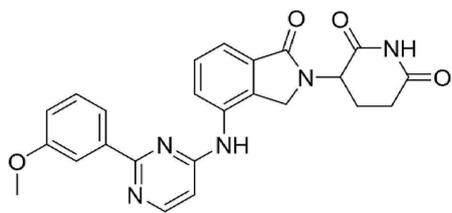
[0459]

[0460] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (100 mg, 0.27 mmol) 및 [1,1'-바이페닐]-4-일보론산 (80 mg, 0.41 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (58 mg, 0.30 mmol), Pd₂dba₃ (25 mg, 0.027 mmol) 및 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (16 mg, 0.054 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **31**을 수득했다 (4.0 mg, 2%).

[0461] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.10 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 18.0, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.35 (qd, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H).

[0462] LCMS (m/z): 490 [M+H]⁺.

[0463] 실시예 41: 3-(4-((2-(3-메톡시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (32)의 합성.



(32)

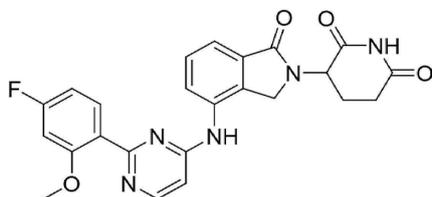
[0464]

[0465] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (78 mg, 0.21 mmol) 및 (3-메톡시페닐)보론산 (48 mg, 0.32 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (45 mg, 0.23 mmol), Pd₂dba₃ (19 mg, 0.021 mmol) 및 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (12 mg, 0.042 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 32을 수득했다 (13.7 mg, 12%).

[0466] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.19 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.8, 7.3, 1.3 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.93 (ddd, *J* = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.00 (ddq, *J* = 10.3, 5.4, 3.1, 2.6 Hz, 1H).

[0467] LCMS (*m/z*): 444 [M+H]⁺.

[0468] 실시예 42: 3-(4-((2-(4-플루오로-2-메톡시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (33)의 합성.



(33)

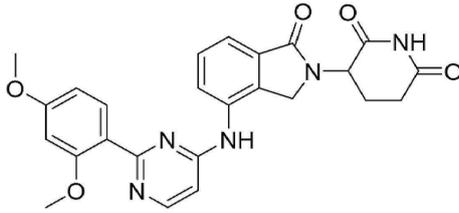
[0469]

[0470] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (96 mg, 0.26 mmol) 및 (4-플루오로-2-메톡시페닐)보론산 (66 mg, 0.39 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (56 mg, 0.29 mmol), Pd₂dba₃ (22 mg, 0.026 mmol) 및 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (15 mg, 0.052 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 33을 수득했다 (17.1 mg, 11%).

[0471] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 2H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.93 (ddd, *J* = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.33 (qd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.00 (dttd, *J* = 12.6, 5.1, 2.1 Hz, 1H).

[0472] LCMS (*m/z*): 462 [M+H]⁺.

[0473] 실시예 43: 3-(4-((2-(2,4-디메톡시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (35)의 합성.



(35)

[0474]

[0475]

^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (100 mg, 0.27 mmol) 및 (2,4-디메톡시페닐)보론산 (74 mg, 0.41 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (58 mg, 0.30 mmol), Pd₂dba₃ (25 mg, 0.027 mmol) 및 트리-*t*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (16 mg, 0.054 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **35**을 수득했다 (9.3 mg, 6%).

[0476]

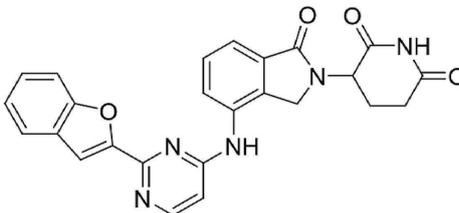
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (ddd, *J* = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.33 (qd, *J* = 12.9, 4.2 Hz, 1H), 2.00 (td, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 1H).

[0477]

LCMS (*m/z*): 474 [M+H]⁺.

[0478]

실시예 44: 3-(4-((2-(벤조퓨란-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (36)의 합성.



(36)

[0479]

[0480]

^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (100 mg, 0.27 mmol) 및 벤조퓨란-2-일보론산 (65 mg, 0.41 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (58 mg, 0.30 mmol), Pd₂dba₃ (25 mg, 0.027 mmol) 및 트리-*t*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (16 mg, 0.054 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **36**을 수득했다 (5.0 mg, 3%).

[0481]

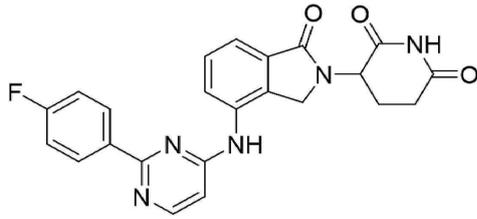
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (dq, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 15.6, 12.4, 4.5 Hz, 1H), 2.03 (ddq, *J* = 10.6, 5.6, 3.3, 2.7 Hz, 1H).

[0482]

LCMS (*m/z*): 454 [M+H]⁺.

[0483]

실시예 45: 3-(4-((2-(4-플루오로페닐)피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (39)의 합성.



(39)

[0484]

[0485]

^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (60 mg, 0.16 mmol) 및 (4-플루오로페닐)보론산 (34 mg, 0.24 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (34 mg, 0.18 mmol), Pd₂dba₃ (15 mg, 0.016 mmol) 및 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (10 mg, 0.032 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 39을 수득했다 (1.5 mg, 2%).

