



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0003804  
(43) 공개일자 2021년01월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 401/04 (2013.01)  
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7032733
- (22) 출원일자(국제) 2019년04월09일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년11월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/026570
- (87) 국제공개번호 WO 2019/199816  
국제공개일자 2019년10월17일
- (30) 우선권주장  
15/953,108 2018년04월13일 미국(US)
- (71) 출원인  
아비나스 오퍼레이션, 인코포레이티드  
미국 코네티컷 뉴헤이븐 사이언스 파크 5 (우: 06511)
- (72) 발명자  
크루, 앤드류 피.  
미국, 코네티컷 06437, 길퍼드, 윈터베리 로드 2  
크루즈, 크레이그 엠.  
미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 리빙스톤 스트리트 286  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인씨엔에스

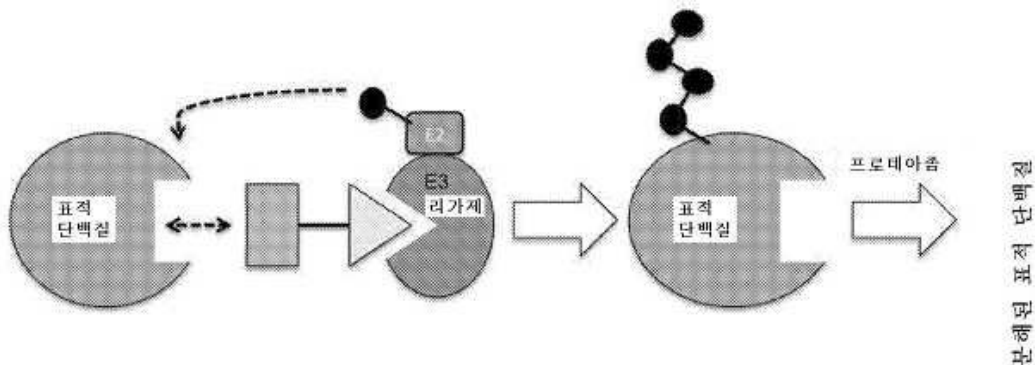
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 세레브론 리간드 및 이를 포함하는 2작용성 화합물

(57) 요약

본 발명은 표적화된 유비퀴틴화의 조절제, 특히 본 개시내용에 따른 2작용성 화합물에 의해 분해되고/되거나 달리 저해되는 다양한 폴리펩타이드 및 다른 단백질의 저해제로서의 효용을 발견한, 세레브론 E3 리가제 결합 화합물에 관한 것이며, 이를 포함하는 2작용성 화합물을 포함한다. 특히, 본 발명은 하나의 말단에 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제에 결합하는 리간드 및 다른 말단에 표적 단백질이 해당 단백질의 분해(및 저해)를 달성하기 위해 유비퀴틴 리가제에 근접하여 위치되도록 표적 단백질에 결합하는 모이어티를 함유하는 화합물을 제공한다. 대체로 임의의 유형의 표적화된 폴리펩타이드의 분해/저해와 일치되는 광범위한 약학적 활성을 나타내는 화합물이 합성될 수 있다.

대표도 - 도1b



(52) CPC특허분류

*A61K 31/4439* (2013.01)  
*A61K 31/444* (2013.01)  
*A61K 31/4985* (2013.01)  
*A61K 31/517* (2013.01)  
*A61K 31/519* (2013.01)  
*A61K 31/55* (2013.01)  
*A61K 31/5517* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)

(72) 발명자

**동, 한칭**

미국, 코네티컷 06443, 메디슨, 오프닝 힐 로드  
248

**혼버거, 키이스 알.**

미국, 코네티컷 06488, 사우스버리, 울프 피트 드  
라이브 182

**왕, 징**

미국, 코네티컷 06460, 밀퍼드, 엘름 스트리트 25

**치안, 이민**

미국, 뉴저지 08536, 플레인스보로, 캐머스 코트 5

**짐머만, 커트**

미국, 코네티컷 06422, 더럼, 스케필드 포인트 로  
드 5

**벨린, 미카엘**

미국, 뉴저지 08822, 플레밍턴, 헨드릭 로드 14

**스나이더 로렌스 비.**

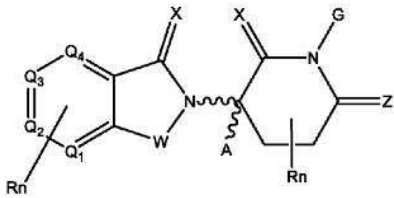
미국, 코네티컷 06419, 킬링워스, 로렐 리지 트레  
일 85

명세서

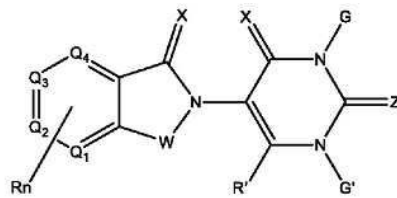
청구범위

청구항 1

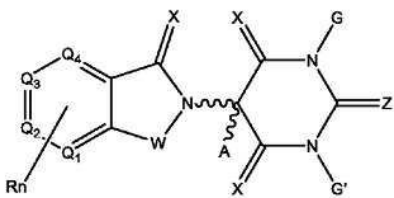
하기로부터 선택되는 화학적 구조를 갖는 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 화합물(cereblon E3 ubiquitin ligase binding compound):



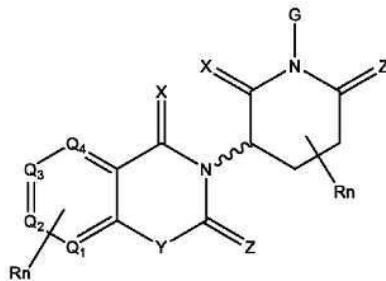
(a)



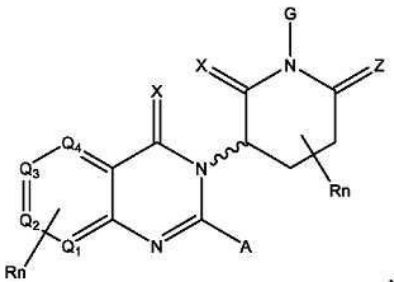
(b)



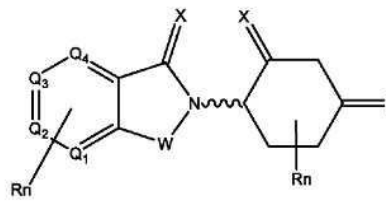
(c)



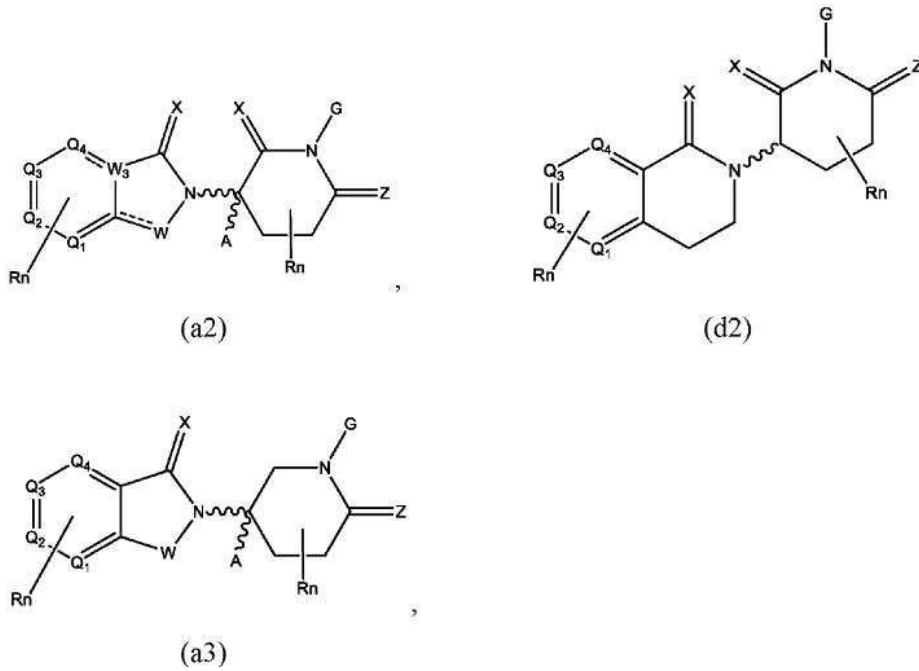
(d)



(e)



(f)



식 중:

W는 CH<sub>2</sub>, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH, N, 선택적으로 치환되는 사이클로프로필기, 선택적으로 치환되는 사이클로뷰틸기 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W<sub>3</sub>은 C 또는 N으로부터 선택되며;

각각의 X는 존재하지 않거나 또는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Y는 CH<sub>2</sub>, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤프타릴, N-사이클로알킬, N-헤테로사이클릴, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각각의 Z는 존재하지 않거나 또는 O 또는 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

G 및 G'는 H, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 알킬, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", 선택적으로 R'로 치환되는 CH<sub>2</sub>-헤테로사이클릴, 및 선택적으로 R'로 치환되는 벤질기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, 및 Q<sub>4</sub>는 R', N 또는 N-옥사이드로부터 독립적으로 선택된 기로 치환되는 탄소 C를 나타내고;

A는 H, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 알킬, 사이클로알킬, Cl 및 F 기로부터 독립적으로 선택되며;

R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-CR'O)<sub>n</sub>R", -아릴, -헤프타릴, -선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 알킬, -사이클로알킬, -헤테로사이클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NR'SO<sub>2</sub>NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO<sub>2</sub>)NR'R", -SO<sub>2</sub>NR'COR", -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF<sub>5</sub> 및 -OCF<sub>3</sub>를 포함하고;

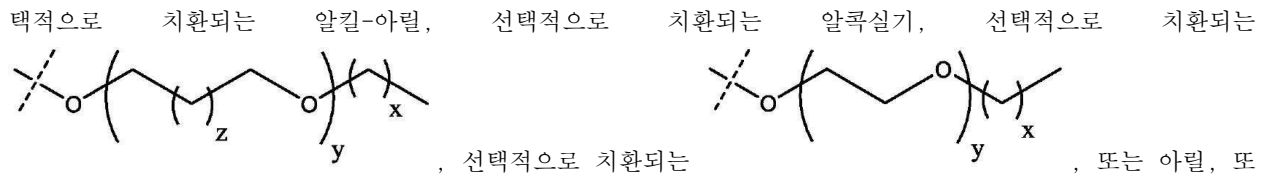
R' 및 R"는 결합, H, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, -C(=O)R, 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고;

n'는 1 내지 10의 정수이며;

는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내며;

는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고; 그리고

Rn은 1 내지 4개의 독립적 작용기, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환되는 아릴, 선



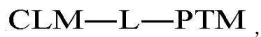
는 원자를 포함하고; 그리고

각각의  $x$ ,  $y$  및  $z$ 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고,

$n$ 은 1 내지 10의 정수이다.

### 청구항 2

하기 화학적 구조를 갖는 2작용성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그:



식 중:

상기 PTM은 단백질 표적화 모이어티를 포함하는 소분자이고;

상기 L은 결합 또는 CLM과 PTM을 공유 결합시키는 화학적 연결 모이어티이며; 그리고

상기 CLM은 제1항의 소분자 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이되,  $n$ 이 2, 3 또는 4일 때,  $R_n$  또는  $W$  중 적어도 하나는 링커기(L) 또는 PTM에 공유결합되도록 변형된다.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 CLM은  $W$ ,  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R'$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ , 및  $Q_5$ 를 통해 PTM, 화학적 링커기(L), 또는 이들의 조합에 연결된, 2작용성 화합물.

### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 PTM은 BRD4, BRaf, 에스트로젠 수용체(Estrogen Receptor: ER) 또는 안드로젠 수용체(Androgen Receptor: AR)에 결합하는 모이어티인, 2작용성 화합물.

### 청구항 5

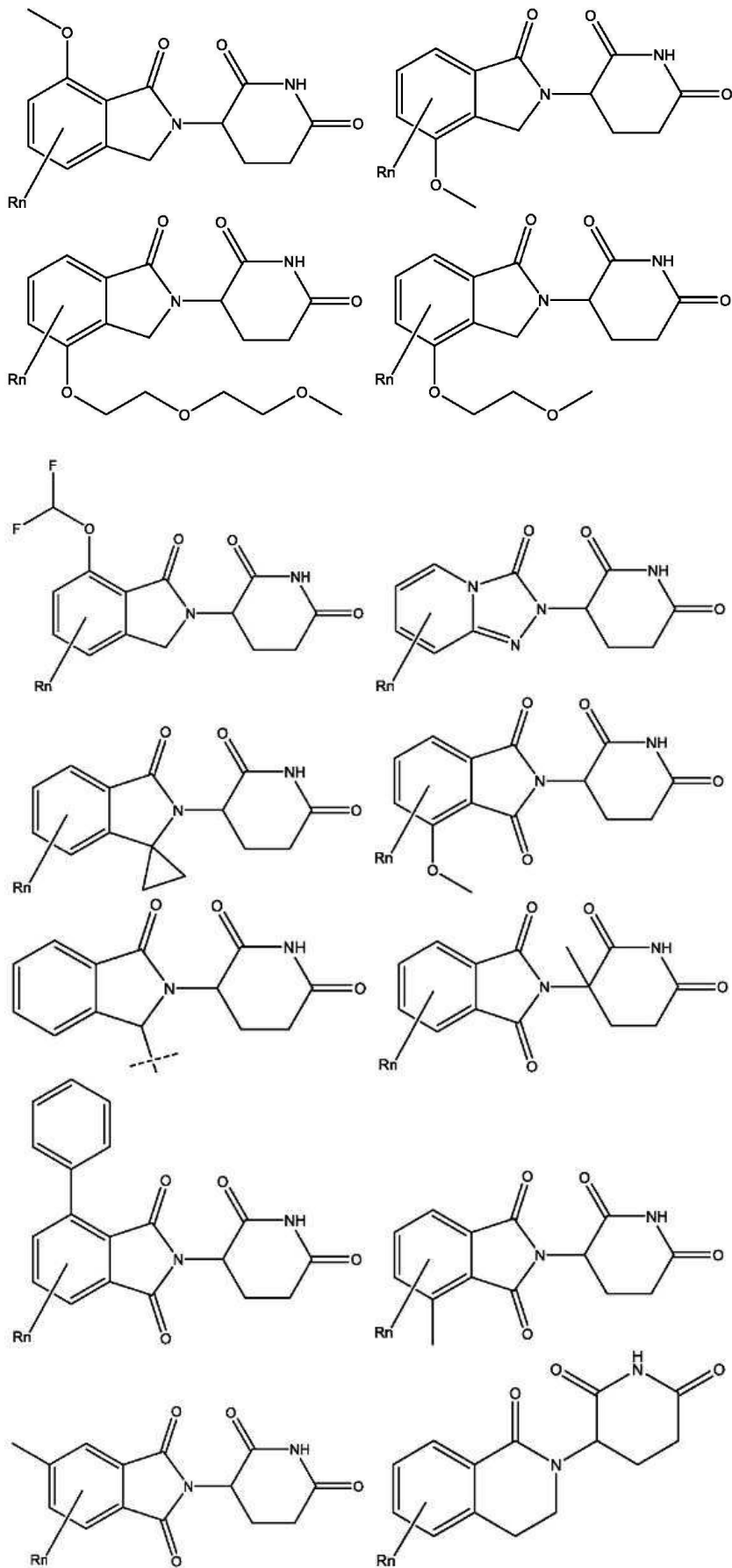
제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 링커기를 통해 결합된 제2 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티를 더 포함하는, 2작용성 화합물.

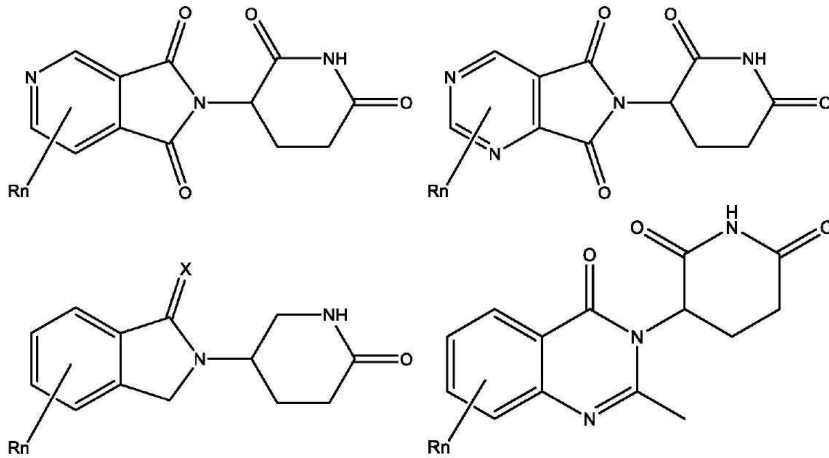
### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 제2 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티는 폰히켈-린다우병(VLM), 세레브론(CLМ), 마우스 이중극미 상동체2(mouse double-minute homolog2)(MLM), 및 세포자멸사 단백질 저해제(ILM)로 이루어진 군으로부터 선택된 E3 유비퀴틴 리가제에 결합하거나 또는 이를 표적화하는, 2작용성 화합물.

### 청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CLM은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학적 구조로 나타내는, 2작용성 화합물:





**청구항 8**

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커(L)는 하기 화학식으로 나타내는 화학적 구조 단위를 포함하는, 2작용성 화합물:



식 중:

(A<sup>L</sup>)<sub>q</sub>는 CLM, PTM, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나에 연결된 기이고;

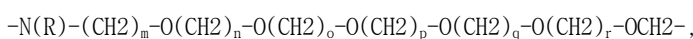
q는 1 이상의 정수이며;

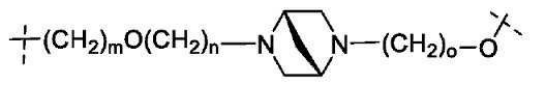
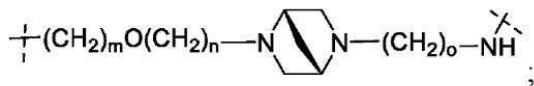
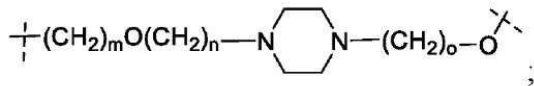
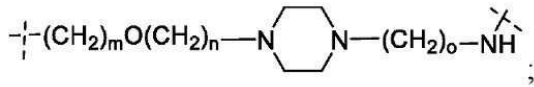
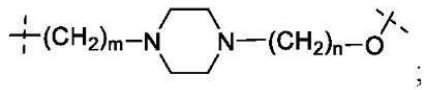
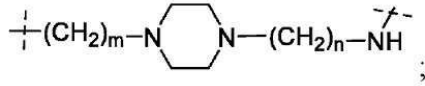
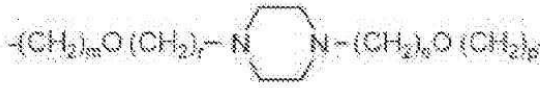
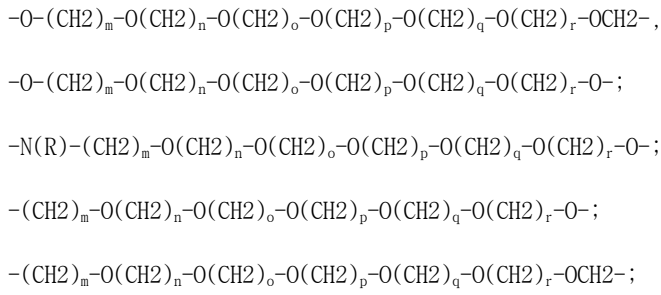
각각의 A<sup>L</sup>은 결합, CR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>L3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>L3</sup>, SONR<sup>L3</sup>, CONR<sup>L3</sup>, NR<sup>L3</sup>CONR<sup>L4</sup>, NR<sup>L3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>L4</sup>, CO, CR<sup>L1</sup>=CR<sup>L2</sup>, C≡C, SiR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, P(O)R<sup>L1</sup>, P(O)OR<sup>L1</sup>, NR<sup>L3</sup>C(=NCN)NR<sup>L4</sup>, NR<sup>L3</sup>C(=NCN), NR<sup>L3</sup>C(=CNO<sub>2</sub>)NR<sup>L4</sup>, 0 내지 6개의 R<sup>L1</sup> 및/또는 R<sup>L2</sup> 기로 선택적으로 치환되는 C<sub>3-11</sub>사이클로알킬, 0 내지 6개의 R<sup>L1</sup> 및/또는 R<sup>L2</sup> 기로 선택적으로 치환되는 C<sub>3-11</sub>헤테로사이클릴, 0 내지 6개의 R<sup>L1</sup> 및/또는 R<sup>L2</sup> 기로 선택적으로 치환되는 아릴, 0 내지 6개의 R<sup>L1</sup> 및/또는 R<sup>L2</sup> 기로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, R<sup>L1</sup> 또는 R<sup>L2</sup>는 각각 독립적으로 다른 기에 선택적으로 연결되어, 0 내지 4개의 R<sup>L5</sup> 기로 선택적으로 치환되는, 사이클로알킬 및/또는 헤테로사이클릴 모이어티를 형성하고; 그리고

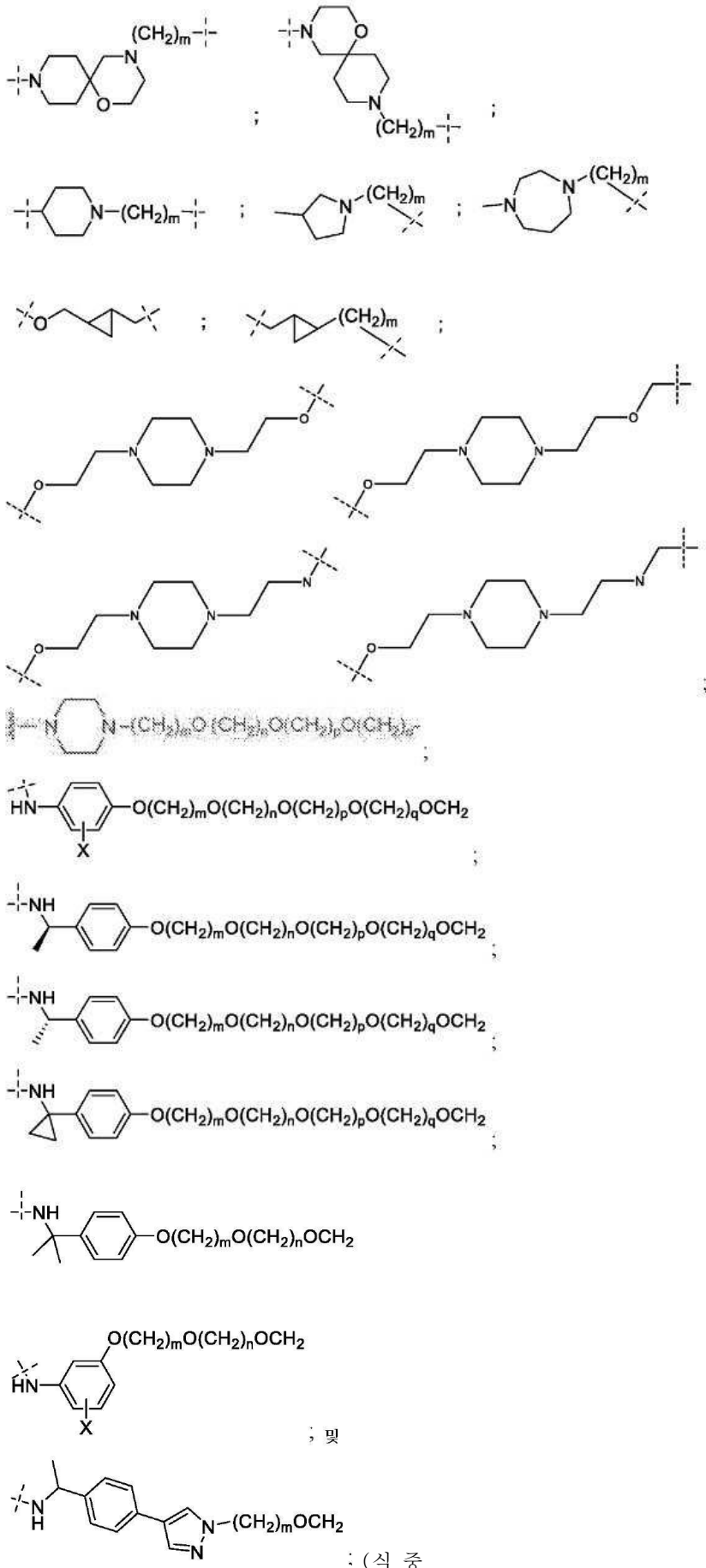
R<sup>L1</sup>, R<sup>L2</sup>, R<sup>L3</sup>, R<sup>L4</sup> 및 R<sup>L5</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-8</sub>알킬, OC<sub>1-8</sub>알킬, SC<sub>1-8</sub>알킬, NHC<sub>1-8</sub>알킬, N(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, C<sub>3-11</sub>사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3-11</sub>헤테로사이클릴, OC<sub>1-8</sub>사이클로알킬, SC<sub>1-8</sub>사이클로알킬, NHC<sub>1-8</sub>사이클로알킬, N(C<sub>1-8</sub>사이클로알킬)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub>사이클로알킬)(C<sub>1-8</sub>알킬), OH, NH<sub>2</sub>, SH, SO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub>알킬, P(O)(OC<sub>1-8</sub>알킬)(C<sub>1-8</sub>알킬), P(O)(OC<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, CC-C<sub>1-8</sub>알킬, CCH, CH=CH(C<sub>1-8</sub>알킬), C(C<sub>1-8</sub>알킬)=CH(C<sub>1-8</sub>알킬), C(C<sub>1-8</sub>알킬)=C(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, Si(OH)<sub>3</sub>, Si(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>3</sub>, Si(OH)(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, COC<sub>1-8</sub>알킬, CO<sub>2</sub>H, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-8</sub>알킬, SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, SONHC<sub>1-8</sub>알킬, SON(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, CONHC<sub>1-8</sub>알킬, CON(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub>알킬)CONH(C<sub>1-8</sub>알킬), N(C<sub>1-8</sub>알킬)CON(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, NHCONH(C<sub>1-8</sub>알킬), NHCON(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub>알킬)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>알킬), N(C<sub>1-8</sub>알킬)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, NH SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>알킬), NH SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, NH SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다.

**청구항 9**

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, A<sup>L</sup>은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된, 2작용성 화합물:





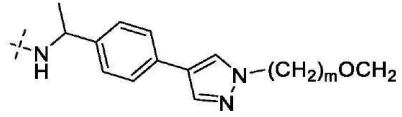


17, 18, 19, 20이고;

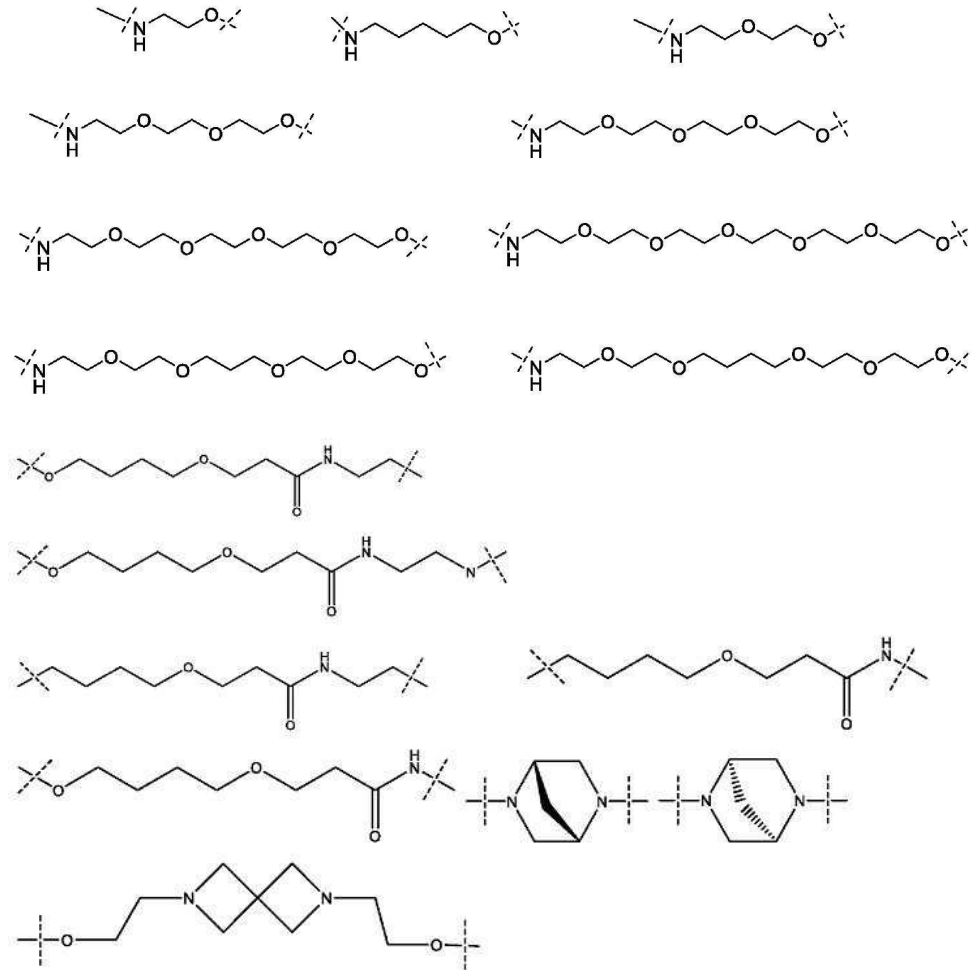
상기 숫자가 0일 때, N-O 또는 O-O 결합이 없으며,

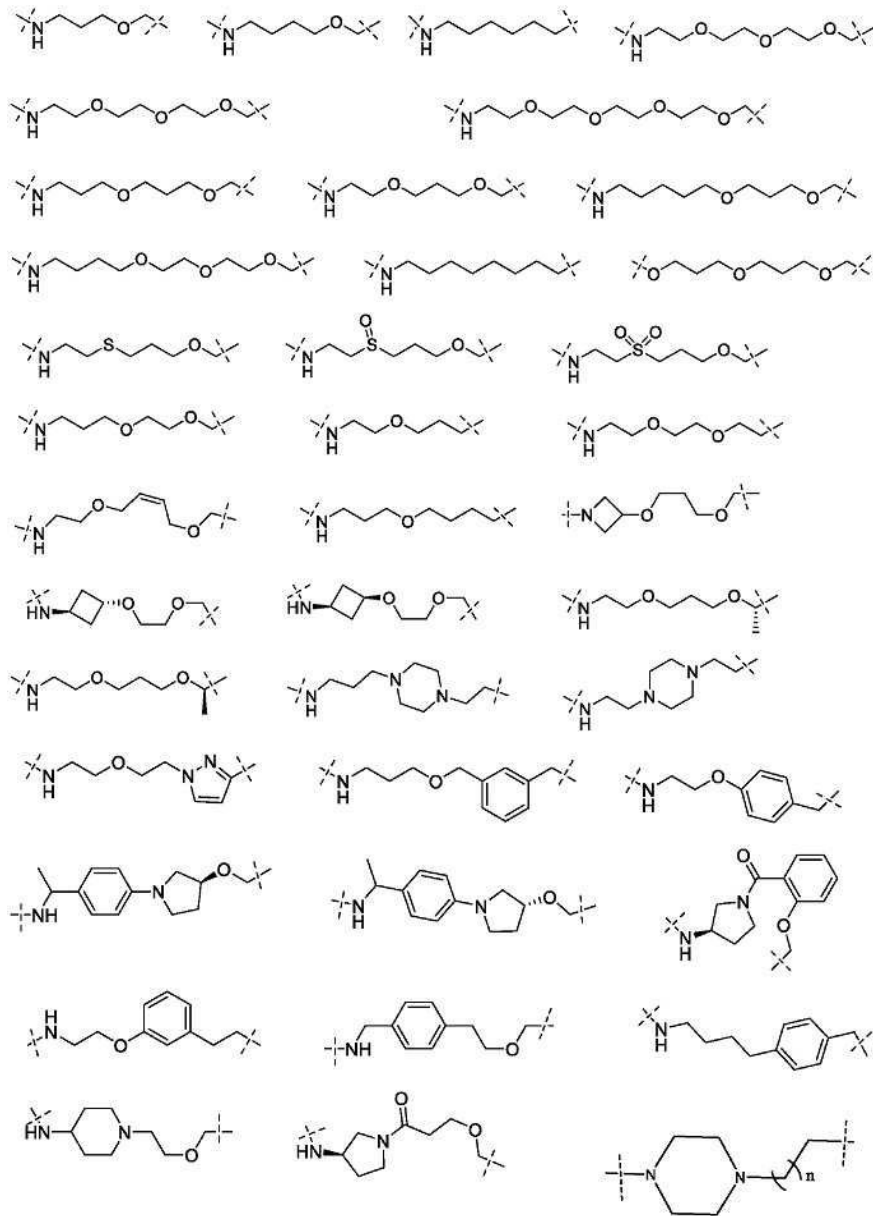
상기 링커의 R은 H, 메틸 및 에틸이고;

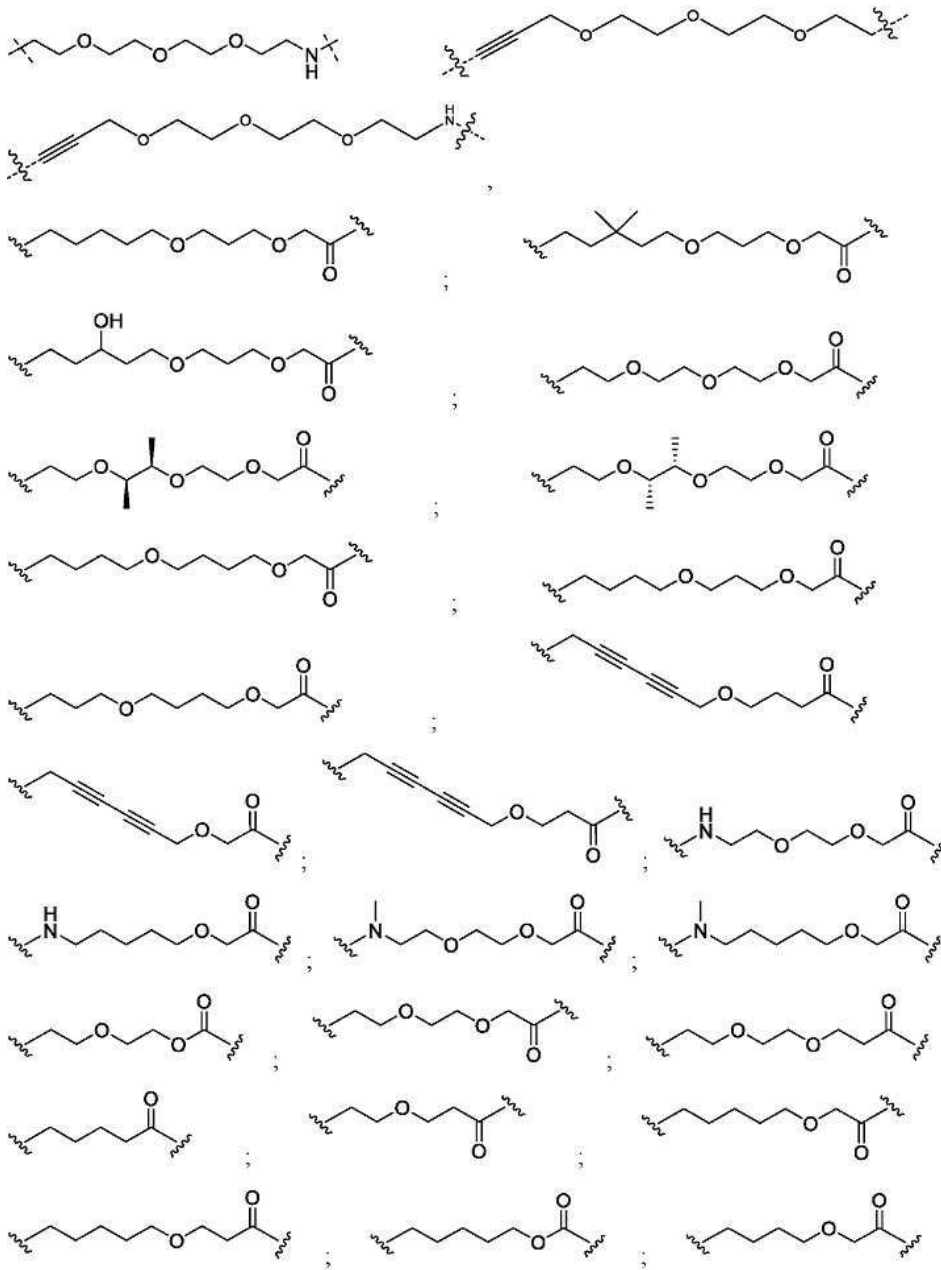
상기 링커의 X는 H 및 F임),

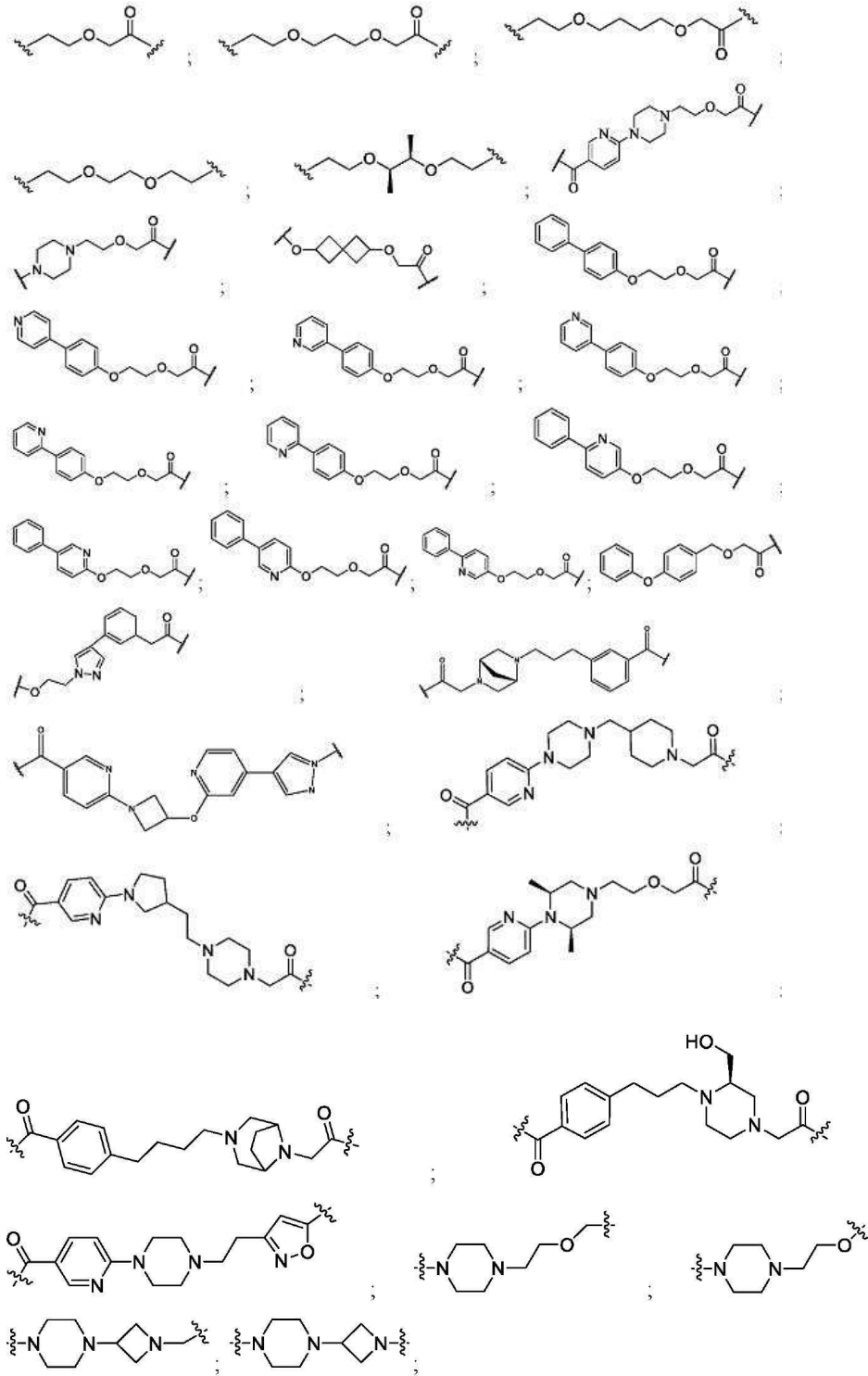


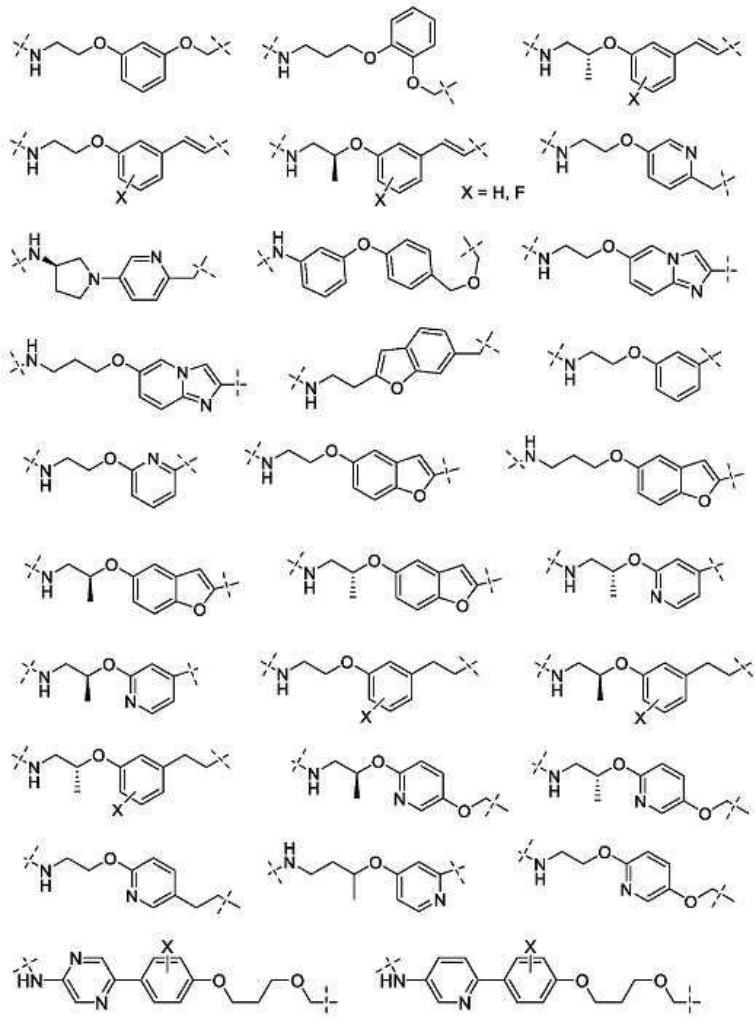
(링커의 m은 2, 3, 4, 5일 수 있음);

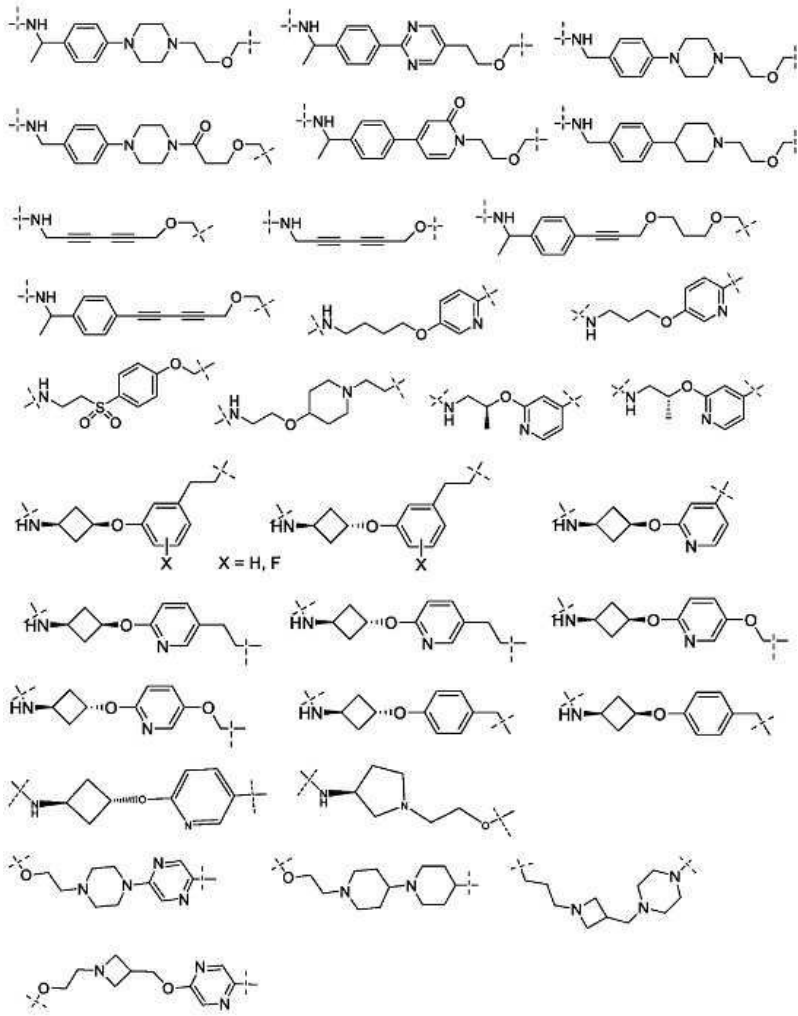


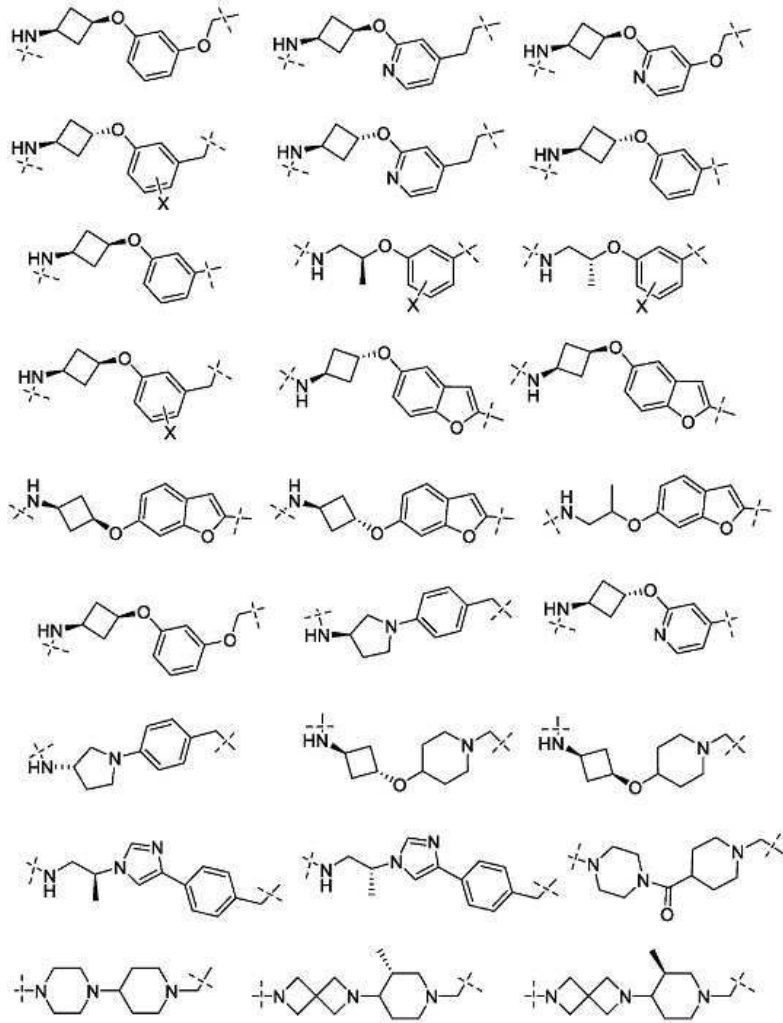


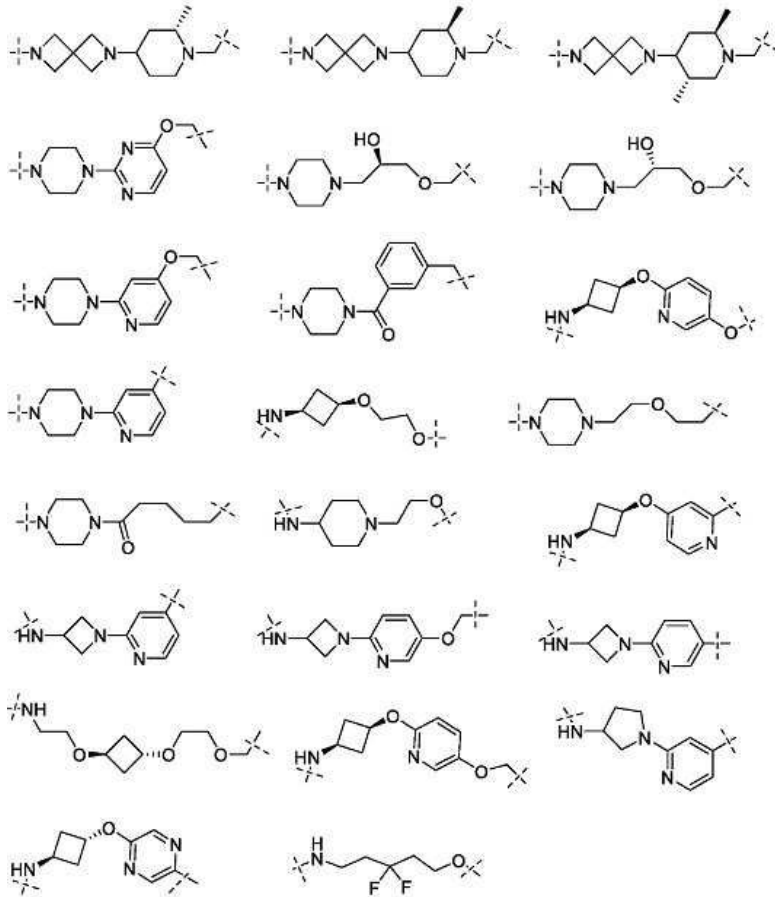








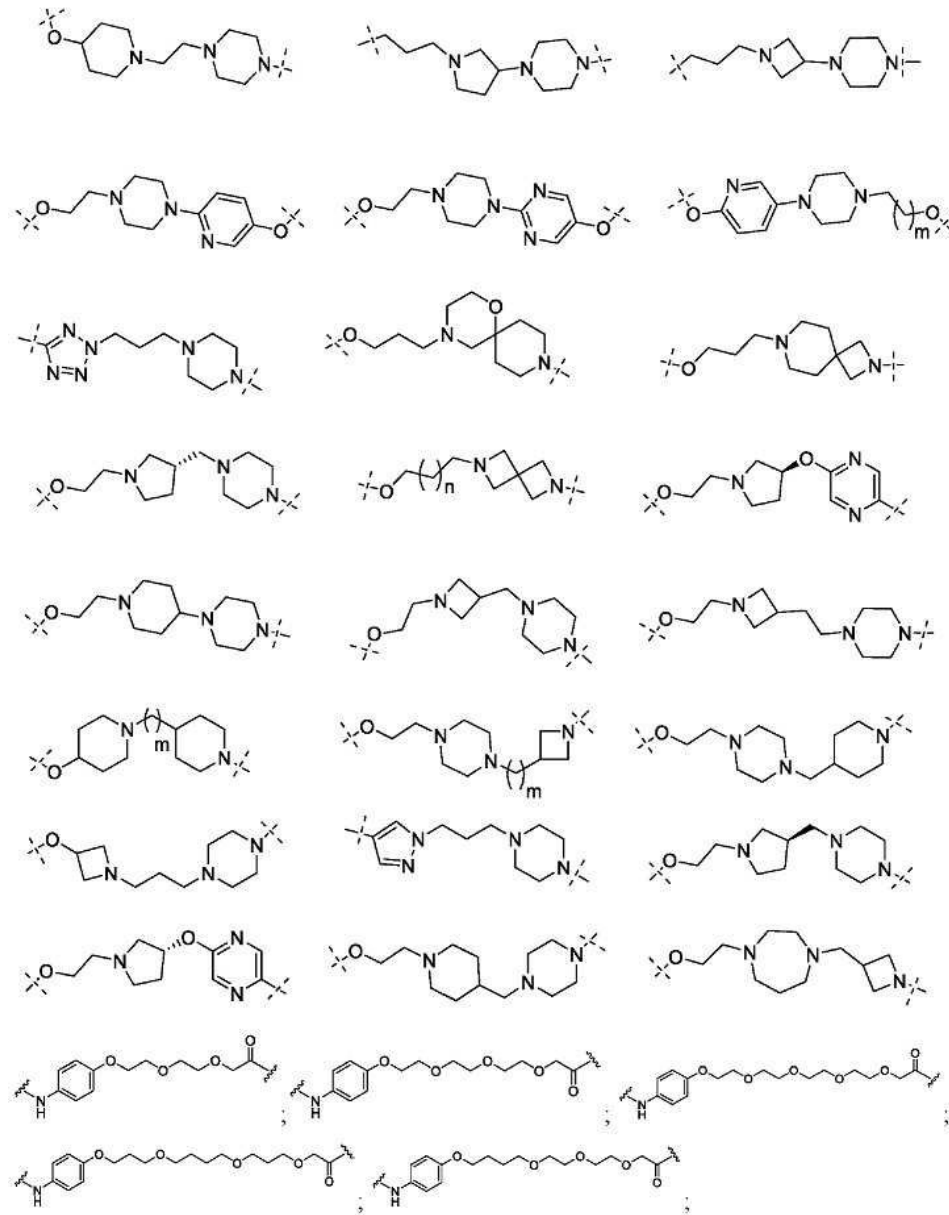


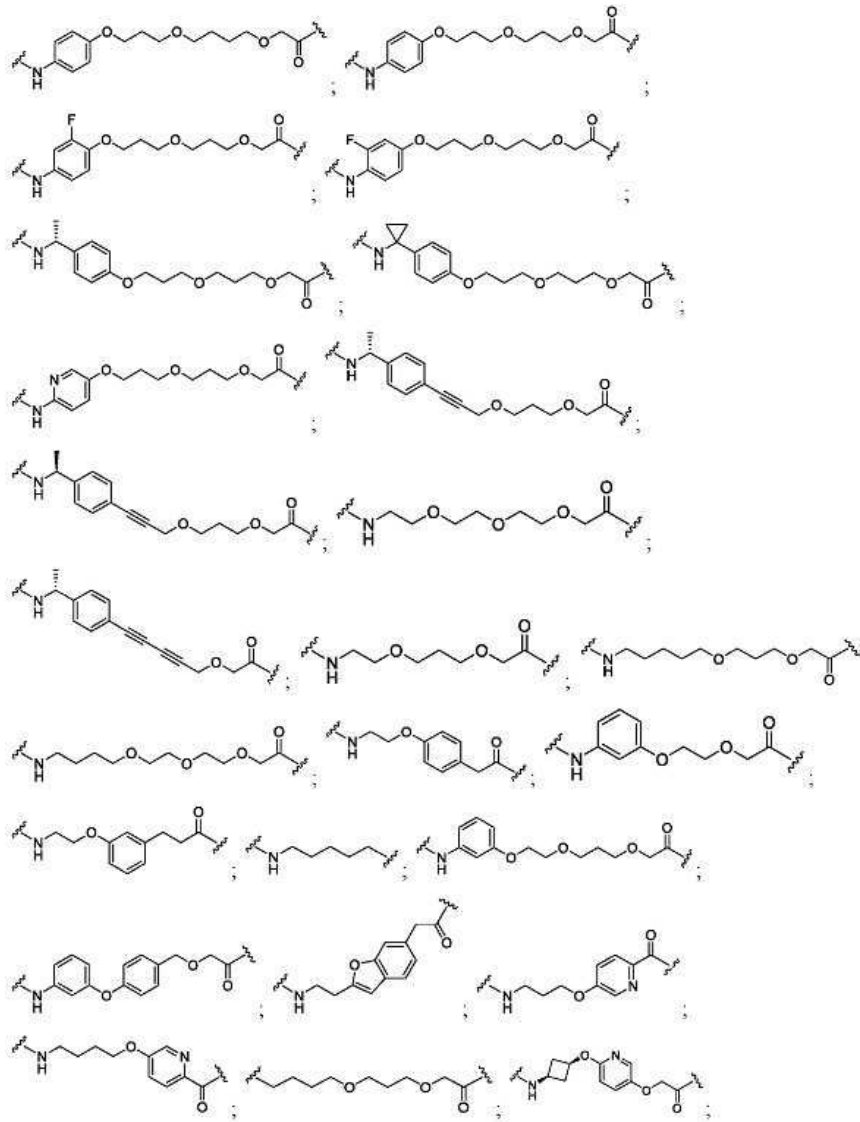


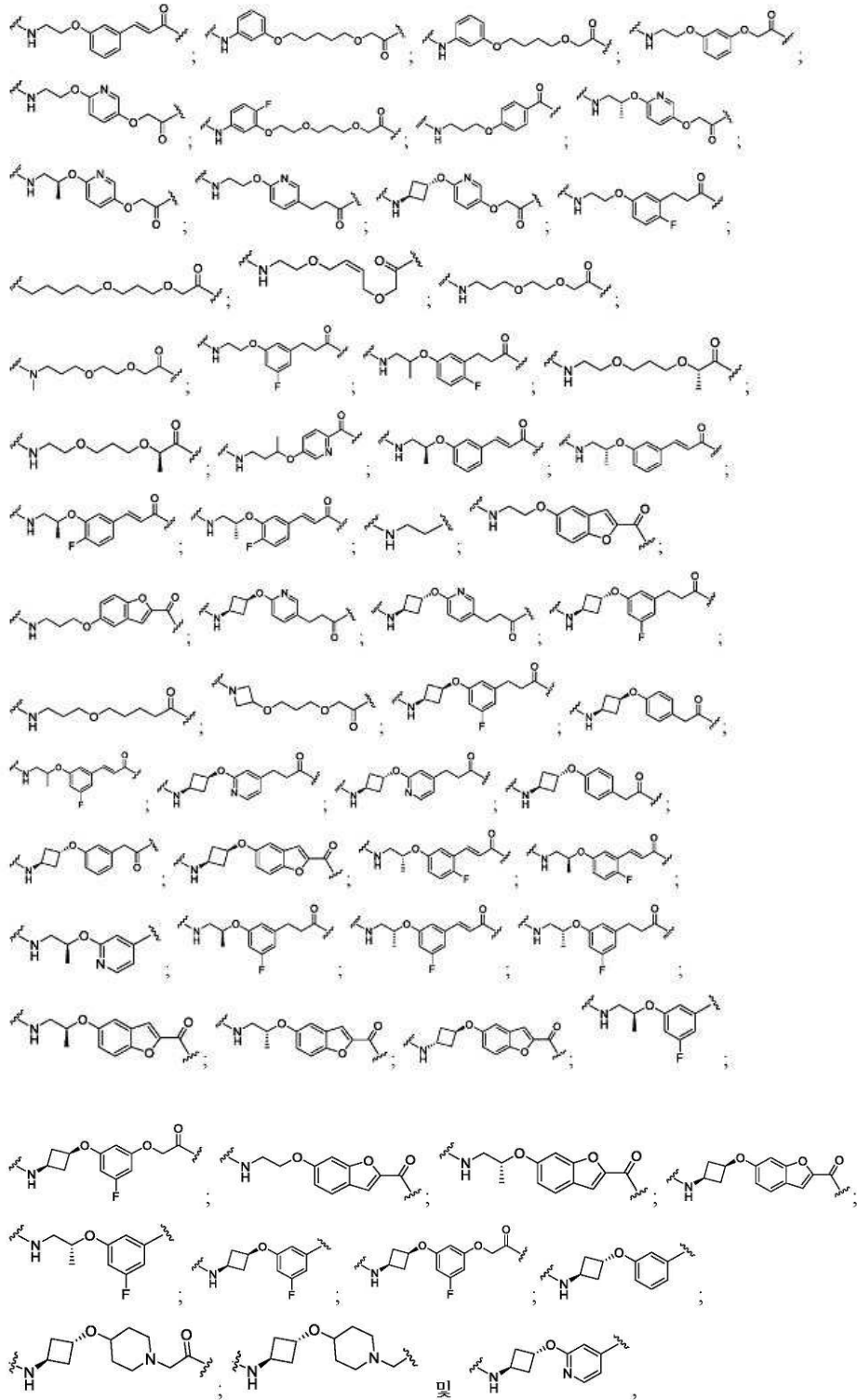
(각각의 m 및 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20으로부터 독립적으로 선택될 수 있음).

청구항 10

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, A<sup>L</sup>은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된, 2작용성 화합물:



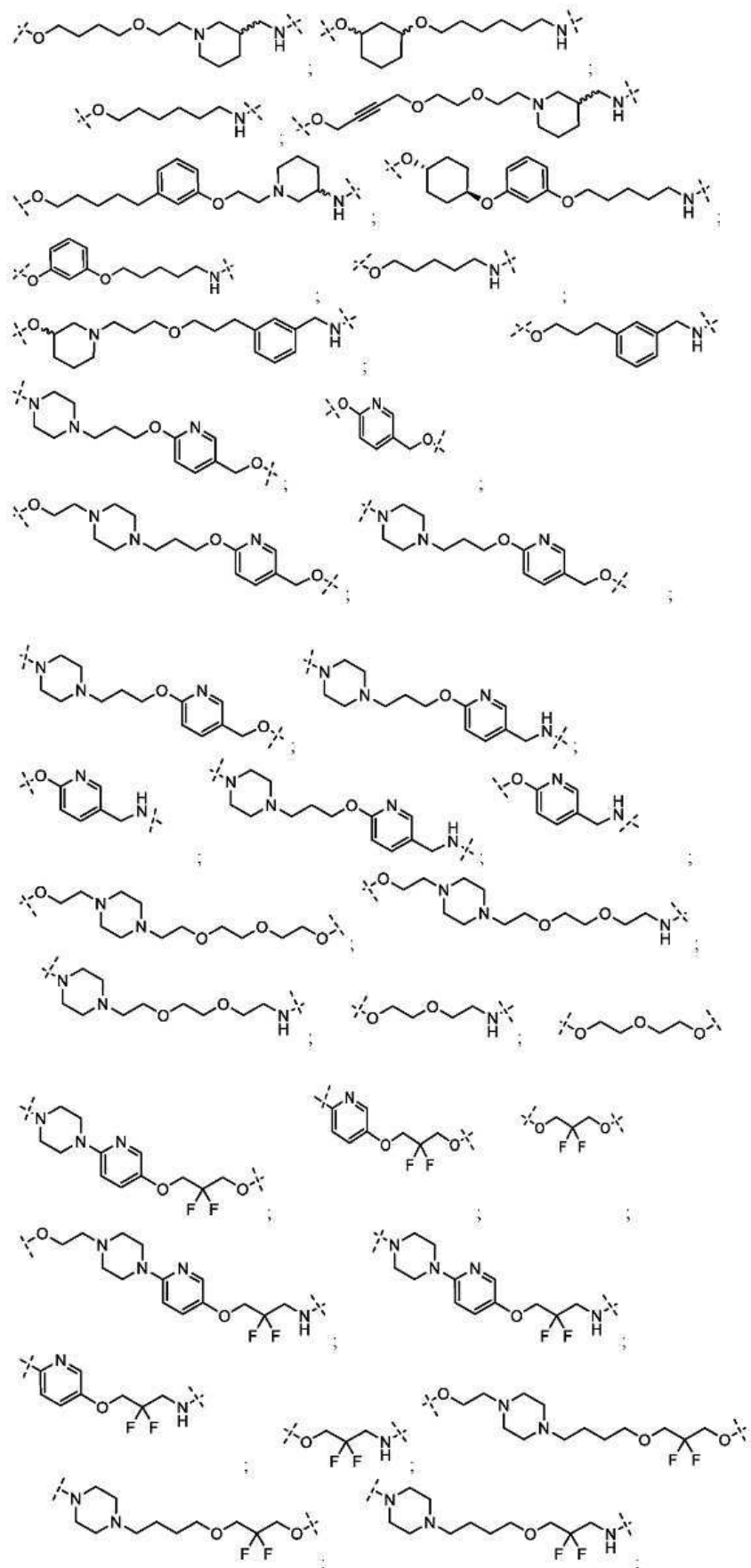


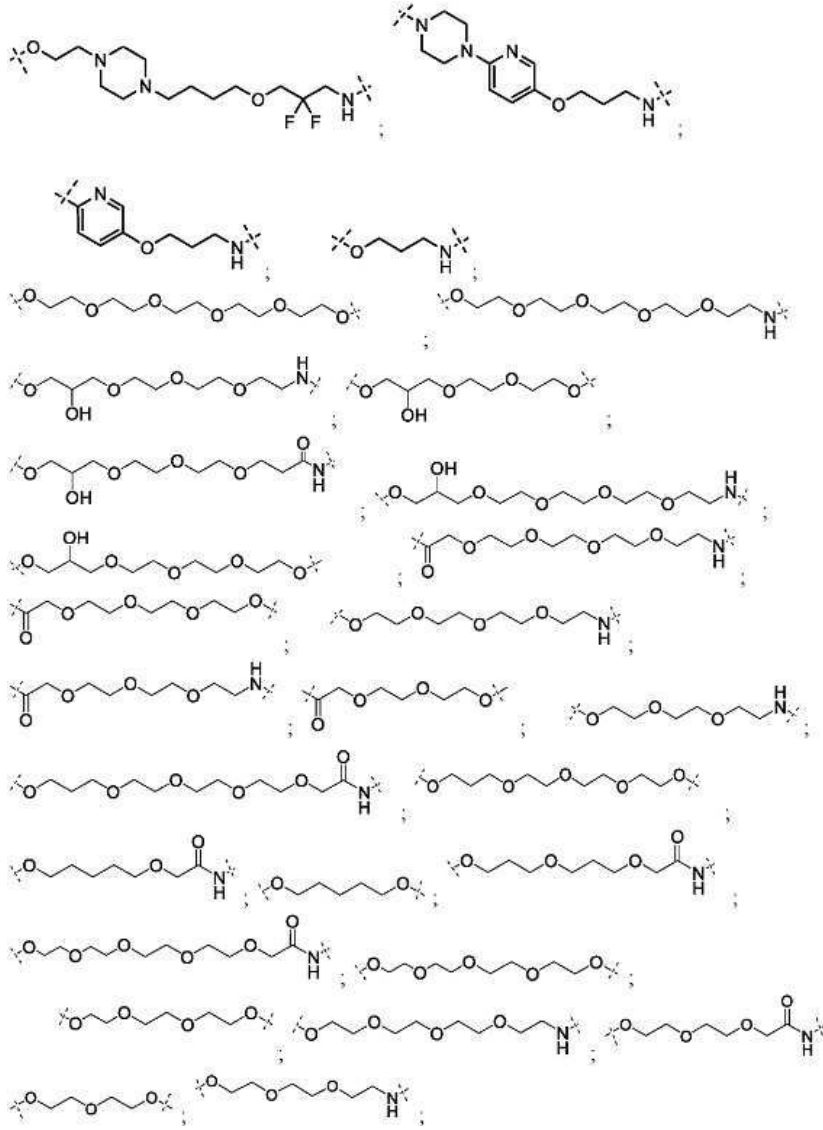


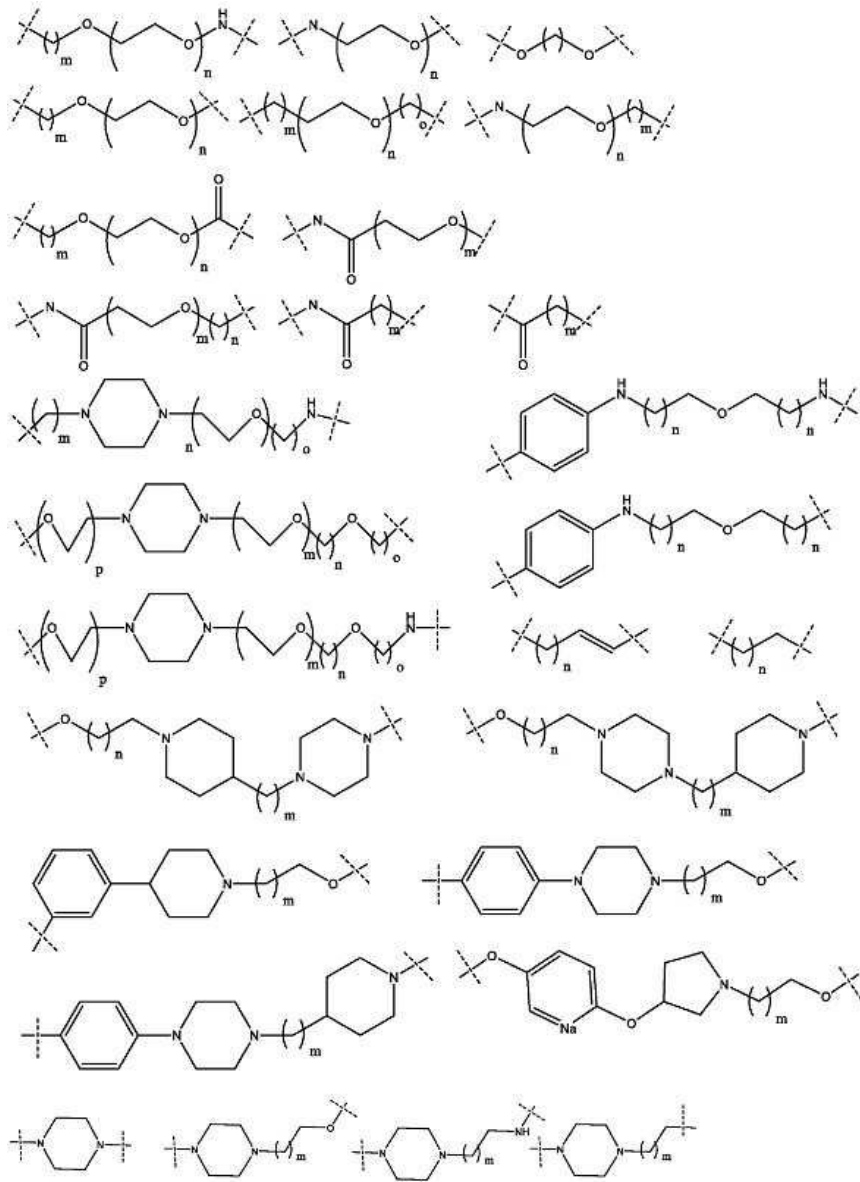
각각의 m 및 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20으로부터 독립적으로 선택된다.

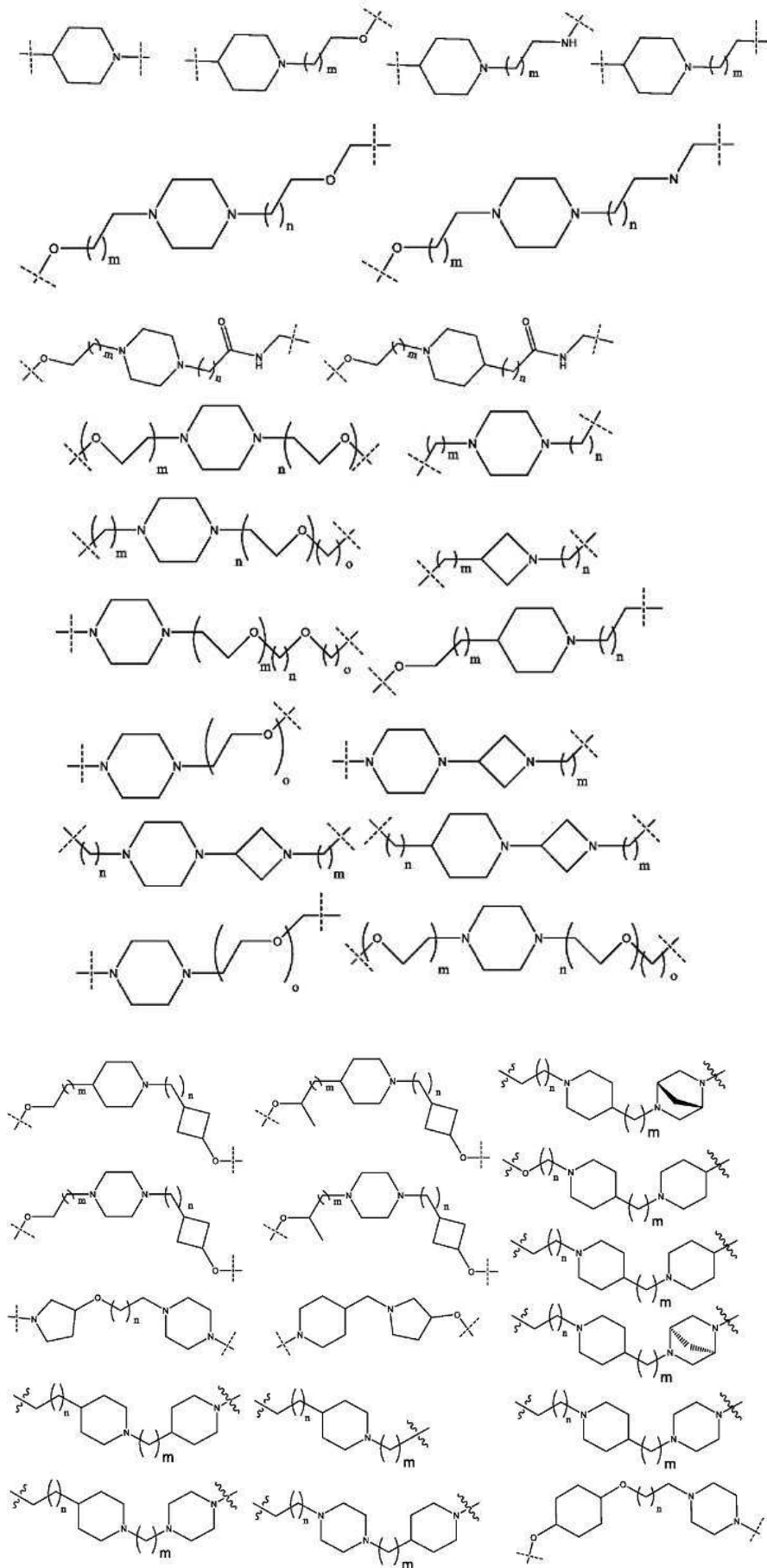
청구항 11

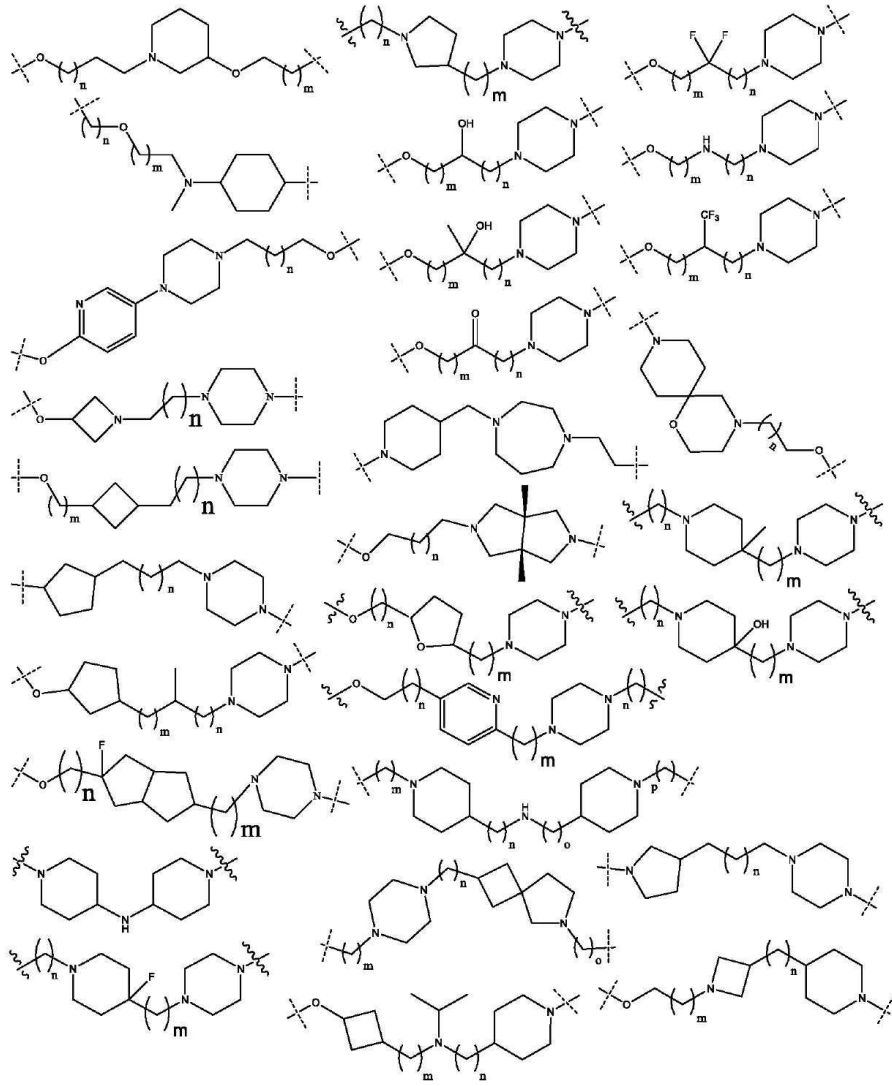
제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, A<sup>L</sup>은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된, 2작용성 화합물:

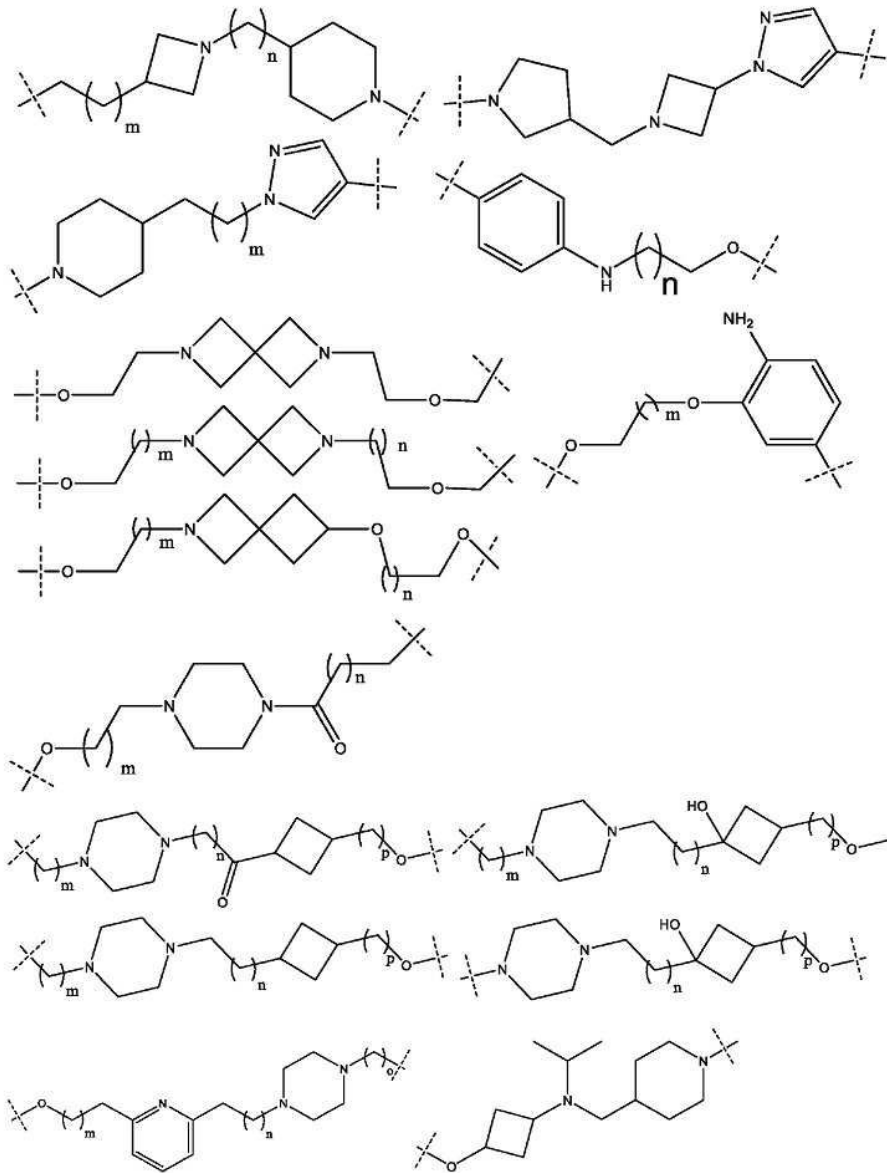


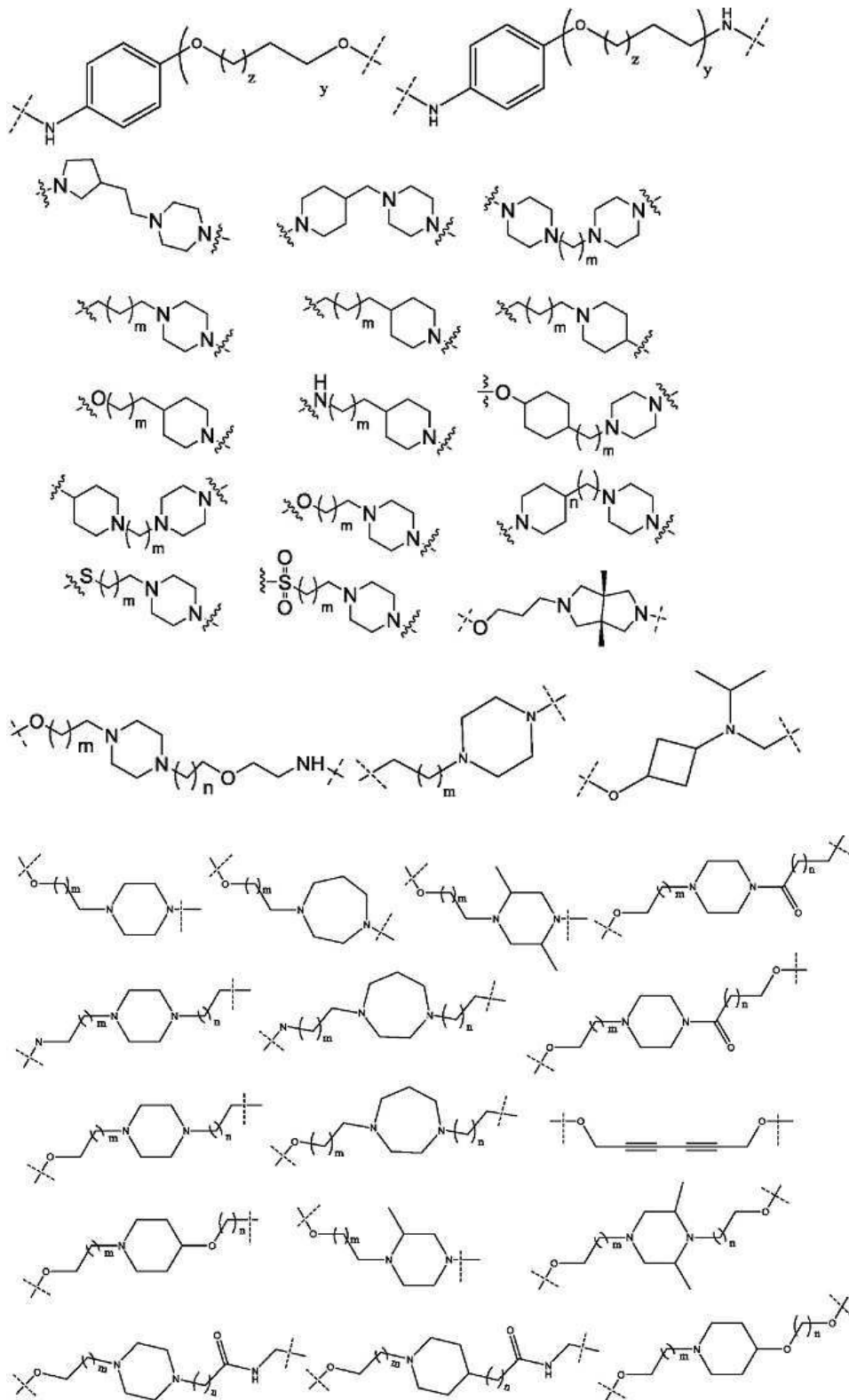


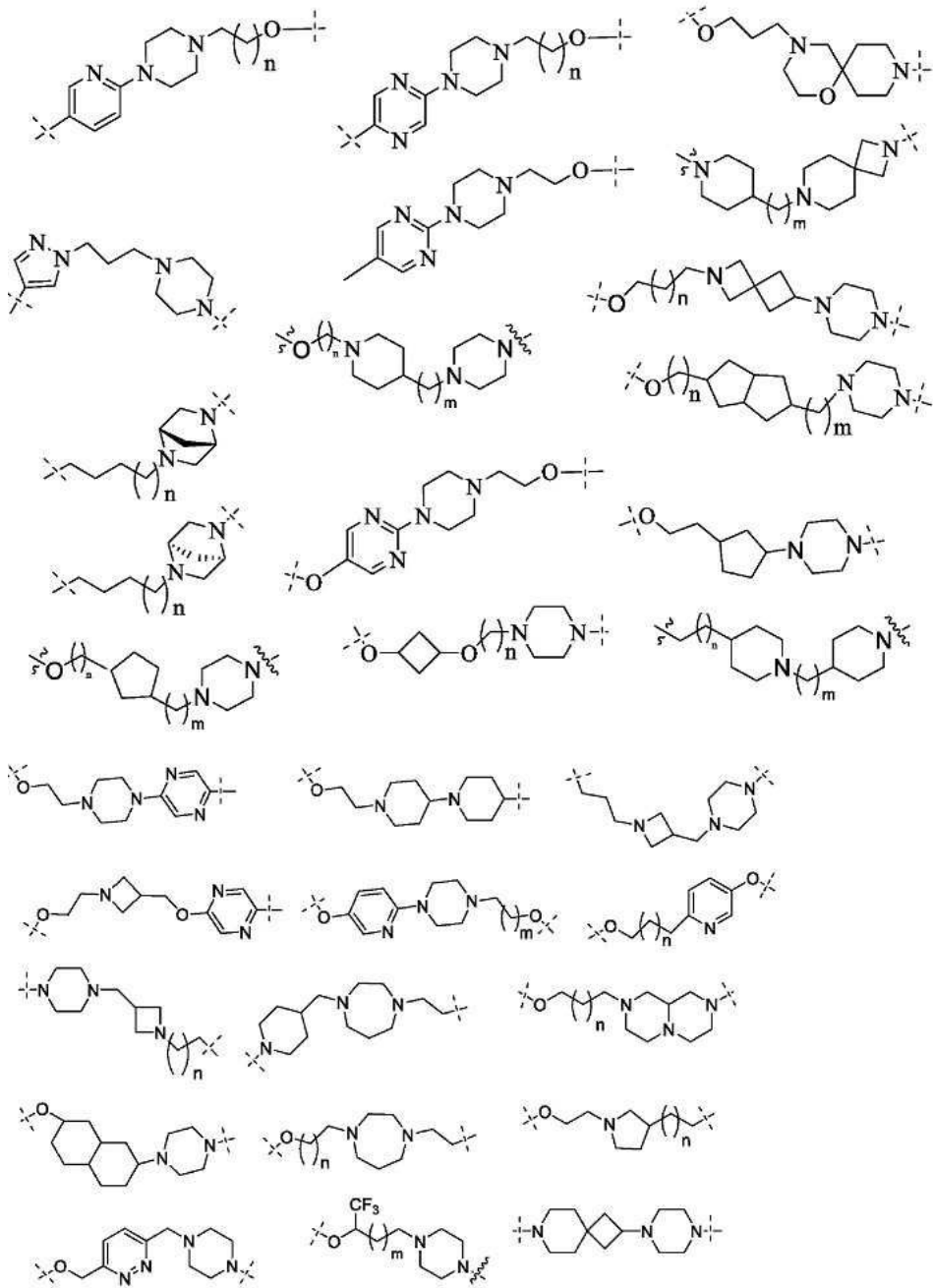


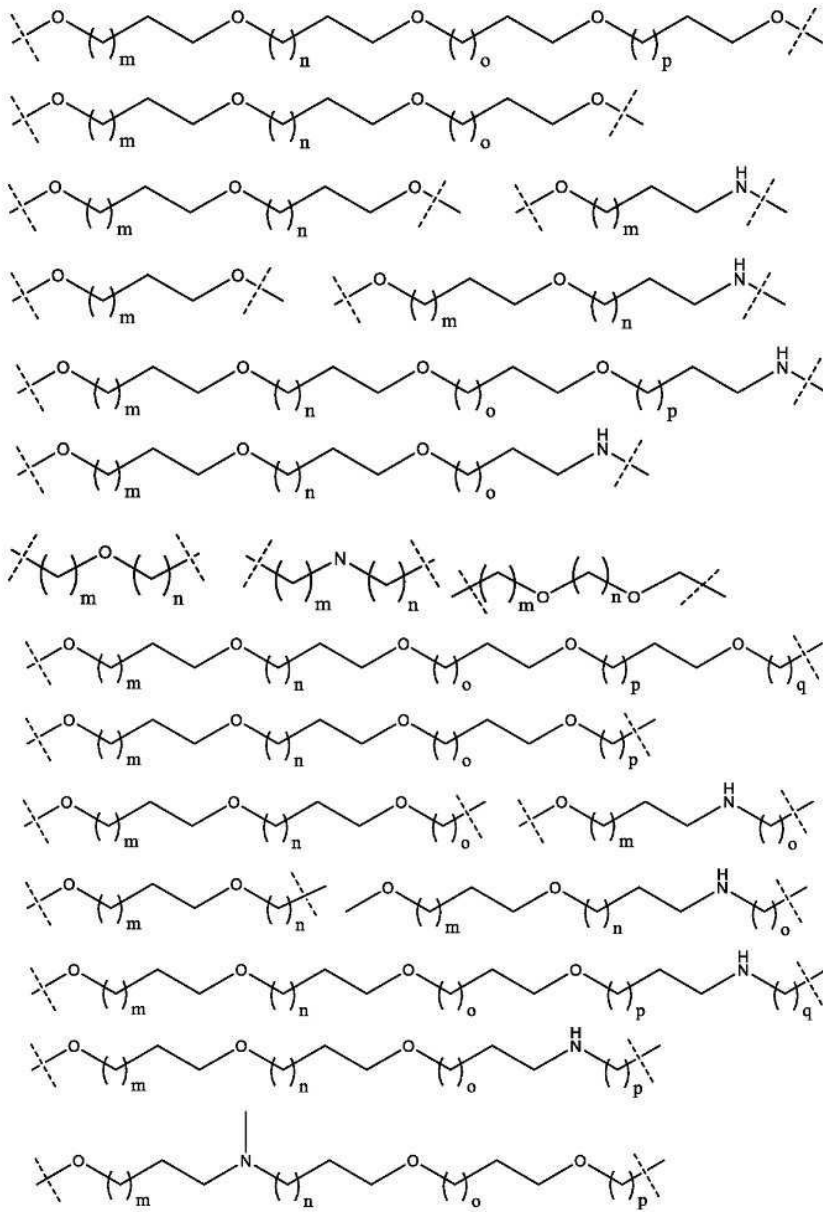


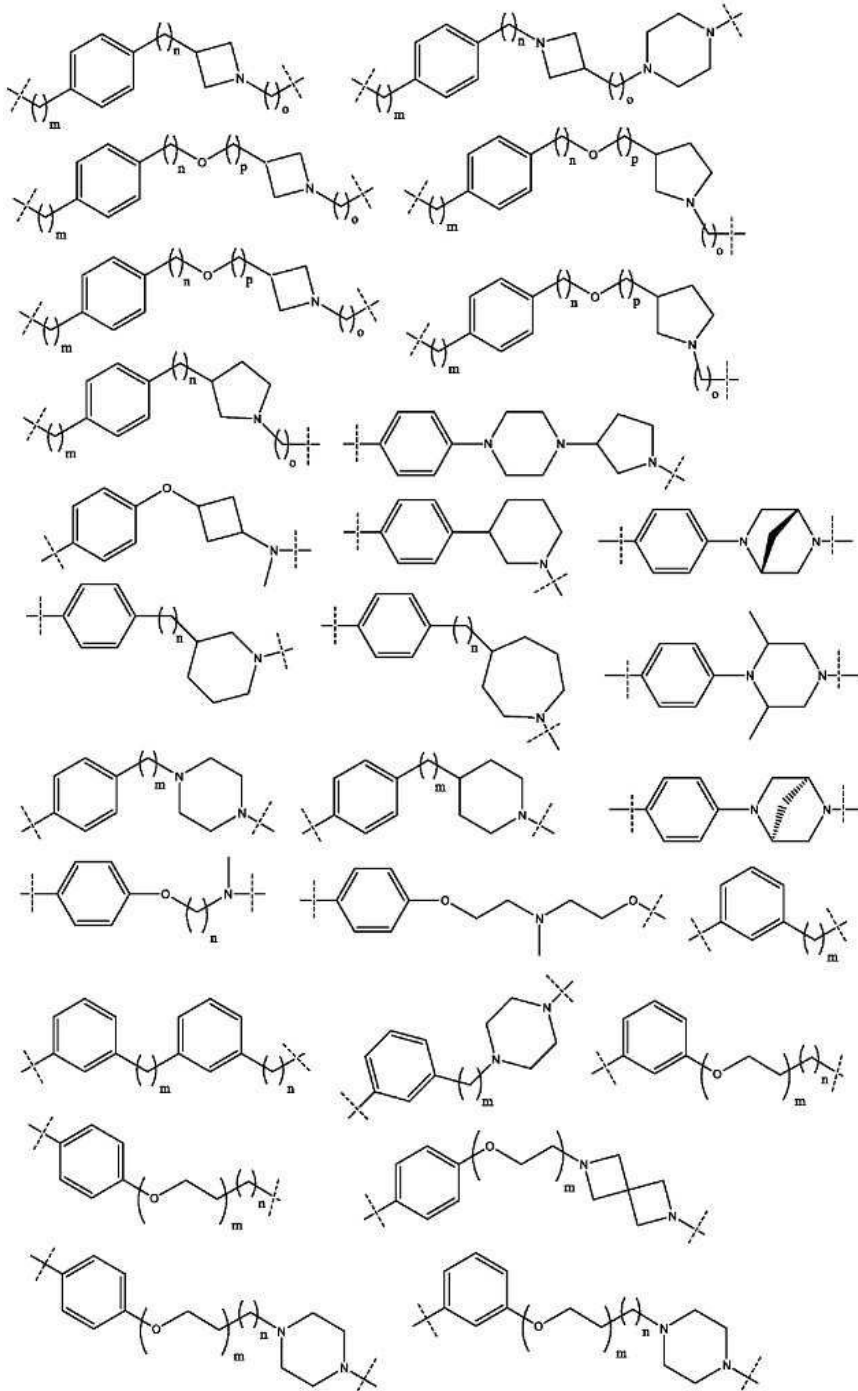


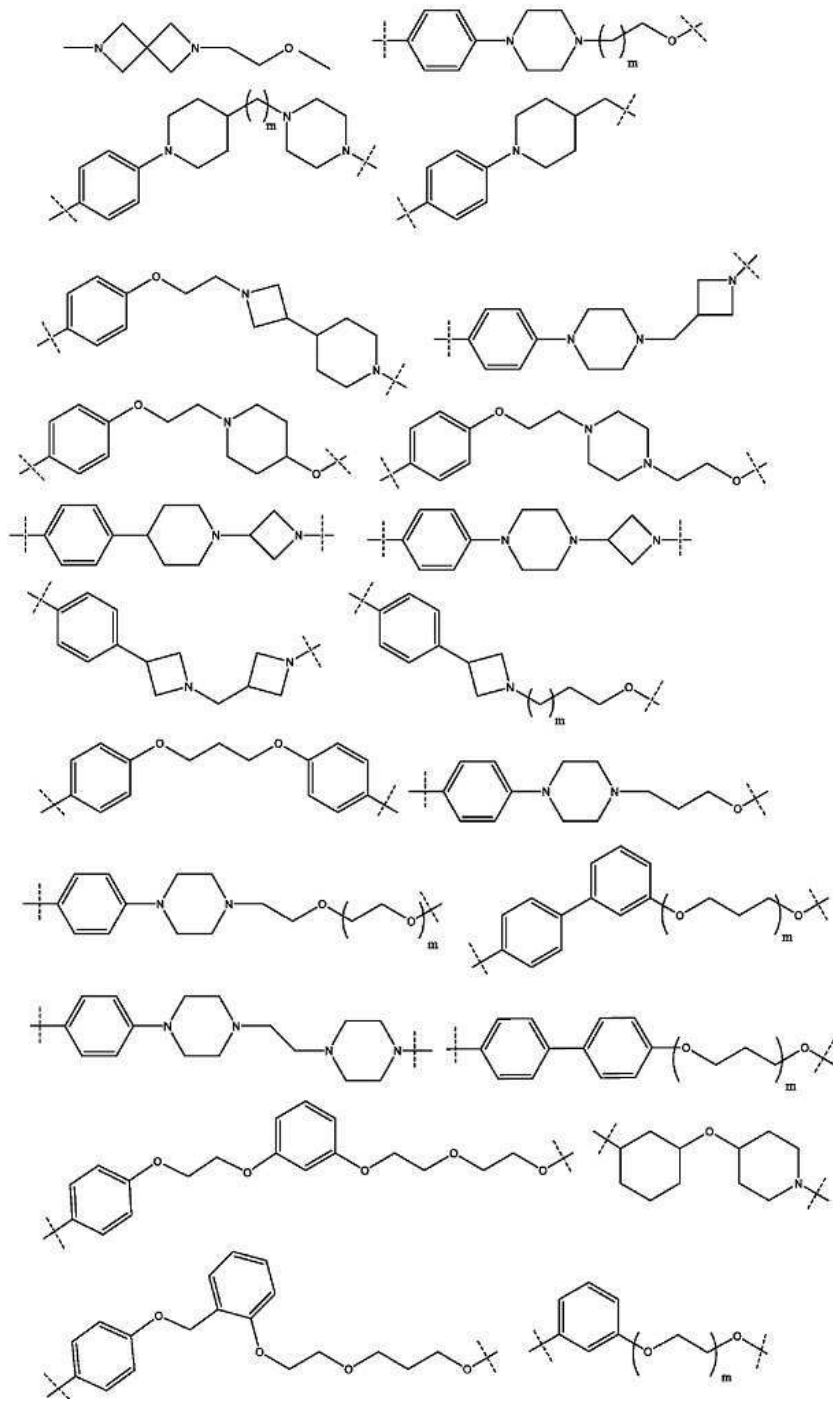


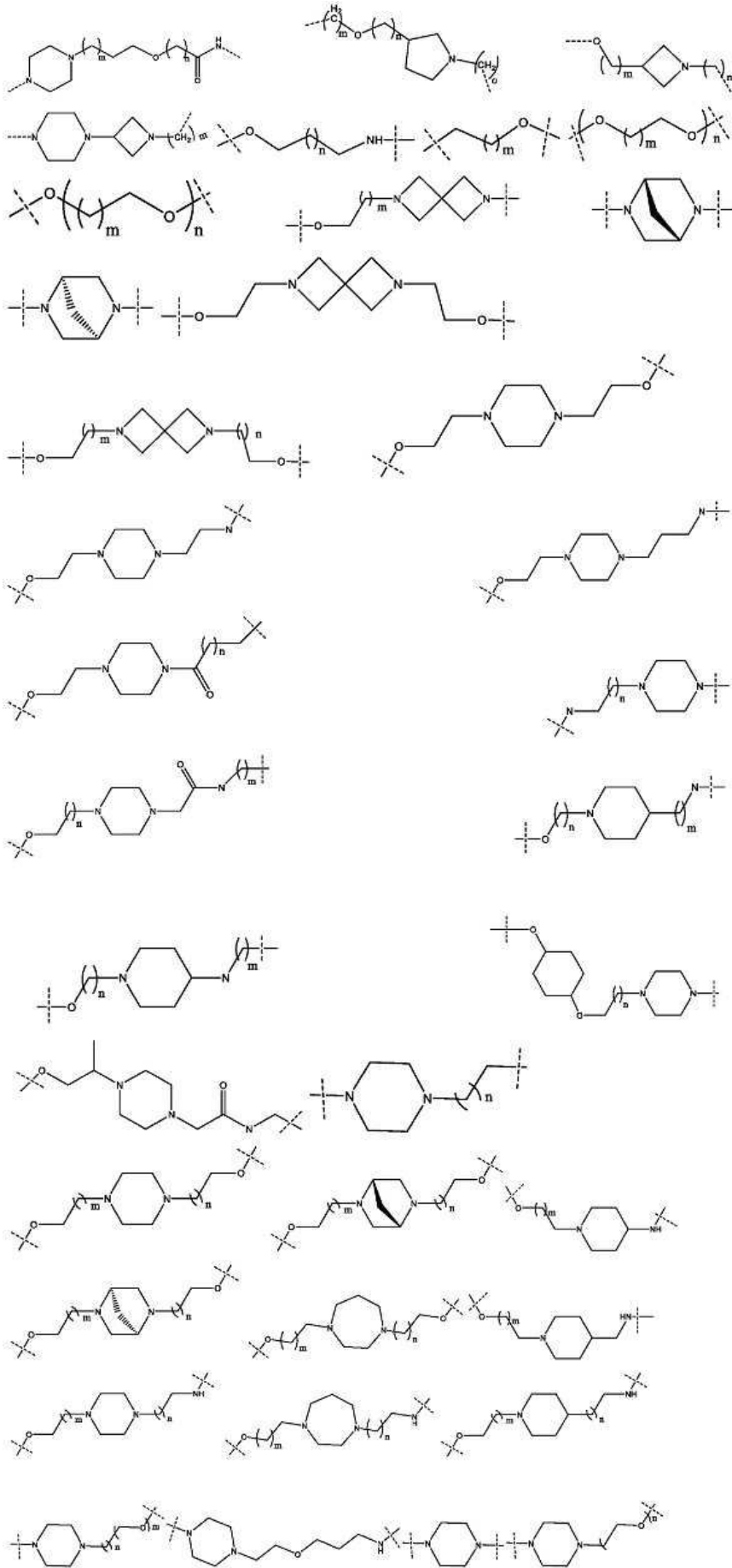


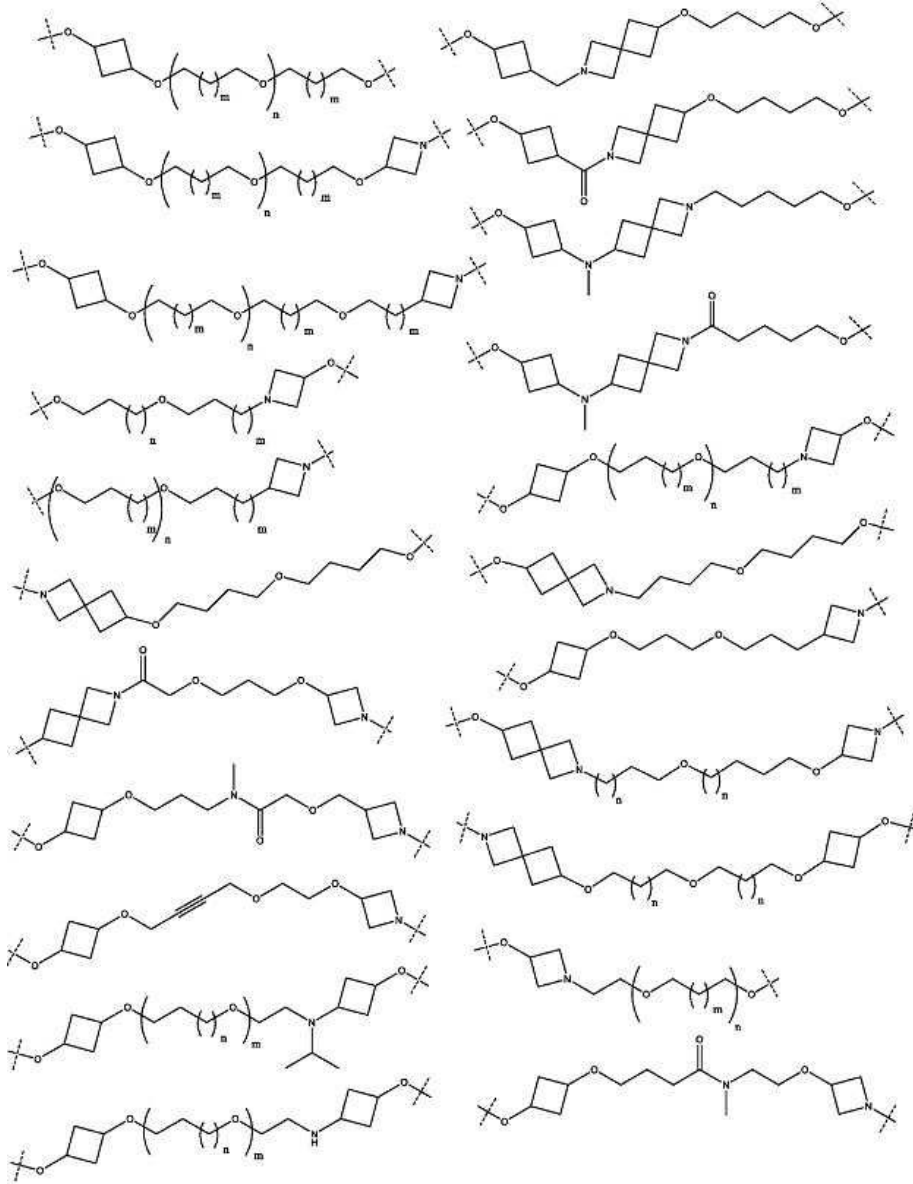


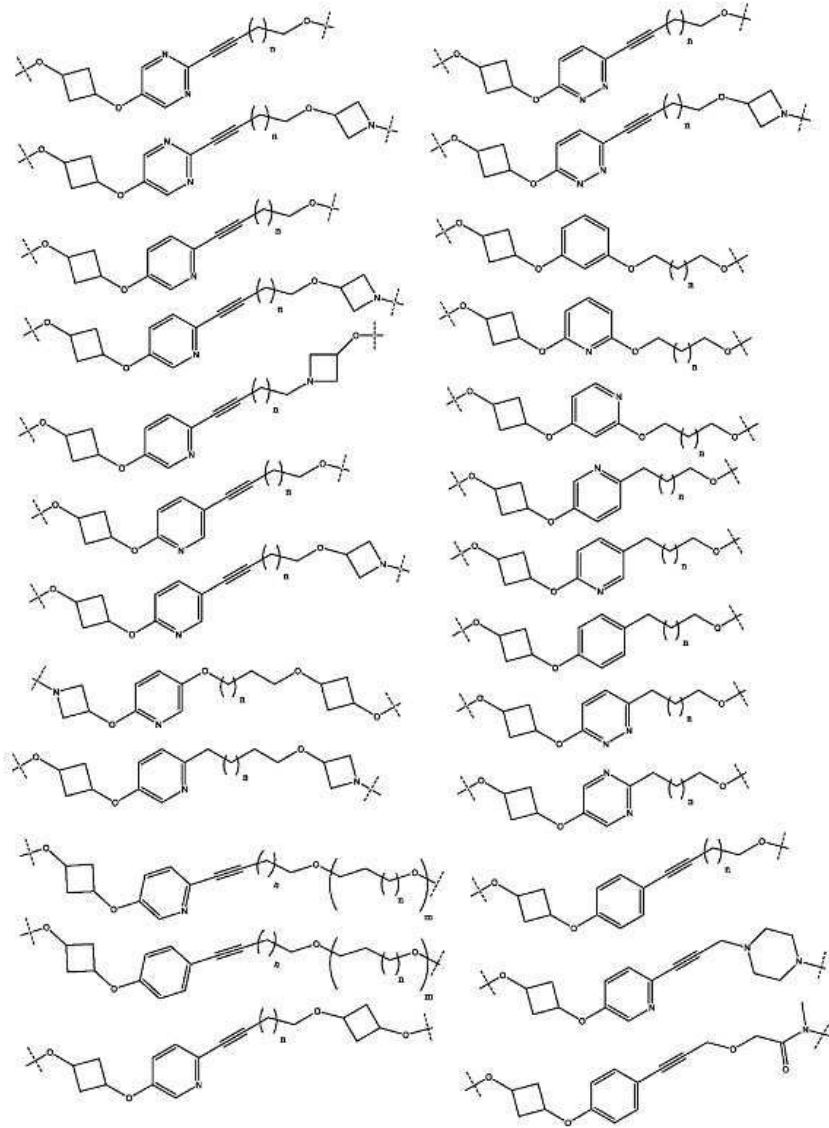


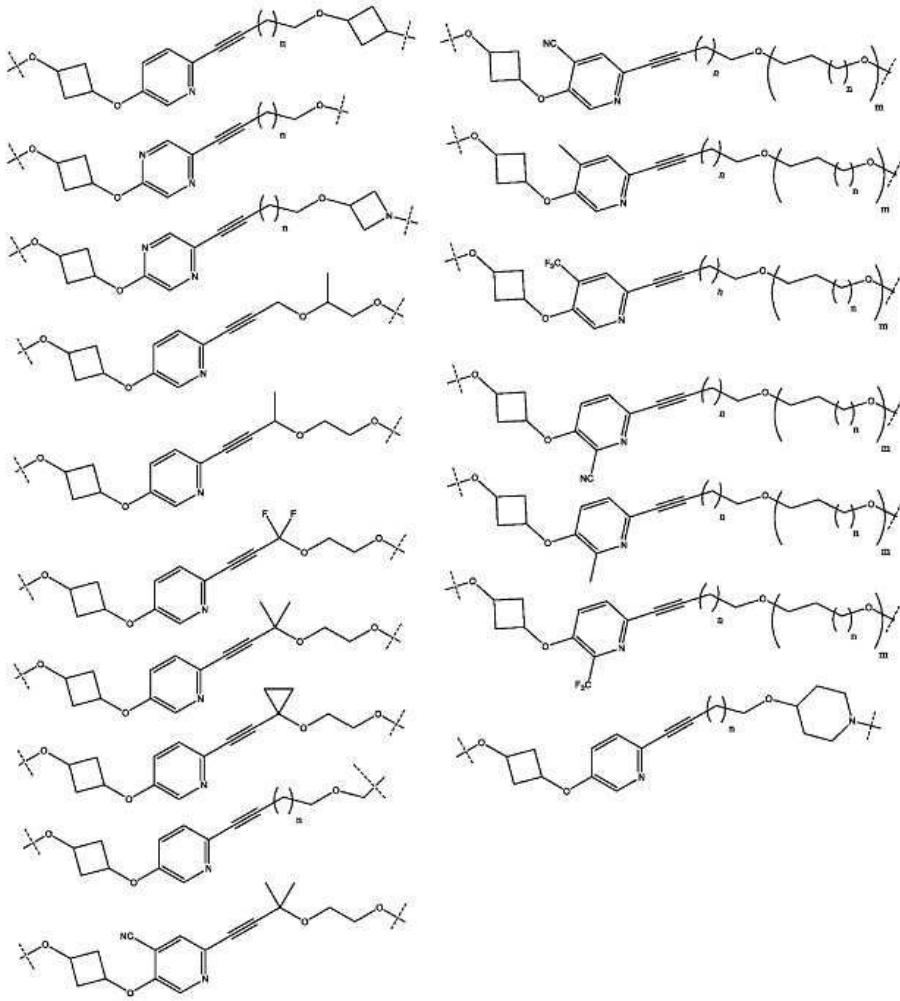


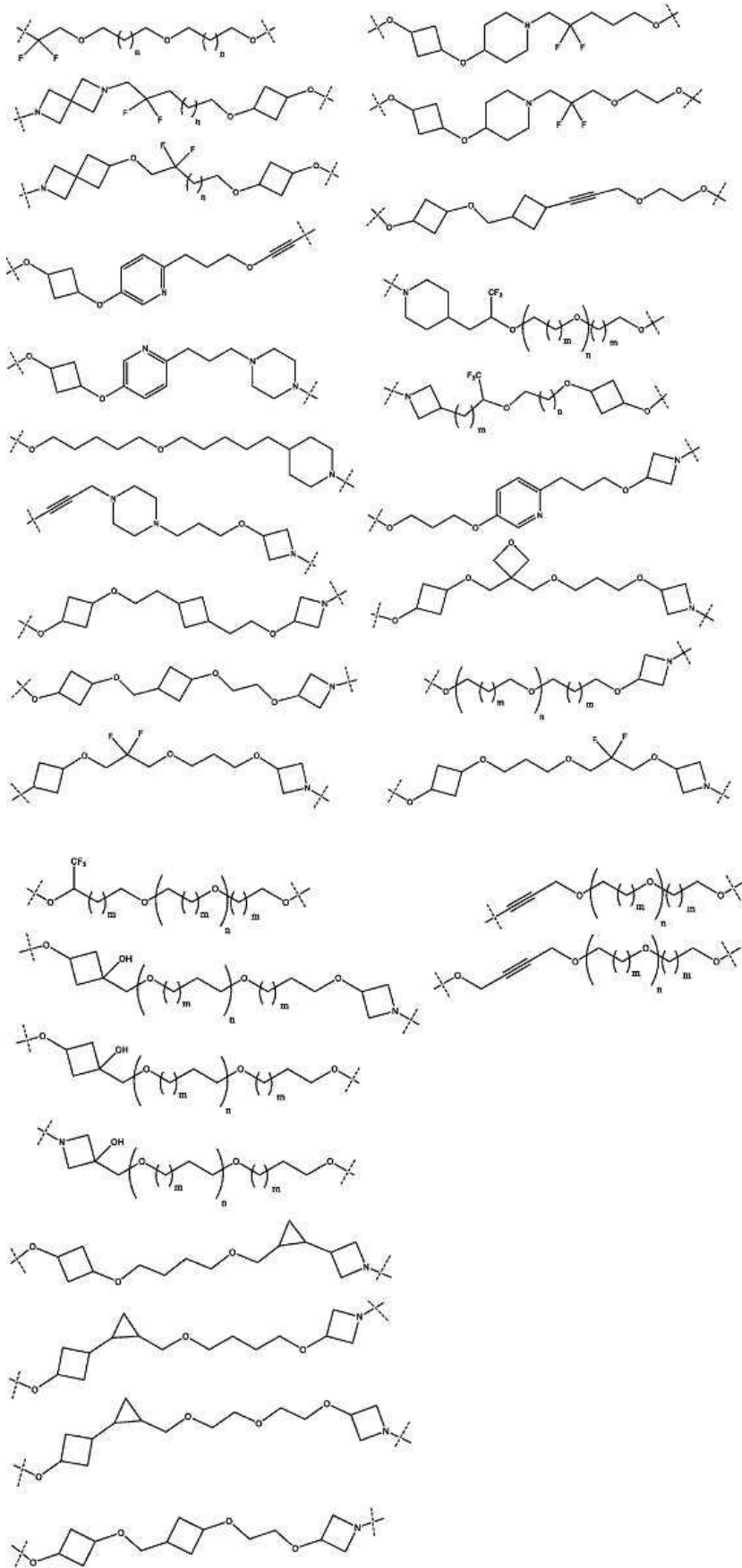


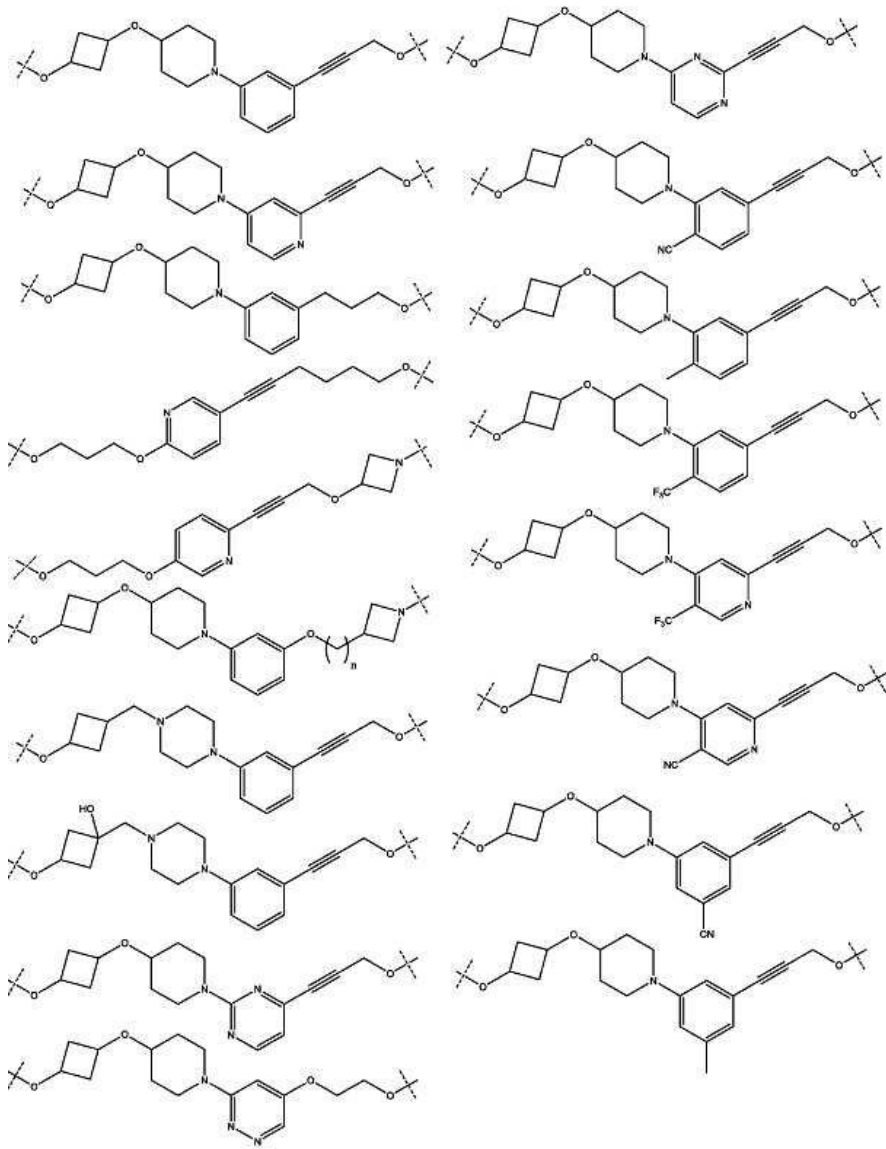


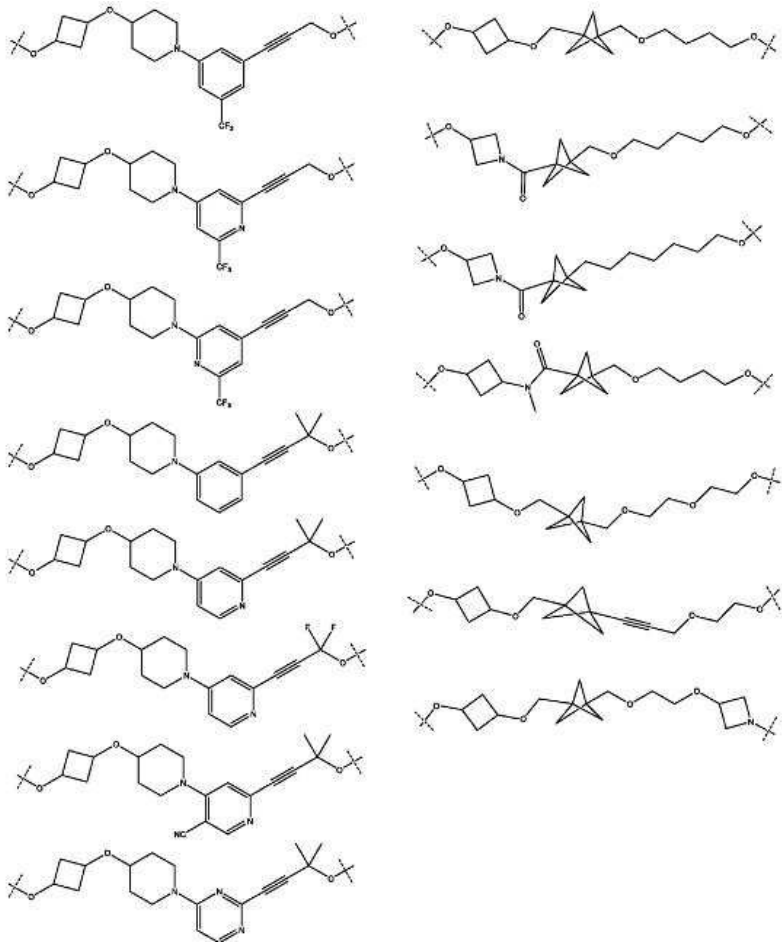


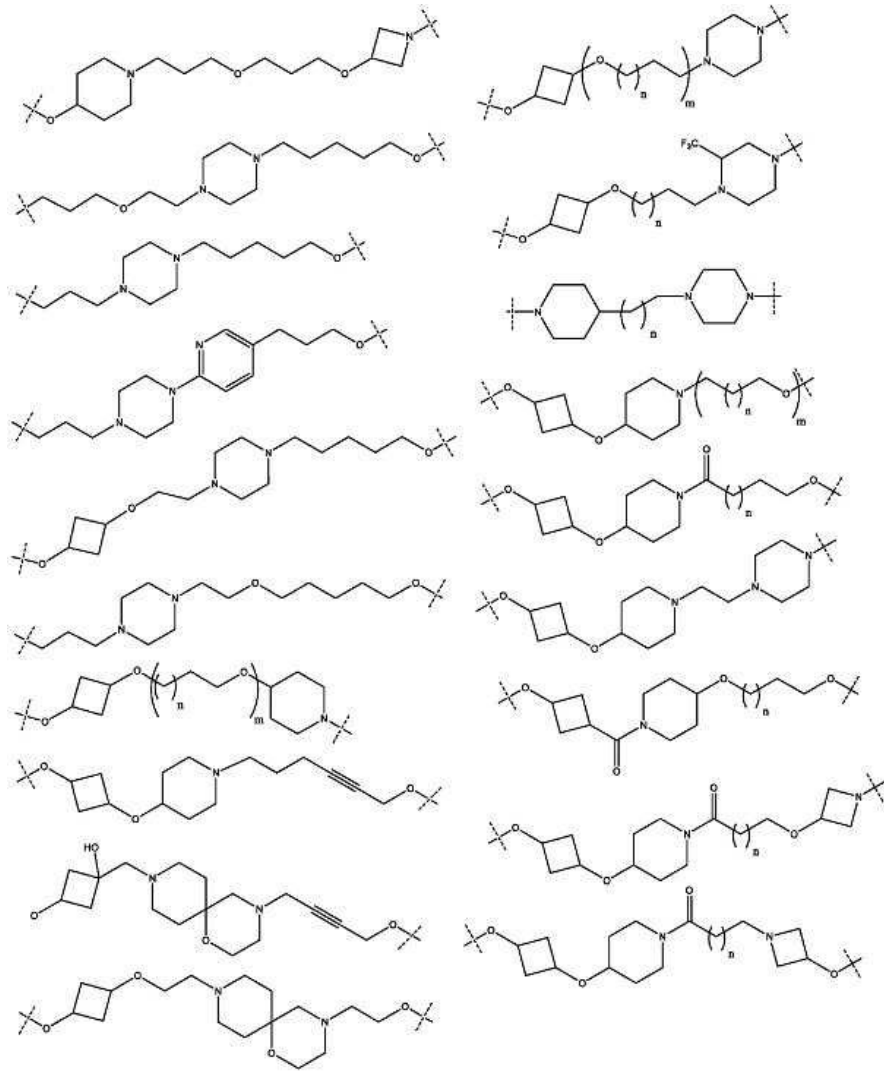


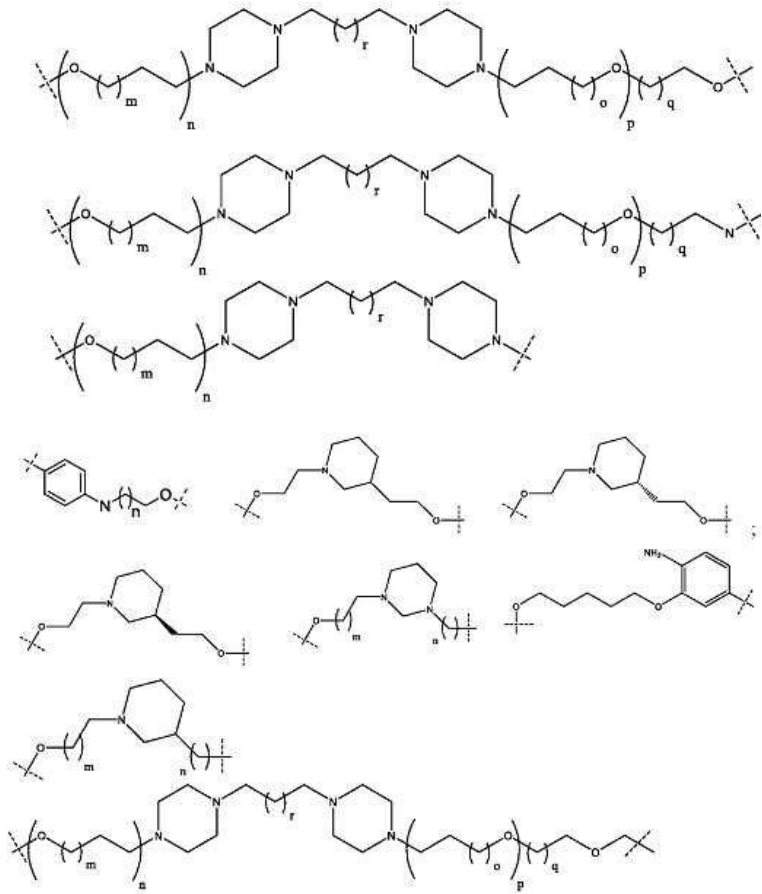


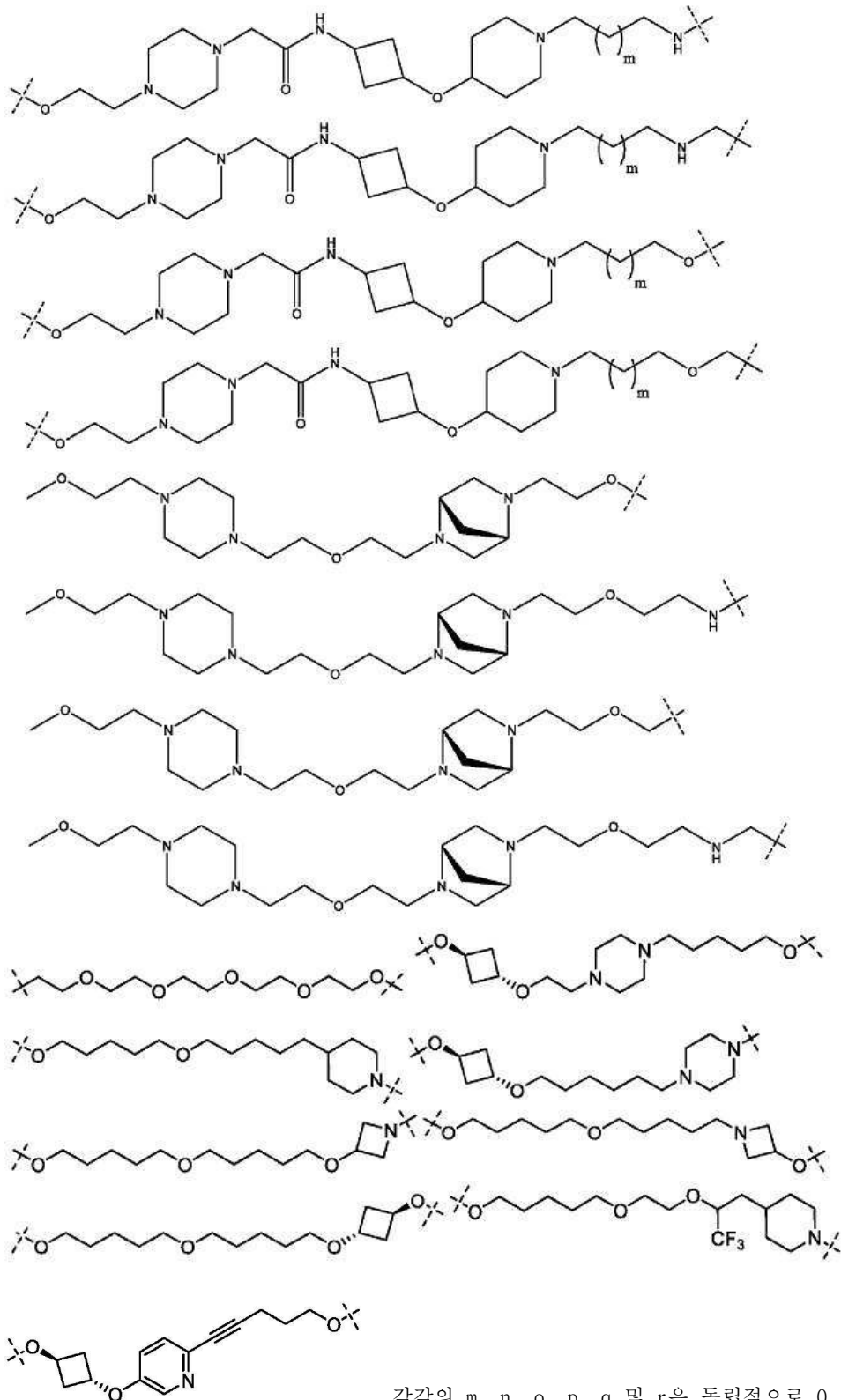








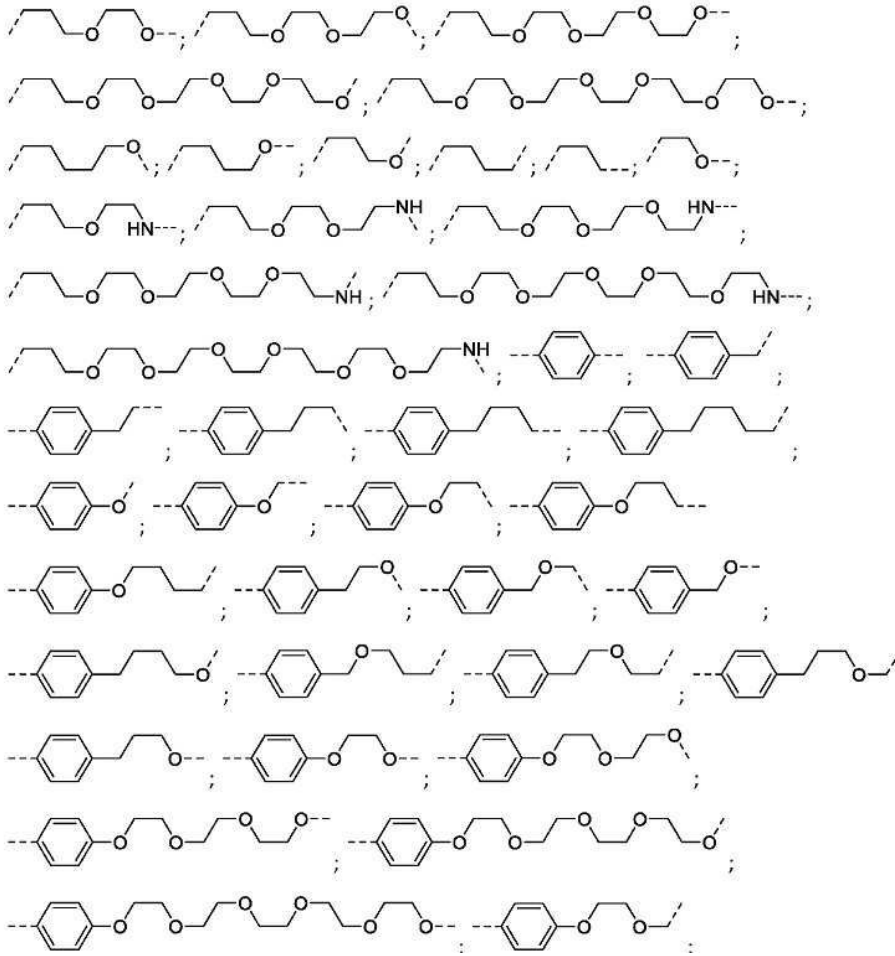


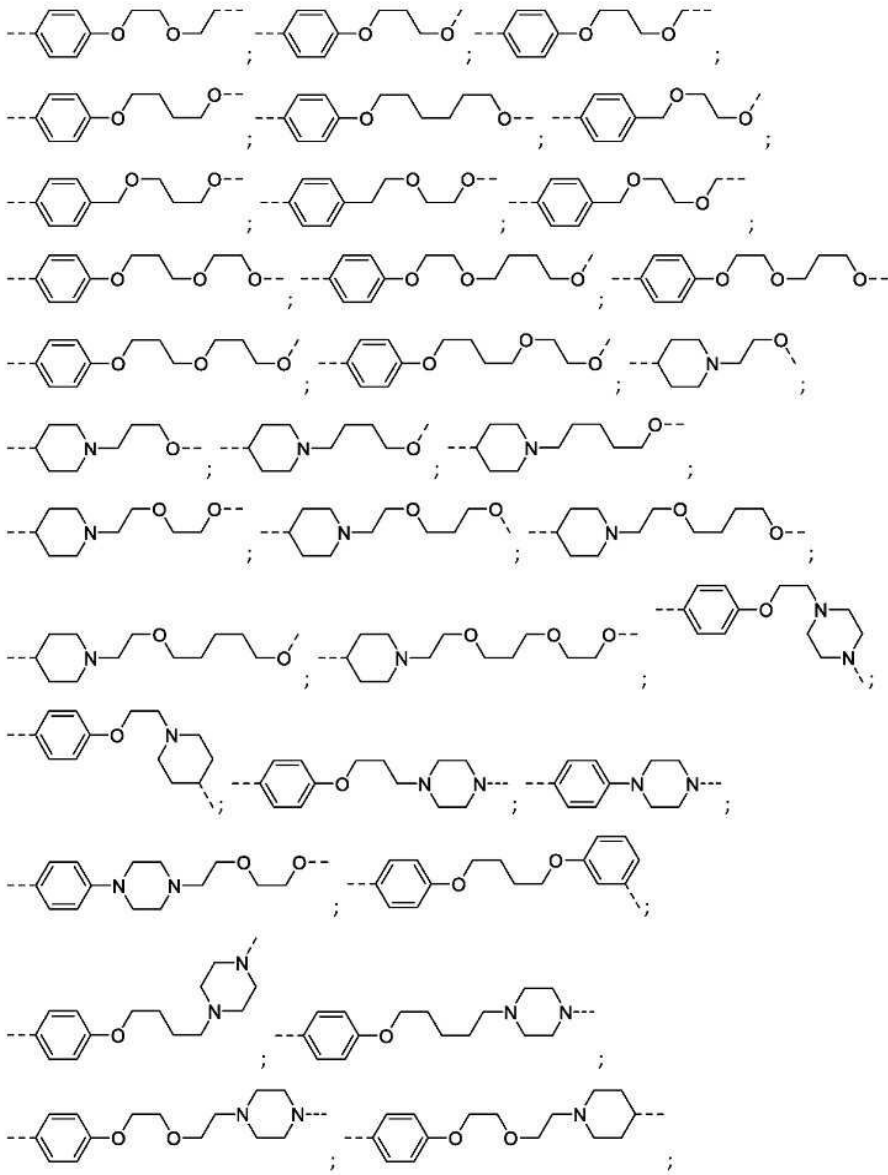


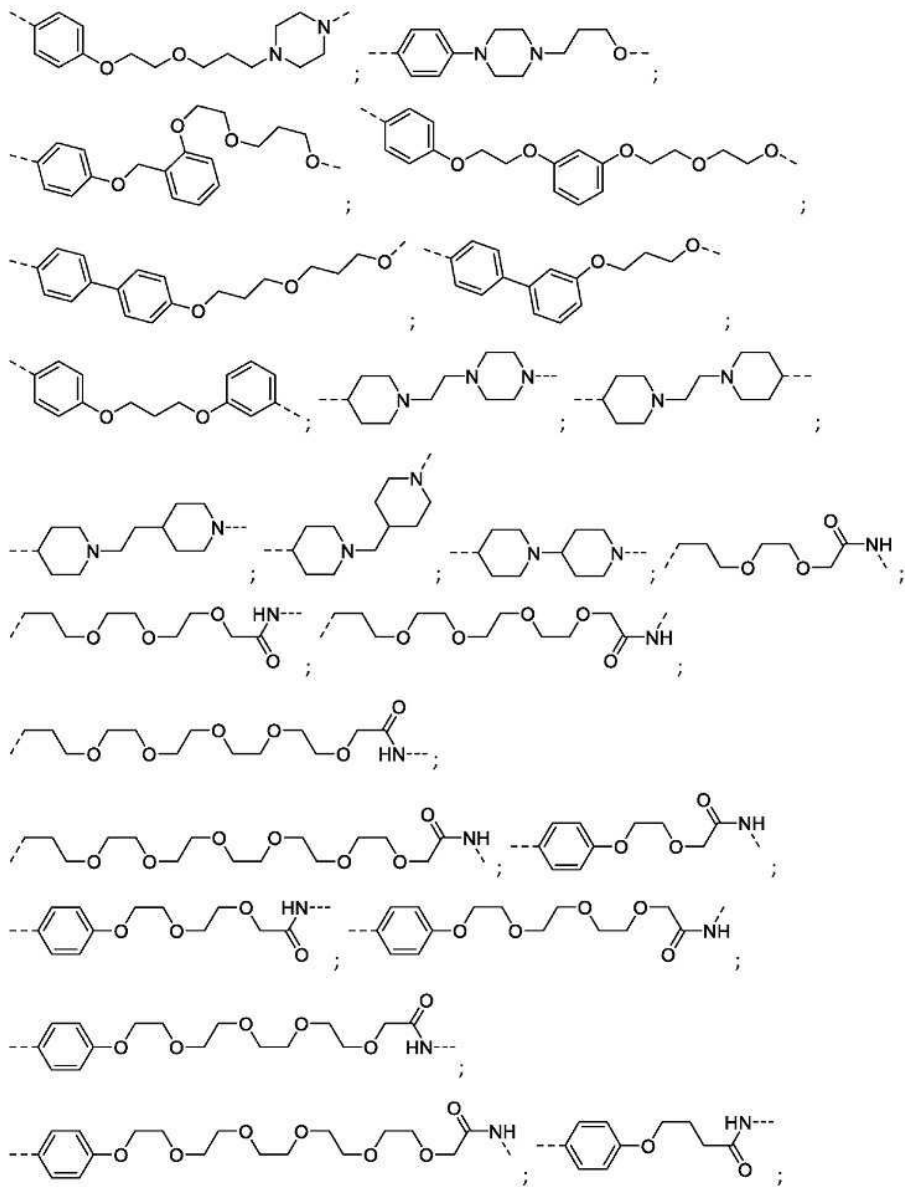
, 각각의  $m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$ ,  $q$  및  $r$ 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다.

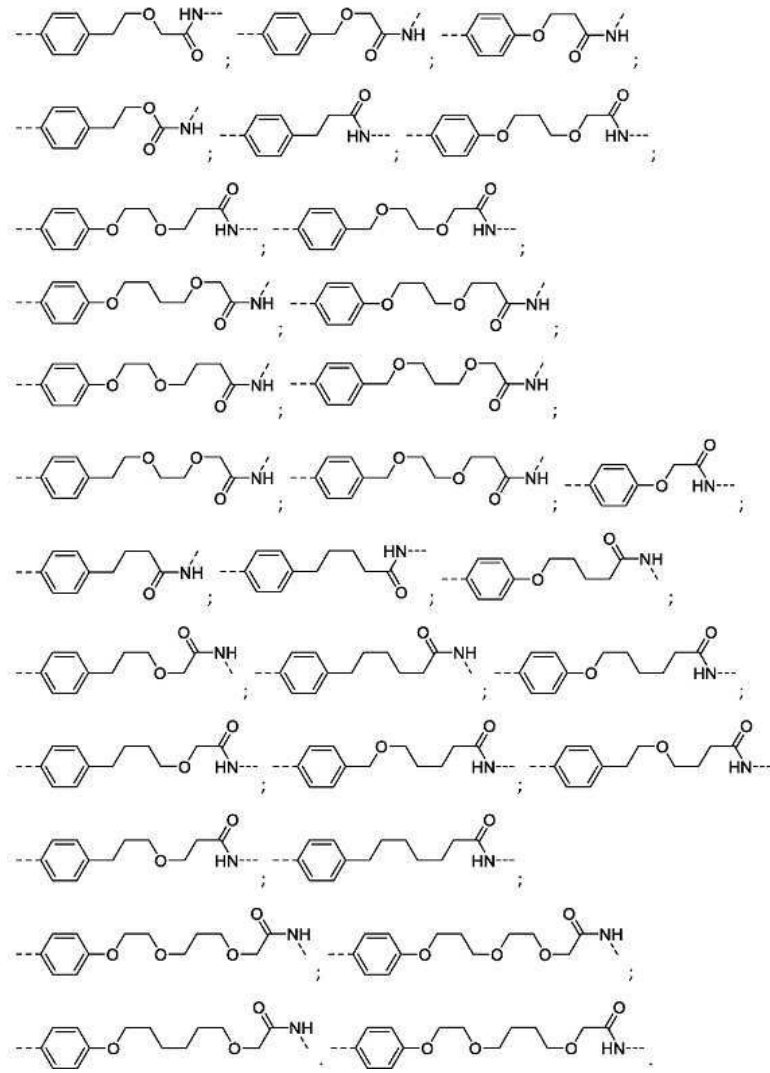
청구항 12

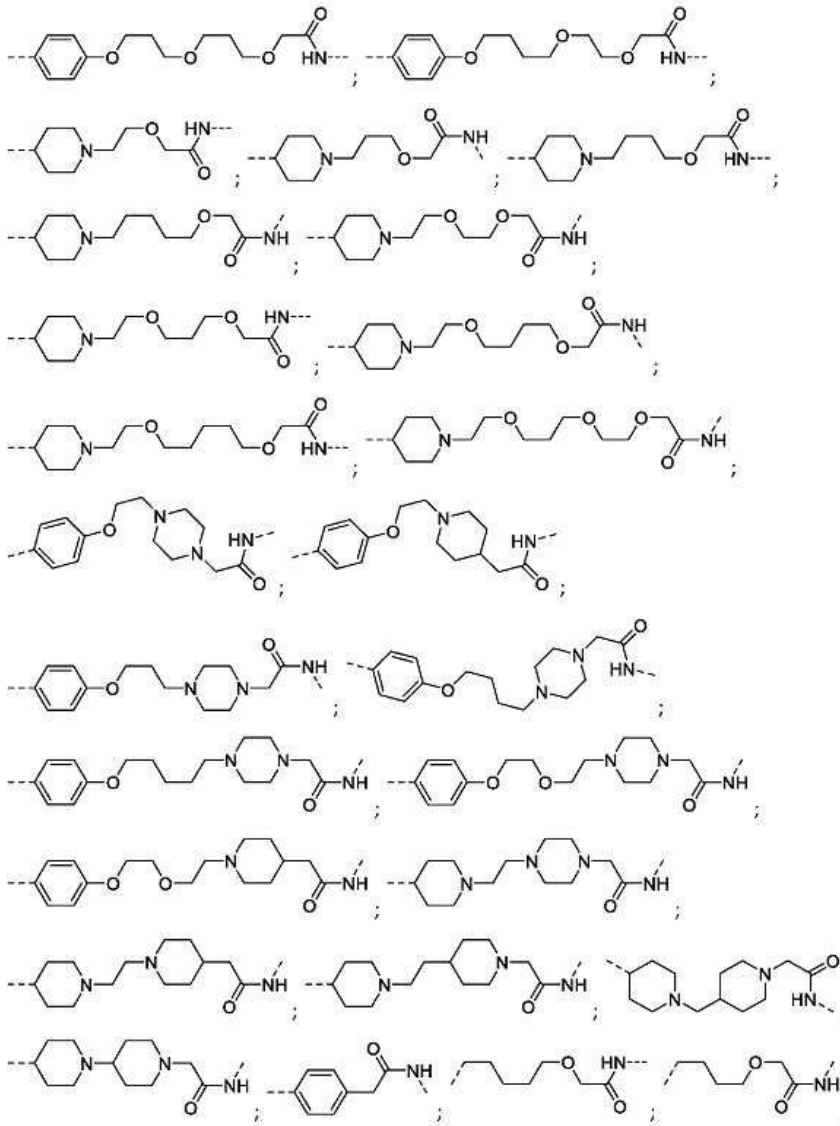
제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, A<sup>1</sup>은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된, 2작용성 화합물:

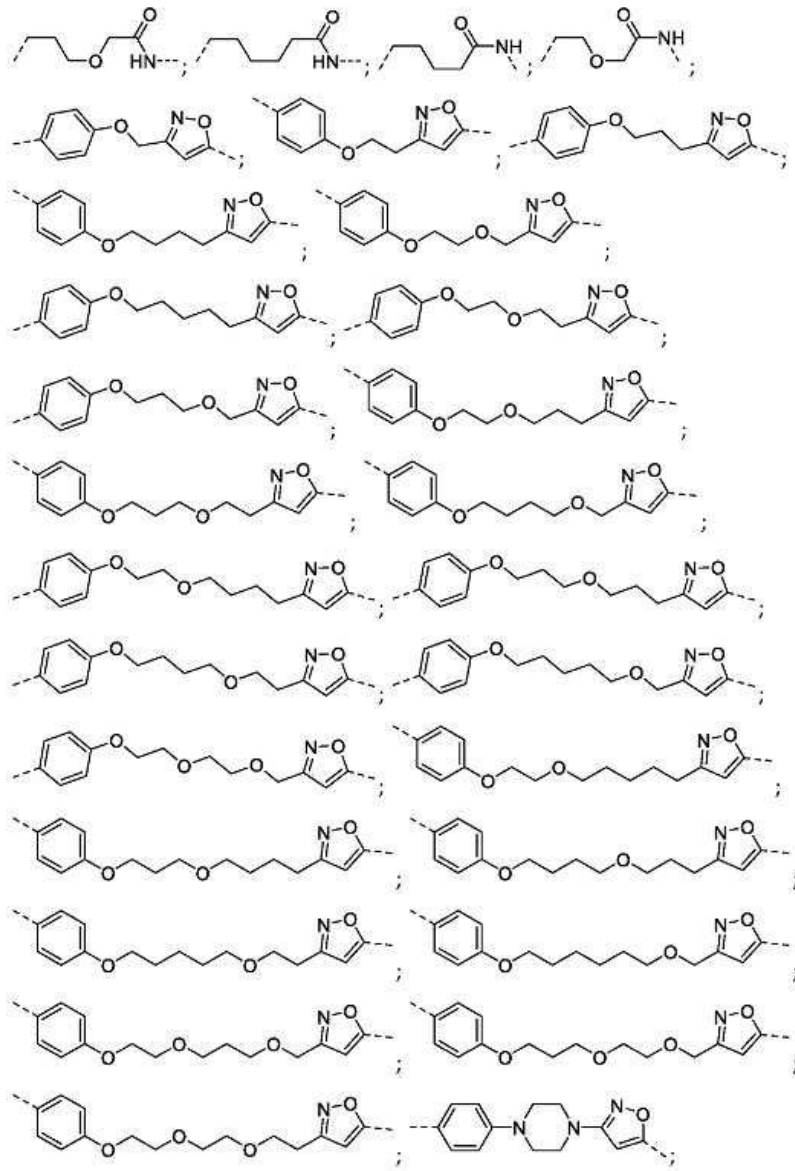






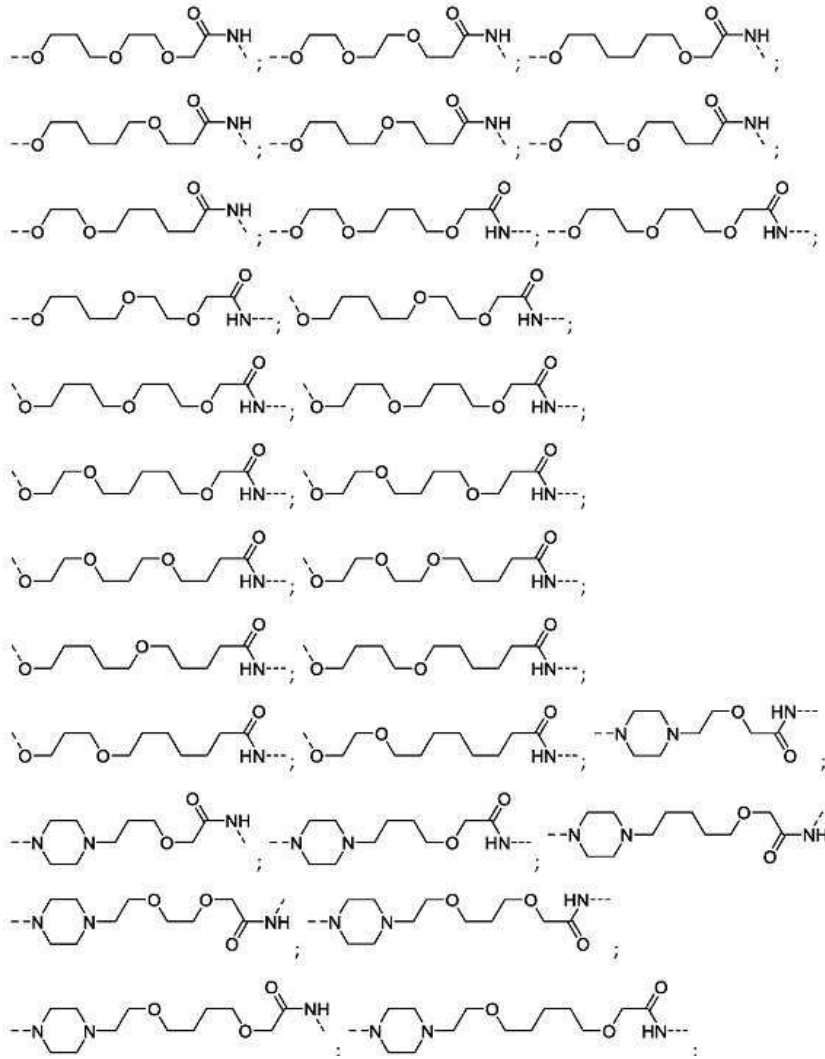


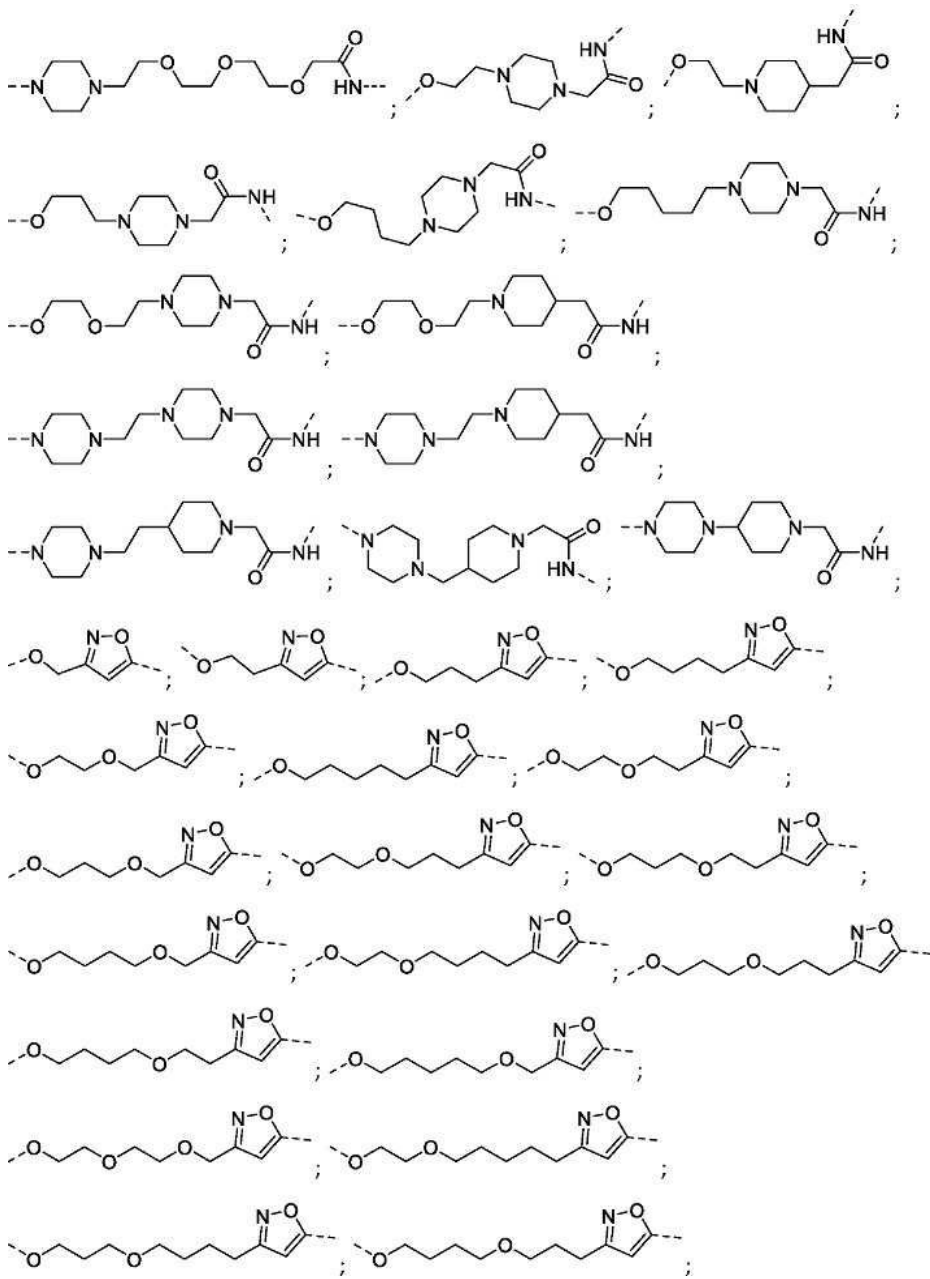


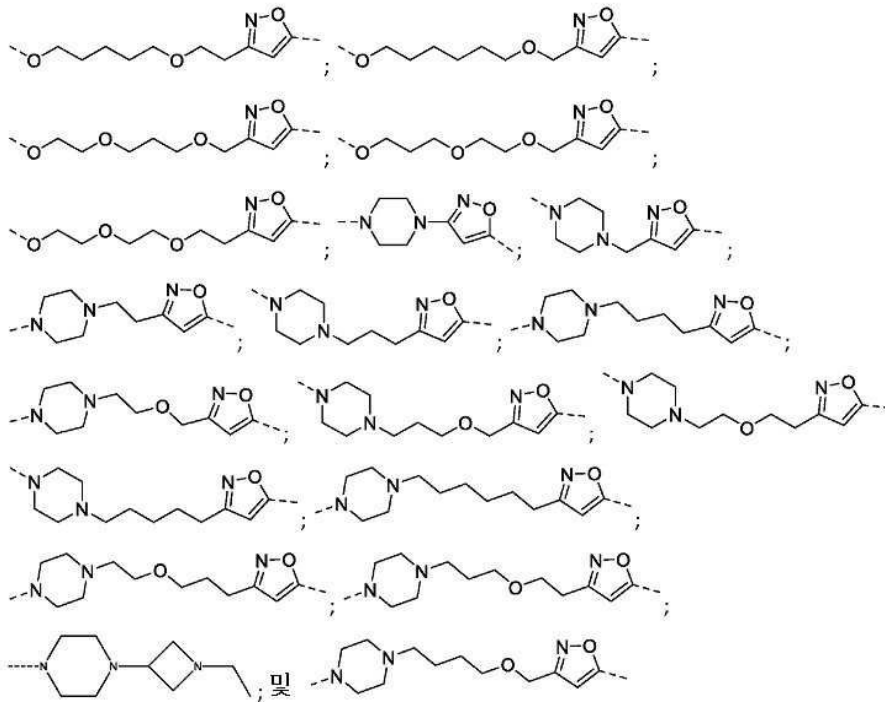






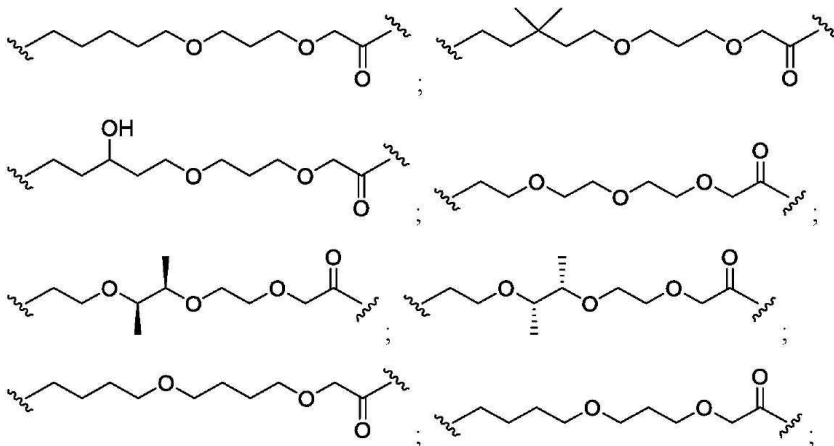


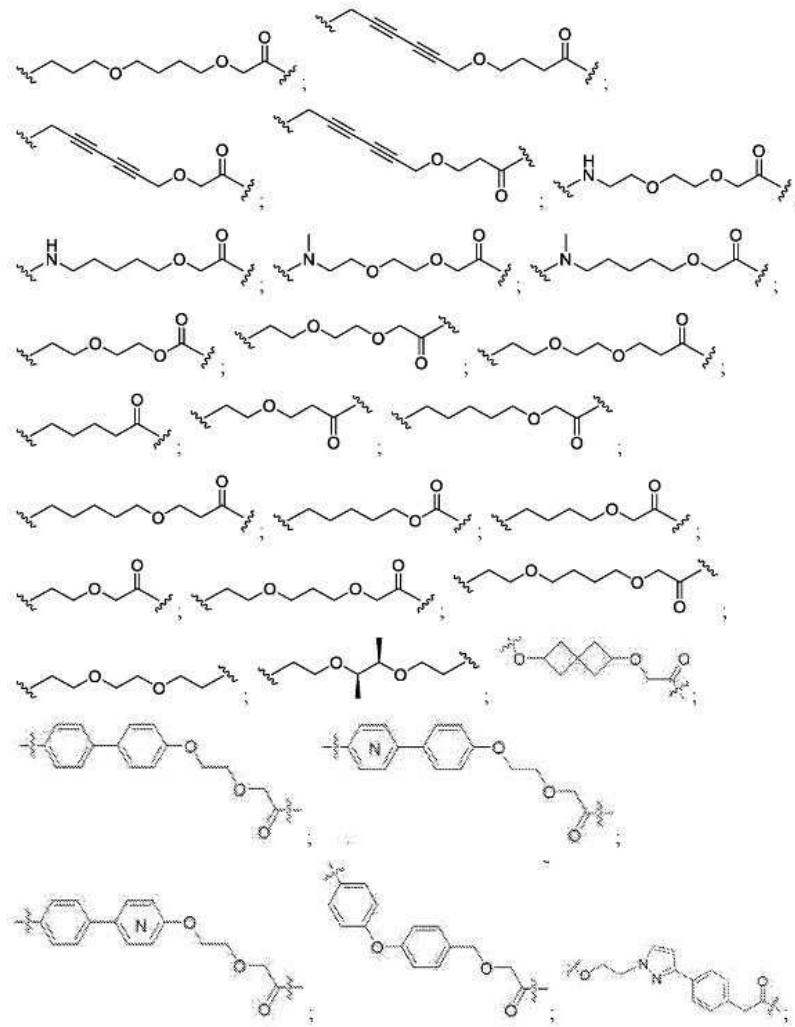


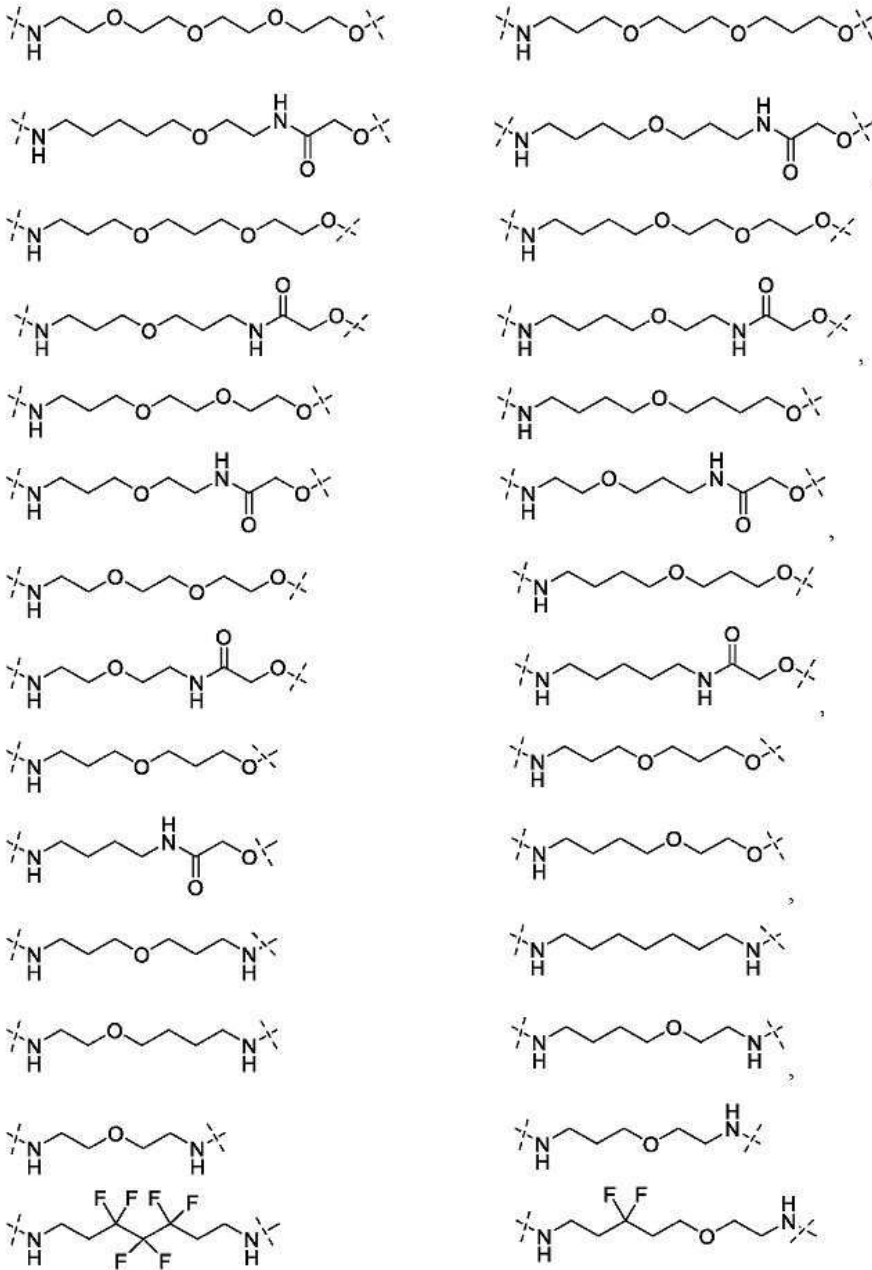


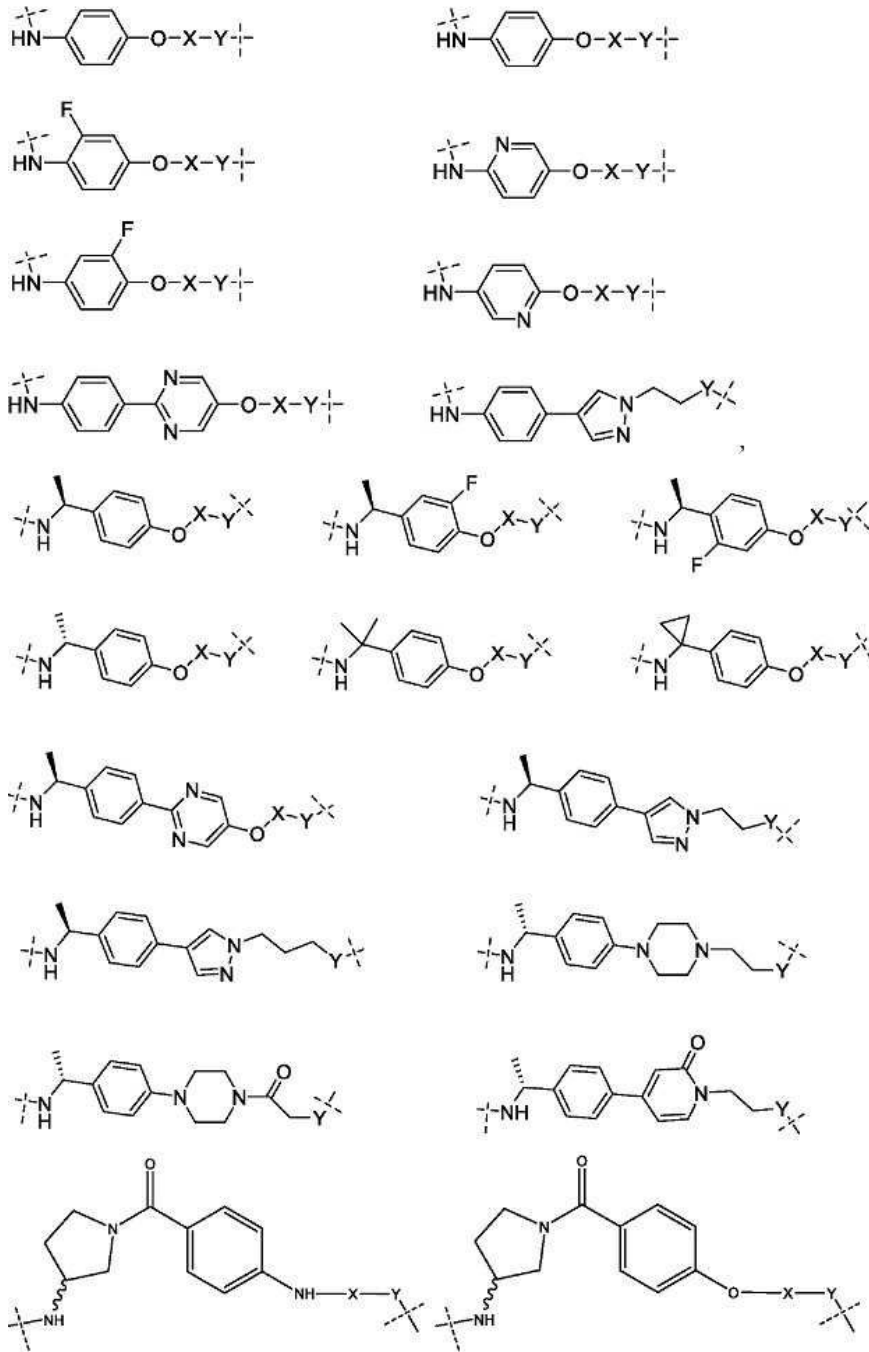
청구항 13

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, A<sup>L</sup>은 하기로부터 선택된, 2작용성 화합물:









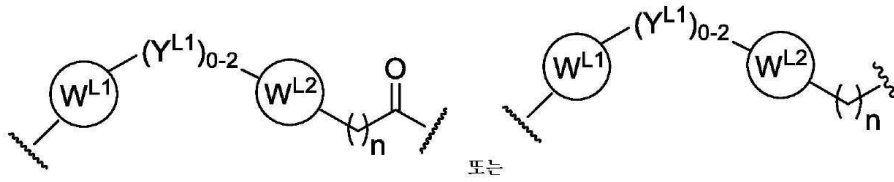
식 중:

상기 구조에서 "X"는 2 내지 14 범위의 원자를 갖는 선형쇄일 수 있고, 상기 언급된 쇠는 헤테로원자, 예컨대, 산소를 함유할 수 있으며; 그리고

상기 구조에서 "Y"는 O, N, S(O)<sub>n</sub>(n=0, 1, 2)일 수 있다.

