



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0107569
(43) 공개일자 2023년07월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
 A61K 31/4545 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
 A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
 A61P 37/00 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
 C07D 405/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
 C07D 471/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 C07D 401/14 (2013.01)
 A61K 31/454 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7015798
- (22) 출원일자(국제) 2021년10월14일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년05월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/055102
- (87) 국제공개번호 WO 2022/081925
 국제공개일자 2022년04월21일
- (30) 우선권주장
 63/091,875 2020년10월14일 미국(US)
- (71) 출원인
 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드
 미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스
 날 웨이 490
- (72) 발명자
 나스베스척, 크리스토퍼, 쥘.
 미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스
 날 웨이 490 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
 핸더슨, 제임스, 에이.
 미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스
 날 웨이 490 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준, 이상남

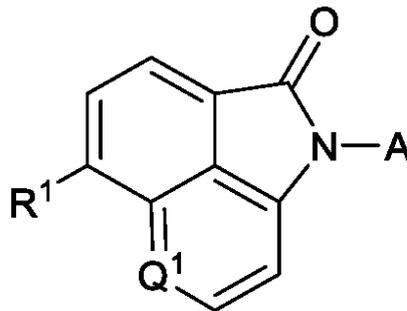
전체 청구항 수 : 총 121 항

(54) 발명의 명칭 IKZF2 또는 IKZF4의 분해를 위한 트리시클릭 리간드

(57) 요약

IKZF2 및/또는 IKZF4를 분해하는 트리시클릭 화합물이 암, 염증성 장애, 신경변성 장애 또는 자가면역 장애를 포
 함한 비정상적 세포 증식을 포함한 의료 요법을 위해 제공된다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 471/06 (2013.01)

(72) 발명자

마우스타킴, 모세

미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스
날 웨이 490 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내

굿, 앤드류, 찰스

미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스
날 웨이 490 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내

프로아, 데이비드

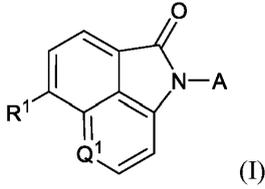
미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스
날 웨이 490 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내

명세서

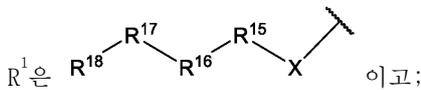
청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서:



Q¹은 CH 또는 N이고;

X는 결합, 알킬, 지방족, 헤테로사이클 (이는 고리 중 C 및/또는 N을 통해 결합될 수 있음), 아릴, 헤테로아릴, 비사이클, -NR²⁷-, -NR¹⁰-, -CR^{40,41}-, -O-, -C(O)-, -C(NR²⁷)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂- 및 -S-로부터 선택되고;

이들 각각은 안정한 화합물을 형성하도록 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 비-수소 R⁴⁰으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

R¹⁵, R¹⁶ 및 R¹⁷은 각 경우에 독립적으로 결합, 알킬, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO₂-, -S(O)-, -C(S)-, -C(O)NR²⁷-, -NR²⁷C(O)-, -O-, -S-, -NR²⁷-, -NR¹⁰-, -C(R^{40,41})-, 비사이클, 알켄, 알킨, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로사이클, 지방족, 시클로알킬, 헤테로지방족, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 안정한 화합물을 형성하도록 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 R⁴⁰으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R¹⁵, R¹⁶, 및 R¹⁷ 중 2개 이하는 결합이 되도록 선택되고;

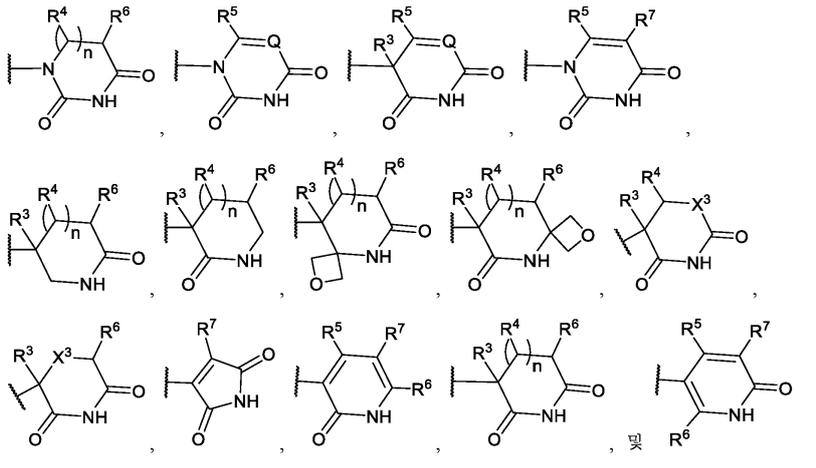
R¹⁸은 수소, 할로젠, 시아노, -C(O)R²⁷, -C(O)OR²⁷, 알킬, -C(O)NR^{10,27}, -NR²⁷C(O)R²⁷, -NR^{10,27}, -OR²⁷, -SR²⁷, 알켄, 알킨, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로사이클, 지방족, 헤테로지방족, 헤테로아릴로부터 선택되고; 이들 각각은 안정한 화합물을 형성하도록 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 R⁴⁰으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 X, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 주위 사용 조건 하에 목적하는 저장 수명 동안 안정한 R¹ 모이어티를 제공하도록 조합으로 선택되고;

R²⁷은 각 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알켄, 알킨, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 시클로알킬, 지방족 및 헤테로지방족으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁴⁰은 각 경우에 독립적으로 수소, 지방족, 헤테로지방족, 시아노, 니트로, 알킬, 할로젠, 할로알킬, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹², -SO₂R¹², 및 -NR^{10,11}로부터 선택되고;

R⁴¹은 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 수소이고;

A는 하기로부터 선택되고:



n은 0, 1, 또는 2이고;

X³은 NR¹⁰, NR^{6'}, 0, 또는 S이고;

Q는 CR⁷ 또는 N이고;

R³은 수소, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬이거나;

또는 R³ 및 R⁶은 조합되어 1 또는 2개 탄소 부착을 형성하거나;

또는 R³ 및 R⁴는 조합되어 1, 2, 3 또는 4개 탄소 부착을 형성하거나;

또는 R³ 및 R³에 인접한 R⁴ 기는 조합되어 이중 결합을 형성하고;

R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠, 할로알킬, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹², -SO₂R¹², 및 -NR¹⁰R¹¹로부터 선택되고;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠, 할로알킬, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹², -SO₂R¹², 및 -NR¹⁰R¹¹로부터 선택되고;

R^{6'}는 수소, 알킬 또는 할로알킬이거나;

또는 R³ 및 R^{6'}는 조합되어 1 또는 2개 탄소 부착을 형성하고;

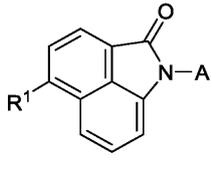
각각의 R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, 지방족, 알킬, 할로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R¹², -S(O)R¹², 및 -SO₂R¹²로부터 선택되고;

각각의 R¹²는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, -NR¹³R¹⁴, 및 OR¹³으로부터 선택되고;

각 경우의 R¹³ 및 R¹⁴는 독립적으로 수소, 알킬, 및 할로알킬로부터 선택된다.

청구항 2

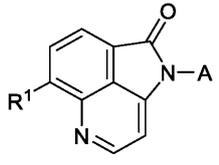
제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물:



또는 그의 제약상 허용되는 염.

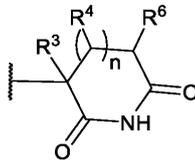
청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물:



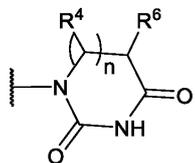
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4



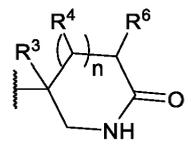
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 5



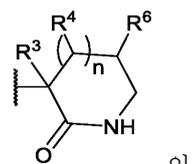
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 6



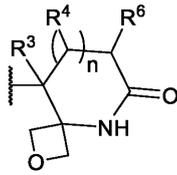
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 7



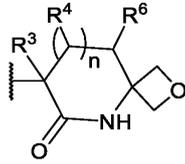
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 8



제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 9



제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R⁴가 수소인 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서, R⁴가 알킬인 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서, R⁴가 할로겐인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제4항 및 제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R³ 및 R⁴가 조합되어 1, 2, 3 또는 4개 탄소 부착을 형성하는 것인 화합물.

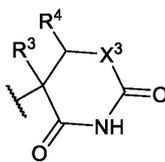
청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 화합물.

청구항 16

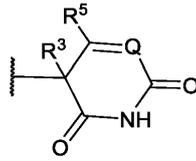
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2인 화합물.

청구항 17



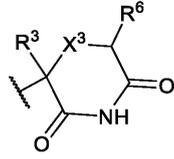
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 18



제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 19



제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 수소인 화합물.

청구항 21

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 알킬인 화합물.

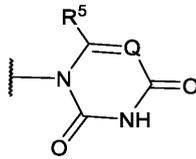
청구항 22

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 할로알킬인 화합물.

청구항 23

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 메틸인 화합물.

청구항 24



제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

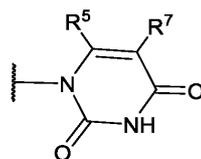
청구항 25

제18항 또는 제24항에 있어서, Q가 N인 화합물.

청구항 26

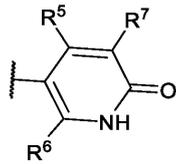
제18항 또는 제24항에 있어서, Q가 CH인 화합물.

청구항 27



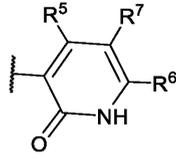
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 28



제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 29



제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, R⁶이 수소인 화합물.

청구항 31

제28항 또는 제29항에 있어서, R⁶이 알킬인 화합물.

청구항 32

제28항 또는 제29항에 있어서, R⁶이 할로알킬인 화합물.

청구항 33

제28항 또는 제29항에 있어서, R⁶이 할로젠인 화합물.

청구항 34

제28항 또는 제29항에 있어서, R⁶이 NR¹⁰R¹¹인 화합물.

청구항 35

제28항 또는 제29항에 있어서, R⁶이 OR¹⁰인 화합물.

청구항 36

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 수소인 화합물.

청구항 37

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 알킬인 화합물.

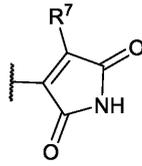
청구항 38

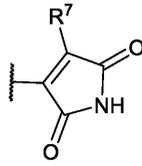
제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 할로알킬인 화합물.

청구항 39

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 할로젠인 화합물.

청구항 40



제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가  인 화합물.

청구항 41

제27항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷이 수소인 화합물.

청구항 42

제27항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷이 알킬인 화합물.

청구항 43

제27항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷이 할로알킬인 화합물.

청구항 44

제27항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷이 할로겐인 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 알킬인 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 헤테로사이클인 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 아릴인 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 헤테로아릴인 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 비사이클인 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -NR²⁷-인 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -NR¹⁰-인 화합물.

청구항 52

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -CR⁴⁰R⁴¹-인 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -O-인 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -C(O)-인 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -C(NR²⁷)-인 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -C(S)-인 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -S(O)-인 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -S(O)₂-인 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -S-인 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X가 결합인 화합물.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁵가 결합인 화합물.

청구항 62

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁵가 알킬인 화합물.

청구항 63

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁵가 헤테로사이클인 화합물.

청구항 64

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁵가 아릴인 화합물.

청구항 65

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁵가 헤테로아릴인 화합물.

청구항 66

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁵가 비사이클인 화합물.

청구항 67

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁵가 할로알킬인 화합물.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 알킬인 화합물.

청구항 69

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 헤테로사이클인 화합물.

청구항 70

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 아릴인 화합물.

청구항 71

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 헤테로아릴인 화합물.

청구항 72

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 비사이클인 화합물.

청구항 73

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 할로알킬인 화합물.

청구항 74

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 -S(O)₂-인 화합물.

청구항 75

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 -C(O)-인 화합물.

청구항 76

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 -C(O)O-인 화합물.

청구항 77

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 -OC(O)-인 화합물.

청구항 78

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 -O-인 화합물.

청구항 79

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 -NR¹⁰-인 화합물.

청구항 80

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 결합인 화합물.

청구항 81

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁷이 결합인 화합물.

청구항 82

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁷이 알킬인 화합물.

청구항 83

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁷이 헤테로사이클인 화합물.

청구항 84

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁷이 아릴인 화합물.

청구항 85

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁷이 헤테로아릴인 화합물.

청구항 86

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁷이 비사이클인 화합물.

청구항 87

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁷이 할로알킬인 화합물.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 수소인 화합물.

청구항 89

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 할로겐인 화합물.

청구항 90

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 -C(O)R²⁷인 화합물.

청구항 91

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 -C(O)OR²⁷인 화합물.

청구항 92

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 -C(O)NR^{10,27}인 화합물.

청구항 93

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 -NR²⁷C(O)R²⁷인 화합물.

청구항 94

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 -NR^{10,27}인 화합물.

청구항 95

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 -OR²⁷인 화합물.

청구항 96

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 아릴이고, 이는 안정한 화합물을 형성하도록 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 R⁴⁰으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 97

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 헤테로사이클이고, 이는 안정한 화합물을 형성하도록 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 R⁴⁰으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되는 것인

화합물.

청구항 98

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R^{18} 이 헤테로아릴이고, 이는 안정한 화합물을 형성하도록 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 R^{40} 으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 및 R^{11} 이 독립적으로 수소, 알킬, 및 $-C(O)R^{12}$ 로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 100

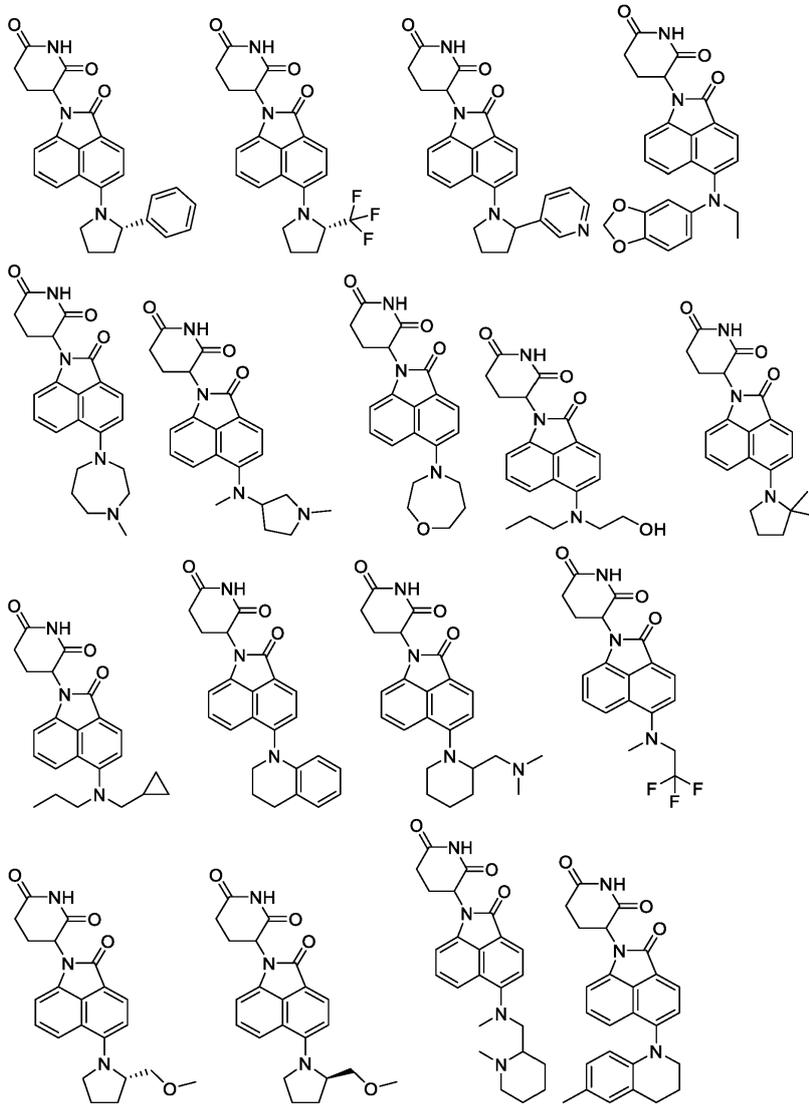
제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12} 가 $-NR^{13}R^{14}$ 또는 OR^{13} 인 화합물.

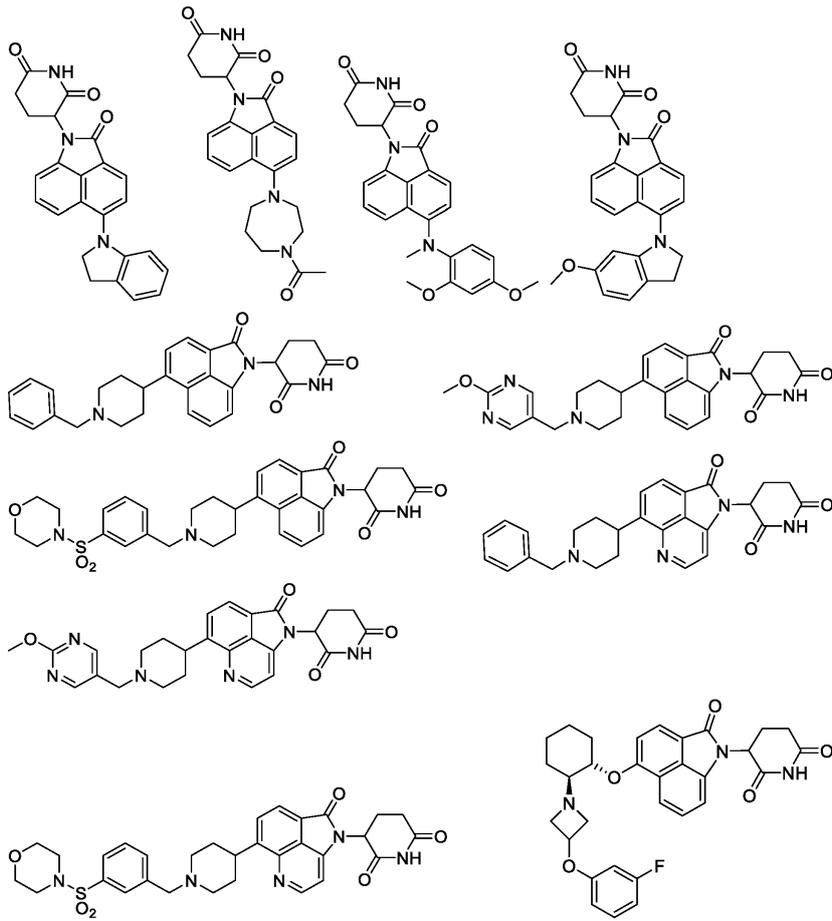
청구항 101

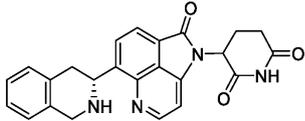
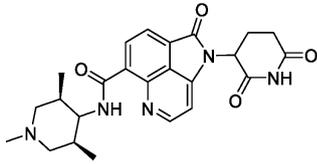
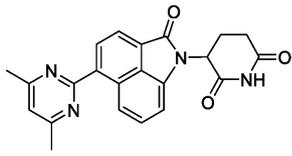
제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 및 R^{14} 가 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택된 것인 화합물.

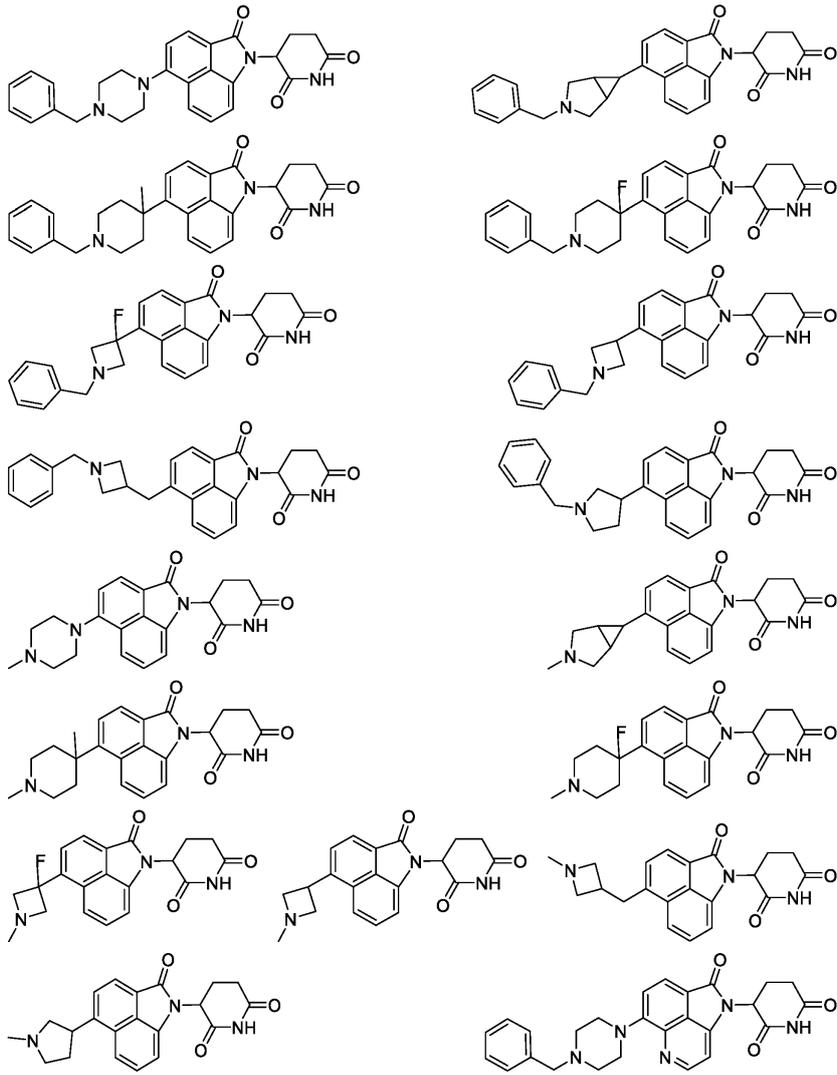
청구항 102

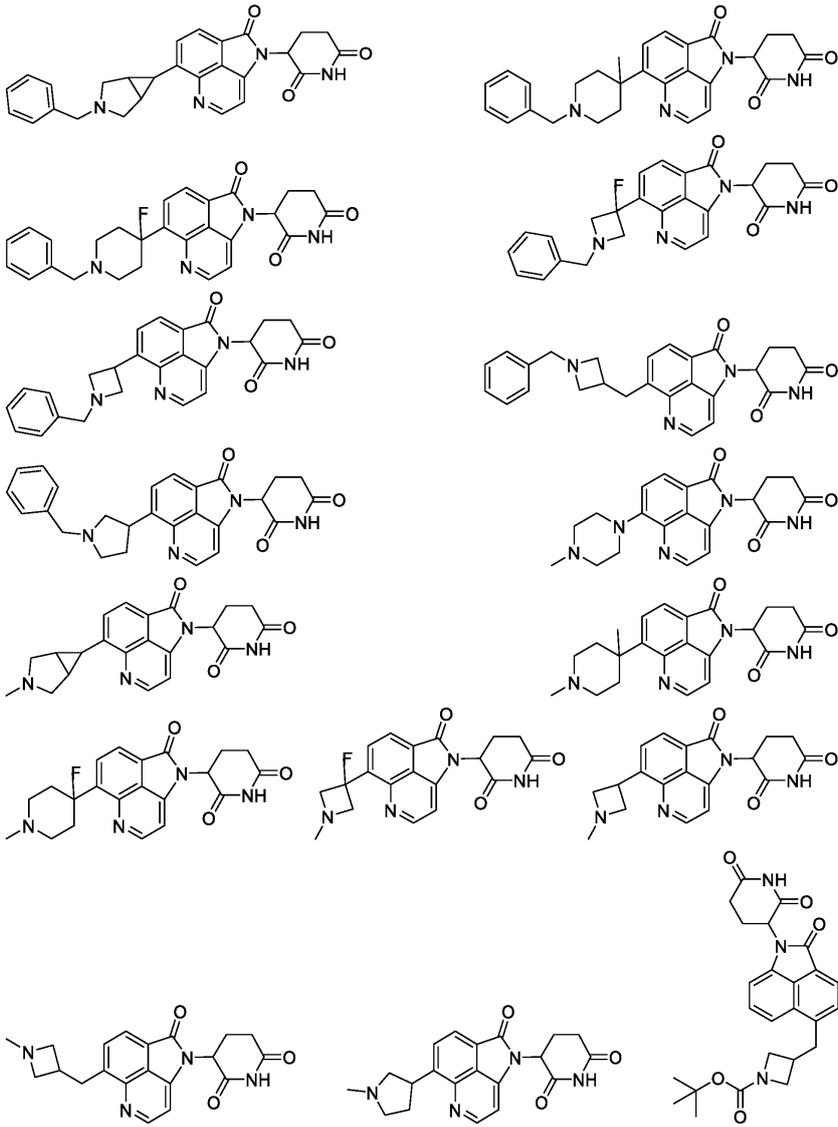
하기로부터 선택된 화합물:

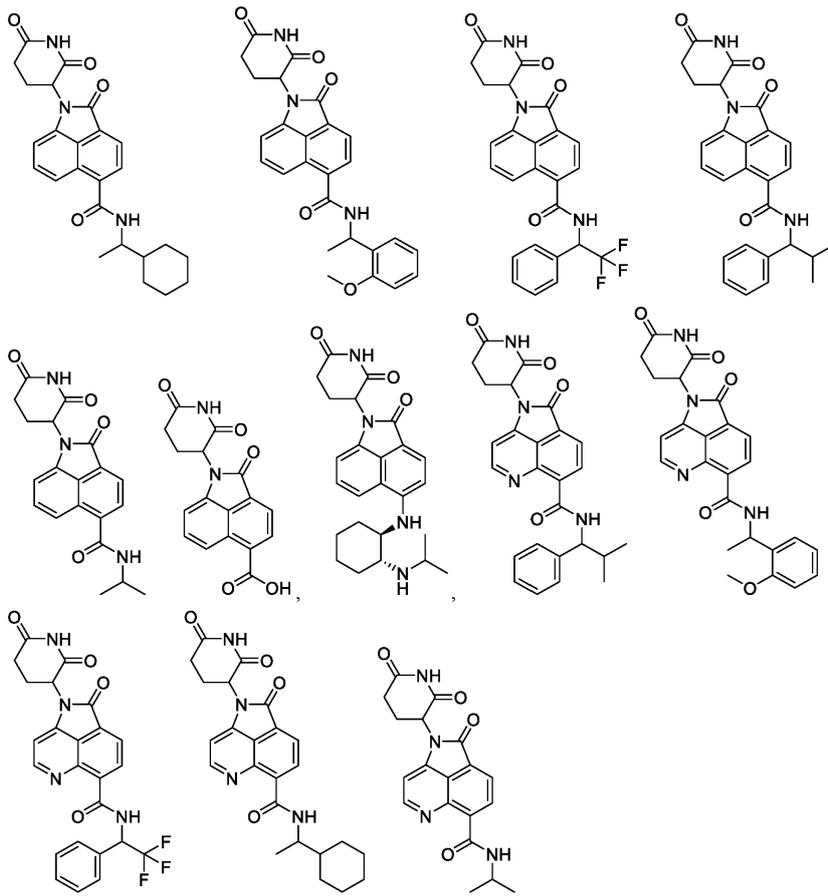












또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 103

제1항 내지 제102항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 104

세레블론, IKZF2 및/또는 IKZF4에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 유효 용량의 제1항 내지 제102항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 세레블론, IKZF2 및/또는 IKZF4에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 장애가 IKZF2 또는 IKZF4에 의해 매개되는 것인 방법.

청구항 106

제104항 또는 제105항에 있어서, 장애가 암 또는 종양인 방법.

청구항 107

제104항 또는 제105항에 있어서, 장애가 면역, 자가면역 또는 염증성 장애인 방법.

청구항 108

제104항 또는 제105항에 있어서, 장애가 혈액 악성종양인 방법.

청구항 109

제104항 또는 제105항에 있어서, 장애가 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 흑색종, 유방암, 삼중 음성

유방암, 다발성 골수종, 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프모구성 백혈병 또는 골수이형성 증후군인 방법.

청구항 110

제1항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 세레블론, IKZF2 및/또는 IKZF4에 의해 매개되는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물.

청구항 111

제110항에 있어서, 장애가 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 것인 화합물.

청구항 112

제110항 또는 제111항에 있어서, 장애가 암 또는 종양인 화합물.

청구항 113

제110항 또는 제111항에 있어서, 장애가 면역, 자가면역 또는 염증성 장애인 화합물.

청구항 114

제110항 또는 제111항에 있어서, 장애가 혈액 악성종양인 화합물.

청구항 115

제110항 또는 제111항에 있어서, 장애가 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 흑색종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 다발성 골수종, 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프모구성 백혈병 또는 골수이형성 증후군인 화합물.

청구항 116

인간에서의 세레블론, IKZF2 및/또는 IKZF4에 의해 매개되는 장애의 치료에서의 제1항 내지 제102항 중 어느 한 항으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물의 용도.

청구항 117

제116항에 있어서, 장애가 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 것인 용도.

청구항 118

제116항 또는 제117항에 있어서, 장애가 암 또는 종양인 용도.

청구항 119

제116항 또는 제117항에 있어서, 장애가 면역, 자가면역 또는 염증성 장애인 용도.

청구항 120

제116항 또는 제117항에 있어서, 장애가 혈액 악성종양인 용도.

청구항 121

제116항 또는 제117항에 있어서, 장애가 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 흑색종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 다발성 골수종, 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프모구성 백혈병 또는 골수이형성 증후군인 용도.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

[0001]

[0002] 본 출원은 2020년 10월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 63/091,875를 우선권 주장하며, 상기 가출원은 그 전문 이 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 IKZF2 (헬리오스(Helios)) 및/또는 IKZF4 (에오스(Eos)) 전사 인자에 의해 매개되는 의학적 장애의 치료를 위한 유비퀴틴 프로테아솜 경로에 의한 IKZF2 및/또는 IKZF4의 분해를 위한 트리시클릭 세레블론 결합제를 제공한다.

[0005] 참조에 의한 포함

[0006] 2021년 10월 14일에 생성되고 크기가 3.94 KB인 "16010-057W01_SequenceListing_ST25.txt"로 명명된 텍스트 파일의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0007] 단백질 분해는 세포 항상성을 유지하는 고도로 조절되고 필수적인 과정이다. 손상, 미스폴딩 또는 과잉 단백질의 선택적 확인 및 제거는 유비퀴틴-프로테아솜 경로 (UPP)를 통해 달성된다. UPP는 항원 프로세싱, 아폽토시스, 소기관 발생, 세포 주기, DNA 전사 및 복구, 분화 및 발생, 면역 반응 및 염증, 신경 및 근육 변성, 신경망의 형태 발생, 세포 표면 수용체, 이온 채널 및 분비 경로의 조정, 스트레스 및 세포외 조절제에 대한 반응, 리보솜 생물 발생 및 바이러스 감염을 비롯한 거의 모든 세포 과정의 조절에 중추적이다.

[0008] E3 유비퀴틴 리가제에 의한 다수의 유비퀴틴 분자의 말단 리신 잔기로의 공유 부착은 프로테아솜 분해를 위한 단백질을 표시하고, 여기서 단백질은 작은 펩티드 및 결국 그의 구성 아미노산으로 소화되어 신규 단백질에 대한 빌딩 블록으로서의 역할을 한다. 결합하는 프로테아솜 분해는 특히 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근육 이영양증, 심혈관 질환 및 암을 포함한 다양한 임상 장애와 연관되었다.

[0009] 이카로스 ("IKZF") 패밀리는 특정 생리학적 과정, 특히 림프구 발생에 중요한 일련의 아연-핑거 단백질 전사 인자이다 (문헌 [Fan, Y. and Lu, D. "The Ikaros family of zinc-finger proteins" Acta Pharmaceutica Sinica B, 2016, 6:513-521] 참조). 이카로스 ("IKZF1")는 1992년에 처음 발견되었으며 (문헌 [Georgopoulos, K. et al. "Ikaros, an early lymphoid-specific transcription factor and a putative mediator for T cell commitment" Science, 1992, 258:802-812] 참조), 이후 20년에 걸쳐 다음과 같은 4종의 추가의 상동체가 확인되었다: 헬리오스 ("IKZF2"), 아이올로스(Aiolos) ("IKZF3"), 에오스 ("IKZF4"), 및 페가수스(Pegasus) ("IKZF5") (문헌 [John, L. B., and Ward, A.C. The Ikaros gene family: transcriptional regulators of hematopoiesis and immunity" Mol Immunol, 2011, 48:1272-1278] 참조). 각각의 상동체 유전자는 선택적 스플라이싱을 통해 여러 단백질 이소형을 생산할 수 있으며, 이는 이론적으로 다양한 상동체의 상이한 조합을 통해 다수의 단백질 복합체의 생성을 가능하게 한다. 이러한 패밀리의 구성원 중에서 고도로 보존된 것은, 단백질 패밀리의 다양한 구성원 중에서 단백질 상호작용을 매개하는 C-말단에서의 2개의 Cys₂His₂ 아연 핑거 모티프의 세트이다. N-말단에 4개 이하의 아연 핑거 모티프가 DNA 서열의 인지를 위해 존재하며, 이들 N-말단 아연 핑거의 수는 선택적 스플라이싱으로 인해 달라진다. 이들 N-말단 아연 핑거가 없는 이소형은 전사 활성화에 대한 우성 음성 효과를 나타낸다 (문헌 [Winandy, S. et al. "A dominant mutation in the Ikaros gene leads to rapid development of leukemia and lymphoma" Cell, 1995, 83:289-299] 참조).

[0010] 신체 내의 이카로스 단백질 패밀리의 다양한 구성원의 분포는 상당히 상이하다. 이카로스, 헬리오스 및 아이올로스는 주로 림프성 세포 및 그의 상응하는 전구세포에 존재하며, 이카로스는 뇌에서 추가로 또한 검출되고, 이카로스 및 헬리오스는 적혈구 세포에서 또한 검출된다. 에오스 및 페가수스는 보다 광범위하게 확산되어 있으며, 골격근, 간, 뇌 및 심장에서 발견된다 (문헌 [Perdomo, J. et al. "Eos and Pegasus, two members of the Ikaros family of proteins with distinct DNA binding activities: J Biol Chem, 2000, 275:38347-38354; Schmitt, C. et al. "Aiolos and Ikaros: regulators of lymphocyte development, homeostasis and lymphoproliferation" Apoptosis, 2002, 7:277-284; Yoshida, T. and Georgopoulos, K. "Ikaros fingers on lymphocyte differentiation" Int J Hematol, 2014, 100:220-229] 참조).

[0011] 조절 T 세포 (Treg)는 항상성, 자기-관용 및 자가면역을 유지하기 위해 면역 반응을 억제하는 T 세포의 특수화된 하위집단이다 (PMID:20672742). Treg는 T 세포 증식 및 시토카인 생산을 억제할 수 있다. Treg의 다수의 하위세트가 존재한다.

- [0012] Treg는 IL-2를 소비하고, IL-2 발현을 제한하고, CTLA4를 상향조절하여 항원 제시 세포 (APC)를 억제함으로써 CD4+ 및 CD8+ T 세포를 억제한다. Treg는 또한 시토카인 (IL-10, IL-35 및 TGF- β)을 생산하여 이펙터 T-세포 활성화를 억제할 뿐만 아니라 그랜자임 및/또는 퍼포린을 분비하여 이펙터 세포를 파괴한다. 또한, Treg는 최적의 T 세포 활성화를 방지할 수 있는 중양 미세환경에서 ATP로부터 아데노신을 생성한다.
- [0013] Treg는 종양 또는 암을 공격하는 다른 T 세포에 대해 길항적으로 작용한다. 암 환경에서, 과량의 Treg 활성화는 면역계가 암 세포를 파괴하는 것을 방지할 수 있다. 자가면역 질환에서, 너무 적은 Treg는 다른 자가면역 세포가 신체 자신의 조직을 공격하게 할 수 있다. 다발성 골수종 환자에서의 순환기 내의 Treg의 백분율은 건강한 사람들에서보다 유의하게 더 높고, Treg가 높은 다발성 골수종 환자는 수명이 보다 더 짧다.
- [0014] Treg는 FoxP₃ (포크헤드 박스 P₃)를 발현하는 CD4+ T 세포의 하위세트이며, 이는 조절 T 세포의 발생 및 기능에서 조절 경로의 주요 조절자인 전사 인자이다. FoxP₃는 천연 Treg 세포 (nTreg) 및 적응/유도 T 조절 세포 (a/iTreg) 둘 다에 대한 마커이다. 다수의 연구는 FoxP₃가 암 발생에서 중요한 역할을 한다는 것을 보여주었다.
- [0015] IKZF2 및 IKZF4는 Treg 세포에서 선택적으로 발현되지만, 이펙터 또는 기억 세포에서는 그렇지 않다. FoxP₃/IKZF4/CtBP1은 Treg에서 유전자 발현 (IL-2, IFN- γ)을 억제하고 그의 억제 특성을 유지하는 억제 복합체를 형성한다. Treg에서 IKZF4를 녹다운시키는 것은 면역 반응을 억제하는 세포의 능력을 제거하고, 부분적인 이펙터 기능을 가능하게 한다. Mir-17은 분해를 위해 IKZF4를 표적화하고, 그의 과다발현은 Treg의 억제 활성을 감소시킨다. MiR-17이 결여된 Treg는 증가된 억제를 나타낸다. 마우스 FoxP₃ 안티센스 올리고로 처리된 동계 종양-보유 마우스는 종양 성장을 유의하게 약화시킨다. IKZF4가 FoxP₃과 상호작용함으로써 Treg의 억제 기능 중 많은 것들을 제어하는데 중요한 역할을 한다는 것이 보다 명백해지고 있다.
- [0016] IKZF2는 IKZF4와 별개의 메커니즘을 통해 Treg 분화를 조절한다. FoxP₃-발현 Treg에서의 IKZF2 녹아웃은 STAT5 (FoxP₃를 조절함)를 통한 T-이펙터 시토카인의 발현 및 (IL-2의 증가를 갖는) 억제 특성의 상실을 촉진한다. IKZF4 녹아웃과 같이, IKZF2 녹아웃은 염증성 장 질환 모델에서 자가면역 질환을 예방할 수 없다. IKZF2는 백혈병성 줄기 세포에서 고도로 발현되고, 백혈병유발에 기여한다. IKZF2는 백혈병성 줄기 세포에서 자가-재생 전사 인자인 HOXA9 및 MYC의 염색질 접근성을 조절하고, 그의 발현을 유지한다. IKZF2는 C/EBP 모티프를 함유하는 골수 분화 유전자의 접근성을 억제함으로써 골수 분화를 억제한다.
- [0017] IKZF1 및 IKZF3과 달리, IKZF4는 T_H1 유전자의 양성 조절자로서 기능할 수 있음이 시사된다. IKZF4 발현은 전사체 및 단백질 수준 둘 다에서 T_H1 유전자의 발현과 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, IKZF4는 T_H1 분화 및 기능의 조절에서 IKZF1 및 IKZF3과 반대되는 역할을 할 수 있다. 또한, IKZF1 및 IKZF3과 달리, IKZF4는 T_H17 분화를 음성 조절할 수 있다. 마찬가지로, IKZF4는 T_{RM} 세포에서 IKZF1 및 IKZF3의 기능과 반대되는 역할을 하는 것으로 보인다.
- [0018] IKZF2 및 IKZF4는 통상적인 소분자 억제제 약물에 의해 선택적으로 표적화되지 않았었고, 선택적으로 표적화되지 않을 수 있다.
- [0019] IKZF2 및/또는 IKZF4를 선택적으로 분해할 수 있는 약물의 확인 및 사용에 대한 연구는 거의 없었으며, 따라서 이는 연구 중에 있다.
- [0020] 노파르티스(Novartis)는 IKZF2/4 단백질 분해제의 임상 시험 중에 있다. 문헌 [Adcock, et al., Novartis AG, WO 2020/012334; Beckwith, et al., Novartis AG, WO 2020/012337; Visser, et al., Novartis AG, WO 2019/038717; and Binazzi, et al., Novartis AG, WO 2020/128972]을 참조한다.
- [0021] 다나 파버 캔서 인스티튜트(Dana Farber Cancer Institute)는 또한 이러한 일반적인 영역에 특허 출원을 출원하였다: [Gray, et al., Dana-Farber Cancer Institute, WO 2020/006264; and Verano, et al., Dana Farber Cancer Institute, WO 2020/117759, and WO 2021/087093]. 브리스톨-마이어드 스쿼브 캄파니(Bristol-Myers Squibb Company)는 또한 IKZF2 분해제에 대해, 예를 들어 WO 2021/101919 및 WO 2021/194914를 출원하였다.
- [0022] 이오니스 파마슈티칼스(Ionis Pharmaceuticals) 및 아스트라 제네카(Astra Zeneca)는 FoxP₃를 표적으로 하고 조절 T-세포의 면역억제 기능을 억제하며 동계 마우스에서 항종양 효과를 생성하는 고친화도 올리고뉴클레오티드

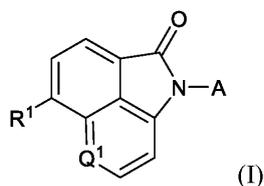
(AZD8701)를 보고하였다 (AACR Annual Meeting Abst 5561; April 2018).

- [0023] C4 테라퓨틱스, 인크.(C4 Therapeutics, Inc.)에 의해 출원된 PCT/US2019/24094 및 PCT/US2020/02678은 이카로스 (IKZF1/3)의 분해를 위한 세레블론 결합제를 개시한다.
- [0024] 칼리코 라이프 사이언시스 엘엘씨(Calico Life Sciences LLC) 및 아브비 인크.(AbbVie Inc.)에 의해 출원된 WO 2021/127586은 다양한 세레블론 리간드에 공유 결합된 PTPN1 및 PTPN2 리간드를 기재한다.
- [0025] 이들 노력에도 불구하고, 종양 및 암을 포함한 비정상적 세포 증식을 수반하는 장애의 치료를 포함한 의료 요법을 위한 아연 핑거 단백질, 예컨대 IKZF2 및 IKZF4의 선택적 분해를 촉매하는 화합물에 대한 필요가 남아있다.

발명의 내용

- [0026] 특정 트리스클릭 글루타리미드 화합물이 IKZF2 및/또는 IKZF4를 분해할 수 있다는 것을 발견하였다. 또한, 특정 실시양태에서, 이들 트리스클릭 화합물은 IKZF1 또는 IKZF3에 비해 IKZF2 및/또는 IKZF4에 대해 선택성을 나타낸다. 따라서, IKZF2 및/또는 IKZF4를 선택적으로 분해하는 약물에 반응성인 의학적 장애, 예를 들어 비정상적 세포 증식, 예컨대 암, 염증성 장애, 신경변성 장애 및 자가면역 장애를 치료하기 위해 숙주, 전형적으로 인간에게 유효량으로 투여될 수 있는 신규 트리스클릭 화합물이 제공된다. 본 발명은 기재된 IKZF2 및/또는 IKZF4 분해제 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 이와 함께 그의 용도 및 제조를 포함한다.
- [0027] 특정 실시양태에서, 본 발명의 트리스클릭 화합물은 표준 HiBiT 생물발광 검정에서 IKZF1 및/또는 IKZF3에 비해 IKZF2 및/또는 IKZF4에 대한 시험관내 분해 선택성이 적어도 약 1.5, 2, 3, 5, 또는 심지어 10배이다.
- [0028] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 트리스클릭 글루타리미드 또는 그의 제약상 허용되는 염은, IKZF2 및/또는 IKZF4를 선택적으로 분해함으로써, Treg 세포 및/또는 다른 연관된 시토카인 및 질환에 대한 숙주의 정상 면역 반응을 감소시키는 매개자의 존재로 인해 면역억제된 환경에 있는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 하나의 비제한적 실시양태에서, 숙주 생검은 최적의 요법을 결정하기 위해 바이오마커 FoxP₃에 대해, 또는 IL-10, IL-35 또는 TGFβ의 상향조절에 대해 시험될 수 있다.
- [0029] 본원에 개시된 선택된 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 IKZF2 또는 IKZF4에 의해 매개되는 장애, 예를 들어 고형 종양, 예컨대 폐암, 예컨대 소세포 폐 암종 또는 비소세포 폐 암종 (예를 들어 PD-1 또는 PD-L1에 불응성인 것들), 흑색종 (예를 들어 PD-1 또는 PD-L1에 불응성인 것들), 유방암 (삼중 음성 유방암 포함) 또는 조혈 악성종양, 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프모구성 백혈병, 골수이형성 증후군 또는 다른 표적 적응증을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 암은 FoxP₃ CD4+ 세포가 증가된 CLL이다. Jurkat 세포 (T-ALL)는 IKZF2 및 IKZF4를 발현하는 것으로 공지되어 있고, 따라서 이들 화합물은 T-ALL을 치료하는데 사용될 수 있다. IKZF2 또는 IKZF4에 의해 매개되는 암의 추가의 예는 T-세포 백혈병, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 골수성 백혈병, 비인두암, 미소위성체 안정한 결장직장암, 흉선종 및 카르시노이드를 포함한다.
- [0030] 특정 실시양태에서, IKZF2 및/또는 IKZF4의 선택적 분해제는 그를 필요로 하는 숙주에게 치료될 암 또는 비정상적 세포 증식에 대한 또 다른 활성제, 예를 들어 체크포인트 억제제, CAR-T 요법, 표적화된 항체, 항체 약물 접합체 또는 다른 표준 관리 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 면역 체크포인트 억제제 요법 시 진행된 적이 있었던 암을 갖거나, 높은 종양 부담을 갖거나, 약 60 또는 65세 초과이거나, 또는 증가된 수의 Treg 마커를 갖는다. 면역억제를 치료하는 또 다른 화합물 또는 생물체제와 조합하여 사용되는 경우에, 이는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, B 세포, NK 세포, 대식세포 또는 수지상 세포의 증진된 활성화 및 이펙터 기능을 유도할 수 있다.

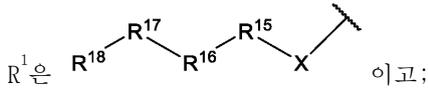
[0031] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물:



- [0032]
- [0033] 또는 그의 제약상 허용되는 염, N-옥시드, 동위원소 유도체 또는 전구약물을, 임의로 조성물을 형성하기 위한

제약상 허용되는 담체 중에 제공하며;

여기서:



[0036] Q^1 은 CH 또는 N이고;

[0037] X는 결합, 알킬, 지방족, 헤테로사이클 (이는 고리 중 C 및/또는 N을 통해 결합될 수 있음), 아릴, 헤테로아릴, 비사이클, $-NR^{27}-$, $-NR^{10}-$, $-CR^{40}R^{41}-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(NR^{27})-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 및 $-S-$ 로부터 선택되고; 이들 각각은 안정한 화합물을 형성하도록 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 비-수소 R^{40} 으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0038] R^{15} , R^{16} 및 R^{17} 은 각 경우에 독립적으로 결합, 알킬, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-SO_2-$, $-S(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^{27}-$, $-NR^{27}C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{27}-$, $-NR^{10}-$, $-C(R^{40}R^{41})-$, 비사이클, 알켄, 알킨, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로사이클, 지방족, 시클로알킬, 헤테로지방족, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 안정한 화합물을 형성하도록 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 R^{40} 으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^{15} , R^{16} , 및 R^{17} 중 2개 이하는 결합이 되도록 선택되고;

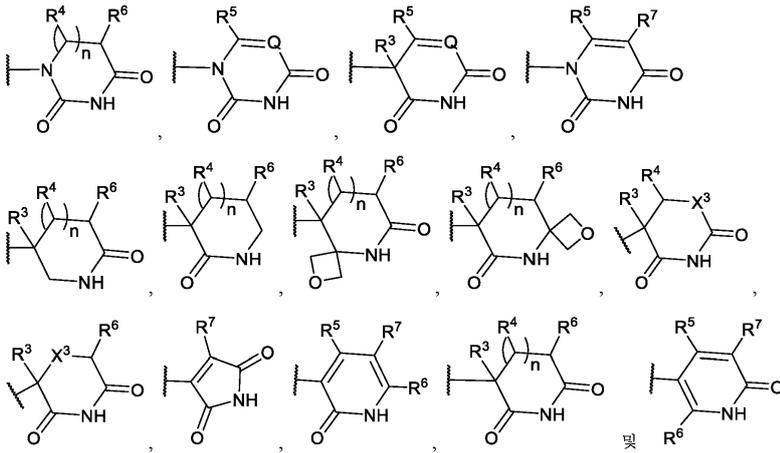
[0039] R^{18} 은 수소, 할로젠, 시아노, $-C(O)R^{27}$, $-C(O)OR^{27}$, 알킬, $-C(O)NR^{10}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{10}R^{27}$, $-OR^{27}$, $-SR^{27}$, 알켄, 알킨, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로사이클, 지방족, 헤테로지방족, 헤테로아릴로부터 선택되고; 이들 각각은 안정한 화합물을 형성하도록 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 R^{40} 으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 X, R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 주위 사용 조건 하에 목적하는 저장 수명, 예를 들어 적어도 약 2, 3, 4, 5 또는 6개월 또는 그 초과 동안 안정한 R^1 모이어티를 제공하도록 조합으로 선택되고; 전형적으로 X, R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 1, 2 또는 3개 이하의 헤테로원자가 순차적으로 연결될 수 있도록 선택되고;

[0040] R^{27} 은 각 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알켄, 알킨, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 시클로알킬, 지방족 및 헤테로지방족으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0041] R^{40} 은 독립적으로 각 경우에 수소, 지방족, 헤테로지방족, 시아노, 니트로, 알킬, 할로젠 (구체적으로 F, Cl, Br 포함), 할로알킬, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{12}$, $-SO_2R^{12}$, 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로부터 선택되고;

[0042] R^{41} 은 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 수소이고;

[0043] A는 하기로부터 선택되고:



[0044]

[0045]

[0046]

[0047]

[0048]

[0049]

[0050]

[0051]

[0052]

[0053]

[0054]

[0055]

[0056]

[0057]

[0058]

[0059]

[0060]

n은 0, 1, 또는 2이고;

X³은 NR¹⁰, NR^{6'}, 0, 또는 S이고;

Q는 CR⁷ 또는 N이고;

R³은 수소, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬이거나;

또는 R³ 및 R⁶은 조합되어 1 또는 2개 탄소 부착을 형성하거나;

또는 R³ 및 R⁴는 조합되어 1, 2, 3 또는 4개 탄소 부착을 형성하거나;

또는 R³ 및 R³에 인접한 R⁴ 기는 조합되어 이중 결합을 형성하고;

R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠, 할로알킬, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹², -SO₂R¹², 및 -NR¹⁰R¹¹로부터 선택되고;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠, 할로알킬, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹², -SO₂R¹², 및 -NR¹⁰R¹¹로부터 선택되고;

R^{6'}는 수소, 알킬 또는 할로알킬이거나;

또는 R³ 및 R^{6'}는 조합되어 1 또는 2개 탄소 부착을 형성하고;

각각의 R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, 지방족, 알킬, 할로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R¹², -S(O)R¹², 및 -SO₂R¹²로부터 선택되고;

각각의 R¹²는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, -NR¹³R¹⁴, 및 OR¹³으로부터 선택되고;

각 경우의 R¹³ 및 R¹⁴는 독립적으로 수소, 알킬, 및 할로알킬로부터 선택된다.

가변기, 치환기, 실시양태의 모든 조합 및 이들 조합으로부터 생성된 화합물은 구체적으로 및 개별적으로 개시된 것으로 간주되며, 이러한 기재는 단지 공간의 편의를 위한 것이고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 단지 화합물의 속 또는 심지어 아속을 기재하는 것으로 의도되지 않으며, 대신에 예를 들어 적어도 약 2, 3, 4, 5 또는 6개월 또는 그 초과의 주위 사용 조건 하에 목적하는 저장 수명 동안 안정한 화합물인 하기 각각의 종을 제공하도록 의도된다.

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 세레블론에 결합하여, 세레블론과 IKZF2 또는 IKZF4 사이의 상호작용을 증가시키고, 프로테아솜에서의 단백질의 후속 유비퀴틴화 및 분해를 유도한다.

- [0061] 따라서, 일부 실시양태에서, 이러한 발견에 기초하여, IKZF2 또는 IKZF4에 의해 매개되는 장애 (특정 실시양태에서 림프성 장애임)를 갖는 환자의 치료를 위한 화합물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 장애는 백혈병이다. 특정 실시양태에서, 장애는 림프성 백혈병이다. 특정 실시양태에서, 장애는 림프모구성 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 혈액 악성종양, 예를 들어 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 예컨대 5q-증후군, 급성 림프모구성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 또는 만성 림프구성 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 선택된 화합물은 면역조정을 달성하고 혈관신생을 감소시키기 위해 투여된다.
- [0062] 다른 실시양태에서, 화합물 및 방법은 양성 성장, 신생물, 종양, 암, 비정상적 세포 증식, 면역 장애, 염증성 장애, 이식편-대-숙주 거부, 바이러스 감염, 박테리아 감염, 아밀로이드-기반 단백질병증, 단백질병증 또는 섬유화 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 장애의 치료를 위해 제시된다. 추가로, 유효량의 본원에 기재된 화합물로 치료될 수 있는 다른 장애가 하기 기재된다.
- [0063] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 화합물은 동위원소의 대략 천연 존재비, 즉 풍부한 양으로 원자의 적어도 1개의 목적하는 치환을 갖는다.
- [0064] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.
- [0065] 따라서, 본 발명은 적어도 하기 특징을 포함한다:
- [0066] (a) 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 (중수소화 유도체 포함) 또는 전구약물;
- [0067] (b) IKZF2 또는 IKZF4에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물;
- [0068] (c) 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자, 전형적으로 인간을 치료하는 방법이며, 여기서 환자는 본원에 기재된 장애, 예를 들어 IKZF2 또는 IKZF4에 의해 매개되는 장애를 갖는 것인 방법;
- [0069] (d) 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자, 전형적으로 인간을 치료하는 방법이며, 여기서 환자는 혈액 악성종양 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종을 갖는 것인 방법;
- [0070] (e) 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자, 전형적으로 인간을 치료하는 방법이며, 여기서 환자는 고형 악성종양 예컨대 비소세포 폐 암종, 소세포 폐 암종, 유방암, 흑색종, 전립선암, 결장암, 췌장암; 또는 일반적으로 면역억제 환경을 나타내는 암을 갖는 것인 방법;
- [0071] (f) 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자, 전형적으로 인간을 치료하는 방법이며, 여기서 환자는 고형 악성종양 예컨대 비소세포 폐 암종, 소세포 폐 암종, 유방암, 흑색종, 전립선암, 결장암, 췌장암; 또는 일반적으로 면역억제된 환경을 나타내는 암을 갖고, 여기서 환자는 또한 항 PD-1 또는 항 PD-L1 작용제를 투여받는 것인 방법;
- [0072] (g) 본원에 기재된 장애 중 어느 하나, 예컨대 IKZF2 또는 IKZF4에 의해 매개되는 장애를 갖는 환자, 전형적으로 인간의 치료에서의 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물의 용도;
- [0073] (h) 본원에 추가로 기재된 바와 같은, 화학식 I의 화합물에 감수성인 의학적 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물의 용도;
- [0074] (i) 화학식 I의 화합물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 숙주에서의 본원에 기재된 장애의 치료를 위한 의약의 제조 방법;
- [0075] (j) 본원에 기재된 임의의 암을 포함한 숙주에서의 암의 치료를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물;

- [0076] (k) 본원에 기재된 임의의 암을 포함한 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물의 용도;
- [0077] (l) 화학식 I의 화합물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 본원에 기재된 임의의 암을 포함한 숙주에서의 암의 치료를 위한 의약의 제조 방법;
- [0078] (m) 본원에 기재된 임의의 종양을 포함한 숙주에서의 종양의 치료를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물;
- [0079] (n) 본원에 기재된 임의의 종양을 포함한 종양의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물의 용도;
- [0080] (o) 화학식 I의 화합물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 본원에 기재된 임의의 종양을 포함한 숙주에서의 종양의 치료를 위한 의약의 제조 방법;
- [0081] (p) 숙주에서 면역, 자가면역, 염증성, 신경변성 또는 섬유화 장애의 치료를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물;
- [0082] (q) 면역, 자가면역, 염증성, 신경변성 또는 섬유화 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물의 용도;
- [0083] (r) 화학식 I의 화합물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 숙주에서의 면역, 자가면역, 염증성, 신경변성 또는 섬유화 장애의 치료를 위한 의약의 제조 방법;
- [0084] (s) 혈액 악성종양, 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종의 치료를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물;
- [0085] (t) 고형 악성종양 예컨대 비소세포 폐 암종, 소세포 폐 암종, 유방암, 흑색종, 전립선암, 결장암, 췌장암; 또는 일반적으로 면역억제 환경을 나타내는 암의 치료를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물;
- [0086] (u) 혈액 악성종양, 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물의 용도;
- [0087] (v) 혈액 악성종양, 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종의 치료를 위한 의약의 제조 방법;
- [0088] (w) 숙주-치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물;
- [0089] (x) 라세미체를 비롯한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 (해당하는 경우)의 혼합물로서의 본원에 기재된 화합물;
- [0090] (y) 단리된 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 (85, 90, 95, 97 또는 99% 초과로 순수함)를 포함한 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 (해당하는 경우) 풍부한 형태의 본원에 기재된 바와 같은 화합물; 및
- [0091] (z) 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 함유하는 치료 제품의 제조 방법.

도면의 간단한 설명

- [0092] 도 1은 다양한 R¹ 기를 추가하기 위해 중간체 3-(5-브로모-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온과 함께 사용될 수 있는 합성의 비제한적 예를 보여주는 합성 반응식이다.
- 도 2는 다양한 R¹ 기를 관능화하기 위해 중간체 1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-5-카르보알데히드 유도체와 함께 사용될 수 있는 합성의 비제한적 예를 보여주는 합성 반응식이다.
- 도 3은 본 발명의 IKZF2/4 분해 화합물의 대표적인 화학식이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0093]

I. 정의

[0094]

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 출원이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 또한 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수를 포함한다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 출원의 실시 및 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 참조로 포함된다. 본원에 인용된 참고문헌은 청구된 출원에 대한 선행 기술로 인정되지 않는다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 예는 단지 예시적이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다.

[0095]

화합물은 표준 명명법을 사용하여 기재된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0096]

본원에 기재된 각각의 화합물의 특정 실시양태에서, 화합물은 문맥에 의해 구체적으로 배제되지 않는 한 각각이 구체적으로 기재된 바와 같이 라세미체, 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, N-옥시드 또는 이성질체, 예컨대 회전이성질체의 형태일 수 있다.

[0097]

단수 용어는 양의 제한을 나타내는 것이 아니라, 언급된 항목 중 적어도 하나의 존재를 나타낸다. 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미한다. 값의 범위에 대한 언급은 본원에 달리 나타내지 않는 한, 단지 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서의 역할을 하는 것으로 의도되며, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 포함된다. 모든 범위의 중점은 범위 내에 포함되고, 독립적으로 조합 가능하다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내지 않거나 또는 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 적합한 순서로 수행될 수 있다. 예 또는 예시적인 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 예시하기 위한 것이며, 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범주에 대한 제한을 제기하지 않는다.

[0098]

본 발명은 동위원소의 천연 존재비 초과, 즉 풍부한 양의 원자의 적어도 1개의 목적하는 동위원소 치환을 갖는 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는, 즉 동일한 수의 양성자를 갖지만 상이한 수의 중성자를 갖는 원자이다. 동위원소 치환이 사용되는 경우, 공통적인 대체는 수소에 대한 적어도 1개의 중수소이다.

[0099]

보다 일반적으로, 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 하나의 비제한적 실시양태에서, 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (예를 들어, ^{14}C 사용), 반응 동역학 연구 (예를 들어, ^2H 또는 ^3H 사용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 포함한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 사용될 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 화합물에 존재하는 임의의 수소 원자는 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있는 치환인 ^{18}F 원자로 치환될 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물 및 그의 전구약물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 용이하게 입수가 가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체하여 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0100]

일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소, 예를 들어 중수소 (^2H) 및 삼중수소 (^3H)가 목적하는 결과를 달성하는 기재된 구조의 어느 곳에서나 사용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 탄소의 동위원소, 예를 들어 ^{13}C 및 ^{14}C 가 사용될 수 있다.

[0101]

동위원소 치환, 예를 들어 중수소 치환은 부분적이거나 완전할 수 있다. 부분 중수소 치환은 적어도 1개의 수소가 중수소로 치환된 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 동위원소는 임의의 관심 위치에서 동위원소가 90, 95 또는 99% 이상 풍부화된다. 하나의 비제한적 실시양태에서, 중수소는 목적하는 위치에서 90, 95 또는 99% 풍부화된다.

[0102]

하나의 비제한적 실시양태에서, 수소 원자의 중수소 원자로의 치환은 본원에 기재된 임의의 화합물에 제공될 수 있다. 예를 들어, 임의의 기가 예를 들어 메틸, 에틸 또는 메톡시이거나 또는 치환을 통해 그를 함유하는 경우, 알킬 잔기는 중수소화될 수 있다 (비제한적 실시양태에서, CDH_2 , CD_2H , CD_3 , CH_2CD_3 , CD_2CD_3 , CHDCH_2D ,

CH_2CD_3 , CHDCHD_2 , OCDH_2 , OCD_2H 또는 OCD_3 등). 특정의 다른 실시양태에서, 2개의 치환기가 조합하여 사이클을 형성하는 경우, 비치환된 탄소는 중수소화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 중수소는 생체내 화합물의 대사 동안 파괴되는 결합을 갖는 원자 상에 위치하거나, 또는 대사되는 결합으로부터 1, 2 또는 3개의 원자로 떨어져 있다 (예를 들어, 이는 α , β 또는 γ , 또는 1급, 2급 또는 3급 동위원소 효과로 지칭될 수 있음).

[0103] 본 발명의 화합물은 용매 (물 포함)와 용매화물을 형성할 수 있다. 따라서, 하나의 비제한적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물의 용매화된 형태를 포함한다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)과 1개 이상의 용매 분자의 분자 착물을 지칭한다. 용매의 비제한적 예는 물, 에탄올, 이소프로판올, 디메틸 술폰, 아세톤 및 다른 통상의 유기 용매이다. 용어 "수화물"은 본 발명의 화합물 및 물을 포함하는 분자 복합체를 지칭한다. 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것들, 예를 들어 D_2O , d_6 -아세톤, d_6 -DMSO를 포함한다. 용매화물은 액체 또는 고체 형태일 수 있다.

[0104] 2개의 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시 ("-")는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내는 데 사용된다. 예를 들어, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 는 케토 ($\text{C}=\text{O}$) 기의 탄소를 통해 부착된다.

[0105] "알킬"은 분지쇄 또는 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기이다. 하나의 비제한적 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 약 12개의 탄소 원자, 보다 일반적으로 1 내지 약 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유한다. 하나의 비제한적 실시양태에서, 알킬은 1 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 C_1 - C_2 , C_1 - C_3 , C_1 - C_4 , C_1 - C_5 , 또는 C_1 - C_6 이다. 본원에 사용된 바와 같은 명시된 범위는 독립적 종으로서 기재된 범위의 각각의 구성원을 갖는 알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, 본원에 사용된 용어 C_1 - C_6 알킬은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 나타내고, 이들 각각은 독립적 종으로서 기재됨을 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본원에 사용된 용어 C_1 - C_4 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 나타내고, 이들 각각은 독립적 종으로서 기재됨을 의미하는 것으로 의도된다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 네오펀틸, n-헥실, 2-메틸펜탄, 3-메틸펜탄, 2,2-디메틸부탄 및 2,3-디메틸부탄을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0106] "알케닐"은 쇠를 따라 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 지방족 탄화수소 기이다. 본원에 사용된 명시된 범위는 알킬 모이어티에 대해 상기 기재된 바와 같이 독립적 종으로서 기재된 범위의 각각의 구성원을 갖는 알케닐 기를 나타낸다. 하나의 비제한적 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 약 12개의 탄소 원자, 보다 일반적으로 2 내지 약 6개의 탄소 원자 또는 2 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서 알케닐은 C_2 , C_2 - C_3 , C_2 - C_4 , C_2 - C_5 , 또는 C_2 - C_6 이다. 알케닐 라디칼의 예는 에테닐, 프로페닐, 알릴, 프로페닐, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용어 "알케닐"은 또한 "시스" 및 "트랜스" 알케닐 기하구조, 또는 다르게는 "E" 및 "Z" 알케닐 기하구조를 구현한다. 용어 "알케닐"은 또한 적어도 1개의 불포화 지점을 보유하는 시클로알킬 또는 카르보시클릭 기를 포괄한다.

[0107] "알킬닐"은 쇠를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 분지형 또는 직쇄 지방족 탄화수소 기이다. 본원에 사용된 명시된 범위는 알킬 모이어티에 대해 상기 기재된 바와 같이 독립적 종으로서 기재된 범위의 각각의 구성원을 갖는 알킬닐 기를 나타낸다. 하나의 비제한적 실시양태에서, 알킬닐은 2 내지 약 12개의 탄소 원자, 보다 일반적으로 2 내지 약 6개의 탄소 원자 또는 2 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서 알킬닐은 C_2 , C_2 - C_3 , C_2 - C_4 , C_2 - C_5 , 또는 C_2 - C_6 이다. 알킬닐의 예는 에티닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐 및 5-헥시닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0108] "할로" 및 "할로젠"은 독립적으로 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘이다.

[0109] "할로알킬"은 할로젠 원자의 최대 허용가능한 수까지 상기 기재된 1개 이상의 할로 원자로 치환된 분지쇄 또는 직쇄 알킬 기이다. 할로알킬 기의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "퍼할로알킬"은 모든 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 알킬 기를 의미한다. 예는 트리

플루오로메틸 및 펜타플루오로에틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0110] 본원에 사용된 "아릴"은 방향족 고리계에 제공된 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭 또는 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼 (" C_{6-14} 아릴")을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_6 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{10} 아릴"; 예를 들어, 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{14} 아릴"; 예를 들어, 안트라실). "아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 시클로알킬 또는 헤테로사이클 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 탄소 원자의 수는 아릴 고리계 내의 탄소 원자의 수를 계속해서 지정한다. 1개 이상의 융합된 시클로알킬 또는 헤테로사이클 기는 4 내지 7-원 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬 또는 헤테로사이클 기일 수 있다.

[0111] "아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기 또는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기를 지칭한다.

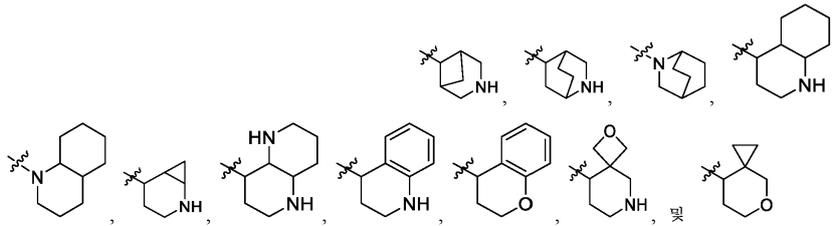
[0112] 용어 "헤테로사이클"은 질소, 황, 붕소, 실리콘 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자가 존재하는 포화 및 부분 포화 헤테로원자-함유 고리 라디칼을 나타낸다. 헤테로시클릭 고리는 모노시클릭 3-10원 고리, 뿐만 아니라 5-16원 비시클릭 고리계 (가교, 융합 및 스피로-융합 비시클릭 고리계를 포함할 수 있음)를 포함할 수 있다. 이는 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S- 부분을 함유하는 고리를 포함하지 않는다. 포화 헤테로사이클 기의 예는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 포화 3- 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기 [예를 들어, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 피롤리딘, 피페라지닌]; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 3 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기 [예를 들어, 모르폴리딘]; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 3 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기 [예를 들어, 티아졸리딘]를 포함한다. 부분 포화 헤테로사이클 라디칼의 예는 디히드로티에닐, 디히드로피라닐, 디히드로푸릴 및 디히드로티아졸릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 부분 포화 및 포화 헤테로사이클 기의 예는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 피롤리딘, 피라졸리딘, 피페라지닌, 모르폴리딘, 테트라히드로피라닐, 티아졸리딘, 디히드로티에닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥사닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조티에닐, 디히드로벤조푸릴, 이소크로마닐, 크로마닐, 1,2-디히드로퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀릴, 2,3,4,4a,9,9a-헥사히드로-1H-3-아자-플루오레닐, 5,6,7-트리히드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]이소퀴놀릴, 3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐, 벤조[1,4]디옥사닐, 2,3-디히드로-1H-1 λ '-벤조[d]이소티아졸-6-일, 디히드로피라닐, 디히드로푸릴 및 디히드로티아졸릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0113] "헤테로사이클"은 또한 헤테로시클릭 라디칼이 아릴 또는 카르보사이클 라디칼과 융합/축합된 기를 포함하며, 여기서 부착 지점은 헤테로사이클 고리이다. "헤테로사이클"은 또한 헤테로시클릭 라디칼이 옥소 기 (즉,



)로 치환된 기를 포함한다. 예를 들어 1 내지 5개의 질소 원자를 함유하는 부분 불포화 축합 헤테로시클릭 기, 예를 들어 인돌린 또는 이소인돌린; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 부분 불포화 축합 헤테로시클릭 기; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 부분 불포화 축합 헤테로시클릭 기; 및 1 내지 2개의 산소 또는 황 원자를 함유하는 포화 축합 헤테로시클릭 기이다.

[0114] 용어 "헤테로사이클"은 또한 "비시클릭 헤테로사이클"을 포함한다. 용어 "비시클릭 헤테로사이클"은 헤테로사이클의 1개의 가교, 융합 또는 스피로시클릭 부분이 존재하는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로사이클을 나타낸다. 헤테로사이클의 가교, 융합 또는 스피로시클릭 부분은 안정한 분자가 생성되는 한 카르보사이클, 헤테로사이클 또는 아릴 기일 수 있다. 문맥에 의해 배제되지 않는 한, 용어 "헤테로사이클"은 비시클릭 헤테로사이클을 포함한다. 비시클릭 헤테로사이클은 융합된 헤테로사이클이 옥소 기로 치환된 기를 포함한다. 비시클릭 헤테로사이클의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0115]

[0116]

용어 "헤테로아릴"은 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 방향족 고리계를 나타내며, 여기서 고리 질소 및 황 원자(들)는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4급화된다. 예는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 불포화 5 내지 6원 헤테로모노시클릭 기, 예컨대 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴 [예를 들어, 4H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴]; 산소 원자를 함유하는 불포화 5- 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어 피라닐, 2-푸릴, 3-푸릴 등; 황 원자를 함유하는 불포화 5 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어 2-티에닐, 3-티에닐 등; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 5- 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 [예를 들어, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴]; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 5 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어 티아졸릴, 티아디아졸릴 [예를 들어, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴]을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, "헤테로아릴" 기는 8, 9 또는 10원 비시클릭 고리계이다. 8, 9 또는 10원 비시클릭 헤테로아릴 기의 예는 벤조푸라자닐, 벤조티오펜닐, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 나프티리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 인다졸릴 및 벤조트리아졸릴을 포함한다.

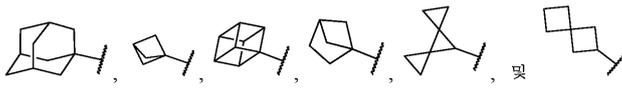
[0117]

"헤테로아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기 또는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기를 지칭한다.

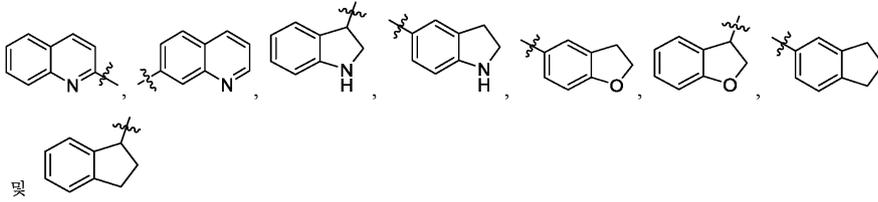
[0118]

본원에 사용된 "카르보시클릭", "카르보사이클" 또는 "시클로알킬"은 비-방향족 고리계 내에 모든 탄소 고리 원자 및 3 내지 14개의 고리 탄소 원자 (" C_{3-14} 시클로알킬") 및 0개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 (즉, 방향족이 아님) 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-10} 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 9개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-9} 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-8} 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-7} 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-6} 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{4-6} 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{5-6} 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{5-10} 시클로알킬"). 예시적인 C_{3-6} 시클로알킬 기는 비제한적으로 시클로프로필 (C_3), 시클로프로페닐 (C_3), 시클로부틸 (C_4), 시클로부테닐 (C_4), 시클로펜틸 (C_5), 시클로펜테닐 (C_5), 시클로헥실 (C_6), 시클로헥세닐 (C_6), 시클로헥사디에닐 (C_6) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-8} 시클로알킬 기는 비제한적으로 상기 언급된 C_{3-6} 시클로알킬 기 뿐만 아니라 시클로헵틸 (C_7), 시클로헵테닐 (C_7), 시클로헵타디에닐 (C_7), 시클로헵타트리에닐 (C_7), 시클로옥틸 (C_8), 시클로옥테닐 (C_8) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-10} 시클로알킬 기는 상기 언급된 C_{3-8} 시클로알킬 기 뿐만 아니라 시클로노닐 (C_9), 시클로노네닐 (C_9), 시클로데실 (C_{10}), 시클로데세닐 (C_{10}) 등을 비제한적으로 포함한다. 상기 예에서 예시된 바와 같이, 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 포화될 수 있거나 또는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유할 수 있다. 용어 "시클로알킬"은 또한 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 고리가 1개의 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 시클로알킬 고리 상에 있고, 이러한 경우에 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 지정한다. 용어 "시클로알킬"은 또한 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 고리가 스피로시클릭 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 갖는 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 시클로알킬 고리 상에 있고, 이러한 경우에 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 지정한다. 용어 "시클로알킬"은 또한 비-방향족 고리계에 5 내지 14개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원

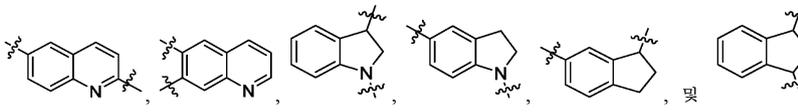
자를 함유하는 비사이클릭 또는 폴리사이클릭 융합, 가교 또는 스피로 고리계를 포함한다. "시클로알킬"의 대표적

인 예는  을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0119] 용어 "비사이클"은 2개의 고리가 함께 융합되고 각각의 고리가 독립적으로 카르보사이클, 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 것인 고리계를 지칭한다. 비사이클 기의 비제한적 예는 다음을 포함한다:

[0120]  및

[0121] 용어 "비사이클"이 2가 잔기, 예컨대 R¹⁵, R¹⁶ 또는 R¹⁷과 관련하여 사용되는 경우, 부착 지점은 개별 고리 상에 또는 동일한 고리 상에 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 두 부착 지점은 동일한 고리 상에 있다. 특정 실시양태에서, 두 부착 지점은 상이한 고리 상에 있다. 2가 비사이클 기의 비제한적 예는 다음을 포함한다:

[0122] 

[0123] "투여 형태"는 활성제의 투여 단위를 의미한다. 투여 형태의 예는 정제, 캡슐, 주사, 현탁액, 액체, 에멀전, 이식물, 입자, 구체, 크림, 연고, 좌제, 흡입가능한 형태, 경피 형태, 협측, 설하, 국소, 젤, 점막 등을 포함한다. "투여 형태"는 또한 이식물, 예를 들어 광학 이식물을 포함할 수 있다.

[0124] 본원에 사용된 "내인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터의 또는 그 내부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.

[0125] 본원에 사용된 용어 "외인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터 도입되거나 또는 그 외부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.

[0126] 본원에 사용된 용어 "조정하는"은 치료 또는 화합물의 부제 하의 대상체에서의 반응 수준과 비교하여, 및/또는 달리 동일하지만 비치료된 대상체에서의 반응 수준과 비교하여 대상체에서 반응 수준의 검출가능한 증가 또는 감소를 매개하는 것을 의미한다. 상기 용어는 천연 신호 또는 반응을 교란시키고/거나 이에 영향을 미쳐 대상체, 바람직하게는 인간에서 유익한 치료 반응을 매개하는 것을 포괄한다.

[0127] 화합물의 "비경구" 투여는, 예를 들어 피하 (s.c.), 정맥내 (i.v.), 근육내 (i.m.), 또는 흉골내 주사, 또는 주입 기술을 포함한다.

[0128] 본원에 사용된 "제약 조성물"은 적어도 1종의 활성제, 예컨대 본원에 기재된 바와 같은 선택된 활성 화합물, 및 적어도 1종의 다른 물질, 예컨대 담체를 포함하는 조성물이다. "제약 조합물"은 단일 투여 형태로 조합될 수 있거나 또는 활성제가 본원에 기재된 임의의 장애를 치료하기 위해 함께 사용되어야 한다는 지침서와 함께 개별 투여 형태로 제공될 수 있는 적어도 2종의 활성제의 조합물이다.

[0129] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 무기 및 유기, 산 또는 염기 부가염을 생물학적으로 허용되게 독성 없이 제조합으로써 변형된 것인 개시된 화합물의 유도체이다. 본 발명의 화합물의 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이머티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시킴으로써, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물에서 또는 유기 용매에서, 또는 이들 둘의 혼합물에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세트니트릴과 같은 비-수성 매질이 전형적이다. 본 발명의 화합물의 염은 화합물의 및 화합물 염의 용매화물을 추가로 포함한다.

[0130] 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산

의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 및 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 통상적인 비-독성 산 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로부터 유도된 것; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 에실산, 베실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (여기서 n 은 0-4임) 등으로부터, 또는 동일한 반대이온을 생성하는 상이한 산을 사용하여 제조된 염을 포함한다. 추가의 적합한 염의 목록은 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985)]에서 찾아볼 수 있다.

- [0131] 용어 "담체"는 활성제가 그 안에 사용되거나 전달되는 희석제, 부형제 또는 비히클을 의미한다.
- [0132] "제약상 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고 숙주, 전형적으로 인간에게 투여하기에 생물학적으로나 달리 부적절하지 않은 제약 조성물/조합물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미한다. 특정 실시양태에서, 수의학적으로 허용되는 부형제가 사용된다.
- [0133] "환자" 또는 "숙주" 또는 "대상체"는 본원에 구체적으로 기재된 바와 같은 임의의 장애의 치료를 필요로 하는 인간 또는 비-인간 동물이다. 전형적으로, 숙주는 인간이다. "숙주"는 대안적으로 예를 들어 포유동물, 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭할 수 있다.
- [0134] 본 발명의 제약 조성물/조합물의 "치료 유효량"은 숙주에게 투여되는 경우에 치료 이익, 예컨대 증상의 호전 또는 질환 자체의 감소 또는 축소를 제공하기에 유효한 양을 의미한다.
- [0135] 특정 실시양태에서, "전구약물"은 생체내에서, 예를 들어 포유동물 또는 인간에서 모 분자로 대사되거나 화학적으로 전환되는 모 분자의 버전이다. 전구약물의 비제한적 예는 에스테르, 아마이드, 예를 들어 1급 또는 2급 아민, 카르보네이트, 카르바메이트, 포스페이트, 케탈, 이민, 옥사졸리딘 및 티아졸리딘을 포함한다. 전구약물은 pH의 변화 시 (예를 들어, 위 또는 장에서) 또는 효소 (예를 들어, 에스테라제 또는 아마이드제)의 작용 시 모 분자를 방출하도록 설계될 수 있다.
- [0136] 특정 실시양태에서 "안정한"은 화합물의 10%, 5%, 3% 또는 1% 미만이 주위 조건 하에 적어도 3, 4, 5 또는 6-개월의 보관 수명으로 분해되는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 주위 조건에서 저장된 화합물은 대략 실온에서 저장되고, 공기 및 약 40%, 50%, 60% 또는 70% 미만의 상대 습도에 노출된다. 특정 실시양태에서, 주위 조건에서 저장된 화합물은 대략 실온에서 불활성 기체 (예컨대, 아르곤 또는 질소) 하에 저장된다. 전형적으로, 본원에 기재된 모이머티는 모이머티가 헤테로방향족이 아닌 한 서로 직접 결합된 1 또는 2개 초과 헤테로원자를 갖지 않는다.
- [0137] 본 개시내용 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 측면은 범위 포맷으로 제시될 수 있다. 범위 포맷의 기제는 단지 편의를 위한 것이며, 본 발명의 범주에 대한 제한으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해해야 한다. 범위의 기제는 구체적으로 개시된 모든 가능한 하위범위 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 수치 값을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 범위, 예컨대 1 내지 6의 기제는 구체적으로 개시된 하위범위, 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등, 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 너비에 상관없이 적용된다.

[0138] **II. 본 발명의 화합물**

[0139] **"알킬"의 실시양태**

- [0140] 특정 실시양태에서, "알킬"은 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_9$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_7$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬이다.
- [0141] 특정 실시양태에서 "알킬"은 1개의 탄소를 갖는다.
- [0142] 특정 실시양태에서 "알킬"은 2개의 탄소를 갖는다.
- [0143] 특정 실시양태에서 "알킬"은 3개의 탄소를 갖는다.
- [0144] 특정 실시양태에서 "알킬"은 4개의 탄소를 갖는다.

[0145] 특정 실시양태에서, "알킬"은 5개의 탄소를 갖는다.

[0146] 특정 실시양태에서 "알킬"은 6개의 탄소를 갖는다.

[0147] "알킬"의 비제한적 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다.

[0148] "알킬"의 추가의 비제한적 예는 이소프로필, 이소부틸, 이소펜틸 및 이소헥실을 포함한다.

[0149] "알킬"의 추가의 비제한적 예는 sec-부틸, sec-펜틸 및 sec-헥실을 포함한다.

[0150] "알킬"의 추가의 비제한적 예는 tert-부틸, tert-펜틸 및 tert-헥실을 포함한다.

[0151] "알킬"의 추가의 비제한적 예는 네오펜틸, 3-펜틸 및 활성 펜틸을 포함한다.

[0152] **"할로알킬"의 실시양태**

[0153] 특정 실시양태에서, "할로알킬"은 C₁-C₁₀할로알킬, C₁-C₉할로알킬, C₁-C₈할로알킬, C₁-C₇할로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₅할로알킬, C₁-C₄할로알킬, C₁-C₃할로알킬 및 C₁-C₂할로알킬이다.

[0154] 특정 실시양태에서 "할로알킬"은 1개의 탄소를 갖는다.

[0155] 특정 실시양태에서, "할로알킬"은 1개의 탄소 및 1개의 할로젠을 갖는다.

[0156] 특정 실시양태에서, "할로알킬"은 1개의 탄소 및 2개의 할로젠을 갖는다.

[0157] 특정 실시양태에서, "할로알킬"은 1개의 탄소 및 3개의 할로젠을 갖는다.

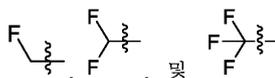
[0158] 특정 실시양태에서 "할로알킬"은 2개의 탄소를 갖는다.

[0159] 특정 실시양태에서 "할로알킬"은 3개의 탄소를 갖는다.

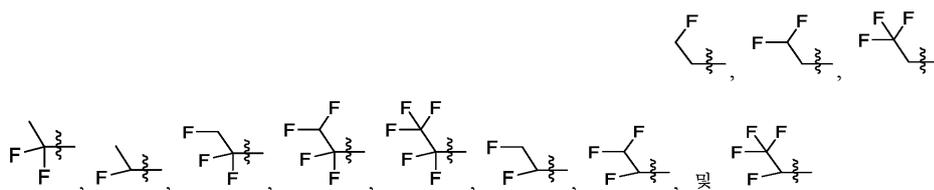
[0160] 특정 실시양태에서 "할로알킬"은 4개의 탄소를 갖는다.