[0486]

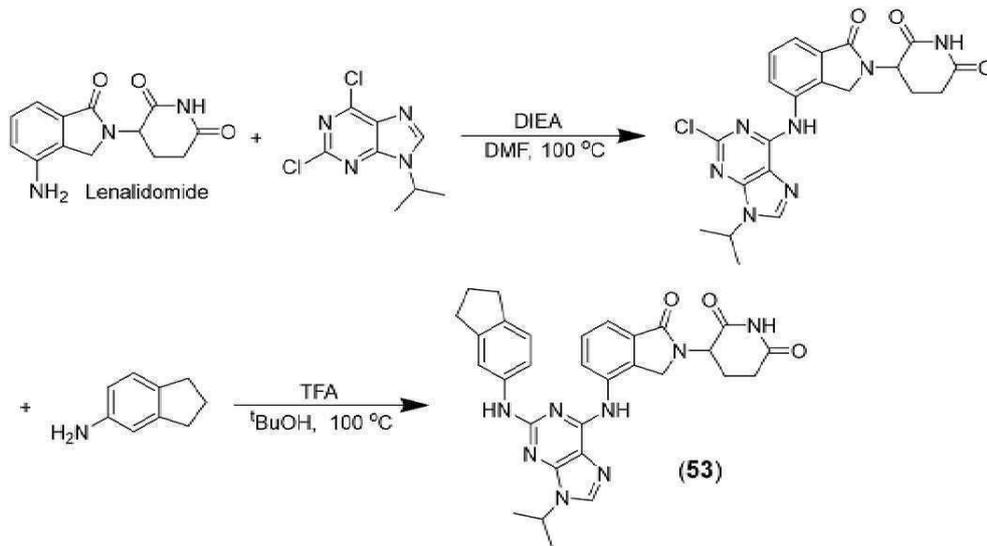
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 18.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.34 (qd, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H).

[0487]

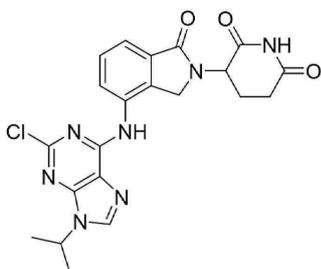
LCMS (*m/z*): 432 [M+H]⁺.

[0488]

실시예 46: 3-(4-((2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)아미노)-9-이소프로필-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (3-(4-((2-((2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino)-9-isopropyl-9H-purin-6-yl)amino)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione) (53)의 합성.



[0489]



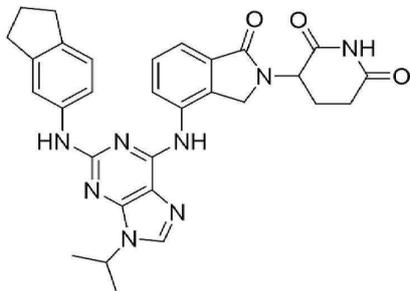
[0490]

[0491]

3-(4-((2-클로로-9-이소프로필-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0492] DMF (2 mL) 중 레날리도마이드 (78 mg, 0.34 mmol) 및 2,6-디클로로-9-이소프로필-9H-퓨린 (88 mg, 0.34 mmol)의 용액에, DIEA (169 μ L, 1.02 mmol)을 첨가했고, 이어서 혼합물을 하룻밤동안 100 $^{\circ}$ C로 가열했다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 표제 화합물을 수득했다.

[0493] LCMS (m/z): 454 [M+H]⁺.



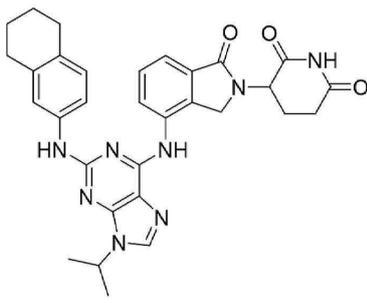
[0494]

[0495] ^tBuOH (1 mL) 중 3-(4-((2-클로로-9-이소프로필-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (60 mg, 0.13 mmol) 및 2,3-디하이드로-1H-인텐-5-아민 (18 mg, 0.13 mmol)의 용액에, TFA (20 μ L, 0.26 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **53**을 수득했다 (19.8 mg, 23%).

[0496] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.50 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 18.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.20 (dd, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

[0497] LCMS (m/z): 551 [M+H]⁺.

[0498] 실시예 47: 3-(4-((9-이소프로필-2-((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)아미노)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**55**)의 합성.



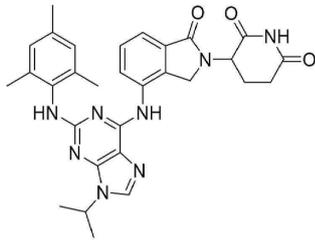
[0499]

[0500] ^tBuOH (1 mL) 중 3-(4-((2-클로로-9-이소프로필-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (45 mg, 0.1 mmol) 및 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-아민 (15 mg, 0.1 mmol)의 용액에, TFA (15 μ L, 0.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **55**을 수득했다 (11.0 mg, 16%).

[0501] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.71 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.08 (qd, *J* = 7.3, 4.7 Hz, 4H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 1.77 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.68 (t, *J* = 3.3 Hz, 4H), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

[0502] LCMS (m/z): 565 [M+H]⁺.

[0503] 실시예 48: 3-(4-((9-이소프로필-2-(메시틸아미노)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (56)의 합성.

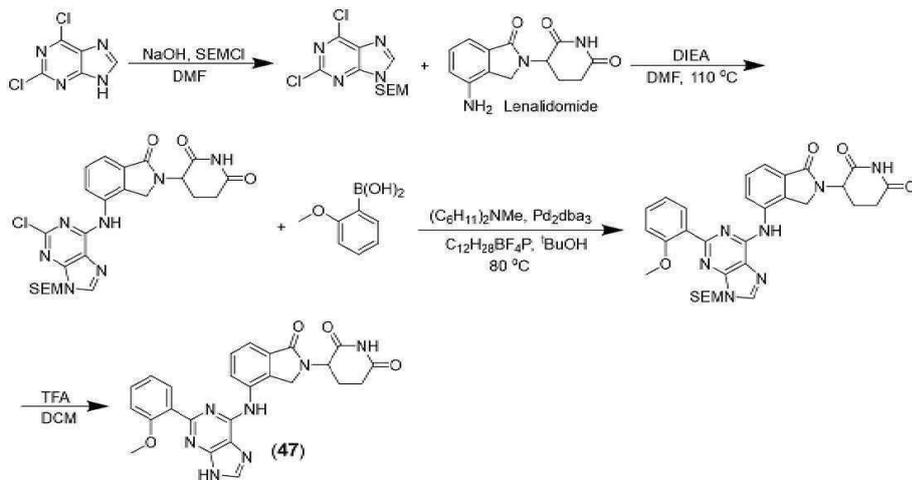


[0504]

