



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0123836
(43) 공개일자 2024년08월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7024309
(22) 출원일자(국제) 2022년12월20일
심사청구일자 2024년07월18일
(85) 번역문제출일자 2024년07월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/082011
(87) 국제공개번호 WO 2023/122581
국제공개일자 2023년06월29일
(30) 우선권주장
63/292,617 2021년12월22일 미국(US)

(71) 출원인
길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
발란, 가야트리
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
블룸그렌, 피터 에이.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 148 항

(54) 발명의 명칭 이카로스 아연 핑거 패밀리 분해제 및 이의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 일반적으로 IKZF2(헬리오스(Helios)) 및/또는 IKZF4(에오스(Eos))와 같은 이카로스(IKAROS) 패밀리의 아연 핑거(IKZF) 단백질에 결합하여 이의 분해제로서 작용하는 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 나아가 IKZF2 및/또는 IKZF4와 같은 IKZF 단백질의 결합 및 분해를 통해 암을 비롯한 질환 및/또는 병태를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)

A61K 31/4709 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

코렐리, 줄리안 에이.

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

두, 지민

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

김, 무송

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

토마스-트란, 리아넌

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

투데스코, 마이클 티.

미국 27516 노스캐롤라이나 채플 힐 쿼터 게이트
트레이스 205

벤카타라마니, 찬드라세카르

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

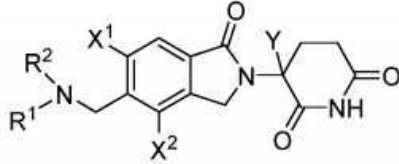
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (I)]



[식 중,

R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 또는 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 14원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^1 로 선택적으로 치환되고;

R^2 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

X^1 과 X^2 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로 또는 클로로이고;

Y는 수소이고;

각각의 Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 이미노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-O-Z^{1A}$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)O-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-N(Z^{1A})_2$, $-NH_2$, $-NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})_2$, $-NHC(O)-Z^{1A}$, $-N(Z^{1A})C(O)-Z^{1A}$, $-NHC(O)O-Z^{1A}$, $-N(Z^{1A})C(O)O-Z^{1A}$, $-NHC(O)N(Z^{1A})_2$, $-N(Z^{1A})C(O)NH(Z^{1A})$, $-NHC(O)NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})C(O)N(Z^{1A})_2$, $-NHS(O)_2(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2(Z^{1A})$, $-NHS(O)_2N(Z^{1A})_2$, $-NHS(O)_2NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2NH_2$, $-N(Z^{1A})S(O)_2N(Z^{1A})_2$, $-NHS(O)_2O(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2O(Z^{1A})$, $-OC(O)-Z^{1A}$, $-OC(O)O-Z^{1A}$, $-OC(O)-NH_2$, $-OC(O)-NH(Z^{1A})$, $-OC(O)-N(Z^{1A})_2$, $-S-Z^{1A}$, $-S(O)-Z^{1A}$, $-S(O)(NH)-Z^{1A}$, $-S(O)_2Z^{1A}$, $-S(O)_2N(Z^{1A})_2$, 또는 $-S(O)(Z^{1A})_2$ 이며, 여기서 각각의 Z^{1A} 는 동일하거나 상이할 수 있고; Z^1 이미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

여기서 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 히드록시, 할로젠, 옥소, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴, $-O-Z^{1B}$, $-C(O)-Z^{1B}$, $-C(O)O-Z^{1B}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1B})$, $-C(O)-N(Z^{1B})_2$, $-NH_2$, $-NH(Z^{1B})$, $-N(Z^{1B})_2$, $-NHC(O)-Z^{1B}$, $-N(Z^{1B})C(O)-Z^{1B}$, $-NHC(O)O-Z^{1B}$, $-N(Z^{1B})C(O)O-Z^{1B}$, $-N(Z^{1B})C(O)N(Z^{1B})_2$, $-NHC(O)N(Z^{1B})_2$, $-N(Z^{1B})C(O)NH(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2(Z^{1B})$, $-N(Z^{1B})S(O)_2(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2N(Z^{1B})_2$, $-N(Z^{1B})S(O)_2NH(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2NH(Z^{1B})$, $-N(Z^{1B})S(O)_2N(Z^{1B})_2$, $-N(Z^{1A})S(O)_2NH_2$,

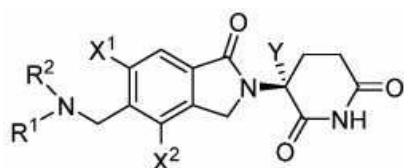
$-N(Z^{1B})S(O)_2O(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2O(Z^{1B})$, $-OC(O)Z^{1B}$, $-OC(O)O-Z^{1B}$, $-OC(O)-N(Z^{1B})_2$, $-OC(O)-NH(Z^{1B})$, $-OC(O)-NH_2-S-Z^{1B}$, $-S(O)Z^{1B}$, $-S(O)(NH)Z^{1B}$, $-S(O)_2Z^{1B}$, $-S(O)_2N(Z^{1B})_2$, $-S(O)_2NH(Z^{1B})$, 또는 $-S(O)(NZ^{1B})Z^{1B}$ 이며, 여기서 각각의 Z^{1A} 는 동일하거나 상이할 수 있고; Z^{1A} 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고;

여기서 각각의 Z^{1B} 는 독립적으로 히드록시, 할로젠, 옥소, 시아노, C_{1-9} 알킬, C_{1-9} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴, $-CO_2R^{XXA}$, $-NH_2$, $-SH$, $-OR^{XXA}$, $-NHR^{XXA}$, $-N(R^{XXA})(R^{XXB})$, $-C(O)R^{XXA}$, $-C(O)OR^{XXA}$, $-C(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})C(O)(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})C(O)O(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})C(O)NH(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})S(O)(R^{XXB})$, $-SR^{XXA}$, $-S(O)N(R^{XXA})_2$, $-S(O)(R^{XXA})$, $-S(O)_2(R^{XXA})$, $-S(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})$, 또는 $-S(O)_2N(R^{XXA})(R^{XXB})$ 이며, 여기서 R^{XXA} 와 R^{XXB} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-9} 알킬, C_{1-9} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴임].

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ia)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (Ia)]



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, X^1 과 X^2 가 각각 수소인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 중수소인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^1 로 선택적으로 치환되고;

R^2 가 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

X^1 과 X^2 가 각각 수소이고;

Y가 수소이고;

각각의 Z^1 이 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

각각의 Z^{1A} 가 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 1개 또는 2개의 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고;

Z^{1B} 가 할로젠 또는 미치환된 C_{6-10} 아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^1 로 선택적으로 치환되고;

R^2 가 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

X^1 과 X^2 가 각각 수소이고;

Y가 수소이고;

각각의 Z^1 이 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

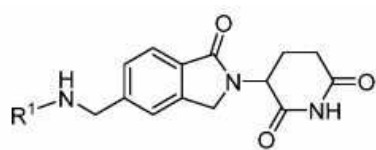
각각의 Z^{1A} 가 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고;

Z^{1B} 가 할로젠 또는 미치환된 C_{6-10} 아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 또는 제5항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (IIa)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (IIa)]



[식 중, R^1 은 미치환됨].

청구항 8

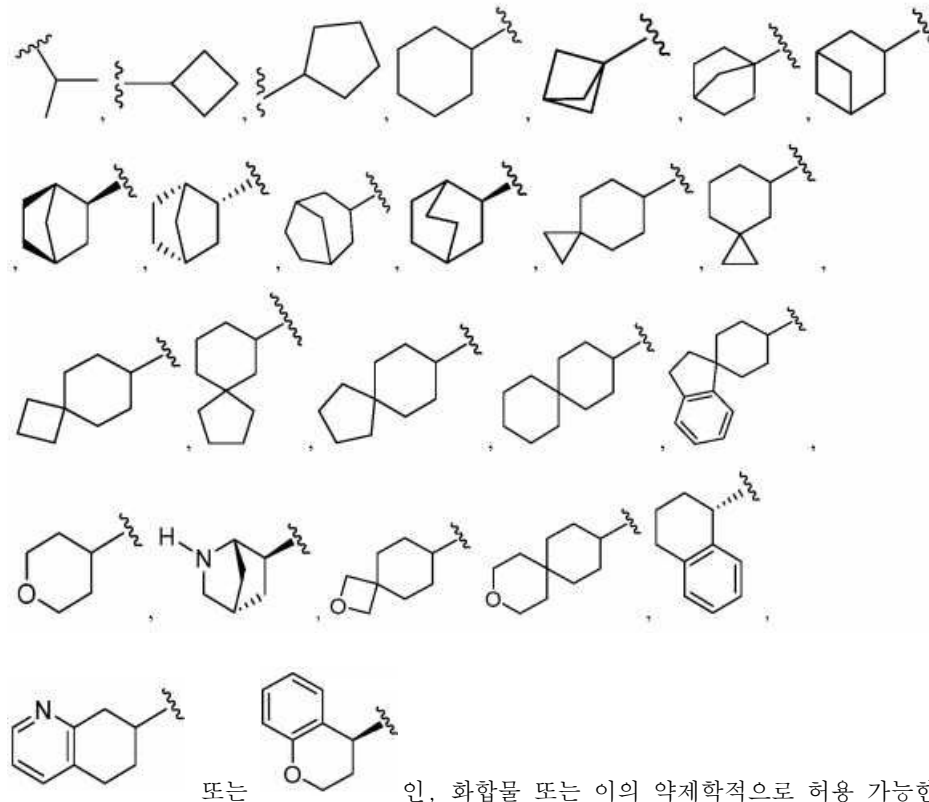
제7항에 있어서, R^1 이 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R^1 이 C_{1-3} 알킬, C_{4-11} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 또는 7원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서, R^1 이



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제13항에 있어서,

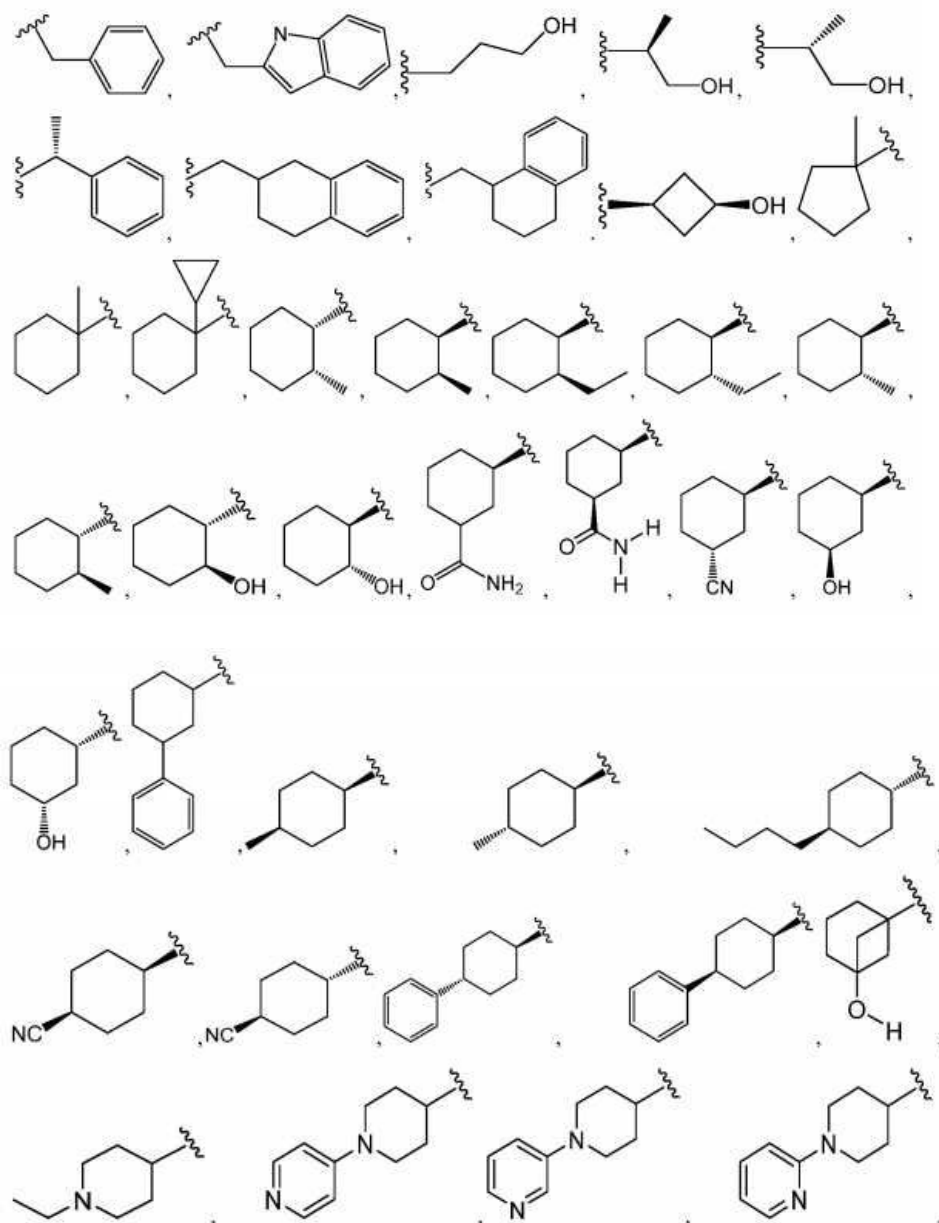
R^1 이 C_{1-3} 알킬, C_{4-8} 시클로알킬, 또는 질소를 갖는 6원 헤테로시클릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;

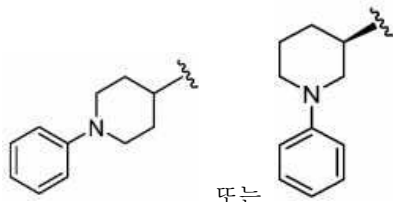
Z^1 이 시아노, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-O-Z^{1A}$, $-\text{NH}(Z^{1A})$, $-\text{C}(O)-Z^{1A}$, $-\text{C}(O)-\text{NH}_2$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환되고;

각각의 Z^{1A} 가 독립적으로 C_{1-3} 알킬 또는 페닐이며, 여기서 알킬 또는 페닐은 각각 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제14항에 있어서, R^1-Z^1 이

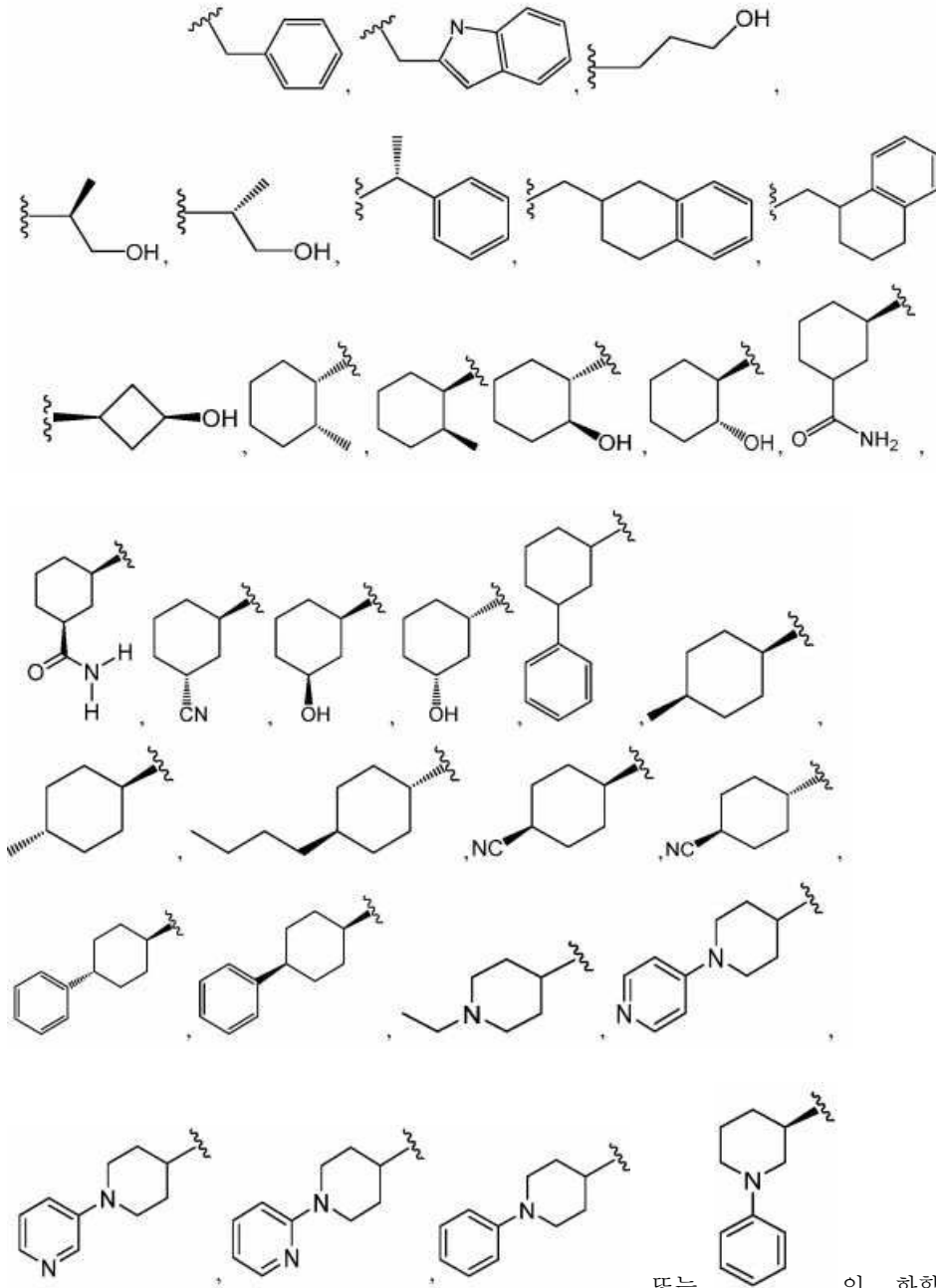




또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제14항에 있어서, R^1-Z^1 이

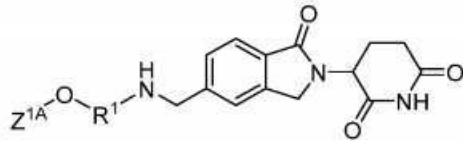


허용 가능한 염.

청구항 17

제1항, 제5항, 및 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 또는 화학식 (IIb)의 화합물이 화학식 (IIIa)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (IIIa)]



[식 중, Z^{1A} 는 미치환됨].

청구항 18

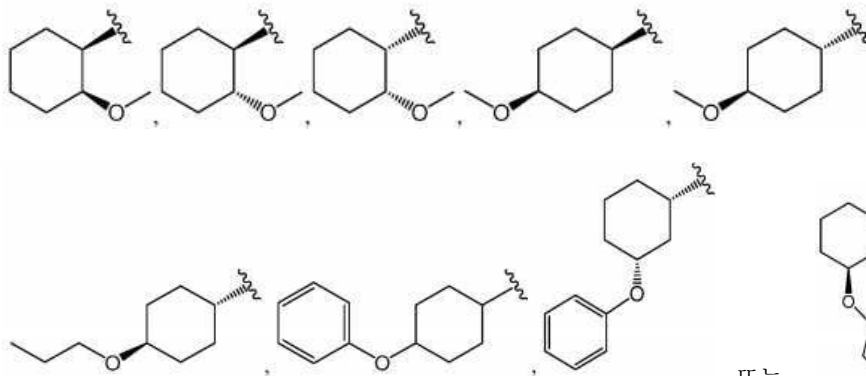
제17항에 있어서,

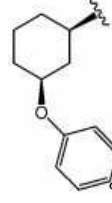
R^1 이 시클로헥실이고;

Z^{1A} 가 미치환된 C_{1-3} 알킬 또는 미치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제17항에 있어서, R^1-O-Z^{1A} 가



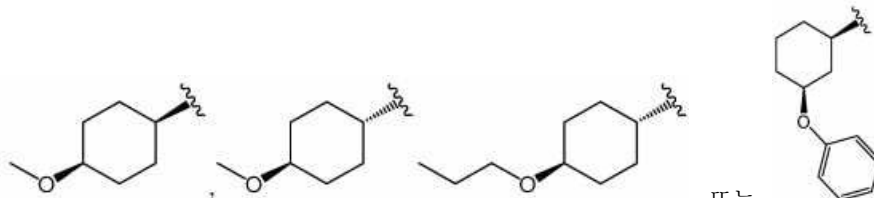
또는 인, 화합물 또는 이의 약제학

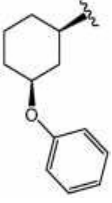
적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제17항에 있어서,

R^1-O-Z^{1A} 가



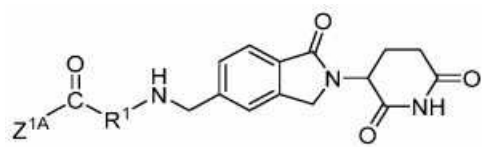
또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적

으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항, 제5항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 또는 화학식 (IIb)의 화합물이 화학식 (IIIb)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (IIIb)]

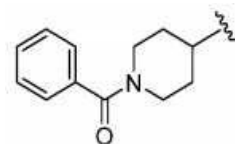


[식 중, Z^{1A} 는 미치환됨].

청구항 22

제21항에 있어서,

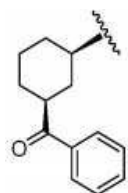
$-R^1-CO-Z^{1A}$ 가



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제21항에 있어서, $-R^1-CO-Z^{1A}$ 가

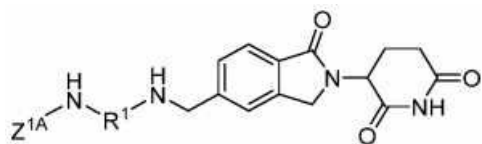


인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항, 제5항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 또는 화학식 (IIb)의 화합물이 화학식 (IIIc)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (IIIc)]

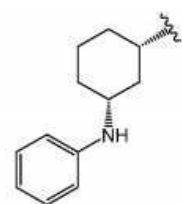


[식 중, Z^{1A} 는 미치환됨].

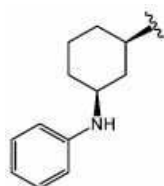
청구항 25

제19항에 있어서,

$-R^1-NH-Z^{1A}$ 가



또는

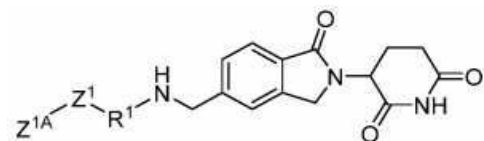


인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제1항 또는 제5항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (IIc)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (IIc)]



[식 중, Z^{1A} 는 미치환됨].

청구항 27

제26항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;

Z^1 이 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^{1A} 로 치환되고;

Z^{1A} 가 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 1개 또는 2개의 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제27항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 산소를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, 또는 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;

Z^1 이 C_{1-3} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 1개의 Z^{1A} 로 치환되고;

Z^{1A} 가 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{6-10} 아릴, 또는 1개 또는 2개의 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제28항에 있어서,

R^1 이 에틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 피롤리딜, 피페리딜 또는 테트라히드로퀴놀리닐이며, 이들은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;

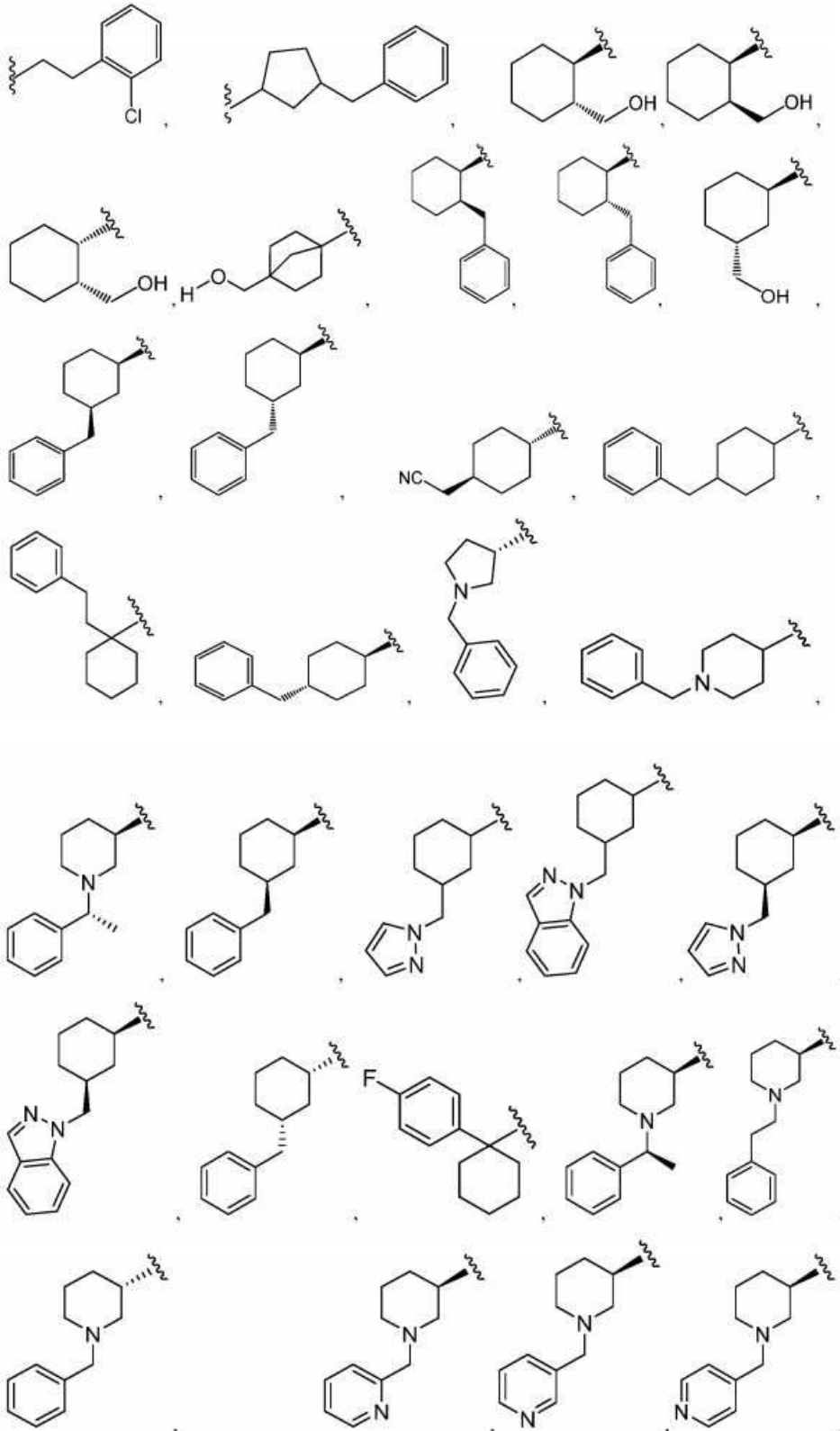
Z^1 이 메틸, 에틸 또는 페닐이며, 이들은 각각 1개의 Z^{1A} 로 치환되고;

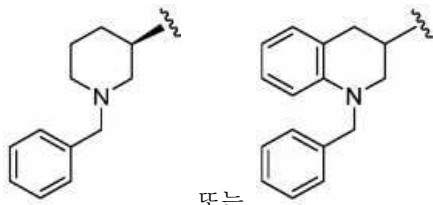
Z^{1A} 가 시아노, 히드록시, 클로로, 플루오로, 페닐, 피라졸릴, 피리딜 또는 인다졸릴이며, 이들은 각각 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제29항에 있어서,

$-R^1-Z^1-Z^{1A}$ 가



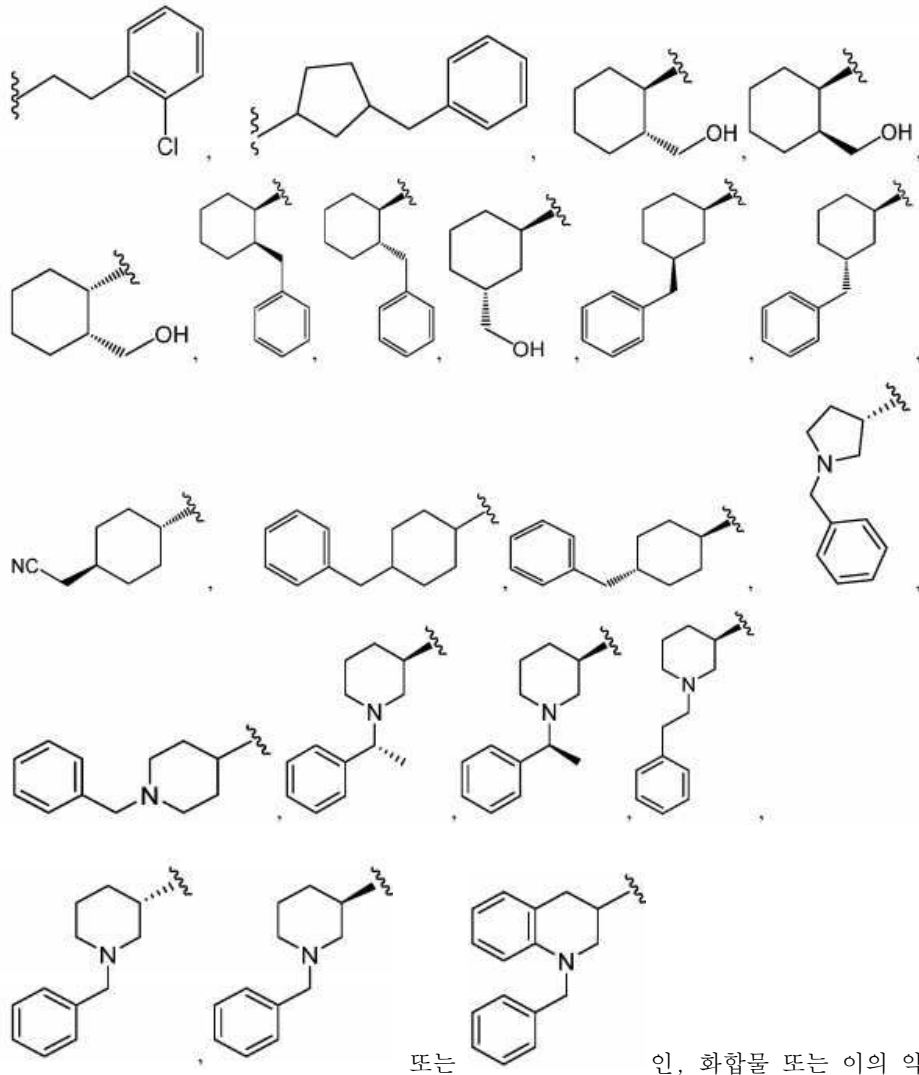


또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제29항에 있어서,

$-R^1-Z^1-Z^{1A}$ 가

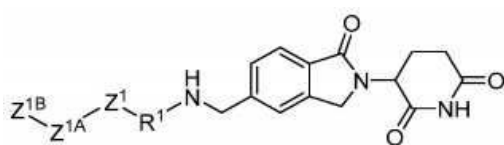


또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제1항 또는 제5항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (IIId)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

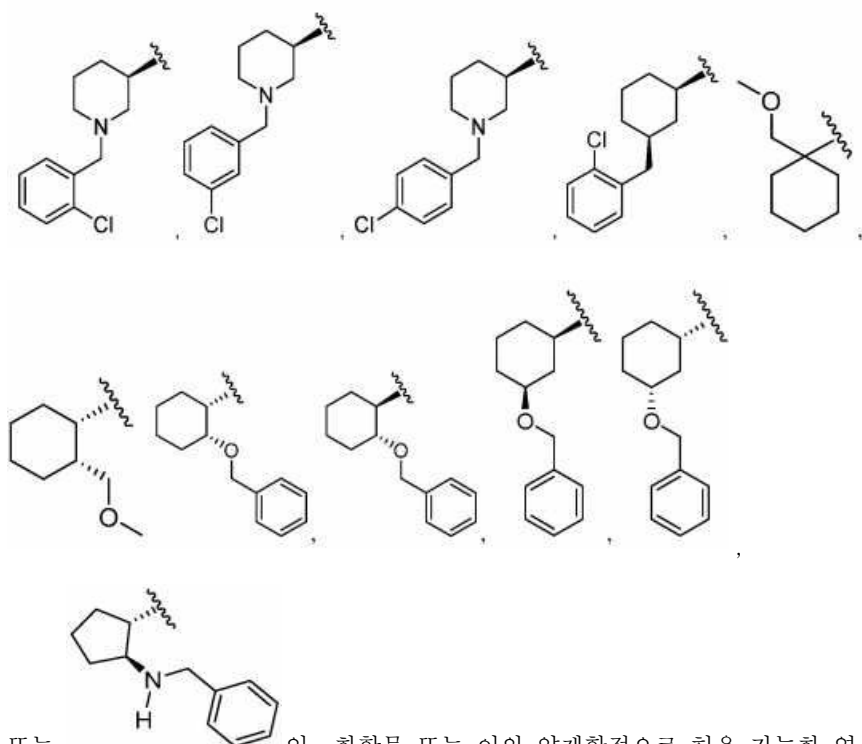
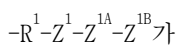
[화학식 (IIId)]



[식 중, Z^{1B} 는 미치환됨].

청구항 33

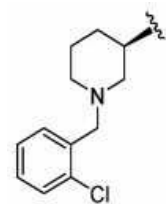
제32항에 있어서,



또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제32항에 있어서, $-R^1-Z^1-Z^{1A}-Z^{1B}$ 가

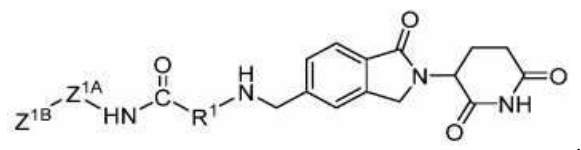


인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제1항, 제5항 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 또는 화학식 (IIId)의 화합물이 화학식 (IIId)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

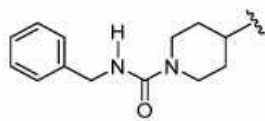
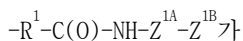
[화학식 (IIIId)]



[식 중, Z^{1B} 는 미치환됨].

청구항 36

제35항에 있어서,

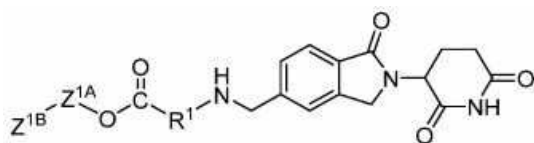


인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 37

제1항, 제5항 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 또는 화학식 (IIId)의 화합물이 화학식 (IIIe)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

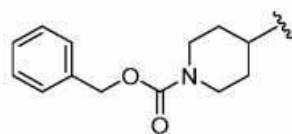
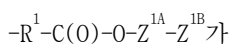
[화학식 (IIIe)]



[식 중, Z^{1B} 는 미치환됨].

청구항 38

제37항에 있어서,

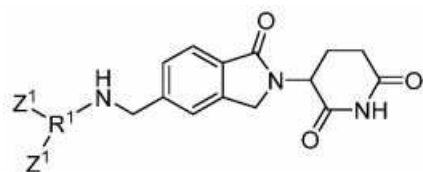


인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 39

제1항 또는 제5항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (IIe-1)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (IIe-1)]



[식 중, Z^1 은 미치환됨].

청구항 40

제39항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 Z^1 로 치환되고;

각각의 Z^1 이 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-C(O)-NH_2$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 41

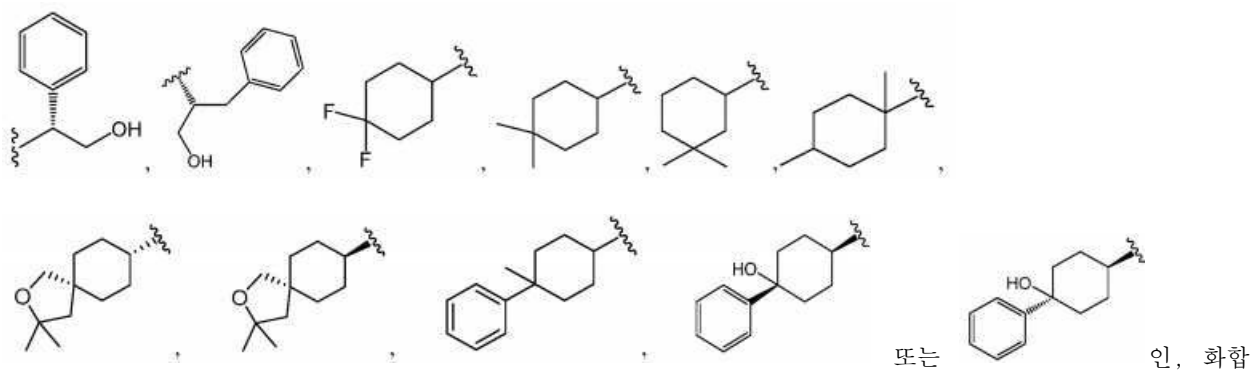
제33항에 있어서,

R¹이 C₁₋₃ 알킬, 시클로헥실, 옥사스피로[4.5]데카닐이며, 이들은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 Z¹로 치환되고;

각각의 Z^1 이 독립적으로 히드록시, 플루오로, 미치환된 메틸, 또는 미치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적 염으로 허용 가능한 염.

청구항 42

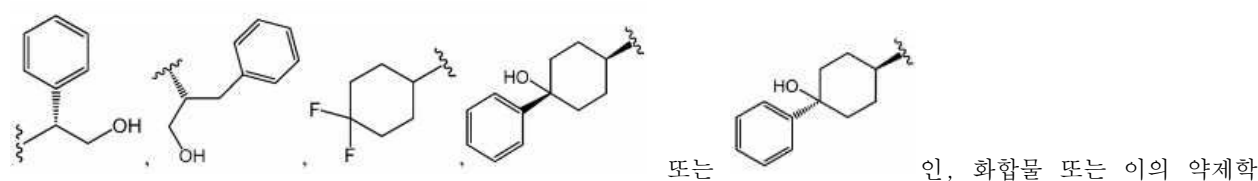
제41항에 있어서, $-R^1(Z^1)_2$ 가



물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 43

제41항에 있어서, $-R^1(Z^1)_2$ 가

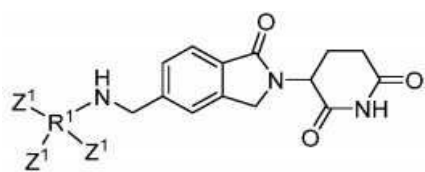


적으로 허용 가능한 염.

청구항 44

제1항 또는 제5항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (IIe-2)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (IIe-2)]



[식 중, Z^1 은 미치환됨].

청구항 45

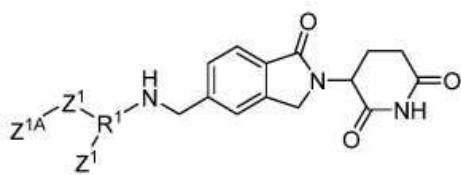
제44항에 있어서,

$-R^1(Z^1)_3$ 이 3개의 Z^1 로 치환된 바이시클로[3.1.1]헵틸이며, 여기서 각각의 Z^1 은 미치환된 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 46

제1항 또는 제5항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (IIf)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (IIf)]



[식 중, Z^{1A} 는 미치환됨].

청구항 47

제46항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 Z^1 로 치환되고;

각각의 Z^1 이 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$; $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

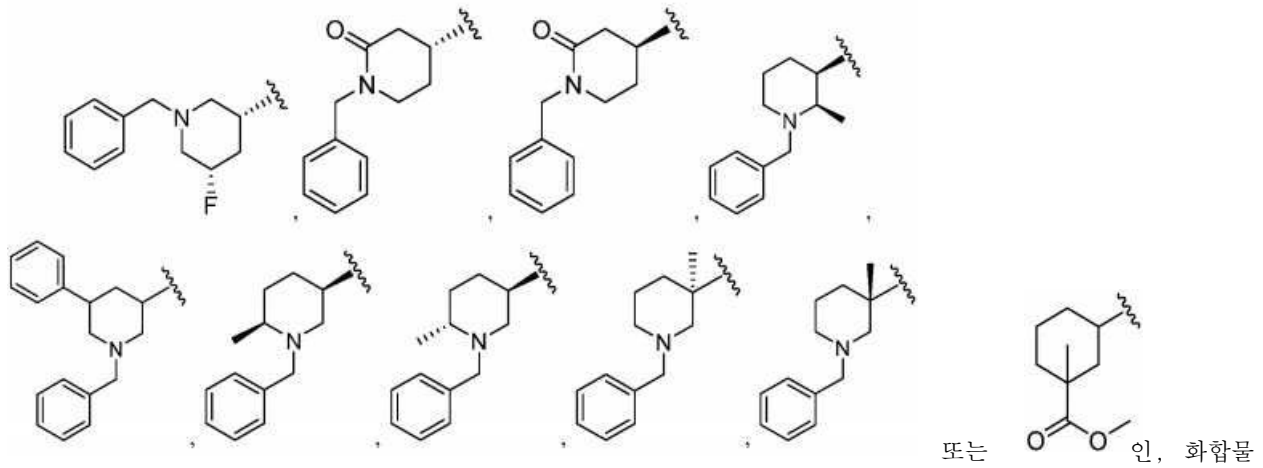
Z^{1A} 가 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 48

제47항에 있어서, R^1 이 메틸, 페닐, 옥소, $-C(O)O-CH_3$ 및 플루오로에서 선택되는 2개의 Z^1 로 치환된 피페리딜이며, 여기서 Z^1 메틸은 페닐로 치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 49

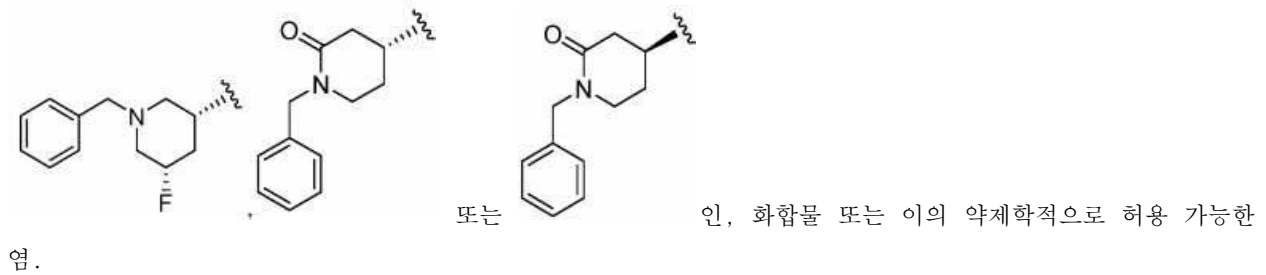
제48항에 있어서, $-R^1(Z^1)(Z^1-Z^{1A})$ 가



또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 50

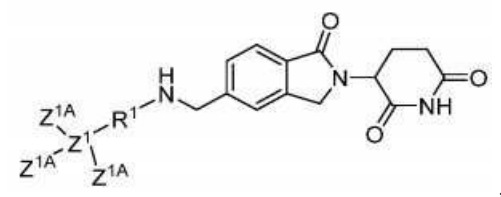
제48항에 있어서, $-R^1(Z^1)(Z^1-Z^{1A})$ 가



청구항 51

제1항 또는 제5항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (IIg)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

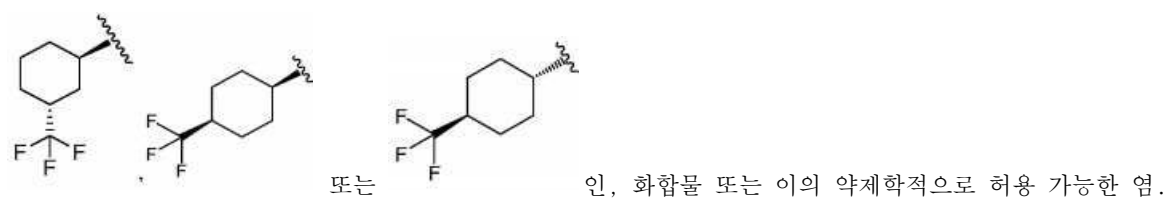
[화학식 (IIg)]



[식 중, Z^{1A} 는 미치환됨].

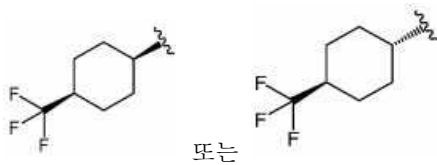
청구항 52

제51항에 있어서, $-R^1-Z^1(Z^{1A})_3$ 이



청구항 53

제51항에 있어서, $-R^1-Z^1(Z^{1A})_3$ 이



또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 54

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 미치환된 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 55

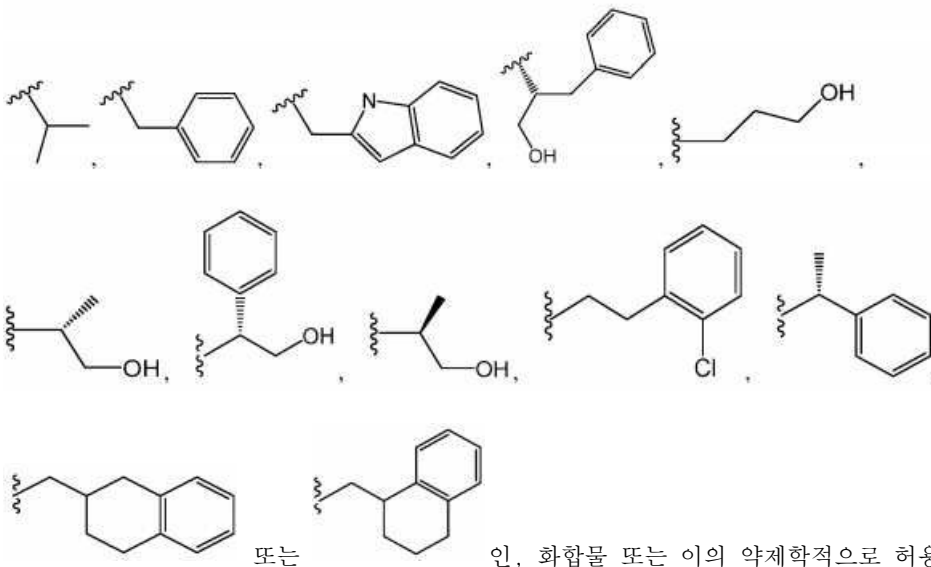
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; 각각의 Z^1 이 독립적으로 히드록시, C_{6-10} 아릴, 또는 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 아릴은 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고; Z^{1A} 가 할로겐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 56

제1항 내지 제5항 및 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 메틸, 에틸 또는 이소프로필이고; 각각의 Z^1 이 독립적으로 히드록시, 페닐, 인돌릴 또는 테트라히드로나프틸이며, 여기서 각각의 페닐은 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고; Z^{1A} 가 클로로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 57

제1항 내지 제5항 및 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이



또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 58

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 미치환된 C_{4-6} 시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 59

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 C_{4-6} 시클로알킬이고;

각각의 Z^1 이 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-NH_2$ 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 3개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

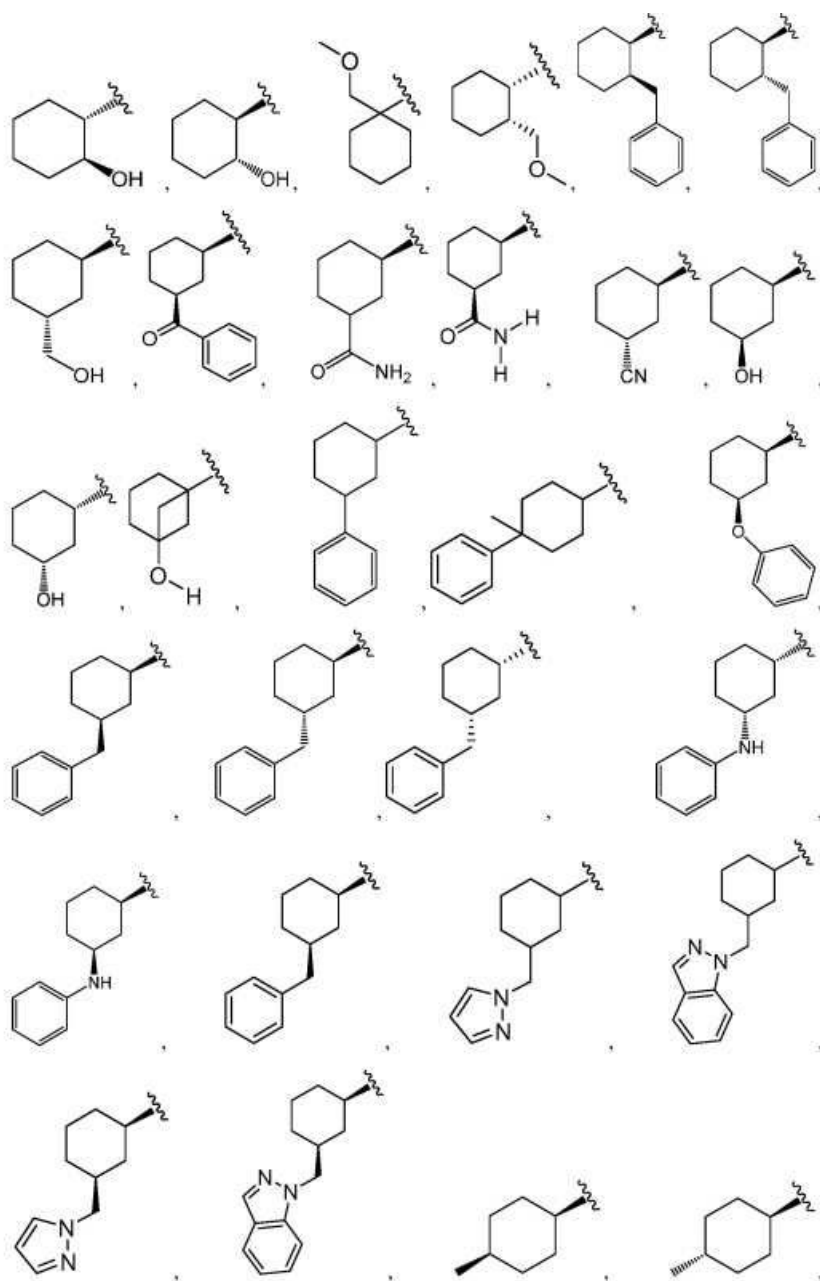
각각의 Z^{1A} 가 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로겐, C_{1-6} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

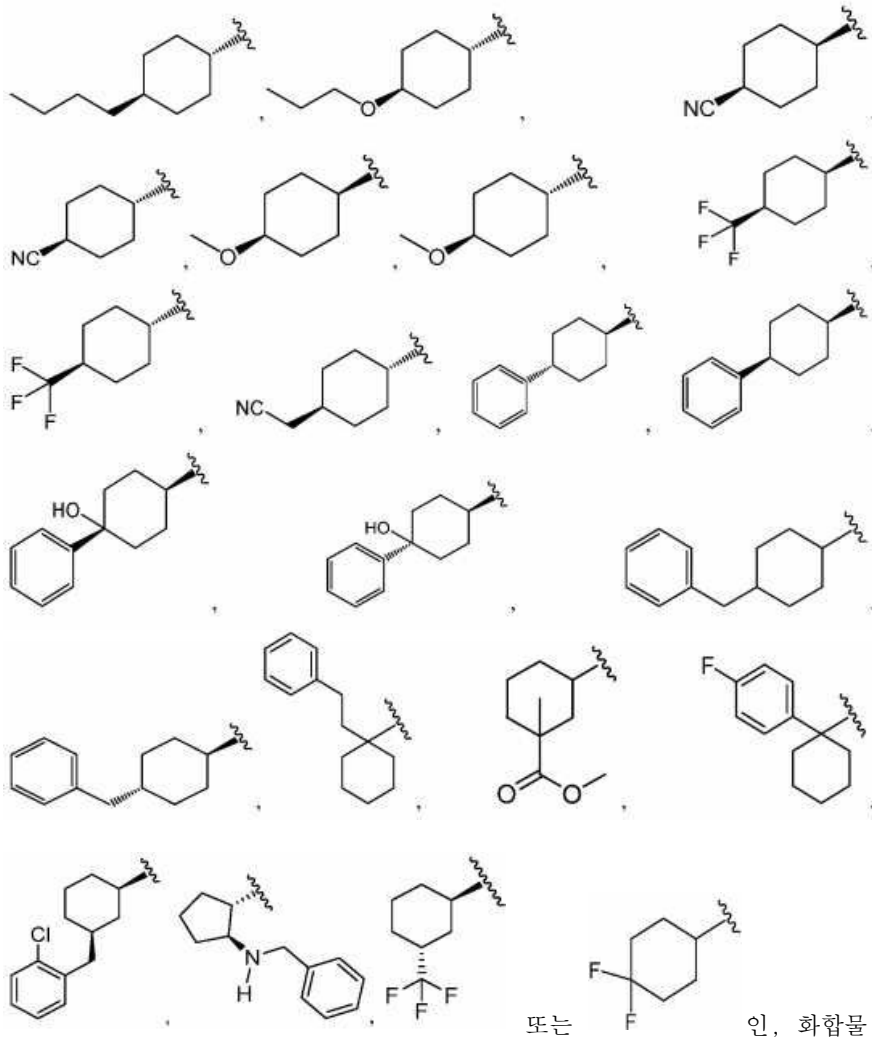
청구항 60

제1항 내지 제5항 및 제59항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 각각 선택적으로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고;

각각의 Z^1 이 독립적으로 시아노, 히드록시, 플루오로, C_{1-4} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-NH_2$ 또는 페닐이며, 여기서 각각의 알킬은 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 3개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

각각의 Z^{1A} 가 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 페닐이며, 여기서 알킬 또는 페닐은 각각 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

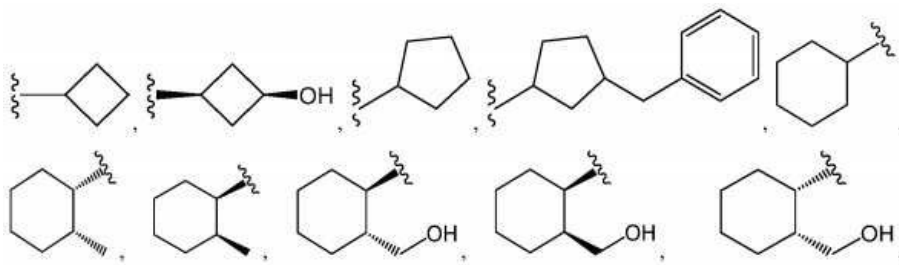


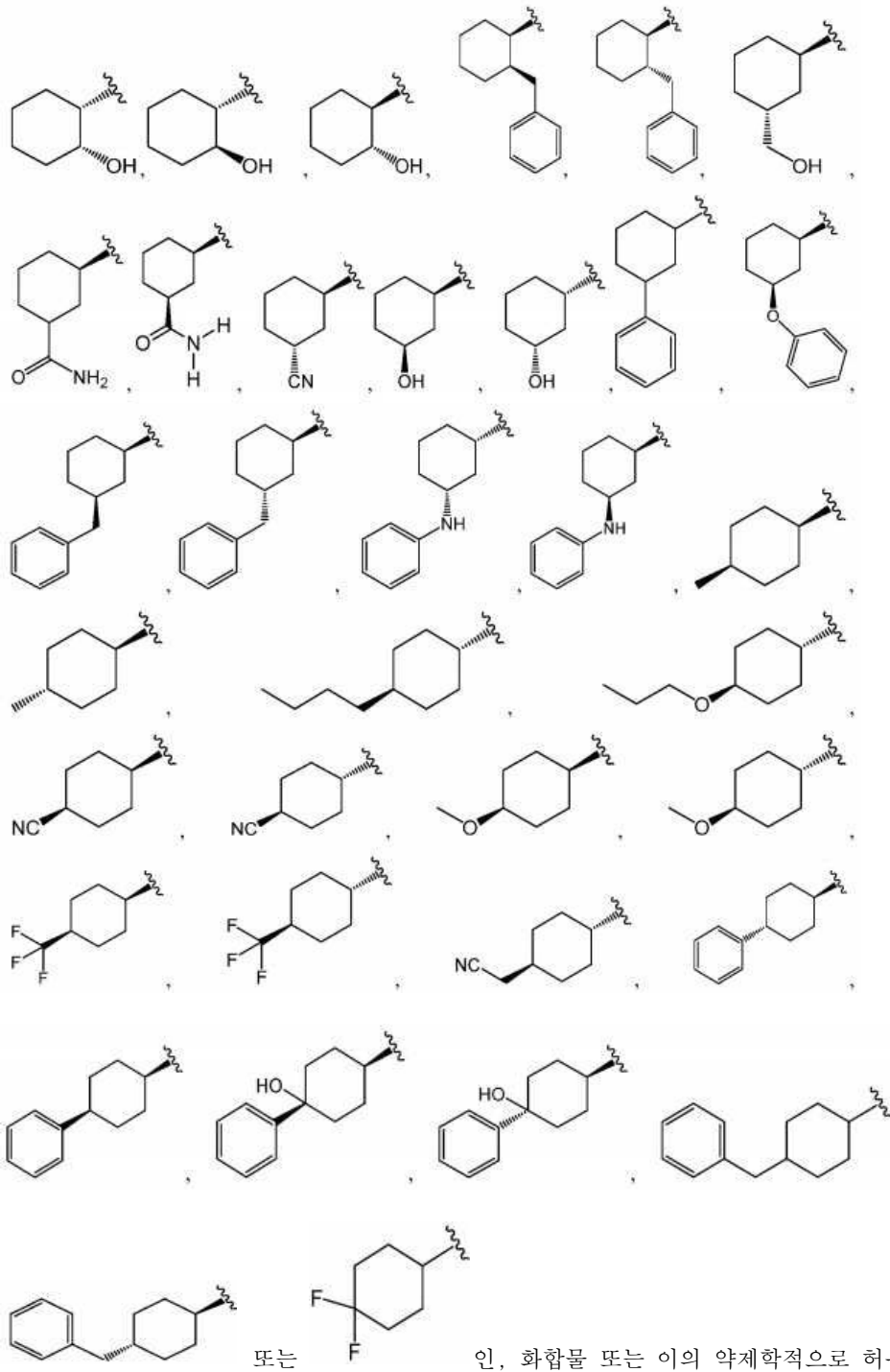


능한 염.

청구항 62

제1항 내지 제5항, 제59항 및 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이





청구항 63

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 의 C_{3-12} 시클로알킬이 바이시클릭 C_{5-11} 시클로알킬 고리인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 64

제63항에 있어서, R^1 의 바이시클릭 C_{3-12} 시클로알킬 고리가 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 65

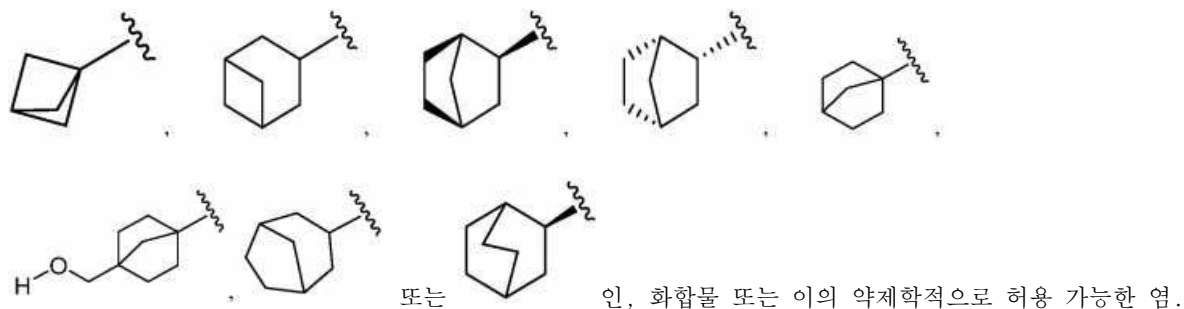
제63항 또는 제64항에 있어서, R¹의 바이시클릭 C₃₋₁₂ 시클로알킬 고리가 브릿지된 시클로알킬 고리인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 66

제65항에 있어서, R¹이 바이시클로[1.1.1]펜틸, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 바이시클로[3.1.1]헵틸 또는 바이시클로[2.2.2]옥틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

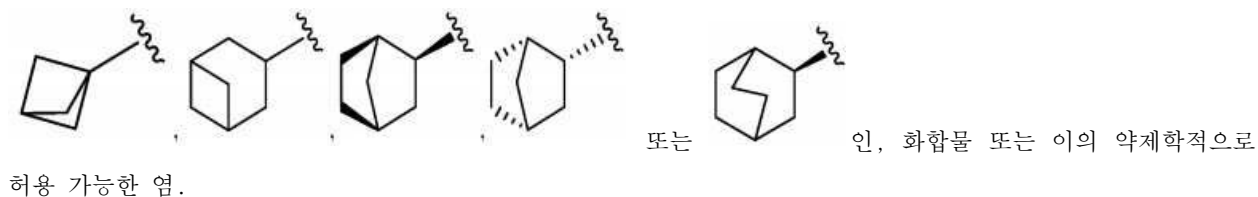
청구항 67

제65항에 있어서, R^1 이



청구항 68

제65항에 있어서, R^1 이



청구항 69

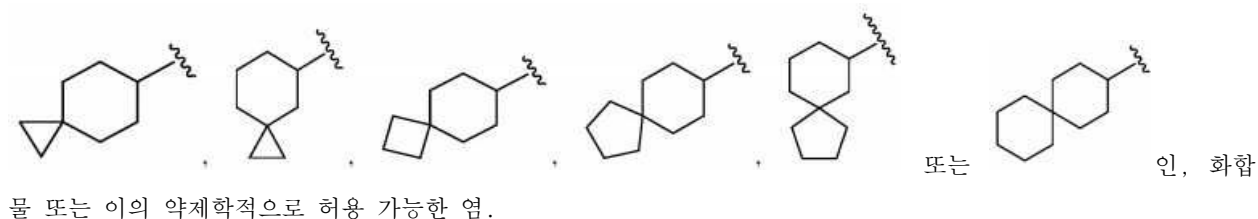
제63항 또는 제64항에 있어서, R¹의 바이시클릭 C₅₋₁₁ 시클로알킬이 스피로 바이시클릭 고리인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 70

제69항에 있어서, R¹이 스피로[2.5]옥틸, 스피로[3.5]노나닐, 스피로[4.5]데카닐 또는 스피로[5.5]운데카닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

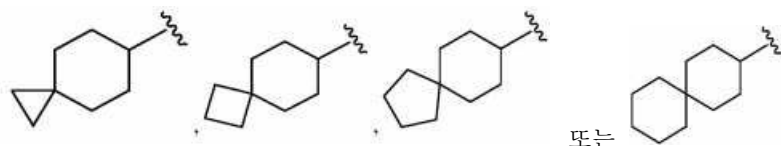
청구항 71

제69항에 있어서, R^1 이



청구항 72

제69항에 있어서, R^1 이



또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용

가능한 염.

청구항 73

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 5원 내지 12원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 74

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 선택적으로 치환된, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 5원 내지 12원 헤테로시클릴이고;

각각의 Z^1 이 독립적으로 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH-(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

Z^{1A} 가 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 1개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고;

Z^{1B} 가 할로젠 또는 미치환된 C_{6-10} 아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

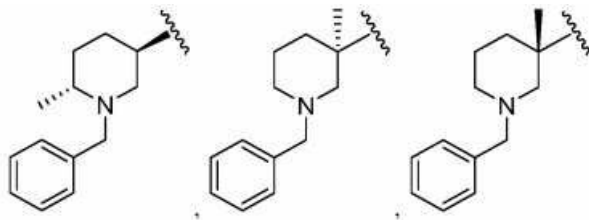
청구항 75

제1항 내지 제5항 및 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 피롤리딜, 피페리딜 또는 테트라히드로피라닐이고;

각각의 Z^1 이 독립적으로 옥소, 플루오로, C_{1-3} 알킬, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH-(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, 페닐 또는 피리딜이며, 여기서 알킬, 페닐 또는 피리딜은 각각 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

Z^{1A} 가 C_{1-3} 알킬 또는 페닐이며, 여기서 알킬 또는 페닐은 각각 1개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고;

Z^{1B} 가 클로로 또는 미치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

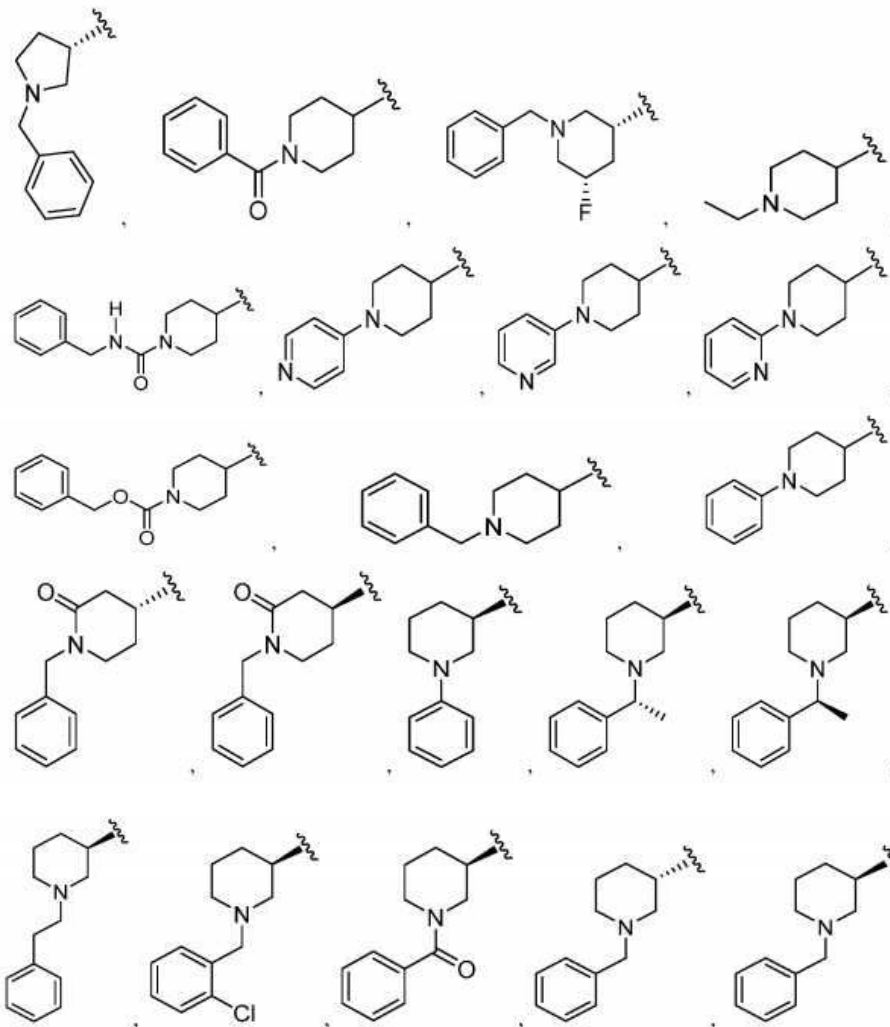


또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로

허용 가능한 염.

청구항 77

제1항 내지 제5항, 제74항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이3



또는 인, 화합

물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 78

제73항 또는 제74항에 있어서, R¹의 5원 내지 12원 헤테로시클릴이 바이시클릭 고리인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 79

제78항에 있어서, R¹의 5원 내지 12원 헤테로시클릴이 브릿지된 바이시클릭 고리인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 80

제79항에 있어서, R^1 이 아자바이시클로[2.2.1]헵타닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 81

제80항에 있어서, R^1 이



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 82

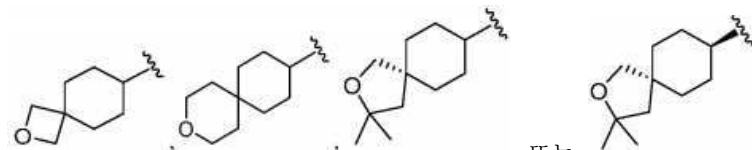
제73항 또는 제74항에 있어서, R^1 의 5원 내지 12원 헤테로시클릴이 스피로 바이시클릭 고리인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 83

제82항에 있어서, R^1 이 옥사스피로[3.5]노나닐, 옥사스피로[4.5]데카닐 또는 옥사스피로[5.5]운데카닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 84

제82항에 있어서, R^1 이

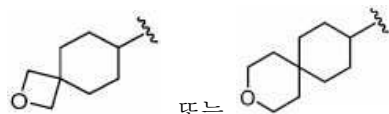


또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가

능한 염.

청구항 85

제82항에 있어서, R^1 이



또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 86

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 6원 내지 10원 아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 87

제86항에 있어서, R^1 의 아릴이 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 88

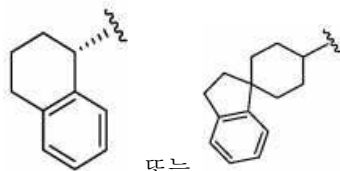
제86항 또는 제87항에 있어서, R^1 의 6원 내지 10원 아릴이 바이시클릭 아릴 고리인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 89

제88항에 있어서, R^1 의 바이시클릭 아릴 고리가 테트라히드로나프틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 90

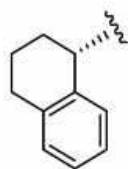
제89항에 있어서, R^1 이



또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 91

제89항에 있어서, R^1 이



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 92

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 93

제92항에 있어서, R^1 의 6원 내지 10원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 94

제92항에 있어서, R^1 의 6원 내지 10원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이 1개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 바이시클릭 고리이고;

Z^1 이 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

Z^{1A} 가 C_{6-10} 아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 95

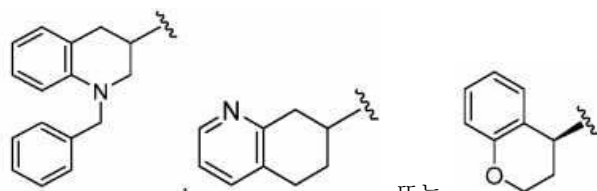
제94항에 있어서, R^1 의 6원 내지 10원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이 1개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 테트라히드로퀴놀리닐 또는 크로마닐이고;

Z^1 이 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환된 메틸이고;

Z^{1A} 가 미치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 96

제95항에 있어서, R^1 이



또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 97

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Z^1 이 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, 6원 내지 10원 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 98

제97항에 있어서, 각각의 Z^1 이 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, $-O-Z^{1A}$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, 페닐, 피리디닐, 인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐 또는 크로마닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 99

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Z^{1A} 가 독립적으로 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 6원 내지 10원 아릴이며, 여기서 각각의 알킬은 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고, 여기서 Z^{1B} 는 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 100

제99항에 있어서, 각각의 Z^{1A} 가 독립적으로 히드록시, 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 페닐이며, 여기서 메틸, 에틸, 프로필 또는 페닐은 각각 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고, 여기서 Z^{1B} 는 미치환된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 101

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Z^{1B} 가 미치환된 6원 내지 10원 아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 102

제101항에 있어서, Z^{1B} 가 미치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 103

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Z^{1B} 가 할로젠인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 104

제103항에 있어서, Z^{1B} 가 클로로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 105

제1항 내지 제3항, 제5항, 및 제54항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 106

제1항 내지 제3항, 제5항, 및 제54항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 107

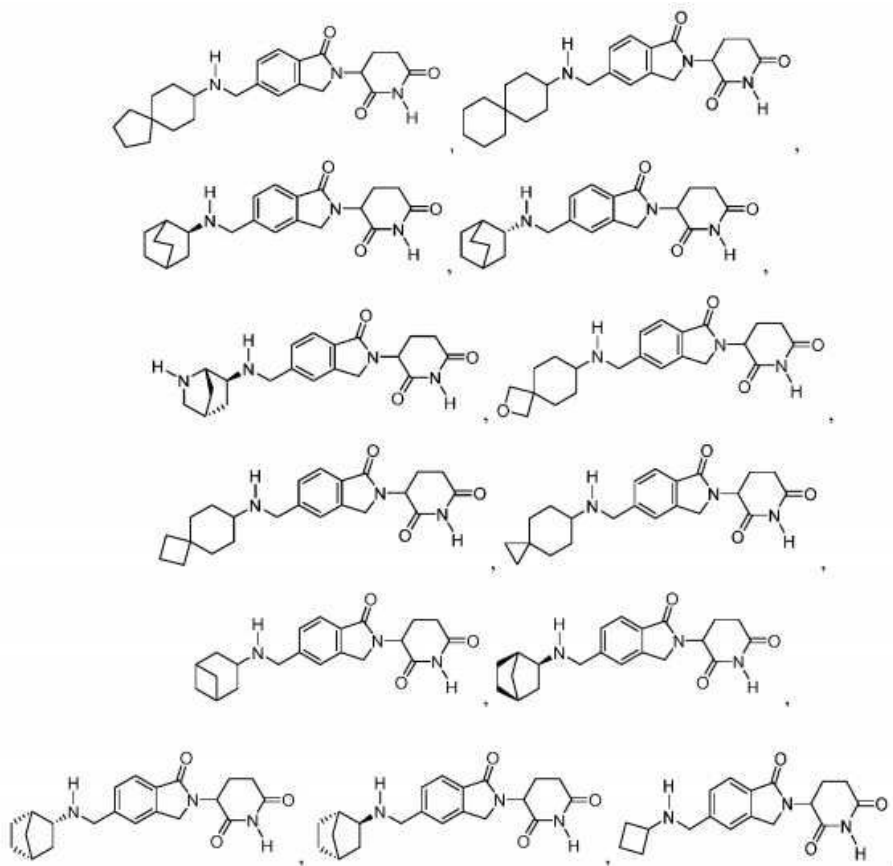
제106항에 있어서, R^2 가 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

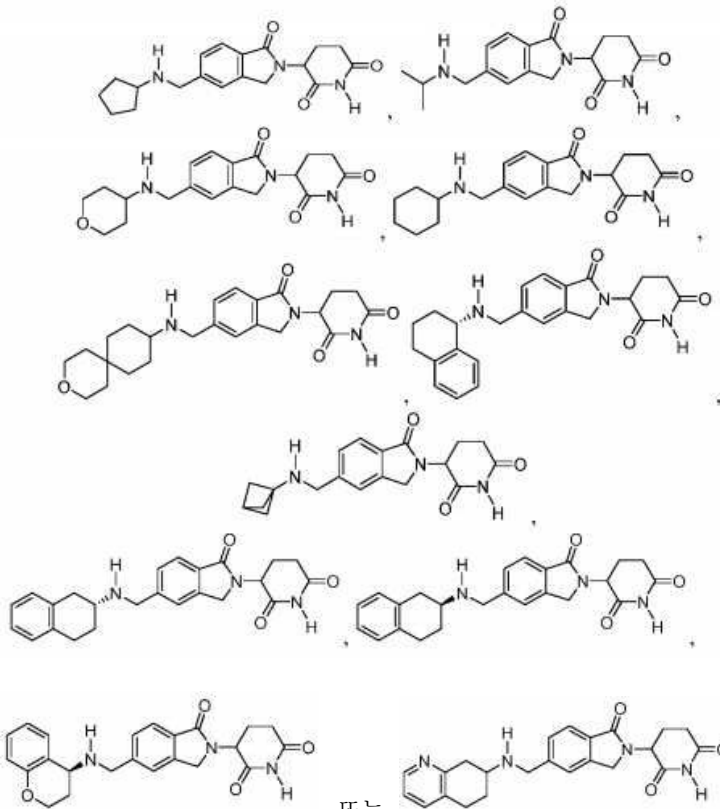
청구항 108

실시예 1 내지 158 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 109

제1항, 제5항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

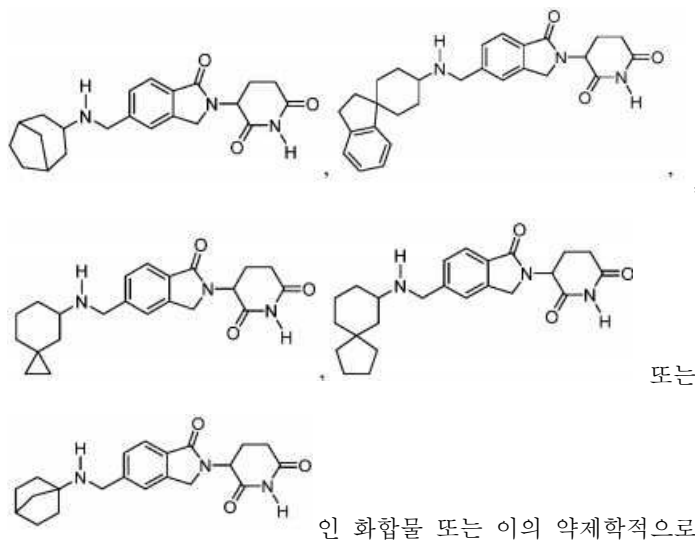




또는 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

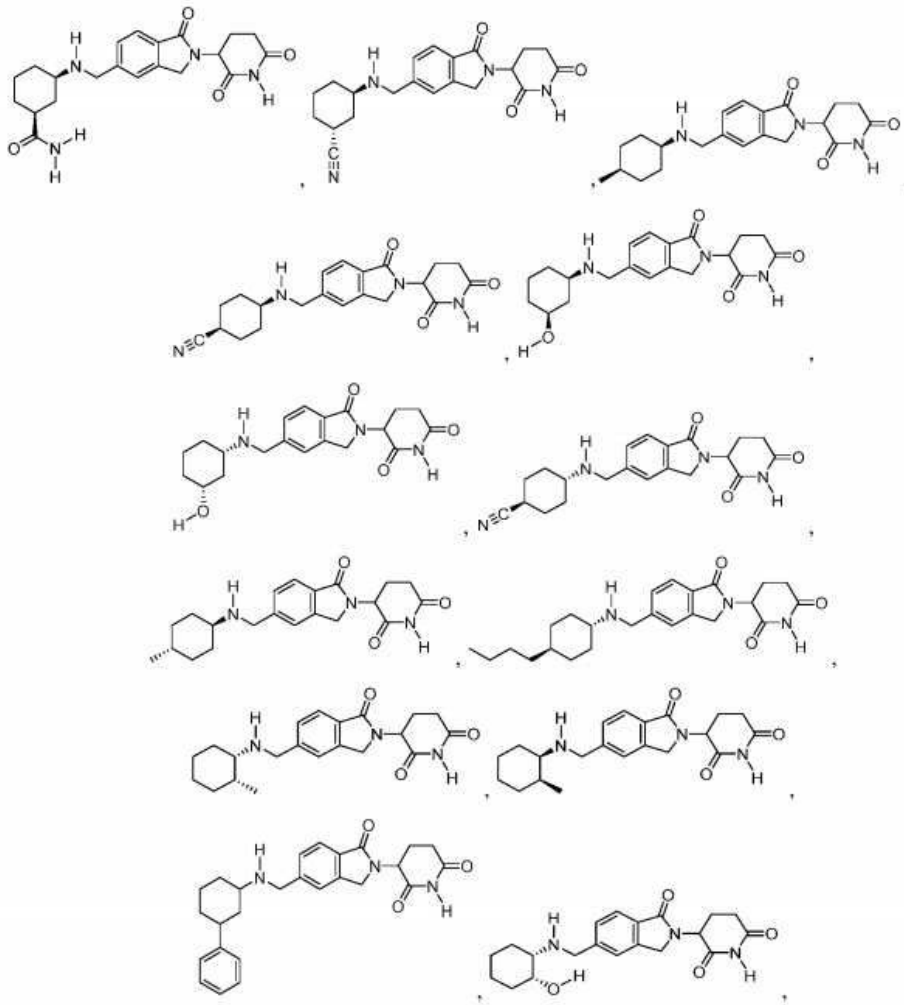
청구항 110

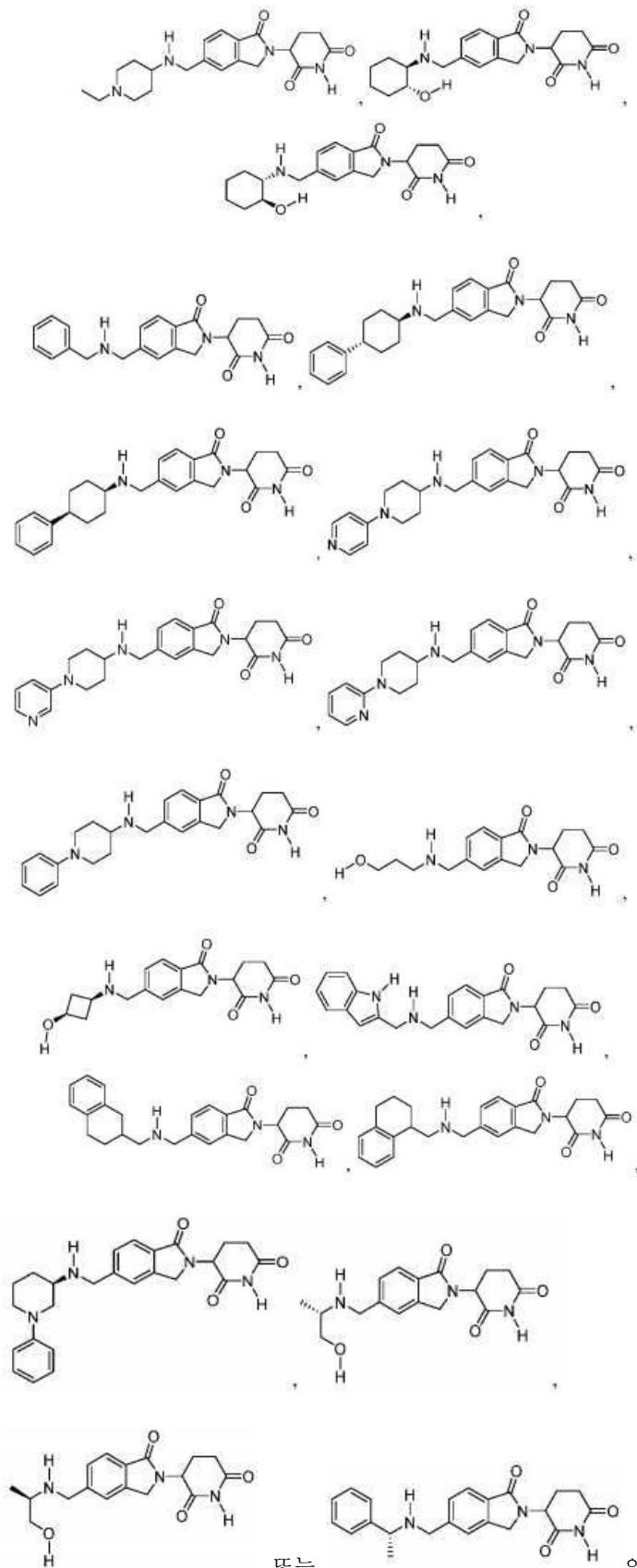
제1항, 제5항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 111

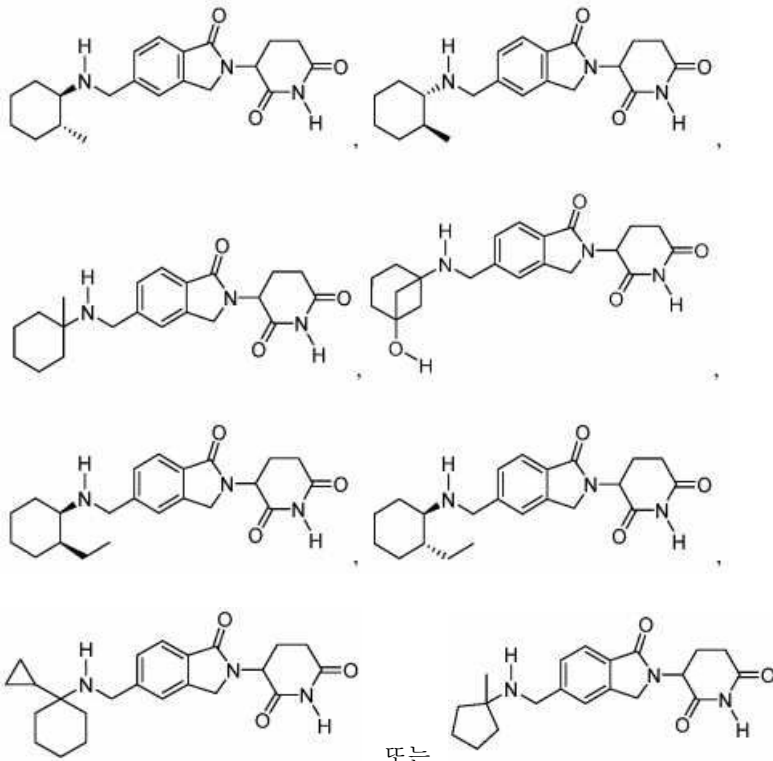
제1항, 제5항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서,





청구항 112

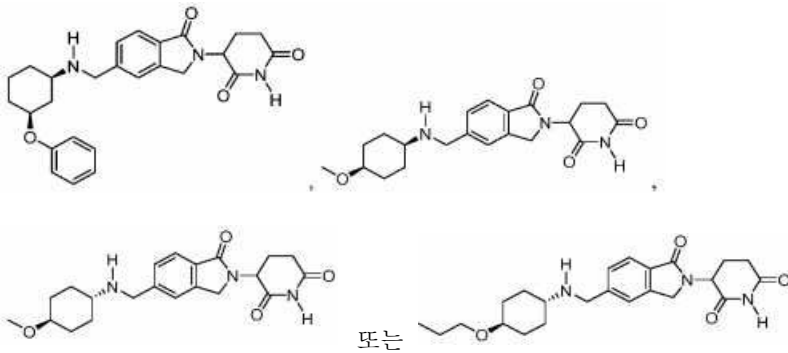
제1항, 제5항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 113

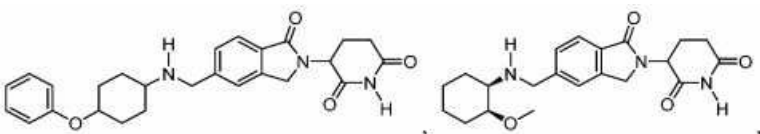
제1항, 제5항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

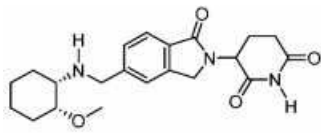


인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

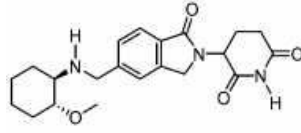
청구항 114

제1항, 제5항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서,





또는

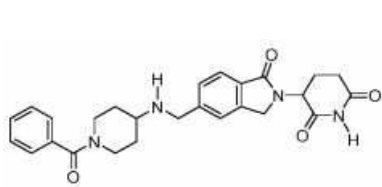


인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

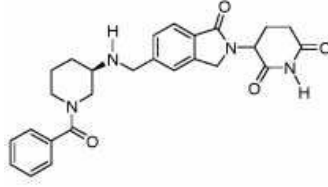
염.