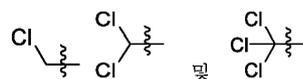
[0161] 특정 실시양태에서, "할로알킬"은 5개의 탄소를 갖는다.

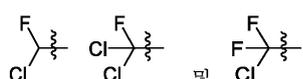
[0162] 특정 실시양태에서 "할로알킬"은 6개의 탄소를 갖는다.

[0163] "할로알킬"의 비제한적 예는  을 포함한다.

[0164] "할로알킬"의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:

[0165] 

[0166] "할로알킬"의 추가의 비제한적 예는  을 포함한다.

[0167] "할로알킬"의 추가의 비제한적 예는  을 포함한다.

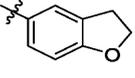
[0168] **"아릴"의 실시양태**

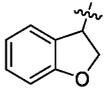
[0169] 특정 실시양태에서, "아릴"은 6개 탄소 방향족 기 (페닐)이다.

[0170] 특정 실시양태에서, "아릴"은 10개 탄소 방향족 기 (나프틸)이다.

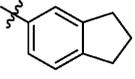
[0171] 특정 실시양태에서 "아릴"은 헤테로사이클에 융합된 6개 탄소 방향족 기이고, 여기서 부착 지점은 아릴 고리이다. "아릴"의 비제한적 예는 인돌린, 테트라히드로퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린 및 디히드로벤조푸란을 포

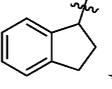
함하며, 여기서 각각의 기에 대한 부착 지점은 방향족 고리 상에 있다.

[0172] 예를 들어,  은 "아릴" 기이다.

[0173] 그러나,  은 "헤테로사이클" 기이다.

[0174] 특정 실시양태에서 "아릴"은 시클로알킬에 융합된 6개 탄소 방향족 기이고, 여기서 부착 지점은 아릴 고리이다. "아릴"의 비제한적 예는 디히드로-인덴 및 테트라히드로나프탈렌을 포함하며, 여기서 각각의 기에 대한 부착 지점은 방향족 고리 상에 있다.

[0175] 예를 들어,  은 "아릴" 기이다.

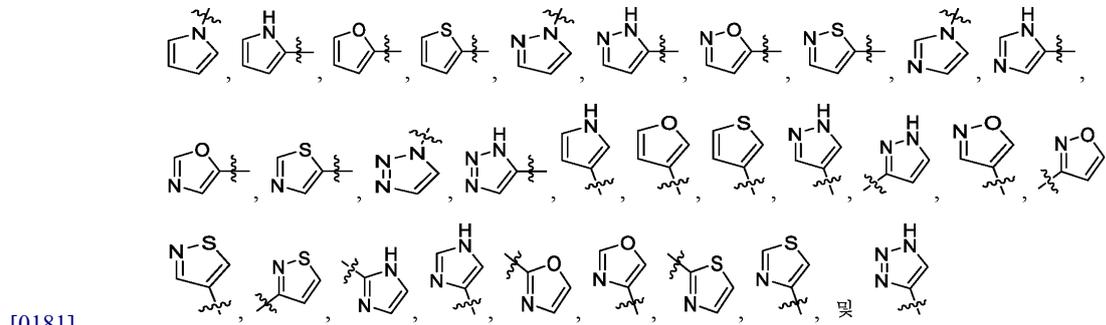
[0176] 그러나,  은 "시클로알킬" 기이다.

[0177] "헤테로아릴"의 실시양태

[0178] 특정 실시양태에서 "헤테로아릴"은 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자를 함유하는 5원 방향족 기이다.

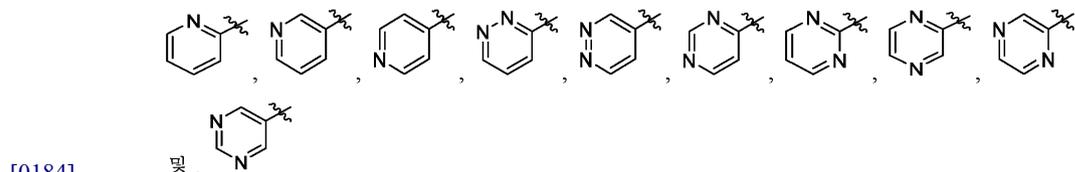
[0179] 5원 "헤테로아릴" 기의 비제한적 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 이속사졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 옥사트리아졸, 이소티아졸, 티아졸, 티아디아졸 및 티아트리아졸을 포함한다.

[0180] 5원 "헤테로아릴" 기의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0182] 특정 실시양태에서, "헤테로아릴"은 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 방향족 기 (즉, 피리디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 피리미디닐 및 피라지닐)이다.

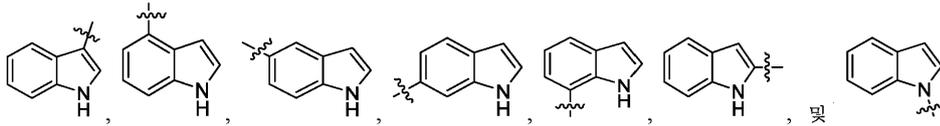
[0183] 1 또는 2개의 질소 원자를 갖는 6원 "헤테로아릴" 기의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0185] 특정 실시양태에서 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 또는 2개의 원자를 함유하는 9원 비시클릭 방향족 기이다.

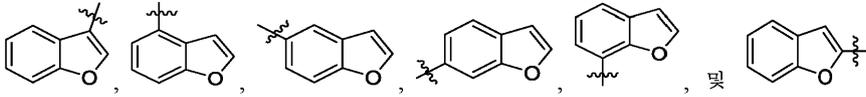
[0186] 비시클릭인 "헤테로아릴" 기의 비제한적 예는 인돌, 벤조푸란, 이소인돌, 인다졸, 벤즈이미다졸, 아자인돌, 아자인다졸, 퓨린, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조이속사졸, 벤조이소티아졸, 벤조옥사졸 및 벤조티아졸을 포함한다.

[0187] 비시클릭인 "헤테로아릴" 기의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



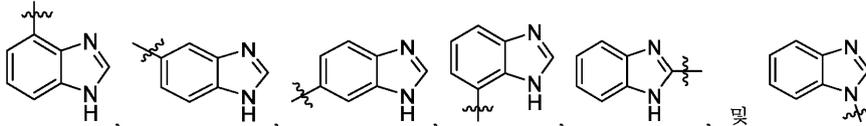
[0188]

[0189] 비시클릭인 "헤테로아릴" 기의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0190]

[0191] 비시클릭인 "헤테로아릴" 기의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:

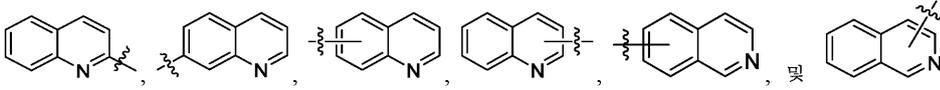


[0192]

[0193] 특정 실시양태에서 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 또는 2개의 원자를 함유하는 10원 비시클릭 방향족 기이다.

[0194] 비시클릭인 "헤테로아릴" 기의 비제한적 예는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 프탈라진, 퀴나졸린, 신놀린 및 나프티리딘을 포함한다.

[0195] 비시클릭인 "헤테로아릴" 기의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0196]

[0197] "시클로알킬"의 실시양태

[0198] 특정 실시양태에서, "시클로알킬"은 C₃-C₈시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₆시클로알킬, C₃-C₅시클로알킬, C₃-C₄시클로알킬, C₄-C₈시클로알킬, C₅-C₈시클로알킬 또는 C₆-C₈시클로알킬이다.

[0199] 특정 실시양태에서, "시클로알킬"은 3개의 탄소를 갖는다.

[0200] 특정 실시양태에서, "시클로알킬"은 4개의 탄소를 갖는다.

[0201] 특정 실시양태에서, "시클로알킬"은 5개의 탄소를 갖는다.

[0202] 특정 실시양태에서, "시클로알킬"은 6개의 탄소를 갖는다.

[0203] 특정 실시양태에서 "시클로알킬"은 7개의 탄소를 갖는다.

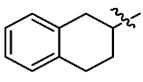
[0204] 특정 실시양태에서, "시클로알킬"은 8개의 탄소를 갖는다.

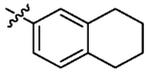
[0205] 특정 실시양태에서, "시클로알킬"은 9개의 탄소를 갖는다.

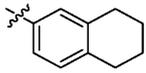
[0206] 특정 실시양태에서, "시클로알킬"은 10개의 탄소를 갖는다.

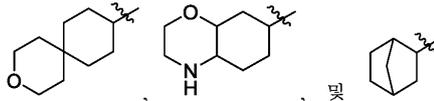
[0207] "시클로알킬"의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 및 시클로데실을 포함한다.

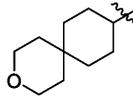
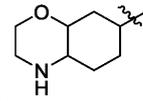
[0208] "시클로알킬"의 추가의 비제한적 예는 디히드로-인텐 및 테트라히드로나프탈렌을 포함하며, 여기서 각각의 기에 대한 부착 지점은 시클로알킬 고리 상에 있다.

[0209] 예를 들어  은 "시클로알킬" 기이다.



[0210] 그러나,  은 "아릴" 기이다.



[0211] "시클로알킬" 기의 추가의 예는 , , 및  을 포함한다.

[0212] "헤테로사이클"의 실시양태

[0213] 특정 실시양태에서, "헤테로사이클"은 1개의 질소 및 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 고리를 지칭한다.

[0214] 특정 실시양태에서, "헤테로사이클"은 1개의 질소 및 1개의 산소 및 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 고리를 지칭한다.

[0215] 특정 실시양태에서, "헤테로사이클"은 2개의 질소 및 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 고리를 지칭한다.

[0216] 특정 실시양태에서, "헤테로사이클"은 1개의 산소 및 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 고리를 지칭한다.

[0217] 특정 실시양태에서, "헤테로사이클"은 1개의 황 및 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 고리를 지칭한다.

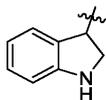
[0218] "헤테로사이클"의 비제한적 예는 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 1,3-디아제티딘, 옥세탄 및 티에탄을 포함한다.

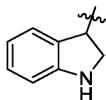
[0219] "헤테로사이클"의 추가의 비제한적 예는 피롤리딘, 3-피롤린, 2-피롤린, 피라졸리딘 및 이미다졸리딘을 포함한다.

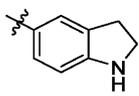
[0220] "헤테로사이클"의 추가의 비제한적 예는 테트라히드로푸란, 1,3-디옥솔란, 테트라히드로티오펜, 1,2-옥사티올란 및 1,3-옥사티올란을 포함한다.

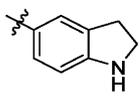
[0221] "헤테로사이클"의 추가의 비제한적 예는 피페리딘, 피페라진, 테트라히드로피란, 1,4-디옥산, 티안, 1,3-디티안, 1,4-디티안, 모르폴린 및 티오모르폴린을 포함한다.

[0222] "헤테로사이클"의 추가의 비제한적 예는 인돌린, 테트라히드로퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린 및 디히드로벤조푸란을 포함하며, 여기서 각각의 기에 대한 부착 지점은 헤테로시클릭 고리 상에 있다.

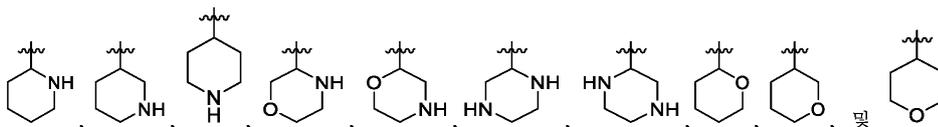


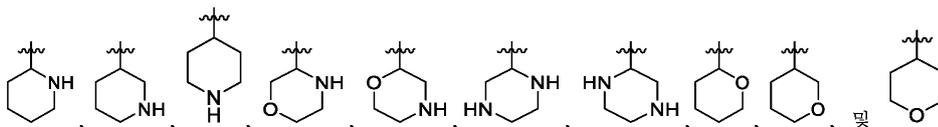
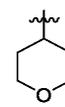
[0223] 예를 들어,  은 "헤테로사이클" 기이다.



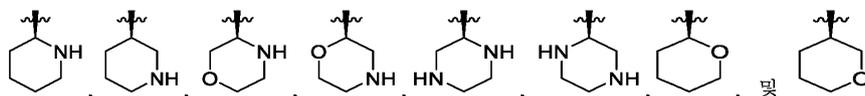
[0224] 그러나,  은 "아릴" 기이다.

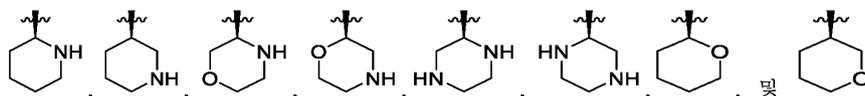
[0225] "헤테로사이클"의 비제한적 예는 또한 하기를 포함한다:



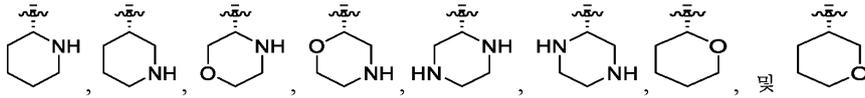
[0226]  , 및  .

[0227] "헤테로사이클"의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



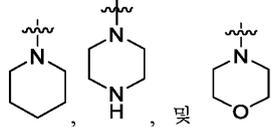
[0228]  , 및  .

[0229] "헤테로사이클"의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



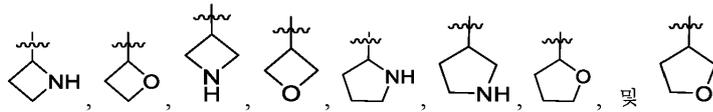
[0230]

[0231] "헤테로사이클"의 비제한적 예는 또한 하기를 포함한다:



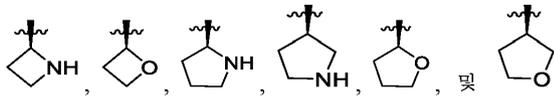
[0232]

[0233] "헤테로사이클"의 비제한적 예는 또한 하기를 포함한다:



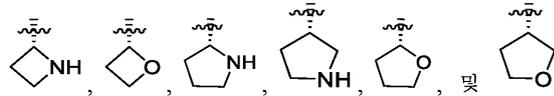
[0234]

[0235] "헤테로사이클"의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0236]

[0237] "헤테로사이클"의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0238]

[0239] **임의적인 치환기**

[0240] 특정 실시양태에서, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수 있는 본원에 기재된 모이어티는 1개의 치환기로 치환된다.

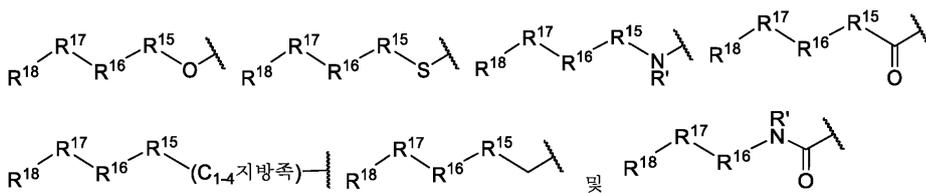
[0241] 특정 실시양태에서, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수 있는 본원에 기재된 모이어티는 2개의 치환기로 치환된다.

[0242] 특정 실시양태에서, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수 있는 본원에 기재된 모이어티는 3개의 치환기로 치환된다.

[0243] 특정 실시양태에서, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수 있는 본원에 기재된 모이어티는 4개의 치환기로 치환된다.

[0244] **R¹의 실시양태**

[0245] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0246]

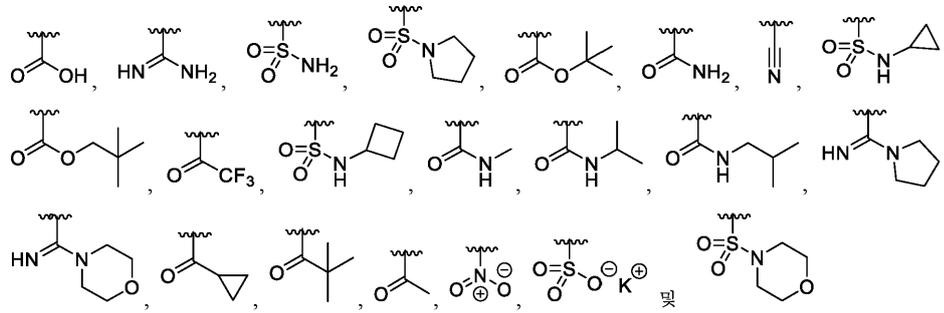
[0247] 여기서 각각의 R'는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클, 및 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0248] 특정 실시양태에서, R¹은 R'로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 헤테로사이클 기이다.

[0249] 특정 실시양태에서, R¹은 1 또는 2개의 질소 원자를 갖는 6-원 헤테로사이클 기이다.

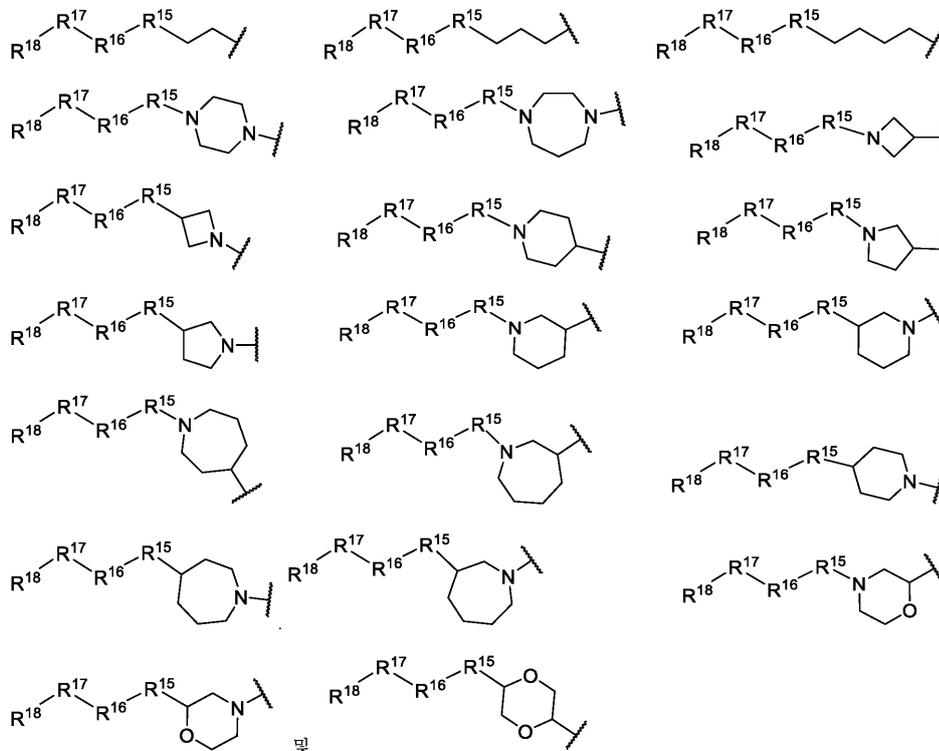
[0250] 특정 실시양태에서, R¹은 1 또는 2개의 산소 원자를 갖는 6-원 헤테로사이클 기이다.

[0251] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



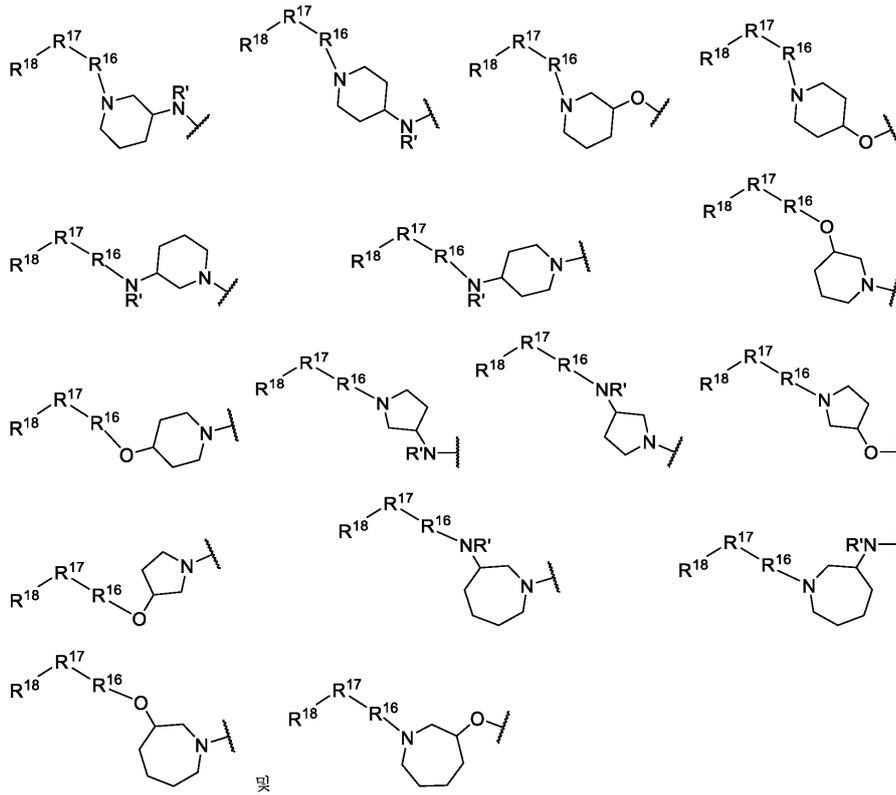
[0252]

[0253] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0254]

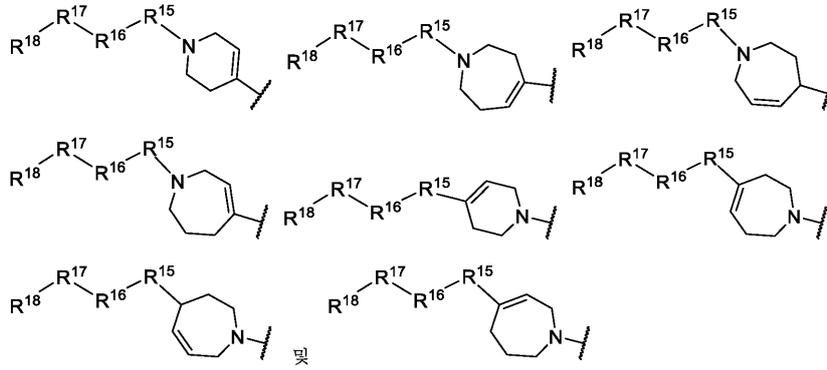
[0255] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0256]

[0257]

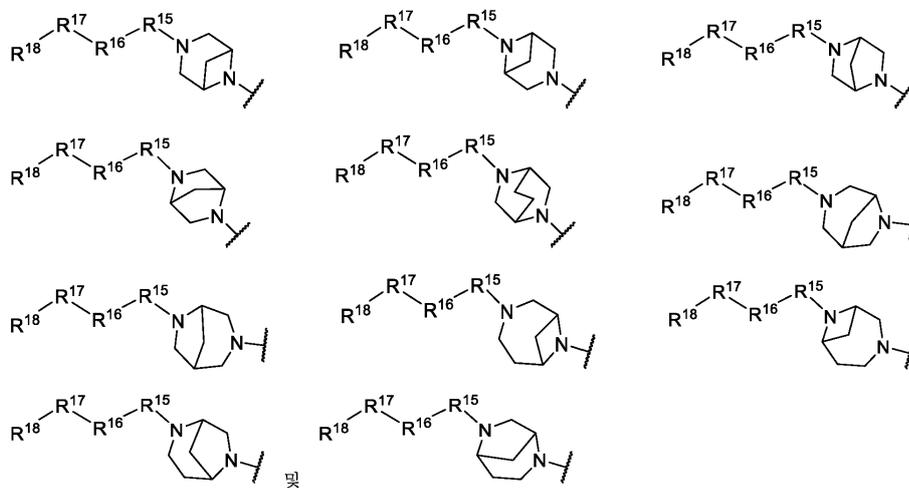
특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0258]

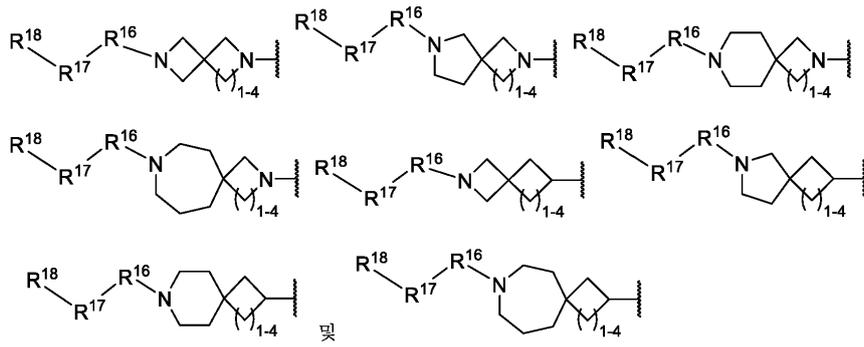
[0259]

특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



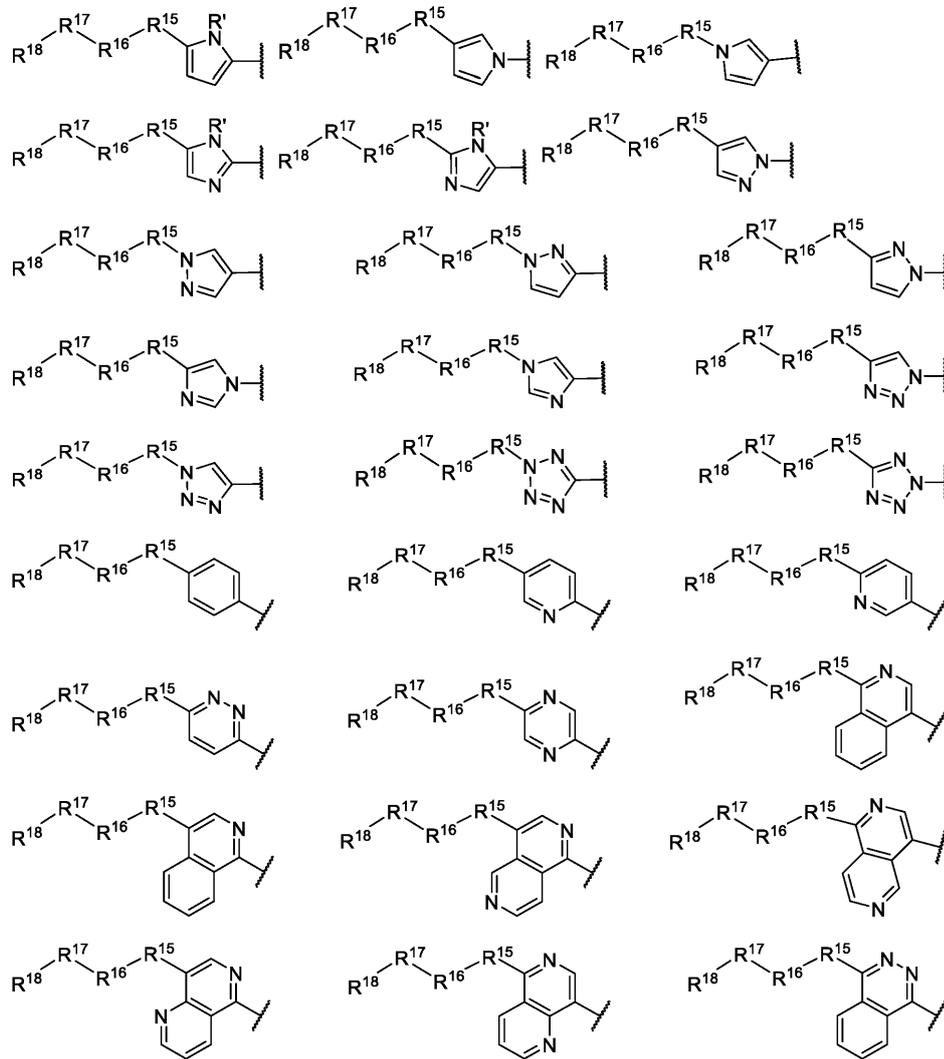
[0260]

[0261] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

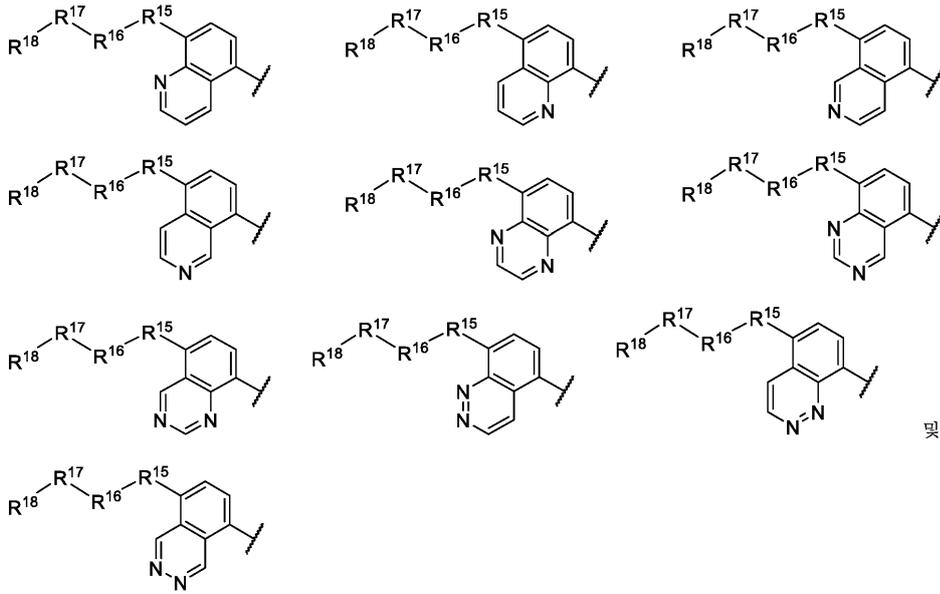


[0262]

[0263] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

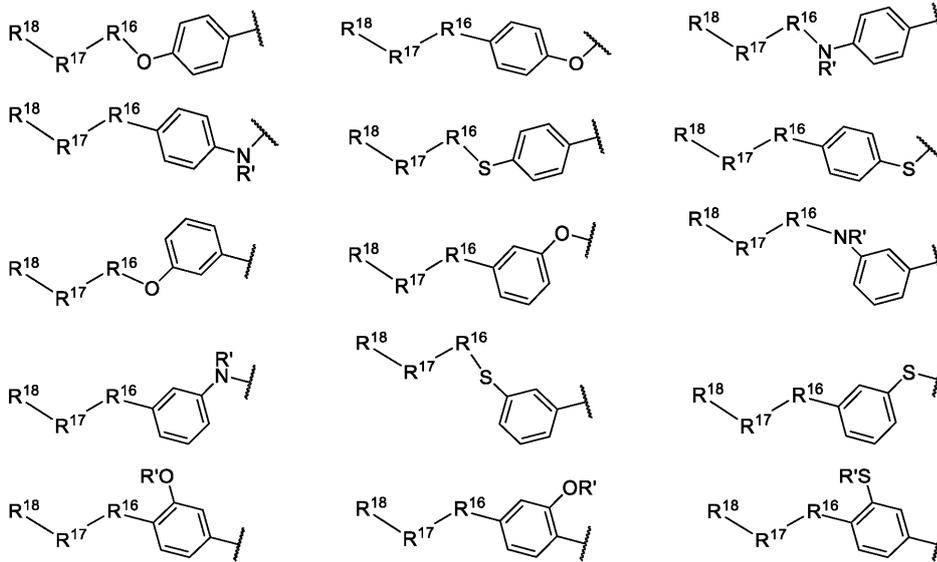


[0264]

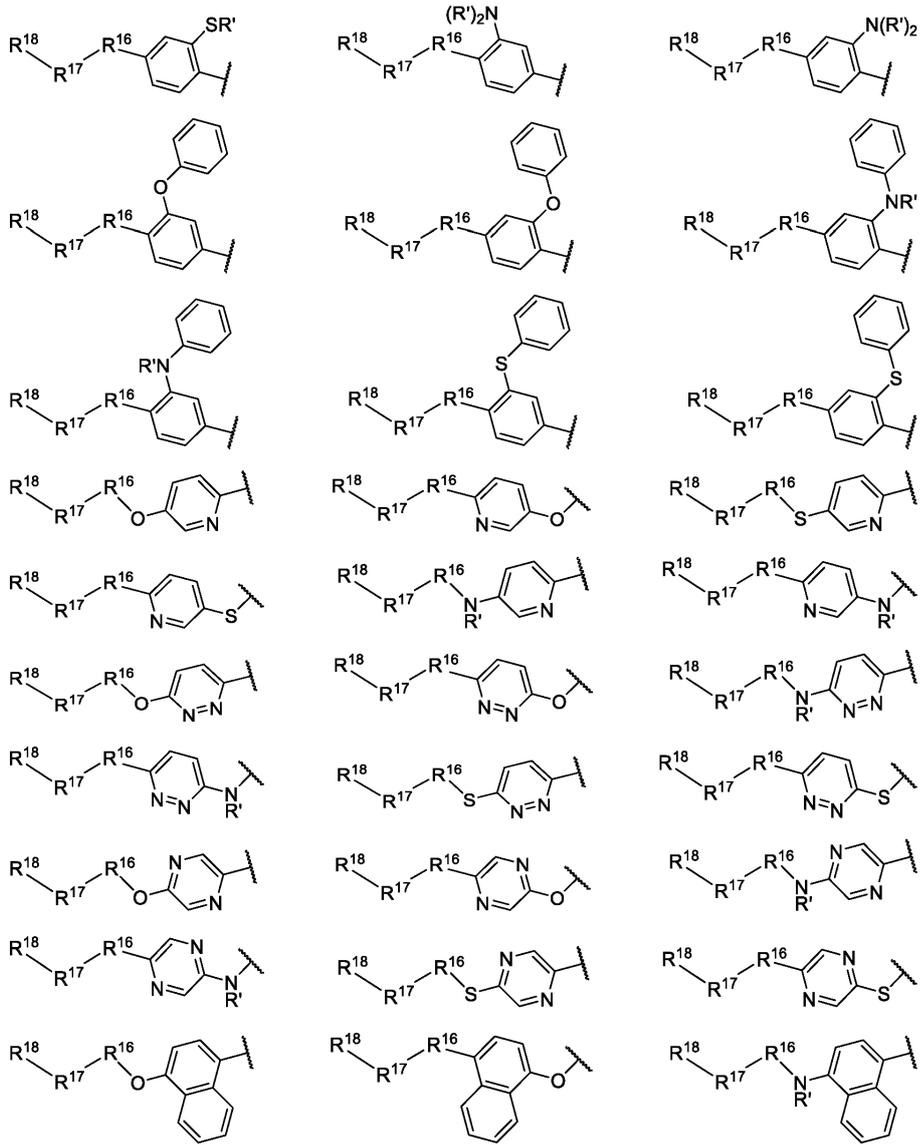


[0265]

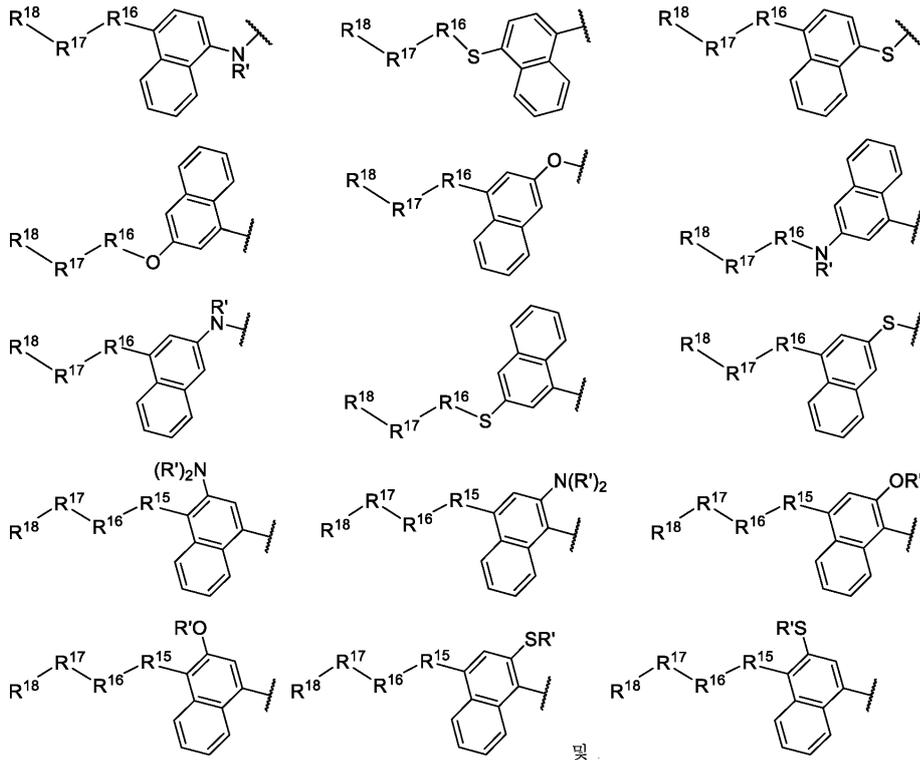
[0266] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0267]



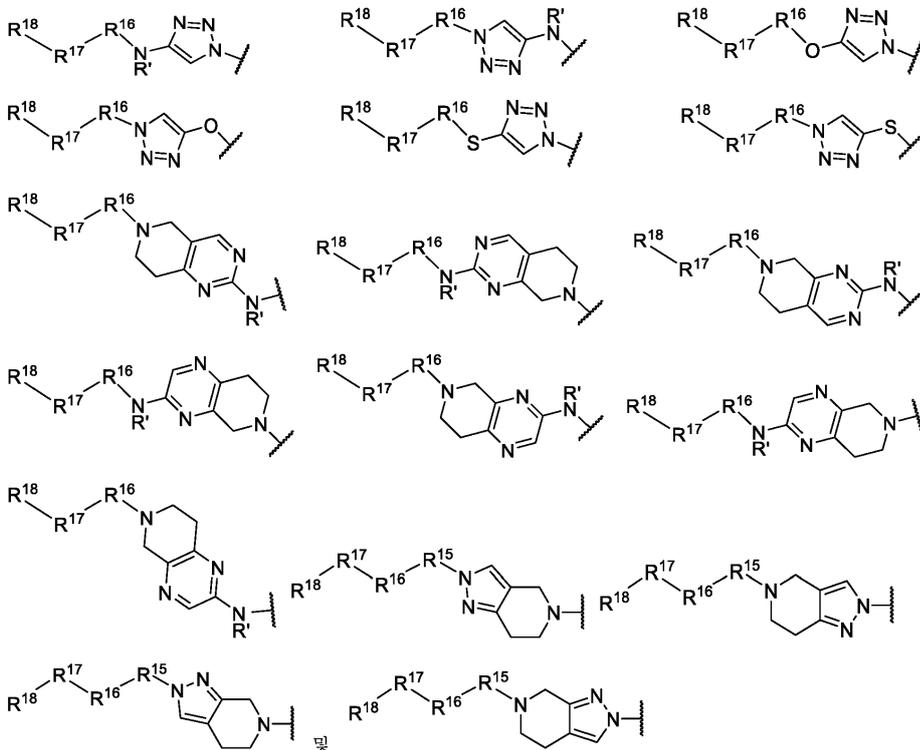
[0268]



[0269]

[0270]

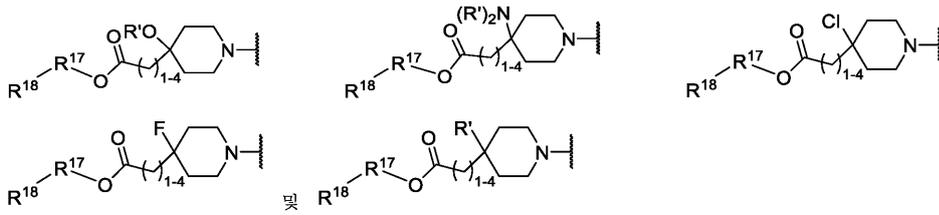
특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0271]

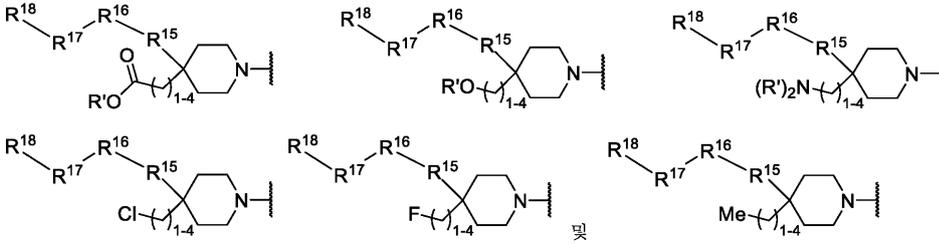
[0272]

특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0273]

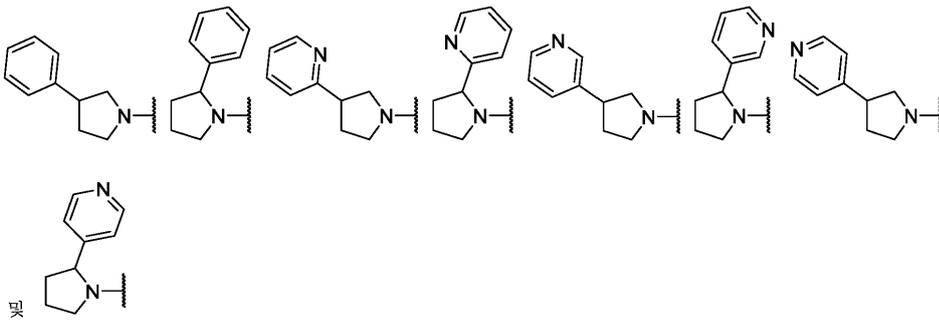
[0274] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0275]

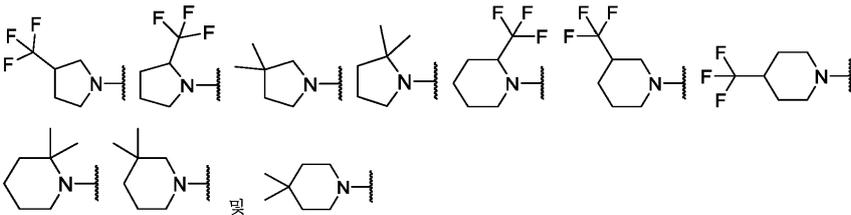
[0276] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

[0277] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



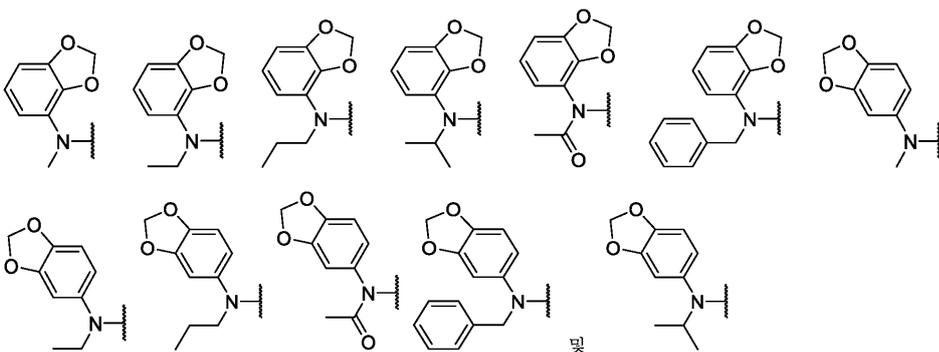
[0278]

[0279] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



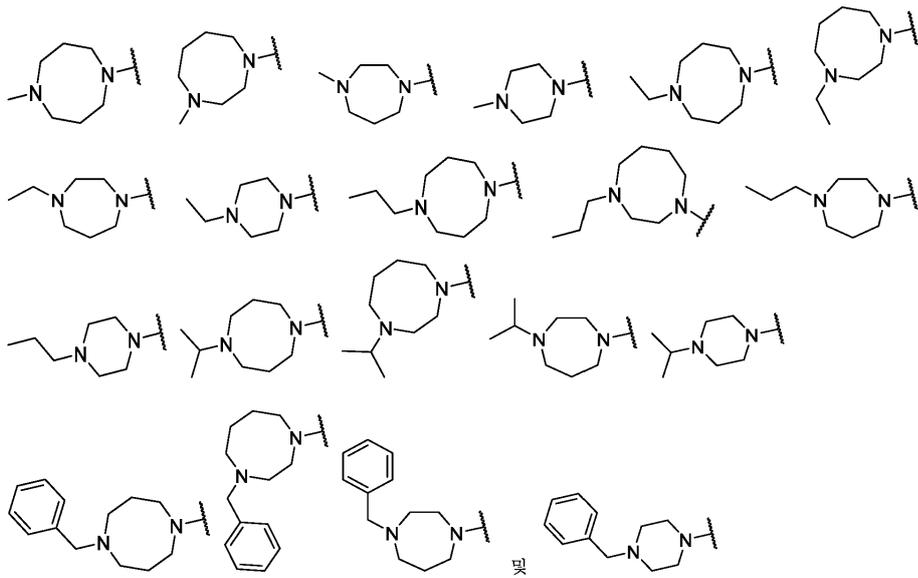
[0280]

[0281] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



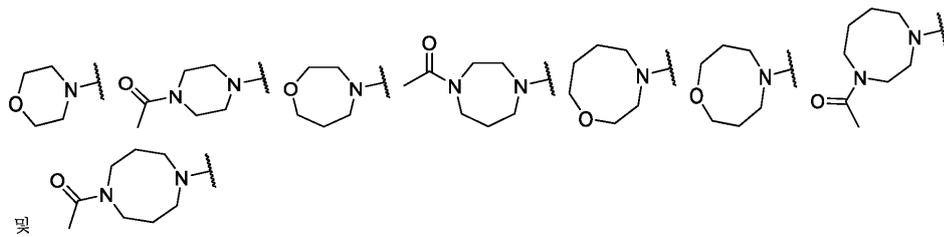
[0282]

[0283] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



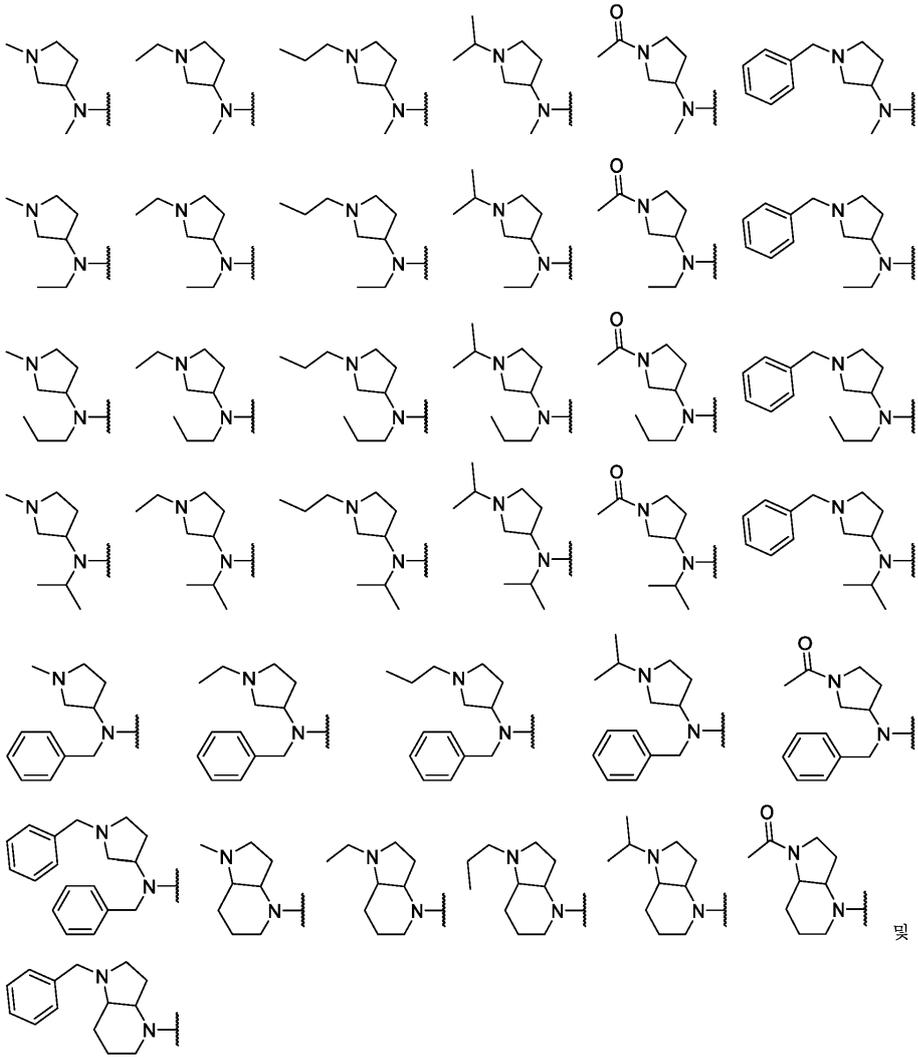
[0284]

[0285] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0286]

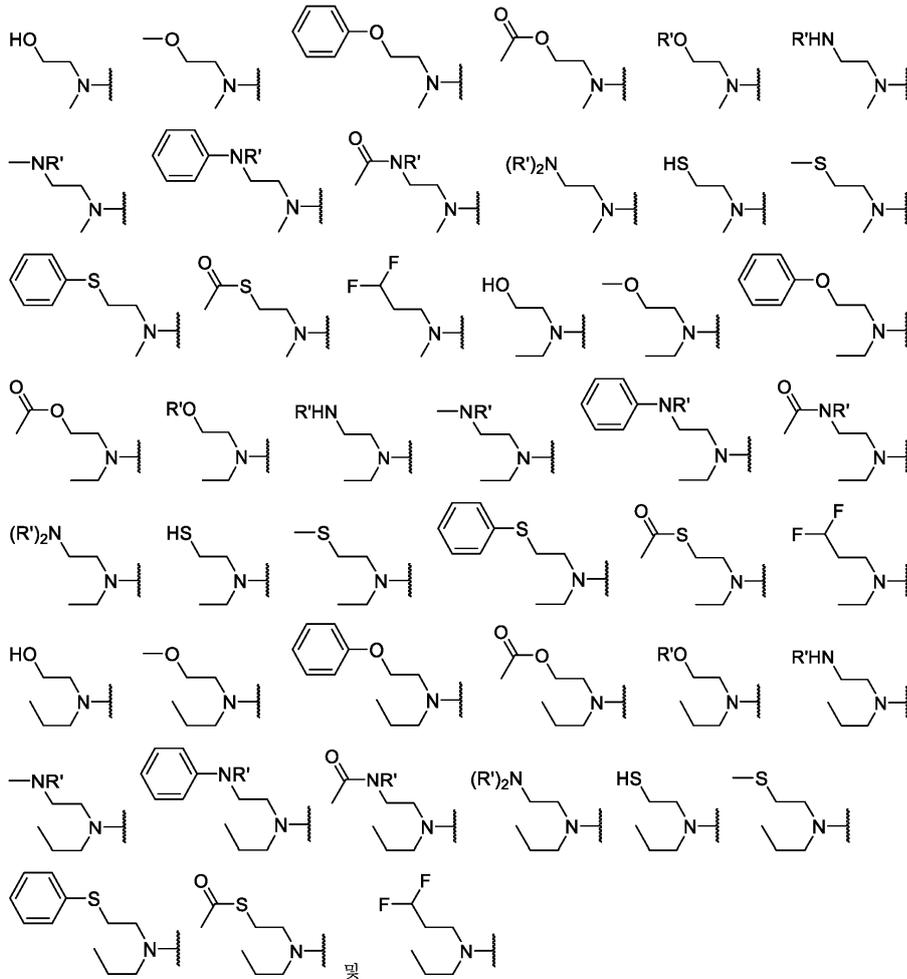
[0287] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0288]

[0289]

특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

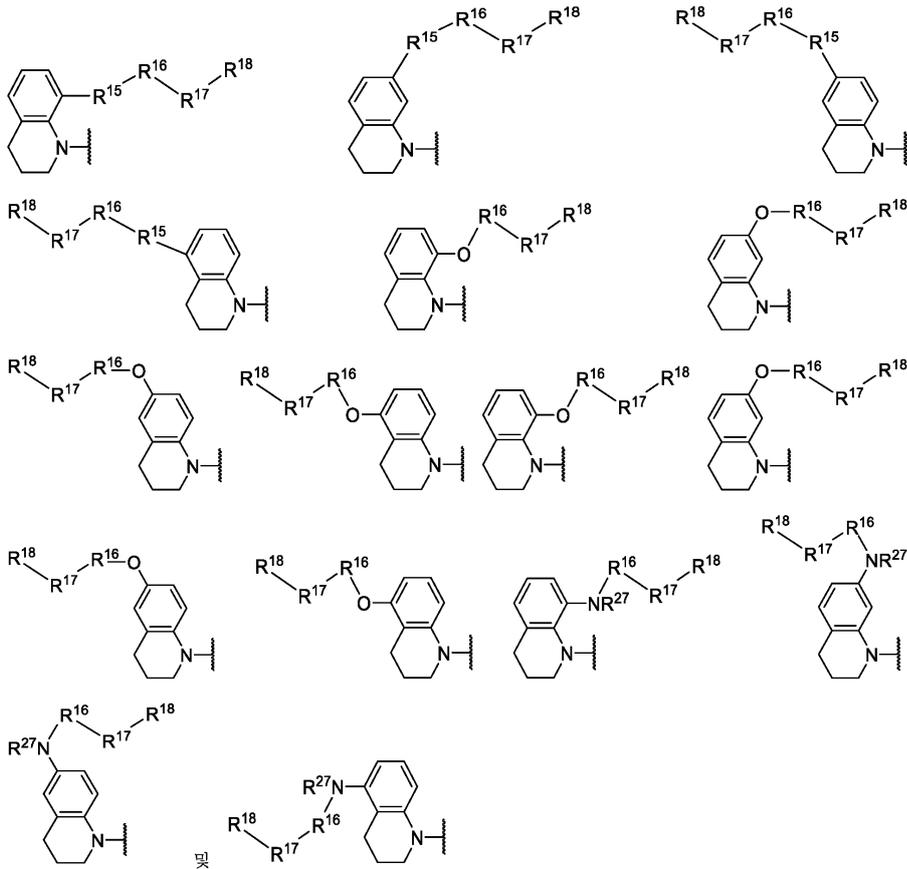


[0290]

[0291]

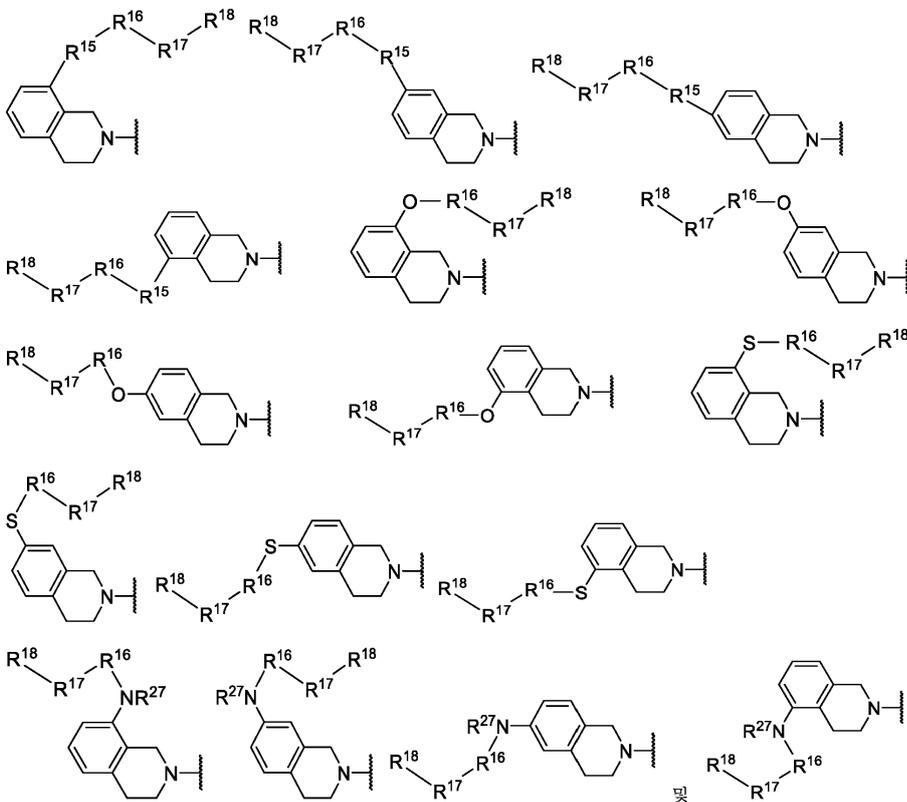
특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

[0297] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



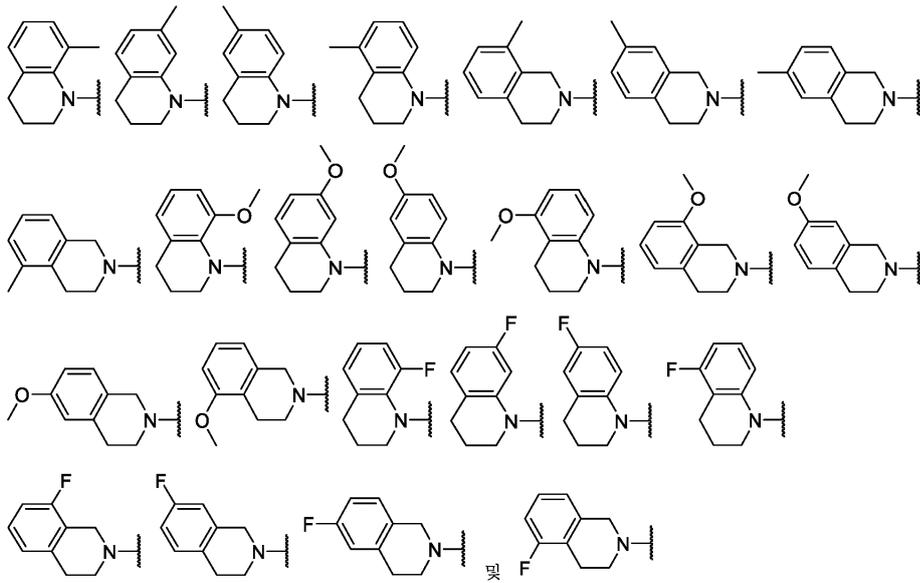
[0298]

[0299] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



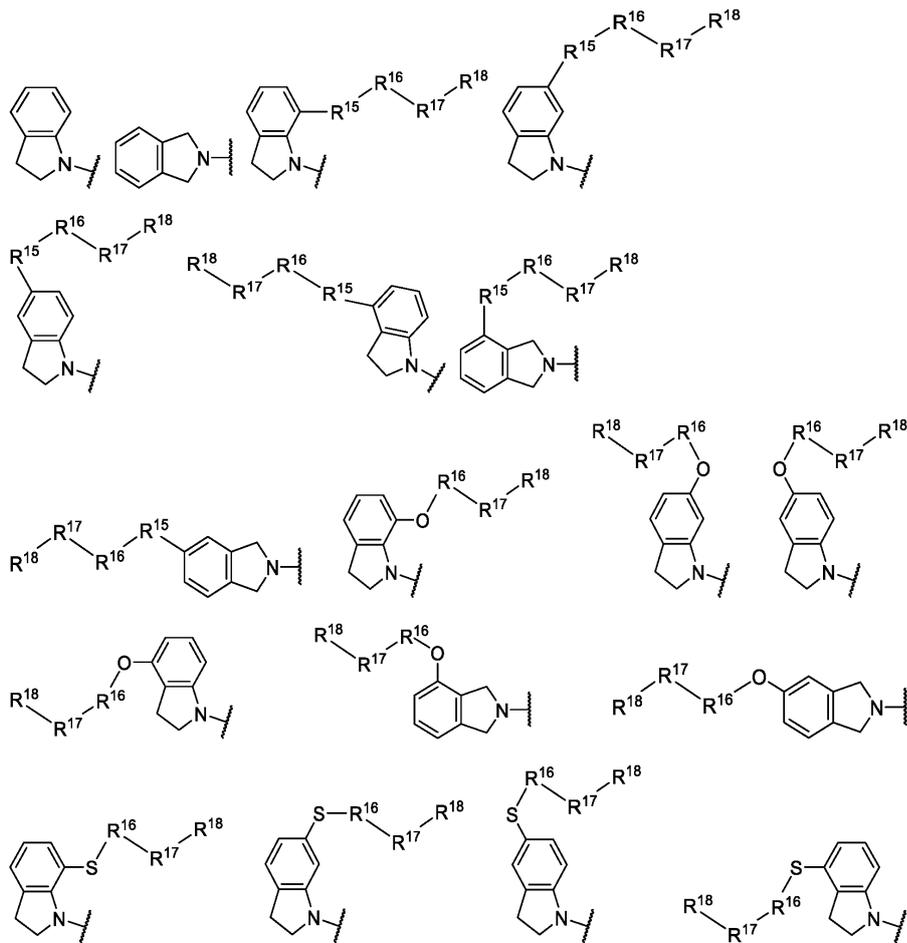
[0300]

[0301] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

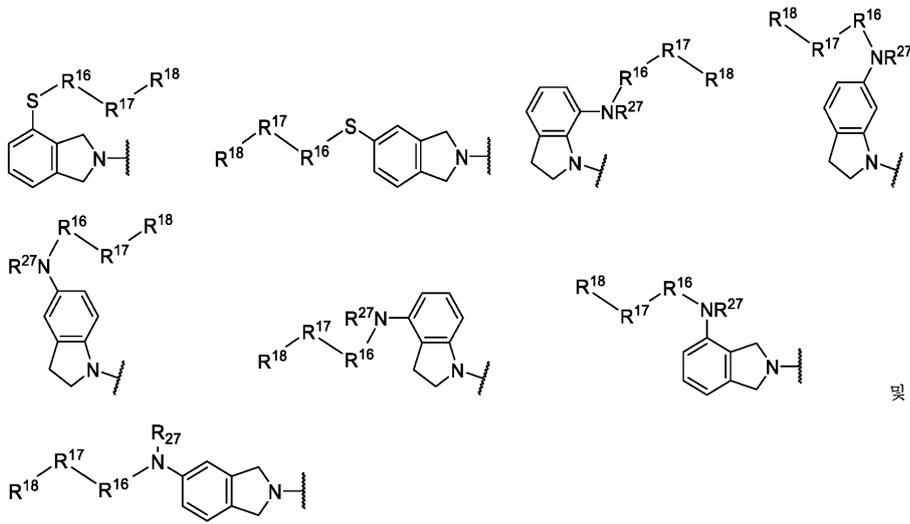


[0302]

[0303] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



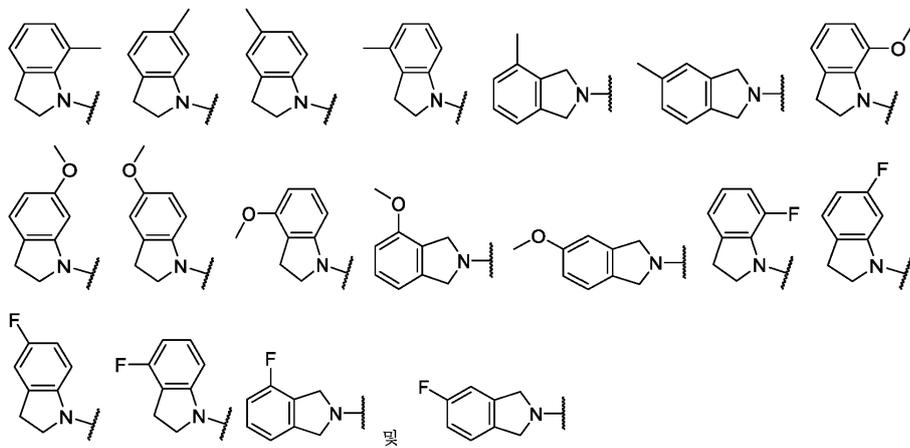
[0304]



[0305]

[0306] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

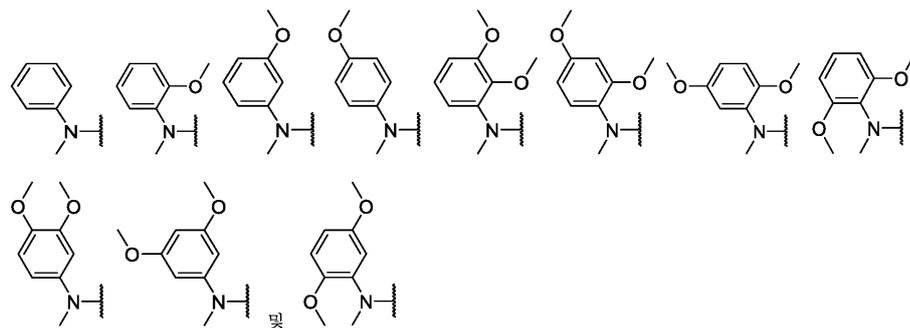
[0306]



[0307]

[0308] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

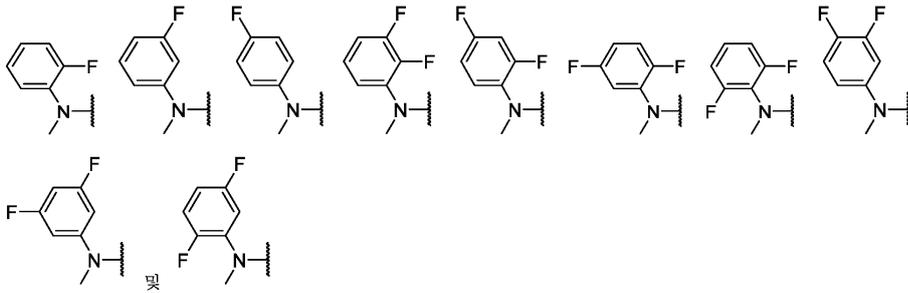
[0308]



[0309]

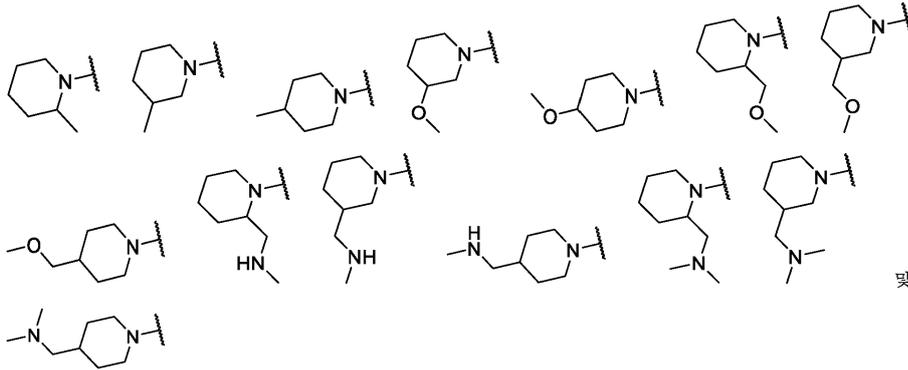
[0310] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

[0310]



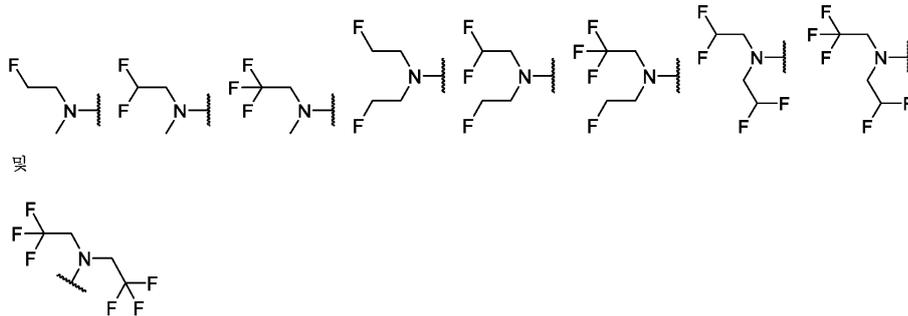
[0311]

[0312] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



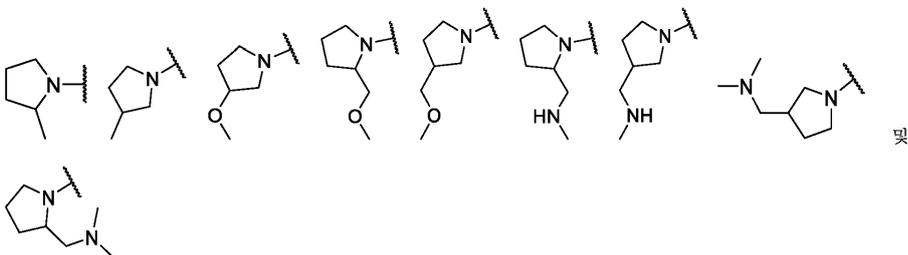
[0313]

[0314] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



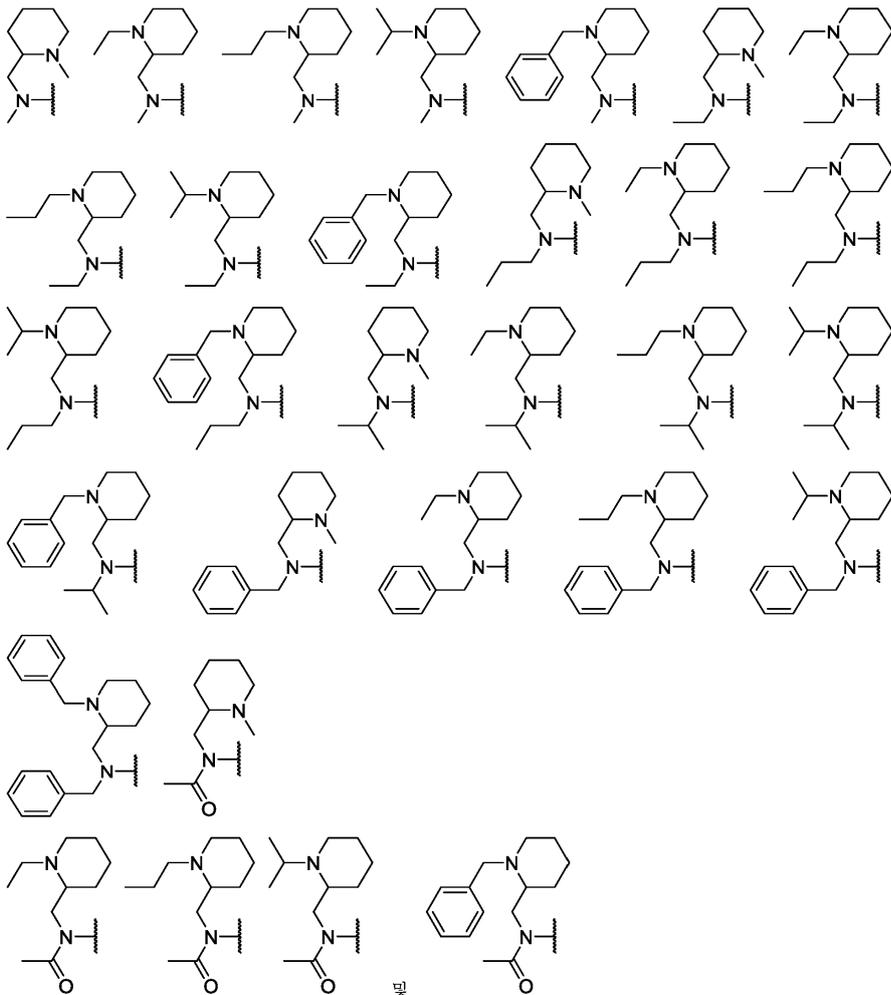
[0315]

[0316] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



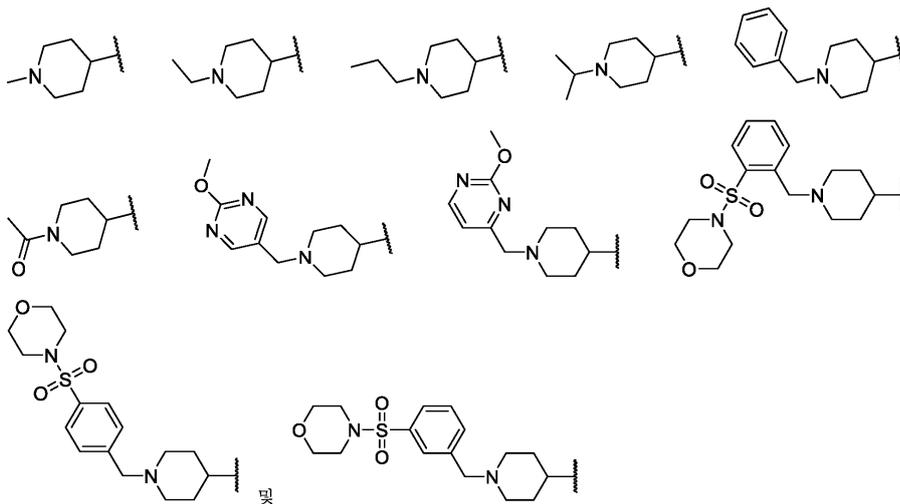
[0317]

[0318] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



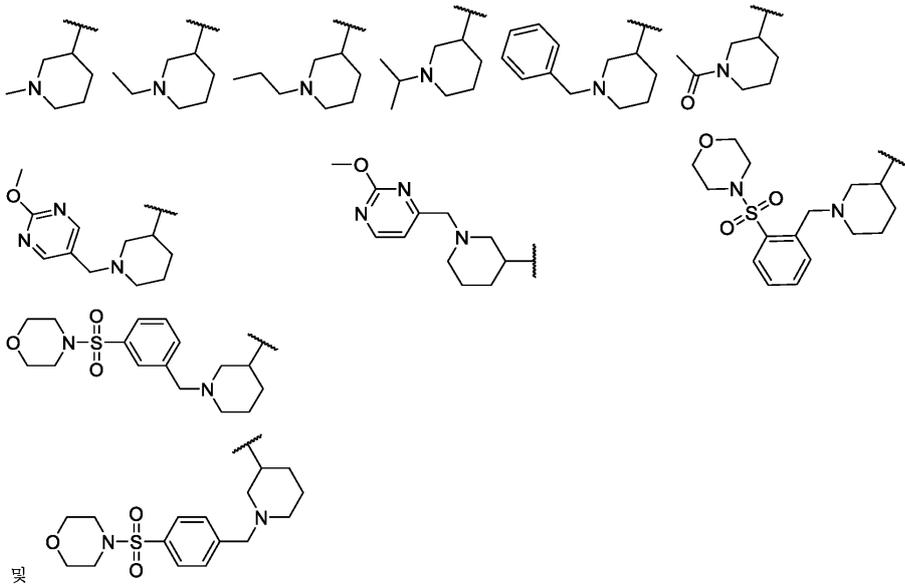
[0319]

[0320] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0321]

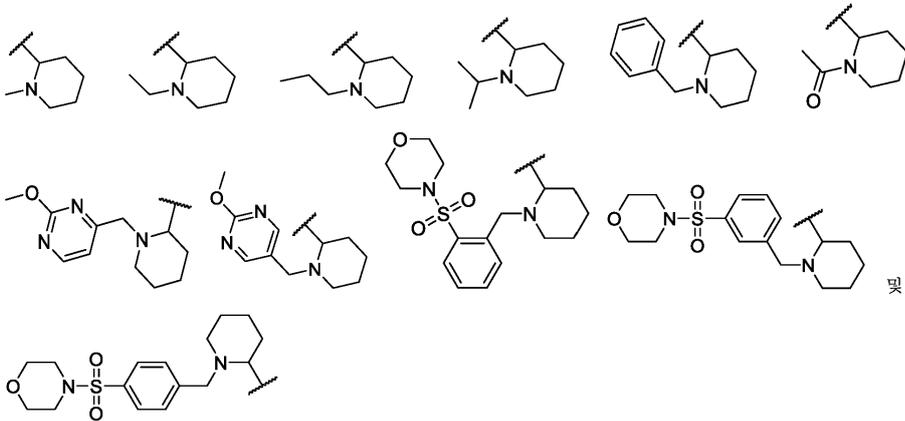
[0322] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0323]

[0324] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

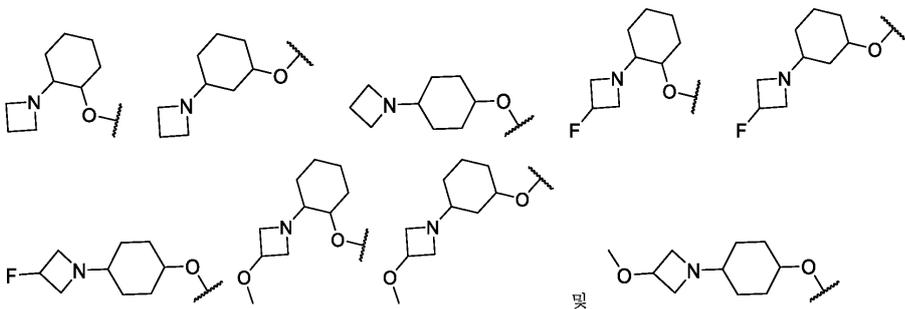
[0324]



[0325]

[0326] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

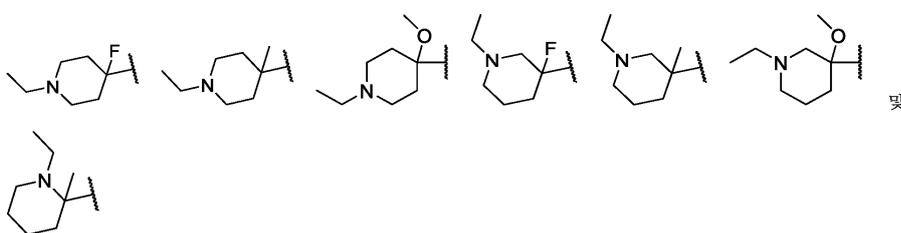
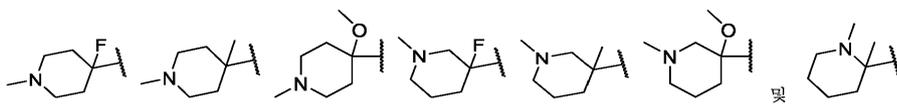
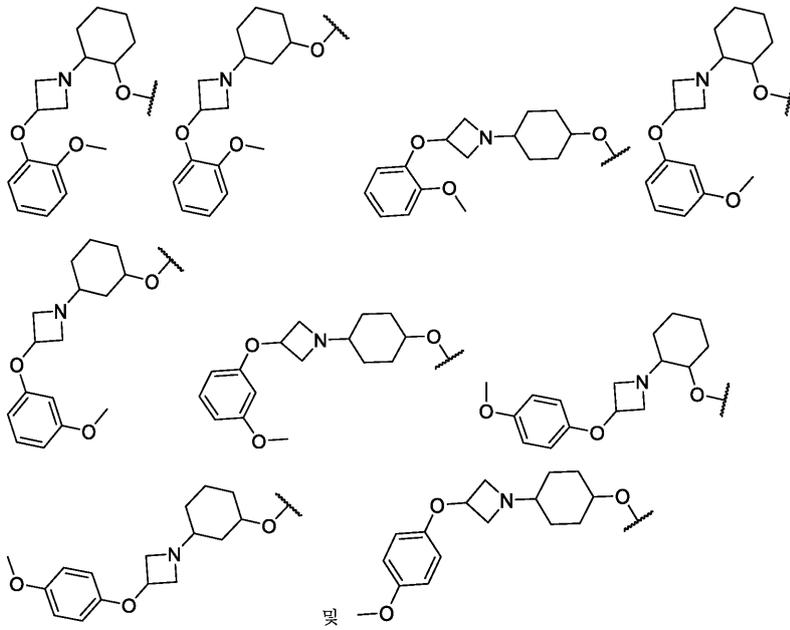
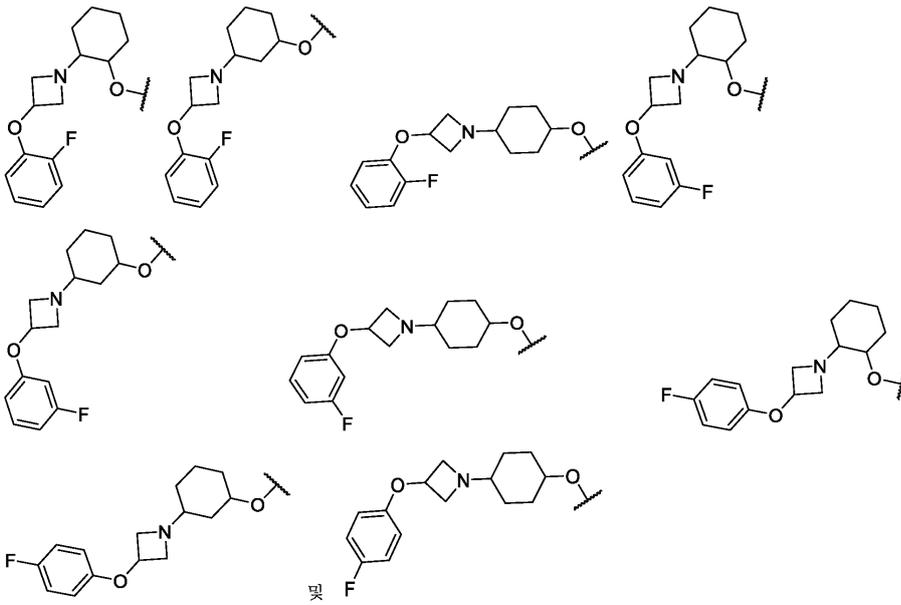
[0326]



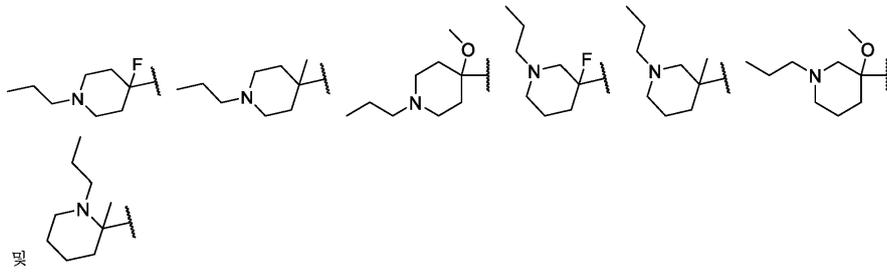
[0327]

[0328] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

[0328]

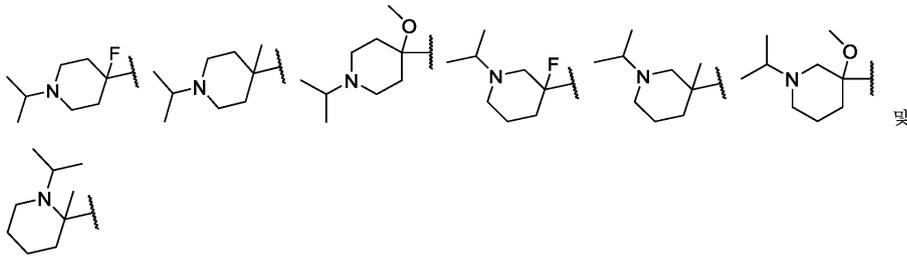


[0336] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



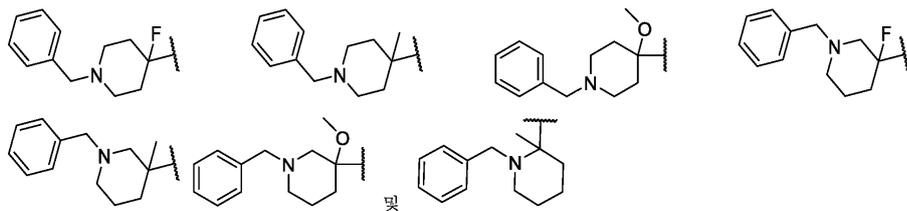
[0337]