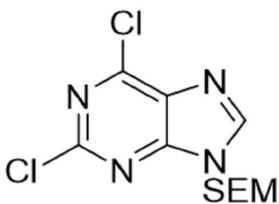
[0505] tBuOH (1 mL) 중 3-(4-((2-클로로-9-이소프로필-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (45 mg, 0.1 mmol) 및 2,4,6-트리메틸아닐린 (14 mg, 0.1 mmol)의 용액에, TFA (15 μL, 0.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 가열하여 환류시켰다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 56을 수득했다 (0.5 mg, 0.8%).

[0506] LCMS (m/z): 553 [M+H]⁺.

[0507] 실시예 49: 3-(4-((2-(2-메톡시페닐)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (47)의 합성.



[0508]

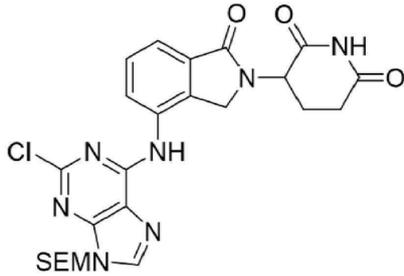


[0509]

[0510] 2,6-디클로로-9-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-9H-퓨린

[0511] DMF (30 mL) 중 2,6-디클로로-9H-퓨린 (1.89 g, 10 mmol) 및 NaOH (1.2 g, 30 mmol)의 용액에, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (3.5 mL, 20 mmol)을 첨가했고, 이어서 혼합물을 4 시간 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 EtOAc로 추출했고, 브라인(brine)으로 세척했고, Na₂SO₄를 이용하여 건조시켰으며, 진공에서 농축시켜 임의의 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[0512] LCMS (m/z): 319 [M+H]⁺.

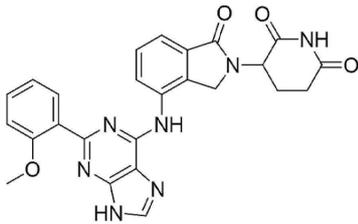


[0513]

[0514] 3-(4-((2-클로로-9-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0515] DMF (30 mL) 중 2,6-디클로로-9-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-9H-퓨린 (10 mmol) 및 레날리도마이드 (2.6 g, 10 mmol)의 용액에, DIEA (3.3 mL, 20 mmol)을 첨가했고, 이어서 110 °C까지 가열하고, 하룻밤동안 교반했다. 혼합물을 실리카 겔(MeOH/DCM = 0-4%)로 정제하여 바로 황색 고체인 표제 화합물을 수득했다 (1.0 g, 2 단계들에서 19%).

[0516] LCMS (m/z): 542 [M+H]⁺.

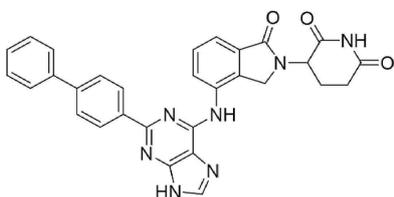


[0517]

[0518] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로-9-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (83 mg, 0.15 mmol) 및 (2-메톡시페닐)보론산 (27 mg, 0.18 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (32 mg, 0.17 mmol), Pd₂dba₃ (14 mg, 0.015 mmol) 및 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (9 mg, 0.03 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-4%)로 정제하여 중간체를 수득했다. 이어서 중간체를 진공에서 농축시키고, TFA/DCM = 1/1 중에서 용해시키고, 2 시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 다시 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **47**을 수득했다 (26.0 mg, 29%).

[0519] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 7.45 (ddd, *J* = 8.9, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (qd, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 1.95 (dt, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H). LCMS (m/z): 484 [M+H]⁺.

[0520] 실시예 50: 3-(4-((2-([1,1'-바이페닐]-4-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**48**)의 합성.



[0521]

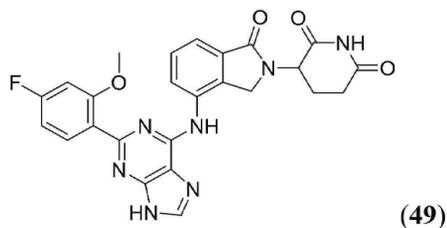
(48)

[0522] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로-9-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (72 mg, 0.13 mmol) 및 [1,1'-바이페닐]-4-일보론산 (32 mg, 0.16 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (27 mg, 0.14 mmol), Pd₂dba₃ (12 mg, 0.013 mmol) 및 트리-*t*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (8 mg, 0.026 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-4%)로 정제하여 중간체를 수득했다. 이어서 중간체를 진공에서 농축시키고, TFA/DCM = 1/1 중에서 용해시키고, 2 시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 다시 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **48**을 수득했다 (1.7 mg, 2%).

[0523] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 3H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.75 (dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 4H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 2.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.34 (qd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 14.9, 8.4 Hz, 1H).

[0524] LCMS (*m/z*): 530 [M+H]⁺.

[0525] 실시예 51: 3-(4-((2-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**49**)의 합성.