청구항 115

제1항, 제5항 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서,



또는

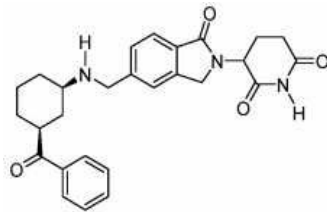


인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용

가능한 염.

청구항 116

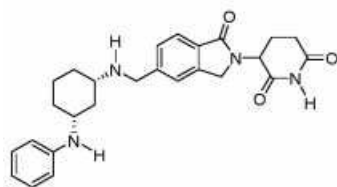
제1항, 제5항 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서,



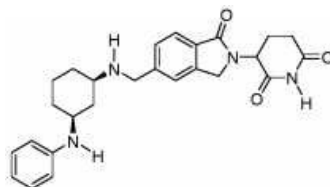
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 117

제1항, 제5항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서,



또는

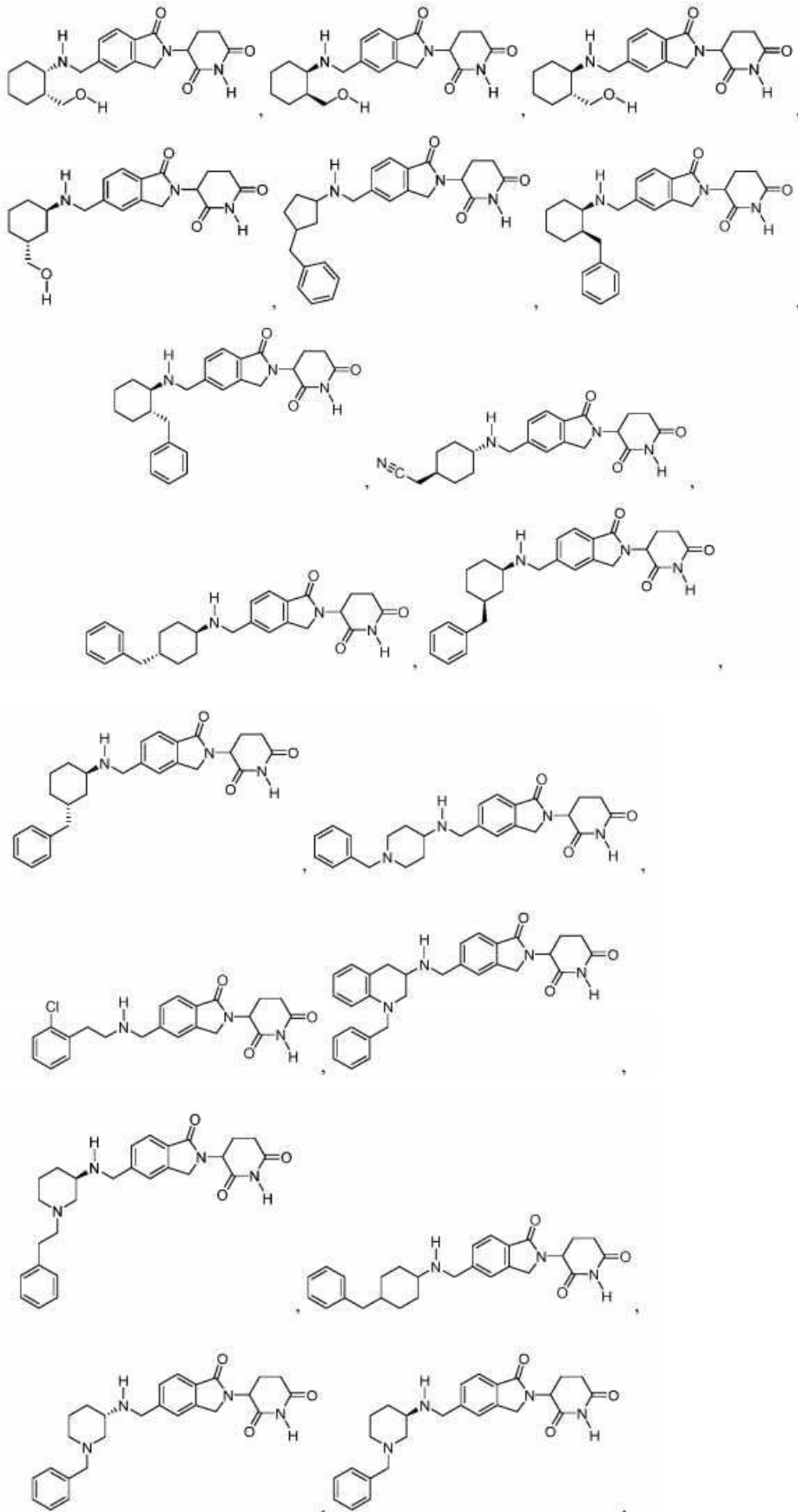


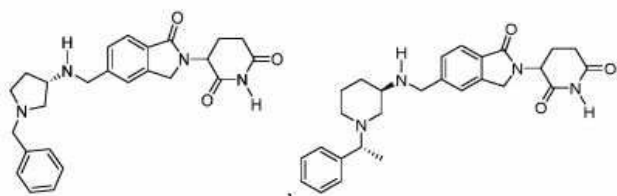
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가

능한 염.

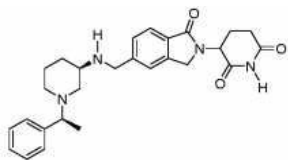
청구항 118

제1항, 제5항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서,





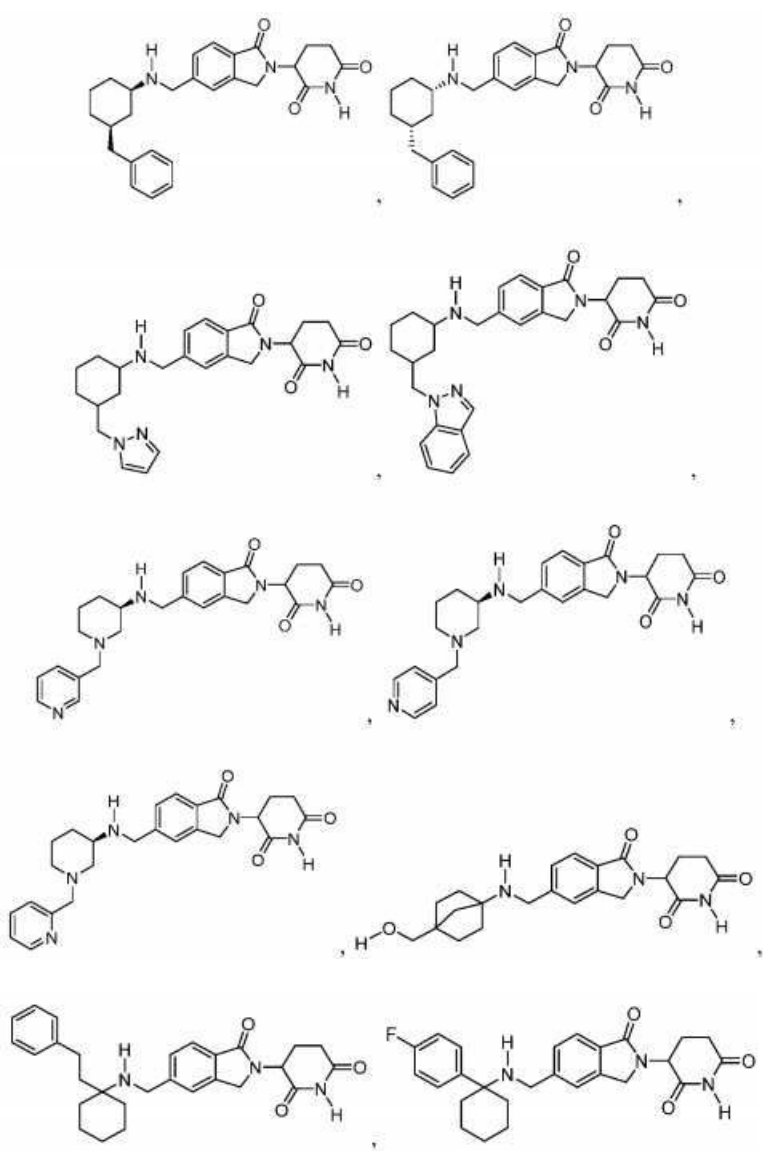
또는



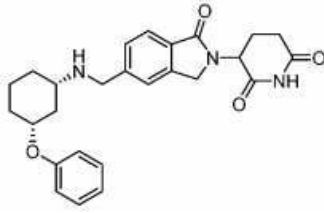
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 119

제1항, 제5항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서,



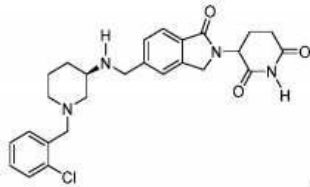
또는



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 120

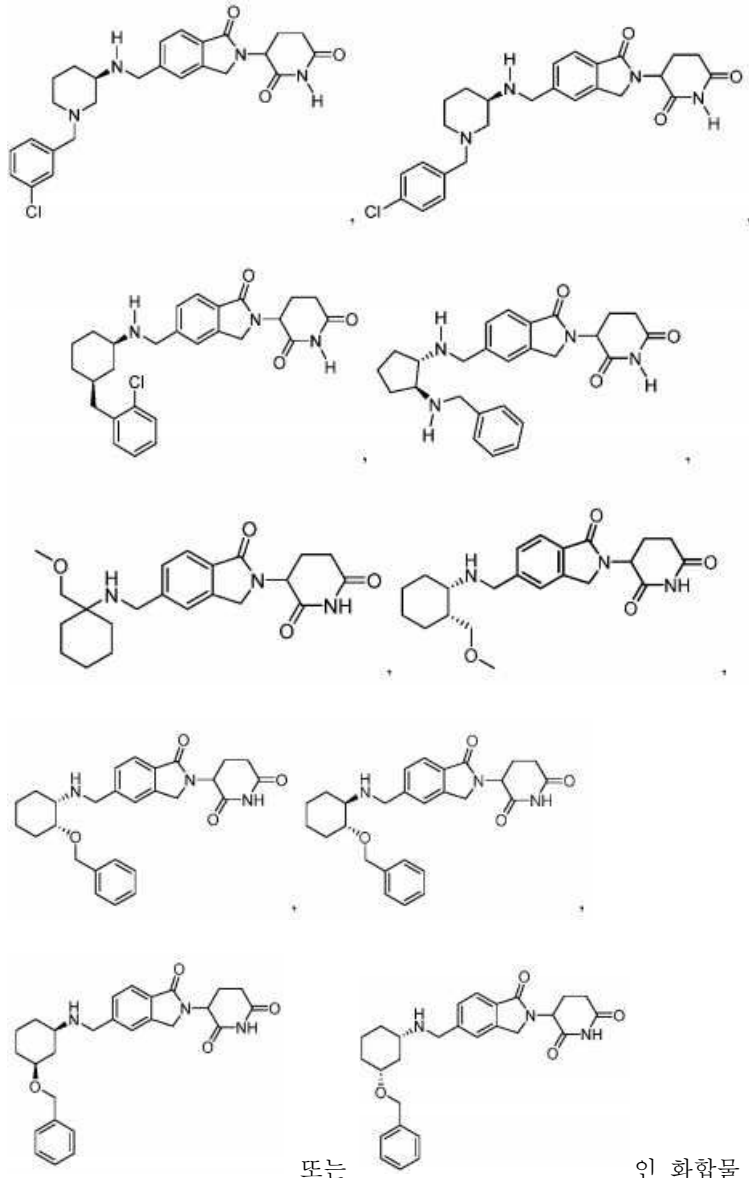
제1항, 제5항 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 121

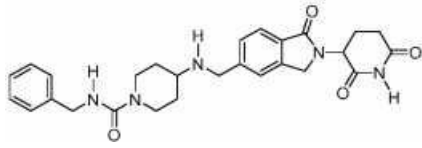
제1항, 제5항 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 122

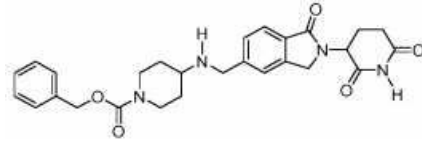
제1항, 제5항 및 제35항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 123

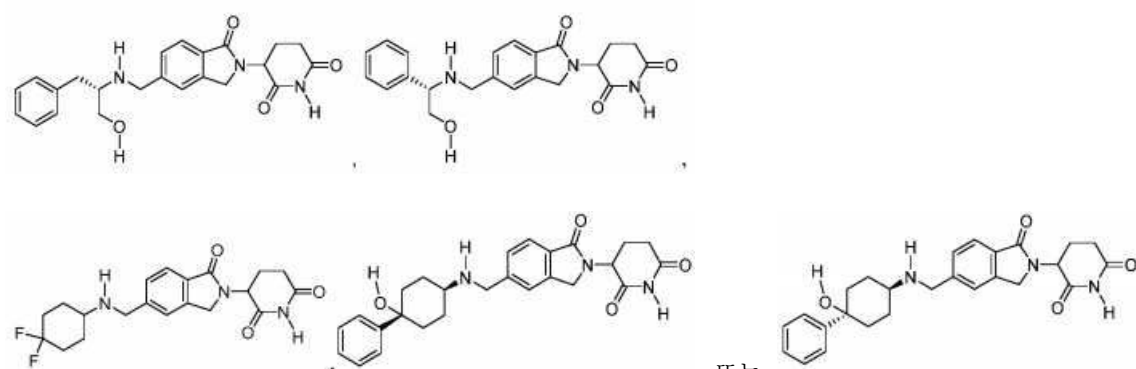
제1항, 제5항 및 제37항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 124

제1항, 제5항 및 제39항 중 어느 한 항에 있어서,



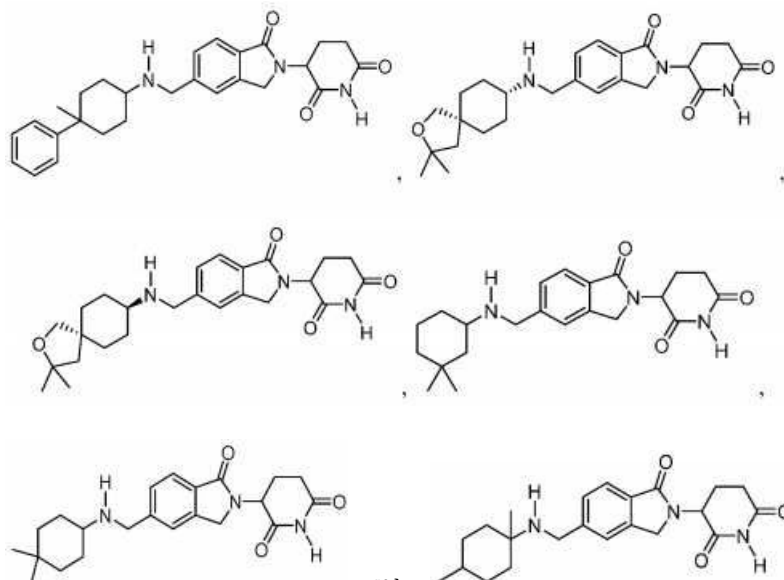
또는

인 화합물

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 125

제1항, 제5항 및 제39항 중 어느 한 항에 있어서,



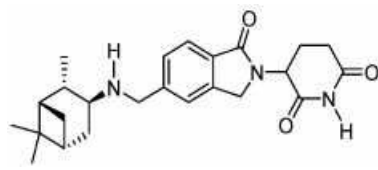
또는

인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용

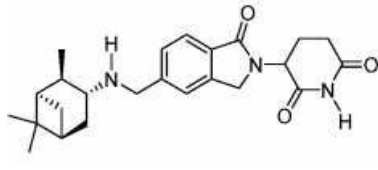
가능한 염.

청구항 126

제1항, 제5항 및 제44항 중 어느 한 항에 있어서,



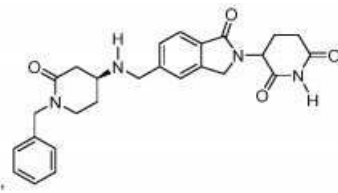
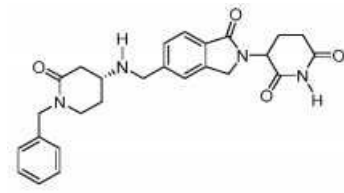
또는



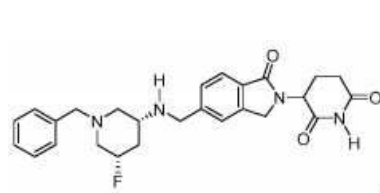
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 127

제1항, 제5항 및 제46항 중 어느 한 항에 있어서,



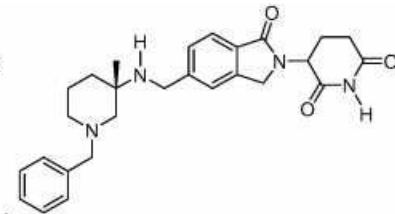
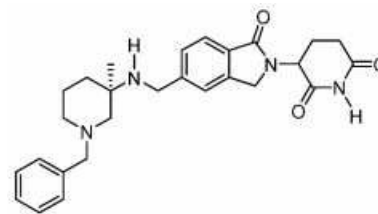
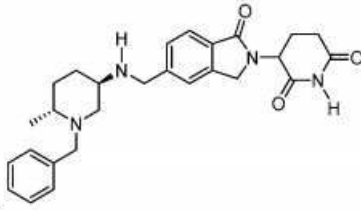
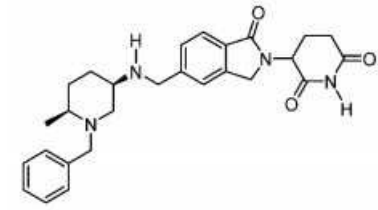
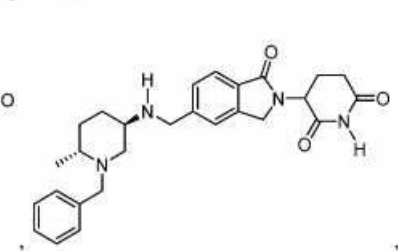
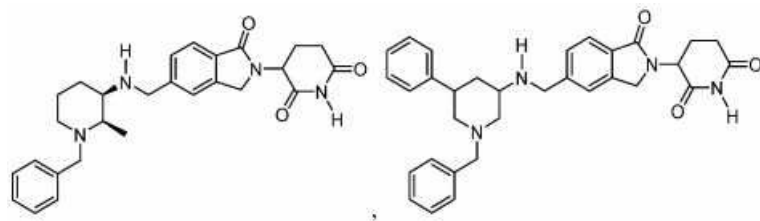
또는



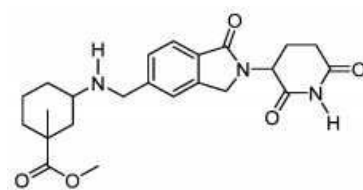
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 128

제1항, 제5항 및 제46항 중 어느 한 항에 있어서,



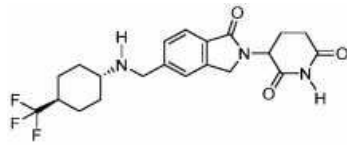
또는



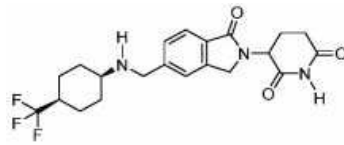
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 129

제1항, 제5항 및 제51항 중 어느 한 항에 있어서,



또는

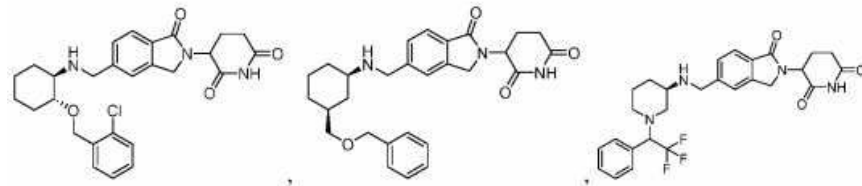


인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가

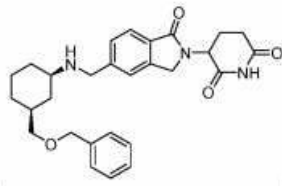
능한 염.

청구항 130

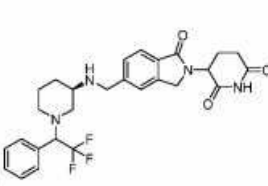
제1항에 있어서,



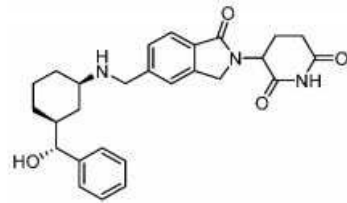
,



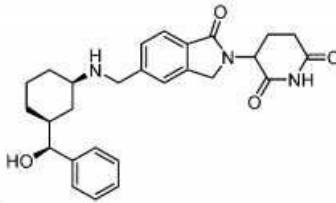
,



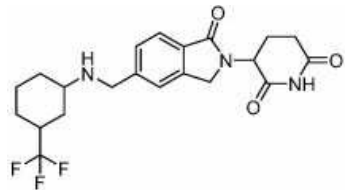
,



,



또는



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 131

치료적 유효량의 제1항 내지 제130항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과, 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 132

제131항에 있어서, 추가 치료제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 133

IKZF2 단백질 관련 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제130항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제131항 또는 제132항의 약제학적 조성물을 IKZF2 단백질 관련 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 134

제133항에 있어서, IKZF2 관련 질환 또는 병태가 암인, 방법.

청구항 135

제134항에 있어서, 암이 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), B세포 ALL, 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 질환(MPD), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 미분화 백혈병, 소림프구성 림프종(SLL), 외투세포 림프종(MCL), 소포성 림프종(FL), T세포 림프종, B세포 림프종, 미만성 거대 B세포

림프종(DLBCL), 변연부 림프종(MZL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM: Waldstrom's macroglobulinemia) 및 다발성 골수종(MM)에서 선택되는 혈액암인, 방법.

청구항 136

제134항에 있어서, 암이 고형 종양이며, 폐암, 결장직장암, 위암, 신장암, 난소암, 고환암, 자궁암, 방광암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 췌장암 및 두경부암에서 선택되는, 방법.

청구항 137

제133항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 추가 치료제 또는 치료 양식과 조합으로 투여되는, 방법.

청구항 138

제132항 또는 제137항에 있어서, 추가 치료제 또는 추가 치료 양식이 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가 치료제 및/또는 치료 양식을 포함하는, 약제학적 조성물 또는 방법.

청구항 139

제132항, 제137항 및 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료 양식이 면역 체크포인트 조절제, 항체-약물 접합체(ADC), 항세포자멸사제, 표적 항암 치료제, 화학요법제, 수술, 방사선 요법, 또는 이들의 조합인, 약제학적 조성물 또는 방법.

청구항 140

제138항에 있어서, 면역 체크포인트 조절제가 항-PD-(L)1 항체, 항-TIGIT 항체, 항-CTLA4 항체, 항-CCR8 항체, 항-TREM1 항체, 항-TREM2 항체, CD47 저해제, DGK α 저해제, HPK1 저해제, FLT3 아고니스트, 아데노신 경로 저해제 또는 CAR-T세포 요법인, 약제학적 조성물 또는 방법.

청구항 141

제140항에 있어서, 항-PD-(L)1 항체가 펌브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab), 세미플리맙(cemiplimab), 피딜리주맙(pidilizumab), 스파르탈리주맙(spartalizumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 두르발루맙(durvalumab), 코시벨리맙(cosibelimab), 사산리맙(sasanlimab), 티스렐리주맙(tislelizumab), 레티판리맙(retifanlimab), 발스틸리맙(balstilimab), 토리팔리맙(toripalimab), 세트렐리맙(cetrelimab), 게놀림주맙(genolimzumab), 프롤골리맙(prolgolimab), 로다폴리맙(lodapolimab), 캄렐리주맙(camrelizumab), 부디갈리맙(budigalimab), 아벨루맙(avelumab), 도스탈리맙(dostarlimab), 엔바폴리맙(envalolimab), 신틸리맙(sintilimab) 또는 짐베렐리맙(zimberelimab)인, 약제학적 조성물 또는 방법.

청구항 142

제140항에 있어서, 항-TIGIT 항체가 티라골루맙(tiragolumab), 비보스톨리맙(vibostolimab), 돔바날리맙(domvanalimab), AB308, BMS-986207 또는 에티길리맙(etigilimab)인, 약제학적 조성물 또는 방법.

청구항 143

제140항에 있어서, 항-CTLA4 항체가 이필리무맙(ipilimumab), 트레멜리무맙(tremelimumab) 또는 잘리프렐리맙(zalifrelimab)인, 약제학적 조성물 또는 방법.

청구항 144

제140항에 있어서, CD47 저해제가 마그롤리맙(magrolimab), 레타폴리맙(letaplimab), 렘조팔리맙(lemzoparlimab), AL-008, RRx-001, CTX-5861, FSI-189(GS-0189), ES-004, BI-765063, ADU1805, CC-95251 또는 Q-1801인, 약제학적 조성물 또는 방법.

청구항 145

제140항에 있어서, 아데노신 경로 저해제가 퀘믹리클루스타트(quemliclustat) 또는 에트루마데난트

(etrumadenant)인, 약제학적 조성물 또는 방법.

청구항 146

제139항에 있어서, ADC가 사시투주맵 고비테칸(sacituzumab govitecan), 다토포타맵 데룩스테칸(datopotamab deruxtecan), 엔포르투맵 베도틴(enfortumab vedotin) 또는 트라스투주맵 데룩스테칸(trastuzumab deruxtecan)인, 약제학적 조성물 또는 방법.

청구항 147

제139항에 있어서, 추가 치료제가 이델라리십(idelalisib), 사시투주맵 고비테칸, 마그롤리맵, GS-0189, GS-3583, 짐베렐리맵, GS-4224, GS-9716, GS-6451, GS-9911, GS-1811(JTX-1811), 캄루스타트(AB680), 에트루마데난트(AB928), 돔바날리맵, AB308, PY159, PY314, AGEN-1223, AGEN-2373, 악시캡타젠 실로류셀(axicabtagene ciloleucel) 또는 브렉수캡타젠 오토류셀(brexucabtagene autoleucel)인, 약제학적 조성물 또는 방법.

청구항 148

IKZF2 관련 질환 또는 병태의 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제130항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2021년 12월 22일자 출원된 미국 임시출원 제63/292,617호를 우선권 주장하며, 상기 문헌은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 IKZF2(헬리오스(Helios)) 및/또는 IKZF4(에오스(Eos))와 같은 이카로스(IKAROS) 패밀리 아연 핑거(IKZF) 단백질에 결합하여 이의 분해체로서 작용하는 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 나아가 하나 이상의 IKZF 단백질과 관련된 질환 및/또는 병태, 예를 들어 IKZF2 및/또는 IKZF4 단백질 수준의 감소가 질환 또는 장애를 개선시킬 수 있는 IKZF2 및/또는 IKZF4 관련 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0005] 서열목록

[0006] 본 출원은 XML 파일 형식으로 전자문서로 제출된 서열목록을 포함하며, 이러한 서열목록은 그 전체가 본원에 참조로 인용된다. 2022년 12월 1일자 생성된 상기 XML 사본의 명칭은 1404-WO-PCT.xml이고, 크기는 2,571바이트이다.

배경 기술

[0007] 이카로스 전사인자 패밀리에는 5개의 구성원이 포함된다: 이카로스(IKZF1), 헬리오스(IKZF2), 아이올로스(Aiolos)(IKZF3), 에오스(IKZF4) 및 페가수스(Pegasus)(IKZF5). 헬리오스는 이카로스, 아이올로스 및 에오스와 약 50% 동일하며, 동일한 DNA 공통 부위에 결합한다. 이러한 4개의 IKZF 단백질은 세포에서 공동 발현될 때, 서로 이중이량체화될 수 있다. 이카로스, 헬리오스 및 아이올로스는 주로 조혈세포에서 발현되지만, 에오스와 페가수스는 상이한 조직에 걸쳐 더 광범위하게 발현된다.

[0008] 조절 T세포(Treg)는 정상적인 면역 관용과 항상성을 유지하는 CD4+ T세포의 서브세트이다. Treg 활성화는 또한 항종양 면역 반응을 억제할 수 있다. 헬리오스는, 특히 염증성 종양 미세환경의 상황에서 안정적인 Treg 표현형을 유지하는 데 필요한 것으로 여겨진다. Treg의 유전적 헬리오스 녹아웃은 Treg 면역억제 활성을 감소시키고 이펙터 T세포 표현형을 유도하는 것으로 나타났다. 제1 세대 소분자 헬리오스 분해제는 비슷한 효과를 보여주었다. 이러한 헬리오스는 유망한 면역항암제 표적으로 부상하였다. 나아가, 헬리오스 분해제는 활성화된 Treg의 상승된 수준이 나타나는 것을 또한 특징으로 하는 만성 바이러스 감염의 치료에 유용한 것으로 예상된다.

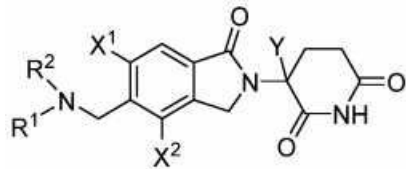
[0009] 바람직한 선택성, 효능, 대사 안정성 또는 감소된 유해 효과를 나타내는 헬리오스 분해제에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0010] 본 개시내용은 이카로스 패밀리 아연 핑거(IKZF) 단백질 2(IKZF2; 헬리오스) 분해제로서 유용한 화합물을 제공한다. 본 개시내용은 나아가 상기 화합물에 의한 IKZF2 단백질의 결합 및 분해를 통해 질환 및/또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0011] 하나의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공된다:

[0012] [화학식 (I)]



[0013]

[0014] [식 중,

[0015] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-14} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 또는 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 14원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^1 로 선택적으로 치환되고;

[0016] R^2 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0017] X^1 과 X^2 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로 또는 클로로이고;

[0018] Y는 수소이고;

[0019] 각각의 Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 이미노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴, $-O-Z^{1A}$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)O-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-N(Z^{1A})_2$, $-NH_2$, $-NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})_2$, $-NHC(O)-Z^{1A}$, $-N(Z^{1A})C(O)-Z^{1A}$, $-NHC(O)O-Z^{1A}$, $-N(Z^{1A})C(O)O-Z^{1A}$, $-NHC(O)N(Z^{1A})_2$, $-N(Z^{1A})C(O)NH(Z^{1A})$, $-NHC(O)NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})C(O)N(Z^{1A})_2$, $-NHS(O)_2(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2(Z^{1A})$, $-NHS(O)_2N(Z^{1A})_2$, $-NHS(O)_2NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2NH_2$, $-N(Z^{1A})S(O)_2N(Z^{1A})_2$, $-NHS(O)_2O(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2O(Z^{1A})$, $-OC(O)-Z^{1A}$, $-OC(O)O-Z^{1A}$, $-OC(O)-NH_2$, $-OC(O)-NH(Z^{1A})$, $-OC(O)-N(Z^{1A})_2$, $-S-Z^{1A}$, $-S(O)-Z^{1A}$, $-S(O)(NH)-Z^{1A}$, $-S(O)_2Z^{1A}$, $-S(O)_2N(Z^{1A})_2$, 또는 $-S(O)(Z^{1A})_2$ 이며, 여기서 각각의 Z^{1A} 는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0020] Z^1 이미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

[0021] 여기서 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 히드록시, 할로젠, 옥소, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴, $-O-Z^{1B}$, $-C(O)-Z^{1B}$,

$-C(O)O-Z^{1B}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1B})$, $-C(O)-N(Z^{1B})_2$, $-NH_2$, $-NH(Z^{1B})$, $-N(Z^{1B})_2$, $-NHC(O)-Z^{1B}$, $-N(Z^{1B})C(O)-Z^{1B}$, $-NHC(O)O-Z^{1B}$, $-N(Z^{1B})C(O)O-Z^{1B}$, $-N(Z^{1B})C(O)N(Z^{1B})_2$, $-NHC(O)N(Z^{1B})_2$, $-N(Z^{1B})C(O)NH(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2(Z^{1B})$, $-N(Z^{1B})S(O)_2(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2N(Z^{1B})_2$, $-N(Z^{1B})S(O)_2NH(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2NH(Z^{1B})$, $-N(Z^{1B})S(O)_2N(Z^{1B})_2$, $-N(Z^{1A})S(O)_2NH_2$, $-N(Z^{1B})S(O)_2O(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2O(Z^{1B})$, $-OC(O)Z^{1B}$, $-OC(O)O-Z^{1B}$, $-OC(O)-N(Z^{1B})_2$, $-OC(O)-NH(Z^{1B})$, $-OC(O)-NH_2-S-Z^{1B}$, $-S(O)Z^{1B}$, $-S(O)(NH)Z^{1B}$, $-S(O)_2Z^{1B}$, $-S(O)_2N(Z^{1B})_2$, $-S(O)_2NH(Z^{1B})$, 또는 $-S(O)(NZ^{1B})Z^{1B}$ 이며, 여기서 각각의 Z^{1A} 는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0022] Z^{1A} 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고;

[0023] 여기서 각각의 Z^{1B} 는 독립적으로 히드록시, 할로젠, 옥소, 시아노, C_{1-9} 알킬, C_{1-9} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴, $-CO_2R^{XXA}$, $-NH_2$, $-SH$, $-OR^{XXA}$, $-NHR^{XXA}$, $-N(R^{XXA})(R^{XXB})$, $-C(O)-R^{XXA}$, $-C(O)O-R^{XXA}$, $-C(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})C(O)(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})C(O)O(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})C(O)NH(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})S(O)(R^{XXB})$, $-SR^{XXA}$, $-S(O)N(R^{XXA})_2$, $-S(O)(R^{XXA})$, $-S(O)_2(R^{XXA})$, $-S(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})$, 또는 $-S(O)_2N(R^{XXA})(R^{XXB})$ 이며, 여기서 R^{XXA} 와 R^{XXB} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-9} 알킬, C_{1-9} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴임].

[0024] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과, 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과, 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함한다.

[0025] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 4종, 1종 또는 2종, 1종 내지 3종, 또는 1종 내지 4종)의 추가 치료제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 4종, 1종 또는 2종, 1종 내지 3종, 또는 1종 내지 4종)의 추가 치료제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 포함한다.

[0026] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 IKZF2 단백질의 분해를 필요로 하는 대상에서 IKZF2 단백질을 분해하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIf), (IIIf), (IIIf), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0027] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 IKZF2 단백질 매개 병태를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIf), (IIIf), (IIIf), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 개시내용은 IKZF2(헬리오스)와 같은 이카로스 패밀리 아연 핑거(IKZF) 단백질의 분해제에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 IKZF2 단백질 분해제에 관한 조성물 및 방법, 및 IKZF2 매개 질환 및 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 1종 이상의 추가 치료제와 조합된 IKZF2

단백질 분해제를 포함하는 암 또는 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0029] 암 및 바이러스 감염과 같은 특정 IKZF2 매개 질환을 앓고 있는 환자는 IKZF2 단백질 분해제와 선택적으로 1종 이상의 추가 치료제를 이용한 치료를 통해 혜택을 받을 수 있다고 통상적으로 여겨진다.

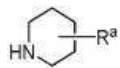
[0030] 정의 및 일반 매개변수

[0031] 하기 설명은, 본 개시내용이 청구된 주제의 예시로서 간주되어야 하며, 첨부된 청구범위를 예시된 특정 실시형태로 제한하고자 하는 것이 아니라는 이해를 바탕으로 이루어진다. 본 개시내용의 전반에 걸쳐 사용된 제목은 편의를 위해 제공된 것으로, 어떠한 방식으로든 청구범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 임의의 제목 하에 예시된 실시형태는 임의의 다른 제목 하에 예시된 실시형태와 조합될 수 있다.

[0032] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 문맥상 달리 명백하게 지시되지 않는 한, 본원 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태의 표현은 복수의 언급대상을 포함한다는 점에 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어 "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고, "검정"에 대한 언급은 하나 이상의 검정 및 당업자에게 알려진 이의 등가물 등을 포함한다.

[0033] 본 명세서에 사용된 하기 단어 및 구절은 일반적으로, 이들이 사용되는 문맥이 달리 지시되는 경우를 제외하고, 하기 제시된 바와 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다.

[0034] 2개의 문자 또는 기호 사이의 대시("-")는 치환기에 대한 부착점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, $-CONH_2$ 는 탄소 원자를 통해 부착된다. 화학기의 앞 또는 뒤에 있는 대시는 편의상 제공되는 것으로, 화학기는 이의 통상의 의미를 상실하지 않는 한 하나 이상의 대시를 포함하거나 포함하지 않는 형태로 도식될 수 있다. 구조에서 선을 통과하여 그려진 물결선은 기의 부착점을 나타낸다. 화학적으로 또는 구조적으로 요구되지 않는 한, 화학기가 기재되거나 명명된 순서에 의해 방향성이 지시되거나 암시되지 않는다. 고리의 중심에서 나오는 실선은, 고리 상의 치환기에 대한 부착점이 임의의 고리 원자에 있을 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 하기 구조의 R^a 는 5개의 탄소 고리 원자 중 임의의 것에 부착될 수 있거나, R^a 는 질소 고리 원자에 부착된 수소를 대체할 수 있다:



[0035]

[0036] 접두사 " C_{u-v} "는, 뒤따르는 기가 u 개 내지 v 개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"은, 알킬기가 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다. 마찬가지로, "3원 내지 12원 헤테로시클릴"과 같은 " x 원 내지 y 원" 고리(여기서, x 와 y 는 수치 범위를 나타냄)는, x 개 내지 y 개의 원자(예를 들어, 3개 내지 12개)를 함유하는 고리로서, 이러한 원자 중 최대 80%는 N, O, S, P와 같은 헤테로원자일 수 있고, 나머지 원자는 탄소인 고리를 나타낸다.

[0037] 또한, 통상적으로 사용되는 특정 대체 화학명이 사용되거나 사용되지 않을 수 있다. 예를 들어, 2가 "알킬"기, 2가 "아릴"기 등과 같은 2가 기는, 각각, "알킬렌"기 또는 "알킬레닐"기 또는 알킬릴기, "아릴렌"기 또는 "아릴레닐"기 또는 아릴릴기로도 지칭될 수 있다.

[0038] "본원에 개시된 화합물" 또는 "본 개시내용의 화합물" 또는 "본원에 제공된 화합물" 또는 "본원에 기재된 화합물"은 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물을 나타낸다. 본원에 제공된 실시예 1 내지 98의 특정 화합물이 또한 포함된다.

[0039] 본원의 값 또는 매개변수에서 "약"에 대한 언급은 해당 값 또는 매개변수 자체에 대한 실시형태를 포함(및 설명)한다. 특정 실시형태에서, "약"이라는 용어는, 지시된 양 $\pm 10\%$ 를 포함한다. 다른 실시형태에서, "약"이라는 용어는, 지시된 양 $\pm 5\%$ 를 포함한다. 특정한 다른 실시형태에서, "약"이라는 용어는, 지시된 양 $\pm 1\%$ 를 포함한다. 또한, "약 X"라는 용어는 "X"의 기재를 포함한다. 또한, 단수 형태의 표현은, 문맥상 명백하게 달리 지시되지 않는 한, 복수의 언급대상을 포함한다. 따라서, "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고, "검정"에 대한 언급은 하나 이상의 검정 및 당업자에게 공지된 이의 등가물에 대한 언급을 포함한다.

[0040] "알킬"은 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 지칭한다. 본원에 사용된 알킬은 1개 내지 20개의 탄소

원자(즉, C_{1-20} 알킬), 1개 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{1-8} 알킬), 1개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{1-6} 알킬), 1개 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{1-4} 알킬), 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자(즉, C_{1-3} 알킬)를 갖는다. 알킬기의 예에는, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸펜틸이 포함된다. 특정 탄소 수를 갖는 알킬 잔기가 화학명으로 명명되거나 분자식으로 식별되는 경우, 해당 탄소 수를 갖는 모든 위치 이성질체가 포함될 수 있다; 따라서, 예를 들어 "부틸"은 n-부틸(즉, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-부틸(즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 이소부틸(즉, $-CH_2CH(CH_3)_2$) 및 tert-부틸(즉, $-C(CH_3)_3$)을 포함하고; "프로필"은 n-프로필(즉, $-(CH_2)_2CH_3$)과 이소프로필(즉, $-CH(CH_3)_2$)을 포함한다.

[0041] 본원에 사용된 "할로알킬"은 알킬의 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 할로 치환기로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 나타낸다. 예를 들어, C_{1-4} 할로알킬은 C_{1-4} 알킬의 하나 이상의 수소 원자가 할로 치환기로 대체된 C_{1-4} 알킬이다. 할로알킬기의 예에는, 비제한적으로, 플루오로메틸, 플루오로클로로메틸, 디플루오로메틸, 디플루오로클로로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸 및 펜타플루오로에틸이 포함된다.

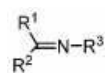
[0042] "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 2개 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 알케닐), 2개 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 알케닐), 2개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{2-6} 알케닐), 또는 2개 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{2-4} 알케닐)를 갖는 지방족기를 나타낸다. 알케닐기의 예에는, 에테닐, 프로페닐 및 부타디에닐(1,2-부타디에닐과 1,3-부타디에닐 포함)이 포함된다.

[0043] "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 2개 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 알키닐), 2개 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 알키닐), 2개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{2-6} 알키닐), 또는 2개 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{2-4} 알키닐)를 갖는 지방족기를 나타낸다. "알키닐"이라는 용어는 또한 1개의 삼중결합 및 1개의 이중결합을 갖는 기를 포함한다.

[0044] "아실"은 $-C(=O)R$ 기를 나타내며, 여기서 R은 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴이고; 이들은 각각 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 아실의 예에는, 포르밀, 아세틸, 시클로헥실카르보닐, 시클로헥실메틸-카르보닐 및 벤조일이 포함된다.

[0045] "아미노"는 $-NR^yR^z$ 기를 나타내며, 여기서 R^y 와 R^z 는 수소, 알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되고; 이들은 각각 선택적으로 치환될 수 있다.

[0046] "이미노"는 하기 구조를 갖는 탄소-질소 이중 결합을 함유하는 기를 나타내며,



[0047] , 여기서 R^1 , R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되고; 이들은 각각 선택적으로 치환될 수 있다. R^1 , R^2 및 R^3 중 어느 하나는 부착점의 역할을 할 수 있다.

[0048] "아릴"은 단일 고리(예를 들어, 모노시클릭) 또는 다수의 고리(예를 들어, 바이시클릭 또는 트리시클릭)(융합된 시스템 포함)를 갖는 방향족 카르보시클릭기를 나타내며, 여기서 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 아릴기는 6개 내지 20개의 탄소 원자, 6개 내지 14개의 탄소 원자 또는 6개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 아릴에는 페닐 라디칼이 포함된다. 아릴은 또한 9개 내지 20개의 탄소 원자, 예를 들어 9개 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 다중 융합 고리 시스템(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함하며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 다른 고리는 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있다(즉, 카르보사이클). 이러한 다중 융합 고리 시스템은 다중 고리 시스템의 임의의 카르보사이클 부분에서 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 옥소기로 선택적으로 치환된다. 특정 원자 범위의 구성원을 갖는 아릴(예를 들어, 6원 내지 10원 아릴)이 언급될 때, 원자 범위는 아릴의 총 고리 원자에 대한 원자 범위라는 것을 또한 이해해야 한다. 예를 들어, 6원 아릴은 페닐을 포함할 것이고, 10원 아릴은 나프틸과 1,2,3,4-테트라히드로나프틸을 포함할 것이다. 아릴기의 비제한적인 예에는, 비제한적으로, 페닐, 인데닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 안트라세닐 등이 포함된다. 하지만, 아릴은 하기 정의된 헤테로아릴을 어떠한 방식으로든 포함하거나 이와 중첩되지 않는다. 하나 이상의 아릴기가 헤테로아릴 고리와 융합되는 경우, 생성된

고리 시스템은 헤테로아릴이다.

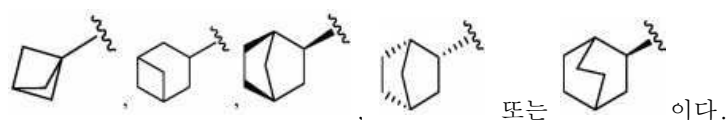
[0049] "시아노" 또는 "카르보니트릴"은 -CN 기를 나타낸다.

[0050] "시클로알킬"은 단일 고리 또는 다수의 고리(융합된, 브릿지된 및 스피로 고리 시스템 포함)를 갖는 포화된 또는 부분 포화된 시클릭 알킬기를 나타낸다. "시클로알킬"이라는 용어는 시클로알케닐기(즉, 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 시클릭기)를 포함한다. 본원에 사용된 시클로알킬은 3개 내지 20개의 고리 탄소 원자(즉, C₃₋₂₀ 시클로알킬), 3개 내지 12개의 고리 탄소 원자(즉, C₃₋₁₂ 시클로알킬), 3개 내지 10개의 고리 탄소 원자(즉, C₃₋₁₀ 시클로알킬), 3개 내지 8개의 고리 탄소 원자(즉, C₃₋₈ 시클로알킬), 또는 3개 내지 6개의 고리 탄소 원자(즉, C₃₋₆ 시클로알킬)를 갖는다. 시클로알킬기의 예에는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 포함된다.

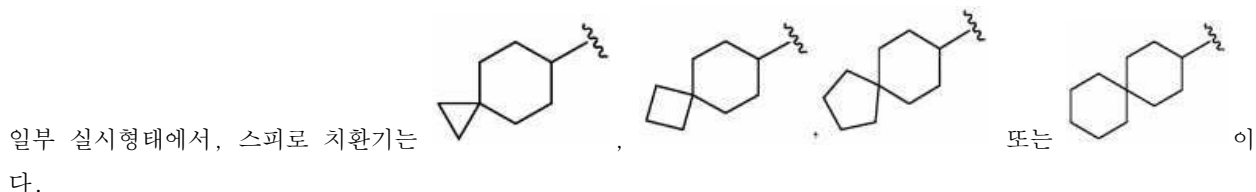
[0051] "융합된"은 인접한 고리에 결합된 고리를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 융합된 고리 시스템은 헤테로시클릭이다. 일부 실시형태에서, 융합된 고리 시스템은 옥사바이시클로헥사닐이다. 일부 실시형태에서, 융합된 고리



[0052] "브릿지된"은 고리 상의 인접하지 않은 원자가 알킬레닐기, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 알킬레닐기, 또는 단일 헤테로원자와 같은 2가 치환기에 의해 연결된 고리 융합체를 나타낸다. 퀴누클리디닐과 아다만틸이 브릿지된 고리 시스템의 예이다. 일부 실시형태에서, 브릿지된 고리는 바이시클로펜틸(예를 들어, 바이시클로[1.1.1]펜틸), 바이시클로헥틸(예를 들어, 바이시클로[2.2.1]헥틸, 바이시클로[3.1.1]헥틸) 또는 바이시클로옥틸(예를 들어, 바이시클로[2.2.2]옥틸)이다. 일부 실시형태에서, 브릿지된 고리는



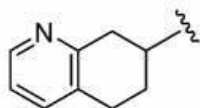
[0053] "스피로"는 동일한 탄소 원자에서 2개의 결합에 의해 연결된 고리 치환기를 나타낸다. 스피로기의 예에는, 1,1-디에틸시클로펜탄, 디메틸-디옥솔란 및 4-벤질-4-메틸피페리딘이 포함되며, 여기서 시클로펜탄과 피페리딘은, 각각, 스피로 치환기이다. 일부 실시형태에서, 스피로 치환기는 스피로펜타닐(스피로[a.b]펜타닐), 스피로헥사닐, 스피로헥타닐, 스피로옥틸(예를 들어, 스피로[2.5]옥틸), 스피로노나닐(예를 들어, 스피로[3.5]노나닐), 스피로데카닐(예를 들어, 스피로[4.5]데카닐) 또는 스피로운데카닐(예를 들어, 스피로[5.5]운데카닐)이다.



[0054] "할로젠" 또는 "할로"에는, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드가 포함된다.

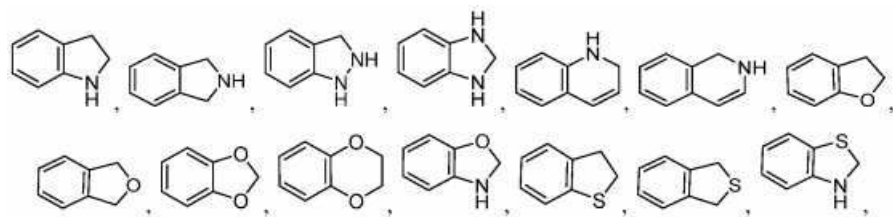
[0055] "헤테로아릴"은 단일 고리, 다중 고리 또는 다중 융합 고리를 갖는 방향족 호변이성질체 또는 공명 구조를 갖고, 고리 내에 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 기를 포함하는 방향족기를 나타낸다. 상기 용어에는 약 1개 내지 6개의 탄소 원자와, 고리 내 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군에서 선택되는 약 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 단일 방향족 고리가 포함된다. 고리가 방향족인 경우, 황 원자와 질소 원자는 산화된 형태로 존재할 수도 있다. 이러한 고리에는, 비제한적으로, 피리딜, 피리미디닐, 옥사졸릴 또는 푸릴이 포함된다. 상기 용어에는 또한, 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴기가 하나 이상의 헤테로아릴(예를 들어, 나프티리디닐), 카르보사이클(예를 들어, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀릴) 또는 아릴(예를 들어, 인다졸릴)과 융합되어 다중 융합 고리를 형성할 수 있는 다중 고리 시스템(예를 들어, 2개 또는 3개의 고리를 포함하는 고리 시스템)이 포함된다. 이러한 다중 융합 고리는 축합된 고리의 카르보사이클 부분에서 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 옥소기로 선택적으로 치환될 수 있다. 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 다중 융합 고리의 부차점은 고리의 헤테로아릴, 아릴 또는 카르보사이클 부분을 포함하는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음을 이해해야 한다. 예시적인 헤테로아릴에는, 비제한적으로, 피리딜, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 티에닐, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티아졸

릴, 벤즈옥사졸릴, 인다졸릴, 퀴녹살릴, 퀴나졸릴, 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 및 티아나프테닐이 포함된다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은



[0056] 이다. 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같은 아릴을 포함하거나 이와 중첩되지 않는다.

[0057] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 고리" 또는 "헤테로사이클"은 단일 포화 또는 부분 불포화 고리, 또는 다중 고리 시스템을 나타낸다. 상기 용어에는 약 1개 내지 6개의 탄소 원자와, 고리 내 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군에서 선택되는 약 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 고리(예를 들어, 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리)가 포함된다. 이러한 고리는 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 옥소기로 치환될 수 있으며, 황 원자와 질소 원자는 산화된 형태로 존재할 수도 있다. 이러한 고리에는, 비제한적으로, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐 또는 피페리디닐이 포함된다. 상기 용어에는 또한, 헤테로사이클기(상기 정의된 바와 같음)가 하나 이상의 헤테로사이클(예를 들어, 데카히드로나프티리디닐), 헤테로아릴(예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로나프티리디닐), 카르보사이클(예를 들어, 데카히드로퀴놀릴) 또는 아릴과 함께 2개의 인접한 원자에 연결될 수 있는(융합된 헤테로사이클) 다중 융합 고리 시스템(예를 들어, 2개 또는 3개의 고리를 포함하는 고리 시스템)이 포함된다. 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클 다중 융합 고리의 부착점은 고리의 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아릴 또는 카르보사이클 부분을 포함하는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음을 이해해야 한다. 예시적인 헤테로사이클에는, 비제한적으로, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로옥사졸릴, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀릴, 벤즈옥사지닐, 디히드로옥사졸릴, 크로마닐, 1,2-디히드로피리디닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 1,3-벤조디옥솔릴 및 1,4-벤조디옥사닐이 포함된다. 예시적인 융합된 바이시클릭 헤테로사이클에는, 비제한적으로,



[0058] 및 [0059] 가 포함된다.

[0060] "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH 기를 나타낸다.

[0061] "옥소"는 (=O) 또는 (O) 기를 나타낸다.

[0062] "설포닐"은 $-S(O)_2R^c$ 기를 나타내며, 여기서 R^c 는 알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴이다. 설포닐의 예에는 메틸설포닐, 에틸설포닐, 페닐설포닐 및 톨루엔설포닐이 있다.

[0063] 특정 기의 도식적 표현이 단일 결합 질소 원자로 종결되는 경우, 달리 지시되지 않는 한, 해당 기는 $-NH_2$ 기를 나타낸다. 유사하게, 달리 표현되지 않는 한, 원자가를 완성하거나 안정성을 제공하기 위해 필요한 경우, 당업자의 지식을 고려하여 수소 원자(들)가 존재하는 것으로 암시되고 간주된다.

[0064] "선택적" 또는 "선택적으로"라는 용어는, 이후에 기재되는 사건 또는 환경이 일어날 수도 일어나지 않을 수도 있다는 것을 의미하므로, 이러한 기재는 상기 사건 또는 환경이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함한다. 또한, "선택적으로 치환된"이라는 용어는, 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 수소 이외의 모이어티로 대체될 수도 대체되지 않을 수도 있다는 것을 의미한다.

[0065] "치환된"이라는 용어는, 지정된 원자의 통상의 원자가를 초과하지 않는 범위에서, 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 수소 이외의 하나 이상의 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 하나 이상의 치환

기에는, 비제한적으로, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아실, 아미노, 아미도, 아미디노, 아릴, 아지도, 카르바모일, 카르복실, 카르복실 에스테르, 시아노, 구아니디노, 할로, 할로알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 히드록시, 히드라지노, 이미노, 옥소, 니트로, 알킬설퍼닐, 설펜산, 알킬설퍼닐, 티오시아네이트, 티올, 티온, 또는 이들의 조합이 포함된다. 치환기가 무제한으로 추가되는 추가 치환기를 갖는다고 정의함에 따라 도달하는 중합체 또는 유사한 비정형 구조(예를 들어, 치환된 헤테로알킬기 등으로 추가로 치환되는, 그 자체가 치환된 아릴기로 치환된 치환된 알킬을 갖는 치환된 아릴)는 본원에 포함되는 것으로 의도되지 않는다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물에서 연속된 치환기의 최대 수는 3개이다. 예를 들어, 2개의 다른 치환된 아릴기로의 치환된 아릴기의 연속 치환은 ((치환된 아릴)치환된 아릴) 치환된 아릴로 제한된다. 유사하게, 상기 정의는 허용 가능하지 않은 치환 패턴(예를 들어, 5개의 플루오린으로 치환된 메틸 또는 2개의 인접한 산소 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기)를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 이러한 허용 가능하지 않은 치환 패턴은 당업자에게 널리 알려져 있다. 화학기를 변형시키기 위해 사용되는 경우, "치환된"이라는 용어는 본원에 정의된 다른 화학기를 나타낼 수 있다. 예를 들어, "치환된 아릴"이라는 용어는, 비제한적으로, "알킬아릴"을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 특정 기가 선택적으로 치환된 것으로 기재되는 경우, 해당 기의 임의의 치환기 그 자체는 치환되지 않은 것이다.

[0066]

일부 실시형태에서, "치환된 알킬"이라는 용어는, 히드록실, 할로, 아미노, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴을 포함하는 하나 이상의 치환기를 갖는 알킬기를 나타낸다. 추가의 실시형태에서, "치환된 시클로알킬"은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 알콕시, 할로, 옥소 및 히드록실을 포함하는 하나 이상의 치환기를 갖는 시클로알킬기를 나타내고; "치환된 헤테로시클릴"은 알킬, 아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 할로, 옥소 및 히드록실을 포함하는 하나 이상의 치환기를 갖는 헤테로시클릴기를 나타내고; "치환된 아릴"은 할로, 알킬, 아미노, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 알콕시 및 시아노를 포함하는 하나 이상의 치환기를 갖는 아릴기를 나타내고; "치환된 헤테로아릴"은 할로, 아미노, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 알콕시 및 시아노를 포함하는 하나 이상의 치환기를 갖는 헤테로아릴기를 나타내고; "치환된 설퍼닐"은 $-S(O)_2R$ 기를 나타내며, 여기서 R은 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴을 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 치환기는 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 추가로 치환될 수 있으며, 이러한 치환기들은 각각 치환된다. 다른 실시형태에서, 치환기는 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록실, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 추가로 치환될 수 있으며, 이러한 치환기들은 각각 치환되지 않는다.

[0067]

일부 실시형태에서, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클릴, 치환된 아릴 및/또는 치환된 헤테로아릴은, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및/또는 헤테로아릴이 화합물의 나머지 부분에 부착되는 고리 원자 상에 치환기를 갖는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및/또는 헤테로아릴을 포함한다. 예를 들어, 하기 모이어티에서, 시클로프로필은 메틸기로 치환된다:



[0068]

[0069]

본원에 예시적으로 기재된 개시내용은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소(들), 제한(들) 없이 적절하게 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들어 "포함하는", "포함되는", "함유하는" 등의 용어는 제한 없이 광범위하게 해석되어야 한다. 또한, 본원에 이용된 용어와 표현은 제한이 아닌 설명의 용어로 사용되었으며, 이러한 용어와 표현의 사용에 있어서 제시되고 설명된 특징 또는 이의 일부의 임의의 등가물을 배제하려는 의도는 없으나, 청구된 본 개시내용의 범위 내에서 다양한 변형이 이루어질 수 있다고 이해된다.

[0070]

본 개시내용의 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. "약제학적으로 허용 가능한 염"이라는 용어는, 무기 염기 또는 산과 유기 염기 또는 산을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 나타낸다. 본 개시내용의 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. "약제학적으로 허용 가능한 염"이라는 용어는, 무기 염기 또는 산과 유기 염기 또는 산을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 나타낸다. 본 개시내용의 화합물이 하나 이상의 산성 또는 염기성 기를 함유하는 경우, 본 개시내용은 또한 이의 상응하는 약제학적으로 또는 독성학적으로 허용 가능한 염, 특히 이의 약제학적으로 이용 가능한 염을 포함한다. 따라서, 산성 기를 함유하는 본 개시내용의 화합물이 이러한 기 상에 존재할 수 있으며, 본 개시내용에 따라, 예를 들어 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염 또는 암모늄 염으로서 사용될 수 있다. 이러한 염의 더 정확한 예에는, 소듐 염, 포타슘 염, 칼슘 염, 마그네

습 염, 또는 암모니아, 또는 예를 들어 에틸아민, 에탄올아민, 트리에탄올아민, 아미노산 또는 당업자에게 알려진 다른 염기와 같은 유기 아민과의 염이 포함된다. 하나 이상의 염기성 기, 즉, 양성자화될 수 있는 기를 함유하는 본 개시내용의 화합물이 존재할 수 있으며, 본 개시내용에 따라 무기 또는 유기 산과의 부가 염 형태로 사용될 수 있다. 적합한 산의 예에는, 염화수소, 브롬화수소, 인산, 황산, 질산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌디설폰산, 옥살산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 석신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 말산, 설파산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코르브산, 이소니코틴산, 시트르산, 아디프산, 및 당업자에게 알려진 다른 산이 포함된다.

[0071] 본 개시내용의 화합물이 분자 내에 산성기와 염기성기를 동시에 함유하는 경우, 본 개시내용은 언급된 염 형태에 더하여, 내부 염 또는 베타인(즈비터이온)도 포함한다. 각각의 염은 당업자에게 알려진 통상의 방법을 통해, 예를 들어 이를 용매 또는 분산제 중에서 유기 또는 무기 산 또는 염기와 접촉시키는 방식, 또는 다른 염과의 음이온 교환 또는 양이온 교환을 통해 얻을 수 있다.

[0072] 본 개시내용은 또한 낮은 생리학적 적합성으로 인해 의약품에 바로 사용하기에 적합하지 않지만, 예를 들어 화학 반응 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있는 본 개시내용의 화합물의 모든 염을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염(각각, 산 부가 염 또는 염기 부가 염)을 형성하기 위한 기본 화합물과의 반응에 유용한 산과 염기는 당업자에게 알려져 있다. 유사하게, 기본 화합물(개시되는 경우)로부터 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법은 당업자에게 알려져 있으며, 예를 들어 문헌[Berge, at al. Journal of Pharmaceutical Science, Jan. 1977 vol. 66, No.1] 및 다른 출처에 개시되어 있다.

[0073] 나아가, 본원에 개시된 화합물은 호변이성질화에 적용될 수 있다. 화합물 또는 이의 전구약물의 호변이성질화, 예를 들어 케토-에놀 호변이성질화가 일어날 수 있는 경우, 예를 들어 케토 형태와 에놀 형태와 같은 각각의 개별 형태뿐 아니라 임의의 비로의 이들의 혼합물이 본 개시내용의 범위 내에 속한다. 이는, 예를 들어 거울상이성질체, 시스/트랜스 이성질체, 부분입체이성질체, 이형태체 등과 같은 입체이성질체에도 동일하게 적용된다.

[0074] "보호기"라는 용어는, 관능기의 특성 또는 화합물 전체의 특성을 차폐하거나 변경시키는 화합물의 모이어티를 나타낸다. 보호/탈보호를 위한 화학적 보호기와 보호 전략은 당업계에 널리 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991] 참조. 보호기는 목적하는 화학 반응의 효율성을 보조하기 위해, 예를 들어 질서 있고 계획된 방식으로 화학 결합을 형성하고 절단하기 위해 특정 관능기의 반응성을 차폐하는 데 종종 사용된다. "탈보호"라는 용어는, 보호기를 제거하는 것을 나타낸다.

[0075] 당업자는, 대안적인 치환기의 목록이 이들의 원자가 요건 또는 다른 이유로 특정 기를 대체하는 데 사용될 수 없는 구성원을 포함하는 경우, 당업자의 지식을 이용하여 특정 기를 대체하는 데 적합한 목록의 구성원만을 포함하도록 해석할 수 있음을 이해할 것이다.

[0076] 나아가, 본 개시내용의 화합물은 용매화물, 예컨대 용매화물로서 물을 포함하는 것들, 또는 알코올, 특히 에탄올과 같은 약제학적으로 허용 가능한 용매화물의 형태로 존재할 수 있다. "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 형성된다.

[0077] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 혼합물의 광학 이성질체, 라세미체 또는 이들의 다른 혼합물이 제공된다. 목적하는 경우, 이성질체는 당업계에 널리 알려진 방법, 예를 들어 액체 크로마토그래피를 통해 분리될 수 있다. 이러한 경우, 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 즉, 광학 활성 형태는 비대칭 합성 또는 분리를 통해 얻을 수 있다. 분리는, 예를 들어 분리제 존재 하에서의 결정화, 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 컬럼을 사용하는 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0078] "입체이성질체"는 동일한 결합으로 결합된 동일한 원자로 구성되어 있지만, 상호 교환 가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 나타낸다. 본 발명은 다양한 입체이성질체와 이들의 혼합물을 고려하며, 서로 겹쳐지지 않는 거울상 이미지의 분자인 2개의 입체이성질체를 나타내는 "거울상이성질체"를 포함한다. "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만, 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 달리 지시되지 않는 한, 이러한 설명은 개별 입체이성질체뿐 아니라 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리 방법은 당업계에 널리 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Chapter 4 of Advanced Organic Chemistry, 4th ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992] 참조).

[0079] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물과 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비대칭 중심을 포함할 수 있

기 때문에, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서, 아미노산의 경우 (*R*)- 또는 (*S*)-, 또는 (*D*)- 또는 (*L*)-로 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태가 생성될 수 있다. 일부 실시형태는 모든 이러한 가능한 이성질체뿐 아니라, 라세미체와 광학적으로 순수한 형태도 포함한다. 광학 활성 (+) 및 (-), (*R*)- 및 (*S*)-, 또는 (*D*)- 및 (*L*)- 이성질체는 키랄 신티온(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 크로마토그래피 및 분별 결정화와 같은 통상의 기술을 사용하여 분리될 수 있다. 개별 거울상이성질체의 제조/분리를 위한 통상의 기술에는, 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들어 키랄 고압액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분리가 포함된다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 이러한 화합물은 *E* 기하 이성질체와 *Z* 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다. 화합물이 키랄 형태로 제시되는 경우, 해당 실시형태는, 비제한적으로, 특정 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체가 농축된 형태를 포함하는 것으로 이해된다. 키랄성이 명시되지 않았지만 존재하는 경우, 해당 실시형태는 특정 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체가 농축된 형태; 또는 이러한 화합물(들)의 라세미 또는 스칼레미(scalemic) 혼합물에 관한 것으로 이해된다. 본원에 사용된 "스칼레미 혼합물"은 1:1 이외의 비율로의 입체이성질체의 혼합물이다.

[0080] 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이성질체 또는 혼합물을 포함하는 본원에 제공된 조성물은 라세미 혼합물, 또는 하나의 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체 혼합물의 거울상이성질체 과량을 함유하는 혼합물을 포함할 수 있다. 이러한 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태는 각각의 모든 이성질체 형태가 구체적이고 개별적으로 열거된 바와 같이 명백하게 본원에 포함된다.

[0081] 본원에 제시된 임의의 화학식 또는 구조는 또한 화합물의 표지되지 않은 형태뿐 아니라, 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고는, 본원에 제시된 화학식으로 도시된 구조를 갖는다. 본 개시내용의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로, ²H(중수소, D), ³H(삼중수소), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl 및 ¹²⁵I가 포함된다. 본 개시내용의 다양한 동위원소 표지 화합물, 예를 들어 ³H, ¹³C 및 ¹⁴C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화합물. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 포함하는 양성자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)과 같은 대사 연구, 반응 속도 연구, 검출 또는 이미징 기술에서, 또는 환자의 방사능 치료에서 유용할 수 있다. 본 개시내용의 동위원소 표지된 화합물과 이의 전구약물은 일반적으로 동위원소 표지되지 않은 시약을 용이하게 입수 가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체하는 방식으로, 반응식, 또는 하기 기재되는 실시예 및 제조에 개시된 절차를 수행하여 제조될 수 있다.

[0082] 본 개시내용은 또한, 탄소 원자에 부착된 1개 내지 *n*개의 수소 원자가 중수소로 대체된 본원에 개시된 화합물의 "중수소화 유사체"를 포함하며, 여기서 *n*은 분자 내 수소의 수이다. 이러한 화합물은 대사에 대해 증가된 내성을 나타낼 수 있기 때문에, 포유동물, 예를 들어 인간에게의 투여 시, 화학식 (I)의 임의의 화합물의 반감기를 증가시키는 데 유용하다. 예를 들어 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)] 참조. 이러한 화합물은, 당업계에 널리 알려진 수단, 예를 들어 하나 이상의 수소가 중수소로 대체된 출발 물질을 이용하여 합성된다.

[0083] 본 개시내용의 중수소 표지된 또는 치환된 치료용 화합물은 분포, 대사 및 배출(ADME)과 관련하여 유의한 DMPK(약물 대사 및 약동학) 특성을 나타낼 수 있다. 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소로의 치환은, 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료적 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기, 감소된 투여 요구량 및/또는 치료 지수의 개선을 제공할 수 있다. ¹⁸F 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다.

[0084] 이러한 더 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 농축 인자로 정의될 수 있다. 본 개시내용의 화합물에서, 특정 동위원소로 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 해당 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것으로 여겨진다. 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로 구체적으로 지정된 경우, 해당 위치는 수소를 자연 존재비 동위원소 조성으로 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 개시내용의 화합물에서, 중수소(D)로 구체적으로 지정된 임의의 원자는 중수소를 나타내는 것으로 여겨진다.

[0085] 나아가, 본 개시내용은 활성 성분으로서 본 개시내용의 화합물, 이의 전구약물 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0086] "약제학적 조성물"은 하나 이상의 활성 성분과, 담체를 구성하는 하나 이상의 불활성 성분뿐 아니라, 임의의 둘 이상의 성분의 조합, 복합체화 또는 응집, 또는 하나 이상의 성분의 해리, 또는 하나 이상의 성분의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 의미한다. 따라서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 본 개시내용의 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 담체를 부가혼합하는 방식으로 제조된 임의의 조성물을 포함할 수 있다.
- [0087] 본원에 사용된 "약제학적으로 허용 가능한 담체"에는, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 용도에 유해하지 않은 용매, 희석제, 분산 매질, 코팅제, 향균제 및 향진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등과 같은 부형제 또는 작용제가 포함된다. 약제학적 활성 물질의 조성물을 제조하기 위한 이러한 담체와 작용제의 용도는 당업계에 널리 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985)]; 및 문헌[Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)] 참조).
- [0088] "IC₅₀" 또는 "EC₅₀"은 최대 목적하는 효과의 50%를 달성하는 데 필요한 저해 농도를 나타낸다. 다수의 경우, 본원에서 목적하는 최대 효과는 IKZF2 단백질의 분해이다. 이러한 용어는 IKZF2 단백질의 농도 의존적 분해를 평가하는 HiBiT 단백질 태그화 검정과 같은 시험관내 단백질 분해 검정을 사용하여 얻는다. "D_{max}"는 검정에서 시험된 최고 화합물 농도에서의 최대 단백질(예를 들어, IKZF2 또는 IKZF1 단백질) 분해를 나타낸다.
- [0089] "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함하는 유익하거나 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유익하거나 목적하는 임상 결과는 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: a) 질환 또는 병태를 저해하는 것(예를 들어, 질환 또는 병태로 인한 하나 이상의 증상을 감소시키고/시키거나 질환 또는 병태의 정도를 경감시키는 것); b) 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 임상 증상의 발달을 느리게 하거나 저지하는 것(예를 들어, 질환 또는 병태를 안정화시키고/시키거나, 질환 또는 병태의 악화 또는 진행을 방지하거나 지연시키고/시키거나, 질환 또는 병태의 확산(예를 들어, 전이)을 방지하거나 지연시키는 것); 및/또는 c) 질환을 완화시키는 것, 즉, 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것(예를 들어, 질환 상태를 개선시키고/시키거나, 질환 또는 병태의 부분 또는 완전 관해를 제공하고/하거나, 또 다른 약제의 효과를 증강시키고/시키거나, 질환의 진행을 지연시키고/시키거나, 삶의 질을 높이고/높이거나, 생존을 연장시키는 것). 일부 실시형태에서, "치료" 또는 "치료하는"이라는 용어는, 다음과 같은 목적을 위해 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 의미한다: (i) 질환의 발병을 지연시키는 것, 즉, 질환의 임상 증상이 발달하지 않도록 하거나 발달을 지연시키는 것; (ii) 질환을 저해하는 것, 즉, 임상 증상의 발달을 정지시키는 것; 및/또는 (iii) 질환을 완화시키는 것, 즉, 임상 증상 또는 이의 중증도의 퇴행을 유발하는 것.
- [0090] "예방" 또는 "예방하는"은 질환 또는 병태의 임상 증상이 발달하지 않도록 하는 질환 또는 병태의 임의의 치료를 의미한다. 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 질환 또는 병태의 위험이 있거나 가족력이 있는 대상(인간 포함)에게 투여될 수 있다.
- [0091] 본원에 사용된 "IKZF 관련 질환 또는 병태"(예를 들어, IKZF2 또는 IKZF4 관련 질환 또는 병태)는, IKZF 단백질 수준(예를 들어, IKZF2 또는 IKZF4 단백질 수준)의 감소가 질환 또는 장애를 개선시킬 수 있음을 의미한다. 일부 실시형태에서, IKZF 관련 질환 또는 병태에서, IKZF2 단백질의 분해는 질환 또는 장애를 개선시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, IKZF 관련 질환 또는 병태에서, IKZF2 단백질과 하나 이상의 추가 IKZF 단백질(예를 들어, IKZF4 단백질)의 분해는 질환 또는 장애를 개선시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, IKZF 관련 질환 또는 병태에서, IKZF4 단백질의 분해는 질환 또는 장애를 개선시킬 수 있다.
- [0092] "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상이었거나 대상이 될 수 있는 포유동물(인간 포함)과 같은 동물을 나타낸다. 본원에 기재된 방법은 인간 요법 및/또는 수의학적 적용에 유용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상은 포유동물이다. 일부 실시형태에서, 대상은 인간이다.
- [0093] 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 입체이성질체들의 혼합물, 전구약물 또는 중수소화 유사체의 "치료적 유효량" 또는 "유효량"이라는 용어는, 대상에게 투여될 때, 질환 진행을 느리게 하거나 질환의 증상을 개선시키는 것과 같은 치료적 유익을 제공하는 치료를 가능하게 하는 데 충분한 양을 의미한다. 예를 들어, 치료적 유효량은 IKZF2 분해제에 반응하여 질환 또는 병태의 증상을 감소시키는 데 충분한 양일 수 있다. 치료적 유효량은 대상, 치료하고자 하는 질환 또는 병태, 대상의 체중 및 연령, 질환 또는 병태의 중증도, 및 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수

있다.

[0094]

본원에 사용된 "분해제" 또는 "단백질 분해제"는 단백질에 결합하여 이의 분해를 유도할 수 있는 임의의 작용제를 나타낸다. 일반적으로, 단백질 분해제는 세포 유비퀴틴화 및 프로테아좀 단백질 분해 기구의 동원을 통해 표적화된 단백질 분해를 유도하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 본원에 사용된 "IKZF2 분해제" 또는 "IKZF2 단백질 분해제"는 IKZF2 단백질에 결합하여 이의 분해를 유도할 수 있는 임의의 작용제를 나타낸다. 일부 실시형태에서, IKZF2 분해제는 IKZF2 선택적이다. 일부 실시형태에서, IKZF2 분해제는 IKZF2 단백질과 하나 이상의 추가 IKZF2 단백질(예를 들어, IKZF1 또는 IKZF4)의 분해를 유도할 수 있다. 헬리오스로도 알려진 IKZF2는, 특히 염증성 종양 미세환경에서 안정적인 Treg 세포 표현형을 유지하는 데 필요한 것으로 통상적으로 여겨지는 이카로스 패밀리에 아연 핑거 전사인자이다. 인간에서, IKZF2 또는 헬리오스 단백질은 IKZF2 유전자에 의해 인코딩된다. IKZF2(NCBI 유전자 번호 22807(인간); 22779(마우스))에 대한 예시적인 참조 서열에는, NCBI 참조 서열 NP_001072994(인간 단백질), NP_035900(마우스 단백질), NM_001079526(인간 mRNA) 및 NM_0011770(마우스 mRNA)이 포함된다. 관련 패밀리에 구성원에는, IKZF1(이카로스; NCBI 유전자 번호 10320(인간); 22778(마우스))과 IKZF4(에오스; NCBI 유전자 번호 64375(인간); 22781(마우스))가 포함된다. IKZF(예를 들어, IKZF2) 분해제의 활성화는 당업계에 알려진 방법, 예컨대 문헌[Wang *et al.*, 2021 Nature Chemical Biology 17, 711-717]에 기재된 바와 같은 방법에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, IKZF 단백질 분해는 Nano Glo® HiBiT 세포외 검출 시스템(Promega)과 같은 HiBiT 단백질 태그화 검정을 사용하여 측정된다.

[0095]

약어와 두문자어 목록

약어	의미
°C	섭씨 온도
Ac	아세트에이트
AcOH	아세트산
Boc	<i>tert</i> -부톡시카르보닐
CBz	벤질옥시카르보닐
d	이중항
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
dd	이중항의 이중항
DIPEA	<i>N,N'</i> -디이소프로필에틸아민
DMEDA	1,2-디메틸에틸렌디아민
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭시드
dtbbpy	4,4'-디- <i>tert</i> -부틸-2,2'-디피리딜
equiv 또는 eq.	당량
ES/MS	전자 분무 질량분석법
Et	에틸
EtOH	에탄올
g	그램
글라임	1,2-디메톡시에탄
¹ H NMR	양성자 핵 자기 공명
h 또는 hr	시간
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
HEK293	인간 배아 신장 293 세포
IKZF	이카로스 패밀리 아연 핑거
Ir[(dF(CF ₃))ppy ₂)dtbbpy]PF ₆	[4,4'- <i>tt</i> /스(1,1'-디메틸에틸)-2,2'-바이피리딘- <i>N</i> 1, <i>N</i> 1'] <i>tt</i> /스[3,5-디플루오로-2-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐- <i>N</i>]페닐- <i>C</i>]이리듐(III) 헥사플루오로포스페이트
LC/MS	액체 크로마토그래피/질량분석법
LED	발광 다이오드
M	몰농도
m	밀리
m/z	질량 대 전하 비
M+	질량 피크
M+H	질량 피크 + 수소
Me	메틸
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
mg	밀리그램
MHz	메가헤르츠
mL 또는 ml	밀리리터
mol	몰
Ms	메탄설포닐
mw	마이크로파
nM	나노 몰농도
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드
Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
Pd ₃ dbs ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
Pg	보호기
Ph	페닐
r.t.	실온

[0096]

RP-HPLC	역상 고성능 액체 크로마토그래피
s	단일항
SEM	2-(트리메틸실릴)에톡시메틸
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
STAB	소듐 트리아세톡시보로히드라이드
t	삼중항
tBu	<i>tert</i> -부틸
tBuXPhos Pd G3	[(2-디- <i>tert</i> -부틸포스포노-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트
Tf	트리플루오로메탄설포네이트
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TMP	2,2,6,6-테트라메틸피페리딘
Ts	톨루엔설포닐
XantPhos	(9,9-디메틸-9H-잔텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀)
δ	잔류 용매 피크를 기준으로 한 백만분율
μL	마이크로리터
μmol	마이크로몰

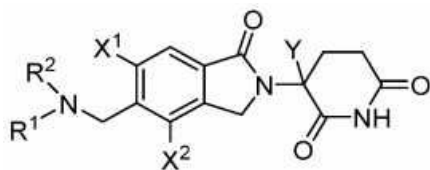
[0097]

[0098]

화합물

[0099] 하나의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공된다:

[0100] [화학식 (I)]



[0101]

[0102] [식 중,

[0103] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-14} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 또는 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 14원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^1 로 선택적으로 치환되고;

[0104] R^2 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0105] X^1 과 X^2 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로 또는 클로로이고;

[0106] Y는 수소이고;

[0107] 각각의 Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 이미노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴, $-O-Z^{1A}$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)O-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-N(Z^{1A})_2$, $-NH_2$, $-NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})_2$, $-NHC(O)-Z^{1A}$, $-N(Z^{1A})C(O)-Z^{1A}$, $-NHC(O)O-Z^{1A}$, $-N(Z^{1A})C(O)O-Z^{1A}$, $-NHC(O)N(Z^{1A})_2$, $-N(Z^{1A})C(O)NH(Z^{1A})$, $-NHC(O)NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})C(O)N(Z^{1A})_2$, $-NHS(O)_2(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2(Z^{1A})$, $-NHS(O)_2N(Z^{1A})_2$, $-NHS(O)_2NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2NH(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2NH_2$, $-N(Z^{1A})S(O)_2N(Z^{1A})_2$, $-NHS(O)_2O(Z^{1A})$, $-N(Z^{1A})S(O)_2O(Z^{1A})$, $-OC(O)-Z^{1A}$, $-OC(O)O-Z^{1A}$, $-OC(O)-NH_2$, $-OC(O)-NH(Z^{1A})$, $-OC(O)-N(Z^{1A})_2$, $-S-Z^{1A}$, $-S(O)-Z^{1A}$, $-S(O)(NH)-Z^{1A}$, $-S(O)_2Z^{1A}$, $-S(O)_2N(Z^{1A})_2$, 또는 $-S(O)(Z^{1A})_2$ 이며, 여기서 각각의 Z^{1A} 는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0108] Z^1 이미노, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

[0109] 여기서 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 히드록시, 할로젠, 옥소, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴, $-O-Z^{1B}$, $-C(O)-Z^{1B}$, $-C(O)O-Z^{1B}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1B})$, $-C(O)-N(Z^{1B})_2$, $-NH_2$, $-NH(Z^{1B})$, $-N(Z^{1B})_2$, $-NHC(O)-Z^{1B}$, $-N(Z^{1B})C(O)-Z^{1B}$, $-NHC(O)O-Z^{1B}$, $-N(Z^{1B})C(O)O-Z^{1B}$, $-N(Z^{1B})C(O)N(Z^{1B})_2$, $-NHC(O)N(Z^{1B})_2$, $-N(Z^{1B})C(O)NH(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2(Z^{1B})$, $-N(Z^{1B})S(O)_2(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2N(Z^{1B})_2$, $-N(Z^{1B})S(O)_2NH(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2NH(Z^{1B})$, $-N(Z^{1B})S(O)_2N(Z^{1B})_2$, $-N(Z^{1A})S(O)_2NH_2$, $-N(Z^{1B})S(O)_2O(Z^{1B})$, $-NHS(O)_2O(Z^{1B})$, $-OC(O)Z^{1B}$, $-OC(O)O-Z^{1B}$, $-OC(O)-N(Z^{1B})_2$, $-OC(O)-NH(Z^{1B})$, $-OC(O)-NH_2-S-Z^{1B}$, $-S(O)Z^{1B}$, $-S(O)(NH)Z^{1B}$, $-S(O)_2Z^{1B}$, $-S(O)_2N(Z^{1B})_2$, $-S(O)_2NH(Z^{1B})$, 또는 $-S(O)(NZ^{1B})Z^{1B}$ 이며, 여기서 각각의 Z^{1A} 는

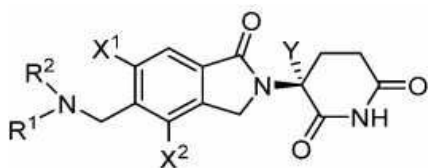
동일하거나 상이할 수 있고;

[0110] Z^{1A} 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고;

[0111] 여기서 각각의 Z^{1B} 는 독립적으로 히드록시, 할로젠, 옥소, 시아노, C_{1-9} 알킬, C_{1-9} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴, $-CO_2R^{XXA}$, $-NH_2$, $-SH$, $-OR^{XXA}$, $-NHR^{XXA}$, $-N(R^{XXA})(R^{XXB})$, $-C(O)R^{XXA}$, $-C(O)OR^{XXA}$, $-C(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})C(O)(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})C(O)O(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})C(O)NH(R^{XXB})$, $-N(R^{XXA})S(O)(R^{XXB})$, $-SR^{XXA}$, $-S(O)N(R^{XXA})_2$, $-S(O)(R^{XXA})$, $-S(O)_2(R^{XXA})$, $-S(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})$, 또는 $-S(O)_2N(R^{XXA})(R^{XXB})$ 이며, 여기서 R^{XXA} 와 R^{XXB} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-9} 알킬, C_{1-9} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴임].

[0112] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (Ia)의 화합물이다:

[0113] [화학식 (Ia)]



[0114]

[0115] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, X^1 과 X^2 는 각각 수소이다.

[0116] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 중수소 또는 수소이다. 일부 실시형태에서, Y는 중수소이다.

[0117] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0118] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^1 로 선택적으로 치환되고;

[0119] R^2 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0120] X^1 과 X^2 는 각각 수소이고;

[0121] Y는 수소이고;

[0122] 각각의 Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-OZ^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)Z^{1A}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(Z^{1A})$, $-C(O)OZ^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

[0123] 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 1개 또는 2개의 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고;

[0124] Z^{1B} 는 할로젠 또는 미치환된 C_{6-10} 아릴이다.

[0125] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0126] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^1 로 선택적으로 치환되고;

[0127] R^2 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0128] X^1 과 X^2 는 각각 수소이고;

[0129] Y는 수소이고;

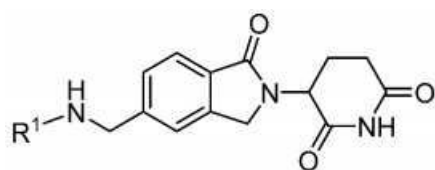
[0130] 각각의 Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

[0131] 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 4개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고;

[0132] Z^{1B} 는 할로젠 또는 미치환된 C_{6-10} 아릴이다.

[0133] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIa)의 화합물이다:

[0134] [화학식 (IIa)]

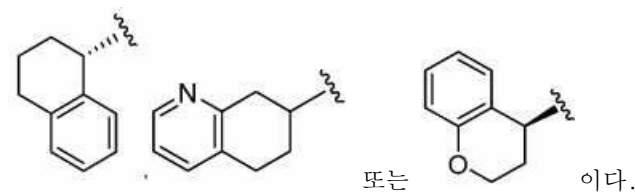
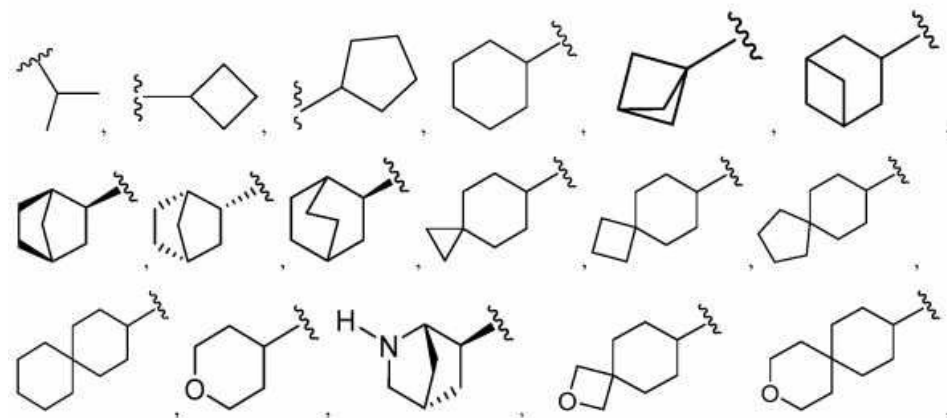
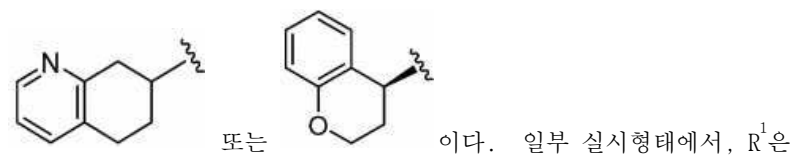
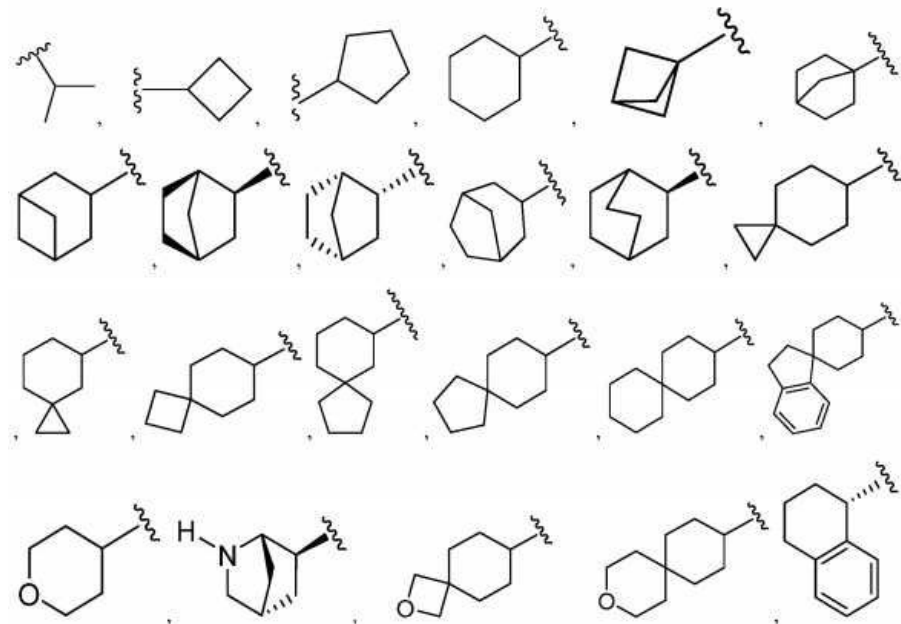


[0135] ,

[0136] [식 중, R^1 은 미치환됨].