[0338] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



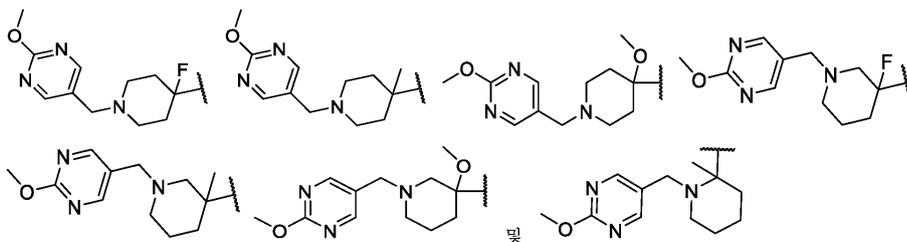
[0339]

[0340] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



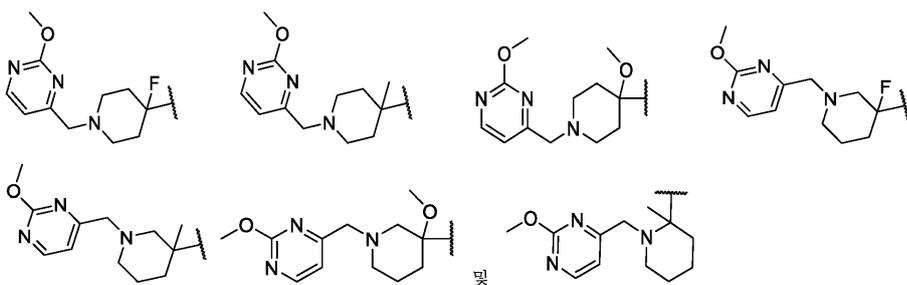
[0341]

[0342] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



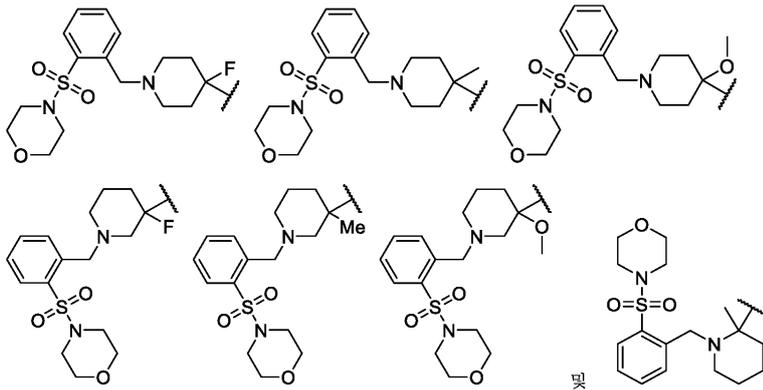
[0343]

[0344] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



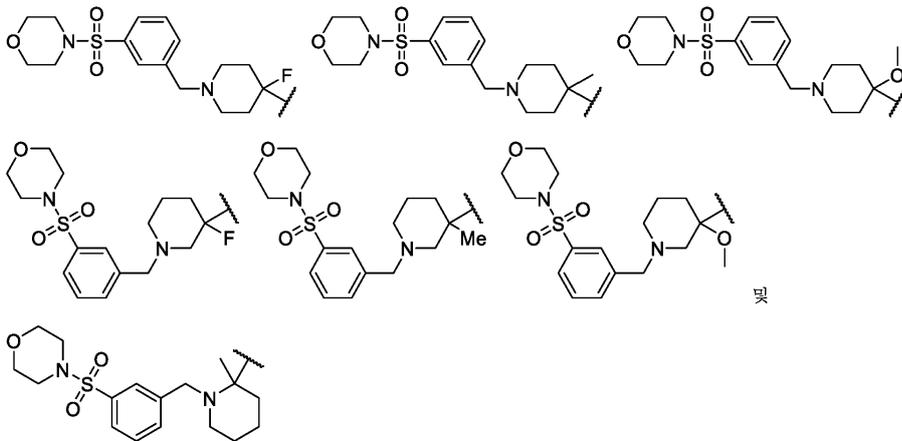
[0345]

[0346] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



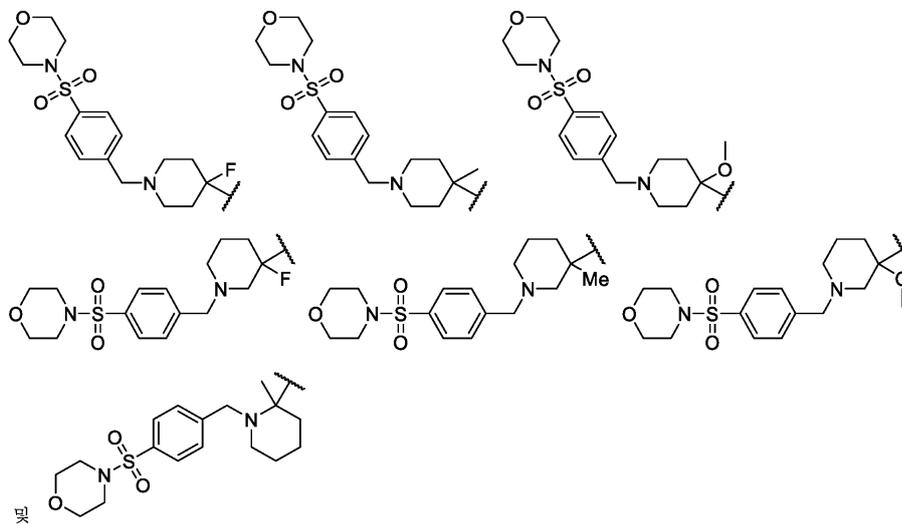
[0347]

[0348] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



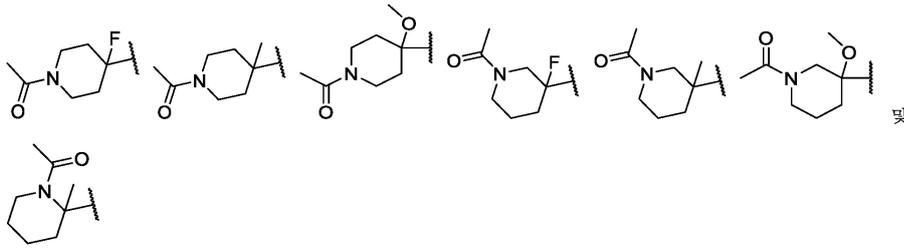
[0349]

[0350] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



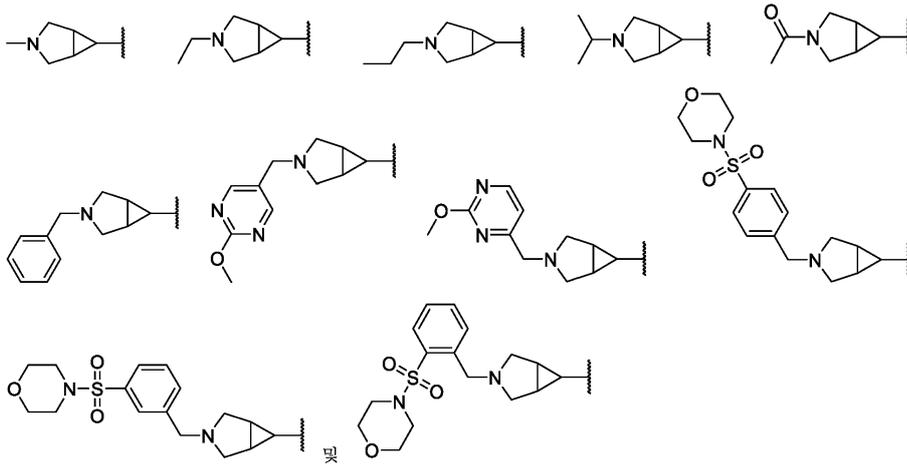
[0351]

[0352] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



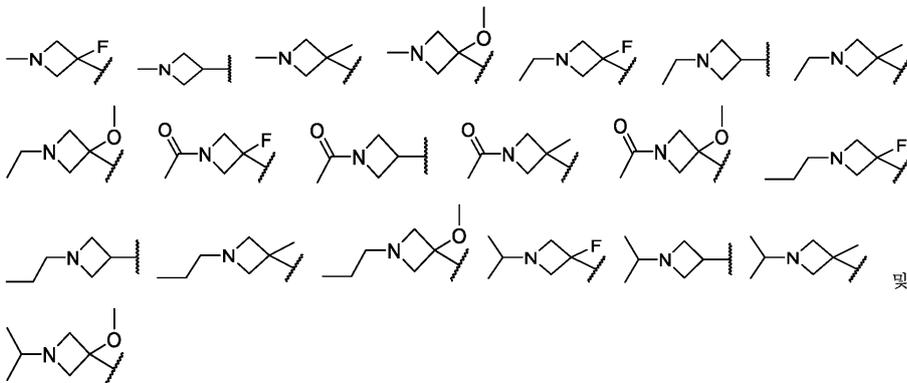
[0353]

[0354] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



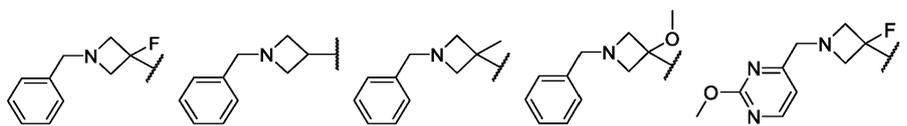
[0355]

[0356] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

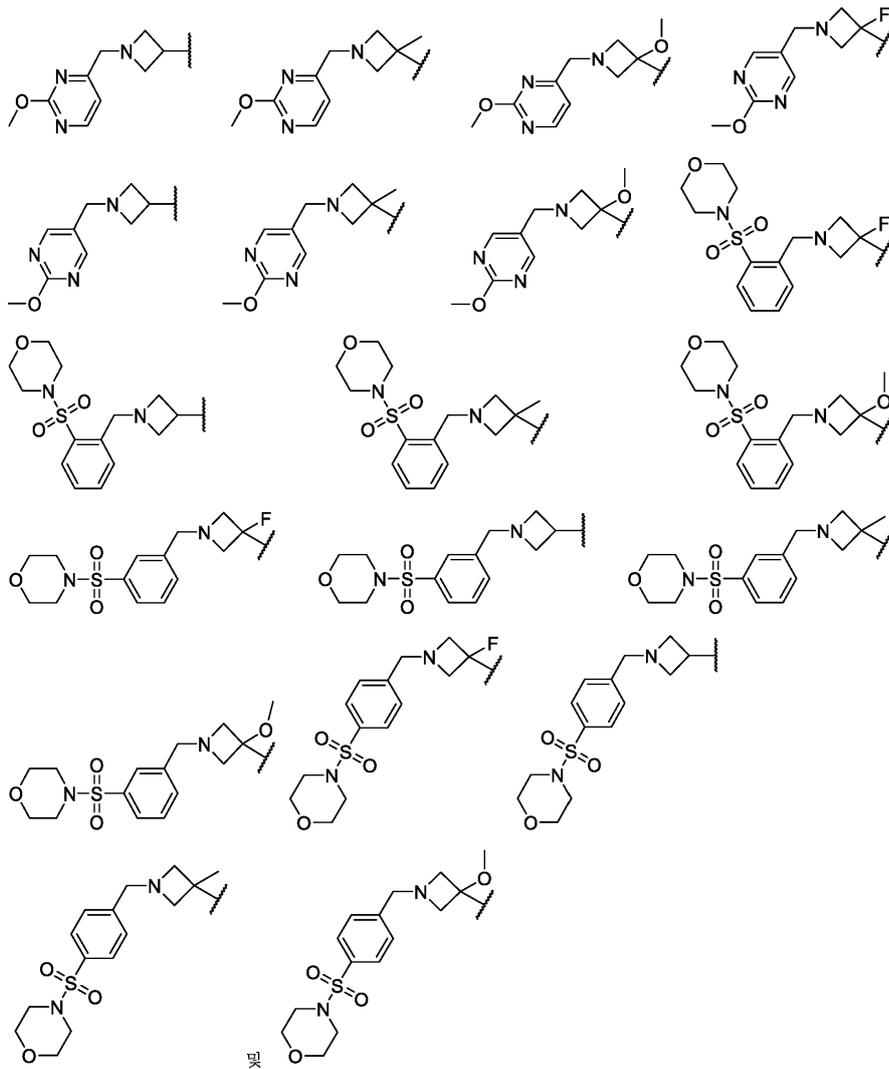


[0357]

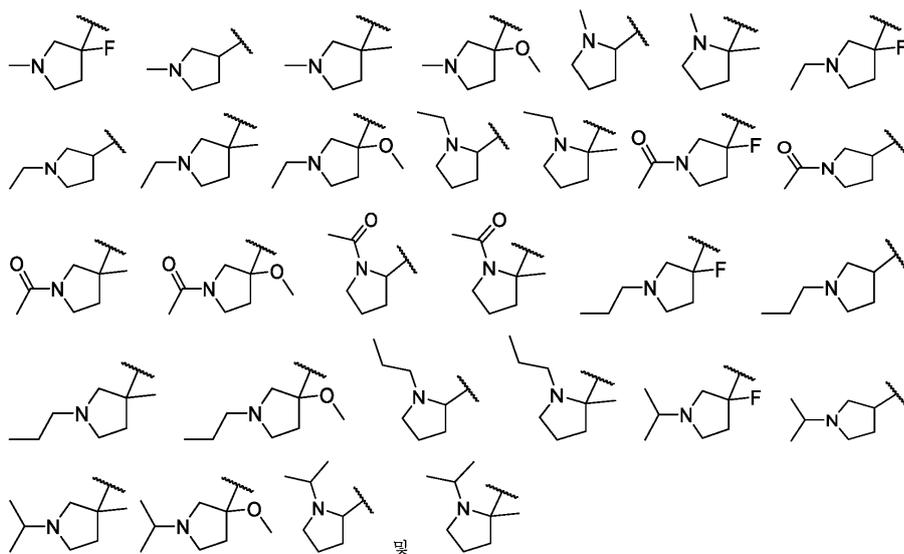
[0358] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

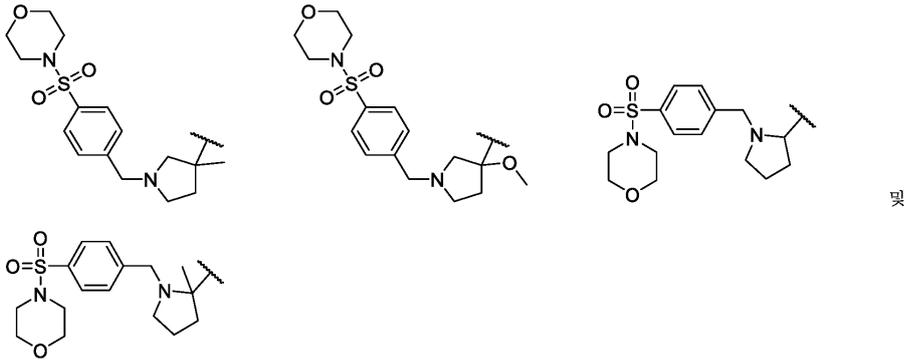


[0359]



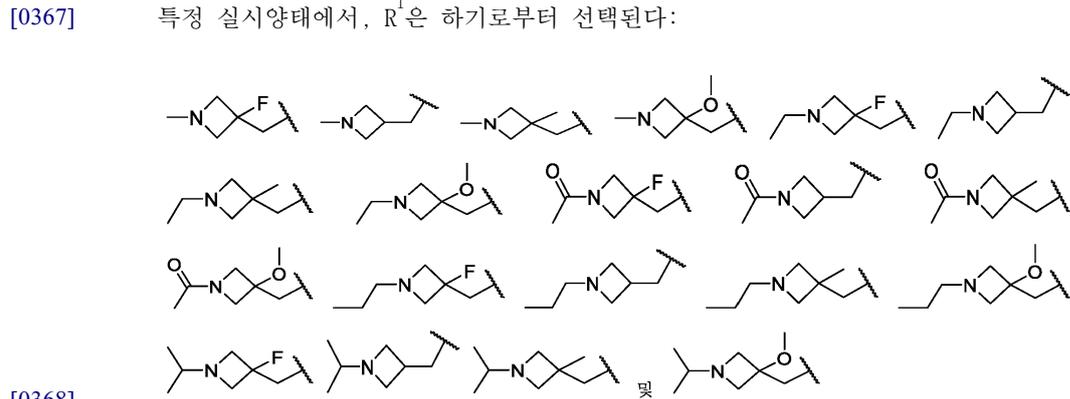
[0361] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:





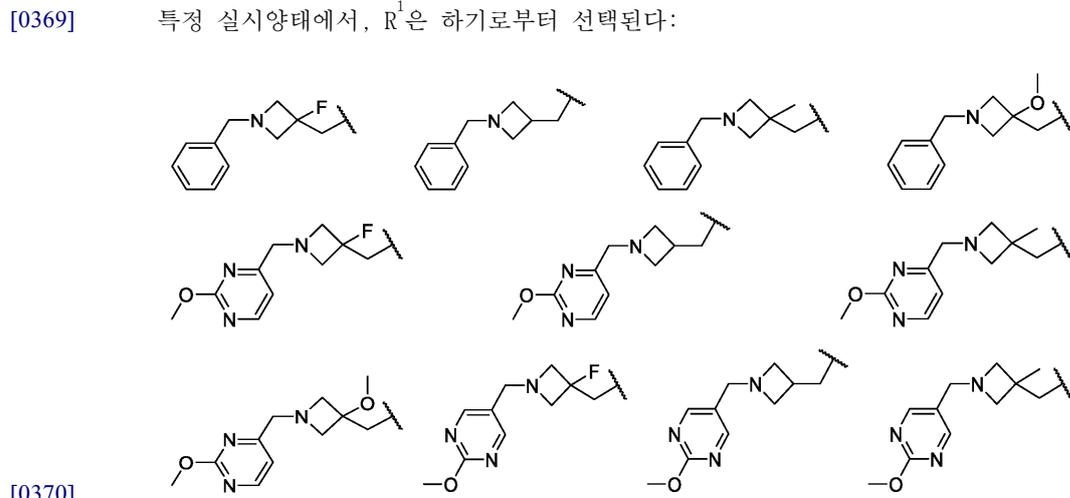
[0366]

[0367] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

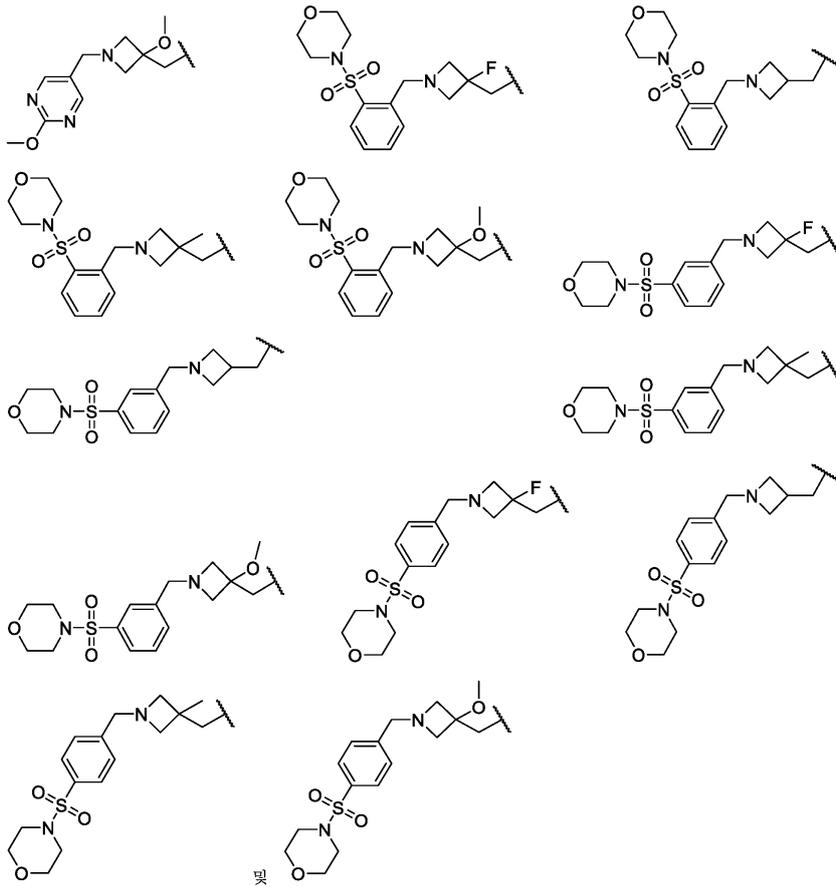


[0368]

[0369] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

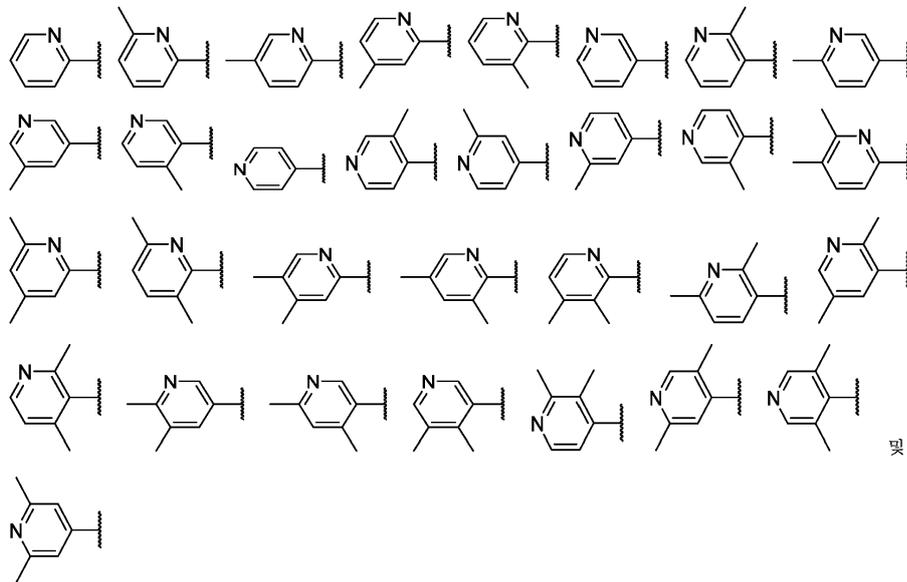


[0370]



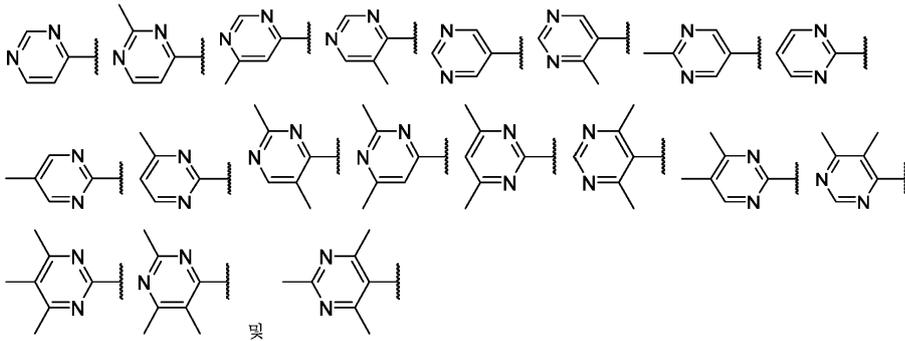
[0371]

[0372] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

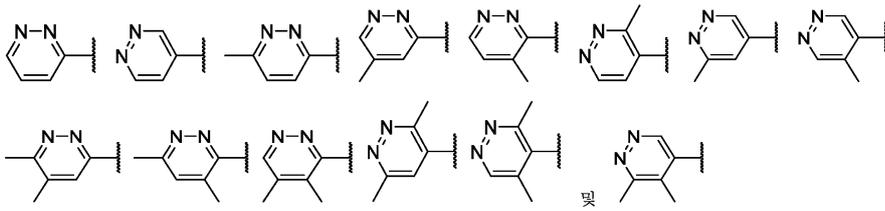


[0373]

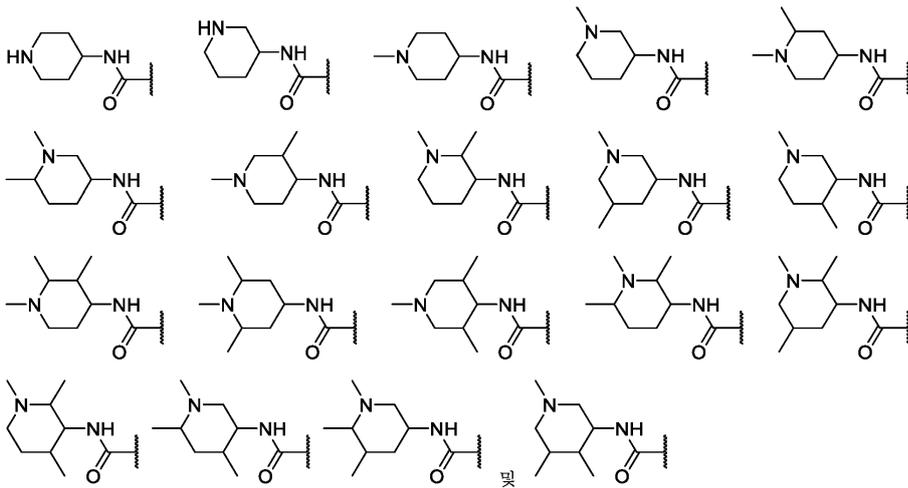
[0374] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



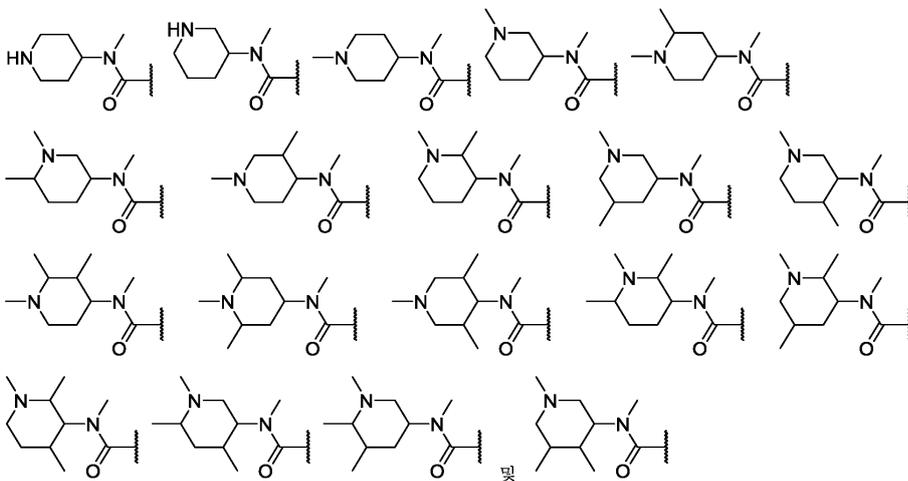
[0376] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



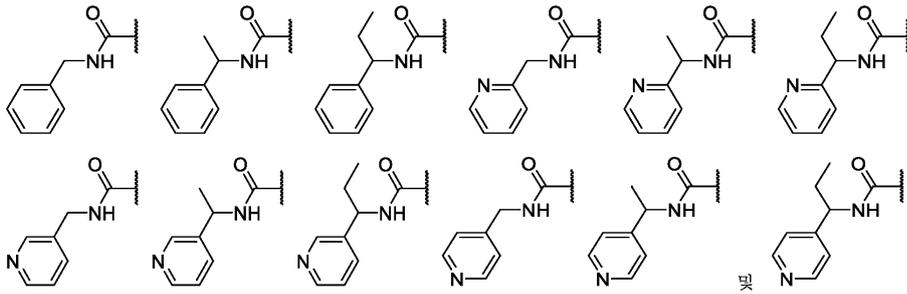
[0378] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0380] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

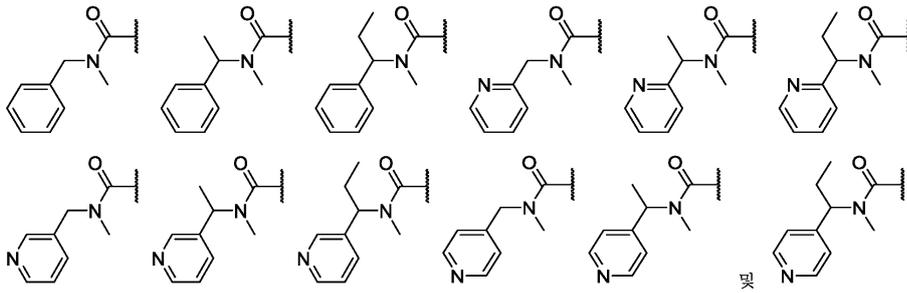


[0382] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



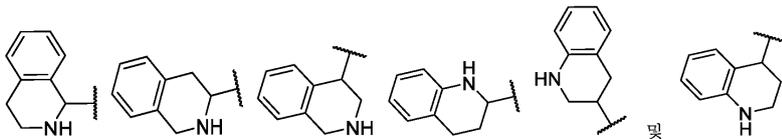
[0383]

[0384] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



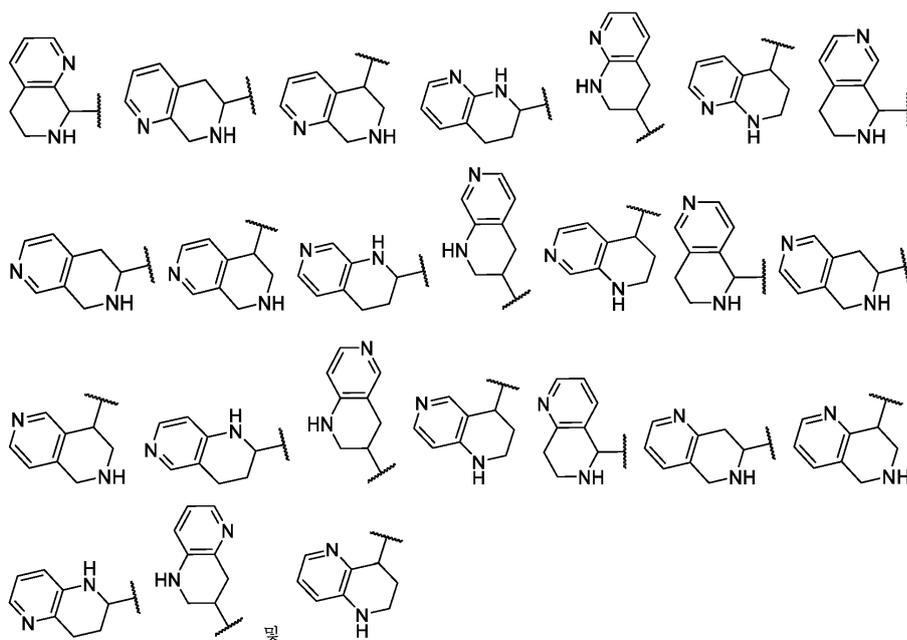
[0385]

[0386] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



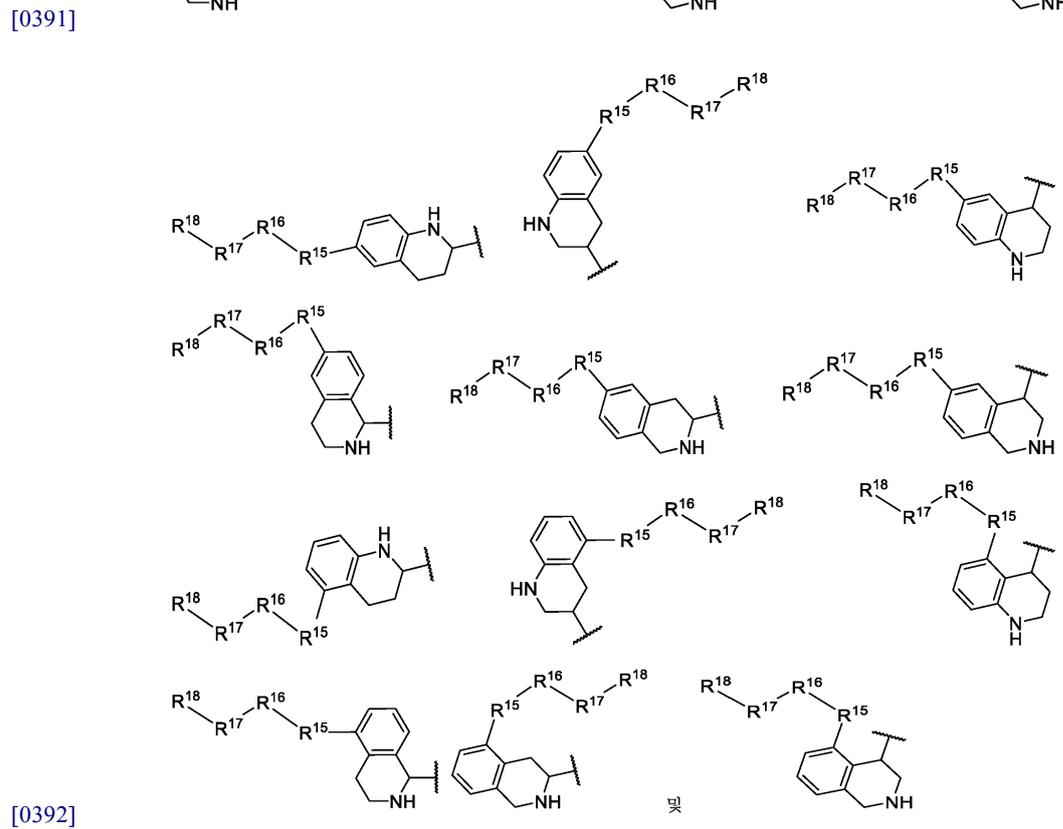
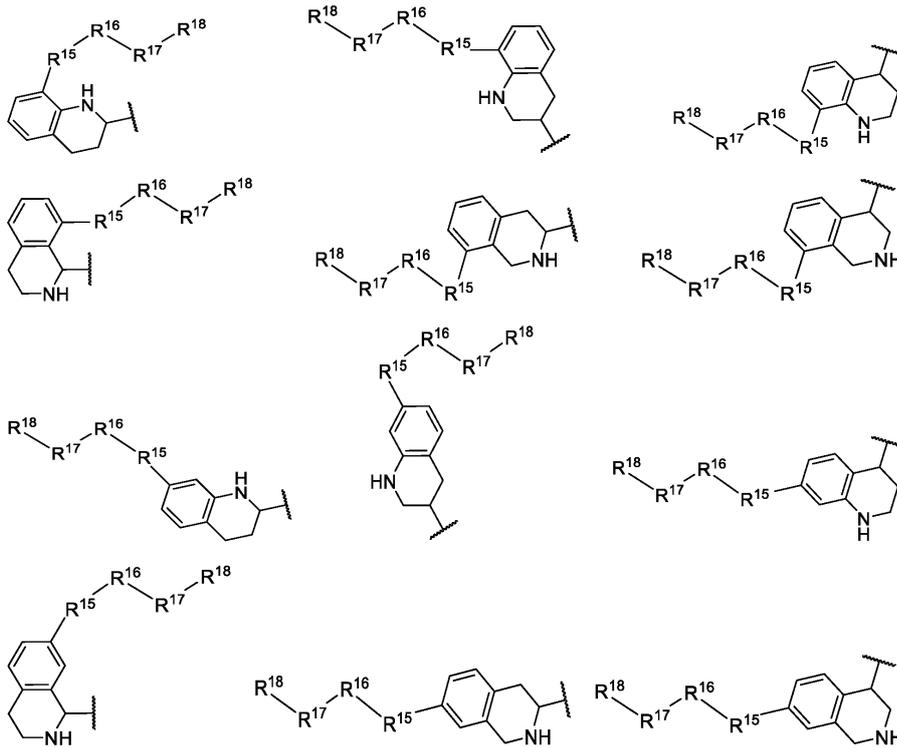
[0387]

[0388] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



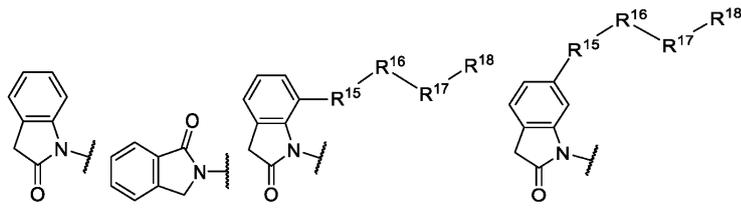
[0389]

[0390] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

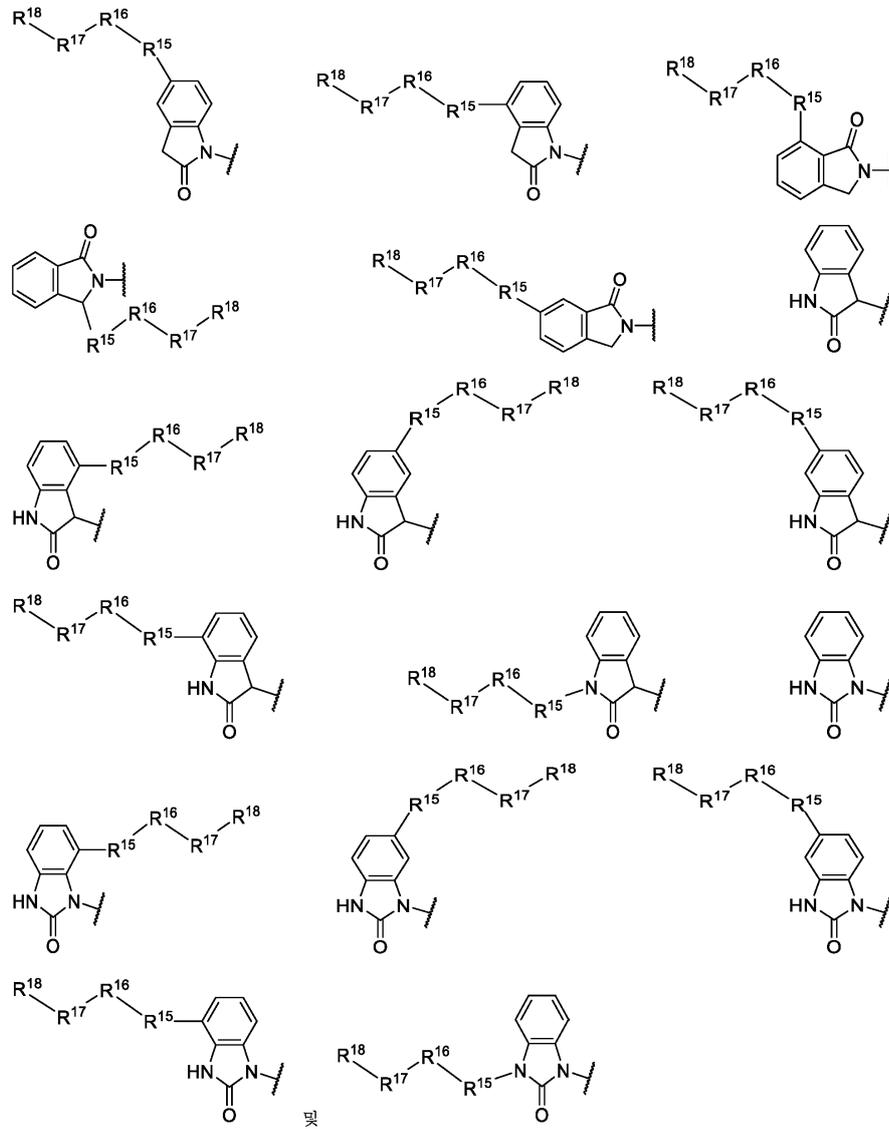


[0392] 및

[0393] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:

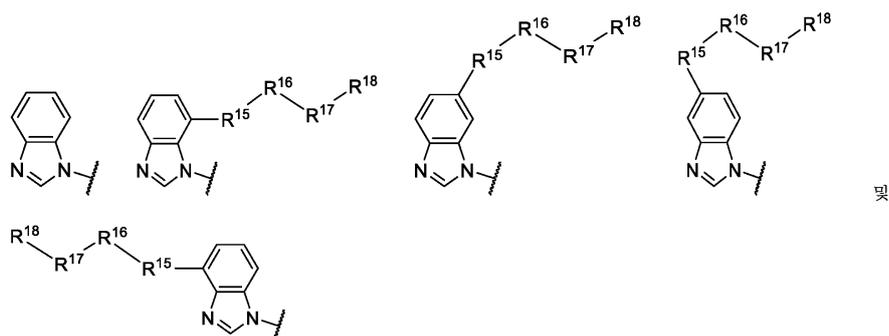


[0394]



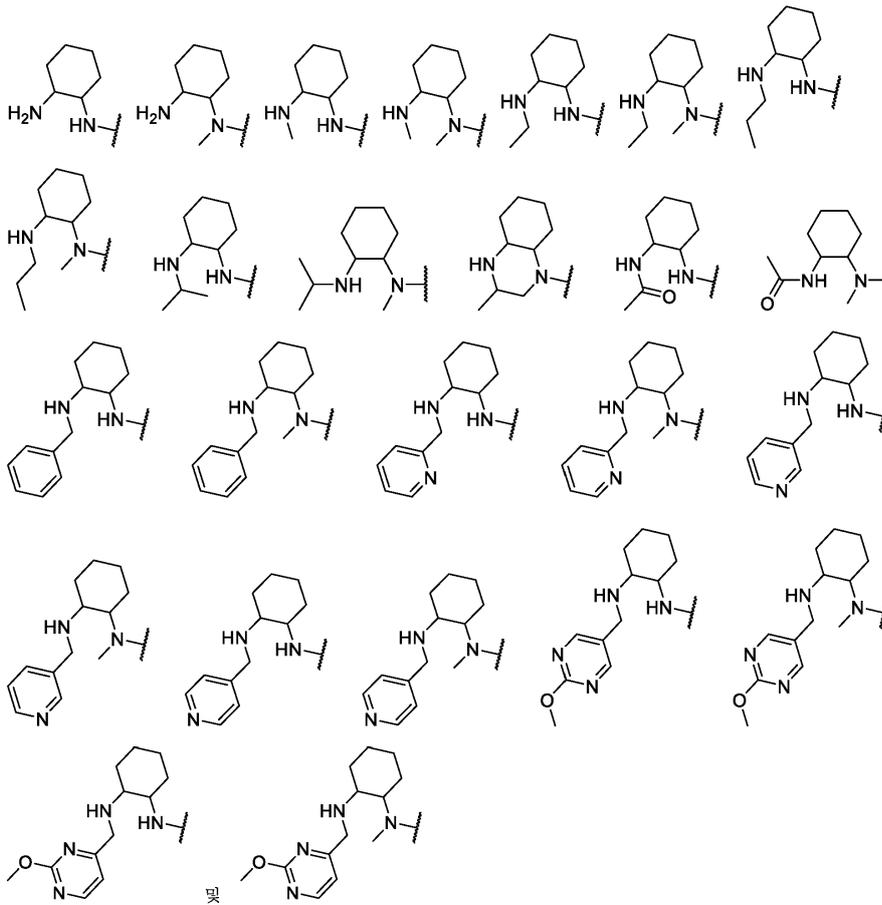
[0395]

[0396] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



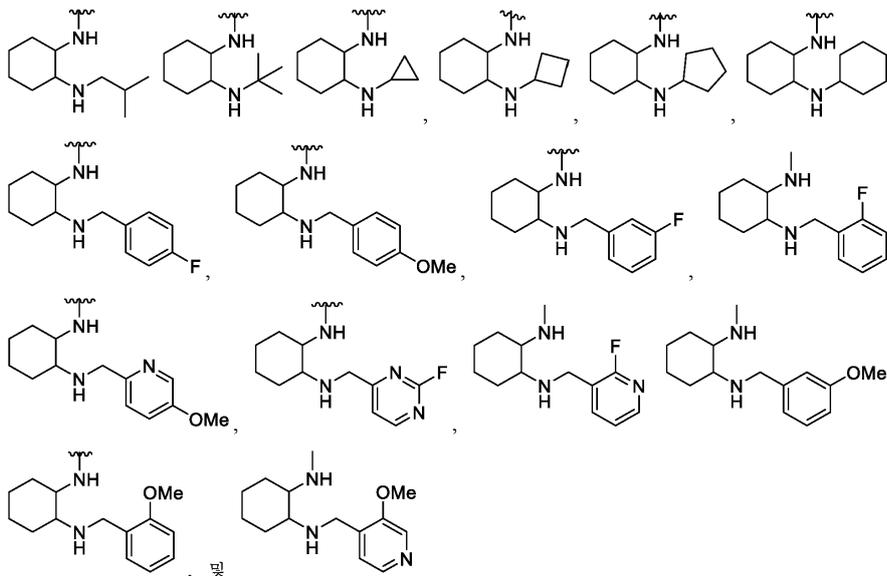
[0397]

[0398] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



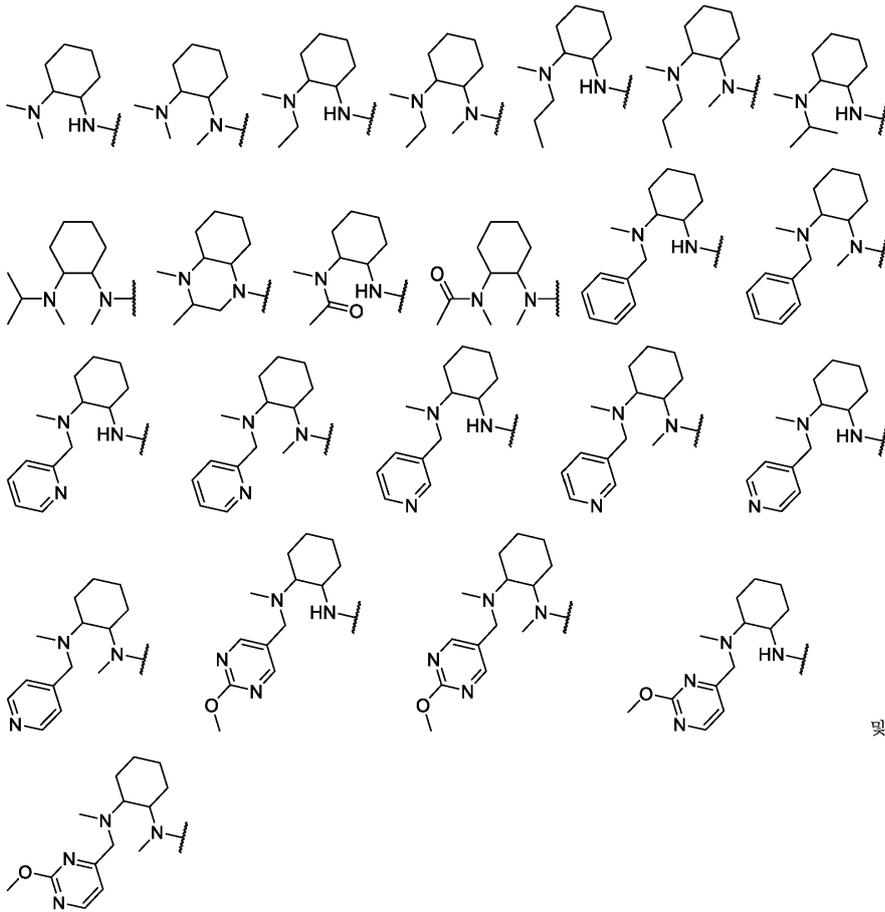
[0399]

[0400] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



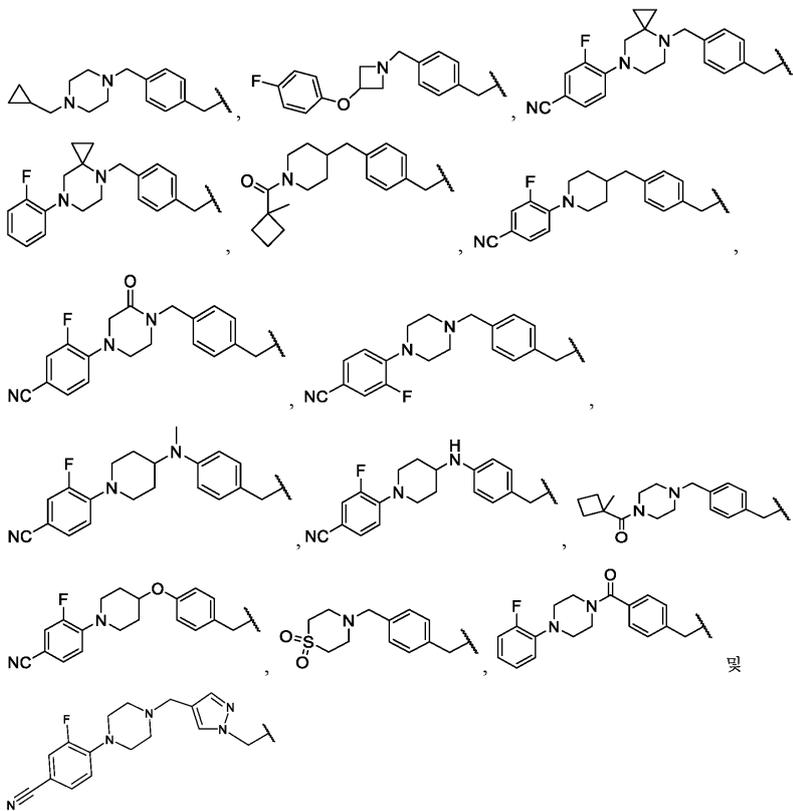
[0401]

[0402] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



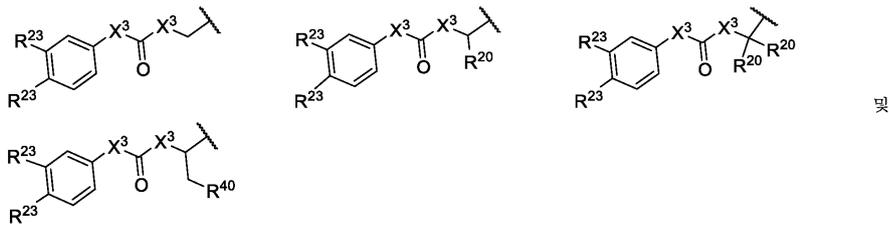
[0403]

[0404] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



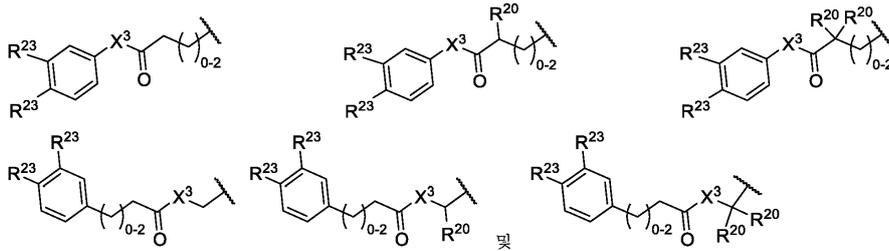
[0405]

[0406] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



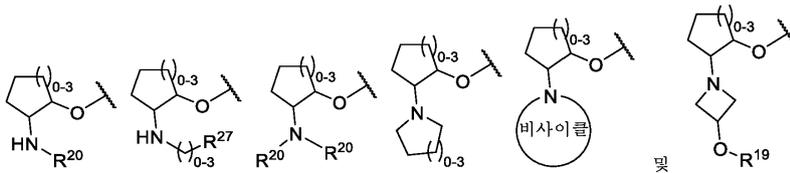
[0407]

[0408] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



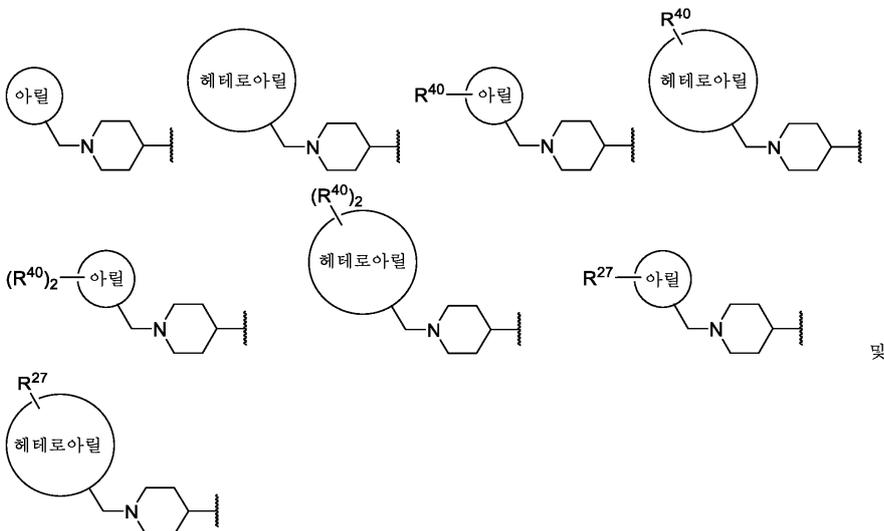
[0409]

[0410] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



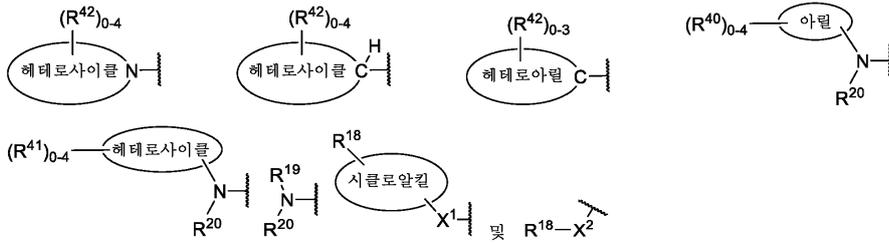
[0411]

[0412] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0413]

[0414] 특정 실시양태에서, R¹은 하기로부터 선택된다:



[0415]

[0416]

또는 그의 제약상 허용되는 염, 여기서:

[0417]

R^{42} 는 수소, 알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 지방족 또는 헤테로지방족이고;

[0418]

X^1 은 NR^{19} , O, 또는 S이고;

[0419]

X^2 는 CH_2 또는 $C(O)$ 이고;

[0420]

R^{19} 는 알킬, 수소, $-C(O)NR^{10,27}$, $-C(O)OR^{27}$, $-C(O)R^{27}$, 알켄, 알킨, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로사이클, 지방족, 헤테로지방족, 헤테로아릴로부터 선택되고; 이들 각각은 안정한 화합물을 형성하도록 원자에게 의해 허용되는 바에 따라 R^{40} 으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0421]

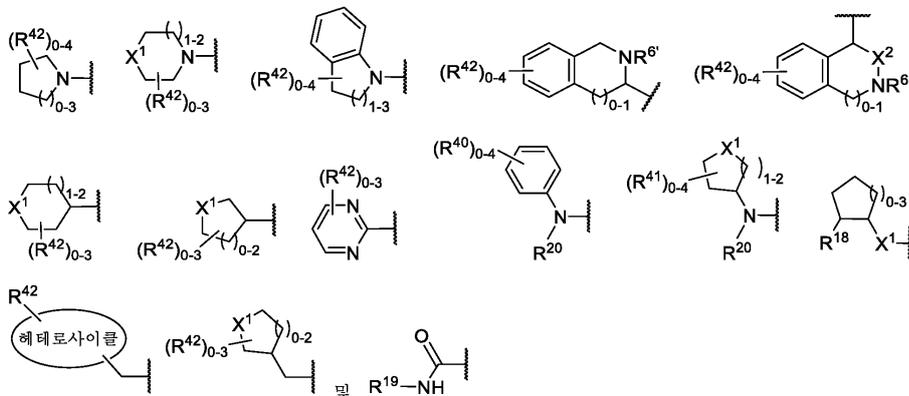
R^{20} 은 알킬을 포함한 지방족이고;

[0422]

R^{23} 은 수소, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬이다.

[0423]

특정 실시양태에서, R^1 은 하기로부터 선택된다:



[0424]

[0425]

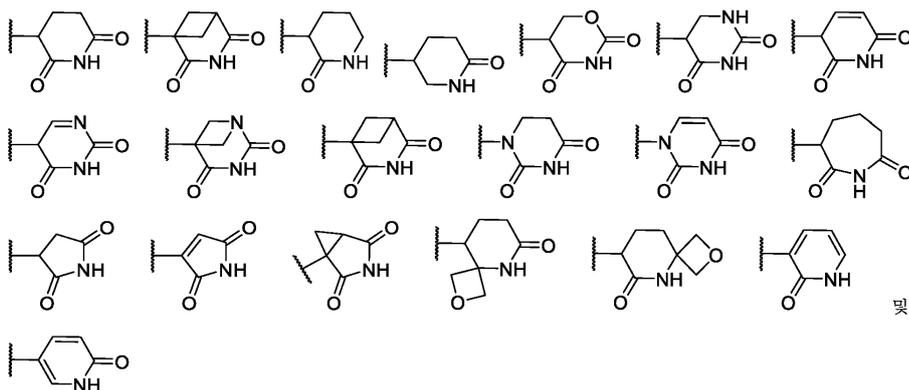
또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0426]

A의 비제한적 실시양태:

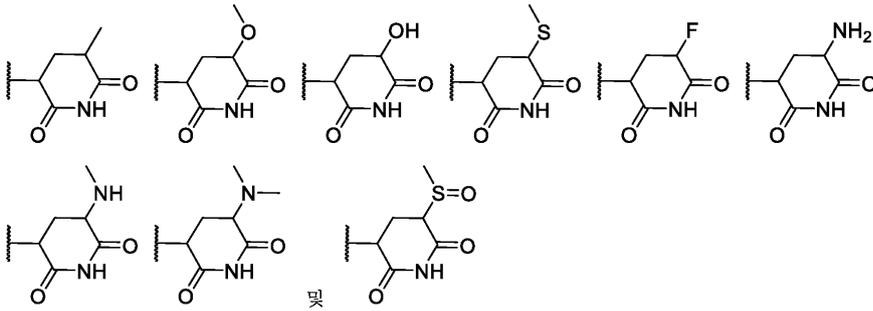
[0427]

특정 실시양태에서, A는 하기로부터 선택된다:



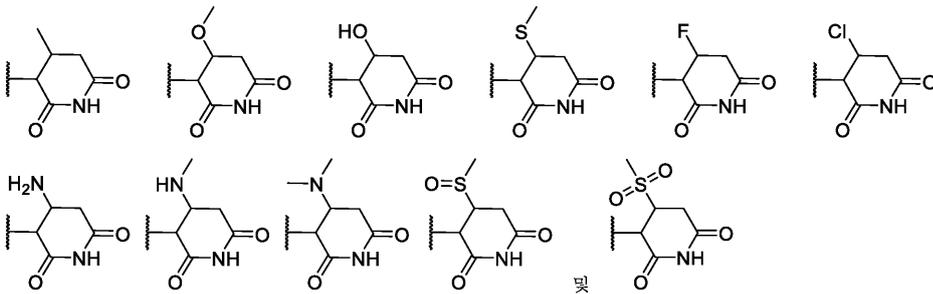
[0428]

[0429] 특정 실시양태에서, A는 하기로부터 선택된다:



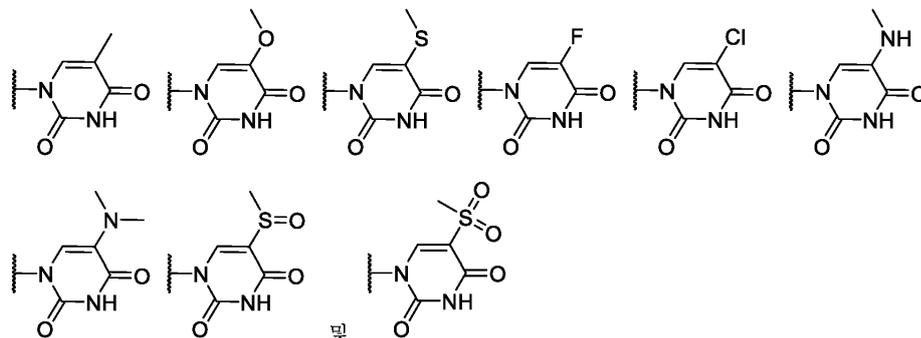
[0430]

[0431] 특정 실시양태에서, A는 하기로부터 선택된다:



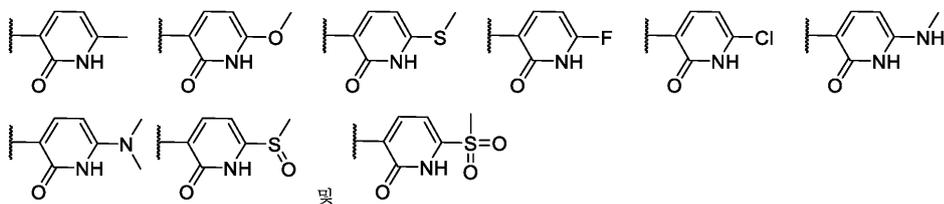
[0432]

[0433] 특정 실시양태에서, A는 하기로부터 선택된다:



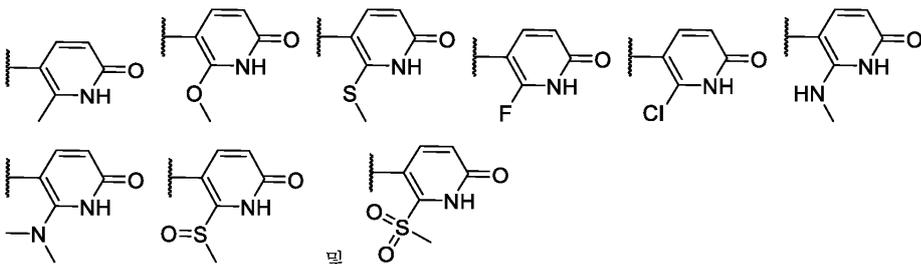
[0434]

[0435] 특정 실시양태에서, A는 하기로부터 선택된다:



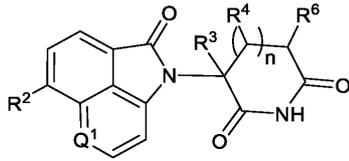
[0436]

[0437] 특정 실시양태에서, A는 하기로부터 선택된다:



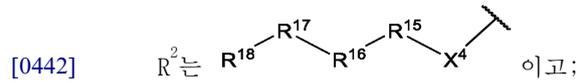
[0438]

[0439] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식의 화합물:



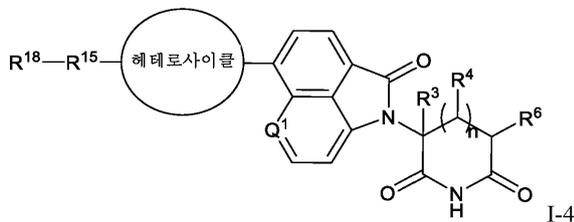
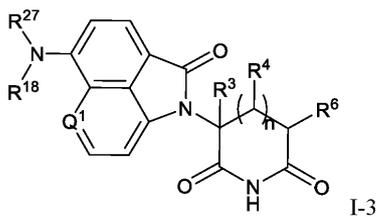
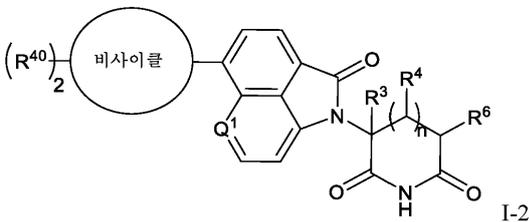
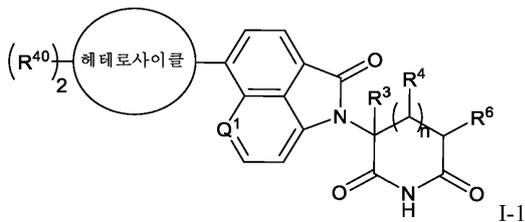
[0440] 또는 그의 제약상 허용되는 염이며;

[0441] 여기서:

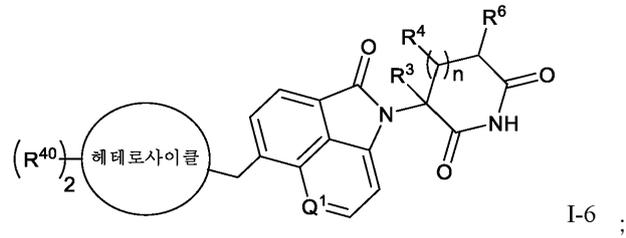
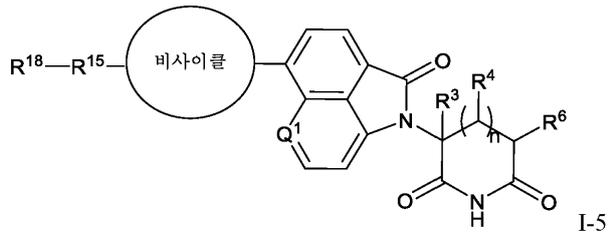


[0443] X^4 는 알킬, 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 비사이클, $-NR^{27}-$, $-NR^{10}-$, $-CR^{40,41}-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(NR^{27})-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-$, 피페리딘 고리의 N을 통해 트리사이클에 결합된 피페리딘, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로사이클, 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 4-, 5- 또는 7-원 헤테로사이클로부터 선택되고; 이들 각각은 안정한 화합물을 형성하도록 원자수에 의해 허용되는 바에 따라 비-수소 R^{40} 으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0444] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0445]



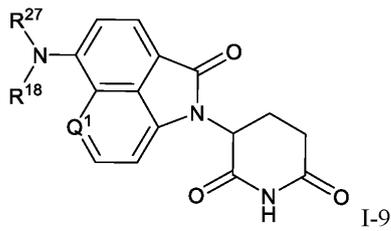
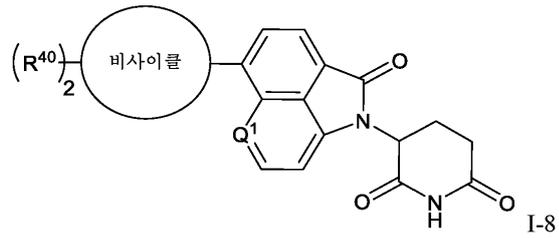
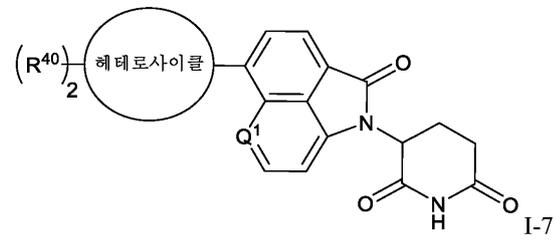
[0446]

[0447]

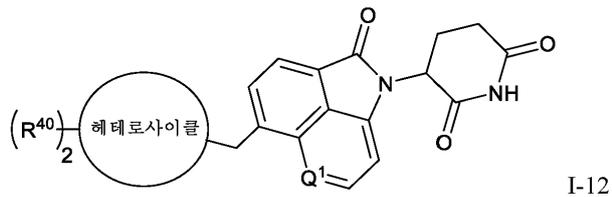
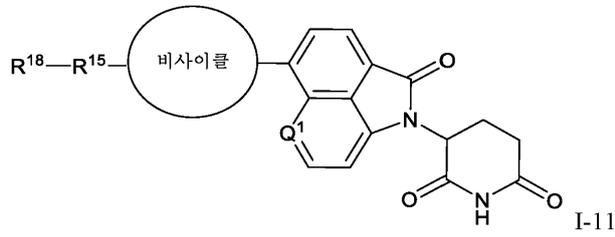
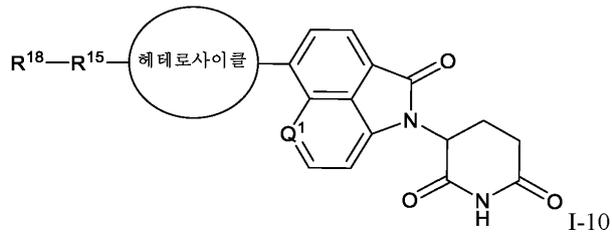
또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0448]

특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택된다:



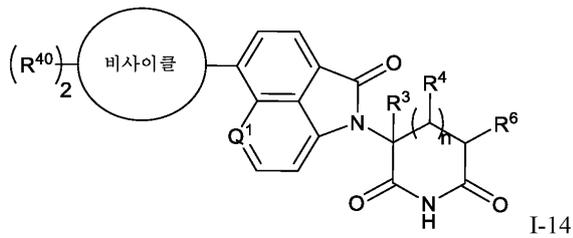
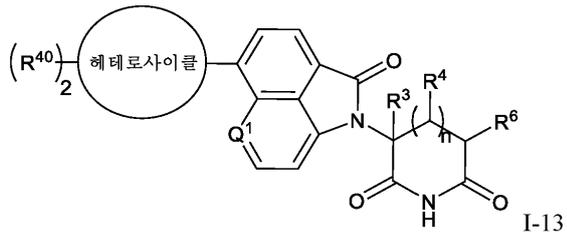
[0449]



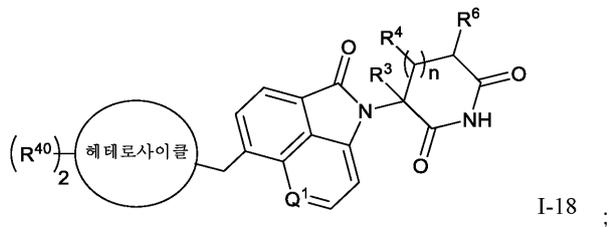
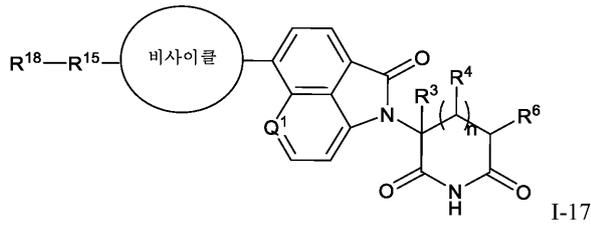
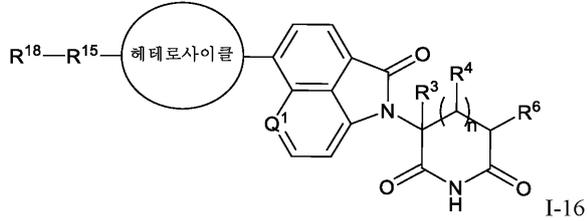
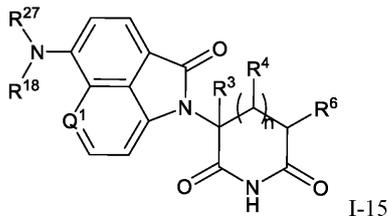
[0450]

[0451] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0452] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0453]



[0454]

또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0455]

X의 실시양태

[0456]

특정 실시양태에서, X는 결합이다.

[0457]

특정 실시양태에서, X는 산소이다.

[0458]

특정 실시양태에서, X는 황이다.

[0459]

특정 실시양태에서, X는 -NR²⁷-이다.

[0460]

특정 실시양태에서, X는 -NR¹⁰-이다.

[0461]

특정 실시양태에서, X는 -CR^{40,41}-이다.

[0462]

특정 실시양태에서, X는 -C(O)-이다.

[0463]

특정 실시양태에서, X는 -C(NR²⁷)-이다.

[0464]

특정 실시양태에서, X는 -C(S)-이다.

[0465]

특정 실시양태에서, X는 -S(O)₂-이다.

[0466]

특정 실시양태에서, X는 -C(S)-이다.

[0467]

특정 실시양태에서, X는 -C(S)-이다.

[0468]

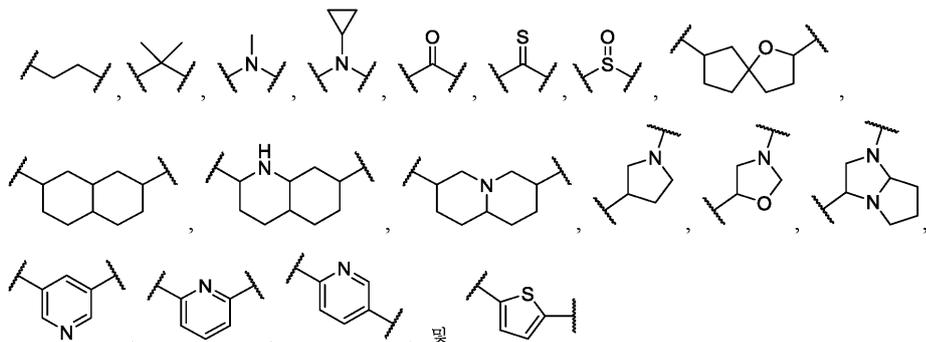
특정 실시양태에서, X는 -C(S)-이다.

[0469]

특정 실시양태에서, X는 1,3 배향의 부착 지점을 갖는 5-원 방향족 헤테로사이클이다.

[0470]

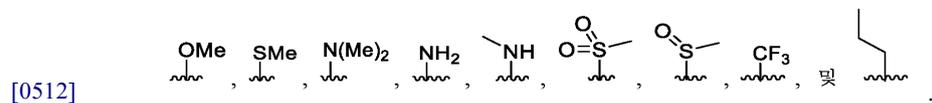
- [0471] 특정 실시양태에서, X는 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 5-원 방향족 헤테로사이클이다.
- [0472] 특정 실시양태에서, X는 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 방향족 헤테로사이클이다.
- [0473] 특정 실시양태에서, X는 1,3 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 방향족 헤테로사이클이다.
- [0474] 특정 실시양태에서, X는 1,4 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 방향족 헤테로사이클이다.
- [0475] 특정 실시양태에서, X는 1,3 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 방향족 헤테로사이클이다.
- [0476] 특정 실시양태에서, X는 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 5-원 헤테로사이클이다.
- [0477] 특정 실시양태에서, X는 1,3 배향의 부착 지점을 갖는 5-원 헤테로사이클이다.
- [0478] 특정 실시양태에서, X는 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 헤테로사이클이다.
- [0479] 특정 실시양태에서, X는 1,3 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 헤테로사이클이다.
- [0480] 특정 실시양태에서, X는 1,4 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 헤테로사이클이다.
- [0481] 특정 실시양태에서, X는 1개의 헤테로원자를 갖는 비시클릭 헤테로사이클이다.
- [0482] 특정 실시양태에서, X는 2개의 헤테로원자를 갖는 비시클릭 헤테로사이클이다.
- [0483] 특정 실시양태에서, X는 1개의 헤테로원자를 갖고 1개의 부착은 질소에 결합되고 1개는 탄소에 결합된 비시클릭 헤테로사이클이다.
- [0484] 특정 실시양태에서, X는 1개의 헤테로원자를 갖는 비시클릭 헤테로사이클이고, 부착 지점 둘 다는 탄소에 결합된다.
- [0485] 특정 실시양태에서, X는 2개의 헤테로원자를 갖는 비시클릭 헤테로사이클이고, 부착 지점 둘 다는 질소에 결합된다.
- [0486] 특정 실시양태에서, X는 2개의 헤테로원자를 갖는 비시클릭 헤테로사이클이다.
- [0487] 특정 실시양태에서, X는 융합된 비시클릭 알칸이다.
- [0488] 특정 실시양태에서, X는 스피로-비시클릭 알칸이다.
- [0489] 특정 실시양태에서, X는 하기로부터 선택된다:



[0491] **R⁴ 및 R⁵의 실시양태:**

- [0492] 특정 실시양태에서, R⁴는 수소이다.
- [0493] 특정 실시양태에서, R⁴는 알킬이다.
- [0494] 특정 실시양태에서, R⁴는 플루오린이다.
- [0495] 특정 실시양태에서, R⁴는 염소이다.
- [0496] 특정 실시양태에서, R⁴는 브로민이다.

- [0497] 특정 실시양태에서, R⁴는 할로알킬이다.
- [0498] 특정 실시양태에서, R⁴는 -OR¹⁰이다.
- [0499] 특정 실시양태에서, R⁴는 -SR¹⁰이다.
- [0500] 특정 실시양태에서, R⁴는 -S(O)R¹²이다.
- [0501] 특정 실시양태에서, R⁴는 -SO₂R¹²이다.
- [0502] 특정 실시양태에서, R⁴는 -NR¹⁰R¹¹이다.
- [0503] 특정 실시양태에서, R⁵는 수소이다.
- [0504] 특정 실시양태에서, R⁵는 알킬이다.
- [0505] 특정 실시양태에서, R⁵는 할로알킬이다.
- [0506] 특정 실시양태에서, R⁵는 -OR¹⁰이다.
- [0507] 특정 실시양태에서, R⁵는 -SR¹⁰이다.
- [0508] 특정 실시양태에서, R⁵는 -S(O)R¹²이다.
- [0509] 특정 실시양태에서, R⁵는 -SO₂R¹²이다.
- [0510] 특정 실시양태에서, R⁵는 -NR¹⁰R¹¹이다.
- [0511] 특정 실시양태에서, R⁴ 및 R⁵는 하기로부터 선택된다:



[0513] **R⁶ 및 R⁷의 실시양태:**

- [0514] 특정 실시양태에서, R⁶은 수소이다.
- [0515] 특정 실시양태에서, R⁶은 알킬이다.
- [0516] 특정 실시양태에서, R⁶은 플루오린이다.
- [0517] 특정 실시양태에서, R⁶은 염소이다.
- [0518] 특정 실시양태에서, R⁶은 브로민이다.
- [0519] 특정 실시양태에서, R⁶은 할로알킬이다.
- [0520] 특정 실시양태에서, R⁶은 -OR¹⁰이다.
- [0521] 특정 실시양태에서, R⁶은 -SR¹⁰이다.
- [0522] 특정 실시양태에서, R⁶은 -S(O)R¹²이다.
- [0523] 특정 실시양태에서, R⁶은 -SO₂R¹²이다.

[0524] 특정 실시양태에서, R⁶은 -NR¹⁰R¹¹이다.

[0525] 특정 실시양태에서, R⁷은 수소이다.

[0526] 특정 실시양태에서, R⁷은 알킬이다.

[0527] 특정 실시양태에서, R⁷은 플루오린이다.

[0528] 특정 실시양태에서, R⁷은 염소이다.

[0529] 특정 실시양태에서, R⁷은 브로민이다.

[0530] 특정 실시양태에서, R⁷은 할로알킬이다.

[0531] 특정 실시양태에서, R⁷은 -OR¹⁰이다.

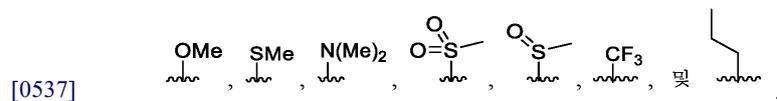
[0532] 특정 실시양태에서, R⁷은 -SR¹⁰이다.

[0533] 특정 실시양태에서, R⁷은 -S(O)R¹²이다.

[0534] 특정 실시양태에서, R⁷은 -SO₂R¹²이다.

[0535] 특정 실시양태에서, R⁷은 -NR¹⁰R¹¹이다.

[0536] 특정 실시양태에서, R⁶ 및 R⁷은 하기로부터 선택된다:



[0538] R¹⁰ 및 R¹¹의 실시양태

[0539] 특정 실시양태에서, R¹⁰ 및 R¹¹은 수소이다.

[0540] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 수소이다.

[0541] 특정 실시양태에서, R¹¹은 수소이다.

[0542] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 알킬이다.

[0543] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 메틸이다.

[0544] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 지방족이다.

[0545] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 할로알킬이다.

[0546] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 헤테로사이클이다.

[0547] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 아릴이다.

[0548] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 헤테로아릴이다.

[0549] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 -C(O)R¹²이다.

[0550] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 -S(O)R¹²이다.

- [0551] 특정 실시양태에서, R^{10} 은 $-SO_2R^{12}$ 이다.
- [0552] 특정 실시양태에서, R^{11} 은 알킬이다.
- [0553] 특정 실시양태에서, R^{11} 은 메틸이다.
- [0554] 특정 실시양태에서, R^{11} 은 지방족이다.
- [0555] 특정 실시양태에서, R^{11} 은 할로알킬이다.
- [0556] 특정 실시양태에서, R^{11} 은 헤테로사이클이다.
- [0557] 특정 실시양태에서, R^{11} 은 아릴이다.
- [0558] 특정 실시양태에서, R^{11} 은 헤테로아릴이다.
- [0559] 특정 실시양태에서, R^{11} 은 $-C(O)R^{12}$ 이다.
- [0560] 특정 실시양태에서, R^{11} 은 $-S(O)R^{12}$ 이다.
- [0561] 특정 실시양태에서, R^{11} 은 $-SO_2R^{12}$ 이다.
- [0562] **R^{12} 의 실시양태:**
- [0563] 특정 실시양태에서, R^{12} 는 수소이다.
- [0564] 특정 실시양태에서, R^{12} 는 알킬이다.
- [0565] 특정 실시양태에서, R^{12} 는 할로알킬이다.
- [0566] 특정 실시양태에서, R^{12} 는 헤테로사이클이다.
- [0567] 특정 실시양태에서, R^{12} 는 아릴이다.
- [0568] 특정 실시양태에서, R^{12} 는 헤테로아릴이다.
- [0569] 특정 실시양태에서, R^{12} 는 $-NR^{13}R^{14}$ 이다.
- [0570] 특정 실시양태에서, R^{12} 는 OR^{13} 이다.
- [0571] **실시양태 R^{15} , R^{16} 및 R^{17}**
- [0572] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 결합이다.
- [0573] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 알킬이다.
- [0574] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 지방족이다.
- [0575] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 아릴이다.
- [0576] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 비사이클이다.
- [0577] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 알켄이다.
- [0578] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 알킨이다.

- [0579] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 할로알킬이다.
- [0580] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 알콕시이다.
- [0581] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 헤테로아릴이다.
- [0582] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 헤테로사이클이다.
- [0583] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 시클로알킬이다.
- [0584] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 헤테로지방족이다.
- [0585] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 $-NR^{27}$ 이다.
- [0586] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 $-NR^{10}$ 이다.
- [0587] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 $-CR^{40}R^{41}$ 이다.
- [0588] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 산소이다.
- [0589] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 $-C(O)$ -이다.
- [0590] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 $-C(S)$ -이다.
- [0591] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 황이다.
- [0592] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 $-C(S)$ -이다.
- [0593] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 $-OC(O)$ -이다.
- [0594] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 $--C(O)O$ -이다.
- [0595] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 $-C(O)NR^{27}$ 이다.
- [0596] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 $-NR^{27}C(O)$ -이다.
- [0597] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 $-NR^{10}$ 이다.
- [0598] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.
- [0599] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 1,3 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.
- [0600] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 1,4 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.
- [0601] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.
- [0602] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 헤테로아릴 기이다.
- [0603] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 헤테로아릴 기이다.
- [0604] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 아릴 기이다.
- [0605] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 결합이다.
- [0606] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 알킬이다.

- [0607] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 지방족이다.
- [0608] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 아릴이다.
- [0609] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 비사이클이다.
- [0610] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 알켄이다.
- [0611] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 알킨이다.
- [0612] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 할로알킬이다.
- [0613] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 알콕시이다.
- [0614] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 헤테로아릴이다.
- [0615] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 헤테로사이클이다.
- [0616] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 시클로알킬이다.
- [0617] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 헤테로지방족이다.
- [0618] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 $-NR^{27}$ -이다.
- [0619] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 $-NR^{10}$ 이다.
- [0620] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 $-CR^{40}R^{41}$ -이다.
- [0621] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 산소이다.
- [0622] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 $-C(O)$ -이다.
- [0623] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 $-C(S)$ -이다.
- [0624] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 황이다.
- [0625] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 $-C(S)$ -이다.
- [0626] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 $-OC(O)$ -이다.
- [0627] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 $--C(O)O$ -이다.
- [0628] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 $-C(O)NR^{27}$ -이다.
- [0629] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 $-NR^{27}C(O)$ -이다.
- [0630] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 $-NR^{10}$ -이다.
- [0631] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.
- [0632] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 1,3 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.
- [0633] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 1,4 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.
- [0634] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.