#### 청구항 14

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커(L)는 하기로부터 선택된 구조를 포함하는, 2작용성 화합물:



식 중:

$W^{L1}$  및  $W^{L2}$ 는 각각 독립적으로 존재하지 않거나,  $R^0$ 로 선택적으로 치환되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 고리이고, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H, 할로, OH, CN,  $CF_3$ , 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_1-C_6$  알콕시이거나, 또는 2개의  $R^0$  기가 이들의 부착된 원자와 함께 취해져서, 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8원 고리계를 형성하고;

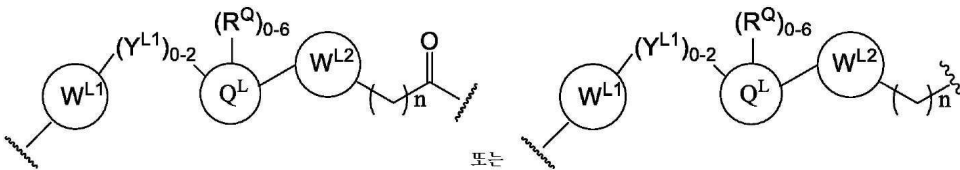
$Y^{L1}$ 은 각각 독립적으로 결합; 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_1-C_6$  알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0; 또는 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_1-C_6$  알콕시로 대체되며;

n은 0 내지 10이고; 그리고

파선은 PTM 또는 CLM 모이어티에 대한 부착지점을 나타낸다.

**청구항 15**

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커는 하기로부터 선택된 구조를 포함하는, 2작용성 화합물:



식 중:

$W^{L1}$  및  $W^{L2}$ 는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릭, 헤테로사이클릭,  $C_{1-6}$  알킬이며, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0,  $C_{1-6}$  알켄으로 대체되며, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0,  $C_{1-6}$  알킨으로 대체되고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는, 0, 각각  $R^0$ 로 선택적으로 치환되는, 이환식, 바이아릴, 바이헤테로아릴 또는 바이헤테로사이클릭으로 대체되며, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H, 할로, OH, CN,  $NH_2$ ,  $NR^{Y1}R^{Y2}$ ,  $CF_3$ , 하이드록실, 니트로,  $C\equiv CH$ ,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_1-C_6$  알콕시, 1개 이상의 -F로 선택적으로 치환되는  $OC_{1-3}$ 알킬이거나, 또는 2개의  $R^0$  기가 이들이 부착된 원자와 함께 취해져서 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8원 고리계를 형성하고;

$Y^{L1}$ 은 각각 독립적으로 결합;  $NR^{YL1}$ ; 0; S;  $NR^{YL2}$ ;  $CR^{YL1}R^{YL2}$ ; C=O; C=S; SO;  $SO_2$ ; 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_1-C_6$  알킬이며, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0; 또는 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_1-C_6$  알콕시로 대체되고;

$Q^L$ 은, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 선택적으로 브리지되고, 0 내지 6개의  $R^0$ 로 선택적으로 치환되는 3 내지 6원 지환식 또는 방향족 고리이며, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형의  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는 2개의  $R^0$  기가 이들이 부착된 원자와 함께 취해져서, 0 내지 2

개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

$R^{YL1}$ ,  $R^{YL2}$ 는 각각 독립적으로 H; OH; 1개 이상의 할로 또는  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_{1-6}$  알킬이며; 또는  $R^1$ ,  $R^2$ 가 이들이 부착된 원자와 함께, 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

n은 0 내지 10이고; 그리고

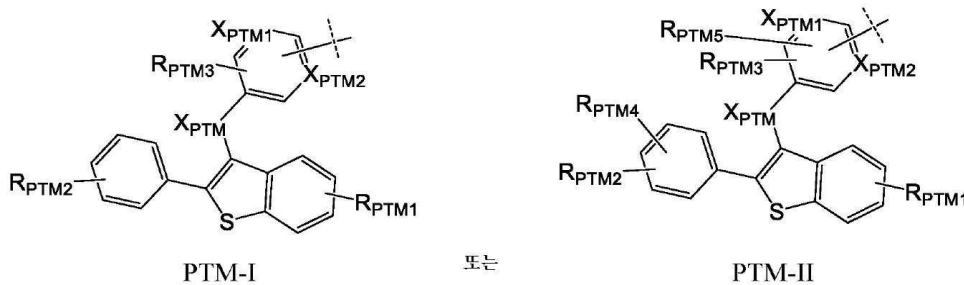
파선은 상기 PTM 또는 상기 CLM 모이어티에 대한 부착지점을 나타낸다.

**청구항 16**

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커(L)는 1 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 아릴 또는 페닐로 선택적으로 치환되는 폴리에틸렌옥시기인, 2작용성 화합물.

**청구항 17**

제2항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PTM은 하기 화학적 구조로 나타내는 에스트로겐 수용체(ER) 결합 모이어티인, 2작용성 화합물:



식 중:

$X_{PTM}$ 은 O 또는 C=O이고;


각각의  $X_{PTM1}$  및  $X_{PTM2}$ 는 N 또는 CH로부터 독립적으로 선택되고;

$R_{PTM1}$ 은 OH,  $O(CO)R_{PTM}$ , O-저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며,  $R_{PTM}$ 은 에스터 내 알킬 또는 아릴기이고;

$R_{PTM2}$  및  $R_{PTM4}$ 는 H, OH, 할로젠, CN,  $CF_3$ ,  $SO_2$ -알킬, O-저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

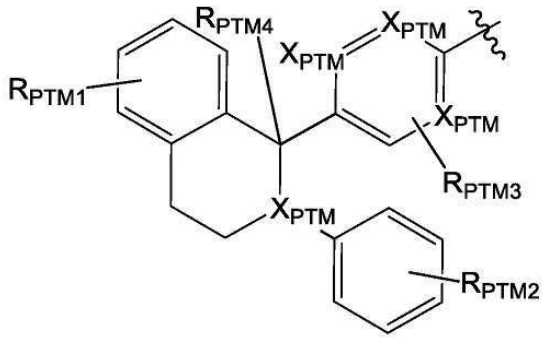
$R_{PTM3}$  및  $R_{PTM5}$ 는 H, 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고;

PTM-I는 각각의 고리 상에 적어도 하나의  $R_{PTM2}$  및 적어도 하나의  $R_{PTM3}$ 을 가지며; 그리고

는 링커, CLM, CLM', 또는 이들의 조합 중 적어도 하나의 부착 부위를 나타낸다.

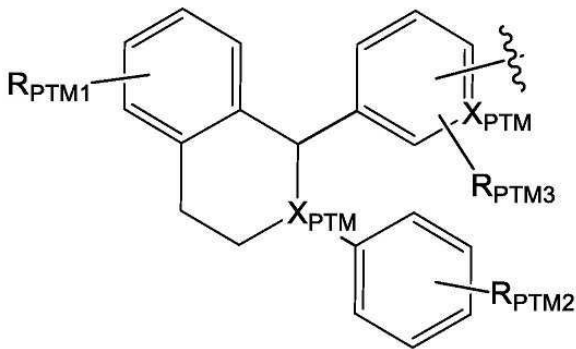
**청구항 18**

제2항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PTM은 하기 화학적 구조로 나타내는 에스트로겐 수용체(ER) 결합 모이어티인, 2작용성 화합물:



화학식 (I<sub>PTM</sub>)

또는



화학식 (II<sub>PTM</sub>)

식 중:

각각의 X<sub>PTM</sub>은 독립적으로 CH, N이고;

는 링커(L), CLM, CLM', ULM, ILM, VLM, MLM, ULM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합 중 적어도 하나의 부착 부위를 나타내며;

각각의 R<sub>PTM1</sub>은 독립적으로 OH, 할로젠, 알콕시, 메톡시, 에톡시, O(CO)R<sub>PTM</sub>이되, 치환은 일-, 이- 또는 삼-치환일 수 있고, 상기 R<sub>PTM</sub>은 1 내지 6개의 탄소 또는 아릴기를 갖는 알킬 또는 사이클로알킬기이며;

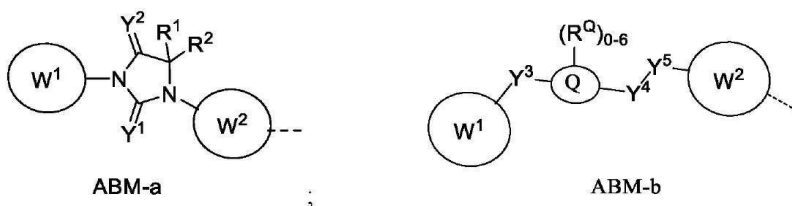
각각의 R<sub>PTM2</sub>는 독립적으로 H, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 선형 또는 분지형 알킬, 알콕시, 메톡시, 에톡시이되, 치환은 일- 또는 이-치환일 수 있고;

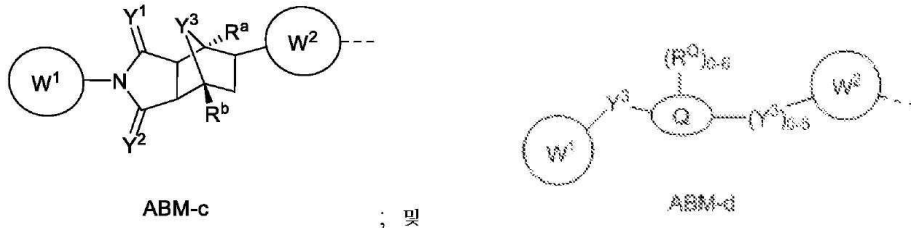
각각의 R<sub>PTM3</sub>은 독립적으로 H, 할로젠이되, 치환은 일- 또는 이-치환일 수 있으며; 그리고

R<sub>PTM4</sub>는 H, 알킬, 메틸, 에틸이다.

**청구항 19**

제2항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PTM은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조로 나타내는 안드로겐 수용체(AR) 결합 모이어티(ABM)인, 2작용성 화합물:





식 중:

$W^1$ 은 아릴, 헤테로아릴, 이환식, 또는 바이헤테로사이클릭이며, 각각은 독립적으로 1개 이상의 H, 할로, 하이드록실, 나이트로, CN,  $C\equiv CH$ , 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_{1-6}$  알킬, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_{1-6}$  알콕실,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일 또는  $CF_3$ 로 치환되고;

$Y^1, Y^2$ 는 각각 독립적으로  $NR^{Y1}$ , O, S,  $SO_2$ , 헤테로아릴 또는 아릴이며;

$Y^3, Y^4, Y^5$ 는 각각 독립적으로 결합, O,  $NR^{Y2}$ ,  $CR^{Y1}R^{Y2}$ , C=O, C=S, SO,  $SO_2$ , 헤테로아릴 또는 아릴이고;

Q는 0 내지 6개의  $R^0$ 로 선택적으로 치환되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 고리이며, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  알콕시이거나, 또는 2개의  $R^0$  기가 이들이 부착된 원자와 함께 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

$R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2}$ 는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  알콕시, 사이클릭, 헤테로사이클릭이거나 또는  $R^1, R^2$ 가 이들이 부착된 원자와 함께 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

$W^2$ 는 결합,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  헤테로알킬, O, 아릴, 헤테로아릴, 이환식, 헤테로사이클릭, 바이헤테로사이클릭, 바이아릴 또는 바이헤테로아릴이며, 각각은 1 내지 10개의  $R^{W2}$ 로 선택적으로 치환되고;

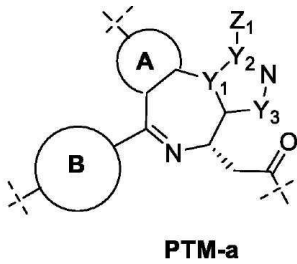
각각의  $R^{W2}$ 는 독립적으로 H, 할로, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형  $C_{1-6}$  알킬,  $-OR^{W2A}$ ,  $C_{3-6}$  사이클로알킬,  $C_{4-6}$  사이클로헤테로알킬, 선택적으로 치환되는  $C_{1-6}$  알킬, 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릭, 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로아릴, 이환식 헤테로아릴 또는 아릴, 선택적으로 치환되는  $OC_{1-3}$ 알킬, OH,  $NH_2$ ,  $NR^{Y1}R^{Y2}$ , CN이며;

$R^{W2A}$ 는 H, 선형 또는 분지형  $C_{1-6}$  알킬, 또는 선형 또는 분지형  $C_{1-6}$  헤테로알킬이며, 각각은 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, 할로 또는  $OC_{1-3}$ 알킬로 선택적으로 치환되고; 그리고

파선은 상기 링커, 상기 CLM, CLM', 또는 이들의 조합 중 적어도 하나의 부착 부위를 나타낸다.

**청구항 20**

제2항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PTM은 하기 화학 구조 PTM-a에 따른 기를 포함하는 BET/BRD4 표적화 모이어티인, 2작용성 화합물:



식 중:

$Y_1$ ,  $Y_2$  및  $Y_3$ 는 탄소, 질소 또는 산소의 군으로부터 독립적으로 선택되고 상기 원자와 함께 방향족 축합 고리를 형성한다.

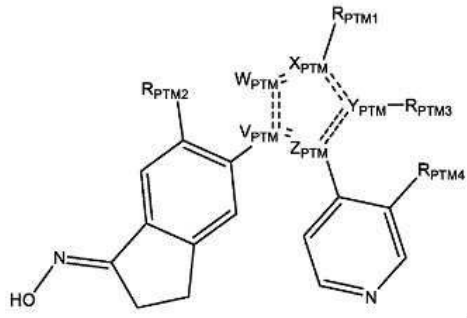
A 및 B는 5-원 방향족 고리, 6-원 방향족 고리, 헤테로방향족 고리, 탄소환식, 티오펜 피롤 고리, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피라졸 고리의 군으로부터 독립적으로 선택되며, 각각은 알킬, 알콕시, 할로겐, 방향족 및 헤테로방향족 고리로 각각 선택적으로 치환되며; 고리 A는 중심 아제핀( $Y_1=C$ ) 또는 다이아제핀( $Y_1=N$ ) 모이어티에 축합되고; 그리고

$Z_1$ 는 메틸 또는 알킬기의 군으로부터 선택되며, 그리고

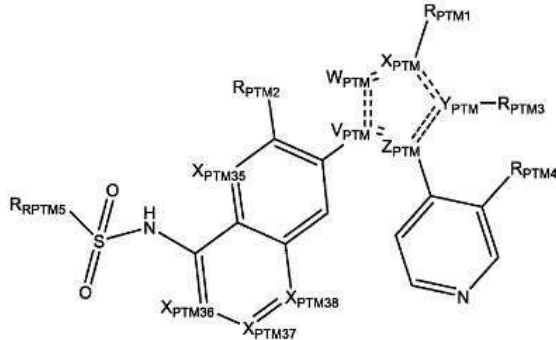
파선은 상기 링커, 상기 CLM, CLM', 또는 이들의 조합 중 적어도 하나의 부착 부위를 나타낸다.

#### 청구항 21

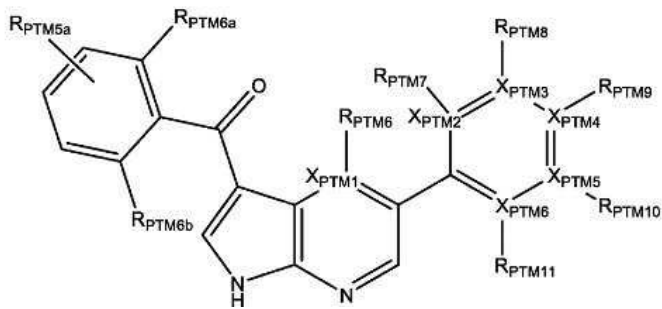
제2항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PTM은 화학적 구조 PTM-Ia, PTM-Ib, PTM-IIa, PTM-IIb, PTM-IIIa, PTM-IIIb, PTM-IVa, PTM-IVb 중 적어도 하나로 나타내는 Braf 표적화 모이어티인, 2작용성 화합물:



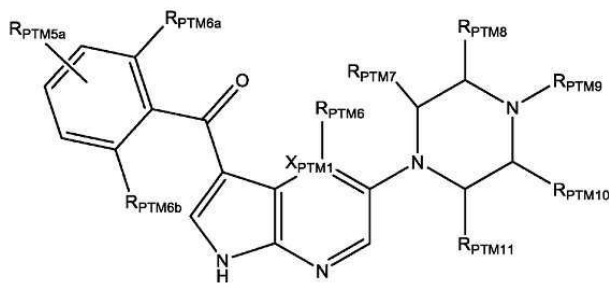
PTM-Ia



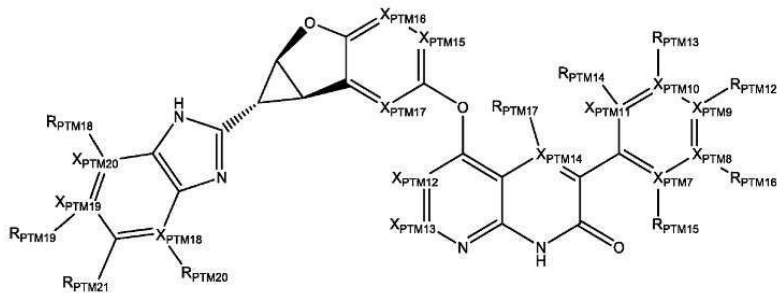
PTM-Ib



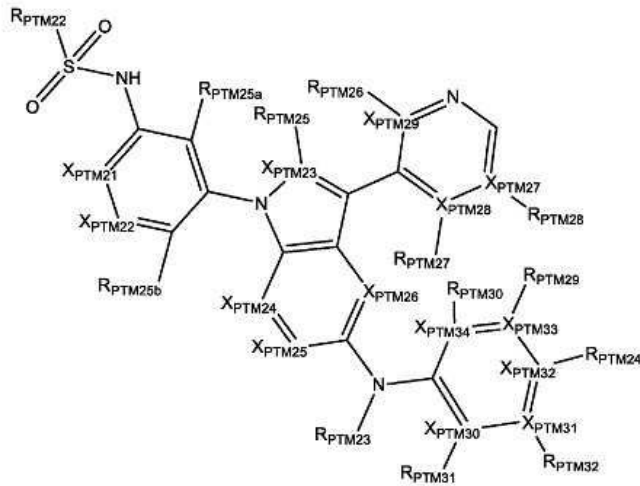
PTM-IIa



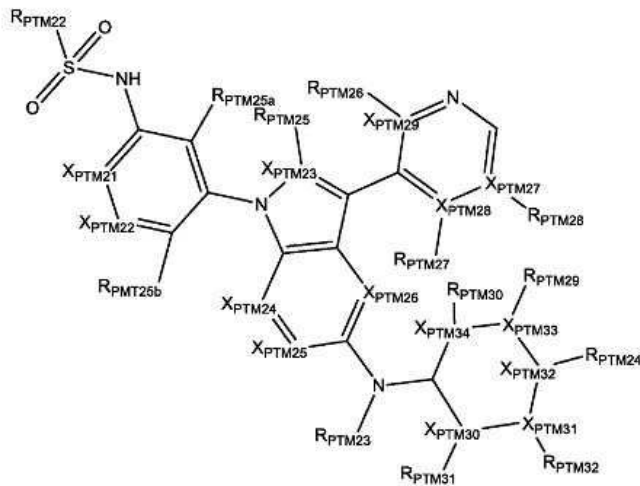
PTM-IIb



PTM-III



PTM-IVa



PTM-IVb

식 중:

이중 점선 결합은 방향족 결합이고;

$V_{PTM}$ ,  $W_{PTM}$ ,  $X_{PTM}$ ,  $Y_{PTM}$ ,  $Z_{PTM}$ 은 다음의 조합 중 하나이며: C, CH, N, N, C; C, N, N, CH, C; C, O, C, CH, C; C, S, C, CH, C; C, CH, C, O, C; C, CH, C, S, C; C, CH, N, CH, C; N, CH, C, CH, C; C, CH, C, CH, N; N, N, C, CH, C; N, CH, C, N, C; C, CH, C, N, N; C, N, C, CH, N; C, N, C, N, C; 및 C, N, N, N, C;

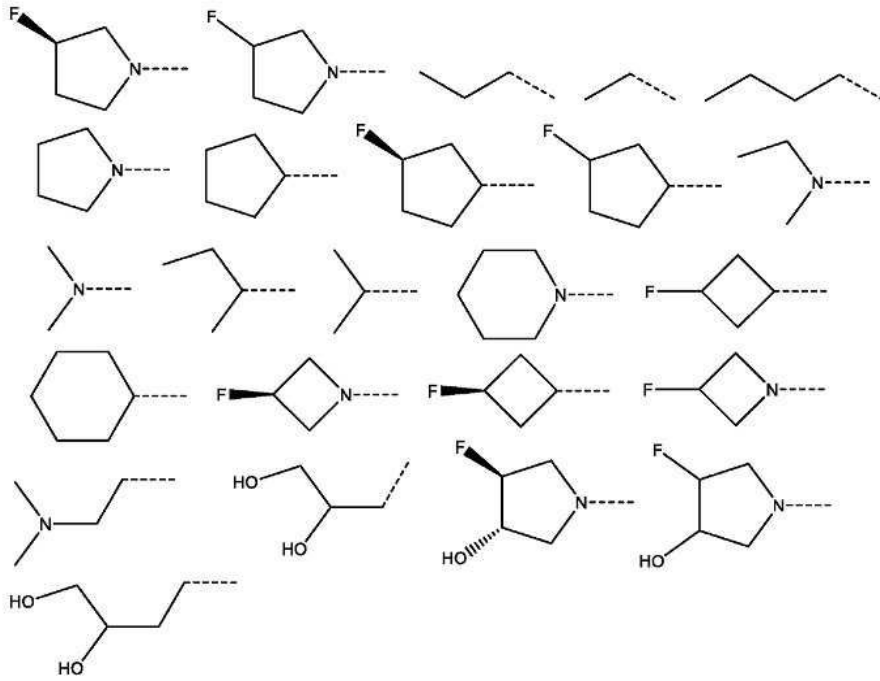
$R_{PTM1}$ 은 ULM, 화학적 링커기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM' 또는 이들의 조합물에 공유 결합되며;

$R_{PTM2}$ 는 수소, 할로젠, 아릴, 메틸, 에틸,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 이되, M1은  $CH_2$ , O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;

$R_{PTM3}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 아릴, 메틸, 에틸, 다른 알킬, 사이클릭 알킬,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 이되, M1은  $CH_2$ , O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;

$R_{PTM4}$ 는 수소, 할로젠, 아릴, 메틸, 에틸,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 이되, M1은  $CH_2$ , O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;

각각의  $R_{PTM5}$  및  $R_{PTM22}$ 는

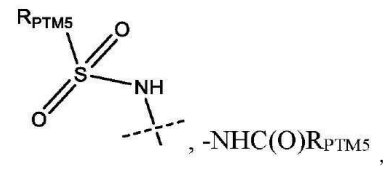


립적으로 선택되고;

로 이루어진 군으로부터 독

X<sub>PTM1</sub>, X<sub>PTM2</sub>, X<sub>PTM3</sub>, X<sub>PTM4</sub>, X<sub>PTM5</sub>, X<sub>PTM6</sub>, X<sub>PTM7</sub>, X<sub>PTM8</sub>, X<sub>PTM9</sub>, X<sub>PTM10</sub>, X<sub>PTM11</sub>, X<sub>PTM12</sub>, X<sub>PTM13</sub>, X<sub>PTM14</sub>, X<sub>PTM15</sub>, X<sub>PTM16</sub>, X<sub>PTM17</sub>, X<sub>PTM18</sub>, X<sub>PTM19</sub>, X<sub>PTM20</sub>, X<sub>PTM21</sub>, X<sub>PTM22</sub>, X<sub>PTM23</sub>, X<sub>PTM24</sub>, X<sub>PTM25</sub>, X<sub>PTM26</sub>, X<sub>PTM27</sub>, X<sub>PTM28</sub>, X<sub>PTM29</sub>, X<sub>PTM30</sub>, X<sub>PTM31</sub>, X<sub>PTM32</sub>, X<sub>PTM33</sub>, X<sub>PTM34</sub>, X<sub>PTM35</sub>, X<sub>PTM36</sub>, X<sub>PTM37</sub>, X<sub>PTM38</sub>은 CH 또는 N으로부터 독립적으로 선택되며;

R<sub>PTM5a</sub>는 H, 선택적으로 치환되는 아마이드, 선택적으로 치환되는 아민, -NHC(O)R<sub>PTM5</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되며;



R<sub>PTM6a</sub> 및 R<sub>PTM6b</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되며;

R<sub>PTM6</sub>은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 아릴, 메틸, 에틸, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> 또는 M1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-M2이되, M1은 CH<sub>2</sub>, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클 중 하나이고;

R<sub>PTM7</sub>은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 아릴, 메틸, 에틸, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> 또는 M1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-M2이되, M1은 CH<sub>2</sub>, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이다.

R<sub>PTM8</sub>, R<sub>PTM9</sub> 또는 R<sub>PTM10</sub>은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 메틸, 에틸, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> 또는 M1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-M2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, M1은 CH<sub>2</sub>, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;

R<sub>PTM11</sub>은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> 또는 M1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-M2이되, M1은 CH<sub>2</sub>, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고;

R<sub>PTM12</sub>, R<sub>PTM13</sub>, R<sub>PTM14</sub>, R<sub>PTM15</sub>, R<sub>PTM16</sub>, R<sub>PTM17</sub>, R<sub>PTM18</sub>, R<sub>PTM19</sub>는 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 메틸, 에틸, 다른 알킬, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> 또는 M1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-M2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, M1은 CH<sub>2</sub>, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;

R<sub>PTM20</sub>은 4개 미만의 비수소 원자를 함유하는 작은 기이고;

R<sub>PTM21</sub>은 트라이플루오로메틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, *tert*-부틸, 부틸, 아이소-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, 다이메틸아미노 또는 M1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-M2로 이루어진 군으로부터 선택되되, M1은 CH<sub>2</sub>, O 또는 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며; 그리고

R<sub>PTM25a</sub> 및 R<sub>PTM25b</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)로부터 선택되고;

R<sub>PTM23</sub>, R<sub>PTM24</sub>, R<sub>PTM28</sub>, R<sub>PTM29</sub>, R<sub>PTM30</sub>, R<sub>PTM31</sub>, R<sub>PTM32</sub>는 독립적으로 존재하지 않거나, 결합, 수소, 할로젠, 선택적으로 치환되는 아릴, 선택적으로 치환되는 헤테로아릴, 선택적으로 치환된, 선택적으로 치환되는 헤테로사이클, 메틸, 선택적으로 치환되는 에틸, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 알킬, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> 또는 M1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-M2로 이루어진 군으로부터 선택되되, M1은 CH<sub>2</sub>, O 및 NH이고, M2는 수소, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환되는 사이클릭 알킬, 선택적으로 치환되는 아릴 또는 선택적으로 치환되는 헤테로사이클이며;

R<sub>PTM25</sub>는 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> 또는 SCH<sub>3</sub>로부터 선택되고;

R<sub>PTM26</sub>은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> 또는 SCH<sub>3</sub>로부터 선택되고;

R<sub>PTM27</sub>은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> 또는 SCH<sub>3</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되며; 그리고

R<sub>PTM8</sub>, R<sub>PTM9</sub> 또는 R<sub>PTM10</sub>, R<sub>PTM12</sub>, R<sub>PTM13</sub>, R<sub>PTM16</sub>, R<sub>PTM24</sub>, R<sub>PTM29</sub>, 및 R<sub>PTM32</sub> 중 적어도 하나는 ULM, 화학적 링커기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM' 또는 이들의 조합물에 공유 결합되도록 변형된다.

## 청구항 22

제21항에 있어서,

R<sub>PTM9</sub>가 공유 결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM7</sub> 및 R<sub>PTM8</sub>은 R<sub>PTM7</sub> 및 R<sub>PTM8</sub>이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결되거나; 또는

R<sub>PTM8</sub>이 공유 결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM9</sub> 및 R<sub>PTM10</sub>은 R<sub>PTM9</sub> 및 R<sub>PTM10</sub>이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결되거나; 또는

R<sub>PTM10</sub>이 공유 결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM8</sub> 및 R<sub>PTM9</sub>는 R<sub>PTM8</sub> 및 R<sub>PTM9</sub>가 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결되거나; 또는

R<sub>PTM12</sub>가 공유결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM13</sub> 및 R<sub>PTM14</sub>는 R<sub>PTM13</sub> 및 R<sub>PTM14</sub>가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는 R<sub>PTM15</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>은 R<sub>PTM15</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결되거나; 또는

R<sub>PTM13</sub>이 공유결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM12</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>은 R<sub>PTM12</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>이 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는 R<sub>PTM15</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>은 R<sub>PTM15</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결되거나; 또는

R<sub>PTM16</sub>이 공유결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM12</sub> 및 R<sub>PTM13</sub>은 R<sub>PTM12</sub> 및 R<sub>PTM13</sub>이 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는 R<sub>PTM13</sub> 및 R<sub>PTM14</sub>는 R<sub>PTM13</sub> 및 R<sub>PTM14</sub>가 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결되거나; 또는

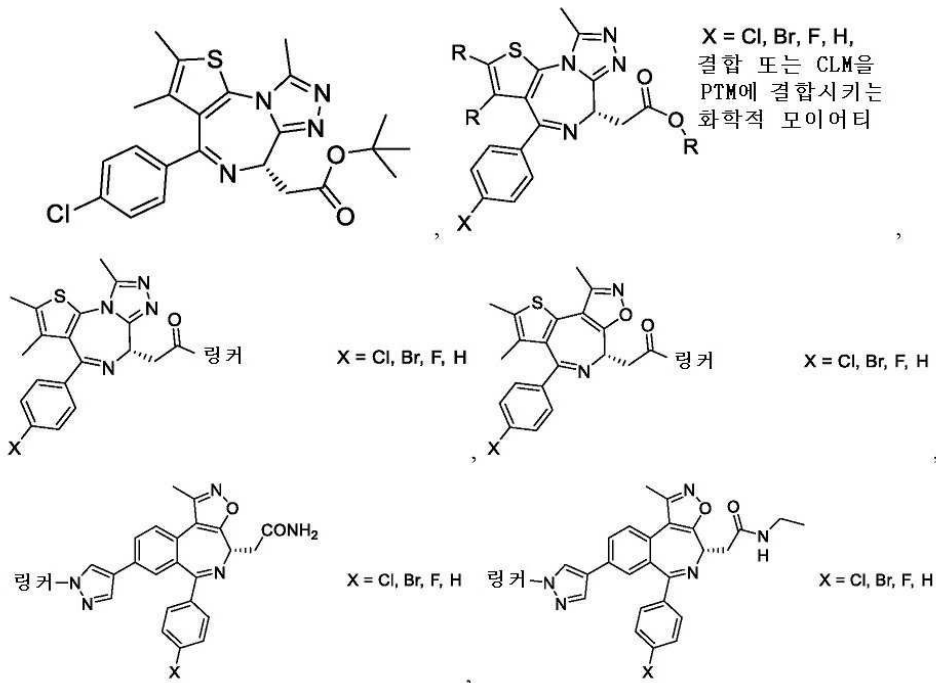
R<sub>PTM24</sub>가 공유결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM31</sub> 및 R<sub>PTM32</sub>는 R<sub>PTM31</sub> 및 R<sub>PTM32</sub>가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는 R<sub>PTM29</sub> 및 R<sub>PTM30</sub>은 R<sub>PTM29</sub> 및 R<sub>PTM30</sub>이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결되거나; 또는

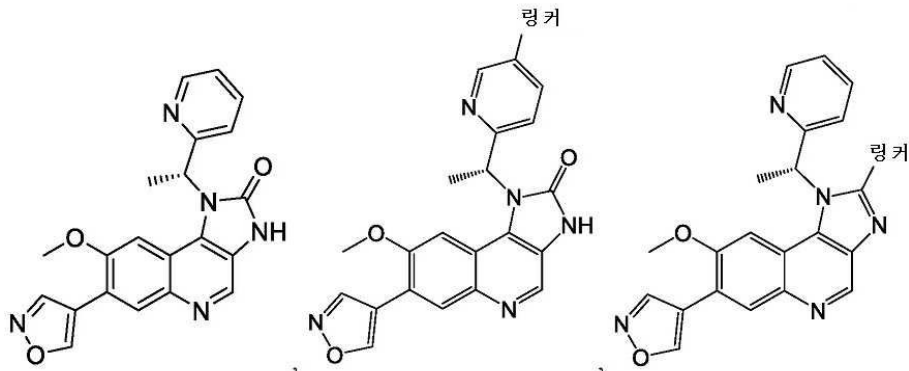
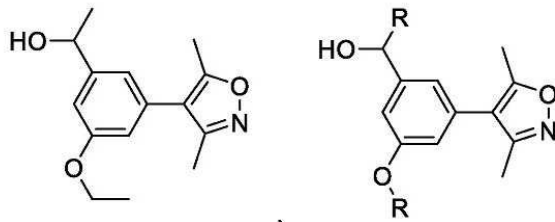
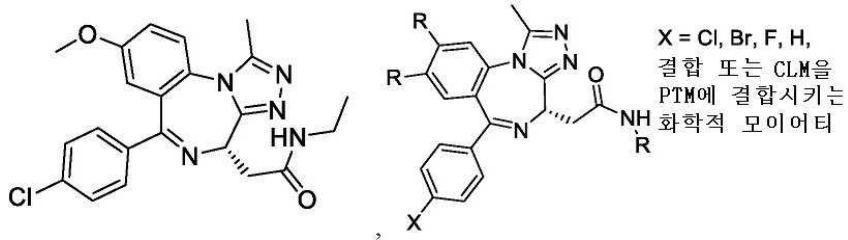
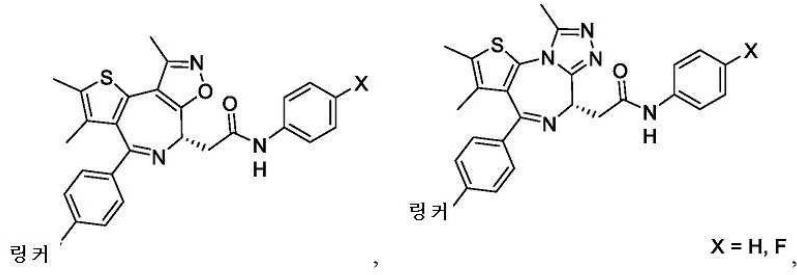
R<sub>PTM29</sub>가 공유결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM24</sub> 및 R<sub>PTM32</sub>는 R<sub>PTM24</sub> 및 R<sub>PTM32</sub>가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는 R<sub>PTM31</sub> 및 R<sub>PTM32</sub>는 R<sub>PTM31</sub> 및 R<sub>PTM32</sub>가 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결되거나; 또는

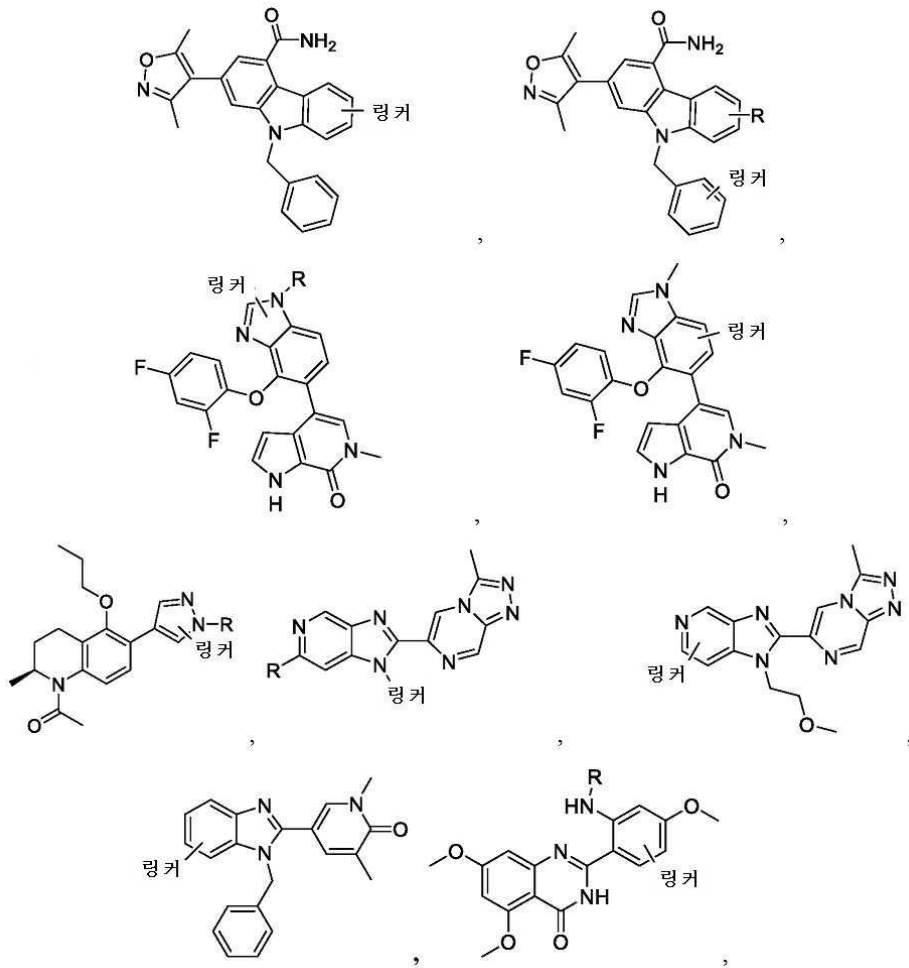
R<sub>PTM32</sub>가 공유결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM24</sub> 및 R<sub>PTM29</sub>는 R<sub>PTM24</sub> 및 R<sub>PTM29</sub>가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는 R<sub>PTM29</sub> 및 R<sub>PTM30</sub>은 R<sub>PTM29</sub> 및 R<sub>PTM30</sub>이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결되는, 2작용성 화합물.

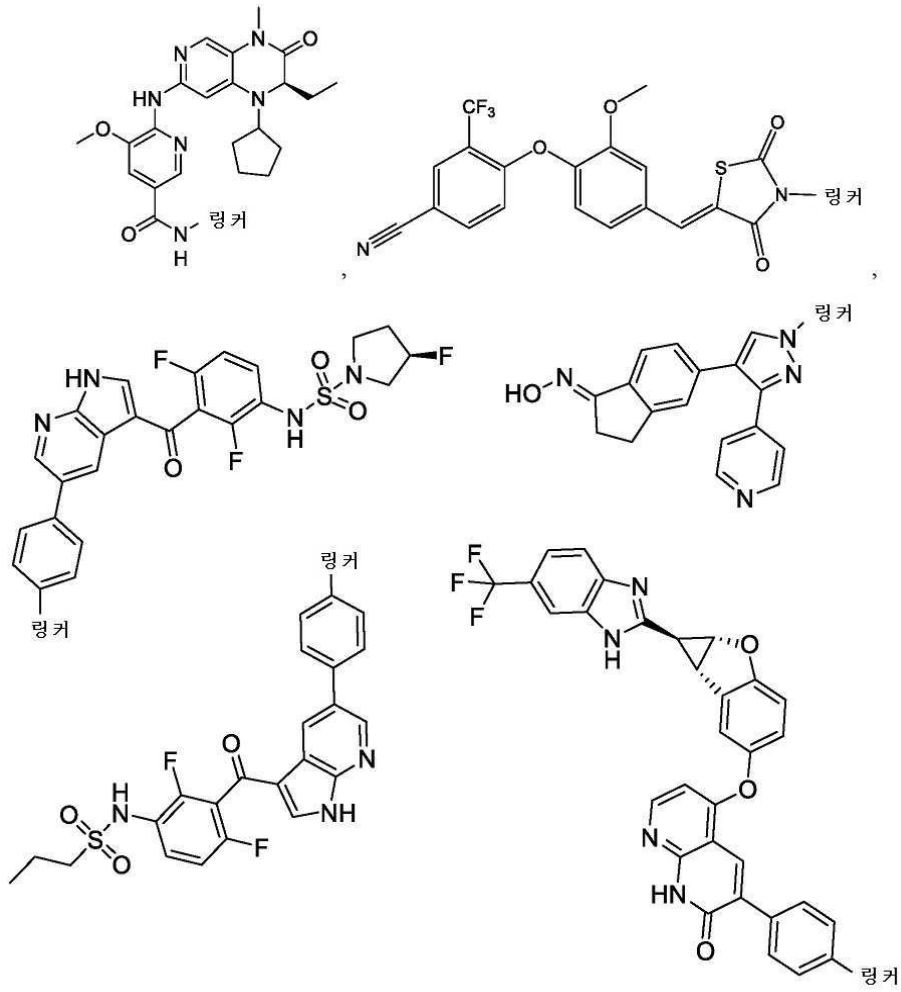
**청구항 23**

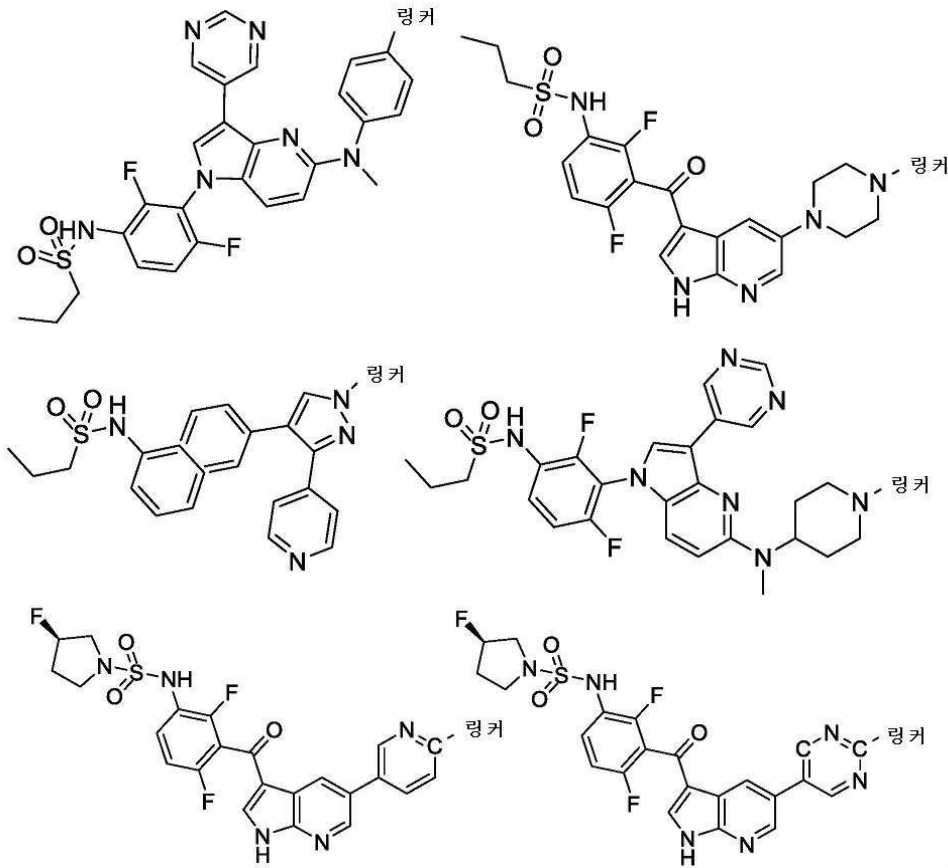
제2항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PTM은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖고, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 형태를 포함하는, 2작용성 화합물:











식 중:

R은 H, 저급 알킬, 결합, 또는 PTM에 CLM을 결합시키는 화학적 모이어티이고; 그리고 링커는 결합 또는 PTM에 CLM을 결합시키는 화학적 링커 모이어티이다.

**청구항 24**

제2항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 1 내지 52로 이루어진 군으로부터 선택되는, 2작용성 화합물.

**청구항 25**

유효량의 제2항 내지 제24항 중 어느 한 항의 2작용성 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 조성물.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 1종의 추가적인 생활성제(bioactive agent) 또는 제2항 내지 제24항 중 어느 한 항의 다른 2작용성 화합물을 더 포함하는, 조성물.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상기 추가적인 생활성제는 항암제, 항-신경퇴행제, 항미생물제, 항바이러스제, 항-HIV 제제 또는 항진균제인, 조성물.

**청구항 28**

조성물로서, 대상체에서의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 유효량의 적어도 1종의 제2항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 및/또는 부형제를 포함하고, 방법은 상기 조성물을 질환 또는 장애의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화합물은 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 치료하거나 개선시키는 데 효과적인, 조성물.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 표적 단백질의 축적 및/또는 응집과 연관되는, 조성물.

**청구항 30**

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 천식, 자가면역 질환, 예컨대, 다발성 경화증, 다양한 암, 용모질환, 구개열, 당뇨병, 심장 질환, 고혈압, 염증성 장질환, 정신지체, 기분장애, 비만, 굴절이상, 불임, 엔젤만 증후군, 카나반병, 셸리아병, 샤르코-마리 투스 질환, 낭성 섬유증, 뒤센 근디스트로피, 혈색소증, 혈관혈우병, 클라인펠터 증후군, 신경섬유종증, 페닐케톤뇨증, 다낭성 신장질환, (PKD1) 또는 4(PKD2) 프라더-윌리 증후군, 겸상적혈구병, 테이-삭스병, 터너 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

**청구항 31**

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(루게릭병), 신경성 식욕부진증, 불안장애, 죽상동맥경화증, 주의력 결핍 과다활동 장애, 자폐증, 양극성 장애, 만성 피로 증후군, 만성 폐쇄성 폐질환, 크론병, 관상성 심장병, 치매, 우울증, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 뇌전증, 길랑-바레 증후군, 과민성 장 증후군(Irritable bowel syndrome), 루푸스, 대사 증후군, 다발성 경화증, 심근경색증, 비만, 강박 장애, 공황 장애, 파킨슨병, 건신, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 조현병, 뇌졸중, 폐색성 혈전 혈관염, 투렛 증후군, 혈관염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

**청구항 32**

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 비셀룰로플라스민혈증(aceruloplasminemia), II형 연골무 발생증, 연골무형성증, 뽀족머리증, 2형 고체병, 급성 간혈성 포르피린증, 카나반병, 선종성 용종증, ALA 탈수 효소 결핍증, 아테닐로석시네이트 리가제 결핍증, 부신생식기 증후군, 부신백질이영양증, ALA-D 포르피린증, ALA 탈수효소 결핍증, 알칼토뇨증, 알렉산더병, 알칼토뇨 조직핵갈증, 알파 1-항트립신 결핍증, 알파-1 프로테 이나제 저해제, 기종(emphysema), 근위축성 측삭 경화증, 알스트립 증후군, 알렉산더병, 범람질형성부전증, ALA 탈수효소 결핍증, 앤더슨 파브리병, 안드로젠 무감증 증후군, 빈혈 미만성구간혈관각화증, 망막 혈관종증(폰히 펠-린다우병), 에이퍼트 증후군, 거미가락증(마르팡 증후군), 스티클러 증후군, 선천성 다중복합 관절이완증(엘 러스-단로스 증후군#관절이완증 유형) 운동실조 모세혈관확장증, 레드 증후군, 원발성 폐 고혈압, 샌드호프병, 신경섬유종증 II형, 비아레-스티븐슨 뇌이랑피부 증후군, 가족성 지중해열, 벤자민 증후군, 베타-지중해 빈혈, 양측성 청신경 신경섬유종증(신경섬유종증 II형), 인자 V 레이던 혈전성향증, 블로크 슐츠베르거 증후군(색소실 조증), 블룸 증후군, X-연관 철적혈모구 빈혈, 본비-울리히 증후군(터너 증후군), 부르느뷰병(결절성 경화증), 프라이온병, 버트-호그-두베 증후군, 취약성 골 질환(불완전 골형성), 넓은 엄지손가락-발가락 증후군(루빈스타 인-데이비 증후군), 청동 당뇨병/청동 간경변(혈색소증), 구척추근육위축증(케네디병), 버거-구츠 증후군(리포 단백질 리파제 결핍증), CGD 만성 육아종병 장애, 굴지 형이상, 바이오티니다제 결핍증, 심장근육병증(누난 증후군), 묘성, CAVD(정관의 선천성 결손), 케일러 심장안면 증후군(CBAVD), CEP(선천성 적혈구형성성 포르피린 증), 낭성 섬유증, 선천성 갑상선기능저하증, 연골형성장애 증후군(연골 형성 부전증), 귀척추거대골단 이형성 증, 레쉬-니한 증후군, 갈락토스혈증, 엘러스-단로스 증후군, 치사성 이형성증, 코핀-로우리 증후군, 록케인 증 후군, (가족성 선종성 용종증), 선천성 적혈구형성성 포르피린증, 선천성 심장 질환, 메트헤모글로빈혈증/선천 성 메트헤모글로빈혈증, 연골무형성증, X-연관 철적혈모구 빈혈, 결합 조직 질환, 심기형 안면 증후군, 콜리 빈 혈(베타-지중해 빈혈), 구리축적병(윌슨병), 구리 수송 질환(멘케스병), 유전성 코프로포르피린증, 코든 증후군, 두개안면 관절기형(크루존 증후군), 크로이츠펠트-야콥병(프라이온병), 록케인 증후군, 코든 증후군, 쿠르슈만-베튼-스타이너트 증후군(근긴장성 이영양증), 비아레-스티븐슨 뇌이랑피부 증후군, 원발성 옥살산뇨증, 척추골단골간단 이형성증(스트루드위크 유형), 근디스트로피, 뒤시엔 및 베커 유형(DBMD), 어서 증 후군, 드 그루시 증후군 및 디제린-소타스 증후군을 비롯한 퇴행성 신경질환, 발달장애, 원위 척수성 근위축, V 형, 안드로젠 무감증 증후군, 미만성 구형체 경화증(크라베병), 디 조지 증후군, 다이하이드로테스토스테론 수 용체 결핍증, 안드로젠 무감증 증후군, 다운 증후군, 왜소발육증, 적혈구형성 프로토포르피린증, 적혈구형성 5-아미노레불리네이트 합성효소 결핍증, 적혈구형성성 포르피린증, 적혈구형성 프로토포르피린증, 적혈구형성 유 로포르피린증, 프레드릭실조증, 가족성 발작다발장막염, 만발 피부 포르피린증, 가족성 압력 민감 신경병증, 원 발성 폐 고혈압(PPH), 췌장의 섬유 낭포성 질환, 취약 X 증후군, 갈락토스혈증, 유전성 뇌 장애, 거대세포 감염 (신생아 혈색소증), 그린블라드-스트랜드버그 증후군(탄력섬유성가황색증), 권터병(선천성 적혈구형성성 포르피

린증), 혈색소증, 할그렌 증후군, 겸상세포 빈혈, 혈우병, 간적혈구형성 포르피린증(HEP), 히펠-린다우병(폰히펠-린다우병), 헌팅턴병, 허친슨-길포드 조로증 증후군(조로증), 안드로겐과잉증, 연골형성저하증, 저색소성 빈혈, X-연관 증증 합병 면역결핍증을 비롯한 면역계 장애, 인스레이-에슬리 증후군, 케네디 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 주버트 증후군, 레쉬-니한 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 고수산노증을 비롯한 신장병, 클라인펠터 증후군, 니스트 이형성증, 열공성 치매, 랭거-살디노 연골무발생증, 운동실조 모세혈관확장증, 린치 증후군, 라이실-하이드록실라제 결핍증, 마카도-조셉병, 니스트 이형성증을 비롯한 대사 장애, 마르팡 증후군, 운동 장애, 모왓-윌슨 증후군, 낭성 섬유증, 민케 증후군, 다발성 신경섬유종증, 낸스-인슬리 증후군, 낸스-스위니 연골형성 이상, 니만-피크병, 노아크 증후군(파이퍼 증후군), 오슬러-웨버-랑뒤병, 포이츠-예거 증후군, 다낭성 신장질환, 다골성 섬유성 형성이상(맥쿤-알브라이트 증후군), 포이츠-예거 증후군, 프라더-윌리 증후군, 혈색소증, 원발성 고요산혈증 증후군(레쉬-니한 증후군), 원발성 폐 고혈압, 원발성 노인 퇴행성 치매, 프라이온병, 조로증(허친슨 길포드 조로증 증후군), 진행성 무도병, 만성 유전성(헌팅턴)(헌팅턴병), 진행성 근위축증, 척수성 근위축, 프로피온산혈증, 프로토포르피린증, 근위 근긴장성 이영양증, 폐동맥 고혈압, PXE(탄력섬유성기형색증), Rb(망막아세포종), 레클링하우젠병(신경섬유종증 I형), 다발성 장막염, 망막 장애, 망막아세포종, 레트 증후군, RFALS 3형, 릭커 증후군, 릴리-데이 증후군, 루시-레비 증후군, 발달 지연 및 흑색표피종을 동반한 증증 연골무형성증(SADDAN), 리-프라우메니 증후군, 육종, 유방, 백혈병, 및 부신(SBLA) 증후군, 결절 경화증(결절성 경화증), SDAT, SED 선천성(선천성 다발관절만곡증), SED 스트루드위크(척추골단골간단 이형성증, 스트루드위크 유형), SEDc(선천성 다발관절만곡증) SEMD, 스트루드위크 유형(척추골단골간단 이형성증, 스트루드위크 유형), 쉬프린첸 증후군, 피부 착색 장애, 스미드-렘리-오피츠 증후군, 남아프리카 유전적 포르피린증(발문상 포르피린증), 유아기-개시 상승적 유전성 경련성 마비, 발화 및 소통 장애, 스펅고지질증, 테이-삭스병, 척수소뇌실조증, 스티클러 증후군, 뇌졸중, 안드로겐 무감증 증후군, 테트라하이드로바이오프테린 결핍증, 베타-지중해 빈혈, 갑상선 질환, 순대양 신경병증(유전성 압박성 신경병증), 트리처 콜린스 증후군, 트리플로 X 증후군(삼중 X증후군), 삼중염색체 21(다운 증후군), 삼중염색체 X, VHL 증후군(폰히펠-린다우병), 시각 장애 및 실명(알스트렘 증후군), 브롤릭병, 바르텐부르크 증후군, 바르부르크 쇼 프레텔리우스 증후군, 바이센바허-즈웨이뮐러(Weissenbacher-Zweymüller) 증후군, 볼프-히르슈호른 증후군, 울프 주기적 질환, 바이센바허-즈웨이뮐러 증후군 및 색소성 건피증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

**청구항 33**

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 추가적인 생활성제를 더 포함하는, 조성물.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 추가적인 생활성제는 항암제, 항신경퇴행제, 항미생물제, 항바이러스제, 항-HIV 제제, 항진균제 또는 이들의 조합 중 적어도 하나인, 조성물.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 상기 항암제는 에베롤리무스, 트라백테딘, 아브라칸, 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 저해제, VEGFR 저해제, EGFR TK 저해제, 오로라 키나제 저해제, PIK-1 조절제, Bcl-2 저해제, HDAC 저해제, c-MET 저해제, PARP 저해제, Cdk 저해제, EGFR TK 저해제, IGFR-TK 저해제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 저해제, AKT 저해제, mTORC1/2 저해제, JAK/STAT 저해제, 관문-1 또는 2 저해제, 국소 접착 키나제 저해제, Map 키나제 키나제(mek) 저해제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉시드, 에를로티닙, 다사타닙, 닐로티닙, 데카타닙, 파니투무맙, 암루비신, 오레고보맙, Lep-etu, 노라트렉세드, azd2171, 바타볼린, 오파투무맙, 자놀리무맙, 에도테카린, 테트라드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리머센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지타이드, 기마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR<sub>1</sub> KRX-0402, 루칸톤, LY 317615, 뉴라디압, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬, 아트라센단, Xr 311, 로미덱신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로유라실, 보리노스탁, 에토포사이드, 겐시타빈, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로유리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-다이하이드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 2나트륨염, 6수화물, 캅토테신, PEG-표지된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 시트레이트, 아나스트라졸, 엑세메스탄, 레트로졸, DES(다이에틸stil베스트롤), 에스트라다이올, 에스트로겐, 접합된 에스트로겐, 베바시주맙, IMC-1C11, CHIR-258); 3-

[5-(메틸셀폰일피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(But)6, Azgly 10]의 아세트산염(파이로-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH<sub>2</sub> 아세테이트[C<sub>59</sub>H<sub>84</sub>N<sub>18</sub>O<sub>14</sub>-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, 여기서 x = 1 내지 2.4임], 고세렐린 아세테이트, 류프롤라이드 아세테이트, 트립토텔린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 락록시펜, 비칼루타마이드, 플루타마이드, 닐루타마이드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에를로티닙, 라파타닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 어비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 이오나파닙, BMS-214662, 티피파닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날라이드 하이드록삼산, 발프론산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티마이드, 암사크린, 아나그렐리드, L-아스파라기나제, 바실러스 칼메트-게랑 (BCG) 백신, 아드리아마이신, 블레오마이신, 부세렐린, 부셀판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 사이프로테론, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 다이에틸스티베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코티손, 플루옥시메스테론, 플루타마이드, 글리벡, 겐시타빈, 하이드록시유레아, 이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙, 류프롤라이드, 레미미술, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 6-머캅토피린, 메스나, 메토크세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타마이드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카바진, 랄티트렉세드, 리톡시맵, 스트렙토조신, 테니포사이드, 테스토스테론, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스터드, 유라실 머스터드, 에스트라무스틴, 알트레타민, 플록수리딘, 5-데오옥시유리딘, 사이토신 아라비노사이드, 6-머캅토피린, 데옥시코포르마이신, 칼시트리올, 발루루비신, 미트라마이신, 빈블라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스탯, COL-3, 네오바스탯, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 엔지오스타틴, 비탁신, 드롤록시펜, 이독시펜, 스피로놀락톤, 피나스테라이드, 시미티딘, 트라스투주맵, 데닐류킨 디프티톡스, 케피티닙, 보르테조밋, 파클리탁셀, 무 크레모퍼(cremophor-free) 파클리탁셀, 도세탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 피펜드록시펜, ERA-923, 아르족시펜, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 보르트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스티م, 다르베포에틴, 적혈구생성소, 과립구 집락-자극 인자, 졸렌드로네이트, 프레드니손, 세톡시맵, 과립구 대식세포 집락-자극 인자, 히스트렐린, 폐길화된 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나제, 레날리도마이드, 겐투주맵, 하이드로코티손, 인터류킨-11, 텍스라족산, 알렘투주맵, 올-트렌스레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역 글로불린, 질소 머스터드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맵 티옥세탄, 안드로겐, 데시타빈, 헥사메틸멜라민, 백사로텐, 토시투모맵, 삼산화비소, 코티손, 에디트로네이트, 미토탄, 사이클로스포린, 리포솜 다우노루비신, 에드위나-아스파라기나제, 스트론튬 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 다이렌하이드라민, 하이드록시진, 메토크로프라마이드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스티م, 적혈구생성소, 에포에틴 알파, 다르베포에틴 알파 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

**청구항 36**

세포에서 표적 단백질 분해를 유도하는 방법으로서, 유효량의 제2항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화합물은 상기 표적 단백질의 분해를 유발하는, 표적 단백질 분해를 유도하는 방법.

**청구항 37**

암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 유효량의 제2항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 조성물로서, 상기 방법은 조성물을 암 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 상기 환자에서 암의 적어도 하나의 증상의 치료 또는 완화를 유발하는, 조성물.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 상기 암은 편평세포암종, 기저세포 암종, 선암종, 간세포암종, 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 비호지킨 림프종; 양성 및 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 다발성 골수종, 유잉

육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지방육종, 근육육종, 말초신경상피종, 활액 육종을 포함하는 육종, 신경교종, 성상 세포종, 뱀지교종, 뇌실막세포종, 신경교아세포종, 신경아세포종, 신경절신경종, 신경절교세포종, 수모세포종, 송과체 세포 종양, 수막종, 뇌막 육종, 신경섬유종, 및 신경초종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선 암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨병, 윌름 종양 또는 기형암종, T-계통 급성 림프아구성 백혈병(T-ALL), T-계통 림프아구성 림프종(T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 전구-B ALL, 전구-B 림프종, 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL 및 필라델피아 염색체 양성 CML인, 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원에 대한 상호참조**

[0002] 본 개시내용은 2014년 4월 14일자로 출원된 미국 가출원 특허 제61/979,351호에 대해 우선권을 주장하는 2015년 4월 14일자로 출원된 미국 가출원 특허 제14/686,640호의 일부 계속 출원이며, 2014년 4월 14일자로 출원된 미국 가출원 특허 제61/979,351호, 및 2015년 6월 4일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/171,090호에 대해 우선권을 주장하는 2015년 7월 6일자로 출원된 미국 가출원 특허 제14/792,414호의 일부 계속 출원인, 2018년 4월 13일자로 출원된 미국 가출원 특허 제15/953108호에 대해 우선권을 주장하는 국제 특허 출원이며, 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 인용된다.

[0003] **참조에 의한 인용**

[0004] 미국 특허 출원 공개 번호 제2017/0065719호로서 공개된 2016년 8월 5일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제15/230,354호; 및 2017년 11월 1일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제15/801,243호; 및 2016년 7월 11일자로 출원된 미국 특허 출원 제15/206,497호; 및 2016년 7월 13일자로 출원된 미국 특허 출원 제15/209,648호; 및 2017년 10월 11일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제15/730,728호; 2017년 12월 1일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제15/829,541호; 2018년 1월 26일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제15/881,318호; 및 미국 특허 출원 공개 번호 제2015/0291562호로서 공개된 2015년 4월 14일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제14/686,640호; 및 미국 특허 출원 공개 번호 제2016/0058872호로서 공개된 2015년 7월 6일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 14/792,414호; 및 미국 특허 출원 공개 번호 제2014/0356322호로서 공개된 2014년 7월 11일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제14/371,956호; 및 미국 특허 출원 공개 번호 제2016/0272639호로서 공개된 2016년 3월 18일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 15/074,820호; 및 2018년 1월 31일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제15/885,671호는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 인용된다. 더 나아가, 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌은 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 인용된다.

[0005] **본 발명의 기술분야**

[0006] 본 발명은 이미드-계 화합물, 예를 들어, 이를 포함하는 2작용성 화합물, 및 연관된 사용 방법을 제공한다. 2작용성 화합물은, 특히 본 개시내용에 따른 2작용성 화합물에 의해 분해되고/되거나 달리 저해된 다양한 폴리펩타이드 및 다른 단백질에 관해, 표적화된 유비퀴틴화(ubiquitination)의 조절제로서 유용하다.

**배경 기술**

[0007] 대부분의 소분자 약물은 단단하게 그리고 잘-획정된 포켓에서 효소 또는 수용체에 결합한다. 다른 한편으로, 단백질-단백질 상호작용은 이들의 거대 접촉면 및 얇은 그루브(shallow groove) 또는 관련된 편평한 계면으로 인해 소분자를 이용하는 표적화가 굉장히 어렵다. E3 유비퀴틴 리가제(이 중 수 백 가지가 인간에서 알려져 있음)는 유비퀴틴화에 대한 기질 특이성을 부여하며, 따라서, 특정 단백질 기질에 대한 특이성으로 인해 일반적 프로테아솜보다 더 매력적인 치료적 표적이다. E3 리가제에 대한 리간드의 개발은, 부분적으로 이들이 단백질-단백질 상호작용을 방해하여야 한다는 사실로 인해 난제인 것을 증명하였다. 그러나, 최근의 연구는 이들 리가제에 결합하는 특정 리간드를 제공하였다. 예를 들어, 첫 번째 소분자 E3 리가제 저해제인 누틀린(nutlin)의 발견 이후로, E3 리가제를 표적화하지만 해당 분야에서 개발되지 않고 남아있는 추가적인 화합물이 보고되었다.

[0008] 치료적 잠재력을 갖는 하나의 E3 리가제는 폰 히펠 린다우(von Hippel-Lindau: VHL) 종양 억제자이다. VHL은 기질 인식 서브유닛/엘롱긴(elongin) B 및 C를 포함하는 E3 리가제 복합체 VCB 및 쿨린(Cullin)-2 및 Rbx1을 포함하는 복합체를 포함한다. VHL의 1차 기질은 낮은 산소 수준에 반응하여 신생혈관 유발 성장인자 VEGF와 같은

유전자 및 사이토카인 적혈구생성소를 유도하는 적혈구를 상향조절하는 전사 인자인 저산소증 유도성 인자 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )이다. 본 발명자들은 암, 만성 빈혈 및 허혈에서 중요한 표적인 E3 리가제의 기질 인식 서브유닛인 VCB에 대한 폰허펠 린다우병(VHL)의 첫 번째 소분자 리간드를 생성하였고, 얻어진 결정 구조가 화합물이 VHL의 주요 기질인 전사 인자 HIF-1 $\alpha$ 의 결합 방식을 모방한다는 것을 확인하였다.

[0009] 세레브론(cereblon)은 인간에서 CRBN 유전자에 의해 암호화된 단백질이다. CRBN 오솔로그는 식물로부터 인간까지 고도로 보존되어 있으며 생리적 중요성을 표시한다. 세레브론은 손상된 DNA 결합 단백질 1(DDB1), Cullin-4A(CUL4A) 및 쿨린 1의 조절제(regulator of cullin 1: ROC1)와의 E3 유비퀴틴 리가제 복합체를 형성한다. 이 복합체는 다수의 다른 단백질을 유비퀴틴화한다. 완전히 밝혀지지 않은 메커니즘을 통해, 표적 단백질의 세레브론 유비퀴틴화는 증가된 수준의 섬유아세포 성장인자 8(FGF8) 및 섬유아세포 성장인자 10(FGF10)을 초래한다. FGF8은 결국 다수의 발생 과정, 예컨대, 사지 및 청포 형성을 조절한다. 최종적인 결론은 유비퀴틴 리가제 복합체가 배아에서의 사지 증식(limb outgrowth)에 중요하다는 것이다. 세레브론의 부재 하에, DDB1은 DNA 손상-결합 단백질로서 작용하는 DDB2와 복합체를 형성한다.

[0010] 다수의 면역학적 적응증 치료용으로 승인된 탈리도마이드는 또한 다발성 골수종을 비롯한 특정 신 생물 질환의 치료용으로 승인되었다. 다발성 골수종에 추가로, 탈리도마이드 및 이들 유사체 중 몇몇은 또한 다양한 다른 유형의 종양을 치료하기 위한 용도로 현재 연구 중에 있다. 탈리도마이드의 항-종양 활성의 정확한 메커니즘은 여전히 미확정이지만, 이는 혈관신생을 저해하는 것으로 알려져 있다. 이미드의 생물학을 논의하는 최근의 문헌은 문헌[Lu et al Science 343, 305 (2014) 및 Kronke et al Science 343, 301(2014)]을 포함한다.

[0011] 유의하게는, 탈리도마이드 및 이의 유사체, 예를 들어, 포말리도마이드 및 레날리노마이드(lenalinomide)는 세레브론에 결합하는 것으로 알려져 있다. 이들 제제는 세레브론에 결합하여, 다발성 골수종 성장에 필수적인 전사 인자인 Ikaros(IKZF1) 및 Aiolos(IKZF3)의 유비퀴틴화 및 분해를 유도하는 복합체의 특이성을 변경시킨다. 사실, 세레브론의 보다 높은 발현은 다발성 골수종의 치료에서 이미드 약물의 효능 증가와 연관되었다.

[0012] 질환, 특히 이상증식 및 암, 예컨대, 다발성 골수종에 대한 유효한 치료를 위한 당업계의 진행 중인 필요가 있다. 그러나, 비-특이적 효과, 및 전사 인자와 같은 특정 부류의 단백질을 함께 표적화하고 조절하는 것의 불능은 유효한 항암제의 개발에 대한 장애로서 남아있다. 이렇게 해서, 세레브론의 기질 특이성을 이용하고 강화시키는 동시에 특이성을 갖는 다양한 단백질 부류가 표적화되고 조절될 수 있도록 "조정 가능한" 소분자 치료제는 치료제로서 매우 유용할 것이다.

**발명의 내용**

[0013] 본 개시내용은 분해를 위해 E3 유비퀴틴 리가제에 내인성 단백질을 보충하는 작용을 하는 2작용성 화합물, 및 이의 사용 방법을 기재한다. 특히, 본 개시내용은 다양한 폴리펩타이드 및 다른 단백질의 표적화된 유비퀴틴화의 조절제로서의 효용을 발견하고, 이어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 2작용성 화합물에 의해 분해되고/되거나 달리 저해된, 2작용성 또는 단백질분해 표적화 키메라(PROTAC) 화합물을 제공한다. 본 명세서에 제공된 화합물의 이점은, 다양한 약학적 활성이 가능하게는, 사실상 임의의 단백질 부류 또는 패밀리로부터 표적화된 폴리펩타이드의 분해/저해와 일치된다는 것이다. 추가로, 설명은 질환 병태, 예컨대, 암, 예를 들어, 다발성 골수종의 치료 또는 개선을 위해 본 명세서에 기재된 바와 같은 유효량의 화합물을 이용하는 방법을 제공한다.

[0014] 이렇게 해서, 일 양상에서 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 신규한 이미드계 화합물을 제공한다.

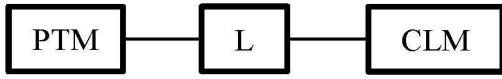
[0015] 추가적인 양상에서, 본 개시내용은 표적 단백질/폴리펩타이드가 해당 단백질의 분해(및 저해)를 달성하도록 유비퀴틴 리가제에 근접하여 위치되도록, E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티(즉, E3 유비퀴틴 리가제 또는 "ULM" 그룹에 대한 리간드), 및 표적 단백질에 결합하는 모이어티(즉, 단백질/폴리펩타이드 표적화 리간드 또는 "PTM" 그룹)를 포함하는 2작용성 또는 PROTAC 화합물을 제공한다. 바람직한 실시형태에서, ULM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티(즉, "CLM")이다. 예를 들어, 2작용성 화합물의 구조는 다음과 같다:



[0016] PTM 및 CLM 모이어티의 각각의 위치뿐만 아니라 본 명세서에 예시된 바와 같은 이들의 수는 단지 예시로 제공되며, 임의의 방법으로 화합물을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 본 명세서에 기재된 바와 같은 2작용성 화합물은, 각각의 작용성 모이어티의 수 및 위치가 필요한 경우에 바뀔 수 있도록

합성될 수 있다.

[0018] 특정 실시형태에서, 2작용성 화합물은 화학적 링커("L")를 더 포함한다. 본 예에서, 2작용성 화합물의 구조는 다음과 같다:



[0019] 여기서, PTM은 단백질/폴리펩타이드 표적화 모이어티이며, L은 링커이고, CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이다.

[0020] 여기서, PTM은 단백질/폴리펩타이드 표적화 모이어티이며, L은 링커이고, CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이다.

[0021] 특정 바람직한 실시형태에서, E3 유비퀴틴 리가제는 세레브론이다. 이렇게 해서, 특정 바람직한 추가적인 실시형태에서, 2작용성 화합물의 CLM은 이미드, 아마이드, 티오아마이드, 티오이미드 유래 모이어티와 같은 화학을 포함한다. 추가적인 실시형태에서, CLM은 프탈이미도기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 또한 추가적인 실시형태에서, CLM은 프탈이미도-글루타르이미드기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, CLM은 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 및 이들의 유사체 또는 유도체로 이루어진 군의 구성원을 포함한다.

[0022] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 다중 CLM, 다중 PTM, 다중 화학적 링커 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0023] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, ULM(유비퀴틴화 리가제 조절제)는 폰히켈-윈다우병 E3 유비퀴틴 리가제(VHL) 결합 모이어티(VLM), 또는 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티(CLM) 또는 마우스 이중극미 2 상동체(mouse double minute 2 homolog: MDM2) E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티(MLM), 또는 IAP E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티(즉, "ILM")일 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 2작용성 화합물은 VLM, VLM', CLM, CLM', MLM, MLM', ILM, ILM', 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 E3 리가제 결합 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적인 E3 리가제 결합 모이어티가 있을 수 있다.

[0024] 추가적인 양상에서, 설명은 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 치료적 조성물을 제공한다. 치료적 조성물은 환자 또는 대상체, 예를 들어, 동물, 예컨대, 인간에서 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 병태를 치료하거나 또는 개선시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료적 조성물은 질환, 예를 들어, 암의 치료 또는 개선을 위한 관심 대상의 단백질의 분해를 유발하는 데 사용될 수 있다. 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 세포에서 표적 단백질을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 상기 방법은 바람직하게는 본 명세서에 달리 기재된 바와 같은 링커 모이어티를 통해 연결된 CLM 및 PTM을 포함하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 2작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, CLM은 PTM에 결합되고, CLM은 유비퀴틴 경로 단백질(예를 들어, 유비퀴틴 리가제, 바람직하게는 E3 유비퀴틴 리가제, 예컨대, 세레브론)을 인식하고, 표적 단백질이 유비퀴틴 리가제에 근접하여 위치될 때 표적 단백질의 분해가 일어나고, 따라서 표적 단백질의 효과의 분해/저해 및 단백질 수준의 제어를 야기하도록, PTM은 표적 단백질을 인식한다. 본 개시내용에 의해 얻은 단백질 수준의 제어는 환자의 세포에서 해당 단백질 수준을 저해함으로써 표적 단백질을 통해 조절된 질환 상태 또는 병태의 치료를 제공한다.

[0025] 추가적인 양상에서, 본 발명은 CLM의 결합 친화도를 평가하는(즉, 결정 및/또는 측정하는) 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 상기 방법은 시험 제제 또는 관심 대상의 화합물, 예를 들어, 이미드 모이어티, 예를 들어, 프탈이미도기, 프탈이미도-글루타르이미드기, 유도체화된 탈리도마이드, 유도체화된 레날리도마이드 또는 유도체화된 포말리도마이드를 갖는 제제 또는 화합물을 제공하는 단계, 및 세레브론에 결합하고/하거나 이의 활성을 저해하는 것으로 알려진 제제 또는 화합물에 비해 시험 제제 또는 화합물의 세레브론 결합 친화도 및/또는 저해 활성을 비교하는 단계를 포함한다.

[0026] 또 다른 양상에서, 본 발명은 유효량, 예를 들어, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 질환, 장애 또는 증상의 치료 또는 개선이 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체 또는 환자, 예를 들어, 동물, 예컨대, 인간에서 질환, 장애 또는 증상의 치료 또는 개선 방법을 제공하되, 조성물은 대상체에서 질환 또는 장애 또는 증상을 치료하거나 개선시키는 데 효과적이다.

[0027] 다른 양상에서, 본 발명은 본 개시내용에 따른 화합물을 이용하여 생물학적 시스템에서 관심 대상의 단백질의 분해 효과를 확인하는 방법을 제공한다.

[0028] 앞서 언급한 일반적인 효용 구역은 단지 예로서 제공되며, 본 개시내용 및 첨부하는 청구범위의 범주로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시내용의 조성물, 방법 및 공정과 연관된 추가적인 대상 및 이점은 본 청구범위, 설명 및 실시예에 비추어 당업자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 다양한 양상 및 실시형태는 수많은 조합에서 이용될 수 있으며, 이들 모두는 본 설명에 의해 분명하게 상정된다. 이들 추가적인 이점 대상 및 실시형태는 본 개시내용의 범주 내에 분명하게 포함된다. 본 발명의 배경기술을 설명하기 위해, 특정 경우에, 실행에 관해 추가적인 상세한 설명을 제공하기 위해 본 명세서에 사용된 간행물 및 다른 물질은 참조에 의해 인용된다.

**도면의 간단한 설명**

[0029] 본 명세서에 인용되고 본 명세서의 일부를 형성한 수반하는 도면은 본 개시내용의 몇몇 실시형태를 도시하며, 설명과 함께, 본 발명의 원칙을 설명하는 역할을 한다. 도면은 단지 본 발명의 실시형태를 설명하기 위한 목적을 위한 것이며, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 추가적인 목적, 특징 및 이점은 본 발명의 예시적인 실시형태를 나타내는 수반하는 도면과 함께 취해지는 다음의 상세한 설명으로부터 분명하게 될 것이다, 이때:

**도 1A 및 도 1B.** PROTAC 작용에 대한 일반적 원칙의 예시. (A) 예시적인 PROTAC는 PTM을 ULM에 결합하거나 테더링하는 단백질 표적화 모이어티(PTM; *진하게 음영처리된 직사각형*), 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티(ULM; *밝게 음영처리된 삼각형*), 및 선택적으로 링커 모이어티(L; *검정색 선*)를 포함한다. (B) 본 명세서에 기재된 바와 같은 PROTAC의 작용성 용도를 도시한다. 간략하게, ULM은 특정 E3 유비퀴틴 리가제를 인식하고 이에 결합하며, PTM은 표적 단백질에 결합하고 보충하여 E3 유비퀴틴 리가제에 근접하게 된다. 전형적으로, E3 유비퀴틴 리가제는 E2 유비퀴틴-접합 단백질과 복합체화되고, 단독으로 또는 E2 단백질을 통해 아이소펩타이드 결합을 통해 표적 단백질 상의 라이신에 대한 유비퀴틴(*진한색의 원*)의 부착을 촉매한다. 이어서, 폴리-유비퀴틴화된 단백질(*가장 우측*)은 세포의 프로테오좀 기작에 의한 분해를 표적화한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0030] 다음은 본 개시내용을 실행함에 있어서 당업자에게 도움을 주도록 제공되는 상세한 설명이다. 당업자는 본 개시내용의 정신과 범주로부터 벗어나는 일 없이 본 명세서에 기재된 실시형태에서의 변형 및 변화를 만들 수 있다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 도면 및 다른 참고문헌은 이들의 전문이 분명하게 참조에 의해 인용된다.

[0031] 이제 E3 유비퀴틴 리가제 단백질, 예를 들어, 세레브론은, 일단 이것과 표적 단백질이 E3 유비퀴틴 리가제 단백질 및 표적 단백질에 결합하는 2작용성 또는 키메라 작체에 의해 근접하여 위치된다면, 표적 단백질을 유비퀴틴화한다는 놀랍고도 예상치 못한 발견에 관한 조성물 및 방법이 기재된다. 따라서 본 개시내용은 프로테아좀에 의한 표적 단백질의 분해를 야기하는 선택된 표적 단백질의 유비퀴틴화를 초래하는, 단백질 표적 결합 모이어티("PTM")에 결합된 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티("ULM")를 포함하는 이러한 화합물 및 조성물을 제공한다 (**도 1A 및 도 1B** 참조). 본 개시내용은 또한 조성물의 라이브러리 및 이의 용도를 제공한다.

[0032] 특정 양상에서, 본 개시내용은 유비퀴틴 리가제, 예컨대, IAP, VHL, MDM2 또는 세레브론에 결합할 수 있는 리간드, 예를 들어, 소분자 리간드(즉, 2,000, 1,000, 500 또는 200 달톤 미만의 분자량을 가짐)를 포함하는 화합물을 제공한다. 상기 화합물은 또한 표적 단백질이 해당 단백질의 분해(및/또는 저해)를 달성하도록 유비퀴틴 리가제에 근접하여 위치되는 방식으로, 표적 단백질에 결합할 수 있는 모이어티를 포함한다. 소분자는, 상기에 추가로, 분자는 비-펩타이드이며, 즉, 일반적으로 고려되는 펩타이드가 아니고, 예를 들어, 4, 3 또는 2개 이하의 아미노산을 포함한다는 것을 의미할 수 있다. 본 설명에 따르면, PTM, ULM 또는 PROTAC 분자는 소분자일 수 있다.

[0033] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 설명에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하기 위한 것이며, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0034] 다양한 값이 제공되는 경우에, 달리 분명하게 나타내지 않는 한 하한 단위의 1/10까지의 각각의 개재 값(예컨대, 범위 내에 속하는 각각의 탄소 원자 수가 제공된 다수의 탄소 원자를 함유하는 기의 경우에), 해당

범위의 상한과 하한 사이, 및 언급된 범위에서 임의의 다른 언급된 또는 개재된 값은 본 발명 내에 포함된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 본 발명 내에 또한 포함되고 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 제외되는 제한으로 처리되는 더 작은 범위에 포함될 수 있다. 언급된 범위가 제한 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우에, 포함된 제한 중 하나 또는 둘 다를 제외하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

- [0035] 다음의 용어는 본 발명을 설명하는 데 사용된다. 용어가 본 명세서에 구체적으로 정의되지 않는 예에서, 해당 용어는 본 발명을 기재함에 있어서 이의 용도와 관련하여 당업자가 해당 용어를 적용하는 것의 당업계에 인식된 의미를 제공한다.
- [0036] 본 명세서에서 그리고 청구범위에서 사용되는 단수의 용어는 달리 분명하게 나타내지 않는 한 논문의 문법적 대상 중 하나 이상(즉, 적어도 하나)를 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 예로서, "요소"는 하나 이상의 요소를 의미한다.
- [0037] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 어구 "및/또는"은 결합된 요소, 즉, 일부 경우에 결합하여 존재하고 다른 경우에 분리되어 존재하는 요소 중 "하나 또는 둘 다"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"과 함께 열거되는 다수의 요소는 동일한 방식으로, 즉, 이렇게 결합된 요소 중 "하나 이상"으로 해석되어야 한다. 다른 요소는 선택적으로 구체적으로 확인된 해당 요소와 관련되든 관련되지 않든, "및/또는"의 항목에 의해 구체적으로 확인되는 요소 이외로 제공될 수 있다. 따라서, 비제한적 예로서, "포함하는"과 같은 제약 없이 언어와 함께 사용될 때 "A 및/또는 B"에 관한 언급은, 일 실시형태에서, A만을 지칭할 수 있고(선택적으로 B 이외의 요소를 포함); 다른 실시형태에서, B만을 지칭하며(선택적으로 A 이외의 요소를 포함); 또 다른 실시형태에서, A와 B 둘 다(선택적으로 다른 요소를 포함); 등을 지칭한다.
- [0038] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같은, "또는"은 상기 정의한 바와 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록에서 항목을 분리할 때, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적, 즉, 적어도 하나를 포함할 뿐만 아니라 하나 초과 요소, 요소의 수 또는 요소 및, 선택적으로, 추가적인 열거되지 않은 항목을 포함하는 것으로 해석될 것이다. 분명히 반대로 표시되는 유일한 용어, 예컨대, "중 단지 하나" 또는 "중 정확히 하나" 또는, 청구범위에서 사용될 때 "이루어진"은 요소의 수 또는 목록 중 정확히 하나의 포함을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "또는"은 배타적으로, 예컨대, "어느 하나", "중 하나", "중 단지 하나" 또는 "중 정확히 하나"의 용어가 선행될 때 배타적인 대안(즉, "하나 또는 다른 하나이지만 둘 다는 아닌")을 나타내는 것으로만 해석될 것이다.
- [0039] 청구범위에서만 아니라 상기 명세서에서, 모든 이행 어구, 예컨대, "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "운반하는", "갖는", "함유하는", "수반하는", "보유하는", "구성된" 등은 확장 가능한 것으로, 즉, 포함하지만, 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 유일한 이행 어구 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진"은 미국 특허청 심사기준, 부문 2111.03에 제시된 바와 같이 각각 폐쇄 또는 반 폐쇄적인 이행 어구일 것이다.
- [0040] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같은, 하나 이상의 요소 목록에 관해 어구 "적어도 하나"는 요소 목록에서 요소의 어느 하나 이상으로부터 선택되지만, 요소 목록에 구체적으로 열거되며 요소 목록에서 요소의 임의의 조합을 제외하지 않는 각각의 및 모든 요소 중 적어도 하나를 본질적으로 포함하지 않는 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본 정의는 또한 구체적으로 확인된 해당 요소와 관련되든 관련되지 않든 "적어도 하나의"라는 어구가 지칭하는 요소 목록 내에서 구체적으로 확인되는 요소 이외에서 요소가 선택적으로 존재할 수 있다는 것을 허용한다. 따라서, 비제한적 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는 동등하게는, "A 또는 B 중 적어도 하나" 또는 동등하게는 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는 일 실시형태에서, 적어도 하나, 선택적으로 하나 초과 A를 포함하지만, B는 존재하지 않는 것(선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 다른 실시형태에서, 적어도 하나, 선택적으로 하나 초과 B를 포함하지만, A는 존재하지 않는 것(선택적으로 A 이외의 요소를 포함); 또 다른 실시형태에서, 적어도 하나, 선택적으로 하나 초과 A를 포함하며, 적어도 하나, 선택적으로 하나 초과 B를 포함하는 것(선택적으로 다른 요소를 포함); 등을 지칭할 수 있다.
- [0041] 하나 초과 단계 또는 작용을 포함하는 본 명세서에 기재된 특정 방법에서, 방법의 단계 또는 작용 순서는 방법의 단계들 또는 작용들이 달리 표시되지 않는 한 열거된 순서로 반드시 제한되지 않는다는 것이 또한 이해되어야 한다.
- [0042] 용어 "공동 투여" 및 "공동 투여하는" 또는 "병용 요법"은, 치료제가 동시에 일정한 정도로, 바람직하게는 유효량으로 환자에서 존재하는 한, 동시 투여(동시에 둘 이상의 치료제의 투여)와 시간을 달리한 투여(추가적인 치

료제 또는 제제의 투여와 상이한 시간에 1종 이상의 치료제의 투여)를 둘 다 지칭한다. 특정 바람직한 양상에서, 본 명세서에 기재된 본 화합물 중 하나 이상은, 특히 항암제를 포함하는, 적어도 하나의 추가적인 생물활성제(bioactive agent)와 병용하여 공동투여된다. 특히 바람직한 양상에서, 화합물의 공동 투여는 항암 활성을 포함하는 상승적 활성 및/또는 요법을 초래한다.

[0043] 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 용어 "화합물"은 본 명세서에 개시된 임의의 특정 화학적 화합물을 지칭하며, 호변이성질체, 위치이성질체, 기하 이성질체, 및 적절한 경우, 광학이성질체(거울상이성질체)를 포함하는 입체이성질체, 및 이의 기타 입체이성질체(부분입체이성질체)뿐만 아니라 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 적절한 경우 이와 관련하여 프로드러그 및/또는 중수소화된 형태를 포함하는 유도체를 포함한다. 상정된 중수소화된 소분자는 약물 분자에 함유된 수소 원자 중 하나 이상이 중수소로 대체된 것이다.

[0044] 이와 관련한 용도 내에서, 상기 용어의 화합물은 일반적으로 단일 화합물을 지칭하지만, 또한 다른 화합물, 예컨대, 입체이성질체, 위치이성질체 및/또는 광학 이성질체(라세미 혼합물을 포함)뿐만 아니라 특정 거울상이성질체 또는 개시된 화합물의 거울상체적으로 풍부한 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 용어는 또한 프로드러그에 대해, 활성 부위에 대한 화합물의 투여 및 전달을 용이하게 하도록 변형된 화합물의 형태를 지칭한다. 본 화합물을 기재함에 있어서, 수많은 치환체 및 특히 이와 연관된 변수가 기재된다는 것을 주목한다. 본 명세서에 기재된 분자는 일반적으로 이하에 기재되는 것과 같은 안정한 화합물이라는 것은 당업자에 의해 이해된다. 결합을 나타낼 때, 이중 결합과 단일 결합은 원자가 상호작용에 대해 나타내고 잘 알려져 있는 화합물의 내용 내에서 나타내거나 이해된다.

[0045] 용어 "유비퀴틴 리가제"는 특정 기질 단백질에 대한 유비퀴틴의 전달을 용이하게 하여, 분해를 위한 기질 단백질을 표적화하는 단백질의 패밀리를 지칭한다. 예를 들어, 세레브론은 단독으로 또는 E2 유비퀴틴-접합 효소와 조합하여 표적 단백질 상의 라이신에 대한 유비퀴틴 부착을 야기하고, 후속적으로 프로테아좀에 의한 분해를 위한 특정 단백질 기질을 표적화하는 E3 유비퀴틴 리가제 단백질이다. 따라서, 단독으로 또는 E2 유비퀴틴 접합 효소와 복합체화된 E3 유비퀴틴 리가제는 표적화된 단백질에 대한 유비퀴틴 전달을 초래한다. 일반적으로, 유비퀴틴 리가제는 제2 유비퀴틴이 처음 부착되고; 제3 유비퀴틴이 제2 유비퀴틴 등에 부착되는 폴리유비퀴틴화에 수반된다. 폴리유비퀴틴화는 프로테아좀에 의한 분해를 위한 단백질을 표시한다. 그러나, 모노-유비퀴틴화로 제한되는 일부 유비퀴틴화가 있으며, 이때 단일 유비퀴틴만이 기질 분자에 대한 유비퀴틴 리가제에 의해 첨가된다. 모노-유비퀴틴화된 단백질은 분해를 위해 프로테아좀으로 표적화되지 않지만, 대신에, 예를 들어, 유비퀴틴에 결합할 수 있는 도메인을 갖는 다른 단백질에 대한 결합을 통해, 이들의 세포 위치 또는 작용을 변경시킬 수 있다. 추가적인 복잡한 문제인 유비퀴틴 상의 상이한 라이신은 E3에 의해 표적화되어 쇠를 만들 수 있다. 가장 흔한 라이신은 유비퀴틴 쇠 상의 Lys48이다. 이는 프로테아좀에 의해 인식되는 폴리유비퀴틴을 생성하는 데 사용되는 라이신이다.

[0046] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본 명세서 전체적으로, 본 개시내용에 따른 조성물에 의한 예방적 치료를 비롯한 치료가 제공된 동물, 바람직하게는 인간 또는 가축 동물에 대해 사용된다. 특정 동물, 예컨대, 인간 환자에 특이적인 해당 감염, 병태 또는 질환 상태의 치료를 위해, 용어 환자는 가축 동물, 예컨대, 개 또는 고양이 또는 농장 동물, 예컨대, 말, 소, 양 등을 포함하는 특정 동물을 지칭한다. 일반적으로, 본 개시내용에서, 용어 환자는 용어의 사용과 관련하여 달리 언급되거나 암시되지 않은 인간 환자를 지칭한다.

[0047] 용어 "유효한"은 의도된 용도와 관련하여 사용될 때, 의도된 결과를 달성하는 화합물, 조성물 또는 성분의 양을 기재하기 위해 사용된다. 용어 유효한은 본 출원에 달리 기재되거나 사용된 모든 다른 유효량 또는 유효 농도 조항을 포괄한다.

[0048] **화합물 및 조성물**

[0049] 일 양상에서, 본 발명은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티("CLM")인 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티("ULM")를 포함하는 화합물을 제공한다. 일 실시형태에서, CLM은 하기 구조에 따른 화학적 링커 (L)에 결합된다:

[0050] (I) L-CLM

[0051] 여기서, L은 화학적 링커기이고, CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이다. 본 명세서에 설명된 화합물에서 모이어티의 수 및/또는 상대적 위치는 단지 예시에 의해 제공된다. 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 각각의 작용 모이어티의 임의의 목적하는 수 및/또는 상대적 위치에 의해 합성될 수 있다.

- [0052] 용어 ULM 및 CLM은 문맥에서 달리 표시되지 않는 한 이들의 포괄적 의미에서 사용된다. 예를 들어, 용어 ULM은 세레브론(즉, CLM)에 결합하는 것을 포함하는 모든 ULM을 포함한다. 추가로, 용어 CLM은 모든 가능한 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티를 포함한다.
- [0053] 다른 양상에서, 본 개시내용은 표적 단백질의 분해를 유도함으로써 단백질 활성을 조절하는 데 유용한 2작용성 또는 다중작용성 PROTAC 화합물을 제공한다. 특정 실시형태에서, 화합물은 표적 단백질에 결합하는 모이어티(즉, 단백질 표적화 모이어티 또는 "PTM")에, 예를 들어, 공유적으로, 직접적으로 또는 간접적으로 결합된 CLM을 포함한다. 특정 실시형태에서, CLM 및 PTM은 화학적 링커(L)를 통해 연결되거나 또는 결합된다. CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제를 인식하고, PTM은 표적 단백질을 인식하며, 각각의 모이어티와 이들의 표적과의 상호작용은 유비퀴틴 리가제 단백질에 근접하여 표적 단백질을 위치시킴으로써 표적 단백질의 분해를 용이하게 한다. 예시적인 2작용성 화합물은 다음과 같이 도시될 수 있다:
- [0054] (II) PTM-CLM
- [0055] 특정 실시형태에서, 2작용성 화합물은 화학적 링커("L")를 더 포함한다. 예를 들어, 2작용성 화합물은 다음과 같이 도시될 수 있다:
- [0056] (III) PTM-L-CLM
- [0057] 여기서, PTM은 단백질/폴리펩타이드 표적화 모이어티이며, L은 링커이고, CLM은 세레브론 E3 리가제 결합 모이어티이다.
- [0058] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 다중 PTM(동일 또는 상이한 단백질 표적을 표적화), 다중 CLM, 하나 이상의 ULM(즉, 다른 E3 유비퀴틴 리가제, 예를 들어, VHL에 특이적으로 결합하는 모이어티) 또는 이들의 조합을 포함한다. 본 명세서에 기재된 실시형태의 임의의 양상에서, PTM, CLM 및 ULM은 직접적으로 또는 하나 이상의 화학적 링커 또는 이들의 조합을 통해 결합될 수 있다. 추가적인 실시형태에서, 화합물이 다중 ULM을 갖는 경우에, ULM은 동일한 E3 유비퀴틴 리가제에 대한 것일 수 있거나 각각의 ULM은 상이한 E3 유비퀴틴 리가제에 특이적으로 결합할 수 있다. 또한 추가 실시형태에서, 화합물이 다중 PTM을 갖는 경우에, PTM은 동일한 표적 단백질에 결합할 수 있거나 각각의 PTM은 상이한 표적 단백질에 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0059] 다른 실시형태에서, 본 발명은 직접적으로 또는 화학적 링커 모이어티(L)를 통해 결합된 복수의 CLM을 포함하는 화합물을 제공한다. 예를 들어, 2개의 CLM을 갖는 화합물은 하기와 같이 도시될 수 있다:
- [0060] (IV) CLM-CLM 또는
- [0061] (V) CLM-L-CLM
- [0062] 특정 실시형태에서, 화합물이 다중 CLM을 포함하는 경우에, CLM은 동일하다. 추가적인 실시형태에서, 복수의 CLM을 포함하는 화합물은 직접적으로 또는 화학적 링커(L) 또는 둘 다를 통해 CLM에 결합되는 적어도 하나의 PTM을 추가로 포함한다. 특정 추가적인 실시형태에서, 복수의 CLM을 포함하는 화합물은 다수의 PTM을 포함한다. 또한 추가적인 실시형태에서, PTM은 동일하거나, 또는 선택적으로 상이하다. 또한 추가 실시형태에서, PTM은 상이하하며, 각각의 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 상이한 단백질 표적에 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0063] 추가적인 실시형태에서, 본 발명은 직접적으로 또는 화학적 링커(L)를 통해 또는 둘 다로 결합된 적어도 2개의 상이한 CLM을 포함하는 화합물을 제공한다. 예를 들어, 2개의 상이한 CLM을 갖는 이러한 화합물은 하기와 같이 도시될 수 있다:
- [0064] (VI) CLM-CLM' 또는
- [0065] (VII) CLM-L-CLM'
- [0066] CLM'은 CLM과 구조적으로 상이한 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티를 포함한다. 특정 실시형태에서, 화합물은 복수의 CLM 및/또는 복수의 CLM'을 포함할 수 있다. 추가 실시형태에서, 적어도 2개의 상이한 CLM, 복수의 CLM 및/또는 복수의 CLM'을 포함하는 화합물은 직접적으로 또는 화학적 링커를 통해 또는 둘 다를 통해 CLM 또는 CLM'에 결합된 적어도 하나의 PTM을 추가로 포함한다. 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태에서, 적어도 2개의 상이한 CLM을 포함하는 화합물은 추가로 다수의 PTM을 포함할 수 있다. 또한 추가적인 실시형태에서, PTM은 동일하거나, 또는 선택적으로 상이하다. 또한 추가 실시형태에서, PTM은 상이하하며, 각각의 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 상이한 단백질 표적에 특이적으로 결합할 수 있다. 또한 추가 실시형태에서, PTM 그 자

체는 ULM 또는 CLM(또는 ULM' 또는 CLM')이다.

[0067] 바람직한 실시형태에서, CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제(CRBN)의 리간드인 모이어티를 포함한다. 특정 실시 형태에서, CLM은 분자의 "이미드" 부류로부터의 화학형(chemotype)을 포함한다. 특정 추가적인 실시형태에서, CLM은 프탈이미도기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 또한 추가적인 실시형태에서, CLM은 프탈이미도-글루타르이미드기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, CLM은 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 및 이들의 유사체 또는 유도체로 이루어진 군의 구성원을 포함한다.

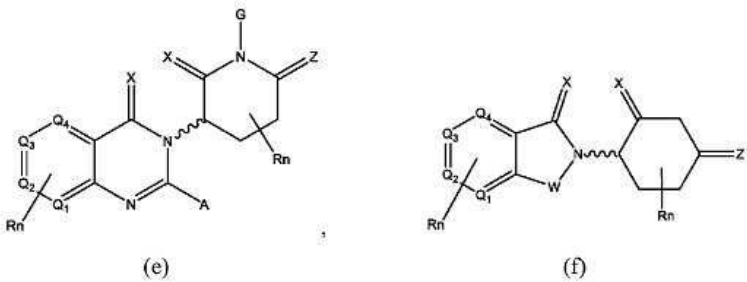
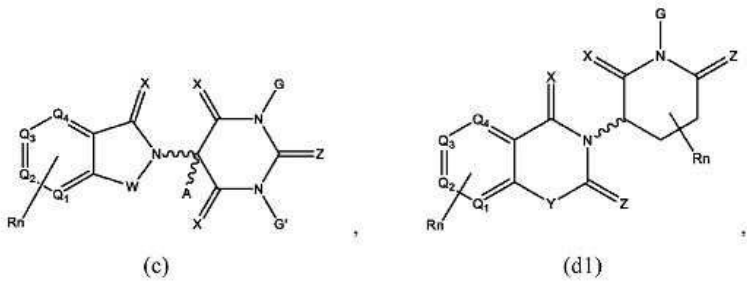
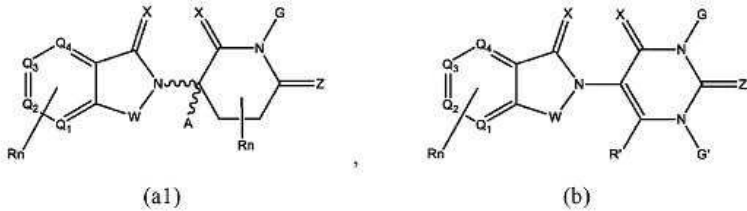
[0068] 추가적인 실시형태에서, 본 발명은 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 및 다형체(이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 형태, 예를 들어, 산 및 염기 염 형태를 포함함)를 포함하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0069] **예시적인 세레브론 결합 및/또는 저해 화합물**

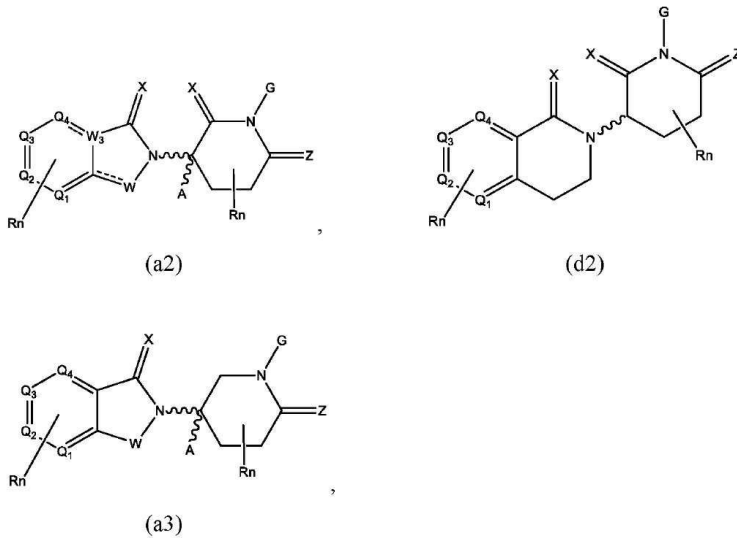
[0070] 일 양상에서, 본 발명은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티에 결합하고/하거나 저해하는 데 유용한 화합물을 제공한다. 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 중 적어도 하나를 포함하는 화학적 구조를 가진다(예를 들어, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학 구조를 가진다):

[0071] 네오-이미드 화합물

[0072] 일 양상에서, 본 발명은 세레브론에 결합하고/하거나 저해하는 데 유용한 화합물을 제공한다. 특정 실시형태에서, 화합물은 화학적 구조로 이루어진 군으로부터 선택된다:



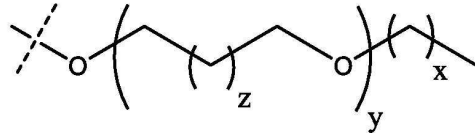
[0073]



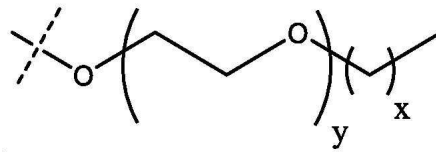
- [0074]
- [0075] 식 중:
- [0076] 화학식 (a) 내지 (e)의 W는 CH<sub>2</sub>, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH, 사이클로프로필기, 사이클로뷰틸기 및 N-알킬기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0077] W<sub>3</sub>은 C 또는 N으로부터 선택되며;
- [0078] 화학식 (a) 내지 (e)의 각각의 X는 존재하지 않거나 또는 O 및 S 기로부터 독립적으로 선택된다;
- [0079] 화학식 (a) 내지 (e)의 Y는 CH<sub>2</sub>, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤테아릴, N-사이클로알킬, N-헤테로사이클릴, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0080] 화학식 (a) 내지 (e)의 각각의 Z는 X와 Z가 둘 다 부재일 수 없다는 것을 제외하고, 존재하지 않거나 또는 O 및 S 기로부터 독립적으로 선택된다;
- [0081] 화학식 (a) 내지 (e)의 G 및 G'는 H, 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), OH, R'OCOOR, R'OCONRR'', 선택적으로 R'로 치환되는 CH<sub>2</sub>-헤테로사이클릴, 및 선택적으로 R'로 치환되는 벤질기로부터 독립적으로 선택되며;
- [0082] 화학식 (a) 내지 (e)의 Q1 내지 Q4는 R', N 또는 N-옥사이드로부터 독립적으로 선택된 기로 치환되는 탄소 C를 나타내고;
- [0083] 화학식 (a) 내지 (e)의 A는 H, 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), 사이클로알킬, Cl 및 F 기로부터 독립적으로 선택되며;
- [0084] 화학식 (a) 내지 (e)의 R은 -CONR'R'', -OR', -NR'R'', -SR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -CR'R''-, -CR'NR'R''-, (-CR'O)<sub>n</sub>R'', -아릴, -헤테아릴, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), -사이클로알킬, -헤테로사이클릴, -P(O)(OR')R'', -P(O)R'R'', -OP(O)(OR')R'', -OP(O)R'R'', -Cl, -F, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NR'SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -NR'C(=N-CN)NR'R'', -C(=N-CN)NR'R'', -NR'C(=N-CN)R'', -NR'C(=C-NO<sub>2</sub>)NR'R'', -SO<sub>2</sub>NR'COR'', -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(C=N-OR')R'', -CR'=CR'R'', -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R'', -SF<sub>5</sub> 및 -OCF<sub>3</sub>를 포함하지 않, 이들로 제한되지 않고,
- [0085] 화학식 (a) 내지 (e)의 R' 및 R''는 결합, H, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, -C(=O)R, 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고;
- [0086] 화학식 (a) 내지 (e)의 n'는 1 내지 10의 정수(예를 들어, 1 내지 4)이며;
- [0087] 화학식 (a) 내지 (e)의 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고;
- [0088] 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내며;

[0089]  $\sim$ 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고; 그리고

[0090] Rn은 1 내지 4개의 독립적 작용기, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어, 하나 이상의 할로젠, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환되는 C1-C6 선형 또는 분지형 알킬), 선택적으로 치환되는 아릴(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C5-C7 아릴), 선택적으로 치환되는 알킬-아릴(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C1-C6 알킬, 선택적으로 치환되는 C5-C7 아릴, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 알킬-아릴), 선택적으로 치환되는 알콕실기(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시 또는 헥소시; 여기서 알콕실은 하나 이상의 할로젠, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 치환될 수 있음),



선택적으로 치환되는 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적

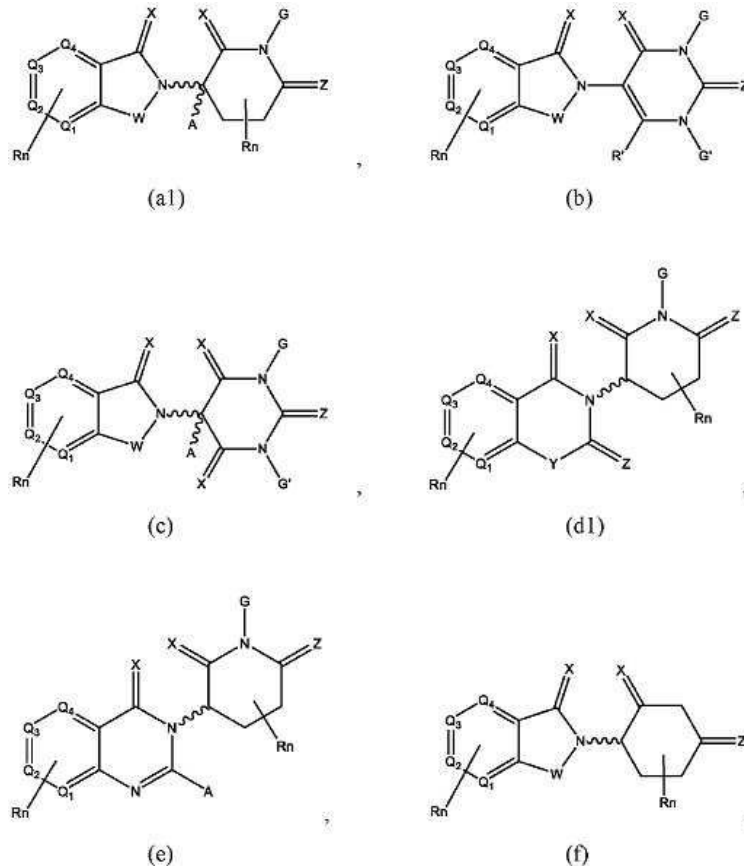


으로 치환됨), 선택적으로 치환되는 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환됨), 또는 원자를 포함하고; 그리고

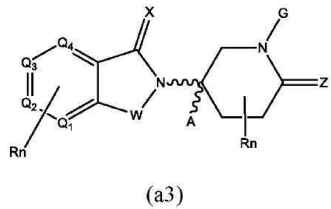
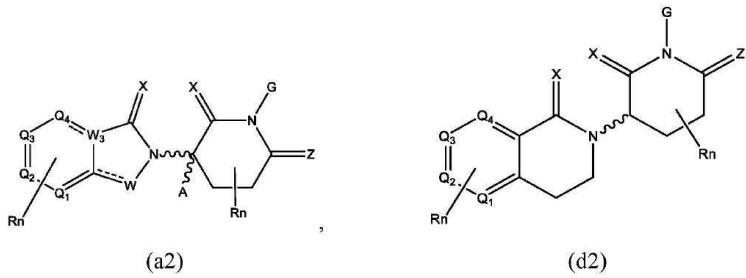
[0091] 각각의 x, y 및 z는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고,


[0092] **예시적인 CLM**


[0093] 본 명세서에 기재된 임의의 화합물에서, CLM은 하기 군으로부터 선택된 화학적 구조를 포함한다:



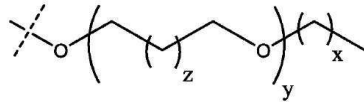
[0094]



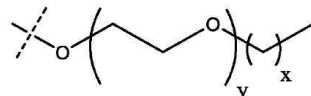
- [0095]
- [0096] (a3)
- [0097] 식 중:
- [0098] 화학식 (a) 내지 (f)의 W는 CH<sub>2</sub>, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH, N기, 선택적으로 치환되는 사이클로프로필기, 선택적으로 치환되는 사이클로부틸기 및 N-알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0099] W<sub>3</sub>은 C 또는 N으로부터 선택되며;
- [0100] 화학식 (a) 내지 (f)의 각각의 X는 존재하지 않거나 또는 O 및 S 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0101] 화학식 (a) 내지 (f)의 Y는 CH<sub>2</sub>, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헥트아릴, N-사이클로알킬, N-헤테로사이클릴, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0102] 화학식 (a) 내지 (f)의 각각의 Z는 X와 Z가 둘 다 부재일 수 없다는 것을 제외하고, 존재하지 않거나 또는 O 및 S 기로부터 독립적으로 선택된다;
- [0103] 화학식 (a) 내지 (f)의 G 및 G'는 H, 알킬(선형, 분지형), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", 선택적으로 R'로 치환되는 CH<sub>2</sub>-헤테로사이클릴, 및 선택적으로 R'로 치환되는 벤질기로부터 독립적으로 선택되며;
- [0104] 화학식 (a) 내지 (f)의 Q1 내지 Q4는 R', N 또는 N-옥사이드로부터 독립적으로 선택된 기로 치환되는 탄소 C를 나타내고;
- [0105] 화학식 (a) 내지 (f)의 A는 H, 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), 사이클로알킬, Cl 및 F 기로부터 독립적으로 선택되며;
- [0106] 화학식 (a) 내지 (f)의 R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-CR'O)<sub>n</sub>R", -아릴, -헥트아릴, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), -사이클로알킬, -헤테로사이클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NR'SO<sub>2</sub>NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO<sub>2</sub>)NR'R", -SO<sub>2</sub>NR'COR", -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF<sub>5</sub> 및 -OCF<sub>3</sub>를 포함하지 않지만, 이들로 제한되지 않고,
- [0107] 화학식 (a) 내지 (f)의 R' 및 R"는 결합, H, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, -C(=O)R, 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고;
- [0108] 화학식 (a) 내지 (f)의 n'는 1 내지 10의 정수(예를 들어, 1 내지 4)이며;
- [0109]  는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내며;

[0110] 화학식 (a) 내지 (f)의  는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고;

[0111] Rn은 1 내지 4개의 독립적 작용기, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어, 하나 이상의 할로겐, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환되는 C1-C6 선형 또는 분지형 알킬), 선택적으로 치환되는 아릴(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C5-C7 아릴), 선택적으로 치환되는 알킬-아릴(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C1-C6 알킬, 선택적으로 치환되는 C5-C7 아릴, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 알킬-아릴), 선택적으로 치환되는 알콕실기(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 뷰톡시, 프로폭시, 펜톡시 또는 헥소시; 여기서 알콕실은 하나 이상의 할로겐, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 치환될 수 있음),



선택적으로 치환되는 (예를 들어, 하나 이상의 할로겐, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치

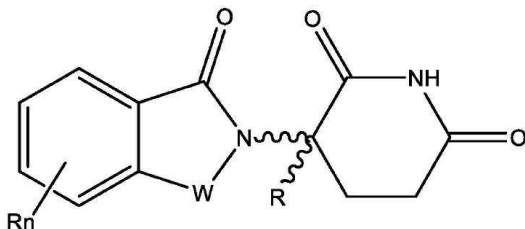


환됨), 선택적으로 치환되는 (예를 들어, 하나 이상의 할로겐, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환됨), 또는 원자를 포함하고; 그리고

[0112] 각각의 x, y 및 z는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0113] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, CLM의 6-원 단환식 사이클로알킬 또는 단환식 헤테로사이클로알킬의 각각의 X 및 Z는, X와 Z가 둘 다 부재일 수 없다는 것을 제외하고, 각각 독립적으로 부재, 0 또는 S이다. 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 중간 고리 상의 X는 0 및 S로부터 선택되고, CLM의 6-원 단환식 사이클로알킬 또는 단환식 헤테로사이클로알킬의 각각의 X 및 Z는, X와 Z가 둘 다 부재일 수 없다는 것을 제외하고, 각각 독립적으로 부재, 0 또는 S이다.

[0114] 본 명세서에 기재된 특정 실시형태에서, CLM 또는 ULM은 하기 군으로부터 선택된 화학 구조를 포함한다:




화학식 (g)

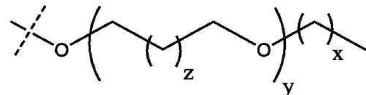
[0115] 식 중:

[0117] 화학식 (g)의 W는 CH<sub>2</sub>, C=O, NH 및 N-알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

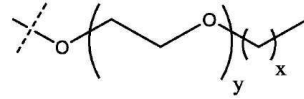
[0118] 화학식 (g)의 R은 H, 메틸, 알킬(예를 들어, 또는 C1-C6 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨))로부터 독립적으로 선택되며;

[0119] 화학식 (g)의  는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고; 그리고

[0120] Rn은 1 내지 4개의 독립적 작용기, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어, 하나 이상의 할로겐, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환되는 C1-C6 선형 또는 분지형 알킬), 선택적으로 치환되는 아릴(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C5-C7 아릴), 선택적으로 치환되는 알킬-아릴(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C1-C6 알킬, 선택적으로 치환되는 C5-C7 아릴, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 알킬-아릴), 선택적으로 치환되는 알콕실기(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 뷰톡시, 프로폭시, 펜톡시 또는 헥소시; 여기서 알콕실은 하나 이상의 할로겐, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 치환될 수 있음),



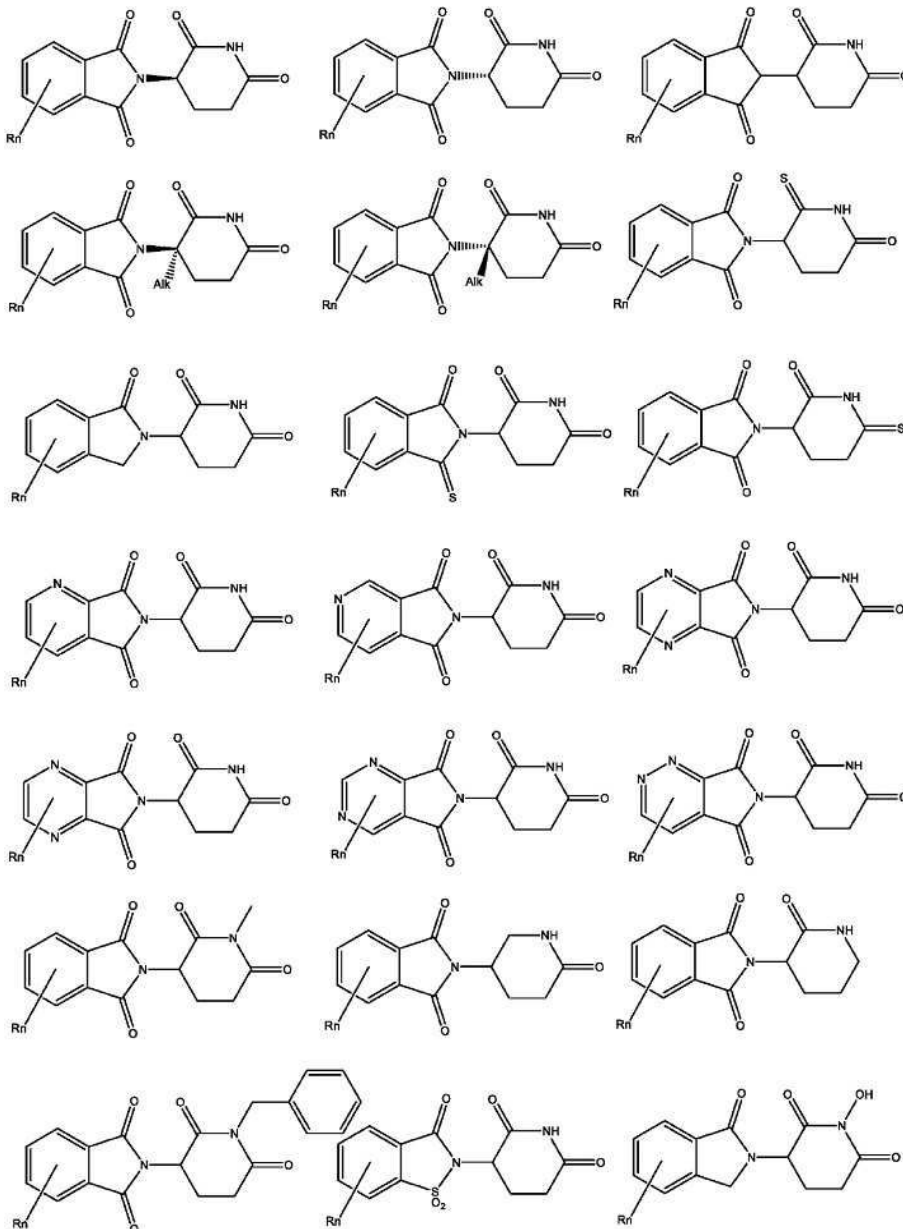
선택적으로 치환되는 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치



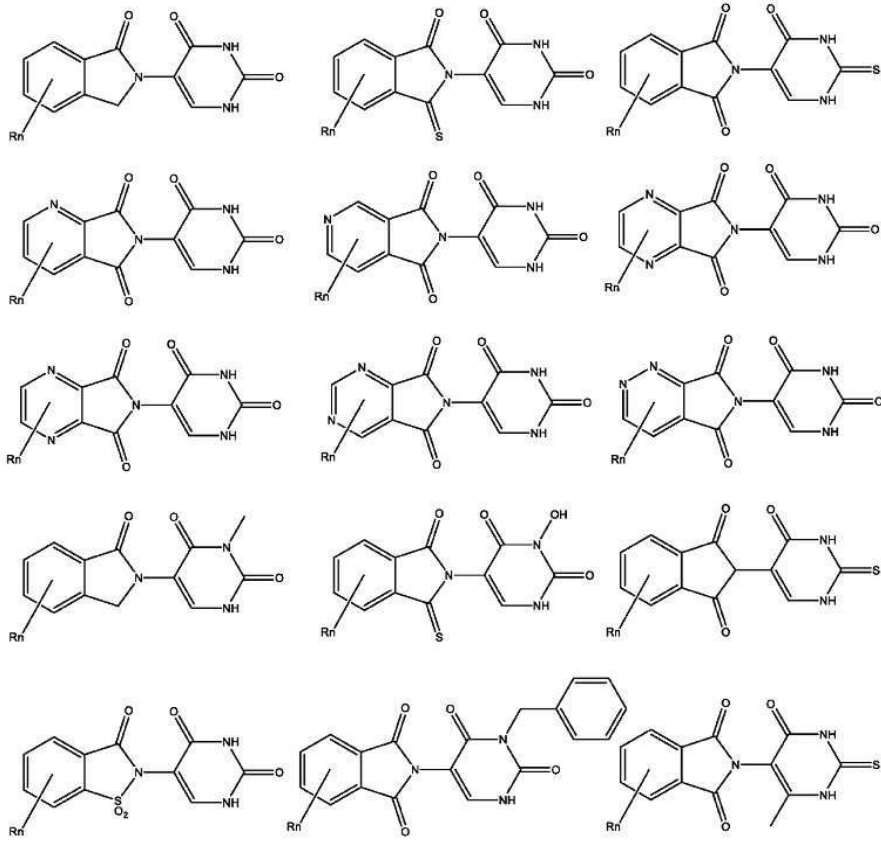
환됨), 선택적으로 치환되는 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환됨), 또는 원자를 포함한다.

[0121] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태에서, 화학식 (a) 내지 (g)의 W, X, Y, Z, G, G', R, R', R'', Q1-Q4, A 및 Rn은 독립적으로 링커 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, CLM 또는 CLM' 기가 부착된 링커에 공유 결합될 수 있다.

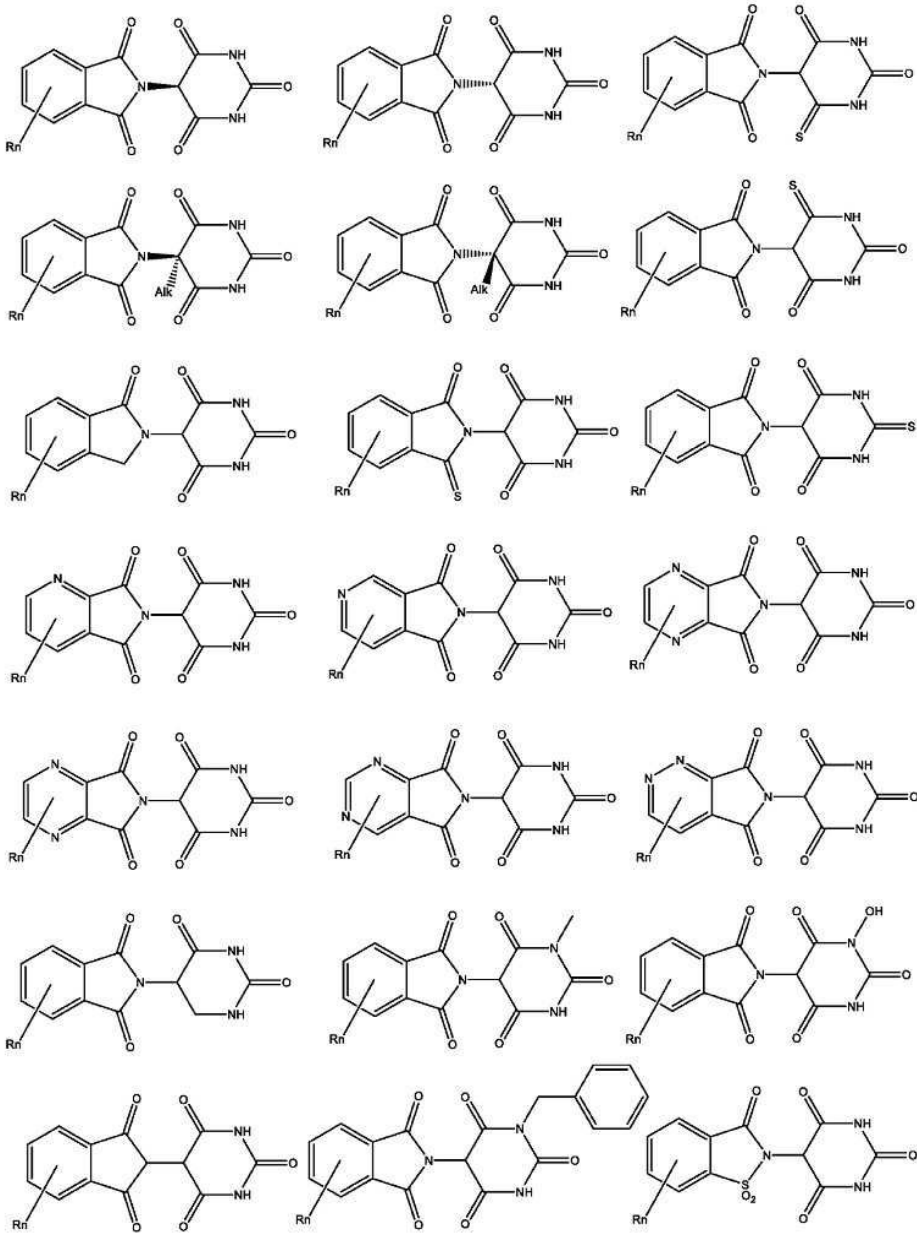
[0122] 더 구체적으로는, CLM의 비제한적 예는 이하에 나타낸 것뿐만 아니라 이하의 분자에 나타낸 상이한 특징 중 1가지 이상의 조합으로부터 생긴 이들의 "혼성" 분자를 포함한다.



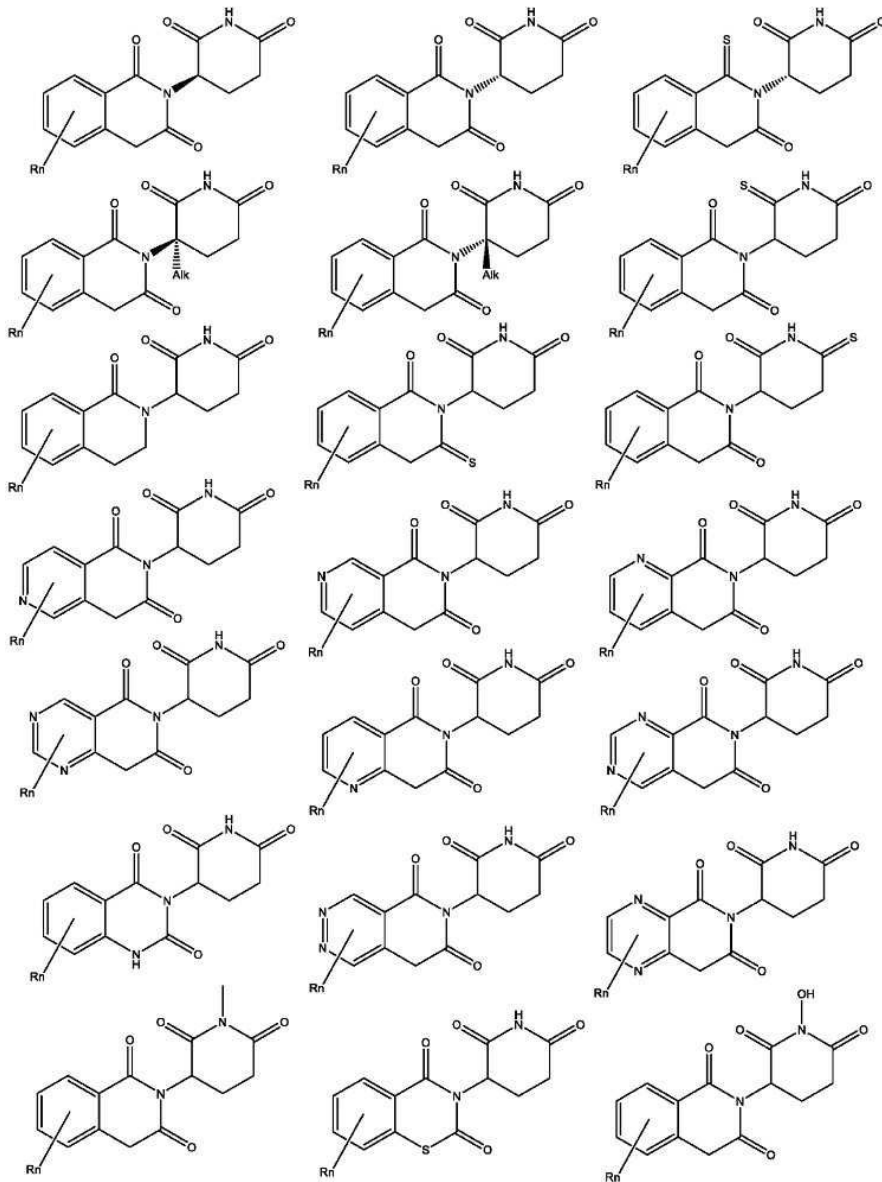
[0123]



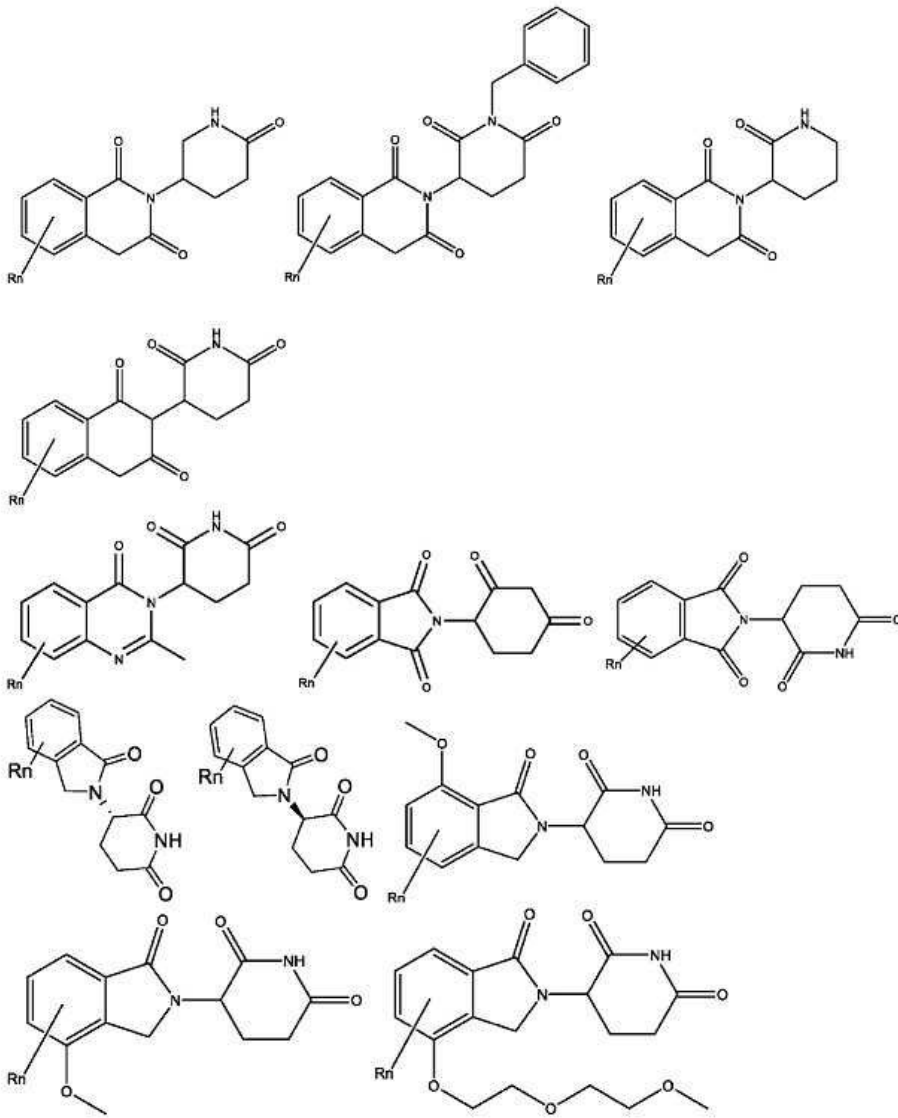
[0124]



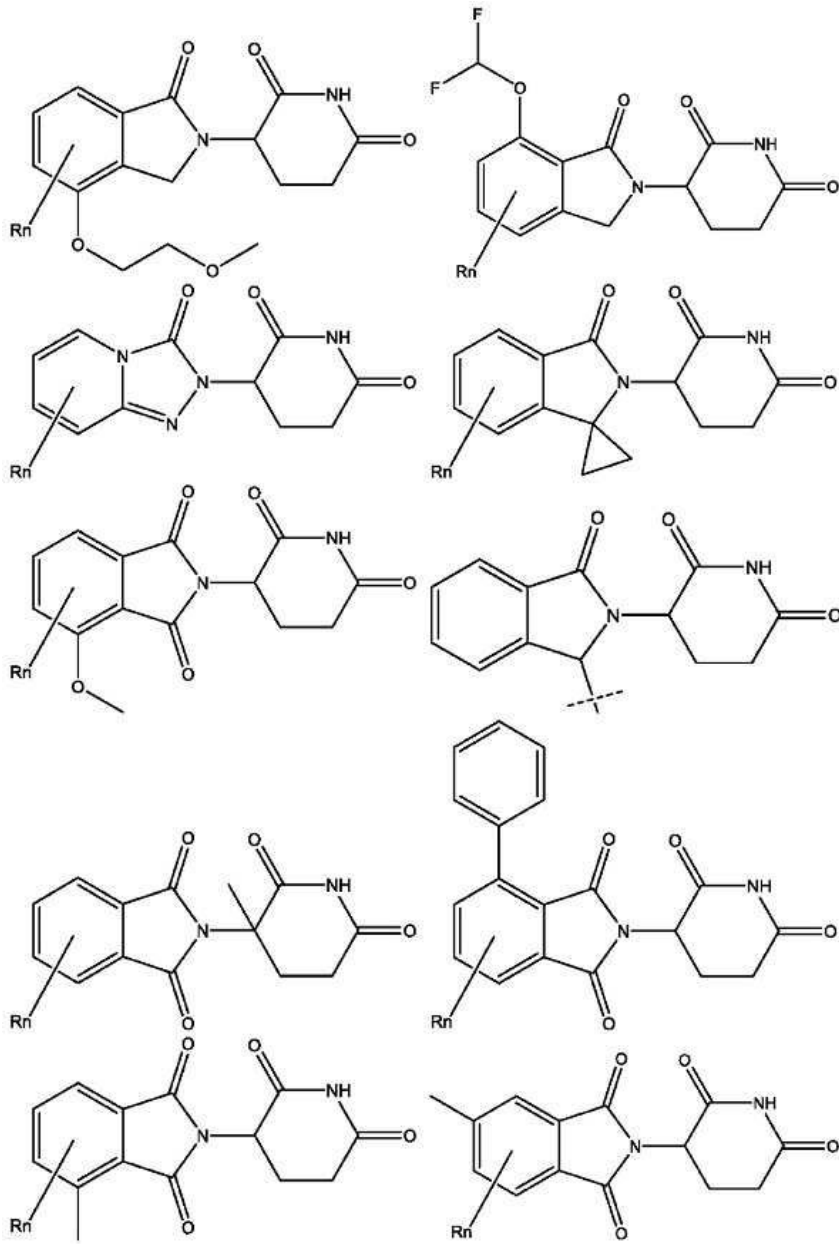
[0125]



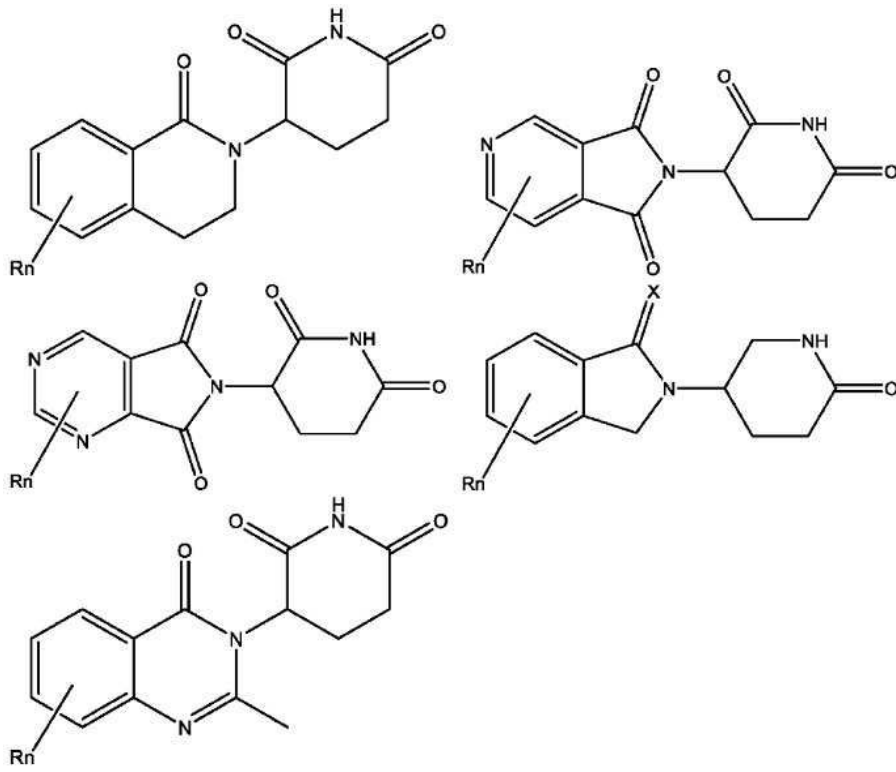
[0126]



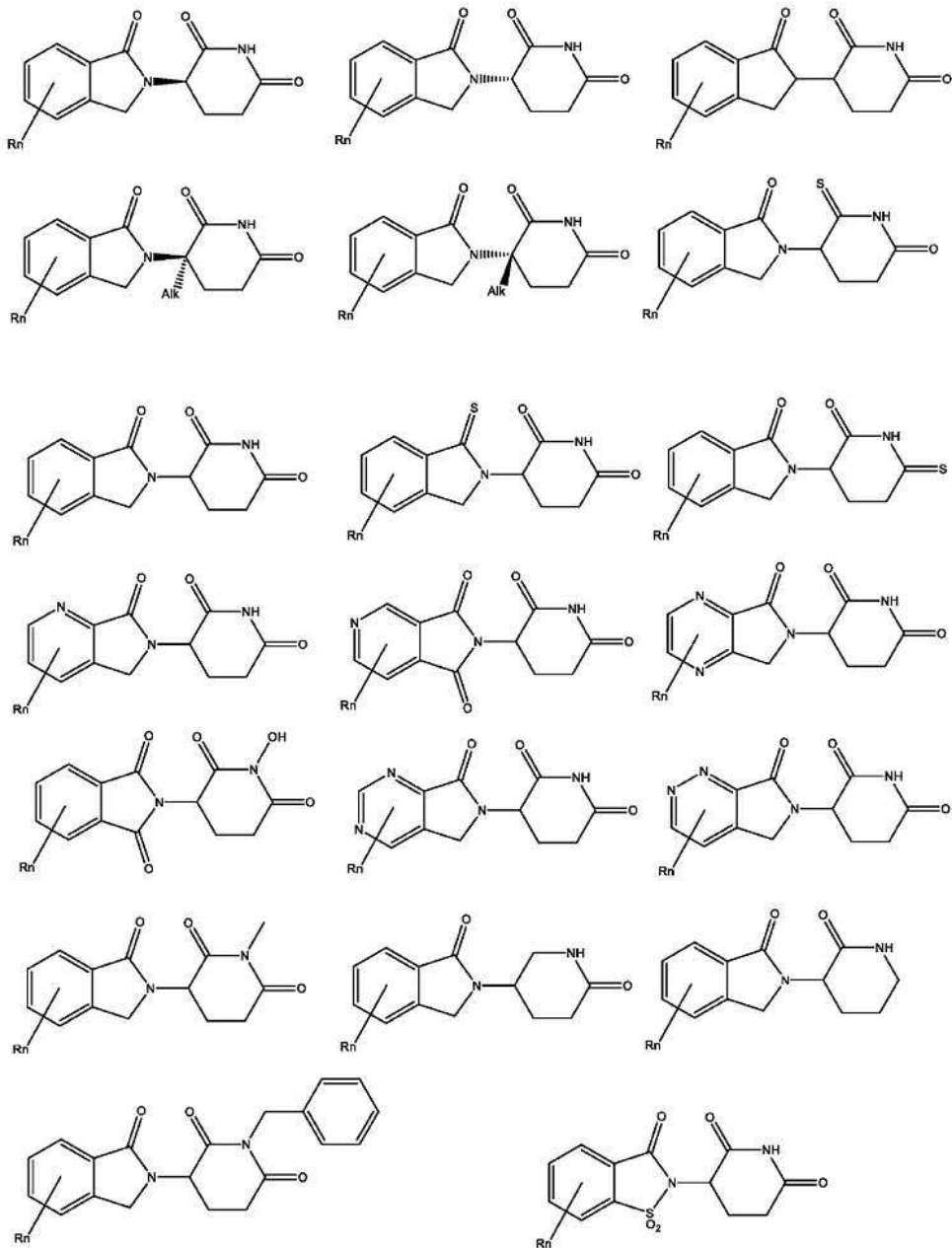
[0127]



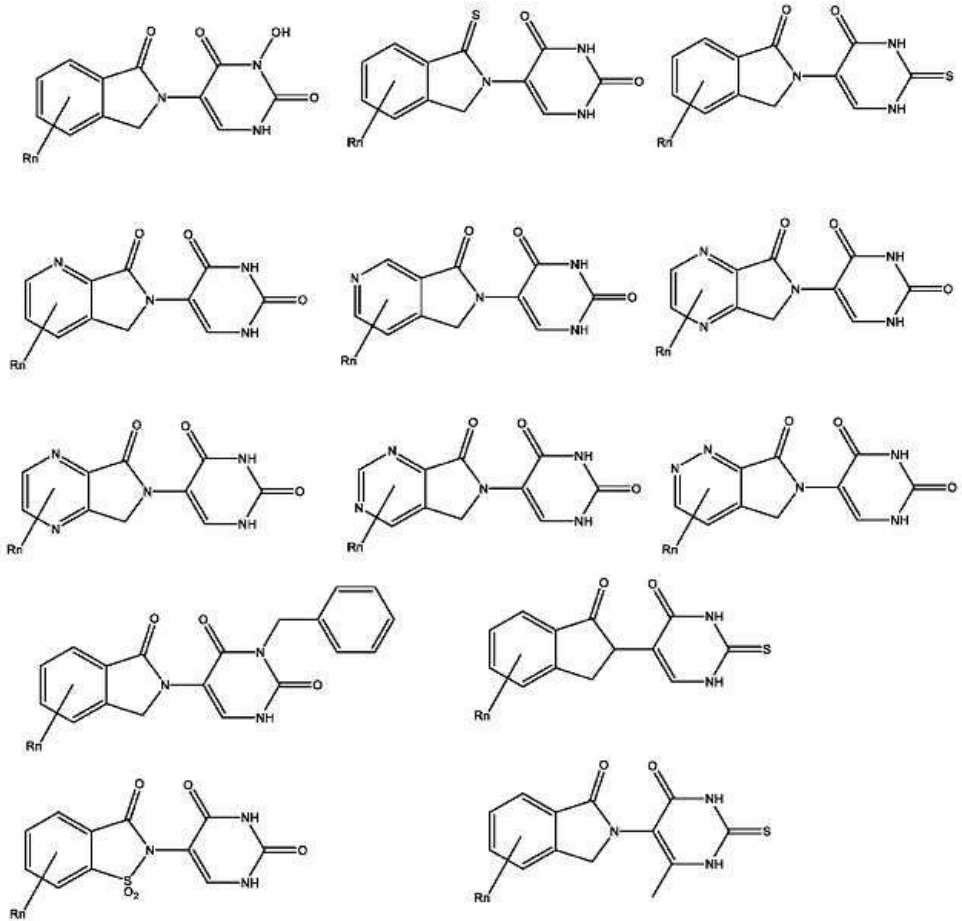
[0128]



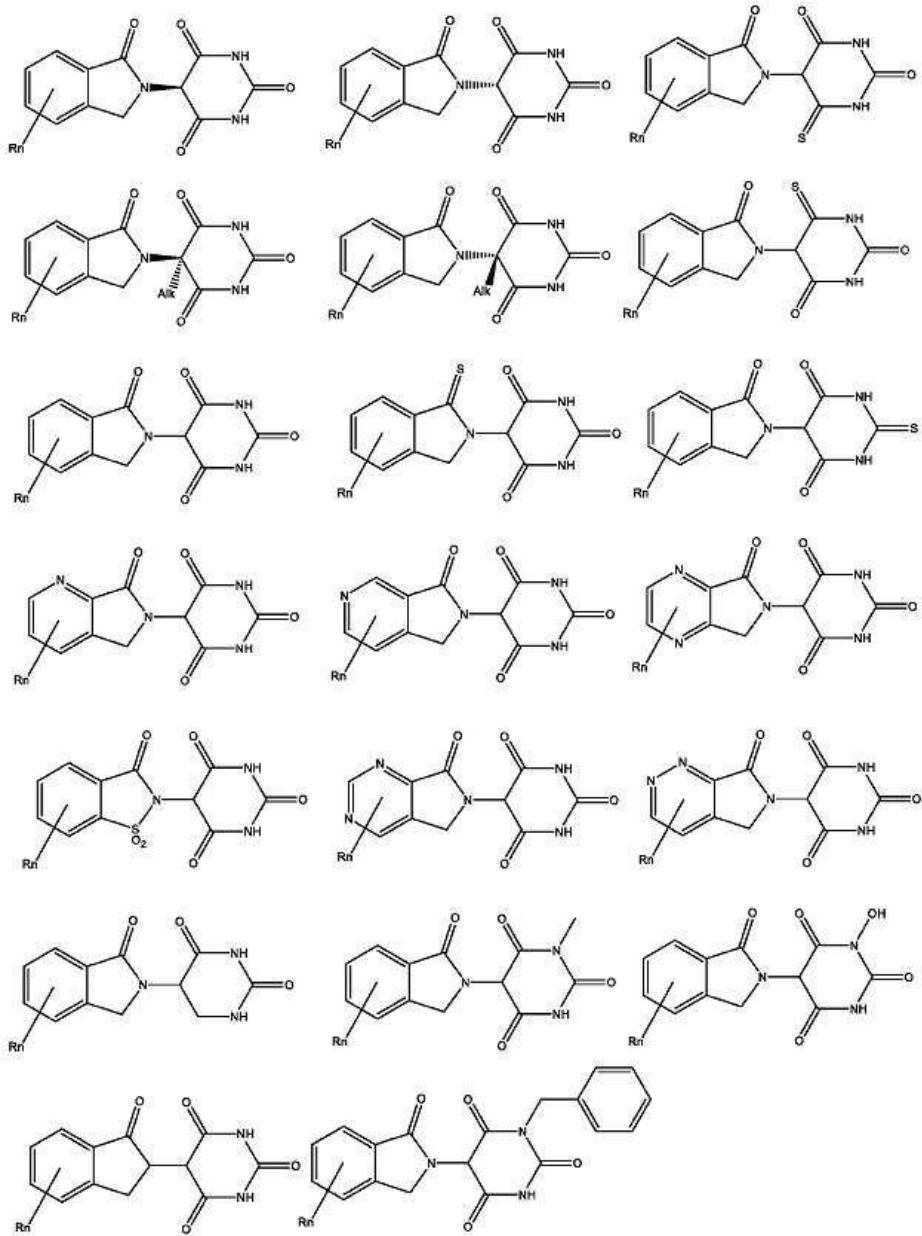
[0129]



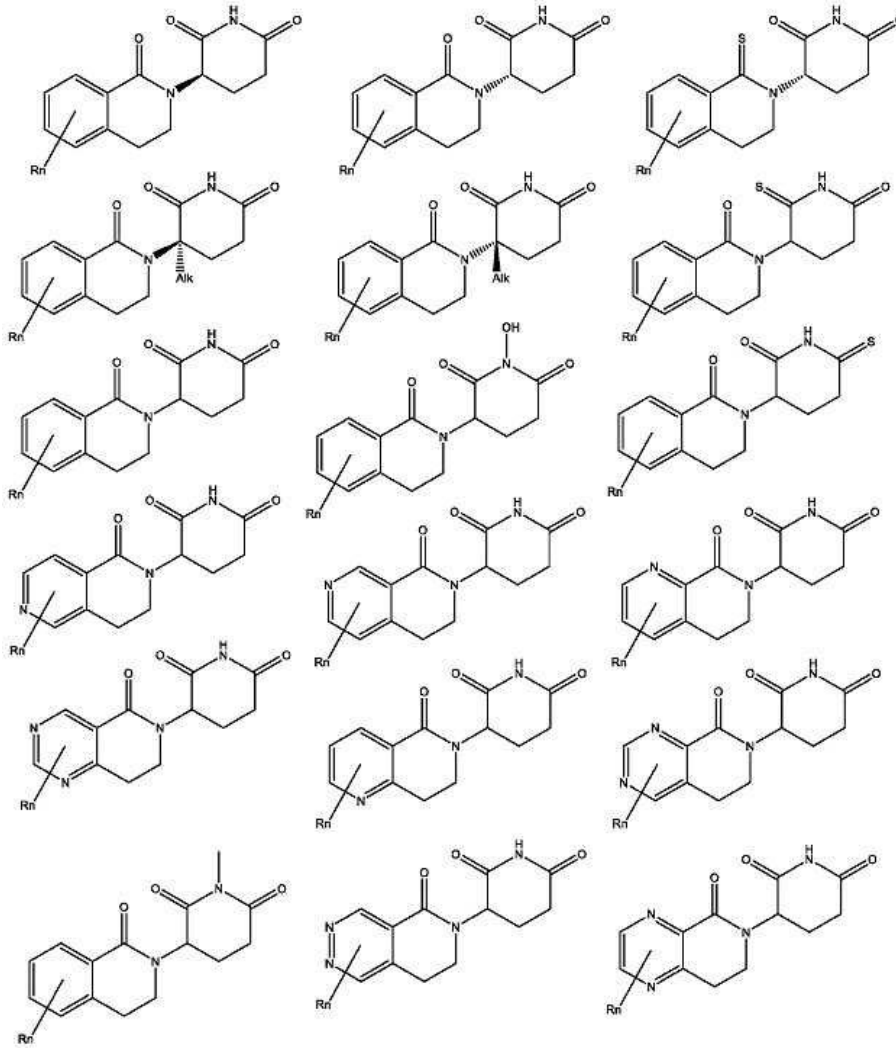
[0130]



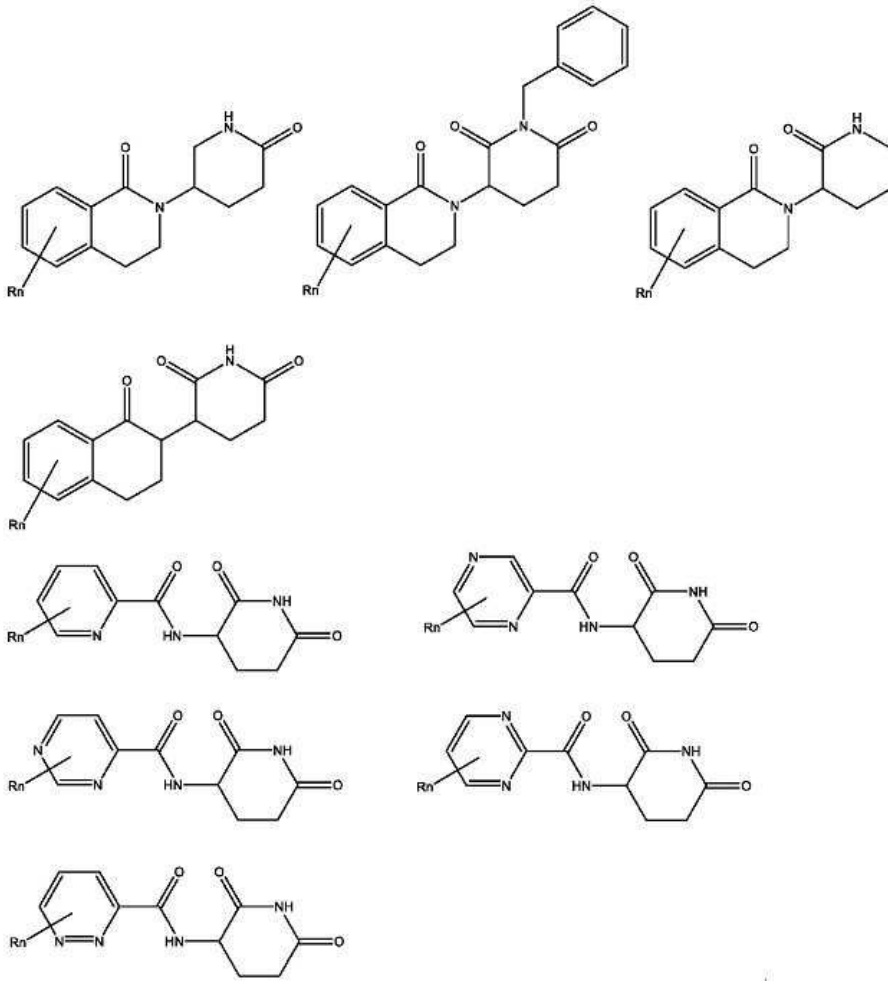
[0131]



[0132]



[0133]



[0134]

[0135]

용어 "독립적으로"는 본 명세서에서 독립적으로 적용되고, 독립적으로 출원에 따라 변하는 변수를 나타내기 위해 사용된다.