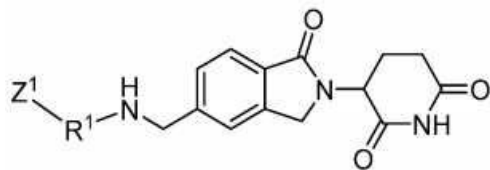
[0137] 화학식 (IIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환된다. 일부 실시형태에서, R^1 은 C_{1-3} 알킬, C_{4-11} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 또는 7원 헤테로시클릴, C_{14} 아릴, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환된다. 화학식 (IIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클

로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환된다. 일부 실시형태에서, R^1 은 C_{1-3} 알킬, C_{4-11} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 또는 7원 헤테로시클릴, C_{10} 아릴, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환된다. 일부 실시형태에서, R^1 은



[0142] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIb)의 화합물이다:

[0143] [화학식 (IIb)]



[0144]

[0145] [식 중, Z^1 은 미치환됨].

[0146] 화학식 (IIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0147] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;

[0148] Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환되고;

[0149] 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 미치환된다.

[0150] 화학식 (IIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0151] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;

[0152] Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환되고;

[0153] 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 미치환된다.

[0154] 화학식 (IIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0155] R^1 은 C_{1-3} 알킬, C_{4-6} 시클로알킬, 또는 질소를 갖는 6원 헤테로시클릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;

[0156] Z^1 은 시아노, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환되고;

[0157] 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 C_{1-3} 알킬 또는 페닐이며, 여기서 알킬 또는 페닐은 각각 미치환된다.

[0158] 화학식 (IIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

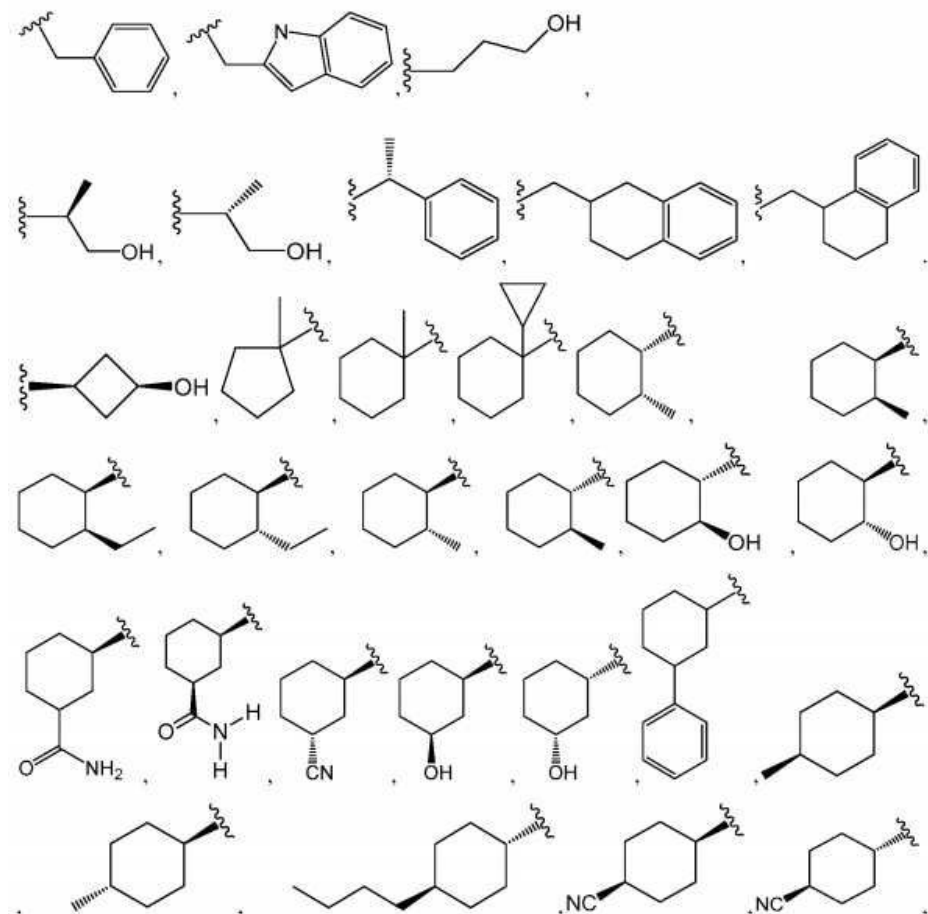
[0159] R^1 은 C_{1-3} 알킬, C_{4-6} 시클로알킬, 또는 질소를 갖는 6원 헤테로시클릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로

시클릴은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;

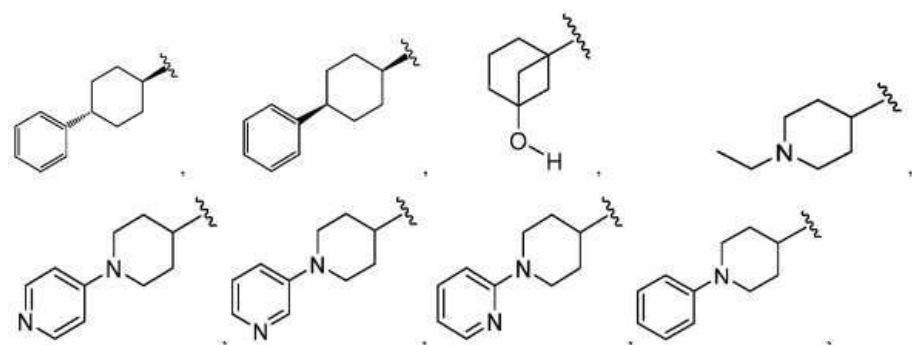
[0160] Z^1 은 시아노, 히드록시, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환되고;

[0161] 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 C_{1-3} 알킬 또는 페닐이며, 여기서 알킬 또는 페닐은 각각 미치환된다.

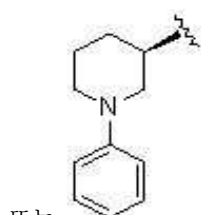
[0162] 화학식 (IIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은



[0163]

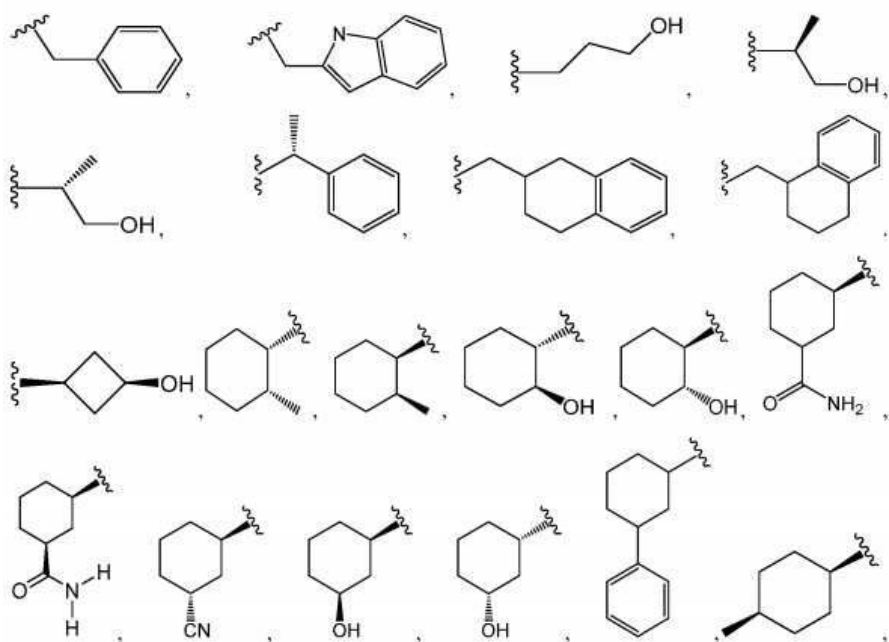


[0164]

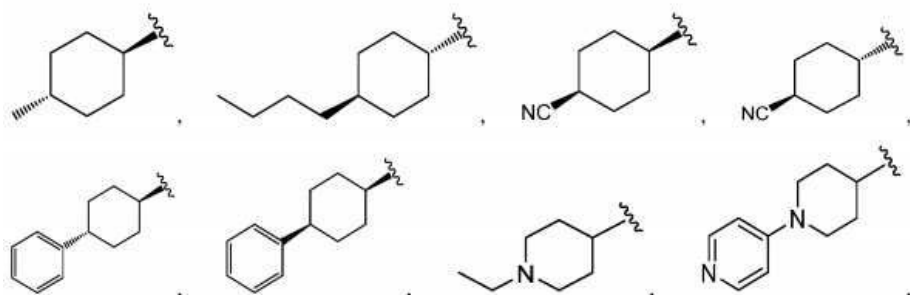


[0165] 또는 이다.

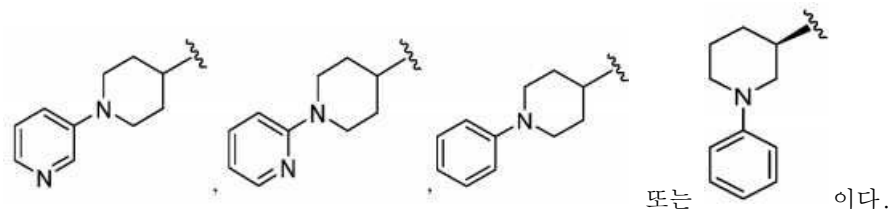
[0166] 화학식 (IIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은



[0167]



[0168]

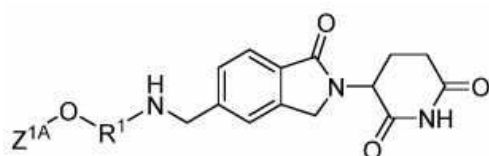


[0169]

또는 이다.

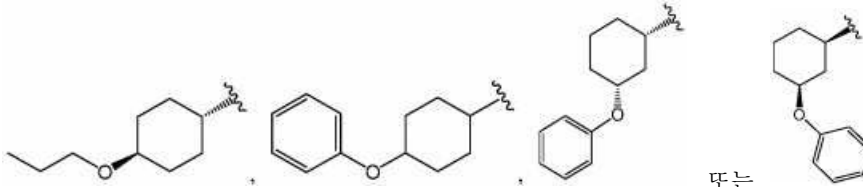
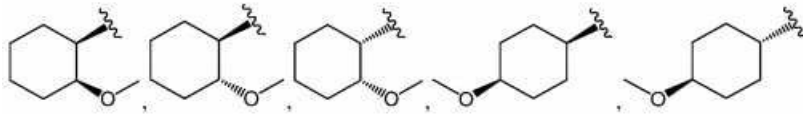
[0170] 화학식 (I) 또는 (IIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIIa)의 화합물이다:

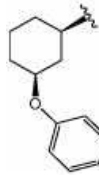
[0171] [화학식 (IIIa)]



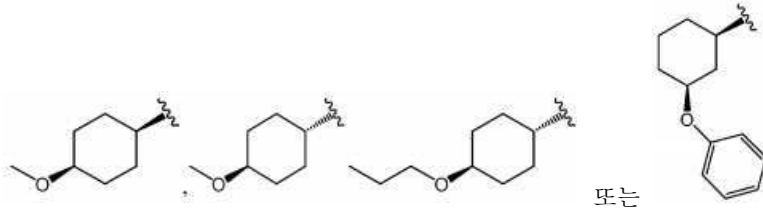
[0172]

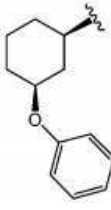
[0173] [식 중, Z^{1A} 는 미치환됨]. 화학식 (IIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 시클로헥실이고; Z^{1A} 는 미치환된 C_{1-3} 알킬 또는 미치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, $-R^1-O-Z^{1A}$ 는



또는  이다. 일부 실시형태에서, $-R^1-$

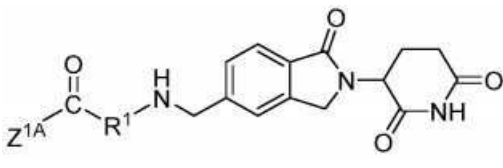
$O-Z^{1A}$ 는



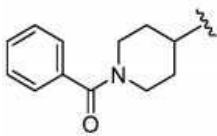
또는  이다.

화학식 (I) 또는 (IIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIIb)의 화합물이다:

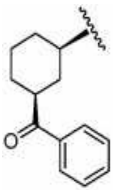
[화학식 (IIIb)]



[식 중, Z^{1A} 는 미치환됨]. 화학식 (IIIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1-CO-Z^{1A} 는



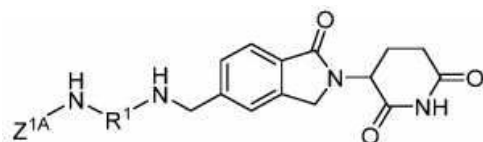
이다. 화학식 (IIIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, $-R^1-CO-Z^{1A}$ 는



이다.

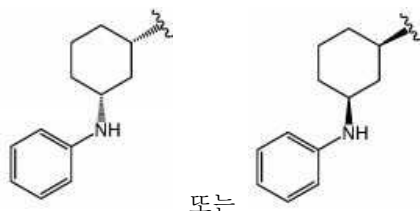
화학식 (I) 또는 (IIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIIc)의 화합물이다:

[화학식 (IIIc)]



[0186] [식 중, Z^{1A} 는 미치환됨].

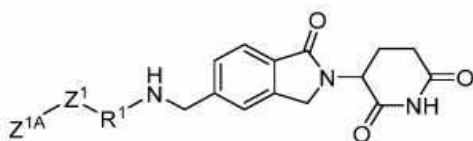
[0187] 화학식 (IIIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, $-R^1-NH-Z^{1A}$ 는



[0188] 또는 이다.

[0189] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIc)의 화합물이다:

[0190] [화학식 (IIc)]



[0191] ,

[0192] [식 중, Z^{1A} 는 미치환됨].

[0193] 화학식 (IIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0194] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;

[0195] Z^1 은 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^{1A} 로 치환되고;

[0196] Z^{1A} 는 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 1개 또는 2개의 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환된다.

[0197] 화학식 (IIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0198] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;

[0199] Z^1 은 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^{1A} 로 치환되고;

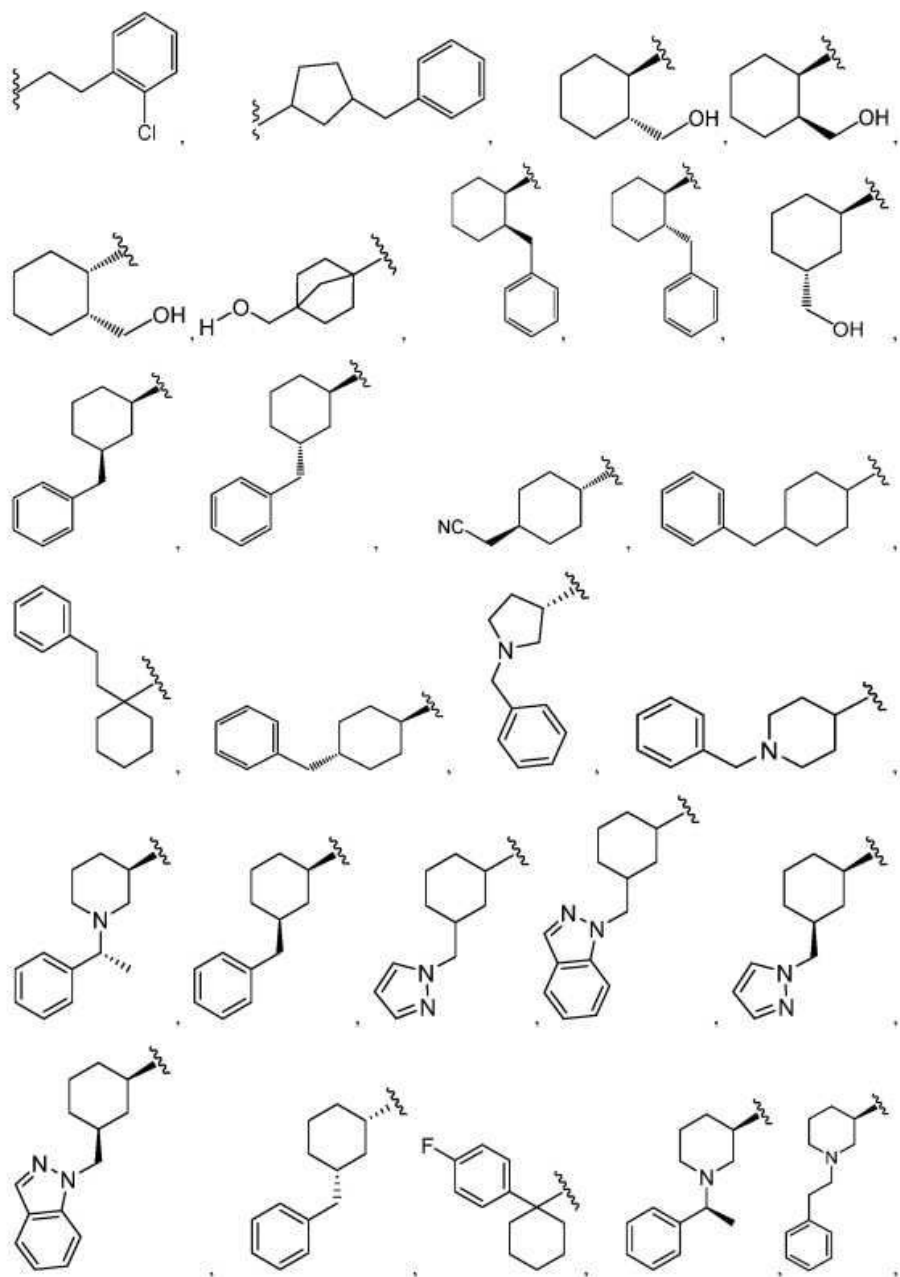
[0200] Z^{1A} 는 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 미치환된다.

[0201] 화학식 (IIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

- [0202] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 산소를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, 또는 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;
- [0203] Z^1 은 C_{1-3} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 1개의 Z^{1A} 로 치환되고;
- [0204] Z^{1A} 는 시아노, 히드록시, 할로젠 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 미치환된다.
- [0205] 화학식 (IIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,
- [0206] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 산소를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, 또는 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;
- [0207] Z^1 은 C_{1-3} 알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 1개 또는 2개의 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^{1A} 로 치환되고;
- [0208] Z^{1A} 는 시아노, 히드록시, 할로젠 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 미치환된다.
- [0209] 화학식 (IIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,
- [0210] R^1 은 에틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 피롤리딜, 피페리딜 또는 테트라히드로퀴놀리닐이며, 이들은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;
- [0211] Z^1 은 메틸, 에틸 또는 페닐이며, 이들은 각각 1개의 Z^{1A} 로 치환되고;
- [0212] Z^{1A} 는 시아노, 히드록시, 클로로, 플루오로, 페닐, 피라졸릴, 피리딜 또는 인다졸릴이며, 이들은 각각 미치환된다.
- [0213] 화학식 (IIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,
- [0214] R^1 은 에틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리딜, 피페리딜 또는 테트라히드로퀴놀리닐이며, 이들은 각각 1개의 Z^1 로 치환되고;
- [0215] Z^1 은 메틸, 에틸 또는 페닐이며, 이들은 각각 1개의 Z^{1A} 로 치환되고;
- [0216] Z^{1A} 는 시아노, 히드록시, 클로로 또는 페닐이며, 이들은 각각 미치환된다.

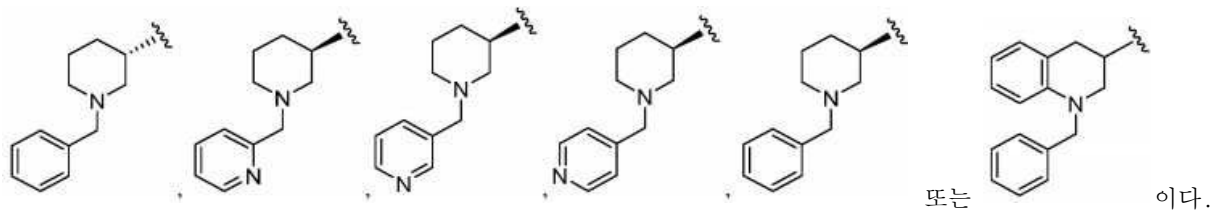
[0217]

화학식 (IIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, $-R^1-Z^1-Z^{1A}$ 는

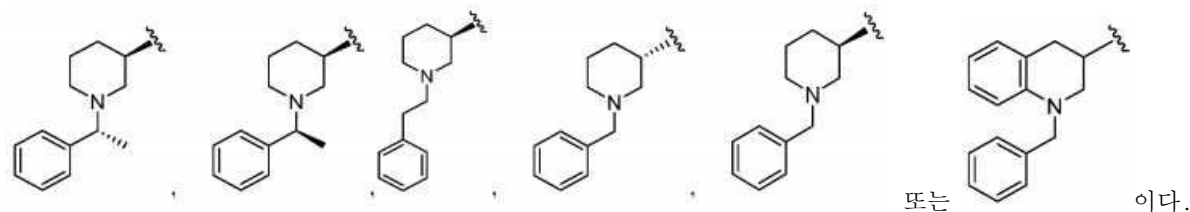
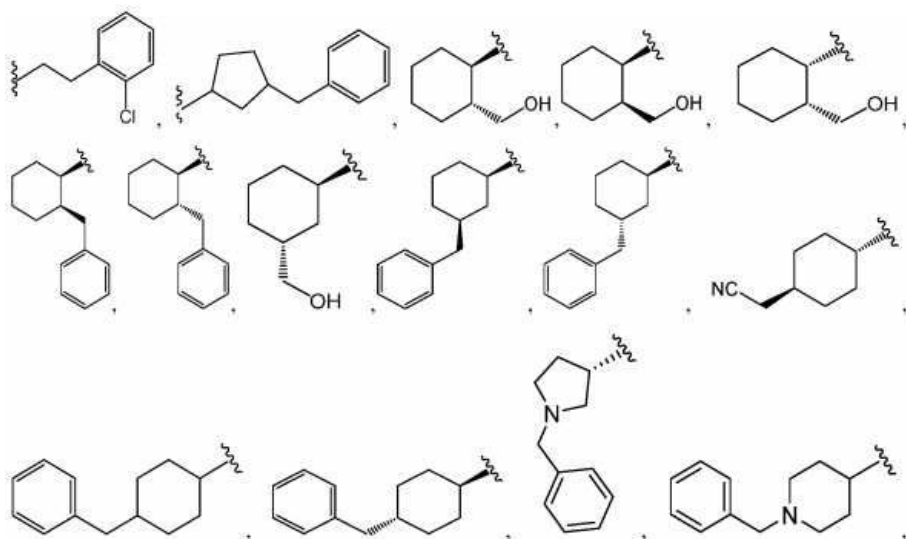


[0218]

[0219]

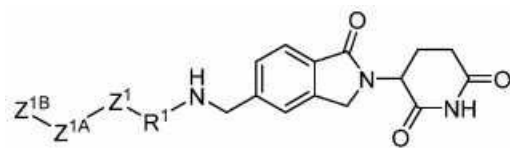


[0220] 화학식 (IIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, $-R^1-Z^1-Z^{1A}$ 는



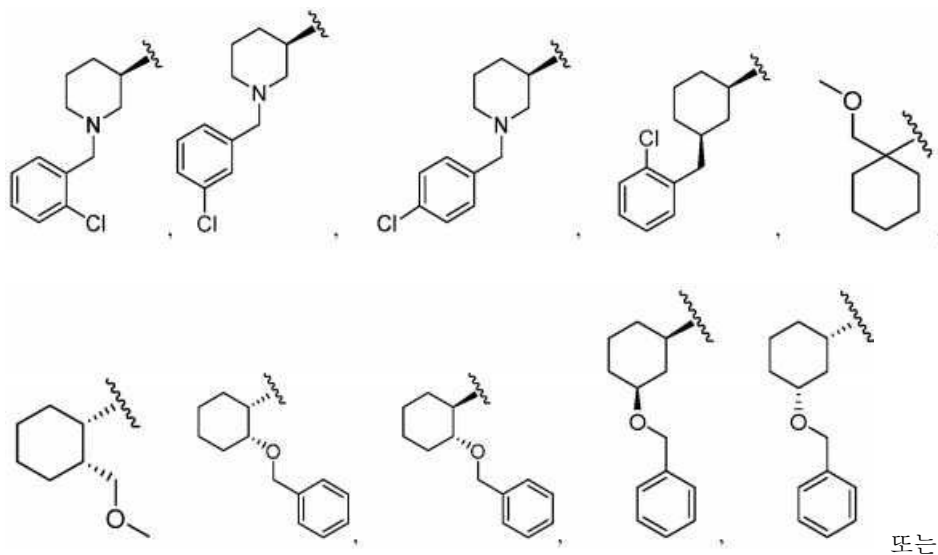
[0223] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIId)의 화합물이다:

[0224] [화학식 (IIId)]

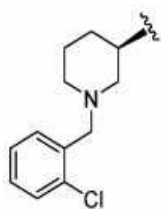


[0226] [식 중, Z^{1B} 는 미치환됨].

[0227] 화학식 (IIId)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, $-R^1-Z^1-Z^{1A}-Z^{1B}$ 는



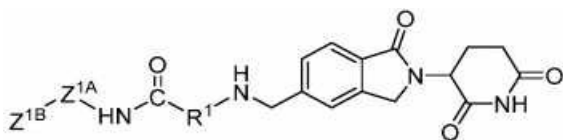
[0230] 화학식 (IIId)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, $-R^1-Z^1-Z^{1A}-Z^{1B}$ 는



[0231] 이다.

[0232] 화학식 (I) 또는 (IIId)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIIId)의 화합물이다:

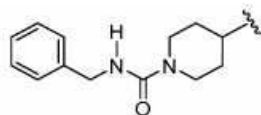
[0233] [화학식 (IIIId)]



[0234] ,

[0235] [식 중, Z^{1B} 는 미치환됨].

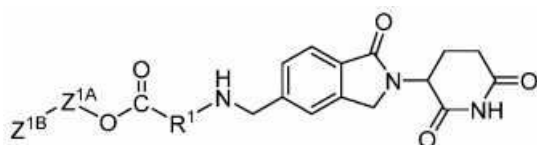
[0236] 화학식 (IIIId)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, $-R^1-C(O)-NH-Z^{1A}-Z^{1B}$ 는



[0237] 이다.

[0238] 화학식 (I) 또는 (IIId)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIIe)의 화합물이다:

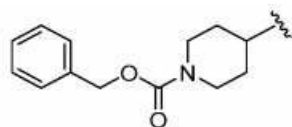
[0239] [화학식 (IIIe)]



[0240] ,

[0241] [식 중, Z^{1B} 는 미치환됨].

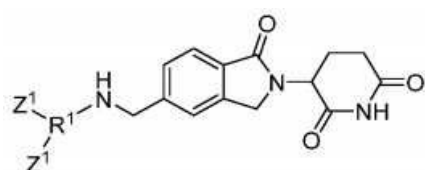
[0242] 제31항에 있어서, $-R^1-C(O)-O-Z^{1A}-Z^{1B}$ 가



[0243] 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0244] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIe-1)의 화합물이다:

[0245] [화학식 (IIe-1)]



[0246] ,

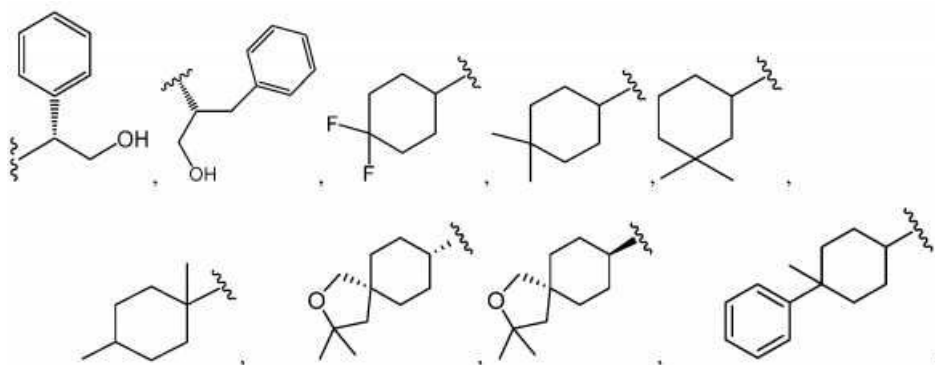
[0247] [식 중, Z^1 은 미치환됨].

[0248] 화학식 (IIe-1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

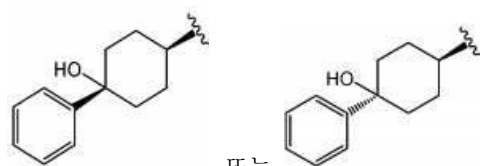
[0249] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 Z^1 로 치환되고;

[0250] 각각의 Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-C(O)-NH_2$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 미치환된다.

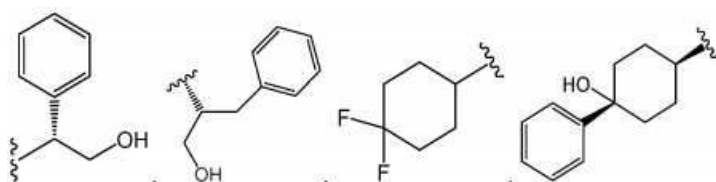
[0251] 화학식 (IIe-1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 C_{1-3} 알킬, 시클로헥실, 옥사스피로[4.5]데카닐이며, 이들은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 Z^1 로 치환되고; 각각의 Z^1 은 독립적으로 히드록시, 플루오로, 미치환된 메틸 또는 미치환된 페닐이다. 화학식 (IIe-1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 C_{1-3} 알킬 또는 시클로헥실이며, 이들은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 Z^1 로 치환되고; 각각의 Z^1 은 독립적으로 히드록시, 플루오로 또는 미치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, $-R^1(Z^1)_2$ 는



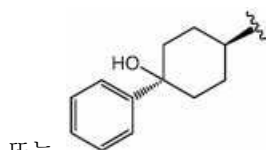
[0252]



[0253] 또는 이다. 일부 실시형태에서, $-R^1(Z^1)_2$ 는



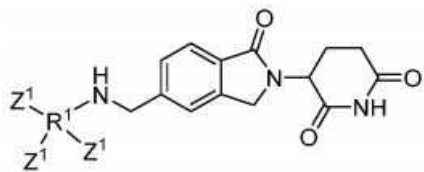
[0254]



[0255] 또는 이다.

[0256] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIe-2)의 화합물이다:

[0257] [화학식 (IIe-2)]



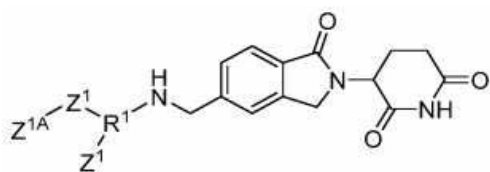
[0258]

[0259] [식 중, Z^1 은 미치환됨].

[0260] 화학식 (IIe-2)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, $-R^1(Z^1)_3$ 은 3개의 Z^1 로 치환된 바이시클로[3.1.1]헵탈이며, 여기서 각각의 Z^1 은 미치환된 메틸이다.

[0261] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIf)의 화합물이다:

[0262] [화학식 (IIf)]



[0263]

[0264] [식 중, Z^{1A} 는 미치환됨].

[0265] 화학식 (IIf)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

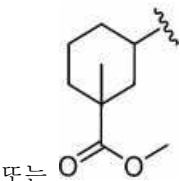
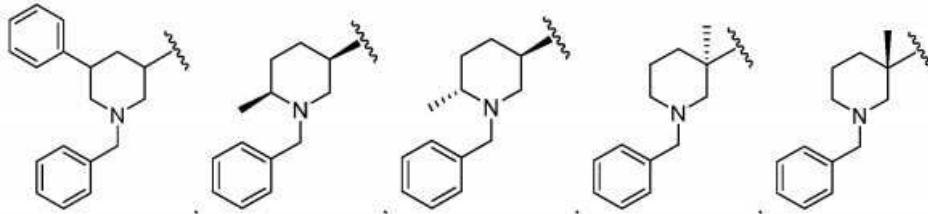
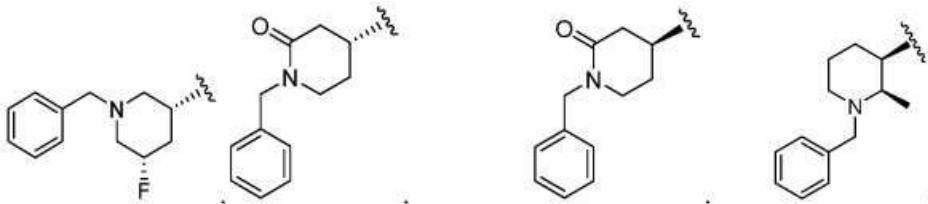
[0266] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 4원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 Z^1 로 치환되고;

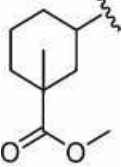
[0267] 각각의 Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$; $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

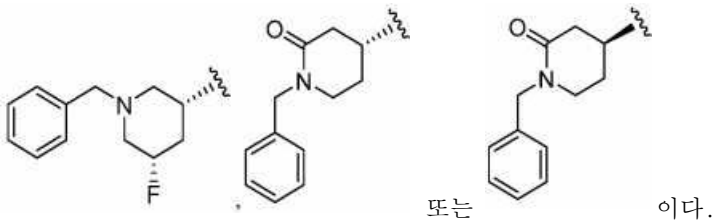
[0268] Z^{1A} 는 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 미치환된다.

[0269] 화학식 (IIf)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 메틸, 페닐, 옥소, $-C(O)O-CH_3$ 및 플루오로에서 선택되는 2개의 Z^1 로 치환된 피페리딜이며, 여기서 메틸은 페닐로 치환된다.

[0270] 화학식 (IIf)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 메틸, 옥소 및 플루오로에서 선택되는 2개의 Z^1 로 치환된 피페리딜이며, 여기서 메틸은 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, $-R^1(Z^1)(Z^1-Z^{1A})$ 는

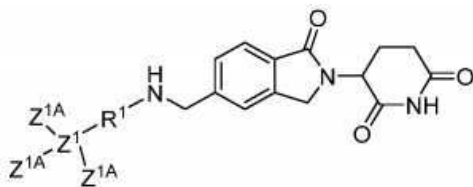


또는  이다. 일부 실시형태에서, $-R^1(Z^1)(Z^1-Z^{1A})$ 는



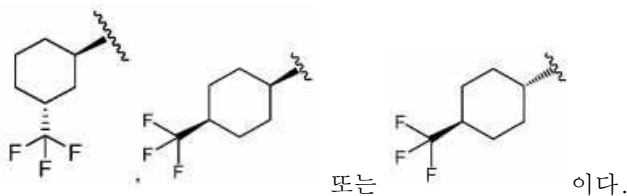
화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (IIg)의 화합물이다:

[화학식 (IIg)]

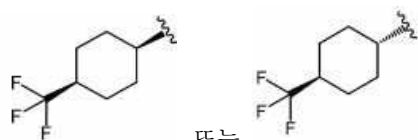


[식 중, Z^{1A} 는 미치환됨].

화학식 (IIg)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, $-R^1-Z^1(Z^{1A})_3$ 은



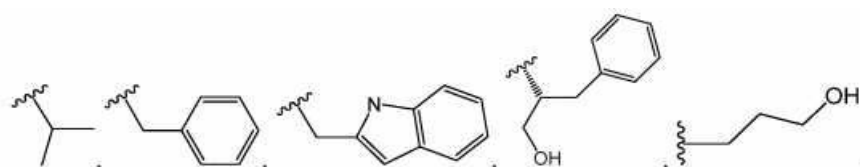
화학식 (IIg)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은



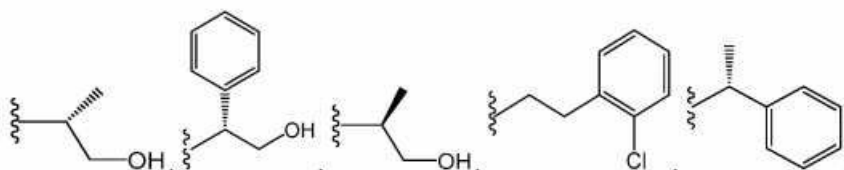
[0282] 또는 이다.

[0283] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 미치환된 C_{1-3} 알킬이다.

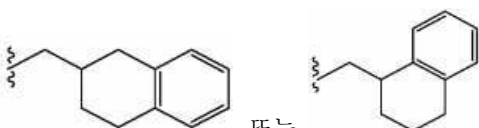
[0284] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; 각각의 Z^1 은 독립적으로 히드록시, C_{6-10} 아릴, 또는 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 아릴은 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고; Z^{1A} 는 할로젠이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 메틸, 에틸 또는 이소프로필이고; 각각의 Z^1 은 독립적으로 히드록시, 페닐, 인돌릴 또는 테트라히드로나프틸이며, 여기서 각각의 페닐은 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고; Z^{1A} 는 클로로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은



[0285]



[0286]



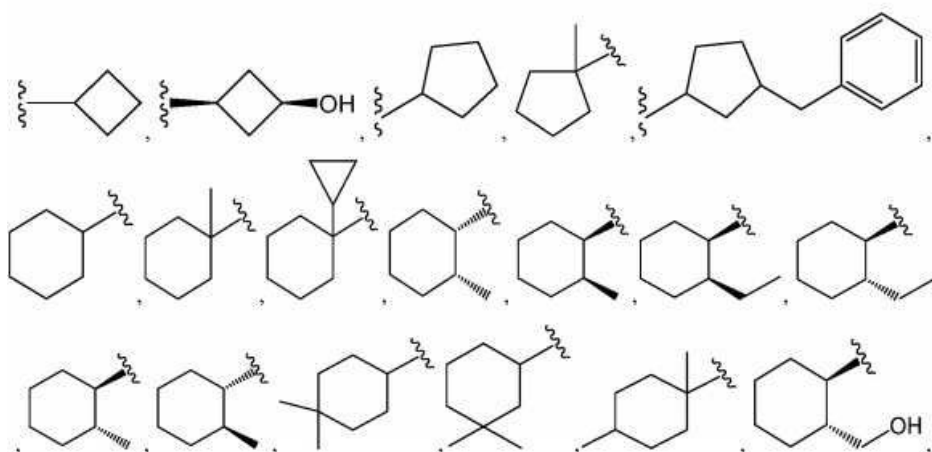
[0287] 또는 이다.

[0288] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 미치환된 C_{4-6} 시클로알킬이다.

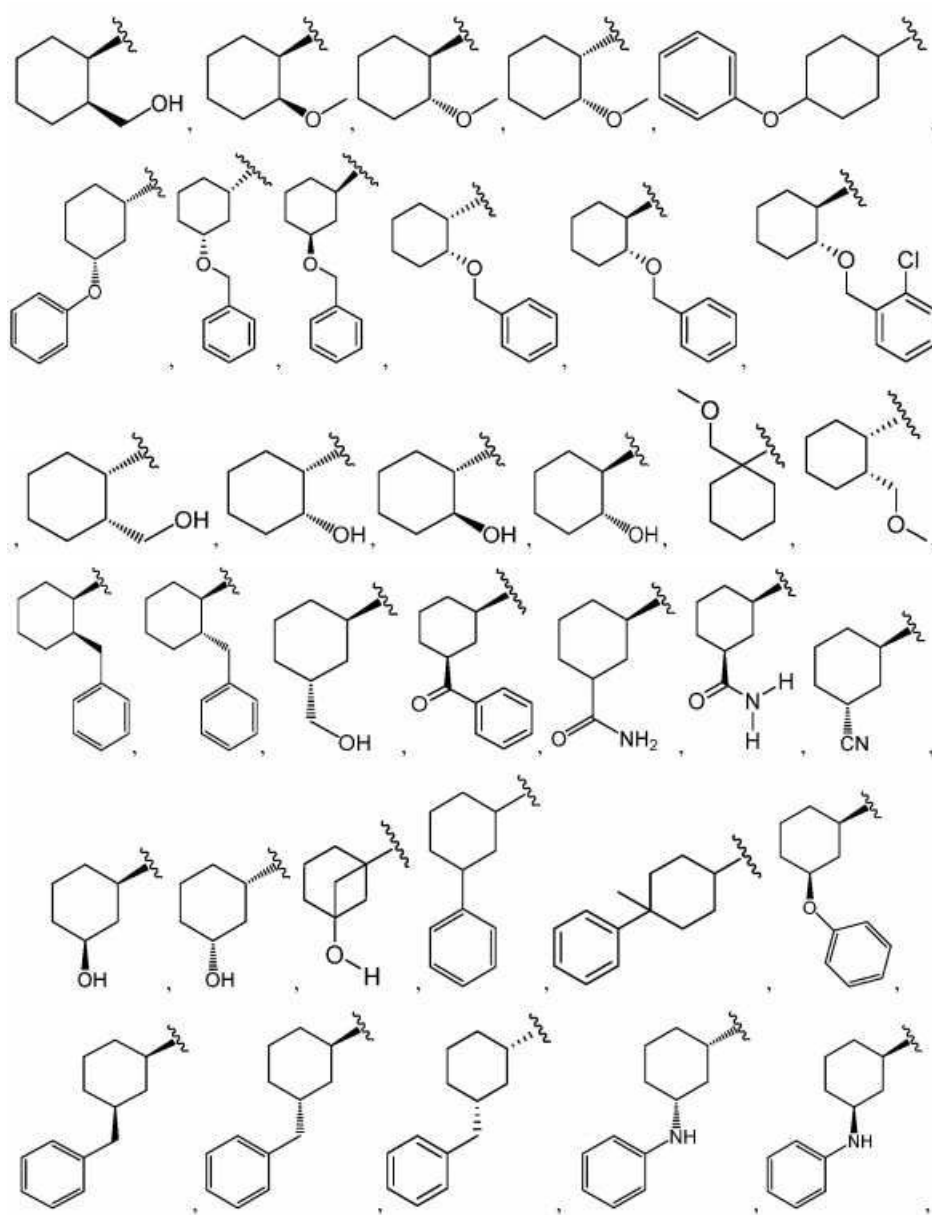
[0289] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 C_{4-6} 시클로알킬이고; 각각의 Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-NH_2$ 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 3개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고; 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 미치환된다.

[0290] 일부 실시형태에서, R^1 은 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이며, 이들은 각각 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 선택적으로 치환되고; 각각의 Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 플루오로, C_{1-4} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-NH_2$ 또는 페닐이며, 여기서 각각의 알킬은 동일하거나 상이할 수 있는 1개 내지 3개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고; 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 시아노, 히드록시, 할로젠, C_{1-3} 알킬 또는 페닐이며, 여기서 알킬 또는 페닐은 각각 미치환된다.

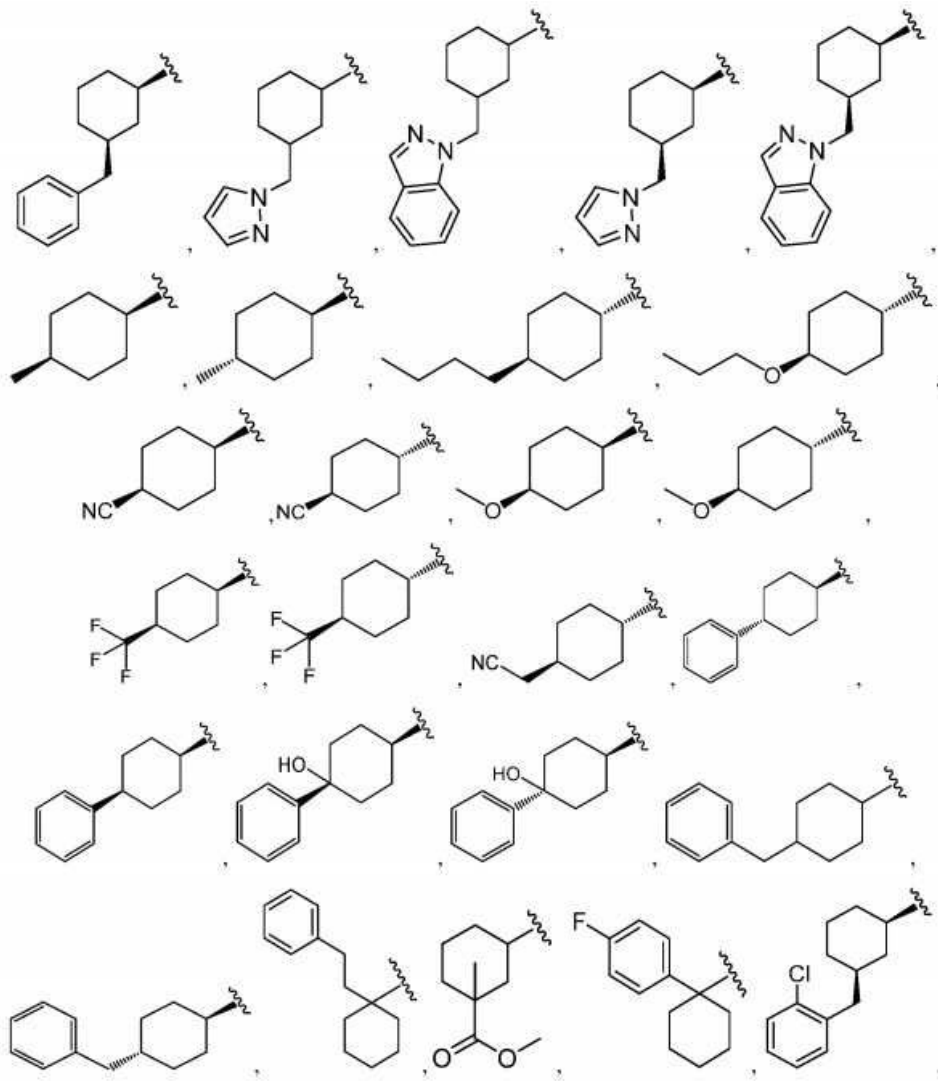
[0291] 일부 실시형태에서, R^1 은



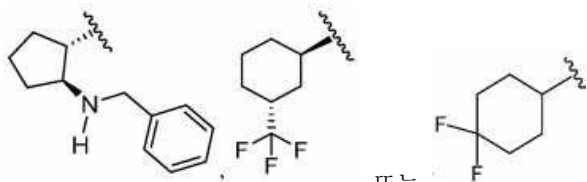
[0292]



[0293]



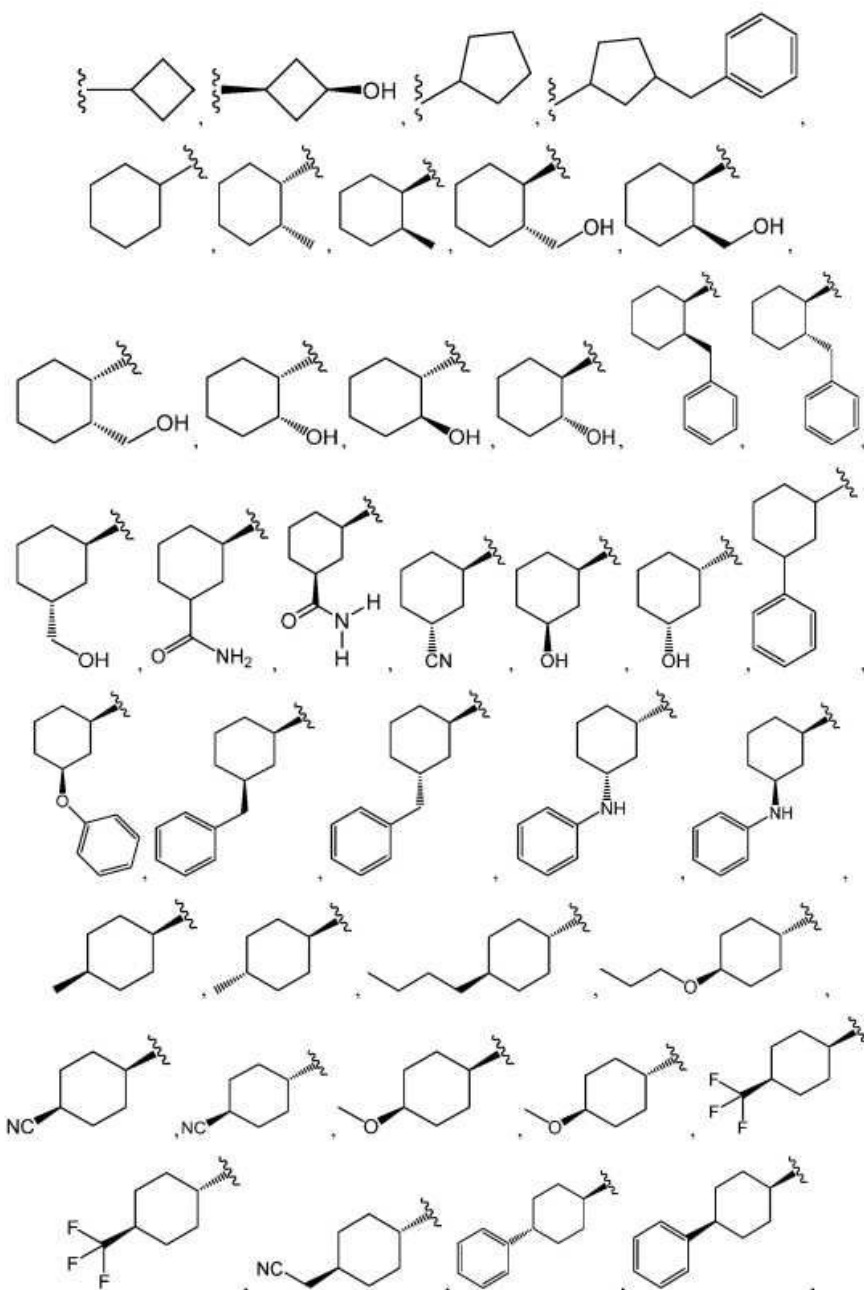
[0294]



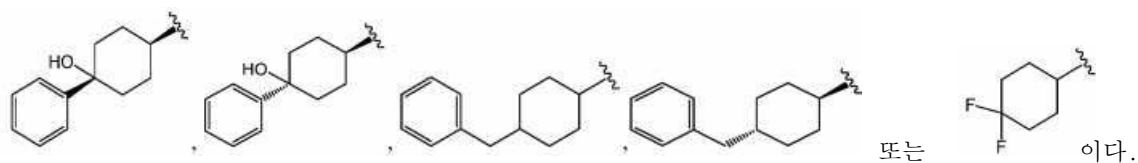
[0295]

또는 이다.

[0296] 일부 실시형태에서, R^1 은



[0297]

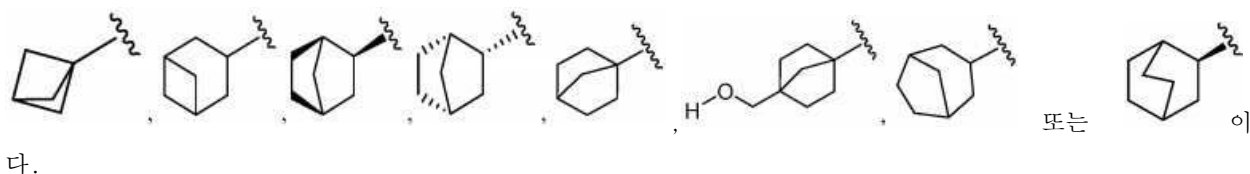


[0298]

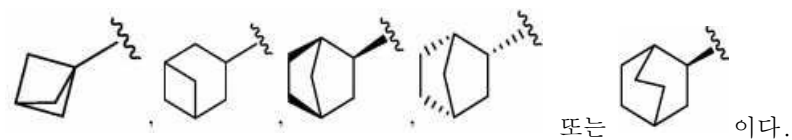
[0299] 일부 실시형태에서, R^1 의 C_{3-12} 시클로알킬은 바이시클릭 C_{5-11} 시클로알킬 고리이다. 일부 실시형태에서, R^1 의 바이시클릭 C_{5-11} 시클로알킬 고리는 미치환된다. 일부 실시형태에서, R^1 의 바이시클릭 C_{5-11} 시클로알킬 고리는 브릿지된 시클로알킬 고리이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 바이시클로[1.1.1]펜틸, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 바이시클로[3.1.1]헵틸 또는 바이시클로[2.2.2]옥틸이다.

[0300]

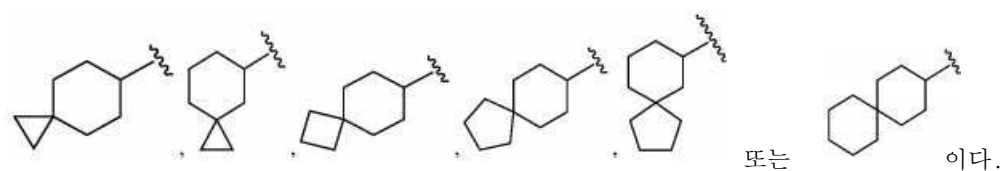
일부 실시형태에서, R^1 은



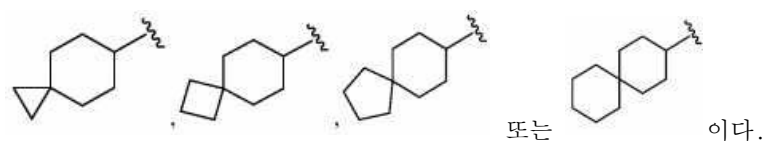
[0301] 일부 실시형태에서, R^1 은



[0303] 일부 실시형태에서, R^1 의 바이시클릭 C_{5-11} 시클로알킬은 스피로 바이시클릭 고리이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 스피로[2.5]옥틸, 스피로[3.5]노나닐, 스피로[4.5]데카닐 또는 스피로[5.5]운데카닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은



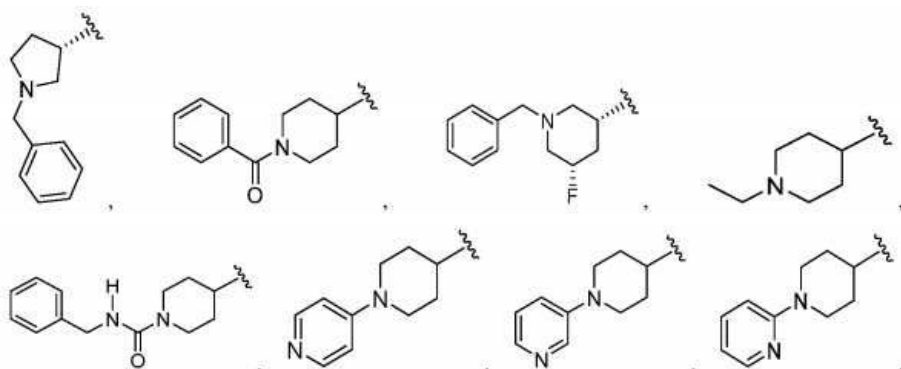
[0305] 일부 실시형태에서, R^1 은



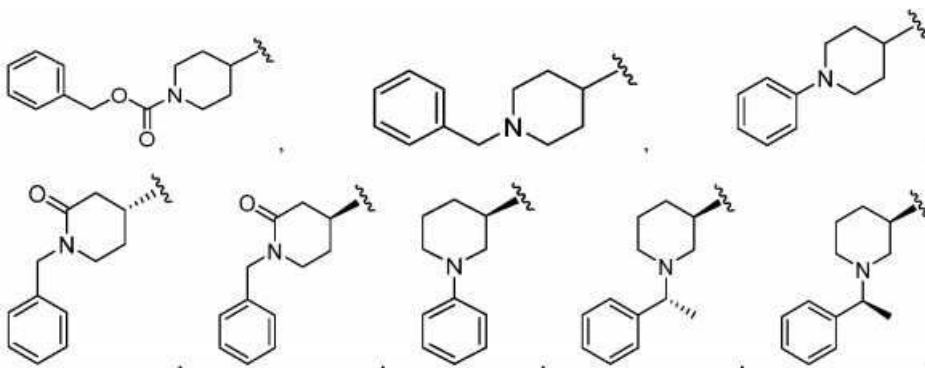
[0307] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 5원 내지 12원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 미치환된다.

[0308] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 선택적으로 치환된, 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 5원 내지 12원 헤테로시클릴이고; 각각의 Z^1 은 독립적으로 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, C_{6-10} 아릴, 또는 질소를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고;

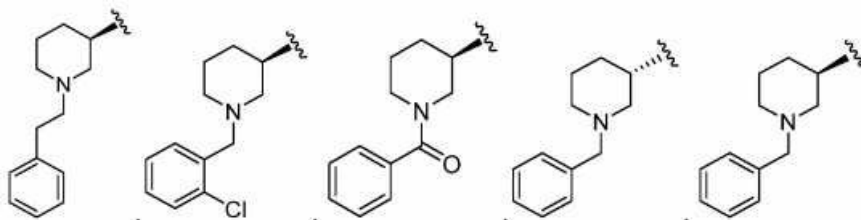
[0309] Z^{1A} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 1개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고; Z^{1B} 는 할로젠 또는 미치환된 C_{6-10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 피롤리딜, 피페리딜 또는 테트라히드로피라닐이고; 각각의 Z^1 은 독립적으로 옥소, 플루오로, C_{1-3} 알킬, $-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, 페닐 또는 피리딜이며, 여기서 알킬, 페닐 또는 피리딜은 각각 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환되고; Z^{1A} 는 C_{1-3} 알킬 또는 페닐이며, 여기서 알킬 또는 페닐은 각각 1개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환되고; Z^{1B} 는 클로로 또는 미치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은



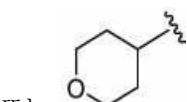
[0310]



[0311]



[0312]



[0313]

또는 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 바이시클릭 고리이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 브릿지된 바이시클릭 고리이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 아자바이시클로[2.2.1]헵타닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은

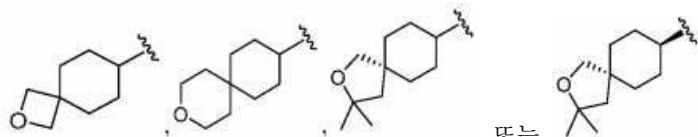


[0314]

이다.

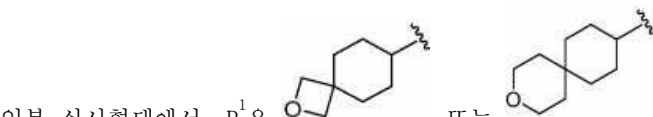
[0315]

일부 실시형태에서, R^1 은 스피로 바이시클릭 고리이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 옥사스피로[3.5]노나닐 또는 옥사스피로[5.5]운데카닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은



[0316]

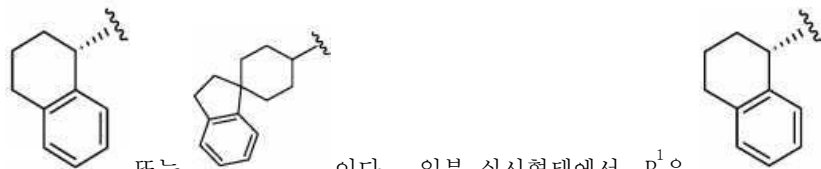
또는 이다.



[0317]

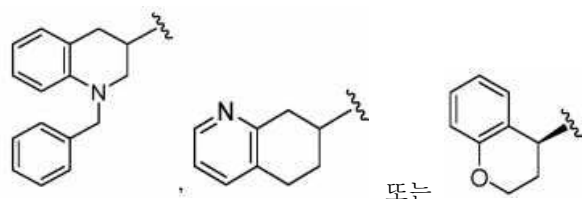
일부 실시형태에서, R^1 은 또는 이다.

[0318] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 6원 내지 10원 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^1 의 아릴은 미치환된다. 일부 실시형태에서, R^1 의 6원 내지 10원 아릴은 바이시클릭 아릴 고리이다. 일부 실시형태에서, R^1 의 바이시클릭 아릴 고리는 테트라히드로나프틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은



[0319] 또는 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 이다.

[0320] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1 은 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 6원 내지 10원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이다. 일부 실시형태에서, R^1 의 6원 내지 10원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 미치환된다. 일부 실시형태에서, R^1 의 6원 내지 10원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 1개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 바이시클릭 고리이고; Z^1 은 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; Z^{1A} 는 미치환된 C_{6-10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^1 의 6원 내지 10원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 1개의 Z^1 로 선택적으로 치환된 테트라히드로퀴놀리닐 또는 크로마닐이고; Z^1 은 1개의 Z^{1A} 로 선택적으로 치환된 메틸이고; Z^{1A} 는 미치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은



[0321] 또는 이다.

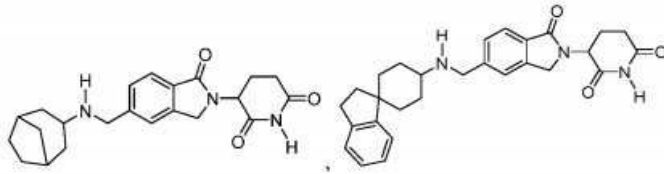
[0322] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 각각의 Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-Z^{1A}$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, 6원 내지 10원 아릴, 또는 질소와 산소에서 선택되는 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0323] 일부 실시형태에서, 각각의 Z^1 은 독립적으로 시아노, 히드록시, 옥소, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, $-O-Z^{1A}$, $-C(O)-Z^{1A}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(Z^{1A})$, $-C(O)-O-Z^{1A}$, 페닐, 피리디닐, 인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐 또는 크로마닐이다.

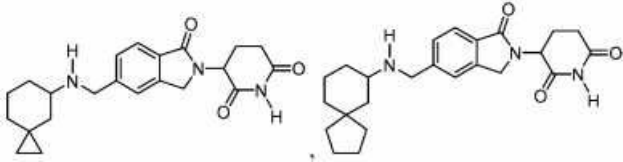
[0324] 일부 실시형태에서, Z^1 의 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 미치환된다. 일부 실시형태에서, 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, 페닐, 피리디닐, 인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐 또는 크로마닐은 각각 미치환된다.

[0325] 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 히드록시, 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 6원 내지 10원 아릴이며, 여기서 알킬 또는 아릴은 각각 Z^{1B} 로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, Z^{1B} 는 미치환된다. 일부 실시형태에서, 각각의 Z^{1A} 는 독립적으로 히드록시, 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 페닐이며, 여기서 메틸, 에틸, 프로필 또는 페닐은 각각 1개의 Z^{1B} 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, Z^{1B} 는 6원 내지 10원 아릴이다. 일부 실시형태에서, Z^{1B} 는 페닐이다. 일부 실시형태에서, Z^{1B} 는 할로젠이다. 일부 실시형태에서, Z^{1B} 는 클로로이다.

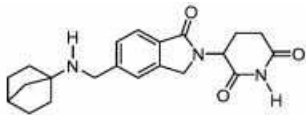
[0332] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



[0333] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은

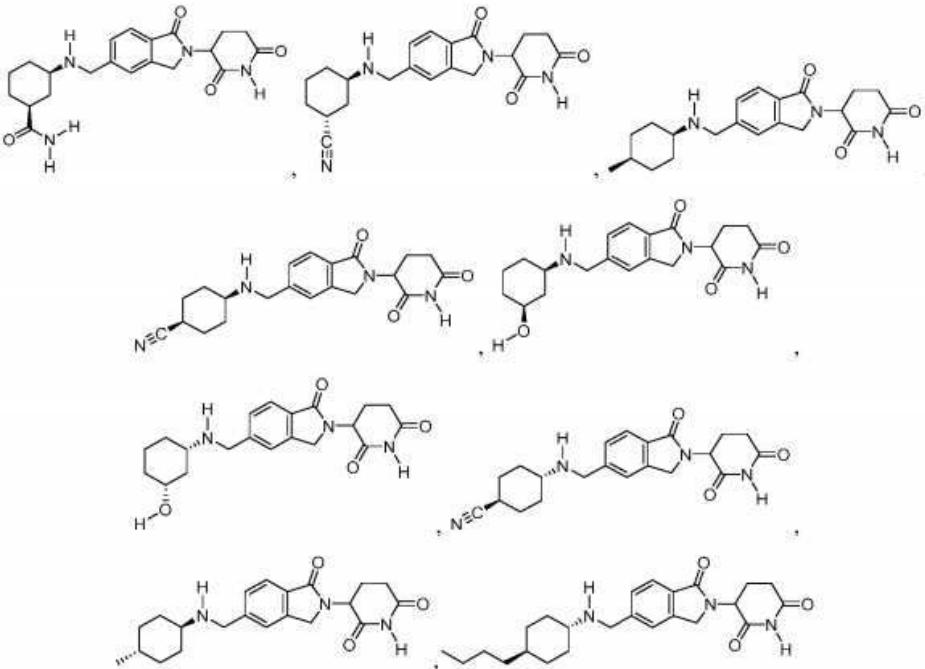


[0334] 또는

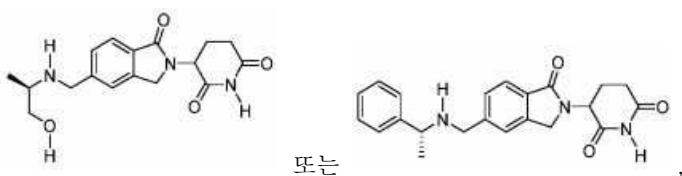
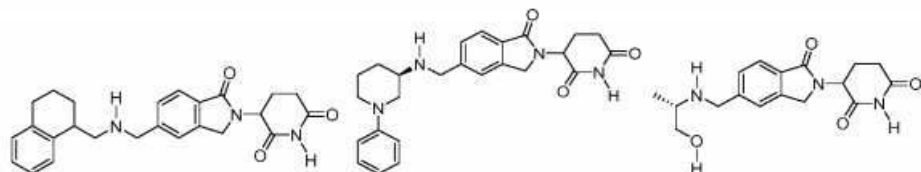
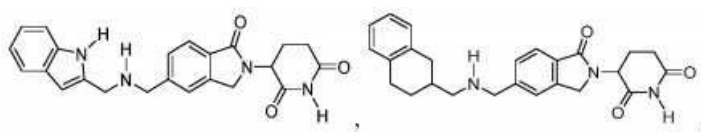
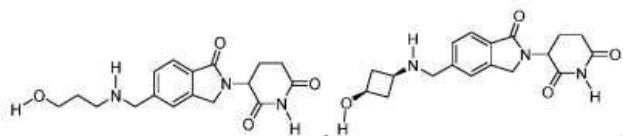
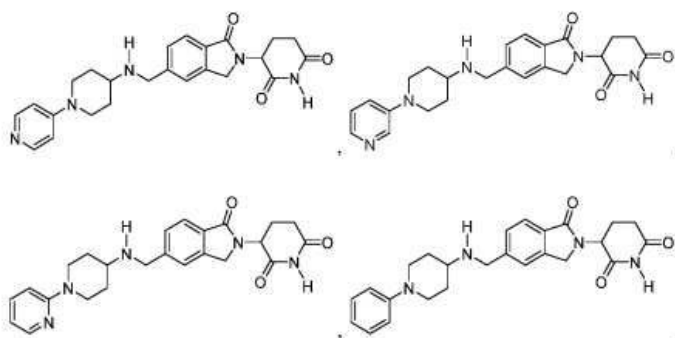
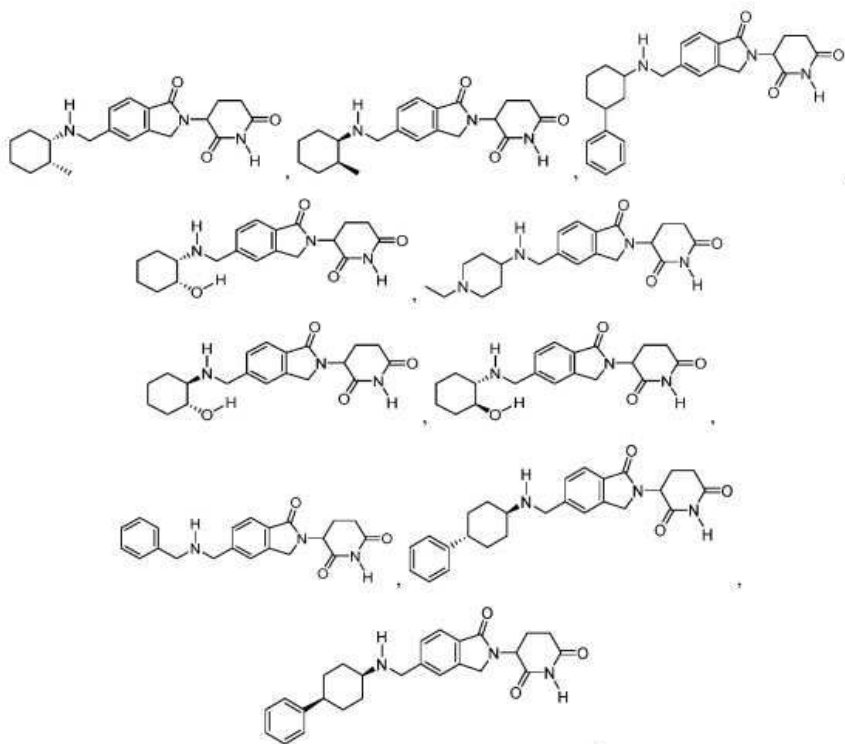


[0335] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0336] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (IIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



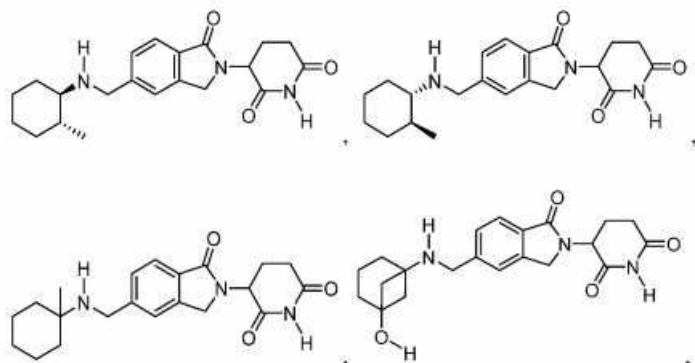
[0337]



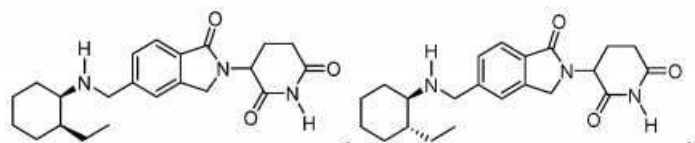
또는

[0341] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

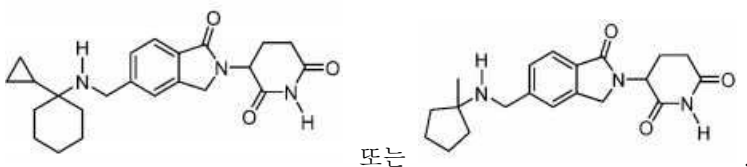
[0342] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (IIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



[0343]

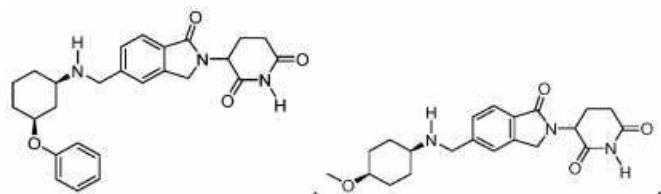


[0344]

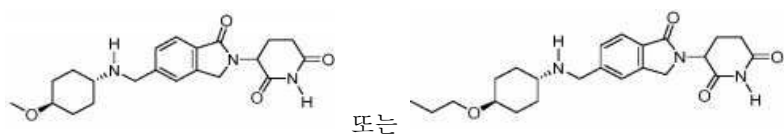


[0345] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0346] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (IIb) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



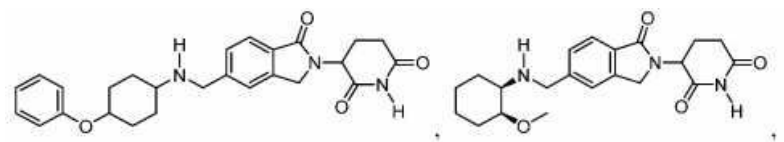
[0347]



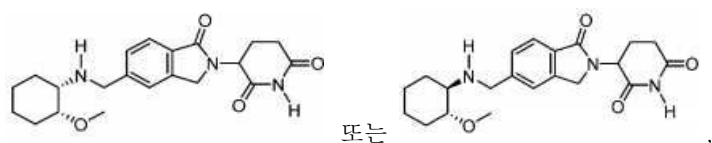
[0348]

[0349] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0350] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (IIb) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



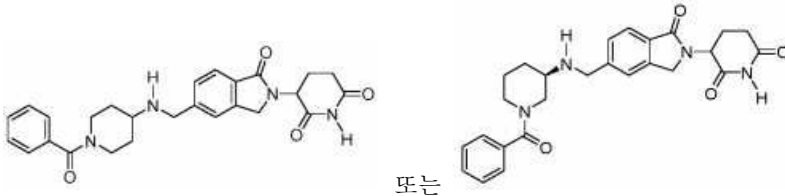
[0351]



[0352]

[0353] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

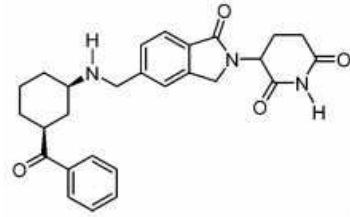
[0354] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (IIb) 또는 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



[0355] ,

[0356] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

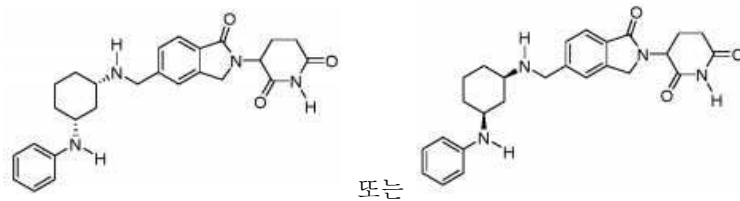
[0357] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (IIb) 또는 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



[0358] ,

[0359] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

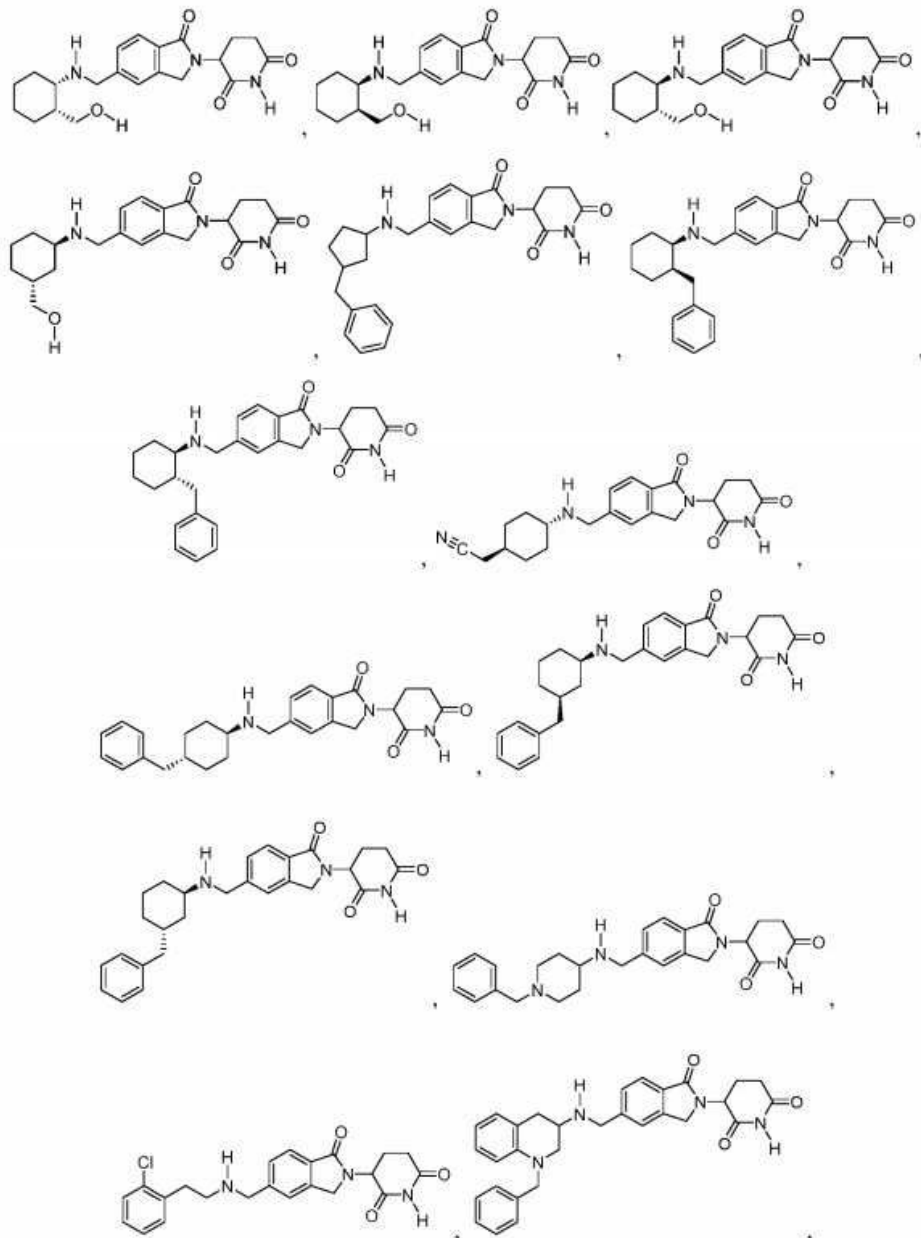
[0360] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (IIb) 또는 (IIIc)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



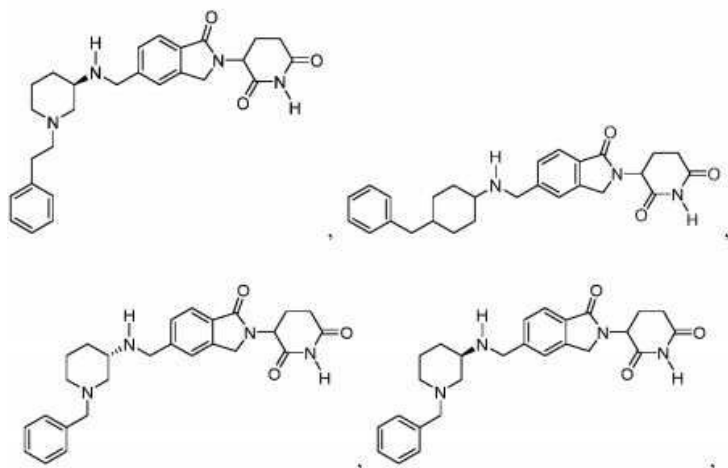
[0361] ,

[0362] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0363] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (IIc)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은

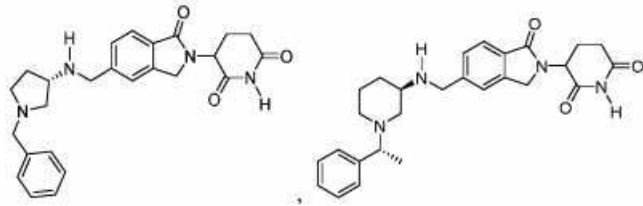


[0364]

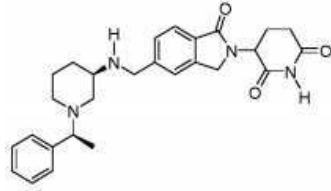


[0365]



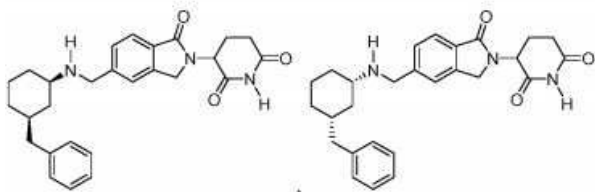


[0366] , 또는

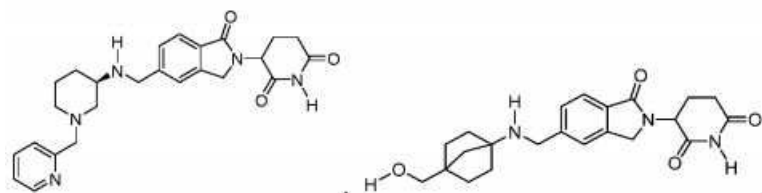
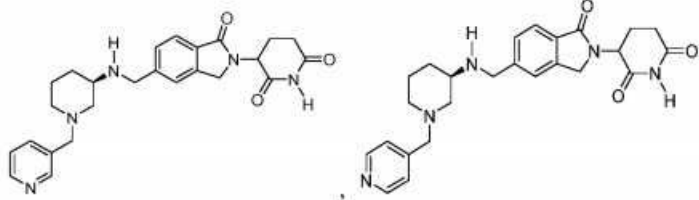
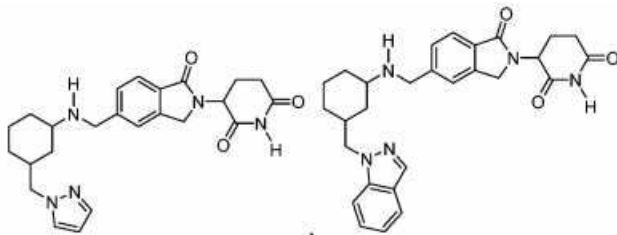


[0367] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

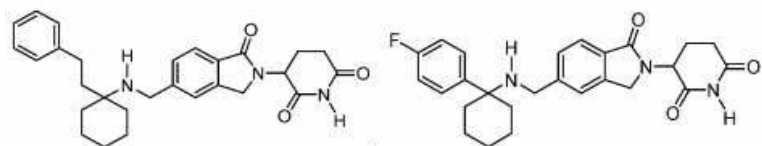
[0368] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (IIc)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



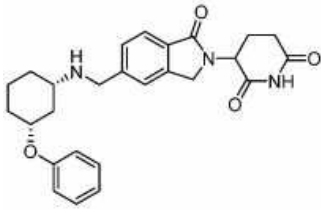
[0369] , 또는



[0370] , 또는

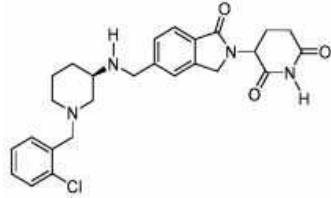


[0371] 또는



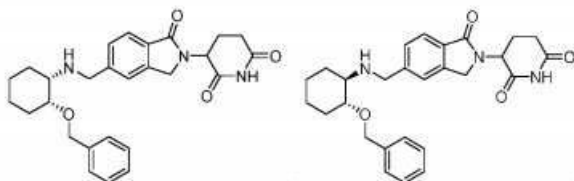
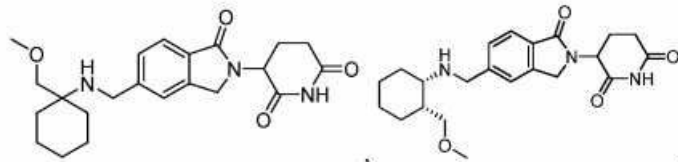
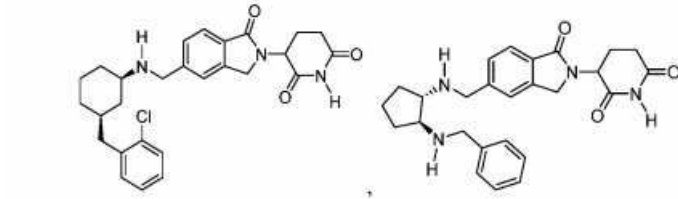
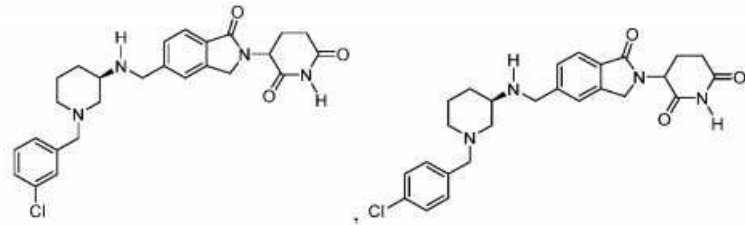
[0372] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0373] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (IIId)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은

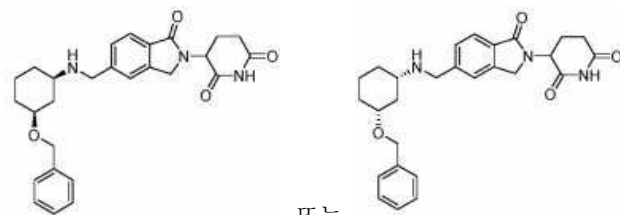


[0374] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0375] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (IIId)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



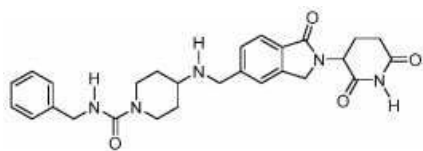
[0376] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.