- [0635] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 헤테로아릴 기이다.
- [0636] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 헤테로아릴 기이다.
- [0637] 특정 실시양태에서, R^{16} 은 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 아릴 기이다.
- [0638] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 결합이다.
- [0639] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 알킬이다.
- [0640] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 지방족이다.
- [0641] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 아릴이다.
- [0642] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 비사이클이다.
- [0643] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 알켄이다.
- [0644] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 알킨이다.
- [0645] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 할로알킬이다.
- [0646] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 알콕시이다.
- [0647] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 헤테로아릴이다.
- [0648] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 헤테로사이클이다.
- [0649] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 시클로알킬이다.
- [0650] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 헤테로지방족이다.
- [0651] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 $-NR^{27}$ 이다.
- [0652] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 $-NR^{10}$ 이다.
- [0653] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 $-CR^{40}R^{41}$ 이다.
- [0654] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 산소이다.
- [0655] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 $-C(O)-$ 이다.
- [0656] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 $-C(S)-$ 이다.
- [0657] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 황이다.
- [0658] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 $-C(S)-$ 이다.
- [0659] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 $-OC(O)-$ 이다.
- [0660] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 $--C(O)O-$ 이다.
- [0661] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 $-C(O)NR^{27}$ 이다.
- [0662] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 $-NR^{27}C(O)-$ 이다.

- [0663] 특정 실시양태에서, R^{17} 은 $-NR^{10}$ -이다.
- [0664] 특정 실시양태에서 R^{17} 은 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.
- [0665] 특정 실시양태에서 R^{17} 은 1,3 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.
- [0666] 특정 실시양태에서 R^{17} 은 1,4 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.
- [0667] 특정 실시양태에서 R^{17} 은 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 6-원 아릴 기이다.
- [0668] 특정 실시양태에서 R^{17} 은 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 헤테로아릴 기이다.
- [0669] 특정 실시양태에서 R^{17} 은 1,2 배향의 부착 지점을 갖는 헤테로아릴 기이다.
- [0670] 특정 실시양태에서 R^{17} 은 1,2 배향으로 부착 지점을 갖는 아릴 기이다.
- [0671] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 수소이다.
- [0672] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 할로젠이다.
- [0673] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 시아노이다.
- [0674] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 $-C(O)OR^{27}$ 이다.
- [0675] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 알킬이다.
- [0676] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 $-C(O)NR^{10}R^{27}$ 이다.
- [0677] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 $-NR^{27}C(O)R^{27}$ 이다.
- [0678] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 $-NR^{10}R^{27}$ 이다.
- [0679] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 SR^{27} 이다.
- [0680] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 할로알킬이다.
- [0681] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 알콕시이다.
- [0682] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 아릴이다.
- [0683] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 헤테로사이클이다.
- [0684] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 지방족이다.
- [0685] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 헤테로지방족이다.
- [0686] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 헤테로아릴이다.
- [0687] 특정 실시양태에서, R^{18} 은 $-OR^{27}$ 이다.
- [0688] **R^{19} 의 실시양태:**
- [0689] 특정 실시양태에서, R^{19} 은 알킬이다.
- [0690] 특정 실시양태에서, R^{19} 은 수소이다.

[0691] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 $-C(O)NR^{10}R^{27}$ 이다.

[0692] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 $-C(O)OR^{27}$ 이다.

[0693] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 $-C(O)R^{27}$ 이다.

[0694] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 알켄이다.

[0695] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 알킨이다.

[0696] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 할로알킬이다.

[0697] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 알콕시이다.

[0698] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 아릴이다.

[0699] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 헤테로사이클이다.

[0700] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 지방족이다.

[0701] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 헤테로지방족이다.

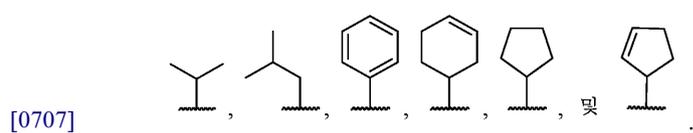
[0702] 특정 실시양태에서, R^{19} 는 헤테로아릴이다.

[0703] R^{20} 의 실시양태:

[0704] 특정 실시양태에서, R^{20} 은 지방족이다.

[0705] 특정 실시양태에서, R^{20} 은 알킬이다.

[0706] 특정 실시양태에서, R^{20} 은 하기로부터 선택된다:



[0708] R^{23} 의 실시양태:

[0709] 특정 실시양태에서, R^{23} 은 수소이다.

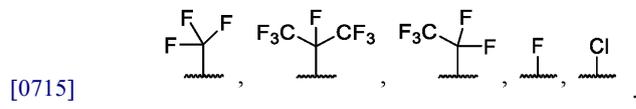
[0710] 특정 실시양태에서, R^{23} 은 플루오린이다.

[0711] 특정 실시양태에서, R^{23} 은 브로민이다.

[0712] 특정 실시양태에서, R^{23} 은 염소이다.

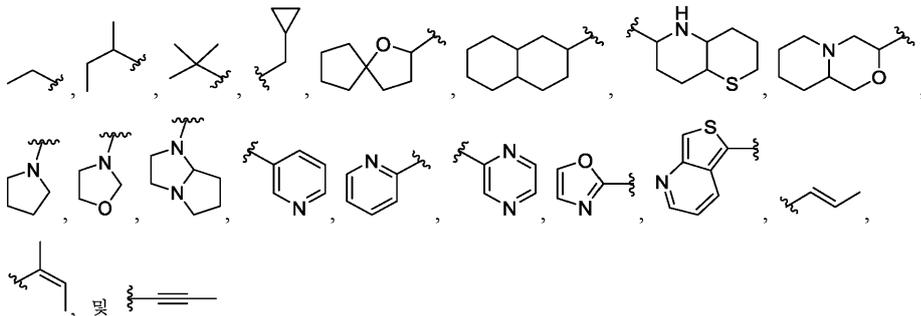
[0713] 특정 실시양태에서, R^{23} 은 할로알킬이다.

[0714] 특정 실시양태에서, R^{23} 은 하기로부터 선택된다:



[0716] R^{27} 의 실시양태:

- [0717] 특정 실시양태에서, R²⁷은 수소이다.
- [0718] 특정 실시양태에서, R²⁷은 알킬이다.
- [0719] 특정 실시양태에서, R²⁷은 아릴알킬이다.
- [0720] 특정 실시양태에서, R²⁷은 헤테로아릴알킬이다.
- [0721] 특정 실시양태에서, R²⁷은 알켄이다.
- [0722] 특정 실시양태에서, R²⁷은 알킨이다.
- [0723] 특정 실시양태에서, R²⁷은 아릴이다.
- [0724] 특정 실시양태에서, R²⁷은 헤테로아릴이다.
- [0725] 특정 실시양태에서, R²⁷은 헤테로사이클이다.
- [0726] 특정 실시양태에서, R²⁷은 시클로알킬이다.
- [0727] 특정 실시양태에서, R²⁷은 지방족이다.
- [0728] 특정 실시양태에서, R²⁷은 헤테로지방족이다.
- [0729] 특정 실시양태에서, R²⁷은 하기로부터 선택된다:



[0730]

[0731] **R⁴⁰의 실시양태:**

- [0732] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 수소이다.
- [0733] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 지방족이다.
- [0734] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 헤테로지방족이다.
- [0735] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 시아노이다.
- [0736] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 니트로이다.
- [0737] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 알킬이다.
- [0738] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 플루오린이다.
- [0739] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 염소이다.
- [0740] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 브로민이다.

[0741] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 할로알킬이다.

[0742] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 -OR¹⁰이다.

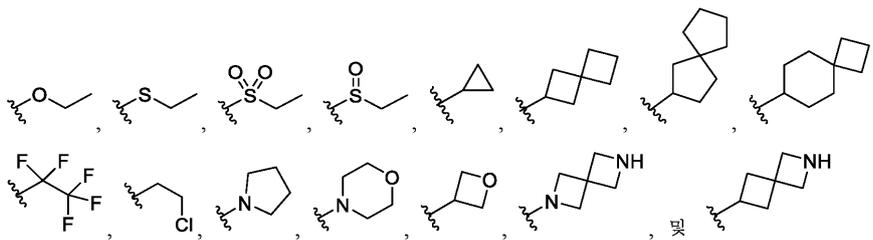
[0743] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 -SR¹⁰이다.

[0744] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 -S(O)R¹²이다.

[0745] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 -SO₂R¹²이다.

[0746] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 -NR¹⁰R¹¹이다.

[0747] 특정 실시양태에서, R⁴⁰은 하기로부터 선택된다:



[0748]

[0749] R⁴¹의 실시양태:

[0750] 특정 실시양태에서, R⁴¹은 지방족이다.

[0751] 특정 실시양태에서, R⁴¹은 헤테로아릴이다.

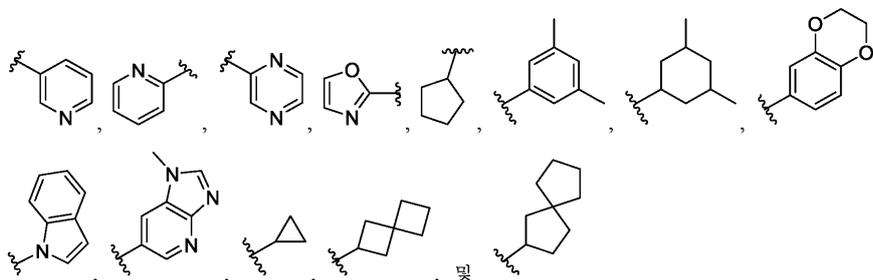
[0752] 특정 실시양태에서, R⁴¹은 수소이다.

[0753] 특정 실시양태에서, R⁴¹은 지방족이다.

[0754] 특정 실시양태에서, R⁴¹은 지방족이다.

[0755] 특정 실시양태에서, R⁴¹은 지방족이다.

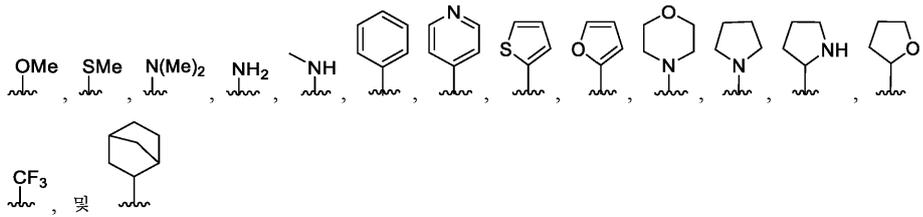
[0756] 특정 실시양태에서, R⁴¹은 하기로부터 선택된다:



[0757]

[0758] R⁴²의 실시양태:

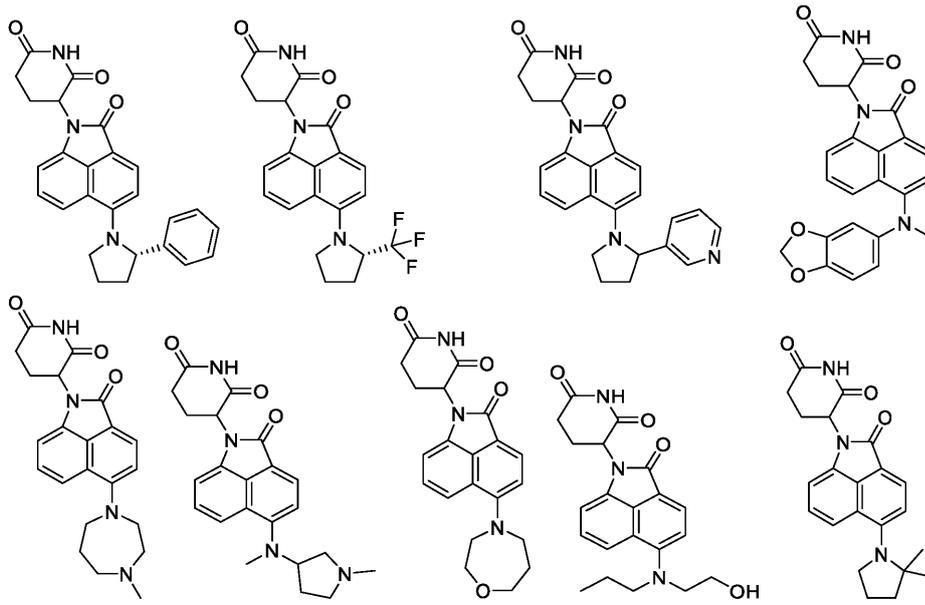
[0759] 특정 실시양태에서, R⁴²는 하기로부터 선택된다:



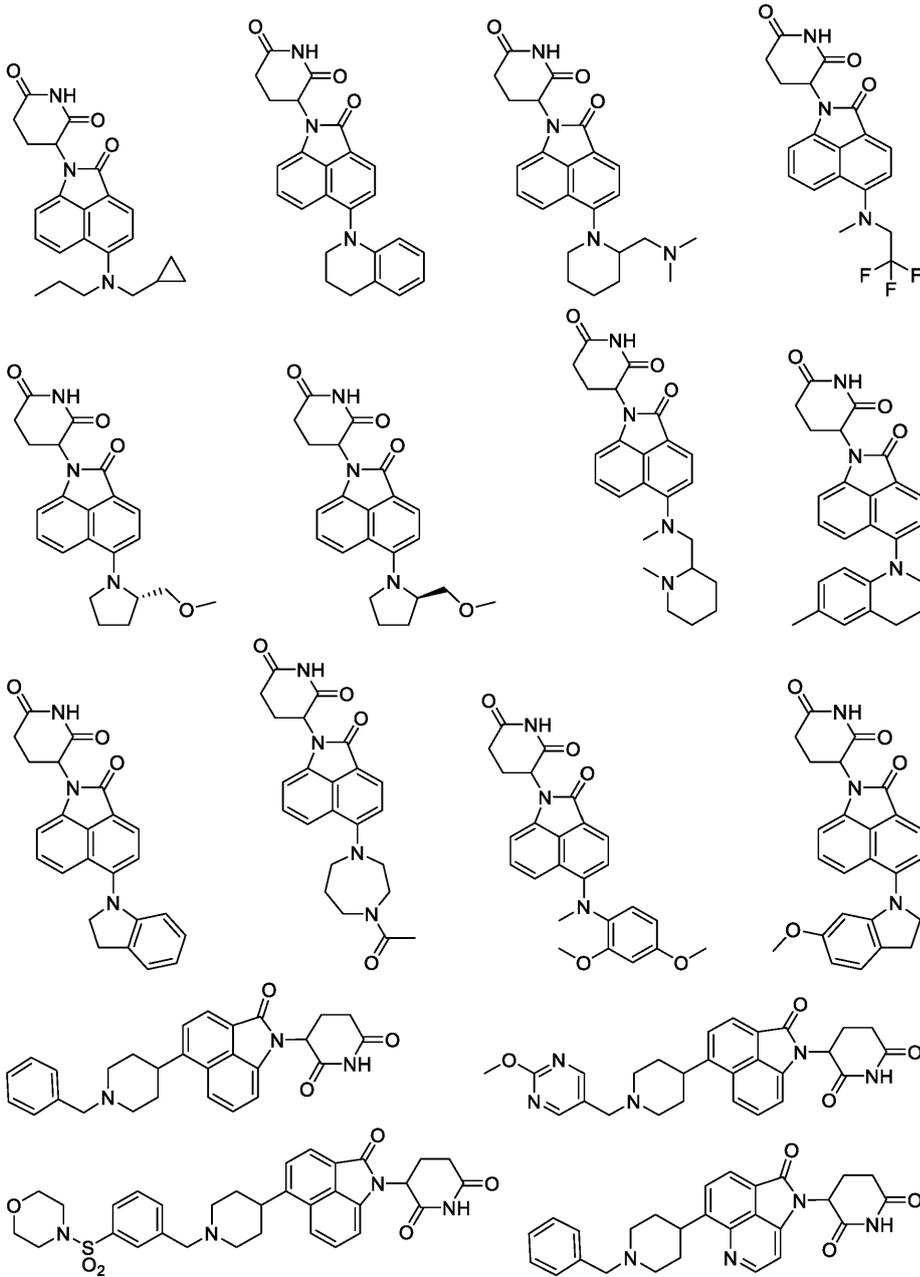
[0760]

[0761] 화학식 I의 화합물의 비제한적 예

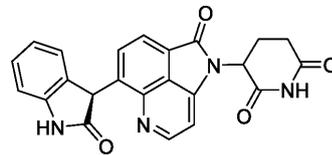
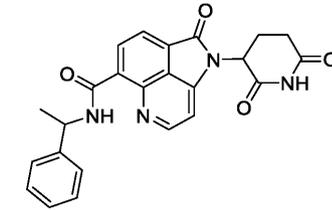
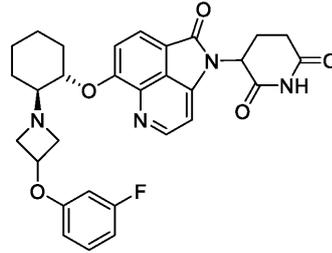
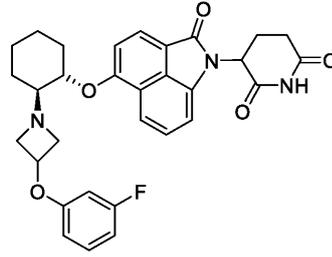
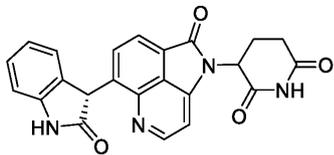
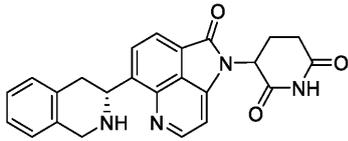
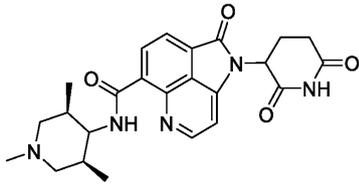
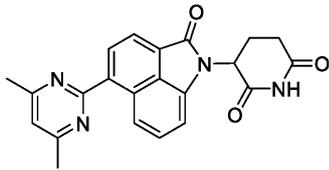
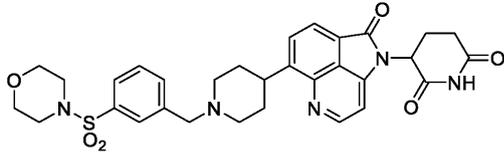
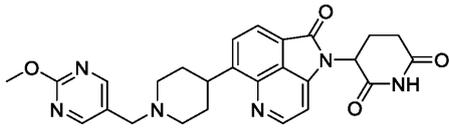
[0762] 화학식 I의 화합물의 대표적인 예는 하기를 포함한다:



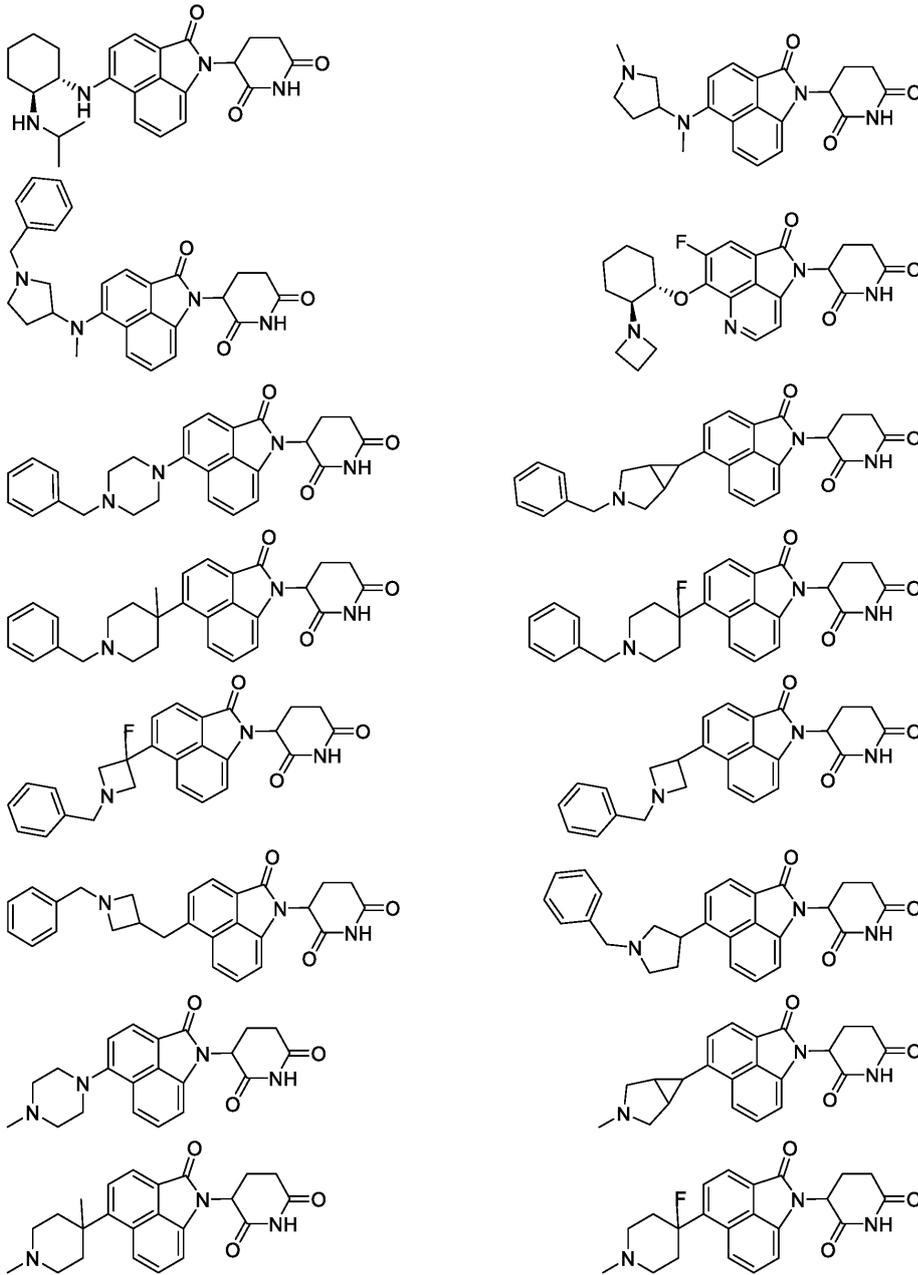
[0763]



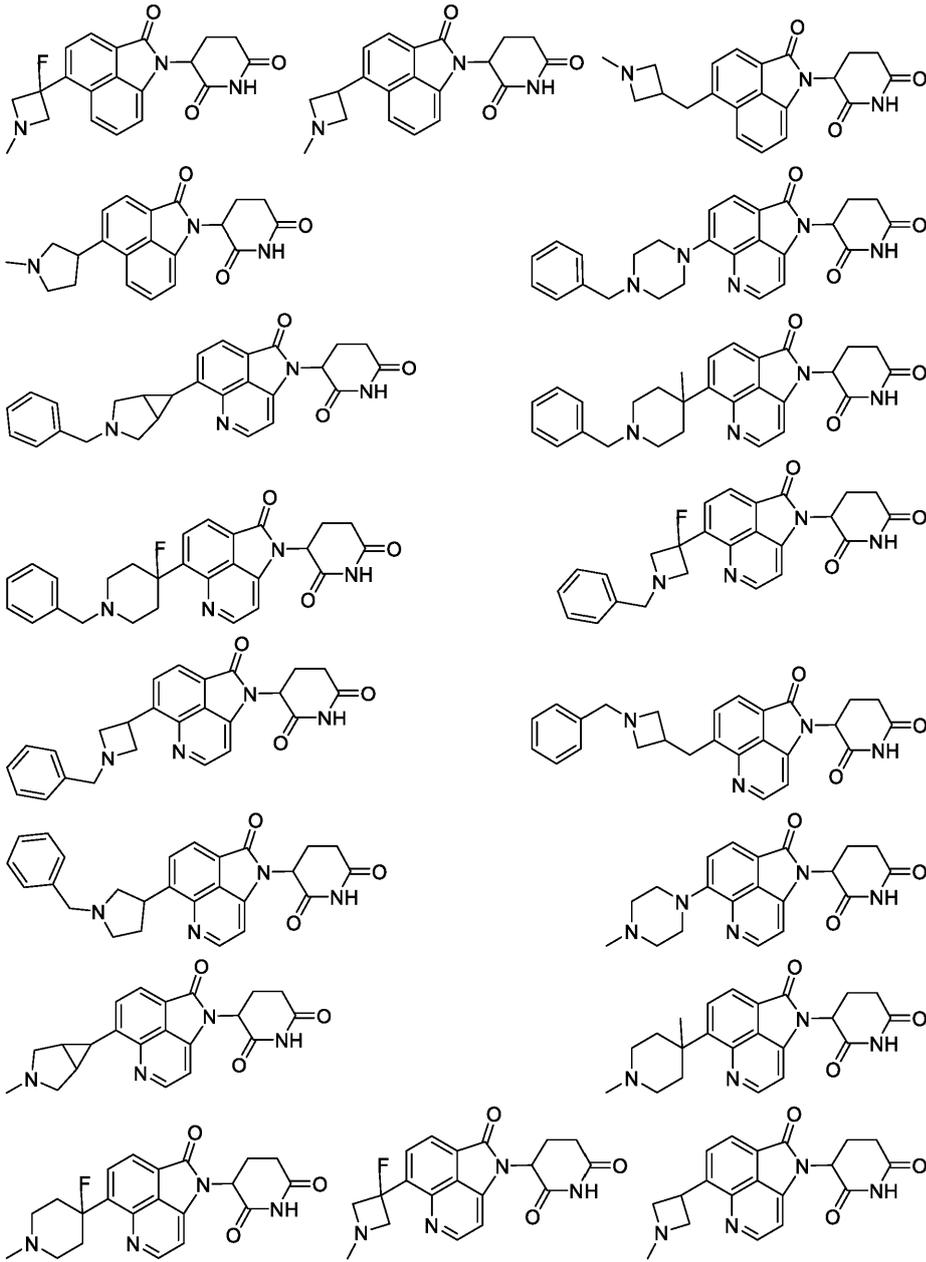
[0764]



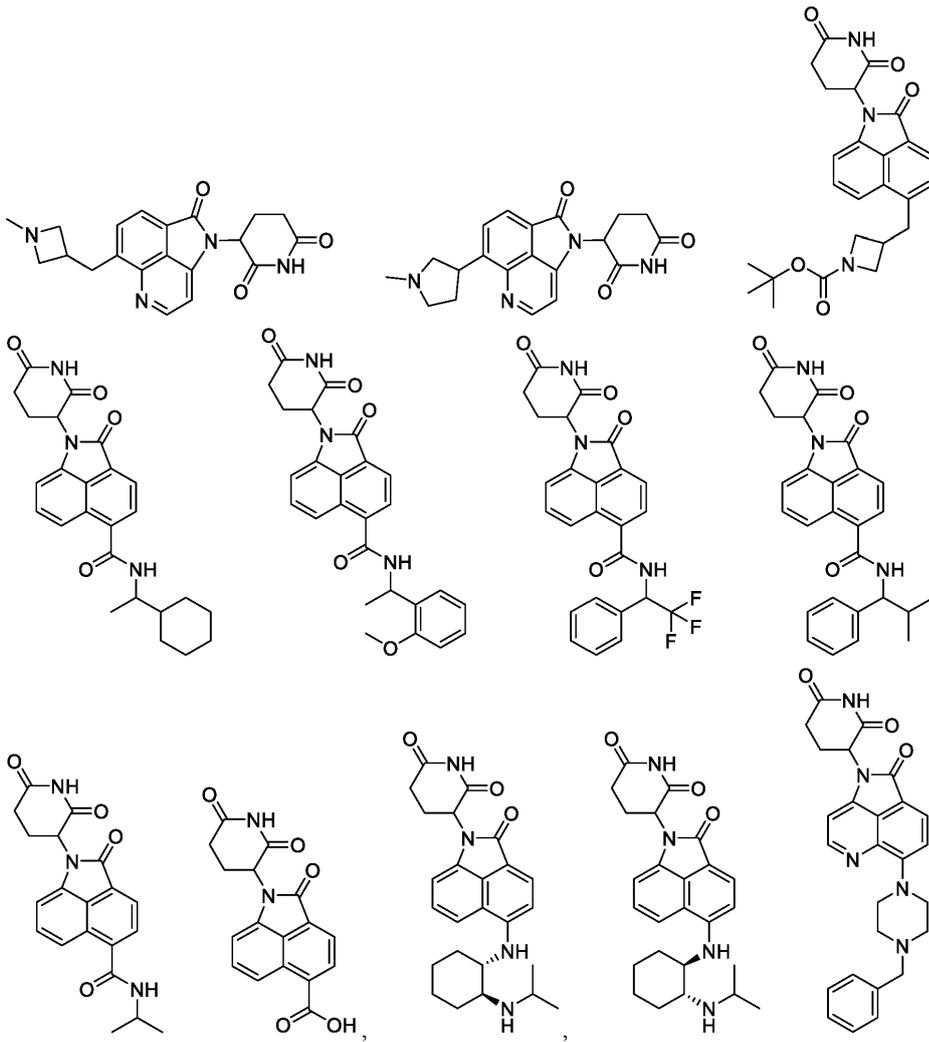
[0765]



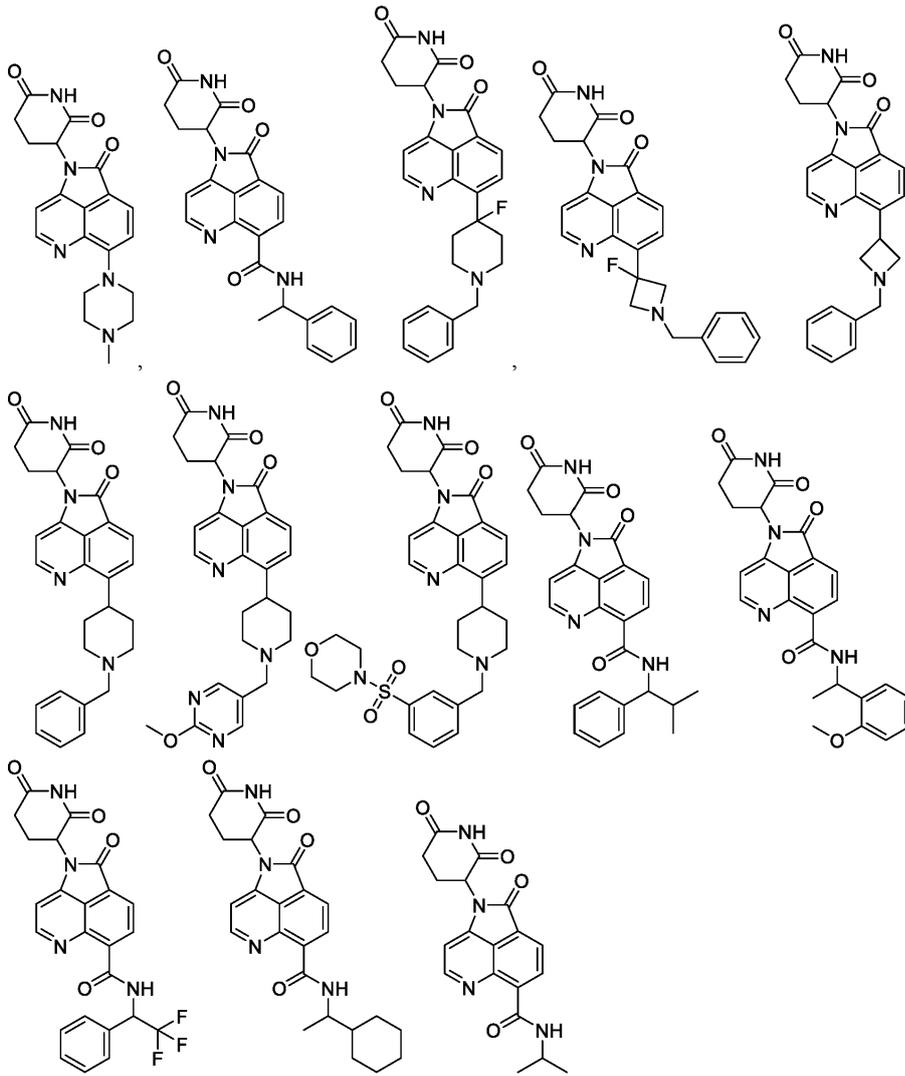
[0766]



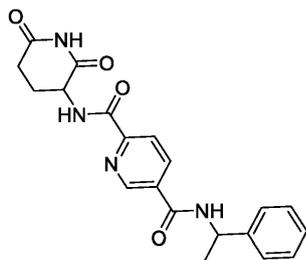
[0767]



[0768]



[0769]



[0770]

[0771]

또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0772]

비제한적 동위원소 실시양태

[0773]

특정 실시양태에서, 화합물은 동위원소 표지된다. 특정 실시양태에서, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{40}, R^{41}$ 또는 R^{42} 로부터 독립적으로 선택된 적어도 1개의 R 기는 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1, 2개 또는 그 초과 동위원소로 동위원소 표지된다. 특정 실시양태에서, 동위원소 표지는 중수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 중수소는 생체내 화합물의 대사 동안 절단되는 결합을 갖는 원자 상에 위치하거나, 또는 대사되는 결합으로부터 떨어져 있는 1, 2 또는 3개의 원자 상에 위치한다 (예를 들어, 이는 α, β 또는 γ , 또는 1급, 2급 또는 3급 동위원소 효과로 지칭될 수 있음). 또 다른 실시양태에서, 동위원소 표지는 ^{13}C 이다. 또 다른 실시양태에서, 동위원소 표지는 ^{18}F 이다.

[0774]

III. 치료 방법

- [0775] 임의로 제약상 허용되는 담체 중의, 본원에 기재된 임의의 트리시클릭 화합물은 그를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주를 치료하기 위한 유효량으로 사용되어 본원에 기재된 임의의 장애를 치료할 수 있다. 특정 실시양태에서, 방법은 제약상 허용되는 부형제, 담체 또는 아주반트를 임의로 포함하는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물 또는 그의 염 (즉, 제약상 허용되는 조성물)을 임의로 추가의 치료 활성제 또는 작용제의 조합물과 조합하여 또는 교대로 투여하는 것을 포함한다.
- [0776] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 IKZF1 및/또는 3 및/또는 5 중 하나 이상에 비해 IKZF2 및/또는 4를 선택적으로 분해한다.
- [0777] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물에 의해 치료되는 장애는 면역조정 장애이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물에 의해 치료되는 장애는 혈관신생에 의해 매개된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물에 의해 치료되는 장애는 림프계와 관련된다.
- [0778] 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 환자, 예컨대 인간에게 영향을 미치는 장애의 매개자인 IKZF2 또는 IKZF4를 분해하는데 사용된다. 본 발명의 임의의 화합물에 의해 제공되는 단백질 수준의 제어는 세포, 예를 들어 환자의 세포에서 IKZF2 또는 IKZF4 단백질의 수준을 저하시킴으로써, 또는 세포에서 하류 단백질의 수준을 저하시킴으로써 IKZF2 또는 IKZF4를 통해 조정되는 질환 상태 또는 병태의 치료를 제공한다. 특정 실시양태에서, 방법은 제약상 허용되는 부형제, 담체, 아주반트를 포함하는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (즉, 제약상 허용되는 조성물)을 임의로 추가의 치료 활성제 또는 작용제의 조합물과 조합하여 또는 교대로 투여하는 것을 포함한다.
- [0779] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 양성 성장, 신생물, 종양, 암, 비정상적 세포 증식, 면역 장애, 염증성 장애, 이식편-대-숙주 거부, 바이러스 감염, 박테리아 감염, 아밀로이드-기반 단백질병증, 단백질병증 또는 섬유화 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 장애를 치료하는 데 사용된다.
- [0780] 용어 "질환 상태" 또는 "병태"는 임의의 화합물과 관련하여 사용되는 경우에 IKZF2 또는 IKZF4에 의해 매개되는 임의의 질환 상태 또는 병태, 예컨대 세포 증식, 또는 IKZF2 또는 IKZF4의 하류에 있는 단백질에 의해 매개되는 임의의 질환 상태 또는 병태를 지칭하는 것으로 의도되고, 여기서 환자에서 이러한 단백질의 분해는 그를 필요로 하는 환자에게 유익한 요법 또는 증상의 완화를 제공할 수 있다. 특정 경우에, 질환 상태 또는 병태는 치유될 수 있다.
- [0781] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물은 림프종 또는 림프구성 또는 골수구성 증식 장애 또는 이상을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종을 앓고 있는 숙주에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 숙주는 비-호지킨 림프종, 예컨대 비제한적으로 AIDS-관련 림프종; 역형성 대세포 림프종; 혈관면역모세포성 림프종; 모구성 NK-세포 림프종; 버킷 림프종; 버킷-유사 림프종 (소형 비분할 세포 림프종); 미만성 소형-분할 세포 림프종 (DSCCL); 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종; 피부 T-세포 림프종; 미만성 대 B-세포 림프종; 장병증-유형 T-세포 림프종; 여포성 림프종; 간비장 감마-델타 T-세포 림프종; 림프모구성 림프종; 외투 세포 림프종; 변연부 림프종; 비장 T-세포 림프종; 소아 림프종; 말초 T-세포 림프종; 원발성 중추 신경계 림프종; T-세포 백혈병; 형질전환된 림프종; 치료-관련 T-세포 림프종; 랑게르한스 세포 조직구증; 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 앓고 있을 수 있다.
- [0782] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물은 호지킨 림프종, 예컨대 비제한적으로 결절성 경화성 전형적 호지킨 림프종 (CHL); 혼합 세포충실성 CHL; 림프구-고갈성 CHL; 림프구-충만성 CHL; 림프구 우세형 호지킨 림프종; 또는 결절성 림프구 우세형 HL을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다.
- [0783] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물은 면역조정 상태를 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다. 면역조정 상태의 비제한적 예는 관절염, 루푸스, 복강 질환, 쇼그렌 증후군, 류마티스성 다발근육통, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 제1형 당뇨병, 원형 탈모증, 혈관염 및 측두 동맥염을 포함한다.
- [0784] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물로 치료되는 상태는 비정상적 세포 증식과 관련된 장애이다. 비정상적 세포 증식, 특히 과다증식은 유전자 돌연변이, 감염, 독소에 대한 노출, 자가면역 장애, 및 양성 또는 악성 종양 유도를 비롯한 매우 다양한 인자의 결과로서 발생할 수 있다.

- [0785] B-세포, T-세포 및/또는 NK 세포의 비정상적 증식은 광범위한 질환, 예컨대 암, 증식성 장애 및 염증성/면역 질환을 유발할 수 있다. 임의의 이들 장애를 앓는 숙주, 예를 들어 인간은 증상의 감소 (완화제) 또는 기저 질환의 감소 (질환 조절제)를 달성하기 위해 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물로 치료될 수 있다.
- [0786] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물은 특이적 B-세포 림프종 또는 증식성 장애, 예컨대 비제한적으로 다발성 골수종; 미만성 대 B 세포 림프종; 여포성 림프종; 점막-연관 림프 조직 림프종 (MALT); 소세포 림프구성 림프종; 미만성 저분화 림프구성 림프종; 종격 대 B 세포 림프종; 결절성 변연부 B 세포 림프종 (NMZL); 비장 변연부 림프종 (SMZL); 혈관 내 대 B-세포 림프종; 원발성 삼출 림프종; 또는 림프종성 육아종증; B-세포 전립구성 백혈병; 모발상 세포 백혈병; 비장 림프종/백혈병, 미분류성; 비장 미만성 적색 속질 소 B-세포 림프종; 모발상 세포 백혈병-변이체; 림프형질세포성 림프종; 중쇄 질환, 예를 들어 알파 중쇄 질환, 감마 중쇄 질환, 뮤 중쇄 질환; 형질 세포 골수종; 골의 고립 형질세포종; 골의 형질세포종; 원발성 피부 여포 중심세포 림프종; T 세포/조직구 풍부 대 B-세포 림프종; 만성 염증과 연관된 DLBCL; 노인의 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)+ DLBCL; 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종; 원발성 피부 DLBCL, 하지 유형; ALK+ 대 B-세포 림프종; 형질모구성 림프종; HHV8-연관 다중심성에서 발생하는 대 B-세포 림프종; 캐슬만병; 미만성 대 B-세포 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 분류불가능한 B-세포 림프종; 또는 미만성 대 B-세포 림프종과 전형적 호지킨 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 분류불가능한 B-세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다.
- [0787] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물은 T-세포 또는 NK-세포 림프종, 예컨대 비제한적으로: 역형성 림프종 키나제 (ALK) 양성, ALK 음성 역형성 대세포 림프종 또는 원발성 피부 역형성 대세포 림프종; 혈관면역모세포성 림프종; 피부 T-세포 림프종, 예를 들어 균상 식육종, 세자리 증후군, 원발성 피부 역형성 대세포 림프종, 원발성 피부 CD30+ T-세포 림프증식성 장애; 원발성 피부 공격성 표피친화성 CD8+ 세포독성 T-세포 림프종; 원발성 피부 감마-델타 T-세포 림프종; 원발성 피부 소/중 CD4+ T-세포 림프종 및 림프종성 구진증; 성인 T-세포 백혈병/림프종 (ATLL); 모구성 NK-세포 림프종; 장병증-유형 T-세포 림프종; 혈비장 감마-델타 T-세포 림프종; 림프모구성 림프종; 비장 NK/T-세포 림프종; 치료-관련 T-세포 림프종; 예를 들어 실질 기관 또는 골수 이식 후에 나타나는 림프종; T-세포 전립구성 백혈병; T-세포 거대 과립 림프구성 백혈병; NK-세포의 만성 림프증식성 장애; 공격성 NK 세포 백혈병; 소아기의 전신 EBV+ T-세포 림프증식성 질환 (만성 활성 EBV 감염과 연관됨); 히드로아 백시니폼-유사 림프종; 성인 T-세포 백혈병/림프종; 장병증-연관 T-세포 림프종; 간비장 T-세포 림프종; 또는 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다.
- [0788] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물은 백혈병을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 숙주는 림프구성 또는 골수 기원의 급성 또는 만성 백혈병, 예컨대 비제한적으로 급성 림프모구성 백혈병 (ALL); 급성 골수 백혈병 (AML); 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 만성 골수 백혈병 (CML); 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML); 모발상 세포 백혈병 (HCL); 급성 전골수구성 백혈병 (AML의 하위유형); 거대 과립 림프구성 백혈병; 또는 성인 T-세포 만성 백혈병을 앓고 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 환자는 급성 골수 백혈병, 예를 들어 미분화 AML (M0); 골수모구성 백혈병 (M1; 최소 세포 성숙의 존재/부재); 골수모구성 백혈병 (M2; 세포 성숙의 존재); 전골수구성 백혈병 (M3 또는 M3 변이체 [M3V]); 골수단핵구성 백혈병 (M4 또는 호산구증가를 갖는 M4 변이체 [M4E]); 단핵구성 백혈병 (M5); 적백혈병 (M6); 또는 거핵모구성 백혈병 (M7)을 앓고 있다.
- [0789] 세포 과다증식과 연관된 수많은 피부 장애가 존재한다. 예를 들어, 건선은 일반적으로 두꺼워진 각질에 의해 덮인 플라크를 특징으로 하는 인간 피부의 양성 질환이다. 상기 질환은 원인 불명의 표피 세포의 증식 증가에 의해 유발된다. 만성 습진은 또한 표피의 상당한 과다증식과 연관된다. 피부 세포의 과다증식에 의해 유발되는 다른 질환은 아토피성 피부염, 편평 태선, 사마귀, 심상성 천포창, 광선 각화증, 기저 세포 암종 및 편평 세포 암종을 포함한다.
- [0790] 다른 과다증식성 세포 장애는 혈관 증식 장애, 섬유화 장애, 자가면역 장애, 이식편-대-숙주 거부, 종양 및 암을 포함한다.
- [0791] 혈관 증식성 장애는 혈관신생 및 혈관생성 장애를 포함한다. 유관속 조직에서의 플라크의 발생 과정에서 평활근 세포의 증식은, 예를 들어 재협착, 망막병증 및 아테롬성동맥경화증을 유발한다. 세포 이동 및 세포 증식 둘 다는 아테롬성동맥경화성 병변의 형성에서 역할을 한다.
- [0792] 섬유화 장애는 종종 세포의 매트릭스의 비정상적 형성으로 인한 것이다. 섬유화 장애의 예는 간 경변증 및 혈

관간 증식성 세포 장애를 포함한다. 간 경변증은 간 반흔의 형성을 초래하는 세포의 매트릭스 구성성분의 증가를 특징으로 한다. 간 경변증은 간의 경변증과 같은 질환을 유발할 수 있다. 간 반흔을 초래하는 증가된 세포의 매트릭스는 또한 바이러스 감염, 예컨대 간염에 의해 유발될 수 있다. 지방세포는 간 경변증에서 주요 역할을 하는 것으로 보인다.

- [0793] 혈관간 장애는 혈관간 세포의 비정상적 증식에 의해 유발된다. 혈관간 과다증식성 세포 장애는 다양한 인간 신질환, 예컨대 사구체신염, 당뇨병성 신병증, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관병증 증후군, 이식 거부 및 사구체병증을 포함한다.
- [0794] 증식성 성분을 갖는 또 다른 질환은 류마티스 관절염이다. 류마티스 관절염은 일반적으로 자가반응성 T 세포의 활성화와 연관되고, 콜라겐 및 IgE에 대해 생산된 자가항체에 의해 유발되는 것으로 생각되는 자가면역 질환으로 간주된다.
- [0795] 비정상적 세포 증식성 성분을 포함할 수 있는 다른 장애는 일반적으로 베체트 증후군, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 허혈성 심장 질환, 투석후 증후군, 백혈병, 후천성 면역 결핍 증후군, 혈관염, 지질 조직구증, 폐혈성 쇼크 및 염증을 포함한다.
- [0796] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물은 증식성 상태, 예컨대 골수증식성 장애 (MPD), 진성 다혈구혈증 (PV), 본태성 혈소판혈증 (ET), 골수섬유증을 동반한 골수 화생 (MMM), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 과다호산구성 증후군 (HES), 전신 비만 세포 질환 (SMCD) 등을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 원발성 골수섬유증, 진성 다혈구혈증후 골수섬유증, 본태성 혈소판혈증후 골수섬유증 및 속발성 급성 골수 백혈병의 치료에 유용하다.
- [0797] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물은 골수이형성 증후군 (MDS) 예컨대, 비제한적으로: 단일계열 이형성증을 동반한 불응성 혈구감소증, 고리 철적모구 동반 불응성 빈혈 (RARS), 고리 철적모구 동반 불응성 빈혈- 혈소판증가증 (RARS-t), 다계열 이형성증을 동반한 불응성 혈구감소증 (RCMD) (다계열 이형성증 및 고리 철적모구 동반 RCMD (RCMD-RS) 포함), 과잉모세포 I (RAEB-I) 및 II (RAEB-II) 동반 불응성 빈혈, 5q- 증후군, 소아기의 불응성 혈구감소증 등을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다.
- [0798] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 헬리오스 또는 에오스의 직접 분해에 의해 헬리오스 또는 에오스의 하류 단백질의 전사 조절을 변화시킬 수 있게 함으로써 치료 효과를 제공할 수 있다.
- [0799] 용어 "신생물" 또는 "암"은 암성 또는 악성 신생물, 즉, 세포 증식에 의해 종종 정상보다 더 신속하게 성장하고 새로운 성장을 개시한 자극이 중지된 후에도 계속 성장하는 비정상 조직의 형성 및 성장을 유발하는 병리학적 과정을 지칭하는 데 사용된다. 악성 신생물은 정상 조직과의 구조적 편성 및 기능적 조정의 부분 또는 완전 결여를 나타내고, 대부분 주위 조직을 침습하고, 여러 부위로 전이하고, 제거 시도 후 재발하고 적절하게 치료되지 않는 한 환자의 사망을 유발할 가능성이 있다. 본원에 사용된 용어 신생물은 모든 암성 질환 상태를 기재하는 데 사용되고, 악성 혈액성, 복수성 및 고형 종양과 연관된 병리학적 과정을 포함하거나 포괄한다. 본 발명의 화합물에 의해 단독으로 또는 적어도 1종의 추가의 항암제와 조합하여 치료될 수 있는 예시적인 암은 편평-세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 간세포성 암종 및 신세포 암종, 방광, 장, 유방, 자궁경부, 결장, 식도, 두부, 신장, 간, 폐, 경부, 난소, 췌장, 전립선 및 위의 암; 백혈병; 양성 및 악성 림프종, 특히 버킷 림프종 및 비-호지킨 림프종; 양성 및 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 육종, 예컨대 유잉 육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지방육종, 근육종, 말초 신경상피종, 활막 육종, 신경교종, 성상세포종, 핍지교종, 상의세포종, 교모세포종, 신경모세포종, 신경절신경종, 신경절교종, 수모세포종, 송과체 세포 종양, 수막종, 수막 육종, 신경섬유종 및 슈반세포종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨병, 윌름스 종양 및 기형암종을 포함한다. 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 추가의 암은, 예를 들어 T-계통 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL), T-계통 림프모구성 림프종 (T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 프리-B ALL, 프리-B 림프종, 대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL 및 필라델피아 염색체 양성 CML을 포함한다.
- [0800] 본 발명에 따른 개시된 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 추가의 암은, 예를 들어 급성 과립구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 선암종, 선육종, 부신암, 부신피질 암종, 향문암, 역형성 성

상세포종, 혈관육종, 충수암, 성상세포종, 기저 세포 암종, B-세포 림프종, 담관암, 방광암, 골암, 골수암, 장암, 뇌암, 뇌간 신경교종, 유방암, 삼중 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2) 음성 유방암, 이중 음성 유방암 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2 중 2종은 음성임), 단일 음성 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2 중 1종은 음성임), 에스트로겐-수용체 양성, HER2-음성 유방암, 에스트로겐 수용체-음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 전이성 유방암, 관강내 A 유방암, 관강내 B 유방암, Her2-음성 유방암, HER2-양성 또는 음성 유방암, 프로게스테론 수용체-음성 유방암, 프로게스테론 수용체-양성 유방암, 재발성 유방암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암, 담관암, 연골육종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 림프종, 피부 흑색종, 미만성 성상세포종, 관 상피내 암종 (DCIS), 자궁내막암, 상의세포종, 상피양 육종, 식도암, 유잉 육종, 간의 담관암, 안암, 난관암, 섬유육종, 담낭암, 위암, 위장암, 위장 카르시노이드 암, 위장 기질 종양 (GIST), 배세포 종양 다형성 교모세포종 (GBM), 신경교종, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 혈관내피종, 호지킨 림프종, 하인두암, 침윤성 관 암종 (IDC), 침윤성 소엽성 암종 (ILC), 염증성 유방암 (IBC), 장암, 간내 담관암, 침습성/침윤성 유방암, 섬 세포암, 턱암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 평활근육종, 연수막 전이, 백혈병, 구순암, 지방육종, 간암, 소엽성 상피내 암종, 저등급 성상세포종, 폐암, 림프절암, 림프종, 남성 유방암, 수질성 암종, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 메르켈 세포 암종, 중간엽 연골육종, 중간엽, 증피종 전이성 유방암, 전이성 흑색종 전이성 편평 경부암, 혼합 신경교종, 단배엽 기형종, 구강암 점액성 암종, 점막 흑색종, 다발성 골수종, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 비강암, 비인두암, 경부암, 신경모세포종, 신경내분비 종양 (NET), 비-호지킨 림프종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 귀리 세포암, 안구암, 안구 흑색종, 핍지교종, 구강암, 구강암, 구인두암, 골원성 육종, 골육종, 난소암, 난소 상피암 난소 배세포 종양, 난소 원발성 복막 암종, 난소 성삭 기질 종양, 파제트병, 췌장암, 유두상 암종, 부비동암, 부갑상선암, 골반암, 음경암, 말초 신경암, 복막암, 인두암, 크롬친화세포종, 모양세포성 성상세포종, 송과체 부위 종양, 송과체모세포종, 뇌하수체암, 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포 암종, 신우암, 횡문근육종, 타액선암, 연부 조직 육종, 골 육종, 육종, 부비동암, 피부암, 소세포 폐암 (SCLC), 소장암, 척수암(spinal cancer), 척주암, 척수암(spinal cord cancer), 편평 세포 암종, 위암, 활막 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종/흉선 암종, 갑상선암, 설암, 편도암, 이행 세포암, 난관암, 세뇨관 암종, 진단되지 않은 암, 요관암, 요도암, 자궁 선암종, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, T-세포 계통 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL), T-세포 계통 림프모구성 림프종 (T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 프리-B ALL, 프리-B 림프종, 대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL, 필라델피아 염색체 양성 CML, 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 급성 전골수구성 백혈병 (AML의 하위유형), 거대 과립 림프구성 백혈병, 성인 T-세포 만성 백혈병, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종; 점막-연관 림프 조직 림프종 (MALT), 소세포 림프구성 림프종, 종격 대 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종 (NMZL); 비장 변연부 림프종 (SMZL); 혈관내 대 B-세포 림프종; 원발성 삼출 림프종; 또는 림프종성 육아종증; B-세포 전립선구성 백혈병; 비장 림프종/백혈병, 미분류성, 비장 미만성 적색 속질 소 B-세포 림프종; 림프형질세포성 림프종; 중쇄 질환, 예를 들어 알파 중쇄 질환, 감마 중쇄 질환, 뮤 중쇄 질환, 형질 세포 골수종, 골의 고립 형질세포종; 골의 형질세포종; 원발성 피부 여포 중심세포 림프종, T 세포/조직구 풍부 대 B-세포 림프종, 만성 염증과 연관된 DLBCL; 노인의 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)+ DLBCL; 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종, 원발성 피부 DLBCL, 하지 유형, ALK+ 대 B-세포 림프종, 형질모구성 림프종; HHV8-연관 다중심성, 캐슬만병에서 발생하는 대 B-세포 림프종; 미만성 대 B-세포 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류 B-세포 림프종, 또는 미만성 대 B-세포 림프종과 전형적 호지킨 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류 B-세포 림프종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 장애는 선양 양성 암종이다. 특정 실시양태에서, 장애는 NUT 정중선 암종이다.

[0801] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물은 자가면역 장애를 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다. 예는 급성 파종성 뇌척수염 (ADEM); 애디슨병; 무감마글로불린혈증; 원형 탈모증; 근위축성 측삭 경화증 (또한 루게릭 병; 운동 뉴런 질환); 강직성 척추염; 항인지질 증후군; 항신테타제 증후군; 아토피성 알레르기; 아토피성 피부염; 자가면역 재생불량성 빈혈; 자가면역 관절염; 자가면역 심근병증; 자가면역 장병증; 자가면역 과립구감소증; 자가면역 용혈성 빈혈; 자가면역 간염; 자가면역 부갑상선기능저하증; 자가면역 내이 질환; 자가면역 림프증식성 증후군; 자가면역 심근염; 자가면역 췌장염; 자가면역 말초 신경병증; 자가면역 난소 부전; 자가면역 다발내분비 증후군; 자가면역 프로게스테론 피부염; 자가면역 혈소판감소성 자반증; 자가면역 갑상선 장애; 자가면역 두드러기; 자가면역 포도막염; 자가면역 혈관염; 발로병/발로 동심성 경화증; 베체트병; 베르게르 병; 비커스타프 뇌염; 블라우 증후군; 수포성 유천포창; 암; 캐슬만병; 복강 질환; 샤가스병; 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증; 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증; 만성 폐쇄성 폐 질환; 만성 재발성 다초점성 골수염;

처그-스트라우스 증후군; 반흔성 유천포창; 코간 증후군; 저온 응집소 질환; 보체 성분 2 결핍; 접촉성 피부염; 두개 동맥염; CREST 증후군; 크론병; 쿠싱 증후군; 피부 백혈구과피성 혈관염; 데고병; 더컴병; 포진성 피부염; 피부근염; 제1형 당뇨병; 미만성 피부 전신 경화증; 원관상 홍반성 루푸스; 드레슬러 증후군; 약물-유발 루푸스; 습진; 자궁내막증; 골부착부염-관련 관절염; 호산구성 근막염; 호산구성 위장염; 호산구성 폐렴; 후천성 수포성 표피박리증; 결절성 홍반; 태아 홍반; 본태성 혼합 한랭글로불린혈증; 에반 증후군; 외인성 및 내인성 반응성 기도 질환 (천식); 진행성 골화성 섬유이형성증; 섬유화 폐포염 (또는 특발성 폐 섬유증); 위염; 위장 유천포창; 사구체신염; 굿패스처 증후군; 그레이브스병; 길랑-바레 증후군 (GBS); 하시모토 뇌병증; 하시모토 갑상선염; 용혈성 빈혈; 헤노흐-쉐라인 자반증; 임신성 포진 (임신성 유천포창); 화농성 한선염; 휴즈-스토빈 증후군; 저감마글로불린혈증; 특발성 염증성 탈수초성 질환; 특발성 폐 섬유증; 특발성 혈소판감소성 자반증; IgA 신병증; 면역 사구체신염; 면역 신염; 면역 폐장염; 봉입체 근염; 염증성 장 질환; 간질성 방광염; 소아 특발성 관절염 일명 소아 류마티스 관절염; 가와사키병; 램버트-이튼 근무력 증후군; 백혈구과피성 혈관염; 편평 태선; 경화성 태선; 선상 IgA 질환 (LAD); 루푸스양 간염, 일명 자가면역 간염; 홍반성 루푸스; 메이지드 증후군; 현미경적 다발혈관염; 밀러-피셔 증후군; 혼합 결합 조직 질환; 반상경피증; 뮌샤-하버만병, 일명 급성 두창양 태선양 비강진; 다발성 경화증; 중증 근무력증; 근염; 메니에르병; 기면증; 시신경척수염 (또한 데빅병); 신경근긴장증; 안구 반흔성 유천포창; 안진전 근간대성경련 증후군; 오드 갑상선염; 회귀성 류마티즘; PANDAS (스트렙토코쿠스와 연관된 소아 자가면역 신경정신 장애); 부신생물성 소녀 변성; 발작성 야간 혈색소뇨 (PNH); 패리 롬버그 증후군; 주변부 포도막염; 파소네지-터너 증후군; 심상성 천포창; 정맥주위 뇌척수염; 악성 빈혈; POEMS 증후군; 결절성 다발동맥염; 류마티스성 다발근육통; 다발근염; 원발성 담즙성 간경변증; 원발성 경화성 담관염; 진행성 염증성 신경병증; 건선; 건선성 관절염; 순수 적혈구 무형성증; 괴저성 농피증; 라스무센 뇌염; 레이노 현상; 라이터 증후군; 재발성 다발연골염; 하지 불안 증후군; 복막후 섬유증; 류마티스성 열; 류마티스 관절염; 사르코이드증; 조현병; 슈미트 증후군; 슈니츨러 증후군; 공막염; 경피증; 경화성 담관염; 혈청병; 쇼그렌 증후군; 척추관절병증; 강직 인간 증후군; 스틸병; 아급성 박테리아성 심내막염 (SBE); 수작 증후군; 스위트 증후군; 시데남 무도병; 교감신경성 안염; 전신 홍반성 루푸스; 다카야스 동맥염; 측두 동맥염 ("거대 세포 동맥염"으로도 공지됨); 혈소판감소증; 톨로사-헌트 증후군; 횡단성 척수염; 궤양성 결장염; 미분화 결합 조직 질환; 미분화 척추관절병증; 두드러기성 혈관염; 혈관염; 백반증; 바이러스성 질환, 예컨대 엡스타인 바르 바이러스 (EBV), B형 간염, C형 간염, HIV, HTLV 1, 수두 대상포진 바이러스 (VZV) 및 인간 유두종 바이러스 (HPV); 또는 베게너 육아종증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환은 천식, 식품 알레르기, 아토피성 피부염, 만성 통증 및 비염으로부터의 것을 포함한 알레르기성 상태이다.

[0802] 피부 접촉성 과민증 및 천식은 유의한 이환율과 연관될 수 있는 면역 반응의 단 2가지 예이다. 다른 것은 아토피성 피부염, 습진, 쇼그렌 증후군에 속발성인 건성 각결막염을 포함한 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, 절지동물 교상 반응으로 인한 알레르기 반응, 크론병, 아프타성 궤양, 홍채염, 결막염, 각결막염, 궤양성 결장염, 피부 홍반성 루푸스, 경피증, 질염, 직장염 및 약물 발진을 포함한다. 이들 상태는 다음 증상 또는 징후 중 어느 하나 이상을 유발할 수 있다: 가려움증, 종창, 발적, 물집, 딱지, 궤양화, 통증, 낙설, 균열, 탈모, 반흔형성, 또는 피부, 눈 또는 점막을 수반하는 유체의 삼출.

[0803] 일반적으로 아토피성 피부염 및 습진에서, 피부 내로의 면역학적으로 매개된 백혈구 침윤 (특히 단핵 세포, 림프구, 호중구 및 호산구의 침윤)은 중요하게는 이들 질환의 발병기전에 기여한다. 만성 습진은 또한 표피의 유의한 과다증식과 연관된다. 면역학적으로 매개된 백혈구 침윤은 또한 피부 이외의 다른 부위에서, 예컨대 천식에서의 기도에서 및 건성 각결막염에서의 눈의 눈물샘에서 발생한다.

[0804] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 변형체 또는 전구약물은 피부 장애, 예컨대 건선 (예를 들어, 심상성 건선), 아토피성 피부염, 피부 발진, 피부 자극, 피부 감각화 (예를 들어, 접촉성 피부염 또는 알레르기성 접촉성 피부염)를 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 제약을 포함하는 특정 물질은 국소 적용 시 피부 감각을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, 피부 장애는 관련 기술분야에 공지된 화합물을 본원에 개시된 화합물과 조합하여 국소 투여에 의해 치료된다. 하나의 비제한적 실시양태에서 본 발명의 화합물은 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 습진성 피부염, 건선, 쇼그렌 증후군에 속발성인 건성 각결막염을 포함한 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, 절지동물 교상 반응으로 인한 알레르기 반응, 크론병, 아프타성 궤양, 홍채염, 결막염, 각결막염, 궤양성 결장염, 천식, 알레르기성 천식, 피부 홍반성 루푸스, 경피증, 질염, 직장염 및 약물 발진을 치료하는 데 국소 작용제로서 사용된다. 신규 방법은 또한 질환, 예컨대 균상 식육종에서 악성 백혈구에 의한 피부의 침윤을 감소시키는 데 유용할

수 있다.

[0805] 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 질환 상태 또는 병태는, 예를 들어 천식, 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증, 다양한 암, 섬모병증, 구개열, 당뇨병, 심장 질환, 고혈압, 염증성 장 질환, 정신 지체, 기분 장애, 비만, 굴절 이상, 불임, 안젤만 증후군, 카나반병, 복강 질환, 샤르코-마리-투스병, 남성 섬유증, 뒤시엔느 근육 이영양증, 혈색소증, 혈우병, 클라인펠터 증후군, 신경섬유종증, 페닐케톤뇨, 다낭성 신장 질환 1 (PKD1) 또는 2 (PKD2) 프라더-윌리 증후군, 겸상 적혈구 질환, 테이-삭스병, 터너 증후군을 포함한다.

[0806] 본 발명에 따른 화합물에 의해 치료될 수 있는 추가의 질환 상태 또는 병태는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 (루게릭병), 신경성 식욕부진, 불안 장애, 아테롬성동맥경화증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 자폐증, 양극성 장애, 만성 피로 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 크론병, 관상동맥 심장 질환, 치매, 우울증, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 간질, 길랑-바레 증후군, 과민성 장 증후군, 루푸스, 대사 증후군, 다발성 경화증, 심근경색, 비만, 강박 장애, 공황 장애, 과킨슨병, 건선, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 조현병, 졸증, 폐쇄성 혈전혈관염, 투렛 증후군, 혈관염을 포함한다.

[0807] 본 발명에 따른 화합물에 의해 치료될 수 있는 또 다른 추가의 질환 상태 또는 병태는 특히 무세룰로플라스민혈증, 제II형 연골발생증, 연골무형성증, 첩두증, 제2형 고셔병, 급성 간혈성 포르피린증, 카나반병, 선종성 결장 폴립증, ALA 데히드라타제 결핍, 아데닐로숙시네이트 리아제 결핍, 부신생식기 증후군, 부신백질이영양증, ALA-D 포르피린증, ALA 데히드라타제 결핍, 알칼토노증, 알렉산더병, 알칼토노 만성증, 알파 1-항트립신 결핍, 알파-1 프로테이나제 억제제, 기증, 근위축성 측삭 경화증, 알스트롬 증후군, 알렉산더병, 불완전 사기질형성증, ALA 데히드라타제 결핍, 안데르손-파브리병, 안드로겐 불감성 증후군, 빈혈 혈관각화증 코포리스 디푸숨, 혈관 증증 망막증 (폰 히펠-린다우병) 에이퍼트 증후군, 거미가락증 (마르팡 증후군), 스티클러 증후군, 선천성 다발성 관절연화증 (엘러스-단로스 증후군#관절연화증 유형) 모세혈관확장성 운동실조, 레트 증후군, 원발성 폐고혈압, 샌드호프병, 제II형 신경섬유종증, 베어-스티븐슨 피부 회선상 피부 증후군, 지중해열, 가족성, 벤자민 증후군, 베타-지중해빈혈, 양측성 신경섬유종증 (제II형 신경섬유종증), 인자 V 라이덴 혈전성향증, 블로흐-술츠 버거 증후군 (색소실조증), 블루 증후군, X-연관 철적혈모구성 빈혈, 본네비-올리히 증후군 (터너 증후군), 부르네빌병 (결절성 경화증), 프리온 질환, 버트-호그-두베 증후군, 브리틀 골 질환 (골형성 부전증), 넓은 씬-할룩스 증후군 (루빈스타인-테이비 증후군), 브론즈 당뇨병/브론즈 간경변증 (혈색소증), 연수척수성 근육 이영양증 (케네디병), 버거-그루츠 증후군 (지단백질 리파제 결핍), CGD 만성 육아종성 장애, 캄포델성 이형성증, 비오틴아제 결핍, 심근병증 (누난 증후군), 크리 두 채트, CAVD (선천성 정관 결손증), 킬로르 심장안면 증후군 (CBAVD), CEP (선천성 적혈구생성 포르피린증), 남성 섬유증, 선천성 갑상선기능저하증, 연골이영양증 증후군 (연골무형성증), 이주척추비대골단 이형성증, 레쉬-니한 증후군, 갈락토스혈증, 엘러스-단로스 증후군, 치사성 이형성증, 코핀-로우리 증후군, 코케인 증후군, (가족성 선종성 폴립증), 선천성 적혈구생성 포르피린증, 선천성 심장 질환, 메트헤모글로빈혈증/선천성 메트헤모글로빈혈증, 연골무형성증, X-연관 철적혈모구성 빈혈, 결합 조직 질환, 관상동맥 이상 안면 증후군, 콜리 빈혈 (베타-지중해빈혈), 구리 축적 질환 (윌슨병), 구리 수송 질환 (멘케스병), 유전성 코프로포르피린증, 코우텐 증후군, 두개안면 이상관절증 (크루존 증후군), 크로이즈펠트-야콥병 (프리온 질환), 코케인 증후군, 코우텐 증후군, 쿠르슈만-바텐-스타이네르트 증후군 (근긴장성 이영양증), 베어-스티븐슨 피부 기라타 증후군, 원발성 고옥살뇨, 척추골단골간단 이형성증 (스트루드윅 유형), 근육 이영양증, 뒤시엔느 및 베커 유형 (DBMD), 어서 증후군, 퇴행성 신경 질환, 예컨대 드 그로우키 증후군 및 데제린-소타스 증후군, 발달 장애, 원위 척수성 근육 위축, 제V형, 안드로겐 불감성 증후군, 미만성 글로보이드 소체 경화증 (크라베병), 디 조지 증후군, 디히드로테스토스테론 수용체 결핍, 안드로겐 불감성 증후군, 다운 증후군, 왜소증, 적혈구생성 프로토포르피린증, 적혈구생성 5-아미노레불리네이트 신테타제 결핍, 적혈구생성 포르피린증, 적혈구생성 프로토포르피린증, 적혈구생성 요로포르피린증, 프리드라이히 운동실조-가족성 발작성 다발장막염, 만발성 피부 포르피린증, 가족성 압력 감수성 신경병증, 원발성 폐고혈압 (PPH), 췌장의 섬유낭성 질환, 유아 X 증후군, 갈락토스혈증, 유전적 뇌 장애, 거대 세포 간염 (신생아 혈색소증), 그론블라드-스트란드베르크 증후군 (탄성섬유 가성황색증), 군더병 (선천성 적혈구생성 포르피린증), 혈색소증, 할그렌 증후군, 겸상 적혈구성 빈혈, 혈우병, 간적혈구생성 포르피린증 (HEP), 히펠-린다우병 (폰 히펠-린다우병), 헌팅턴병, 허친슨-길포드 조로증 증후군 (조로증), 고안드로겐증, 저연골형성증, 저색소성 빈혈, X-연관 증증 복합 면역결핍을 포함한 면역계 장애, 인슬리-애슬리 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 주버트 증후군, 레쉬-니한 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 고옥살뇨를 포함한 신장 질환, 클라인펠터 증후군, 니스트 이형성증, 라쿠나르 치매, 랑게르-살디노 연골무형성, 모세혈관확장성 운동실조, 린치 증후군, 리실-히드록실라제 결핍, 마차도-요셉병, 대사 장애, 예컨대 니스트 이형성증, 마르팡 증후군, 운동 장애, 모와트-윌슨 증후군, 남성 섬유증, 뮌케 증후군, 다발성 신경 섬유종증, 난스-인슬리 증후군, 난스-스위니 연골이형성증, 니만-픽병, 노아크 증후군 (파이퍼 증후군), 오슬러

-웨버-랑뒤병, 포이즈-에거스 증후군, 다낭성 신장 질환, 다골성 섬유성 이형성증 (맥쿤-올브라이트 증후군), 포이즈-에거스 증후군, 프라더-랩하트-윌리 증후군, 혈색소증, 원발성 고요산혈증 증후군 (레쉬-니한 증후군), 원발성 폐고혈압, 원발성 노인성 퇴행성 치매, 프리온 질환, 조로증 (허친슨 길포드 조로증 증후군), 진행성 무도병, 만성 유전성 (헌팅톤) (헌팅톤병), 진행성 근육 위축, 척수성 근육 위축, 프로피온산혈증, 프로토포르피린증, 근위 근긴장성 이영양증, 폐동맥 고혈압, PXE (탄성섬유 가성황색증), Rb (망막모세포종), 레클링하우젠 병 (제I형 신경섬유종증), 재발성 다발장막염, 망막 장애, 망막모세포종, 레트 증후군, 제3형 RFALS, 리커 증후군, 릴리-데이 증후군, 루시-레비 증후군, 발달 지체 및 흑색 극세포증을 동반한 중증 연골무형성증 (SADDAN), 리-프라우메니 증후군, 육종, 유방, 백혈병 및 부신 (SBLA) 증후군, 결절성 경화증 (결절성 경화증), SDAT, SED 선천성 (선천성 척추골단 이형성증), SED 스트루드워크 (척추골단골단 이형성증, 스트루드워크 유형), SEDc (선천성 척추골단 이형성증) SEMD, 스트루드워크 유형 (척추골단골단 이형성증, 스트루드워크 유형), 슈프린첸 증후군, 피부 색소침착 장애, 스미스-렘리-오피츠 증후군, 남아프리카 유전 포르피린증 (다양한 포르피린증), 영아-발병 상승 유전성 경직성 마비, 언어 및 의사소통 장애, 스펅고지질증, 테이-삭스병, 척수소뇌성 운동실조, 스티클러 증후군, 졸중, 안드로겐 불감성 증후군, 테트라히드로비오프테린 결핍, 베타-지중해빈혈, 갑상선 질환, 순대양 신경병증 (압박 마비에 대한 책임이 있는 유전성 신경병증), 트리처 콜린스 증후군, 트리플로 X 증후군 (삼중 X 증후군), 21번 삼염색체증 (다운 증후군), X번 삼염색체증, VHL 증후군 (폰 히펠-린다우병), 시각 장애 및 실명 (알스트립 증후군), 브롤릭병, 바르텐부르크 증후군, 바르부르크 쇼 플레델리우스 증후군, 울프-히르쉬호른 증후군, 볼프 사이클성 질환, 바이센바허-즈위펠러 증후군 및 색소성 건피증을 포함한다.

[0808] 특정 실시양태에서, 환자에게, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중, 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 고행 증양, 예를 들어 비소세포 폐암 또는 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 환자에게 하기 화합물을 투여하는 것을 포함하는 고행 증양, 예를 들어 비소세포 폐암 또는 흑색종을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물.

[0809] 특정 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종의 진행을 관리하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 환자에게 하기 화합물을 투여하는 것을 포함하는 다발성 골수종의 진행을 관리하는 방법에 사용하기 위한, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물.

[0810] 특정 실시양태에서, 고행 증양은 항 PD-1 작용제로의 치료에 저항성이다.

[0811] 특정 실시양태에서, 고행 증양은 항 PD-1 작용제로의 치료에 불응성이다.

[0812] 특정 실시양태에서 고행 증양은 항 PD-L1 작용제로의 치료에 저항성이다.

[0813] 특정 실시양태에서 고행 증양은 항 PD-L1 작용제로의 치료에 불응성이다.

[0814] 특정 실시양태에서, 환자에게, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중, 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 환자에게 하기 화합물을 투여하는 것을 포함하는 다발성 골수종을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물.

[0815] 특정 실시양태에서, 환자에게, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중, 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종의 진행을 관리하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 환자에게 하기 화합물을 투여하는 것을 포함하는 다발성 골수종의 진행을 관리하는 방법에 사용하기 위한, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물.

[0816] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에게, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중, 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 환자에서 다발성 골수종에 대한 국제 균일 반응 기준 (IURC) (문헌 [Durie B. G. M; et al. "International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006, 10(10):1-7]에 기재됨)에 의해 평가된 바와 같은 치료 반응을 유도하는 방법이 제공된다.

- [0817] 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 다발성 골수종에 대한 IURC에 의해 평가된 바와 같은 엄격한 완전 반응, 완전 반응 또는 매우 우수한 부분 반응을 달성하는 방법이 제공된다.
- [0818] 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 전체 생존, 무진행 생존, 무사건 생존, 처리까지의 시간 또는 무질환 생존의 증가를 달성하는 방법이 제공된다.
- [0819] 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 전체 생존의 증가를 달성하는 방법이 제공된다.
- [0820] 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 무진행 생존의 증가를 달성하는 방법이 제공된다.
- [0821] 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 무사건 생존의 증가를 달성하는 방법이 제공된다.
- [0822] 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 진행까지의 시간의 증가를 달성하는 방법이 제공된다.
- [0823] 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 무질환 생존의 증가를 달성하는 방법이 제공된다.
- [0824] 또한, 다발성 골수종에 대해 이전에 치료받은 적이 있지만 표준 요법에 비-반응성인 환자 뿐만 아니라 이전에 치료받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 다발성 골수종을 치료하기 위한 시도로 수술을 받은 적이 있는 환자 뿐만 아니라 수술을 받은 적이 없는 환자를 치료하는 추가의 방법이 제공된다. 또한, 이전에 이식 요법을 받는 적이 있는 환자 뿐만 아니라 이식 요법을 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0825] 본원에 기재된 화합물은 재발성, 불응성 또는 저항성인 다발성 골수종의 치료 또는 관리에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 1차, 2차, 3차, 4차 또는 5차 재발성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 최소 잔류 질환 (MRD)을 감소, 유지 또는 제거하는 데 사용될 수 있다.
- [0826] 본원에 기재된 화합물로 치료될 수 있는 다발성 골수종의 유형은 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 의미 불명의 모노클로날 감마글로불린병증 (MGUS); 저위험, 중간 위험 또는 고위험 다발성 골수종; 새로 진단된 다발성 골수종 (저위험, 중간 위험 또는 고위험의 새로 진단된 다발성 골수종 포함); 이식 적격 및 이식 부적격 다발성 골수종; 무증상 (무통성) 다발성 골수종 (저위험, 중간 위험 또는 고위험의 무증상 다발성 골수종 포함); 활성 다발성 골수종; 고립 형질세포증; 형질 세포 백혈병; 중추 신경계 다발성 골수종; 경쇄 골수종; 비-분비성 골수종; 이뮤노글로불린 D 골수종; 및 이뮤노글로불린 E 골수종.
- [0827] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 유전자 이상, 예를 들어 비제한적으로 시클린 D 전위 (예를 들어, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32); 또는 t(6;20)); MMSET 전위 (예를 들어, t(4;14)(p16;q32); MAF 전위 (예를 들어, t(14;16)(q32;a32); t(20;22); t(16;22)(q11;q13); 또는 t(14;20)(q32;q11)); 또는 다른 염색체 인자 (예를 들어, 17p13 또는 염색체 13의 결실; del(17/17p), 비과다 배수성 및 획득 (1q))를 특징으로 하는 다발성 골수종의 치료 또는 관리에 사용될 수 있다.
- [0828] 특정 실시양태에서, 유도 요법으로서 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 치료 또는 관리하는 방법이 제공된다.
- [0829] 특정 실시양태에서, 강화 요법으로서의 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하여 것을 포

함하는, 다발성 골수종을 치료 또는 관리하는 방법이 제공된다.

- [0830] 특정 실시양태에서, 유지 요법으로서 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 치료 또는 관리하는 방법이 제공된다.
- [0831] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 형질 세포 백혈병이다.
- [0832] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 고위험 다발성 골수종이다. 일부 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 재발성 또는 불응성이다. 특정 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 제1 치료의 12개월 내에 재발하였다. 또 다른 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 유전 이상, 예를 들어 del(17/17p) 및 t(14;16)(q32;q32) 중 하나 이상을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 1, 2 또는 3회의 이전 치료에 재발성 또는 불응성이다.
- [0833] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 Q331 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R273H 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 K132 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 K132N 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R337 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R337L 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 W146 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 S261 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 S261T 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 E286 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 E286K 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R175 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R175H 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 E258 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 E258K 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 A161 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 A161T 돌연변이이다.
- [0834] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합 결실을 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53의 동형접합 결실을 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53을 갖는다.
- [0835] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 1종 이상의 종양원성 구동자의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 종양원성 구동자는 C-MAF, MAFB, FGFR3, MMset, 시클린 D1 및 시클린 D로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 C-MAF의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 MAFB의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 FGFR3 및 MMset의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 C-MAF, FGFR3 및 MMset의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 시클린 D1의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 MAFB 및 시클린 D1의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 시클린 D의 활성화를 나타낸다.
- [0836] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 하나 이상의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;16)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;20)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(4; 14)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(4;14) 및 t(14;16)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(11;14)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(6;20)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(20;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(6;20) 및 t(20;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(16;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;16) 및 t(16;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;20) 및 t(11;14)이다.
- [0837] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 t(14; 16)에서 Q331 p53 돌연변이, C-MAF의 활성화 및 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합 결실, C-MAF의 활성화, 및 t(14; 16)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 K132N p53 돌연변이, MAFB의 활성화, 및 t(14;20)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, C-MAF의 활성화, 및 t(14;16)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합성 결실, FGFR3, MMset 및 C-MAF의 활성화, 및 t(4;14) 및 t(14;16)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합성 결실, 시클린 D1의 활성화, 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 R337L p53 돌연변이, 시클린 D1의 활성화, 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 W146 p53 돌연변이, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 S261T p53 돌연변이, MAFB의 활성화, 및 t(6;20) 및

t(20;22)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 E286K p53 돌연변이, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 R175H p53 돌연변이, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 E258K p53 돌연변이, C-MAF의 활성화, 및 t(14;16) 및 t(16;22)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, MAFB 및 시클린 D1의 활성화, 및 t(14;20) 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 A161T p53 돌연변이, 시클린 D의 활성화, 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다.

[0838] 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 이식 적격의 새로 진단된 다발성 골수종이다. 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 이식 부적격의 새로 진단된 다발성 골수종이다.

[0839] 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 초기 치료 후에 조기 진행 (예를 들어, 12개월 미만)을 보인다. 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 자가 줄기 세포 이식 후에 조기 진행 (예를 들어, 12개월 미만)을 보인다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 레날리도미드에 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 포말리도미드에 불응성이다. 일부 이러한 실시양태에서, 다발성 골수종은 포말리도미드에 불응성인 것으로 예측된다 (예를 들어, 분자 특징화에 의해). 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 3회 이상의 치료에 재발성 또는 불응성이고, 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테오미, 카르필조미, 익사조미, 오프로조미, 또는 마리조미) 및 면역조정 화합물 (예를 들어, 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드, 또는 아바도미드)에 노출되거나, 또는 프로테아솜 억제제 및 면역조정 화합물에 이중 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 예를 들어 CD38 모노클로날 항체 (CD38 mAb, 예를 들어 다라투무맙 또는 이사특시맙), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테오미, 카르필조미, 익사조미, 또는 마리조미), 및 면역조정 화합물 (예를 들어, 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드, 또는 아바도미드)을 포함한 3종 이상의 선행 요법에 재발성 또는 불응성이거나, 또는 프로테아솜 억제제 또는 면역조정 화합물 및 CD38 mAb에 이중 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 삼중 불응성이고, 예를 들어 다발성 골수종은 본원에 기재된 바와 같이 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테오미, 카르필조미, 익사조미, 오프로조미 또는 마리조미), 면역조정 화합물 (예를 들어, 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드, 또는 아바도미드), 및 하나의 다른 활성제에 불응성이다.

[0840] 특정 실시양태에서, 신장 기능 장애 또는 그의 증상을 갖는 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 치료 또는 관리하는 방법이 제공된다.

[0841] 또 다른 실시양태에서, 노쇠한 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 치료 또는 관리하는 방법이 제공되며, 여기서 유약 환자는 유도 요법에 대한 부적격성 또는 텍사메타손 치료에 대한 불내성을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 노쇠한 환자는 노인, 예를 들어 65세 초과이다.

[0842] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 4차 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 치료 또는 관리하는 방법이 제공된다.

[0843] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 새로 진단된, 이식-부적격 다발성 골수종을 치료 또는 관리하는 방법이 제공된다.

[0844] 또 다른 실시양태에서, 또 다른 요법 또는 이식 후에 유지 요법으로서 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 새로 진단된 이식-부적격 다발성 골수종을 치료 또는 관리하는 방법이 제공된다.

[0845] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 1, 2 또는 3회의 이전 치료에 재발성 또는 불응성인 고위험 다발성 골수종을 치료 또는 관리하는 방법이 제공된다.