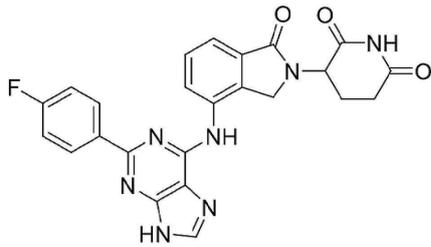
[0526]

[0527] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-클로로-9-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (82 mg, 0.15 mmol) 및 (4-플루오로-2-메톡시페닐)보론산 (31 mg, 0.18 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (32 mg, 0.17 mmol), Pd₂dba₃ (14 mg, 0.015 mmol) 및 트리-*t*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (9 mg, 0.03 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-4%)로 정제하여 중간체를 수득했다. 이어서 중간체를 진공에서 농축시키고, TFA/DCM = 1/1 중에서 용해시키고, 2 시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 다시 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **49**을 수득했다 (**49** (16.4 mg, 18%).

[0528] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 6.98 (dd, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91 (ddd, *J* = 17.9, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.36 (qd, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H).

[0529] LCMS (*m/z*): 502 [M+H]⁺.

[0530] 실시예 52: 3-(4-((2-(4-플루오로페닐)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**50**)의 합성.



(50)

[0531]

[0532] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-(3,5-디메톡시페닐)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (82 mg, 0.15 mmol) 및 (4-플루오로페닐)보론산 (25 mg, 0.18 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (32 mg, 0.17 mmol), Pd₂dba₃ (14 mg, 0.015 mmol) 및 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (9 mg, 0.03 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-4%)로 정제하여 중간체를 수득했다. 이어서 중간체를 진공에서 농축시키고, TFA/DCM = 1/1 중에서 용해시키고, 2 시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 다시 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 50을 수득했다 (6.3 mg, 7%).

[0533]

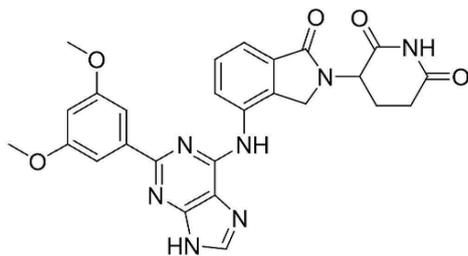
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.95 (dd, *J* = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 7.61 (q, *J* = 3.9, 3.1 Hz, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 18.0, 11.5, 5.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.33 (qd, *J* = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H).

[0534]

LCMS (*m/z*): 472 [M+H]⁺.

[0535]

실시예 53: 3-(4-((2-(3,5-디메톡시페닐)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (51)의 합성.



(51)

[0536]

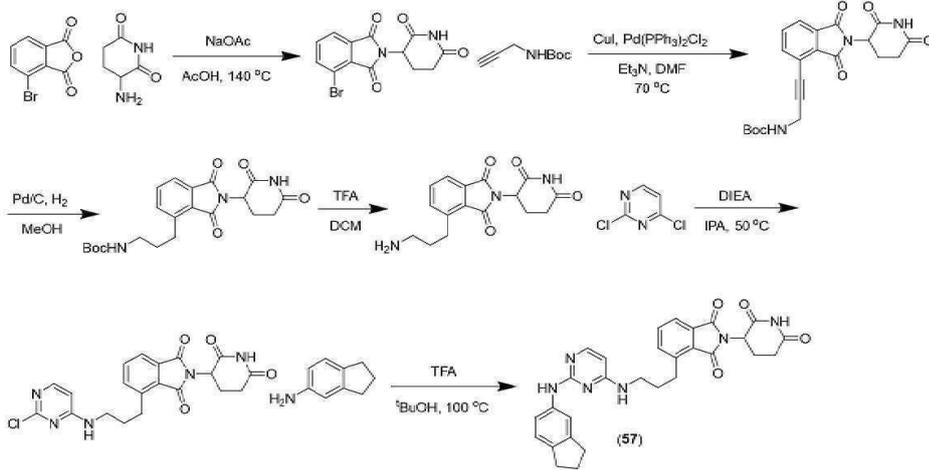
[0537] ^tBuOH (2 mL) 중 3-(4-((2-(3,5-디메톡시페닐)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (90 mg, 0.17 mmol) 및 (3,5-디메톡시페닐)보론산 (36 mg, 0.2 mmol)의 용액에, N,N-디사이클로헥실메틸아민 (36 mg, 0.18 mmol), Pd₂dba₃ (15 mg, 0.017 mmol) 및 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (10 mg, 0.03 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 N₂ 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-4%)로 정제하여 중간체를 수득했다. 이어서 중간체를 진공에서 농축시키고, TFA/DCM = 1/1 중에서 용해시키고, 2 시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 다시 농축시키고, 분취-HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% TFA)로 정제하여 화합물 51을 수득했다 (4.5 mg, 4%).

[0538]

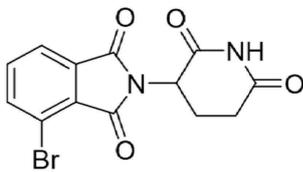
LCMS (*m/z*): 514 [M+H]⁺.

[0539]

실시예 54: 4-(3-((2-(3,5-디메톡시페닐)-9H-퓨린-6-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (51)의 합성.



[0540]



[0541]

[0542]

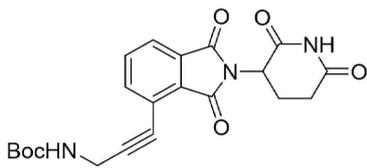
4-브로모-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[0543]

AcOH (30 mL) 중 4-브로모이소벤조푸란-1,3-디온 (2.27 g, 10 mmol) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염 (1.8 g, 11 mmol)의 용액에, NaOAc (984 mg, 12 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤동안 140 °C에서 가열하여 환류시켰다. 혼합물을 냉각되도록 두고, 이어서 혼합물을 여과하고, 물로 세척하고, 공기로 건조시키고, 임의의 정제 없이 조 생성물로 수득했다.

[0544]

LCMS (m/z): 337 [M+H]⁺.