[0377] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

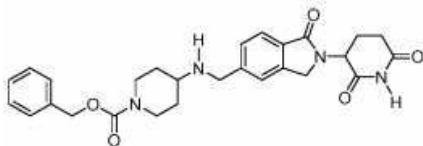
[0378] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0379] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (IIId) 또는 (IIIId)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



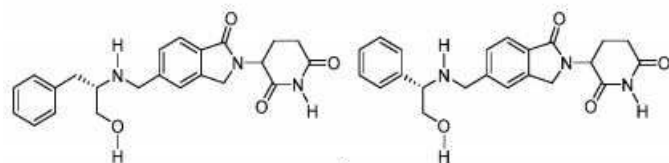
[0380] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에서 선택된다.

[0381] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은

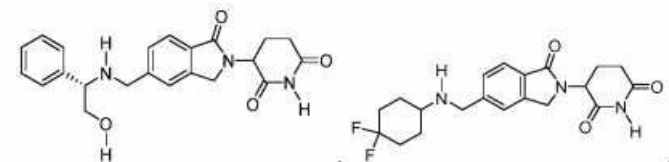


[0382] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

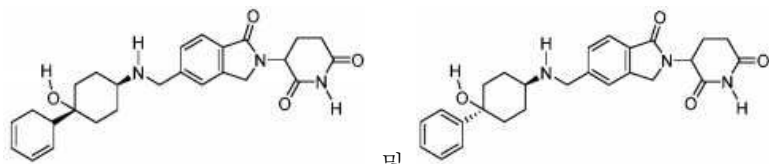
[0383] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (IIe-1)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



[0384] ,

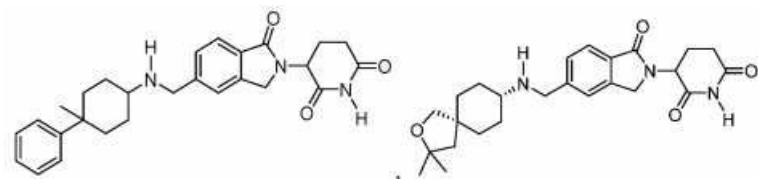


[0385] 및 ,

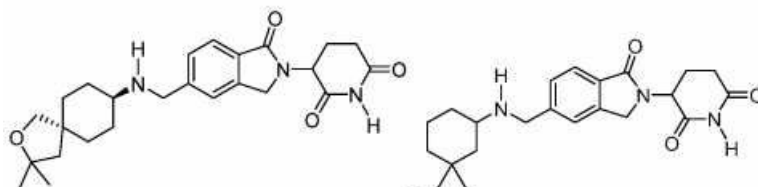


[0386] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

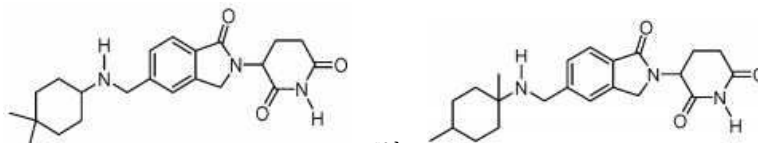
[0387] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (IIe-1)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



[0388] ,

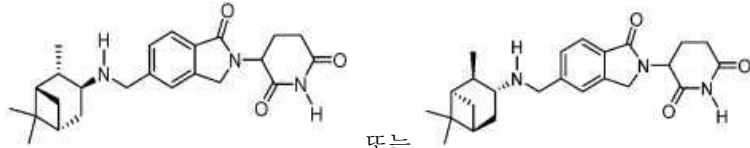


[0389] 또는 ,



[0390] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0391] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (IIe-2)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



[0392]

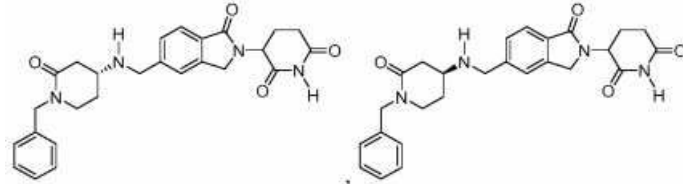
또는 ,

[0393]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

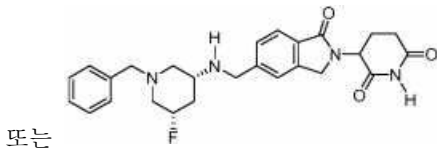
[0394]

일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (II f)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



[0395]

, ,

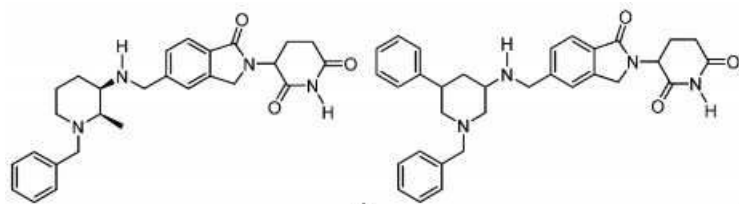


[0396]

또는 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

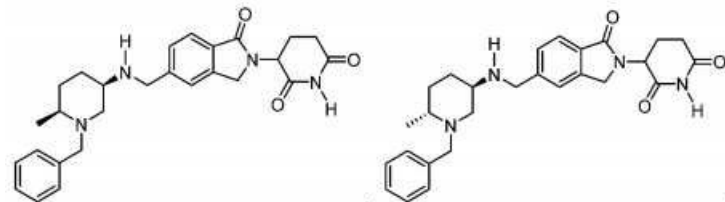
[0397]

일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (II f)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



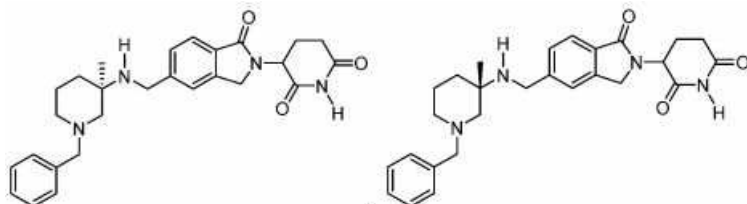
[0398]

, ,



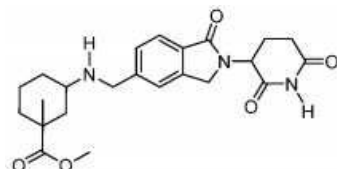
[0399]

, ,



[0400]

또는

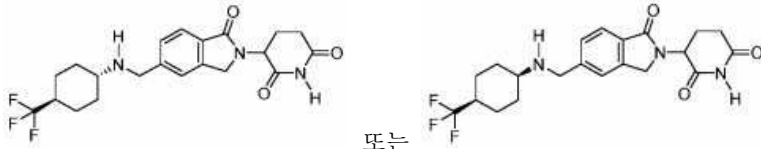


[0401]

, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0402]

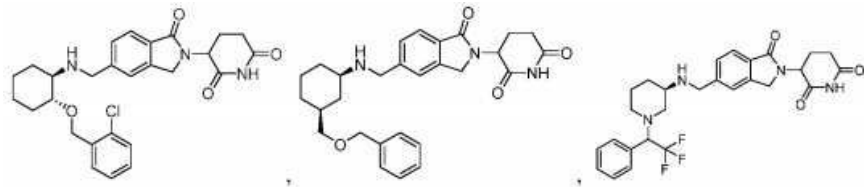
일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (II g)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



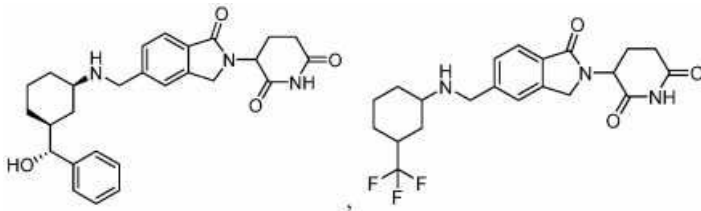
[0403] 또는

[0404] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

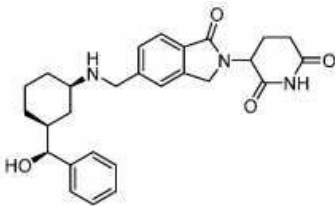
[0405] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (IIg)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은



[0406]



[0407]



[0408] 또는 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0409] 약제학적 조성물 및 투여 방식

[0410] 나아가, 본 개시내용은 활성 성분으로서 적어도 하나의 본 개시내용의 화합물, 이의 전구약물 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0411] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 전구약물 화합물 또는 다른 효소 저해제와 같은 하나 이상의 다른 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0412] 상기 조성물은 경구, 직장, 국소, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함), 안구(안과적), 폐(비강 또는 협측 흡입) 또는 비강 투여에 적합하지만, 임의의 소정의 경우 가장 적합한 경로는 치료하고자 하는 병태의 성질 및 중증도와 활성 성분의 성질에 따라 달라질 것이다. 이는 편리하게는 단위 투여 형태로 존재할 수 있으며, 제약 업계에 널리 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0413] 실제 사용에서, 본 개시내용의 화합물은 통상의 약제학적 컴파운딩 기술에 따라 약제학적 담체와 긴밀하게 혼합된 활성 성분으로 조합될 수 있다. 담체는 투여하고자 하는 제제의 형태, 예를 들어 경구 또는 비경구(정맥내 포함)에 따라 광범위하게 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태용 조성물의 제조에서, 임의의 통상의 약제학적 매질, 예를 들어 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 경구 액체 제제의 경우, 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등; 또는 예를 들어 분말, 경질 및 연질 캡슐 및 정제와 같은 경구 고체 제제의 경우, 전분, 당, 미세결정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 운환제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체가 이용될 수 있으며, 여기서 고체 경구 제제가 액체 제제보다 바람직하다.

[0414] 투여 용이성으로 인해, 고체 약제학적 담체가 이용되는 경우 정제와 캡슐이 가장 유리한 경구용 단위 투여 형태를 나타낸다. 목적하는 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술을 통해 코팅될 수 있다. 이러한 조성물과 제제는 활성 화합물을 적어도 0.1% 함유해야 한다. 이러한 조성물 중 활성 화합물의 백분율은 물론 다양할 수 있으며, 편리하게는 단위 중량의 약 2% 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 중 활성 화합물의 양은, 효과적인 투여량을 얻을 수 있는 양이 되어야 한다. 활성 화합물은 또한, 예를 들어 액적 또는

스프레이로서 비강내로 투여될 수 있다.

- [0415] 정제, 환제, 캡슐 등은 또한 트래거캡스 겔, 아카시아 겔, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 인산이칼슘과 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제; 및 수크로오스, 락토오스 또는 사카린과 같은 감미제를 함유할 수 있다. 단위 투여 형태가 캡슐인 경우, 이는, 상기 유형의 물질에 더하여, 지방유와 같은 액체 담체를 함유할 수 있다.
- [0416] 코팅제로서 또는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키기 위해 다양한 다른 물질이 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제는 셀락, 당 또는 둘 모두로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는, 활성 성분에 더하여, 감미제로서 수크로오스, 보존제로서 메틸파라벤 및 프로필파라벤, 염료, 및 체리 또는 오렌지 향과 같은 향미제를 함유할 수 있다.
- [0417] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 또한 경구로 이용 가능한 제형을 생성하기 위해 다양한 반대이온과의 염으로 사용될 수 있다.
- [0418] 본 개시내용의 화합물은 또한 비경구로 투여될 수 있다. 이러한 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 히드록시프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 적합하게 혼합된 물 중에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 오일 중 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 통상의 보관 및 사용 조건 하에서, 이러한 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유한다.
- [0419] 주사용으로 적합한 약제학적 형태에는 멸균 수용액 또는 분산액과, 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말이 포함된다. 모든 경우에, 이러한 형태는 멸균되어야 하며, 주사가 용이할 정도의 유동성이 있어야 한다. 이는 제조 및 보관 조건 하에서 안정해야 하며, 박테리아와 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0420] 포유동물, 특히 인간에게 유효 용량의 본 개시내용의 화합물을 제공하기 위해 임의의 적합한 투여 경로가 이용될 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구, 안구, 폐, 비강 등의 경로가 이용될 수 있다. 투여 형태에는, 정제, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등이 포함된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 경구로 투여된다.
- [0421] **키트**
- [0422] 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 입체이성질체들의 혼합물, 전구약물 또는 중수소화 유사체와, 적합한 패키징을 포함하는 키트가 또한 본원에 제공된다. 하나의 실시형태에서, 키트는 사용 설명서를 추가로 포함한다. 하나의 양태에서, 키트는 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 입체이성질체들의 혼합물, 전구약물 또는 중수소화 유사체와, 본원에 기재된 질환 또는 병태를 포함하는 적응증의 치료에서의 상기 화합물의 사용에 대한 라벨 및/또는 설명서를 포함한다.
- [0423] 적합한 용기에 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 입체이성질체들의 혼합물, 전구약물 또는 중수소화 유사체를 포함하는 제조 물품이 또한 본원에 제공된다. 용기는 바이알, 병, 앰플, 사전 로딩된 시린지 및 정맥주사 백일 수 있다.
- [0424] **치료 방법 및 용도**
- [0425] 본 개시내용은 나아가 본원에 개시된 화합물에 의한 IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 및/또는 IKZF4 단백질)의 결합 및 분해를 통해 질환 및/또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 본원에 개시된 화합물의 용도에 관한 것이다. 나아가, 본 개시내용은 상기 화합물에 의한 IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 및/또는 IKZF4 단백질)의 결합 및 분해를 통해 IKZF 관련 질환 및/또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, IKZF 관련 질환 또는 병태는 IKZF2 단백질의 선택적 분해에 의해 완화된다. 일부 실시형태에서, IKZF 관련 질환 또는 병태는 IKZF2 단백질의 분해에 의해 완화된다. 일부 실시형태에서, IKZF 관련 질환 또는 병태는 IKZF2 단백질과 하나 이상의 추가 IKZF 단백질(예를 들어, IKZF1 및/또는 IKZF4 단백질)의 분해에 의해 완화된다. 일부 실시형태에서, IKZF 관련 질환 또는 병태는 IKZF4 단백질의 분해에 의해 완화된다.
- [0426] 일부 실시형태에서, IKZF 관련 질환 및/또는 병태는 IKZF2 관련 질환 및/또는 병태이다. 일부 실시형태에서, IKZF2 관련 질환 또는 병태는 IKZF2 단백질의 선택적 분해에 의해 완화된다. 일부 실시형태에서, IKZF2 관련

질환 및/또는 병태는 IKZF2 단백질과 하나 이상의 추가 IKZF 단백질(예를 들어, IKZF1 및/또는 IKZF4 단백질)의 분해에 의해 완화된다.

[0427] 본원에 언급된 약제는 본 개시내용에 따른 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 담체의 조합을 포함하는 통상적인 공정에 따라 제조될 수 있다.

[0428] 일부 실시형태에서, IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 관련 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에서 IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 관련 질환 또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 치료적 유효량의 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0429] 일부 실시형태에서, IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질)을 분해하는 방법으로서, 치료적 유효량의 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 이 필요로 하는 환자(예를 들어, IKZF2 단백질 관련 질환 또는 병태를 앓고 있는 환자)에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0430] 일부 실시형태에서, 세포의 증식을 감소시키는 방법으로서, 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 세포와 접촉시키고, 세포에서 IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 수준을 감소시키는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0431] 일부 실시형태에서, IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 수준의 감소를 필요로 하는 환자(예를 들어, IKZF2 관련 질환 또는 병태를 앓고 있는 환자)에서 IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 수준을 감소시키는 방법으로서, 치료적 유효량의 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0432] 일부 실시형태에서, IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 관련 질환 또는 병태는 암을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암은 혈액암이다. 일부 실시형태에서, 암은 고형 종양을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암은 악성 종양을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암은 전이암을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암은 하나 이상의 항암 요법에 대해 내성 또는 불응성이다. 일부 실시형태에서, 암세포의 약 50% 초과가 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체를 검출 가능하게 발현한다(예를 들어, 소위 "핫(hot)" 암 또는 종양). 일부 실시형태에서, 암세포의 약 1% 초과 내지 약 50% 미만이 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체를 검출 가능하게 발현한다(예를 들어, 소위 "웜(warm)" 암 또는 종양). 일부 실시형태에서, 암세포의 약 1% 미만이 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체를 검출 가능하게 발현한다(예를 들어, 소위 "콜드(cold)" 암 또는 종양).

[0433] 일부 실시형태에서, IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 관련 질환 또는 병태는 혈액암, 예를 들어 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), B세포 ALL, 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 질환(MPD), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 미분화 백혈병), 림프종(예를 들어, 소림프구성 림프종(SLL), 외투세포 림프종(MCL), 소포성 림프종(FL), T세포 림프종, B세포 림프종, 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종(MZL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM: Waldenström's macroglobulinemia)) 및/또는 골수종(예를 들어, 다발성 골수종(MM))이다.

[0434] 일부 실시형태에서, IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 관련 질환 또는 병태는 상피 종양(예를 들어, 암종, 편평세포 암종, 기저세포 암종, 편평상피 신생물), 선상 종양(예를 들어, 선암종, 선종, 선근종), 중간엽 또는 연조직 종양(예를 들어, 육종, 횡문근육종, 평활근육종, 지방육종, 섬유육종, 피부섬유육종, 신경섬유육종, 섬유성 조직구종, 혈관육종, 혈관점액종, 평활근종, 연골종, 연골육종, 폐포 연부 육종, 상피양 혈관내피종, 스피츠(Spitz) 종양, 윤활막 육종), 또는 림프종이다.

- [0435] 일부 실시형태에서, IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 관련 질환 또는 병태에는 하기와 같은 조직 또는 기관에 있거나 이러한 조직 또는 기관에서 발생하는 고형 종양이 포함된다:
- [0436] • 골(뼈)(예를 들어, 에나멜상피종, 동맥류성 골 낭종, 혈관육종, 연골모세포종, 연골종, 연골점액양 섬유종, 연골육종, 척삭종, 탈분화된 연골육종, 내연골종, 상피양 혈관내피종, 골의 섬유성 이형성증, 골의 거대세포 종양, 혈관종 및 관련 병변, 골모세포종, 골연골종, 골육종, 유골 골종, 골종, 골막 연골종, 데스모이드 종양(desmoid tumor), 유잉 육종(Ewing sarcoma));
- [0437] • 구순 및 구강(예를 들어, 치원성 에나멜모세포종, 구강 백반증, 구강 편평세포 암종, 원발성 구강 점막 흑색종); 타액선(예를 들어, 다형성 타액선 선종, 타액선 선양 낭포성 암종, 타액선 점막표피양 암종, 타액선 와르틴 종양(Warthin's tumor));
- [0438] • 식도(예를 들어, 바렛 식도(Barrett's esophagus), 이형성증 및 선암종);
- [0439] • 위를 포함하는 위장관(예를 들어, 위 선암종, 원발성 위 림프종, 위장관 기질 종양(GIST), 전이성 침착물, 위 유암종, 위 육종, 신경내분비 암종, 위 원발성 편평세포 암종, 위 선극세포종), 장 및 평활근(예를 들어, 정맥내 평활근종증), 결장(예를 들어, 결장직장 선암종), 직장, 항문;
- [0440] • 췌장(예를 들어, 장액성 신생물, 예컨대 미세낭포성 또는 거대낭포성 장액성 낭선종, 고형 장액성 낭선종, 폰 히펠-린다우(VHL: Von Hippel-Lindau) 관련 장액성 낭포성 신생물, 장액성 낭선암종; 점액성 낭포성 신생물(MCN), 관내 유두상 점액성 신생물(IPMN), 관내 종양세포형 유두상 신생물(IOPN), 관내 관상 신생물, 낭포성 선포 신생물, 예컨대 세엽세포 낭선종, 세엽세포 낭선암종, 췌장 선암종, 침습성 췌관 선암종, 예컨대 관상 선암종, 선편평세포 암종, 콜로이드 암종, 수질성 암종, 간세포양 암종, 반지세포 암종, 미분화 암종, 파골세포 유사 거대세포를 갖는 미분화 암종, 세엽세포 암종, 신경내분비 신생물, 신경내분비 미세선종, 신경내분비 종양(NET), 신경내분비 암종(NEC), 예컨대 소세포 또는 대세포 NEC, 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 세로토닌 생성 NET, 소마토스타틴종, VIP종, 고형 가유두상 신생물(SPN), 췌장모세포종);
- [0441] • 담낭(예를 들어, 담낭 및 간의 담관의 암종, 간내 담관암종);
- [0442] • 신경내분비(예를 들어, 부신피질 암종, 유암종 종양, 크롬친화세포종, 뇌하수체 선종);
- [0443] • 갑상선(예를 들어, 역형성(미분화) 암종, 수질성 암종, 종양세포성 종양, 유두상 암종, 선암종);
- [0444] • 간(예를 들어, 선종, 간세포 및 담관 복합 암종, 섬유층판 암종, 간모세포종, 간세포 암종, 중간엽, 중첩 기질 상피 종양(nested stromal epithelial tumor), 미분화 암종; 간세포 암종, 간내 담관암종, 담관 낭선암종, 상피양 혈관내피종, 혈관육종, 배아 육종, 횡문근육종, 고립성 섬유성 종양, 기형종, 난황낭 종양, 암육종, 횡문근양 종양);
- [0445] • 신장(예를 들어, ALK 재배열된 신장세포 암종, 혈액소성 신장세포 암종, 투명세포 신장세포 암종, 투명세포 육종, 후신 선종, 후신 선섬유종, 점액성 관상 및 방추세포 암종, 신종, 신모세포종(윌름스(Wilms) 종양), 유두상 선종, 유두상 신장세포 암종, 신장 종양세포종, 신장세포 암종, 석시네이트 데히드로게나아제 결핍 신장세포 암종, 집합관 암종);
- [0446] • 유방(예를 들어, 비제한적으로, 선방세포 암종, 선양 낭포성 암종, 아포크린 암종, 사상형 암종, 글리코겐 풍부/투명세포 염증성 암종, 지질 풍부 암종, 수질 암종, 화생성 암종, 미세유두상 암종, 점액성 암종, 신경내분비 암종, 종양세포형 암종, 유두상 암종, 피지선 암종, 분비성 유방 암종, 관상 암종을 포함하는 침습성 유관 암종; 비제한적으로, 다형성 암종, 반지세포 암종을 포함하는 소엽 암종);
- [0447] • 복막(예를 들어, 중피종; 원발성 복막암);
- [0448] • 여성 성 기관 조직, 예컨대 난소(예를 들어, 융모막암종, 상피 종양, 생식세포 종양, 성삭-기질 종양), 나팔관(예를 들어, 장액성 선암종, 점액성 선암종, 자궁내막양 선암종, 투명세포 선암종, 이행세포 암종, 편평세포 암종, 미분화 암종, 뮐러 종양(Müllerian tumor), 선육종, 평활근육종, 기형종, 생식세포 종양, 융모막

암종, 영양모세포 종양), 자궁(예를 들어, 자궁경부의 암종, 자궁내막 폴립, 자궁내막 과형성증, 상피내 암종(EIC), 자궁내막 암종(예를 들어, 자궁내막암종, 장액성 암종, 투명세포 암종, 점액성 암종, 편평세포 암종, 이행 암종, 소세포 암종, 미분화 암종, 중간엽 신생물), 평활근종(예를 들어, 자궁내막 기질 결절, 평활근육종, 자궁내막 기질 육종(ESS), 중간엽 종양), 상피 및 중간엽 복합 종양(예를 들어, 선섬유종, 암섬유종, 선육종, 암육종(악성 복합 중배엽 육종-MMMT)), 자궁내막 기질 종양, 자궁내막 악성 윌리 복합 종양, 임신성 영양모세포 종양(부분 포상기태, 완전 포상기태, 침습성 포상기태, 태반부 종양)), 음문, 질;

[0449] • 남성 성 기관 조직, 예컨대 전립선, 고환(예를 들어, 생식세포 종양, 정모세포 고환종), 음경;

[0450] • 방광(예를 들어, 편평세포 암종, 요로상피 암종, 방광 요로상피 암종);

[0451] • 뇌(예를 들어, 신경교종(예를 들어, 비침윤성, 저등급, 역형성 교모세포종을 포함하는 별아교세포종; 희소돌기아교세포종, 뇌실막세포종), 수막종, 신경절교종, 신경초종(신경집종), 두개인두종, 척삭종, 비호지킨 림프종(NHL), 무통성 비호지킨 림프종(iNHL), 불응성 iNHL, 뇌하수체 종양);

[0452] • 눈(예를 들어, 망막종, 망막모세포종, 안구 흑색종, 후방 포도막 흑색종, 홍채 과오종);

[0453] • 두경부(예를 들어, 비인두 암종, 내림프낭 종양(ELST), 표피양 암종, 후두암, 예컨대 편평세포 암종(SCC)(예를 들어, 성문 암종, 성문상부 암종, 성문하부 암종, 경성문 암종), 상피내 암종, 우측상, 방추세포, 및 기저양 SCC, 미분화 암종, 후두 선암종, 선양 낭포성 암종, 신경내분비 암종, 후두 육종), 두경부 부신경절 종(예를 들어, 경동맥체, 경정맥고실(jugulotympanic), 미주신경);

[0454] • 흉선(예를 들어, 흉선종);

[0455] • 심장(예를 들어, 심장 점액종);

[0456] • 폐(예를 들어, 소세포 암종(SCLC), 비소세포 폐 암종(NSCLC), 예컨대 편평세포 암종(SCC), 선암종 및 대세포 암종, 유암종(정형 또는 비정형), 암육종, 폐모세포종, 거대세포 암종, 방추세포 암종, 흉막폐모세포종);

[0457] • 림프(예를 들어, 림프종, 예컨대 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종(NHL), 무통성 비호지킨 림프종(iNHL), 불응성 iNHL, 엡스타인-바 바이러스(EBV) 관련 림프증식성 질환, 예컨대 B세포 림프종 및 T세포 림프종(예를 들어, 버킷 림프종; 거대 B세포 림프종, 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 외투세포 림프종, 무통성 B세포 림프종, 저등급 B세포 림프종, 피브리관 관련 미만성 거대세포 림프종; 원발성 삼출액 림프종; 형질모세포성 림프종; 결절외 NK/T세포 림프종, 비강 유형; 말초 T세포 림프종, 피부 T세포 림프종, 혈관면역모세포성 T세포 림프종; 소포성 T세포 림프종; 전신 T세포 림프종), 림프관평활근종증);

[0458] • 중추신경계(CNS)(예를 들어, 신경교종, 예컨대 별아교세포 종양(예를 들어, 모양세포성 별아교세포종, 모양점액성 별아교세포종, 뇌실막하 거대세포 별아교세포종, 다형성 황색별아교세포종, 미만성 별아교세포종, 원섬유성 별아교세포종, 팽대세포성 별아교세포종, 원형질성 별아교세포종, 역형성 별아교세포종, 교모세포종(예를 들어, 거대세포 교모세포종, 신경교육종, 다형성 교모세포종), 및 대뇌 신경교종증), 희소돌기아교세포 종양(예를 들어, 희소돌기아교세포종, 역형성 희소돌기아교세포종), 희소돌기-별아교세포 종양(oligoastrocytic tumor)(예를 들어, 희소돌기-별아교세포종, 역형성 희소돌기-별아교세포종), 뇌실막 종양(예를 들어, 뇌실막하 세포종, 점액유두상 뇌실막세포종, 뇌실막세포종(예를 들어, 세포성, 유두상, 투명세포, 띠뇌실막세포성), 역형성 뇌실막세포종), 시신경교종, 및 비신경교종(예를 들어, 맥락막종 종양, 신경원 종양, 및 신경원-신경교 복합 종양, 송과체 부위 종양, 배아 종양, 수모세포종, 수막 종양, 원발성 CNS 림프종, 생식세포 종양, 뇌하수체 선종, 두개 및 척주주변 신경 종양, 스텔라 영역(stellar region) 종양); 신경섬유종, 수막종, 말초 신경초 종양, 말초 신경모세포 종양(비제한적으로, 신경모세포종, 신경절신경모세포종, 신경절신경종 포함), 19번 삼염색체 뇌실막세포종);

[0459] • 신경내분비 조직(예를 들어, 부신 수질(크롬친화세포종) 및 부신외 부신경절((부신외) 부신경절종)을 포함하는 부신경절계);

[0460] • 피부(예를 들어, 투명세포 한선종, 피부 양성 섬유 조직구종, 원주종, 한선종, 흑색종(예컨대, 피부 흑

색종, 점막 흑색종), 모기질종, 스피즈 종양); 및

- [0461]  연조직(예를 들어, 공격성 혈관점액종, 폐포형문근육종, 포상 연부 육종, 혈관섬유종, 혈관종양 섬유성 조직구종, 활막 육종, 이상성 활막 육종, 투명세포 육종, 융기성 피부섬유육종, 테스모이드형 섬유종증, 소원형 세포 종양, 결합조직형성 소원형세포 종양, 탄력섬유종, 배아 횡문근육종, 유잉 종양/원시 신경외배엽 종양 (PNET), 골격외 점액성 연골육종, 골외성 골육종, 척추주변 육종, 염증성 근섬유아세포 종양, 지방모세포종, 지방종, 연골양 지방종, 지방육종/악성 지방종성 종양, 지방육종, 점액성 지방육종, 섬유점액성 육종, 림프관평활 근종, 악성 근상피종, 연부의 악성 흑색종, 근상피 암종, 근상피종, 점액염증성 섬유아세포성 육종, 미분화 육종, 주위세포종, 횡문근육종, 비횡문근육종 연조직 육종(NRSTS), 연조직 평활근육종, 미분화 육종, 고분화 지방 육종).
- [0462] 일부 실시형태에서, IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 관련 질환 또는 병태는 폐암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 췌장암 및 두경부암에서 선택되는 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 전이성이다.
- [0463] 일부 실시형태에서, IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 관련 질환 또는 병태는 소세포폐암(NSCLC), 흑색종, 삼중음성 유방암(TNBC), 비인두암(NPC), 미세부수체 안정성 결장직장암(mssCRC), 흉선종 및 위장관 기질 종양 (GIST)에서 선택되는 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 전이성이다.
- [0464] **투여량**
- [0465] 이용된 활성 성분의 유효 투여량은 이용되는 특정 화합물, 투여 방식, 치료하고자 하는 병태 및 치료하고자 하는 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 이러한 투여량은 담당자에 의해 용이하게 확인될 수 있다.
- [0466] 본 개시내용의 화합물이 지시되는 IKZF 단백질(예를 들어, IKZF2 단백질) 관련 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 경우, 본 개시내용의 화합물이 동물 체중 1 kg당 약 0.1 mg 내지 약 300 mg의 1일 투여량으로 투여될 때 일반적으로 만족스러운 결과가 얻어진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 단위 1일 용량으로, 하루에 2회 내지 6회로 분할된 용량으로, 또는 지속 방출 형태로 제공된다. 대부분의 대형 포유동물의 경우, 총 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. 70 kg 성인의 경우, 총 1일 용량은 일반적으로 약 0.1 mg 내지 약 200 mg일 것이다. 이러한 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 총 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 900 mg, 약 1 mg 내지 약 800 mg, 약 1 mg 내지 약 700 mg, 약 1 mg 내지 약 600 mg, 약 1 mg 내지 약 400 mg, 약 1 mg 내지 약 300 mg, 약 1 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 1 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 10 mg이다.
- [0467] 본 출원의 화합물 또는 이의 조성물은 상기 기재된 임의의 적합한 방식을 사용하여 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여될 수 있다. 또한, 상기 화합물의 투여 또는 치료는 수 일 동안 지속될 수 있으며; 예를 들어, 통상적으로 치료는 한 주기의 치료를 위해 적어도 7일, 14일 또는 28일 동안 지속될 수 있다. 치료 주기는 주기 사이에, 약 1일 내지 28일, 통상적으로 약 7일 또는 약 14일의 휴지 시간을 두고 빈번하게 교대로 일어난다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 또한 연속적일 수 있다.
- [0468] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법은 본원에 기재된 화합물을 약 1 mg 내지 800 mg의 초기 1일 용량으로 대상에게 투여하고, 임상 효능이 달성될 때까지 용량을 증분으로 증가시키는 단계를 포함한다. 용량을 증가시키는 데 약 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg 또는 100 mg의 증분이 사용될 수 있다. 투여량은 매일, 격일마다, 주 2회 또는 주 1회 증가될 수 있다.
- [0469] **병용물**
- [0470] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIAa), (IIIBb), (IIICc), (IIIDd) 또는 (IIIEe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 본원에 개시된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위해 1종 이상의 추가 치료제와 조합으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가 치료제이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 1종의 추가 치료제이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 2종의 추가 치료제이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 3종의 추가 치료제이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 4종의 추가 치료제이다.
- [0471] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIAa), (IIIBb), (IIICc), (IIIDd) 또는 (IIIEe)의 화합물, 또는 이의

약제학적으로 허용 가능한 염과, 1종 이상의 추가 치료제를 갖는다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가 치료제이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 1종의 추가 치료제이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 2종의 추가 치료제이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 3종의 추가 치료제이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 4종의 추가 치료제이다.

[0472] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제에는, 예를 들어 저해성 면역 체크포인트 차단제 또는 저해제, 자극성 면역 체크포인트 자극제, 아고니스트 또는 활성화제, 화학요법제, 항암제, 방사선치료제, 항신생물제, 항증식제, 항혈관형성제, 항염증제, 면역요법제, 치료용 항원 결합 분자(예를 들어, 임의의 형태의 단일특이적 및 다중특이적 항체, 또는 이의 단편, 예컨대 DART®, Duobody®, BiTE®, BiKE, TriKE, XmAb®, TandAb®, scFv, Fab, Fab 유도체), 이중특이적 항체, 비(non)면역글로불린 항체 모방체(예를 들어, 아드넥틴(adnectin), 아피바디(affibody), 아필린(affilin), 아피머(affimer), 아피틴(affitin), 알파바디(alphabody), 안티칼린(anticalin), 펩타이드 압타머, 아르마딜로 반복 단백질(ARM), 아트리머(atrimer), 아비머(avimer), 설계된 안티칼린 반복 단백질(DARPin®), 피노머(fynomer), 노틴(knottin), 쿠니츠(Kunitz) 도메인 펩타이드, 모노바디 및 nanoCLAMP 포함), 항체-약물 접합체(ADC), 항체-펩타이드 접합체, 종양용해성 바이러스, 유전자 개질제 또는 편집제, 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 세포(예를 들어, T세포 면역요법제, NK세포 면역요법제 또는 대식세포 면역요법제 포함), 조작된 T세포 수용체(TCR-T)를 포함하는 세포, 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다.

[0473] 예시적인 표적

[0474] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제에는, 예를 들어 하기와 같은 표적(예를 들어, 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드)의 저해제, 아고니스트, 안타고니스트, 리간드, 조절제, 자극제, 차단제, 활성화제 또는 억제제가 포함된다: 2'-5'-올리고아데닐레이트 합성효소(OAS1; NCBI 유전자 번호 4938); 5'-3' 엑소리보뉴클레아제 1(XRN1; NCBI 유전자 번호 54464); 5'-뉴클레오타다아제 엑토(NT5E, CD73; NCBI 유전자 번호 4907); ABL 원종양유전자 1, 비(non)수용체 티로신 키나아제(ABL1, BCR-ABL, c-ABL, v-ABL; NCBI 유전자 번호 25); 흑색종 2에 없음(AIM2; NCBI 유전자 번호 9447); 아세틸-CoA 아실트랜스퍼라아제 2(ACAA2; NCBI 유전자 번호 10499); 산 포스파타아제 3(ACP3; NCBI 유전자 번호 55); 아데노신 데아미나아제(ADA, ADA1; NCBI 유전자 번호 100); 아데노신 수용체(예를 들어, ADORA1(A1), ADORA2A(A2a, A2AR), ADORA2B(A2b, A2BR), ADORA3(A3); NCBI 유전자 번호 134, 135, 136, 137); AKT 세린/트레오닌 키나아제 1(AKT1, AKT, PKB; NCBI 유전자 번호 207); 막 알라닐 아미노펩티다아제(ANPEP, CD13; NCBI 유전자 번호 290); ALK 수용체 티로신 키나아제(ALK, CD242; NCBI 유전자 번호 238); 알파 태아단백질(AFP; NCBI 유전자 번호 174); 구리 함유 아민 옥시다아제(예를 들어, AOC1(DA01), AOC2, AOC3(VAP1); NCBI 유전자 번호 26, 314, 8639); 안드로젠 수용체(AR; NCBI 유전자 번호 367); 안지오프리에틴(ANGPT1, ANGPT2; NCBI 유전자 번호 284, 285); 안지오텐신 II 수용체 1형(AGTR1; NCBI 유전자 번호 185); 안지오텐신노겐(AGT; NCBI 유전자 번호 183); 아포지질단백질 A1(APOA1; NCBI 유전자 번호 335); 미토콘드리아 관련 세포자멸사 유도 인자 1(AIFM1, AIF; NCBI 유전자 번호 9131); 아라키도네이트 5-리폭시게나아제(ALOX5; NCBI 유전자 번호 240); 아스파라기나아제(ASPG; NCBI 유전자 번호 374569); 성상 동족체 1(ASTE1; NCBI 유전자 번호 28990); ATM 세린/트레오닌 키나아제(ATM; NCBI 유전자 번호 472); ATP 결합 카세트 서브패밀리 B 멤버 1(ABC1, CD243, GP170; NCBI 유전자 번호 5243); ATP 의존성 Clp 프로테아제(CLPP; NCBI 유전자 번호 8192); ATR 세린/트레오닌 키나아제(ATR; NCBI 유전자 번호 545); AXL 수용체 티로신 키나아제(AXL; NCBI 유전자 번호 558); B림프구 및 T림프구 관련(BTLA, CD272; NCBI 유전자 번호 151888); 바쿨로바이러스 IAP 반복 함유 단백질(BIRC2(cIAP1), BIRC3(cIAP2), XIAP(BIRC4, IAP3), BIRC5(서바이빈(survivin)); NCBI 유전자 번호 329, 330, 331, 332); 바시긴(Ok 혈액형)(BSG, CD147; NCBI 유전자 번호 682); B세포 림프종 2(BCL2; NCBI 유전자 번호 596); BCL2 결합 구성요소 3(BBC3, PUMA; NCBI 유전자 번호 27113); BCL2 유사(예를 들어, BCL2L1(Bcl-x), BCL2L2(BIM); Bcl-x; NCBI 유전자 번호 598, 10018); 베타 3-아드레날린 수용체(ADRB3; NCBI 유전자 번호 155); 골 감마-카르복시글루타메이트 단백질(BGLAP; NCBI 유전자 번호 632); 골형성 단백질-10 리간드(BMP10; NCBI 유전자 번호 27302); 브라디키닌 수용체(예를 들어, BDKRB1, BDKRB2; NCBI 유전자 번호 623, 624); B-RAF(BRAF; NCBI 유전자 번호 273); 중단점 클러스터 영역(BCR; NCBI 유전자 번호 613); 브로모도메인 및 외부 도메인(BET) 브로모도메인 함유 단백질(예를 들어, BRD2, BRD3, BRD4, BRDT; NCBI 유전자 번호 6046, 8019, 23476, 676); 브루톤(Bruton) 티로신 키나아제(BTK; NCBI 유전자 번호 695); 카드헤린(예를 들어, CDH3(p-카드헤린), CDH6(k-카드헤린); NCBI 유전자 번호 1001, 1004); 암/고환 항원(예를 들어, CTAG1A, CTAG1B, CTAG2; NCBI 유전자 번호 1485, 30848, 246100); 카나비노이드 수용체(예를 들어, CNR1(CB1), CNR2(CB2); NCBI 유전자 번호 1268, 1269); 탄수화물 선포트랜스퍼라아제 15(CHST15; NCBI 유전자 번호

51363); 탄산무수화효소(예를 들어, CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14; NCBI 유전자 번호 759, 760, 761, 762, 763, 765, 766, 767, 768, 770, 771, 11238, 23632, 56934, 377677); 암배아항원 관련 세포 부착 분자(예를 들어, CEACAM3(CD66d), CEACAM5(CD66e), CEACAM6(CD66c); NCBI 유전자 번호 1048, 1084, 4680); 카제인 키나아제(예를 들어, CSNK1A1(CK1), CSNK2A1(CK2); NCBI 유전자 번호 1452, 1457); 카스파아제(예를 들어, CASP3, CASP7, CASP8; NCBI 유전자 번호 836, 840, 841, 864); 카테닌 베타 1(CTNNB1; NCBI 유전자 번호 1499); 카텝신 G(CTSG; NCBI 유전자 번호 1511); Cbl 원종양유전자 B(CBLB, Cbl-b; NCBI 유전자 번호 868); C-C 모티프 케모카인 리간드 21(CCL21; NCBI 유전자 번호 6366); C-C 모티프 케모카인 수용체 2(CCR2; NCBI 유전자 번호 729230); C-C 모티프 케모카인 수용체(예를 들어, CCR3(CD193), CCR4(CD194), CCR5(CD195), CCR8(CDw198); NCBI 유전자 번호 1232, 1233, 1234, 1237); CCAAT 인핸서 결합 단백질 알파(CEBPA, CEBP; NCBI 유전자 번호 1050); 세포 부착 분자 1(CADM1; NCBI 유전자 번호 23705); 세포 분열 주기 7(CDC7; NCBI 유전자 번호 8317); 세포 통신 네트워크 인자 2(CCN2; NCBI 유전자 번호 1490); 세레블론(CRBN; NCBI 유전자 번호 51185); 체크포인트 키나아제(예를 들어, CHEK1(CHK1), CHEK2(CHK2); NCBI 유전자 번호 1111, 11200); 콜레스티스토키닌 B 수용체(CCKBR; NCBI 유전자 번호 887); 융모 성 젖샘자극호르몬 1(CSH1; NCBI 유전자 번호 1442); 클라우딘(예를 들어, CLDN6, CLDN18; NCBI 유전자 번호 9074, 51208); 분화 클러스터 마커(예를 들어, CD1A, CD1C, CD1D, CD1E, CD2, CD3 알파(TRA), CD 베타(TRB), CD 감마(TRG), CD 델타(TRD), CD4, CD8A, CD8B, CD19, CD20(MS4A1), CD22, CD24, CD25(IL2RA, TCGFR), CD28, CD33(SIGLEC3), CD37, CD38, CD39(ENTPD1), CD40(TNFRSF5), CD44(MIC4, PGP1), CD47(IAP), CD48(BLAST1), CD52, CD55(DAF), CD58(LFA3), CD74, CD79a, CD79b, CD80(B7-1), CD84, CD86(B7-2), CD96(TACTILE), CD99(MIC2), CD115(CSF1R), CD116(GMCSFR, CSF2RA), CD122(IL2RB), CD123(IL3RA), CD128(IL8R1), CD132(IL2RG), CD135(FLT3), CD137(TNFRSF9, 4-1BB), CD142(TF, TFA), CD152(CTLA4), CD160, CD182(IL8R2), CD193(CCR3), CD194(CCR4), CD195(CCR5), CD207, CD221(IGF1R), CD222(IGF2R), CD223(LAG3), CD226(DNAM1), CD244, CD247, CD248, CD276(B7-H3), CD331(FGFR1), CD332(FGFR2), CD333(FGFR3), CD334(FGFR4); NCBI 유전자 번호 909, 911, 912, 913, 914, 919, 920, 923, 925, 926, 930, 931, 933, 940, 941, 942, 945, 951, 952, 953, 958, 960, 961, 962, 965, 972, 973, 974, 1043, 1232, 1233, 1234, 1237, 1436, 1438, 1493, 1604, 2152, 2260, 2261, 2263, 2322, 3480, 3482, 3559, 3560, 3561, 3563, 3577, 3579, 3604, 3902, 4267, 6955, 6957, 6964, 6965, 8832, 10666, 11126, 50489, 51744, 80381, 100133941); 클러스테린(CLU; NCBI 유전자 번호 1191); 응고인자(예를 들어, F7, FXA; NCBI 유전자 번호 2155, 2159); 콜라겐 IV형 알파 사슬(예를 들어, COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5; NCBI 유전자 번호 1282, 1284, 1285, 1286, 1287); 콜렉틴 서브패밀리 멤버 10(COLEC10; NCBI 유전자 번호 10584); 집락자극인자(예를 들어, CSF1(MCSF), CSF2(GMCSF), CSF3(GCSF); NCBI 유전자 번호 1435, 1437, 1440); 보체 인자(예를 들어, C3, C5; NCBI 유전자 번호 718, 727); COP9 시그날로솜 서브유닛 5(COPS5; NCBI 유전자 번호 10987); C형 렉틴 도메인 패밀리 멤버(예를 들어, CLEC4C(CD303), CLEC9A(CD370), CLEC12A(CD371); CD371; NCBI 유전자 번호 160364, 170482, 283420); C-X-C 모티프 케모카인 리간드 12(CXCL12; NCBI 유전자 번호 6387); C-X-C 모티프 케모카인 수용체(CXCR1(IL8R1, CD128), CXCR2(IL8R2, CD182), CXCR3(CD182, CD183, IP-10R), CXCR4(CD184); NCBI 유전자 번호 2833, 3577, 3579, 7852); 시클린 D1(CCND1, BCL1; NCBI 유전자 번호 595); 시클린 의존성 키나아제(예를 들어, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK12; NCBI 유전자 번호 983, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1024, 1025, 8558, 51755); 시클린 G1(CCNG1; NCBI 유전자 번호 900); 시토크롬 P450 패밀리 멤버(예를 들어, CYP2D6, CYP3A4, CYP11A1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1, CYP51A1; NCBI 유전자 번호 1565, 1576, 1583, 1585, 1586, 1588, 1595); 시토크롬 P450 옥시도리덕타아제(POR; NCBI 유전자 번호 5447); 사이토 카인 유도성 SH2 함유 단백질(CISH; NCBI 유전자 번호 1154); 세포독성 T림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152; NCBI 유전자 번호 1493); DEAD-박스 헬리카아제(예를 들어, DDX5, DDX6, DDX58; NCBI 유전자 번호 1655, 1656, 23586); 델타 유사 표준 노치(Notch) 리간드(예를 들어, DLL3, DLL4; NCBI 유전자 번호 10683, 54567); 디아블로 IAP 결합 미토콘드리아 단백질(DIABLO, SMAC; NCBI 유전자 번호 56616); 디아실글리세롤 키나아제(예를 들어, DGKA, DGKZ; NCBI 유전자 번호 1606, 8525); dickkopf WNT 신호전달 경로 저해제(예를 들어, DKK1, DKK3; NCBI 유전자 번호 22943, 27122); 디히드로폴레이트 리덕타아제(DHFR; NCBI 유전자 번호 1719); 디히드로피리미딘 데히드로게나아제(DPYD; NCBI 유전자 번호 1806); 디펩티딜 펩티다아제 4(DPP4; NCBI 유전자 번호 1803); 디스코이딘 도메인 수용체 티로신 키나아제(예를 들어, DDR1(CD167), DDR2; CD167; NCBI 유전자 번호 780, 4921); DNA 의존성 단백질 키나아제(PRKDC; NCBI 유전자 번호 5591); DNA 토포이소머라아제(예를 들어, TOP1, TOP2A, TOP2B, TOP3A, TOP3B; NCBI 유전자 번호 7150, 7153, 7155, 7156, 8940); 도파크롬 토토머라아제(DCT; NCBI 유전자 번호 1638); 도파민 수용체 D2(DRD2; NCBI 유전자 번호 1318); DOT1 유사 히스톤 리신 메틸 트랜스퍼라아제(DOT1L; NCBI 유전자 번호 84444); 엑토뉴클레오타이드 피로포스파타아제/포스포디에스테라아제

3(ENPP3, CD203c; NCBI 유전자 번호 5169); EMAP 유사 4(EML4; NCBI 유전자 번호 27436); 엔도글린(ENG; NCBI 유전자 번호 2022); 소포체 아미노펩티다아제(예를 들어, ERAP1, ERAP2; NCBI 유전자 번호 51752, 64167); 제스트 2 폴리콤 억제성 복합체 2 서브유닛의 인헨서(EZH2; NCBI 유전자 번호 2146); 에프린 수용체(예를 들어, EPHA1, EPHA2EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA7, EPHB4; NCBI 유전자 번호 1969, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2050); 에프린(예를 들어, EFNA1, EFNA4, EFNB2; NCBI 유전자 번호 1942, 1945, 1948); 표피성장인자 수용체(예를 들어, ERBB1(HER1, EGFR), ERBB1 변이체 III(EGFRvIII), ERBB2(HER2, NEU, CD340), ERBB3(HER3), ERBB4(HER4); NCBI 유전자 번호 1956, 2064, 2065, 2066); 상피세포 부착 분자(EPCAM; NCBI 유전자 번호 4072); 상피 미토겐(EPGN; NCBI 유전자 번호 255324); 진행생물 번역 신장인자(예를 들어, EEF1A2, EEF2; NCBI 유전자 번호 1917, 1938); 진행생물 번역 개시인자(예를 들어, EIF4A1, EIF5A; NCBI 유전자 번호 1973, 1984); 엑스포틴-1(XPO1; NCBI 유전자 번호 7514); 파르네소이드 X 수용체(NR1H4, FXR; NCBI 유전자 번호 9971); Fas 리간드(FASLG, FASL, CD95L, CD178, TNFSF6; NCBI 유전자 번호 356); 지방산 아미드 히드롤라아제(FAAH; NCBI 유전자 번호 2166); 지방산 신타아제(FASN; FAS; NCBI 유전자 번호 2194); Ig 수용체의 Fc 단편(예를 들어, FCER1A, FCGR1, FCGR3A(CD16); NCBI 유전자 번호 2205, 2214, 2217); Fc 수용체 유사 5(FCRL5, CD307; NCBI 유전자 번호 83416); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP; NCBI 유전자 번호 2191); 섬유아세포 성장인자 수용체(예를 들어, FGFR1(CD331), FGFR2(CD332), FGFR3(CD333), FGFR4(CD334); NCBI 유전자 번호 2260, 2261, 2263, 2264); 섬유아세포 성장인자(예를 들어, FGF1(FGF 알파), FGF2(FGF 베타), FGF4, FGF5; NCBI 유전자 번호 2246, 2247, 2249, 2250); 피브로넥틴 1(FN1, MSF; NCBI 유전자 번호 2335); fms 관련 수용체 티로신 키나아제(예를 들어, FLT1(VEGFR1), FLT3(STK1, CD135), FLT4(VEGFR2); NCBI 유전자 번호 2321, 2322, 2324); fms 관련 수용체 티로신 키나아제 3 리간드(FLT3LG; NCBI 유전자 번호 2323); 초점 부착 키나아제 2(PTK2, FAK1; NCBI 유전자 번호 5747); 폴레이트 히드롤라아제 1(FOLH1, PSMA; NCBI 유전자 번호 2346); 폴레이트 수용체 1(FOLR1; NCBI 유전자 번호 2348); 포크헤드(forkhead) 박스 단백질 M1(FOXO1; NCBI 유전자 번호 2305); 푸린(FURIN, PACE; NCBI 유전자 번호 5045); FYN 티로신 키나아제(FYN, SYN; NCBI 유전자 번호 2534); 갈락틴(예를 들어, LGALS3, LGALS8(PCTA1), LGALS9; NCBI 유전자 번호 3958, 3964, 3965); 글루코코르티코이드 수용체(NR3C1, GR; NCBI 유전자 번호 2908); 글루쿠로니다아제 베타(GUSB; NCBI 유전자 번호 2990); 글루타메이트 대사자극성 수용체 1(GRM1; NCBI 유전자 번호 2911); 글루타미나아제(GLS; NCBI 유전자 번호 2744); 글루타티온 S-트랜스퍼라아제 Pi(GSTP1; NCBI 유전자 번호 2950); 글리코젠 신타아제 키나아제 3 베타(GSK3B; NCBI 유전자 번호 2932); 글리피칸 3(GPC3; NCBI 유전자 번호 2719); 성선자극호르몬 방출 호르몬 1(GNRH1; NCBI 유전자 번호 2796); 성선자극호르몬 방출 호르몬 수용체(GNRHR; NCBI 유전자 번호 2798); GPNMB 당단백질 nmb(GPNMB, 오스테오액티브인(osteoactivin); NCBI 유전자 번호 10457); 성장분화인자 2(GDF2, BMP9; NCBI 유전자 번호 2658); 성장인자 수용체 결합 단백질 2(GRB2, ASH; NCBI 유전자 번호 2885); 구아닐레이트 시클라아제 2C(GUCY2C, STAR, MECIL, MUCIL, NCBI 유전자 번호 2984); H19 각인 모계 발현 전사체(H19; NCBI 유전자 번호 283120); HCK 원종양유전자, Src 패밀리 티로신 키나아제(HCK; NCBI 유전자 번호 3055); 열충격 단백질(예를 들어, HSPA5(HSP70, BIP, GRP78), HSPB1(HSP27), HSP90B1(GP96); NCBI 유전자 번호 3309, 3315, 7184); 험 옥시게나아제(예를 들어, HMOX1(HO1), HMOX2(HO1); NCBI 유전자 번호 3162, 3163); 해파라나아제(HPSE; NCBI 유전자 번호 10855); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIM3, CD366; NCBI 유전자 번호 84868); 간세포 성장인자(HGF; NCBI 유전자 번호 3082); HERV-H LTR 관련 2(HHLA2, B7-H7; NCBI 유전자 번호 11148); 히스타민 수용체 H2(HRH2; NCBI 유전자 번호 3274); 히스톤 데아세틸라아제(예를 들어, HDAC1, HDAC7, HDAC9; NCBI 유전자 번호 3065, 9734, 51564); HRas 원종양유전자, GTPase(HRAS; NCBI 유전자 번호 3265); 저산소증 유도인자(예를 들어, HIF1A, HIF2A(EPAS1); NCBI 유전자 번호 2034, 3091); I-카파-B 키나아제(IKK 베타; NCBI 유전자 번호 3551, 3553); IKAROS 패밀리 아연 핑거(IKZF1(LYF1), IKZF3; NCBI 유전자 번호 10320, 22806); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11; NCBI 유전자 번호 152404); 인돌아민 2,3-디옥시게나아제(예를 들어, IDO1, IDO2; NCBI 유전자 번호 3620, 169355); 유도성 T세포 공동자극제(ICOS, CD278; NCBI 유전자 번호 29851); 유도성 T세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7-H2; NCBI 유전자 번호 23308); 인슐린 유사 성장인자 수용체(예를 들어, IGF1R, IGF2R; NCBI 유전자 번호 3480, 3482); 인슐린 유사 성장인자(예를 들어, IGF1, IGF2; NCBI 유전자 번호 3479, 3481); 인슐린 수용체(INSR, CD220; NCBI 유전자 번호 3643); 인테그린 서브유닛(예를 들어, ITGA5(CD49e), ITGAV(CD51), ITGB1(CD29), ITGB2(CD18, LFA1, MAC1), ITGB7; NCBI 유전자 번호 3678, 3685, 3688, 3695, 3698); 세포간 부착 분자 1(ICAM1, CD54; NCBI 유전자 번호 3383); 인터류킨 1 수용체 관련 키나아제 4(IRAK4; NCBI 유전자 번호 51135); 인터류킨 수용체(예를 들어, IL2RA(TGFR, CD25), IL2RB(CD122), IL2RG(CD132), IL3RA, IL6R, IL13RA2(CD213A2), IL22RA1; NCBI 유전자 번호 3598, 3559, 3560, 3561, 3563, 3570, 58985); 인터류킨(예를 들어, IL1A, IL1B, IL2, IL3, IL6(HGF), IL7, IL8(CXCL8), IL10(TGIF), IL12A, IL12B, IL15, IL17A(CTLA8), IL18, IL23A, IL24, IL-29(IFNL1); NCBI 유전자 번호 3552, 3553, 3558, 3562,

[illegible]

들어, NECTIN2(CD112, PVRL2), NECTIN4(PVRL4); NCBI 유전자 번호 5819, 81607); 신경세포 부착 분자 1(NCAM1, CD56; NCBI 유전자 번호 4684); 뉴로필린(예를 들어, NRP1(CD304, VEGF165R), NRP2(VEGF165R2); NCBI 유전자 번호 8828, 8829); 신경영양 수용체 티로신 키나아제(예를 들어, NTRK1(TRKA), NTRK2(TRKB), NTRK3(TRKC); NCBI 유전자 번호 4914, 4915, 4916); NFkB 활성화 단백질(NKAP; NCBI 유전자 번호 79576); NIMA 관련 키나아제 9(NEK9; NCBI 유전자 번호 91754); NLR 패밀리에 속한 도메인 함유 3(NLRP3, NALP3; NCBI 유전자 번호 114548); 노치 수용체(예를 들어, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4; NCBI 유전자 번호 4851, 4853, 4854, 4855); NRAS 원종양유전자, GTPase(NRAS; NCBI 유전자 번호 4893); 핵 인자 카파 B(NFKB1, NFKB2; NCBI 유전자 번호 4790, 4791); 핵 인자, 에리트로이드 2 유사 2(NFE2L2; NRF2; NCBI 유전자 번호 4780); 핵 수용체 서브패밀리 4 그룹 A 멤버 1(NR4A1; NCBI 유전자 번호 3164); 뉴클레올린(NCL; NCBI 유전자 번호 4691); 뉴클로포스민 1(NPM1; NCBI 유전자 번호 4869); 뉴클로타이드 결합 올리고머화 도메인 함유 2(NOD2; NCBI 유전자 번호 64127); 누딕스(nudix) 히드롤라아제 1(NUDT1; NCBI 유전자 번호 4521); O-6-메틸글루아민-DNA 메틸트랜스퍼라아제(MGMT; NCBI 유전자 번호 4255); 오피오이드 수용체 델타 1(OPRD1; NCBI 유전자 번호 4985); 오르니틴 데카르복실라아제 1(ODC1; NCBI 유전자 번호 4953); 옥소글루타레이트 데하이드로게나아제(OGDH; NCBI 유전자 번호 4967); 부갑상선 호르몬(PTH; NCBI 유전자 번호 5741); PD-L1(CD274; NCBI 유전자 번호 29126); 페리오스틴(POSTN; NCBI 유전자 번호 10631); 퍼옥시좀 증식인자 활성화 수용체(예를 들어, PPARA(PPAR 알파), PPARG(PPAR 델타), PPARG(PPAR 감마); NCBI 유전자 번호 5465, 5467, 5468); 포스포타아제 및 텐신 동족체(PTEN; NCBI 유전자 번호 5728); 포스포타이딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나아제(PIK3CA(PI3K 알파), PIK3CB(PI3K 베타), PIK3CD(PI3K 델타), PIK3CG(PI3K 감마); NCBI 유전자 번호 5290, 5291, 5293, 5294); 포스포리파아제(예를 들어, PLA2G1B, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G3, PLA2G4A, PLA2G5, PLA2G7, PLA2G10, PLA2G12A, PLA2G12B, PLA2G15; NCBI 유전자 번호 5319, 5320, 5321, 5322, 7941, 8399, 50487, 23659, 26279, 81579, 84647); Pim 원종양유전자, 세린/트레오닌 키나아제(예를 들어, PIM1, PIM2, PIM3; NCBI 유전자 번호 5292, 11040, 415116); 태반 성장인자(PGF; NCBI 유전자 번호 5228); 플라스미노겐 활성화제, 우로키나아제(PLAU, u-PA, ATF; NCBI 유전자 번호 5328); 혈소판 유래 성장인자 수용체(예를 들어, PDGFRA(CD140A, PDGFR2), PDGFRB(CD140B, PDGFR1); NCBI 유전자 번호 5156, 5159); 플렉신 B1(PLXNB1; NCBI 유전자 번호 5364); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155; NCBI 유전자 번호 5817); 폴로 유사 키나아제 1(PLK1; NCBI 유전자 번호 5347); 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라아제(예를 들어, PARP1, PARP2, PARP3; NCBI 유전자 번호 142, 10038, 10039); 폴리콤 단백질 EED(EED; NCBI 유전자 번호 8726); 포르쿠피 O-아실트랜스퍼라아제(PORCN; NCBI 유전자 번호 64840); PRAME 핵 수용체 전사 조절제(PRAME; NCBI 유전자 번호 23532); 전멜라닌소체 단백질(PMEL; NCBI 유전자 번호 6490); 프로게스테론 수용체(PGR; NCBI 유전자 번호 5241); 세포예정사 1(PDCD1, PD-1, CD279; NCBI 유전자 번호 5133); 세포예정사 1 리간드 2(PDCD1LG2, CD273, PD-L2; NCBI 유전자 번호 80380); 프로미닌 1(PROM1, CD133; NCBI 유전자 번호 8842); 전골수성 백혈병(PML; NCBI 유전자 번호 5371); 프로사포신(PSAP; NCBI 유전자 번호 5660); 프로스타글란딘 E 수용체 4(PTGER4; NCBI 유전자 번호 5734); 프로스타글란딘 E 신타아제(PTGES; NCBI 유전자 번호 9536); 프로스타글란딘-엔도퍼옥시드 신타아제(PTGS1(COX1), PTGS2(COX2); NCBI 유전자 번호 5742, 5743); 프로테아좀 20S 서브유닛 베타 9(PSMB9; NCBI 유전자 번호 5698); 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라아제(예를 들어, PRMT1, PRMT5; NCBI 유전자 번호 3276, 10419); 단백질 키나아제 N3(PKN3; NCBI 유전자 번호 29941); 단백질 포스포타아제 2A(PPP2CA; NCBI 유전자 번호 5515); 단백질 티로신 키나아제 7(비활성(inactive))(PTK7; NCBI 유전자 번호 5754); 단백질 티로신 포스포타아제 수용체(PTPRB(PTPB), PTPRC(CD45R); NCBI 유전자 번호 5787, 5788); 프로티모신 알파(PTMA; NCBI 유전자 번호 5757); 퓨린 뉴클레오타이드 포스포릴라아제(PNP; NCBI 유전자 번호 4860); 푸린성 수용체 P2X 7(P2RX7; NCBI 유전자 번호 5027); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R; NCBI 유전자 번호 79037); Raf-1 원종양유전자, 세린/트레오닌 키나아제(RAF1, c-Raf; NCBI 유전자 번호 5894); RAR 관련 고아 수용체 감마(RORC; NCBI 유전자 번호 6097); ras 동족체 패밀리에 속한 C(RHOC); NCBI 유전자 번호 389); mTORC1 결합 Ras 동족체(RHEB; NCBI 유전자 번호 6009); RB 전사 보조억제제 1(RB1; NCBI 유전자 번호 5925); 수용체 상호작용 세린/트레오닌 단백질 키나아제 1(RIPK1; NCBI 유전자 번호 8737); ret 원종양유전자(RET; NCBI 유전자 번호 5979); 레티노산 초기 전사체(예를 들어, RAET1E, RAET1G, RAET1L; NCBI 유전자 번호 135250, 154064, 353091); 레티노산 수용체 알파(예를 들어, RARA, RARG; NCBI 유전자 번호 5914, 5916); 레티노이드 X 수용체(예를 들어, RXRA, RXRB, RXRG; NCBI 유전자 번호 6256, 6257, 6258); Rho 관련 이중나선 함유 단백질 키나아제(예를 들어, ROCK1, ROCK2; NCBI 유전자 번호 6093, 9475); 리보솜 단백질 S6 키나아제 B1(RPS6KB1, S6K-베타 1; NCBI 유전자 번호 6198); 고리 핑거 단백질 128(RNF128, GTRIL; NCBI 유전자 번호 79589); ROS 원종양유전자 1, 수용체 티로신 키나아제(ROS1; NCBI 유전자 번호 6098); 로터리(roundabout) 유도 수용체 4(ROBO4; NCBI 유전자 번호 54538); RUNX 패밀리에 속한 전사인자 3(RUNX3; NCBI 유전자 번호 864); S100 칼슘 결합 단백질 A9(S100A9; NCBI 유전자 번호

6280); 분비된 프리즐드(frizzled) 관련 단백질 2(SFRP2; NCBI 유전자 번호 6423); 분비된 인단백질 1(SPP1; NCBI 유전자 번호 6696); 세크레토글로빈 패밀리아 1A 멤버 1(SCGB1A1; NCBI 유전자 번호 7356); 셀렉틴(예를 들어, SELE, SELL(CD62L), SELP(CD62); NCBI 유전자 번호 6401, 6402, 6403); 세마포린 4D(SEMA4D; CD100; NCBI 유전자 번호 10507); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴(SIGLEC7(CD328), SIGLEC9(CD329), SIGLEC10; NCBI 유전자 번호 27036, 27180, 89790); 신호 조절 단백질 알파(SIRPA, CD172A; NCBI 유전자 번호 140885); 신호전달인자 및 전사 활성화제(예를 들어, STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B; NCBI 유전자 번호 6772, 6774, 6776, 6777); 시르투인-3(SIRT3; NCBI 유전자 번호 23410); 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM) 패밀리아 멤버(예를 들어, SLAMF1(CD150), SLAMF6(CD352), SLAMF7(CD319), SLAMF8(CD353), SLAMF9; NCBI 유전자 번호 56833, 57823, 89886, 114836); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리아 멤버 6(SLITRK6; NCBI 유전자 번호 84189); 평활화, 프리즐드 클래스 수용체(SMO; NCBI 유전자 번호 6608); 가용성 에폭시드 히드롤라아제 2(EPHX2; NCBI 유전자 번호 2053); 용질 담체 패밀리아 멤버(예를 들어, SLC3A2(CD98), SLC5A5, SLC6A2, SLC10A3, SLC34A2, SLC39A6, SLC43A2(LAT4), SLC44A4; NCBI 유전자 번호 6520, 6528, 6530, 8273, 10568, 25800, 80736, 124935); 소마토스타틴 수용체(예를 들어, SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5; NCBI 유전자 번호 6751, 6752, 6753, 6754, 6755); 소닉 헤지호그 신호전달 분자(SHH; NCBI 유전자 번호 6469); Sp1 전사인자(SP1; NCBI 유전자 번호 6667); 스펅고신 키나아제(예를 들어, SPHK1, SPHK2; NCBI 유전자 번호 8877, 56848); 스펅고신-1-포스페이트 수용체 1(S1PR1, CD363; NCBI 유전자 번호 1901); 비장 관련 티로신 키나아제(SYK; NCBI 유전자 번호 6850); 스피라아신 인자 3B 인자 1(SF3B1; NCBI 유전자 번호 23451); SRC 원종양유전자, 비수용체 티로신 키나아제(SRC; NCBI 유전자 번호 6714); 스타빌린 1(STAB1, CLEVER-1; NCBI 유전자 번호 23166); STEAP 패밀리아 멤버 1(STEAP1; NCBI 유전자 번호 26872); 스테로이드 설파타아제(STS; NCBI 유전자 번호 412); 인터페론 반응 cGAMP 상호작용제의 자극제 1(STING1; NCBI 유전자 번호 340061); 수퍼옥시드 디스뮤타아제 1(SOD1, ALS1; NCBI 유전자 번호 6647); 사이토카인 신호전달 억제제(SOCS1(CISH1), SOCS3(CISH3); NCBI 유전자 번호 8651, 9021); 시냅신 3(SYN3; NCBI 유전자 번호 8224); 신데칸 1(SDC1, CD138, 신데칸; NCBI 유전자 번호 6382); 시뉴클레인 알파(SNCA, PARK1; NCBI 유전자 번호 6622); T세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4(TIMD4, SMUCKLER; NCBI 유전자 번호 91937); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T세포 면역수용체(TIGIT; NCBI 유전자 번호 201633); 타키킨인 수용체(예를 들어, TACR1, TACR3; NCBI 유전자 번호 6869, 6870); TANK 결합 키나아제 1(TBK1; NCBI 유전자 번호 29110); 탄키라아제(TNKS; NCBI 유전자 번호 8658); TATA-박스 결합 단백질 관련 인자, RNA 폴리머라아제 I 서브유닛 B(TAF1B; NCBI 유전자 번호 9014); T-박스 전사인자 T(TBXT; NCBI 유전자 번호 6862); TCDD 유도성 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라아제(TIPARP, PAPR7; NCBI 유전자 번호 25976); tec 단백질 티로신 키나아제(TEC; NCBI 유전자 번호 7006); TEK 수용체 티로신 키나아제(TEK, CD202B, TIE2; NCBI 유전자 번호 7010); 텔로머라아제 역전사효소(TERT; NCBI 유전자 번호 7015); 테나신 C(TNC; NCBI 유전자 번호 3371); 3' 복구 엑소뉴클레아제(예를 들어, TREX1, TREX2; NCBI 유전자 번호 11277, 11219); 트롬보모듈린(THBD, CD141; NCBI 유전자 번호 7056); 티미딘 키나아제(예를 들어, TK1, TK2; NCBI 유전자 번호 7083, 7084); 티미딘 포스포릴라아제(TYMP; NCBI 유전자 번호 1890); 티미딜레이트 신타아제(TYMS; NCBI 유전자 번호 7298); 갑상선 호르몬 수용체(THRA, THRB; NCBI 유전자 번호 7606, 7608); 갑상선자극호르몬 수용체(TSHR; NCBI 유전자 번호 7253); TNF 수퍼패밀리 멤버(예를 들어, TNFSF4(OX40L, CD252), TNFSF5(CD40L), TNFSF7(CD70), TNFSF8(CD153, CD30L), TNFSF9(4-1BB-L, CD137L), TNFSF10(TRAIL, CD253, APO2L), TNFSF11(CD254, RANKL2, TRANCE), TNFSF13(APRIL, CD256, TRAIL2), TNFSF13b(BAFF, BLYS, CD257), TNFSF14(CD258, LIGHT), TNFSF18(GITRL); NCBI 유전자 번호 944, 959, 970, 7292, 8600, 8740, 8741, 8743, 8744, 8995); 톨유사 수용체(예를 들어, TLR1(CD281), TLR2(CD282), TLR3(CD283), TLR4(CD284), TLR5, TLR6(CD286), TLR7, TLR8(CD288), TLR9(CD289), TLR10(CD290); NCBI 유전자 번호 7096, 7097, 7098, 7099, 10333, 51284, 51311, 54106, 81793); 트랜스페린(TF; NCBI 유전자 번호 7018); 트랜스페린 수용체(TFRC, CD71; NCBI 유전자 번호 7037); 형질전환 성장인자(예를 들어, TGFA, TGFB1; NCBI 유전자 번호 7039, 7040); 형질전환 성장인자 수용체(예를 들어, TGFB1, TGFB2, TGFB3; NCBI 유전자 번호 7046, 7048, 7049); 형질전환 단백질 E7(E7; NCBI 유전자 번호 1489079); 트랜스글루타미나아제 5(TGM5; NCBI 유전자 번호 9333); 일시적 수용체 전위 양이온 채널 서브패밀리 V 멤버 1(TRPV1, VR1; NCBI 유전자 번호 7442); 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H, IGPR1; NCBI 유전자 번호 126259); 골수세포에서 발현되는 촉발성 수용체(예를 들어, TREM1(CD354), TREM2; NCBI 유전자 번호 54209, 54210); 트로피닌(TRO, MAGED3; NCBI 유전자 번호 7216); 영양막 당단백질(TPBG; NCBI 유전자 번호 7162); 트립토판 2,3-디옥시게나아제(TDO2; NCBI 유전자 번호 6999); 트립토판 히드록실라아제(예를 들어, TPH1, TPH2; NCBI 유전자 번호 7166, 121278); 중양 관련 칼슘 신호전달체 2(TACSTD2, TROP2, EGP1; NCBI 유전자 번호 4070); 중양괴사인자(TNF; NCBI 유전자 번호 7124); 중양괴사인자(TNF) 수용체 수퍼패밀리 멤버(예를 들어, TNFRSF1A(CD120a), TNFRSF1B(CD120b), TNFRSF4(OX40), TNFRSF5(CD40), TNFRSF6(CD95, FAS 수용체),

TNFRSF7(CD27), TNFRSF8(CD30), TNFRSF9(CD137, 4-1BB), TNFRSF10A(CD261), TNFRSF10B(Trail, DR5, CD262), TNFRSF10C, TNFRSF10D, TNFRSF11A, TNFRSF11B(OPG), TNFRSF12A, TNFRSF13B, TNFRSF13C(CD268, BAFFR), TNFRSF14(CD270, LIGHTR), TNFRSF16, TNFRSF17(CD269, BCMA), TNFRSF18(GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21, TNFRSF25; NCBI 유전자 번호 355, 608, 939, 943, 958, 3604, 4804, 4982, 7132, 7133, 7293, 8718, 8764, 8784, 8792, 8793, 8794, 8795, 8797, 23495, 27242, 51330, 55504); 종양 단백질 p53(TP53; NCBI 유전자 번호 7157); 종양 억제제 2, 미토콘드리아 칼슘 조절제(TUSC2; NCBI 유전자 번호 11334); TYRO3 단백질 티로신 키나아제(TYRO3; BYK; NCBI 유전자 번호 7301); 티로시나아제(TYR; NCBI 유전자 번호 7299); 티로신 히드록실라아제(TH; NCBI 유전자 번호 7054); 면역글로불린 유사 도메인 및 EGF 유사 도메인을 갖는 티로신 키나아제 1 (예를 들어, TIE1, TIE1; NCBI 유전자 번호 7075); 티로신 단백질 포스파타아제 비수용체 11형(PTPN11, SHP2; NCBI 유전자 번호 5781); 유비퀴틴 접합 효소 E2 I(UBE2I, UBC9; NCBI 유전자 번호 7329); 유비퀴틴 C-말단 히드롤라아제 L5(UCHL5; NCBI 유전자 번호 51377); 유비퀴틴 특이적 펩티다아제 7(USP7; NCBI 유전자 번호 7874); 유비퀴틴 유사 개질제 활성화 효소 1(UBA1; NCBI 유전자 번호 7317); UL16 결합 단백질(예를 들어, ULBP1, ULBP2, ULBP3; NCBI 유전자 번호 79465, 80328, 80328); 발로신 함유 단백질(VCP, CDC48; NCBI 유전자 번호 7415); 혈관세포 부착 분자 1(VCAM1, CD106; NCBI 유전자 번호 7412); 혈관내피 성장인자(예를 들어, VEGFA, VEGFB; NCBI 유전자 번호 7422, 7423); 비멘틴(VIM; NCBI 유전자 번호 7431); 비타민 D 수용체(VDR; NCBI 유전자 번호 7421); V-set 도메인 함유 T세포 활성화 저해제 1(VTCN1, B7-H4; NCBI 유전자 번호 79679); V-set 면역조절 수용체(VSIR, VISTA, B7-H5; NCBI 유전자 번호 64115); WEE1 G2 체크포인트 키나아제(WEE1; NCBI 유전자 번호 7465); WRN RecQ 유사 헬리카아제(WRN; RECQ3; NCBI 유전자 번호 7486); WT1 전사인자(WT1; NCBI 유전자 번호 7490); WW 도메인 함유 전사 조절제 1(WWTR1; TAZ; NCBI 유전자 번호 25937); X-C 모티프 케모카인 리간드 1(XCL1, ATAC; NCBI 유전자 번호 6375); X-C 모티프 케모카인 수용체 1(XCR1, GPR5, CCXCR1; NCBI 유전자 번호 2829); Yes1 관련 전사 조절제(YAP1; NCBI 유전자 번호 10413); 또는 제타 사슬 관련 단백질 키나아제 70(ZAP70; NCBI 유전자 번호 7535).

[0475] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제에는, 예를 들어 하기를 표적으로 하는 작용제가 포함된다: 5'-뉴클레오타다아제 엑토(NT5E 또는 CD73; NCBI 유전자 번호 4907); 아데노신 A_{2A} 수용체(ADORA2A; NCBI 유전자 번호 135); 아데노신 A_{2B} 수용체(ADORA2B; NCBI 유전자 번호 136); C-C 모티프 케모카인 수용체 8(CCR8, CDw198; NCBI 유전자 번호 1237); 사이토카인 유도성 SH2 함유 단백질(CISH; NCBI 유전자 번호 1154); 디아실글리세롤 키나아제 알파(DGKA, DAGK, DAGK1 또는 DGK-알파; NCBI 유전자 번호 1606); fms 유사 티로신 키나아제 3(FLT3, CD135; NCBI 유전자 번호 2322); 인테그린 관련 단백질(IAP, CD47; NCBI 유전자 번호 961); 인터류킨-2(IL2; NCBI 유전자 번호 3558); 인터류킨 2 수용체(IL2RA, IL2RB, IL2RG; NCBI 유전자 번호 3559, 3560, 3561); 키르스텐(Kirsten) 래트 육종 바이러스(KRAS; NCBI 유전자 번호 3845; KRAS G12C 또는 G12D와 같은 돌연변이 포함); 미토겐 활성화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 키나아제 1(MAP4K1)(조혈 전구세포 키나아제 1(HPK1)로도 불림, NCBI 유전자 번호 11184); 골수세포 백혈병 서열 1 세포자멸사 조절제(MCL1; NCBI 유전자 번호 4170); 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나아제, 촉매 서브유닛 델타(PIK3CD; NCBI 유전자 번호 5293); 예정사 리간드 1(PD-L1, CD274; NCBI 유전자 번호 29126); 세포 예정사 단백질 1(PD-1, CD279; NCBI 유전자 번호 5133); 원종양유전자 c-KIT(KIT, CD117; NCBI 유전자 번호 3815); 신호 조절 단백질 알파(SIRPA, CD172A; NCBI 유전자 번호 140885); TCDD 유도성 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라아제(TIPARP, PARP7; NCBI 유전자 번호 25976); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T세포 면역수용체(TIGIT; NCBI 유전자 번호 201633); 골수세포에서 발현되는 촉발성 수용체 1(TREM1; NCBI 유전자 번호 54210); 골수세포에서 발현되는 촉발성 수용체 2(TREM2; NCBI 유전자 번호 54209); 종양 관련 칼슘 신호전달제 2(TACSTD2, TROP2, EGP1; NCBI 유전자 번호 4070); 종양괴사인자 수용체 슈퍼패밀리, 멤버 4(TNFRSF4, CD134, OX40; NCBI 유전자 번호 7293); 종양괴사인자 수용체 슈퍼패밀리, 멤버 9(TNFRSF9, 4-1BB, CD137; NCBI 유전자 번호 3604); 종양괴사인자 수용체 슈퍼패밀리, 멤버 18(TNFRSF18, CD357, GITR; NCBI 유전자 번호 8784); WRN RecQ 유사 헬리카아제(WRN; NCBI 유전자 번호 7486); 또는 아연 핑거 단백질 헬리오스(IKZF2; NCBI 유전자 번호 22807).

[0476] **예시적인 작용 메커니즘**

[0477] **면역 체크포인트 조절제**

[0478] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIHa), (IIHb), (IIHc), (IIId) 또는 (IIHe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 저해성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 1종 이상의 차단제 또는 저해제, 및/또는 1종 이상의 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 1종 이상의 자극제, 활성화제 또는 아고니스트와 함께 투여된다. 저해성 면

역 체크포인트의 차단 또는 저해는 T세포 또는 NK세포 활성화를 긍정적으로 조절하고, 종양 미세환경 내에서 암 세포의 면역 회피를 방지할 수 있다. 자극성 면역 체크포인트의 활성화 또는 자극은 암 치료법에서 면역 체크 포인트 저해제의 효과를 증강시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 T세포 반응을 조절한다(예를 들어, 문헌[Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110]에 검토되어 있음). 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 NK세포 반응을 조절한다(예를 들어, 문헌[Davis, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75] 및 문헌[Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688]에 검토되어 있음). 조절 T세포(Treg)의 저해 또는 Treg 고갈은 항종양 면역 반응의 억제제를 완화시킬 수 있고, 항암 효과를 나타낼 수 있다(예를 들어, 문헌[Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77; Tanaka] 및 문헌[Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-1146]에 검토되어 있음).

[0479]

본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 조합될 수 있는 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 예에는, 하기가 포함된다: CD27(NCBI 유전자 번호 939), CD70(NCBI 유전자 번호 970); CD40(NCBI 유전자 번호 958), CD40LG(NCBI 유전자 번호 959); CD47(NCBI 유전자 번호 961), SIRPA(NCBI 유전자 번호 140885); CD48(SLAMF2; NCBI 유전자 번호 962), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H; NCBI 유전자 번호 126259), CD84(LY9B, SLAMF5; NCBI 유전자 번호 8832), CD96(NCBI 유전자 번호 10225), CD160(NCBI 유전자 번호 11126), MS4A1(CD20; NCBI 유전자 번호 931), CD244(SLAMF4; NCBI 유전자 번호 51744); CD276(B7H3; NCBI 유전자 번호 80381); V-set 도메인 함유 T세포 활성화 저해제 1(VTCN1, B7H4); V-set 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA; NCBI 유전자 번호 64115); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3; NCBI 유전자 번호 152404); 자연살해세포 세포독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7H6; NCBI 유전자 번호 374383); HERV-H LTR 관련 단백질 2(HHLA2, B7H7; NCBI 유전자 번호 11148); 유도성 T세포 공동자극제 (ICOS, CD278; NCBI 유전자 번호 29851); 유도성 T세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2; NCBI 유전자 번호 23308); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40; NCBI 유전자 번호 7293); TNF 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40L; NCBI 유전자 번호 7292); TNFRSF8(CD30; NCBI 유전자 번호 943), TNFRSF8(CD30L; NCBI 유전자 번호 944); TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1; NCBI 유전자 번호 8797), TNFRSF9(CD137; NCBI 유전자 번호 3604), TNFRSF9(CD137L; NCBI 유전자 번호 8744); TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2; NCBI 유전자 번호 8795), TNFRSF10(TRAIL; NCBI 유전자 번호 8743); TNFRSF14(HVEM, CD270; NCBI 유전자 번호 8764), TNFRSF14(HVEML; NCBI 유전자 번호 8740); CD272(B림프구 및 T림프구 관련(BTLA); NCBI 유전자 번호 151888); TNFRSF17(BCMA, CD269; NCBI 유전자 번호 608), TNFRSF13B(BAFF; NCBI 유전자 번호 10673); TNFRSF18(GITR; NCBI 유전자 번호 8784), TNFRSF18(GITRL; NCBI 유전자 번호 8995); MHC 클래스 I 폴리펩타이드 관련 서열 A(MICA; NCBI 유전자 번호 100507436); MHC 클래스 I 폴리펩타이드 관련 서열 B(MICB; NCBI 유전자 번호 4277); CD274(CD274, PDL1, PD-L1; NCBI 유전자 번호 29126); 세포예정사 1(PCD1, PD1, PD-1; NCBI 유전자 번호 5133); 세포독성 T림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152; NCBI 유전자 번호 1493); CD80(B7-1; NCBI 유전자 번호 941), CD28(NCBI 유전자 번호 940); 렉틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112; NCBI 유전자 번호 5819); CD226(DNAM-1; NCBI 유전자 번호 10666); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155; NCBI 유전자 번호 5817); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R; NCBI 유전자 번호 79037); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T세포 면역수용체 (TIGIT; NCBI 유전자 번호 201633); T세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4(TIMD4; TIM4; NCBI 유전자 번호 91937); A형간염바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3; NCBI 유전자 번호 84868); 갈렉틴 9(LGALS9; NCBI 유전자 번호 3965); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); NCBI 유전자 번호 3902); 신호전달 림프구 활성화 분자 패밀리 멤버 1(SLAMF1, SLAM, CD150; NCBI 유전자 번호 6504); 림프구 항원 9(LY9, CD229, SLAMF3; NCBI 유전자 번호 4063); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352; NCBI 유전자 번호 114836); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, CD319; NCBI 유전자 번호 57823); UL16 결합 단백질 1(ULBP1; NCBI 유전자 번호 80329); UL16 결합 단백질 2(ULBP2; NCBI 유전자 번호 80328); UL16 결합 단백질 3(ULBP3; NCBI 유전자 번호 79465); 레티노산 초기 전사체 1E(RAET1E; ULBP4; NCBI 유전자 번호 135250); 레티노산 초기 전사체 1G(RAET1G; ULBP5; NCBI 유전자 번호 353091); 레티노산 초기 전사체 1L(RAET1L; ULBP6; NCBI 유전자 번호 154064); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 1(KIR, CD158E1; NCBI 유전자 번호 3811, 예를 들어, 리릴루맵 (lirilumab)(IPH-2102, IPH-4102)); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A; NCBI 유전자 번호 3821); 살해세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314; NCBI 유전자 번호 22914); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C2(KLRC2, CD159c, NKG2C; NCBI 유전자 번호 3822); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C3(KLRC3, NKG2E; NCBI 유전자 번호 3823); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C4(KLRC4, NKG2F; NCBI 유전자 번호 8302); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 1(KIR2DL1; NCBI 유전자 번호 3802); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 2(KIR2DL2; NCBI 유전자 번호 3803); 살해세포 면역글로

불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 3(KIR2DL3; NCBI 유전자 번호 3804); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 1(KIR3DL1); 살해세포 력틴 유사 수용체 D1(KLRD1; NCBI 유전자 번호 3824); 살해세포 력틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1; NCBI 유전자 번호 10219); 시알산 결합 Ig 유사 력틴 7(SIGLEC7; NCBI 유전자 번호 27036); 및 시알산 결합 Ig 유사 력틴 9(SIGLEC9; NCBI 유전자 번호 27180).

[0480]

일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 1종 이상의 T세포 저해성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 1종 이상의 차단제 또는 저해제와 함께 투여된다. 예시적인 T세포 저해성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체에는, 하기가 포함된다: CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포예정사 1 리간드 2(PDCD1LG2, PD-L2, CD273); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD276(B7H3); V-set 도메인 함유 T세포 활성화 저해제 1(VTCN1, B7H4); V-set 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEM); CD272(B림프구 및 T림프구 관련(BTLA)); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유 단백질(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T세포 면역수용체(TIGIT); 림프구 활성화 유전자 3(LAG3, CD223); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈렉틴 9(LGALS9); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 1(KIR, CD158E1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 1(KIR2DL1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 2(KIR2DL2); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 3(KIR2DL3); 및 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 1(KIR3DL1). 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1종 이상의 T세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 1종 이상의 아고니스트 또는 활성화제와 함께 투여된다. 예시적인 T세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다: CD27, CD70; CD40, CD40LG; 유도성 T세포 공동자극제(ICOS, CD278); 유도성 T세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 접착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); CD244(2B4, SLAMF4), 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 접착 분자(PVR, CD155). 예를 들어, 문헌[Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110] 참조.