- [0846] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 하나에 의해 치료될 환자는 투여 전에 다발성 골수종 요법으로 치료되지 않았다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 하나에 의해 치료될 환자는 투여 전에 다발성 골수종 요법에 의해 치료되었다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 하나에 의해 치료될 환자는 다발성 골수종 요법에 약물 내성이 발생하였다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 하나에 의해 치료될 환자는 1, 2, 또는 3종의 다발성 골수종 요법에 내성이 발생하였으며, 여기서 요법은 CD38 항체 (CD38 mAb, 예를 들어 다라투무맙 또는 이사투시맙), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조미드, 카르필조미드, 익사조미드, 또는 마리조미드), 및 면역조절 화합물 (예를 들어, 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드, 또는 아보도미드)로부터 선택된다.
- [0847] 본원에 기재된 화합물은 환자의 연령에 상관없이 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 18세 이상이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 또는 70세 초과이다. 다른 실시양태에서, 환자는 65세 미만이다. 다른 실시양태에서, 환자는 65세 초과이다. 특정 실시양태에서, 환자는 노인 다발성 골수종 환자, 예컨대 65세 초과 환자이다. 특정 실시양태에서, 환자는 노인 다발성 골수종 환자, 예컨대 75세 초과 환자이다.
- [0848] 주요 위치에 글리신을 함유하는 β-헤어핀 턴을 갖는 특정 단백질 ("g-루프 단백질" 또는 "g-루프 데그론")은 세레블론이 또한 탈리도미드-유사 분자 (IMiD) 신생기질 단백질에 결합되는 경우에 세레블론에 대한 "구조적 데그론"으로서 작용하는 것으로 보고되었다. 이러한 "g-루프 데그론" 함유 단백질은 일반적으로 α-턴을 갖는 β-헤어핀을 형성하는 작은 역평행 β-시트를 포함하며, 턴의 정점 (위치 i, i+1 및 i+2)에서 3개의 백본 수소 결합 수용자의 기하학적 배열을 갖고, 주요 위치 (i+3)에서 글리신 잔기를 갖는다 (예를 들어, 문헌 [Matyskiela, et al., A novel cereblon modulator recruits GSPT1 to the CRL4-CRBN ubiquitin ligase. Nature 535, 252-257 (2016); Sievers et al., Defining the human C2H2 zinc finger degrome targeted by thalidomide analogs through CRBN. Science 362, eaat0572 (2018)] 참조). 이들 g-루프 데그론은 Sal-유사 4 (SALL4), GSPT1, IKFZ1, IKFZ3, 및 CK1α, ZFP91, ZNF93 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 단백질에서 확인되었다.
- [0849] 일부 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 g-루프 데그론을 함유하는 단백질을 분해하기 위해 숙주에게 유효량으로 투여될 수 있으며, 여기서 단백질은 단백질 키나제, C2H2 함유 아연 핑거 단백질, RNA-인지 모티프 함유 단백질, 아연 베타 리본 함유 단백질, 베타-프로펠러 함유 단백질, P-루프 NTPase 함유 단백질, 실제 관심 신규 유전자 (RING)-핑거 도메인 함유 단백질, SRC 상동성 3 (SH3)-도메인 함유 단백질, 이뮤노글로불린 E-세트 도메인 함유 단백질, Tudor-도메인 함유 단백질, 아연 핑거 FYVE/PHD-유형 함유 단백질, Ig-유사 도메인 함유 단백질, 유비퀴틴-유사 도메인 함유 단백질, 콘카나발린-유사 도메인 함유 단백질, C1-도메인 함유 단백질, 플렉스트린(Pleckstrin) 상동성 (PH)-도메인 함유 단백질, OB-폴드-도메인 함유 단백질, NADP 로스만-폴드-도메인 함유 단백질, 액틴-유사 ATPase 도메인 함유 단백질, 및 헬릭스-턴-헬릭스 (HTH)-도메인 함유 단백질로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 단백질 키나제, C2H2 함유 아연 핑거 단백질, RNA-인지 모티프 함유 단백질, 아연 베타 리본 함유 단백질, 베타-프로펠러 함유 단백질, P-루프 NTPase 함유 단백질, 실제로 관심 신규 유전자 (RING)-핑거 도메인 함유 단백질, SRC 상동성 3 (SH3)-도메인 함유 단백질, 이뮤노글로불린 E-세트 도메인 함유 단백질, Tudor-도메인 함유 단백질, 아연 핑거 FYVE/PHD-유형 함유 단백질, Ig-유사 도메인 함유 단백질, 유비퀴틴-유사 도메인 함유 단백질, 콘카나발린-유사 도메인 함유 단백질, C1-도메인 함유 단백질, 플렉스트린 상동성 (PH)-도메인 함유 단백질, OB-폴드-도메인 함유 단백질, NADP 로스만-폴드-도메인 함유 단백질, 액틴-유사 ATPase 도메인 함유 단백질, 또는 헬릭스-턴-헬릭스 (HTH)-도메인 함유 단백질은 과다발현되거나 또는 기능 획득 돌연변이를 함유한다.
- [0850] 일부 실시양태에서, 데그론은 ASX 모티프 및 ST 모티프로부터의 내부 수소 결합에 의해 안정화된다.
- [0851] 일부 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 이중이관능성 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 "g-루프 데그론"을 갖는 단백질을 분해할 수 있으며, 여기서 "g-루프 데그론"은 [D/N]XX[S/T]G 모티프 (서열식별번호: 1)를 포함하고, 여기서 D = 아스파르트산, N = 아스파라긴이고, X는 임의의 아미노산 잔기일 수 있고, S = 세린, T = 트레오닌이고, G = 글리신이다. 특정 실시양태에서, "g-루프 데그론" 함유 단백질은 DXXSG (서열식별번호: 2)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 D = 아스파르트산이고, X는 임의의 아미노산 잔기일 수 있고, S = 세린이고, G = 글리신이다. 또 다른 실시양태에서, "g-루프 데그론" 함유 단백질은 NXXSG (서열식별번호: 3)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 N = 아스파라긴이고, X는 임의의 아미노산 잔기일 수 있고, S = 세린이고, G = 글리신이다. 또 다른 실시양태에서, "g-루프

프 테그론" 함유 단백질은 DXXTG의 아미노산 서열 (서열식별번호: 4)을 포함하고, 여기서 D = 아스파르트산이고, X는 임의의 아미노산 잔기일 수 있고, T = 트레오닌이고, G = 글리신이다. 또 다른 실시양태에서, "g-루프 테그론" 함유 단백질은 NXXTG (서열식별번호: 5)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 N = 아스파라긴이고, X는 임의의 아미노산 잔기일 수 있고, T = 트레오닌이고, G = 글리신이다. 일부 실시양태에서, "g-루프 테그론" 함유 단백질은 CXXCG (서열식별번호: 6)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 C = 시스테인이고, X는 임의의 아미노산 잔기일 수 있고, G = 글리신이다. 특정 실시양태에서, "g-루프 테그론" 함유 단백질은 NXXNG (서열식별번호: 7)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 N = 아스파라긴이고, X는 임의의 아미노산 잔기일 수 있고, G = 글리신이다.

[0852] 일부 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 이중이관능성 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 "g-루프 테그론"을 함유하는 C2H2 아연-핑거 도메인을 갖는 단백질을 분해할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아연-핑거 도메인은 컨센서스 서열 C-X-X-C-G (서열식별번호: 8)를 가지며, 여기서 C = 시스테인, X = 임의의 아미노산이고, G = 글리신이다. 대안적 실시양태에서, 아연-핑거 도메인을 갖는 단백질은 컨센서스 서열 Q-C-X-X-C-G (서열식별번호: 9)를 가지며, 여기서 C = 시스테인, X = 임의의 아미노산, G = 글리신이고, Q = 글루타민이다. 추가의 실시양태에서, 아연-핑거 도메인은 컨센서스 서열 Q-C-X₂-C-G-X₃-F-X₅-L-X₂-H-X₃-H (서열식별번호: 10)를 가지며, 여기서 C = 시스테인, X = 임의의 아미노산, G = 글리신, Q = 글루타민, F = 페닐알라닌, L = 류신이고, H = 히스티딘이다. 일부 실시양태에서, C2H2 아연-핑거 도메인은 X₂-C-X₂-CG-X₂-C-X₅ (서열식별번호: 11)를 함유하며, 여기서 C = 시스테인, X = 임의의 아미노산이고, G = 글리신을 함유한다. 일부 실시양태에서, C₂H₂ 아연-핑거 도메인 함유 단백질은 과다발현된다. 일부 실시양태에서, C₂H₂ 아연-핑거 함유 단백질의 발현은 암을 포함하나 이에 제한되지 않는 질환 또는 장애와 연관된다.

[0853] 예를 들어, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 투여되어 아연 핑거 단백질, 비정형 E3 유비퀴틴 리가제 (ZFP91)를 분해한다. 아연 핑거 단백질, 비정형 E3 유비퀴틴 리가제는 Cys₂-His₂ 아연 핑거를 함유하고, 종양 세포 생존을 보호하고, 포크헤드 박스 A1 (FOXA1) 탈안정화를 통해 화학요법저항성을 부여한다 (예를 들어, 문헌 [Tang, et al. The ubiquitinase ZFP91 promotes tumor cell survival and confers chemoresistance through FOXA1 destabilization, Carcinogenesis, Col. 41(1), Jan. 2020] 참조). 아연 핑거 단백질, 비정형 E3 유비퀴틴 리가제는 비정규 NF-κB 경로 조절을 통해 작용하는 것으로 여겨지며, 그의 과다발현은 증가된 NF-κB 신호전달 경로 활성화로 이어지고, 위암, 유방암, 결장암, 신장암, 난소암, 췌장암, 위암, 전립선암, 육종 및 흑색종을 포함한 다수의 암에 연관된다 (예를 들어, 문헌 [Paschke, ZFP91 zinc finger protein expression pattern in normal tissues and cancers. Oncol Lett. 2019; Mar; 17(3):3599-3606] 참조). 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 위암, 유방암, 결장암, 폐암, 신장암, 난소암, 췌장암, 위암, 전립선암, 육종 및 흑색종을 포함하나 이에 제한되지 않는 암의 치료를 위해 아연 핑거 단백질, 비정형 E3 유비퀴틴 리가제를 분해하는데 사용된다. 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 육종, 흑색종 또는 위암의 치료를 위해 아연 핑거 단백질, 비정형 E3 유비퀴틴 리가제를 분해하는데 사용된다.

[0854] 또 다른 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 투여되어 아연 핑거 단백질 276 (ZFP276)을 분해한다.

[0855] 또 다른 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 투여되어 아연 핑거 단백질 653 (ZFP653)을 분해한다. 아연 핑거 단백질 653은 SF1에의 결합에 대해 GRIP1 및 다른 p160 보조활성화제와의 경쟁에 의해 전사의 보다 일반적인 억제인자로서 작용할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Borud et al., Cloning and characterization of a novel zinc finger protein that modulates the transcriptional activity of nuclear receptors. Molec. Endocr. 17: 2303-2319, 2003] 참조).

[0856] 다른 예로서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 아연 핑거 단백질 692 (ZFP692)를 분해한다. AICAR 반응 요소 결합 단백질 (AREBP)로도 공지된 아연 핑거 단백질 692는 Cys₂-His₂ 아연 핑거를 함유하고, 생체내에서 AMPK에 의해 조절되는 간 글루코스 생산의 주요 조절인자인 것으로 여겨진다 (문헌 [Shirai et al., AICAR response element binding

protein (AREBP), a key modulator of hepatic glucose production regulated by AMPK in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Oct 22;414(2):287-91] 참조). 이의 과다발현 및 그의 과다발현은 PI3K/AKT 경로를 활성화시키는 것에 의한 결장 선암종 및 전이의 촉진 (예를 들어, 문헌 [Xing et al., Zinc finger protein 692 promotes colon adenocarcinoma cell growth and metastasis by activating the PI3K/AKT pathway. *Int J Oncol.* 2019 May; 54(5): 1691-1703] 참조), 및 폐 선암종 및 폐 암종에서의 전이의 발생과 연관되어 있었다. 짧은 간섭 RNA를 통한 아연 핑거 단백질 692 발현의 녹다운은 폐 암종 세포에서 세포 침습을 감소시키고 아포토시스를 증가시켰으며, 이종이식편 모델에서 폐 암종 종양 성장을 억제하였다 (예를 들어, 문헌 [Zhang et al., ZNF692 promotes proliferation and cell mobility in lung adenocarcinoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Sep 2;490(4):1189-1196] 참조). 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 폐 선암종 또는 암종 또는 결장 선암종을 포함한 폐암 또는 결장암의 치료를 위해 아연 핑거 단백질 692를 분해하는데 사용된다.

[0857] 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 또한 숙주에게 유효량으로 투여되어 아연 핑거 단백질 827 (ZFP827)을 분해할 수 있다. 아연 핑거 단백질 827은, 핵 수용체를 결합시키고 뉴클레오솜 재형성 및 히스톤 탈아세틸화 (NURD) 복합체를 텔로미어에 동원하여 상동 재조합을 유도함으로써 텔로미어의 선택적 연장 (ALT) 경로를 조절하는 아연 핑거 단백질이다 (예를 들어, 문헌 [Conomos, D., Reddel, R. R., Pickett, H. A. NuRD-ZNF827 recruitment to telomeres creates a molecular scaffold for homologous recombination. *Nature Struct. Molec. Biol.* 21: 760-770, 2014] 참조). 아연 핑거 단백질 827은 ALT-연관 전골수구성 백혈병 (PML) 핵체 (APB) 및 다른 텔로머 이상과 연관되어 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 ALT-양성 전골수구성 백혈병, 골육종, 부신/PNS 신경모세포종, 유방암, 교모세포종, 결장직장암, 척장 신경내분비 종양 (NET), 신경내분비 종양, 결장직장암, 간암, 연부조직암, 예컨대 평활근육종, 악성 섬유성 조직구종, 지방육종, 위/위암, 고환암 및 갑상선암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 ALT-연관 장애에서 ZNF827을 분해하는데 사용된다.

[0858] 다른 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 E4F 전사 인자 1 단백질 (E4F1)을 분해한다. E4F 전사 인자 1은 p53에 대한 유비퀴틴 리가제로서 기능하는 것으로 여겨지며, p53에 의해 제어되는 세포 생존-또는-사멸 결정에서 중요한 역할을 하는 p53의 주요 번역후 조절인자이다 (예를 들어, 문헌 [Le Cam et al., The E4F protein is required for mitotic progression during embryonic cell cycles. *Molec. Cell. Biol.* 24: 6467-6475, 2004] 참조). E4F1 과다발현은 골수성 백혈병 세포의 발생과 연관되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Hatachi et al., E4F1 deficiency results in oxidative stress-mediated cell death of leukemic cells. *J Exp Med.* 2011 Jul 4; 208(7): 1403-1417] 참조). 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 급성 골수 백혈병 (AML), 미분화 AML, 최소 세포 성숙을 갖는 골수모구성 백혈병, 세포 성숙을 갖는 골수모구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 골수단핵구성 백혈병, 호산구증가증을 갖는 골수단핵구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 적백혈병, 거핵모구성 백혈병, 만성 골수 백혈병 (CML), 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 골수증식성 신생물, 예를 들어 진성 다혈구혈증 (PV), 본태성 혈소판혈증 (ET), 골수섬유증을 동반한 골수 화생 (MMM), 과다호산구성 증후군 (HES), 전신 비만 세포 질환 (SMCD), 골수섬유증 및 원발성 골수섬유증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 골수 기원의 백혈병의 치료를 위해 E4F 전사 인자 1을 분해하는데 사용된다. E4F1 발현은 또한 p53-결핍 암 세포에서의 생존에 필수적이다 (예를 들어, 문헌 [Rodier et al., The Transcription Factor E4F1 Coordinates CHK1-Dependent Checkpoint and Mitochondrial Functions. *Cell Reports Volume 11, ISSUE 2, P220-233, April 14, 2015] 참조). 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 난소암, 소세포 폐암, 췌장암, 두경부 편평 세포 암종 및 삼중 음성 유방암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 p53-결핍 연관 장애의 치료를 위해 E4F 전사 인자 1을 분해하는데 사용된다.*

[0859] 또 다른 측면에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 아연 핑거 단백질 517 (ZFP517)을 분해한다. 아연 핑거 단백질 517은 부신피질 암종 (ACC)에서 종양원성 구동인자로서 확인되었다 (예를 들어, 문헌 [Rahane et al., Establishing a human adrenocortical carcinoma (ACC)-specific gene mutation signature. *Cancer Genet.* 2019; 230:1-12] 참조). 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 부신피질 암종의 치료를 위해 아연 핑거 단백질 517에 사용된다.

- [0860] 또 다른 측면에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 아연 핑거 단백질 582 (ZFP582)을 분해한다. 아연 핑거 단백질 582는 n DNA 손상 반응, 증식, 세포 주기 제어, 및 신생물 형질전환, 가장 두드러지게는 자궁경부암, 식도암, 및 결장직장암에 연관되는 것으로 여겨진다 (예를 들어, 문헌 [Huang et al., Methylomic analysis identifies frequent DNA methylation of zinc finger protein 582 (ZNF582) in cervical neoplasms. PLoS One 7: e41060, 2012; Tang et al., Aberrant DNA methylation of PAX1, SOX1 and ZNF582 genes as potential biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma. Biomedicine & Pharmacotherapy Volume 120, December 2019, 109488; Harada et al., Analysis of DNA Methylation in Bowel Lavage Fluid for Detection of Colorectal Cancer. Cancer Prev Res; 7(10); 1002-10; 2014] 참조). 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 자궁경부암, 예컨대 자궁경부선암증, 식도암, 예컨대 편평 세포 암종 및 선암종, 및 결장직장암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암의 치료를 위해 아연 핑거 단백질 582를 분해하는데 사용된다.
- [0861] 또 다른 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 아연 핑거 단백질 654 (ZFP654)를 분해한다.
- [0862] 대안적으로, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 아연 핑거 단백질 787 (ZFP787)을 분해한다.
- [0863] 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 암내 과메틸화된 1 (Hypermethylated in Cancer 1: HIC1) 단백질을 분해할 수 있다. 암내 과메틸화된 1 단백질은 N-말단 BTB/POZ 단백질-단백질 상호작용 도메인 및 그의 C-말단 절반에 5개의 크루펠-유사 C2H2 아연 핑거 모티프를 함유한다 (예를 들어, 문헌 [Deltour et al., The carboxy-terminal end of the candidate tumor suppressor gene HIC-1 is phylogenetically conserved. Biochim. Biophys. Acta 1443: 230-232, 1998] 참조). 암내 과메틸화된 1 단백질 유전자의 발현 장애 밀러-디커 증후군 (예를 들어, 문헌 [Grimm et al., Isolation 및 embryonic expression of the novel mouse gene Hic1, the homologue of HIC1, a candidate gene for the Miller-Dieker syndrome. Hum. Molec. Genet. 8: 697-710, 1999] 참조).
- [0864] 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 암내 과메틸화된 2 (HIC2) 단백질을 분해한다.
- [0865] 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 GDNF-유도성 아연 핑거 단백질 1 (GZF1)을 분해할 수 있다. GDNF-유도성 아연 핑거 단백질 1은 12-bp GZF1 응답 요소 (GRE)에 결합하고 유전자 전사를 억제하는 전사 조절인자이다 (예를 들어, 문헌 [Morinaga et al., GDNF-inducible zinc finger protein 1 is a sequence-specific transcriptional repressor that binds to the HOXA10 gene regulatory region. Nucleic Acids Res. 33: 4191-4201, 2005] 참조).
- [0866] 대안적으로, 예를 들어, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 오드 스킵핑된 관련 1 (Odd Skipped Related 1: OSR1) 단백질을 분해할 수 있다. 오드 스킵핑된 관련 1 단백질은 3개의 C2H2-유형 아연 핑거, 티로신 인산화 부위, 및 여러 추정 PXXP SH3 결합 모티프를 함유한다 (예를 들어, 문헌 [Katoh, M. Molecular cloning and characterization of OSR1 on human chromosome 2p24. Int. J. Molec. Med. 10: 221-225, 2002] 참조).
- [0867] 또 다른 측면에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 오드 스킵핑된 관련 2 (OSR2) 단백질을 분해한다.
- [0868] 또 다른 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 SAL-유사 4 (SALL4) 단백질을 분해할 수 있다. SAL-유사 4 단백질은 SAL-유형의 3개의 C2H2 이중 아연 핑거 도메인을 가지며, 그 중 두 번째 것은 그의 C-말단 단부에 부착된 단일 C2H2 아연 핑거 뿐만 아니라 척추동물 SAL-유사 단백질에 전형적인 N-말단 C2HC 아연 핑거 모티프를 갖는다. SAL-유사 4 단백질 돌연변이는 듀안-방사선 증후군(Duane-radial ray syndrome)의 발생과 연관된다 (예를 들어, 문헌 [Borozdin et al., SALL4 deletions are a common cause of Okhiro and acro-renal-ocular syndromes and confirm haploinsufficiency as the pathogenic mechanism. J. Med. Genet. 41: e113, 2004] 참조). SAL-유사 4 단백질 과다발현은 특히 폐암, 위암, 간암, 신암, 골수이형성 증후군, 배세포-성대-

기질 종양, 예컨대 미분화배세포종, 난황낭 종양, 및 융모막암종, 및 백혈병을 포함한 다수의 암의 촉진, 성장 및 전이와 연관된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 특히 위암, 간암, 신암, 골수이형성 증후군, 배세포-성대-기질 종양, 예컨대 미분화배세포종, 난황낭 종양 및 융모막암종, 및 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암의 치료를 위해 SAL-유사 4 단백질질을 분해하는데 사용된다.

[0869] 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 또한 숙주에게 유효량으로 투여되어 B-세포 림프종 6 (BCL6) 단백질질을 분해할 수 있다. B-세포 림프종 6은 자울 트랜스리프레이서 도메인을 함유하고, POZ 모티프를 포함한 2개의 비인접 영역은 최대 트랜스리프레이서 활성을 매개한다. B-세포 림프종 6 유전자 전위의 전위는 골수증식성 장애, 예컨대 비-호지킨 림프종의 발생과 연관된다. B-세포 림프종 6 과다발현은 반응성 산소 종의 증가를 방지하고, 암 세포에서 화학요법 시약에 의해 유도된 아포토시스를 억제한다 (예를 들어, 문헌 [Tahara et al., Overexpression of B-cell lymphoma 6 alters gene expression profile in a myeloma cell line and is associated with decreased DNA damage response. *Cancer Sci.* 2017 Aug;108(8):1556-1564; Cardenas et al., The expanding role of the BCL6 oncoprotein as a cancer therapeutic target. *Clin Cancer Res.* 2017 Feb 15; 23(4): 885-893] 참조). 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 혈액 또는 고형 종양, 예를 들어 비제한적으로 B-세포 백혈병 또는 림프종, 예를 들어 비제한적으로 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 ABC-DLBCL 하위유형, B-급성 림프모구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 유방암 및 비소세포 폐암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암의 치료를 위해 B-세포 림프종 6을 분해하는데 사용된다.

[0870] 추가로, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 B-세포 림프종 6B (BCL6B) 단백질질을 분해한다. B-세포 림프종 6B 단백질은 N-말단 POZ 도메인 및 5개의 C-말단 아연 핑거 모티프를 함유하고, 전사 억제인자로서 작용하는 것으로 여겨진다 (예를 들어, 문헌 [Okabe et al., BAZF, a novel Bcl6 homolog, functions as a transcriptional repressor. *Molec. Cell. Biol.* 18: 4235-4244, 1998] 참조). B-세포 림프종 6B 단백질의 과다발현은 배세포 종양의 발생과 연관되어 있다 (Ishii et al., FGF2 mediates mouse spermatogonial stem cell self-renewal via upregulation of Etv5 and Bcl6bthrough MAP2K1activation. *Development* 139, 1734-1743 (2012)). 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 배세포암, 예컨대 비제한적으로 배세포종, 예컨대 미분화배세포종 및 정상피종, 기형종, 난황낭 종양 및 융모막암종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암의 치료를 위해 B-세포 림프종 6B를 분해하는데 사용된다.

[0871] 대안적으로, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 초기 성장 반응 1 (EGR1) 단백질질을 분해할 수 있다. 초기 성장 반응 1 단백질은 형질전환 성장 인자-베타-1 유전자 발현을 직접적으로 제어하고, 시클린 D2 (CCND2), p19(Ink4d), 및 Fas, 뿐만 아니라 신경교종 세포를 포함한 여러 표적 유전자를 조절함으로써 전립선암 세포의 증식 및 생존에 수반되는 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 문헌 [Virolle et al., Egr1 promotes growth and survival of prostate cancer cells: identification of novel Egr1 target genes. *J. Biol. Chem.* 278: 11802-11810, 2003; Chen et al., Inhibition of EGR1 inhibits glioma proliferation by targeting CCND1 promoter. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* Volume 36, Article number: 186 (2017)] 참조). 아포토시스 신호에 대한 내성을 부여하기 위해 Egr1에 의해 사용된 하나의 메카니즘은 Fas 발현을 억제하여 FasL에 대한 비감수성을 유발하는 Egr1의 능력이었다. 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 전립선암 또는 신경교종, 예컨대 비제한적으로 모양세포성 성상세포종, 미만성 성상세포종, 역형성 성상세포종, 다형성 교모세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암의 치료를 위해 초기 성장 반응 1 단백질질을 분해하는데 사용된다.

[0872] 또 다른 측면에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 초기 성장 반응 4 (EGR4) 단백질질을 분해할 수 있다. 초기 성장 반응 4 단백질은 카르복시 말단 근처에 C2/H2 하위유형의 3개의 아연 핑거를 함유한다 (예를 들어, 문헌 [Crosby et al., Neural-specific expression, genomic structure, and chromosomal localization of the gene encoding the zinc-finger transcription factor NGFI-C. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 89: 4739-4743, 1992] 참조). 초기 성장 반응 4 단백질의 과다발현은 담관암종의 발생과 연관되었다 (예를 들어, 문헌 [Gong et al., Gramicidin inhibits cholangiocarcinoma cell growth by suppressing EGR4. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 48:1, 53-59 (2019)] 참조). 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에

기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 담관암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 암의 치료를 위해 조기 성장 반응 4 단백질을 분해하는데 사용된다.

[0873] 특정 측면에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 Sal-유사 1 (SALL1) 단백질을 분해할 수 있다.

[0874] 대안적 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 Sal-유사 3 (SALL3) 단백질을 분해할 수 있다. SALL3 단백질은 4개의 이중 아연 핑거 (DZF) 도메인을 함유하며, 이들 각각은 제2 아연 핑거 모티프 내의 8개 아미노산의 특징적인 스트레치인 SAL 박스와 동일하거나 밀접하게 관련된 서열을 함유한다.

[0875] 또 다른 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 종양 단백질 p63 (TP63)을 분해할 수 있다. 종양 단백질 p63 과다발현은 폐암 발생 및 불량한 예후, 구강암 및 두경부암에서의 방사선 저항성, 피부의 편평 세포 암종과 연관되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Massion et al., Significance of p63 amplification and overexpression in lung cancer development and prognosis. *Cancer Res.* 2003 Nov 1;63(21):7113-21; Moergel et al., Overexpression of p63 is associated with radiation resistance and prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2010 Sep;46(9):667-71] 참조). 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 두경부암 및 피부의 편평 세포 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 암의 치료를 위해 종양 단백질 p63을 분해하는데 사용된다.

[0876] 또 다른 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 광범위하게-이격된 아연 핑거-함유 (WIZ) 단백질을 분해하기 위한 유효량으로 숙주에게 투여될 수 있다.

[0877] 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 또한 숙주에게 유효량으로 투여되어 아연 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 7A (ZBTB7A)를 분해할 수 있다. 아연 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 7A 발현은 전립선암, 비소세포 폐암, 방광암, 유방암, 전립선암, 난소암, 경구 편평 세포 암종 및 간세포성 암종을 포함한 수많은 암과 연관된다 (예를 들어, 문헌 [Han et al., ZBTB7A Mediates the Transcriptional Repression Activity of the Androgen Receptor in Prostate Cancer. *Cancer Res* 2019;79:5260-71; Molloy et al., ZBTB7A governs estrogen receptor alpha expression in breast cancer. *Journal of Molecular Cell Biology*, Volume 10, Issue 4, August 2018, Pages 273-284] 참조). 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 전립선암, 비소세포 폐암, 유방암, 경구 편평 세포 암종, 전립선암, 난소암, 신경교종, 방광암 및 간세포성 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 암의 치료를 위해 아연 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 7A를 분해하는데 사용된다.

[0878] 다른 측면에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 아연 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 7B (ZBTB7B)를 분해할 수 있다. 아연 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 7B 발현은 유방암, 전립선암, 요로상피암, 자궁경부암 및 결장직장암과 연관되어 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 유방암, 전립선암, 요로상피암, 자궁경부암 및 결장직장암을 포함하나 이에 제한되지 않는 암의 치료를 위해 아연 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 7B를 분해하는데 사용된다.

[0879] 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 카세인 숙주에게 유효량으로 투여되어 키나제 I, 알파 I (CK1 α 또는 CK1-알파)를 분해할 수 있다. CK1-알파는 NF-카파-B의 이중기능적 조절제이다 (예를 들어, 문헌 [Bidere et al., Casein kinase 1-alpha governs antigen-receptor-induced NF-kappa-B activation and human lymphoma cell survival. *Nature* 458: 92-96, 2009] 참조). CK1-알파는 T 세포 수용체 결속 시에 CBM 복합체와 동적으로 회합하여 시토키인 생산 및 림프구 증식에 참여한다. 그러나, CK1-알파 키나제 활성은 후속적으로 CARMA1의 인산화 및 불활성화를 촉진함으로써 대조적인 역할을 갖는다. 따라서, CK1-알파는 먼저 수용체-유도된 NF-카파-B를 촉진한 후 종결시키는 이중 '게이팅(gating)' 기능을 갖는다. ABC DLBCL 세포는 구성적 NF-카파-B 활성화에 대해 CK1-알파를 필요로 하였으며, 이는 CK1-알파가 조건부 필수 악성종양 유전자로서 기능함을 나타낸다. CK1-알파의 발현은 특히 5q (del(5q) MDS (예를 들어, 문헌 [Kronke, et al., Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1-alpha

in del(5q) MDS. Nature 523: 183-188, 2015] 참조), 결장직장암, 유방암, 백혈병, 다발성 골수종, 폐암, 미만성 대 B 세포 림프종, 비소세포 폐암, 및 췌장암의 고갈을 갖는 골수이형성 질환과 연관되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Richter et al., CK1a overexpression correlates with poor survival in colorectal cancer. BMC Cancer. 2018; 18: 140; Jiang et al., Casein kinase 1a: biological mechanisms and theranostic potential. Cell Commun Signal. 2018; 16: 23] 참조). 따라서, 일부 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 결장직장암, 유방암, 백혈병, 다발성 골수종, 폐암, 미만성 대 B 세포 림프종, 비소세포 폐암, 췌장암, 골수이형성 증후군, 예컨대 비제한적으로 5q-증후군, 단일계열 이형성증을 동반한 불응성 혈구감소증, 불응성 빈혈, 불응성 호중구감소증 및 불응성 혈소판 감소증, 고리 철적모구 동반 불응성 빈혈, 다계열 이형성증을 동반한 불응성 혈구감소증 (RCMD), 과다 모세포 동반 불응성 빈혈 (REAB) I 및 II, 변환 중 과다 모세포 동반 불응성 빈혈 (RAEB-T), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 미분류성 골수이형성증, 소아기의 불응성 혈구감소증 (소아기의 이형성증)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암의 치료를 위해 카세인 키나제 I, 알파 I을 분해하는데 사용된다.

[0880] 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 또한 숙주에게 유효량으로 투여되어 서열 유사성 83, 구성원 H (FAM83H)를 갖는 패밀리를 분해할 수 있다. FAM83H는 종양-연관 분자, 예컨대 MYC 및 β -카테닌과 함께 인간 암의 진행에 수반되는 것으로 여겨지고, 과다 발현은 폐암, 유방암, 결장암, 간암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 식도암, 신경교종, 간세포성 암종, 갑상선암, 신세포 암종, 골육종 및 위암과 연관되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Kim et al., FAM83H is involved in stabilization of β -catenin and progression of osteosarcomas. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research volume 38, Article number: 267 (2019)] 참조). 따라서, 일부 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 폐암, 유방암, 결장암, 간암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 식도암, 신경교종, 갑상선암, 간암, 예컨대 비제한적으로 간세포성 암종, 신세포 암종, 골육종 및 위암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암의 치료를 위해 FAM83H를 분해하는데 사용된다.

[0881] 대안적으로, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 아연-핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 16 (ZBTB16)을 분해할 수 있다. ZBTB16의 과다발현 및 전위는 급성 전골수구성 백혈병을 비롯한 다양한 혈액암의 발생과 연관되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Zhang et al., Genomic sequence, structural organization, molecular evolution, and aberrant rearrangement of promyelocytic leukemia zinc finger gene. Proc. Nat. Acad. Sci. 96: 11422-11427, 1999] 참조). 따라서, 일부 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 백혈병 또는 림프종, 예컨대 비제한적으로 급성 전골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 성인 T-세포 림프종/ATL 및 버킷 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 혈액암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암의 치료를 위해 ZBTB16을 분해하는데 사용된다.

[0882] 대안적 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 AT-풍부 상호작용 도메인-함유 단백질 2 (ARID2)를 분해할 수 있다. ARID2는 핵 수용체에 의한 리간드-의존성 전사 활성화를 용이하게 하는 PBAF 염색질-재형성 복합체의 서브유닛이다 (예를 들어, 문헌 [Yan et al., PBAF chromatin-remodeling complex requires a novel specificity subunit, BAF200, to regulate expression of selective interferon-responsive genes. Genes Dev. 19: 1662-1667, 2005] 참조).

[0883] 또 다른 측면에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약 염은 숙주에게 유효량으로 투여되어 폴리브로모 회합된 BAF(PBAF)를 분해할 수 있다. PBAF에서의 돌연변이는 활막 육종 및 다발성 골수종의 발생과 연관되었다 (예를 들어, 문헌 [Alfert et al., The BAF complex in development and disease. Epigenetics & Chromatin volume 12, Article number: 19 (2019)] 참조). 따라서, 일부 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 활막 육종 및 다발성 골수종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암의 치료를 위해 PBAF를 분해하는데 사용된다.

[0884] 다른 실시양태에서, 본 발명의 선택된 트리시클릭 화합물은, 투여되는 경우에 세레블론에 결합하여 그와 네오모르프 표면을 형성한 후에, 다수의 네오기질에 결합하여 "폴리-약리학"의 형태를 생성할 수 있다. 예를 들어, 트리시클릭 화합물은 IRAK4, IKZF1 및/또는 3, 및/또는 아이올로스에 결합하여 그를 분해할 수 있다. 다른 예에서, 트리시클릭 화합물은, 투여되는 경우에, 상기 또는 본원에 명명된 단백질 중 2종 이상, 예를 들어 SALL4

및 IKZF 1/3 또는 IKZF2/4를 분해할 수 있다.

[0885] 특정 실시양태에서, 본 발명의 트리시클릭 화합물은 표준 HiBiT 생물발광 검정에서 IKZF1 및/또는 IKZF3에 비해 IKZF2 및/또는 IKZF4에 대한 시험관내 분해 선택성이 적어도 약 1.5, 2, 3, 5, 또는 심지어 10배이다. HiBiT 검정은 문헌에 완전히 기재된 널리 공지된 검정이다.

[0886] **IV. 조합 요법**

[0887] 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 본원에 추가로 기재된 바와 같은 환자를 치료하기 위해 단독으로 또는 조합하여 유효량으로 사용될 수 있다.

[0888] 본원에 기재된 개시된 화합물은 본원에 기재된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는 장애를 갖는 환자, 예컨대 인간을 치료하기 위해 단독으로 또는 본 발명의 또 다른 화합물 또는 또 다른 생물활성제 또는 제2 치료제와 조합하여 유효량으로 사용될 수 있다.

[0889] 용어 "생물활성제"는 요법의 목적하는 결과를 달성하기 위해 본 발명의 화합물과 조합하여 또는 교대로 사용될 수 있는, 본 발명에 따른 선택된 화합물 이외의 작용제를 기재하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 생물활성제는 이들이 중첩 시간 주기 동안 생체내 활성인, 예를 들어 시간-주기 중첩 C_{max}, T_{max}, AUC 또는 다른 약동학적 파라미터를 갖는 방식으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 중첩 약동학적 파라미터를 갖지 않지만 하나가 다른 것의 치료 효능에 치료 영향을 미치는 본 발명의 화합물 및 생물활성제가 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0890] 이러한 실시양태의 한 측면에서, 생물활성제는 체크포인트 억제제, 예컨대 비제한적 예로서, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, LAG-3 억제제, TIM-3 억제제, T-세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제제 (VISTA) 억제제, 소분자, 펩티드, 뉴클레오티드, 또는 다른 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 면역 조정제이다. 특정 측면에서, 면역 조정제는 항체, 예컨대 모노클로날 항체이다.

[0891] PD-1 수용체에 결합함으로써 PD-1 및 PD-L1의 상호작용을 차단하고, 차례로 면역 억제를 억제하는 PD-1 억제제는, 예를 들어 니블루맙 (옵디보), 캄브롤리주맙 (키트루다), 피딜리주맙, AMP-224 (아스트라제네카 및 메드이퐁), PF-06801591 (화이자), MEDI0680 (아스트라제네카), PDR001 (노파르티스), REGN2810 (레게네론), SHR-12-1 (지양수 행루이 메디신 컴퍼니 및 인사이트 코퍼레이션), TSR-042 (테사로), 및 PD-L1/VISTA 억제제 CA-170 (큐리스 인크.)을 포함한다. PD-L1 수용체에 결합함으로써 PD-1과 PD-L1의 상호작용을 차단하고, 차례로 면역 억제를 억제하는 PD-L1 억제제는, 예를 들어 아테졸리주맙 (테센트릭), 두르발루맙 (아스트라제네카 및 메드이퐁), KN035 (알파맙), 및 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스킵)를 포함한다. CTLA-4에 결합하고 면역 억제를 억제하는 CTLA-4 체크포인트 억제제는 이필리무맙, 트레멜리무맙 (아스트라제네카 및 메드이퐁), AGEN1884 및 AGEN2041 (아제누스)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. LAG-3 체크포인트 억제제는 BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스킵), GSK2831781 (글락소스미스클라인), IMP321 (프리마 바이오메드), LAG525 (노파르티스), 및 이중 PD-1 및 LAG-3 억제제 MGD013 (마크로제닉스)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. TIM-3 억제제의 예는 TSR-022 (테사로)이다.

[0892] 특정 실시양태에서 체크포인트 억제제는 니블루맙/옵디보(OPDIVO)®; 캄브롤리주맙/키트루다(/KEYTRUDA)®; 및 피딜리주맙/CT-011, MPDL3280A/RG7446; MEDI4736; MSB0010718C; BMS 936559, PDL2/1g 융합 단백질, 예컨대 AMP 224 또는 B7-H3의 억제제 (예를 들어, MGA271), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG 3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 패밀리 리간드 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

[0893] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 중 1종은 여성 생식기계의 비정상적 조직 예컨대 유방암, 난소암, 자궁내막암 또는 자궁암의 치료를 위한 유효량으로, SERM (선택적 에스트로겐 수용체 조정제), SERD (선택적 에스트로겐 수용체 분해제), 완전 에스트로겐 수용체 분해제, 또는 부분 또는 완전 에스트로겐 길항제 또는 효능제의 또 다른 형태를 포함하나 이에 제한되지는 않는 에스트로겐 억제제의 유효량과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 부분적 항에스트로겐, 예컨대 탈록시펜 및 타목시펜은 자궁 성장의 에스트로겐-유사 자극을 포함한 일부 에스트로겐-유사 효과, 및 또한 일부 경우에, 실제로 종양 성장을 자극하는 유방암 진행 동안의 에스트로겐-유사 작용을 보유한다. 대조적으로, 완전한 항에스트로겐인 플베스트란트는 자궁에 대한 에스트로겐-유사 작용이 없고, 타목시펜-내성 종양에 효과적이다.

[0894] 항에스트로겐 화합물의 비제한적 예는 아스트라 제네카(Astra Zeneca)에게 양도된 WO 2014/19176, 올레마 파마 슈티칼스(Olema Pharmaceuticals)에게 양도된 WO2013/090921, WO 2014/203129, WO 2014/203132, 및 US2013/0178445, 및 미국 특허 번호 9,078,871, 8,853,423, 및 8,703, 810, 뿐만 아니라 US 2015/0005286, WO

2014/205136, 및 WO 2014/205138에 제공된다.

- [0895] 항에스트로겐 화합물의 추가의 비제한적 예는 SERMS, 예컨대 아노르드린, 바제독시펜, 브로파레스트리올, 클로로트리아니센, 클로미펜 시트레이트, 시클로페닐, 라소폭시펜, 오르멜록시펜, 띄록시펜, 타목시펜, 토레미펜 및 풀베스트라트; 아로마타제 억제제, 예컨대 아미노글루테티미드, 테스토락톤, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 파드로졸, 포르메스탄 및 레트로졸; 및 항고나도트로핀, 예컨대 류프로렐린, 세트로렐릭스, 알릴에스트레놀, 클로로마디논 아세테이트, 시프로테론 아세테이트, 델마디논 아세테이트, 디드로게스테론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 노메게스트롤 아세테이트, 노르에티스테론 아세테이트, 프로게스테론 및 스피로노락톤을 포함한다.
- [0896] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 다른 에스트로겐 리간드는 미국 특허 번호 4,418,068; 5,478,847; 5,393,763; 및 5,457,117, WO2011/156518, 미국 특허 번호 8,455,534 및 8,299,112, 미국 특허 번호 9,078,871; 8,853,423; 8,703,810; US 2015/0005286; 및 WO 2014/205138, US2016/0175289, US2015/0258080, WO 2014/191726, WO 2012/084711; WO 2002/013802; WO 2002/004418; WO 2002/003992; WO 2002/003991; WO 2002/003990; WO 2002/003989; WO 2002/003988; WO 2002/003986; WO 2002/003977; WO 2002/003976; WO 2002/003975; WO 2006/078834; US 6821989; US 2002/0128276; US 6777424; US 2002/0016340; US 6326392; US 6756401; US 2002/0013327; US 6512002; US 6632834; US 2001/0056099; US 6583170; US 6479535; WO 1999/024027; US 6005102; EP 0802184; US 5998402; US 5780497, US 5880137, WO 2012/048058 및 WO 2007/087684에 기재되어 있다.
- [0897] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물은 남성 생식기계의 비정상적 조직, 예컨대 전립선암 또는 고환암의 치료를 위한 유효량으로, 선택적 안드로겐 수용체 조절제, 선택적 안드로겐 수용체 분해제, 완전 안드로겐 수용체 분해제, 또는 부분 또는 완전 안드로겐 길항제의 또 다른 형태를 포함하나 이에 제한되지는 않는 안드로겐 (예컨대, 테스토스테론) 억제제의 유효량과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 전립선암 또는 고환암은 안드로겐-저항성이다.
- [0898] 항안드로겐 화합물의 비제한적 예는 WO 2011/156518 및 미국 특허 번호 8,455,534 및 8,299,112에 제공된다. 항안드로겐 화합물의 추가의 비제한적 예는 엔잘루타미드, 아팔루타미드, 시프로테론 아세테이트, 클로르마디논 아세테이트, 스피로노락톤, 칸레논, 드로스피레논, 케토코나졸, 토필루타미드, 아비라테론 아세테이트 및 시메티딘을 포함한다.
- [0899] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 ALK 억제제이다. ALK 억제제의 예는 크리조티닙, 알렉티닙, 세리티닙, TAE684 (NVP-TAE684), GSK1838705A, AZD3463, ASP3026, PF-06463922, 엔트렉티닙 (RXDX-101), 및 AP26113을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0900] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 EGFR 억제제이다. EGFR 억제제의 예는 에를로티닙 (타르세바(Tarceva)), 게피티닙 (이레사(Iressa)), 아파티닙 (길로트리프(Gilotrif)), 로실레티닙 (CO-1686), 오시메르티닙 (타그리소(Tagrisso)), 올무티닙 (올리타(Olita)), 나쿠오티닙 (ASP8273), 나자르티닙 (EGF816), PF-06747775 (화이자(Pfizer)), 이코티닙 (BPI-2009), 네라티닙 (HKI-272; PB272); 아비티닙 (AC0010), EAI045, 타르록스티닙 (TH-4000; PR-610), PF-06459988 (화이자), 테세바티닙 (XL647; EXEL-7647; KD-019), 트랜스티닙, WZ-3146, WZ8040, CNX-2006, 및 다크미티닙 (PF-00299804; 화이자)을 포함한다.
- [0901] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 HER-2 억제제이다. HER-2 억제제의 예는 트라스투주맙, 라파티닙, 아도-트라스투주맙 엠탄신 및 페르투주맙을 포함한다.
- [0902] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 CD20 억제제이다. CD20 억제제의 예는 오비누투주맙, 리툽시맙, 파투무맙, 이브리투모맙, 토시투모맙 및 오크렐리주맙을 포함한다.
- [0903] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 JAK3 억제제이다. JAK3 억제제의 예는 타소시티닙을 포함한다.
- [0904] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 BCL-2 억제제이다. BCL-2 억제제의 예는 베네토클락스, ABT-199 (4-[4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[[3-니트로-4-[[테트라히드로-2H-피란-4-일]메틸]아미노]페닐]술폰일]-2-[(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시]벤즈아미드), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-클로로페닐)페닐]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-[[2R)-4-(디메틸아미노)-1-페닐술폰부탄-2-일]아미노]-3-니트로페닐]술폰일벤즈아미드) (나비토클락스), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-클로로-4,4-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸]피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3((트리플루오로메틸)술폰일)페닐)술폰일)벤즈아미드), GX15-070 (오바토클락스 메실레이트, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-디메틸-

1H-피롤-2-일)메틸리덴]-4-메톡시피롤-2-일리덴]인돌; 메탄술폰산)), 2-메톡시-안티마이신 A3, YC137 (4-(4,9-디옥소-4,9-디히드로나프토[2,3-d]티아졸-2-일아미노)-페닐 에스테르), 포고신, 에틸 2-아미노-6-브로모-4-(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸)-4H-크로멘-3-카르복실레이트, 닐로티닙-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-디메틸에틸)페닐]술폰닐]페닐]-2,3,4-트리히드록시-5-[[2-(1-메틸에틸)페닐]메틸]벤즈아미드), 아포고시폴론 (ApoG2), HA14-1, AT101, 사부토클락스, 감보그산, 또는 G3139 (오블리메르센)를 포함한다.

[0905] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 키나제 억제제이다. 특정 실시양태에서, 키나제 억제제는 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, 또는 비장 티로신 키나제 (Syk) 억제제 또는 그 의 조합으로부터 선택된다.

[0906] PI3 키나제 억제제의 예는 워트만닌, 데메톡시비리딘, 페리포신, 이텔라리십, 픽틸리십, 팔로미드 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907, 및 AEZS-136, 두벨리십, GS-9820, BKM120, GDC-0032 (타셀리십) (2-[4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,2-d][1,4]벤조사제핀-9-일]피라졸-1-일]-2-메틸프로판아미드), MLN-1117 ((2R)-1-페녹시-2-부타닐 수소 (S)-메틸포스포네이트; 또는 메틸 (옥소) {(2R)-1-페녹시-2-부타닐}옥시}포스포늄)), BYL-719 ((2S)-N1-[4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸 에틸)-4-피리디닐]-2-티아졸릴]-1,2-피롤리딘카르복시아미드), GSK2126458 (2,4-디플루오로-N-(2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐]벤젠술폰아미드) (오미팔리십), TGX-221 ((±)-7-메틸-2-(모르폴 린-4-일)-9-(1-페닐아미노에틸)-피리도[1,2-a]-피리미딘-4-온), GSK2636771 (2-메틸-1-(2-메틸-3-(트리플루오 로메틸)벤질)-6-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산 디히드로클로라이드), KIN-193 ((R)-2-((1-(7-메 틸-2-모르폴리노-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-9-일)에틸)아미노)벤조산), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르복시프로판-1-온), GS-1101 (5-플루오로-3-페닐-2-([S])-1-[9H-퓨린-6-일아미노]-프로필)-3H-퀴나졸린-4-온), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-디메톡시페닐)아미노)퀴놀살린-2-일)술폰아미드)페닐)-3-메톡시-4 메틸벤즈아미드), BAY80-6946 (2-아미노-N-(7-메톡시-8-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나즈), AS 252424 (5-[1-[5-(4-플루오로 -2-히드록시-페닐)-푸란-2-일]-메트-(Z)-일리덴]-티아졸리딘-2,4-디온), CZ 24832 (5-(2-아미노-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-tert-부틸피리딘-3-술폰아미드), 부파를리십 (5-[2,6-디(4-모르폴리닐)-4-피리미디닐]-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딘아민), GDC-0941 (2-(1H-인다졸-4- 일)-6-[[4-(메틸술폰닐)-1-피페라지닐]메틸]-4-(4-모르폴리닐)티에노[3,2-d]피리미딘), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6 일)메틸)피페라진-1-일)-2-히드록시 프로판-1-온 (또한 RG7422로 공지됨)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(카르복시메틸)-8-(3-구아니디노프로필)-17-(히드록시메틸)-3,6,9,12,15-펜타옥소-1-(4-(4-옥소-8-페닐-4H-크로멘-2-일)모르폴리노-4-옴)-2-옥사-7,10,13,16-테트라아자옥타데칸-18-오에이트), PF-05212384 (N-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보 닐]페닐]-N'-[4-(4,6-디-4-모르폴리닐-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아) (게다톨리십), LY3023414, BEZ235 (2-메틸-2-(4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판니트 릴) (닥톨리십), XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-디메톡시페닐아미노)퀴놀살린-2-일)술폰아미드)페닐)-3-메톡시-4-메틸 벤즈아미드), 및 GSK1059615 (5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리덴디온), PX886 (([3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[비스(프로프-2-에닐)아미노]메틸리덴]-5-히드록시-9-(메톡시메틸)-9a,11a-디 메틸-1,4,7-트리옥소-2,3,3a,9,10,11-헥사히드로인덴노[4,5h]이소크로멘-10-일]아세테이트 (소놀리십으로도 공 지됨)), LY294002, AZD8186, PF-4989216, 필라랄리십, GNE-317, PI-3065, PI-103, NU7441 (KU-57788), HS 173, VS-5584 (SB2343), CZC24832, TG100-115, A66, YM201636, CAY10505, PIK-75, PIK-93, AS-605240, BGT226 (NVP-BGT226), AZD6482, 복스탈리십, 알펠리십, IC-87114, TGI100713, CH5132799, PKI-402, 코판리십 (BAY 80-6946), XL 147, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-MA (3-메틸아데닌), AS-252424, AS-604850, 아피톨리십 (GDC-0980; RG7422)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0907] BTK 억제제의 예는 이브루티닙 (PCI-32765로도 공지됨) (임브루비카(Imbruvica)TM) (1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시-페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온), 디아닐리노피리미딘-기재 억 제제, 예컨대 AVL-101 및 AVL-291/292 (N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4- 일)아미노)페닐)아크릴아미드) (아빌라 테라퓨틱스(Avila Therapeutics)) (미국 특허 공개 번호 2011/0117073 참조, 그 전문이 본원에 포함됨), 다사티닙 ([N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-(6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메틸피리미딘-4-일아미노)티아졸-5-카 르복시아미드], LFM-A13 (알파-시아노-베타-히드록시-베타-메틸-N-(2,5-디브로모페닐) 프로펜아미드), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메 틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복시아미드], CGI-560 4-(tert-부틸)-N-(3-(8-(페닐아미

노)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐)벤즈아미드, CGI-1746 (4-(tert-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), CNX-774 (4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피롤린아미드), CTA056 (7-벤질-1-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-2-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-g]퀴놀살린-6(5H)-온), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복사아미드), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복사아미드), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (오노 파마슈티칼스(Ono Pharmaceuticals)), PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복사아미드 히드로클로라이드), QL-47 (1-(1-아크릴로일인돌린-6-일)-9-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조[h][1,6]나프티리딘-2(1H)-온), 및 RN486 (6-시클로프로필-8-플루오로-2-(2-히드록시메틸-3-{1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일}-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), 및 BTK 활성을 억제할 수 있는 다른 분자, 예를 들어 문헌 [Akinleye et al., Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59]에 개시된 BTK 억제제 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)를 포함한다.

[0908]

Syk 억제제는, 세르둘라티닙 (4-(시클로프로필아미노)-2-((4-(4-(에틸술포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복사아미드), 엔토스플레티닙 (6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민), 포스타마티닙 ([6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)-4-피리미디닐)아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)메틸 디히드로젠 포스페이트), 포스타마티닙 이나트륨 염 (나트륨 6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸 포스페이트), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-디메톡시페닐)-이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일아미노)-니코틴아미드 HCl), R09021 (6-[(1R,2S)-2-아미노-시클로헥실아미노]-4-(5,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-피리다진-3-카르복실산 아미드), 이마티닙 (글리백; 4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-N-(4-메틸-3-[[4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일]아미노]페닐)벤즈아미드), 스타우로스포린, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-아미노테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-(p-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복사아미드), PP2 (1-(tert-부틸)-3-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)-4-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복사아미드), PRT-062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복사아미드 히드로클로라이드), R112 (3,3'-((5-플루오로피리미딘-2,4-디일)비스(아잔디일)디페놀), R348 (3-에틸-4-메틸피리딘), R406 (6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온), 피세아타놀 (3-히드록시레스베라톨), YM193306 (문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조), 7-아자인돌, 피세아타놀, ER-27319 (그 전문이 본원에 포함된 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조), 화합물 D (그 전문이 본원에 포함된 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조), PRT060318 (그 전문이 본원에 포함된 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조), 루테올린 (그 전문이 본원에 포함된 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조), 아피게닌 (그 전문이 본원에 포함된 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조), 퀘르세틴 (그 전문이 본원에 포함된 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조), 피세틴 (그 전문이 본원에 포함된 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조), 미리세틴 (그 전문이 본원에 포함된 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조), 모린 (그 전문이 본원에 포함된 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0909]

특정 실시양태에서, 생물활성제는 MEK 억제제이다. MEK 억제제는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 트라메티닙/GSK1120212 (N-(3-{3-시클로프로필-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H-일)페닐)아세트아미드), 셀루메티닙 (6-(4-브로모-2-클로로아닐리노)-7-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-3-메틸벤즈이미다졸-5-카르복사아미드), 피마세르티닙/AS703026/MSC

1935369 ((S)-N-(2,3-디히드록시프로필)-3-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)이소니코틴아미드), XL-518/GDC-0973 (1-((3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)페닐)카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올), 레파메티닙/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-디히드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-벤즈아미드), TAK733 ((R)-3-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르복사아미드), R05126766 (3-[[3-플루오로-2-(메틸술파모일아미노)-4-피리딜]메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-2-온), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-5-((3-옥소-1,2-옥사지난-2일)메틸)벤즈아미드), 또는 AZD8330 (2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복사아미드), U0126-EtOH, PD184352 (CI-1040), GDC-0623, BI-847325, 코비메티닙, PD98059, BIX 02189, BIX 02188, 비니메티닙, SL-327, TAK-733, PD318088을 포함한다.

[0910] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 Raf 억제제이다. Raf 억제제는 공지되어 있고, 예를 들어 베무라페닙 (N-[3-[[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]카르보닐]-2,4-디플루오로페닐]-1-프로판술폰아미드), 소라페닙 토실레이트 (4-[4-[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일아미노]페녹시]-N-메틸피리딘-2-카르복사아미드;4-메틸벤젠술폰네이트), AZ628 (3-(2-시아노프로판-2-일)-N-(4-메틸-3-(3-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일아미노)페닐)벤즈아미드), NVP-BHG712 (4-메틸-3-(1-메틸-6-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드), RAF-265 (1-메틸-5-[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]피리딘-4-일]옥시-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈이미다졸-2-아민), 2-브로모알디신 (2-브로모-6,7-디히드로-1H,5H-피롤로[2,3-c]아제핀-4,8-디온), Raf 키나제 억제제 IV (2-클로로-5-(2-페닐-5-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)페놀), 소라페닙 N-옥시드 (4-[4-[[[4-클로로-3 (트리플루오로메틸)페닐]아미노]카르보닐]아미노]페녹시]-N-메틸-2피리딘카르복사아미드 1-옥시드), PLX-4720, 다브라페닙 (GSK2118436), GDC-0879, RAF265, AZ 628, SB590885, ZM336372, GW5074, TAK-632, CEP-32496, LY3009120, 및 GX818 (엔코라페닙)을 포함한다.

[0911] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 MK-2206, GSK690693, 페리포신, (KRX-0401), GDC-0068, 트리시리빈, AZD5363, 호노키올, PF-04691502 및 밀테포신을 포함하나 이에 제한되지는 않는 AKT 억제제, P406, 도비티닙, 퀴차르티닙 (AC220), 아무바티닙 (MP-470), 탄두티닙 (MLN518), ENMD-2076 및 KW-2449를 포함하나 이에 제한되지는 않는 FLT-3 억제제 또는 그의 조합이다.

[0912] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 mTOR 억제제이다. mTOR 억제제의 예는 라파마이신 및 그의 유사체, 에베롤리무스 (아피니토르), 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스 및 데포롤리무스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. MEK 억제제의 예는 타메티닙/GSK1120212 (N-(3-{3-시클로프로필-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H-일)페닐]아세트아미드), 셀루메티닙 (6-(4-브로모-2-클로로아닐리노)-7-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-3-메틸벤즈이미다졸-5-카르복사아미드), 피마세르티닙/AS703026/MSK1935369 ((S)-N-(2,3-디히드록시프로필)-3-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)이소니코틴아미드), XL-518/GDC-0973 (1-((3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)페닐)카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올) (코비메티닙), 레파메티닙/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-디히드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-벤즈아미드), TAK733 ((R)-3-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6 카르복사아미드), R05126766 (3-[[3-플루오로-2-(메틸술파모일아미노)-4-피리딜]메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-2-온), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-5-((3-옥소-1,2-옥사지난-2 일)메틸)벤즈아미드), 또는 AZD8330 (2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복사아미드)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0913] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 RAS 억제제이다. RAS 억제제의 예는 레올리신 및 siG12D LODER을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0914] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 HSP 억제제이다. HSP 억제제는 겔다나마이신 또는 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 및 라디시콜을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0915] 추가의 생물활성 화합물은, 예를 들어 에베롤리무스, 트라벡테딘, 아브락산, TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린, 반데타닙, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조정제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, Cdk 억제제, IGF1R-TK 억제제, 항-HGF 항체, 국소 부착 키나제 억제제, Map 키나제 키나제 (mek) 억제제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉세드, 파니투무맙, 암루비신, 오레고보맙, 램-에투, 놀라트렉세드, azd2171, 바타불린, 오파투무맙, 자놀리무맙, 에도테카린, 테트라드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리메르센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌기티드, 기마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR₁ KRX-0402, 루칸톤, LY317615, 뉴라디아브, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미렙신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스타트, 에토포시드, 겐시타빈, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 데모졸로미드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 이나트륨 염, 7수화물, 캄프토테신, PEG-표지된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 시트레이트, 아나스트라졸, 엑세메스탄, 레트로졸, DES (디에틸stil베스트롤), 에스트라디올, 에스트로겐, 접합형 에스트로겐, 베박시주맙, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(메틸sul포닐피페라진메틸)-인돌릴-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, 고세렐린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 트립토텐린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 칼록시펜, 비갈루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에블로티닙, 라파타닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 에르비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 이오나파르닙, BMS-214662, 티피파르닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록삼산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티미드, 아르나크린, 아나그렐리드, L-아스파라기나제, 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 백신, 아드리아마이신, 블레오마이신, 부세렐린, 부솔판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸stil베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 글리벡, 겐시타빈, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프롤리드, 레마시술, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 6-메르캅토피린, 메스나, 메토타렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카르바진, 라티트렉세드, 리톡시맙, 스트렙토조신, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라무스틴, 알트레타민, 플록수리딘, 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드, 6-메르캅토피린, 데옥시코포르마이신, 칼시트리올, 발루비신, 미트라마이신, 빈블라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 안지오스타틴, 비탁신, 드롤록시펜, 이독시펜, 스피로노락톤, 피나스테리드, 시미티딘, 트라스투주맙, 데니류킨 디프티톡스, 게피티닙, 보르테지밂, 파클리탁셀, 크레모포르-무함유 파클리탁셀, 도세탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 워트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스티మ్, 다르베포에틴, 에리트르포이에틴, 파립구 콜로니-자극 인자, 줄렌드로네이트, 프레드니손, 세톡시맙, 파립구 대식세포 콜로니-자극 인자, 히스트렐린, PEG화 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, PEG화 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나제, 레날리도미드, 겐투주맙, 히드로코르티손, 인터류킨-11, 텍스라족산, 알렘투주맙, 올-트랜스레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역 글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리티구모맙 티옥세탄, 안드로겐, 데시타빈, 핵사메틸렐라민, 백사로텐, 토시투모맙, 삼산화비소, 코르티손, 에트로네이트, 미토탄, 시클로스포린, 리포솜 다우노루비신, 에드위나-아스파라기나제, 스트론툼 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메토크로프로라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 둘라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스티మ్, 에리트르포이에틴, 에포에틴 알파, 다르베포에틴 알파 및 그의 혼합물을 포함한다.

- [0916] 특정 실시양태에서, 화합물은 이포스파미드와 조합하여 투여된다.
- [0917] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 이마티닙 메실레이트 (글리백(Gleevec)®), 다사티닙 (스프리셀(Sprycel)®), 닐로티닙 (타시그나(Tasigna)®), 보수티닙 (보솔리프(Bosulif)®), 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)®), 트라스투주맙-DM1, 페르투주맙 (페르제타(Perjeta)™), 라파티닙 (타이커브(Tykerb)®), 게피티닙 (이레사(Iressa)®), 에를로티닙 (타르세바(Tarceva)®), 세톡시맙 (에르비투스(Erbitux)®), 파니투무맙 (벡티빅스(Vectibix)®), 반데타닙 (카프렐사(Caprelsa)®), 베무라페닙 (젤보라프(Zelboraf)®), 보리노스타트 (졸린자(Zolanza)®), 로미렙신 (이스토닥스(Istodax)®), 백사로텐 (타그레틴(Tagretin)®), 알리트레티노인 (판레틴(Panretin)®), 트레티노인 (베사노이드(Vesanoid)®), 카르필조밋 (키프롤리스(Kyprolis)™), 프랄라트렉세이트 (폴로틴(Folotyn)®), 베바시주맙 (아바스틴(Avastin)®), 지브-아플리베르셉트 (잘트랩(Zaltrap)®), 소라페닙 (넥사바르(Nexavar)®), 수니티닙 (수텐트(Sutent)®), 파조파닙 (보트리엔트(Votrient)®), 레고라페닙 (스티바르가(Stivarga)®) 및 카보잔티닙 (코메트릭(Cometriq)™)으로부터 선택되나 이에 제한되지는 않는다.
- [0918] 특정 측면에서, 생물활성제는 항염증제, 화학요법제, 방사선요법제, 추가의 치료제 또는 면역억제제이다.
- [0919] 적합한 화학요법의 생물활성제는 방사성 분자, 세포의 생존율에 유해한 임의의 작용제를 포함하는, 세포독소 또는 세포독성제로도 지칭되는 독소, 및 화학요법 화합물을 함유하는 리포솜 또는 다른 소포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일반적 항암 제약 작용제는 빈크리스틴 (온코빈(Oncovin)®) 또는 리포솜 빈크리스틴 (마크퀴보(Marqibo)®), 다우노루비신 (다우노마이신 또는 세루비딘(Cerubidine)®) 또는 독소루비신 (아드리아마이신(Adriamycin)®), 시타라빈 (시토신 아라비노시드, ara-C 또는 시토사르(Cytosar)®), L-아스파라기나제 (엘스파르(Elspar)®) 또는 PEG-L-아스파라기나제 (페가스파르가제 또는 온카스파르(Oncaspar)®), 에토포시드 (VP-16), 테니포시드 (부몬(Vumon)®), 6-메르캅토피린 (6-MP 또는 퓨린톨(Purinethol)®), 메토티렉세이트, 시클로포스파미드 (시톡산(Cytosoxan)®), 프레드니손, 텍사메타손 (데카드론), 이마티닙 (글리백(Gleevec)®), 다사티닙 (스프리셀(Sprycel)®), 닐로티닙 (타시그나(Tasigna)®), 보수티닙 (보솔리프(Bosulif)®) 및 포나티닙 (이클루식(Iclusig)™)을 포함한다.
- [0920] 추가의 적합한 화학요법제의 예는 1-데히드로테스토스테론, 5-플루오로우라실 데카르바진, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 악티노마이신 D, 아드리아마이신, 알데스류킨, 알킬화제, 알로푸리놀 소듐, 알트레타민, 아미포스틴, 아나스트로졸, 안트라마이신 (AMC)), 항유사분열제, 시스-디클로로디아민 백금 (II) (DDP) 시스플라틴), 디아미노 디클로로 백금, 안트라시클린, 항생제, 항대사물, 아스파라기나제, BCG 라이브 (방광내), 베타메타손 인산나트륨 및 베타메타손 아세테이트, 비칼루타미드, 블레오마이신 술페이트, 부숴환, 칼슘 류코오린, 칼리케아미신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 로무스틴 (CCNU), 카르무스틴 (BSNU), 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 콜키신, 접합형 에스트로겐, 시클로포스파미드, 시클로포스파미드, 시타라빈, 시타라빈, 시토칼라신 B, 시톡산, 다카르바진, 닥티노마이신, 닥티노마이신 (이전에 악티노마이신), 다우니루비신 HCL, 다우노루비신 시트레이트, 데니류킨 디프티톡스, 텍스라족산, 디브로모만니톨, 디히드록시 안트라신 디온, 도세탁셀, 돌라세트론 메실레이트, 독소루비신 HCL, 드로나비놀, 이. 콜라이 L-아스파라기나제, 에메틴, 에포에틴- α , 에르위니아 L-아스파라기나제, 에스테르화 에스트로겐, 에스트라디올, 에스트라무스틴 포스페이트 소듐, 브로민화에티듐, 에티닐 에스트라디올, 에티드로네이트, 에토포시드 시트로로움 인자, 에토포시드 포스페이트, 필그라스티م, 플록수리딘, 플루코나졸, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우라실, 플루타미드, 폴린산, 겐시타빈 HCL, 글루코코르티코이드, 고세렐린 아세테이트, 그라미시딘 D, 그라니세트론 HCL, 히드록시우레아, 이다루비신 HCL, 이포스파미드, 인터페론 α -2b, 이리노테칸 HCL, 레트로졸, 류코보린 칼슘, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔 HCL, 리도카인, 로무스틴, 메이탄시노이드, 메클로레타민 HCL, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란 HCL, 메르캅토피린, 메스나, 메토티렉세이트, 메틸테스토스테론, 미트라마이신, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡사트론, 닐루타미드, 옥트레오티드 아세테이트, 온단세트론 HCL, 파클리탁셀, 파미드로네이트 이나트륨, 펜토스타틴, 필로카르핀 HCL, 폴리마이신, 카르무스틴 이식물을 갖는 폴리페프로산 20, 포르피머 소듐, 프로카인, 프로카르바진 HCL, 프로프라놀롤, 리톡시맙, 사르그라모스티م, 스트렙토조토신, 타목시펜, 탁솔, 테니포시드, 테노포시드, 테스토라톤, 테트라카인, 티오에파 클로람부실, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸 HCL, 토레미펜 시트레이트, 트라스투주맙, 트레티노인, 발루비신, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트 및 비노렐빈 타르트레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0921] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학요법제 (예를 들어, 세포독성제 또는 암의 치료에 유용한 다른 화학적 화합물)와 조합하여 투여된다. 화학요법제의 예는 알킬화제, 항대사물, 폴산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 관련 억제제, 빈카 알칼로이드, 에피도도필로톡신, 항생제, L-아스파라기나제, 토포이소머라제 억제제, 인터페론, 백금 배위 착물, 안트라센디온 치환된 우레아, 메틸 히드라진 유도체, 부신피질 억제제, 아

드레노코르티코스테로이드, 프로게스틴, 에스트로젠, 항에스트로젠, 안드로젠, 항안드로젠 및 고나도트로핀-방출 호르몬 유사체를 포함한다. 또한, 5-플루오로우라실 (5-FU), 류코보린 (LV), 이레노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 파클리탁셀 및 도세탁셀이 포함된다. 화학요법제의 비제한적 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라벨라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌벨라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로벨라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 두오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CBI-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로스우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마몰 및 칼리케아미신 오메갈 (예를 들어, 문헌 [Agnew, Chem. Inti. Ed Engl. 33:183-186 (1994)] 참조); 디네미신 A를 포함한 디네미신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)® (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신을 비롯한 독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 향대사물, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로젠, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스트라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이딘; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 폴리사카라이드 복합체 (제이에이에스 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 오레곤주 유진); 라족산; 리족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리테탈아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로판; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 탁솔 (TAXOL)® (파클리탁셀; 브리스톨-마이어드 스쿼 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스턴), 아브락산(ABRAXANE)®, 파클리탁셀의 크레모포르-무함유 알부민-조작된 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 일리노이주 샴버그), 및 탁소테레(TAXOTERE)® 도세탁셀 (롱-프랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니); 클로람부실; 겐자르(GEMZAR)® 겐시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토크세이트; 백금 배위 착물, 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBINE)® 비노델빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 이리노테칸 (예를 들어, CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 및 임의의 상기 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 2종 이상의 화학요법제가 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 각제일에 사용될 수 있다. 조합 화학요법의 적합한 투여 요법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 조합 투여 요법은 문헌 [Saltz et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999) and Douillard et al., Lancet 355(9209): 1041 -1047 (2000)]에 기재되어 있다.

[0922]

본원에 개시된 화합물과 조합하여 투여될 수 있는 추가의 치료제는 베바시주맘, 수티닙, 소라페닙, 2-메톡시에스트라디올 또는 2ME2, 피나수네이트, 바탈라닙, 반테타닙, 아플리베르셉트, 볼로식시맘, 에타라시주맘 (MEDI-522), 실렌기티드, 에블로티닙, 세특시맘, 파니투무맘, 게피티닙, 트라스투주맘, 도비티닙, 피기투무맘, 아타시

셉트, 리톡시맵, 알렘투주맵, 알데스류킨, 아틀리주맵, 토실리주맵, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 루카투무맵, 다세투주맵, HLL1, huN901-DM1, 아티프리로드, 나탈리주맵, 보르테조맵, 카르필조맵, 마리조맵, 타네스피마이신, 사퀴나비르 메실레이트, 리토나비르, 벨피나비르 메실레이트, 인디나비르 술페이트, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 마파투무맵, 텍사투무맵, 둘라네르민, ABT-737, 오블리메르센, 폴리티렙신, 탈마피모드, P276-00, 엔자스타우린, 티피파르닙, 페리포신, 이마티닙, 다사티닙, 레날리도미드, 탈리도미드, 심바스타틴, 셀레코시브, 바제독시펜, AZD4547, 릴로투무맵, 옥살리플라틴 (엘록사틴), PD0332991, 리보시클립 (LEE011), 아메바시클립 (LY2835219), HDM201, 폴베스트란트 (파슬로텍스), 엑세메스탄 (아로마신), PIM447, 록솔리티닙 (INC424), BGJ398, 네시투무맵, 페메트렉세드 (알림타) 및 라무시투무맵 (IMC-1121B)을 포함할 수 있다.

[0923] 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 모노클로날 항체 (MAb)이다. 일부 MAb는 암 세포를 파괴하는 면역 반응을 자극한다. B 세포에 의해 자연적으로 생산된 항체와 유사하게, 이들 MAb는 암 세포 표면을 "코팅"하여, 면역계에 의한 그의 파괴를 촉발할 수 있다. 예를 들어, 베바시주맵은 종양 혈관의 발생을 촉진하는 종양의 미세환경에서 종양 세포 및 다른 세포에 의해 분비되는 단백질인 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)를 표적화한다. 베바시주맵에 결합된 경우, VEGF는 그의 세포 수용체와 상호작용할 수 없어, 새로운 혈관의 성장으로 이어지는 신호전달을 방지한다. 유사하게, 세톡시맵 및 파니투무맵은 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)를 표적화하고, 트라스투주맵은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER-2)를 표적화한다. 세포 표면 성장 인자 수용체에 결합하는 MAb는 표적화된 수용체가 그의 정상적인 성장-촉진 신호를 보내는 것을 방지한다. 이들은 또한 아포토시스를 촉발하고 면역계를 활성화시켜 종양 세포를 파괴할 수 있다.

[0924] 본 발명의 한 측면에서, 생물활성제는 면역억제제이다. 면역억제제는 칼시뉴린 억제제, 예를 들어 시클로스포린 또는 아스코마이신, 예를 들어 시클로스포린 A (네오랄(NEORAL)®), FK506 (타크롤리무스), 피메크롤리무스, mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 시롤리무스 (라파뮌(RAPAMUNE)®), 에베롤리무스 (세르티칸(Certican)®), 템시롤리무스, 조타롤리무스, 비올리무스-7, 비올리무스-9, 라파로그, 예를 들어 샘플레리다포롤리무스, 아자티오프린, 캄파트 1H, S1P 수용체 조정제, 예를 들어 팅골리모드 또는 그의 유사체, 항 IL-8 항체, 미코페놀산 또는 그의 염, 예를 들어 나트륨 염, 또는 그의 전구약물, 예를 들어 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트(CELLCEPT)®), OKT3 (오르토클론(ORTHOCLONE) OKT3®), 프레드니손, 아트감(ATGAM)®, 티모글로불린(THYMOGLOBULIN)®, 브레퀴나르 소듐, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-데옥시스테프구알린, 트레스페리무스, 레플루노미드 아라바(ARAVA)®, CTLAI-Ig, 항-CD25, 항-IL2R, 바실릭시맵 (시물렉트(SIMUMLECT)®), 다클리주맵 (제나팍스((ZENAPAX)®), 미조르빈, 메토티렉세이트, 텍사메타손, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (피메크롤리무스, 엘리델(Elidel)®), CTLA4Ig (아바타셉트), 벨라타셉트, LFA3Ig, 에타네르셉트 (이뮤넥스에 의해 엔브렐(Enbrel)®로서 판매됨), 아달리주맵 (휴미라(Humira)®), 인플릭시맵 (레미케이드(Remicade)®), 항-LFA-1 항체, 나탈리주맵 (안테그렌(Antegren)®), 엔리모맵, 가빌리모맵, 항홍선세포 이뮤노글로불린, 시롤리주맵, 알레파셉트 에팔리주맵, 펜타사, 메살라진, 아사콜, 코데인 포스페이트, 베노릴레이트, 쉐부웬, 나프로신, 디클로페낙, 에토돌락 및 인도메타신, 아스피린 및 이부프로펜일 수 있다.

[0925] 일부 실시양태에서, 생물활성제는 암 치료에 사용되는 생물제제, 예컨대 시토카인 (예를 들어, 인터페론 또는 인터류킨 (예를 들어, IL-2))인 치료제이다. 일부 실시양태에서, 생물제제는 항혈관신생제, 예컨대 항-VEGF 작용제, 예를 들어 베바시주맵 (아바스틴®)이다. 일부 실시양태에서, 생물제제는 이뮤노글로불린-기반 생물제제, 예를 들어 항암 반응을 자극하는 표적에 대해 효능작용하거나 또는 암에 중요한 항원에 대해 길항작용하는 모노클로날 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 완전 인간 항체, Fc 융합 단백질 또는 그의 기능적 단편)이다. 이러한 작용제는 리톡산(RITUXAN)® (리톡시맵); 제나팍스® (다클리주맵); 시물렉트® (바실릭시맵); 시나기스(SYNAGIS)® (팔리비주맵); 레미케이드® (인플릭시맵); 헤르셉틴® (트라스투주맵); 밀로타르그(MYLOTARG)® (겜투주맵 오조가미신); 캄파트(CAMPATH)® (알렘투주맵); 제발린(ZEVALIN)® (이브리투모맵 티옥세탄); 휴미라® (아달리주맵); 졸레어(XOLAIR)® (오말리주맵); 벅사르(BEXXAR)® (토시투모맵-1-131); 랩티바(RAPTIVA)® (에팔리주맵); 에르비투스(ERBITUX)® (세톡시맵); 아바스틴® (베바시주맵); 티사브리(TYSABRI)® (나탈리주맵); 악렘라(ACTEMRA)® (토실리주맵); 벡티빅스(VECTIBIX)® (파니투무맵); 루센티스(LUCENTIS)® (라니비주맵); 소우리스(SOURIS)® (에콜리주맵); 심지아(CIMZIA)® (세르톨리주맵 페골); 심포니(SIMPONI)® (골리주맵); 일라리스(ILARIS)® (카나키주맵); 스텔라라(STELARA)® (우스테키주맵); 아르제라(ARZERRA)® (오파투무맵); 프롤리아(PROLIA)® (데노수맵); 누맥스(NUMAX)® (모타비주맵); 아브트락스(ABTHRAX)® (락시바주맵); 벤리스타(BENLYSTA)® (벨리주맵); 예르보이(YERVOY)® (이필리주맵); 아드세트리스(ADCETRIS)® (브렌투시맵 베도틴); 페르제타(PERJETA)® (페르투주맵); 카드실라(KADCYLA)® (아도-트라스투주맵 엠탄신); 및 가지바(GAZYVA)® (오비누투주맵)를 포함한다. 또한, 항체-약물 접합체가 포함된다.

- [0926] 조합 요법은 비-약물 치료인 치료제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사선 요법, 동결요법, 온열요법 및/또는 종양 조직의 외과적 절제에 추가로 투여될 수 있다.
- [0927] 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 치료제는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여된다. 제1 치료제는 제2 치료제의 투여 직전, 1시간 이하, 2시간 이하, 3시간 이하, 4시간 이하, 5시간 이하, 6시간 이하, 7시간 이하, 8시간 이하, 9시간 이하, 10시간 이하, 11시간 이하, 12시간 이하, 13시간 이하, 14시간 이하, 16시간 이하, 17시간 이하, 18시간 이하, 19시간 이하, 20시간 이하, 21시간 이하, 22시간 이하, 23시간 이하, 24시간 이하 또는 1-7, 1-14, 1-21 또는 1-30일 이하 전 또는 후에 투여될 수 있다.
- [0928] 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 본 발명의 화합물과 상이한 투여 스케줄로 투여된다. 예를 들어, 제2 치료제는 치료 주기당 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 또는 14일의 치료 휴지기를 가질 수 있다. 또 다른 실시양태에서 제1 치료제는 치료 휴지기를 갖는다. 예를 들어, 제1 치료제는 치료 사이클당 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 또는 14일의 치료 휴지기를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서 제1 및 제2 치료제 둘 다는 치료 휴지기를 갖는다.
- [0929] **V. 제약 조성물**
- [0930] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물은 순수한 화학물질로서 투여될 수 있지만, 보다 전형적으로 본원에 기재된 임의의 장애에 대한 이러한 치료를 필요로 하는 환자, 전형적으로 인간을 위한 유효량을 포함하는 제약 조성물로서 투여된다. 따라서, 본 개시내용은 유효량의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 본원에 기재된 임의의 용도를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 유일한 활성제로서 화합물 또는 염을, 또는 대안적 실시양태에서, 화합물 및 적어도 1종의 추가의 활성제를 함유할 수 있다.
- [0931] 일반적으로, 본 개시내용의 조성물은 치료 유효량으로 임의의 허용되는 투여 방식에 의해 투여될 것이다. 적합한 투여량 범위는 수많은 인자, 예컨대 치료될 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 사용되는 화합물의 효력, 투여 경로 및 형태, 투여가 목적하는 적응증, 및 수반되는 의료 진료의 선호도 및 경험에 따라 달라진다. 이러한 질환을 치료하는 관련 기술분야의 통상의 기술자는 과도한 실험 없이 개인적 지식 및 본 출원의 개시내용에 의존하여, 주어진 질환에 대한 본 개시내용의 조성물의 치료 유효량을 확인할 수 있을 것이다.
- [0932] 특정 실시양태에서 제약 조성물은 단위 투여 형태 중에 약 0.005 mg 내지 약 2000 mg, 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 10 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 600 mg의 활성 화합물 및 임의로 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 600 mg의 추가의 활성제를 함유하는 투여 형태로 존재한다. 예는 적어도 약 0.005, 0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700 또는 750 mg의 활성 화합물 또는 그의 염, 및 최대 약 1 그램의 활성 화합물 또는 그의 염을 갖는 투여 형태이다.
- [0933] 특정 실시양태에서 제약 조성물은 단위 투여 형태 중에 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 600 mg의 활성 화합물 및 임의로 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 600 mg의 추가의 활성제를 함유하는 투여 형태로 존재한다. 예는 적어도 0.1, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 또는 750 mg의 활성 화합물, 또는 그의 염을 갖는 투여 형태이다.
- [0934] 일부 실시양태에서, 본원에 개시되거나 기재된 바와 같이 사용된 화합물은 1일 1회 (QD), 1일 2회 (BID), 또는 1일 3회 (TID) 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시되거나 기재된 바와 같이 사용된 화합물은 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 8일, 적어도 9일, 적어도 10일, 적어도 11일, 적어도 12일, 적어도 13일, 적어도 14일, 적어도 15일, 적어도 16일, 적어도 17일, 적어도 18일, 적어도 19일, 적어도 20일, 적어도 21일, 적어도 22일, 적어도 23일, 적어도 24일, 적어도 25일, 적어도 26일, 적어도 27일, 적어도 28일, 적어도 29일, 적어도 30일, 적어도 31일, 적어도 35일, 적어도 45일, 적어도 60일, 적어도 75일, 적어도 90일, 적어도 120일, 적어도 150일, 적어도 180일, 또는 그 초과 동안 적어도 1일 1회 투여된다.
- [0935] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여된다.
- [0936] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 경구로 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 경구로 1일 2회 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 경구로 1일 3회 투여된다. 특정 실시양태에

서, 본 발명의 화합물은 경구로 1일 4회 투여된다.

- [0937] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 정맥내로 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 정맥내로 1일 2회 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 정맥내로 1일 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 정맥내로 1일 4회 투여된다.
- [0938] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 치료 주기 사이에 치료 휴지기를 가지면서 투여된다. 예를 들어 화합물은 치료 주기당 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 또는 14일의 치료 휴지기를 가질 수 있다.
- [0939] 일부 실시양태에서, 치료를 시작하기 위해 부하 용량이 투여된다. 예를 들어, 화합물은 치료를 개시하기 위해 유지 용량 치료 주기보다 적어도 약 1.5x, 2x, 2.5x, 3x, 3.5x, 4x, 4.5x, 5x, 5.5x, 6x, 6.5x, 7x, 7.5x, 8x, 8.5x, 9x, 9.5x, 또는 10x 더 높은 용량인 투여량으로 투여될 수 있다. 추가의 예시적인 부하 용량은 치료 주기에서 치료의 처음 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일에 적어도 약 1.5x, 2x, 2.5x, 3x, 3.5x, 4x, 4.5x, 5x, 5.5x, 5x, 6.5x, 7x, 7.5x, 8x, 8.5x, 9x, 9.5x 또는 10x 더 높은 용량, 이어서 치료의 나머지 날에 유지 용량을 포함한다.
- [0940] 제약 조성물은 또한 활성 화합물 및 추가의 치료 활성제의 물비를 포함할 수 있다. 비제한적 예시적 실시양태에서 제약 조성물은 약 0.5:1 이하, 약 1:1 이하, 약 2:1 이하, 약 3:1 이하, 또는 약 1.5:1 이하 내지 약 4:1 이하의 항염증제 또는 면역억제제 대 본 발명의 화합물의 물비를 함유할 수 있다.
- [0941] 이들 조성물은 목적하는 결과를 달성하는 임의의 양의 활성 화합물, 예를 들어 0.1 내지 99 중량% (wt.%)의 화합물, 예를 들어 적어도 약 5 wt.%의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시양태는 약 25 wt.% 내지 약 50 wt.% 또는 약 5 wt.% 내지 약 75 wt.%의 화합물을 함유한다.
- [0942] 조성물의 제약상 또는 치료 유효량이 환자에게 전달될 것이다. 정확한 유효량은 환자마다 다를 것이고, 종, 연령, 대상체의 크기 및 건강, 치료될 상태의 성질 및 정도, 치료 의사의 권고, 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라질 것이다. 주어진 상황에 대한 유효량은 상용 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0943] 특정 실시양태에서, 치료량은 예를 들어 약 0.0001 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 체중의 범위일 수 있다. 대상체는 해당 장애의 징후, 증상 또는 원인을 감소 및/또는 완화시키거나, 또는 생물계의 임의의 다른 목적하는 변경을 유발하는 데 요구되는 만큼의 많은 용량을 투여받을 수 있다. 원하는 경우, 제제는 활성 성분의 지속 또는 제어 방출 투여에 적합화된 장용 코팅으로 제조될 수 있다.
- [0944] 특정 실시양태에서 용량은 약 0.001-10 mg/환자 체중 kg 범위이고, 예를 들어 약 0.0001 mg/kg, 약 0.0005 mg/kg, 약 0.001 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.15 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.25 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.35 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.45 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 4.5 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 5.5 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 6.5 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 7.5 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 8.5 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 약 9.5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg이다.
- [0945] 특정 실시양태에서, 치료량은 예를 들어 1회 이상의 용량으로 약 0.01 mg/kg 내지 약 250 mg/kg 체중, 보다 전형적으로 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위일 수 있다. 대상체는 해당 장애의 징후, 증상 또는 원인을 감소 및/또는 완화시키기위해 필요한 만큼, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 목적하는 변경을 유발하는데 필요한 정도만큼의 용량을 투여받을 수 있다. 원하는 경우에, 제제는 활성 성분의 지속 또는 제어 방출 투여에 적합화된 장용 코팅으로 제조될 수 있다.
- [0946] 특정 실시양태에서 용량은 약 0.01-100 mg/환자 체중 kg, 예를 들어 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 4.5 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 또는 약 100 mg/kg 범위이다.
- [0947] 제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여 형태는 포장된 제제, 분리된 양의 제제를 함유하는 포장, 예컨대 포장된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내의 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카세트 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 또는 포장된 형태의 이들 중 적절한 수의 임의의 것일 수 있다.