[0136]

용어 "알킬"은 문맥 내에서 선택적으로 치환될 수 있는, 선형, 분지쇄 또는 환식의 완전히 포화된 탄화수소 라디칼 또는 알킬기, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, 더 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 대안적으로는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬기를 의미할 것이다. 알킬기의 예는 특히 메틸, 에틸, n-부틸, sec-부틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 아이소프로필, 2-메틸프로필, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로헵틸, 사이클로헵틸에틸, 사이클로헥실에틸 및 사이클로헥실이다. 특정 실시형태에서, 알킬기 할로겐기(At, Br, Cl, F 또는 I)로 말단-캡핑된다. 특정 바람직한 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 데할로게나제 효소에 공유 결합하는 데 사용될 수 있다. 이들 화합물은 일반적으로 이러한 모이어티를 함유하는 화합물의 단백질에 대한 공유 결합을 초래하는 원위 말단 상에서 할로겐 치환체(중중 염소 또는 브로민)를 갖는 알킬기에서 종결되는 측쇄(중중 폴리에틸렌 글리콜기를 통해 연결됨)를 함유한다.

[0137]

용어 "알콕시"는 산소에 단일 결합된 알킬기를 지칭한다.

[0138]

용어 "알켄일"은 적어도 하나의 C=C 결합을 함유하는 선형, 분지쇄 또는 환식 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>(바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0139]

용어 "알킨일"은 적어도 하나의 C≡결합을 함유하는 선형, 분지쇄 또는 환식 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>(바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0140]

용어 "알킬렌"은 사용될 때, 선택적으로 치환될 수 있는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-기(n은 일반적으로 0 내지 6의 정수임)를 지칭한다. 치환될 때, 알킬렌기는 바람직하게는 메틸렌기 중 하나 이상에서 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기(사이클로프로필기 또는 t-부틸기를 포함)로 치환되지만, 또한 본 명세서에 달리 개시된 바와 같은 하나 이상의 할로기, 바람직하게는 1 내지 3개의 할로기 또는 1 또는 2개의 하이드록실기, 0-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)기 또는 아미노산 측쇄로 치환될 수 있다.

특정 실시형태에서, 알킬렌기는 우레탄 또는 알콕시기(또는 다른 기)로 치환될 수 있고, 이는 폴리에틸렌 글리콜쇄(1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 6, 종종 1 내지 4개의 에틸렌 글리콜 단위)로 추가로 치환되며, 이는 (바람직하게는, 배타적이지는 않지만 폴리에틸렌 글리콜 쇠의 원위 말단 상에서) 단일 할로젠기, 바람직하게는 염소기로 치환된 알킬쇄로 치환된다. 또한 다른 실시형태에서, 알킬렌(종종, 메틸렌)기는 천연 또는 비천연 아미노산, 예를 들어, 알라닌, β-알라닌, 알기닌, 아스파라긴, 아스파르산, 시스테인, 시스틴, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 페닐알라닌, 히스티딘, 아이소류신, 라이신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판 또는 타이로신의 측쇄와 같은 아미노산 측쇄기로 치환될 수 있다.

[0141] 용어 "치환된"은 수소 원자만으로 치환되는 것을 의미할 것이다. C<sub>0</sub>를 포함하는 탄소 원자의 범위는 탄소가 존재하지 않고, H로 대체된다는 것을 의미한다. 따라서, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>인 탄소 원자의 범위는 1, 2, 3, 4, 5 및 6의 탄소 원자를 포함하고, C<sub>0</sub>에 대해, H가 탄소 대신 위치한다.

[0142] 용어 "치환된" 또는 "선택적으로 치환된"은 문맥 내에서 분자 상의 다른 어디에서 탄소(또는 질소) 위치에서 독립적으로(즉, 더 많은 치환체가 생기는 경우, 각각의 치환체는 다른 치환체와 독립적임) 하나 이상의 치환체(본 개시내용에 따른 화합물 내 모이어티 상에서 독립적으로 최대 5개의 치환체, 바람직하게는 최대 3개의 치환체, 종종 1 또는 2개의 치환체는 추가로 치환될 수 있는 치환체를 포함할 수 있음)를 의미하고, 특히 알킬, 특히 메틸기, 에컨대, 트라이플루오로메틸), 알킬기(바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, 더 바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 아릴(특히 페닐 및 치환된 페닐 예를 들어 벤질 또는 벤조일), 알콕시기(바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 페닐 및 치환된 페닐을 포함하는 아릴), 티오에터(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴), 아실(바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 아실), (바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴)로 치환되는 에스터 작용기에서보다는 알킬렌기 상에서 부차되도록 알킬렌 에스터를 포함하는 에스터 또는 티오에스터(바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴), 바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴, 할로젠(바람직하게는, F 또는 Cl), 아민(5- 또는 6-원 환식 알킬렌 아민을 포함하며, 추가로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 아민 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 다이알킬 아민을 포함하며, 여기서 알킬기는 1 또는 2개의 하이드록실기로 치환될 수 있음) 또는 선택적으로 치환되는 -N(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)C(O)(O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)기(단일 할로젠, 바람직하게는 염소 치환체를 함유하는 알킬기에 추가로 결합되는 폴리에틸렌 글리콜 쇠로 선택적으로 치환될 수 있음), 하이드라진, 바람직하게는 1 또는 2개의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로 치환되는 아미도(1 또는 2개의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로 선택적으로 치환된 카복스아마이드를 포함함), 알칸올(바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴) 또는 알칸산(바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴) 상에서 치환체로서 하이드록실, 티올, 카복실, 사이아노(C≡N), 나이트로(NO<sub>2</sub>), 할로젠(바람직하게는, 1, 2 또는 3개의 할로젠을 포함한다. 본 개시내용에 따른 치환체는, 예를 들어 -SiR<sub>1sub</sub>R<sub>2sub</sub>R<sub>3sub</sub> 기를 포함할 수 있으며, 여기서, 각각의 R<sub>1sub</sub> 및 R<sub>2sub</sub>는 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같고, R<sub>3sub</sub>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기이며, 바람직하게는 이와 관련하여 R<sub>1sub</sub>, R<sub>2sub</sub>, R<sub>3sub</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬기이다(아이소프로필 또는 t-뷰틸기를 포함함). 각각의 상기 기재한 기는 치환된 모이어티에 직접적으로 연결될 수 있거나, 또는 대안적으로, 치환체는 선택적으로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 또는 대안적으로 상기 기재한 치환체 중 임의의 하나 이상으로 치환될 수 있는 선택적으로 치환된 -(OCH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>- 기를 통해 치환된 모이어티에(바람직하게는 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티의 경우에) 연결될 수 있다. 상기 확인한 바와 같은 알킬렌기 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 기 또는 다른 쇠, 예컨대, 에틸렌 글리콜 쇠는 쇠 상의 다른 곳에서 치환될 수 있다. 알킬렌기 상의 바람직한 치환체는 할로젠 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬기를 포함하며, 이는 선택적으로 1 또는 2개의 하이드록실기, 1 또는 2개의 에터기(O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 기), 최대 3개의 할로기(바람직하게는 F), 또는 본 명세서에 달리 기재된 바와 같은 아미노산의 측쇄 및 선택적으로 치환된 아마이드(바람직하게는 상기 기재한 바와 같이 치환된 카복스아마이드) 또는 우레탄기(종종 1 또는 2개의 C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 치환체를 가지며, 이들 기(들)는 추가로 치환될 수 있음)로 치환될 수 있다. 특정 실시형태에서, 알킬렌기(종종 단일 메틸렌기)는 1 또는 2개의 선택적으로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기, 가장 흔하게는 메틸 또는 0-메틸기 또는 본 명세서에 달리 기재된 바와 같은 아미노산의 측쇄로 치환된다. 본 개시내용에서, 분자 내 모이어티는 최대 5개의 치환체, 바람직하게는 최대 3개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 가장 흔하게는, 본 개시내용에서, 치환되는 모이어티는 1 또는 2개의 치환체로 치환된다.

[0143] 용어 "치환된"은 (각각의 치환체는 임의의 다른 치환체와 독립적임) 또한 이의 사용과 관련하여 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub> 알콕시, 할로젠, 아미도, 카복사아미도, 설폰아마이드를 포함하는 설폰, 케토, 카복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 에스터(옥시에스터 또는 카보닐에스터), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 케토, 우레탄 -O-C(O)-NR<sub>1sub</sub>R<sub>2sub</sub> 또는 -N(R<sub>1sub</sub>)-C(O)-O-R<sub>1sub</sub>, 나이트로, 사이아노 및 아민(특히 1 또는 2개의 하이드록실기로 선택적으로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-NR<sub>1sub</sub>R<sub>2sub</sub>, 모노- 또는 다이-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 치환된 아민을 포함)을 의미할 것이다. 각각의 이들 기는 달리 표시되지 않는 한, 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 특정 실시형태에서, 바람직한 치환체는, 예를 들어, 치환체의 사용과 관련하여 -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(본 명세서에서, m 및 n은 문맥에서 1, 2, 3, 4, 5 또는 6임), -S-, -S(O)-, SO<sub>2</sub>- 또는 -NH-C(O)-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)-R<sub>1sub</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-NR<sub>1sub</sub>R<sub>2sub</sub>, -(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)-R<sub>1sub</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-NR<sub>1sub</sub>R<sub>2sub</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sub>S</sub>, -S(O)-R<sub>S</sub>(R<sub>S</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>1sub</sub>R<sub>2sub</sub> 기임), NO<sub>2</sub>, CN 또는 할로젠(F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)을 포함할 것이다. R<sub>1sub</sub> 및 R<sub>2sub</sub>는 각각 문맥 내에서 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기(1 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로젠기, 바람직하게는 플루오린으로 선택적으로 치환될 수 있음)이다. 용어 "치환된"은 또한 정의된 화합물 사용된 치환체의 화학적 내용 내에서, 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기 또는 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릭기를 의미할 것이다. 알킬렌기는 또한 본 명세서에 다른 곳에 개시된 바와 같이, 바람직하게는 선택적으로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기(메틸, 에틸 또는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸이 바람직하며, 따라서 카이랄 중심을 제공함), 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 아미노산기의 측쇄, 본 명세서에서 상기 기재한 바와 같은 아미도기, 또는 우레탄기 O-C(O)-NR<sub>1sub</sub>R<sub>2sub</sub> 기로 치환될 수 있으며, 여기서 R<sub>1sub</sub> 및 R<sub>2sub</sub>는 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같지만, 수많은 다른 기가 또한 치환체로서 사용될 수 있다. 다양한 선택적으로 치환된 모이어티는 3개 이상의 치환체, 바람직하게는 3개 이하의 치환체 및 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있다. 화합물에서 분자의 특정 위치에서의 치환이 필요하지만(주로, 원자가 때문에), 치환이 표시되지 않은 경우에, 치환과 관련하여 다르게 제시되지 않는 한, 치환체는 H인 것으로 해석되거나 이해되어야 한다는 것이 언급된다.

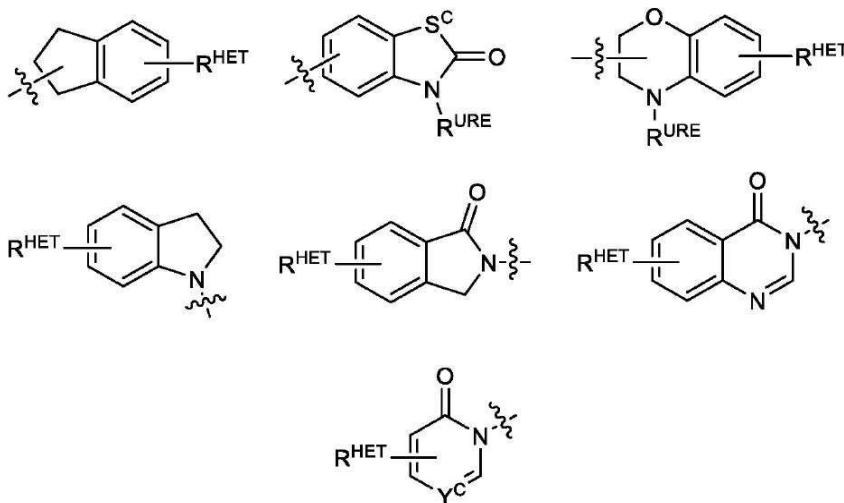
[0144] 문맥에서 용어 "아릴" 또는 "방향족"은 단일 고리(예를 들어, 벤젠, 페닐, 벤질) 또는 축합 고리(예를 들어, 나프틸, 안트라센일, 페난트렌일 등)를 갖는 치환된(본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같음) 또는 비치환된 1가 방향족 라디칼을 지칭하고, 고리(들) 상의 임의의 이용 가능한 안정한 위치에서 또는 제시된 화학 구조에 다르게 표시된 바와 같이 본 개시내용에 따른 화합물에 결합될 수 있다. 아릴기의 다른 예는, 문맥에서, 헤테로사이클릭 방향족 고리계를 포함할 수 있으며, "헤테로아릴" 기는 상기 기재한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있는 고리(단환식) 예컨대, 특히 이미다졸, 퓨릴, 피롤, 피란일, 티엔, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 트리아아졸, 옥사졸 또는 축합 고리계, 예컨대, 인돌, 퀴놀린, 인돌리진, 아자인돌리진, 벤조퓨라잔 등에서 하나 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 가진다. 언급될 수 있는 헤테로아릴기에 질소-함유 헤테로아릴기, 예컨대, 특히 피롤, 피리딘, 피리돈, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피라졸, 이미다졸, 트리아아졸, 트리아진, 테트라졸, 인돌, 아이소인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퓨린, 인다졸, 퀴놀린, 다이하이드로퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 아이소퀴놀린, 다이하이드로아이소퀴놀린, 테트라하이드로아이소퀴놀린, 퀴놀리진, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 이미다조피리딘, 이미다조트리아진, 피라지노피리다진, 아크리딘, 페난트리딘, 카바졸, 카바졸린, 피리미딘, 페난트롤린, 페나센, 옥사디아아졸, 벤즈이미다졸, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘 및 피리도피리미딘; 황-함유 방향족 헤테로사이클, 예컨대, 티오펜 및 벤조티오펜; 산소-함유 방향족 헤테로사이클, 예컨대, 피란, 피란, 사이클로펜타피란, 벤조피란 및 아이소벤조피란; 및 질소, 황 및 산소 중에서 선택된 2개 이상의 헤테로 원자를 포함하는 방향족 헤테로사이클, 예컨대, 티아졸, 티아다이아졸, 아이소티아졸, 벤족사졸, 벤조티아졸, 벤조티아다이아졸, 페노티아진, 아이소옥사졸, 퓨라잔, 페녹사진, 피라졸옥사졸, 이미다조티아졸, 티에노퓨란, 퓨로피롤, 피리독사진, 퓨로피리딘, 퓨로피리미딘, 티에노피리미딘 및 옥사졸을 포함하며, 이들 모두는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0145] 용어 "치환된 아릴"은 적어도 하나의 방향족 고리 또는 다중 축합 고리를 포함하는 방향족 탄소환식기를 지칭하며, 이 중 적어도 하나가 방향족이되, 고리(들)는 하나 이상의 치환체로 치환된다. 예를 들어, 아릴기는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)O(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OC(O)(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아민, 모노- 또는 다이-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 아민으로부터 선택된 치환체(들)를 포함할 수 있되, 아민 상의 알킬기는 1 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로(바람직하게는 F, Cl) 기,

OH, COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 바람직하게는 CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OMe, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, 또는 CN기(이들 각각은 페닐 고리의 오쏘-, 메타- 및/또는 파라- 위치, 바람직하게는 파라-에서 치환될 수 있음), 선택적으로 치환되는 페닐기(페닐기 자체는 바람직하게는 ULM 기를 포함하는 PTM 기에 부착된 링커기로 치환됨), 및/또는 적어도 하나의 F, Cl, OH, COOH, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OMe, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, 또는 CN 기(페닐 고리의 오쏘-, 메타- 및/또는 파라- 위치, 바람직하게는 파라-에서), 선택적으로 치환될 수 있는 나프틸기, 선택적으로 치환되는 헤테로아릴, 바람직하게는 메틸 치환된 아이소옥사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 아이소옥사졸, 메틸치환된 옥사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 옥사졸, 메틸 치환된 티아졸을 포함하는 선택적으로 치환된 티아졸, 메틸 치환된 아이소티아졸을 포함하는 선택적으로 치환된 아이소티아졸, 메틸 치환된 피롤을 포함하는 선택적으로 치환된 피롤, 메틸이미다졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환되는 벤즈이미다졸 또는 메톡시벤질이미다졸, 선택적으로 치환되는 옥시이미다졸 또는 메틸옥시이미다졸, 메틸다이아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 다이아졸기, 메틸치환된 트리아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 트리아졸기, 할로-(바람직하게는, F) 또는 메틸 치환된 피리딘기 또는 옥사피리딘기를 포함하는 선택적으로 치환된 피리딘기(여기서, 피리딘기는 산소에 의해 페닐기에 연결됨), 선택적으로 치환되는 퓨란, 선택적으로 치환되는 벤조퓨란, 선택적으로 치환되는 다이하이드로벤조퓨란, 선택적으로 치환되는 인돌, 인돌리진 또는 아자인돌리진(2, 3 또는 4-아자인돌리진, 선택적으로 치환되는 퀴놀린, 및 이들의 조합으로 선택적으로 치환된다.

[0146] "카복실"은 --C(O)OR기를 의미하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴인 반면, 이들 일반적 치환체는 본 명세서에 정의된 대응하는 기의 정의와 동일한 의미를 가진다.

[0147] 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤프아릴"은 선택적으로 치환된 퀴놀린(약물작용발생단에 부착되거나 또는 퀴놀린 고리 내의 임의의 탄소 원자 상에서 치환될 수 있음), 선택적으로 치환되는 인돌(다이하이드로인돌을 포함), 선택적으로 치환되는 인돌리진, 선택적으로 치환되는 아자인돌리진(2, 3 또는 4-아자인돌리진) 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸, 벤조다이아졸, 벤조옥소퓨란, 선택적으로 치환되는 이미다졸, 선택적으로 치환되는 아이소옥사졸, 선택적으로 치환되는 옥사졸 (바람직하게는 메틸 치환됨), 선택적으로 치환되는 다이아졸, 선택적으로 치환되는 트리아졸, 테트라졸, 선택적으로 치환되는 벤조퓨란, 선택적으로 치환되는 티오펜, 선택적으로 치환되는 티아졸(바람직하게는 메틸 및/또는 티올 치환됨), 선택적으로 치환되는 아이소티아졸, 선택적으로 치환되는 트리아졸(바람직하게는 메틸기로 치환된 1,2,3-트리아졸, 트리아이소프로필실릴기, 선택적으로 치환되는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 또는 선택적으로 치환되는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기), 선택적으로 치환되는 피리딘(2-, 3 또는 4-피리딘) 또는 하기 화학 구조에 대응하는 기를 의미할 수 있지만, 임의의 방법으로 제한되지 않는다:



[0148]

[0149] 식 중,

[0150] S<sup>c</sup>는 CHR<sup>SS</sup>, NR<sup>URE</sup> 또는 O이고;

[0151] R<sup>HET</sup>는 H, CN, NO<sub>2</sub>, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 1 또는 2개의

하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨(예를 들어, CF<sub>3</sub>), 선택적으로 치환되는 O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(바람직하게는 1 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환되는 아세틸렌기 -C≡C-R<sub>a</sub>이며, 여기서 R<sub>a</sub>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기(바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이고;

[0152] R<sup>SS</sup>는 H, CN, NO<sub>2</sub>, 할로(바람직하게는 F 또는 Cl), 선택적으로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 1 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환되는 O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(바람직하게는 1 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환되는 -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(바람직하게는 1 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨)이며;

[0153] R<sup>URE</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 또는 -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이고, 이들 각각의 기는 1 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로겐, 바람직하게는 플루오린기, 또는 선택적으로 치환되는 헤테로사이클, 예를 들어 피페리딘, 몰폴린, 피롤리딘, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진으로 선택적으로 치환되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고, 그리고

[0154] Y<sup>C</sup>는 N 또는 C-R<sup>YC</sup>이고, 여기서 R<sup>YC</sup>는 H, OH, CN, NO<sub>2</sub>, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 1 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨(예를 들어, CF<sub>3</sub>), 선택적으로 치환되는 O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(바람직하게는 1 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환되는 아세틸렌기 -C≡C-R<sub>a</sub>이며, 여기서 R<sub>a</sub>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기(바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이다.

[0155] 용어 "헤테로사이클"은 적어도 하나의 헤테로원자, 예를 들어, N, O 또는 S를 함유하고, 방향족(헤테로아릴) 또는 비방향족일 수 있는 환식기를 지칭한다. 따라서, 헤테로아릴 모이어티는 이의 사용과 관련하여 헤테로사이클의 정의 하에 포함된다. 예시적인 헤테로아릴기는 본 명세서에서 상기에 기재되어 있다.

[0156] 예시적인 헤테로사이클릭은 특히 아제티딘일, 벤즈이미다졸일, 1,4-벤조다이옥산일, 1,3-벤조다이옥솔일, 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 벤조티엔일, 다이하이드로이미다졸일, 다이하이드로피란일, 다이하이드로퓨란일, 다이옥산일, 다이옥솔란일, 에틸렌유레아, 1,3-다이옥솔란, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 퓨릴, 호모피페리딘일, 이미다졸일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 인돌린일, 인돌일, 아이소퀴놀린일, 아이소티아졸리딘일, 아이소티아졸일, 아이소옥사졸리딘일, 아이소옥사졸일, 몰폴린일, 나프티리딘일, 옥사졸리딘일, 옥사졸일, 피리돈, 2-피롤리돈, 피리딘, 피페라진일, N-메틸피페라진일, 피페리딘일, 프탈이미드, 석신이미드, 피라진일, 피라졸린일, 피리딜, 피리미딘일, 피롤리딘일, 피롤리딘일, 피롤일, 퀴놀린일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퀴놀린, 티아졸리딘일, 티아졸일, 티엔일, 테트라하이드로티오펜, 옥산, 옥세탄일, 옥사티올란일, 티안을 포함한다.

[0157] 헤테로사이클릭기는 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 치환된 사이클로알켄일, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 사이아노, 할로겐, 하이드록실, 케토, 티오케토, 카복시, 카복시알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릭, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 나이트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO아릴, -SO-헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, 옥소(=O) 및 -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원으로 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릭기는 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 가질 수 있다. 질소 헤테로사이클 및 헤테로아릴의 예는 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 아이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 아이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카바졸, 카볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 아이소티아졸, 페나진, 아이소옥사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 몰폴리노, 피페리딘일, 테트라하이드로퓨란일 등뿐만 아니라 N-알콕시-질소 함유 헤테로사이클을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 용어 "헤테로사이클릭"은 또한 임의의 헤테로사이클릭 고리가 벤젠 고리 또는 사이클로헥산 고리 또는 다른 헤테로사이클릭 고리(예를 들어, 인돌일, 퀴놀일, 아이소퀴놀일, 테트라하이드로퀴놀일 등)에 축합된 이환식기를 포함한다.

[0158] 용어 "사이클로알킬"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 단환식 또는 다환식 알킬기 또는 사이클로알칸으로부터 유래된 1가의 기, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을

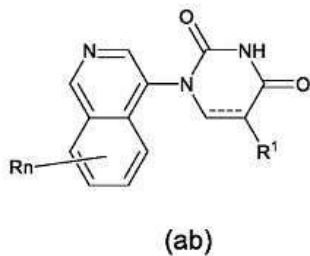
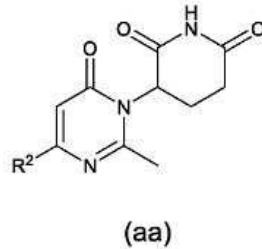
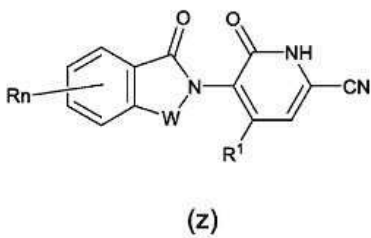
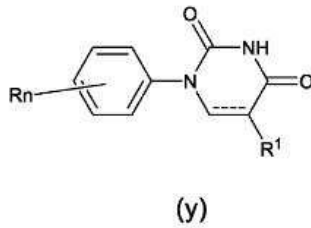
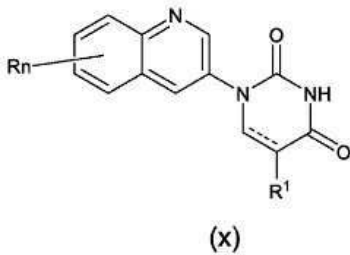
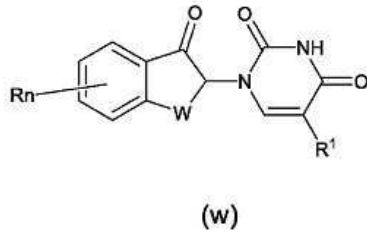
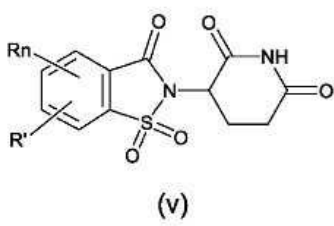
포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 포화된 단환식 탄화수소기를 의미할 수 있지만, 임의의 방법으로 제한되지 않는다. 용어 "치환된 사이클로알킬"은 하나 이상의 치환체, 예를 들어, 아미노, 할로젠, 알킬, 치환된 알킬, 카복실, 카복시메틸, 아릴, 나이트로, 머캅토 또는 설포에 의해 치환되는 단환식 또는 다환식 알킬기를 의미할 수 있지만, 임의의 방법으로 제한되지 않는 반면, 이들 일반적 치환체기는 본 범례에 정의된 바와 같은 대응하는 기의 정의와 일치되는 의미를 가진다.

[0159] 용어 "하이드로카빌"은 탄소 및 수소를 함유하고, 완전히 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 방향족일 수 있고 아릴기, 알킬기, 알켄일기 및 알킨일기를 포함하는 화합물을 의미할 것이다.

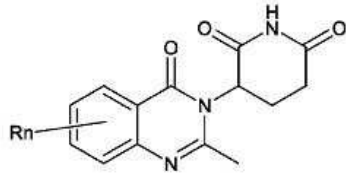
[0160] 용어 "저급 알킬"은 메틸, 에틸 또는 프로필을 지칭한다.

[0161] 용어 "저급 알콕시"는 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시를 지칭한다.

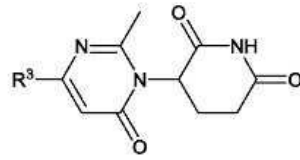
[0162] 더 구체적으로는, CLM의 비제한적 예는 이하에 나타내는 것뿐만 아니라 다음의 화합물의 1개 이상의 특징을 조합하는 것으로부터 생기는 "혼성" 분자 또는 화합물을 포함한다:



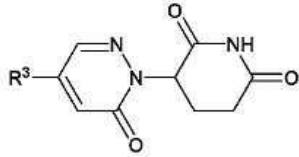
[0163]



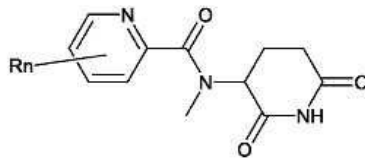
(ac)



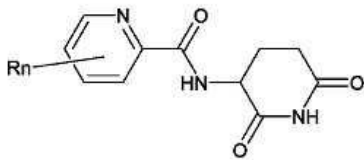
(ad)



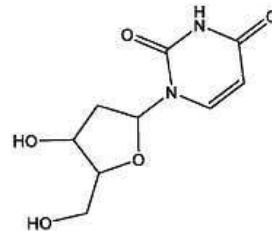
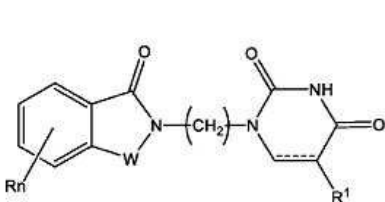
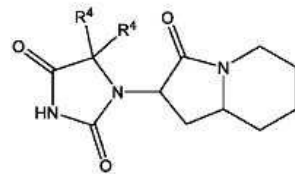
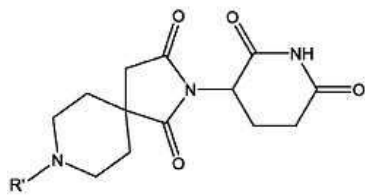
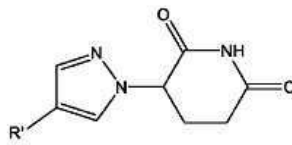
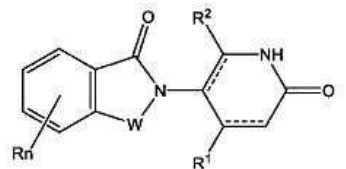
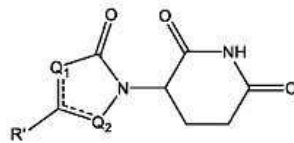
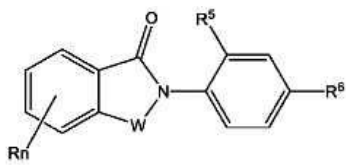
(ae)



(af)



(ag)



[0164]

[0165]

[0166]


[0167]

[0168]

식 중:

W는 CH<sub>2</sub>, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH 및 N-알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>1</sup>은 존재하지 않거나, H, CH, CN, C1-C3 알킬기로부터 선택되며;

- [0169]  $R^2$ 는 H 또는 C1-C3 알킬이고;
- [0170]  $R^3$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되며;
- [0171]  $R^4$ 는 메틸 또는 에틸이고;
- [0172]  $R^5$ 는 H 또는 할로이며;
- [0173]  $R^6$ 은 H 또는 할로이고;
- [0174] CLM의 R은 H이고;
- [0175] R'는 H 또는 PTM, PTM', 화학적 링커기(L), ULM, CLM, CLM'에 대한 부착 지점이며,
- [0176] Q1 및 Q2는 각각 독립적으로 H 또는 C1-C3 알킬로부터 독립적으로 선택된 기로 치환되는 C 또는 N이고;
- [0177] 는 단일 또는 이중 결합이며; 그리고
- [0178] Rn은 작용기 또는 원자를 포함한다.
- [0179] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태에서, W,  $R^1$ ,  $R^2$ , Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, 및 Rn은 독립적으로 링커 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM' 기가 부착된 링커에 공유결합될 수 있다.
- [0180] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ , Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, 및 Rn은 독립적으로 링커 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM' 기가 부착된 링커에 공유결합될 수 있다.
- [0181] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태에서, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, 및 Rn은 독립적으로 링커 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM' 기가 부착된 링커에 공유결합될 수 있다.
- [0182] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, R<sub>n</sub>은 링커기(L), PTM, ULM, CLM과 동일한 화학 구조를 갖는 제2 CLM, CLM', 제2 링커, 또는 이들의 임의의 다중 또는 조합물에 공유결합되도록 변형된다.
- [0183] **예시적 링커**
- [0184] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 화학적 링커(L)를 통해 하나 이상의 PTM(예를 들어, PTM 및/또는 PTM'), ULM(예를 들어, ULM, ULM' 및/또는 CLM')에 화학적으로 연결되거나 결합된 하나 이상의 CLM을 포함한다. 특정 실시형태에서, 링커기 L은 하나 이상의 공유적으로 연결된 구조 단위(예를 들어,  $-A_1^L \dots (A^L)_q-$  또는  $-(A^L)_q-$ )를 포함하는 기이되, A<sub>1</sub>은 PTM에 결합된 기이고, A<sub>q</sub>는 ULM, ULM', CLM, CLM', 또는 이들의 조합 중 적어도 하나에 결합된 기이다. 특정 실시형태에서, A<sub>1</sub><sup>L</sup>은 CLM 또는 CLM'을 다른 ULM, PTM 또는 이들의 조합에 직접적으로 연결한다. 다른 실시형태에서, A<sub>1</sub><sup>L</sup>은 A<sub>q</sub>를 통해 다른 ULM, PTM, 또는 이들의 조합에 간접적으로 CLM 또는 CLM'를 연결한다.
- [0185] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 링커기 L은 결합 또는 화학식  $-(A^L)_q-$ 로 표시하는 화학적 링커이되, A는 화학적 모이어티이고, q는 1 내지 100의 정수이며, L은 PTM 및 ULM에 공유 결합되고, 표적 단백질 유비퀴틴화를 초래하도록 단백질 표적에 대한 PTM 및 E3 유비퀴틴 리가제에 대한 ULM의 충분한 결합을 제공한다.
- [0186] 특정 실시형태에서, 링커기는  $-(A^L)_q-$ 이되, 여기서
- [0187]  $-(A^L)_q-$ 는 ULM 모이어티, PTM 모이어티, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나에 연결된 기이고;
- [0188] 링커의 q는 1 이상의 정수이고;

[0189] 각각의  $A^L$ 은 결합,  $CR^{L1}R^{L2}$ , O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^{L3}$ ,  $SO_2NR^{L3}$ ,  $SONR^{L3}$ ,  $CONR^{L3}$ ,  $NR^{L3}CONR^{L4}$ ,  $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ , CO,  $CR^{L1}=CR^{L2}$ ,  $C\equiv C$ ,  $SiR^{L1}R^{L2}$ ,  $P(O)R^{L1}$ ,  $P(O)OR^{L1}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)$ ,  $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ , 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 선택적으로 치환되는  $C_{3-11}$ 사이클로알킬, 0 내지 9개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 선택적으로 치환되는  $C_{5-13}$  스피로사이클로알킬, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 선택적으로 치환되는  $C_{3-11}$ 헤테로사이클릴, 0 내지 8개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 선택적으로 치환되는  $C_{5-13}$  스피로헤테로사이클로알킬, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 선택적으로 치환된 아릴, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,  $R^{L1}$  또는  $R^{L2}$ 는 각각 독립적으로 다른 기에 선택적으로 연결되어 0 내지 4개의  $R^{L5}$  기로 선택적으로 치환되는 사이클로알킬 및/또는 헤테로사이클릴 모이어티를 형성하고; 그리고

[0190]  $R^{L1}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{L3}$ ,  $R^{L4}$  및  $R^{L5}$ 는 각각 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-8}$ 알킬,  $OC_{1-8}$ 알킬,  $SC_{1-8}$ 알킬,  $NHC_{1-8}$ 알킬,  $N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $C_{3-11}$ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-11}$ 헤테로사이클릴,  $OC_{1-8}$ 사이클로알킬,  $SC_{1-8}$ 사이클로알킬,  $NHC_{1-8}$ 사이클로알킬,  $N(C_{1-8}$ 사이클로알킬)<sub>2</sub>,  $N(C_{1-8}$ 사이클로알킬)( $C_{1-8}$ 알킬), OH,  $NH_2$ , SH,  $SO_2C_{1-8}$ 알킬,  $P(O)(OC_{1-8}$ 알킬)( $C_{1-8}$ 알킬),  $P(O)(OC_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $CC-C_{1-8}$ 알킬, CCH,  $CH=CH(C_{1-8}$ 알킬),  $C(C_{1-8}$ 알킬)= $CH(C_{1-8}$ 알킬),  $C(C_{1-8}$ 알킬)= $C(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $Si(OH)_3$ ,  $Si(C_{1-8}$ 알킬)<sub>3</sub>,  $Si(OH)(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $COC_{1-8}$ 알킬,  $CO_2H$ , 할로겐, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $NO_2$ ,  $SF_5$ ,  $SO_2NHC_{1-8}$ 알킬,  $SO_2N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $SONHC_{1-8}$ 알킬,  $SON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $CONHC_{1-8}$ 알킬,  $CON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $N(C_{1-8}$ 알킬)CONH( $C_{1-8}$ 알킬),  $N(C_{1-8}$ 알킬)CON( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NHCONH(C_{1-8}$ 알킬),  $NHCON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NHCONH_2$ ,  $N(C_{1-8}$ 알킬)SO<sub>2</sub>NH( $C_{1-8}$ 알킬),  $N(C_{1-8}$ 알킬)SO<sub>2</sub>N( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NH SO_2NH(C_{1-8}$ 알킬),  $NH SO_2N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NH SO_2NH_2$ 이다.

[0191] 특정 실시형태에서, 링커의 q는 0 이상의 정수이다. 특정 실시형태에서, q는 1 이상의 정수이다.

[0192] 특정 실시형태에서, 예를 들어, q가 2 초과인 경우,  $A_q^L$ 는 ULM 또는 ULM' 모이어티(예컨대, CLM 또는 CLM')에 연결된 기이고,  $A_1^L$  및  $A_q^L$ 는 링커(L)의 구조 단위를 통해 연결된다.

[0193] 특정 실시형태에서, 예를 들어, 링커의 q가 2인 경우에,  $A_q^L$ 는  $A_1^L$ 에 그리고 ULM 또는 ULM' 모이어티(예컨대, CLM 또는 CLM')에 연결된 기이다.

[0194] 특정 실시형태에서, 예를 들어, 링커의 q가 1인 경우에, 링커기 L의 구조는  $-A_1^L-$ 이고,  $A_1^L$ 은 ULM 또는 ULM' 모이어티(예컨대, CLM 또는 CLM') 및 PTM 모이어티에 연결된 기이다.

[0195] 특정 실시형태에서, 링커(L)는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 일반 구조로 나타내는 기를 포함한다:

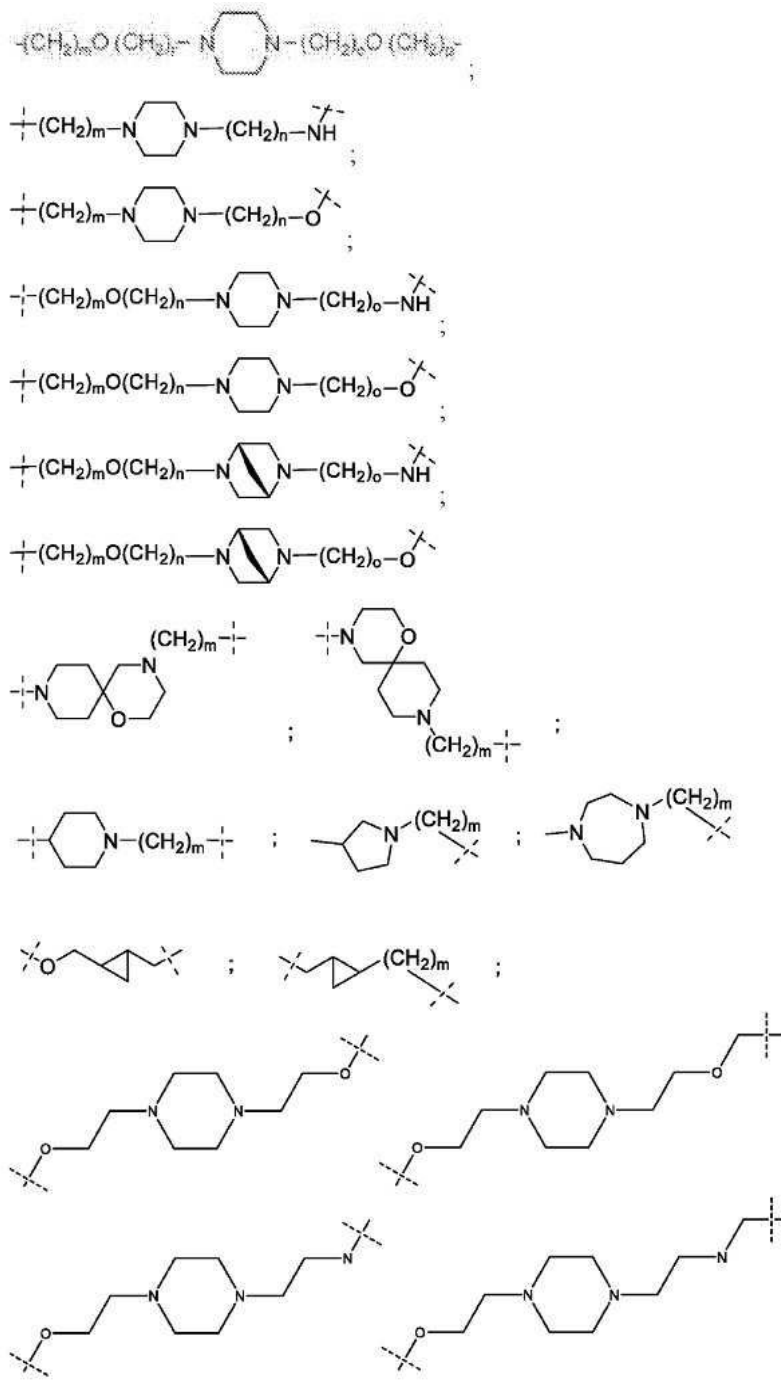
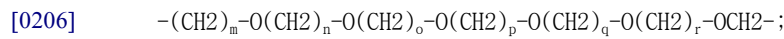
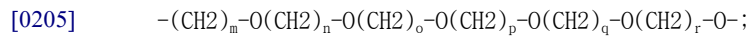
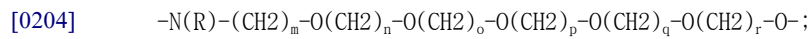
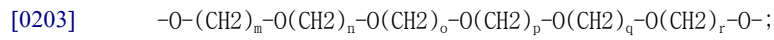
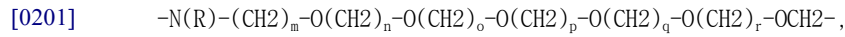
[0196]  $-NR(CH_2)_n-$ (저급 알킬)-,  $-NR(CH_2)_n-$ (저급 알콕실)-,  $-NR(CH_2)_n-$ (저급 알콕실)- $OCH_2-$ ,  $-NR(CH_2)_n-$ (저급 알콕실)- $(저급 알킬)-OCH_2-$ ,  $-NR(CH_2)_n-$ (사이클로알킬)- $(저급 알킬)-OCH_2-$ ,  $-NR(CH_2)_n-$ (헤테로 사이클로알킬)-,  $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (저급 알킬)- $O-CH_2-$ ,  $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (헤테로 사이클로알킬)- $O-CH_2-$ ,  $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ 아릴- $O-CH_2-$ ,  $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (헤테로 아릴)- $O-CH_2-$ ,  $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (사이클로 알킬)- $O-(헤테로 아릴)-O-CH_2-$ ,  $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (사이클로 알킬)- $O-아릴-O-CH_2-$ ,  $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (저급 알킬)-NH-아릴- $O-CH_2-$ ,  $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (저급 알킬)- $O-아릴-CH_2$ ,  $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ 사이클로알킬- $O-아릴-$ ,  $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ 사이클로알킬- $O-(헤테로아릴)-1-$ ,  $-NR(CH_2CH_2)_n-$ (사이클로알킬)- $O-(헤테로사이클)-CH_2$ ,  $-NR(CH_2CH_2)_n-$ (헤테로사이클)- $(헤테로사이클)-CH_2$ ,  $-N(R1R2)-$ (헤테로사이클)- $CH_2$ ; 여기서

[0197] 링커의 n은 0 내지 10일 수 있고;

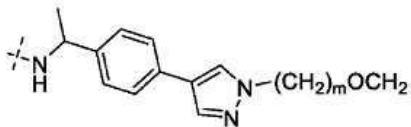
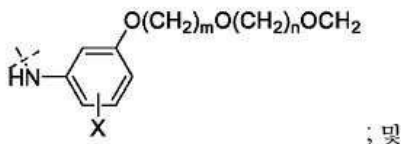
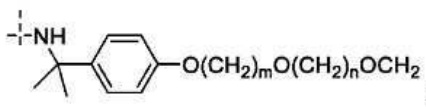
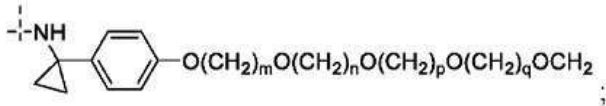
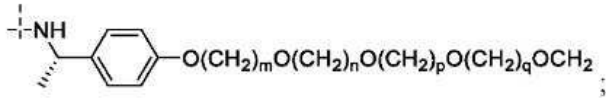
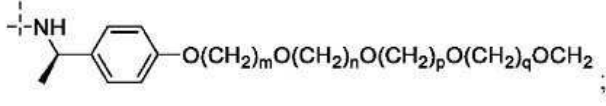
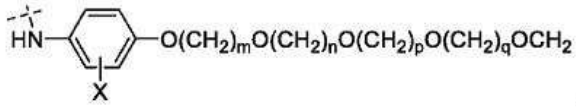
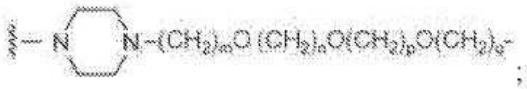
[0198] 링커의 R은 H, 저급 알킬일 수 있으며;

[0199] 링커의 R1 및 R2는 연결하는 N을 갖는 고리를 형성할 수 있다.

[0200] 특정 실시형태에서, A<sup>1</sup>기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 일반 구조로 나타내는 기이다:



[0207]



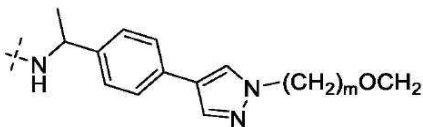
[0208] 식 중

[0209] 링커의 m, n, o, p, q 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고;

[0210] 숫자가 0일 때, N-O 또는 O-O 결합이 없으며,

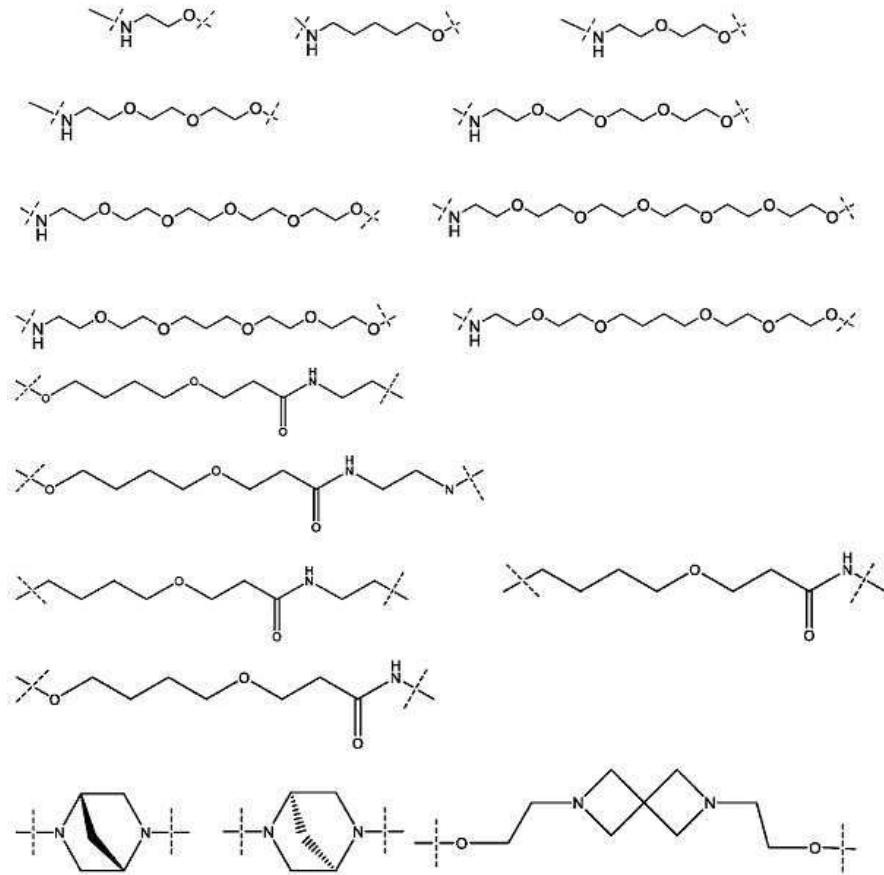
[0211] 링커의 R은 H, 메틸 및 에틸이고;

[0212] 링커의 X는 H 및 F이며,

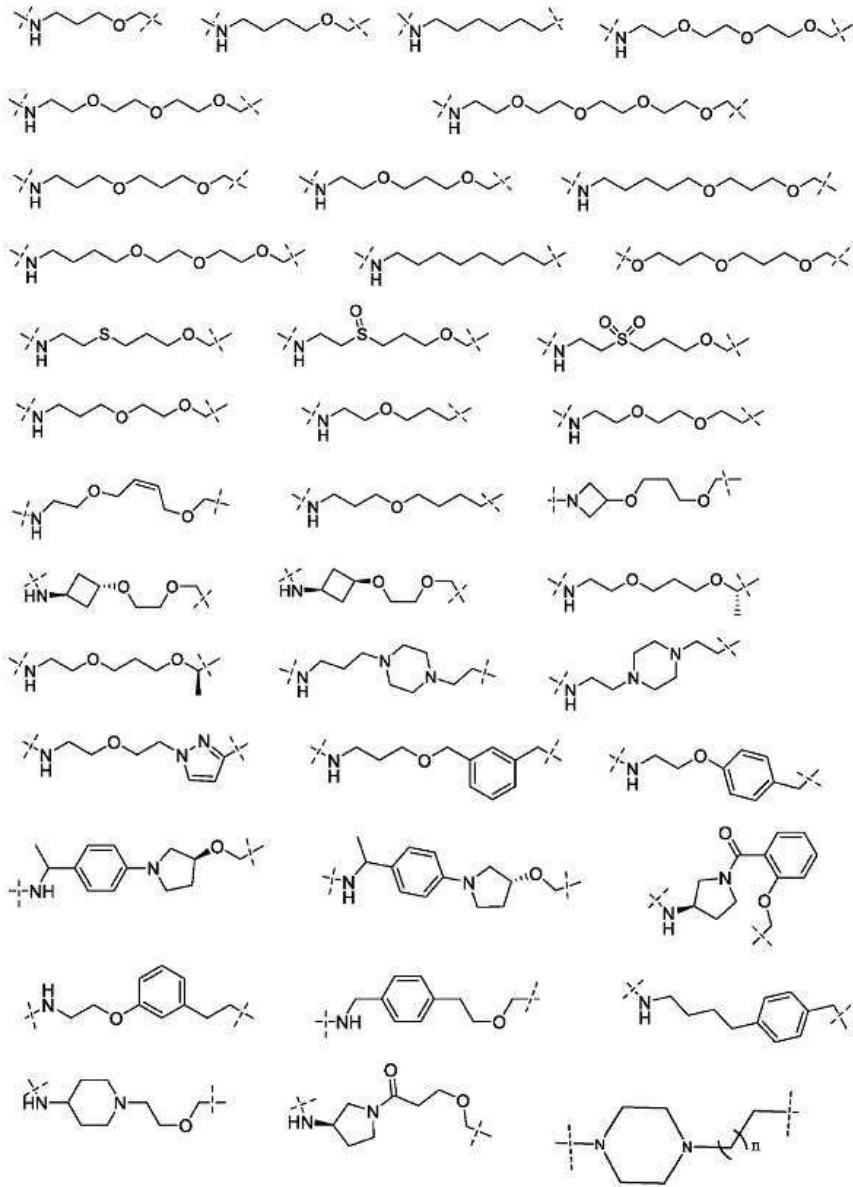


[0213]

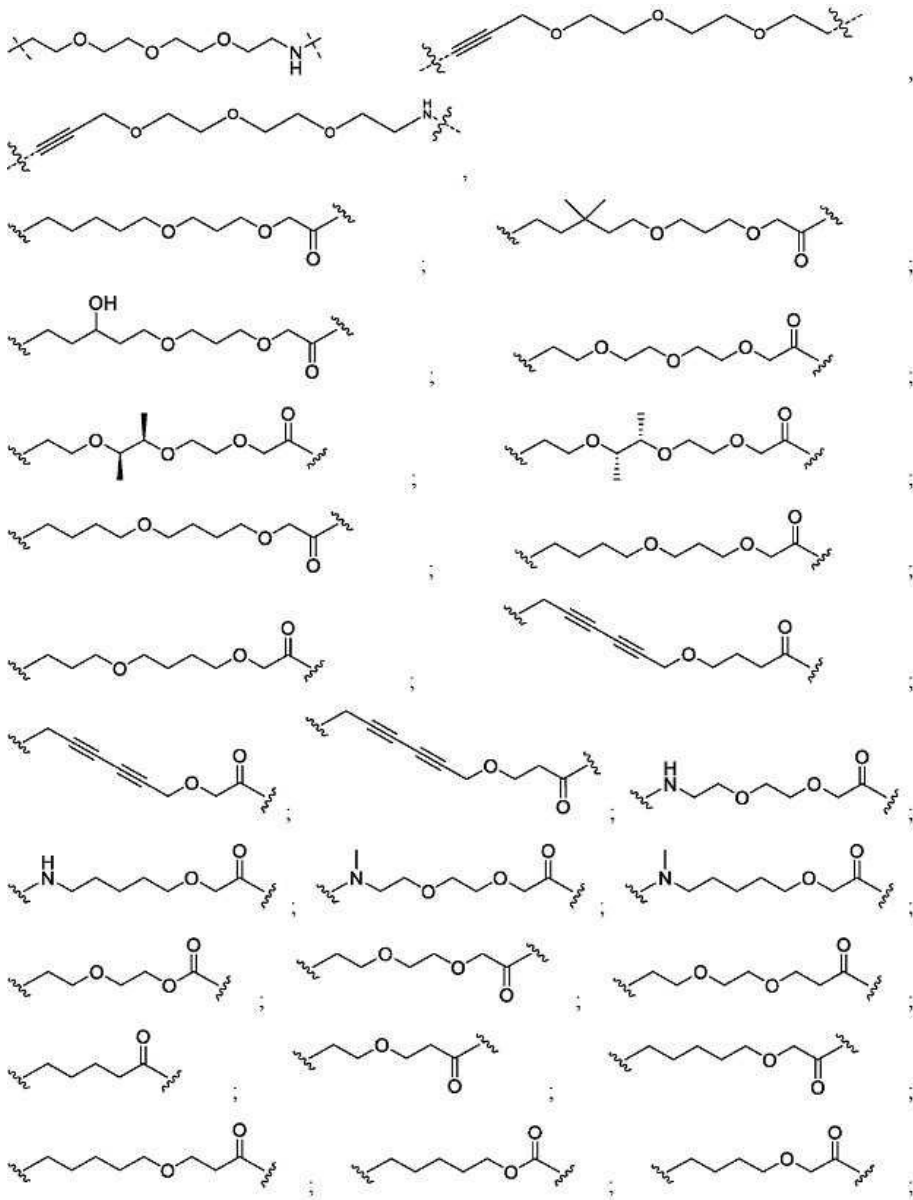
[0214] 링커의 m은 2, 3, 4, 5일 수 있고;



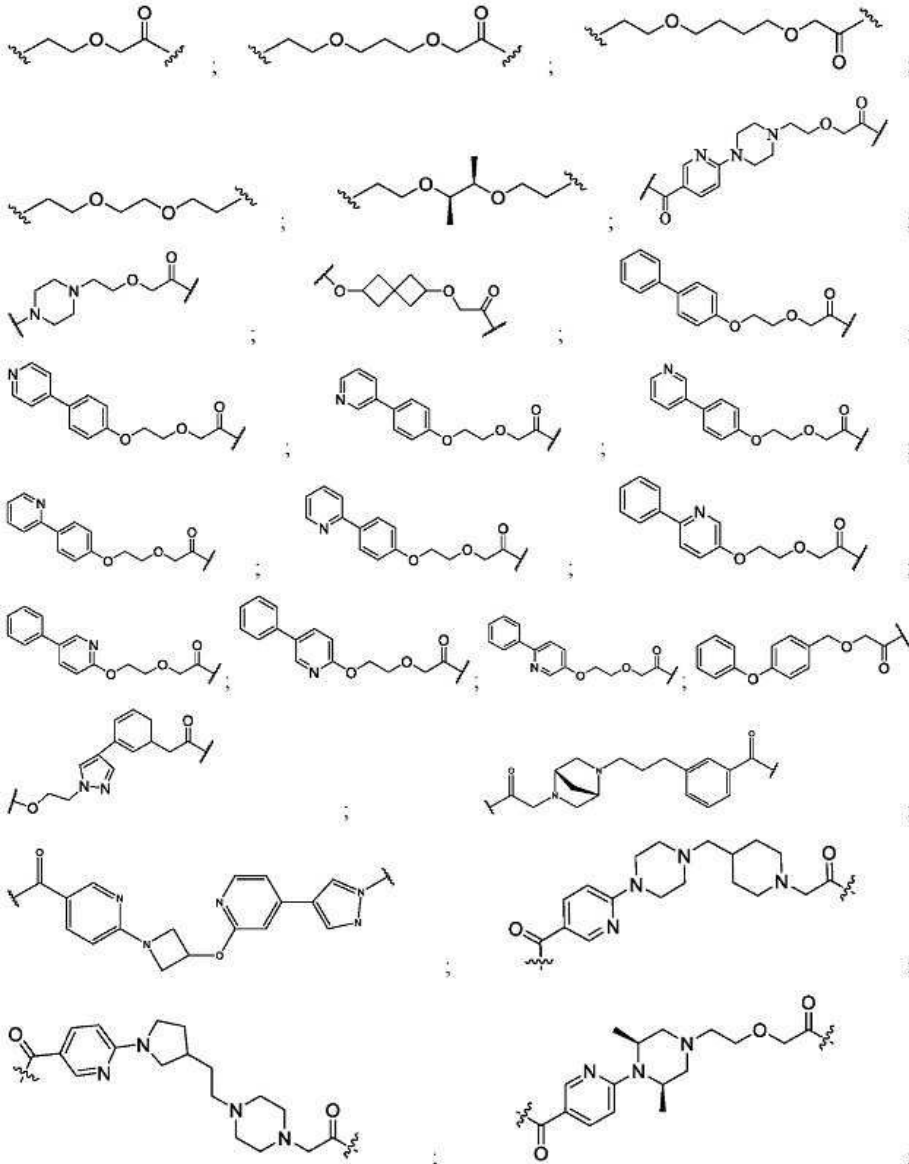
[0215]



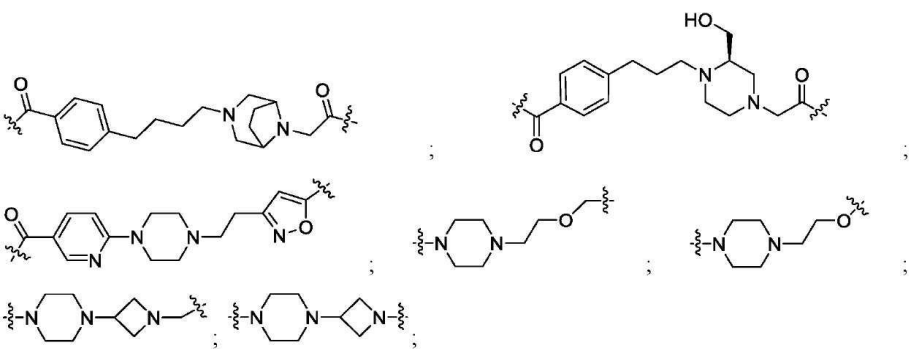
[0216]



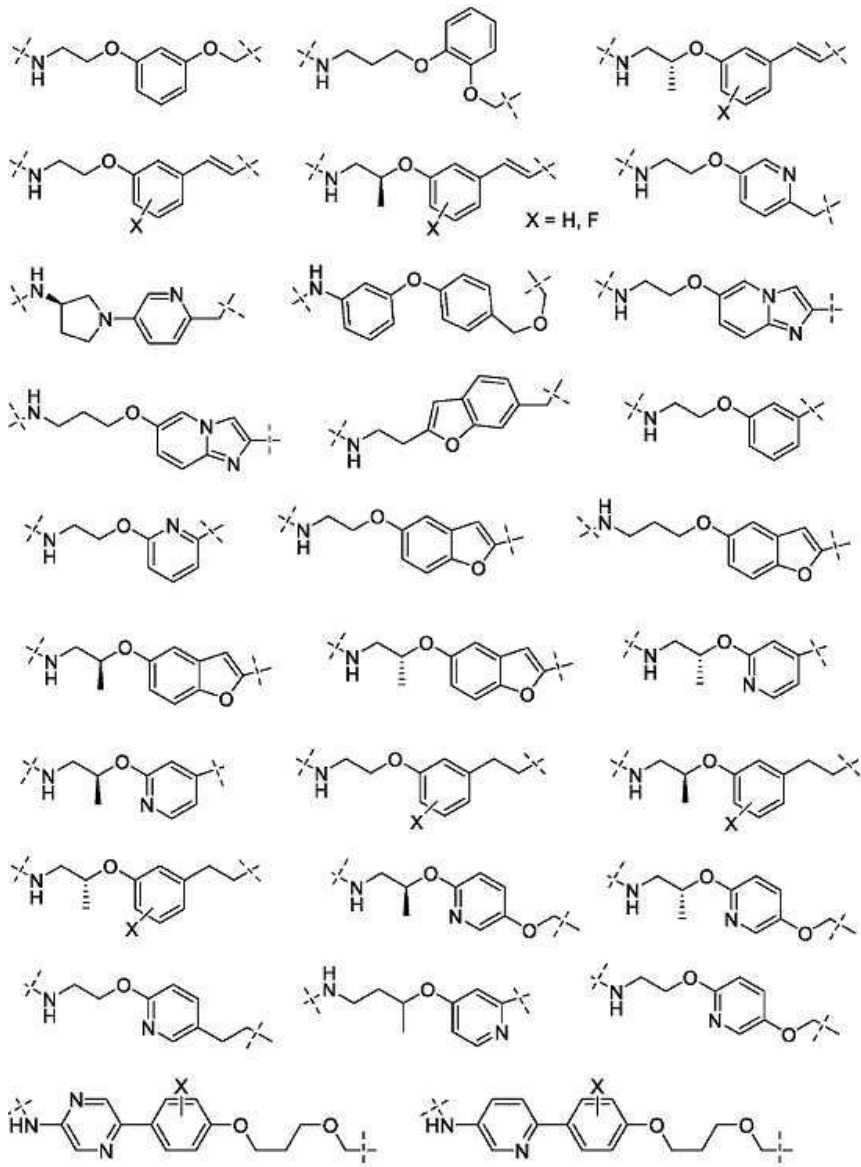
[0217]



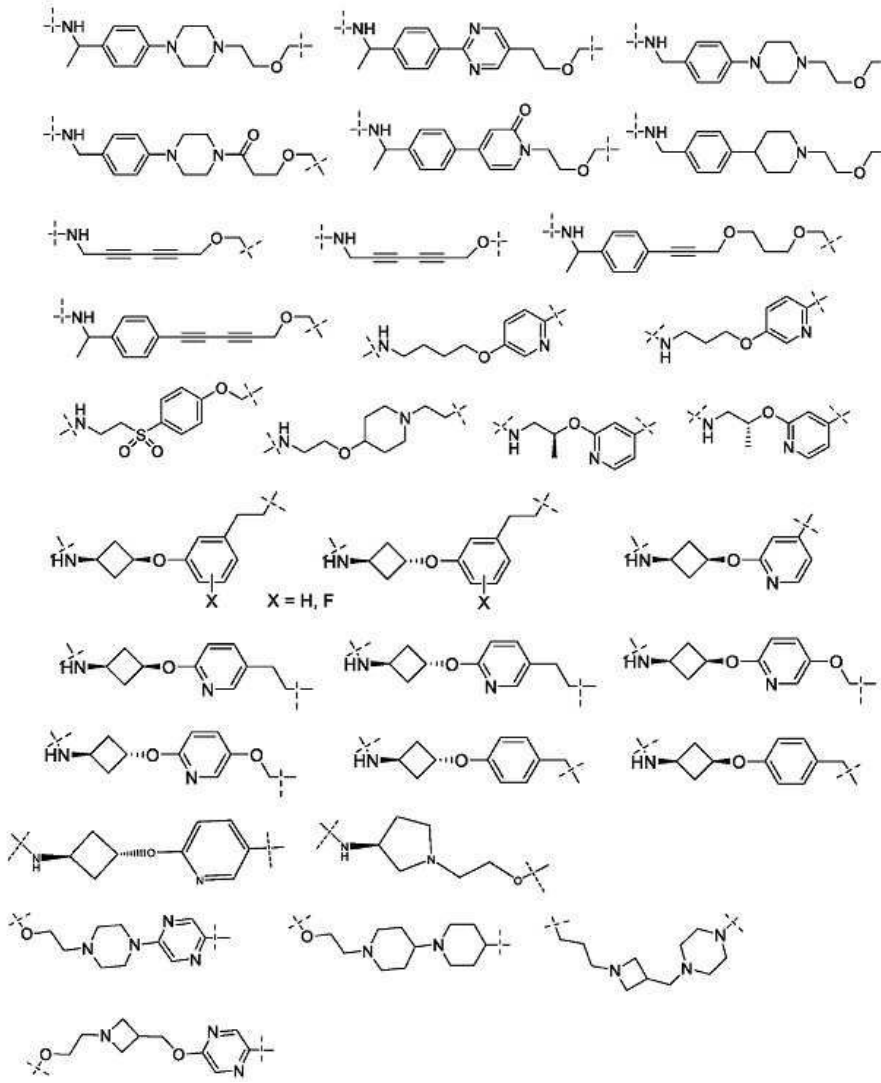
[0218]



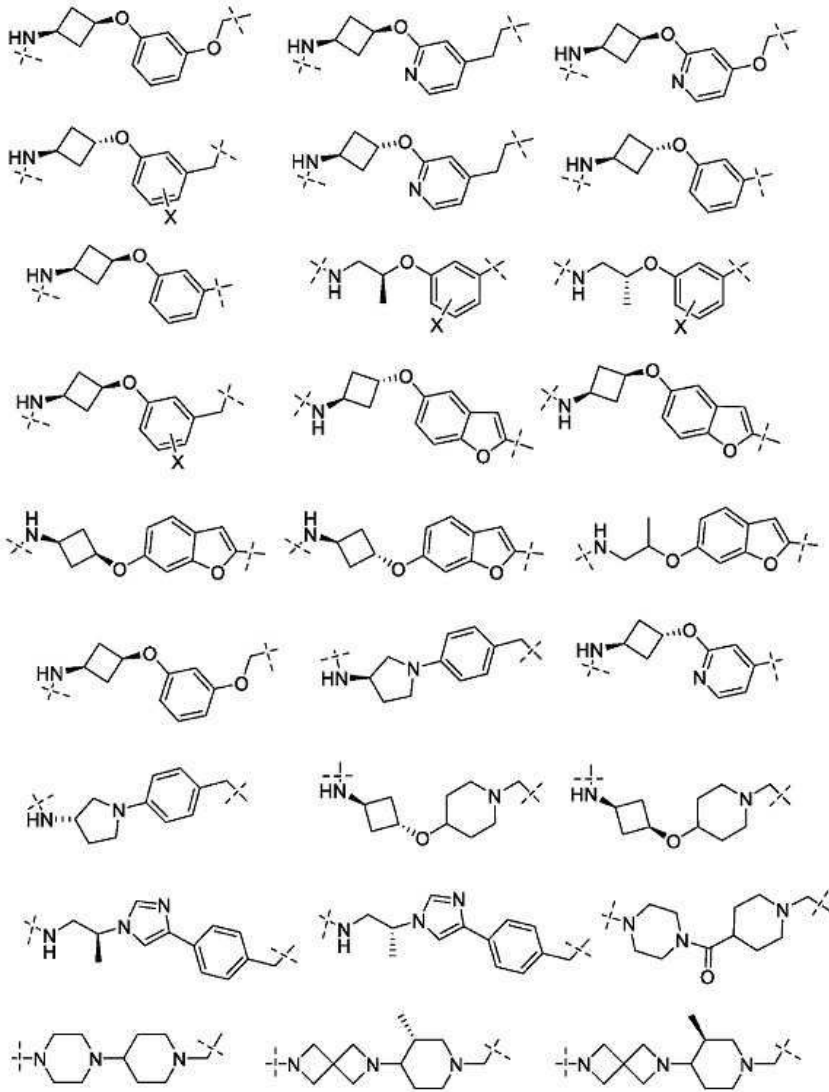
[0219]



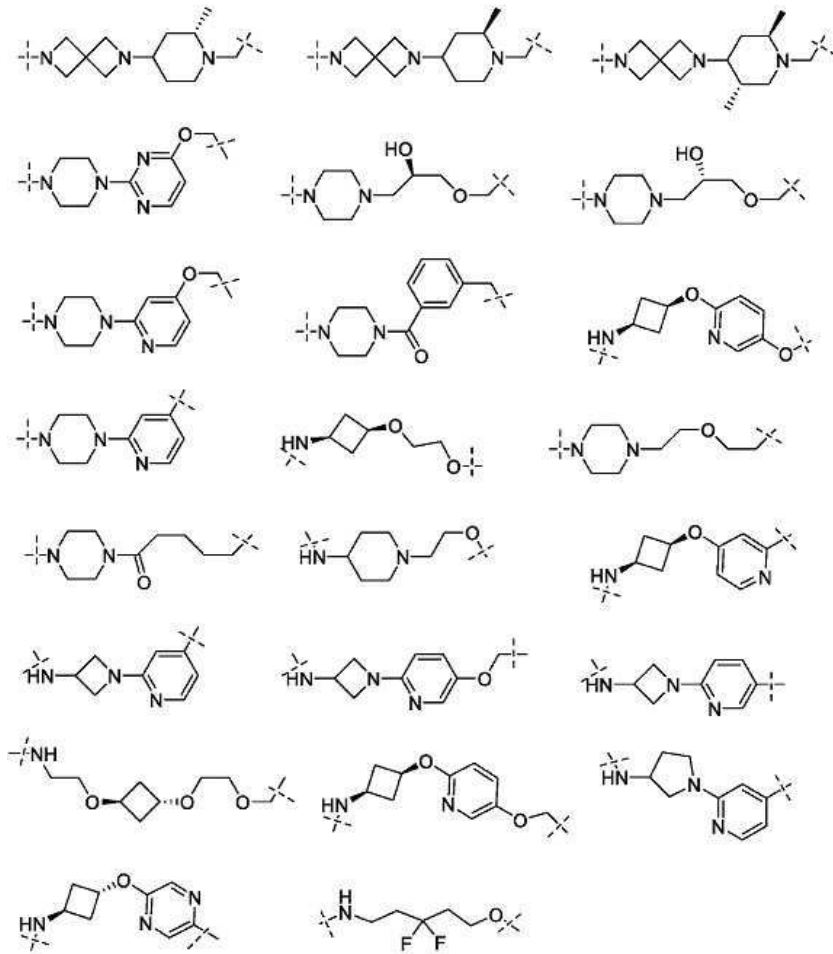
[0220]



[0221]



[0222]

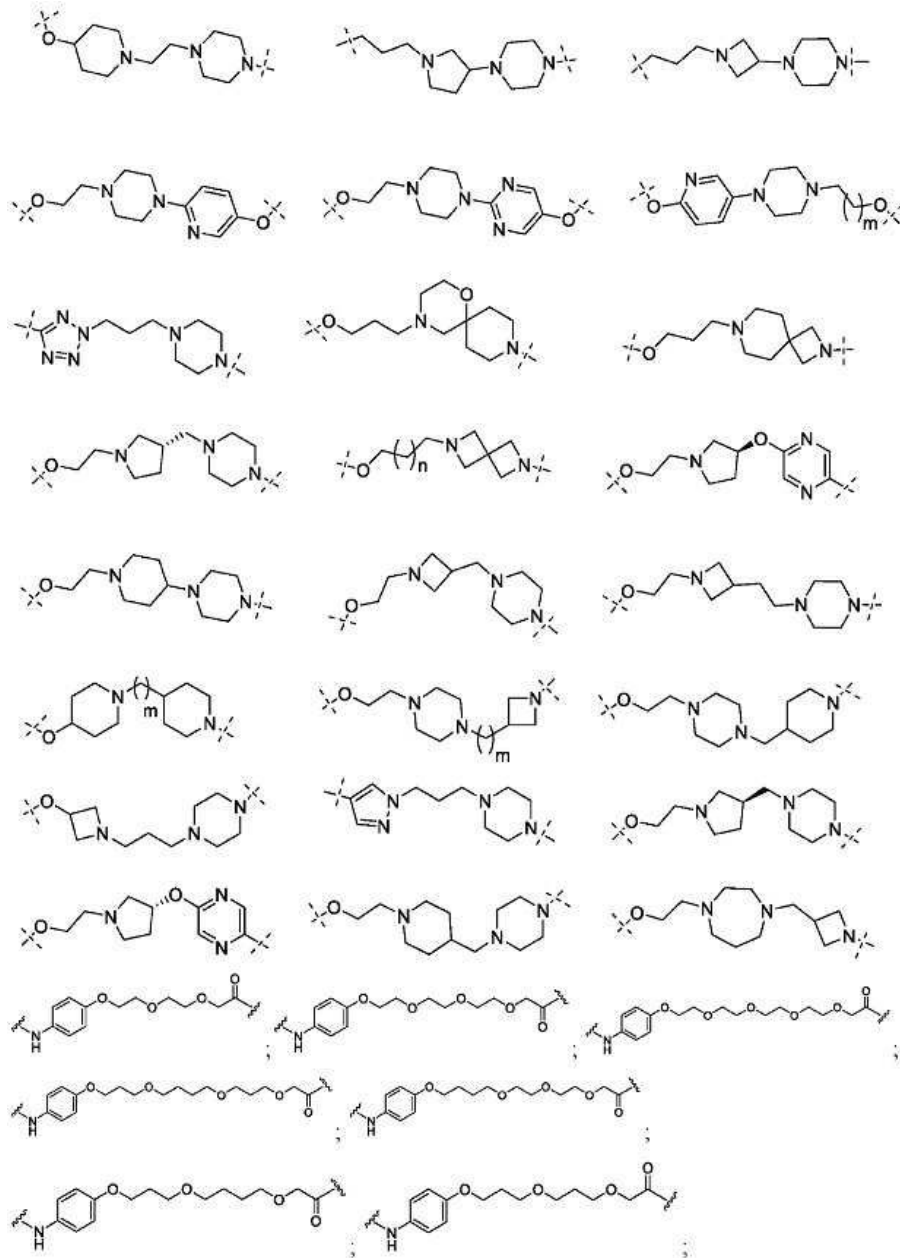


[0223]

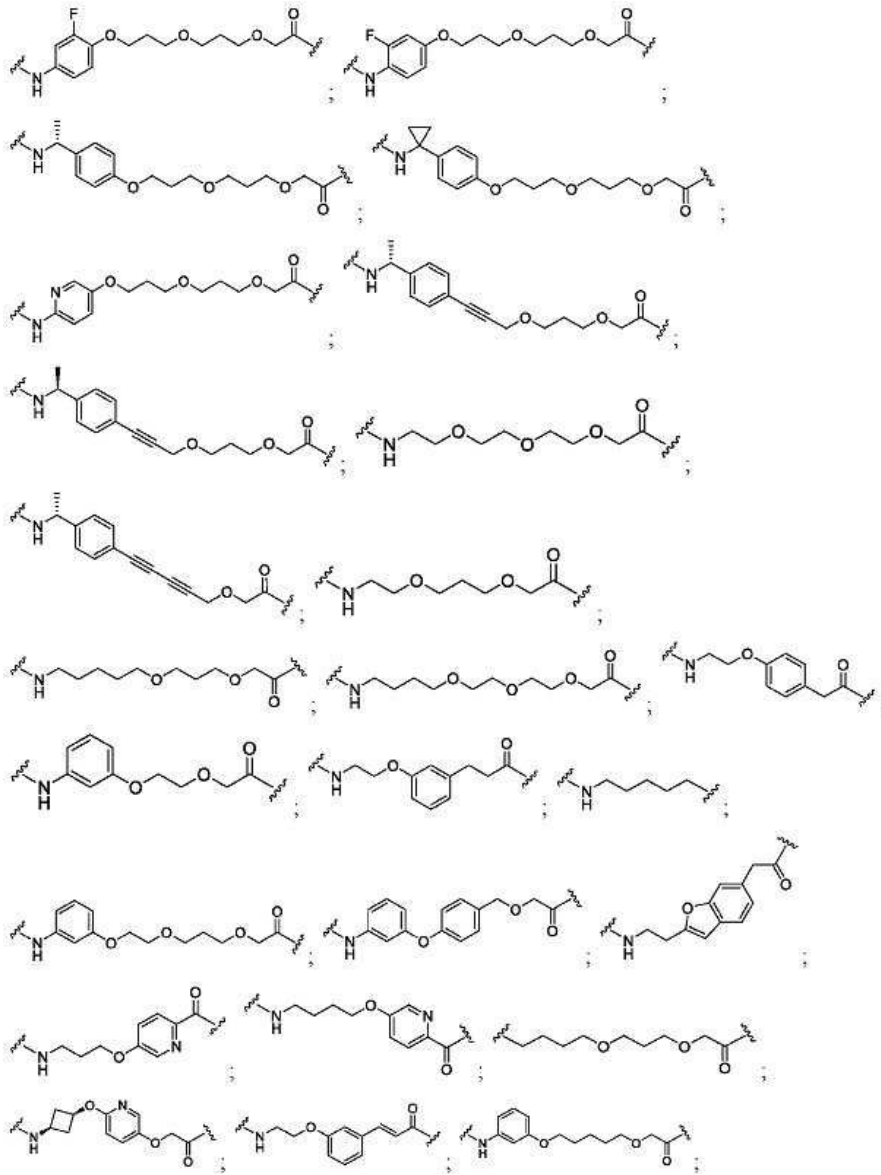
[0224]

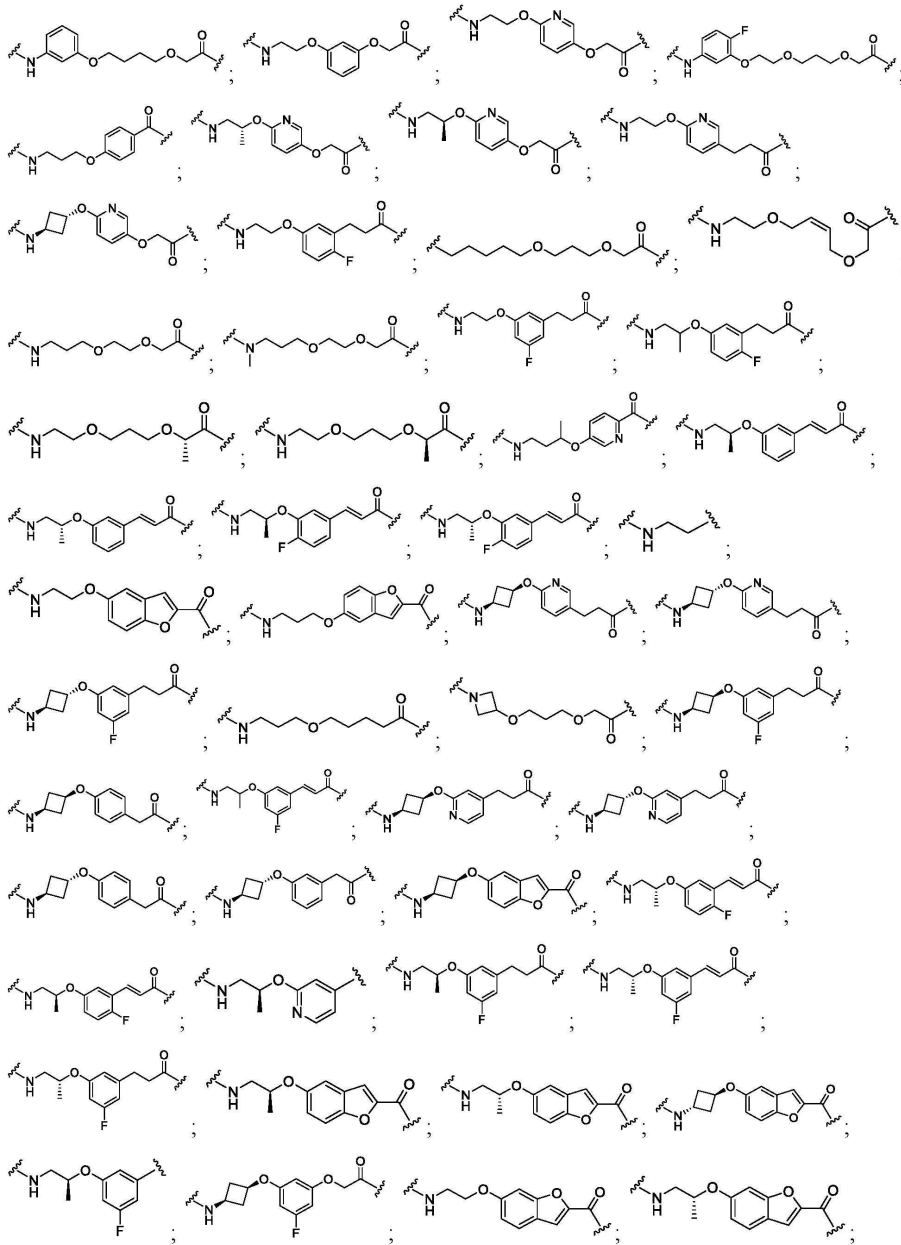
링커의 각각의 n 및 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6일 수 있다.

[0225] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, A<sup>1</sup> 기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

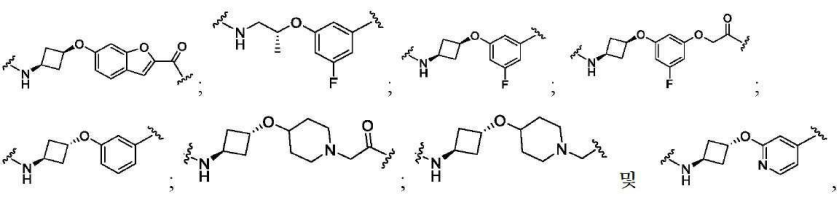


[0226]





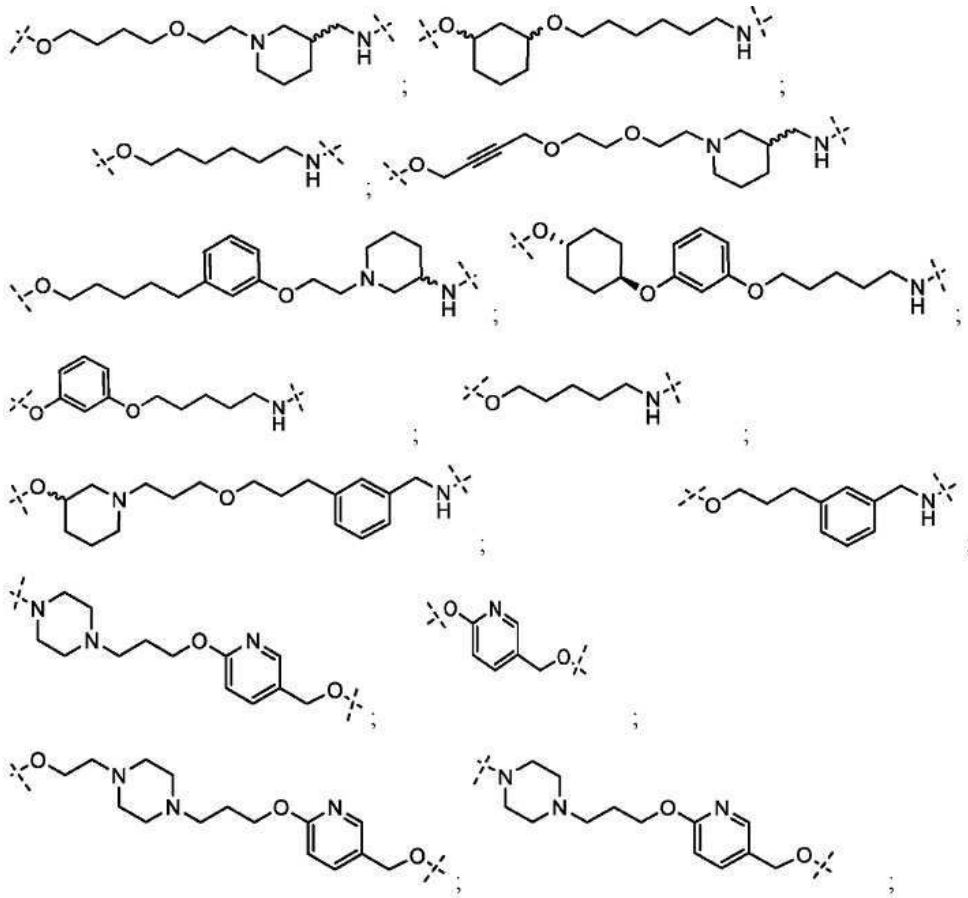
[0228]



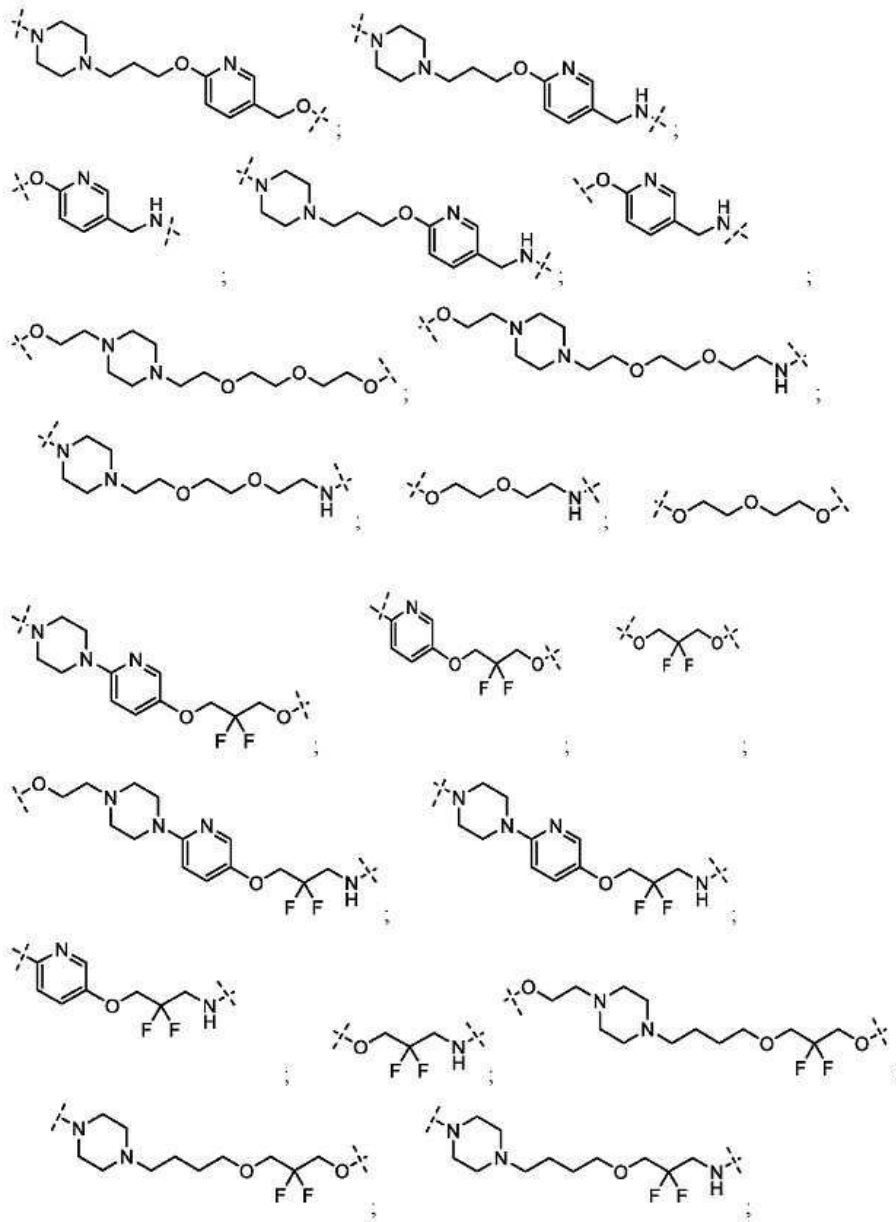
[0229]

[0230] 각각의 m 및 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6으로부터 독립적으로 선택된다.

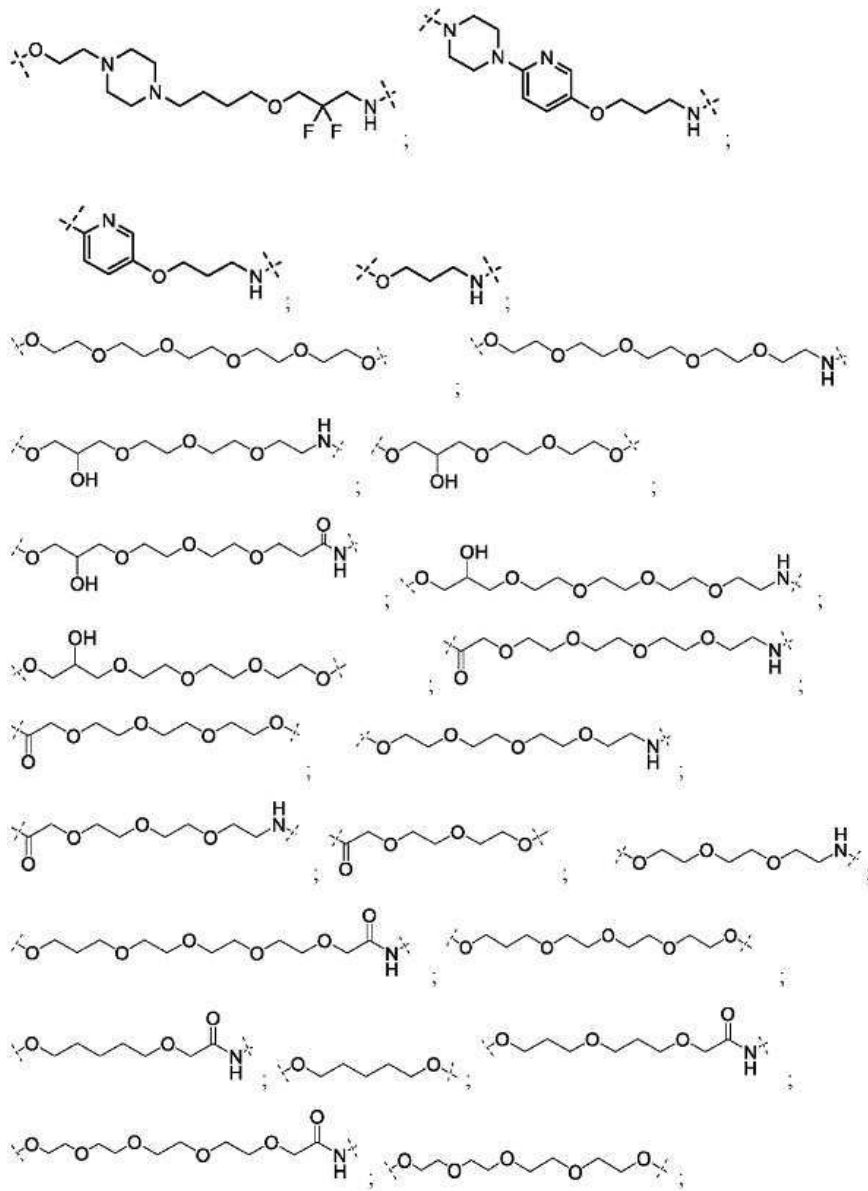
[0231] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, A<sup>1</sup> 기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



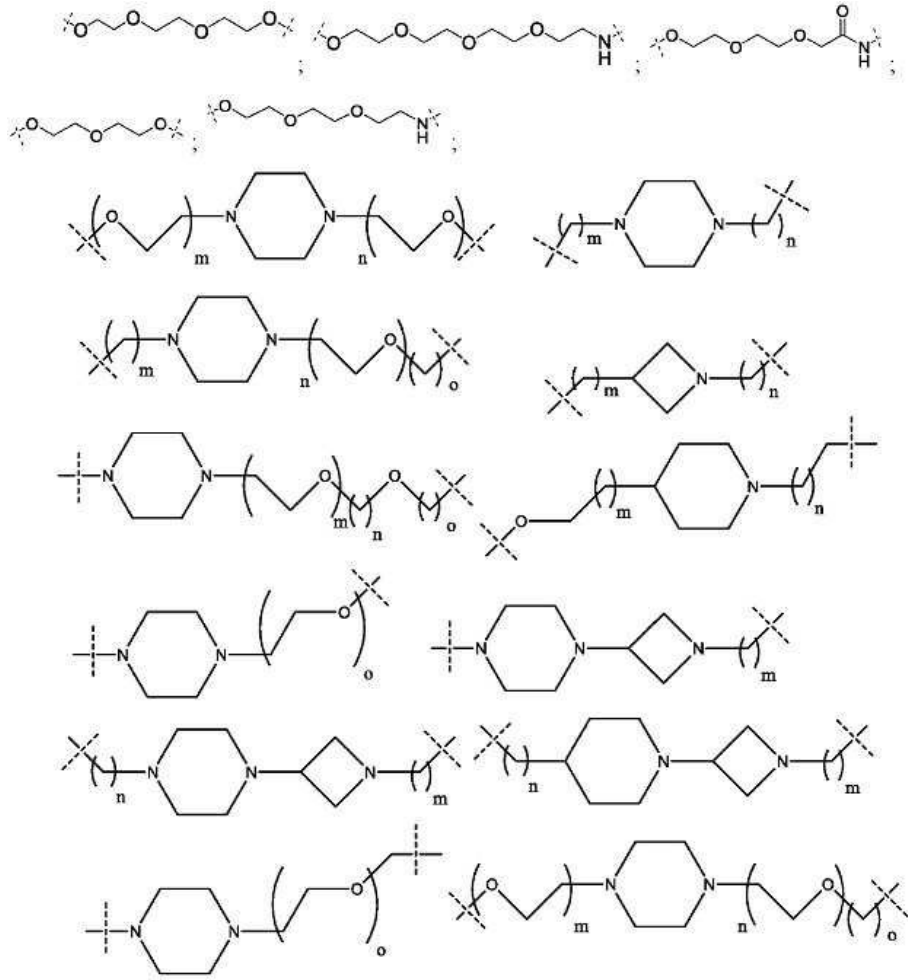
[0232]



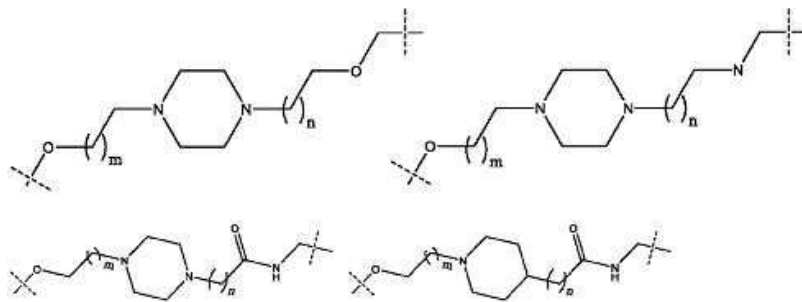
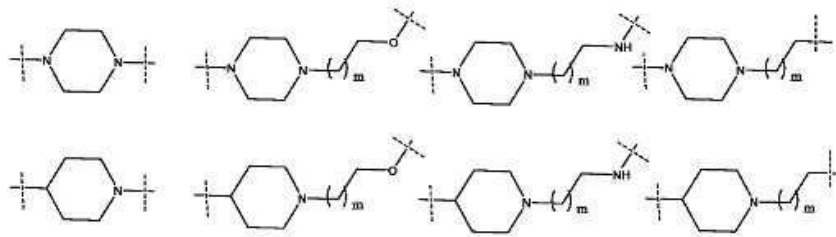
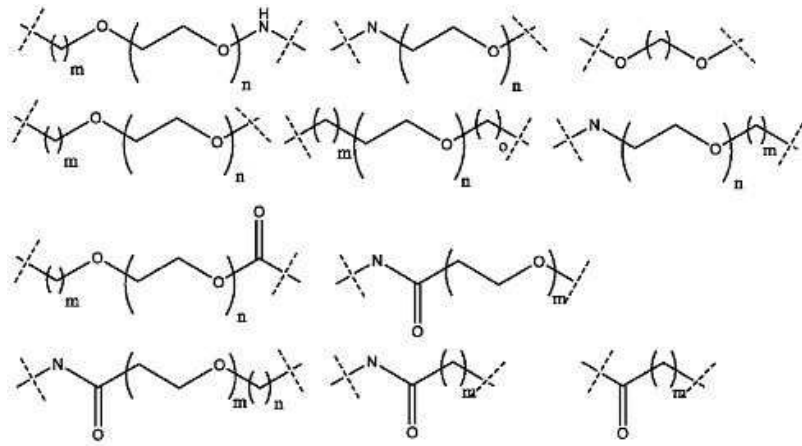
[0233]



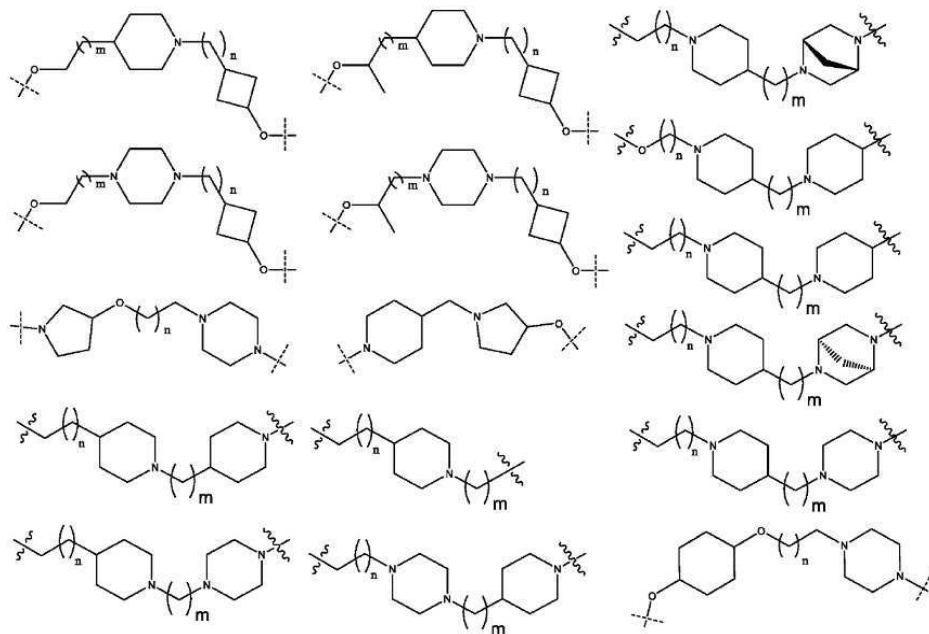
[0234]



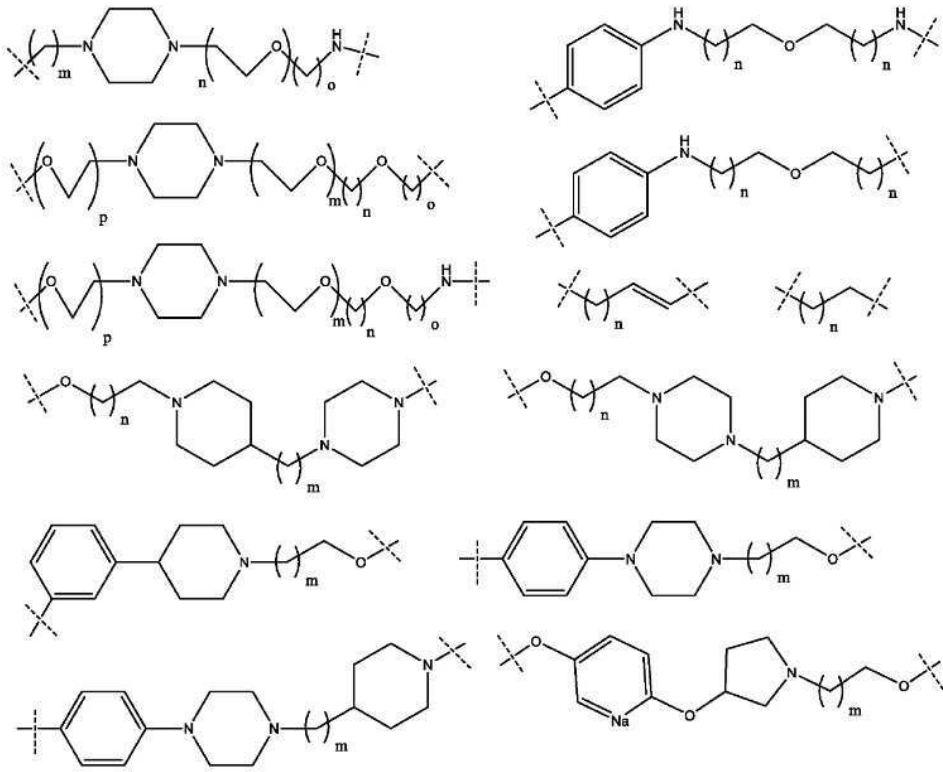
[0235]



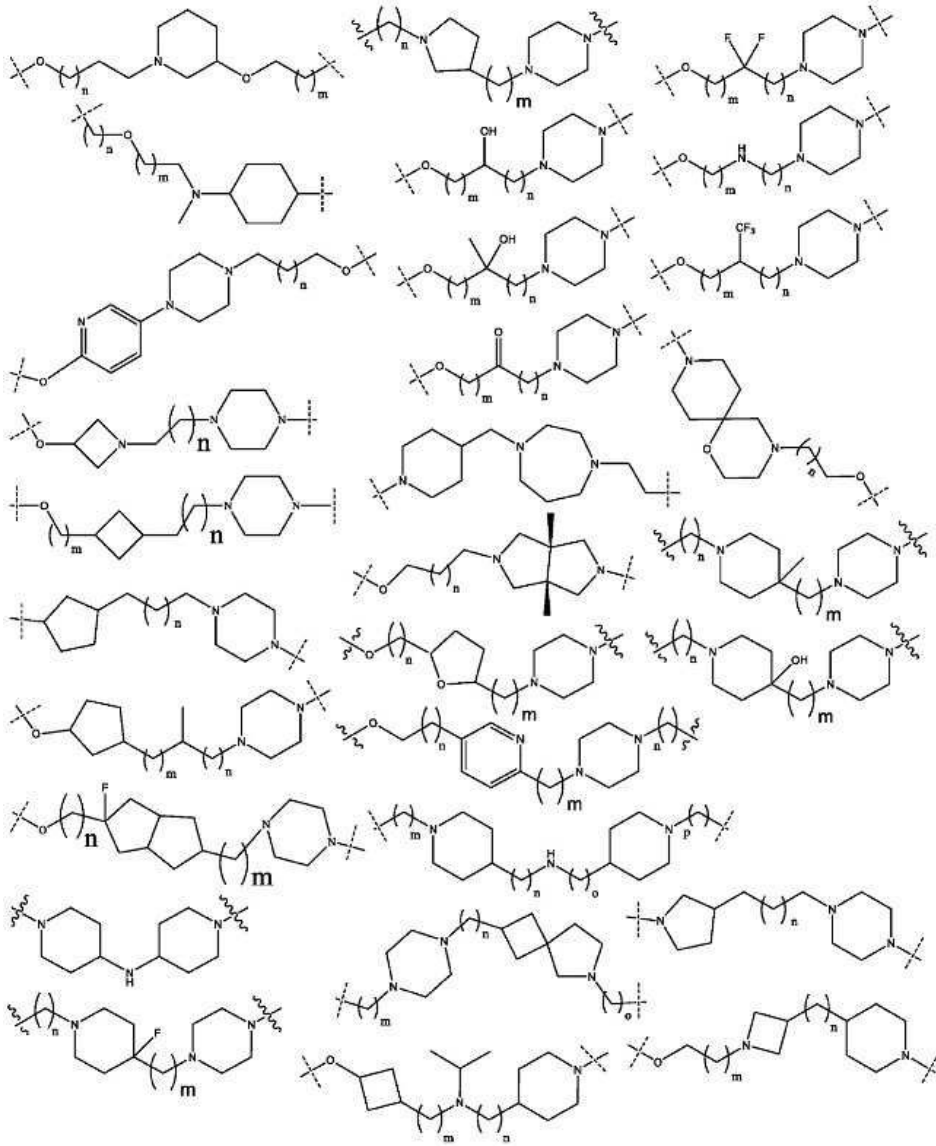
[0236]



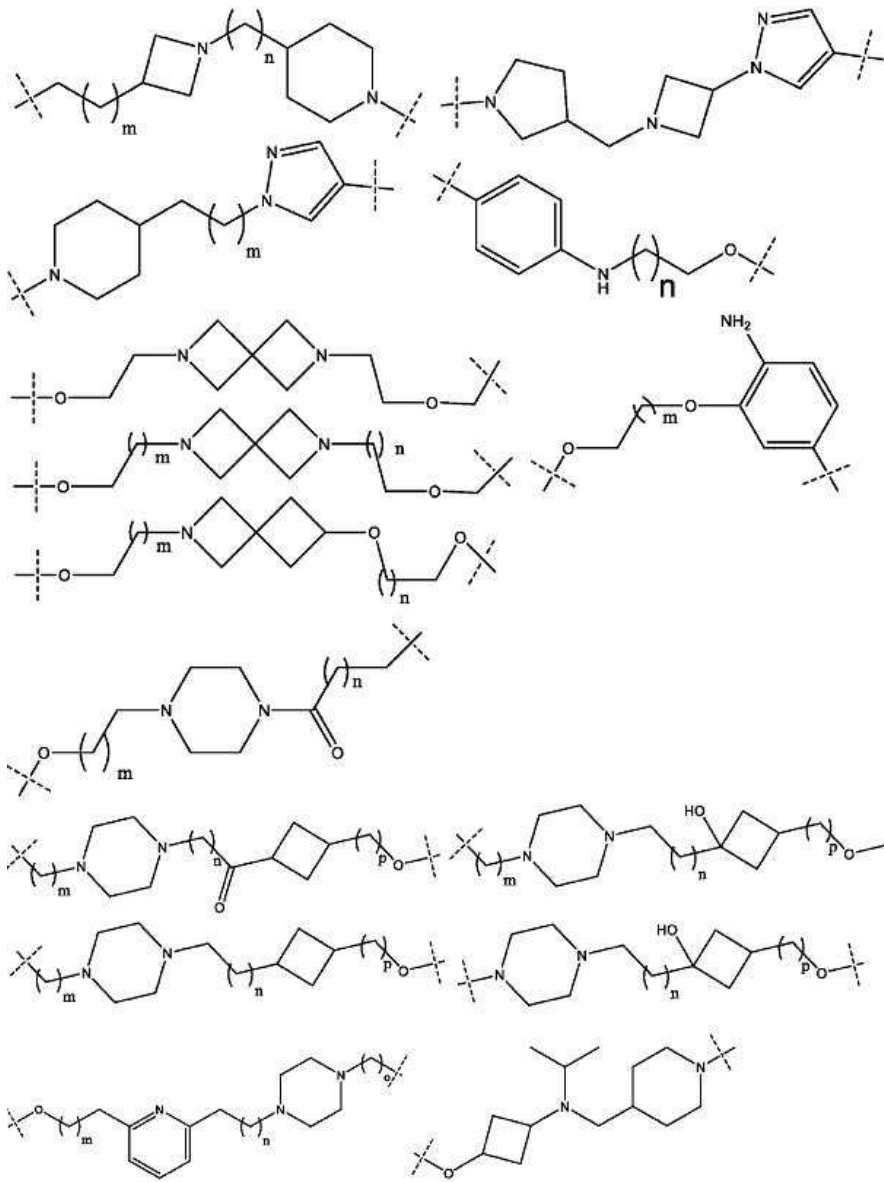
[0237]



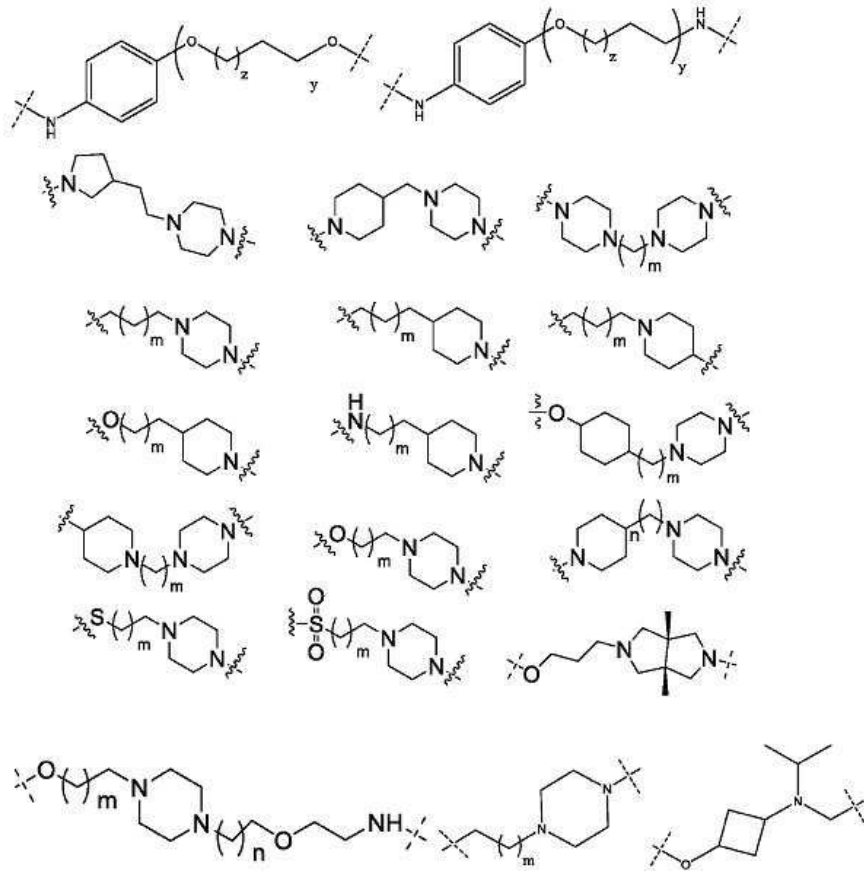
[0238]



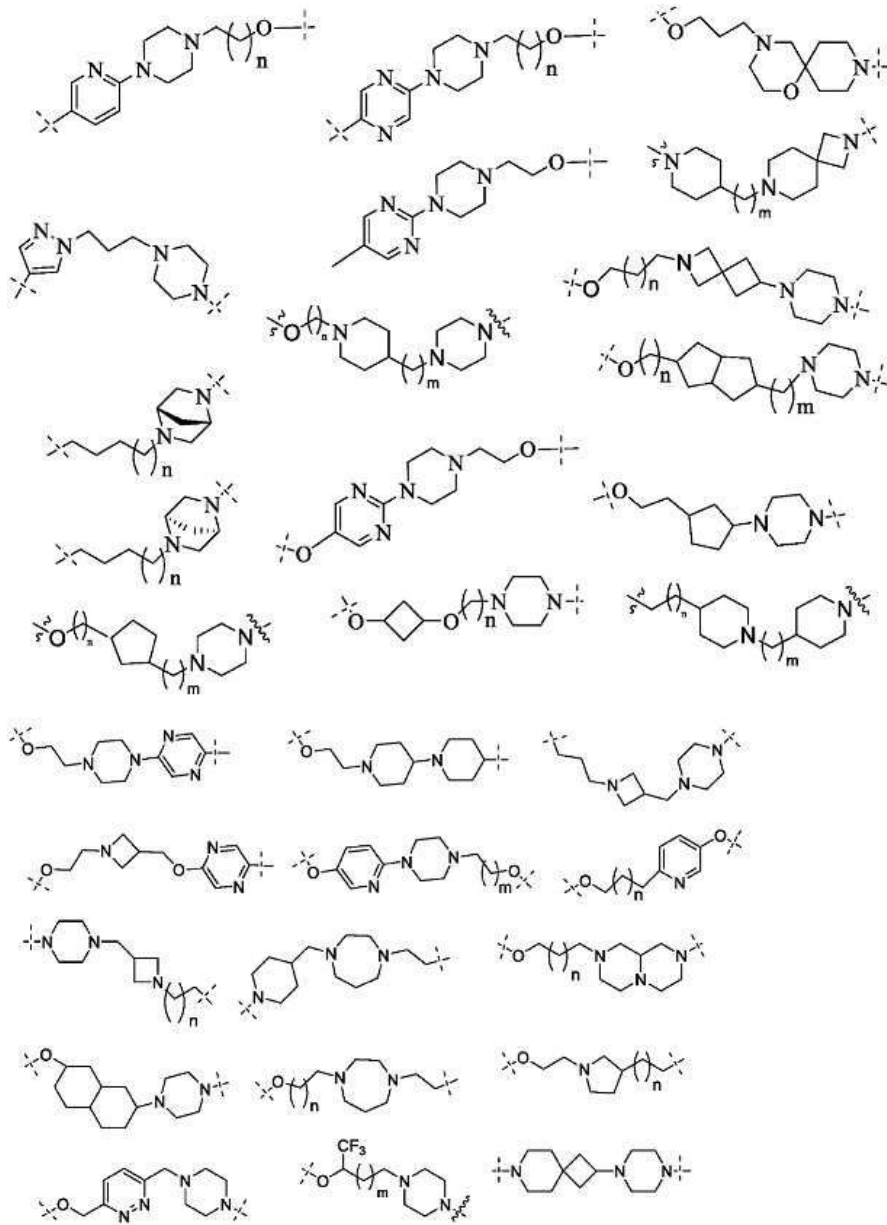
[0239]



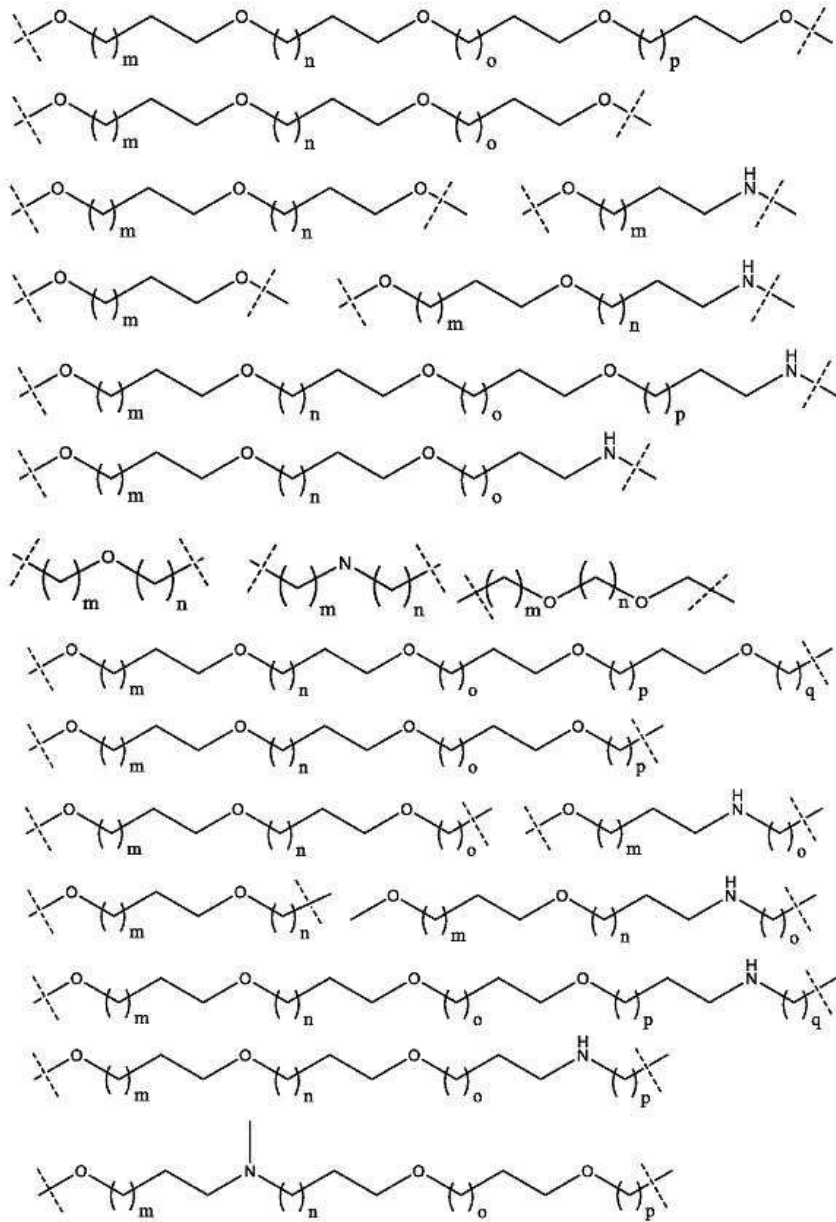
[0240]



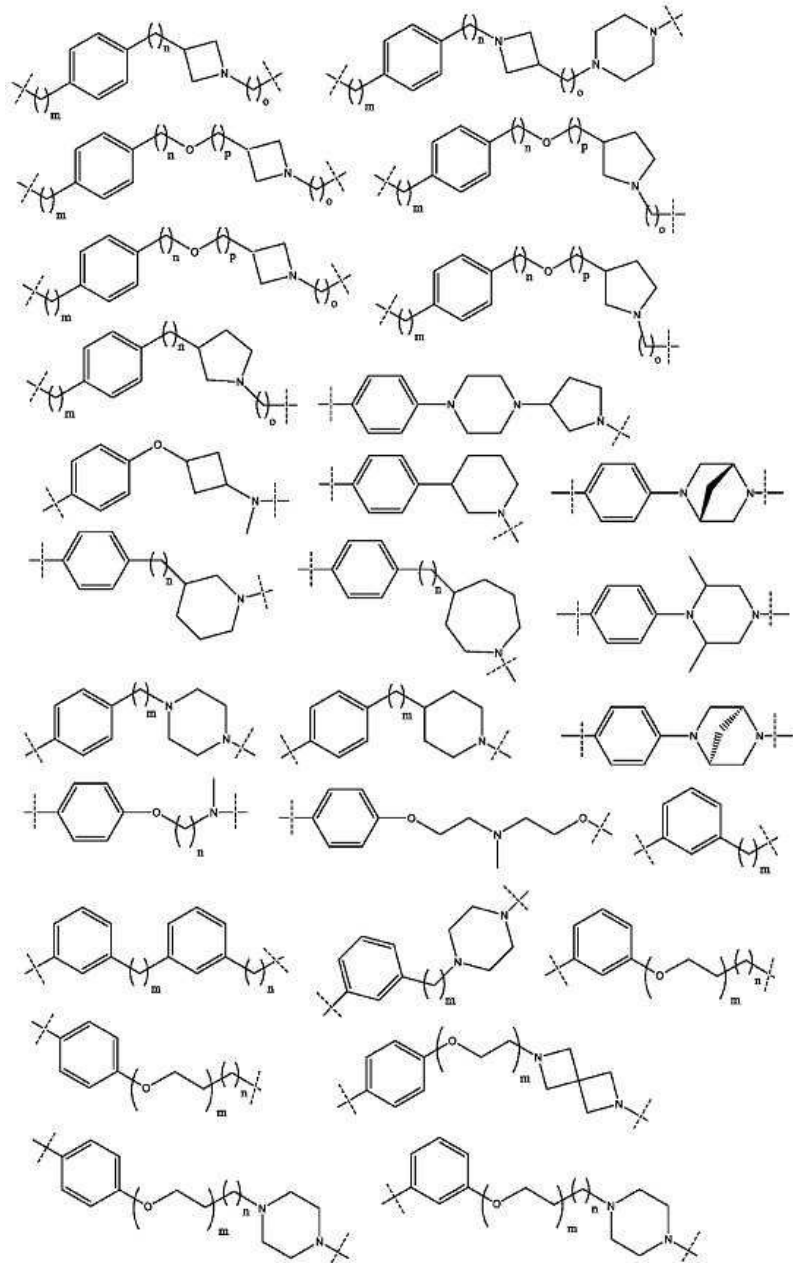
[0241]



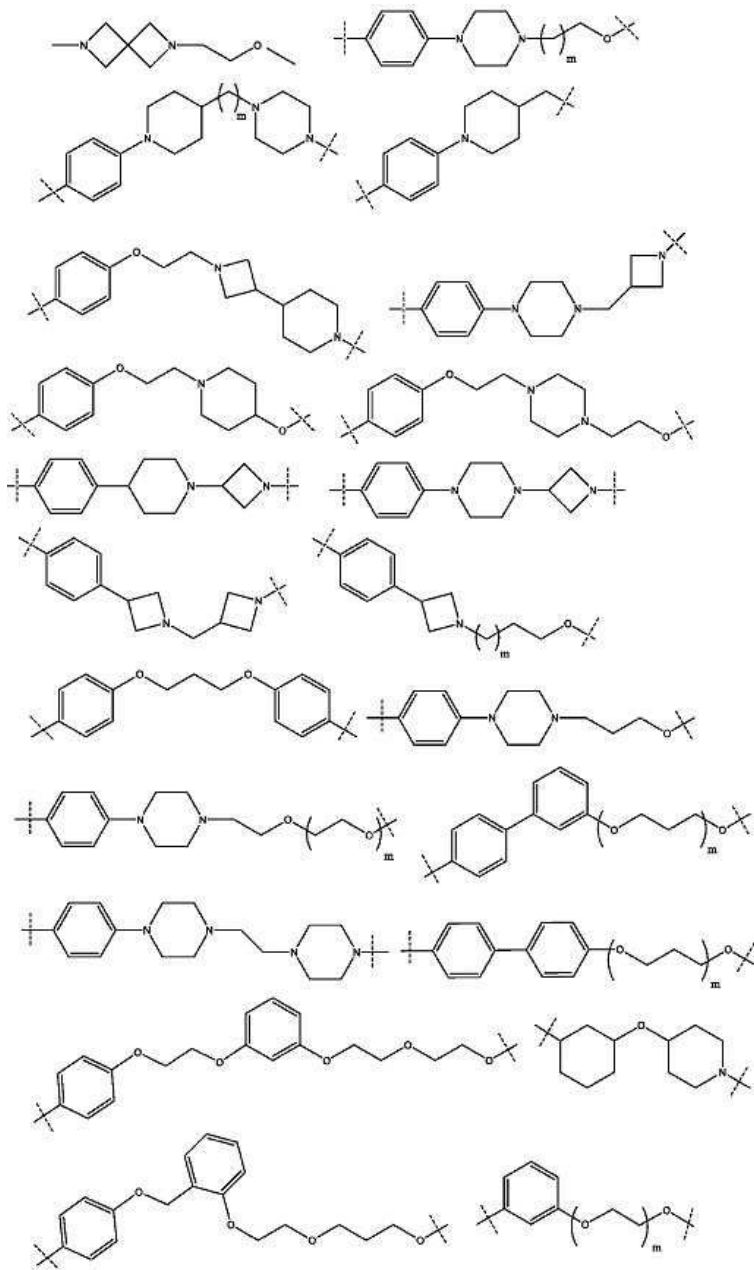
[0242]



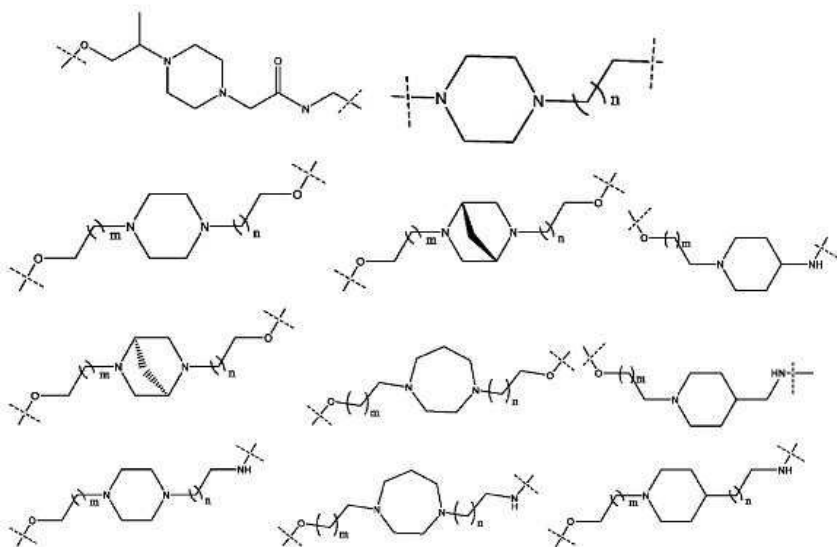
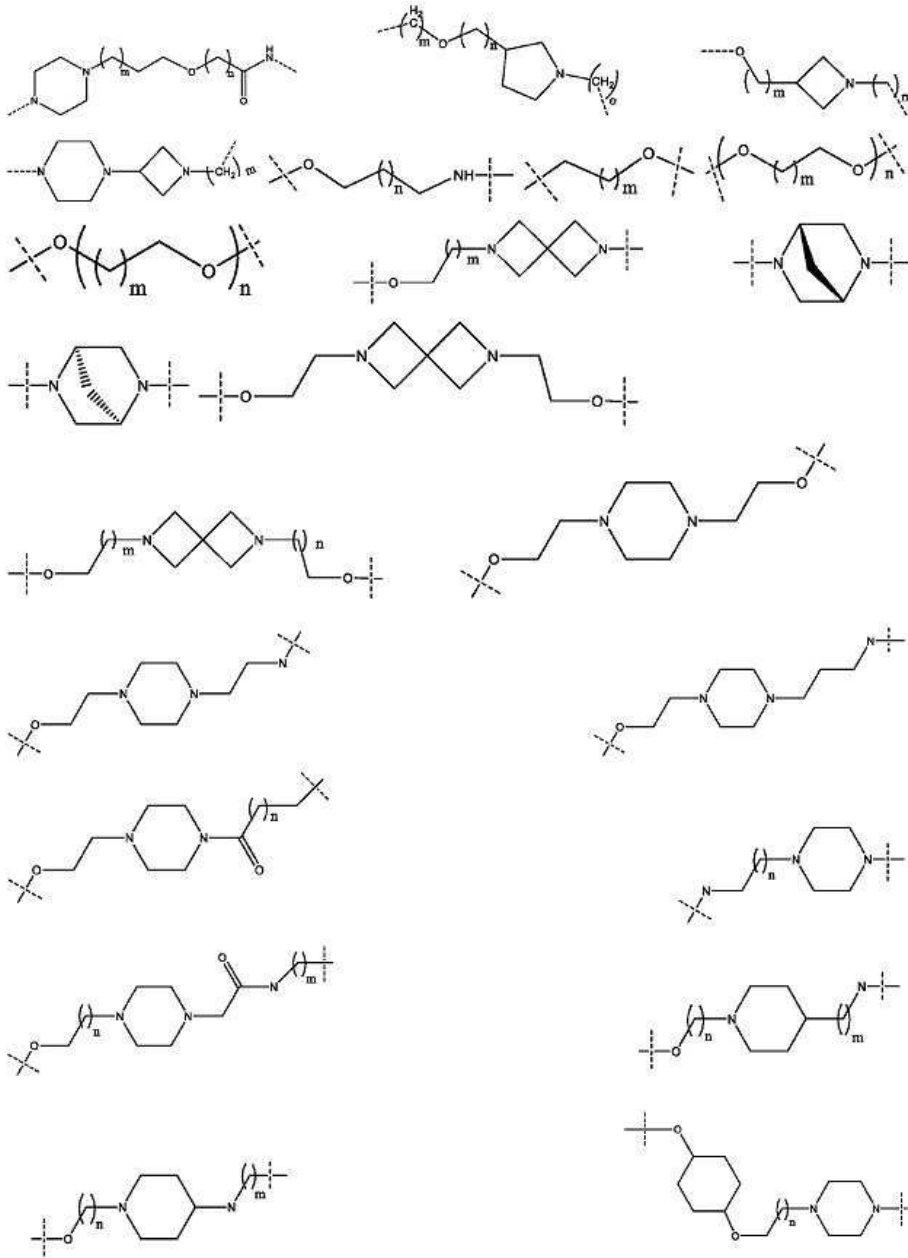
[0243]

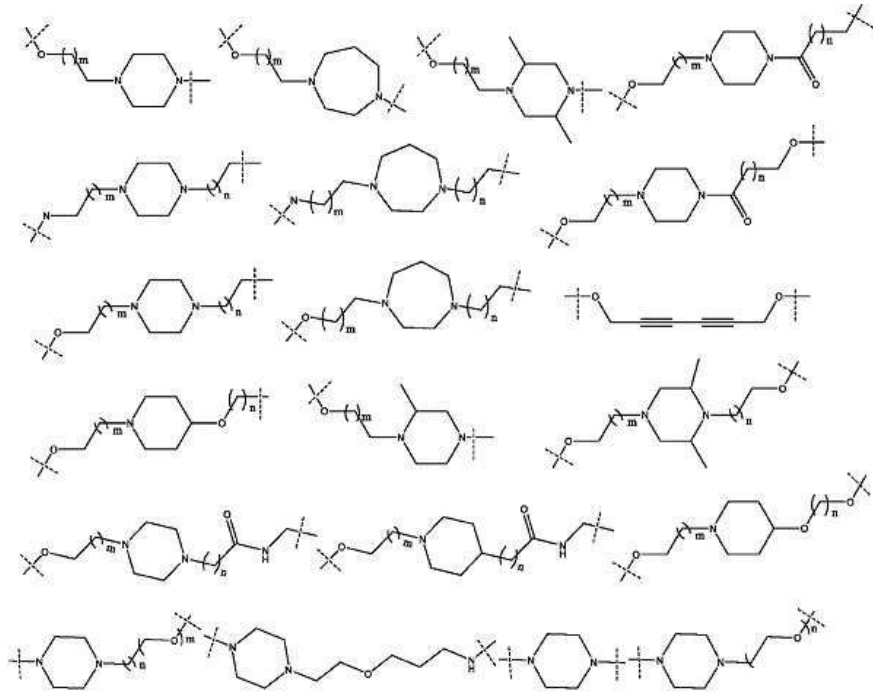


[0244]

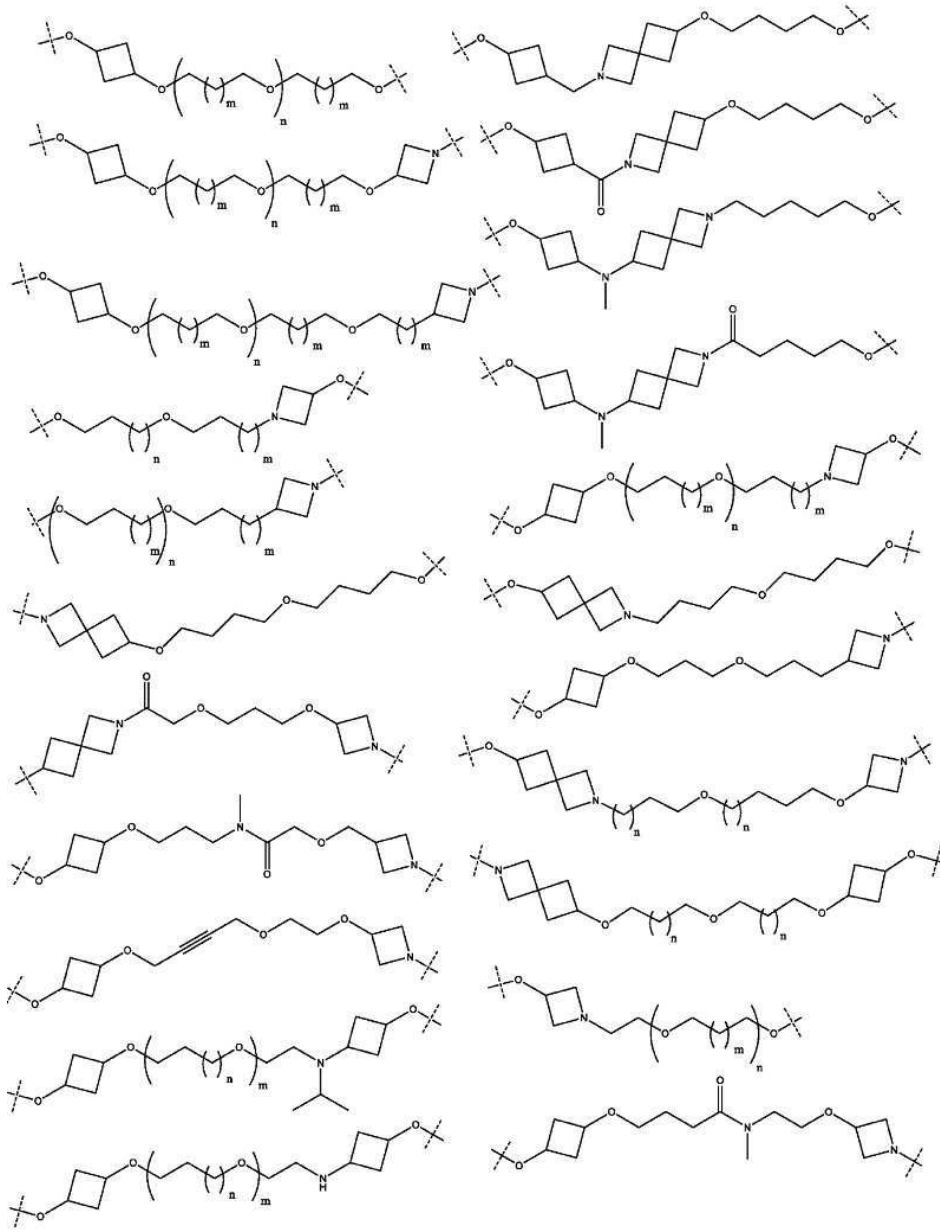


[0245]

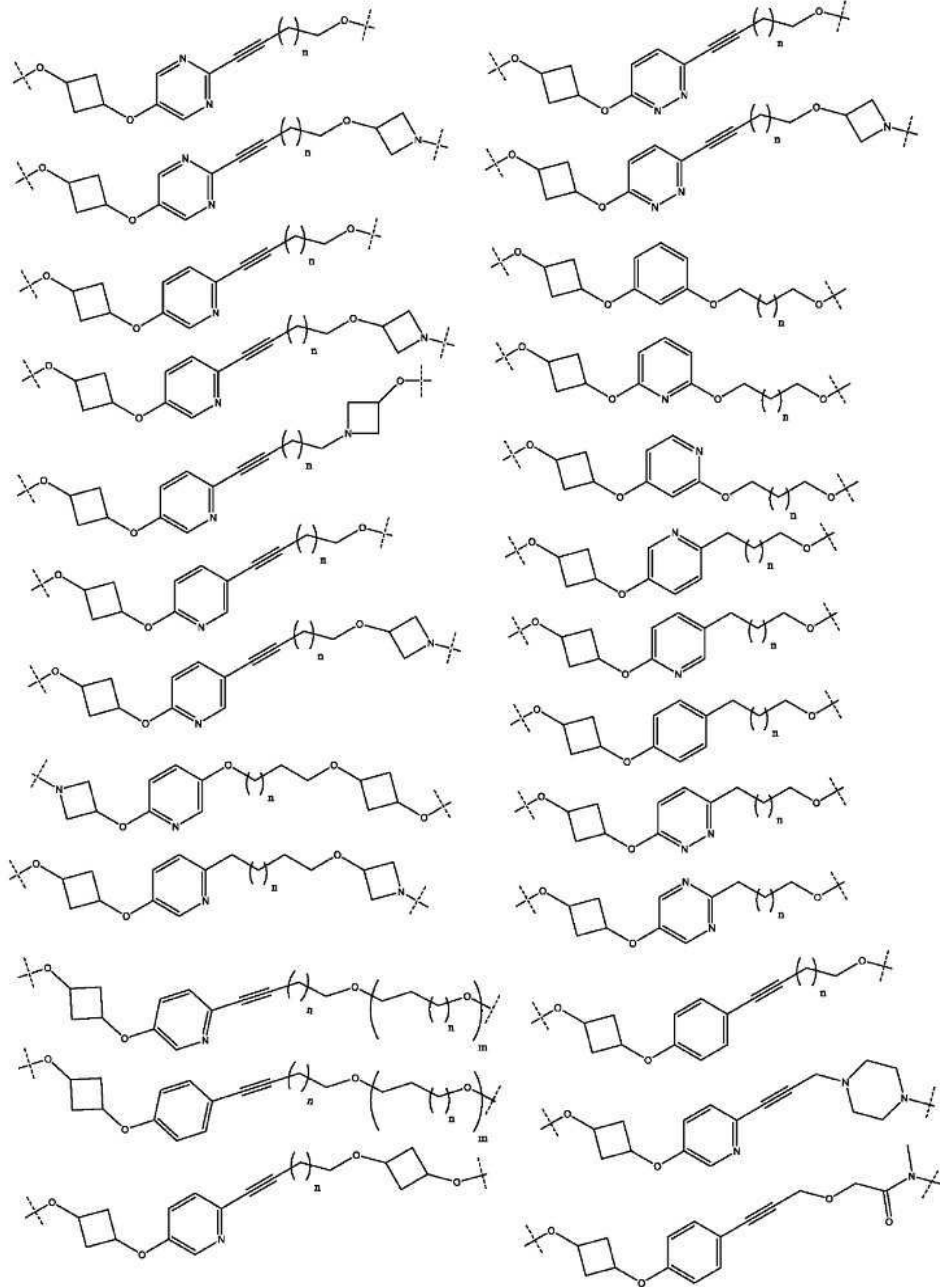




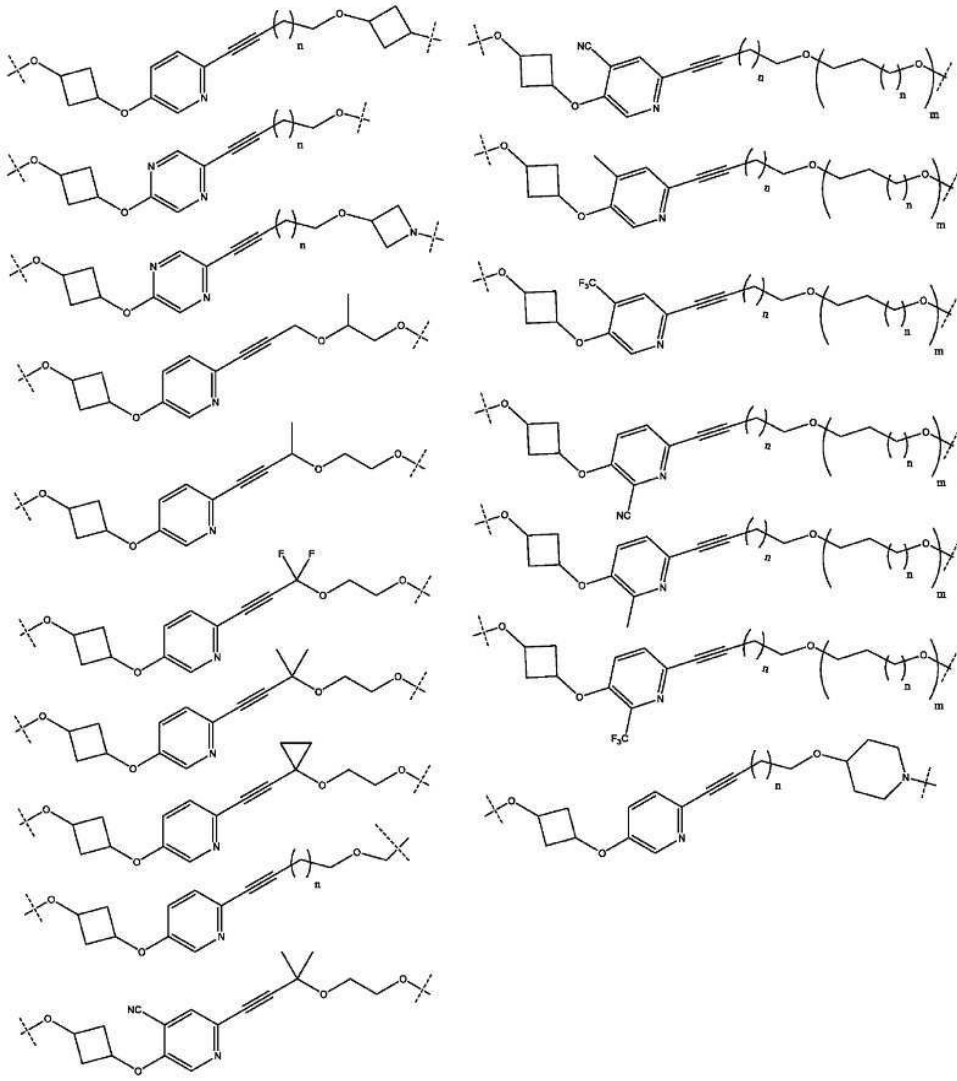
[0248]



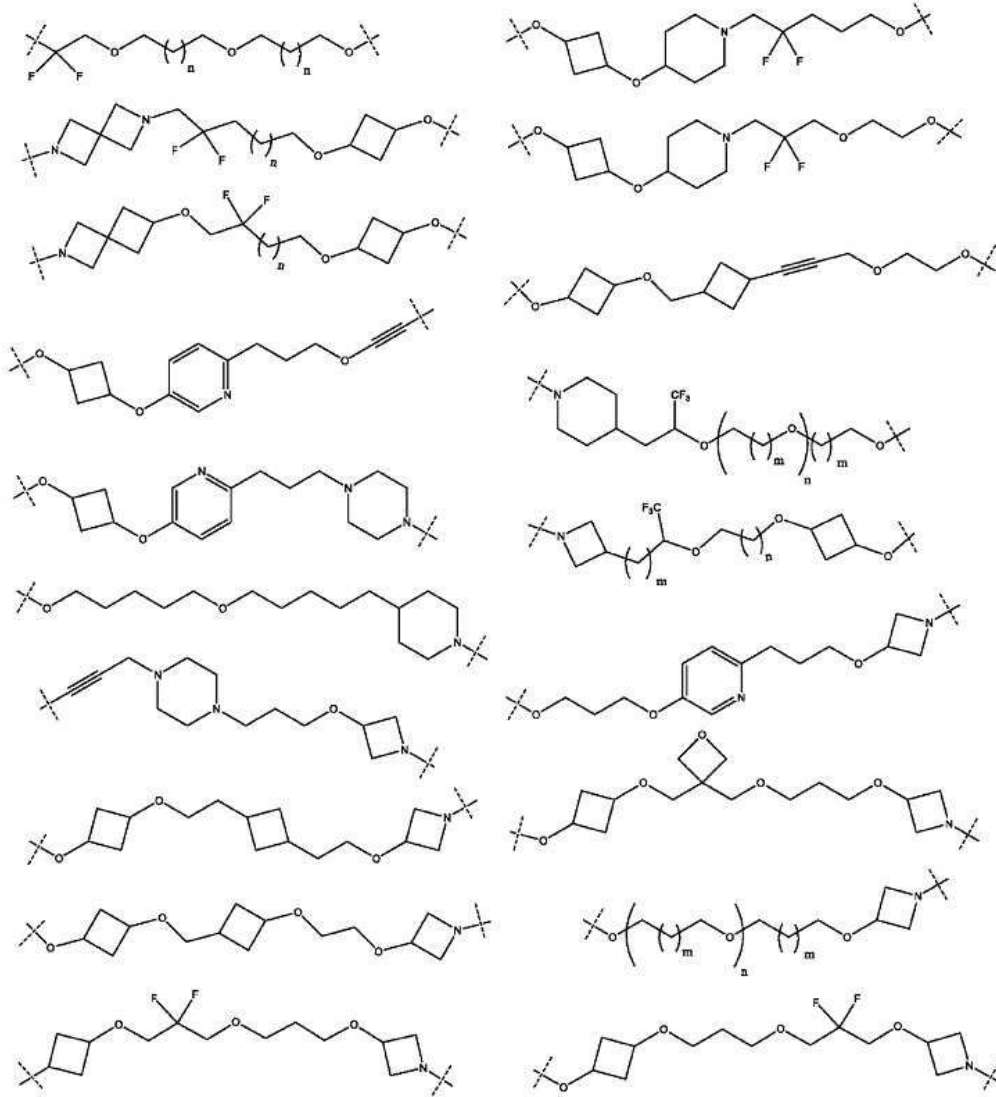
[0249]



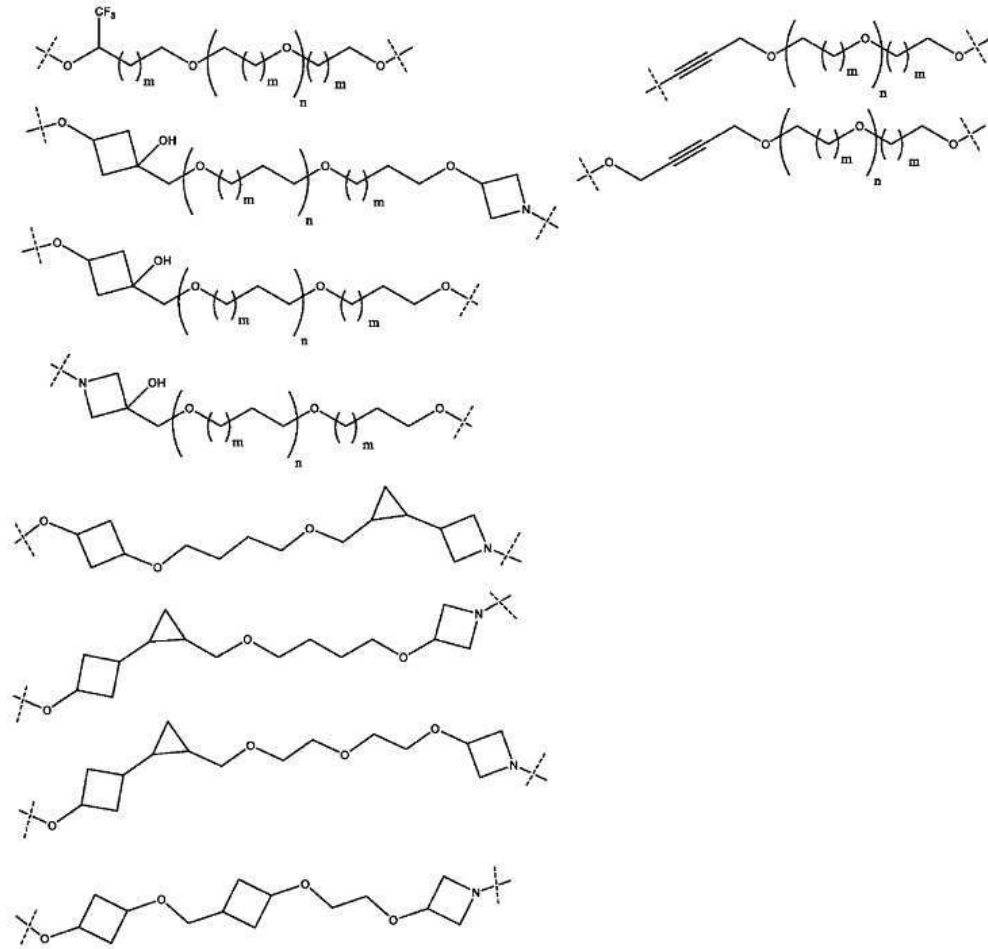
[0250]



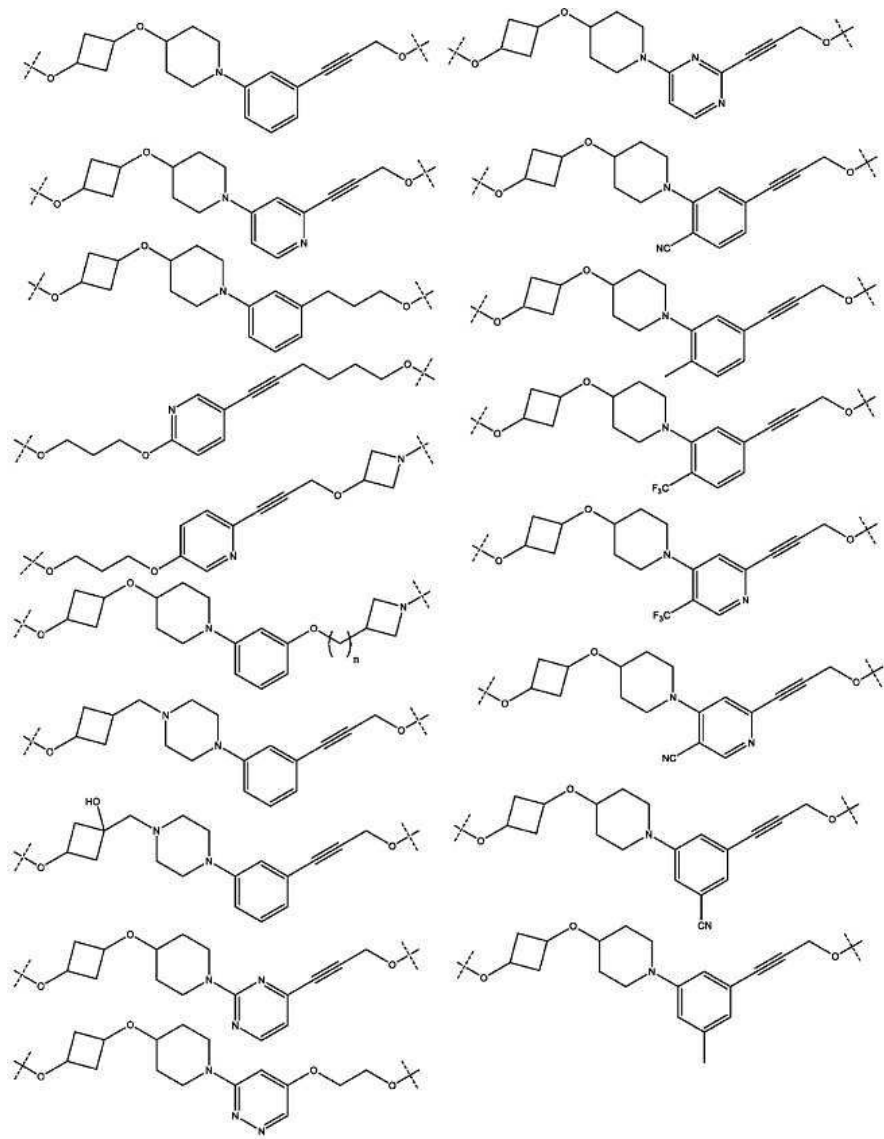
[0251]



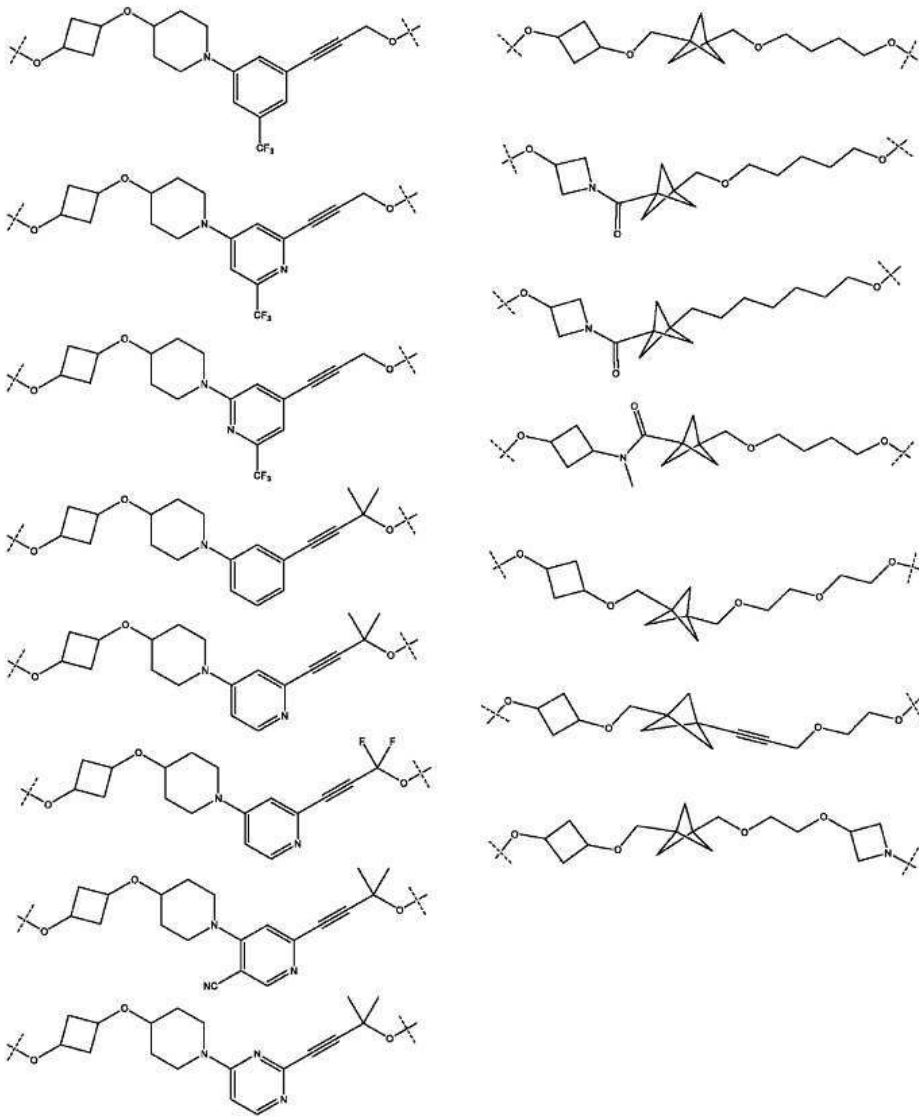
[0252]



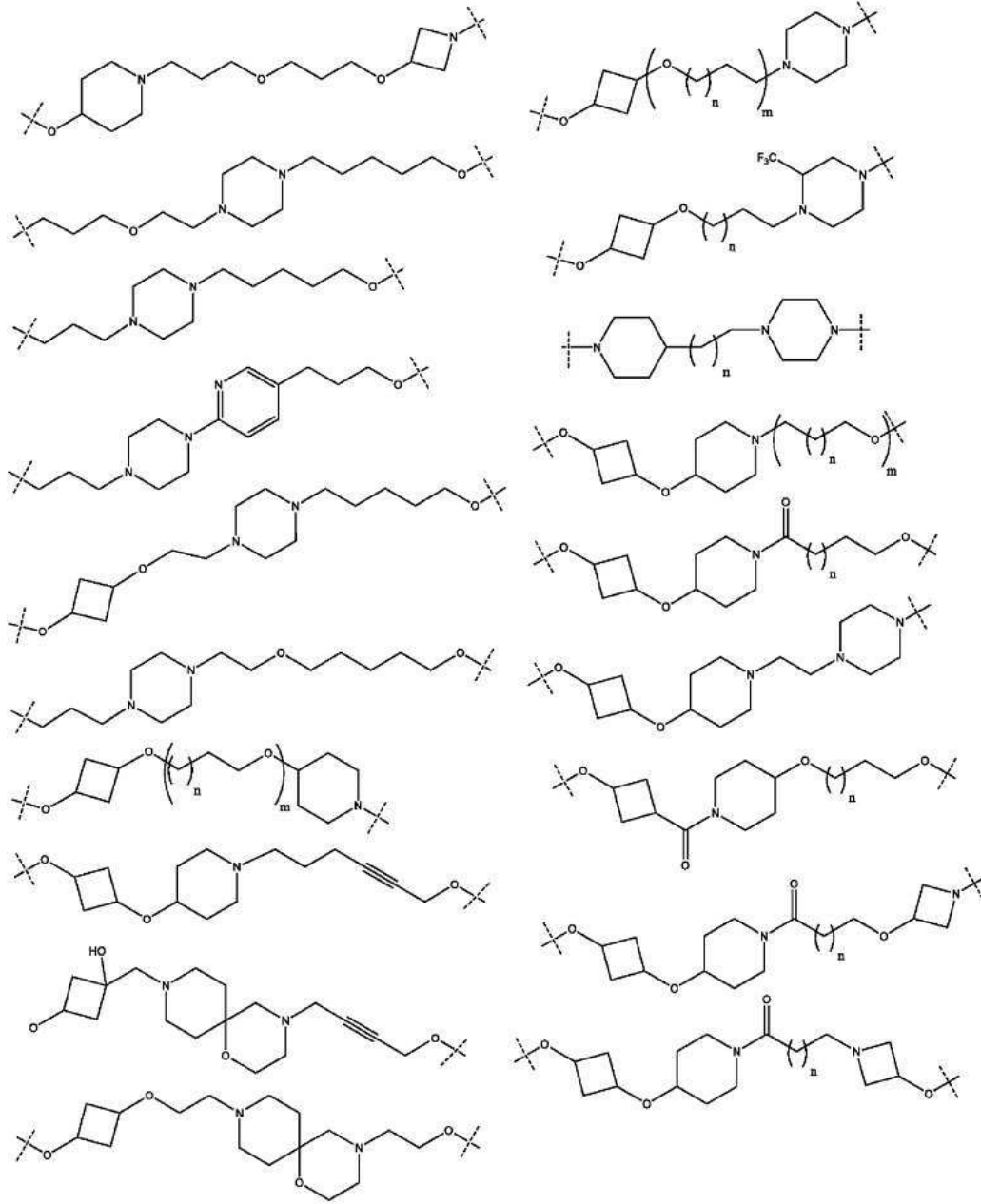
[0253]



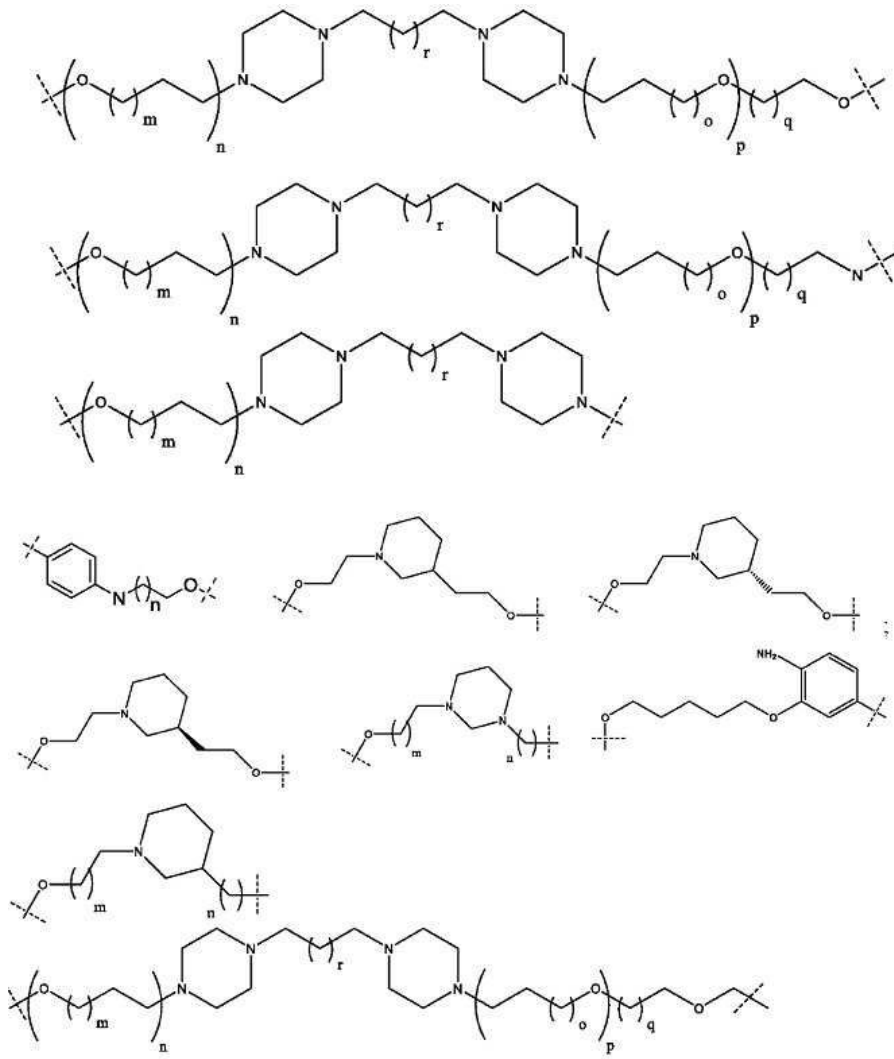
[0254]



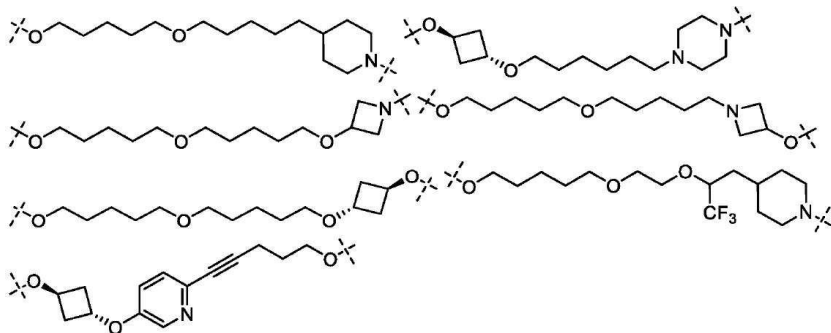
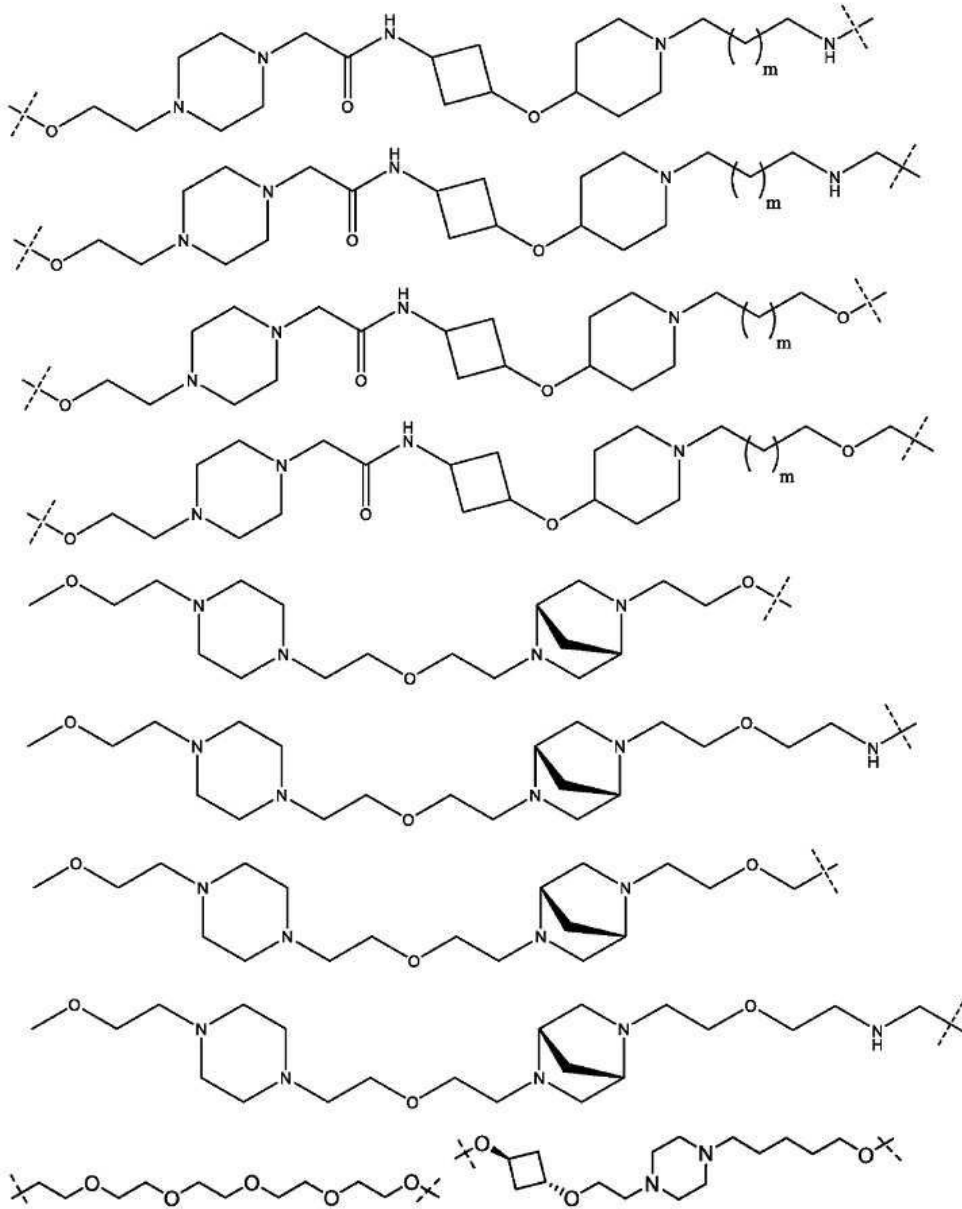
[0255]



[0256]

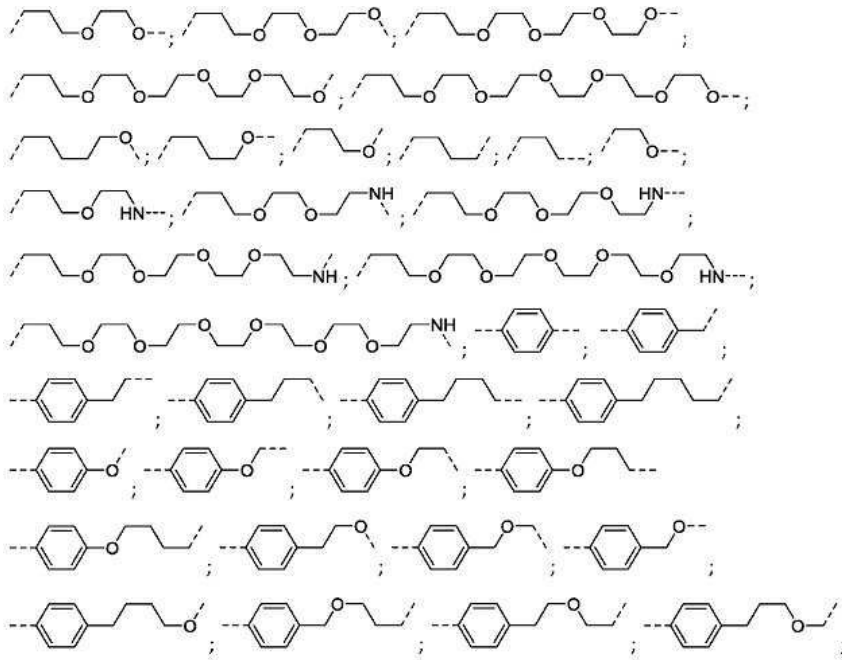


[0257]

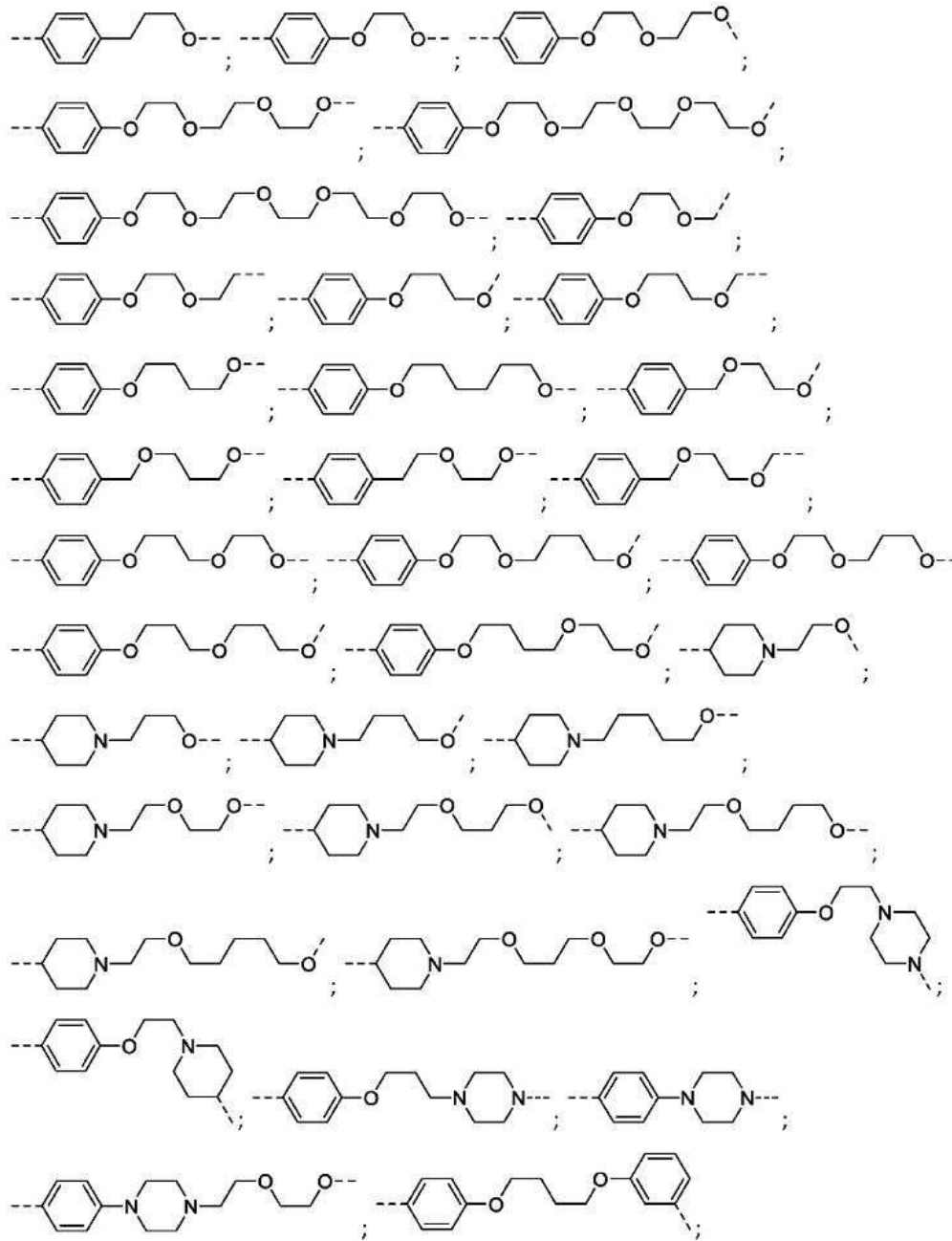


, 각각의 m, n, o, p, q 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다.