[0481]

일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 1종 이상의 NK세포 저해성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 1종 이상의 차단제 또는 저해제와 함께 투여된다. 예시적인 NK세포 저해성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체에는, 하기가 포함된다: 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 1(KIR, CD158E1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 1(KIR2DL1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 2(KIR2DL2); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 3(KIR2DL3); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 테일 1(KIR3DL1); 살해세포 력틴 유사 수용체 C1(KLR1, NKG2A, CD159A); 살해세포 력틴 유사 수용체 D1(KLRD1, CD94), 살해세포 력틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 력틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 력틴 9(SIGLEC9). 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1종 이상의 NK세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 1종 이상의 아고니스트 또는 활성화제와 함께 투여된다. 예시적인 NK세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체에는, 하기가 포함된다: CD16, CD226(DNAM-1); CD244(2B4, SLAMF4); 살해세포 력틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7)이 포함된다. 예를 들어, 문헌[Davis, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75]; 문헌[Fang, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54] 및 문헌[Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688] 참조.

[0482]

일부 실시형태에서, 1종 이상의 면역 체크포인트 저해제는 PD-L1(CD274), PD-1(PDCD1), CTLA4 또는 TIGIT의 단백질성(예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 또는 항체 모방제) 저해제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 면역 체크포인트 저해제는 PD-L1(CD274), PD-1(PDCD1), CTLA4 또는 TIGIT의 유기 소분자 저해제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 면역 체크포인트 저해제는 LAG3의 단백질성(예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 또는 항체 모방제) 저해제를 포함한다.

[0483]

병용투여될 수 있는 CTLA4 저해제의 예에는, 이필리무맙(ipilimumab), 트레멜리무맙(tremelimumab), BMS-

986218, AGEN1181, 잘리프렐리맵(zalifrelimab)(AGEN1884), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002(이필리무맙 바이오시밀러), BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, HBM-4003, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002뿐 아니라, 다중특이적 저해제인 FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/CTLA4), MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), XmAb-20717(PD-1/CTLA4) 및 AK-104(CTLA4/PD-1)가 포함된다.

[0484] 병용투여될 수 있는 PD-L1(CD274) 또는 PD-1(PDCD1) 저해제의 예에는, 펌브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab), 세미플리맙(cemiplimab), 피딜리주맙(pidilizumab), AMP-224, MEDI0680(AMP-514), 스파르탈리주맙(spartalizumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 두르발루맙(durvalumab), BMS-936559, 코시벨리맙(cosibelimab)(CK-301), 사산리맙(sasanlimab)(PF-06801591), 티스렐리주맙(tislelizumab)(BGB-A317), GLS-010(WBP-3055), AK-103(HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, 레티판리맙(retifanlimab)(MGA-012), BI-754091, 발스틸리맙(balstilimab)(AGEN-2034), AMG-404, 토리팔리맙(toripalimab)(JS-001), 세트렐리맙(cetrelimab)(JNJ-63723283), 게놀림주맙(genolimzumab)(CBT-501), LZM-009, 프롤골리맙(prolgolimab)(BCD-100), 로다폴리맙(lodapolimab)(LY-3300054), SHR-1201, 캄렐리주맙(camrelizumab)(SHR-1210), Sym-021, 부디갈리맙(budigalimab)(ABBV-181), PD1-PIK, BAT-1306, 아벨루맙(MSB0010718C), CX-072, CBT-502, 도스타리맙(dostarlimab)(TSR-042), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001(WBP-3155), 엔바폴리맙(envafolimab)(KN-035), 신틸리맙(sintilimab)(IBI-308), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015(IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, 짐베렐리맙(zimberelimab)(AB122), 스파르탈리주맙(PDR-001) 및 WO2018195321, WO2020014643, WO2019160882 또는 WO2018195321에 개시된 화합물뿐 아니라, 다중특이적 저해제인 FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/CTLA4), MGD-013(PD-1/LAG-3), FS-118(LAG-3/PD-L1), RO-7247669(PD-1/LAG-3), MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), RO-7121661(PD-1/TIM-3), RG7769(PD-1/TIM-3), TAK-252(PD-1/OX40L), XmAb-20717(PD-1/CTLA4), AK-104(CTLA4/PD-1), FS-118(LAG-3/PD-L1), FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), GEN-1046(PD-L1/4-1BB), 빈트라푸스프(bintrafusp) 알파(M7824; PD-L1/TGF β -EC 도메인), CA-170(PD-L1/VISTA), CDX-527(CD27/PD-L1), LY-3415244(TIM3/PDL1) 및 INBRX-105(4-1BB/PDL1)가 포함된다. 일부 실시형태에서, PD-L1 저해제는 CA-170, GS-4224, GS-4416 및 라제르티닙(lazertinib)(GNS-1480; PD-L1/EGFR)과 같은 소분자 저해제이다.

[0485] 병용투여될 수 있는 TIGIT 저해제의 예에는, 티라골루맙(tiragolumab)(RG-6058), 비보스톨리맙(vibostolimab), 돔바날리맙(domvanalimab)(AB154), AB308, BMS-986207, AGEN-1307, COM-902 또는 에티길리맙(etigilimab)이 포함된다.

[0486] 병용투여될 수 있는 LAG3 저해제의 예에는, 레라밀리맙(leramilimab)(LAG525)이 포함된다.

[0487] 조절 T세포(Treg) 활성의 저해 또는 Treg 고갈은 항종양 면역 반응의 억제를 완화시키고, 항암 효과를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 문헌[Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77; Tanaka] 및 문헌[Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-1146] 참조. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIC), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 본원에 제공된 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 1종 이상의 Treg 활성 저해제 또는 Treg 고갈제와 함께 투여된다. Treg 저해 또는 고갈은 암 치료법에서 면역 체크포인트 저해제의 효과를 증강시킬 수 있다.

[0488] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1종 이상의 Treg 저해제와 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, Treg 저해제는 Treg가 종양 미세환경으로 이동하는 것을 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, Treg 저해제는 세포 표현형을 조절하고, 전염증성 사이토카인의 생산을 유도할 수 있다. 예시적인 Treg 저해제에는, 비제한적으로, Ikaros 아연 핑거 단백질(예를 들어, 이카로스(IKZF1; NCBI 유전자 번호 10320), 헬리오스(IKZF2; NCBI 유전자 번호 22807), 아이올로스(IKZF3; NCBI 유전자 번호 22806) 및 예오스(IKZF4; NCBI 유전자 번호 64375)의 CCR4(NCBI 유전자 번호 1233) 안타고니스트 및 분해제가 포함된다.

[0489] 병용투여될 수 있는 Helios 분해제의 예에는, 비제한적으로, I-57(Novartis)과, WO2019038717, WO2020012334, WO20200117759 및 WO2021101919에 개시된 화합물이 포함된다.

[0490] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1종 이상의 Treg 고갈제와 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, Treg 고갈제는 항체이다. 일부 실시형태에서, Treg 고갈 항체는 항체 의

존성 세포독성(ADCC) 활성을 나타낸다. 일부 실시형태에서, Treg 고갈 항체는 증강된 ADCC 활성을 갖도록 Fc 조작된 것이다. 일부 실시형태에서, Treg 고갈 항체는 항체-약물 접합체(ADC)이다. Treg 고갈체의 예시적인 표적에는, 비제한적으로, CD25(IL2RA; NCBI 유전자 번호 3559), CTLA4(CD152; NCBI 유전자 번호 1493); GITR(TNFRSF18; NCBI 유전자 번호 8784); 4-1BB(CD137; NCBI 유전자 번호 3604), OX-40(CD134; NCBI 유전자 번호 7293), LAG3(CD223; NCBI 유전자 번호 3902), TIGIT(NCBI 유전자 번호 201633), CCR4(NCBI 유전자 번호 1233) 및 CCR8(NCBI 유전자 번호 1237)이 포함된다.

[0491] 일부 실시형태에서, 병용투여될 수 있는 Treg 저해제 또는 Treg 고갈제는, 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 세포 표면 수용체에 선택적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다: C-C 모티프 케모카인 수용체 4(CCR4), C-C 모티프 케모카인 수용체 7(CCR7), C-C 모티프 케모카인 수용체 8(CCR8), C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4(CXCR4; CD184), TNFRSF4(OX40), TNFRSF18(GITR, CD357), TNFRSF9(4-1BB, CD137), 세포독성 T림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152), 세포예정사 1(PDCD1, PD-1), 시알릴 루이스(Sialyl Lewis) x(CD15s), CD27, 엑토뉴클레오타이드 트리포스페이트 디포스포히드롤라아제 1(ENTPD1; CD39), 단백질 티로신 포스포타아제 수용체 C형(PTPRC; CD45), 신경세포 부착 분자 1(NCAM1; CD56), 셀렉틴 L(SELL; CD62L), 인테그린 서브유닛 알파 E(ITGAE; CD103), 인터류킨 7 수용체(IL7R; CD127), CD40 리간드(CD40LG; CD154), 폴레이트 수용체 알파(FOLR1), 폴레이트 수용체 베타(FOLR2), 류신 풍부 반복 함유 32(LRRC32; GARP), IKAROS 패밀리에 아연 핑거 2(IKZF2; HELIOS), 유도성 T세포 공동자극제(ICOS; CD278), 림프구 활성화 3(LAG3; CD223), 형질전환 성장인자 베타 1(TGFB1), A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2; CD366; TIM3), Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T세포 면역수용체(TIGIT), TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 1B(CD120b; TNFR2), IL2RA(CD25) 또는 이들의 조합.

[0492] 투여될 수 있는 Treg 고갈 항-CCR8 항체의 예에는, 비제한적으로, JTX-1811(GS-1811)(Jounce Therapeutics, Gilead Sciences), BMS-986340(Bristol Meyers Squibb), S-531011(Shionogi), FPA157(Five Prime Therapeutics), SRF-114(Surface Oncology), HBM1022(Harbor BioMed), IO-1(Oncurious)과, WO2021163064, WO2020138489 및 WO2021152186에 개시된 항체가 포함된다.

[0493] 투여될 수 있는 Treg 고갈 항-CCR4 항체의 예에는, 모가물리주맙(mogamulizumab)이 포함된다.

[0494] 종양 미세환경에서 비자극성 골수세포를 저해하거나, 고갈시키거나 또는 재프로그래밍하면 항암 면역 반응을 증강시킬 수 있다(예를 들어, 문헌[Binnewies *et al.*, *Nat. Med.* (2018) 24(5): 541-550; WO2016049641] 참조). 비자극성 골수세포를 고갈시키거나 재프로그래밍하기 위한 예시적인 표적에는, 골수세포에서 발현되는 촉발성 수용체, TREM-1(CD354, NCBI 유전자 번호 54210) 및 TREM-2(NCBI 유전자 번호 54209)가 포함된다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1종 이상의 골수세포 고갈제 또는 재프로그래밍화제, 예컨대 항-TREM-1 항체(예를 들어, PY159; WO2019032624에 개시된 항체) 또는 항-TREM-2 항체(예를 들어, PY314; WO2019118513에 개시된 항체)와 함께 투여된다.

[0495] 분화 클러스터 아고니스트 또는 활성화제

[0496] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 분화 클러스터(CD) 마커를 표적으로 하는 작용제와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 CD 마커 표적화제에는, 비제한적으로, A6, AD-IL24, 네라티닙(neratinib), 투카티닙(tucatinib)(ONT 380), 모보세르티닙(mobocertinib)(TAK-788), 테세바티닙(tesevatinib), 트라스투주맙(trastuzumab)(HERCEPTIN®), 트라스투주맙 바이오시밀러(HLX-02), 마르게톡시맙(margetuximab), BAT-8001, 페르투주맙(pertuzumab)(Perjeta), 페그필그라스티맙(pegfilgrastim), RG6264, 자니다타맙(zanidatamab)(ZW25), Cavatak, AIC-100, 타그락소푸스프(tagraxofusp)(SL-401), HLA-A2402/HLA-A0201 제한된 에피토프 펩타이드 백신, 다사티닙(dasatinib), 이마티닙(imatinib), 닐로티닙(nilotinib), 소라페닙(sorafenib), 렌바티닙(lenvatinib) 메실레이트, 오프라네르겐 오바데노백(ofranergene obadenovec), 카보잔티닙(cabozantinib) 말레이트, AL-8326, ZLJ-33, KBP-7018, 수니티닙(sunitinib) 말레이트, 파조파닙(pazopanib) 유도체, AGX-73, 레바스티닙(rebastinib), NMS-088, 루시타닙(lucitanib) 히드로클로라이드, 미도스타우린(midostaurin), 세디라닙(cediranib), 도비티닙(dovitinib), 시트라바티닙(sitravatinib), 티보자닙(tivozanib), 마시티닙(masitinib), 레고라페닙(regorafenib), 올베렘바티닙(olverembatinib) 디메실레이트(HQP-1351), 카보잔티닙, 폰나티닙(ponatinib), 파미티닙(famitinib) L-말레이트, CX-2029(ABBV-2029), SCB-313, CA-170, COM-701, CDX-301, GS-3583, 아수네르셉트(asunercept)(APG-101), APO-010과, WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386, WO199203459, WO199221766, WO2004080462, WO2005020921, WO2006009755, WO2007078034, WO2007092403, WO2007127317, WO2008005877, WO2012154480,

WO2014100620, WO2014039714, WO2015134536, WO2017167182, WO2018112136, WO2018112140, WO2019155067, WO2020076105, PCT/US2019/063091, WO19173692, WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281, WO2018089628, WO2017096179, WO2018089628, WO2018195321, WO2020014643, WO2019160882, WO2018195321, WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170, WO2020068752, 문헌[Cancer Discov. 2019 Jan 9(1):8] 및 문헌[Garipey J., et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI)(May 9-13, San Diego, 2019, Abst 71.5)]에 개시된 화합물이 포함된다.

[0497] 일부 실시형태에서, 병용투여될 수 있는 CD 마커 표적화제에는, 소분자 저해제, 예컨대 PBF-1662, BLZ-945, 페미가티닙(pemigatinib)(INCB-054828), 로가라티닙(rogaratinib)(BAY-1163877), AZD4547, 로블리티닙(roblitinib)(FGF-401), 퀴자르티닙(quizartinib) 디히드로클로라이드, SX-682, AZD-5069, PLX-9486, 아바프리티닙(avapritinib)(BLU-285), 리프레티닙(riporetinib)(DCC-2618), 이마티닙 메실레이트, JSP-191, BLU-263, CD117-ADC, AZD3229, 텔라티닙(telatinib), 보롤라닙(vorolanib), GO-203-2C, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, HM-30181A, 모티사포르티드(motixafortide)(BL-8040), LY2510924, 부릭사포르(burixafor)(TG-0054), X4P-002, 마보릭사포르(mavorixafor)(X4P-001-IO), 플렉릭사포르(plerixafor), CTX-5861 또는 REGN-5678(PSMA/CD28)이 포함된다.

[0498] 일부 실시형태에서, 병용투여될 수 있는 CD 마커 표적화제에는, 소분자 아고니스트, 예컨대 인터류킨 2 수용체 서브유닛 감마, 엘트롬보파그(eltrombopag), 린타톨리모드(rintatolimod), poly-ICLC(NSC-301463), Riboxxon, Apoxxim, RIBOXXIM®, MCT-465, MCT-475, G100, PEPA-10, 에프토자네르민(eftozanermin) 알파(ABBV-621), E-6887, 모톨리모드(motolimod), 레시퀴모드(resiquimod), 셀간톨리모드(selgantolimod)(GS-9688), VTX-1463, NKTR-262, AST-008, CMP-001, 코비톨리모드(cobitolimod), 틸소톨리모드(tilsotolimod), 리테니모드(litenimod), MGN-1601, BB-006, IMO-8400, IMO-9200, 아가톨리모드, DIMS-9054, DV-1079, 레피톨리모드(lefitalimod)(MGN-1703), CYT-003 및 PUL-042가 포함된다.

[0499] 일부 실시형태에서, 병용투여될 수 있는 CD 마커 표적화제에는, 항체, 예컨대 타파시타맙(tafasitamab)(MOR208; MorphoSys AG), 이네빌리주맙(Inebilizumab)(MEDI-551), 오비누투주맙(obinutuzumab), IGN-002, 리툽시맙(rituximab) 바이오시밀러(PF-05280586), 발리루맙(varlilumab)(CDX-1127), AFM-13(CD16/CD30), AMG330, 오틀레르투주맙(otlertuzumab)(TRU-016), 이사툽시맙(isatuximab), 펠자르타맙(felzartamab)(MOR-202), TAK-079, TAK573, 다라투무맙(daratumumab)(DARZALEX®), TTX-030, 셀리크렐루맙(selicrelumab)(RG7876), APX-005M, ABBV-428, ABBV-927, 미타잘리맙(mitazalimab)(JNJ-64457107), 렌질루맙(lenzilumab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 에막투주맙(emactuzumab), AMG-820, FPA-008(카비랄리주맙(cabiralizumab)), PRS-343(CD-137/Her2), AFM-13(CD16/CD30), 벨란타맙 마포도틴(belantamab mafodotin)(GSK-2857916), AFM26(BCMA/CD16A), 심루카푸스프(simlukafusp) 알파(RG7461), 우렐루맙(urelumab), 우토밀루맙(utomilumab)(PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480, PRS-343(CD-137/HER2), FAP-4-IBBL(4-IBB/FAP), 라무시루맙(ramucirumab), CDX-0158, CDX-0159 및 FSI-174, 렐라틀리맙(relatlimab)(ONO-4482), LAG-525, MK-4280, 피안리맙(fianlimab)(REGN-3767), INCAGN2385, 엔셀리맙(encelimumab)(TSR-033), 아티포투주맙(atipotuzumab), Brevax(Mab-AR-20.5), MEDI-9447(올레클루맙(oleclumab)), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006, PAT-SC1, 리틀루맙(IPH-2102), 라쿠타맙(lacutamab)(IPH-4102), 모날리주맙(monalizumab), BAY-1834942, NEO-201(CEACAM 5/6), 요오드(131I) 아파미스타맙(apamistamab)(131I-BC8(lomab-B)), MEDI0562(타볼릭시주맙(tavolixizumab)), GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, 데노수맙(denosumab), BION-1301, MK-4166, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, CTB-006, INBRX-109, GEN-1029, 페피네맙(pepinemab)(VX-15), 보프라텔리맙(vopratelimab)(JTX-2011), GSK3359609, 코볼리맙(cobolimab)(TSR-022), MBG-453, INCAGN-2390과, WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 및 WO2018089628에 개시된 화합물이 포함된다.

[0500] 일부 실시형태에서, 병용투여될 수 있는 CD 마커 표적화제에는, 세포 요법, 예컨대 CD19-ARTEMIS, TBI-1501, CTL-119 huCART-19 T세포, liso-cel, 리소캅타젠 마라류셀(lisocabtagene maraleucel)(JCAR-017), 악시캅타젠 실로류셀(aticabtagene ciloleucel)(KTE-C19, Yescarta®), 악시캅타젠 실로류셀(KTE-X19), US7741465, US6319494, UCART-19, 타벨렉류셀(tabelecleucel)(EBV-CTL), T 티사겐렉류셀(tisagenlecleucel)-T(CTL019), CD19CAR-CD28-CD3제타-EGFRt 발현 T세포, CD19/4-1BBL 무장된(armored) CAR T세포 요법, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-제타 T세포, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110, 항-CD19 CAR T세포

요법(B세포 급성 림프모구성 백혈병, Universiti Kebangsaan Malaysia), 항-CD19 CAR T세포 요법(급성 림프모구성 백혈병/비호지킨 림프종, University Hospital Heidelberg), 항-CD19 CAR T세포 요법(침묵된 IL-6 발현, 암, Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology), MB-CART2019.1(CD19/CD20), GC-197(CD19/CD7), CLIC-1901, ET-019003, 항-CD19-STAR-T세포, AVA-001, BCMA-CD19 cCAR(CD19/APRIL), ICG-134, ICG-132(CD19/CD20), CTA-101, WZTL-002, 이중 항-CD19/항-CD20 CAR T세포(만성 림프구성 백혈병/B세포 림프종), HY-001, ET-019002, YTB-323, GC-012(CD19/APRIL), GC-022(CD19/CD22), CD19CAR-CD28-CD3제타-EGFRt 발현 Tn/mem, UCAR-011, ICTCAR-014, GC-007F, PTG-01, CC-97540, GC-007G, TC-310, GC-197, 티사겐렉류셀-T, CART-19, 티사겐렉류셀(CTL-019)), 항-CD20 CAR T세포 요법(비호지킨 림프종), MB-CART2019.1(CD19/CD20), WZTL-002 이중 항-CD19/항-CD20 CAR-T세포, ICG-132(CD19/CD20), ACTR707 ATTCK-20, PBCAR-20A, LB-1905, CIK-CAR.CD33, CD33CART, 이중 항-BCMA/항-CD38 CAR T세포 요법, CART-ddBCMA, MB-102, IM-23, JEZ-567, UCART-123, PD-1 녹아웃 T세포 요법(식도암/NSCLC), ICTCAR-052, Tn MUC-1 CAR-T, ICTCAR-053, PD-1 녹아웃 T세포 요법(식도암/NSCLC), AUTO-2, 항-BCMA CAR T세포 요법, Descartes-011, 항-BCMA/항-CD38 CAR T세포 요법, CART-ddBCMA, BCMA-CS1 cCAR, CYAD-01(NKG2D 리간드 조절제), KD-045, PD-L1 t-haNK, BCMA-CS1 cCAR, MEDI5083, 항-CD276 CART와, WO2012079000 또는 WO2017049166에 개시된 요법이 포함된다.

[0501] 분화 클러스터 47(CD47) 저해제

[0502] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, CD47(IAP, MER6, OA3; NCBI 유전자 번호 961)의 저해제와 함께 투여된다. CD47 저해제의 예에는, 항-CD47 mAb(Vx-1004), 항인간 CD47 mAb(CNT0-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, 인간화 항-CD47 항체 또는 CD47 차단제, NI-1701, NI-1801, RCT-1938, ALX148, SG-404, SRF-231 및 TTI-621이 포함된다. 추가의 예시적인 항-CD47 항체에는, CC-90002, 마그롤리맵(magrolimab)(Hu5F9-G4), AO-176(Vx-1004), 레타플리맵(letaplimab)(IBI-188)(레타플리맵), 램조팔리맵(lemzoparlimab)(TJC-4), SHR-1603, HLX-24, LQ-001, IMC-002, ZL-1201, IMM-01, B6H12, GenSci-059, TAY-018, PT-240, 1F8-GMCSF, SY-102, KD-015, ALX-148, AK-117, TTI-621, TTI-622, 또는 WO199727873, WO199940940, WO2002092784, WO2005044857, WO2009046541, WO2010070047, WO2011143624, WO2012170250, WO2013109752, WO2013119714, WO2014087248, WO2015191861, WO2016022971, WO2016023040, WO2016024021, WO2016081423, WO2016109415, WO2016141328, WO2016188449, WO2017027422, WO2017049251, WO2017053423, WO2017121771, WO2017194634, WO2017196793, WO2017215585, WO2018075857, WO2018075960, WO2018089508, WO2018095428, WO2018137705, WO2018233575, WO2019027903, WO2019034895, WO2019042119, WO2019042285, WO2019042470, WO2019086573, WO2019108733, WO2019138367, WO2019144895, WO2019157843, WO2019179366, WO2019184912, WO2019185717, WO2019201236, WO2019238012, WO2019241732, WO2020019135, WO2020036977, WO2020043188 및 WO2020009725에 개시된 화합물이 포함된다. 일부 실시형태에서, CD47 저해제는 RRx-001, DSP-107, VT-1021, IMM-02, SGN-CD47M 또는 SIRPα-Fc-CD40L(SL-172154)이다. 일부 실시형태에서, CD47 저해제는 마그롤리맵이다.

[0503] 일부 실시형태에서, CD47 저해제는 CD47을 표적으로 하는 이중특이적 항체, 예컨대 IBI-322(CD47/PD-L1), IMM-0306(CD47/CD20), TJ-L1C4(CD47/PD-L1), HX-009(CD47/PD-1), PMC-122(CD47/PD-L1), PT-217(CD47/DLL3), IMM-26011(CD47/FLT3), IMM-0207(CD47/VEGF), IMM-2902(CD47/HER2), BH29xx(CD47/PD-L1), IMM-03(CD47/CD20), IMM-2502(CD47/PD-L1), HMBD-004B(CD47/BCMA), HMBD-004A(CD47/CD33), TG-1801(NI-1701) 또는 NI-1801이다.

[0504] SIRPα 표적화제

[0505] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, SIRPα 표적화제(NCBI 유전자 번호 140885; UniProt P78324)와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 SIRPα 표적화제의 예에는, AL-008, RRx-001 및 CTX-5861과 같은 SIRPα 저해제와, FSI-189(GS-0189), ES-004, BI-765063, ADU1805, CC-95251, Q-1801(SIRPα/PD-L1)과 같은 항-SIRPα 항체가 포함된다. 사용되는 추가의 SIRPα 표적화제는, 예를 들어 WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170 및 WO2020068752에 기재되어 있다.

[0506] FLT3R 아고니스트

- [0507] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, FLT3R 아고니스트와 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, FLT3 리간드와 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어 WO2020263830에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질과 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, GS-3583 또는 CDX-301과 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, GS-3583과 함께 투여된다.
- [0508] *TNF 수용체 수퍼패밀리(TNFRSF) 멤버 아고니스트 또는 활성화제*
- [0509] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 1종 이상의 TNF 수용체 수퍼패밀리(TNFRSF) 멤버의 아고니스트, 예를 들어 하기 중 1종 이상의 아고니스트와 함께 투여된다: TNFRSF1A(NCBI 유전자 번호 7132), TNFRSF1B(NCBI 유전자 번호 7133), TNFRSF4(OX40, CD134; NCBI 유전자 번호 7293), TNFRSF5(CD40; NCBI 유전자 번호 958), TNFRSF6(FAS, NCBI 유전자 번호 355), TNFRSF7(CD27, NCBI 유전자 번호 939), TNFRSF8(CD30, NCBI 유전자 번호 943), TNFRSF9(4-1BB, CD137, NCBI 유전자 번호 3604), TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1, NCBI 유전자 번호 8797), TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2, NCBI 유전자 번호 8795), TNFRSF10C(CD263, TRAILR3, NCBI 유전자 번호 8794), TNFRSF10D(CD264, TRAILR4, NCBI 유전자 번호 8793), TNFRSF11A(CD265, RANK, NCBI 유전자 번호 8792), TNFRSF11B(NCBI 유전자 번호 4982), TNFRSF12A(CD266, NCBI 유전자 번호 51330), TNFRSF13B(CD267, NCBI 유전자 번호 23495), TNFRSF13C(CD268, NCBI 유전자 번호 115650), TNFRSF16(NGFR, CD271, NCBI 유전자 번호 4804), TNFRSF17(BCMA, CD269, NCBI 유전자 번호 608), TNFRSF18(GITR, CD357, NCBI 유전자 번호 8784), TNFRSF19(NCBI 유전자 번호 55504), TNFRSF21(CD358, DR6, NCBI 유전자 번호 27242) 및 TNFRSF25(DR3, NCBI 유전자 번호 8718).
- [0510] 병용투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF4(OX40) 항체에는, MEDI6469, MEDI6383, 타볼릭시주맙(MEDI0562), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368과, WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 및 WO2018089628에 기재된 것들이 포함된다.
- [0511] 병용투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF5(CD40) 항체에는, RG7876, SEA-CD40, APX-005M 및 ABBV-428이 포함된다.
- [0512] 일부 실시형태에서, 항-TNFRSF7(CD27) 항체 발리루맙(CDX-1127)이 병용투여된다.
- [0513] 병용투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF9(4-1BB, CD137) 항체에는, 우렐루맙, 우토밀루맙(PF-05082566), AGEN-2373 및 ADG-106이 포함된다.
- [0514] 일부 실시형태에서, 항-TNFRSF17(BCMA) 항체 GSK-2857916이 병용투여된다.
- [0515] 병용투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF18(GITR) 항체에는, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323과, WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 및 WO2018089628에 기재된 것들이 포함된다. 일부 실시형태에서, TNFRSF4(OX40)와 TNFRSF18(GITR)을 공동으로 표적화하는 항체, 또는 이의 단편이 병용투여된다. 이러한 항체는, 예를 들어 WO2017096179와 WO2018089628에 기재되어 있다.
- [0516] 병용투여될 수 있는 TNFRSF 패밀리를 표적으로 하는 이중특이적 항체에는, PRS-343(CD-137/HER2), AFM26(BCMA/CD16A), AFM-13(CD16/CD30), 오드로넥스타맙(odronextamab)(REGN-1979; CD20/CD3), AMG-420(BCMA/CD3), INHIBRX-105(4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL(4-1BB/FAP), 플라모타맙(plamotamab)(XmAb-13676; CD3/CD20), RG-7828(CD20/CD3), CC-93269(CD3/BCMA), REGN-5458(CD3/BCMA) 및 IMM-0306(CD47/CD20)이 포함된다.
- [0517] *TGFβ 안타고니스트*
- [0518] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, TGFβ 안타고니스트와 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 TGFβ 특이적 항체이다. TGFβ 특이적 항체는 PCT 국제 특허출원 공개공보 WO 2018/129329와 미국 특허 제9,518,112호에 기재된 바와 같은

당업자에게 알려진 방법을 사용하여 제조되고 특징분석될 수 있다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 TGFβ 잠복기 관련 펩타이드(LAP), 예를 들어 TGFβ 1-LAP에 결합한다. TGFβ 1-LAP 특이적 항체는 미국 특허 제8,198,412호 또는 미국 특허 제10,017,567호 기재된 바와 같은 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 제조되고 특징분석될 수 있다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 상황 독립적 방식으로(예를 들어, 특정 조직 또는 기관에서 TGFβ의 제시에 관련없이) TGFβ(예를 들어, TGFβ 1)에 결합한다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 상황 의존적 방식으로 TGFβ(예를 들어, TGFβ 1)에 결합한다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 세포외 기질, 예를 들어 간의 결합조직에 국한된 잠재성 TGFβ(예를 들어, 잠재성 TGFβ 1)의 활성화를 차단한다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 흉선, 림프절 또는 종양 미세환경(예를 들어, 간암을 앓고 있는 환자)에 국한된 잠재성 TGFβ(예를 들어, 잠재성 TGFβ 1)의 활성화를 차단한다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 잠재성 TGFβ 결합 단백질(LTBP)에 의한 잠재성 TGFβ(예를 들어, 잠재성 TGFβ 1)의 활성화를 차단한다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는, 예를 들어 미국 특허 제10,000,572호에 기재된 바와 같이, 당단백질 A 반복 우세 단백질(GARP)에 의한 잠재성 TGFβ(예를 들어, 잠재성 TGFβ 1)의 활성화를 차단한다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 ARGX-115이다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 SK-181이다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 LAP-TGFβ 복합체에 특이적으로 결합하는 항-잠복기 관련 펩타이드(LAP) 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-LAP 항체는 세포외 기질(ECM), 예를 들어 간의 결합조직 내 LAP-TGFβ 복합체에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-LAP 항체는, 예를 들어 종양 미세환경 내 조절 T세포(Treg), 종양 관련 대식세포 또는 골수 유래 억제 세포와 같은 특정 면역억제 세포 유형의 표면에 있는 LAP-TGFβ 복합체에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-LAP 항체는 TLS-01 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-LAP 항체는 임의의 상황에 있는 LAP-TGFβ 복합체에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-LAP 항체는 TLS-02 항체이다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 TGFβ 수용체를 포함한다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 TGFβ 수용체-Fc 융합 단백질이다. 일부 실시형태에서, TGFβ 안타고니스트는 TGFβ 수용체를 포함하는 항체이다. 본원에 제공된 조성물 및 방법과 관련하여 유용할 수 있는 TGFβ 수용체를 포함하는 TGFβ 안타고니스트는, 예를 들어 PCT 국제 특허출원 공개공보 WO 2019/113123 A1와 WO 2019/113464 A1에 기재되어 있다.

[0519] 이중특이적 T세포 인게이지(engager)

[0520] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 이중특이적 T세포 인게이지(예를 들어, Fc를 포함하지 않음) 또는 항-CD3 이중특이적 항체(예를 들어, Fc를 포함함)와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 항-CD3 이중특이적 항체 또는 BiTE에는, 두보르톡시주맵(duvortuxizumab)(JNJ-64052781; CD19/CD3), AMG-211(CEA/CD3), AMG-160(PSMA/CD3), RG7802(CEA/CD3), ERY-974(CD3/GPC3), PF-06671008(카드헤린/CD3), APV0436(CD123/CD3), 플로테투주맵(flotetuzumab)(CD123/CD3), 오드로넥스타맵(REGN-1979; CD20/CD3), MCLA-117(CD3/CLEC12A), JNJ-0819(헵/CD3), JNJ-7564(CD3/헵), AMG-757(DLL3-CD3), AMG-330(CD33/CD3), AMG-420(BCMA/CD3), AMG-427(FLT3/CD3), AMG-562(CD19/CD3), AMG-596(EGFRvIII/CD3), AMG-673(CD33/CD3), AMG-701(BCMA/CD3), AMG-757(DLL3/CD3), AMG-211(CEA/CD3), 블리나투모맵(blinatumomab)(CD19/CD3), huGD2-BsAb(CD3/GD2), ERY974(GPC3/CD3), GEMoab(CD3/PSCA), RG6026(CD20/CD3), RG6194(HER2/CD3), PF-06863135(BCMA/CD3), SAR440234(CD3/CDw123), JNJ-9383(MGD-015), AMG-424(CD38/CD3), 티두타맵(tidutamab)(XmAb-18087(SSTR2/CD3)), JNJ-63709178(CD123/CD3), MGD-007(CD3/gpA33), MGD-009(CD3/B7H3), IMCgp100(CD3/gp100), XmAb-14045(CD123/CD3), XmAb-13676(CD3/CD20), 티두타맵(XmAb-18087; SSTR2/CD3), 카툼악소맵(catumaxomab)(CD3/EpCAM), REGN-4018(MUC16/CD3), 모수네투주맵(mosunetuzumab)(RG-7828; CD20/CD3), CC-93269(CD3/BCMA), REGN-5458(CD3/BCMA), GRB-1302(CD3/ErbB2), GRB-1342(CD38/CD3), GEM-333(CD3/CD33)이 포함된다. 적절한 경우, 항-CD3 결합 이중특이적 분자는 Fc를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 병용투여될 수 있는 예시적인 이중특이적 T세포 인게이지는, CD3과, 예를 들어 CD19(예를 들어, 블리나투모맵); CD33(예를 들어, AMG330); CEA(예를 들어, MEDI-565); 수용체 티로신 키나아제 유사 고아 수용체 1(ROR1)(문헌[Gohil, et al., *Oncoimmunology*. (2017) May 17;6(7):e1326437]); PD-L1(문헌[Horn, et al., *Oncotarget*. 2017 Aug 3;8(35):57964-57980]) 및 EGFRvIII(문헌[Yang, et al., *Cancer Lett*. 2017 Sep 10;403:224-230])을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 종양 관련 항원을 표적으로 한다.

[0521] 이중특이적 및 삼중특이적 자연살해(NK) 세포 인게이지(engager)

[0522] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, NK

세포 활성화 수용체, 예를 들어 CD16A, C형 렉틴 수용체(CD94/NGK2C, NGK2D, NGK2E/H 및 NGK2F), 천연 세포독성 수용체(NKp30, NKp44 및 NKp46), 살해세포 C형 렉틴 유사 수용체(NKp65, NKp80), Fc 수용체 Fc γ R(항체의존성 세포독성을 매개함), SLAM 패밀리 수용체(예를 들어, 2B4, SLAMF6 및 SLAMF7), 살해세포 면역글로불린 유사 수용체(KIR)(KIR-2DS 및 KIR-3DS), DNAM-1 및 CD137(41BB)에 대한 이중특이적 NK세포 인게이지어(BiKE) 또는 삼중특이적 NK세포 인게이지어(TriKE)(예를 들어, Fc를 포함하지 않음), 또는 이중특이적 항체(예를 들어, Fc를 포함함)와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 항-CD16 이중특이적 항체, BiKE 또는 TriKE에는, AFM26(BCMA/CD16A)과 AFM-13(CD16/CD30)이 포함된다. 적절한 경우, 항-CD16 결합 이중특이적 분자는 Fc를 갖거나 갖지 않을 수 있다. 병용투여될 수 있는 예시적인 이중특이적 NK세포 인게이지어는, CD16과, 예를 들어 CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, EpCAM, 갱글리오시드 GD2, HER2/neu, HLA 클래스 II 및 FOLR1을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 종양 관련 항원을 표적으로 한다. BiKE와 TriKE는, 예를 들어 문헌[Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346]; 문헌[Fang, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54]에 기재되어 있다.

[0523] *MCL1 세포자멸사 조절제, BCL2 패밀리 멤버(MCL1) 저해제*

[0524] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, MCL1 세포자멸사 조절제, BCL2 패밀리 멤버(MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bc12-L-3; mcl1/EAT; NCBI 유전자 번호 4170)의 저해제와 함께 투여된다. MCL1 저해제의 예에는, 타포토클락스(tapotoclax)(AMG-176), AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, PRT-1419, GS-9716과, WO2018183418, WO2016033486 및 WO2017147410에 기재된 것들이 포함된다.

[0525] *SHP2 저해제*

[0526] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 단백질 티로신 포스포타아제 비수용체 11형(PTPN11; BPTP3, CFC, JMML, METCDS, NS1, PTP-1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3, SHP2; NCBI 유전자 번호 5781)의 저해제와 함께 투여된다. SHP2 저해제의 예에는, TNO155(SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630과, WO2018172984 및 WO2017211303에 기재된 것들이 포함된다.

[0527] *조혈 전구세포 키나아제 1(HPK1) 저해제 및 분해제*

[0528] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 미토겐 활성화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 키나아제 1(MAP4K1, HPK1; NCBI 유전자 번호 11184)의 저해제와 함께 투여된다. 조혈 전구세포 키나아제 1(HPK1) 저해제의 예에는, 비제한적으로, WO2020092621, WO2018183956, WO2018183964, WO2018167147, WO2018049152, WO2020092528, WO2016205942, WO2016090300, WO2018049214, WO2018049200, WO2018049191, WO2018102366, WO2018049152 및 WO2016090300에 기재된 것들이 포함된다.

[0529] *세포자멸사 신호 조절 키나아제(ASK) 저해제*

[0530] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, ASK 저해제, 예를 들어 미토겐 활성화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 5(MAP3K5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; NCBI 유전자 번호 4217)와 함께 투여된다. ASK1 저해제의 예에는, WO2011008709(Gilead Sciences)와 WO2013112741(Gilead Sciences)에 기재된 것들이 포함된다.

[0531] *브루톤 티로신 키나아제(BTK) 저해제*

[0532] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 브루톤 티로신 키나아제(BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; NCBI 유전자 번호 695)의 저해제와 함께 투여된다. BTK 저해제의 예에는, (S)-6-아미노-9-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-7-(4-페녹시페닐)-7H-퓨린-8(9H)-온, 아칼라브루티닙(acalabrutinib)(ACP-196), 자누브루티닙(zanubrutinib)(BGB-3111), CB988, HM71224, 이브루티닙(ibrutinib), M-2951(에보브루티닙(evobrutinib)), M7583, 티라브루티닙(tirabrutinib)(ONO-4059), PRN-1008, 스페브루티닙(CC-292), TAK-020, 베카브루티닙(vecabrutinib), ARQ-531,

SHR-1459, DTRMWXHS-12, PCI-32765 및 TAS-5315가 포함된다.

[0533] *시클린 의존성 키나아제(CDK) 저해제*

[0534] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 시클린 의존성 키나아제 1(CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; NCBI 유전자 번호 983); 시클린 의존성 키나아제 2(CDK2, CDKN2; p33(CDK2); NCBI 유전자 번호 1017); 시클린 의존성 키나아제 3(CDK3, NCBI 유전자 번호 1018); 시클린 의존성 키나아제 4(CDK4, CMM3; PSK-J3; NCBI 유전자 번호 1019); 시클린 의존성 키나아제 6(CDK6, MCPH12; PLSTIRE; NCBI 유전자 번호 1021); 시클린 의존성 키나아제 7(CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; NCBI 유전자 번호 1022) 또는 시클린 의존성 키나아제 9(CDK9, TAK; C-2k; CTK1; CDC2L4; PITALRE; NCBI 유전자 번호 1025)의 저해제와 함께 투여된다. CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 및/또는 9의 저해제에는, 아베마시클립(abemaciclib), 알보시딕(alvociclib)(HMR-1275, 플라보피리돌(flavopiridol)), AT-7519, 디나시클립(dinaciclib), 이브란세(ibrance), FLX-925, LEE001, 팔보시클립(palbociclib), 사무라시클립(samuraciclib), 리보시클립(ribociclib), 리고세르티프(rigosertib), 셀리넥소르(selinexor), UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, 밀시클립(milciclib), 트릴라시클립(trilaciclib), 시무로세르티프(simurosertib) 수화물(TAK931) 및 TG-02가 포함된다.

[0535] *디스코이딘 도메인 수용체(DDR) 저해제*

[0536] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 디스코이딘 도메인 수용체 티로신 키나아제 1(DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; NCBI 유전자 번호 780) 및/또는 디스코이딘 도메인 수용체 티로신 키나아제 2(DDR2, MIG20a, NTRKR3, TKT, TYRO10, WRCN; NCBI 유전자 번호 4921)의 저해제와 조합된다. DDR 저해제의 예에는, 다사티닙과, WO2014/047624(Gilead Sciences), US 2009-0142345(Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011(Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802(Chugai Pharmaceutical) 및 WO2013/034933(Imperial Innovations)에 개시된 것들이 포함된다.

[0537] *표적화된 E3 리가아제 리간드 접합체*

[0538] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 표적화된 E3 리가아제 리간드 접합체와 함께 투여된다. 이러한 접합체는 표적 단백질 결합 모이어티와 E3 리가아제 결합 모이어티(예를 들어, 세포자멸사 단백질 저해제(IAP)(예를 들어, XIAP, c-IAP1, c-IAP2, NIL-IAP, Bruce 및 서바이빈) E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티, 본 히펠-린다우(Von Hippel-Lindau) E3 유비퀴틴 리가아제(VHL) 결합 모이어티, 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티, 마우스 이중 미세단백질 2 동족체(MDM2) E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티)를 가지고 있으며, 예를 들어 유비퀴틴 경로를 통해 표적화된 단백질의 분해를 촉진시키거나 증가시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화된 E3 리가아제 리간드 접합체는 본원에 기재된 단백질을 표적으로 하거나 이에 결합하는 표적화 또는 결합 모이어티와, E3 리가아제 리간드 또는 결합 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화된 E3 리가아제 리간드 접합체는 Cbl 원종양유전자 B(CBLB; Cbl-b, Nbla00127, RNF56; NCBI 유전자 번호 868)와 저산소증 유도 인자 1 서브유닛 알파(HIF1A; NCBI 유전자 번호 3091)에서 선택되는 단백질을 표적으로 하거나 이에 결합하는 표적화 또는 결합 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화된 E3 리가아제 리간드 접합체는 키나아제 저해제(예를 들어, BTK의 소분자 키나아제 저해제)와, E3 리가아제 리간드 또는 결합 모이어티를 포함한다. 예를 들어, WO2018098280 참조. 일부 실시형태에서, 표적화된 E3 리가아제 리간드 접합체는 인터류킨-1(IL-1) 수용체 관련 키나아제-4(IRAK-4), 급속 가속 섬유육종(RAF, 예컨대 c-RAF, A-RAF 및/또는 B-RAF), c-Met/p38 또는 BRD 단백질을 표적으로 하거나 이에 결합하는 결합 모이어티와, E3 리가아제 리간드 또는 결합 모이어티를 포함한다. 예를 들어, WO2019099926, WO2018226542, WO2018119448, WO2018223909, WO2019079701 참조. 병용투여될 수 있는 추가의 표적화된 E3 리가아제 리간드 접합체는, 예를 들어 WO2018237026, WO2019084026, WO2019084030, WO2019067733, WO2019043217, WO2019043208 및 WO2018144649에 기재되어 있다.

[0539] *히스톤 데아세틸라아제(HDAC) 저해제*

[0540] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf),

(IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 히스톤 데아세틸라아제, 예를 들어 히스톤 데아세틸라아제 9(HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; 유전자 번호 9734)의 저해제와 함께 투여된다. HDAC 저해제의 예에는, 아벡시노스타트(abexinostat), ACY-241, AR-42, BEBT-908, 벨리노스타트(belinostat), CKD-581, CS-055(HBI-8000), CUDC-907(피메피노스타트(fimepinostat)), 엔티노스타트(entinostat), 기비노스타트(givinostat), 모세티노스타트(mocetinostat), 파노비노스타트(panobinostat), 프라시노스타트(pracinostat), 퀴시노스타트(quisinostat)(JNJ-26481585), 레스미노스타트(resminostat), 리콜리노스타트(ricolinostat), SHP-141, 발프로산(VAL-001), 보리노스타트(vorinostat), 티노스타무스틴(tinostamustine), 레메티노스타트(remetinostat) 및 엔티노스타트가 포함된다.

[0541] *인돌아민-피롤-2,3-디옥시게나아제(IDO1) 저해제*

[0542] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 인돌아민 2,3-디옥시게나아제 1(IDO1; NCBI 유전자 번호 3620)의 저해제와 함께 투여된다. IDO1 저해제의 예에는, BLV-0801, 에파카도스타트(epacadostat), 린로도스타트(linrodostat)(F-001287, BMS-986205), GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, 인독시모드(indoximod), NKTR-218, NLG-919 기반 백신, PF-06840003, 피라노나프토 퀴논 유도체(SN-35837), 레스미노스타트, SBLK-200802, shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455 및 LY-3381916이 포함된다.

[0543] *야누스 키나아제(JAK) 저해제*

[0544] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 야누스 키나아제 1(JAK1, JAK1A, JAK1B, JTK3; NCBI 유전자 번호 3716); 야누스 키나아제 2(JAK2, JTK10, THCYT3; NCBI 유전자 번호 3717) 및/또는 야누스 키나아제 3(JAK3, JAK-3, JAK3_HUMAN, JAKL, L-JAK, LJAK; NCBI 유전자 번호 3718)의 저해제와 함께 투여된다. JAK 저해제의 예에는, AT9283, AZD1480, 바리시티닙(baricitinib), BMS-911543, 페드라티닙(fedratinib), 필고티닙(filgotinib)(GLPG0634), 간도티닙(gandotinib)(LY2784544), INCB039110(이타시티닙(itacitinib)), 레스타우르티닙(lestaurtinib), 모멜로티닙(momelotinib)(CYT0387), 일기나티닙(ilginatinib) 말레이이트(NS-018), 파크리티닙(pacritinib)(SB1518), 페피시티닙(peficitinib)(ASP015K), 룩솔리티닙(ruxolitinib), 토파시티닙(tofacitinib)(이전에는 타소시티닙(tasocitinib)), INCB052793 및 XL019가 포함된다.

[0545] *리실 옥시다아제 유사 단백질(LOXL) 저해제*

[0546] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, LOXL 단백질, 예를 들어 LOXL1(NCBI 유전자 번호 4016), LOXL2(NCBI 유전자 번호 4017), LOXL3(NCBI 유전자 번호 84695), LOXL4(NCBI 유전자 번호 84171) 및/또는 LOX(NCBI 유전자 번호 4015)의 저해제와 함께 투여된다. LOXL2 저해제의 예에는, WO 2009017833(Arresto Biosciences), WO 2009035791(Arresto Biosciences) 및 WO 2011097513(Gilead Biologics)에 기재된 항체가 포함된다.

[0547] *매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 저해제*

[0548] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 매트릭스 메탈로캡티다아제(MMP)의 저해제, 예를 들어 MMP1(NCBI 유전자 번호 4312), MMP2(NCBI 유전자 번호 4313), MMP3(NCBI 유전자 번호 4314), MMP7(NCBI 유전자 번호 4316), MMP8(NCBI 유전자 번호 4317), MMP9(NCBI 유전자 번호 4318); MMP10(NCBI 유전자 번호 4319); MMP11(NCBI 유전자 번호 4320); MMP12(NCBI 유전자 번호 4321), MMP13(NCBI 유전자 번호 4322), MMP14(NCBI 유전자 번호 4323), MMP15(NCBI 유전자 번호 4324), MMP16(NCBI 유전자 번호 4325), MMP17(NCBI 유전자 번호 4326), MMP19(NCBI 유전자 번호 4327), MMP20(NCBI 유전자 번호 9313), MMP21(NCBI 유전자 번호 118856), MMP24(NCBI 유전자 번호 10893), MMP25(NCBI 유전자 번호 64386), MMP26(NCBI 유전자 번호 56547), MMP27(NCBI 유전자 번호 64066) 및/또는 MMP28(NCBI 유전자 번호 79148)의 저해제와 함께 투여된다. MMP9 저해제의 예에는, 마리마스타트(marimastat)(BB-2516), 시페마스타트(cipemastat)(Ro 32-3555), GS-5745(안데칼릭시맵(andecaliximab))과, WO 2012027721(Gilead Biologics)에 기

재된 것들이 포함된다.

[0549] *RAS* 및 *RAS* 경로 저해제

[0550] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, KRAS 원종양유전자, GTPase(KRAS; 일명, NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; NCBI 유전자 번호 3845); NRAS 원종양유전자, GTPase(NRAS; 일명, NS6; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; NCBI 유전자 번호 4893) 또는 HRAS 원종양유전자, GTPase(HRAS; 일명, CTLO; KRAS; HAMS; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASID; c-Ki-ras; C-BAS/HAS; C-HA-RAS1; NCBI 유전자 번호 3265)의 저해제와 함께 투여된다. Ras 저해제는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 전사 저해제) 또는 폴리펩타이드(예를 들어, GTPase 효소 저해제) 수준에서 Ras를 저해할 수 있다. 일부 실시형태에서, 저해제는 Ras 경로에서 1종 이상의 단백질을 표적으로 하며, 예를 들어 EGFR, Ras, Raf(A-Raf, B-Raf, C-Raf), MEK(MEK1, MEK2), ERK, PI3K, AKT 및 mTOR 중 1종 이상을 저해한다. 병용투여될 수 있는 예시적인 K-Ras 저해제에는, 소토라십(sotorasib)(AMG-510), COTI-219, ARS-3248, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, SML-8-73-1(G12C), 아다그라십(adagrasib)(MRTX-849), ARS-1620(G12C), SML-8-73-1(G12C), 화합물 3144(G12D), Kobe0065/2602(Ras GTP), RT11, MRTX-849(G12C), 및 KRpep-2와 KRpep-2d를 포함하는 K-Ras(G12D) 선택적 저해성 펩타이드가 포함된다. 예시적인 KRAS mRNA 저해제에는, 항-KRAS U1 어댑터, AZD-4785, siG12D-LODER™ 및 siG12D 엑소좀이 포함된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 MEK 저해제에는, 비니메티닙(binimetinib), 코비메티닙(cobimetinib), PD-0325901, 피마세르티닙(pimasertib), RG-7304, 셀루메티닙(selumetinib), 트라메티닙(trametinib)과, 하기 및 본원에 기재된 것들이 포함된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 Raf 이량체 저해제에는, BGB-283, HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304 및 TAK-580이 포함된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 ERK 저해제에는, LTT-462, LY-3214996, MK-8353, 라복세르티닙(ravoxertinib) 및 울릭세르티닙(ulixertinib)이 포함된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 Ras GTPase 저해제에는, 리고세르티닙이 포함된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 PI3K 저해제에는, 이델라리십(idelalisib)(Zydelig®), 알펠리십(alpelisib), 부팔리십(buparlisib), 픽틸리십(pictilisib), 이나볼리십(inavolisib)(RG6114), ASN-003이 포함된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 AKT 저해제에는, 카피바세르티닙(capivasertib)과 GSK2141795가 포함된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 PI3K/mTOR 저해제에는, 닥톨리십(dactolisib), 오미팔리십(omipalisib), 복스탈리십(voxtalisisb), 게다톨리십(gedatolisib), GSK2141795, GSK-2126458, 이나볼리십(RG6114), 사파니세르티닙(sapanisertib), ME-344, 시롤리무스(sirolimus)(경구용 나노 비정형 제형, 암), 라세메티로신(racemetyrosine)(TYME-88(mTOR/시토크롬 P450 3A4)), 템시롤리무스(temsirolimus)(TORISEL®, CCI-779), CC-115, 오나타세르티닙(onatasertib)(CC-223), SF-1126 및 PQR-309(비미랄리십(bimiralisisb))이 포함된다. 일부 실시형태에서, CDKN2A 돌연변이를 갖는 Ras 유발성 암(예를 들어, NSCLC)은 MEK 저해제 셀루메티닙과 CDK4/6 저해제 팔보시클립의 병용투여를 통해 저해될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Zhou, *et al.*, *Cancer Lett.* 2017 Nov 1; 408:130-137] 참조. 또한, K-RAS와 돌연변이 N-RAS는 비가역적 ERBB1/2/4 저해제 네라티닙에 의해 감소될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Booth, *et al.*, *Cancer Biol Ther.* 2018 Feb 1; 19(2):132-137] 참조.

[0551] *미토겐 활성화 단백질 키나아제(MEK) 저해제*

[0552] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 미토겐 활성화 단백질 키나아제 키나아제 7(MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; NCBI 유전자 번호 5609)의 저해제와 함께 투여된다. MEK 저해제의 예에는, 안트로퀴놀론(antroquinonol), 비니메티닙, 코비메티닙(GDC-0973, XL-518), MT-144, 셀루메티닙(AZD6244), 소라페닙, 트라메티닙(GSK1120212), 우프로세르티닙(uprosertib) + 트라메티닙, PD-0325901, 피마세르티닙, LTT462, AS703988, CC-90003 및 레파메티닙(refametinib)이 포함된다.

[0553] *포스파티딜이노시톨 3-키나아제(PI3K) 저해제*

[0554] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나아제 촉매 서브유닛, 예를 들어 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나아제 촉매 서브유닛 알파(PIK3CA, CLAP0, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMT, PI3K, PI3K-알파, p110-알파; NCBI 유전자 번호 5290); 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나아제 촉매 서브유닛 베타

(PIK3CB, P110베타, PI3K, PI3K베타, PIK3C1; NCBI 유전자 번호 5291); 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나아제 촉매 서브유닛 감마(PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3K감마, PIK3, p110감마, p120-PI3K; 유전자 번호 5494) 및/또는 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나아제 촉매 서브유닛 델타(PIK3CD, APDS, IMD14, P110델타, PI3K, p110D, NCBI 유전자 번호 5293)의 저해제와 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, PI3K 저해제는 범-PI3K 저해제이다. PI3K 저해제의 예에는, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, 부팔리십(BKM120), BYL719(알펠리십), CH5132799, 코판리십(copanlisib)(BAY 80-6946), 두벨리십(duvelisib), GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, 이텔라리십(Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, 리고세르티프, RP5090, RP6530, SRX3177, 타셀리십(taselisib), TG100115, TGR-1202(움브랄리십(umbralisib)), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147(SAR245408), XL499, XL756, 보르트만닌(wortmannin), ZSTK474와, WO2005113556(ICOS), WO 2013/052699(Gilead Calistoga), WO2013116562(Gilead Calistoga), WO2014100765(Gilead Calistoga), WO2014100767(Gilead Calistoga) 및 WO2014201409(Gilead Sciences)에 기재된 화합물이 포함된다.

[0555] 비장 티로신 키나아제(SYK) 저해제

[0556] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 비장 관련 티로신 키나아제(SYK, p72-Syk, NCBI 유전자 번호 6850)의 저해제와 함께 투여된다. SYK 저해제의 예에는, 6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민, BAY-61-3606, 세르둘라티닙(cerdulatinib)(PRT-062607), 엔토스플레티닙(entospletinib), 포스타마티닙(fostamatinib)(R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, 타마티닙(tamatinib)(R406), 구사시티닙(gusacitinib)(ASN-002)과, US8450321(Gilead Connecticut) 및 US20150175616에 기재된 것들이 포함된다.

[0557] 톨 유사 수용체(TLR) 아고니스트

[0558] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 톨 유사 수용체(TLR)의 아고니스트, 예를 들어 TLR1(NCBI 유전자 번호 7096), TLR2(NCBI 유전자 번호 7097), TLR3(NCBI 유전자 번호 7098), TLR4(NCBI 유전자 번호 7099), TLR5(NCBI 유전자 번호 7100), TLR6(NCBI 유전자 번호 10333), TLR7(NCBI 유전자 번호 51284), TLR8(NCBI 유전자 번호 51311), TLR9(NCBI 유전자 번호 54106) 및/또는 TLR10(NCBI 유전자 번호 81793)의 아고니스트와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 TLR7 아고니스트에는, DS-0509, GS-9620(베사톨리모드(vesatolimod)), 베사톨리모드 유사체, LHC-165, TMX-101(이미퀴모드(imiquimod)), GSK-2245035, 레시퀴모드, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, BDB-001, DSP-0509와, US20100143301(Gilead Sciences), US20110098248(Gilead Sciences), US20090047249(Gilead Sciences), US20140045849(Janssen), US20140073642(Janssen), WO2014056953(Janssen), WO2014076221(Janssen), WO2014128189(Janssen), US20140350031(Janssen), WO2014023813(Janssen), US20080234251(Array Biopharma), US20080306050(Array Biopharma), US20100029585(Ventirx Pharma), US20110092485(Ventirx Pharma), US20110118235(Ventirx Pharma), US20120082658(Ventirx Pharma), US20120219615(Ventirx Pharma), US20140066432(Ventirx Pharma), US20140088085(Ventirx Pharma), US20140275167(Novira Therapeutics) 및 US20130251673(Novira Therapeutics)에 개시된 화합물이 포함된다. 병용투여될 수 있는 TLR7/TLR8 아고니스트는 NKTR-262이다. 병용투여될 수 있는 예시적인 TLR8 아고니스트에는, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, 모톨리모드, 레시퀴모드, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052와, US20140045849(Janssen), US20140073642(Janssen), WO2014/056953(Janssen), WO2014/076221(Janssen), WO2014/128189(Janssen), US20140350031(Janssen), WO2014/023813(Janssen), US20080234251(Array Biopharma), US20080306050(Array Biopharma), US20100029585(Ventirx Pharma), US20110092485(Ventirx Pharma), US20110118235(Ventirx Pharma), US20120082658(Ventirx Pharma), US20120219615(Ventirx Pharma), US20140066432(Ventirx Pharma), US20140088085(Ventirx Pharma), US20140275167(Novira Therapeutics) 및 US20130251673(Novira Therapeutics)에 개시된 화합물이 포함된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 TLR9 아고니스트에는, AST-008, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, 리테니모드, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, 아가톨리모드(agatolimod), DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, 레피톨리모드(MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10 및 PUL-042가 포함된다. TLR3 아고니스트의 예에는, 린타톨리모드, poly-ICLC, RIBOXXON®,

Apoxsim, RIBOXSIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 및 ND-1.1이 포함된다.

[0559] 티로신 키나아제 저해제(TKI)

[0560] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 티로신 키나아제 저해제(TKI)와 함께 투여된다. TKI는 표피성장인자 수용체(EGFR)와, 섬유아세포 성장인자(FGF), 혈소판 유래 성장인자(PDGF) 및 혈관내피 성장인자(VEGF)에 대한 수용체를 표적으로 할 수 있다. TKI의 예에는, 비제한적으로, 아파티닙(afatinib), ARQ-087(데라잔티닙(derazantinib)), asp5878, AZD3759, AZD4547, 보수티닙(bosutinib), 브리가티닙(brigatinib), 카보잔티닙, 세디라닙, 크레놀라닙(crenolanib), 다코미티닙(dacomitinib), 다사티닙, 도비티닙, E-6201, 에르다피티닙(erdafitinib), 엘로티닙(erlotinib), 게피티닙(gefitinib), 길테리티닙(gilteritinib)(ASP-2215), FP-1039, HM61713, 이코티닙(icotinib), 이마티닙, KX2-391(Src), 라파티닙(lapatinib), 레스타우르티닙, 렌바티닙, 미도스타우린, 닌테다닙(nintedanib), ODM-203, 오시메르티닙(osimertinib)(AZD-9291), 포나티닙, 포지오티닙(pozitotinib), 퀴자르티닙, 라도티닙(radotinib), 로실레티닙(rociletinib), 설파티닙(sulfatinib)(HMPL-012), 수니티닙, 파미티닙 L-말레이트(MAC-4), 티보아닙(tivoanib), TH-4000 및 MEDI-575(항-PDGFR 항체)가 포함된다. 예시적인 EGFR 표적화제에는, 네라티닙, 투카티닙(ONT-380), 테세바티닙, 모보세르티닙(TAK-788), DZD-9008, 발리티닙(varlitinib), 아비베르티닙(abivertinib)(ACEA-0010), EGF816(나자르티닙(nazartinib)), 올무티닙(olmutinib)(BI-1482694), 오시메르티닙(AZD-9291), AMG-596(EGFRvIII/CD3), 리피라페닙(lifirafenib)(BGB-283), 벡티빅스(vectibix), 라제르티닙(LECLAZA®)과, 문헌[Booth, et al., Cancer Biol Ther. 2018 Feb 1; 19(2):132-137]에 개시된 화합물이 포함된다. EGFR을 표적으로 하는 항체에는, 비제한적으로, 모도톡시맵(modotuximab), 세톡시맵 사로탈로칸(cetuximab sarotalocan)(RM-1929), 세리반툼맵(seribantumab), 네시투무맵(necitumumab), 데파톡시주맵 마포도틴(depatuxizumab mafodotin)(ABT-414), 토무조톡시맵(tomuzotuximab), 데파톡시주맵(ABT-806) 및 세톡시맵이 포함된다.

[0561] 화학요법제

[0562] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 화학요법제 또는 항신생물제와 함께 투여된다.

[0563] 본원에 사용된 "화학요법제" 또는 "화학요법"(또는 화학요법제를 이용한 치료의 경우 "화학요법")이라는 용어는, 암의 치료에 유용한 임의의 비단백질성(예를 들어, 비펩타이드성) 화학적 화합물을 포함하는 것으로 여겨진다. 화학요법제의 예에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다: 알킬화제, 예컨대 티오테파(thiotepa) 및 시클로포스파미드(cyclophosphamide)(CYTOXAN®); 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판(busulfan), 임프로설판(improsulfan) 및 피포설판(piposulfan); 아지리딘, 예컨대 벤조데파(benzodepa), 카르보퀸(carboquone), 메투레데파(meturedopa) 및 우레데파(uredepa); 에틸렌이민 및 메틸멜라민, 예컨대 알트레타민(altretamine), 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸올멜라민; 아세토게닌, 예를 들어 불라타신(bullatacin) 및 불라타시논(bullatacinone); 캄프토테신(camptothecin), 예컨대 합성 유사체인 토포테칸(topotecan); 브리오스타틴(bryostatatin), 칼리스타틴(callystatin); CC-1065, 예컨대 이의 합성 유사체인 아도젤레신(adozelesin), 카르젤레신(carzelesin) 및 비젤레신(bizelesin); 크립토피신(cryptophycin), 특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8;돌라스타틴(dolastatin); 두오카르마이신(duocarmycin), 예컨대 합성 유사체인 KW-2189 및 CBI-TMI; 엘레우테로빈(eleutherobin); 5-아자시티딘(azacitidine); 판크라티스타틴(pancratistatin); 사르코딕티인(sarcodictyin); 스폰기스타틴(spongistatin); 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실(chlorambucil), 클로르나파진(chlornaphazine), 시클로포스파미드, 글루포스파미드(glufosfamide), 에보포스파미드(evofosfamide), 벤다무스틴(bendamustine), 에스트라무스틴(estrामustine), 이포스파미드(ifosfamide), 메클로레타민(mechlorethamine), 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란(melphalan), 노벰비킨(novembichin), 페네스테린(phenesterine), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스파미드(trofosfamide) 및 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴(carmustine), 클로로조토신(chlorozotocin), 프레무스틴(foremustine), 로무스틴(lomustine), 니무스틴(nimustine) 및 라니무스틴(ranimustine); 항생제, 예컨대 에네딘(enediyne) 항생제(예를 들어, 칼리케아마이신(calicheamicin), 특히 칼리케아마이신 감마II 및 칼리케아마이신 phiII), 디네마이신(dynemicin)(디네마이신 A 포함), 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트, 에스페라마이신(esperamicin), 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네딘 항생제 발색단, 아클라시노마이신(aclacinomycin), 악티노마이신, 아우트라마이신(authramycin), 아자세

린(azaserine), 블레오마이신, 캣티노마이신(cactinomycin), 카라비신(carabycin), 카르니노마이신(carrinomycin), 카르지노필린(carzinophilin), 크로모마이신(chromomycin), 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신(detorubicin), 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(예컨대, 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신(esorubicin), 이다루비신, 마르셀로마이신(marcellomycin), 미토마이신(mitomycin), 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신(nogalamycin), 올리보마이신(olivomycin), 페플로마이신(peplomycin), 포르피로마이신(porfiromycin), 퓨로마이신(puromycin), 퀘라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin), 스트렙토니그린(streptonigrin), 스트렙토조신, 투베르시딘(tubercidin), 우베니멕스(ubenimex), 지노스타틴(zinostatin) 및 조루비신(zorubicin); 항대사산물, 예컨대 메토트렉세이트(methotrexate) 및 5-플루오로우라실(5-FU); 염산 유사체, 예컨대 데모프테린(demopterin), 메토트렉세이트, 프테로프테린(pteropterin) 및 트리메트렉세이트(trimetrexate); 퓨린 유사체, 예컨대 클라드리빈(cladribine), 펜토스타틴(pentostatin), 플루다라빈(fludarabine), 6-메르캅토피리딘, 티아미프린(thiamiprine) 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈(ancitabine), 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르(carmofur), 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘(doxifluridine), 에노시타빈(enocitabine) 및 플록수리딘(floxuridine); 안드로젠, 예컨대 칼루스테론(calusterone), 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone propionate), 에피티오스타놀(epitiostanol), 메피티오스탄(mepitiothane) 및 테스토락톤(testolactone); 부신작용 억제제, 예컨대 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 미토탄(mitotane) 및 트릴로스탄(trilostane); 염산 보충제, 예컨대 프롤린산(frolic acid); 방사선치료제, 예컨대 라둠-223; 트리코테센(trichothecene), 특히 T-2 독소, 베라쿠린 A(verracurin A), 로리딘 A(roridin A) 및 안구이딘(anguidine); 탁소이드, 예컨대 파클리탁셀(paclitaxel)(TAXOL®), 아브락산(abraxane), 도세탁셀(docetaxel)(TAXOTERE®), 카바지탁셀(cabazitaxel), BIND-014, 테세탁셀(tesetaxel); 사비자볼린(Veru-111); 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴(cisplatin) 및 카르보플라틴(carboplatin), NC-6004 나노플라틴; 아세글라톤(aceglatone); 알도포스파미드 글리코시드(aldophosphamide glycoside); 아미노레블린산(aminolevulinic acid); 에닐우라실(eniluracil); 암사크린(amsacrine); 헤스트라부실(hestrabucil); 비산트렌(bisantrene); 에다트렉세이트(edatraxate); 데포파민(defofamine); 데메콜신(demecolcine); 디아지퀸(diaziquone); 엘폼틴(elformthine); 엘립티늄 아세테이트(elliptinium acetate); 에포틸론(epothilone); 에토글루시드(etoglucid); 갈륨 니트레이드; 히드록시우레아; 렌티난(lentinan); 류코보린(leucovorin); 로니다민(lonidamine); 메이탄시노이드(maytansinoid), 예컨대 메이탄신(maytansine) 및 안사미토신(ansamitocin); 미토구아존(mitoguanzone); 미톡산트론(mitoxantrone); 모피다몰(mopidamol); 니트라크린(nitracrine); 펜토스타틴; 페나메트(phenamet); 피라루비신(pirarubicin); 로속산트론(losoxantrone); 플루오로피리미딘; 폴린산(folinic acid); 포도필린산(podophyllinic acid); 2-에틸히드라지드; 프로카르바진(procarbazine); 다당류-K(PSK); 라족산(razoxane); 리족신(rhizoxin); 시조피란(sizofiran); 스피로게르마늄; 테누아존산(tenuazonic acid); 트라벡테딘(trabectedin), 트리아지퀸(triaziquone); 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데신(vindesine); 다카르바진(dacarbazine); 만노무스틴(mannomustine); 미토브로니톨(mitobronitol); 미토락톨(mitolactol); 피포브로만(pipobroman); 가시토신(gacytosine); 아라비노시드("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 클로람부실; 젬시타빈(gemcitabine)(GEMZAR®); 6-티오구아닌; 메르캅토피리딘; 메토트렉세이트; 빈블라스틴(vinblastine); 백금; 에토포시드(etoposide)(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴(vincristine); 비노렐빈(vinorelbine)(NAVELBINE®); 노반트론(novantrone); 테니포시드(teniposide); 에다트렉세이트(edatrexate); 다우노마이신(daunomycin); 아미노프테린(aminopterin); Xeoloda; 이반드로네이트(ibandronate); CPT-11; 토포이소머라아제 저해제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DFMO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 카페시타빈(capecitabine); NUC-1031; FOLFOX(폴린산, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴); FOLFIRI(폴린산, 5-플루오로우라실, 이리노테칸); FOLFIRINOX(폴린산, 5-플루오로우라실, 이리노테칸, 옥살리플라틴), 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체. 이러한 작용제는 본원에 기재된 항체 또는 임의의 표적화제 상에 접합되어 항체-약물 접합체(ADC) 또는 표적화된 약물 접합체를 생성할 수 있다.

[0564] 항호르몬제

[0565] "화학요법제"의 정의에는, 항호르몬제, 예컨대 항에스트로젠 및 선택적 에스트로젠 수용체 조절제(SERM), 효소 아로마타아제 저해제, 항안드로젠, 및 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 저해하는 작용을 하는 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체가 또한 포함된다.

[0566] 항에스트로젠과 SERM의 예에는, 타목시펜(tamoxifen)(NOLVADEX™ 포함), 랄록시펜(raloxifene), 드롤록시펜

(droloxifene), 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜(trioxifene), 케옥시펜(keoxifene), LY117018, 오나프리스톤(onapristone) 및 토레미펜(toremifene)(FARESTON®)이 포함된다.

[0567] 효소 아로마타아제 저해제는 부신에서 에스트로겐 생산을 조절한다. 이의 예에는, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate)(MEGACE®), 엑세메스탄(exemestane), 포르메스탄(formestane), 파드로졸(fadrozole), 보로졸(vorozole)(RIVISOR®), 레트로졸(FEMARA®) 및 아나스트로졸(ARIMIDEX®)이 포함된다.

[0568] 항안드로겐의 예에는, 아팔루타미드(apalutamide), 아비라테론(abiraterone), 엔잘루타미드(enzalutamide), 플루타미드(flutamide), 갈레테론(galeterone), 닐루타미드(nilutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), 류프롤리드(leuprolide), 고세렐린(goserelin), ODM-201, APC-100, ODM-204, 에노보삼(enobosarm)(GTX-024), 다롤루타미드(darolutamide) 및 IONIS-AR-2.5Rx(안티센스)가 포함된다.

[0569] 프로게스테론 수용체 안타고니스트의 예에는, 오나프리스톤이 포함된다. 추가의 프로게스테론 표적화제에는, TRI-CYCLEN LO(노르에틴드론(norethindrone) + 에티닐에스트라디올), 노르게스티메이트(norgestimate) + 에티닐에스트라디올(Tri-Cyclen) 및 레보노르게스트렐(levonorgestrel)이 포함된다.

[0570] 항혈관형성제

[0571] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 항혈관형성제와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 항혈관형성제에는, 레티노이드 산 및 이의 유도체, 2-메톡시에스트라디올, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, 레고라페닙, 네쿠파라닙(necuparanib), 수라민(suramin), 스쿠알라민, 메탈로프로테이나아제 조직 저해제-1, 메탈로프로테이나아제 조직 저해제-2, 플라스미노겐 활성화제 저해제-1, 플라스미노겐 활성화제 저해제-2, 연골 유래 저해제, 파클리탁셀(nab-파클리탁셀), 혈소판 인자 4, 프로타민 설페이트(클루페인(clupeine)), 황산화 키틴 유도체(퀸 크랩 껍질로부터 제조됨), 황산화 다당류 펩티도글리칸 복합체(sp-pg), 스타우로스포르린(staurosporine), 매트릭스 대사 조절제, 예컨대 프롤린 유사체, 예컨대 1-아제티딘-2-카르복실산(LACA), 시스-히드록시프롤린, d,1-3,4-데히드로프롤린, 티아프롤린, α, α'-디피리딜, 베타-아미노프로피오니트릴 푸마레이트, 4-프로필-5-(4-피리디닐)-2(3h)-옥사졸론, 메토크세이트, 미톡산트론, 헤파린, 인터페론, 2 마크로글로불린-혈청, 닭 메탈로프로테이나아제 저해제-3(ChIMP-3), 키모스타틴(chymostatin), 베타-시클로렉스트린 테트라데카세레이트, 에포네마이신(eponemycin), 푸마길린(fumagillin), 금 소듐 티오말레이트, d-페니실라민, 베타-1-항콜라게나아제-혈청, 알파-2-항플라스민, 비산트렌, 로벤자리트(lobenzarit) 디소듐, n-2-카르복시페닐-4-클로로안트로닐산 디소듐 또는 "CCA", 탈리도미드(thalidomide), 안지오스테틱(angiostatic) 스테로이드, 카르복시아미노이미다졸, 메탈로프로테이나아제 저해제(예컨대, BB-94), S100A9 저해제(예컨대, 타스퀴니모드(tasquinimod))가 포함된다. 다른 항혈관형성제에는, 이러한 혈관형성 성장인자, 즉, 베타-FGF, 알파-FGF, FGF-5, VEGF 이소형, VEGF-C, HGF/SF 및 Ang-1/Ang-2에 대한 항체, 바람직하게는 단클론 항체가 포함된다. 병용투여될 수 있는 항-VEGFA 항체에는, 베바시주맙(bevacizumab), 바누시주맙(vanucizumab), 파리시맙(faricimab), 딜파시맙(dilpacimab)(ABT-165; DLL4/VEGF) 또는 나비식시주맙(navicixizumab)(OMP-305B83; DLL4/VEGF)이 포함된다.

[0572] 항섬유화제

[0573] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 항섬유화제와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 항섬유화제에는, 베타-아미노프로피오니트릴(BAPN)과 같은 화합물뿐 아니라, 리실 옥시다아제 저해제와, 비정상적인 콜라겐 침착과 관련된 질환 및 병태의 치료에서의 이의 사용에 관한 US4965288, 및 다양한 병리학적 섬유증 상태의 치료를 위해 LOX를 저해하는 화합물에 관한 US4997854에 개시된 화합물(상기 문헌들은 본원에 참조로 인용됨)이 포함된다. 추가의 예시적인 저해제는 US4943593(2-이소부틸-3-플루오로-, 클로로- 또는 브로모-알릴아민과 같은 화합물에 관한 문헌), US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608(2-(1-나프틸옥시메틸)-3-플루오로알릴아민에 관한 문헌) 및 US 20040248871(상기 문헌들은 본원에 참조로 인용됨)에 기재되어 있다.

[0574] 예시적인 항섬유화제에는 또한, 리실 옥시다아제 활성 부위의 카르보닐기와 반응하는 1차 아민, 및 더욱 특히는 카르보닐과의 결합 후 공명에 의해 안정화되는 생성물을 생성하는 것들, 예컨대 하기 1차 아민이 포함된다: 에밀렌마민(emylenemamine), 히드라진, 페닐히드라진 및 이들의 유도체; 세미카르바지드 및 우레아 유도체; 아미

노니트릴, 예컨대 BAPN 또는 2-니트로에틸아민; 불포화 또는 포화 할로아민, 예컨대 2-브로모에틸아민, 2-클로로에틸아민, 2-트리플루오로에틸아민, 3-브로모프로필아민 및 p-할로벤질아민; 및 셀레노호모시스테인 락톤.

[0575] 다른 항섬유화제는 세포에 침투하거나 침투하지 않는 구리 킬레이트제이다. 예시적인 화합물에는, 리실 옥시다아제에 의한 리실 및 히드록시리실 잔기의 산화적 탈아미노화에서 유도되는 알데히드 유도체를 차단하는 간접저해제가 포함된다. 이의 예에는, 티올아민, 특히 D-페니실라민 및 이의 유사체, 예컨대 2-아미노-5-메르캅토-5-메틸헥산산, D-2-아미노-3-메틸-3-((2-아세트아미도에틸)디티오)부탄산, p-2-아미노-3-메틸-3-((2-아미노에틸)디티오)부탄산, 소듐-4-((p-1-디메틸-2-아미노-2-카르복시에틸)디티오)부탄 설퍼레이트, 2-아세트아미도에틸-2-아세트아미도에탄티올 설퍼네이트 및 소듐-4-메르캅토부탄설퍼네이트 삼수화물이 포함된다.

[0576] 항염증제

[0577] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIIa), (IIIIb), (IIIIc), (IIIIId) 또는 (IIIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 항염증제와 함께 투여된다. 예시적인 항염증제에는, 비제한적으로, 아르기나아제(ARG1(NCBI 유전자 번호 383), ARG2(NCBI 유전자 번호 384)), 탄산무수화효소(CA1(NCBI 유전자 번호 759), CA2(NCBI 유전자 번호 760), CA3(NCBI 유전자 번호 761), CA4(NCBI 유전자 번호 762), CA5A(NCBI 유전자 번호 763), CA5B(NCBI 유전자 번호 11238), CA6(NCBI 유전자 번호 765), CA7(NCBI 유전자 번호 766), CA8(NCBI 유전자 번호 767), CA9(NCBI 유전자 번호 768), CA10(NCBI 유전자 번호 56934), CA11(NCBI 유전자 번호 770), CA12(NCBI 유전자 번호 771), CA13(NCBI 유전자 번호 377677), CA14(NCBI 유전자 번호 23632)), 프로스타글란딘-엔도퍼옥시드 신타아제 1(PGTS1, COX-1; NCBI 유전자 번호 5742), 프로스타글란딘-엔도퍼옥시드 신타아제 2(PGTS2, COX-2; NCBI 유전자 번호 5743), 분비된 포스포리파아제 A2, 프로스타글란딘 E 신타아제(PGES, PGES; 유전자 번호 9536), 아라키도네이트 5-리폭시게나아제(ALOX5, 5-LOX; NCBI 유전자 번호 240), 가용성 에폭시드 히드롤라아제 2(EPHX2, SEH; NCBI 유전자 번호 2053) 및/또는 미토겐 활성화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 8(MAP3K8, TPL2; NCBI 유전자 번호 1326) 중 1종 이상의 저해제가 포함된다. 일부 실시형태에서, 저해제는 이중 저해제, 예를 들어 COX-2/COX-1, COX-2/SEH, COX-2/CA, COX-2/5-LOX의 이중 저해제이다.

[0578] 병용투여될 수 있는 프로스타글란딘-엔도퍼옥시드 신타아제 1(PGTS1, COX-1; NCBI 유전자 번호 5742) 저해제의 예에는, 모페졸락(mofezolac), GLY-230 및 TRK-700이 포함된다.

[0579] 병용투여될 수 있는 프로스타글란딘-엔도퍼옥시드 신타아제 2(PGTS2, COX-2; NCBI 유전자 번호 5743) 저해제의 예에는, 디클로페낙(diclofenac), 멜록시캄(meloxicam), 파레코시브(parecoxib), 에토리콕시브(eticorcoxib), AP-101, 셀레콕시브(celecoxib), AXS-06, 디클로페낙 포타슘, DRGT-46, AAT-076, 메이수오술리(meisuoshuli), 루미라콕시브(lumiracoxib), 멜록시캄, 발데콕시브(valdecocoxib), 잘토프로펜(zaltoprofen), 니메술리드(nimesulide), 아니트라자펜(anitrazafen), 아프리콕시브(apricoxib), 시미콕시브(cimicocoxib), 데라콕시브(deracoxib), 플루미졸(flumizole), 피로콕시브(firocoxib), 마바콕시브(mavacoxib), NS-398, 파미코그렐(pamicogrel), 파레콕시브, 로베나콕시브(robenacoxib), 로페콕시브(rofecoxib), 루테카르핀(rutecarpine), 틸마콕시브(tilmacoxib) 및 잘토프로펜이 포함된다. 병용투여될 수 있는 이중 COX1/COX2 저해제의 예에는, HP-5000, 로르녹시캄(lornoxicam), 케토롤락(ketorolac) 트로메타민, 브롬페낙(bromfenac) 소듐, ATB-346, HP-5000이 포함된다. 병용투여될 수 있는 이중 COX-2/탄산무수화효소(CA) 저해제의 예에는, 폴마콕시브(polmacoxib)와 임레콕시브(imrecocoxib)가 포함된다.

[0580] 병용투여될 수 있는 분비된 포스포리파아제 A2, 프로스타글란딘 E 신타아제(PGES, PGES; 유전자 번호 9536) 저해제의 예에는, LY3023703, GRC 27864와, W02015158204, W02013024898, W02006063466, W02007059610, W02007124589, W02010100249, W02010034796, W02010034797, W02012022793, W02012076673, W02012076672, W02010034798, W02010034799, W02012022792, W02009103778, W02011048004, W02012087771, W02012161965, W02013118071, W02013072825, W02014167444, W02009138376, W02011023812, W02012110860, W02013153535, W02009130242, W02009146696, W02013186692, W02015059618, W02016069376, W02016069374, W02009117985, W02009064250, W02009064251, W02009082347, W02009117987 및 W02008071173에 기재된 화합물이 포함된다. 메트포르민(metformin)이 COX2/PGE2/STAT3 축을 억제하는 것으로 추가로 확인되었으며, 병용투여될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Tong, et al., Cancer Lett. (2017) 389:23-32] 및 문헌[Liu, et al., Oncotarget. (2016) 7(19):28235-46] 참조.

[0581] 병용투여될 수 있는 탄산무수화효소(예를 들어, CA1(NCBI 유전자 번호 759), CA2(NCBI 유전자 번호 760),

CA3(NCBI 유전자 번호 761), CA4(NCBI 유전자 번호 762), CA5A(NCBI 유전자 번호 763), CA5B(NCBI 유전자 번호 11238), CA6(NCBI 유전자 번호 765), CA7(NCBI 유전자 번호 766), CA8(NCBI 유전자 번호 767), CA9(NCBI 유전자 번호 768), CA10(NCBI 유전자 번호 56934), CA11(NCBI 유전자 번호 770), CA12(NCBI 유전자 번호 771), CA13(NCBI 유전자 번호 377677), CA14(NCBI 유전자 번호 23632) 중 1종 이상) 저해제의 예에는, 아세트아졸라미드(acetazolamide), 메타졸라미드(methazolamide), 도르졸라미드(dorzolamide), 조니사미드(zonisamide), 브린졸라미드(brinzolamide) 및 디클로르펜아미드가 포함된다. 병용투여될 수 있는 이중 COX-2/CA1/CA2 저해제에는, CG100649가 포함된다.

[0582] 병용투여될 수 있는 아라키도네이트 5-리폭시게나아제(ALOX5, 5-LOX; NCBI 유전자 번호 240) 저해제의 예에는, 메클로페나메이트(meclofenamate) 소듐, 질레우톤(zileuton)이 포함된다.

[0583] 병용투여될 수 있는 가용성 에폭시드 히드롤라아제 2(EPHX2, SEH; NCBI 유전자 번호 2053) 저해제의 예에는, WO2015148954에 기재된 화합물이 포함된다. 병용투여될 수 있는 COX-2/SEH의 이중 저해제에는, WO2012082647에 기재된 화합물이 포함된다. 병용투여될 수 있는 SEH와 지방산 아미드 히드롤라아제(FAAH; NCBI 유전자 번호 2166)의 이중 저해제에는, WO2017160861에 기재된 화합물이 포함된다.

[0584] 병용투여될 수 있는 미토겐 활성화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 8(MAP3K8, 중앙 진행 유전자좌-2, TPL2; NCBI 유전자 번호 1326) 저해제의 예에는, GS-4875, GS-5290, BHM-078과, WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, 문헌[Teli, et al., *J Enzyme Inhib Med Chem.* (2012) 27(4):558-70]; 문헌[Gangwall, et al., *Curr Top Med Chem.* (2013) 13(9):1015-35]; 문헌[Wu, et al., *Bioorg Med Chem Lett.* (2009) 19(13):3485-8]; 문헌[Kaila, et al., *Bioorg Med Chem.* (2007) 15(19):6425-42] 및 문헌[Hu, et al., *Bioorg Med Chem Lett.* (2011) 21(16):4758-61]에 기재된 것들이 포함된다.

[0585] 중앙 산소화제

[0586] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 중앙 산소화 또는 재산소화를 촉진 또는 증가시키거나, 중앙 저산소증을 예방 또는 감소시키는 작용제와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 작용제에는, 예를 들어 저산소증 유도 인자-1 알파(HIF-1 α) 저해제, 예컨대 PT-2977, PT-2385; VEGF 저해제, 예컨대 베바시주맙(bevasizumab), IMC-3C5, GNR-011, 타니비루맙(tanibirumab), LYN-00101, ABT-165; 및/또는 산소 운반 단백질(예를 들어, 헴 산화질소 및/또는 산소 결합 단백질(HNOX)), 예컨대 WO2007137767, WO2007139791, WO2014107171 및 WO2016149562에 기재된 OMX-302 및 HNOX 단백질이 포함된다.