[0545]

[0546]

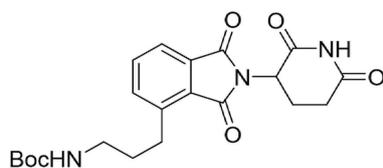
tert-부틸 (3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)카바-메이트

[0547]

DMF (5 mL) 중 4-브로모-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (336 mg, 1 mmol) 및 tert-부틸 프로프-2-인-1-일카바메이트 (310 mg, 2 mmol)의 용액에, CuI (38 mg, 0.2 mmol), Et₃N (2.5 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (70 mg, 0.1 mmol)을 첨가했다. 이어서 생성된 혼합물을 70 °C까지 가열하고 3 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-4%)로 정제하여 표제 화합물을 수득했다.

[0548]

LCMS (m/z): 412 [M+H]⁺.



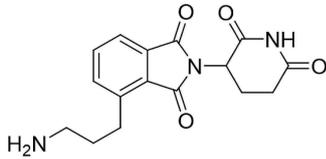
[0549]

[0550]

tert-부틸 (3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로필)카바메이트

[0551] MeOH 중 tert-부틸 (3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)카바메이트의 용액에, Pd/C (10 wt. % 로딩(loading), 매트릭스 탄소)을 첨가했고, 이어서 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득했다.

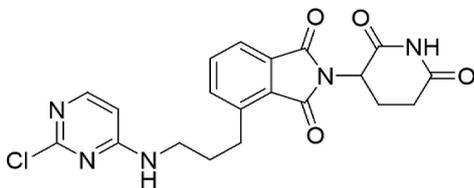
[0552] LCMS (m/z): 415 [M+H]⁺.



[0553] 4-(3-아미노프로필)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[0555] TFA/DCM = 1/2 (v/v) 중 tert-부틸 (3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로필)카바메이트의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 조 표제 화합물을 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

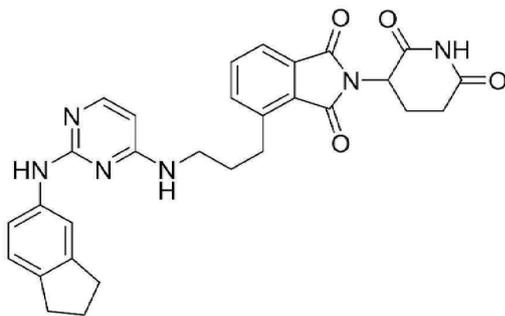
[0556] LCMS (m/z): 315 [M+H]⁺.



[0557] 4-(3-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)프로필)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[0559] 이소프로판올 중 4-(3-아미노프로필)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및 2,4-디클로로피리미딘 (1 eq)의 용액에, DIEA (3 eq)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 3 시간 동안 50 °C에서 교반했다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-10%)로 정제하여 표제 화합물을 수득했다.

[0560] LCMS (m/z): 428 [M+H]⁺.



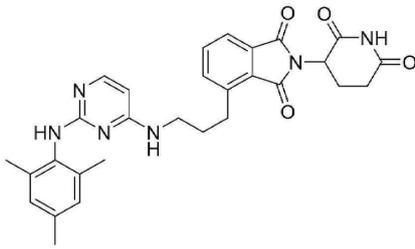
[0561] (57)

[0562] ^tBuOH (2 mL) 중 4-(3-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)프로필)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (50 mg, 0.12 mmol) 및 2,3-디하이드로-1*H*-인덴-5-아민 (16 mg, 0.12 mmol)의 용액에, TFA (18 μL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 100 °C에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 분취-HPLC로 정제하여 화합물 57을 수득했다 (13.3 mg, 17%).

[0563] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.39 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.84 (qd, *J* = 7.4, 2.8 Hz, 8H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.99 (dq, *J* = 29.1, 7.4 Hz, 6H).

[0564] LCMS (m/z): 525 [M+H]⁺.

[0565] 실시예 56: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-((2-(메시틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)프로필)이소인돌린-1,3-디온 (58)의 합성.

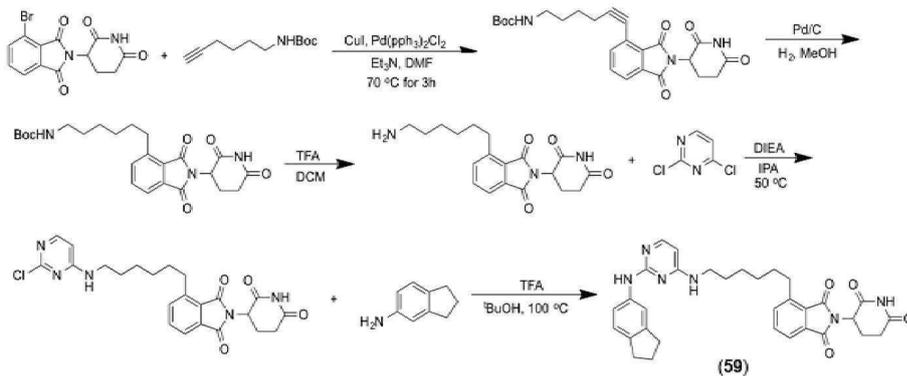


[0566]

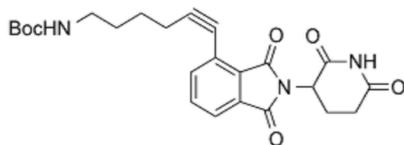
[0567] ^tBuOH (2 mL) 중 4-(3-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)프로필)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (50 mg, 0.12 mmol) 및 2,4,6-트리메틸아닐린 (16 mg, 0.12 mmol)의 용액에, TFA (18 μL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 분취-HPLC로 정제하여 화합물 58을 수득했다 (6.3 mg, 8%).

[0568] LCMS (m/z): 527 [M+H]⁺.

[0569] 실시예 57: 4-(6-((2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)헥실)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (59)의 합성.