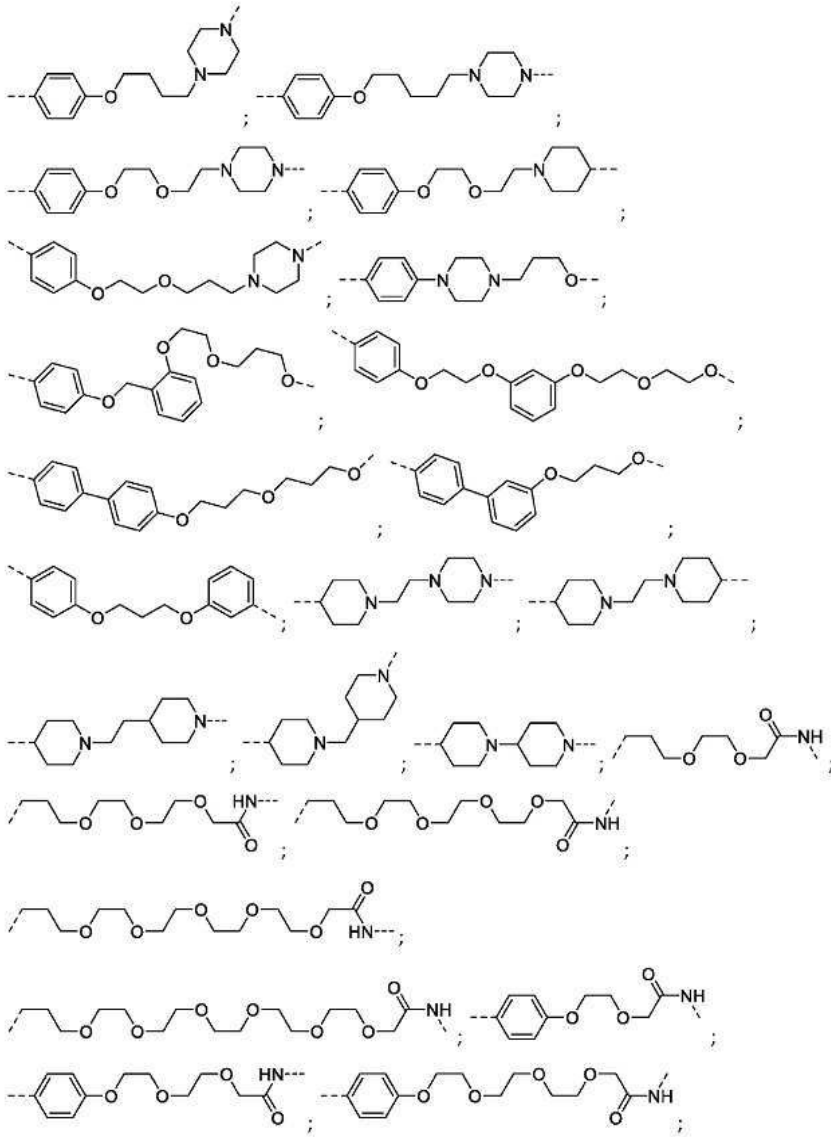
[0260] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, A<sup>1</sup> 기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



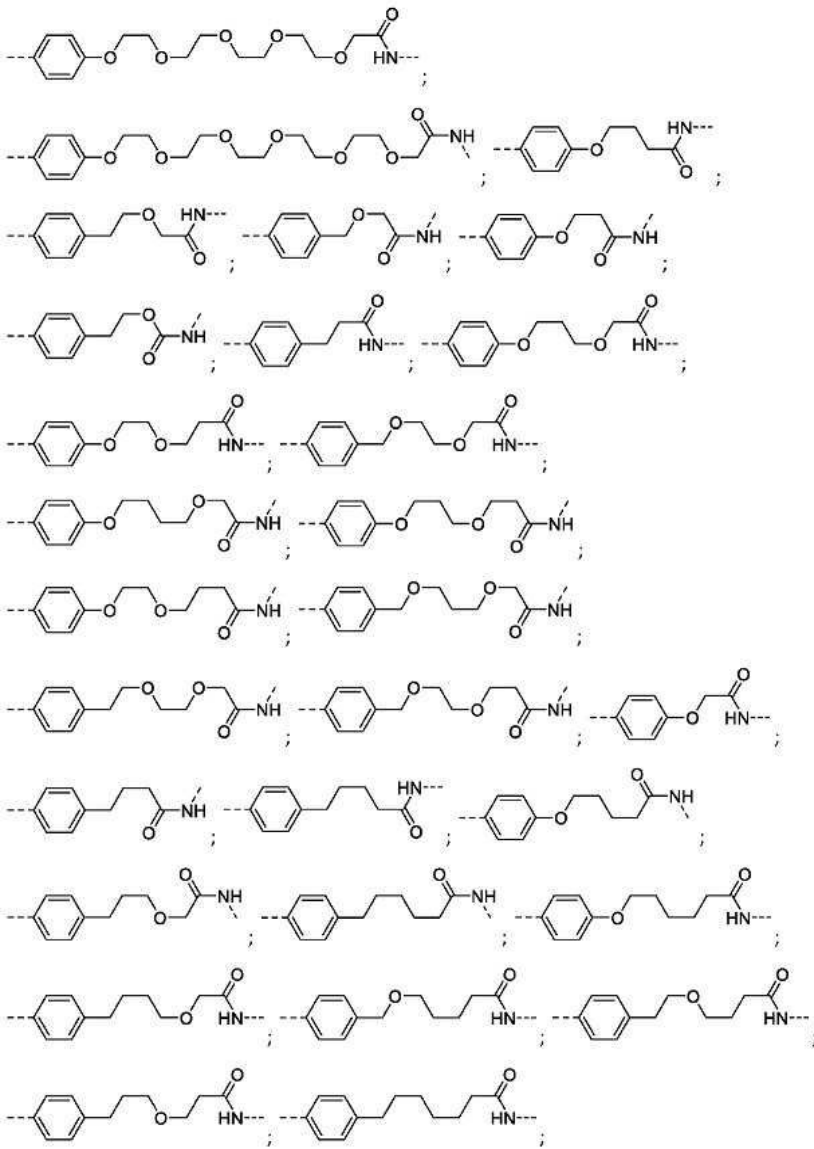
[0261]



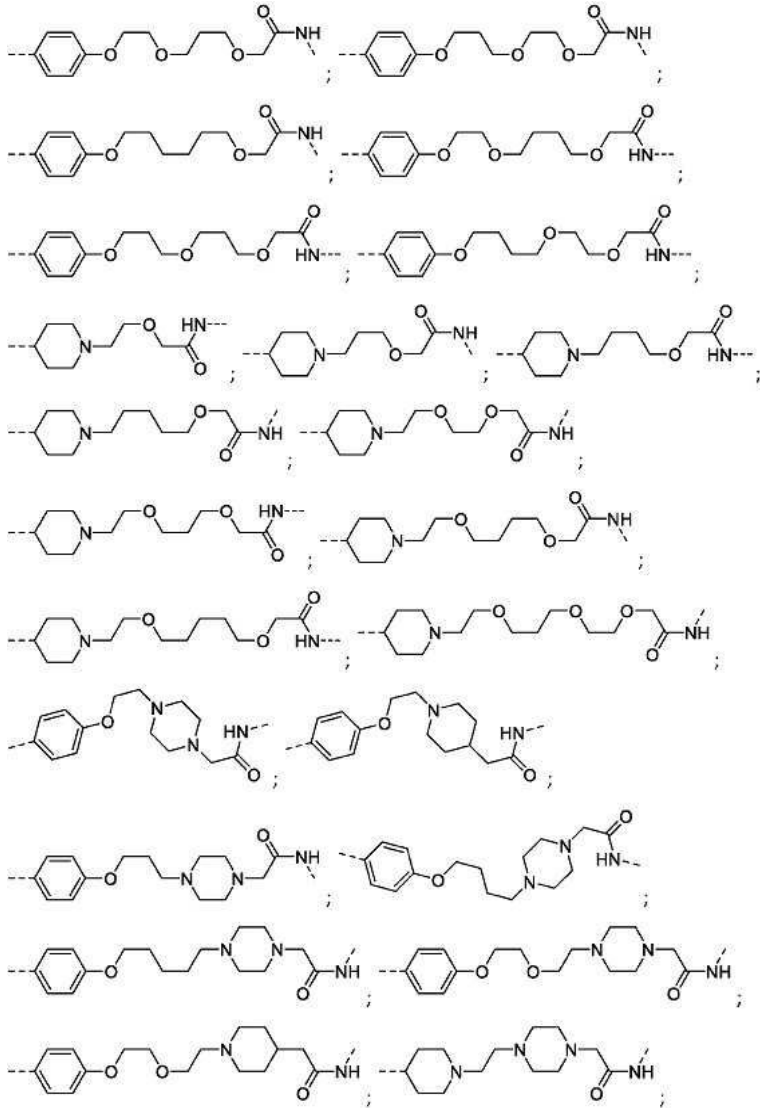
[0262]



[0263]

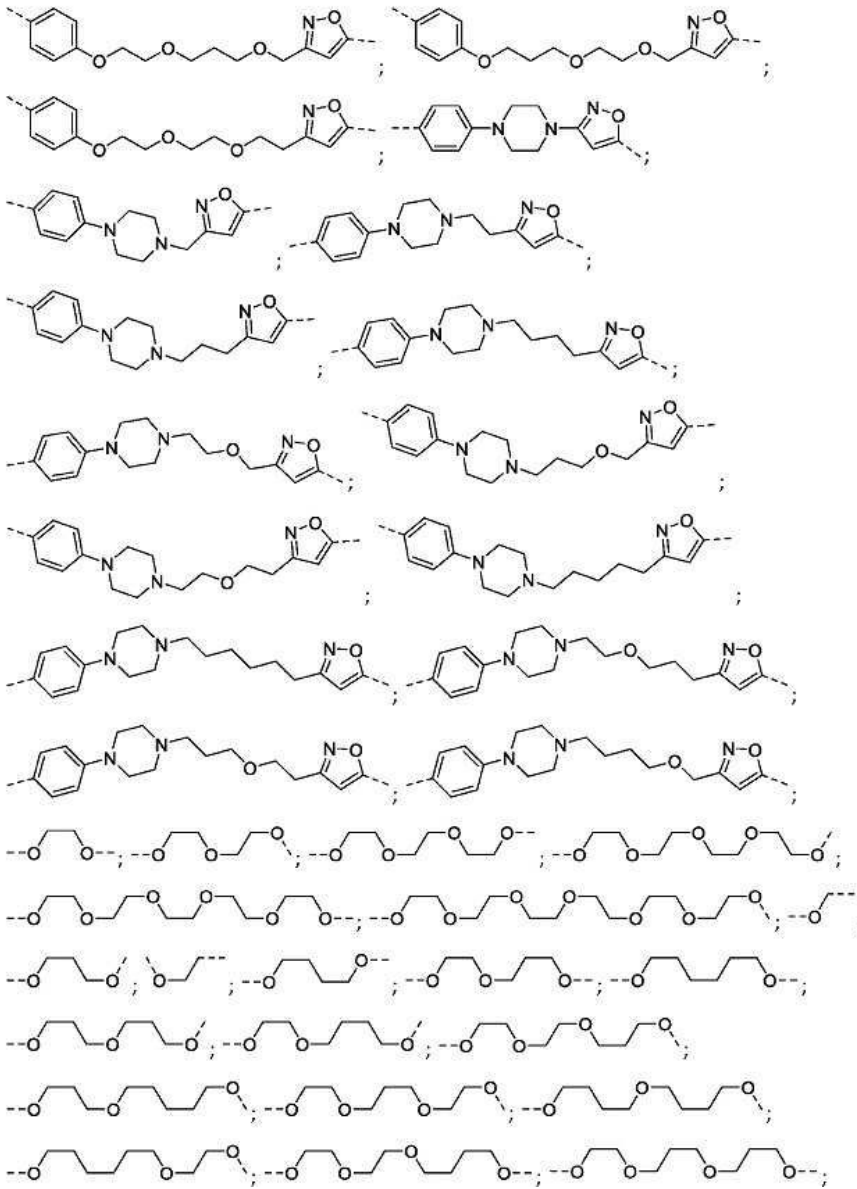


[0264]

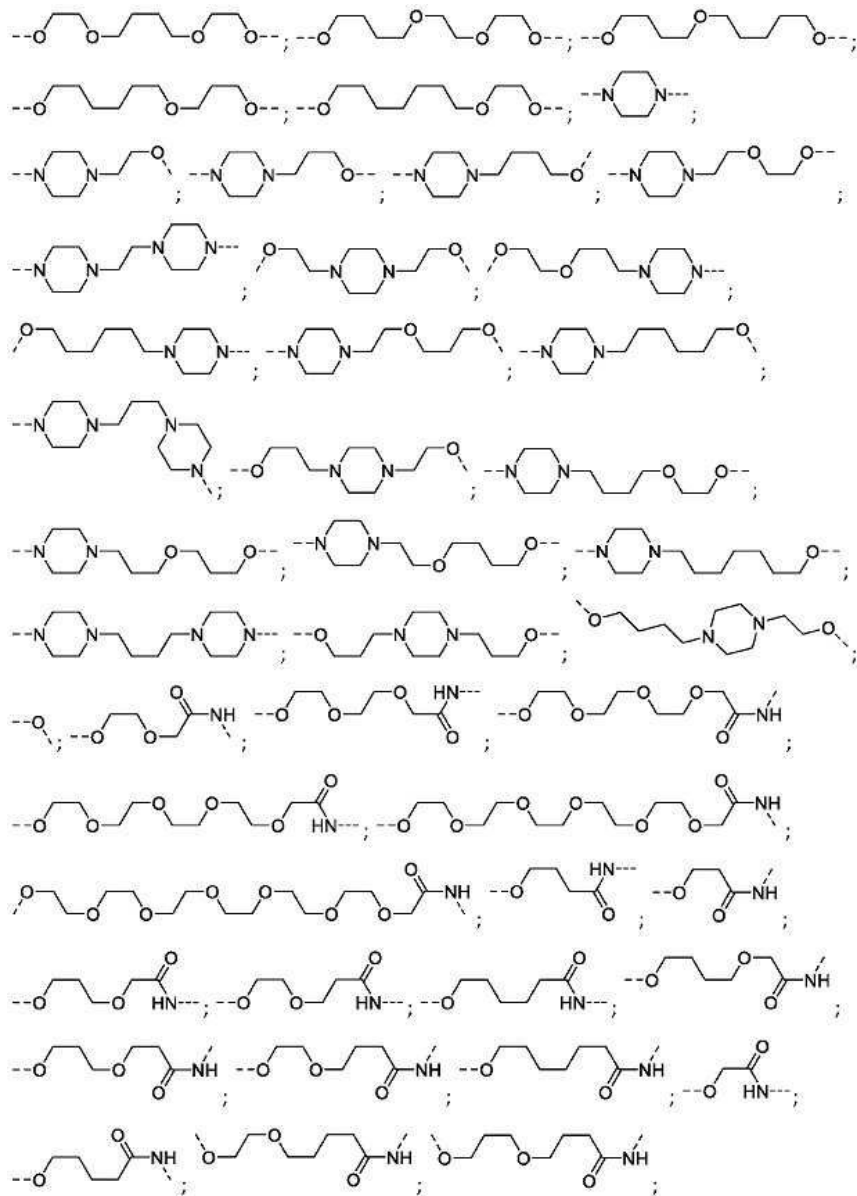


[0265]



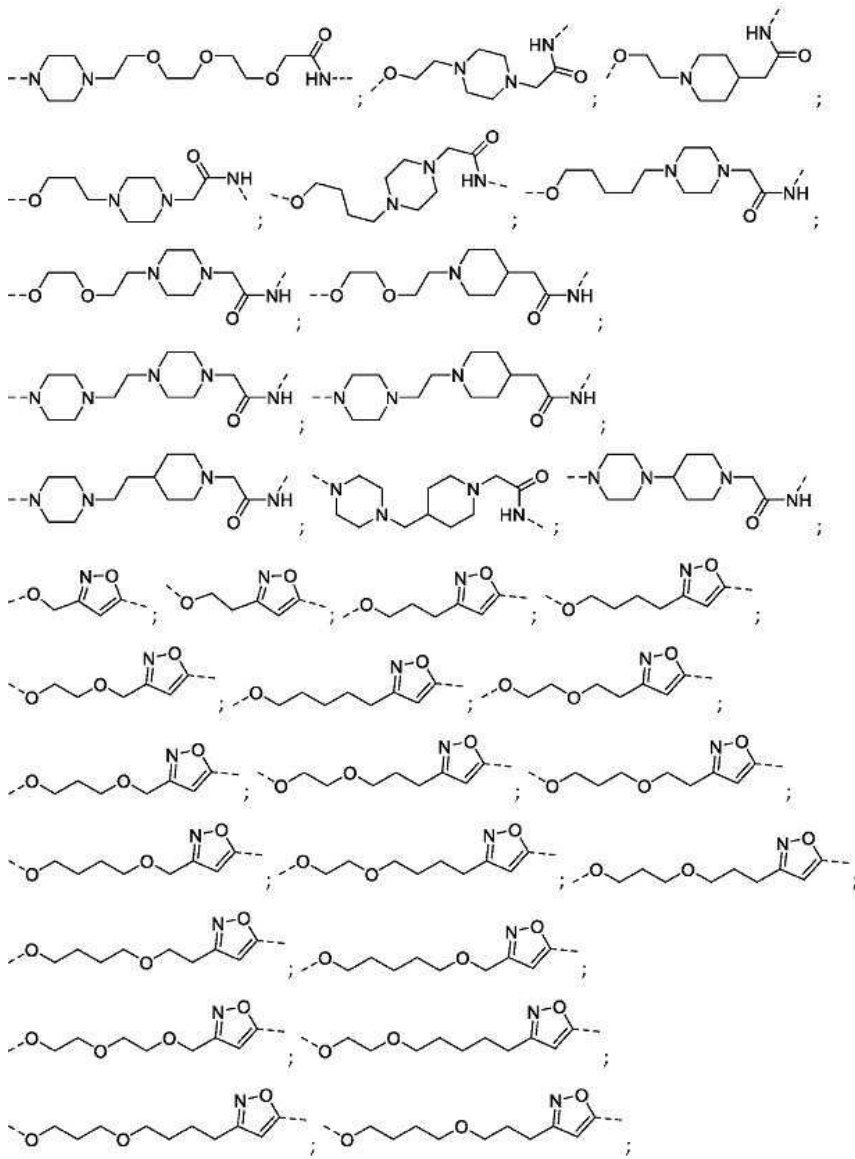


[0267]

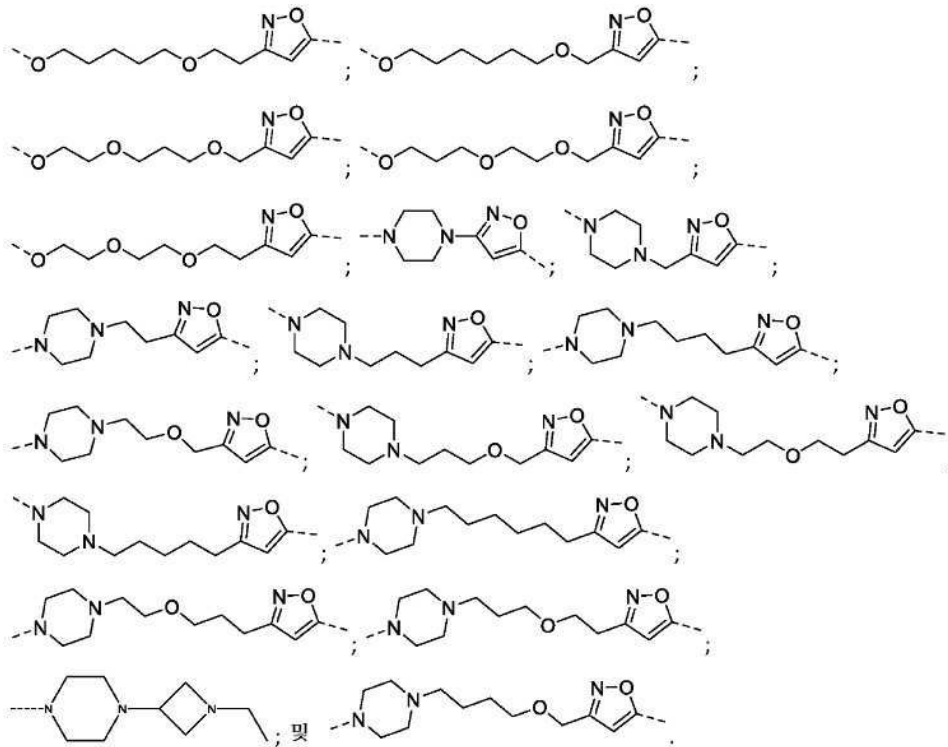


[0268]



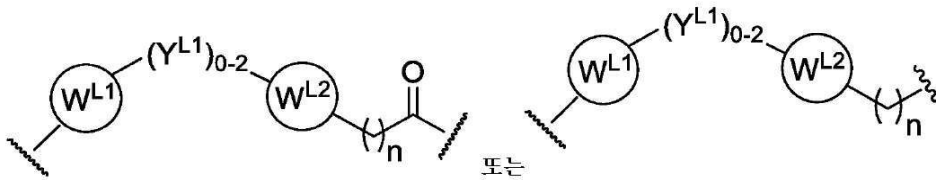


[0270]



[0271]

[0272] 추가적인 실시형태에서, 링커(L)는 이하에 나타내는 구조로부터 선택된 구조를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서, 파선은 PTM 또는 ULM 모이어티에 대한 부착지점을 나타낸다:



[0273]

[0274] 식 중:

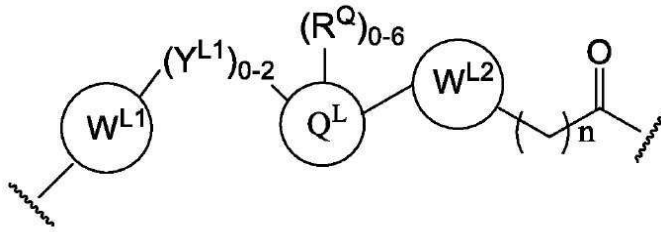
[0275]  $W^{L1}$  및  $W^{L2}$ 는 각각 독립적으로 존재하지 않거나,  $R^0$ 로 선택적으로 치환되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 고리이고, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H, 할로, OH, CN,  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨),  $C_1-C_6$  알콕시(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)이거나, 또는 2개의  $R^0$  기가 이들의 부착된 원자와 함께 취해져서, 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8원 고리계를 형성하고;

[0276]  $Y^{L1}$ 은 각각 독립적으로 결합,  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O; 또는  $C_1-C_6$  알콕시(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)로 대체되며;

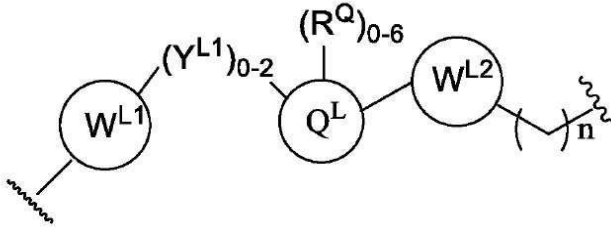
[0277] n은 0 내지 10이고; 그리고

[0278] 파선은 PTM 또는 ULM 모이어티에 대한 부착지점을 나타낸다.

[0279] 추가적인 실시형태에서, 링커(L)는 이하에 나타내는 구조로부터 선택된 구조를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서, 파선은 PTM 또는 ULM 모이어티에 대한 부착지점을 나타낸다:



또는



[0280]

[0281]

식 중:

[0282]

W<sup>L1</sup> 및 W<sup>L2</sup>는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릭, 헤테로사이클릭, C<sub>1-6</sub> 알킬이며, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O, C<sub>1-6</sub> 알켄으로 대체되며, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O, C<sub>1-6</sub> 알킨으로 대체되고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는, O, 각각 R<sup>0</sup>로 선택적으로 치환되는, 이환식, 바이아릴, 바이헤테로아릴 또는 바이헤테로사이클릭으로 대체되며, 각각의 R<sup>0</sup>는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF<sub>3</sub>, 하이드록실, 나이트로, C≡CH, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), C<sub>1-6</sub> 알콕시(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), OC<sub>1-3</sub>알킬(1개 이상의 -F로 선택적으로 치환됨), OH, NH<sub>2</sub>, NR<sup>Y1</sup>R<sup>Y2</sup>, CN이거나, 또는 2개의 R<sup>0</sup>기가 이들이 부착된 원자와 함께 취해져서, 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8원 고리계를 형성하고;

[0283]

Y<sup>L1</sup>은 각각 독립적으로 결합, NR<sup>YL1</sup>, O, S, NR<sup>YL2</sup>, CR<sup>YL1</sup>R<sup>YL2</sup>, C=O, C=S, SO, SO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O; C<sub>1-6</sub> 알콕시(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)로 대체되며;

[0284]

Q<sup>L</sup>은, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 선택적으로 브리지되고, 0 내지 6개의 R<sup>0</sup>로 선택적으로 치환되는 3 내지 6원 지환식 또는 방향족 고리이며, 각각의 R<sup>0</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬이거나(선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 선택적으로 치환됨), 또는 2개의 R<sup>0</sup>기가 이들이 부착된 원자와 함께 취해져서, 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

[0285]

R<sup>YL1</sup>, R<sup>YL2</sup>는 독립적으로 H, OH, C<sub>1-6</sub> 알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실에 의해 선택적으로 치환됨)이거나, 또는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>가 이들이 부착된 원자와 함께 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

[0286]

n은 0 내지 10이고; 그리고

[0287]

파선은 PTM 또는 ULM 모이어티에 대한 부착지점을 나타낸다.

[0288]

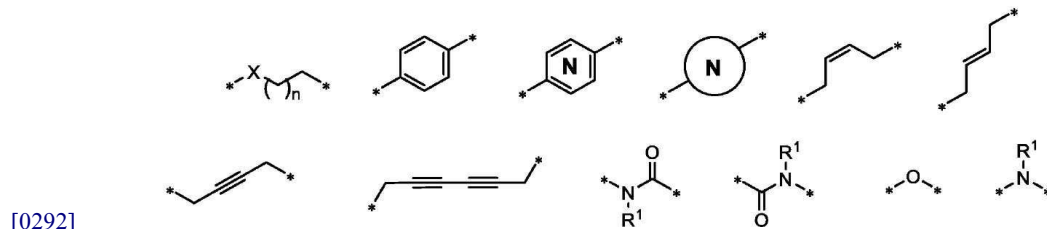
추가적인 실시형태에서, 링커기는 1 내지 약 100개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 약 50개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 25개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 8개의 에틸렌 글리콜 단위 및 1 내지 6개의 에틸렌 글리콜 단위, 2 내지 4 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 선택적으로 치환된 (폴리)에틸렌 글리콜, 또는 선택적으로 치환된, O, N, S, P 또는 Si 원자가 사이에 분산된 선택적으로 치환된 알킬기이다. 특정 실시형태에서, 링커는 아릴, 페닐, 벤질, 알킬, 알킬렌 또는 헤테로사이클기로 치환된다. 특정 실

시형태에서, 링커는 비대칭 또는 대칭일 수 있다.

[0289] 본 명세서에 기재된 화합물의 임의의 실시형태에서, 링커기는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 모이어티일 수 있다. 일 실시형태에서, 링커는 크기가 약 1 내지 약 12개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 10개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 약 6개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 5개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 4개의 에틸렌 글리콜 단위의 범위에 있는 치환된 또는 비치환된 폴리에틸렌 글리콜기이다.

[0290] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 PTM기를 포함하고, 표적 단백질 또는 폴리펩타이드에 결합하고, 유비퀴틴 리가제에 의해 유비퀴틴화되고 ULM 기(예컨대, CLM)에 직접적으로 또는 링커 모이어티 L을 통해 화학적으로 연결되거나, 또는 PTM이 대안적으로 또한 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이고, 상기 기재한 바와 같은 ULM 기와 동일하거나 상이할 수 있으며 ULM 기에 직접적으로 또는 링커 모이어티를 통해 연결된 ULM' 기(예컨대, CLM')이고; 그리고 L은 존재하거나 부재일 수 있고, ULM을 PTM에 화학적으로(공유적으로) 연결하는 상기 기재한 바와 같은 링커 모이어티인, 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물 또는 다형체에 관한 것이다.

[0291] 특정 실시형태에서, 링커기 L은 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 공유 연결된 구조 단위를 포함하는 기이다:



[0292] X는 O, N, S, S(O) 및 SO<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되며; n은 1 내지 5의 정수이고; R<sup>1</sup>은 수소 또는 알킬이

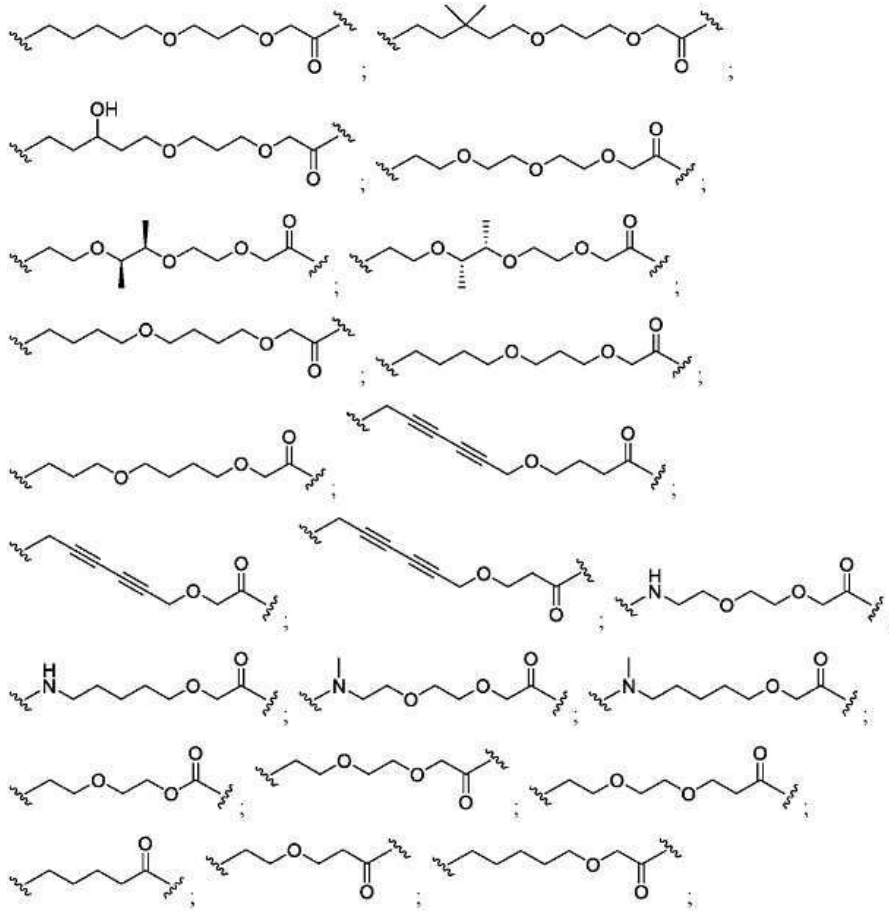
[0293] 는 알킬, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 사이아노로부터 선택된 1 내지 3개의 치

환체로 선택적으로 치환된 단환식- 또는 이환식 아릴 또는 헤테로아릴이며; 는 알킬, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 사이아노로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 단환식- 또는 이환식 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고; 페닐 고리 단편은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 및 사이아노로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 실시형태에서, 링커기 L은 상기 기재한 바와 같이 최대 10개의 공유 연결된 구조적 단위를 포함한다.

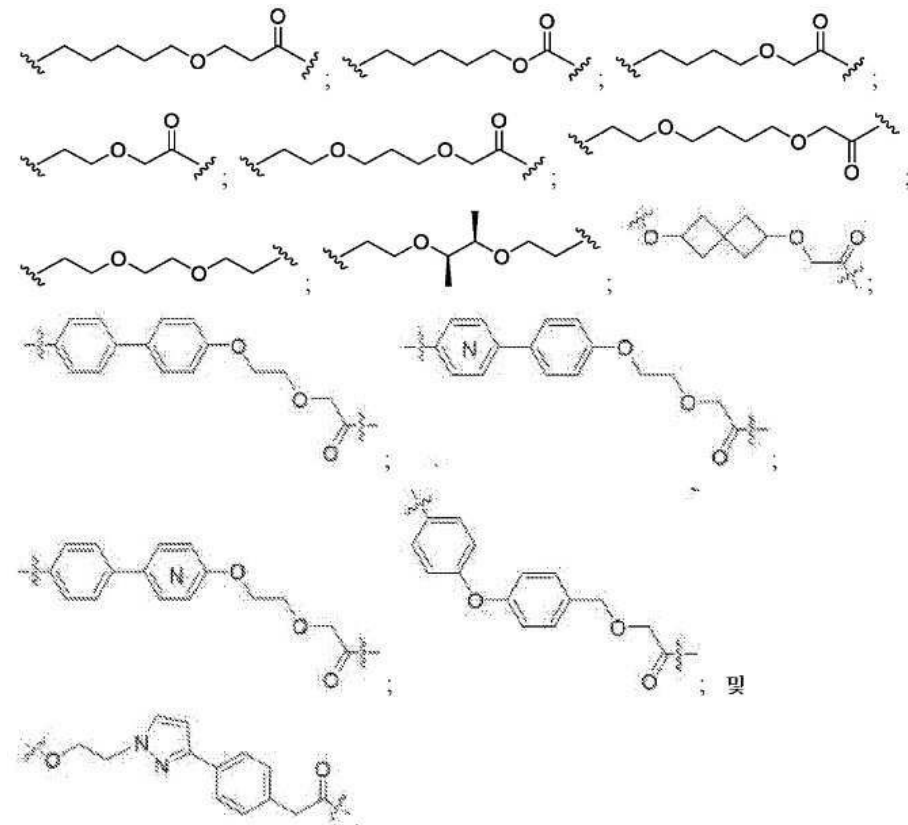
[0294] ULM 기 및 PTM 기가 링커의 화학에 적절하고 안정한 임의의 기를 통해 링커기에 공유적으로 연결될 수 있지만, 본 개시내용의 바람직한 양상에서, 링커는 독립적으로 바람직하게는 아마이드, 에스터, 티오에스터, 케토기, 카바메이트(우레탄), 탄소 또는 에터를 통해 ULM 기 및 PTM 기에 공유결합되며, 이들 기 각각은 유비퀴틴 리가제 상의 ULM 기 및 분해될 표적 단백질 상의 PTM 기의 최대 결합을 제공하기 위해 ULM 기 및 PTM 기 상의 어디에서나 삽입될 수 있다. (특정 양상에서, PTM 기가 ULM 기인 경우에, 분해를 위한 표적 단백질은 유비퀴틴 리가제 그 자체일 수 있다는 것을 주목한다). 특정 바람직한 양상에서, 링커는 ULM 및/또는 PTM 기 상의 선택적으로 치환된 알킬, 알킬렌, 알켄 또는 알킨기, 아릴기 또는 헤테로사이클릭기에 연결될 수 있음.

[0295] 추가적인 실시형태에서, q는 1 내지 100, 1 내지 90, 1 내지 80, 1 내지 70, 1 내지 60, 1 내지 50, 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 20, 또는 1 내지 10의 정수이다.

[0296] 특정 실시형태에서, 링커(L)는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0297]



[0298]

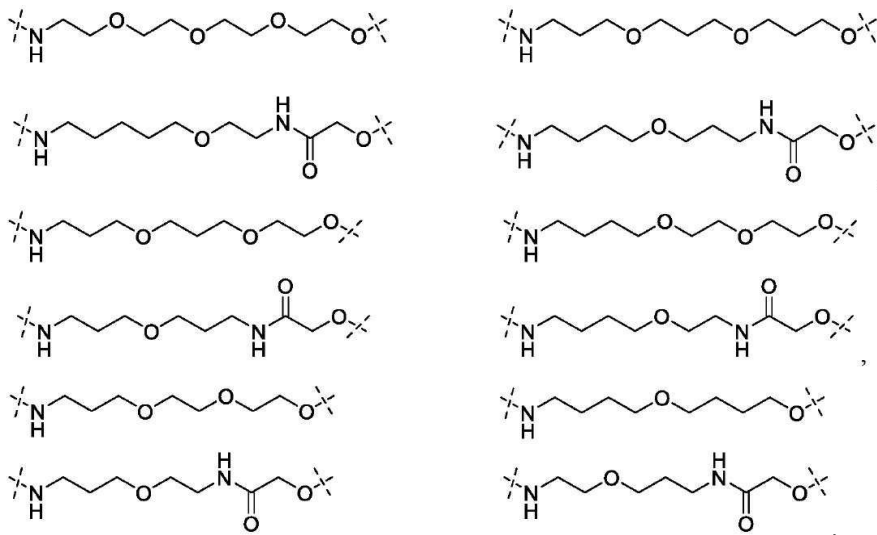
[0299] 추가적인 실시형태에서, 링커기는 1 내지 약 100개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 약 50개의 에틸렌 글리콜

단위, 1 내지 약 25개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 8개의 에틸렌 글리콜 단위 및 1 내지 6개의 에틸렌 글리콜 단위, 2 내지 4 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 선택적으로 치환된 (폴리)에틸렌 글리콜, 또는 선택적으로 치환된, O, N, S, P 또는 Si 원자가 사이에 분산된 선택적으로 치환된 알킬기이다. 특정 실시형태에서, 링커는 아릴, 페닐, 벤질, 알킬, 알킬렌 또는 헤테로사이클기로 치환된다. 특정 실시형태에서, 링커는 비대칭 또는 대칭일 수 있다.

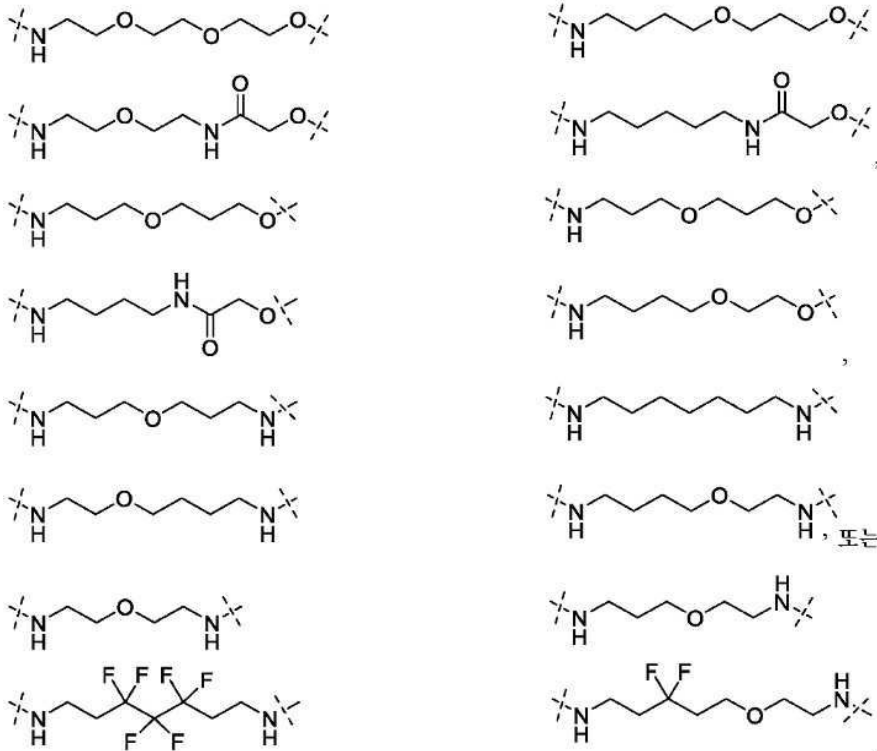
[0300] 본 명세서에 기재된 화합물의 임의의 실시형태에서, 링커기는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 모이티입일 수 있다. 일 실시형태에서, 링커는 크기가 약 1 내지 약 12개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 10개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 약 6개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 5개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 4개의 에틸렌 글리콜 단위의 범위에 있는 치환된 또는 비치환된 폴리에틸렌 글리콜기이다.

[0301] CLM(또는 ULM) 기 및 PTM 기가 링커의 화학에 적절하고 안정한 임의의 기를 통해 링커기에 공유적으로 연결될 수 있지만, 본 개시내용의 바람직한 양상에서, 링커는 독립적으로 바람직하게는 아마이드, 에스터, 티오에스터, 케토기, 카바메이트(우레탄), 탄소 또는 에터를 통해 CLM 기 및 PTM 기에 공유결합되며, 이들 기 각각은 유비퀴틴 리가제 상의 CLM 기 및 분해될 표적 단백질 상의 PTM 기의 최대 결합을 제공하기 위해 CLM 기 및 PTM 기 상의 어디에서나 삽입될 수 있다. (특정 양상에서, PTM 기가 ULM 기인 경우에, 분해를 위한 표적 단백질은 유비퀴틴 리가제 그 자체일 수 있다는 것을 주목한다). 특정 바람직한 양상에서, 링커는 CLM 및/또는 PTM 기 상의 선택적으로 치환된 알킬, 알킬렌, 알켄 또는 알킨기, 아릴기 또는 헤테로사이클릭기에 연결될 수 있음.

[0302] 특정 실시형태에서, "L"은 4 내지 24개의 선형 원자를 갖는 선형 쇠일 수 있고, 선형 쇠에서 탄소 원자는 다음과 같이 산소, 질소, 아마이드, 플루오린화된 탄소 등으로 치환될 수 있다:



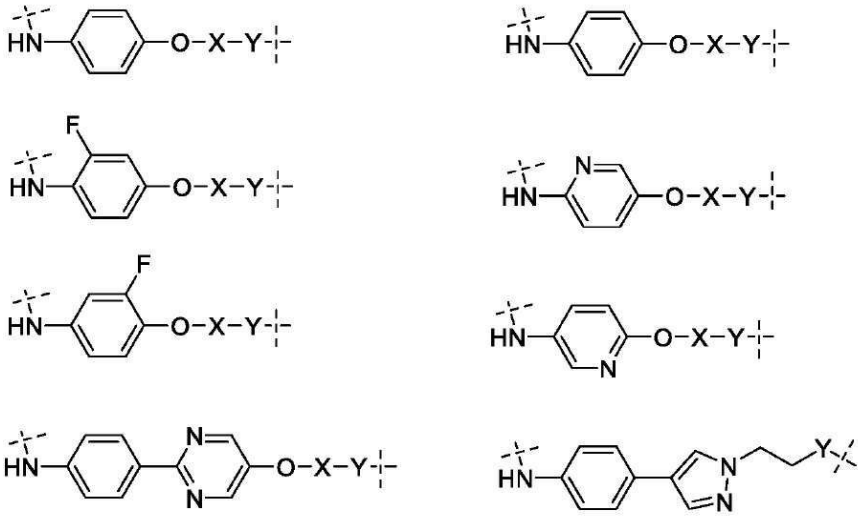
[0303]



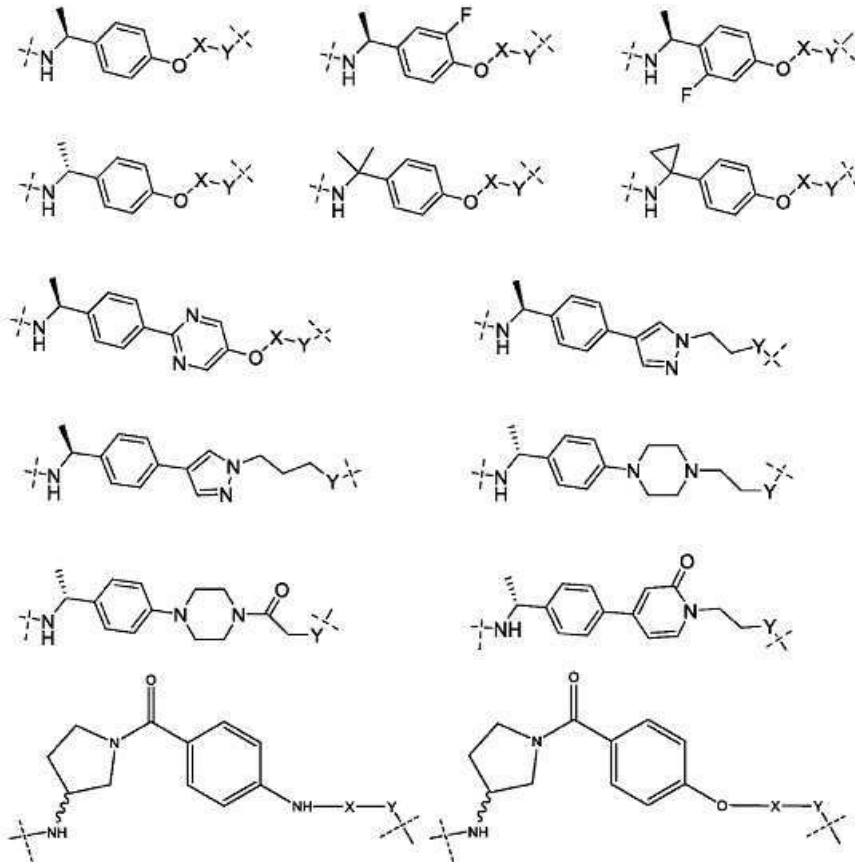
[0304]

[0305]

특정 실시형태에서, "L"은 비선형쇄일 수 있고, 지방족 또는 방향족 또는 헤테로방향족 환식 모이어티일 수 있고, "L"의 일부 예는 다음을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:



[0306]



[0307]

[0308]

[0309]

[0310]

[0311]

[0312]

[0313]

식 중:

상기 구조에서 "X"는 2 내지 14 범위의 원자를 갖는 선형쇄일 수 있고, 언급된 쇠는 헤테로원자, 예컨대, 산소를 함유할 수 있으며; 그리고

상기 구조에서 "Y"는 O, N, S(O)<sub>n</sub> (n=0, 1, 2)일 수 있다.

**예시적인 PTM**

본 개시내용의 바람직한 양상에서, PTM 기는 표적 단백질에 결합하는 기이다. PTM 기의 표적은 종류가 많으며, 서열의 적어도 일부가 세포에서 발견되고 PTM 기에 결합할 수 있도록 세포에서 발견되는 단백질로부터 선택된다. 용어 "단백질"은 이들이 본 개시내용에 따른 PTM 기에 결합할 수 있는 충분한 길이의 올리고펩타이드 및 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 본 명세서에 달리 기재된 바와 같은 바이러스, 박테리아 또는 진균을 포함하는 진핵 시스템 또는 미생물 시스템에서 임의의 단백질은 본 개시내용에 따른 화합물에 의해 매개된 유비퀴틴화를 위한 표적이다. 바람직하게는, 표적 단백질은 진핵 단백질이다. 특정 양상에서, 단백질 결합 모이어티는 환자 또는 대상체에서 또는 진단 분석에서 데할로게나제 효소에 공유 결합할 수 있는 할로알칸(바람직하게는 적어도 하나의 할로기, 바람직하게는 알킬기의 원위 말단에서의, 즉, 링커 또는 CLM 기로부터 떨어진 할로기로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기)이다.

본 개시내용에 따른 PTM 기는, 예를 들어, 단백질에 특이적으로 결합하는(표적 단백질에 결합하는) 임의의 모이어티를 포함하고, 소분자 표적 단백질 모이어티의 다음의 비제한적 예를 포함한다: 많은 것들 중에서도, Hsp90 저해제, 키나제 저해제, 안드로겐 수용체 저해제, HDM2 & MDM2 저해제, 인간 BET 브로모도메인-함유 단백질을 표적화하는 화합물, HDAC 저해제, 인간 라이신 메틸트랜스퍼라제 저해제, 혈관신생 저해제, 핵 호르몬 수용체 화합물, 면역억제 화합물 및 아릴 탄화수소 수용체(AHR)를 표적화하는 화합물. 이하에 기재하는 조성물은 이들 9가지 유형의 소분자 표적 단백질 결합 모이어티의 일부 구성원을 예시한다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 모이어티는 또한 이들 조성물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 용매화물 및 다형체뿐만 아니라 관심 대상의 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 포함한다. 이들 결합 모이어티는 유비퀴틴화 및 분해를 위해 유비퀴틴 리가제에 근접하여 (단백질 표적 모이어티에 결합된) 표적 단백질을 제공하기 위해 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티 바람직하게는 링커를 통해 연결된다.

- [0314] 단백질 표적 모이어티 또는 PTM기에 결합하고 유비퀴틴 리가제 상에서 작용하거나 이에 의해 분해될 수 있는 임의의 단백질은 본 개시내용에 따른 표적 단백질이다. 일반적으로, 표적 단백질은, 예를 들어, 구조적 단백질, 수용체, 효소, 세포 표면 단백질, 세포의 통합된 작용에 적절한 단백질, 예를 들어, 촉매 활성, 방향화효소 활성, 운동 활성, 헬리카제 활성, 대사 과정(동화작용 및 이화작용), 항산화제 활성, 단백질 분해에 관여하는 단백질, 생합성, 키나제 활성, 산화환원효소 활성, 트랜스퍼라제 활성, 가수분해효소 활성, 리가제 활성, 아이소머라제 활성, 리가제 활성, 효소 조절제 활성, 신호 변환자 활성, 구조 분자 활성, 결합 활성(단백질, 지질 탄수화물), 수용체 활성, 세포 운동성, 막 융합, 세포 통신, 생물학적 과정의 조절, 발생, 세포 분화, 자극에 대한 반응, 거동 단백질, 세포 접착 단백질, 세포사에 관여하는 단백질, 수송에 관여하는 단백질(단백질 수송체 활성, 핵 수송, 이온 수송체 활성을 포함), 통로 수송체 활성, 담체 활성, 투과 효소 활성, 분비 활성, 전자 수송체 활성, 발병, 사페론 조절자 활성, 핵산 결합 활성, 전자 조절자 활성, 세포의 조직화 및 생물발생 활성, 번역 조절자 활성을 갖는 단백질을 포함할 수 있다. 관심 대상의 단백질은 수많은 것들 중에서도 약물 요법을 위한 표적으로서 인간, 가축 동물을 포함하는 다른 동물, 항생제 및 다른 항균제에 대한 표적의 결정을 위한 미생물 및 식물, 및 심지어 바이러스를 포함하는 진핵 및 원핵생물로부터의 단백질을 포함할 수 있다.
- [0315] 또 다른 실시형태에서, PTM 기는 할로알킬기이되, 상기 알킬기는 일반적으로 길이가 약 1 또는 2개의 탄소 내지 약 12개의 탄소, 종종 길이가 약 2 내지 10개의 탄소, 종종 길이가 약 3개의 탄소 내지 약 8개의 탄소, 더 흔하게는 길이가 약 4개 초과와 탄소 내지 약 6개의 탄소의 크기 범위에 있다. 할로알킬기는 일반적으로 선형 알킬기(분지쇄 알킬기가 또한 사용될 수 있지만)이고, 적어도 하나의 할로겐 기, 바람직하게는 단일 할로겐 기, 종종 단일 염소 기로 말단 캡핑된다. 본 개시내용에서 사용하기 위한 할로알킬 PT 기는 바람직하게는 화학적 구조  $-(CH_2)_v-$ 할로로 나타내며, 여기서 v는 2 내지 약 12, 종종 약 3 내지 약 8, 더 흔하게는 약 4 내지 약 6의 임의의 정수이다. 할로는 임의의 할로겐일 수 있지만, 바람직하게는 Cl 또는 Br, 더 흔하게는 Cl이다.
- [0316] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물의 라이브러리를 제공한다. 라이브러리는 하나 초과와 화합물을 포함하되, 각각의 조성물은 A 내지 B의 화학식을 갖고, A는 유비퀴틴 경로 단백질 결합 모이어티(바람직하게는, 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 E3 유비퀴틴 리가제 모이어티)이고, B는 분자 라이브러리의 단백질 결합 구성원이며, A는 (바람직하게는, 링커 모이어티를 통해) B에 결합되고, 유비퀴틴 경로 단백질 결합 모이어티는 유비퀴틴 경로 단백질, 특히, E3 유비퀴틴 리가제, 예컨대, 세레브론을 인식한다. 특정 실시형태에서, 라이브러리는 무작위 표적 단백질 결합 요소(예를 들어, 화학적 화합물 라이브러리)에 결합된 특정 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티를 함유한다. 이렇게 해서, 표적 단백질은 미리 결정되지 않으며, 유비퀴틴 리가제에 의한 분해 시 표적으로서 추정 단백질 결합 요소의 활성 및 이의 약학적 값을 결정하는 데 사용될 수 있다.
- [0317] 본 개시내용은 단백질 조절 장애가 있고, 환자가 단백질의 분해로부터 유익을 얻는 임의의 질환 상태 및/또는 병태를 포함하는 다수의 질환 상태 및/또는 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0318] 추가적인 양상에서, 본 발명은 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 또는 부형제, 및 선택적으로 추가적인 생활성제를 포함하는 치료적 조성물을 제공한다. 치료적 조성물은 환자 또는 대상체, 예를 들어, 동물, 예컨대, 인간에서 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 병태를 치료하거나 또는 개선시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료적 조성물은 질환, 예를 들어, 암(예컨대, 전립선암) 및 케네디병의 치료 또는 개선을 위한 관심 대상의 단백질의 분해를 유발하는 데 사용될 수 있다. 특정 추가적인 실시형태에서, 질환은 전립선암이다.
- [0319] 대안의 양상에서, 본 개시내용은 질환 상태 또는 병태가 조절되는 것을 통해 단백질 또는 폴리펩타이드를 분해 시킴으로써 질환 상태의 치료 또는 질환 또는 병태 증상의 개선이 필요한 대상체에서 질환 상태를 치료하거나 질환 또는 병태 증상을 개선시키는 방법에 관한 것이며, 상기 환자 또는 대상체에게 유효량, 예를 들어, 치료적 유효량의 적어도 하나의 본 명세서에 상기 기재된 바와 같은 화합물을, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 또는 부형제, 및 선택적으로 추가적인 생활성제와 병용하여 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에서 질환 또는 장애 또는 이의 증상을 치료하거나 개선시키는 데 유효하다. 본 개시내용에 따른 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 적어도 1종의 화합물의 투여에 의해 암을 포함하는 매우 다수의 질환 상태 또는 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 질환 상태 또는 병태는 미생물 제제 또는 다른 외인성 제제, 예컨대, 바이러스, 박테리아, 진균, 원생동물 또는 다른 미생물에 의해 야기된 질환일 수 있거나, 질환 상태 및/또는 병태를 야기하는 단백질의 과발현에 의해 야기되는 질환 상태일 수 있다.
- [0320] 다른 양상에서, 본 발명은 본 개시내용에 따른 화합물을 이용하여 생물학적 시스템에서 관심 대상의 단백질의

분해 효과를 확인하는 방법을 제공한다.

[0321] 용어 "표적 단백질"은 본 개시내용에 따른 화합물에 대한 결합 및 이하의 유비퀴틴 리가제에 의한 분해에 대한 표적인 단백질 또는 폴리펩타이드를 기재하는 데 사용된다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 모이어티는 또한 이들 조성물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 용매화물 및 다형체뿐만 아니라 관심 대상의 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 포함한다. 이들 결합 모이어티는 링커기 L을 통해 CLM 또는 ULM 기에 연결된다.

[0322] 단백질 표적 모이어티에 결합되고 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티에 결합하는 리가제에 의해 분해될 수 있는 표적 단백질은 임의의 단백질 또는 펩타이드(이의 단편, 이의 유사체 및/또는 이의 상동체를 포함)를 포함한다. 표적 단백질은 구조적, 조절, 호르몬, 효소, 유전자, 면역학적, 수축성, 저장, 수송 및 신호 전달을 포함하는 임의의 생물학적 작용 또는 활성을 갖는 단백질 및 펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 표적 단백질은 구조적 단백질, 수용체, 효소, 세포 표면 단백질, 세포의 통합된 작용에 적절한 단백질, 예를 들어, 촉매 활성, 방향화효소 활성, 운동 활성, 헬리카제 활성, 대사 과정(동화작용 및 이화작용), 항산화제 활성, 단백질 분해에 관여하는 단백질, 생합성, 키나제 활성, 산화환원효소 활성, 트랜스퍼라제 활성, 가수분해효소 활성, 리가제 활성, 아이소머라제 활성, 리가제 활성, 효소 조절제 활성, 신호 변환자 활성, 구조 분자 활성, 결합 활성(단백질, 지질 탄수화물), 수용체 활성, 세포 운동성, 막 융합, 세포 통신, 생물학적 과정의 조절, 발생, 세포 분화, 자극에 대한 반응, 거동 단백질, 세포 접착 단백질, 세포사에 관여하는 단백질, 수송에 관여하는 단백질(단백질 수송체 활성, 핵 수송, 이온 수송체 활성을 포함), 통로 수송체 활성, 담체 활성, 투과 효소 활성, 분비 활성, 전자 수송체 활성, 발병, 샤페론 조절자 활성, 핵산 결합 활성, 전사 조절자 활성, 세포의 조직화 및 생물발생 활성, 번역 조절자 활성을 갖는 단백질을 포함한다. 관심 대상의 단백질은 수많은 것들 중에서도 약물 요법을 위한 표적으로서 가축 동물을 포함하는 다른 동물, 항생제 및 다른 항균제에 대한 표적의 결정을 위한 미생물 및 식물, 및 심지어 바이러스를 포함하여, 수많은 것들 중에서도 인간, 미생물, 바이러스, 진균, 기생충을 포함하는 진핵 및 원핵생물로부터의 단백질을 포함할 수 있다.

[0323] 더 구체적으로는, 인간 치료를 위한 다수의 약물 표적은 단백질 표적 모이어티가 본 개시내용에 따라 화합물에 결합되고 혼입될 수 있는 단백질 표적을 나타낸다. 이들은 수많은 다중 유전자 질환에서 기능을 회복시키는 데 사용될 수 있는 단백질, 예를 들어 B7.1 및 B7, TNFR1m, TNFR2, NADPH 옥시다제, Bcl1Bax 및 세포자멸사 경로에서의 다른 상대, C5a 수용체, HMG-CoA 환원효소, PDE V형 포스포다이에스테라제, PDE IV 포스포다이에스테라제 4형, PDE I, PDEII, PDEIII, 스쿠알렌 사이클라제 저해제, CXCR1, CXCR2, 산화질소(NO) 신타제, 사이클로-옥시게나제 1, 사이클로-옥시게나제 2, 5HT 수용체, 도파민 수용체, G 단백질, 즉, Gq, 히스타민 수용체, 5-리폭시게나제, 트립타제 세린 프로테아제, 티미딜레이트 신타제, 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라제, GAPDH 트리파노소마성, 글리코젠 포스포릴라제, 탄산무수화효소, 케모카인 수용체, JAW STAT, RXR 및 유사물, HIV 1 프로테아제, HIV 1 인테그라제, 인플루엔자, 뉴라미니다제, B형 간염 역전사효소, 나트륨 통로, 다제 약물 내성(MDR), 단백질 P-당단백질(및 MRP), 타이로신 키나제, CD23, CD124, 타이로신 키나제 p56 lck, CD4, CD5, IL-2 수용체, IL-1 수용체, TNF-알파R, ICAM1, Cat+ 통로, VCAM, VLA-4 인테그린, 셀렉틴, CD40/CD40L, 뉴오키닌(newokinin) 및 수용체, 이노신 모노포스페이트 탈수소효소, p38 MAP 키나제, Ras1Raf1MEWERK 경로, 인터류킨-1 전환 효소, 카스파제, HCV, NS3 프로테아제, HCV NS3 RNA 헬리카제, 글리신아마이드 리보뉴클레오타이드 폼일 트랜스퍼라제, 리노바이러스 3C 프로테아제, 단순포진 바이러스-1(HSV-I), 프로테아제, 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로테아제, 폴리(ADP-리보스) 중합효소, 사이클린 의존적 키나제, 혈관 내피 성장인자, 옥시토신 수용체, 마이크로솜 전달 단백질 저해제, 담즙산 수송 저해제, 5 알파 환원효소 저해제, 안지오텐신 11, 글리신 수용체, 노르아드레날린 재흡수 수용체, 엔도텔린 수용체, 뉴로펩타이드 Y 및 수용체, 에스트로겐 수용체, 안드로겐 수용체(AR), 아데노신 수용체, 아데노신 키나제 및 AMP 탈아미나제, 퓨린 수용체(P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2X1-7), 파네실트랜스퍼라제, 게라닐게라닐 트랜스퍼라제, NGF에 대한 TrkA 수용체, 베타-아밀로이드, 타이로신 키나제 F1k-I1KDR, 비트로벡틴 수용체, 인테그린 수용체, Her-21 neu, 텔로머라제 저해, 사이토졸 포스포리파제A2 및 EGF 수용체 타이로신 키나제를 포함한다. 추가적인 단백질 표적은, 예를 들어, 엑디손 20-모노옥시게나제, GABA 개폐 염소 통로의 이온 통로, 아세틸콜린에스테라제, 전압-민감성 나트륨 통로 단백질, 칼슘 방출 통로 및 염소 통로를 포함한다. 또 다른 표적 단백질은 아세틸-CoA 카복실라제, 아데닐로석시네이트 합성효소, 프로토포르피리노겐 옥시다제, 및 엔올피루빌시킴에이트-포스페이트 신타제를 포함한다.

[0324] 할로알칸 데할로게나제 효소는 본 개시내용에 따른 구체적 화합물의 다른 표적이다. 클로로알칸 펩타이드 결합 모이어티(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 종종 약 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 할로기)를 함유하는 본 개시내용에 따른 화합물은 2011년 12월 6일자로 출원되고, 2012년 6월 14일자로 WO 2012/078559로서 공개된 PCT/US2012/063401에 기재된 바와 같은 융합 단백질

또는 관련된 진단 단백질에서 사용되는 할로알칸 데할로게나제 효소를 저해하고/하거나 분해하는 데 사용될 수 있으며, 이의 내용은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0325] 이들 다양한 단백질 표적은 단백질에 그리고 본 개시내용에 따른 화합물 내로 모이어티의 혼입에 의해 결합하는 화합물 모이어티를 확인하는 선별에서 사용될 수 있으며, 단백질의 활성 수준은 치료 결과에 대해 변경될 수 있다.

[0326] 용어 "단백질 표적 모이어티" 또는 PTM은 유비퀴틴 리가제에 의한 단백질 또는 폴리펩타이드의 분해가 일어나도록 관심 대상의 표적 단백질 또는 다른 단백질 또는 폴리펩타이드에 결합하며 유비퀴틴 리가제에 근접하여 단백질 또는 폴리펩타이드를 위치시키고/제시하는 소분자를 기재하기 위해 사용된다. 소분자 표적 단백질 결합 모이어티의 비제한적 예는 수많은 것들 중에서도 Hsp90 저해제, 키나제 저해제, MDM2 저해제, 인간 BET 브로모도메인-함유 단백질을 표적화하는 화합물, HDAC 저해제, 인간 라이신 메틸트랜스퍼라제 저해제, 혈관신생 저해제, 면역억제 화합물, 및 아릴 탄화수소 수용체(AHR)를 표적화하는 화합물을 포함한다. 이하에 기재하는 조성물은 이들 9가지 유형의 소분자 표적 단백질의 일부 구성원을 예시한다.

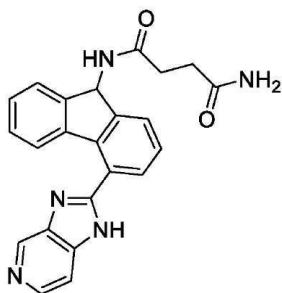
[0327] 본 개시내용에 따른 예시적인 단백질 표적 모이어티는 할로알칸 할로게나제 저해제, Hsp90 저해제, 키나제 저해제, MDM2 저해제, 인간 BET 브로모도메인-함유 단백질을 표적화하는 화합물, HDAC 저해제, 인간 라이신 메틸트랜스퍼라제 저해제, 혈관신생 저해제, 면역억제 화합물 및 아릴 탄화수소 수용체(AHR)를 표적화하는 화합물을 포함한다.

[0328] 이하에 기재하는 조성물은 이들 유형의 소분자 표적 단백질 결합 모이어티의 일부 구성원을 예시한다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 모이어티는 또한 이들 조성물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 용매 화물 및 다형체뿐만 아니라 관심 대상의 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 포함한다. 본 명세서에서 이하에 열거된 참고문헌은 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0329] **I. 열충격 단백질 90 (HSP90) 저해제:**

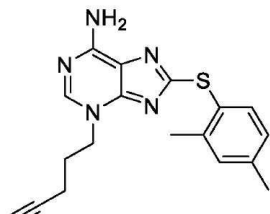
[0330] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 HSP90 저해제는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

[0331] 1. YKB (N-[4-(3H-이미다조[4,5-C]피리딘-2-일)-9H-플루오렌-9-일]-석신아마이드)를 포함하는 HSP90 저해제는 문헌[Vallee, *et al.*, "Tricyclic Series of Heat Shock Protein 90 (HSP90) Inhibitors Part I: Discovery of Tricyclic Imidazo[4,5-C]Pyridines as Potent Inhibitors of the HSP90 Molecular Chaperone (2011) *J. Med. Chem.* 54: 7206]에서 확인된다:



[0332] 는 유도체화되며, 여기서, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 말단 아마이드기를 통해 부착된다;

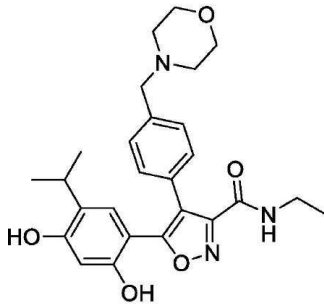
[0333] 2. HSP90 저해제 p54(변형)(8-[(2,4-다이메틸페닐)설펜일]-3)펜트-4-인-1-일-3H-퓨린-6-아민):



[0334] 는 유도체화되며, 여기서, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 말단 아세틸렌기를 통해 부착된다;

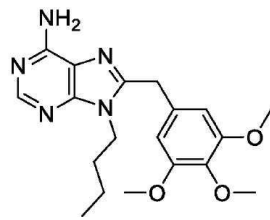
[0335] 3. 하기 구조를 갖는 화합물 2GJ(5-[2,4-다이하이드록시-5-(1-메틸에틸)페닐]-n-에틸-4-[4-(몰폴린-4-일메틸)페닐]아이소옥사졸-3-카복사아마이드)를 포함하는 HSP90 저해제(변형)는 문헌[Brough, *et al.*, "4,5-Diarylisoxazole HSP90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer",

J.MED.CHEM. vol: 51, pag:196 (2008)]에서 확인되며:



[0336] 는 유도체되고, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 아마이드기를 통해(아민에서 또는 아민 상의 알킬기에서) 부착된다;

[0337] 4. 하기 구조를 갖는 HSP90 저해제 PU3을 포함하는 HSP90 저해제(변형)는 문헌[Wright, *et al.*, Structure-Activity Relationships in Purine-Based Inhibitor Binding to HSP90 Isoforms, *Chem Biol.* 2004 Jun;11(6):775-85]에서 확인된다:



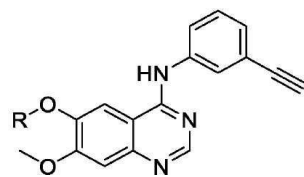
[0338] 는 유도체화되며, 여기서, 링커기 L 또는 -(L-CLM)은, 예를 들어, 부틸기를 통해 부착되고; 그리고

[0339] 5. HSP90 저해제 켈다나마이신((4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-13-하이드록시-8,14,19-트라이메톡시-4,10,12,16-테트라메틸-3,20,22--트라이옥소-2-아자바이사이클로[16.3.1])(유도체화됨) 또는 임의의 이의 유도체(예를 들어, 17-알킬아미노-17-데스메톡시켈다나마이신("17-AAG") 또는 17-(2-다이메틸아미노에틸)아미노-17-데스메톡시켈다나마이신("17-DMAG"))(유도체화됨, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM)기는, 예를 들어, 아마이드기를 통해 부착됨).

[0340] **II. 키나제 및 포스파타제 저해제:**

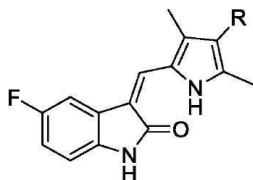
[0341] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 키나제 저해제는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

[0342] 1. 예르로티닙 유도체 타이로신 키나제 저해제:



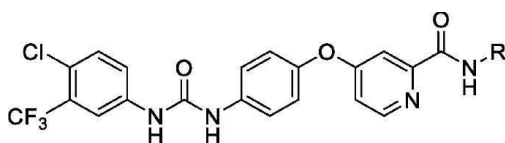
[0343] 식 중, R은, 예를 들어, 에터기를 통해 부착된 링커기 L 또는 -(L-CLM)기이다;

[0345] 2. 키나제 저해제 수니티닙(유도체화됨):



[0346] 는 유도체화되며, 예를 들어, 피롤 모이어티에 부착된 링커기 L 또는 -(L-CLM)기이다;

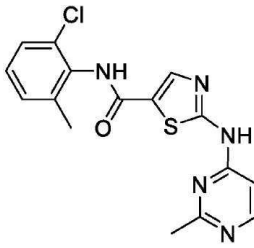
[0347] 3. 키나제 저해제 소라페닙(유도체화됨):



[0348] 는 유도체화되며, 예를 들어, 아마이드 모이어티에 부착된 링커기

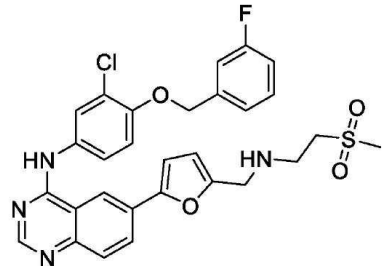
L 또는 -(L-CLM)기이다;

[0349] 4. 키나제 저해제 데사티닙(유도체화됨):



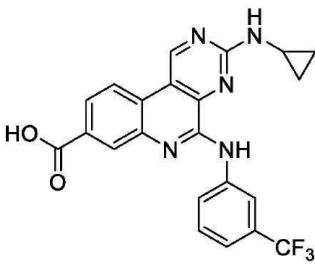
[0350] R는 유도체화되며, 예를 들어, 피리미딘에 부착된 링커기 L 또는 -(L-CLM)이다;

[0351] 5. 키나제 저해제 라파티닙(유도체화됨):



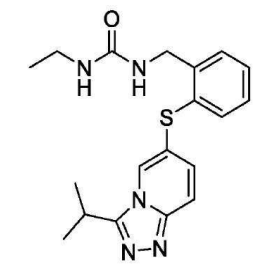
[0352] 는 유도체화되며, 여기서, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 말단의 설포닐 메틸기의 말단 메틸을 통해 부착된다;

[0353] 6. 키나제 저해제 U09-CX-5279(유도체화됨):

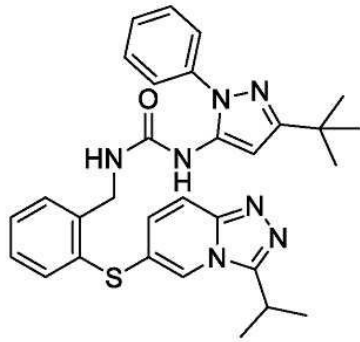


[0354] CF<sub>3</sub>는 유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 아민(아닐린), 카복실산 또는 아민 알파를 통해 사이클로프로필기 또는 사이클로프로필기에 부착된다;

[0355] 7. 하기 구조를 갖는 키나제 저해제 Y1W 및 Y1X(유도체화됨)를 포함하는 키나제 저해제는 문헌[Millan, *et al.*, Design and Synthesis of Inhaled P38 Inhibitors for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *J.MED.CHEM.* vol:54, pag:7797 (2011)]에서 확인된다:



[0356] Y1X(1-에틸-3-(2-([3-(1-메틸에틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]설판일)벤질)우레아는 유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 프로필기를 통해 부착되며;



YIW

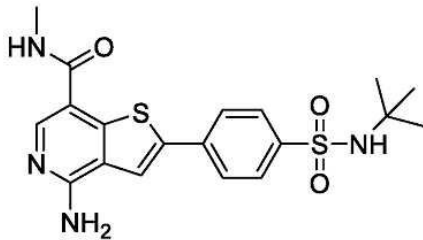
1-(3-tert-부틸-1H-피라졸-5-일)-3-(2-[[3-(1-메틸에틸) [1,2,4]트리아졸 [4,3-a]피리딘-6-일]설펜일]벤질)유레아

[0358]

는 유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM)기는, 예를 들어, 바람직하게는 *i*-프로필기 또는 *t*-부틸기 중 하나를 통해 부착된다;

[0359]

8. 하기 구조를 갖는 화합물 6TP 및 OTP(유도체화됨)를 포함하는 키나제 저해제는 문헌[Schenkel, *et al.*, Discovery of Potent and Highly Selective Thienopyridine Janus Kinase 2 Inhibitors *J. Med. Chem.*, 2011, 54(24), pp 8440-8450]에서 확인되며:

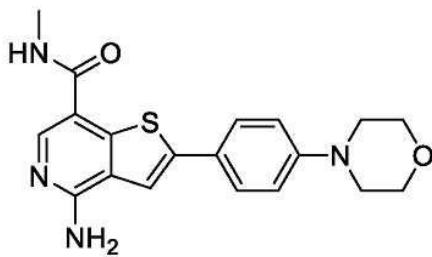


6TP

4-아미노-2-[4-(tert-부틸설파모일)페닐]-N-메틸티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사아미드 티에노피리딘 19

[0360]

는 유도체화되며, 여기서, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 아마이드 모이어티에 결합된 말단의 메틸기를 부착된다;



0TP

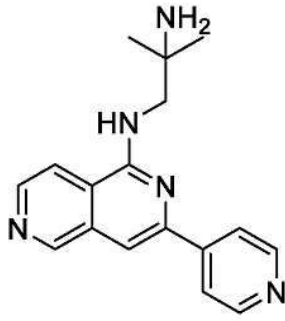
4-아미노-N-메틸-2-[4-(몰폴린-4-일)페닐]티에노[3,2-c]피리딘-7-카복사아미드 티에노피리딘 8

[0361]

는 유도체화되며, 여기서, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 아마이드 모이어티에 결합된 말단의 메틸기를 부착된다;

[0362]

9. 하기 구조를 갖는 키나제 저해제 07U를 포함하는 키나제 저해제는 문헌[Van Eis, *et al.*, "2,6-Naphthyridines as potent and selective inhibitors of the novel protein kinase C isozymes" *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2011 Dec 15;21(24):7367-72]에서 확인되며:

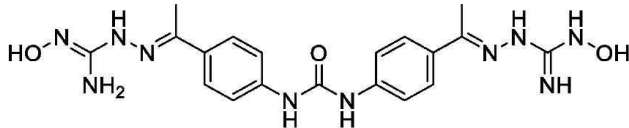


07U

2- 메틸 -N~1~-[3-( 피리딘 -4-일 )-2,6-나프티리딘 -1-일 ]프로판 -1,2-다이아민

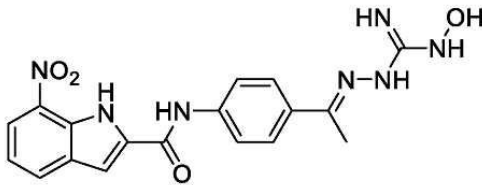
[0363] 는 유도체화되며, 링커 기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 2차 아민 또는 말단의 아미노기를 통해 부착된다;

[0364] 10. 하기 구조를 갖는 키나제 저해제 YCF를 포함하는 키나제 저해제는 문헌[Lountos, *et al.*, "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy", *J.STRUCT.BIOL.* vol:176, pag:292 (2011)]에서 확인되며:



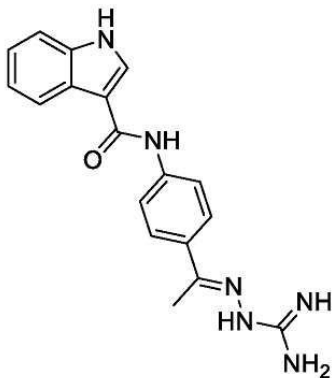
[0365] 는 유도체화되며, 여기서, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 말단 하이드록실기 중 하나를 통해 부착된다;

[0366] 11. 하기 구조를 갖는 키나제 저해제 XK9 및 NXP(유도체화됨)를 포함하는 키나제 저해제는 문헌[Lountos, *et al.*, "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy", *J.STRUCT.BIOL.* vol:176, pag:292 (2011)]에서 확인되며:



XK9

N-[4-[(1E)-N-(N- 하이드록시카바미미도일)에탄하이드라존오일]페닐]-7-나이트로-1H-인돌-2-카복스아마이드;



NXP

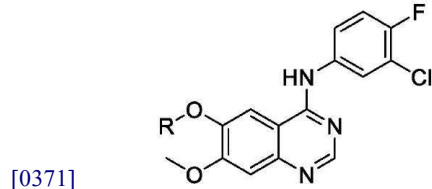
N-[4-[(1E)-N- 카바미미도일 에탄하이드라존오일]페닐]-1H-인돌-3-카복스아마이드

[0367] 는 유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 말단의 하이드록실기(XK9) 또는 하이드라존기(NXP)를 통해 부착된다;

[0368] 12. 키나제 저해제 아파티닙(유도체화됨)(N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[[3(3S)-테트라하이드로-3-퓨란일]옥시]-6-퀴나졸린일]-4(다이메틸아미노)-2-부텐아마이드)(유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 지방족 아민기를 통해 부착됨);

[0369] 13. 키나제 저해제 포스타마티닙(유도체화됨)([6-({5-플루오로-2-[(3,4,5-트라이메톡시페닐)아미노]피리미딘-4-일}아미노)-2,2-다이메틸-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-피리도[3,2-b]-1,4-옥사진-4-일]메틸 인산2나트륨 6수화물)(유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM)기는, 예를 들어, 메톡시기를 통해 부착됨);

[0370] 14. 키나제 저해제 게피티닙(유도체화됨)(*N*-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-7-메톡시-6-(3-몰폴린-4-일프로폭시)퀴나졸린-4-아민):



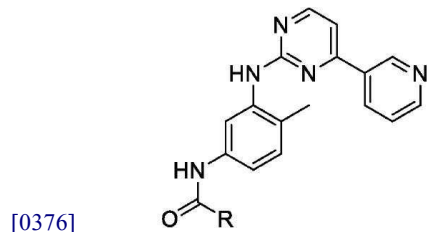
[0371] 는 유도체화되며, 여기서, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 메톡시 또는 에터기를 통해 부착된다;

[0372] 15. 키나제 저해제 퀴나티닙(유도체화됨)(4-[3-클로로-4-(사이클로프로필카바모일아미노)페녹시]-7-메톡시-퀴놀린-6-카복스아마이드)(유도체화됨, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 사이클로프로필기를 통해 부착됨);

[0373] 16. 키나제 저해제 반데타닙(유도체화됨)(*N*-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린-4-아민)(유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 메톡시 또는 하이드록실기를 통해 부착됨);

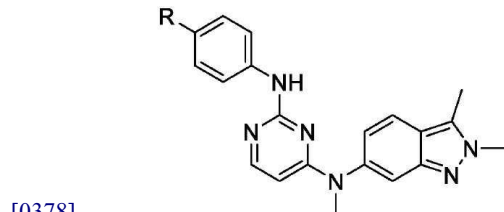
[0374] 17. 키나제 저해제 베무라페닙(유도체화됨)(프로판-1-설폰산 {3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-다이플루오로-페닐}-아마이드), 유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 설폰일 프로필 기를 통해 부착된다;

[0375] 18. 키나제 저해제 글리벡(Gleevec)(유도체화됨):



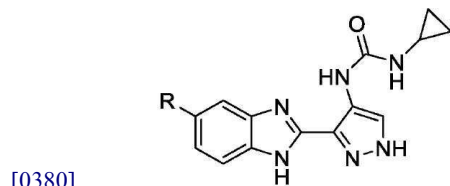
[0376] 는 유도체화되며, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기로서 R은, 예를 들어, 아마이드기를 통해 또는 아닐린 아민기를 통해 부착된다;

[0377] 19. 키나제 저해제 파조파닙(유도체화됨)(VEGFR3 저해제):



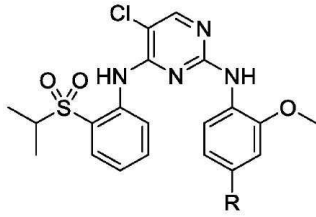
[0378] 는 유도체화되며, R은, 예를 들어, 페닐 모이어티에 또는 아닐 아민기를 통해 부착된 링커기 L 또는 -(L-CLM)기이다;

[0379] 20. 키나제 저해제 AT-9283(유도체화됨) 오로라(Aurora) 키나제 저해제



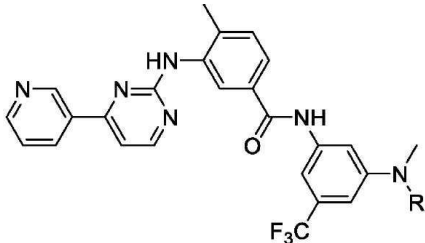
[0380] , 식 중 R은, 예를 들어, 페닐 모이어티에 부착된 링커기 L 또는 -(L-CLM)기이다;

[0381] 21. 키나제 저해제 TAE684(유도체화됨) ALK 저해제



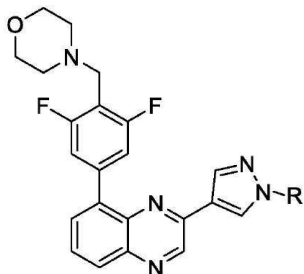
[0382] , 식 중 R은, 예를 들어, 페닐 모이어티에 부착된 링커기 L 또는 -(L-CLM)기이다;

[0383] 22. 키나제 저해제 닐로타닙(유도체화됨) Abl 저해제:



[0384] 는 유도체화되며, 식 중 R은, 예를 들어, 페닐 모이어티에 또는 아닐 아민기에 부착된 링커기 L 또는 -(L-CLM)기이다;

[0385] 23. 키나제 저해제 NVP-BSK805(유도체화됨) JAK2 저해제



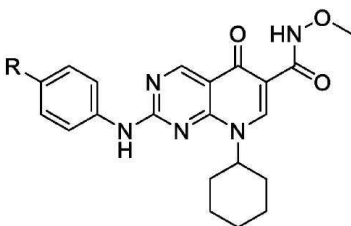
[0386] 는 유도체화되며, R은, 예를 들어, 페닐 모이어티에 또는 다이아졸기에 부착된 링커기 L 또는 -(L-CLM)기이다;

[0387] 24. 키나제 저해제 크리조티닙(유도체화됨) A1k 저해제



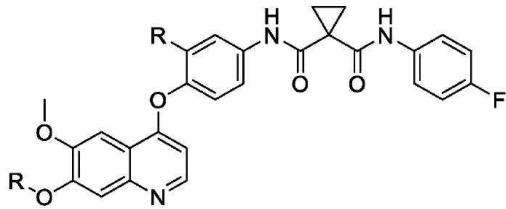
[0388] 는 유도체화되며, R은, 예를 들어, 페닐 모이어티에 또는 다이아졸기에 부착된 링커기 L 또는 -(L-CLM)기이다;

[0389] 25. 키나제 저해제 JNJ FMS(유도체화됨) 저해제



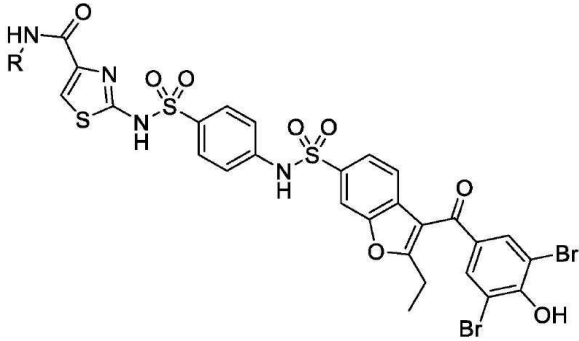
[0390] 는 유도체화되며, 여기서 R은, 예를 들어, 페닐 모이어티에 부착된 링커기 L 또는 -(L-CLM)기이다;

[0391] 26. 키나제 저해제 포레티닙(유도체화됨) Met 저해제



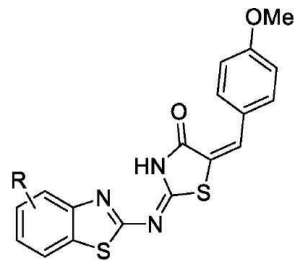
[0392] 는 유도체화되며, 여기서 R은, 예를 들어, 페닐 모이어티 또는 하이드록실에 또는 퀴놀린 모이어티 상의 에터 기에 부착된 링커기 L 또는 -(L-CLM)기이다;

[0393] 27. 다른자리 입체성 단백질 타이로신 포스파타제 저해제 PTP1B(유도체화됨):



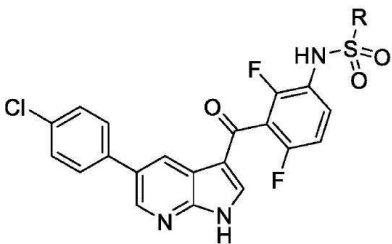
[0394] 는 유도체화되며, 식 중, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 표시된 바와 같이 R에서 부착된다;

[0395] 28. 타이로신 포스파타제의 SHP-2 도메인의 저해제(유도체화됨):



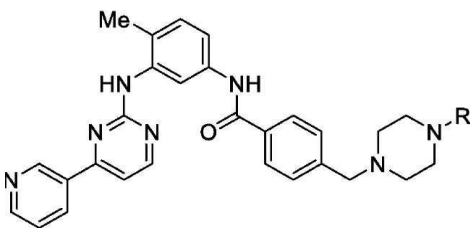
[0396] 는 유도체화되며, 식 중 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, R에서 부착된다;

[0397] 29. Braf(BRaf<sup>V600E</sup>)/MEK의 저해제(유도체화됨):



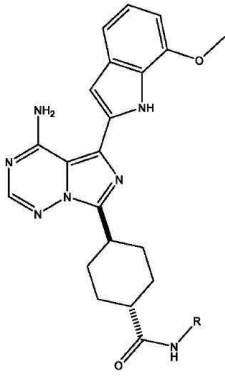
[0398] 는 유도체화되며, 식 중, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, R에서 부착된다;

[0399] 30. 타이로신 키나제 ABL의 저해제(유도체화됨)



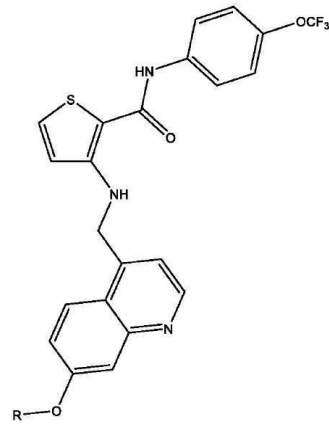
[0400] 는 유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, R에서 부착된다;

[0401] 31. 키나제 저해제 OSI-027(유도체화됨) mTORC1/2 저해제



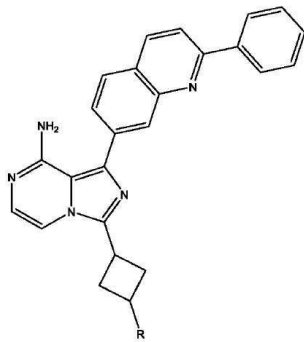
[0402] 는 유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, R에서 부착된다;

[0403] 32. 키나제 저해제 OSI-930(유도체화됨) c-Kit/KDR 저해제



[0404] 는 유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, R에서 부착되고; 그리고

[0405] 33. 키나제 저해제 OSI-906(유도체화됨) IGF1R/IR 저해제



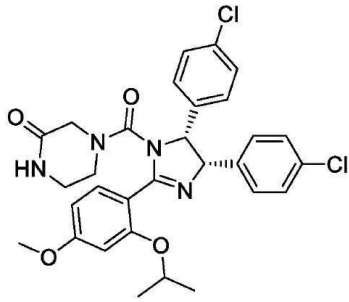
[0406] 는 유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, R에서 부착된다.

[0407] 여기서, 부문 I 내지 XVII에 기재된 임의의 실시형태에서, "R"은 피페라진 모이어티 상에서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기의 부착을 위한 부위를 표기한다.

[0408] **III. HDM2/MDM2 저해제:**

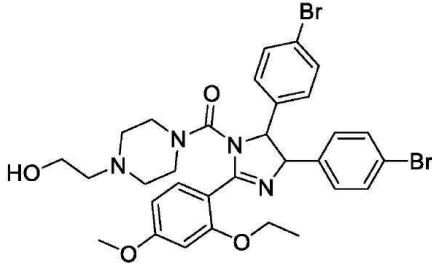
[0409] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 HDM2/MDM2 저해제는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

[0410] 1. 이하에 기재하는 바와 같은 화합물 누틀린-3, 누틀린-2 및 누틀린-1(유도체화됨)뿐만 아니라 이들의 모든 유도체 및 유사체를 포함하는(또는 추가로) HDM2/MDM2 저해제는 문헌[Vassilev, *et al.*, In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2, *SCIENCE* vol:303, pag:844-848 (2004), 및 Schneekloth, *et al.*, Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 5904-5908]에서 확인되었다:



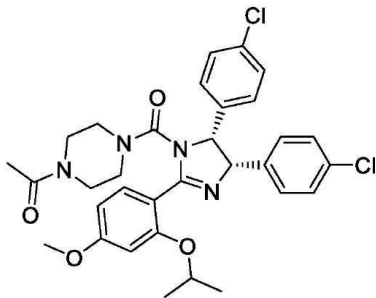
[0411]

[0412] (유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 메톡시기에서 또는 하이드록실기로서 부착됨);



[0413]

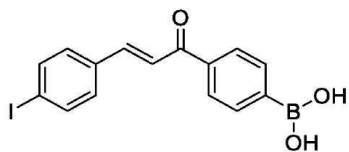
[0414] 유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 메톡시기 또는 하이드록실기에서 부착된다);



[0415]

[0416] 유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 메톡시기를 통해 또는 하이드록실기로서 부착된다);

[0417] 2. 트랜스-4-아이오도-4'-보란일-칼콘



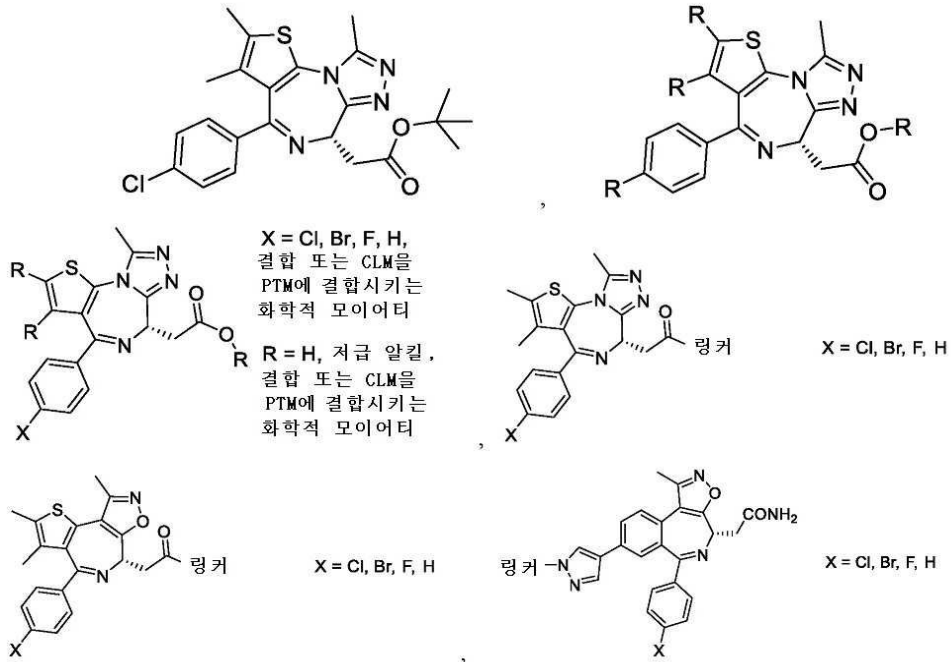
[0418]

[0419] (유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 하이드록시기를 통해 부착됨).

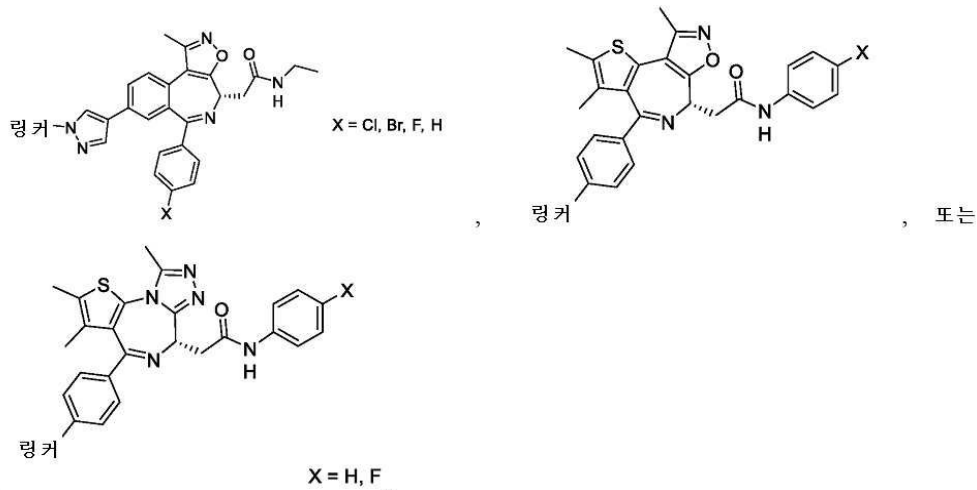
[0420] **IV. 인간 BET 브로모도메인-함유 단백질을 표적화하는 화합물:**

[0421] 특정 실시형태에서, "PTM"은 브로모- 및 말단외(BET)단백질 BRD2, BRD3 및 BRD4에 결합하는 리간드일 수 있다. 인간 BET 브로모도메인-함유 단백질을 표적화하는 화합물은 이하에 기재하는 바와 같은 표적과 결합된 화합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서 "R" 또는 "링커"는, 예를 들어, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표기한다:

[0422] 1. JQ1, 문헌[Filippakopoulos et al. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* (2010)]:

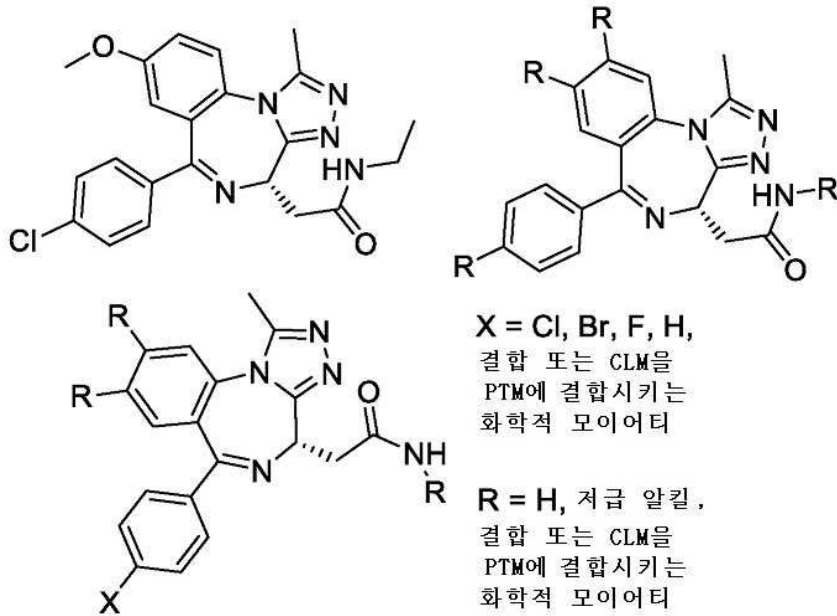


[0423]



[0424]

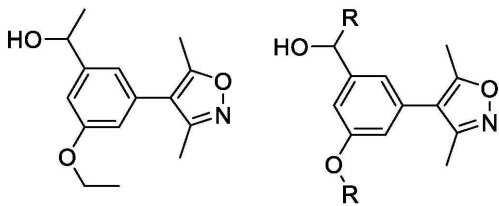
[0425] 2. I-BET, 문헌[Nicodeme et al. Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic. *Nature* (2010).  
Chung et al. Discovery and Characterization of Small Molecule Inhibitors of the BET Family  
Bromodomains. *J. Med Chem.* (2011)]:



[0426]

[0427]

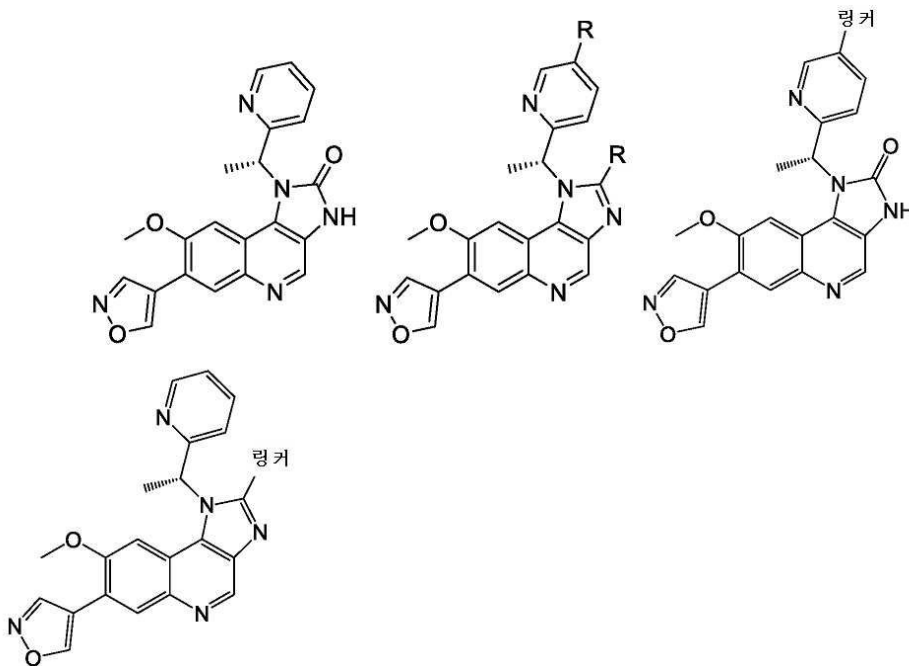
3. 문헌[Hewings et al. 3,5-Dimethylisoxazoles Act as Acetyl-lysine Bromodomain Ligands. J. Med. Chem. (2011) 54 6761-6770]에 기재된 화합물.



[0428]

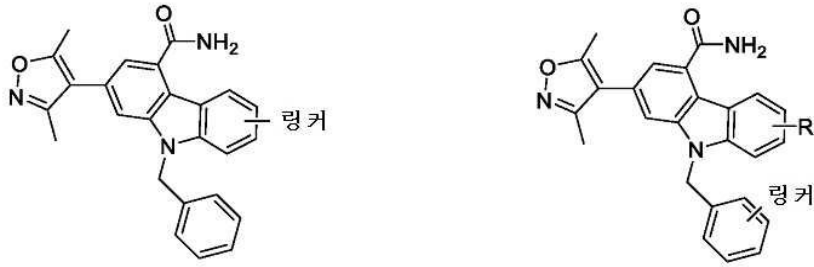
[0429]

4. I-BET151, 문헌[Dawson et al. Inhibition of BET Recruitment to Chromatin as an Effective Treatment for MLL-fusion Leukemia. Nature (2011)]:



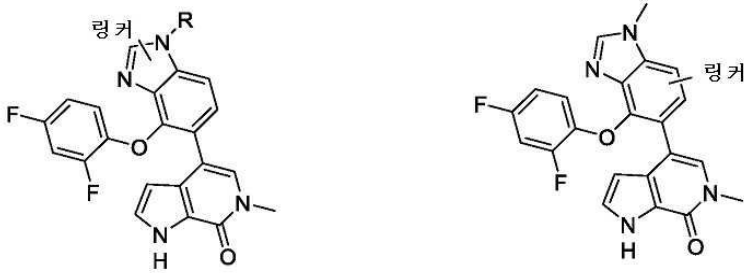
[0430]

[0431] 5. 카바졸 유형(미국 특허 제2015/0256700호)



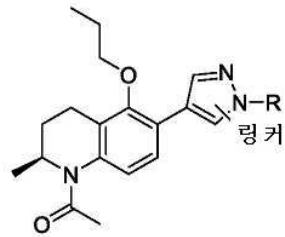
[0432]

[0433] 6. 피롤로피리돈 유형(미국 특허 제2015/0148342호)



[0434]

[0435] 7. 테트라하이드로퀴놀린 유형(WO 2015/074064)



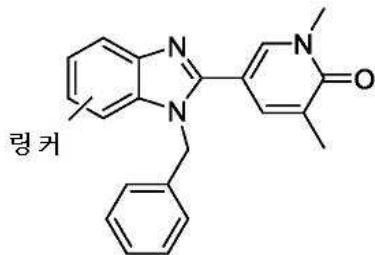
[0436]

[0437] 8. 트리아아졸로피라진 유형(WO 2015/067770)



[0438]

[0439] 9. 피리돈 유형(WO 2015/022332)



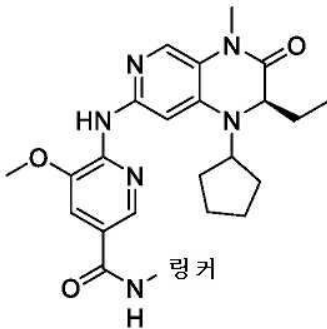
[0440]

[0441] 10. 퀴나졸리논 유형(WO 2015/015318)



[0442]

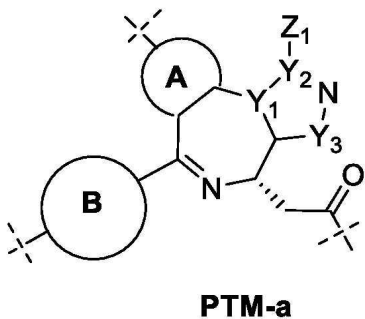
[0443] 11. 다이하이드로피리도피라지논 유형(WO 2015/011084)



[0444]

[0445] (여기서, R 또는 L 또는 링커는, 각각의 예에서, 예를 들어, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기의 부착을 위한 부위를 표시한다).

[0446] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 특허청구된 구조인 PTM은 BET/BRD4 표적화 모이어티(PTM-a)로서 삼환식 다이아제핀 또는 삼환식 아제핀으로 구성될 수 있으며, 파선은 링커 연결 케도를 나타내며, 링커가 부착될 수 있는 3개의 부위를 정한다:



[0447]

[0448] 식 중:

[0449] A 및 B는 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로젠, 나이트릴 또는 다른 방향족 또는 헤테로방향족 고리에 의해 선택적으로 치환되는 방향족 고리, 헤테로방향족 고리, 5-원 탄소환식, 6-원 탄소환식, 5-원 헤테로사이클릭, 6-원 헤테로사이클릭, 티오펜, 피롤, 피라졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진이며, 여기서, A는 중심 아제핀(Y1=C) 또는 다이아제핀(Y1 = N) 모이어티에 축합되고;

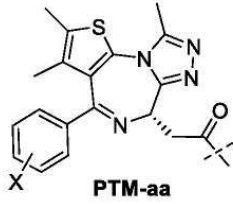
[0450] Y1, Y2 및 Y3 및 Y4는 트리아졸 또는 아이소옥사졸로서 축합된 5-원 방향족 고리를 형성하는 탄소, 질소 또는 산소일 수 있고; 그리고

[0451] Z1은 메틸, 또는 저급 알킬기이다.

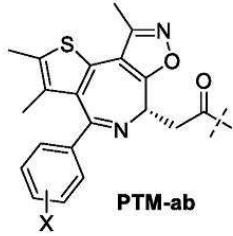
[0452] BET/BRD4 표적화 모이어티로서 PTM-a의 단편은 문헌(WO 2016/069578; WO2014/001356; WO2016/050821; WO 2015/195863; WO 2014/128111)에 기재된다.

[0453] 구조 CLM-L-PTM-a, PTM-a를 포함하는 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서 다음의 일반적 구조로 나타낼 수 있으며, 여기서 파선은 가능한 링커 연결 지점을 나타낸다. 구조 PTM-aa 내지 PTM-ai에서, X 및 Y의

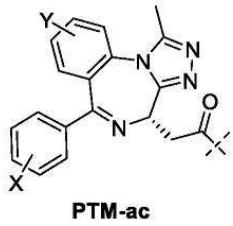
치환 패턴은 일- 또는 이-치환일 수 있다.



X = Cl, F, Br, H, CN, 메틸, 아세틸렌, 메톡시

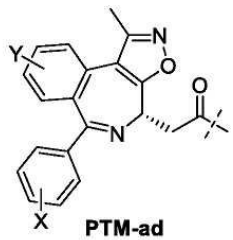


X = Cl, F, Br, H, CN, 메틸, 아세틸렌, 메톡시



X = Cl, F, Br, H, CN, 메틸, 메톡시, 아세틸렌

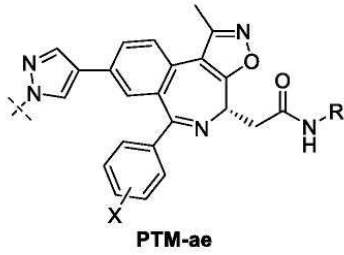
Y: 일- 또는 이치환, Y = Me, OMe, N- 메틸피라졸/이미다졸



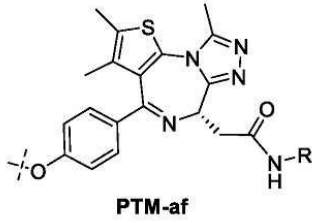
X = Cl, F, Br, H, CN, 메틸, 메톡시, 아세틸렌

Y: 일- 또는 이치환, Y = Me, OMe, N- 메틸피라졸/이미다졸

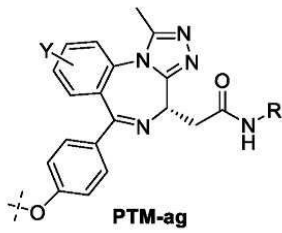
[0454]



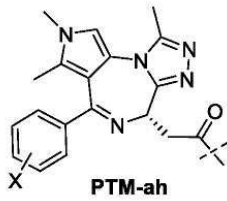
X = Cl, F, Br, H, CN, 메틸, 메톡시, 아세틸렌  
R = 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴



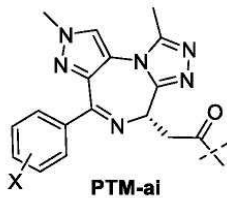
R = 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴



Y: 일- 또는 이치환, Y = Me, OMe, N- 메틸피라졸/이미다졸  
R = 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴



X = Cl, F, Br, H, CN, 메틸, 아세틸렌, 메톡시

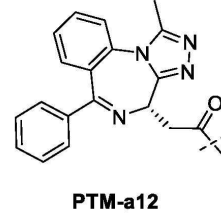
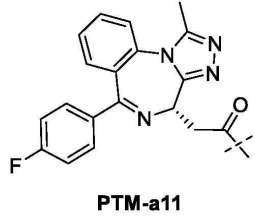
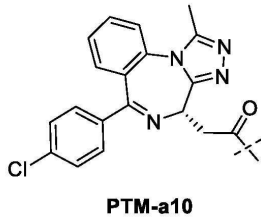
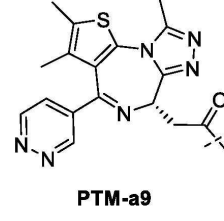
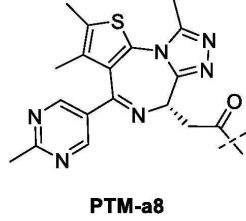
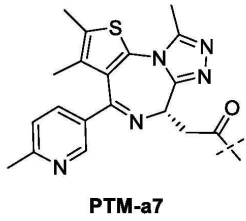
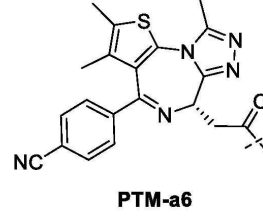
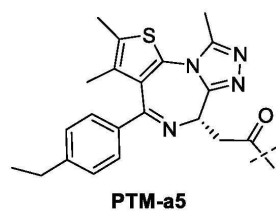
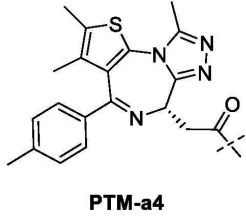
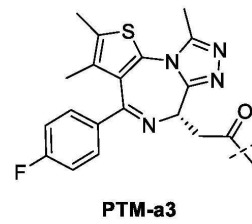
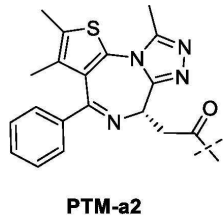
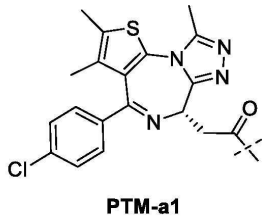


X = Cl, F, Br, H, CN, 메틸, 아세틸렌, 메톡시

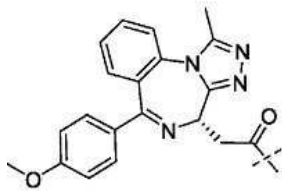
[0455]

[0456]

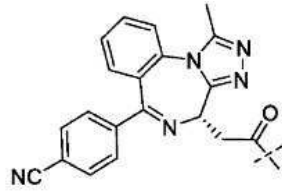
본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, BET/BRD4 표적화 모이어티로서 PTM-a의 구조가 포함되되, 파선은 BET/BRD4 표적화 모이어티와 링커 사이의 연결 지점을 나타낸다:



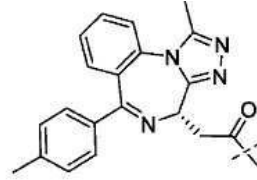
[0457]



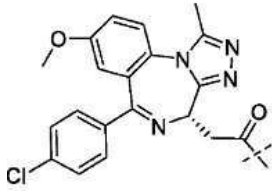
**PTM-a13**



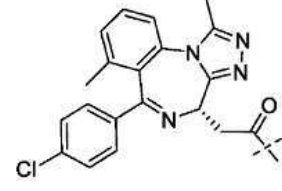
**PTM-a14**



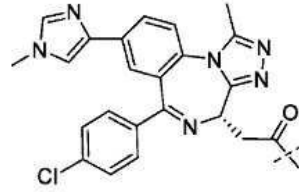
**PTM-a15**



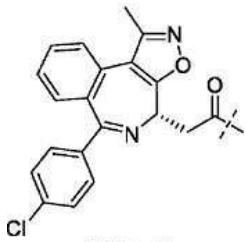
**PTM-a16**



**PTM-a17**



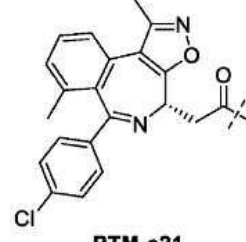
**PTM-a18**



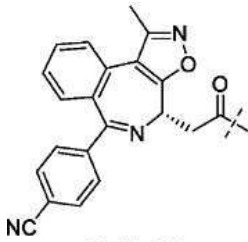
**PTM-a19**



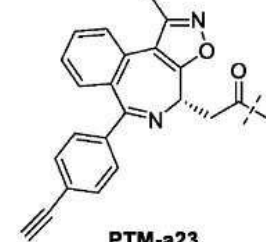
**PTM-a20**



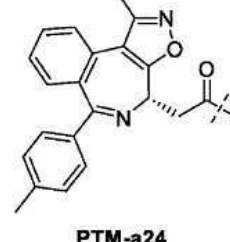
**PTM-a21**



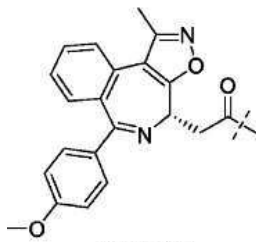
**PTM-a22**



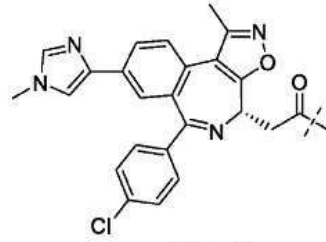
**PTM-a23**



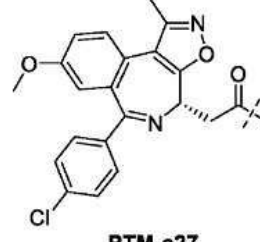
**PTM-a24**



**PTM-a25**

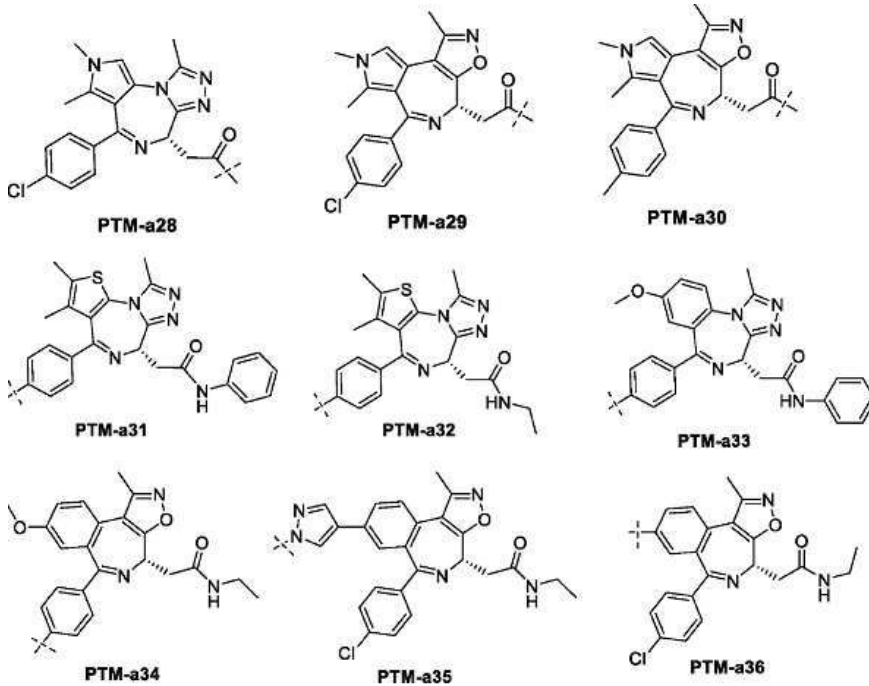


**PTM-a26**



**PTM-a27**

[0458]



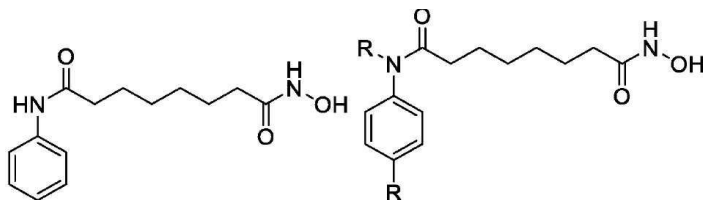
[0459]

[0460] **V. HDAC 저해제:**

[0461] HDAC 저해제(유도체화됨)는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

[0462] 1. 문헌[Finin, M. S. et al. Structures of Histone Deacetylase Homologue Bound to the TSA and SAHA Inhibitors. Nature 40, 188-193 (1999)].

[0463]



[0464] (유도체화되며, "R"은, 예를 들어, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기의 부착을 위한 부위를 나타낸다); 그리고

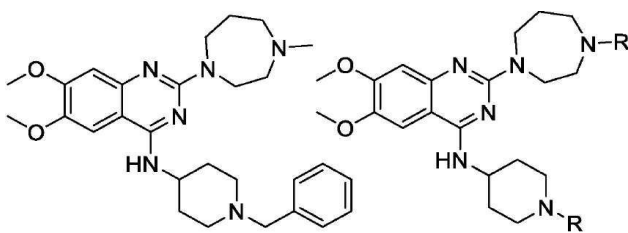
[0465] 2. PCT W00222577의 화학식 (I)로 나타낸 화합물("데아세틸라제 저해제")(유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 하이드록실기를 통해 부착됨);

[0466] **VI. 인간 라이신 메틸트랜스퍼라제 저해제:**

[0467] 인간 라이신 메틸트랜스퍼라제 저해제는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

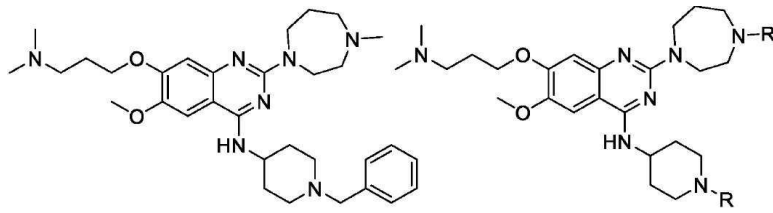
[0468] 1. 문헌[Chang et al. Structural Basis for G9a-Like protein Lysine Methyltransferase Inhibition by BIX-1294. Nat. Struct. Biol. (2009) 16(3) 312].

[0469]



[0470] (유도체화되며, "R"은, 예를 들어, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기의 부착을 위한 부위를 나타낸다);

[0471] 2. 문헌[Liu, F. et al Discovery of a 2,4-Diamino-7-aminoalkoxyquinazoline as a Potent and Selective Inhibitor of Histone Methyltransferase G9a. J. Med. Chem. (2009) 52(24) 7950].



[0472]

[0473]

[0474]

[0475]

[0476]

[0477]

[0478]

[0479]

[0480]

[0481]

[0482]

[0483]

[0484]

[0485]

[0486]

[0487]

[0488]

[0489]

(유도체화되며, "R"은, 예를 들어, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기의 부착을 위한 잠재적 부위를 나타낸다);

3. 아자시티딘(유도체화됨)(4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온)(유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 하이드록시 또는 아미노기를 통해 부착됨); 및

4. 데시타빈(유도체화됨)(4-아미노-1-(2-데옥시-β-D-에리트르-펜토폴라노실)-1, 3, 5-트리아진-2(1H)-온)(유도체화되며, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 하이드록시 기 또는 아미노 기 중 하나를 통해 부착됨).

**VII. 혈관신생 저해제:**

혈관신생 저해제는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

1. 문헌[Sakamoto, *et al.*, Development of PROTACs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, *Mol Cell Proteomics* 2003 Dec;2(12):1350-8]에 기재된 바와 같은 구조(들) 및 링커에 대한 결합을 갖는 GA-1(유도체화됨) 및 이의 유도체 및 유사체;

2. 일반적으로 문헌[Rodriguez-Gonzalez, *et al.*, Targeting steroid hormone receptors for ubiquitination and degradation in breast and prostate cancer, *Oncogene* (2008) 27, 7201-7211]에 기재된 바와 같이 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기에 결합될 수 있는 에스트라다이올(유도체화됨);

3. 일반적으로 문헌[Sakamoto, *et al.*, Development of PROTACs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, *Mol Cell Proteomics* 2003 Dec; 2(12):1350-8]에 기재된 바와 같은 구조(들) 및 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기에 대한 결합을 갖는 DHT 및 이의 유도체 및 유사체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 에스트라다이올, 테스토스테론(유도체화됨) 및 관련된 유도체; 및

4. 일반적으로 문헌[Sakamoto, *et al.*, PROTACs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Jul 17;98(15):8554-9] 및 미국 특허 제7,208,157호에 기재된 바와 같은 구조(들) 및 링커기 L 또는 -(L-CLM)에 대한 결합을 갖는, 오발리신, 푸마길린(유도체화됨) 및 이의 유도체 및 유사체.

**VIII. 면역억제 화합물:**

면역억제 화합물은 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

1. 일반적으로 문헌[Schneekloth, *et al.*, Chemical Genetic Control of Protein Levels: Selective in Vivo Targeted Degradation, *J. AM. CHEM. SOC.* 2004, 126, 3748-3754]에 기재된 바와 같은 구조(들) 및 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기에 대한 결합을 갖는 AP21998(유도체화됨);

2. 글루코코르티코이드(예를 들어, 하이드로코티손, 프레드니손, 프레드니솔론 및 메틸프레드니솔론)(유도체화됨, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어 임의의 하이드록실에 결합됨) 및 베클로메타손 다이프로피오네이트(유도체화됨, 여기서 링커기 또는 -(L-CLM)은, 예를 들어, 프로프리오네이트에 결합됨);

3. 메토트렉세이트(유도체화됨, 여기서 링커기 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 말단 하이드록실 중 하나에 결합될 수 있음);

4. 시클로스포린(유도체화됨, 여기서 링커기 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 임의의 부틸기에 결합될 수 있음);

5. 타크롤리무스(FK-506) 및 라파마이신(유도체화됨, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 메톡시 기 중 하나에서 결합될 수 있음); 및

6. 악티노마이신(유도체화됨, 여기서 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기는, 예를 들어, 아이소프로필기 중 하나에서 결합될 수 있음).

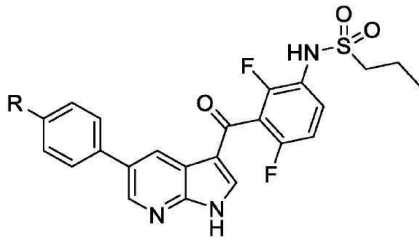
[0490] **IX. 아릴 탄화수소 수용체(AHR)를 표적화하는 화합물:**

[0491] 아릴 탄화수소 수용체(AHR)를 표적화하는 화합물은 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

[0492] 1. 아피게닌(일반적으로 문헌[Lee, et al., Targeted Degradation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by the PROTAC Approach: A Useful Chemical Genetic Tool, ChemBioChem Volume 8, Issue 17, 페이지 2058-2062, November 23, 2007]에 설명된 바와 같이 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기에 결합하는 방법으로 유도체화됨); 및

[0493] 2. 문헌[Boitano, et al., Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonists Promote the Expansion of Human Hematopoietic Stem Cells, Science 10 September 2010: Vol. 329 no. 5997 pp. 1345-1348]에 기재된 바와 같은 SR1 및 LGC006(링커기 L 또는 -(L-CLM)가 결합되도록 유도체화됨).

[0494] **X. RAF 수용체(키나제)를 표적화하는 화합물:**



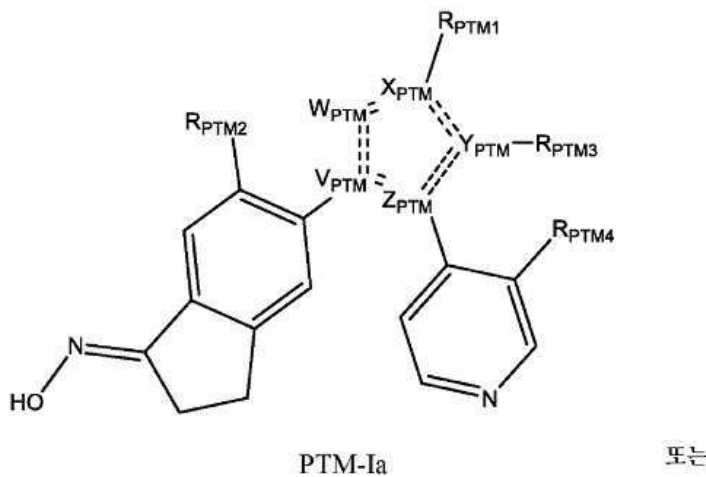
[0495]

[0496] PLX4032

[0497] (유도체화되며, "R"은, 예를 들어, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시함).

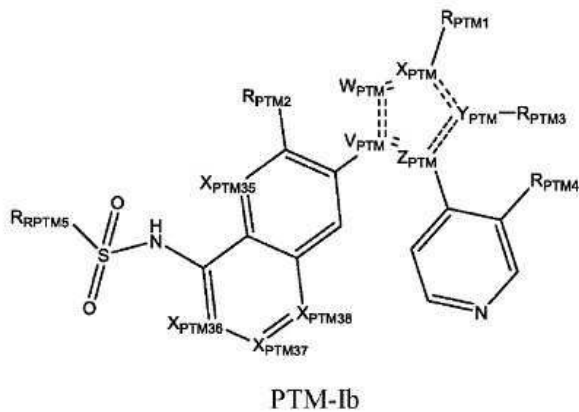
[0498] 단백질 표적 모이어티 또는 PTM기에 결합하고 유비퀴틴 리가제(예를 들어, RAF) 상에서 작용하거나 이에 의해 분해될 수 있는 임의의 단백질은 본 개시내용에 따른 표적 단백질이다.

[0499] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 RAF(즉, Raf 또는 BRaf 표적화 모이어티)를 표적화 하고/하거나 이에 결합한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 PTM-Ia 또는 PTM-Ib로 이루어진 화학 구조의 군으로부터 선택된 화학기를 포함할 수 있다:



PTM-Ia

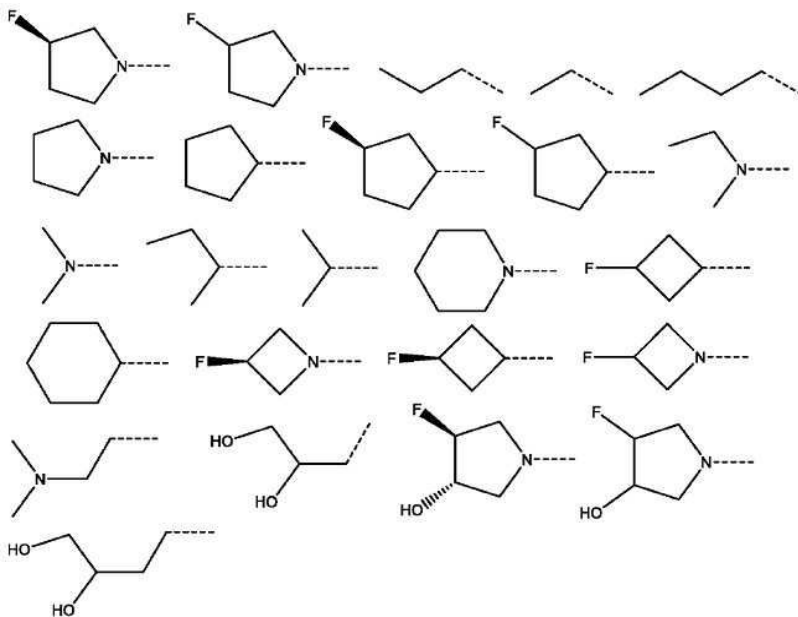
또는



PTM-Ib

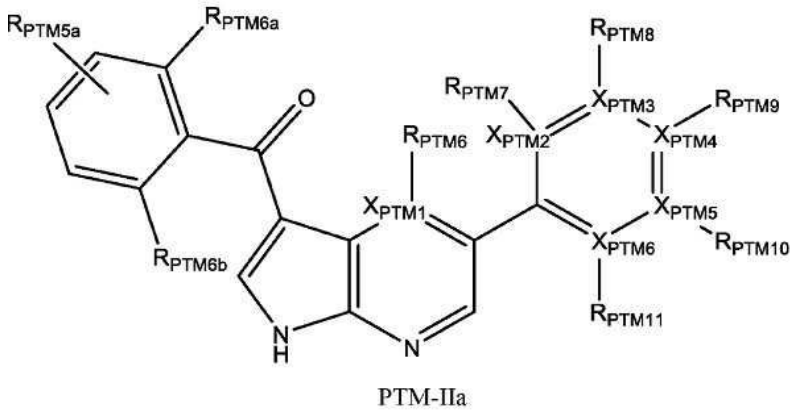
[0500]

- [0501] 식 중:
- [0502] 이중 점선 결합은 방향족 결합이고;
- [0503]  $V_{PTM}$ ,  $W_{PTM}$ ,  $X_{PTM}$ ,  $Y_{PTM}$ ,  $Z_{PTM}$ 은 다음의 조합 중 하나이며: C, CH, N, N, C; C, N, N, CH, C; C, O, C, CH, C; C, S, C, CH, C; C, CH, C, O, C; C, CH, C, S, C; C, CH, N, CH, C; N, CH, C, CH, C; C, CH, C, CH, N; N, N, C, CH, C; N, CH, C, N, C; C, CH, C, N, N; C, N, C, CH, N; C, N, C, N, C; 및 C, N, N, N, C;
- [0504]  $X_{PTM35}$ ,  $X_{PTM36}$ ,  $X_{PTM37}$  및  $X_{PTM38}$ 은 독립적으로 CH 및 N로부터 선택되고;
- [0505]  $R_{PTM1}$ 은 ULM, 화학적 링커기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM' 또는 이들의 조합물에 공유 결합되며;
- [0506]  $R_{PTM2}$ 는 수소, 할로젠, 아릴, 메틸, 에틸,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 이되, M1은  $CH_2$ , O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;
- [0507]  $R_{PTM3}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 아릴, 메틸, 에틸, 다른 알킬, 사이클릭 알킬,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 이되, M1은  $CH_2$ , O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;
- [0508]  $R_{PTM4}$ 는 수소, 할로젠, 아릴, 메틸, 에틸,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 이되, M1은  $CH_2$ , O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;
- [0509]  $R_{PTM5}$ 는

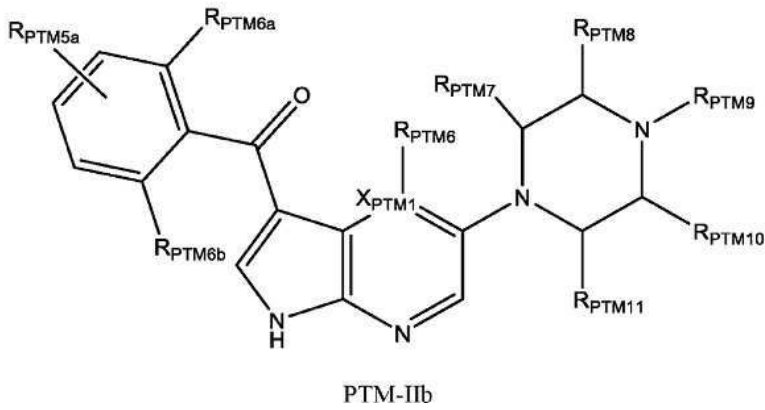


[0510] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0511] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 PTM-IIa 또는 PTM-IIb로 이루어진 화학 구조의 군으로부터 선택된 화학기를 포함할 수 있다:



또는



[0512]

[0513]

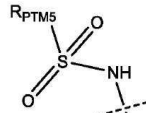
식 중:

[0514]

X<sub>PTM1</sub>, X<sub>PTM2</sub>, X<sub>PTM3</sub>, X<sub>PTM4</sub>, X<sub>PTM5</sub> 및 X<sub>PTM6</sub>은 독립적으로 CH 또는 N으로부터 선택되며;

[0515]

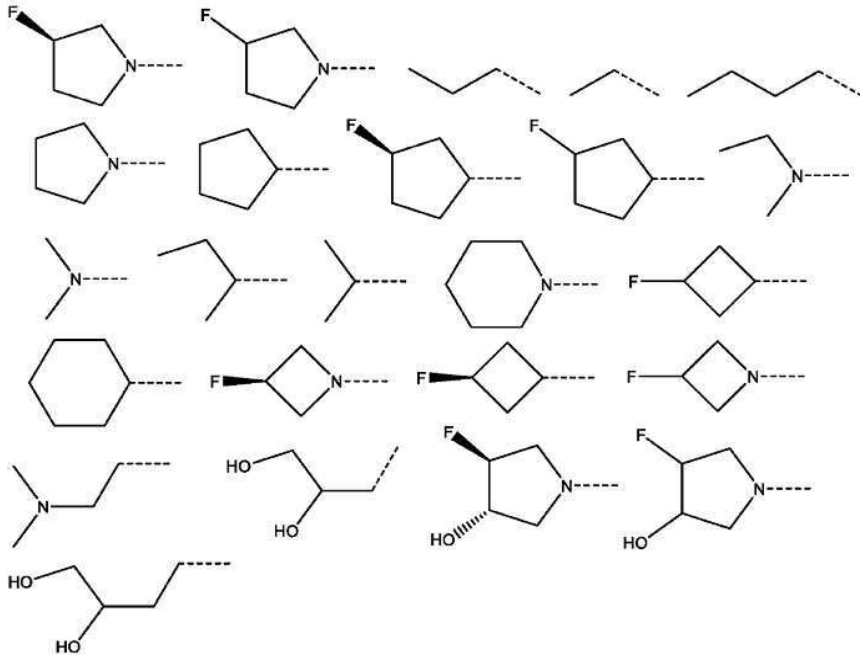
R<sub>PTM5a</sub>는 결합, 선택적으로 치환되는 아민, 선택적으로 치환되는 아마이드(예를 들어, 알킬, 메틸, 에틸, 프로필



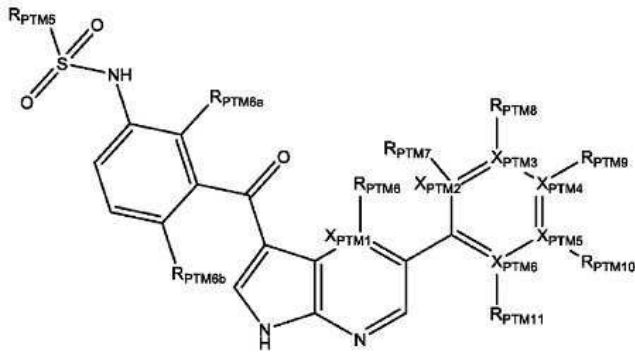
또는 뷰틸기로 선택적으로 치환됨), H, , -NHC(O)R<sub>PTM5</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0516]

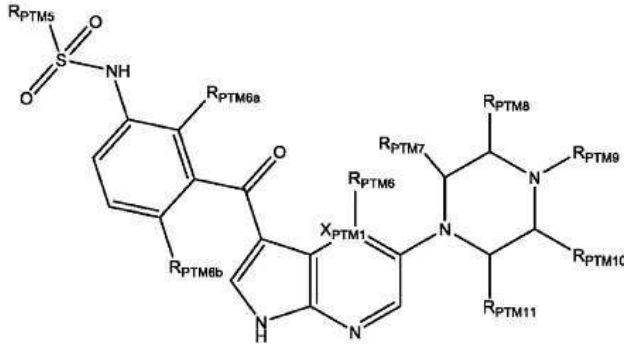
R<sub>PTM5</sub>는



- [0517] 로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0518]  $R_{PTM6a}$  및  $R_{PTM6b}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 선택적으로 치환되는  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)로부터 선택되고;
- [0519]  $R_{PTM6}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 아릴, 메틸, 에틸,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 이되,  $M1$ 은  $CH_2$ ,  $O$  및  $NH$ 이고,  $M2$ 는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;
- [0520]  $R_{PTM7}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 아릴, 메틸, 에틸,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 이되,  $M1$ 은  $CH_2$ ,  $O$  또는  $NH$ 이고,  $M2$ 는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;
- [0521]  $R_{PTM8}$ ,  $R_{PTM9}$  또는  $R_{PTM10}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 메틸, 에틸,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며,  $M1$ 은  $CH_2$ ,  $O$  및  $NH$ 이고,  $M2$ 는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;
- [0522]  $R_{PTM11}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 메틸, 에틸,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 이되,  $M1$ 은  $CH_2$ ,  $O$  또는  $NH$ 이고,  $M2$ 는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; 그리고
- [0523]  $R_{PTM8}$ ,  $R_{PTM9}$  또는  $R_{PTM10}$  중 적어도 하나는 ULM, 화학적 링커기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM' 또는 이들의 조합물에 공유 결합되도록 변형된다.
- [0524] 특정 실시형태에서, PTM은 하기로 이루어진 화학 구조로부터 선택된 화학기를 포함할 수 있고:



또는



[0525]

[0526]

식 중, RPTM5, RPTM6a, RPTM6b, RPTM6, RPTM7, RPTM8, RPTM9, RPTM10, RPTM11은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0527]

일부 실시형태에서, RPTM9가 공유 결합된 위치에 있을 때, RPTM7 및 RPTM8은 RPTM7 및 RPTM8이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[0528]

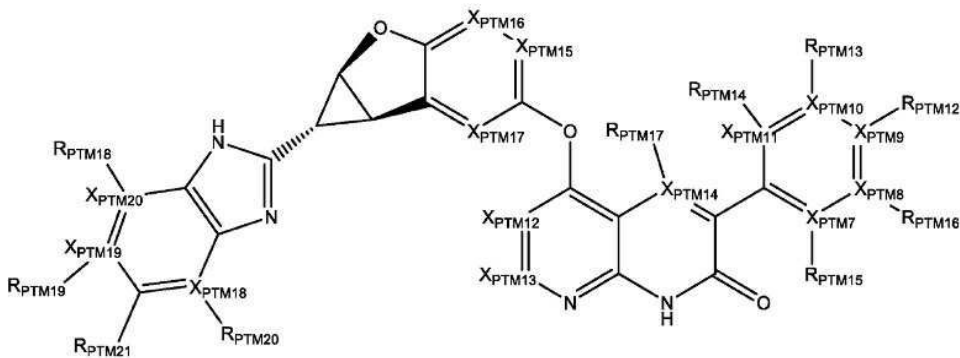
다른 실시형태에서, RPTM8이 공유 결합된 위치에 있을 때, RPTM9 및 RPTM10은 RPTM9 및 RPTM10이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[0529]

추가 실시형태에서, RPTM10이 공유 결합된 위치에 있을 때, RPTM8 및 RPTM9는 RPTM8 및 RPTM9가 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[0530]

본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 PTM-III으로 이루어진 화학 구조의 군으로부터 선택된 화학기를 포함할 수 있다:



PTM-III

[0531]

식 중:

[0532]

XPTM7, XPTM8, XPTM9, XPTM10, XPTM11, XPTM12, XPTM13, XPTM14, XPTM15, XPTM16, XPTM17, XPTM18, XPTM19, XPTM20은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0533]

RPTM12, RPTM13, RPTM14, RPTM15, RPTM16, RPTM17, RPTM18, RPTM19는 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 아틸, 헤테로아틸, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 메틸, 에틸, 다른 알킬, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> 또는 M1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-M2로 이루어진 군으로부터 독립

[0534]

적으로 선택되며, M1은 CH<sub>2</sub>, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;

[0535] R<sub>PTM20</sub>은 4개 미만의 비수소 원자를 함유하는 작은 기이고;

[0536] R<sub>PTM21</sub>은 트라이플루오로메틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, *tert*-부틸, 뷰틸, 아이소-부틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로헥틸, 사이클로헥실, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, 다이메틸아미노 또는 M1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-M2로 이루어진 군으로부터 선택되며, M1은 CH<sub>2</sub>, O 또는 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며; 그리고

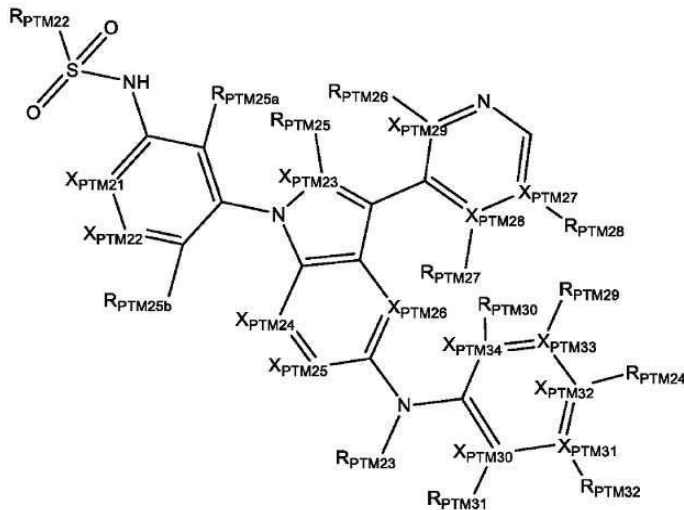
[0537] R<sub>PTM12</sub>, R<sub>PTM13</sub> 및 R<sub>PTM16</sub> 중 적어도 하나는 ULM, 화학적 링커기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM' 또는 이들의 조합물에 공유 결합되도록 변형된다.