- [0948] 특정 실시양태에서, 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 투여된다. 제약상 허용되는 염의 비제한적 예는 아세트레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵토네이트, 핵사노에이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 과모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 툴루엔술포네이트, 운데카노에이트 및 발레레이트 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘, 뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민 및 에틸아민을 포함하나 이에 제한되지 않는 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.
- [0949] 따라서, 본 개시내용의 조성물은 경구 (협착 및 설하 포함), 직장, 비강, 국소, 경피, 폐, 질 또는 비경구 (근육내, 동맥내, 척수강내, 피하 및 정맥내 포함), 주사, 흡입 또는 스프레이, 대동맥내, 두개내, 피하, 복강내, 피하에 적합한 것을 포함하는 제약 제제로서, 또는 통상적인 제약상 허용되는 담체를 함유하는 다른 투여 수단에 의해 투여될 수 있다. 전형적인 투여 방식은 고통의 정도에 따라 조정될 수 있는 편리한 1일 투여 요법을 사용하는 경구, 국소 또는 정맥내이다.
- [0950] 의도된 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 고체, 반고체 또는 액체 투여 형태, 예컨대, 예를 들어 정제, 좌제, 환제, 캡슐, 분말, 액체, 시럽, 현탁액, 크림, 연고, 로션, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸, 발포제, 또는 오일, 주사 또는 주입 용액, 경피 패치, 피하 패치, 흡입 제제, 의료 장치, 좌제, 협착, 또는 설하 제제, 비경구 제제, 또는 안과용 용액 등의 형태, 바람직하게는 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다.
- [0951] 일부 투여 형태, 예컨대 정제 및 캡슐은 적절한 양의 활성 성분, 예를 들어 원하는 목적을 달성하기 위한 유효량을 함유하는 적합한 크기의 단위 용량으로 세분된다. 조성물은 유효량의 선택된 약물을 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함할 것이고, 또한 다른 제약 작용제, 아주반트, 희석제, 완충제 등을 포함할 수 있다.
- [0952] 담체는 부형제 및 희석제를 포함하고, 치료될 환자에게 투여하기에 적합하도록 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성을 가져야 한다. 담체는 불활성일 수 있거나, 또는 그 자체로 제약 이익을 보유할 수 있다. 화합물과 함께 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 물질의 실제 양을 제공하기에 충분하다.
- [0953] 담체의 부류는 아주반트, 결합제, 완충제, 착색제, 희석제, 봉해제, 부형제, 유화제, 향미제, 젤, 활택제, 윤활제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 가용화제, 정제화제, 습윤제 또는 고체화 물질을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0954] 일부 담체는 1종 초과 부류로 열거될 수 있고, 예를 들어 식물성 오일은 일부 제제에서는 윤활제로서 사용될 수 있고, 다른 제제에서는 희석제로서 사용될 수 있다.
- [0955] 예시적인 제약상 허용되는 담체는 당, 전분, 셀룰로스, 분말화 트라가칸트, 맥아, 젤라틴; 활석, 석유 젤리, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알콜, 경피 증진제 및 식물성 오일을 포함한다. 본 발명의 화합물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는 임의의 활성제가 제약 조성물에 포함될 수 있다.
- [0956] 일부 부형제는 액체, 예컨대 물, 염수, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 히알루론산, 에탄올 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 화합물은 요법의 목표에 따라 목적하는 바와 같이, 예를 들어 고체, 액체, 분무 건조된 물질, 마이크로입자, 나노입자, 제어 방출 시스템 등의 형태로 제공될 수 있다. 비-액체 제제에 적합한 부형제는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 제약상 허용되는 부형제 및 염에 대한 자세한 논의는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)]에서 이용가능하다.
- [0957] 추가적으로, 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, 생물학적 완충 물질, 계면활성제 등이 이러한 비히클 중에 존재할 수 있다. 생물학적 완충제는, 약리학상 허용되고, 목적하는 pH, 즉, 생리학상 허용되는 범위의 pH를 갖는 제제를 제공하는 임의의 용액일 수 있다. 완충 용액의 예는 염수, 포스페이트 완충 염수, 트리스 완충 염수, 헵크 완충 염수 등을 포함한다.

- [0958] 고체 조성물의 경우, 통상적인 비독성 고체 담체는, 예를 들어 제약 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 사카린나트륨, 활석, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 등을 포함한다. 액체 제약상 투여가능한 조성물은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물 및 임의적인 제약 아주반트를 부형제, 예컨대 예를 들어 물, 염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 중에 용해, 분산 등을 시켜 그에 의해 용액 또는 현탁액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 원하는 경우, 투여될 제약 조성물은 또한 미량의 비독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등, 예를 들어 아세트산나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 아세트산나트륨, 트리에탄올아민 올레이트 등을 함유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있거나 명백할 것이며; 예를 들어, 상기 언급된 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]을 참조한다.
- [0959] 또 다른 실시양태에서, 중합체, 예컨대: 다가양이온 (키토산 및 그의 4급 암모늄 유도체, 폴리-L-아르기닌, 아미노화 젤라틴); 다가음이온 (N-카르복시메틸 키토산, 폴리-아크릴산); 및 티올화 중합체 (카르복시메틸 셀룰로스-시스테인, 폴리카르보필-시스테인, 키토산-티오부틸아미딘, 키토산-티오글리콜산, 키토산-글루타티온 접합체)를 포함한 침투 증진제 부형제의 용도가 제공된다.
- [0960] 특정 실시양태에서 부형제는 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘 (이염기성), 스테아르산칼슘, 크로스카르멜로스, 가교 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산마그네슘, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미세결정질 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 예비젤라틴화 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 셀락, 이산화규소, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 시트르산나트륨, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소르비톨, 전분 (옥수수), 스테아르산, 수크로스, 활석, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C 및 크실리톨로부터 선택된다.
- [0961] 제약 조성물/조합물은 경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 일반적으로 정제, 캡슐, 연질겔 캡슐의 형태를 취할 것이거나, 또는 수성 또는 비수성 용액, 현탁액 또는 시럽일 수 있다. 정제 및 캡슐은 전형적인 경구 투여 형태이다. 경구 사용을 위한 정제 및 캡슐은 1종 이상의 통상적으로 사용되는 담체, 예컨대 락토스 및 옥수수 전분을 포함할 수 있다. 율활제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 전형적으로, 본 개시내용의 조성물은 경구, 비-독성, 제약상 허용되는, 불활성 담체, 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 조합할 수 있다. 또한, 원하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 율활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에 사용되는 율활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제는 비제한적으로 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다.
- [0962] 액체 현탁액이 사용되는 경우, 활성제는 임의의 경우, 비-독성, 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등 및 유화제 및 현탁화제와 조합할 수 있다. 원하는 경우, 향미제, 착색제 및/또는 감미제가 또한 첨가될 수 있다. 본원에서 경구 제제 내로의 혼입을 위한 다른 임의적인 성분은 보존제, 현탁화제, 증점제 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0963] 안구 전달을 위해, 화합물은, 원하는 경우, 예를 들어 유리체내, 기질내, 전방내, 테논낭하, 망막하, 안구후, 안구주위, 맥락막상, 결막, 결막하, 상공막, 안구주위, 경공막, 안구후, 후공막근접, 각막주위 또는 누관 주사를 통해, 또는 점액, 뮤신 또는 점막 장벽을 통해, 즉시 또는 제어 방출 방식으로 또는 안구 장치를 통해 투여될 수 있다.
- [0964] 비경구 제제는 액체 용액 또는 현탁액, 주사 전 액체 중 가용화 또는 현탁에 적합한 고체 형태, 또는 에멀전으로서 통상적인 형태로 제조될 수 있다. 전형적으로, 멸균 주사가 가능한 현탁액은 적합한 담체, 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화된다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 허용되는 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비희박 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일, 지방 에스테르 또는 폴리올이 용매 또는 현탁화 매질로서 통상적으로 사용된다. 또한, 비경구 투여는 일정한 수준의 투여량이 유지되도록 느린 방출 또는 지속 방출 시스템의 사용을 수반할 수 있다.
- [0965] 비경구 투여는 관절내, 정맥내, 근육내, 피내, 복강내 및 피하 경로를 포함하고, 항산화제, 완충제, 정박테리아

제, 및 의도된 수용자의 혈액과 제제 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성, 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁화제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 특정 비경구 경로를 통한 투여는 멸균 시린지 또는 일부 다른 기계적 장치, 예컨대 연속 주입 시스템에 의해 추진되는 바늘 또는 카테터를 통해 본 개시내용의 제제를 환자의 신체 내로 도입하는 것을 수반할 수 있다. 본 개시내용에 의해 제공된 제제는 시린지, 주사기, 펌프, 또는 비경구 투여를 위한 것으로 관련된 기술분야에서 인식되는 임의의 다른 장치를 사용하여 투여될 수 있다.

[0966] 비경구 투여를 위한 본 개시내용에 따른 제제는 멸균 수성 또는 비-수성 용액, 현탁액 또는 에멀전을 포함한다. 비-수성 용매 또는 비히클의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 및 옥수수 오일, 젤라틴, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트이다. 이러한 투여 형태는 또한 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 이들은, 예를 들어 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해, 멸균제를 조성물 내로 혼입함으로써, 조성물을 조사함으로써, 또는 조성물을 가열함으로써 멸균될 수 있다. 이들은 또한 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사가 가능한 매질을 사용하여 사용 직전에 제조될 수 있다.

[0967] 멸균 주사가 가능한 용액은 요구량의 개시내용의 화합물 중 1종 이상을 필요에 따라 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매 중에 혼입시킨 후, 여과 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 전형적인 제조 방법은 활성 성분 + 그의 이전에 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공-건조 및 동결-건조 기술이다. 따라서, 예를 들어 주사에 의한 투여에 적합한 비경구 조성물은 1.5 중량%의 활성 성분을 10 부피%의 프로필렌 글리콜 및 물 중에서 교반함으로써 제조된다. 용액을 염화나트륨으로 등장성으로 만들고 멸균한다.

[0968] 대안적으로, 본 개시내용의 제약 조성물은 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 작용제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0969] 본 개시내용의 제약 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제 분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 추진제, 예컨대 플루오로카본 또는 질소, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중 용액으로서 제조될 수 있다.

[0970] 협착 투여를 위한 제제는 정제, 로젠지, 젤 등을 포함한다. 대안적으로, 협착 투여는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 경점막 전달 시스템을 사용하여 수행될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 통상의 경피 약물 전달 시스템, 즉 경피 "패치"를 사용하여 피부 또는 점막 조직을 통해 전달될 수 있으며, 여기서 작용제는 전형적으로 신체 표면에 부착되는 약물 전달 장치로서 역할을 하는 적층 구조 내에 함유된다. 이러한 구조에서, 약물 조성물은 전형적으로 상부 백킹 층 아래에 놓인 층 또는 "저장소"에 함유된다. 적층 장치는 단일 저장소를 함유할 수 있거나, 또는 다중 저장소를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 저장소는 약물 전달 동안 시스템을 피부에 부착시키는 역할을 하는 제약상 허용되는 접촉 접착제 물질의 중합체 매트릭스를 포함한다. 적합한 피부 접촉 접착제 물질의 예는 폴리에틸렌, 폴리실록산, 폴리이소부틸렌, 폴리악릴레이트, 폴리우레탄 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0971] 대안적으로, 약물-함유 저장소 및 피부 접촉 접착제는 분리된 별개의 층으로서 존재하며, 여기서 접착제는 저장소 밑에 놓이고, 이 경우에 저장소는 상기 기재된 바와 같이 중합체 매트릭스일 수 있거나, 또는 이는 액체 또는 젤 저장소일 수 있거나, 또는 일부 다른 형태를 취할 수 있다. 이들 적층체 중 장치의 상부 표면으로서의 역할을 하는 백킹 층은 적층 구조의 주요 구조적 요소로서 기능하고, 장치에 상당한 그의 가요성을 제공한다. 백킹 층을 위해 선택된 물질은 활성제 및 존재하는 임의의 다른 물질에 실질적으로 불투과성이어야 한다.

[0972] 본 개시내용의 조성물은 특히 호흡기도로의 에어로졸 투여를 위해 제제화될 수 있고, 비강내 투여를 포함한다. 화합물은, 예를 들어 일반적으로 작은 입자 크기, 예를 들어 대략 5 마이크로미터 이하를 가질 수 있다. 이러한 입자 크기는 관련 기술분야에 공지된 수단, 예를 들어 마이크로화에 의해 획득될 수 있다. 활성 성분은 적합한 추진제, 예컨대 클로로플루오로카본 (CFC), 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 또는 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체와 함께 가압 팍으로 제공된다. 에어로졸은 편리하게는 또한 계면활성제, 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브에 의해 제어될 수

있다.

[0973] 대안적으로, 활성 성분은 건조 분말, 예를 들어 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리딘 (PVP) 중 화합물의 분말 믹스의 형태로 제공될 수 있다. 분말 담체는 비강에서 겔을 형성할 것이다. 분말 조성물은 예를 들어 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 젤라틴 또는 블리스터 팩의 예를 들어 캡슐 또는 카트리지 중의 단위 투여 형태로 제공될 수 있다.

[0974] 직장 투여에 적합한 제제는 전형적으로 단위 용량 좌제로 제공된다. 이들은 활성 화합물을 1종 이상의 통상적인 고체 담체, 예를 들어 코코아 버터와 혼합한 다음, 생성된 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0975] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 상기 정의된 투여 방식을 사용하는 피부에의 국소 적용에 적합하다.

[0976] 특정 실시양태에서, 경피 투여에 적합한 제약 조성물은 장기간 동안 수용자의 표피와 밀접한 접촉을 유지하도록 적합화된 별개의 패치로서 제공될 수 있다. 경피 투여에 적합한 제제는 또한 이온영동에 의해 전달될 수 있고 (예를 들어, 문헌 [Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986)] 참조), 전형적으로 활성 화합물의 임의로 완충 수용액의 형태를 취한다.

[0977] 특정 실시양태에서, 미세바늘 패치 또는 장치가 생물학적 조직, 특히 피부를 가로질러 또는 그 내로 약물을 전달하기 위해 제공된다. 미세바늘 패치 또는 장치는 조직에 대한 손상, 통증 또는 자극을 최소화 하거나 전혀 하지 않으면서, 피부 또는 다른 조직 장벽을 가로질러 또는 그 내로 임상적으로 관련된 속도로 약물 전달을 허용한다.

[0978] 폐로의 투여에 적합한 제제는 광범위한 수동 호흡 구동 및 능동 동력 구동 단일/-다중 용량 건조 분말 흡입기 (DPI)에 의해 전달될 수 있다. 호흡 전달에 가장 통상적으로 사용되는 장치는 네블라이저, 계량-용량 흡입기 및 건조 분말 흡입기를 포함한다. 제트 네블라이저, 초음파 네블라이저 및 진동 메쉬 네블라이저를 비롯한 여러 유형의 네블라이저가 이용가능하다. 적합한 폐 전달 장치의 선택은 파라미터, 예컨대 약물 및 그의 제제의 성질, 작용 부위, 및 폐의 병리생리상태에 따라 달라진다.

[0979] **VI. 일반적 합성**

[0980] 본원에 기재된 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하나의 비제한적 예에서, 개시된 화합물은 하기 반응식을 사용하여 제조될 수 있다.

[0981] 입체중심을 갖는 본 발명의 화합물은 편의상 입체화학 없이 도시될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 순수한 또는 풍부한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체가 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 광학 활성 물질을 수득하는 방법의 예는 적어도 하기를 포함한다:

[0982] i) 결정의 물리적 분리 - 개별 거울상이성질체의 거시적 결정을 수동으로 분리하는 기술. 이 기술은 분리된 거울상이성질체의 결정이 존재하는 경우에, 즉 물질이 집성체이고 결정이 시각적으로 구별되는 경우에 사용될 수 있음;

[0983] ii) 동시 결정화 - 개별 거울상이성질체를 라세미체의 용액으로부터 개별적으로 결정화시키는 기술이며, 거울상이성질체가 고체 상태의 집성체인 경우에만 가능한 기술;

[0984] iii) 효소적 분해 - 효소를 사용하여 거울상이성질체에 대한 상이한 반응 속도에 의해 라세미체를 부분적으로 또는 완전히 분리하는 기술;

[0985] iv) 효소적 비대칭 합성 - 적어도 하나의 합성 단계가 효소적 반응을 사용하여 목적하는 거울상이성질체의 거울상이성질체적으로 순수한 또는 풍부한 합성 전구체를 수득하는 합성 기술;

[0986] v) 화학적 비대칭 합성 - 키랄 촉매 또는 키랄 보조제에 의해 달성될 수 있는, 생성물에서 비대칭 (즉, 키랄성)을 생성하는 조건 하에 비키랄 전구체로부터 목적 거울상이성질체를 합성하는 합성 기술;

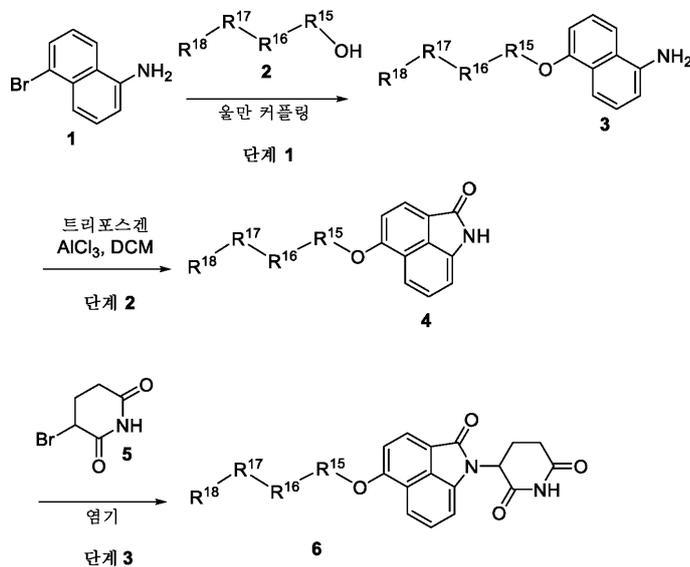
[0987] vi) 부분입체이성질체 분리 - 라세미 화합물을, 개별 거울상이성질체를 부분입체이성질체로 전환시키는 거울상이성질체적으로 순수한 시약 (키랄 보조제)과 반응시키는 기술. 이어서, 생성된 부분입체이성질체를 이제 보다 뚜렷한 구조적 차이에 의해 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리하고, 이 후에 키랄 보조제를 제거하여 목적하는 거울상이성질체를 수득함;

[0988] vii) 1차 및 2차 비대칭 변환 - 라세미체로부터의 부분입체이성질체를 신속하게 평형화시켜 목적하는 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체의 용액을 우세하게 생성하거나, 또는 목적하는 거울상이성질체로부터 부분입

체이성질체를 우선적으로 결정화시켜 결국 원칙적으로 모든 물질이 목적하는 거울상이성질체로부터 결정질 부분 입체이성질체로 전환되도록 평형을 교란하는 기술. 이어서, 목적하는 거울상이성질체는 부분입체이성질체로부터 방출됨;

- [0989] viii) 동역학적 분해 - 이 기술은 동역학적 조건 하에 거울상이성질체와 키랄, 비-라세미 시약 또는 촉매의 불균등한 반응 속도에 의한 라세미체의 부분적 또는 완전한 분해 (또는 부분적으로 분해된 화합물의 추가의 분해)의 달성을 지칭함;
- [0990] ix) 비-라세미 전구체로부터의 거울상이성질체특이적 합성 - 목적하는 거울상이성질체를 비-키랄 출발 물질로부터 수득하고, 여기서 입체화학적 완전성은 합성 과정에 걸쳐 손상되지 않거나 단지 최소로만 손상되는 합성 기술;
- [0991] x) 키랄 액체 크로마토그래피 - 라세미체의 거울상이성질체를 액체 이동상에서 고정상과의 그의 상이한 상호작용에 의해 분리하는 기술 (바이알 키랄 HPLC 포함). 고정상은 키랄 물질로 제조될 수 있거나, 또는 이동상은 상이한 상호작용을 유발하는 추가의 키랄 물질을 함유할 수 있음;
- [0992] xi) 키랄 기체 크로마토그래피 - 라세미체를 휘발시키고 거울상이성질체를 기체 이동상에서 고정된 비-라세미 키랄 흡착제 상을 함유하는 칼럼과의 상이한 상호작용에 의해 분리하는 기술;
- [0993] xii) 키랄 용매를 사용한 추출 - 1종의 거울상이성질체의 특정한 키랄 용매로의 우선적 용해에 의해 거울상이성질체를 분리하는 기술;
- [0994] xiii) 키랄 막을 가로지르는 수송 - 라세미체를 박막 장벽과 접촉시켜 위치시키는 기술. 장벽은 전형적으로 2종의 혼화성 유체 (하나를 라세미체를 함유함)를 분리하고, 농도 또는 압력 차이와 같은 구동력은 막 장벽을 가로지르는 우선적 수송을 유발함. 분리는 라세미체의 단지 1종의 거울상이성질체만이 통과하도록 하는 막의 비-라세미 키랄 성질의 결과로서 발생함;
- [0995] xiv) 특정 실시양태에서 모의 이동층 크로마토그래피가 사용됨. 매우 다양한 키랄 고정상이 상업적으로 입수가 가능함.

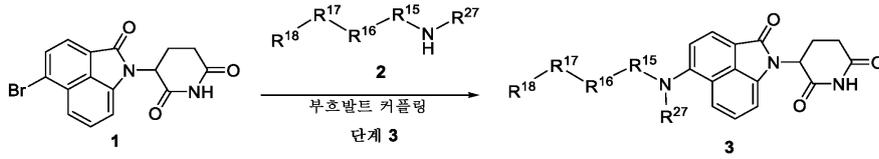
[0996] **일반적 합성 반응식 1**



- [0997]
- [0998] 일부 측면에서, 화학식 I의 화합물은 일반적 합성 반응식 1에 제공된 경로에 따라 합성될 수 있다. 단계 1에서, 중간체 1을 승온에서 유기 용매 (예를 들어, 디메틸술폭사이드, 아세트ونی트릴, 또는 디옥산) 중 구리 촉매 (예를 들어, 아이오딘화구리(I), 염화구리(I), 또는 다르게는 올만 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 구리 촉매), 리간드 (예를 들어, 비피리딘, 1,10-페난트롤린, 디메틸에틸렌디아민, 또는 다르게는 올만 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 리간드), 및 염기 (예를 들어, 탄산세슘, 탄산칼륨, 삼염기성 인산칼륨, 또는 다르게는 올만 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 염기)의 존재 하에 2와 반응시켜 3을 수득한다. 단계 2에서, 3을 디클로로메탄 중 삼염화알루미늄의 존재 하에 트리플로젠과 반응시켜 4를 수득한다. 단계 3에서, 중간체 4를 유기 용매 (예를 들어, 테트라히드로푸란 또는 디클로로메탄) 중 염기 (예를 들어, 수소화나트륨)와 반응시

키고, 이어서 5를 첨가하여 6을 수득한다.

[0999] 일반적 합성 반응식 2



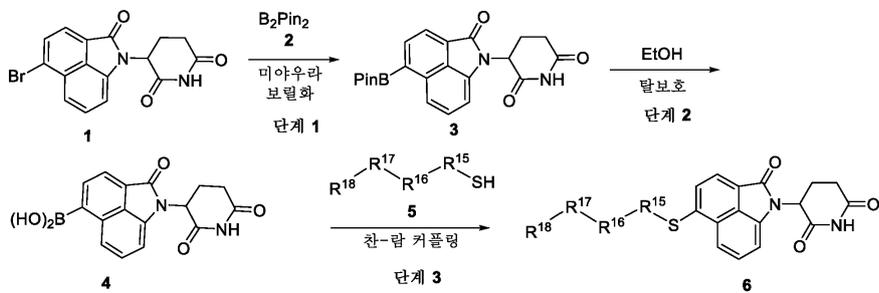
[1000]

[1001]

일부 측면에서, 화학식 I의 화합물은 일반적 합성 반응식 2에 제공된 경로에 따라 합성될 수 있다. 단계 1에서, 중간체 1을 승온에서 유기 용매 (예를 들어, 톨루엔, THF, 디옥산 또는 DMF) 중 팔라듐 촉매 (예를 들어, 아세트산팔라듐(II), Pd₂(dba)₃, 또는 다르게는 부호발트-하르트비히 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 팔라듐 촉매), 포스핀 리간드 (예를 들어, BINAP, XantPhos, 또는 다르게는 부호발트-하르트비히 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 포스핀 리간드), 및 염기 (예를 들어, 포타슘 tert-부톡시드, 탄산세슘, 또는 다르게는 부호발트-하르트비히 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 염기)의 존재 하에 2와 반응시켜 3을 수득한다.

[1002]

일반적 합성 반응식 3



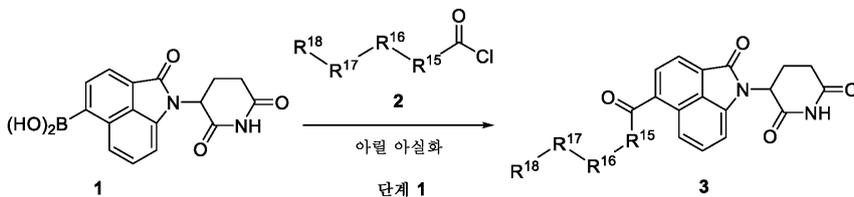
[1003]

[1004]

일부 측면에서, 화학식 I의 화합물은 일반적 합성 반응식 3에 제공된 경로에 따라 합성될 수 있다. 단계 1에서, 중간체 1을 승온에서 유기 용매 (예를 들어, 톨루엔, DMA, 또는 디옥산) 중 팔라듐 촉매 (예를 들어, PdCl₂(dppf), PdCl₂(PPh₃), 또는 다르게는 미야우라 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 팔라듐 촉매), 리간드 (예를 들어, XPhos, PPh₃, 또는 다르게는 미야우라 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 리간드), 및 염기 (예를 들어, 아세트산칼륨, 칼륨 에톡시드, 탄산칼륨, 또는 다르게는 미야우라 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 염기)의 존재 하에 2와 반응시켜 3을 수득한다. 단계 2에서, 중간체 3을 승온에서 EtOH와 반응시켜 4를 수득한다. 단계 3에서, 화합물 4를 주위 공기 하에 유기 용매 (예를 들어, 메탄올, 아세트니트릴 또는 디클로로메탄) 중 구리 촉매 (예를 들어, 브로민화구리(II), 아세트산구리(II), 또는 다르게는 찬-람 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 구리 촉매) 및 염기 (예를 들어, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 포타슘 tert-부톡시드, 또는 다르게는 찬-람 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 염기)의 존재 하에 5와 반응시켜 6을 수득한다.

[1005]

일반적 합성 반응식 4

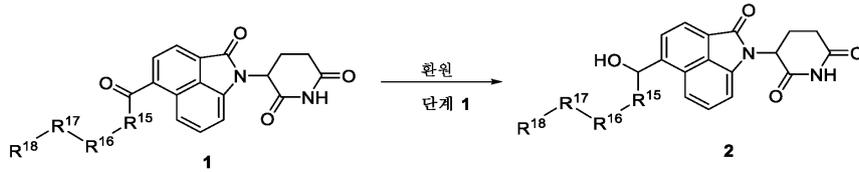


[1006]

[1007]

일부 측면에서, 화학식 I의 화합물은 일반적 합성 반응식 4에 제공된 경로에 따라 합성될 수 있다. 단계 1에서, 중간체 1을 승온에서 유기 용매 (예를 들어, 디메톡시에탄, THF, 또는 톨루엔) 중 팔라듐 촉매 (예를 들어, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, 또는 다르게는 또 다른 적합한 팔라듐 촉매), 리간드 (예를 들어, P(p-MeOPh)₃, PPh₃, PCy₃ 또는 다르게는 또 다른 적합한 리간드), 물, 및 피발산 무수물의 존재 하에 2와 반응시켜 3을 수득한다.

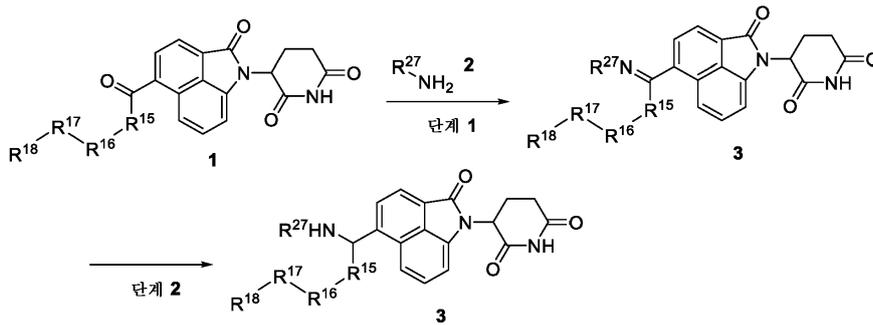
[1008] 일반적 합성 반응식 5



[1009]

[1010] 일부 측면에서, 화학식 1의 화합물은 일반적 합성 반응식 5에 제공된 경로에 따라 합성될 수 있다. 단계 1에서, 중간체 1을 유기 용매 (예를 들어, 에탄올 또는 메탄올) 중 적합한 카르보닐 환원제 (예를 들어, 수소화 붕소나트륨)와 반응시켜 2를 수득한다.

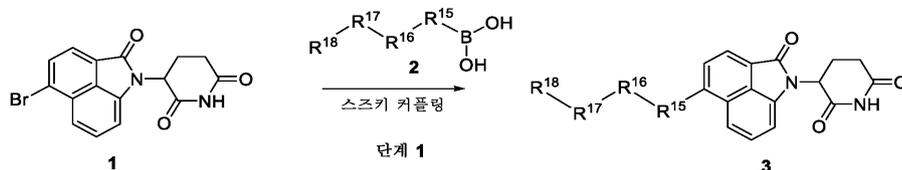
[1011] 일반적 합성 반응식 6



[1012]

[1013] 일부 측면에서, 화학식 1의 화합물은 일반적 합성 반응식 6에 제공된 경로에 따라 합성될 수 있다. 단계 1에서, 중간체 1을 유기 용매 (예를 들어, 디클로로메탄 또는 톨루엔) 중 적합한 건조제 (예를 들어, 분자체 또는 MgSO₄)의 존재 하에 2와 반응시켜 3을 수득한다. 단계 2에서, 적절한 환원제를 사용하여 3의 이민을 아미노기로 환원시킨다.

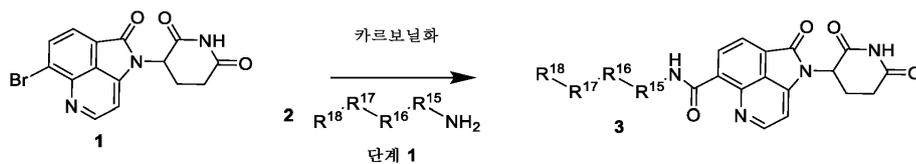
[1014] 일반적 합성 반응식 7



[1015]

[1016] 일부 측면에서, 화학식 1의 화합물은 일반적 합성 반응식 7에 제공된 경로에 따라 합성될 수 있다. 단계 1에서, 중간체 1을 승온에서 수성 유기 용매 (예를 들어, 10:1 톨루엔:물, 5:1 THF:물, 또는 1:1에탄올:물) 중 팔라듐 촉매 (예를 들어, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, 또는 다르게는 스즈키 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 팔라듐 촉매), 리간드 (예를 들어, XPhos, PCy₃, 또는 다르게는 스즈키 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 리간드), 및 염기 (예를 들어, 탄산나트륨, 삼염기성 인산칼륨, 탄산칼륨, 또는 다르게는 스즈키 커플링 조건에 사용된 또 다른 적합한 염기)의 존재 하에 2와 반응시켜 3을 수득한다.

[1017] 일반적 합성 반응식 8

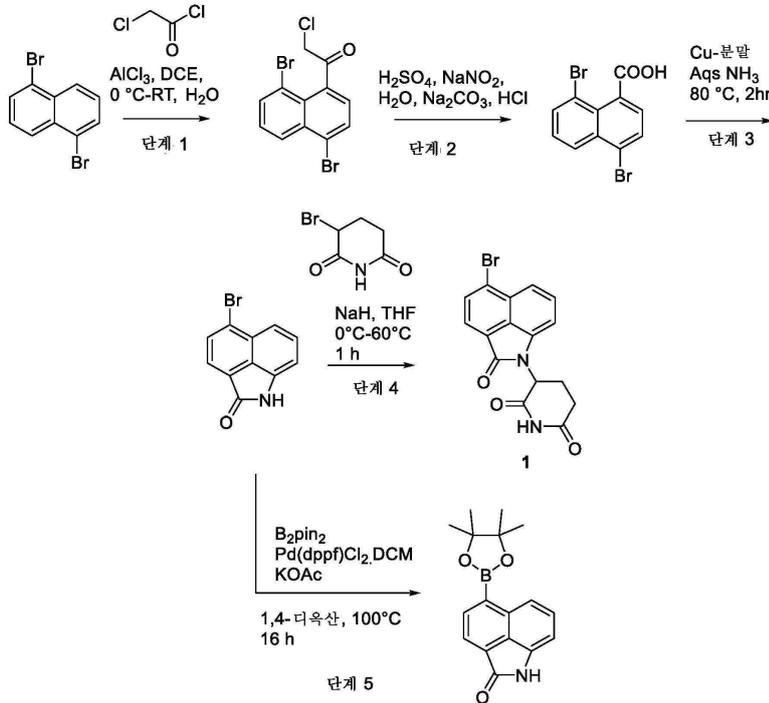


[1018]

[1019] 일부 측면에서, 화학식 1의 화합물은 일반적 합성 반응식 8에 제공된 경로에 따라 합성될 수 있다. 단계 1에서, 중간체 1을 승온에서 유기 용매 (예를 들어, DMF) 중 팔라듐 전촉매 (예를 들어, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, 또는 대안적으로 팔라듐 촉매된 카르보닐화에 사용되는 또 다른 적합한 팔라듐 촉매), 염기 (예를 들어, 트리에틸아민, 디이소프로필 에틸아민, 또는 대안적으로 팔라듐 촉매된 카르보닐화에 사용되는 또 다른 염기), CO 기체,

및 리간드 (예를 들어, XantPhos, PCy₃, 또는 대안적으로 팔라듐 촉매된 카르보닐화 반응에 사용되는 또 다른 적합한 리간드)의 존재 하에 중간체 2와 반응시켜 3을 수득한다.

[1020] 실시예 1. 화합물 1 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[cd]인돌-2(1H)-온



[1021]

[1022] 단계-1: 2-클로로-1-(4,8-디브로모나프탈렌-1-일)에탄-1-온의 합성: DCE (2000 mL) 중 1,5-디브로모나프탈렌 (162 g, 566.51 mmol)의 교반 용액을 0°C로 냉각시키고, 2-클로로아세틸 클로라이드 (83.18 g, 736.46 mmol, 58.57 mL)를 적가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 15분 동안 교반하고, 이어서 무수 염화알루미늄 (98.20 g, 736.46 mmol, 40.25 mL)을 조금씩 첨가하였다. 이어서 생성된 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 빙냉수에 붓고, DCM (2회)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 추가로 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이와 같이 하여 수득한 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카; 구배: 헥산 중 0-5% EtOAc)에 의해 정제하여 2-클로로-1-(4,8-디브로모-1-나프틸)에탄-1-온 (150 g, 390 mmol)을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율 - 69%. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 8.36 (dd, J = 8.48, 0.72 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.69 (t, J = 8.04 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H);

[1023] 단계-2: 4,8-디브로모-1-나프토산의 합성: 황산 (1.8 L) 중 2-클로로-1-(4,8-디브로모-1-나프틸)에탄-1-온 (151 g, 416.62 mmol)의 교반 용액에 실온에서 아질산나트륨 (30.27 g, 438.75 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 65°C에서 45분 동안 교반하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 냉수 (2 리터)에 붓고, 생성된 고체를 여과하였다. 이와 같이 하여 수득한 고체를 10% 탄산나트륨 용액 (4 리터)에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고; 여과물을 격렬한 교반 하에 진한 HCl로 조심스럽게 산성화시키고, 다시 여과하여 불용성 불순물을 제거하였다. 이어서 여과물 (수정)을 에틸 아세테이트 (2회)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 추가로 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 4,8-디브로모나프탈렌-1-카르복실산 (110 g, 299 mmol)을 담갈색 고체로서 수득하였다. 수율 - 72%. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 13.48 (br s, 1H), 8.33 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.72 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.72 Hz, 1H); LC MS [M-H]⁻ 328.90.

[1024] 단계-3: 5-브로모벤조[cd]인돌-2(1H)-온의 합성: 수정 암모니아 (700 mL) 중 4,8-디브로모나프탈렌-1-카르복실산 (65 g, 196.99 mmol)의 교반 현탁액에 구리 분말 (3.25 g, 51.22 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 빙냉수에 붓고, 격렬한 교반 하에 진한 HCl (pH=2)로 천천히 산성화시켰다. 생성된 황색 침전물을 여과하고, 감압 하에 추가로 건조시켜 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (39 g, 151.68 mmol)을 갈색 고체로서 수득하였다. 수율 - 77%. ¹H NMR

(d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 10.88 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H); LC MS [M+H]⁺ 248.2, 250.1.

[1025]

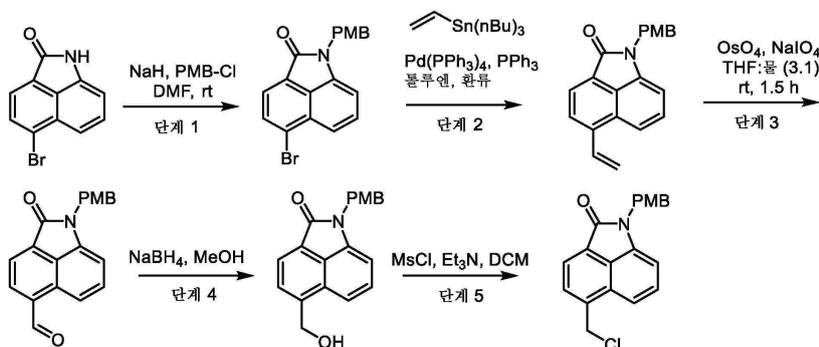
단계-4: 3-(5-브로모-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 1)의 합성: 건조 THF (250 mL) 중 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (25 g, 100.78 mmol)의 현탁액에, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(38.61 g, 1.01 mol)을 온도를 5°C 미만으로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 첨가가 끝나면, 생성된 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (96.75 g, 503.88 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 분쇄 얼음에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트 (x3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이에 따라 수득한 조 물질을 디에틸 에테르 및 펜탄으로 연화처리하여 목적 화합물 3-(5-브로모-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (16 g, 34.27 mmol)을 담황색 고체로서 수득하였다. 수율 - 34%. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 11.14 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.26 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 12.84, 5.28 Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.81-2.63 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H); LC MS [M+H]⁺ 359.07, 361.02.

[1026]

단계-5: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[cd]인돌-2(1H)-온의 합성: 1,4 디옥산 (10 mL) 중 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (200 mg, 806 μmol, 1 당량)의 교반 용액에 비스(피나콜레이토) 디보론 (307 mg, 1.21 mmol, 1.5 당량)에 이어서 잘 건조된 아세트산칼륨 (237 mg, 2.42 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 잘 탈기하였다. 이어서 Pd(dppf)Cl₂.DCM (66 mg, 81 μmol, 0.1 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 세척액을 사용하여 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 이어서 합한 여과물을 냉수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (200 mg, 406 μmol, 60% 순도)을 조 갈색 검으로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 수율 35%. LC MS [M+H]⁺ 296.2.

[1027]

실시예 2. 5-클로로메틸-1-(4-메톡시-벤질)-1H-벤조[cd]인돌-2-온

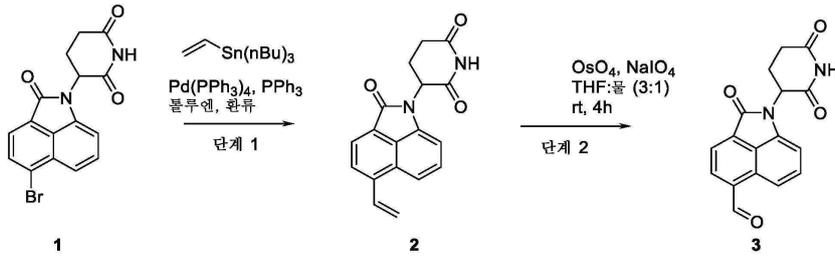


[1028]

[1029]

단계-1: 5-브로모-1-(4-메톡시-벤질)-1H-벤조[cd]인돌-2-온의 합성: DMF (150 mL) 중 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (50.0 g, 201.532 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액) (7.255 g, 302.297 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 4-메톡시 벤질 클로라이드 (32.806 mL, 241.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응물을 분쇄 얼음으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 추가로 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이에 따라 수득한 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카; 구배: DCM 중 0-1% EtOAc)에 의해 정제하여 5-브로모-1-(4-메톡시-벤질)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (66 g, 179.36 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. 수율 89%. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 8.09 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); LC MS [M+H]⁺ 367.80, 369.84.

- [1030] 단계-2: 1-(4-메톡시-벤질)-5-비닐-1H-벤조[cd]인돌-2-온의 합성: 톨루엔 (800 mL) 중 5-브로모-1-(4-메톡시-벤질)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (66 g, 179.348 mmol)의 교반 용액에, 아르곤을 20분 동안 퍼징하였다. 트리부틸 비닐 주석 (55.037 mL, 188.315 mmol), 트리페닐포스핀 (2.352 g, 8.967 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (10.363 g, 8.967 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 용매를 감압 하에 증발시키고, 이에 따라 수득된 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카; 구배: 헥산 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(4-메톡시-벤질)-5-비닐-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (45 g, 141.68 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. 수율 79%. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 8.07-8.03 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.15 (d, J = 17.44 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 11.16 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H); LC MS [M+H]⁺ 316.02
- [1031] 단계-3: 1-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-벤조[cd]인돌-5-카르브알데히드의 합성: 물 (100 mL) 및 THF (300 mL) 중 1-(4-메톡시-벤질)-5-비닐-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (45 g, 112.5 mmol)의 교반 용액에 물 중 OsO₄의 4% 용액 (572 mg, 507.35 μmol, 14.3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 과아이오딘산나트륨 (60.157 g, 281.25 mmol)을 첨가하였다. 이어서 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, THF 및 EtOAc로 세척하였다. 이어서 수집된 여과물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 1-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-벤조[cd]인돌-5-카르브알데히드 (28 g, 87.75 mmol)를 갈색 고체로서 수득하였다. 수율 - 78%. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 10.48 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); LC MS [M+H]⁺ 317.98
- [1032] 단계-4: 5-히드록시메틸-1-(4-메톡시-벤질)-1H-벤조[cd]인돌-2-온의 합성: 메탄올 (250 mL) 중 1-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-벤조[cd]인돌-5-카르브알데히드 (28 g, 88.324 mmol)의 교반 용액에, 수소화붕소나트륨 (10.024 g, 264.984 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응물을 감압 하에 농축시키고, 분쇄 얼음에 천천히 부었다. 형성된 고체 침전물을 여과하고, 감압 하에 적절하게 건조시켰다. 이에 따라 수득한 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카; 구배: DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 5-히드록시메틸-1-(4-메톡시-벤질)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (22 g, 68.89 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. 수율 78%. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 5.53 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 5.05-5.02 (m, 4H), 3.69 (s, 3H); LC MS [M+H]⁺ 319.8
- [1033] 단계-5: 5-클로로메틸-1-(4-메톡시-벤질)-1H-벤조[cd]인돌-2-온의 합성: DCM (350 mL) 중 5-히드록시메틸-1-(4-메톡시-벤질)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (22 g, 68.966 mmol)의 교반 현탁액에 Et₃N (28.837mL, 206.897 mmol) 및 메탄술폰닐 클로라이드 (206.897 mmol, 16.015 mL)를 0°C에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 5-클로로메틸-1-(4-메톡시-벤질)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (19 g, 56.55 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. 수율 - 82%. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 8.07 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.69 (s, 3H);
- [1034] 실시예 3. 3-(2-옥소-5-비닐-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 2) 1-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-카르브알데히드 (화합물 3)의 합성



[1035]

[1036]

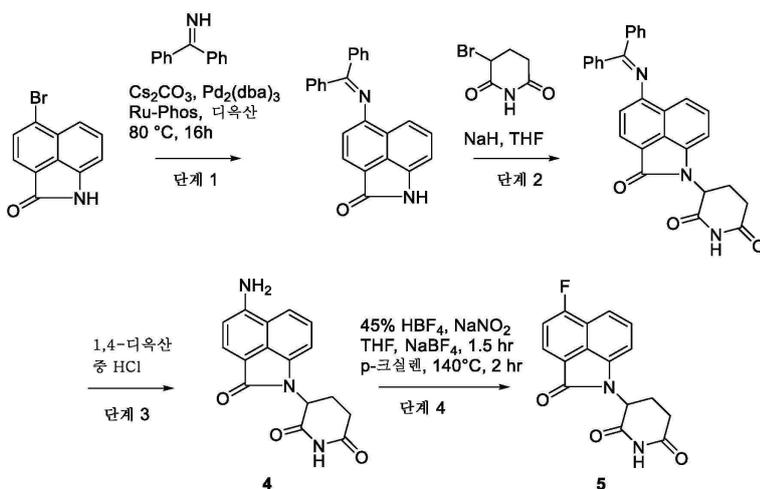
단계-1: 3-(2-옥소-5-비닐-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 2)의 합성: 톨루엔 (500 mL) 중 3-(5-브로모-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (20 g, 55.68 mmol)의 교반 용액에, 아르곤을 20분 동안 퍼징하였다. 트리부틸 비닐 주석 (22.95 g, 72.39 mmol, 21.06 mL), 트리페닐포스핀 (730.26 mg, 2.78 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (3.22 g, 2.78 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 용매를 감압 하에 증발시키고, 이에 따라 수득된 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카; 구배: DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 3-(2-옥소-5-비닐-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (14.3 g, 32.85 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. 수율 59%. LC MS [M+H]⁺ 307.2

[1037]

단계-2: 1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-카르보알데히드의 합성: 물 (12 mL) 및 THF (36 mL) 중 3-(2-옥소-5-비닐-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (14 g, 45.70 mmol)의 교반 용액에 물 중 OsO₄의 4% 용액 (572 mg, 507.35 μmol, 2mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 과이오딘산나트륨 (24.44 g, 114.26 mmol)을 첨가하였다. 이어서 생성된 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, THF 및 DCM 중 20% IPA로 세척하였다. 이어서 수집된 여과물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이와 같이 하여 수득한 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카; 구배: DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-카르보알데히드 (8 g, 16.91 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다. 수율 - 37%. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11.16 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 8.31-8.30 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 5.48 (dd, J = 12.48, 4.84 Hz, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H); LC MS [M+H]⁺ 309.0.

[1038]

실시예 4. 3-[5-(벤즈히드릴리덴아미노)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 4), 3-(5-아미노-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 4), 및 3-(5-플루오로-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 5)



[1039]

[1040]

단계-1: 5-(벤즈히드릴리덴아미노)-1H-벤조[cd]인돌-2-온의 합성: 톨루엔 (1500 mL) 중 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (25 g, 100.78 mmol), 디페닐메탄이민 (36.53 g, 201.55 mmol, 33.82 mL)의 교반 용액에 소듐 tert-부톡사이드 (29.05 g, 302.33 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 이어서 (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (11.66 g, 20.16 mmol) 및 (1E,4E)-1,5-디페닐헨타

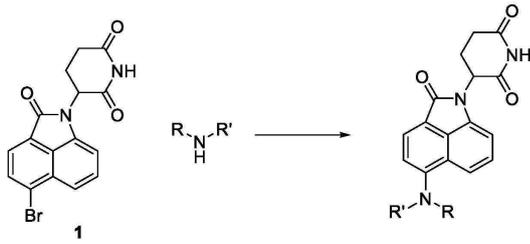
-1,4-디엔-3-온 팔라듐 (9.23 g, 10.08 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 (TLC 및 LCMS에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, EtOAc (x2)로 추출하였다. 이어서 조 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이와 같이 하여 수득한 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카; 구배: 헥산 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 5-(벤즈히드릴리덴아미노)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (20 g, 41.31 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. 수율 - 41%. LC MS [M+H]⁺ 349.40.

[1041] 단계-2: 3-[5-(벤즈히드릴리덴아미노)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 4)의 합성: THF (100 mL) 중 5-(벤즈히드릴리덴아미노)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (10 g, 28.70 mmol)의 교반 현탁액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액) (16.50 g, 430.54 mmol)을 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고, 3-브로모-글루타르아미드 (33.07 g, 172.22 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 실온으로 가온하고, 70°C에서 4시간 동안 가열하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 분쇄 얼음에 천천히 부었다. 수성부를 에틸 아세테이트 (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이와 같이 하여 수득한 조 물질을 디에틸 에테르 및 펜탄으로 연화처리하여 목적 화합물 3-[5-(벤즈히드릴리덴아미노)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (10 g, 21.81 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. 수율 - 76%. LC MS [M+H]⁺ 460.0.

[1042] 단계-3: 3-(5-아미노-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 4)의 합성: THF (100 mL) 중 3-[5-(벤즈히드릴리덴아미노)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (10 g, 21.76 mmol)의 교반 용액에 15 mL 수성 HCl (2N)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 1,4-디옥산 중 HCl (4N) 20 mL을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 농축 건조시키고, 에테르로 연화처리하여 불순물을 제거하였다. 이어서 조 물질을 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 헥산 중 30% EtOAc로 세척하였다. 수성 및 유기 층의 접합부에서 발견된 불용성 물질을 여과하고, 적절하게 건조시켜 목적 화합물 3-(5-아미노-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (5.5 g, 18.71 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. 수율 - 86%. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 11.03 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.86 Hz, 1H), 7.13 (br s, 2H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.64, 5.2 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H); LC MS [M+H]⁺ 296.2.

[1043] 단계-4: 3-(5-플루오로-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 5)의 합성: THF (8 mL) 중 3-(5-아미노-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (4 g, 13.55 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 48% 트리플루오로보란 히드رو플루오라이드 (1.19 g, 13.55 mmol, 40 mL)에 이어서 물 (4 mL) 중 아질산나트륨 (2.80 g, 40.64 mmol, 1.29 mL)의 용액을 첨가하였다. 첨가가 끝난 후, 반응 혼합물을 그 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 소듐 테트라플루오로보레이트 (7.44 g, 67.73 mmol, 3.01 mL)를 첨가하였다. 이어서 생성된 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 여과하였다. 수집된 고체를 추가로 디에틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 상응하는 디아조늄 염을 갈색 고체로서 수득하였다. 이어서 생성된 고체를 p-크실렌 (50 mL)에 현탁시키고, 140°C에서 2시간 동안 가열하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이에 따라 수득한 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카; 구배: 헥산 중 0-15% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(5-플루오로-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (2.2 g, 7.18 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. 수율-53%. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 11.14 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 12.84, 5.2 Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.13-2.12 (m, 1H); LC MS [M+H]⁺ 299.0

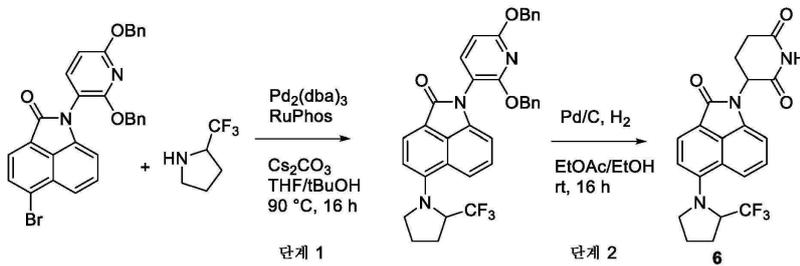
[1044] 실시예 5. 아민-함유 트리시클릭 글루타리미드 화합물에 대한 일반적 절차:



[1045]

[1046] 3-(5-브로모-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 1)을 적절한 아민에 커플링시켰다. 단리 및 정제 절차는 아민 치환된 화합물, 예를 들어 화합물 7 - 화합물 16을 제공한다.

[1047] 실시예 6: 3-(2-옥소-5-(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 6)



[1048]

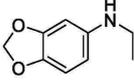
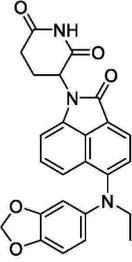
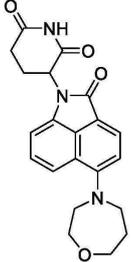
[1049] 단계 1: 1-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-5-(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-2(1H)-온의 합성: THF/tBuOH (4 mL, 1:1, 0.093 M) 중 1-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-5-브로모벤조[cd]인돌-2(1H)-온 (200 mg, 372 μmol , 1 당량)의 교반 용액에 아민 2-(트리플루오로메틸)피롤리딘 (51 mg, 372 μmol , 1 당량), Cs_2CO_3 (242 mg, 744 μmol , 2 당량), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34 mg, 37 μmol , 0.1 당량) 및 RuPhos (34 mg, 74 μmol , 0.2 당량)를 첨가하였다. 이어서 용액을 아르곤으로 탈기한 후, 혼합물을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 프릿을 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 이어서 여과물을 조 잔류물로 농축시키고, 이를 콤비플래쉬(CombiFlash)[®] 정상 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-5-[(2S)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]벤조[cd]인돌-2-온을 고체 (100 mg, 100 μmol)로서 수득하였다. 수율 - 27%. LC MS ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 596.2.

[1050]

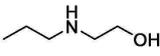
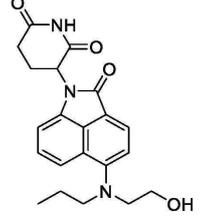
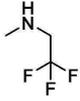
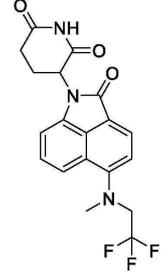
단계 2: 3-(2-옥소-5-(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 6)의 합성: EtOAc/EtOH (10 mL, 1:1, 0.02 M) 중 고체로서의 1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-5-[(2S)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]벤조[cd]인돌-2-온 (100 mg, 100 μmol , 1 당량)의 탈기된 교반 용액에 Pd/C (178 mg, 10% 건조, 1 mmol, 10 당량)를 첨가한 후, 수소 풍선을 반응 용기에 부착하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 완결 시 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 후, 여과물을 조 잔류물로 농축시키고, 이를 RP-HPLC에 의해 정제하여 생성물 3-(2-옥소-5-(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (4 mg, 9.5 μmol)을 수득하였다. 수율 - 6%. LC MS ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.1.

[1051]

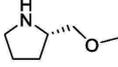
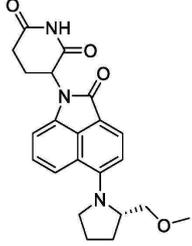
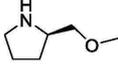
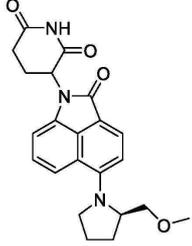
화합물 8 - 화합물 16을 3-(2-옥소-5-(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 7)의 제조에 대해 실시예 6에 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 표로부터의 적절한 아민 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

아민 출발 물질	화합물	LCMS
	 <p>3-(5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일(에틸)아미노)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 7)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 444.2</p>
	 <p>3-(5-(1,4-옥사제판-4-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 8)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 380.2</p>

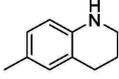
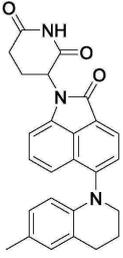
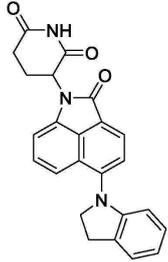
[1052]

	 <p>3-(5-((2- 히드록시에틸)아미노)- 2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)- 일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 9)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 382.2</p>
	 <p>3-(5-(메틸(2,2,2- 트리플루오로에틸)아미노)-2- 옥소벤조[cd]인돌-1(2H)- 일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 10)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 392.2</p>

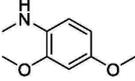
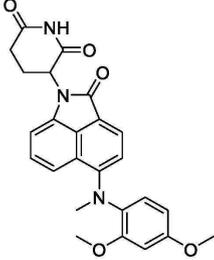
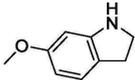
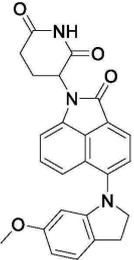
[1053]

	 <p>3-(5-((<i>S</i>)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)-2-옥소벤조[<i>cd</i>]인돌-1(2<i>H</i>)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 11)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 394.3</p>
	 <p>3-(5-((<i>R</i>)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)-2-옥소벤조[<i>cd</i>]인돌-1(2<i>H</i>)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 12)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 394.1</p>

[1054]

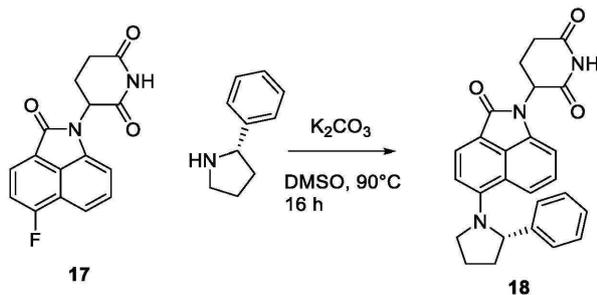
	 <p>3-(5-(6-메틸-3,4- 디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-2- 옥소벤조[cd]인돌-1(2H)- 일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 13)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 426.0</p>
	 <p>3-(5-(인돌린-1-일)-2- 옥소벤조[cd]인돌-1(2H)- 일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 14)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 398.0</p>

[1055]

	 <p>3-(5-((2,4- 디메톡시페닐)(메틸)아미노)-2- 옥소벤조[cd]인돌-1(2H)- 일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 15)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 446.4</p>
	 <p>3-(5-(6-메톡시인돌린-1-일)-2- 옥소벤조[cd]인돌-1(2H)- 일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 16)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 428.1</p>

[1056]

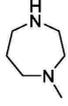
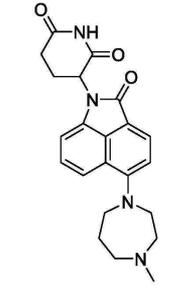
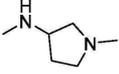
[1057] 실시예 7. 3-(2-옥소-5-((S)-2-페닐피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 18)



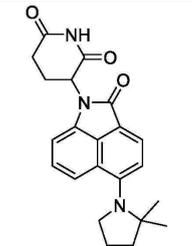
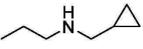
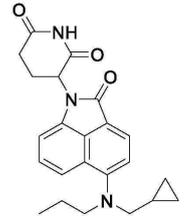
[1058]

[1059] DMSO (0.08 M) 중 3-(5-플루오로-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 17) (50 mg, 167 μmol, 1 당량) 및 (S)-2-페닐피롤리딘아민 (25 mg, 167 μmol, 1 당량)의 교반 용액에 탄산칼륨 (46 mg, 335 μmol, 2 당량)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기하고, 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완결 시 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 조 잔류물로 농축시켰다. 이에 따라 수득한 조 물질을 콤플렉스® 정상 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 3-(2-옥소-5-((S)-2-페닐피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (18 mg, 42 μmol)을 고체로서 수득하였다. 수율 - 43%. LC MS ES+ [M+H]⁺ 426.2.

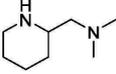
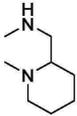
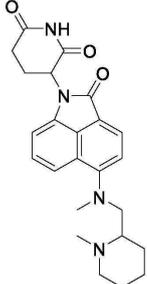
[1060] 화합물 19 - 화합물 25를 3-(2-옥소-5-((S)-2-페닐피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 18)의 제조에 대해 실시예 7에 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 표로부터의 적절한 아민 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

아민 출발 물질	생성물	LCMS
	 <p>3-(5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 19)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 393.1</p>
	 <p>3-(5-(메틸(1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 20)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 393.1</p>

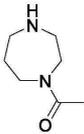
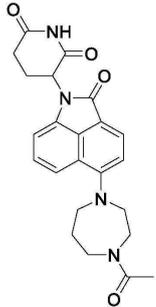
[1061]

	 <p>3-(5-(2,2-디메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 21)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 378.1</p>
	 <p>3-(5-((시클로프로필메틸)(프로필)아미노)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 22)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 392.1</p>

[1062]

	 <p>3-(5-(2- ((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)- 2-옥소벤조[<i>cd</i>]인돌-1(2<i>H</i>)- 일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 23)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 421.3</p>
	 <p>3-(5-(메틸((1-메틸피페리딘-2- 일)메틸)아미노)-2-옥소벤조[<i>cd</i>]인돌- 1(2<i>H</i>)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 24)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 421.5</p>

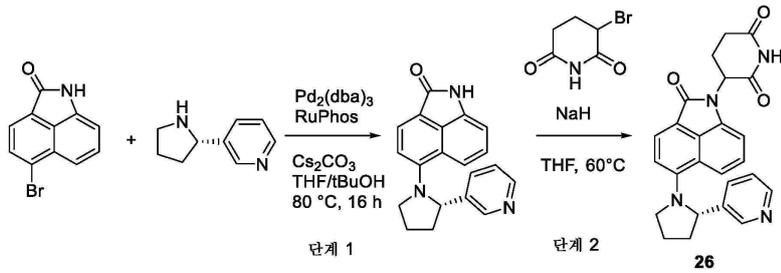
[1063]

	 <p>3-(5-(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)-2- 옥소벤조[<i>cd</i>]인돌-1(2<i>H</i>)-일)피페리딘- 2,6-디온 (화합물 25)</p>	<p>ES+ [M+H]⁺ 421.2</p>
---	---	--

[1064]

[1065]

실시예 8. 3-(2-옥소-5-(2-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)벤조[*cd*]인돌-1(2*H*)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 26)



[1066]

[1067]

단계 1: (S)-5-(2-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-2(1H)-온의 합성: 5-브로모벤조[cd]인돌-2(1H)-온 (200 mg, 806 μ mol, 1 당량)의 교반 용액에 THF/tBuOH (4 mL, 1:1, 0.093 M) 중 3-피롤리딘-2-일피리딘 (119 mg, 806 μ mol, 1 당량), Cs₂CO₃ (525 mg, 1.61 mmol, 2 당량), Pd₂(dba)₃ (74 mg, 81 μ mol, 0.1 당량) 및 RuPhos (75 mg, 161 μ mol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 이어서 용액을 아르곤으로 탈기 한 후, 혼합물을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 프릿을 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 이어서 여과물을 조 잔류물로 농축시키고, 이를 콰이플레쉬® 정상 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[2-(3-피리딜)피롤리딘-1-일]-1H-벤조[cd]인돌-2-온을 고체 (90 mg, 241 μ mol)로서 수득하였다. 수율 - 30%. LC MS ES+ [M+H]⁺ 316.1.

[1068]

단계 2: 3-(2-옥소-5-(2-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 26)의 합성: THF (10 mL, 0.01 M) 중 5-[2-(3-피리딜)피롤리딘-1-일]-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (45 mg, 142 μ mol, 1 당량)의 냉각된 용액에 5°C 미만의 온도를 유지하면서 NaH (54 mg, 1.43 mmol, 60% 오일 분산액, 10 당량)를 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 실온에서 추가로 15분 동안 교반한 후, 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고, 3-브로모-피페리딘-2,6-디온 (137 mg, 713 μ mol, 5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응 완결 시, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 빙수로 쿨링하였다. 이어서 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 조 잔류물로 농축시키고, 이를 RP-HPLC에 의해 정제하여 3-[2-옥소-5-[2-(3-피리딜)피롤리딘-1-일]벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온을 고체 (5.1 mg, 12 μ mol)로서 수득하였다. 수율 - 8%. LC MS ES+ [M+H]⁺ 427.2.

[1069]

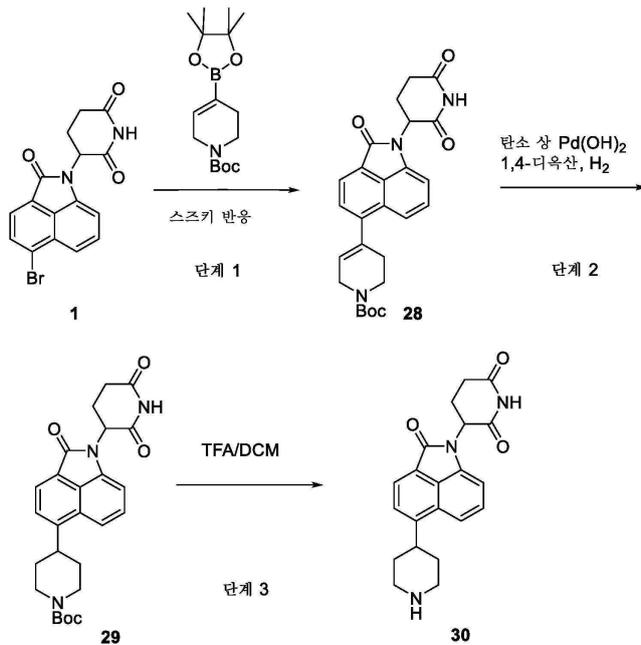
화합물 27을 3-(2-옥소-5-(2-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 26)의 제조에 대해 실시예 8에 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 표에서의 적절한 아민 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

아민 출발 물질	생성물	LCMS
	 3-(5-(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 27)	ES+ [M+H] ⁺ 412.4

[1070]

[1071]

실시예 9. tert-부틸 4-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (화합물 28), tert-부틸 4-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 29), 및 3-(2-옥소-5-(피페리딘-4-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 30)



[1072]

[1073]

단계 1: tert-부틸 4-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (화합물 28)의 합성: DMF (3 mL) 중 3-(5-브로모-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 1)(200 mg, 556.83 μ mol)의 용액에 25°C에서 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 (206.61 mg, 668.20 μ mol) 및 플루오린화세슘 (126.87 mg, 835.25 μ mol, 30.79 μ L)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 시클로펜틸 (디페닐)포스판 디클로로메탄 디클로로팔라듐:철 (45.47 mg, 55.68 μ mol)을 첨가하고, 다시 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 10시간 동안 교반되도록 하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하고, 완결 시, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 물 (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 X 10 mL)로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전증발기 상에서 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 25 g 실리카 및 헥산 중 0-100% 에틸아세테이트를 사용하여 정제하여 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 (화합물 28)(105 mg, 179.46 μ mol, 32% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 목적 생성물을 ¹H NMR 및 LCMS (m/z=462.0 [M+H], 순도 78%)에 의해 확인하였다.

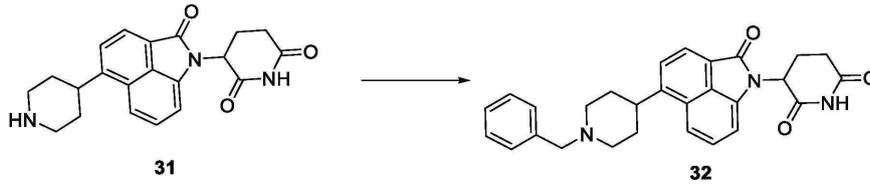
[1074]

단계 2: tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 29)의 합성: 1,4-디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 (화합물 28) (170 mg, 368.36 μ mol)의 잘 교반된 현탁액을 함유하는 25 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 주위 온도에서 탄소 상 수산화팔라듐, 20 중량% 50% 물 (103.46 mg, 736.74 μ mol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 수소 분위기 (방광) 하에 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타난 바와 같은 출발 물질의 완전한 소모 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 셀라이트 층을 1,4-디옥산 (10 mL) 및 1:1 EtOAc/DCM (20 mL)으로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 Et₂O (2x15 mL)로 연화처리하여 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 29) (155 mg, 238.56 μ mol, 64% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z 408.3 [M+H-^tBu]⁺.

[1075]

단계 3: 3-[2-옥소-5-(4-피페리딜)벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 30)의 합성: DCM (3 mL) 중 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 29) (0.140 g, 302.03 μ mol, 000)의 교반 용액에 0°C에서 TFA (413.27 mg, 3.62 mmol, 279.23 μ L)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS/TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 디에틸 에테르 (20 mL)로 연화처리하여 3-[2-옥소-5-(4-피페리딜)벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 30)(0.1 g, 244.90 μ mol, 81% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. 형성된 생성물을 LCMS에 의해 확인하였다.

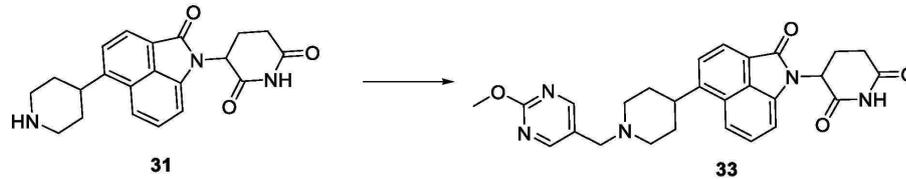
[1076] 실시예 10: 3-[5-(1-벤질-4-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 32):



[1077]

[1078] THF (2 mL) 중 3-[2-옥소-5-(4-피페리딜)벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 31) (0.060 g, 150.05 μmol)의 교반 용액에 벤즈알데히드 (15.92 mg, 150.05 μmol)를 첨가한 다음, 용액을 10분 동안 교반하였다. 이후에, 트리에틸 아민 (30.37 mg, 300.10 μmol , 41.83 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 다음에, 소듐 시아노보로하이드라이드 (23.57 mg, 375.12 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 반응 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 1에서 5% MeOH로 용리시키면서 정제한 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-[5-(1-벤질-4-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 32) (8 mg, 16.75 μmol , 11% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.11 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, J=8Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.74-7.72(d, J=8Hz, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.15-7.13(s, J=8Hz, 1H), 5.44-5.42(m 1H), 3.56(s, 2H), 3.32-3.30(m, 1H), 3.02-2.97 (m, 3H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.66-2.63(m, 1H), 2.24-2.21(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.89-1.86(m, 5H). LC-MS : (ES+) =454.2 [M+H]⁺

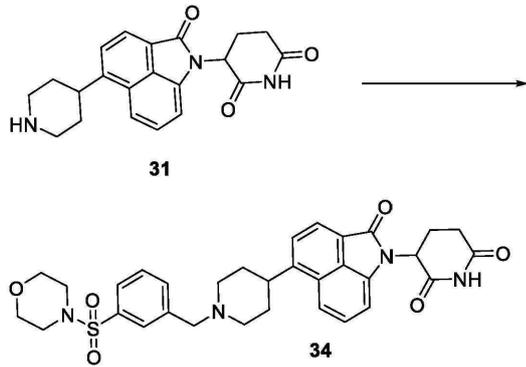
[1079] 실시예 11. 3-[5-[1-[(2-메톡시피리미딘-5-일)메틸]-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 33)



[1080]

[1081] THF (2 mL) 중 3-[2-옥소-5-(4-피페리딜)벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 31) (0.060 g, 150.05 μmol)의 교반 용액에 트리에틸 아민 (30.37 mg, 300.10 μmol , 41.83 μL)에 이어서 2-메톡시피리미딘-5-카르브알데히드 (20.73 mg, 150.05 μmol)를 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (23.57 mg, 375.12 μmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 반응 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 1에서 5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 3-[5-[1-[(2-메톡시피리미딘-5-일)메틸]-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 33) (10 mg, 20.25 μmol , 13% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.11 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.04-8.02 (d, J=8Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, J=12Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, J=8Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.15-7.13 (d, J=8Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.41 (m, 4H), 2.98-2.96 (m, 3H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.96-1.93(m, 3H). LC-MS: (ES+) =486.2 [M+H]⁺

[1082] 실시예 12. 3-[5-[1-[(3-모르폴리노솔포닐페닐)메틸]-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 34)



[1083]

[1084]

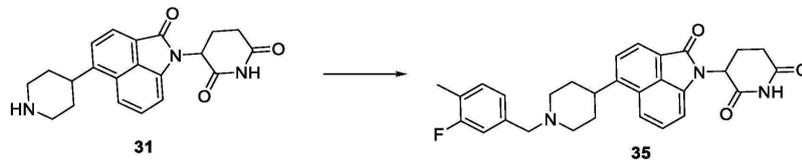
THF (5 mL) 중 3-[2-옥소-5-(4-피페리딜)벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 31) (0.075 g, 187.56 μmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (37.96 mg, 375.12 μmol , 52 μL)에 이어서 3-모르폴리노술폰닐벤즈알데히드 (47.88 mg, 187.56 μmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (29.47 mg, 468.90 μmol)를 첨가하고, 교반을 추가로 16시간 동안 계속하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 반응 완결 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 용액을 중탄산나트륨에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 화합물을 정제용 HPLC 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-[5-[1-[(3-모르폴리노술폰닐)메틸]-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 34) (32 mg, 52.70 μmol , 28% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.10 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, J=8Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, J=12Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 3H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.15-7.13 (d, J=8Hz, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.62(m, 4H), 3.44 (m, 1H), 2.99-2.97 (m, 3H), 2.91-2.87 (m, 4H), 2.77-2.76 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.88 (m, 4H).

[1085]

LC-MS : (ES+) =603.2 [M+H]⁺

[1086]

실시예 13. 3-[5-[1-[(3-플루오로-4-메틸-페닐)메틸]-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 35)



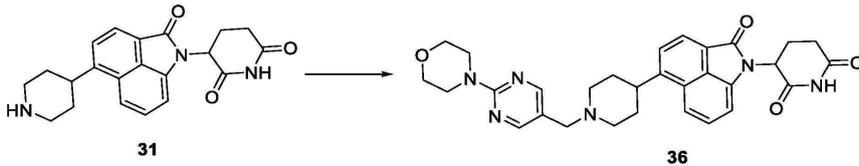
[1087]

[1088]

THF (2 mL) 중 3-[2-옥소-5-(4-피페리딜)벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 31) (75 mg, 187.56 μmol)의 교반 용액에 3-플루오로-4-메틸-벤즈알데히드 (25.91 mg, 187.56 μmol , 22.93 μL)에 이어서 트리에틸아민 (37.96 mg, 375.12 μmol , 52 μL)을 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로히드라이드 (29.47 mg, 468.90 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 반응 완결 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1에서 5% MeOH)에 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-[5-[1-[(3-플루오로-4-메틸-페닐)메틸]-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 35) (6 mg, 11.74 μmol , 6% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.12 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, J=4Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.75-7.73 (d, J=8Hz, 1H), 7.53(m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 3H), 2.76-2.73(m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.85(m, 4H) 1.73 (m, 1H). LC-MS : (ES+) =486.3 [M+H]⁺

[1089]

실시예 14. 3-[5-[1-[(2-모르폴리노피리미딘-5-일)메틸]-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 36)



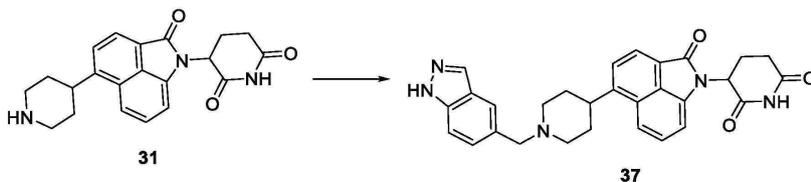
[1090]

[1091]

THF (5 mL) 중 3-[2-옥소-5-(4-피페리딜)벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 31) (0.075 g, 187.56 μmol)의 교반 용액에 2-모르폴리노피리미딘-5-카르브알데히드 (36.24 mg, 187.56 μmol)에 이어서 트리에틸 아민 (37.96 mg, 375.12 μmol , 52.28 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로히드라이드 (29.47 mg, 468.90 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 반응 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 후속 중탄산나트륨 및 염수 세척물을 제공하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 화합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-[5-[1-[(2-모르폴리노피리미딘-5-일)메틸]-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 36) (25 mg, 45.48 μmol , 24% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.08 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.04-8.02 (d, J=8Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.72-7.70 (d, J=8Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.15-7.13 (d, J=8Hz, 1H), 3.67-3.66 (m, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 6H). LC-MS : (ES+) =541.3 [M+H]⁺

[1092]

실시예 15. 3-[5-[1-(1H-인다졸-5-일메틸)-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 37)



[1093]

[1094]

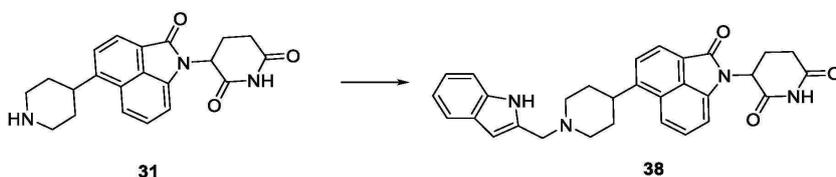
THF (5 mL) 중 3-[2-옥소-5-(4-피페리딜)벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 31) (0.075 g, 187.56 μmol)의 교반 용액에 트리에틸 아민 (37.96 mg, 375.12 μmol , 52.28 μL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로히드라이드 (29.47 mg, 468.90 μmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 반응 완결 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0에서 5% MeOH)에 이어서 정제용 HPLC 정제에 의해 정제하여 3-[5-[1-(1H-인다졸-5-일메틸)-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 37) (30 mg, 58.49 μmol , 31% 수율, 96%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.01 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.04-8.03 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.15-7.13 (d, J=8 Hz, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.88 (m, 3H).

[1095]

LC-MS : (ES+) =494.2 [M+H]⁺

[1096]

실시예 16. 3-[5-[1-(1H-인돌-2-일메틸)-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 38)



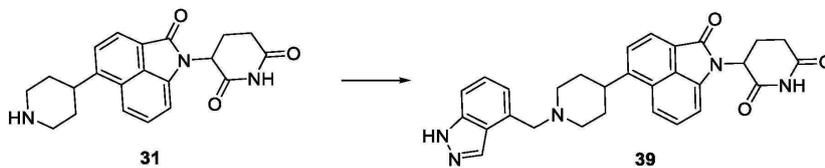
[1097]

[1098]

THF (5 mL) 중 3-[2-옥소-5-(4-피페리딜)벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 31) (0.090 g, 225.07

μmol 의 교반 용액에 트리에틸아민 (45.55 mg, 450.15 μmol , 62.74 μL)에 이어서 1H-인돌-2-카르보알데히드 (39.21 mg, 270.09 μmol), 페닐실란 (121.78 mg, 1.13 mmol) 및 디부틸주석 디클로라이드 (341.94 mg, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시킨 다음, 중탄산나트륨에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 화합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-[5-[1-(1H-인돌-2-일메틸)-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 38) (24 mg, 46.90 μmol , 20% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.10 (brs, 1H), 11.01(s, 1H), 8.05-8.03 (d, J=8Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, J=12 Hz, 1H), 7.72-7.70 (d, J=8Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.46-7.44 (d, J=6Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, J=8Hz, 1H), 7.15-7.13 (d, J=8Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.30(s, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 1H), 2.91-2.90 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 4H). LC-MS : (ES⁺) =493.2 [M+H]⁺

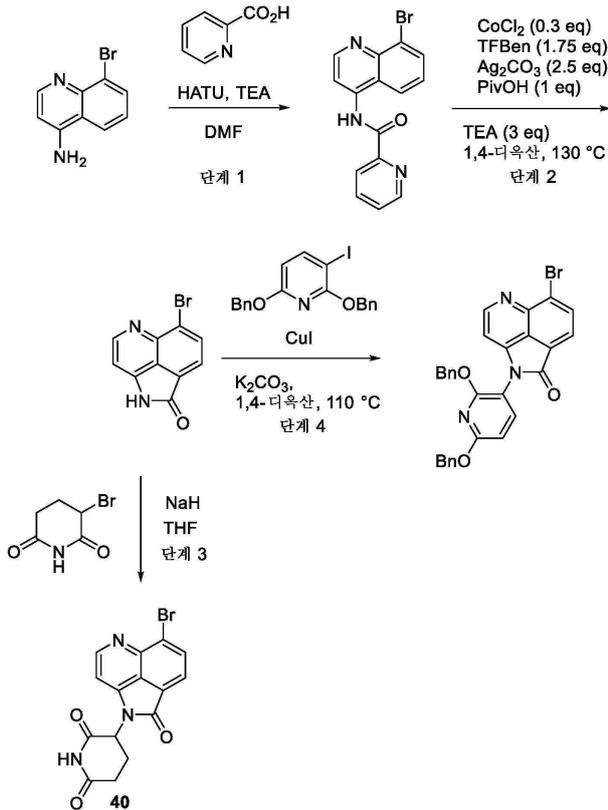
[1099] 실시예 17. 3-[5-[1-(1H-인다졸-4-일메틸)-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 39)



[1100]

[1101] THF (5 mL) 중 3-[2-옥소-5-(4-피페리딜)벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 39) (0.075 g, 187.56 μmol)의 교반 용액에 트리에틸 아민 (37.96 mg, 375.12 μmol , 52.28 μL)을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 이후에, 소듐 시아노보로하이드라이드 (29.47 mg, 468.90 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 반응 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0에서 5% MeOH)에 이어서 정제용 HPLC 정제에 의해 정제하여 3-[5-[1-(1H-인다졸-4-일메틸)-4-피페리딜]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 39)(11 mg, 22.07 μmol , 11% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.04 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, J=4Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.75-7.74 (d, J=4Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.44-5.43(m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.42(m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.94-2.91(m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.66-2.62(m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.07(m, 1H), 1.87 (m, 3H). LC-MS : (ES⁺) =494.4 [M+H]⁺

[1102] 실시예 18. 4-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-8-브로모피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온 (화합물 40):



[1103]

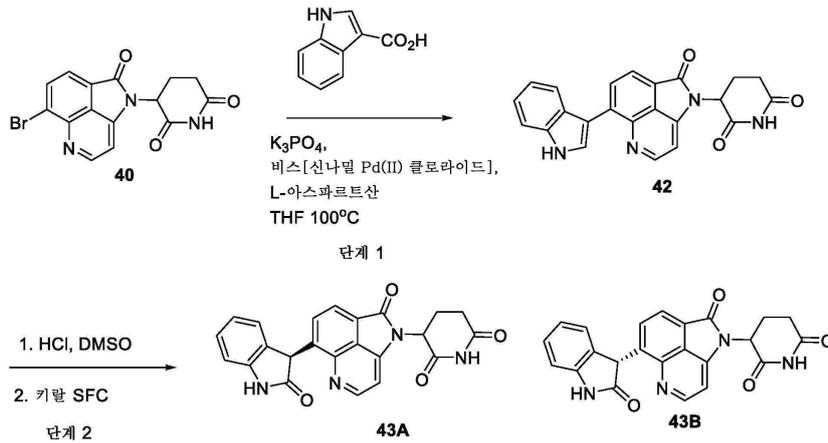
[1104] 단계 1: N-(8-브로모퀴놀린-4-일)피콜린아미드의 합성: DMF (10 vol 당량) 중 8-브로모퀴놀린-4-아민 (CAS: 65340-75-2)의 교반 현탁액에 피콜린산 (1 당량), TEA (3 당량)에 이어서 HATU (1.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 쉐킷하고, 후처리하고, 표준 프로토콜을 이용하여 정제하여 N-(8-브로모퀴놀린-4-일)피콜린아미드를 수득하였다.