[0587] 면역요법제

[0588] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) 또는 (IIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 면역요법제와 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 면역요법제는 항체이다. 병용투여될 수 있는 예시적인 면역요법제에는, 아바고모맙(abagovomab), AB308, ABP-980, 아데카투무맙(adecatumumab), 아프투주맙(afutuzumab), 알렘투주맙, 알투모맙(alutumab), 아마투시맙(amatuximab), 아나투모맙(anatumomab), 아르시투모맙(arcitumomab), 아테졸리주맙, 바비톡시맙(bavituximab), 벡투모맙(bectumomab), 베바시주맙, 비바투주맙(bivatuzumab), 블리나투모맙, 브렌톡시맙(brentuximab), 카미단루맙(camidanlumab), 칸투주맙(cantuzumab), 카투막소맙, CC49, 세톡시맙, 시타투주맙(citatzumab), 식수투무맙(cixutumumab), 클리바투주맙(clivatuzumab), 코나투무맙(conatumumab), 다세투주맙(dacetuzumab), 달로투주맙(dalotuzumab), 다라투무맙, 데투모맙(detumomab), 디누톡시맙(dinutuximab), 돔바날리맙, 드로지투맙(drozitumab), 둘리고투맙(duligotumab), 두시기투맙(dusigitumab), 에크로멕시맙(ecromeximab), 엘로투주맙(elotuzumab), 에미베투주맙(emibetuzumab), 엔시톡시맙(ensituximab), 에르투막소맙(ertumaxomab), 에타라시주맙(etaracizumab), 파를레투주맙(farletuzumab), 피클라투주맙(ficlatuzumab), 피기투무맙(figitumumab), 플란보투맙(flanvotumab), 푸톡시맙(futuximab), 가니투맙(ganitumab), 겐투주맙(gemtuzumab), 기렌톡시맙(girentuximab), 글렘바투무맙(glembatumumab), 이브리투모맙(ibritumomab), 이고보맙(igovomab), 임가투주맙(imgatuzumab), 인다톡시맙(indatuximab), 이노투주맙(inotuzumab), 인테투무맙(intetumumab), 이필리무맙(YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 및 MDX-101), 이라투무맙(iratumumab), 라베투주맙(labetuzumab), 렉사투무맙(lexatumumab), 린투주맙(lintuzumab), 로르보투주맙(lorvotuzumab), 루카투무맙(lucatumumab), 마파투무맙(mapatumumab), 마투주맙(matuzumab), 밀라투주맙(milatuzumab), 민레투모맙(minretumomab), 미투모맙(mitumomab), 모가몰리주맙, 목세

투모맵(moxetumomab), 납투모맵(naptumomab), 나르나투맵(narnatumab), 네시투무맵, 니모투주맵(nimotuzumab), 노페투모맵(nofetumomab), OBI-833, 오비누투주맵, 오카라투주맵(ocaratzumab), 오파투무맵(ofatumumab), 올라라투맵(olaratumab), 오나르투주맵(onartuzumab), 오포르투주맵(oportuzumab), 오레고보맵(oregovomab), 파니투무맵(panitumumab), 파르사투주맵(parsatuzumab), 파수도톡스(pasudotox), 파트리투맵(patritumab), 펄투모맵(pemtumomab), 페르투주맵, 핀투모맵(pintumomab), 프리투무맵(pritumumab), 라코투모맵(racotumomab), 라드레투맵(radretumab), 라무시루맵(Cyramza®), 릴로투무맵(rilotumumab), 리톡시맵, 로바투무맵(robatumumab), 사말리주맵(samalizumab), 사투모맵(satumomab), 시브로투주맵(sibrotuzumab), 실톡시맵(siltuximab), 솔리토맵(solitomab), 심투주맵(simtuzumab), 타카투주맵(tacatzumab), 타플리투모맵(taplutumomab), 테나투모맵(tenatumomab), 테프로투무맵(teprotumumab), 티가투주맵(tigatzumab), 토시투모맵(tositumomab), 트라스투주맵, 투코투주맵(tucotuzumab), 우빌리톡시맵(ubilituximab), 벨투주맵(veltuzumab), 보르세투주맵(vorsetuzumab), 보투무맵(votumumab), 잘루투무맵(zalutumumab), 짐베렐리맵 및 3F8이 포함된다. 리톡시맵은 변연부 림프종, WM, CLL 및 소형 림프구성 림프종을 포함하는 무통성 B세포 암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 리톡시맵과 화학요법제의 조합이 특히 효과적이다.

[0589] 예시적인 치료용 항체는 인툼-111, 이트륨-90(90Y-클리바투주맵) 또는 요오드-131과 같은 방사성동위원소 입자로 추가로 표지되거나 이와 조합될 수 있다.

[0590] 일부 실시형태에서, 병용투여될 수 있는 면역요법제는 항체-약물 접합체(ADC)이다. 병용투여될 수 있는 예시적인 ADC에는, 비제한적으로, 상기 및 본원에 열거된 단백질 또는 항원을 표적으로 하는 약물 접합된 항체, 이의 단편, 또는 항체 모방체가 포함된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 ADC에는, 켄투주맵, 브렌톡시맵, 벨란타맵(예를 들어, 벨란타맵 마포도틴), 카미단루맵(예를 들어, 카미단루맵 테시린), 트라스투주맵(예를 들어, 트라스투주맵 데록스테칸; 트라스투주맵 엠탄신), 이노투주맵, 글렘바투무맵, 아네투맵(anetumab), 미르베크시맵(mirvetuximab)(예를 들어, 미르베크시맵 소라브탄신), 데파톡시주맵, 바다스톡시맵(vadastuximab), 라베투주맵, 라디라투주맵(ladiratuzumab)(예를 들어, 라디라투주맵 베도틴), 론카스톡시맵(loncastuximab)(예를 들어, 론카스톡시맵 테시린), 사시투주맵(sacituzumab)(예를 들어, 사시투주맵 고비테칸), 다토포타맵(datopotamab)(예를 들어, 다토포타맵 데록스테칸; DS-1062; Dato-DXd), 파트리투맵(예를 들어, 파트리투맵 데록스테칸), 리파스투주맵(lifastuzumab), 인두사투맵(indusatumab), 폴라투주맵(polatzumab)(예를 들어, 폴라투주맵 베도틴), 피나투주맵(pinatzumab), 콜톡시맵(coltuximab), 우피피타맵(upifitamab)(예를 들어, 우피피타맵 릴소도틴), 인다톡시맵, 밀라투주맵, 로발피투주맵(rovalpituzumab)(예를 들어, 로발피투주맵 테시린), 엔포르투맵(enfortumab)(예를 들어, 엔포르투맵 베도틴), 티소투맵(tisotumab)(예를 들어, 티소투맵 베도틴), 투사미타맵(tusamitamab)(예를 들어, 투사미타맵 라브탄신), 디시타맵(disitamab)(예를 들어, 디시타맵 베도틴), 텔리소투주맵(telisotuzumab) 베도틴(ABBV-399), AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG172, AMG575, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-9343, GSK2857916, Humax-TF-ADC, IMGN289, IMGN151, IMGN529, IMGN632, IMGN853, IMGC936, LOP628, PCA062, MDX-1203(BMS936561), MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD19A, SGN-CD33A, SGN-CD70A, SGN-LIV1A, SYD985, DS-7300, XMT-1660, IMMU-130 및 IMMU-140이 포함된다. 병용투여될 수 있는 ADC는, 예를 들어 문헌[Lambert, et al., Adv Ther (2017) 34:1015-1035] 및 문헌[de Goeij, Current Opinion in Immunology (2016) 40:14-23]에 기재되어 있다.

[0591] 약물 접합된 항체, 이의 단편 또는 항체 모방체에 접합될 수 있는 예시적인 치료제(예를 들어, 항암제 또는 항신생물제)에는, 비제한적으로, 모노메틸 아우리스타틴(auristatin) E(MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF), 칼리케아마이신, 안사미토신, 메이탄신 또는 이의 유사체(예를 들어, 메르탄신/엠탄신(DM1), 라브탄신/소라브탄신(DM4)), 안트라시클린(예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신(daunorubicin), 에피루비신(epirubicin), 이다루비신(idarubicin)), 피롤로벤조디아제핀(PBD) DNA 가교제 SC-DR002(D6.5), 두오카르마이신(duocarmycin), 미세소관 저해제(MTI)(예를 들어, 탁산, 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid), 에포틸론), 피롤로벤조디아제핀(PBD) 또는 이의 이량체, 두오카르마이신(A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065), 및 본원에 기재된 다른 항암제 또는 항신생물제가 포함된다. 일부 실시형태에서, 약물 접합된 항체에 접합되는 치료제는 토포이소머라아제 I 저해제(예를 들어, 캄프토테신 유사체, 예컨대 이리노테칸(irinotecan) 또는 이의 활성 대사산물 SN38)이다. 일부 실시형태에서, 약물 접합된 항체, 이의 단편 또는 항체 모방체에 접합될 수 있는 치료제(예를 들어, 항암제 또는 항신생물제)에는, 면역 체크포인트 저해제가 포함된다. 일부 실시형태에서, 접합된 면역 체크포인트 저해제는 CD274(PDL1, PD-L1), 세포예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1) 또는 CTLA4의 접합된 소분자 저해제이다. 일부 실시형태에서, CD274 또는 PDCD1의 접합된 소분자 저해제는 GS-4224, GS-4416, INCB086550 및 MAX10181로 이루어지는

군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, CTLA4의 접합된 소분자 저해제는 BPI-002를 포함한다.

[0592]

일부 실시형태에서, 병용투여될 수 있는 ADC에는, 종양 관련 칼슘 신호전달제 2(TROP-2; TACSTD2; EGP-1; NCBI 유전자 번호 4070)를 표적으로 하는 항체가 포함된다. 예시적인 항-TROP-2 항체에는, 비제한적으로, TROP2-XPAT(Amunix), BAT-8003(Bio-Thera Solutions), TROP-2-IR700(Chione Bioscience), 다토포타맙 테록스테칸(Daiichi Sankyo, AstraZeneca), GQ-1003(Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics), DAC-002(Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences), 사시투주맙 고비테칸(Gilead Sciences), E1-3s(Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals), TROP2-TRACTr(Janux therapeutics), LIV-2008(LivTech/Chione, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech), LIV-2008b(LivTech/Chione), 항-TROP-2a(Oncoxx), 항-TROP-2b(Oncoxx), OXG-64(Oncoxx), OXS-55(Oncoxx), 인간화 항-Trop2-SN38 항체 접합체(Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma), 항-Trop2 항체-CLB-SN-38 접합체(Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical), SKB-264(Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma), TROP2-Ab8(Abmart), Trop2-IgG(Nanjing Medical University(NMU)), 90Y-DTPA-AF650(Peking University First Hospital), hRS7-CM(SynAffix), 89Zr-DF0-AF650(University of Wisconsin-Madison), 항-Trop2 항체(Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences), KD-065(Nanjing KAEDI Biotech)와, WO2020016662(Abmart), WO2020249063(Bio-Thera Solutions), US20190048095(Bio-Thera Solutions), WO2013077458(LivTech/Chione), EP20110783675(Chione), WO2015098099(Daiichi Sankyo), WO2017002776(Daiichi Sankyo), WO2020130125(Daiichi Sankyo), WO2020240467(Daiichi Sankyo), US2021093730(Daiichi Sankyo), US9850312(Daiichi Sankyo), CN112321715(Biosion), US2006193865(Immunomedics/Gilead), WO2011068845(Immunomedics/Gilead), US2016296633(Immunomedics/Gilead), US2017021017(Immunomedics/Gilead), US2017209594(Immunomedics/Gilead), US2017274093(Immunomedics/Gilead), US2018110772(Immunomedics/Gilead), US2018185351(Immunomedics/Gilead), US2018271992(Immunomedics/Gilead), WO2018217227(Immunomedics/Gilead), US2019248917(Immunomedics/Gilead), CN111534585(Immunomedics/Gilead), US2021093730(Immunomedics/Gilead), US2021069343(Immunomedics/Gilead), US8435539(Immunomedics/Gilead), US8435529(Immunomedics/Gilead), US9492566(Immunomedics/Gilead), WO2003074566(Gilead), WO2020257648(Gilead), US2013039861(Gilead), WO2014163684(Gilead), US9427464(LivTech/Chione), US10501555(Abruzzo Theranostic/Oncoxx), WO2018036428(Sichuan Kelun Pharma), WO2013068946(Pfizer), WO2007095749(Roche) 및 WO2020094670(SynAffix)에 기재된 것들이 포함된다. 일부 실시형태에서, 항-Trop-2 항체는 hRS7, Trop-2-XPAT 및 BAT-8003에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 항-Trop-2 항체는 hRS7이다. 일부 실시형태에서, hRS7은 미국 특허 제7,238,785호; 제7,517,964호 및 제8,084,583호 개시된 바와 같으며, 상기 문헌들은 본원에 참조로 인용된다. 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체는 링커를 통해 연결된 항-Trop-2 항체와 항암제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커에는, USPN 7,999,083에 개시된 링커가 포함된다. 일부 실시형태에서, 링커는 CL2A이다. 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체의 약물 모이어티는 화학요법제이다. 일부 실시형태에서, 화학요법제는 독소루비신(DOX), 에피루비신, 모르폴리노독소루비신(모르폴리노-DOX), 시아노 모르폴리노독소루비신(시아노모르폴리노-DOX), 2-피롤리노-독소루비신(2-PDOX), CPT, 10-히드록시캄프토테신, SN-38, 토포테칸, 루르토테칸(lurtotecan), 9-아미노캄프토테신, 9-니트로캄프토테신, 탁산, 겔다나마이신(geldanamycin), 안사마이신(ansamycin) 및 에포틸론에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 화학요법제 모이어티는 SN-38이다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 사시투주맙 고비테칸과 함께 투여된다.

[0593]

일부 실시형태에서, 병용투여될 수 있는 ADC에는, 암배아항원 관련 세포 부착 분자 1(CEACAM1; CD66a; NCBI 유전자 번호 634)을 표적으로 하는 항체가 포함된다. 일부 실시형태에서, CEACAM1 항체는 hMN-14(예를 들어, WO1996011013에 기재된 바와 같음)이다. 일부 실시형태에서, CEACAM1-ADC는 WO2010093395에 기재된 바와 같은 것이다(항-CEACAM-1-CL2A-SN38). 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 CEACAM1-ADC IMMU-130과 함께 투여된다.

[0594]

일부 실시형태에서, 병용투여될 수 있는 ADC에는, 인간 백혈구 항원 복합체(HLA-DR)에 의해 인코딩되는 MHC 클래스 II 세포 표면 수용체를 표적으로 하는 항체가 포함된다. 일부 실시형태에서, HLA-DR 항체는 hL243(예를 들어, WO2006094192에 기재된 바와 같음)이다. 일부 실시형태에서, HLA-DR-ADC는 WO2010093395에 기재된 바와 같은 것이다(항-HLA-DR-CL2A-SN38). 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 HLA-DR-ADC IMMU-140과 함께 투여된다.

[0595] 암 유전자 요법 및 세포 요법

[0596] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID) 또는 (IIIE)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 암 유전자 요법 및 세포 요법과 함께 투여된다. 암 유전자 요법과 세포 요법에는, 돌연변이되거나 변경된 유전자를 대체하기 위한 암세포의 정상 유전자의 삽입; 돌연변이된 유전자를 침묵시키기 위한 유전자 변형; 암세포를 직접 사멸시키기 위한 유전적 접근 방식, 예컨대 암세포에 대한 면역 반응을 증강시키기 위해 환자의 자체 면역계의 대부분을 대체하도록, 또는 암세포를 사멸시키거나, 또는 암세포를 발견하고 사멸시키기 위해 환자의 자체 면역계(T세포 또는 자연살해세포)를 활성화시키도록 설계된 면역 세포를 주입하는 접근 방식; 암에 대한 내인성 면역 반응성을 추가로 변경시키기 위해 세포 활성을 변형시키는 유전적 접근 방식이 포함된다.

[0597] 세포 요법

[0598] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe-1), (IIe-2), (IIIf), (IIIg), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID) 또는 (IIIE)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 1종 이상의 세포 요법과 함께 투여된다. 예시적인 세포 요법에는, 비제한적으로, 자연살해(NK) 세포, NK-T세포, T세포, 사이토카인 유도 살해(CIK) 세포, 대식세포(MAC), 종양침윤림프구(TIL) 및/또는 수지상세포(DC) 집단 중 1종 이상의 병용투여가 포함된다. 일부 실시형태에서, 세포 요법은, 예를 들어 알파/베타 TCR T세포, 감마/델타 TCR T세포, 조절 T(Treg) 세포 및/또는 TRuCTM T세포 집단을 병용투여하는 T세포 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포 요법은, 예를 들어 NK-92 세포를 병용투여하는 NK세포 요법을 포함한다. 적절한 경우, 세포 요법은 대상에 대해 자가, 동계 또는 동종이계인 세포를 병용투여하는 것을 포함한다.

[0599] 일부 실시형태에서, 세포 요법은 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 세포를 병용투여하는 것을 포함한다. 이러한 요법에서, 면역 이펙터 세포의 집단은 CAR을 발현하도록 조작되며, 여기서 CAR은 종양 항원 결합 도메인을 포함한다. T세포 요법에서, T세포 수용체(TCR)는 종양 세포의 표면 상에 제시된 종양 유래 펩타이드를 표적으로 하도록 조작된다.

[0600] CAR의 구조와 관련하여, 일부 실시형태에서, CAR은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인, 공동자극 도메인, 또는 1차 신호전달 도메인과 공동자극 도메인 둘 모두를 포함한다. 일부 실시형태에서, 1차 신호전달 도메인은 CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, 공통 FcR 감마(FCERIG), FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD79a, CD79b, Fc감마 RIIa, DAP10 및 DAP12로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 단백질의 기능성 신호전달 도메인을 포함한다.

[0601] 일부 실시형태에서, 공동자극 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRP1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1A(NCBI 유전자 번호 909), CD1B(NCBI 유전자 번호 910), CD1C(NCBI 유전자 번호 911), CD1D(NCBI 유전자 번호 912), CD1E(NCBI 유전자 번호 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2(CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 및 NKG2D로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 단백질의 기능성 도메인을 포함한다.

[0602] 일부 실시형태에서, 막관통 도메인은 T세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 사슬, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRP1), CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2(LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(TACTILE), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D 및 NKG2C로 이루어지는 군에서 선택되는 단백질의 막관통 도메인을 포함한다.

[0603] 일부 실시형태에서, TCR 또는 CAR 항원 결합 도메인, 또는 본원에 기재된 면역요법제(예를 들어, 단일특이적 또

는 다중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항체 모방체)는 종양 관련 항원(TAA)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 종양 관련 항원은 하기로 이루어지는 군에서 선택된다: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1(CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24로도 지칭됨); C형 렉틴 유사 분자-1(CLL-1 또는 CLECLI); CD33; 표피성장인자 수용체 변이체 III(EGFRv111); 강글리오시드 G2(GD2); 강글리오시드 GD3(αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaIp(1-4)βDGIcp(1-1)Cer); 강글리오시드 GM3(αNeuSAc(2-3)βDGaIp(1-4)βDGIcp(1-1)Cer); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA); Tn 항원((Tn Ag) 또는 (GaINAcu-Ser/Thr)); 전립선 특이적 막 항원(PSMA); 수용체 티로신 키나아제 유사 고아 수용체 1(RORI); 종양 관련 당단백질 72(TAG72); CD38; CD44v6; 암배아항원(CEA); 상피세포 부착 분자(EPCAM); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인터류킨-13 수용체 서브유닛 알파-2(IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린; 인터류킨 11 수용체 알파(IL-11Ra); 전립선 줄기세포 항원(PSCA); 프로테아제 세린 21(테스티신(Testisin) 또는 PRSS21); 혈관내피 성장인자 수용체 2(VEGFR2); 루이스(Y)항원; CD24; 혈소판 유래 성장인자 수용체 베타(PDGFR-베타); 단계 특이적 배아 항원-4(SSEA-4); CD20; 델타 유사 3(DLL3); 플레이트 수용체 알파; 수용체 티로신 단백질 키나아제, ERBB2(Her2/neu); 세포 표면 관련 뮤신 1(MUC1); 표피성장인자 수용체(EGFR); 신경세포 부착 분자(NCAM); 프로스타아제; 전립선산 포스포타아제(PAP); 돌연변이된 신장인자 2(ELF2M); 에프린 B2; 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 인슐린 유사 성장인자 1 수용체(IGF-I 수용체), 탄산무수화효소 IX(CAIX); 프로테아좀(프로좀(Prosome), 마크로파인(Macropain)) 서브유닛, 베타 유형, 9(LMP2); 당단백질 100(gp100); 중단점 클러스터 영역(BCR)과 아벨손(Abelson) 줏과 백혈병 바이러스 종양유전자 동족체 1(Abl)로 이루어진 종양유전자 융합 단백질(bcr-abl); 티로시나아제; 에프린 A형 수용체 2(EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 트랜스글루타미나아제 5(TGS5); 고분자량 흑색종 관련 항원(HMWMAA); o-아세틸-GD2 강글리오시드(OAcGD2); 플레이트 수용체 베타; 종양 내피 마커 1(TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7 관련(TEM7R); 전립선의 6개의 막관통 상피 항원 1(STEAP1); 클라우딘 6(CLDN6); 갑상선자극호르몬 수용체(TSHR); G단백질 결합된 수용체 클래스 C 그룹 5, 멤버 D(GPRCSD); 염색체 X 오픈 리딩 프레임 61(CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나아제(ALK); 폴리시알산; 태반 특이적 1(PLAC1); globoH 글리코세라미드의 육당질 부분(GloboH); 유선 분화 항원(NY-BR-1); 우로플라킨(uroplakin) 2(UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1(HAVCR1); 아드레날린수용체 베타 3(ADRB3); 파넥신(pannexin) 3(PANX3); G단백질 결합된 수용체 20(GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 K 9(LY6K); 후각 수용체 51E2(ORS 1E2); TCR 감마 대체 리딩 프레임 단백질(TARP); 윌름스 종양 단백질(WT1); 암/고환 항원 1(NY-ESO-1); 암/고환 항원 2(LAGE-1a); 흑색종 관련 항원 1(MAGE-A1); 염색체 12p 상에 위치한 ETS 전위 변형 유전자 6(ETV6-AML); 정자 단백질 17(SPA17); X 항원 패밀리를, 멤버 1A(XAGE1); 안지오펜이에틴 결합 세포 표면 수용체 2(Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1(MADCT-1); 흑색종 암 고환 항원-2(MAD-CT-2); fos 관련 항원 1; 종양 단백질 p53(p53); p53 돌연변이체; 프로스테인(prostein); 서바이빈; 텔로머라아제; 전립선 암종 종양 항원-1(PCTA-1 또는 갈렉틴 8), T세포에 의해 인식되는 흑색종 항원1(MelanA 또는 MART1); 래트 육종(Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라아제 역전사효소(hTERT); 육종 전위 중단점; 흑색종 세포자멸사 저해제(ML-IAP); ERG(막관통 프로테아제, 세린 2(TMPS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미달-트랜스퍼라아제 V(NA17); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-3(PAX3); 안드로젠 수용체; 시클린 B1;v-myc 조류 골수세포종 바이러스 종양유전자 신경모세종 유래 동족체(MYC); ras 동족체 패밀리를 멤버 C(RhoC); 티로시나아제 관련 단백질 2(TRP-2); 시토크롬 P450 1B1(CYP1B1); CCCTC 결합 인자(아연 핑거 단백질) 유사 단백질(BORIS 또는 Brother of the Regulator of Imprinted Sites), T세포에 의해 인식되는 편평세포 암종 항원 3(SART3); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-5(PAX5); 프로아크로신(proacrosin) 결합 단백질 sp32(OY-TES 1); 림프구 특이적 단백질 티로신 키나아제(LCK); A 키나아제 고정 단백질 4(AKAP-4); 유효막 육종, X 중단점 2(SSX2); 최종당화산물의 수용체(RAGE-I); 신장 유비쿼터스 1(RUI); 신장 유비쿼터스 2(RU2); 레구마인(legumain); 인간 유두종바이러스 E6(HPV E6); 인간 유두종바이러스 E7(HPV E7); 장 카르복실 에스테라아제; 돌연변이된 열충격 단백질 70-2(mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구 관련 면역글로불린 유사 수용체 1(LAIR1); IgA 수용체의 Fc 단편(FCAR 또는 CD89); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 서브패밀리 A 멤버 2(LILRA2); CD300 분자 유사 패밀리를 멤버 f(CD300LF); C형 렉틴 도메인 패밀리를 12 멤버 A(CLEC12A); 골수 간질세포 항원 2(BST2); EGF 유사 모듈 함유 뮤신 유사 호르몬 수용체 유사 2(EMR2); 림프구 항원 75(LY75); 글리피칸-3(GPC3); Fc 수용체 유사 5(FCRL5); 및 면역글로불린 람다 유사 폴리펩타이드 1(IGLL1). 일부 실시형태에서, 표적은 MHC에 제시된 종양 관련 항원의 에피토프이다.

[0604]

일부 실시형태에서, 종양 항원은 CD150, 5T4, ActRIIA, B7, TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B 피브로넥틴, EGFR, EGFRvIII,

EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, HER1-HER2 조합, HER2-HER3 조합, HERV-K, HIV-1 내피 당단백질 gp120, HIV-1 내피 당단백질 gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R알파, IL-13R-알파2, IL-2, IL-22R-알파, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, L1-세포 부착 분자, 루이스 Y, L1-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, NKG2C 리간드, NKG2D 리간드, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1(DR4), TRAIL-R2(DR5), VEGF, VEGFR2, WT-1, G단백질 결합된 수용체, 알파 태아단백질(AFP), 혈관형성인자, 외인성 동족체 결합 분자(ExoCBM), 종양유전자 산물, 항-폴레이트 수용체, c-Met, 암배아항원(CEA), 시클린(D1), 에프린B2, 상피 종양 항원, 에스트로젠 수용체, 태아 아세틸콜린 수용체, 폴레이트 결합 단백질, gp100, B형 간염 표면 항원, 카파 사슬, 카파 경쇄, kdr, 람다 사슬, 리빈(livin), 흑색종 관련 항원, 메소텔린, 마우스 이중 미세단백질 2 동족체(MDM2), 뮤신 16(MUC16), 돌연변이된 p53, 돌연변이된 ras, 피사 항원, 종양태아 항원, ROR2, 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, tEGFR, 테나신, P2-마이크로글로불린, Fc 수용체 유사 5(FcRL5)에서 선택된다.

[0605]

일부 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 주조직적합복합체(MHC) 분자에 제시된 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, TAA는 암 고환 항원이다. 일부 실시형태에서, 암 고환 항원은 하기로 이루어지는 군에서 선택된다: 아크로신(acrosin) 결합 단백질(ACRBP; CT23, OY-TES-1, SP32; NCBI 유전자 번호 84519), 알파 태아단백질(AFP; AFPD, FETA, HPAFP; NCBI 유전자 번호 174); A 키나아제 고정 단백질 4(AKAP4; AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82; NCBI 유전자 번호 8852), ATPase 패밀리의 AAA 도메인 함유 2(ATAD2; ANCCA, CT137, PRO2000; NCBI 유전자 번호 29028), 동원체 스캐폴드 1(KNL1; AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105; NCBI 유전자 번호 57082), 중심체 단백질 55(CEP55; C10orf3, CT111, MARCH, URCC6; NCBI 유전자 번호 55165), 암/고환 항원 1A(CTAG1A; ES01; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; NCBI 유전자 번호 246100), 암/고환 항원 1B(CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ES01, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1; NCBI 유전자 번호 1485), 암/고환 항원 2(CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ES02, LAGE-1, LAGE2B; NCBI 유전자 번호 30848), CCTC 결합 인자 유사(CTCF; BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2; NCBI 유전자 번호 140690), 카테닌 알파 2(CTNNA2; CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR; NCBI 유전자 번호 1496), 암/고환 항원 83(CT83; CXorf61, KK-LC-1, KKLC1; NCBI 유전자 번호 203413), 시클린 A1(CCN1; CT146; NCBI 유전자 번호 8900), DEAD-박스 헬리카아제 43(DDX43; CT13, HAGE; NCBI 유전자 번호 55510), 발달 만능성 관련 2(DPPA2; CT100, ECAT15-2, PESCRG1; NCBI 유전자 번호 151871), 태아 및 성인 고환 발현 1(FATE1; CT43, FATE; NCBI 유전자 번호 89885), FMR1 이웃(FMR1NB; CT37, NY-SAR-35, NYSAR35; NCBI 유전자 번호 158521), HORMA 도메인 함유 1(HORMAD1; CT46, NOHMA; NCBI 유전자 번호 84072), 인슐린 유사 성장인자 2 mRNA 결합 단백질 3(IGF2BP3; CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3; NCBI 유전자 번호 10643), 류신 지퍼 단백질 4(LUZP4; CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85; NCBI 유전자 번호 51213), 림프구 항원 6 패밀리의 멤버 K(LY6K; CT97, HSJ001348, URLC10, ly-6K; NCBI 유전자 번호 54742), 마엘스트롬 정자발생 트랜스포존 사일렌서(maelstrom spermatogenic transposon silencer)(MAEL; CT128, SPATA35; NCBI 유전자 번호 84944), MAGE 패밀리의 멤버 A1(MAGEA1; CT1.1, MAGE1; NCBI 유전자 번호 4100); MAGE 패밀리의 멤버 A3(MAGEA3; CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6; NCBI 유전자 번호 4102); MAGE 패밀리의 멤버 A4(MAGEA4; CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B; NCBI 유전자 번호 4103); MAGE 패밀리의 멤버 A11(MAGEA11; CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11; NCBI 유전자 번호 4110); MAGE 패밀리의 멤버 C1(MAGEC1; CT7, CT7.1; NCBI 유전자 번호 9947); MAGE 패밀리의 멤버 C2(MAGEC2; CT10, HCA587, MAGEE1; NCBI 유전자 번호 51438); MAGE 패밀리의 멤버 D1(MAGED1; DLXIN-1, NRAGE; NCBI 유전자 번호 9500); MAGE 패밀리의 멤버 D2(MAGED2; 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2; NCBI 유전자 번호 10916), 키네신 패밀리의 멤버 20B(KIF20B; CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1; NCBI 유전자 번호 9585), NDC80 동원체 복합체의 NUF2 구성요소(NUF2; CDCA1, CT106, NUF2R; NCBI 유전자 번호 83540), 핵 RNA 방출 인자 2(NXF2; CT39, TAPL-2, TCP11X2; NCBI 유전자 번호 56001), PAS 도메인 함유 억제제 1(PASD1; CT63, CT64, OXTES1; NCBI 유전자 번호 139135), PDZ 결합 키나아제(PBK; CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK; NCBI 유전자 번호 55872), piwi 유사 RNA 매개 유전자 침묵 2(PIWIL2; CT80, HILI, PIWIL1L, mili; NCBI 유전자 번호 55124), 흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원(PRAME; CT130, MAPE, OIP-4, OIP4; NCBI 유전자 번호 23532), 정자 관련 항원 9(SPAG9; CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6; NCBI 유전자 번호 9043), 핵과 관련된 정자 단백질, X-연관, 패밀리의 멤버 A1(SPANXA1; CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A; NCBI 유전자 번호 30014), SPANX 패밀리의 멤버 A2(SPANXA2; CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC; NCBI 유전자 번호 728712), SPANX 패밀리의 멤버 C(SPANXC; CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE; NCBI 유전자 번호 64663), SPANX 패밀리의 멤버 D(SPANXD; CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1; NCBI 유전자

번호 64648), SSX 패밀리 멤버 1(SSX1; CT5.1, SSR; NCBI 유전자 번호 6756), SSX 패밀리 멤버 2(SSX2; CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX; NCBI 유전자 번호 6757), 연결실 복합체 단백질 3(SYCP3; COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4; NCBI 유전자 번호 50511), 고환 발현 14, 세포간 브릿지 형성 인자(TEX14; CT113, SPGF23; NCBI 유전자 번호 56155), 전사인자 Dp 패밀리 멤버 3(TFDP3; CT30, DP4, HCA661; NCBI 유전자 번호 51270), 세린 프로테아제 50(PRSS50; CT20, TSP50; NCBI 유전자 번호 29122), TTK 단백질 키나아제(TTK; CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT; NCBI 유전자 번호 7272) 및 아연 핑거 단백질 165(ZNF165; CT53, LD65, ZSCAN7; NCBI 유전자 번호 7718). 구조적 적합복합체(MHC) 분자에 제시된 암 고환 항원의 에피토프에 결합하는 T세포 수용체(TCR)와 TCR 유사 항체는 당업계에서 알려져 있으며, 본원에 기재된 이중이량체에 사용될 수 있다. 신생물과 관련된 암 고환 항원은, 예를 들어 문헌[Gibbs, *et al.*, *Trends Cancer* 2018 Oct;4(10):701-712]과 CT 데이터베이스 웹사이트(cta.lncc.br/index.php)에 요약되어 있다. MHC에 제시된 NY-ESO-1의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR과 TCR 유사 항체는, 예를 들어 문헌[Stewart-Jones, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Apr 7; 106(14):5784-8]; WO2005113595, WO2006031221, WO2010106431, WO2016177339, WO2016210365, WO2017044661, WO2017076308, WO2017109496, WO2018132739, WO2019084538, WO2019162043, WO2020086158 및 WO2020086647에 기재되어 있다. MHC에 제시된 PRAME의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR과 TCR 유사 항체는, 예를 들어 WO2011062634, WO2016142783, WO2016191246, WO2018172533, WO2018234319 및 WO2019109821에 기재되어 있다. MHC에 제시된 MAGE 변이체의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR과 TCR 유사 항체는, 예를 들어 WO2007032255, WO2012054825, WO2013039889, WO2013041865, WO2014118236, WO2016055785, WO2017174822, WO2017174823, WO2017174824, WO2017175006, WO2018097951, WO2018170338, WO2018225732 및 WO2019204683에 기재되어 있다. MHC에 제시된 알파 태아단백질(AFP)의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR과 TCR 유사 항체는, 예를 들어 WO2015011450에 기재되어 있다. MHC에 제시된 SSX2의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR과 TCR 유사 항체는, 예를 들어 WO2020063488에 기재되어 있다. MHC에 제시된 KK-LC-1(CT83)의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR과 TCR 유사 항체는, 예를 들어 WO2017189254에 기재되어 있다.

[0606] 세포 요법의 예에는, 알겐판투셀(Algenpantucel)-L, 시푸류셀(Sipuleucel)-T, (BPX-501) 리보겐렉류셀(rivogenlecleucel) US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, 활성화된 동종이계 자연살해세포 CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, LFU-835 조혈 줄기세포, 이밀렉류셀(Imilecleucel)-T, 발타류셀(baltaleucel)-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, FT-1050 처리된 골수 줄기세포 요법, CD4CARNK-92 세포, CryoStim, AlloStim, 렌티바이러스 형질도입된 huCART-meso 세포, CART-22 세포, EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T세포, 자가 4H11-28z/fIL-12/EFGRt T세포, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOC259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602 및 CSG-005가 포함된다.

[0607] 일부 실시형태에서, 병용투여되는 1종 이상의 추가 치료제는 이들의 작용 메커니즘에 따라, 예를 들어 하기 군으로 분류될 수 있다:

[0608] • 아데노신 데아미나아제를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 펜토스타틴 또는 클라드리빈;

[0609] • ATM을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 AZD1390;

[0610] • MET를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 사볼리티닙(savolitinib), 캅마티닙(capmatinib), 테포티닙(tepotinib), ABT-700, AG213, JNJ-38877618(OMO-1), 메레스티닙(merestinib), HQP-8361, BMS-817378 또는 TAS-115;

[0611] • 미토겐 활성화 단백질 키나아제를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 안트로퀴놀, 비니메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙, 트라메티닙, 우프로세르티닙, 미르다메티닙(mirdametinib)(PD-0325901), 피마세르티닙, 레파메티닙, 또는 WO2011008709, WO2013112741, WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, 문헌[Zhou, *et al.*, *Cancer Lett.* 2017 Nov 1, 408:130-137]; 문헌[Teli, *et al.*, *J Enzyme Inhib Med Chem.* (2012) 27(4):558-70]; 문헌[Gangwall, *et al.*, *Curr Top Med Chem.* (2013) 13(9):1015-35]; 문헌[Wu, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* (2009) 19(13):3485-8]; 문헌[Kaila, *et al.*, *Bioorg Med Chem.* (2007) 15(19):6425-42] 또는 문헌[Hu, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* (2011) 21(16):4758-61]에 개시된 화합물;

[0612] • 티미딘 키나아제를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 아글라티마젠 베사데노벡(aglatimagene besadenovec)(ProstAtak, PancAtak, GliAtak, GMCI 또는 AdV-tk);

- [0613]  인터류킨 경로를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 페길로데카킨(pegilodecakin)(AM-0010)(peg화된 IL10), CA-4948(IRAK4 저해제);
- [0614]  시토크롬 P450 패밀리 멤버를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 레트로졸(letrozole), 아나스트로졸(anastrozole), 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트(MEGACE®), 엑세메스탄, 포르메스탄, 파드로졸, 보로졸(RIVISOR®), 레트로졸(FEMARA®) 또는 아나스트로졸(ARIMIDEX®);
- [0615]  CD73을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 CD73 저해제(예를 들어,  퀘리클루스타트(quemliclustat)(AB680)) 또는 항-CD73 항체(예를 들어, 올레클루맙);
- [0616]  DKK3을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 MTG-201;
- [0617]  EEF1A2를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 플리티덱신(plitidepsin);
- [0618]  EIF4A1을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 로히니팁(rohinitib);
- [0619]  엔도글린을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 TRC105(카로투시맙(carotuximab));
- [0620]  엑스포틴-1을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 엘타넥소르(eltanexor);
- [0621]  지방산 아미드 히드롤라아제를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 W02017160861에 개시된 화합물;
- [0622]  열충격 단백질 90 베타 패밀리 멤버 1을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 안로티닙(anlotinib);
- [0623]  락토폐랜스페린을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 룩소테미티드(ruxotemitide)(LTX-315);
- [0624]  리실 옥시다아제를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 US4965288, US4997854, US4943593, US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608 또는 US20040248871에 개시된 화합물;
- [0625]  MAGE 패밀리 멤버를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 KITE-718, MAGE-A10C796T 또는 MAGE-A10 TCR;
- [0626]  MDM2를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 ALRN-6924, CMG-097, 밀라데메탄(milademetan) 모노토실레이트 일수화물(DS-3032b) 또는 AMG-232;
- [0627]  MDM4를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 ALRN-6924;
- [0628]  멜란-A를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 MART-1 F5 TCR 조작된 PBMC;
- [0629]  메소텔린을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 CSG-MESO 또는 TC-210;
- [0630]  METAP2를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 M8891 또는 APL-1202;
- [0631]  NLRP3를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 BMS-986299;
- [0632]  옥소글루타레이트 데히드로게나아제를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 데비미스타트(devimistat)(CPI-613);
- [0633]  태반 성장인자를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 아플리베르셉트(aflibercept);
- [0634]  SLC10A3을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 W02015148954, W02012082647 또는 W02017160861에 개시된 화합물;
- [0635]  형질전환 성장인자 알파(TGF α)를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 W02019103203에 개시된 화합물;
- [0636]  종양 단백질 p53을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 케벤텐(kevetrin)(자극제);

- [0637]  혈관내피 성장인자 A를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 아플리베르셉트;
- [0638]  혈관내피 성장인자 수용체를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 프루퀸티닙(fruquintinib) 또는 MP0250;
- [0639]  VISTA를 표적으로 하는 작용제, 예컨대 CA-170 또는 HMBD-002;
- [0640]  WEE1을 표적으로 하는 작용제, 예컨대 아다보세르티브(adavosertib)(AZD-1775);
- [0641]  ABL1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 이마티닙, 레바스티닙, 아스시미닙(asciminib) 또는 포나티닙(ICLUSIG®);
- [0642]  아데노신 수용체를 표적으로 하는 소분자 안타고니스트, 예컨대 CPI-444, AZD-4635, 프렐라데난트(preladenant), 에트루마데난트(etrumadenant)(AB928) 또는 PBF-509;
- [0643]  아라키도네이트 5-리폭시게나아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 메클로페나메이트 소듐 또는 질레우톤;
- [0644]  ATR 세린/트레오닌 키나아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 BAY-937, 세랄라세르티브(ceralasertib)(AZD6738), AZD6783, VX-803 또는 VX-970(베르조세르티브(berzosertib));
- [0645]  AXL 수용체 티로신 키나아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 뎀센티닙(bemcentinib)(BGB-324), SLC-0211 또는 길테라티닙(Axl/Flt3);
- [0646]  브루톤 티로신 키나아제(BTK)를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 (S)-6-아미노-9-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-7-(4-페녹시페닐)-7H-퓨린-8(9H)-온, 아칼라브루티닙(ACP-196), 자누브루티닙(BGB-3111), CB988, 포셀티닙(poseltinib)(HM71224), 이브루티닙(Imbruvica), M-2951(에보브루티닙), 티라브루티닙(ONO-4059), 릴자브루티닙(rilzabrutinib)(PRN-1008), 스페브루티닙(CC-292), 베카브루티닙, ARQ-531(MK-1026), SHR-1459, DTRMWXHS-12 또는 TAS-5315;
- [0647]  신경영양 수용체 티로신 키나아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 라로트렉티닙(larotrectinib), 엔트렉티닙(entrectinib) 또는 셀리트렉티닙(selitrectinib)(LOXO-195);
- [0648]  ROS 원종양유전자 1, 수용체 티로신 키나아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 엔트렉티닙, 레포트렉티닙(repotrectinib)(TPX-0005) 또는 롤라티닙(lorlatinib);
- [0649]  SRC 원종양유전자, 비수용체 티로신 키나아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 VAL-201, 티르바니불린(tirbanibulin)(KX2-391) 또는 일기나티닙 말레에이트(NS-018);
- [0650]  B세포 림프종 2를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 나비토클락스(navitoclax)(ABT-263), 베네토클락스(venetoclax)(ABT-199, RG-7601) 또는 AT-101(고시폴(gossypol));
- [0651]  브로모도메인 및 외부 도메인(BET) 브로모도메인 함유 단백질을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 ABBV-744, INCB-054329, INCB057643, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, NHWD-870, ODM-207, ZBC246, ZEN3694, CC-95775(FT-1101), 미베브레십(mivebresib), BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 또는 GS-5829;
- [0652]  탄수화물 설포트랜스퍼라아제 15를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 STNM-01;
- [0653]  탄산무수화효소를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 폴마콕시브, 아세타졸라미드 또는 메타졸라미드;
- [0654]  카테닌 베타 1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 CWP-291 또는 PRI-724;
- [0655]  C-C 모티프 케모카인 수용체를 표적으로 하는 소분자 안타고니스트, 예컨대 CCX-872, BMS-

813160(CCR2/CCR5) 또는 MK-7690(비크리비록(vicriviroc));

- [0656]  C-X-C 모티프 케모카인 수용체(예를 들어, CXCR4)를 표적으로 하는 소분자 안타고니스트, 예컨대 블릭 사포르티드(blixafortide);
- [0657]  세레블론을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 아바도미드(avadomide)(CC-122), CC-92480, CC-90009 또는 이베르도미드(iberdomide);
- [0658]  체크포인트 키나아제 1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 SRA737;
- [0659]  보체 구성요소를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 Imprime PGG(Biothera Pharmaceuticals);
- [0660]  C-X-C 모티프 케모카인 리간드(예를 들어, CXCL12)를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 올랍테세드 페골(olaptese pegol)(NOX-A12);
- [0661]  시토크롬 P450 패밀리를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 ODM-209, LAE-201, 세비테로넬(seviteronel)(VT-464), CFG920, 아비라테론 또는 아비라테론 아세테이트;
- [0662]  DEAD-박스 헬리카아제 5를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 수피녹신(supinixin)(RX-5902);
- [0663]  DGK α 를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 W02021130638에 기재된 바와 같은 것들;
- [0664]  디아블로 IAP 결합 미토콘드리아 단백질을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 BI-891065;
- [0665]  디히드로폴레이트 리덕타아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 프랄라트렉세이트(pralatrexate) 또는 페메트렉세드(pemetrexed) 디소듐;
- [0666]  DNA 의존성 단백질 키나아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 MSC2490484A(네디세르티브(nedisertib)), VX-984, AsiDNA(DT-01), LXS-196 또는 소트라스타우린(sotrastaurin);
- [0667]  MARCKS를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 BIO-11006;
- [0668]  RIPK1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 GSK-3145094;
- [0669]  Rho 관련 이중나선 함유 단백질 키나아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 AT13148 또는 KD025;
- [0670]  DNA 토포이소머라아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 이리노테칸, 피르테칸 페골(firtecan pegol) 또는 암루비신(amrubicin);
- [0671]  도파민 수용체 D2를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 ONC-201;
- [0672]  DOT1 유사 히스톤 리신 메틸트랜스퍼라아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 피노메토스타트(pinometostat)(EPZ-5676);
- [0673]  EZH2를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 타제메토스타트(tazemetostat), CPI-1205 또는 PF-06821497;
- [0674]  지방산 신타아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 TVB-2640(Sagimet Biosciences);
- [0675]  섬유아세포 성장인자 수용체 2(FGFR2)를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 베마리투주맙(bemarituzumab)(FPA144);
- [0676]  초점 부착 키나아제(FAK, PTK2)를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 VS-4718, 데팩티닙(defactinib) 또는 GSK2256098;
- [0677]  폴레이트 수용체 1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 프랄라트렉세이트;

- [0678]  FOXM1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 티오스트렙톤(thiostrepton);
- [0679]  갈렉틴 3을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 벨라펙틴(belapectin)(GR-MD-02);
- [0680]  글루코코르티코이드 수용체를 표적으로 하는 소분자 안타고니스트, 예컨대 렐라코릴란트(relacorilant)(CORT-125134);
- [0681]  글루타미나아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 비제한적으로, CB-839(텔라글레나스타트(telaglenastat)) 또는 비스-2-(5-페닐아세트아미도-1,3,4-티아디아졸-2-일)에틸 설파이드(BPTES);
- [0682]  GNRHR을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 엘라골릭스(elagolix), 렐루골릭스(relugolix) 또는 데가렐릭스(degarelix);
- [0683]  EPAS1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 벨주티판(belzutifan)(PT-2977(Merck & Co.));
- [0684]  이소시트레이트 데히드로게나아제(NADP(+))를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 이보시데닙(ivosidenib)(AG-120), 보라시데닙(vorasidenib)(AG-881)(IDH1 및 IDH2), IDH-305 또는 에나시데닙(enasidenib)(AG-221);
- [0685]  리신 데메틸라아제 1A를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 CC-90011;
- [0686]  MAPK 상호작용 세린/트레오닌 키나아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 토미보세르티브(tomivosertib)(eFT-508);
- [0687]  노치 수용체를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 AL-101(BMS-906024);
- [0688]  폴로 유사 키나아제 1(PLK1)을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 볼라세르티브(volasertib) 또는 온반세르티브(onvansertib);
- [0689]  폴리(ADP-리보오스) 폴리머라아제(PARP)를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 올라파립(olaparib)(MK7339), 루카파립(rucaparib), 벨리파립(veliparib), 탈라조파립(talazoparib), ABT-767, 파미파립(pamiparib)(BGB-290), 플루아졸레팔리(fluazoparib)(SHR-3162), 니라파립(niraparib)(JNJ-64091742), 스테노파립(stenoparib)(2X-121(e-7499)), 심미파립(simmiparib), IMP-4297, SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CEP 9722, CEP-8983, E7016, 3-아미노벤즈아미드 또는 CK-102;
- [0690]  폴리콤 단백질 EED를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 MAK683;
- [0691]  포르퀴핀 0-아실트랜스퍼라아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 WNT-974;
- [0692]  프로스타글란딘-엔도퍼옥시드 신타아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 HP-5000, 로르녹시캄, 케토롤락 트로메타민, 브롬페낙 소듐, 오테나프로세스울(otenaproxesul)(ATB-346), 모페졸락, GLY-230, TRK-700, 디클로페낙, 멜록시캄, 파레콕시브, 에토리콕시브, 셀레콕시브, AXS-06, 디클로페낙 포타슘, 재제형화된 셀레콕시브(DRGT-46), AAT-076, 메이수오솔리, 루미라콕시브, 멜록시캄, 발데콕시브, 잘토프로펜, 니메술리드, 아니트라자펜, 아프리콕시브, 시미콕시브, 데라콕시브, 플루미졸, 피로콕시브, 마바콕시브, 파미코그렐, 파레콕시브, 로베나콕시브, 로페콕시브, 루테카르핀, 티마콕시브, 잘토프로펜 또는 임레콕시브;
- [0693]  아르기닌 N-메틸트랜스퍼라아제를 표적으로 하는 소분자 저해제 단백질, 예컨대 MS203, PF-06939999, GSK3368715 또는 GSK3326595;
- [0694]  PTPN11을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 TN0155(SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630(SAR442720), 또는 W02018172984 또는 W02017211303에 개시된 화합물;
- [0695]  레티노산 수용체를 표적으로 하는 소분자 안타고니스트, 예컨대 타미바로텐(tamibarotene)(SY-1425);

- [0696]  리보솜 단백질 S6 키나아제 B1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 MSC2363318A;
- [0697]  S100 칼슘 결합 단백질 A9를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 타스퀴니모드;
- [0698]  셀렉틴 E를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 우프롤레셀란(uproleselan) 소듐(GMI-1271);
- [0699]  SF3B1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 H3B-8800;
- [0700]  시르투인-3을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 YC8-02;
- [0701]  SMO를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 소니데깅(sonidegib)(Odomzo®, 이전에는 LDE-225), 비스모데깅(vismodegib)(GDC-0449), 글라스데깅(glasdegib)(PF-04449913), 이트라코나졸(itraconazole), 파티데깅(patidegib) 또는 탈라데깅(taladegib);
- [0702]  소마토스타틴 수용체를 표적으로 하는 소분자 안타고니스트, 예컨대 OPS-201;
- [0703]  스펅고신 키나아제 2를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 오파가닙(opaganib)(Yeliva®, ABC294640);
- [0704]  STAT3을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 나파부카신(napabucasin)(BBI-608);
- [0705]  탄키라아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 G007-LK 또는 스테노파립(2X-121(e-7499));
- [0706]  TFGBR1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 갈루니세르티브(galunisertib), PF-06952229;
- [0707]  티미딜레이트 신타아제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 이데트렉세드(idetrexed)(ONX-0801);
- [0708]  종양 단백질 p53을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 CMG-097;
- [0709]  발로신 함유 단백질을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 CB-5083;
- [0710]  WT1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 옴비페피무트(ombipepimut)-S(DSP-7888);
- [0711]  아데노신 수용체를 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 나모데노손(namodenoson)(CF102);
- [0712]  아스파라기나아제를 표적으로 하는 소분자 아고니스트(들), 예컨대 크리산타스파아제(crisantaspase)(Erwinase®), GRASPA(ERY-001, ERY-ASP), 칼라스파르가아제 페골(calaspargase pegol) 또는 페가스파르가아제(pegaspargase);
- [0713]  CCAAT 인핸서 결합 단백질 알파를 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 MTL-501;
- [0714]  시토크롬 P450 패밀리를 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 미토탄;
- [0715]  DExD/H-박스 헬리카아제 58을 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 RGT-100;
- [0716]  GNRHR을 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 류프로렐린(leuprorelin) 아세테이트, 류프로렐린 아세테이트 서방형 데포(ATRIGEL), 트립토헤린(triptorelin) 파모에이트 또는 고세렐린 아세테이트;
- [0717]  GRB2를 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 프렉시게베르센(prexigebersen)(BP1001);
- [0718]  NFE2L2를 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 오마벨록솔론(omaveloxolone)(RTA-408);
- [0719]  NOD2를 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 미파무르티드(mifamurtide)(리포솜);
- [0720]  RAR 관련 고아 수용체 감마를 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 신티로르곤(cintirorgon)(LYC-55716);

- [0721]  레티노산 수용체(RAR)를 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 트레티노인(tretinoin);
- [0722]  STING1을 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 ADU-S100(MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 시클릭-GAMP(cGAMP) 또는 시클릭-디-AMP;
- [0723]  갑상선 호르몬 수용체 베타를 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 레보티록신(levothyroxine) 소
뒀;
- [0724]  종양괴사인자를 표적으로 하는 소분자 아고니스트, 예컨대 타소네르민(tasonermin);
- [0725]  바쿨로바이러스 IAP 반복 함유 5를 표적으로 하는 안티센스 작용제, 예컨대 EZN-3042;
- [0726]  GRB2를 표적으로 하는 안티센스 작용제, 예컨대 프렉시게베르센;
- [0727]  열충격 단백질 27을 표적으로 하는 안티센스 작용제, 예컨대 아파토르센(apatorsen);
- [0728]  STAT3을 표적으로 하는 안티센스 작용제, 예컨대 단바티르센(danvatirsen)(IONIS-STAT3-2.5Rx);
- [0729]  C-C 모티프 케모카인 수용체를 표적으로 하는 유전자 요법, 예컨대 SB-728-T;
- [0730]  인터류킨을 표적으로 하는 유전자 요법, 예컨대 EGENE-001, 타보키노겐 텔세플라스미드(tavokinogene
telseplasmid), 노가펜데킨(nogapendekin) 알파(ALT-803), NKTR-255, NIZ-985(hetIL-15), SAR441000 또는
MDNA-55;
- [0731]  클라우딘 18을 표적으로 하는 항체, 예컨대 클라우딘시맙(claudiximab);
- [0732]  클러스테린(clusterin)을 표적으로 하는 항체, 예컨대 AB-16B5;
- [0733]  보체 구성요소를 표적으로 하는 항체, 예컨대 라볼리주맙(ravulizumab)(ALXN-1210);
- [0734]  C-X-C 모티프 케모카인 리간드를 표적으로 하는 항체, 예컨대 BMS-986253(HuMax-Inflam);
- [0735]  델타 유사 표준 노치 리간드 4(DLL4)를 표적으로 하는 항체, 예컨대 덴시주맙(dencizumab), 나비식시주
맙(DLL4/VEGF);
- [0736]  EPH 수용체 A3을 표적으로 하는 항체, 예컨대 피바투주맙(fibatuzumab)(KB-004);
- [0737]  상피세포 부착 분자를 표적으로 하는 항체, 예컨대 오포르투주맙 모나톡스(VB4-845);
- [0738]  섬유아세포 성장인자를 표적으로 하는 항체, 예컨대 GAL-F2, B-701(보파타맙(vofatamab));
- [0739]  간세포 성장인자를 표적으로 하는 항체, 예컨대 MP-0250;
- [0740]  인터류킨을 표적으로 하는 항체, 예컨대 카나키누맙(canakinumab)(ACZ885), 게보키주맙
(gevokizumab)(VPM087), CJM-112, 구셀쿠맙(guselkumab), 탈라코투주맙(talacotuzumab)(JNJ-56022473), 신틱시
맙 또는 토실리주맙(tocilizumab);
- [0741]  LRRC15를 표적으로 하는 항체, 예컨대 ABBV-085 또는 쿠사투주맙(cusatuzumab)(ARGX-110);
- [0742]  메소텔린을 표적으로 하는 항체, 예컨대 BMS-986148, SEL-403 또는 항-MSLN-MMAE;
- [0743]  미오스타틴을 표적으로 하는 항체, 예컨대 란도그로주맙(landogrozumab);
- [0744]  노치 수용체를 표적으로 하는 항체, 예컨대 타렉스투맙(tarextumab);
- [0745]  TGFβ1(TGF β 1)을 표적으로 하는 항체, 예컨대 SAR439459, ABBV-151, NIS793, SRK-181, XOMA089, 또는

WO2019103203에 개시된 화합물;

- [0746]  fms 관련 수용체 티로신 키나아제를 표적으로 하는 백신, 예컨대 HLA-A2402/HLA-A0201 제한된 에피토프 펩타이드 백신;
- [0747]  열충격 단백질 27을 표적으로 하는 백신, 예컨대 PSV-AML(PhosphoSynVax);
- [0748]  PD-L1을 표적으로 하는 백신, 예컨대 IO-120 + IO-103(PD-L1/PD-L2 백신) 또는 IO-103;
- [0749]  종양 단백질 p53을 표적으로 하는 백신, 예컨대 MVA-p53;
- [0750]  WT1을 표적으로 하는 백신, 예컨대 WT-1 유사체 펩타이드 백신(WT1-CTL);
- [0751]  바칼로바이러스 IAP 반복 함유 5를 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 종양 용해물/MUC1/서바이빈 PepTivator 로딩된 수지상세포 백신;
- [0752]  탄산무수화효소를 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 DC-Ad-GMCAIX;
- [0753]  C-C 모티프 케모카인 수용체를 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 CCR5-SBC-728-HSPC;
- [0754]  플레이트 히드롤라아제 1을 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 CIK-CAR.PSMA 또는 CART-PSMA-TGF β RDN;
- [0755]  GSTP1을 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 CPG3-CAR(GLYCARE);
- [0756]  HLA-A를 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 FH-MCVA2TCR 또는 NeoTCR-P1;
- [0757]  인터류킨을 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 CST-101;
- [0758]  KRAS를 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 항-KRAS G12D mTCR PBL;
- [0759]  MET를 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 항-cMet RNA CAR T;
- [0760]  MUC16을 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 JCARE-020;
- [0761]  PD-1을 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 PD-1 녹아웃 T세포 요법(식도암/NSCLC);
- [0762]  PRAME를 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 BPX-701;
- [0763]  형질전환 단백질 E7을 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 KITE-439;
- [0764]  WT1을 표적으로 하는 세포 요법, 예컨대 WT1-CTL, ASP-7517 또는 JTCR-016.

[0765] **예시적인 병용요법**

[0766] 림프종 또는 백혈병 병용요법

[0767] 일부 화학요법제는 림프종 또는 백혈병을 치료하는 데 적합하다. 이러한 작용제에는, 알데스류킨(aldesleukin), 알보시딕, 아미포스틴(amifostine) 삼수화물, 아미노캄프토테신, 안티네오플라스톤(antineoplaston) A10, 안티네오플라스톤 AS2-1, 항흉선세포 글로불린, 삼산화비소, Bcl-2 패밀리에 단백질 저해제 ABT-263, 베타 알레틴(alecthine), BMS-345541, 보르테조미(bortezomib)(VELCADE®), 보르테조미(VELCADE®, PS-341), 브리오스타틴 1, 부셀판, 캄파트(campath)-1H, 카르보플라틴, 카르필조미(carfilzomib)(Kyprolis®), 카르무스틴, 카스포푼긴(caspofungin) 아세테이트, CC-5103, 클로람부실, CHOP(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손(prednisone)), 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈(clofarabine), 쿠르쿠민(curcumin), CVP(시클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손), 시클로포스파미드, 시클로스포르린(cyclosporine), 시타라빈(cytarabine), 데니류킨 디프티톡스(denileukin diftotox), 텍사메타손(dexamethasone), 도세탁셀, 돌라스타틴 10, 독소루비신, 독소루비신 히드로클로라이드, DT-PACE(텍사메타손, 탈리도미드, 시스플라틴, 독소루비신, 시클로포스파미드 및 에토포시드), 엔자스타우린(enzastaurin), 에포에틴

(epoetin) 알파, 에토포시드, 에버롤리무스(everolimus)(RAD001), FCM(플루다라빈, 시클로포스파미드 및 미톡산트론), FCR(플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리톡시맙), 펜레티나이드(fenretinide), 필그라스티프, 플라보피리돌, 플루다라빈, FR(플루다라빈 및 리톡시맙), 겔다나마이신(17 AAG), hyperCVAD(과분획화된 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손, 메토티렉세이트 및 시타라빈), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴 및 에토포시드), 이포스파미드, 이리노테칸 히드로클로라이드, 인터페론 알파-2b, 익사베필론(ixabepilone), 레날리도미드(lenalidomide)(REVLIMID®, CC-5013), 림포카인 활성화 살해세포, MCP(미톡산트론, 클로람부실 및 프레드니솔론(prednisolone)), 멜팔란, 메스나, 메토티렉세이트, 미톡산트론 히드로클로라이드, 모텍사핀 가돌리늄(motexafin gadolinium), 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 넬라라빈(nelarabine), 오바토클락스(obatoclast)(GX15-070), 오블리메르센(oblimersen), 옥트레오티드(octreotide) 아세테이트, 오메가-3 지방산, Omr-IgG-am(WNIG, Omrix), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀, 팔보시클립(PD0332991), 페그필그라스티프, PEG화된 리포솜 독소루비신 히드로클로라이드, 페리포신(perifosin), 프레드니솔론, 프레드니손, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 재조합 인터페론 알파, 재조합 인터류킨-11, 재조합 인터류킨-12, 리톡시맙, R-CHOP(리톡시맙 및 CHOP), R-CVP(리톡시맙 및 CVP), R-FCM(리톡시맙 및 FCM), R-ICE(리톡시맙 및 ICE), R-MCP(리톡시맙 및 MCP), R-로스코비틴(roscovitine)(셀리시클립(seliciclib), CYC202), 사르그라마스티프(sargramostim), 실데나필(sildenafil) 시트레이트, 심바스타틴(simvastatin), 시롤리무스, 스티릴 설펜, 타크롤리무스(tacrolimus), 타네스피마이신(tanespimycin), 템시롤리무스(CCI-779), 탈리도미드, 치료용 동종이계 림프구, 티오테파, 티피파르닙(tipifarnib), 빈크리스틴, 빈크리스틴 설펜, 비노렐빈 디타르트레이트, SAHA(수베아닐로히드록삼산, 또는 수베로일, 아닐리드 및 히드록삼산), 베무라페닙(vemurafenib)(Zelboraf®), 베네토클락스(ABT-199)가 포함된다.

[0768] 하나의 변형된 접근 방식은, 단클론 항체가 인툼-111, 이트름-90 및 요오드-131과 같은 방사성동위원소 입자와 조합되는 방사선면역요법이다. 병용요법의 예에는, 비제한적으로, 요오드-131 토시투모맙(BEXXAR®), 이트름-90 이브리투모맙 티옥세탄(ZEVALIN®), 및 CHOP와 함께인 BEXXAR®이 포함된다.

[0769] 상기 언급된 요법은 줄기세포 이식 또는 치료로 보충되거나 이와 조합될 수 있다. 치료 절차에는, 말초혈액 줄기세포 이식, 자가 조혈 줄기세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 요법, 생물학적 요법, 효소 저해제 요법, 전신 조사, 줄기세포 주입, 줄기세포 지지를 이용한 골수 절제, 시험관내 처리된 말초혈액 줄기세포 이식, 체대혈 이식, 면역효소 기술, 저-LET 코발트-60 감마선 요법, 블레오마이신, 통상적인 수술, 방사선 요법 및 비골수과괴성 동종이계 조혈 줄기세포 이식이 포함된다.

[0770] *비호지킨 림프종 병용요법*

[0771] 특히 B세포 기원의 비호지킨 림프종(NHL)의 치료에는, 단클론 항체, 표준 화학요법 접근 방식(예를 들어, CHOP(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손), CVP(시클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손), FCM(플루다라빈, 시클로포스파미드 및 미톡산트론), MCP(미톡산트론, 클로람부실, 프레드니솔론), 모두 선택적으로 리톡시맙(R) 등을 포함함), 방사선면역요법, 및 이들의 조합, 특히 항체 요법과 화학요법의 통합을 사용하는 것이 포함된다.

[0772] NHL/B세포 암의 치료를 위한 접합되지 않은 단클론 항체의 예에는, 리톡시맙, 알렘투주맙, 인간 또는 인간화 항-CD20 항체, 루밀릭시맙(lumiliximab), 항-TNF 관련 세포자멸사 유도 리간드(항-TRAIL), 베바시주맙, 갈릭시맙(galiximab), 에프라투주맙(epratuzumab), SGN-40 및 항-CD74가 포함된다.

[0773] NHL/B세포 암의 치료에 사용되는 실험적 항체 작용제의 예에는, 오파투무맙, ha20, PRO131921, 알렘투주맙, 갈릭시맙, SGN-40, CHIR-12.12, 에프라투주맙, 루밀릭시맙, 아폴리주맙(apolizumab), 밀라투주맙 및 베바시주맙이 포함된다.

[0774] NHL/B세포 암에 대한 표준 화학요법의 예에는, CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP(리톡시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손), R-FCM, R-CVP 및 R-MCP가 포함된다.

[0775] NHL/B세포 암에 대한 방사선면역요법의 예에는, 이트름-90 이브리투모맙 티옥세탄(ZEVALIN®)과 요오드-131 토시투모맙(BEXXAR®)이 포함된다.

[0776] *외투세포 림프종 병용요법*

[0777] 외투세포 림프종(MCL)에 대한 치료적 치료에는, CHOP, hyperCVAD 및 FCM과 같은 복합 화학요법이 포함된다. 이러한 요법은 또한 병용요법인 R-CHOP, hyperCVAD-R 및 R-FCM을 형성하기 위해 단클론 항체인 리톡시맙으로 보충될 수 있다. 상기 언급된 요법 중 임의의 것은 MCL을 치료하기 위해 줄기세포 이식 또는 ICE와 조합될 수

있다.

- [0778] MCL을 치료하는 대안적인 접근 방식은 면역요법이다. 하나의 면역요법은 리툭시맙과 같은 단클론 항체를 사용한다. 또 다른 것은 개별 환자 종양의 유전자 구성을 기반으로 하는 GTP-99와 같은 암 백신을 사용한다.
- [0779] MCL을 치료하기 위한 변형된 접근 방식은, 단클론 항체가 방사성동위원소 입자와 조합된 방사선면역요법, 예컨대 요오드-131 토시투모맙(BEXXAR®)과 이트륨-90 이브리투모맙 티옥세탄(ZEVALIN®)이다. 또 다른 예에서, BEXXAR®이 CHOP를 이용한 순차적 치료에 사용된다.
- [0780] MCL을 치료하기 위한 다른 접근 방식에는, 고용량 화학요법과 결합된 자가 줄기세포 이식, 보르테조밋(VELCADE® 또는 PS-341)과 같은 프로테아좀을 투여하는 것, 또는 특히 리툭시맙과 조합으로 탈리도미드와 같은 항혈관형성제를 투여하는 것이 포함된다.
- [0781] 또 다른 치료 접근 방식은, Bcl-2 단백질의 분해를 유도하고 화학요법에 대한 암세포 민감성을 증가시키는 약물, 예컨대 오블리메르센을, 다른 화학요법제와 조합으로 투여하는 것이다.
- [0782] 추가의 치료 접근 방식에는, 세포 성장을 저해하고, 심지어 세포 사멸을 유도할 수 있는 mTOR 저해제를 투여하는 것이 포함된다. 비제한적인 예는, RITUXAN®, VELCADE® 또는 다른 화학요법제와 조합된, 시롤리무스, 템시롤리무스(TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309(비미탈리집), 복스탈리집, GSK-2126458 및 템시롤리무스이다.
- [0783] MCL에 대한 다른 최근 요법이 개시되어 있다. 이러한 예에는, 플라보피리돌, 팔보시클립(PD0332991), R-로스코비틴(셀리시클립, CYC202), 스티릴 설펜, 오바토클라크스(GX15-070), TRAIL, 항-TRAIL 사멸 수용체 DR4 및 DR5 항체, 템시롤리무스(TORISEL®, CCI-779), 에버롤리무스(RAD001), BMS-345541, 쿠르쿠민, SAHA, 탈리도미드, 레날리도미드(REVLIMID®, CC-5013) 및 겔다나마이신(17 AAG)이 포함된다.
- [0784] 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 병용요법
- [0785] 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 알테스류킨, 알렘투주맙, 알보시딕, 아미포스틴 삼수화물, 아미노캅토테신, 안티네오플라스톤 A10, 안티네오플라스톤 AS2-1, 항홍선세포글로불린, 삼산화비소, 자가 인간 종양 유래 HSPPC-96, Bcl-2 패밀리 단백질 저해제 ABT-263, 베타 알레틴, 보르테조밋(VELCADE®), 브리오스타틴 1, 부설판, 캄파트-1H, 카르보플라틴, 카르무스틴, 카스포푼진 아세테이트, CC-5103, 시스플라틴, 클로파라빈, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 시타라빈, 데니류킨 디프티톡스, 텍사메타손, 도세탁셀, 돌라스타틴 10, 독소루비신 히드로클로라이드, DT-PACE, 엔자스타우린, 에포에틴 알파, 에프라투주맙(hLL2-항-CD22 인간화 항체), 에토포시드, 에버롤리무스, 펜레티나이드, 필그라스티م, 플루다라빈, 이브루티닙, 이포스파미드, 인덱스-111 단클론 항체 MN-14, 요오드-131 토시투모맙, 이리노테칸 히드로클로라이드, 익사베필론, 림포카인 활성화 살해세포, 멜팔란, 메스나, 메토타렉세이트, 미톡산트론 히드로클로라이드, 단클론 항체 CD19(예컨대, 티사겐렉루셀-T, CART-19, CTL-019), 단클론 항체 CD20, 모텍사핀 가돌리늄, 마이코페놀레이트 모페틸, 넬라라빈, 오블리메르센, 옥트레오티드 아세테이트, 오메가-3 지방산, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페그필그라스티م, PEG화된 리포솜 독소루비신 히드로클로라이드, 펜토스타틴, 페리포신, 프레드니손, 재조합 f1t3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 재조합 인터페론 알파, 재조합 인터류킨-11, 재조합 인터류킨-12, 리툭시맙, 사르그라마스틴, 실테나필 시트레이트(VIAGRA®), 심바스타틴, 시롤리무스, 타크롤리무스, 타네스피마이신, 탈리도미드, 치료용 동종이계 림프구, 티오테파, 티피파르닙, 토시투모맙, 울로쿠플루맙(ulocuplumab), 벨투주맙, 빈크리스틴 설펜이트, 비노렐빈 디타르트레이트, 보리노스타트, WT1 126-134 펩타이드 백신, WT-1 유사체 펩타이드 백신, 이트륨-90 이브리투모맙 티옥세탄, 이트륨-90 인간화 에프라투주맙, 및 이들의 임의의 조합이 포함된다.
- [0786] WM을 치료하는 데 사용되는 치료 절차의 예에는, 말초혈액 줄기세포 이식, 자가 조혈 줄기세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 요법, 생물학적 요법, 효소 저해제 요법, 전신 조사, 줄기세포 주입, 줄기세포 지지를 이용한 골수 절제, 시험관내 처리된 말초혈액 줄기세포 이식, 재대혈 이식, 면역효소 기술, 저-LET 코발트-60 감마선 요법, 블레오마이신, 통상적인 수술, 방사선 요법 및 비골수과괴성 동종이계 조혈 줄기세포 이식이 포함된다.
- [0787] 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 병용요법
- [0788] 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 항-CD20 단클론 항체, 에토포시드, 블레오마이신, WM에 대해 열거된 다수의 작용제, 및 이들의 임의의 조합, 예컨대 ICE와 RICE가 포함된다. 일부 실시형태에서, DLBCL을 치료하는 데 사용되는 치료제에

는, 리툽시맵(Rituxan®), 시클로포스파미드, 독소루비신 히드로클로라이드(히드록시다우노루비신), 빈크리스틴 설페이트(Oncovin®), 프레드니손, 벤다무스틴, 이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포시드, 이브루티닙, 폴라투주맵 베도틴 piii, 벤다무스틴, 코판리십, 레날리도미드(Revlimid®), 텍사메타손, 시타라빈, 시스플라틴, Yescarta®, Kymriah®, Polivy®(폴라투주맵 베도틴), BR(벤다무스틴(Treanda®)), 켄시타빈, 옥시플라틴(oxiplatin), 옥살리플라틴, 타파시타맵, 폴라투주맵, 시클로포스파미드, 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, DLBCL을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, R-CHOP(리툽시맵 + 시클로포스파미드 + 독소루비신 히드로클로라이드(히드록시다우노루비신) + 빈크리스틴 설페이트(Oncovin®) + 프레드니손), 리툽시맵 + 벤다무스틴, R-ICE(리툽시맵 + 이포스파미드 + 카르보플라틴 + 에토포시드), 리툽시맵 + 레날리도미드, R-DHAP(리툽시맵 + 텍사메타손 + 고용량 시타라빈(Ara C) + 시스플라틴), Polivy®(폴라투주맵 베도틴) + BR(벤다무스틴(Treanda®)) 및 리툽시맵(Rituxan®), R-GemOx(켄시타빈 + 옥살리플라틴 + 리툽시맵), Tafa-Len(타파시타맵 + 레날리도미드), 타파시타맵 + Revlimid®, 폴라투주맵 + 벤다무스틴, 켄시타빈 + 옥살리플라틴, R-EPOCH(리툽시맵 + 에토포시드 포스페이트 + 프레드니손 + 빈크리스틴 설페이트(Oncovin®) + 시클로포스파미드 + 독소루비신 히드로클로라이드(히드록시다우노루비신)), 또는 CHOP(시클로포스파미드 + 독소루비신 히드로클로라이드(히드록시다우노루비신) + 빈크리스틴 설페이트(Oncovin®) + 프레드니손)가 포함된다. 일부 실시형태에서, DLBCL을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 타파시타맵, 글로피타맵(glofitamab), 엠코리타맵(epcoritamab), Lonca-T(론카스톡시맵 테시린), Debio-1562, 폴라투주맵, Yescarta, JCAR017, ADCT-402, 브렌톡시맵 베도틴, MT-3724, 오토넥스타맵, Auto-03, Allo-501A 또는 TAK-007이 포함된다.

[0789] 만성 림프구성 백혈병 병용요법

[0790] 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 클로람부실, 시클로포스파미드, 플루다라빈, 펜토스타틴, 클라드리빈, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 프레드니솔론, 알렘투주맵, WM에 대해 열거된 다수의 작용제, 및 하기 통상의 병용요법을 포함하는 화학요법과 화학면역요법의 조합이 포함된다: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR 및 FR.

[0791] 고위험 골수이형성 증후군(HR MDS) 병용요법

[0792] HR MDS를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 아자시티딘(Vidaza®), 데시타빈(decitabine)(Dacogen®), 레날리도미드(Revlimid®), 시타라빈, 이다루비신, 다우노루비신, 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, 조합에는 시타라빈 + 다우노루비신과 시타라빈 + 이다루비신이 포함된다. 일부 실시형태에서, HR MDS를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 페보네디스타트(pevonedistat), 베네토클락스, 사바톨리맵(sabatolimab), 구아데시타빈, 리고세르티프, 이보시테닙, 에나시테닙, 셀리넥소르, BGB324, DSP-7888 또는 SNS-301이 포함된다.

[0793] 저위험 골수이형성 증후군(LR MDS) 병용요법

[0794] LR MDS를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 레날리도미드, 아자시티딘, 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, LR MDS를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 록사두스타트(roxadustat), 루스파테르셉트(luspatercept), 이메텔스타트(imetelstat), LB-100 또는 리고세르티프가 포함된다.

[0795] 급성 골수성 백혈병(AML) 병용요법

[0796] AML을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 시타라빈, 이다루비신, 다우노루비신, 미도스타우린(Rydapt®), 베네토클락스, 아자시티딘, 이바시데닙(ivasidenib), 길테리티닙, 에나시테닙, 저용량 시타라빈(LoDAC), 미톡산트론, 플루다라빈, 과립구 집락자극인자, 이다루비신, 길테리티닙(Xospata®), 에나시테닙(Idhifa®), 이보시테닙(Tibsovo®), 데시타빈(Dacogen®), 미톡산트론, 에토포시드, 켄투주맵 오조가마이신(Myloctarg®), 글라스테깅(Daurismo®), 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, AML을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, FLAG-Ida(플루다라빈, 시타라빈(Ara-C), 과립구 집락자극인자(G-CSF) 및 이다루비신), 시타라빈 + 이다루비신, 시타라빈 + 다우노루비신 + 미도스타우린, 베네토클락스 + 아자시티딘, 시타라빈 + 다우노루비신, 또는 MEC(미톡산트론, 에토포시드 및 시타라빈)이 포함된다. 일부 실시형태에서, AML을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 페보네디스타트, 베네토클락스, 사바톨리맵, 에프레네타포트(eprenetapopt) 또는 램조팔리맵이 포함된다.

[0797] 다발성 골수종(MM) 병용요법

[0798] MM을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 레날리도미드, 보르테조밋, 텍사메타손, 다라투무맵(Darzalex®), 포말리도미드(pomalidomide), 시클로포스파미드, 카르필로밋(Kyprolis®), 엘로투주맵(Empliciti), 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, MM을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, RVS(레날리도미드 + 보르테조밋 +

텍사메타손), RevDex(레날리도미드 + 텍사메타손), CYBORD(시클로포스파미드 + 보르테조미드 + 텍사메타손), Vel/Dex(보르테조미드 + 텍사메타손) 또는 PomDex(포말리도미드 + 저용량 텍사메타손)가 포함된다. 일부 실시형태에서, MM을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, JCARH125, TAK-573, 벨란타맙-m, ide-cel(CAR-T)이 포함된다.

[0799] 유방암 병용요법

[0800] 유방암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 알부민 결합 파클리탁셀, 아나스트로졸, 아테졸리주맙, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에버롤리무스, 엑세메스탄, 플루오로우라실, 폴베스트란트(fulvestrant), 젬시타빈, 익사베필론, 라파티닙, 레트로졸, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 파클리탁셀, peg화된 리포솜 독소루비신, 페르투주맙, 타목시펜, 토레미펜, 트라스투주맙, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, 유방암(예를 들어, HR +/-HER2 +/-)을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 트라스투주맙(Herceptin[®]), 페르투주맙(Perjeta[®]), 도세탁셀, 카르보플라틴, 팔보시클립(Ibrance[®]), 레트로졸, 트라스투주맙 엠탄신(Kadcyla[®]), 폴베스트란트(Faslodex[®]), 올라파립(Lynparza[®]), 에리볼린(eribulin), 투카티닙, 카페시타빈, 라파티닙, 에버롤리무스(Afinitor[®]), 엑세메스탄, 에리볼린 메실레이트(Halaven[®]), 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, 유방암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 트라스투주맙 + 페르투주맙 + 도세탁셀, 트라스투주맙 + 페르투주맙 + 도세탁셀 + 카르보플라틴, 팔보시클립 + 레트로졸, 투카티닙 + 카페시타빈, 라파티닙 + 카페시타빈, 팔보시클립 + 폴베스트란트, 또는 에버롤리무스 + 엑세메스탄이 포함된다. 일부 실시형태에서, 유방암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 트라스투주맙 데룩스테칸(Enhertu[®]), 다토포타맙 데룩스테칸(DS-1062), 엔포르투맙 베도틴(Padcev[®]), 발릭사포르티드(balixafortide), 엘라세스트란트(elacestrant), 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, 유방암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 발릭사포르티드 + 에리볼린이 포함된다.

[0801] 삼중음성 유방암(TNBC) 병용요법

[0802] TNBC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 아테졸리주맙, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 플루오로우라실, 파클리탁셀, 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, TNBC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 올라파립(Lynparza[®]), 아테졸리주맙(Tecentriq[®]), 파클리탁셀(Abraxane[®]), 에리볼린, 베바시주맙(Avastin[®]), 카르보플라틴, 젬시타빈, 에리볼린 메실레이트(Halaven[®]), 사시투주맙 고비테칸(Trodelvy[®]), 켈브롤리주맙(Keytruda[®]), 시스플라틴, 독소루비신, 에피루비신, 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, TNBC를 치료하기 위한 치료제에는, 아테졸리주맙 + 파클리탁셀, 베바시주맙 + 파클리탁셀, 카르보플라틴 + 파클리탁셀, 카르보플라틴 + 젬시타빈, 또는 파클리탁셀 + 젬시타빈이 포함된다. 일부 실시형태에서, TNBC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 에리야스파아제(eryaspase), 카피바세르티프, 알펠리십, 루카파립 + 니볼루맙, 아테졸루맙(atezolumab) + 파클리탁셀 + 젬시타빈 + 카페시타빈 + 카르보플라틴, 이파타세르티프(ipatasertib) + 파클리탁셀, 라디라투주맙 베도틴 + 켈브롤리맙(pembrolimab), 두르발루맙 + DS-8201a, 트릴라시클립 + 젬시타빈 + 카르보플라틴이 포함된다. 일부 실시형태에서, TNBC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 트라스투주맙 데룩스테칸(Enhertu[®]), 다토포타맙 데룩스테칸(DS-1062), 엔포르투맙 베도틴(Padcev[®]), 발릭사포르티드, 아다글록사드 시몰레닌(adagloxad simolenin), 넬리페피무트(nelipepimut)-s(NeuVax[®]), 니볼루맙(Opdivo[®]), 루카파립, 토리팔리맙(Tuoyi[®]), 캄렐리주맙, 카피바세르티프, 두르발루맙(Imfinzi[®]), 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, TNBC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 니볼루맙 + 루카파립, 베바시주맙(Avastin[®]) + 화학요법, 토리팔리맙 + 파클리탁셀, 토리팔리맙 + 알부민 결합 파클리탁셀, 캄렐리주맙 + 화학요법, 켈브롤리주맙 + 화학요법, 발릭사포르티드 + 에리볼린, 두르발루맙 + 트라스투주맙 데룩스테칸, 두르발루맙 + 파클리탁셀, 또는 카피바세르티프 + 파클리탁셀이 포함된다.

[0803] 방광암 병용요법

[0804] 방광암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 다토포타맙 데룩스테칸(DS-1062), 트라스투주맙 데룩스테칸(Enhertu[®]), 에르다피티닙, 에가넬리십(eganelisib), 렌바티닙, 뱀페그알데스류킨(NKTR-214), 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, 방광암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 에가넬리십 + 니볼루맙, 켈브롤리주맙(Keytruda[®]) + 엔포르투맙 베도틴(Padcev[®]), 니볼루맙 + 이필리무맙, 두라발루맙(duravalumab) + 트레

멜리루마, 렌바티닙 + 캄브롤리주마, 엔포르투마 베포딘(Padcev[®]) + 캄브롤리주마, 및 벵페그알데스류킨 + 니볼루마가 포함된다.

[0805] *결장직장암(CRC) 병용요법*

[0806] CRC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 베바시주마, 카페시타빈, 세톡시마, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 옥살리플라틴, 파니투무마, ziv-아플리베르셉트, 및 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, CRC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 베바시주마(Avastin[®]), 류코보린, 5-FU, 옥살리플라틴(FOLFOX), 캄브롤리주마(Keytruda[®]), FOLFIRI, 레고라페닙(Stivarga[®]), 아플리베르셉트(Zaltrap[®]), 세톡시마(Erbitux[®]), Lonsurf(Orcantas[®]), XELOX, FOLFOXIRI, 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, CRC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 베바시주마 + 류코보린 + 5-FU + 옥살리플라틴(FOLFOX), 베바시주마 + FOLFIRI, 베바시주마 + FOLFOX, 아플리베르셉트 + FOLFIRI, 세톡시마 + FOLFIRI, 베바시주마 + XELOX, 및 베바시주마 + FOLFOXIRI가 포함된다. 일부 실시형태에서, CRC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 비니메티닙 + 엔코라페닙(encorafenib) + 세톡시마, 트라메티닙 + 다브라페닙(dabrafenib) + 파니투무마, 트라스투주마 + 페르투주마, 나파부카신 + FOLFIRI + 베바시주마, 니볼루마 + 이필리루마가 포함된다.

[0807] *식도 및 위식도 접합부 암 병용요법*

[0808] 식도 및 위식도 접합부 암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 에피루비신, 플루오로피리미딘, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 라무시루마, 트라스투주마, 및 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, 위식도 접합부 암(GEJ)을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 헤르셉틴, 시스플라틴, 5-FU, 라미쿠리마(ramicurimab) 또는 파클리탁셀이 포함된다. 일부 실시형태에서, GEJ 암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, ALX-148, AO-176 또는 IBI-188이 포함된다.

[0809] *위암 병용요법*

[0810] 위암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 에피루비신, 플루오로피리미딘, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 미토마이신, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 라무시루마, 트라스투주마, 및 이들의 임의의 조합이 포함된다.

[0811] *두경부암 병용요법*

[0812] 두경부암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 아파티닙, 블레오마이신(bleomycin), 카페시타빈, 카르보플라틴, 세톡시마, 시스플라틴, 도세탁셀, 플루오로우라실, 젬시타빈, 히드록시우레아, 메토틱렉세이트, 니볼루마, 파클리탁셀, 캄브롤리주마, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합이 포함된다.

[0813] 두경부 편평세포 암종(HNSCC)을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 캄브롤리주마, 카르보플라틴, 5-FU, 도세탁셀, 세톡시마(Erbitux[®]), 시스플라틴, 니볼루마(Opdivo[®]), 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, HNSCC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 캄브롤리주마 + 카르보플라틴 + 5-FU, 세톡시마 + 시스플라틴 + 5-FU, 세톡시마 + 카르보플라틴 + 5-FU, 시스플라틴 + 5-FU, 및 카르보플라틴 + 5-FU가 포함된다. 일부 실시형태에서, HNSCC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 두르발루마, 두르발루마 + 트레멜리루마, 니볼루마 + 이필리루마, 로바류셀(rovaleucel), 캄브롤리주마, 캄브롤리주마 + 에파카도스타트, GSK3359609 + 캄브롤리주마, 렌바티닙 + 캄브롤리주마, 레티판리마, 레티판리마 + 에노비투주마(enobituzumab), ADU-S100 + 캄브롤리주마, 에파카도스타트 + 니볼루마 + 이필리루마/리털루마가 포함된다.

[0814] *비소세포폐암 병용요법*

[0815] 비소세포폐암(NSCLC)을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 아파티닙, 알부민 결합 파클리탁셀, 알렉티닙(alectinib), 아테졸리주마, 베바시주마, 베바시주마, 카보잔티닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 크리조티닙(crizotinib), 다브라페닙, 도세탁셀, 엘로티닙, 에토포시드, 젬시타빈, 니볼루마, 파클리탁셀, 캄브롤리주마, 페메트렉세드, 라무시루마, 트라메티닙, 트라스투주마, 반데타닙(vandetanib), 베무라페닙, 빈블라스틴, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, NSCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 알렉티닙(Alecensa[®]), 다브라페닙(Tafinlar[®]), 트라메티닙(Mekinist[®]), 오시메르티닙(Tagrisso[®]), 엔트렉티닙(Tarceva[®]), 크리조티닙(Xalkori[®]), 캄브롤리주마(Keytruda[®]), 카르보플라틴, 페메트렉세드(Alimta[®]), nab-파

클릭리탁셀(Abraxane[®]), 라무시루맵(Cyramza[®]), 도세탁셀, 베바시주맵(Avastin[®]), 브리가티닙, 켄시타빈, 시스플라틴, 아파티닙(Gilotrif[®]), 니볼루맵(Opdivo[®]), 게피티닙(Iressa[®]), 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, NSCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 다브라페닙 + 트라메티닙, 켄브롤리주맵 + 카르보플라틴 + 페메트렉세드, 켄브롤리주맵 + 카르보플라틴 + nab-파클리탁셀, 라무시루맵 + 도세탁셀, 베바시주맵 + 카르보플라틴 + 페메트렉세드, 켄브롤리주맵 + 페메트렉세드 + 카르보플라틴, 시스플라틴 + 페메트렉세드, 베바시주맵 + 카르보플라틴 + nab-파클리탁셀, 시스플라틴 + 켄시타빈, 니볼루맵 + 도세탁셀, 카르보플라틴 + 페메트렉세드, 카르보플라틴 + nab-파클리탁셀, 또는 페메트렉세드 + 시스플라틴 + 카르보플라틴이 포함된다. 일부 실시형태에서, NSCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 다토포타맵 데루스테칸(DS-1062), 트라스투주맵 데루스테칸(Enhertu[®]), 엔포르투맵 베도틴(Padcev[®]), 두르발루맵, 카나키누맵, 세미플리맵, 노가펜데킨 알파, 아벨루맵, 티라골루맵, 돔바날리맵, 비보스톨리맵, 오시펠리맵(ociperlimab), 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, NSCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 다토포타맵 데루스테칸 + 켄브롤리주맵, 다토포타맵 데루스테칸 + 두르발루맵, 두르발루맵 + 트레멜리무맵, 켄브롤리주맵 + 켄바티닙 + 페메트렉세드, 켄브롤리주맵 + 올라파립, 노가펜데킨 알파(N-803) + 켄브롤리주맵, 티라골루맵 + 아테졸리주맵, 비보스톨리맵 + 켄브롤리주맵, 또는 오시펠리맵 + 티스렐리주맵이 포함된다.

[0816] 소세포폐암 병용요법

[0817] 소세포폐암(SCLC)을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 아테졸리주맵, 벤다무스틴, 카르보플라틴, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 켄시타빈, 이필리루맵, 이리노테칸, 니볼루맵, 파클리탁셀, 테모졸로미드(temozolomide), 토포테칸, 빈크리스틴, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, SCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 아테졸리주맵, 카르보플라틴, 시스플라틴, 에토포시드, 파클리탁셀, 토포테칸, 니볼루맵, 두르발루맵, 트릴라시클립, 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, SCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 아테졸리주맵 + 카르보플라틴 + 에토포시드, 아테졸리주맵 + 카르보플라틴, 아테졸리주맵 + 에토포시드, 또는 카르보플라틴 + 파클리탁셀이 포함된다.

[0818] 난소암 병용요법

[0819] 난소암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 5-플루오로우라실, 알부민 결합된 파클리탁셀, 알트레타민, 아나스트로졸, 베바시주맵, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 엑세메스탄, 켄시타빈, 이포스파미드, 이리노테칸, 레트로졸, 류프롤리드 아세테이트, 리포솜 독소루비신, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 올라파립, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파조파립, 페메트렉세드, 타목시펜, 토포테칸, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합이 포함된다.

[0820] 췌장암 병용요법

[0821] 췌장암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 5-FU, 류코보린, 옥살리플라틴, 이리노테칸, 켄시타빈, nab-파클리탁셀(Abraxane[®]), FOLFIRINOX, 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, 췌장암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 5-FU + 류코보린 + 옥살리플라틴 + 이리노테칸, 5-FU + 나노리포솜 이리노테칸, 류코보린 + 나노리포솜 이리노테칸, 및 켄시타빈 + nab-파클리탁셀이 포함된다.

[0822] 전립선암 병용요법

[0823] 전립선암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 엔잘루타미드(Xtandi[®]), 류프롤리드, 트리플루리딘(trifluridine), 티피라실(tipiracil)(Lonsurf), 카바지탁셀, 프레드니손, 아비라테론(Zytiga[®]), 도세탁셀, 미톡산트론, 비칼루타미드, LHRH, 플루타미드, ADT, 사비자불린(sabizabulin)(Veru-111), 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시형태에서, 전립선암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 엔잘루타미드 + 류프롤리드, 트리플루리딘 + 티피라실(Lonsurf), 카바지탁셀 + 프레드니손, 아비라테론 + 프레드니손, 도세탁셀 + 프레드니손, 미톡산트론 + 프레드니손, 비칼루타미드 + LHRH, 플루타미드 + LHRH, 류프롤리드 + 플루타미드, 및 아비라테론 + 프레드니손 + ADT가 포함된다.

[0824] 추가의 예시적인 병용요법

[0825] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 PI3K 저해제, Trop-2 결합제, CD47 안타고니스트, SIRP α 안타고니스트, FLT3R 아고니스트, PD-1 안타고니스트, PD-L1 안타고니스트, MCL1 저해제, CCR8 결합

제, HPK1 안타고니스트, DGK α 저해제, CISH 저해제, PARP-7 저해제, Cbl-b 저해제, KRAS 저해제(예를 들어, KRAS G12C 또는 G12D 저해제), KRAS 분해제, 베타-카테닌 분해제, Helios 분해제, CD73 저해제, 아데노신 수용체 안타고니스트, TIGIT 안타고니스트, TREM1 결합제, TREM2 결합제, CD137 아고니스트, GITR 결합제, OX40 결합제 및 CAR-T세포 요법에서 선택되는 1종 이상의 치료제와 함께 투여된다.

[0826] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 PI3K δ 저해제(예를 들어, 이텔라리십), 항-Trop-2 항체-약물 접합체(예를 들어, 사시투주맙 고비테칸, 다토포타맙 데록스테칸(DS-1062)), 항-CD47 항체 또는 CD47 차단제(예를 들어, 마그롤리맙, DSP-107, AO-176, ALX-148, 레타폴리맙(ABI-188), 램조팔리맙, TTI-621, TTI-622), 항-SIRP α 항체(예를 들어, GS-0189), FLT3L-Fc 융합 단백질(예를 들어, GS-3583), 항-PD-1 항체(펌브롤리주맙, 니볼루맙, 짐베렐리맙), 소분자 PD-L1 저해제(예를 들어, GS-4224), 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맙, 아벨루맙), 소분자 MCL1 저해제(예를 들어, GS-9716), 소분자 HPK1 저해제(예를 들어, GS-6451), HPK1 분해제(PROTAC; 예를 들어, ARV-766), 소분자 DGK α 저해제(예를 들어, GS-9911), 소분자 CD73 저해제(예를 들어, ^켄리클루스타트(AB680)), 항-CD73 항체(예를 들어, 올레클루맙), 이중 A_{2a}/A_{2b} 아데노신 수용체 안타고니스트(예를 들어, 에트루마데난트(AB928)), 항-TIGIT 항체(예를 들어, 티라골루맙, 비보스톨리맙, 돔바날리맙, AB308), 항-TREM1 항체(예를 들어, PY159), 항-TREM2 항체(예를 들어, PY314), CD137 아고니스트(예를 들어, AGEN-2373), GITR/OX40 결합제(예를 들어, AGEN-1223) 및 CAR-T세포 요법(예를 들어, 악시캅타겐 실로류셀, 브렉스캅타겐 오토류셀(brexucabtagene autoleucel), 티사겐렉류셀)에서 선택되는 1종 이상의 치료제와 함께 투여된다.

[0827] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 이텔라리십, 사시투주맙 고비테칸, 마그롤리맙, GS-0189, GS-3583, 짐베렐리맙, GS-4224, GS-9716, GS-6451, ^켄리클루스타트(AB680), 에트루마데난트(AB928), 돔바날리맙, AB308, PY159, PY314, AGEN-1223, AGEN-2373, 악시캅타겐 실로류셀 및 브렉스캅타겐 오토류셀에서 선택되는 1종 이상의 치료제와 함께 투여된다.

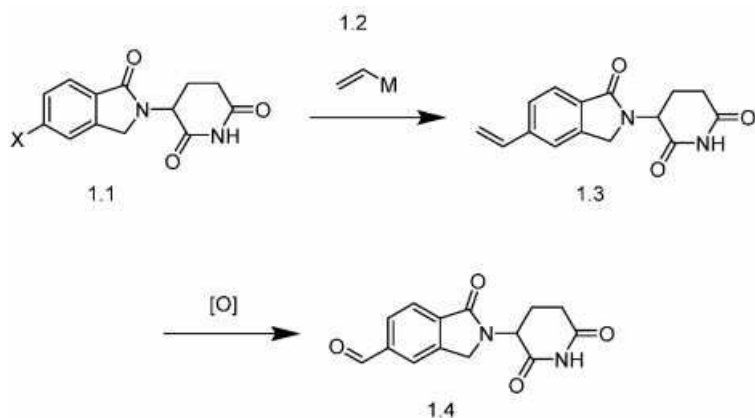
[0828] 실시예

[0829] 하기 실시예는 본 개시내용의 특정 실시형태를 설명하기 위해 포함된 것이다. 당업자는, 하기 실시예에 개시된 기술이 본 개시내용의 실시에서 잘 기능하는 기술을 나타내고, 이에 따라 실시예에 대한 특정 방식을 구성하는 것으로 간주될 수 있음을 이해해야 한다. 하지만, 당업자는, 본 개시내용을 고려하여, 이러한 실시예가 예시적이며 완전한 것이 아님을 이해해야 한다. 개시된 특정 실시형태에서 다수의 변경이 이루어질 수 있으며, 본 개시내용의 사상과 범위에서 벗어나지 않는 한 여전히 유사하거나 비슷한 결과를 얻을 수 있다.

[0830] 본원에 개시된 화합물은 적절한 물질을 사용하여 하기 반응식 및 실시예의 절차에 따라 제조될 수 있으며, 하기 구체적인 실시예로 추가로 예시된다. 나아가, 당업자는 본원에 기재된 절차를 이용하여, 본원에 청구된 본 개시내용의 추가 화합물을 용이하게 제조할 수 있다. 실시예는 본 개시내용의 화합물의 제조에 대한 세부사항을 추가로 예시한다. 당업자는 하기 제조 절차의 조건과 공정의 알려진 변형을 사용하여 이러한 화합물을 제조할 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 본 개시내용에 기재된 실시형태인 화합물을 합성하는 경우, 합성하고자 하는 화합물의 구조를 검사하여 각각의 치환기의 정체성을 제공할 것이다. 일부 경우에, 최종 생성물의 정체성은 본원의 실시예를 고려하여, 검사 과정을 통해 필요한 출발 물질의 정체성을 명백하게 할 것이다. 화합물은 상기 기재된 바와 같이 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 단리될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 전형적으로 실온 및 상압에서 안정하고 단리 가능하다.

[0831] 본원에 개시된 화합물의 제조에 대한 예시가 하기에 제시된다. 달리 지시되지 않는 한, 변수는 상기 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다. 하기 제시된 실시예는 본 개시내용의 특정 실시형태를 예시하기 위한 것으로 의도된다. 하기 기재되는 바와 같은 합성에 이용되는 적합한 출발 물질, 빌딩 블록 및 시약은, 예를 들어 AbovChem, Acros Organics, Astatech, Combi Blocks, Oakwood Chemical 또는 Sigma-Aldrich에서 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌, 예를 들어 문헌["March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 5th Edition]; 문헌[John Wiley & Sons or T. Eicher, S. Hauptmann "The Chemistry of Heterocycles; Structures, Reactions, Synthesis and Application", 2nd edition, Wiley-VCH 2003]; 문헌[Fieser et al. "Fieser's Reagents for organic Synthesis" John Wiley & Sons 2000]에 기재된 절차에 따라 통상적으로 제조될 수 있다.

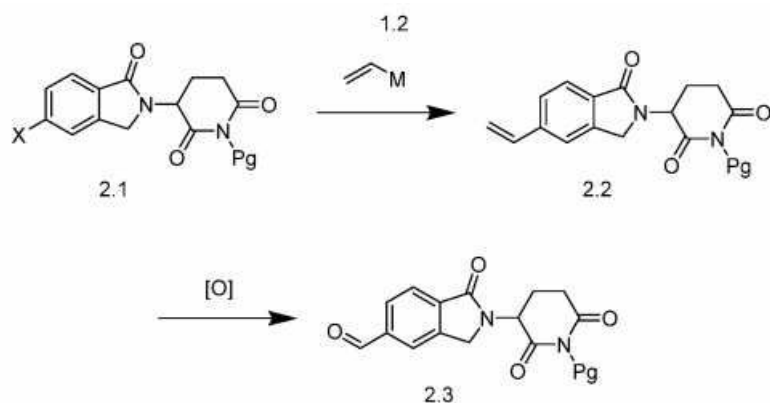
[0832] 일반 반응식 1:



[0833]

[0834] 중간체 1.1을 적합한 알케닐 금속화된 커플링 파트너(1.2)(여기서, M은 -B, -Sn, -Zn, -Si 또는 -Mg임)와 반응시켜 중간체 1.3을 생성할 수 있다. 이어서, 중간체 1.3을 적합한 산화 조건(예를 들어, NaIO_4 과 촉매 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, O_3 , 이어서 Me_2S) 하에서 반응시켜 중간체 1.4를 생성할 수 있다.

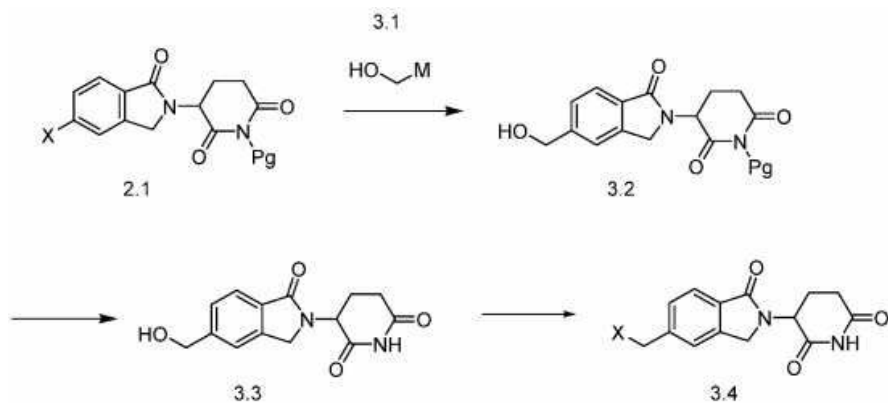
[0835] 일반 반응식 2:



[0836]

[0837] 중간체 2.1을 적합한 알케닐 금속화된 커플링 파트너(1.2)(여기서, M은 -B, -Sn, -Zn, -Si 또는 -Mg임)와 반응시켜 중간체 2.2를 생성할 수 있다. 이어서, 중간체 2.2를 적합한 산화 조건(예를 들어, NaIO_4 과 촉매 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, O_3 , 이어서 Me_2S) 하에서 반응시켜 중간체 2.3을 생성할 수 있다.

[0838] 일반 반응식 3:

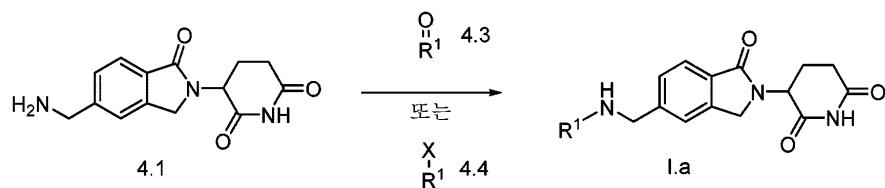


[0839]

[0840] 중간체 2.1을 적합한 금속화된 커플링 파트너(3.1)(여기서, M은 -B, -Sn, -Zn, -Si 또는 -Mg임)와 반응시켜 중간체 3.2를 생성할 수 있다. 이어서, 화합물 3.2(예를 들어, Pg = SEM)를 적합한 조건(예를 들어, 트리플루오로아세트산 또는 메탄설폰산, 이어서 DMEDA) 하에서 탈보호시켜 화합물 3.3을 나타낼 수 있다. 이어서, 중간체

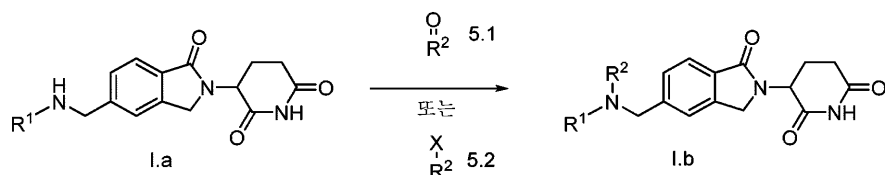
3.3을 적합한 할로젠화 시약(예를 들어, SOCl_2 , POCl_3 , PBr_3)과 반응시켜 중간체 3.4(여기서 $X = \text{Cl}$, Br , I)를 생성할 수 있다.

일반 반응식 4:



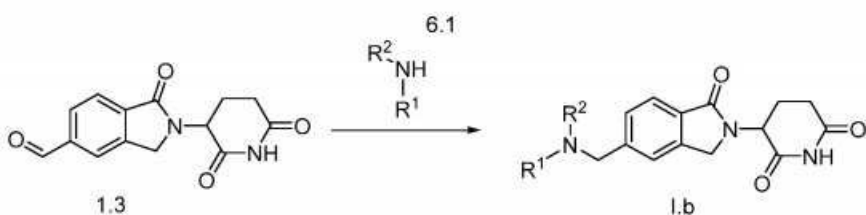
중간체 4.1을 적합한 환원 시약(예를 들어, NaBH_4 , $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, $\text{Na}(\text{CN})_3\text{BH}$)의 존재 하에서 적합한 알데히드 또는 케톤(4.3)과 반응시켜 화합물 1.a를 생성할 수 있다. 대안적으로, 화합물 4.1을 실온 또는 승온에서, 불활성 용매(예를 들어, DMF, 아세토니트릴) 중 염기(예를 들어, N,N-디이소프로필에틸아민, triethylamine, K_2CO_3 , CsCO_3)의 존재 또는 부재 하에서 중간체 4.4(여기서, X는 이탈기(예를 들어, Cl , Br , I , OTs, OMs)임)와 조합하여 화합물 1.a를 조립할 수 있다.

일반 반응식 5:

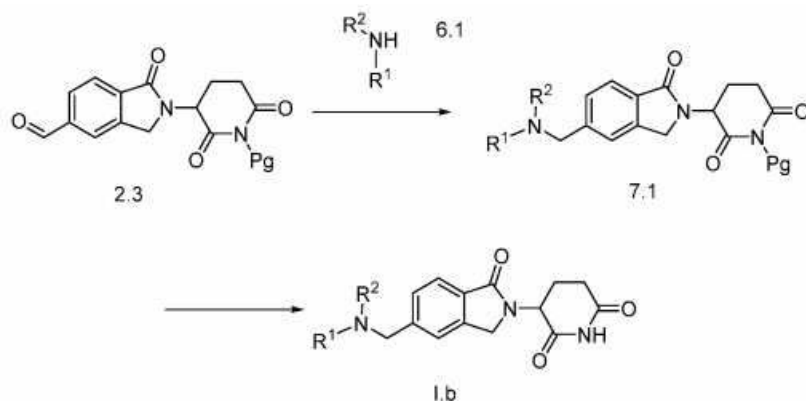


화합물 1.a를 적합한 환원 시약(예를 들어, NaBH_4 , $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, $\text{Na}(\text{CN})_3\text{BH}$)의 존재 하에서 적합한 알데히드 또는 케톤(5.1)과 반응시켜 화합물 1.b를 생성할 수 있다. 대안적으로, 화합물 1.a를 실온 또는 승온에서, 불활성 용매(예를 들어, DMF, 아세토니트릴) 중 염기(예를 들어, N,N-디이소프로필에틸아민, triethylamine, K_2CO_3 , CsCO_3)의 존재 또는 부재 하에서 중간체 5.2(여기서, X는 이탈기(예를 들어, Cl , Br , I , OTs, OMs)임)와 조합하여 화합물 1.b를 조립할 수 있다.

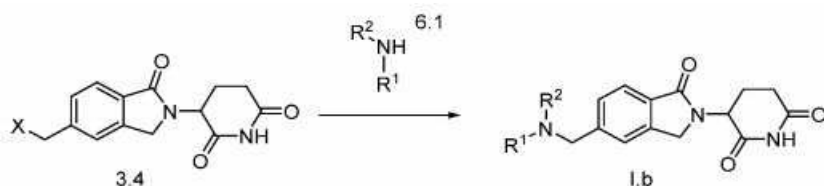
일반 반응식 6:



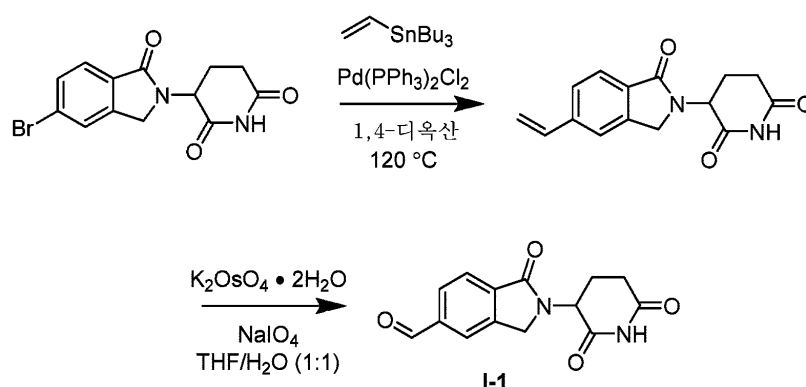
화합물 1.3을 적합한 환원 시약(예를 들어, NaBH_4 , $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, $\text{Na}(\text{CN})_3\text{BH}$)의 존재 하에서 적합한 1차 또는 2차 아민(6.1)과 반응시켜 화합물 1.b를 생성할 수 있다.

일반 반응식 7:

화합물 2.3을 적합한 환원 시약(예를 들어, $NaBH_4$, $Na(OAc)_3BH$, $Na(CN)_3BH$)의 존재 하에서 적합한 1차 또는 2차 아민(6.1)과 반응시켜 화합물 7.1을 생성할 수 있다. 이어서, 화합물 7.1(예를 들어, Pg = SEM)을 적합한 조건(예를 들어, 트리플루오로아세트산 또는 메탄설폰산, 이어서 DMEDA) 하에서 탈보호시켜 화합물 I.b를 나타낼 수 있다.

일반 반응식 8:

화합물 3.4(여기서, X = Cl, Br 또는 I)를 실온 또는 승온에서, 불활성 용매(예를 들어, DMF, 아세토니트릴) 중 염기(예를 들어, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, K_2CO_3 , $CsCO_3$)의 존재 또는 부재 하에서 적합한 1차 또는 2차 아민(6.1)과 반응시켜 화합물 I.b를 생성할 수 있다.

중간체 I-1의 제조:

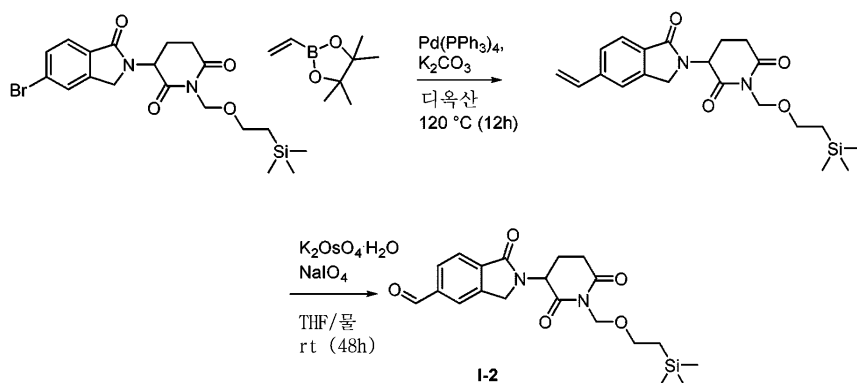
단계 1: 3-(1-옥소-5-비닐이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조. 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(7.0 g, 21.7 mmol)과 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.52 g, 2.17 mmol)를 1,4-디옥산(87 mL) 중에서 조합하고, 트리부틸(비닐)스탄난(9.5 mL, 32.5 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 5분 동안 아르곤을 살포하여 혼합물을 탈기시키고, 플라스크를 밀봉하고, 16시간 동안 $120^\circ C$ 까지 가열하였다. 16시간 후, 반응액을 진공에서 농축시키고, 바로 컬럼 크로마토그래피(용리액: MeOH/ CH_2Cl_2 구배)로 정제하여 3-(1-옥소-5-비닐이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온을 고체로 수득하였다. ES/MS m/z : 271.0 ($M+H^+$).

단계 2: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-카르보알데히드 (I-1)의 제조. 3-(1-옥소-5-비닐이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(4.5 g, 16.5 mmol)을 THF/물(1:1, 160 mL)에 용해시키고, 소듐 페리오데이트

(10.6 g, 49.5 mmol)를 첨가하고, 이어서 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (152 mg, 0.41 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 15시간 후, LC/MS 분석에 따라 반응이 완료되면, 현탁액을 4:1 CH_2Cl_2 :이소프로판올 (200 mL)로 희석하고, 10% 티오황산소듐 수용액(200 mL)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반한 후, 분별 깔대기로 옮겼다. 유기상을 수집하고, 수성상을 4:1 CH_2Cl_2 :이소프로판올(4×100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 물질을 컬럼 크로마토그래피(용리액: 1% NH_4OH 이 함유된 $MeOH/CH_2Cl_2$ 구배)로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-카르보알데히드 (I-1)를 회백색 고체로 수득하였다. ES/MS m/z : 273.0 ($M+H^+$).

[0860]

중간체 I-2의 제조:



[0861]

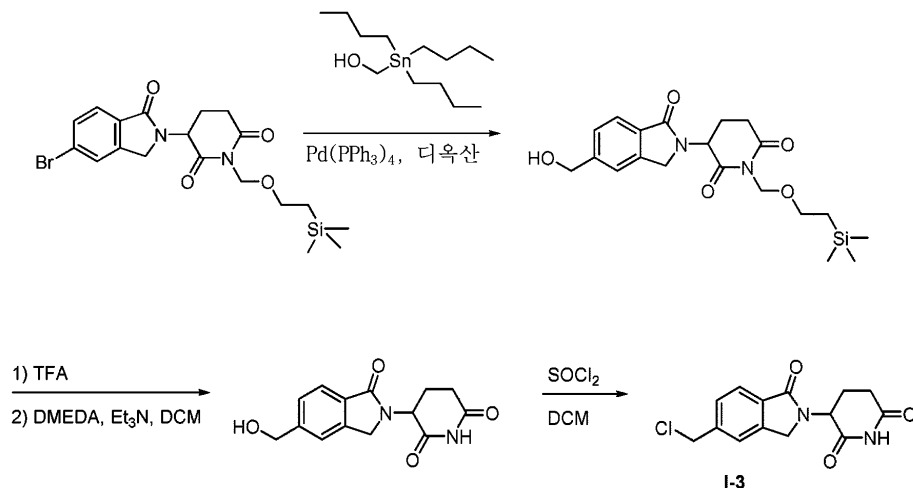
[0862]

단계 1: 3-(1-옥소-5-비닐이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온의 제조. 디옥산(100 mL) 중 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온(10 g, 22.1 mmol)의 용액에, 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(4.08 g, 26.5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2.55 g, 2.21 mmol) 및 K_2CO_3 (9.14 g, 66.2 mmol)을 첨가하였다. N_2 가스를 버블링하여(1분) 생성된 혼합물을 탈기시킨 후, 밀봉하였다. 반응 용기를 핫 플레이트 상에서 120°C까지 가열하고, 교반하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과한 후, 농축시켜 미정제 생성물을 제공하였다. 정상 컬럼 크로마토그래피(용리액: 1:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 3H), 4.26 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 8.9, 7.6 Hz, 2H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.76 – 2.62 (m, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.09 – 0.97 (m, 1H), 0.79 – 0.62 (m, 2H), -0.21 (d, J = 0.8 Hz, 9H).

[0863]

단계 2: 2-(2,6-디옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-카르보알데히드 (I-2)의 제조. THF(200 mL)와 물(100 mL) 중 3-(1-옥소-5-비닐이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온(7.58 g, 18.9 mmol)의 교반 중인 용액에, $K_2OsO_4 \cdot H_2O$ (0.139 g, 0.378 mmol)과 $NaIO_4$ (12.1 g, 56.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 48시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하였다. 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 농축시켜 미정제 알데히드를 제공하였다. 정상 컬럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트 중 0→100% 헥산)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 5.08 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 3.17 – 3.02 (m, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.52 – 2.36 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 0.94 – 0.78 (m, 2H), -0.00 (s, 9H).

[0864] 중간체 I-3의 제조:



[0865]

[0866] 단계 1: 3-(5-(히드록시메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온. DMF(10 mL) 중 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온(1 g, 1 당량)에, (트리부틸스타닐)메탄올(1.06 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 질소를 이용하여 상기 용액을 탈기시키고, 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(0.265 g, 0.1 당량)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 24시간 동안 95 °C까지 가열한 후, LCMS 분석으로 브로마이드의 완전한 소모를 확인하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카겔 상에 흡착시키고, 크로마토그래피(용리액: CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[0867]

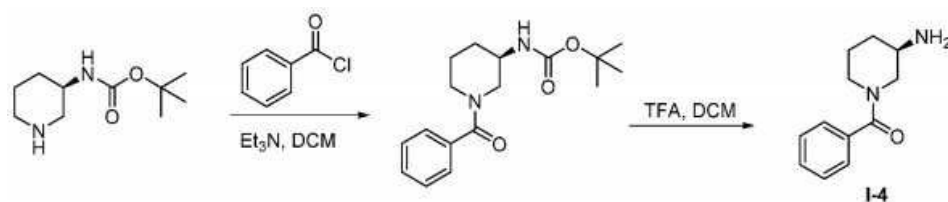
단계 2: 3-(5-(히드록시메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온. 3-(5-(히드록시메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온(600 mg)을 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, TFA(5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 회전식 증발기에서 용매를 제거하였다. 잔류 TFA를 톨루엔과 함께 3회 공동 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(50 mL)에 용해시킨 후, triethylamine(3 mL)을 첨가하고, 이어서 *N,N'*-디메틸에탄-1,2-디아민(100 mL)을 첨가하였다. 밤새 교반하면서 목적하는 생성물이 용액으로부터 침전된 것을 관찰한 후, 혼합물을 실리카겔 상에 흡착시키고, 크로마토그래피(용리액: CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[0868]

단계 3: 3-(5-(클로로메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (I-3). 3-(5-(히드록시메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(0.385 g, 1 당량)을 디클로로메탄(5 mL)에 현탁시키고, 티오닐 클로라이드(0.2 g, 1.2 당량)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 상기 용액을 50°C까지 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. LC/MS로 완전한 전환을 확인하고, 혼합물을 실리카겔 상에서의 크로마토그래피(용리액: CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 고체로 제공하였다. ES/MS *m/z*: 293.02 (*M*+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 – 4.29 (m, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 1H), 2.40 (qd, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 12.7, 5.3, 2.3 Hz, 1H).

[0869]

중간체 I-4의 제조:



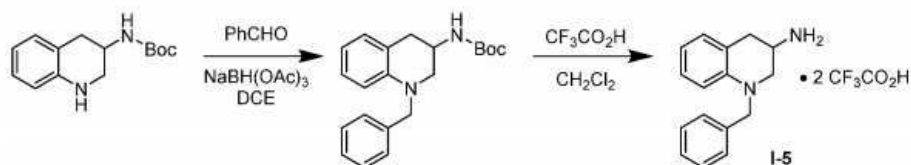
[0870]

[0871] 단계 1: *tert*-부틸 (R)-1-벤조일피페리딘-3-일카르바메이트의 제조. *tert*-부틸 (R)-피페리딘-3-일카르바메이트(300 mg, 1.50 mmol)를 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 0°C까지 냉각시키고, triethylamine(400 μL, 2.87 mmol)으로 처리하고, 이어서 벤조일 클로라이드(200 μL, 1.72 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로

세정하였다. 유기층을 황산소듐 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (R)-(1-벤조일피페리딘-3-일)카르바메이트를 제공하였다. ES/MS: 304.9 ($M+H^+$).

[0872] **단계 2: (R)-(3-아미노피페리딘-1-일)(페닐)메타논의 제조.** *tert*-부틸 (R)-(1-벤조일피페리딘-3-일)카르바메이트(356 mg, 1.17 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(2041 μ L, 26.7 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켜 (R)-(3-아미노피페리딘-1-일)(페닐)메타논 (I-4)을 제공하였다. ES/MS: 205.1 ($M+H^+$).

[0873] **중간체 I-5의 제조:**

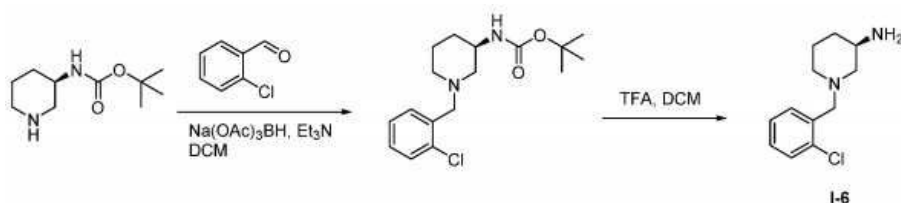


[0874]

[0875] **단계 1: *tert*-부틸 (1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-일)카르바메이트의 제조.** *tert*-부틸 (1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-일)카르바메이트(500 mg, 2.01 mmol)를 1,2-디클로로에탄(10 mL)에 용해시키고, 벤즈알데히드(224 μ L, 2.42 mmol)를 첨가하고, 이어서 아세트산(345 μ L, 6.04 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(1.28 g, 6.04 mmol)를 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 반응을 지속하였다. 6시간 후, 반응액을 진공에서 농축시키고, 바로 컬럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/헥산 구배)로 정제하여 *tert*-부틸 (1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-일)카르바메이트를 수득하였다. ES/MS m/z : 338.9 ($M+H^+$).

[0876] **단계 2: 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-아민 (I-5)의 제조.** *tert*-부틸 (1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-일)카르바메이트(472 mg, 1.39 mmol)를 CH_2Cl_2 (8 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켜 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-아민을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 변환에 사용하였다. ES/MS m/z : 239.0 ($M+H^+$).

[0877] **중간체 I-6의 제조:**

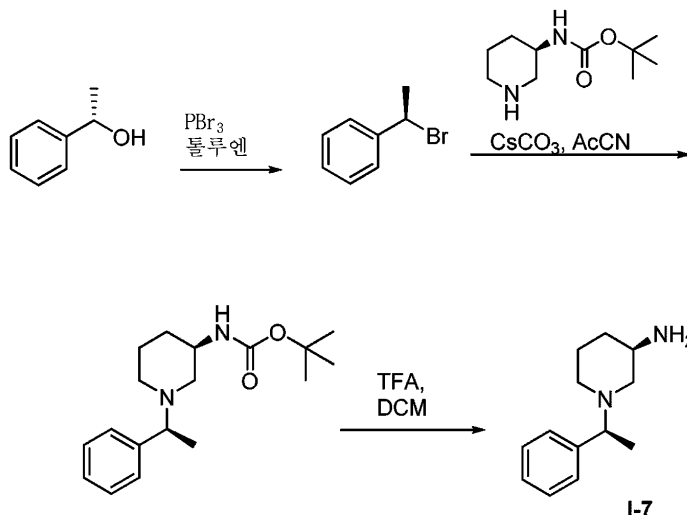


[0878]

[0879] **단계 1: *tert*-부틸 (R)-(1-(2-클로로벤질)피페리딘-3-일)카르바메이트의 제조.** *tert*-부틸 (R)-피페리딘-3-일카르바메이트(300 mg, 1.50 mmol)를 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 2-클로로벤즈알데히드(220 μ L, 1.96 mmol)로 처리하고, 이어서 트리에틸아민(300 μ L, 2.15 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(698 mg, 3.30 mmol)를 첨가하였다. 트리플루오로아세트산(2 mL, 26.1 mmol)을 이용하여 반응 혼합물을 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 재용해시키고, 물과 염수로 세정하였다. 유기층을 황산소듐 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (R)-(1-(2-클로로벤질)피페리딘-3-일)카르바메이트를 제공하였다. ES/MS: 325.1 ($M+H^+$).

[0880] **단계 2: (R)-1-(2-클로로벤질)피페리딘-3-아민 (I-6)의 제조.** I-4의 단계 2와 동일한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ES/MS: 225.1 ($M+H^+$).

[0881] 중간체 I-7의 제조:



[0882]

[0883] **단계 1: (R)-1-(1-브로모에틸)벤젠의 제조.** (1S)-1-페닐에탄올(500 mg, 4.09 mmol)을 톨루엔(6 mL)에 용해시키고, 0°C까지 냉각시킨 후, 삼브롬화인(120 μ L, 1.28 mmol)을 적가하여 처리하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, 탄산수소소듐 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하였다. 이어서, 수성상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산소듐 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 (R)-1-(1-브로모에틸)벤젠을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0884]

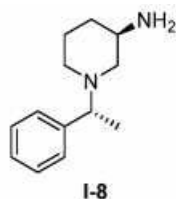
단계 2: tert-부틸 ((R)-1-((S)-1-페닐에틸)피페리딘-3-일)카르바메이트의 제조. tert-부틸 N-[(3R)-3-피페리딜]카르바메이트(60 mg, 0.30 mmol)를 아세트ونی트릴(2 mL)에 용해시키고, 탄산세슘(293 mg, 0.899 mmol)으로 처리하고, 이어서 (R)-1-(1-브로모에틸)벤젠(61 mg, 0.33 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50°C까지 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세정하였다. 유기층을 황산소듐 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 ((R)-1-((S)-1-페닐에틸)피페리딘-3-일)카르바메이트를 제공하였다. ES/MS: 305.1 ($M+H^+$).

[0885]

단계 3: (R)-1-((S)-1-페닐에틸)피페리딘-3-아민 (I-7)의 제조. I-4의 단계 2와 동일한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ES/MS: 205.0 ($M+H^+$).

[0886]

중간체 I-8의 제조:

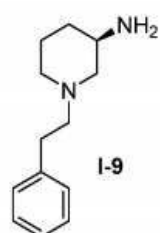


[0887]

[0888] **(R)-1-((R)-1-페닐에틸)피페리딘-3-아민 (I-8).** (1S)-1-페닐에탄올을 (1R)-1-페닐에탄올로 대체하여 I-7과 동일한 방식으로 (R)-1-((R)-1-페닐에틸)피페리딘-3-아민을 합성하였다.

[0889]

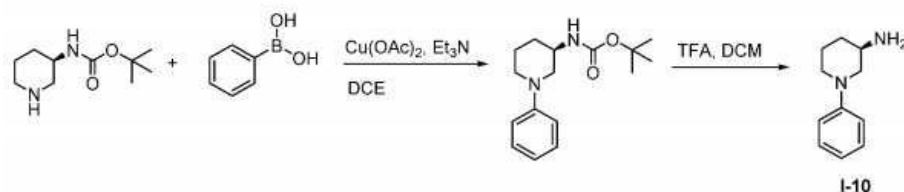
중간체 I-9의 제조:



[0890]

[0891] (R)-1-페네틸피페리딘-3-아민 (I-9). 2-클로로벤즈알데히드를 2-페닐아세트알데히드로 대체하여 I-6과 동일한 방식으로 (R)-1-페네틸피페리딘-3-아민을 합성하였다.

[0892] 중간체 I-10:

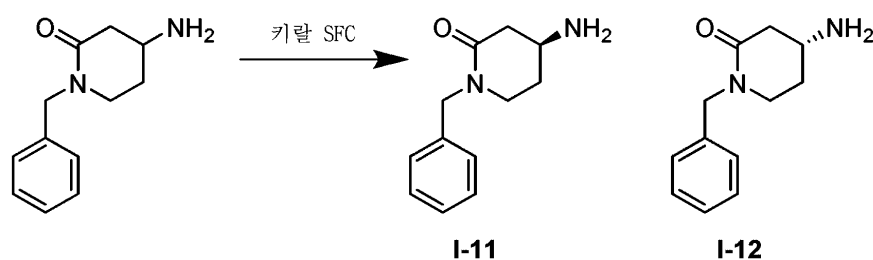


[0893]

[0894] 단계 1: *tert*-부틸 (R)-(1-페닐피페리딘-3-일)카르바메이트의 제조. *tert*-부틸 N-[(3R)-3-피페리딜]카르바메이트(400 mg, 2.0 mmol)를 디클로로에탄(8 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(560 μ L, 4.02 mmol), 아세트산구리(400 mg, 2.2 mmol) 및 페닐 보론산(536 mg, 4.39 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 N_2 를 이용하여 3회 배기 및 충전한 후, N_2 하 60°C에서 밤새 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 세정하고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (R)-(1-페닐피페리딘-3-일)카르바메이트를 제공하였다. ES/MS: 277.1 ($M+H^+$).

[0895] 단계 2: (R)-1-페닐피페리딘-3-아민 (I-10)의 제조. I-4의 단계 2와 동일한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ES/MS: 177.0 ($M+H^+$).

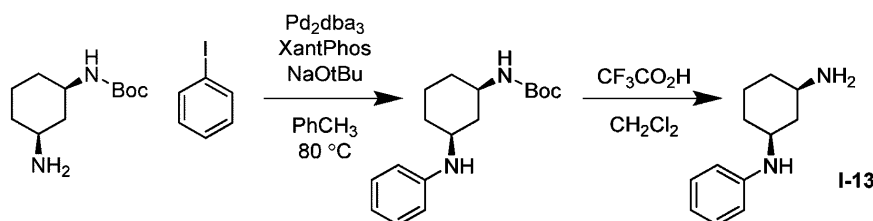
[0896] 중간체 I-11 및 I-12의 제조:



[0897]

[0898] (S)-4-아미노-1-벤질피페리딘-2-온 (I-11) 및 (R)-4-아미노-1-벤질피페리딘-2-온 (I-12). 40°C에서 SFC EtOH을 용매로 이용하여 용리하는 SFC-IA 5 μ m 21 $\times$ 250 mm 컬럼 상에서의 키랄 SFC를 통해 표제 화합물을 개별 거울상이성질체로 분리하였다. 피크 1과 피크 2를 임의로 S 이성질체와 R 이성질체로 지정하였으며, 각각, 실시예 62의 화합물과 실시예 63의 화합물을 제조하는 데 사용하였다.

[0899] 중간체 I-13의 제조:



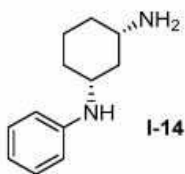
[0900]

[0901] 단계 1: *tert*-부틸 ((1R,3S)-3-(페닐아미노)시클로헥실)카르바메이트의 제조. *tert*-부틸 ((1R,3S)-3-아미노시클로헥실)카르바메이트(519 mg, 2.42 mmol), 요오도벤젠(270 μ L, 2.42 mmol), 소듐 *tert*-부톡시드(349 mg, 3.63 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (111 mg, 0.12 mmol) 및 XantPhos(141 mg, 0.24 mmol)를 톨루엔(5.0 mL)에 용해시키고, 혼합물에 5분 동안 아르곤을 살포하였다. 이어서, 반응 바이알을 밀봉하고, 5시간 동안 80°C까지 가열하였다. 5시간 후, 반응액을 진공에서 농축시키고, 바로 컬럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/헥산 구배)로 정제하여 *tert*-부틸 ((1R,3S)-3-(페닐아미노)시클로헥실)카르바메이트를 수득하였다. ES/MS m/z : 290.9 ($M+H^+$).

[0902] 단계 2: (1S,3R)-N-페닐시클로헥산-1,3-디아민 (I-13)의 제조. *tert*-부틸

((1R,3S)-3-(페닐아미노)시클로헥실)카르바메이트(257 mg, 0.88 mmol)를 CH_2Cl_2 (2 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(0.5 mL)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 진공에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(용리액: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배)로 정제하여 (1S,3R)-N¹-페닐시클로헥산-1,3-디아민을 수득하였다. ES/MS m/z : 191.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

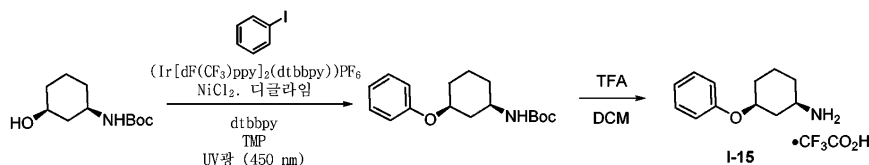
[0903] **중간체 I-14의 제조:**



[0904]

[0905] (1R,3S)-N¹-페닐시클로헥산-1,3-디아민 (I-14). ((1R,3S)-3-아미노시클로헥실)카르바메이트를 ((1S,3R)-3-아미노시클로헥실)카르바메이트로 대체하여 I-13과 동일한 방식으로 (1R,3S)-N¹-페닐시클로헥산-1,3-디아민을 합성하였다. ES/MS m/z : 191.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0906] **중간체 I-15의 제조:**

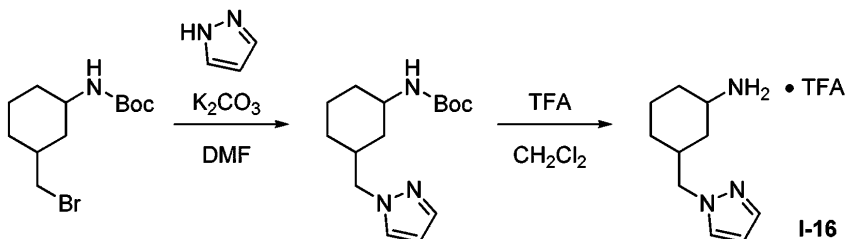


[0907]

[0908] **단계 1: tert-부틸 ((1R,3S)-3-페녹시시클로헥실)카르바메이트의 제조.** 요오도벤젠(225 mg, 1.1 mmol)에, tert-부틸 ((1R,3S)-3-히드록시시클로헥실)카르바메이트(285 mg, 1.32 mmol), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (12.4 mg, 0.01 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot \text{DME}$ (12.1 mg, 0.05 mmol), 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-디피리딘(14.8 mg, 0.05 mmol) 및 DMF(3 mL)를 첨가하고, 이어서 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(0.38 mL, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 광반응기(파장 450 nm)에서 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 이어서, 물을 이용하여 반응 혼합물을 키티싱하고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 이어서, 셀리트를 통해 여과하여 젤라틴성 물질을 제거하였다. 여과액 층을 분리하고, 수성층을 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기물을 물로 세정하고, 이어서 염수로 세정한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc /헥산)를 통해 정제하여 표제 생성물을 고체로 제공하였다.

[0909] **단계 2: (1R,3S)-3-페녹시시클로헥산-1-아민 트리플루오로아세트산 염 (I-15)의 제조.** DCM(2 mL) 중 tert-부틸 ((1R,3S)-3-페녹시시클로헥실)카르바메이트(117 mg, 0.30 mmol)에, 트리플루오로아세트산(0.62 mL, 8.03 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, 실리카겔 크로마토그래피(용리액: MeOH/DCM 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 고체로 제공하였다.

[0910] **중간체 I-16의 제조:**



[0911]

[0912] **단계 1: tert-부틸 ((1,3-시스)-3-((1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)카르바메이트의 제조.** tert-부틸 ((1,3-시스)-3-(브로모메틸)시클로헥실)카르바메이트(700 mg, 2.40 mmol), 1H-피라졸(163 mg, 2.40 mmol) 및 K_2CO_3 (662 mg, 4.79 mmol)을 DMF(12 mL) 중에서 조합하고, 반응액을 실온에서 밤새 교반하였다. 밤새 교반한

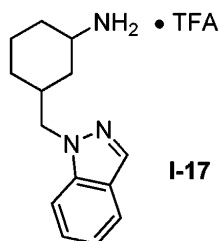
후, 반응을 중단시키고, 반응액에 Et_2O 와 물을 첨가하였다. 유기상을 수집하고, 수성상을 $\text{Et}_2\text{O}(2\text{x})$ 로 추출하였다. 조합한 유기물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(용리액: 헥산/ EtOAc)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. ES/MS m/z : 280.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0913]

단계 2: (1,3-시스)-3-((1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥산-1-아민의 제조. *tert*-부틸 ((1,3-시스)-3-((1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)카르바메이트(204 mg, 0.730 mmol)를 CH_2Cl_2 (2 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(0.5 mL)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 바로 농축시켜 생성물을 트리플루오로아세테이트 염으로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. ES/MS m/z : 180.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0914]

중간체 I-17의 제조:



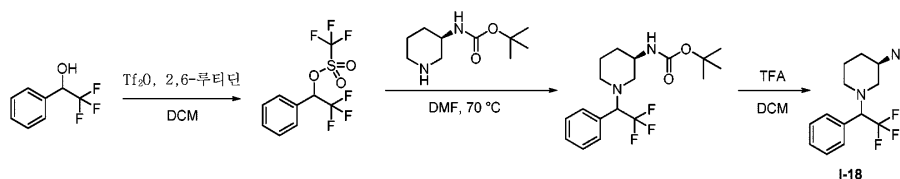
[0915]

[0916]

(1,3-시스)-3-((1H-인다졸-1-일)메틸)시클로헥산-1-아민 (I-17) 1H-피라졸을 1H-인다졸로 대체하여 I-16과 동일한 방식으로 (1,3-시스)-3-((1H-인다졸-1-일)메틸)시클로헥산-1-아민을 합성하였다. ES/MS m/z : 230.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0917]

중간체 I-18의 제조:



[0918]

[0919]

단계 1: 2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸 트리플루오로메탄설포네이트의 제조. DCM(6 mL) 중 2,2,2-트리플루오로-1-페닐에탄-1-올(500 mg, 2.84 mmol)의 교반 중인 용액을 2,6-루티딘(0.66 mL, 5.7 mmol)으로 처리한 후, 0 °C까지 냉각시켰다. 트리플산 무수물(DCM 중 1.0 M, 5.1 mL, 5.1 mmol)을 적가하였다. 0 °C에서 20분 동안 교반을 지속한 후, 반응 혼합물을 Et_2O 가 함유된 분별 깔대기에 부었다. 생성된 혼합물을 2 M 염산으로 세정하고, 이어서 염수로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸 트리플루오로메탄설포네이트를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다.

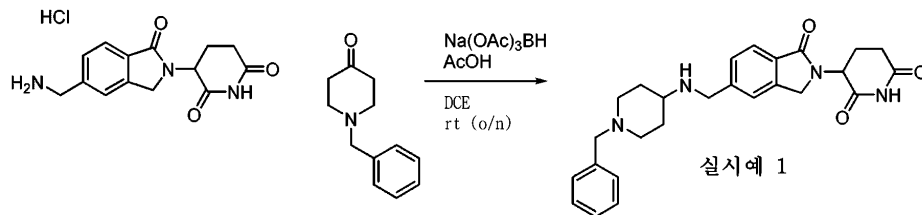
[0920]

단계 2: *tert*-부틸 ((3R)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)피페리딘-3-일)카르바메이트의 제조. DMF(1 mL) 중 2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸 트리플루오로메탄설포네이트(242 mg, 0.787 mmol)의 용액을 *tert*-부틸 (R)-피페리딘-3-일카르바메이트(473 mg, 2.36 mmol)로 처리한 후, 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc 로 희석하고, 물(3x)로 세정하고, 이어서 염수로 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc /헥산 구배)로 정제하여 *tert*-부틸 ((3R)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)피페리딘-3-일)카르바메이트를 수득하였다. ES/MS m/z : 359.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0921]

단계 3: (3R)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)피페리딘-3-아민 (I-18)의 제조. *tert*-부틸 ((3R)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)피페리딘-3-일)카르바메이트(226 mg, 0.631 mmol)를 DCM(2 mL)에 용해시키고, TFA(2 mL)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 $\text{PhMe}(3\text{x})$ 으로부터 공동 증발시켜 생성물을 트리플루오로아세테이트 염으로 수득하였다. ES/MS m/z : 259.6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0922] 절차 1, 실시예 1



[0923]

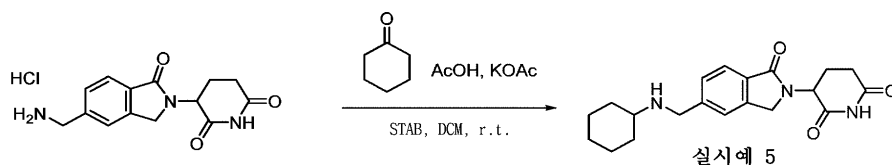
[0924] 3-(5-((1-벤질피페리딘-4-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 1): 0℃의 DCE(5 ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드(100 mg, 0.323 mmol)의 교반 중인 용액에, 1-벤질피페리딘-4-온(122 mg, 0.646 mmol), 빙초산(0.055 ml, 0.969 mmol) 및 Na(OAc)₃BH(205 mg, 0.969 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온까지 가온시킨 후, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 후, 농축시켜 미정제물을 제공하였다. 크로마토그래피와 RP-HPLC로 정제하여 실시예 1의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 5H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.22 (m, 5H), 3.48 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.03 – 2.85 (m, 3H), 2.67 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.35 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.73 (m, 2H). ES/MS: 447.2 (M+H)⁺.

[0925] 절차 1에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 1에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 1에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 1의 마지막 컬럼 – "절차 1에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다.

[0926] [표 1]

실시예	구조	ES/MS m/z	¹ H-NMR	절차 1에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
2		433.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.06 – 8.97 (m, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.2 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.79 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 3H), 3.83 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 3.36 – 3.26 (m, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.77 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 2H).	1-페닐피페리딘-4-온
3		491.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.99 – 8.92 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 5H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 3H), 4.09 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.93 (ddd, <i>J</i> = 17.9, 13.5, 5.4 Hz, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.12 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.54 – 1.39 (m, 2H).	벤질 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트
4		490.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.93 – 8.87 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.28 – 7.14 (m, 4H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 3H), 4.25 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.09 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.74 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.51 – 1.37 (m, 2H).	N-벤질-4-옥소피페리딘-1-카르복사미드

[0927] 절차 2, 실시예 5.



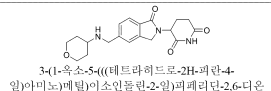
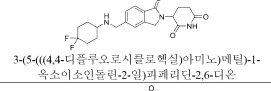
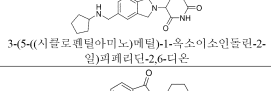
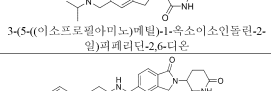
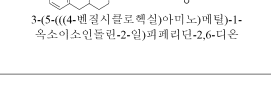
[0929]

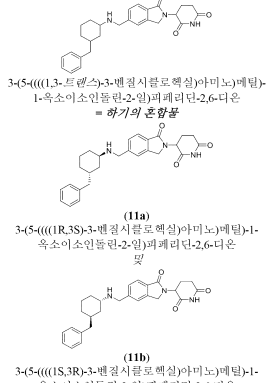
[0930] 3-(5-((1-시클로헥실아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 5): 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드(100 mg, 0.32 mmol)를 메틸렌 클로라이드(2 mL)에 용해시키고, 시클로헥사논(35 mg, 0.35 mmol)과 포타슘 아세테이트(48 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 이어서 아세트산(55 μL, 0.97 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(103 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 반응액을 실온에서 밤새 교반하였다. 밤새 교반한 후, 몇 방울의 물을

이용하여 반응액을 켄칭하고, 셀리트 상에서 여과하였다(에틸 아세테이트로 세정함). 여과액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 여과하고, 바로 RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 MeCN/물 구배)로 정제하여 생성물(실시예 5)을 트리플루오로아세테이트 염으로 수득하였다. ES/MS: 356.2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.34 (m, 2H), 4.31 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.11 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.79 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.40 – 1.01 (m, 5H).

절차 2에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 2에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 2에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 2의 마지막 컬럼 – "절차 2에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다.

[표 2]

실시예	구조	ES/MS m/z	¹ H-NMR	절차 2에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
6		358.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.28 (m, 4H), 3.94 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 12.0, 1.8 Hz, 3H), 2.93 (ddd, J = 17.4, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 17.3, 3.3 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 9.9, 6.4, 3.9 Hz, 4H), 1.60 (qd, J = 12.2, 4.7 Hz, 1H).	테트라히드로-4H-피란-4-온
7		392.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.29 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.5, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.40 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.17 (t, J = 17.4 Hz, 4H), 2.07 – 1.78 (m, 3H), 1.74 – 1.43 (m, 2H).	4,4-디플루오로시틀로핵산
8		342.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.96 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.33 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.51 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 1H), 2.01 (qq, J = 8.3, 4.2, 3.1 Hz, 3H), 1.69 (qq, J = 12.9, 6.6, 5.4 Hz, 4H), 1.59 – 1.46 (m, 2H).	시틀로핵산
9		316.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.89 – 8.72 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.4, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	아세톤
10		446.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.84 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 7.87 – 7.57 (m, 4H), 7.29 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (ddd, J = 11.6, 7.3, 4.2 Hz, 2H), 5.14 (dt, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 17.6, 6.4 Hz, 1H), 4.34 (ddd, J = 22.7, 17.2, 6.3 Hz, 3H), 3.17 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.6, 5.3 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 12.6, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 1.85 (dt, J = 8.0, 3.5 Hz, 1H), 1.79 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 1.48 (h, J = 6.1, 5.0 Hz, 2H), 1.34 (td, J = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 1.09 – 0.94 (m, 1H).	4-메틸시틀로핵산

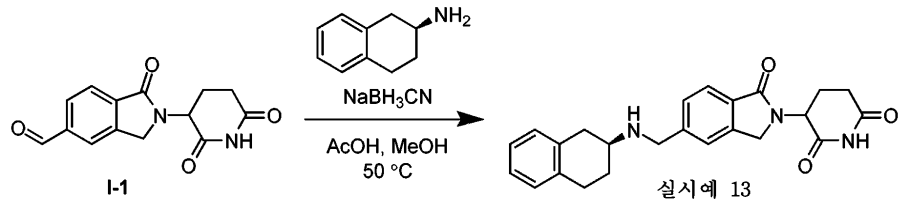
11	 (11a) 3-(5-(((1R,3S)-3-메틸시틀로핵산)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (11b) 3-(5-(((1S,3R)-3-메틸시틀로핵산)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	446.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.89 – 8.72 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.4, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 6H)	3-메틸시틀로핵산
----	---	-------	---	-----------

12	3-(5-(((1<i>S</i>,3-<i>시스</i>)-3-벤질시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 = 하기의 혼합물 (12a) 3-(5-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-벤질시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (12b) 3-(5-(((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-벤질시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	446.1	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.84 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 7.87 – 7.57 (m, 4H), 7.29 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (ddd, <i>J</i> = 11.6, 7.3, 4.2 Hz, 2H), 5.14 (dt, <i>J</i> = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 17.6, 6.4 Hz, 1H), 4.34 (ddd, <i>J</i> = 22.7, 17.2, 6.3 Hz, 3H), 3.17 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 2.93 (ddd, <i>J</i> = 17.8, 13.6, 5.3 Hz, 1H), 2.63 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 2.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (dd, <i>J</i> = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.12 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 2.02 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 1.85 (dt, <i>J</i> = 8.0, 3.5 Hz, 1H), 1.79 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.73 (dd, <i>J</i> = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 1.48 (t, <i>J</i> = 6.1, 5.0 Hz, 2H), 1.34 (td, <i>J</i> = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 1.09 – 0.94 (m, 1H).	3-벤질시클로헥사논
114	3-(5-(((2<i>S</i>,3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,1'-인덴]-4-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	458.1	¹H NMR (400 MHz, 메탄올-<i>d</i>₄) δ 7.98 – 7.86 (m, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.06 (m, 4H), 5.20 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 – 4.50 (m, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.53 – 3.34 (m, 1H), 3.04 – 2.86 (m, 3H), 2.81 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.54 (qd, <i>J</i> = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.35 – 1.91 (m, 4H), 1.91 – 1.59 (m, 7H).	스피로[시클로헥산-4,1'-인덴]-1-온

[0935]

[0936]

절차 3, 실시예 13.



[0937]

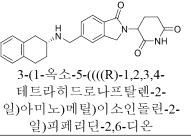
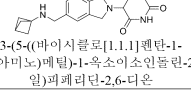
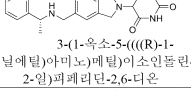
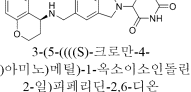
[0938]

3-(1-옥소-5-(((*S*)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)아미노)메틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 13) I-1(25.0 mg, 91.8 μmol)을 메탄올(1.5 mL)에 용해시키고, 상기 용액에 (*S*)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-아민(40.6 mg, 0.27 mmol)을 첨가하고, 이어서 아세트산(131 μL, 2.30 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(17.3 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고, 반응액을 30분 동안 50 °C까지 가열하였다. 30분 후, LC/MS 분석에 따라 반응이 완료되면, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMF에 용해시키고, 바로 RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 MeCN/물 구배)로 정제하여 생성물(실시예 13)을 트리플루오로아세테이트 염으로 수득하였다. ES/MS: 404.1 (*M*+*H*⁺). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 5.20 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.68 – 4.50 (m, 4H), 3.67 (td, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.46 – 3.34 (m, 1H), 3.10 – 2.87 (m, 4H), 2.81 (ddd, *J* = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.61 – 2.40 (m, 2H), 2.21 (dtd, *J* = 12.7, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 1.93 (qd, *J* = 11.5, 6.3 Hz, 1H).

[0939]

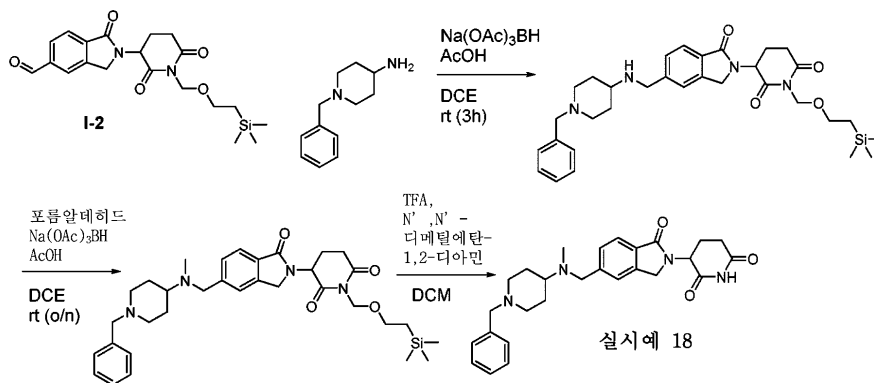
절차 3에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 3에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 3에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 3의 마지막 컬럼 – "절차 3에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다.

[0940] [표 3]

실시예	구조	ES/MS m/z	¹ H-NMR	질차 3에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
14		404.1	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.94 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.68 – 4.42 (m, 5H), 3.67 (dq, J = 10.9, 4.9, 3.8 Hz, 1H), 3.38 (ddd, J = 14.8, 9.3, 3.5 Hz, 1H), 3.09 – 2.87 (m, 4H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.61 – 2.38 (m, 2H), 2.21 (ddd, J = 12.8, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 1.93 (qd, J = 11.3, 6.2 Hz, 1H).	(R)-1,2,3,4-테트라하드로프탈렌-2-아민
15		340.1	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.99 – 7.86 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.44 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.94 (ddd, J = 17.7, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 2H), 2.53 (qd, J = 13.3, 4.7 Hz, 1H), 2.20 (s, 7H).	바이스클로[1.1.1]헵탄-1-아민
16		378.1	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 5H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.64 – 4.41 (m, 4H), 4.31 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.7, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 12.9, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	(R)-1-페닐에탄-1-아민
17		406.1	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.65 – 4.43 (m, 4H), 4.43 – 4.22 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.64 – 2.32 (m, 3H), 2.21 (ddd, J = 12.8, 5.3, 2.5 Hz, 1H).	(S)-크로만-4-아민

[0941]

[0942]

질차 4, 실시예 18.

[0943]

[0944]

3-(5-(((1-벤질피페리딘-4-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온. 0°C의 DCE(5 ml) 중 I-2(100 mg, 0.248 mmol)의 교반 중인 용액에, 1-벤질피페리딘-4-아민(0.101 ml, 0.497 mmol), 빙초산(0.042 ml, 0.745 mmol) 및 Na(OAc)₃BH(158 mg, 0.745 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온까지 가온시킨 후, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 후, 농축시켜 미정제 생성물을 제공하였다. 화합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0945]

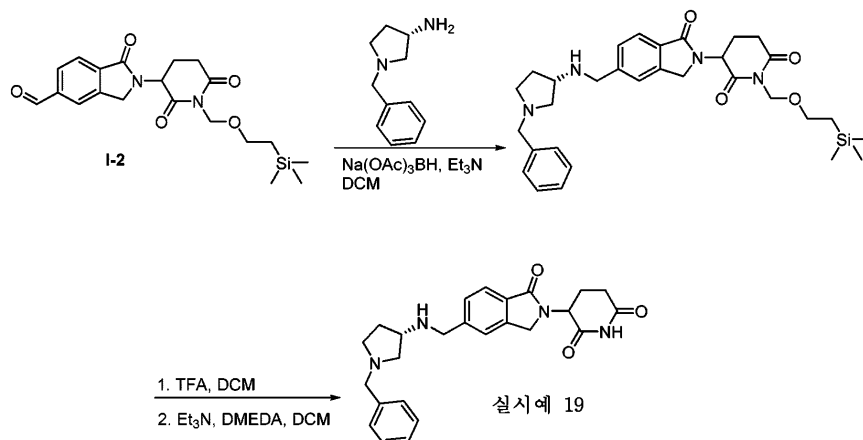
3-(5-(((1-벤질피페리딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온. 0°C의 DCE(5 ml) 중 3-(5-(((1-벤질피페리딘-4-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온(71.5 mg, 0.124 mmol)의 교반 중인 용액에, 파라포름알데히드(물 중 37% 용액, 0.037 ml, 0.496 mmol), 빙초산(0.021 ml, 0.372 mmol) 및 Na(OAc)₃BH(78 mg, 0.372 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온까지 가온시킨 후, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 후, 농축시켜 미정제 생성물을 제공하였다. 화합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0946]

3-(5-(((1-벤질피페리딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 18). DCM(5 mL) 중 3-(5-(((1-벤질피페리딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온(73.3 mg, 0.124 mmol)의 교반 중인 용액에, TFA(0.0475 ml, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM(5분)에 재용해시키고, N',N'-디메틸에탄-1,2-디아민(0.067 ml, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료되면(10분), 생성된 혼합물을 농축시켜 미정제 생성물을 제공하고, 이를 RP-HPLC에 적용하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

11.01 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.49 (s, 6H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.57 – 4.23 (m, 5H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.31 – 2.26 (m, 5H), 2.08 – 1.89 (m, 4H). ES/MS: 461.2 ($M+H^+$).

[0947] **절차 5, 실시예 19.**



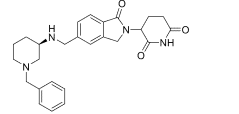
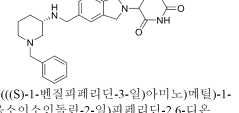
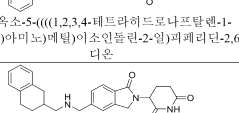
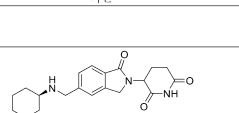
[0948]

[0949] **3-(5-(((S)-1-벤질피롤리딘-3-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온의 제조.** 1-2(50 mg, 0.124 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, (S)-1-벤질피롤리딘-3-아민(28 mg, 0.161 mmol)으로 처리하고, 이어서 트리에틸아민(30 μ L, 0.215 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(100 mg, 0.472 mmol)를 첨가하였다. 트리플루오로아세트산(590 μ L, 7.71 mmol)을 이용하여 반응 혼합물을 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 재용해시키고, 물과 염수로 세정하였다. 유기층을 황산소듐 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(5-(((S)-1-벤질피롤리딘-3-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온을 제공하였다. ES/MS: 563.4 ($M+H^+$).

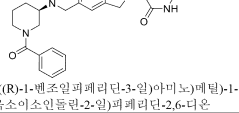
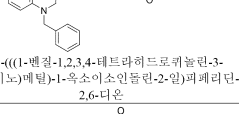
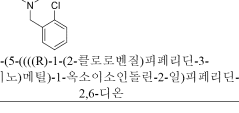
[0950] **단계 2: 3-(5-(((S)-1-벤질피롤리딘-3-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조.** 3-(5-(((S)-1-벤질피롤리딘-3-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온(70 mg, 0.124 mmol)을 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(221 μ L, 2.89 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 0°C까지 냉각시키고, 트리에틸아민(100 μ L, 0.717 mmol)으로 처리하고, 이어서 *N,N'*-디메틸에틸렌디아민(40 μ L, 0.372 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 1:1 탄산수소소듐 포화 용액/물을 이용하여 반응 혼합물을 켄칭한 후, 5:1 DCM/이소프로판올로 추출하였다. 유기층을 황산소듐 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고, RP-HPLC로 정제하여 3-(5-(((S)-1-벤질피롤리딘-3-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 19)을 제공하였다. ES/MS: 433.3 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 5H), 5.20 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 2H), 4.49 – 4.34 (m, 4H), 4.22 (s, 1H), 3.80 – 3.59 (m, 3H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 2.37 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.21 (dtd, $J = 12.8, 5.3, 2.4$ Hz, 1H).

[0951] 절차 5에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 4에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 5에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 4의 마지막 컬럼 – "절차 5에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다.

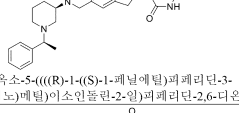
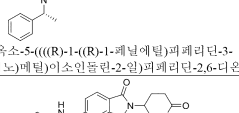
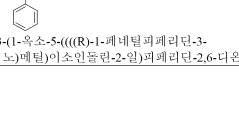
[표 4]

실시예	구조	ES/MS m/z	¹ H-NMR	절차 5에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
20	 3-(5-((((R))-1-벤질피페리딘-3-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	447.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 5H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 2H), 4.51 – 4.32 (m, 4H), 3.84 – 3.70 (m, 2H), 3.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 13.9, 10.5 Hz, 1H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 1.99 – 1.75 (m, 2H).	(R)-1-벤질피페리딘-3-아민
21	 3-(5-((((S))-1-벤질피페리딘-3-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	447.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 5H), 4.60 – 4.50 (m, 2H), 4.48 – 4.31 (m, 4H), 3.77 – 3.61 (m, 2H), 3.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 18.4, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.58 – 2.46 (m, 1H), 2.41 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.12 (m, 2H), 1.90 (qt, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 1.77 (tt, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H).	(S)-1-벤질피페리딘-3-아민
22	 3-(1-옥소-5-((((1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)에틸)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	418.1	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.93 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.02 (m, 4H), 5.21 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.67 – 4.51 (m, 2H), 4.44 (q, J = 13.3 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.88 – 2.73 (m, 4H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 12.9, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 2.10 – 1.75 (m, 3H).	(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)에틸아민 히드로칼로라이드
23	 3-(1-옥소-5-((((1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)에틸)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	418.1	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.00 (m, 4H), 5.21 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.49 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.08 – 2.76 (m, 5H), 2.65 – 2.43 (m, 2H), 2.36 – 2.15 (m, 2H), 2.09 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 13.1, 10.5, 6.7 Hz, 1H).	(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)에틸아민 히드로칼로라이드

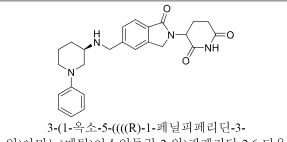
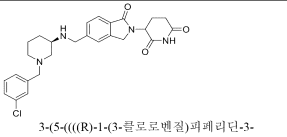
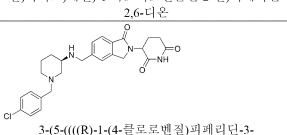
[표 5]

24	 3-(5-((((R))-1-벤조일피페리딘-3-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	461.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (s, 1H), 7.72 (t, J = 30.1 Hz, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 5H), 5.21 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.68 – 4.40 (m, 4H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 18.5, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.54 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.21 (ddd, J = 10.5, 5.3, 3.0 Hz, 1H), 1.94 – 1.75 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.30 (s, 1H).	I-4
25	 3-(5-((((1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	494.8	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.95 – 7.83 (m, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 2H), 7.42 – 7.19 (m, 4H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.70 – 4.49 (m, 4H), 4.42 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.86 (td, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.59 – 3.46 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 16.9, 5.3 Hz, 1H), 3.16 – 2.99 (m, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 12.8, 5.3, 2.4 Hz, 1H).	I-5
26	 3-(5-((((R))-1-(2-클로로벤질)피페리딘-3-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	481.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 – 4.28 (m, 2H), 4.19 – 4.04 (m, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 3H), 2.55 (td, J = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 9.9, 5.0, 2.3 Hz, 2H), 2.03 (dd, J = 12.3, 7.3 Hz, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 2H).	I-6

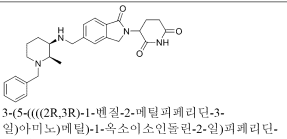
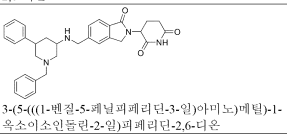
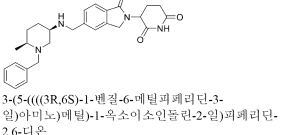
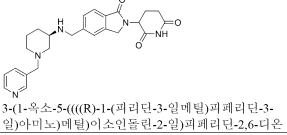
[표 6]

27	 3-(1-옥소-5-((((R))-1-((S))-1-페닐에틸)피페리딘-3-일)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	461.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (dd, J = 11.6, 7.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 14.2, 6.5 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.47 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.98 – 2.76 (m, 4H), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 2.36 – 2.05 (m, 3H), 1.95 – 1.80 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 11.1 Hz, 1H).	I-7
28	 3-(1-옥소-5-((((R))-1-((R))-1-페닐에틸)피페리딘-3-일)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	461.2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (dd, J = 12.2, 7.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.59 (m, 2H), 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 5H), 5.19 (ddd, J = 13.3, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 4.61 – 4.47 (m, 3H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 3.78 – 3.62 (m, 2H), 3.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.02 – 2.77 (m, 4H), 2.61 – 2.47 (m, 1H), 2.35 (t, J = 15.8 Hz, 1H), 2.26 – 2.06 (m, 2H), 2.00 – 1.82 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 12.9 Hz, 1H).	I-8
29	 3-(1-옥소-5-((((R))-1-페네틸)피페리딘-3-일)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	461.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 5H), 5.20 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.64 (q, J = 16.3, 13.3 Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 4H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.20 (dd, J = 10.2, 5.1, 2.6 Hz, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.77 (d, J = 11.7 Hz, 1H).	I-9

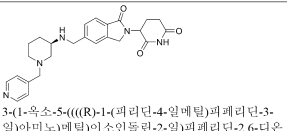
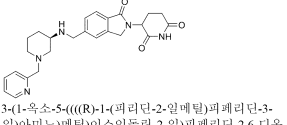
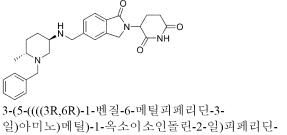
[표 7]

30	 3-(1-옥소-5-((((R)-1-페닐피페리딘-3-일)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)프테라딘-2,6-디온	433.2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 3H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 3H), 2.97 – 2.89 (m, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.58 – 2.48 (m, 1H), 2.21 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.85 (q, J = 8.7 Hz, 2H).	I-10
99	 3-(5-((((R)-1-(3-클로로벤질)피페리딘-3-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)프테라딘-2,6-디온	481.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 3H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 2H), 4.45 – 4.28 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.89 – 2.77 (m, 3H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 12.8, 5.3, 2.5 Hz, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.90 – 1.69 (m, 2H).	(R)-1-(3-클로로벤질)피페리딘-3-아민
100	 3-(5-((((R)-1-(4-클로로벤질)피페리딘-3-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)프테라딘-2,6-디온	481.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 4H), 5.19 (ddd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 2H), 4.39 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.03 – 2.88 (m, 3H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (tt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.20 (ddd, J = 12.8, 5.3, 2.3 Hz, 1H), 2.10 (dt, J = 13.3, 4.0 Hz, 1H), 1.93 – 1.70 (m, 2H).	(R)-1-(4-클로로벤질)피페리딘-3-아민

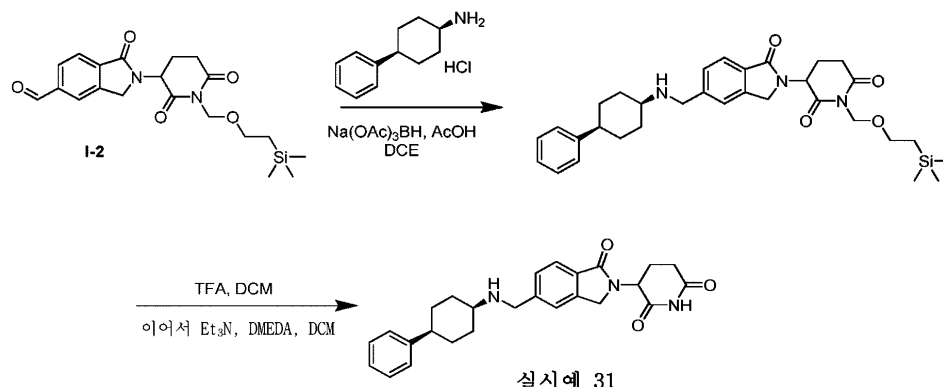
[0956]

106	 3-(5-((((2R,3R)-1-벤질-2-메틸피페리딘-3-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)프테라딘-2,6-디온	461.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 5H), 5.19 (ddd, J = 13.3, 5.2, 1.4 Hz, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 2H), 4.40 – 4.17 (m, 4H), 3.75 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 2.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피페리딘-3-아민
109	 3-(5-((((1-벤질-5-페닐피페리딘-3-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)프테라딘-2,6-디온	523.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.20 (m, 9H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 3.91 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.61 – 2.45 (m, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 2.07 (d, J = 15.6 Hz, 2H).	1-벤질-5-페닐피페리딘-3-아민
119	 3-(5-((((3R,6S)-1-벤질-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)프테라딘-2,6-디온	461.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (tt, J = 7.8, 4.6 Hz, 6H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 2H), 4.35 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 13.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.94 (ddd, J = 18.4, 13.4, 5.3 Hz, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.51 (td, J = 13.3, 4.7 Hz, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.00 (d, J = 38.5 Hz, 5H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	(3R,6S)-1-벤질-6-메틸피페리딘-3-아민
124	 3-(1-옥소-5-((((R)-1-(피리딘-3-일)에틸)프테라딘-3-일)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)프테라딘-2,6-디온	448.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.80 – 8.67 (m, 2H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.54 (pd, J = 13.6, 6.8 Hz, 3H), 2.21 (dd, J = 13.1, 5.4, 2.5 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H).	(R)-1-(피리딘-3-일)에틸)프테라딘-3-아민 (단계 1)

[0957]

125	 3-(1-옥소-5-((((R)-1-(피리딘-4-일)에틸)프테라딘-3-일)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)프테라딘-2,6-디온	448.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.83 – 8.64 (m, 2H), 8.09 – 7.95 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 5.20 (ddd, J = 13.2, 5.2, 1.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.50 (m, 2H), 4.48 – 4.31 (m, 2H), 3.93 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.71 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.61 – 2.37 (m, 3H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 1.94 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.83 – 1.62 (m, 2H).	(R)-1-(피리딘-4-일)에틸)프테라딘-3-아민 (단계 1)
130	 3-(1-옥소-5-((((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)프테라딘-3-일)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)프테라딘-2,6-디온	448.3	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.76 (ddd, J = 5.3, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.58 (m, 4H), 5.19 (ddd, J = 13.3, 5.2, 1.3 Hz, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 2H), 4.49 – 4.36 (m, 2H), 4.25 (q, J = 15.1 Hz, 2H), 3.64 (td, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.08 – 2.75 (m, 5H), 2.53 (qd, J = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 12.9, 5.4, 2.5 Hz, 2H), 2.06 (dt, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 2H).	(R)-1-(피리딘-2-일)에틸)프테라딘-3-아민 (단계 1)
138	 3-(5-((((3R,6R)-1-벤질-6-메틸피페리딘-3-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)프테라딘-2,6-디온	461.2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 5H), 5.19 (ddd, J = 13.1, 5.1, 1.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.55 – 4.46 (m, 2H), 4.37 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.54 (td, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 12.6, 3.1 Hz, 2H), 1.74 (q, J = 12.9 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	(3R,6R)-1-벤질-6-메틸피페리딘-3-아민

[0958]

[0959] 절차 6, 실시예 31

[0960]

[0961] 단계 1: 3-(1-옥소-5-((((1,4-시스)-4-페닐시클로헥실)아미노)메틸)이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온 바이알에 I-2(50 mg, 0.124 mmol), (시스)-4-페닐시클로헥산-1-아민 히드로클로라이드(39.5 mg, 0.186 mmol), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(79 mg, 0.373 mmol), 1,2-디클로로에탄(0.50 mL) 및 아세트산(0.007 mL, 0.124 mmol)을 충전하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 혼합하였다. 1시간 후, 혼합물을 진공에서 농축시키고, 물질을 정제 없이 후속 반응에 사용하였다. ES/MS: 562.2 ($M+H^+$).

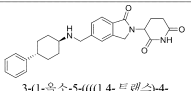
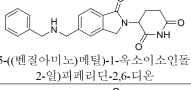
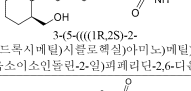
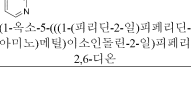
[0962]

단계 2: 3-(1-옥소-5-((((1,4-시스)-4-페닐시클로헥실)아미노)메틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 31) 바이알에 3-(1-옥소-5-((((1S,4S)-4-페닐시클로헥실)아미노)메틸)이소인돌린-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2,6-디온(69.8 mg, 0.124 mmol)과 DCM(0.698 mL)을 충전하였다. 이어서, 트리플루오로아세트산(0.190 mL, 2.48 mmol)을 첨가하고, 반응액을 실온에서 1시간 동안 혼합하였다. 1시간 후, 반응액을 진공에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 DCM(0.70 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 이어서, 트리에틸아민(0.138 mL, 0.993 mmol)을 서서히 첨가하고, 이어서 N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.0160 mL, 0.149 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응액을 실온까지 가온시키고, 17시간 동안 혼합하였다. 17시간 후, 반응액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 바로 RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 물 중 0→100% MeCN 구배)로 정제하여 생성물(실시예 31)을 트리플루오로아세트산 염으로 수득하였다. ES/MS: 432.1 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 4H), 7.20 (ddd, J = 8.6, 5.3, 3.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.76 – 2.58 (m, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.07 – 1.89 (m, 4H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.69 (dd, J = 10.8, 5.8 Hz, 2H).

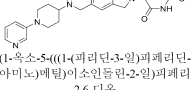
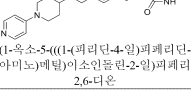
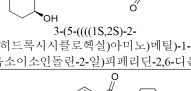
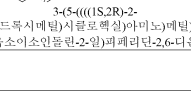
[0963]

절차 6에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 5에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 6에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 5의 마지막 컬럼 – "절차 6에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다.

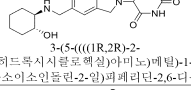
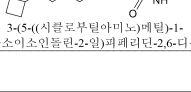
[0964] [표 5]

실시예	구조	ES/MS m/z	¹ H-NMR	절차 6에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
32	 3-(1-옥소-5-(((1,4-트랜스)-4-페닐시클로헥실)아미노)메틸)아미노이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	432.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.42 (m, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.91 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.55 (q, J = 11.2, 9.8 Hz, 4H).	(트랜스)-4-페닐시클로헥산-1-아민 히드롤로라이드
33	 3-(5-((벤질아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	364.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 3H), 4.21 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (qd, J = 14.1, 13.3, 5.4 Hz, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H).	벤질아민
34	 3-(5-(((1R,2S)-2-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	386.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 17.6, 2.8 Hz, 1H), 4.46 – 4.23 (m, 3H), 3.82 (dd, J = 10.9, 8.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.0, 5.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.4, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddq, J = 10.8, 5.9, 3.8, 2.9 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.74 (dt, J = 11.5, 5.0 Hz, 3H), 1.34 (dq, J = 20.8, 12.1, 10.0 Hz, 4H).	((1S,2R)-2-아미노시클로헥실)메탄올
35	 3-(1-옥소-5-((1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아미노)메틸)아미노이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	434.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.04 – 8.96 (m, 2H), 8.11 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 4H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.05 – 2.86 (m, 3H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 13.2, 3.8 Hz, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.67 – 1.52 (m, 2H).	1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-아민

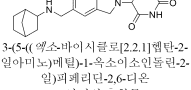
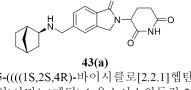
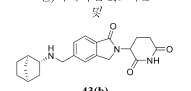
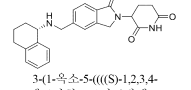
[0965]

36	 3-(1-옥소-5-(((1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)아미노)메틸)아미노이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	434.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 10.6, 6.3 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 3H), 4.02 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 2H), 2.06 – 2.01 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 2H).	1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-아민
37	 3-(1-옥소-5-(((1-(피리딘-4-일)피페리딘-4-일)아미노)메틸)아미노이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	431.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.50 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.87 – 7.72 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 4H), 3.22 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 13.1, 4.2 Hz, 3H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.68 – 1.53 (m, 2H).	1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-아민 디히드롤로라이드
38	 3-(5-(((1S,2S)-2-(히드록시시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	372.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 36.5, 8.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.48 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.15 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.02 (t, J = 6.5, 4.0 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.69 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.34 (q, J = 11.6 Hz, 1H), 1.20 (q, J = 10.3, 9.9 Hz, 3H).	(1S,2S)-2-아미노시클로헥산올
39	 3-(5-(((1S,2R)-2-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	386.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 17.7, 2.8 Hz, 1H), 4.36 (qd, J = 18.3, 8.7 Hz, 3H), 3.82 (dd, J = 10.9, 8.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.0, 5.2 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (t, J = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.83 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 3H), 1.45 – 1.21 (m, 4H).	((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)메탄올

[0966]

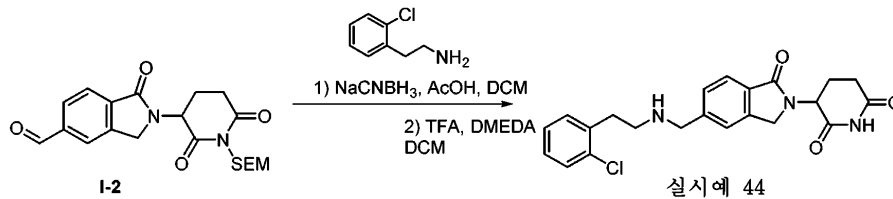
40	 3-(5-(((1R,2R)-2-(히드록시시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	372.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.95 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 36.4, 8.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.40 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 2H), 1.34 (q, J = 12.4, 11.9 Hz, 1H), 1.20 (q, J = 10.7 Hz, 3H).	(1R,2R)-2-아미노시클로헥산올
41	 3-(5-((시클로부틸아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	328.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.32 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.71 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.16 (q, J = 10.2, 9.4 Hz, 4H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 20.0, 9.3 Hz, 2H).	시클로부틸아민

[0967]

42	 3-(5-((엑스)-바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 = 하기의 혼합물  43(a) 3-(5-(((1S,2S,4R)-바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 및  43(b) 3-(5-(((1R,2R,4S)-바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	368.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.82 – 8.53 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.33 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.03 (dq, J = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 13.9, 8.8 Hz, 2H), 1.62 – 1.39 (m, 3H), 1.25 – 1.06 (m, 4H).	(엑스)-바이시클로[2.2.1]헵탄-2-아민
43	 3-(1-옥소-5-(((S)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)아미노)메틸)아미노이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	404.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.45 (m, 2H), 4.41 – 4.32 (m, 2H), 3.00 – 2.70 (m, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 4H), 1.83 – 1.67 (m, 1H).	(S)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-아민

[0968]

[0969] 절차 7, 실시예 44.



[0970]

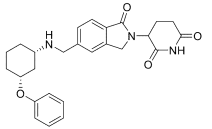
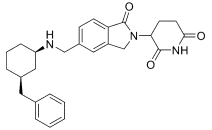
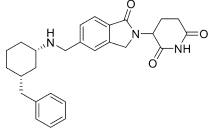
[0971] 3-(5-(((2-클로로페닐)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 44) I-2(100 mg, 0.248 mmol), 2-(2-클로로페닐)에탄아민(0.106 mL, 0.497 mmol), 소듐 시아노보로하이드라이드(46.8 mg, 0.745 mmol) 및 아세트산(0.0426 mL, 0.745 mmol)을 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, TFA(1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류 TFA를 제거하고, 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, *N,N'*-디메틸에틸렌디아민(50 mL)과 트리에틸아민(0.5 mL)을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, RP-HPLC에 적용하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜 상기 표제 생성물(실시예 44)을 TFA 염으로 생성하였다. ES/MS: 439.1 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.17 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.34 (m, 2H), 4.32 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.05 – 2.88 (m, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.12 – 1.94 (m, 1H).

[0972] 절차 7에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 6에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 7에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 6의 마지막 컬럼 – "절차 7에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다.

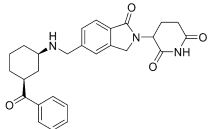
[0973] [표 6]

실시예	구조	ES/MS m/z	^1H -NMR	절차 7에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
45	 3-(5-(((3R,5S)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	465.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 17.0, 11.2, 6.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.85 (tt, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 3H), 3.31 (p, J = 4.8, 4.4 Hz, 2H), 3.00 – 2.78 (m, 3H), 2.71 (q, J = 11.9, 10.7 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.02 (dt, J = 11.7, 5.4 Hz, 1H), 1.85 (dtt, J = 20.2, 12.5, 7.0 Hz, 1H).	(3R,5S)-1-벤질-5-플루오로피페리딘-3-아민
46	 3-(5-(((1S,2R)-2-메틸시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	370.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.30 (dq, J = 12.5, 8.2, 6.1 Hz, 2H), 3.17 (dq, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 17.5, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.31 (tp, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.3, 3.2, 2.7 Hz, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.75 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.62 – 1.43 (m, 3H), 1.38 (tt, J = 8.0, 3.4 Hz, 2H), 1.23 (dddd, J = 17.9, 14.6, 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H).	(1S,2R)-2-메틸시클로헥산아민 히드로플로라이드
47	 3-(5-(((1,4-트랜스)-4-메틸시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	370.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.82 (q, J = 6.1, 5.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.01 (td, J = 12.3, 11.6, 5.9 Hz, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.61 (dt, J = 17.5, 3.1 Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 2.03 (ddq, J = 10.5, 5.5, 3.2, 2.7 Hz, 1H), 1.79 – 1.71 (m, 2H), 1.36 (qt, J = 10.5, 5.0 Hz, 3H), 0.95 (qd, J = 13.5, 3.2 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	트랜스-4-메틸시클로헥산아민 히드로플로라이드

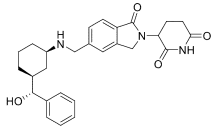
[0974]

110	 3-(1-옥소-5-(((((1S,3R)-3-페녹시시클로헥실)아미노)에틸)아민)소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	448.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.7, 7.3, 2.6 Hz, 2H), 7.00 – 6.89 (m, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.26 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.47 – 2.28 (m, 1H), 2.18 – 1.96 (m, 4H), 1.94 – 1.76 (m, 2H), 1.51 – 1.13 (m, 3H).	(1S,3R)-3-페녹시시클로헥산-1-아민 트리플루오로아세테이트 염 (단계 1)
115	 3-(5-(((((1R,3R)-3-벤질시클로헥실)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	446.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.74 (d, J = 27.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.32 (m, 2H), 4.28 (ddd, J = 14.2, 8.2, 4.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 2H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.27 (q, J = 11.3, 9.6 Hz, 2H), 1.03 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H).	(1R,3R)-3-벤질시클로헥산-1-아민 트리플루오로아세테이트 염
116	 3-(5-(((((1S,3S)-3-벤질시클로헥실)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	446.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.75 (d, J = 28.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.19 (m, 4H), 3.04 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 13.6, 6.5 Hz, 2H), 2.43 (ddd, J = 22.0, 12.0, 7.8 Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.02 (ddd, J = 7.0, 5.2, 2.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 1.03 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 12.0 Hz, 1H).	(1S,3S)-3-벤질시클로헥산-1-아민 트리플루오로아세테이트 염

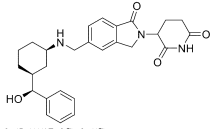
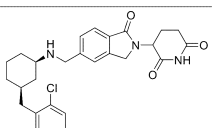
[0975]

129	 3-(5-(((((1R,3S)-3-벤조일시클로헥실)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	460.1	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 5.19 (ddd, J = 14.4, 9.3, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 17.0, 7.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.72 – 3.55 (m, 1H), 3.46 (t, J = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.35 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 12.9, 5.3, 2.5 Hz, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.72 (dq, J = 26.4, 13.9, 13.0 Hz, 2H), 1.55 – 1.27 (m, 2H), “ ” ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.20 (m, 4H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 2H), 4.47 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 18.3, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.32 – 2.14 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H), 1.77 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.43 – 1.19 (m, 3H), 1.19 – 1.01 (m, 1H); ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.21 (m, 5H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.42 (m, 3H), 4.42 – 4.18 (m, 2H), 3.06 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.10 (m, 0H), 1.97 (dd, J = 26.5, 11.9 Hz, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.49 – 0.97 (m, 4H).	((1S,3R)-3-아미노시클로헥실(페닐)에타논 (단계 1)
-----	--	-------	---	-----------------------------------

[0976]

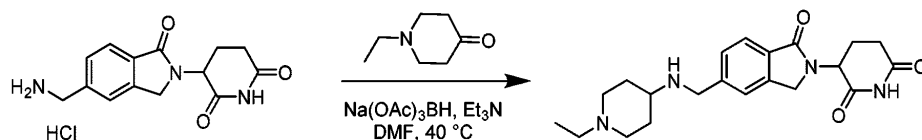
135	 3-(5-(((((1R,3S)-3-(R)-히드록시(페닐)에틸)시클로헥실)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	462.1	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 5.19 (ddd, J = 14.4, 9.3, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 17.0, 7.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.72 – 3.55 (m, 1H), 3.46 (t, J = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.35 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 12.9, 5.3, 2.5 Hz, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.72 (dq, J = 26.4, 13.9, 13.0 Hz, 2H), 1.55 – 1.27 (m, 2H), “ ” ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.20 (m, 4H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 2H), 4.47 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 18.3, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.32 – 2.14 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H), 1.77 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.43 – 1.19 (m, 3H), 1.19 – 1.01 (m, 1H); ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.21 (m, 5H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.42 (m, 3H), 4.42 – 4.18 (m, 2H), 3.06 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.10 (m, 0H), 1.97 (dd, J = 26.5, 11.9 Hz, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.49 – 0.97 (m, 4H).	((1S,3R)-3-아미노시클로헥실(페닐)에타논 (단계 1)
-----	--	-------	---	-----------------------------------

[0977]

136	 3-(5-(((((1R,3S)-3-(S)-히드록시(페닐)에틸)시클로헥실)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	462.2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 5.19 (ddd, J = 14.4, 9.3, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 17.0, 7.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.72 – 3.55 (m, 1H), 3.46 (t, J = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.35 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 12.9, 5.3, 2.5 Hz, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.72 (dq, J = 26.4, 13.9, 13.0 Hz, 2H), 1.55 – 1.27 (m, 2H), “ ” ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.20 (m, 4H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 2H), 4.47 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 18.3, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.32 – 2.14 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H), 1.77 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.43 – 1.19 (m, 3H), 1.19 – 1.01 (m, 1H); ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.21 (m, 5H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.42 (m, 3H), 4.42 – 4.18 (m, 2H), 3.06 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.10 (m, 0H), 1.97 (dd, J = 26.5, 11.9 Hz, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.49 – 0.97 (m, 4H).	((1S,3R)-3-아미노시클로헥실(페닐)에타논 (단계 1)
137	 3-(5-(((((1R,3R)-3-(2-클로로벤질)시클로헥실)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	480.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.79 (d, J = 46.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 16.5, 7.1, 2.3 Hz, 3H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 – 4.17 (m, 4H), 3.05 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.77 – 2.56 (m, 4H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.81 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.27 (q, J = 10.8, 10.3 Hz, 2H), 1.12 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 0.98 (q, J = 12.1, 11.1 Hz, 1H).	(1R,3R)-3-(2-클로로벤질)시클로헥산-1-아민

[0978]

[0979] 절차 8, 실시예 48.



실시예 48

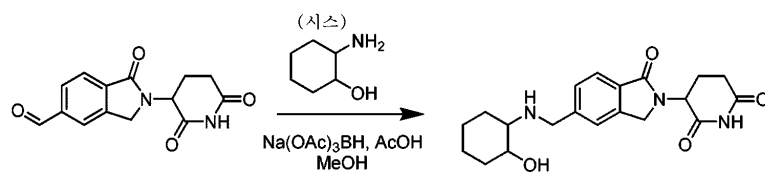
[0980]

[0981]

3-(5-(((1-에틸피페리딘-4-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 48) 바이알에 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드(100 mg, 0.323 mmol), 1-에틸피페리딘-4-온(43.1 mg, 0.339 mmol), 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(205 mg, 0.969 mmol), DMF(1.00 mL) 및 트리에틸아민(0.180 mL, 1.29 mmol)을 충전하였다. 생성된 용액을 40℃까지 가열하고, 3시간 동안 혼합하였다. 3시간 후, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 바로 RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 물 중 0→100% MeCN 구배)로 정제하여 생성물(실시예 48)을 트리플루오로아세트이트 염으로 수득하였다. ES/MS: 385.2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 3H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.08 (dt, J = 10.6, 5.4 Hz, 2H), 3.02 – 2.86 (m, 3H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.02 (tt, J = 6.6, 4.0 Hz, 1H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

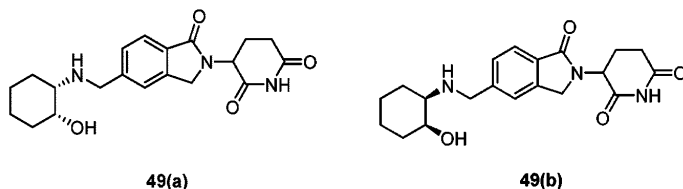
[0982]

절차 9, 실시예 49.



실시예 49

실시예 49 = 49(a)와 49(b)의 혼합물



49(a)

49(b)

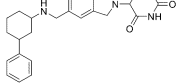
[0983]

[0984]

3-(5-(((시스-2-히드록시시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 49) 바이알에 I-1(50 mg, 0.184 mmol), 시스-2-아미노시클로헥산-1-올(23.3 mg, 0.202 mmol), 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(117 mg, 0.551 mmol), MeOH(0.500 mL) 및 아세트산(0.0105 mL, 0.184 mmol)을 충전하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 40℃까지 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 20시간 후, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 바로 RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 물 중 0→100% MeCN 구배)로 정제하여 생성물(실시예 49)을 트리플루오로아세트이트 염으로 수득하였다. ES/MS: 372.1 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 1H), 2.40 (td, J = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.52 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.23 (dd, J = 14.7, 10.5 Hz, 1H). 실시예 49는 실시예 49(a): 3-(5-(((1R,2R)-2-히드록시시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온과 실시예 49(b): 3-(5-(((1S,2S)-2-히드록시시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 혼합물이다.

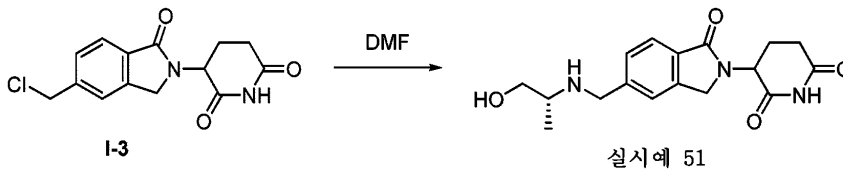
[0985] 절차 9에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 7에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 9에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 7의 마지막 컬럼 — "절차 9에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다.

[0986] [표 7]

실시예	구조	ES/MS m/z	¹ H-NMR	절차 9에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
50	 3-(1-옥소-5-((3-페닐시클로헥실)아미노)-2-페닐피롤리딘-2-일)피페리딘-2,6-디온	432.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.9, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.83 – 1.53 (m, 5H).	3-페닐시클로헥산아민

[0987]

[0988] 절차 10, 실시예 51.

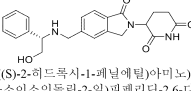
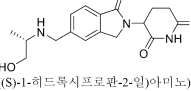
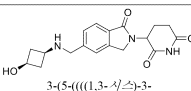
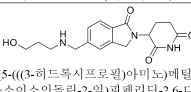


[0989]

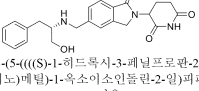
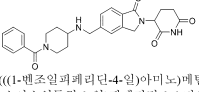
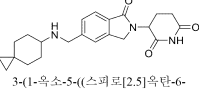
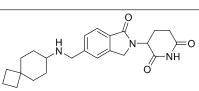
[0990] 3-[5-[[[(1R)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노]메틸]-1-옥소이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온 (실시예 51) I-3 (20.0 mg, 0.0683 mmol)과 (2R)-2-아미노프로판-1-올(10.3 mg, 0.137 mmol)을 DMF(1.5 mL)에 용해시키고, 혼합물을 4시간 동안 50℃까지 가열하였다. 혼합물을 여과하고, RP-HPLC에 적용하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜 상기 표제 생성물(실시예 51)을 TFA 염으로 생성하였다. ES/MS: 332.1 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.00 – 8.67 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.34 (m, 2H), 4.32 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 11.8, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 12.0, 6.2, 3.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0991] 절차 10에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 8에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 10에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 8의 마지막 컬럼 — "절차 10에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다.

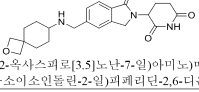
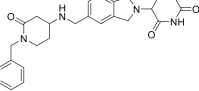
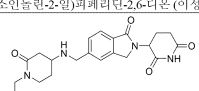
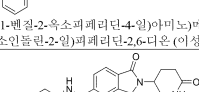
[0992] [표 8]

실시예	구조	ES/MS m/z	¹ H-NMR	절차 10에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
52	 3-(5-((S)-2-히드록시-1-페닐에틸)아미노)메틸]-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	394.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 7H), 5.66 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 17.7, 2.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 4.26 – 4.06 (m, 2H), 3.84 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (qd, J = 13.4, 4.5 Hz, 1H), 2.02 (dt, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H).	(S)-2-아미노-2-페닐에탄-1-올
53	 3-(5-((S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸]-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	332.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 2H), 4.31 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 11.8, 4.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 18.3, 9.7, 4.4 Hz, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (qd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 2.02 (qd, J = 12.1, 5.8, 4.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	(S)-2-아미노프로판-1-올
54	 3-(5-((1,3-트리스(트루)아미노)메틸)-1-히드록시이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	344.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.31 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.21 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 3.06 – 2.86 (m, 1H), 2.75 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.40 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.01 (ddd, J = 17.0, 12.1, 11.2, 8.7 Hz, 3H).	(1,3-트리스(트루)-3-아미노시클로부탄-1-올
55	 3-(5-((3-히드록시프로필)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	332.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.33 (m, 2H), 4.30 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.08 – 2.85 (m, 3H), 2.61 (ddd, J = 17.3, 3.3 Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.78 (dq, J = 12.3, 6.4 Hz, 2H).	3-아미노프로판-1-올

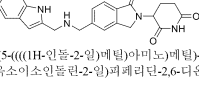
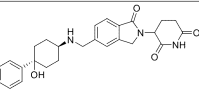
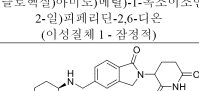
[0993]

56	 3-(5-(((S)-1-히드록시-3-페닐프로판-2-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	408.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.04 (d, J = 43.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 5.47 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.31 (m, 4H), 3.64 (dd, J = 12.0, 2.9 Hz, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 3.02 – 2.82 (m, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H).	(S)-2-아미노-3-페닐프로판-1-올
57	 3-(5-(((1-벤질피페리딘-4-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	461.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.99 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (q, J = 4.5, 3.3 Hz, 3H), 7.38 (p, J = 3.8 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 – 4.26 (m, 4H), 3.48 – 3.33 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.27 – 1.95 (m, 3H), 1.53 (s, 2H).	(4-아미노피페리딘-1-일)(페닐)에타논
58	 3-(1-옥소-5-(스피로[2.5]옥탄-6-일아미노)에틸)이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	382.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.26 (m, 4H), 3.12 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.9, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.16 – 1.96 (m, 3H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.50 (qd, J = 12.2, 3.7 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 0.34 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 2H), 0.23 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 2H).	스피로[2.5]옥탄-6-아민
59	 3-(1-옥소-5-(스피로[3.5]노난-7-일아미노)에틸)이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	396.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.24 (m, 4H), 3.06 – 2.86 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 3H), 1.89 – 1.76 (m, 4H), 1.70 (dt, J = 15.6, 7.5 Hz, 4H), 1.45 – 1.17 (m, 4H).	스피로[3.5]노난-7-아민

[0994]

60	 3-(5-(((2-옥사스피로[3.5]노난-7-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	398.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.14 (m, 8H), 3.11 – 2.86 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.38 – 1.22 (m, 2H).	2-옥사스피로[3.5]노난-7-아민
61	 3-(5-(((1-벤질-2-옥소피페리딘-4-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온 (이성질체 1)	461.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 4H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.65 – 4.51 (m, 1H), 4.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 21.5, 8.0 Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.39 – 3.14 (m, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 9.6, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 1.85 (qd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H).	1-11
62	 3-(5-(((1-벤질-2-옥소피페리딘-4-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온 (이성질체 2)	461.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.10 (d, J = 31.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.54 – 4.25 (m, 3H), 3.35 (dd, J = 12.4, 8.1 Hz, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 17.5, 13.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 2.10 – 1.88 (m, 1H).	1-12
63	 2-((1,4-트랜스)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)에틸)아미노)시클로헥실)아세트니트릴	395.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.25 (m, 4H), 3.04 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 3H), 2.03 (dd, J = 10.3, 5.3, 3.1, 2.6 Hz, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 3H), 1.62 (qd, J = 8.2, 4.4, 3.4 Hz, 1H), 1.40 (qd, J = 12.7, 3.5 Hz, 2H), 1.20 – 1.05 (m, 2H).	2-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)아세트니트릴

[0995]

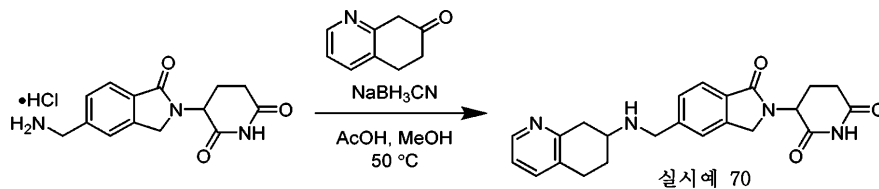
64	 3-(5-(((1H-인돌-2-일)에틸)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온	403.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.70 – 6.60 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (d, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H).	(1H-인돌-2-일)에탄아민
65	 3-(5-(((1,4S)-4-히드록시-4-페닐시클로헥실)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온 (이성질체 1 - 잠정적)	448.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 25.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 53.7, 18.0 Hz, 4H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.40 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.22 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.16 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.70 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.63 – 1.53 (m, 2H).	4-아미노-1-페닐시클로헥산-1-올
66	 3-(5-(((1r,4r)-4-히드록시-4-페닐시클로헥실)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페레리딘-2,6-디온 (이성질체 2 - 잠정적)	448.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.45 (dd, J = 53.9, 17.5 Hz, 4H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.7, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 1H), 2.08 – 1.88 (m, 5H), 1.87 – 1.65 (m, 4H).	4-아미노-1-페닐시클로헥산-1-올

[0996]

67		446.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 50.7, 17.6, 5.9 Hz, 4H), 3.10 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 18.4, 13.6, 5.6 Hz, 2H), 2.74 – 2.58 (m, 2H), 2.47 – 2.24 (m, 2H), 2.14 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.54 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.40 – 0.95 (m, 3H).	2-벤질시클로헥산-1-아민
68		446.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.86 (d, J = 69.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 4H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.30 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 26.6, 13.7 Hz, 3H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.95 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.31 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H).	2-벤질시클로헥산-1-아민
69		432.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.90 (d, J = 37.4 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.19 (ddq, J = 6.6, 3.8, 1.4 Hz, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.32 (m, 2H), 4.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.69 – 2.53 (m, 4H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.14 (qd, J = 8.3, 7.8, 4.0 Hz, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.81 (ddd, J = 13.4, 8.2, 5.4 Hz, 2H), 1.67 (dq, J = 16.4, 8.5 Hz, 2H), 1.50 – 1.10 (m, 1H).	3-벤질시클로헥센-1-아민

[0997]

[0998]

절차 11, 실시예 70.

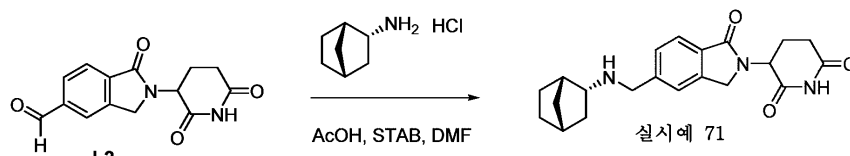
[0999]

[1000]

3-(1-옥소-5-((((5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-7-일)아미노)메틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 70)

3-(5-(아미노메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 · HCl (75.0 mg, 0.24 mmol)를 메탄올(2.4 mL)에 용해시키고, 상기 용액에 5,8-디히드로퀴놀린-7(6H)-온(66.7 mg, 0.36 mmol)을 첨가하고, 이어서 아세트산(346 μ L, 6.05 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(45.6 mg, 0.72 mmol)를 첨가하고, 반응액을 40분 동안 50°C까지 가열하였다. 40분 후, 반응이 완료되면, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMF에 용해시키고, 바로 RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 MeCN/물 구배)로 정제하여 생성물(실시예 70)을 트리플루오로아세트이트 염으로 수득하였다. ES/MS: 405.1 ($M+H^+$). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.64 (dd, J = 5.6, 1.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.66 (m, 3H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.68 – 4.48 (m, 4H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 3.74 (ddd, J = 17.3, 5.7, 1.7 Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 3.13 (ddt, J = 17.6, 11.2, 5.2 Hz, 1H), 3.05 – 2.87 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.69 – 2.45 (m, 2H), 2.21 (dtd, J = 12.9, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 2.16 – 2.02 (m, 1H).

[1001]

절차 12, 실시예 71.

[1002]

[1003]

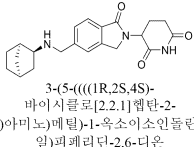
3-(5-((((1S,2R,4R)-바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 I-2

I-2 (50 mg, 0.18 mmol)를 DMF(1 mL)에 용해시키고, (1S,2R,4R)-바이시클로[2.2.1]헵탄-2-아민 히드로클로라이드(41 mg, 0.28 mmol)와 아세트산(11 μ L, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 여기에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(117 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 이어서, 이를 DMSO로 희석하고, 여과하고, RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 MeCN/물 구배)로 정제하여 생성물(실시예 71)을 트리플루오로아세트이트 염으로 수득하였다. ES/MS: 368.1 ($M+H^+$). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.33 (m, 2H), 4.26 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 38.6 Hz, 3H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.02 (dt,

$J = 11.6, 5.4 \text{ Hz, 1H}$), $1.90 \text{ (td, } J = 12.7, 11.3, 4.5 \text{ Hz, 1H)}$, $1.57 \text{ (dt, } J = 35.2, 10.0 \text{ Hz, 3H)}$, $1.45 - 1.28 \text{ (m, 3H)}$, $1.12 - 1.00 \text{ (m, 1H)}$.

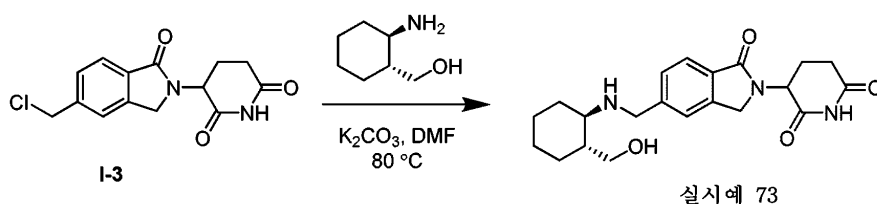
[1004] 절차 12에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 9에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 12에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 9의 마지막 컬럼 - "절차 12에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다.

[1005] [표 9]

실시예	구조	ES/MS m/z	¹ H-NMR	절차 12에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
72	 3-(5-((((1R,2S,4S)- 바이시클로[2.2.1]헵탄-2- 일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2- 일)피페리딘-2,6-디온	368.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 10.3 \text{ Hz, 1H}$), 7.82 (d, $J = 7.8 \text{ Hz, 1H}$), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8 \text{ Hz, 1H}$), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1 \text{ Hz, 1H}$), 4.56 - 4.32 (m, 2H), 4.26 (t, $J = 5.9 \text{ Hz, 2H}$), 3.43 (d, $J = 8.5 \text{ Hz, 1H}$), 2.93 (ddd, $J = 18.1, 13.5, 5.4 \text{ Hz, 1H}$), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.41 (td, $J = 13.3, 4.5 \text{ Hz, 1H}$), 2.24 (d, $J = 3.8 \text{ Hz, 1H}$), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.90 (ddd, $J = 15.0, 8.5, 3.1 \text{ Hz, 1H}$), 1.67 - 1.45 (m, 3H), 1.45 - 1.29 (m, 3H), 1.07 (dt, $J = 13.2, 2.8 \text{ Hz, 1H}$).	(1R,2S,4S)- 바이시클로[2.2.1]헵탄-2-아민

[1006]

[1007] 절차 13, 실시예 74.

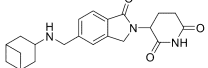
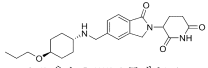
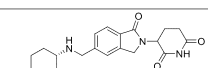
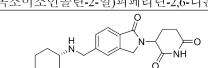


[1008]

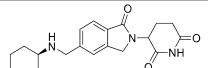
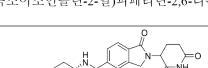
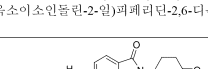
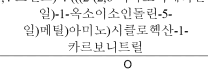
[1009] 3-(5-((((1R,2R)-2-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 73) 바이알에 1-3(50 mg, 0.171 mmol), ((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)메탄올(33.1 mg, 0.256 mmol), 탄산포타슘(47.2 mg, 0.342 mmol) 및 DMF(0.500 mL)를 충전하였다. 생성된 용액을 80℃까지 가열하고, 23시간 동안 혼합하였다. 23시간 후, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 바로 RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 물 중 0→100% MeCN 구배)로 정제하여 생성물(실시예 73)을 트리플루오로아세트이트 염으로 수득하였다. ES/MS: 386.1 ($M+H^+$). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 24.0 \text{ Hz, 2H}$), 7.83 (d, $J = 7.8 \text{ Hz, 1H}$), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.9 \text{ Hz, 1H}$), 5.79 (s, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1 \text{ Hz, 1H}$), 4.55 - 4.33 (m, 3H), 4.27 (dt, $J = 12.9, 6.1 \text{ Hz, 1H}$), 3.60 (dd, $J = 10.8, 3.7 \text{ Hz, 1H}$), 3.01 (s, 1H), 2.93 (ddd, $J = 18.3, 13.6, 5.5 \text{ Hz, 1H}$), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (tt, $J = 13.0, 6.9 \text{ Hz, 1H}$), 2.18 (d, $J = 12.5 \text{ Hz, 1H}$), 2.01 (dq, $J = 13.2, 7.4, 6.3 \text{ Hz, 1H}$), 1.75 (d, $J = 12.2 \text{ Hz, 2H}$), 1.63 (d, $J = 10.6 \text{ Hz, 2H}$), 1.43 (dt, $J = 13.1, 6.5 \text{ Hz, 1H}$), 1.22 (dt, $J = 29.0, 10.3 \text{ Hz, 3H}$), 0.98 (t, $J = 11.5 \text{ Hz, 1H}$).

[1010] 절차 13에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 10에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 13에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 10의 마지막 컬럼 - "절차 13에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다.

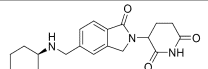
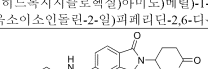
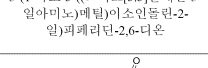
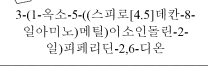
[표 10]

실시예	구조	ES/MS m/z	¹ H-NMR	결차 13에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
74	 3-(5-((4-((1,4-트렌스)-4-일아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	368.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.34 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 16.9, 13.2 Hz, 1H), 2.41 (dt, J = 10.9, 5.6 Hz, 5H), 2.16 (s, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 1.79 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H).	파이시클로[3.1.1]헵탄-3-아민 히드로콜로라이드
75	 3-(1-옥소-5-((((1,4-트렌스)-4-프로록시시클로헥실)아미노)메틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	414.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (q, J = 6.6, 6.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.19 (tt, J = 10.2, 4.1 Hz, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (qd, J = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.03 (d, J = 12.8, 11.8, 4.4 Hz, 3H), 1.52 – 1.34 (m, 4H), 1.24 – 1.10 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	(1,4-트렌스)-4-프로록시시클로헥산-1-아민
76	 3-(5-((((1,4-트렌스)-4-메톡시시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	386.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.08 (dd, J = 13.7, 3.5 Hz, 2H), 2.01 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 1.46 – 1.33 (m, 2H), 1.15 (q, J = 11.0 Hz, 2H).	(1,4-트렌스)-4-메톡시시클로헥산-1-아민 히드로콜로라이드
77	 3-(1-옥소-5-((((1,4-트렌스)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥실)아미노)메틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	424.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 3H), 3.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.41 (dt, J = 13.1, 4.4 Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 9.5, 4.1 Hz, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 4H), 1.69 (dt, J = 17.9, 4.2 Hz, 2H).	(1,4-트렌스)-4-트리플루오로메틸시클로헥산-1-아민 히드로콜로라이드

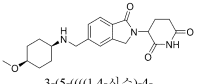
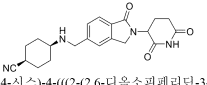
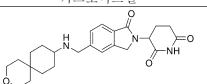
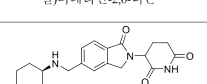
[표 12]

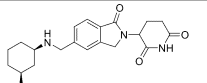
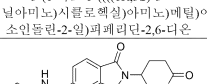
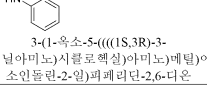
78	 3-(5-(((1R,2S)-2-메틸시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	370.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 – 8.50 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 5.7, 4.7 Hz, 2H), 3.18 (dt, J = 11.2, 5.1 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.75 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.63 – 1.43 (m, 3H), 1.38 (p, J = 5.9, 4.7 Hz, 2H), 1.24 (dd, J = 12.3, 8.3, 5.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H).	(1R,2S)-2-메틸시클로헥산-1-아민
79	 3-(5-((((1,4-트렌스)-4-부틸시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	412.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.90 – 8.74 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.4, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.4, 3.2, 2.7 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.42 – 1.29 (m, 2H), 1.29 (s, 4H), 1.17 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 0.99 – 0.89 (m, 2H), 0.89 – 0.80 (m, 3H).	(1,4-트렌스)-4-부틸시클로헥산-1-아민
80	 3-(5-(((1,4-트렌스)-4-((2S,6R)-2-옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아미노)시클로헥산-1-카르보닐트릴	381.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.90 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.72 (tt, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.5, 2.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 4H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.4, 3.2, 2.7 Hz, 1H), 1.58 (qd, J = 13.4, 12.7, 3.7 Hz, 2H), 1.39 (qd, J = 13.8, 13.1, 4.0 Hz, 2H).	(1,4-트렌스)-4-아미노시클로헥산-1-카르보닐트릴 히드로콜로라이드
81	 3-(5-((((1S,3R)-3-히드록시시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	372.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.43 (tt, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.62 (dt, J = 15.4, 2.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (qd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 10.3, 5.4, 2.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.32 – 1.18 (m, 3H), 1.13 – 0.99 (m, 1H).	(1R,3S)-3-아미노시클로헥산을 히드로콜로라이드

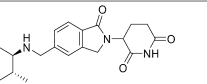
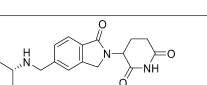
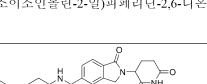
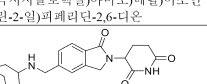
[표 13]

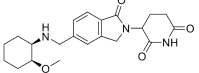
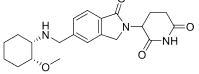
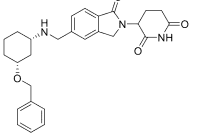
82	 3-(5-(((1R,3S)-3-히드록시시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	372.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.43 (tt, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.6, 2.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.26 (dt, J = 20.4, 10.4 Hz, 3H), 1.14 – 1.00 (m, 1H).	(1S,3R)-3-아미노시클로헥산을 히드로콜로라이드
83	 3-(1-옥소-5-((스피로[5.5]운데칸-3-일아미노)메틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	424.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 11.5, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 12.5, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 13.1, 4.0 Hz, 2H), 1.70 (dt, J = 13.4 Hz, 2H), 1.52 (qd, J = 12.9, 3.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 8H), 1.19 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.05 (td, J = 13.7, 3.8 Hz, 2H).	스피로[5.5]운데칸-3-아민 히드로콜로라이드
84	 3-(1-옥소-5-((스피로[4.5]테칸-8-일아미노)메틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	410.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 20.7, 9.1, 5.6 Hz, 3H), 1.56 (ddd, J = 20.1, 11.6, 6.1 Hz, 6H), 1.46 (dd, J = 12.2, 3.3 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.33 (q, J = 5.5, 3.9 Hz, 3H), 1.26 (dd, J = 14.1, 4.1 Hz, 1H).	스피로[4.5]테칸-8-아민 히드로콜로라이드
85	 3-(1-옥소-5-((((1,4-트렌스)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥실)아미노)메틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	424.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.35 – 4.31 (m, 2H), 3.31 (p, J = 5.4, 4.3 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.4, 2.5 Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.3, 3.1, 2.7 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.88 – 1.73 (m, 4H), 1.70 (dt, J = 13.0, 3.7 Hz, 2H).	(1,4-트렌스)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥산-1-아민 히드로콜로라이드

[표 14]

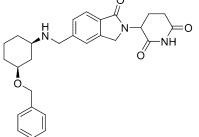
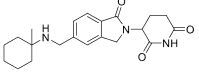
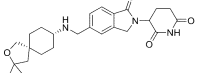
86	 3-(5-(((1,4-시스)-4-메톡시시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌란-2-일)페페리딘-2,6-디온	386.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.16 ~ 3.02 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 17.2, 3.6 Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.4, 3.1, 2.7 Hz, 1H), 1.90 (ddt, J = 23.9, 9.3, 3.6 Hz, 4H), 1.62 (qd, J = 12.3, 3.3 Hz, 2H), 1.41 (tt, J = 13.2, 3.1 Hz, 2H).	(1,4-시스)-4-메톡시시클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드
87	 (1,4-시스)-4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌란-5-일)메틸)아미노)시클로헥산-1-카르보나이트릴	381.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.94 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.16 (dt, J = 14.8, 4.9 Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 17.3, 3.0 Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 2.12 (tt, J = 9.6, 4.8 Hz, 2H), 2.06 ~ 1.92 (m, 3H), 1.63 (t, J = 8.7 Hz, 4H).	(1,4-시스)-4-아미노시클로헥산-1-카르보나이트릴 하이드로클로라이드
88	 3-(5-((3-옥사스피로[5.5]운데칸-9-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌란-2-일)페페리딘-2,6-디온	426.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 5.4 Hz, 4H), 3.03 (dd, J = 10.8, 5.7 Hz, 1H), 2.98 ~ 2.87 (m, 1H), 2.62 (dt, J = 15.3, 2.8 Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.4, 3.1, 2.7 Hz, 1H), 1.96 ~ 1.87 (m, 2H), 1.82 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.54 (qd, J = 12.7, 3.3 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.13 (qd, J = 13.6, 3.6 Hz, 2H).	3-옥사스피로[5.5]운데칸-9-아민 하이드로클로라이드
89	 3-(5-(((1,4-시스)-4-메틸시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌란-2-일)페페리딘-2,6-디온	370.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.81 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.12 (dhept, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.6, 2.8 Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 12.8, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 1.74 (ddd, J = 22.2, 13.2, 10.2, 8.7, 5.4 Hz, 5H), 1.49 (qt, J = 11.1, 5.5 Hz, 4H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	(1,4-시스)-4-메틸시클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드

90	 3-(1-옥소-5-((((1R,3S)-3-(페닐아미노)시클로헥실)아미노)메틸)이소인돌란-2-일)페페리딘-2,6-디온	446.8	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 3H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.66 ~ 4.46 (m, 2H), 4.46 ~ 4.22 (m, 2H), 3.55 ~ 3.40 (m, 1H), 3.40 ~ 3.34 (m, 1H), 3.00 ~ 2.87 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.1, 4.8 Hz, 2H), 2.37 ~ 1.99 (m, 4H), 1.70 ~ 1.22 (m, 4H).	I-13
91	 3-(1-옥소-5-((((1S,3R)-3-(페닐아미노)시클로헥실)아미노)메틸)이소인돌란-2-일)페페리딘-2,6-디온	446.8	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 ~ 7.81 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.2, 5.4, 1.9 Hz, 2H), 7.24 ~ 7.00 (m, 4H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.65 ~ 4.47 (m, 2H), 4.40 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 3.57 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.41 ~ 3.34 (m, 1H), 3.06 ~ 2.86 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.51 (ddd, J = 18.0, 11.8, 4.7 Hz, 2H), 2.37 ~ 2.26 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 12.8, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 2.16 ~ 2.01 (m, 3H), 1.65 ~ 1.29 (m, 3H).	I-14
92	 3-(1-옥소-5-((((1R,3S)-3-페녹시시클로헥실)아미노)메틸)이소인돌란-2-일)페페리딘-2,6-디온	448.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.35 ~ 7.25 (m, 2H), 7.02 ~ 6.88 (m, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 ~ 4.30 (m, 5H), 3.29 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.68 ~ 2.53 (m, 2H), 2.46 ~ 2.31 (m, 1H), 2.18 ~ 1.97 (m, 3H), 1.87 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.37 (ddt, J = 37.6, 24.5, 11.7 Hz, 4H).	I-15

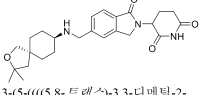
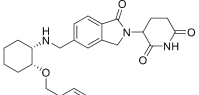
101	 3-(5-((((1R,2R)-2-메틸시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌란-2-일)페페리딘-2,6-디온	370.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 17.7, 1.9 Hz, 1H), 4.41 ~ 4.24 (m, 3H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.79 ~ 2.69 (m, 1H), 2.61 (ddd, J = 17.4, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 12.6, 3.7 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 12.5, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 1.81 ~ 1.64 (m, 3H), 1.59 (dd, J = 9.4, 3.8 Hz, 1H), 1.46 (qd, J = 11.8, 3.7 Hz, 1H), 1.30 ~ 1.15 (m, 2H), 1.13 ~ 1.05 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	(1R,2R)-2-메틸시클로헥산아민 하이드로클로라이드
102	 3-(5-((((1S,2S)-2-메틸시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌란-2-일)페페리딘-2,6-디온	370.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.67 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 17.8, 1.9 Hz, 1H), 4.42 ~ 4.33 (m, 2H), 4.28 (dt, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 17.3, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 2.43 (qd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 12.7, 3.7 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 12.5, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 19.8, 10.3, 5.6 Hz, 3H), 1.62 ~ 1.54 (m, 1H), 1.46 (qd, J = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 1.29 ~ 1.13 (m, 2H), 1.08 (qd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	(1S,2S)-2-메틸시클로헥산아민 하이드로클로라이드
104	 3-(1-옥소-5-(((4-페녹시시클로헥실)아미노)메틸)이소인돌란-2-일)페페리딘-2,6-디온	448.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9, 7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.01 ~ 6.86 (m, 3H), 5.14 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.55 ~ 4.26 (m, 5H), 3.19 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.2, 13.5, 5.6 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 15.2 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.3, 8.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.08 ~ 1.91 (m, 3H), 1.83 ~ 1.35 (m, 4H).	4-페녹시시클로헥산아민
105	 3-(5-(바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일아미노)메틸)-1-옥소이소인돌란-2-일)페페리딘-2,6-디온	382.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 ~ 4.33 (m, 2H), 4.26 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.33 (dq, J = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.66 ~ 2.56 (m, 1H), 2.46 ~ 2.36 (m, 1H), 2.32 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.08 ~ 1.92 (m, 3H), 1.65 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 2H), 1.51 ~ 1.31 (m, 6H).	바이시클로[3.2.1]옥탄-3-아민

107	 3-(5-((((1R,2S)-2- 메톡시시알로핵심)아미노)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피롤리딘-2,6-디온	386.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.18 (q, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 2.43 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.61 (qd, J = 12.2, 3.7 Hz, 1H), 1.42 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 1.15 (m, 2H).	(1R,2S)-2- 메톡시시알로핵산아민 히드로클로라이드
108	 3-(5-((((1S,2R)-2- 메톡시시알로핵심)아미노)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피롤리딘-2,6-디온	386.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.3, 2.6 Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.61 (qd, J = 12.2, 3.7 Hz, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.30 – 1.17 (m, 2H).	(1S,2R)-2- 메톡시시알로핵산아민 히드로클로라이드
111	 3-(5-((((1S,3R)-3- (벤질옥시)시알로핵심)아미노)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피롤리딘-2,6-디온	462.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 – 4.45 (m, 3H), 4.41 – 4.27 (m, 3H), 3.45 – 3.32 (m, 1H), 3.15 – 3.09 (m, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 3H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.40 – 1.05 (m, 3H).	DIPEA, (1S,3R)-3- (벤질옥시)시알로핵산-1-아민

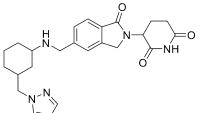
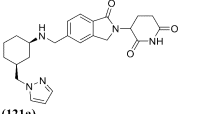
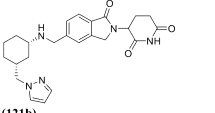
[1018]

112	 3-(5-((((1R,3S)-3- (벤질옥시)시알로핵심)아미노)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피롤리딘-2,6-디온	462.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 – 4.45 (m, 3H), 4.36 (dd, J = 15.0, 7.5 Hz, 3H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.86 – 1.81 (m, 1H), 1.40 – 1.05 (m, 3H).	DIPEA, (1R,3S)-3- (벤질옥시)시알로핵산-1-아민
113	 3-(5-((((1-메틸시알로핵심)아미노)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피롤리딘-2,6- 디온	370.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.84 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 4H), 1.49 – 1.38 (m, 5H), 1.21 – 1.07 (m, 1H).	DIPEA; 1-메틸시알로핵산아민 히드로클로라이드
117	 3-(5-((((5,8-시프로[4.5]테칸-8-일)아미노)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피롤리딘-2,6- 디온	440.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.28 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.47 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 3H), 1.67 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.39 (ddd, J = 36.2, 12.9, 3.1 Hz, 4H), 1.20 (s, 6H).	DIPEA, 3,3-디메틸-2- 옥사스피로[4.5]테칸-8-아민 히드로클로라이드

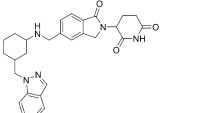
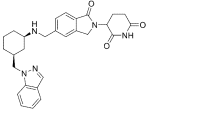
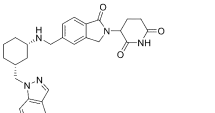
[1019]

118	 3-(5-((((5,8-트랜스)-3,3-디메틸-2- 옥사스피로[4.5]테칸-8-일)아미노)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피롤리딘-2,6- 디온	440.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.23 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 1H), 2.61 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.02 (d, J = 12.2 Hz, 4H), 1.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.37 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H).	DIPEA, 3,3-디메틸-2- 옥사스피로[4.5]테칸-8-아민 히드로클로라이드
120	 3-(5-((((1S,2R)-2- (벤질옥시)시알로핵심)아미노)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피롤리딘-2,6-디온	462.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 4H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 17.7, 2.5 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.17 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.46 – 1.21 (m, 4H).	DIPEA, (1S,2R)-2- 벤질옥시시알로핵산아민

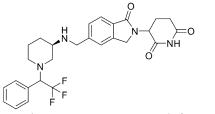
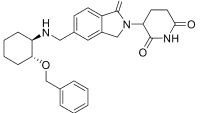
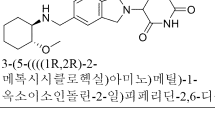
[1020]

121	 3-(5-((((1R,3S)-3-(1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 = <i>하기의 혼합물</i>  (121a) 3-(5-((((1R,3S)-3-(1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 및  (121b) 3-(5-((((1R,3S)-3-(1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 <td>436.2</td> <td> ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.64 – 4.46 (m, 2H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 4.26 – 3.99 (m, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.33 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 1.91 (m, 4H), 1.68 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.40 (pd, J = 13.2, 3.4 Hz, 2H), 1.20 (q, J = 12.4 Hz, 1H), 1.13 – 0.95 (m, 1H). </td> <td>I-16</td>	436.2	¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.64 – 4.46 (m, 2H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 4.26 – 3.99 (m, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.33 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 1.91 (m, 4H), 1.68 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.40 (pd, J = 13.2, 3.4 Hz, 2H), 1.20 (q, J = 12.4 Hz, 1H), 1.13 – 0.95 (m, 1H).	I-16
-----	---	-------	--	------

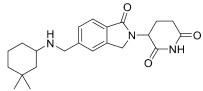
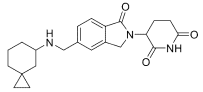
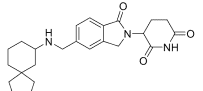
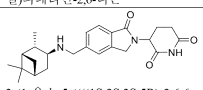
[1021]

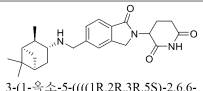
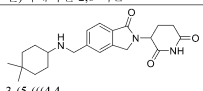
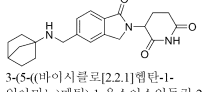
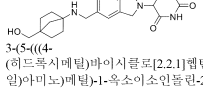
122	 3-(5-((((1R,3S)-3-(1H-인다놀-1-일)메틸)시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 = <i>하기의 혼합물</i>  (122a) 3-(5-((((1R,3S)-3-(1H-인다놀-1-일)메틸)시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 및  (122b) 3-(5-((((1S,3R)-3-(1H-인다놀-1-일)메틸)시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 <td>486.1</td> <td> ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.25 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.47 (m, 3H), 7.33 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.5, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.43 (m, 3H), 4.43 – 4.22 (m, 3H), 3.19 (tp, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.7, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.64 – 2.38 (m, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 1.92 (m, 3H), 1.74 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.57 – 1.34 (m, 2H), 1.27 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 1.20 – 1.00 (m, 1H). </td> <td>I-17</td>	486.1	¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.25 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.47 (m, 3H), 7.33 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.5, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.43 (m, 3H), 4.43 – 4.22 (m, 3H), 3.19 (tp, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.7, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.64 – 2.38 (m, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 1.92 (m, 3H), 1.74 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.57 – 1.34 (m, 2H), 1.27 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 1.20 – 1.00 (m, 1H).	I-17
-----	---	-------	---	------

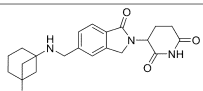
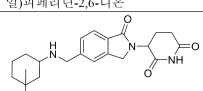
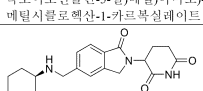
[1022]

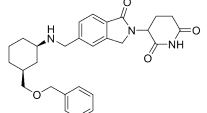
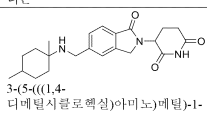
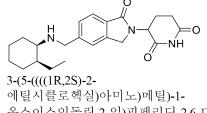
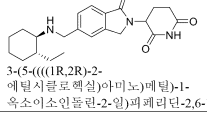
123	 3-(1-옥소-5-((((3R)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)피페리딘-3-일)아미노)메틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	515.3	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.94 – 8.61 (m, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (dt, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.21 (m, 3H), 3.29 – 3.14 (m, 2H), 2.99 – 2.78 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.48 – 2.27 (m, 2H), 2.22 – 1.97 (m, 3H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 1H), 1.38 – 1.20 (m, 1H).	I-18
126	 3-(5-((((1R,2R)-2-(벤질옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	462.3	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.49 – 7.30 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 2H), 4.56 – 4.26 (m, 5H), 3.09 – 2.86 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 44.9, 11.4 Hz, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.51 – 1.07 (m, 2H).	DIPEA, (1R,2R)-2-(벤질옥시)시클로헥산-1-아민
127	 3-(5-((((1R,2R)-2-메톡시시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	386.3	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 17.7, 3.2 Hz, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 10.2, 4.3 Hz, 1H), 2.99 – 2.82 (m, 2H), 2.62 (dt, J = 15.7, 2.9 Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 2.02 (dtd, J = 11.3, 4.6, 4.1, 1.6 Hz, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.39 (tt, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 1.26 – 1.12 (m, 2H), 1.09 – 0.98 (m, 1H).	(1R,2R)-2-메톡시시클로헥산아민 히드로클로라이드

[1023]

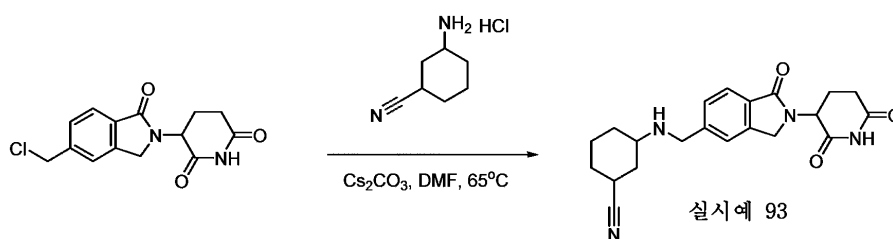
131	 3-(5-(((3,3-디메틸시클로헥실)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	384.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.73 (d, J = 21.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.34 (m, 2H), 4.31 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.12 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.39 (dd, J = 35.1, 13.6 Hz, 2H), 1.27 – 1.03 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).	3,3-디메틸시클로헥산-1-아민
132	 3-(1-옥소-5-((스피로[2.5]옥탄-5-일)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	382.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.33 (m, 2H), 4.30 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 9.6, 5.4, 2.8 Hz, 1H), 1.79 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.38 (t, J = 11.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 0.37 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 2H), 0.29 – 0.20 (m, 2H).	스피로[2.5]옥탄-7-아민 히드로콜로라이드
133	 3-(1-옥소-5-((스피로[4.5]데칸-7-일)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	410.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.69 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 4.33 (q, J = 6.5, 5.7 Hz, 2H), 3.21 – 3.02 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.22 – 1.97 (m, 2H), 1.92 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 4.7 Hz, 5H), 1.45 – 1.22 (m, 5H), 1.15 (dd, J = 12.4, 12.0, 3.6 Hz, 1H).	스피로[4.5]데칸-9-아민 히드로콜로라이드
134	 3-(1-옥소-5-((((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-트리메틸바이시클로[3.1.1]헵탄-3-일)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	410.2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.68 – 4.51 (m, 2H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 3.61 (dt, J = 10.2, 6.1 Hz, 1H), 3.05 – 2.88 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.8, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.61 – 2.40 (m, 2H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 2.12 (t, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 1.97 (ddq, J = 11.8, 5.8, 2.5 Hz, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H).	(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-트리메틸노르피난-3-아민

139	 3-(1-옥소-5-((((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-트리메틸바이시클로[3.1.1]헵탄-3-일)아미노)에틸)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	410.2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.93 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 – 4.52 (m, 2H), 4.52 – 4.36 (m, 2H), 3.62 (dt, J = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 2.94 (ddq, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.5, 10.8 Hz, 1H), 2.60 – 2.44 (m, 2H), 2.32 – 2.16 (m, 2H), 2.12 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 2.05 – 1.83 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 2H), 1.17 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H).	(1R,2R,3R,5S)-2,6,6-트리메틸노르피난-3-아민
140	 3-(5-(((4,4-디메틸시클로헥실)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	384.2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.45 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.14 (tt, J = 11.8, 4.1 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 12.9, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 2.05 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 1.65 (ddd, J = 29.8, 15.1, 11.2 Hz, 5H), 1.37 (d, J = 13.5, 3.8 Hz, 2H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).	4,4-디메틸시클로헥산-1-아민
141	 3-(5-((바이시클로[2.2.1]헵탄-1-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	368.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.34 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.03 (ddd, J = 10.4, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 1.91 – 1.65 (m, 4H), 1.62 (s, 2H), 1.45 (t, J = 9.9 Hz, 2H).	DIPEA, 노르보르난-1-아민 히드로콜로라이드
142	 3-(5-(((4-((히드록시메틸)바이시클로[2.2.1]헵탄-1-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	398.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.44 (td, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 10.5, 3.2 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.85 – 1.64 (m, 5H), 1.56 (s, 2H), 1.38 (d, J = 10.6 Hz, 2H).	DIPEA, (4-아미노)노르보르난-1-일)메탄올

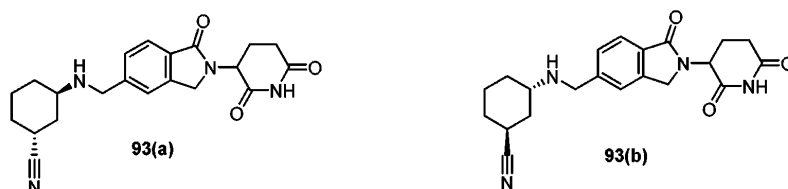
143	 3-(5-(((5-히드록시바이시클로[3.1.1]헵탄-1-일)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	384.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.33 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 2.03 (ddd, J = 9.6, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 4H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.6 Hz, 2H).	DIPEA, 5-아미노노르보르난-1-올
144	 메틸 3-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)에틸)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-카르복실레이트	428.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.27 (m, 4H), 3.62 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.18 – 3.04 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 19.0, 12.3, 4.1 Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 4H), 1.74 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.32 – 1.07 (m, 7H).	DIPEA, 메틸 3-아미노-1-메틸시클로헥산카르복실레이트 히드로콜로라이드
145	 3-(5-((((1R,2R)-2-(2-클로로벤질)옥시)시클로헥실)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	496.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 5.14 (ddd, J = 13.3, 5.1, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 17.5, 9.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 3H), 3.71 – 3.61 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.19 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 1H), 1.29 – 1.11 (m, 3H).	DIPEA, (1R,2R)-2-(2-클로로벤질)옥시)시클로헥산-1-아민

146		476.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 – 4.26 (m, 4H), 3.39 – 3.25 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.02 (ddd, J = 10.8, 5.7, 3.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.28 (q, J = 10.0, 9.5 Hz, 2H), 1.11 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 0.94 (t, J = 12.8 Hz, 1H).	DIPEA, (1R,3S)-3-((벤질옥시)메틸)시클로헥산-1-아민
147		384.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.34 (m, 2H), 4.27 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 2H), 1.71 – 1.51 (m, 6H), 1.39 (s, 4H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	DIPEA, 1,4-디메틸시클로헥셀아민 히드로클로라이드
148		384.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.21 (m, 4H), 3.18 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.1, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 9.6, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.83 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.53 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 16.2, 14.8, 10.2 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DIPEA, (1R,2S)-2-에틸시클로헥셀아민 히드로클로라이드
149		384.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.23 (m, 4H), 3.00 – 2.76 (m, 2H), 2.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.49 – 2.33 (m, 1H), 2.15 – 1.97 (m, 2H), 1.85 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.50 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 1.33 – 1.10 (m, 4H), 1.02 (q, J = 11.8, 10.6 Hz, 1H), 0.83 (d, J = 7.3, 1.4 Hz, 3H).	DIPEA, (1R,2R)-2-에틸시클로헥셀아민 히드로클로라이드

절차 14, 실시예 93.

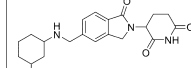
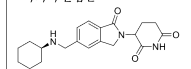
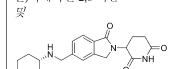


실시예 93 = 93(a)와 93(b)의 혼합물



(1,3-트랜스)-3-((((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아미노)시클로헥산-1-카르보니트릴 (실시예 93). 3-(5-(클로로메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(20 mg, 0.07 mmol)을 DMF(1 mL)에 용해시키고, (1,3-트랜스)-3-아미노시클로헥산-1-카르보니트릴 히드로클로라이드(17 mg, 0.102 mmol)와 탄산세슘(45 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 65℃까지 가열하였다. 이어서, 이를 실온까지 냉각시키고, DMSO로 희석하고, 여과하고, RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 MeCN/물 구배)로 정제하여 생성물(실시예 93)을 트리플루오로아세테이트 염으로 수득하였다. ES/MS: 381.1 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.87 (d, J = 27.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.31 (m, 4H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.63 (t, J = 15.4 Hz, 1H), 2.47 – 2.28 (m, 2H), 2.18 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 1H), 1.60 – 1.32 (m, 3H). 실시예 93은 실시예 93(a): (1R,3R)-3-((((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아미노)시클로헥산-1-카르보니트릴과 실시예 93(b): (1S,3S)-3-((((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아미노)시클로헥산-1-카르보니트릴의 혼합물이다.

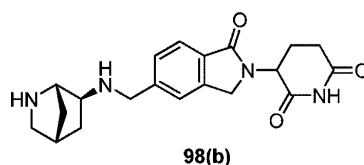
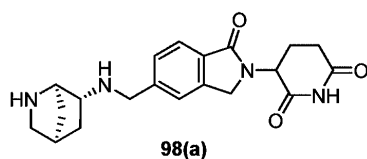
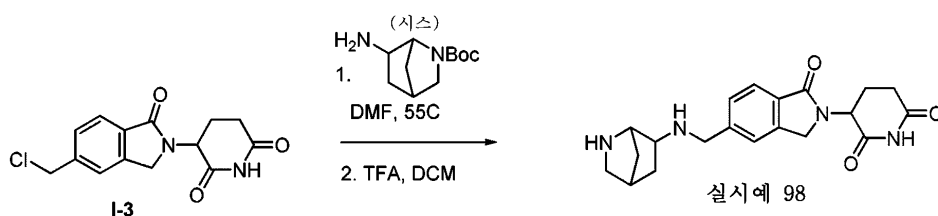
절차 14에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 11에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 14에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 11의 마지막 컬럼 – "절차 14에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다.

128  3-(1-옥소-5-(((1R,3R)-3-(트리플루오로메틸)아미노)-2,6-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드피리딘-3-일)피페리딘-2-카르보아미드 = <i>하기의 혼합물</i>  (128a) 3-(1-옥소-5-(((1R,3R)-3-(트리플루오로메틸)아미노)-2,6-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드피리딘-3-일)피페리딘-2-카르보아미드  (128b) 3-(1-옥소-5-(((1S,3S)-3-(트리플루오로메틸)아미노)-2,6-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드피리딘-3-일)피페리딘-2-카르보아미드	424.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.44 – 4.26 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 11.5, 6.8 Hz, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.41 (td, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.07 – 1.88 (m, 3H), 1.87 – 1.63 (m, 3H), 1.63 – 1.40 (m, 2H). (1R,3R)-3-(트리플루오로메틸)아민
---	---

[1037]

[1038]

절차 15, 실시예 98.



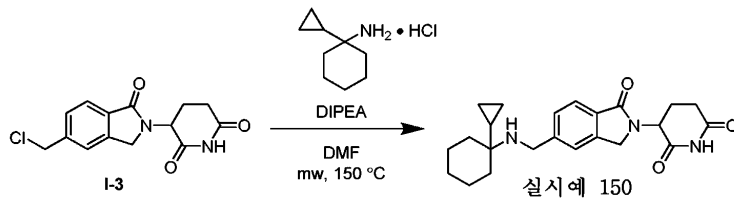
[1039]

[1040]

단계 1: *tert*-부틸 (1,4,6-시스)-6-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아미노)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트의 제조. I-3(60 mg, 0.21 mmol)을 DMF(2 mL)에 용해시키고, *rel-tert*-부틸 (1R,4R,6R)-6-아미노-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트(87 mg, 0.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55°C에서 밤새 가열하였다. 이어서, 이를 실온까지 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(x2)로 추출하였다. 조합한 유기물을 물과 염수로 세정하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 그대로 단계 2에 사용하였다.

[1041]

단계 2: 3-(5-((((1,4,6-시스)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-6-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 98)의 제조. *Rel-tert*-부틸 (1S,4S,6S)-6-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아미노)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트(77 mg, 0.16 mmol)를 메틸렌 클로라이드(2 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(0.25 mL, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축시키고, DMSO에 용해시키고, 여과하고, RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 MeCN/물 구배)로 정제하여 생성물(실시예 98)을 트리플루오로아세트산 염으로 수득하였다. ES/MS: 369.2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.28 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.57 (m, 2H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 1.94 (m, 3H), 1.82 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H).

[1042] 절차 16, 실시예 150

[1043]

[1044] 3-(5-(((1-시클로프로필시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 150) I-3(50.0 mg, 0.17 mmol)을 DMF(1.5 mL)에 용해시키고, 1-시클로프로필시클로헥산아민 HCl(90 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하 150℃에서 45분 동안 가열하였다. 45분 후, 반응 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과하고, 바로 RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 MeCN/물 구배)로 정제하여 생성물(실시예 150)을 트리플루오로아세테이트 염으로 수득하였다. ES/MS: 396.1 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.92 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 5.20 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.67 – 4.34 (m, 4H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.21 (dtd, J = 12.9, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 1.86 – 1.44 (m, 9H), 1.17 (tt, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 0.99 – 0.82 (m, 2H), 0.82 – 0.64 (m, 2H).

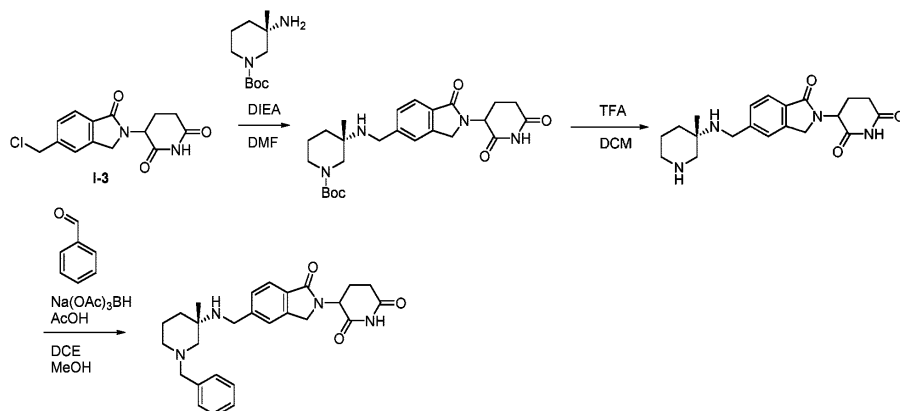
[1045] 절차 16에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 12에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 16에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 12의 마지막 컬럼 – "절차 16에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다. 당업자는, 절차 16의 어떤 시약/출발 물질이 하기 제시된 상이한 시약/출발 물질로 대체되었다는 것을 쉽게 인식할 것이다.

[1046] [표 12]

실시예	구조	ES/MS m/z	¹ H-NMR	절차 16에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
151		356.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.96 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.24 (m, 3H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.51 – 2.35 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.81 – 1.62 (m, 6H), 1.42 (s, 3H).	1-메틸시클로헥탄아민 히드로클로라이드
152		460.2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.94 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.25 (ddd, J = 7.7, 6.1, 1.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.46 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 2H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.32 – 2.09 (m, 6H), 1.92 – 1.51 (m, 6H), 1.38 (q, J = 12.7, 11.8 Hz, 1H).	1-(2-페닐에틸)시클로헥산아민 히드로클로라이드
153		450.1	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 – 7.72 (m, 3H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 2H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.34 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 3H), 2.80 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.50 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.18 (ddd, J = 12.9, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 1.96 (td, J = 12.9, 3.4 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.38 (h, J = 12.0, 11.6 Hz, 3H).	1-(4-플루오로페닐)시클로헥산아민
154		400.2	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 – 4.42 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.94 (ddd, J = 18.5, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 3H), 1.86 – 1.73 (m, 3H), 1.69 – 1.44 (m, 4H), 1.44 – 1.27 (m, 1H).	1-(메톡시메틸)시클로헥산아민

[1047]

[1048] 절차 17, 실시예 155



[1049]

[1050] **단계 1: *tert*-부틸 (3S)-3-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아미노)-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트.** DMF(3 mL) 중 I-3(100 mg, 0.34 mmol)의 교반 중인 용액에, *tert*-부틸 (3S)-3-아미노-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(87.9 mg, 0.41 mmol)와 DIEA(0.29 mL, 1.71 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 65℃까지 가열하고, 밤새 교반하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, 물에 부었다. 수성층을 EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 SiO₂ 컬럼 크로마토그래피(용리액: CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1051]

단계 2: 3-(5-(((S)-3-메틸피페리딘-3-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 CH₂Cl₂(5 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-3-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아미노)-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(70 mg, 0.15 mmol)의 교반 중인 용액에, 트리플루오로아세트산(57 μL, 0.74 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 표제 생성물을 트리플루오로아세트산 염으로 제공하고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다.

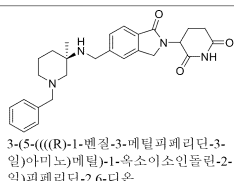
[1052]

단계 3: 3-(5-(((S)-1-벤질-3-메틸피페리딘-3-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 155). CH₂Cl₂(5 mL)와 MeOH(1 mL) 중 3-(5-(((S)-3-메틸피페리딘-3-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(55 mg, 0.149 mmol)의 교반 중인 용액에, 벤즈알데히드(23 μL, 0.22 mmol), 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(95 mg, 0.45 mmol) 및 AcOH(26 μL, 0.45 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(30 mL)으로 희석하고, 유기상을 NaHCO₃ 포화 수용액과 염수로 세정한 후, 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 MeCN/물 구배)로 정제하여 생성물(실시예 155)을 트리플루오로아세트산 염으로 수득하였다. ES/MS: 461.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 5H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 4.29 – 4.09 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.76 (t, *J* = 43.7 Hz, 6H), 1.42 (s, 3H). *m/z* = 461.3 (M+H)⁺.

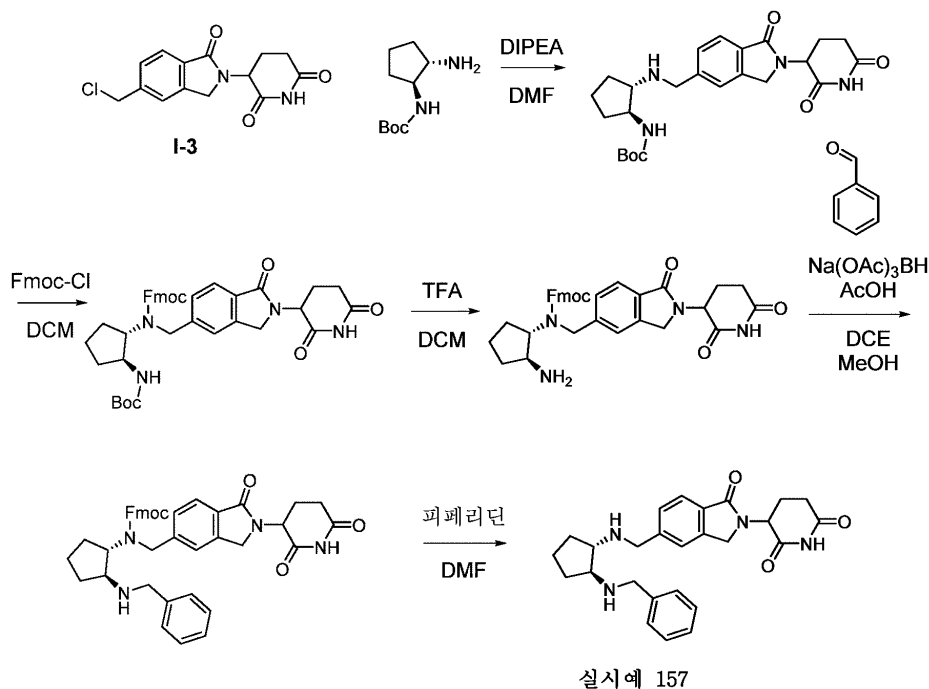
[1053]

절차 17에 기재된 일반 경로를 사용하여 하기 실시예를 제조하였으며, 하기 표 13에 제시되어 있다. 하기 실시예를 제조하기 위해, 절차 17에 기재된 바와 일부 상이한 시약/출발 물질을 사용하였고, 이는 표 13의 마지막 컬럼 – "절차 17에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질"에 제시되어 있다. 당업자는, 절차 17의 어떤 시약/출발 물질이 하기 제시된 상이한 시약/출발 물질로 대체되었다는 것을 쉽게 인식할 것이다.

[1054] [표 13]

실시예	구조	ES/MS m/z	¹ H-NMR	절차 16에 대한 변경: 상이한 시약/출발 물질
156		461.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 5H), 6.52 (s, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.08 (m, 2H), 3.76 – 3.42 (m, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.90 – 1.52 (m, 6H), 1.39 (s, 3H).	<i>tert</i> -부틸 (3R)-3-아미노-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (단계 1)

[1055]

[1056] 절차 18, 실시예 157

[1057]

[1058] 단계 1: *tert*-부틸 ((1S,2S)-2-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아미노)시클로헥실)카르바메이트

DMF(3 mL) 중 I-3(200 mg, 0.683 mmol)의 용액에, *tert*-부틸 N-[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]카르바메이트(164 mg, 0.82 mmol)와 DIPEA(0.58 mL, 3.42 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 65°C까지 가열하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, 물에 붓고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 SiO₂ 컬럼 크로마토그래피(용리액: 3:1 CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1059] 단계 2: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((1S,2S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)카르바메이트

[1060] CH₂Cl₂(5 mL) 중 *tert*-부틸 ((1S,2S)-2-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아미노)시클로헥실)카르바메이트(160 mg, 0.197 mmol)의 교반 중인 용액에, 9-플루오렌-9-일메톡시카르보닐 클로라이드(61.2 mg, 0.237 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 밤새 교반한 후, NaHCO₃ 포화 수용액을 첨가하여 반응액을 쉼차하였다. 유기층을 수집하고, 물로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 SiO₂ 컬럼 크로마토그래피(용리액: 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1061] 단계 3: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((1S,2S)-2-아미노시클로헥실)((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)카르바메이트. CH₂Cl₂(5 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((1S,2S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)카르바메이트(71 mg, 0.105 mmol)의 교반 중인 용액에, 트리플루오로아세트산(40 μL, 0.523 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 1시간 동안

교반한 후, 진공에서 농축시켜 표제 생성물을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1062]

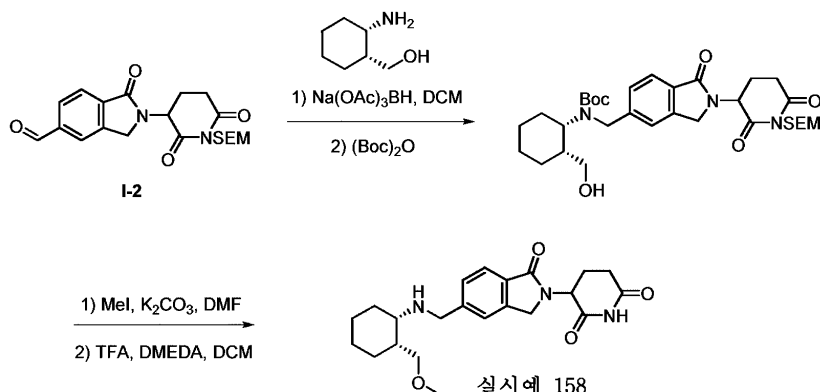
단계 4: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((1S,2S)-2-(벤질아미노)시클로펜틸)((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)카르바메이트. CH_2Cl_2 (5 mL)과 MeOH(1 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((1S,2S)-2-아미노시클로펜틸)((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)카르바메이트(60.8 mg, 0.105 mmol)의 교반 중인 용액에, 벤즈알데히드(16 μL , 0.157 mmol), 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(67 mg, 0.315 mmol) 및 AcOH(18 μL , 0.315 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 3일 후, 반응액을 CH_2Cl_2 (30 mL)으로 희석하고, NaHCO_3 포화 수용액과 염수로 세정하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제 생성물을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1063]

단계 5: 3-(5-((((1S,2S)-2-(벤질아미노)시클로펜틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 157) DMF(3 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((1S,2S)-2-(벤질아미노)시클로펜틸)((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)카르바메이트(70.2 mg, 0.105 mmol)의 교반 중인 용액에, 피페리딘(31 μL , 0.315 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 바로 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(용리액: 3:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 수집하고, RP-HPLC(용리액: 0.1% TFA이 함유된 MeCN/물 구배)로 추가로 정제하여 생성물(실시예 157)을 트리플루오로아세테이트 염으로 제공하였다. ES/MS: 447.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 5H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.24 – 4.19 (m, 2H), 3.86 – 3.81 (m, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.22 – 2.17 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.79 (m, 2H). $m/z = 447.3$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1064]

절차 19, 실시예 158



[1065]

[1066]

단계 1: *tert*-부틸 ((2-(2,6-디옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)메탄올(321 mg, 2.48 mmol)의 용액에, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(263 mg, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, NaHCO_3 포화 수용액을 첨가하여 캔칭하였다. 이어서, *tert*-부틸 디카르보네이트(542 mg, 2.48 mmol)를 첨가하고, 반응액을 밤새 교반하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 세정하고, 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다.

[1067]

단계 2: 3-(5-((((1S,2R)-2-(메톡시메틸)시클로헥실)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (실시예 158). DMF(0.65 mL) 중 *tert*-부틸 ((2-(2,6-디옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)((1S,2R)-2-(히드록시메틸)시클로헥실)카르바메이트(150 mg, 0.249 mmol)의 용액에, 요오도메탄(106 mg, 0.748 mmol)과 K_2CO_3 (103 mg, 0.748 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, EtOAc와 물로 희석하였다. 유기층을 수집하고, 물로 세정한 후, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (5 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(1 mL)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 생성된 오일을 다시 CH_2Cl_2 (10 mL)에 용해시키고, DIPEA (1.30 mL, 7.48 mmol)을 첨가하고, 이어서 N,N'-디메틸에틸렌디아민 (22.0 mg, 0.249 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 반응액을 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 DMSO (트리플루오로아세트산으로 산성화됨)에 용해시키고, RP-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (실시예 158)을 트리플루오로아세트산염으로 수득하였다. ES/MS: 400.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ d. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 103.2 Hz, 2H), 7.96 – 7.44 (m, 3H), 5.14 (ddd, J = 13.3, 5.2, 3.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.44 (m, 1H), 4.38 (t, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31 – 4.07 (m, 1H), 4.01 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.6, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.58 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 2H), 2.12– 1.94 (m, 2H), 1.92 – 1.53 (m, 4H), 1.50 – 1.09 (m, 4H).

[1068] **실시예 159: 생물학적 검정 및 데이터**

[1069] HiBiT 단백질 태그화 및 검출 기술(Promega)을 사용하여 IKZF1과 IKZF2의 시험관내 분해를 측정하였다.

[1070] HiBiT 기술(Promega)을 사용하여 11개 아미노산 HiBit 펩타이드 VSGWRLFKKIS(서열번호 1)를 관심 단백질에 태그화하는 방식으로 세포 IKZF 수준을 측정하는 정량적 검정을 개발하였다. IKZF1과 IKZF2의 C 말단에 링커 서열(GSSGGSSG; 서열번호 2), 이어서 HiBiT 태그를 융합하는 방식으로 리포터 플라스미드를 생성하였다. 이어서, 융합 단백을 테트라시클린 작동유전자의 다운스트림에 있는 pcDNA5 pcDNATM5/FRT/TO 플라스미드(Thermo Fisher, cat #V652020)에 클로닝하였다. 생성된 플라스미드를 pOG44 Flp-재조합효소 발현 벡터(Thermo Fisher, cat #V600520)와 함께 Flp-InTM T-REx HEK293 세포주(Thermo Fisher, cat #R78077)에 공동 트랜스펙션시키고, 100 µg/ml의 히그로마이신(Thermo Fisher, cat #10687010)을 첨가하여 안정한 세포 풀을 선택하였다. 리포터 세포는 통합된 유전자의 단일 카피로부터 Tet-On 유도 가능한 리포터 발현을 가능하게 하였다.

[1071] 1일차에, 세포를 조직 배양 플라스크 내 TC 배지(DMEM Glutamax(Gibco10569), 10% Tet 미함유 FBS(Takara 631106) 및 PenStrep Glutamin(Gibco 10378)) 중에서 약 80% 컨플루언시(confluency)까지 성장시켰다. 이어서, 독시시클린을 1 µg/ml의 최종 농도로 첨가하여 37°C에서 밤새 리포터 발현을 유도하였다.

[1072] 2일차에, 시험 화합물의 연속 희석 용액 125 nL를 ECHO 음과 액체 분주기를 통해 384웰 백색 고체 검정 플레이트에 분배하였다. 세포를 0.25% 트립신(Gibco 25200)으로 들어올린 후, 500X로 5분 동안 원심분리하였다(Beckman Avanti J-E). 세포 펠릿을 TC 배지 중에 3e5/mL의 농도로 재현탁시키고, 세포 현탁액 25 µL를 화합물이 스폿팅된 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 다시 37°C 인큐베이터에 밤새(18시간 내지 24시간) 두었다.

[1073] 3일차에, TC 인큐베이터에서 검정 플레이트를 꺼내고, 각각의 웰에 Nano-Glo lytic detection system(Promega, cat #N3030) 25 µL를 첨가하였다. 플레이트를 진탕하면서 실온에서 3분 동안 인큐베이션하고, Envision 판독기(Perkin Elmer)를 사용하여 발광을 판독하였다.

[1074] 모든 미가공 데이터를 DMSO 대조군(최종 농도: 0.5%)과 POC에 대해 정규화하고, EC₅₀과 D_{max}(검정에서 시험된 최고 농도에서의 최대 분해)에 대해 플롯팅하였다.

[1075] 예시된 화합물의 IKZF1 및 IKZF2 분해제 가능성을 평가하기 위해, HiBiT 검정에서 실시예 1 내지 158의 화합물에 대한 EC₅₀ 값과 D_{max} 값을 결정하였다. 결과는 표 12에 제시되어 있다. N/A = 이용 가능하지 않음.

[1076] [표 14]

실시에 번호	IKZF2		IKZF1	
	EC ₅₀ (μM)	D _{max} (%)	EC ₅₀ (μM)	D _{max} (%)
1	0.342	67	0.255	51
2	0.058	83	0.019	80
3	0.039	94	0.007	95
4	1.7	95	0.068	95
5	0.118	78	0.123	38
6	0.181	78	0.148	92
7	0.104	80	0.053	70
8	0.143	55	0.131	26
9	0.738	48	0.351	51
10	0.117	80	0.121	51
11	0.081	68	0.025	67
12	0.010	96	0.003	95
13	0.023	73	0.031	48
14	0.048	43	0.023	35
15	1.8	29	>10	
16	0.260	54	0.041	71
17	0.230	48	0.031	65
18	0.328	21	>10	
19	0.442	52	0.122	46
20	0.032	97	0.007	95
21	0.261	72	0.056	79
22	0.110	36	0.025	78
23	0.210	49	0.036	86
24	2.0	62	0.871	36
25	1.8	39	0.084	38
26	0.007	97	0.001	97
27	0.041	93	0.009	94
28	0.029	93	0.005	94
29	0.665	20	0.102	58
30	0.208	36	0.090	44
31	0.040	83	0.003	97
32	0.071	85	0.054	48
33	0.264	27	0.035	75
34	0.657	70	0.384	20
35	0.111	88	0.028	85
36	0.588	90	0.096	84
37	1.0	76	0.667	56
38	3.3	21	>10	
39	4.1	37	>10	
40	1.2	38	>10	
41	0.373	42	0.051	31
42	0.193	65	0.085	30
43	0.064	78	0.032	71
44	0.240	32	0.038	72
45	0.182	84	0.030	93
46	0.141	76	0.275	36
47	0.182	82	0.189	41
48	2.8	32	0.655	25
49	0.449	70	0.153	38
50	0.166	51	0.047	30
51	1.2	17	0.263	36
52	0.472	22	>10	
53	0.460	20	0.289	24
54	2.8	33	0.367	28

[1077]

55	1.3	20	0.394	36
56	0.525	22	0.222	23
57	1.3	96	0.246	77
58	0.067	81	0.050	66
59	0.055	74	0.05	62
60	0.401	84	0.403	55
61	1.4	29	1	27
62	1.7	27	0.886	27
63	0.361	91	0.609	44
64	0.276	45	0.061	80
65	0.067	90	0.029	86
66	0.319	83	0.102	77
67	0.160	75	0.046	73
68	0.154	68	0.070	68
69	0.113	68	0.066	57
70	0.303	67	0.089	42
71	0.297	36	0.170	33
72	0.389	23	>10	
73	1.2	31	5.8	34
74	0.048	82	0.052	53
75	0.100	90	0.127	49
76	0.144	90	0.184	51
77	0.171	74	0.144	59
78	0.115	81	1.7	30
79	0.218	69	0.169	30
80	0.166	92	0.253	57
81	1.3	67	0.762	45
82	1.3	71	>10	
83	0.106	69	0.084	42
84	0.046	79	0.064	55
85	0.114	81	0.117	44
86	0.123	83	0.070	73
87	0.182	89	0.084	86
88	0.296	91	0.297	64
89	0.139	76	0.127	42
90	0.095	92	0.030	88
91	0.333	73	0.116	63
92	0.041	85	0.016	61
93	0.026	59	0.252	29
94	0.178	55	>10	
95	0.361	49	>10	
96	3.8	61	3.8	66
97	1.8	66	5.1	64
98	1.8	39	1.5	22
99	0.011	97	0.002	97
100	0.006	97	0.001	98
101	0.157	71	0.107	23
102	0.220	69	0.164	23
103	0.023	91	0.003	97
104	0.042	72	0.023	82
105	0.043	92	0.074	75
106	0.381	43	0.093	86
107	0.265	28	0.158	38
108	0.016	96	0.026	89
109	0.121	30	0.045	71
110	0.118	72	0.105	55
111	0.206	56	0.085	61
112	0.075	90	0.007	95
113	0.049	95	0.096	27
114	0.068	78	0.052	62

[1078]

115	0.008	97	0.004	87
116	0.068	81	0.023	82
117	0.198	88	0.216	49
118	0.453	78	0.335	51
119	0.105	93	0.017	94
120	0.003	97	0.002	97
121	0.336	92	0.169	93
122	0.048	96	0.022	97
123	0.056	87	0.010	95
124	0.318	96	0.115	96
125	0.427	86	0.124	95
126	0.079	93	0.151	53
127	0.170	85	0.213	57
128	0.181	64	0.104	42
129	0.193	60	0.113	60
130	0.138	97	0.048	97
131	0.062	92	0.091	69
132	0.097	84	0.146	58
133	0.273	72	0.185	51
134	0.111	89	>10	
135	0.231	94	0.095	92
136	0.204	95	0.099	93
137	0.008	96	0.003	95
138	0.189	83	0.027	92
139	0.109	26	>1	
140	0.061	86	0.055	60
141	0.037	93	0.121	32
142	0.218	99	0.374	26
143	0.243	66	>1	
144	0.097	88	0.137	50
145	0.078	92	0.246	31
146	0.009	94	0.005	93
147	0.087	87	0.155	28
148	0.177	43	0.119	38
149	0.115	35	>1	
150	0.445	47	>10	
151	0.151	81	0.172	26
152	0.172	65	>1	
153	0.122	36	>1	
154	0.293	47	>1	
155	0.106	87	0.122	61
156	0.035	96	0.058	92
157	0.443	43	0.131	66
158	0.046	93	0.090	85

[1079]

[1080]

* * *

[1081]

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 당업자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[1082]

따라서, 본 개시내용이 바람직한 실시형태 및 선택적 특징에 의해 구체적으로 개시되어 있지만, 본원에 개시된 개시내용의 변형, 개선 및 변화가 당업자에 의해 이루어질 수 있으며, 이러한 변형, 개선 및 변화는 본 개시내용의 범위 내에 속하는 것으로 간주됨을 이해해야 한다. 본원에 제공된 물질, 방법 및 예는 바람직한 실시형태를 대표하고 예시하는 것으로, 본 개시내용의 범위에 대한 제한으로 의도되지 않는다.

[1083]

본 개시내용은 본원에서 광범위하고 일반적으로 설명되었다. 일반 개시내용에 속하는 각각의 더 좁은 종 및 하위 속의 그룹화 또한 본 개시내용의 일부를 형성한다. 이에는, 삭제된 자료가 본원에 구체적으로 인용되었는지 여부에 관계없이, 해당 속에서 임의의 대상을 제거하는 단서 또는 부정적인 제한과 함께인 본 개시내용의 일반 설명이 포함된다.

[1084]

또한, 본 개시내용의 특징 또는 양태가 마쿠쉬 그룹(Markush group)의 관점에서 기재되는 경우, 당업자는, 본 개시내용이 또한 마쿠쉬 그룹의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위군의 관점에서 기재된다는 것을 이해할 것이다.

[1085]

본 개시내용이 상기 실시형태와 관련하여 기재되어 있지만, 전술한 설명 및 실시예는 예시를 위한 것이며 본 개시내용의 범위를 제한하고자 하는 것이 아님을 이해해야 한다. 본 개시내용의 범위 내 다른 양태, 이점 및 변형은 본 개시내용에 속하는 당업자에게 명백할 것이다.

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.