[0570]

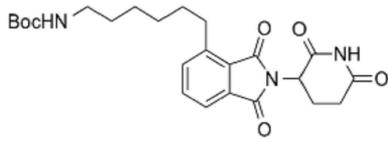


[0571]

[0572] **tert-부틸 (6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)헥스-5-인-1-일)카바메이트**

[0573] DMF (10 mL) 중 4-브로모-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (672 mg, 2 mmol) 및 tert-부틸 헥스-5-인-1-일카바메이트 (788 mg, 4 mmol)의 용액에, CuI (76 mg, 0.4 mmol), Et₃N (5 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg, 0.2 mmol)을 첨가했다. 이어서 생성된 혼합물을 70 °C까지 가열하고, 3 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반했다. 이어서 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시키고, 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-6%)로 정제하여 표제 화합물을 수득했다.

[0574] LCMS (m/z): 454 [M+H]⁺.

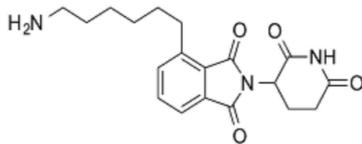


[0575]

[0576] **터트-부틸 (6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)헥실)카바메이트**

[0577] MeOH 중 터트-부틸 (6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)헥스-5-인-1-일)카바메이트의 용액에, Pd/C (10 wt. % 로딩, 매트릭스 탄소)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 수소화했다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득했다.

[0578] LCMS (m/z): 458 [M+H]⁺.

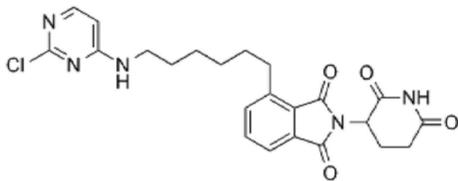


[0579]

[0580] **4-(6-아미노헥실)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온**

[0581] TFA/DCM = 1/2 (v/v) 중 터트-부틸 (6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)헥실)카바메이트의 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 조 표제 화합물을 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0582] LCMS (m/z): 358 [M+H]⁺.

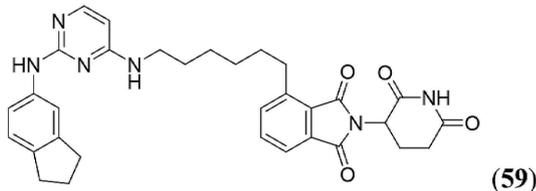


[0583]

[0584] **4-(6-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)헥실)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온**

[0585] 이소프로판올 중 4-(6-아미노헥실)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및 2,4-디클로로피리미딘 (1 eq)의 용액에, DIEA (3 eq)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 3 시간 동안 50 °C에서 교반했다. 이어서 혼합물을 진공에서 농축시키고, 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-10%)로 정제하여 표제 화합물을 수득했다 (120 mg).

[0586] LCMS (m/z): 470 [M+H]⁺.



[0587]

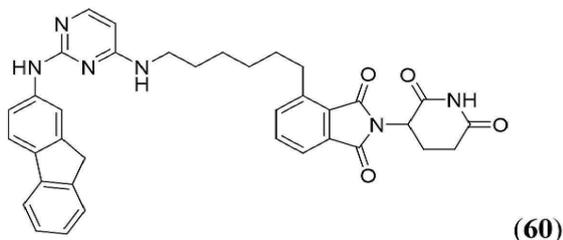
[0588] ^tBuOH (2 mL) 중 4-(6-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)헥실)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (40 mg, 0.085 mmol) 및 2,3-디하이드로-1H-인덴-5-아민 (11 mg, 0.085 mmol)의 용액에, TFA (13 μL, 0.17 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 100 °C에서 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 분취-HPLC로 정제하여 화합물 59를 수득했다 (3.2 mg, 6%).

[0589] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.97 - 7.62 (m, 5H), 7.42 (s,

¹H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 5.94 - 5.85 (m, 1H), 5.22 - 5.06 (m, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 16.9, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.77 (td, *J* = 15.8, 13.9, 7.2 Hz, 4H), 2.61 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 2.34 (dt, *J* = 46.4, 7.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.69 - 1.49 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H).

[0590] LCMS (*m/z*): 567 [M+H]⁺.

[0591] 실시예 58: 4-(6-((2-((9*H*-플루오렌-2-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)헥실)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (60)의 합성.

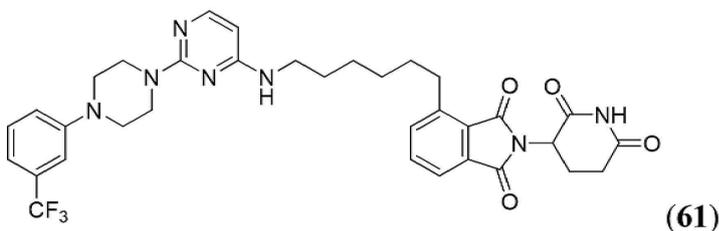


[0592]

[0593] ^tBuOH (2 mL) 중 4-(6-아미노헥실)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및 2,4-디클로로피리미딘 (40 mg, 0.085 mmol) 및 9*H*-플루오렌-3-아민 (15 mg, 0.085 mmol)의 용액에, TFA (13 μL, 0.17 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 100°C에서 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 분취-HPLC로 정제하여 화합물 60를 수득했다 (5.6 mg, 9%).

[0594] LCMS (*m/z*): 615 [M+H]⁺.

[0595] 실시예 59: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(6-((2-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)헥실)이소인돌린-1,3-디온 (61)의 합성.



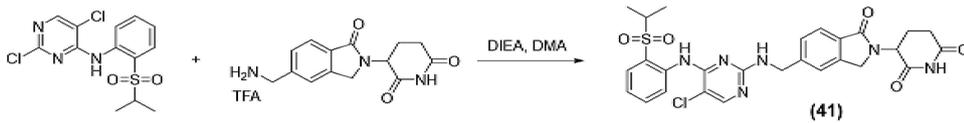
[0596]

[0597] ^tBuOH (2 mL) 중 4-(6-아미노헥실)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 및 2,4-디클로로피리미딘 (40 mg, 0.085 mmol) 및 1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진 (19 mg, 0.085 mmol)의 용액에, TFA (13 μL, 0.17 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 100°C에서 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 분취-HPLC로 정제하여 화합물 61를 수득했다 (5.5 mg, 8%).