[1105] 단계 2: 8-브로모피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온의 합성: 1,4-디옥산 (10 vol 당량) 중 N-(8-브로모퀴놀린-4-일)피콜린아미드 (1 당량), CoCl_2 (0.3 당량), Ag_2CO_3 (2.5 당량), 벤젠-1,3,5-트리일 트리포르메이트 (TFBen, 1.75 당량), PivOH (1 당량) 및 TEA (3 당량)의 현탁액을 문헌 [Org. Lett. 2019, 21, 5694-5698]으로부터의 절차에 따라 130°C에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 완결 시, 혼합물을 후처리하고, 표준 프로토콜을 사용하여 정제하여 8-브로모피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온을 수득하였다.

[1106] 단계 3: 3-(8-브로모-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온의 합성: 0°C에서 THF (10 vol 당량) 중 8-브로모피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온의 교반 용액에 NaH (5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 15분 동안 교반한 후, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C로 천천히 가열하고, 반응이 완결될 때까지 이 온도에서 교반하였다. 표준 후처리 및 정제로 3-(8-브로모-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온을 수득하였다.

[1107] 단계 4: 4-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-8-브로모피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온 (화합물 40)의 합성: 밀봉된 튜브에서, 3-브로모피리딘 (1 당량)을 문헌 [Aebi, J. et al. (2013)] 및 PCT 출원 번호 WO 2013079452로부터의 절차에 따라 1,4-디옥산 (0.3 M) 중 8-브로모피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온 (1 당량), 아이오딘화 구리 (I) (0.1 당량), 탄산칼륨 (2 당량) 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민 (0.2 당량)과 합하였다. 반응 혼합물을 밤새 또는 반응이 완결될 때까지 110°C에서 가열하였다. 표준 후처리 및 정제는 4-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-8-브로모피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온을 제공한다.

[1108] 실시예 19. 3-(5-옥소-8-((S)-2-옥소인돌린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 43A) 및 3-(5-옥소-8-((R)-2-옥소인돌린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 43B):



[1109]

[1110]

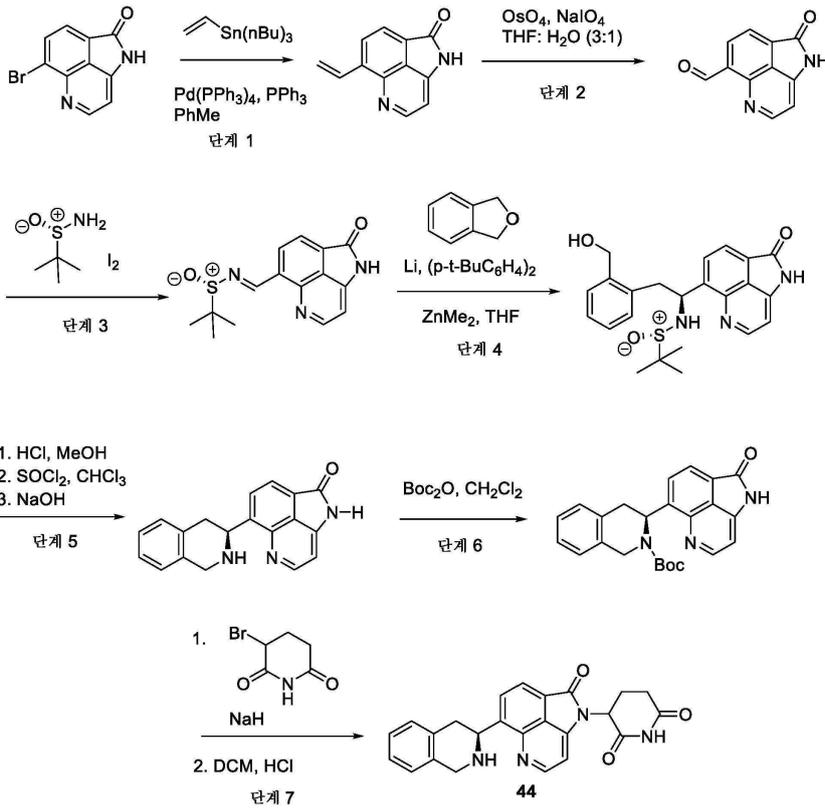
단계 1: 3-(8-(1H-인돌-3-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 42)의 합성: 문헌 [Lokhande et al. (Advanced Synthesis & Catalysis, 362(14), 2857-2863)]에 기재된 유사한 절차에 따라, THF (0.2 M) 중 1H-인돌-3-카르복실산 (1 당량), 3-(8-브로모-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 40) (1.0 당량), K₃PO₄ (2 당량), 팔라듐, 디-μ-클로로비스[(1,2,3-η)-1-페닐-2-프로펜-1-일]디- (0.2 당량) 및 L-아스파르트산 (1.0 당량)의 교반된 탈기된 용액을 밀봉하고, 100°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 시, 반응물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM, MeOH)에 의해 순차적으로 정제하여 3-(8-(1H-인돌-3-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 42)을 수득하였다.

[1111]

단계 2: 3-(5-옥소-8-((S)-2-옥소인돌린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 43A) 및 3-(5-옥소-8-((R)-2-옥소인돌린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 43B)의 합성: 3-(8-(1H-인돌-3-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 42) (1.0 mmol)을 디메틸 술폭시드 (10 당량) 중에 용해시켰다. 진한 염산 (12 N, 18 당량)을 실온에서 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 완결시, 반응 혼합물을 pH > 6으로 중화시켰다. 진한 수산화암모늄을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 상을 합하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 키랄 SFC에 의해 정제하여 3-(5-옥소-8-((S)-2-옥소인돌린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 43A) 및 3-(5-옥소-8-((R)-2-옥소인돌린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 43B)을 수득하였다.

[1112]

실시예 20. 3-(5-옥소-8-((S)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 44):



[1113]

[1114]

단계 1: 8-비닐피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온의 합성: 톨루엔 (800 mL) 중 8-브로모피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온 (179.348 mmol)의 교반 용액을 아르곤으로 20분 동안 퍼징한 후, 트리부틸 비닐 주석 (55.037 mL, 188.315 mmol), 트리페닐포스핀 (2.352 g, 8.967 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (10.363 g, 8.967 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 용액을 감압 하에 증발시키고, 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카; 구배: 헥산 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 8-비닐피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온을 수득하였다.

[1115]

단계 2: 5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르보알데히드의 합성: 물 (100 mL) 및 THF (300 mL) 중 8-비닐피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온 (112.5 mmol)의 교반 용액에 물 중 테트라옥소오스튬의 4% 용액 (572 mg, 507.35 μmol, 14.3 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 과이오딘산나트륨 (60.157 g, 281.25 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 용액을 셀라이트 층을 통해 여과하고, THF 및 EtOAc로 세척하였다. 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르보알데히드 X를 수득하였다.

[1116]

단계 3: (E)-2-메틸-N-((5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)메틸렌)프로판-2-술폰아미드의 합성: 2-메틸-2-프로판술폰아미드 (61 mg, 0.5 mmol), 5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르보알데히드 (0.5 mmol) 및 원소 아이오딘 (13 mg, 0.05 mmol)의 혼합물을 5 mL 분쇄 강철 병에 넣었다. 반응 혼합물을 30 Hz에서 20분 동안 밀링하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 Na₂S₂O₈의 포화 용액 (10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/n-헥산)로 정제하여 (E)-2-메틸-N-((5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)메틸렌)프로판-2-술폰아미드를 수득하였다.

[1117]

단계 4: N-((S)-2-(2-(히드록시메틸)페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드의 합성: 프탈란 (360 mg)의 용액을 THF (5 mL) 중 리튬 분말 (140 mg, 20.0 mmol) 및 촉매량의 DTBB (80.0 mg, 0.3 mmol)의 청색 현탁액에 아르곤 하에 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 45분 동안 교반하였다. 과량의 리튬을 여과하였다 (아르곤 하에 캐놀라에 의해 및 필터 플레이트를 사용함). ZnMe₂의 용액 (3.0 mL, 헥산 중 1.0 M)을 혼합물에 적가하였다. 혼합물의 교반을 실온에서 15분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 -65°C로 냉각시켰다. THF (0.4 mL) 중 N-((S)-2-(2-(히드록시메틸)페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로피롤

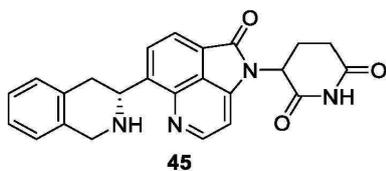
로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (1.0 mmol)의 용액을 혼합물에 적가하였다. 12시간 후, -65℃에서, 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 가수분해하였다. 혼합물을 실온에서 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 혼합물을 무수 MgSO₄로 건조시켰다. 혼합물을 증발시켰다 (15 Torr). 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 N-((S)-2-(2-(히드록시메틸)페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드를 수득하였다.

[1118] 단계 5: (S)-8-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온의 합성: 디옥산 중 4M HCl (1 mL) 용액을 0℃에서 MeOH (6 mL) 중 N-((S)-2-(2-(히드록시메틸)페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (0.50 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 혼합물을 무수 MgSO₄로 건조시켰다. 혼합물을 증발시켰다 (15 Torr). 잔류물을 클로로포름 (5 mL)에 녹였다. 티오닐 클로라이드 (1.7 mmol)를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다 (15 Torr). 생성된 잔류물을 THF (5 mL)에 용해시켰다. 5 M 수산화나트륨 용액 (10 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 격렬히 교반하였다. 혼합물을 무수 MgSO₄로 건조시켰다. 혼합물을 증발시켰다 (15 Torr). 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 클로로포름/메탄올)에 의해 정제하여 (S)-8-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온을 수득하였다.

[1119] 단계 6: tert-부틸 (S)-3-(5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트의 합성: 디옥산 (50 mL) 중 (S)-8-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온 (5.25 mmol)의 교반 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (114.68 mg, 525.45 μmol, 120.59 μL)를 실온에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 용매를 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득한 다음, 이를 DCM 중에 용해시키고, 물로 추출하였다. 유기 용매를 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 50℃에서 농축시켜 조 tert-부틸 (S)-3-(5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 잘 건조시킨 후에 사용하였다.

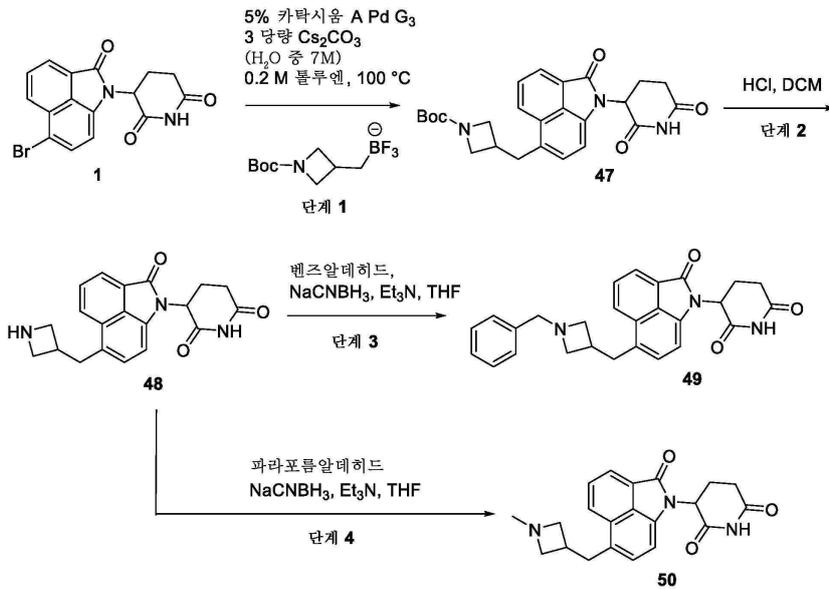
[1120] 단계 7: 3-(5-옥소-8-((S)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 44)의 합성: 0℃에서 THF (10 vol 당량) 중 tert-부틸 (S)-3-(5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (1 당량)의 용액에 NaH (광유 중 60%, 5 당량)를 첨가하고, 반응물을 이 온도에서 15분 동안 교반한 후, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 천천히 가열하고, 반응이 완결될 때까지 이 온도에서 교반하였다. 표준 후처리 및 정제는 tert-부틸 ((3S)-3-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일) 카르보네이트를 제공할 것이다. 0℃에서 DCM (10 mL) 중 tert-부틸 ((3S)-3-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일) 카르보네이트 (7.33 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 염화수소 용액 4.0 M (7.33 mmol, 20 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 용매를 진공 하에 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 디에틸 에테르 (50 mL)로 세척하여 3-(5-옥소-8-((S)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 44)을 수득하였다.

[1121] 실시예 21. 3-(5-옥소-8-((R)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 45)



[1122] [1123] 화합물 45를, 단계 3에서 2-메틸-2-프로판술폰아미드의 반대 거울상이성질체를 사용하여 상기 화합물 44의 제조에 대한 것과 유사한 방법에 의해 제조할 수 있었다.

[1124] 실시예 22. 3-(6-((1-벤질아제티딘-3-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 49) 및 3-(6-((1-메틸아제티딘-3-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 50):



[1125]

[1126] 단계 1: tert-부틸 3-((1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-6-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (화합물 47)의 합성: ((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)메틸)트리플루오로보레이트 (1.3 당량, 0.13 mmol) 및 카탁시움(CataCXium) A Pd G3 (5 mol%, 3.6 mg, 4.9 x 10⁻³ mmol)을 4 mL 바이알에 칭량 하고, 질소로 퍼징하였다. 툴루엔 0.45 mL 중 3-(6-브로모-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 1) (1 당량, 0.10 mmol)의 용액을 첨가하였다. 질소 살포된 Cs₂CO₃ 용액 (3 당량, H₂O 중 7 M, 43 μL)을 첨가하고, 반응물을 100°C에서 72시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응물을 농축시키고, 1:1 MeOH/DMSO 에 녹이고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 tert-부틸 3-((1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-6-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (화합물 47)를 수득하였다.

[1127] 단계 2: 3-(6-(아제티딘-3-일메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 48)의 합성: DCM (10 mL) 중 tert-부틸 3-((1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-6-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (화합물 47) (7.33 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 디옥산 중 염화수소 용액 4.0 M (7.33 mmol, 20 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 용매를 진공 하에 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 디에틸 에테르 (50 mL)로 세척하여 3-(6-(아제티딘-3-일메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 48)을 수득하였다.

[1128] 단계 3: 3-(6-((1-벤질아제티딘-3-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 49)의 합성: THF (2 mL) 중 3-(6-(아제티딘-3-일메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 48)의 교반 용액에 벤즈알데히드 (15.92 mg, 150.05 μmol)를 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 트리에틸 아민 (30.37 mg, 300.10 μmol, 41.83 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 다음에, 소듐 시아노보로하이드라이드 (23.57 mg, 375.12 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 반응 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 1에서 5% MeOH로 용리시키면서 정제한 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-(6-((1-벤질아제티딘-3-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온을 황색 고체로서 수득하였다.

[1129] 단계 4: 3-(6-((1-메틸아제티딘-3-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 50)의 합성: THF (2 mL) 중 3-(6-(아제티딘-3-일메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 48)의 교반 용액에 파라포름알데히드 (150.05 μmol)를 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 트리에틸 아민 (30.37 mg, 300.10 μmol, 41.83 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 다음에, 소듐 시아노보로하이드라이드 (23.57 mg, 375.12 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하

였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 반응 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수 세척액을 제공하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 1에서 5% MeOH로 용리시키면서 정제한 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-(6-((1-메틸아제티딘-3-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 50)을 황색 고체로서 수득하였다.

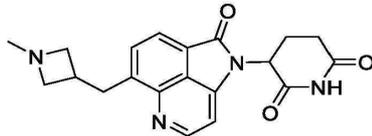
[1130] 실시예 23. 3-(8-((1-벤질아제티딘-3-일)메틸)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 51):



51

[1131] 화합물 51은 단계 1에서 3-(8-브로모-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온을 사용하여 화합물 49에 대한 절차로부터 제조할 수 있다.

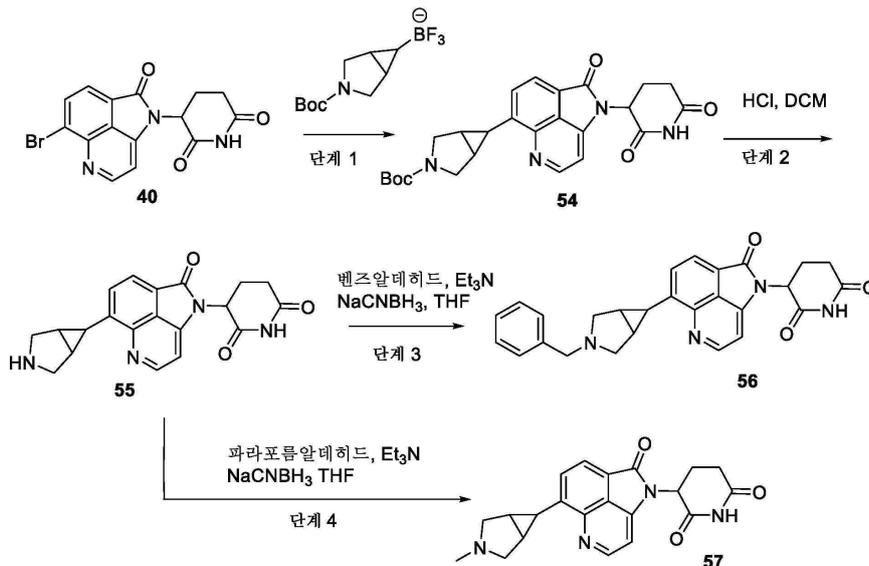
[1133] 실시예 24. 3-(8-((1-메틸아제티딘-3-일)메틸)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 52):



52

[1134] 화합물 52는 단계 1에서 3-(8-브로모-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온을 사용하여 화합물 50에 대한 절차로부터 제조할 수 있다.

[1136] 실시예 25. 3-(8-(3-벤질-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 56) 및 3-(8-(3-메틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 57):



[1137] 단계 1: 6-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (화합물 54)의 합성: 밀봉된 시험관에 아르곤 분위기 하에 상응하는 (3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)트리플루오로보레이트 (화합물 40) (0.503 mmol, 1.2 당량, 문헌 [Charette et al. (Synlett, (11) 1779-1782; 2005)]의 방법에 의해 1H-피롤-1-카르복실산, 2,5-디히드로-

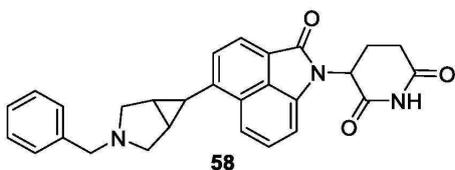
1,1-디메틸에틸 에스테르로부터 합성됨), 3-(8-브로모-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (0.419 mmol, 1.0 당량), K₃PO₄ (294 mg, 1.385 mmol, 3.3 당량), Pd(OAc)₂ (2.8 mg, 0.013 mmol, 0.03 당량), 2-비페닐디시클로헥실포스핀 (8.8 mg, 0.027 mmol, 0.06 당량) 및 톨루엔-H₂O (3:1 v/v) 1.7 mL을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 킨칭하였다. 이어서 혼합물을 Et₂O와 함께 추출 갈때기로 옮기고, 유기 상을 제거하였다. 수성상을 Et₂O (2 x 15 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 시클로프로판을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 상응하는 tert-부틸 6-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (화합물 54)를 수득하였다.

[1139] 단계 2: 3-(8-(3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 55)의 합성: DCM (10 mL) 중 tert-부틸 6-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (화합물 54) (7.33 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 디옥산 중 염화수소 용액 4.0 M (7.33 mmol, 20 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 용매를 진공 하에 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 디에틸 에테르 (50 mL)로 세척하여 3-(8-(3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 55)을 수득하였다.

[1140] 단계 3: 3-(8-(3-벤질-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 56)의 합성: THF (2 mL) 중 3-(8-(3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 55)의 교반 용액에 벤즈알데히드 (15.92 mg, 150.05 μmol)를 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 트리에틸 아민 (30.37 mg, 300.10 μmol, 41.83 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 다음에, 소듐 시아노보로히드라이드 (23.57 mg, 375.12 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 반응 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 1에서 5% MeOH로 용리시키면서 정제한 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-(8-(3-벤질-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 56)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1141] 단계 4: 3-(8-(3-메틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 57)의 합성: THF (2 mL) 중 3-(8-(3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 55)의 교반 용액에 파라포름알데히드 (150.05 μmol)를 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 트리에틸 아민 (30.37 mg, 300.10 μmol, 41.83 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 다음에, 소듐 시아노보로히드라이드 (23.57 mg, 375.12 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 반응 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 1에서 5% MeOH로 용리시키면서 정제한 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-(8-(3-메틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 57)을 황색 고체로서 수득하였다.

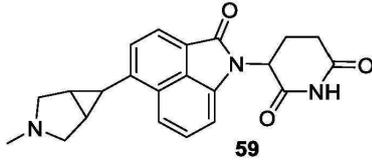
[1142] 실시예 26. 3-(5-(3-벤질-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 58):



[1143]

[1144] 화합물 58은 단계 1에서 3-(6-브로모-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온을 사용하여 화합물 56에 대한 절차로부터 제조할 수 있다.

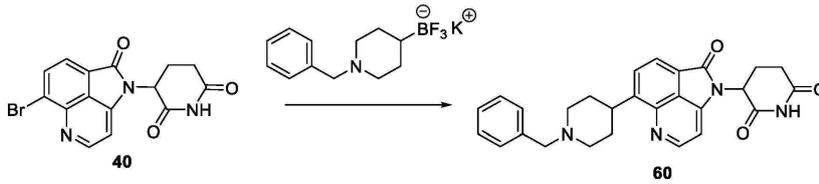
[1145] 실시예 27. 3-(5-(3-메틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온



[1146]

[1147] 화합물 59는 단계 1에서 3-(6-브로모-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온을 사용하여 화합물 57에 대한 절차로부터 제조할 수 있다.

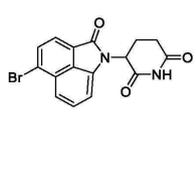
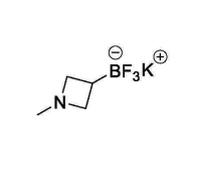
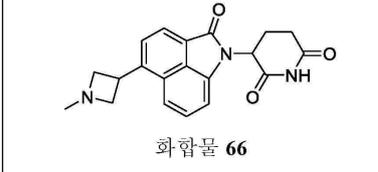
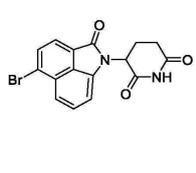
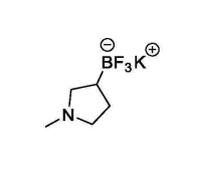
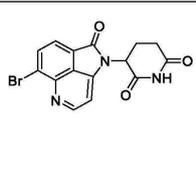
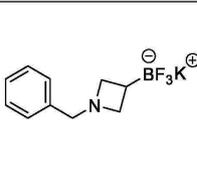
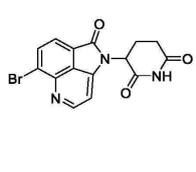
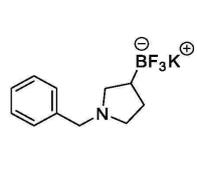
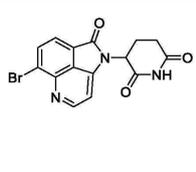
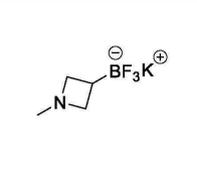
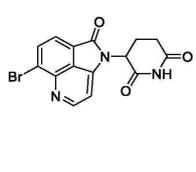
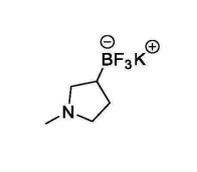
[1148] 실시예 28. 3-(8-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 60):



[1149]

[1150] 밀봉된 시험관에 칼륨 (1-벤질피페리딘-4-일)트리플루오로보레이트 (1.2 당량), 아릴 브로마이드 (1.0 당량), K_3PO_4 (3.3 당량), $Pd(OAc)_2$ (0.03 당량), 2-비페닐디시클로헥실포스핀 (0.06 당량) (화합물 40) 및 톨루엔/ H_2O (3:1 v/v, 0.1 M)를 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 $100^\circ C$ 에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 켄칭하였다. 이어서 혼합물을 Et_2O (x3)로 추출한 후, 합한 유기 층을 염수 (x1)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 여과하고, 조 잔류물로 농축시켰다. 이어서 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 생성물 3-(8-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 60)을 수득하였다.

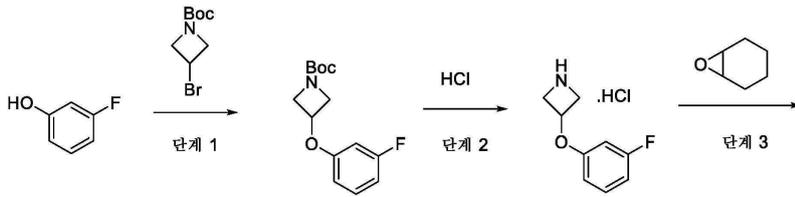
[1151] 화합물 61 - 화합물 71을 3-(8-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 60)의 제조에 대해 실시예 28에 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 표에서의 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

		 화합물 66
		 화합물 67
		 화합물 68
		 화합물 69
		 화합물 70
		 화합물 71

[1153]

[1154]

화합물 72 - 화합물 75를 3-(2-옥소-5-((S)-2-페닐피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 18)의 제조에 대해 실시예 7에 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 표로부터의 적절한 아민 출발 물질을 사용하여 제조하였다.



[1158]

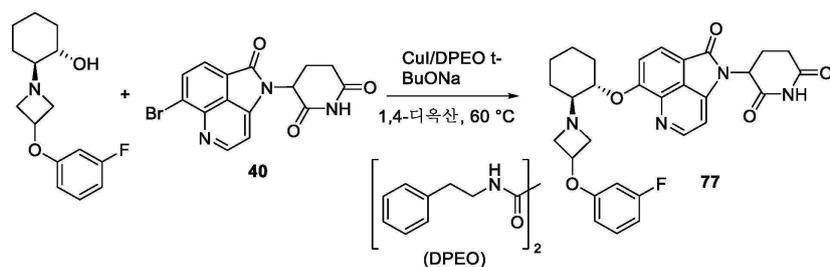
[1159] 단계 1: tert-부틸 3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트: THF (0.1 M) 중 3-플루오로페놀 (1 당량) 의 냉각된 (0°C) 용액에 NaH (2 당량, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 조금씩 첨가한 후, tert-부틸 3-브로모아제티딘-1-카르복실레이트 (THF 중 1 당량)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 이어서 혼합물을 LCMS/TLC에 의해 모니터링하면서 교반하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물로 켄칭하였다. 표준 후처리 및 정제 절차는 생성물 tert-부틸 3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트를 전달할 것이다.

[1160] 단계 2: 3-(3-플루오로페녹시)아제티딘 히드로클로라이드: tert-부틸 3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트 (1 당량)를 HCl (1,4-디옥산 중 4 M, 20 당량) 중에 현탁시키고, LCMS/TLC에 의해 모니터링하면서 실온에서 교반하였다. 반응 완결 시, 혼합물을 3-(3-플루오로페녹시)아제티딘 히드로클로라이드로서 농축 건조시키고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1161] 단계 3: (트랜스)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)시클로헥산-1-올: 3-(3-플루오로페녹시)아제티딘 히드로클로라이드 (1 당량)를 DMSO (0.1 M) 중에 현탁시킨 후, K₂CO₃ (3 당량)를 조금씩 첨가하였다. 이어서 7-옥사비시클로[4.1.0]헵탄 (1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 출발 물질이 소모될 때까지 현탁액을 100°C로 가열하였다. 반응 완결시, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 켄칭하였다. 표준 후처리 및 정제 절차에 의해 생성물 (트랜스)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)시클로헥산-1-올을 수득하였다.

[1162] 단계 4: 3-(5-(((트랜스)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 76): DMSO (0.1 M) 중 (트랜스)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)시클로헥산-1-올 (1 당량)의 현탁액에 DIPEA (3 당량)에 이어서 화합물 17 (1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 TLC/LCMS에 의해 입증된 바와 같이 출발 물질이 소모될 때까지 교반하면서 100°C로 가열하였다. 반응 완결시, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 켄칭하였다. 표준 후처리 및 정제 절차로 생성물 3-(5-(((트랜스)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 76)을 수득하였다.

[1163] 실시예 30. 3-(8-(((트랜스)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 77):

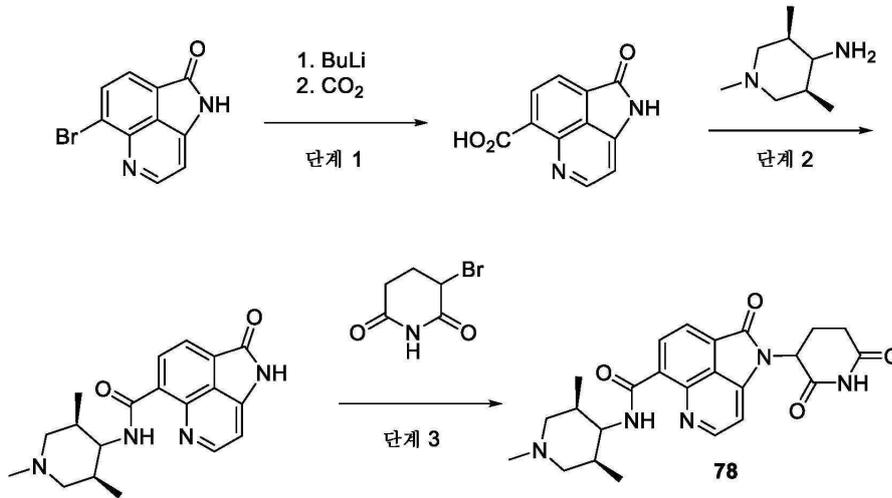


[1164]

[1165] 문헌 [Chen et al. (J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 3541-3549)]에 기재된 바와 같이, 3-(8-브로모-5-옥소피롤

로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 40)(1 당량), CuI (0.01 당량), t-BuONa (1.2 당량), DPEO (0.01 당량), (트랜스)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)시클로헥산-1-올 (1 당량), 4Å MS (400-500 mg/5 mmol SM)를 아르곤 분위기 하에 1,4-디옥산 (2 M) 중에 현탁시켰다. 이어서 혼합물을 격렬히 교반하면서 80℃로 24시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NH₄Cl (수성)로 산성화시킨 후, EtOAc로 희석하고, 추출하였다 (x3). 합한 유기 층을 염수 (x1)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 여과하고, 조 잔류물로 농축시키고, 이를 표준 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 3-(8-(((트랜스)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온을 수득하였다.

[1166] 실시예 31. 4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-N-((3R,5S)-1,3,5-트리메틸피페리딘-4-일)-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르복사미드 (화합물 78):

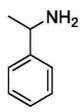
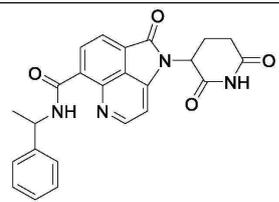


[1167] 단계 1: 5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르복실산: Et₂O (0.1 M) 중 8-브로모피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온 (1 당량)의 냉각된 용액 (-78℃)에 (n-BuLi 용액, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서 CO₂ 가스를 용액 (염화칼슘 플러그를 통해 건조된 드라이 아이스 방출제) 내로 캐놀라삽입하고, 출발 물질이 소모될 때까지 반응을 모니터링하였다. 반응 완결시, 용액을 실온으로 서서히 가운한 후, NH₄Cl 수용액으로 조심스럽게 켄칭하였다. 표준 후처리 및 정제 절차로 5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르복실산을 생성물로서 수득할 것이다.

[1169] 단계 2: 4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-N-((3R,5S)-1,3,5-트리메틸피페리딘-4-일)-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르복사미드: DMF (0.1 M) 중 5-옥소-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르복실산 (1 당량)의 용액에 실온에서 (3R,5S)-1,3,5-트리메틸피페리딘-4-아민 (1 당량), DIPEA (2 당량) 및 HATU (1 당량)를 첨가하였다. 이어서 반응을 TLC/LCMS를 통해 모니터링하고, 반응 완결 시 혼합물을 H₂O의 첨가에 의해 켄칭하였다. 표준 후처리 및 정제 절차로 4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-N-((3R,5S)-1,3,5-트리메틸피페리딘-4-일)-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르복사미드를 생성물로서 수득하였다.

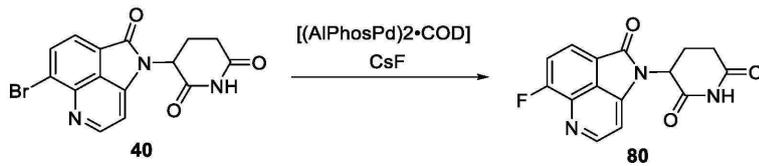
[1170] 단계 3: 4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-N-((3R,5S)-1,3,5-트리메틸피페리딘-4-일)-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르복사미드 (화합물 78): THF (0.1 M) 중 4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-N-((3R,5S)-1,3,5-트리메틸피페리딘-4-일)-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르복사미드 (1 당량)의 용액에 0℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산액 (10 당량))를 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 혼합물을 이어서 실온으로 가운하고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (5 당량)을 첨가하였다. 이어서 출발 물질이 소모될 때까지 혼합물을 70℃에서 가열하면서 교반하였다. 반응 완결시, 분쇄된 얼음을 첨가하여 혼합물을 켄칭하였다. 표준 후처리 및 정제 절차로 4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-N-((3R,5S)-1,3,5-트리메틸피페리딘-4-일)-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르복사미드 (화합물 78)를 생성물로서 수득할 것이다.

[1171] 화합물 79를 4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-N-((3R,5S)-1,3,5-트리메틸피페리딘-4-일)-4,5-디히드로피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-8-카르복사미드 (화합물 78)의 제조에 대해 실시예 31에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여 표로부터의 적절한 아민 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

단계 2 아민 출발 물질	단계 3 생성물
	 화합물 79

[1172]

[1173] 실시예 32. 3-(8-플루오로-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 80):

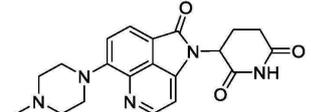
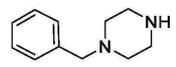
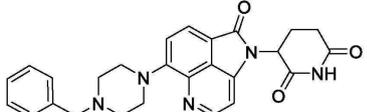


[1174]

[1175] 문헌 [Sather et al. (J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 13433-13438)]의 절차에 기재된 바와 같이, 톨루엔 (0.1 M) 중 3-(8-브로모-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 40) (1 당량)의 용액에 불활성 분위기 하에 CsF (3 당량) 및 [(AlPhosPd)₂·COD] (0.01 당량)를 첨가하였다. 이어서 반응이 완결될 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 완결시, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 조 여과물을 잔류물로 농축시키고, 이를 표준 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 3-(8-플루오로-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 80)을 생성물로서 수득하였다.

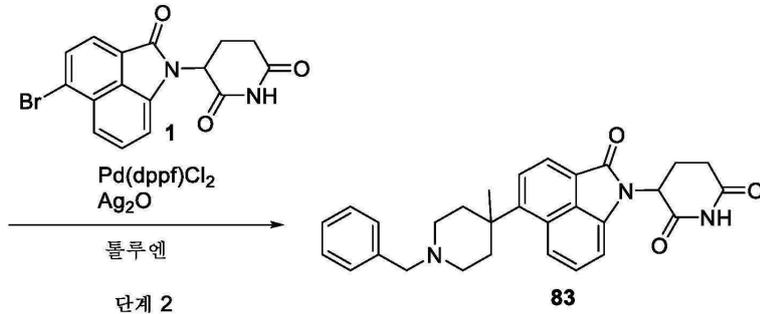
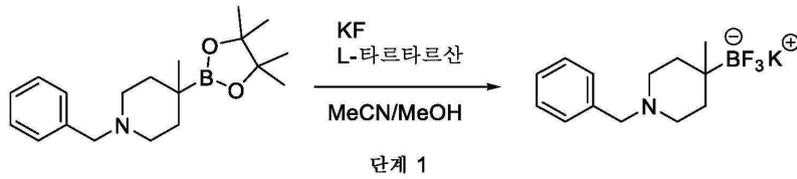
[1176]

화합물 81 - 화합물 82를 3-(2-옥소-5-((S)-2-페닐피롤리딘-1-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 18)의 제조에 대해 실시예 32에 기재된 바와 동일한 절차를 이용하고 3-(8-플루오로-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 80) 및 표로부터의 적절한 아민 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

아민 출발 물질	생성물
	 화합물 81
	 화합물 82

[1177]

[1178] 실시예 33. 3-(5-(1-벤질-4-메틸피페리딘-4-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 83):



[1179]

[1180]

단계 1: 칼륨 (1-벤질-4-메틸피페리딘-4-일)트리플루오로보레이트: 1-벤질-4-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피페리딘을 문헌 [Friese et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 9561-9564]으로부터의 보고된 절차에 따라 제조하고, 문헌 [Lennox et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 9385-9388]으로부터의 표준 보고된 절차에 따라 칼륨 (1-벤질-4-메틸피페리딘-4-일)트리플루오로보레이트로 전환시켰다.

[1181]

단계 2: 3-(5-(1-벤질-4-메틸피페리딘-4-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온: 톨루엔 (0.1 M) 중 칼륨 (1-벤질-4-메틸피페리딘-4-일)트리플루오로보레이트 (1 당량), Pd(dppf)Cl₂ (0.1 당량), Ag₂O (2 당량) 및 화합물 1 (1 당량)의 용액을 불활성 분위기 하에 100°C에서 가열하였다. 반응을 TLC/LCMS로 모니터링하고, 출발 물질의 소모시 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 표준 후처리 및 정제 절차는 3-(5-(1-벤질-4-메틸피페리딘-4-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 83)을 생성물로서 제공할 것이다.

[1182]

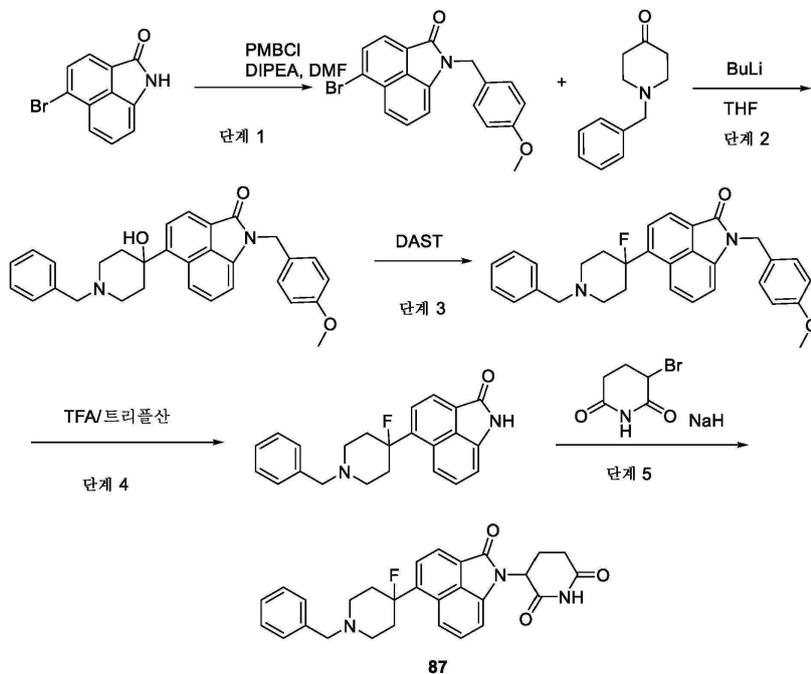
화합물 84 - 화합물 86을 3-(5-(1-벤질-4-메틸피페리딘-4-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 83)의 제조에 대해 실시예 33에 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 표로부터의 적절한 보론산 에스테르 및 아릴 브로마이드를 사용하여 제조하였다.

단계 1 보론산 에스테르 출발 물질	단계 2 아릴 브로마이드	생성물
		 화합물 84
		 화합물 85
		 화합물 86

[1183]

[1184]

실시예 34. 3-(5-(1-벤질-4-플루오로피페리딘-4-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 87):

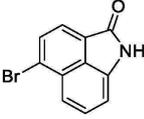
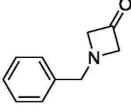
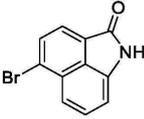
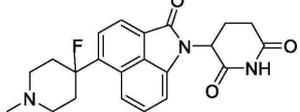
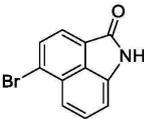
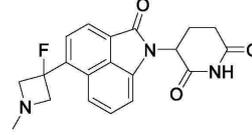
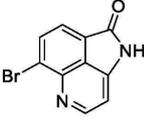
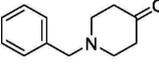
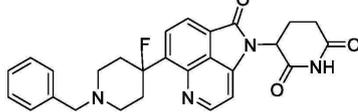
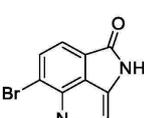
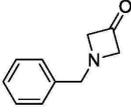
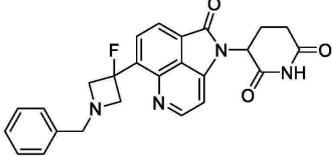


[1185]

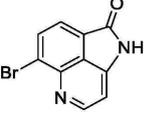
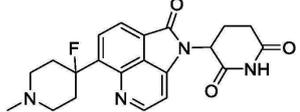
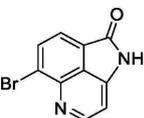
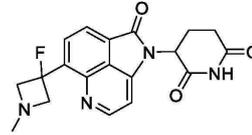
[1186]

단계 1: 5-브로모-1-(4-메톡시벤질)벤조[cd]인돌-2(1H)-온: DMF (0.1 M) 중 5-브로모벤조[cd]인돌-2(1H)-온 (1 당량)의 용액에 DIPEA (2 당량)에 이어서 PMBCl (1.1 당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 TLC/LCMS에 의해 모니터링하면서 교반하였다. 반응 완결시, 혼합물을 H₂O의 첨가를 통해 퀀칭하였다. 표준 후처리 및 정제 절차로 5-브로모-1-(4-메톡시벤질)벤조[cd]인돌-2(1H)-온을 생성물로서 수득하였다.

- [1187] 단계 2: 5-(1-벤질-4-히드록시피페리딘-4-일)-1-(4-메톡시벤질)벤조[cd]인돌-2(1H)-온: THF (0.1 M) 중 5-브로모-1-(4-메톡시벤질)벤조[cd]인돌-2(1H)-온 (1 당량)의 냉각된 (-78℃) 용액에 BuLi (2 당량)를 적가하고, 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서 1-벤질피페리딘-4-온 (1 당량)을 반응 혼합물에 후속적으로 첨가하고, 반응 완결이 분명해질 때까지 주위 온도에서 교반을 계속하였다. 반응 완결시 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, H₂O의 첨가를 통해 조심스럽게 케칭하였다. 표준 후처리 및 정제 절차로 5-(1-벤질-4-히드록시피페리딘-4-일)-1-(4-메톡시벤질)벤조[cd]인돌-2(1H)-온을 생성물로서 수득하였다.
- [1188] 단계 3: 5-(1-벤질-4-플루오로피페리딘-4-일)-1-(4-메톡시벤질)벤조[cd]인돌-2(1H)-온: DCM (0.1 M) 중 5-(1-벤질-4-히드록시피페리딘-4-일)-1-(4-메톡시벤질)벤조[cd]인돌-2(1H)-온 (1 당량)의 냉각된 (0℃) 용액에 DAST (1.5 당량)를 적가하였다. 반응 완결이 분명해질 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 완결시, 혼합물을 농축 건조시켰다. 표준 후처리 및 정제 절차로 5-(1-벤질-4-플루오로피페리딘-4-일)-1-(4-메톡시벤질)벤조[cd]인돌-2(1H)-온을 생성물로서 수득하였다.
- [1189] 단계 4: 5-(1-벤질-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조[cd]인돌-2(1H)-온: 5-(1-벤질-4-플루오로피페리딘-4-일)-1-(4-메톡시벤질)벤조[cd]인돌-2(1H)-온 (1 당량)을 실온에서 TFA (0.1 M) 중에 현탁시킨 후, 트리플산 (5 당량)을 적가하고, 출발 물질이 소모될 때까지 반응 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 반응 완결시, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시켰다. 표준 후처리 및 정제 절차로 5-(1-벤질-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조[cd]인돌-2(1H)-온을 생성물로서 수득하였다.
- [1190] 단계 5: 3-(5-(1-벤질-4-플루오로피페리딘-4-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 87): THF 중 5-(1-벤질-4-플루오로피페리딘-4-일)벤조[cd]인돌-2(1H)-온 (1 당량)의 냉각된 (0℃) 용액에 NaH (10 당량, 팜유 중 60% 분산액)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 후속적으로 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (5 당량)을 첨가한 후, 반응 완결이 분명해질 때까지 혼합물을 환류로 가열하였다. 반응 완결시, 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, H₂O로 조심스럽게 케칭하였다. 표준 후처리 및 정제 절차로 3-(5-(1-벤질-4-플루오로피페리딘-4-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온을 생성물로서 수득하였다.
- [1191] 화합물 88 - 화합물 95를 3-(5-(1-벤질-4-플루오로피페리딘-4-일)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 87)의 제조에 대해 실시예 34에 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 표로부터의 적절한 아릴 브로마이드 및 케톤을 사용하여 제조하였다.

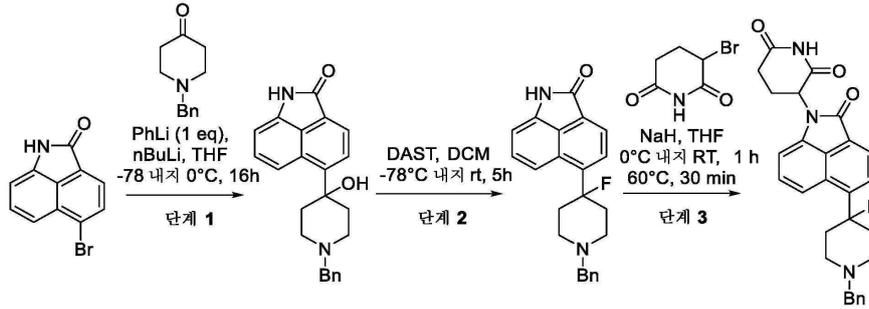
단계 1 아릴 브로마이드	단계 2 케톤	생성물
		 <p style="text-align: center;">화합물 89</p>
		 <p style="text-align: center;">화합물 90</p>
		 <p style="text-align: center;">화합물 91</p>
		 <p style="text-align: center;">화합물 92</p>
		 <p style="text-align: center;">화합물 93</p>

[1192]

		 <p style="text-align: center;">화합물 94</p>
		 <p style="text-align: center;">화합물 95</p>

[1193]

[1194] 실시예 35: 3-[5-(1-벤질-4-플루오로-4-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 96)



[1195]

[1196] 단계 1: 건조 THF (5.0 mL) 중 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (400 mg, 1.61 mmol)의 교반 용액에 불활성 분위기 하에 -78°C에서 페닐리튬, 디-n-부틸 에테르 중 1.8M (135.52 mg, 1.61 mmol, 167.30 μ L)을 첨가하고, 반응물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 이어서 부틸리튬 (113.62 mg, 1.77 mmol)을 동일한 온도에서 첨가하였다. 첨가 후, 온도를 -40°C로 상승시키고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 건조 THF (5.0 mL) 중 1-벤질피페리딘-4-온 (305.16 mg, 1.61 mmol, 287.88 μ L)의 용액을 -78°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하였다. 합한 유기 층을 물/염수로 세척하고, 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 0-5% MeOH-DCM을 사용하여 정제하여 5-(1-벤질-4-히드록시-4-피페리딜)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (255 mg, 569.15 μ mol, 35% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 5H), 6.93 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 5.4 (br m, 1H), 3.64 (br, 2H), 2.74-2.66 (br, 4H), 2.32 (br m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H).

[1197] 단계 2: 무수 DCM (15.0 mL) 중 5-(1-벤질-4-히드록시-4-피페리딜)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (150 mg, 418.49 μ mol)의 용액에 N-에틸-N-(트리플루오로- 1^4 -술폰닐)에탄아민 (337.28 mg, 2.09 mmol, 276.46 μ L)을 -78°C에서 불활성 분위기 하에 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 10% MeOH-DCM (20 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하였다. 유기 상을 물/염수로 세척하고, 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-5% MeOH-DCM을 사용하여 정제하여 5-(1-벤질-4-플루오로-4-피페리딜)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (70 mg, 185.28 μ mol, 44% 수율)을 갈색빛 검으로서 수득하였다. LC-MS(ES $^+$): m/z 361.39 [M + H] $^+$.

[1198] 단계 3: 건조 THF (5 mL) 중 5-(1-벤질-4-플루오로-4-피페리딜)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (70 mg, 194.22 μ mol)의 냉각된 용액에, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액) (74.42 mg, 1.94 mmol)을 온도를 < 5°C로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (186.46 mg, 971.08 μ mol)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 빙냉수 (10 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 3-[5-(1-벤질-4-플루오로-4-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC에 의해 정제하여 3-[5-(1-벤질-4-플루오로-4-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 96, 36 mg, 74.00 μ mol, 38% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.88 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.52 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 4H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.46-5.44 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.97-2.85 (m, 4H), 2.77-2.63 (m, 3H), 2.49-2.18 (m, 4H), 2.09 (m, 1H); LC-MS(ES $^+$): m/z 472.28 [M + H] $^+$.

[1199] 3-[5-(4-플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 97)

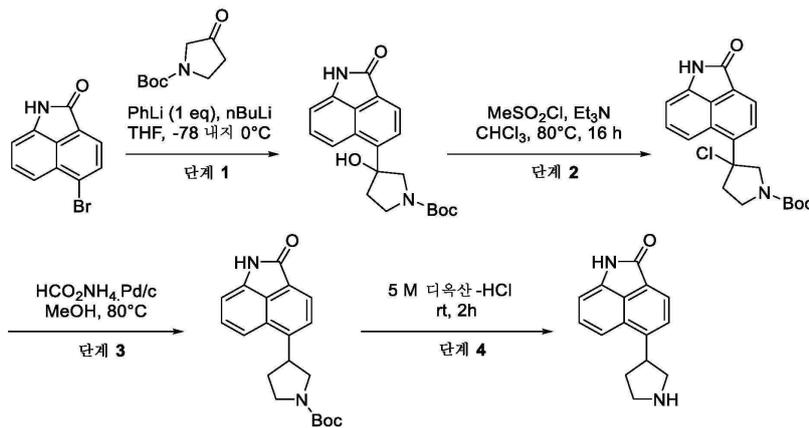


[1200]

[1201] 화합물 97을 실질적으로 화합물 96의 합성에 따라 제조하였다.

[1202] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.12$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.76$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.48$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.24$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.24$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 12.32, 4.84$ Hz, 1H), 2.94-2.91 (m, 3H), 2.79-2.49 (m, 3H), 2.43-2.32 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.2-2.07 (m, 2H); LC-MS(ES^+): m/z 396.37 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

[1203] 실시예 36: 5-(1-클로로피롤리딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온의 합성



[1204]

[1205] 단계 1: 불꽃 건조된 100 mL 2구 둥근 바닥 플라스크에서 N_2 하에, 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (1 g, 4.03 mmol)을 건조 THF (10.0 mL) 중에 용해시키고, 디-n-부틸 에테르 중 페닐리튬 (1.9 M, 2.12 mL)을 -78°C 에서 첨가하였다. 생성된 용액을 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 부틸리튬 (1.66 M, 2.67 mL)을 -78°C 에서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 온도를 -40°C 로 증가되도록 하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 건조 THF (10.0 mL) 중 tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (746.63 mg, 4.03 mmol)의 용액을 -78°C 에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 염화암모늄 용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (40 x 2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 반응물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 0-5% MeOH-DCM을 사용하여 정제하여 tert-부틸 3-히드록시-3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (490.0 mg, 1.10 mmol, 27% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 299.17 [$\text{M} - \text{tBu} + \text{H}$] $^+$.

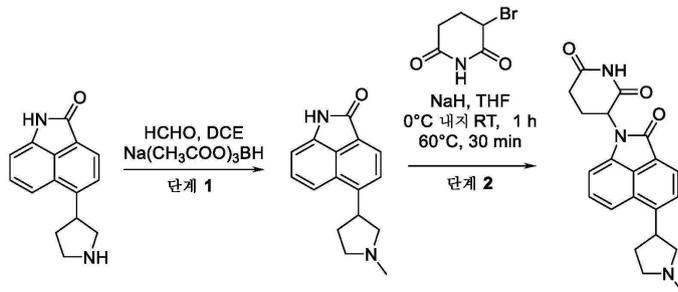
[1206] 단계 2: HPLC 등급 CHCl_3 (10.0 mL) 중 tert-부틸 3-히드록시-3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (386 mg, 1.09 mmol)의 용액에 트리에틸아민, 99% (440.85 mg, 4.36 mmol, 607.23 μL)를 0°C 에서 첨가하고, 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (509.24 mg, 4.36 mmol, 344.08 μL)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 80°C 에서 16시간 동안 환류하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하고, 유기 층을 포화 중탄산나트륨 용액에 이어서 물 및 염수 용액으로 세척하였다. 합한 유기 상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 3-클로로-3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)피롤리딘-1-카

르복실레이트 (400 mg, 1.07 mmol, 99% 수율)를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 정제 및 특징화 없이 사용하였다.

[1207] 단계 3: 메탄올 (6.0 mL) 중 조 tert-부틸 3-클로로-3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 1.07 mmol)의 교반 용액에 실온에서 포름산암모늄, 99% (676.53 mg, 10.73 mmol, 528.54 μ L), Pd/C (45.62 mg, 375.66 μ mol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 밀봉된 바이알 중에서 70°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 10% MeOH-DCM으로 세척하였다. 이어서 합한 여과물을 냉수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (360 mg, 531.92 μ mol, 50% 수율)를 조 화합물로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 339.1 [M + H]⁺.

[1208] 단계 4: 디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (360.0 mg, 1.06 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 4 M 디옥산-HCl (10 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 수득된 고체를 에테르 및 펜탄으로 세척하여 5-(1-클로로피롤리딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 히드로클로라이드 (290.0 mg, 931.86 μ mol, 88% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 239.1 [M + H]⁺.

[1209] 실시예 37: 3-[5-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 98)의 합성

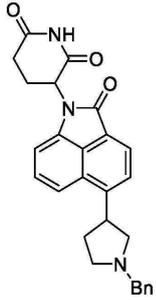


[1210]

[1211] 단계 1: 오븐 건조된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 5-피롤리딘-3-일-1H-벤조[cd]인돌-2-온;히드로클로라이드 (290 mg, 1.06 mmol) 및 포름알데히드 (31.69 mg, 1.06 mmol, 29.35 μ L)를 메탄올 (2.0 mL)- DCM (5.0 mL) 중 에 용해시켰다. 이 용액에, 트리에틸아민 (106.81 mg, 1.06 mmol, 147.12 μ L) 및 아세트산 (126.77 mg, 2.11 mmol, 및 120.73 μ L)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 5-6시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서 반응 혼합물을 0°C에서 냉각시키고, 소듐;트리아세톡시보라나이드 (1.12 g, 5.28 mmol)를 첨가하고, 교반을 실온에서 16시간 동안 계속하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 조 화합물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-10% MeOH-DCM을 사용하여 정제하여 8-(1-메틸피롤리딘-3-일)-15,16-디아자트리시클로도데카-1(8),2(9),3(10),4(15),11-펜타엔-14-온 (110 mg, 269.25 μ mol, 26% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 253.34 [M + H]⁺.

[1212] 단계 2: 건조 THF (5 mL) 중 5-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (110 mg, 435.97 μ mol)의 냉각된 용액에, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(417.62 mg, 10.44 mmol)을 온도를 < 5°C로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (1.00 g, 5.23 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 용액을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 5-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온의 완전한 소모 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 빙냉수 (5 mL)의 첨가로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 반응물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 3-[5-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 98, 10.0 mg, 26.00 μ mol, 6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.68 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 12.84, 5.32 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.96- 2.62 (m, 6H), 2.77- 2.62 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.90 (m, 1H). LC-MS(ES⁺): m/z 364.25 [M + H]⁺.

[1213] 3-[5-(1-벤질피롤리딘-3-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 99)



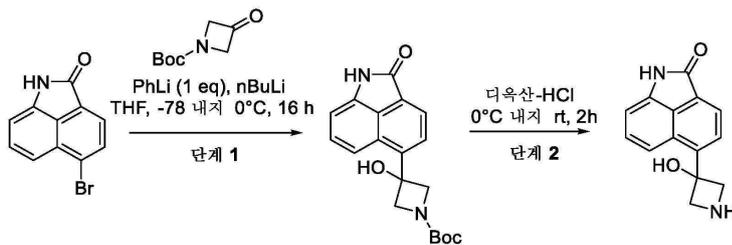
[1214]

[1215] 화합물 99를 실질적으로 화합물 98의 합성에 따라 제조하였다.

[1216] LC-MS(ES⁺): m/z 440.3 [M + H]⁺.

[1217] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.08 Hz, 1H), 7.38 (br d, J = 7.04 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.28 Hz, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.13(d, J = 7.16 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 12.84, 5.32 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.72-3.69 (br m, 2H), 2.96- 2.89 (m, 5H), 2.8-2.73 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H).

[1218] 실시예 38: 5-(3-히드록시아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온의 합성

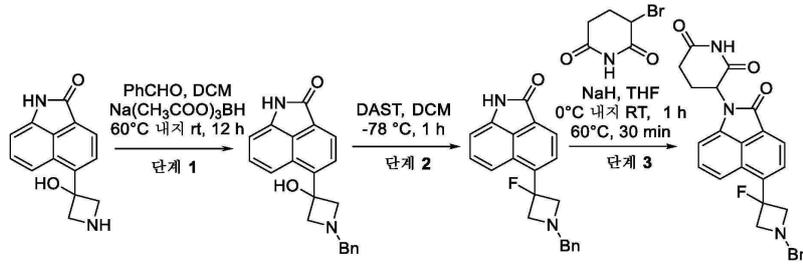


[1219]

[1220] 단계 1: 불꽃 건조된 2구 둥근 바닥 플라스크에서 N₂ 분위기 하에, 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (1.0 g, 4.03 mmol)을 건조 THF (5.0 mL) 중에 용해시키고, -78°C에서 냉각시켰다. 이 냉각된 용액에, 디-n-부틸 에테르 중 페닐리튬 (1.8 M, 2.24 mL)을 첨가하고, 반응물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 이어서 동일한 온도에서 부틸리튬 (1.62 M, 2.74 mL)을 첨가하였다. 첨가한 후, 온도를 -40°C로 증가되도록 하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. -78°C에서 건조 THF (5.0 mL) 중 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트 (690.09 mg, 4.03 mmol, 287.88 μL)의 용액을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온에서 가온되도록 하고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. TLC로부터 입증된 바와 같은 새로운 스팟의 형성 후, 반응 혼합물을 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 합한 유기 층을 물/염수로 세척하고, 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 이어서 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-5% MeOH-DCM을 사용하여 정제하여 tert-부틸 3-히드록시-3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (339 mg, 870.78 μmol, 22% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 341.35 [M + H]⁺.

[1221] 단계 2: 4 M 디옥산-HCl (10 mL)을 디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 3-히드록시-3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (340 mg, 998.91 μmol)의 냉각된 용액에 0°C에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 휘발성 물질을 제거하여 조 5-(3-히드록시아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 히드록로라이드 (280 mg, 715.25 μmol, 72% 수율)를 수득하였으며, 이를 트리에틸아민 (pH~ 7)으로 중화시킨 후, 후속 단계에 사용하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 241.16 [M + H]⁺.

[1222] 실시예 39: 3-[5-(1-벤질-3-플루오로-아제티딘-3-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 100)의 합성



[1223]

[1224]

단계 1: 무수 DCM (5.0 mL) 중 5-(3-히드록시아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (120 mg, 499.47 μmol)의 잘 교반된 용액에 질소 분위기 하에 벤즈알데히드 (79.51 mg, 749.20 μmol , 76.45 μL)에 이어서 아세트산 (59.99 mg, 998.93 μmol , 57.13 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열한 후, 이를 실온에서 냉각시키고, 소듐;트리아세톡시보라나이드 (529.29 mg, 2.50 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 추가로 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응물을 DCM (25 mL)으로 희석하고, NaHCO_3 용액으로 중화시켰다. 유기 상을 물/염수로 세척하고, 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(1-벤질-3-히드록시-아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (105 mg, 310.48 μmol , 62% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 331.37 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1225]

단계 2: 무수 DCM (10.0 mL) 중 5-(1-벤질-3-히드록시-아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (84 mg, 254.25 μmol)의 용액에 N-에틸-N-(트리플루오로- $\text{S}^{\wedge}\{4\}$ -솔파닐)에탄아민 (204.92 mg, 1.27 mmol, 167.96 μL)을 -78°C에서 시린지를 통해 적가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하고, NaHCO_3 용액으로 중화시켰다. 유기 상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 감압 하에 건조시켜 5-(1-벤질-3-플루오로-아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (80 mg, 161.27 μmol , 63% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES^+): m/z 333.38 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1226]

단계 3: 건조 THF (5 mL) 중 5-(1-벤질-3-플루오로-아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (84 mg, 252.73 μmol)의 냉각된 용액에, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(96.84 mg, 2.53 mmol)을 온도를 < 5°C로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (242.63 mg, 1.26 mmol)을 여기에 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 생성된 용액을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 5-(1-벤질-3-플루오로-아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온의 완전한 소모 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 빙냉수 (10 mL)를 첨가하여 쿨링하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 3-[5-(1-벤질-3-플루오로-아제티딘-3-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 100, 15.2 mg, 32.72 μmol , 12.95% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.16 (br, 1H), 8.0 (br, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.58 (t, $J = 7.28$ Hz, 1H), 7.39 (br, 5H), 7.22 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 12.84, 5.2$ Hz, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.8-4.0 (br, 4H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H); LC-MS(ES^+): m/z 444.30 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1227] 3-[5-(3-플루오로-1-메틸-아제티딘-3-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 101)



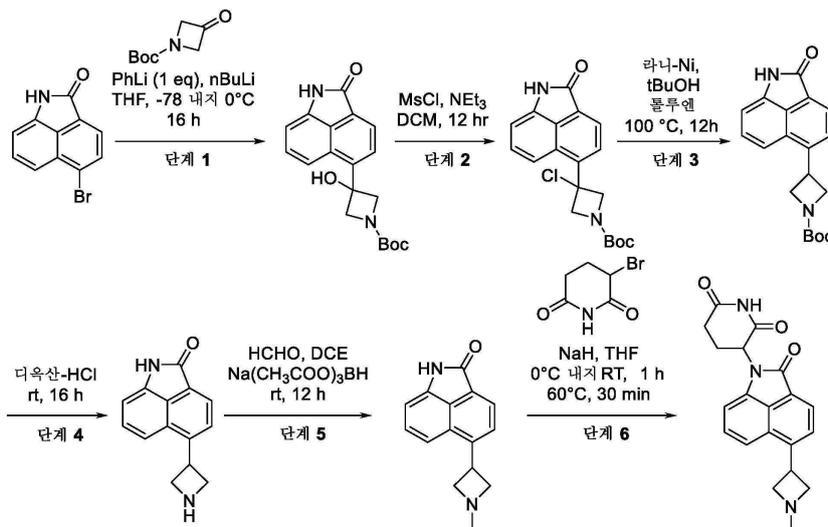
[1228]

[1229] 화합물 101을 실질적으로 화합물 100의 합성에 따라 제조하였다.

[1230] LC-MS(ES⁺): m/z 368.27 [M + H]⁺.

[1231] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.57 (t, J = 7.28 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 3.94-3.8 (m, 4H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.12-2.10 (m, 1H).

[1232] 실시예 40: 3-[5-(1-메틸아제티딘-3-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 102)의 합성



[1233]

[1234] 단계 1: 건조 THF (10.0 mL) 중 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (1g, 4.03 mmol)의 교반 용액에 아르곤 분위기 하에 -78°C에서 디-n-부틸 에테르 중 페닐리튬 (1.9 M, 2.12 mL)을 첨가하고, 반응물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 이어서 -78°C에서 부틸리튬 (1.62 M, 2.74 mL)을 첨가하였다. 첨가 후, 온도를 -40°C로 증가되도록 하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. THF (10.0 mL) 중 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트 (690.09 mg, 4.03 mmol)의 용액을 -78°C에서 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 반응물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-5% MeOH-DCM을 사용하여 정제하여 tert-부틸 3-히드록시-3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (390.0 mg, 1.05 mmol, 26% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 341.39 [M + H]⁺.

[1235] 단계 2: HPLC 등급 CHCl₃ (10.0 mL) 중 tert-부틸 3-히드록시-3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (360 mg, 1.06 mmol)의 용액에 트리에틸아민, 99% (428.10 mg, 4.23 mmol, 589.67 μL)를 0°C에서 첨가하고, 10분 동안 교반하고, 이어서 메탄술폰닐 클로라이드 (484.63 mg, 4.23 mmol, 327.45 μL)를 첨가하였다. 이어서 생성된 용액을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 중탄산나트륨 용액/염수로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에

서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 tert-부틸 3-클로로-3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (428 mg, 644.11 μmol , 61% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES^+): m/z 359.32 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

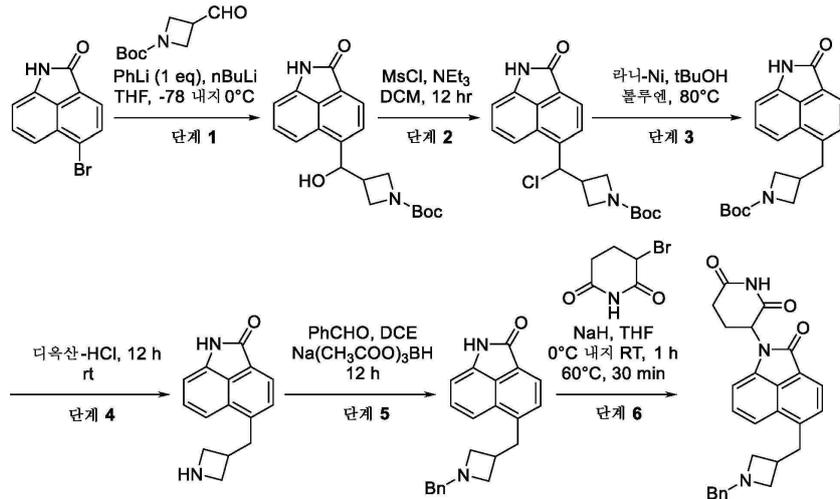
[1236] 단계 3: tert-부탄올 (4 mL) 및 톨루엔 (4 mL) 중 tert-부틸 3-클로로-3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (428 mg, 1.19 mmol)의 현탁액에 라니 니켈 2800, H_2O 중 슬러리, 활성 촉매 (1.02 g, 11.93 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 탈기한 후, 100°C에서 12시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 10% MeOH/DCM으로 세척하였다. 이어서 합한 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (370 mg, 489.34 μmol , 41% 수율)를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES^+): m/z 325.39 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1237] 단계 4: 1,4-디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (370.0 mg, 1.14 mmol)의 교반 용액에, 4 M 디옥산-HCl (1.14 mmol, 10 mL)을 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 고체를 수득하였으며, 이를 에테르 및 펜탄으로 세척하여 5-(1-클로로아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 히드로클로라이드 (290.0 mg, 478.16 μmol , 42% 수율)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES^+): m/z 225.36 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1238] 단계 5: HPLC 등급 DCM- MeOH (5:2, v/v, 7 mL) 중 5-(1-클로로아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온.HCl (90.0 mg, 1.11 mmol)의 잘 교반된 용액에 트리에틸아민, 99% (112.55 mg, 1.11 mmol, 155.03 μL)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 포름알데히드 (66.81 mg, 2.22 mmol, 61.86 μL) 및 아세트산 (133.59 mg, 2.22 mmol, 127.23 μL)을 첨가하였다. 이어서 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열하고, 이것을 실온이 되게 한 후, 나트륨;트리아세톡시보라뉴이드 (1.22 g, 5.75 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 추가로 12시간 동안 교반되도록 하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 DCM 중 10% MeOH (50 mL)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액에 이어서 물/염수 용액으로 세척하였다. 유기부를 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (60.0 mg, 188.85 μmol , 17% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 239.02 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1239] 단계 6: 건조 THF (5 mL) 중 5-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (160.0 mg, 671.47 μmol)의 냉각된 용액에 온도를 < 5°C로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (128.93 mg, 671.47 μmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 용액을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 빙냉수 (5 mL)를 첨가하여 찬침하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용-TLC에 의해 정제하여 3-[5-(1-메틸아제티딘-3-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 102, 5.8 mg, 15.85 μmol , 2% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.12$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.32$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.16$ Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H); LC-MS(ES^+): m/z 350.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1240] 실시예 41: 3-[5-[(1-벤질아제티딘-3-일)메틸]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 103)



[1241]

[1242]

단계 1: 건조 THF (5.0 mL) 중 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (1.0 g, 4.03 mmol)의 교반 용액에 아르곤 분위기 하에 -78°C에서 디-n-부틸 에테르 중 페닐리튬 (1.8 M, 2.24 mL)을 첨가하고, 반응물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 -78°C에서 부틸리튬 (1.62 M, 2.74 mL)을 첨가하였다. 반응물을 -40°C로 가온되도록 하고, 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 건조 THF (5.0 mL) 중 tert-부틸 3-포르밀아제티딘-1-카르복실레이트 (746.63 mg, 4.03 mmol, 287.88 μ L)의 용액을 -78°C에서 첨가하고, 교반을 실온에서 16시간 동안 계속하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 합한 유기 층을 물/염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-5% MeOH-DCM을 사용하여 정제하여 tert-부틸 3-[히드록시-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트 (470 mg, 1.19 mmol, 30% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 3.91 (br m, 1H), 3.75-3.67 (m, 3H), 3.0-2.95 (m, 1H), 1.36 (s, 9H). LC-MS(ES^+): m/z 255.2 [M - Boc + H] $^+$.

[1243]

단계 2: 화염 건조된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, HPLC 등급 CHCl_3 (10.0 mL) 중 tert-부틸 3-[히드록시-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 987.59 μ mol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 이 냉각된 용액에 트리에틸아민 (440399.74 mg, 3.95 mmol, 550.60 μ L)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (452.51 mg, 3.95 mmol, 305.75 μ L)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 환류하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하고, 유기 층을 포화 중탄산나트륨 용액에 이어서 물/염수 용액으로 세척하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 3-클로로-3-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 1.07 mmol, 99% 수율)를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES^+): m/z 317.25 [M - tBu + H] $^+$.

[1244]

단계 3: tert-부탄올 (5 mL) 및 톨루엔 (5 mL) 중 tert-부틸 3-[클로로-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 1.07 mmol)의 현탁액에 라니 니켈 2800, H_2O 중 슬러리, 활성 촉매 (459.57 mg, 5.36 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 탈기 한 후, 100°C에서 12시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 10% MeOH/DCM으로 세척하였다. 여과물을 냉수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 3-[클로로-(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트 (450 mg, 1.21 mmol)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[1245]

단계 4: 디옥산 (4 mL) 중 tert-부틸 3-[(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트 (306 mg, 904.26 μ mol)의 용액을 4 M 디옥산-HCl (9.04 mmol, 2.0 mL)로 0°C에서 처리하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 헵탄/디에틸 에테르로 세척하고, 잘 건조시켜 5-(아제티딘-3-일메틸)-1H-벤조[cd]인돌-2-온;히드로클로라이드 (250 mg, 482.00 μ mol, 53%

수율)를 수득하였으며, 이를 후속 단계 반응에 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 239.45 [M + H]⁺.

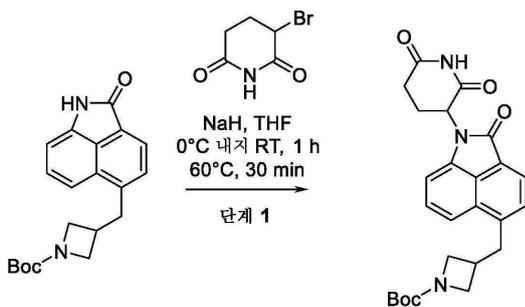
[1246] 단계 5: MeOH (5 mL)- DCE (5 mL) 중 5-(아제티딘-3-일메틸)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (150 mg, 629.50 μmol)의 현탁액에, 트리에틸아민을 pH~ 7까지 첨가하였다. 이 용액에 아세트산 (113.41 mg, 1.89 mmol, 108.01 μL)에 이어서 벤즈알데히드 (133.61 mg, 1.26 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (667.09 mg, 3.15 mmol)를 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 12시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 재용해시켰다. 유기 층을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-[(1-벤질아제티딘-3-일)메틸]-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (100 mg, 249.69 μmol, 40% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 329.0 [M + H]⁺.

[1247] 단계 6: 건조 THF (5 mL) 중 5-[(1-벤질아제티딘-3-일)메틸]-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (50 mg, 152.25 μmol)의 냉각된 용액에, 온도를 < 5°C로 유지하면서 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(58.34 mg, 1.52 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (146.17 mg, 761.25 μmol)을 조금씩 첨가하고, 용액을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 빙냉수 (5 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 3-[5-[(1-벤질아제티딘-3-일)메틸]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 103, 15 mg, 34.13 μmol, 22% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1248] LC-MS(ES⁺): m/z 440.30 [M + H]⁺.

[1249] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.68 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.72 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 5H), 7.14 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 11.28, 3.32 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.94 (br m, 3H), 2.80-2.62 (m, 3H), 2.09 (m, 1H).

[1250] 실시예 42: tert-부틸 3-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-일]메틸]아제티딘-1-카르복실레이트 (화합물 104)의 합성



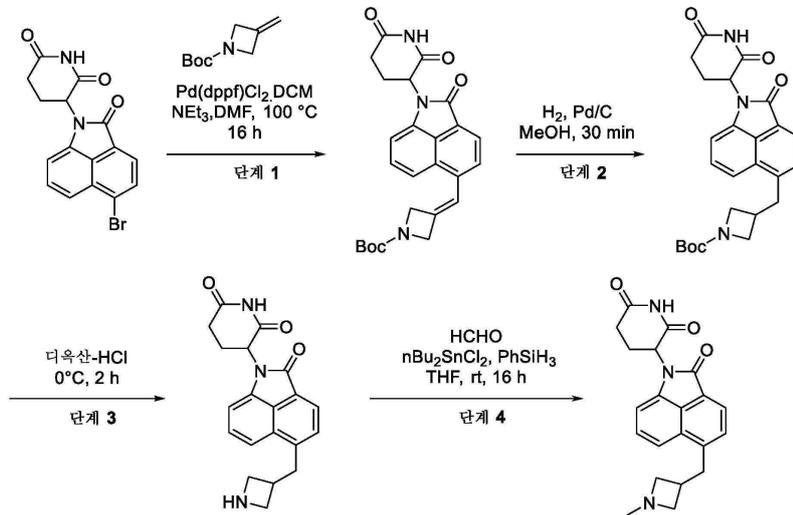
[1251]

[1252] 화합물 tert-부틸 3-[(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트를 실시예 41에서 제조하였다.

[1253] 건조 THF (5 mL) 중 tert-부틸 3-[(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-5-일)메틸]아제티딘-1-카르복실레이트 (95 mg, 280.73 μmol)의 냉각된 용액에, 온도를 < 5°C로 유지하면서 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(107.57 mg, 2.81 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (269.52 mg, 1.40 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 용액을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 빙냉수 (10 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 tert-부틸 3-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-일]메틸]아제티딘-1-카르복실레이트 (화합물 104, 9.6 mg, 20.82 μmol, 7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 12.84, 5.44 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.43 (d, J = 7.84 Hz, 2H), 2.97-2.9 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.36 (s, 9H); LC-MS(ES⁻): m/z 448.36 [M - H]⁻.

[1254] 실시예 43: 3-[5-[(1-메틸아제티딘-3-일)메틸]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 105)의 합성



[1255]

[1256] 단계 1: 오븐 건조되고 질소 퍼징된 밀봉된 바이알에, 3-(5-브로모-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (450 mg, 1.25 mmol) 및 tert-부틸 3-메틸렌아제티딘-1-카르복실레이트 (636.04 mg, 3.76 mmol)를 HPLC 등급 DMF (3.0 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에, 트리에틸아민 (633.89 mg, 6.26 mmol, 873.13 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤 기체로 10분 동안 퍼징하고, 이어서 [1,1'-비스(디페닐포스포노)피코센]디클로로팔라듐(II) (102.31 mg, 125.29 μmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (40 mL)로 희석하였다. 합한 유기 층을 냉수/염수로 수회 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (100-200 메쉬 실리카 겔, DCM 중 40%-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-일]메틸렌]아제티딘-1-카르복실레이트 (420 mg, 750.87 μmol, 60% 수율)를 담갈색빛 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 348.2 [M-Boc+H]⁺.

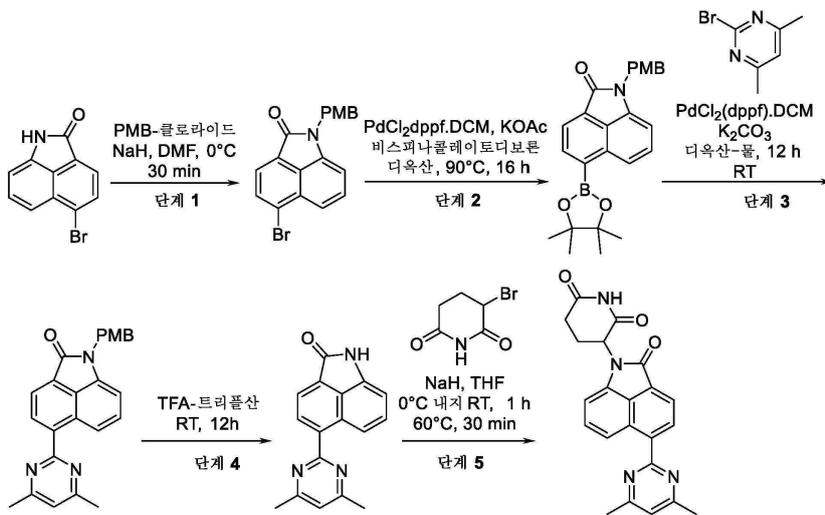
[1257] 단계 2: 에탄올 (5.0 mL) - EtOAc (5.0 mL) 중 tert-부틸 3-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-일]메틸렌]아제티딘-1-카르복실레이트 (420 mg, 938.59 μmol)의 잘 탈기된 용액에 10% Pd/C (569.97 mg, 4.69 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소 풍선 압력 하에 실온에서 1시간 동안 수소화시켰다. 완결된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 및 THF로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 n-펜탄으로 연화처리하여 tert-부틸 3-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-일]메틸]아제티딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 583.98 μmol, 62% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 350.2 [M - Boc + H]⁺.

[1258] 단계 3: 디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 3-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-일]메틸]아제티딘-1-카르복실레이트 (420 mg, 934.38 μmol)의 교반 용액에 4 M 디옥산-HCl (15 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켜 고체를 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르 및 펜탄으로 세척하여 3-[5-[(1-클로로아제티딘-3-일)메틸]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드 (400.0 mg, 527.58 μmol, 56% 수율)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 350.0 [M + H]⁺.

[1259] 단계 4: 건조 THF (5 mL) 중 3-[5-(아제티딘-3-일메틸)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (200 mg, 572.44 μmol) 및 포르말데히드 (38.99 mg, 1.14 mmol, 47.84 μL)의 교반 용액에, 디부틸주석 디클로라이드

(260.90 mg, 858.66 μmol , 191.84 μL)를 조금씩 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 바이알 중에서 60°C에서 20분 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 페닐실란 (61.94 mg, 572.44 μmol , 70.55 μL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 5% MeOH-DCM (20 mL) 중에 재용해시켰다. 유기부를 물/염수로 세척하고, 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용-TLC에 의해 정제하여 3-[5-[(1-메틸아제티딘-3-일)메틸]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 105, 13.1 mg, 32.59 μmol , 6% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 364.31 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 5.45-5.43 (m, 1H), 3.86-3.85 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.47 (d, J = 7.44 Hz, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.68 (br s, 4H), 2.10-2.08 (m, 1H).

[1260] 실시예 44: 3-[5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 106)의 합성



[1261]

[1262] 단계 1: 건조 DMF (10 mL) 중 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (6.0 g, 24.19 mmol)의 교반 용액에, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(1.39 g, 36.28 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기에 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 1-(클로로메틸)-4-메톡시-벤젠 (4.55 g, 29.02 mmol, 및 3.79 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 완결된 후, 에틸 아세테이트 (100 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 냉수 (3 x 30 mL)에 이어서 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-1-[(4-메톡시페닐)메틸]벤조[cd]인돌-2-온 (6.0 g, 15.81 mmol, 65% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 370.2 [M + H]⁺.

[1263] 단계 2: 질소 분위기 하에 오븐 건조된 밀봉된 바이알에서, 5-브로모-1-[(4-메톡시페닐)메틸]벤조[cd]인돌-2-온 (3.0 g, 8.15 mmol)을 1,4-디옥산 (60 mL) 중에 용해시키고, 이어서 비스(피나콜레이트)디보론 (3.10 g, 12.22 mmol) 및 아세트산칼륨 (2.40 g, 24.44 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 퍼징하였다. 시클로헥틸(디페닐)포스판;디클로로메탄;디클로로팔라듐;철 (665.34 mg, 814.72 μmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 냉수 (2 x 40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[cd]인돌-2-온 (2.9 g, 6.98 mmol, 86% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 416.4 [M + H]⁺.

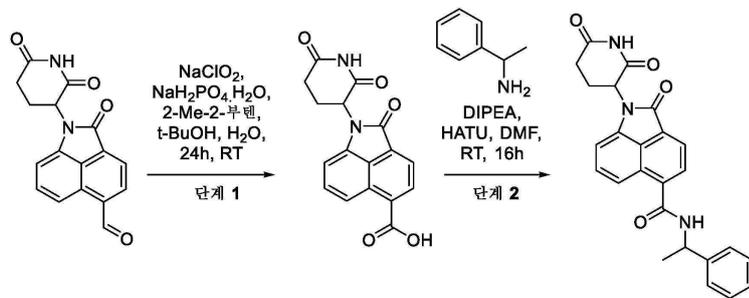
[1264] 단계 3: 1-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[cd]인돌-2-온 (200 mg, 481.59 μmol), 2-브로모-4,6-디메틸-피리미딘 (75.06 mg, 401.33 μmol) 및 탄산칼륨 (166.40 mg, 1.20 mmol)의 혼합물을 디옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물 중에 현탁시켰다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기 한 다음, Pd(dppf)Cl₂.DCM (32.77 mg, 40.13 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 필터 카트리지를 통해 여과하고, 여과물을 증발 건조시켰다. 조

생성물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물/염수로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-1-[(4-메톡시페닐)메틸]벤조 [cd]인돌-2-온 (110 mg, 250.35 μmol , 62% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 396.4 [M + H]⁺.

[1265] 단계 4: TFA (5.0 mL) 중 5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-1-[(4-메톡시페닐)메틸]벤조 [cd]인돌-2-온 (158 mg, 399.54 μmol)의 교반 용액에, 트리플산 (1.20 g, 7.99 mmol, 701.33 μL)을 0°C에서 적가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 증발시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하고, 물/염수 용액으로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-1H-벤조 [cd]인돌-2-온 (67 mg, 238.50 μmol , 60% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 276.2 [M + H]⁺.