[0538] 일부 실시형태에서, R<sub>PTM12</sub>가 공유결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM13</sub> 및 R<sub>PTM14</sub>는 R<sub>PTM13</sub> 및 R<sub>PTM14</sub>가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는 R<sub>PTM15</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>은 R<sub>PTM15</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[0539] 다른 실시형태에서, R<sub>PTM13</sub>이 공유결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM12</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>은 R<sub>PTM12</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>이 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는 R<sub>PTM15</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>은 R<sub>PTM15</sub> 및 R<sub>PTM16</sub>이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[0540] 추가 실시형태에서, R<sub>PTM16</sub>이 공유결합된 위치에 있을 때, R<sub>PTM12</sub> 및 R<sub>PTM13</sub>은 R<sub>PTM12</sub> 및 R<sub>PTM13</sub>이 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는 R<sub>PTM13</sub> 및 R<sub>PTM14</sub>는 R<sub>PTM13</sub> 및 R<sub>PTM14</sub>가 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

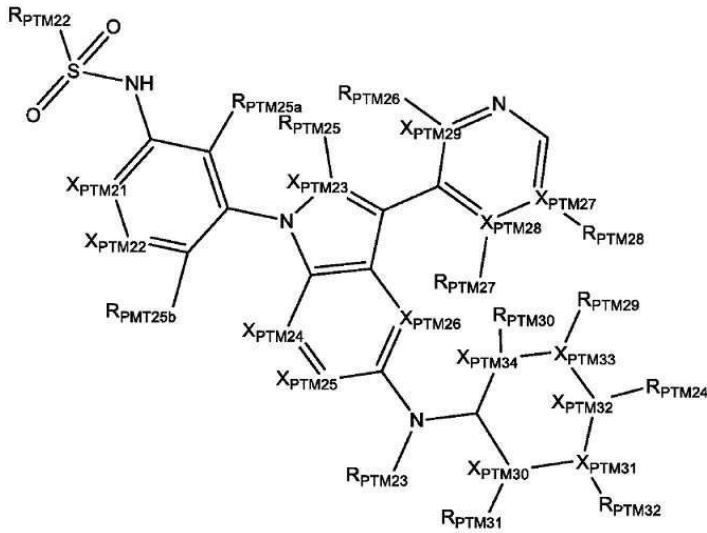
[0541] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 PTM-IVa 또는 PTM-IVb로 이루어진 화학 구조의 군으로부터 선택된 화학기를 포함할 수 있다:



PTM-IVa

또는

[0542]



PTM-IVb

[0543]

식 중:

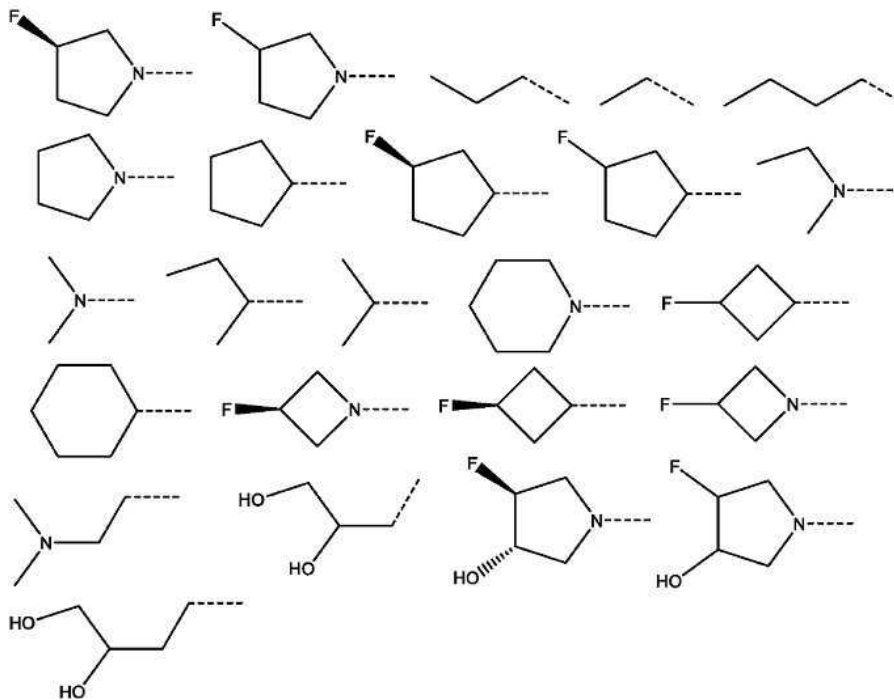
[0544]

[0545]  $X_{PTM21}$ ,  $X_{PTM22}$ ,  $X_{PTM23}$ ,  $X_{PTM24}$ ,  $X_{PTM25}$ ,  $X_{PTM26}$ ,  $X_{PTM27}$ ,  $X_{PTM28}$ ,  $X_{PTM29}$ ,  $X_{PTM30}$ ,  $X_{PTM31}$ ,  $X_{PTM32}$ ,  $X_{PTM33}$ ,  $X_{PTM34}$ 는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0545]

[0546]  $R_{PTM22}$ 는

[0546]



[0547]

로 이루어진 군으로부터 선택되

며,

[0548]

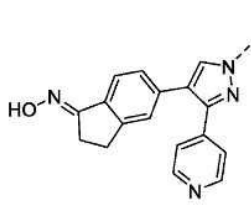
$R_{PTM25a}$  및  $R_{PTM25b}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 또는  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)로부터 선택되고;

[0549]

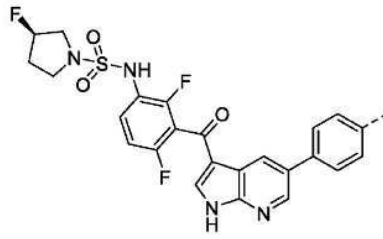
$R_{PTM23}$ ,  $R_{PTM24}$ ,  $R_{PTM28}$ ,  $R_{PTM29}$ ,  $R_{PTM30}$ ,  $R_{PTM31}$ ,  $R_{PTM32}$ 는 존재하지 않거나, 결합, 수소, 할로겐, 아릴(선택적으로 치환됨), 헤테로아릴(선택적으로 치환됨), 사이클로알킬(선택적으로 치환됨), 헤테로사이클(선택적으로 치환됨), 메틸, 에틸(선택적으로 치환됨), 다른 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨),  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되, M1은  $CH_2$ , O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬(선형, 분지형,

선택적으로 치환됨), 사이클릭 알킬(선택적으로 치환됨), 아릴(선택적으로 치환됨) 또는 헤테로사이클(선택적으로 치환됨)이며; 그리고

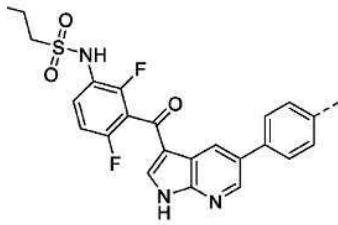
- [0550]  $R_{PTM25}$ 는 존재하지 않거나, 수소, 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨),  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $SCH_3$  이고;
- [0551]  $R_{PTM26}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨),  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $SCH_3$  이며;
- [0552]  $R_{PTM27}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨),  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $SCH_3$  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0553]  $R_{PTM24}$ ,  $R_{PTM29}$ ,  $R_{PTM32}$  중 적어도 하나는 ULM, 화학적 링커기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM' 또는 이들의 조합물에 공유 결합되도록 변형된다.
- [0554] 일부 실시형태에서,  $R_{PTM24}$ 가 공유결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM31}$  및  $R_{PTM32}$ 는  $R_{PTM31}$  및  $R_{PTM32}$ 가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있거나; 또는  $R_{PTM29}$  및  $R_{PTM30}$ 은  $R_{PTM29}$  및  $R_{PTM30}$ 이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.
- [0555] 다른 실시형태에서,  $R_{PTM29}$ 가 공유결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM24}$  및  $R_{PTM32}$ 는  $R_{PTM24}$  및  $R_{PTM32}$ 가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는  $R_{PTM31}$  및  $R_{PTM32}$ 는  $R_{PTM31}$  및  $R_{PTM32}$ 가 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.
- [0556] 추가 실시형태에서,  $R_{PTM32}$ 가 공유결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM24}$  및  $R_{PTM29}$ 은  $R_{PTM24}$  및  $R_{PTM29}$ 가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는  $R_{PTM29}$  및  $R_{PTM30}$ 은  $R_{PTM29}$  및  $R_{PTM30}$ 이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.
- [0557] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 화학 구조 PTM-1, PTM-2, PTM-3, PTM-4, PTM-5, PTM-6, PTM-7 및 PTM-8로 이루어진 군으로부터 선택된다:



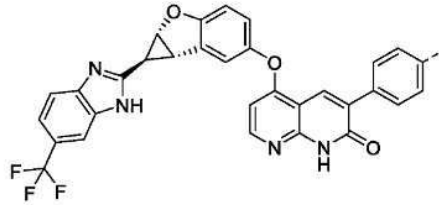
PTM-1



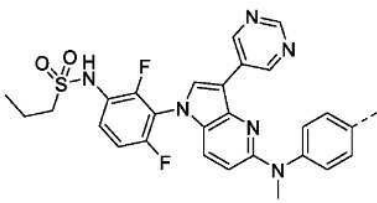
PTM-2



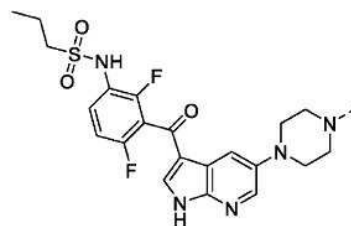
PTM-3



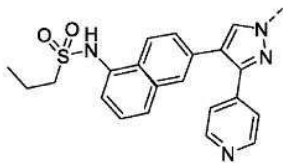
PTM-4



PTM-5



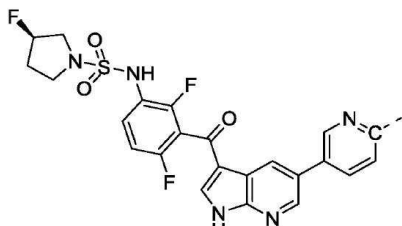
PTM-6



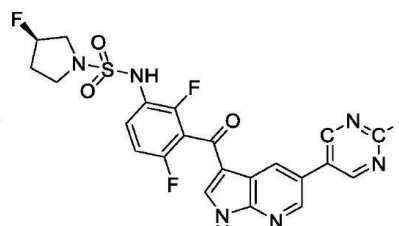
PTM-7



PTM-8



PTM-9



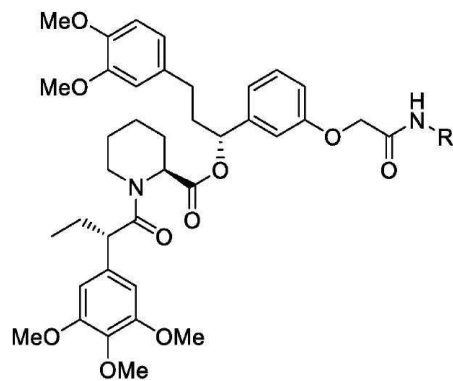
PTM-10

[0558]

[0559]

[0560]

XI. FKBP를 표적화하는 화합물:



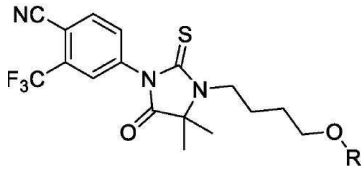
[0561]

[0562]

(유도체화됨, 여기서 "R"은, 예를 들어, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다).

[0563] **XII. 안드로겐 수용체 (AR)를 표적화하는 화합물**

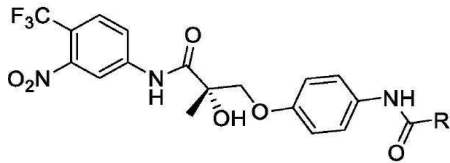
[0564] 1. 안드로겐 수용체의 RU59063 리간드(유도체화됨)



[0565]

(유도체화됨, 여기서 "R"은, 예를 들어, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다).

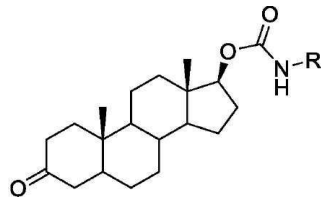
[0567] 2. 안드로겐 수용체의 SARM 리간드(유도체화됨)



[0568]

(유도체화됨, 여기서 "R"은, 예를 들어, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다).

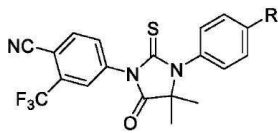
[0570] 3. 안드로겐 수용체 리간드 DHT(유도체화됨)



[0571]

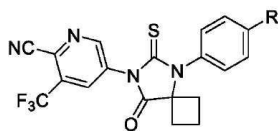
(유도체화됨, 여기서 "R"은, 예를 들어, 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시한다).

[0573] 4. MDV3100 리간드(유도체화됨)



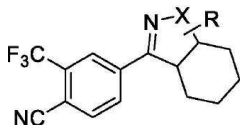
[0574]

[0575] 5. ARN-509 리간드(유도체화됨)



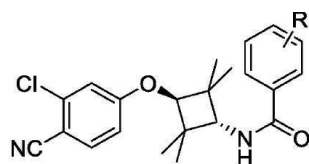
[0576]

[0577] 6. 헥사하이드로벤즈아이소옥사졸



[0578]

[0579] 7. 테트라메틸사이클로부탄

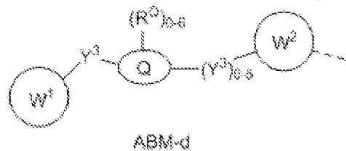
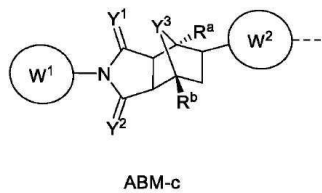
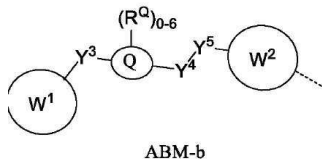
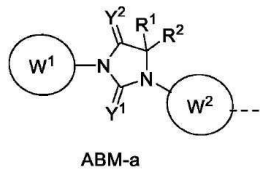


[0580]

[0581] 8. 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 안드로겐 수용체(AR)에 결합하는 화학 모이어티

이다. 안드로겐 유도체, 예컨대, 테스토스테론, 다이하이드로테스토스테론 및 메트리볼론(또한 메틸트라이에놀론 또는 R1881로 알려짐), 및 비스테로이드성 화합물, 예컨대, 비칼루타마이드, 엔잘루타마이드를 포함하는 다양한 안드로겐 수용체 결합 화합물은 문헌에 기재되어 있으며, 이 중 일부는 상기 기재되어 있다. 당업자는 이들 안드로겐 수용체 결합 화합물이 PROTAC 화합물에서 안드로겐 결합 모이어티(ABM)로서 잠재적으로 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 이러한 문헌은 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[G. F. Allan et. al, *Nuclear Receptor Signaling*, 2003, 1, e009; R. H. Bradbury et. al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011 5442-5445; C. Guo et. al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012 2572-2578; P. K. Poutiainen et. al, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 6316 6327 A. Pepe et. al, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 8280-8297; M. E. Jung et al, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 2779-2796]을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0582] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, ABM은 이하에 나타난 구조로부터 선택되지만, 이들로 제한되지 않는 구조를 포함하되, 파선은 링커 모이어티 또는 ULM, 예컨대, CLM의 부착 지점을 나타낸다:



[0583]

[0584]

[0585] 식 중:

[0586] W<sup>1</sup>은 아릴, 헤테로아릴, 이환식, 또는 바이헤테로사이클릭이며, 각각 독립적으로 1개 이상의 H, 할로, 하이드록실, 나이트로, CN, C≡C<sub>1-6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환되며; 예를 들어, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 선택적으로 치환됨), C<sub>1-6</sub> 알콕실(선형, 분지형, 선택적으로 치환되며; 예를 들어, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환됨), C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일 또는 CF<sub>3</sub>로 치환되고;

[0587] Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 NR<sup>Y1</sup>, O, S이며;

[0588] Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 결합, O, NR<sup>Y2</sup>, CR<sup>Y1</sup>R<sup>Y2</sup>, C=O, C=S, SO, SO<sub>2</sub>, 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[0589] Q는 0 내지 6개의 R<sup>Q</sup>로 선택적으로 치환되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 고리이며, 각각의 R<sup>Q</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 선택적으로 치환됨), 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알콕시이거나, 또는 2개의 R<sup>Q</sup> 기가 이들이 부착된 원자와 함께 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

[0590] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>Y1</sup>, R<sup>Y2</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환되며; 예를 들어, 1개 이

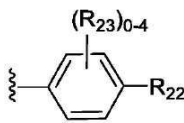
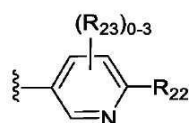
상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 선택적으로 치환됨), 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 사이클릭, 헤테로사이클릭이거나, 또는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>가 이들이 부착된 원자와 함께, 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하며;

[0591] W<sup>2</sup>는 결합, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, O, 아릴, 헤테로아릴, 지환식, 헤테로사이클릭, 바이헤테로사이클릭, 바리아릴 또는 바이헤테로아릴이며, 각각은 1 내지 10개의 R<sup>2</sup>로 선택적으로 치환되고;

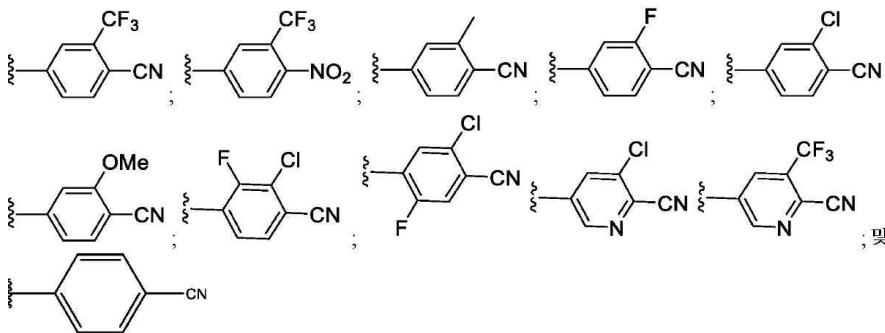
[0592] 각각의 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환되고; 예를 들어, 1개 이상의 F로 선택적으로 치환됨), -OR<sup>2A</sup>, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, C<sub>4-6</sub> 사이클로헤테로알킬, C<sub>1-6</sub> 지환식(선택적으로 치환됨), 헤테로사이클릭(선택적으로 치환됨), 아릴(선택적으로 치환됨) 또는 헤테로아릴(선택적으로 치환됨), 이환식 헤테로아릴 또는 아릴, OC<sub>1-3</sub>알킬(선택적으로 치환됨), OH, NH<sub>2</sub>, NR<sup>Y1</sup>R<sup>Y2</sup>, CN이며; 그리고


[0593] R<sup>2A</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬(선형, 분지형), 또는 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬(선형, 분지형)이며, 각각은 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, 할로, 또는 OC<sub>1-3</sub>알킬로 선택적으로 치환된다.

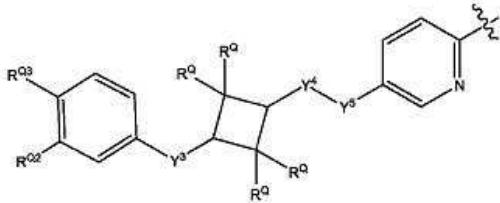
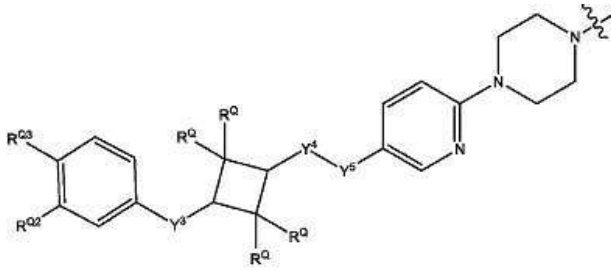
[0594] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기에 부착된 링커에 공유 결합된다.

[0595] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, W<sup>1</sup>은 또는  또는  이되, 각각의 R<sub>22</sub>는 독립적으로 할로, H, 선택적으로 치환되는 알킬, 할로알킬, 사이아노, 또는 나이트로이고; 각각의 R<sub>23</sub>은 독립적으로 H, 할로, CF<sub>3</sub>, 선택적으로 치환되는 알킬, 알콕시, 할로알킬, 사이아노, 또는 나이트로이다.

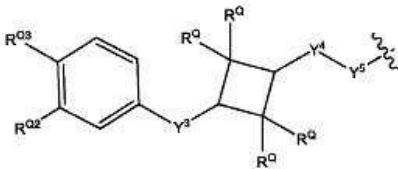
[0596] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, W<sup>1</sup> 기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0597] [0598] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, ABM은 이하에 나타내는 다음의 구조로부터 선택된 구조를 포함하며, 식 중,  는 링커 또는 ULM의 부착 지점을 나타낸다:



및



[0599]

[0600] 식 중:

[0601]  $R^{02}$  는 H, 할로젠,  $CH_3$  또는  $CF_3$  이고;

[0602]  $R^{03}$  은 H, 할로, 하이드록실, 니트로, CN,  $C\equiv CH$ ,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환됨),  $C_{1-6}$  알콕실(선형, 분지형, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환됨),  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일 또는  $CF_3$  이며;


[0603]  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  는 각각 독립적으로 결합, O,  $NR^{Y2}$ ,  $CR^{Y1}R^{Y2}$ , C=O, 헤테로아릴 또는 아릴이고;

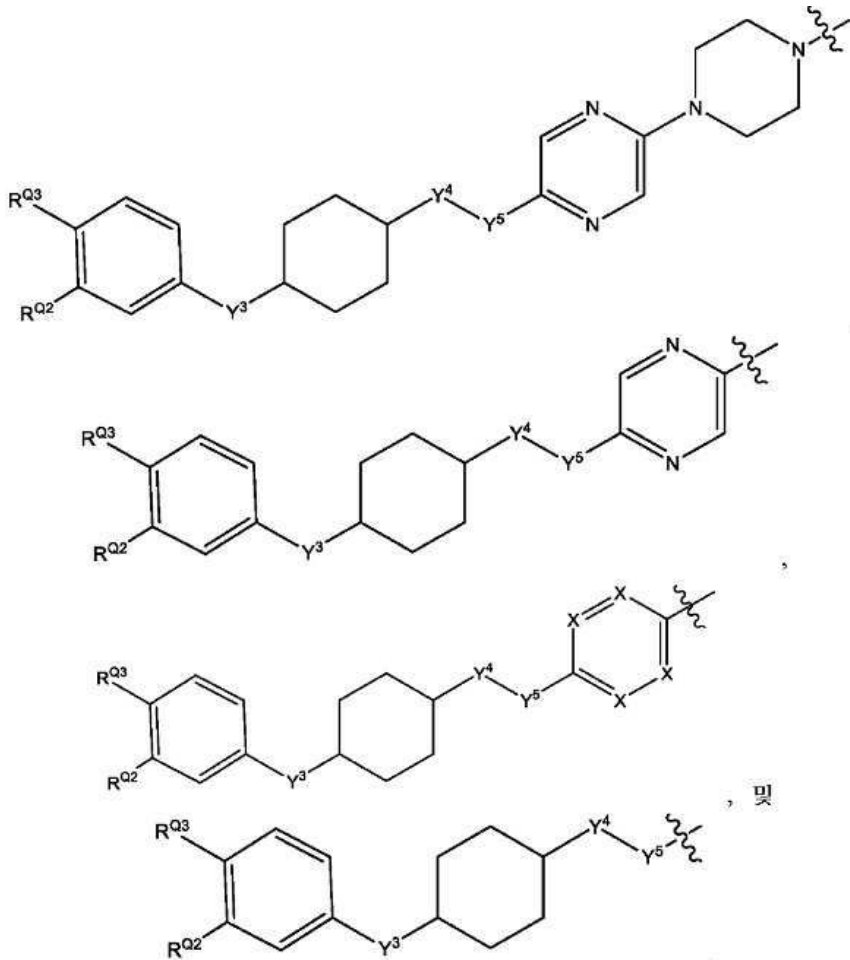
[0604]  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$  는 각각 독립적으로 H, 또는  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실, 사이클릭 또는 헤테로사이클릭으로 선택적으로 치환됨)이며; 그리고

[0605]  $R^0$  는 각각 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로, 또는  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환됨)이거나, 또는 2개의  $R^0$  가 이들이 부착된 원자와 함께 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성한다.

[0606] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 각각의  $R^0$  는 독립적으로 H 또는  $CH_3$  이다. 다른 실시형태에서,  $R^{03}$  은 CN이다.

[0607] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, ABM은 이하에 나타내는 다음의 구조로부터 선택된 구조를

포함하며, 여기서  는 링커 또는 ULM의 부착 지점을 나타낸다:



[0608]

[0609] 식 중:

[0610]  $R^{Q2}$ 는 H, 할로젠, CN,  $CH_3$  또는  $CF_3$ 이고; 그리고

[0611]  $R^{Q3}$ 은 H, 할로, 하이드록실, 나이트로, CN,  $C\equiv CH$ ,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환됨),  $C_{1-6}$  알콕실(선형, 분지형, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환됨),  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일 또는  $CF_3$ 이며;

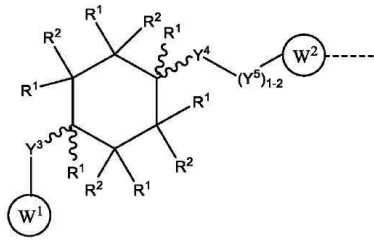
[0612]  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ 는 각각 독립적으로 결합, O,  $NR^{Y2}$ ,  $CR^{Y1}R^{Y2}$ , C=O, 헤테로아릴 또는 아릴이고; 그리고

[0613]  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실, 사이클릭 또는 헤테로사이클릭으로 선택적으로 치환됨)이며; 그리고

[0614] X는 N 또는 C이다.

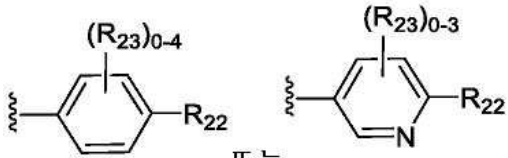
[0615] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $R^{Q3}$ 은 CN이다.

[0616] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, ABM은 이하에 나타내는 구조를 포함하며, 파선은 링커 모이어티 또는 ULM 또는 CLM의 부착지점을 나타낸다:



[0617]

[0618] 식 중:



[0619] W<sup>1</sup>은 이며;

[0620] 각각의 R<sub>22</sub>는 독립적으로 H 또는 -CN이고;

[0621] 각각의 R<sub>23</sub>은 독립적으로 H, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 또는 -CF<sub>3</sub>이며;

[0622] Y<sup>3</sup>은 결합 또는 O이고;

[0623] Y<sup>4</sup>는 결합 또는 NH이며;

[0624] Y<sup>5</sup>는 결합, C=O, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로아릴 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 아릴이고;

[0625] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(선형 또는 분지형, 선택적으로 치환되며; 예를 들어, 1개 이상의 할로 또는 C<sub>1-6</sub> 알콕실로 선택적으로 치환됨)이며;

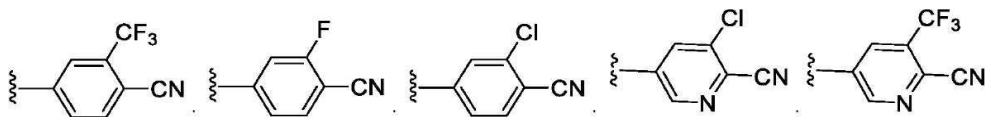
[0626] W<sup>2</sup>는 결합, C<sub>1-6</sub> 아릴, C<sub>1-6</sub> 헤테로아릴, C<sub>1-6</sub> 지환식, 또는 C<sub>1-6</sub> 헤테로사이클릭, 바이헤테로사이클릭, 바이아릴 또는 바이헤테로아릴이며, 각각은 1 내지 10개의 R<sup>2</sup>로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0627] 각각의 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H 또는 할로이며; 그리고

[0628] ~~~~ 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다.

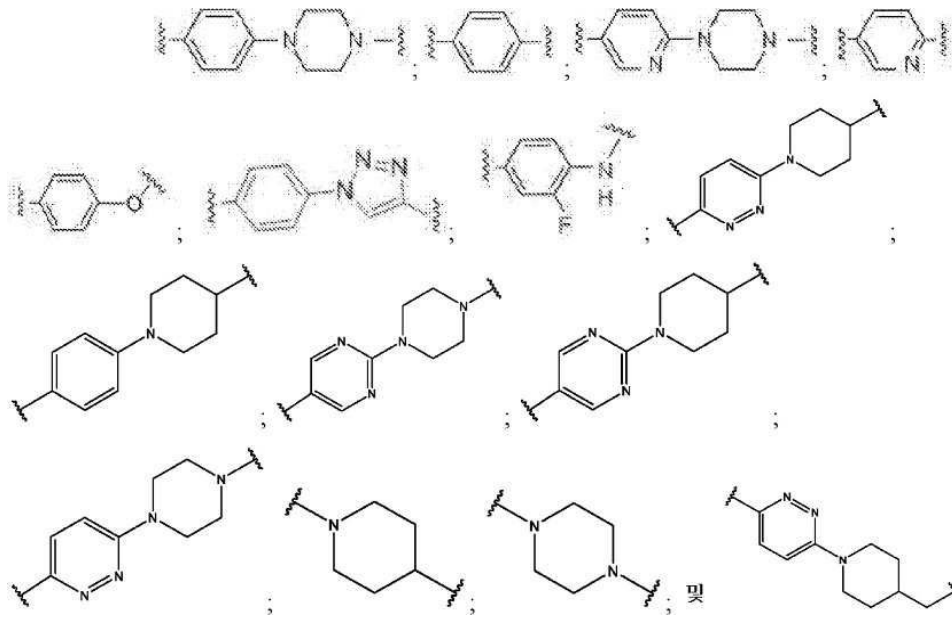
[0629] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기에 부착된 링커에 공유 결합된다.

[0630] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, W<sup>1</sup> 기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



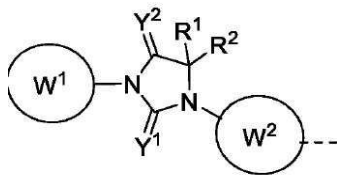
[0631]

[0632] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, W<sup>2</sup>는



[0633] 선택된다.

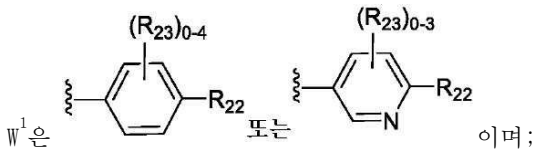
[0634] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, ABM은 이하의 구조로부터 선택되지만, 이들로 제한되지 않는 구조를 포함하며, 파선은 링커 모이어티 또는 ULM의 부착지점을 나타내고:



ABM-a

[0635]

[0636] 식 중:



[0637]

[0638] 각각의 R<sub>22</sub>는 독립적으로 H 또는 -CN이고;

[0639] 각각의 R<sub>23</sub>은 독립적으로 H, 할로 또는 -CF<sub>3</sub>이며;

[0640] Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 O 또는 S이고;

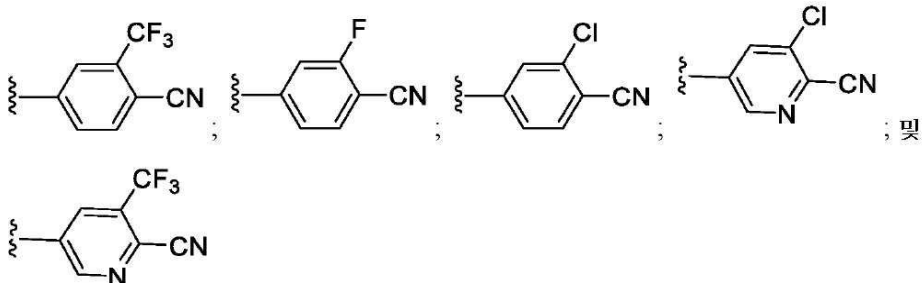
[0641] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 메틸기이며;

[0642] W<sup>2</sup>는 결합, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 헤테로알킬이며, 각각은 1, 2 또는 3개의 R<sup>W2</sup>로 선택적으로 치환되고; 그리고

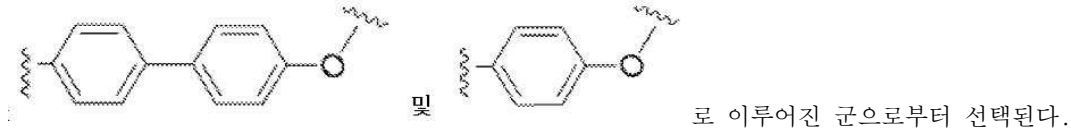
[0643] 각각의 R<sup>W2</sup>는 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬(1개 이상의 F로 선택적으로 치환됨), OC<sub>1-3</sub>알킬(1개 이상의 -F로 선택적으로 치환됨)이다.

[0644] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기에 부착된 링커에 공유 결합된다.

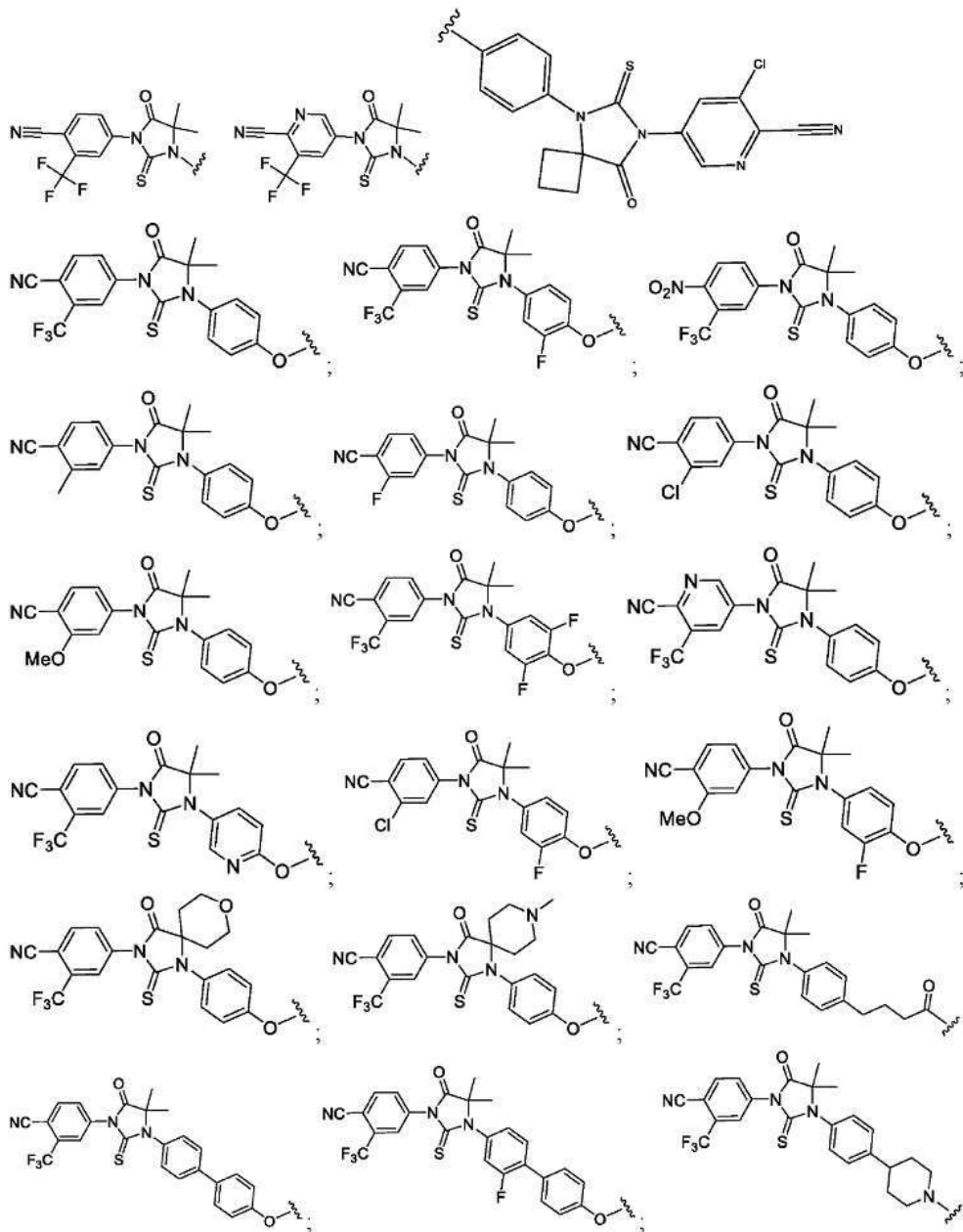
[0645] 특정 추가적인 실시형태에서, W<sup>1</sup>는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



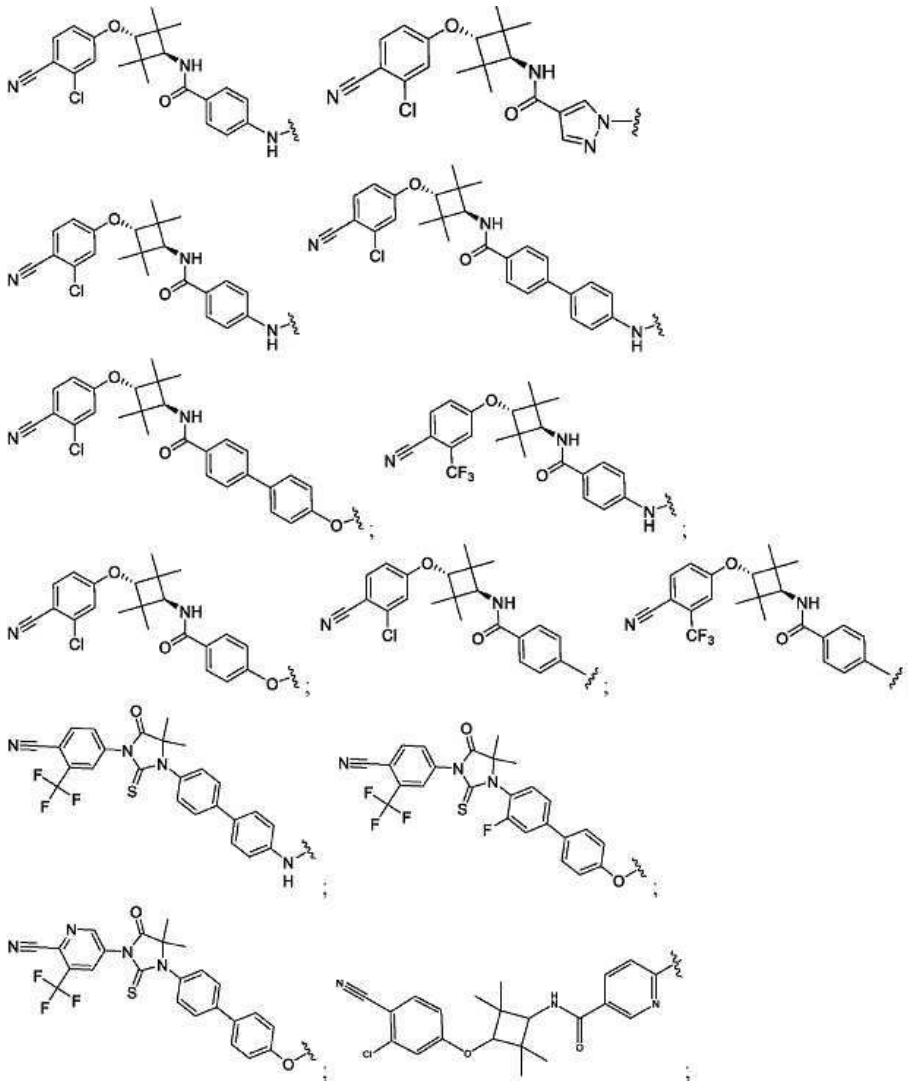
[0647] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, W<sup>2</sup>는



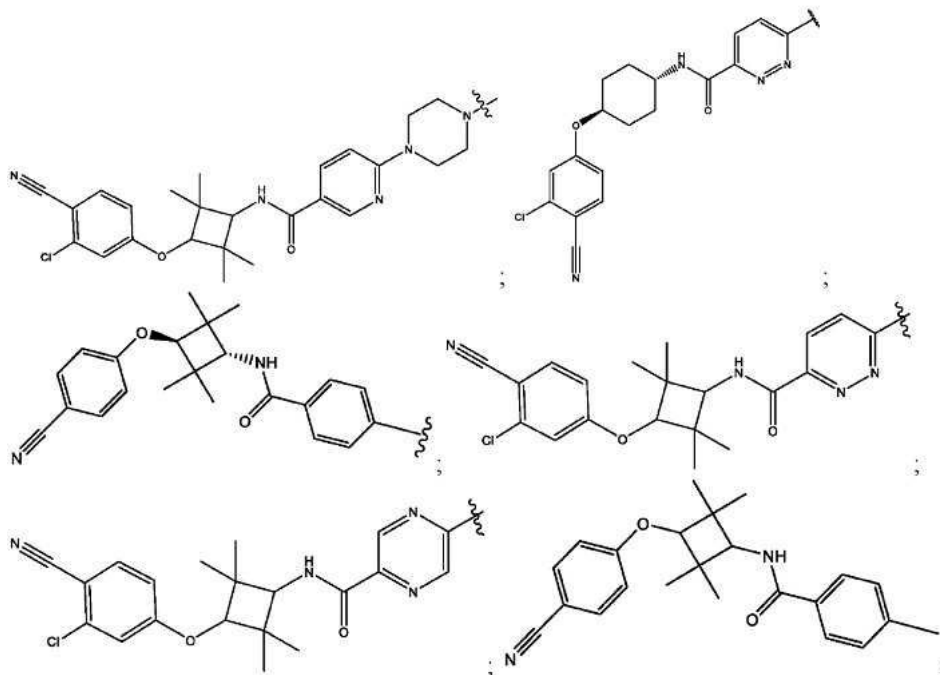
[0648] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, ABM은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



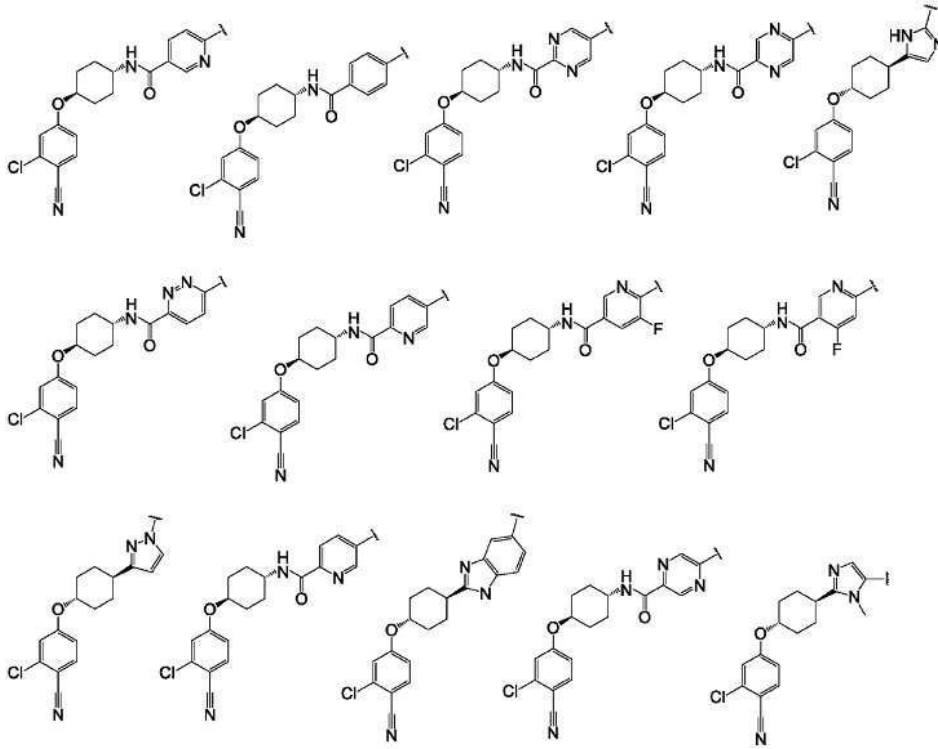
[0649]



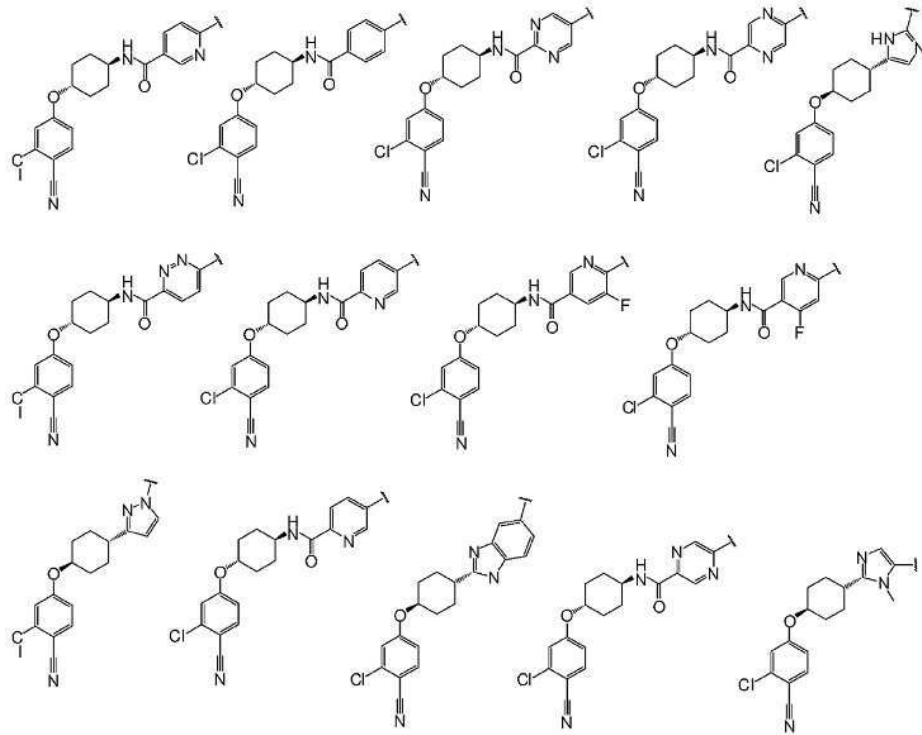
[0650]



[0651]

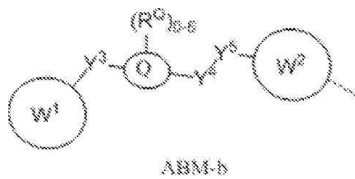


[0652]



[0653]

[0654] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, ABM은 하기 구조를 포함한다:



[0655]

[0656]

식 중:

[0657]  $W^1$ 은 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 각각 독립적으로 1개 이상의 H, 할로, 하이드록실, 나이트로, CN,  $C\equiv CH$ ,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환됨),  $C_{1-6}$  알콕실(선형, 분지형, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환됨),  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일 또는  $CF_3$ 로 치환되고;

[0658]  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ 는 각각 독립적으로 결합, O,  $NR^{Y2}$ ,  $CR^{Y1, Y2}$ , C=O, C=S, SO,  $SO_2$ , 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[0659] Q는 0 내지 6개의  $R^0$ 로 선택적으로 치환된 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 4원 지환식 고리이며, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환됨)이거나, 또는 2개의  $R^0$  기가 이들이 부착된 원자와 함께 취해져서, 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

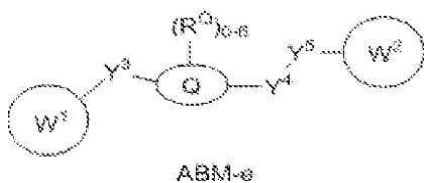
[0660]  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환됨)이고;

[0661]  $W^2$ 는 결합,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  헤테로알킬, O,  $C_{1-6}$  지환식, 헤테로사이클릭, 아릴, 바이헤테로사이클릭, 바이아릴, 또는 바이헤테로아릴, 또는 헤테로아릴이며, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^{W2}$ 로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0662] 각각의  $R^{W2}$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 F로 선택적으로 치환됨),  $C_{1-6}$  헤테로알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨),  $-OR^{W2A}$   $OC_{1-3}$ 알킬(1개 이상의 -F로 선택적으로 치환됨),  $C_{3-6}$  사이클로알킬,  $C_{4-6}$  사이클로헤테로알킬(선택적으로 치환됨),  $C_{1-6}$  알킬(선택적으로 치환됨),  $C_{1-6}$  지환식(선택적으로 치환됨), 헤테로사이클릭(선택적으로 치환됨), 아릴(선택적으로 치환됨), 헤테로아릴(선택적으로 치환됨), 이환식 헤테로아릴(선택적으로 치환됨), 이환식 아릴, OH,  $NH_2$ ,  $NR^{Y1, Y2}$  또는 CN이며; 그리고

[0663]  $R^{W2A}$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형), 또는  $C_{1-6}$  헤테로알킬(선형, 분지형)이며, 각각은 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, 할로, 또는  $OC_{1-3}$ 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0664] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 본 발명은 하기 구조를 포함하는 안드로겐 수용체 결합 화합물을 제공한다:



[0665] 식 중:

[0667]  $W^1$ 은 아릴, 헤테로아릴, 이환식, 또는 바이헤테로사이클릭이며, 각각 독립적으로 1개 이상의 H, 할로, 하이드록실, 나이트로, CN,  $C\equiv CH$ ,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환됨),  $C_{1-6}$  알콕실(선형, 분지형, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환됨),  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일 또는  $CF_3$ 로 치환되고;

[0668]  $Y^1$ ,  $Y^2$ 는 각각 독립적으로  $NR^{Y1}$ , O 또는 S이며;

[0669]  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ 는 각각 독립적으로 결합, O,  $NR^{Y2}$ ,  $CR^{Y1, Y2}$ , C=O, C=S, SO,  $SO_2$ , 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[0670] Q는 0 내지 6개의  $R^0$ 로 선택적으로 치환되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 지환식 또는 방향족 고리이며, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬이거나(선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로

치환됨), 또는 2개의  $R^0$  기가 이들이 부착된 원자와 함께 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

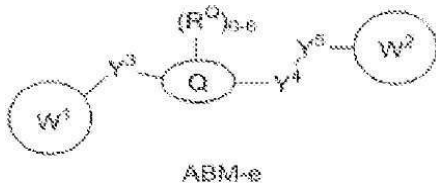
[0671]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실에 의해 선택적으로 치환됨)이거나, 또는  $R^1$ ,  $R^2$ 가 이들이 부착된 원자와 함께 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

[0672]  $W^2$ 는 결합,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  헤테로알킬, O,  $C_{1-6}$  지환식, 헤테로사이클릭, 아릴, 바이헤테로사이클릭, 바이아릴, 또는 바이헤테로아릴, 또는 헤테로아릴이며, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^{W2}$ 로 선택적으로 치환되고;

[0673] 각각의  $R^{W2}$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 F로 선택적으로 치환됨),  $C_{1-6}$  헤테로알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨),  $-OR^{W2A}$ ,  $OC_{1-3}$ 알킬(1개 이상의 -F로 선택적으로 치환됨),  $C_{3-6}$  사이클로알킬,  $C_{4-6}$  사이클로헤테로알킬,  $C_{1-6}$  알킬(선택적으로 치환됨),  $C_{1-6}$  지환식(선택적으로 치환됨), 헤테로사이클릭(선택적으로 치환됨), 아릴(선택적으로 치환됨) 또는 헤테로아릴(선택적으로 치환됨), 이환식 헤테로아릴 또는 아릴, OH,  $NH_2$ ,  $NR^{Y1}R^{Y2}$ , CN이고; 그리고

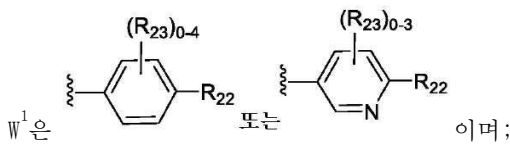
[0674]  $R^{W2A}$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형), 또는  $C_{1-6}$  헤테로알킬(선형, 분지형)이며, 각각은 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, 할로, 또는  $OC_{1-3}$ 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0675] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 안드로젠 수용체 결합 모이어티는 하기 구조를 가진다:



[0676]

[0677] 식 중:



[0678]

[0679] 각각의  $R_{22}$ 는 독립적으로 H 또는 -CN이고;

[0680] 각각의  $R_{23}$ 은 독립적으로 H, 할로 또는  $-CF_3$ 이며;

[0681]  $Y^3$ 은 결합 또는 O이고;

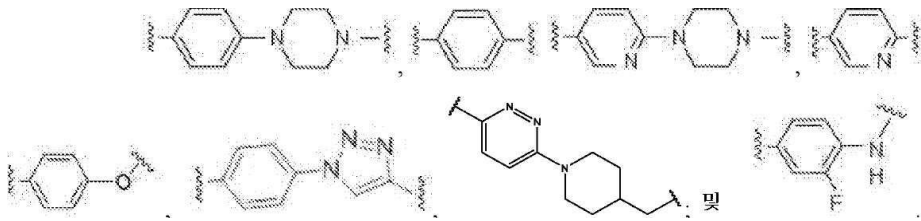
[0682] Q는 0 내지 4개의  $R^0$ 로 선택적으로 치환되는 4원 고리이며, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0683]  $Y^4$ 는 결합 또는 NH이고;

[0684]  $Y^5$ 는 결합, C=O, 또는 C=S이며; 그리고

[0685] 각각의  $W^2$ 는 독립적으로 결합,  $C_{1-6}$  아릴 또는 헤테로아릴이며, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^{W2}$ 로 선택적으로 치환되며, 각각의  $R^{W2}$ 는 독립적으로 H, 할로, 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 지환식 고리 또는 1 또는 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 방향족 고리이다.

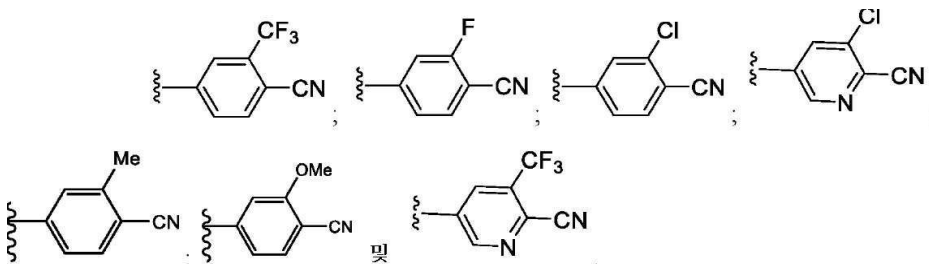
[0686] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $W^2$ 는



[0687] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

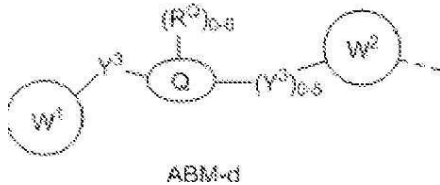
[0688] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $W^2$ 는 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기에 부착된 링커에 공유 결합된다.

[0689] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $W^1$ 은



[0690] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0691] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 안드로겐 결합 모이어티는 하기 구조를 가진다:



[0692]

[0693] 식 중:

[0694]  $W^1$ 은 1개 이상의 할로, CN으로 독립적으로 치환되는 아릴이고;

[0695]  $Y^3$ 은 각각 독립적으로 결합,  $NR^{Y2}$ ,  $CR^{Y1}R^{Y2}$ , C=O이며;

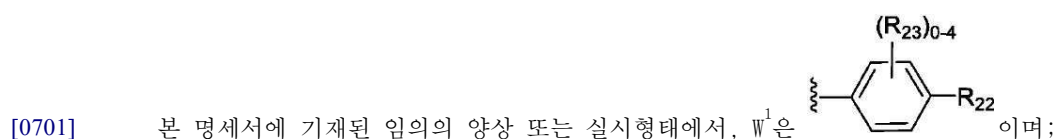
[0696] Q는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 방향족 고리이고;

[0697]  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형)이며;

[0698]  $W^2$ 는 결합, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 각각은 1, 2 또는 3개의  $R^2$ 로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0699] 각각의  $R^2$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬(1개 이상의 F로 선택적으로 치환됨),  $OC_{1-3}$ 알킬(1개 이상의 -F로 선택적으로 치환됨)이다.

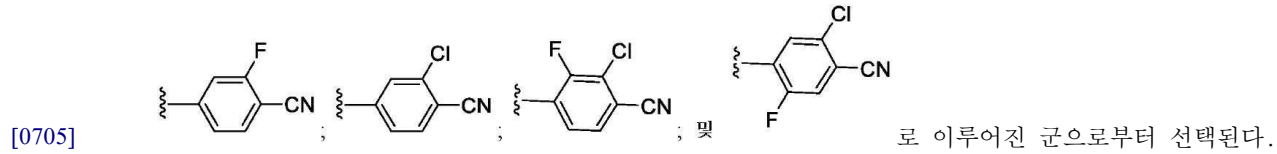
[0700] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $W^2$ 는 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기에 부착된 링커에 공유 결합된다.

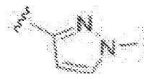



[0702] 각각의  $R_{22}$ 는 독립적으로 할로 또는 CN이고; 그리고

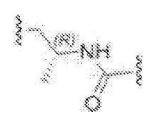
[0703] 각각의  $R_{23}$ 은 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0704] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $W^1$  기는:

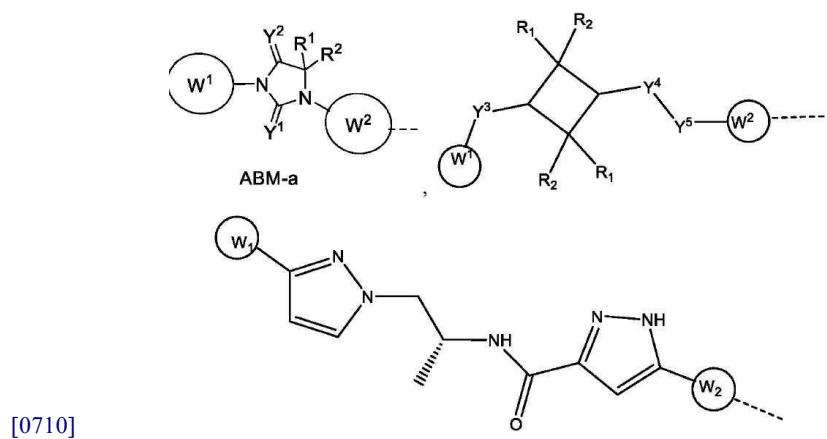


[0706] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, Q는  이다.

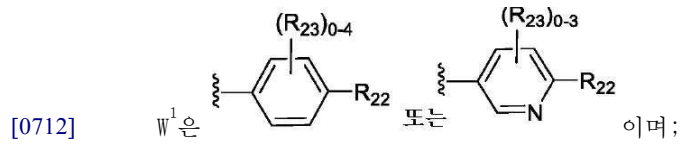
[0707] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $W^2$ 는  이다.

[0708] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $(Y^3)_{0-5}$ 는  이다.

[0709] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, ABM은 이하에 나타난 구조로부터 선택되지만, 이들로 제한되지 않는 구조를 포함하되, 파선은 링커 모이어티 또는 ULM, 예컨대, CLM의 부착 지점을 나타낸다:



[0711] 식 중:



[0713] 각각의  $R_{22}$ 는 독립적으로 H 또는 -CN이고;

[0714] 각각의  $R_{23}$ 은 독립적으로 H, 할로 또는 -CF<sub>3</sub>이며;

[0715]  $Y^1$ ,  $Y^2$ 는 각각 독립적으로 O 또는 S이고;

[0716]  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ 는 각각 독립적으로 결합, O, NR<sup>Y2</sup>, CR<sup>Y1</sup>R<sup>Y2</sup>, C=O, C=S, SO 또는 SO<sub>2</sub>이며;

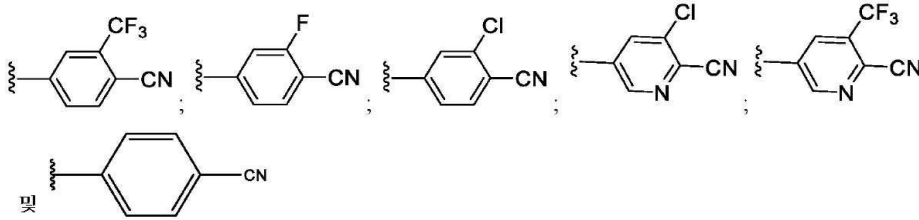
[0717]  $R^1$ ,  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H 또는 메틸기이며;

[0718]  $W^2$ 는 결합, C<sub>1-6</sub> 아릴 또는 헤테로아릴이며, 각각은 1, 2 또는 3개의 R<sup>W2</sup>로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0719] 각각의  $R^2$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬(1개 이상의 F로 선택적으로 치환됨),  $C_{3-6}$  사이클로알킬,  $C_{4-6}$  사이클로헥테로알킬,  $OC_{1-3}$ 알킬(1개 이상의 -F로 선택적으로 치환됨)이다.

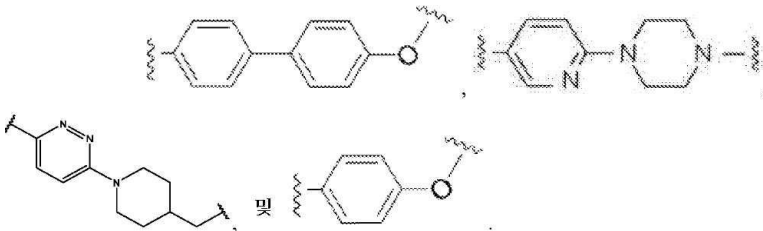
[0720] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $W^2$ 는 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기에 부착된 링커에 공유 결합된다.

[0721] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $W^1$  기는



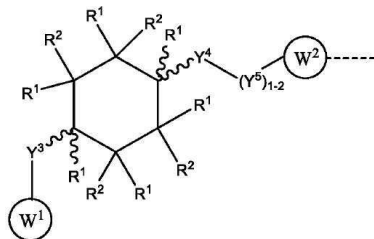
[0722] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0723] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $W^2$ 는



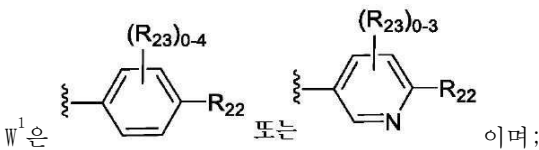
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0724] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, ABM은 이하에 나타내는 구조를 포함하며, 파선은 링커 모이어티 또는 ULM 또는 CLM의 부착지점을 나타낸다:



[0725]

[0726] 식 중:



[0727]

[0728] 각각의  $R_{22}$ 는 독립적으로 H 또는 -CN이고;

[0729] 각각의  $R_{23}$ 은 독립적으로 H, 할로 또는 -CF<sub>3</sub>이며;

[0730]  $Y^3$ 은 결합 또는 O이고;

[0731]  $Y^4$ 는 결합 또는 NH이며;


[0732]  $Y^5$ 는 결합, C=O,  $C_1-C_6$  헤테로아릴 또는  $C_1-C_6$  아릴이고;

[0733]  $R^1$ ,  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H, 또는  $C_1-C_6$  알킬(선형 또는 분지형, 1개 이상의 할로 또는  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으

로 치환됨)이며;

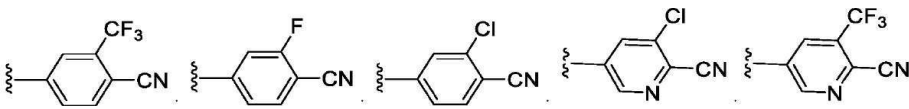
[0734]  $W^2$ 는 결합,  $C_{1-6}$  아릴,  $C_{1-6}$  헤테로아릴,  $C_{1-6}$  지환식 또는  $C_{1-6}$  헤테로사이클릭이며, 각각은 1 내지 10개의  $R^2$ 로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0735] 각각의  $R^2$ 는 독립적으로 H 또는 할로이며; 그리고

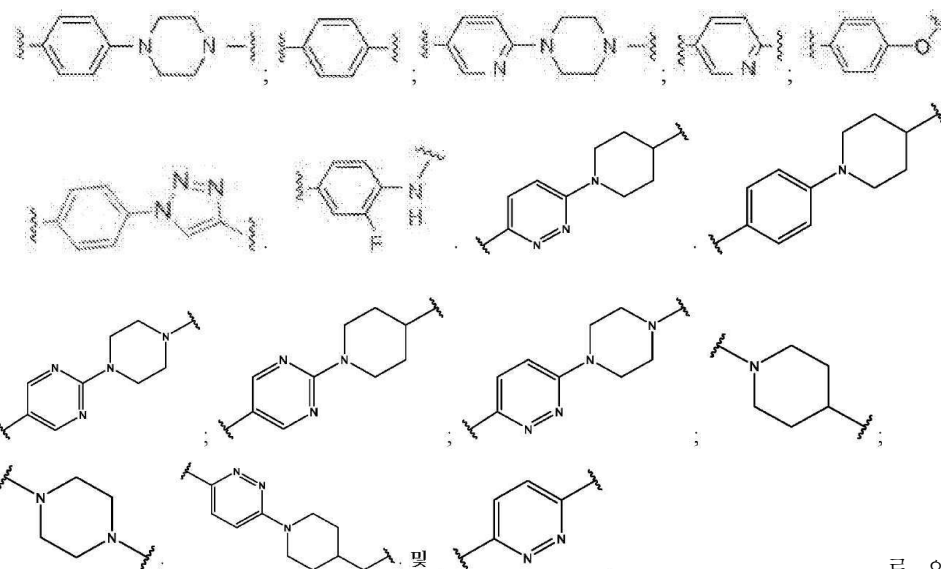
[0736] 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다.

[0737] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태에서,  $W^2$ 는 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 ULM 또는 CLM 기에 부착된 링커에 공유 결합된다.

[0738] 특정 추가적인 실시형태에서,  $W^1$ 는

[0739] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0740] 특정 추가적인 실시형태에서,  $W^2$ 는

[0741] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0743] 특정 실시형태에서, ABM의 안드로젠 수용체 결합 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0744] 트랜스-2-클로로-4-[3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰톡시]벤조나이트릴;

[0745] 시스-2-클로로-4-[3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰톡시]벤조나이트릴;

[0746] 트랜스 6-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]피리다진-3-카복사마이드;

[0747] 트랜스 tert-뷰틸 N-[3-(3-클로로-4-시아아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]카바메이트;

[0748] 트랜스 4-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]벤즈아마이드;

[0749] 트랜스 5-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]피라진-2-카복사아마이드;

[0750] 트랜스 2-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]피리미딘-5-카복사아마이드;

[0751] 4-메톡시-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]벤즈아마이드;

[0752] 트랜스 1-(2-하이드록시에틸)-N-[3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]-1H-피라졸-4-카복스아마이드;

[0753] 트랜스 6-아미노-N-[3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]피리딘-3-카복스아마이드;

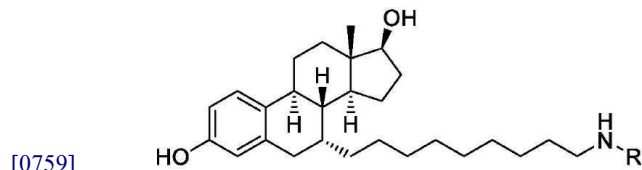
[0754] 트랜스 4-[(5-하이드록시펜틸)아미노]-N-[3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]벤즈아마이드; 및

[0755] 트랜스 tert-뷰틸 2-({5-[4-{[3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]카바모일}페닐]아미노펜틸}옥시)아세테이트; 및

[0756] N-((1r,3r)-3-(4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸)-4-메틸벤즈아마이드.

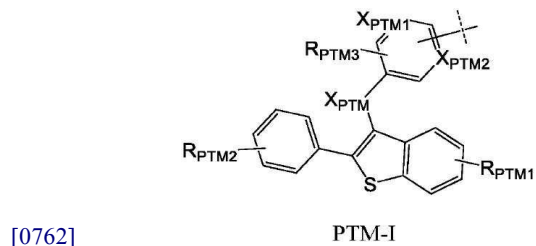
[0757] **XIII. 에스트로겐 수용체(ER) ICI-182780를 표적화하는 화합물**

[0758] 1. 에스트로겐 수용체 리간드



[0760] (유도체화되며, "R"은 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시함).

[0761] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태 또는 양상에서, PTM은 하기 화학식 PTM-I으로 나타낼 수 있다:



[0763] 식 중:

[0764] X<sub>PTM</sub>은 O 또는 C=O이고;

[0765] 각각의 X<sub>PTM1</sub> 및 X<sub>PTM2</sub>는 N 또는 CH로부터 독립적으로 선택되고;

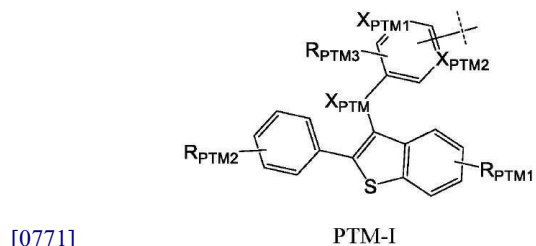
[0766] R<sub>PTM1</sub>은 OH, O(CO)R<sub>PTM</sub>, 0-저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며, R<sub>PTM</sub>은 에스터 내 알킬 또는 아릴기이고;

[0767] 적어도 하나의 R<sub>PTM2</sub>는 H, OH, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-알킬, 0-저급 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되며;

[0768] 적어도 하나의 R<sub>PTM3</sub>은 H, 할로젠으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 그리고

[0769] 파선은 적어도 하나의 링커, CLM, CLM', PTM, PTM', 또는 이들의 조합의 부착 부위를 나타낸다.

[0770] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태 또는 양상에서, PTM은 하기 화학식 PTM-I으로 나타낼 수 있다:



[0772] 식 중:

[0773]  $X_{PTM}$ 은 O 또는 C=O이고;

[0774] 각각의  $X_{PTM1}$  및  $X_{PTM2}$ 는 N 또는 CH로부터 독립적으로 선택되고;

[0775]  $R_{PTM1}$ 은 OH,  $O(CO)R_{PTM}$ , 0-저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며,  $R_{PTM}$ 은 에스터 내 알킬 또는 아릴기이고;

[0776] 각각의  $R_{PTM2}$ 는 H, OH, 할로젠, CN,  $CF_3$ ,  $SO_2$ -알킬, 0-저급 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되며;

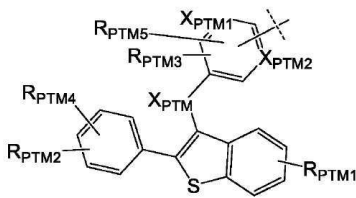
[0777] 각각의  $R_{PTM3}$ 은 H, 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고;

[0778] PTM-I는 각각의 고리 상에 적어도 하나의  $R_{PTM2}$ , 적어도 하나의  $R_{PTM3}$ , 또는 이들의 조합을 포함하며; 그리고

[0779] 파선은 적어도 하나의 링커, CLM, CLM', PTM, PTM', 또는 이들의 조합의 부착 부위를 나타낸다.

[0780] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태 또는 양상에서, PTM-I는 2개의  $R_{PTM2}$ , 2개의  $R_{PTM3}$ , 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 가진다.

[0781] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태 또는 양상에서, PTM은 하기 화학식 PTM-II로 나타낼 수 있다:



PTM-II

[0782]

[0783] 식 중:

[0784]  $X_{PTM}$ 은 O 또는 C=O이고;

[0785] 각각의  $X_{PTM1}$  및  $X_{PTM2}$ 는 N 또는 CH로부터 독립적으로 선택되고;

[0786]  $R_{PTM1}$ 은 OH,  $O(CO)R_{PTM}$ , 0-저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며,  $R_{PTM}$ 은 에스터 내 알킬 또는 아릴기이고;

[0787]  $R_{PTM2}$  및  $R_{PTM4}$ 는 H, OH, 할로젠, CN,  $CF_3$ ,  $SO_2$ -알킬, 0-저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

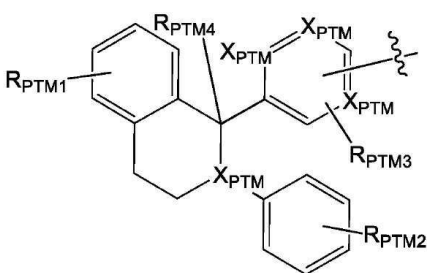
[0788]  $R_{PTM3}$  및  $R_{PTM5}$ 는 H, 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0789] 파선은 적어도 하나의 링커, CLM, CLM', PTM, PTM', 또는 이들의 조합의 부착 부위를 나타낸다.

[0790] 본 명세서에 기재된 양상 또는 실시형태에서,  $O(CO)R_{PTM}$ 은 화학식 PTM-I 또는 PTM-II에서 대응하는 페놀의 프로드러그로서 작용한다.

[0791] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태 또는 양상에서, PTM-I 또는 PTM-II의 0-저급 알킬은 탄소수가 1 내지 3인 알킬쇄이다.

[0792] 본 명세서에 기재된 양상 또는 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식(I<sub>PTM</sub>)의 화합물 또는 PTM을 제공한다:



화학식 (I<sub>PTM</sub>)

[0793]

[0794] 식 중:

[0795] 각각의  $X_{PTM}$ 은 독립적으로 CH, N이고;



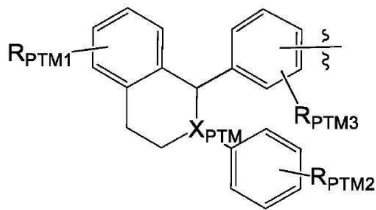
[0796] 는 적어도 하나의 링커, CLM, CLM', PTM, PTM', 또는 이들의 조합의 부착 부위를 나타내고;

[0797] 각각의  $R_{PTM1}$ 은 독립적으로 OH, 할로젠,  $O(CO)R_{PTM}$ 이며, 여기서  $R_{PTM}$ 은 1 내지 6개의 탄소 또는 아릴기를 갖는 알킬 또는 사이클로알킬기이고, 치환은 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있으며;

[0798] 각각의  $R_{PTM2}$ 는 독립적으로 H, 할로젠, CN,  $CF_3$ , 알콕시이고, 치환은 일- 또는 이-치환될 수 있으며; 그리고

[0799] 각각의  $R_{PTM3}$ 은 독립적으로 H, 할로젠이고, 치환은 일- 또는 이-치환될 수 있다.

[0800] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 화학식(II<sub>PTM</sub>)으로 나타낸다:



화학식 (II<sub>PTMT</sub>)

[0801]

[0802] 식 중:

[0803]  $X_{PTM}$ 은 CH, N이고;



[0804] 는 적어도 하나의 링커, CLM, CLM', PTM, PTM', ULM, ILM, VLM, MLM, ULM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합의 부착 지점을 나타내며;

[0805] 각각의  $R_{PTM1}$ 은 독립적으로 OH, 할로젠(예를 들어, F)이고;

[0806] 각각의  $R_{PTM2}$ 는 독립적으로 H, 할로젠(예를 들어, F),  $CF_3$ 이고, 치환은 일- 또는 이-치환될 수 있으며; 그리고

[0807] 각각의  $R_{PTM3}$ 은 독립적으로 할로젠(예를 들어, F)이고, 치환은 일- 또는 이-치환될 수 있다.

[0808] 특정 실시형태에서, 하기 중 적어도 하나:

[0809] 화학식 (II<sub>PTM</sub>)의  $X_{PTM}$ 은 CH이고;

[0810] 화학식 (II<sub>PTM</sub>)의  $R_{PTM1}$ 은 OH이며;

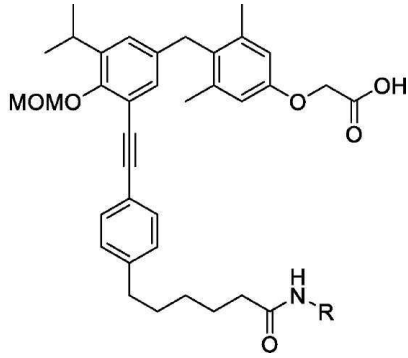
[0811] 화학식 (II<sub>PTM</sub>)의  $R_{PTM2}$ 는 H이고;

[0812] 화학식 (II<sub>PTM</sub>)의 각각의  $R_{PTM3}$ 은 독립적으로 H 또는 F이거나; 또는

[0813] 이들의 조합.

[0814] **XIV. 갑상선 호르몬 수용체(TR)를 표적화하는 화합물**

[0815] 1. 갑상선 호르몬 수용체 리간드(유도체화됨)

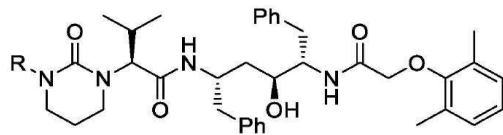


[0816]

[0817] (유도체화되며, "R"은 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시하며, MOMO는 메톡시메톡시기를 나타냄).

[0818] **XV. HIV 프로테아제를 표적화하는 화합물**

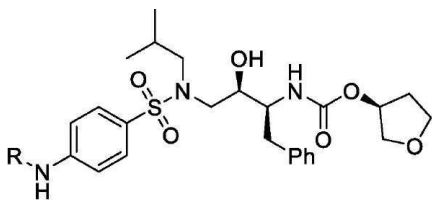
[0819] 1. HIV 프로테아제의 저해제(유도체화됨)



[0820]

[0821] (유도체화되며, "R"은 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시함). 문헌[J. Med. Chem. 2010,53,521-538] 참조.

[0822] 2. HIV 프로테아제의 저해제

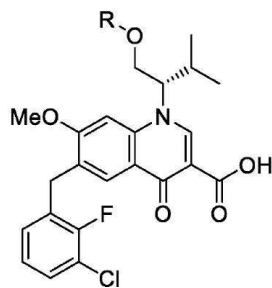


[0823]

[0824] (유도체화되며, "R"은 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 잠재적 부위를 표시함). 문헌[J. Med. Chem. 2010,53,521-538] 참조.

[0825] **XVI. HIV 인테그라제를 표적화하는 화합물**

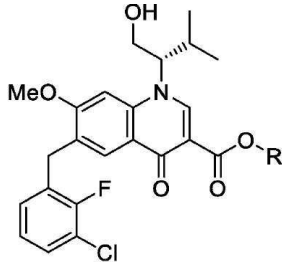
[0826] 1. HIV 인테그라제의 저해제(유도체화됨)



[0827]

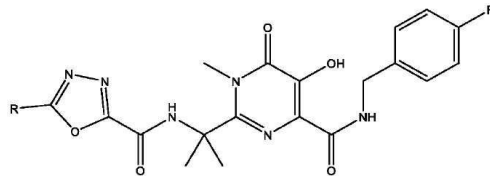
[0828] (유도체화되며, "R"은 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시함). 문헌[J. Med. Chem. 2010,53,6466] 참조.

[0829] 2. HIV 인테그라제의 저해제(유도체화됨)



[0830]

[0831] 3. HIV 인테그라제 이센트레스의 저해제(유도체화됨)

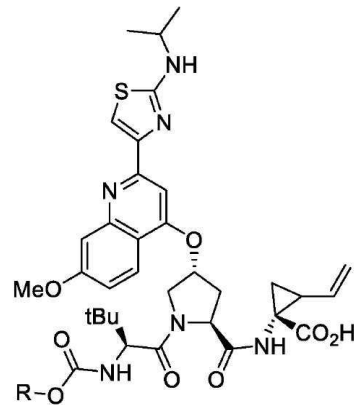


[0832]

[0833] (유도체화되며, "R"은 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시함). 문헌[J. Med. Chem. 2010, 53, 6466] 참조.

[0834] **XVII. HCV 프로테아제를 표적화하는 화합물**

[0835] 1. HCV 프로테아제의 저해제(유도체화됨)

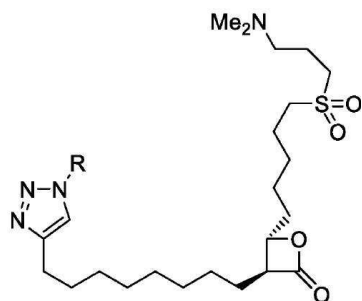


[0836]

[0837] (유도체화되며, "R"은 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시함).

[0838] **XVIII. 아실-단백질 티오에스터라제-1 및 -2(APT1 및 APT2)를 표적화하는 화합물**

[0839] 1. APT1 및 APT2의 저해제(유도체화됨)

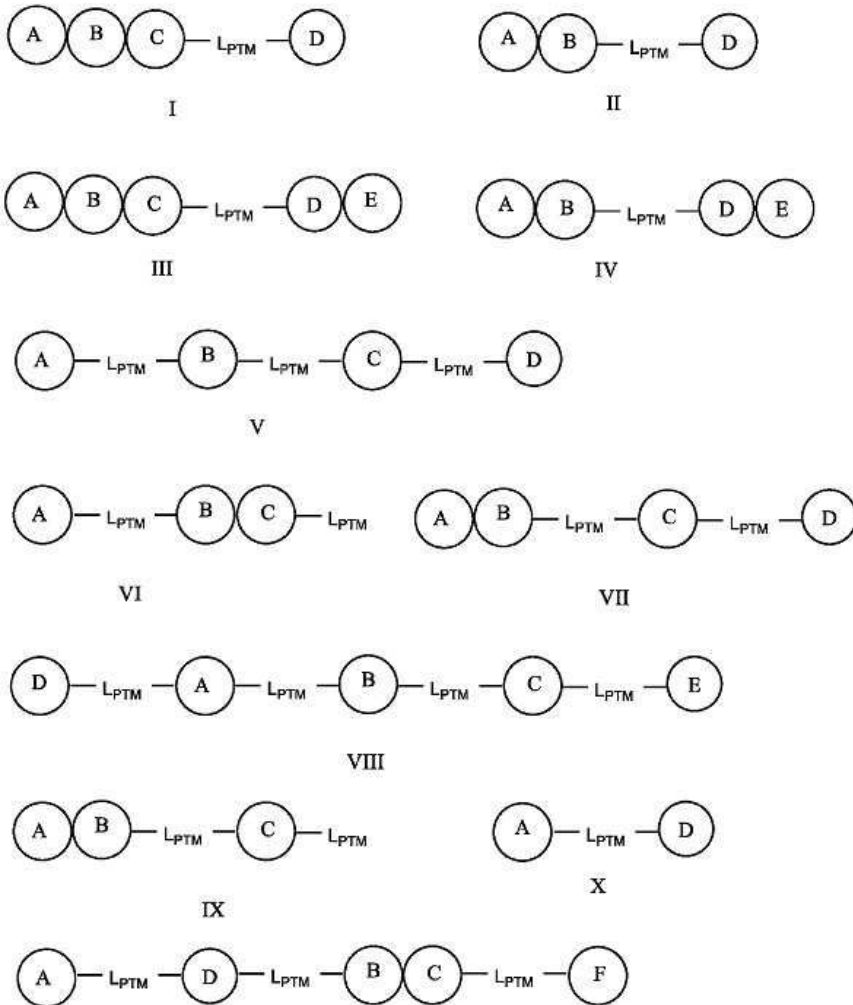


[0840]

[0841] (유도체화되며, "R"은 링커기 L 또는 -(L-CLM) 기 부착을 위한 부위를 표시함). 문헌[Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 9838-9842]을 참조하며, 여기서 L은 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 링커기이고, -(L-CLM)은 본 명세서에서 다른 곳에 기재된 바와 같이 PTM 기에 CLM 기를 결합하도록 상기 CLM 기는 본 명세서에 다른 곳에 기재된 바와 같다.

[0842] **VIV. 타우 단백질을 표적화하는 화합물**

[0843] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 타우 단백질 결합 모이어티를 포함할 수 있다. 예를 들어, PTM은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X 또는 화학식 XI로 나타낼 수 있고:



[0844]  
[0845] 식 중:

[0846] A, B, C, D, E 및 F는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리, 선택적으로 치환되는 4- 내지 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 원 사이의 접촉은 고리 융합을 나타내고; 그리고

[0847] L<sub>PTM</sub>은 결합, 알킬, 알켄일 또는 알킬일로부터 선택되며, 선택적으로 하나 이상의 고리(즉, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴), 또는 -O-, -S-, -NR<sup>1</sup><sub>PTM</sub>- (여기서 R<sup>1</sup><sub>PTM</sub>은 H 또는 알킬로부터 선택됨), -N=N-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O- 또는 -OC(O)NH- 기로부터 선택된 하나 이상의 작용기에 의해 가로막히되, 상기 작용기는 선택적으로 링커의 말단 중 하나에 위치된다.

[0848] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM의 A, B, C, D, E 및 F의 아릴 및 헤테로아릴 고리는 알킬, 알켄일, 할로알킬, 할로젠, 하이드록실, 알콕시, 플루오로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아실아미노, 트라이플루오로메틸 및 사이아노로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되되, 상기 알킬 및 알켄일기는 추가로 선택적으로 치환된다.

[0849] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, A, B, C, F, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나의 고리는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리로부터 선택되며;

[0850] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 화학식 I의 화학적 구조를 가지며, 식 중:

[0851] A, B 및 C 고리는 독립적으로 5- 또는 6-원 축합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고;

[0852]  $L_{PTM}$ 은 결합 또는 알킬로부터 선택되며, 그리고

[0853] D는 6-원 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며,

[0854] 식 중, A, B, C 및 D는 알킬, 할로알킬, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노 또는 사이아노로 선택적으로 치환된다.

[0855] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 화학식 I의 화학적 구조를 가지며, 식 중:

[0856] A 및 C는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리이며;

[0857] B는 5-원 헤테로아릴 고리이고;

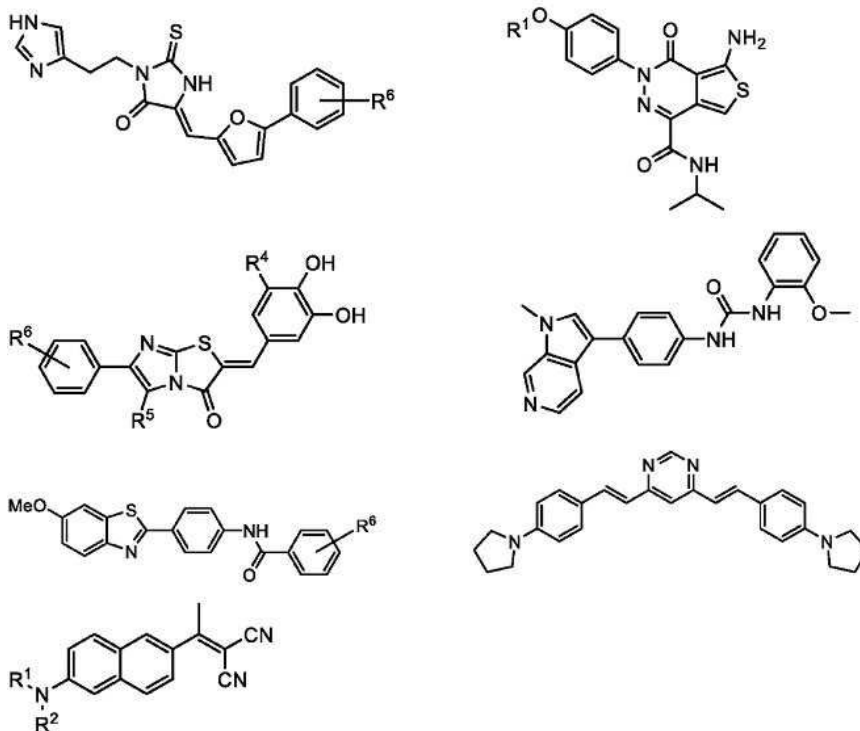
[0858]  $L_{PTM}$ 은 결합이며; 그리고

[0859] D는 6-원 헤테로아릴 또는 6-원 헤테로사이클로알킬 고리이고;

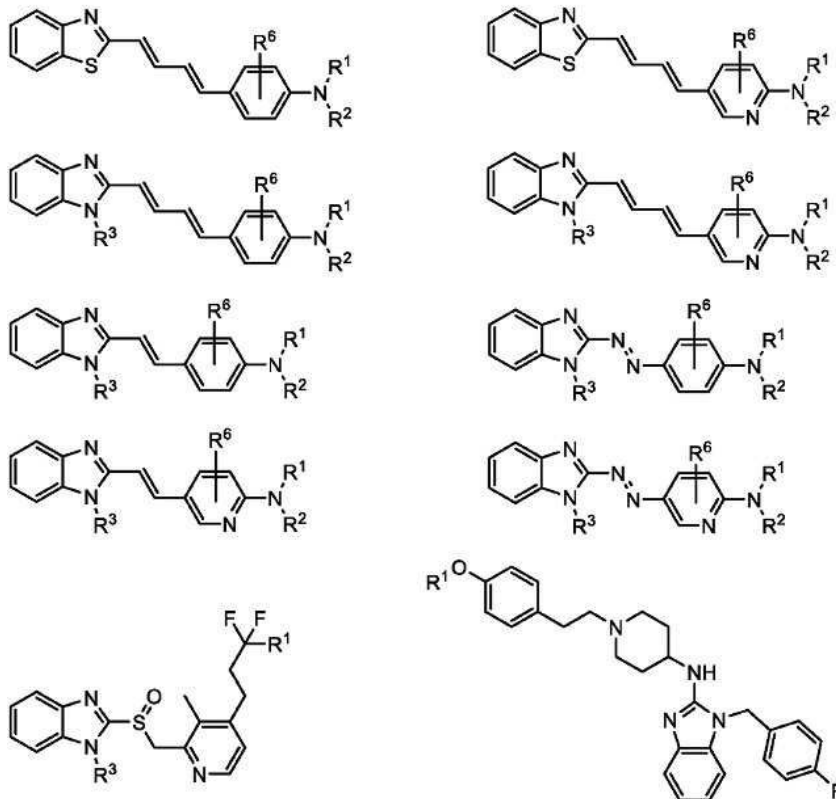
[0860] 각각의 A, B, C 및 D는 선택적으로 알킬, 할로알킬, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노 또는 사이아노로 독립적으로 치환되며, 임의의 A, B, C 및 D 고리의 질소 원자는 헤테로원자에 또는 다른 헤테로원자가 직접적으로 부착된 탄소 원자에 직접적으로 연결되지 않는다.

[0861] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 화학식 III 또는 IV의 화학적 구조를 갖되, A, B 및 C는 5- 또는 6-원 축합된 아릴 또는 헤테로아릴 고리이며,  $L_{PTM}$ 은 결합 또는 알킬로부터 선택되고, D 및 E는 5- 또는 6-원 축합된 아릴 또는 헤테로아릴 고리이되, A, B, C, D 및 E는 알킬, 할로알킬, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노 또는 사이아노로 선택적으로 치환된다.

[0862] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 다음의 화학적 구조로 표시한다:



[0863]



[0864]

[0865]

식 중:

[0866]  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 H, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸 및 2,2,2-트라이플루오로에틸로부터 독립적으로 선택되고;

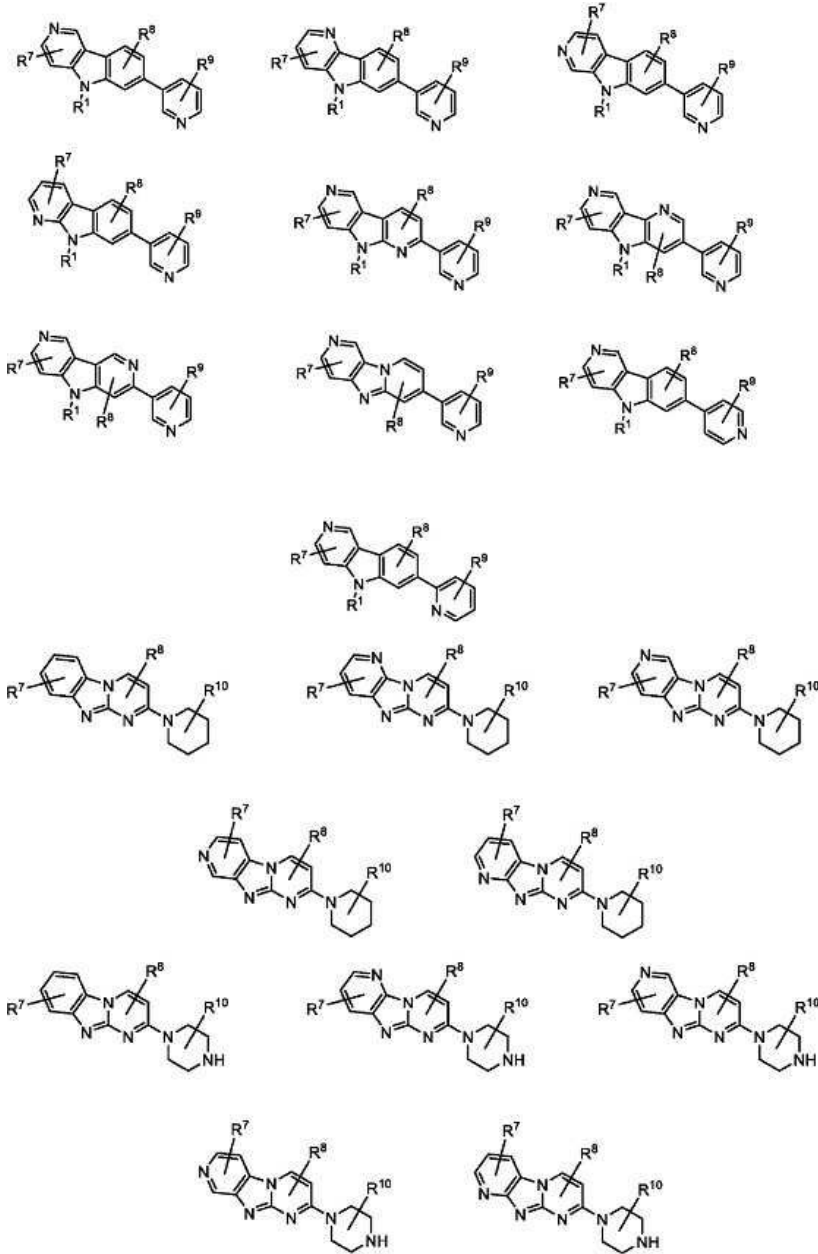
[0867]  $R^4$  및  $R^5$ 는 H, 메틸, 에틸 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0868]  $R^6$ 은 H, 메틸, 에틸 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체이고,

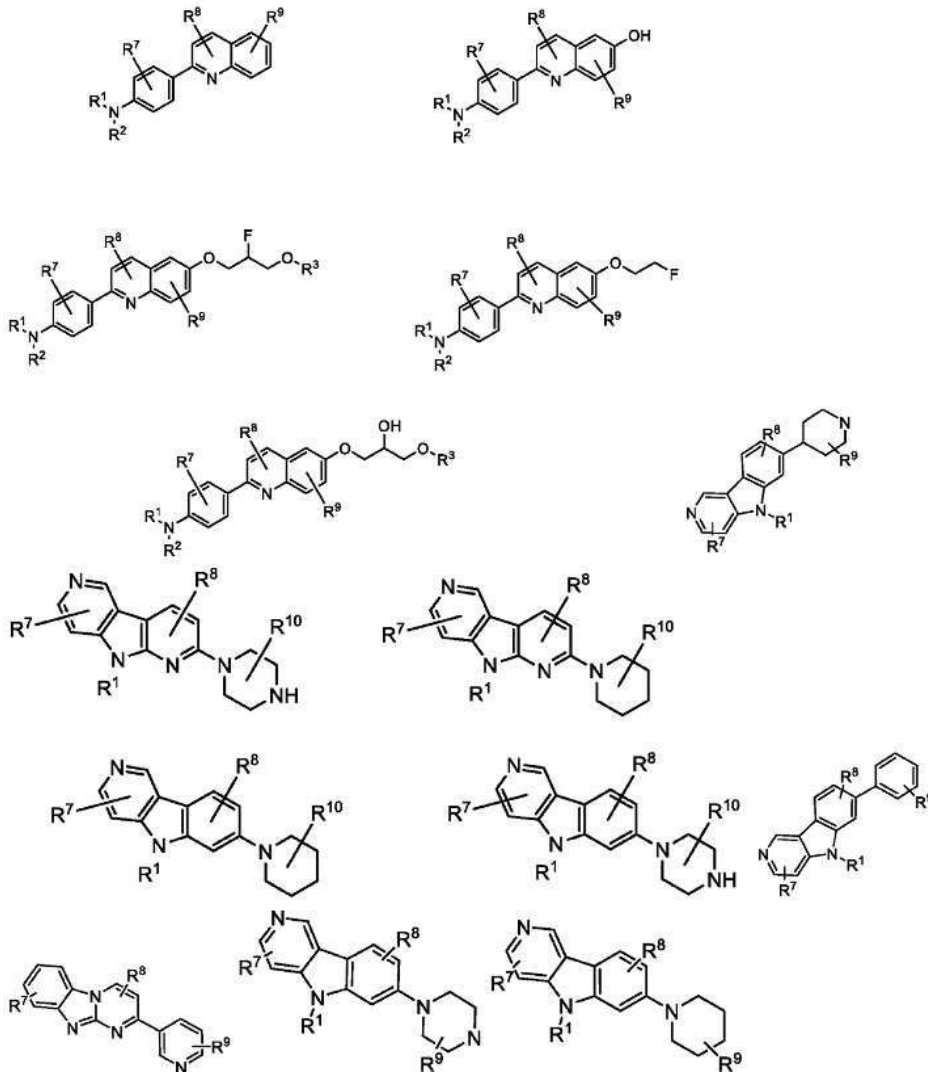
[0869] PTM은 L을 통해 ULM에 결합된다.

[0870] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 하나 이상의 ULM(VLM 또는 CLM) 기, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 ULM(VLM 또는 CLM) 기에 부착된 링커에 공유 결합된다.

[0871] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 하기의 화학적 구조로 표시한다:



[0872]



[0873]

[0874]

식 중:

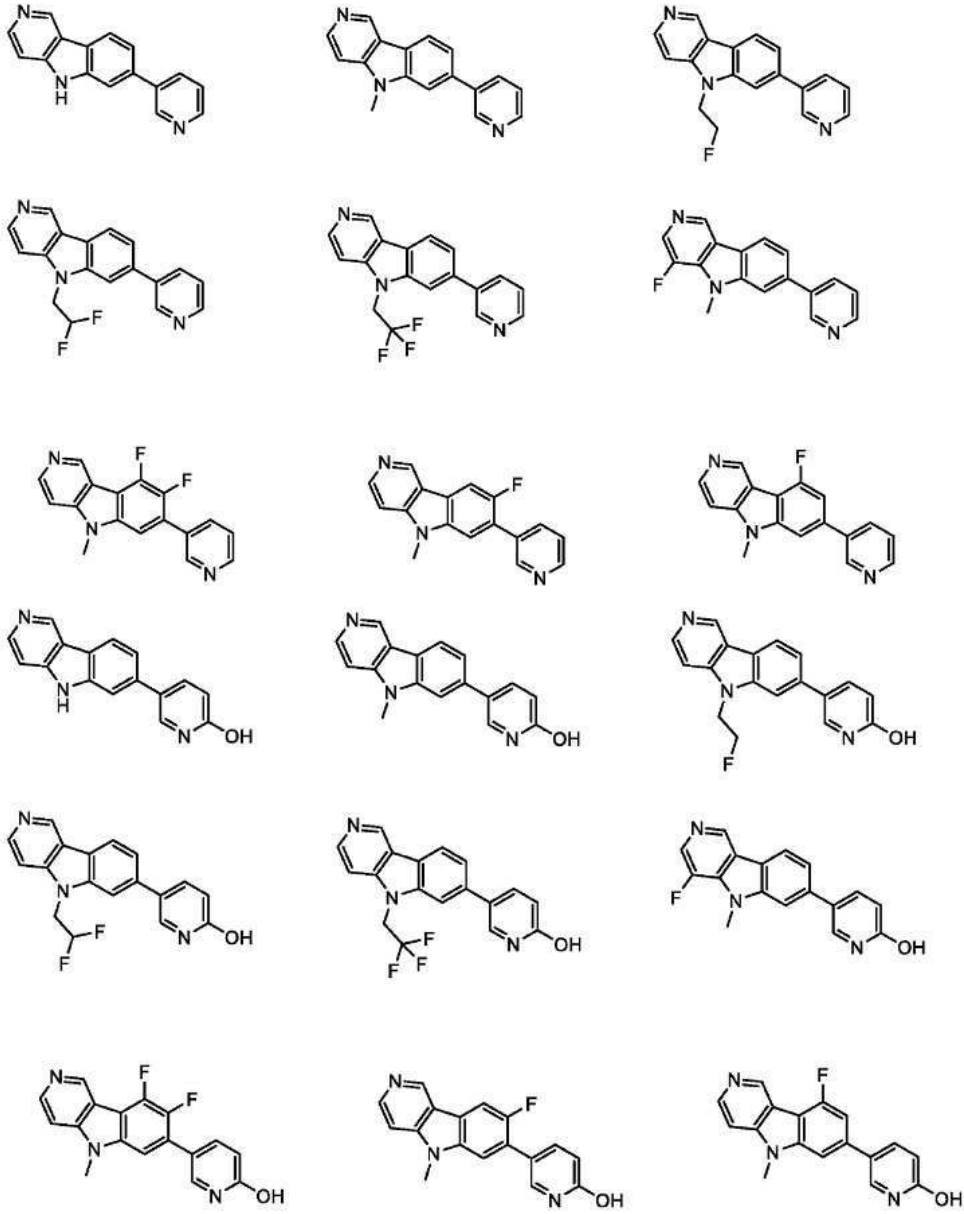
[0875]

$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 H, 선택적으로 치환되는 알킬, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸 및 2,2,2-트라이플루오로에틸로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

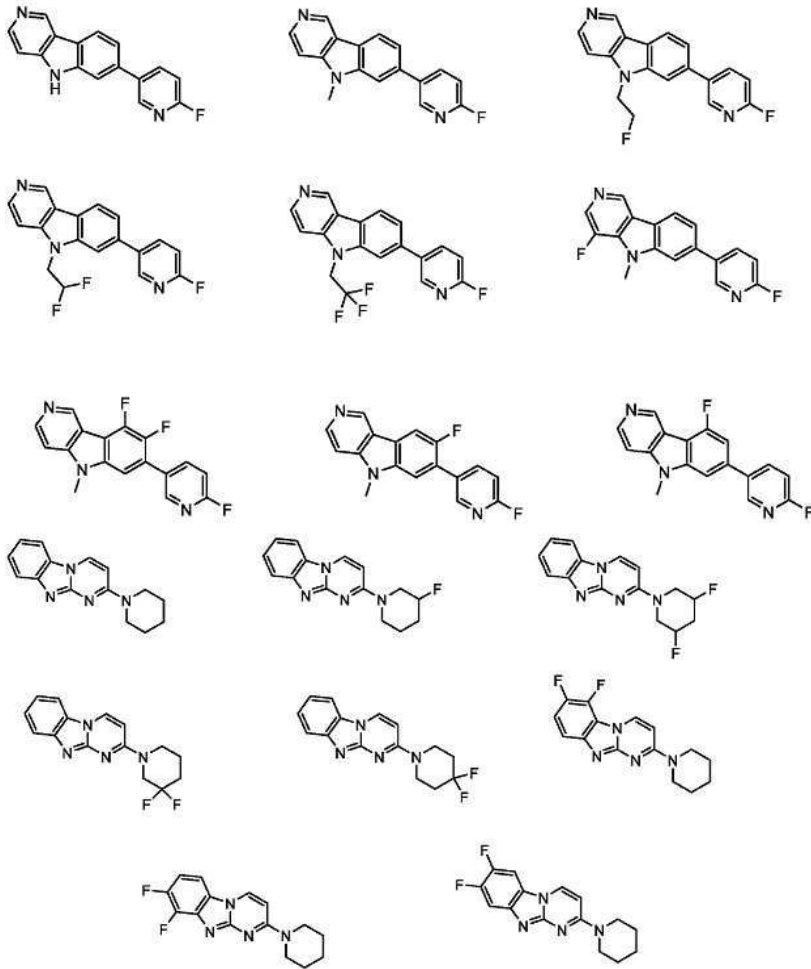
[0876]

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 H, 선택적으로 치환되는 알킬, 할로알킬, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아세틸아미노, 트라이플루오로메틸 또는 사이아노로부터 독립적으로 선택된 1 내지 8개의 치환체이고, PTM은 L을 통해 ULM(VLM 또는 CLM)에 결합된다.

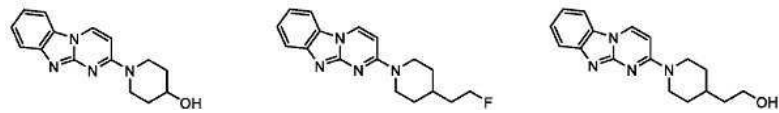
[0877] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 하기의 화학적 구조로 표시한다:



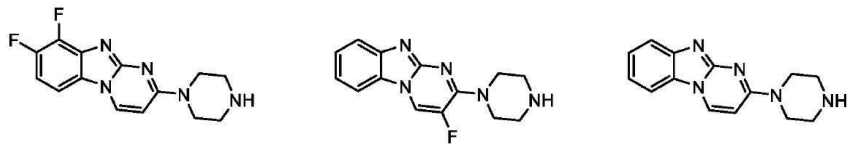
[0878]



[0879]

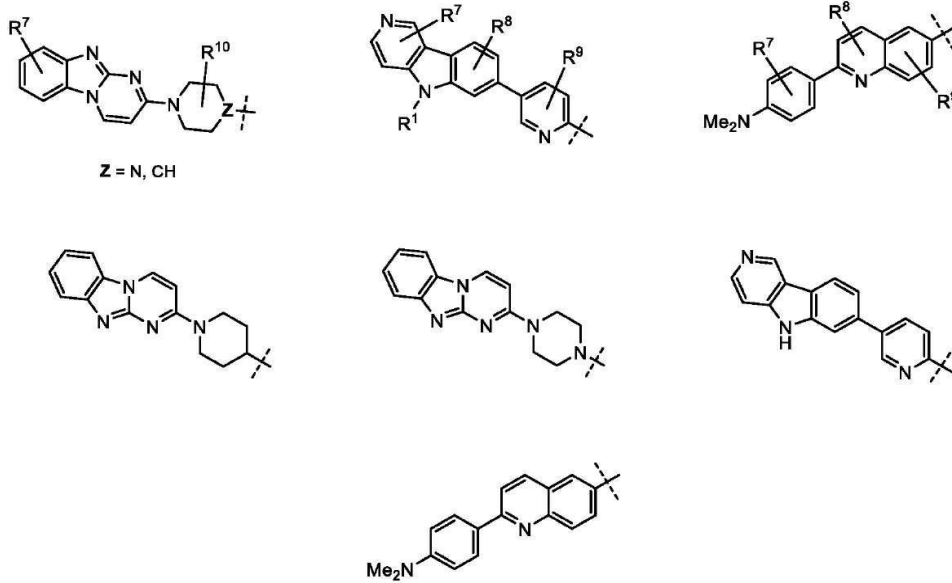


[0880]



[0881]

본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM에 대한 링커 부착 지점은 점선으로 표시한다:



[0882]

[0883] **치료적 조성물**

[0884] 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 2작용성 화합물 및 본 명세서의 다른 곳에 기재된 하나 이상의 화합물(모두 유효량)을 약제학적 유효량의 담체, 첨가제 또는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물은 본 개시내용의 추가적인 양상을 나타낸다.

[0885] 본 개시내용은, 적절한 경우, 약제학적으로 허용 가능한 염, 특히, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 산 또는 염기 부가 염을 포함하는 조성물을 포함한다. 본 양상에 따른 유용한 앞서 언급한 염기 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염을 제조하기 위해 사용되는 산은 비독성의 산 부가 염, 즉, 그 중에서도 약학적으로 허용 가능한 음이온, 예컨대, 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 아세트산염, 락트산염, 시트르산염, 산 시트르산염, 타르타르산염, 중타르타르산염, 석신산염, 말레산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 당산염, 벤조산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염 및 파모산염[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3 나프토에이트)] 염을 함유하는 염을 형성하는 것이다.

[0886] 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가 염은 또한 본 개시내용에 따른 화합물 또는 유도체의 약제학적으로 허용 가능한 염 형태를 생성하는 데 사용될 수 있다. 천연에서 산성인 본 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염기 염을 제조하기 위한 시약으로서 사용될 수 있는 화학적 염기는 이러한 화합물과의 비 독성 염기 염을 형성하는 것이다. 이러한 비독성 염기염은 특히, 이러한 약학적으로 허용 가능한 양이온으로부터 유래된 것, 예컨대, 알칼리 금속 양이온(예를 들어, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예를 들어, 칼슘, 아연 및 마그네슘), 암모늄 또는 수용성 아민 부가 염, 예컨대, N-메틸글루카민-(메글루민), 및 저급 알칸올암모늄 및 약제학적으로 허용 가능한 유기 아마이드의 다른 염기 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0887] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은, 본 개시내용에 따라, 경구, 비경구 또는 국소 경로에 의해 단일 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 활성 화합물의 투여는 1일당 지속적(정맥내 점적)으로부터 수회의 경구 투여(예를 들어, Q.I.D.)의 범위일 수 있고, 투여 경로 중에서도 경구, 국소, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(침투 향상제를 포함할 수 있음), 협측, 실하 및 좌약 투여를 포함할 수 있다. 장용 코팅 경구 정제는 또한 경구 투여 경로로부터 화합물의 생체이용 가능성을 향상시키는 데 사용될 수 있다. 가장 효과적인 투약 형태는 선택된 특정 제제의 약물동력학뿐만 아니라 환자에서의 질환의 중증도에 따를 것이다. 비강내, 기관내 또는 폐 투여를 위한 스프레이, 미스트 또는 에어로졸로서 본 개시내용에 따른 화합물의 투여가 사용될 수 있다. 따라서 본 개시내용은 또한 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 또는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 개시내용에 따른 화합물은 즉시 방출, 중간 방출 또는 지속 또는 제어 방출 형태로 투여될 수 있다. 지속 또는 제어 방출 형태는 바람직하게는 경구로 투여되지만, 또한 좌약 및 경피 또는 다른 국소 형태이다. 리포솜 형태의 근육내 주사는 또한 주사 부위에서 화합물의 방출을 제어하거나 지속하는 데 사용될 수 있다.

[0888] 본 명세서에 기재된 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 이용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있고, 또한 제어 방출 제형으로 투여될 수 있다. 이들 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 약제학적으

로 허용 가능한 담체는 이온 교환기, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대, 인산염, 글리신, 술폰산, 술폰산칼륨, 포화된 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대, 황산 프롤라민, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 카복시메틸 셀룰로오스나트륨, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0889] 본 명세서에 기재된 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구로, 복강내 또는 정맥내로 투여된다.

[0890] 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물의 멸균 주사 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 당업계에 공지된 기법에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄다이올 중의 용액으로서, 비독성의 비경구로-허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균, 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 다이-글리세라이드를 포함하는 임의의 배합 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 천연 약제학적으로-허용 가능한 오일, 예컨대, 올리브유 또는 피마자유로서, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 형태로, 주사 가능한 제제에서 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산물, 예컨대, Ph. Helv 또는 유사한 알코올을 함유할 수 있다.

[0891] 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 경구로 허용 가능한 투약 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 용도를 위한 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 율활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘이 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 용도를 위해 수성 현탁액이 필요할 때, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 요망된다면, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0892] 대안적으로, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고, 따라서 약물을 방출하기 위해 직장에서 용융되는 적합한 비-자극 부형제와 상기 제제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0893] 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 또한 국소로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이들 영역 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다. 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제형(상기 참조)으로 또는 적합한 관장 제형에서 달성될 수 있다. 국소로-허용 가능한 경피 패치가 또한 사용될 수 있다.

[0894] 국소 적용을 위해, 약제학적 조성물은 하나 이상의 담체에서 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고에 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 특정 바람직한 양상에서, 화합물은 환자 내 스텐트에서 생기는 폐색 가능성을 저해하거나 감소시키기 위해 환자에게 수술로 이식될 스텐트 상에 코팅될 수 있다.

[0895] 대안적으로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체에서 현탁되거나 또는 용해되는 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림에 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리솔베이트 60, 세틸 에스터 왁스, 세트아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0896] 안과적 용도를 위해, 약제학적 조성물은 등장성, pH 조절된 멸균 식염수에서, 또는 바람직하게는, 등장성, pH 조절된 멸균 식염수에서 용액으로서 염화 벤질알코올과 같은 보존제와 함께 또는 보존제 없이, 미분화된 현탁액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과적 용도를 위해, 약제학적 조성물은 연고, 예컨대, 페트롤라툼으로 제형화될 수 있다.

[0897] 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에서 잘 공지된 기법에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체

이용 가능성을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

- [0898] 단일 투약 형태를 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물 중의 화합물의 양은 치료될 숙주 및 질환, 특정 투여 방식에 따라 다를 것이다. 바람직하게는, 조성물은 약 0.05 밀리그램 내지 약 750 밀리그램 이상, 더 바람직하게는 약 1 밀리그램 내지 약 600 밀리그램, 및 훨씬 더 바람직하게는 약 10 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 활성 성분을 단독으로 또는 본 개시내용에 따른 적어도 하나의 다른 화합물과 조합하여 함유하도록 제형화되어야 한다.
- [0899] 또한 임의의 특정 환자에 대한 특정 투약량 및 치료 요법은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 배설률, 약물 조합, 및 치료하는 의사의 판단 및 치료 중인 특정 질환 또는 병태의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 따라 것임이 이해되어야 한다.
- [0900] 본 명세서에 기재된 방법에 따른 화합물을 이용하는 요법이 필요한 환자 또는 대상체는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 다형체, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제에서, 단독으로 또는 본 명세서의 다른 곳에서 확인되는 다른 공지된 적혈구 형성 자극제와 조합한 본 개시내용에 따른 유효량의 화합물을 환자(대상체)에게 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [0901] 이들 화합물은 임의의 적절한 경로로, 예를 들어, 경구로, 비경구로, 정맥내로, 진피내로, 피하로 또는 액체, 크림, 겔 또는 고체 형태로 경피를 포함하는 국소로, 또는 에어로졸 형태에 의해 투여될 수 있다.
- [0902] 활성 화합물은 치료되는 환자에서 심각한 독성 효과를 야기하는 일 없이 목적하는 적응증에 대한 치료적 유효량을 환자에게 전달하는 데 충분한 양을 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제에 포함된다. 모든 본 명세서에 언급된 병태에 대한 활성 화합물의 바람직한 용량은 1일당 약 10ng/kg 내지 300mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 100mg/kg, 더 일반적으로는 1일당 수용자/환자의 kg 체중당 0.5 내지 약 25mg의 범위이다. 전형적인 국소 투약량은 적합한 담체에서 0.01 내지 5% wt/wt의 범위일 것이다.
- [0903] 화합물은 단위 투약 형태당 1mg 미만, 1mg 내지 3000mg, 바람직하게는 5 내지 500mg의 활성 성분을 함유하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 적합한 단위 투약량으로 편리하게 투여된다. 약 25 내지 250mg의 경구 투약량이 종종 편리하다.
- [0904] 활성 성분은 바람직하게는 약 0.00001 내지 30mM, 바람직하게는 약 0.1 내지 30  $\mu$ M의 활성 화합물의 최대 혈장 농도를 달성하도록 투여된다. 이는, 예를 들어, 활성 성분의 용액 또는 제형의 정맥내 주사에 의해, 선택적으로 식염수 또는 수성 매질에서 달성되거나, 활성 성분의 볼루스로서 투여된다. 경구 투여는 또한 활성제의 유효 혈장 농도를 생성하는 데 적절하다.
- [0905] 약물 조성물 중의 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분포, 비활성화 및 배설률뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 따라 다를 것이다. 투약량 값은 또한 완화될 병태의 중증도에 따라 다를 것임을 주목하여야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 구체적 투약량 요법은 조성물을 투여하고 투여를 감독하는 사람의 개개 필요 및 전문적인 판단에 따라 시간에 따라서 조절되어야 하며, 본 명세서에 제시된 농도 범위는 단지 예시적이며 특허청구된 조성물의 범주 또는 실행을 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 추가로 이해될 것이다. 활성 성분은 한 번 투여될 수 있거나, 다양한 시간 간격으로 투여될 다수의 보다 적은 용량으로 나누어질 수 있다.
- [0906] 경구 조성물은 일반적으로 비활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡슐에 동봉되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여 목적을 위해, 활성 화합물 또는 이의 프로드러그 유도체는 부형제와 함께 혼합되고, 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적으로 적합한 결합제 및/또는 보조제 물질은 조성물의 부분으로서 포함될 수 있다.
- [0907] 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 유사한 특성의 임의의 다음의 성분 또는 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미정질 셀룰로스, 트래거캔스 겔 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토스, 분산제, 예컨대, 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘 또는 스테로트(Sterotes); 활택제, 예컨대, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향. 투약 단위 형태가 캡슐일 때, 이는 상기 유형의 물질에 추가로, 액체 담체, 예컨대, 지방 오일을 함유할 수 있다. 추가로, 투약 단위 형태는 투약 단위의 물리적 형태, 예를 들어, 당의 코팅, 셀락 또는 장용제를 변형시키는 다양한 다른 물질을 함유할 수 있다.
- [0908] 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉검 등의 성분으로

서 투여될 수 있다. 시럽은, 활성 화합물에 더하여, 감미제로서 수크로스 및 특정 보존제, 염료 및 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[0909] 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 목적하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질과, 또는 목적하는 작용을 보충하는 물질, 특히 EPO 및 다르바포이에틴 알파를 포함하는 적혈구 생성소 자극제와 혼합될 수 있다. 본 발명의 특정 바람직한 양상에서, 본 개시내용에 따른 하나 이상의 화합물은 다른 생활성제, 예컨대, 적혈구생성소 자극제 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 항생제를 포함하는 상처 치유제와 함께 공동투여된다.

[0910] 비경구, 진피내, 피하 또는 국소 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음의 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대, 주사용수, 식염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제, 예컨대, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트제, 예컨대, 에틸렌다이아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대, 아세트산염, 시트르산염 또는 인산염 및 염화나트륨 또는 텍스트로스와 같은 등장성 조절을 위한 제제. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 주사기 또는 다회 용량 바이알에 동봉될 수 있다.

[0911] 정맥내로 투여된다면, 바람직한 담체는 생리 식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS)이다.

[0912] 일 실시형태에서, 활성 화합물은 신체로부터의 빠른 제거에 대해 화합물을 보호하는 담체, 예컨대, 이식물 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형과 함께 제조된다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리옥소에스터 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 분명할 것이다.

[0913] 리포솜 현탁액은 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용됨)에 기재된 바와 같은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 무기 용매에 적절한 액체(들)(예컨대, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라카도일 포스파티딜 콜린 및 콜레스테롤)를 용해하고, 이어서, 증발되고, 용기 표면 상에서 건조된 지질의 얇은 필름을 남김으로써 제조될 수 있다. 이어서, 활성 화합물의 수용액은 용기 내로 도입된다. 이어서, 용기는 용기 측면으로부터 지질 물질을 유리시키기 위해, 그리고 지질 응집물을 분산시키기 위해 손으로 소용돌이를 만들어서, 리포솜 현탁액을 형성한다.

[0914] **치료 방법**

[0915] 추가적인 양상에서, 설명은 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 치료적 조성물을 제공한다. 치료적 조성물은 환자 또는 대상체, 예를 들어, 동물, 예컨대, 인간에서 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 병태를 치료하거나 또는 개선시키기 위해 사용될 수 있다.

[0916] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", 및 "치료" 등은 본 화합물에 결합되는 단백질을 통해 조절되는 임의의 질환 상태 또는 병태의 치료를 포함하는 본 화합물이 투여되는 환자에 유익을 제공하는 임의의 작용을 지칭한다. 본 개시내용에 따른 화합물을 이용하여 치료될 수 있는 암을 포함하는 질환 상태 또는 병태는 본 명세서에서 상기에 제시된다.

[0917] 본 발명은 질환, 예를 들어, 암의 치료 또는 개선을 위한 관심 대상의 단백질의 분해를 유발하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료적 조성물을 제공한다. 특정 추가적인 실시형태에서, 상기 질환은 다발성 골수종이다. 이렇게 해서, 다른 양상에서, 본 발명은 세포에서 표적 단백질을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 상기 방법은 바람직하게는 본 명세서에 달리 기재된 바와 같은 링커 모이어티를 통해 연결된, 예를 들어, CLM 및 PTM을 포함하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 2작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, CLM은 PTM에 결합되고, CLM은 유비퀴틴 경로 단백질(예를 들어, 유비퀴틴 리가제, 바람직하게는 E3 유비퀴틴 리가제, 예컨대, 세레브론)을 인식하고, 표적 단백질이 유비퀴틴 리가제에 근접하여 위치될 때 표적 단백질의 분해가 일어나고, 따라서 표적 단백질의 효과의 분해/저해 및 단백질 수준의 제어를 야기하도록, PTM은 표적 단백질을 인식한다. 본 개시내용에 의해 얻은 단백질 수준의 제어는 세포, 예를 들어, 환자의 세포에서 해당 단백질 수준을 저해함으로써 표적 단백질을 통해 조절된 질환 상태 또는 병태의 치료를 제공한다. 특정 실시형태에서, 상기 방법은, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 아주반트, 다른 생활성제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0918] 추가 실시형태에서, 본 발명은 유효량, 예를 들어, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는

이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 아주반트, 다른 생활성제 또는 이들의 조합물을 포함하는 조성물을 질환, 장애 또는 증상의 치료 또는 개선이 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체 또는 환자, 예를 들어, 동물, 예컨대, 인간에서 질환, 장애 또는 증상의 치료 또는 개선 방법을 제공하되, 조성물은 대상체에서 질환 또는 장애 또는 증상을 치료하거나 개선시키는 데 효과적이다.

- [0919] 다른 양상에서, 본 발명은 본 개시내용에 따른 화합물을 이용하여 생물학적 시스템에서 관심 대상의 단백질의 분해 효과를 확인하는 방법을 제공한다.
- [0920] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 병태에 대해 치료가 필요한 인간 환자를 치료하는 방법에 관한 것이며, 해당 단백질의 분해는 환자에서 치료 효과를 생성할 것이고, 상기 방법은 유효량의 본 개시내용에 따른 화합물을, 선택적으로 다른 생활성제와 조합하여 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 질환 상태 또는 병태는 미생물 제제 또는 다른 외인성 제제, 예컨대, 바이러스, 박테리아, 진균, 원생동물 또는 다른 미생물에 의해 야기된 질환일 수 있거나, 질환 상태 및/또는 병태를 야기하는 단백질의 과발현에 의해 야기되는 질환 상태일 수 있다.
- [0921] 용어 "질환 상태 또는 병태"는, 단백질 조절장애(즉, 환자에서 발견되는 단백질의 양이 상승됨)가 일어나고 환자에서 하나 이상의 단백질의 분해가 증상의 치료 또는 경감이 필요한 환자에게 유리한 요법 또는 경감을 제공할 수 있는, 임의의 질환 상태 또는 병태를 기재하기 위해 사용된다. 특정 예에서, 질환 상태 또는 병태는 치유될 수 있다.
- [0922] 본 개시내용에 따른 화합물을 이용하여 치료될 수 있는 질환 상태 또는 병태는, 예를 들어, 천식, 자가면역 질환, 예컨대, 다발성 경화증, 다양한 암, 용모질환, 구개열, 당뇨병, 심장 질환, 고혈압, 염증성 장질환, 정신지체, 기분장애, 비만, 굴절이상, 불임, 엔젤만 증후군, 카나반병, 셀리악병, 샤르코-마리 투스 질환, 남성 섬유증, 뒤센 근디스트로피, 혈색소증, 혈관혈우병, 클라인펠터 증후군, 신경섬유종증, 페닐케톤뇨증, 다낭성 신장 질환, (PKD1) 또는 4(PKD2) 프라더-윌리 증후군, 겸상적혈구병, 테이-삭스병, 터너 증후군을 포함한다.
- [0923] 본 개시내용에 따른 화합물에 의해 치료될 수 있는 추가적인 질환 상태 또는 병태는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(루게릭병), 신경성 식욕부진증, 불안장애, 죽상동맥경화증, 주의력 결핍 과다활동 장애, 자폐증, 양극성 장애, 만성 피로 증후군, 만성 폐쇄성 폐질환, 크론병, 관상성 심장병, 치매, 우울증, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 뇌전증, 길랑-바레 증후군, 과민성 장 증후군(Irritable bowel syndrome), 루푸스, 대사 증후군, 다발성 경화증, 심근경색증, 비만, 강박 장애, 공황 장애, 파킨슨병, 건선, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 조현병, 뇌졸중, 패색성 혈전 혈관염, 투렛 증후군, 혈관염을 포함한다.
- [0924] 본 개시내용에 따른 화합물에 의해 치료될 수 있는 또한 추가적인 질환 상태 또는 병태는 특히 비셀룰로플라스민혈증(aceruloplasminemia), II형 연골무발생증, 연골무형성증, 뿔족머리증, 2형 고체병, 급성 간헐성 포르피린증, 카나반병, 선종성 용종증, ALA 탈수효소 결핍증, 아데닐로석시네이트 리가제 결핍증, 부신생식기 증후군, 부신백질이영양증, ALA-D 포르피린증, ALA 탈수효소 결핍증, 알칼토뇨증, 알렉산더병, 알칼토뇨 조직혹갈증, 알파 1-항트립신 결핍증, 알파-1 프로테이나제 저해제, 기종(emphysema), 근위축성 측삭 경화증, 알스트림 증후군, 알렉산더병, 범람질형성부진증, ALA 탈수효소 결핍증, 앤더슨 파브리병, 안드로겐 무감증 증후군, 빈혈 미만성구간혈관화증, 망막 혈관종증(폰히펠-린다우병), 에이퍼트 증후군, 거미가락증(마르팡 증후군), 스티클러 증후군, 선천성 다중복합 관절이완증(엘리스-단로스 증후군#관절이완증 유형) 운동실조 모세혈관확장증, 레트 증후군, 원발성 폐 고혈압, 샌드호프병, 신경섬유종증 II형, 비아레-스티븐슨 뇌이랑피부 증후군, 가족성 지중해열, 벤자민 증후군, 베타-지중해 빈혈, 양측성 청신경 신경섬유종증(신경섬유종증 II형), 인자 V 레이던 혈전성향증, 블록 슐츠베르거 증후군(색소실조증), 블롬 증후군, X-연관 철적혈모구 빈혈, 본비-울리히 증후군(터너 증후군), 부르느뷰병(결절성 경화증), 프라이온병, 버트-호그-두베 증후군, 취약성 골 질환(불완전 골형성), 넓은 엄지손가락-발가락 증후군(루빈스타인-데이비 증후군), 청동 당뇨병/청동 간경변(혈색소증), 구척추 근위축증(케네디병), 버거-구츠 증후군(리포단백질 리파제 결핍증), CGD 만성 육아종병 장애, 굴지 형성이상, 바이오티니다제 결핍증, 심장근육병증(누난 증후군), 묘성, CAVD(정관의 선천성 결손), 케일러 심장안면 증후군(CBAVD), CEP(선천성 적혈구형성성 포르피린증), 남성 섬유증, 선천성 갑상선기능저하증, 연골형성장애 증후군(연골 형성 부진증), 귀척추거대골단 이형성증, 레쉬-니한 증후군, 갈락토스혈증, 엘리스-단로스 증후군, 치사성 이형성증, 코핀-로우리 증후군, 록게인 증후군, (가족성 선종성 용종증), 선천성 적혈구형성성 포르피린증, 선천성 심장 질환, 메트헤모글로빈혈증/선천성 메트헤모글로빈혈증, 연골무형성증, X-연관 철적혈모구 빈혈, 결합 조직 질환, 심기형 안면 증후군, 칼리 빈혈(베타-지중해 빈혈), 구리축적병(윌슨병), 구리 수송 질환(멘케스병), 유전성 코프로포르피린증, 코든 증후군, 두개안면 관절기형(크루존 증후군), 크로이즈펠트-야콥병(프라이

온병), 록케인 증후군, 코든 증후군, 쿠르슈만-베튼-스타이너트 증후군(근긴장성 이영양증), 비아레-스티븐슨 뇌이랑피부 증후군, 원발성 옥살산뇨증, 척추골단골간단 이형성증(스트루드위크 유형), 근디스트로피, 뒤시엔 및 베커 유형(DBMD), 어서 증후군, 드 그루시 증후군 및 디제린-소타스 증후군을 포함하는 퇴행성 신경 질환, 발달장애, 원위 척수성 근위축, V형, 안드로겐 무감증 증후군, 미만성 구형체 경화증(크라베병), 디 조지 증후군(Di George's syndrome), 다이하이드로테스토스테론 수용체 결핍증, 안드로겐 무감증 증후군, 다운 증후군, 왜소발육증, 적혈구형성 프로토포르피린증, 적혈구형성 5-아미노레블리네이트 합성효소 결핍증, 적혈구형성성 포르피린증, 적혈구형성 프로토포르피린증, 적혈구형성 유로포르피린증, 프레드릭실조증, 가족성 발작다발장막염, 만발 피부 포르피린증, 가족성 압력 민감 신경병증, 원발성 폐 고혈압(PPH), 췌장의 섬유 낭포성 질환, 취약 X 증후군, 갈락토스혈증, 유전성 뇌 장애, 거대세포 간염(신생아 혈색소증), 그윈블라드-스트랜드버그 증후군(탄력섬유성가황색증), 권터병(선천성 적혈구형성성 포르피린증), 혈색소증, 할그렌 증후군, 겸상세포 빈혈, 혈우병, 간적혈구형성 포르피린증(HEP), 히켈-린다우병(폰히켈-린다우병), 헌팅턴병, 허친슨-길포드 조로증 증후군(조로증), 안드로겐과잉증, 연골형성저하증, 저색소성 빈혈, X-연관 증증 합병 면역결핍증을 비롯한 면역계 장애, 인스레이-애슬리 증후군, 케네디 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 주버트 증후군, 레쉬-니한 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 고수산뇨증을 비롯한 신장병, 클라인펠터 증후군, 니스트 이형성증, 열공성 치매, 랭거-살디노 연골무발생증, 운동실조 모세혈관확장증, 린치 증후군, 라이실-하이드록실라제 결핍증, 마카도-조셉병, 니스트 이형성증을 비롯한 대사 장애, 마르팡 증후군, 운동 장애, 모앗-윌슨 증후군, 남성 섬유증, 뮌케 증후군, 다발성 신경섬유종증, 낸스-인슬리 증후군, 낸스-스위니 연골형성이상, 니만-피크병, 노아크 증후군(파이퍼 증후군), 오슬러-웨버-랑뒤병, 포이즈-에거 증후군, 다낭성 신장질환, 다골성 섬유성 형성이상(맥쿤-알브라이트 증후군), 포이즈-에거 증후군, 프라더-랩하트-윌리 증후군, 혈색소증, 원발성 고요산혈증 증후군(레쉬-니한 증후군), 원발성 폐 고혈압, 원발성 노인 퇴행성 치매, 프라이온병, 조로증(허친슨 길포드 조로증 증후군), 진행성 무도병, 만성 유전성(헌팅턴)(헌팅턴병), 진행성 근위축증, 척수성 근위축, 프로피온산혈증, 프로토포르피린증, 근위 근긴장성 이영양증, 폐동맥 고혈압, PXE(탄력섬유성가황색증), Rb(망막아세포종), 레클링하우젠병(신경섬유종증 I형), 다발성 장막염, 망막 장애, 망막아세포종, 레트 증후군, RFALS 3형, 릭커 증후군, 릴리-데이 증후군, 루시-레비 증후군, 발달 지연 및 흑색표피종을 동반한 증증 연골무형성증(SADDAN), 리-프라우메니 증후군, 육종, 유방, 백혈병 및 부신(SBLA) 증후군, 결절 경화증(결절성 경화증), SDAT, SED 선천성(선천성 다발관절만곡증), SED 스트루드위크(척추골단골간단 이형성증, 스트루드위크 유형), SEDc(선천성 다발관절만곡증) SEMD, 스트루드위크 유형(척추골단골간단 이형성증, 스트루드위크 유형), 쉬프린첸 증후군, 피부 착색 장애, 스미드-렘리-오피츠 증후군, 남아프리카 유전적 포르피린증(발문상 포르피린증), 유아기-개시 상승적 유전성 경련성 마비, 발화 및 소통 장애, 스펅고지질증, 테이-삭스병, 척수소뇌실조증, 스티클러 증후군, 뇌졸중, 안드로겐 무감증 증후군, 테트라하이드로바이오프테린 결핍증, 베타-지중해 빈혈, 갑상선 질환, 순대양 신경병증(유전성 압박성 신경병증), 트리치 콜린스 증후군, 트리플로 X 증후군(삼중 X증후군), 삼중염색체 21(다운 증후군), 삼중염색체 X, VHL 증후군(폰히켈-린다우병), 시각 장애 및 실명(알스트림 증후군), 브롤릭병, 바르덴부르크 증후군, 바르부르크 쇼 프레델리우스 증후군, 바이센바허-즈웨이뮐러(Weissenbacher-Zweymüller) 증후군, 블프-히르슈호른 증후군, 울프 주기적 질환, 바이센바허-즈웨이뮐러 증후군 및 색소성 건피증을 포함한다.

[0925] 용어 "신생물" 또는 "암"은 본 명세서 전체적으로 암성 또는 악성 신생물의 형성 및 성장, 즉, 종종 정상보다 더 빠르게 세포 증식에 의해 성장하고, 새로운 성장을 개시하는 자극이 중단된 후에 성장이 계속되는 비정상 세포를 초래하는 병리학적 과정을 지칭하기 위해 사용된다. 악성 신생물은 정상 조직과의 구조적 조직 및 기능적 협응의 부분적 또는 완전한 결여를 나타내고, 대부분이 주변 조직을 침윤하며, 몇몇 부위로 전이되고, 제거가 시도된 후에 재발되고 적절하게 치료되지 않는 한 환자의 사망을 야기할 가능성이 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 신생물은 모든 암성 질환 상태를 기재하기 위해 사용되며, 악성 혈액원, 복수 및 고형 종양과 연관된 병리학적 과정을 수용하거나 포괄한다. 단독으로 또는 적어도 하나의 추가적인 항암제와 병용하여 본 화합물에 의해 치료될 수 있는 예시적인 암은 편평세포암종, 기저세포 암종, 선암종, 간세포암종, 및 신세포 암종, 방광, 장, 유방, 자궁경부, 결장, 식도, 두부, 신장, 간, 폐, 경부, 난소, 췌장, 전립선, 및 위; 백혈병의 암; 양성 및 악성 림프종, 특히 버킷 림프종 및 비호지킨 림프종; 양성 및 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 유방 육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지방육종, 근육종, 말초신경상피종, 활액 육종, 신경교종, 성상세포종, 핏지교종, 뇌실막 세포종, 신경교아세포종, 신경아세포종, 신경절신경종, 신경절교세포종, 수모세포종, 송과체 세포 종양, 수막종, 뇌막 육종, 신경섬유종 및 신경초종을 포함하는 육종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨병, 윌름 종양 및 기형암종을 포함한다. 본 개시내용에 따른 화합물을 이용하여 치료될 수 있는 추가적인 암은, 예를 들어, T-계통 급성 림프아구성 백혈병(T-ALL), T-계통 림프아구성 림프종(T-LL), 말초 T-세포 림프

중, 성인 T-세포 백혈병, 전구-B ALL, 전구-B 림프종, 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL 및 필라델피아 염색체 양성 CML을 포함한다.

[0926] 용어 "생활성제"는 본 발명의 화합물이 사용되는 의도된 요법, 저해 및/또는 방지/예방을 달성하는 것을 보조하기 위한 생물학적 활성을 갖는 제제로서 본 화합물과 병용하여 사용되는 본 개시내용에 따른 화합물 이외의 제제를 기재하기 위해 사용된다. 본 명세서에서 사용하기 위한 바람직한 생활성제는 본 화합물이 사용되거나 투여되는 것과 유사한 약학적 활성을 갖고, 예를 들어, 항암제, 특히 항-HIV 제제 및 항-HCV 제제를 포함하는 항바이러스제, 항미생물제, 항진균제 등을 포함하는 해당 제제를 포함한다.

[0927] 용어 "추가적인 항암제"는 암을 치료하기 위해 본 개시내용에 따른 화합물과 조합될 수 있는 항암제를 기재하기 위해 사용된다. 이들 제제는, 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, a FLT-3 저해제, VEGFR 저해제, EGFR TK 저해제, 오로라 키나제 저해제, PIK-1 조절제, Bcl-2 저해제, HDAC 저해제, c-MET 저해제, PARP 저해제, Cdk 저해제, EGFR TK 저해제, IGF1R-TK 저해제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 저해제, AKT 저해제, mTORC1/2 저해제, JAK/STAT 저해제, 관문-1 또는 2 저해제, 국소 접착 키나제 저해제, Map 키나제 키나제(mek) 저해제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉시드, 에블로티닙, 다사타닙, 닐로티닙, 데카타닙, 파니투무맙, 암루비신, 오레고보맙, Lep-etu, 노라트렉세드, azd2171, 바타불린, 오파투무맙, 자놀리무맙, 에도테카린, 테트란드린, 루비테칸, 테스틸리펜, 오블리머센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌타이드, 기마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, 루칸톤, LY317615, 뉴라디아, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미렙신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로유라실, 보리노스탁, 에토포사이드, 겐시타빈, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로유리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-다이하이드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 2나트륨염, 6수화물, 캄토테신, PEG-표지된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 시트레이트, 아나스트라졸, 엑세메스탄, 레트로졸, DES (다이에틸스티베스트롤), 에스트라다이올, 에스트로겐, 접합된 에스트로겐, 베바시주맙, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(메틸설폰일피페라딘메틸)-인돌릴-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, 고세렐린 아세테이트, 류프롤라이드 아세테이트, 트립토텔린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 랄록시펜, 비칼루타마이드, 플루타마이드, 닐루타마이드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에블로티닙, 라파타닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 어비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 이오나파닙, BMS-214662, 티피파닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날라이드 하이드록삼산, 발프론산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티마이드, 암사크린, 아나그렐리드, L-아스파라기나제, 바실러스 칼메트-게랑(Bacillus Calmette-Guerin: BCG) 백신, 아드리아마이신, 블레오마이신, 부세렐린, 부셀판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 사이프로테론, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 다이에틸스티베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코티손, 플루옥시메스테론, 플루타마이드, 글리백, 겐시타빈, 하이드록시유레아, 이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙, 류프롤라이드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로르에타민, 펠팔란, 6-머캅토피린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타마이드, 옥트레오타이드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카바진, 칼티트렉세드, 리투시맙, 스트렙토조신, 테니포사이드, 테스토스테론, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스터드, 유라실 머스터드, 에스트라무스틴, 알트레타민, 폴록수리딘, 5-데옥시시유리딘, 사이토신 아라비노사이드, 6-머캅토피린, 데옥시코포르마이신, 칼시트라이올, 발루비신, 미트라마이신, 빈블라스틴, 비노렐린, 토포테칸, 라족신, 마리마스탁, COL-3, 네오바스탁, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터튜킨-12, IM862, 엔지오스타틴, 비탁신, 드롤록시펜, 이독시펜, 스피로놀락톤, 피나스테라이드, 시미티딘, 트라스투주맙, 데닐튜킨 디프티톡스, 게피티닙, 보르테조미드, 파클리탁셀, 무 크레모퍼(cremophor-free) 파클리탁셀, 도세탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 피펜드록시펜, ERA-923, 아르족시펜, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 보르트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스탐, 다르베포에틴, 적혈구생성소, 과립구 집락-자극 인자, 줄렌드로네이트, 프레드니손, 세톡시맙, 과립구 대식세포 집락-자극 인자, 히스트렐린, 폐길화된 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티

딘, PEG-L-아스파라기나제, 레날리도마이드, 겐투주맙, 하이드로코티손, 인터류킨-11, 텍스라족산, 알렘투주맙, 올-트랜스레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역 글로블린, 질소 머스터드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맙 티옥세탄, 안드로겐, 데시타빈, 핵사메틸멜라민, 백사로텐, 토시투모맙, 삼산화비소, 코티손, 에 디트로네이트, 미토탄, 사이클로스포린, 리포좀 다우노루비신, 에드위나-아스파라기나제, 스트론톨 89, 카소피 탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 다이펜하이드라민, 하이드록시진, 메토클 로프라마이드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프 로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스티, 적혈구생성소, 에포에 틴 알파, 다르베포에틴 알파 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0928] 용어 "항-HIV 제제" 또는 "추가적인 항-HIV 제제"는, 예를 들어, 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(NRTI), 다 른 비-뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(즉, 본 개시내용에 나타내지 않는 것), 프로테아제 저해제, 융합 저해 제를 포함하며, 그 중에서도, 이의 예시적 화합물은, 예를 들어, 3TC(라미부딘), AZT(지도부딘), (-)-FTC, ddI (디다노신), ddC(잘시타빈), 아바카비어(ABC), 테노포비어(PMPA), D-D4FC(레버셋), D4T(스타부딘), 라시비어, L-FddC, L-FD4C, NVP(네비라핀), DLV(텔라비딘), EFV(에파비렌즈), SQVM(사퀴나비어 메실레이트), RTV(리토나 비어), IDV(인디나비어), SQV(사퀴나비어), NFV(넬피나비어), APV(암프레나비어), LPV(로피나비어), 융합 저해 제, 예컨대, T20, 그 중에서도, 퓨즈온(fuseon) 및 현재 임상 시험 중이거나 개발 중인 항-HIV 화합물을 포함하 는, 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0929] 본 개시내용에 따른 화합물과 공동투여에서 사용될 수 있는 다른 항-HIV 제제는, 예를 들어, 특히 네비라핀(BI- R6-587), 텔라비딘(U-90152S/T), 에파비렌즈(DMP-266), UC-781(N-[4-클로로-3-(3-메틸-2-뷰텐일옥시)페닐]-2메 틸-3-퓨란카보티아마이드), 에트라비린(TMC125), 트로비딘(Ly300046.HCl), MKC-442(에미비린, 코약티논), HI- 236, HI-240, HI-280, HI-281, 텔피비린(TMC-278), MSC-127, HBY 097, DMP266, 바이칼린(TJN-151) ADAM-II(메 틸 3',3'-다이클로로-4',4"-다이메톡시-5',5"-비스(메톡시카보닐)-6,6-다이페닐헥세노에이트), 메틸 3-브로모- 5-(1-5-브로모-4-메톡시-3-(메톡시카보닐)페닐)헵트-1-엔일)-2-메톡시벤조에이트(알켄일다이아릴메탄 유사체, 아담 유사체), (5-클로로-3-(페닐설피닐)-2'-인돌카복시아마이드), AAP-BHAP(U-104489 또는 PNU-104489), 카프 라비린(AG-1549, S-1153), 아테버딘(U-87201E), 아우린 트라이카복실산(SD-095345), 1-[(6-사이아노-2-인돌 릴)카보닐]-4-[3-(아이소프로필아미노)-2-피리딘일]피페라진, 1-[5-[[N-(메틸)메틸설피닐아미노]-2-인돌릴카보 닐]-4-[3-(아이소프로필아미노)-2-피리딘일]피페라진, 1-[3-(에틸아미노)-2-피리딘일]-4-[(5-하이드록시-2-인돌 릴)카보닐]피페라진, 1-[(6-폼일-2-인돌릴)카보닐]-4-[3-(아이소프로필아미노)-2-피리딘일]피페라진, 1-[[5-(메 틸설피닐옥시)-2-인돌릴]카보닐]-4-[3-(아이소프로필아미노)-2-피리딘일]피페라진, U88204E, 비스(2-나이트로페 닐)설피론(NSC 633001), 칼라놀라이드 A(NSC675451), 칼라놀라이드 B, 6-벤질-5-메틸-2-(사이클로헥실옥시)피리미 딘-4-온(DABO-546), DPC 961, E-EBU, E-EBU-dm, E-EPSeU, E-EPU, 포스카넷(포스카비어), HEPT (1-[(2-하이드록 시에톡시)메틸]-6-(페닐티오)티민), HEPT-M (1-[(2-하이드록시에톡시)메틸]-6-(3-메틸페닐)티오)티민), HEPT- S(1-[(2-하이드록시에톡시)메틸]-6-(페닐티오)-2-티오티민), 이노필렘 P, L-737,126, 미첼라민 A(NSC650898), 미첼라민 B (NSC649324), 미첼라민 F, 6-(3,5-다이메틸벤질)-1-[(2-하이드록시에톡시)메틸]-5-아이소프로필유라 실, 6-(3,5-다이메틸벤질)-1-(에티옥시메틸)-5-아이소프로필유라실, NPPS, E-BPTU (NSC 648400), 올티프라즈 (4-메틸-5-(피라진일)-3H-1,2-다이티올-3-티온), N-{2-(2-클로로-6-플루오로펜에틸)-N'-(2-티아졸릴)티오유레아 (PETT C1, F 유도체, N-{2-(2,6-다이플루오로펜에틸)-N'-(2-(5-브로모피리딜))티오유레아 {PETT 유도체, N-{2- (2,6-다이플루오로펜에틸)-N'-(2-(5-메틸피리딜))티오유레아 {PETT 피리딜 유도체, N-[2-(3-플루오로퓨란일)에 틸]-N'-(2-(5-클로로피리딜))티오유레아, N-[2-(2-플루오로-6-에톡시펜에틸)-N'-(2-(5-브로모피리딜))티오유레 아, N-(2-펜에틸)-N'-(2-티아졸릴)티오유레아 (LY-73497), L-697,639, L-697,593, L-697,661, 3-[2-(4,7-다이 플루오로벤조사졸-2-일)에틸]-5-에틸-6-메틸(피리딘-2(1H)-티온(2-피리디논 유도체), 3-[[2-(메톡시-5,6-다이메 틸-3-피리딜)메틸]아민]-5-에틸-6-메틸(피리딘-2(1H)-티온, R82150, R82913, R87232, R88703, R89439 (로비 린), R90385, S-2720, 수라민 나트륨, TBZ (티아졸로벤즈이미다졸, NSC 625487), 티아졸로아이소인돌-5-온, (+)(R)-9b-(3,5-다이메틸페닐-2,3-다이하이드로티아졸로[2,3-a]아이소인돌-5(9bH)-온, 티비라핀(R86183), UC- 38 및 UC-84로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 다른 NNRTI(즉, 본 개시내용에 따른 NNRTI 이외)를 포함한다.

[0930] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 적용 가능한 경우, 적용 화합물의 용해 및 생체 이용 가능성을 촉진시키 기 위해 환자의 위장관의 위액에서의 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 제시된 본 명세서에 기재된 화합물 중 하나 이상의 염 형태를 기재하기 위해 본 명세서 전체적으로 사용된다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 적용 가 능한 경우, 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것을 포함한다. 적합한 염은 약제학적 분야에 잘 공지되어 있는 수많은 다른 산 및 염기 중에서도 알칼리 금속, 예컨대, 칼륨 및 나트륨, 알

칼리 토금속, 예컨대, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄염으로부터 유래된 것을 포함한다. 나트륨 및 칼륨염은 본 개시 내용에 따른 인산염의 중화염으로서 특히 바람직하다.

[0931] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 유도체"는 환자에 대한 투여 시, 직접적으로 또는 간접적으로 본 화합물 또는 본 화합물의 활성 대사물질을 제공하는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 프로드러그 형태(예컨대, 에스터, 아마이드, 다른 프로드러그 기)를 기재하기 위해 본 명세서 전체적으로 사용된다.

[0932] **일반적 합성 접근**

[0933] 본 명세서에 기재된 바와 같은 2작용성 분자의 합성 실현 및 최적화는 단계적으로 또는 모듈 방식으로 접근될 수 있다. 예를 들어, 표적 분자에 결합하는 화합물의 확인은, 적합한 리간드가 즉시 이용 가능하지 않다면, 고속 또는 중간 처리 선별 캠페인을 수반할 수 있다. 초기 리간드가 적합한 시험관내 및 약학적 및/또는 ADMET 분석으로부터의 데이터에 의해 확인되는 바와 같은 차선의 양상을 개선시키기 위한 반복적 설계 및 최적화 주기를 필요로 하는 것은 드물지 않다. 최적화/SAR 캠페인의 부분은 링커를 부착하기 위해 본 명세서에서 앞서 언급된 화학으로 치환을 용인하고 적합하게 위치될 수 있는 리간드의 위치를 프로빙할 것이다. 결정학적 또는 NMR 구조적 데이터를 입수 가능한 경우, 이들은 이러한 합성 노력에 중점을 두는 데 사용될 수 있다.

[0934] 매우 유사한 방법에서, E3 리가제에 대한 리간드, 즉, ULM/CLM을 확인하고 최적화할 수 있다.

[0935] 당해 PTM 및 ULM(예를 들어, CLM)에 의해, 당업자는 링커 모이어티와 조합하여 또는 링커 모이어티 없이 이들의 조합을 위한 공지된 합성 방법을 사용할 수 있다. PTM 및 ULM 기가 링커의 원위 말단에 순차적으로 부착될 수 있도록 다양한 조성, 길이 및 가요성을 갖는 링커 모이어티가 합성되고, 작용기화될 수 있다. 따라서, 2작용성 분자의 라이브러리는 시험관내 및 생체내 약학적 및 ADMET/PK 연구에서 실현되고 프로파일링될 수 있다. PTM 및 ULM 기에 의해, 바람직한 특성을 갖는 분자를 확인하기 위해 최종 2작용성 분자에 반복 설계 및 최적화 주기를 실시할 수 있다.

[0936] **약어:**

[0937] ACN: 아세토나이트릴

[0938] AcOH, 아세트산

[0939] ADDP: 1,1'-(아조다이카보닐)다이피페리딘

[0940] aq., 수성

[0941] BAST: *N,N*-비스(2-메톡시에틸)아미노황 트라이플루오라이드

[0942] BINAP, 2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌

[0943] Boc, tert-부톡시카보닐

[0944] Boc<sub>2</sub>O, 다이-tert-부틸 데카보네이트

[0945] BOP, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[0946] BPO: 벤조일 퍼옥사이드

[0947] Cbz: 카보닐벤질옥시

[0948] CDCl<sub>3</sub>, 듀테리오클로로폼

[0949] CD3OD, 듀테리오메탄올

[0950] CH<sub>3</sub>CN, 아세토나이트릴

[0951] CH<sub>3</sub>OH, 메탄올

[0952] CsF, 플루오린화세슘

[0953] Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 탄산세슘

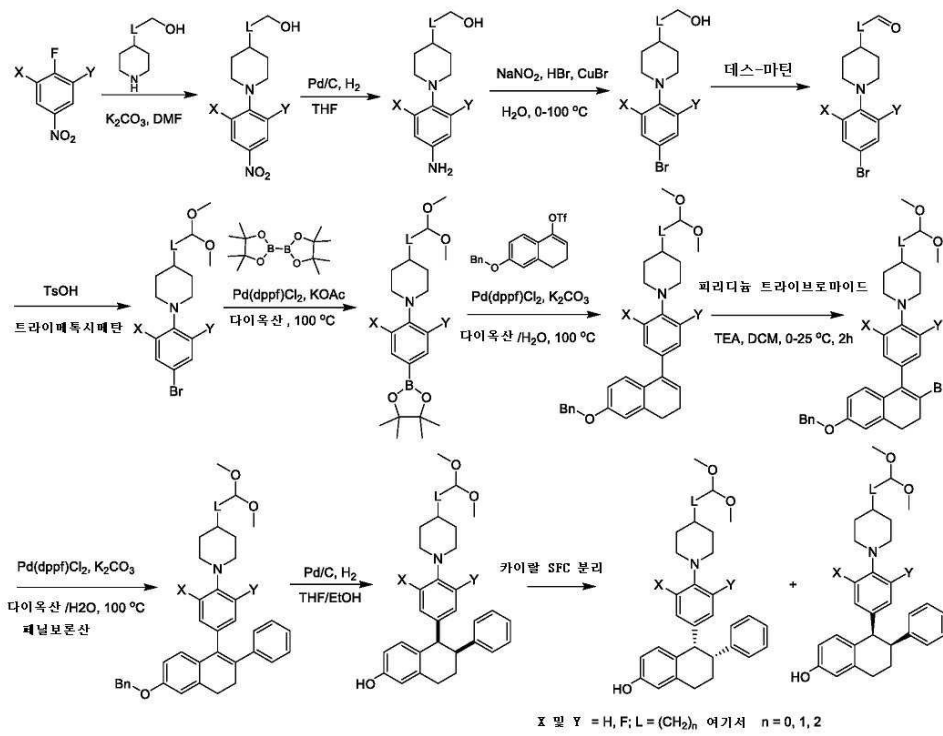
[0954] Cu(OAc)<sub>2</sub>, 아세트산구리(II)

- [0955] Cy<sub>2</sub>NMe, 다이사이클로헥실메틸아민
- [0956] DAST: 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드
- [0957] DBE: 1,2-다이브로모에탄
- [0958] DCM: 다이클로로메탄
- [0959] DEAD: 다이에틸 아조다йка복실레이트
- [0960] DIAD: 다이아이소프로필 아조다йка복실레이트
- [0961] DIBAL: 다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드
- [0962] DIEA 또는 DIPEA: 다이아이소프로필에틸아민
- [0963] DMA: *N,N*-다이메틸아세트아마이드
- [0964] DMAP, *N,N*-다이메틸아미노피리딘
- [0965] DMF: *N,N*-다이메틸폼아마이드
- [0966] DMP: 테스-마틴 페리오디난
- [0967] DMSO, 다이메틸설펍사이드
- [0968] DMSO-d<sub>6</sub>, 헥사듀테로다이메틸 설펍사이드
- [0969] EA: 에틸 아세테이트
- [0970] EDCI: 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드
- [0971] Et<sub>2</sub>NH, 다이에틸아민
- [0972] EtOAc 또는 EA, 에틸 아세테이트
- [0973] HCl, 염산
- [0974] H<sub>2</sub>O, 물
- [0975] HBTU: *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(1*H*-벤조트리아아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0976] HMDS: 비스(트라이메틸실릴)아민
- [0977] HMPA: 헥사메틸포스포르아마이드
- [0978] HPLC, 고성능 액체 크로마토그래피
- [0979] IBX, 2-아이독시벤조산
- [0980] KOAc, 아세트산칼륨
- [0981] LCMS, 액체 크로마토그래피/질량 분석법
- [0982] LDA: 리튬 다이아이소프로필아마이드
- [0983] LiOH, 수산화리튬
- [0984] MCPBA: 메타-클로로퍼옥시벤조산
- [0985] MeOH, 메탄올
- [0986] MsCl: 염화메탄설펍닐
- [0987] M.W: 마이크로파
- [0988] N<sub>2</sub>, 질소
- [0989] NaH, 수소화나트륨

- [0990]  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , 나트륨 사이아노보로하이드라이드
- [0991]  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , 나트륨 트리아아세톡시보로하이드라이드
- [0992]  $\text{NaCl}$ , 염화나트륨
- [0993]  $\text{NaHCO}_3$ , 중탄산나트륨
- [0994]  $\text{NaI}$ , 아이오딘화나트륨
- [0995]  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 황산나트륨
- [0996] NBS: *N*-브로모석신이미드
- [0997] *n*-BuLi, *n*-부틸리튬
- [0998]  $\text{NH}_3$ , 암모니아
- [0999]  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 염화암모늄
- [1000]  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ , 염산하이드록실아민
- [1001] NMP, *N*-메틸피롤리돈
- [1002] NMR, 핵자기 공명
- [1003]  $\text{O}_2$ , 산소
- [1004] PCC: 피리디늄 클로로크로메이트
- [1005] Pd-118 또는  $\text{Pd}(\text{dtpf})\text{Cl}_2$ : 1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센 다이클로로팔라듐
- [1006]  $\text{Pd}(\text{aMPhos})\text{Cl}_2$ , 비스(다이-*tert*-부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀)다이클로로팔라듐(II)
- [1007]  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ : 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐
- [1008]  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ : 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 다이클로로팔라듐
- [1009]  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ : 비스(다이벤질리덴아세톤)팔라듐
- [1010]  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , 수산화팔라듐
- [1011]  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)
- [1012] PE, 석유에터
- [1013]  $\text{Ph}_3\text{P}$ , 트라이페닐포스핀
- [1014] PPTS: 피리딘 *p*-톨루엔설포산염
- [1015] PTSA: *p*-톨루엔설포산
- [1016] Py, 피리딘
- [1017] PyBOP, (벤조트리아졸-1-일옥시)트라이피롤리노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [1018] rt, 실온
- [1019] RuPhos-Pd-G3: XPhos-Pd-G3: [(2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로폭시-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)] 팔라듐(II) 메탄설포산염
- [1020] RuPhos-Pd-G2: 클로로 [(2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로폭시-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)] 팔라듐(II)

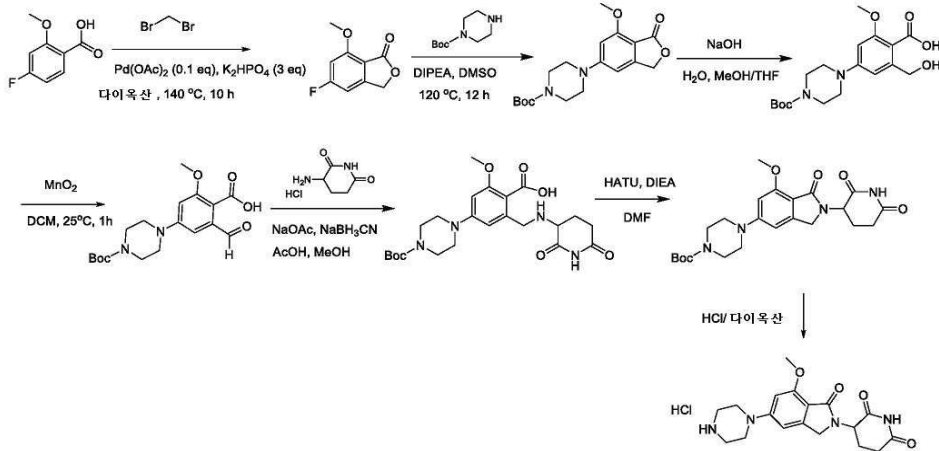
- [1021] SFC: 초임계 유체 크로마토그래피
- [1022] TBAF, 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드
- [1023] TBDPSCl, *tert*-부틸다이페닐실릴 클로라이드
- [1024] TBS, *tert*-부틸다이메틸실릴
- [1025] *t*BuOK, *tert*-부톡시화칼륨
- [1026] [*t*Bu<sub>3</sub>PH]BF<sub>4</sub>, 트라이-*tert*-부틸 포스포늄 테트라플루오로보레이트
- [1027] *t*-BuXPhos-Pd-G3: [(2-다이-*tert*-부틸포스피노-2',4',6'-tri아이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)] 팔라듐(II) 메탄설포산염
- [1028] TEA: 트라이메틸아민
- [1029] TFA: 트라이플루오로아세트산
- [1030] TLC: 박층 크로마토그래피
- [1031] TMP: 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘
- [1032] TEMPO: 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-*N*-옥사이드
- [1033] TMSOTf, 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포산염
- [1034] TosCl 또는 TsCl: *p*-톨루엔설포닐 클로라이드
- [1035] TsCl, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드
- [1036] TsOH: *p*-톨루엔설포산
- [1037] XantPhos: 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐
- [1038] XPhos: 2-다이사이클로헥실포스피노-2'4'6'-트라이아이소프로필바이페닐
- [1039] XPhos-Pd-G3: [(2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)] 팔라듐(II) 메탄설포산염
- [1040] 12354-85-7: 비스(펜타메틸사이클로펜타다이엔일)로듐 다이클로라이드)
- [1041] **A. 예시적인 에스트로겐 수용체 결합 모이어티 기반 화합물에 대한 예시적인 합성 반응식**
- [1042] 합성 반응식 A-1, A-2 내지 A-5, A-6 및 A-7은 CRBN 리간드뿐만 아니라 부분적 링커 모이어티가 연결된 CRBN 리간드의 제조에서 사용되는 경로를 기재하였다.

[1043] 중간체를 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-1.



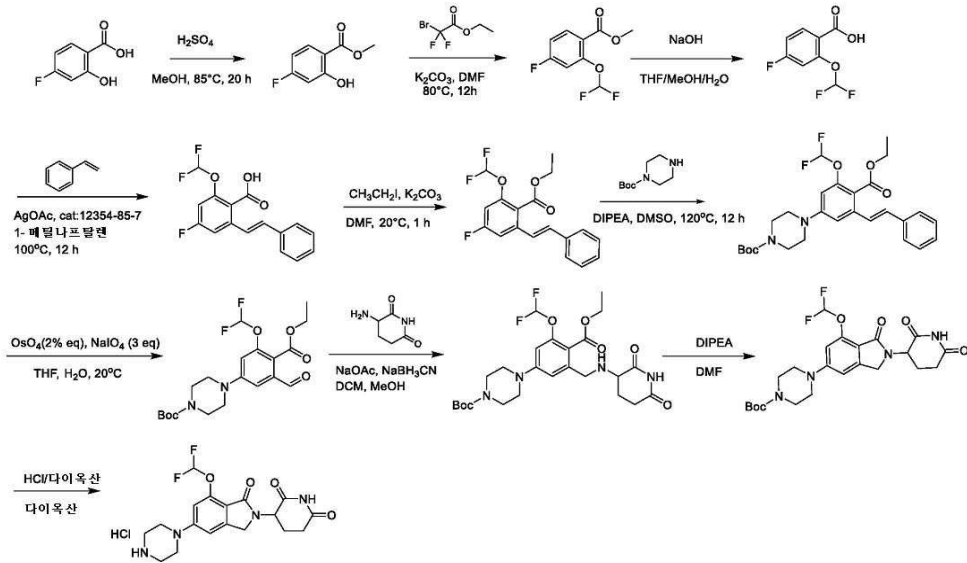
[1044]

[1045] 중간체를 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-2.



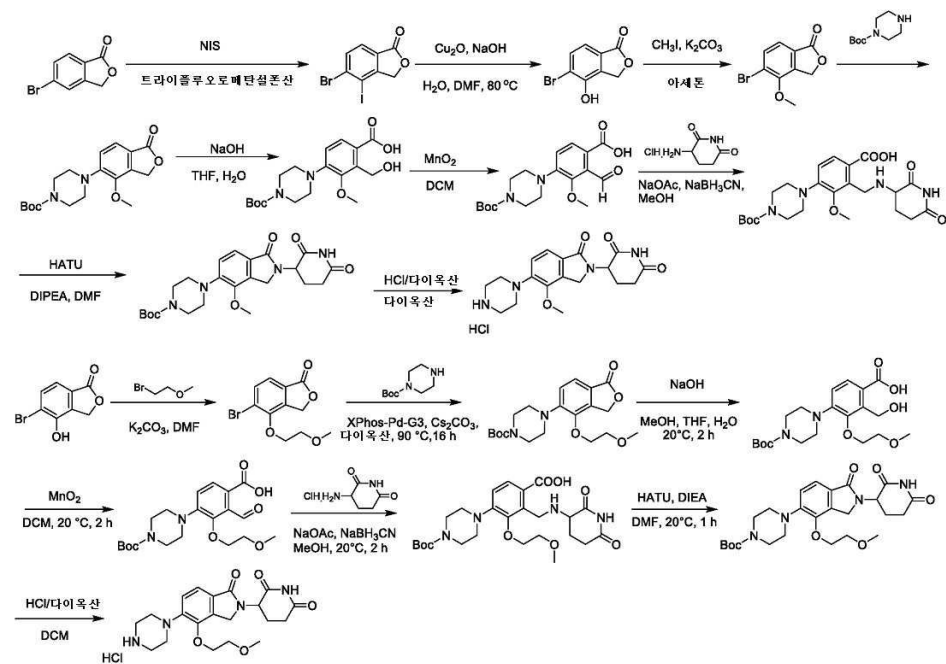
[1046]

[1047] 중간체를 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-3.



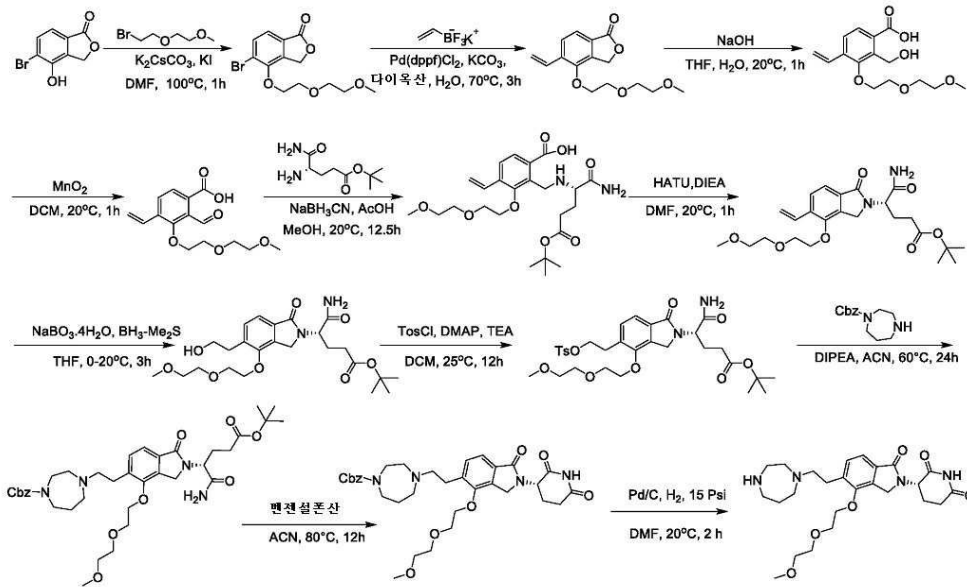
[1048]

[1049] 중간체를 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-4.



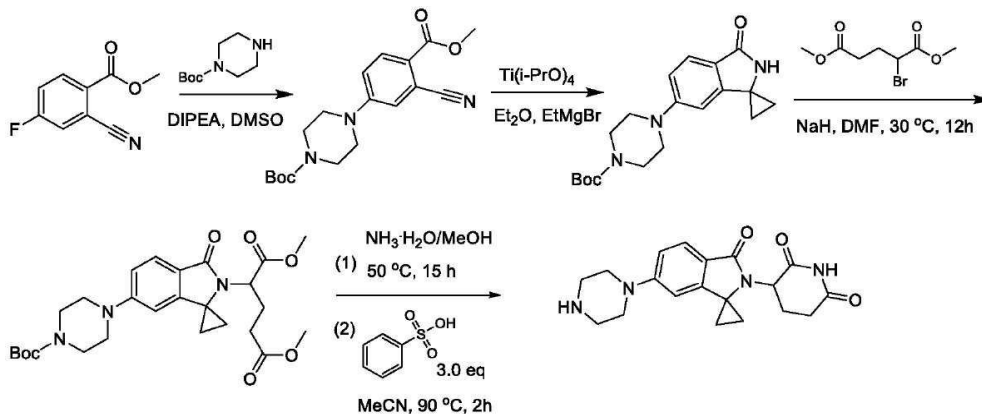
[1050]

[1051] 중간체를 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-5.



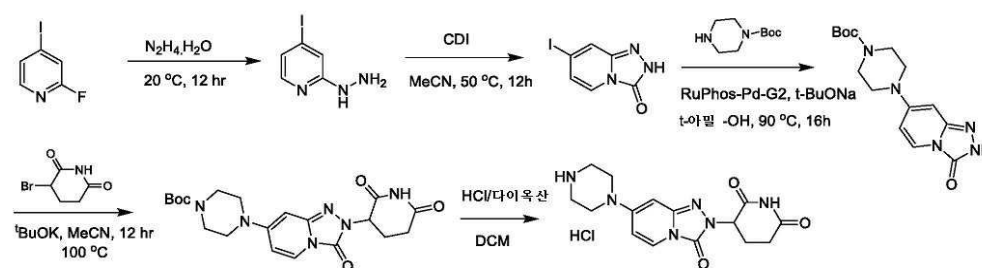
[1052]

[1053] 중간체를 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-6.



[1054]

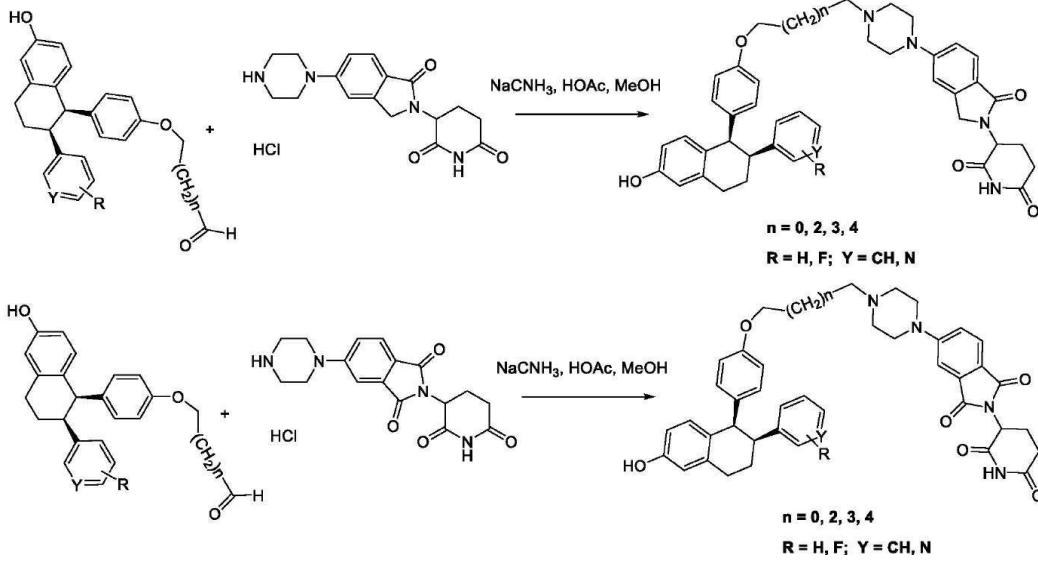
[1055] 중간체를 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-7.



[1056]

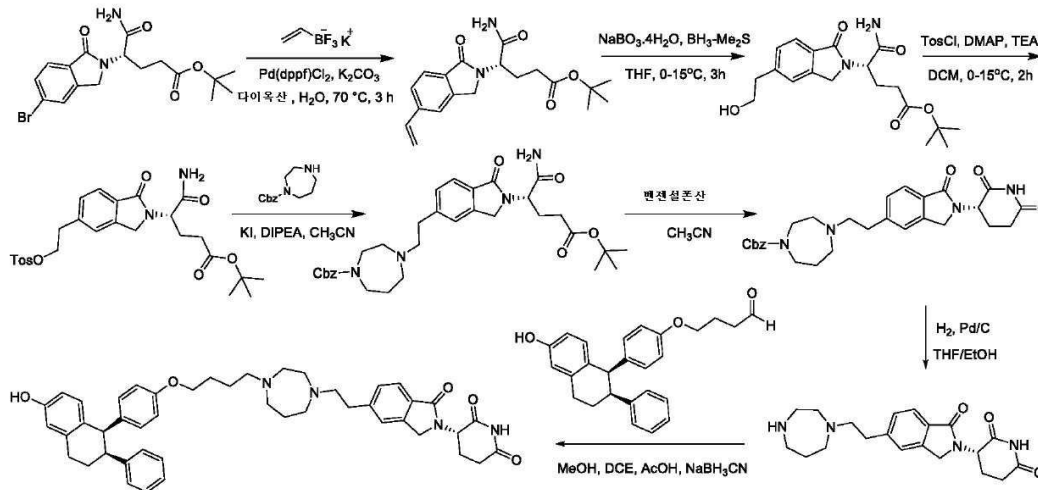
[1057] 합성 반응식 A-8, A-9, A-10, A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16 및 A-17은 본 출원에서 특허청구된 대표적인 화합물의 제조에서 사용되는 경로를 기재하였다.

[1058] 특허청구되는 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-8.



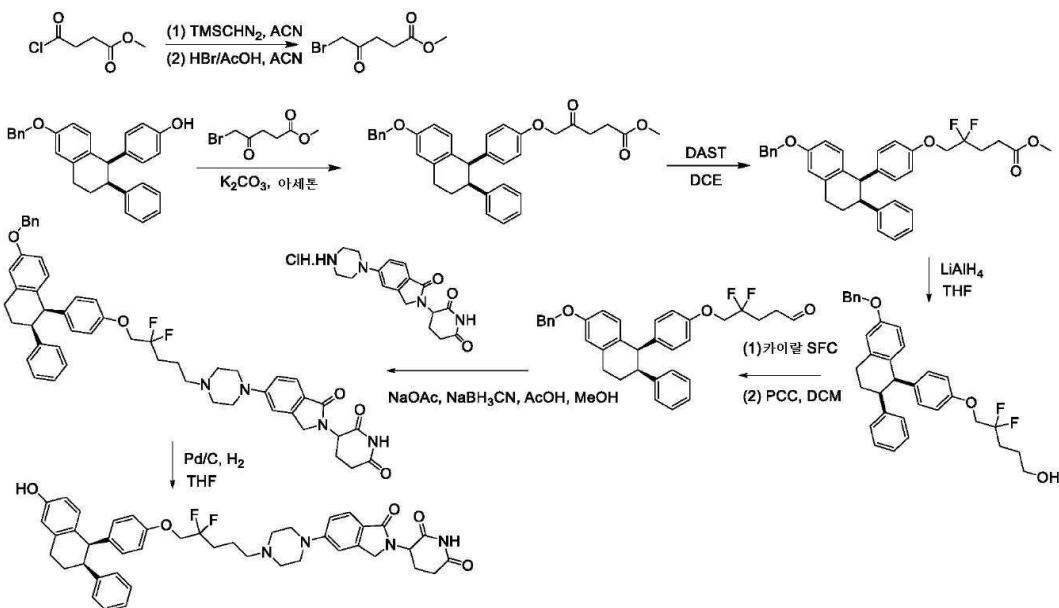
[1059]

[1060] 특허청구되는 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-9.



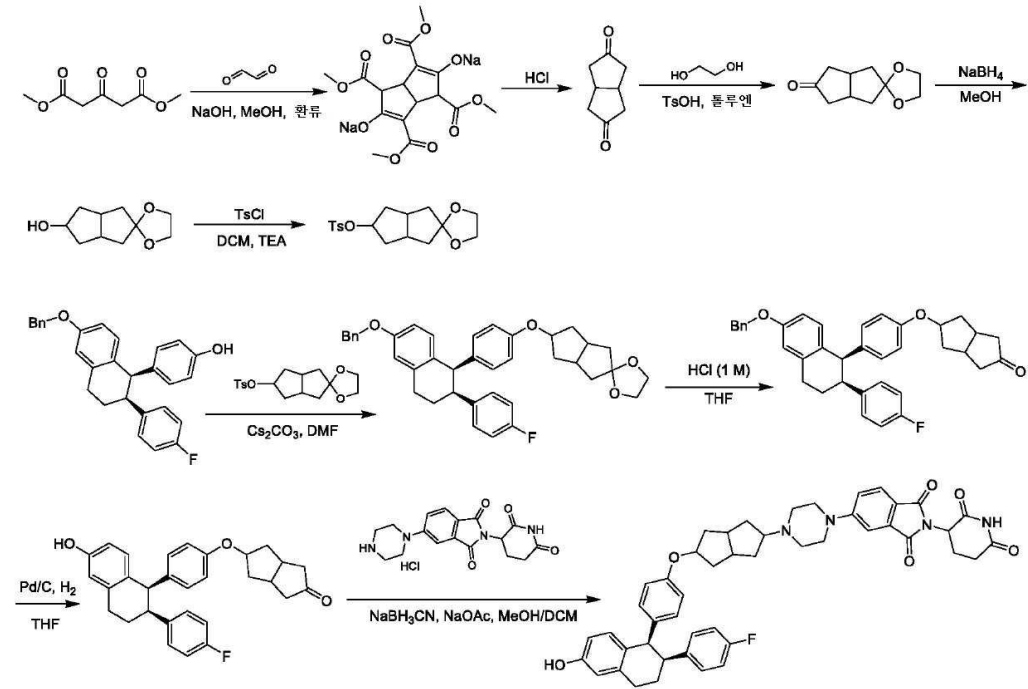
[1061]

[1062] 특허청구되는 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-10.



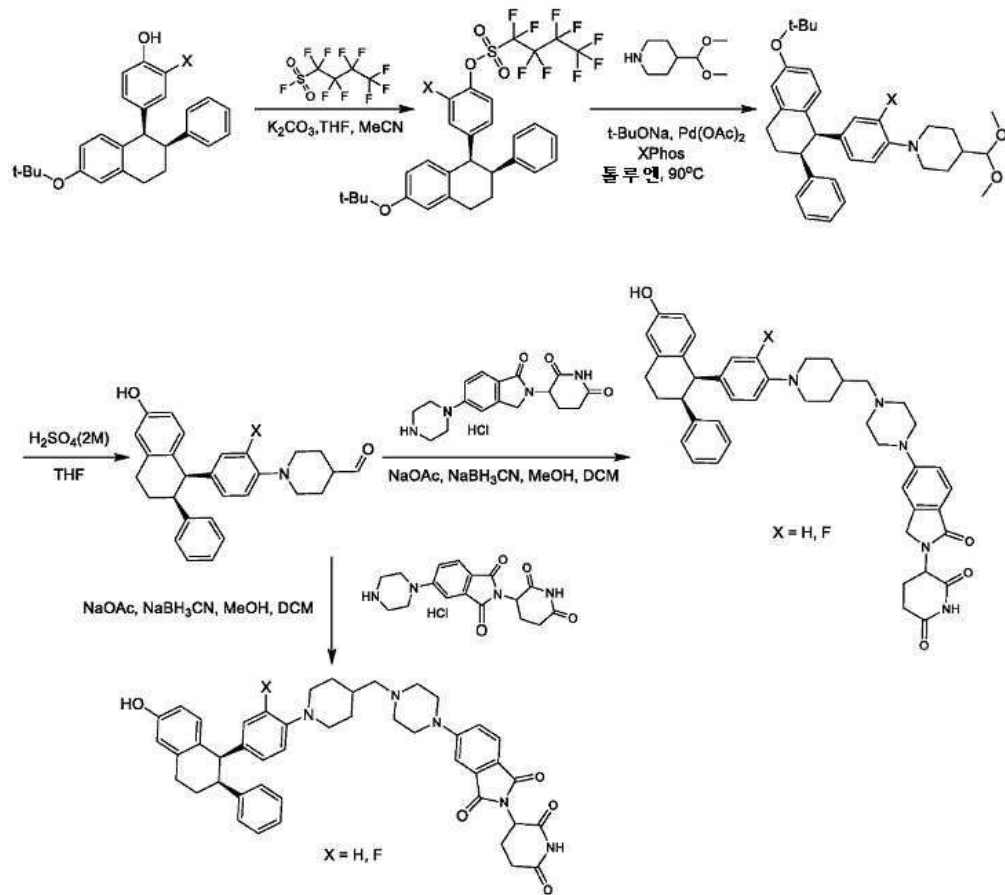
[1063]

[1064] 특허청구되는 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-11.



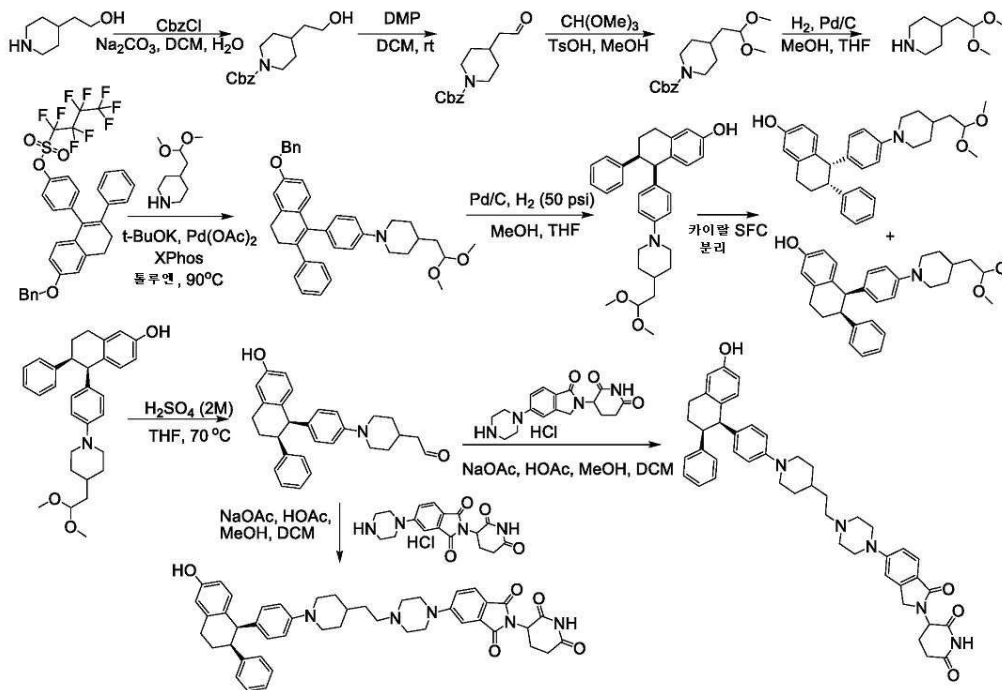
[1065]

[1066] 특허청구되는 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-12.



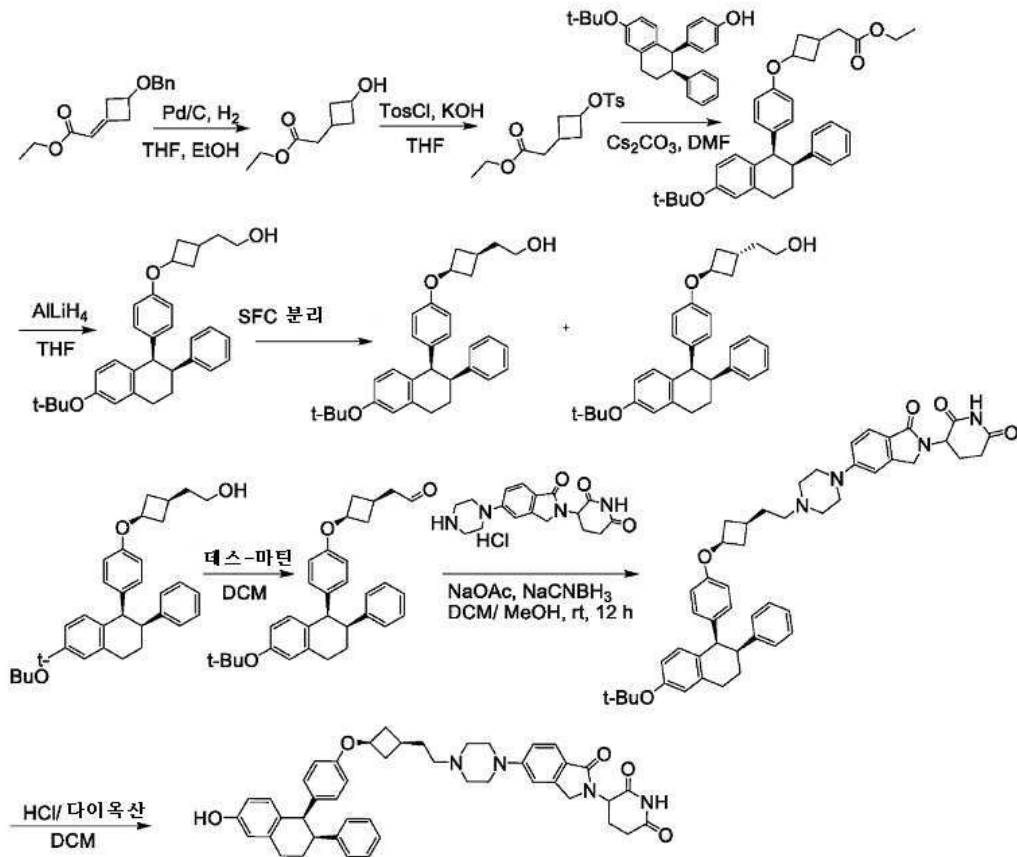
[1067]

[1068] 특허청구되는 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-13.



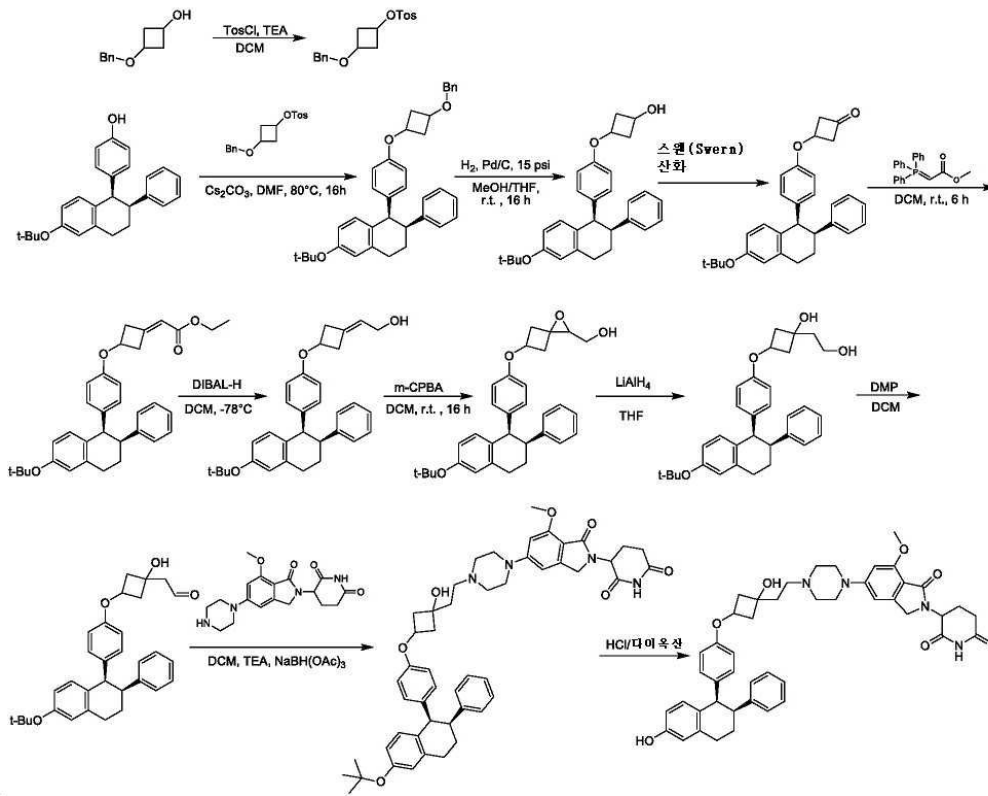
[1069]

[1070] 특허청구되는 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-14.



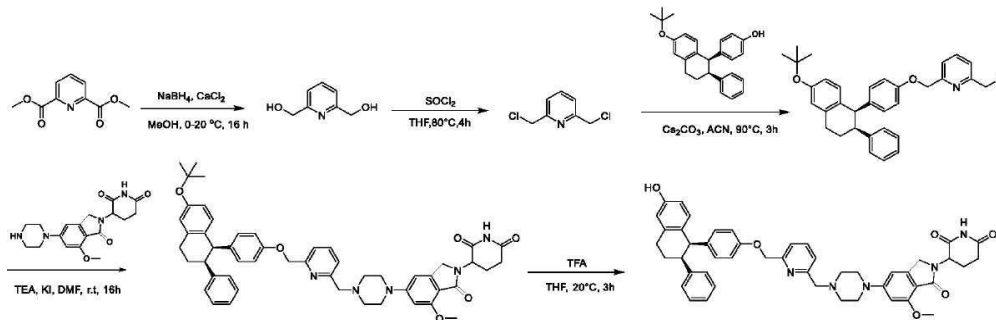
[1071]

[1072] 특허청구되는 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-15.



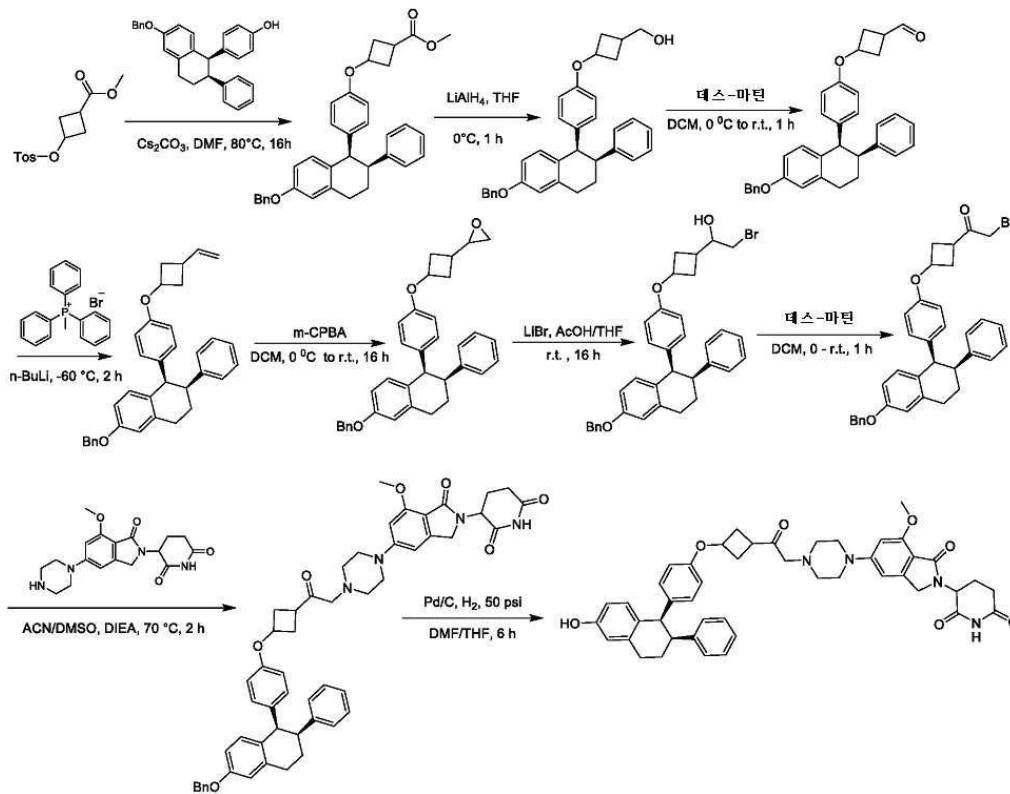
[1073]

[1074] 특허청구되는 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-16.



[1075]

[1076] 특허청구되는 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식 A-17.



[1077]

[1078] 예시적인 화합물 2의 예시적인: 3-{5-[4-(5-{4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페녹시}펜틸)피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-다이온

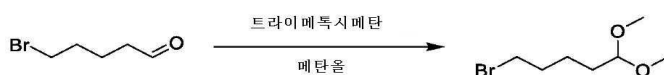
[1079] 단계 1: 5-브로모펜탄알의 제조



[1080]

[1081] 다이클로로메탄(50ml) 중의 옥살릴 다이클로라이드(9.12g, 72mmol, 6ml, 4.00 eq) 용액에 다이클로로메탄(10ml) 중의 다이메틸설폭사이드(5.61g, 72mmol, 4.00 eq) 용액을 -70℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 이어서, 5-브로모펜탄-1-올(3.00g, 18mmol, 1.00 eq)을 -60℃ 미만에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에터: 에틸 아세테이트 = 10:1)는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 트라이에틸아민(14.54g, 144mmol, 20ml, 8.00 eq)을 혼합물에 첨가하였고, 반응물을 -60℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20ml)에 붓고 나서, 1분 동안 교반시켰다. 수성상을 다이클로로메탄(20ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml×2)로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 직접 사용하였다. 5-브로모펜탄알(2.80g, 17mmol, 94% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1082] 단계 2: 5-브로모-1,1-다이메톡시펜탄의 제조



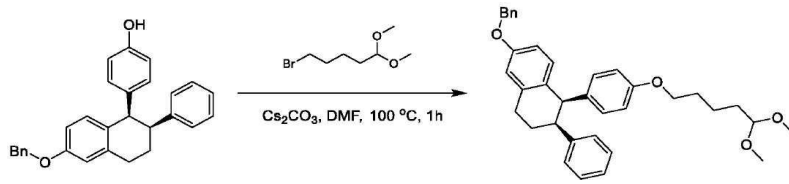
[1083]

[1084] 메탄올(50ml) 중의 5-브로모펜탄알 (2.80g, 16.97mmol, 1.00 eq) 용액에 트라이메톡시메탄(9.00g, 85mmol, 9ml, 5.00 eq) 및 4-메틸벤젠설폰산 수화물(161mg, 0.85mmol, 0.05 eq)을 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에터: 에틸 아세테이트 =10:1)는 주요 신규 스팟을 나타내었다. 혼합물을 물(40ml)에 붓고 1분 동안 교반시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트(30ml×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml×2)로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에터: 에틸 아세테이트 =15:1)에 의해 정제하였다. 5-브로

모-1,1-다이메톡시-펜탄(3.50g, 16.58mmol, 97% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.37 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.41(s, 2H), 3.33 (s, 6H), 1.95 - 1.84(m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H).

[1085] 단계 3: (1R,2S)-6-벤질옥시-1-[4-(5,5-다이메톡시펜톡시)페닐]-2-페닐-테트라린의 제조

[1086]

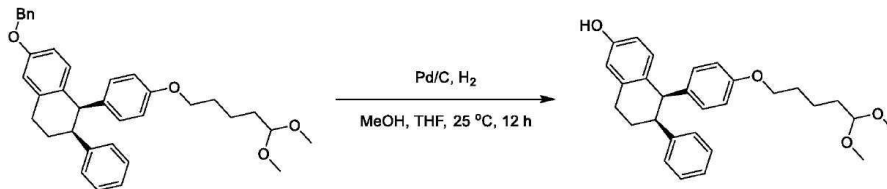


[1087]

다이메틸폼아마이드(5ml) 중의 4-[(1R,2S)-6-벤질옥시-2-페닐-테트라린-1-일]페놀(500mg, 1.23mmol, 1.00 eq) 용액에 탄산세슘(1.2g, 3.69mmol, 3.00 eq) 및 5-브로모-1,1-다이메톡시-펜탄(390mg, 1.84mmol, 1.50 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(15ml×2)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(15ml×2)로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에터: 에틸 아세테이트 = 50:1 내지 10:1)에 의해 정제하여 (1R,2S)-6-벤질옥시-1-[4-(5,5-다이메톡시펜톡시)페닐]-2-페닐-테트라린(500 mg, 0.93mmol, 76% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: 559.2 [M+23]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.31(m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.82 (dd, *J*=2.0, 7.2 Hz, 2H), 6.76 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.32 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.38 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.84(t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 7H), 3.17 - 2.99 (m, 2H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 1.87 - 1.71(m, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H).

[1088] 단계 4: (1R,2S)-1-[4-(5,5-다이메톡시펜톡시)페닐]-2-페닐-테트라린-6-올의 제조

[1089]

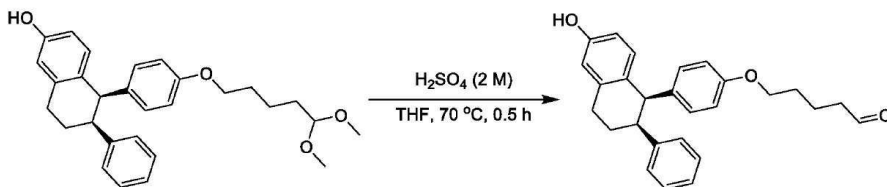


[1090]

메탄올(20ml)과 테트라하이드로퓨란(20ml) 중의 (1R,2S)-6-벤질옥시-1-[4-(5,5-다이메톡시펜톡시)페닐]-2-페닐-테트라린(500mg, 0.93mmol, 1.00 eq) 용액에 질소 분위기 하에 탄소 상 팔라듐(200mg, 10% 순도)을 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 수소(15psi) 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 필터를 농축하여 (1R,2S)-1-[4-(5,5-다이메톡시펜톡시)페닐]-2-페닐-테트라린-6-올(420mg, 조절)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: 469.1 [M+23]<sup>+</sup>.

[1091] 단계 5: 5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일] 페녹시]펜탈알의 제조

[1092]



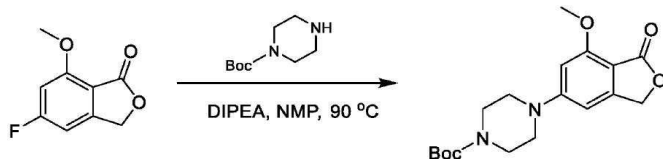
[1093]

테트라하이드로퓨란(75ml) 중의 (1R,2S)-1-[4-(5,5-다이메톡시펜톡시)페닐]-2-페닐-테트라린-6-올(420mg, 0.94mmol, 1.00 eq) 용액에 황산(수 중의 2M, 18ml, 40.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에터: 에틸 아세테이트 = 3:1)는 반응이 완료되고, 새로운 스팟이 형성되었다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(40ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(20ml×2)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 중탄산나트륨(15ml) 및 포화 염수(20ml×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시] 펜탈알(370mg, 0.92mmol,

98% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1094] 단계 6: tert-부틸 4-(7-메톡시-1-옥소-1,3-다이하이드로아이소벤조퓨란-5-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조

[1095]



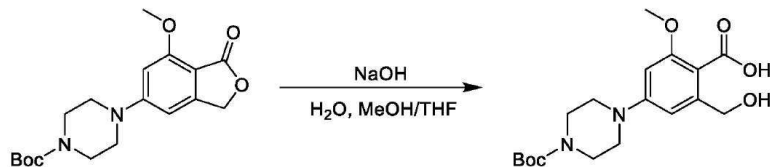
[1096]

1-메틸피롤리딘-2-온(6ml) 중의 5-플루오로-7-메톡시-3H-아이소벤조퓨란-1-온(1g, 5.49mmol, 1 eq)과 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(2.05g, 10.98mmol, 2 eq)의 혼합물에 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(2.84g, 21.96mmol, 3.83ml, 4 eq)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터 = 1/1,  $R_f$  = 0.1)는 새로운 스팟이 형성되었다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(40ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(15ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 1:1)에 의해 정제하였다. tert-부틸 4-(7-메톡시-1-옥소-3H-아이소벤조퓨란-5-일)피페라진-1-카복실레이트(1g, 2.87mmol, 52% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 349.3 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.38 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[1097]

단계 7: 4-(4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-2-(하이드록시메틸)-6-메톡시벤조산의 제조

[1098]



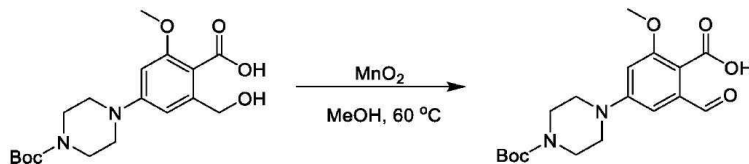
[1099]

메틸 알코올(10ml)과 테트라하이드로퓨란(10ml) 중의 tert-부틸 4-(7-메톡시-1-옥소-3H-아이소벤조퓨란-5-일)피페라진-1-카복실레이트(1g, 2.87mmol, 1 eq)의 혼합물에 물(2ml) 중의 수산화나트륨(459mg, 11.48mmol, 4 eq) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터 = 1/1,  $R_f$  = 0)는 새로운 스팟이 형성되었다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔사를 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(30ml×2)로 추출하였다. 염산(1.5 N)을 이용하여 수성상의 pH 값을 4 내지 5로 조절하고, 이어서, 여과시키고, 고체를 수집하였다. 고체를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-(하이드록시메틸)-6-메톡시-벤조산(700mg, 1.68mmol, 58% 수율, 88% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 367.3 [M+1]<sup>+</sup>.

[1100]

단계 8: 4-(4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-2-폼일-6-메톡시벤조산의 제조

[1101]

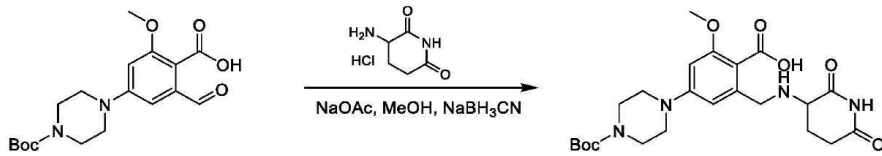


[1102]

4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-(하이드록시메틸)-6-메톡시-벤조산(650mg, 1.77mmol, 1 eq)과 메틸 알코올(20ml)의 혼합물에 이산화망간(1.54g, 17.74mmol, 10 eq)을 한 번에 20 °C에서 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 12시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었고, 목적하는 생성물이 형성되었다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과시키고, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 반응물을 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-폼일-6-메톡시-벤조산(600mg, 1.65mmol, 92% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 365.3 [M+1]<sup>+</sup>.

[1103]

단계 9: 4-(4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-2-(((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)메틸)-6-메톡시벤조산의 제조



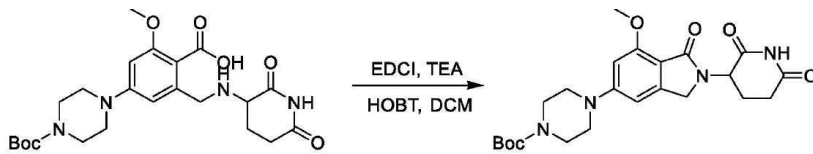
[1104]

[1105]

메틸 알코올(10ml) 중의 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-폼일-6-메톡시-벤조산(600mg, 1.65mmol, 1 eq)과 3-아미노피페리딘-2,6-다이온(407mg, 2.47mmol, 1.5 eq, HCl)의 혼합물에 아세트산나트륨(203mg, 2.47mmol, 1.5 eq)과 사이아노보로하이드라이드나트륨(310mg, 4.94mmol, 3 eq)을 한 번에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었고, 목적하는 생성물이 형성되었다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 역상 플래시 실리카겔 크로마토그래피(120g 세파플래시(SepaFlash) 실리카겔 칼럼, 30ml/분의 유속으로 수 중의 0 내지 60%의 아세토나이트릴 용리액)에 의해 정제하였다. 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-[[2,6-다이옥소-3-피페리딘]아미노]메틸]-6-메톡시-벤조산(300mg, 0.63mmol, 38% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 477.4 [M+1]<sup>+</sup>.

[1106]

단계 10: tert-부틸 4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조



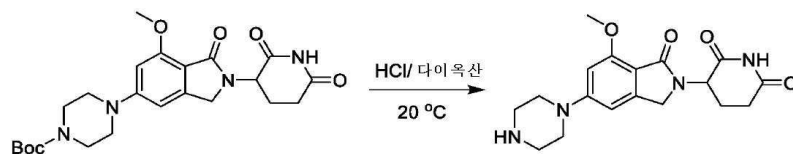
[1107]

[1108]

다이클로로메탄(10ml) 중의 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-[[2,6-다이옥소-3-피페리딘]아미노]메틸]-6-메톡시-벤조산(300mg, 0.63mmol, 1 eq) 혼합물에 N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 하이드로클로라이드(181mg, 0.94mmol, 1.5 eq), N-하이드록시벤조트리아졸(128mg, 0.94mmol, 1.5 eq), 및 트라이에틸아민(191mg, 1.89mmol, 3 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었고, 목적하는 생성물이 형성되었다는 것을 나타내었다. 물(15ml)의 첨가에 의해 반응 혼합물의 반응을 중단시키고, 이어서, 다이클로로메탄(40ml × 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취 TLC에 의해 정제하였다(다이클로로메탄: 메틸 알코올 = 10:1, R<sub>f</sub> = 0.60). tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소-3-피페리딘)-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-5-일]피페라진-1-카복실레이트(260mg, 0.57mmol, 90% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 459.4 [M+1]<sup>+</sup>.

[1109]

단계 11: 3-(7-메톡시-1-옥소-5-(피페라진-1-일)아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온의 제조



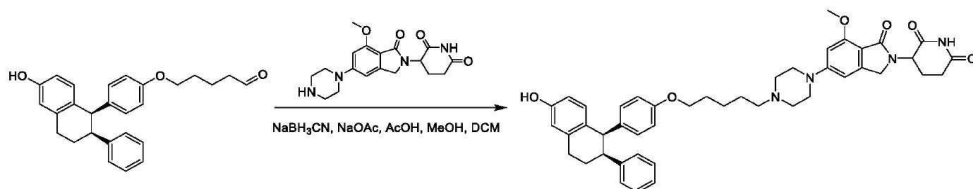
[1110]

[1111]

다이옥산(10ml) 중의 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소-3-피페리딘)-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-5-일]피페라진-1-카복실레이트(300mg, 0.65mmol, 1 eq)의 혼합물에 염화수소/다이옥산(4M, 17ml, 105.81 eq)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. 3-(7-메톡시-1-옥소-5-피페라진-1-일-아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(216mg, 0.55mmol, 83% 수율, HCl 염)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 359.2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, MeOD) δ: 6.72 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.08-5.04(m, 1H), 4.36-4.35 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.66-3.65 (m, 5H), 3.38-3.35 (m, 4H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.14-2.14(m, 1H).

[1112]

단계 12: 3-{5-[4-(5-{4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페녹시}펜틸)피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-다이온(예시적인 화합물 2)의 제조



[1113]

[1114]

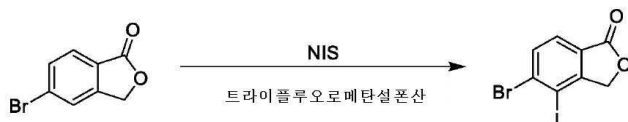
메틸 알코올(5ml)과 다이클로로메탄(1ml) 중의 3-(7-메톡시-1-옥소-5-피페라진-1-일-아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(89mg, 0.23mmol) 혼합물에 아세트산나트륨(102mg, 1.25mmol, 5 eq)을 한 번에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였고, 이어서, 5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]펜탄알 (100mg, 0.25mmol, 1 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 사이아노보로하이드라이드 나트륨(31mg, 0.50mmol, 2 eq) 및 아세트산(0.05ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었고, 목적하는 생성물이 형성되었다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔사를 분취 HPLC에 의해 정제하였다(칼럼: 페노메넥스 시너지(Phenomenex Synergi) C18 150 × 25 × 10 $\mu$ m; 이동상: [물(0.05%HC1)-아세트나이트릴]; B%: 35% 내지 55%, 7.8분). 3-[5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온(109.9mg, 0.14mmol, 56% 수율, 100% 순도, HCl 염)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 743.7 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.93 (s, 1H), 10.56-10.43 (m, 1H), 9.18-9.13 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 3H), 6.84-6.83 (d, *J* = 6.4Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.62-6.61(m, 2H), 6.55-6.52 (m, 3H), 6.28-6.26 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 5H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 4H), 3.10-3.02 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 5H), 1.43-1.41(m, 2H).

[1115]

**예시적인 화합물 3의 예시적인 합성:** 3-[5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-4-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온

[1116]

단계 1: 5-브로모-4-아이오도-3H-아이소벤조퓨란-1-온의 제조



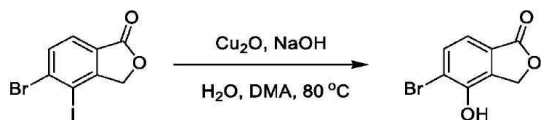
[1117]

[1118]

트라이클로로메탄설폰산(680g, 4.53mol, 400ml, 19.30 eq) 중의 5-브로모-3H-아이소벤조퓨란-1-온(50g, 234.71mmol, 1 eq) 용액에 1-아이오도피롤리딘-2,5-다이온(55.45g, 246.45mmol, 1.05 eq)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 15℃로 가온시키고, 16시간 동안 유지시켰다. TLC(석유 에터: 에틸 아세테이트 = 5:1)는 출발 물질이 남아있지 않고, 2개의 새로운 스팟(*R*<sub>f</sub> = 0.4, 0.5)이 형성되었다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 얼음물(1ℓ)에 붓고 나서, 황색 고체가 침전되었다. 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 물로 세척하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트(500ml)에 용해시키고, 얻어진 오렌지색 용액을 황산나트륨으로 건조시켰다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 황색 고체를 얻었다. 잔사를 에틸 아세테이트(50ml)와 함께 분쇄하고 나서, 여과하고, 에틸 아세테이트(10ml×2)로 세척하였다. 5-브로모-4-아이오도-3H-아이소벤조퓨란-1-온(40g, 118.02mmol, 50% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H).

[1119]

단계 2: 5-브로모-4-하이드록시-3H-아이소벤조퓨란-1-온의 제조



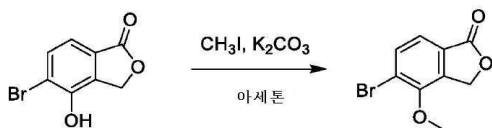
[1120]

[1121]

물(400ml)과 N,N-다이메틸아세트아마이드(200ml) 중의 5-브로모-4-아이오도-3H-아이소벤조퓨란-1-온(40g, 118.02mmol, 1 eq), 수산화나트륨(23.60g, 590.10mmol, 5 eq)의 혼합물에 아산화구리(3.38g, 23.60mmol, 2.4ml, 0.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 16시간 동안 유지하였다. TLC(석유 에터:에틸 아세테이트

트 = 1:1,  $R_f$  = 0.3)는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 1N 염산 용액(400ml)에 붓고 나서, 에틸 아세테이트(400ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 에틸 아세테이트(500ml)에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨(150ml), 염수(150ml)로 세척하고, 이어서, 황산나트륨으로 건조시켰다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 에틸 아세테이트(20ml)와 함께 분쇄하고 나서, 여과하고, 에틸 아세테이트(10ml)로 세척하여 고체를 제공하였다. 여과액을 추가로 농축시키고, 에틸 아세테이트와 함께 분쇄하였다. 5-브로모-4-하이드록시-3H-아이소벤조퓨란-1-온(14.5g, 60.15mmol, 50% 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.90 (s, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H).

[1122] 단계 3: 5-브로모-4-메톡시-3H-아이소벤조퓨란-1-온의 제조



[1123]

[1124] 아세톤(20ml) 중의 5-브로모-4-하이드록시-3H-아이소벤조퓨란-1-온(3g, 13.10mmol, 1 eq)의 혼합물에 아이오도메탄(17.5g, 123.29mmol, 7.7ml, 9.41 eq) 및 탄산칼륨(5.43g, 39.30mmol, 3 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 15시간 동안 교반하였다. TLC(에틸 아세테이트: 석유 에터 = 1:3,  $R_f$  = 0.37)는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 물(10ml)의 첨가에 의해 반응 혼합물의 반응을 중단시키고, 이어서, 에틸 아세테이트(20ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨(10ml×2)으로 세척하고 나서, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후 감압 하에 농축시켰다. 5-브로모-4-메톡시-3H-아이소벤조퓨란-1-온(2.9g, 11.93mmol, 91% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 4.00 (s, 3H).

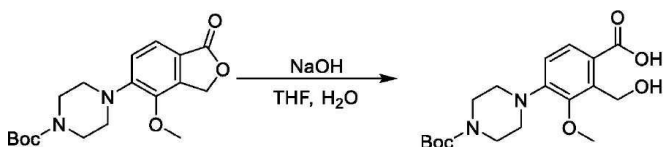
[1125] 단계 4: tert-부틸 4-(4-메톡시-1-옥소-3H-아이소벤조퓨란-5-일) 피페라진-1-카복실레이트의 제조



[1126]

[1127] 바이알을 5-브로모-4-메톡시-3H-아이소벤조퓨란-1-온(500mg, 2.06mmol, 1 eq), tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(383mg, 2.06mmol, 1 eq), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(188mg, 0.20mmol, 0.1 eq), XantPhos(119 mg, 0.20mmol, 0.1 eq), 인산칼륨(873mg, 4.11mmol, 2 eq) 및 다이옥산(5ml)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 퍼지하고, 100°C로 16시간 동안 가열하였다. TLC(에틸 아세테이트: 석유 에터 = 1:3)는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30ml)로 희석시키고, 물(30ml)로 세척하였다. 수층을 에틸 아세테이트(15ml×3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30ml)로 세척하였고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 조질의 물질을 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트:석유 에터 = 1:20 내지 1:6)에 의해 정제하였다. tert-부틸 4-(4-메톡시-1-옥소-3H-아이소벤조퓨란-5-일)피페라진-1-카복실레이트(700mg, 2.01mmol, 97% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 349.2  $[\text{M}+1]^+$ .

[1128] 단계 5: 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-(하이드록실메틸)-3-메톡시-벤조산의 제조

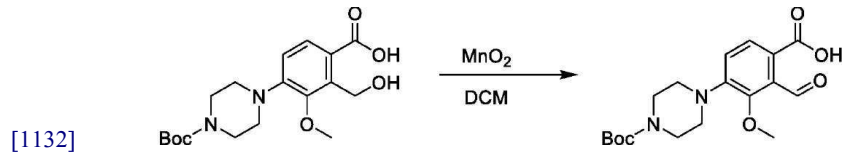


[1129]

[1130] 테트라하이드로퓨란(4ml)과 물(4ml) 중의 tert-부틸 4-(4-메톡시-1-옥소-3H-아이소벤조퓨란-5-일)피페라진-1-카복실레이트(700mg, 2.01mmol, 1 eq) 용액에 수산화나트륨(401mg, 10.05mmol, 5 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(에틸 아세테이트: 석유 에터 = 1:2)는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 혼합물을 수성 염산(1 M)을 이용하여 pH = 4로 조절하고, 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하였다.

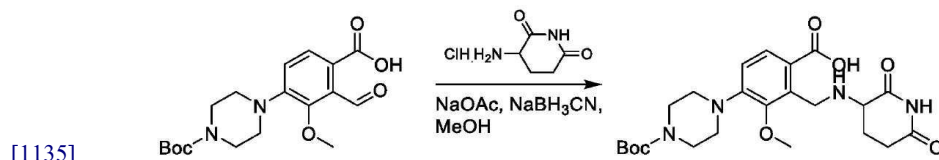
유기층을 염수(20ml)로 세척하였고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 조질 물질은 추가로 정제하지 않았다. 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-(하이드록시메틸)-3-메톡시-벤조산(700mg, 조질)을 황색 고체로서 얻었다.

[1131] 단계 6: 4-(4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-2-폼일-3-메톡시벤조산의 제조



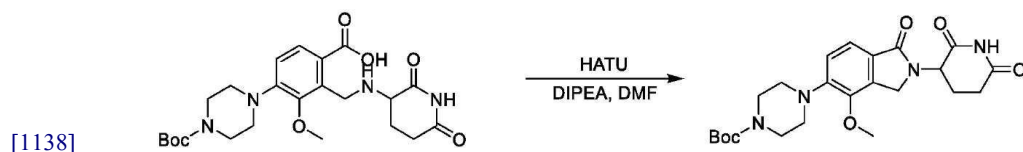
[1133] 다이클로로메탄(10ml) 중의 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-(하이드록시메틸)-3-메톡시-벤조산(700mg, 1.91mmol, 1 eq) 용액에 이산화망간(2.49g, 28.66mmol, 15 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(다이클로로메탄: 메탄올 = 20:1)는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 혼합물을 다이클로로메탄(10ml)으로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 역과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(다이클로로메탄: 메탄올 = 100:1 내지 60:1)에 의해 정제하였다. 4-(4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-2-폼일-3-메톡시벤조산(300mg, 0.82mmol, 43% 수율)을 연한 황색 고체로서 얻었다.

[1134] 단계 7: 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-[(2,6-다이옥소-3-피페리딘)아미노]메틸]-3-메톡시-벤조산의 제조



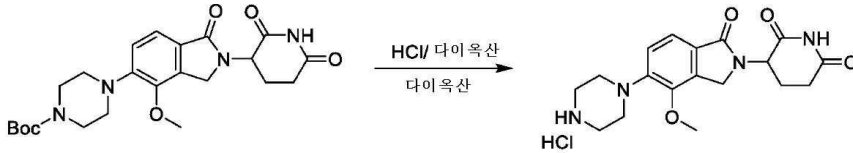
[1136] 메탄올(2ml) 및 다이클로로메탄(4ml) 중의 3-아미노피페리딘-2,6-다이온(135mg, 0.82mmol, 1 eq, HCl 염)의 혼합물에 아세트산나트륨(270mg, 3.29mmol, 4 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반시키고, 이어서, 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-폼일-3-메톡시-벤조산(300mg, 0.82mmol, 1 eq)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 나트륨 사이아노보로하이드라이드(103mg, 1.65mmol, 2 eq)를 첨가하였고, 혼합물을 추가로 40분 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 혼합물을 수성 염산 용액(1 M)을 이용하여 pH = 4 내지 5로 조절하고, 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 조질의 생성물은 추가로 정제하지 않았다. 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-[(2,6-다이옥소-3-피페리딘)아미노]메틸]-3-메톡시-벤조산(400mg, 조질)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 477.1 [M+1]<sup>+</sup>.

[1137] 단계 8: tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소-3-피페리딘)-4-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-5-일]피페라진-1-카복실레이트의 제조



[1139] 다이메틸폼아마이드(5ml) 중의 4-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-[(2,6-다이옥소-3-피페리딘)아미노]메틸]-3-메톡시-벤조산(400mg, 0.84mmol, 1 eq)의 용액에 o-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(383mg, 1.01mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 용액을 10분 동안 교반하고, 이어서 N,N-다이아이소프로필에틸아민(325mg, 2.52mmol, 3 eq)을 첨가하였다. 용액을 20℃에서 20분 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 용액을 에틸 아세테이트(40ml)로 희석시키고, 물(30ml×5) 및 염수(40ml)로 세척한다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소-3-피페리딘)-4-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-5-일] 피페라진-1-카복실레이트(400mg, 조질)를 연한 황색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 459.1 [M+1]<sup>+</sup>.

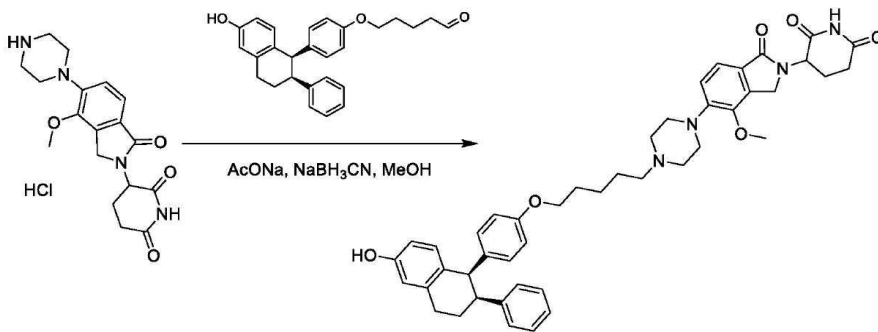
[1140] 단계 9: 3-(4-메톡시-1-옥소-5-피페라진-1-일-아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온의 제조



[1141]

[1142] 다이옥산(2ml) 중의 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소-3-피페리딘)-4-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-5-일] 피페라진-1-카복실레이트(400mg, 0.87mmol, 1 eq)의 혼합물에 다이옥산 중의 염산(4M, 4ml, 18.34 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 10분 동안 교반하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 3-(4-메톡시-1-옥소-5-피페라진-1-일-아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(350mg, 조질, HCl 염)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 359.1 [M+1]<sup>+</sup>.

[1143] 단계 10: 3-[5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일] 페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-4-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온(예시적인 화합물 3)의 제조

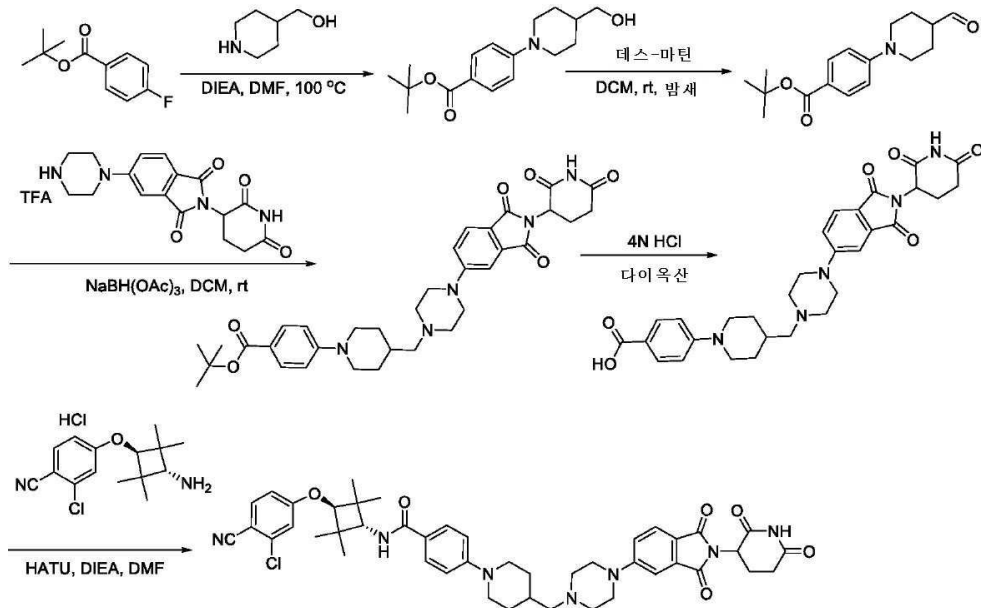


[1144]

[1145] 다이클로로메탄(4ml)과 메탄올(1ml) 중의 3-(4-메톡시-1-옥소-5-피페라진-1-일-아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(100mg, 0.25mmol, 1 eq, HCl 염)의 혼합물에 아세트산나트륨(83mg, 1.01mmol, 4 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]펜탈알(101mg, 0.25mmol, 1.00 eq)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 나트륨 사이아노보로하이드라이드(31mg, 0.51mmol, 2 eq)을 혼합물에 첨가하였고 40분 동안 교반을 유지하였다. LCMS 및 TLC(다이클로로메탄:메탄올 = 10:1)는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조질의 생성물을 분취-TLC(다이클로로메탄:메탄올 = 10:1)에 의해 정제하였다. 3-[5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-4-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온(55mg, 0.07mmol, 29% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (ESI)  $m/z$ : 743.3 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.96 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.39 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.25 - 6.98 (m, 4H), 6.83 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 6.72 - 6.43 (m, 5H), 6.26 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 5.06 (dd,  $J=5.0, 13.2$  Hz, 1H), 4.56 - 4.11(m, 3H), 3.94 - 3.70 (m, 5H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 2.77 (m, 8H), 2.64-2.55 (m, 5H), 2.46 - 2.26 (m, 2H), 2.16 - 1.94(m, 2H), 1.80 - 1.22 (m, 7H).

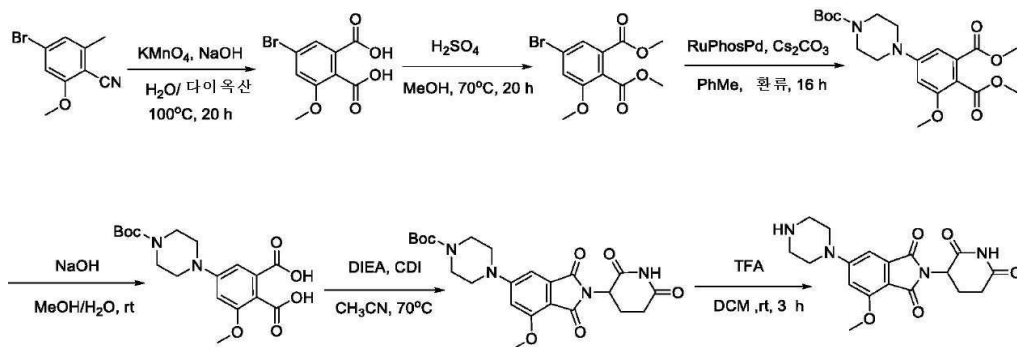
[1146] B. 예시적인 안드로젠 수용체 결합 모이어티 기반 화합물에 대한 예시적인 합성 반응식

[1147] 일반적 합성 반응식 B-1



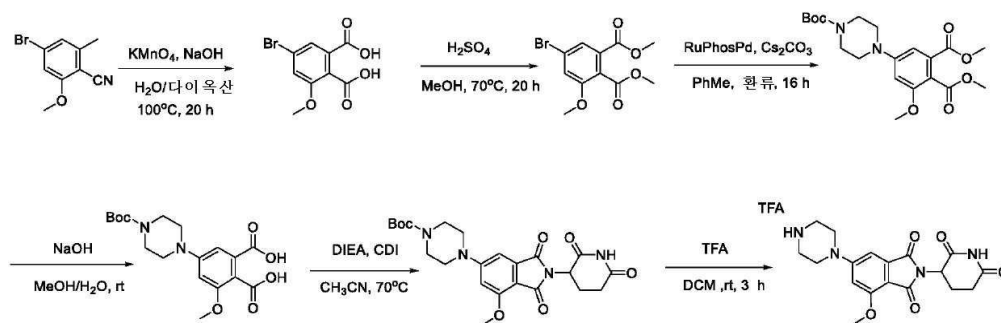
[1148]

[1149] 일반적 합성 반응식 B-2

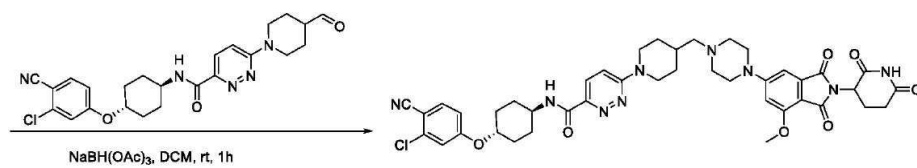


[1150]

[1151] 예시적인 화합물 32에 대한 예시적인 합성 반응식:



[1152]



[1153]

1. 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-다이카복실산의 합성

[1154]

100ml 등근 바닥 플라스크에 4-브로모-2-메톡시-6-메틸벤조나이트릴(800mg, 3.54mmol, 1.00 당량), 물(10ml), 수산화나트륨(708mg, 17.70mmol, 5.00 당량), KMnO<sub>4</sub>(1.12g, 7.09mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 얻어진 용액을 16시간

동안 100℃에서 오일욕에서 교반하였다. 고체를 여과시켰다. 염산(2mol/l)을 이용하여 용액의 pH 값을 3으로 조절하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(15ml×3)으로 추출하였고, 수성상을 합쳤다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트/메탄올 = 10:1(15ml×3)로 추출하고, 유기층을 합하고, 감압 하에 오븐에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이는 330mg(34%)의 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-다이카복실산을 백색 고체로서 초래하였다.

[1155] **2. 1,2-다이메틸 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-다이카복실레이트의 합성**

[1156] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-다이카복실산(330mg, 1.20mmol, 1.00 당량), 메탄올(20ml), 황산(5ml)을 넣는다. 얻어진 용액을 16시간 동안 70℃에서 오일욕에서 교반하였다. 얻어진 용액을 물(40ml)로 희석시켰다. 탄산나트륨을 이용하여 용액의 pH 값을 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(30ml×3)로 추출하고 나서, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:10)를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 340mg(93%) 1,2-다이메틸 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-다이카복실레이트를 백색 고체로서 초래하였다.

[1157] LC-MS (ES+): m/z 302.85 [MH+],  $t_R$  = 0.906분(2.0분 실행).

[1158] **3. 1,2-다이메틸-5-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]-3-메톡시벤젠-1,2-다이카복실레이트의 합성**

[1159] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 1,2-다이메틸 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-다이카복실레이트(300mg, 0.99mmol, 1.00 당량), tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(277mg, 1.49mmol, 1.50 당량), RuphosPd (39mg, 0.05mmol, 0.05 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (978mg, 3.00mmol, 3.00 당량), 톨루엔(15ml)을 넣었다. 얻어진 용액을 12시간 동안 100℃에서 오일욕에서 교반하였다. 얻어진 용액을 물(30ml)로 희석시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(30ml×3)로 추출하고 나서, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/에틸 아세테이트(10:1)를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 340mg(84%)의 1,2-다이메틸 5-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]-3-메톡시벤젠-1,2-다이카복실레이트를 밝은 황색 오일을 초래하였다.

[1160] LC-MS (ES+): m/z 409.05 [MH+],  $t_R$  = 0.963분(2.0분 실행).

[1161] **4. 5-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]-3-메톡시벤젠-1,2-다이카복실산의 합성**

[1162] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 1,2-다이메틸 5-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]-3-메톡시벤젠-1,2-다이카복실레이트(340mg, 0.83mmol, 1.00 당량), 메탄올/H<sub>2</sub>O/THF(8ml), 소듐올(sodiumol)(100mg, 2.50mmol, 3.00 당량)을 넣었다. 얻어진 용액을 12시간 동안 25℃에서 교반하였다. 얻어진 용액을 물(30ml)로 희석시켰다. 염산(2mol/l)을 이용하여 용액의 pH 값을 8로 조절하였다. 시트르산 일수화물을 사용하여 pH를 3으로 조절하였다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(30ml×3)로 추출하고 나서, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 이는 300mg(95%)의 5-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]-3-메톡시벤젠-1,2-다이카복실산을 무색 오일로서 초래하였다.

[1163] LC-MS (ES+): m/z 306.95 [MH+],  $t_R$  = 0.853분(2.0분 실행).

[1164] **5. tert-부틸-4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카복실레이트의 합성**

[1165] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(7-메톡시-1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-2-벤조퓨란-5-일)피페라진-1-카복실레이트(260mg, 0.72mmol, 1.00 당량), 3-아미노피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(153.6mg, 0.93mmol, 1.30 당량), 피리딘(10ml)을 넣었다. 얻어진 용액을 4시간 동안 120℃에서 오일욕에서 교반하였다. 얻어진 용액을 물(30ml)로 희석시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(30ml×3)로 추출하고 나서, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(100:1)을 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 280mg(83%)의 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카복실레이트를 황색 고체로서 생성하였다.

[1166] LC-MS (ES+): m/z 417.05 [MH+],  $t_R$  = 0.852분(2.0분 실행).

[1167] **6. 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 합성**

[1168] 50ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카복실레이트(270mg, 0.57mmol, 1 당량), 다이클로로메탄(6ml, 0.07mmol,

0.124 당량), TFA(2ml, 0.02mmol, 0.031 당량)를 넣었다. 얻어진 용액을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 갈색 오일로 농축시켰다.

[1169] LC-MS (ES+): m/z 373.05 [MH+],  $t_R = 0.155$ 분(2.0분 실행).

[1170] 7. 6-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일)메틸]피페리딘-1-일]-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카복스아마이드의 합성

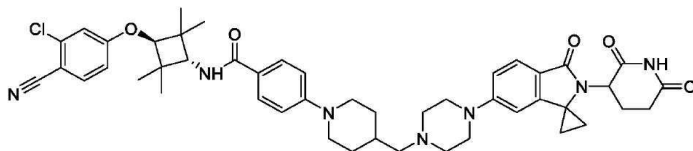
[1171] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 2,2,2-트라이플루오로아세트알데하이드; 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-1,3-다이온(130mg, 0.28mmol, 1.078 당량), 다이클로로메탄(10ml, 0.12mmol), 6-(4-폼일피페리딘-1-일)-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카복스아마이드(120mg, 0.26mmol, 1 당량), NaBH(OAc)<sub>3</sub>(163.4mg, 0.77mmol, 3.006 당량)를 넣었다. 얻어진 용액을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(30ml)으로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 H<sub>2</sub>O(30ml×3)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/에틸 아세테이트(3:1)를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 조질의 생성물을 다음의 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5μm, 19\*150mm; 이동상, 물(10mmol/l NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 및 아세트나이트릴(43%의 상 B, 8분에 최대 65%); 검출기, uv. 이는 70mg (33.11%)의 6-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일)메틸]피페리딘-1-일]-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카복스아마이드를 황색 고체로서 생성하였다.

[1172] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.04(s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 3H), 4.93-3.85 (m, 4H), 3.35-3.33 (m, 5H), 3.07 - 2.81(m, 3H), 2.51(s, 3H), 2.27 -2.1(m, 2H), 2.09 -2.01(m, 2H), 2.00 - 1.49 (m, 11H), 1.23 - 1.11(m, 3H); LC-MS (ES+): m/z 824.25/826.25 [MH+],  $t_R = 182$ 분(3.0분 실행).

[1173] 화학식: C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>7</sub> [823.32/825.32]

[1174] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 46.

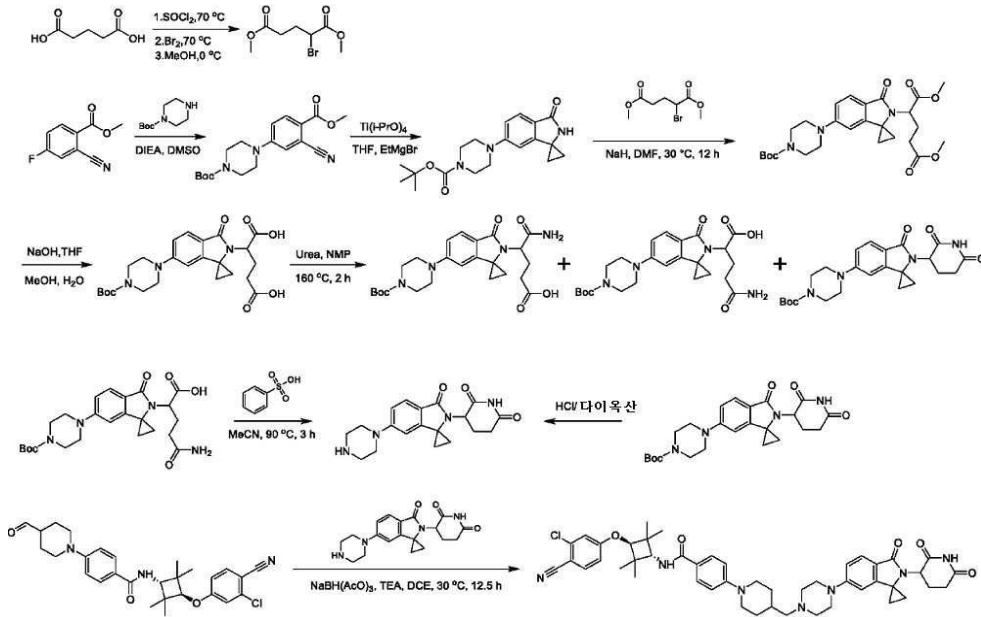
[1175] 예시적인 화합물 34의 예시적인 합성:



[1176]

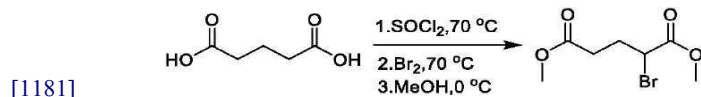
[1177] rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2'-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3'-옥소스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-6'-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드

[1178] 합성 반응식:



[1179]

[1180] 단계 1: 다이메틸 2-브로모펜타다이오에이트의 합성



[1181]

[1182] 클로로폼(90ml) 중의 글루타르산(30g, 227.07mmol, 1 eq) 용액에 염화티오닐(59g, 499.56mmol, 36ml, 2.2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 액체 브로민(36.29g, 227.07mmol, 1 eq)을 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 메탄올(58g, 1.82mol, 73ml, 8 eq)을 혼합물에 0°C에서 적가하였다. LCMS로 목적하는 생성물을 검출하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(150ml ×3)로 추출하였고, 포화 수성 중탄산나트륨(200ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 C18 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴: 물 = 1:0 내지 1:1)로 정제하였다. 다이메틸 2-브로모펜타다이오에이트(4g+20 g(조질), 16.73mmol, 7% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

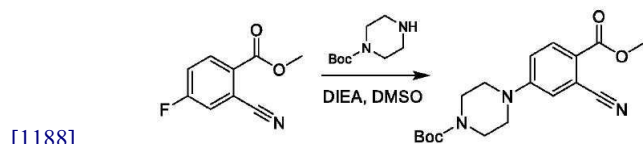
[1183] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 241.0[M+1]<sup>+</sup>.

[1184] 화학식: C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>4</sub>, 분자량: 239.06

[1185] <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DCC13) δ: 4.39 - 4.36 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.44 - 2.34(m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H).

[1186] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 11.

[1187] 단계 2: tert-부틸 4-(3-사이아노-4-(메톡시카보닐) 페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1188]

[1189] 다이메틸설폭사이드(100ml) 중의 메틸 2-사이아노-4-플루오로-벤조에이트(10g, 55.82mmol, 1 eq), tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(12.48g, 66.98mmol, 1.2 eq) 용액에 다이아소프로필에틸아민(28.86g, 223.28mmol, 4 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에터: 에틸 아세테이트 = 3:1)는 메틸 2-사이아노-4-플루오로-벤조에이트가 소모되고, 목적하는 생성물이 검출되었다는 것을 나타낸다. 혼합물을 물(50ml)에 붓고 나서, 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 건조시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에터: 에틸 아세테이트 = 10:1 내지 3:1)에 의해 정제하였다. tert-부틸 4-(3-사이아노-4-

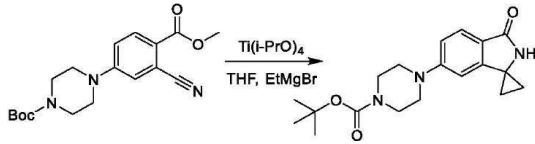
메톡시카보닐-페닐)피페라진-1-카복실레이트(18g, 52.11mmol, 93% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1190]

화학식:  $C_{18}H_{23}N_3O_4$ , 분자량: 345.39.

[1191]

**단계 3: tert-부틸 4-(1'-옥소스피로[사이클로프로판-1,3'-아이소인돌린]-5'-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성**



[1192]

[1193]

테트라하이드로퓨란(200ml)을 첨가하였다. 테트라아이소프로필 티타네이트(17.77g, 62.54mmol, 1.2 eq) 중의 tert-부틸 4-(3-시아노-4-메톡시카보닐-페닐)피페라진-1-카복실레이트(18g, 52.11mmol, 1 eq) 용액 및 테트라하이드로퓨란(2M, 52.11ml, 2 eq) 중의 에틸 브로민화마그네슘 용액을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에터: 에틸 아세테이트 = 1:1)는 tert-부틸 4-(3-시아노-4-메톡시카보닐-페닐)피페라진-1-카복실레이트가 소모되고, 목적하는 생성물이 검출되었다는 것을 나타내었다. 혼합물을 포화 수성 염화암모늄(150ml)에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100ml×3)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(30ml)와 함께 분쇄하고, 여과시켰다. tert-부틸 4-(1'-옥소스피로[사이클로프로판-1,3'-아이소인돌린]-5'-일)피페라진-1-카복실레이트(6g, 17.47mmol, 33% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1194]

화학식:  $C_{19}H_{25}O_3N_3$ , 분자량: 343.42

[1195]

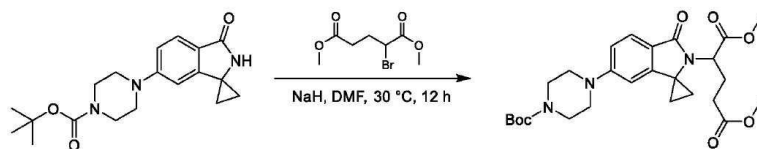
$^1H$  NMR: (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.75 - 7.73 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.97 - 6.95 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.41(s, 1H), 3.61 - 3.58 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H), 3.28 - 3.25 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H), 1.56 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.38 - 1.36 (m, 2H).

[1196]

HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 25.

[1197]

**단계 4: 다이메틸 2-[6'-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-3'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일]펜탄다이오에이트의 합성**



[1198]

[1199]

20개 배치를 병행:

[1200]

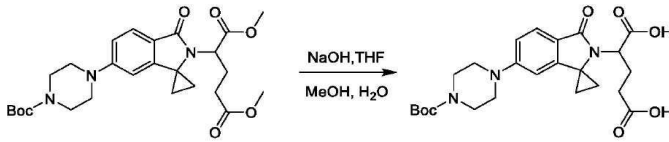
다이메틸폼아마이드(2ml) 중의 tert-부틸 4-(1'-옥소스피로[사이클로프로판-1,3'-아이소인돌린]-5'-일)피페라진-1-카복실레이트(100mg, 0.29mmol, 1 eq) 및 다이메틸 2-브로모펜탄다이오에이트(104mg, 0.44mmol, 1.5 eq) 용액에 수소화나트륨(35mg, 0.88mmol, 광유 중 60%, 3 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 12시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에터: 에틸 아세테이트 = 1:1)는 30%의 tert-부틸 4-(1'-옥소스피로[사이클로프로판-1,3'-아이소인돌린]-5'-일)피페라진-1-카복실레이트가 소모되었다는 것을 나타내었다. 20종의 반응 혼합물을 50ml의 염수에 붓고, 에틸 아세테이트(30ml×2)로 추출하고 나서, 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에터/에틸 아세테이트 = 3/1 내지 1/1)에 의해 정제하였다. 다이메틸 2-[6'-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-3'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일]펜탄다이오에이트(200mg, 0.40mmol, 회수한 출발 물질에 대해 보정된 10% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. 또한 tert-부틸 4-(1'-옥소스피로[사이클로프로판-1,3'-아이소인돌린]-5'-일)피페라진-1-카복실레이트(675mg)를 단리시켰다.

[1201]

화학식:  $C_{26}H_{35}N_3O_7$ , 분자량: 501.57

[1202]

**단계 5: 2-[6'-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-3'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일]펜탄다이오에이트의 합성**



[1203]

[1204]

테트라하이드로푸란(5ml)과 메탄올(5ml) 중의 다이메틸 2-[6'-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-3'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일]펜탄다이오에이트(800mg, 1.59mmol, 1 eq)의 용액에 물(3ml) 중의 수산화나트륨(255mg, 6.38mmol, 4 eq)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었고, 목적하는 MS가 검출되었다는 것을 나타내었다. 다른 배취와 함께 혼합물을 20ml의 물에 부었고, 2.0 N의 염산을 이용하여 pH를 3.0로 조절하고, 이어서, 에틸 아세테이트(30ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서, 진공 하에 농축하였다. 2-[6'-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-3'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일]펜탄다이온산(740mg, 1.56mmol, 97% 수율)을 회백색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 직접 사용하였다.

[1205]

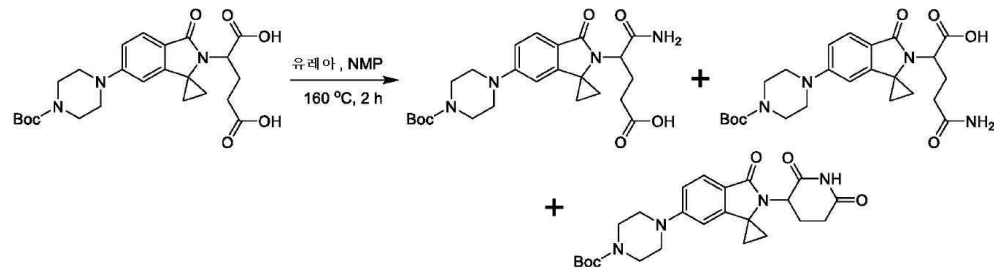
LCMS: MS (ESI)  $m/z$ : 474.3[M+1]<sup>+</sup>.

[1206]

화학식: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, 분자량: 473.52

[1207]

단계 6: 5-아미노-4-[6'-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-3'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일]-5-옥소-펜탄산; 5-아미노-2-[6'-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-3'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일]-5-옥소-펜탄산 및 tert-부틸 4-[2'-(2,6-다이옥소-3-피페리딘)-1'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,3'-아이소인돌린]-5'-일]피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1208]

[1209]

1-메틸-2-피페리딘온(4ml) 중의 2-[6'-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-3'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일]펜탄다이온산(400mg, 0.85mmol, 1 eq) 및 유레아(253mg, 4.22mmol, 5 eq) 혼합물을 160℃로 가열하고, 160℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적하는 MS 신호를 갖는 2개의 피크를 나타내었다. 다른 배취와 함께 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 반-분취 역상 HPLC(칼럼: 보스턴 그린(Boston Green) ODS 150\*30 5μm; 이동상: [물(0.225% 폼산)-아세트나이트릴]; B%: 35%-45%, 10분)에 의해 추가로 정제하였다. 2종의 아이소머 모노-아마이드 5-아미노-4-[6'-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-3'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일]-5-옥소-펜탄산 및 5-아미노-2-[6'-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-3'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일]-5-옥소-펜탄산은 각각 170mg, 0.36mmol, 42% 수율 및 90mg, 0.19mmol, 22% 수율로 얻었다. 이는 2개 이성질체가 구조에 대응한다는 것을 결과적으로 확인하지 못하였다. 또한 tert-부틸 4-[2'-(2,6-다이옥소-3-피페리딘)-1'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,3'-아이소인돌린]-5'-일]피페라진-1-카복실레이트(90mg, 0.20mmol, 23% 수율)를 회백색 고체로서 단리시켰다.

[1210]

LCMS: 모노-아마이드 생성물 1: MS (ESI)  $m/z$ : 473.1[M+1]<sup>+</sup>, 모노-아마이드 생성물 2: MS (ESI)  $m/z$ : 473.1[M+1]<sup>+</sup>, 이미드 생성물 3: MS (ESI)  $m/z$ : 455.1[M+1]<sup>+</sup>.

[1211]

화학적 화학식 모노-아마이드 생성물 1: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, 분자량: 472.53.

[1212]

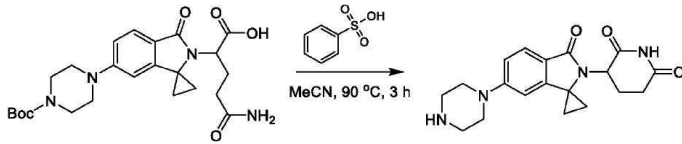
화학적 화학식 모노-아마이드 생성물 2: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, 분자량: 472.53.

[1213]

화학적 화학식 이미드 생성물: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 분자량: 454.52.

[1214]

단계 7a: 단계 6의 모노-아마이드 생성물 1로부터의 3-(3'-옥소-6'-피페라진-1-일-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성



[1215]

[1216]

아세트나이트릴(15ml) 중의 5-아미노-2-[6'-(4-tert-부톡시카보닐피페라진-1-일)-3'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일]-5-옥소-펜탄산(190mg, 0.40mmol, 1 eq, 상기로부터 처음 용리된 모노-아마이드 생성물)의 혼합물에 벤젠설폰산(114mg, 0.72mmol, 1.80 eq)을 한 번에 25℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물이 주요 피크라는 것을 나타내었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 반-분취 역상 HPLC(칼럼: 보스톤 그린(Boston Green) ODS 150\*30 5 $\mu$ m; 이동상: [물(0.225% 폼산)-아세트나이트릴]; B%: 1%-27%, 10분)에 의해 정제하였다. 생성물 3-(3'-옥소-6'-피페라진-1-일-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일)피페리딘-2,6-다이온(55mg, 0.14mmol, 34% 수율, 벤젠 설폰산염)을 갈색 고체로서 얻었다.

[1217]

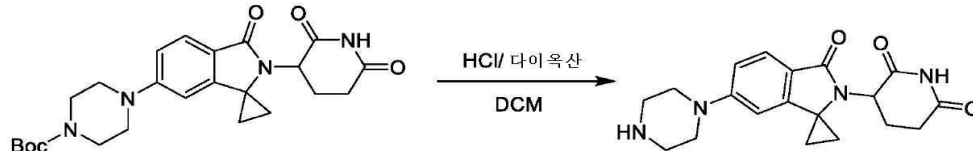
LCMS: EW4875-628-P1B, MS (ESI)  $m/z$ : 355.1[M+1]<sup>+</sup>.

[1218]

화학식: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 분자량: 354.40.

[1219]

단계 7b: 단계 6의 이미드 생성물 3-(3'-옥소-6'-피페라진-1-일-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성



[1220]

[1221]

다이클로로메탄(5ml) 중의 tert-부틸 4-[2'-(2,6-다이옥소-3-피페리딘)-1'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,3'-아이소인돌린]-5'-일]피페라진-1-카복실레이트(90mg, 0.20mmol, 1 eq) 혼합물에 염산(다이옥산에서 4M, 2.5ml, 50 eq)을 한 번에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물이 주요 피크라는 것을 나타내었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조질 고체인 생성물 3-(3'-옥소-6'-피페라진-1-일-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일)피페리딘-2,6-다이온(70mg, 0.18mmol, 90% 수율, 염산)을 갈색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1222]

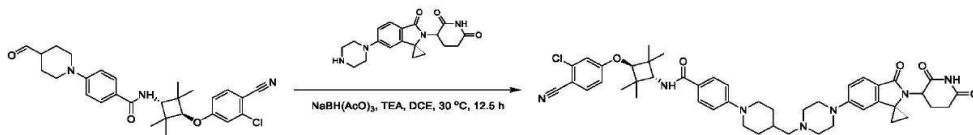
LCMS: MS (ESI)  $m/z$ : 355.1[M+1]<sup>+</sup>.

[1223]

화학식: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 분자량: 354.40

[1224]

단계 8: N-[3-(3-클로로-4-사이아노-페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸-사이클로뷰틸]-4-[4-[4-[2'-(2,6-다이옥소-3-피페리딘)-1'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,3'-아이소인돌린]-5'-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딘]벤즈아마이드의 합성



[1225]

[1226]

1,2-다이클로로에탄(3ml) 중의 N-[3-(3-클로로-4-사이아노-페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸-사이클로뷰틸]-4-(4-폴일-1-피페리딘)벤즈아마이드(63mg, 0.12mmol, 1 eq) 용액에 트라이에틸아민(38mg, 0.38mmol, 3 eq) 및 3-(3'-옥소-6'-피페라진-1-일-스피로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2'-일)피페리딘-2,6-다이온(50mg, 0.12mmol, 1 eq, 염소)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 30분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(54 mg, 0.25mmol, 2 eq)를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었고, 목적하는 MS가 검출될 수 있다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용액을 제거하였다. 잔사를 반-분취 역상 HPLC(칼럼: 페노메넥스 시너지(Phenomenex Synergi) C18 150\*25\*10 $\mu$ m; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 40%-70%, 10분)에 의해 정제하여 N-[3-(3-클로로-4-사이아노-페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸-사이클로뷰틸]-4-[4-[4-[2'-(2,6-다이옥소-3-피페리딘)-1'-옥소-스피로[사이클로프로판-1,3'-아이소인돌린]

-5'-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딜]벤즈아마이드(17.8mg, 0.02mmol, 16% 수율, 98% 순도)를 백색 고체로서 제공하였다.

[1227] LCMS: MS (ESI)  $m/z$ : 932.3 [M+1]<sup>+</sup>.

[1228] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.74(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.21(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J*=9.2, 17.6 Hz, 4H), 6.73 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.06 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J*=12.4 Hz, 3H), 3.32 - 3.29 (m, 9H), 2.80 (t, *J*=12.0 Hz, 3H), 2.59 - 2.54(m, 4H), 2.22 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.81(d, *J*=10.3 Hz, 4H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.31(m, 2H), 1.25 - 1.17 (s, 8H), 1.13 (s, 6H).

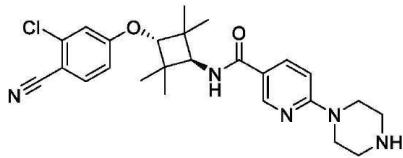
[1229] 화학식: C<sub>47</sub>H<sub>54</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>, 분자량: 832.43.

[1230] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 54.

[1231] C. 이미드 등배전자체인 예시적인 안드로젠 수용체 결합 모이어티 기반 화합물에 대한 예시적인 합성 반응식

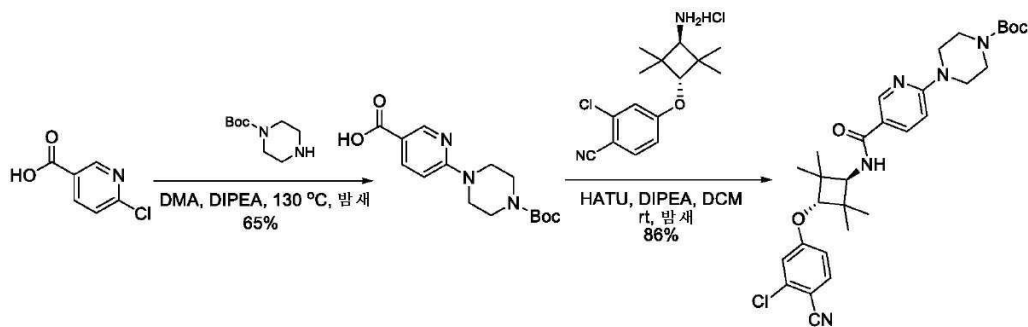
[1232] 일반적 합성 반응식 C-1

[1233] 빌딩 블록 N-((1*r*,3*r*)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(피페라진-1-일)니코틴아마이드의 합성

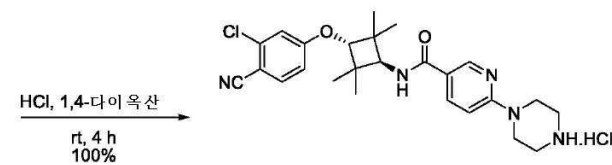


[1234]

[1235] 합성 반응식

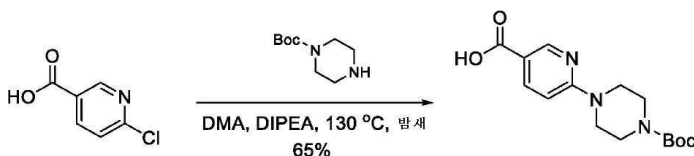


[1236]



[1237] 단계 1: 6-(4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일)니코틴산의 합성

[1238]



[1239]

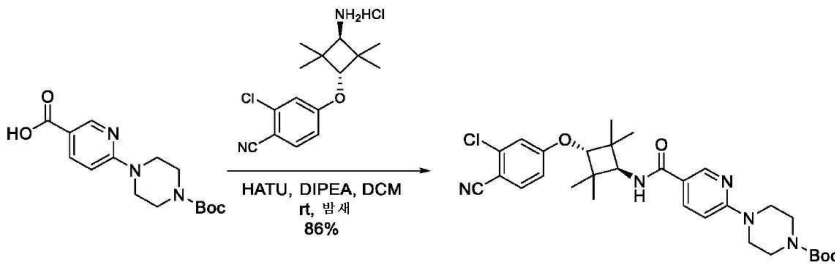
6-클로로니코틴산(1.6g, 10.0mmol)을 N,N-다이메틸아세트아마이드(15ml)에 용해시키고, tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(1.9g, 10.0mmol) 및 에틸다이아이소프로필아민(2.6g, 20mmol)을 이에 첨가한 후에 130°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔사에 1 M 수성 NaOH 용액(10ml)을 첨가한 후에, CHCl<sub>3</sub>(50ml)로 세척하였다. 1 M 염산의 첨가에 의해 수층의 pH를 대략 6 내지 7로 조절하고, CHCl<sub>3</sub>(50ml×3)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔

칼럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 6-(4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일)니코틴산 (2.0g, 65 % 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1240] LC-MS(애질런트(Agilent) LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지(Waters X-Bridge) C18(50mm\*4.6mm\*3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0ml/분; 이동상: 1.6분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 83.17%임, Rt = 1.312분; MS 계산치: 307.15; MS 실측치: 308.2[M+H]<sup>+</sup>.

[1241] 화학식: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 분자량: 307.34.

[1242] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1243]

[1244] 다이클로로메탄(20ml) 중의 6-(4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일)니코틴산(614mg, 2.0mmol), 4-((1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시)-2-클로로벤조나이트릴 하이드로클로라이드(630mg, 2.0mmol), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(1.1g, 3.0mmol)와 에틸다이아 이소프로필아민(516mg, 4.0mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(50ml)을 첨가하고, 다이클로로메탄 (50ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50ml×2)에 의해 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(석유 에터/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸 카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(977mg, 86% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

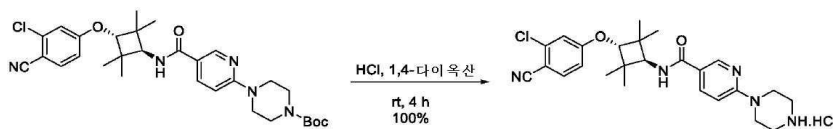
[1245] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm\*4.6mm\*3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 1.6분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 88.26%임, Rt = 2.161분; MS 계산치: 567.26; MS 실측치: 568.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1246] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.43 (9H, s), 3.42-3.44(4H, m), 3.60-3.63 (4H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.31 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.64(1 H, d, J = 2.4 Hz).

[1247] 화학식: C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 분자량: 568.11.

[1248] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 38.

[1249] 단계 3: N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(피페라진-1-일)니코틴 아마이드 하이드로클로라이드의 합성



[1250]

[1251] HCl/1,4-다이옥산(10ml) 중의 tert-부틸 4-(5-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사

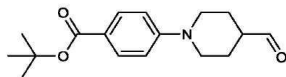
이클로부틸 카바모일)피페리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(405mg, 0.7mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(피페라진-1-일)니코틴아마이드 하이드로클로라이드(353mg, 100 % 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[1252] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm\*4.6mm\*3.5 $\mu$ m); 칼럼 온도: 40 $^{\circ}$ C; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 1.6분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). Rt = 1.791분; MS 계산치:467.21; MS 실측치: 468.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1253] 화학식: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 분자량: 504.45

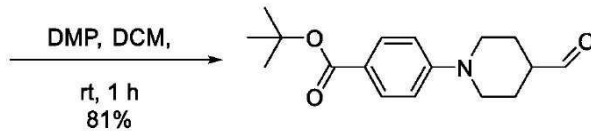
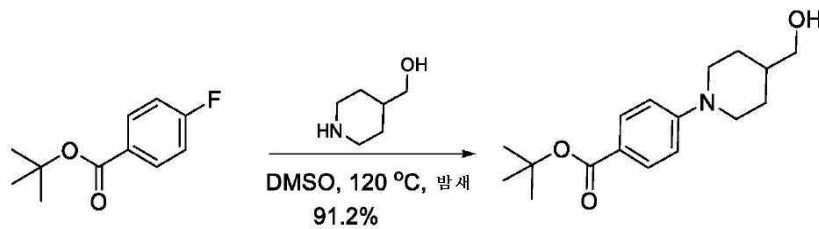
[1254] 일반적 합성 반응식 C-2

[1255] 빌딩 블록 tert-부틸 4-(4-폼일피페리딘-1-일)벤조에이트의 합성



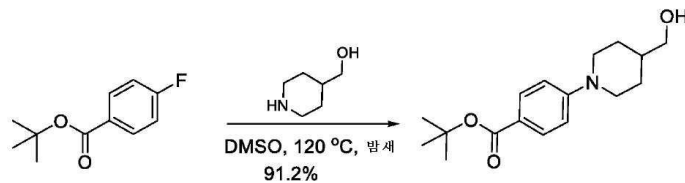
[1256]

[1257] 합성 반응식:



[1258]

[1259] 단계 1: tert-부틸 4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트의 합성



[1260]

[1261] DMSO(100ml) 중의 tert-부틸 4-플루오로벤조에이트(23g, 0.12mmol) 용액에 피페리딘-4-일메탄올(40.5g, 0.35mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120 $^{\circ}$ C로 밤새 질소 하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물(50ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트(20ml\*3)로 추출하였다. 유기층 염수(15ml\*3)로 세척하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, CC(PE/EA = 10:1)에 의해 정제하여 화합물 tert-부틸 4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트(31g, 91.2%)를 백색 고체로서 제공하였다.

[1262] LCMS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm\*4.6mm\*3.5 $\mu$ m); 칼럼 온도: 40 $^{\circ}$ C; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)] 내지 1.6분에 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)], 이어서, 2.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)]로 그리고 0.7분 동안 이 조건 하에 채움). 순도는 99.57%임, Rt = 2.035분; MS 계산치: 291.2; MS 실측치: 292.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1263] HPLC (애질런트 HPLC 1200, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(150mm\*4.6mm\*3.5 $\mu$ m); 칼럼 온도: 40 $^{\circ}$ C; 유속: 1.0ml/

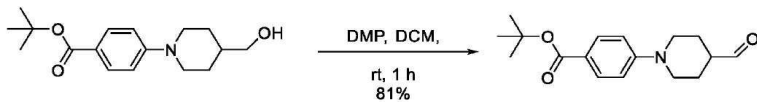
분; 이동상: 10분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 93.27%임, Rt = 9.542분.

[1264] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29-1.40 (2H, m), 1.49 (1H, d, J = 5.4 Hz), 1.57 (9H, s), 1.70-1.75 (1H, m), 1.82 (2H, d, J = 12.8 Hz), 2.80-2.87 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.87-3.90 (2H, m), 6.85 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.84(2H, d, J = 9.2 Hz).

[1265] 화학식: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>, 분자량: 291.39.

[1266] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 25.

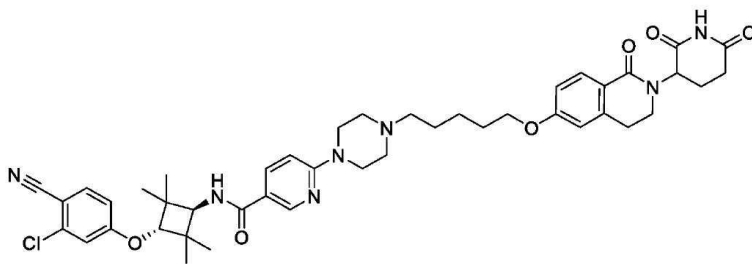
[1267] 단계 2: tert-부틸 4-(4-폼일피페리딘-1-일)벤조에이트의 합성



[1268]

[1269] 다이클로로메탄(20ml) 중의 tert-부틸 4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트(300mg, 1.03mmol) 용액에 데스-마틴 페리오디난(1.31g, 3.09mmol)을 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반 하였다. 이어서, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 화합물 tert-부틸 4-(4-폼일피페리딘-1-일)벤조에이트(240mg, 81%)를 연한 황색 고체로서 제공하였다.

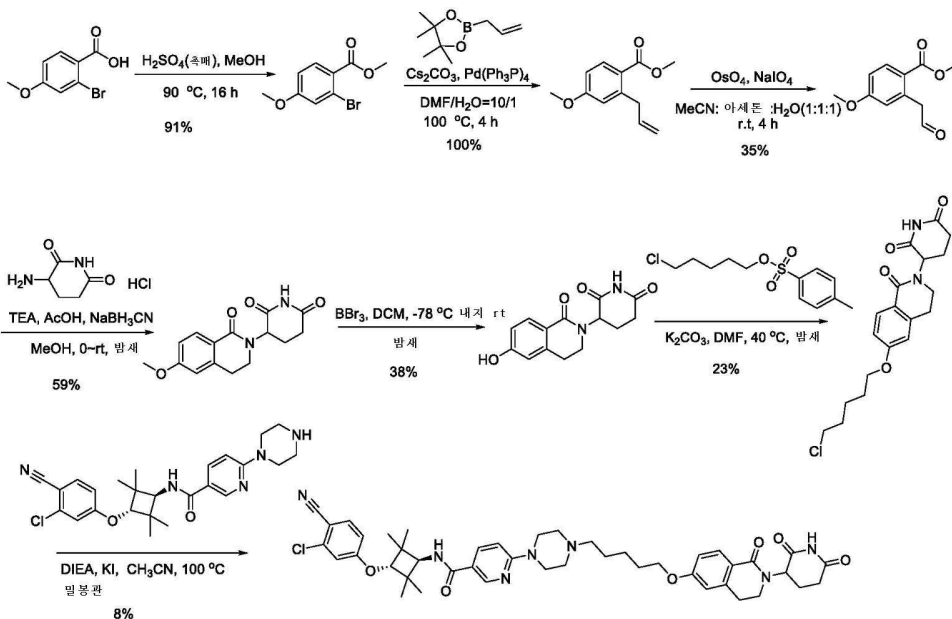
[1270] 예시적인 화합물 46의 예시적인 합성:



[1271]

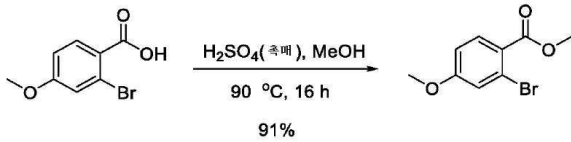
[1272] N-((1r, 3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드

[1273] 합성 반응식



[1274]

[1275] 단계 1: 메틸 2-브로모-4-메톡시벤조에이트의 합성



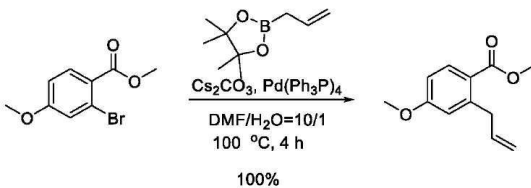
[1276]

[1277] 메탄올(50ml) 중의 2-브로모-4-메톡시벤조산(5.0g, 21.7mmol) 용액에 98% 황산(0.5ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃로 16시간 동안 질소 기체 하에 가열하고, 감압 하에 농축시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 중탄산나트륨(2.0 M)을 첨가하여 PH=8로 조절하였다. 따라서 에틸 아세테이트(50ml×3)로 추출하였다. 유기층 염수(30ml)로 세척하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 2-브로모-4-메톡시벤조에이트(4.8g, 91%)를 황색 오일로서 제공하였다.

[1278]

애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0ml/분; 이동상: 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)]로부터 1.6분에 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 내지 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)], 이어서, 2.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)]로 그리고 0.7분 동안 이 조건 하에 채움. 순도는 98.94%임, Rt = 2.609분; MS 계산치: 243.97; MS 실측치: 245.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1279] 단계 2: 메틸 2-알릴-4-메톡시벤조에이트의 합성



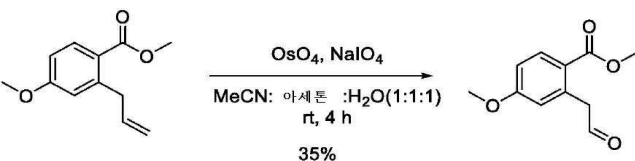
[1280]

[1281] N,N-다이메틸폼아마이드/물(30.0ml/3.0ml) 중의 메틸 2-브로모-4-메톡시벤조에이트(3.0g, 12.3mmol), 탄산세슘(12.0g, 36.9mmol), 2-알릴-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(2.98g, 18.5mmol) 용액에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(1.42g, 1.23mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응물을 감압 하에 농축시키고, 이어서, 물(10ml)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml)로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 칼럼(석유 에터/에틸 아세테이트= 4:1)에 의해 정제하여 메틸 2-알릴-4-메톡시벤조에이트(2.6g, 100%)를 황색 오일로서 제공하였다.

[1282]

애질런트 LCMS 1200-6110, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 1.5ml/분; 이동상: 1.5분에 95%[물 + 0.05% TFA] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA] 내지 0%[물 + 0.05% TFA] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA], 이어서, 0.5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 0.05% TFA] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]로 그리고 0.5분 동안 이 조건 하에 채웠다. 순도는 96.85%임, Rt = 1.293분; MS 계산치: 206.09; MS 실측치: 207.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1283] 단계 3: 메틸 4-메톡시-2-(2-옥소에틸)벤조에이트의 합성



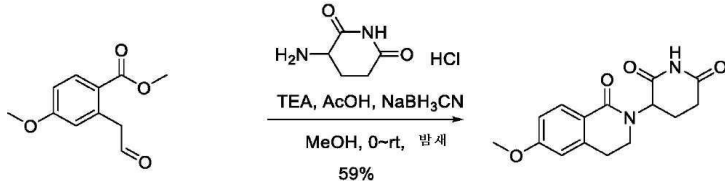
[1284]

[1285] 아세트나이트릴, 아세톤과 물(v: v: v=10ml: 10ml: 10ml) 중의 메틸 2-알릴-4-메톡시벤조에이트(1.20g, 5.83mmol) 및 오스뮴 테트라옥사이드(5mg) 용액에, 0℃에서 과아이오딘산나트륨(4.99g, 23.3mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트(20×3

ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC (석유 에터/에틸 아세테이트 = 4:1)에 의해 정제하여 화합물 메틸 4-메톡시-2-(2-옥소에틸)벤조에이트(420mg, 35%)를 황색 오일로서 제공하였다.

[1286] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6110, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5 $\mu$ m); 칼럼 온도: 40 $^{\circ}$ C; 유속: 1.5ml/분; 이동상: 1.5분에 95%[물 + 0.05% TFA] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA] 내지 0%[물 + 0.05% TFA] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA], 이어서, 0.5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 0.05% TFA] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]로 그리고 0.5분 동안 이 조건 하에 채웠다. 순도는 96.26%임, Rt = 1.007 분; MS 계산치: 208.1; MS 실측치: 209.3 [M+H]<sup>+</sup>.

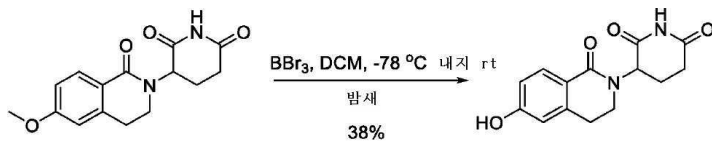
[1287] 단계 4: 3-(6-메톡시-1-옥소-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성



[1288] 메탄올(6ml)에서 메틸 4-메톡시-2-(2-옥소에틸)벤조에이트(420mg, 2.02mmol)의 용액에 메탄올(2ml)에서 3-아미노피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(397mg, 2.42mmol) 및 트라이에틸아민(245mg, 2.24mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 0 $^{\circ}$ C에서 나트륨 사이아노보로하이드라이드(254mg, 4.04mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 물(10ml)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(20ml×3)로 추출하고 나서, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC (다이클로로메탄/메탄올 = 20:1)에 의해 정제하여 3-(6-메톡시-1-옥소-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온(340mg, 59%)을 연한 황색 고체로서 제공하였다.

[1290] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(30mm×3mm×2.5 $\mu$ m); 칼럼 온도: 40 $^{\circ}$ C; 유속: 1.5 ml/분; 이동상: 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 내지 5%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 1.5분에 95%[CH<sub>3</sub>CN + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>], 이어서, 이 조건 하에 0.5분 동안, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 이 조건 하에 0.5분 동안 채웠다). 순도는 80.84%임, Rt = 0.924분; MS 계산치: 288.1; MS 실측치: 289.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1291] 단계 5: 3-(6-하이드록시-1-옥소-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성



[1292] 다이클로로메탄(10ml) 중의 3-(6-메톡시-1-옥소-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온(220mg, 0.76mmol)에 다이클로로메탄(2ml) 중의 삼브로민화붕소(0.5ml)를 -78 $^{\circ}$ C에서 적가하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10ml) 및 중탄산나트륨(20ml)에 첨가하고, 이어서, 다이클로로메탄/메탄올(30ml×5)로 추출하였다. 유기층 염수(10ml)로 세척하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(다이클로로메탄/메탄올=10:1)에 의해 정제하여 화합물 3-(6-하이드록시-1-옥소-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온(80mg, 38%)을 황색 고체로서 제공하였다.

[1294] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(30mm×3mm×2.5 $\mu$ m); 칼럼 온도: 40 $^{\circ}$ C; 유속: 1.5 ml/분; 이동상: 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 내지 5%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 1.5분에 95%[CH<sub>3</sub>CN + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>], 이어서, 이 조건 하에 0.5분 동안, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 이 조건 하에 0.5분 동안 채웠다). 순도는 96.22%임, Rt = 0.736분; MS 계산치: 274.1; MS 실측치: 275.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1295] 단계 6: 3-(6-(5-클로로펜틸옥시)-1-옥소-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성

[1296]

[1297]

[1298]

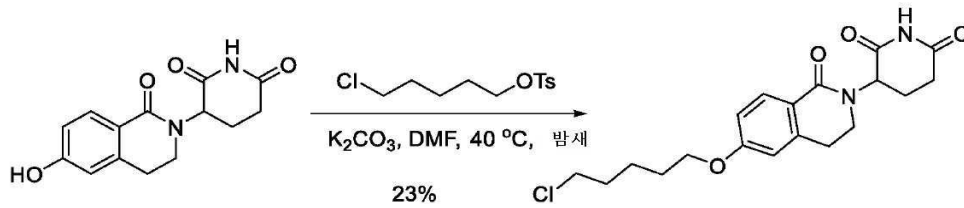
[1299]

[1300]

[1301]

[1302]

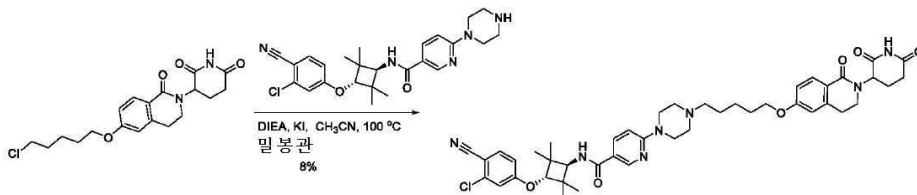
[1303]



*N,N*-다이메틸폼아마이드(5.0ml) 중의 3-(6-하이드록시-1-옥소-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온(80mg, 0.292mmol) 용액에 5-클로로펜틸 4-메틸벤젠설포산염(64.5mg, 0.234mmol) 및 탄산칼륨(121mg, 0.876mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 물(10ml)에 첨가하고, 에틸 아세테이트(20ml×3)로 추출하였다. 유기층 염수(10ml×3)로 세척하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC (다이클로로메탄/메탄올=10:1)에 의해 정제하여 3-(6-(5-클로로펜틸옥시)-1-옥소-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온(25mg, 23%)을 황색 고체로서 제공하였다.

LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(30mm×3mm×2.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 1.5 ml/분; 이동상: 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 내지 5%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 1.5분에 95%[CH<sub>3</sub>CN + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>], 이어서, 이 조건 하에 0.5분 동안, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 이 조건 하에 0.5분 동안 채웠다). 순도는 93.68%, Rt = 1.263분; MS 계산치: 378.1; MS 실측치: 379.1 [M+H]<sup>+</sup>.

단계 7: *N*-((1*r*,3*r*)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드의 합성



3-(6-(5-클로로펜틸옥시)-1-옥소-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온(25mg, 0.066mmol)의 용액을 아세트나이트릴(2ml)에 용해시키고, *N*-((1*r*,3*r*)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(피페라진-1-일)니코틴아마이드(31mg, 0.066mmol), 에틸다이아이소프로필아민(17mg, 0.132mmol), 아이오딘화칼륨(2mg)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 16시간 동안 밀봉관 하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 물(10ml)에 첨가하고, 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하였다. 유기층 염수(10ml×3)로 세척하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 나서, 진공 하에 농축시켜, 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 *N*-((1*r*,3*r*)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드(4.1mg, 8%)를 백색 고체로서 제공하였다.

LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0ml/분; 이동상: 3.0분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.0분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 87.84%, Rt = 2.923분; MS 계산치: 809.4; MS 실측치: 810.3 [M+H]<sup>+</sup>.

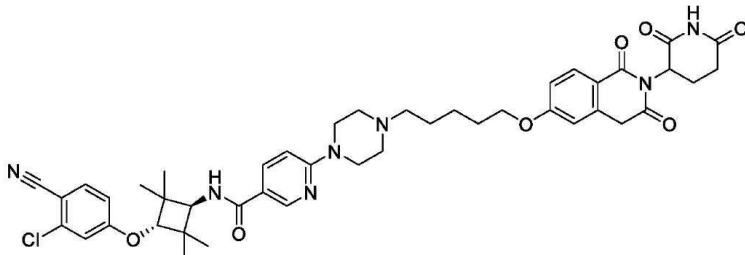
HPLC(애질런트 HPLC 1200, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(150mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 1.0ml/분; 이동상: 10분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 84.56%임, Rt =10.161분.

[1304]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.12 (6H, s), 1.21(6H, s), 1.43-1.54(4H, m), 1.74-1.78 (2H, m), 1.88-1.91(1H, m), 2.30-2.44(8H, m), 2.90-2.97 (3H, m), 3.42-3.59 (7H, m), 4.03-4.07 (3H, m), 4.30 (1H, s), 6.86-6.91(3H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.22 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.64(1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.90-7.97 (2H, m), 8.62 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 10.90 (1H, s).

[1305] 화학식:  $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{ClN}_7\text{O}_6$ , 분자량: 810.38.

[1306] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수:52.

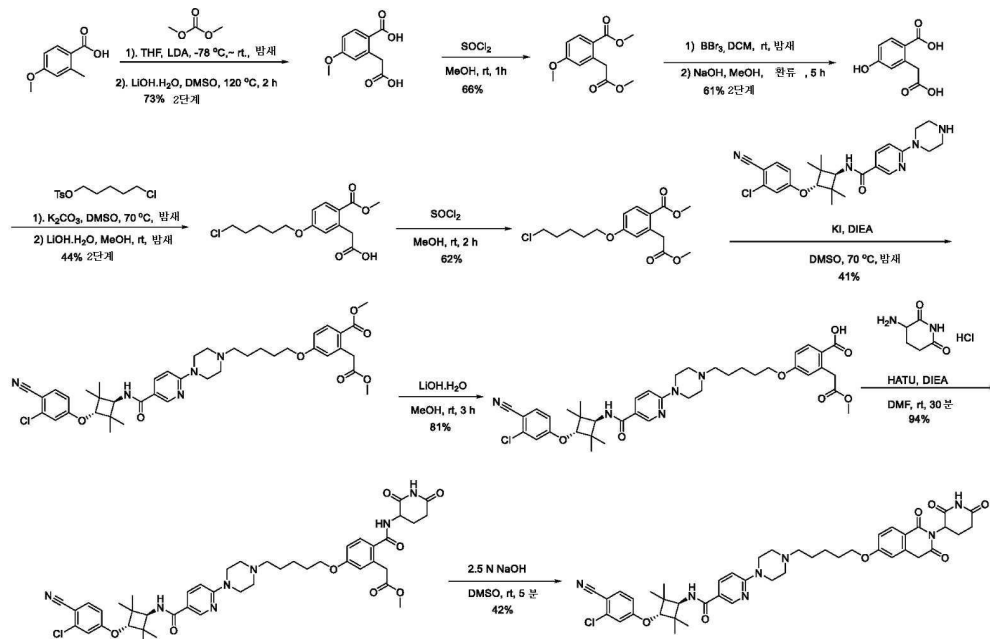
[1307] 예시적인 화합물 47의 예시적인 합성:



[1308]

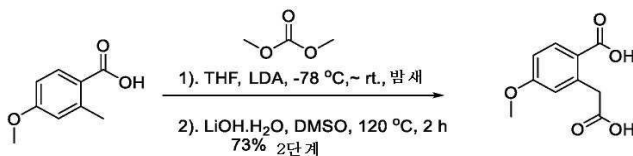
[1309] N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4-테트라메틸사이클로뷰틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드

[1310] 합성 반응식



[1311]

[1312] 단계 1: 2-(카복시메틸)-4-메톡시벤조산의 합성



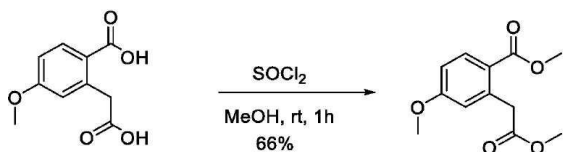
[1313]

[1314] 건조 테트라하이드로퓨란(50ml)의 4-메톡시-2-메틸벤조산(5.0g, 30.1mmol)의 용액에  $-78^\circ\text{C}$  질소 기체 하에 테트라하이드로퓨란(1.0mol/l)(66.3ml, 66.3mmol) 중의 리튬 다이아이소프로필아마이드를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 해당 온도에 두고, 이어서, 다이메틸 카보네이트(2.98g, 33.1mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 두었다. 물(200ml) 및 에틸 아세테이트(100ml)를 첨가하였다. 수층을 분리시키고, 에틸 아세테이트(50ml $\times$ 2)로 추출하고, 염산(1N)을 이용하여 pH < 4까지 중화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100ml $\times$ 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(50.0ml $\times$ 2)으로 세척하고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후

진공 하에 농축시켰다. 잔사를 다이메틸 설펡사이드(40ml)에 용해시키고, 수산화리튬 수화물(5.06g, 120.4mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각시키고, 얼음물(200ml)에 부었다. pH < 4까지 염산(1 N)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(50.0ml×2)로 세척하고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켜 2-(카복시메틸)-4-메톡시벤조산(4.6g, 2단계로 73%)을 황색 고체로서 제공하였다.

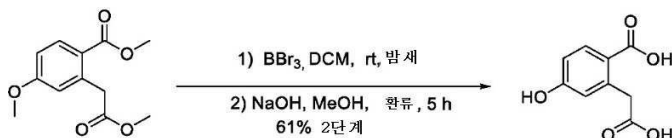
[1315] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(30mm\*4.6mm\*3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 1.5 ml/분; 이동상: 0.5분에 95%[물 + 0.1% TFA] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA] 내지 0%[물 + 0.1% TFA] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA], 이어서, 1.5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 1.0분에 95%[물 + 0.1% TFA] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA] 및 0.5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 94.6%임, Rt = 0.774분; MS 계산치: 210.1; MS 실측치: 233.1 [M+23]<sup>+</sup>.

[1316] 단계 2: 메틸 4-메톡시-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트의 합성



[1317] 메탄올(10.0ml) 중의 2-(카복시메틸)-4-메톡시벤조산(1.2g, 5.7mmol) 용액에 염화티오닐(1.7g, 14.3mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서, 용매를 진공에서 제거하여 조질의 생성물을 제공하고, 이를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에터 = 1:1)에 의해 정제하여 4-메톡시-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트(900mg, 66%)를 백색 고체로서 제공하였다.

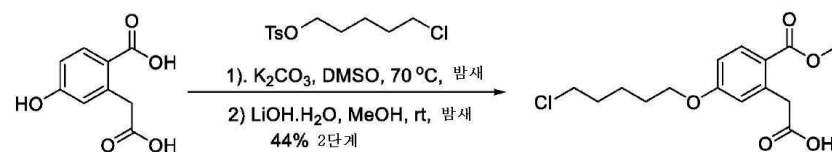
[1319] 단계 3: 2-(카복시메틸)-4-하이드록시벤조산의 합성



[1320] 다이클로로메탄(30ml) 중의 4-메톡시-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트(0.9g, 3.78mmol) 용액에 빙수욕 하에 삼브로민화붕소(4.7g, 18.9mmol)를 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 물(100 ml)을 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수(50ml×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 혼합물을 제공하였다. 혼합물을 메탄올(30ml)에 용해시키고, 물(4.0ml) 중의 수산화나트륨(0.76g, 18.9mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거하였다. 잔사를 물(30ml)에 용해시켰다. pH < 4까지 염산(1 N)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(20.0ml×2)로 세척하고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켜 2-(카복시메틸)-4-하이드록시벤조산(0.45g, 61% 2단계)을 황색 고체로서 제공하였다.

[1322] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(30mm\*4.6mm\*3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 1.5 ml/분; 이동상: 0.5분에 95%[물 + 0.1% TFA] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA] 내지 0%[물 + 0.1% TFA] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA], 이어서, 1.5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 1.0분에 95%[물 + 0.1% TFA] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA] 및 0.5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 95.2%임, Rt = 0.570분; MS 계산치: 196.0; MS 실측치: 197.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1323] 단계 4: 2-(5-(5-클로로펜틸옥시)-2-(메톡시카보닐)페닐)아세트산의 합성

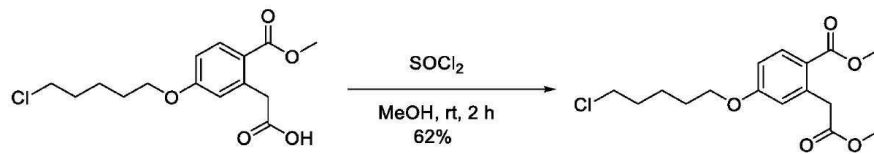


[1324] 다이메틸 설펡사이드(5ml) 중의 2-(카복시메틸)-4-하이드록시벤조산(120mg, 0.61mmol), 탄산칼륨(253mg,

1.83mmol)과 5-클로로펜틸 4-메틸벤젠설포산염(506mg, 1.83mmol) 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 물(20ml) 및 에틸 아세테이트(20ml)를 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수(50ml×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 혼합물을 제공하였다. 혼합물을 메탄올(30ml)에 용해시키고, 수산화리튬 수화물(128mg, 3.05mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔사를 물(30ml)에 용해시켰다. pH < 4까지 염산(1 N)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(10ml×2)로 세척하고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켜 2-(5-(5-클로로펜틸옥시)-2-(메톡시카보닐)페닐)아세트산(85mg, 44% 2단계)을 황색 오일로서 제공하였다.

[1326] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(30mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40°C; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 0.5분에 90%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 10%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 5%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 95%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 90%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 10%[CH<sub>3</sub>CN] 및 0.5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 69.9%, Rt =0.829분; MS 계산치: 314.1; MS 실측치: 315.1 [M+H]<sup>+</sup>.

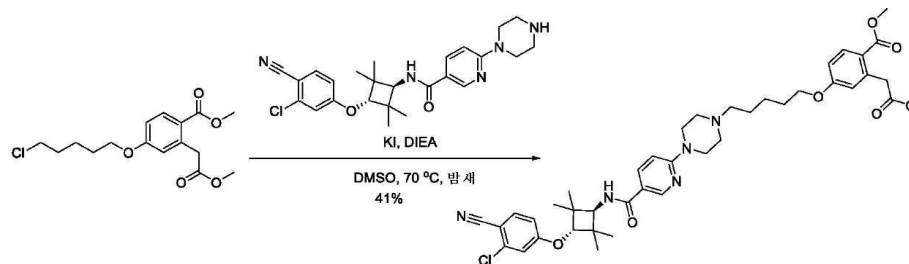
[1327] 단계 5: 메틸 4-(5-(5-클로로펜틸옥시)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트)의 합성



[1329] 메탄올(2ml) 중의 2-(5-(5-클로로펜틸옥시)-2-(메톡시카보닐)페닐)아세트산(85mg, 0.27mmol) 용액에 염화티오닐(48.3mg, 0.41mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 용매를 진공 하에 제거하여 조질의 생성물을 제공하고, 이를 분취-TLC(에틸 아세테이트/석유 에터 = 1:1)에 의해 정제하여 메틸 4-(5-(5-클로로펜틸옥시)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트(55mg, 62%)를 황색 오일로서 제공하였다.

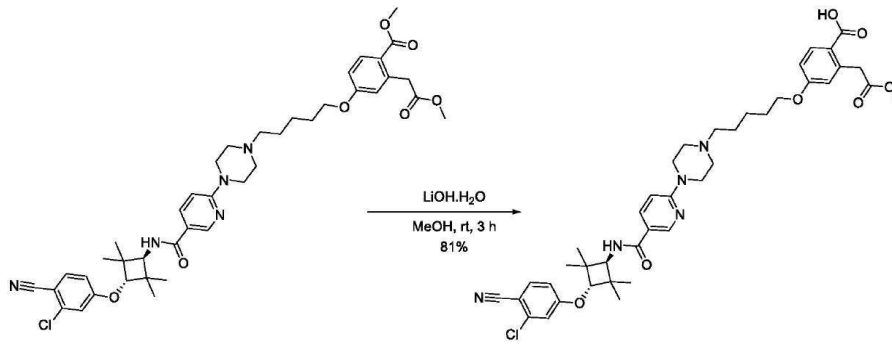
[1330] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(30mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40°C; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 0.5분에 90%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 10%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 5%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 95%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 90%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 10%[CH<sub>3</sub>CN] 및 0.5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 72.9%, Rt =1.208분; MS 계산치: 328.1; MS 실측치: 329.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1331] 단계 6: 메틸 4-(5-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸옥시)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트의 합성



[1332] 다이메틸 설폭사이드(2ml) 중의 메틸 4-(5-(5-클로로펜틸옥시)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트(55mg, 0.17mmol), 에틸다이아아이스프로필아민(65.8mg, 0.51mmol), 아이오딘화칼륨(28.2mg, 0.17mmol)과 N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(피페라진-1-일)니코틴아마이드(78.5mg, 0.17mmol)의 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 물(20ml) 및 에틸 아세테이트(20ml)를 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수(50ml×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 칼럼 및 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에터 = 1:1)에 의해 정제하여 메틸 4-(5-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸옥시)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트(53mg, 41%)를 백색 고체로서 제공하였다.

[1334] 단계 7: 4-(5-(4-(5-((1*r*,3*r*)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸옥시)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조산의 합성

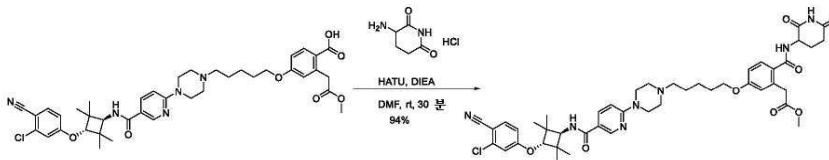


[1335]

[1336] 메틸 4-(5-(4-(5-((1*r*,3*r*)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸옥시)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트(53mg, 0.07mmol)의 혼합물을 메탄올(2ml)에 용해시키고, 수산화리튬 수화물(14.7mg, 0.35mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔사를 물(15ml)에 용해시켰다. pH < 4까지 염산(1 N)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(15ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(10ml×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 4-(5-(4-(5-((1*r*,3*r*)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸옥시)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조산(42mg, 81%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1337] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(30mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 0.5분에 90%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 10%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 5%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 95%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 90%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 10%[CH<sub>3</sub>CN] 및 0.5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 75.4%임, Rt =1.041분; MS 계산치: 745.3; MS 실측치: 746.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1338] 단계 8: 메틸 2-(5-(5-(4-(5-((1*r*,3*r*)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일카바모일)페닐)아세테이트의 합성



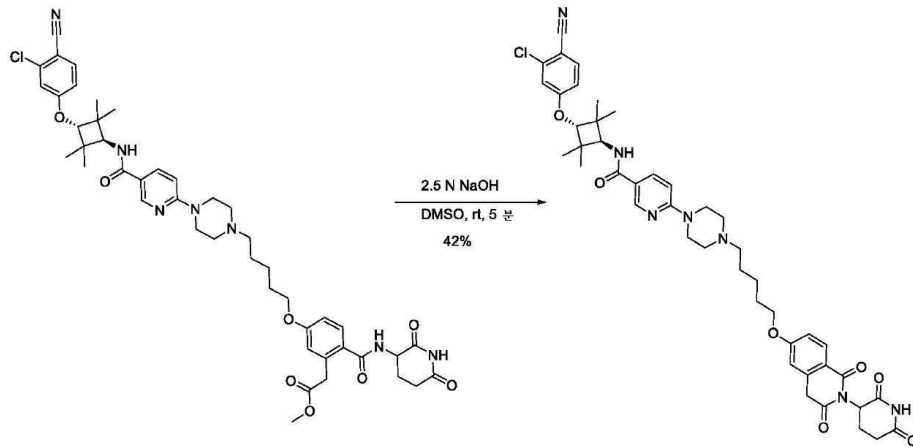
[1339]

[1340] N, N-다이메틸폼아마이드(2ml) 중의 4-(5-(4-(5-((1*r*,3*r*)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸옥시)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조산(42mg, 0.056mmol), HATU (25.5mg, 0.067mmol) 및 에틸다이아이소프로필아민(29.7mg, 0.23mmol)의 용액을 30분 동안 교반하고, 이어서, 3-아미노피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(9.2mg, 0.056mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물(10ml)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10ml×3)로 세척하고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(다이클로로메탄/메탄올=10:1)에 의해 정제하여 메틸 2-(5-(5-(4-(5-((1*r*,3*r*)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일카바모일)페닐)아세테이트(45mg, 94%)를 백색 고체로서 제공하였다.

[1341] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(30mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 0.5분에 90%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 10%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 5%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 95%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 90%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 10%[CH<sub>3</sub>CN] 및 0.5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 77.7%, Rt =1.213분; MS 계산치: 855.4; MS 실측치: 856.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1342] 단계 9: N-((1*r*,3*r*)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마

이드의 합성



[1343]

[1344] 다이메틸 셀록사이드(2ml) 중의 메틸 2-(5-(5-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일카바모일)페닐)아세테이트(45mg, 0.053mmol) 용액에 수 중의 수산화나트륨(2.5mol/l, 2 점적)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 물(20ml) 및 에틸 아세테이트(20ml)를 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수(10ml×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 나서, 진공 하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이를 분취-HPLC에 의해 정제하여 *N*-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드(18.5mg, 42%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1345] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40°C; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)] 내지 1.6분에 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)], 이어서, 2.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)]로 그리고 0.7분 동안 이 조건 하에 채움). 순도는 100.0%임, Rt = 2.988분; MS 계산치: 823.4; MS 실측치: 824.3 [M+H]<sup>+</sup>.

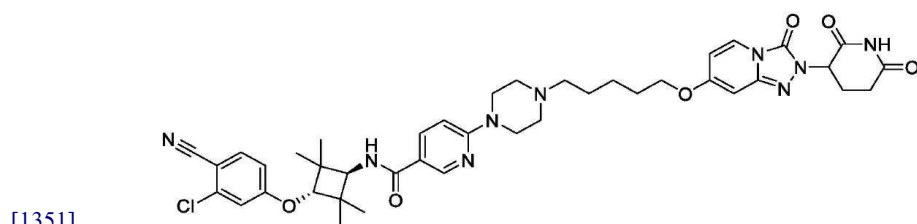
[1346] HPLC(애질런트 HPLC 1200; 칼럼: L-칼럼 2 ODS(150mm×4.6mm×5.0μm); 칼럼 온도: 40°C; 유속: 1.0ml/분; 이동상: 10분에 95%[물 + 0.1% TFA] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA] 내지 0%[물 + 0.1% TFA] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA], 이어서, 5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 1.0분에 95%[물 + 0.1% TFA] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA] 및 5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 95.2%, Rt = 8.168분.

[1347] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.12 (6H, s), 1.21(6H, s), 1.37-1.58 (4H, m), 1.73-1.81(2H, m), 1.86-1.91(1H, m), 2.30-2.37 (2H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 2.82-2.91(1H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.55-3.65 (4H, m), 4.03-4.30 (6H, m), 5.54-5.63 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.96-7.07 (3H, m), 7.21(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.90-8.04(3H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.93 (1H, s).

[1348] 화학식: C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>, 분자량: 824.36.

[1349] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 50.

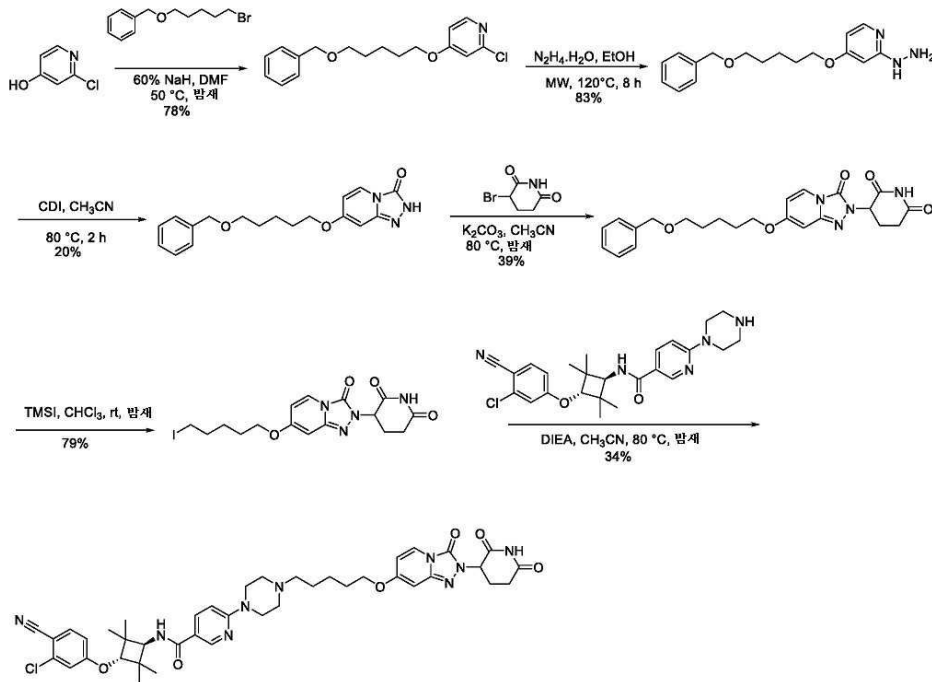
[1350] 예시적인 화합물 48의 예시적인 합성:



[1351]

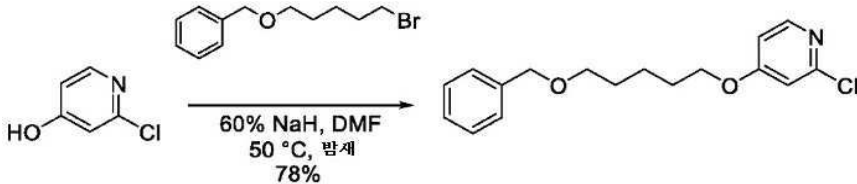
[1352] N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드

[1353] 합성 반응식



[1354]

[1355] 단계 1: 4-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-2-클로로피리딘의 합성

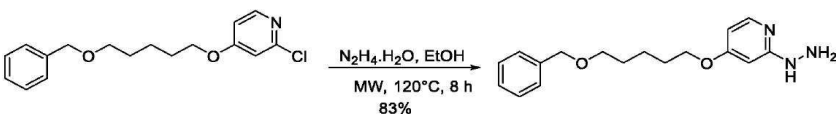


[1356]

[1357] DMF(15ml) 중의 2-클로로피리딘-4-올(1.3g, 10.0mmol) 용액에 0°C에서 수소화나트륨(광유에 분산된 60%, 482mg, 12.0mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, ((5-브로모펜틸옥시)메틸)벤젠(3.1g, 12.0mmol)을 반응물에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되었을 때(TLC로 모니터링), 물(30ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하고 나서, 혼합 유기층을 염수(20ml×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후에 농축시켰다. 잔사를 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피(석유/에틸 아세테이트 = 1/4)에 의해 정제하여 4-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-2-클로로피리딘(2.4g, 78% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다.

[1358] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47-1.53 (2 H, m), 1.59-1.64(2 H, m), 1.71-1.76 (2 H, m), 3.42 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 3.91(2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.44(2 H, s), 7.07-7.15 (2 H, m), 7.23-7.28 (5 H, m), 7.96 (1 H, d, J = 3.2 Hz).

[1359] 단계 2: 4-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-2-하이드라진일피리딘의 합성

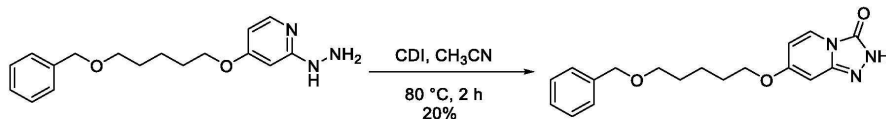


[1360]

[1361] 마이크로파 유리 바이알에 4-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-2-클로로피리딘(2.0g, 6.5mmol), 하이드라진 일수화물(10ml) 및 EtOH(10ml)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 조건 하에 120°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시켰을 때, 물(20ml)을 반응물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(10ml×3)로

추출하고 나서, 합한 유기층을 염수(15ml×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후에 진공 하에 농축시켰다. 잔사(1.6g, 83% 수율)를 갈색 오일로서 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 직접 사용하였다.

[1362] 단계 3: 7-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온의 합성

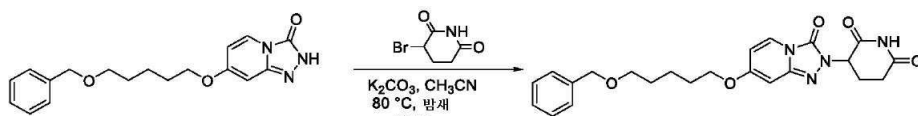


[1363]

[1364] 아세트나이트릴(25ml) 중의 5-에톡시-2-하이드라진일피리딘(1.6g, 5.4mmol)의 용액에 CDI(1.3g, 8.2mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시켰을 때, 물(20ml)을 반응물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하고 나서, 합한 유기층을 염수(15ml×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후에 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 7-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온(360mg, 20% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1365] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40°C; 유속: 2.0ml/분; 이동상: 1.6분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 96.77%임, Rt = 1.716분. MS 계산치: 327.16; MS 실측치: 328.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1366] 단계 4: 3-(7-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성

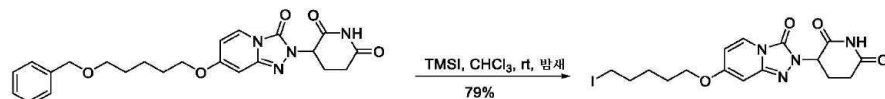


[1367]

[1368] 아세트나이트릴(10ml) 중의 7-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온(300mg, 0.9mmol), 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(438mg, 2.3mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(253mg, 1.8mmol) 용액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시켰을 때, 물(10ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하고 나서, 합한 유기층을 염수(10ml×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 3-(7-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온(157mg, 39% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1369] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40°C; 유속: 2.0ml/분; 이동상: 1.6분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 99.45%임, Rt = 1.836분. MS 계산치: 438.19; MS 실측치: 439.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1370] 단계 5: 3-(7-(5-아이오도펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성



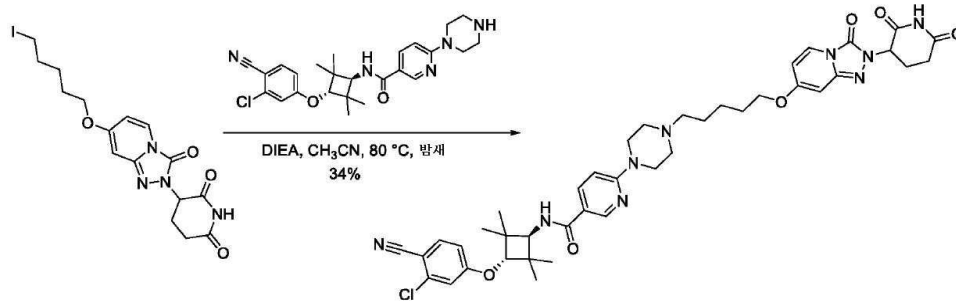
[1371]

[1372] CHCl<sub>3</sub>(5ml) 중의 3-(7-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온(157mg, 0.4mmol) 용액에 TMSI(143mg, 0.7mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 NaHSO<sub>3</sub>(5ml×2)에 의해 세척하고, 염수(5ml×2)로 세척하고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH = 15/1)에 의해 정제하여 3-(7-(5-아이오도펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온(130mg, 79% 수율)을 백색 고체로

서 제공하였다.

[1373] LCMS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 1.6분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 100%, Rt = 1.754분. MS 계산치: 458.05; MS 실측치: 459.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1374] 단계 6: N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드의 합성



[1375]

[1376] 아세트나이트릴(5ml) 중의 3-(7-(5-아이오도펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온(85mg, 0.2mmol), N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸)-6-(피페라진-1-일)니코틴아마이드(87mg, 0.2mmol) 및 에틸다이아이소프로필아민(72mg, 0.6mmol) 용액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 이것이 실온으로 냉각되었을 때, 물(5ml)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(5ml×3)에 의해 추출하고, 합한 유기층을 염수(5ml×3)로 세척하고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드(50mg, 34% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[1377] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0ml/분; 이동상: 3.0분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.0분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 100%, Rt = 2.877분; MS 계산치: 797.34; MS 실측치: 798.3 [M+H]<sup>+</sup>.

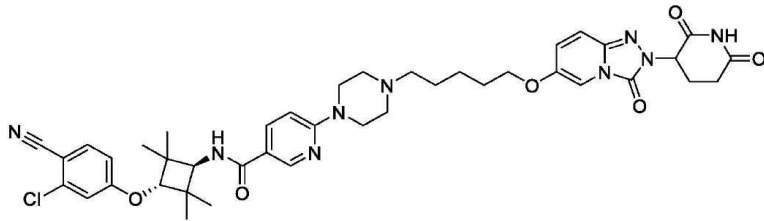
[1378] HPLC (애질런트 HPLC 1200, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(150mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 1.0ml/분; 이동상: 10분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 93.85%, Rt =9.967분.

[1379] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.12 (6H, s), 1.21(6H, s), 1.43-1.47 (2H, m), 1.49-1.53 (2H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 2.13-2.17 (1H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.43-2.47 (5H, m), 2.61-2.62 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.59 (4H, s), 4.01-4.07 (3H, m), 4.30 (1H, s), 5.28 (1H, dd, J = 12.4, 5.2 Hz), 6.35 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.52 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.21(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.09 (1H, s).

[1380] 화학식: C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>6</sub>, 분자량: 798.33.

[1381] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 48.

[1382] 예시적인 화합물 49의 예시적인 합성:

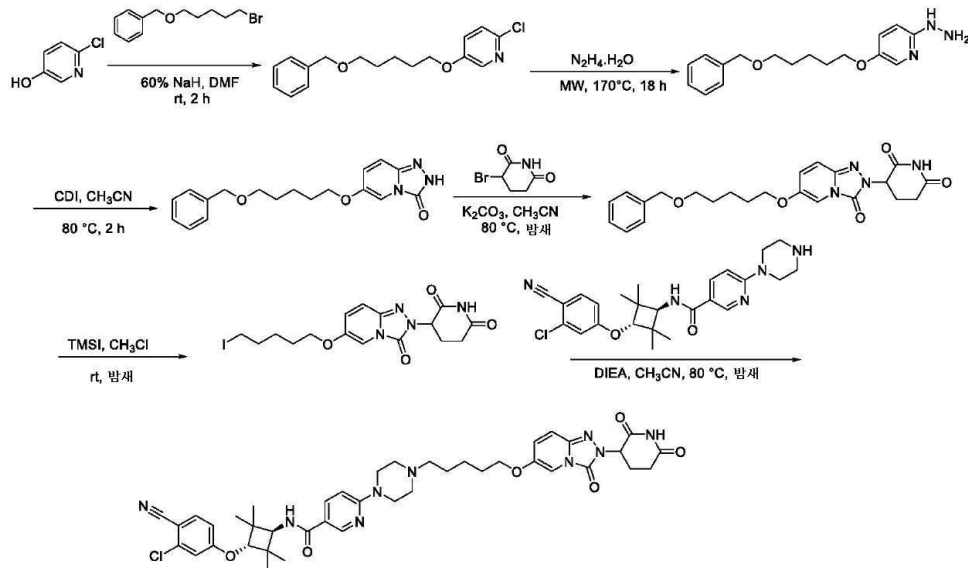


[1383]

[1384] N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드

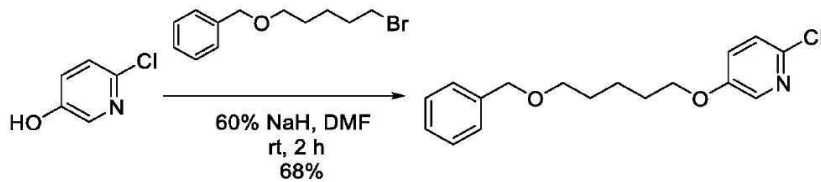
[1385]

합성 반응식



[1386]

[1387] 단계 1: 5-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-2-클로로피리딘의 합성

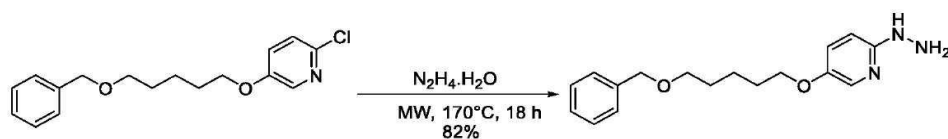


[1388]

[1389] DMF(10ml) 중의 6-클로로피리딘-3-올(1.0g, 7.7mmol) 용액에 0°C에서 수소화나트륨(광유에 분산된 60%, 371mg, 9.3mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, ((5-브로모펜틸옥시)메틸)벤젠(2.0g, 7.7mmol)을 반응물에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되었을 때(TLC로 모니터링), 물(30ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하고 나서, 합한 유기층을 염수(10ml×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후에 농축시켰다. 잔사(1.6g, 68% 수율)를 갈색 고체로서 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 직접 사용하였다.

[1390]

단계 2: 5-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-2-하이드라진일피리딘의 합성

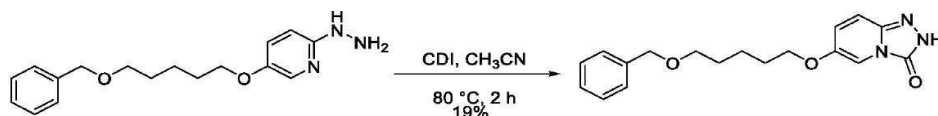


[1391]

[1392] 마이크로파 유리 바이알에 5-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-2-클로로피리딘(1.6g, 5.2mmol) 및 하이드라진 일수화물(20 ml)을 첨가하고, 혼합물 마이크로파 조건 하에 170°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시켰을

때, 물(20ml)을 반응물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하고 나서, 합한 유기층을 염수(15ml×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후에 진공 하에 농축시켰다. 잔사(1.3g, 82% 수율)를 갈색 오일로서 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 직접 사용하였다.

[1393] 단계 3: 6-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온의 합성

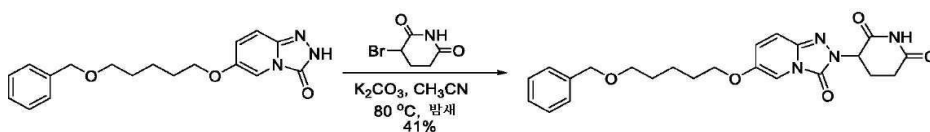


[1394]

[1395] 아세트나이트릴(30ml) 중의 5-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-2-하이드라진일피리딘(1.3g, 4.4mmol)의 용액에 CDI(1.1g, 6.7mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시켰을 때, 물(20ml)을 반응물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하고 나서, 합한 유기층을 염수(15ml×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후에 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 6-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온(280mg, 19% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1396] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0ml/분; 이동상: 1.6분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 98.98%임, Rt = 1.728분. MS 계산치: 327.16; MS 실측치: 328.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1397] 단계 4: 3-(6-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성

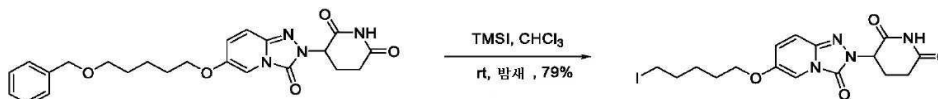


[1398]

[1399] 아세트나이트릴(10ml) 중의 6-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온(280mg, 0.9mmol), 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(438mg, 2.3mmol)과 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(253mg, 1.8mmol) 용액에 80℃에서 밤새 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시켰을 때, 물(10ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하고 나서, 합한 유기층을 염수(10ml×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 3-(6-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온(155mg, 41% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1400] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0ml/분; 이동상: 1.6분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 85.76%, Rt = 1.675분. MS 계산치: 438.19; MS 실측치: 439.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1401] 단계 5: 3-(6-(5-아이오도펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성



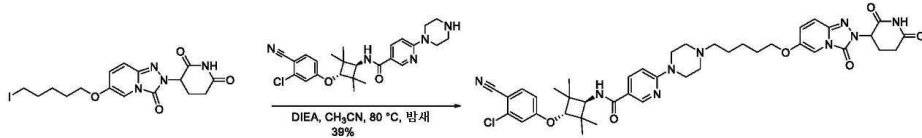
[1402]

[1403] CHCl<sub>3</sub>(5ml) 중의 3-(6-(5-(벤질옥시)펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온(155mg, 0.4mmol) 용액에 TMSI(143mg, 0.7mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 NaHSO<sub>3</sub>(5ml×2)에 의해 세척하고, 염수(5ml×2)로 세척하고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH = 15/1)에 의해 정제하여 3-(7-(5-아이오도펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온(130mg, 79% 수율)을 백색 고체로

서 제공하였다.

[1404] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0ml/분; 이동상: 1.6분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 95.44%, Rt = 1.706분. MS 계산치: 458.05; MS 실측치: 459.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1405] 단계 6: N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드의 합성



[1406]

[1407] 아세트나이트릴(5ml) 중의 3-(6-(5-아이오도펜틸옥시)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온(85mg, 0.2mmol), N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(피페라진-1-일)니코틴아마이드(87mg, 0.2mmol) 및 에틸다이아이소프로필아민(72mg, 0.6mmol) 용액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 이것이 실온으로 냉각되었을 때, 물(5ml)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(5ml×3)에 의해 추출하고, 합한 유기층을 염수(5ml×3)로 세척하고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드(58mg, 39% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[1408] LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0ml/분; 이동상: 3.0분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.0분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 100%, Rt = 2.890분; MS 계산치: 797.34; MS 실측치: 798.3 [M+H]<sup>+</sup>.

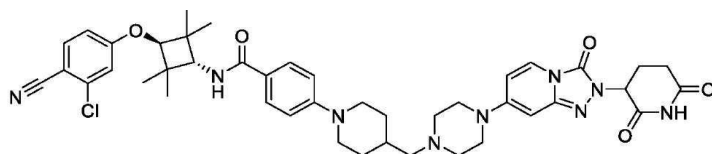
[1409] HPLC (애질런트 HPLC 1200, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(150mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 1.0ml/분; 이동상: 10분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 93.46%, Rt = 10.027분.

[1410] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.12 (6H, s), 1.21(6H, s), 1.44-1.48 (2H, m), 1.52-1.58 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 2.15-2.19 (1H, m), 2.30 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.43-2.50 (4H, m), 2.51-2.67 (2H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.60 (4H, s), 3.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.30 (1H, s), 5.38 (1H, dd, J = 5.2, 12.8 Hz), 6.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 10.0, 2.0 Hz), 7.21(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.36 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.10 (1H, s).

[1411] 화학식: C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>C1N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>, 분자량: 798.33.

[1412] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 48.

[1413] 예시적인 화합물 50의 예시적인 합성:

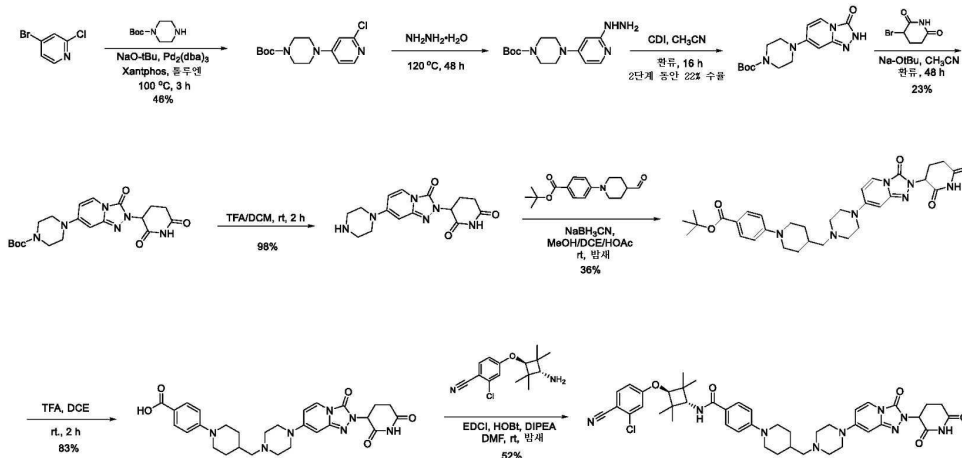


[1414]

[1415] N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페

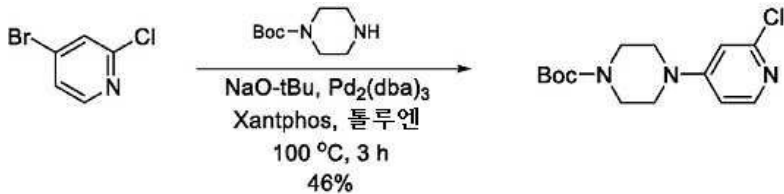
리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드

[1416] 합성 반응식



[1417]

[1418] 단계 1: tert-부틸 4-(2-클로로피리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1419]

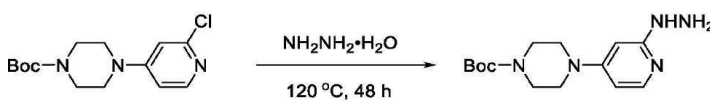
[1420] 건조 톨루엔(150ml) 중의 4-브로모-2-클로로피리딘(5.8g, 30.2mmol)에 tert-부톡시화나트륨(4.3g, 45.0mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.55g, 0.60mmol), Xantphos(1.0g, 1.80mmol)와 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(5.6g, 30.2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 질소 하에 교반하고, 이어서, 실온으로 냉각시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 이어서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 칼럼(PE/EA = 8:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-클로로피리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(3.6g, 46%)를 황색 고체로서 제공하였다.

[1421] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.42 (9H, s), 3.38-3.41(8H, m), 6.83-6.86 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 6.0 Hz).

[1422] 화학식: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 분자량: 297.78.

[1423] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 20.

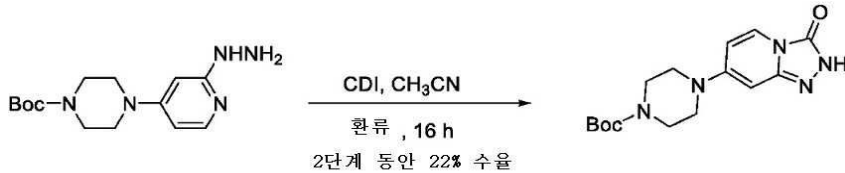
[1424] 단계 2: tert-부틸 4-(2-하이드라진일피리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1425]

[1426] 하이드라진 일수화물(98%, 40ml) 중의 tert-부틸 4-(2-클로로피리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(5.0g, 16.8mmol) 용액에 120°C에서 48시간 동안 질소 하에 교반하였다. 물(100ml)을 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물 에틸 아세테이트(50ml×3)에 의해 추출하고, 염수(100ml)에 의해 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사(4.8g, 30% 수율)를 갈색 고체로서 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 직접 사용하였다.

[1427] 단계 3: tert-부틸 4-(3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1428]

[1429]

아세트나이트릴(100ml) 중의 tert-부틸 4-(2-하이드라진일피리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(4.8g, 30% 순도, 4.9mmol) 용액에 CDI(1.6g, 9.8mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시켰을 때, 물(100ml)을 반응물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물 에틸 아세테이트(100ml×3)에 의해 추출하고, 염수(150ml)에 의해 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-카복실레이트(1.2g, 2단계 동안 22% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[1430]

LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40℃; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)] 내지 1.6분에 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)], 이어서, 2.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)]로 그리고 0.7분 동안 이 조건 하에 채움). 순도는 99.11%임, Rt = 1.418분; MS 계산치: 319.7; MS 실측치: 320.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1431]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.42 (9H, s), 3.21-3.23 (4H, m), 3.42-3.43 (4H, m), 6.13 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 11.90 (1H, s).

[1432]

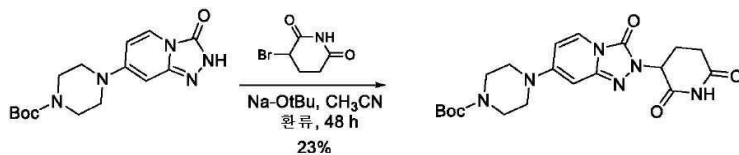
화학식: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 분자량: 319.36

[1433]

HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 21.

[1434]

단계 4: tert-부틸 4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1435]

[1436]

아세트나이트릴(20ml) 중의 tert-부틸 4-(3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-카복실레이트(320mg, 1.0mmol), 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(390mg, 2.0mmol) 및 tert-부톡시화나트륨(120mg, 1.2mmol) 용액을 100℃에서 밤새 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시켰을 때, 물(20ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물 에틸 아세테이트(20ml×3)에 의해 추출하고, 염수(30ml)에 의해 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-카복실레이트(100mg, 23% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[1437]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.47 (9H, s), 2.16-2.20 (1H, m), 2.47-2.50 (1H, m), 2.66-2.70 (1H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 3.31-3.33 (4H, m), 3.47-3.49 (4H, m), 5.27-5.31(1H, m), 6.20 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 11.11(1H, s).

[1438]

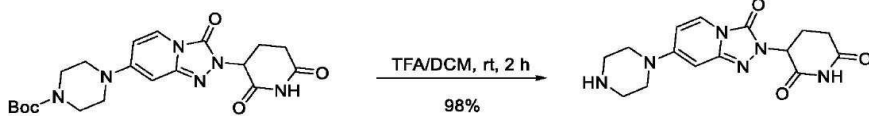
화학식: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>, 분자량: 430.46.

[1439]

HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 26.

[1440]

단계 5: 3-(3-옥소-7-(피페라진-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성



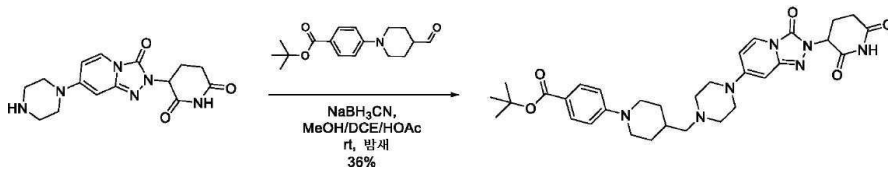
[1441]

[1442]

다이클로로메탄(20ml) 중의 tert-부틸 4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-카복실레이트(0.40g, 0.93mmol) 용액에 TFA(8ml)를 첨가하고, 이어서, 실온에서 교반하고, 2시간 동안 진공 하에 농축시켜 3-(3-옥소-7-(피페라진-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온(0.30g, 98%)을 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1443]

단계 6: tert-부틸 4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트의 합성



[1444]

[1445]

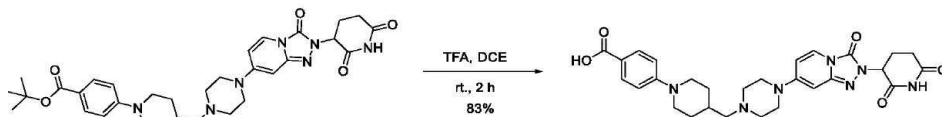
건조 메탄올/1,2-다이클로로에탄/HOAc (20ml/4ml/0.1ml) 중의 3-(3-옥소-7-(피페라진-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-다이온(0.30g, 0.91mmol) 용액에 tert-부틸 4-(4-폼일피페리딘-1-일)벤조에이트(0.26g, 0.91mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 N<sub>2</sub> 기체 하에 교반하면서 두었다. 이어서, 나트륨 사이아노보로하이드라이드(0.11g, 1.82mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사는 다이클로로메탄과 물로 분할되고, 염수로 세척하고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 분취-TLC에 의해 정제하여 화합물 tert-부틸 4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트(0.20g, 36%)를 황색 고체로서 제공하였다.

[1446]

LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm\*4.6mm\*3.5 $\mu$ m); 칼럼 온도: 40 $^{\circ}$ C; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)] 내지 1.6분에 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)], 이어서, 2.4분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 90%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=900/100 (v/v)] 및 10%[(총 10mM AcONH<sub>4</sub>) 물/CH<sub>3</sub>CN=100/900 (v/v)]로 그리고 0.7분 동안 이 조건 하에 채움). 순도는 87.07%, Rt = 2.195분; MS 계산치: 603.3; MS 실측치: 604.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[1447]

단계 7: 4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤조산의 합성



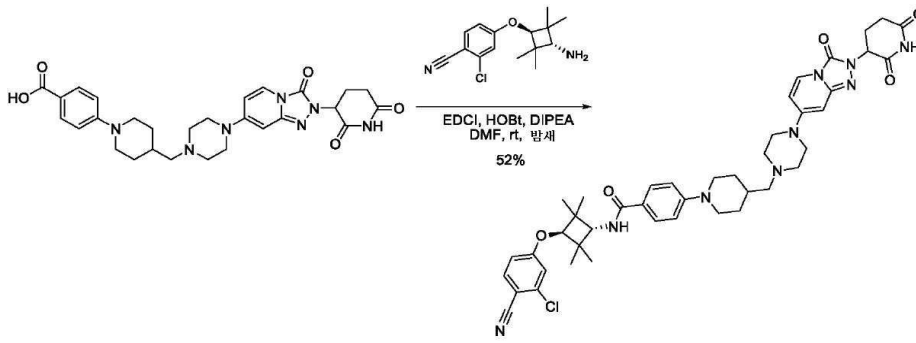
[1448]

[1449]

다이클로로메탄(10ml) 중의 tert-부틸 4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트(0.10g, 0.16mmol) 용액에 TFA(5ml)를 첨가하고, 이어서, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 진공 하에 농축시켜 4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤조산(0.075g, 83%)을 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1450]

단계 8: N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드의 합성



[1451]

[1452]

DMF (5ml) 중의 4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤조산(75mg, 0.14mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸 카보다이아미드 하이드로클로라이드(EDCI)(39mg, 0.21mmol), 1-하이드록시벤조트리아아졸 수화물(HOBt)(28mg, 0.21mmol)과 에틸다이아이소프로필아민(88mg, 0.69mmol) 용액을 30분 동안 교반하고, 이어서, 4-((1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시)-2-클로로벤조나이트릴(38mg, 0.14mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물(10ml)을 첨가하였다. 수층을 에틸 다이클로로메탄(20ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10ml×2)로 세척하고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하여 *N*-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드(57mg, 52%)를 백색 고체로서 제공하였다.

[1453]

LC-MS(애질런트 LCMS 1200-6120, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(50mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40°C; 유속: 2.0 ml/분; 이동상: 3.0분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 1.0분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 0.7분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 98.22%, Rt = 3.022분; MS 계산치: 807.4; MS 실측치: 808.3[M+H]<sup>+</sup>.

[1454]

HPLC (애질런트 HPLC 1200, 칼럼: 워터스 X-브리지 C18(150mm×4.6mm×3.5μm); 칼럼 온도: 40°C; 유속: 1.0ml/분; 이동상: 10분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN] 내지 0%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 100%[CH<sub>3</sub>CN], 이어서, 5분 동안 이 조건 하에, 최종적으로 0.1분에 95%[물 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 및 5%[CH<sub>3</sub>CN]으로 5분 동안 이 조건 하에 채웠다). 순도는 99.00%임, Rt =10.305분.

[1455]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.79-1.81(3H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.19-2.21(2H, m), 2.49-2.50 (7H, m), 2.60-2.67 (1H, m), 2.76-2.92 (3H, m), 3.22-3.26 (4H, m), 3.86 (2H, d, *J* = 12.8 Hz), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.23 (1H, dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz), 6.12 (1H, s), 6.70 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 6.95 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 7.21(1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.72 (3H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.91(1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.04(1H, s).

[1456]

화학식: C<sub>43</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>5</sub>, 분자량: 808.37.

[1457]

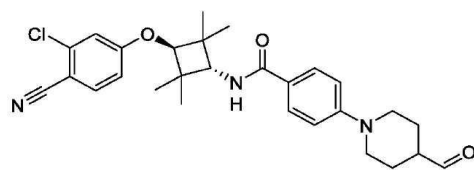
HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 50.

[1458]

일반적 합성 반응식 C-3

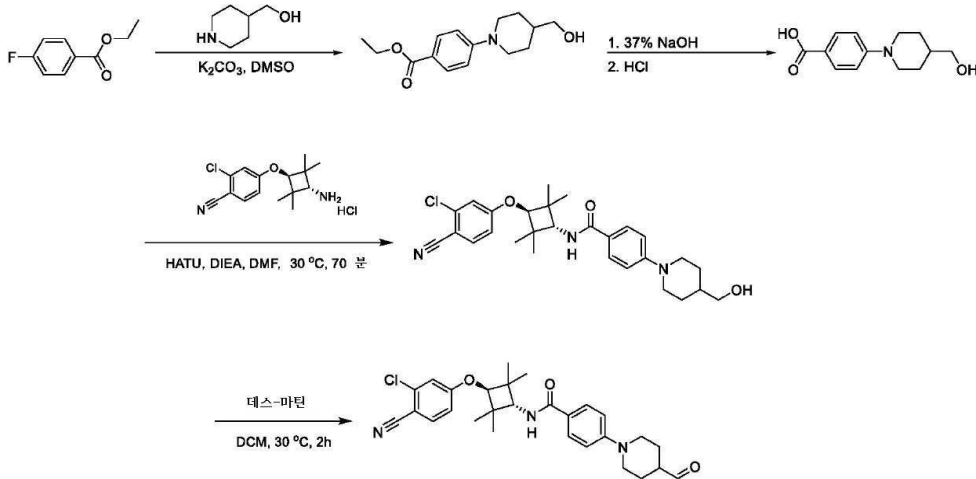
[1459]

빌딩 블록 *N*-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-폼일피페리딘-1-일)벤즈아마이드의 합성



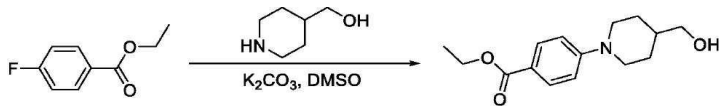
[1460]

[1461] 합성 반응식:



[1462]

[1463] 단계 1: 에틸 4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트의 합성



[1464]

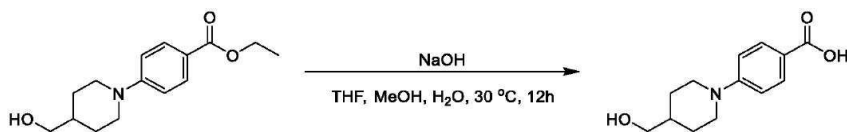
[1465] DMSO(500ml) 중의 에틸 4-플루오로벤조에이트(27g, 0.16mol) 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(44g, 0.32mol)과 피페리딘-4-일메탄올(32g, 0.19mol)을 25°C에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 H<sub>2</sub>O(600 ml)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(200ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축하였다. 조질의 생성물은 PE/MTBE=1:1 중의 슬러리로 에틸 4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트(30g, 71% 수율)를 백색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1466] 화학식: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; 분자량: 263.34.

[1467] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.91(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.30-4.35 (m, 2H), 3.90 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.54(d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82-2.89 (m, 2H), 1.85 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.35-1.54(m, 6H).

[1468] <sup>1</sup>H NMR 데이터로부터의 총 H 계수: 21

[1469] 단계 2: 4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조산의 합성



[1470]

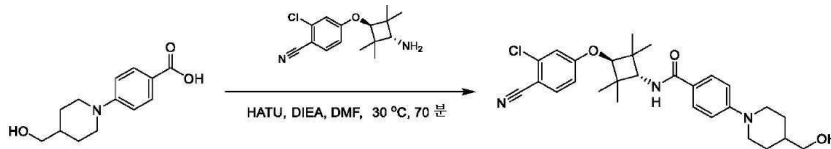
[1471] 테트라하이드로푸란(250ml), 메탄올(250ml) 및 물(250ml) 중의 에틸 4-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]벤조에이트(52g, 197.47mmol, 1 eq) 용액에 수산화나트륨(31.6g, 0.79mmol, 4 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에터: 에틸 아세테이트=1:1)는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 염산(2 M)을 이용하여 혼합물의 pH를 3~4으로 조절하고 여과시켰다. 필터 케이크를 진공 하에 건조시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(500ml)와 함께 분쇄하여 4-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]벤조산(35g, 148.76mmol, 75% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1472] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.19 (s, 1H), 7.74(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.48 (br t, J=5.2 Hz, 1H), 3.90 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.27 (br t, J=5.2 Hz, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 1.72 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.66 - 1.51(m, 1H), 1.17 (dq, J=4.0, 12.0 Hz, 2H)

[1473] 화학식: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, 분자량: 235.28.

[1474] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 17.

[1475] 단계 3: N-[3-(3-클로로-4-시아노-페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸-사이클로뷰틸]-4-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]벤즈아마이드의 합성



[1476]

[1477] 다이메틸폼아마이드(800ml) 중의 4-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]벤조산(38g, 161.51mmol, 1 eq)과 4-(3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸-사이클로뷰톡시)-2-클로로-벤조나이트릴(50.9g, 161.51mmol, 1 eq, 염산) 용액에 다이아 이소프로필에틸아민(83.5g, 646.04mmol, 112ml, 4 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 10분 동안 교반하고, 이어서, o-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)-n,n,n',n'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(64.48g, 169.59mmol, 1.05 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었고, 목적하는 MS가 검출될 수 있다는 것을 나타내었다. 혼합물을 물(4ℓ)에 붓고 나서, 여과시켰다. 필터 케이크를 농축시키고, 메탄올(500ml×2)과 함께 분쇄하여 N-[3-(3-클로로-4-시아노-페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸-사이클로뷰틸]-4-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]벤즈아마이드(72g, 137.89mmol, 85% 수율, 95% 순도)를 백색 고체로서 제공하였다.

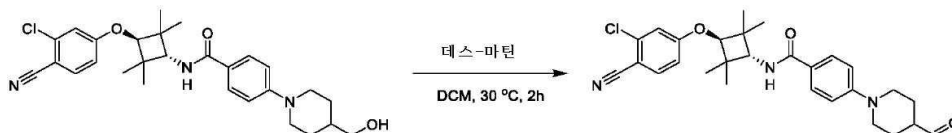
[1478] LCMS: MS (ESI)  $m/z$ : 496.1 [M +1]<sup>+</sup>

[1479] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.31(s, 1H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.27 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 1.73 (d, J=11.2 Hz, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 8H), 1.12 (s, 6H).

[1480] 화학식: C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 분자량: 496.04.

[1481] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 34.

[1482] 단계 4: N-[3-(3-클로로-4-시아노-페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸-사이클로뷰틸]-4-(4-폼일-1-피페리딜)벤즈아마이드의 합성



[1483]

[1484] 다이클로로메탄(700ml) 중의 N-[3-(3-클로로-4-시아노-페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸-사이클로뷰틸]-4-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]벤즈아마이드(65g, 131.04mmol, 1 eq) 용액에 데스-마틴 시약(76.70g, 180.83mmol, 1.38 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 2시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(다이클로로메탄: 메탄올=1:1)는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 포화 중탄산나트륨을 이용하여 반응물의 pH를 8~9로 조절하였다. 혼합물을 물(3ℓ)로 희석시키고, 다이클로로메탄(1.5ℓ×3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수로 세척하였고(1.5ℓ×2), 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(다이클로로메탄: 메탄올=100:0 내지 50:1)에 의해 정제하여 N-[3-(3-클로로-4-시아노-페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸-사이클로뷰틸]-4-(4-폼일-1-피페리딜)벤즈아마이드(34.6g, 67.94mmol, 51% 수율, 97% 순도)를 백색 고체로서 제공하였다.

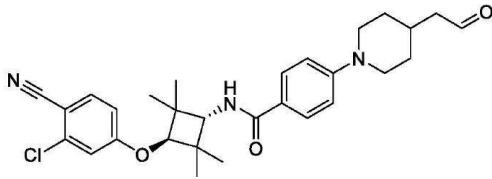
[1485] <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.63 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.74(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.94(m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.76 (td, J=3.6, 12.8 Hz, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 1.92 (dd, J=3.6, 12.8 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.21(s, 6H), 1.12 (s, 6H).

[1486] 화학식: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 분자량: 494.02.

[1487] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 32.

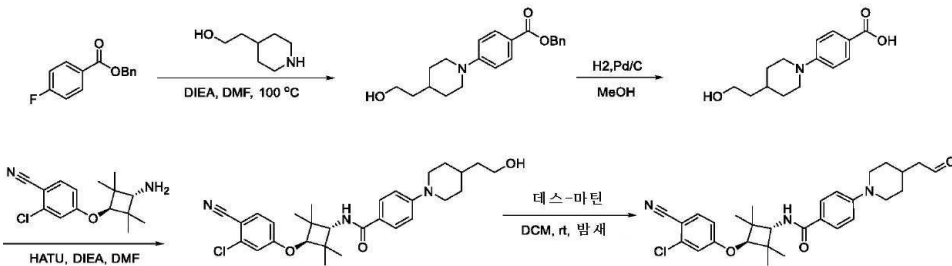
[1488] 일반적 합성 반응식 C-4

[1489] 빌딩 블록 N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸)-4-(4-(2-옥소에틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드의 합성



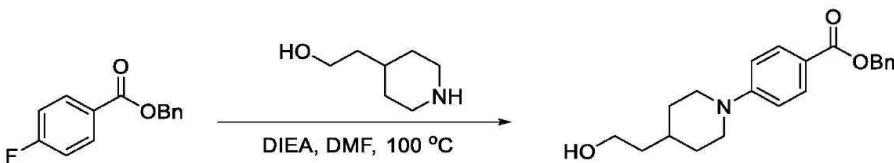
[1490]

[1491] 합성 반응식:



[1492]

[1493] 단계 1: 벤질 4-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]벤조에이트의 합성

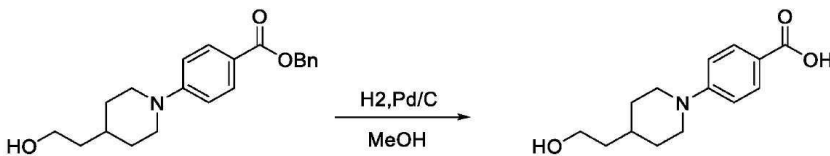


[1494]

[1495] 100ml 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 4-플루오로벤조에이트(2.3g, 10.0mmol, 1.0 당량), N,N-다이메틸폼아마이드(30.0ml), 2-(피페리딘-4-일)에탄-1-올(1.3g, 10.0mmol, 1.0 당량), N,N-다이아이소프로필에틸아민(3.87g, 29.9mmol, 4.0 당량)을 넣었다. 얻어진 용액을 12시간 동안 90°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:1)를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 2.1g(62%)의 벤질 4-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]벤조에이트를 황색 고체로서 초래하였다.

[1496] LC-MS (ES<sup>+</sup>): 340.25m/z[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> =1.20분, (1.90분 실행).

[1497] 단계 2: 4-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]벤조산의 합성

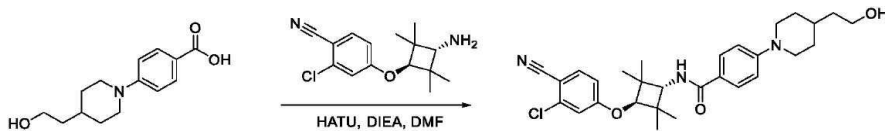


[1498]

[1499] 20.0ml 메틸 알코올(30.0ml) 중의 벤질 4-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]벤조에이트(500mg, 1.47mmol, 1.00 당량) 용액에 100.0ml 둥근 바닥 플라스크에서 질소 분위기 하에 Pd/C(10%, 300mg)를 첨가하였다. 이어서, 플라스크를 비우고, 수소로 플러쉬하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선을 이용하여 실온에서 12시간 동안 수소 분위기 하에 수소화하고, 이어서, 셀라이트를 통해 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이는 300.0mg(82.0%)의 4-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]벤조산을 황색 고체로서 초래하였다.

[1500] LC-MS (ES<sup>+</sup>): 250.00m/z[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> =0.74분, (2.00분 실행).

[1501] 단계 3: 4-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]벤즈아마이드의 합성



[1502]

[1503]

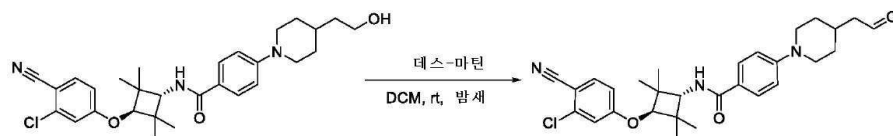
100ml 둥근 바닥 플라스크에, 4-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]벤조산(300.0mg, 1.2mmol, 2.0 당량), N,N-다이메틸폼아마이드(10.0g, 136.8mmol, 227.0 당량), N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(686mg, 1.8mmol, 3.0 당량), 2-클로로-4-[(1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조나이트릴 하이드로클로라이드(190.0mg, 0.6mmol, 1.0 당량), N,N-다이아이소프로필에틸 아민(466.0mg, 3.6mmol, 6.0 당량)을 넣었다. 얻어진 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 60ml의 물의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 용액을 3×30ml의 에틸 아세테이트로 추출하고 나서, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:1)를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 250.0mg(81%)의 4-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드를 황색 고체로서 초래하였다.

[1504]

LC-MS (ES<sup>+</sup>): 510.25m/z[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> =1.35분, (1.90분 실행).

[1505]

단계 4: 4-[4-(2-옥소에틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드의 합성



[1506]

[1507]

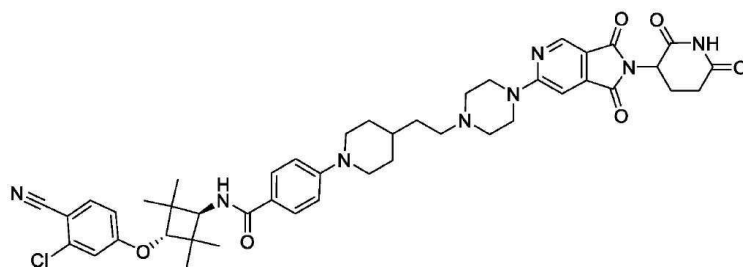
100ml 둥근 바닥 플라스크에 4-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드(200.0mg, 0.4mmol, 1.0 당량), 다이클로로메탄(20.0ml), 테스-마틴(249.0mg, 0.60mmol, 1.5 당량)을 넣었다. 얻어진 용액을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:1)를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 80.0mg(40%)의 4-[4-(2-옥소에틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드를 황색 고체로서 초래하였다.

[1508]

LC-MS (ES<sup>+</sup>): 508.20m/z[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> =1.19분, (2.00분 실행).

[1509]

예시적인 화합물 51의 예시적인 합성:

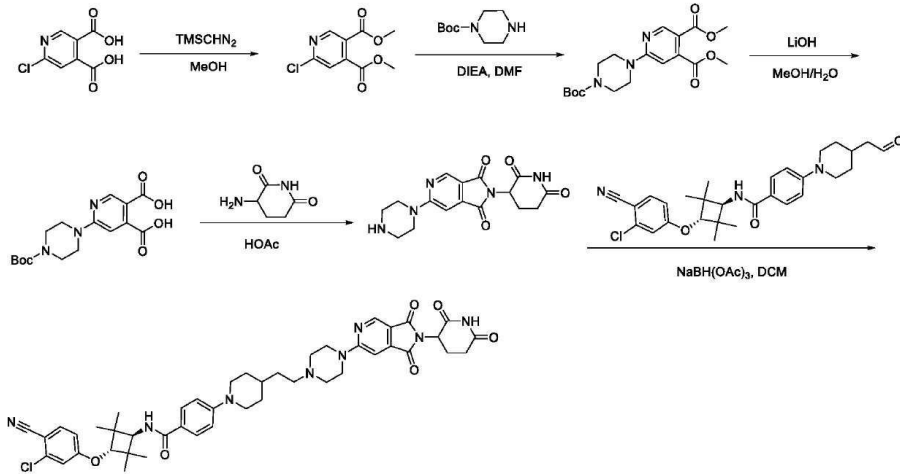


[1510]

[1511]

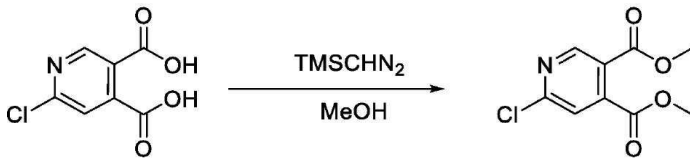
rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드

[1512] 합성 반응식:



[1513]

[1514] 단계 1: 3,4-다이메틸 6-클로로피리딘-3,4-다이카복실레이트의 합성

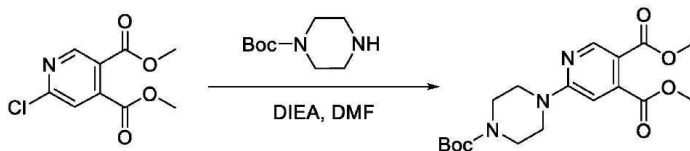


[1515]

[1516] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 6-클로로피리딘-3,4-다이카복실산(200.0mg, 1.0mmol, 1.0 당량), 메탄올(5.0ml), 아세토나이트릴(5.0ml), TMSCHN2(2.0ml), N,N-다이아이소프로필에틸아민(516.0mg, 4.0mmol, 4.0 당량)을 넣었다. 얻어진 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 물(30ml)의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(20.0ml×3)로 추출하고, 유기층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:1)를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이는 220mg(96%)의 3,4-다이메틸 6-클로로피리딘-3,4-다이카복실레이트를 황색 고체로서 초래하였다.

[1517] LC-MS (ES<sup>+</sup>): 230.10m/z[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> =1.01분, (1.90분 실행).

[1518] 단계 2: 3,4-다이메틸 6-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리딘-3,4-다이카복실레이트의 합성

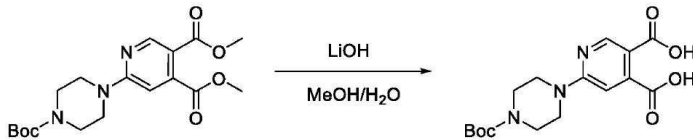


[1519]

[1520] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 3,4-다이메틸 6-클로로피리딘-3,4-다이카복실레이트(200.0mg, 0.9mmol, 1.0 당량), N,N-다이메틸폼아마이드(5.0ml), tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(325.0mg, 1.7mmol, 2.0 당량), N,N-다이아이소프로필에틸아민(450.0mg, 3.5mmol, 4.0 당량)을 넣었다. 얻어진 용액을 2시간 동안 100℃에서 교반하였다. 이어서, 물(80ml)의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(30.0ml×3)로 추출하고, 유기층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:3)를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 320.0mg(97%)의 3,4-다이메틸 6-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리딘-3,4-다이카복실레이트를 황색 고체로서 초래하였다.

[1521] LC-MS (ES<sup>+</sup>): 380.10m/z[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> =1.19분, (2.0분 실행).

[1522] 단계 3: 6-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리딘-3,4-다이카복실산의 합성

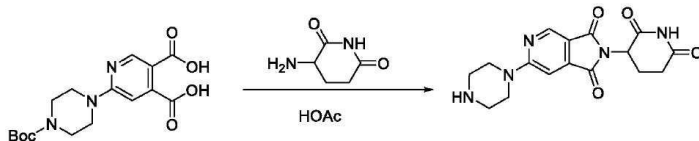


[1523]

[1524] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 3,4-다이메틸 6-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리딘-3,4-다이카복실레이트(320.0mg, 0.8mmol, 1.0 당량), 메탄올(10.0ml), 물(5ml), 수산화리튬(96mg, 4mmol, 5 당량)을 넣었다. 얻어진 용액을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이는 300.0mg (101%)의 6-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리딘-3,4-다이카복실산을 백색 고체로서 초래하였다.

[1525] LC-MS (ES<sup>+</sup>): 296.20m/z [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.52분, (1.90분 실행).

[1526] 단계 4: 3-[1,3-다이옥소-6-(피페라진-1-일)-1H,2H,3H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일]피페리딘-2,6-다이온의 합성

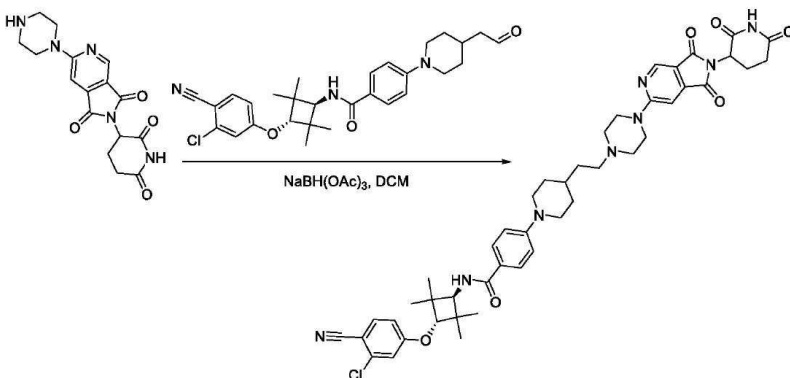


[1527]

[1528] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 6-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리딘-3,4-다이카복실산(300.0mg, 0.8mmol, 1.0 당량), 아세트산(20.0ml), 3-아미노피페리딘-2,6-다이온(218mg, 1.7mmol, 2.0 당량)을 넣었다. 얻어진 용액을 2시간 동안 130°C에서 교반하였다. 이어서, 물(30ml)의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 용액에 에틸 아세테이트(30ml×3)로 추출하고, 유기층을 합하고 나서, 오븐에서 감압 하에 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(3:1)을 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 60.0mg(20%)의 3-[1,3-다이옥소-6-(피페라진-1-일)-1H,2H,3H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일]피페리딘-2,6-다이온을 황색 고체로서 초래하였다.

[1529] LC-MS (ES<sup>+</sup>): 344.20m/z[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.66분, (1.90분 실행).

[1530] 단계 5: 4-[4-(2-[4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-1H,2H,3H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일]피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아미드의 합성



[1531]

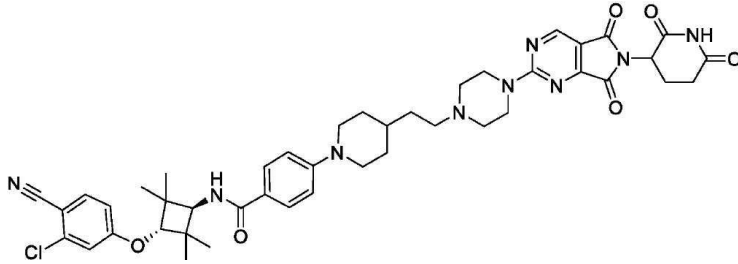
[1532] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 3-[1,3-다이옥소-6-(피페라진-1-일)-1H,2H,3H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일]피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(60.0mg, 0.2mmol, 1.0 당량), 다이클로로메탄(10ml), 4-[4-(2-옥소에틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아미드(80.0mg, 0.1mmol, 1.0 당량), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(110.0mg, 3.0 당량)를 넣었다. 얻어진 용액을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 40ml의 물의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(20ml×3)으로 추출하고, 유기층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물(4.0ml)을 다음의 조건으로 분취-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼, 선파이어 프렙(Sunfire Prep) C18 OBD 칼럼, 10μm, 19\*250mm; 이동상, 물(0.1% 폼산) 및 아세토나이트릴(8분에 30.0%의 아세토나이트릴 내지 52.0%까지); 검출기, UV 254nm. 5.0ml의

생성물을 얻었다. 이는 50.5mg(38.2%)의 4-[4-(2-[4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-1H,2H,3H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일]피페라진-1-일]에틸]피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸]벤즈아미드를 황색 고체로서 초래하였다.

[1533] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.07 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02-6.87 (m, 3H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 5H), 2.59-2.41(m, 9H), 2.00 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.14(d, J = 27.2 Hz, 14H).

[1534] LC-MS (ES<sup>+</sup>): 835.25m/z[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.56분, (4.80분 실행).

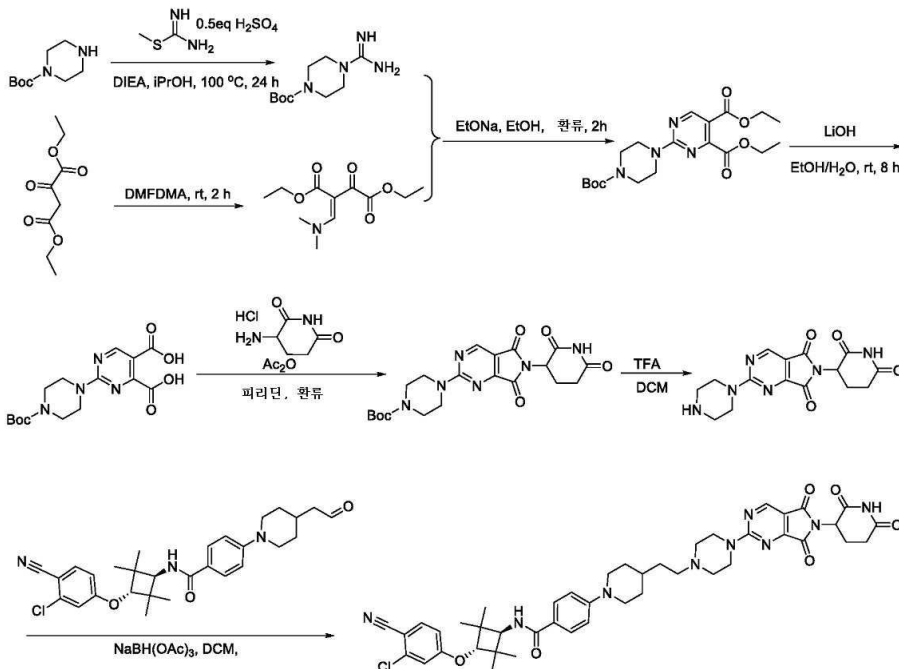
[1535] 예시적인 화합물 52의 예시적인 합성:



[1536]

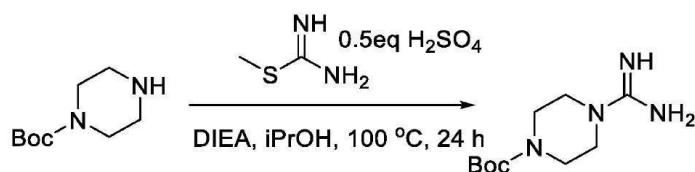
[1537] (rac)-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸)-4-(4-(2-(4-(6-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5,7-다이옥소-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에틸]피페리딘-1-일)벤즈아미드

[1538] 합성 반응식:



[1539]

[1540] 단계 1: tert-부틸 4-카바미미도일피페라진-1-카복실레이트의 합성

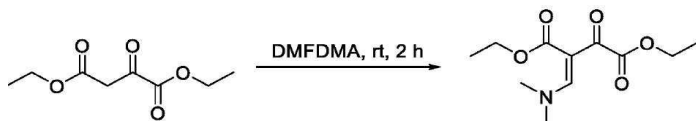


[1541]

[1542] 250ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(10g, 53.69mmol, 1.00 당량), i-프로판올(150ml), (메틸설펜일)메탄이미다마이드(7.4g, 82.09mmol, 1.00 당량), DIEA(25ml, 3.00 당량)를 넣

었다. 얻어진 용액을 24시간 동안 100℃에서 오일욕에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트나이트릴(150ml)로 희석시키고, 이어서, 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이는 11.5 g (94%)의 tert-부틸 4-카바미미도일피페라진-1-카복실레이트를 백색 고체로서 초래하였다.

[1543] 단계 2: 1,4-다이에틸 (2Z)-2-[(다이메틸아미노)메틸리덴]-3-옥소부탄다이오에이트의 합성

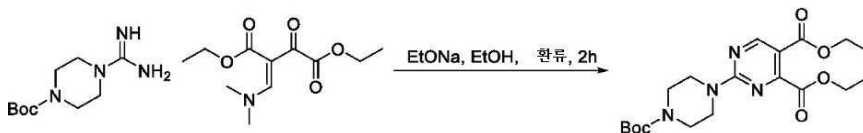


[1544]

[1545] 250ml 둥근 바닥 플라스크에 1,4-다이에틸 2-옥소부탄다이오에이트(10g, 53.14mmol, 1.00 당량), DMFDMA(12.65g, 106.30mmol, 2.00 당량)를 0℃에서 넣었다. 얻어진 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(7/3)를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 2.79 g(22%)의 1,4-다이에틸 (2Z)-2-[(다이메틸아미노)메틸리덴]-3-옥소부탄다이오에이트를 황색 오일로서 초래하였다.

[1546] LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 243.95 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.64분, (1.90분 실행).

[1547] 단계 3: 4,5-다이에틸 2-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리미딘-4,5-다이카복실레이트의 합성

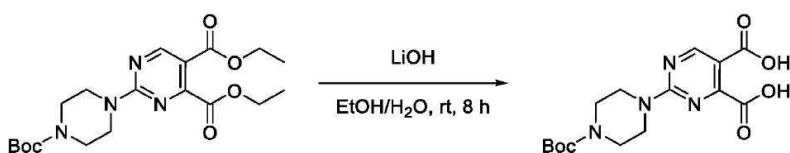


[1548]

[1549] 250ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-카바미미도일피페라진-1-카복실레이트(1.0g, 4.38mmol, 1.00 당량), 에탄올(20ml), 1,4-다이에틸 (2Z)-2-[(다이메틸아미노)메틸리덴]-3-옥소부탄다이오에이트(1.065g, 4.38mmol, 1.00 당량), EtONa(596mg, 8.76mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 얻어진 용액을 2시간 동안 75℃에서 오일욕에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하고, 유기층을 합하였다. 얻어진 혼합물을 염수(100ml)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1/5)를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 873.0mg(49%)의 4,5-다이에틸 2-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리미딘-4,5-다이카복실레이트를 밝은 황색 오일로서 초래하였다.

[1550] LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 409.20 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.19분, (1.90분 실행).

[1551] 단계 4: 2-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리미딘-4,5-다이카복실산의 합성

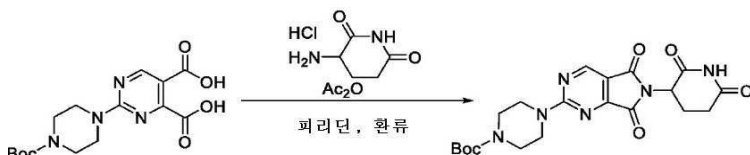


[1552]

[1553] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 4,5-다이에틸 2-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리미딘-4,5-다이카복실레이트(873.0mg, 2.14mmol, 1.00 당량), 에탄올/물(5/2)(14ml), 수산화리튬(256.7mg, 10.72mmol, 5.00 당량)을 넣었다. 얻어진 용액을 8시간 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이는 1.02 g (조질)의 2-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리미딘-4,5-다이카복실산을 백색 고체로서 초래하였다.

[1554] LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 352.45 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.73분, (1.90분 실행).

[1555] 단계 5: tert-부틸 4-[6-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5,7-다이옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트의 합성

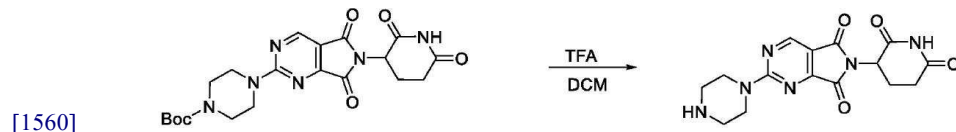


[1556]

[1557] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 2-[4-[(tert-부톡시)카보닐]피페라진-1-일]피리미딘-4,5-다이카복실산(735.0mg, 2.09mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이후에 아세트산 무수물(10ml)을 첨가한 후에, 2시간 동안 130℃에서 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 이것에 피리딘(10ml), 3-아미노피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(445.0mg, 2.70mmol, 1.30 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 밤새 동안 120℃에서 오일욕에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(100ml)으로 희석시켰다. 고체를 여과시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(7/3)를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에 적용하였다. 이는 243.0mg(26%)의 tert-부틸 4-[6-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5,7-다이옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트를 갈색 오일로서 초래하였다.

[1558] LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 467.10 [M Na<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.10분, (2.00분 실행).

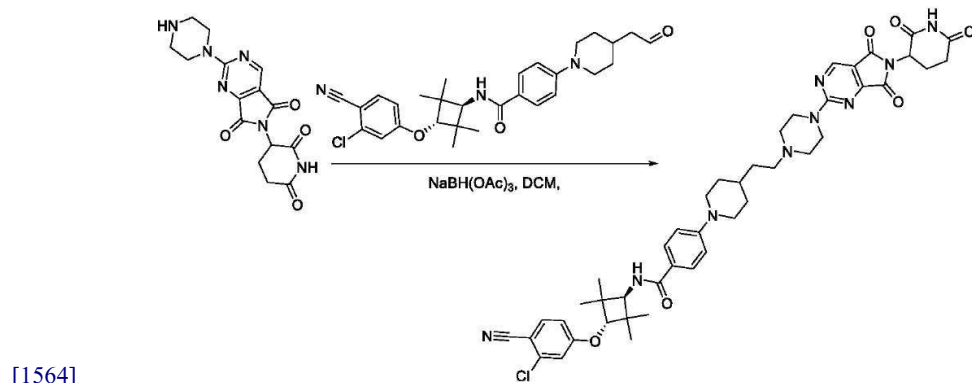
[1559] 단계 6: 3-[5,7-다이옥소-2-(피페라진-1-일)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]피페리딘-2,6-다이온의 합성



[1561] 50ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-[6-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5,7-다이옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트(243.0mg, 0.55mmol, 1.00 당량), 다이클로로메탄(5.0ml), 트라이플루오로아세트산(2.0ml)을 넣었다. 얻어진 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이는 320.0mg(조질)의 3-[5,7-다이옥소-2-(피페라진-1-일)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]피페리딘-2,6-다이온을 갈색 오일로서 초래하였다.

[1562] LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 345.25 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.61분, (1.90분 실행).

[1563] 단계 7: 4-[4-(2-[4-[6-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5,7-다이옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일]피페라진-1-일]에틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드의 합성



[1565] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 4-[4-(2-옥소에틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드(90mg, 0.18mmol, 1.00 당량), 다이클로로메탄(10ml), 3-[5,7-다이옥소-2-(피페라진-1-일)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]피페리딘-2,6-다이온(61.24mg, 0.18mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이어서, DIEA(0.5ml)를 첨가한 후에, 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이것에 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(122.89mg, 0.58mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 5시간 동안 30℃에서 오일욕에서 교반하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(150ml)으로 추출하고, 유기층을 합하였다. 얻어진 혼합물을 염수(50ml)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음의 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5μm, 19\*150mm; 이동상, 물(10mmol/l 중탄산 아민) 및 아세트나이트릴(8분에 30.0% 아세트나이트릴 내지 51.0%까지); 검출기, UV 254nm. 이는 50mg(34%)의 4-[4-(2-[4-[6-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5,7-다이옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일]피페라진-1-일]에틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드를 황색 고체로서 초래하였다.

[1566]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  11.12 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.74-7.72 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 7.49-7.47 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99-6.94(m, 3H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06-3.83 (m, 7H), 2.88-2.57 (m, 5H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.54-1.35 (m, 3H), 1.21 (m, 8H), 1.12 (s, 6H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 836.45/838.45 [*MH*<sup>+</sup>], *t<sub>R</sub>* = 2.17분, (2.95 분 실행).

[1567] 화학식: C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>6</sub> [835.36/837.36].

[1568] HNMR 데이터로부터의 총 H 계수: 50.

[1569] **D. 예시적인 Braf 표적화 모이어티 기반 화합물에 대한 예시적인 합성 반응식**

[1570] 일반적 합성 접근

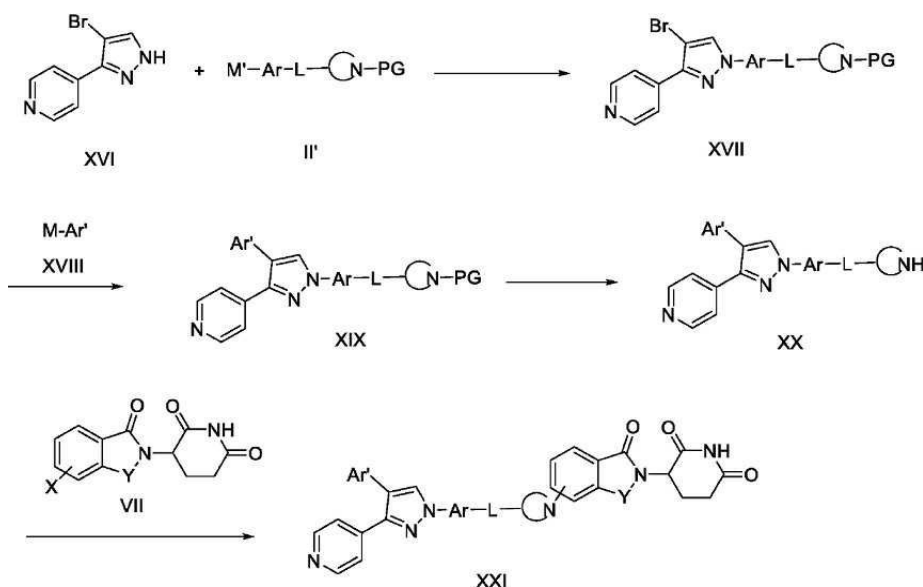
[1571] 본 명세서에 기재된 바와 같은 2작용성 분자의 합성 실현 및 최적화는 단계적으로 또는 모듈 방식으로 접근될 수 있다. 예를 들어, 표적 분자에 결합하는 화합물의 확인은, 적합한 리간드가 즉시 이용 가능하지 않다면, 고속 또는 중간 처리 선별 캠페인을 수반할 수 있다. 초기 리간드가 적합한 시험관내 및 약학적 및/또는 ADMET 분석으로부터의 데이터에 의해 확인되는 바와 같은 차선의 양상을 개선시키기 위한 반복적 설계 및 최적화 주기를 필요로 하는 것은 드물지 않다. 최적화/SAR 캠페인의 부분은 링커를 부착하기 위해 본 명세서에서 앞서 언급된 화학으로 치환을 용인하고 적합하게 위치될 수 있는 리간드의 위치를 프로빙할 것이다. 결정학적 또는 NMR 구조적 데이터를 입수 가능한 경우, 이들은 이러한 합성 노력에 중점을 두는 데 사용될 수 있다.

[1572] 매우 유사한 방법에서, E3 리가제에 대한 리간드, 즉, ULM/ILM/VLM/CLM/ILM을 확인하고 최적화할 수 있다.

[1573] 당해 PTM 및 ULM(예를 들어, ILM, VLM, CLM 및/또는 ILM)에 의해, 당업자는 링커 모이어티와 조합하여 또는 링커 모이어티 없이 이들의 조합을 위한 공지된 합성 방법을 사용할 수 있다. PTM 및 ULM 기가 링커의 원위 말단에 순차적으로 부착될 수 있도록 다양한 조성, 길이 및 가요성을 갖는 링커 모이어티가 합성되고, 작용기화될 수 있다. 따라서, 2작용성 분자의 라이브러리는 시험관내 및 생체내 약학적 및 ADMET/PK 연구에서 실현되고 프로파일링될 수 있다. PTM 및 ULM 기에 의해, 바람직한 특성을 갖는 분자를 확인하기 위해 최종 2작용성 분자에 반복 설계 및 최적화 주기를 실시할 수 있다.

[1574] 일부 예에서, 목적하는 물질의 제조를 용이하게 하기 위해 보호기 전략 및/또는 작용기 상호 전환(FGI)이 필요할 수 있다. 이러한 화학적 공정은 합성 유기 화학자에게 잘 공지되어 있으며, 이들 중 다수는 문헌["Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene (Wiley), 및 "Organic Synthesis: The Disconnection Approach" Stuart Warren and Paul Wyatt (Wiley)]과 같은 문헌에서 찾을 수 있다.

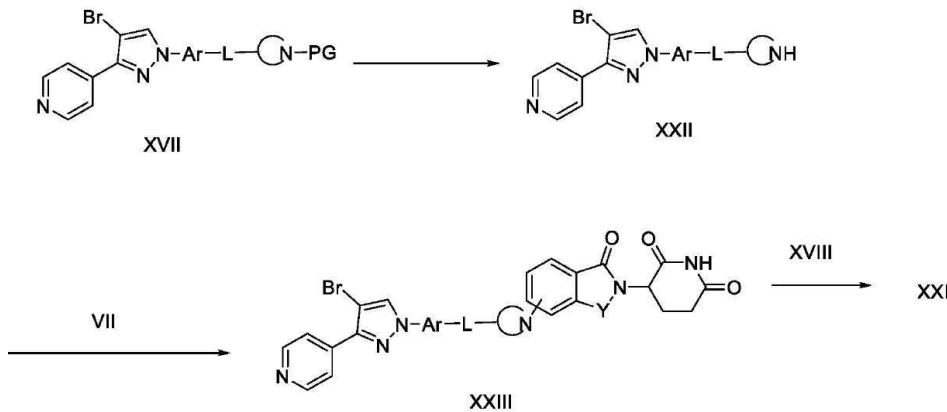
[1575] 일반적 합성 반응식 D-1



[1576]

[1577] 화학식 XVI의 화합물을 100℃에서 찬-람(Chan-Lam) 교차 결합 조건 하에 시약 II'(상업적으로 입수 가능한 또는 당업자에게 공지된 표준 반응 기법을 이용하여 용이하게 제조됨), 예를 들어, 아세트산구리(II), 피리딘 또는 다이에틸아민 또는 트라이에틸아민과 반응시켜, 화학식 XVII의 화합물을 생성할 수 있다. M'는 보론산 또는 보론 에스터를 나타내고; Ar은 방향족 또는 헤테로방향족 고리계를 나타내며; L은 선택적 링커를 나타내고, 1차 또는 2차 아민을 나타내고, 선택적으로 4 내지 8원 헤테로사이클릭 고리로 고리화되며, PG는 t-부톡시카보닐 또는 벤질을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 적합한 보호기를 나타낸다. 화학식 XVII의 화합물은 90℃에서 팔라듐-촉매된 교차-결합 조건 하에 시약 XVIII, 예를 들어, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐, 트라이-tert-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트, 플루오린화세슘, 1,4-다이옥산과 반응되어 화학식 XIX의 화합물을 생성할 수 있다. M은 팔라듐-촉매된 금속교환반응을 겪을 수 있는 작용기, 예를 들어, 보론산, 보론 에스터 또는 트리아일킬스탄난을 나타내고, Ar'는 선택적 치환체를 갖는 방향족 또는 헤테로방향족 고리계를 나타낸다. 이어서, 화학식 XIX의 화합물은 PG의 제거에 적합한 시약, 예를 들어, PG가 t-부틸일 때 1,4-다이옥산 또는 메탄올 중의 염산에 의한 처리에 의해 화학식 XX의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 XX의 화합물은 또한 화학식 VII의 화합물과 반응되어 화학식 XXI의 화합물을 제공하고, X는 적합한 이탈기, 예컨대, 플루오린 또는 염소이고, Y는 C=O이며, VII의 방향족 고리는 추가적인 선택적 치환체를 가질 수 있으며, 반응 조건은 80℃에서 친핵성 방향족 치환을 위한 것, 예를 들어, 트라이에틸아민, DMSO이다. Ar'기가 선택적 치환체, 예를 들어, 케톤을 함유하는 경우에, 이들은, 예를 들어, 실온에서 하이드록실아민 하이드로클로라이드 및 피리딘에 의한 처리에 의해 추가로 작용기화되어, 화학식 XXI의 추가적인 화합물을 제공할 수 있다.

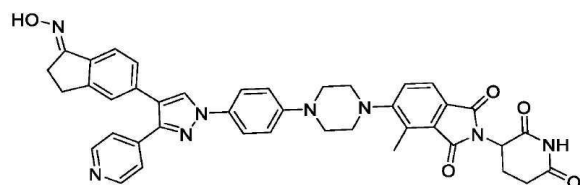
[1578] 일반적 합성 반응식 D-2



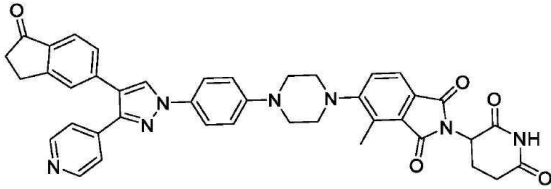
[1579] 대안적으로, 화학식 XVII의 화합물은 반응식 5에서 XIX의 XX로의 전환을 위한 것과 유사한 조건을 이용함으로써 화학식 XXII의 화합물로 전환될 수 있다. 이어서, 화학식 XXII의 화합물은 반응식 5에 나타난 바와 같은 화학식 VII의 화합물로 처리되어 화학식 XXIII의 화합물을 생성할 수 있다. 이어서, 화학식 XXIII의 화합물은 반응식 5에 나타난 바와 같이 시약 XVIII로 처리되어 화학식 XXI의 화합물을 생성할 수 있다. Ar'기가 선택적 치환체, 예를 들어, 케톤을 함유하는 경우에, 이들은, 예를 들어, 실온에서 하이드록실아민 하이드로클로라이드 및 피리딘에 의한 처리에 의해 추가로 작용기화되어, 화학식 XXI의 추가적인 화합물을 제공할 수 있다.

[1581] 예시적인 화합물 42의 예시적인 합성:

[1582] (E)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(하이드록시이미노)-2,3-다이하이드로-1H-인텐-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)-4-메틸아이소인돌린-1,3-다이온



[1583] 단계 A: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-5-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인텐-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온



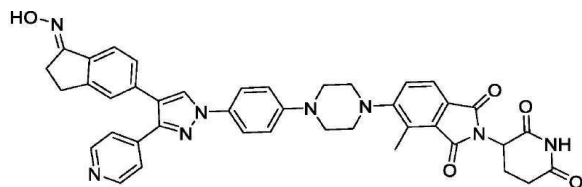
[1585]

[1586]

1,4-다이옥산 10ml와 H<sub>2</sub>O 1ml 중의 4-클로로-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(100mg, 0.14mmol)의 용액에 메틸보론산(33.6mg, 0.56mmol), Pd(aMPhos)Cl<sub>2</sub>(9.9mg, 0.014mmol) 및 CsF(85.12mg, 0.56mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액에 90℃에서 MW를 이용하여 2시간 동안 방사선 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 이를 EA(50ml)로 희석시키고, 혼합물을 염수(3×20ml)로 세척하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 후 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC에 의해 정제하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-5-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(70mg, 72.1% 수율)을 얻었다. LCMS (ES<sup>+</sup>): m/z 706.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1587]

단계 B: (E)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(하이드록시이미노)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)-4-메틸아이소인돌린-1,3-다이온



[1588]

[1589]

아세트나이트릴 3ml와 피리딘 3ml 중의 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-5-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(70mg, 0.10mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(69.5mg, 1.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 DCM(20ml)으로 희석시키고, 혼합물을 염수(10ml)로 세척하였다. 유기상을 농축시키고, 분취-TLC에 의해 정제하여 (E)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(하이드록시이미노)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)-4-메틸아이소인돌린-1,3-다이온(19.6mg, 27.8% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.09 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58-8.57 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.41(m, 4H), 7.23-7.17 (m, 3H), 5.13-5.09 (m, 1H), 3.61-3.42 (m, 8H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.62-2.56 (m, 5H), 2.08-2.00 (m, 1H); LCMS (ES<sup>+</sup>): m/z 721.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1590]

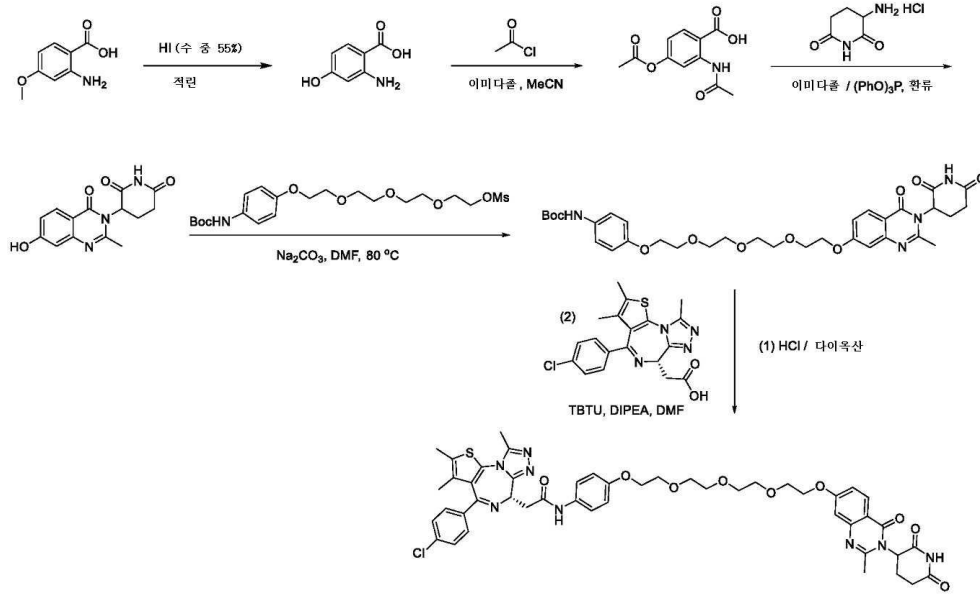
예시적인 화합물 41은 예시적인 화합물 42에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 의해 제조할 수 있다.

[1591]

E. 예시적인 BRD4 결합 모이어티 기반 화합물에 대한 예시적인 합성 반응식

[1592]

예시적인 화합물 45의 예시적인 합성: 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)-N-(4-(2-(2-(2-(2-((3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-7-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)아세트아마이드



[1593]

[1594] **단계 1:** 2-아미노-4-하이드록시벤조산의 제조

[1595] 2-아미노-4-메톡시벤조산(1.0g, 5.98mmol), 적린(556mg, 17.94mmol)과 55% 아이오딘화수소산(10ml)의 혼합물을 100°C에서 14시간 동안 밀봉관에서 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 부었다. 탄산나트륨을 이용하여 용액의 pH를 6 내지 7로 조절하였다. 용액을 에틸 아세테이트(20ml×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 조절의 2-아미노-4-하이드록시벤조산(400mg, 44% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.53-7.55 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.99 - 6.02 (m, 1H).

[1596] **단계 2:** 2-아세트아미도-4-아세트옥시벤조산의 제조

[1597] 아세트나이트릴(20ml) 중의 2-아미노-4-하이드록시벤조산(400mg, 2.61mmol)과 이미다졸(888mg, 10.06mmol)의 혼합물에 염화아세트(789mg, 10.06mmol)을 0°C에서 적가하였다. 용액을 실온에서 10시간 동안 교반하고, 이어서, 물(40ml)로 반응 중단시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 휘발물을 진공에서 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에터 = 2:1)에 의해 정제하여 2-아세트아미도-4-아세트옥시벤조산(350mg, 57% 수율)을 얻었다. <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.19 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[1598] **단계 3:** 3-(7-하이드록시-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)피페리딘-2,6-다이온의 제조

[1599] 아세트나이트릴(10ml) 중의 2-아세트아미도-4-아세트옥시벤조산(400mg, 1.69mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(333mg, 2.02mmol), 트라이페닐 포스파이트(2.0ml) 혼합물에 이미다졸(383mg, 5.63mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 10시간 동안 환류로 가열하였다. 용액을 감압 하에 증발시키고, 잔사를 재결정화하여(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트) 3-(7-하이드록시-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)피페리딘-2,6-다이온(110mg, 19% 수율)을 얻었다. <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.94(s, 1H), 10.51(s, 1H), 7.84-7.86(m, 1H), 6.92-6.94(m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.16-5.20 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 5H), 2.13-2.15 (m, 1H).

[1600] **단계 4:** tert-부틸 (4-(2-(2-(2-(2-((3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-7-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)카바메이트의 제조

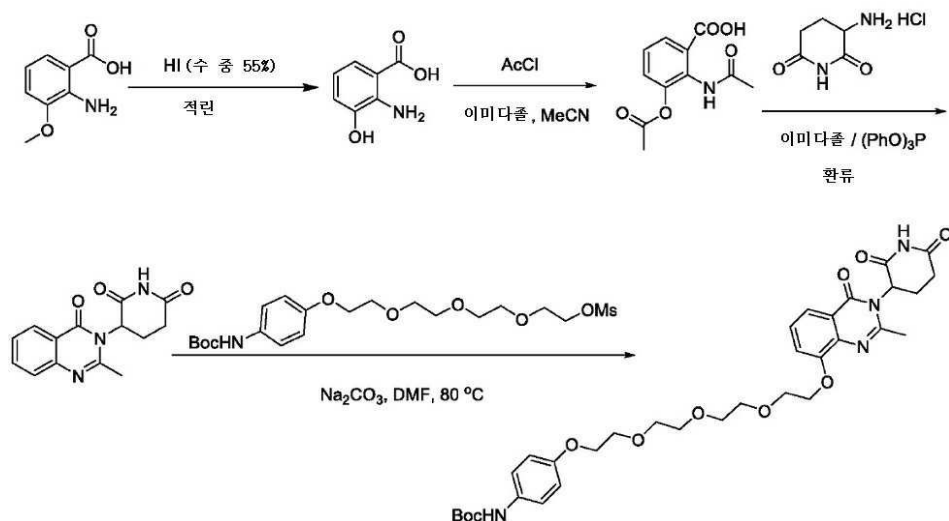
[1601] DMF (5.0ml) 중의 3-(7-하이드록시-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)피페리딘-2,6-다이온(161mg, 0.348mmol)과 2-(2-(2-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 메탄설포산염(100mg, 0.348mmol, 미국 특허 제2015/0291562호에 기재된 것과 유사한 중간 절차에 따라 제조) 혼합물에 탄산나트륨(74mg, 0.696mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트(30ml)를 첨가하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여

과 후, 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 분취 TLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (4-(2-(2-(2-(2-((3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-7-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)카바메이트(55.4mg, 24% 수율)를 얻었다. <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.32-7.34(m, 2H), 7.07-7.09 (m, 2H), 6.82-6.84(m, 2H), 5.20-5.24(m, 1H), 4.24(s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.70-3.71(m, 2H), 3.56-3.60 (m, 8H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 5H), 2.17-2.18 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: (ES<sup>+</sup>): m/z 655.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1602] **단계 5:** 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)-N-(4-(2-(2-(2-(2-((3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-7-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)아세트아마이드(예시적인 화합물 45)의 제조

[1603] DMF(2.00mℓ), TBTU(7.34mg, 0.02287mmol)와 DIPEA(7.96μℓ, 0.04575mmol)에서 (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)아세트산(6.11mg, 0.01525mmol)을 함유하는 사전-혼합 용액에 3-(7-(2-(2-(2-(2-(4-아미노페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)피페리딘-2,6-다이온(8.46mg, 0.01525mmol, 단계 4로부터의 생성물을 다이옥산 중의 HCl로 처리함으로써 제조)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하면서 두었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 유기층을 중탄산나트륨, 물(3×) 및 염수로 세척하였다. 얻어진 용액을 실리카겔의 얇은 패드를 통해 여과시키고, 이어서, 진공에서 농축시켜 조질의 고체를 제공하였다. 이 물질을 MeOH/DCM(0:100 내지 7:93)로 용리하는 텔레다인 콤비플래시(Teledyne Combiflash) ISCO 상의 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)-N-(4-(2-(2-(2-(2-((3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-7-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)아세트아마이드(10.1mg, 0.01077mmol, 71.1 % 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) 8.55 (s, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 6H), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 3.03, 9.10 Hz, 2H), 5.22 (td, J = 5.40, 10.91 Hz, 1H), 4.70 - 4.74(m, 1H), 4.22 (d, J = 3.33 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 4.30 Hz, 2H), 3.85 - 3.91(m, 2H), 3.79 - 3.84(m, 2H), 3.64 - 3.71(m, 7H), 3.55 - 3.64(m, 2H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.66 (d, J = 3.33 Hz, 2H), 2.44(d, J = 3.33 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.68 (d, J = 3.33 Hz, 2H), 1.29 (br. s., 3H). LC/MS (ES<sup>+</sup>): m/z 937.19/939.19 [M+H]<sup>+</sup>.

[1604] **예시적인 화합물 44의 예시적인 합성:** 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)-N-(4-(2-(2-(2-(2-((3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-8-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)아세트아마이드

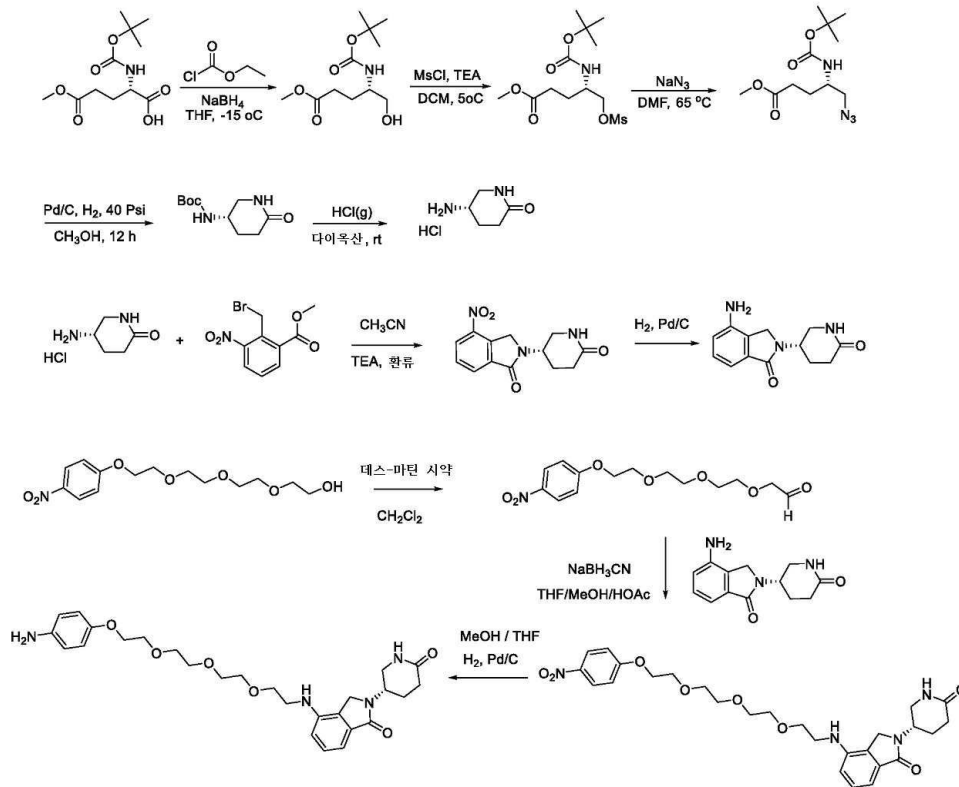


[1605]

[1606] 실시예 1에 기재한 것과 동일한 방법을 이용하여 이 분자를 합성하였다. 상기 열거한 반응식에 따라 중요한 중간체를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) 8.55 (s, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 6H), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 3.03, 9.10 Hz, 2H), 5.22 (td, J = 5.40, 10.91 Hz, 1H), 4.70 - 4.74(m, 1H), 4.22 (d, J = 3.33 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 4.30 Hz, 2H), 3.85 - 3.91(m, 2H), 3.79 - 3.84(m,

2H), 3.64 - 3.71(m, 7H), 3.55 - 3.64(m, 2H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.66 (d, J = 3.33 Hz, 2H), 2.44(d, J = 3.33 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.68 (d, J = 3.33 Hz, 2H), 1.29 (br. s., 3H). LCMS (ES<sup>+</sup>): m/z 937.19/939.19 [M+H]<sup>+</sup>.

[1607] 예시적인 화합물 43의 예시적인 합성: 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]다리아제핀-6-일)-N-(4-(2-(2-(2-(2-((1-옥소-2-((S)-6-옥소피페리딘-3-일)아이소인들린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)아세트아마이드



[1608]

[1609] 상기 열거한 반응식에 따라 이 화합물의 제조를 위한 중요한 중간체를 합성하였다. 실시예 1에 기재한 것과 동일한 조건 하에 아마이드 결합의 첫 번째 단계를 수행하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.03 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.71, 13.21 Hz, 4H), 7.31 - 7.37 (m, 3H), 7.24(d, J = 7.24 Hz, 1H), 6.84(d, J = 9.00 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.02 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 4.66 - 4.73 (m, 2H), 4.20 (d, J = 2.74 Hz, 1H), 4.07 - 4.12 (m, 2H), 3.80 - 3.90 (m, 3H), 3.64 - 3.77 (m, 10H), 3.52 - 3.58 (m, 1H), 3.35 - 3.42 (m, 3H), 2.68 (br. s., 3H), 2.52 - 2.59 (m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.02 - 2.08 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 895.22/897.22 [M+H]<sup>+</sup>.

[1610] 단백질 수준 제어

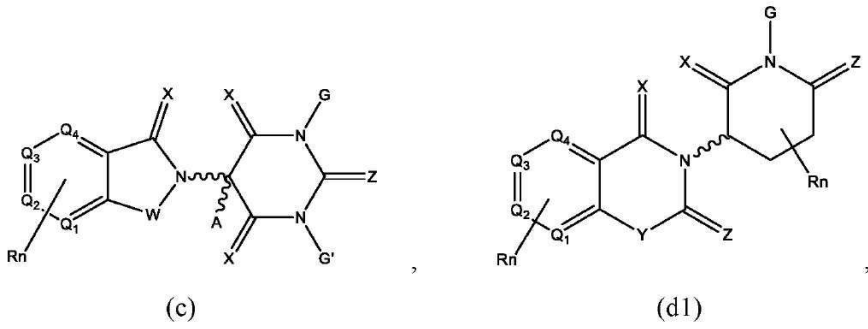
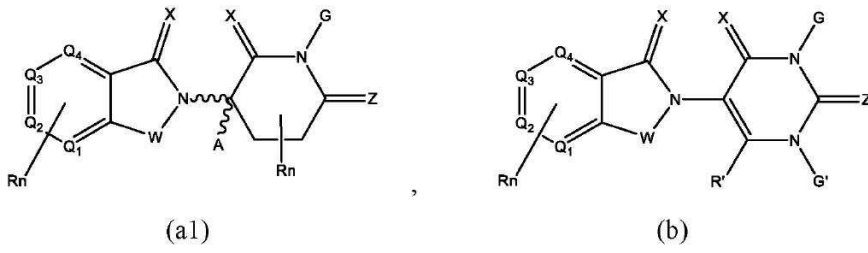
[1611] 본 설명은 또한 세포를 이용하여 단백질 수준을 제조하는 방법을 제공한다. 이는 생체내 표적 단백질의 분해가 생물학적 시스템에서 단백질 양의 제어를 바람직하게는 특정 치료적 이점까지 초래하도록, 특정 표적 단백질과 상호작용하는 것으로 알려진 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 사용에 기반한다.

[1612] 다음의 실시예는 본 발명을 기재하는 것을 돕는 데 사용하지만, 본 발명을 임의의 방식으로 제한하는 것으로 보여서는 안 된다.

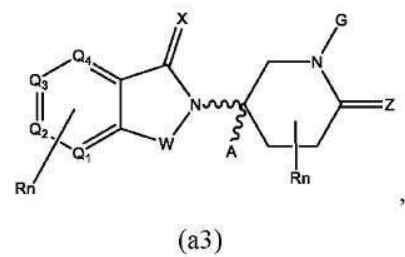
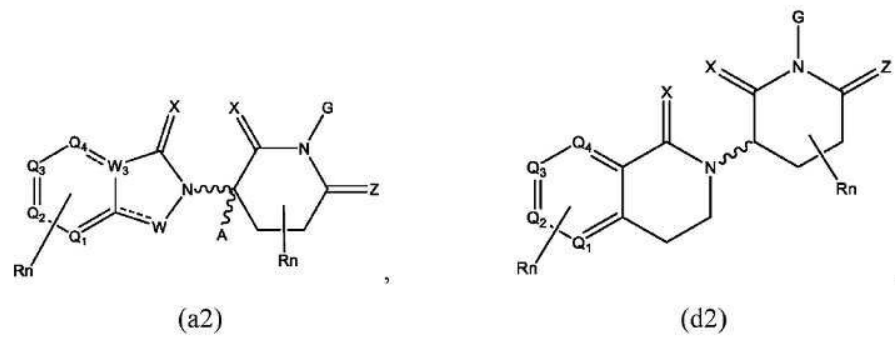
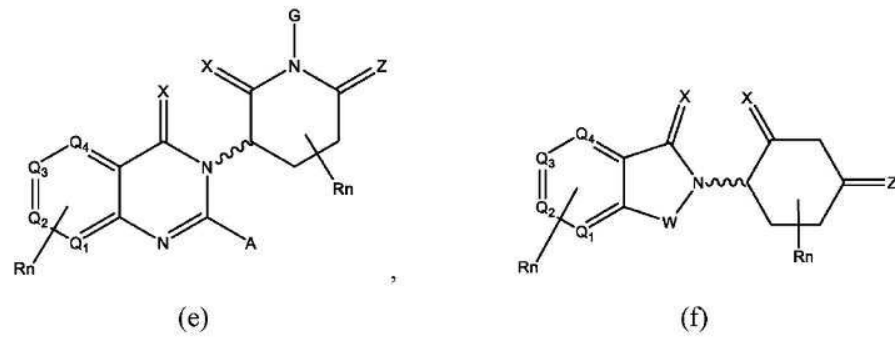
[1613] 본 개시내용의 예시적인 실시형태

[1614] 본 개시내용은 다음의 구체적 실시형태를 포함한다. 이들 다음의 실시형태는 구체화한다면 앞서 언급한 실시형태에 열거한 모든 특징을 포함할 수 있다. 적절한 경우, 다음의 실시형태는 또한 임의의 앞서 언급한 실시형태에 열거된 특징을 포괄적으로 또는 대안적으로 포함할 수 있다.

[1615] 본 개시내용의 양상은 하기로부터 선택된 화학적 구조를 갖는 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 화합물을 제공한다:



[1616]





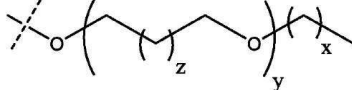
[1617]

[1618] 식 중:

[1619] W는 CH<sub>2</sub>, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH, N, 선택적으로 치환되는 사이클로프로필기, 선택적으로 치환되는 사이클로뷰틸기

및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

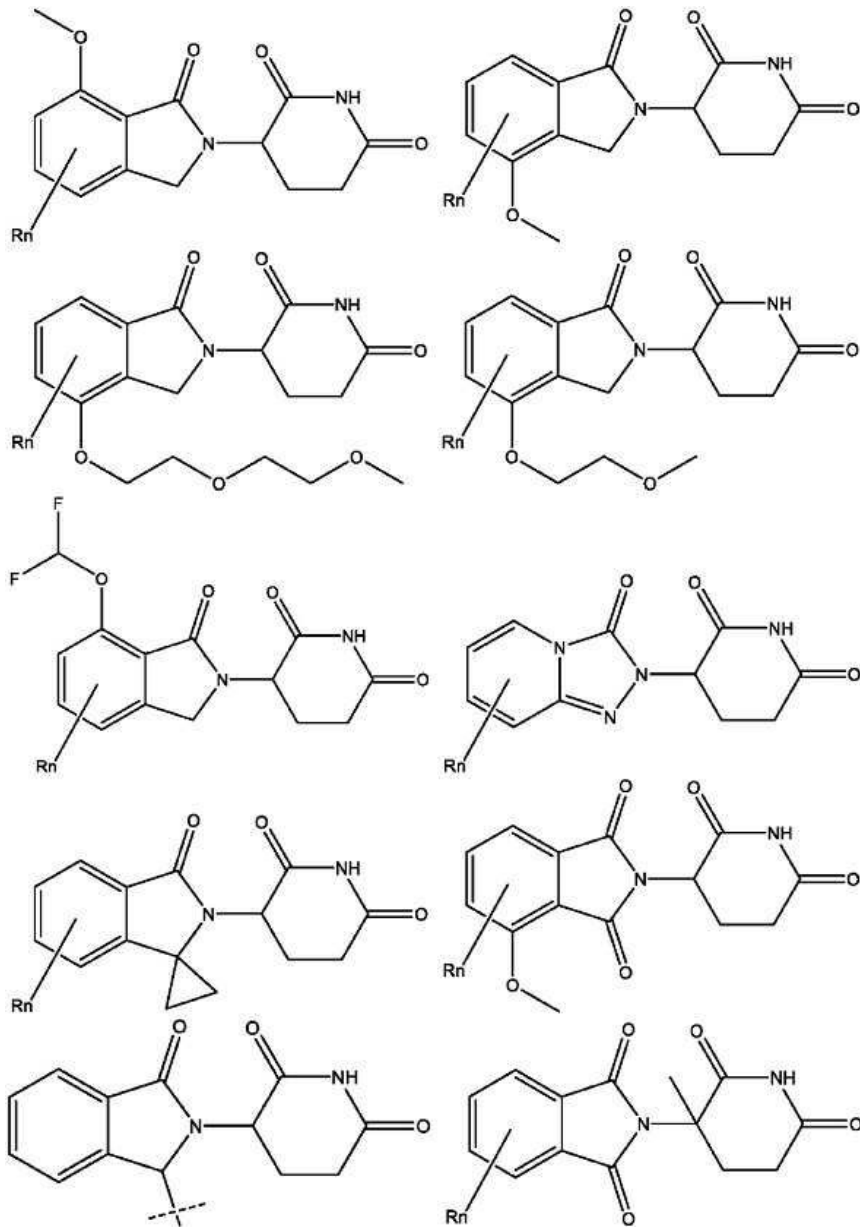
- [1620] W<sub>3</sub>은 C 또는 N으로부터 선택되며;
- [1621] 각각의 X는 존재하지 않거나 또는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1622] Y는 CH<sub>2</sub>, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤프타릴, N-사이클로알킬, N-헤테로사이클릴, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [1623] 각각의 Z는 존재하지 않거나 또는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1624] G 및 G'는 H, 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", 선택적으로 R'로 치환되는 CH<sub>2</sub>-헤테로사이클릴, 및 선택적으로 R'로 치환되는 벤질기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;
- [1625] Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, 및 Q<sub>4</sub>는 R', N 또는 N-옥사이드로부터 독립적으로 선택된 기로 치환되는 탄소 C를 나타내고;
- [1626] A는 H, 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), 사이클로알킬, Cl 및 F 기로부터 독립적으로 선택되며;
- [1627] R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R", -CR'R"- , -CR'NR'R"- , (-CR'O)<sub>n</sub>R", -아릴, -헤프타릴, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), -사이클로알킬, -헤테로사이클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NR'SO<sub>2</sub>NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO<sub>2</sub>)NR'R", -SO<sub>2</sub>NR'COR", -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF<sub>5</sub> 및 -OCF<sub>3</sub>를 포함하고;
- [1628] R' 및 R"는 결합, H, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, -C(=O)R, 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고;
- [1629] n'는 1 내지 10의 정수이며;
- [1630]  는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내며;
- [1631]  는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고; 그리고
- [1632] Rn은 1 내지 4개의 독립적 작용기, 선택적으로 치환되는 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어, 하나 이상의 할로젠, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환되는 C1-C6 선형 또는 분지형 알킬), 선택적으로 치환되는 아릴(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C5-C7 아릴), 선택적으로 치환되는 알킬-아릴(예를 들어, 선택적으로 치환되는 C1-C6 알킬, 선택적으로 치환되는 C5-C7 아릴, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 알킬-아릴), 선택적으로 치환되는 알콕실기(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로톡시, 펜톡시 또는 헥소시; 여기서 알콕실은 하나 이상의 할로젠, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 치환될 수 있음),
 



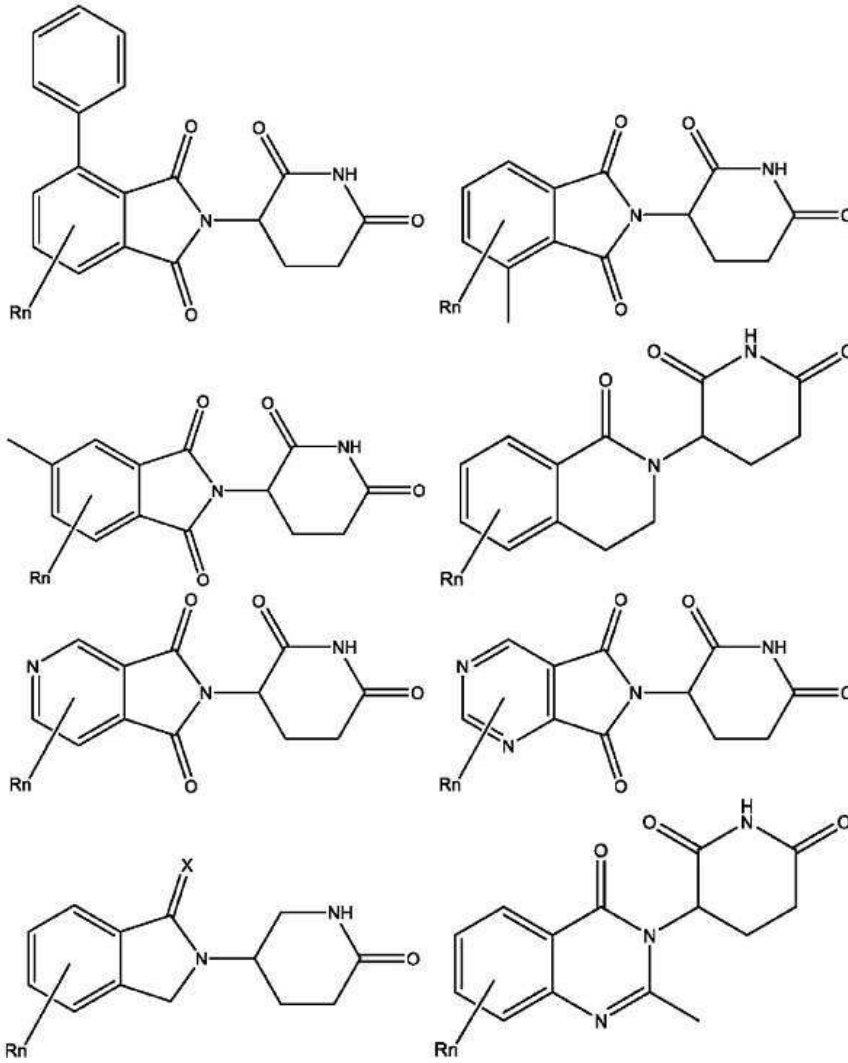
선택적으로 치환되는 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환됨), 선택적으로 치환되는 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬(예를 들어, C3-C6 사이클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환됨), 또는 원자를 포함하고; 그리고
- [1633] 각각의 x, y 및 z는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고,
- [1634] n은 1 내지 10의 정수(예를 들어, 1 내지 4)이다.
- [1635] 본 개시내용의 다른 양상은 하기 화학적 구조를 갖는 2작용성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그를 제공한다:

**CLM—L—PTM**,

- [1636]
- [1637] 식 중:
- [1638] PTM은 단백질 표적화 모이어티를 포함하는 소분자이고;
- [1639] L은 결합 또는 CLM과 PTM을 공유 결합시키는 화학적 연결 모이어티이며; 그리고
- [1640] CLM은 제1항의 소분자 세레브론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이되, n이 2, 3 또는 4일 때, R<sub>n</sub> 또는 W 중 적어도 하나는 링커기(L) 또는 PTM에 공유결합되도록 변형된다.
- [1641] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, CLM은 W, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, 및 Q<sub>5</sub>를 통해 PTM, 화학적 링커기(L), 또는 이들의 조합에 연결된다.
- [1642] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 BRD4, BRaf, 에스트로젠 수용체(ER) 또는 안드로젠 수용체(AR)에 결합하는 모이어티이다.
- [1643] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 화합물은 링커기를 통해 결합된 제2 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티를 추가로 포함할 수 있다.
- [1644] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 제2 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티는 폰히펠-린다우병(VLM), 세레브론(CLM), 마우스 이중크미 상동체2(mouse double-minute homolog2)(MLM), 및 세포자멸사 단백질 저해제(ILM)로 이루어진 군으로부터 선택된 E3 유비퀴틴 리가제에 결합하거나 또는 이를 표적화한다.
- [1645] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, CLM은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학적 구조로 나타낸다:



[1646]



[1647]

[1648] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 링커(L)는 하기 화학식으로 나타내는 화학적 구조 단위를 포함한다:



[1650] 식 중:

[1651]  $(A^L)_q$ 는 CLM, PTM, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나에 연결된 기이고;

[1652] q는 1 이상의 정수이며;

[1653] 각각의  $A^L$ 은 결합,  $CR^{L1}R^{L2}$ , O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^{L3}$ ,  $SO_2NR^{L3}$ ,  $SONR^{L3}$ ,  $CONR^{L3}$ ,  $NR^{L3}CONR^{L4}$ ,  $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ , CO,  $CR^{L1}=CR^{L2}$ ,  $C\equiv C$ ,  $SiR^{L1}R^{L2}$ ,  $P(O)R^{L1}$ ,  $P(O)OR^{L1}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)$ ,  $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ , 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 선택적으로 치환되는  $C_{3-11}$ 사이클로알킬, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 선택적으로 치환되는  $C_{3-11}$ 헤테로사이클릴, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 선택적으로 치환되는 아릴, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서  $R^{L1}$  또는  $R^{L2}$ 는 각각 독립적으로 다른 기에 선택적으로 연결되어, 0 내지 4개의  $R^{L5}$  기로 선택적으로 치환되는 사이클로알킬 및/또는 헤테로사이클릴 모이어티를 형성하고; 그리고

[1654]  $R^{L1}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{L3}$ ,  $R^{L4}$  및  $R^{L5}$ 는 각각 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-8}$ 알킬,  $OC_{1-8}$ 알킬,  $SC_{1-8}$ 알킬,  $NHC_{1-8}$ 알킬,  $N(C_{1-8}알킬)_2$ ,

C<sub>3-11</sub>사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3-11</sub>헤테로사이클릴, OC<sub>1-8</sub>사이클로알킬, SC<sub>1-8</sub>사이클로알킬, NHC<sub>1-8</sub>사이클로알킬, N(C<sub>1-8</sub>사이클로알킬)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub>사이클로알킬)(C<sub>1-8</sub>알킬), OH, NH<sub>2</sub>, SH, SO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub>알킬, P(O)(OC<sub>1-8</sub>알킬)(C<sub>1-8</sub>알킬), P(O)(OC<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, CC-C<sub>1-8</sub>알킬, CCH, CH=CH(C<sub>1-8</sub>알킬), C(C<sub>1-8</sub>알킬)=CH(C<sub>1-8</sub>알킬), C(C<sub>1-8</sub>알킬)=C(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, Si(OH)<sub>3</sub>, Si(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>3</sub>, Si(OH)(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, COC<sub>1-8</sub>알킬, CO<sub>2</sub>H, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-8</sub>알킬, SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, SONHC<sub>1-8</sub>알킬, SON(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, CONHC<sub>1-8</sub>알킬, CON(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub>알킬)CONH(C<sub>1-8</sub>알킬), N(C<sub>1-8</sub>알킬)CON(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, NHCONH(C<sub>1-8</sub>알킬), NHCON(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub>알킬)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>알킬), N(C<sub>1-8</sub>알킬)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, NH SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>알킬), NH SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>, NH SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다.

[1655] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, A<sup>L</sup>은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[1656] -N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-,

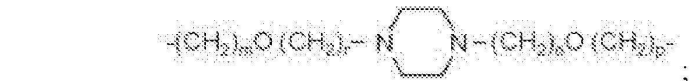
[1657] -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-,

[1658] -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-;

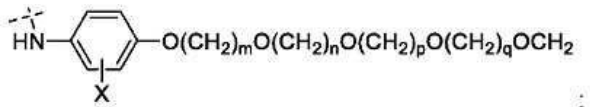
[1659] -N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-;

[1660] -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-;

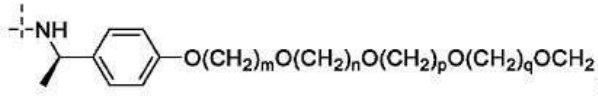
[1661] -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-;



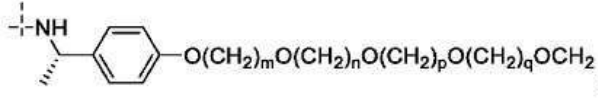




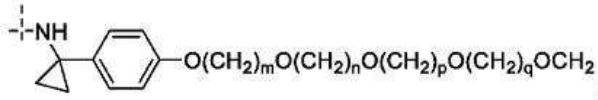
;



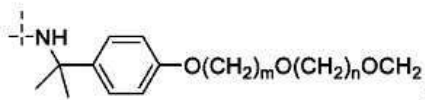
;



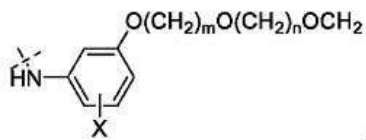
;



;

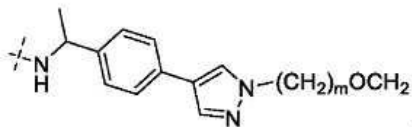


;



;

및



;

식 중

[1664]

[1665]

링커의 m, n, o, p, q 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20이고;

[1666]

숫자가 0일 때, N-O 또는 O-O 결합이 없으며,

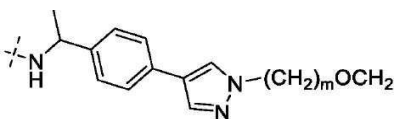
[1667]

링커의 R은 H, 메틸 및 에틸이고;

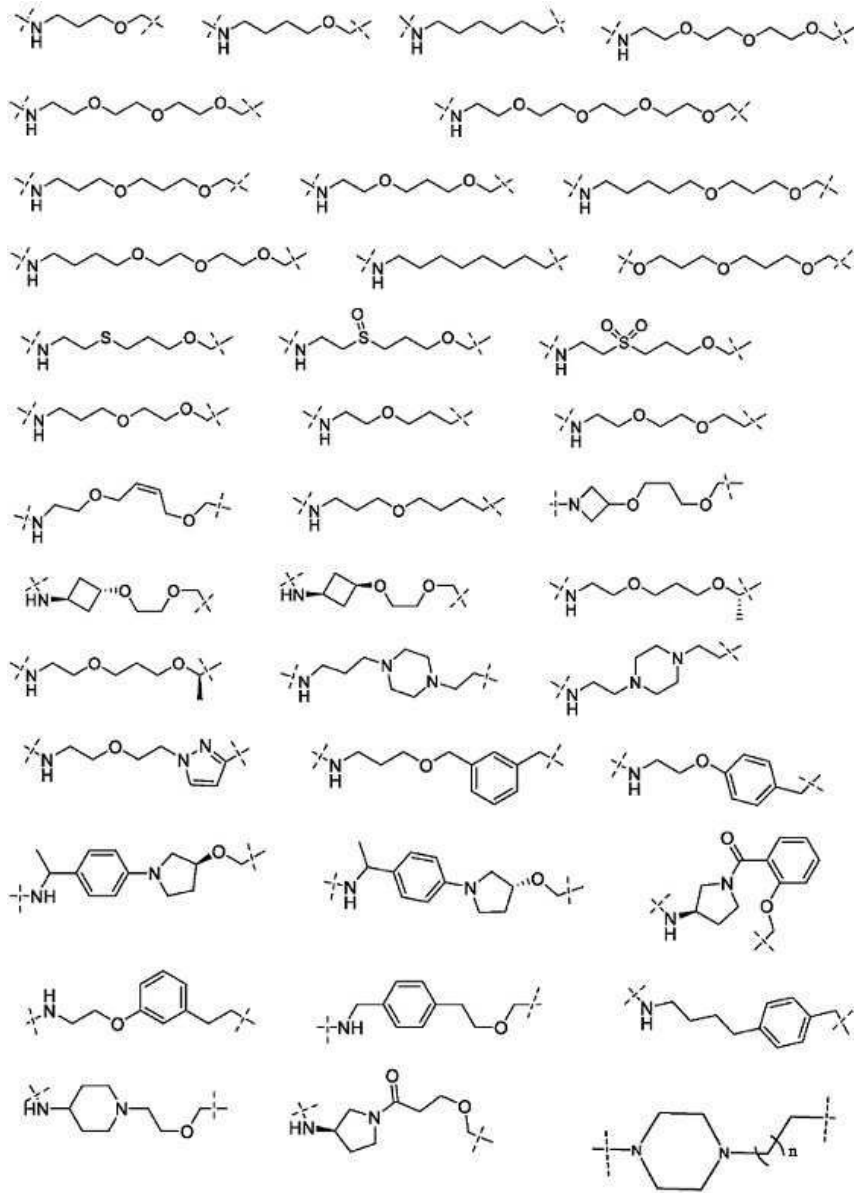
[1668]

링커의 X는 H 및 F이며,

[1669]

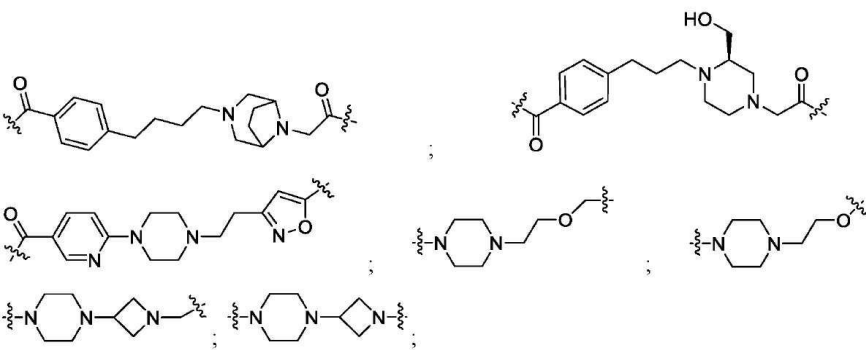
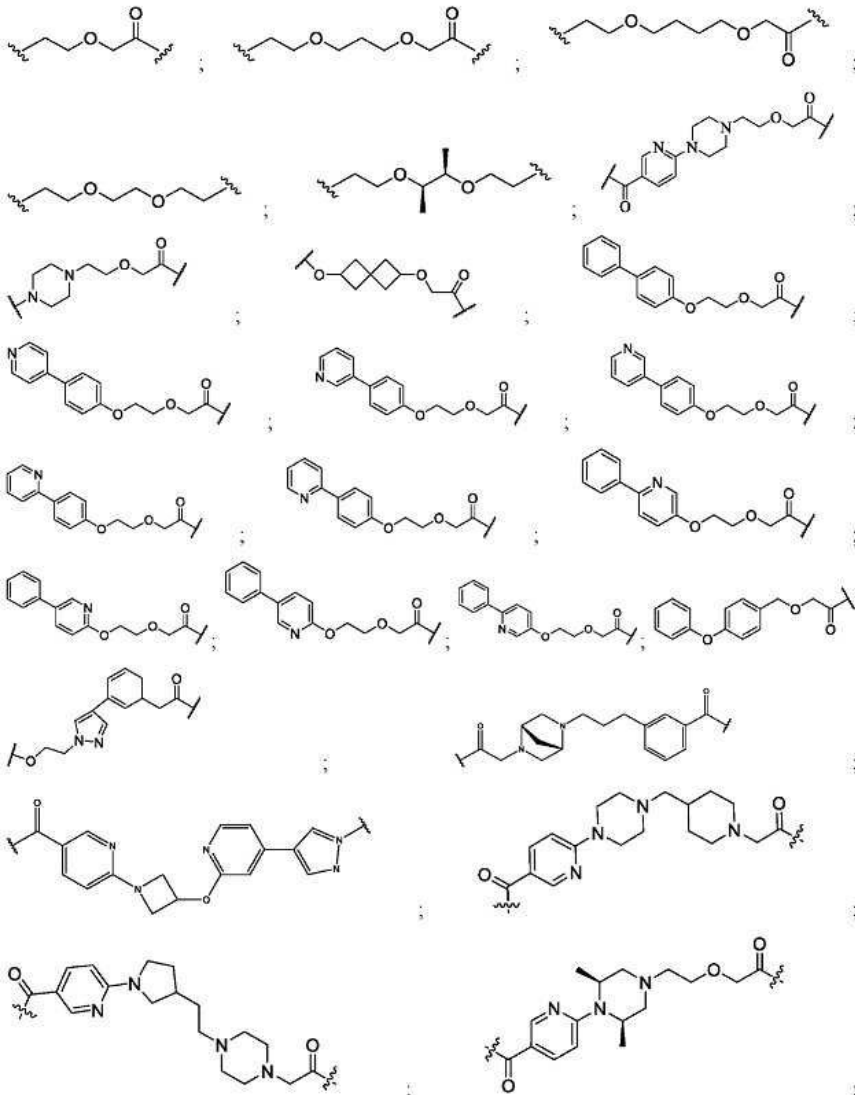


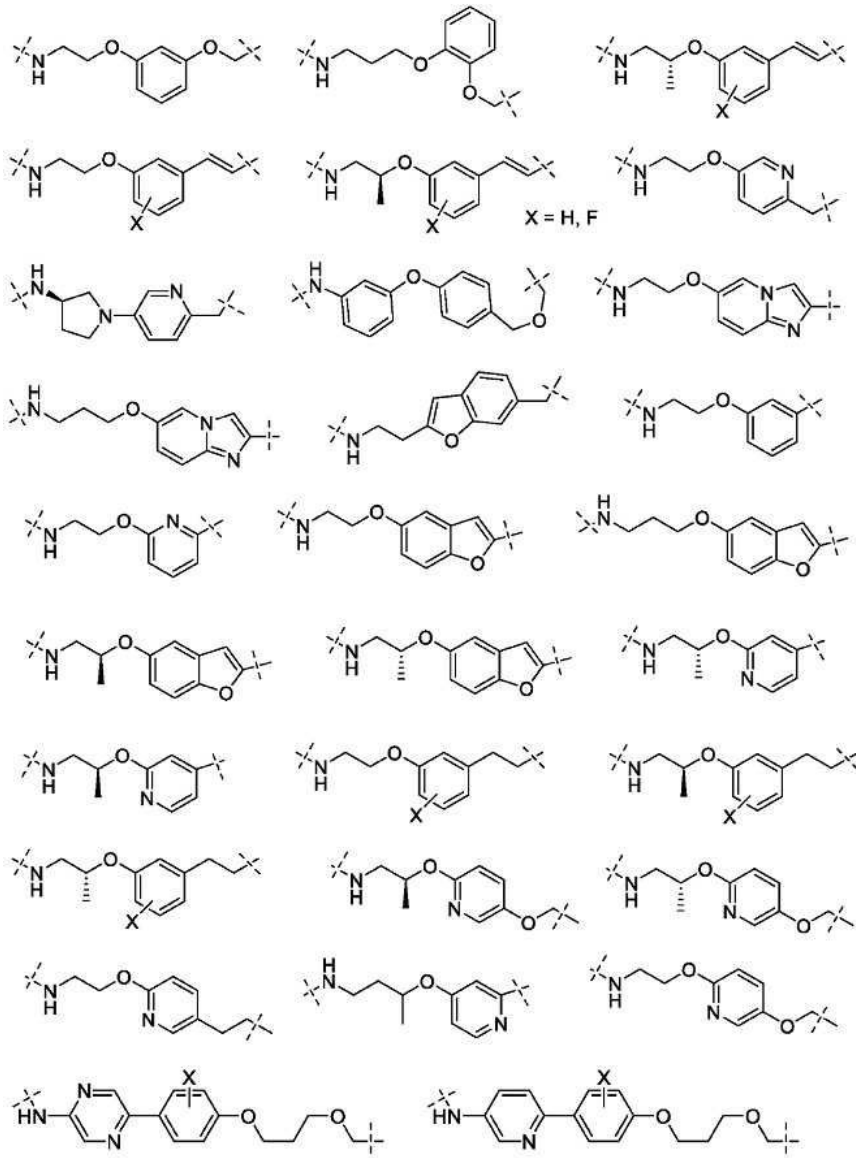




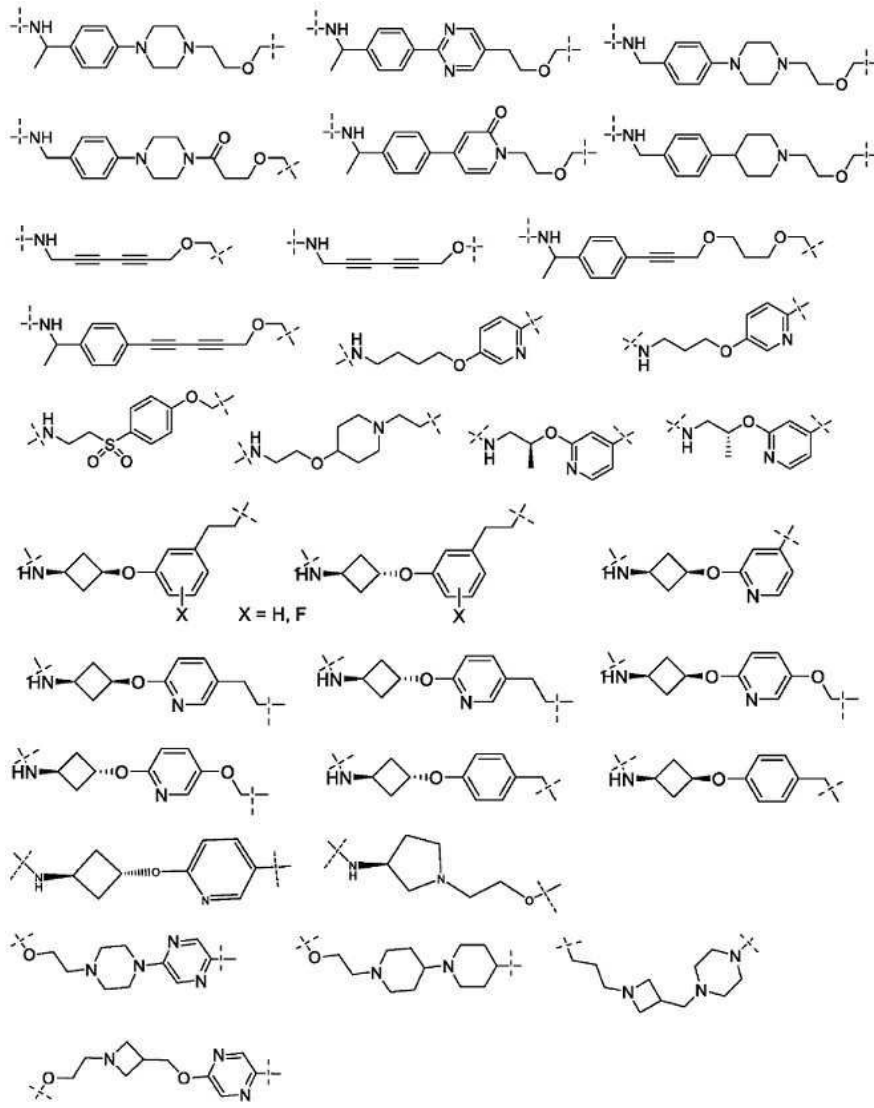
[1672]





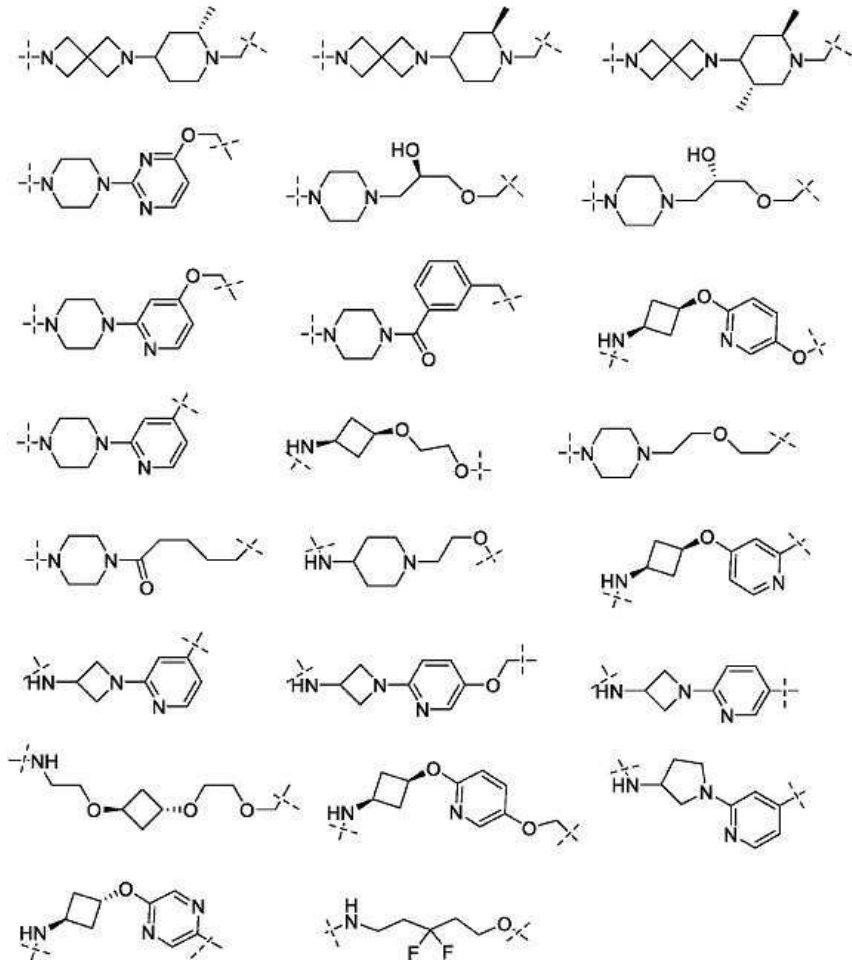


[1676]



[1677]

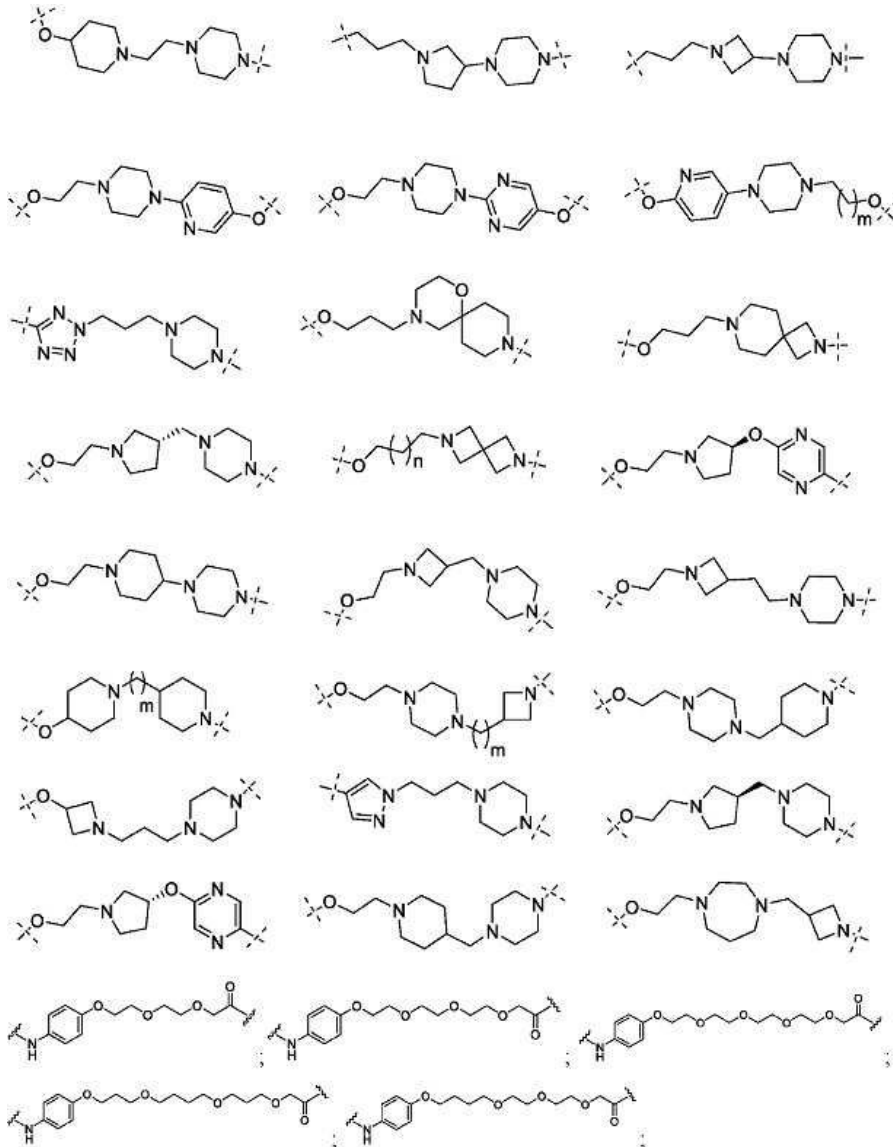




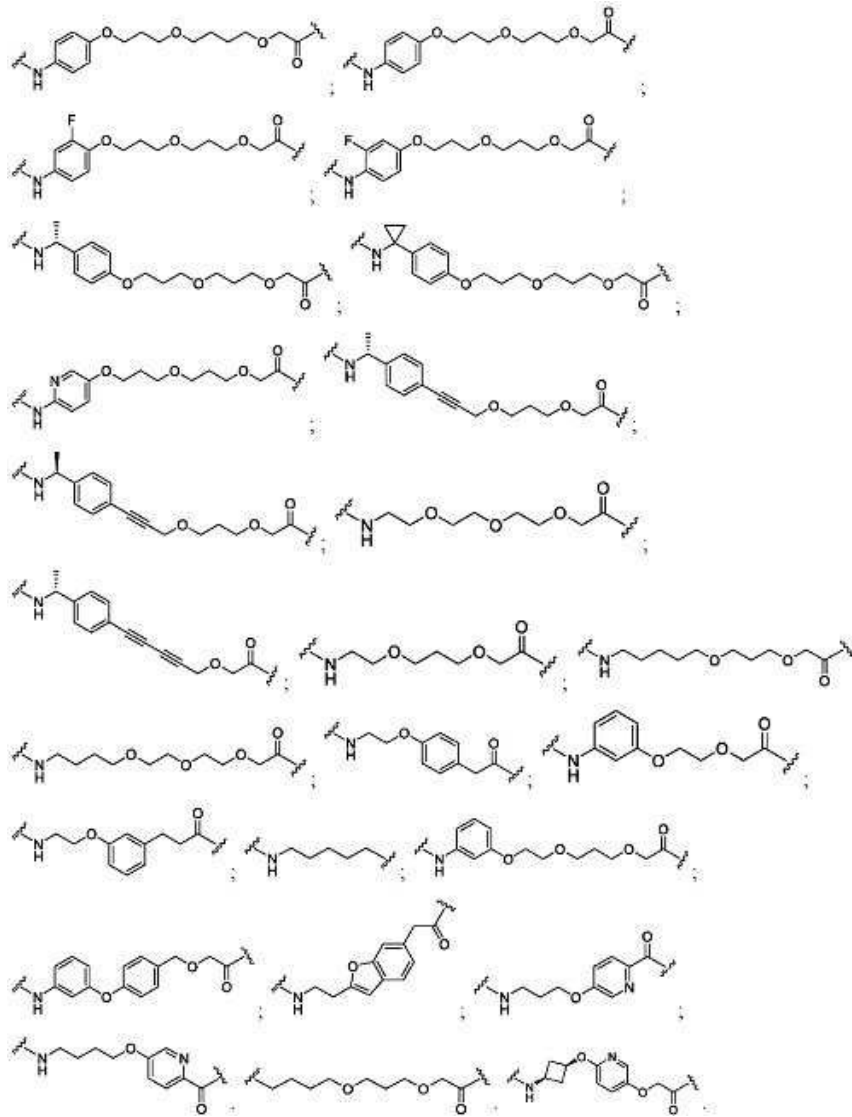
[1679]

, 식 중, 각각의 n 및 m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20으로부터 독립적으로 선택된다.

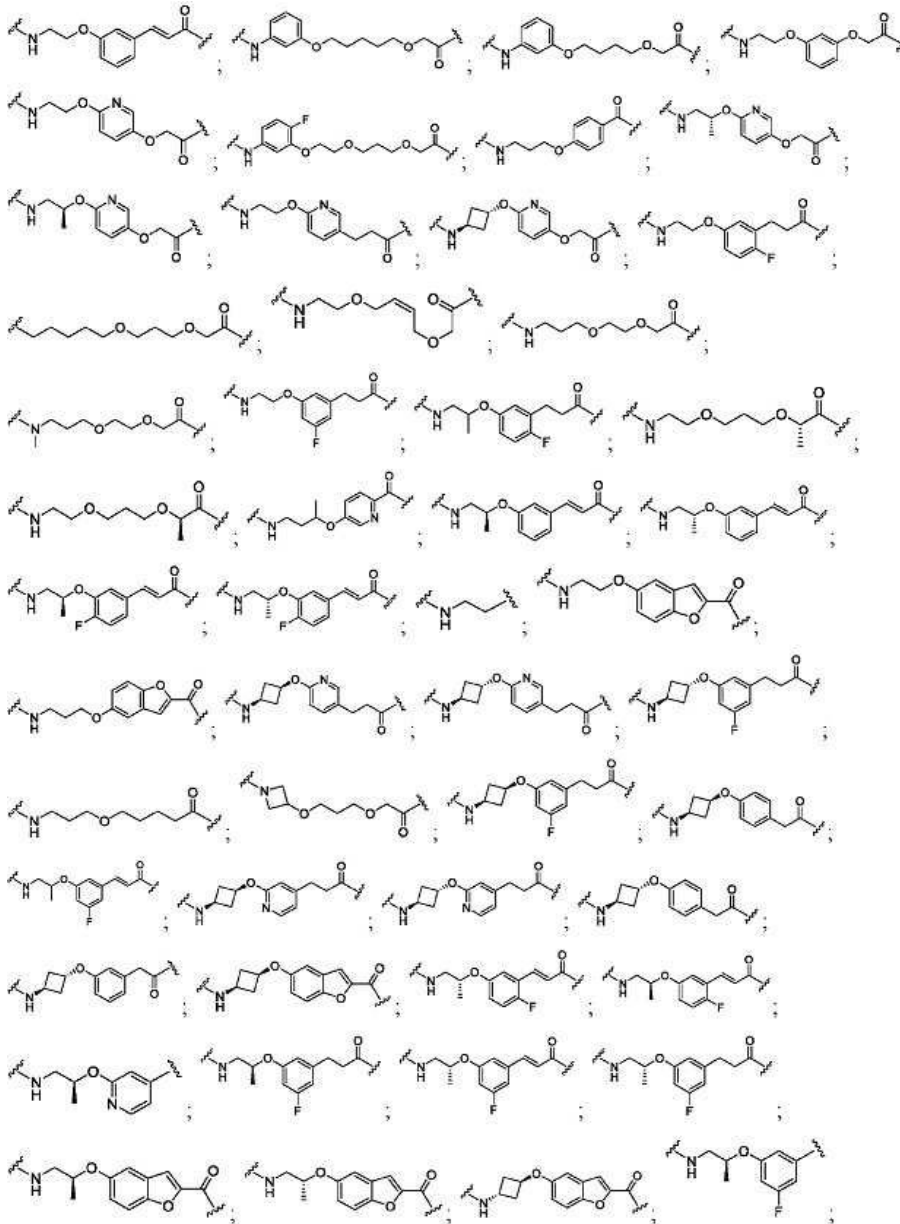
[1680] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, A<sup>1</sup>은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



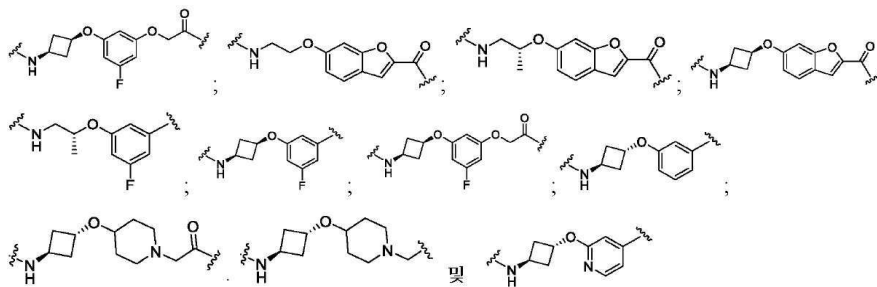
[1681]



[1682]



[1683]

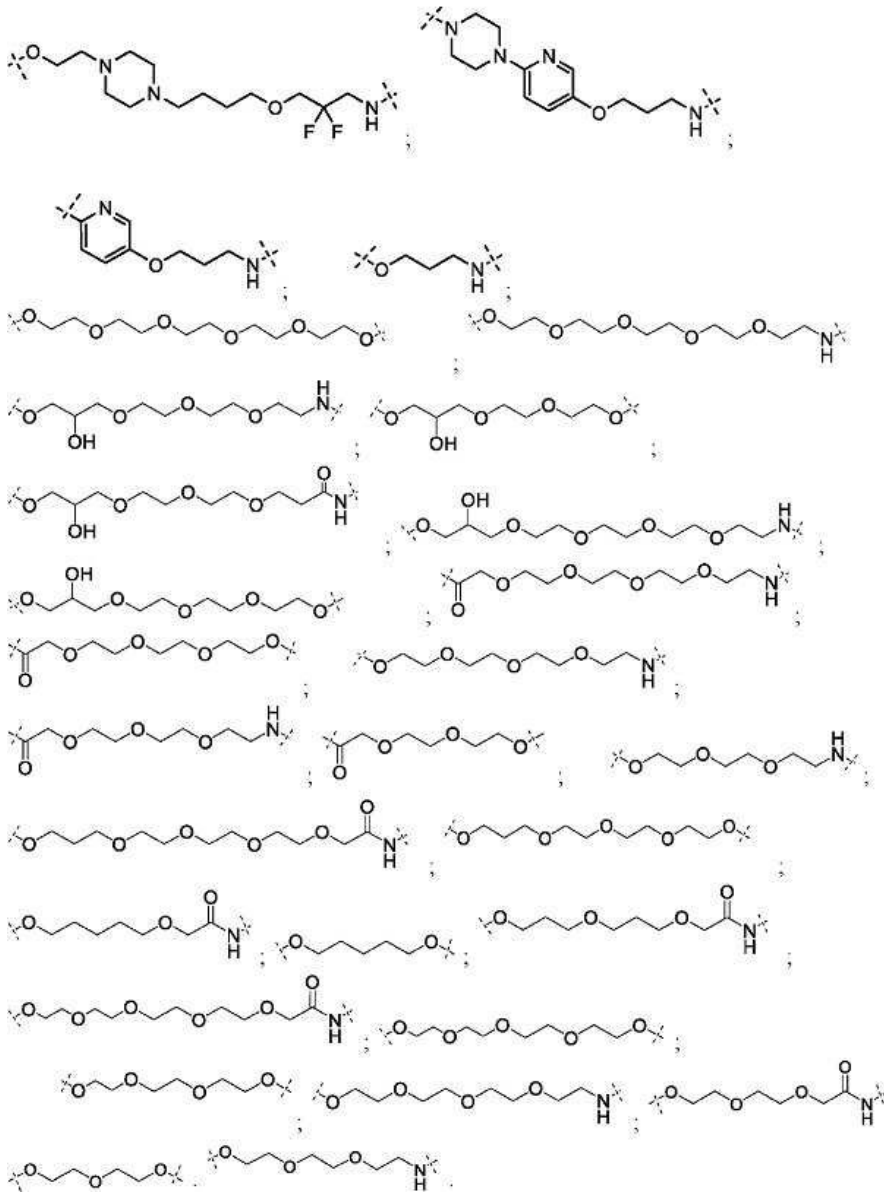


[1684]

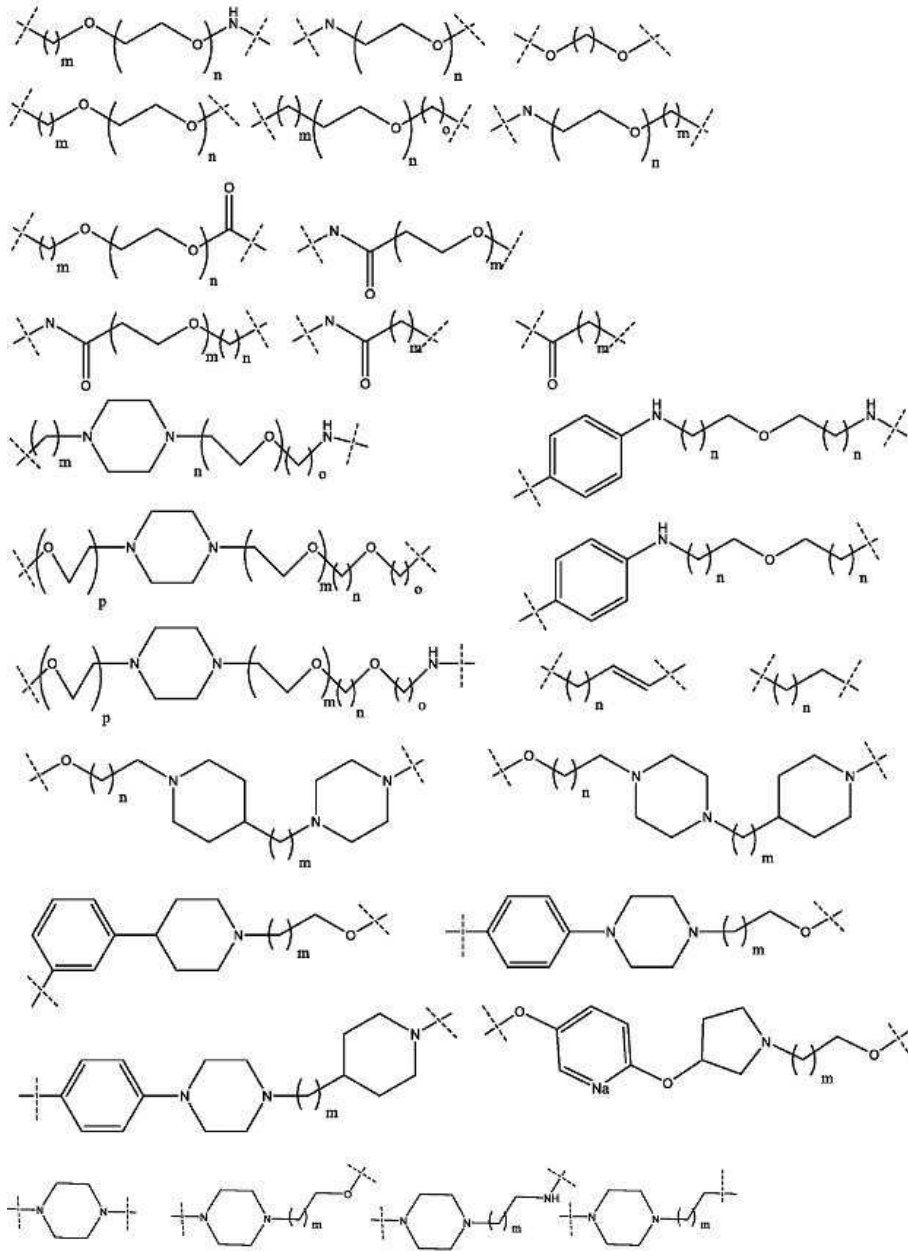
, 식 중, 각각의 m 및 n은 0, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20으로부터 독립적으로 선택된다.



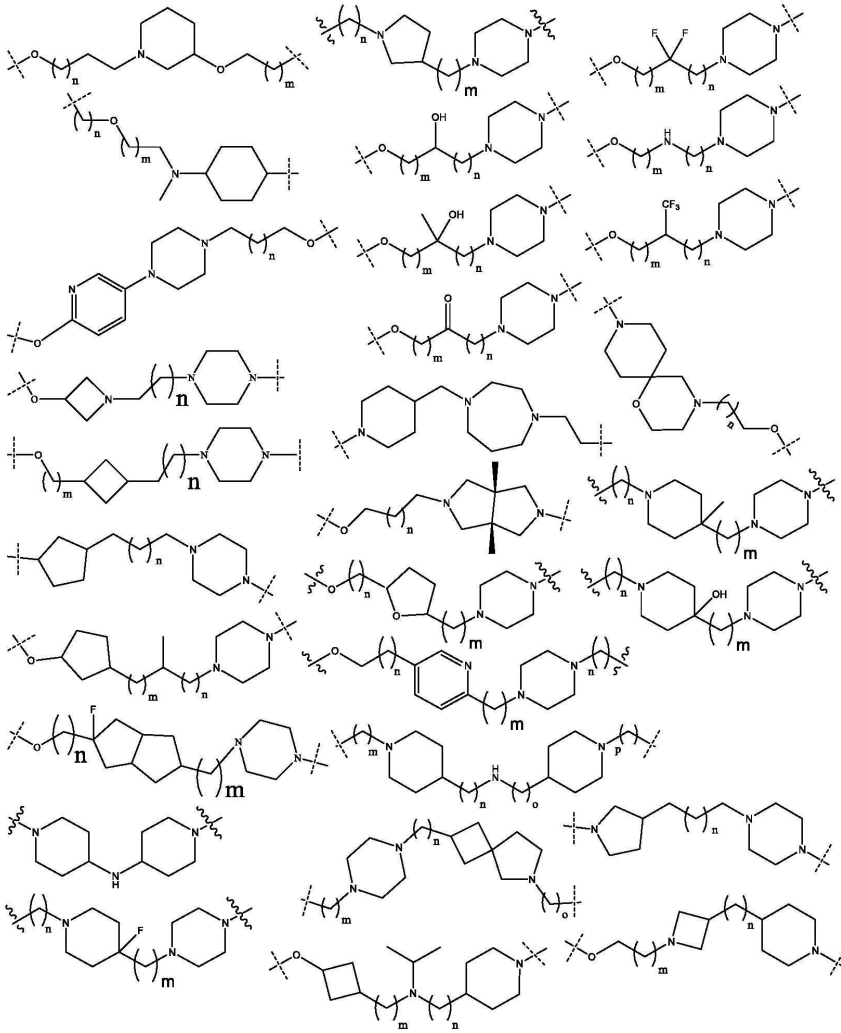


[1688]

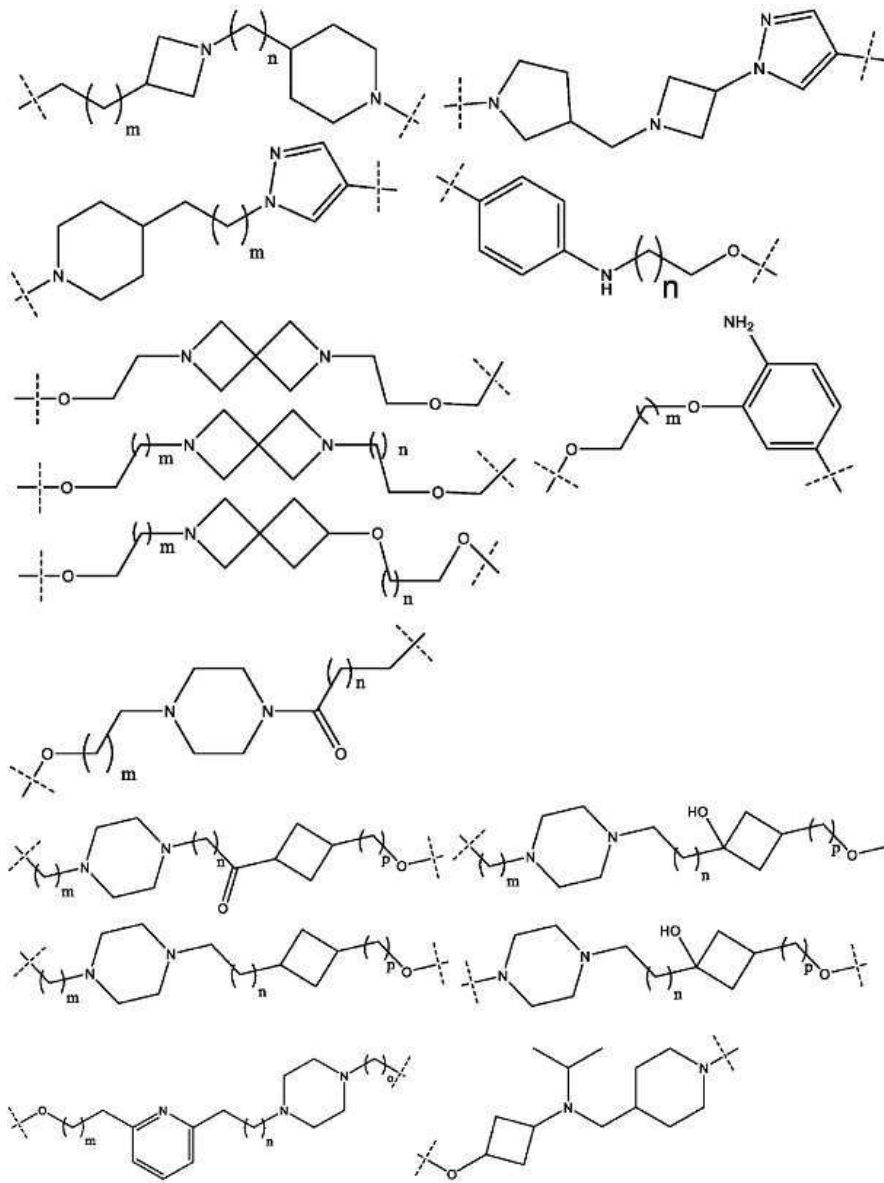


[1689]



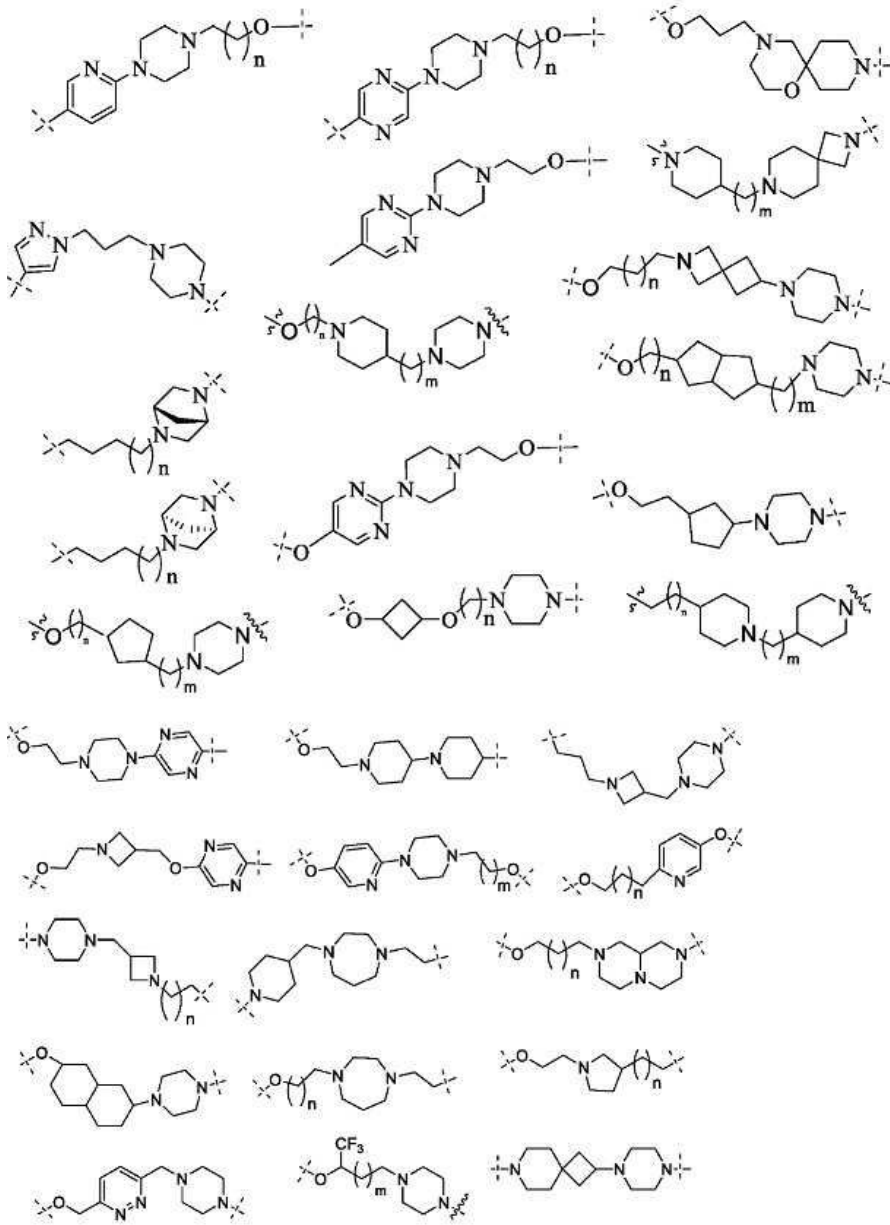


[1692]

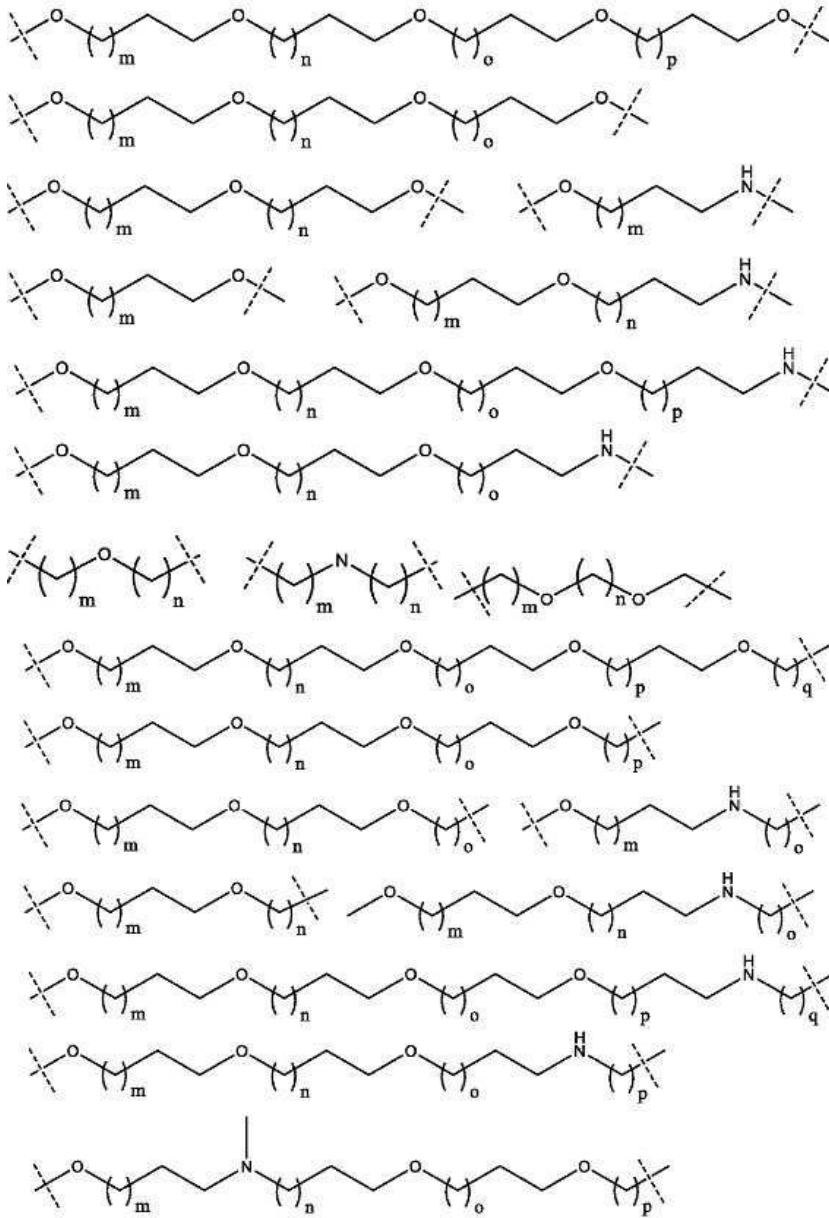


[1693]

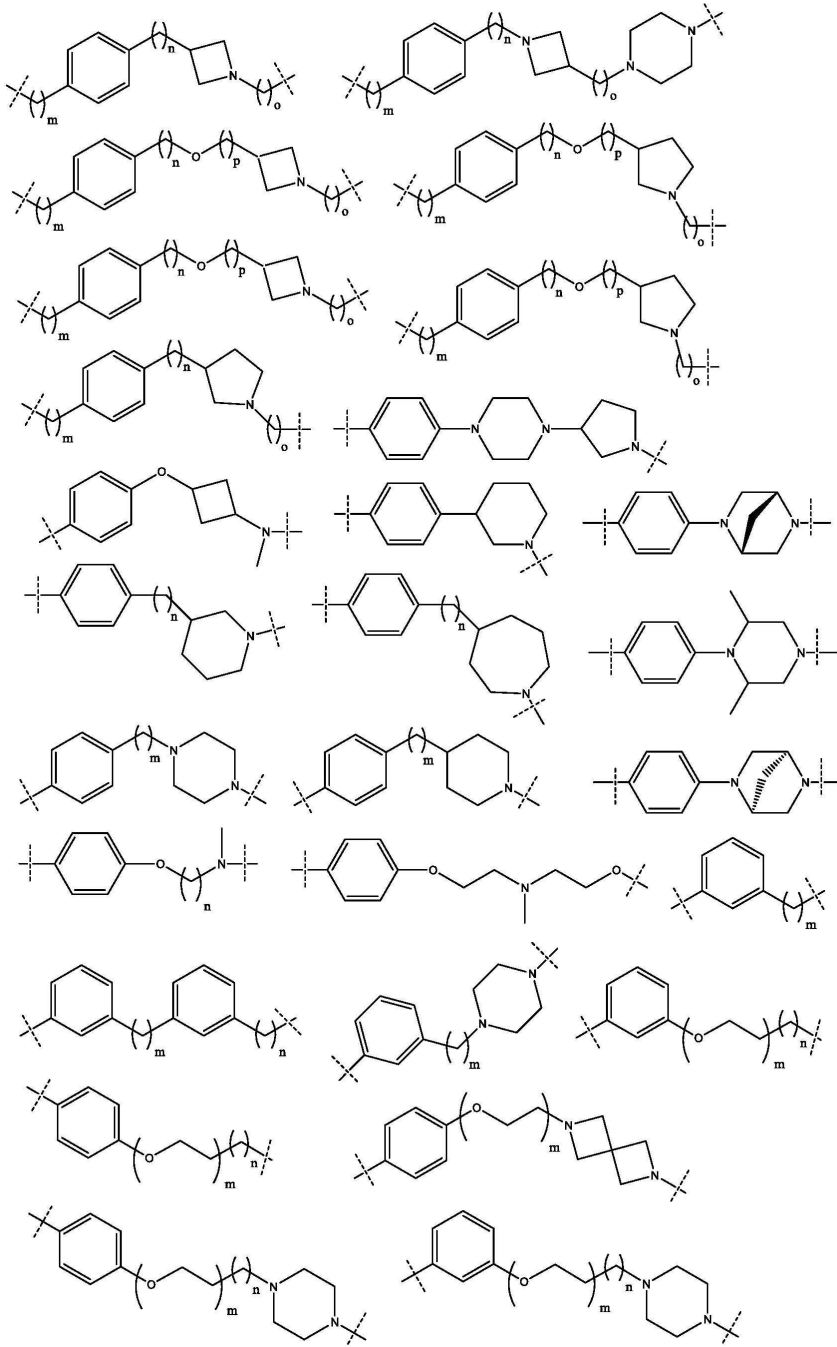




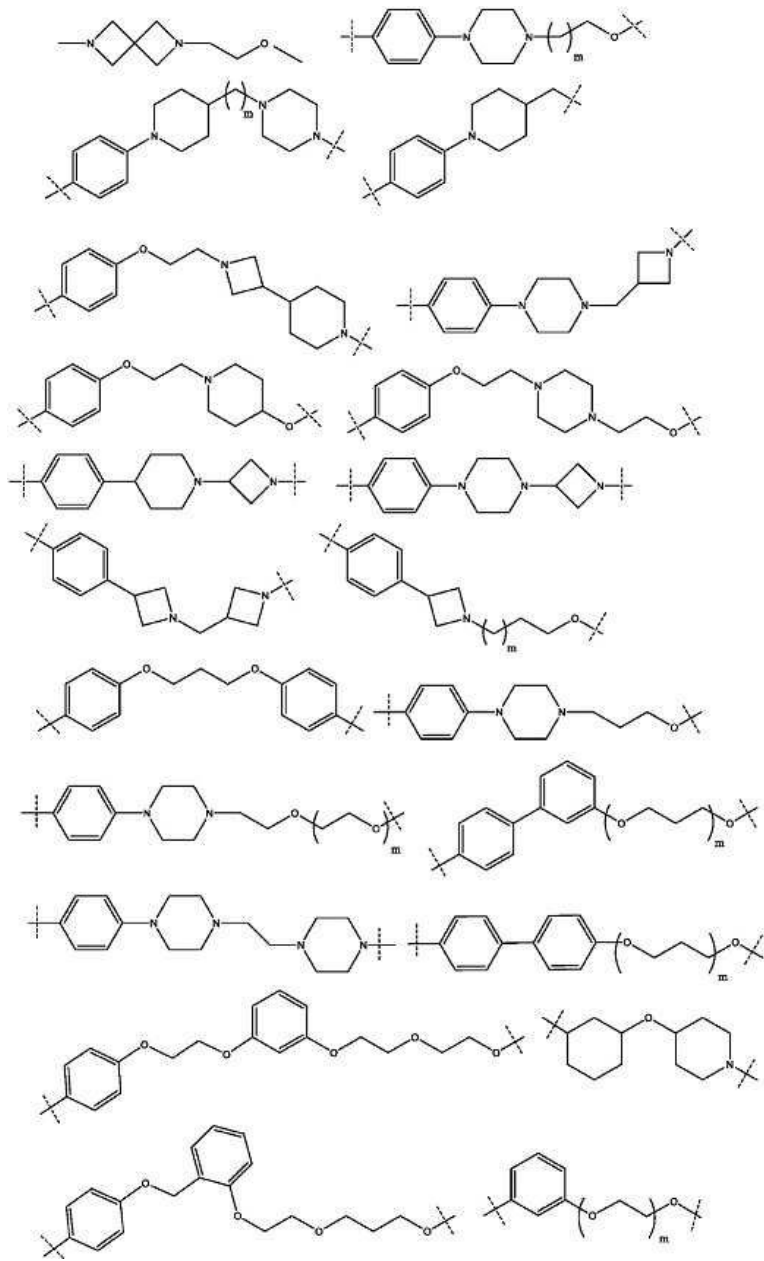
[1696]



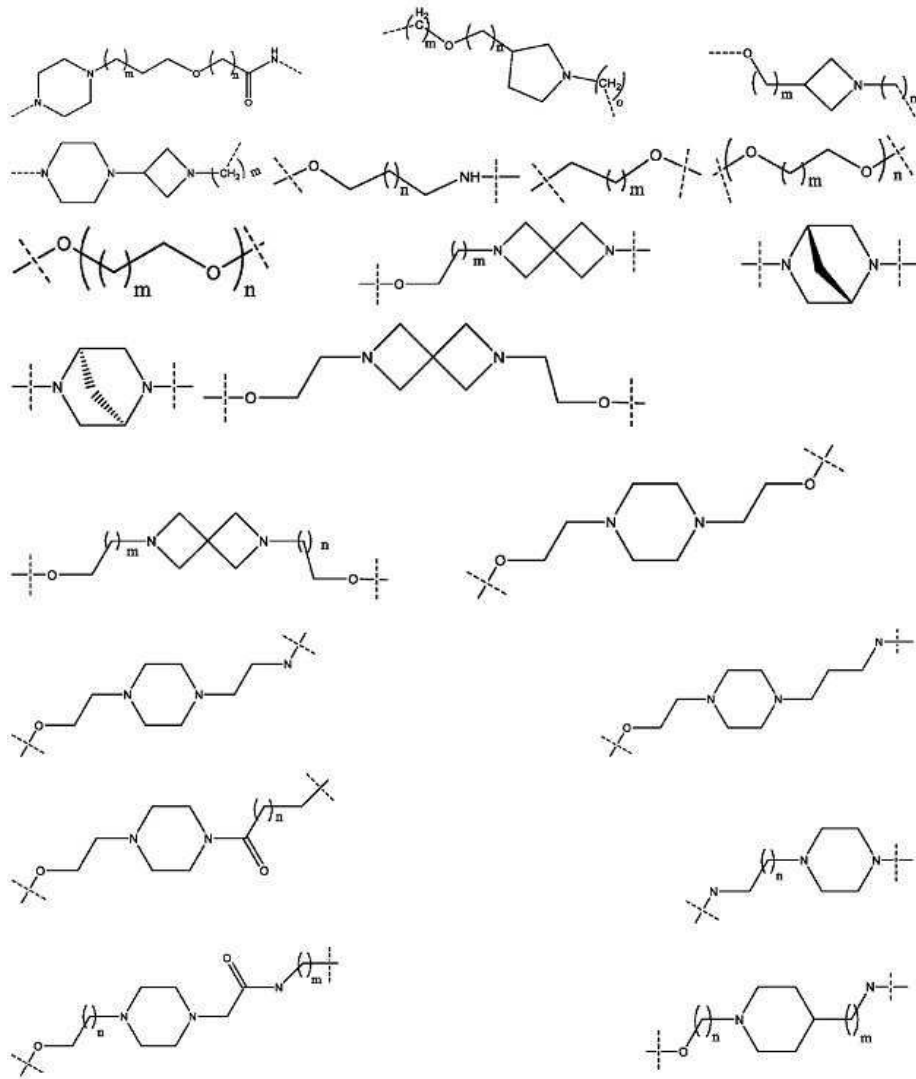
[1697]



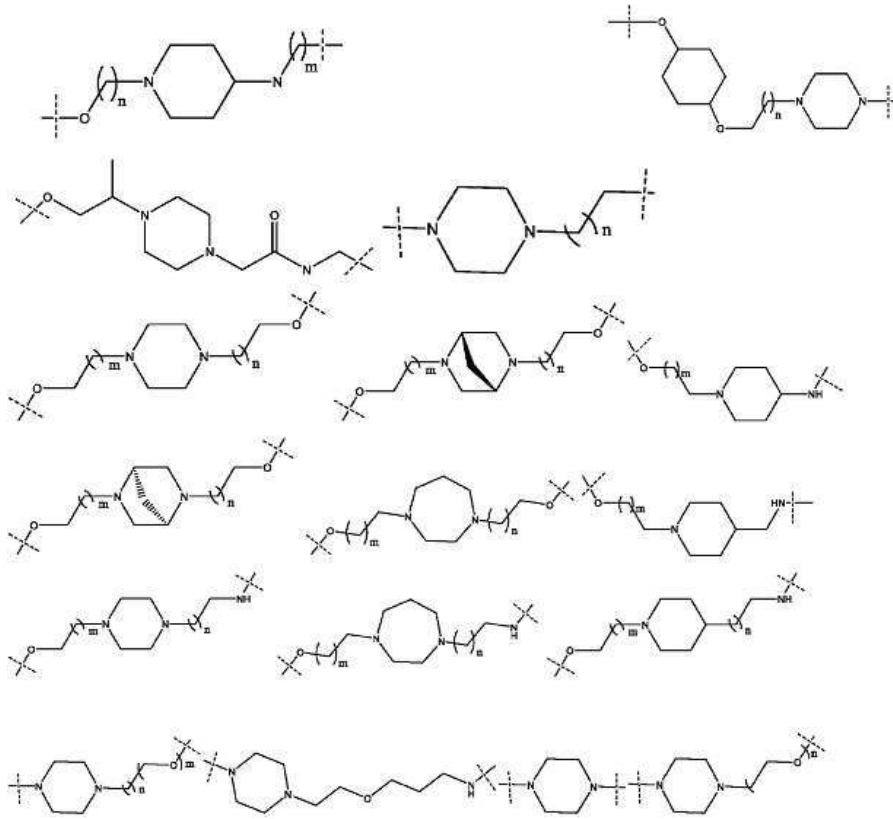
[1698]



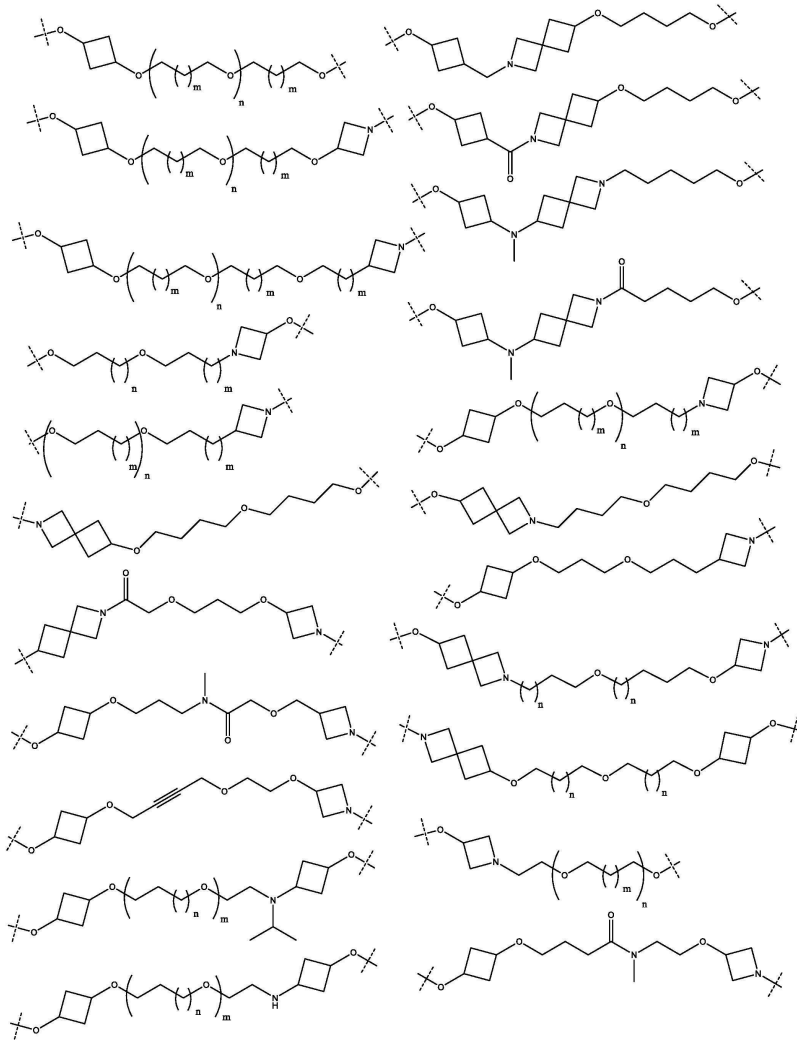
[1699]



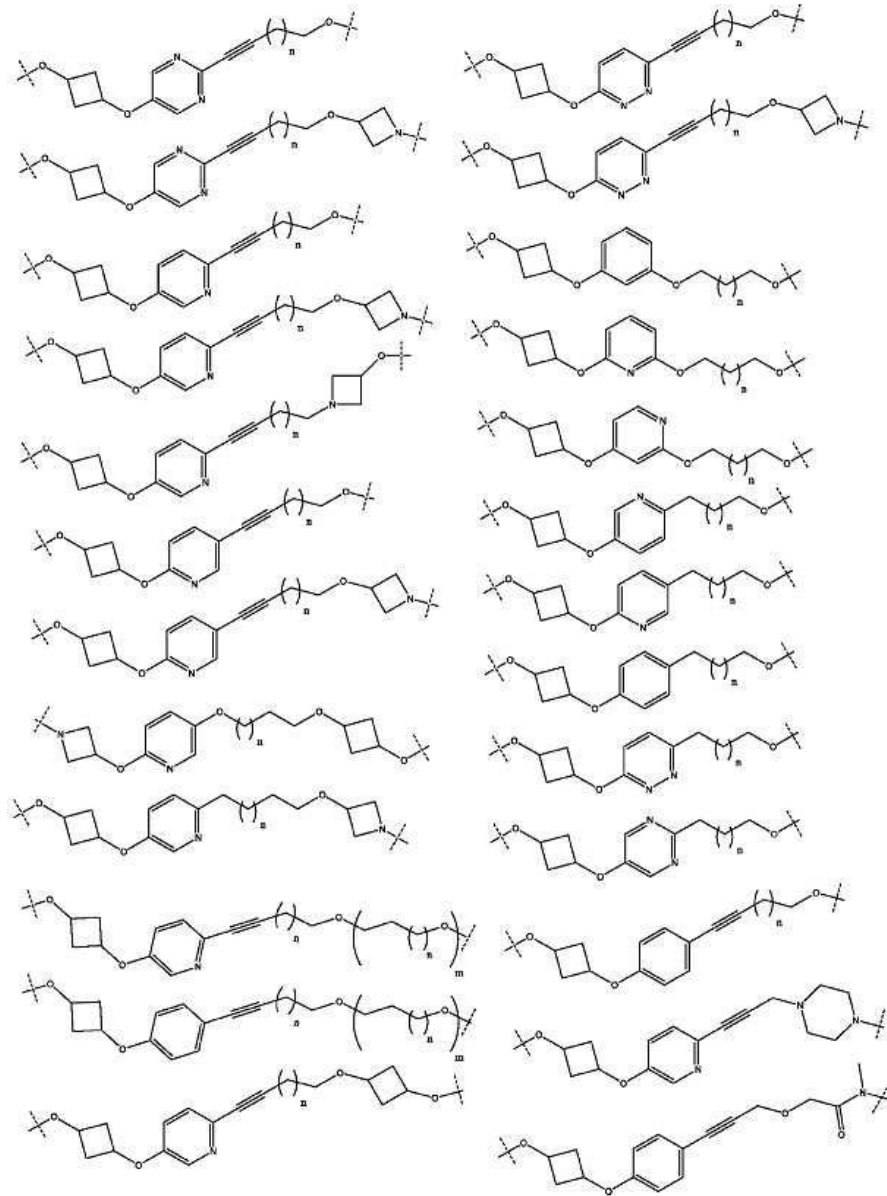
[1700]



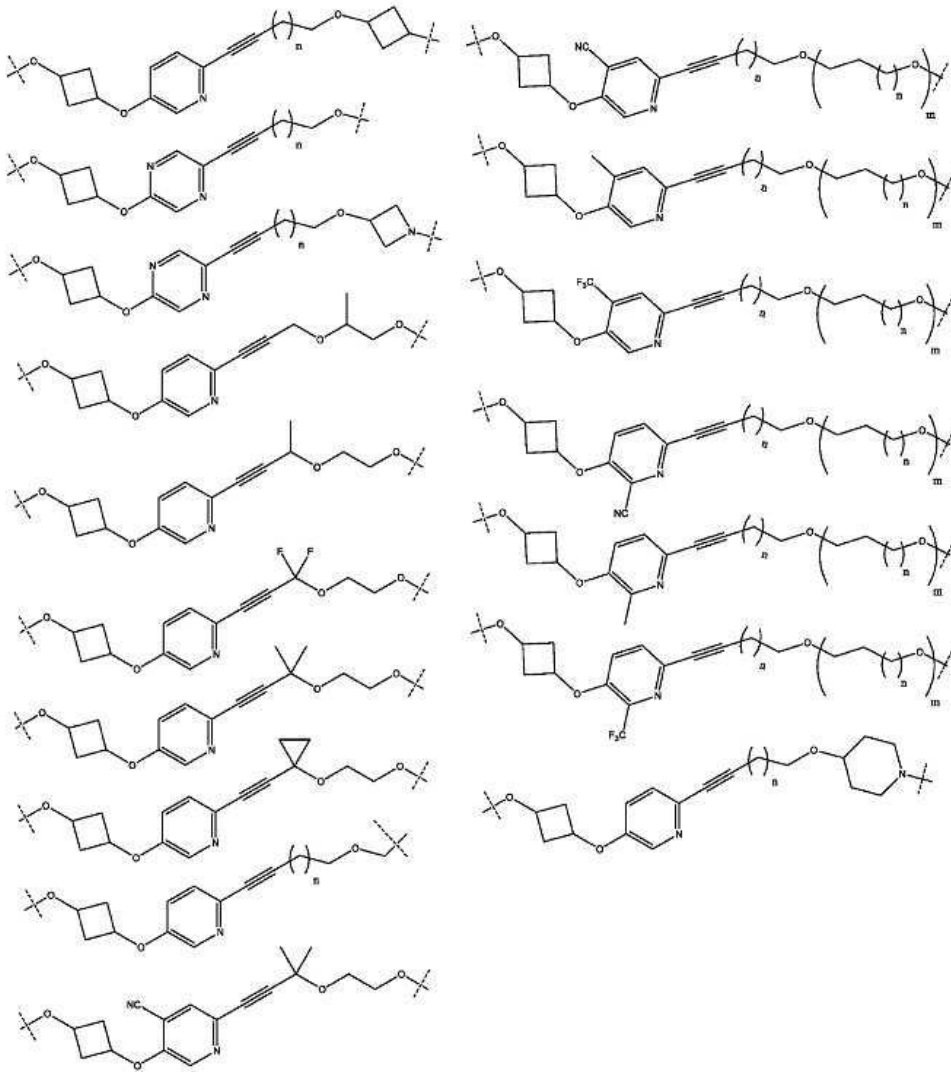
[1701]



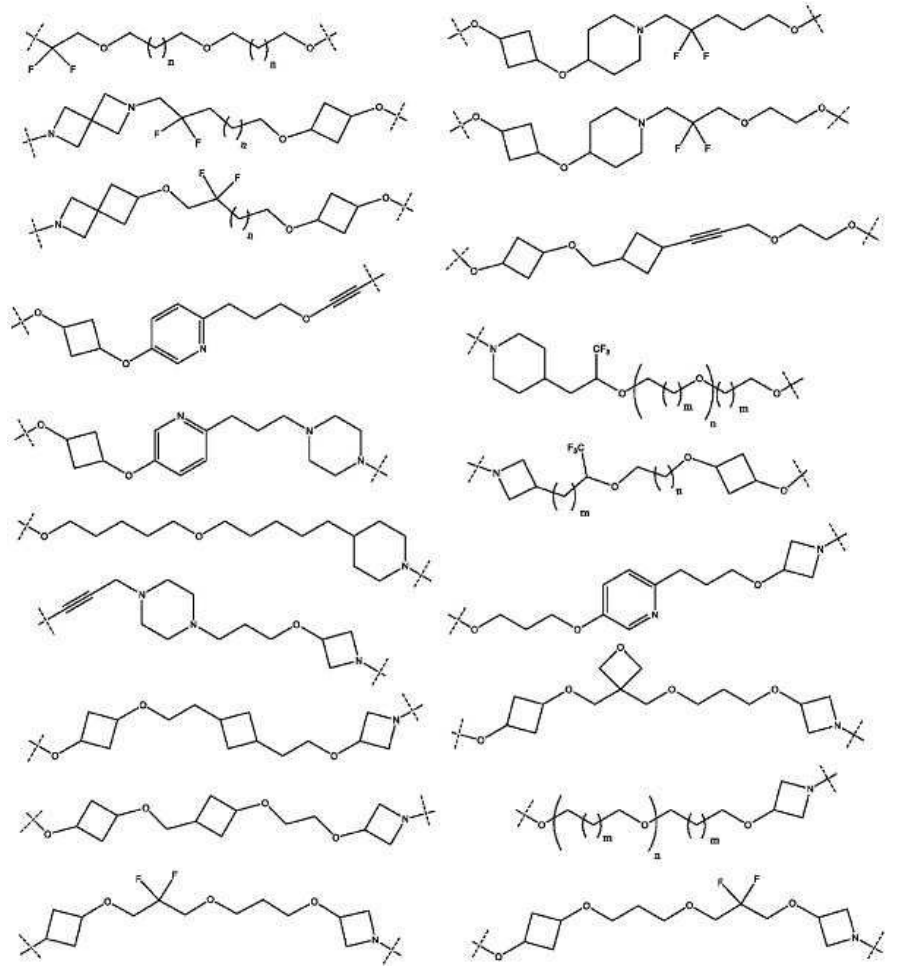
[1702]



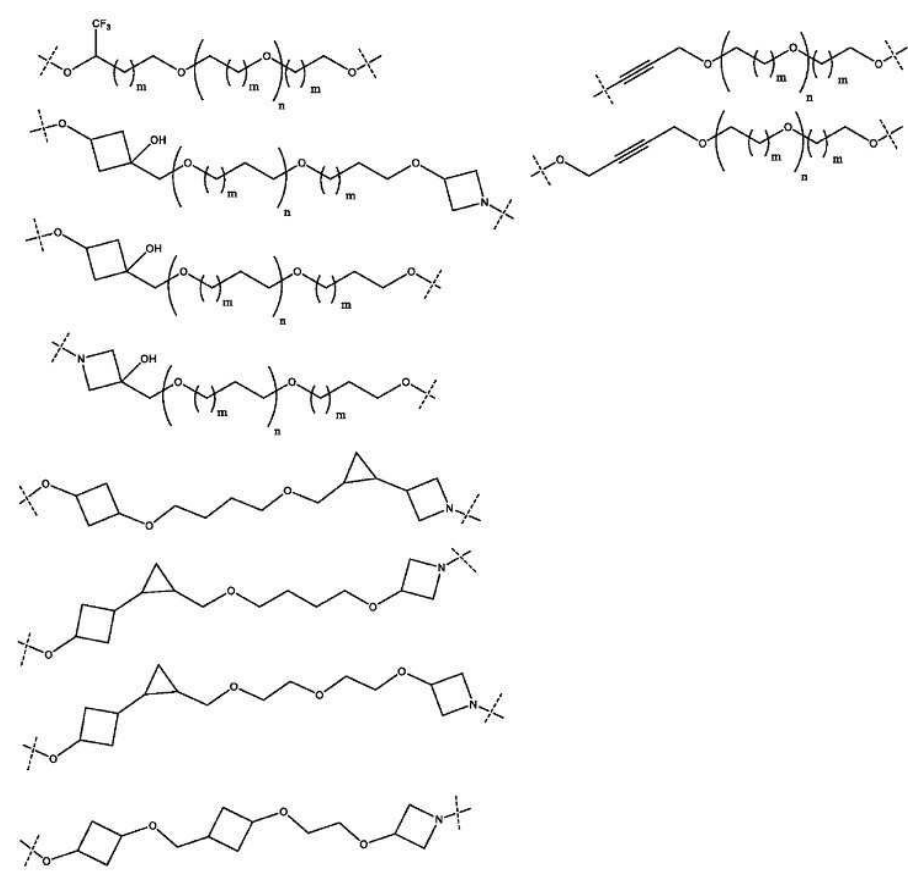
[1703]



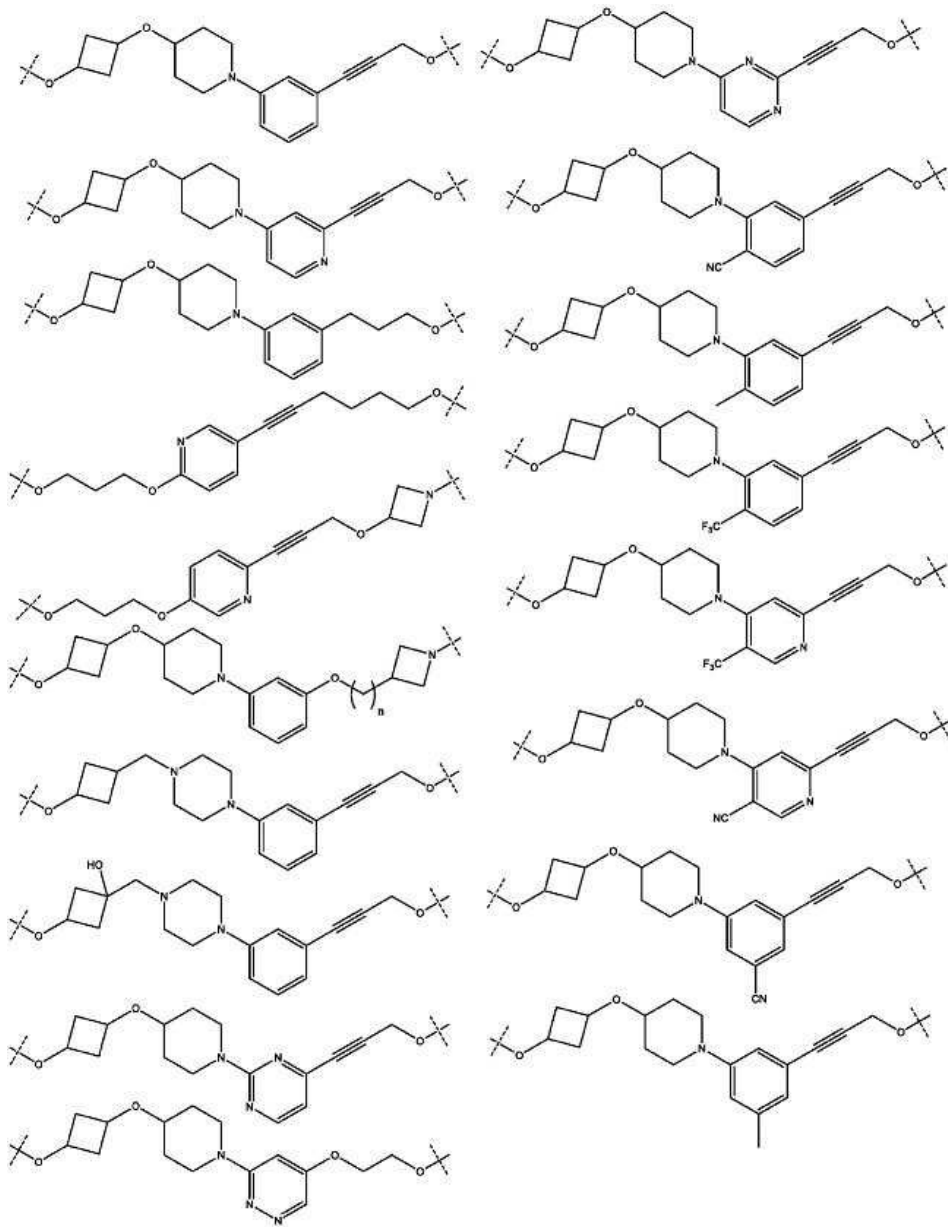
[1704]



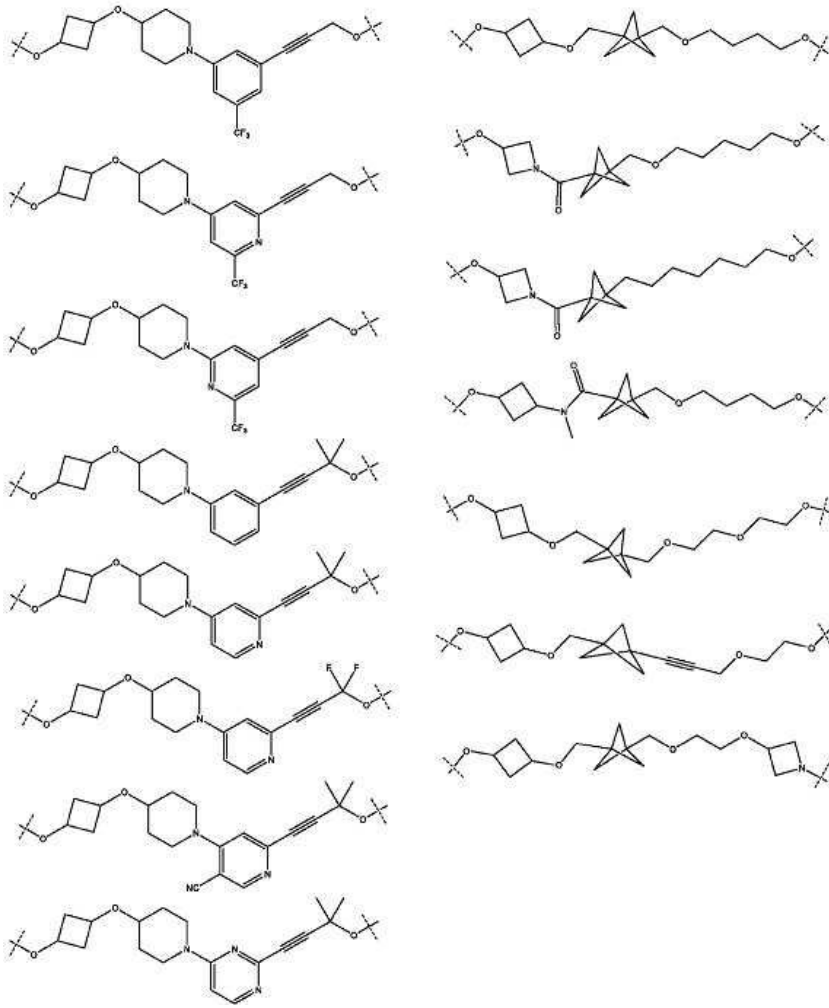
[1705]

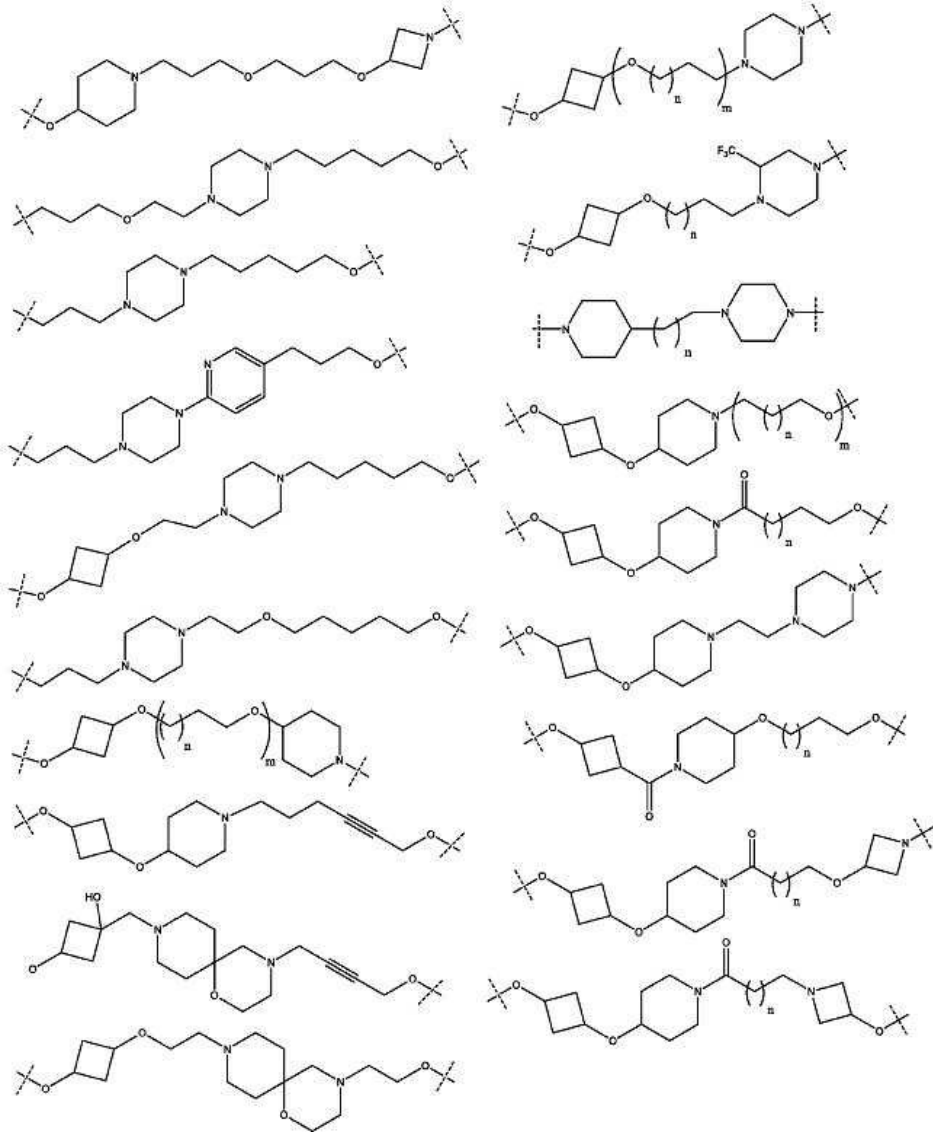


[1706]

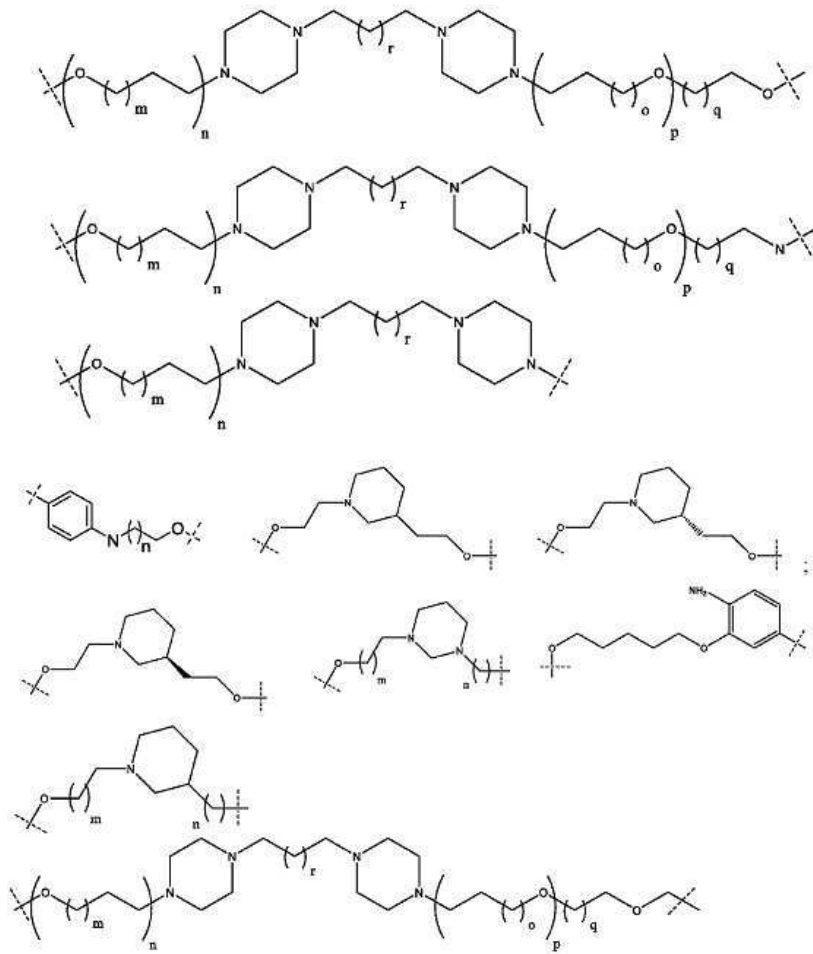


[1707]

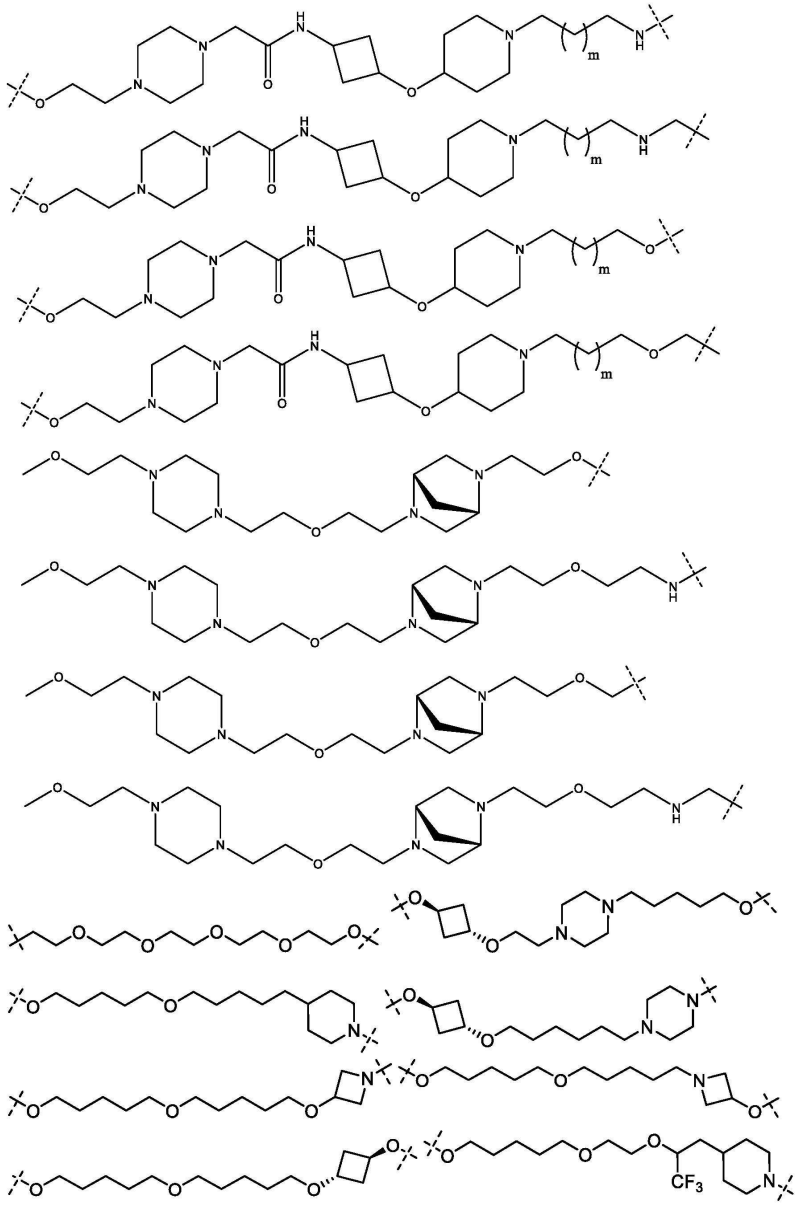




[1709]

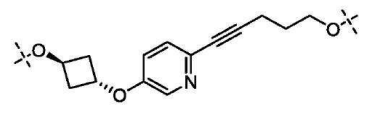


[1710]



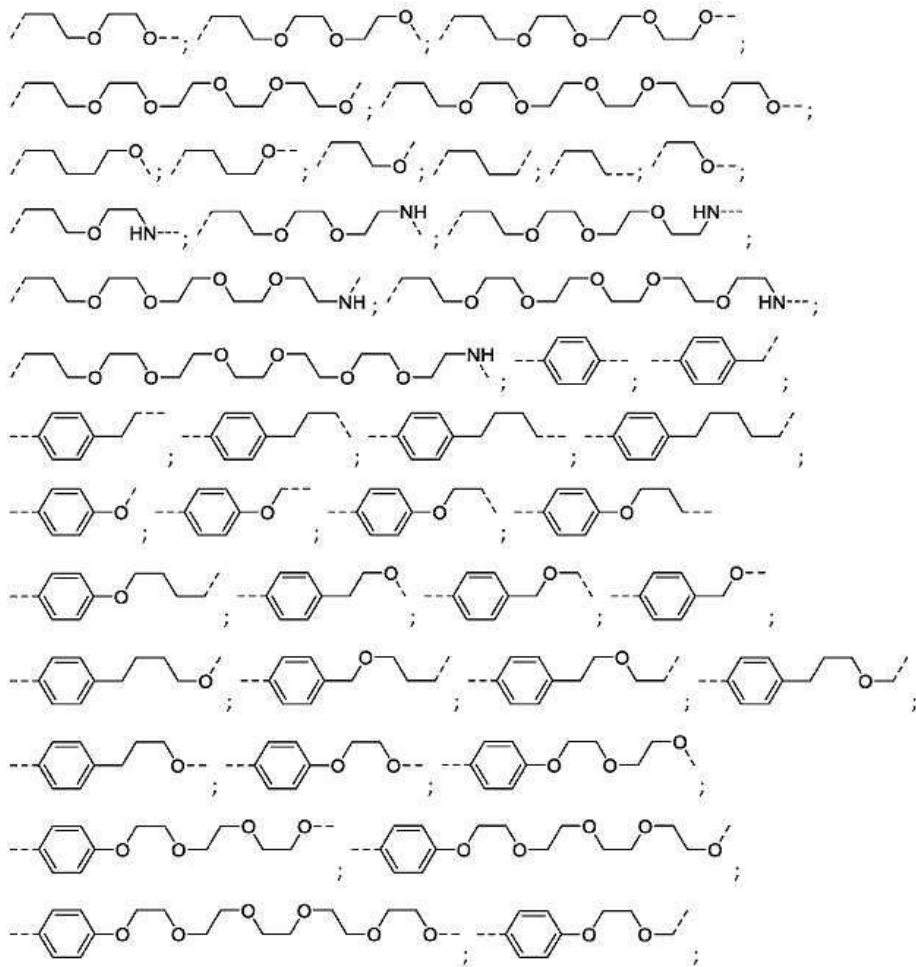
[1711]

[1712]

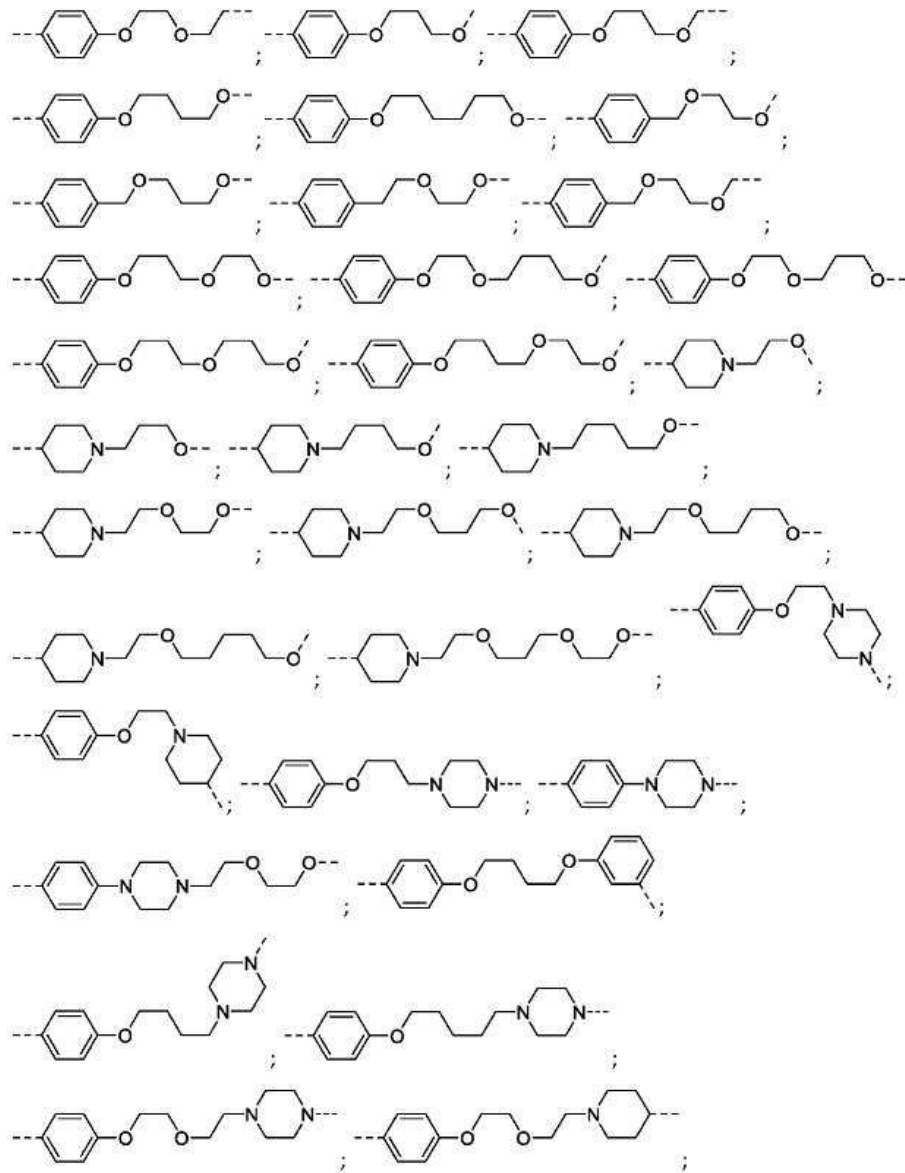


, 식 중, 각각의 m, n, o, p, q 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다.

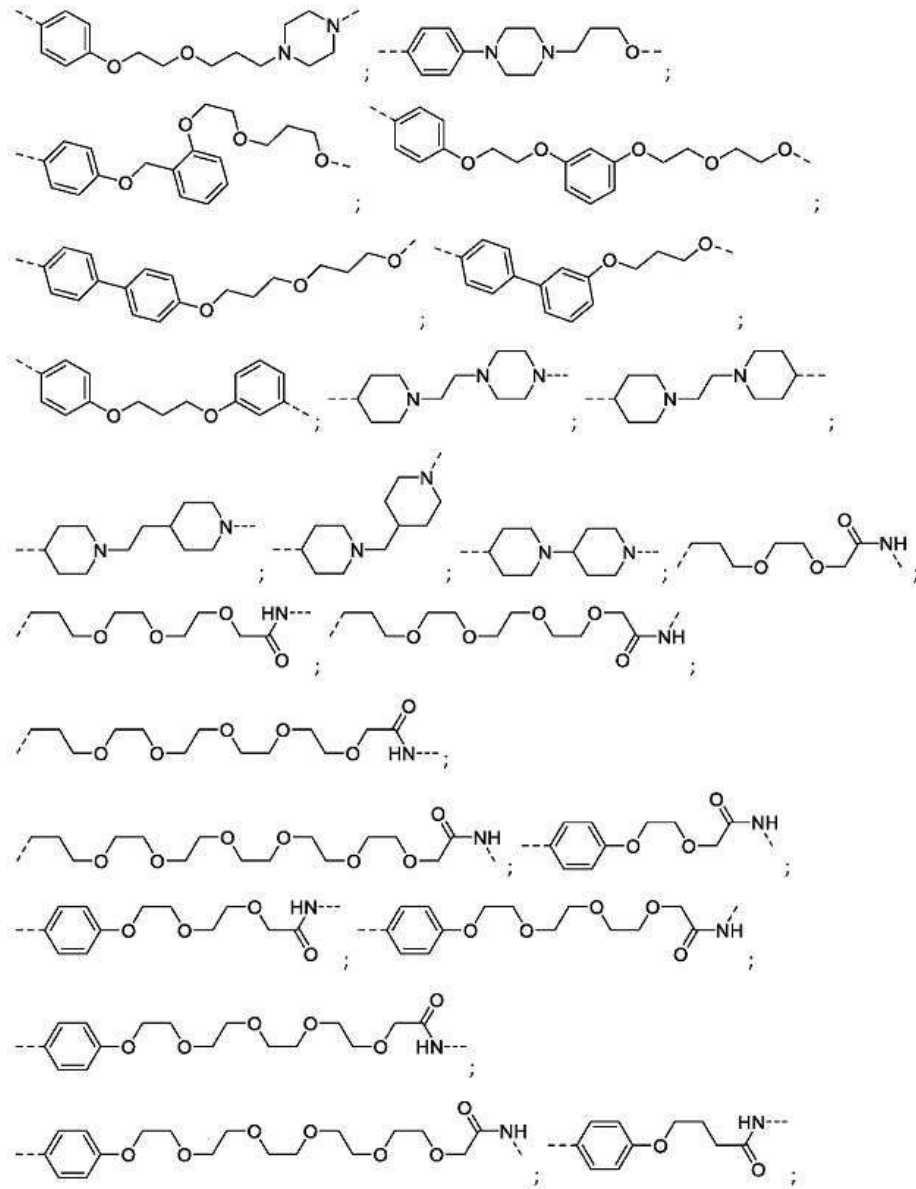
[1713] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, A<sup>1</sup>은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



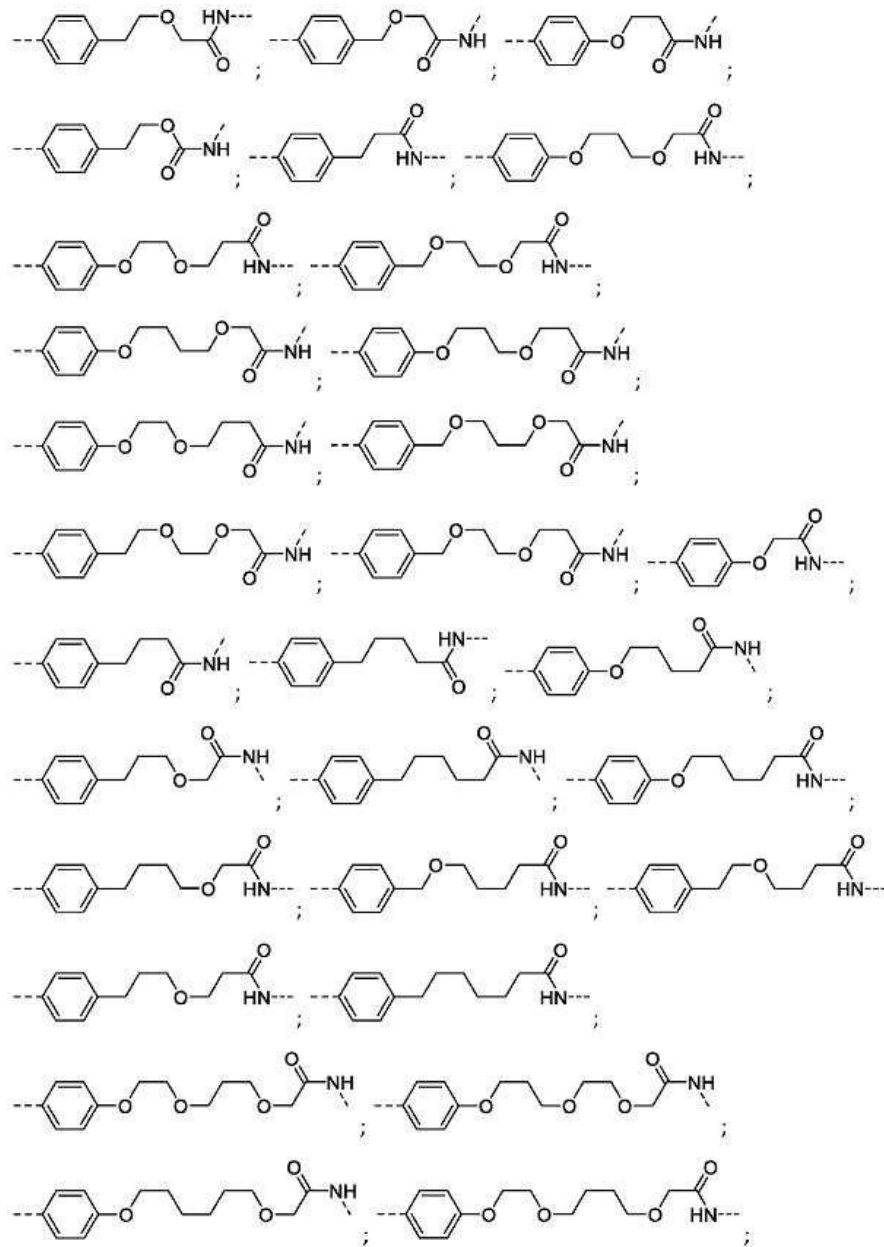
[1714]



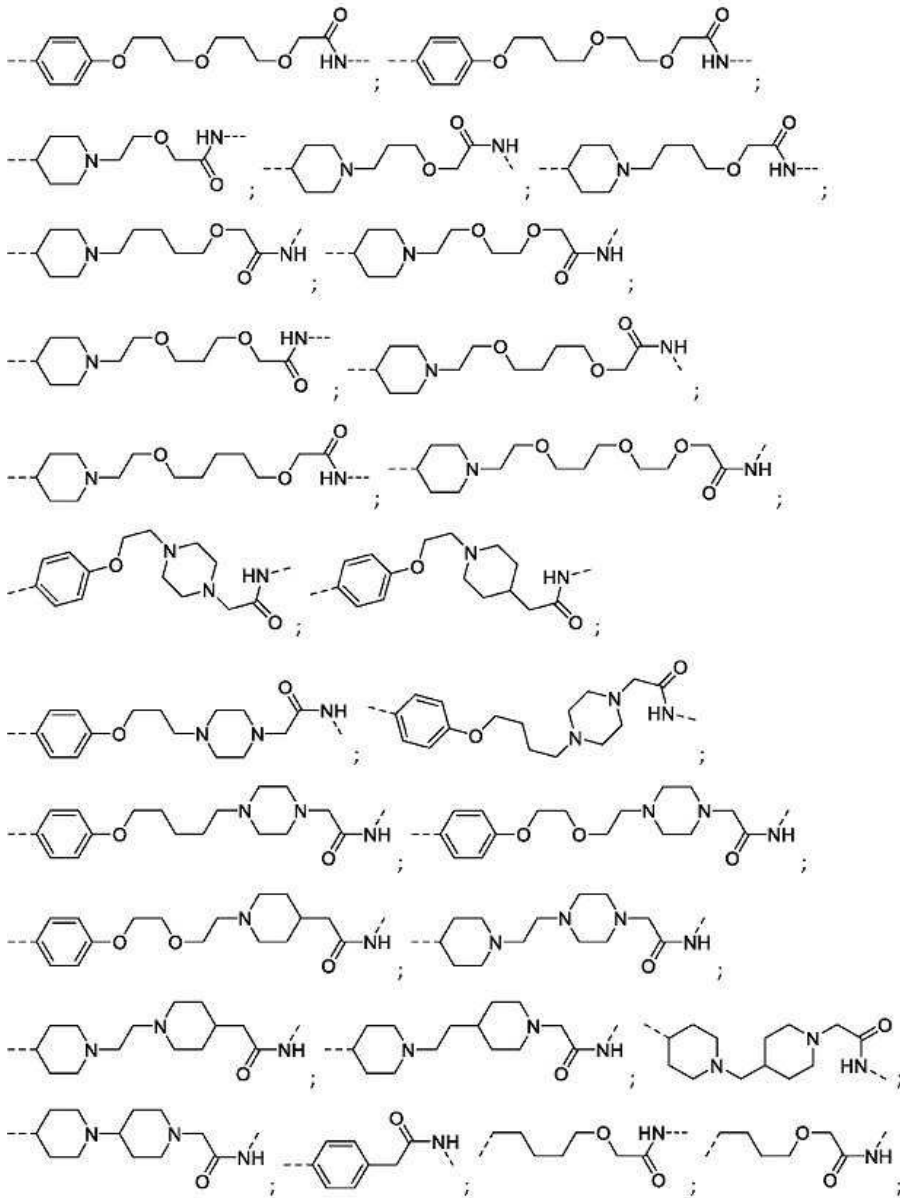
[1715]



[1716]



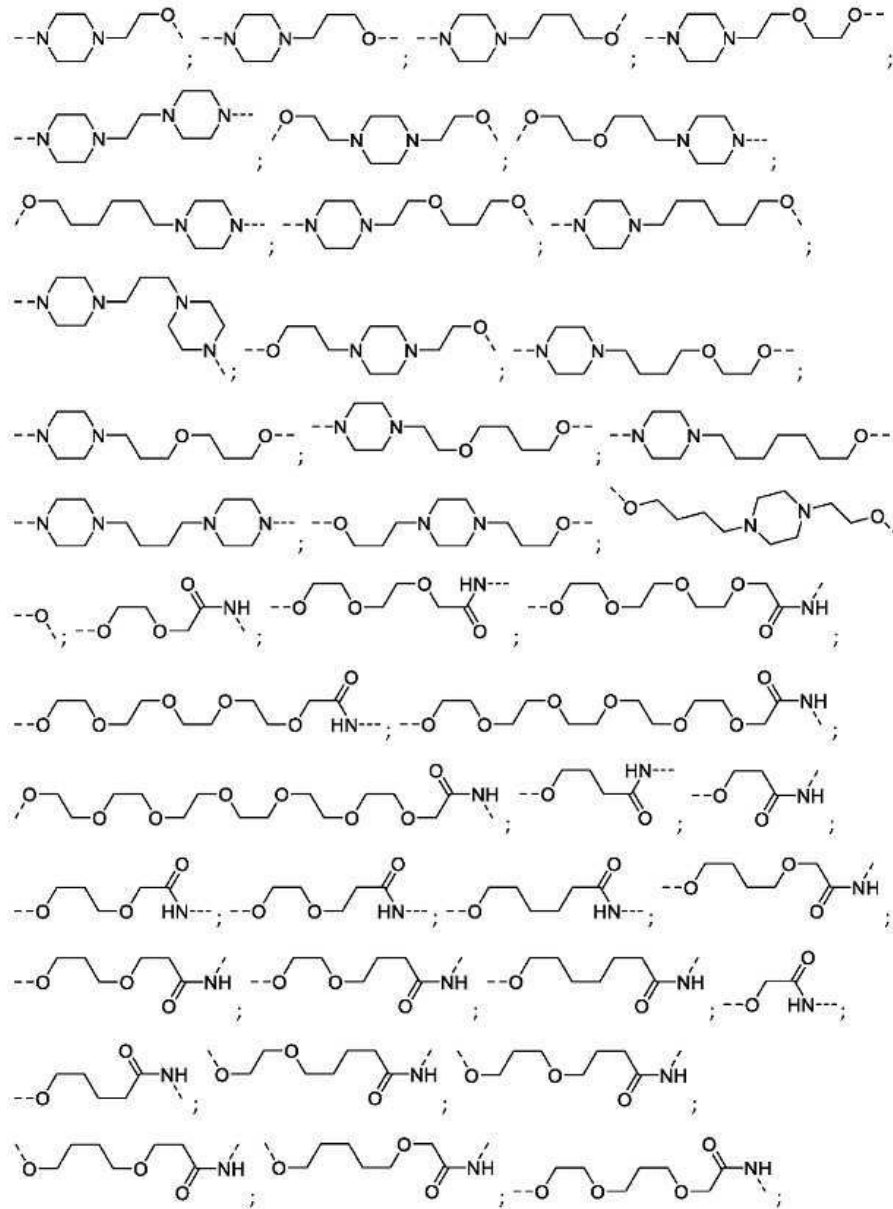
[1717]



[1718]

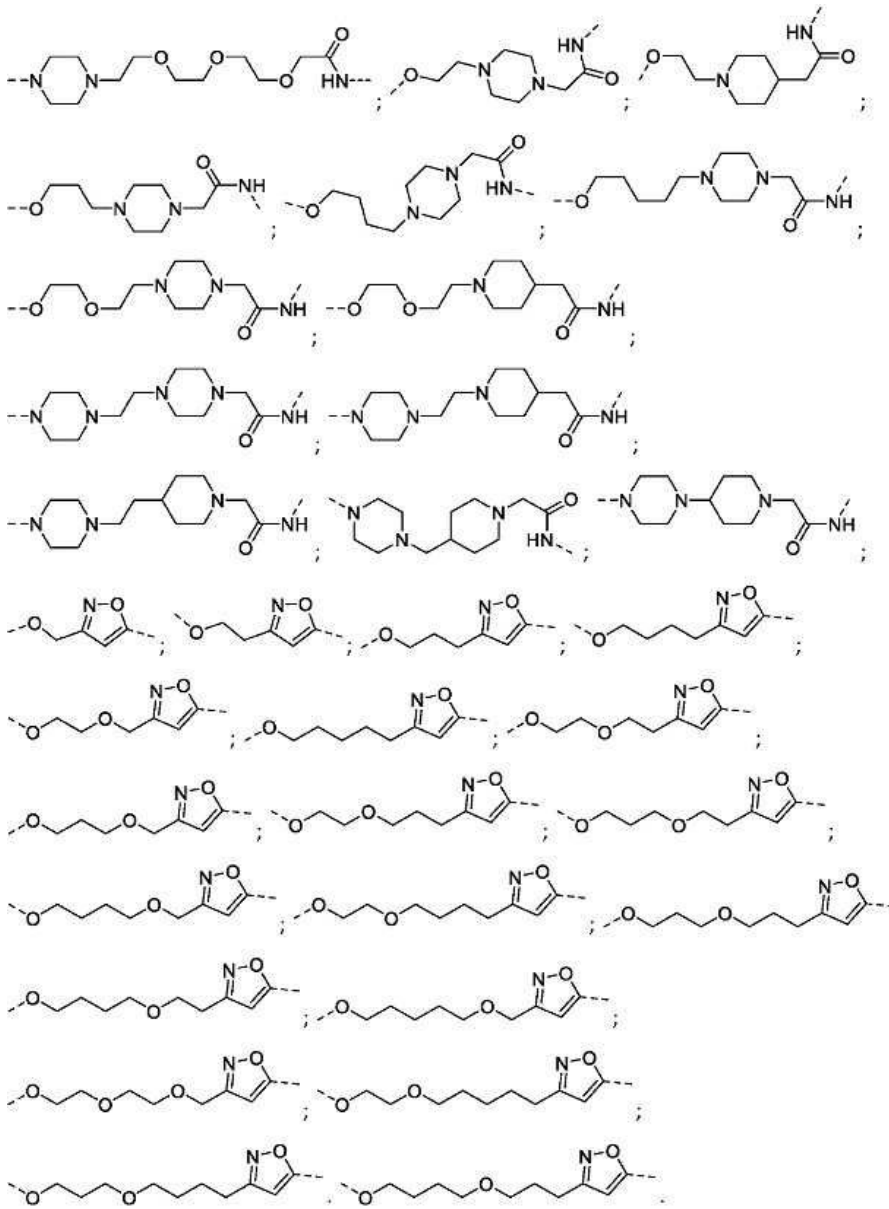




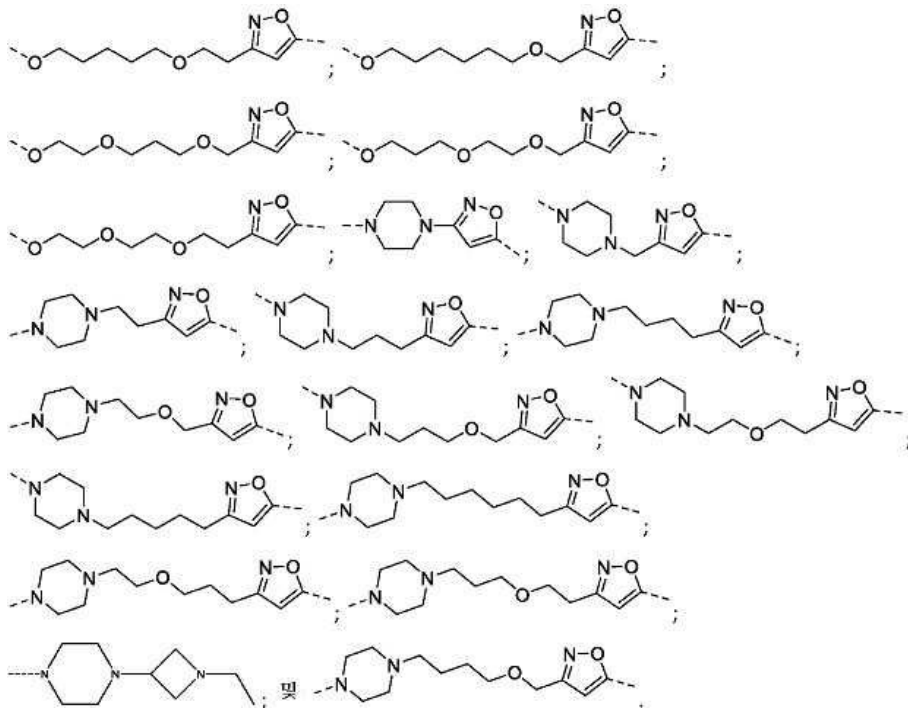


[1721]

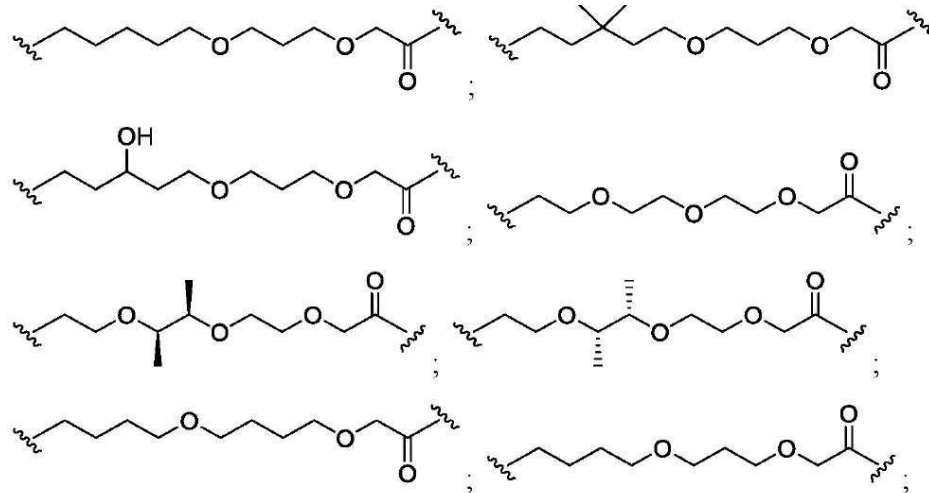


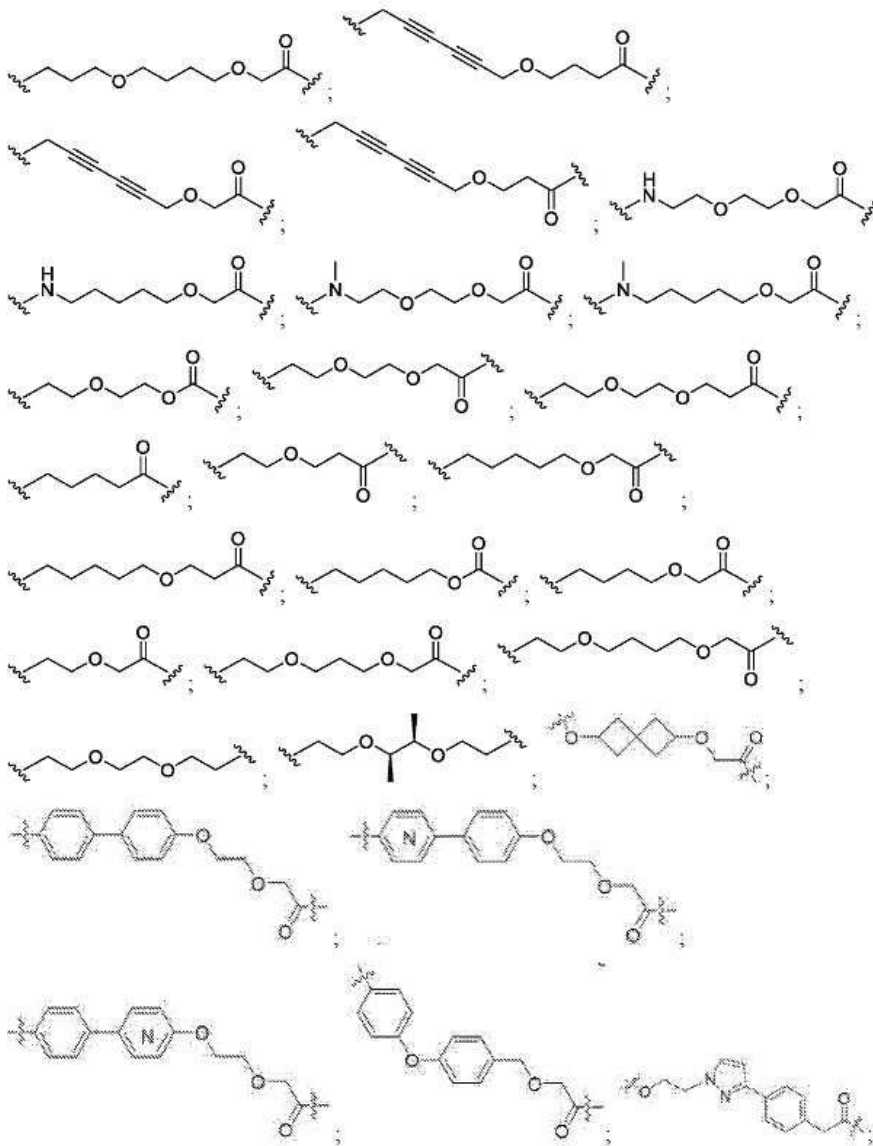


[1723]

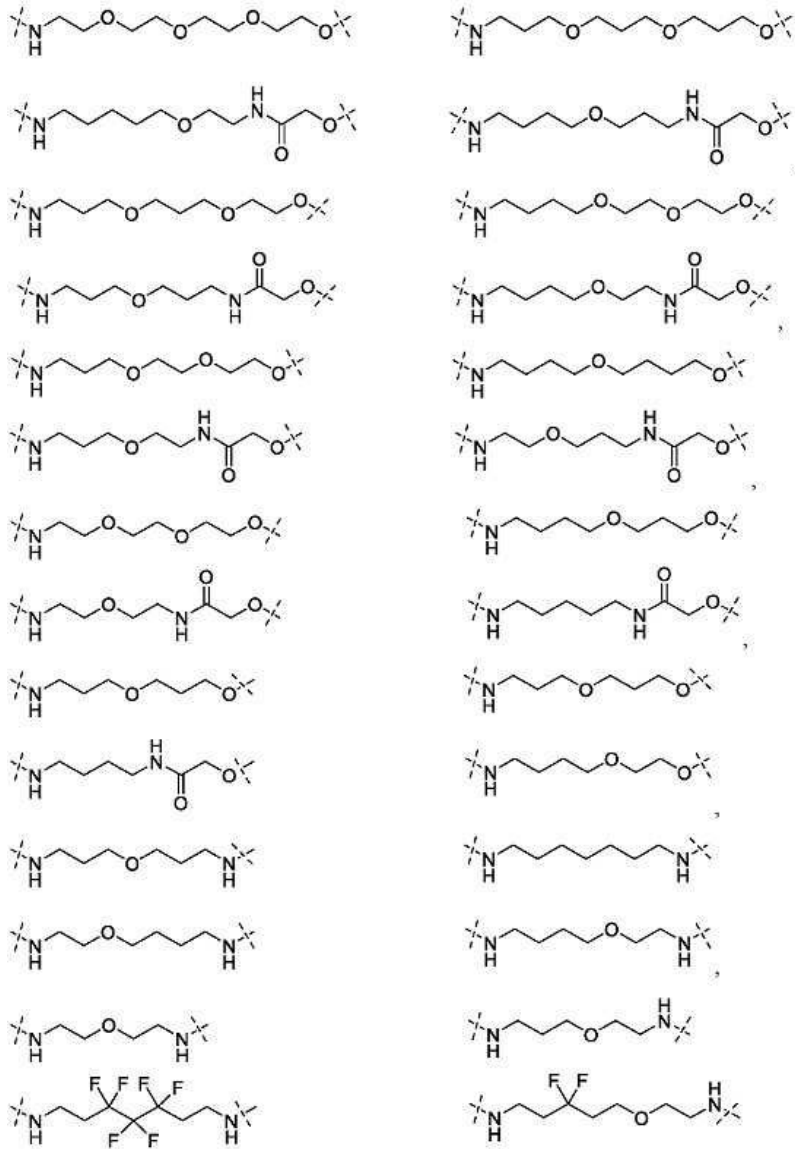


[1725] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, A<sup>1</sup>은 하기로부터 선택된다:

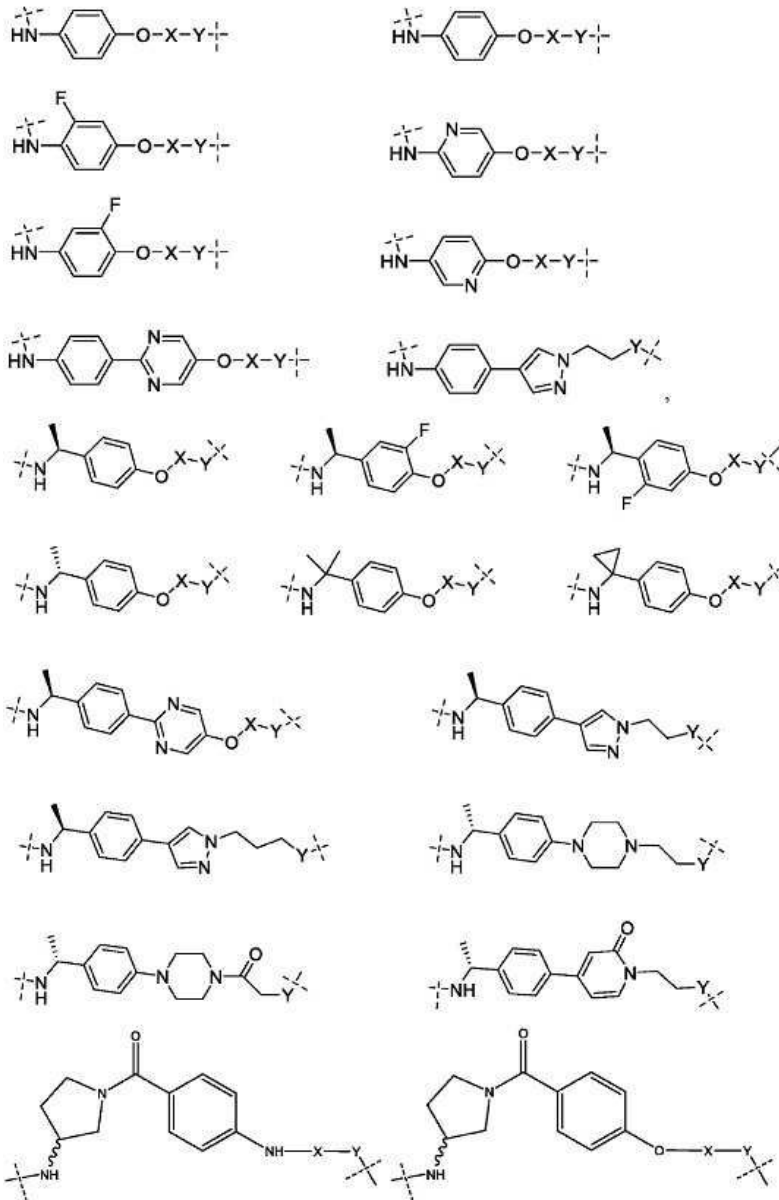




[1727]



[1728]



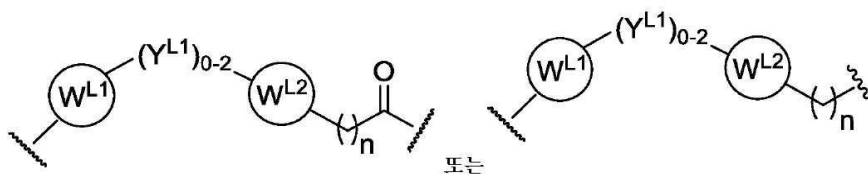
[1729]

[1730] 식 중:

[1731] 상기 구조에서 "X"는 2 내지 14 범위의 원자를 갖는 선형쇄일 수 있고, 언급된 쇠는 헤테로원자, 예컨대, 산소를 함유할 수 있으며; 그리고

[1732] 상기 구조에서 "Y"는 O, N, S(O)<sub>n</sub> (n=0, 1, 2)일 수 있다.

[1733] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 링커 (L)는 하기로부터 선택된 구조를 포함한다:



[1734]

[1735] 식 중:

[1736] W<sup>L1</sup> 및 W<sup>L2</sup>는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, R<sup>0</sup>로 선택적으로 치환되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 고리이고, 각각의 R<sup>0</sup>는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환

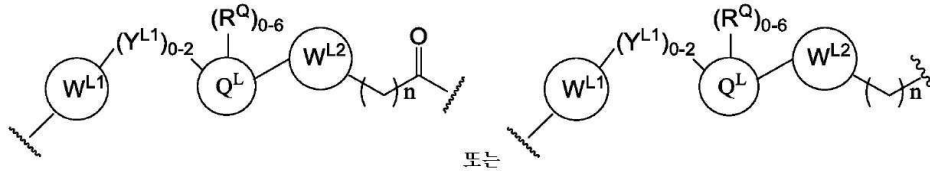
됨), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)이거나, 또는 2개의 R<sup>0</sup> 기가 이들의 부착된 원자와 함께 취해져서 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8원 고리계를 형성하고;

[1737] Y<sup>L1</sup>은 각각 독립적으로 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)로 대체되며;

[1738] n은 0 내지 10이고; 그리고

[1739] 파선은 PTM 또는 CLM 모이어티에 대한 부착지점을 나타낸다.

[1740] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 링커는 하기로부터 선택된 구조를 포함한다:



[1741] 식 중:  
[1742]

[1743] W<sup>L1</sup> 및 W<sup>L2</sup>는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릭, 헤테로사이클릭, C<sub>1-6</sub> 알킬이며, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0, C<sub>1-6</sub> 알켄으로 대체되며, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0, C<sub>1-6</sub> 알킨으로 대체되고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0, 각각 R<sup>0</sup>로 선택적으로 치환되는, 이환식, 바이아릴, 바이헤테로아릴 또는 바이헤테로사이클릭으로 대체되며, 각각의 R<sup>0</sup>는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF<sub>3</sub>, 하이드록실, 나이트로, C≡CH, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), OC<sub>1-3</sub>알킬(1개 이상의 -F로 선택적으로 치환됨), OH, NH<sub>2</sub>, NR<sup>Y1</sup>R<sup>Y2</sup>, CN이거나, 또는 2개의 R<sup>0</sup> 기가 이들이 부착된 원자와 함께 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8원 고리계를 형성하고;

[1744] Y<sup>L1</sup>은 각각 독립적으로 결합, NR<sup>YL1</sup>, O, S, NR<sup>YL2</sup>, CR<sup>YL1, YL2</sup>, C=O, C=S, SO, SO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)로 대체되며;

[1745] Q<sup>L</sup>은, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 선택적으로 브리지되고, 0 내지 6개의 R<sup>0</sup>로 선택적으로 치환되는 3 내지 6원 이환식 또는 방향족 고리이며, 각각의 R<sup>0</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬이거나(선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 선택적으로 치환됨), 또는 2개의 R<sup>0</sup> 기가 이들이 부착된 원자와 함께 취해져서 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

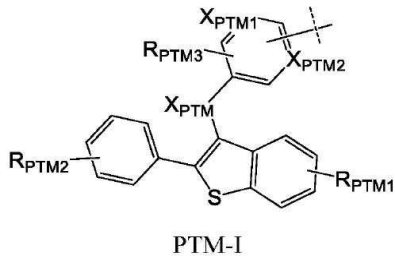
[1746] R<sup>YL1</sup>, R<sup>YL2</sup>는 독립적으로 H, OH, C<sub>1-6</sub> 알킬(선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실에 의해 선택적으로 치환됨)이거나, 또는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>가 이들이 부착된 원자와 함께 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

[1747] n은 0 내지 10이고; 그리고

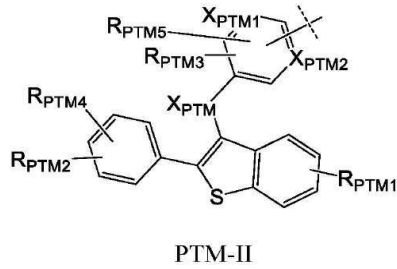
[1748] 파선은 PTM 또는 CLM 모이어티에 대한 부착지점을 나타낸다.

[1749] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 링커(L)는 1 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 아릴 또는 페닐로 선택적으로 치환되는 폴리에틸렌옥시이다.

[1750] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 하기 화학적 구조로 나타내는 에스트로겐 수용체(ER) 결합 모이어티이다:



또는



[1751]

[1752] 식 중:

[1753]  $X_{PTM}$ 은 O 또는 C=O이고;

[1754] 각각의  $X_{PTM1}$  및  $X_{PTM2}$ 는 N 또는 CH로부터 독립적으로 선택되고;

[1755]  $R_{PTM1}$ 은 OH,  $O(CO)R_{PTM}$ , 0-저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며,  $R_{PTM}$ 은 에스터 내 알킬 또는 아릴기이고;

[1756]  $R_{PTM2}$  및  $R_{PTM4}$ 는 H, OH, 할로젠, CN,  $CF_3$ ,  $SO_2$ -알킬, 0-저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[1757]  $R_{PTM3}$  및  $R_{PTM5}$ 는 H, 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고;

[1758] PTM-I는 각각의 고리 상에 적어도 하나의  $R_{PTM2}$  및 적어도 하나의  $R_{PTM3}$ 을 가지며; 그리고

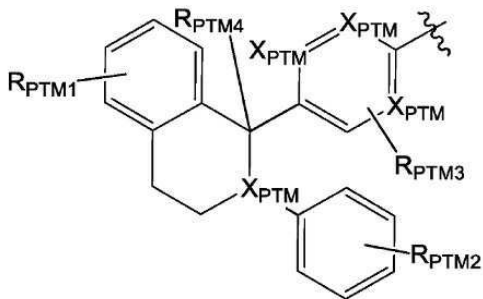
[1759]



는 링커, CLM, CLM', 또는 이들의 조합 중 적어도 하나의 부착 부위를 나타낸다.

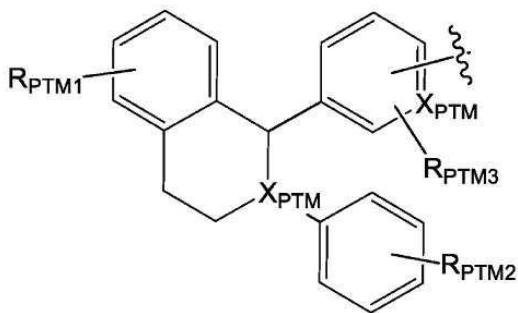
[1760]

본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 하기 화학적 구조로 나타내는 에스트로겐 수용체 (ER) 결합 모이어티이다:



화학식 (I<sub>PTM</sub>)

또는



화학식 (II<sub>PTM</sub>)

[1761]

[1762] 식 중:

[1763] 각각의  $X_{PTM}$ 은 독립적으로 CH, N이고;



[1764] 는 링커(L), CLM, CLM', ULM, ILM, VLM, MLM, ULM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합 중 적어도 하나의 부착 부위를 나타내며;

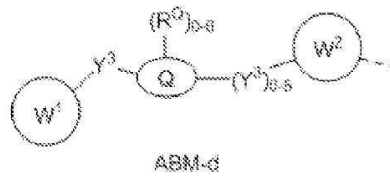
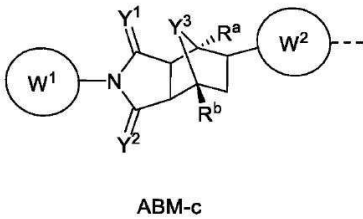
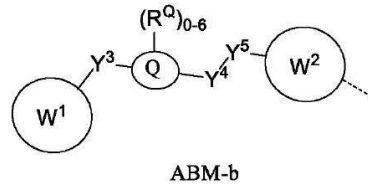
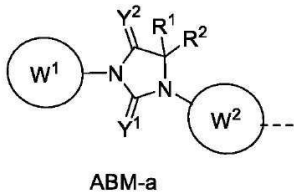
[1765] 각각의  $R_{PTM1}$ 은 독립적으로 OH, 할로젠, 알콕시, 메톡시, 에톡시,  $O(CO)R_{PTM}$ 이되, 치환은 일-, 이- 또는 삼-치환일 수 있고,  $R_{PTM}$ 은 1 내지 6개의 탄소 또는 아릴기를 갖는 알킬 또는 사이클로알킬기이며;

[1766] 각각의  $R_{PTM2}$ 는 독립적으로 H, 할로젠, CN,  $CF_3$ , 선형 또는 분지형 알킬, 알콕시, 메톡시, 에톡시이되, 치환은 일- 또는 이-치환일 수 있고;

[1767] 각각의  $R_{PTM3}$ 은 독립적으로 H, 할로젠이되, 치환은 일- 또는 이-치환일 수 있으며; 그리고

[1768]  $R_{PTM4}$ 는 H, 알킬, 메틸, 에틸이다.

[1769] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 구조로 나타내는 안드로겐 수용체(AR) 결합 모이어티(ABM)이며:



[1770] ; 또는

[1771] 식 중:

[1772]  $W^1$ 은 아릴, 헤테로아릴, 이환식, 또는 바이헤테로사이클릭이며, 각각 독립적으로 1개 이상의 H, 할로, 하이드록실, 나이트로, CN,  $C \equiv C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환되며; 예를 들어, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환됨),  $C_{1-6}$  알콕실(선형, 분지형, 선택적으로 치환되며; 예를 들어, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환됨),  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일 또는  $CF_3$ 로 치환되고;

[1773]  $Y^1, Y^2$ 는 각각 독립적으로  $NR^{Y1}$ , O, S,  $SO_2$ , 헤테로아릴 또는 아릴이며;

[1774]  $Y^3, Y^4, Y^5$ 는 각각 독립적으로 결합, O,  $NR^{Y2}$ ,  $CR^{Y1}R^{Y2}$ , C=O, C=S, SO,  $SO_2$ , 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[1775] Q는 0 내지 6개의  $R^Q$ 로 선택적으로 치환되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 고리이며, 각각의  $R^Q$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환되고, 예를 들어, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환됨), 할로젠,  $C_{1-6}$  알콕시이거나, 또는 2개의  $R^Q$  기가 이들이 부착된 원자와 함께 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하고;

[1776]  $R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2}$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환되며; 예를 들어, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환됨), 할로젠,  $C_{1-6}$  알콕시, 사이클릭, 헤테로사이클릭이거나, 또는  $R^1$ ,

$R^2$ 가 이들이 부착된 원자와 함께, 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 8원 고리계를 형성하며;

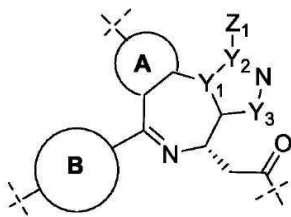
[1777]  $W^2$ 는 결합,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  헤테로알킬, O, 아릴, 헤테로아릴, 지환식, 헤테로사이클릭, 바이헤테로사이클릭, 바리아릴 또는 바이헤테로아릴이며, 각각은 1 내지 10개의  $R^2$ 로 선택적으로 치환되고;

[1778] 각각의  $R^{2A}$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬(선형 또는 분지형 선택적으로 치환되며; 예를 들어, 1개 이상의 F로 선택적으로 치환됨),  $-OR^{2A}$ ,  $C_{3-6}$  사이클로알킬,  $C_{4-6}$  사이클로헤테로알킬,  $C_{1-6}$  알킬(선택적으로 치환됨), 헤테로사이클릭(선택적으로 치환됨), 아릴(선택적으로 치환됨) 또는 헤테로아릴(선택적으로 치환됨), 이환식 헤테로아릴 또는 아릴,  $OC_{1-3}$ 알킬(선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1개 이상의 -F로 선택적으로 치환됨), OH,  $NH_2$ ,  $NR^{Y1, Y2}$ , CN이고;

[1779]  $R^{2A}$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬(선형, 분지형), 또는  $C_{1-6}$  헤테로알킬(선형, 분지형)이며, 각각은 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, 할로, 또는  $OC_{1-3}$ 알킬로 선택적으로 치환되고; 그리고

[1780] 파선은 링커, CLM, CLM', 또는 이들의 조합 중 적어도 하나의 부착 부위를 나타낸다.

[1781] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 화학 구조 PTM-a에 따른 기를 포함하는 BET/BRD4 표적화 모이어티이고:



[1782] ,

[1783] 식 중:

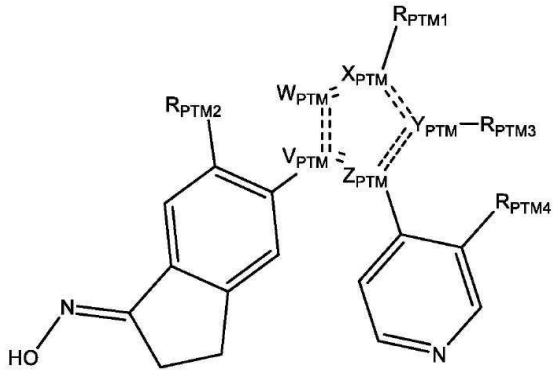
[1784]  $Y_1$ ,  $Y_2$  및  $Y_3$ 는 탄소, 질소 또는 산소의 군으로부터 독립적으로 선택되고 원자와 함께 방향족 축합 고리를 형성한다.

[1785] A 및 B는 알킬, 알콕시, 할로젠, 방향족 및 헤테로방향족 고리로 각각 선택적으로 치환되는, 5-원 방향족 고리, 6-원 방향족 고리, 헤테로방향족 고리, 탄소환식, 티오펜 피롤 고리, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피라졸 고리의 군으로부터 독립적으로 선택되며; 고리 A는 중심 아제핀( $Y1=C$ ) 또는 다이아제핀( $Y1 = N$ ) 모이어티에 축합되고; 그리고

[1786]  $Z_1$ 는 메틸 또는 알킬기의 군으로부터 선택되며, 그리고

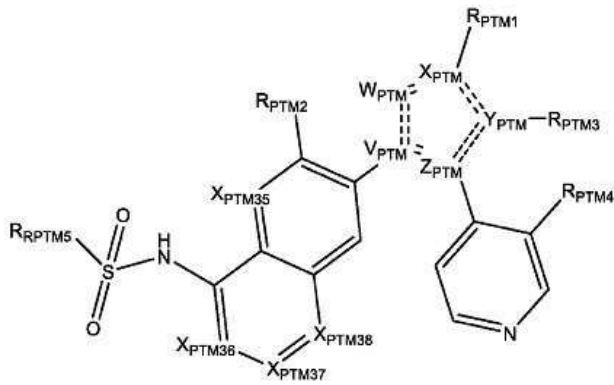
[1787] 파선은 링커, CLM, CLM', 또는 이들의 조합 중 적어도 하나의 부착 부위를 나타낸다.

[1788] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 화학적 구조 PTM-Ia, PTM-Ib, PTM-IIa, PTM-IIb, PTM-IIIa, PTM-IIIb, PTM-IVa, PTM-IVb 중 적어도 하나로 나타내는 BRaf 표적화 모이어티이다:

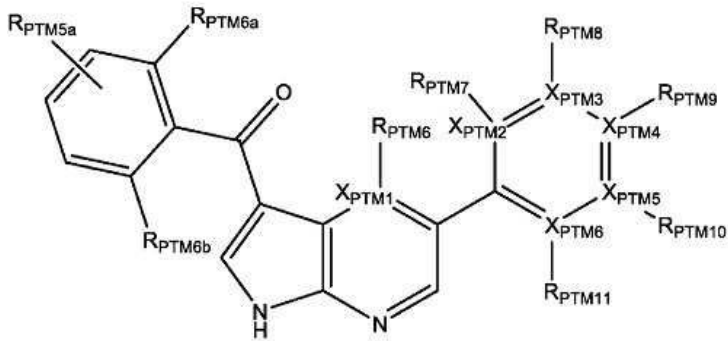


PTM-Ia

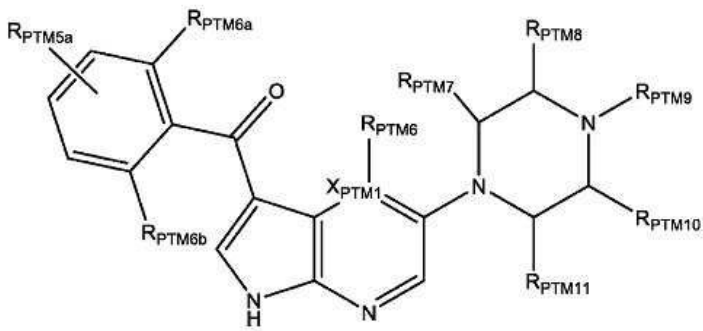
[1789]



PTM-Ib

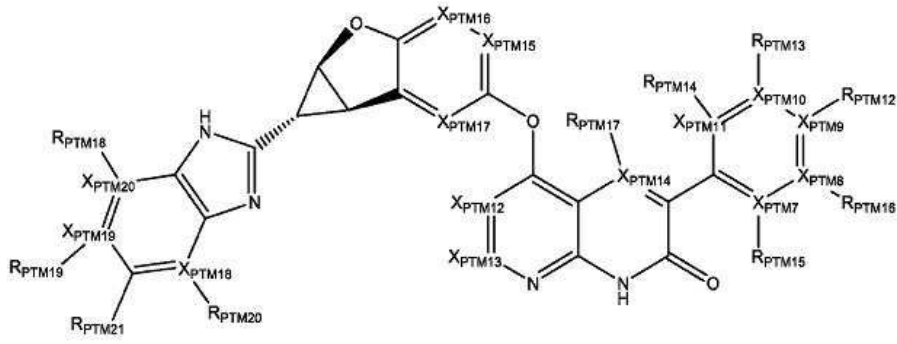


PTM-IIa

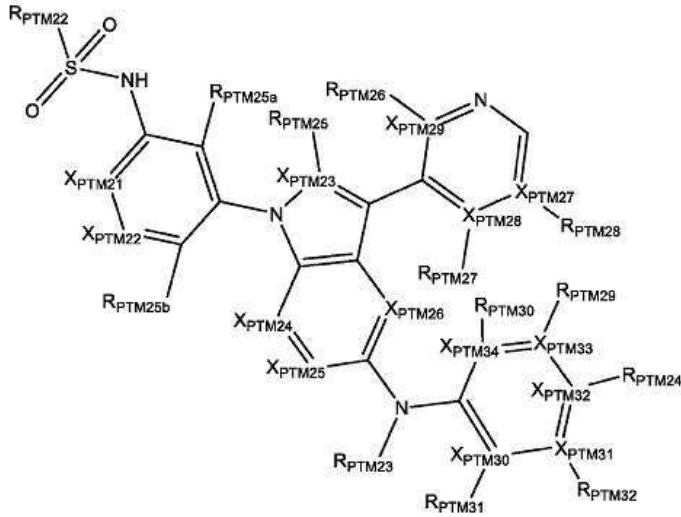


PTM-IIb

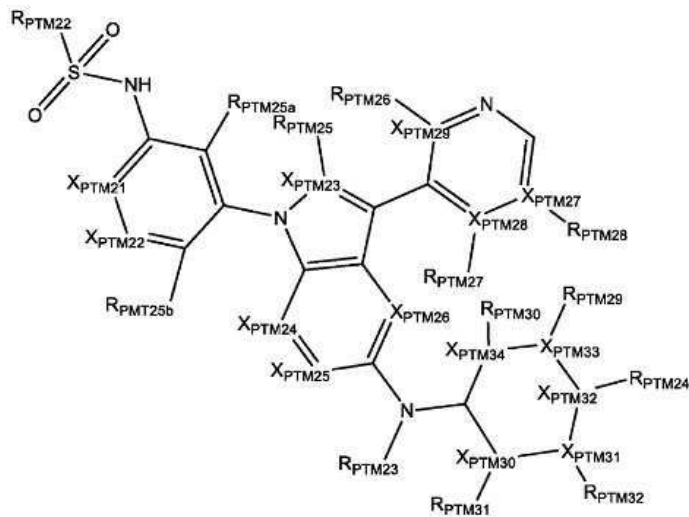
[1790]



PTM-III



PTM-IVa



PTM-IVb

[1791]

[1792]

[1793] 식 중:

[1794] 이중 점선 결합은 방향족 결합이고;

[1795]  $V_{PTM}$ ,  $W_{PTM}$ ,  $X_{PTM}$ ,  $Y_{PTM}$ ,  $Z_{PTM}$ 은 다음의 조합 중 하나이며: C, CH, N, N, C; C, N, N, CH, C; C, O, C, CH, C; C, S, C, CH, C; C, CH, C, O, C; C, CH, C, S, C; C, CH, N, CH, C; N, CH, C, CH, C; C, CH, C, CH, N; N, N, C, CH, C; N, CH, C, N, C; C, CH, C, N, N; C, N, C, CH, N; C, N, C, N, C; 및 C, N, N, N, C;



NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이다.

- [1807]  $R_{PTM8}$ ,  $R_{PTM9}$  또는  $R_{PTM10}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 메틸, 에틸,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되, M1은  $CH_2$ , O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;
- [1808]  $R_{PTM11}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 메틸, 에틸,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 이되, M1은  $CH_2$ , O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;
- [1809]  $R_{PTM12}$ ,  $R_{PTM13}$ ,  $R_{PTM14}$ ,  $R_{PTM15}$ ,  $R_{PTM16}$ ,  $R_{PTM17}$ ,  $R_{PTM18}$ ,  $R_{PTM19}$ 는 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 메틸, 에틸, 다른 알킬,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되, M1은  $CH_2$ , O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며;
- [1810]  $R_{PTM20}$ 은 4개 미만의 비수소 원자를 함유하는 작은 기이고;
- [1811]  $R_{PTM21}$ 은 트라이플루오로메틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, *tert*-부틸, 뷰틸, 아이소-부틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로헥틸, 사이클로헥실,  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$ , 다이메틸아미노 또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되되, M1은  $CH_2$ , O 또는 NH이고, M2는 수소, 알킬, 사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이며; 그리고
- [1812]  $R_{PTM25a}$  및  $R_{PTM25b}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)로부터 선택되고;
- [1813]  $R_{PTM23}$ ,  $R_{PTM24}$ ,  $R_{PTM28}$ ,  $R_{PTM29}$ ,  $R_{PTM30}$ ,  $R_{PTM31}$ ,  $R_{PTM32}$ 는 존재하지 않거나, 결합, 수소, 할로젠, 아릴(선택적으로 치환됨), 헤테로아릴(선택적으로 치환됨), 사이클로알킬(선택적으로 치환됨), 헤테로사이클(선택적으로 치환됨), 메틸, 에틸(선택적으로 치환됨), 다른 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨),  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $M1-CH_2-CH_2-M2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되, M1은  $CH_2$ , O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), 사이클릭 알킬(선택적으로 치환됨), 아릴(선택적으로 치환됨) 또는 헤테로사이클(선택적으로 치환됨)이며;
- [1814]  $R_{PTM25}$ 는 존재하지 않거나, 수소, 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨),  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $SCH_3$ 로부터 선택되고;
- [1815]  $R_{PTM26}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨),  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $SCH_3$ 로부터 선택되며;
- [1816]  $R_{PTM27}$ 은 존재하지 않거나, 수소, 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨),  $OCH_3$ ,  $NHCH_3$  또는  $SCH_3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1817]  $R_{PTM8}$ ,  $R_{PTM9}$  또는  $R_{PTM10}$ ,  $R_{PTM12}$ ,  $R_{PTM13}$ ,  $R_{PTM16}$ ,  $R_{PTM24}$ ,  $R_{PTM29}$ , 및  $R_{PTM32}$  중 적어도 하나는 ULM, 화학적 링커기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM' 또는 이들의 조합물에 공유 결합되도록 변형된다.
- [1818] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $R_{PTM9}$ 가 공유 결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM7}$  및  $R_{PTM8}$ 은  $R_{PTM9}$  및  $R_{PTM8}$ 이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.
- [1819] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $R_{PTM8}$ 이 공유 결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM9}$  및  $R_{PTM10}$ 은  $R_{PTM9}$  및  $R_{PTM10}$ 이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.
- [1820] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $R_{PTM10}$ 이 공유 결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM8}$  및  $R_{PTM9}$ 는  $R_{PTM8}$  및  $R_{PTM9}$ 가 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.
- [1821] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $R_{PTM12}$ 가 공유결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM13}$  및  $R_{PTM14}$ 는  $R_{PTM13}$

및  $R_{PTM14}$ 가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는  $R_{PTM15}$  및  $R_{PTM16}$ 은  $R_{PTM15}$  및  $R_{PTM16}$ 이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[1822] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $R_{PTM13}$ 이 공유결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM12}$  및  $R_{PTM16}$ 은  $R_{PTM12}$  및  $R_{PTM16}$ 이 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는  $R_{PTM15}$  및  $R_{PTM16}$ 은  $R_{PTM15}$  및  $R_{PTM16}$ 이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

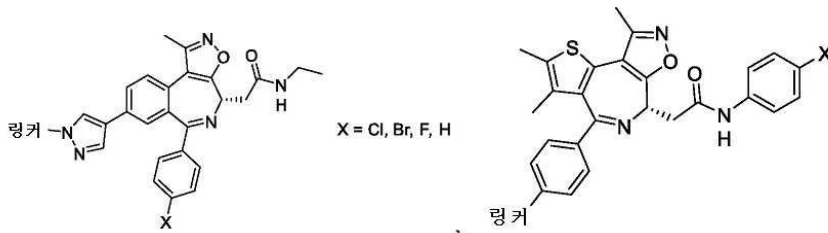
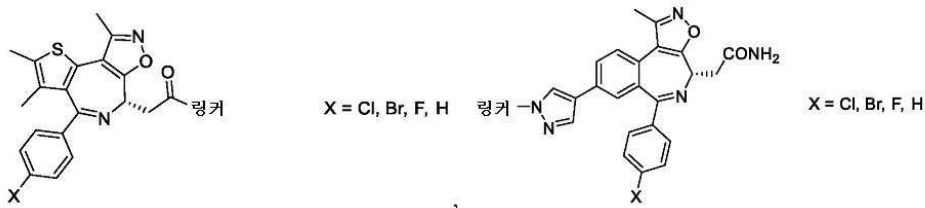
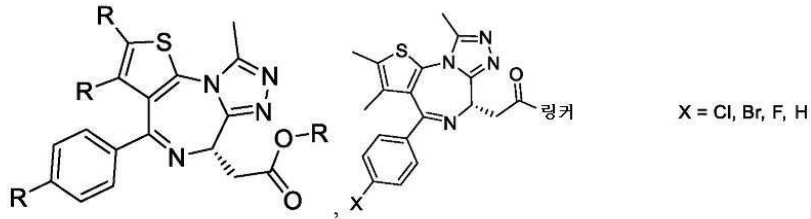
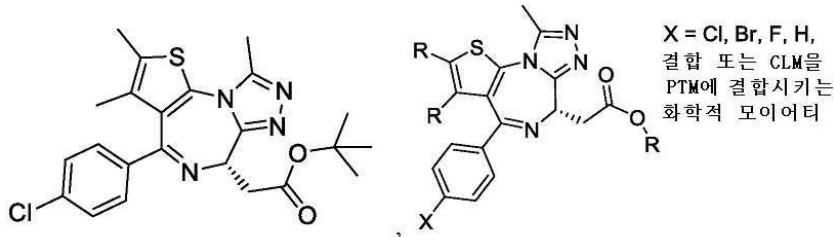
[1823] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $R_{PTM16}$ 이 공유결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM12}$  및  $R_{PTM13}$ 은  $R_{PTM12}$  및  $R_{PTM13}$ 이 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는  $R_{PTM13}$  및  $R_{PTM14}$ 는  $R_{PTM13}$  및  $R_{PTM14}$ 가 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[1824] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $R_{PTM24}$ 가 공유결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM31}$  및  $R_{PTM32}$ 는  $R_{PTM31}$  및  $R_{PTM32}$ 가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는  $R_{PTM29}$  및  $R_{PTM30}$ 은  $R_{PTM29}$  및  $R_{PTM30}$ 이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

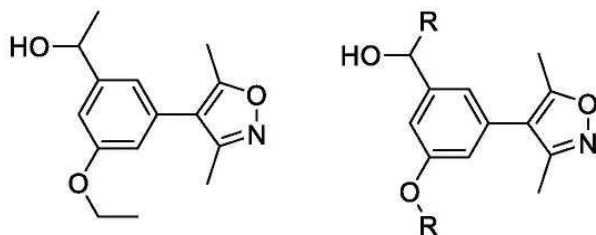
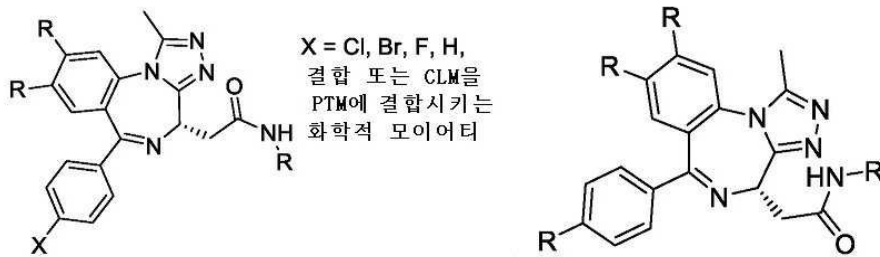
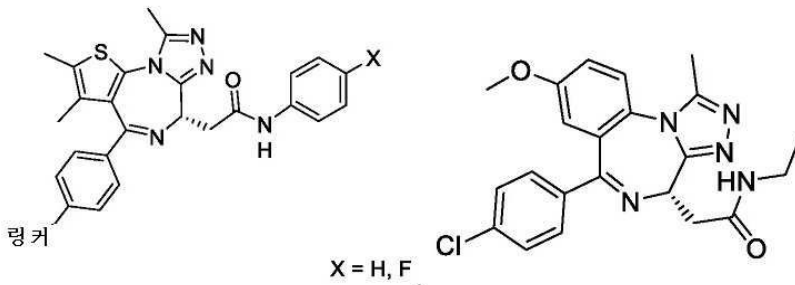
[1825] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $R_{PTM29}$ 가 공유결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM24}$  및  $R_{PTM32}$ 는  $R_{PTM24}$  및  $R_{PTM32}$ 가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는  $R_{PTM31}$  및  $R_{PTM32}$ 는  $R_{PTM31}$  및  $R_{PTM32}$ 가 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[1826] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서,  $R_{PTM32}$ 가 공유결합된 위치에 있을 때,  $R_{PTM24}$  및  $R_{PTM29}$ 는  $R_{PTM24}$  및  $R_{PTM29}$ 가 부착된 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; 그리고/또는  $R_{PTM29}$  및  $R_{PTM30}$ 은  $R_{PTM29}$  및  $R_{PTM30}$ 이 부착되는 고리와 함께 이환식 기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

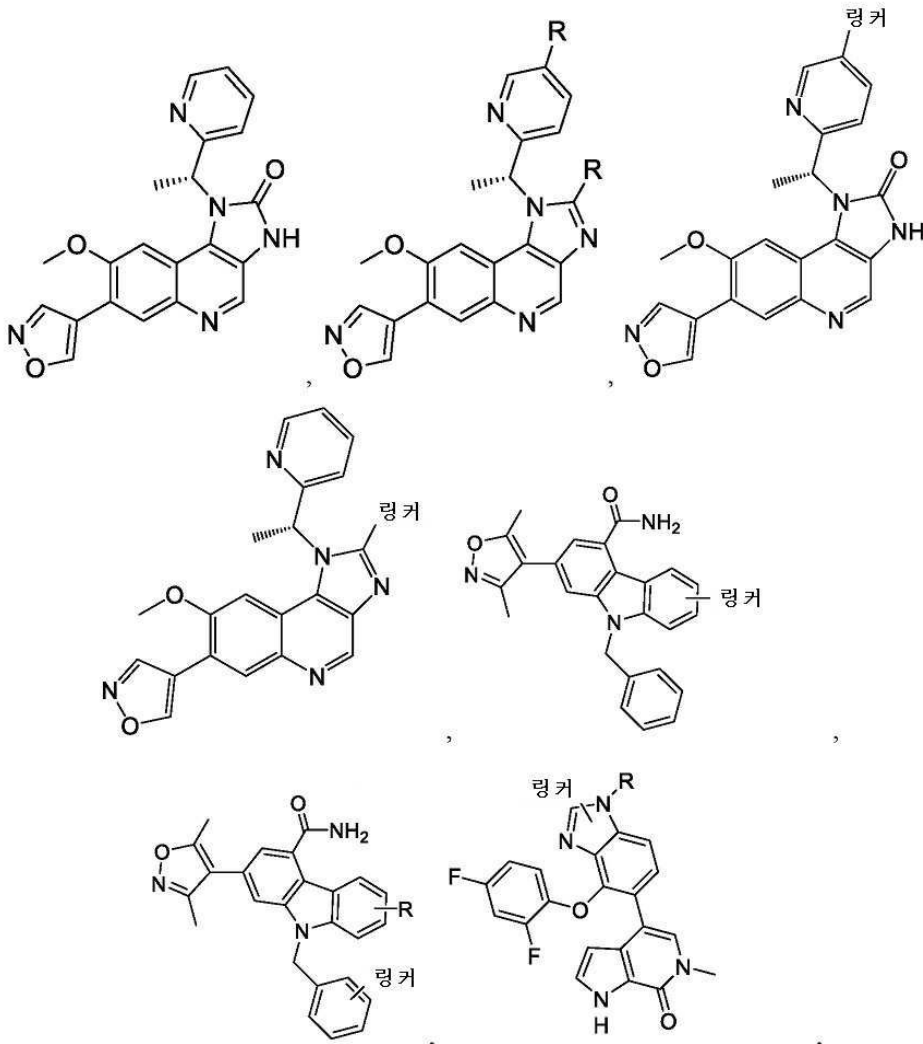
[1827] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, PTM은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지며, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



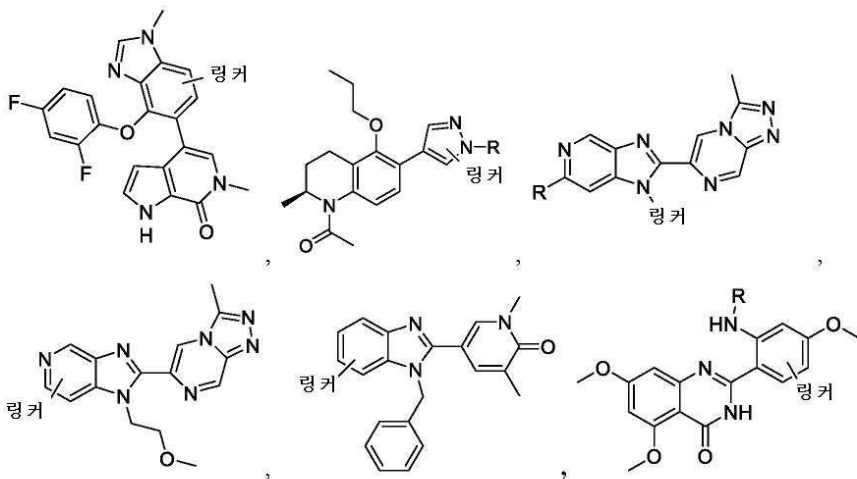
[1828]



[1829]



[1830]



[1831]



- [1834] 식 중:
- [1835] R은 H, 저급 알킬, 결합, 또는 CLM을 PTM에 결합시키는 화학적 모이어티이고; 그리고
- [1836] 링커는 결합 또는 CLM을 PTM에 결합시키는 화학적 링커 모이어티이다.
- [1837] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 화합물은 화합물 1 내지 52로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1838] 본 개시내용의 추가 양상은 유효량의 본 개시내용의 2작용성 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [1839] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 조성물은 적어도 1종의 추가적인 생활성제 또는 본 개시내용의 다른 2작용성 화합물을 추가로 포함한다.
- [1840] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 추가적인 생활성제는 항암제, 항-신경퇴행제, 항미생물제, 항바이러스제, 항-HIV 제제, 또는 항진균제이다.
- [1841] 본 개시내용의 추가적인 양상은 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하기 위해 유효량의 적어도 1종의 본 개시내용의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 및/또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공하며, 상기 방법은 조성물을 질환 또는 장애의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 화합물은 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 치료하거나 개선시키는 데 효과적이다.
- [1842] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 질환 또는 장애는 표적 단백질의 축적 및/또는 응집과 연관된다.
- [1843] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 질환 또는 장애는 천식, 자가면역 질환, 예컨대, 다발성 경화증, 다양한 암, 용모질환, 구개열, 당뇨병, 심장 질환, 고혈압, 염증성 장질환, 정신지체, 기분장애, 비만, 굴절이상, 불임, 엔젤만 증후군, 카나반병, 셀리아병, 샤르코-마리 투스 질환, 남성 섬유증, 뒤센 근디스트로피, 혈액소증, 혈관혈우병, 클라인펠터 증후군, 신경섬유증, 페닐케톤뇨증, 다낭성 신장질환, (PKD1) 또는 4(PKD2) 프라더-윌리 증후군, 겸상적혈구병, 테이-삭스병, 터너 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1844] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(루게릭병), 신경성 식욕부진증, 불안장애, 죽상동맥경화증, 주의력 결핍 과다활동 장애, 자폐증, 양극성 장애, 만성 피로 증후군, 만성 폐쇄성 폐질환, 크론병, 관상성 심장병, 치매, 우울증, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 뇌전증, 길랑-바레 증후군, 과민성 장 증후군, 루푸스, 대사 증후군, 다발성 경화증, 심근경색증, 비만, 갑박 장애, 공황 장애, 파킨슨병, 건선, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 조현병, 뇌졸중, 패색성 혈전 혈관염, 투렛 증후군, 혈관염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1845] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 질환 또는 장애는 비셀룰로플라스민혈증, II형 연골무발생증, 연골무형성증, 뽀족머리증, 2형 고체병, 급성 간혈성 포르피린증, 카나반병, 선종성 용종증, ALA 탈수효소 결핍증, 아데닐로석시네이트 리가제 결핍증, 부신생식기 증후군, 부신백질이영양증, ALA-D 포르피린증, ALA 탈수효소 결핍증, 알카톤뇨증, 알렉산더병, 알카톤뇨 조직흑갈증, 알파 1-항트립신 결핍증, 알파-1 프로테이나제 저해제, 기증, 근위축성 측삭 경화증, 알스트림 증후군, 알렉산더병, 범랑질형성부전증, ALA 탈수효소 결핍증, 앤더슨 파브리병, 안드로겐 무감증 증후군, 빈혈 미만성구간혈관각화증, 망막 혈관중증(폰히펠-린다우병), 에이퍼트 증후군, 거미가락증(마르팡 증후군), 스티클러 증후군, 선천성 다중복합 관절이완증(엘러스-단로스 증후군 #관절이완증 유형) 운동실조 모세혈관확장증, 레트 증후군, 원발성 폐 고혈압, 샌드호프병, 신경섬유종증 II형, 비아레-스티븐슨 뇌이랑피부 증후군, 가족성 지중해열, 벤자민 증후군, 베타-지중해 빈혈, 양측성 청신경 신경섬유종증(신경섬유종증 II형), 인자 V 레이던 혈전성향증, 블로크 슐츠베르거 증후군(색소실조증), 블룸 증후군, X-연관 철적혈모구 빈혈, 본비-울리히 증후군(터너 증후군), 부르느뷰병(결절성 경화증), 프라이온병, 머트-호그-두베 증후군, 취약성 골 질환(불완전 골형성), 넓은 엄지손가락-발가락 증후군(루빈스타인-테이비 증후군), 청동 당뇨병/청동 간경변(혈색소증), 구척추근육위축증(케네디병), 버거-구즈 증후군(리포단백질 리파제 결핍증), CGD 만성 육아종병 장애, 굴지 형성이상, 바이오티니다제 결핍증, 심장근육병증(누난 증후군), 묘성, CAVD (정관의 선천성 결손), 케일러 심장안면 증후군(CBAVD), CEP (선천성 적혈구형성성 포르피린증), 남성 섬유증, 선천성 갑상선기능저하증, 연골형성장애 증후군(연골 형성 부전증), 귀척추거대골단 이형성증, 레쉬-니한 증후군, 갈락토스혈증, 엘러스-단로스 증후군, 치사성 이형성증, 코핀-로우리 증후군, 록케인 증후군, (가족성

선종성 용종증), 선천성 적혈구형성성 포르피린증, 선천성 심장 질환, 메트헤모글로빈혈증/선천성 메트헤모글로빈혈증, 연골무형성증, X-연관 철적혈모구 빈혈, 결합 조직 질환, 심기형 안면 증후군, 콜리 빈혈(베타-지중해 빈혈), 구리축적병(윌슨병), 구리 수송 질환(멘케스병), 유전성 코프로포르피린증, 코든 증후군, 두개안면 관절 기형(크루존 증후군), 크로이즈펠트-야콥병(프라이온병), 콕케인 증후군, 코든 증후군, 쿠르슈만-베튼-스타이너 트 증후군(근긴장성 이영양증), 비아레-스티븐슨 뇌이랑피부 증후군, 원발성 옥살산뇨증, 척추골단골간단 이형성증(스트루드위크 유형), 근디스트로피, 뒤시엔 및 베커 유형(DBMD), 어서 증후군, 드 그루시 증후군 및 디제린-소타스 증후군을 비롯한 퇴행성 신경질환, 발달장애, 원위 척수성 근위축, V형, 안드로겐 무감증 증후군, 미만성 구형체 경화증(크라베병), 디 조지 증후군, 다이하이드로테스토스테론 수용체 결핍증, 안드로겐 무감증 증후군, 다운 증후군, 왜소발육증, 적혈구형성 프로토포르피린증, 적혈구형성 5-아미노레볼리네이트 합성효소 결핍증, 적혈구형성성 포르피린증, 적혈구형성 프로토포르피린증, 적혈구형성 유로포르피린증, 프레드릭실조증, 가족성 발작다발장막염, 만발 피부 포르피린증, 가족성 압력 민감 신경병증, 원발성 폐 고혈압(PPH), 췌장의 섬유 낭포성 질환, 취약 X 증후군, 갈락토스혈증, 유전성 뇌 장애, 거대세포 감염(신생아 혈색소증), 그윈블라드-스트랜드버그 증후군(탄력섬유성가황색증), 권터병(선천성 적혈구형성성 포르피린증), 혈색소증, 할그렌 증후군, 겸상세포 빈혈, 혈우병, 간적혈구형성 포르피린증(HEP), 히펠-린다우병(폰히펠-린다우병), 헌팅턴병, 허친슨-길포드 조로증 증후군(조로증), 안드로겐과잉증, 연골형성저하증, 저색소성 빈혈, X-연관 중증 합병 면역결핍증을 비롯한 면역계 장애, 인스레이-애슬리 증후군, 케네디 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 주버트 증후군, 레쉬-니한 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 고수산뇨증을 비롯한 신장병, 클라인펠터 증후군, 니스트 이형성증, 열공성 치매, 랭거-살디노 연골무발생증, 운동실조 모세혈관확장증, 린치 증후군, 라이실-하이드록실라제 결핍증, 마카도-조셉병, 니스트 이형성증을 비롯한 대사 장애, 마르팡 증후군, 운동 장애, 모왓-윌슨 증후군, 남성 섬유증, 뮌케 증후군, 다발성 신경섬유종증, 낸스-인슬리 증후군, 낸스-스위니 연골형성이상, 니만-피크병, 노아크 증후군(파이퍼 증후군), 오슬러-웨버-랑뒤병, 포이즈-예거 증후군, 다낭성 신장질환, 다골성 섬유성 형성이상(맥킨-알브라이트 증후군), 포이즈-예거 증후군, 프라더-랩하트-윌리 증후군, 혈색소증, 원발성 고요산혈증 증후군(레쉬-니한 증후군), 원발성 폐 고혈압, 원발성 노인 퇴행성 치매, 프라이온병, 조로증(허친슨 길포드 조로증 증후군), 진행성 무도병, 만성 유전성(헌팅턴)(헌팅턴병), 진행성 근위축증, 척수성 근위축, 프로피온산혈증, 프로토포르피린증, 근위 근긴장성 이영양증, 폐동맥 고혈압, PXE(탄력섬유성가황색증), Rb(망막아세포종), 레클링하우젠병(신경섬유종증 I형), 다발성 장막염, 망막 장애, 망막아세포종, 레트 증후군, RFALS 3형, 릭커 증후군, 릴리-데이 증후군, 루시-레비 증후군, 발달 지연 및 흑색표피종을 동반한 중증 연골무형성증(SADDAN), 리-프라우메니 증후군, 육종, 유방, 백혈병, 및 부신(SBLA) 증후군, 결절 경화증(결절성 경화증), SDAT, SED 선천성(선천성 다발관절만곡증), SED 스트루드위크(척추골단골간단 이형성증, 스트루드위크 유형), SEDc(선천성 다발관절만곡증) SEMD, 스트루드위크 유형(척추골단골간단 이형성증, 스트루드위크 유형), 쉬프린첸 증후군, 피부 착색 장애, 스미드-렘리-오퍼츠 증후군, 남아프리카 유전적 포르피린증(발문상 포르피린증), 유아기-개시 상승적 유전성 경련성 마비, 발화 및 소통 장애, 스펅고지질증, 테이-삭스병, 척수소뇌실조증, 스티클러 증후군, 뇌졸중, 안드로겐 무감증 증후군, 테트라하이드로바이오프테린 결핍증, 베타-지중해 빈혈, 갑상선 질환, 순대양 신경병증(유전성 압박성 신경병증), 트리처 콜린스 증후군, 트리플로 X 증후군(삼중 X증후군), 삼중염색체 21(다운 증후군), 삼중염색체 X, VHL 증후군(폰히펠-린다우병), 시각 장애 및 실명(알스트립 증후군), 브롤릭병, 바르덴부르크 증후군, 바르부르크 쇼 프레델리우스 증후군, 마이센바허-즈웨이펠러 증후군, 볼프-히르슈호른 증후군, 울프 주기적 질환, 바이센바허-즈웨이펠러 증후군 및 색소성 건피증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [1846] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 조성물은 추가적인 생활성제를 추가로 포함한다.
- [1847] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 추가적인 생활성제는 항암제, 항신경퇴행제, 항미생물제, 항바이러스제, 항-HIV 제제, 항진균제 또는 이들의 조합 중 적어도 하나이다.
- [1848] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 항암제는 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 저해제, VEGFR 저해제, EGFR TK 저해제, 오로라 키나제 저해제, PIK-1 조절제, Bcl-2 저해제, HDAC 저해제, c-MET 저해제, PARP 저해제, Cdk 저해제, EGFR TK 저해제, IGF1R-TK 저해제, 항-HGF 항체, P13 키나제 저해제, AKT 저해제, mTORC1/2 저해제, JAK/STAT 저해제, 관문-1 또는 2 저해제, 국소 접착 키나제 저해제, Map 키나제 키나제(mek) 저해제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉시드, 에를로티닙, 다사타닙, 닐로티닙, 데카타닙, 파니투무맙, 암루비신, 오레고보맙, Lep-etu, 노라트렉세드, azd2171, 바타불린, 오파투무맙, 자놀리무맙, 에도테카린, 테트란드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리머센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고시폴, Bio 111, 131-

I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지타이드, 기마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR<sub>1</sub> KRX-0402, 루칸톤, LY 317615, 뉴라디아, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미렙신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로유라실, 보리노스탁, 에토포사이드, 겐시타빈, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로유리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-다이하이드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 2나트륨염, 6수화물, 캄토테신, PEG-표지된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 시트레이트, 아나스트라졸, 엑세메스탄, 레트로졸, DES(다이에틸스틸베스트롤), 에스트라다이올, 에스트로겐, 접합된 에스트로겐, 베바시주맵, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(메틸설포닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(But)<sub>6</sub>, Azgly 10]의 아세트산염(파이로-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH<sub>2</sub> 아세테이트[C<sub>59</sub>H<sub>84</sub>N<sub>18</sub>O<sub>14</sub>-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, 여기서 x = 1 내지 2.4임], 고세렐린 아세테이트, 류프롤라이드 아세테이트, 트립토펬린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 탈록시펜, 비칼루타마이드, 플루타마이드, 닐루타마이드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에블로티닙, 라파타닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 어비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 이오나파닙, BMS-214662, 티피파닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날라이드 하이드록삼산, 발포산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티마이드, 암사크린, 아나그렐리드, L-아스파라기나제, 바실러스 칼메트-게랑 (BCG) 백신, 아드리아마이신, 블레오마이신, 부세렐린, 부של판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 사이프로테론, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 다이에틸스틸베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코티손, 플루옥시메스테론, 플루타마이드, 글리백, 겐시타빈, 하이드록시유레아, 이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙, 류프롤라이드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 6-머캅토피린, 메스나, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타마이드, 옥트레오타이드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 폴리카마이신, 포르피머, 프로카바진, 랄티트렉세드, 리톡시맵, 스트렙토조신, 테니포사이드, 테스토스테론, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스터드, 유라실 머스터드, 에스트라무스틴, 알트레타민, 플록수리딘, 5-데오옥시유리딘, 사이토신 아라비노사이드, 6-머캅토피린, 데옥시코포르마이신, 칼시트라이올, 발루비신, 미트라마이신, 빈블라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라죽신, 마리마스탁, COL-3, 네오바스탁, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 엔지오스타틴, 비탁신, 드롤록시펜, 이독시펜, 스피로놀락톤, 피나스테라이드, 시미티딘, 트라스투주맵, 데닐류킨 디프티톡스, 게피티닙, 보르테조미, 파클리탁셀, 무 크레모피 파클리탁셀, 도세탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 피펜드록시펜, ERA-923, 아르족시펜, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 탬시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 보르트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스티맵, 다르베포에틴, 적혈구생성소, 과립구 집락-자극 인자, 줄렌드로네이트, 프레드니손, 세톡시맵, 과립구 대식세포 집락-자극 인자, 히스트렐린, 폐길화된 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나제, 레날리도마이드, 겐투주맵, 하이드로코티손, 인터류킨-11, 텍스라죽산, 알렘투주맵, 울-트랜스레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역 글로블린, 질소 머스터드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맵 티옥세탄, 안드로겐, 데시타빈, 핵사메틸멜라민, 백사로텐, 토시투모맵, 삼산화비소, 코티손, 에디트로네이트, 미토탄, 사이클로스포린, 리포솜 다우노루비신, 에드위나-아스파라기나제, 스트론튬 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 다이펜하이드라민, 하이드록시진, 메토클로프라마이드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 둘라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스티맵, 적혈구생성소, 에포에틴 알파, 다르베포에틴 알파 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1849] 본 개시내용의 추가적인 양상은 유효량의 본 개시내용의 화합물을 세포에게 투여하는 단계를 포함하는 세포에서 표적 단백질의 분해를 유도하는 방법을 제공하되, 상기 화합물은 표적 단백질의 분해를 유발한다.

[1850] 본 개시내용의 다른 양상은 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 유효량의 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물을 제공하며, 상기 방법은 조성물을 암 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 환자에서 암의 적어도 하나의 증상의 치료 또는 완화를 유발한다.

[1851] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태에서, 암은 편평세포암종, 기저세포 암종, 선암종, 간세포암종,

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 비호지킨 림프종; 양성 및 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 다발성 골수종, 유잉 육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지방육종, 근육종, 말초신경성피종, 활액 육종을 포함하는 육종, 신경교종, 성상세포종, 핍지교종, 뇌실막세포종, 신경교아세포종, 신경아세포종, 신경절신경종, 신경절교세포종, 수모세포종, 송과체 세포 종양, 수막종, 뇌막 육종, 신경섬유종, 및 신경초종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선 암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨병, 윌름 종양 또는 기형암종, T-계통 급성 림프아구성 백혈병(T-ALL), T-계통 림프아구성 림프종(T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 전구-B ALL, 전구-B 림프종, 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL 및 필라델피아 염색체 양성 CML이다.

[1852] 본 발명의 바람직한 실시형태를 본 명세서에 나타내고 기재하지만, 이러한 실시형태는 단지 예로서 제공된다는 것이 이해될 것이다. 본 발명의 정신으로부터 벗어나는 일 없이 당업자에 의해 수많은 변형, 변화 및 치환이 일어날 것이다. 따라서, 첨부하는 청구범위는 본 발명의 정신과 범주 내에 속하는 모든 이러한 변형을 아우르는 것으로 의도된다.

[1853] **실시예**

[1854] **A. 단백질 분해 생분석:**

[1855] 다음의 생분석은 본 명세서에 개시된 대표적인 화합물을 이용하여 다양한 세포 유형에서 관찰된 단백질 분해 수준을 평가한다.

[1856] 각각의 생분석에서, 세포는 본 개시내용에 의해 포괄되는 다양한 양의 화합물로 처리하였다. 다음의 단백질의 분해를 평가할 수 있다: 에스트로겐 수용체  $\alpha$  (ER  $\alpha$ ), 브로모도메인-함유 단백질 4(BRD4), 안드로젠 수용체 (AR) 및 BRaf 단백질.

[1857] **1. 표 5에서 화합물에 대한 ERE 루시퍼라제 분석.**

[1858] T47D-KBluc 세포(ATCC® #CRL\_2865, 에스트로겐 반응 요소/프로모터/루시퍼라제 리포터 유전자로 안정하게 형질 감염된 T47D 인간 유방암세포)를 10% 소태아 혈청(FBS)으로 보충한 RPMI 성장 배지에서 96-웰 백색 불투명 플레이트에 파종하고, 37°C 습윤화된 인큐베이터에서 밤새 정착시켰다. 다음 날, 세포를 12-점 농도 곡선에서 PROTAC로 처리하였다(분석에서 최고 최종 농도는 300nM이며, 후속 농도는 3배 미만이며, 2pM은 최저 농도이다). 각각의 PROTAC는 96-웰 플레이트 상의 2회의 실험에서 독립적으로 시험하였다. 24시간 후에, 배지를 제거하고, 용리 완충제를 웰에 첨가하였다. 용리 후에, 브라이트-글로(Bright-Glo)<sup>TM</sup> 루시퍼라제 분석 기질(위스콘신주 메디슨에 소재한 프로메가(Promega))를 첨가하고, 사이테이션(Cytation) 3 플레이트 판독기(버몬트주 위누스키에 소재한 바이오테크(BioTek)<sup>TM</sup>)를 이용하여 루시퍼라제 활성을 측정하였다. 각각의 화합물을 2회 중복하여 분석하고, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어(캘리포니아주 샌디에이고에 소재)를 이용하여 활성을 IC50 으로서 계산하였다.

[1859] **2. 표 5에 대한 웨스턴 블롯 방법을 이용하는 MCF-7 세포에서의 에스트로겐 수용체-알파(ER  $\alpha$ ) 분해 분석.**

[1860] 예시적인 신규한 ER  $\alpha$  분해자는 웨스턴 블롯을 통해 MCF-7 세포에서 ER  $\alpha$  를 분해함에 있어서 이들의 활성에 대해 평가하였다. 10% FBS 또는 높은 백분율의 인간 또는 마우스 혈청의 존재 하에 분석을 수행하였다. 웨스턴 블롯 분석의 프로토콜을 이하에 기재한다.

[1861] MCF7 세포를 10% FBS가 있는 DMEM/F12에서 성장시키고, 96-웰 투명 조직 배양 플레이트에 100 $\mu$ l로 웰당 24,000 개의 세포로 파종시켰다. 다음날, 세포를 100nM이 최고 농도이고, 연속 희석시켜 다른 농도를 만든(30nM, 10nM, 3nM, 1nM 및 0.3nM) 7-점 농도 곡선에서 PROTAC로 처리하였다. 모든 농도에서, 0.01% DMSO는 웰에서의 최종 농도이다. 다음날, 플레이트를 흡입하고, 50 $\mu$ l의 차가운 PBS로 세척하였다. 세포를 50 $\mu$ l/웰 4°C 세포 용리 완충제(카탈로그 번호 9803; 매사추세츠주 덴버스에 소재한 셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology))(20mM Tris-HCL(pH 7.5), 150mM NaCl, 1mM Na<sub>2</sub>EDTA, 1mM EGTA, 1% Triton, 2.5mM 파이로인산나트륨, 1mM B-글리세로포스페이트, 1mM 마나듬산나트륨, 1 $\mu$ g/ml 류펩틴)으로 용해시킨다. 용해물을 16,000 $\times$ g 10분 동안 정화시키고, 2 $\mu$ g의 단백질에 SDS-PAGE 분석을 실시한 후에, 표준 프로토콜에 따라 면역블롯팅하였다. 사용한 항체는 ER  $\alpha$  (셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technologies) #8644), 및 튜불린(Tubulin)(시그마(Sigma) 카탈로그 #T9026; 미주리주 세인트 루이스에 소재)였다. 검출 시약은 클라리티 웨스턴(Clarity

Western) ECL 기질(바이오-래드(Bio-Rad) 카탈로그 #170-5060; 캘리포니아주 허큘리스에 소재)이었다.

[1862] 대안적으로, MCF7 세포를 10% FBS가 있는 DMEM/F12에서 성장시키고, 24-웰 투명 조직 배양 플레이트에 500 $\mu$ l로 웰당 24,000개의 세포로 파종시켰다. 다음날, 세포를 0.01% DMSO의 존재 하에 5-점 농도 곡선(100nM, 33nM, 11nM, 3.7nM 및 1.2nM)에서 PROTAC로 처리하였다. 72시간 후에, 웰을 흡입하고, 500 $\mu$ l의 PBS로 세척하였다. 세포를 100 $\mu$ l/웰 4C 세포 용리 완충제(카탈로그 번호 9803; 매사추세츠주 덴버스에 소재한 셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology))(20mM Tris-HCL(pH 7.5), 150mM NaCl, 1mM Na<sub>2</sub>EDTA, 1mM EGTA, 1% Triton, 2.5mM 파이로인산나트륨, 1mM B-글리세로포스페이트, 1mM 바나듐산나트륨, 1 $\mu$ g/ml 류펩틴)으로 용해시킨다. 용해물을 16,000 $\times$ g 10분 동안 정화시키고, 2 $\mu$ g의 단백질에 SDS-PAGE 분석을 실시한 후에, 표준 프로토콜에 따라 면역블롯팅하였다. 사용한 항체는 ER $\alpha$ (셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies) #8644), 및 튜블린(Tubulin)(시그마(Sigma) 카탈로그 #T9026; 미주리주 세인트 루이스에 소재)였다. 검출 시약은 클래리티 웨스턴 ECL 기질(바이오-래드(Bio-Rad) 카탈로그 #170-5060; 캘리포니아주 허큘리스에 소재)이었다.

[1863] **3. 표 5에 대한 인-셀 웨스턴(In-Cell Western) 분석을 이용하는 에스트로겐 수용체-알파(ER $\alpha$ ) 분해 분석.**

[1864] 특허청구하는 화합물에 의한 ER $\alpha$ 의 분해를 인-셀 웨스턴(In-Cell Western)<sup>TM</sup> 분석을 이용하여 MCF7 세포에서 결정하였다. 간략하게, MCF7 세포를 96-웰 플레이트(100 $\mu$ l 배지에서 웰당 2000개의 세포)에서 플레이팅하고, 37 $^{\circ}$ C에서 5% CO<sub>2</sub>의 분위기 하에 습한 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션시켰다. 시험 화합물(2 $\times$ 농도)을 함유하는 백(100) $\mu$ l의 배지를 적절한 웰에 첨가하여 11가지의 연속적으로 감소되는 농도(최고 최종 농도, 1 $\mu$ M, 이어서, 다음 10가지 농도에 대해 3배 미만)를 제공하고; 비히클 대조군(DMSO)을 또한 각각의 화합물에 첨가하였다. 각각의 실험에 대해, 모든 화합물을 2회 중복 플레이트에서 분석하였다. 이어서, 세포를 상기 언급한 환경에서 3 또는 5일 동안 인큐베이션시켰다. 배지의 제거, 빙랭 PBS로 1회 세척 및 50 $\mu$ l의 파라폼알데하이드(PFA: PBS에서 4%)의 첨가에 의해 분석을 종결시켰다. PFA 실온에서 15분 후에, 세포를 15분 동안 트리톤 X-100(0.5%)로 보충한 Tween(0.1%)(TBST)과 함께 Tris-인산염-완충 식염수에서 투과시켰다. 이어서, 세포를 BSA(3% BSA와 함께 TBST)에서 1시간 동안 차단시켰다. BSA(3%)와 함께 TBST에서 ER $\alpha$ 의 검출을 위한 1차 항체(토끼 단클론성, 1:1000, 셀 시그널링 테크놀로지 카탈로그 번호8644) 및 튜블린(마우스 단클론성, 1:5000, 시그마 카탈로그 번호 T6074)을 첨가하였다. 세포를 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 인큐베이션시켰다. 이어서, 세포를 실온에서 TBST로 세척하고, 이어서, 실온에서 1시간 동안 LI-COR 차단 완충제(카탈로그 번호 927-50000)에서 항-토끼 및 항-마우스 형광-표지된 2차 항체(IRDye $\text{\textcircled{R}}$ ; LI-COR; 네바다주 링컨에 소재)와 함께 인큐베이션시켰다. TBST로 3회의 세척 후에, 완충제를 제거하고, 플레이트를 700nm 및 800nm에서 오디세이(Odyssey) $\text{\textcircled{R}}$  적외선 영상화 시스템(LI-COR $\text{\textcircled{R}}$ ; 네바다주 링컨에 소재) 상에서 판독하였다. 상업적 소프트웨어(이미지 스튜디오(ImageStudio)<sup>TM</sup>; LI-COR, 네바다주 링컨에 소재)를 이용하여, 각각의 웰에서 ER $\alpha$  및 튜블린에 대한 염색 강도를 정량화하고, 분석을 위해 내보내었다. 각각의 데이터 지점에 대해, ER $\alpha$  강도를 튜블린 강도에 정규화시키고, 각각의 화합물에 대해, 모든 정규화된 강도 값을 비히클 대조군에 정규화시켰다. ACAS 용량 반응 모듈(맥네일 앤드 코 인코포레이티드(McNeil & Co Inc.))를 이용하여 4-모수 IC<sub>50</sub> 곡선 적합도에 따라 DC<sub>50</sub> 및 D<sub>max</sub> 값을 결정하였다.

[1865] **4. 표 6에 대한 AR ELISA 분석 프로토콜**

[1866] 이 분석에서 유사한 프로토콜을 이용하여 LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 화합물을 평가하였다. VCaP 세포와 함께 사용한 프로토콜을 이하에 기재한다. 다음의 분석 단계에 따라 PathScan AR 샌드위치 ELISA(셀 시그널링 카탈로그 번호 12850)를 이용하여 안드로겐 수용체 ELISA 분석을 수행하였다:

[1867] 코닝 3904 플레이트 내 VCaP 분석 배지[페놀 레드 프리(Phenol red free) RPMI(깁코 카탈로그 번호 11835-030); 5% 차콜 스트립티드(Charcoal Stripped)(텍스트란 처리) FBS(오메가 사이언티픽(Omega Scientific), 카탈로그 번호 FB-04); 1% 페니실린스트렙토마이신(penstrep)(라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 깁코(Gibco) 카탈로그 번호: 10378-016)]에서 100 $\mu$ l/웰의 용적으로 40,000개의 세포/웰로 VCaP 세포를 파종하였다. 세포를 최소 3일 동안 인큐베이션시켰다. 세포에 0.01% DMSO에 희석시킨 PROTAC를 투여하고, 5시간 동안 약물 처리하였다.

[1868] AR ELISA(셀 시그널링(CeIl Signaling))을 다음과 같이 수행하였다. 1 $\times$  셀 시그널링 세포 용해 완충제를 제조하였다(카탈로그 번호 9803; 키트에 달려 있음). 처리 웰로부터의 배지를 흡입하고, 100 $\mu$ l 1 $\times$  세포 용해 완충제/웰을 첨가한다. 세포를 10분 동안 4 $^{\circ}$ C에서 진탕기 상에 둔다. 20마이크로리터의 용해물을 ELISA 플레이트에서 100 $\mu$ l의 희석제(0.15 $\mu$ g/ml 내지 0.075 $\mu$ g/ml)에 옮겼다. 용해물-희석물 혼합물을 30분 동안 37 $^{\circ}$ C에서 진탕시켰다. 마우스 AR 항체, 항-마우스 항체, TMB 및 STOP 용액이 실온이 되게 하였다. 키트에 포함된 1 $\times$  ELISA 완

충제를 생성하고, 저장소에 장입하였다. 플레이트로부터의 배지를 버리고, ELISA 플레이트를 종이 타월에서 힘껏 두드리고, 플레이트 세척기를 이용하여 4× 200 $\mu$ l ELISA 세척 완충제를 세척하였다.

[1869] 백(100) $\mu$ l/웰의 마우스 AR 검출 Ab를 첨가하고; 플레이트를 뒤덮고 나서, 37 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 진탕시키고; 배지를 플레이트로부터 버리고 나서, 플레이트를 종이 타월에서 두드리고, 플레이트 세척기를 이용하여 200 $\mu$ l ELISA 세척 완충제로 4× 세척하였다.

[1870] 백(100) $\mu$ l/웰의 항-마우스-HRP 접합 Ab(키트에 딸려 있음)를 첨가하고; 플레이트를 뒤덮고 나서, 37 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 진탕시키고; TMB 시약을 실온이 되게 하고; 배지를 플레이트로부터 버리고 나서, 플레이트를 종이 타월에서 두드리고, 200 $\mu$ l의 ELISA 세척 완충제로 4× 세척하고; 플레이트를 종이 타월에서 두드렸다. 백(100) $\mu$ l의 TMB를 첨가하고, 플레이트를 2분 동안 진탕시킨 한편 - 발색이 나타나기를 기다렸다. 밝은 청색이 발생되었을 때 백(100) $\mu$ l의 중단 용액을 첨가하였다. 플레이트를 진탕시키고, 450nm에서 판독하였다.

[1871] 항-안드로겐 요법으로 처리한 환자에서 전립선암의 진행은 보통 증가된 종양내 안드로겐 합성, 증가된 AR 발현 및 AR 돌연변이를 포함하는 향상된 안드로겐 수용체(AR)의 몇몇 메커니즘 중 하나를 수반한다. 선택 표적과 E3 리가제에 동시에 결합하는 2작용성 분자를 사용하는 PROTAC(단백질 분해 표적화 키메라)는 표적화된, 병리 단백질의 유도된 근접화 및 분해를 통해 유비퀴틴화를 야기한다. 경쟁 과정인 전통적인 표적 저해와 대조적으로, 분해는 진행성 과정이다. 이렇게 해서, 표적에서 내인성 리간드, 표적 발현 또는 돌연변이를 증가시킬 여지가 더 적다. 따라서, 이 기술은 전립선암을 갖는 환자에서 AR 내성 메커니즘을 처리하는 데 이상적인 것으로 나타난다. 데이터를 분석하였고, 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 이용하여 플롯팅하였다.

[1872] **5. 표 7의 BRaf 단백질 시험관내 분해 분석(A375 세포)**

[1873] A375 세포를 12 웰 플레이트에서 ATCC DMEM+10%FBS에 배양시키고, 표 1 내지 4로부터의 표시된 화합물 또는 0.1%의 DMSO 비히클 대조군으로 16시간 동안 처리하였다. 세포를 로슈(Roche) 프로테아제 저해제 정제(카탈로그 번호 11873580001)의 첨가에 의해 셀 시그널링 용해 완충제(카탈로그 번호 9803)에서 채취하고, 용해물을 마이크로원심분리기에 의해 정제하였다. 단백질을 SDS-PAGE에 의해 분리시키고, 인비트로젠 아이블랏(Invitrogen iBlot) 시스템을 이용하여 나이트로셀룰로스 막에 옮겼다. BRaf(산타 크루즈 카탈로그 번호 9002), CRAF(BD 카탈로그 번호 610151) 및 pErk(셀 시그널링 카탈로그 번호 9106)에 대해 면역블롯팅을 수행하였다. GAPDH(셀 시그널링 카탈로그 번호 2118)를 장입 대조군으로서 사용하였다. 바이오래드 이미지 랩 5(BioRad Image Lab 5) 소프트웨어를 이용하여 정량화를 수행하였다.

[1874] **6. 표 7의 BRaf 세포내 웨스턴 세포 분해 분석(A375 세포)**

[1875] A375 세포를 96 웰 플레이트에서 ATCC DMEM+10% FBS에 배양시키고, 표 43으로부터의 표시된 화합물 또는 0.1%의 DMSO 비히클 대조군으로 72시간 동안 처리하였다. 세포를 PBS 1×로 세척하고, 15분 동안, 인산염 완충 식염수에서 4% PFA를 이용하여 플레이트에 고정시키고; 5분 동안 PBS에서 0.1% Triton-X-100을 이용하여 1× 세척하고, 투과시키고; 1시간 동안 LICOR 차단제(카탈로그 번호 927-50000)로 1× 세척하고, 차단하였다. 이어서, 세포를 18시간 동안 LICOR 차단제에서 B-Raf 항체(산타 크루즈 카탈로그 번호 9002, 산타 크루즈 카탈로그 번호 528) 및 튜블린 항체(시그마 번호 T6074)와 함께 인큐베이션시켰다. 세포를 2차 항체(LICOR 카탈로그 번호 926-32210 및 926-68071)를 첨가하기 전에 3× 세척하고, 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 세포를 3× 세척하고, LICOR 오디세이(Odyssey) 소프트웨어를 이용하여 영상화하였다.

[1876] **7. 표 8에 대한 BRD4 웨스턴 프로토콜**

[1877] 22Rv-1 또는 VCaP 세포를 ATCC로부터 구입하고, 10% FBS(ATCC) 및 페니실린/스트렙토마이신(라이프테크놀로지)로 보충한 돌베코 변형 이글 배지(ATCC)에서 배양시켰다. DMSO 대조군 및 화합물 처리(0.003  $\mu$ M, 0.01  $\mu$ M, 0.03  $\mu$ M 및 0.1  $\mu$ M)를 16시간 동안 12-웰 플레이트에서 수행하였다. 세포를 채취하고 나서, 프로테아제 및 포스파타제 저해제로 보충한 RIPA 완충제(50mM Tris pH8, 150mM NaCl, 1% Tx-100, 0.1% SDS, 0.5% 데옥시콜산나트륨)에서 용해시켰다. 용해물을 16,000g에서 10분 동안 정제하고, 단백질 농도를 결정하였다. 동일한 양의 단백질(20 $\mu$ g) 단백질에 SDS-PAGE 분석을 실시한 후에, 표준 프로토콜에 따라 면역블롯팅하였다. 사용한 항체는 BRD4(셀 시그널링 번호 13440), 및 액틴(시그마 번호 5441)이었다. 검출 시약은 클라리티 웨스턴 ECL 기질(바이오-레드 번호 170-5060)이었다.

표 1

실시예 #	화학적 구조	명칭	일반적 합성 방법
1		3-{5-[4-(5-[4-[(1S,2R)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온	A-2, A-8
2		3-(5-(4-(5-(4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일)-7-메톡시-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	A-2, A-8 포함된 실시예 절차

[1878]

3		3-[5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-4-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온	A-4, A-8 포함된 실시예 절차
4		3-[5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-4-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온	A-4, A-5, A-8
5		3-(5-[4-[(1-[4-[(1S,2R)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페닐]피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일]-4-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온	A-4, A-5, A-12

[1879]

6		3-(5-[4-[(1-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페닐]피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일]-4-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온	A-4, A-5, A-12
7		(3S)-3-(5-[2-[4-(4-[4-[(1S,2R)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페녹시]부틸]-1,4-다이아제판-1-일]에틸]-4-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온	A-5, A-9

[1880]

8		<p>(3S)-3-[5-[2-[4-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라랄린-1-일]페녹시]부틸]-1,4-다이아제판-1-일]에틸]-4-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-5, A-9
9		<p>3-(5-[4-[2-(1-[4-[(1S,2R)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페닐]피페리딘-4-일]에틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-2, A-13
10		<p>3-[5-[4-[2-[1-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라랄린-1-일]페닐]-4-피페리딜]에틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-2, A-13

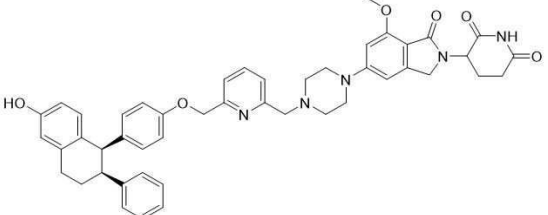
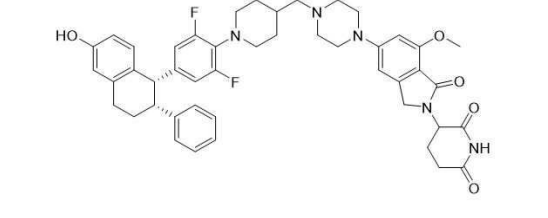
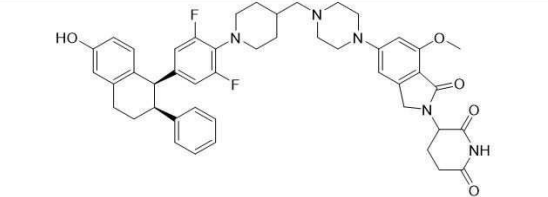
[1881]

11		<p>3-[5-[4-[1-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라랄린-1-일]페닐]-4-피페리딜]에틸]피페라진-1-일]-4-(2-메톡시에톡시)-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-4, A-12
12		<p>3-[5-[4-[4,4-다이플루오로-5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라랄린-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-2, A-10
13		<p>(3R)-3-[5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라랄린-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-2, A-8

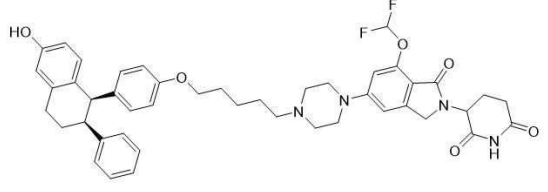
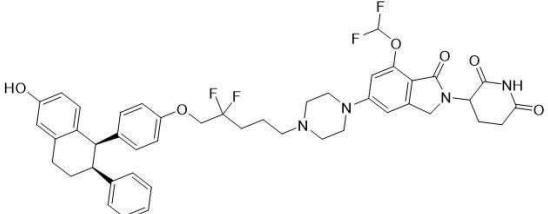
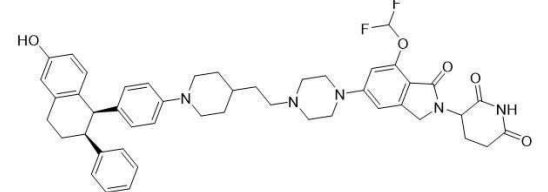
[1882]

14		<p>(3S)-3-[5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라랄린-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-2, A-8
15		<p>3-[5-[4-[1-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라랄린-1-일]페닐]-4-피페리딜]에틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-2, A-12
16		<p>3-[5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-6-하이드록시-테트라랄린-1-일]페녹시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-2, A-11

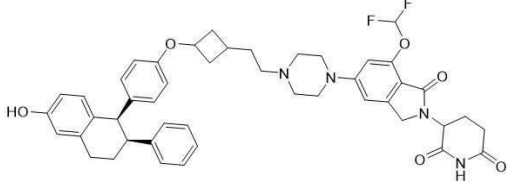
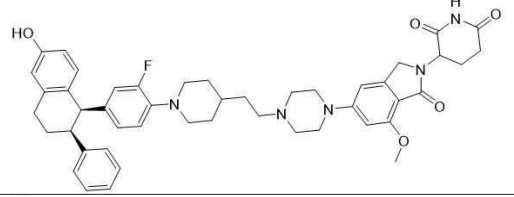
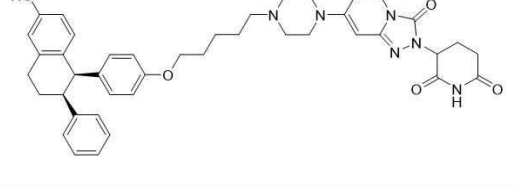
[1883]

17		<p>3-[5-[4-[[6-[[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]메틸]-2-피리딜]메틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-16
18		<p>3-(5-[4-[(1-{2,6-다이플루오로-4-[(1S,2R)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페닐]피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-1, A-2
19		<p>3-(5-(4-((1-(2,6-다이플루오로-4-((1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐]피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-일)-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-1, A-2, A-8

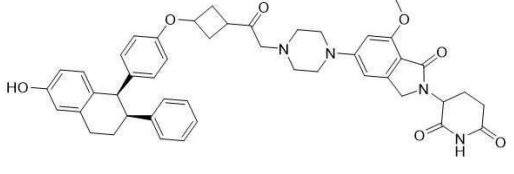
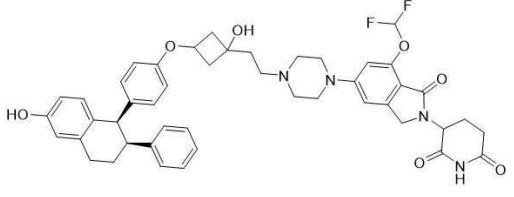
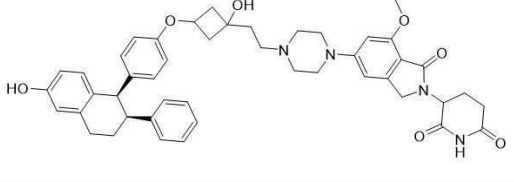
[1884]

20		<p>3-[7-(다이플루오로메톡시)-5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-3, A-8
21		<p>3-[5-[4-[4,4-다이플루오로-5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-7-(다이플루오로메톡시)-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-6, A-10
22		<p>3-[7-(다이플루오로메톡시)-5-[4-[2-[1-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]-4-피페리딜]에틸]피페라진-1-일]-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-2, A-13

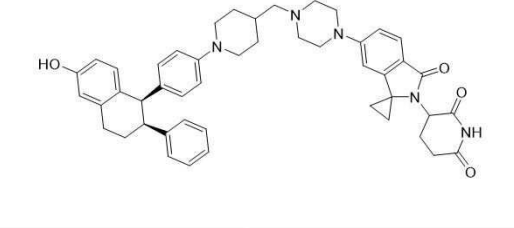
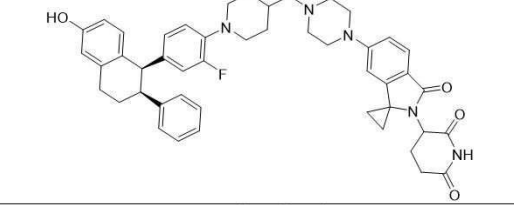
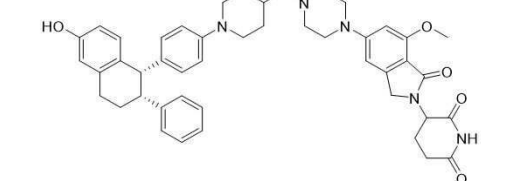
[1885]

23		<p>3-[7-(다이플루오로메톡시)-5-[4-[2-[3-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]사이클로뷰틸]에틸]피페라진-1-일]-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-3, A-14
24		<p>3-[5-[4-[2-[1-[2-플루오로-4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]-4-피페리딜]에틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-2, A-12
25		<p>3-[7-[4-(5-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페녹시]펜틸]피페라진-1-일]-3-옥소-2H,3H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-7, A-8

[1886]

26		<p>3-[5-[4-[2-[3-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]사이클로뷰틸]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-17
27		<p>3-[7-(다이플루오로메톡시)-5-[4-[2-[1-하이드록시-3-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]사이클로뷰틸]에틸]피페라진-1-일]-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-3, A-15
28		<p>3-[5-[4-[2-[1-하이드록시-3-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페녹시]사이클로뷰틸]에틸]피페라진-1-일]-7-메톡시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-2, A-15

[1887]

29		<p>3-(6'-[4-[(1-[4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]페닐]피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일]-3'-옥소-2',3'-다이하이드로스포로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-6, A-12
30		<p>3-[6'-[4-[[1-[2-플루오로-4-[(1R,2S)-6-하이드록시-2-페닐-테트라린-1-일]페닐]-4-피페리딜]메틸]피페라진-1-일]-3'-옥소-스포로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-2-일]피페리딘-2,6-다이온</p>	A-6, A-12
31			A-1, A-2

[1888]

표 2

예시적인 안드로겐 수용체 PROTAC

실시예 #	화학적 구조	명칭	일반적 반응식
32		rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-사이아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복스아마이드	제공된 실시예 절차
33		rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복스아마이드	B-1, B-2

[1889]

34		rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3'-옥소스포로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-6'-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드	상세하게 기재한 합성
35		rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-사이아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-(((1r,3r)-3-(2'-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3'-옥소스포로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-5'-일)옥시)사이클로부틸)(아이스프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아마이드	실시예 화합물 34에 대해 기재한 경로에 따라 합성함

[1890]

36		rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-사이아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-(((1r,3r)-3-(2'-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3'-옥소스포로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-6'-일)옥시)사이클로부틸)(아이스프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아마이드	실시예 화합물 34에 대해 기재한 경로에 따라 합성함
37		rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(((1r,3r)-3-(2'-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3'-옥소스포로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-5'-일)옥시)사이클로부틸)(아이스프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아마이드	실시예 화합물 34에 대해 기재한 경로에 따라 합성함

[1891]

38		<p>rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(((1r,3r)-3-(2'-(2,6-다이옥스포페리딘-3-일)-3-옥소스포로[사이클로프로판-1,1'-아이소인돌린]-6-일)옥시)사이클로부틸)(아이스프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아마이드</p>	<p>실시에 화합물 34에 대해 기재한 경로에 따라 합성함</p>
46		<p>rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥스포페리딘-3-일)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드</p>	<p>C-1 및 마찬가지로 제공된 실시예 절차</p>

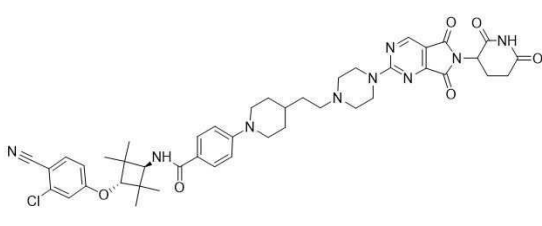
[1892]

47		<p>rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥스포페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드</p>	<p>C-1 및 마찬가지로 제공된 실시예 절차</p>
48		<p>rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥스포페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드</p>	<p>제공된 실시예 절차</p>
49		<p>rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-(2-(2,6-다이옥스포페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드</p>	<p>제공된 실시예 절차</p>

[1893]

		<p>일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드</p>	
50		<p>rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(2-(2,6-다이옥스포페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피페라진-1-일)메틸)벤즈아마이드</p>	<p>제공된 실시예 절차</p>
51		<p>N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥스포페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드</p>	<p>C-3, C-4 및 제공된 실시예 절차</p>

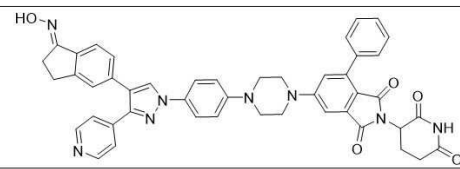
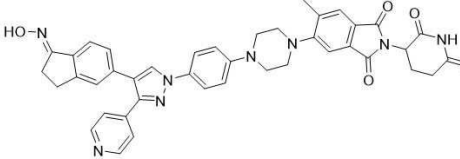
[1894]

52		<p>N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-사이아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로뷰틸)-4-(4-(2-(4-(6-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5,7-다이옥소-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)벤즈아미드</p>	<p>C-3, C-4 및 제공된 실시예 절차</p>
----	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------

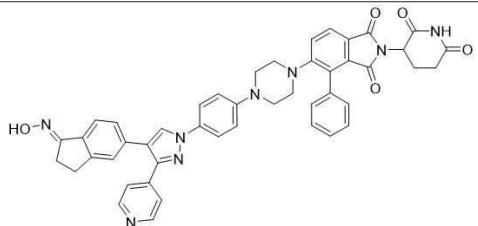
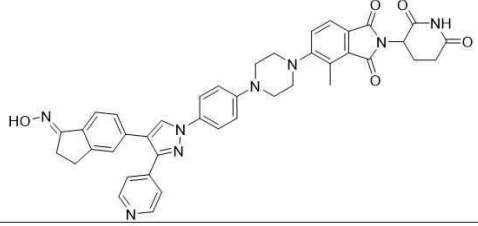
[1895]

**표 3**

예시적인 B Raf PROTAC

실시예 #	화학적 구조	명칭	합성 반응식
39		<p>(E)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-(4-(4-(4-(1-(하이드록시이미노)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)-4-페닐아이소인돌린-1,3-다이온</p>	D-1
40		<p>(E)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(하이드록시이미노)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)-6-메틸아이소인돌린-1,3-다이온</p>	D-1

[1896]

41		<p>(E)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(하이드록시이미노)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)-4-페닐아이소인돌린-1,3-다이온</p>	제공된 맞춤 합성
42		<p>(E)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(하이드록시이미노)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)-4-메틸아이소인돌린-1,3-다이온</p>	제공된 맞춤 합성

[1897]

표 4

예시적인 BRD4 PROTAC

실시예 #	화학적 구조	명칭
43		2-((R)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)-N-(4-(2-(2-(2-((1-옥소-2-(R)-6-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)아세트아마이드
44		2-((R)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)-N-(4-(2-(2-(2-(3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-8-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)아세트아마이드

[1898]

45		2-((R)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)-N-(4-(2-(2-(2-(3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-7-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)아세트아마이드
----	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[1899]

표 5

예시적인 에스트로겐 수용체 PROTAC의 특성규명

실시예 #	실측치 [M+H] <sup>+</sup> /Z	표적 맞물림 IC <sub>50</sub> (nM)	ER DC <sub>50</sub> *	ER D <sub>max</sub> *	NMR
1	743.58	58.2	C	B	
2	743.58	0.79	B	A	δ 10.93 (s, 1H), 10.56-10.43 (m, 1H), 9.18-9.13 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 3H), 6.84-6.83 (d, J = 6.4Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.62-6.61 (m, 2H), 6.55-6.52 (m, 3H), 6.28-6.26 (d, J = 8.4Hz, 2H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 5H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 4H), 3.10-3.02 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 5H), 1.43-1.41 (m, 2H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
3	743.57	1.35	A	A	δ: 10.96 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 - 6.98 (m, 4H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.72 - 6.43 (m, 5H), 6.26 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.11 (m, 3H), 3.94 - 3.70 (m, 5H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 2.77 (m, 8H), 2.64-2.55 (m, 5H), 2.46 - 2.26 (m, 2H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.80 - 1.22 (m, 7H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
4	831.65	1.42	A	A	δ 10.98 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.40 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 4H), 6.83 - 6.82 (m, 2H), 6.65 - 6.60 (m, 2H), 6.54 - 6.47 (m, 3H), 6.27 - 6.29 (m, 2H), 5.07 (dd, J= 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 4H), 3.81 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 3.62 - 3.60 (m, 3H), 3.53 - 3.51 (m, 3H), 3.43 - 3.41 (m, 4H), 3.24 - 3.17 (m, 6H), 2.97 - 2.88 (m, 4H), 2.78 - 2.74 (m, 3H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.71 - 1.53 (m, 5H), 1.41 - 1.38 (m, 2H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
5	842.66	>300		C	
6	842.67	2.18		C	
7	859.68	102	D	B	

[1900]

8	859.68	0.34	B	B	$\delta$ 10.99 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.50 - 6.46 (m, 1H), 6.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.10 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 3H), 3.82 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.03 - 2.82 (m, 6H), 2.82 - 2.69 (m, 10H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 3H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
9	768.61	>300	D	B	
10	768.61	0.86	B	A	$\delta$ 10.90 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.49 - 6.44 (m, 2H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.02 - 4.91 (m, 1H), 4.96 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 12H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.35 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 3H), 1.48 - 1.33 (m, 3H), 1.26 - 1.12 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
11	798.63	2	B	B	$\delta$ 10.95 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.03 Hz, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.83 (d, J=6.53 Hz, 2H), 6.64 - 6.59 (m, 2H), 6.56 - 6.45 (m, 3H), 6.19 (d, J=8.66 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=12.99, 5.08 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.19 - 4.18 (m, 4H), 3.55 - 3.53 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (s, 4H), 2.96 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.32 - 2.31 (m, 1H), 2.19 (d, J=6.65 Hz, 4H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.56 (m, 6H), 1.29 - 1.01 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
12	779.56	1	A	A	10.91 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 6.84 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 6.67 - 6.58 (m, 5H), 6.54 - 6.43 (m, 2H), 6.30 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.97 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.07 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.39 - 3.28 (m, 5H), 3.04 - 2.85 (m, 4H), 2.59 (br s, 3H), 2.43 - 2.22 (m, 4H), 2.15 - 1.88 (m, 4H), 1.82 - 1.56 (m, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)

[1901]

13	743.58	0.37	A	A	$\delta$ 10.91 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.69 - 6.58 (m, 3H), 6.55 - 6.47 (m, 4H), 6.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.96 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.29 - 4.06 (m, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 5H), 3.30 - 3.28 (m, 4H), 3.04 - 2.80 (m, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 6H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.17 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.43 - 1.29 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
14	743.58	0.49	A	A	$\delta$ 10.91 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 3H), 6.55 - 6.47 (m, 4H), 6.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.96 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.10 (m, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 5H), 3.30 - 3.28 (m, 4H), 3.05 - 2.80 (m, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 6H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 3H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
15	754.60	1.7	A	A	$\delta$ 10.91 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.49 - 6.45 (m, 2H), 6.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.96 (dd, J=5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 3H), 3.51 (d, J=9.2 Hz, 7H), 3.28 (s, 4H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 3.03 - 2.82 (m, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 4H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.55 (m, 5H), 1.21 - 1.11 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
16	799.6	0.82	A	B	$\delta$ 10.90 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.55 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.51 - 6.44 (m, 2H), 6.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.96 (dd, J=5.4, 13.4 Hz, 1H), 4.75 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.06 (m, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 6H), 2.99 - 2.84 (m, 3H), 2.54 (d, J=4.4 Hz, 8H), 2.19 - 1.86 (m, 4H), 1.85 - 1.58 (m, 5H), 1.24 - 1.07 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
17	778.57	1.5	B	B	$\delta$ 10.91 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 6.83 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 6.69 - 6.60 (m, 5H), 6.54 - 6.47 (m, 2H), 6.30 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.08 - 4.94 (m, 3H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.66 (br s, 1H), 3.04 - 2.83 (m, 4H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.26 (m, 2H),

[1902]

					2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.71 (br d, J=7.5 Hz, 1H), (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
18	790.59	17.5	B	B	
19	790.58	4.5	B	A	δ 10.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 6.90 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.54 - 6.50 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.87 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.95 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.27 - 3.25 (m, 6H), 3.03 - 2.83 (m, 9H), 2.19 (br d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.07 - 1.89 (m, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 5H), 1.16 (br d, J = 9.2 Hz, 2H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
20	779.6	1.2	B	B	δ 10.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.62 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.56 - 6.43 (m, 3H), 6.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.00 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 3.81 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 5H), 3.04 - 2.82 (m, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 3H), 2.41 - 2.25 (m, 3H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 3H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
21	815.6	2.5	B	B	δ 10.98 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.84 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 4H), 6.50 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.02 (dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 4H), 3.31 (s, 4H), 3.03 - 2.78 (m, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.41 - 2.32 (m, 3H), 2.16 - 1.90 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.63 (m, 2H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
22	804.6	4.4	B	A	δ 10.97 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.66 - 6.57 (m, 2H), 6.55 - 6.43 (m, 3H), 6.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.00 (dd, J=5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 9H), 3.01 - 2.78 (m, 4H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.26 (m, 5H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 3H), 1.40 (m, 3H), 1.27 - 1.06 (m, 2H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)

[1903]

23	791.6	1.8	B	B	δ 10.96 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.51 - 6.37 (m, 3H), 6.24 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.00 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 9H), 3.04 - 2.80 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.74 - 1.51 (m, 3H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
24	786.6	0.7	B	A	δ 10.89 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 6.86 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 4H), 6.52 - 6.44 (m, 2H), 6.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J=14.2 Hz, 1H), 4.95 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 3H), 2.54 - 2.52 (m, 13H), 2.12 - 1.86 (m, 3H), 1.71 (d, J=10.8 Hz, 3H), 1.48 - 1.19 (m, 6H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
25	715.6	0.5		C	
26	769.6	0.7	A	A	δ 10.90 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 6.82 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.68 - 6.57 (m, 3H), 6.53 - 6.40 (m, 4H), 6.29 - 6.23 (m, 2H), 4.96 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.53 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.01 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (br s, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 11H), 3.10 (td, J=8.8, 17.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.79 (m, 3H), 2.55 (br s, 2H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.70 (br d, J=6.0 Hz, 1H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
27	807.6	0.5	A	B	δ 10.96 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.20 - 7.39 (m, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 3H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.81 (br d, J=7.7 Hz, 2H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 6.60 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.50 - 6.38 (m, 3H), 6.27 - 6.21 (m, 2H), 5.00 (br dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.65 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.16 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 3.28 - 3.25 (m, 6H), 3.02 - 2.81 (m, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 4H), 2.12 - 1.90 (m, 5H), 1.76 - 1.64 (m, 3H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
28	771.6	0.3	A	A	δ 10.91 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.81 (br d, J=7.7 Hz, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 3H), 6.51 - 6.39 (m, 4H), 6.27 - 6.22 (m, 2H), 4.96 (br dd, J=5.1, 12.9 Hz, 1H), 4.65 (br t, J=6.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.16 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.84 - 3.80

[1904]

					(m, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 5H), 3.00 - 2.84 (m, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 8H), 2.35 (br s, 2H), 2.09 - 1.88 (m, 4H), 1.78 - 1.66 (m, 3H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
29	750.6	2.4		C	
30	768.6	2.1	B	B	δ 10.87 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 3H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.75 - 6.56 (m, 4H), 6.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 8H), 3.19 (d, J=6.8 Hz, 3H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.06 (dd, J=6.0, 12.0 Hz, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.75 (d, J=12.0 Hz, 3H), 1.62 (s, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 1.21 (d, J=10.0 Hz, 2H). (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz)
31				C	

\*ER DC<sub>50</sub> (nM) A<1; 1<=B<10; 10<=C<100; D>=100

\*\*ER D<sub>max</sub>(%) A>=75; 50<=B<75; C<50

[1905]

표 6

예시적인 안드로겐 수용체 PROTAC의 특성규명

실시예 #	m/z 실측치	AR DC <sub>50</sub> *	AR D <sub>max</sub> **	NMR
32	824.54	A		
33	852.58	A		
34	832.61		C	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 10.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=9.2, 17.6 Hz, 4H), 6.73 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J=12.4 Hz, 3H), 3.32 - 3.29 (m, 9H), 2.80 (t, J=12.0 Hz, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 4H), 2.22 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J=10.3 Hz, 4H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.31 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (s, 8H), 1.13 (s, 6H)
35	849.6		C	
36	849.61		C	
37	877.64		C	
38	877.64		C	
46	810.3	A	A	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.12 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.43-1.54 (4H, m), 1.74-1.78 (2H, m), 1.88-1.91 (1H, m), 2.30-2.44 (8H, m), 2.90-2.97 (3H, m), 3.42-3.59 (7H, m), 4.03-4.07 (3H, m), 4.30 (1H, s), 6.86-6.91 (3H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.90-7.97 (2H, m), 8.62 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.90 (1H, s).
47	824.3	B	B	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.12 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.37-1.58 (4H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 2.30-2.37 (2H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.55-3.65 (4H, m), 4.03-4.30 (6H, m), 5.54-5.63 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.96-7.07 (3H, m), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.90-8.04 (3H, m), 8.62 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.93 (1H, s).
48	798.6	A	B	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.12 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.43-1.47 (2H, m), 1.49-1.53 (2H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 2.13-2.17 (1H, m), 2.32 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.43-2.47 (5H, m), 2.61-2.62 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.59 (4H, s), 4.01-4.07 (3H, m), 4.30 (1H, s), 5.28 (1H, dd, J=12.4, 5.2 Hz), 6.35 (1H, dd, J=8.0, 2.4 Hz), 6.52 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J=

[1906]

				= 8.8, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J=9.2, 2.4 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.09 (1H, s).
49	798.6	A	A	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.12 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.44-1.48 (2H, m), 1.52-1.58 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 2.15-2.19 (1H, m), 2.30 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.43-2.50 (4H, m), 2.51-2.67 (2H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.60 (4H, s), 3.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.05 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.30 (1H, s), 5.38 (1H, dd, J=5.2, 12.8 Hz), 6.86 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J=10.0, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.36 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J=9.2, 2.4 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.10 (1H, s).
50	808.6	A	A	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.79-1.81 (3H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.19-2.21 (2H, m), 2.49-2.50 (7H, m), 2.60-2.67 (1H, m), 2.76-2.92 (3H, m), 3.22-3.26 (4H, m), 3.86 (2H, d, J=12.8 Hz), 4.05 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.23 (1H, dd, J=12.4, 5.2 Hz), 6.12 (1H, s), 6.70 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (3H, t, J=8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 11.04 (1H, s).
51	835.59	A	A	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.07 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.02-6.87 (m, 3H), 5.07 (dd, J=12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.88-3.70 (m, 5H), 3.29 (br s, 5H), 2.95-2.65 (m, 3H), 2.59-2.41 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.73 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.45 (br, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)
52	836.59	A	B	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 11.12 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.74-7.72 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.49-7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99-6.94 (m, 3H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06-3.83 (m, 7H), 2.88-2.57 (m, 5H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.54-1.35 (m, 3H), 1.21 (m, 8H), 1.12 (s, 6H)

\*AR DC<sub>50</sub> (nM) A<1; 1<=B<10; 10<=C<100; D>=100

\*\*AR D<sub>max</sub>(%) A>=75; 50<=B<75; C<50

[1907]

표 7

예시적인 BRaf PROTAC의 특성규명

실시예 #	BRaf DC <sub>50</sub> *	BRaf D <sub>max</sub> **	MH+	NMR 기록
39	C	B	783.51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.03 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.41 (m, 6H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17-7.15(m, 3H), 5.07-5.03 (m, 1H), 3.73 (m, 8H), 3.01 (s, 2H), 2.83-2.81 (m, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H)
40	C	A	721.48	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.15 (bs, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.49-7.57 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.17-7.30 (m, 3H), 5.09-5.13 (m, 1H), 3.20-3.35 (m, 8H), 2.80-3.12 (m, 6H), 2.52-2.75 (m, 3H), 1.90-2.12 (m, 2H)
41	C	A	783.51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.04 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.56 (m, 10H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.00-5.05 (m, 1H), 3.02 (m, 9H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99-2.01 (m, 3H)
42	C	B	721.48	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.09 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58-8.57 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 3H), 5.13-5.09 (m, 1H), 3.61-3.42 (m, 8H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.62-2.56 (m, 5H), 2.08-2.00 (m, 1H)

\*BRaf DC<sub>50</sub> (nM) A<1; 1<=B<10; 10<=C<100; D>=100

\*\*BRaf D<sub>max</sub>(%) A>=75; 50<=B<75; C<50

[1908]

표 8

예시적인 BRD4 PROTAC의 특성규명

실시예 #	BRD4 DC <sub>50</sub> *	BRD4 D <sub>max</sub> **	실측치 [M+H] <sup>+</sup>	NMR
43	D	B	895.22	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 클로로FORM-d) d 9.03 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.71, 13.21 Hz, 4H), 7.31 - 7.37 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.00 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.02 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 4.66 - 4.73 (m, 2H), 4.20 (d, J = 2.74 Hz, 1H), 4.07 - 4.12 (m, 2H), 3.80 - 3.90 (m, 3H), 3.64 - 3.77 (m, 10H), 3.52 - 3.58 (m, 1H), 3.35 - 3.42 (m, 3H), 2.68 (br. s., 3H), 2.52 - 2.59 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.02 - 2.08 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).
44	D	C	937.19	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) d 7.60 - 7.65 (m, 1H), 7.30 - 7.47 (m, 8H), 6.82 - 6.87 (m, 2H), 5.24 (dd, J = 5.67, 10.76 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J = 2.84, 5.62, 8.56 Hz, 1H), 4.26 - 4.31 (m, 2H), 4.02 - 4.07 (m, 2H), 3.91 - 3.96 (m, 2H), 3.77 - 3.81 (m, 2H), 3.70 - 3.74 (m, 2H), 3.63 - 3.69 (m, 6H), 3.53 - 3.61 (m, 1H), 3.43 - 3.49 (m, 2H), 2.81 (dt, J = 4.60, 14.33 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.13 - 2.20 (m, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.26 - 1.29 (m, 2H).
45	C	A	937.19	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) d 8.55 (s, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 6H), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 3.03, 9.10 Hz, 2H), 5.22 (td, J = 5.40, 10.91 Hz, 1H), 4.70 - 4.74 (m, 1H), 4.22 (d, J = 3.33 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 4.30 Hz, 2H), 3.85 - 3.91 (m, 2H), 3.79 - 3.84 (m, 2H), 3.64 - 3.71 (m, 7H), 3.55 - 3.64 (m, 2H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (d, J = 3.33 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 3.33 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.68 (d, J = 3.33 Hz, 2H), 1.29 (br. s., 3H).

\*BRD4 DC<sub>50</sub> (nM) A<1; 1<=B<10; 10<=C<100; D>=100

\*\*BRD4 D<sub>max</sub>(%) A>=75; 50<=B<75; C<50

[1909]

[1910]

5. 산업상 이용 가능성

[1911]

PROTAC 기술을 통해 BRD4 또는 안드로젠 수용체 보충 모이어티 및 E3 리가제 세레브론(Ligase Cereblon) 보충 모이어티를 함유하는 신규한 2작용성 분자가 기재되어 있다. 본 개시내용의 2작용성 분자는 BRD4를 적극적으로 분해시켜, 상당한 그리고 지속적인 하류의 MYC 억제 및 강한 세포 증식 억제 및 세포자멸사 유도를 야기한다. PROTAC 매개 단백질 분해는 전통적인 접근에 의해 "약물로 치료할 수 없는(undruggable)" 병리 단백질을 표적화 함에 있어서 유망한 전략을 제공한다.

[1912]

본 출원 전체적으로 인용된 모든 참고문헌, 특허, 계류 중인 특허 출원 및 공개된 특허의 내용은 본 명세서에 명백하게 참조에 의해 인용된다.

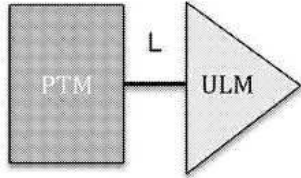
[1913]

당업자는 단지 일상적인 실험을 이용하여 본 명세서에 기재된 발명의 구체적 실시형태에 대한 임의의 동등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 동등물은 다음의 청구범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다. 본 명세서에 기재된 실시예 및 상세한 실시형태는 예시적 목적을 위해 예로서 제공하며, 임의의 방법으로 본 발명을 제한하는 것으로 간주되지 않는다는 것을 이해한다. 이에 비추어 다양한 변형 또는 변화는 당업자에게 제시될 것이고, 본 출원의 정신 및 범위 내에 포함되며, 첨부하는 청구범위의 범주 내인 것으로 간주된다. 예를 들어, 성분의 상대적 양은 목적하는 효과를 최적화하기 위해 달라질 수 있고, 추가적인 성분이 첨가될 수 있고/있거나

유사한 성분은 기재한 성분 중 하나 이상을 대체할 수 있다. 본 개시내용의 시스템, 방법 및 과정과 관련된 추가적인 유리한 특징 및 작용기는 첨부하는 청구범위로부터 분명하게 될 것이다. 게다가, 당업자는 단지 일상적인 실험을 이용하여 본 명세서에 기재된 발명의 구체적 실시형태에 대한 임의의 동등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 동등물은 다음의 청구범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

**도면**

**도면1a**



**도면1b**