[0598] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.30 - 10.99 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 - 7.75 (m, 3H), 7.70 (td, *J* = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 1H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 5.14 (ddd, *J* = 13.2, 5.2, 3.3 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.48 (s, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.31 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.05 (dt, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.49 (m, 4H), 1.24 (s, 4H).

[0599] LCMS (*m/z*): 664 [M+H]⁺.

[0600] 실시예 60: 3-(5-(((5-클로로-4-((2-(이소프로필설폰닐)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (41)의 합성.



[0601]

[0602]

DMA (2 mL) 중 2,5-디클로로-N-(2-(이소프로필설포닐)페닐)피리미딘-4-아민 (67 mg, 0.19 mmol) 및 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 TFA (50 mg, 0.13 mmol)의 용액에, DIEA (67 mg, 0.52 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 하룻밤동안 130 °C까지 가열했다. 조 혼합물을 HPLC로 정제하여 화합물 **41**을 수득했다 (18 mg, 0.031 mmol, 24%).

[0603]

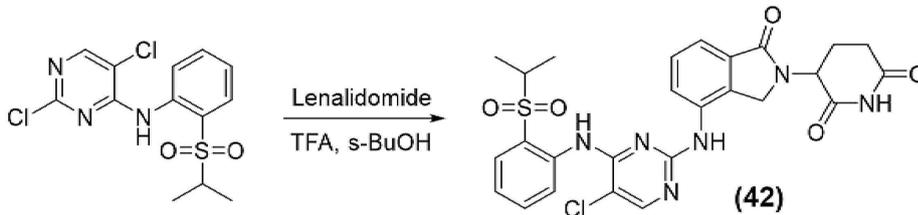
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.30 - 7.93 (m, 3H), 7.90- 7.54 (m, 3H), 7.50 - 7.27 (m, 3H), 5.09 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 48.2 Hz, 2H), 4.42 - 4.16 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 58.0 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 17.3, 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 17.1, 3.8 Hz, 1H), 2.37 (qd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 1.14 (m, 6H).

[0604]

LCMS (m/z): 583 [M+H]⁺.

[0605]

실시예 61: 3-(4-((5-클로로-4-((2-(이소프로필설포닐)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (**42**)의 합성



[0606]

[0607]

s-BuOH (2 mL) 중 2,5-디클로로-N-(2-(이소프로필설포닐)페닐)피리미딘-4-아민 (67 mg, 0.19 mmol) 및 레날리도마이드 (50 mg, 0.19 mmol)의 용액에, TFA (33 mg, 0.29 mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 100 °C까지 가열했다. 조 혼합물을 HPLC로 정제하여 화합물 **42**을 수득했다 (21 mg, 0.037 mmol, 19%). (M + H)⁺ 계산값 (calculated): 569.13, 측정값(found) 569.14.

[0608]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.82 (td, *J* = 7.7, 7.1, 2.1 Hz, 2H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 2H), 3.47 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.28 (qd, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.17 (dd, *J* = 10.0, 6.8 Hz, 6H).

[0609]

LCMS (m/z): 569 [M+H]⁺.

[0610]

실시예 62: 레날리도마이드 변위 분석 (Lenalidomide Displacement Assay).

[0611]

다양한 본 발명의 화합물을 세레블론 결합에 대해 분석하였다. Atto565-레날리도마이드 변위 분석에서 화합물을, 10 nM Atto565-레날리도마이드, 100 nM DDB1ΔB-CRBN50, 50 mM Tris pH 7.5, 200 mM NaCl, 0.1% Pluronic® F-68 용액 (Sigma)으로 1% DMSO에 대해 정규화된 D300e Digital Dispenser (HP)를 이용하여 384-웰 마이크로플레이트(Corning, 4514)에 분배했다. 화합물 적정을 실온에서 60분 동안 배양했다. 형광 편광 (fluorescence polarization)의 변화는 PHERAstar® FS 마이크로플레이트 리더 (BMG Labtech)를 사용하여 120 초 사이클에서 1 시간 동안 모니터링되었다. GraphPad Prism 7의 가변 기울기 방정식(variable slope equation)을 사용하여 IC₅₀ 값을 추정하기 위해 두 개의 독립적인 복제물 (n = 2)의 데이터가 사용되었다. Ki는 유리 농도 (free concentrations)를 사용하는 경쟁 모델에 대한 Nikolovska-Coleska 등, Analytical Biochemistry 332(2): 261-273 (2004)에 설명된 방정식에 따라 위에 설명된 조건에 대해 40nM의 프로브 Kd로 계산되었다.

- [0612] IC₅₀ 및 Ki 값에서 나타나는 결과는 아래 표 1에서 제시된다.
- [0613] 실시예 63: 세포의 CRBN dBET6 변위 분석.
- [0614] BRD4BD2는 MCS-eGFP-P2A-mCherry를 함유하도록 변형된 포유류 pcDNA5/FRT Vector (암피실린 및 하이그로마이신 B 내성)에 서브클로닝되었다(subcloned). eGFP-단백질 융합 및 mCherry 리포터를 발현하는 안정적인 세포주가 Flip-In™ 293 시스템을 사용하여 생성되었다. 플라스미드 (0.3 µg) 및 pOG44 (4.7 µg) DNA를, 0.05mg/ml Lipofect아민® 2000 (Invitrogen™)이 포함된 100 µl의 Opti-MEM I (Gibco™, Life Technologies™) 배지 중에서 20분 동안 예비배양하고 (preincubate), 6-웰 플레이트 형식 (Falcon®, 353046)에서 웰당 1.9 ml의 DMEM 배지 (Gibco™, Life Technologies™)를 포함하는 Flip-In™ 293 세포에 첨가했다. 세포를 증식시키고 48 시간 후에 50 µg/ml의 하이그로마이신 B (REF 10687010, Invitrogen™)를 선택 마커로 함유하는 DMEM 배지에서 10 cm2 플레이트 (Corning, 430165)로 옮겼다. 2-3 통로 주기(passage cycle) 후, FACS (FACSaria™ II, BD)를 사용하여 eGFP 및 mCherry를 발현하는 세포를 풍부하게 했다(enrich).
- [0615] mCherry 리포터를 사용하여 BRD4BD2-GFP를 안정적으로 발현하는 세포를, 화합물 처리 전 하루에 웰당 10% FBS를 함유하는 100 µl DMEM 배지로 96 웰 플레이트 (3596, Costar)에 30-50 % 컨플루언시(confluency)로 씨딩했다. 0.5% DMSO로 정규화된 D300e Digital Dispenser (HP)를 사용하여 화합물 및 100 nM dBET6를 분배하고, DMEM 배지에서 트립신화(trypsinization) 및 재현탁 후 5 시간 동안 세포와 함께 배양하고, 96-웰 플레이트 (353910, Falcon®)로 이동시키고, 유세포 분석기 (flow cytometer) (guava easyCyte™ HT, Millipore™)로 분석했다. 웰 당 최소 3000 이벤트의 신호를 수집하고 eGFP 및 mCherry 형광을 모니터링했다. FlowJo® (FlowJo®, LC C)를 사용하여 데이터를 분석했다. 세포 잔해(debris)와 자주 연관되는 전방 및 측면 산란 이상점(outlier)을 제거하여 총 세포의 90 % 초과를 남겨두고, 이어서 eGFP 및 mCherry 신호 이상점을 제거하고, 총 세포의 88-90%를 남겨 정량화에 사용되는 세트를 생성했다. mCherry에 대한 eGFP 단백질 풍부도는 다음 식을 사용하여 각각의 개별 세포에 대한 10 배 증폭 비율로 정량화되었다: 10 X eGFP/mCherry. 비율의 중앙값(median)은 DMSO 비율의 중앙값으로 정규화되어 세트당 계산되었다.
- [0616] 표 1. 시험관 내 CRBN 결합, CRBN-의존적인 증식, 및 세포의 연결(engagement) 분석을 이용한 화합물의 특성화.

[0617] [표 1]

화합물	CRBN 결합 IC ₅₀ μM	CRBN 결합 Ki μM	세포의 CRBN-BRD4 dBET6 변위 EC ₅₀ μM
레날리도마이드	5.19	1.49	0.82
1	29.7	8.5	
2	47.5	13.6	47.93
3	12.5	13.6	
4	8.5	2.4	
5	42.5	12.2	
6	22.9	6.5	
7	38.9	11.1	
8	N	N	
9	22.1	6.3	
10	18.9	5.4	
11	14.7	4.2	
12	13.8	3.9	
13	28.9	8.3	
14	1.6	0.44	
15	15.2	4.3	
16	0.517	0.13	
17	3.44	0.97	
18			2.694
19			3.63
20			1.264
21			2.311
22			결합하지 않음
23			0.66
24			1.347

[0618]

[0619] 표 1 이어진

25			
26			0.67
27			1.246
28			3.247
29			8.138
30			8.146
31			8.66
32			4.164
33			2.594
34			결합하지 않음
35			1.86
36			2.24
37			9.737
38			2.604
39			0.742
40			결합하지 않음
41			
42			
43			25.27
44			0.913
45			2.06
46			1.127
47			27.07
48			12.45
49			12.42
50			8.29
51			6.83
52			0.46
53			0.665

[0620]

[0621]

표 1에 나타난 바와 같이, 레날리도마이드 모이어티에 대한 동일한 아민 기반 연결을 공유하는 화합물 1-17은 시험관 내에서 13 내지 0.13 μM 범위의 K_i 를 갖는 CRBN에 결합된다. 화합물 14 및 16 및 17은 레날리도마이드 (K_i 1.49 μM)를 초과하는 친화성(affinity)을 나타냈다.

[0622]

이러한 분자들은 세포의 CRBN 연결 분석에서 추가로 평가되었으며, 이는 경쟁 리간드에 의한 CRBN으로부터 CRBN-기반 분해 분자(degrader molecule) dBET6의 변위, 즉 BRD4의 두 번째 브로모도메인의 분해의 해방(rescue)에 의존한다. 이러한 분석은 테스트된 분자의 투과성에 의해 영향을 받은 세포의 CRBN 결합의 판독 값을 제공했다. 데이터는 표 1에 나와 있다.

[0623]

표 1에 나타난 바와 같이, 세포의 CRBN 연결은, 비활성 화합물 (화합물 22, 34, 40)에서부터, 각각 0.66, 0.67, 0.742, 0.46 μM 의 EC_{50} 을 갖는 화합물 23, 26, 39, 52의 경우 FDA 승인된 레날리도마이드 (0.82 μM 의 EC_{50})의 값을 초과하는 EC_{50} 을 갖는 화합물까지 다양했다. IMiD 코어의 동일한 피리미딘-기반 부착은 가장 가능성 있는 화합물인 화합물 23, 26, 39 및 52에 의해 공유된다. 이 분석에서 테스트된 나머지 화합물은 레날리도마이드의 것과 비교하여 우수한 것(good) 내지 보통의(moderate) 세포 CRBN 연결을 나타냈다.

[0624]

모든 특허 공개물(publication) 및 비특허 공개물은 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자의 기술 수준을 나타낸다. 이러한 모든 공개물은, 각각의 개별 공개물이 참조로 포함된 것으로 구체적이고 그리고 개별적으로 나타

낸 것과 동일한 정도로, 본 명세서에서 참조로 포함된다.

[0625]

본 명세서에서 본 발명은 특정 양태를 참조하여 설명되었지만, 이러한 양태는 본 발명의 원리 및 응용을 단지 예시하는 것임을 이해해야 한다. 따라서, 예시적인 양태에 대해 많은 수정이 이루어질 수 있고 첨부된 청구 범위에 의해 정의된 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다른 배열이 고안될 수 있다는 것을 이해해야 한다.