[1266] 단계 5: 건조 THF (5 mL) 중 5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-1H-벤조 [cd]인돌-2-온 (67.06 mg, 243.60 μmol)의 냉각된 용액에, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(93.34 mg, 2.44 mmol)을 온도를 < 5°C로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 첨가가 끝나면, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (233.87 mg, 1.22 mmol)을 여기에 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 용액을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 빙냉수의 첨가로 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제 용 TLC에 의해 정제하여 3-[5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2-옥소-벤조 [cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 106, 20 mg, 51.76 μmol , 21% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 387.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 8.8, 7.44 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 1.334, 5.08 Hz, 1H), 2.95-2.91 (br m, 1H), 2.8-2.77 (m, 2H), 258 (s, 6H), 2.13-2.08 (m, 1H).

[1267] 실시예 45: 1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-N-(1-페닐에틸)벤조 [cd]인돌-5-카르복스아미드 (화합물 107)의 합성



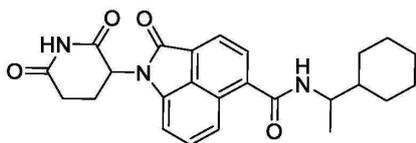
[1268] 단계 1: 2-메틸부트-2-엔 (682.45 mg, 9.73 mmol, 1.03 mL)을 tert-부탄올 (12 mL) 중 1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조 [cd]인돌-5-카르복스알데히드 (200 mg, 648.74 μmol)의 교반된 용액에 0-5°C에서 첨가하였다. 이 혼합물에 아염소산나트륨 (293.36 mg, 3.24 mmol) 및 인산이수소나트륨 수화물 (447.61 mg, 3.24 mmol)의 수용액을 적가하고, 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시키고, 10 (M) NaOH 10 mL을 첨가하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 버리고, 수성 층을 1 N HCl 용액을 사용하여 산성화시켰다. 관찰된 황색 침전물을 여과하고, 진공 하에 건조시켜 1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조 [cd]인돌-5-카르복실산 (120 mg, 336.74 μmol , 52% 수율)을 수득하였다; LC-MS(ES⁺): m/z 325 [M + H]⁺.

[1270] 단계 2: DMF (1 mL) 중 1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조 [cd]인돌-5-카르복실산 (30 mg, 92.51 μmol)의 교반 용액에 DIPEA (23.91 mg, 185.02 μmol , 32.23 μL) 및 HATU (35.18 mg, 92.51 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 1-페닐에탄아민 (12.33 mg, 101.76 μmol , 13.05 μL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-N-(1-페닐에틸)벤조 [cd]인돌-5-카르복스아미드 (화합물 107, 8.92 mg,

20.87 μmol , 23% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 428 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (br.s, 1H), 9.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8$ Hz, 4 Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.46 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 8$ Hz, 3H).

[1271] 화합물 108 - 화합물 112를 실질적으로 화합물 107의 합성에 따라 제조하였다.

[1272] N-(1-시클로헥실에틸)-1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-5-카르복사미드 (화합물 108)

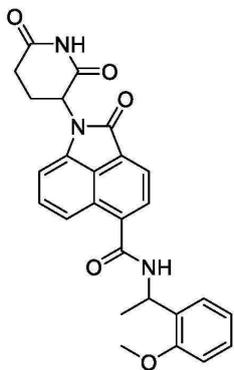


[1273]

[1274] LC-MS(ES^+): m/z 434 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1275] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.46 (q, $J = 4$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 2.92 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.11-2.13 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.64 (s, 1H), 1.44 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 1.23-1.19 (m, 8H).

[1276] 1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-N-(1-(2-메톡시페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-5-카르복사미드 (화합물 109)



[1277]

[1278] LC-MS(ES^+): m/z 458 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1279] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br.s, 1H), 9.14 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.52 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 5.46 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 2.13-2.10 (m, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.42 (d, $J = 8$ Hz, 3H).

[1280] 1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-5-카르복사미드 (화합물 110)



[1281]

[1282] LC-MS(ES^+): m/z 482 $[M + H]^+$.

[1283] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.15 (br.s, 1H), 10.06 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 7.59 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.15 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H).

[1284] 1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-N-(2-메틸-1-페닐프로필)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-5-카르복스아미드 (화합물 111)

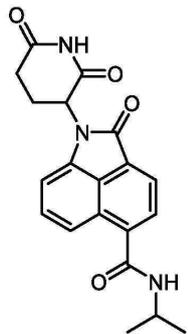


[1285]

[1286] LC-MS(ES^+): m/z 456 $[M + H]^+$.

[1287] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.91 (q, $J = 4$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.46 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 8$ Hz, 3H).

[1288] 1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-N-이소프로필-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-5-카르복스아미드 (화합물 112)

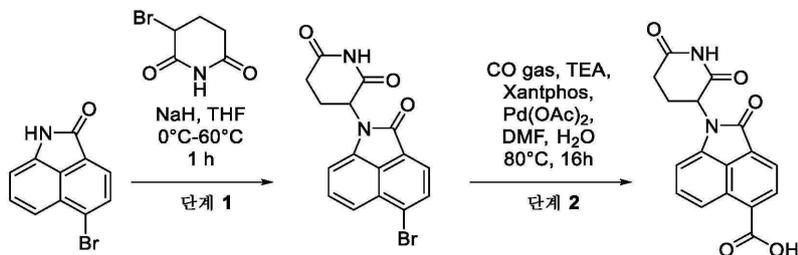


[1289]

[1290] LC-MS(ES⁺): m/z 366 [M + H]⁺.

[1291] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (br.s, 1H), 8.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.49-5.44 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 6H).

[1292] 실시예 46: 1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-5-카르복실산 (화합물 113)의 합성

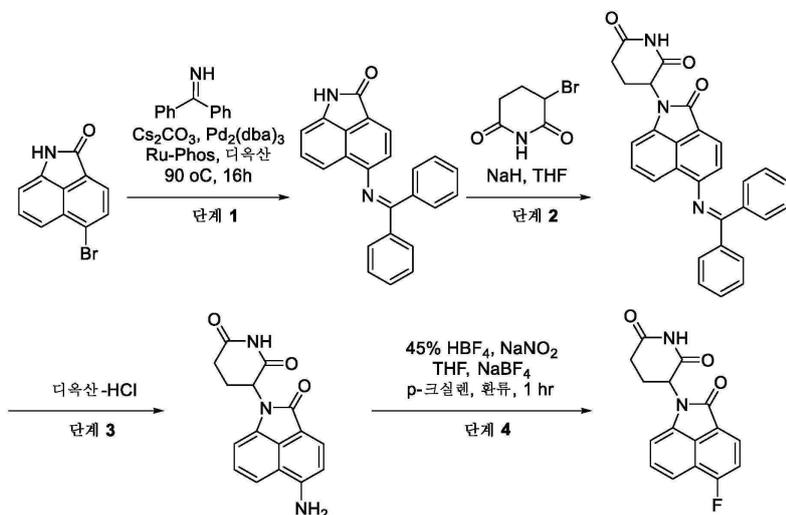


[1293]

[1294] 단계 1: THF (70 mL) 중 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (5 g, 20.16 mmol)의 빙냉 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산액) (23.17 g, 604.66 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 0°C로 냉각시키고, 3-브로모-글루타르이미드 (27.09 g, 141.09 mmol)를 혼합물에 천천히 첨가하고, 이것을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 빙냉수에 부었다. 분리된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 45% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(5-브로모-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (6 g, 15.87 mmol, 79% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 359 [M + H]⁺.

[1295] 단계 2: DMF-H₂O 혼합물 (25:1, 5.2 mL) 중 3-(5-브로모-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (300 mg, 835.25 μmol)의 용액에 트리에틸아민 (127.34 mg, 1.26 mmol, 175.40 μL)을 첨가하고, 생성된 용액을 탈기하고, 아르곤으로 5분 동안 재충전하였다. 이어서 Xantphos (83.30 mg, 143.97 μmol) 및 Pd(OAc)₂ (28.25 mg, 125.84 μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 탈기하고, 아르곤으로 2분 동안 재충전하였다. 반응 혼합물을 일산화탄소 충전된 풍선으로 피징하고, 80°C에서 16시간 동안 이 분위기 하에 가열하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 역상 정제용 정제에 의해 정제하여 1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-5-카르복실산 (화합물 113, 20.29 mg, 62.57 μmol, 7% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 325 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.60 (q, J = 4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 8 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 8 Hz, 1H).

[1296] 실시예 47: 3-(5-플루오로-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온의 합성



[1297]

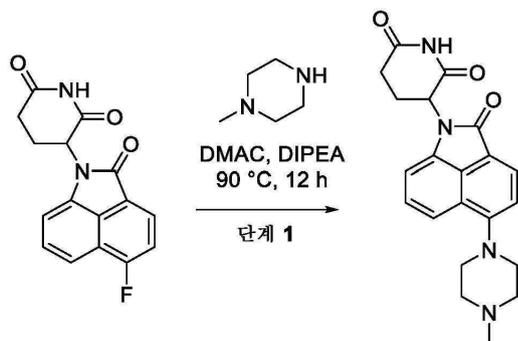
[1298] 단계 1: 톨루엔 (1500 mL) 중 5-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (25 g, 100.78 mmol), 디페닐메탄이민 (36.53 g, 201.55 mmol, 33.82 mL)의 교반 용액에 소듐 tert-부톡사이드 (29.05 g, 302.33 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 이어서 (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (11.66 g, 20.16 mmol) 및 (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온; 팔라듐 (9.23 g, 10.08 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 이어서 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (100-200 메쉬 실리카 겔, 헥산 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 5-(벤즈히드릴리덴아미노)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (20g, 42% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 349.4 [M + H]⁺.

[1299] 단계 2: THF (100 mL) 중 5-(벤즈히드릴리덴아미노)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (10 g, 28.70 mmol)의 교반 현탁액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(16.50 g, 430.54 mmol)을 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 1시간 동안 교반한 후, 0°C로 냉각시키고, 3-브로모-글루타르이미드 (33.07 g, 172.22 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 70°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 분쇄 얼음에 천천히 부었다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 디에틸 에테르 및 헨탄으로 연화처리하여 목적 화합물 3-[5-(벤즈히드릴리덴아미노)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (10 g, 76% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 460.0 [M + H]⁺.

[1300] 단계 3: THF (100 mL) 중 3-[5-(벤즈히드릴리덴아미노)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (10 g, 21.76 mmol)의 교반 용액에 15 mL 수성 HCl (2N)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 디옥산-HCl (20 mL)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에테르로 연화처리하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 헥산 중 30% EtOAc로 세척하였다. 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 3-(5-아미노-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (5.5 g, 86% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 296.2 [M + H]⁺.

[1301] 단계 4: THF (8 mL) 중 3-(5-아미노-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (4 g, 13.55 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 48% 트리플루오로보란 히드روفลู오라이드 (1.19 g, 13.55 mmol, 40 mL)에 이어서 물 (4 mL) 중 아질산나트륨 (2.80 g, 40.64 mmol, 1.29 mL)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 소듐 테트라플루오로보레이트 (7.44 g, 67.73 mmol)를 첨가하였다. 이어서 생성된 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 고체 침전물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 상응하는 디아조늄 염을 갈색 고체로서 수득하였다. 이어서 생성된 고체를 p-크실렌 (50 mL) 중에 현탁시키고, 혼합물을 140°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 메쉬 실리카 겔, 헥산 중 0-15% EtOAc)에 의해 정제하여 3-(5-플루오로-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (2.2 g, 53% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 299.0 [M + H]⁺.

[1302] 실시예 48: 3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 114)의 합성



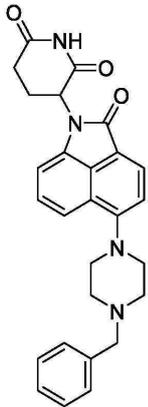
[1303]

[1304] HPLC 등급 DMAC (0.5 mL) 중 1-메틸피페라진 (20.15 mg, 201.16 μmol, 22.31 μL)(20.15 mg, 201.16 μmol, 22.31 μL)의 교반 용액에, DIPEA (21.67 mg, 167.63 μmol, 29.20 μL)를 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 이

어서 3-(5-플루오로-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (50 mg, 167.63 μmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 90°C에서 12시간 동안 추가로 가열하였다. 반응이 완결된 후, 빙냉수 (10 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용-TLC에 의해 정제하여 3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 114, 37 mg, 97.77 μmol , 58% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 379.34 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.72$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.36$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.72$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.12$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 12.48, 5.12$ Hz, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.62 (br s, 5H), 2.49 (br s, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (m, 1H).

[1305] 화합물 115 및 화합물 116을 실질적으로 실시예 48에서의 화합물 114의 합성에 따라 적절한 아민 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

[1306] 3-[5-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 115)

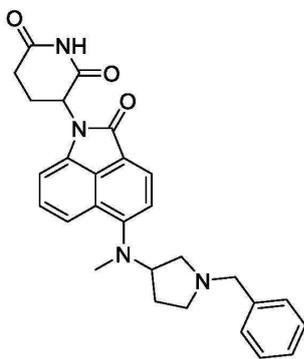


[1307]

[1308] LC-MS(ES^+): m/z 455.36 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1309] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.68$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.64$ Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.29-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.76$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.16$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 12.44, 4.64$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.38-3.31 (br, 4H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.67 (br, 5H), 2.06-2.03 (m, 1H).

[1310] 3-[5-[(1-벤질피롤리딘-3-일)-메틸-아미노]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 116)



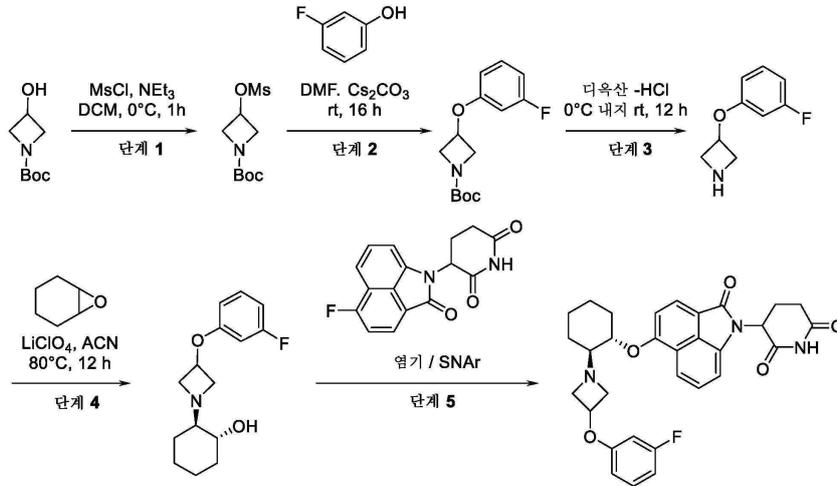
[1311]

[1312] LC-MS(ES^+): m/z 469.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1313] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.68$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.64$ Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.29-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.76$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.16$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 12.44, 4.64$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.38-3.31 (br, 4H), 2.98-2.94 (m, 1H),

2.78-2.71 (m, 1H), 2.67 (br, 5H), 2.06-2.03 (m, 1H).

[1314] 실시예 49: 3-[5-[(1R)-2-[3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일]시클로헥속시]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 117)의 합성



[1315]

[1316] 단계 1: 아르곤 분위기 하에 불꽃-건조된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트 (3 g, 17.32 mmol)를 건조 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 이 냉각된 용액에, 트리에틸아민 (2.63 g, 25.98 mmol, 3.62 mL)을 적가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 메탄술폰닐 클로라이드 (2.38 g, 20.78 mmol, 1.61 mL)를 시린지를 통해 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 DCM (25 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 3-메틸술폰닐옥시아제티딘-1-카르복실레이트 (3.5 g, 11.84 mmol, 68% 수율)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.27-5.22 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

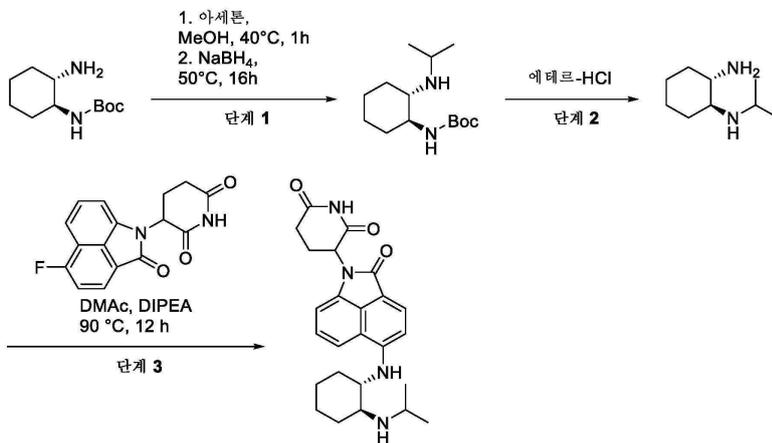
[1317] 단계 2: HPLC 등급 DMF (10 mL) 중 3-플루오로페놀 (807.88 mg, 7.21 mmol, 651.52 μL)의 잘 교반된 용액에 실온에서 탄산세슘 (3.20 g, 9.83 mmol)을 첨가하였다. 이 온도에서 20분 동안 교반한 후, tert-부틸 3-메틸술폰닐옥시아제티딘-1-카르복실레이트 (2 g, 6.55 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하고, 빙수 (25 mL)에 부었다. 유기 상을 염수 용액으로 세척하고, 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트 (1.6 g, 4.01 mmol, 61% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 212.2 [M -tBu+ H]⁺.

[1318] 단계 3: tert-부틸 3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트 (1.5 g, 5.61 mmol)에 0°C에서 4 M 디옥산-HCl (14.03 mL)을 첨가하였다. 이 온도에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 추가로 12시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 반고체를 수득하였으며, 이를 펜탄으로 연화처리하고, 진공 하에 건조시켜 3-(3-플루오로페녹시)아제티딘 히드로클로라이드 (1 g, 2.46 mmol, 44% 수율)를 황색빛-백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 168.22 [M + H]⁺.

[1319] 단계 4: HPLC 등급 아세트오닐리드 (10 mL) 중 7-옥사비시클로[4.1.0]헵탄 (616.40 mg, 6.28 mmol)의 잘 교반된 용액에 실온에서 과염소산리튬 (222.73 mg, 2.09 mmol)을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 3-(3-플루오로페녹시)아제티딘 (700 mg, 4.19 mmol, 2.89 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 완결된 후, 용매를 감압 하에 제거하여 조 잔류물을 수득하였으며, 이어서 이를 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 펜탄으로 연화처리하고, 진공 하에 건조시켜 2-[[3-(3-플루오로페녹시)시클로부틸]아미노]시클로헥산올 (900 mg, 2.90 mmol, 69% 수율)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 266.19 [M + H]⁺.

[1320] 단계 5: 건조 THF (5 mL) 중 (1R)-2-[3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일]시클로헥산올 (80 mg, 301.52 μmol)의 냉각된 용액에, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(115.53 mg, 3.02 mmol)을 온도를 5°C로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 3-(5-플루오로-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (89.93 mg, 301.52 μmol)을 조금씩 첨가한 후, 이것을 70°C 에서 1시간 동안 가열하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 빙냉수 (10 mL)로 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용-TLC에 의해 정제하여 3-[5-[(1R)-2-[3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일]시클로헥속시]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 117, 27 mg, 49.24 μmol , 16% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 544.36 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.28 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.12 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.08 Hz, 1H), 6.66-6.62 (m, 2H), 5.42-5.40 (m, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.59 (br, 1H), 3.79 (br m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.28-3.07 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 3H), 2.08 (br m, 2H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 3H).

[1321] 실시예 50: 3-[2-옥소-5-[[1(1S,2S)-2-(이소프로필아미노)시클로헥실]아미노]벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 118)의 합성



[1322]

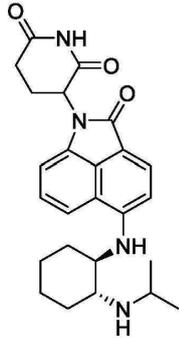
[1323] 단계 1: 메탄올 (2.5 mL) 중 tert-부틸 N-[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]카르바메이트 (0.25 g, 1.17 mmol) 및 아세톤 (203.26 mg, 3.50 mmol, 256.97 μL)의 교반 용액에, 수소화붕소나트륨 (44.13 mg, 1.17 mmol, 41.25 μL)을 0°C 에서 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[(1S,2S)-2-(이소프로필아미노)시클로헥실]카르바메이트 (0.2 g, 741.08 μmol , 64% 수율)를 무색 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 257.5 [M + H]⁺.

[1324] 단계 2: 에테르-HCl (2M, 4 mL)을 tert-부틸 N-[(1S,2S)-2-(이소프로필아미노)시클로헥실]카르바메이트 (200 mg, 780.08 μmol)에 0°C 에서 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, DCM 및 n-헵탄과 공증류시킨 다음, 진공 하에 건조시켜 (1S,2S)-N2-이소프로필시클로헥산-1,2-디아민 히드로클로라이드 (140 mg, 653.77 μmol , 84% 수율)를 무색 검으로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 157.0 [M + H]⁺.

[1325] 단계 3: DMAc (5 mL) 중 (1S,2S)-N2-이소프로필시클로헥산-1,2-디아민 (140 mg, 895.90 μmol)의 교반 용액에 DIPEA (347.37 mg, 2.69 mmol, 468.15 μL)에 이어서 3-(5-플루오로-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온 (267.22 mg, 895.90 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 90°C 에서 12시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-[2-옥소-5-[[1(1S,2S)-2-(이소프로필아미노)시클로헥실]아미노]벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 118, 4.38 mg, 9.77 μmol , 1% 수율)을 수득하였다.

LC-MS(ES⁺): m/z 435.35 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.32 (br.s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.78 (br.s, 1H), 3.55 (br.s, 1H), 3.33 (br.s, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 3H), 2.24 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.83 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.47-1.30 (m, 4H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.26 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

[1326] 3-[2-옥소-5-[[[(1R,2R)-2-(이소프로필아미노)시클로헥실]아미노]벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 119)



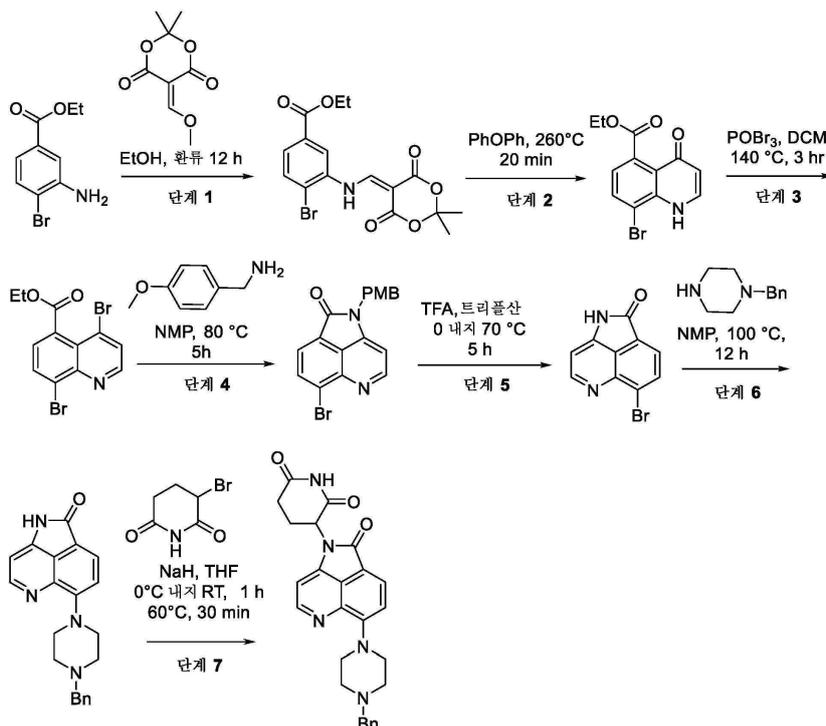
[1327]

[1328] 화합물 119를 실질적으로 화합물 118의 합성에 따라 제조하였다.

[1329] LC-MS(ES⁺): m/z 435.35 [M + H]⁺.

[1330] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.32 (br.s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.78 (br.s, 1H), 3.55 (br.s, 1H), 3.33 (br.s, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 3H), 2.24 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.83 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.47-1.30 (m, 4H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.26 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

[1331] 실시예 51: 3-[18-(4-벤질피페라진-1-일)-24-옥소-26,30-디아자트리시클로도데카-5,7(19),8(26),17(20),18(21)-펜타엔-30-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 120)의 합성

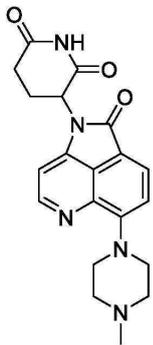


[1332]

- [1333] 단계 1: 에탄올 (100 mL) 중 에틸 3-아미노-4-브로모-벤조에이트 (20 g, 81.94 mmol)의 잘 교반된 용액에 5-(메톡시메틸렌)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 (12.00 g, 64.46 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 완결된 후, 용매를 감압 하에 제거하여 조 잔류물을 수득하였으며, 이어서 이를 펜탄에 이어서 50% Et₂O/펜탄으로 세척하여 에틸 4-브로모-3-[(2,2-디메틸-4,6-디옥소-1,3-디옥산-5-일리덴)메틸아미노]벤조에이트 (25 g, 50.23 mmol, 61% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 8.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.16 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 4.39-4.33 (q, 2H), 1.7 (s, 6H), 1.34 (t, J = 7.08 Hz, 1H).
- [1334] 단계 2: Ph₂O (40 mL) 중 에틸 4-브로모-3-[(2,2-디메틸-4,6-디옥소-1,3-디옥산-5-일리덴)메틸아미노]벤조에이트 (20 g, 50.23 mmol)의 용액을 260°C에서 20분 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 헥산에 부었다. 생성된 반고체를 여과하고, 헥산에 이어서 50% 펜탄/Et₂O로 수회 세척하여 에틸 8-브로모-4-옥소-1H-퀴놀린-5-카르복실레이트 (12 g, 31.61 mmol, 63% 수율)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 296.24 [M + H]⁺.
- [1335] 단계 3: HPLC 등급 DCM (25 mL) 중 에틸 8-브로모-4-옥소-1H-퀴놀린-5-카르복실레이트 (12 g, 40.52 mmol) 및 포스포릴 브로마이드 (69.71 g, 243.15 mmol, 24.72 mL)의 용액을 140°C에서 3시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 DCM (200 mL)으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액에 이어서 염수 용액으로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 생성된 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (용리액으로서 헥산에서 100% DCM)에 의해 정제하여 에틸 4,8-디브로모퀴놀린-5-카르복실레이트 (8.5 g, 23.68 mmol, 70% 수율)를 무색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 360.15 [M + H]⁺.
- [1336] 단계 4: HPLC 등급 NMP (30 mL) 중 에틸 4,8-디브로모퀴놀린-5-카르복실레이트 (5.5 g, 15.32 mmol)의 용액에 4-메톡시벤질아민 (4.20 g, 30.64 mmol, 4.00 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석한 다음, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이어서 이를 실리카-겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 14-브로모-19-[(4-메톡시페닐)메틸]-18,19-디아자트리시클로도데카-5(12),6(14),7(13),8(18),15-펜타엔-17-온 (4.5 g, 9.99 mmol, 65% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 371.1 [M + H]⁺.
- [1337] 단계 5: 고체 화합물 14-브로모-19-[(4-메톡시페닐)메틸]-18,19-디아자트리시클로도데카-5(12),6(14),7(13),8(18),15-펜타엔-17-온 (4 g, 10.83 mmol)에 0°C에서 TFA (10.0 mL)에 이어서 트리플루오로메탄술폰산 (16.26 g, 108.34 mmol, 9.51 mL)을 첨가하고, 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 추가로 70°C에서 5시간 동안 가열되도록 하였다. 완결된 후, 반응물을 DCM (150 mL)으로 희석하고, 빙냉수에 천천히 부었다. 이어서 생성된 용액을 Na₂CO₃ 용액으로 중화시켰다. 유기 상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이어서 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-브로모-10,11-디아자트리시클로도데카-(4),1(6),2(5),3(10),7-펜타엔-9-온 (2 g, 4.58 mmol, 42% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 248.8 [M + H]⁺.
- [1338] 단계 6: HPLC 등급 NMP (250.00 μL) 중 6-브로모-10,11-디아자트리시클로도데카-(4),1(6),2(5),3(10),7-펜타엔-9-온 (100.40 mg, 403.10 μmol)의 잘 교반된 용액에, 1-벤질피페라진 (142.10 mg, 806.21 μmol)을 첨가하고, 반응물을 밀봉된 바이알 내에서 100°C에서 밤새 가열하였다. 완결된 후, 용액을 실온으로 냉각시키고, 빙냉수 (5 mL)에 부었다. 수성 부분을 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하고, 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이어서 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 화합물 17-(4-벤질피페라진-1-일)-21,22-디아자트리시클로도데카-5(15),6(17),7(16),8(21),18-펜타엔-20-온 (100 mg, 284.55 μmol, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 345.36 [M + H]⁺.
- [1339] 단계 7: 건조 THF (15 mL) 중 17-(4-벤질피페라진-1-일)-21,22-디아자트리시클로도데카-5,7(16),8(21),15(18),17(19)-펜타엔-20-온 (85 mg, 246.80 μmol)의 냉각된 용액에, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(296.13 mg, 7.40 mmol)을 온도를 < 5°C로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 생성된

혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (568.66 mg, 2.96 mmol)을 여기에 조금씩 첨가하고, 생성된 용액을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 17-(4-벤질피페라진-1-일)-21,22-디아자트리시클로도데카-5,7(16),8(21),15(18),17(19)-펜타엔-20-온의 완전한 소모 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 빙냉수 (5 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC에 의해 정제하여 3-[18-(4-벤질피페라진-1-일)-24-옥소-26,30-디아자트리시클로도데카-5,7(19),8(26),17(20),18(21)-펜타엔-30-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 120, 19 mg, 38.44 μmol, 16% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.68 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 4H), 7.27 (br m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 12.4, 5.28 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 6H), 2.08-1.98 (m, 1H). LC-MS(ES⁺): m/z 456.31 [M + H]⁺.

[1340] 3-[12-(4-메틸피페라진-1-일)-18-옥소-20,24-디아자트리시클로도데카-1,3(13),4(20),11(14),12(15)-펜타엔-24-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 121)

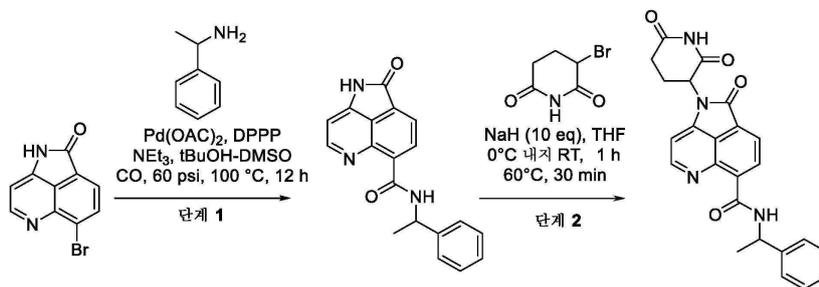


[1341]

[1342] 화합물 121을 실질적으로 화합물 120의 합성에 따라 제조하였다.

[1343] LC-MS(ES⁺): m/z 380.39 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.68 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 11.84, 3.48 Hz, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.31 (br, 4H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 1H).

[1344] 실시예 52: 27-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-20-옥소-N-(1-페닐에틸)-24,27-디아자트리시클로도데카-6,8(15),9(24),13(16),14(17)-펜타엔-14-카르복스아미드 (화합물 122)



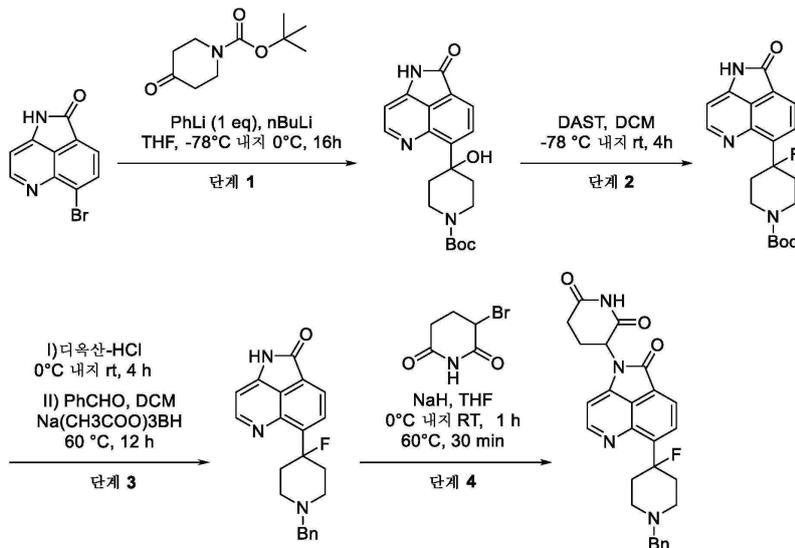
[1345]

[1346] 단계 1: HPLC 등급 t-BuOH (8 mL) 및 DMSO (0.8 mL)의 혼합 용매 중 5-브로모-13³-브로마-10-아자트리시클로도데카-(4),1(5),2(8),3(13),6-펜타엔-9-온 (300 mg, 952.50 μmol) 및 1-페닐에탄-1-아민 (173 mg, 1.43 mmol)의 교반 용액에, 3-디페닐포스파닐프로필(디페닐)포스판 (58.93 mg, 142.88 μmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 아르곤으로 15분 동안 탈기하였다. 이 용액에, 디아세톡시팔라듐 (32.08 mg, 142.88 μmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 60 psi의 CO 기체 중에서 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물 및 염수 용액으로 수회 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 반응물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 메쉬 실리카 겔, 헥산 중 10-15% EtOAc)에 의해 정제하여 16-옥소-N-(1-페닐에틸)-19,20-디아자트리시클로도데카-6(11),7(12),8(13),9(19),14-펜타엔-12-카르복스아미드 (40 mg, 113.44 μmol, 12% 수율)를 무색 검으로서 수

특하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 318.3 [M + H]⁺.

[1347] 단계 2: 건조 THF (5 mL) 중 16-옥소-N-(1-페닐에틸)-19,20-디아자트리시클로도데카-6,8(13),9(19),11(14),12(15)-펜타엔-12-카르복사미드 (40 mg, 126.05 μmol)의 냉각된 용액에, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(48.30 mg, 1.26 mmol)을 온도를 < 5°C로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (121.01 mg, 630.24 μmol)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 16-옥소-N-(1-페닐에틸)-19,20-디아자트리시클로도데카-6,8(13),9(19),11(14),12(15)-펜타엔-12-카르복사미드의 완전한 소모 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 빙냉수 (5 mL)를 첨가하여 켈칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 27-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-20-옥소-N-(1-페닐에틸)-24,27-디아자트리시클로도데카-6,8(15),9(24),13(16),14(17)-펜타엔-14-카르복사미드 (화합물 122, 21 mg, 48.04 μmol, 38% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H), 11.06 (d, J = 7.76 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 4.96 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.28 Hz, 3H), 7.26 (t, J = 7.28 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 11.84, 3.48 Hz, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.88 Hz, 3H); LC-MS(ES⁺): m/z 429.4 [M + H]⁺.

[1348] 실시예 53 3-[18-(1-벤질-4-플루오로-4-피페리딘)-24-옥소-27,30-디아자트리시클로도데카-5(17),6(18),7(19),8(27),20-펜타엔-30-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 123)의 합성



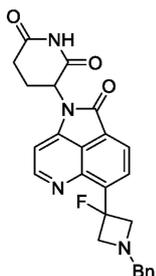
[1349] 단계 1: 질소 분위기 하에 불꽃-건조된 둥근 바닥 플라스크에, 6-브로모-10,11-디아자트리시클로도데카-2,3(10),4(7),6(8)-펜타엔-9-온 (400 mg, 1.61 mmol)을 건조 THF (10.0 mL) 중에 용해시키고, 플라스크를 -78°C로 냉각시켰다. 이 용액에 페닐리튬, 디-n-부틸 에테르 중 1.8 M (683.64 mg, 8.13 mmol, 844.00 μL)을 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 이어서 부틸리튬 (1.34 M, 882.00 μL)을 -78°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 온도를 -40°C로 증가되도록 하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 건조 THF (10.0 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (319.99 mg, 1.61 mmol)의 용액을 -78°C에서 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 염화암모늄 용액으로 켈칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 합한 유기 상을 물/염수로 세척하고, 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 0-5% MeOH-DCM을 사용하여 정제하여 tert-부틸 4-히드록시-4-(16-옥소-20,21-디아자트리시클로도데카-3,5(13),6(20),11(14),12(15)-펜타엔-12-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (500 mg, 947.45 μmol, 59% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 370.4 [M + H]⁺.

[1351] 단계 2: 무수 DCM (15.0 mL) 중 tert-부틸 4-히드록시-4-(16-옥소-20,21-디아자트리시클로도데카-3(11),4(12),5(13),6(20),14-펜타엔-12-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (300 g, 812.10 mmol)의 잘 교반된 용액에 N-에틸-N-(트리플루오로- $\text{I}^{\{4\}}$ -술폰닐)에탄아민 (261.80 g, 1.62 mol, 214.59 mL)을 -78°C 에서 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 빙냉 수성 NaHCO_3 (포화)에 천천히 부었다. 수성 층을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 조 tert-부틸 4-플루오로-4-(16-옥소-20,21-디아자트리시클로도데카-3(11),4(12),5(13),6(20),14-펜타엔-12-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 301.56 μmol , 4% 수율)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES^+): m/z 372.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1352] 단계 3: 디옥산 (4 mL) 중 -부틸 4-플루오로-4-(16-옥소-20,21-디아자트리시클로도데카-3(11),4(12),5(13),6(20),14-펜타엔-12-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 301.56 μmol)의 교반 용액에, 4 M 디옥산-HCl (9.04 mmol, 2.0 mL)을 0°C 에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 펜탄/디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 9-(4-플루오로-4-피페리딜)-15,17-디아자트리시클로도데카-(8),1(9),2(10),3(15),11-펜타엔-13-온 (109 mg, 401.79 μmol)을 수득하였으며, 이를 건조 DCM (5.0 mL) 중에 재용해시키고, 트리에틸아민 (pH~7)으로 중화시켰다. 이 용액에, 벤즈알데히드 (85.28 mg, 803.57 μmol , 및 82.00 μL)에 이어서 아세트산 (48.25 mg, 803.57 μmol , 및 45.96 μL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 60°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 나트륨;트리아세톡시보라뉴이드 (425.77 mg, 2.01 mmol)를 첨가하고, 교반을 추가로 12시간 동안 계속하였다. 완결된 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL)로 추출하였다. 유기 상을 물/염수로 세척하고, 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (용리액으로서 30-40% EtOAc/DCM)에 적용하여 16-(1-벤질-4-플루오로-4-피페리딜)-22,23-디아자트리시클로도데카-5(15),6(16),7(17),8(22),18-펜타엔-20-온 (90 mg, 209.18 μmol , 52% 수율)을 갈색 검으로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 362.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1353] 단계 4: 건조 THF (5 mL) 중 16-(1-벤질-4-플루오로-4-피페리딜)-22,23-디아자트리시클로도데카-5(15),6(16),7(17),8(22),18-펜타엔-20-온 (57.76 mg, 159.82 μmol)의 냉각 용액에 온도를 $< 5^{\circ}\text{C}$ 로 유지하면서 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(153.09 mg, 4.00 mmol, 60% 순도)을 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 다시 0°C 로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (368.24 mg, 1.92 mmol)을 여기에 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 용액을 70°C 에서 1시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 빙냉수 (5 mL)를 첨가하여 쉐킷 하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용-TLC에 의해 정제하여 3-[16-(1-벤질-4-플루오로-4-피페리딜)-24-옥소-27,30-디아자트리시클로도데카-5(17),6(18),7(19),8(27),20-펜타엔-30-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 123, 26.3 mg, 55.66 μmol , 35% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 4.84$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.36$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 2H), 5.44 (dd, $J = 11.28, 3.32$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.85-2.64 (m, 5H), 2.49-41 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 2H); LC-MS(ES^+): m/z 473.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1354] 3-[16-(1-벤질-3-플루오로-아제티딘-3-일)-22-옥소-25,28-디아자트리시클로도데카-5(15),6(16),7(17),8(25),18-펜타엔-28-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 124)

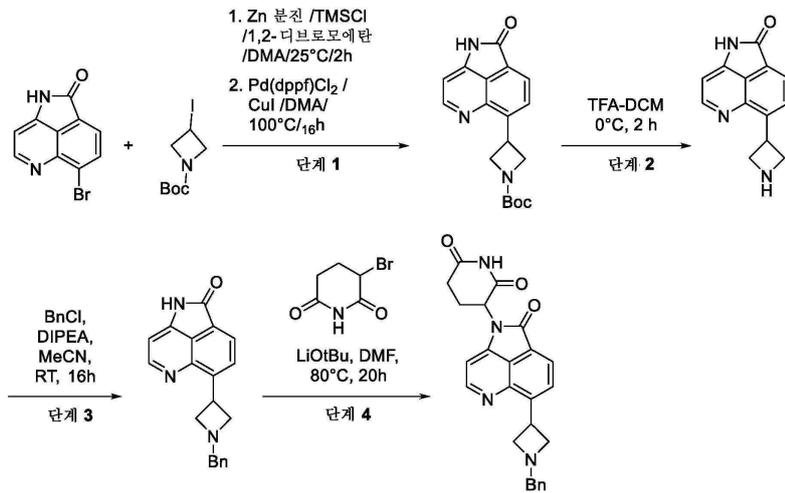


[1355]

[1356] 화합물 124를 실질적으로 화합물 123의 합성에 따라 제조하였다.

[1357] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.84 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.35-7.32-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 2H), 5.45 (dd, J = 12.68, 5.16 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.76-2.48 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H); LC-MS(ES^+): m/z 445.24 [M + H] $^+$.

[1358] 실시예 54: 3-[15-(1-벤질아제티딘-3-일)-23-옥소-25,28-디아자트리시클로도데카-5,7(17),8(25),15(19),16(18)-펜타엔-28-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 125)의 합성



[1359]

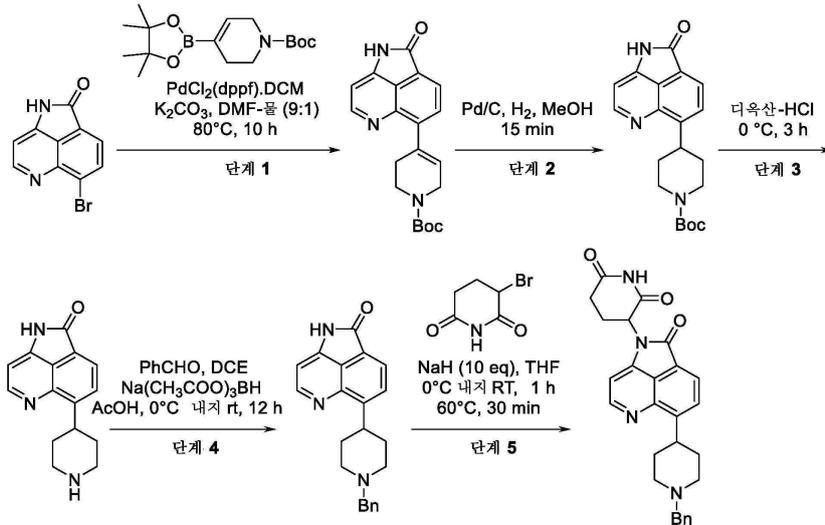
[1360] 단계 1: DMAc (3 mL) 중 새로이 활성화된 아연 분말 (1.60 g, 24.52 mmol)의 교반 용액에 실온에서 클로로(트리메틸)실란 (129.69 μL , 1.02 mmol) 및 1,2-디브로모에탄 (123.28 μL , 1.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 불활성 분위기 하에 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, DMAc (15 mL) 중 tert-부틸-3-아이오도아제티딘-1-카르복실레이트 (5.79 g, 20.44 mmol)의 용액을 실온에서 적가하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 불활성 조건 하에 DMAc (2 mL) 중 6-브로모-10,11-디아자트리시클로도데카-2(5),3(10),4(7),6(8)-펜타엔-9-온 (509 mg, 2.04 mmol), PdCl $_2$ (dppf) (74.77 mg, 102.18 μmol) 및 CuI (19.46 mg, 102.18 μmol)의 탈기된 용액에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 짧은 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트-디클로로메탄)에 의해 정제하여 tert-부틸-3-(15-옥소-18,19-디아자트리시클로도데카-3,5(11),6(18),9(13),10(12)-펜타엔-9-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 1.08 mmol, 53% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 326.2 [M + H] $^+$.

[1361] 단계 2: DCM (3 mL) 중 tert-부틸-3-(15-옥소-18,19-디아자트리시클로도데카-3,5(11),6(18),9(13),10(12)-펜타엔-9-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 1.08 mmol)의 교반 용액에, 트리플루오로아세트산 (3.50 mL, 45.43 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, n-펜탄으로 연화처리하여 6-(아제티딘-3-일)-13,15-디아자트리시클로도데카-,2(8),3(13),6(10),7(9)-펜타엔-12-온 트리플루오로아세테이트 (200 mg, 589.50 μmol , 55% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 226.26 [M + H] $^+$.

[1362] 단계 3: MeCN (15 mL) 중 6-(아제티딘-3-일)-13,15-디아자트리시클로도데카-,2(8),3(13),6(10),7(9)-펜타엔-12-온 (200 mg, 589.50 μmol)(150 mg, 442.13 μmol)의 교반 용액에 0°C에서 벤질 클로라이드 (50.88 μL , 442.13 μmol) 및 DIPEA (154.02 μL , 884.25 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 농축시키고, DCM 중 5% MeOH로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 8-(1-벤질아제티딘-3-일)피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-5(4H)-온 (70 mg, 221.07 μmol , 50% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES^+): m/z 316.2 [M + H] $^+$.

[1363] 단계 4: 밀봉된 튜브에 들은 DMF (5 mL) 중 13-(1-벤질아제티딘-3-일)-20,21-디아자트리시클로도데카-5,7(15),8(20),13(17),14(16)-펜타엔-19-온 (70 mg, 221.96 μmol)의 교반 용액에 0°C에서 리튬 tert-부톡시드 (71.08 mg, 887.85 μmol)에 이어서 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (85.24 mg, 443.93 μmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 20시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-[15-(1-벤질아제티딘-3-일)-23-옥소-25,28-디아자트리시클로도데카-5,7(17),8(25),15(19),16(18)-펜타엔-28-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 125, 3.25 mg, 6.56 μmol , 3% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 427.32 [M + H]⁺.

[1364] 실시예 55: 3-[17-(1-벤질-4-피페리딜)-25-옥소-27,30-디아자트리시클로도데카-5(17),6(18),7(19),8(27),20-펜타엔-30-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 126)의 합성



[1365] 단계 1: 디옥산-물 (4:1, v/v, 10 mL) 중 6-브로모-10,11-디아자트리시클로도데카-(4),1(6),2(5),3(10),7-펜타엔-9-온 (580.0 mg, 2.33 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 (1.08 g, 3.49 mmol)의 탈기된 용액에, 시클로헥틸(디페닐)포스판;디클로로메탄;디클로로팔라듐;철 (190.17 mg, 232.87 μmol) 및 탄산칼륨 (965.53 mg, 6.99 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (10-20% EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(17-옥소-20,21-디아자트리시클로도데카-3(11),4(12),5(13),6(20),14-펜타엔-12-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 (3)(600 mg, 1.67 mmol, 72% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 352.2 [M + H]⁺.

[1367] 단계 2: 메탄올 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(18-옥소-21,22-디아자트리시클로트리데카-3(12),4(13),5(14),6(21),15-펜타엔-13-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.42 mmol)의 용액을 아르곤 기체로 10분 동안 탈기하고, 이어서 10% Pd/C (91.74 mg, 86.20 μmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 풍선 압력 하에 실온에서 30분 동안 수소화시켰다. 이어서 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 10% MeOH/DCM으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 증발시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (50-60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(18-옥소-21,22-디아자트리시클로트리데카-3(12),4(13),5(14),6(21),15-펜타엔-12-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (480 mg, 84% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 354.34 [M + H]⁺.

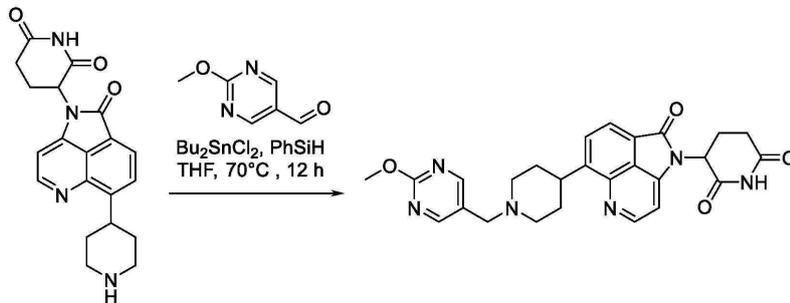
[1368] 단계 3: tert-부틸 4-(17-옥소-20,21-디아자트리시클로도데카-3(11),4(12),5(13),6(20),14-펜타엔-11-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (470 mg, 1.33 mmol)에, 4 M 디옥산-HCl (5.32 mmol, 0.5 mL)을 0°C에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 8-(4-피페리딜)-15,17-디아자트리시클로도데카-(8),1(9),2(10),3(15),11-펜타엔-14-온 (220 mg, 781.69 μmol , 59% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 254.2 [M + H]⁺.

[1369] 단계 4: DCM (5.0 mL) 및 메탄올 (2.0 mL) 중 8-(1-클로로-4-피페리딜)-15,16-디아자트리시클로도데카-

(8),1(9),2(10),3(15),11-펜타엔-14-온 (170 mg, 586.69 μmol)의 교반 현탁액에 트리에틸아민 (pH~ 7)을 첨가하였다. 이어서 벤즈알데히드 (124.52 mg, 1.17 mmol, 119.73 μL) 및 아세트산 (70.46 mg, 1.17 mmol, 67.11 μL)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 소듐; 트리아세톡시보라뉴이드 (621.72 mg, 2.93 mmol)를 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 12시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 20% MeOH-DCM (30 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액, 물, 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-10% MeOH-DCM)에 의해 정제하여 15-(1-벤질-4-피페리딜)-22,23-디아자트리시클로도데카-5(15),6(16),7(17),8(22),18-펜타엔-21-온 (80 mg, 151.42 μmol , 26% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES $^+$): m/z 344.28 [M + H] $^+$.

[1370] 단계 5: 건조 THF (5 mL) 중 15-(1-벤질-4-피페리딜)-22,23-디아자트리시클로도데카-5(15),6(16),7(17),8(22),18-펜타엔-21-온 (80 mg mg, 232.95 μmol)의 냉각 용액에, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액)(89.26 mg, 2.33 mmol)을 온도를 < 5 $^{\circ}\text{C}$ 로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (223.64 mg, 1.16 mmol)을 조금씩 첨가하고, 혼합물을 70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 빙냉수 (5 mL)의 첨가로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용-TLC에 의해 정제하여 3-[17-(1-벤질-4-피페리딜)-25-옥소-27,30-디아자트리시클로도데카-5(17),6(18),7(19),8(27),20-펜타엔-30-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 126, 21.3 mg, 46.86 μmol , 20% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES $^+$): m/z 455.33 [M + H] $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 12.8, 5.08 Hz, 1H), 3.81-3.55 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.0-2.89 (m, 3H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 3H), 1.94-1.87 (m, 4H).

[1371] 실시예 56: 3-[14-[1-[(2-메톡시피리미딘-5-일)메틸]-4-피페리딜]-24-옥소-26,31-디아자트리시클로도데카-1(14),2(15),3(16),4(26),18-펜타엔-31-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 127)의 합성

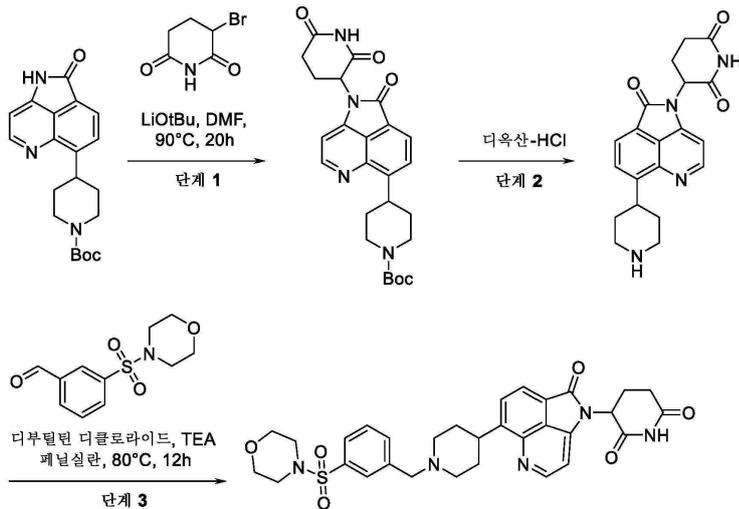


[1372]

[1373] 건조 THF (4 mL) 중 3-[18-옥소-10-(4-피페리딜)-20,23-디아자트리시클로도데카-(10),1(11),2(12),3(20),13-펜타엔-23-일]피페리딘-2,6-디온 (80 mg, 219.54 μmol) 및 2-메톡시피리미딘-5-카르보알데히드 (30.32 mg, 219.54 μmol)의 용액에 디부틸주석 디클로라이드 (100 mg, 73.57 μL , 329.31 μmol)를 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 가열하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 페닐실란 (28.51 mg, 32.51 μL , 263.45 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 바이알에서 70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 12시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 빙냉수 (10 mL)의 첨가로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용-TLC에 의해 정제하여 3-[14-[1-[(2-메톡시피리미딘-5-일)메틸]-4-피페리딜]-24-옥소-26,31-디아자트리시클로도데카-1(14),2(15),3(16),4(26),18-펜타엔-31-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 127, 8.5 mg, 17.44 μmol , 8% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES $^+$): m/z 487.2 [M + H] $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.68 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.08 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.99-2.97 (br m, 6H), 2.19-2.16 (m, 3H), 1.90 (m, 3H).

[1374] 실시예 57: 3-[21-[1-[(3-모르폴리노솔포닐페닐)메틸]-4-피페리딜]-29-옥소-31,35-디아자트리시클로도데카-

3(21),4(22),5(23),6(31),24-펜타엔-35-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 128)의 합성



[1375]

[1376]

단계 1: DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(17-옥소-20,21-디아자트리시클로도데카-3,5(13),6(20),11(15),12(14)-펜타엔-11-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 282.95 μmol)의 교반 용액에, 리튬 tert-부톡사이드 (90.61 mg, 1.13 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 이어서 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (108.66 mg, 565.91 μmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-[28-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-21-옥소-25,28-디아자트리시클로도데카-3,5(15),6(25),13(17),14(16)-펜타엔-13-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (25 mg, 38.75 μmol , 14% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 465 [M + H]⁺.

[1377]

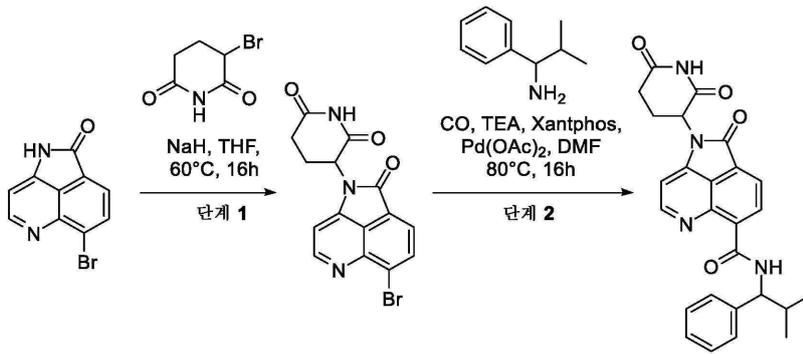
단계 2: 1,4-디옥산 (0.5 mL) 중 tert-부틸 4-[28-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-21-옥소-25,28-디아자트리시클로도데카-3,5(15),6(25),13(17),14(16)-펜타엔-13-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (25 mg, 53.82 μmol)의 교반 용액에, 디옥산-HCl (4 M, 30 μL)을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 혼합물을 증발 건조시켜 3-[18-옥소-10-(4-피페리딜)-20,23-디아자트리시클로도데카-2(12),3(20),10(14),11(13)-펜타엔-23-일]피페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드 (15 mg 조 물질, 37.42 μmol , 70% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 365 [M + H]⁺.

[1378]

단계 3: THF (3 mL) 중 3-[18-옥소-10-(4-피페리딜)-20,23-디아자트리시클로도데카-2(12),3(20),10(14),11(13)-펜타엔-23-일]피페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드 (15 mg, 37.42 μmol), 3-모르폴리노술포닐벤즈알데히드 (9.55 mg, 37.42 μmol)의 교반 용액에, 디부틸주석 디클로라이드 (13.64 mg, 44.90 μmol , 10.03 μL) 및 Et_3N (7.57 mg, 74.84 μmol , 10.43 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 페닐실란 (6.07 mg, 56.13 μmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 추가로 12시간 동안 가열하였다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-[21-[1-[(3-모르폴리노술포닐페닐)메틸]-4-피페리딜]-29-옥소-31,35-디아자트리시클로도데카-3(21),4(22),5(23),6(31),24-펜타엔-35-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 128, 2.94 mg, 4.69 μmol , 13% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 604 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 12 Hz, 4 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.63 (s, 4H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.88 (s, 4H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 2개의 지방족 양성자는 분해되지 않았다.

[1379]

실시예 58: 29-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-N-(2-메틸-1-페닐-프로필)-21-옥소-26,29-디아자트리시클로도데카-7,9(16),10(26),14(17),15(18)-펜타엔-15-카르복스아미드 (화합물 129)의 합성



[1380]

[1381]

단계 1: THF (5 mL) 중 6-브로모-10,11-디아자트리시클로도데카-,2(5),3(10),4(7),6(8)-펜타엔-9-온 (0.5 g, 2.01 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산액)(92.31 mg, 4.02 mmol, 6.69 mL)를 실온에서 조금씩 첨가하고, 생성된 용액을 60°C에서 1시간 동안 가열하였다. 또 다른 플라스크에서, THF (5 mL) 중 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (578.20 mg, 3.01 mmol)의 교반 용액을 60°C에서 가열하고, 전자의 혼합물을 이 용액에 천천히 첨가하였다. 가열을 동일한 온도에서 추가로 16시간 동안 계속하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트-DCM)에 의해 정제하여 3-(8-브로모-13-옥소-15,17-디아자트리시클로도데카-,2(7),3(15),6(9),8(10)-펜타엔-17-일)피페리딘-2,6-디온 (100 mg, 263.77 μmol , 13% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 360 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1382]

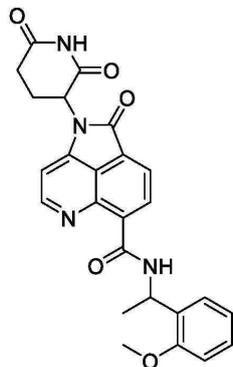
단계 2: DMF (0.5 mL) 중 3-(8-브로모-13-옥소-15,17-디아자트리시클로도데카-,2(7),3(15),6(9),8(10)-펜타엔-17-일)피페리딘-2,6-디온 (50 mg, 138.83 μmol)의 용액에 트리에틸아민 (56.19 mg, 555.31 μmol , 77.40 μL) 및 2-메틸-1-페닐-프로판-1-아민 (31.08 mg, 208.24 μmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 탈기하고, 아르곤으로 5분 동안 재충전 후, Xantphos (16.07 mg, 27.77 μmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12.47 mg, 55.53 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 다시 탈기하고, 아르곤으로 2분 동안 재충전하였다. 반응 혼합물을 일산화탄소-충전된 풍선으로 퍼징하고, 80°C에서 16시간 동안 이 분위기 하에 가열하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 역상 정제용 정제에 의해 정제하여 29-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-N-(2-메틸-1-페닐-프로필)-21-옥소-26,29-디아자트리시클로도데카-7,9(16),10(26),14(17),15(18)-펜타엔-15-카르복스아미드 (화합물 129, 2.43 mg, 5.02 μmol , 4% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): m/z 457 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.16 (br.s, 1H), 9.08 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 5.51 (dd, $J = 12$ Hz, 4 Hz, 1H), 5.07 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.68 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 0.99-0.94 (m, 6H).

[1383]

화합물 130 - 화합물 133을 실질적으로 화합물 129의 합성에 따라 제조하였다.

[1384]

28-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-N-[1-(2-메톡시페닐)에틸]-21-옥소-25,28-디아자트리시클로도데카-6,8(15),9(25),12(17),14(18)-펜타엔-14-카르복스아미드 (화합물 130)



[1385]

[1386]

LC-MS(ES^+): m/z 459.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1387] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.26 (dt, J = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.53-5.48 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

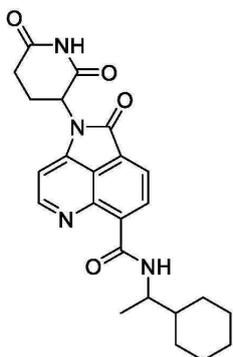
[1388] 27-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-19-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)-24,27-디아자트리시클로도데카-5,7(14),8(24),12(15),13(16)-펜타엔-13-카르복스아미드 (화합물 131)



[1389]

[1390] LC-MS(ES^+): m/z 483.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1391] N-(1-시클로헥실에틸)-27-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-20-옥소-24,27-디아자트리시클로도데카-1,3(14),4(24),12(15),13(16)-펜타엔-13-카르복스아미드 (화합물 132)

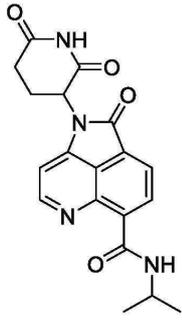


[1392]

[1393] LC-MS(ES^+): m/z 435.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1394] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 10.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 2.93-2.65 (m, 3H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.86-1.52 (m, 6H), 1.24-1.06 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

[1395] 22-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-N-이소프로필-15-옥소-19,22-디아자트리시클로도데카-2,4(10),5(19),8(11),9(12)-펜타엔-9-카르복스아미드 (화합물 133)

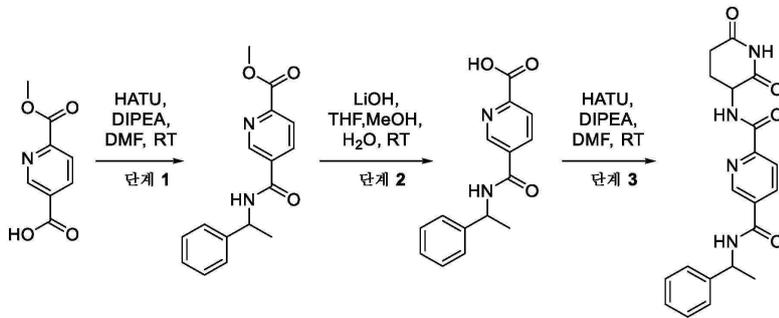


[1396]

[1397] LC-MS(ES⁺): m/z 367.2 [M + H]⁺.

[1398] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H), 10.47 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.92 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 8.25 (d, J = Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.21-2.90 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.56 Hz, 6H).

[1399] 실시예 59: N2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-N5-(1-페닐에틸)피리딘-2,5-디카르복스아미드 (화합물 134)의 합성



[1400]

[1401] 단계 1: DCM (10 mL) 중 6-메톡시카르보닐피리딘-3-카르복실산 (500 mg, 2.76 mmol)의 교반 용액에 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민 (713.48 mg, 5.52 mmol, 961.56 μL) 및 HATU (1.06 g, 2.76 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 1-페닐에탄아민 (334.48 mg, 2.76 mmol, 353.95 μL)을 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 분리된 유기 층을 물, 포화 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-(1-페닐에틸카르바모일)피리딘-2-카르복실레이트 (500 mg, 1.60 mmol, 58% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 285 [M + H]⁺.

[1402]

단계 2: 10°C에서 THF-MeOH-H₂O (3.5 mL, 4:2:1) 혼합물 중 메틸 5-(1-페닐에틸카르바모일)피리딘-2-카르복실레이트 (250 mg, 879.32 μmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O (55.35 mg, 1.32 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 층을 버리고, 수성 층을 냉각시키고, 1N HCl로 pH ~2까지 산성화시켰다. 이어서 이것을 에틸 아세테이트로 재추출하고, 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 5-(1-페닐에틸카르바모일)피리딘-2-카르복실산 (160 mg, 561.19 μmol, 64% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ES⁺): m/z 271 [M + H]⁺.

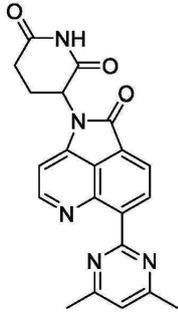
[1403]

단계 3: DMF (3 mL) 중 5-(1-페닐에틸카르바모일)피리딘-2-카르복실산 (100 mg, 369.98 μmol)의 교반 용액에 HATU (141.42 mg, 369.98 μmol) 및 DIPEA (95.64 mg, 739.97 μmol, 128.89 μL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 후속적으로, 3-아미노-2,6-피페리딘디온 (47.41 mg, 369.98 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 N2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-N5-(1-페닐에틸)피리딘-2,5-디카르복스아미드 (화합물 134, 40.17 mg, 105.60 μmol, 29% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES⁺): m/z 381 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d₆) δ 10.86 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8 Hz, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.50 (d, J = 8 Hz, 3H), 1 개의 양성자는 용매 잔류 피크와 병합됨.

[1404] 실시예 60

[1405] 3-(8-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-5-옥소피롤로[2,3,4-de]퀴놀린-4(5H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 135)



[1406]

[1407] 화합물 135를 실질적으로 실시예 44에서의 화합물 106의 합성에 따르되, 단계 2에서 출발 물질로서 14-브로모-19-[(4-메톡시페닐)메틸]-18,19-디아자트리시클로도데카-5(12),6(14),7(13),8(18),15-헵타엔-17-온을 사용하여 제조하였다.

[1408] 실시예 61 IKZF2 분해 검정

[1409] HiBit 방법

[1410] 물질

[1411] 페놀 레드 무함유 RPMI 1640 배지 및 태아 소 혈청 (FBS)을 킵코(Gibco) (미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드)로부터 구입하였다. 나노-글로(Nano-Glo)® HiBit 용해 검정 시스템을 프로메가(Promega) (미국 위스콘신주 매디슨)로부터 구입하였다. CRISPR을 통해 HiBit 융합 태그를 갖는 IKZF2를 내인성으로 발현하는 JURKAT.21 (IKZF2-HiBit) 세포주를 신테고(Synthego) (미국 캘리포니아주 멘로 파크)로부터 구입하였다. 세포 배양 플라스크 및 384-웰 마이크로플레이트를 VWR (미국 펜실베이니아주 래드너)로부터 구입하였다.

[1412] IKZF2 분해 분석

[1413] IKZF2 분해는 나노-글로® HiBit 용해 검정 키트를 사용하여 발광 신호의 정량화에 기초하여 결정하였다. 시험 화합물을 384-웰 플레이트에 10 μM의 최고 농도로부터 11 포인트, 하프 로그 적정으로 이중으로 첨가하였다. JURKAT.216 세포를 384-웰 플레이트에 웰당 5000개 세포의 세포 밀도로 첨가하였다. 플레이트를 5% CO₂ 하에 37°C에서 6 또는 24시간 동안 유지하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었고, 나노-글로® HiBit 용해 시약이 없는 세포는 양성 대조군이였다. 6-시간 또는 24-시간 인큐베이션 후에, 나노-글로® HiBit 용해 검정 시약을 세포에 첨가하였다. 발광을 엔비전(EnVision)[™] 다중표지 관독기 (퍼킨엘머 (PerkinElmer), 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 획득하였다.

[1414] 실시예 62 GSPT1 분해 검정

[1415] HiBit 방법

[1416] 물질

[1417] 페놀 레드 무함유 DMEM 배지 및 태아 소 혈청 (FBS)을 킵코 (미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드)로부터 구입하였다. 나노-글로® HiBit 용해 검정 시스템은 프로메가 (미국 위스콘신주 매디슨)로부터 구입하였다. CRISPR을 통해 HiBit 융합 태그를 갖는 GSPT1을 내인성으로 발현하는 293T.114 (HiBit-GSPT1) 세포주를 사내에서 생성하였다. 세포 배양 플라스크 및 384-웰 마이크로플레이트를 VWR (미국 펜실베이니아주 래드너)로부터 획득하였다.

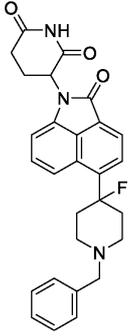
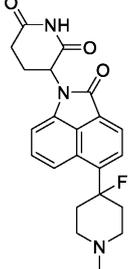
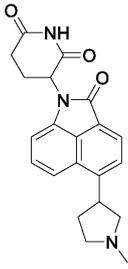
[1418] GSPT1 분해 분석

[1419] GSPT1 분해는 나노-글로® HiBit 용해 검정 키트를 사용하여 발광 신호의 정량화에 기초하여 결정하였다. 시험

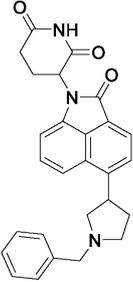
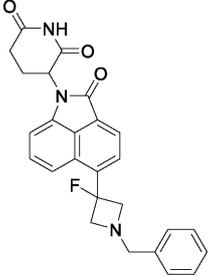
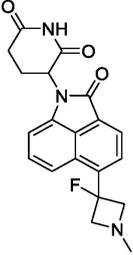
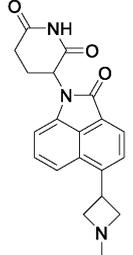
화합물을 384-웰 플레이트에 10 μ M의 최고 농도로부터 11 포인트, 하프 로그 적정으로 이중으로 첨가하였다. 293T.114 세포를 384-웰 플레이트에 웰당 6000개 세포의 세포 밀도로 첨가하였다. 플레이트를 5% CO₂ 하에 37 °C에서 6시간 동안 유지하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었고, 나노-글로® HiBiT 용해 시약이 없는 세포는 양성 대조군이였다. 6시간 인큐베이션 후에, 나노-글로® HiBiT 용해 검정 시약을 지정된 웰에 첨가하였다. 발광을 엔비전™ 다중표지 판독기 (퍼킨엘머, 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 획득하였다.

[1420]

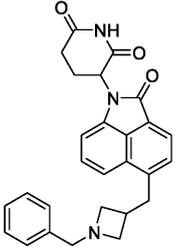
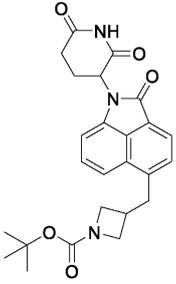
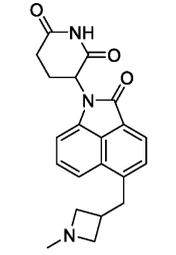
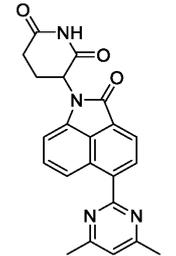
표 1

Cmpd #	구조	HiBiT-분해			
		293T.114 GSPT1 6시간		Jurkat.21 IKZF2 6시간	
		DC ₅₀ nM	E _{max}	DC ₅₀ nM	E _{max}
96		+	++	+	++
97		+	++	+	++
98		+	+	+	++

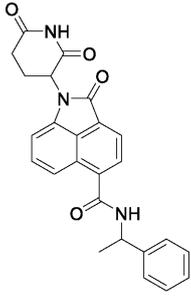
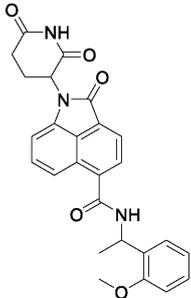
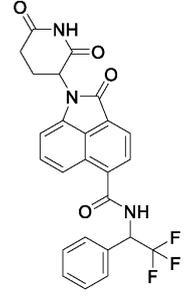
[1421]

99		+	+	+	++
100		+	+	+	++
101		+	+	+	++
102		+	++	+	++

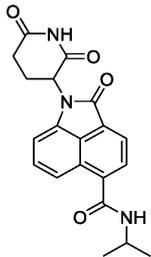
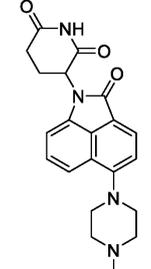
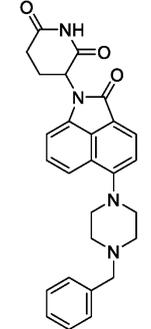
[1422]

103		+	++	+	++
104		+	++	+	++
105		+	+	+	++
106		+	++	+++	+++

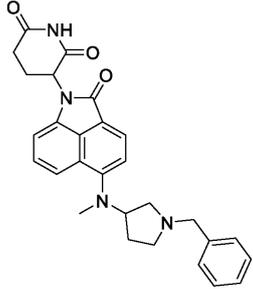
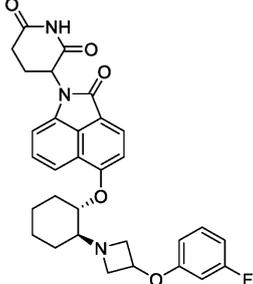
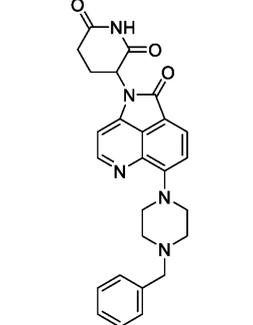
[1423]

107		+	++	+	++
109		+	++		
110				+	++

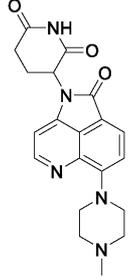
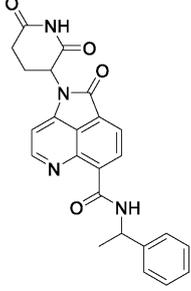
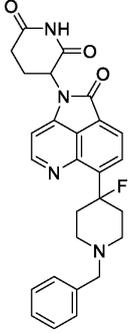
[1424]

112		+	++	+	++
114		+	++		
115				+	++

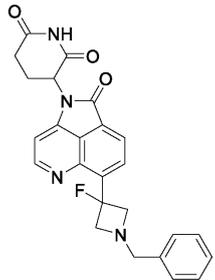
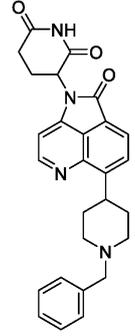
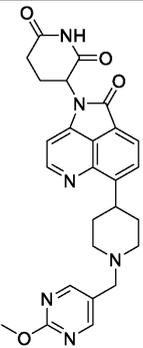
[1425]

116		+	++		
117				+	++
120		+	++	+	++

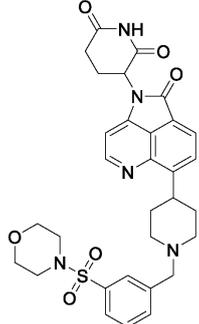
[1426]

121		+	++	+	+
122		+	++	+	++
123		+	++		

[1427]

124					
126				+	++
127		+	+	+	++

[1428]

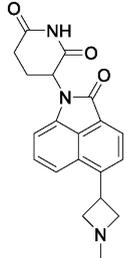
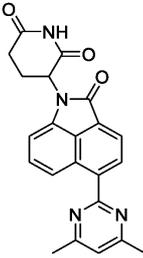
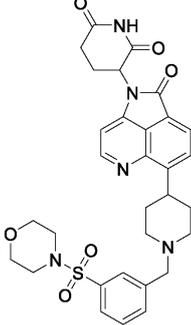
128		+	++	+	++
-----	---	---	----	---	----

[1429]

[1430] 상기 표에 사용된 바와 같이 IC₅₀ 값의 경우 <500 nM = +++, 500-10,000 nM = ++, >10,000 nM = +

[1431] Emax 값의 경우 <45% = +, 45-60% = ++, 60-95% = +, >95% = +

[1432] 표 2

Cmpd #	구조	HiBiT-분해 Jurkat.21 IKZF2 24시간	
		DC ₅₀ nM	E _{max}
102		+	++
106		+++	++++
128		+	++

[1433]

[1434] 상기 표에 사용된 바와 같이 IC₅₀ 값의 경우 <500 nM = +++, 500-10,000 nM = ++, >10,000 nM = +

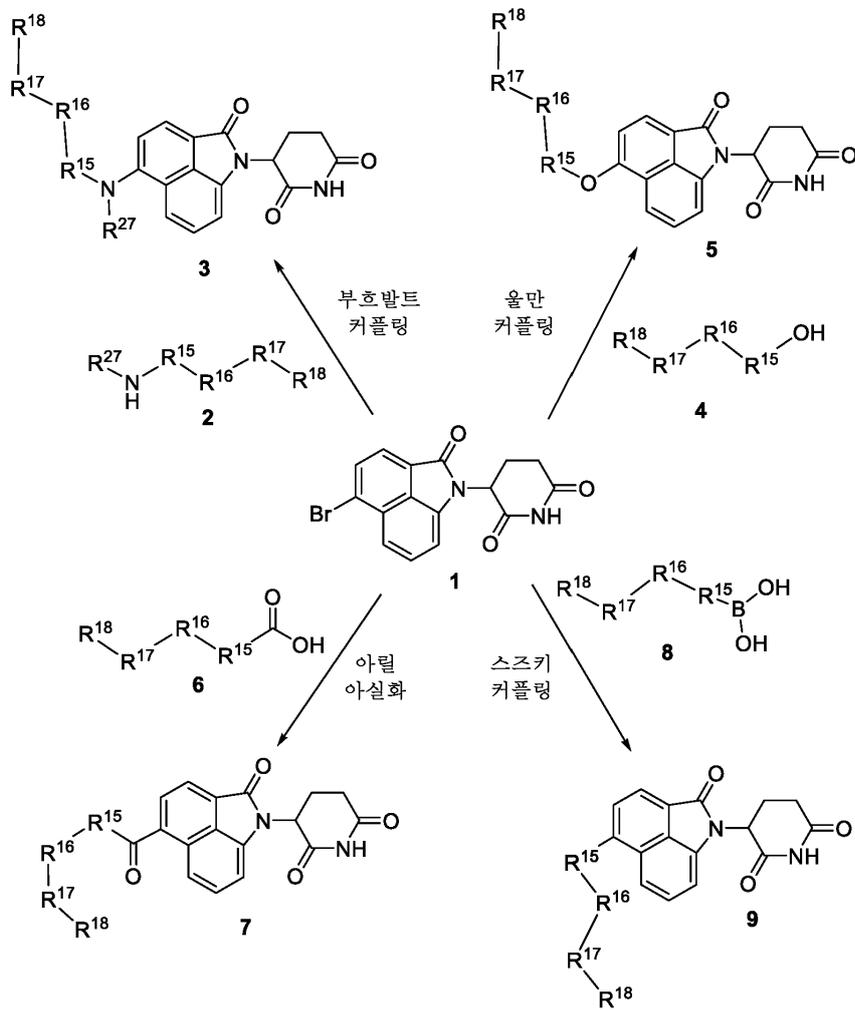
[1435] E_{max} 값의 경우 <45% = +++, 45-60% = +++, 60-95% = ++, >95% = +

[1436] 본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 지시된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

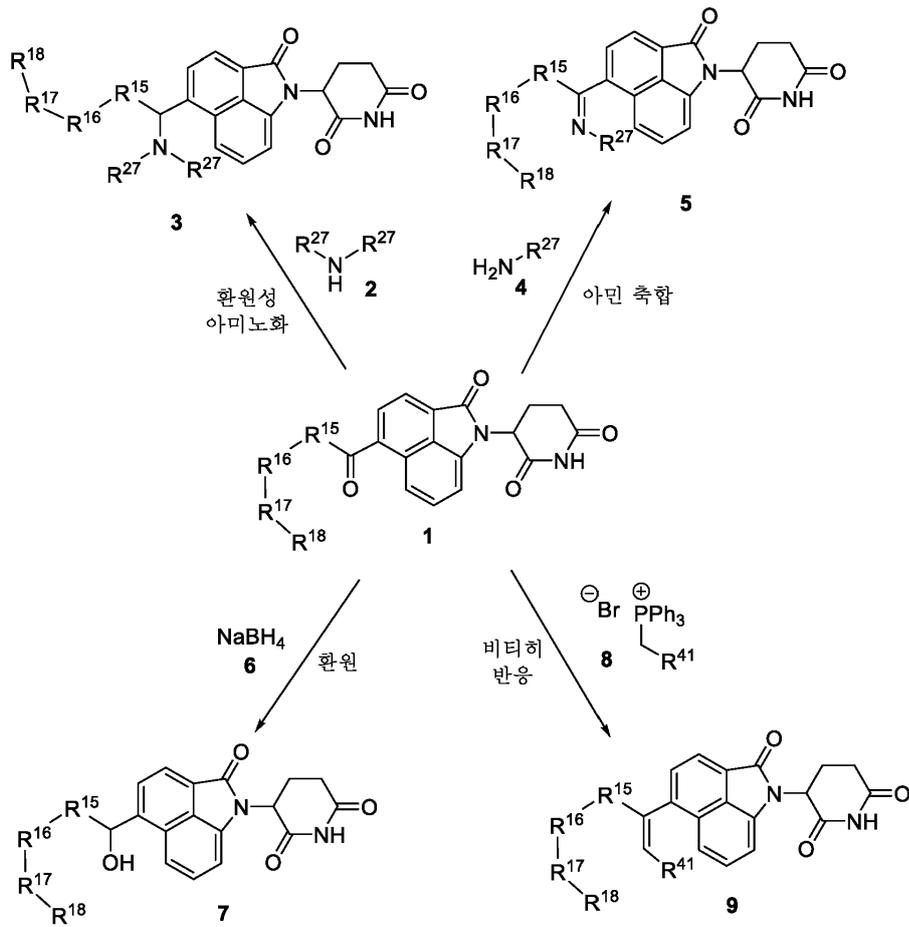
[1437] 상기 발명은 이해의 명확성을 위해 예시 및 예로서 일부 상세히 기재되었지만, 본 발명의 교시에 비추어 청구범위 및 실시양태에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주를 벗어나지 않으면서 그에 대한 특정 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다.

도면

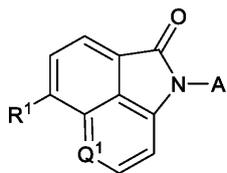
도면1



도면2



도면3



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> C4 Therapeutics, Inc.

<120> TRICYCLIC LIGANDS FOR DEGRADATION OF IKZF2 OR IKZF4

<130> 16010-057W01

<140> Not assigned

<141> 2021-10-14

<150> US 63/091,875
<151> 2020-10-14
<160> 11
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be Ser or Thr
<400> 1
Asx Xaa Xaa Xaa Gly
1 5
<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 2
Asp Xaa Xaa Ser Gly

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 3

Asn Xaa Xaa Ser Gly

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 4

Asp Xaa Xaa Thr Gly

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 5
 Asn Xaa Xaa Thr Gly
 1 5
 <210> 6
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid sequence
 <220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 6
 Cys Xaa Xaa Cys Gly
 1 5
 <210> 7
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid sequence
 <220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 7
 Asn Xaa Xaa Asn Gly
 1 5
 <210> 8
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 8

Cys Xaa Xaa Cys Gly

1 5

<210> 9

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 9

Gln Cys Xaa Xaa Cys Gly

1 5

<210> 10

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid sequence

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(15)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (17)..(18)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 10

Gln Cys Xaa Xaa Cys Gly Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu
 1 5 10 15
 Xaa Xaa His Xaa Xaa Xaa His
 20

<210> 11
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(7)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (10)..(11)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (13)..(17)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 11
 Gln Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Gly Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa