



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0081809
(43) 공개일자 2018년07월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/14 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 495/14 (2013.01)
A61K 31/551 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7017441
(22) 출원일자(국제) 2018년11월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년06월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/063502
(87) 국제공개번호 WO 2017/091673
국제공개일자 2017년06월01일
(30) 우선권주장
62/259,797 2015년11월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)

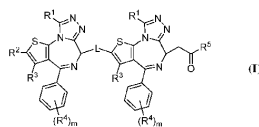
(71) 출원인
다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.
미국 메사추세츠 02215 보스턴 브록클린 애비뉴 450
(72) 발명자
치, 준
미국 02267 매사추세츠주 샤론 파인 그로브 애비뉴 26
타나카, 미노루
미국 02215 매사추세츠주 보스턴 브록클린 애비뉴 450 다나-파버 캔서 인스티튜트 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 152 항

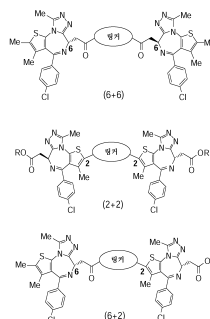
(54) 발명의 명칭 2가 브로모도메인 억제제 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 BET 브로모도메인의 2가 억제제, 예컨대 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및 (VI)을 갖는 화합물을 제공한다. 일부 브로모도메인-함유 단백질 (예를 들어, BRD4)은 1개 초과 브로모도메인 결합 부위를 포함하는 탠덤 브로모도메인 1차 구조를 갖는다 (예를 들어, BRD4는 BD1 및 BD2를 포함함). 본원에 제공된 BET 브로모도메인의 2가 억제제는 유리한 다가 상호작용을 통해 브로모도메인을 표적화할 수 있고, 따라서 브로모도메인-함유 단백질과 연관된 질환 또는 상태를 치료할 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 키트, 뿐만 아니라 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.



대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/5517 (2013.01)

A61P 15/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 9/00 (2018.01)

(72) 발명자

로버츠, 저스틴, 엠.

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 아파트먼트 1
브로드웨이 399비

브레드너, 제임스 이.

미국 02493 매사추세츠주 웨스턴 벅스킨 드라이브
6

(30) 우선권주장

62/261,703 2015년12월01일 미국(US)

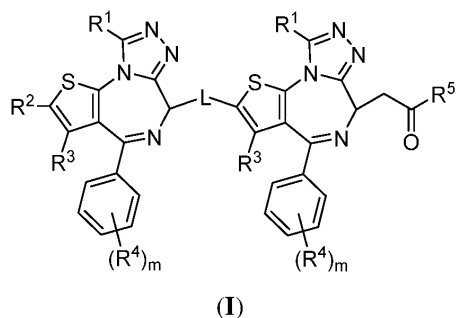
62/338,968 2016년05월19일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서:

L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 및 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각 경우의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개개 탄소 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;

R^5 는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실, $-OR^{5a}$ 또는 $-N(R^{5b})_2$ 이고;

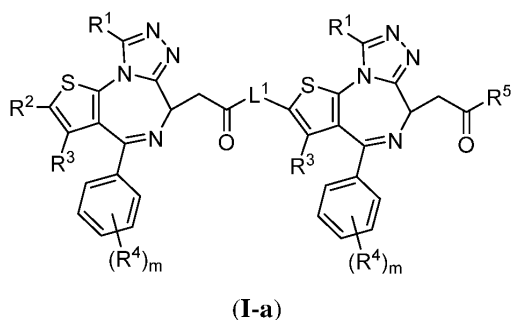
각 경우의 R^{5a} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

각 경우의 R^{5b} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 탄소 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

각 경우의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

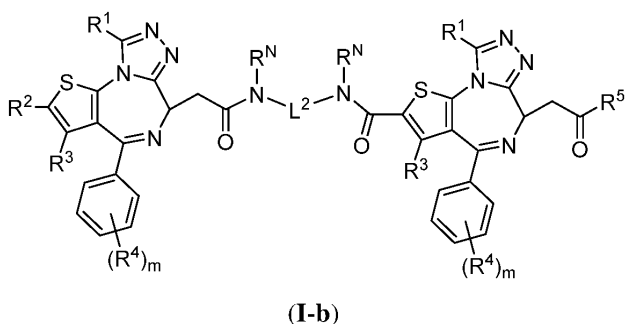


여기서:

L^1 은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-36개의 탄소 원자를 포함하는 링커이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 (I-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



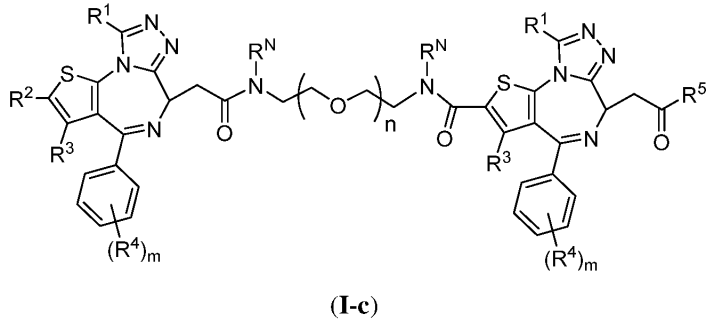
여기서:

L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각각의 R^N 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 (I-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

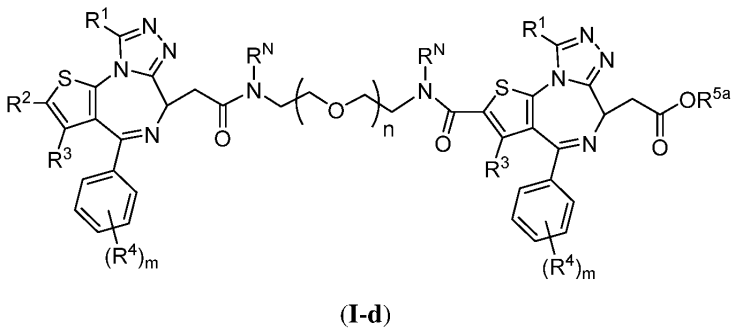


여기서:

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

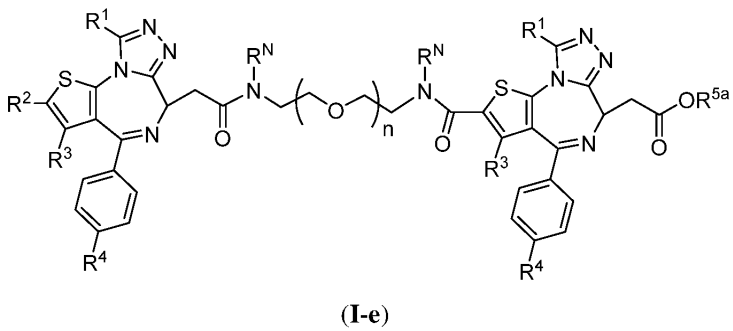
청구항 5

제4항에 있어서, 화학식 (I-d)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



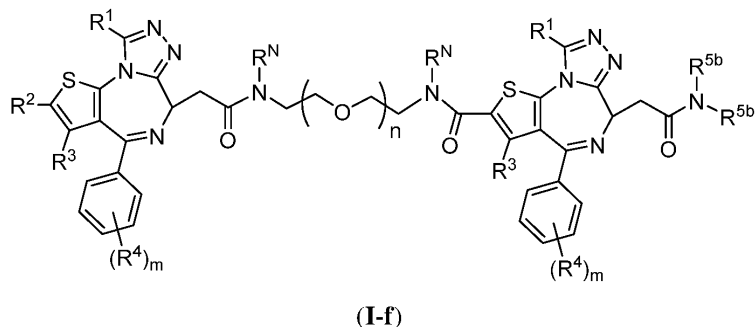
청구항 6

제5항에 있어서, 화학식 (I-e)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



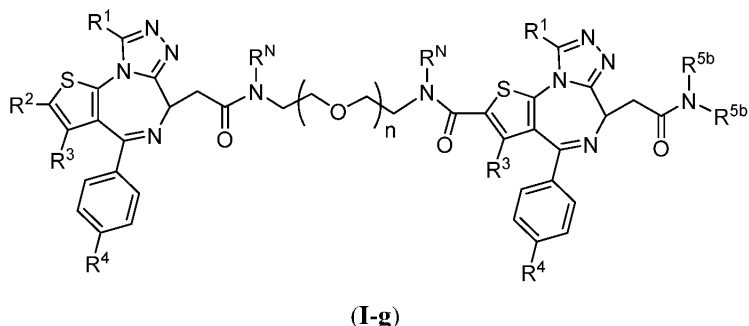
청구항 7

제4항에 있어서, 화학식 (I-f)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



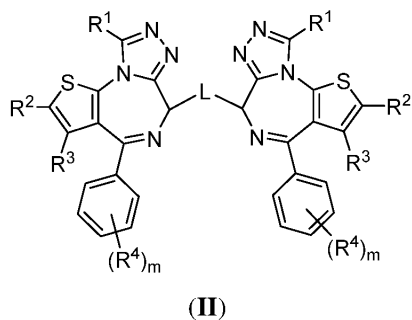
청구항 8

제7항에 있어서, 화학식 (I-g)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 9

화학식 (II)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서:

L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각 경우의 R¹, R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, -OR^a, -N(R^b)₂ 또는 -SR^c이고;

각 경우의 R^a는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환

된 아실 또는 산소 보호기이고;

각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 탄소 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

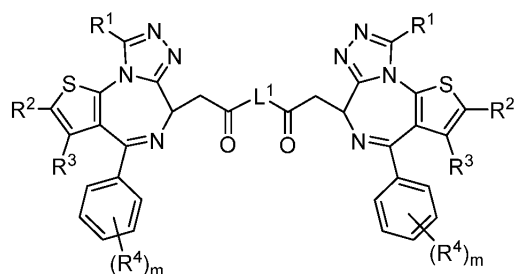
각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;

R^5 는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

각 경우의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 화학식 (II-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



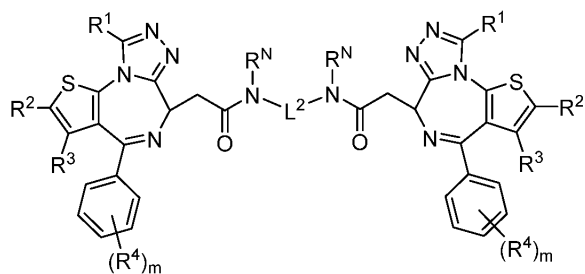
(II-a)

여기서:

L^1 은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-36개의 탄소 원자를 포함하는 링커이다.

청구항 11

제9항에 있어서, 화학식 (II-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(II-b)

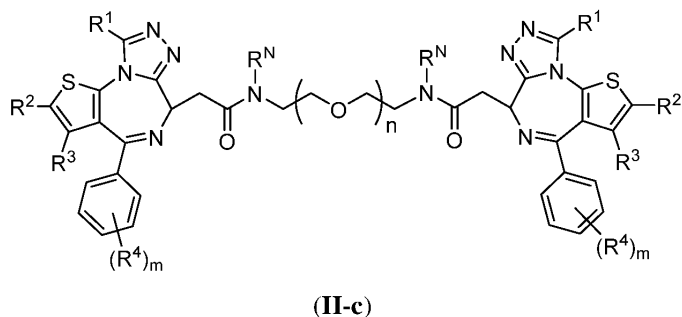
여기서:

L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각각의 R^N 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

청구항 12

제11항에 있어서, 화학식 (II-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

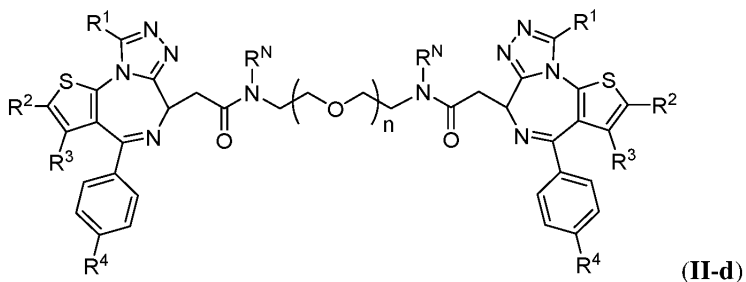


여기서:

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

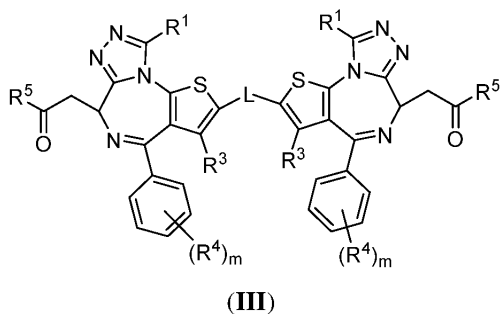
청구항 13

제12항에 있어서, 화학식 (II-d)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 14

화학식 (III)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서:

L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알킬닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각 경우의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 각 경우의 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, 임의로 치

환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 탄소 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;

R^5 는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실, $-OR^{5a}$ 또는 $-N(R^{5b})_2$ 이고;

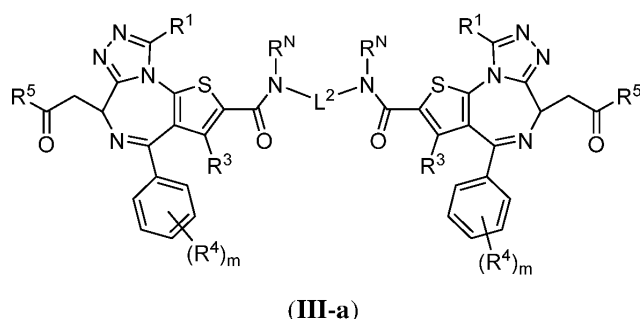
각 경우의 R^{5a} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

각 경우의 R^{5b} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 탄소 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

각 경우의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 15

제14항에 있어서, 화학식 (III-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서:

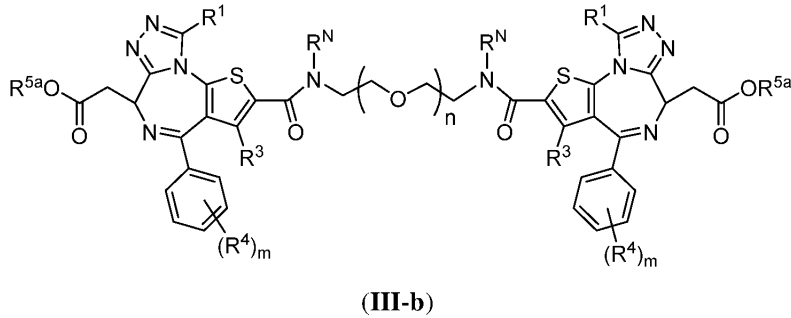
L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진

군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각각의 R^N 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

청구항 16

제15항에 있어서, 화학식 (III-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

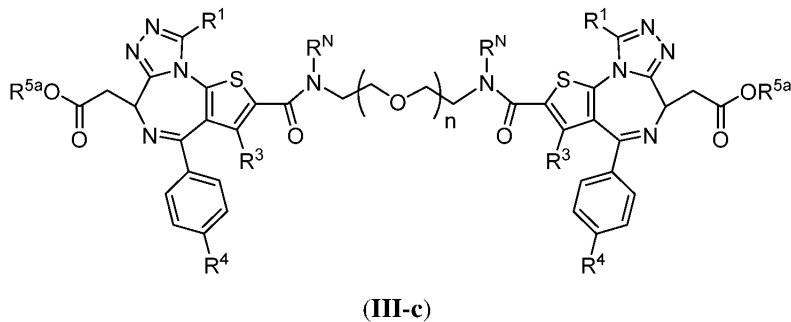


여기서:

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

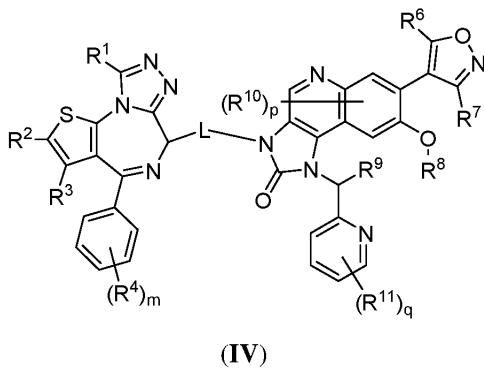
청구항 17

제16항에 있어서, 화학식 (III-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 18

화학식 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서:

L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각 경우의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 탄소 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;

각 경우의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

각 경우의 R^6 , R^7 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

R^9 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

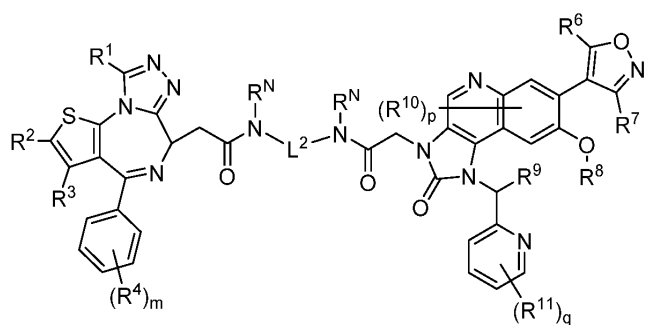
R^8 은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

p 는 0, 1, 2 또는 3이고;

q 는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 19

제18항에 있어서, 화학식 (IV-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(IV-a)

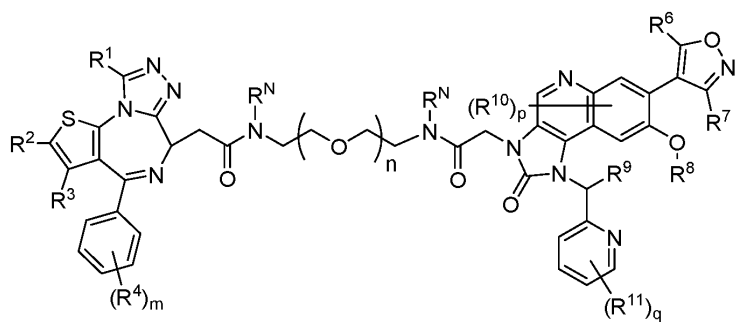
여기서:

L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각각의 R^N 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

청구항 20

제19항에 있어서, 화학식 (IV-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



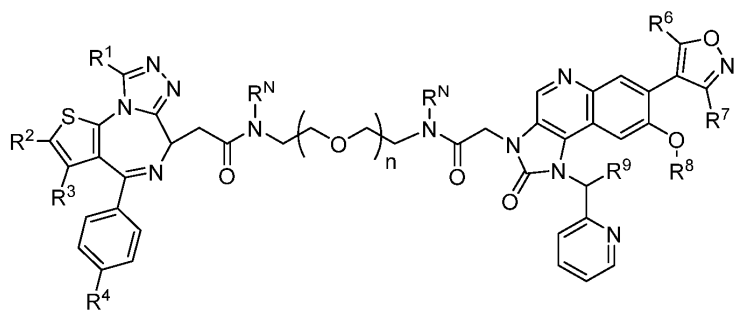
(IV-b)

여기서:

n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

청구항 21

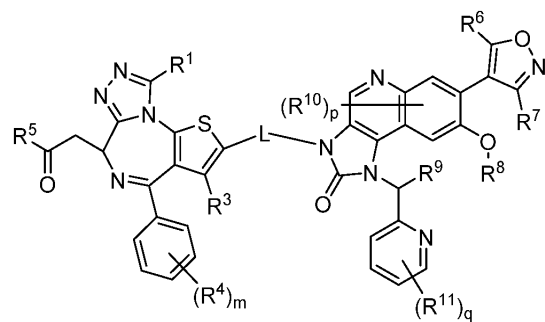
제20항에 있어서, 화학식 (IV-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(IV-c)

청구항 22

화학식 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(V)

여기서:

L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각 경우의 R¹, R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, -OR^a, -N(R^b)₂ 또는 -SR^c이고;

각 경우의 R^a는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

각 경우의 R^b는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b}는 개재 탄소 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

각 경우의 R^c는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;

R⁵는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실, -OR^{5a} 또는 -N(R^{5b})₂이고;

각 경우의 R^{5a}는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

각 경우의 R^{5b}는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴

알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 탄소 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

각 경우의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

각 경우의 R^6 , R^7 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

R^9 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

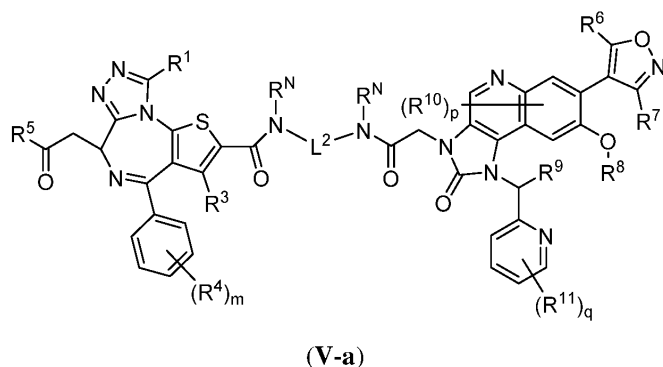
R^8 은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

p 는 0, 1, 2 또는 3이고;

q 는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 23

제22항에 있어서, 화학식 (V-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



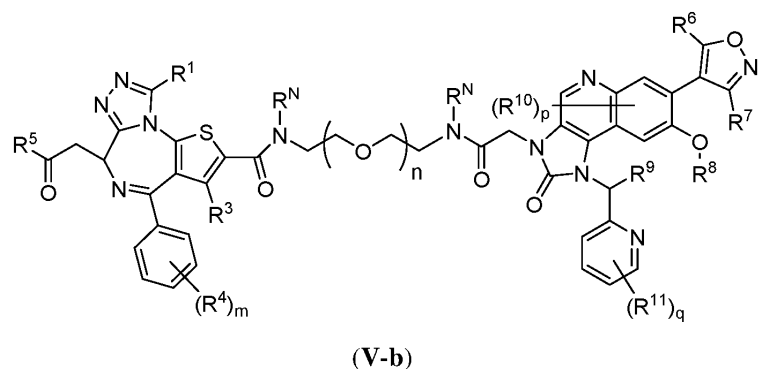
여기서:

L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각각의 R^N 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

청구항 24

제23항에 있어서, 화학식 (V-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

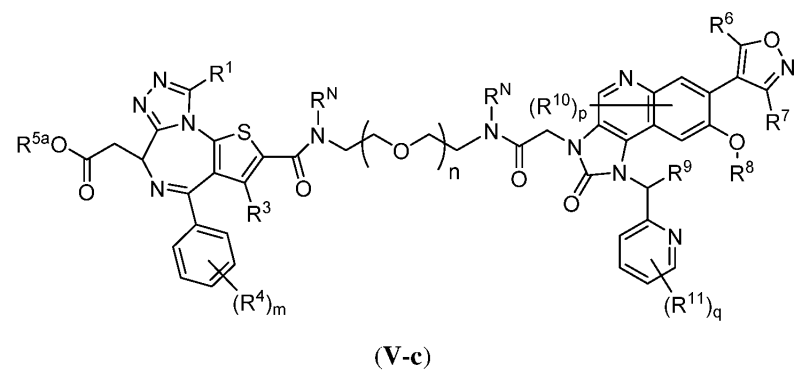


여기서:

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

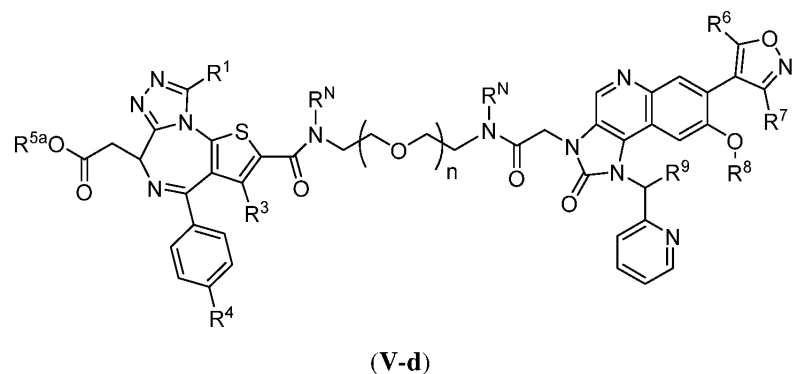
청구항 25

제24항에 있어서, 화학식 (V-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



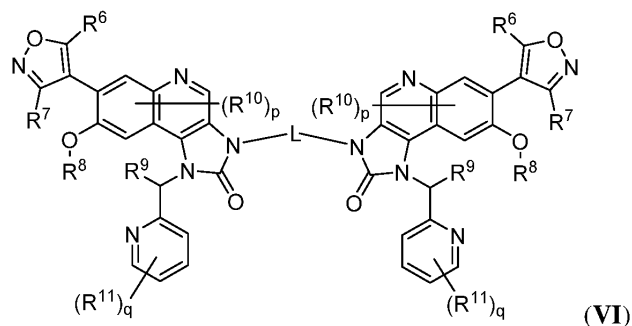
청구항 26

제25항에 있어서, 화학식 (V-d)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 27

화학식 (VI)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서:

L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각 경우의 R^6 , R^7 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

R^9 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 탄소 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;

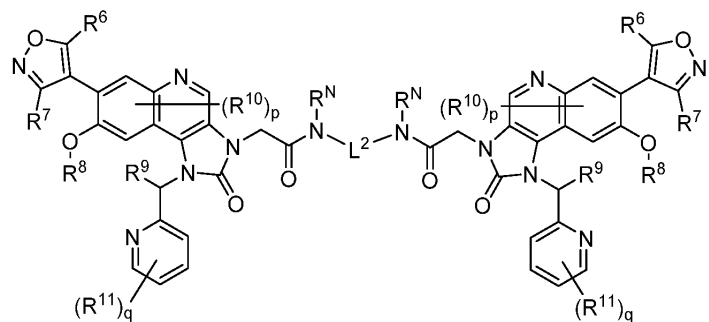
R^8 은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

p는 0, 1, 2 또는 3이고;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 28

제27항에 있어서, 화학식 (VI-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(VI-a)

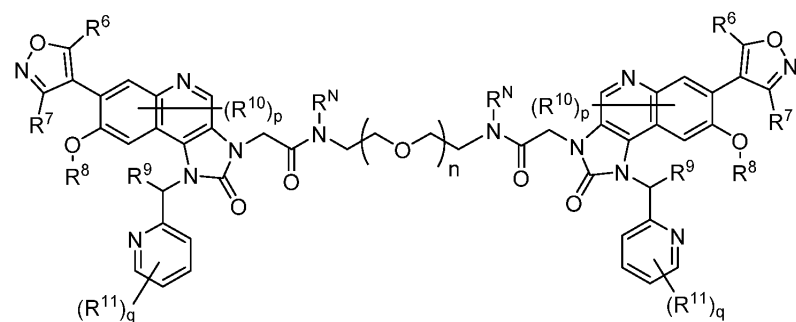
여기서:

L²는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각각의 R^N은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

청구항 29

제28항에 있어서, 화학식 (VI-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



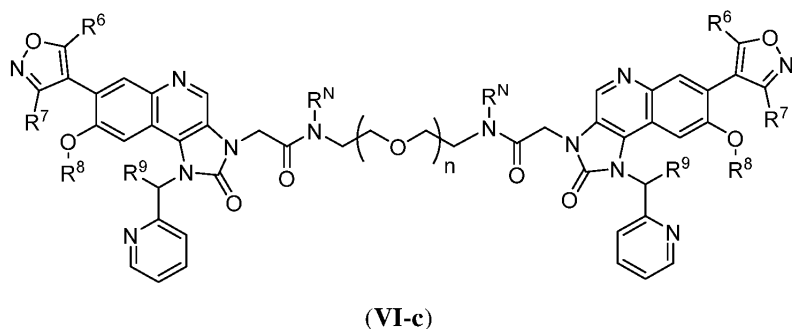
(VI-b)

여기서:

n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

청구항 30

제29항에 있어서, 화학식 (VI-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 31

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 33

제31항에 있어서, R^1 은 비치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 34

제31항에 있어서, R^1 은 메틸인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 은 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서, R^2 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 37

제35항에 있어서, R^2 은 비치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 38

제35항에 있어서, R^2 은 메틸인 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, R^3 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 41

제39항에 있어서, R^3 은 비치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 42

제39항에 있어서, R^3 은 메틸인 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 할로젠인 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 -Cl인 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 -CN인 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 인 화합물.

청구항 47

제46항에 있어서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 48

제46항에 있어서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 49

제46항에 있어서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 비치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 50

제21항에 있어서, R^5 는 $-OCH_3$ 인 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴렌인 화합물.

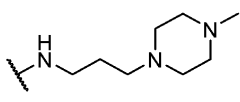
청구항 52

제51항에 있어서, R^5 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬-헤테로시클릴렌인 화합물.

청구항 53

제51항에 있어서, R^5 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬-피페라지닐인 화합물.

청구항 54

제51항에 있어서, R⁵는 화학식 를 갖는 것인 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R^{5b})₂이고, 적어도 1개의 경우의 R^{5b}는 임의로 치환된 알킬인 화합물.

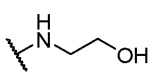
청구항 56

제51항에 있어서, R⁵는 -N(R^{5b})₂이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b}는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬인 화합물.

청구항 57

제51항에 있어서, R⁵는 -N(R^{5b})₂이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b}는 치환된 C₁₋₃ 알킬인 화합물.

청구항 58

제51항에 있어서, R⁵는 화학식 를 갖는 것인 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1인 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1이고; R⁴는 벤제노이드 고리에 대한 1,4-디아제핀 고리의 부착 지점에 대해 파라인 화합물.

청구항 61

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶은 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 62

제61항에 있어서, R⁶은 임의로 치환된 C₁₋₃알킬인 화합물.

청구항 63

제61항에 있어서, R⁶은 비치환된 C₁₋₃알킬인 화합물.

청구항 64

제61항에 있어서, R⁶은 메틸인 화합물.

청구항 65

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷은 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 66

제65항에 있어서, R⁷은 임의로 치환된 C₁₋₃알킬인 화합물.

청구항 67

제65항에 있어서, R^7 은 비치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 68

제65항에 있어서, R^7 은 메틸인 화합물.

청구항 69

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 은 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 70

제69항에 있어서, R^8 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 71

제69항에 있어서, R^8 은 비치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 72

제69항에 있어서, R^8 은 메틸인 화합물.

청구항 73

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 은 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 74

제73항에 있어서, R^9 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 75

제73항에 있어서, R^9 은 비치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 76

제73항에 있어서, R^9 은 메틸인 화합물.

청구항 77

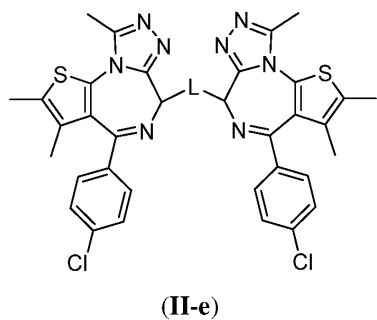
제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^N 은 수소인 화합물.

청구항 78

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 R^N 은 수소인 화합물.

청구항 79

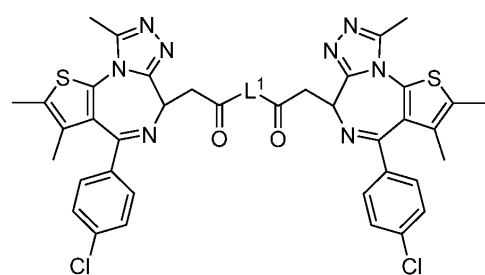
제9항에 있어서, 화학식 (II-e)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(II-e)

청구항 80

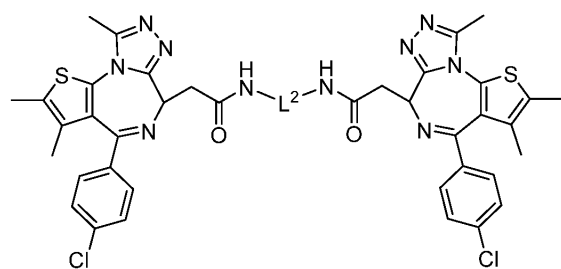
제10항에 있어서, 화학식 (II-f)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(II-f)

청구항 81

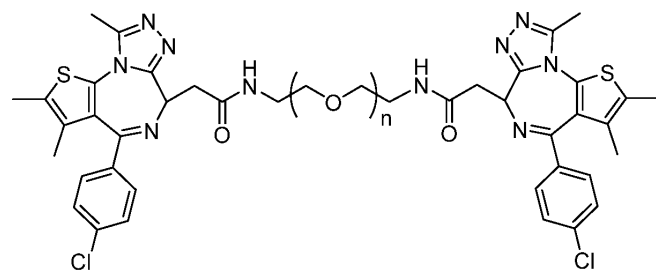
제11항에 있어서, 화학식 (II-g)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(II-g)

청구항 82

제12항에 있어서, 화학식 (II-h)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(II-h)

청구항 83

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, L은 임의로 치환된 헤테로알킬렌인 화합물.

청구항 84

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, L은 치환된 헤테로알킬렌인 화합물.

청구항 85

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, L은 임의로 치환된 헤테로알킬렌 및 임의로 치환된 헤테로시클릴렌을 포함하는 것인 화합물.

청구항 86

제2항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, L¹은 임의로 치환된 헤테로알킬렌인 화합물.

청구항 87

제2항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, L¹은 비치환된 헤테로알킬렌인 화합물.

청구항 88

제3항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, L²은 임의로 치환된 헤테로알킬렌인 화합물.

청구항 89

제3항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, L²은 비치환된 헤테로알킬렌인 화합물.

청구항 90

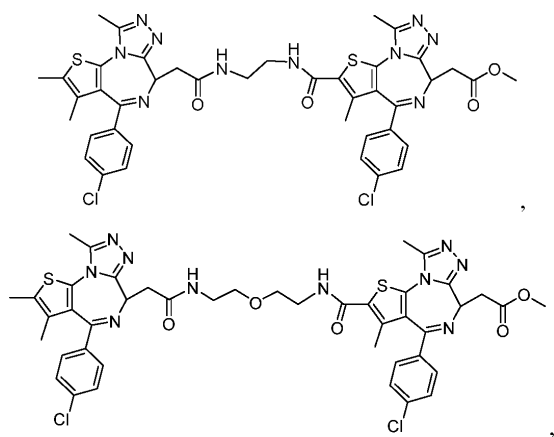
제4항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 화합물.

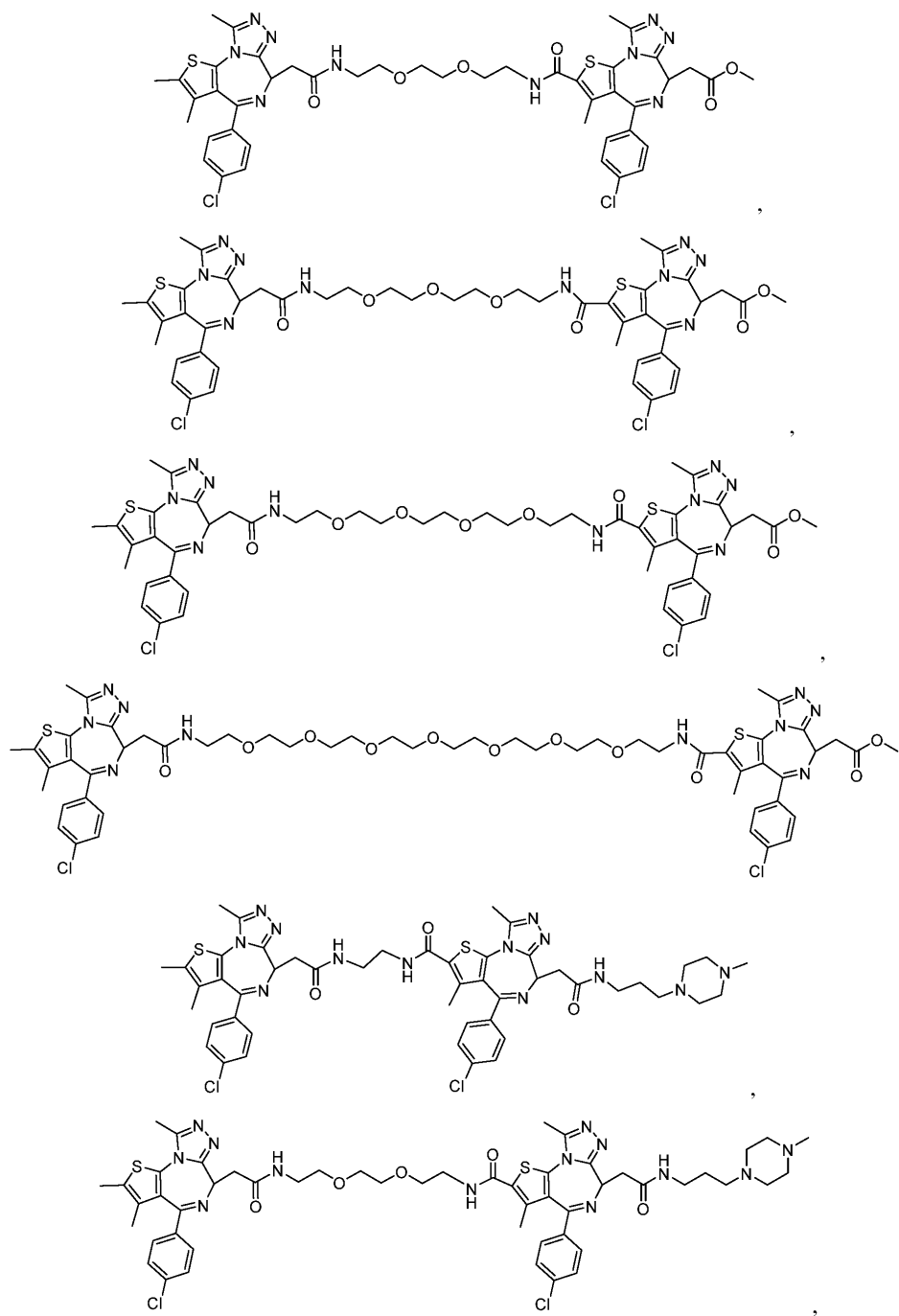
청구항 91

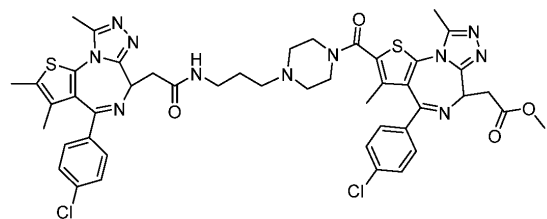
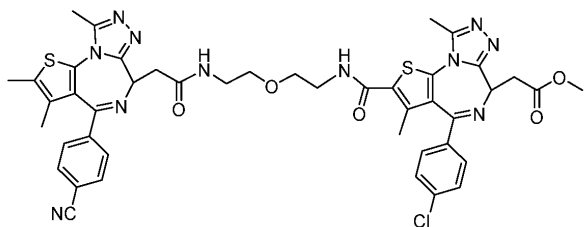
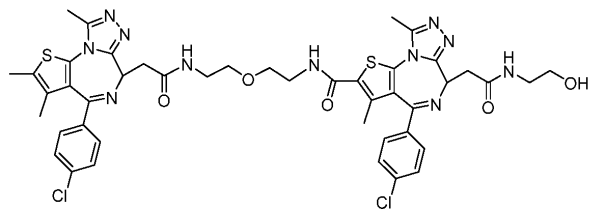
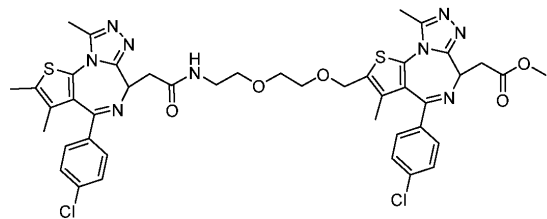
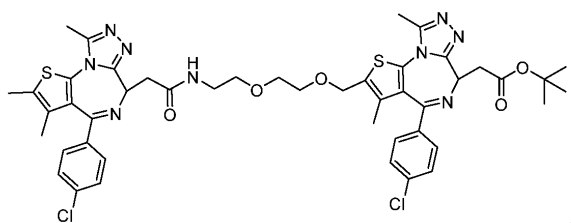
제4항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, n은 7인 화합물.

청구항 92

제1항에 있어서, 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

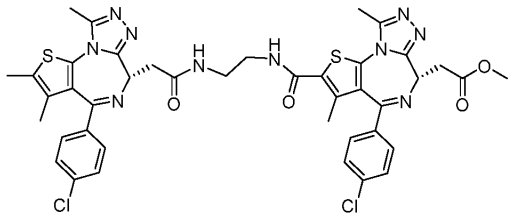




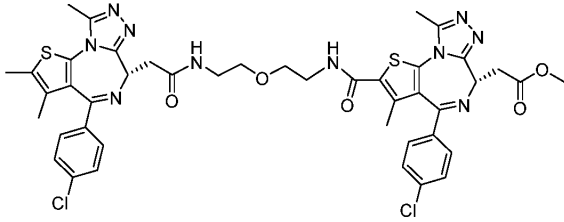


청구항 93

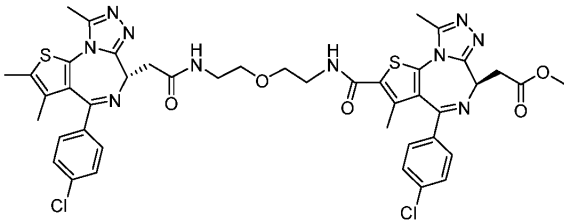
제93항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



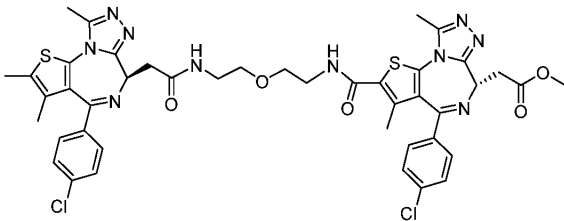
(6S+2S)-PEG0,



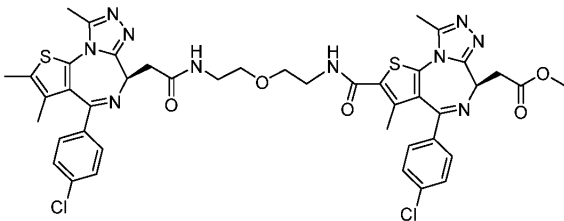
(6S+2S)-PEG1,



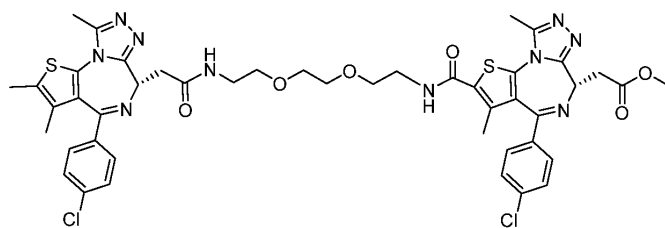
(6S+2R)-PEG1,



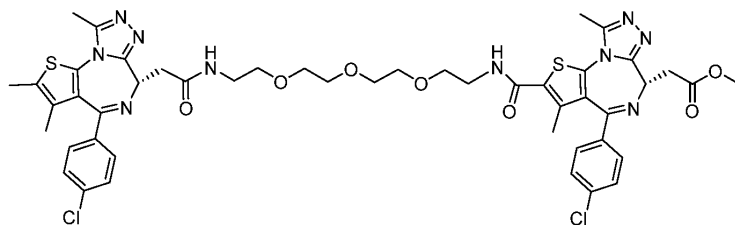
(6R+2S)-PEG1,



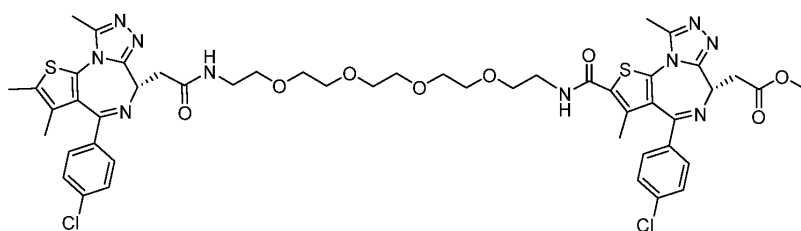
(6R+2R)-PEG1,



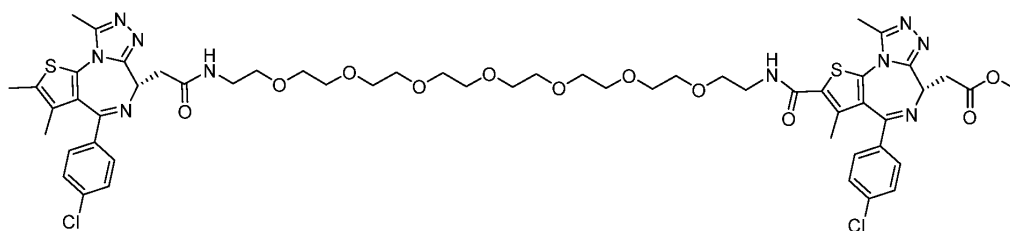
(6S+2S)-PEG2,



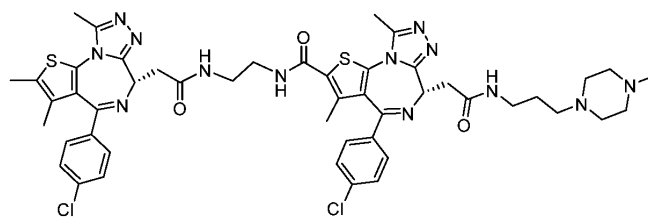
(6S+2S)-PEG3,



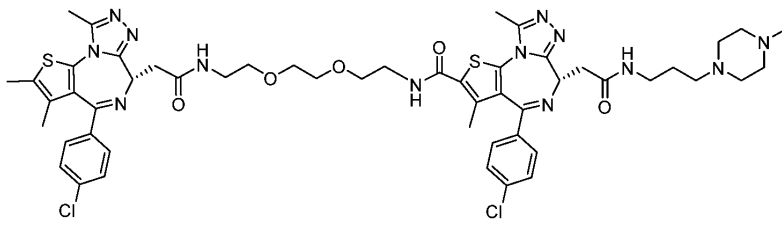
(6S+2S)-PEG4,



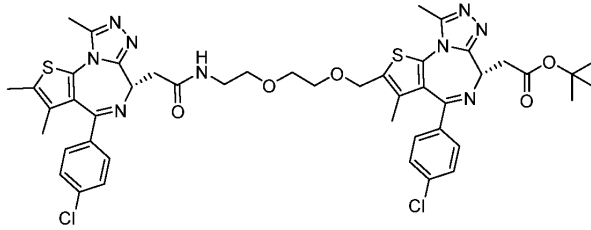
(6S+2S)-PEG7,



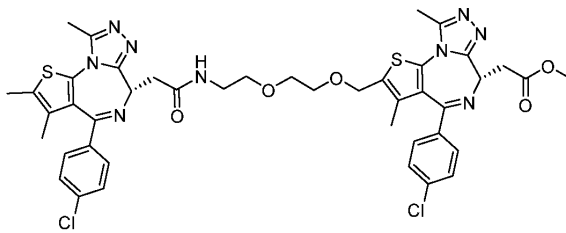
MT_4_188_1,



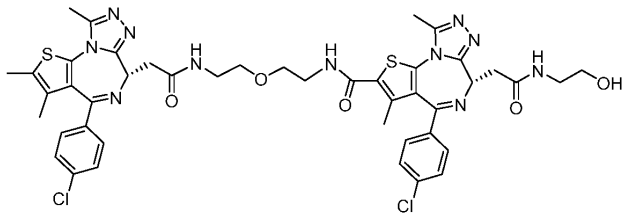
MT_5_155_1,



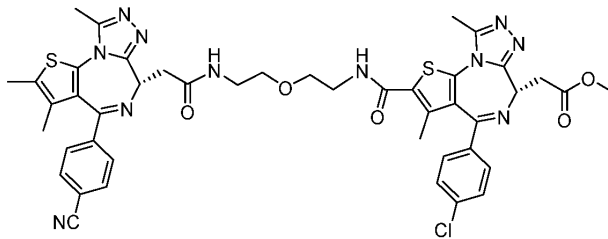
MT_3_236_1,



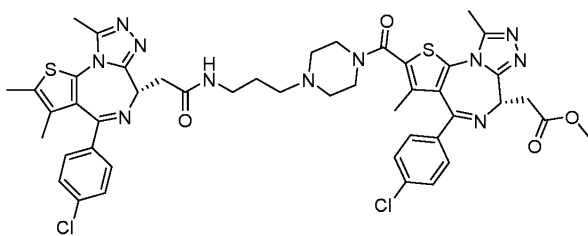
(6S+2S)-PEG1-에테르,



MT_5_180_1,



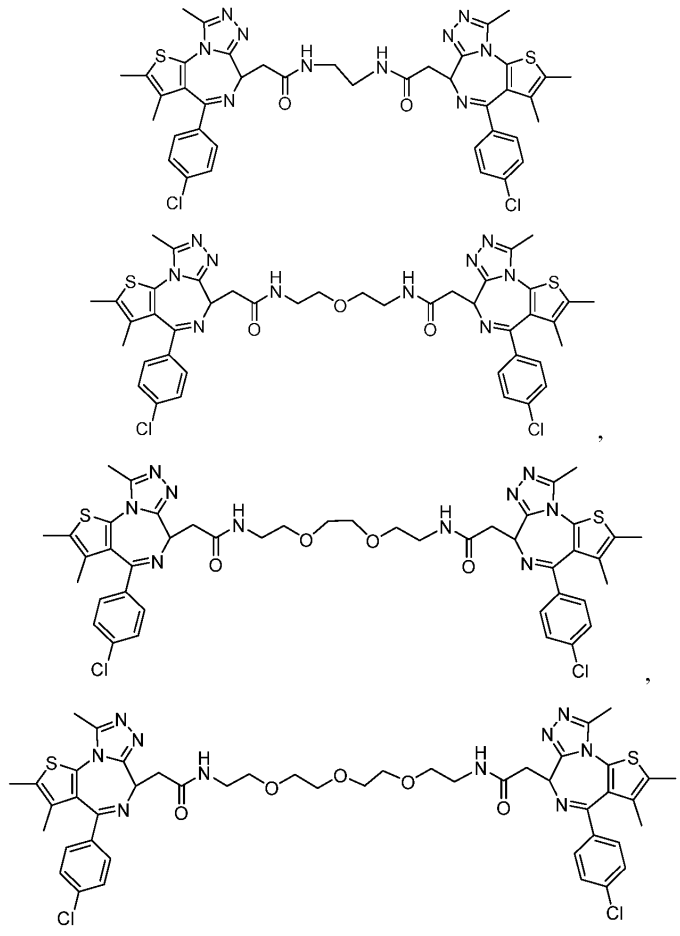
(6S+2S)-PEG1-pCN (MT_5_212_1),

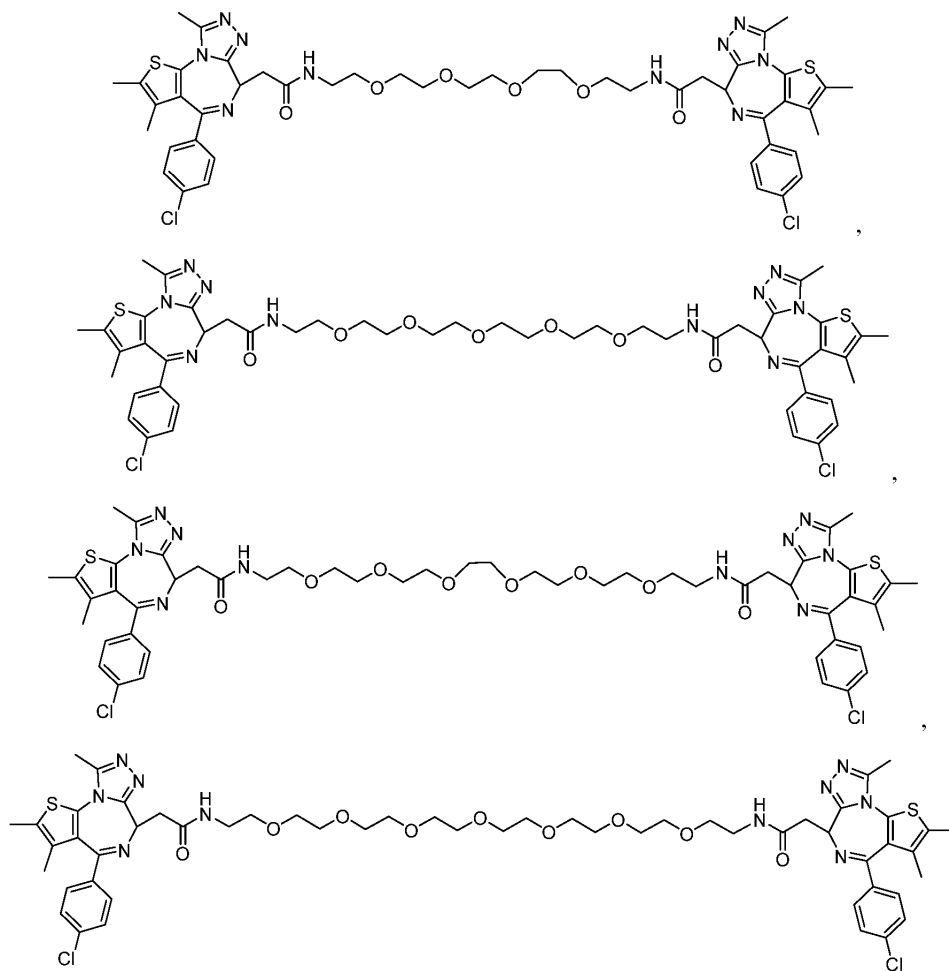


MT_5_168_1

및 그의 제약상 허용되는 염.

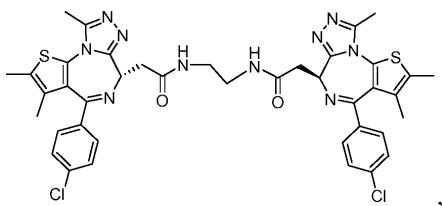
제9항에 있어서, 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

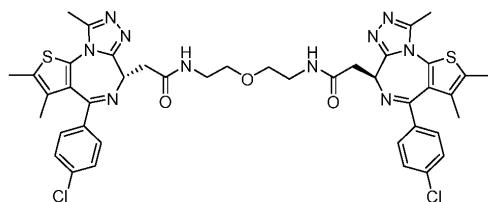




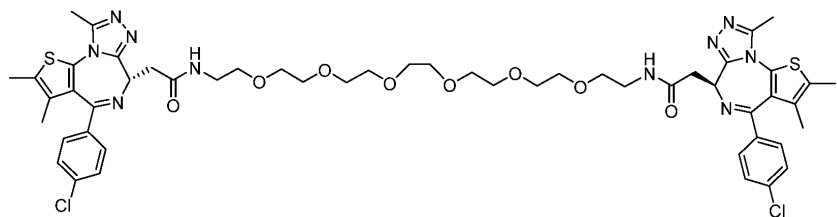
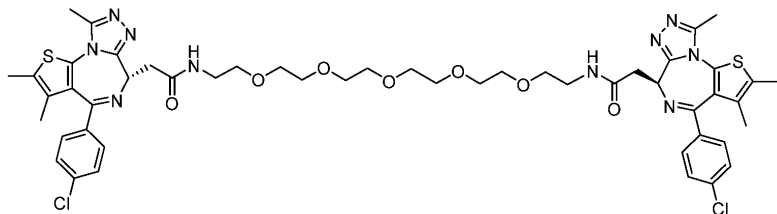
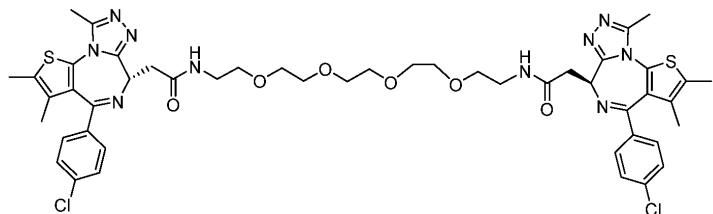
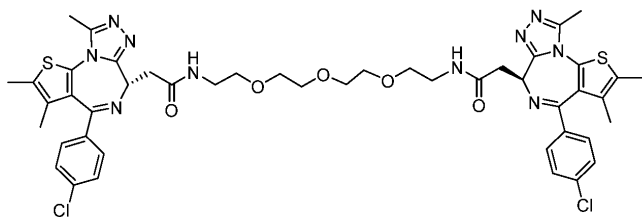
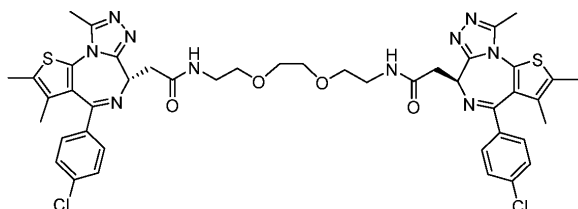
청구항 95

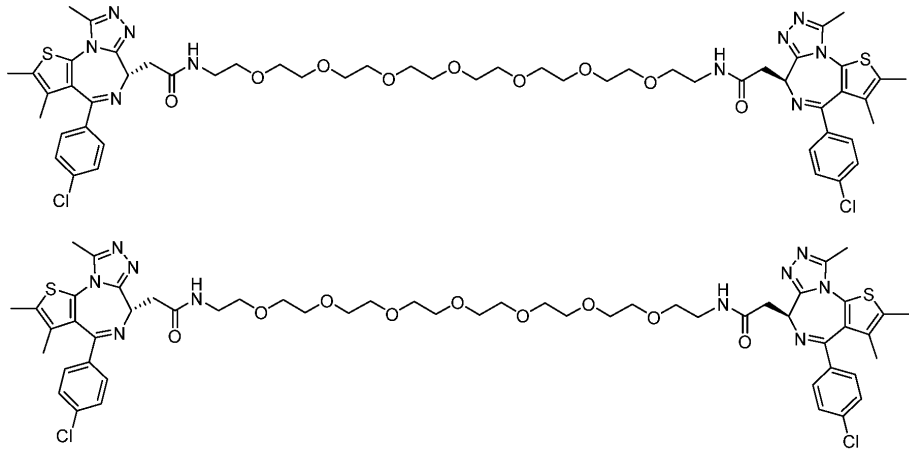
제94항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:





(6S+6S)-PEG1,



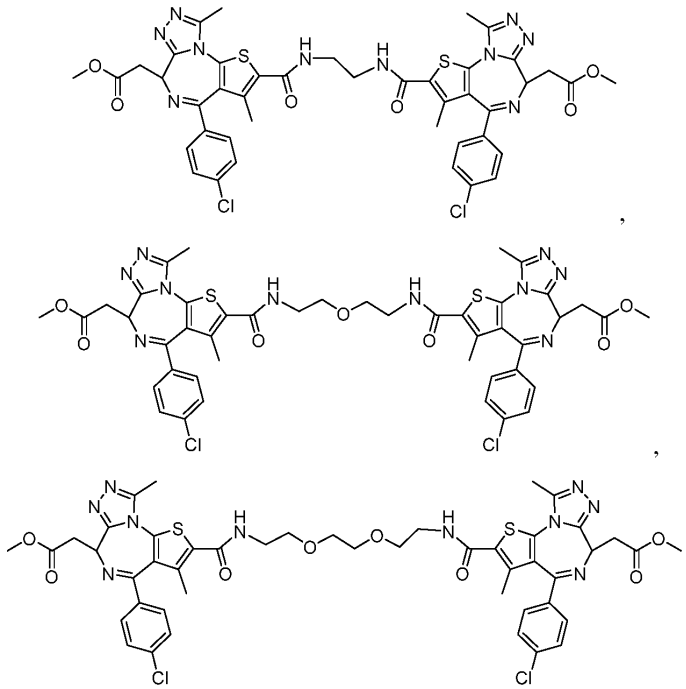


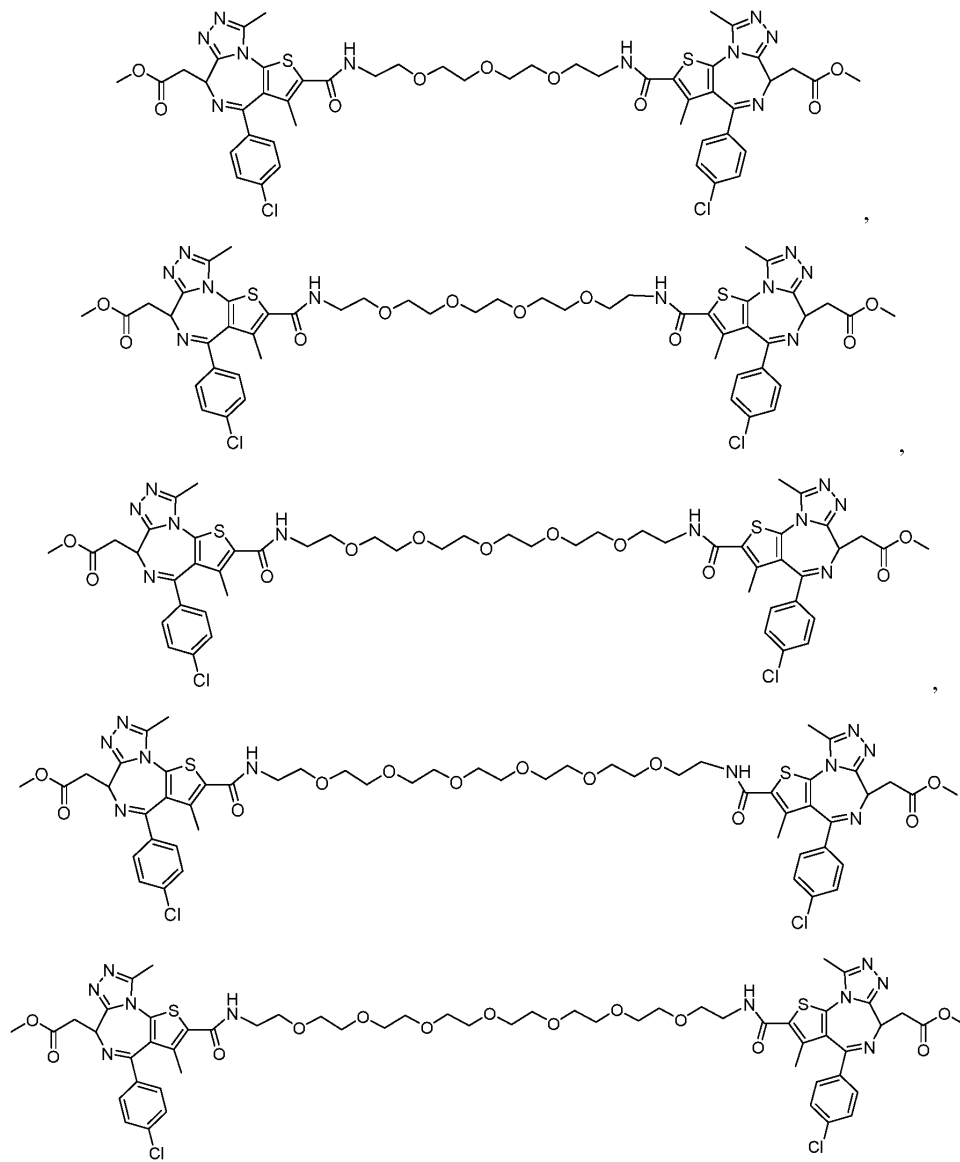
(6S+6S)-PEG7 (MT1)

및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 96

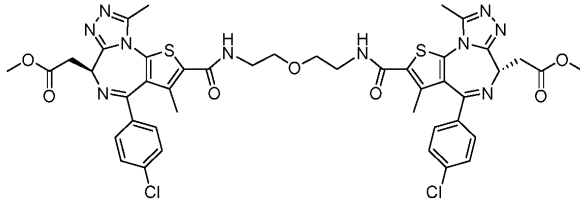
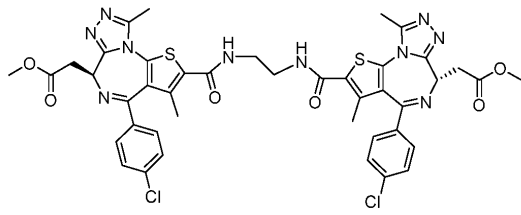
제14항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



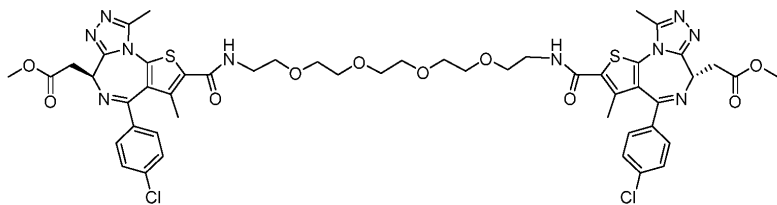
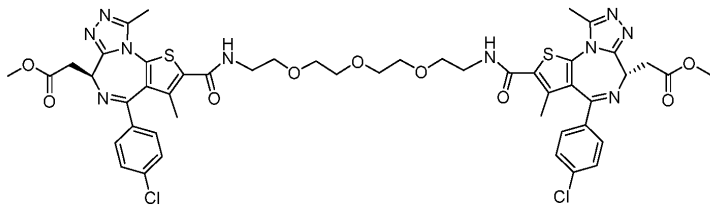
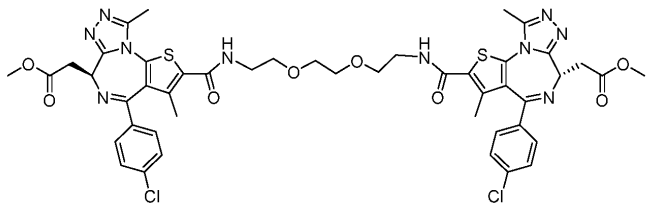
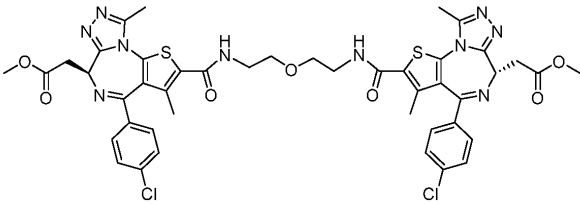


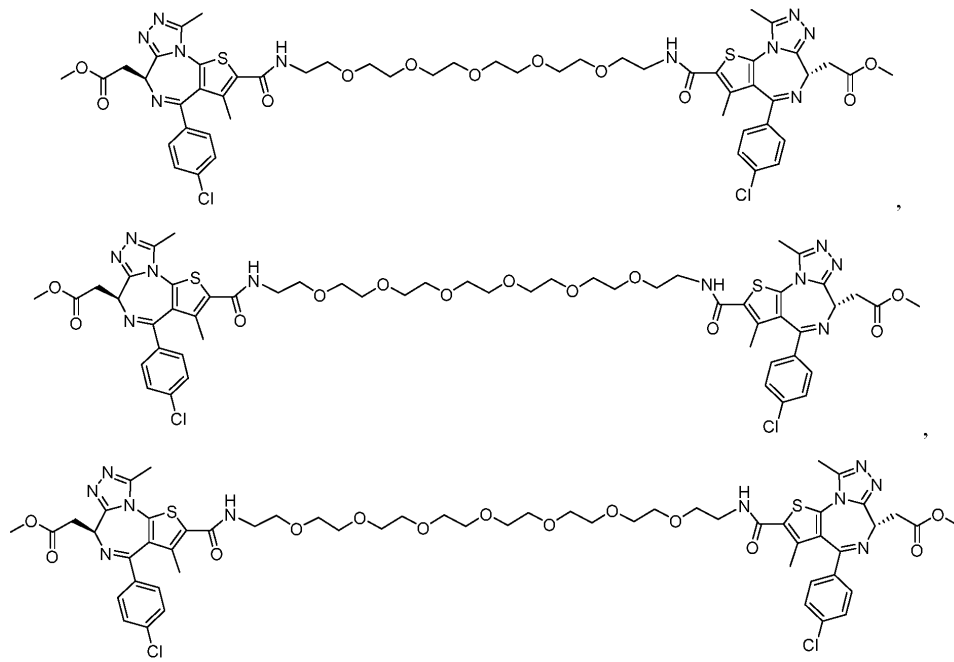
청구항 97

제96항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



(2S+2S)-PEG1,

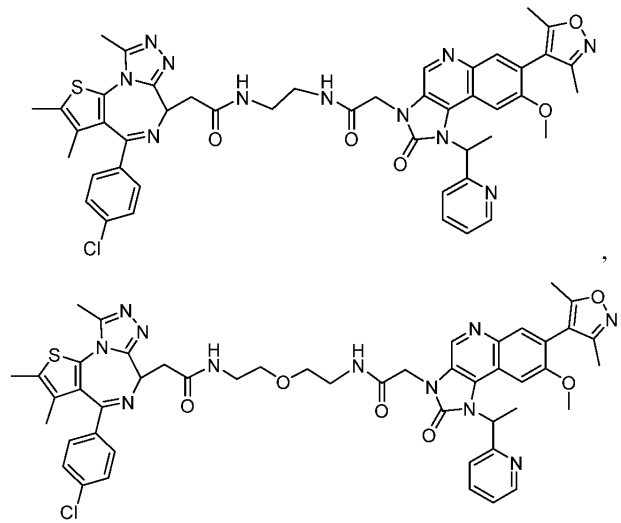


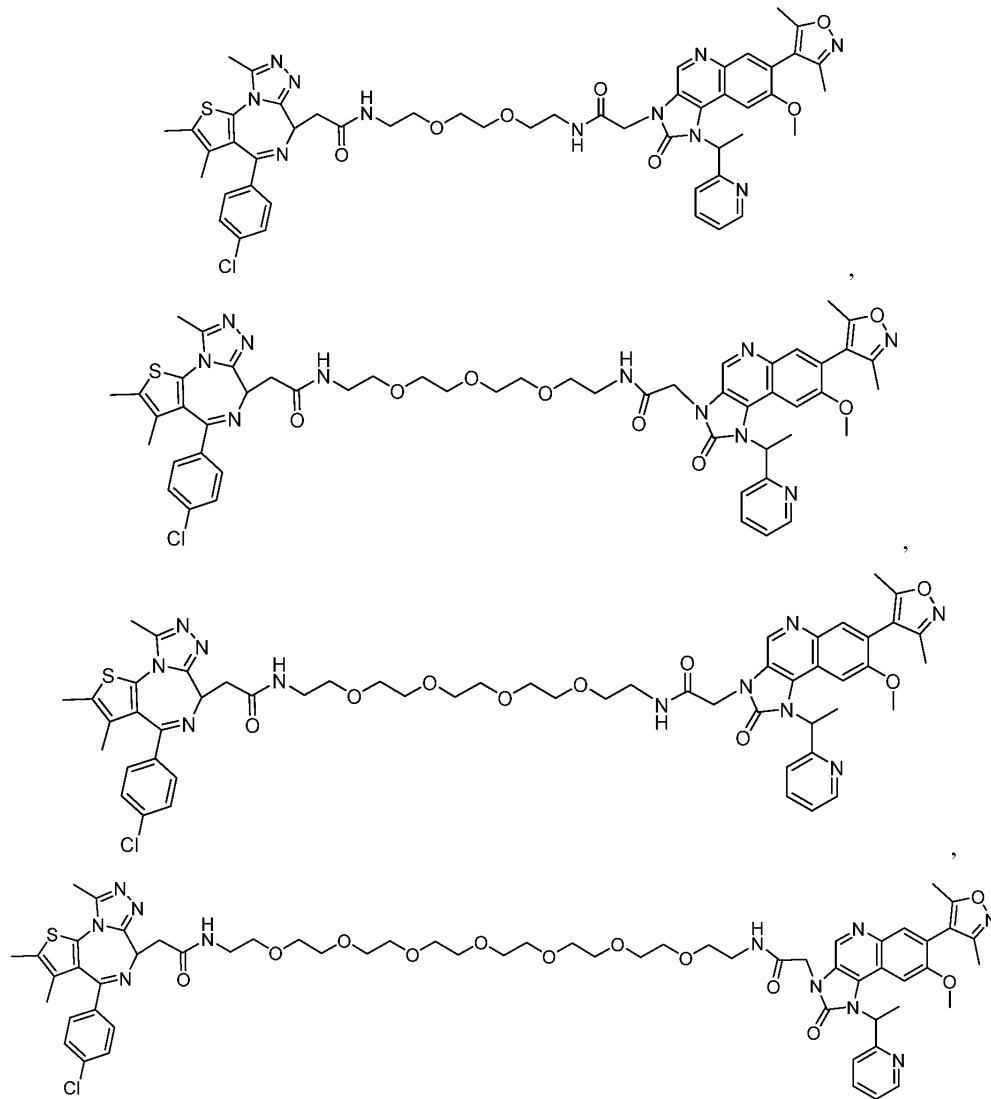


및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 98

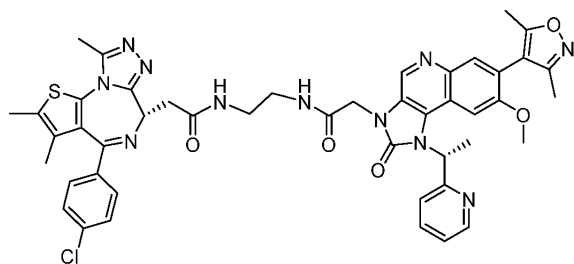
제18항에 있어서, 하기 화학식 중 1개를 갖는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



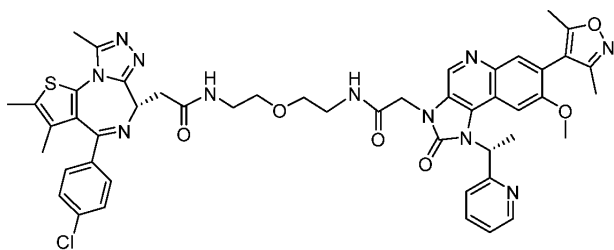


청구항 99

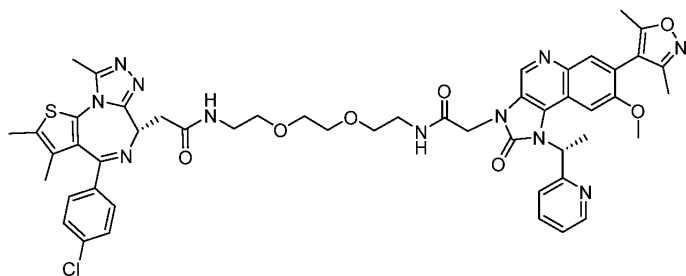
제98항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



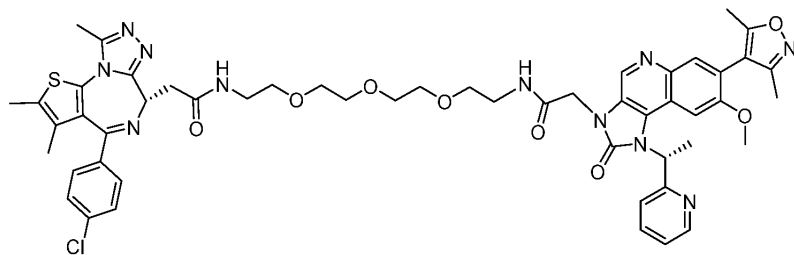
6S+IBET-PEG0,



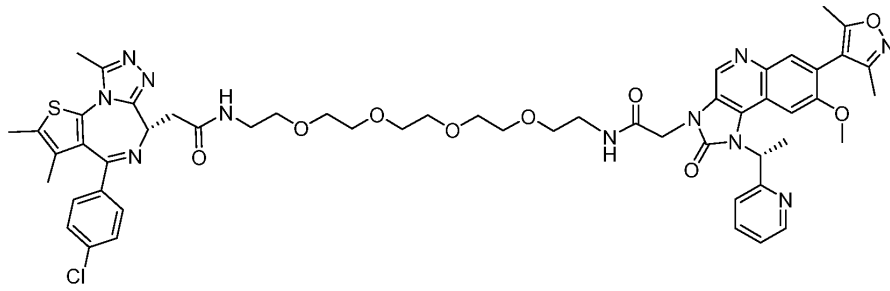
6S+IBET-PEG1,



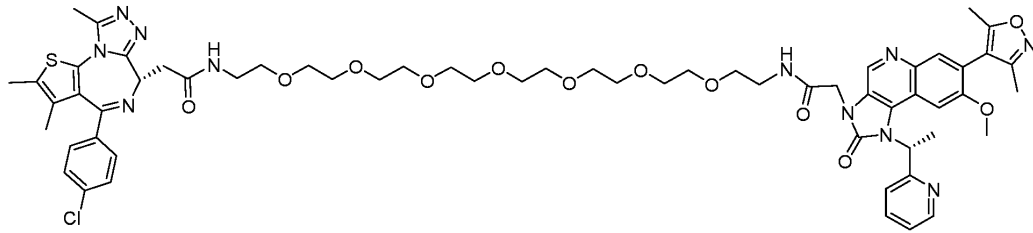
6S+IBET-PEG2,



6S+IBET-PEG3,



6S+IBET-PEG4,

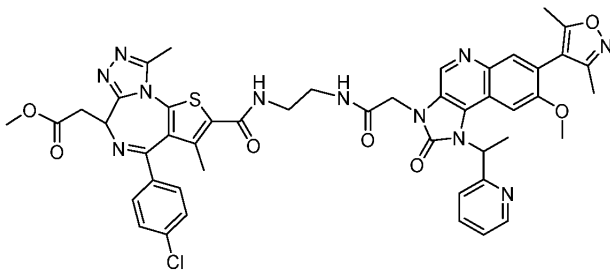


6S+IBET-PEG7

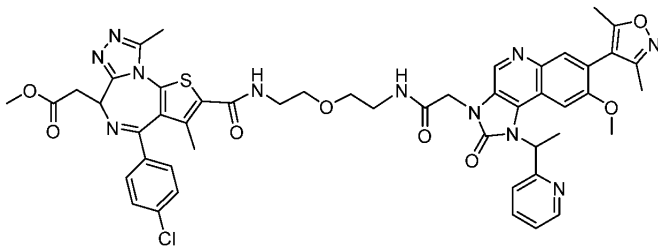
및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 100

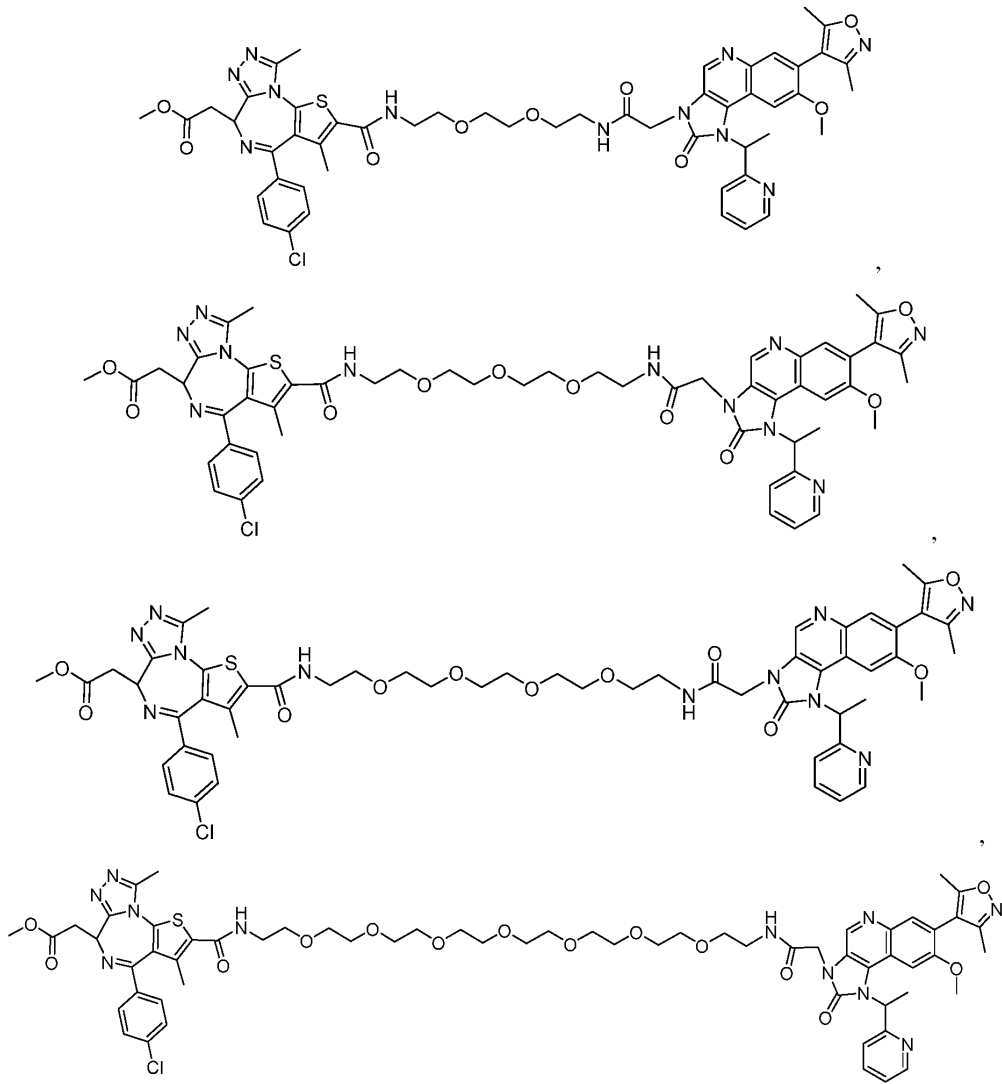
제22항에 있어서, 하기 화학식 중 1개를 갖는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



,

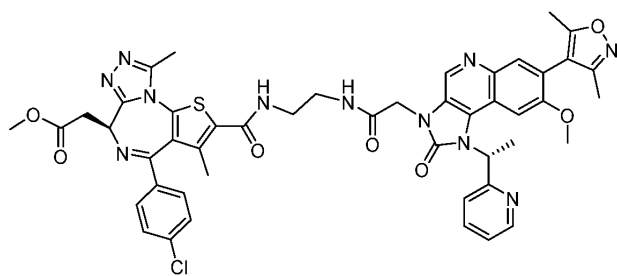


,

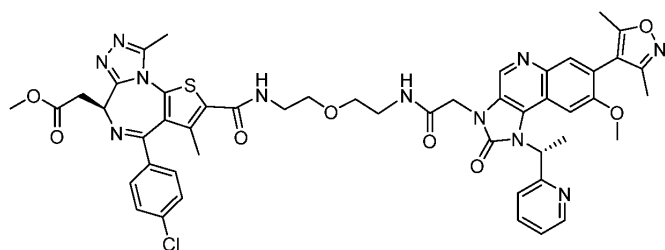


청구항 101

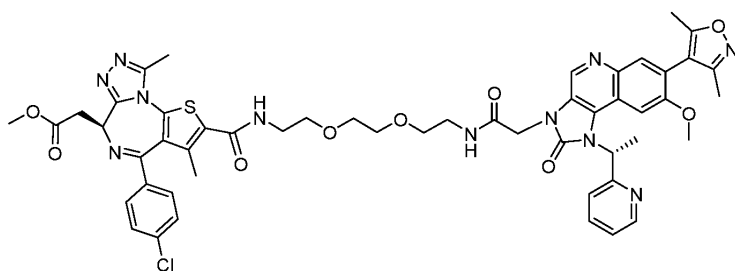
제100항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



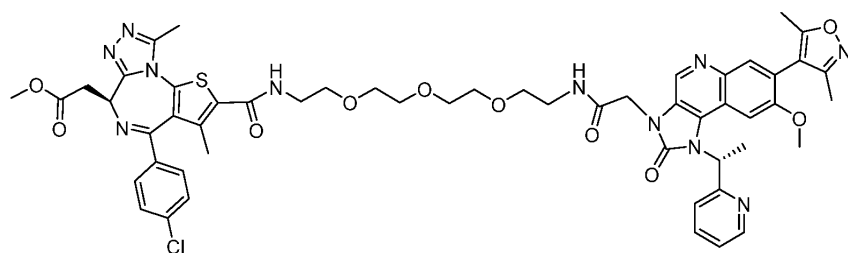
2S+IBET-PEG0,



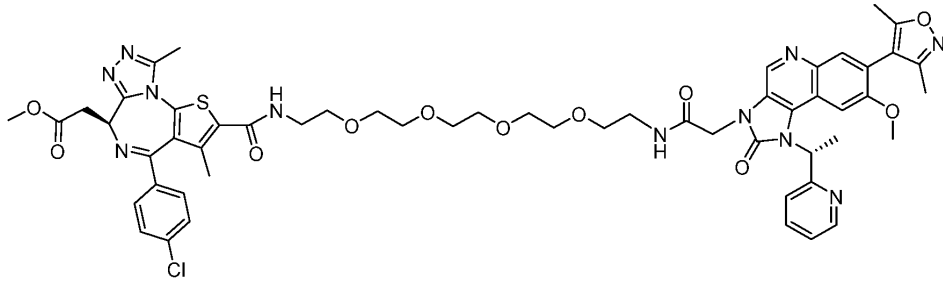
2S+IBET-PEG1,



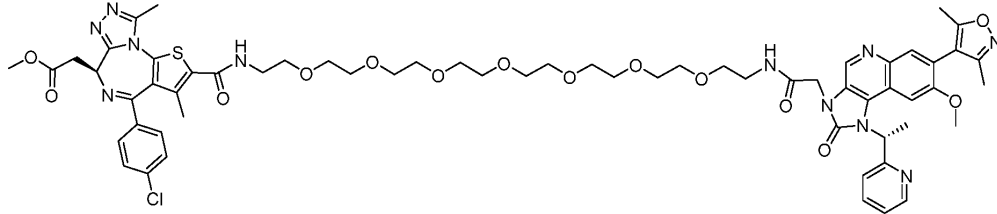
2S+IBET-PEG2,



2S+IBET-PEG3,



2S+IBET-PEG4,

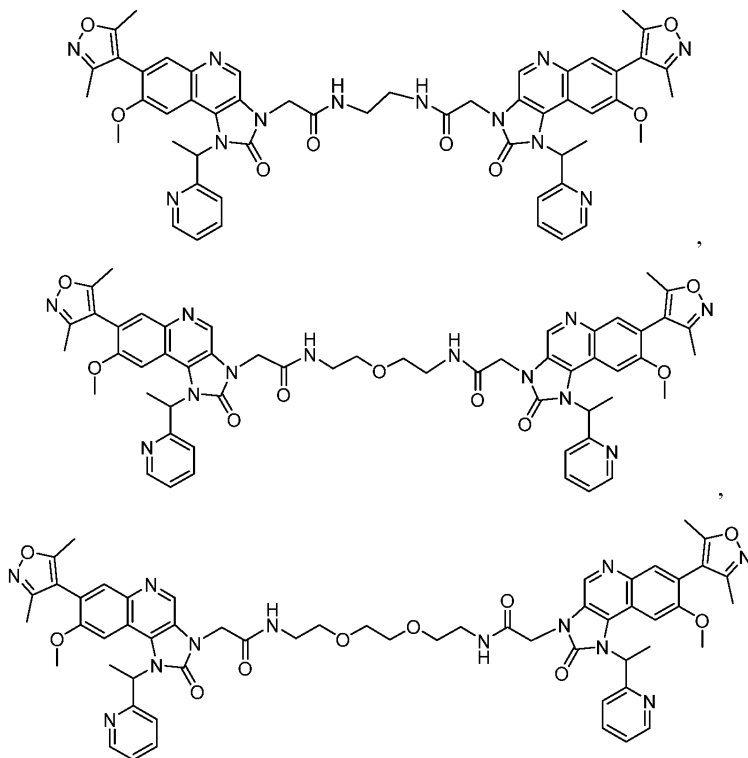


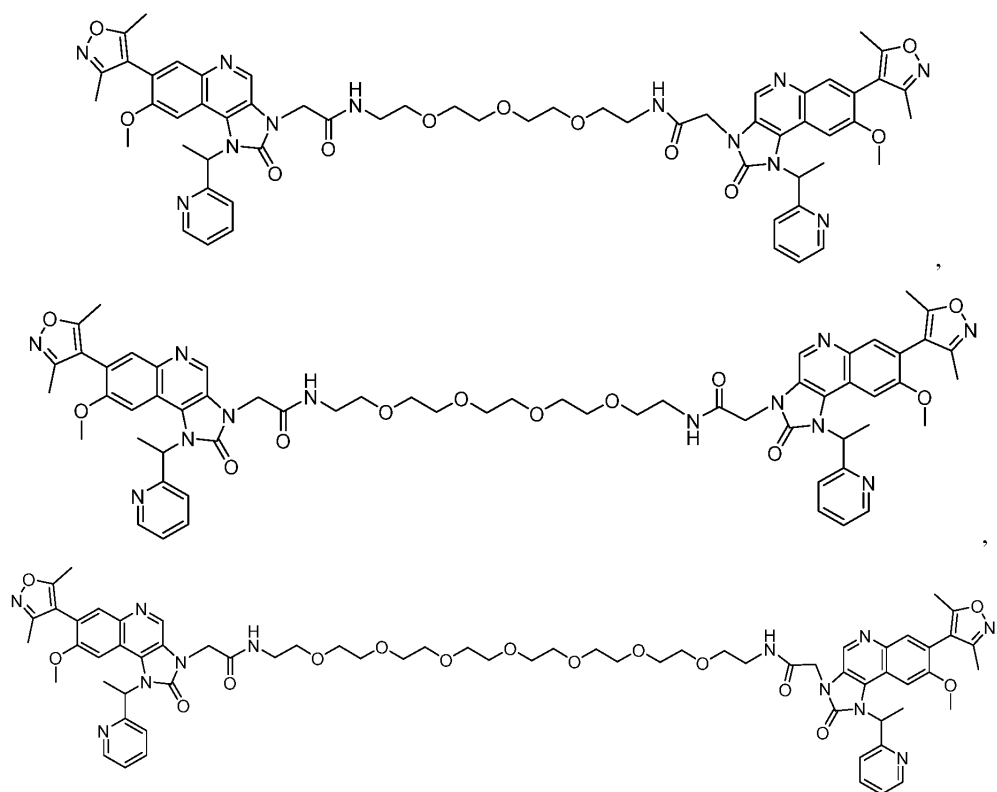
2S+IBET-PEG7

및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 102

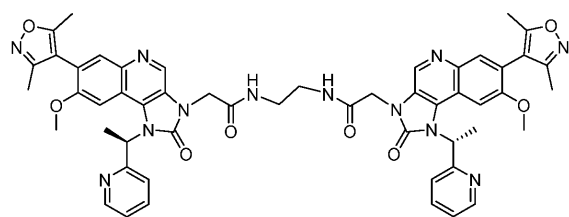
제27항에 있어서, 하기 화학식 중 1개를 갖는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



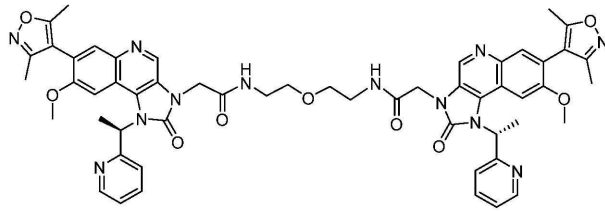


청구항 103

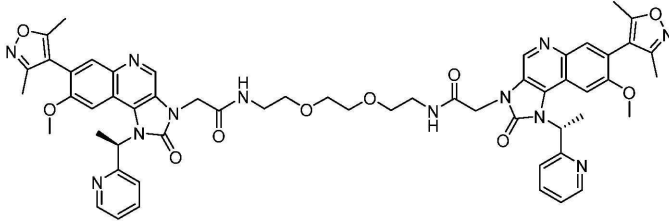
제102항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



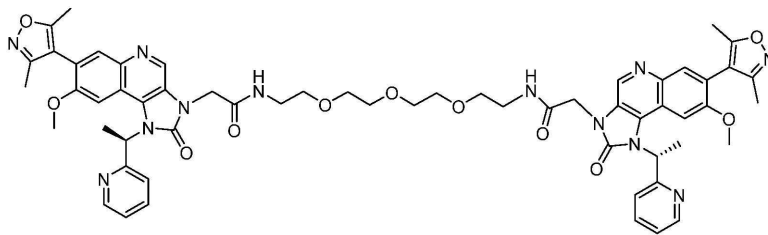
IBETx2-PEG0,



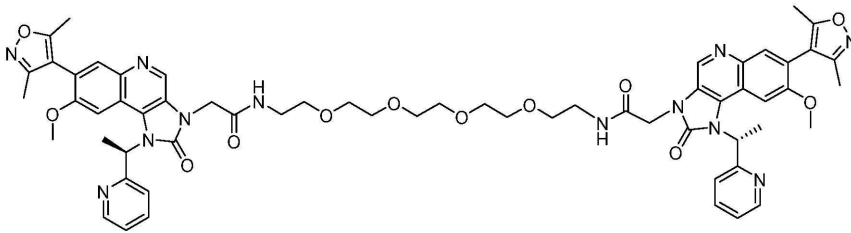
IBETx2-PEG1,



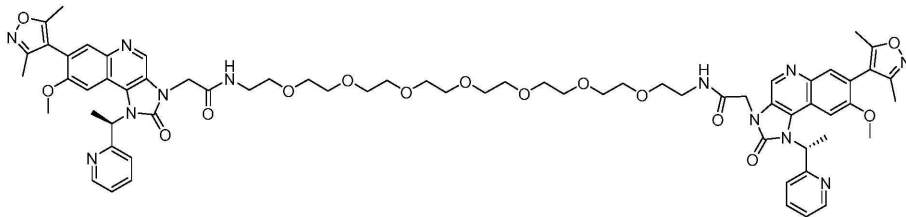
IBETx2-PEG2,



IBETx2-PEG3,



IBETx2-PEG4,



IBETx2-PEG7

및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 104

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 105

용기, 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 제104항의 제약 조성물, 및 대상체에게 화합물 또는 조성물을 투여하는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트.

청구항 106

브로모도메인-함유 단백질과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제103항

중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 제104항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 브로모도메인-함유 단백질과 연관된 질환을 치료하는 방법.

청구항 107

브로모도메인과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 브로모도메인과 연관된 질환을 치료하는 방법.

청구항 108

브로모도메인-함유 단백질의 이상 활성화와 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제50항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 브로모도메인-함유 단백질의 이상 활성화와 연관된 질환을 치료하는 방법.

청구항 109

브로모도메인의 이상 활성화와 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 브로모도메인의 이상 활성화와 연관된 질환을 치료하는 방법.

청구항 110

제108항 또는 제109항에 있어서, 이상 활성이 증가된 활성인 방법.

청구항 111

웅성 피임을 필요로 하는 웅성 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 웅성 피임 방법.

청구항 112

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 호변이성질체, 또는 제104항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 억제하는 방법.

청구항 113

생물학적 샘플을 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 억제하는 방법.

청구항 114

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 브로모도메인의 활성을 억제하는 방법.

청구항 115

생물학적 샘플을 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플에서 브로모도메인의 활성을 억제하는 방법.

청구항 116

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 아세틸-리신 잔기를 갖는 단백질인 제2 단백질의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 결합을 억제하는 방법.

청구항 117

생물학적 샘플을 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플에서 아세틸-리신 잔기를 갖는 단백질인 제2 단백질의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 결합을 억제하는 방법.

청구항 118

제116항 또는 제115항에 있어서, 제2 단백질이 히스톤인 방법.

청구항 119

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현을 억제하는 방법.

청구항 120

생물학적 샘플을 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현을 억제하는 방법.

청구항 121

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 세포에서 아포토시스를 유도하는 방법.

청구항 122

생물학적 샘플을 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플의 세포에서 아포토시스를 유도하는 방법.

청구항 123

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 세포에서 G1 정지를 유도하는 방법.

청구항 124

생물학적 샘플을 유효량의 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제104항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플의 세포에서 G1 정지를 유도하는 방법.

청구항 125

제106항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 브로모도메인-함유 단백질이 브로모 및 말단의 (BET) 단백질인 방법.

청구항 126

제106항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 브로모도메인-함유 단백질이 브로모도메인-함유 단백질 2 (BRD2), 브로모도메인-함유 단백질 3 (BRD3), 브로모도메인-함유 단백질 4 (BRD4) 또는 브로모도메인 교환-특이적 단백질 (BRDT)인 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 브로모도메인-함유 단백질이 BRD4인 화합물.

청구항 128

제106항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 브로모도메인-함유 단백질이 TBP (TATA 박스 결합 단백질)-연관인자 단백질 (TAF)인 방법.

청구항 129

제106항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 브로모도메인-함유 단백질이 TAF1 또는 TAF1L인 방법.

청구항 130

제106항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 브로모도메인-함유 단백질이 CREB-결합 단백질 (CBP)인 방법.

청구항 131

제106항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 브로모도메인-함유 단백질이 E1A 결합 단백질 p300 (EP300)인 방법.

청구항 132

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 증식성 질환인 방법.

청구항 133

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 134

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 폐암, 다발성 골수종, 신경모세포종, 결장암, 고환암, 난소암, NUT 정중선 암종, 혼합-계통 백혈병 (MLL), 전립선암, 수모세포종 또는 급성 비-림프구성 백혈병 (ANLL)인 방법.

청구항 135

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 백혈병, 림프종 또는 다발성 골수종인 방법.

청구항 136

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 양성 신생물인 방법.

청구항 137

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 병리학적 혈관신생과 연관된 것인 방법.

청구항 138

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 염증성 질환인 방법.

청구항 139

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 심혈관 질환인 방법.

청구항 140

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 자가면역 질환인 방법.

청구항 141

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 바이러스 감염인 방법.

청구항 142

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 섬유화 질환인 방법.

청구항 143

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 신경계 질환인 방법.

청구항 144

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 대사 질환인 방법.

청구항 145

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 내분비 질환인 방법.

청구항 146

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 류마티스 관절염, 패혈증, 아테롬발생, 아테롬성동맥경화증, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)에 의해 유발된 감염, 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS), 인간 유두종바이러스 (HPV)에 의해 유발된 감염, C형 간염 바이러스 (HCV)에 의해 유발된 감염, 단순 포진 바이러스 (HSV)에 의해 유발된 감염, 에볼라 바이러스에 의해 유발된 감염, 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS), 인플루엔자, 방사선 중독, 경피증, 특발성 폐 섬유증, 이식편-대-숙주 질환 (GVHD), 당뇨병 또는 비만인 방법.

청구항 147

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병인 방법.

청구항 148

제106항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 브로모도메인-함유 단백질의 2개의 상이한 브로모도메인에 동시에 결합하는 것인 방법.

청구항 149

제148항에 있어서, 화합물이 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인 1 (BD1) 및 브로모도메인 2 (BD2)에 동시에 결합하는 것인 방법.

청구항 150

제148항에 있어서, 화합물이 브로모도메인-함유 단백질 4 (BRD4)의 브로모도메인 1 (BD1) 및 브로모도메인 2 (BD2)에 동시에 결합하는 것인 방법.

청구항 151

질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 질환 또는 상태의 치료를 위한, 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제204항의 제약 조성물의 용도.

청구항 152

질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제204항의 제약 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2015년 11월 25일에 출원된 미국 특허 가출원 U.S.S.N. 62/259,797, 2016년 12월 1일에 출원된 U.S.S.N. 62/261,703, 및 2016년 5월 19일에 출원된 U.S.S.N. 62/338,968을 우선권 주장하며, 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

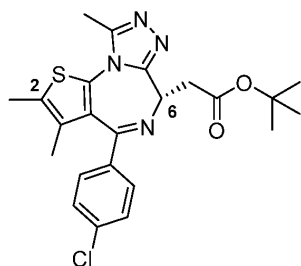
정부 지원

[0004]

본 발명은 국립 보건원이 부여한 승인 번호 U01 HD076508 하에 정부 지원을 받아 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 갖는다.

배경 기술

- [0005] 세포-세포 상호작용 및 신호 전달은 종종 수용체와 그의 상응하는 리간드 사이의 다가 상호작용에 의존한다 (예를 들어, 문헌 [Mammen et al. Angewandte Chemie International Edition 1998, 37, 2754-2794] 참조). 여러 결합 부위를 갖는 렉틴에 탄수화물 (예를 들어, 당단백질, 당지질, 폴리사카라이드 또는 프로테오글리칸)이 결합하는 경우에서 종종 그러하듯이, 개개의 약한 상호작용은 다가 상호작용을 통해 1000배 초과로 증진될 수 있으며, 이는 결합력 효과로 알려져 있는 현상이다 (예를 들어, 문헌 [Monsigny et al. Carbohydrate letters 2000, 4, 35-52] 참조). 호모- 또는 헤테로-결합 모티프를 갖는 다가 리간드는 여러 메카니즘, 예컨대 올리고머 수용체와의 상호작용, 단량체 수용체의 올리고머화, 또는 결합 리간드의 유효 몰농도를 증가시키는 것에 의해 결합력을 나타낸다 (예를 들어, 문헌 [Kiehl et al. Current opinion in chemical biology 2000, 4, 696-703] 참조). 추가로, 다가 리간드는 장기간 체류 시간을 나타낼 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Illendula et al. Science 2015, 347, 779-784] 참조). 자연계로부터의 이러한 역사적 관찰은 다가 리간드 발견에 대한 강한 근거를 확립한다 (예를 들어, 문헌 [Profit, et al. Journal of the American Chemical Society 1999, 121, 280-283] 참조).
- [0006] 전사 또는 후성적 복합체에 의한 염색질의 분자 인식은 종종 특정한 번역후 변형 상태에서 히스톤 단백질, DNA 또는 전사 인자에 결합하는, 단일 또는 다중 "리더(reader)" 도메인을 갖는 단백질에 의해 매개된다. 전사 활성화의 상황에서, 히스톤 아세틸트랜스퍼라제의 동원은 히스톤 단백질 및 전사 인자 상의 리신 잔기의 N-아세틸화 (Kac)로 이어진다. 국부 과다아세틸화는 아세틸-리신 인식 도메인, 또는 브로모도메인을 갖는 보조활성화인자 단백질의 후속 동원으로 이어진다. 브로모도메인은 인접한 보존된 아스파라긴 잔기를 갖는 소수성 포켓을 통해 모노- 또는 디-아세틸화 펩티드를 인식하는 알파 나선의 역평행 다발이다 (예를 들어, 문헌 [Filippakopoulos, P. & Knapp, S. Nature reviews. Drug discovery 2014, 13, 337-356] 참조). 인간 브로모도메인의 BET (브로모도메인 및 말단의 도메인) 패밀리는 세포 주기 진행, 전사 활성화 및 신장에 수반되는 전사 보조활성화인자이다 (예를 들어, 문헌 [Zeng, L. & Zhou, M. M. FEBS letters 2002, 513, 124-128; Smith, S. G. & Zhou, M. M. ACS Chem Biol 2015, doi:10.1021/acscchembio.5b00831] 참조). BET 브로모도메인 (BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT)은 마스터 조절 전사 인자로부터 RNA 폴리머라제 II로의 염색질-의존성 신호 전달의 중요한 매개자이다. BRD4는 특히, 보편적인 종양단백질인 MYC에 대한 보조활성화인자 단백질로서, 암에서의 치료 표적으로서 부상하였다 (예를 들어, 문헌 [Zuber, J. et al. Nature 2011, 478, 524-528; Delmore, J. E. et al. Cell 2011, 146, 904-917] 참조). 추가로, BRD4는 양성 전사 인자 (P-TEFb)의 동원 또는 활성화 및 음성 조절인자 (HEXIM1 및 7SK snRNA)의 치환을 통해 전사 신장을 용이하게 한다 (예를 들어, 문헌 [Yang, Z. et al. Molecular cell 2005, 19, 535-545; Krueger et al. PloS one 2010, 5, e12335] 참조).
- [0007] 최근에, 예를 들어 각각이 본원에 참조로 포함된 국제 PCT 공개 WO 2015/013635, WO 2015/117083, WO 2015/117055, WO 2015/117053, WO 2015/117087, WO 2014/159392, WO 2014/195951, WO 2012/075383, WO 2011/054553, WO 2011/054841, WO 2011/054844, WO 2011/054845, WO 2011/054846, WO 2011/054848, WO 2011/143669 및 WO 2011/161031에서, 화합물이 브로모도메인 결합제인 것으로 보고되었다. 더욱이, 본원에 참조로 포함된 일본 특허 출원 공개 JP 2008/156311은 BRD2 브로모도메인 결합제이며, 바이러스 감염을 치료하고 바이러스 복제를 억제하는 데 유용한 것으로 밝혀진 벤즈이미다졸 유도체를 개시한다. 본원에 참조로 포함된 국제 PCT 공개 WO 2009/084693은 항암제로서 유용한, 아세틸화 히스톤과 브로모도메인-함유 단백질 사이의 결합을 억제하는 일련의 티에노트리아졸로디아제핀 유도체를 개시한다. 본원에 참조로 포함된 국제 PCT 공개 WO 2011/054843은 브로모도메인의 그의 동족 아세틸화 단백질과의 결합을 억제하는 화합물이 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 유용할 수 있음을 시사한다.
- [0008] 제1 직접-작용 브로모도메인 길항제인 JQ1이 2010년에 보고되었다 (도 1a) (예를 들어, 문헌 [Filippakopoulos et al. Nature 2010, 468, 1067-1073; WO 2011/143669] 참조). JQ1은 메틸-트리아졸로 모이티어를 통해 중요한 아스파라긴에 결합하는 강력하고 BET-선택적인 티에노-1,4-디아제핀이다. JQ1은 기계론적 및 번역 연구를 위한 가치있는 화학 프로브를 입증하여, 고형 종양 및 혈액 질환의 예측 모델에서 약리학적 표적 검증을 제공하였다. JQ1의 구조는 하기와 같다.

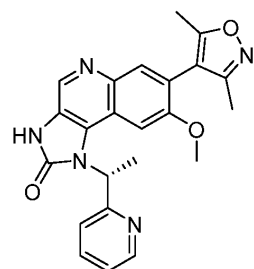


(JQ1)

[0009]

[0010]

보다 최근에, 이속사졸 BET 억제제인 I-BET151이 보고되었다 (예를 들어, 문헌 [Dawson, M. A. et al. Nature 2011, 478, 529-533] 참조). I-BET151은 생화학적 및 세포 검정에서 JQ1과 대등한 성능을 나타낸다 (예를 들어, 도 6 참조). I-BET151의 구조는 하기와 같다.



(I-BET151)

[0011]

[0012]

이미, 8종 초과 BRD4 길항제가 암 요법으로서 인간 임상 조사로 진전되었다 (예를 들어, 문헌 [Tanaka, M. et al. Pharmaceutical patent analyst 2015, 4, 261-284] 참조). 지금까지, 모든 검증된 BRD4 길항제는 선택적 또는 비-선택적 방식으로 브로모도메인 1 (BD1) 또는 브로모도메인 2 (BD2)와 상호작용하는 1가 억제제이다. 탠덤 BET 브로모도메인의 중요성은 기계론적으로 해결되지 않는다 (예를 들어, 문헌 [Schroder et al. The Journal of biological chemistry 2012, 287, 1090-1099] 참조). 염색질 결합은 주로 BD1에 의해 영향을 받으나 (예를 들어, 문헌 [Baud, M. G. et al. Science 2014, 346, 638-641] 참조), 유전 및 화학적 유전 연구는 전사 활성화에서 도메인 둘 다에 대한 역할을 확인한다 (예를 들어, 문헌 [Picaud et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2013, 110, 19754-19759, doi:10.1073/pnas.1310658110] 참조). 이러한 분야에서의 진전에도 불구하고, 추가의 강력하고 안전한 브로모도메인 결합제에 대한 필요가 남아있다. 브로모도메인-함유 단백질이 1개 초과 의 관심 리간드 결합 부위를 포함하는 것을 고려하면, 브로모도메인-함유 단백질을 표적화하는 다가 리간드는 큰 치료 가치를 가질 잠재력을 갖는다.

발명의 내용

[0013]

유전자 조절은 근본적으로 거대분자의 가역적, 비-공유 어셈블리에 의해 통제된다. RNA 폴리머라제에 대한 신호 전달은 염색질의 번역후 변형 상태를 해석할 수 있는 어셈블리 인자에 의해 공간적으로 조절되는 보다 높은 차수의 단백질 복합체를 필요로 한다. 후성적 리더는 구조적으로 다양한 단백질이고, 각각의 후성적 리더는 단백질 (예를 들어, 히스톤) 또는 DNA의 공유 변형을 인식하는 1종 이상의 진화상 보존된 이펙터 모듈을 보유한다. 히스톤 꼬리 상의 리신 잔기의 ϵ -N-아세틸화 (Kac)는 개방 염색질 아키텍처 및 전사 활성화와 연관된다. 아세틸-리신의 상황-특이적 분자 인식은 주로 브로모도메인에 의해 매개된다.

[0014]

브로모도메인-함유 단백질은 전사 인자 복합체의 성분 (예를 들어, TBP (TATA 박스 결합 단백질)-연관 인자 1 (TAF1), CREB-결합 단백질 (CBP 또는 CREBBP), P300/CBP-연관 인자 (PCAF) 및 Gcn5) 및 후성적 기억의 결정인자로서 실질적인 생물학적 관심 대상이다. 총 57종의 다양한 브로모도메인을 함유하는 41종의 인간 단백질이 존재한다. 큰 서열 변화에도 불구하고, 모든 브로모도메인은 기질 특이성을 결정하는 다양한 루프 영역 (ZA 및 BC 루프)에 의해 연결된 4종의 알파 나선 (α_Z , α_A , α_B 및 α_C)의 왼손-방향 다발을 포함하는 보존된 폴드를 공유한다. 펩티드성 기질을 갖는 공-결정 구조는 아세틸-리신이 중심 소수성 공동에 의해 인식되고, 대부분의 브로모도메인에 존재하는 아스파라긴 잔기와 수소 결합에 의해 고정되어 있는 것을 보여주었다. 브로모 및 말단외 (BET) 패밀리 (예를 들어, BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT)는 고도의 서열 보존을 나타내는 2종의 N-말단 브로모도메인 및 보다 다양한 C-말단 동원 도메인을 포함하는 공통 도메인 아키텍처를 공유한다.

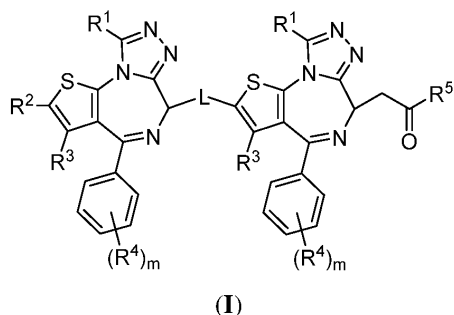
[0015] 최근 연구는 암에서 BRD4를 표적화하기 위한 강력한 근거를 확립하였다. 배양된 암 세포주에서 세포 주기 진행 및 녹-다운을 용이하게 하는 BRD4 기능은 G1 정지를 촉발한다. BRD4는 양성 전사 신장 인자 복합체 (P-TEFb)를 동원하는 기능을 하는, 전사 신장의 중요한 매개체이다. P-TEFb의 코어 성분인 시클린 의존성 키나제-9는 만성 림프구성 백혈병에서 유효 표적이고, 최근 c-Myc 의존성 전사에 연관되었다. BRD4에 존재하는 브로모도메인은 유사분열 염색체에 P-TEFb를 동원하여 성장 촉진 유전자의 발현을 증가시킨다. BRD4는 M/G1 동안 발현되는 유전자의 전사 시작 부위에 결합된 채로 있으나, 세포 주기의 후기에 발현되는 시작 부위에 존재하는 것으로 발견되지는 않았다. 증식성 세포에서의 BRD4의 녹다운은 유사분열 진행 및 생존에 중요한 유전자의 발현 수준을 감소시킴으로써 G1 정지 및 아포토시스를 유도하는 것으로 밝혀졌다.

[0016] 중요하게는, BRD4는 최근에 공격성 형태의 인간 편평 세포 암종에서 재발성 t(15;19) 염색체 전위의 성분으로 확인되었다. 이러한 전위는 고환 내 핵 단백질 (NUT) 정중선 암종 (NMC)을 유전학적으로 규정하는 NUT 단백질질을 갖는 인-프레임 키메라로서 BRD4의 탠덤 N-말단 브로모도메인을 발현한다. 환자-유래 NMC 세포주의 기능적 연구는 이 악성종양의 특징적인 증식 이점 및 분화 차단을 유지하는 데 BRD4-NUT 종양단백질의 필수적인 역할을 검증하였다. 특히, BRD4-NUT 유전자 발현의 RNA 침묵은 증식을 정지시키고, 시토크라틴 발현의 뚜렷한 증가와 함께 편평 분화를 촉발한다. 브로모도메인은 또한 Myc 및 다른 전사 인자, 예컨대 인터류킨 7 수용체 (IL7R)를 하향-조절할 수 있다. 이들 관찰은 브로모도메인-함유 단백질의 결합체 또는 억제체의 유용성 및 치료 잠재력을 강조한다.

[0017] 일부 브로모도메인-함유 단백질 (예를 들어, BRD4)은 1개 초과 브로모도메인을 포함한 탠덤 브로모도메인 1차 구조를 갖는다 (예를 들어, BRD4는 BD1 및 BD2를 포함함). 본 발명은 부분적으로, 다가 상호작용을 통해 브로모도메인-함유 단백질을 표적화하는 BET 브로모도메인의 2가 억제제에 관한 것이다. 본원에 제공된 2가 억제제는 특히 BET 브로모도메인의 강력한 억제제이고, 따라서 브로모도메인-함유 단백질과 연관된 질환 또는 상태를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0018] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및 (VI)을 갖는 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물은 전사 인자, 예컨대 브로모도메인-함유 단백질 (예를 들어, BET 단백질)의 결합체이다. 화합물은 양성 피임 및 광범위한 질환 (예를 들어, 브로모도메인과 연관된 질환, 브로모도메인의 활성 (예를 들어, 이상 활성)과 연관된 질환, 브로모도메인-함유 단백질과 연관된 질환, 및 브로모도메인-함유 단백질의 활성 (예를 들어, 이상 활성)과 연관된 질환)의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료 및/또는 예방될 수 있는 질환은 증식성 질환 (예를 들어, 암, 양성 신생물, 병리학적 혈관신생, 염증성 질환 및 자가면역 질환), 심혈관 질환, 바이러스 감염, 섬유화 질환, 신경계 질환, 대사 질환, 내분비 질환 및 방사선 증독을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본원에 기재된 화합물을 포함하거나 사용하는 제약 조성물, 키트, 방법 및 용도가 본 개시내용에 제공된다.

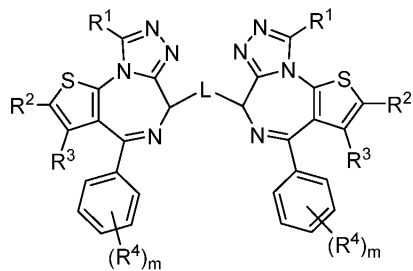
[0019] 한 측면에서, 본 발명은 2개의 단량체를 포함하는 동종이량체를 제공하며, 여기서 2개의 단량체는 독립적으로 JQ-1 또는 그의 유사체이다 (예를 들어, 문헌 [Filippakopoulos et al. Nature 2010, 468, 1067-1073; WO 2011/143669] 참조). 특정 실시양태에서, 단량체 (즉, JQ-1 또는 그의 유사체)는 단량체의 2- 및 6-위치를 통해 연결된다 (본원에서 (2+6) 동종이량체로 지칭됨). 예를 들어, 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)을 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물을 제공하며, 여기서 L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 m은 본원에 기재된 바와 같다.



[0020]

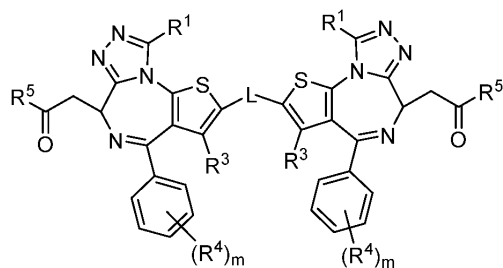
[0021] 특정 실시양태에서, JQ-1 또는 JQ-1-유사 단량체는 단량체의 6-위치를 통해 연결된다 (본원에서 (6+6) 동종이량체로 지칭됨). 예를 들어, 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (II)를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물을

제공하며, 여기서 L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 m 은 본원에 기재된 바와 같다.



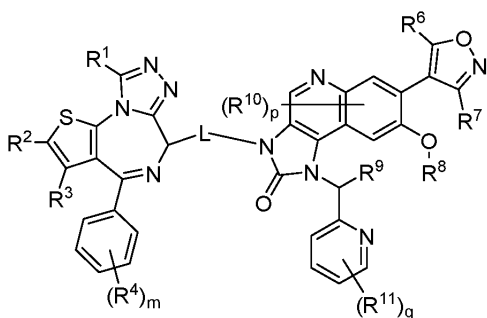
(II)

특정 실시양태에서, JQ-1 또는 JQ-1-유사 단량체는 단량체의 2-위치를 통해 연결된다 (본원에서 (2+2) 동종이량체로 지칭됨). 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (III)을 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물을 제공하며, 여기서 L , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 및 m 은 본원에 기재된 바와 같다.



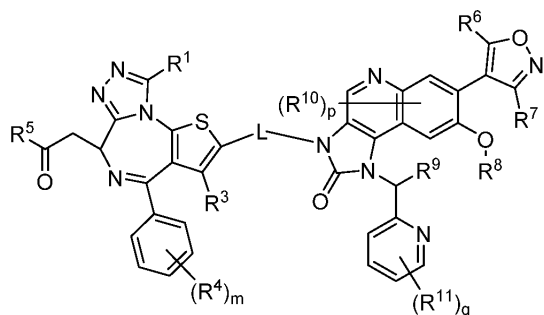
(III)

또 다른 측면에서, 본 발명은 2개의 단량체를 포함하는 이종이량체를 제공하며, 여기서 1개의 단량체는 JQ-1 또는 그의 유사체이고, 다른 단량체는 I-BET151 (예를 들어, 문헌 [Dawson, M. A. et al. Nature 2011, 478, 529-533] 참조) 또는 그의 유사체이다. 특정 실시양태에서, 단량체는 JQ-1 또는 JQ-1-유사 단량체의 6-위치를 통해 연결된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (IV)를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물을 제공하며, 여기서 L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , m , p 및 q 는 본원에 기재된 바와 같다.



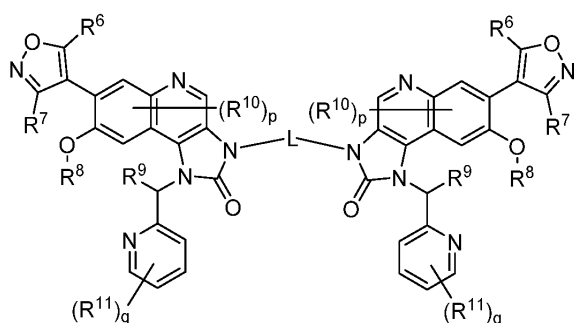
(IV)

특정 실시양태에서, 본 발명의 이종이량체는 JQ-1 또는 JQ-1-유사 단량체의 2-위치를 통해 연결된 단량체를 포함한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (V)를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물을 제공하며, 여기서 L , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , m , p 및 q 는 본원에 기재된 바와 같다.



(V)

본 발명은 또한 2개의 단량체를 포함하는 동종이량체를 제공하며, 여기서 단량체는 I-BET151 또는 그의 유사체이다. 예를 들어, 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (VI)을 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물을 제공하며, 여기서 L, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, p 및 q는 본원에 기재된 바와 같다.



(VI)

본원에 제공된 화합물은 2가이고, 따라서 단일 표적 (예를 들어, 단백질)의 2개의 상이한 부위에 동시에 결합할 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 방법 중 임의의 것에서, 본 발명의 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 2개의 상이한 부위에 동시에 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 2개의 상이한 브로모도메인에 동시에 결합한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인 1 (BD1) 및 브로모도메인 2 (BD2)에 동시에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질 4 (BRD4)의 2개의 상이한 브로모도메인에 동시에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 BRD2의 BD1 및 BD2에 동시에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 BRD3의 BD1 및 BD2에 동시에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 BRD4의 BD1 및 BD2에 동시에 결합한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 BRD4의 BD1 및 BD2에 동시에 결합한다.

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물), 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 치료 또는 예방 유효량의 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 제약 조성물은 질환의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료 및/또는 예방하는데 유용할 수 있다. 제약 조성물은 또한 대상체 또는 세포에서 바이러스의 복제의 억제, 바이러스의 사멸, 브로모도메인-함유 단백질의 활성의 억제, 브로모도메인의 활성의 억제, 히스톤 또는 다른 단백질의 아세틸화 리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인의 결합의 억제, 전사 신장의 조정 (예를 들어, 억제), 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)의 조정 (예를 들어, 하향-조절 또는 억제), 아포토시스의 유도, 및/또는 G1 정지의 유도에 유용할 수 있다.

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 브로모도메인-함유 단백질의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 증가된 활성)과 연관된다. 특정 실시양태에서, 질환은 브로모도메인-함유 단백질의 기능 (예를 들어, 이상기능)과 연관된다. 특정 실시양태에서, 질환은 브로모도메인의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 증가된 활성)과 연관된다. 특

정 실시양태에서, 질환은 브로모도메인의 기능 (예를 들어, 이상기능)과 연관된다.

- [0034] 특정 실시양태에서, 질환은 증식성 질환 (예를 들어, 암, 양성 신생물, 병리학적 혈관신생, 염증성 질환 또는 자가면역 질환), 심혈관 질환, 바이러스 감염, 섬유화 질환, 신경계 질환, 대사 질환, 내분비 질환 또는 방사선 중독이다.
- [0035] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본원에 기재된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는 방법은 대상체에게 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0036] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환을 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0037] 본 개시내용의 또 다른 측면은 질환의 발생 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 질환의 발생 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 질환은 본원에 기재된 임의의 질환일 수 있다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0038] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본원에 기재된 화합물을 대상체에게 투여함으로써, 또는 바이러스에 감염된 세포를 본원에 기재된 화합물과 접촉시킴으로써 바이러스 (예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), C형 간염 바이러스 (HCV), 단순 포진 바이러스 (HSV), 에볼라 바이러스 및 인플루엔자 바이러스)의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0039] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본원에 기재된 화합물을 대상체에게 투여함으로써, 또는 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물과 접촉시킴으로써 대상체 또는 생물학적 샘플에서 바이러스 (예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 인간 유두종바이러스 (HPV), C형 간염 바이러스 (HCV), 단순 포진 바이러스 (HSV), 에볼라 바이러스 및 인플루엔자 바이러스)를 사멸시키는 방법에 관한 것이다.
- [0040] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체 또는 세포에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 브로모도메인-함유 단백질의 이상 또는 원치 않는 활성 (예를 들어, 증가된 활성)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 방법에 의해 선택적으로 억제된다 (예를 들어, 브로모도메인-함유 단백질과 상이한 키나제의 활성과 비교되는 경우). 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 세포를 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0041] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체 또는 생물학적 샘플에서 브로모도메인의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 억제되는 브로모도메인의 활성은 브로모도메인의 이상 또는 원치 않는 활성 (예를 들어, 증가된 활성)이다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0042] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체 또는 생물학적 샘플에서 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸화 리신 잔기에 대한 브로모도메인의 결합을 억제하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제2 단백질은 적어도 1개의 아세틸화 리신 잔기를 포함하는 단백질이다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0043] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체 또는 생물학적 샘플에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 조정하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 조정하는 방법은 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 하향-조절 또는 억제하는 방법이다. 방법은 세포에서 감소된 수준의 유전자 산물 (예를 들어, RNA, 단백질)을 생성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0044] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투

여하는 것 또는 생물학적 샘플을 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체 또는 생물학적 샘플의 세포에서 전사 신장을 조정 (예를 들어, 억제)하는 방법을 제공한다.

[0045] 본 개시내용의 또 다른 측면은 대상체에게 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것 또는 생물학적 샘플을 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체 또는 생물학적 샘플의 세포에서 아포토시스 (예를 들어, 암 세포의 아포토시스)를 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0046] 본 개시내용의 또 다른 측면은 대상체에게 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것 또는 생물학적 샘플을 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체 또는 생물학적 샘플의 세포에서 G1 정지를 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0047] 본 개시내용의 방법은 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 방법은 또한 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)을 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 방법은 또한 바이러스에 감염된 세포를 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 추가의 제약 작용제를 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물과 조합하여 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)을 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물과 조합하여 추가의 제약 작용제와 접촉시키는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 바이러스를 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물과 조합하여 추가의 제약 작용제와 접촉시키는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제 및 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물의 조합은 상승작용적이다.

[0048] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본 개시내용의 방법에 유용한 화합물을 확인하기 위해 화합물의 라이브러리를 스크리닝하는 방법에 관한 것이다.

[0049] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 함유하는 용기를 포함하는 키트에 관한 것이다. 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물의 단일 용량 또는 다중 용량을 포함할 수 있다. 제공된 키트는 본 개시내용의 방법에 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트는 키트를 사용하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다.

[0050] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물 및 제약 조성물을 제공한다.

[0051] 본 발명은 또한 본원에 논의된 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본원에 제공된 화합물 및 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0052] 본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개 특허 출원, 학술지 논문 및 다른 공개를 언급하며, 이들 모두가 본원에 참조로 포함된다. 본 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 세부사항이 본원에 제시된다. 본 개시내용의 다른 특색, 목적 및 이점은 상세한 설명, 도면, 실시예 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

[0053] 정의

[0054] 화학적 정의

[0055] 구체적 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.] (표지 뒷면)에 따라 확인되고, 구체적 관능기는 일반적으로 그에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원리, 뿐만 아니라 구체적 관능성 모이 어티 및 반응성은 문헌 [Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0056] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 입체이성질체 형태, 예를

들어, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한 입체이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별 이성질체, 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서의 화합물을 추가적으로 포괄한다.

[0057] 화학식에서, $\sim$ 는 그에 바로 부착된 모이어티의 입체화학이 명시되지 않은 경우 단일 결합이고, ---는 부재이거나 단일 결합이고, === 또는 ==는 단일 또는 이중 결합이다.

[0058] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 오직 1종 이상의 동위원소 농축 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소의 중수소 또는 삼중수소로의 대체, ^{19}F 의 ^{18}F 로의 대체, 또는 ^{12}C 의 ^{13}C 또는 ^{14}C 로의 대체를 제외하고 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범주 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들어, 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.

[0059] 값의 범위가 열거되는 경우에, 범위 내의 각각의 값 및 하위-범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ 및 C₅₋₆ 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0060] 용어 "지방족"은 알킬, 알케닐, 알키닐 및 카르보시클릭 기를 지칭한다. 마찬가지로, 용어 "헤테로지방족"은 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐 및 헤테로시클릭 기를 지칭한다.

[0061] 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₁₋₁₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬 기의 예는 메틸 (C₁), 에틸 (C₂), 프로필 (C₃) (예를 들어, n-프로필, 이소프로필), 부틸 (C₄) (예를 들어, n-부틸, tert-부틸, sec-부틸, 이소-부틸), 펜틸 (C₅) (예를 들어, n-펜틸, 3-펜타닐, 아밀, 네오펜틸, 3-메틸-2-부타닐, 3급 아밀), 및 헥실 (C₆) (예를 들어, n-헥실)을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸 (C₇), n-옥틸 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 1개 이상의 치환기 (예를 들어, 할로젠, 예컨대 F)로 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예컨대 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어, -CH₃ (Me), 비치환된 에틸 (Et), 비치환된 프로필 (Pr, 예를 들어, 비치환된 n-프로필 (n-Pr), 비치환된 이소프로필 (i-Pr)), 비치환된 부틸 (Bu, 예를 들어, 비치환된 n-부틸 (n-Bu), 비치환된 tert-부틸 (tert-Bu 또는 t-Bu), 비치환된 sec-부틸 (sec-Bu), 비치환된 이소부틸 (i-Bu))이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예컨대 치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어, -CF₃, Bn)이다.

[0062] 용어 "할로알킬"은 수소 원자 중 1개 이상이 독립적으로 할로젠, 예를 들어, 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아요도에 의해 대체된, 치환된 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 8개의 탄소 원자

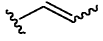
를 갖는다 ("C₁₋₈ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 할로알킬"). 할로알킬 기의 예는 -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCI₂, -CF₂CI 등을 포함한다.

[0063]

용어 "헤테로알킬"은 모 쇠의 하나 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/거나 그 내에 있는 (즉, 그의 인접 탄소 원자들 사이에 삽입된) 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₁₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₆ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₂₋₆ 알킬"). 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 비치환된 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 치환된 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다.

[0064]

용어 "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 이중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 (2-부테닐에서와 같음) 또는 말단 (1-부테닐에서와 같음)일 수 있다. C₂₋₄ 알케닐 기의 예는 에테닐 (C₂), 1-프로페닐 (C₃), 2-프로페닐 (C₃), 1-부테닐 (C₄), 2-부테닐 (C₄), 부타디에닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C₂₋₄ 알케닐 기뿐만 아니라 펜테닐 (C₅), 펜타디에닐 (C₅), 헥세닐 (C₆) 등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵테닐 (C₇), 옥테닐 (C₈), 옥타트리에닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알케닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 알케닐 기에서, 임체화확이 명시되지 않은 C=C 이중 결합 (예를 들어,

-CH=CHCH₃ 또는 )은 (E)- 또는 (Z)-이중 결합일 수 있다.

[0065]

용어 "헤테로알케닐"은 모 쇠의 하나 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/거나 그 내에 있는 (즉, 그의 인접 탄소 원자들 사이에 삽입된) 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알케닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₂₋₁₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₆ 알케닐"). 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알케닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 비치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알케닐이다.

[0066]

용어 "알키닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 삼중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₂₋₁₀ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알키닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부 (2-부티닐에서와 같음) 또는 말단 (1-부티닐에서와 같음)일 수 있다. C₂₋₄ 알키닐 기의 예는 비제한적으로 에티닐 (C₂), 1-프로피닐 (C₃), 2-프로피닐 (C₃), 1-부티닐 (C₄), 2-부티닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C₂₋₄ 알키닐 기뿐만 아니라 펜티닐 (C₅), 헥시닐 (C₆) 등을 포함한다. 알키닐의 추가의 예는 헵티닐 (C₇), 옥티닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알키닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알키닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알키닐"). 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 치환된 C₂₋₁₀ 알키닐이다.

[0067]

용어 "헤테로알키닐"은 모 쇠의 하나 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/거나 그 내에 있는 (즉, 그의 인접 탄소 원자들 사이에 삽입된) 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알키닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₂₋₁₀ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₉ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₈ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₇ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠

내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₆ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₆ 알킬"). 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 비치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알킬이다.

[0068]

용어 "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계 내에 3 내지 14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₃₋₁₄ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₁₀ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₇ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₄₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 카르보시클릴"). 예시적인 C₃₋₆ 카르보시클릴 기는 비제한적으로 시클로프로필 (C₃), 시클로프로페닐 (C₃), 시클로부틸 (C₄), 시클로부테닐 (C₄), 시클로펜틸 (C₅), 시클로펜테닐 (C₅), 시클로헥실 (C₆), 시클로헥세닐 (C₆), 시클로헥사디에닐 (C₆) 등을 포함한다. 예시적인 C₃₋₈ 카르보시클릴 기는 비제한적으로 상기 언급된 C₃₋₆ 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇), 시클로헵테닐 (C₇), 시클로헵타디에닐 (C₇), 시클로헵타트리에닐 (C₇), 시클로옥틸 (C₈), 시클로옥테닐 (C₈), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C₇), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C₈) 등을 포함한다. 예시적인 C₃₋₁₀ 카르보시클릴 기는 비제한적으로 상기 언급된 C₃₋₈ 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로노닐 (C₉), 시클로노네닐 (C₉), 시클로데실 (C₁₀), 시클로데세닐 (C₁₀), 옥타히드로-1H-인테닐 (C₉), 데카히드로나프탈레닐 (C₁₀), 스피로[4.5]데카닐 (C₁₀) 등을 포함한다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴") 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합, 가교 또는 스피로 고리계 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 카르보시클릴") 또는 트리시클릭계 ("트리시클릭 카르보시클릴") 함유)이고, 포화될 수 있거나, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. "카르보시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 카르보시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 카르보시클릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 나타낸다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 카르보시클릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다.

[0069]

일부 실시양태에서, "카르보시클릴"은 3 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 카르보시클릴 기이다 ("C₃₋₁₄ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₁₀ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₄₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 시클로알킬"). C₅₋₆ 시클로알킬 기의 예는 시클로펜

틸 (C_5) 및 시클로헥실 (C_6)을 포함한다. C_{3-6} 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C_{5-6} 시클로알킬 기뿐만 아니라 시클로프로필 (C_3) 및 시클로부틸 (C_4)을 포함한다. C_{3-8} 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C_{3-6} 시클로알킬 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C_7) 및 시클로옥틸 (C_8)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 시클로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 시클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 비치환된 C_{3-14} 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 치환된 C_{3-14} 시클로알킬이다.

[0070]

용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 3- 내지 14-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-14-원 헤테로시클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴") 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합, 가교 또는 스피로 고리계 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 헤테로시클릴") 또는 트리시클릭계 ("트리시클릭 헤테로시클릴"))일 수 있고, 포화될 수 있거나, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 헤테로시클릴 폴리시클릭 고리계는 1개 또는 둘 다의 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 고리 상에 있는 고리계, 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 헤테로시클릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 고리원의 수는 헤테로시클릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 나타낸다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환된 3-14원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3-14원 헤테로시클릴이다.

[0071]

일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-10원 비-방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-8원 비-방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-6원 비-방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아지리디닐, 옥시라닐 및 티이라닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 디옥솔라닐, 옥사티올라닐 및 디티올라닐을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐 및 티아닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐 및 디옥사닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 트리아지나닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. 예시적인 비시클릭 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조푸라닐, 테트라히드로인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 옥타히드로크로메닐, 옥타히드로이소크로메닐, 데카히드로나프티리디닐, 데카히드로-1,8-나프티리디닐, 옥타히드로피롤로[3,2-b]피롤, 인돌리닐, 프탈리미딜, 나프탈리미딜, 크로마닐, 크로메닐, 1H-벤조[e][1,4]디아제피닐, 1,4,5,7-테트라히드로피라노[3,4-b]피롤릴, 5,6-디히드로-4H-푸로[3,2-b]피롤릴, 6,7-디히드로-5H-푸로[3,2-b]피라닐, 5,7-디히드로-4H-티에노[2,3-c]피라

닐, 2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로푸로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로푸로[3,2-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-b]피리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1,6-나프티리디닐 등을 포함한다.

[0072]

용어 "아릴"은 방향족 고리계에 제공된 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭 또는 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 (" C_{6-14} 아릴"). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_6 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{10} 아릴"; 예를 들어, 나프틸 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{14} 아릴"; 예를 들어, 안트라실). "아릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합되며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 아릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 탄소 원자의 수는 아릴 고리계 내의 탄소 원자의 수를 계속해서 나타낸다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 아릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 비치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아릴 기는 치환된 C_{6-14} 아릴이다.

[0073]

용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-14원 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭, 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 (" $5-14$ 원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 폴리시클릭 고리계는 1개 또는 둘 다의 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 고리원의 수는 헤테로아릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 나타낸다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 고리원의 수는 융합된 폴리시클릭 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 나타낸다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 폴리시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 어느 한 고리, 즉 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다.

[0074]

일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-10원 방향족 고리계이다 (" $5-10$ 원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-8원 방향족 고리계이다 (" $5-8$ 원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-6원 방향족 고리계이다 (" $5-6$ 원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜릴을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 피리디닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로

각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오페닐, 이소벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐 및 퓨리닐을 포함한다. 예시적인 6,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 및 퀴나졸리닐을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로 페난트리디닐, 디벤조푸라닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 및 페나지닐을 포함한다.

[0075] "아르알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티 상에 있다 (즉, -알킬-아릴). 특정 실시양태에서, 아르알킬은 $-C_{1-10}$ 알킬-아릴이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬-아릴이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 $-C_{1-3}$ 알킬-아릴이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 $-CH_2CH_2$ -아릴이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 $-CH_2$ -아릴이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 -알킬- C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 -알킬- C_6 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 $-C_{1-10}$ 알킬- C_6 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬- C_6 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 $-C_{1-3}$ 알킬- C_6 아릴이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 아르알킬은 $-CH_2CH_2-C_6$ 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 $-CH_2-C_6$ 아릴 (예를 들어, $-CH_2$ -페닐)이다.

[0076] "헤테로아릴알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 헤테로아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티 상에 있다 (즉, -알킬-헤테로아릴). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 $-C_{1-10}$ 알킬-헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬-헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 $-C_{1-3}$ 알킬-헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 $-CH_2$ -헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 -알킬-헤테로아릴이며, 여기서 헤테로아릴 기는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 -알킬-헤테로아릴이며, 여기서 헤테로아릴 기는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 -알킬-헤테로아릴이며, 여기서 헤테로아릴 기는 5-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 $-C_{1-10}$ 알킬-헤테로아릴이며, 여기서 헤테로아릴 기는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬-헤테로아릴이며, 여기서 헤테로아릴 기는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 $-C_{1-3}$ 알킬-헤테로아릴이며, 여기서 헤테로아릴 기는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴알킬은 $-CH_2$ -헤테로아릴이며, 여기서 헤테로아릴 기는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다.

[0077] "카르보시클릴알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 카르보시클릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티 상에 있다 (즉, -알킬-카르보시클릴). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴알킬은 $-C_{1-10}$ 알킬-카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬-카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴알킬은 $-C_{1-3}$ 알킬-카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴알킬은 $-CH_2$ -카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴알킬은 -알킬- C_{3-14} 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴알킬은 -알킬- C_{3-6} 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴알킬은 $-C_{1-10}$ 알킬- C_{3-6} 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-6} 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴알킬은 $-C_{1-3}$ 알킬- C_{3-6} 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴알킬은 $-CH_2-C_{3-6}$ 카르보시클릴이다.

[0078] "헤테로시클릴알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 카르보시클릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티 상에 있다 (즉 -알킬-헤테로시클릴). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴알킬은 $-C_{1-10}$ 알킬-헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬-헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴알킬은 $-C_{1-3}$ 알킬-헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴알킬은 $-CH_2CH_2$ -헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴알킬은 $-CH_2$ -헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시

클릴알킬은 -알킬-헥테로시클릴이며, 여기서 헥테로시클릴 기는 3- 내지 14-원 헥테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헥테로시클릴알킬은 -알킬-헥테로시클릴이며, 여기서 헥테로시클릴 기는 3- 내지 6-원 헥테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헥테로시클릴알킬은 -알킬-헥테로시클릴이며, 여기서 헥테로시클릴 기는 5- 내지 10-원 헥테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헥테로시클릴알킬은 -알킬-헥테로시클릴이며, 여기서 헥테로시클릴 기는 5- 내지 6-원 헥테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헥테로시클릴알킬은 -알킬-헥테로시클릴이며, 여기서 헥테로시클릴 기는 5-원 헥테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헥테로시클릴알킬은 -C₁₋₁₀ 알킬-헥테로시클릴이며, 여기서 헥테로시클릴 기는 3- 내지 6-원 헥테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헥테로시클릴알킬은 -C₁₋₆ 알킬-헥테로시클릴이며, 여기서 헥테로시클릴 기는 3- 내지 6-원 헥테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헥테로시클릴알킬은 -C₁₋₃ 알킬-헥테로시클릴이며, 여기서 헥테로시클릴 기는 3- 내지 6-원 헥테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헥테로시클릴알킬은 -CH₂CH₂CH₂-헥테로시클릴이며, 여기서 헥테로시클릴 기는 3- 내지 6-원 헥테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헥테로시클릴알킬은 -CH₂-헥테로시클릴이며, 여기서 헥테로시클릴 기는 3- 내지 6-원 헥테로시클릴이다.

- [0079] 용어 "불포화 결합"은 이중 또는 삼중 결합을 지칭한다.
- [0080] 용어 "불포화" 또는 "부분 불포화"는 적어도 1개의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 모이어티를 지칭한다.
- [0081] 용어 "포화"는 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는 모이어티를 지칭하며, 즉, 모이어티는 오직 단일 결합만을 함유한다.
- [0082] 접미어 "-엔"을 기에 붙이는 것은 기가 2가 모이어티임을 나타내며, 예를 들어 알킬렌은 알킬의 2가 모이어티이고, 알케닐렌은 알케닐의 2가 모이어티이고, 알킬닐렌은 알킬의 2가 모이어티이고, 헥테로알킬렌은 헥테로알킬의 2가 모이어티이고, 헥테로알케닐렌은 헥테로알케닐의 2가 모이어티이고, 헥테로알킬닐렌은 헥테로알킬의 2가 모이어티이고, 카르보시클릴렌은 카르보시클릴의 2가 모이어티이고, 헥테로시클릴렌은 헥테로시클릴의 2가 모이어티이고, 아릴렌은 아릴의 2가 모이어티이고, 헥테로아릴렌은 헥테로아릴의 2가 모이어티이다.
- [0083] 달리 명백하게 제공되지 않는 한, 기는 임의로 치환된다. 용어 "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환된 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헥테로알킬, 헥테로알케닐, 헥테로알킬닐, 카르보시클릴, 헥테로시클릴, 아릴 및 헥테로아릴 기는 임의로 치환된다. "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환될 수 있는 기 (예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헥테로알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 헥테로알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헥테로알킬닐, "치환된" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헥테로시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴, 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헥테로아릴 기)를 지칭한다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 기 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용되는 치환기, 예를 들어 치환시 안정한 화합물, 예를 들어 자발적으로 변환 예컨대 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의한 것을 겪지 않는 화합물을 생성하는 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과와 위치가 치환되는 경우에 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기를 사용한 치환을 포함하는 것으로 고려되고, 안정한 화합물을 형성하는 본원에 기재된 치환기 중 임의의 것을 포함한다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 헥테로원자 예컨대 질소는 헥테로원자의 원자가를 충족시키고 안정한 모이어티를 형성하는 수소 치환기 및/또는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다. 본 발명은 본원에 기재된 예시적인 치환기에 의해 어떠한 방식으로든 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

- [0084] 예시적인 탄소 원자 치환기는 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃X⁺, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃,

$-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$,
 $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,
 $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$,
 $-P(R^{cc})_4$, $-P(OR^{cc})_4$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3^+X^-$, $-OP(OR^{cc})_2$, $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$, $-OP(R^{cc})_4$, $-OP(OR^{cc})_4$, $-B(R^{aa})_2$,
 $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알
케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하
나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐,
카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며;
여기서 X^- 는 반대이온이거나;

[0085] 또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 기 $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$,
 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ 또는 $=NOR^{cc}$ 로 대체되고;

[0086] 각 경우의 R^{aa} 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10}
알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터
선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기
서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴
및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0087] 각 경우의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$,
 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$,
 $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로
 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원
헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리
를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴,
헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며; 여기서 X^- 는 반
대이온이고;

[0088] 각 경우의 R^{cc} 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테
로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴
로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하
며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클
릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0089] 각 경우의 R^{dd} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$,
 $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$,
 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$,
 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$,
 $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$,

$-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R^{dd} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있으며; 여기서 X^- 는 반대이온이고;

[0090] 각 경우의 R^{ee} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴 및 3-10원 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0091] 각 경우의 R^{ff} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff} 기는 연결되어 3-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0092] 각 경우의 R^{gg} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6} 알킬)_2$, $-N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-N(C_{1-6} 알킬)_3 X^-$, $-NH(C_{1-6} 알킬)_2 X^-$, $-NH_2(C_{1-6} 알킬) X^-$, $-NH_3^+ X^-$, $-N(OC_{1-6} 알킬)(C_{1-6} 알킬)$, $-N(OH)(C_{1-6} 알킬)$, $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6} 알킬$, $-SS(C_{1-6} 알킬)$, $-C(=O)(C_{1-6} 알킬)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6} 알킬)$, $-OC(=O)(C_{1-6} 알킬)$, $-OCO_2(C_{1-6} 알킬)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6} 알킬)$, $-NHC(=O)(C_{1-6} 알킬)$, $-N(C_{1-6} 알킬)C(=O)(C_{1-6} 알킬)$, $-NHCO_2(C_{1-6} 알킬)$, $-NHC(=O)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6} 알킬)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6} 알킬)$, $-OC(=NH)(C_{1-6} 알킬)$, $-OC(=NH)OC_{1-6} 알킬$, $-C(=NH)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6} 알킬)$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6} 알킬)$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6} 알킬)$, $-SO_2N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-SO_2NH(C_{1-6} 알킬)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6} 알킬$, $-SO_2OC_{1-6} 알킬$, $-OSO_2C_{1-6} 알킬$, $-SOC_{1-6} 알킬$, $-Si(C_{1-6} 알킬)_3$, $-OSi(C_{1-6} 알킬)_3$, $-C(=S)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $C(=S)NH(C_{1-6} 알킬)$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6} 알킬)$, $-C(=S)SC_{1-6} 알킬$, $-SC(=S)SC_{1-6} 알킬$, $-P(=O)(OC_{1-6} 알킬)_2$, $-P(=O)(C_{1-6} 알킬)_2$, $-OP(=O)(C_{1-6} 알킬)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6} 알킬)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성하며; 여기서 X^- 는 반대이온이다.

[0093] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오린 (플루오로, $-F$), 염소 (클로로, $-Cl$), 브로민 (브로모, $-Br$), 또는 아이오딘 (아이오도, $-I$)을 지칭한다.

[0094] 용어 "히드록실" 또는 "히드록시"는 기 $-OH$ 를 지칭한다. 더 나아가, 용어 "치환된 히드록실" 또는 "치환된 히드록실"은 모 분자에 직접적으로 부착된 산소 원자가 수소 이외의 기로 치환된 히드록실 기를 지칭하고, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3 X^-$, $-OP(OR^{cc})_2$, $-OP(OR^{cc})_3 X^-$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-OP(=O)(N(R^{bb}))_2$ 로부터 선택된 기를 포함하며, 여기서 X^- , R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0095] 용어 "아미노"는 기 $-NH_2$ 를 지칭한다. 더 나아가, 용어 "치환된 아미노"는 일치환된 아미노, 이치환된 아미노 또는 삼치환된 아미노를 지칭한다. 특정 실시양태에서, "치환된 아미노"는 일치환된 아미노 또는 이치환된 아

미노 기이다.

[0096] 용어 "일치환된 아미노"는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 1개의 수소 및 수소 이외의 1개의 기로 치환된 아미노 기를 지칭하고, $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 및 $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 로부터 선택된 기를 포함하며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같으며, 여기서 기 $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ 의 R^{bb} 는 수소가 아니다.

[0097] 용어 "이치환된 아미노"는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 수소 이외의 2개의 기로 치환된 아미노 기를 지칭하고, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 및 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 로부터 선택된 기를 포함하며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같으며, 단 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자는 수소로 치환되지 않는다.

[0098] 용어 "삼치환된 아미노"는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 3개의 기로 치환된 아미노 기를 지칭하고, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3$ 및 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 로부터 선택된 기를 포함하며, 여기서 R^{bb} 및 X^- 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0099] 용어 "술포닐"은 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 및 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 로부터 선택된 기를 지칭하며, 여기서 R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0100] 용어 "술피닐"은 기 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 를 지칭하며, 여기서 R^{aa} 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0101] 용어 "아실"은 화학식 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$ 및 $-\text{C}(=\text{S})\text{S}(\text{R}^{\text{X1}})$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{OR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{SR}^{\text{X1}}$ 및 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$ 를 갖는 기를 지칭하며, 여기서 R^{X1} 은 수소; 할로젠; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 치환 또는 비치환된 아실 시클릭 또는 비-시클릭 치환 또는 비치환된 분지형 또는 비분지형 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭 치환 또는 비치환된 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 시클릭 또는 비-시클릭 치환 또는 비치환된 분지형 또는 비분지형 알킬; 시클릭 또는 비-시클릭 치환 또는 비치환된 분지형 또는 비분지형 알케닐; 치환 또는 비치환된 알킬닐; 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 모노- 또는 디-지방족아미노, 모노- 또는 디-헤테로지방족아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-헤테로알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 또는 모노- 또는 디-헤테로아릴아미노이거나; 또는 2개의 R^{X1} 기는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 예시적인 아실 기는 알데히드 ($-\text{CHO}$), 카르복실산 ($-\text{CO}_2\text{H}$), 케톤, 아실 할라이드, 에스테르, 아마이드, 이민, 카르보네이트, 카르바메이트 및 우레아를 포함한다. 아실 치환기는 안정한 모이어티 (예를 들어, 그의 각각이 추가로 치환될 수 있거나 또는 치환되지 않을 수 있는 지방족, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등)를 형성하는 본원에 기재된 치환기 중 임의의 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0102] 용어 "카르보닐"은 모 분자에 직접적으로 부착된 탄소가 sp^2 혼성화되고 산소, 질소 또는 황 원자로 치환된 기, 예를 들어 케톤 ($-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$), 카르복실산 ($-\text{CO}_2\text{H}$), 알데히드 ($-\text{CHO}$), 에스테르 ($-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$), 아마이드 ($-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$), 및 이민 ($-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$)으로부터 선택된 기를 지칭하며, 여기서 R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0103] 용어 "옥소"는 기 $=\text{O}$ 를 지칭하고, 용어 "티오옥소"는 기 $=\text{S}$ 를 지칭한다.

[0104] 질소 원자는 원자가가 허용하는 바에 따라 치환 또는 비치환될 수 있고, 1급, 2급, 3급 및 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않거나, 또는 N 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0105] 특정 실시양태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환기는 질소 보호기 (또한 본원에서 "아미노 보호기"로도 지칭됨)이다. 질소 보호기는 $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} 알킬 (예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴 기를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 본원에 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것들을 포함한다.

[0106] 예를 들어, 질소 보호기 예컨대 아미드 기 (예를 들어, $-C(=O)R^{aa}$)는 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피롤린아미드, 3-피리딜카르복스아미드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시아실아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드 및 o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0107] 질소 보호기 예컨대 카르바메이트 기 (예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)는 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오로에닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라히드로티오택산틸)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐틸)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복스아미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트 (BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나밀 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나밀 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-히드록시피페리딘 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술폰벤질 카르바메이트 (MsZ), 9-안트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술폰에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술폰)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스

포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사줄릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐(o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, t-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오키카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로펜틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카르바메이트, o-(N,N-디메틸카르복사미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복사미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-아이오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코틸 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트 및 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0108]

질소 보호기 예컨대 술폰아미드 기 (예를 들어, $-S(=O)_2R^{aa}$)는 p-톨루엔술폰아미드 (Ts), 벤젠술폰아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술폰아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술폰아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술폰아미드 (Pmc), 메탄술폰아미드 (Ms), β -트리메틸실릴에탄술폰아미드 (SES), 9-안트라센술폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술폰아미드 (DNMBS), 벤질술폰아미드, 트리플루오로메틸술폰아미드 및 페나실술폰아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 질소 보호기는 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔술폰아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사줄린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신이미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로헥탄 부가물 (STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-프롤린-3-일)아민, 4급 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베틸아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노 (Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보란산 유도체, N-[페닐(펜타아실크로뮴-또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스핀아미드 (Dpp), 디메틸티오포스핀아미드 (Mpt), 디페닐티오포스핀아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술펜아미드, o-니트로벤젠술펜아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술펜아미드, 펜타클로로벤젠술펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펜아미드, 트리페닐메틸술펜아미드 및 3-니트로피리딘술펜아미드 (Npys)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0109]

특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환기는 산소 보호기 (또한 본원에서 "히드록실 보호기"로도 지칭됨)이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 X^- , R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것들을 포함한다.

[0110]

예시적인 산소 보호기는 메틸, 메톡시메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡

시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 구아이어아콜 메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로 에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브 로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질 (Bn), p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노 벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수메틸, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리 (p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4''-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4''-트리스(레볼리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4''-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스 (4',4''-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐 -10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시도, 트리메틸실릴 (TMS), 트리메틸실릴 (TES), 트리이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸택실 실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMPs), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아 세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메 톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레 불리네이트), 4,4-(에틸렌디옥)펜타노에이트 (레볼리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로 토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 에틸 카르보네이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카르보 네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC), 2-(페닐술포닐) 에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트 리페닐포스포니오) 에틸 카르보네이트 (Peoc), 이소부틸 카르보네이트, 비닐 카르보네이트, 알릴 카르보네이트, t-부틸 카르보네이트 (BOC 또는 Boc), p-니트로페닐 카르보네이트, 벤질 카르보네이트, p-메톡시벤질 카르보네 이트, 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, o-니트로벤질 카르보네이트, p-니트로벤질 카르보네이트, S-벤질 티오카 르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오카르보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티 레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡 시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테 이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이 트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시아실) 벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미테이트, 알킬 N-페닐카르 바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술포네이트, 술포에이트, 메탄술포네이트 (메 실레이트), 벤질술포네이트 및 토실레이트 (Ts)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0111] 특정 실시양태에서, 황 원자 상에 존재하는 치환기는 황 보호기 (또한 "티올 보호기"로도 지칭됨)이다. 황 보 호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다. 황 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것들을 포함한다.

[0112] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자 중성을 유지하기 위해 양으로 하전된 기와 회합된 음으로 하전된 기이다. 음이온성 반대이온은 1가 (즉, 1개의 형식적 음전하 포함)일 수 있다. 음이온성 반대이온은 또한 다 가 (즉, 1개 초과와 형식적 음전하 포함), 예컨대 2가 또는 3가일 수 있다. 예시적인 반대이온은 할라이드 이 온 (예를 들어, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HCO_3^- , HSO_4^- , 술포네이트 이온 (예를 들어, 메탄술포

포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트, 에탄-1-술포산-2-술포네이트 등), 카르복실레이트 이온 (예를 들어, 아세테이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트, 글루코네이트 등), BF_4^- , PF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , $\text{B}[3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3]_4^-$, $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$, BPh_4^- , $\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$ 및 카르보란 음이온 (예를 들어, $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$ 또는 $(\text{HCB}_{11}\text{Me}_5\text{Br}_6)^-$)을 포함한다. 다가일 수 있는 예시적인 반대이온은 CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$, SO_4^{2-} , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, 카르복실레이트 음이온 (예를 들어, 타르트레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 글루타레이트, 아디페이트, 피멜레이트, 수베레이트, 아젤레이트, 세바케이트, 살리실레이트, 프탈레이트, 아스파르테이트, 글루타메이트 등), 및 카르보란을 포함한다.

[0113] 본원에 사용된 바와 같이, "이탈기" (LG)는 불균일 결합 절단에서 한 쌍의 전자와 함께 이탈하는 분자 단편을 지칭하는 관련 기술분야에서 이해되는 용어이며, 여기서 분자 단편은 음이온 또는 중성 분자이다. 본원에 사용된 바와 같이, 이탈기는 친핵체에 의해 대체될 수 있는 원자 또는 기일 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)]을 참조한다. 예시적인 이탈기는 할로 (예를 들어, 클로로, 브로모, 아이오도) 및 활성화된 치환된 히드록실 기 (예를 들어, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 및 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같음)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0114] 본원에 사용된 어구 "적어도 1개의 경우"의 사용은 1, 2, 3, 4개, 또는 그 초과를 지칭하지만, 또한 예를 들어 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 2 내지 4, 2 내지 3, 또는 3 내지 4개의 경우를 포함한 범위를 포괄한다.

[0115] "비-수소 기"는 수소가 아닌 특정한 가변기에 대해 정의된 임의의 기를 지칭한다.

[0116] "비-수소 원자"는 수소 이외의 임의의 원자를 지칭한다.

[0117] 이들 및 다른 예시적인 치환기는 상세한 설명, 실시예 및 청구범위에 보다 더 상세하게 기재된다. 본 발명은 치환기의 상기 예시적인 목록에 의해 어떠한 방식으로든 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0118] 다른 정의

[0119] 하기 정의는 본 출원 전반에 걸쳐 사용된 보다 일반적인 용어이다.

[0120] 본원에 사용된 용어 "염"은 임의의 및 모든 염을 지칭하고, 제약상 허용되는 염을 포괄한다.

[0121] 용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 이들 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 버지(Berge) 등은 본원에 참조로 포함된 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 제약상 허용되는 염을 상세하게 기재한다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 형성되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 방법 예컨대 이온 교환을 사용함으로써 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포에이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포에이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트

염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄, 및 $N^+(C_{1-4} \text{ 알킬})_4^-$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은, 적절한 경우에, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 반대이온 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0122] 용어 "용매화물"은 통상적으로 가용매분해 반응에 의해 용매와 회합된 화합물 또는 그의 염의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 디에틸 에테르 등을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은, 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화될 수 있다. 적합한 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물을 포함하고, 추가로 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물 둘 다를 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0123] 용어 "수화물"은 물과 회합된 화합물을 지칭한다. 전형적으로, 화합물의 수화물에 함유된 물 분자의 수는 수화물 내 화합물 분자의 수에 대한 명확한 비로 존재한다. 따라서, 화합물의 수화물은, 예를 들어 화학식 $R \cdot x H_2O$ 에 의해 제시될 수 있으며, 여기서 R은 화합물이고, x는 0 초과 1 이하의 수이다. 주어진 화합물은, 예를 들어 1수화물 (x는 1), 저급 수화물 (x는 0 초과 1 미만의 수, 예를 들어 반수화물 ($R \cdot 0.5 H_2O$)), 및 다중수화물 (x는 1초과의 수, 예를 들어 2수화물 ($R \cdot 2 H_2O$) 및 6수화물 ($R \cdot 6 H_2O$))을 포함한 1종 초과 유형의 수화물을 형성할 수 있다.

[0124] 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체적"은 수소 원자의 적어도 1회의 형식적 이동 및 원자가에서의 적어도 1회의 변화 (예를 들어, 단일 결합에서 이중 결합으로, 삼중 결합에서 단일 결합으로, 또는 그 반대의 경우)로부터 생성된 2종 이상의 상호전환성 화합물을 지칭한다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성질체화 (즉, 호변이성질체 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의해 촉매된다. 예시적인 호변이성질체화는 케토에서 엔올로, 아미드에서 이미드로, 락탐에서 락티모로, 엔아민에서 이민으로, 및 엔아민에서 (상이한 엔아민)으로의 호변이성질체화를 포함한다.

[0125] 또한, 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합의 성질 또는 순서, 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 지칭되는 것으로 이해되어야 한다. 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다.

[0126] 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 것들은 "거울상이성질체"로 지칭된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어, 4개의 상이한 기에 결합된 경우에, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배위를 특징으로 할 수 있고, 칸(Cahn) 및 프렐로그(Prellog)의 R- 및 S-순서 규칙에 의해, 또는 분자가 편광면을 회전시키는 방식에 의해 기재되고, 우선성 또는 좌선성으로서 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 지정된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동등한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.

[0127] 용어 "다형체"는 화합물 (또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물)의 결정질 형태를 지칭한다. 모든 다형체는 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정질 형태는 통상적으로 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 다른 인자는 1종의 결정 형태를 우세하게 할 수 있다. 화합물의 다양한 다형체는 상이한 조건 하의 결정화에 의해 제조될 수 있다.

[0128] 용어 "전구약물"은 절단가능한 기를 갖고, 가용매분해에 의해 또는 생리학적 조건 하에 생체내에서 제약 활성인 본원에 기재된 화합물이 되는 화합물을 지칭한다. 이러한 예는 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬모르폴린 에스테르 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 화합물의 다른 유도체는 그의 산 및 산 유도체 형태 둘 다에서 활성을 갖지만, 산 감수성 형태에서 종종 포유동물 유기체 내의 용해도, 조직 상용성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (예를 들어, 문헌 [Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985] 참조). 전구약물은 관련 기술분야의 진료의에게 널리 공지된 산 유도체, 예컨대, 예를 들어, 모 산과 적합한 알콜의 반응에 의해 제조된 에스테르, 또는 모 산 화합물과 치환 또는 비치환된 아민의 반응에

의해 제조된 아미드, 또는 산 무수물, 또는 혼합 무수물을 포함한다. 본원에 기재된 화합물 상에 달린 산성 기로부터 유래된 단순 지방족 또는 방향족 에스테르, 아미드 및 무수물은 특정한 전구약물이다. 일부 경우에 이중 에스테르 유형 전구약물, 예컨대 (아실옥시)알킬 에스테르 또는 ((알콕시카르보닐)옥시)알킬에스테르를 제조하는 것이 바람직하다. 본원에 기재된 화합물의 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 아릴, C₇-C₁₂ 치환된 아릴 및 C₇-C₁₂ 아릴알킬 에스테르가 바람직할 수 있다.

[0129] 용어 "조성물" 및 "제제"는 상호교환가능하게 사용된다.

[0130] 용어 "유전자"는 코딩 서열 앞의 조절 서열 (5' 비-코딩 서열) 및 뒤의 조절 서열 (3' 비-코딩 서열)을 포함하는, 특정 단백질을 발현하는 핵산 단편을 지칭한다. "천연 유전자"는 그 자체의 조절 서열을 갖는 자연에서 발견되는 유전자를 지칭한다. "키메라 유전자" 또는 "키메라 구축물"은 자연에서 함께 발견되지 않는 조절 및 코딩 서열을 포함하는 천연 유전자가 아닌 임의의 유전자 또는 구축물을 지칭한다. 따라서, 키메라 유전자 또는 키메라 구축물은 상이한 공급원으로부터 유래된 조절 서열 및 코딩 서열, 또는 동일한 공급원으로부터 유래되지만 자연에서 발견되는 것과 상이한 방식으로 배열된 조절 서열 및 코딩 서열을 포함할 수 있다. "내인성 유전자"는 유기체의 게놈에서 그의 천연 위치에서의 천연 유전자를 지칭한다. "외래" 유전자는 통상적으로는 숙주 유기체에서 발견되지 않지만, 유전자 전달에 의해 숙주 유기체 내로 도입된 유전자를 지칭한다. 외래 유전자는 비-천연 유기체 내로 삽입된 천연 유전자, 또는 키메라 유전자를 포함할 수 있다. "트랜스진"은 형질전환 절차에 의해 게놈 내로 도입된 유전자이다.

[0131] 용어 "히스톤"은 DNA를 뉴클레오솜으로 불리는 구조 단위로 패키징하고 정렬하는, 진핵 세포 핵에서 발견되는 고도 알칼리성 단백질을 지칭한다. 이들은 DNA가 감기는 스펀로서 작용하는, 염색질의 주요 단백질 성분이고, 유전자 조절에서 역할을 한다. 특정 실시양태에서, 히스톤은 히스톤 H1 (예를 들어, 히스톤 H1F, 히스톤 H1H1)이다. 특정 실시양태에서, 히스톤은 히스톤 H2A (예를 들어, 히스톤 H2AF, 히스톤 H2A1, 히스톤 H2A2)이다. 특정 실시양태에서, 히스톤은 히스톤 H2B (예를 들어, 히스톤 H2BF, 히스톤 H2B1, 히스톤 H2B2)이다. 특정 실시양태에서, 히스톤은 히스톤 H3 (예를 들어, 히스톤 H3A1, 히스톤 H3A2, 히스톤 H3A3)이다. 특정 실시양태에서, 히스톤은 히스톤 H4 (예를 들어, 히스톤 H41, 히스톤 H44)이다.

[0132] 용어 "브로모도메인"은 아세틸화 리신 잔기 예컨대 히스톤의 N-말단 꼬리 상의 것들을 인식하는 단백질 도메인을 지칭한다. 특정 실시양태에서, BET 단백질의 브로모도메인은 약 110개 아미노산을 포함하고, 염색질과 상호작용하는 다양한 루프 영역에 의해 연결된 4개 알파 나선의 왼손-방향 다발을 포함하는 보존된 폴드를 공유한다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인은 ASH1L (진뱅크(GenBank) ID: gi|8922081), ATAD2 (진뱅크 ID: gi|24497618), BAZ2B (진뱅크 ID: gi|7304923), BRD1 (진뱅크 ID: gi|11321642), BRD2(1) (진뱅크 ID: gi|4826806), BRD2(2) (진뱅크 ID: gi|4826806), BRD3(1) (진뱅크 ID: gi|11067749), BRD3(2) (진뱅크 ID: gi|11067749), BRD4(1) (진뱅크 ID: gi|19718731), BRD4(2) (진뱅크 ID: gi|19718731), BRD9 (진뱅크 ID: gi|57770383), BRDT(1) (진뱅크 ID: gi|46399198), BRPF1 (진뱅크 ID: gi|51173720), CECR2 (진뱅크 ID: gi|148612882), CREBBP (진뱅크 ID: gi|4758056), EP300 (진뱅크 ID: gi|50345997), FALZ (진뱅크 ID: gi|38788274), GCN5L2 (진뱅크 ID: gi|10835101), KIAA1240 (진뱅크 ID: gi|51460532), LOC93349 (진뱅크 ID: gi|134133279), PB1(1) (진뱅크 ID: gi|30794372), PB1(2) (진뱅크 ID: gi|30794372), PB1(3) (진뱅크 ID: gi|30794372), PB1(5) (진뱅크 ID: gi|30794372), PB1(6) (진뱅크 ID: gi|30794372), PCAF (진뱅크 ID: gi|40805843), PHIP(2) (진뱅크 ID: gi|34996489), SMARCA2 (진뱅크 ID: gi|48255900), SMARCA4 (진뱅크 ID: gi|21071056), SP140 (진뱅크 ID: gi|52487219), TAF1(1) (진뱅크 ID: gi|20357585), TAF1(2) (진뱅크 ID: gi|20357585), TAF1L(1) (진뱅크 ID: gi|24429572), TAF1L(2) (진뱅크 ID: gi|24429572), TIF1 (진뱅크 ID: gi|14971415), TRIM28 (진뱅크 ID: gi|5032179), 또는 WDR9(2) (진뱅크 ID: gi|16445436)이다.

[0133] 용어 "브로모도메인-함유 단백질" 또는 "브로모도메인 단백질"은 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤) 상의, 예컨대 히스톤의 꼬리 상의 아세틸화 리신 잔기의 아세틸-리신의 분자 인식을 매개할 수 있는 관능성 브로모도메인을 위해 충분한 최소 아미노산 서열을 보유하는 야생형 또는 돌연변이체, 천연 또는 합성, 말단절단된 또는 완전한 단백질 또는 그의 변이체를 지칭한다. 브로모도메인-함유 단백질은, 예를 들어 브로모도메인 및 목적하는 관능성을 갖는 추가의 부분 (예를 들어, 리포터 부분)을 포함하는 융합 단백질을 포함한다.

[0134] "키나제"는 고에너지 공여자 분자 예컨대 ATP로부터 특정 기질로 포스페이트 기를 전달하는 (인산화로 지칭됨) 효소의 유형이다. 키나제는 포스포트랜스퍼라제의 더 큰 패밀리의 일부이다. 가장 큰 키나제 군 중 하나는 특정 단백질의 활성화에 대해 작용하고 이를 변형시키는 단백질 키나제이다. 키나제는 세포에서 신호를 전송하고 복잡한 과정을 제어하는 데 광범위하게 사용된다. 다양한 다른 키나제는 소분자 예컨대 지질, 탄수화물, 아미

노산 및 뉴클레오티드에 대해, 신호전달을 위해 또는 대사 경로를 위한 이들의 프라이밍을 위해 작용한다. 키나제는 종종 이들의 기질의 명칭을 따서 명명된다. 500종 초과와 상이한 단백질 키나제가 인간에서 확인되었다. 이들 예시적인 인간 단백질 키나제는 AAK1, ABL, ACK, ACTR2, ACTR2B, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK1, ALK2, ALK4, ALK7, AMPKa1, AMPKa2, ANKRD3, ANPa, ANPb, ARAF, ARAFps, ARG, AurA, AurAps1, AurAps2, AurB, AurBps1, AurC, AXL, BARK1, BARK2, BIKE, BLK, BMPR1A, BMPR1Aps1, BMPR1Aps2, BMPR1B, BMPR2, BMX, BRAF, BRAFps, BRK, BRSK1, BRSK2, BTK, BUB1, BUBR1, CaMK1a, CaMK1b, CaMK1d, CaMK1g, CaMK2a, CaMK2b, CaMK2d, CaMK2g, CaMK4, CaMKK1, CaMKK2, caMLCK, CASK, CCK4, CCRK, CDC2, CDC7, CDK10, CDK11, CDK2, CDK3, CDK4, CDK4ps, CDK5, CDK5ps, CDK6, CDK7, CDK7ps, CDK8, CDK8ps, CDK9, CDKL1, CDKL2, CDKL3, CDKL4, CDKL5, CGDps, CHED, CHK1, CHK2, CHK2ps1, CHK2ps2, CK1a, CK1a2, CK1aps1, CK1aps2, CK1aps3, CK1d, CK1e, CK1g1, CK1g2, CK1g2ps, CK1g3, CK2a1, CK2a1-rs, CK2a2, CLIK1, CLIK1L, CLK1, CLK2, CLK2ps, CLK3, CLK3ps, CLK4, COT, CRIK, CRK7, CSK, CTK, CYGD, CYGF, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DCAMKL1, DCAMKL2, DCAMKL3, DDR1, DDR2, DLK, DMPK1, DMPK2, DRAK1, DRAK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, DYRK4, EGFR, EphA1, EphA10, EphA2, EphA3, EphA4, EphA5, EphA6, EphA7, EphA8, EphB1, EphB2, EphB3, EphB4, EphB6, Erk1, Erk2, Erk3, Erk3ps1, Erk3ps2, Erk3ps3, Erk3ps4, Erk4, Erk5, Erk7, FAK, FER, FERps, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1, FLT1ps, FLT3, FLT4, FMS, FRK, Fused, FYN, GAK, GCK, GCN2, GCN22, GPRK4, GPRK5, GPRK6, GPRK6ps, GPRK7, GSK3A, GSK3B, Haspin, HCK, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4, HH498, HIPK1, HIPK2, HIPK3, HIPK4, HPK1, HRI, HRIps, HSER, HUNK, ICK, IGF1R, IKKa, IKKb, IKKe, ILK, INSR, IRAK1, IRAK2, IRAK3, IRAK4, IRE1, IRE2, IRR, ITK, JAK1, JAK12, JAK2, JAK22, JAK3, JAK32, JNK1, JNK2, JNK3, KDR, KHS1, KHS2, KIS, KIT, KSGCps, KSR1, KSR2, LATS1, LATS2, LCK, LIMK1, LIMK2, LIMK2ps, LKB1, LMR1, LMR2, LMR3, LOK, LRRK1, LRRK2, LTK, LYN, LZK, MAK, MAP2K1, MAP2K1ps, MAP2K2, MAP2K2ps, MAP2K3, MAP2K4, MAP2K5, MAP2K6, MAP2K7, MAP3K1, MAP3K2, MAP3K3, MAP3K4, MAP3K5, MAP3K6, MAP3K7, MAP3K8, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MAPKAPK5, MAPKAPKps1, MARK1, MARK2, MARK3, MARK4, MARKps01, MARKps02, MARKps03, MARKps04, MARKps05, MARKps07, MARKps08, MARKps09, MARKps10, MARKps11, MARKps12, MARKps13, MARKps15, MARKps16, MARKps17, MARKps18, MARKps19, MARKps20, MARKps21, MARKps22, MARKps23, MARKps24, MARKps25, MARKps26, MARKps27, MARKps28, MARKps29, MARKps30, MAST1, MAST2, MAST3, MAST4, MASTL, MELK, MER, MET, MISR2, MLK1, MLK2, MLK3, MLK4, MLKL, MNK1, MNK1ps, MNK2, MOK, MOS, MPSK1, MPSK1ps, MRCKa, MRCKb, MRCKps, MSK1, MSK12, MSK2, MSK22, MSSK1, MST1, MST2, MST3, MST3ps, MST4, MUSK, MYO3A, MYO3B, MYT1, NDR1, NDR2, NEK1, NEK10, NEK11, NEK2, NEK2ps1, NEK2ps2, NEK2ps3, NEK3, NEK4, NEK4ps, NEK5, NEK6, NEK7, NEK8, NEK9, NIK, NIM1, NLK, NRBP1, NRBP2, NuaK1, NuaK2, Obscn, Obscn2, OSR1, p38a, p38b, p38d, p38g, p70S6K, p70S6Kb, p70S6Kps1, p70S6Kps2, PAK1, PAK2, PAK2ps, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PASK, PBK, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, PDGFra, PDGFRb, PDK1, PEK, PFTAIRE1, PFTAIRE2, PHKg1, PHKg1ps1, PHKg1ps2, PHKg1ps3, PHKg2, PIK3R4, PIM1, PIM2, PIM3, PINK1, PITSLRE, PKACa, PKACb, PKACg, PKCa, PKCb, PKCd, PKCe, PKCg, PKCh, PKCi, PKCips, PKCt, PKCz, PKD1, PKD2, PKD3, PKG1, PKG2, PKN1, PKN2, PKN3, PKR, PLK1, PLK1ps1, PLK1ps2, PLK2, PLK3, PLK4, PRKX, PRKXps, PRKY, PRP4, PRP4ps, PRPK, PSKH1, PSKH1ps, PSKH2, PYK2, QIK, QSK, RAF1, RAF1ps, RET, RHOK, RIPK1, RIPK2, RIPK3, RNaseL, ROCK1, ROCK2, RON, ROR1, ROR2, ROS, RSK1, RSK12, RSK2, RSK22, RSK3, RSK32, RSK4, RSK42, RSKL1, RSKL2, RYK, RYKps, SAKps, SBK, SCYL1, SCYL2, SCYL2ps, SCYL3, SGK, Sgk050ps, Sgk069, Sgk071, Sgk085, Sgk110, Sgk196, SGK2, Sgk223, Sgk269, Sgk288, SGK3, Sgk307, Sgk384ps, Sgk396, Sgk424, Sgk493, Sgk494, Sgk495, Sgk496, SIK, skMLCK, SLK, Slob, smMLCK, SNRK, SPEG, SPEG2, SRC, SRM, SRPK1, SRPK2, SRPK2ps, SSTK, STK33, STK33ps, STLK3, STLK5, STLK6, STLK6ps1, STLK6-rs, SuRTK106, SYK, TAK1, TAO1, TAO2, TAO3, TBCK, TBK1, TEC, TESK1, TESK2, TGFbR1, TGFbR2, TIE1, TIE2, TLK1, TLK1ps, TLK2, TLK2ps1, TLK2ps2, TNK1, Trad, Trb1, Trb2, Trb3, Trio, TRKA, TRKB, TRKC, TSSK1, TSSK2, TSSK3, TSSK4, TSSKps1, TSSKps2, TTBK1, TTBK2, TTK, TTN, TXK, TYK2, TYK22, TYRO3, TYRO3ps, ULK1, ULK2, ULK3, ULK4, VACAMKL, VRK1, VRK2, VRK3, VRK3ps, Wee1, Wee1B, Wee1Bps, Wee1ps1, Wee1ps2, Wnk1, Wnk2, Wnk3, Wnk4, YANK1, YANK2, YANK3, YES, YESps, YSK1, ZAK, ZAP70, ZC1/HGK, ZC2/TNIK, ZC3/MINK, ZC4/NRK를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0135] 용어 "조성물" 및 "제제"는 상호교환가능하게 사용된다.

[0136] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 유아 또는 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년 성인, 중년 성인 또는 노년 성인)) 또는 비-인간 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 포유동물 (예를 들어, 영장류 (예를 들어, 시노물구스 원숭이 또는 레서스 원숭이), 상업적으로 관련된 포유동물 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 또는

개) 또는 조류 (예를 들어, 상업적으로 관련된 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위 또는 칠면조)이다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 어류, 파충류 또는 양서류이다. 비-인간 동물은 임의의 발달 단계에 있는 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비-인간 동물은 트랜스제닉 동물 또는 유전자 조작된 동물일 수 있다.

[0137] 용어 "질환", "장애" 및 "상태"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0138] 용어 "생물학적 샘플"은 조직 샘플 (예컨대 조직 절편 및 조직의 바늘 생검); 세포 샘플 (예를 들어, 세포학적 도말 (예컨대 Pap 또는 혈액 도말) 또는 미세절제에 의해 수득된 세포의 샘플); 전체 유기체의 샘플 (예컨대 효모 또는 박테리아의 샘플); 또는 세포 분획, 단편 또는 소기관 (예컨대 세포를 용해시키고 그의 성분을 원심분리 또는 다른 것에 의해 분리시킴으로써 수득된 것)을 포함하는 임의의 샘플을 지칭한다. 생물학적 샘플의 다른 예는 혈액, 혈청, 소변, 정액, 분변물, 뇌척수액, 간질액, 점액, 눈물, 땀, 고름, 생검 조직 (예를 들어, 수술적 생검 또는 바늘 생검에 의해 수득된 것), 유두 흡인물, 유액, 질액, 타액, 스왑 (예컨대, 협측 스왑), 또는 제1 생물학적 샘플로부터 유래된 생체분자를 함유하는 임의의 물질을 포함한다.

[0139] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 조성물을 대상체 내에 또는 대상체 상에 이식, 흡수, 섭취, 주사, 흡입 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.

[0140] 용어 "상태", "질환" 및 "장애"는 상호교환가능하게 사용된다.

[0141] 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 질환을 역전시키거나, 완화시키거나, 그의 발병을 지연시키거나, 또는 그의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 질환의 1종 이상의 징후 또는 증상이 발생하거나 관찰된 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 질환의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 병력을 고려하여 및/또는 병원체에 대한 노출을 고려하여) 증상의 발병 전에 감수성 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, 예를 들어 증상이 해소된 후에 치료를 계속하여 재발을 지연 또는 예방할 수 있다.

[0142] 본원에 기재된 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응, 즉, 상태의 치료를 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 것과 같이, 본원에 기재된 화합물의 유효량은 인자 예컨대 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료될 상태, 투여 방식, 및 대상체의 연령 및 건강에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포괄한다.

[0143] 본원에 기재된 화합물의 "치료 유효량"은 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전반적인 요법을 개선시키고/거나, 상태의 증상, 징후 또는 원인을 감소 또는 회피하고/거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 억제하는 데 효과적이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 본원에 기재된 질환을 치료하는 데 효과적이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 억제하고 본원에 기재된 질환을 치료하는 데 효과적이다.

[0144] 본원에 기재된 화합물의 "예방 유효량"은 상태 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 예방하거나 또는 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 작용제와 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전반적인 예방을 개선시키거나 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 억제하는 데 효과적이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 본원에 기재된 질환을 예방하는 데 효과적이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 억제하고 본원에 기재된 질환을 예방하는 데 효과적이다.

[0145] 용어 "상승작용적" 또는 "상승작용"은 함께 작용하는 2종 이상의 상이한 작용제가 단독으로 작용하는 작용제 중 임의의 것의 효과에 비해 증진된 결과를 생성하는 경우의 현상을 지칭한다. 예를 들어, "상승작용적" 효과는 2종의 화합물의 공-투여가 다른 것의 부재 하에 투여된 각각의 개별 화합물에 대해 관찰된 생물학적 효과에 비해 증진된 생물학적 효과를 생성하는 경우에 달성된다.

[0146] 용어 "억제", "억제하는", "억제하다" 또는 "억제제"는 비히클에 비해 세포에서 특정한 생물학적 과정의 활성 (예를 들어, 브로모도메인 및/또는 브로모도메인-함유 단백질의 활성)을 감소, 저속화, 중지 또는 방지하는 화합물의 능력을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 용어는 효소 활성, 예를 들어 (브로모도메인, 브로모도메인-함유 단백질 활성)의 수준이, 예를 들어 효소 활성의 기준선 수준일 수 있는 초기 수준보다 통계적으로 유의하게 더

낮은 수준으로 감소되는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 용어는 효소 활성, 예를 들어 (브로모도메인, 브로모도메인-함유 단백질) 활성의 수준이, 예를 들어 효소 활성의 기준선 수준일 수 있는 초기 수준의 75% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만, 0.1% 미만, 0.01% 미만, 0.001% 미만 또는 0.0001% 미만의 수준으로 감소되는 것을 지칭한다.

[0147] 화합물, 제약 조성물, 방법, 용도 또는 키트가 제1 단백질 또는 제1 염색질에 "선택적으로", "특이적으로" 또는 "경쟁적으로" 결합하는 것으로 지칭되는 경우에, 화합물, 제약 조성물, 방법, 용도 또는 키트는 제1 단백질 또는 제1 염색질과 상이한 제2 단백질 또는 제2 염색질에 결합하는 것보다 더 높은 결합 친화도 (예를 들어, 약 2배 이상, 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 30배 이상, 약 100배 이상, 약 1,000배 이상 또는 약 10,000배 이상)로 제1 단백질 또는 제1 염색질에 결합한다. 화합물, 제약 조성물, 방법, 용도 또는 키트가 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 "선택적으로", "특이적으로" 또는 "경쟁적으로" 조정 (예를 들어, 증가 또는 억제)하는 것으로 지칭되는 경우에, 화합물, 제약 조성물, 방법, 용도 또는 키트는 브로모도메인-함유 단백질과 상이한 적어도 1종의 단백질의 활성보다 더 큰 정도 (예를 들어, 약 2배 이상, 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 30배 이상, 약 100배 이상, 약 1,000배 이상 또는 약 10,000배 이상)로 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 조정한다.

[0148] 용어 "이상 활성"은 정상 활성에서 벗어나는 활성을 지칭한다. 용어 "증가된 활성"은 정상 활성보다 더 높은 활성을 지칭한다.

[0149] "증식성 질환"은 세포의 증식에 의한 비정상적 성장 또는 연장으로 인해 발생하는 질환을 지칭한다 (Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). 증식성 질환은 하기와 연관될 수 있다: 1) 정상적 정지 세포의 병리학적 증식; 2) 세포의 그의 정상적 위치로부터의 병리학적 이동 (예를 들어, 신생물성 세포의 전이); 3) 단백질분해 효소 예컨대 매트릭스 메탈로프로테이나제 (예를 들어, 콜라게나제, 젤라티나제 및 엘라스타제)의 병리학적 발현; 또는 4) 증식성 망막증 및 종양 전이에서와 같은 병리학적 혈관신생. 예시적인 증식성 질환은 암 (즉, "악성 신생물"), 양성 신생물, 혈관신생과 연관된 질환, 염증성 질환 및 자가면역 질환을 포함한다.

[0150] 용어 "혈관신생"은 새로운 혈관이 기존 혈관으로부터 형성되는 생리학적 과정을 지칭한다. 혈관신생은 중배엽 세포 전구체로부터의 내피 세포의 신생 형성인 혈관생성과는 구분된다. 발달 중인 배아에서의 제1 혈관은 혈관생성을 통해 형성되며, 그 후 혈관신생이 정상적 또는 비정상적 발달 동안 대부분의 혈관 성장을 담당한다. 혈관신생은 성장 및 발달에서, 뿐만 아니라 상처 치유에서 및 육아 조직의 형성에서 필수적인 과정이다. 그러나, 혈관신생은 또한 양성 상태에서 악성 상태로의 종양 전이에서 기본적인 단계이며, 암의 치료에서 혈관신생 억제제의 사용을 유도한다. 혈관신생은 혈관신생 단백질, 예컨대 성장 인자 (예를 들어, VEGF)에 의해 화학적으로 자극될 수 있다. "병리학적 혈관신생"은 질환으로 발전하고/거나 질환과 연관되는 비정상적 (예를 들어, 과도한 또는 불충분한) 혈관신생을 지칭한다.

[0151] 용어 "신생물" 및 "종양"은 상호교환가능하게 사용되고, 조직의 비정상적 덩어리를 지칭하며, 여기서 덩어리의 성장은 정상 조직의 성장을 능가하고 그와 조화되지 않는다. 신생물 또는 종양은 하기 특징에 따라 "양성" 또는 "악성"일 수 있다: 세포 분화의 정도 (형태 및 기능성 포함), 성장 속도, 국부 침습, 및 전이. "양성 신생물"은 일반적으로 잘 분화되고, 악성 신생물보다 특징적으로 더 느린 성장을 하고, 원래 부위에 국재화되어 남아있다. 또한, 양성 신생물은 원위 부위로 침윤, 침습 또는 전이하는 능력을 갖지 않는다. 예시적인 양성 신생물은 지방종, 연골종, 선종, 연성섬유종, 노인성 혈관종, 지루성 각화증, 흑색점 및 피지 증식증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 특정 "양성" 종양은 이후에 악성 신생물을 유발할 수 있으며, 이는 종양의 신생물성 세포의 하위집단에서 추가의 유전적 변화로부터 생성될 수 있고, 이들 종양은 "전암성 신생물"로 지칭된다. 예시적인 전암성 신생물은 기형종이다. 대조적으로, "악성 신생물"은 일반적으로 불량하게 분화 (역형성)되고, 특징적으로 진행성 침윤, 침습 및 주위 조직의 파괴를 동반하는 빠른 성장을 한다. 게다가, 악성 신생물은 일반적으로 원위 부위로 전이하는 능력을 갖는다. 용어 "전이", "전이성" 또는 "전이하다"는 원발성 또는 원래 종양에서 또 다른 기관 또는 조직으로의 암성 세포의 확산 또는 이동을 지칭하고, 전형적으로 속발성 (전이성) 종양이 위치하는 기관 또는 조직의 것이 아닌 원발성 또는 원래 종양의 조직 유형의 "속발성 종양" 또는 "속발성 세포 덩어리"의 존재에 의해 확인가능하다. 예를 들어, 골로 이동한 전립선암은 전이된 전립선암이라 불리고, 골 조직에서 성장하는 암성 전립선암 세포를 포함한다.

[0152] 용어 "암"은 악성 신생물을 지칭한다 (Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams &

Wilkins: Philadelphia, 1990). 예시적인 암은 청신경종; 선암종; 부신암; 항문암; 혈관육종 (예를 들어, 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종); 충수암; 양성 모노클로날 감마글로불린병증; 담도암 (예를 들어, 담관암종); 방광암; 유방암 (예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두상 암종, 유방암, 유방의 수질성 암종); 뇌암 (예를 들어, 수막종, 교모세포종, 신경교종 (예를 들어, 성상세포종, 핍지교종), 수모세포종); 기관지 암; 카르시노이드 종양; 자궁경부암 (예를 들어, 자궁경부 선암종); 용모막암종; 척삭종; 두개인두종; 결장직장암 (예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종); 결합 조직 암; 상피 암종; 상의세포종; 내피육종 (예를 들어, 카포시육종, 다발성 특발성 출혈성 육종); 자궁내막암 (예를 들어, 자궁암, 자궁 육종); 식도암 (예를 들어, 식도의 선암종, 바렛 선암종); 유잉 육종; 안구암 (예를 들어, 안내 흑색종, 망막모세포종); 가족성 과다호산구증가증; 담낭암; 위암 (예를 들어, 위 선암종); 위장 기질 종양 (GIST); 배세포 암; 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평세포 암종, 구강암 (예를 들어, 경구 편평 세포 암종), 인후암 (예를 들어, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암)); 조혈암 (예를 들어, 백혈병 예컨대 급성 림프구성 백혈병 (ALL) (예를 들어, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수구성 백혈병 (AML) (예를 들어, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병 (CML) (예를 들어, B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL) (예를 들어, B-세포 CLL, T-세포 CLL)); 림프종 예컨대 호지킨 림프종 (HL) (예를 들어, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL) (예를 들어, B-세포 NHL 예컨대 미만성 대세포 림프종 (DLCL) (예를 들어, 미만성 대 B-세포 림프종), 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 (CLL/SLL), 외투 세포 림프종 (MCL), 변연부 B-세포 림프종 (예를 들어, 점막-연관 림프성 조직 (MALT) 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종), 원발성 종격 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종 (즉, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증), 모발상 세포 백혈병 (HCL), 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종 및 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL 예컨대 전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종 (PTCL) (예를 들어, 피부 T-세포 림프종 (CTCL) (예를 들어, 균상 식육종, 세자리 증후군), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 림프절외 자연 킬러 T-세포 림프종, 장병증 유형 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종 및 역형성 대세포 림프종); 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 백혈병/림프종의 혼합; 및 다발성 골수종 (MM)), 중쇄 질환 (예를 들어, 알파쇄 질환, 감마쇄 질환, 뮤쇄 질환); 혈관모세포종; 하인두암; 염증성 근섬유모세포성 종양; 면역세포 아미로이드증; 신장암 (예를 들어, 신모세포종 일명 윌름스 종양, 신세포 암종); 간암 (예를 들어, 간세포성암 (HCC), 악성 간세포암); 폐암 (예를 들어, 기관지원성 암종, 소세포 폐암 (SCLC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종); 평활근육종 (LMS); 비만세포종 (예를 들어, 진신 비만세포종); 근육 암; 골수이형성 증후군 (MDS); 중피종; 골수증식성 장애 (MPD) (예를 들어, 진성 다혈구혈증 (PV), 본태성 혈소판증가증 (ET), 원인불명 골수 화생 (AMM) 일명 골수섬유증 (MF), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수구성 백혈병 (CML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 과다호산구성 증후군 (HES)); 신경모세포종; 신경섬유종 (예를 들어, 신경섬유종증 (NF) 제1형 또는 제2형, 슈반세포종증); 신경내분비 암 (예를 들어, 위장체장 신경내분비 종양 (GEP-NET), 카르시노이드 종양); 골육종 (예를 들어, 골암); 난소암 (예를 들어, 난선암종, 난소 배아성 암종, 난소 선암종); 유두상 선암종; 췌장암 (예를 들어, 췌장 선암종, 관내 유두상 점액성 신생물 (IPMN), 도세포 종양); 음경암 (예를 들어, 음경 및 음낭의 파제트병); 송과체종; 원시 신경외배엽 종양 (PNT); 형질 세포 신생물; 부신생물성 증후군; 상피내 신생물; 전립선암 (예를 들어, 전립선 선암종); 직장암; 횡문근육종; 타액선암; 피부암 (예를 들어, 편평 세포 암종 (SCC), 각화극세포종 (KA), 흑색종, 기저 세포 암종 (BCC)); 소장(small bowel)암 (예를 들어, 충수암); 연부 조직 육종 (예를 들어, 악성 섬유성 조직구종 (MFH), 지방육종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종); 피지선 암종; 소장(small intestine)암; 한선 암종; 활막종; 고환암 (예를 들어, 정상피종, 고환 배아성 암종); 갑상선암 (예를 들어, 갑상선의 유두상 암종, 유두상 갑상선 암종 (PTC), 수질성 갑상선암); 요도암; 질암; 및 외음부암 (예를 들어, 외음부의 파제트병)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0153]

용어 "염증성 질환"은 염증에 의해 유발되거나, 이로부터 발생하거나, 또는 이를 발생시키는 질환을 지칭한다. 용어 "염증성 질환"은 또한 비정상적 조직 손상 및/또는 세포 사멸을 일으키는 대식세포, 과립구 및/또는 T-림프구에 의한 과장된 반응을 유발하는 조절이상 염증 반응을 지칭할 수 있다. 염증성 질환은 급성 또는 만성 염증성 상태일 수 있고, 감염 또는 비-감염성 원인으로부터 발생할 수 있다. 염증성 질환은 아테롬성동맥경화증, 동맥경화증, 자가면역 장애, 다발성 경화증, 진신 홍반성 루푸스, 류마티스성 다발근육통 (PMR), 통풍성 관절염, 퇴행성 관절염, 건염, 윤활낭염, 건선, 낭성 섬유증, 관절골염, 류마티스 관절염, 염증성 관절염, 쇼그렌 증후군, 거대 세포 동맥염, 진행성 진신 경화증 (경피증), 강직성 척추염, 다발근염, 피부근염, 천포창, 유천포창, 당뇨병 (예를 들어, 제I형), 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 굿패스처병, 혼합 결합 조직 질환, 경화성 담관염, 염증성 장 질환, 크론병, 폐양성 결장염, 악성 빈혈, 염증성 피부병, 통상성 간질성 폐장염 (UIP), 석면증, 규폐증, 기관지확장증, 베릴륨중독증, 활석증, 진폐증, 사르코이드증, 박리성 간질성 폐

렴, 림프성 간질성 폐렴, 거대 세포 간질성 폐렴, 세포성 간질성 폐렴, 외인성 알레르기성 폐포염, 베게너 육아 종증 및 혈관염의 관련 형태 (즉두 동맥염 및 결절성 다발동맥염), 염증성 피부병, 지연형 과민 반응 (예를 들어, 덩굴 옷나무 피부염), 폐렴, 기도 염증, 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 뇌염, 즉시형 과민증 반응, 천식, 고초열, 알레르기, 급성 아나필락시스, 류마티스성 열, 사구체신염, 신우신염, 연조직염, 방광염, 만성 담낭염, 허혈 (허혈성 손상), 재관류 손상, 동종이식편 거부, 숙주-대-이식편 거부, 충수염, 동맥염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 융모양막염, 결막염, 누선염, 피부근염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장 결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 치은염, 회장염, 홍채염, 후두염, 척수염, 심근염, 신염, 제대염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 채장염, 이하선염, 심막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐장염, 직장염, 전립선염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 고환염, 편도염, 요도염, 방광염, 포도막염, 질염, 혈관염, 외음염, 외음부질염, 혈관염, 만성 기관지염, 골수염, 시신경염, 즉두 동맥염, 횡단성 척수염, 괴사성 근막염 및 괴사성 소장결장염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 안구 염증성 질환은 수술후 염증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0154] "자가면역 질환"은 신체에 정상적으로 존재하는 물질 및 조직에 대한 대상체의 신체의 부적절한 면역 반응으로부터 발생하는 질환을 지칭한다. 다시 말해서, 면역계는 신체의 일부 부분을 병원체로 오인하고 그 자신의 세포를 공격한다. 이는 특정 기관으로 제한되거나 (예를 들어, 자가면역 갑상선염에서) 또는 상이한 장소에서의 특정한 조직을 포함할 수 있다 (예를 들어, 폐 및 신장 둘 다에서 기저막에 영향을 미칠 수 있는 궤양성 질환). 자가면역 질환의 치료는 전형적으로 면역억제, 예를 들어 면역 반응을 감소시키는 의약으로 이루어진다. 예시적인 자가면역 질환은 사구체신염, 궤양성 증후군, 괴사 혈관염, 림프절염, 결절성 동맥주위염 노도사, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스, 관절염, 건선성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 궤양성 결장염, 전신 경화증, 피부근염/다발근염, 항-인지질 항체 증후군, 경피증, 심상성 천포창, ANCA-연관 혈관염 (예를 들어, 베게너 육아 종, 현미경적 다발혈관염), 포도막염, 쇼그렌 증후군, 크론병, 라이터 증후군, 강직성 척추염, 라임병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염 및 심근병증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0155] 용어 "신경계 질환"은 중추 신경계 (뇌, 뇌간 및 소뇌), 말초 신경계 (두개 신경 포함), 및 자율 신경계 (중추 및 말초 신경계 둘 다에 위치한 부분)에 관련된 질환을 포함하여, 신경계의 임의의 질환을 지칭한다. 신경변성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 타우병증 (전두측두엽 치매 포함), 및 헌팅턴병을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 신경 세포의 손실을 특징으로 하는 신경계 질환의 유형을 지칭한다. 신경계 질환의 예는 두통, 혼미 및 혼수, 치매, 발작, 수면 장애, 외상, 감염, 신생물, 신경-안과학, 운동 장애, 탈수초성 질환, 척수 장애, 및 말초 신경, 근육 및 신경근 접합부의 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 중독, 및 양극성 장애 및 정신분열증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 정신병이 또한 신경계 질환의 정의에 포함된다. 신경계 질환의 추가의 예는 후천성 간질양 실어증; 급성 파종성 뇌척수염; 부신백질이영양증; 뇌량의 무발생증; 실인증; 에카르디 증후군; 알렉산더병; 알파병; 교대 편마비; 알츠하이머병; 근위축성 측삭 경화증; 무뇌증; 안젤만 증후군; 혈관종증; 무산소증; 실어증; 실행증; 거미막 낭; 지주막염; 아놀드-키아리 기형; 동정맥 기형; 아스퍼거 증후군; 모세혈관확장성 운동실조; 주의력 결핍 과잉행동 장애; 자폐증; 자율신경성 기능장애; 요통; 배튼병; 베체트병; 벨 마비; 양성 본태성 안검연축; 초점성 양성; 근위축; 양성 두개내 고혈압; 빈스방거병; 안검연축; 블로흐 술츠베르거 증후군; 상완 신경총 손상; 뇌 농양; 뇌 손상; 뇌 종양 (다형성 교모세포종 포함); 척수 종양; 브라운-세카르 증후군; 카나반병; 손목 터널 증후군 (CTS); 작열통; 중추성 통증 증후군; 중심 뇌교 수초용해; 두부 장애; 뇌 동맥류; 뇌 동맥경화증; 뇌 위축; 뇌 거대증; 뇌성 마비; 샤르코-마리-투스병; 화학요법-유도된 신경병증 및 신경병증성 통증; 키아리 기형; 무도병; 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP); 만성 통증; 만성 부위 통증 증후군; 코핀 로우리 증후군; 지속성 식물 상태를 포함한 혼수; 선천성 안면 양측마비; 피질기저 변성; 두개 동맥염; 두개골유합증; 크로이츠펠트-야콥병; 누적 외상 장애; 쿠싱 증후군; 거대세포 봉입체 질환 (CIBD); 시토메갈로바이러스 감염; 춤추는 눈-춤추는 발 증후군; 댄디-워커 증후군; 도슨병; 드 모르시어 증후군; 데제린-클룸프케 마비; 치매; 피부근염; 당뇨병성 신경병증; 미만성 경화증; 자율 신경실조증; 쓰기장애; 난독증; 이상긴장증; 조기 영아 간질성 뇌병증; 빈 안장 증후군; 뇌염; 뇌탈출증; 뇌삼차신경 혈관종증; 간질; 에르브 마비; 본태성 진전; 파브리병; 파르 증후군; 기절; 가족성 경직성 마비; 열성 발작; 피서 증후군; 프리드라이히 운동실조; 전두측두엽 치매 및 다른 "타우병증"; 고서병; 게르스트만 증후군; 거대 세포 동맥염; 거대 세포 봉입체 질환; 구상 세포 백질이영양증; 길랑-바레 증후군; HTLV-1 연관 척수병증; 할러보르텐-스파츠병; 두부 손상; 두통; 편측안면 연축; 유전성 경직성 하반신마비; 유전성 다발신경염성 실조; 이성 대상 포진; 대상 포진; 히라야마 증후군; HIV-연관 치매 및 신경병증 (또한 AIDS의 신경계 징후 참조); 완전전뇌증; 헌팅턴병 및 다른 폴리글루타민 반복 질환; 무뇌수두증; 수두증; 고코르티솔증; 저산소증; 면역-매개 뇌척수염; 봉입체 근염; 색소실조증; 영아 피탄산 축적 질환; 영아 레프숨병; 영아 연축; 염증성 근병증; 두개

내 낭; 두개내 고혈압; 주버트 증후군; 켈스-세이어 증후군; 케네디병; 켈스번 증후군; 클리펠 파일 증후군; 크라베병; 쿠겔베르그-벨란더병; 쿠루병; 라포라병; 램버트-이튼 근무력 증후군; 란다우-클레프너 증후군; 외측 연수 (발렌버그) 증후군; 학습 불능; 라이병; 레녹스-가스토 증후군; 레쉬-니한 증후군; 백질이영양증; 루이 소체 치매; 활택뇌증; 잠금 증후군; 루게릭병 (일명 운동 뉴런 질환 또는 근위축성 측삭 경화증); 요추 디스크 질환; 라임병-신경계 후유증; 마차도-요셉병; 대뇌증; 거대뇌증; 멜커슨-로젠탈 증후군; 메니에르병; 수막염; 멘케스병; 이염성 백질이영양증; 소두증; 편두통; 밀러 피셔 증후군; 경도-졸증; 미토콘드리아 근병증; 피비우스 증후군; 단일사지 근위축; 운동 뉴런 질환; 모야모야병; 뮤코폴리사카라이드증; 다발경색 치매; 다초점성 운동 신경병증; 다발성 경화증 및 다른 탈수초성 장애; 체위성 저혈압을 갖는 다계통 위축; 근육 이영양증; 중증 근무력증; 수초탈락성 미만성 경화증; 영아의 근간대성 뇌병증; 근간대성경련; 근병증; 선천성 근긴장증; 기면증; 신경섬유증; 신경이완제 약성 증후군; AIDS의 신경계 징후; 루푸스의 신경계 후유증; 신경근긴장증; 신경 세로이드 리포푸신증; 뉴런 이동 장애; 니만-픽병; 오셀리번-맥레오드 증후군; 후두 신경통; 잠재성 척수 유합부 전 순서; 오타하라 증후군; 올리브뇌소뇌 위축; 안진전 근간대성경련; 시신경염; 기립성 저혈압; 과사용 증후군; 감각이상; 파킨슨병; 선천성 이상근긴장증; 부신생물성 질환; 발작성 공격; 패리 롬버그 증후군; 펠리제우스-메르츠바허병; 주기성 마비; 말초 신경병증; 통증성 신경병증 및 신경병증성 통증; 지속성 식물 상태; 전반적 발달 장애; 광 재채기 반사; 피탄산 축적 질환; 픽병; 신경 조임; 뇌하수체 종양; 다발근염; 공뇌증; 소아마비후 증후군; 포진후 신경통 (PHN); 감염후 뇌척수염; 체위성 저혈압; 프라더-윌리 증후군; 원발성 측삭 경화증; 프리온 질환; 진행성 편측안면 위축; 진행성 다초점성 백질뇌병증; 진행성 경화성 회백질위축증; 진행성 핵상 마비; 가성 뇌종양; 램세이-헌트 증후군 (제I형 및 제II형); 라스무센 뇌염; 반사 교감신경 이영양증 증후군; 레프숨병; 반복 운동 장애; 반복 스트레스 손상; 하지 불안 증후군; 레트로바이러스-연관 척수병증; 레트 증후군; 라이에 증후군; 세인트 비투스 댄스; 샌드호프병; 쉼더병; 분열뇌증; 중격-시신경 이형성증; 흔들린 아기 증후군; 대상포진; 샤이-드래거 증후군; 쇼그렌 증후군; 수면 무호흡; 소토 증후군; 경직; 이분 척추; 척수 손상; 척수 종양; 척수성 근육 위축; 강직-인간 증후군; 졸증; 스티지-웨버 증후군; 아급성 경화성 범뇌염; 지주막하 출혈; 피질하 동맥경화성 뇌병증; 시데남 무도병; 실신; 척수공동증; 지연성 이상운동증; 데이-삭스병; 측두 동맥염; 테더링 척수 증후군; 톨센병; 흉곽 출구 증후군; 동통성 틱; 토드 마비; 투렛 증후군; 일과성 허혈 발작; 전염성 해면상 뇌병증; 횡단성 척수염; 외상성 뇌 손상; 진전; 삼차 신경통; 열대성 경직성 하반신부전마비; 결절성 경화증; 혈관성 치매 (다발경색 치매); 측두 동맥염을 포함한 혈관염; 폰 히펠-린다우병 (VHL); 발렌버그 증후군; 베르드니히-호프만병; 웨스트 증후군; 편타증; 윌리엄스 증후군; 윌슨병; 및 젤베거 증후군을 포함한다.

[0156] 용어 "대사 장애"는 탄수화물, 지질, 단백질, 핵산 또는 그의 조합의 정상 대사에서의 변경을 포함하는 임의의 장애를 지칭한다. 대사 장애는 핵산, 단백질, 지질 및/또는 탄수화물의 대사에서 불균형을 초래하는, 대사 경로에서의 결핍 또는 과잉과 연관된다. 대사에 영향을 미치는 인자는 내분비 (호르몬) 제어 시스템 (예를 들어, 인슐린 경로, GLP-1, PYY 등을 포함한 장내분비 호르몬), 신경 제어 시스템 (예를 들어, 뇌에서의 GLP-1) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대사 장애의 예는 당뇨병 (예를 들어, 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병, 임신성 당뇨병), 고혈당증, 고인슐린혈증, 인슐린 저항성 및 비만을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

도면의 간단한 설명

[0157] 본 명세서의 일부를 구성하는 첨부 도면은 본 발명의 여러 실시양태를 예시하고, 설명과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다.

도 1a-1d. 2가 BET 패밀리의 브로모도메인 억제제의 합리적 설계. 도 1a는 프로토타입 BET 패밀리의 브로모도메인 억제제 JQ1의 구조 및 활성을 보여준다. 도 1b는 JQ1과 BRD4(1) (pdb 3MXF)의 결정 구조를 보여준다. JQ1은 그의 아세틸-리신 모방성 트리아졸 모이어티를 통해 BRD4(1)에 결합하고, 티오펜의 2 위치 및 디아제핀의 6 위치에서 화학적 변형에 적용가능한 용매 노출된 영역을 갖는다 (화살표에 의해 표시됨). 도 1c는 인간 BRD4의 1차 구조를 보여준다. 도메인 구조는 C6 및 C2 위치를 통해 연결된 이량체 JQ1 유사체가 분자내 및/또는 분자간 방식으로 2개의 브로모도메인을 가교시키는 잠재력을 예시한다. 도 1d는 이량체 JQ1 분자의 일반적 화학 구조 및 설계를 보여준다. 디아제핀의 6 위치 및 티오펜의 2 위치에서의 연결 부위가 표시된다.

도 2a-2b. 동종이량체 2가 억제제. 도 2a는 (6+6) 동종이량체가 생화학적 또는 세포 활성을 증가시키지 않았음을 보여준다. 도 2b는 (2+2) 동종이량체가 BRD4(1)에 대해 20배 개선된 억제 활성을 보여주었으나, 이것이 세포 활성으로 변환되지는 않았음을 보여준다. 알파스크린(AlphaScreen)TM 및 세포 데이터 포인트는 각각 적어도 2 또는 4회의 반복 $\pm$ SD를 나타낸다.

도 3a-3e. 이중이량체 2가 억제제 및 활성 최적화. 도 3a 및 3b는 (a) 링커 길이 및 (b) 입체화학 둘 다에서 변화를 갖는 이중이량체 2가 억제제의 일반적 화학 구조를 보여준다. 도 3c는 프로토타입 BRD4 억제제 JQ1 또는 I-BET151 (볼드체)에 비해 생화학적 (BRD4(1) FP, BRD4(1) 알파스크린™, BRDT(1) 알파스크린™) 및 세포 (MV4;11, NMC797) 검정에서의 이량체 화합물 활성 (IC₅₀)의 열-지도도를 보여준다. 모든 생화학적 및 세포 데이터는 각각 적어도 2 또는 4회의 반복을 나타낸다. 도 3d는 상이한 (6+2)-PEG1 부분입체이성질체 사이의 효력에서의 차이를 예시하는 IC₅₀ 곡선을 보여준다. 도 3e는 이중이량체 화합물의 효력이 브로모스캔(Bromoscan)에 의해 확인되고, 브로모도메인 1, 2, 탠덤 브로모도메인 구축물 및 전장 BRD4에 대해 증가된 활성을 보여주었음을 보여준다. 생화학적 및 세포 데이터 포인트는 각각 적어도 2 또는 4회의 반복 ± SD를 나타낸다.

도 4a-4d. 2가 억제제의 생화학적 및 물리화학적 특성. 도 4a는 크기-배제 크로마토그래피가 이중이량체 화합물 (6S+2S)-PEG1이 1:2 비로 첨가된 경우에 BRD4(1)을 이량체 상태로 완전히 이동시킨 반면, 과량의 (6R+2R)-PEG1 또는 JQ1은 단량체 피크를 이동시키는 데 실패한 것을 보여주었음을 보여준다. 도 4b는 (6S+2S)-PEG1이 1:2 비로 BRD4(1)에 결합하여 이량체화를 나타내는 반면, JQ1은 1:1 비로 결합하였음을 보여주는 등온 적정 열량측정법 데이터를 보여준다. 도 4c는 표시된 농도에서 2시간 동안 (6S+2S)-PEG1 또는 JQ1을 사용한 MV4;11 세포의 처리 후 BRD4, MYC 및 액틴에 대한 이뮤노블롯을 보여준다. 도 4d는 표시된 시점에서 10 nM의 (6S+2S)-PEG1을 사용한 MV4;11 세포의 처리 후 BRD4, MYC, HEXIM1 및 액틴에 대한 이뮤노블롯을 보여준다.

도 5a-5g. 이중-BET 브로모도메인 억제제의 동역학적 및 항종양 이점. 도 5a는 MT1의 화학 구조를 보여준다. 도 5b는 MT1의 BRD4(1) 생화학적 및 MV4;11 및 NMC797 세포 활성을 보여준다. 생화학적 및 세포 데이터 포인트는 각각 적어도 2 또는 4회의 반복 ± SD를 나타낸다. 도 5c는 MT1이 알파스크린™; 삼중 평균 ± SD; 디메틸 술폭시드 비히클에 대한 정규화에 의해 재조합 BRD4(1)의 이량체화를 유도하였음을 보여준다. 도 5d는 2개의 BRD4(2) 단량체에 결합된 MT1의 공-결정 구조를 보여준다. 도 5e는 MT1이 2개의 브로모도메인 단량체 사이에 결합된 소수성 포켓을 예시하는 공-결정 구조를 보여준다. 도 5f는 표시된 시간 동안 100 nM의 MT1로 치료된 MV4;11 세포로부터의 BRD4, PARP-절단, 절단된 카스파제 3, MYC, HEXIM1 및 액틴에 대한 이뮤노블롯을 보여준다. 도 5g는 아넥신-V 및 아이오딘화프로피듐 염색 및 유동 세포측정 분석에 의해 분석된, 24시간 동안 MT1, JQ1 또는 DMSO를 사용한 치료 후 퍼센트 초기 및 후기 아포토시스 및 건강 MV4;11 세포를 보여준다. 오차 막대는 3회의 생물학적 반복의 SD를 나타낸다.

도 6a-6b. (S)- 및 (R)-JQ1 및 I-BET151의 활성. 도 6a는 JQ1 및 I-BET151의 S 및 R 거울상이성질체의 화학적 표현을 보여준다. 도 6b는 JQ1 및 I-BET151의 S 및 R 거울상이성질체의 생화학적 및 세포 활성을 보여준다. 생화학적 및 세포 데이터 포인트는 각각 적어도 2 또는 4회의 반복 ± SD를 나타낸다.

도 7a-7b. (6+2)-PEG 유사체의 SAR. 도 7a는 상이한 링커 길이 (n)를 갖는 (6+2)-PEG 유사체의 화학적 표현을 보여준다. 도 7b는 분자량 (MW), 분배 계수의 로그 (cLogP), 총 극성 표면적 (tPSA), 및 생화학적 및 세포 효력을 포함한, (6+2)-PEG 유사체의 SAR 특성을 보여준다.

도 8a-8f. I-BET151 및 JQ1의 이중- 및 동종이량체의 SAR. 도 8a, 8c 및 8e는 상이한 링커 길이 (n)를 갖는 I-BET151 및 JQ1의 이중- 및 동종이량체의 화학적 표현을 보여준다. 도 8b, 8d 및 8f는 분자량 (MW), 분배 계수의 로그 (cLogP), 총 극성 표면적 (tPSA), 및 생화학적 및 세포 효력을 포함한, I-BET151 및 JQ1의 이중- 및 동종이량체의 SAR 특성을 보여준다.

도 9a-9b. 2가 억제제의 카세트 PK 특성. 도 9a 및 9b는 마우스 5-인-1 카세트 PK의 PK 파라미터를 보여준다. 5종의 화합물 (1 mg/kg)을 CD1 마우스 (n = 3)에게 정맥내로 투여하였다.

도 10a-10b. 2가 억제제의 개별 PK 특성. 도 10a는 마우스 단일 PK의 PK 파라미터를 보여준다. (6S+2S)-PEG0 (50 mg/kg)을 CD1 마우스 (n = 3)에게 복강내로 투여하였다. 도 10b는 마우스 단일 PK의 PK 파라미터를 보여준다. (6S+6S)-PEG7 (50 mg/kg)을 CD1 마우스 (n = 3)에게 복강내로 투여하였다.

도 11은 유동 세포측정법에 의해 JQ1에 비해 MT1의 아포토시스 이점을 보여준다. 아넥신-V 및 아이오딘화프로피듐 염색 및 유동 세포측정 분석에 의해 분석되고 미가공 컨투어 플롯으로서 제시된, 24시간 동안 MT1, JQ1 또는 DMSO를 사용한 처리 후 퍼센트 초기 및 후기 아포토시스 및 건강 MV4;11 세포. 여기서 및 도 5g에서 사용된 게이팅이 제시된다. 백분율은 3회의 생물학적 반복의 평균 ± SD로서 제시된다.

도 12는 BET 패밀리 브로모도메인에 대한 이중이량체 화합물의 증가된 효력을 보여준다.

도 13a-13e. 생체내 이중-BET 브로모도메인 억제제의 효능. 도 13a는 파종성 이중이식 모델에서 MV4;11 세포의

초기 백혈병성 세포 주사 후 제7일에서 제21일까지 44.2 $\mu\text{mol/kg}$ (n=8), 22.1 $\mu\text{mol/kg}$ (n=9)의 MT1, 44.2 $\mu\text{mol/kg}$ (n=8)의 JQ1 또는 비히클 (n=8)로 치료된 마우스의 관강내 방사휘도 (평균 $\pm$ SEM)를 보여준다. 도 13b는 (도 13a)의 마우스로부터의 플러싱된 골수 내의 m체리(mCherry)+ 백혈병성 세포 (평균 $\pm$ SEM)의 백분율을 보여준다. 도 13c는 치료 전 (제11일) 및 치료 후 (제45일)에 3개의 대표적인 케이스의 관강내 방사휘도의 이미지를 보여준다. MT1 (n = 11), JQ1 (n = 11) 또는 비히클 (n = 11)을 파종성 이종이식 모델에서 MV4;11 세포의 초기 백혈병성 세포 주사 후 제17-28일 및 제31-35일에 44.2 $\mu\text{mol/kg}$ 으로 1일 1회 투여하였다. 도 13d는 (도 13c)로부터의 MT1, JQ1 또는 비히클 치료된 마우스의 관강내 방사휘도 (평균 $\pm$ SEM)를 보여준다. 도 13e는 (도 13c)로부터의 MT1, JQ1 및 비히클-처리된 마우스에 대한 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 요약 플롯을 보여준다. ns = 유의하지 않음, *P = 0.01 내지 0.05, **P = 0.001 내지 0.01, ***P = 0.0001 내지 0.001, ****P <0.0001. (카플란-마이어: 만텔-콕스(Mantel-Cox) 검정. 모든 다른 비교: 독립표본 양측 웰치(Welch) t 검정, 다중 비교에 대한 보정 없음).

도 14는 이종이량체 2가 억제제 (6S+2S)-PEG1-에테르에 대한 생물학적 데이터를 보여준다.

도 15는 MT1이 인간 재조합 리간드 및 이온 수용체의 패널에 대해 제한된 활성을 나타내는 것을 보여준다. MT1 (1 μM)을 확립되고 광범위하게 이용되는 상업적 검정 (익스프레스프로파일(ExpressProfile); 세레프(CEREP), 프랑스 파리)을 사용하여 55종의 리간드 수용체, 이온 채널 및 수송 단백질의 패널에 대해 스크리닝하였다. 표시된 수용체, 이온 채널 및 수송 단백질의 효능제 (회색 막대) 및 길항제 (흑색 막대)에 대한 MT1의 경쟁적 결합이 도시된다. 중심 벤조디아제핀 수용체에 대한 디아제팜의 경쟁적 결합은 라벨 "벤조디아제핀 (중심)"에 의해 표시된다. 오차 막대는 평균으로부터 2회의 독립 측정의 범위를 나타낸다. 완전한 데이터는 도 20에 제공된다.

도 16은 BRD4(1) 이량체화 알파를 보여준다. 구별하여 태그부착된 (His 및 GST) BRD4(1) 구축물을 약물의 존재 하에 인큐베이션한 다음, 글루타티온 공여자 및 니켈 수용자 알파스크린™ 비드를 용액에 첨가하고, 발광을 모니터링하여 화합물 매개 이량체화를 결정하였다. 데이터 포인트는 삼중이고, 평균 $\pm$ SD를 나타낸다.

도 17a-17c. BRD4(2)와 MT1의 공-결정 구조. 도 17a는 MT1 주위의 비편향 전자 밀도 지도를 보여준다. 도 17b 및 17c는 JQ1/BRD4(1) (PDB: 3MXF, 회색)의 단일 결합 방식과 결정화된 2개의 BRD4(2) (황색) 단위의 각각의 결합 포켓 내의 MT1의 2개의 결합 방식 사이의 중첩을 보여준다.

도 18은 JQ1 및 MT1의 CETSA를 보여준다. 세포를 JQ1, MT1 또는 DMSO로 처리한 다음, 열 쇼크에 적용하여 단백질을 변성 및 응집시킨다. 세포를 용해시키고, 원심분리에 의해 정화하고, 상청액 중의 안정화된 단백질을 SDS-PAGE 및 이뮤노블롯팅에 의해 기술적 삼중으로 분석하였다.

도 19는 MT1의 내약성 및 독성을 보여준다. 파종성 백혈병의 이종이식 모델 (MV4;11)에서, 마우스를 표시된 일 동안 44 $\mu\text{mol/kg}$ 의 비히클 (n=11), JQ1 (n=11), 또는 MT1 (n=11)로 치료하였다. 마우스를 표시된 시점에 칭량하였다. 데이터 포인트는 평균 $\pm$ SD를 나타낸다.

도 20은 정제된 단백질 겔을 보여준다. 이 연구에 사용된 2 μg 의 각각의 재조합 단백질을 SDS-PAGE 겔 상에서 전개시킨 다음, 쿠마시 블루 염색으로 염색하였다. 화살표는 주요 목적하는 단백질 밴드를 표시한다.

도 21은 인간 재조합 리간드 및 이온 수용체의 패널에 대해 수행된 MT1 결합 연구의 요약을 보여준다 (익스프레스프로파일; 세레프, 프랑스 파리).

도 22는 데이터 수집 및 정밀화 통계 (분자 대체)를 보여준다.

도 23은 MT1의 제조를 위한 예시적인 합성 반응식을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0158]

본 개시내용은 브로모도메인 및/또는 브로모도메인-함유 단백질에 결합하는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및 (VI)을 갖는 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 JQ-1 또는 JQ-1의 유사체의 동종이량체이다 (예를 들어, 화학식 (I), (II) 및 (III)을 갖는 화합물). 특정 실시양태에서, 화합물은 I-BET151 또는 그의 유사체의 동종이량체이다 (예를 들어, 화학식 (VI)을 갖는 화합물). 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 JQ-1 또는 JQ-1-유사 단량체, 및 I-BET151 또는 I-BET151-유사 단량체를 포함하는 이종이량체이다 (예를 들어, 화학식 (IV) 및 (V)를 갖는 화합물). 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인 (예를 들어, 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인)에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기

재된 화합물은 브로모도메인의 포켓 내에 결합하고, 브로모도메인과 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸화 리신 잔기 사이의 상호작용을 방해할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 단일 단백질의 2개의 상이한 부위에 동시에 결합한다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 BRD4의 BD1 및 BD2에 동시에 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 BRD2의 BD1 및 BD2에 동시에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 BRD3의 BD1 및 BD2에 동시에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 BRDT의 BD1 및 BD2에 동시에 결합한다.

[0159] 본원에 기재된 화합물은 또한 브로모도메인 및/또는 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 조정 (예를 들어, 억제)할 수 있다. 또한, 브로모도메인-함유 단백질 (예를 들어, 전사 인자)의 활성을 조정 (예를 들어, 억제)하는 데 유용한 제약 조성물, 방법, 용도 및 키트가 본 개시내용에 제공된다.

[0160] 화합물, 제약 조성물, 방법, 용도 및 키트는 브로모도메인과 연관된 질환, 브로모도메인-함유 단백질과 연관된 질환, 브로모도메인의 활성 (예를 들어, 이상 활성)과 연관된 질환, 및 브로모도메인-함유 단백질의 활성 (예를 들어, 이상 활성)과 연관된 질환을 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있다. 본원에 기재된 화합물을 사용하여 예방 및/또는 치료될 수 있는 예시적인 질환은 증식성 질환 (예를 들어, 암, 양성 신생물, 병리학적 혈관신생, 염증성 질환, 및 자가면역 질환), 자가면역 질환, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 섬유화 질환, 신경계 질환, 대사 질환, 내분비 질환, 및 방사선 중독을 포함한다.

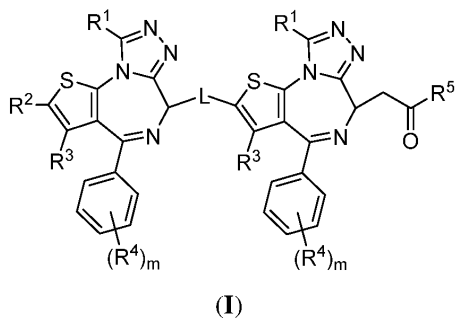
[0161] 화합물, 제약 조성물, 방법, 용도 및 키트는 또한 음성 피임, 및 바이러스 감염의 예방 및/또는 치료 (예를 들어, 바이러스의 복제의 억제에 의해, 바이러스의 사멸에 의해)에 유용할 수 있다.

[0162] 화합물

[0163] 한 측면에서, 본 발명은 브로모도메인 억제체로서 유용한 신규 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 JQ-1 또는 그의 유사체의 동종이량체이다 (예를 들어, 화학식 (I), (II) 및 (III)을 갖는 화합물). 특정 실시양태에서, 화합물은 I-BET151 또는 그의 유사체의 동종이량체이다 (예를 들어, 화학식 (VI)을 갖는 화합물). 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 JQ-1 또는 JQ-1-유사 단량체, 및 I-BET151 또는 I-BET151-유사 단량체를 포함하는 이종이량체이다 (예를 들어, 화학식 (IV) 및 (V)를 갖는 화합물). 본원에 제공된 화합물 중 임의의 것에 대해, 2개의 단량체를 연결하는 링커는 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 임의의 연결기일 수 있다. 링커는 치환 또는 비치환, 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 특정 실시양태에서, 링커는 알킬렌 링커이다. 특정 실시양태에서, 링커는 헤테로알킬렌 링커 (예를 들어, 폴리에테르 링커, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 링커)이다. 특정 실시양태에서, 링커는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알킬닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 및 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0164] 화학식 (I)을 갖는 화합물

[0165] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 화학식 (I)을 갖는 화합물은 JQ-1 또는 그의 유사체인 2개의 단량체로 구성된 동종이량체이다. 화학식 (I)을 갖는 화합물의 단량체는 단량체의 2- 및 6-위치를 통해 함께 연결된다 (본원에서 (2+6) 동종이량체로 지칭됨). 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)을 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물을 제공하며,



[0166]

[0167] 여기서:

[0168] L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐

렌, 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 및 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

[0169] 각 경우의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

[0170] 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

[0171] 각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

[0172] 각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;

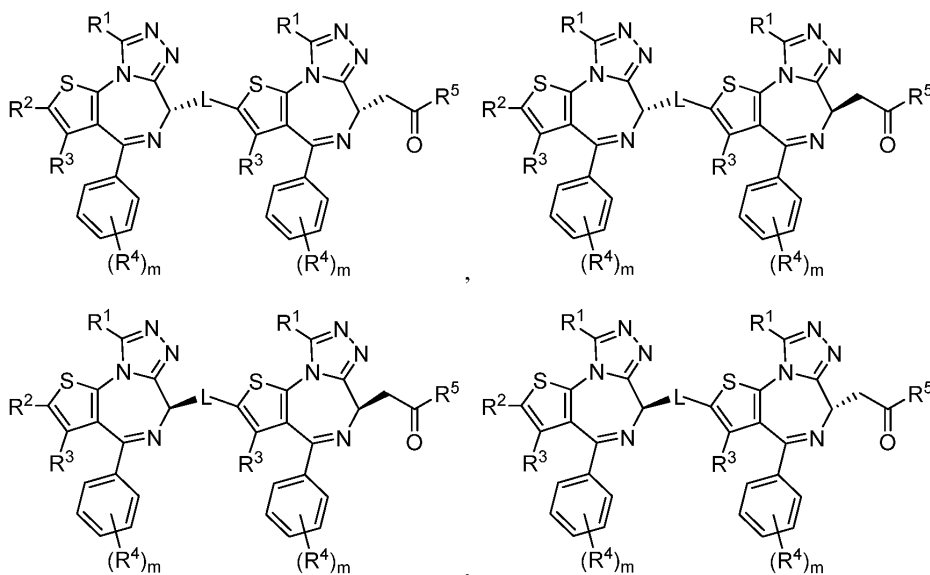
[0173] R^5 는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실, $-OR^{5a}$ 또는 $-N(R^{5b})_2$ 이고;

[0174] 각 경우의 R^{5a} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

[0175] 각 경우의 R^{5b} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{5b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

[0176] 각 경우의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

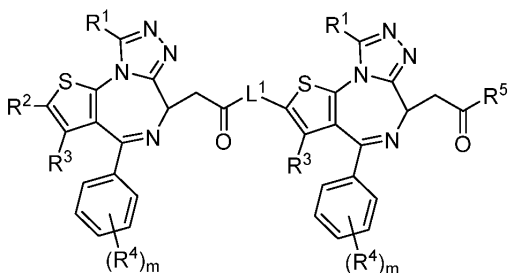
[0177] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)을 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0178]

[0179]

특정 실시양태에서, 화학식 (I)을 갖는 화합물은 화학식 (I-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,



(I-a)

[0180]

[0181]

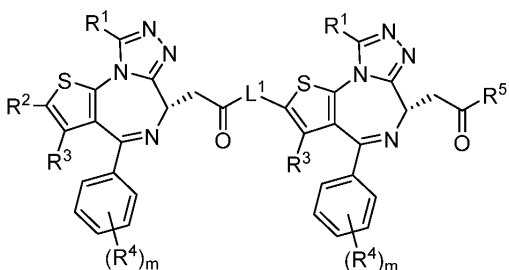
여기서:

[0182]

L¹은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-36개의 탄소 원자를 포함하는 링커이다.

[0183]

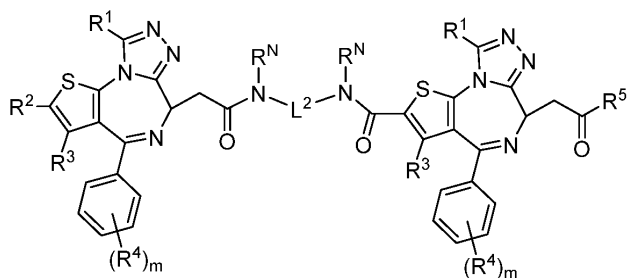
특정 실시양태에서, 화학식 (I-a)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0184]

[0185]

특정 실시양태에서, 화학식 (I)을 갖는 화합물은 화학식 (I-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,



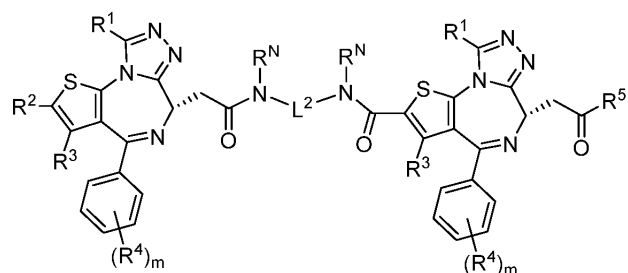
(I-b)

여기서:

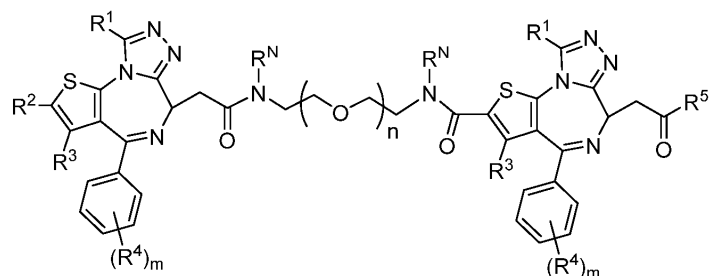
L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

각각의 R^N 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

특정 실시양태에서, 화학식 (I-b)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



특정 실시양태에서, 화학식 (I-b)를 갖는 화합물은 화학식 (I-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,

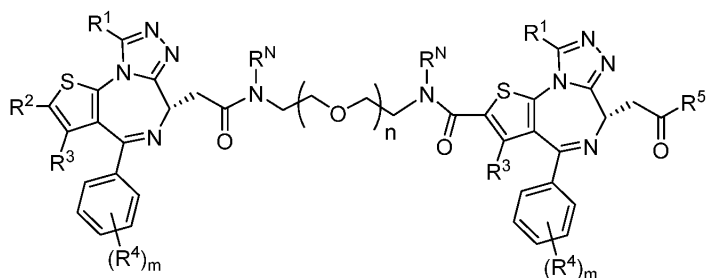


(I-c)

여기서:

n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

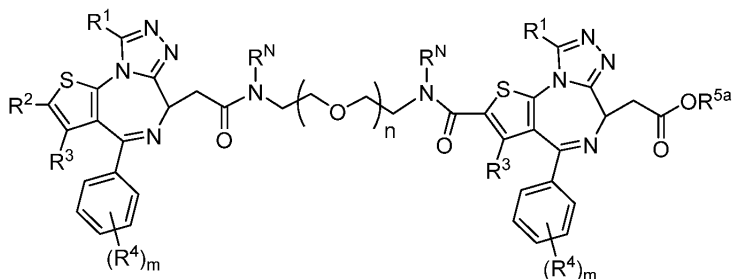
특정 실시양태에서, 화학식 (I-c)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0197]

[0198]

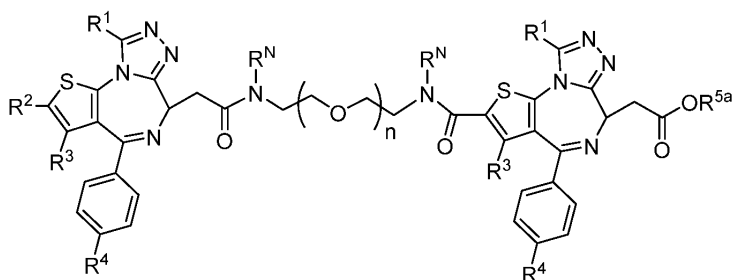
특정 실시양태에서, 화학식 (I-c)를 갖는 화합물은 화학식 (I-d)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0199]

[0200]

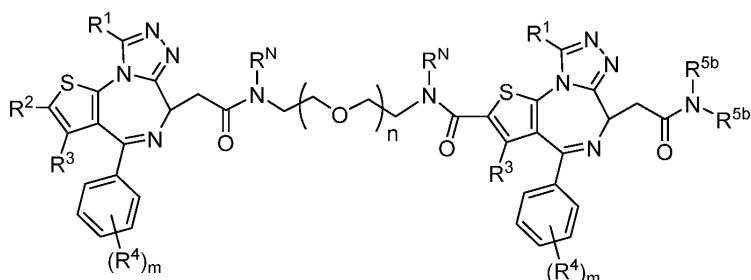
특정 실시양태에서, 화학식 (I-c)를 갖는 화합물은 화학식 (I-e)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0201]

[0202]

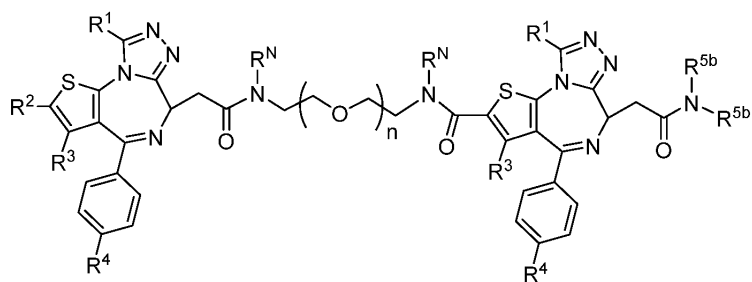
특정 실시양태에서, 화학식 (I-b)를 갖는 화합물은 화학식 (I-f)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0203]

[0204]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-f)를 갖는 화합물은 화학식 (I-g)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

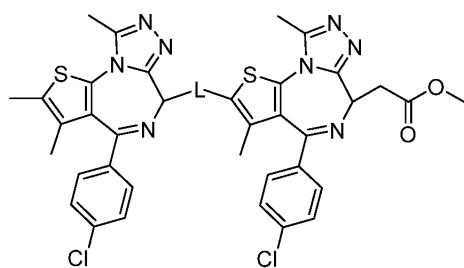


(I-g)

[0205]

[0206]

특정 실시양태에서, 화학식 (I)을 갖는 화합물은 화학식 (I-h)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

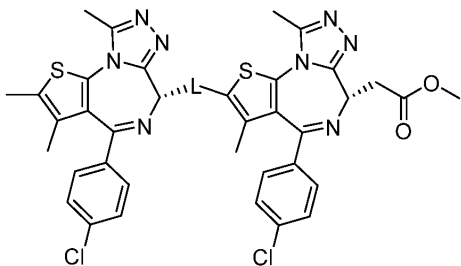


(I-h)

[0207]

[0208]

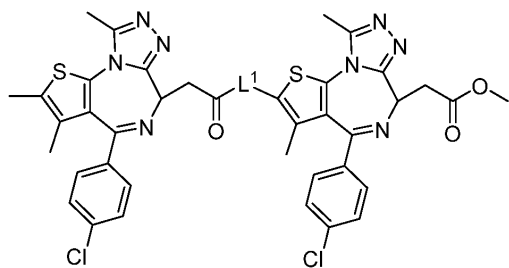
특정 실시양태에서, 화학식 (I-h)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0209]

[0210]

특정 실시양태에서, 화학식 (I-a)를 갖는 화합물은 화학식 (I-i)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

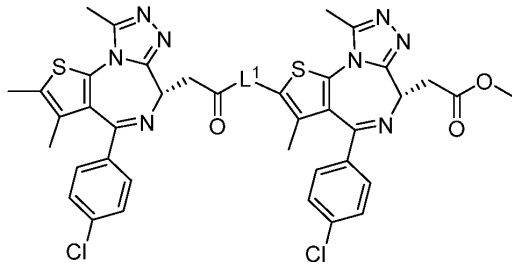


(I-i)

[0211]

[0212]

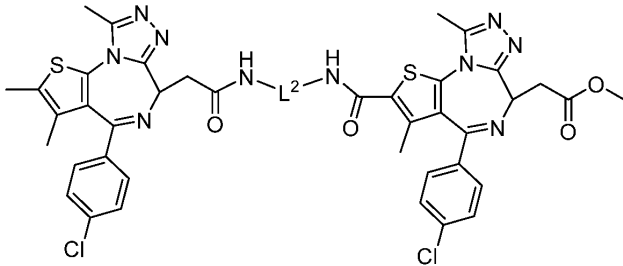
특정 실시양태에서, 화학식 (I-i)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0213]

[0214]

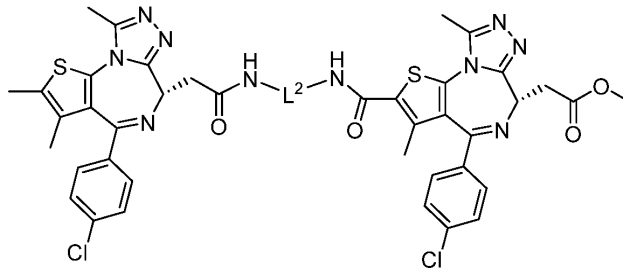
특정 실시양태에서, 화학식 (I-b)를 갖는 화합물은 화학식 (I-j)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0215]

[0216]

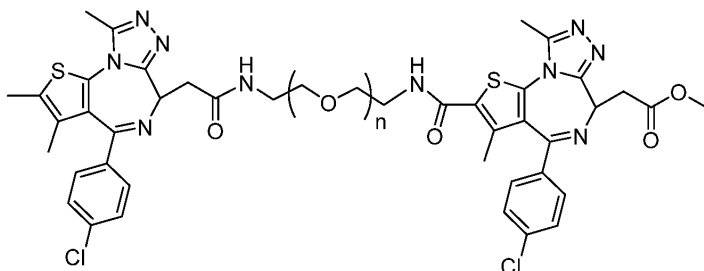
특정 실시양태에서, 화학식 (I-j)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0217]

[0218]

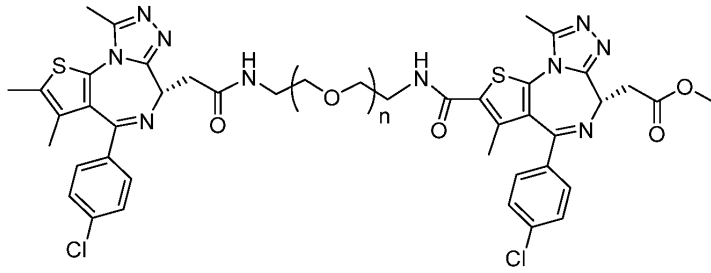
특정 실시양태에서, 화학식 (I-c)를 갖는 화합물은 화학식 (I-k)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0219]

[0220]

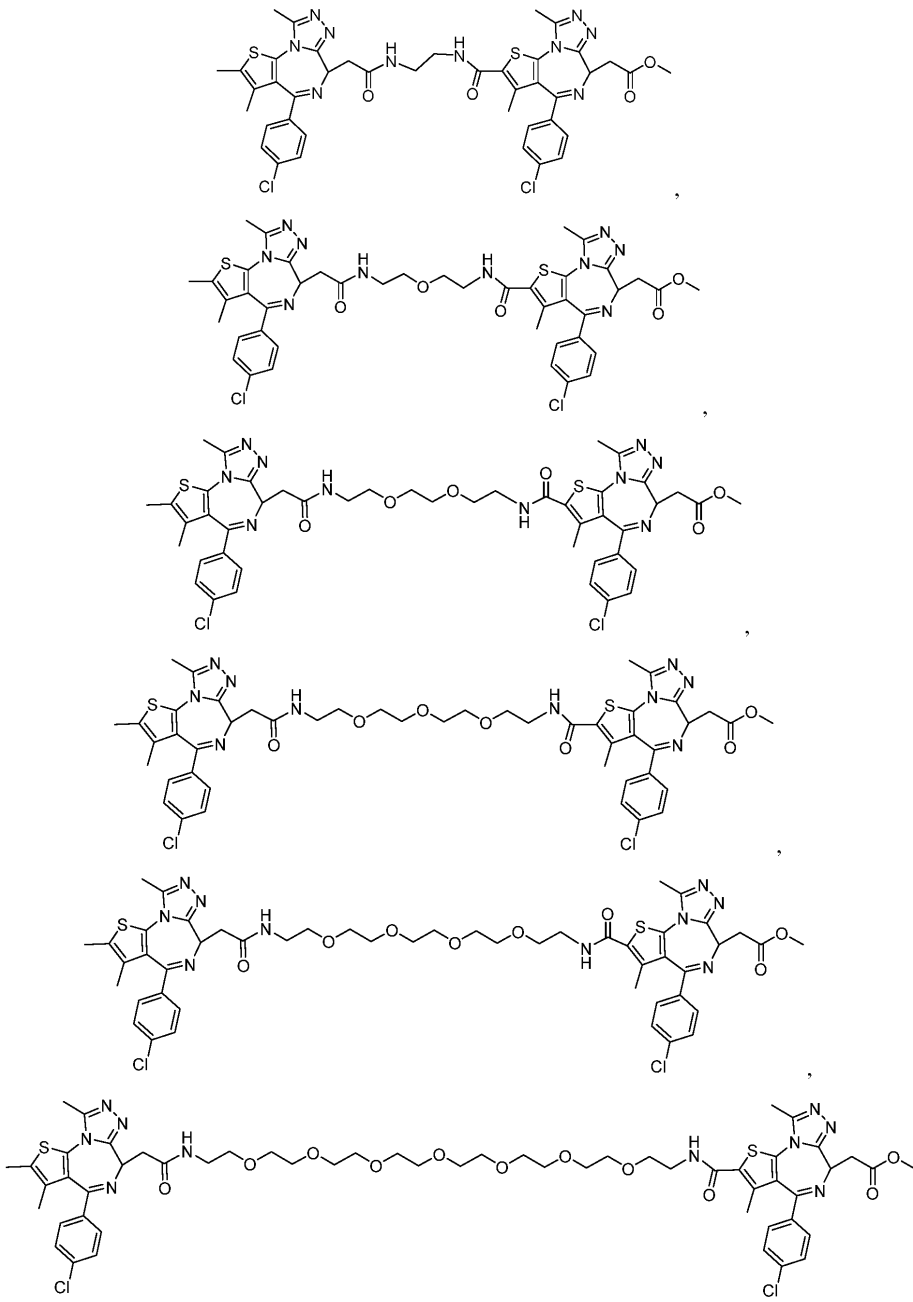
특정 실시양태에서, 화학식 (I-k)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



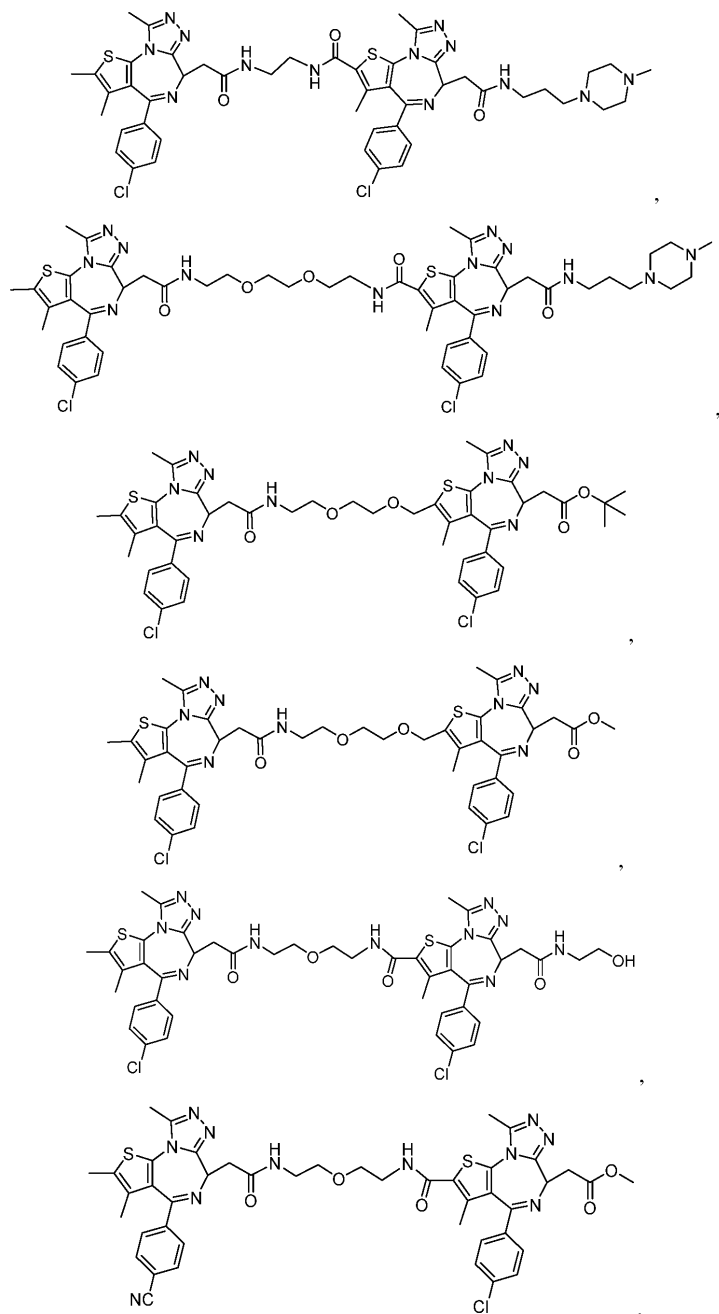
[0221]

[0222]

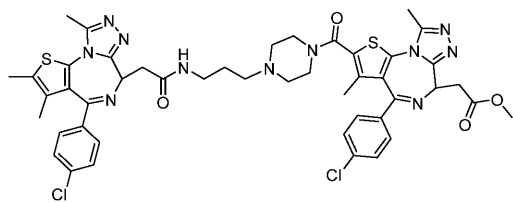
특정 실시양태에서, 화학식 (I)을 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0223]

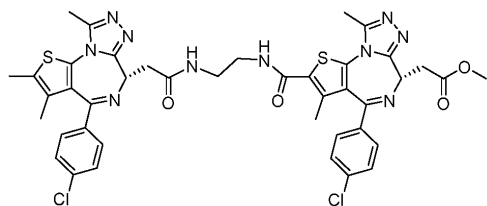


[0224]

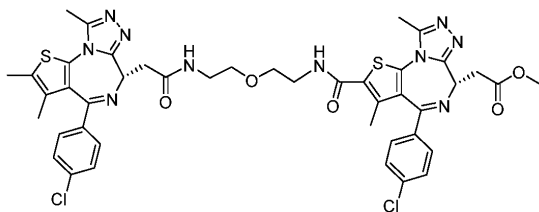


[0225]

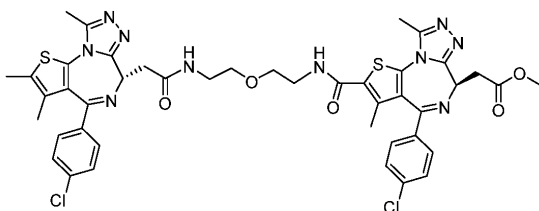
[0226] 화학식 (I)을 갖는 화합물의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:



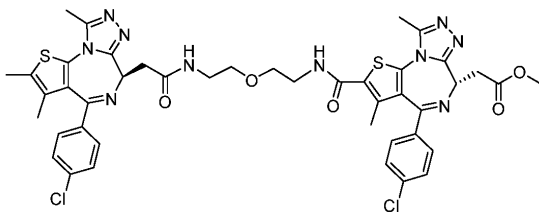
(6S+2S)-PEG0,



(6S+2S)-PEG1,

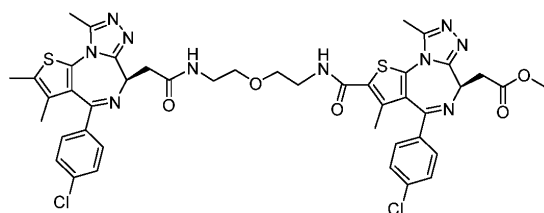


(6S+2R)-PEG1,

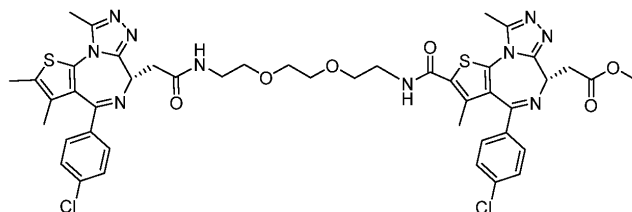


(6R+2S)-PEG1,

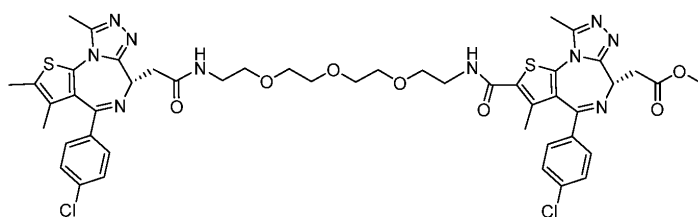
[0227]



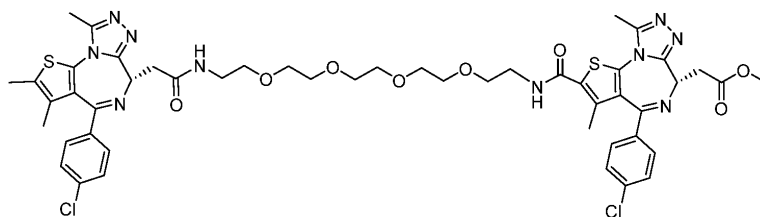
(6R+2R)-PEG1,



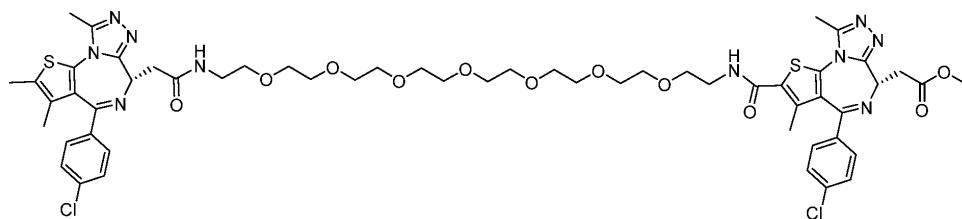
(6S+2S)-PEG2,



(6S+2S)-PEG3,

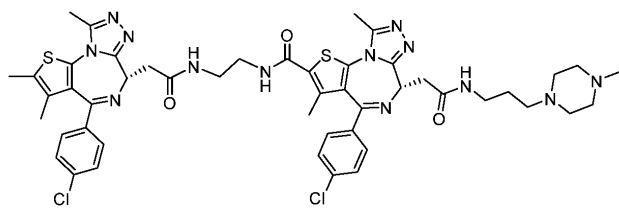


(6S+2S)-PEG4,

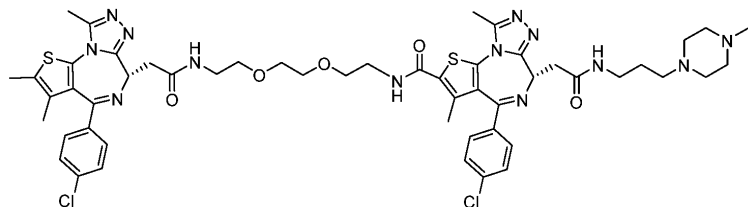


(6S+2S)-PEG7,

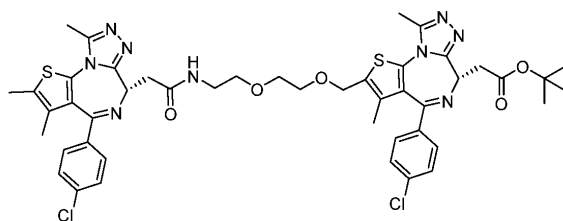
[0228]



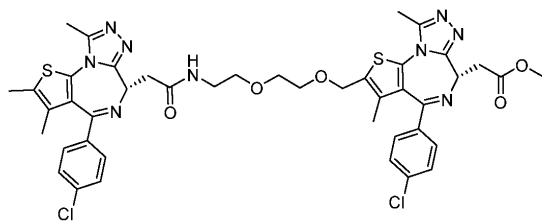
MT_4_188_1,



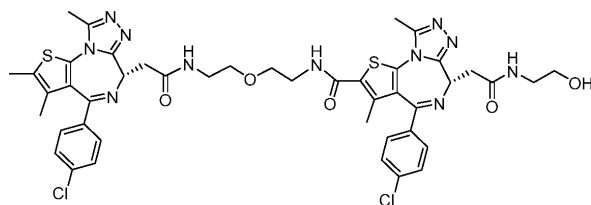
MT_5_155_1,



MT_3_236_1,

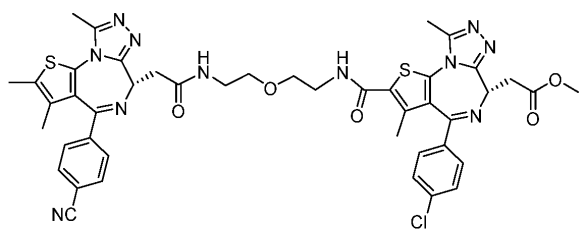


(6S+2S)-PEG1-에테르,

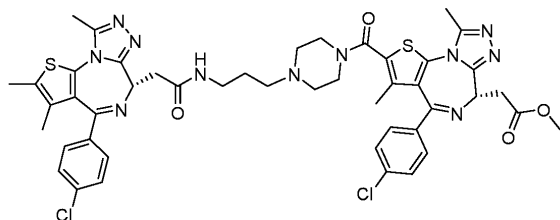


MT_5_180_1,

[0229]



(6S+2S)-PEG1-pCN (MT_5_212_1),



MT_5_168_1

[0230]

[0231]

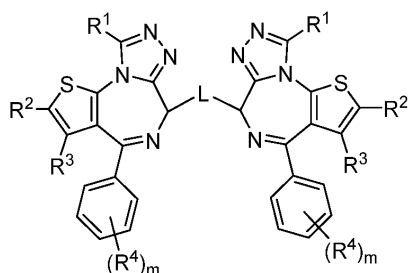
및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.

[0232]

화학식 (II)를 갖는 화합물

[0233]

본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 화학식 (II)를 갖는 화합물은 2개의 단량체로 구성된 동종이량체이며, 여기서 단량체는 JQ-1 또는 그의 유사체이다. 화학식 (II)를 갖는 화합물의 단량체는 단량체의 6-위치를 통해 함께 연결된다 (본원에서 (6+6) 동종이량체로 지칭됨). 화학식 (II)를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물이 본원에 제공되며,



(II)

[0234]

[0235]

여기서:

[0236]

L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

[0237]

각 경우의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, -OR^a, -N(R^b)₂ 또는 -SR^c이고;

[0238]

각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

[0239]

각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

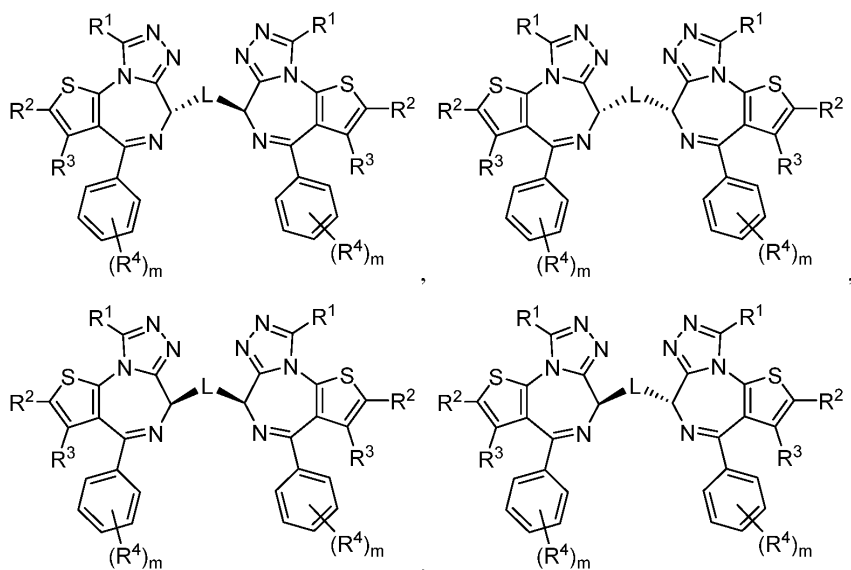
된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

[0240] 각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;

[0241] R^5 는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

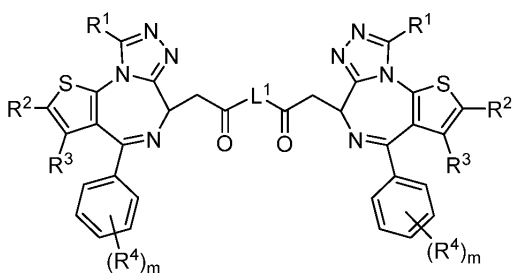
[0242] 각 경우의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0243] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)를 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0244]

[0245] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)를 갖는 화합물은 화학식 (II-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,



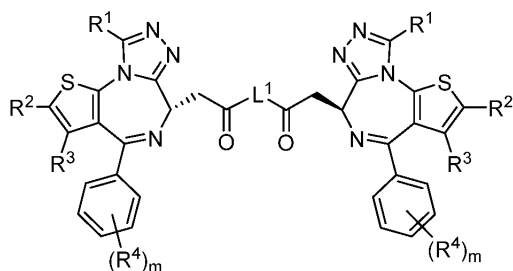
(II-a)

[0246]

[0247] 여기서:

[0248] L^1 은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-36개의 탄소 원자를 포함하는 링커이다.

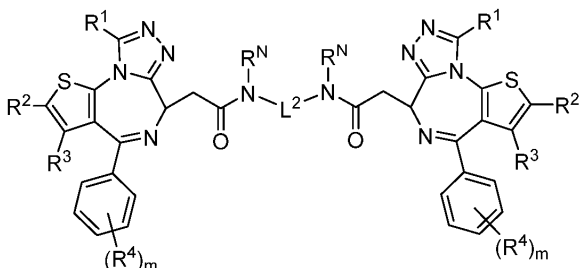
[0249] 특정 실시양태에서, 화학식 (II-a)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0250]

[0251]

특정 실시양태에서, 화학식 (II)를 갖는 화합물은 화학식 (II-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,



[0252]

(II-b)

[0253]

여기서:

[0254]

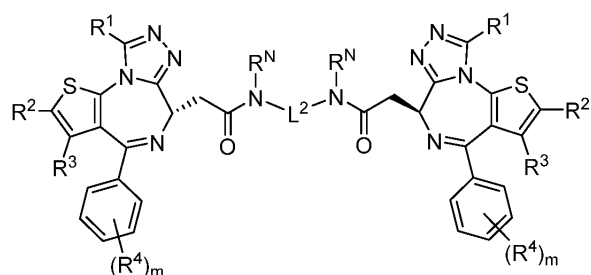
L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

[0255]

각각의 R^N 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

[0256]

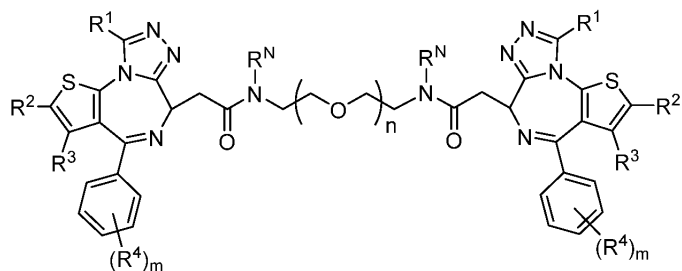
특정 실시양태에서, 화학식 (II-b)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0257]

[0258]

특정 실시양태에서, 화학식 (II-b)를 갖는 화합물은 화학식 (II-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,

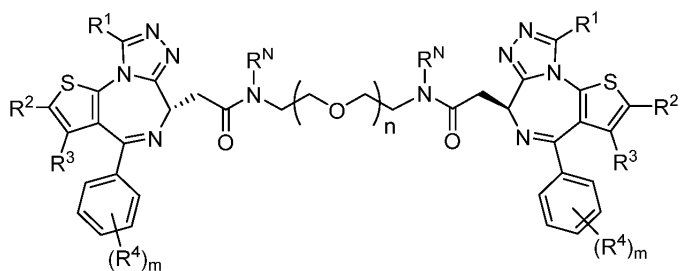


(II-c)

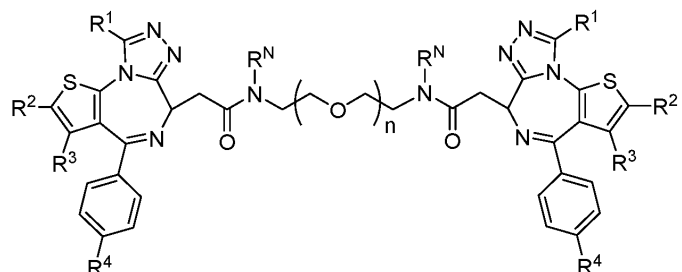
여기서:

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

특정 실시양태에서, 화학식 (II-c)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

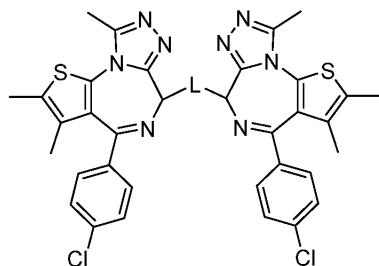


특정 실시양태에서, 화학식 (II-b)를 갖는 화합물은 화학식 (II-d)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



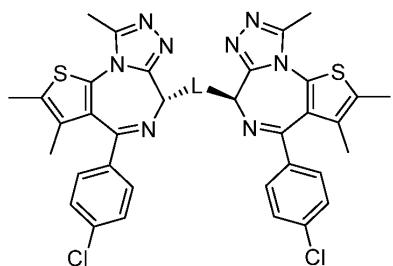
(II-d)

특정 실시양태에서, 화학식 (II)를 갖는 화합물은 화학식 (II-e)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



(II-e)

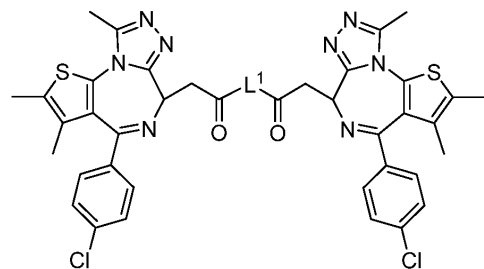
특정 실시양태에서, 화학식 (II-e)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0269]

[0270]

특정 실시양태에서, 화학식 (II-a)를 갖는 화합물은 화학식 (II-f)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

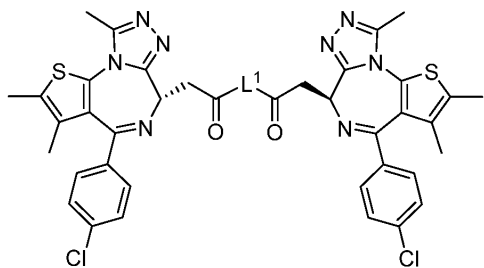


(II-f)

[0271]

[0272]

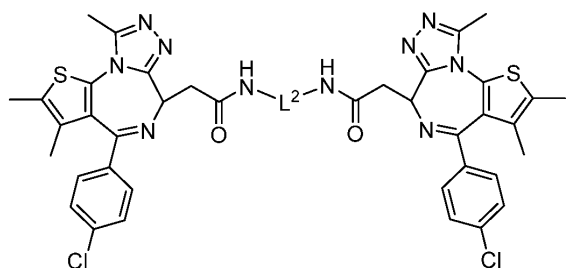
특정 실시양태에서, 화학식 (II-f)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0273]

[0274]

특정 실시양태에서, 화학식 (II-b)를 갖는 화합물은 화학식 (II-g)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

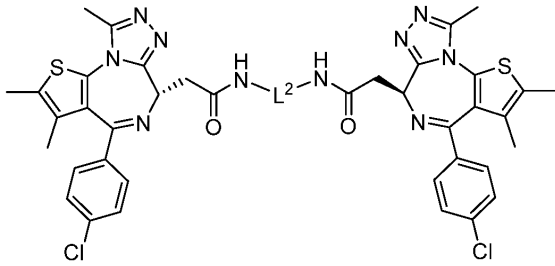


(II-g)

[0275]

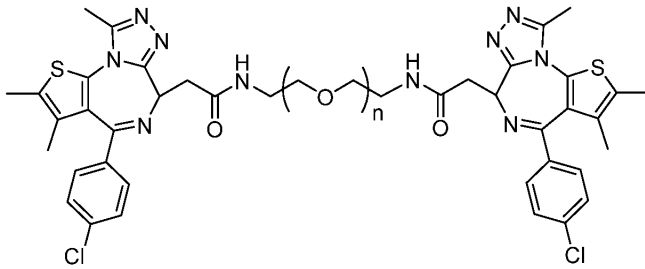
[0276]

특정 실시양태에서, 화학식 (II-g)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



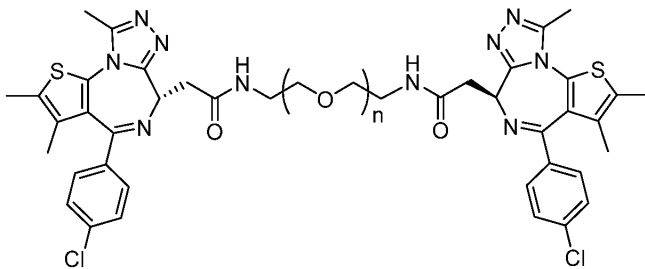
[0277]

[0278] 특정 실시양태에서, 화학식 (II-c)를 갖는 화합물은 화학식 (II-h)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



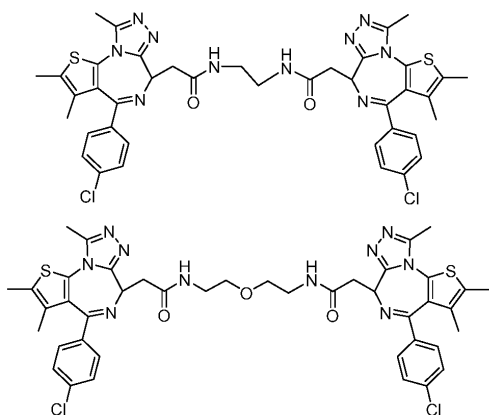
[0279]

[0280] 특정 실시양태에서, 화학식 (II-h)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

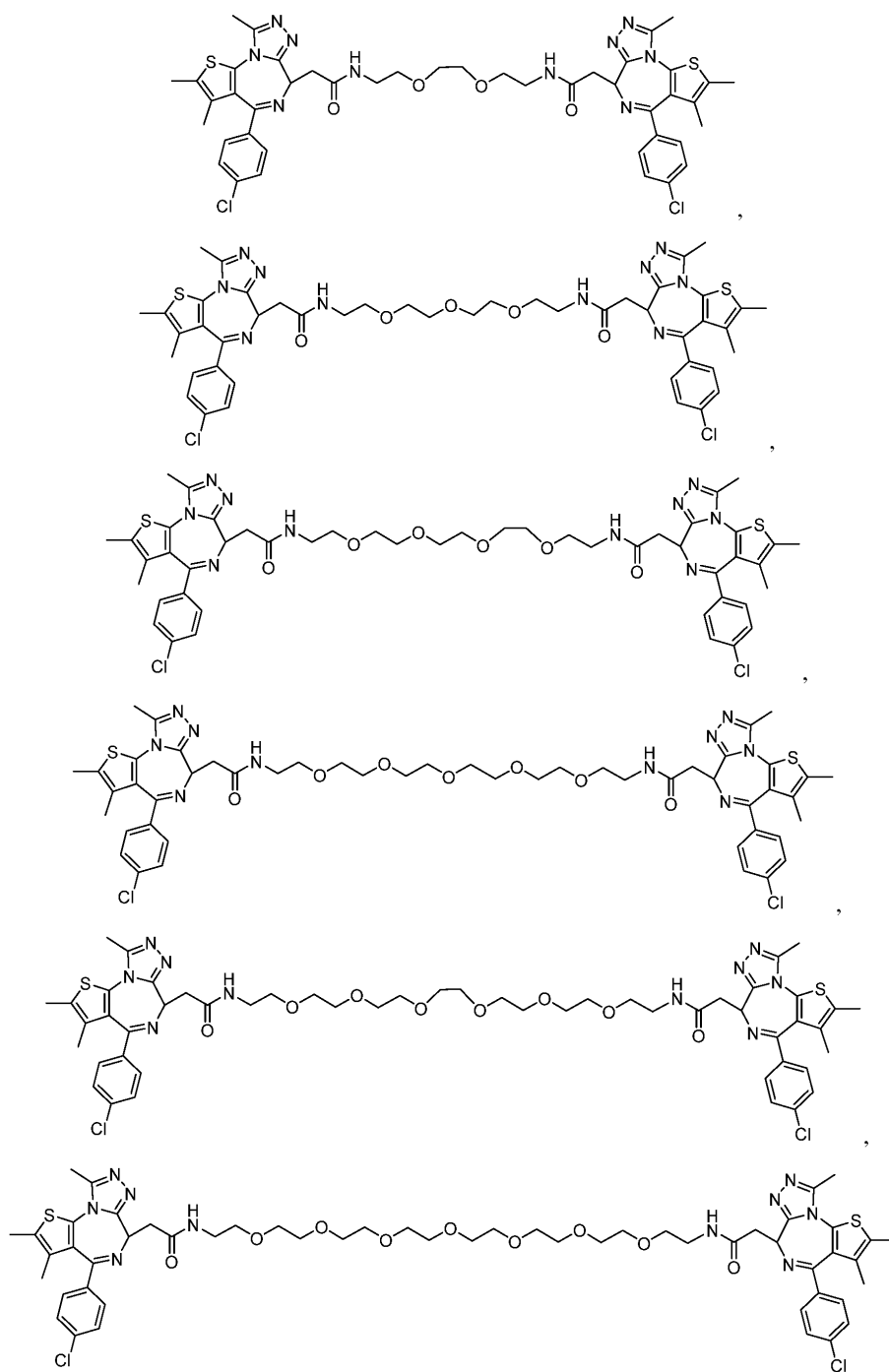


[0281]

[0282] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)를 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

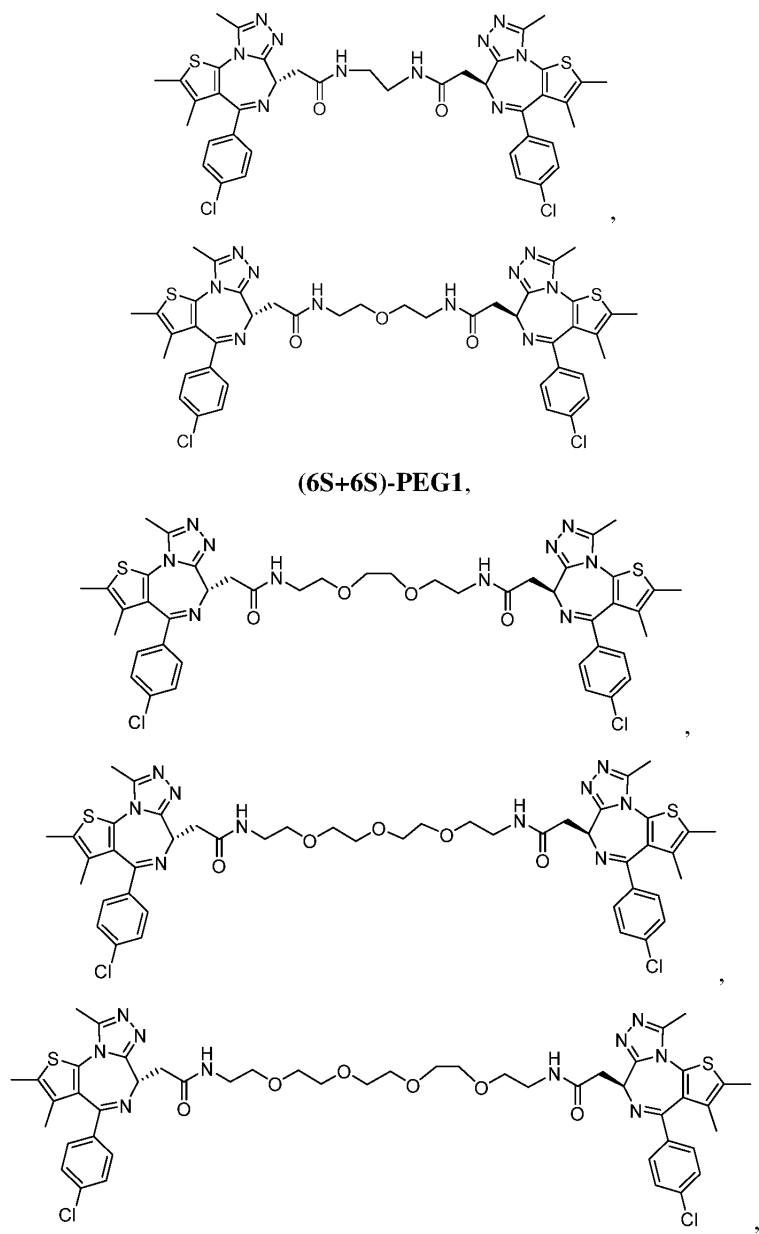


[0283]

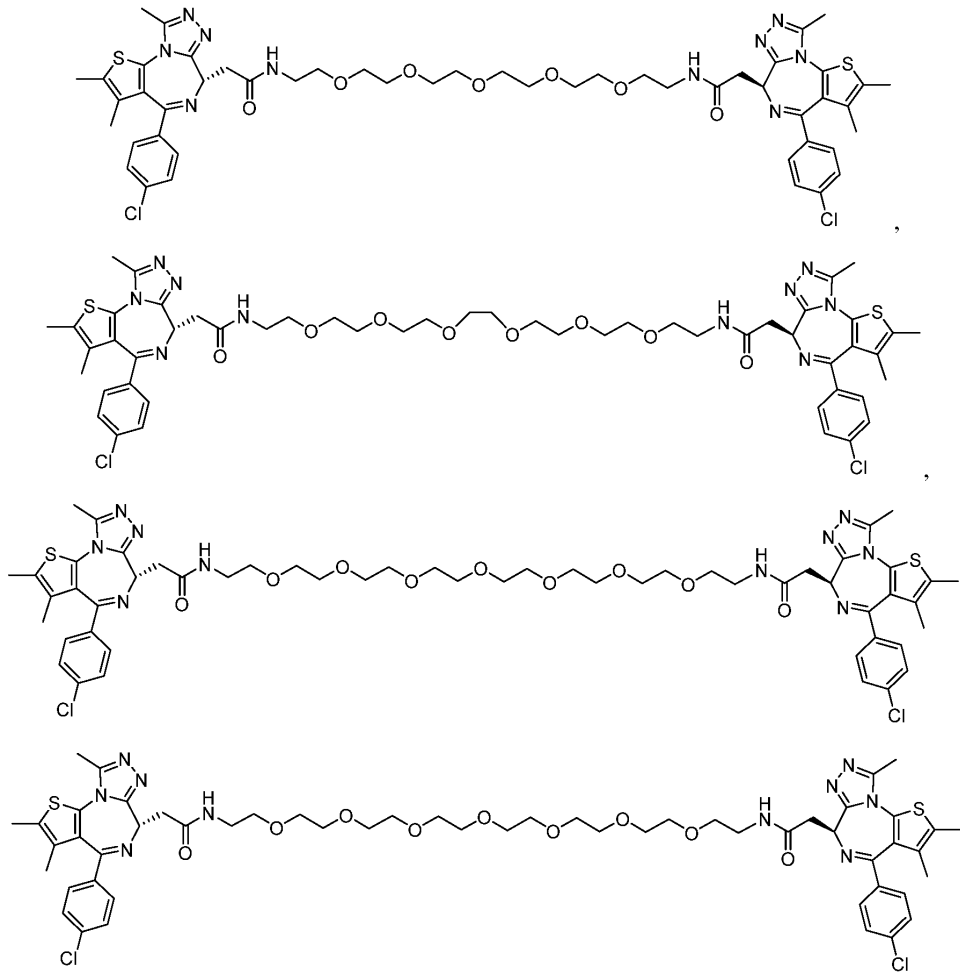


[0284]

[0285] 화학식 (II)를 갖는 화합물의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:



[0286]

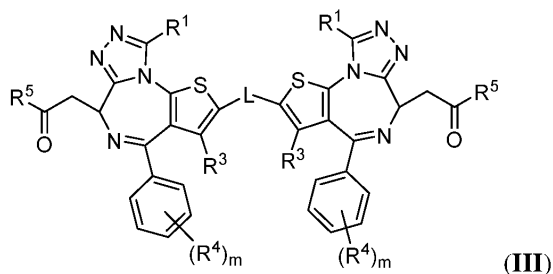


(6S+6S)-PEG7 (MT1)

및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.

화학식 (III)을 갖는 화합물

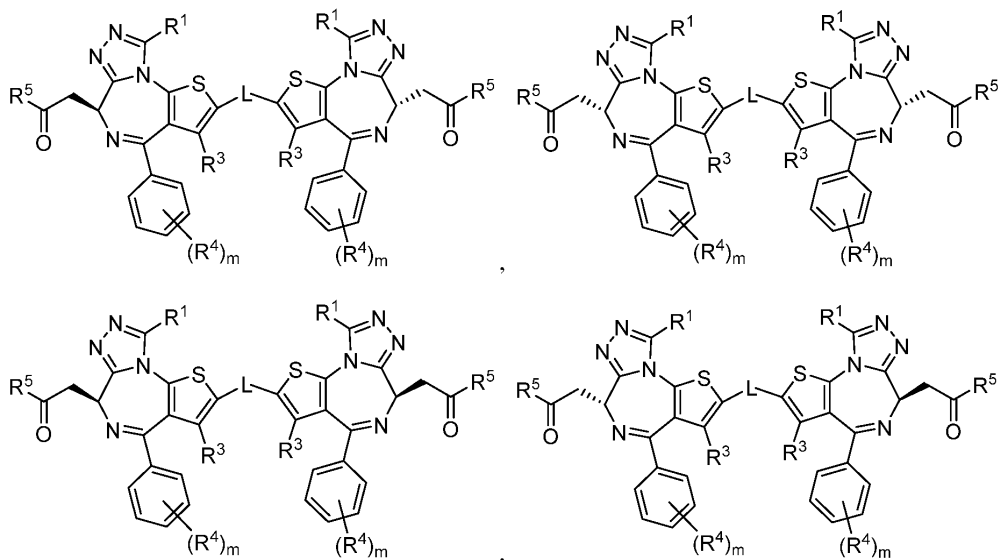
본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 화학식 (III)을 갖는 화합물은 2개의 단량체로 구성된 동종이량체이며, 여기서 단량체는 JQ-1 또는 그의 유사체이다. 화학식 (III)을 갖는 화합물의 단량체는 단량체의 2-위치를 통해 함께 연결된다 (본원에서 (2+2) 동종이량체로 지칭됨). 화학식 (III)을 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물이 본원에 제공되며,



여기서:

L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알킬닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

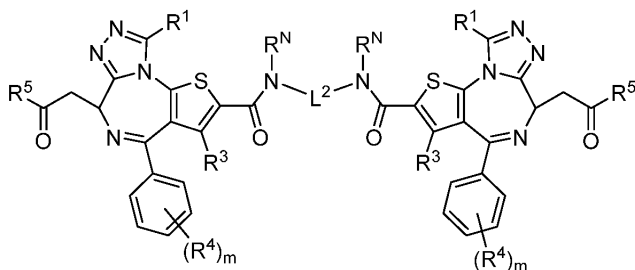
- [0294] 각 경우의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 각 경우의 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 또는 $-\text{SR}^c$ 이고;
- [0295] 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;
- [0296] 각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;
- [0297] 각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;
- [0298] R^5 는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실, $-\text{OR}^{5a}$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ 이고;
- [0299] 각 경우의 R^{5a} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;
- [0300] 각 경우의 R^{5b} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;
- [0301] 각 경우의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.
- [0302] 특정 실시양태에서, 화학식 (III)을 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0303]

[0304]

특정 실시양태에서, 화학식 (III)을 갖는 화합물은 화학식 (III-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,



[0305]

[0306]

여기서:

[0307]

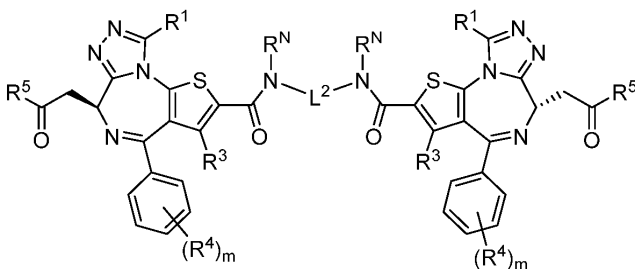
L²는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

[0308]

각각의 R^N은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

[0309]

특정 실시양태에서, 화학식 (III-a)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는다.

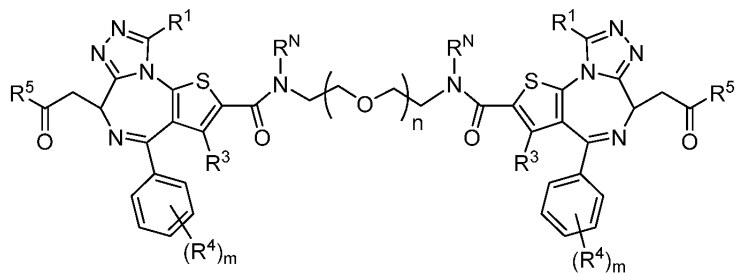


[0310]

[0311]

특정 실시양태에서, 화학식 (III-a)를 갖는 화합물은 화학식 (III-a-1)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약

물이며,

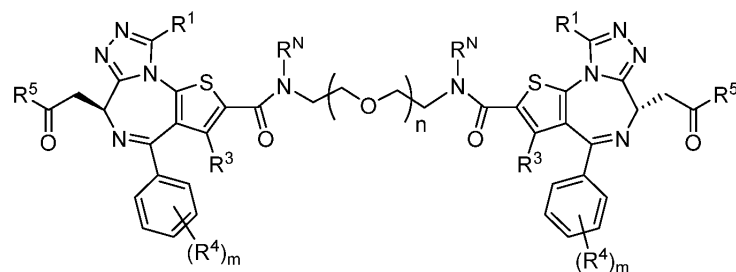


(III-a-1)

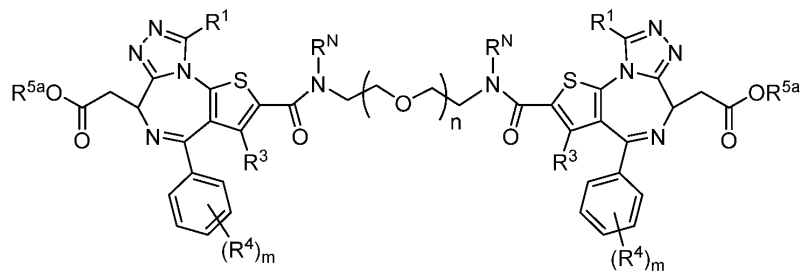
여기서:

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

특정 실시양태에서, 화학식 (III-a-1)을 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



특정 실시양태에서, 화학식 (III-a)를 갖는 화합물은 화학식 (III-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,

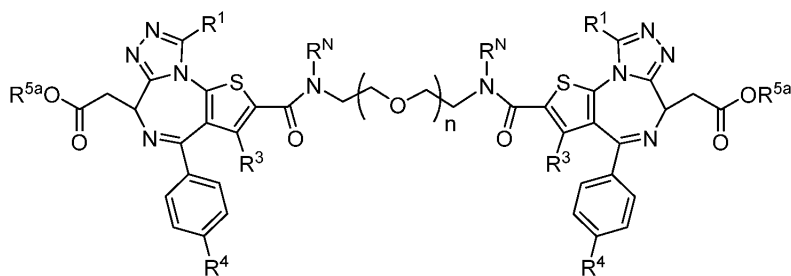


(III-b)

여기서:

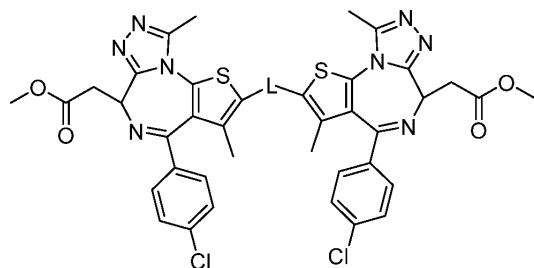
n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

특정 실시양태에서, 화학식 (III-b)를 갖는 화합물은 화학식 (III-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



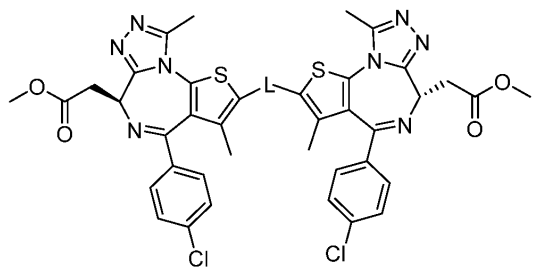
(III-c)

특정 실시양태에서, 화학식 (III)을 갖는 화합물은 화학식 (III-d)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

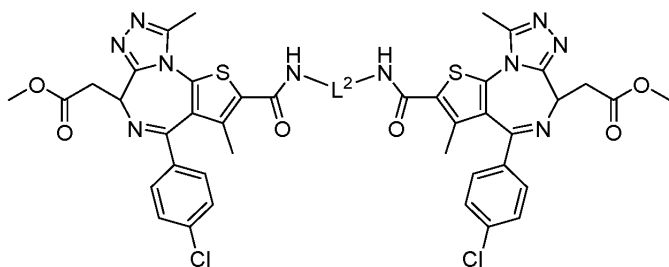


(III-d)

특정 실시양태에서, 화학식 (III-d)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

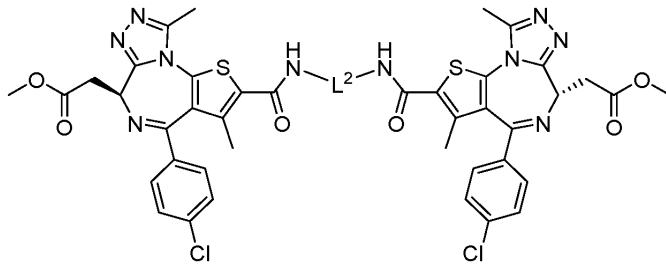


특정 실시양태에서, 화학식 (III-a)를 갖는 화합물은 화학식 (III-e)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



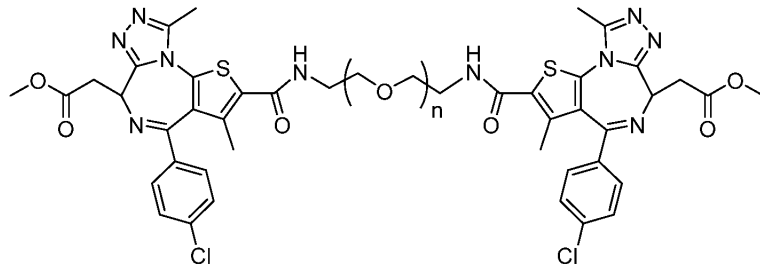
(III-e)

특정 실시양태에서, 화학식 (III-e)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0330]

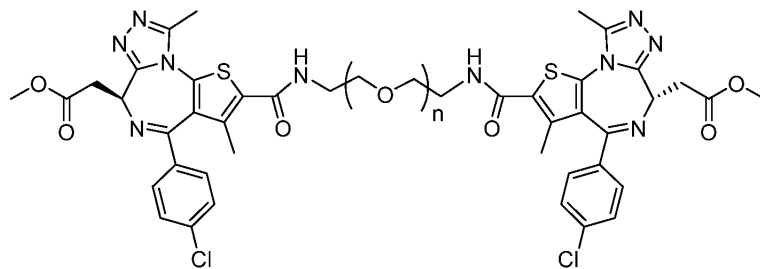
[0331] 특정 실시양태에서, 화학식 (III-b)를 갖는 화합물은 화학식 (III-f)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



(III-f)

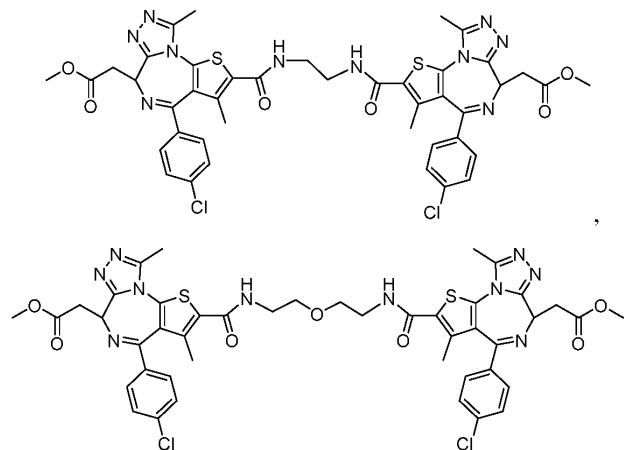
[0332]

[0333] 특정 실시양태에서, 화학식 (III-f)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

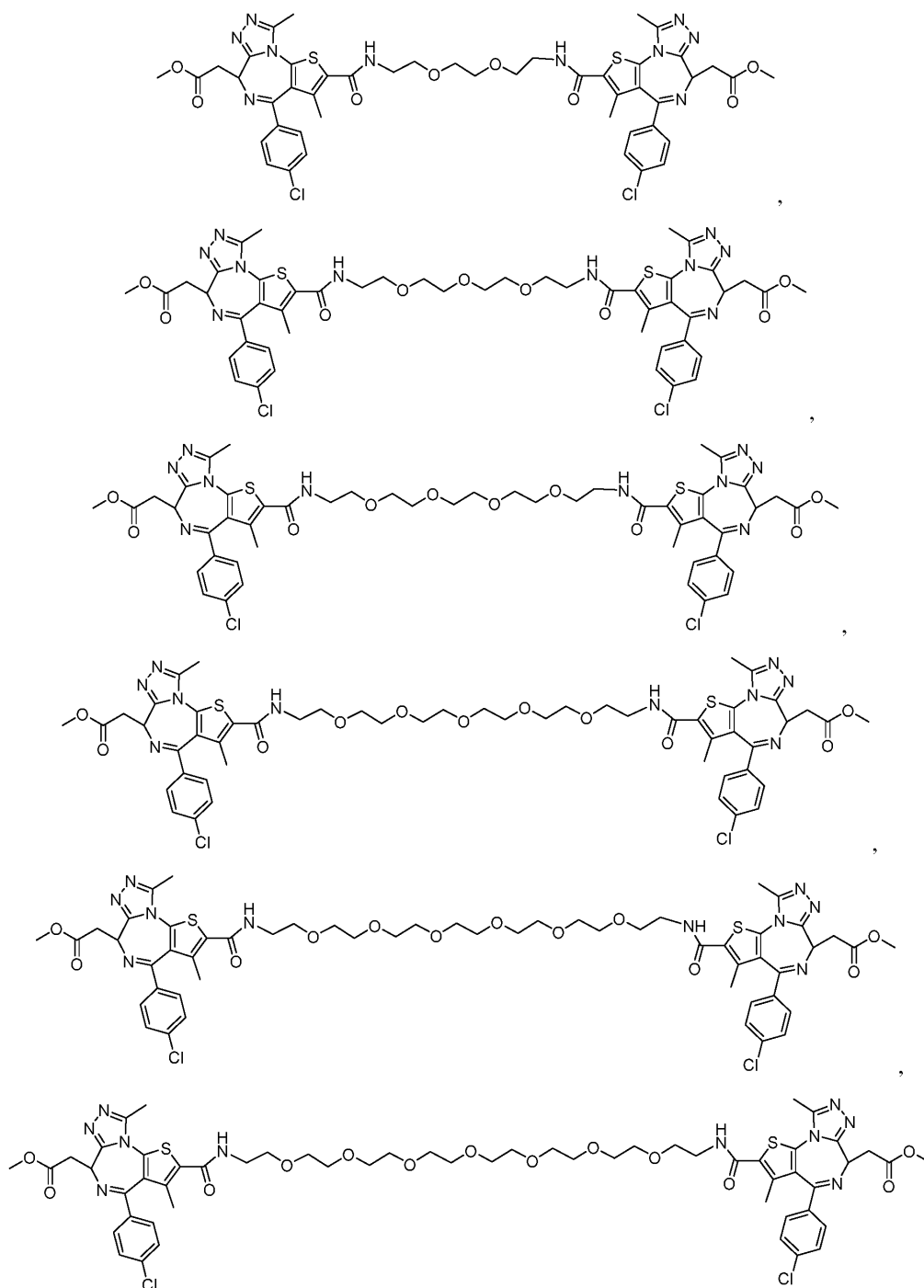


[0334]

[0335] 특정 실시양태에서, 화학식 (III)을 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

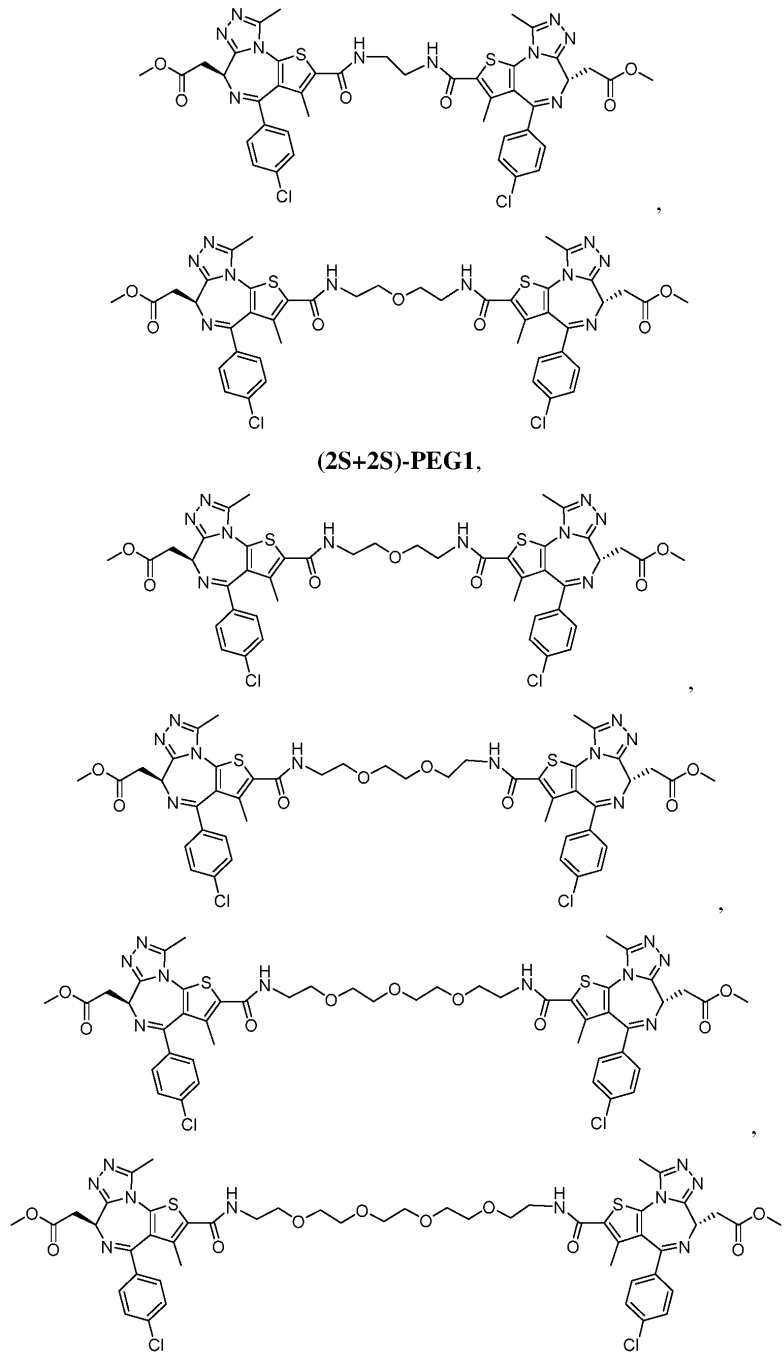


[0336]

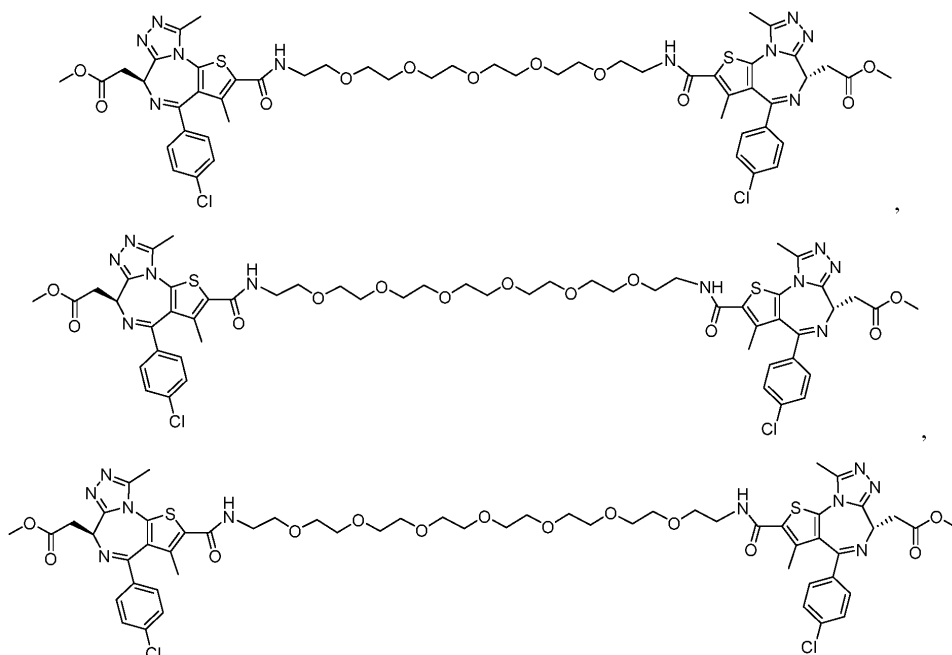


[0337]

[0338] 특정 실시양태에서, 화학식 (III)을 갖는 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0339]

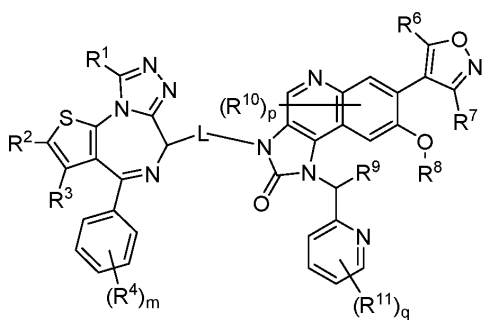


[0340]

[0341] 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.

[0342] 화학식 (IV)를 갖는 화합물

[0343] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 화학식 (IV)를 갖는 화합물은 2개의 단량체로 구성된 이중이량체이며, 여기서 1개의 단량체는 JQ-1 또는 그의 유사체이고, 다른 단량체는 I-BET151 또는 그의 유사체이다. 화학식 (IV)를 갖는 화합물의 단량체는 JQ-1 또는 JQ-1-유사 단량체의 6-위치를 통해 연결된다. 화학식 (IV)를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이 본원에 제공되며,



(IV)

[0344]

[0345] 여기서:

[0346] L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

[0347] 각 경우의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, -OR^a, -N(R^b)₂ 또는 -SR^c이고;

[0348] 각 경우의 R^a는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치

환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

[0349] 각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

[0350] 각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;

[0351] 각 경우의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0352] 각 경우의 R^6 , R^7 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

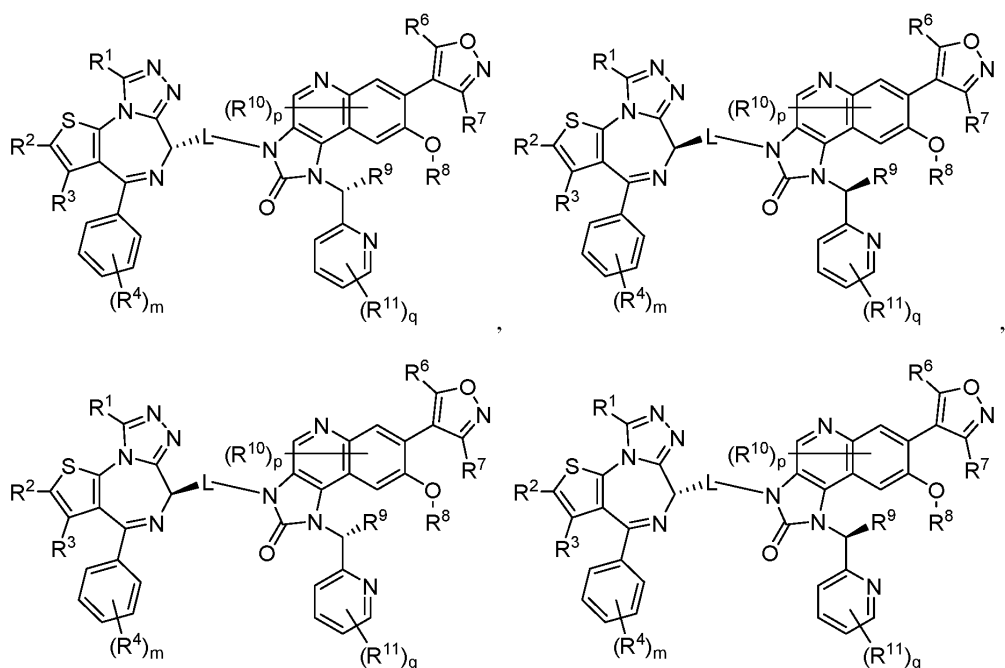
[0353] R^9 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

[0354] R^8 은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

[0355] p 는 0, 1, 2 또는 3이고;

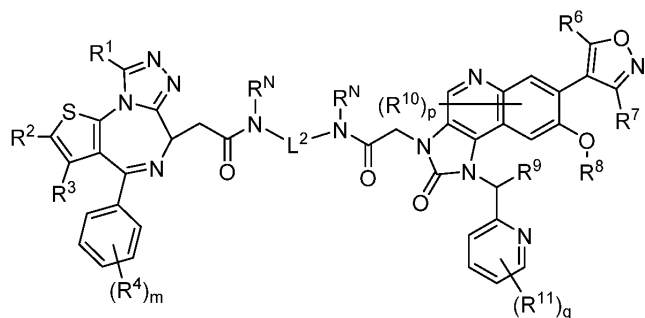
[0356] q 는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0357] 특정 실시양태에서, 화학식 (IV)를 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0358]

[0359] 특정 실시양태에서, 화학식 (IV)를 갖는 화합물은 화학식 (IV-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,



(IV-a)

[0360]

[0361]

여기서:

[0362]

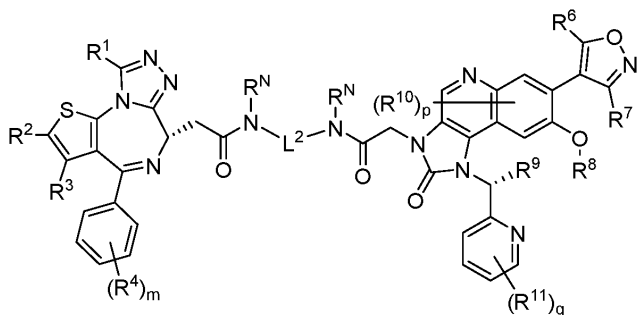
L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알킬닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

[0363]

각각의 R^N 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

[0364]

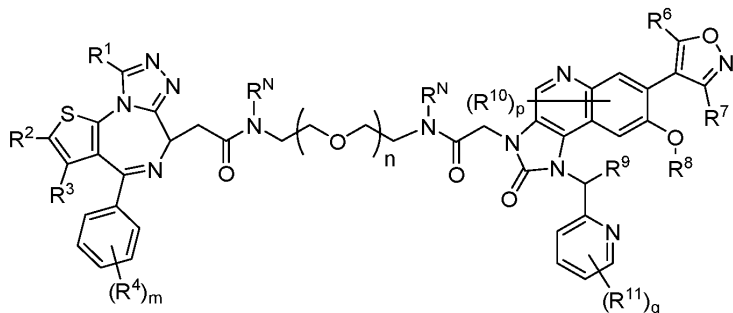
특정 실시양태에서, 화학식 (IV-a)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0365]

[0366]

특정 실시양태에서, 화학식 (IV-a)를 갖는 화합물은 화학식 (IV-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,



(IV-b)

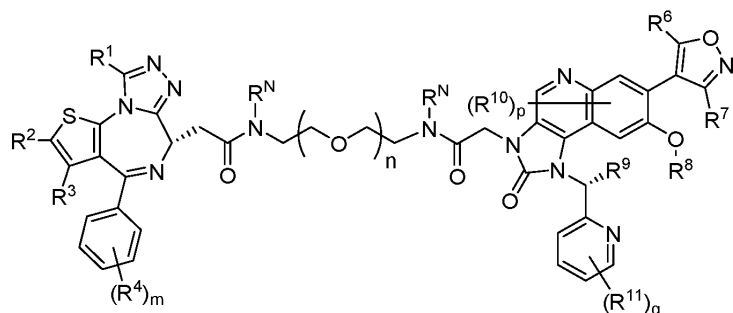
[0367]

[0368]

여기서:

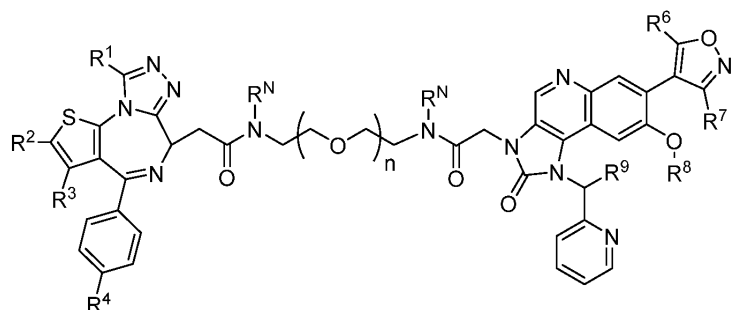
[0369] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0370] 특정 실시양태에서, 화학식 (IV-b)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0371]

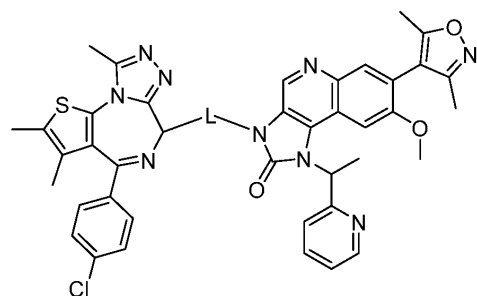
[0372] 특정 실시양태에서, 화학식 (IV-b)를 갖는 화합물은 화학식 (IV-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



(IV-c)

[0373]

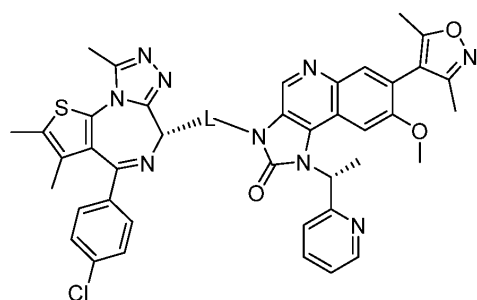
[0374] 특정 실시양태에서, 화학식 (IV)를 갖는 화합물은 화학식 (IV-d)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



(IV-d)

[0375]

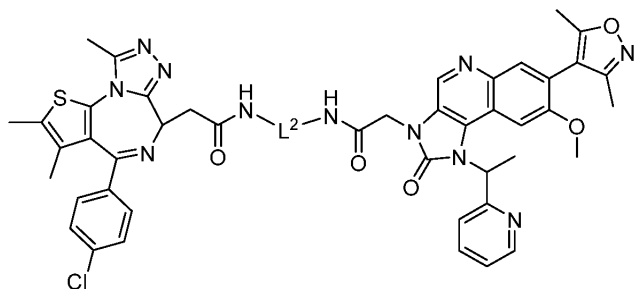
[0376] 특정 실시양태에서, 화학식 (IV-d)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0377]

[0378]

특정 실시양태에서, 화학식 (IV-a)를 갖는 화합물은 화학식 (IV-e)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

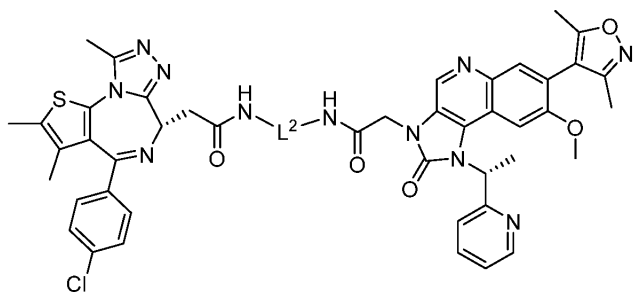


(IV-e)

[0379]

[0380]

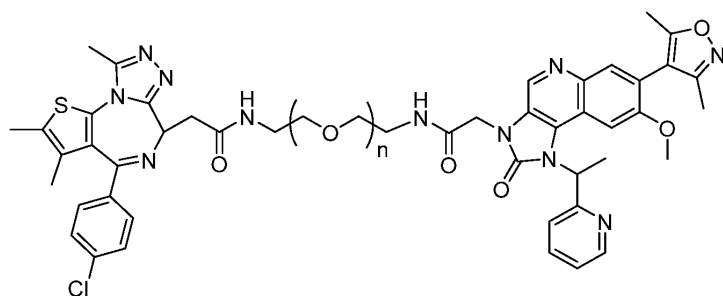
특정 실시양태에서, 화학식 (IV-e)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0381]

[0382]

특정 실시양태에서, 화학식 (IV-b)를 갖는 화합물은 화학식 (IV-f)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

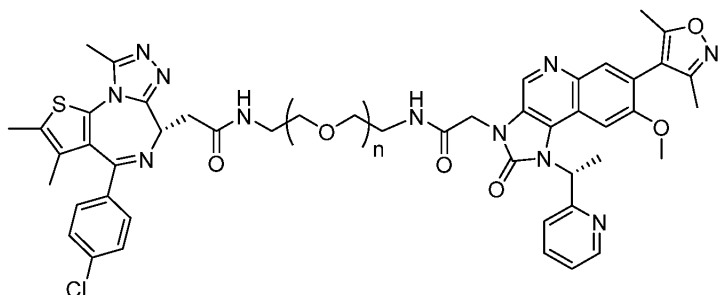


(IV-f)

[0383]

[0384]

특정 실시양태에서, 화학식 (IV-f)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

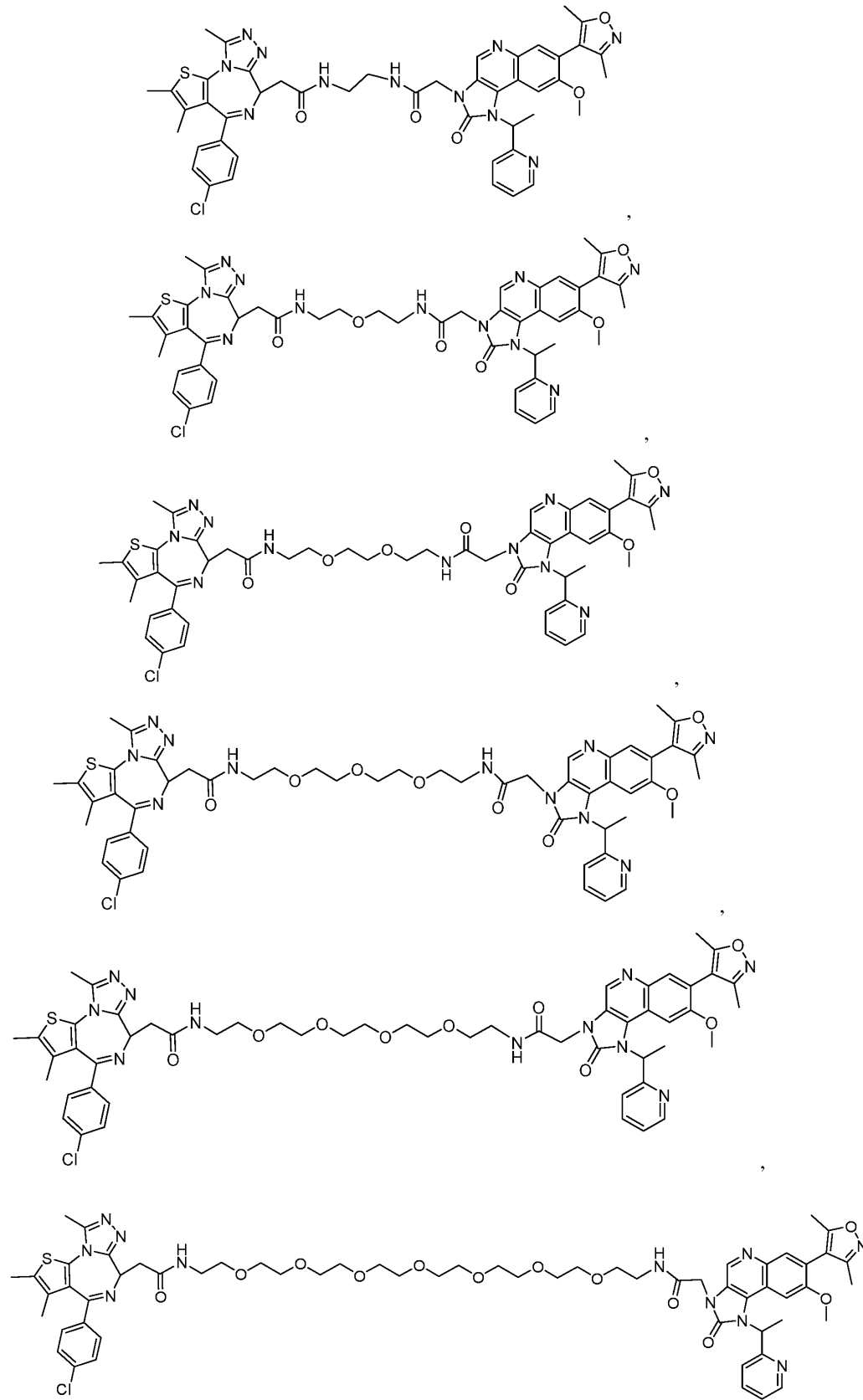


[0385]

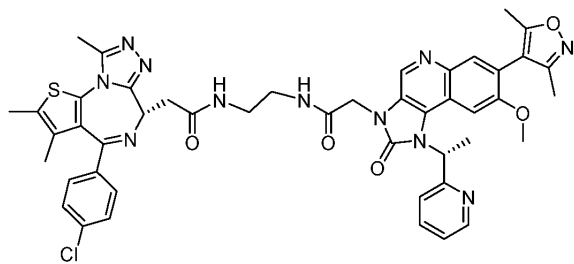
[0386]

특정 실시양태에서, 화학식 (IV)를 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약

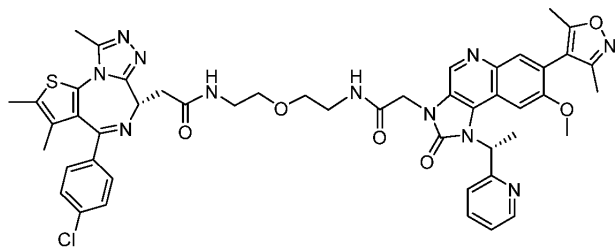
물이다.



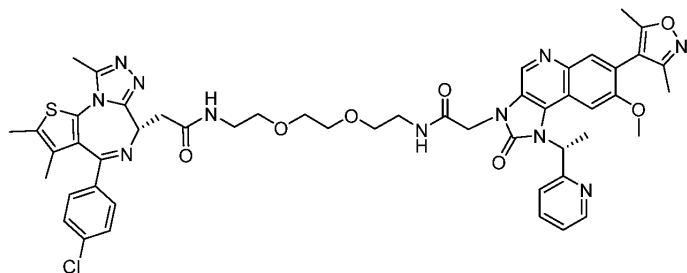
[0389] 화학식 (IV)를 갖는 화합물의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:



6S+IBET-PEG0,

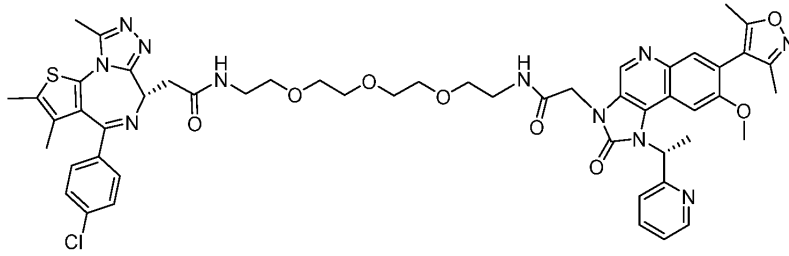


6S+IBET-PEG1,

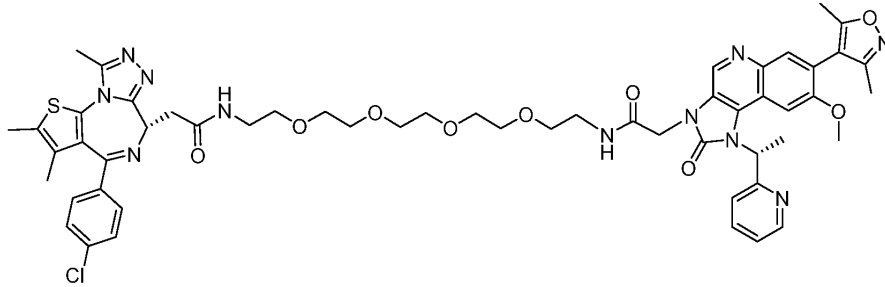


6S+IBET-PEG2,

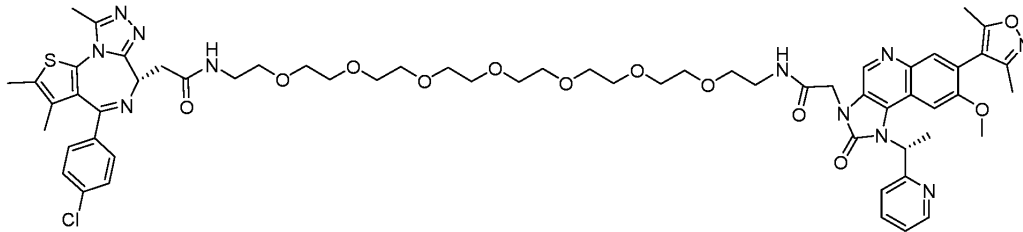
[0390]



6S+IBET-PEG3,



6S+IBET-PEG4,



6S+IBET-PEG7

[0391]

[0392]

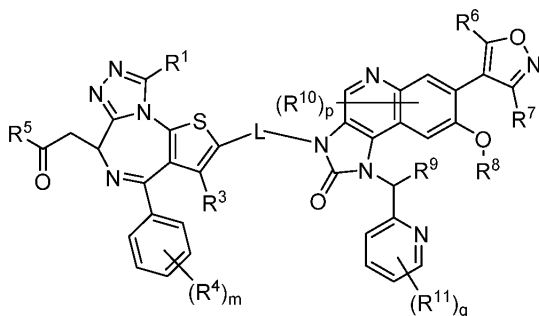
및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.

[0393]

화학식 (V)를 갖는 화합물

[0394]

본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 화학식 (V)를 갖는 화합물은 2개의 단량체로 구성된 이중이량체이며, 여기서 1개의 단량체는 JQ-1 또는 그의 유사체이고, 다른 단량체는 I-BET151 또는 그의 유사체이다. 화학식 (V)를 갖는 화합물의 단량체는 JQ-1 또는 JQ-1-유사 단량체의 2-위치를 통해 연결된다. 화학식 (V)를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이 본원에 제공되며,



(V)

[0395]

[0396]

여기서:

[0397]

L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알킬닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진

군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

[0398] 각 경우의 R^1 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

[0399] 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

[0400] 각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

[0401] 각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;

[0402] R^5 는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실, $-OR^{5a}$ 또는 $-N(R^{5b})_2$ 이고;

[0403] 각 경우의 R^{5a} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

[0404] 각 경우의 R^{5b} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

[0405] 각 경우의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0406] 각 경우의 R^6 , R^7 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

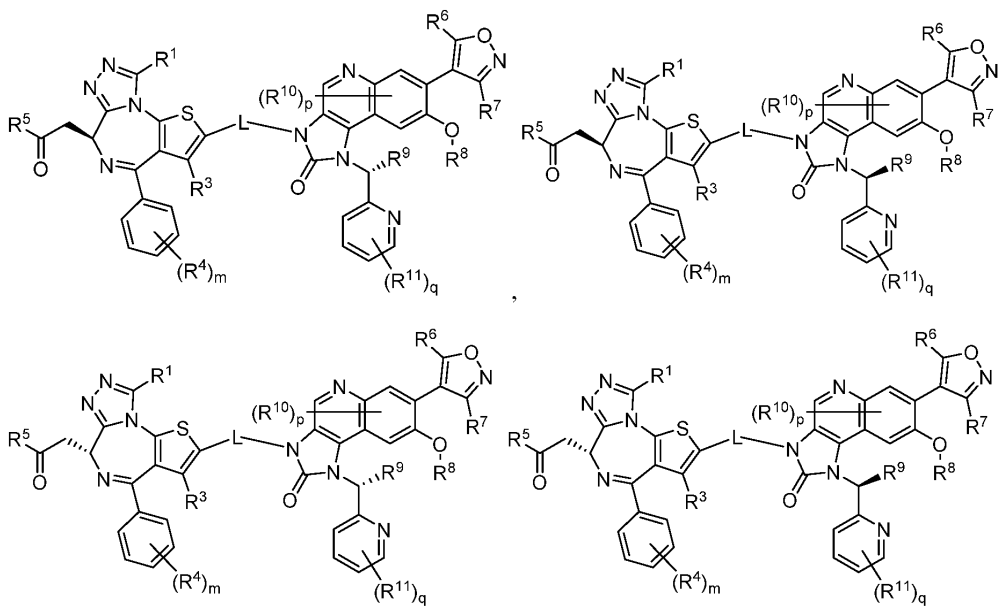
[0407] R^9 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

[0408] R^8 은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

[0409] p 는 0, 1, 2 또는 3이고;

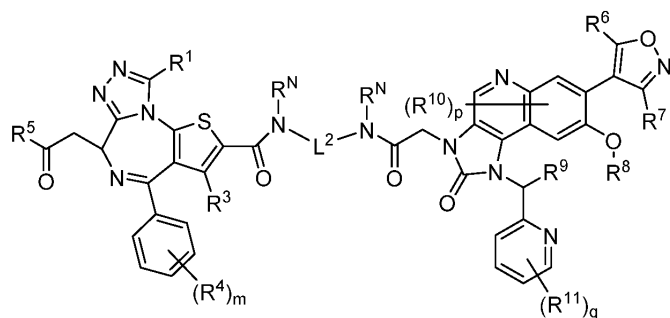
[0410] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0411] 특정 실시양태에서, 화학식 (V)를 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표시된 유도체 또는 전구약물이다.



[0412]

[0413] 특정 실시양태에서, 화학식 (V)를 갖는 화합물은 화학식 (V-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표시된 유도체 또는 전구약물이며,



(V-a)

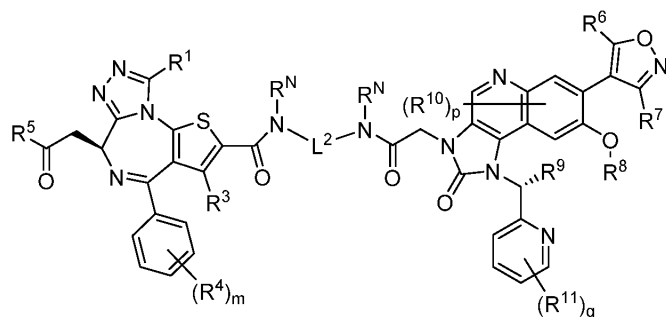
[0414]

[0415] 여기서:

[0416] L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

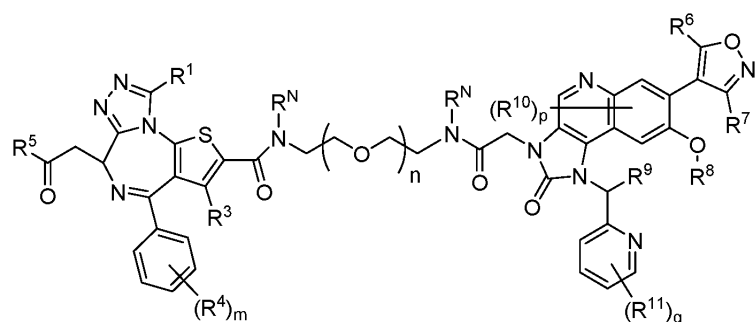
[0417] 각각의 R^N 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

[0418] 특정 실시양태에서, 화학식 (V-a)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표시된 유도체 또는 전구약물이다.



[0419]

[0420] 특정 실시양태에서, 화학식 (V-a)를 갖는 화합물은 화학식 (V-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,



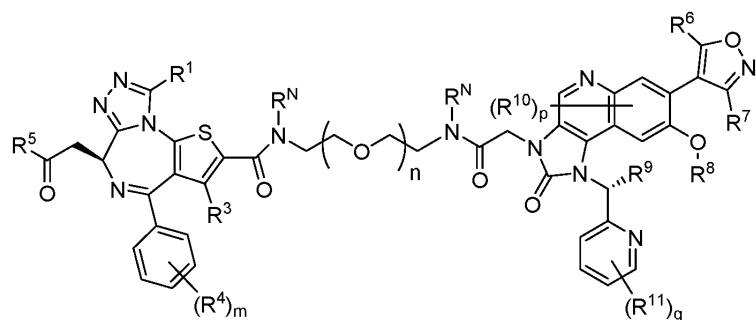
(V-b)

[0421]

[0422] 여기서:

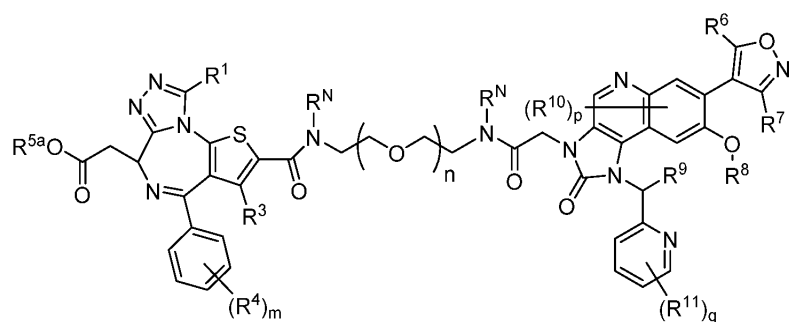
[0423] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0424] 특정 실시양태에서, 화학식 (V-b)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0425]

[0426] 특정 실시양태에서, 화학식 (V-b)를 갖는 화합물은 화학식 (V-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

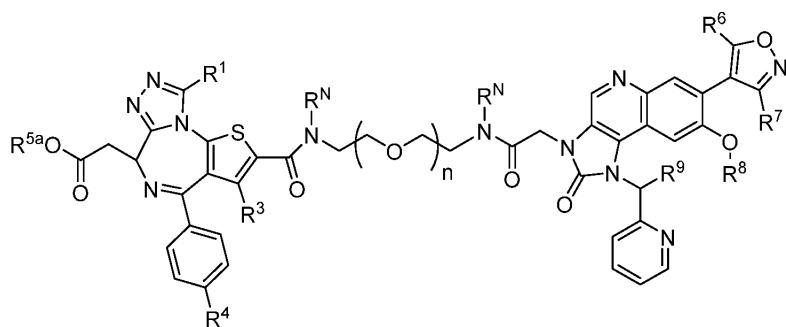


(V-c)

[0427]

[0428]

특정 실시양태에서, 화학식 (V-b)를 갖는 화합물은 화학식 (V-d)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

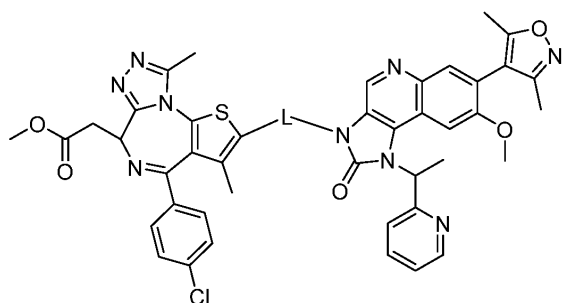


(V-d)

[0429]

[0430]

특정 실시양태에서, 화학식 (V)를 갖는 화합물은 화학식 (V-e)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

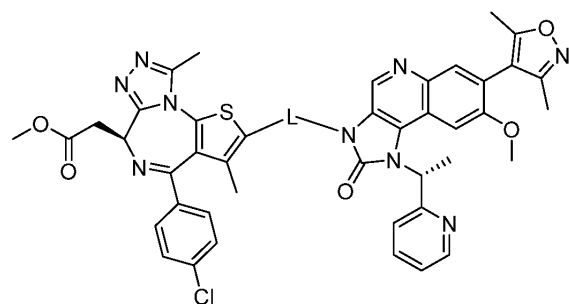


(V-e)

[0431]

[0432]

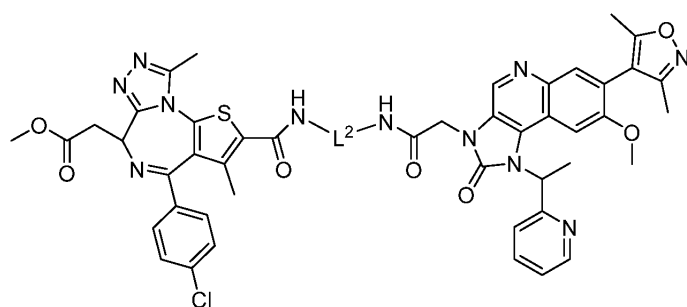
특정 실시양태에서, 화학식 (V-e)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0433]

[0434]

특정 실시양태에서, 화학식 (V-a)를 갖는 화합물은 화학식 (V-f)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



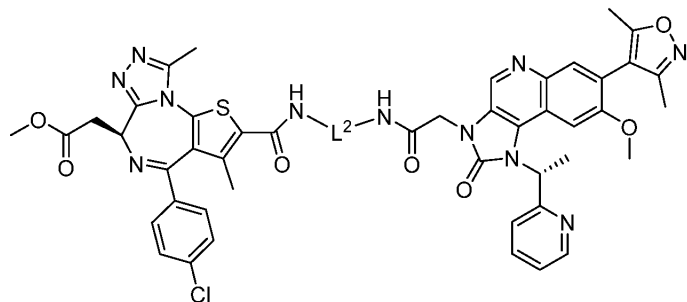
(V-f)

[0435]

[0436]

특정 실시양태에서, 화학식 (V-f)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염,

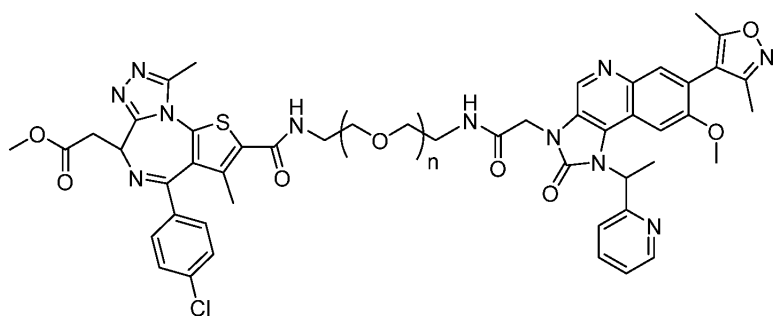
수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0437]

[0438]

특정 실시양태에서, 화학식 (V-b)를 갖는 화합물은 화학식 (V-g)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

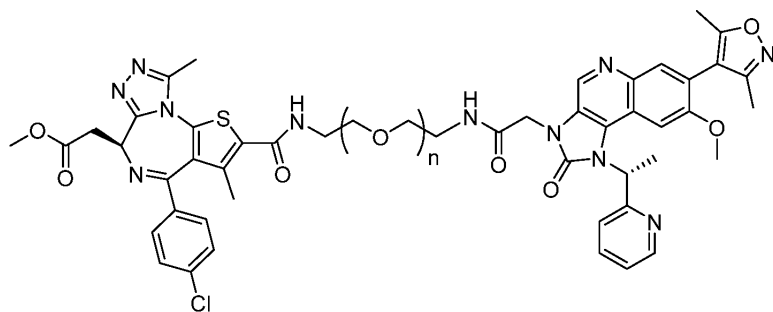


[0439]

(V-g)

[0440]

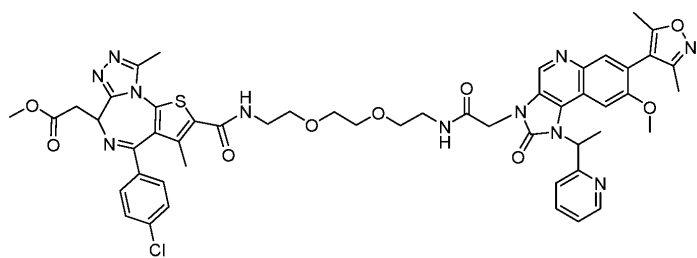
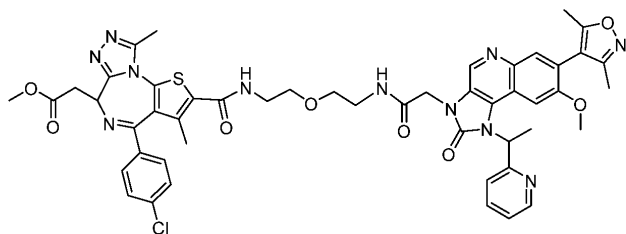
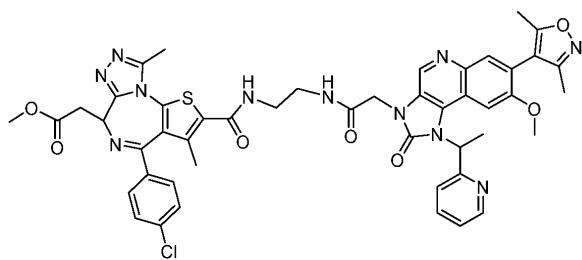
특정 실시양태에서, 화학식 (V-g)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



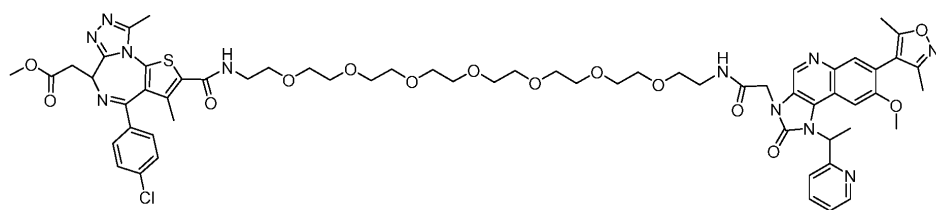
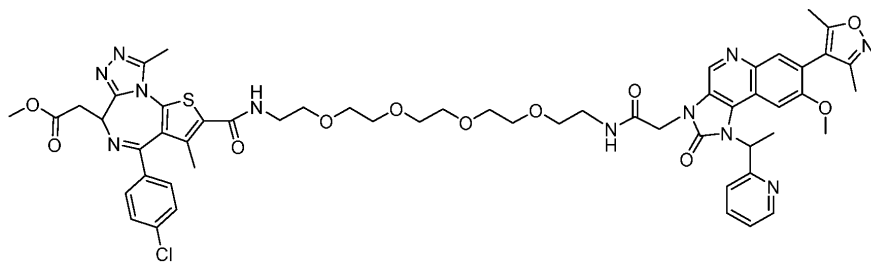
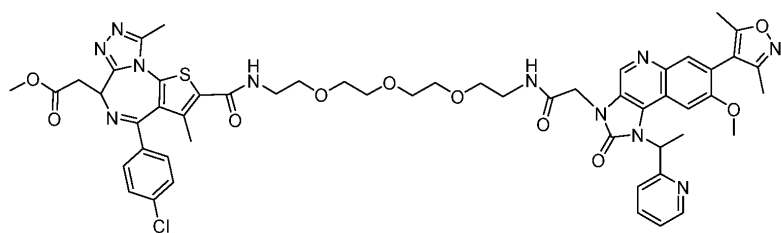
[0441]

[0442]

특정 실시양태에서, 화학식 (V)를 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

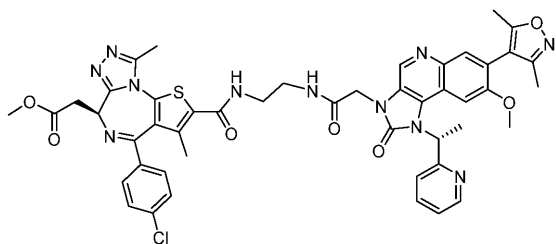


[0443]



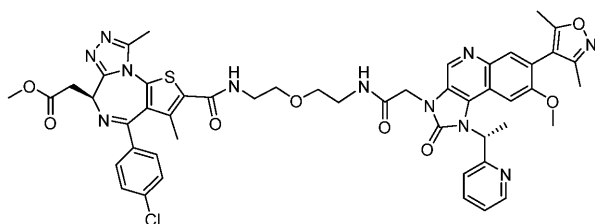
[0444]

[0445] 화학식 (V)를 갖는 화합물의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

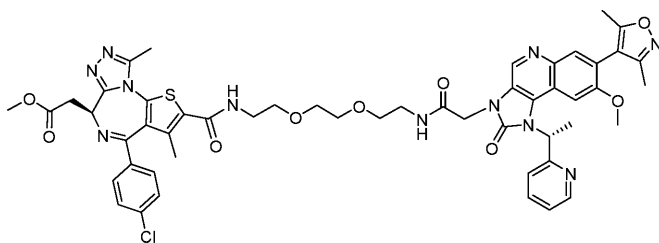


2S+IBET-PEG0,

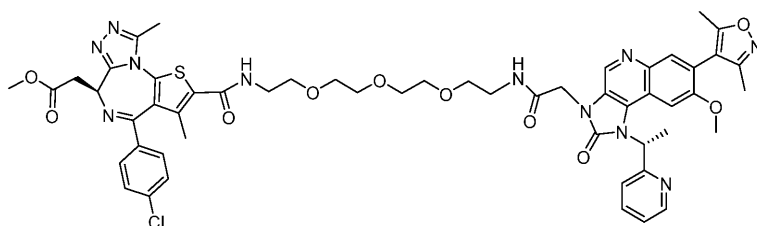
[0446]



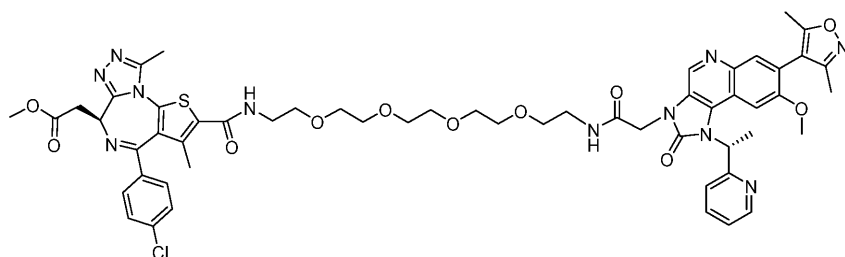
2S+IBET-PEG1,



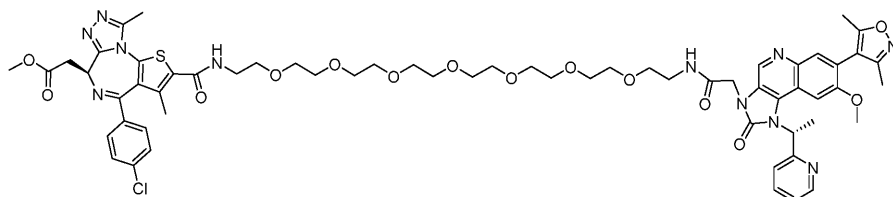
2S+IBET-PEG2,



2S+IBET-PEG3,



2S+IBET-PEG4,



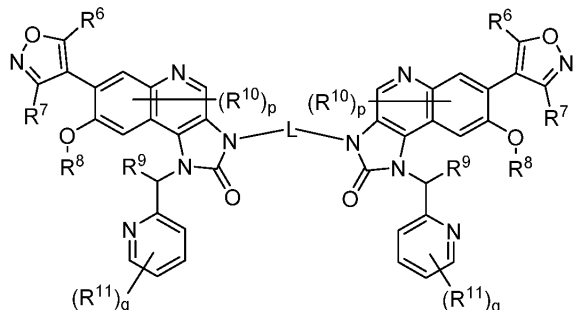
2S+IBET-PEG7

[0447]

[0448] 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.

[0449] 화학식 (VI)을 갖는 화합물

[0450] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 화학식 (VI)을 갖는 화합물은 2개의 단량체로 구성된 동종이량체이며, 여기서 단량체는 I-BET151 또는 그의 유사체이다. 화학식 (VI)을 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이 본원에 제공되며,



(VI)

[0451]

[0452] 여기서:

[0453] L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

[0454] 각 경우의 R^6 , R^7 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

[0455] R^9 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이고;

[0456] 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

[0457] 각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{3b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

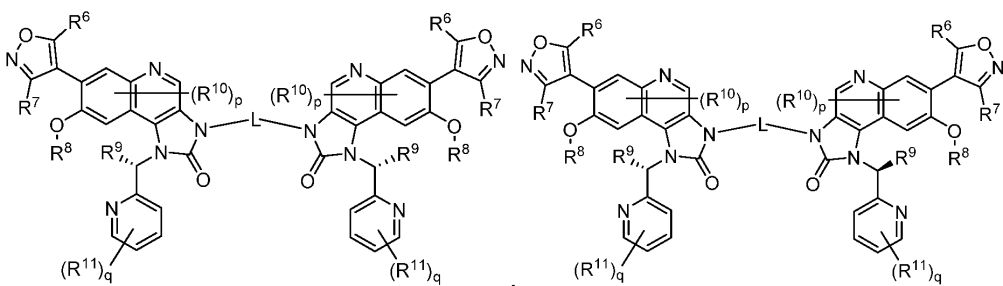
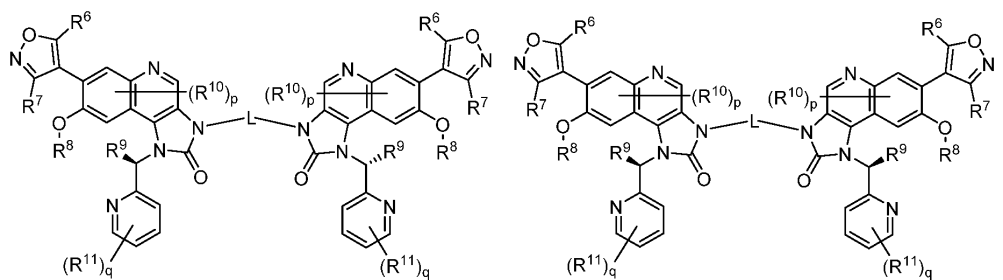
[0458] 각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이고;

[0459] R^8 은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이고;

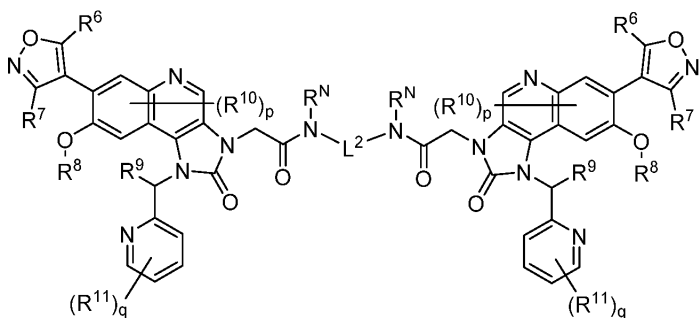
[0460] p는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0461] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0462] 특정 실시양태에서, 화학식 (VI)을 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0465] 특정 실시양태에서, 화학식 (VI)을 갖는 화합물은 화학식 (VI-a)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,



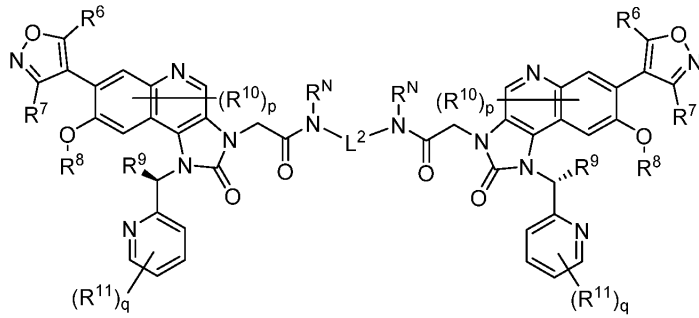
(VI-a)

[0466] 여기서:

[0468] L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이고;

[0469] 각각의 R^N 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이다.

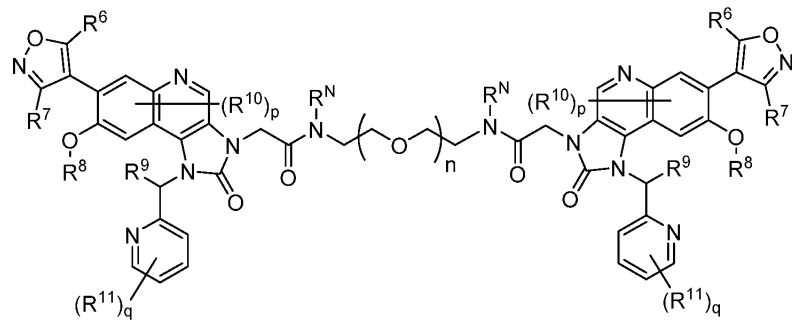
[0470] 특정 실시양태에서, 화학식 (VI-a)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0471]

[0472]

특정 실시양태에서, 화학식 (VI-a)를 갖는 화합물은 화학식 (VI-b)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이며,



(VI-b)

[0473]

[0474]

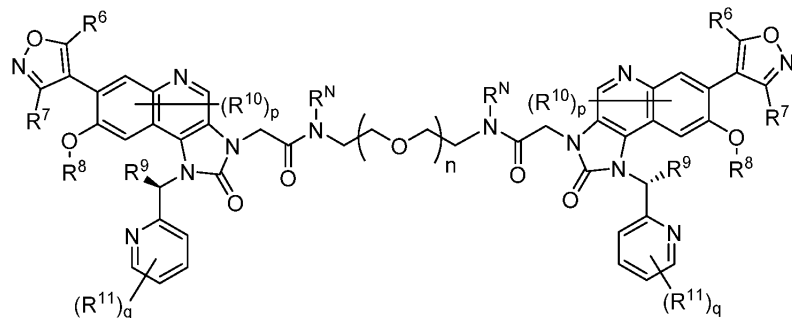
여기서:

[0475]

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0476]

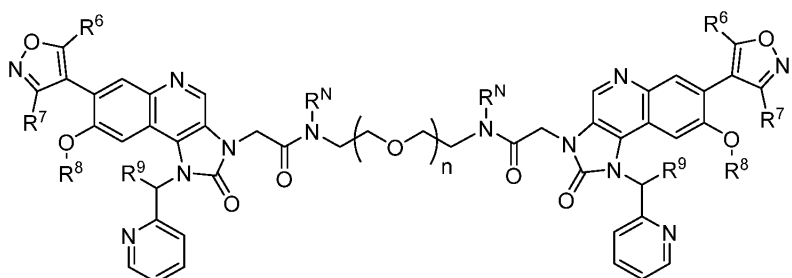
특정 실시양태에서, 화학식 (VI-b)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0477]

[0478]

특정 실시양태에서, 화학식 (VI-b)를 갖는 화합물은 화학식 (VI-c)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

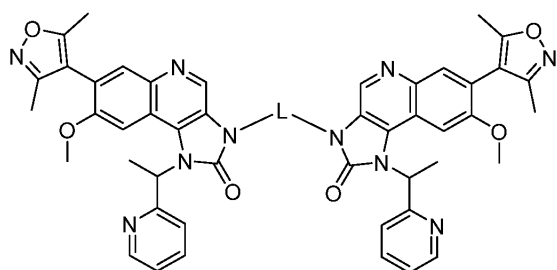


(VI-c)

[0479]

[0480]

특정 실시양태에서, 화학식 (VI)을 갖는 화합물은 화학식 (VI-d)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

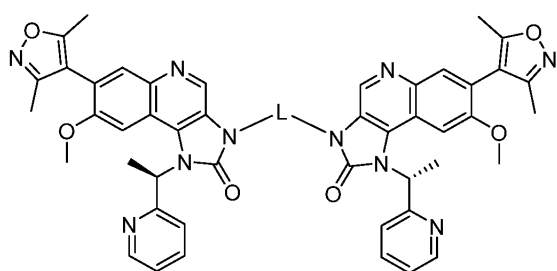


(VI-d)

[0481]

[0482]

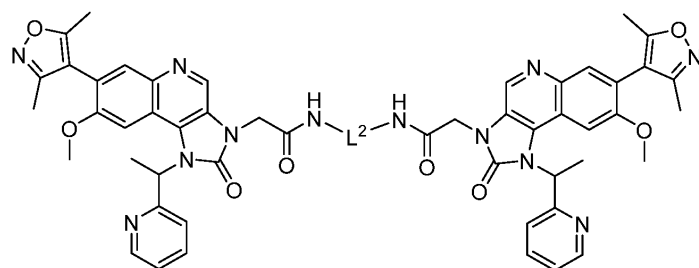
특정 실시양태에서, 화학식 (VI-d)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0483]

[0484]

특정 실시양태에서, 화학식 (VI-a)를 갖는 화합물은 화학식 (VI-e)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

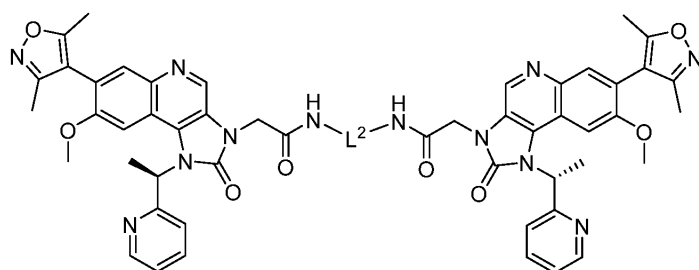


(VI-e)

[0485]

[0486]

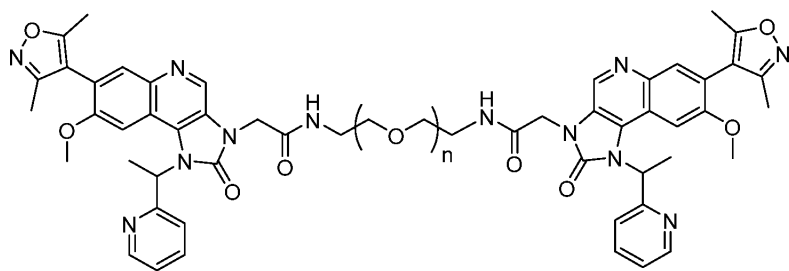
특정 실시양태에서, 화학식 (VI-e)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0487]

[0488]

특정 실시양태에서, 화학식 (VI-b)를 갖는 화합물은 화학식 (VI-f)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

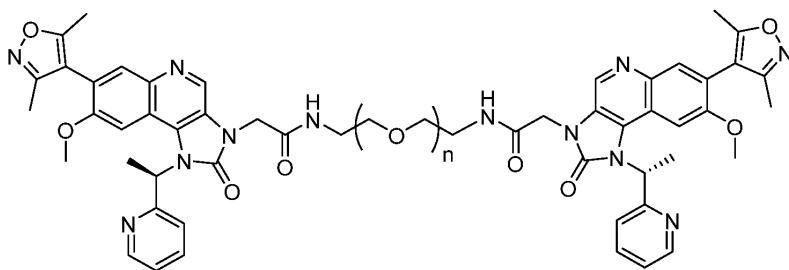


(VI-f)

[0489]

[0490]

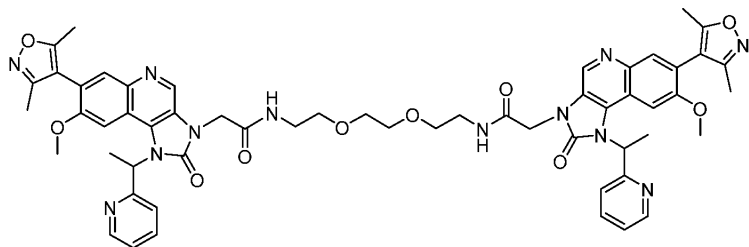
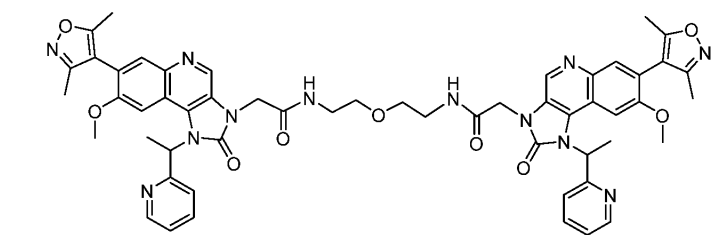
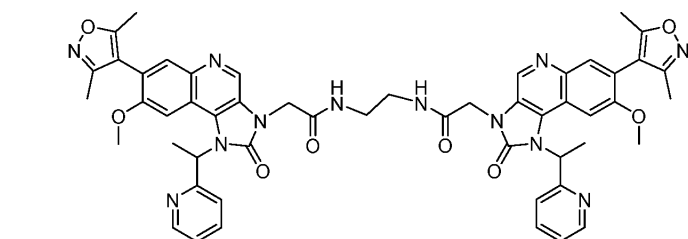
특정 실시양태에서, 화학식 (VI-f)를 갖는 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



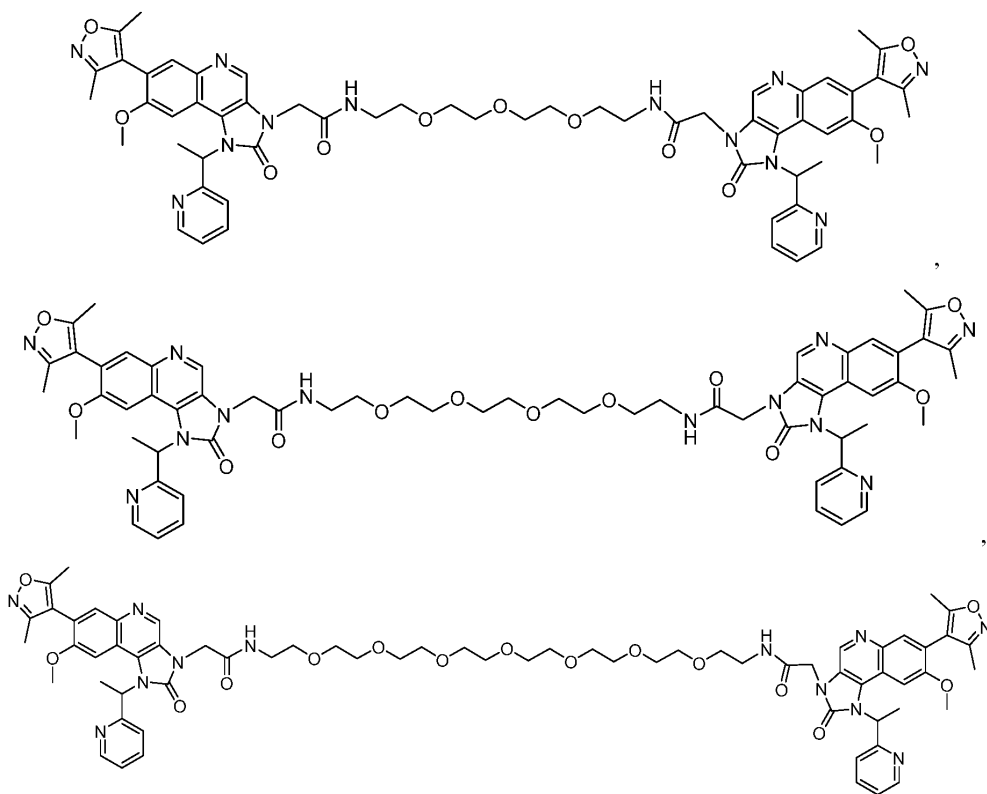
[0491]

[0492]

특정 실시양태에서, 화학식 (VI)을 갖는 화합물은 하기 화학식 중 1개를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



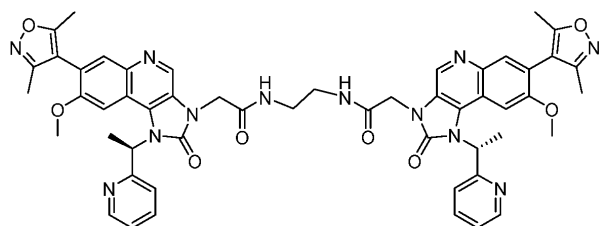
[0493]



[0494]

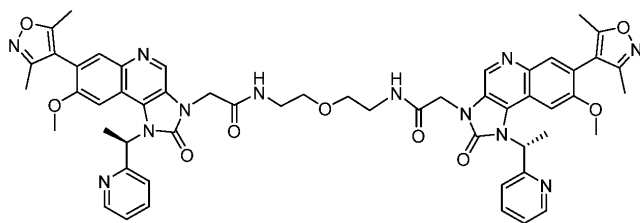
[0495]

화학식 (VI)을 갖는 화합물의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

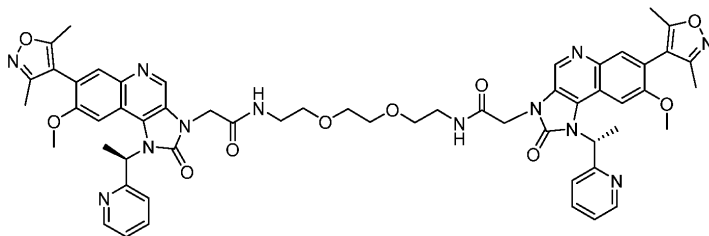


IBETx2-PEG0,

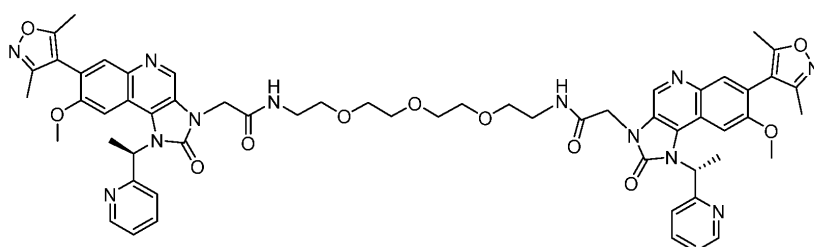
[0496]



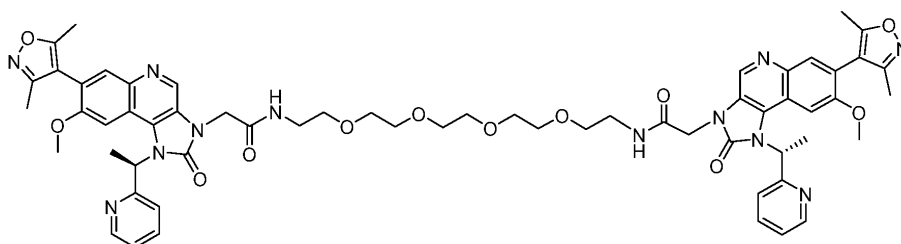
IBETx2-PEG1,



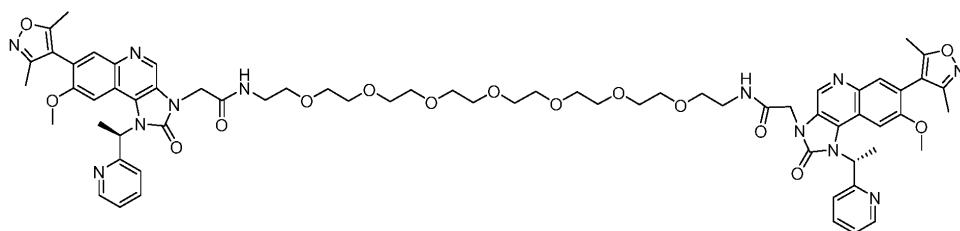
IBETx2-PEG2,



IBETx2-PEG3,



IBETx2-PEG4, 또는



IBETx2-PEG7

[0497]

[0498]

및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물.

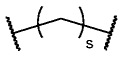
[0499]

링커 L, L^1 및 L^2

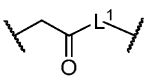
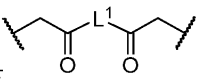
[0500]

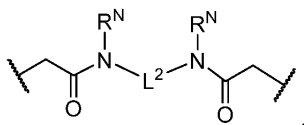
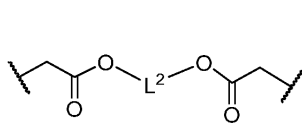
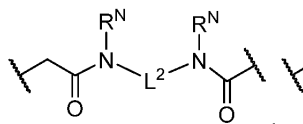
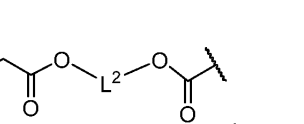
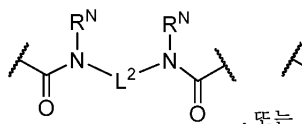
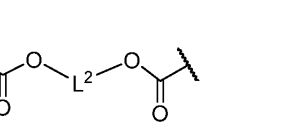
화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및 (VI)을 갖는 화합물은 L, L^1 및 L^2 로 나타내어진 링커를 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, L은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 및 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-40개의 탄소 원자를 포함하는 링커이다. 특정 실시양태에서, L은 1-10개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 1-20개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 1-30개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 10-40개의 탄소 원자를 포함한다.

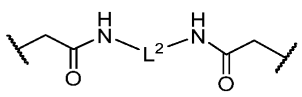
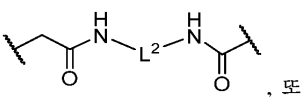
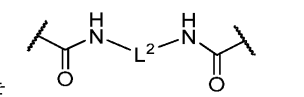
다. 특정 실시양태에서, L은 20-40개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 30-40개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 알킬렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 헤테로알킬렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 알케닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 헤테로알케닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 알키닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 헤테로알키닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 카르보시클릴렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 헤테로시클릴렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 아릴렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 헤테로아릴렌을 포함한다.

[0501] 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 비치환된 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 하기 화학식:  를 가지며, 여기서 s는 1-40의 정수이다.

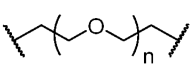
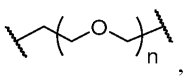
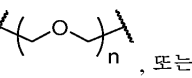
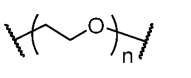
[0502] 특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:

 또는  . 특정 실시양태에서, L은 1개 이상의 질소 원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 1개 이상의 산소 원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 1개 이상의 질소 원자 및 1개 이상의 산소 원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 1개 이상의 에스테르 (예를 들어, -C(=O)O- 또는 -OC(=O)-)를 포함하는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 1개 이상의 아마이드 (예를 들어, -C(=O)N(R^N)- 또는 -N(R^N)C(=O)-)를 포함하는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:

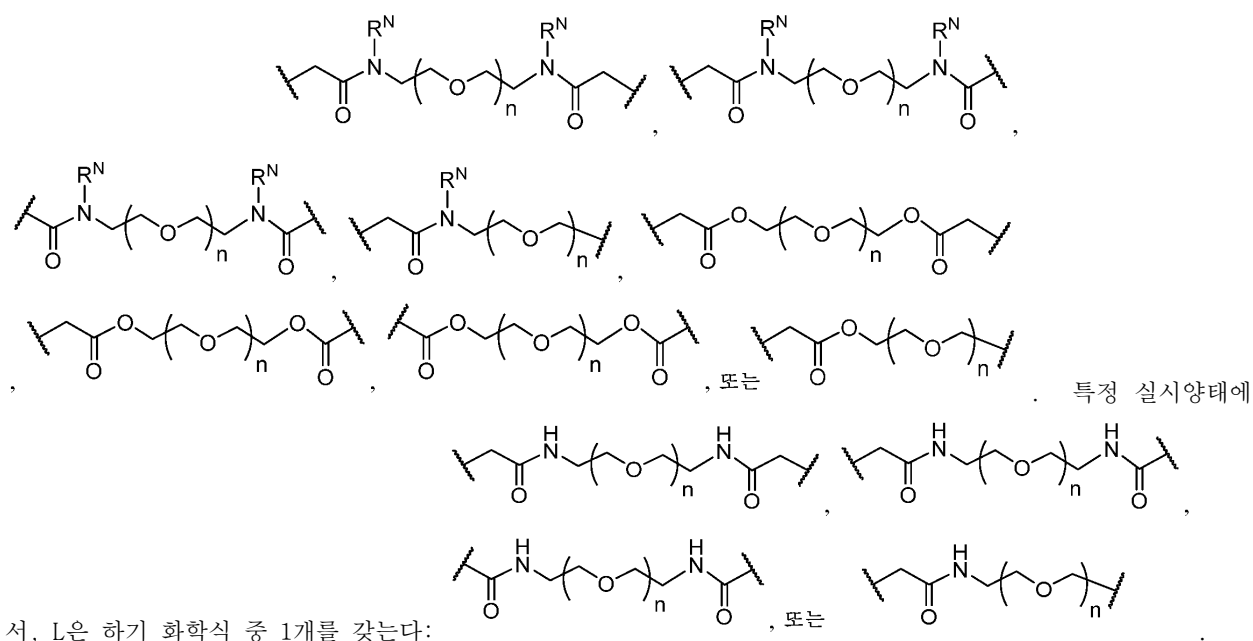
 ,
 ,  ,  ,
 , 또는  . 특정 실시양태에서, L은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:

 ,  , 또는  .

[0503] 특정 실시양태에서, L은 1개 이상의 에테르 (예를 들어, -O-)를 포함하는 임의로 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 폴리에테르 체를 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 체)을 포함한다. 특정 실시양태에서, L은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:

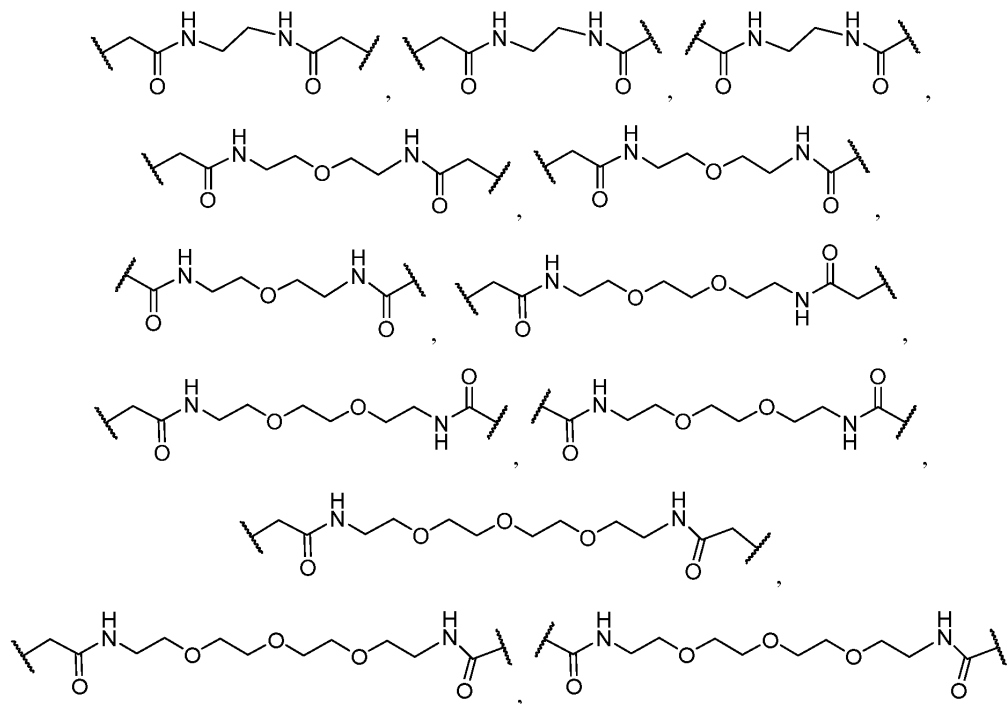
 ,  ,  , 또는  .

[0504] 특정 실시양태에서, L은 1개 이상의 아마이드 및 1개 이상의 에테르를 포함하는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 1개 이상의 에스테르 및 1개 이상의 에테르를 포함하는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:

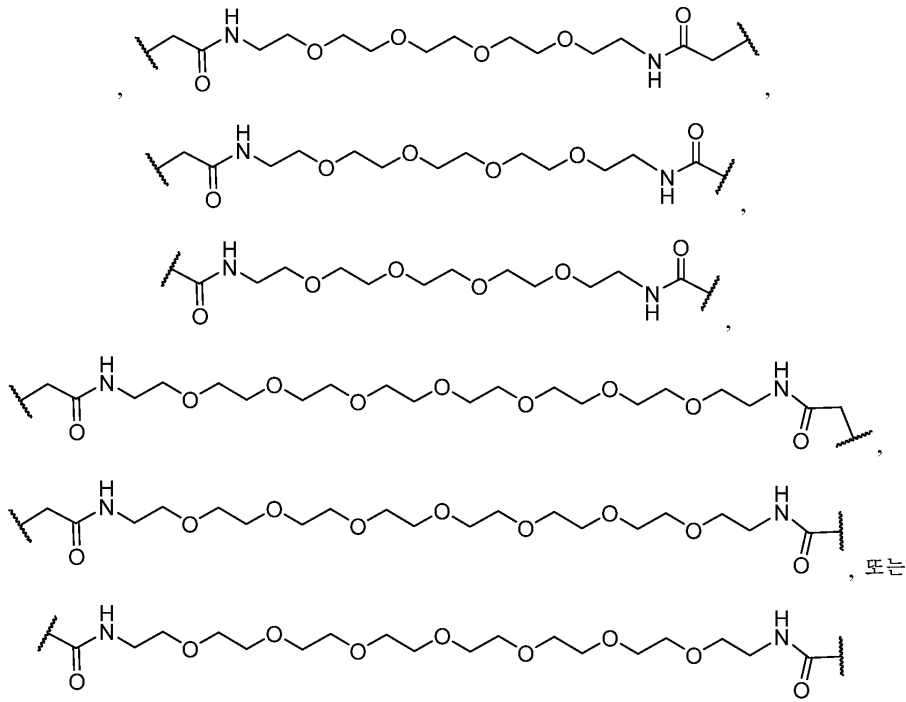


서, L 은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:

[0505] 특정 실시양태에서, L은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:



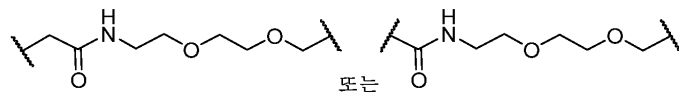
[0506]



[0507]

[0508]

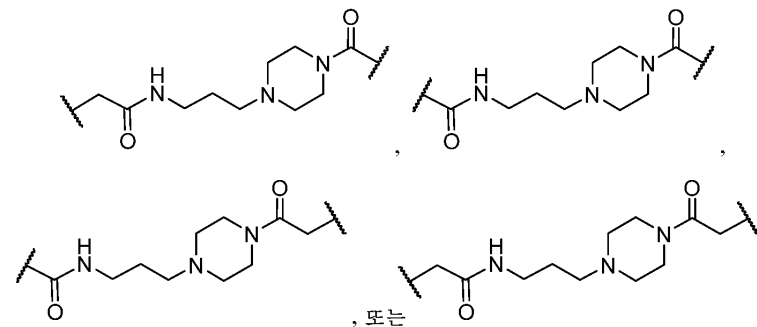
특정 실시양태에서, L은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:



[0509]

[0510]

특정 실시양태에서, L은 임의로 치환된 헤테로알킬렌 및 임의로 치환된 헤테로시클릴렌의 조합을 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, L은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:



[0511]

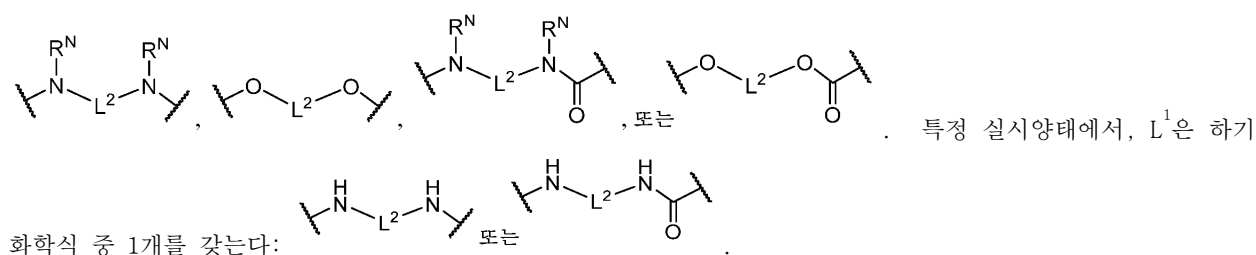
[0512]

본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, L^1 은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 및 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-36개의 탄소 원자를 포함하는 링커이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 1-10개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 1-20개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 1-30개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 10-36개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 20-36개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 알킬렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 헤테로알킬렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 알케닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 헤테로알케닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 알키닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 헤테로알키닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 카르보시클릴렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 헤테로시클릴렌을 포함한다.

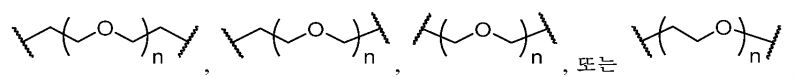
실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 헤테로시클릴렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 아릴렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 헤테로아릴렌을 포함한다.

[0513] 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 비치환된 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 하기 화학식:  를 가지며, 여기서 s는 1-36의 정수이다.

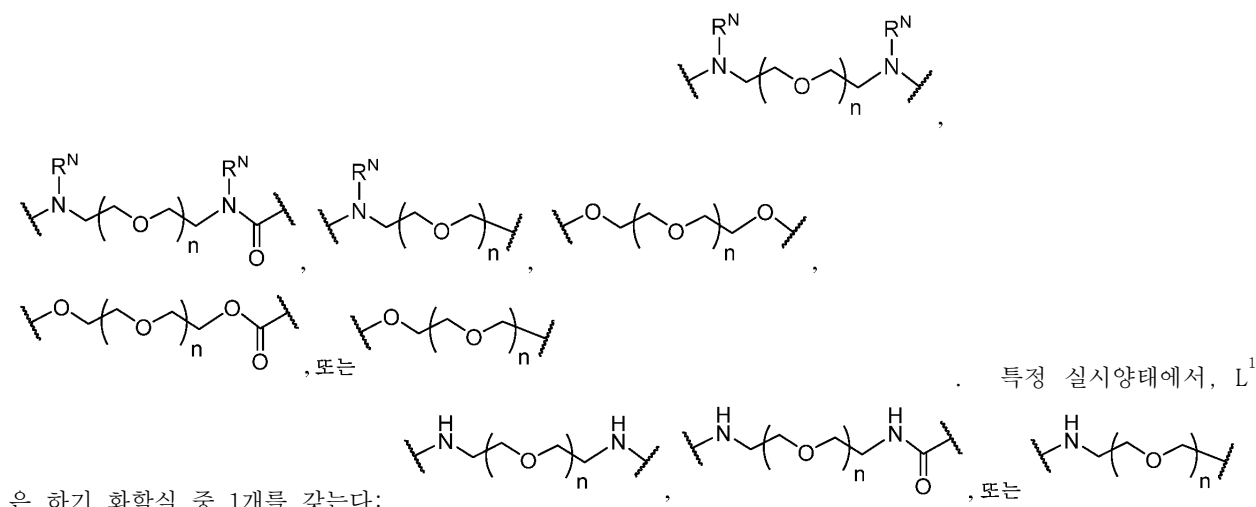
[0514] 특정 실시양태에서, L^1 은 1개 이상의 질소 원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 1개 이상의 산소 원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 1개 이상의 질소 원자 및 1개 이상의 산소 원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 1개 이상의 에스테르 (예를 들어, $-C(=O)O-$ 또는 $-OC(=O)-$)를 포함하는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 1개 이상의 아미드 (예를 들어, $-C(=O)N(R^N)-$ 또는 $-N(R^N)C(=O)-$)를 포함하는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:



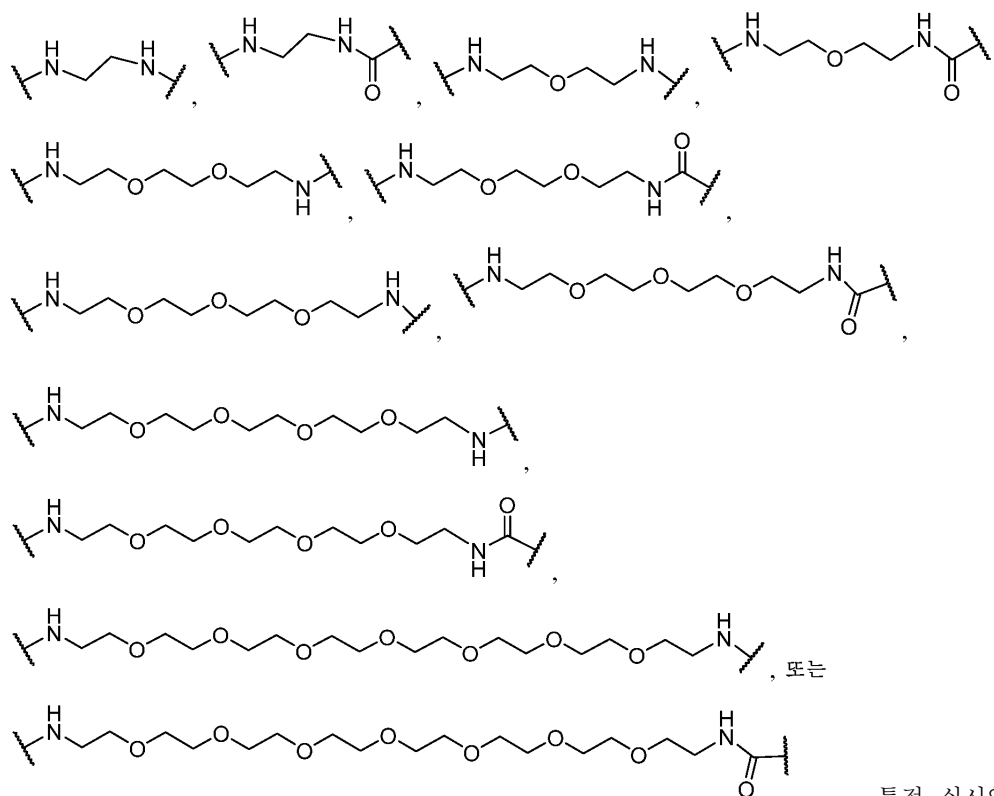
[0515] 특정 실시양태에서, L¹은 1개 이상의 에테르 (예를 들어, -O-)를 포함하는 임의로 치환된 헥테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L¹은 폴리에테르쇄를 포함한다. 특정 실시양태에서, L¹은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG쇄)을 포함한다. 특정 실시양태에서, L¹은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:



[0516] 특정 실시양태에서, L^1 은 1개 이상의 아미드 및 1개 이상의 에테르를 포함하는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 1개 이상의 에스테르 및 1개 이상의 에테르를 포함하는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 1개 이상의 아미드 및 1개 이상의 에테르를 포함하는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:

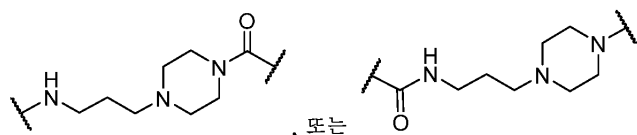


특정 실시양태에서, L¹은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:



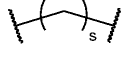
학식 중 1개를 갖는다: 또는 .

[0518] 특정 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 헤테로알킬렌 및 임의로 치환된 헤테로시클릴렌의 조합을 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, L^1 은 하기 화학식 중 1개를 갖는다:

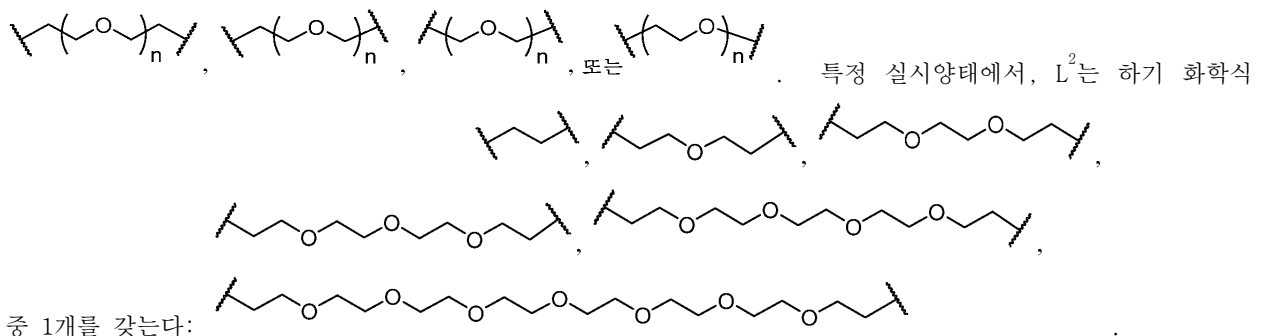


[0519] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 알킬닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬닐렌, 임의로 치환된 카르보시클릴렌, 임의로 치환된 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 아릴렌 및 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1-34개의 탄소 원자를 포함하는 링커이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 1-10개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 1-20개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 1-34개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 10-34개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 30-34개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 알킬렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 헤테로알킬렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 알케닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 알킬닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 알킬닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 헤테로알킬닐렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 카르보시클릴렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 헤테로시클릴렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 아릴렌을 포함한다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 헤테로아릴렌을 포함한다.

[0520] 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 비치환된 알킬렌이다. 특정 실

시양태에서, L^2 는 하기 화학식: 를 가지며, 여기서 s는 1-34의 정수이다.

[0521] 특정 실시양태에서, L^2 는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 1개 이상의 산소 원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로알킬렌 링커이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 1개 이상의 산소 원자를 포함하는 비치환된 헤테로알킬렌 링커이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 산소 원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로알킬렌 링커이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 산소 원자를 포함하는 비치환된 헤테로알킬렌 링커이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 폴리에테르 링커이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 비치환된 폴리에테르 링커이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 링커이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 비치환된 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 링커이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 하기 화학식 중 1개를 갖는다:



[0522] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 특정 실시양태에서, n은 0이다. 특정 실시양태에서, n은 1이다. 특정 실시양태에서, n은 2이다. 특정 실시양태에서, n은 3이다. 특정 실시양태에서, n은 4이다. 특정 실시양태에서, n은 5이다. 특정 실시양태에서, n은 6이다. 특정 실시양태에서, n은 7이다. 특정 실시양태에서, n은 8이다. 특정 실시양태에서, n은 9이다. 특정 실시양태에서, n은 10이다.

[0523] 기 R^1

[0524] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)는 기 R^1 을 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, -OR^a, -N(R^b)₂ 또는 -SR^c이며; 여기서 R^a, R^b 및 R^c는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 -CN이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 -NO₂이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 -N₃이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 -OR^a이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 -N(R^b)₂이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 -SR^c이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의

경우의 R^1 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 메틸이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 R^1 은 메틸이다. 특정 실시양태에서 화학식이 2개의 R^1 기를 포함하는 경우에, 2개의 R^1 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0525] 기 R^2

[0526] 화학식 (I), (II) 및 (IV)는 기 R^2 를 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이며; 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-OR^a$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 $-SR^c$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^2 는 메틸이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 R^2 는 메틸이다. 특정 실시양태에서 화학식이 2개의 R^2 기를 포함하는 경우에, 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0527] 기 R^3

[0528] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)는 기 R^3 을 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^3 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이며; 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정

실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-OR^a$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 $-SR^c$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^3 은 메틸이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 R^3 은 메틸이다. 특정 실시양태에서 화학식이 2개의 R^3 기를 포함하는 경우에, 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0529]

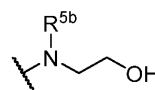
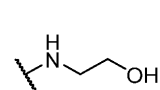
기 R^4 및 m

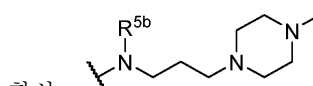
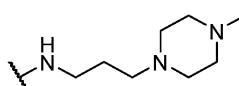
[0530]

화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)는 기 R^4 를 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이며; 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 $-OR^a$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 $-N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 $-SR^c$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 $-Cl$, $-Br$, $-F$ 또는 $-I$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 $-Cl$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 $-Br$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 $-F$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^4 는 $-I$ 이다.

- [0531] 특정 실시양태에서, m 은 1이고; R^4 는 벤제노이드 고리에 대한 디아제핀 고리의 부착 지점에 대해 파라이다. 특정 실시양태에서, m 은 1이고; R^4 는 할로겐 (예를 들어, -Cl, -Br, -F 또는 -I)이다. 특정 실시양태에서, m 은 1이고; R^4 는 할로겐 (예를 들어, -Cl, -Br, -F 또는 -I)이고; R^4 는 벤제노이드 고리에 대한 디아제핀 고리의 부착 지점에 대해 파라이다. 특정 실시양태에서, m 은 1이고, R^4 는 -Cl이다. 특정 실시양태에서, m 은 1이고, R^4 는 -Cl이고; R^4 는 벤제노이드 고리에 대한 디아제핀 고리의 부착 지점에 대해 파라이다. 특정 실시양태에서, m 은 1이고; R^4 는 -CN이다. 특정 실시양태에서, m 은 1이고; R^4 는 -CN이고; R^4 는 벤제노이드 고리에 대한 디아제핀 고리의 부착 지점에 대해 파라이다.
- [0532] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 특정 실시양태에서, m 은 0이다. 특정 실시양태에서, m 은 1이다. 특정 실시양태에서, m 은 2이다. 특정 실시양태에서, m 은 3이다. 특정 실시양태에서, m 은 4이다. 특정 실시양태에서, m 은 5이다.
- [0533] 기 R^5
- [0534] 화학식 (I), (III) 및 (V)는 기 R^5 를 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, R^5 는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실, $-OR^{5a}$ 또는 $-N(R^{5b})_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 카르보시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 아실이다.
- [0535] 특정 실시양태에서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, 이소-부틸, *sec*-부틸 및 *tert*-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, 이소-부틸 및 *sec*-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 메틸, 에틸, *n*-프로필 및 이소-프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-OR^{5a}$ 이고; R^{5a} 는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-OCH_3$ 이다.
- [0536] 특정 실시양태에서, R^5 는 $-N(R^{5b})_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b}

는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 1개의 경우의 $-OH$ 로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 $-CH_2CH_2OH$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 화학식:

를 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 화학식: 를 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬-헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬-피페라지닐이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 $-C_{1-3}$ 알킬-헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 $-C_{1-3}$ 알킬-피페라지닐이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 $-CH_2CH_2CH_2$ -피페라지닐이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 $-N(R^{5b})_2$ 이고; 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 치환된 $-CH_2CH_2CH_2$ -피페라지닐이다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 하기 화

학식: 를 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{5b} 는 하기 화학식: 를 갖는다.

[0537]

본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^{5a} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 카르보시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 산소 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 sec-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 tert-부틸이 아니다. 특정 실시양태에서, R^{5a} 는 tert-부틸, 이소-부틸 또는 sec-부틸이 아

니다.

[0538] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^{5b} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^{5b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 카르보시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{5b} 는 질소 보호기이다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^{5b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^{5b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R^{5b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R^{5b} 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성한다.

[0539] 특정 실시양태에서 화학식이 2개의 R^5 기를 포함하는 경우에, 2개의 R^5 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0540] 기 R^6

[0541] 화학식 (V) 및 (VI)은 기 R^6 을 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^6 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이며; 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 임의로 치환된 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 $-OR^a$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 $-N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 $-SR^c$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태

에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 메틸이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 R^6 은 메틸이다. 특정 실시양태에서 화학식이 2개의 R^6 기를 포함하는 경우에, 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0542] 기 R^7

[0543] 화학식 (V) 및 (VI)은 기 R^7 을 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이며; 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 $-OR^a$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 $-N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 $-SR^c$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^7 은 메틸이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 R^7 은 메틸이다. 특정 실시양태에서 화학식이 2개의 R^7 기를 포함하는 경우에, 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0544] 기 R^8

[0545] 화학식 (V) 및 (VI)은 기 R^8 을 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이며; 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태

서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 $-OR^a$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 $-N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 $-SR^c$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^8 은 메틸이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 R^8 은 메틸이다. 특정 실시양태에서 화학식이 2개의 R^8 기를 포함하는 경우에, 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0546]

기 R^9

[0547]

화학식 (V) 및 (VI)은 기 R^9 를 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^9 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이며; 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 $-OR^a$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 $-N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 $-SR^c$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^9 는 메틸이다. 특정 실시양태에

서, 각 경우의 R^9 는 메틸이다. 특정 실시양태에서 화학식이 2개의 R^9 기를 포함하는 경우에, 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0548] 기 R^{10} 및 p

[0549] 화학식 (V) 및 (VI)은 기 R^{10} 을 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이며; 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 $-OR^a$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 $-N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 $-SR^c$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{10} 은 수소이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 R^{10} 은 수소이다.

[0550] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, p는 0, 1, 2 또는 3이다. 특정 실시양태에서, p는 0이다. 특정 실시양태에서, p는 1이다. 특정 실시양태에서, p는 2이다. 특정 실시양태에서, p는 3이다.

[0551] 기 R^{11} 및 q

[0552] 화학식 (V) 및 (VI)은 기 R^{11} 을 포함한다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$ 또는 $-SR^c$ 이며; 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 $-NO_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 $-OR^a$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 $-N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^{11} 은 $-SR^c$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우

의 R^{11} 은 수소이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 R^{11} 은 수소이다.

[0553] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, q 는 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 특정 실시양태에서, q 는 0이다. 특정 실시양태에서, q 는 1이다. 특정 실시양태에서, q 는 2이다. 특정 실시양태에서, q 는 3이다. 특정 실시양태에서, q 는 4이다.

[0554] 기 R^a , R^b 및 R^c

[0555] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 산소 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 카르보시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 산소 보호기이다.

[0556] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 질소 보호기이거나; 또는 임의로 2개의 R^b 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^b 는 질소 보호기이다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^b 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^b 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R^b 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R^b 는 개재 원자와 함께 연결되어 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성한다.

[0557] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^c 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아실 또는 황 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^c 는

수소이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 카르보시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, R^c 는 황 보호기이다.

[0558] 제약 조성물, 키트 및 투여

[0559] 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)을 갖는 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물), 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

[0560] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 제약 조성물에 유효량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 질환)의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 질환)을 치료 및/또는 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 질환의 발생 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 질환의 발생 위험을 감소시키는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 음성 피임을 필요로 하는 대상체에서 음성 피임에 효과적인 (예를 들어, 정자 형성을 억제하는 데 효과적인) 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 바이러스의 증식을 억제하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 바이러스를 사멸시키는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 대상체 또는 세포에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가된 활성 또는 바람직하지 않은 활성)을 억제하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 대상체 또는 세포에서 브로모도메인의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가된 또는 바람직하지 않은 활성)을 억제하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 대상체 또는 세포에서 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인의 결합을 억제하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 대상체 또는 세포에서 전사 신장을 조정 (예를 들어, 억제)하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 대상체 또는 세포에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 조정 (예를 들어, 하향-조절 또는 억제)하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 세포의 아포토시스를 유도하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 대상체에서 아포토시스를 유도하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 대상체 또는 세포에서 G1 정지를 유도하는 데 효과적인 양이다. 화합물의 유효량은 1 일 또는 수일 동안 1회 이상의 용량 투여에서 약 0.001 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg으로 달라질 수 있다 (투여 방식에 따름). 특정 실시양태에서, 용량당 유효량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 750 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 및 약 10.0 mg/kg 내지 약 150 mg/kg으로 달라진다.

[0561] 특정 실시양태에서, 유효량은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 98%만큼 브로모도메인-함유 단백질의 활성, 브로모도메인의 활성, 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인의 결합, 전사 신장, 및/또는 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 억제하는 데, 아포토시스를 유도 또는 증가시키는 데, 또는 G1 정지를 유도 또는 증가시키는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 최대 약 90%, 최대 약 80%, 최대 약 70%, 최대 약 60%, 최대 약 50%, 최대 약 40%, 최대 약 30%, 최대 약 20% 또는 최대 약 10%만큼 브로모도메인-함유 단백질의 활성, 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의

브로모도메인의 결합 및/또는 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 억제하는 데 효과적인 양이다. 본원에 기재된 범위의 조합 (예를 들어, 적어도 약 20% 및 최대 약 50%)이 또한 본 개시내용의 범주 내에 있다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질의 활성, 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인의 결합 및/또는 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)은 유효량의 본원에 기재된 화합물에 의해 본원에 기재된 백분율 또는 백분율의 범위만큼 억제된다.

[0562] 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 브로모 및 말단외 단백질 (BET)에 의해 조절되는 유전자이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRD2이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRD2(1)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRD2(2)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRD3이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRD3(1)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRD3(2)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRD4이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRD4(1)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRD4(2)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRDT이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRDT(1)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 BRDT(2)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 TBP (TATA 박스 결합 단백질)-연관 인자 단백질 (TAF)에 의해 조절되는 유전자이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 TAF1이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 TAF1L이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 CREB-결합 단백질 (CBP)에 의해 조절되는 유전자이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 E1A 결합 단백질 p300 (EP300)에 의해 조절되는 유전자이다.

[0563] 본원에 기재된 제약 조성물은 약리학 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 본원에 기재된 화합물 (즉, "활성 성분")을 담체 또는 부형제, 및/또는 1종 이상의 다른 보조 성분과 혼합시킨 다음, 필요한 경우에 및/또는 바람직한 경우에, 생성물을 목적하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0564] 제약 조성물은 단일 단위 용량으로서 및/또는 복수의 단위 단위 용량으로서 벌크로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. "단위 용량"은 활성 성분의 미리 결정된 양을 포함하는 제약 조성물의 개별적 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량, 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분획, 예컨대, 예를 들어, 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동등하다.

[0565] 본원에 기재된 제약 조성물 내의 활성 성분, 제약상 허용되는 부형제, 및/또는 임의의 추가의 성분의 상대량은 치료되는 대상체의 정제, 크기 및/또는 상태에 따라 및 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0566] 제공된 제약 조성물의 제조에 사용되는 제약상 허용되는 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 봉해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일을 포함한다. 부형제 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 퍼프제가 또한 조성물 내에 존재할 수 있다.

[0567] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분말화 당, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0568] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 제품, 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 탄산칼슘, 실리카이트, 탄산나트륨, 가교 폴리(비닐-피롤리돈) (크로스포비돈), 소듐 카르복시메틸 전분 (소듐 스타치 글리콜레이트), 카르복시메틸 셀룰로스, 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (크로스카르멜로스), 메틸셀룰로스, 예비젤라틴화 전분 (전분 1500), 미세결정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘 (비검(Veegum)), 소듐 라우릴 술페이트, 4급 암모늄 화합물, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0569] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 천연 유화제 (예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 알긴산나트륨, 트라

가칸트, 콘드릭스, 콜레스테롤, 크산탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카세인, 양모 지방, 콜레스테롤, 왁스 및 레시틴), 콜로이드성 점토 (예를 들어, 벤토나이트 (규산알루미늄) 및 비검 (규산알루미늄마그네슘)), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알콜 (예를 들어, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알콜), 카르보머 (예를 들어, 카르복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체, 및 카르복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스 유도체 (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 분말화 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 (트윈(Tween)® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 (트윈® 60), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 (트윈® 80), 소르비탄 모노팔미테이트 (스팬(Span)® 40), 소르비탄 모노스테아레이트 (스팬® 60), 소르비탄 트리스테아레이트 (스팬® 65), 글리세릴 모노올레에이트, 소르비탄 모노올레에이트 (스팬® 80), 폴리옥시에틸렌 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 (미르즈(Myrrj)® 45), 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자 오일, 폴리옥시실화 피마자 오일, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트 및 솔루톨®), 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어, 크레모포르(Cremophor)®), 폴리옥시에틸렌 에테르, (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 (브리즈(Brij)® 30)), 폴리(비닐-피롤리돈), 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 올레산나트륨, 올레산칼륨, 에틸 올레에이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 플루로닉(Pluronic)® F-68, 폴록사머 P-188, 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도큐세이트 소듐, 및/또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0570] 예시적인 결합제는 전분 (예를 들어, 옥수수 전분 및 전분 페이스트), 젤라틴, 당 (예를 들어, 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 텍스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨 등), 천연 및 합성 검 (예를 들어, 아카시아, 알긴산나트륨, 아이리쉬 모스의 추출물, 관위 검, 가티 검, 이사폴 허스크의 점액, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 규산알루미늄마그네슘 (비검®), 및 라치 아라보갈락탄), 알기네이트, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 무기 칼슘 염, 규산, 폴리메타크릴레이트, 왁스, 물, 알콜, 및/또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0571] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트화제, 향미생물 보존제, 항진균 보존제, 향원충 보존제, 알콜 보존제, 산성 보존제 및 다른 보존제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 보존제는 항산화제이다. 다른 실시양태에서, 보존제는 킬레이트화제이다.

[0572] 예시적인 항산화제는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨 및 아황산나트륨을 포함한다.

[0573] 예시적인 킬레이트화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) 및 그의 염 및 수화물 (예를 들어, 에데트산나트륨, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 에데트산이나트륨 칼슘, 에데트산 이칼륨 등), 시트르산 및 그의 염 및 수화물 (예를 들어, 시트르산 1수화물), 푸마르산 및 그의 염 및 수화물, 말산 및 그의 염 및 수화물, 인산 및 그의 염 및 수화물, 및 타르타르산 및 그의 염 및 수화물을 포함한다. 예시적인 향미생물 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 크레졸, 에틸 알콜, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 질산페닐제2수은, 프로필렌 글리콜 및 티메로살을 포함한다.

[0574] 예시적인 항진균 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 히드록시벤조산, 벤조산칼륨, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨 및 소르브산을 포함한다.

[0575] 예시적인 알콜 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 히드록시벤조에이트 및 페닐에틸 알콜을 포함한다.

[0576] 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 데히드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산 및 피트산을 포함한다.

[0577] 다른 보존제는 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 데테록심 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 에틸렌디아민, 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 소듐 라우릴 에테르 술페이트 (SLES), 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산칼륨, 메타중아황산칼륨, 글리딘트(Glydant)® 플러스,

페노립(Phenonip)®, 메틸파라벤, 저몰(Germal)® 115, 게르마벤(Germaben)® II, 네올론(Neolone)®, 카톤(Kathon)® 및 에옥실(Euxyl)®을 포함한다.

[0578] 예시적인 완충제는 시트레이트 완충제 용액, 아세테이트 완충제 용액, 포스페이트 완충제 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 시트르산칼슘, 칼슘 글루비오네이트, 글루셉트산칼슘, 글루콘산칼슘, D-글루콘산, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 프로판산, 레볼린산칼슘, 펜탄산, 이염기성 인산칼슘, 인산, 삼염기성 인산칼슘, 수산화인산칼슘, 아세트산칼슘, 염화칼슘, 글루콘산칼슘, 칼륨 혼합물, 이염기성 인산칼슘, 일염기성 인산칼슘, 인산칼륨 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열원 무함유 물, 등장성 염수, 링거액, 에틸 알콜, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0579] 예시적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베하네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0580] 예시적인 천연 오일은 아몬드, 살구 커널, 아보카도, 바바수, 베르가모트, 블랙 커런트 종자, 보리지, 케이드, 카모마일, 카놀라, 캐러웨이, 카르나우바, 피마자, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화 종자, 예뮈, 유칼립투스, 달맞이꽃, 어류, 아마씨, 게라니올, 고드, 포도씨, 헤이즐넛, 히습, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이 너트, 라만딘, 라벤더, 레몬, 리트세아 쿠베바, 마카데미아 너트, 아욱, 망고씨, 메도우 품씨, 밍크, 너트, 올리브, 오렌지, 오렌지 라피, 팜, 팜핵, 복숭아 커널, 땅콩, 양귀비씨, 호박씨, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화, 샌달우드, 사스쿠아나, 세이보리, 산자나무, 참깨, 시어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 츠바키, 베티버, 호두, 및 밀 배아 오일을 포함한다. 예시적인 합성 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 시클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 실리콘 오일, 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0581] 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분뿐만 아니라, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (예를 들어, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 퍼폼제를 포함할 수 있다. 비경구 투여에 대한 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 접합체는 가용화제, 예컨대 크레모포르®, 알콜, 오일, 변형된 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로텍스트린, 중합체, 및 그의 혼합물과 혼합된다.

[0582] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액은 관련 기술분야에 공지된 바에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P., 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제조에 사용된다.

[0583] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0584] 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 다시 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성될 수 있다.

- [0585] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 전형적으로 본원에 기재된 접합체를, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이고, 따라서 직장 또는 질강에서 용융되고 활성 성분을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.
- [0586] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 성분은 적어도 1종의 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 (a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산; (b) 결합제 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아; (c) 습습제 예컨대 글리세롤; (d) 붕해제 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨; (e) 용해 지연제 예컨대 파라핀; (f) 흡수 촉진제 예컨대 4급 암모늄 화합물; (g) 습윤제 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (h) 흡수제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및; (i) 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다.
- [0587] 유사한 유형의 고체 조성물은 부형제 예컨대 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸 예컨대 장용 코팅 및 약리학 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있고, 이들이 활성 성분(들)을 오직 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 부형제, 예컨대 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0588] 활성 성분은 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 부형제를 갖는 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 성분은 적어도 1종의 불활성 희석제 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는, 통상적인 실시예에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어 타정 윤활제 및 다른 타정 보조제 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있고, 이들이 활성 성분(들)을 단지 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화제의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0589] 본원에 기재된 화합물의 국소 및/또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 및/또는 패치를 포함할 수 있다. 일반적으로, 활성 성분은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및/또는 요구될 수 있는 경우에 임의의 필요한 보존제 및/또는 완충제와 혼합된다. 추가적으로, 본 개시내용은 활성 성분의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 부가의 이점을 종종 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는, 예를 들어 활성 성분을 적절한 매질 중에 용해 및/또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 속도는 속도 제어 막을 제공하고/거나 활성 성분을 중합체 매트릭스 및/또는 젤 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0590] 피내 조성물은 피부 내로의 바늘의 유효 침투 깊이를 제한하는 장치에 의해 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 통상적인 시린지는 피내 투여의 전형적 망투 방법에 사용될 수 있다. 각질층을 뚫고 진피에 도달하는 제트를 생성하는 액체 제트 주사기를 통해 및/또는 바늘을 통해 액체 제제를 진피에 전달하는 제트 주사 장치가 적합하다. 압축 기체를 사용하여 피부의 외부 층을 통해 진피까지 분말 형태의 화합물을 가속시키는 탄도 분말/입자 전달 장치가 적합하다.
- [0591] 국소 투여에 적합한 제제는 액체 및/또는 반-액체 제제 예컨대 도찰제, 로션, 수중유 및/또는 유중수 에멀전 예컨대 크림, 연고 및/또는 페이스트 및/또는 용액 및/또는 현탁액을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성 성분의 농도는 용매 중 활성 성분의 용해도 한계만큼 높을 수 있지만, 국소로 투여가능한 제제는, 예를 들어 약 1% 내지 약 10% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다. 국소 투여를 위한 제제는 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다.
- [0592] 본원에 기재된 제약 조성물은 협강을 통한 폐 투여에 적합한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러

한 제제는, 활성 성분을 포함하고 약 0.5 내지 약 7 나노미터, 또는 약 1 내지 약 6 나노미터 범위의 직경을 갖는 건조 입자를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 편리하게는, 추진제의 스트림을 유도하여 분말을 분산시킬 수 있는 건조 분말 저장소를 포함하는 장치를 사용하고/거나 자기-추진 용매/분말 분배 용기 예컨대 저비점 추진제 중에 용해/또는 현탁된 활성 성분을 밀봉된 용기 내에 포함하는 장치를 사용하는 투여를 위한 건조 분말 형태이다. 이러한 분말은 중량 기준으로 입자의 적어도 98%가 0.5 나노미터 초과와 직경을 갖고, 수 기준으로 입자의 적어도 95%가 7 나노미터 미만의 직경을 갖는 입자를 포함한다. 대안적으로, 중량 기준으로 입자의 적어도 95%는 1 나노미터 초과와 직경을 갖고, 수 기준으로 입자의 적어도 90%는 6 나노미터 미만의 직경을 갖는다. 건조 분말 조성물은 고체 미세 분말 희석제 예컨대 당을 포함할 수 있고, 편리하게는 단위 투여 형태로 제공된다.

[0593] 저비점 추진제는 일반적으로 대기압 하에 65°F 미만의 비점을 갖는 액체 추진제를 포함한다. 일반적으로 추진제는 조성물의 50 내지 99.9% (w/w)를 구성할 수 있고, 활성 성분은 조성물의 0.1 내지 20% (w/w)를 구성할 수 있다. 추진제는 추가의 성분, 예컨대 액체 비-이온성 및/또는 고체 음이온성 계면활성제 및/또는 고체 희석제 (이는 활성 성분을 포함하는 입자와 동일한 정도의 입자 크기를 가질 수 있음)를 추가로 포함할 수 있다.

[0594] 폐 전달을 위해 제제화된 본원에 기재된 제약 조성물은 용액 및/또는 현탁액의 액적 형태로 활성 성분을 제공할 수 있다. 이러한 제제는 활성 성분을 포함하는, 임의로 멸균된 수성 및/또는 묽은 알콜성 용액 및/또는 현탁액으로서 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있고, 편리하게는 임의의 연무화 및/또는 분무화 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 이러한 제제는 향미제 예컨대 사카린 소듐, 휘발성 오일, 완충제, 표면 활성제 및/또는 보존제 예컨대 메틸히드록시벤조에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 추가의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이 투여 경로로 제공되는 액적은 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위의 평균 직경을 가질 수 있다.

[0595] 폐 전달에 유용한 것으로 본원에 기재된 제제는 본원에 기재된 제약 조성물의 비강내 전달에 유용하다. 비강내 투여에 적합한 또 다른 제제는, 활성 성분을 포함하고 약 0.2 내지 500 마이크로미터의 평균 입자를 갖는 조대 분말이다. 이러한 제제는 비공에 근접하게 놓인 분말 용기로부터 비도를 통한 신속한 흡입에 의해 투여된다.

[0596] 비강 투여를 위한 제제는, 예를 들어 적게는 0.1% (w/w) 내지 많게는 100% (w/w) 정도의 활성 성분을 포함할 수 있고, 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물은 협착 투여를 위한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제제는, 예를 들어 통상적인 방법을 사용하여 제조된 정제 및/또는 로젠지 형태일 수 있고, 예를 들어 0.1 내지 20% (w/w)의 활성 성분을 함유할 수 있으며, 나머지는 경구로 용해가능한 및/또는 분해가능한 조성물 및 임의로 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 포함한다. 대안적으로, 협착 투여를 위한 제제는 활성 성분을 포함하는 분말 및/또는 에어로졸화 및/또는 분무화 용액 및/또는 현탁액을 포함할 수 있다. 이러한 분말화, 에어로졸화 및/또는 에어로졸화 제제는 분산되는 경우에, 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위의 평균 입자 및/또는 액적 크기를 가질 수 있고, 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0597] 본원에 기재된 제약 조성물은 안과적 투여를 위한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제제는, 예를 들어 수성 또는 유성 액체 담체 또는 부형제 중 활성 성분의 0.1 내지 0.1/1.0% (w/w) 용액 및/또는 현탁액을 포함하는 점안제 형태일 수 있다. 이러한 점안제는 완충제, 염, 및/또는 본원에 기재된 다른 추가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다. 유용한 다른 안과적으로 투여가능한 제제는 활성 성분을 미세결정질 형태 및/또는 리포솜 제제로 포함하는 것들을 포함한다. 점이제 및/또는 점안제는 또한 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.

[0598] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물에 대한 투여에 적합하다는 것이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물을 변형시켜 조성물을 다양한 동물에 대한 투여에 적합하게 하는 것이 잘 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는 이러한 변형을 통상의 실험으로 설계 및/또는 수행할 수 있다.

[0599] 본원에 제공된 화합물은 전형적으로 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화된다. 그러나, 본원에 기재된 조성물의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정한 대상체 또는 유기체에 대한 구체적인 치료 유효 용량 수준은 치료되는 질환 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 활성 성분의 활성; 사용되는 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 활성 성분의 배출 속도; 치료의 지속기간; 사용되는 특정 활성 성분과 조합되어 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다

양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0600] 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 경장 (예를 들어, 경구), 비경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 척수강 내, 피하, 뇌실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소 (분말, 연고, 크림 및/또는 점적제에 의해서와 같이), 점막, 비강, 협측, 설하를 포함한 임의의 경로에 의해; 기관내 점적주입, 기관지 점적주입 및/또는 흡입에 의해; 및/또는 경구 스프레이, 비강 스프레이 및/또는 에어로졸로서 투여될 수 있다. 구체적으로 고려되는 경로는 경구 투여, 정맥내 투여 (예를 들어, 전신 정맥내 주사), 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 국부 투여, 및/또는 이환 부위로의 직접 투여이다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 작용제의 성질 (예를 들어, 위장관 환경에서의 그의 안정성) 및/또는 대상체의 상태 (예를 들어, 대상체가 경구 투여를 용인할 수 있는지 여부)를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물은 대상체의 눈에 대한 국소 투여에 적합하다.

[0601] 유효량을 달성하기 위해 요구되는 화합물의 정확한 양은, 예를 들어 대상체의 종, 연령 및 일반적 상태, 부작용 또는 장애의 중증도, 특정한 화합물의 정제, 투여 방식 등에 따라 대상체마다 달라질 것이다. 목적하는 투여량은 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일, 3일마다, 매주, 2주마다, 3주마다 또는 4주마다 전달될 수 있다. 특정 실시양태에서, 목적하는 투여량은 다중 투여 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14회 또는 그 초과)를 사용하여 전달될 수 있다. 유효량은 단일 용량 (예를 들어, 단일 경구 용량) 또는 다중 용량 (예를 들어, 다중 경구 용량)에 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량 중 임의의 2회 용량은 상이하거나 실질적으로 동일한 양의 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 다중 용량이 조직 또는 세포에 적용되는 빈도는 1일 3회 용량, 1일 2회 용량, 1일 1회 용량, 격일 1회 용량, 3일마다 1회 용량, 매주 1회 용량, 2주마다 1회 용량, 3주마다 1회 용량, 또는 4주마다 1회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 다중 용량이 조직 또는 세포에 적용되는 빈도는 1일에 1회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 다중 용량이 조직 또는 세포에 적용되는 빈도는 1일에 2회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 다중 용량이 조직 또는 세포에 적용되는 빈도는 1일에 3회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 1일, 2일, 4일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 7년, 10년, 15년, 20년, 또는 대상체, 조직 또는 세포의 수명이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 3개월, 6개월 또는 1년이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 대상체, 조직, 또는 세포의 수명이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량 (예를 들어, 단일 용량, 또는 다중 용량 중 임의의 용량)은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 0.1 µg 내지 1 µg, 0.001 mg 내지 0.01 mg, 0.01 mg 내지 0.1 mg, 0.1 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 1,000 mg, 또는 1 g 내지 10 g을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 1 mg 내지 3 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 3 mg 내지 10 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 10 mg 내지 30 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 30 mg 내지 100 mg을 포함한다.

[0602] 특정 실시양태에서, 70 kg 성인 인간에게 1일 1회 이상 투여하기 위한 화합물의 유효량은 단위 투여 형태당 화합물 약 0.0001 mg 내지 약 3000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg을 포함할 수 있다.

[0603] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1일에 대상체 체중 기준 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 바람직하게는 약 0.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 및 보다 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg을 1일 1회 이상 전달하여 목적하는 치료적 및/또는 예방적 효과를 얻기에 충분한 투여량 수준일 수 있다.

[0604] 본원에 기재된 바와 같은 용량 범위는 제공된 제약 조성물의 성인에 대한 투여 지침을 제공하는 것으로 인지될 것이다. 예를 들어, 유아 또는 청소년에게 투여되는 양은 의료 진료의 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에

의해 결정될 수 있고, 성인에게 투여되는 것보다 더 적거나 그와 동일할 수 있다.

[0605]

또한, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물은 1종 이상의 추가의 제약 작용제 (예를 들어, 치료 및/또는 예방 활성제)와 조합되어 투여될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 화합물 또는 조성물은 그의 활성 (예를 들어, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환의 치료, 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환의 예방, 질환의 발생 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 질환의 발생 위험의 감소, 바이러스의 복제의 억제, 바이러스의 사멸, 대상체 또는 세포에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성의 억제, 대상체 또는 세포에서 브로모도메인의 활성의 억제, 대상체 또는 세포에서 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인의 결합의 억제, 전사 신장의 조정 (예를 들어, 억제), 대상체 또는 세포에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)의 조정 (예를 들어, 억제), 세포의 아포토시스의 유도, 대상체에서 아포토시스의 유도, 또는 대상체 또는 세포에서 G1 정지의 유도에서의 활성 (예를 들어, 효력 및/또는 효능)), 생체이용률 및/또는 안전성을 개선시키고/거나, 약물 내성을 감소시키고/거나, 그의 대사를 감소 및/또는 변형시키고/거나, 그의 배출을 억제하고/거나, 대상체의 신체 내에서의 그의 분포를 변형시키는 추가의 제약 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 또한, 사용된 요법이 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 달성할 수 있고/거나, 상이한 효과를 달성할 수 있는 것으로 인지될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 추가의 제약 작용제를 포함한 본원에 기재된 제약 조성물은, 화합물 및 추가의 제약 작용제 중 하나를 포함하나 둘 다를 포함하는 것은 아닌 제약 조성물에서 부재하는 상승작용적 효과를 나타낸다.

[0606]

화합물 또는 조성물은, 예를 들어 조합 요법으로서 유용할 수 있는 1종 이상의 추가의 제약 작용제와 공동으로, 그 전에, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 제약 작용제는 치료 활성제를 포함한다. 제약 작용제는 또한 예방 활성제를 포함한다. 제약 작용제는 유기 소분자 예컨대 약물 화합물 (예를 들어, 미국 연방 규정집 (CFR)에 제공된 바와 같이 미국 식품 의약품국에 의해 인간 또는 수의학적 사용을 위해 승인된 화합물), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 모노사카라이드, 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 핵단백질, 뮤코단백질, 지단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 본원에 기재된 질환을 치료 및/또는 예방하는 데 유용한 제약 작용제이다. 각각의 추가의 제약 작용제는 그 제약 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 수 있다. 추가의 제약 작용제는 또한 서로 함께 및/또는 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 함께 단일 용량으로 투여될 수 있거나 또는 개별적으로 상이한 용량으로 투여될 수 있다. 요법에 사용하기 위한 특정한 조합은 본원에 기재된 화합물과 추가의 제약 작용제(들)와의 상용성 및/또는 달성하려는 목적하는 치료 및/또는 예방 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 추가의 제약 작용제(들)는 이들이 개별적으로 이용되는 경우의 수준을 초과하지 않는 수준으로 조합되어 이용되는 것으로 기대된다. 일부 실시양태에서, 조합되어 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 것들보다 낮을 것이다.

[0607]

추가의 제약 작용제는 항증식제, 항암제, 항혈관신생제, 항염증제, 면역억제제, 항박테리아제, 항바이러스제, 심혈관계, 콜레스테롤-강화제, 항당뇨병제, 항알레르기제, 피임제 및 통증-완화제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항증식제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항암제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항백혈병제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 아비트렉세이트(ABITREXATE) (메토트렉세이트), ADE, 아드리아마이신(Adriamycin) RDF (독소루비신 히드로클로라이드), 암보클로린(Ambochlorin) (클로람부실), 아라논(ARRANON) (벨라라빈), 아르제라(ARZERRA) (오파투무맵), 보술리프(BOSULIF) (보수티닙), 부술펙스(BUSULFEX) (부술판), 캄파트(CAMPATH) (알렘투주맵), 세루비딘(CERUBIDINE) (다우노루비신 히드로클로라이드), 클라펜(CLAFEN) (시클로포스파미드), 클로파렉스(CLOFAREX) (클로파라빈), 클로라르(CLOLAR) (클로파라빈), CVP, 시토사르(CYTOSAR)-U (시타라빈), 시톡산(CYTOXAN) (시클로포스파미드), 에르위나제(ERWINAZE) (아스파라기나제 에르위니아 크리스탈티), 플루다라(FLUDARA) (플루다라빈 포스페이트), 폴렉스(FOLEX) (메토트렉세이트), 폴렉스 PFS (메토트렉세이트), 가지바(GAZYVA) (오비누투주맵), 글리벡(GLEEVEC) (이마티닙 메실레이트), 하이퍼-CVAD, 이클루식(ICLUSIG) (포나티닙 히드로클로라이드), 임브루비카(IMBRUVICA) (이브루티닙), 류케란(LEUKERAN) (클로람부실), 린폴리진(LINFOLIZIN) (클로람부실), 마르퀴보(MARQUIBO) (빈크리스틴 술페이트 리포솜), 메토트렉세이트(METHOTREXATE) LPF (메토트렉세이트), 맥세이트(MEXATE) (메토트렉세이트), 맥세이트-AQ (메토트렉세이트), 미톡산트론 히드로클로라이드, 머스타르겐(MUSTARGEN) (메클로레타민 히드로클로라이드), 밀레란(MYLERAN) (부술판), 네오사르(NEOSAR) (시클로포스파미드), 온카스파르(ONCASPAS) (페가스파르가제), 퓨린톨(PURINETHOL) (메르캅토피린), 퓨릭산(PURIXAN) (메르캅토피린), 루비도마이신(Rubidomycin) (다우노루비신 히드로클로라이드), 스프리셀

(SPRYCEL) (다사티닙), 신리보(SYNRIBO) (오마세탁신 메페숙시네이트), 타라빈(TARABINE) PFS (시타라빈), 타시그나(TASIGNA) (닐로티닙), 트레안다(TREANDA) (벤다무스틴 히드로클로라이드), 트리세녹스(TRISENOX) (삼산화비소), 빈카사르(VINCASAR) PFS (빈크리스틴 술페이트), 지텔릭(ZYDELIG) (이텔라리십), 또는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항림프종제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 아비트렉세이트 (메토트렉세이트), ABVD, ABVE, ABVE-PC, 애드세트리스(ADCETRIS) (브렌투시맵 베도틴), 아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드), 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드), 암보클로린 (클로람부실), 암보클로린 (클로람부실), 아라논 (넬라라빈), 비아코프(BEACOPP), 베케눔(BECENUM) (카르무스틴), 벨레오닥(BELEODAQ) (벨리노스타트), 백사르(BEXXAR) (토시투모맵 및 아이오딘 I 131 토시투모맵), 비크뉴(BICNU) (카르무스틴), 블레녹산(BLENOXANE) (블레오마이신), 카르무브리스(CARMUBRIS) (카르무스틴), CHOP, 클라펜 (시클로포스파미드), COPP, COPP-ABV, CVP, 시톡산 (시클로포스파미드), 데포사이트(DEPOCYT) (리포솜 시타라빈), DTIC-DOME (다카르바진), 에포크(EPOCH), 폴렉스 (메토트렉세이트), 폴렉스 PFS (메토트렉세이트), 폴로틴(FOLOTYN) (프랄라트렉세이트), 하이퍼-CVAD, ICE, 임브루비카 (이브루티닙), 인트론(INTRON) A (재조합 인터페론 알파-2b), 이스토닥스(ISTODAX) (로미덱신), 류케란 (클로람부실), 린폴리진 (클로람부실), 로무스틴, 마툴란(MATULANE) (프로카르바진 히드로클로라이드), 메토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트), 맥세이트 (메토트렉세이트), 맥세이트-AQ (메토트렉세이트), MOPP, 모조빌(MOZOBIL) (플레릭사포르), 머스타르겐 (메클로레타민 히드로클로라이드), 네오사르 (시클로포스파미드), OEPA, 온탁(ONTAK) (데니류킨 디프티독스), OPPA, R-CHOP, 레블리미드(REVLIMID) (레날리도미드), 리툭산(RITUXAN) (리툭시맵), 스탠포드(STANFORD) V, 트레안다 (벤다무스틴 히드로클로라이드), 뎀프(VAMP), 벨반(VELBAN) (빈블라스틴 술페이트), 벨케이드(VELCADE) (보르테오맵), 벨사르(VELSAR) (빈블라스틴 술페이트), 빈카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트), 제발린(ZEVALIN) (이브리투모맵 티옥세탄), 졸린자(ZOLINZA) (보리노스타트), 지텔릭 (이텔라리십), 또는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 레블리미드 (레날리도미드), 다코겐(DACOGEN) (데시타빈), 비다자(VIDAZA) (아자시티딘), 시토사르-U (시타라빈), 이다마이신(IDAMYCIN) (이다루비신), 세루비딘 (다우노루비신), 류케란 (클로람부실), 네오사르 (시클로포스파미드), 플루다라 (플루다라빈), 류스타틴(LEUSTATIN) (클라드리빈), 또는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 아비트렉세이트 (메토트렉세이트), 아브락산(ABRAXANE) (파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제), AC, AC-T, ADE, 아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드), 아드루실(ADRUCIL) (플루오로우라실), 아피니토르(AFINITOR) (에베롤리무스), 아피니토르 디스퍼즈(AFINITOR DISPERZ) (에베롤리무스), 알다라(ALDARA) (이미퀴모드), 알림타(ALIMTA) (페메트렉세드 이나트륨), 아레디아(AREDIA) (파미드로네이트 이나트륨), 아리미덱스(ARIMIDEX) (아나스트로졸), 아로마신(AROMASIN) (엑세메스탄), 아바스틴(AVASTIN) (베바시주맵), 베케눔 (카르무스틴), BEP, 비크뉴 (카르무스틴), 블레녹산 (블레오마이신), CAF, 캄프토사르(CAMPTOSAR) (이리노테칸 히드로클로라이드), 카폭스(CAPOX), 카프렐사(CAPRELSA) (반데타닙), 카르보플라틴-탁솔(CARBOPLATIN-TAXOL), 카르무브리스 (카르무스틴), 카소덱스(CASODEX) (비칼루타미드), 세뉴(CEENU) (로무스틴), 세루비딘 (다우노루비신 히드로클로라이드), 서바릭스(CERVARIX) (재조합 HPV 2가 백신), 클라펜 (시클로포스파미드), CMF, 코메트리크(COMETRIQ) (카보잔티닙-s-말레이트), 코스메겐(COSMEGEN) (닥티노마이신), 시포스(CYFOS) (이포스파미드), 시람자(CYRAMZA) (람시루맵), 시토사르-U (시타라빈), 시톡산 (시클로포스파미드), 다코겐 (데시타빈), 데가렐릭(DEGARELIX), 독실(DOXIL) (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 독소루비신 히드로클로라이드, DOX-SL (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), DTIC-DOME (다카르바진), 에푸덱스(EFUDEX) (플루오로우라실), 엘렌스(ELLENC) (에피루비신 히드로클로라이드), 엘록사틴(ELOXATIN) (옥살리플라틴), 에르비투스(ERBITUX) (세툽시맵), 에리베티지(ERIVEDGE) (비스모데집), 에토포포스(ETOPHOS) (에토포시드 포스페이트), 에바셋(EVACET) (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 파레스톤(FARESTON) (토레미펜), 파슬로덱스(FASLODEX) (플베스트란트), FEC, 페마라(FEMARA) (레트로졸), 플루오로플렉스(FLUOROPLEX) (플루오로우라실), 폴렉스 (메토트렉세이트), 폴렉스 PFS (메토트렉세이트), 폴피리(FOLFIRI), 폴피리-베바시주맵, 폴피리-세툽시맵, 폴피리녹스(FOLFIRINOX), 폴폭스(FOLFOX), FU-LV, 가르다실(GARDASIL) (재조합 인간 유두종바이러스 (HPV) 4가 백신), 겐시타빈-시스플라틴, 겐시타빈-옥살리플라틴, 겐자르(GEMZAR) (겐시타빈 히드로클로라이드), 글리오텐(GILOTRIF) (아파티닙 디말레이트), 글리백 (이마티닙 메실레이트), 글리아델(GLIADEL) (카르무스틴 이식물), 글리아델 웨이퍼(GLIADEL WAFER) (카르무스틴 이식물), 헤르셉틴(HERCEPTIN) (트라스투주맵), 하이캄틴(HYCANTIN) (토포테칸 히드로클로라이드), 이펙스(IFEX) (이포스파미드), 이포스파미드(IFOSFAMIDUM) (이포스파미드), 인리타(INLYTA) (악시티닙), 인트론 A (재조합 인터페론 알파-2b), 이레사(IRESSA) (게피티닙), 익셈프라(IXEMPRA) (익사베필론), 자카피(JAKAFI) (록솔리티닙 포스페이트), 제브타나(JEVTANA) (카바지탁셀), 카드실라(KADCYLA) (아도-트라스투주맵 엠탄신), 키트루다(KEYTRUDA) (렘브롤리주맵), 키프롤리스(KYPROLIS) (카르필조맵), 리포독스(LIPODOX) (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 루프론(LUPRON) (류프롤리드 아세테이트), 루프론 데포(LUPRON DEPOT) (류프롤리드 아세테이트), 루프

이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 면역 조정제는 억제 면역 분자 (예를 들어, 면역 체크포인트 분자)의 발현 또는 활성을 억제한다. 일부 실시양태에서, 면역 조정제는 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역 체크포인트 단백질의 억제제이다: CTLA-4, PD-1, PDL-1, PDL-2, TIM3, LAG3, B7-H3, B7-H4, BTLA, GAL9 및 A2aR. 일부 실시양태에서, 면역 조정제는 펩티드, 항체, 간섭 RNA 또는 소분자이다. 일부 실시양태에서, 면역 조정제는 모노클로날 항체 또는 Ig 융합 단백질이다. 일부 실시양태에서, 면역 조정제는 자극 면역 분자 (예를 들어, 4-1BB (CD137), CD137L, OX40, OX40L, ICOS, CD40, CD40L, CD70, CD27, CD28, CD80, CD86, B7RP1 또는 HVEM)에 대해 지시되는 효능작용 항체이다. 일부 실시양태에서, 면역 조정제는 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 펩티드, 항체, 간섭 RNA 또는 소분자이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 모노클로날 항체 또는 Ig 융합 단백질이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역 체크포인트 단백질의 억제제이다: CTLA-4, PD-1, PDL-1, PDL-2, TIM3, LAG3, B7-H3, B7-H4, BTLA, GAL9 및 A2aR.

[0609] 또한, 본 개시내용은 키트 (예를 들어, 제약 팩)를 포괄한다. 제공된 키트는 본원에 기재된 제약 조성물 또는 화합물 및 용기 (예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 시린지, 및/또는 분배기 패키지, 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트는 임의로 본원에 기재된 제약 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 제약 부형제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 용기 및 제2 용기에 제공된 본원에 기재된 제약 조성물 또는 화합물은 조합되어 하나의 단위 투여 형태를 형성한다.

[0610] 따라서, 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트는 본원에 기재된 질환의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환을 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 본원에 기재된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환을 치료하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 본원에 기재된 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환을 예방하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 본원에 기재된 질환의 발생 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환의 발생 위험을 감소시키는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 음성 피임에 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 정자 형성을 억제하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 바이러스의 복제를 억제하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 바이러스를 사멸시키는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 대상체 또는 세포에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가된 활성)을 억제하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 대상체 또는 세포에서 브로모도메인의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가된 활성)을 억제하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 대상체 또는 세포에서 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인의 결합을 억제하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 대상체 또는 세포에서 전사 신장을 조정 (예를 들어, 억제)하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 대상체 또는 세포에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 조정 (예를 들어, 하향-조절 또는 억제)하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 세포의 아포토시스를 유도하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 대상체에서 아포토시스를 유도하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 대상체 또는 세포에서 G1 정지를 유도하는 데 유용하다.

[0611] 특정 실시양태에서, 키트는 본 개시내용의 방법에 유용한 화합물을 확인하기 위해 화합물의 라이브러리를 스크리닝하는 데 유용하다.

[0612] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 키트를 사용하는 것에 대한 지침서, 예컨대 키트를 본 개시내용의 방법에 사용하는 것에 대한 지침서 (예를 들어, 대상체에게 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것에 대한 지침서)를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 키트는 또한 규제 기관 예컨대 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 요구되는 바와 같은 정보를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트에 포함된 정보는 처방 정보이다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 본원에 기재된 질환의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환을 치료 및/또는 예방하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 본원에 기재된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환을 치료하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 본원에 기재된 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환을 예방하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 본원에 기재된 질환의 발생 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환의 발생 위험을 감소시키는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 음성 피임을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 바이러스의 복제를 억제하는 것을 제공한다.

다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 바이러스를 사멸시키는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 대상체 또는 세포에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가된 활성)을 억제하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 대상체 또는 세포에서 브로모도메인의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가된 활성)을 억제하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 대상체 또는 세포에서 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인의 결합을 억제하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 전사 신장을 조정 (예를 들어, 억제)하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 대상체 또는 세포에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 조정 (예를 들어, 하향-조절 또는 억제)하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 시험관내에서 세포의 아포토시스를 유도하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 대상체에서 세포의 아포토시스를 유도하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 대상체 또는 세포에서 G1 정지를 유도하는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 본 개시내용의 방법에 유용한 화합물을 확인하기 위해 화합물의 라이브러리를 스크리닝하는 것을 제공한다. 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 제약 작용제를 개별 조성물로서 포함할 수 있다.

[0613] 치료 방법 및 용도

[0614] 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및 (VI)을 갖는 화합물)은 브로모도메인-함유 단백질에 결합하는 것으로 밝혀졌다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질에 결합한다. 어떠한 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인의 포켓 내에 결합하는 것으로 생각된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 2개의 상이한 브로모도메인의 포켓 내에 동시에 결합하는 것으로 생각된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기를 모방함으로써 브로모도메인의 결합 포켓 내에 결합한다.

[0615] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질에 비-공유 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질에 가역적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 증가된 활성)을 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 증가된 활성)을 억제한다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인의 활성은 브로모도메인이 또 다른 단백질 또는 펩티드 (예를 들어, 히스톤)의 일부일 수 있는 아세틸화 리신 잔기 (예를 들어, 히스톤의 N-말단 꼬리 상의 아세틸화 리신 잔기)에 결합하는 능력이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질에 특이적으로 결합한다 (예를 들어, 상이한 브로모도메인-함유 단백질 및/또는 브로모도메인-함유 단백질이 아닌 단백질보다 더 높은 결합 친화도로 브로모도메인-함유 단백질에 결합한다). 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인에 특이적으로 결합한다 (예를 들어, 브로모도메인-함유 단백질의 비-브로모도메인보다 더 높은 결합 친화도로 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인에 결합한다). 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질에 비-특이적으로 결합한다 (예를 들어, 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인에 결합한다). 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전사 신장을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 세포하 국제화를 방해한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 염색질 결합을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 DNA에 대한 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 결합을 감소시킴으로써 염색질의 형성을 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인에 대한 히스톤 H4 Kac 펩티드의 결합을 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인 내의 진화론적으로 보존된 아스파라긴과 1개 이상의 수소 결합을 형성한다. 특정 실시양태에서, 아스파라긴은 BRD4(1) 내의 Asn140 및 BRD2(2) 내의 Asn429이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRD4 또는 BRD2이고; 아스파라긴은 BRD4(1) 내의 Asn140 및 BRD2(2) 내의 Asn429이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 세포 환경에서 브로모도메인에 대해 염색질과 경쟁적으로 결합한다. 따라서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 활성과 연관된 질환 (예를 들어, 증식성 질환)의 치료에 유용할 수 있는 것으로 기대된다.

[0616] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 2가이고, 따라서 단일 단백질 상의 2개의 상이한 부위에 동시에 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 2개의 상이한 부위에 동시에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인 1 (BD1) 및 브로모도메인 2 (BD2)에 동시에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 브로모도메인

-함유 단백질 4 (BRD4)의 2개의 상이한 브로모도메인에 동시에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 BRD4의 BD1 및 BD2에 동시에 결합한다.

[0617] 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질에 결합할 수 있고, 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 억제할 수 있다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 브로모 및 말단외 (BET) 단백질이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRD2이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRD2(1)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRD2(2)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRD3이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRD3(1)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRD3(2)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRD4이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRD4(1)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRD4(2)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRDT이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRDT(1)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 BRDT(2)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 TBP (TATA 박스 결합 단백질)-연관 인자 단백질 (TAF)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 TAF1이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 TAF1L이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 CREB-결합 단백질 (CBP)이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 E1A 결합 단백질 p300 (EP300)이다.

[0618] 본원에 기재된 화합물의 브로모도메인-함유 단백질에 대한 결합 친화도는 관련 기술분야에 공지된 방법 (예를 들어, 등은 적정 열량측정법 (ITC))을 사용하여 본원에 기재된 화합물 및 브로모도메인-함유 단백질의 부가물의 해리 상수 (K_d) 값에 의해 측정할 수 있다. 특정 실시양태에서, 부가물은 서로 결합된 (예를 들어, 공유 또는 비-공유) 본원에 기재된 화합물 및 브로모도메인-함유 단백질을 포함한다. 특정 실시양태에서, 부가물의 K_d 값은 최대 약 100 μ M, 최대 약 30 μ M, 최대 약 10 μ M, 최대 약 3 μ M, 최대 약 1 μ M, 최대 약 300 nM, 최대 약 100 nM, 최대 약 30 nM, 최대 약 10 nM, 최대 약 3 nM, 또는 최대 약 1 nM이다. 특정 실시양태에서, 부가물의 K_d 값은 적어도 약 1 nM, 적어도 약 10 nM, 적어도 약 100 nM, 적어도 약 1 μ M, 적어도 약 10 μ M, 또는 적어도 약 100 μ M이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들어, 최대 약 10 μ M 및 적어도 약 1 nM)이 또한 본 개시내용의 범주 내에 있다. 다른 범위가 또한 가능하다.

[0619] 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 본원에 기재된 화합물에 의해 억제된다. 본원에 기재된 화합물에 의한 브로모도메인-함유 단백질의 활성의 억제는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약 조성물을 브로모도메인-함유 단백질과 접촉시킨 경우의 본원에 기재된 화합물의 반수 최대 억제 농도 (IC_{50}) 값에 의해 측정될 수 있다. 특정 실시양태에서, IC_{50} 값은 경쟁 결합 검정에 의해 측정된다. 특정 실시양태에서, IC_{50} 값은 본원에 기재된 방법에 의해 측정된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 IC_{50} 값은 최대 약 1 mM, 최대 약 300 μ M, 최대 약 100 μ M, 최대 약 30 μ M, 최대 약 10 μ M, 최대 약 3 μ M, 최대 약 1 μ M, 최대 약 300 nM, 최대 약 100 nM, 최대 약 30 nM, 최대 약 10 nM, 최대 약 3 nM, 또는 최대 약 1 nM이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 IC_{50} 값은 적어도 약 1 nM, 적어도 약 3 nM, 적어도 약 10 nM, 적어도 약 30 nM, 적어도 약 100 nM, 적어도 약 300 nM, 적어도 약 1 μ M, 적어도 약 3 μ M, 적어도 약 10 μ M, 적어도 약 30 μ M, 적어도 약 100 μ M, 적어도 약 300 μ M, 또는 적어도 1 mM이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들어, 최대 약 300 μ M 및 적어도 약 1 μ M)이 또한 본 개시내용의 범주 내에 있다. 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 IC_{50} 값은 최대 약 300 μ M이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 IC_{50} 값은 최대 약 30 μ M이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 IC_{50} 값은 최대 약 10 μ M이다.

[0620] 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 선택적으로 억제할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 특정 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 상이한 브로모도메인-함유 단백질에 비해 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 브로모도메인-함유 단백질이 아닌 단백질에 비해 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 BET 단백질을 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 BRD2를 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 BRD3을 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 BRD4를 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 BRDT를 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 TAF 단백질 (예를 들어, TAF1 또는 TAF1L), CBP, 및/또는 EP300을 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 2종 이상의 브로모도메인-함유 단

백질의 비-선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질 및 브로모도메인-함유 단백질이 아닌 단백질의 비-선택적 억제제이다.

[0621] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 키나제 (예를 들어, 본원에 기재된 키나제)에 비해 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 MPS1 (TTK), ERK5 (BMK1, MAPK7), 폴로 키나제 (예를 들어, 폴로 키나제 1, 폴로 키나제 2, 폴로 키나제 3, 폴로 키나제 4), Ack1, Ack2, AbI, DCAMKL1, ABL1, AbI 돌연변이체, DCAMKL2, ARK5, BRK, MKNK2, FGFR4, TNK1, PLK1, ULK2, PLK4, PRKD1, PRKD2, PRKD3, ROS 1, RPS6KA6, TAOK1, TAOK3, TNK2, Bcr-Abl, GAK, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, 오로라(Aurora), AxI, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC, Raf, ROCK-H, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB 및/또는 TrkC에 비해 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 MAP 키나제에 비해 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 유사분열 방추 키나제에 비해 선택적으로 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 폴로 키나제에 비해 선택적으로 억제한다.

[0622] 브로모도메인-함유 단백질의 활성의 억제에서 브로모도메인-함유 단백질과 상이한 제2 단백질 (예를 들어, 키나제) 대비 본원에 기재된 화합물의 선택성은 브로모도메인-함유 단백질의 활성의 억제에서 본원에 기재된 화합물의 IC_{50} 값 대비 제2 단백질의 활성의 억제에서 본원에 기재된 화합물의 IC_{50} 값의 비율에 의해 측정될 수 있다. 제2 단백질 대비 브로모도메인-함유 단백질에 대한 본원에 기재된 화합물의 선택성은 또한 본원에 기재된 화합물 및 브로모도메인-함유 단백질의 부가물의 K_d 값 대비 본원에 기재된 화합물 및 제2 단백질의 부가물의 K_d 값의 비율에 의해 측정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 선택성은 적어도 약 1배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 30배, 적어도 약 100배, 적어도 약 300배, 적어도 약 1,000배, 적어도 약 3,000배, 적어도 약 10,000배, 적어도 약 30,000배, 또는 적어도 약 100,000배이다. 특정 실시양태에서, 선택성은 최대 약 100,000배, 최대 약 10,000배, 최대 약 1,000배, 최대 약 100배, 최대 약 10배, 또는 최대 약 1배이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들어, 적어도 약 2배 및 최대 약 10,000배)이 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다. 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 선택성은 적어도 약 3배이다. 특정 실시양태에서, 선택성은 적어도 약 10배이다. 특정 실시양태에서, 선택성은 적어도 약 50배이다. 특정 실시양태에서, 선택성은 적어도 약 100배이다. 특정 실시양태에서, 선택성은 적어도 약 1,000배이다.

[0623] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직 샘플)에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질은 본원에 기재된 브로모도메인-함유 단백질 (예를 들어, BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4, 또는 BRDT)이다. 특정 실시양태에서, 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 기재된 방법에서 억제된다. 특정 실시양태에서, 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 기재된 방법에서 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 98%만큼 억제된다. 특정 실시양태에서, 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 기재된 방법에서 최대 약 90%, 최대 약 80%, 최대 약 70%, 최대 약 60%, 최대 약 50%, 최대 약 40%, 최대 약 30%, 최대 약 20%, 최대 약 10%, 최대 약 3%, 또는 최대 약 1%만큼 억제된다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들어, 적어도 약 10% 및 최대 약 50%)이 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다. 다른 범위가 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 기재된 방법에서 선택적으로 억제된다. 일부 실시양태에서, 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 키나제 (예를 들어, MAP 키나제, 유사분열 방추 키나제, 폴로 키나제)의 활성에 비해, 기재된 방법에서 선택적으로 억제된다. 다른 실시양태에서, 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)에서 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 기재된 방법에서 비-선택적으로 억제된다. 특정 실시양태에서, 시토키인 수준 및/또는 히스타민 방출은 기재된 방법에서 감소된다.

[0624] 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 브로모도메인-함유 단백질의 이상 활성이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 브로모도메인-함유 단백질의 증가된 활성이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 브로모도메인-함유 단백질의 바람직하지 않은 활성이다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질의 활성은 본 개시내용의 방법에서 감소된다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 대상체에서 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 브로모

도메인의 결합을 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)에서 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인의 결합을 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 제2 단백질은 아세틸-리신 잔기를 갖는 단백질이다. 특정 실시양태에서, 제2 단백질은 브로모도메인-함유 단백질이 아니다. 특정 실시양태에서, 제2 단백질은 히스톤이다. 특정 실시양태에서, 히스톤은 H1, H2A, H2B, H3, H4 및 H5로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인의 결합은 기재된 방법에서 억제된다.

[0625] 브로모도메인-함유 단백질이 광범위한 질환에 관련되는 것으로 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, BRD3 및 BRD4는 각각 BRD3 NUT 정중선 암종 및 BRD4 NUT 정중선 암종에 관련된다. BRDT는 정자 형성에 관련되고, CBP는 혼합-계통 백혈병 (MLL)에 관련된다. 따라서, 본원에 기재된 화합물은 브로모도메인-함유 단백질과 연관된 질환을 치료 및/또는 예방함에 있어서, 또는 양성 피임제로서 유용할 것으로 기대된다.

[0626] 본 개시내용은 광범위한 질환, 예컨대 브로모도메인과 연관된 질환, 브로모도메인의 활성 (예를 들어, 이상 활성)과 연관된 질환, 브로모도메인-함유 단백질과 연관된 질환, 및 브로모도메인-함유 단백질의 활성 (예를 들어, 이상 활성)과 연관된 질환의 치료 방법을 제공한다. 예시적인 질환은 증식성 질환, 심혈관 질환, 바이러스 감염, 섬유화 질환, 신경계 질환, 대사 질환, 내분비 질환 및 방사선 증독을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본 개시내용은 양성 피임 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 정자 형성을 억제하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 추가로 브로모도메인 또는 브로모도메인-함유 단백질의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가된 활성 또는 바람직하지 않은 활성)을 억제하는 방법, 제2 단백질 (예를 들어, 히스톤)의 아세틸-리신 잔기에 대한 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인의 결합을 억제하는 방법, 전사 신장을 조정 (예를 들어, 억제)하는 방법, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 조정 (예를 들어, 하향-조절 또는 억제)하는 방법, 아포토시스를 유도하는 방법, 및 G1 정지를 유도하는 방법을 제공한다.

[0627] 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 질환은 브로모도메인-함유 단백질과 연관된다. 특정 실시양태에서, 질환은 브로모도메인-함유 단백질의 활성과 연관된다. 특정 실시양태에서, 질환은 브로모도메인-함유 단백질의 이상 활성 또는 증가된 활성과 연관된다.

[0628] 특정 실시양태에서, 질환은 브로모도메인 (예를 들어, 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인)과 연관된다. 특정 실시양태에서, 질환은 브로모도메인의 활성과 연관된다. 특정 실시양태에서, 질환은 브로모도메인의 이상 활성, 바람직하지 않은 활성 또는 증가된 활성과 연관된다. 특정 실시양태에서, 질환은 브로모도메인의 기능 (예를 들어, 이상기능)과 연관된다.

[0629] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 전사 활성화제에 의해 유래된다. 특정 실시양태에서, 전사 활성화제는 Myc이다. 특정 실시양태에서, 질환은 NUT 재배열과 연관된다. 특정 실시양태에서, 질환은 이상 Myc 기능과 연관된다. 특정 실시양태에서, 질환은 인터류킨 7 수용체 (IL7R)와 연관된다.

[0630] 특정 실시양태에서, 질환은 증식성 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 증식성 질환)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 암 (예를 들어, 본원에 기재된 암)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 폐암이다. 특정 실시양태에서, 질환은 다발성 골수종이다. 특정 실시양태에서, 질환은 신경모세포종이다. 특정 실시양태에서, 질환은 결장암이다. 특정 실시양태에서, 질환은 고환암이다. 특정 실시양태에서, 질환은 난소암이다. 특정 실시양태에서, 질환은 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암 또는 비소세포 폐암)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 NUT 정중선 암종 (예를 들어, BRD3 NUT 정중선 암종 또는 BRD4 NUT 정중선 암종)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 백혈병이다. 특정 실시양태에서, 질환은 혼합-계통 백혈병 (MLL)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 급성 골수구성 백혈병 (AML), 이중표현형 B 골수단핵구성 백혈병 또는 적백혈병이다. 특정 실시양태에서, 질환은 버킷 림프종, 유방암, 결장암, 신경모세포종, 신경교 모세포종 다형성, 만성 림프구성 백혈병, 및 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0631] 특정 실시양태에서, 질환은 양성 신생물 (예를 들어, 본원에 기재된 양성 신생물)이다.

[0632] 특정 실시양태에서, 질환은 염증성 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 염증성 질환)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 박테리아, 바이러스, 진균, 기생충 및/또는 원충 감염에 대한 염증 반응을 수반하는 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환은 골관절염, 급성 통풍, 다발성 경화증, 염증성 장 질환 (예를 들어, 크론병 및 궤양성 결장염), 신경염증, 천식, 만성 폐쇄성 기도 질환, 폐장염, 근염, 습진, 피부염, 여드름, 연조직염, 폐쇄성 질환,

혈전증, 탈모증, 신염, 혈관염, 망막염, 포도막염, 공막염, 경화성 담관염, 뇌하수체염, 갑상선염, 패혈성 쇼크, 전신 염증 반응 증후군 (SIRS), 독성 쇼크 증후군, 급성 폐 손상, ARDS (성인 호흡 곤란 증후군), 급성 신부전, 화상, 췌장염 (예를 들어, 급성 췌장염), 수술후 증후군, 사르코이드증, 헤르페스바이러스 반응, 뇌염, 척수염, 수막염 및 말라리아로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 질환은 급성 또는 만성 췌장염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 화상이다. 특정 실시양태에서, 질환은 염증성 장 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환은 신경염증이다. 특정 실시양태에서, 질환은 패혈증 또는 패혈증 증후군이다. 특정 실시양태에서, 질환은 이식편-대-숙주 질환 (GVHD)이다.

[0633] 특정 실시양태에서, 질환은 자가면역 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 자가면역 질환)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 류마티스 관절염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 건선, 전신 홍반성 루푸스, 백반증, 수포성 피부 질환이다.

[0634] 특정 실시양태에서, 질환은 심혈관 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환은 아테롬발생 또는 아테롬성동맥경화증이다. 특정 실시양태에서, 질환은 동맥 스텐트 폐쇄, 심부전 (예를 들어, 울혈성 심부전), 관상 동맥 질환, 심근염, 심막염, 심장 판막성 질환, 협착, 재협착, 스텐트-내-협착, 협심증, 심근경색, 급성 관상동맥 증후군, 관상 동맥 우회로 이식, 심폐 우회로 기술, 내독소혈증, 허혈-재관류 손상, 뇌혈관 허혈 (졸중), 신장 재관류 손상, 색전증 (예를 들어, 폐, 신장, 간, 위장, 또는 말초 사지 색전증), 또는 심근 허혈이다.

[0635] 특정 실시양태에서, 질환은 바이러스 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 DNA 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 dsDNA 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 ssDNA 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 RNA 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 dsRNA 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 (+)ssRNA 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 (-)ssRNA 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 역전사 (RT) 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 ssRNA-RT 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 dsDNA-RT 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS)에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 인간 유두종바이러스 (HPV)에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 C형 간염 바이러스 (HCV)에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 포진 바이러스 (예를 들어, 단순 포진 바이러스 (HSV))에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 에볼라 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS)에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 인플루엔자 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 인플루엔자 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 인플루엔자 A 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 인간 플루 (예를 들어, H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3, 또는 H10N7 바이러스에 의해 유발된 인간 플루)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 조류 플루 (예를 들어, H5N1 또는 H7N9 바이러스에 의해 유발된 조류 플루)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 돼지 인플루엔자 (예를 들어, H1N1, H1N2, H2N1, H3N1, H3N2, H2N3 또는 인플루엔자 C 바이러스에 의해 유발된 돼지 인플루엔자)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 말 인플루엔자 (예를 들어, H7N7 또는 H3N8 바이러스에 의해 유발된 말 인플루엔자)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 개 인플루엔자 (예를 들어, H3N8 바이러스에 의해 유발된 개 인플루엔자)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 인플루엔자 B 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 인플루엔자 C 바이러스에 의해 유발된 감염이다. 특정 실시양태에서, 질환은 뎅기열, 뎅기 출혈열 (DHF), 뎅기 쇼크 증후군 (DSS), A형 간염, B형 간염, D형 간염, E형 간염, F형 간염, 콕사키 A 바이러스에 의해 유발된 감염, 콕사키 B 바이러스에 의해 유발된 감염, 전격성 바이러스성 간염, 바이러스성 심근염, 파라인플루엔자 바이러스에 의해 유발된 감염, RS 바이러스 (RSV)에 의해 유발된 감염 (예를 들어, RSV 세기관지염, RSV 폐렴, 특히 RSV에 의해 유발된 영아 및 소아기 감염 및 심폐 장애를 갖는 환자에서의 RSV 폐렴), 홍역 바이러스에 의해 유발된 감염, 수포성 구내염 바이러스에 의해 유발된 감염, 광견병 바이러스에 의해 유발된 감염, 일본 뇌염, 주니 바이러스에 의해 유발된 감염, 인간 시토크갈로바이러스에 의해 유발된 감염, 바리셀로바이러스에 의해 유발된 감염, 시토크갈로바이러스에 의해 유발된 감염, 무로메갈로바이러스에 의해 유발된 감염, 프로보시바이러스에 의해 유발된 감염, 로세올로바이러스에 의해 유발된 감염, 림포크립토바이러스에 의해 유발된 감염, 마카바이러스에 의해 유발된 감염, 페르카바이러스에 의해 유발된 감염, 라디노바이러스에 의해 유발된 감염, 폴리오바이러스에 의해 유발된 감염, 마르부르크 바이러스에 의해 유발된 감염, 라사 열 바이러스에 의해 유발된 감염, 베네수엘라 말 뇌염, 리프트 밸리 열 바이러스에 의해 유발된 감염, 한국 출혈열 바이러스에 의해 유발된 감염, 크림-콩고 출혈열 바이러스에 의해 유발된 감염, 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 키아사누르 삼림병, 머레이 밸리 뇌염, 진드기-매개 뇌염, 웨스트 나일 뇌염, 황열,

아데노바이러스에 의해 유발된 감염, 폭스바이러스에 의해 유발된 감염 또는 면역 장애를 갖는 대상체에서의 바이러스 감염이다.

- [0636] 특정 실시양태에서, 질환은 섬유화 상태이다. 특정 실시양태에서, 질환은 신섬유증, 수술후 협착, 켈로이드 형성, 간 경변증, 담즙성 간경변증 및 심장 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 질환은 경피증이다. 특정 실시양태에서, 질환은 특발성 폐 섬유증이다.
- [0637] 특정 실시양태에서, 질환은 내분비 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환은 애디슨병이다.
- [0638] 특정 실시양태에서, 질환은 신경계 질환 (예를 들어, 알츠하이머병)이다.
- [0639] 특정 실시양태에서, 질환은 대사 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환은 당뇨병이다. 특정 실시양태에서, 질환은 제1형 당뇨병이다. 특정 실시양태에서, 질환은 제II형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병이다. 특정 실시양태에서, 질환은 비만이다. 특정 실시양태에서, 질환은 지방간 (NASH 또는 다른 것), 약액질, 고콜레스테롤혈증 또는 아포지단백질 A1 (APOA1)의 조절을 통한 지질 대사의 장애이다.
- [0640] 특정 실시양태에서, 질환은 방사선 중독이다. 특정 실시양태에서, 질환은 방사선 손상이다.
- [0641] 특정 실시양태에서, 질환은 이식된 기관의 급성 거부 또는 다기관 기능장애 증후군이다.
- [0642] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환을 예방하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 질환의 발생 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 본원에 기재된 질환의 발생 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0643] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 음성 피임을 필요로 하는 음성 대상체에서의 음성 피임 방법을 제공한다.
- [0644] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 정자 형성 억제를 필요로 하는 대상체에서 정자 형성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0645] 본 개시내용의 또 다른 측면은 바이러스의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 바이러스의 복제는 기재된 방법에 의해 억제된다. 특정 실시양태에서, 바이러스는 시험관내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바이러스는 생체외에 존재한다. 특정 실시양태에서, 바이러스는 생체내에 존재한다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 바이러스를 사멸시키는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 바이러스는 기재된 방법에 의해 사멸된다.
- [0646] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 치료 및/또는 예방 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물이 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량의 본원에 기재된 화합물이 대상체에게 투여된다.
- [0647] 특정 실시양태에서, 대상체는 동물이다. 동물은 어느 하나의 성별일 수 있고, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 웅성이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 자성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 대상체는 인간 남성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 대상체는 인간 여성이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 질환을 갖는 것으로 진단된 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 질환의 발생 위험이 정상보다 높은 것으로 진단된 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 질환을 갖는 것으로 의심되는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 어류이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간 또는 비-인간 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 집동물, 예컨대 개, 고양이, 소, 돼지, 말, 양, 또는 염소이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 반려 동물, 예컨대 개 또는 고양이이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 가축 동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양 또는 염소이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 동물원 동물이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 연구용 동물 예컨대 설치류 (예를 들어, 마우스, 래트), 개, 돼지 또는 비-인간 영장류이다. 특정 실시양태에서, 동물은 유전자 조작된 동물이다. 특정 실시양태에서, 동물은 트랜스제닉 동물 (예를 들어, 트랜스제닉 마우스 및 트랜스제닉 돼지)이다.
- [0648] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 세포는 시험관내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 세포는 생체외에 존재한다. 특정 실시양태에서, 세포는 생체내에 존재한다.

- [0649] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 전사 신장을 조정 (예를 들어, 억제)하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 전사 신장은 기재된 방법에서 조정 (예를 들어, 억제)된다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 세포 또는 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0650] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 조정하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직)에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 조정하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 세포 또는 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0651] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포, 조직)에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)을 하향-조절 또는 억제하는 방법을 제공한다. 어떠한 특정한 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 본원에 기재된 화합물 및 제약 조성물은 브로모도메인-함유 단백질이 유전자의 전사 시작 부위에 결합하는 것을 방해할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 제약 조성물은 유전자의 발현 (예를 들어, 전사) 동안 브로모도메인 또는 브로모도메인-함유 단백질이 아세틸-리신을 인식하는 것을 방해한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 제약 조성물은 유전자의 발현 (예를 들어, 전사) 동안 브로모도메인-함유 단백질이 아세틸화 염색질에 앵커링하는 것 (예를 들어, 브로모도메인-함유 단백질의 브로모도메인이 아세틸화 염색질의 아세틸-리신에 앵커링하는 것)을 방해한다. 특정 실시양태에서, 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)은 기재된 방법에서 조정된다. 특정 실시양태에서, 대상체 또는 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)에서 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자의 발현 (예를 들어, 전사)은 기재된 방법에서 하향-조절 또는 억제된다. 특정 실시양태에서, 브로모도메인-함유 단백질에 의해 조절되는 유전자는 종양유전자이다.
- [0652] 본 개시내용의 또 다른 측면은 대상체에서 브로모도메인-함유 단백질과 이뮤노글로불린 (Ig) 조절 요소 사이의 상호작용을 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)에서 브로모도메인-함유 단백질과 이뮤노글로불린 (Ig) 조절 요소 사이의 상호작용을 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0653] 본 개시내용의 또 다른 측면은 대상체의 세포에서 아포토시스 (예를 들어, 암 세포의 아포토시스)를 유도하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 (예를 들어, 시험관내 세포, 암 세포)의 세포에서 아포토시스를 유도하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 아포토시스를 유도하는 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)에서 아포토시스를 유도하는 방법은 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0654] 본 개시내용의 또 다른 측면은 대상체의 세포에서 G1 정지를 유도하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 샘플의 세포에서 G1 정지를 유도하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 세포 또는 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0655] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 예방 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 생물학적 샘플 (예를 들어, 세포)을 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 바이러스를 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.

- [0656] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물, 또는 본원에 기재된 방법 또는 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 용도를 제공한다.
- [0657] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 제약 조성물, 또는 본원에 기재된 방법 또는 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 용도를 제공한다.
- [0658] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 논의된 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 기재된 화합물 또는 그의 제약 조성물의 용도를 제공한다.
- [0659] 실시예
- [0660] 본 발명의 이들 및 다른 측면은 하기 실시예의 고려 시에 추가로 인지될 것이며, 이는 본 발명의 특정 특정한 실시양태를 예시하는 것으로 의도되나, 청구범위에 의해 규정되는 바와 같이 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지는 않는다.
- [0661] BET 패밀리 브로모도메인의 강력하고 선택적인 2가 억제제
- [0662] BRD4의 2가 억제제를 설계하고, 제조하고, 평가하였다. BD1 및 BD2에 결합된 JQ1의 이전의 고해상도 구조 (예를 들어, 문헌 [Filippakopoulos, P. et al. Nature 2010, 468, 1067-1073] 참조), 및 내부 구조-활성 관계 (SAR) 안내는 둘 다 용매 쪽으로 위치한, 디아제핀 고리 상의 C6에서의 벌키 t-부틸 에스테르 관능기의 화학적 치환 및 티오펜 고리 상의 C2에서의 메틸 모이어티의 치환을 지원한다 (도 1b). BD1 및 BD2 브로모도메인이 280 잔기 링커 영역으로 분리되었고 (도 1c), 결합이 분자내 또는 분자간일 수 있으므로, 단량체 리간드 사이의 화학 스페이서는 초점이 맞춰진 라이브러리 합성을 위한 가변부로서 여겨졌다. 제한된 생화학적 데이터가 전장 BRD4 상에서 이용가능하므로, 활성 단백질 제조에서의 어려움 때문에, 단량체 리간드에 대한 링커 부착 방식을 인덱스 라이브러리 설계에서 추가로 고려하였다. C6 또는 C2 위치에 대한 가변적으로 이격된 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 링커의 집합에 의해 규정된 이량체 분자의 3개의 시리즈 (이하에서 (6+6), (2+2) 및 (6+2)로 지칭됨)를 먼저 제조하였다 (도 1d).
- [0663] 먼저 최소 PEG 스페이서를 갖는 (6+6) 및 (2+2) 동종이량체를 합성하였다 (도 2a 및 2b). 이들 화합물을 직접적 BRD4 억제의 생화학적 및 세포-기반 검정에서 대조군 리간드와 비교하였다. BET 브로모도메인에 대한 JQ1과의 경쟁적 결합을 평가하기 위해, 발광 균질, 나노물질-기반 근접 검정이 BRD4(1)에 대해 주요 스크리닝 방법으로서 적합하였다 (알파스크린™) (예를 들어, 문헌 [McKeown, M. R. et al. Journal of Medicinal Chemistry 2014, 57, 9019-9027; Roberts, J. M. & Bradner, J. E. Current protocols in chemical biology 2015, 7, 263-278] 참조). (2+2) 동종이량체의 합성에 대해, JQ1의 메틸 에스테르 유사체 (MS417, 도 1a)를 대체 스캐폴드로서 채택하였다. 이 검정 시스템에서, JQ1의 활성 (S)-거울상이성질체는 21 nM의 IC₅₀을 나타내었다 (도 6). 대조적으로, 불활성 (R)-거울상이성질체에 대한 IC₅₀은 >5 μM이었다. BRD4 억제의 성장 효과를 BRD4-재배열 암종 세포 (소위 NUT 정중선 암종; NMC797) 및 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포주 (MV4;11)를 사용하여 평가하였다. (S)-JQ1은 각 세포주의 증식을 각각 69 및 72 nM의 IC₅₀ 값으로 약화시킨다. MS417은 알파스크린™ 및 세포 둘 다에서 유사한 수준의 억제를 보여주었다 (도 1a).
- [0664] PEG1 링커를 갖는 (6+6) 동종이량체 (이하에서 (6+6)-PEG1로 지칭됨)는 생화학적 또는 세포 검정에서 개선된 활성을 보여주지 않았다 (도 2a). 흥미롭게도, (2+2) 동종이량체인 (2+2)-PEG1은 생화학적 효력이 20배 증가하였다 (IC₅₀ = 1.17 nM) (도 2b). 그러나, 이 효과는 세포 활성을 정확하게 반영한 것이 아니고, 아마도 2개의 부가 에스테르 모이어티로부터 발생한 감소된 투과성 때문일 것이다. 이러한 어려움을 극복하기 위해, 다양한 PEG 링커 길이를 갖는 (6+2) 이종이량체로 초점을 변경하였다. 이들 분자는 단일 C6 위치 에스테르를 특색으로 한다 (도 3a). 특히, 본 발명자들이 합성한 모든 (6+2) 이종이량체는 생화학적 검정에서 효력에서의 상당한 개선 (한 자릿수 내지 나노몰 이하의 IC₅₀ 값)을 보여주었다 (도 7). 유사한 결과를 또 다른 BET 패밀리 단백질 BRD1(1)에 대해 수득하였다 (도 3c). 중요하게, 증가된 생화학적 효력은 세포 검정에서 유지되었다 (IC₅₀ = 0.22-2.6 nM). 화합물로부터 비-특이적 검정 간섭 (예를 들어, 응집)을 배제하기 위해, 모든 (6+2)-PEG1 부분 입체이성질체를 합성하였다 (도 3b-3d) (예를 들어, 문헌 [Dahlin, J. L. et al. Journal of medicinal chemistry 2015, 58, 2091-2113] 참조). 오직 JQ1의 활성 (S)-거울상이성질체의 동중-조합 ((6S+2S)-PEG1)만이 생화학적 및 세포 검정 둘 다에서 한 자릿수 내지 나노몰 이하의 활성을 보유했고, 불활성 (R)-JQ1의 동중이량체 ((6R+2R)-PEG1)는 훨씬 더 약한 활성을 보여주었다 (알파스크린™에 의한 IC₅₀ = 5,956 nM). (S)- 및

(R)-JQ1의 이중-조합 ((6S+2R)-PEG1 및 (6R+2S)-PEG1)은 생화학적 검정에서 JQ1과 거의 동일한 수준의 활성을 보유하였으며 (각각 IC_{50} = 59 및 103 nM), 이는 C2 또는 C6 위치에서의 링커 접합을 위한 능력을 시사한다. 합쳐서, 이들 데이터는 생화학적 및 세포 검정에서 2가 억제제에 의한 BRD4 결합의 극적인 증진을 지지한다.

[0665] 2가 억제제를 추가로 프로파일링하기 위해, 형광 편광 (FP) 및 파지-기반, 멀티플렉스화 브로모도메인 치환 검정 (브로모스캔™, 디스커버엑스)을 이용하였다. 모든 유사체는 알파스크린™에 비해 JQ1에 대한 브로모스캔™ 검정의 다소 증가된 감수성과 함께 (BRD4(1)에 대해 브로모스캔™, K_d = 8.0 nM; 알파스크린™, IC_{50} = 20.9 nM), FP 검정에서 유사한 경향을 보여주었다 (도 3c). 이러한 경향은 (6S+2S)-PEG1에 대해 보다 더 현저하였다 (도 3d). 화합물은 파지 발현 BRD4(1), BRD4(2), 탠덤 브로모도메인 구축물 (BRD4(1,2)), 및 전장 단백질을 (BRD4(전장))의 피코물 치환을 나타내었다. 32개의 파지-디스플레이된 브로모도메인의 패널을 사용하여 활성에서의 이러한 극적인 증가가 BET 패밀리에 대해 선택적인 것을 확인하였다 (표 S1). (6S+2S)-PEG1 화합물은 보다 높은 농도의 비-BET 패밀리 브로모도메인에 대한 유의한 결합을 보여주지 않았다 (CBP에 대해 K_d = 2.5 μ M, EP300에 대해 5.0 μ M, WDR9(2)에 대해 9.9 μ M, 다른 것들에 대해 >10 μ M). JQ1 스캐폴드의 상대적 선택성은 이 JQ1 이량체에서 반영된다.

[0666] 직교 화학 스캐폴드를 사용하여 2가 BET 억제제를 검증하기 위해, 보다 최근에 보고된 이속사줄 BET 억제제인 IBET-151이 동종이량체 전략에 적합하였다 (예를 들어, 문헌 [Dawson, M. A. et al. Nature 2011, 478, 529-533] 참조). IBET-151은 생화학적 및 세포 검정에서 JQ1에 대해 대등한 성능을 나타낸다 (도 6). BRD4(1)에 결합된 IBET-151 (PDB: 3ZYU)의 보고된 공-결정 구조에 의해 안내된 바와 같이, 이속사줄 고리는 보존된 아스파라긴에 결합하고, 시클릭 우레아 내의 아미노 모이어티는 용매 노출된 영역 쪽으로 향한다. I-BET151 및 JQ1의 이중- 및 동종이량체 조합을 일련의 PEG 링커를 사용하여 다시 합성하였다 (도 8). 인상적으로, 생화학적 억제에서의 5배 증가가 일부 조합에 대해 관찰되었다.

[0667] 2가 억제제는 BET 패밀리 브로모도메인의 2개의 Kac 결합 부위에 결합한다

[0668] 관찰된 효력의 증가가 2개의 별개의 브로모도메인과의 2가 상호작용에 의해 매개되는지 결정하기 위해, 크기-배제 크로마토그래피 (SEC) 및 등온 적정 열량측정법 (ITC)을 사용하였다. SEC는 활성 (6S+2S)-PEG1 분자가 단백질에 1:2 비로 첨가된 경우에 BRD4(1) 단량체 피크를 보다 느리게 이동하는 이량체 피크로 완전히 이동시킨 반면, 과량의 JQ1 및 불활성 (6R+2R)-PEG1 분자는 단량체 피크를 이동시키는 데 실패하였음을 보여주었다 (도 4a). 실험적으로, 단백질 응집의 명백한 신호는 관찰되지 않았다. ITC 실험은 예상된 바와 같이, JQ1 및 (6S+2S)-PEG1이 단리된 BRD4(1)에 유사한 범위의 K_d 값 (각각 40 및 17 nM)으로 결합하였음을 밝혀냈다. 그러나, 결합의 화학량론은 달랐다. JQ1은 BRD4(1)에 1:1 비로 결합한 반면, (6S+2S)-PEG1은 BRD4(1)에 1:2 비로 결합하였다 (도 4b). 합쳐서, 이러한 발견은 개별 BET 브로모도메인의 이량체화를 통한 결합력 효과의 가능성을 지지한다.

[0669] 2가 억제제는 MYC 하향조절 및 HEXIM1 상향조절과 연관된 AML 세포에서의 성장 정지를 유도한다

[0670] 다음에, 이전에 JQ1을 사용한 BRD4-특이적 생물학에 대해 자격 증명된 일련의 암 세포 검정에서 2가 BET 억제제의 세포 결과를 평가하였다. (2S+6S)-PEG1에 의한 세포 성장 억제가 JQ1에서 관찰된 바와 같이 MYC 전사의 하향조절을 통해 매개되는지 평가하기 위해, 화합물 처리 후의 MYC 및 HEXIM1의 발현 수준을 이뮤노블롯에 의해 측정하였다. MV4;11 세포에서 (2S+6S)-PEG1로의 처리의 2시간 내에, MYC는 10 nM만큼 낮은 농도에서 농도-의존성 방식으로 하향조절되었다 (도 4c). 이 효과는 시간-의존성 및 가역적이었으며 (도 4d), 최대 효과가 2시간에 달성되었다. 전사 신장에 대한 억제 효과와 일치하게, 보상성 음성 신장 인자 HEXIM1의 상향조절이 이후 시점 (4-24시간)에 관찰되었다. 합쳐서, 이들 데이터는 세포에서의 온-타겟 BRD4 활성을 지지한다 (예를 들어, 문헌 [Chaidos, A. et al. Blood 2014, 123, 697-705; Bartholomeeusen, K et al. The Journal of biological chemistry 2012, 287, 36609-36616] 참조). E3 리가제-동원 프탈이미드의 화학적 접합을 통해 BET 브로모도메인 단백질을 분해할 수 있는 고도로 강력한 화합물이 최근에 보고되었다. BET 분해를 통한 증진된 효력을 배제하기 위해, 화합물 처리 후 이뮤노블롯을 수행하였다 (예를 들어, 문헌 [Winter, G. E. et al. Science (New York, N.Y.) 2015, 348, 1376-1381, doi:10.1126/science.aab1433] 참조). 단백질 안정성에 대한 어떠한 효과도 관찰되지 않았으며, 이는 이 효과가 세포에서 BRD4의 올리고머화 및 후속적 분해로 인한 것일 가능성이 없음을 시사한다. 이러한 발견은 (2S+6S)-PEG1에 의한 세포 성장 억제가 특이적 BRD4 결속과 연관되었음을 지지한다.

[0671] MT1: BET 브로모도메인의 2가 화학 프로브

- [0672] JQ1이 동물 연구를 위한 허용되는 약동학적 (PK) 특성을 갖지만, 이중이량체 (2S+6S)의 생체내 혈장 반감기는 짧으며, 이는 아마도 새로 도입된 링커 섹션의 광범위한 대사를 시사할 것이다 (도 9a 및 도 9b) (예를 들어, 문헌 [Matzuk, M. M. et al. Cell 2012, 150, 673-684] 참조). 따라서, 생체내 화학 프로브로서의 사용을 지원하기 위해 생체안정한 유도체를 모색하였다. 링커 최적화 동안, 긴 PEG7 링커를 갖는 동중이량체 (6S+6S) 유도체 (이하에서 MT1로 지칭됨)가 이전에 연구된 이중이량체 분자와 대등한 활성 (BRD4(1)에 대해 $IC_{50} = 3.09$ nM)을 갖지만, 개선된 PK 특성을 갖는 것이 명백하였다 (도 5a 및 도 10a). MT1은 대사하려는 경향이 있는 에스테르 모이어티를 보유하지 않는다. 또한, 짧은 "PEGO" (에틸렌 디아민) 링커를 갖는 이중이량체 (6S+2S)가 MT1과 대등한 PK 특성을 갖는 것을 주목한다 (도 10b). MT1의 생화학적 활성은 세포 활성으로 잘 변환되어 (도 5e), 본 발명자들이 분자를 추가로 프로파일링하도록 장려하였다. MT1은 시험된 50종 초과 중에서, 세포 수용체 및 이온 채널에 대해 오프-타겟 효과를 거의 나타내지 않는다. 모 스키펴 JQ1과 같이, 뉴로키닌 NK2 수용체에 대한 [Nleu-10]-NKA 방사성리간드 효능제의 결합의 단지 부분적인 억제만이 관찰되었다 (도 15 및 도 21) (예를 들어, 문헌 [Filippakopoulos, P. et al. Nature 2010, 468, 1067-1073] 참조). 이들 데이터는 MT1의 추가의 프로파일링으로 이어졌다.
- [0673] MT1이 단량체 BET 브로모도메인을 이량체화하는지 평가하기 위해, 알파스크린™ 검정이 2개의 구별되어 태그부착된 BRD4(1) 구축물의 리간드-유도 근접을 추정하는 데 적합하였다. GST-BRD4(1) 및 His-BRD4(1) 구축물이 MT1과 함께 도입된 경우에, 발광 전달이 GSH-공여자 비드와 니켈-수용자 비드 사이에서 관찰되었다. 기준선 수준을 넘어선 신호의 증가가 마이크로몰 이하의 범위로 관찰되었다 (도 5b). 발광 신호는 보다 높은 농도에서 저하되었고, 후크(Hook) 효과의 특성이 다가 억제제에서 관찰되었다 (예를 들어, 문헌 [Dutta Roy, R. & Stefan, M. I. bioRxiv 2015] 참조).
- [0674] MT1의 결합 방식을 확립하기 위해, 정제된 재조합 BRD4(1) 및 BRD4(2)와의 복합체에서의 리간드의 공-결정 구조를 해석하였다. BRD4(2)의 공-결정 구조는 과량의 MT1을 첨가한 경우에 성공적으로 수득하였다 (도 5c, 도 5d 및 도 17). 데이터 수집 및 정밀화 통계에 대해서는 도 22를 참조한다. MT1의 유사하게 높은 농도는 BRD4(1) 결정화와 상용성이지 않았다. 결정된 고해상도 구조는 BRD4(2)의 2개의 브로모도메인을 동시에 인식하는 MT1의 1개의 분자를 명백하게 밝혀냈다 (도 5c). MT1 결합은 2개의 브로모도메인 단량체 사이에 새로 생성된 소수성 포켓을 확립하였다 (도 5d). 전체적으로, 각 위헤드의 결합 방식은 BRD4(1)에서의 JQ1의 것과 매우 밀접하다 (예를 들어, 문헌 [Filippakopoulos, P. et al. Nature 2010, 468, 1067-1073] 참조). 각각의 트리아졸 고리는 진화론적으로 보존된 아스파라긴과 수소 결합을 형성하고 Kac 결합 부위와의 큰 형상 상보성을 나타내어, 전체 결합 포켓을 점유하였다. 다시, 이러한 발견은 MT1 효능에 대한 브로모도메인 이량체화-기반 결합력 효과를 지지한다.
- [0675] MT1이 BRD4에 분자내 또는 분자간 방식으로 결합하는지 다루기 위해 SEC를 다시 한번 사용하였으며, 이번에는 야생형이거나 또는 각각의 브로모도메인 결합 포켓 내에 주요 보존된 아스파라긴 잔기 중 1개에서 점 돌연변이 (BRD4(1)에서 N140A 및 BRD4(2)에서 N433A)를 가짐으로써 그가 JQ1에 결합할 수 없게 하는 탠덤 브로모도메인 구축물을 사용하였다. 야생형 BRD4(1,2) 단백질이 사용된 경우의 이량체화의 부재와 대조적으로, 1/2 당량의 MT1이 첨가된 경우에 제2 브로모도메인 돌연변이체 (BRD4(1,2)^{MT})에 대해 완전한 이량체화가 관찰되었다. 마찬가지로 부분적 이량체화가 BRD4(1^{MT},2) 구축물에 대해 관찰되었다 (도 5h). 이들 결과는 MT1이 탠덤 브로모도메인에 분자내 방식으로 결합하며, BRD4(1) 및 BRD4(2) 둘 다가 이 결합 사건에 직접적으로 수반되는 모델을 지지한다.
- [0676] 세포 상황에서의 MT1의 표적 결속을 확립하기 위해, 본 발명자들은 세포 열 이동 검정 (CETSA)을 수행하였다 (예를 들어, 문헌 [Martinez Molina, D. et al. Science 2013, 341, 84-87, doi:10.1126/science.1233606] 참조). CETSA 검정에서 세포를 비히클 또는 약물로 처리하고, 가열하여 단백질을 변성 및 침전시키고, 용해시켰다. 세포 파편 및 응집체를 원심분리에 의해 가용성 단백질 분획으로부터 분리하였다. 결합되지 않은 단백질이 승온에서 변성 및 침전한 반면, 리간드-결합된 단백질은 용액 중에 잔류한다. 상청액 중의 안정화된 단백질을 정량적 이뮤노블롯팅에 의해 측정하였다. MT1이 보다 낮은 농도에서 BET 단백질에 결합하고 그를 안정화시킬 수 있지만, JQ1 및 MT1 둘 다는 BRD2, 3 및 4를 농도 의존성 방식으로 안정화시켰다 (도 5i 및 도 18). 이들 결과는 BET 패밀리 단백질의 MT1 세포 표적 결속을 효과적으로 입증한다.
- [0677] 최종적으로, 암 세포 생존율에 대한 MT1의 효과를 평가하였다. MT1로의 처리 후 카스파제-3 및 PARP 절단에 의해 유의한 아포토시스가 관찰되었다 (도 5f). 이들 세포성 사건은 HEXIM1 상향조절 및 MYC 하향조절 후에 이어졌다. MT1 및 JQ1 사이에서 아포토시스 유도를 비교하기 위해 초기 및 후기 아포토시스를 아넥신-V 및 아이오

단화프로피듐 염색으로 평가하였다 (도 5g 및 도 11). 중요하게, MT1은 JQ1보다 10배 더 낮은 농도에서 더 큰 정도의 아포토시스를 유도하였다.

[0678] MT1은 화학 프로브 및/또는 치료제의 모든 바람직한 품질, 예컨대 균질 및 세포 검정에서의 높은 표적 효력, 선택성의 잘 특징화된 프로파일, 및 합성 접근성을 보유한다 (MT1의 합성 반응식에 대해서는 도 23 참조) (예를 들어, 문헌 [Arrowsmith, C. H. et al. Nature chemical biology 2015, 11, 536-541, doi:10.1038/nchembio.1867] 참조).

[0679] 백혈병의 이중이식 모델에서의 MT1의 항종양 효능

[0680] MT1이 생체내 단일 작용제로서 BRD4-의존성 백혈병의 성장을 약화시킬 수 있는지 결정하기 위해, 공격성 과종성 백혈병 모델을 선택하고 (m체리⁺, 루시퍼라제⁺, MV4;11), 확립된 질환을 갖는 동물을 JQ1에 비해 등물 (44.2 μ mol/kg) 및 1/2 당량 (22.1 μ mol/kg)의 MT1을 사용하여 14일 동안 치료하였다. 연구 동안, 백혈병성 부담을 비-침습성 생물발광 영상화에 의해 모니터링하였다. 심지어 1/2 당량의 MT1이 비히클 또는 JQ1에 비해 본 연구의 과정에 걸쳐 백혈병성 부담을 유의하게 감소시켰다 (도 13a). FACS에 의한 골수에서의 백혈병성 부담의 사후-검토 분석은 또한 22.1 μ g/kg의 MT1 투여로 m체리⁺ 질환을 유의하게 감소시켰음을 밝혀냈다 (도 13b).

[0681] 본 발명자들은 마우스가 등물 농도 (44.2 μ mol/kg)의 JQ1 및 MT1로 12일 동안 치료된 경우와 유사한 이중이식 모델을 사용하여 JQ1 또는 비히클에 비해 MT1에 의해 부여된 생존 이점을 평가하기 위한 제2 연구를 수행하였다. 2일의 휴약기 후에 본 발명자들은 또 다른 5일 동안 치료를 계속하였다. 약물의 이러한 고용량에서, MT1 군에서의 2마리의 마우스 (11마리 중)가 약물 독성으로부터의 쇠약으로 인해 희생될 필요가 있었다. 약물 투여를 이 시점 후에 중단하고, 잔류 마우스의 생존을 모니터링하였다. MT1 상에서 체중이 감소한 이들 마우스가 약물이 중지된 후에 체중을 회복하였다는 것은 주목할만 하다 (도 19). 이전과 같이, 생물발광에 의해 모니터링된 질환은 JQ1에 비해 MT1 치료에서 유의하게 감소되었다 (도 13c, 도 13d). 중요하게 MT1은 비히클 또는 JQ1 치료된 마우스에 비해 전체 생존을 유의하게 증가시켰다 (도 13e).

[0682] 전사 및 에피게놈 단백질의 검증된 프로브의 개발에 대한 필요가 존재한다. 이러한 강력한 표적 중에는 번역후 변형된 염색질 및 전사 인자와의 단백질-단백질 상호작용을 통해 기능하는 후성적 리더 단백질이 있다. 개별 단백질-단백질 상호작용의 억제제는 역사적으로 인식하기 어렵지만, 후성적 리더 단백질은 통상적으로 다가 인식 모듈을 보유한다.

[0683] 2가 유기 리간드에 의한 BET 패밀리 브로모도메인 단백질의 다가 인식에 관한 구조 가설을 시험하였다. 이중이량체 유도체는 생화학적으로 및 링커 길이 의존이 거의 없는 세포에서 둘 다 크게 개선된 활성을 보여주었다. 이중이량체 화합물의 개선된 활성은 SEC, ITC 및 나노물질-기반 근접 검정에 의해 입증된 바와 같이, 브로모도메인을 이량체화하는 그의 능력으로 인한 것일 가능성이 있다. 이들 2가 억제제는 배양된 인간 암 세포에서 MYC의 현저한 효능 및 급속 동역학적 하향조절을 가지며, 이는 약물-유사 유도체가 인간 임상 조사로 진전되도록 하는 근거를 확립한다. 사실상, 최고로 최적화된 2가 억제제 MT1은 JQ1에 비해 AML에서의 활성에서 400배 개선, 및 생체내 고도로 지속된 노출을 나타낸다. MT1이 정규 소분자 억제제로서는 약간 크지만 (분자량 1134 Da), 링커 길이 및 부착 지점을 변경시킴으로써 대사 안정성 및 PK 특성의 개선이 달성되었음은 주목할만 하다. 이러한 화학적 변형은 생체내 백혈병 모델에서 JQ1을 능가하는 선택적이고 고도로 강력한 화학 프로브를 생성하였다.

[0684] 일반적 방법

[0685] 세포 배양

[0686] MV4;11 세포를 ATCC로부터 구입하고, NMC 797 세포를 이전에 기재된 크리스토퍼 프렌치 박사(Dr. Christopher French) (브리검 앤 우먼스 호스피탈(Brigham and Women's Hospital))로부터 현물로 제공받았다 (예를 들어, 문헌 [French, C. A. et al. J Clin Oncol 2004, 22, 4135-4139, doi:10.1200/JCO.2004.02.107] 참조). 세포를 10 % FBS (시그마(Sigma)), 100 U/mL 페니실린, 100 μ g/mL 스트렙토마이신, 및 2 mM 글루타민 (깁코(Gibco))으로 보충된 DMEM (NMC797) 또는 RPMI1640 (MV4;11)에서 37°C에서 5% CO₂ 하에 배양하였다. 세포는 미코알러트(MycAlert)TM 키트 (론자(Lonza))를 사용하여 미코플라스마에 대해 음성으로 판정되었다. 이용된 세포주 중 어떠한 것도 ICLAC에 의해 열거된 바와 같은 통상적으로 잘못 확인된 것들 중에 해당하지 않는다.

[0687] BRD4(1) 및 BRDT(1) 알파스크린TM

- [0688] 검정은 제조업체의 프로토콜 (퍼킨엘머(PerkinElmer), 미국)을 최소 변형하여 수행하였다. 모든 시약을 알파스크린™ 완충제 (50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 0.1% w/v BSA, 0.01% w/v 트윈20, pH 7.5) 중에 희석하고, 플레이트에 첨가 전 실온으로 평형화되게 하였다. 알파 비드를 마스터 용액에 첨가한 후, 모든 후속 단계를 저광 조건 하에 수행하였다. 40 nM의 His-BRD4(1) 또는 His-BRDT(1) (단백질 발현 섹션 참조), 10 µg/ml의 Ni-코팅된 수용자 비드, 및 20 nM 비오틴화-JQ1의 최종 농도를 갖는 성분의 2x 용액을 384-웰 플레이트 (알파플레이트(AlphaPlate)-384, 퍼킨엘머)에 10 µL로 첨가하였다 (예를 들어, 문헌 [Anders, L. et al. Nature biotechnology 2014, 32, 92-96] 참조). 플레이트를 150xg에서 회전시키고, 스톱 플레이트로부터의 DMSO 중 화합물 100 nL를 야누스 워크스테이션(Janus Workstation) (퍼킨엘머)을 사용하여 핀 전달에 의해 첨가하였다. 스트렙타비딘-코팅된 공여자 비드 (10 µg/ml 최종)를 이전과 같이 2x, 10 µL 부피로 첨가하였다. 이 첨가 후, 플레이트를 호일로 밀봉하여 광 노출 및 증발을 방지하였다. 플레이트를 150xg에서 다시 회전시켰다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 다음, 제조업체의 프로토콜을 사용하여 엔비전(Envision) 2104 (퍼킨엘머) 상에서 판독하였다.
- [0689] BRD4(1) 이량체화 알파스크린™
- [0690] 검정은 제조업체의 프로토콜 (퍼킨엘머, 미국)을 최소 변형하여 수행하였다. 모든 시약을 알파스크린™ 완충제 (50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 0.1% w/v BSA, 0.01% w/v 트윈20, pH 7.5) 중에 희석하고, 플레이트에 첨가 전 실온으로 평형화되게 하였다. 알파 비드를 마스터 용액에 첨가한 후, 모든 후속 단계를 저광 조건 하에 수행하였다. 40 nM의 His-BRD4(1) (단백질 발현 참조) 또는 GST-BRD4(1) (비피에스 바이오사이언시스(BPS Biosciences))의 최종 농도를 갖는 성분의 2x 용액을 384-웰 플레이트 (알파플레이트-384, 퍼킨엘머)에 10 µL로 첨가하였다. 플레이트를 150xg에서 회전시키고, 스톱 플레이트로부터의 DMSO 중 화합물 100 nL를 야누스 워크스테이션 (퍼킨엘머)을 사용하여 핀 전달에 의해 첨가하였다. 플레이트를 30분 동안 인큐베이션되도록 한 후, Ni-코팅된 수용자 및 GSH-코팅된 공여자 비드를 이전과 같이 2x, 10 µL 부피로 첨가하였다. 이 첨가 후, 플레이트를 호일로 밀봉하여 광 노출 및 증발을 방지하였다. 플레이트를 150xg에서 다시 회전시켰다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션한 다음, 제조업체의 프로토콜을 사용하여 엔비전 2104 (퍼킨엘머) 상에서 판독하였다. 데이터를 그래프패드 프리즘(GraphPad PRISM) v6을 사용하여 분석하고, IC₅₀ 값을 'log(억제제) vs 정규화된 반응-가변 기울기' 분석 모듈을 사용하여 결정하였다.
- [0691] BRD4(1) 형광 편광 검정
- [0692] 384-웰 흑색 플레이트 (눈크(Nunc))에서, 250 nM His-BRD4(1) (단백질 발현 섹션 참조) 및 20 nM JQ1-FITC를 경쟁자 화합물 또는 DMSO를 함유하는 20 µL 검정 완충제 (50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 0.01% w/v 트윈20, pH 7.5) 중에 희석하였다. RT에서 30분 인큐베이션 후에, 엔비전 2104 다중표지 판독기 (FP FITC 이중 광학 모듈; S- 및 P-채널 둘 다에 대해 여기: 480 nm, 방출: 535 nm)를 사용하여 형광 편광 (mP)을 측정하였다. 평균 배경 (효소 웰 없음)을 0%로, 평균 DMSO 웰을 100% 활성으로 설정함으로써 정규화된 mP 값을 계산하였다. 표준 편차를 각 화합물 농도에 대한 4회의 반복 측정으로부터 결정하였다. 데이터를 그래프패드 프리즘 v6을 사용하여 분석 및 플롯팅하고, IC₅₀ 값을 'log(억제제) vs 정규화된 반응-가변 기울기' 분석 모듈을 사용하여 결정하였다.
- [0693] ATP라이트(ATPLite)에 의한 세포 생존율의 분석
- [0694] 세포를 384 웰 백색 배양 플레이트 (써모(Thermo))에 50 µL/웰의 배지 중에 1000개 세포/웰로 플레이팅하였다. NMC797 세포를 밤새 부착되도록 한 후, 야누스 워크스테이션 핀 도구 (퍼킨엘머, 미국)를 사용하여 화합물 스톱 플레이트로부터의 DMSO 중 화합물 100 µL를 첨가하였다. 화합물의 첨가 후, 플레이트를 72시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 세포 생존율을 ATP라이트 키트 (퍼킨엘머)를 사용하여 판독하였다. 플레이트를 시약 첨가 전에 실온이 되게 하였다. 동결건조 분말을 용해 완충제 중에 재현탁시키고, DI수로 1:2 희석하였다. 20 µL의 이 용액을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 15분 동안 실온에서 인큐베이션한 후, 신호를 엔비전 2104 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머) 상에서 판독하였다.
- [0695] 세포 열 이동 검정 (CETSA)
- [0696] 화합물 또는 DMSO를 4x10⁶ 개의 MV411 세포와 함께 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 세포를 얼음 위에 두고, PBS로 세척하고, PCR 튜브로 옮겼다. 상청액을 흡인하여 각 튜브에 ~5 µl를 남긴 다음, 세포에 48.5°C에서 3분 동안 써모사이클러에서 열 쇼크를 가하여 단백질을 변성시켰다. 이어서, 세포를 3분 동안 RT에서 냉각되도록 한 다음, 35 µl 용해 완충제 (50 mM 트리스-HCl pH 7.5, 5% 글리세롤, 100 mM NaCl, 1.5 mM MgCl,

0.2% NP-40 + 프로테아제 억제제 콕테일 (할트(Halt))) 중에 재현탁시키고, 액체 질소로 3회 동결-해동시켜 세포를 용해시켰다. 이어서, 용해물을 20,000xg에서 20분 동안 회전시켜 응집된 단백질을 정화하고 펠릿화하였다. 상청액을 LDS로 비등시키고, 이뮤노블롯팅을 위해 3개의 샘플로 분할하였다. 밴드를 이미지 스튜디오(Image Studio)TM 소프트웨어를 사용하여 정량화하고, 그래프패드 프리즘 v6을 사용하여 삼중 평균 $\pm$ SEM으로 플롯팅하였다.

[0697] 이중이식 실험

[0698] MV4;11 인간 백혈병 세포 (m체리+ 및 루시퍼라제+)를 더 잭슨 래보라토리(The Jackson Laboratory) (005557)로부터 구입한 면역손상 (NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ, NSG) 8주령 암컷 마우스 내로 꼬리-정맥 주사하였다 (2x10⁶ 개 세포/동물). 세포는 찰스 리버 래보라토리즈(Charles River Laboratories) (마우스 종합 패널)에서 미코플라스마 및 설치류 감염원에 대해 음성으로 판정되었다. 생착 (주사 후 제7일에 분명함)을 모니터링하기 위해 발광을 이용하였으며, 이 시점에 마우스를 물 중 10% 캅티솔, 10% DMSO 용액 중에서 제제화된 44.2 μ mol/kg의 MT1 (n=8), 22.1 μ mol/kg의 MT1 (n=9), 44.2 μ mol/kg의 JQ1 (n=8) 또는 비히클 (n=8)을 받는 4개의 코호트 내에 무작위로 할당하였다. 생착에 실패한 마우스는 연구에서 제외하였다. 각 군에게 14일 동안 (제7-21일) 매일 1회 투여하고, 생물발광을 주사 후 제7일, 제14일 및 제21일에 매주 모니터링하였다. 제21일에, 마우스를 희생시키고, 골수를 각 마우스의 양쪽 대퇴골로부터 추출하고, 백혈병성 부담을 %m체리⁺ 세포를 LSR포르테사(LSRFortessa) X-20 유동 세포측정기로 측정함으로써 결정하였다 (도 6b).

[0699] 제2 실험을 주사 후 제17일에 분명한 생착을 갖는 12주령 마우스를 사용하여 상기와 같이 수행하였으며, 이 시점에 마우스를 후속 12일 동안 1일 1회 MT1 (n=11), JQ1 (n=11) 또는 비히클 (n=11) 치료를 받는 3개의 코호트 내에 무작위로 할당하였다. 휴약기가 2일 동안 (제29-30일) 주어지고, 치료가 추가의 5일 동안 (제31-35일) 재개된 다음, 종료되었다. 마우스를 모니터링하고, 뒷다리 마비가 분명하거나 또는 체중이 15%만큼 떨어진 경우에 희생시켰다. 작용제 둘 다를 44.2 μ mol/kg의 등물 농도로 투여하였다 (MT1 및 JQ1에 대해 각각 50 mg/kg 및 20.2 mg/kg).

[0700] 유동 세포측정법

[0701] 아포토시스 세포의 분석을 위해, 세포를 아넥신 V 결합 완충제 (140 mM NaCl, 10 mM HEPES, 2.5 mM CaCl₂, pH 7.4)로 세척한 다음, 아넥신 V 결합 완충제 중의 250 ng/mL FITC-아넥신 V 및 500 ng/mL 아이오딘화프로피듐으로 염색하였다. 모든 원심분리 단계를 400xg에서 4℃에서 5분 동안 수행하였다. 유동 세포측정법 분석을 LSR 포르테사 X-20 유동 세포측정기 (비디 바이오사이언시스) 상에서 수행하고, 모든 데이터를 플로우조(FlowJo) 소프트웨어 (v10, 트리 스타(Tree Star))로 분석하였다.

[0702] 이뮤노블롯팅

[0703] 세포를 프로테아제 억제제 콕테일 (로슈(Roche)) 및 0.1% 벤조나제 (노바젠(Novagen))로 보충된 RIPA 완충제로 얼음 위에서 20분 동안 용해시켰다. 용해물을 20,000xg에서 15분 동안 4℃에서 회전시키고, 단백질 농도를 BCA 검정 (피어스(Pierce))에 의해 결정하였다. 하기 항체를 본 연구에 사용하였다: BRD4 (베틸 랩스(Bethyl labs)), c-MYC 및 액틴 (둘 다 산타 크루즈(Santa Cruz)), HEXIM1, PARP, 절단된 카스파제 3 (모두 셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology)). 블롯을 오디세이CLx이미저(OdysseyCLxImager) (LI-COR) 상에서 형광-표지된 2차 항체 (LI-COR)를 사용하여 이미징하였다.

[0704] 단백질 발현 및 정제

[0705] pNIC28Bsa4 벡터 (애드진(Addgene)) 내 잔기 44-168 (His-BRD4(1)) 또는 333-460 (His-BRD4(2))을 포함하는 인간 BRD4의 구축물을 50 mg/ml의 카나마이신의 존재 하에 LB 배지에서 이. 콜라이(E. coli) BL21 (DE3) 내에서 과다발현시켰다. 세포를 37℃에서 0.8의 OD로 성장시키고, 17℃로 냉각시키고, 500 μ M 이소프로필-1-티오-D-갈락토피라노시드로 유도하고, 밤새 17℃에서 인큐베이션하고, 원심분리에 의해 수집하고, -80℃에서 저장하였다. His-BRD4(1)에 대해 세포 펠릿을 완충제 A (50mM HEPES pH 7.4, 400 nM NaCl, 1mM BME, 10 mM 이미다졸) 중에서 초음파처리하고, His-BRD4(2)에 대해 세포 펠릿을 완충제 B (50 mM HEPES pH 7.5, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, 10 mM 이미다졸, 3 mM BME) 중에서 초음파처리하고, 생성된 용해물을 30,000 xg에서 30분 동안 원심분리하였다. Ni-NTA 비드 (키아젠(Qiagen))를 30분 동안 용해물 상청액과 혼합하고, 완충제 A 또는 B로 세척하였다. 비드를 FPLC-상용성 칼럼으로 옮기고, 결합된 단백질을 15% 완충제 C (50mM hepes pH 7.4, 400 nM NaCl, 1mM BME, 500 mM 이미다졸) 또는 완충제 D (50 mM HEPES pH 7.5, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤,

300 mM 이미다졸, 및 3 mM BME)로 세척하고, 100% 완충제 C 또는 D로 용리시켰다. His-BRD4(1)을 20 mM HEPES pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM BME에 대해 투석하고, 알파스크린™ 및 FP 검정에 사용하기 위해 -80℃에서 동결시켰다. BRD4(2)의 결정학 연구를 위해 TEV를 용리된 단백질에 첨가하고, 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 이어서, 샘플을 이미다졸이 없는 완충제 B로 예비-평형화된 탈염 칼럼 (26/10 칼럼)에 통과시키고, 용리된 단백질을 제2 Ni-NTA 단계에 적용하여 His-태그 및 TEV 부위를 제거하였다. 용리액을 농축시키고, 20 mM HEPES 7.5, 150 mM NaCl, 및 1 mM DTT를 함유한 완충제 중 슈퍼덱스(Superdex) 200 10/300 칼럼 (지이 헬스케어(GE healthcare))에 통과시켰다. 분획을 풀링하고, 14 mg/ml (BD1) 또는 48 mg/ml (BD2)로 농축시키고, -80℃에서 동결시켰다.

[0706] BRD4(1) 이량체화 알파스크린™ 검정을 위해, 게이트웨이 상용성 pgex-6p-1 벡터 (아머샴(Amersham)) 내 잔기 2-170을 포함하는 인간 BRD4 (GST-BRD4(1))의 구축물을 50 mg/ml의 카르바니실린의 존재 하에 LB 배지에서 이. 콜라이 BL21 (DE3) 내에서 과다발현시켰다. 세포를 37℃에서 0.6의 OD로 성장시키고, 500 μ M 이소프로필-1-티오-D-갈락토피라노시드 (IPTG)로 유도하고, 4시간 동안 37℃에서 인큐베이션하고, 원심분리에 의해 수집하고, -80℃에서 저장하였다. 세포 펠릿을 완충제 E (50mM HEPES pH 8.0, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤) 중에 재현탁시킨 다음, 리소자임을 0.33 mg/mL의 농도로 첨가하고, 펠릿을 RT에서 30분 동안 인큐베이션한 다음, 초음파처리하였다. 생성된 용해물을 30,000 xg에서 30분 동안 원심분리하였다. 상청액을 2 mL의 패킹된 글루타티온 세파로스(Glutathione Sepharose)® 4B (지이 헬스케어, 17-0756-01) 비드에 첨가하고, 밤새 4℃에서 인큐베이션한 다음, 배치 방식으로 완충제 E + 16 mM 글루타티온으로 정제하였다. 배치를 풀링한 다음, 완충제 E에 대해 투석하여 오염 글루타티온을 제거하고, -80℃에서 3.23 mg/ml의 농도로 동결시켰다.

[0707] His-BRDT(1)을 이전에 기재된 바와 같이 수득하였다 (예를 들어, 문헌 [Filippakopoulos, P. et al. Selective inhibition of BET bromodomains. Nature 2010, 468, 1067-1073] 참조). 각각의 재조합 단백질의 순도를 보여 주는 SDS page 겔은 도 20에서 찾아볼 수 있다.

[0708] 결정화, 데이터 수집 및 구조 결정

[0709] 1/2 당량의 MT1 (DMSO 중 10 mM)을 500 μ M 단백질과 혼합하고, 20℃에서 하기 결정화 완충제: 2 M NH_4SO_4 및 0.1 M 비스트리스(BisTris) pH 5.5 중에서 시팅-드롭 증기 확산에 의해 결정화하였다. 결정을 25% 글리세롤을 함유하는 결정화 완충제 내에 잠시 옮긴 후, 액체 질소 중에서 급속-동결시켰다. 복합체 결정으로부터의 회절 데이터를 어드밴스드 포톤 소스(Advanced Photon Source) (아르곤 국립 연구소(Argonne National Laboratory))에서 NE-CAT의 빔라인 24ID-E에서 수집하였다. 데이터 세트를 통합하고, XDS를 사용하여 척도화하였다 (예를 들어, 문헌 [Kabsch, W. Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography 2010, 66, 133-144] 참조). 구조를 프로그램 페이저(Phaser)를 사용하여 분자 대체에 의해 해석하였다 (예를 들어, 문헌 [McCoy, A. J. et al. Phaser crystallographic software. J Appl Crystallogr 2007, 40, 658-674, doi:10.1107/S0021889807021206] 참조). 리간드를 부스터(Buster) 및 로피트(Rhofit)를 사용하여 배치시키고, 사전에 정밀화하였다 (예를 들어, 문헌 [Smart, O. S. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2012, 68, 368-380, doi:10.1107/S0907444911056058] 참조). 페닉스(Phenix) 및 쿠틀(Coot)를 사용한 반복적인 매뉴얼 모델 구축 및 정밀화는 탁월한 통계량을 갖는 모델을 생성하였다 (예를 들어, 문헌 [Adams, P. D. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2010, 66, 213-221, doi:10.1107/S0907444909052925; Emsley, P. & Cowtan, K. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2004, 60, 2126-2132, doi:10.1107/S0907444904019158] 참조). 해석된 구조를 5JWM으로서 PDB에 제출하였다.

[0710] 크기-배제 크로마토그래피

[0711] 용액 중의 BRD4(1)의 올리고머 상태를 기지의 분자량을 갖는 구상 단백질 (지이 헬스케어, 28-4038-41/42)로 보정된 슈퍼덱스 200 10/300GL 칼럼 (지이 헬스케어)을 사용하여 20 mM Hepes pH 7.5, 150 mM NaCl을 함유하는 완충제 중에서 겔 여과에 의해 분석하였다. 단백질 (50 μ M) 및 리간드 (6S+2S)-PEG1 (25 μ M), (6R+2R)-PEG1 (100 μ M), JQ1 (100 μ M) 또는 DMSO를 혼합하고, 20℃에서 20분 동안 인큐베이션한 후에 주사하였다. 용리 피크를 280 nm에서 자외선 흡광도를 사용하여 모니터링하였다. BRD4(1,2) 및 각각 N140A 및 N433A 돌연변이체에 상응하는 도메인 돌연변이체 BRD4(1^{MUT}, 2) 및 BRD4(1, 2^{MUT})를 42 μ M의 단백질이 1/2 당량의 MT1과 함께 사용되는 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 분석하였다.

[0712] 등온 적정 열량측정법

[0713] 실험을 자동-ITC200 적정 마이크로열량계 (말vern 인스트루먼트(Malvern Instruments)) 상에서 수행하였다. 모든

실험을 25℃에서 1000 rpm에서 교반하면서, ITC 완충제 (25℃에서 50 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl) 중에서 수행하였다. 마이크로시린지에 리간드 샘플의 용액을 적재하였다. 모든 적정을 0.4 μ l의 초기 주입에 이어서, 4초의 지속시간 (주입당) 및 주입 사이에 120초의 간격으로 2.0 μ l의 19회 동일한 주입을 사용하여 수행하였다. 희석 열을 독립 적정 (리간드를 완충제로)에 의해 결정하고, 실험 데이터로부터 차감하였다. 수집된 데이터를 기기와 함께 공급된 마이크로칼(MicroCal)TM 오리진 소프트웨어에서 분석하여 이전에 와이즈만 (Wiseman) 및 동료들에 의해 기재된 바와 같이 결합 엔탈피 (ΔH) 및 결합 상수 (KB)를 획득하였다 (예를 들어, 문헌 [Wiseman et al. Analytical biochemistry 1989, 179, 131-137] 참조). 열역학 파라미터를 계산하였다 ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S = -RT\ln KB$, 여기서 ΔG , ΔH 및 ΔS 는 각각 자유 에너지, 엔탈피, 및 결합의 엔트로피에서의 변화임). 모든 경우에서 단일 결합 부위 모델을 사용하였다.

[0714] 수용체 프로파일링 연구

[0715] 선택성 프로파일링 (익스프레스프로파일)을 제조업체의 프로토콜을 사용하여 세레프 (유로핀스(Eurofins), 프랑스 파리)에 의해 55종의 리간드 수용체, 이온 채널 및 수송 단백질에 대해 1 μ M의 MT1 상에서 수행하였다.

[0716] 통계 및 동물-모델 설명

[0717] 모든 실험에 대해, 반복의 수 (n), 중심 값, 오차 막대 및 p-값 컷오프가 각각의 도면 범례에 기재된다. 오차 막대는 각 데이터 군 내의 변동의 척도로서 모든 데이터 포인트에 대해 반복과 함께 제시된다. 수행된 모든 t-검정은 가정한 부등 분산 및 분포가 스튜던트 t 분포를 따르도록 하는 웰치 t-검정이었다. 이러한 가정은 데이터에 의해 모순되지 않는다. 모든 t-검정은 양측이었다. 어떠한 통계적 방법도 샘플 크기를 미리 결정하는 데 사용되지 않았다. 실험은 무작위화되지 않았고, 조사자는 실험 및 결과 평가 동안 할당에 대해 맹검되지 않았다. 동물 실험을 다나-파버 캔서 인스티튜트(Dana-Farber Cancer Institute)의 동물 실험 윤리 위원회에 의해 승인되고 DFCI 기관 표준에 따른 프로토콜 13-053에 따라 수행하였다.

[0718] 합성 방법

[0719] (6S+2S)-PEG 유도체의 합성을 위한 일반적 절차

[0720] (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산 (CAS #202592-23-2) (40 mg, 0.1 mmol), 상응하는 모노-Boc-아미노-PEG-아민 (1.5 당량), HATU (1.5 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 당량)을 DMF (0.1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 모노-아미드 (49 내지 99%)를 획득하였다. 모노-아미드를 디클로로메탄 (0.5 M) 중에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (0.5 M)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N NaOH로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 유리 아민을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 유리 아민, (S)-4-(4-클로로페닐)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-카복실산 (CAS #916493-82-8) (1.1 당량), HATU (1.5 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 당량)을 DMF (0.1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸아세트이트로 희석하고, 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (2 단계에 대해 50 내지 81%)을 획득하였다.

[0721] (6S+2S)-PEG0

[0722] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((2-(2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트아미드)에틸)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트이트

[0723] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.55 (s, 6 H) 3.24 - 3.61 (m, 8 H) 3.68 (s, 3 H) 4.54 (ddd, J=9.68, 7.92, 6.26 Hz, 2 H) 7.15 - 7.25 (m, 4 H) 7.28 - 7.33 (m, 4 H) 7.73 (br. s., 1 H) 7.86 (br. s., 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 11.71, 11.78, 13.03, 14.30, 16.55, 36.55, 38.88, 39.18, 41.61, 51.81, 53.72, 54.17, 128.69, 129.65, 129.72, 130.28, 130.32, 130.78, 130.82, 131.23, 131.89, 136.18, 136.22, 136.64, 136.94, 137.20, 149.81, 150.02,

155.10, 155.44, 161.68, 163.16, 164.14, 171.62, 172.06. MS (ESI) m/z: 869 (M+H)⁺. HRMS (ESI) m/z: C₄₁H₃₈Cl₂N₁₀O₄S₂ 요구치 m/z 868.1896, 실측치 m/z 869.1957 (M+H)⁺.

[0724] (6S+2S)-PEG1

[0725] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((2-(2-(2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트아미도)에톡시)에틸)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트

[0726] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.59 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 3.15 (dd, J=13.69, 4.30 Hz, 1 H) 3.27 - 3.65 (m, 11 H) 3.67 (s, 3 H) 4.41 - 4.56 (m, 2 H) 7.13 - 7.25 (m, 4 H) 7.19 - 7.24 (m, 4 H) 7.52 - 7.67 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 11.71, 13.06, 14.30, 16.61, 36.54, 39.34, 39.61, 40.27, 51.86, 53.74, 54.63, 69.20, 69.43, 128.73, 128.76, 129.65, 129.73, 129.90, 130.57, 130.80, 130.91, 131.17, 131.68, 136.07, 136.22, 136.53, 136.96, 137.01, 137.37, 149.81, 149.91, 154.65, 155.17, 155.61, 161.84. MS (ESI) m/z: 913 (M+H)⁺. HRMS (ESI) m/z: C₄₃H₄₂Cl₂N₁₀O₅S₂ 요구치 m/z 912.2158, 실측치 m/z 913.2219 (M+H)⁺.

[0727] (6S+2S)-PEG2

[0728] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((2-(2-(2-(2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트아미도)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트

[0729] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.68 (m, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.29 - 3.74 (m, 16 H) 3.76 (s, 3 H) 4.65 (ddd, J=18.00, 8.22, 5.87 Hz, 2 H) 7.18 (br. s., 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 4 H) 7.38 - 7.48 (m, 4 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 11.68, 13.13, 14.39, 15.26, 16.52, 36.58, 39.32, 40.12, 53.79, 54.31, 69.65, 69.80, 70.28, 128.83, 129.75, 130.05, 130.20, 130.95, 131.14, 136.29, 137.07, 137.21, 150.08, 155.15, 163.34, 170.00. MS (ESI) m/z: 957 (M+H)⁺.

[0730] (6S+2S)-PEG3

[0731] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((1-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트

[0732] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.60 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 2.57 - 2.61 (m, 3 H) 3.23 - 3.65 (m, 20 H) 3.68 - 3.75 (m, 3 H) 4.47 - 4.65 (m, 2 H) 6.94 - 7.19 (m, 2 H) 7.20 - 7.28 (m, 4 H) 7.28 - 7.40 (m, 4 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 11.70, 13.03, 14.13, 14.33, 16.44, 36.53, 38.89, 39.31, 39.95, 51.88, 53.78, 54.25, 69.34, 69.65, 70.10, 70.39, 128.62, 128.76, 129.67, 129.77, 130.49, 130.89, 131.92, 136.29, 136.48, 136.64, 136.74, 136.98, 149.76, 149.98, 155.13, 155.66, 161.66, 163.18, 163.86, 170.39, 171.73. MS (ESI) m/z: 1001 (M+H)⁺.

[0733] (6S+2S)-PEG4

[0734] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((1-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-2-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데칸-17-일)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트

[0735] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.60 (br. s., 3 H) 1.98 (br. s., 3 H) 2.32 (br. s., 3 H) 2.49 - 2.57 (m, 3 H) 2.59 (br. s., 3 H) 3.22 - 3.63 (m, 24 H) 3.69 (br. s., 3 H) 4.48 - 4.66 (m, 2 H) 5.22 (br. s., 2 H) 7.23 - 7.25 (m, 5 H) 7.32 - 7.34 (m, 4 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 11.69, 11.75, 12.99, 14.30, 16.42, 36.51, 38.78, 39.27, 39.80, 51.82, 53.74, 54.20, 69.37, 69.80, 69.97,

70.11, 70.31, 70.39, 128.56, 128.73, 129.63, 129.75, 130.44, 130.55, 130.78, 130.81, 131.93, 136.26, 136.50, 136.55, 136.62, 136.68, 136.92, 149.66, 149.95, 155.10, 155.64, 161.52, 163.14, 163.66, 170.41, 171.66. MS (ESI) m/z: 1045 (M+H)⁺.

[0736] (6S+2S)-PEG7

[0737] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((1-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-2-옥소-6,9,12,15,18,21,24-헵타옥사-3-아자헥사코산-26-일)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트

[0738] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.60 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.58 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.26 - 3.64 (m, 28 H) 3.70 (s, 3 H) 4.50 - 4.66 (m, 2 H) 6.61 - 6.72 (m, 1 H) 6.86 (t, J=5.09 Hz, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 4 H) 7.31 - 7.40 (m, 4 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 11.80, 12.97, 14.29, 16.41, 36.48, 38.96, 39.33, 39.92, 51.82, 53.77, 54.24, 69.24, 69.69, 70.13, 70.27, 70.41, 128.55, 128.77, 129.61, 129.75, 130.34, 130.69, 130.78, 130.90, 132.05, 136.22, 136.56, 136.59, 136.89, 137.00, 149.69, 149.96, 155.10, 155.55, 161.32, 163.05, 170.41, 171.66. MS (ESI) m/z: 1177 (M+H)⁺.

[0739] (2S+2S)-PEG 유도체의 합성을 위한 일반적 절차

[0740] (S)-4-(4-클로로페닐)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-카르복실산 (CAS #916493-82-8) (44 mg, 0.1 mmol), 모노-Boc-아미노-PEG-아민 (1.5 당량), HATU (1.5 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 당량)을 DMF (0.1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 모노-아미드 (93%)를 수득하였다. 모노-아미드를 디클로로메탄 (0.5 M) 중에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (0.5 M)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N NaOH로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 유리 아민을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 유리 아민, (S)-4-(4-클로로페닐)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-카르복실산 (CAS #916493-82-8) (1.1 당량), HATU (1.5 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 당량)을 DMF (0.1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (2 단계에 대해 55%)을 수득하였다.

[0741] (2S+2S)-PEG1

[0742] 디메틸 2,2'-((6S,6'S)-(((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(아잔디일))비스(카르보닐))비스(4-(4-클로로페닐)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2,6-디일))디아세테이트

[0743] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.98 (s, 6 H) 2.59 (s, 6 H) 3.44 - 3.64 (m, 12 H) 3.68 (s, 6 H) 4.53 (t, J=6.85 Hz, 2 H) 6.54 (br. s., 2 H) 7.17 - 7.27 (m, 4 H) 7.29 - 7.40 (m, 4 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 11.78, 16.49, 36.44, 39.94, 51.88, 53.77, 69.43, 128.82, 129.58, 130.20, 131.03, 136.71, 136.83, 137.15, 149.93, 155.16, 161.53, 163.00, 171.67. MS (ESI) m/z: 957 (M+H)⁺.

[0744] (6S+6S)-PEG 유도체의 합성을 위한 일반적 절차

[0745] (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산 (CAS #202592-23-2) (40 mg, 0.1 mmol), 모노-Boc-아미노-PEG-아민 (1.5 당량), HATU (1.5 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 당량)을 DMF (0.1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 모노-아미드 (78 내지 99%)를 수득하였다. 모노-아미드를 디클로로메탄 (0.5 M) 중에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (0.5 M)을

용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N NaOH로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 유리 아민을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 유리 아민, (S)-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산 (CAS #202592-23-2) (1.1 당량), HATU (1.5 당량), 및 N,N-디이소프로필 에틸아민 (1.5 당량)을 DMF (0.1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (2 단계에 대해 69 내지 72%)을 수득하였다.

[0746] (6S+6S)-PEG1

[0747] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((2-(2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트아미도)에틸)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트

[0748] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.66 (br. s., 6 H) 2.38 (br. s., 6 H) 2.65 (br. s., 6 H) 3.25 (d, J=10.96 Hz, 2 H) 3.49 (br. s., 2 H) 3.59 (br. s., 2 H) 3.79 (br. s., 2 H) 3.87 - 4.01 (m, 2 H) 4.10 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 4.77 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 7.26 (d, J=7.04 Hz, 5 H) 7.37 (d, J=7.43 Hz, 4 H) 8.49 - 8.95 (m, 2 H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.73, 13.00, 14.28, 38.86, 39.58, 54.68, 68.85, 128.53, 129.86, 130.57, 130.79, 131.99, 136.49, 136.60, 149.73, 155.75, 163.72, 170.71. MS (ESI) m/z: 869 (M+H)⁺.

[0749] (6S+6S)-PEG7

[0750] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((2-(2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트아미도)에틸)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트

[0751] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.61 (s, 6 H) 2.40 (s, 6 H) 2.58 (s, 6 H) 3.15 - 3.30 (m, 10 H) 3.43 - 3.68 (m, 28 H) 4.41 - 4.57 (m, 2 H) 7.42 (s, 4 H) 7.45 - 7.56 (m, 4 H) 8.18 - 8.42 (m, 2 H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.31, 12.71, 14.08, 37.52, 38.65, 53.86, 69.22, 69.63, 69.78, 128.48, 129.59, 129.86, 130.18, 130.74, 132.29, 135.24, 136.77, 149.83, 155.14, 163.03, 169.72. MS (ESI) m/z: 1133 (M+H)⁺. HRMS (ESI) m/z: C₅₄H₆₆Cl₂N₁₀O₉S₂ 요구치 m/z 1132.3833, 실측치 m/z 1133.3923 (M+H)⁺.

[0752] 6S+IBET 유도체의 합성을 위한 일반적 절차

[0753] I-BET151 (CAS # 1300031-49-5) (42 mg, 0.1 mmol)을 DMF (0.5 M)에 용해시켰다. 수소화나트륨 (1.2 당량)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 브로모아세테이트 (1.3 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 메틸 에스테르를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 메틸 에스테르를 THF (0.5 M) 및 메탄올 (0.5 M)에 용해시켰다. 1N NaOH (4 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N HCl 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 카르복실산을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 카르복실산, 상응하는 모노-아미드 (1.5 당량), HATU (1.5 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 당량)을 DMF (0.1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (3단계에 대해 17 내지 52%)을 수득하였다.

[0754] 6S+IBET-PEG0

[0755] 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(2-(2-(7-(3,5-디메틸이속사줄-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조

[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미도)에틸)아세트아미드

[0756] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.68 (s, 3 H) 2.09 - 2.16 (m, 5 H) 2.24 - 2.33 (m, 3 H) 2.38 - 2.46 (m, 3 H) 2.61 - 2.69 (m, 3 H) 3.17 - 3.38 (m, 4 H) 3.41 - 3.71 (m, 6 H) 4.64 (dd, J=9.39, 5.48 Hz, 1 H) 4.83 - 5.01 (m, 2 H) 6.41 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.48 - 7.63 (m, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 7.92 (br. s., 1 H) 8.61 (d, J=4.70 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.7, 11.7, 11.8, 13.1, 14.4, 38.8, 39.1, 39.6, 54.5, 55.7, 76.7, 77.0, 77.3, 112.3, 115.8, 121.6, 122.7, 123.7, 128.8, 129.8, 130.4, 130.9, 131.1, 132.1, 136.4, 137.0, 137.3, 149.3, 150.0, 155.5, 155.9, 159.6, 164.2, 166.4, 166.8, 171.4. MS (ESI) m/z: 898 (M+H)⁺.

[0757] 6S+IBET-PEG1

[0758] 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(2-(2-(2-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미도)에톡시)에틸)아세트아미드

[0759] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.66 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.11 - 3.28 (m, 4 H) 3.43 - 3.60 (m, 6 H) 3.61 - 3.71 (m, 2 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 4.69 (dd, J=11.35, 3.91 Hz, 1 H) 4.96 (s, 2 H) 6.42 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 6.62 - 6.94 (m, 1 H) 7.21 (dd, J=7.24, 4.89 Hz, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 4 H) 7.59 (td, J=7.63, 1.57 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.55 (br. s., 1 H) 8.63 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.86 (br. s., 1 H) 9.19 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.8, 11.7, 11.9, 13.1, 14.3, 39.2, 39.6, 39.9, 44.9, 54.9, 55.8, 55.8, 69.1, 69.2, 112.4, 115.9, 121.7, 122.6, 128.8, 129.8, 130.5, 131.0, 131.1, 131.9, 136.6, 136.8, 137.3, 149.2, 149.8, 155.7, 159.6, 164.2, 166.3, 167.0, 170.7. MS (ESI) m/z: 942 (M+H)⁺.

[0760] 6S+IBET-PEG2

[0761] 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(2-(2-(2-(2-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미도)에톡시)에톡시)에틸)아세트아미드

[0762] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.18 (br. s., 2 H) 1.59 (br. s., 3 H) 1.97 (br. s., 1 H) 2.01 - 2.15 (m, 4 H) 2.22 (br. s., 3 H) 2.33 (br. s., 3 H) 2.61 (br. s., 3 H) 3.16 - 3.74 (m, 10 H) 3.96 - 4.13 (m, 1 H) 4.64 (br. s., 1 H) 4.70 - 4.87 (m, 2 H) 6.36 (br. s., 1 H) 6.76 (br. s., 1 H) 7.08 - 7.41 (m, 5 H) 7.52 (br. s., 1 H) 7.67 - 7.86 (m, 2 H) 8.20 (br. s., 1 H) 8.48 - 8.65 (m, 1 H) 8.76 (br. s., 1 H). MS (ESI) m/z: 986 (M+H)⁺.

[0763] 6S+IBET-PEG3

[0764] 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(1-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)-2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일)아세트아미드

[0765] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.66 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.61 - 2.73 (m, 3 H) 3.28 - 3.47 (m, 4 H) 3.48 - 3.57 (m, 3 H) 3.59 - 3.72 (m, 11 H) 3.74 - 3.83 (m, 2 H) 4.66 - 4.84 (m, 3 H) 6.40 (br. s., 1 H) 6.79 (br. s., 1 H) 7.13 - 7.24 (m, 2 H) 7.29 - 7.45 (m, 3 H) 7.53 - 7.65 (m, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.08 (br. s., 1 H) 8.37 - 8.49 (m, 1 H) 8.54 (br. s., 1 H) 8.64 (d, J=4.30 Hz, 1 H), ^{13}C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.73, 11.65, 11.83, 13.08, 14.37, 29.67, 38.68, 39.27, 39.33, 54.44, 55.7, 69.69, 69.88, 70.05, 70.19, 112.5, 115.9, 121.63, 122.6, 128.53, 129.76, 130.73, 130.95, 131.0, 131.3, 131.85, 133.07, 136.23, 136.69, 137.33, 149.15, 150.04, 154.58, 155.28, 156.12, 159.68, 163.97, 166.27, 166.73, 170.74. 정확한 질량: 1029.3723. MS (ESI)

m/z: 1030 (M+H)⁺.

[0766] 6S+IBET-PEG4 (MT_5_112_1)

[0767] 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(1-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)-2-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데칸-17-일)아세트아미드

[0768] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.55 (s, 3 H) 1.93 (s, 3 H) 1.99 - 2.07 (m, 3 H) 2.12 - 2.21 (m, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.35 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 - 2.60 (m, 3 H) 3.30 - 3.45 (m, 8 H) 3.46 - 3.64 (m, 15 H) 4.60 (t, J=6.85 Hz, 1 H) 4.74 (s, 2 H) 6.32 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 7.05 - 7.13 (m, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 7.29 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.48 (t, J=7.04 Hz, 1 H) 7.57 (br. s., 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.80 (br. s., 1 H) 8.52 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 14.38, 121.61, 130.62, 136.58, 136.65, 166.57, 170.56, 223.24, 223.78. MS (ESI) m/z: 1074 (M+H)⁺.

[0769] 6S+IBET-PEG7 (MT_5_102_1)

[0770] 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)-N-(1-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)-2-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데칸-17-일)아세트아미드

[0771] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.56 (s, 3 H) 2.00 - 2.09 (m, 5 H) 2.18 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 3.28 (dd, J=14.67, 7.24 Hz, 1 H) 3.35 - 3.45 (m, 5 H) 3.47 - 3.63 (m, 32 H) 4.56 (t, J=7.04 Hz, 1 H) 4.67 - 4.83 (m, 2 H) 6.33 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=7.24, 4.89 Hz, 1 H) 7.15 - 7.26 (m, 3 H) 7.30 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.51 (t, J=7.04 Hz, 1 H) 7.70 (s, 2 H) 8.54 (d, J=4.70 Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.64, 10.71, 11.55, 11.64, 11.69, 11.79, 12.96, 13.05, 14.32, 38.88, 39.30, 39.47, 54.25, 54.34, 70.15, 70.21, 70.36, 112.40, 115.84, 121.63, 122.65, 123.67, 128.15, 128.59, 129.77, 129.83, 130.41, 130.73, 130.82, 131.31, 131.37, 132.06, 133.09, 133.20, 136.59, 136.64, 140.93, 149.18, 149.24, 149.74, 154.55, 155.30, 155.65, 159.60, 163.70, 166.23, 166.48, 170.54. MS (ESI) m/z: 1206 (M+H)⁺.

[0772] 6S+IBET 유도체의 합성을 위한 일반적 절차

[0773] I-BET151 (CAS # 1300031-49-5) (42 mg, 0.1 mmol)을 DMF (0.5 M)에 용해시켰다. 수소화나트륨 (1.2 당량)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 브로모아세테이트 (1.3 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 메틸 에스테르를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 메틸 에스테르를 THF (0.5 M) 및 메탄올 (0.5 M)에 용해시켰다. 1N NaOH (4 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N HCl 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 카르복실산을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 카르복실산, 상응하는 모노-Boc-아미노-PEG-아민 (1.5 당량), HATU (1.5 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 당량)을 DMF (0.1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 모노-아미드 (3 단계에 대해 54 내지 88%)를 수득하였다. 모노-아미드를 디클로로메탄 (0.5 M) 중에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (0.5 M)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N NaOH로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 아민을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 아민, (S)-4-(4-클로로페닐)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-카르복실산 (CAS #916493-82-8) (1.1 당량), HATU (1.5 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 당량)을 DMF (0.1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그

래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (2 단계에 대해 38 내지 64%)을 수득하였다.

- [0774] 2S+IBET-PEGO
- [0775] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((2-(2-(2-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미도)에틸)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트
- [0776] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.90 (s, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 2.07 - 2.14 (m, 5 H) 2.61 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.27 (dt, J=3.23, 1.71 Hz, 2 H) 3.44 - 3.46 (m, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.72 (s, 1 H) 4.60 (t, J=7.24 Hz, 1 H) 4.77 - 4.82 (m, 3 H) 4.86 (d, J=4.70 Hz, 2 H) 6.33 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 6.73 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.29 (dd, J=7.43, 5.09 Hz, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.43 (s, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H) 7.72 (td, J=7.83, 1.57 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 10.76, 11.63, 11.76, 11.87, 15.79, 16.92, 18.52, 37.33, 40.56, 41.45, 45.14, 52.58, 54.99, 56.7, 113.61, 117.38, 122.78, 123.2, 124.46, 125.48, 129.81, 129.96, 130.06, 130.3, 131.29, 131.44, 131.62, 132.42, 132.58, 133.47, 135.5, 137.66, 138.11, 138.59, 139.35, 141.84, 150.73, 152.62, 156.18, 156.81, 156.95, 160.91, 164.29, 165.34, 168.09, 169.91, 173.1, 173.21. MS (ESI) m/z: 942 (M+H)⁺.
- [0777] 2S+IBET-PEG1
- [0778] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((2-(2-(2-(2-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미도)에톡시)에틸)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트
- [0779] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.94 (s, 3 H) 2.00 (s, 3 H) 2.04 - 2.08 (m, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.04 (s, 2 H) 3.24 (dt, J=3.13, 1.57 Hz, 2 H) 3.35 - 3.62 (m, 6 H) 3.63 (s, 3 H) 3.69 (s, 1 H) 3.96 - 4.06 (m, 1 H) 4.76 - 4.78 (m, 5 H) 6.30 (q, J=7.30 Hz, 1 H) 6.75 (br. s., 1 H) 7.21 - 7.30 (m, 3 H) 7.31 - 7.37 (m, 3 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 7.63 - 7.66 (m, 1 H) 7.70 (td, J=7.73, 1.76 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 10.77, 11.65, 11.74, 11.83, 14.61, 15.78, 16.81, 18.36, 37.27, 40.85, 41.26, 52.54, 52.56, 55.04, 56.73, 70.41, 70.49, 113.74, 122.76, 123.41, 124.46, 125.50, 129.96, 130.07, 131.38, 131.44, 132.54, 132.59, 133.49, 135.53, 137.93, 138.25, 138.28, 138.35, 138.37, 139.35, 141.75, 150.75, 152.61, 156.93, 157.06, 161.00, 164.09, 165.62, 165.75, 168.20, 169.36, 173.14. MS (ESI) m/z: 986 (M+H)⁺.
- [0780] 2S+IBET-PEG2
- [0781] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((2-(2-(2-(2-(2-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미도)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트
- [0782] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.94 (d, J=8.22 Hz, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 2.09 (m, 2 H) 2.117 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 3.25 - 3.55 (m, 18 H) 3.64 (s, 3 H) 4.53 (dd, J=7.83, 6.26 Hz, 1 H) 4.58 - 4.73 (m, 2 H) 6.29 (q, J=6.78 Hz, 1 H) 6.53 - 6.77 (m, 1 H) 6.85 (br. s., 1 H) 6.93 (br. s., 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 2 H) 7.17 - 7.22 (m, 2 H) 7.23 - 7.32 (m, 2 H) 7.54 (td, J=7.63, 1.57 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 8.49 (d, J=4.70 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.68, 10.76, 11.60, 11.77, 16.49, 36.53, 45.04, 52.02, 53.90, 69.45, 70.09, 112.28, 115.83, 122.16, 123.26, 128.80, 128.91, 129.64, 131.03, 133.09, 133.20, 136.25, 136.71, 136.94, 137.11, 141.07, 149.41, 150.03, 154.44, 155.21, 155.56, 159.54, 161.64, 163.13, 166.34, 168.45, 171.88. MS (ESI) m/z: 1030 (M+H)⁺.
- [0783] 2S+IBET-PEG3
- [0784] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((1-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)-2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일)카르바

모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트

[0785] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.98 (d, J=8.22 Hz, 3 H) 2.02 - 2.11 (m, 5 H) 2.21 (s, 3 H) 2.38 (br. s., 2 H) 2.55 - 2.66 (m, 3 H) 3.04 (s, 2 H) 3.32 - 3.65 (m, 16 H) 3.66 - 3.76 (m, 3 H) 4.49 - 4.63 (m, 1 H) 4.65 - 4.82 (m, 2 H) 6.32 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 6.71 (br. s., 1 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.40 (m, 6 H) 7.56 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 8.55 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.64, 10.72, 11.65, 11.82, 14.10, 15.62, 16.53, 36.50, 39.43, 40.04, 44.69, 51.84, 51.98, 53.74, 53.83, 69.52, 69.93, 70.04, 70.20, 70.31, 112.29, 115.83, 121.96, 122.70, 122.80, 123.43, 128.79, 129.68, 130.46, 130.94, 131.13, 131.21, 133.09, 133.20, 136.21, 136.72, 136.84, 137.03, 140.98, 149.32, 149.38, 150.01, 152.18, 155.17, 155.46, 159.53, 161.58, 163.11, 166.35, 171.81. MS (ESI) m/z: 1074 (M+H) $^+$.

[0786] 2S+IBET-PEG4

[0787] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((1-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)-2-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데칸-17-일)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트

[0788] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.93 (s, 3 H) 1.96 (s, 3 H) 2.00 - 2.06 (m, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.21 - 2.35 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 3.26 - 3.61 (m, 23 H) 3.62 - 3.69 (m, 3 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 4.64 - 4.83 (m, 2 H) 6.28 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 6.69 (br. s., 1 H) 7.04 - 7.24 (m, 5 H) 7.29 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.51 (t, J=7.04 Hz, 2 H) 7.64 - 7.75 (m, 1 H) 8.51 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 16.51, 16.58, 36.54, 53.77, 53.84, 70.13, 70.28, 112.34, 115.87, 121.91, 123.57, 128.81, 129.73, 130.37, 130.96, 136.24, 136.76, 136.99, 137.06, 140.97, 149.30, 149.37, 150.07, 153.90, 155.21, 155.45, 159.57, 161.70, 163.18, 166.30, 166.51, 171.81. MS (ESI) m/z: 1118 (M+H) $^+$.

[0789] 2S+IBET-PEG7

[0790] 메틸 2-((S)-4-(4-클로로페닐)-2-((1-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)-2-옥소-6,9,12,15,18,21,24-헵타옥사-3-아자헵타코산-26-일)카르바모일)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트

[0791] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.93 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 2.04 (d, J=7.43 Hz, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.49 (br. s., 2 H) 2.58 (s, 3 H) 3.31 - 3.60 (m, 36 H) 3.62 - 3.71 (m, 3 H) 4.52 (dd, J=7.83, 6.26 Hz, 1 H) 4.66 - 4.82 (m, 2 H) 6.32 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 6.49 - 6.85 (m, 2 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.12 (dd, J=7.04, 5.09 Hz, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.46 - 7.60 (m, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 8.53 (d, J=4.70 Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 36.52, 39.53, 39.99, 44.46, 53.84, 55.60, 59.38, 70.26, 112.36, 115.83, 121.77, 123.65, 128.76, 129.69, 130.63, 130.92, 136.25, 136.64, 136.84, 137.01, 140.91, 155.16, 155.36, 159.56, 161.48, 163.14, 166.26, 166.42. MS (ESI) m/z: 1250 (M+H) $^+$.

[0792] IBETx2 유도체의 합성을 위한 일반적 절차

[0793] I-BET151 (CAS # 1300031-49-5) (42 mg, 0.1 mmol)을 DMF (0.5 M)에 용해시켰다. 수소화나트륨 (1.2 당량)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 브로모아세테이트 (1.3 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 메틸 에스테르를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 메틸 에스테르를 THF (0.5 M) 및 메탄올 (0.5 M)에 용해시켰다. 1N NaOH (4 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N HCl 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 카르복실산을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 카르복실산, 상응하는 모노-Boc-아미노-PEG-아민 (1.5 당량), HATU (1.5 당량), 및 N,N-디이소프로필

에틸아민 (1.5 당량)을 DMF (0.1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 모노-아미드 (3 단계에 대해 54 내지 88%)를 수득하였다. 모노-아미드를 디클로로메탄 (0.5 M) 중에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (0.5 M)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N NaOH로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 아민을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 아민, 카르복실산 (1.1 당량), HATU (1.5 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 당량)을 DMF (0.1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (2 단계에 대해 26 내지 45%)을 수득하였다.

[0794] IBETx2-PEG0

[0795] N,N'-(에탄-1,2-디일)비스(2-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미드)

[0796] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.07 - 2.19 (m, 12 H) 2.24 - 2.29 (m, 6 H) 3.48 (d, J=17.22 Hz, 10 H) 4.62 - 4.86 (m, 4 H) 6.42 (q, J=6.65 Hz, 2 H) 6.66 - 6.92 (m, 2 H) 7.22 (dd, J=7.24, 4.89 Hz, 2 H) 7.35 - 7.50 (m, 4 H) 7.63 (td, J=7.73, 1.76 Hz, 2 H) 7.78 - 7.83 (m, 2 H) 8.57 - 8.62 (m, 2 H) 8.68 (s, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 112.30, 115.87, 122.14, 137.38, 141.13, 149.32, 153.82, 155.58, 159.57, 166.34, 167.65, 223.24. 정확한 질량: 970.3875. MS (ESI) m/z: 971 (M+H)⁺.

[0797] IBETx2-PEG1

[0798] N,N'-(옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(2-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미드)

[0799] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.07 - 2.19 (m, 12 H) 2.30 (s, 6 H) 3.44 - 3.65 (m, 14 H) 4.79 (q, J=16.04 Hz, 4 H) 6.42 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 6.63 - 6.98 (m, 2 H) 7.23 (dd, J=7.43, 4.70 Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 7.62 (td, J=7.83, 1.57 Hz, 2 H) 7.78 - 7.88 (m, 2 H) 8.04 (t, J=5.28 Hz, 2 H) 8.62 (d, J=4.70 Hz, 2 H) 8.77 (s, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.69, 10.76, 11.62, 11.71, 17.74, 39.71, 45.04, 55.71, 55.78, 69.21, 112.27, 115.92, 121.26, 122.27, 122.77, 123.43, 128.48, 131.07, 131.15, 132.93, 133.05, 137.30, 137.40, 140.90, 149.36, 149.42, 154.35, 154.46, 155.62, 159.55, 166.35, 166.74, 223.78. 정확한 질량: 1014.4137. MS (ESI) m/z: 1015 (M+H)⁺.

[0800] IBETx2-PEG2

[0801] N,N'-((에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(에탄-2,1-디일))비스(2-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미드)

[0802] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.97 (s, 6 H) 2.21 (br. s., 10 H) 2.47 (br. s., 4 H) 3.41 (d, J=17.22 Hz, 10 H) 3.48 - 3.58 (m, 6 H) 4.62 - 4.85 (m, 4 H) 6.36 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 6.52 - 6.89 (m, 2 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 7.31 (br. s., 2 H) 7.44 - 7.64 (m, 4 H) 7.74 (s, 2 H) 8.53 (d, J=4.70 Hz, 2 H) 8.62 (s, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.67, 10.75, 11.59, 11.69, 39.54, 55.75, 69.49, 70.11, 101.03, 112.32, 115.86, 121.27, 121.35, 122.04, 122.74, 122.85, 123.43, 128.32, 131.16, 131.24, 133.09, 133.21, 137.38, 137.49, 141.04, 149.29, 154.51, 155.51, 159.38, 159.57, 166.33, 166.62. 정확한 질량: 1058.4399. MS (ESI) m/z: 1059 (M+H)⁺.

[0803] IBETx2-PEG3

[0804] N,N'-(((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))비스(에탄-2,1-디일))비스(2-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미드)

- [0805] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.09 - 2.21 (m, 12 H) 2.28 (s, 6 H) 2.58 (br. s., 4 H) 3.36 - 3.56 (m, 8 H) 3.58 - 3.73 (m, 10 H) 4.69 - 4.96 (m, 4 H) 6.41 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 6.62 - 6.96 (m, 2 H) 7.21 (dd, J=7.43, 5.09 Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 7.51 - 7.71 (m, 4 H) 7.80 (s, 2 H) 8.61 (d, J=4.30 Hz, 2 H) 8.68 (s, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.66, 10.73, 11.57, 11.66, 14.12, 39.58, 44.58, 55.71, 60.33, 69.61, 69.96, 70.17, 101.05, 112.34, 115.85, 121.28, 121.38, 121.86, 122.64, 122.74, 123.56, 128.23, 131.24, 131.31, 133.13, 133.22, 137.29, 137.39, 140.99, 149.25, 149.32, 154.52, 155.43, 159.57, 166.28, 166.50. 정확한 질량: 1102.4661. MS (ESI) m/z: 1103 (M+H)⁺.
- [0806] IBETx2-PEG4
- [0807] N,N'-(3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1,14-디일)비스(2-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미드)
- [0808] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.08 - 2.20 (m, 6 H) 2.28 (s, 6 H) 2.53 (br. s., 4 H) 3.52 (d, J=3.52 Hz, 4 H) 3.63 (t, J=4.89 Hz, 4 H) 3.66 - 3.75 (m, 10 H) 4.74 - 4.99 (m, 4 H) 6.43 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 6.63 - 7.02 (m, 2 H) 7.15 - 7.25 (m, 2 H) 7.34 (br. s., 2 H) 7.60 (t, J=7.24 Hz, 2 H) 7.72 - 7.87 (m, 4 H) 8.62 (d, J=4.70 Hz, 2 H) 8.68 (s, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.66, 10.73, 11.58, 11.66, 14.13, 17.66, 39.62, 44.41, 55.61, 55.70, 69.76, 70.14, 70.35, 101.12, 112.38, 115.89, 121.47, 121.79, 122.61, 122.71, 123.67, 128.24, 131.28, 131.36, 133.11, 133.23, 137.29, 137.38, 140.98, 149.25, 154.64, 155.40, 159.60, 166.28, 166.56. 정확한 질량: 1146.4923. MS (ESI) m/z: 1147 (M+H)⁺.
- [0809] IBETx2-PEG7
- [0810] N,N'-(3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코산-1,23-디일)비스(2-(7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-메톡시-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일)아세트아미드)
- [0811] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.08 - 2.20 (m, 12 H) 2.27 (s, 6 H) 3.40 - 3.73 (m, 34 H) 4.74 - 4.94 (m, 4 H) 6.43 (d, J=6.65 Hz, 2 H) 6.62 - 6.99 (m, 2 H) 7.21 (dd, J=7.04, 5.09 Hz, 2 H) 7.32 (br. s., 2 H) 7.54 - 7.65 (m, 4 H) 7.79 (s, 2 H) 8.63 (d, J=4.69 Hz, 2 H) 8.66 (s, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.64, 10.72, 11.55, 11.66, 39.57, 44.43, 55.60, 55.71, 69.61, 70.26, 70.36, 101.12, 112.38, 115.84, 121.37, 121.47, 121.73, 122.57, 122.69, 123.63, 128.19, 131.27, 131.35, 133.09, 133.20, 137.22, 137.32, 140.95, 149.20, 149.28, 154.55, 155.36, 159.59, 166.25, 166.48. 정확한 질량: 1278.5710. MS (ESI) m/z: 1279 (M+H)⁺.
- [0812] 등가물 및 범주
- [0813] 청구범위에서 단수표현은 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원들 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 군 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그에 관련되는 경우에 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그에 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그에 관련되는 실시양태를 포함한다.
- [0814] 게다가, 본 발명은 열거된 청구항 중 1개 이상으로부터의 1개 이상의 제한, 요소, 항목 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 대해 종속항인 임의의 청구항은 동일 기반 청구항에 대해 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견되는 1개 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷의 목록으로서 제시되는 경우에, 요소의 각 하위군이 또 한 개시되고, 임의의 요소(들)는 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 지칭되는 경우에, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 것으로 이해되어야 한다. 단순성의 목적을 위해, 이들 실시양태는 본원에 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은

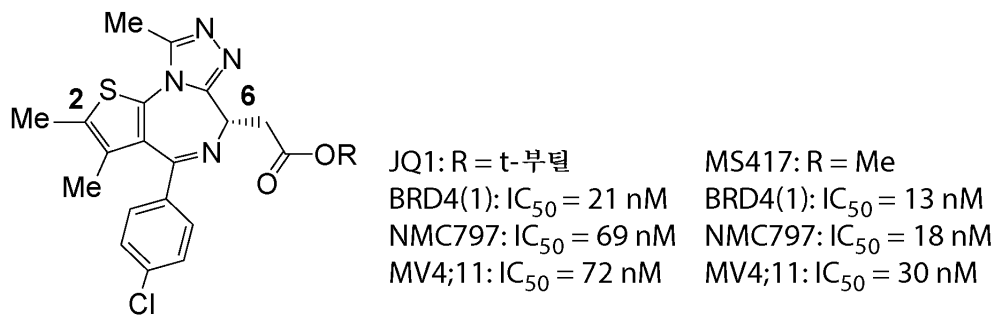
개방적이고 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 의도됨을 주목한다. 범위가 주어진 경우에, 종점이 포함된다. 게다가, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표시된 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적인 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[0815] 본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개 특허 출원, 학술지 논문 및 다른 공개를 언급하며, 이들 모두가 본원에 참조로 포함된다. 포함된 참고문헌 중 임의의 것과 본 명세서 사이에 충돌이 존재하는 경우에, 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 선행 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 임의의 1개 이상으로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 여겨지기 때문에, 이들은 제외가 본원에 명시적으로 제시되지 않더라도 제외될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관련이 있든 없든, 임의의 이유로, 임의의 청구항으로부터 제외될 수 있다.

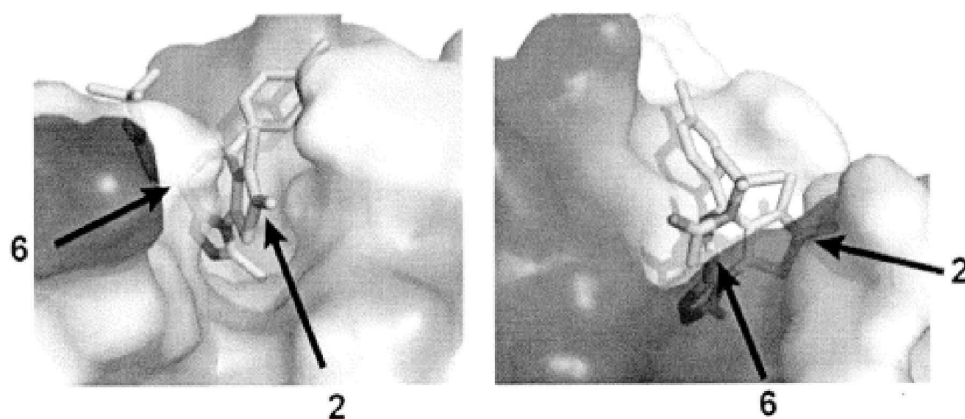
[0816] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 단지 상용의 실험을 사용하여, 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태의 범주는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이, 하기 청구범위에 정의된 바와 같이, 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.

도면

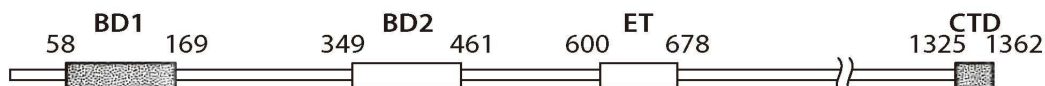
도면1a



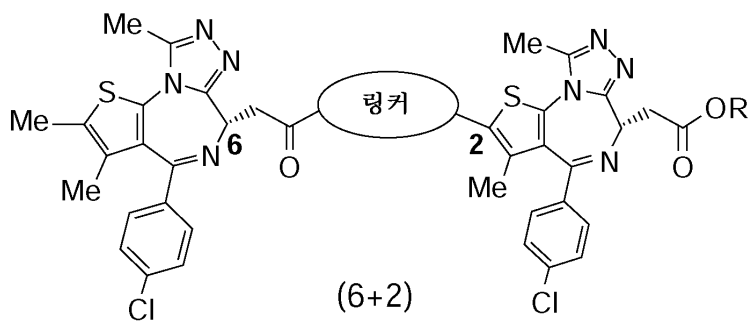
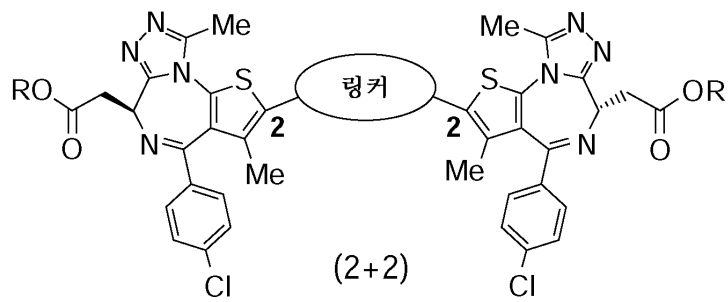
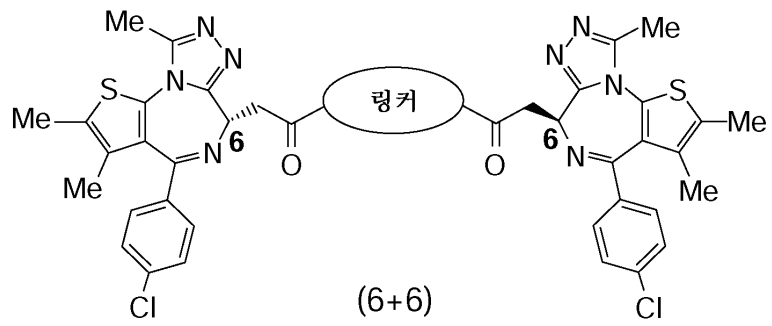
도면1b



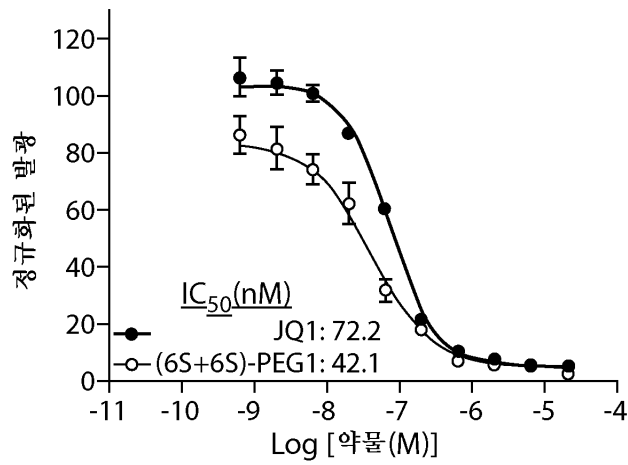
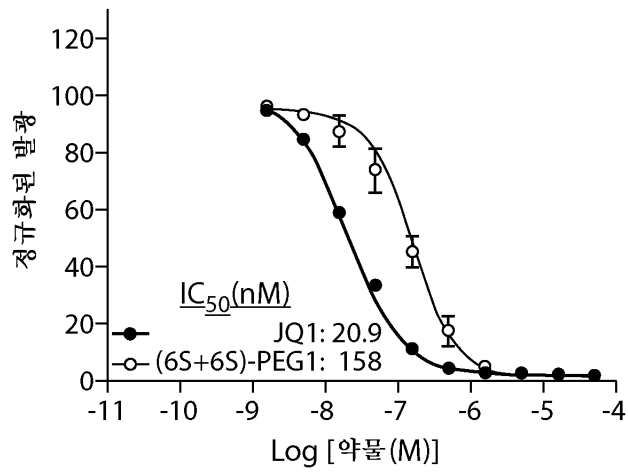
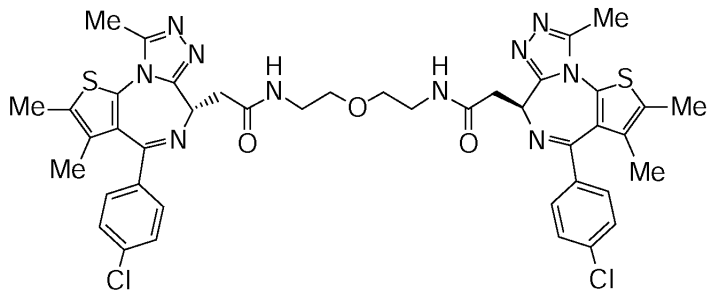
도면1c



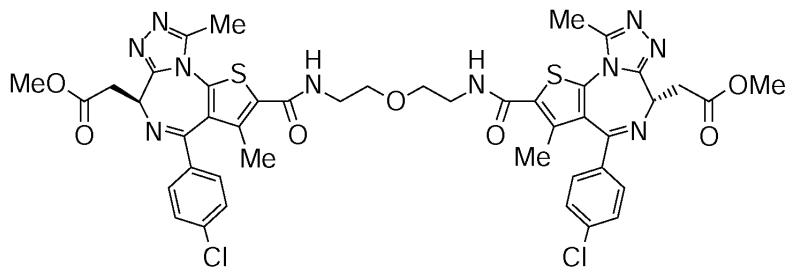
도면1d



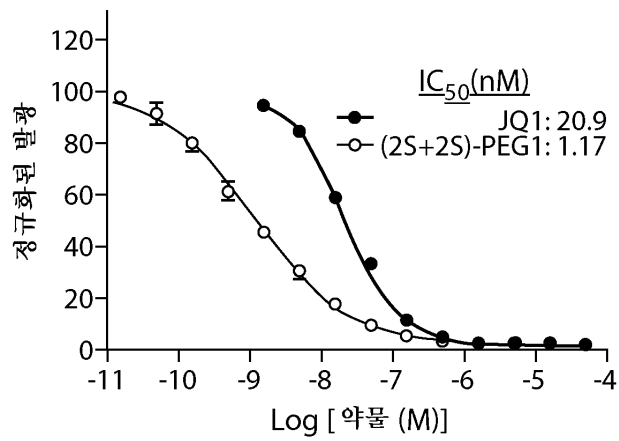
도면2a



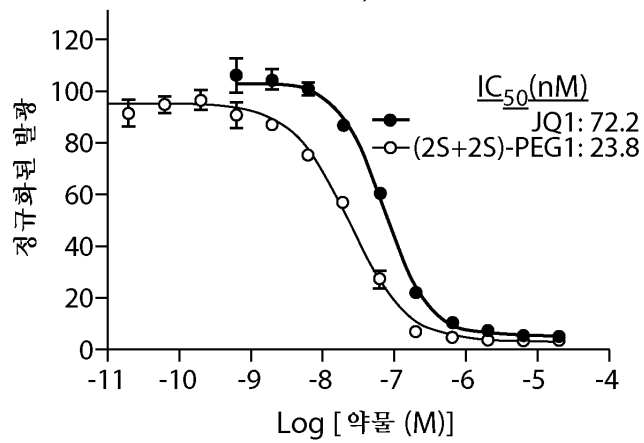
도면2b



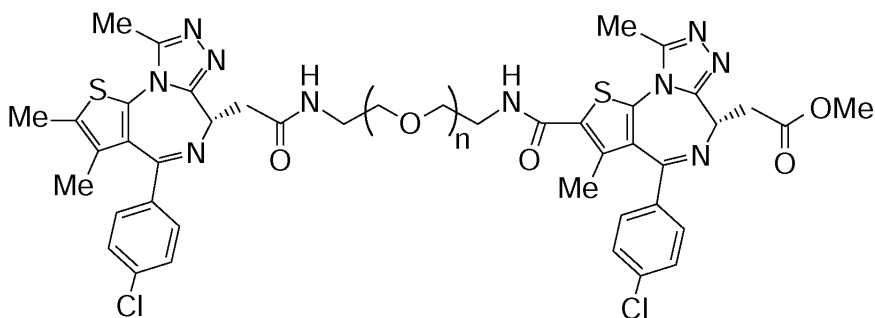
BRD4(1):알파스크린



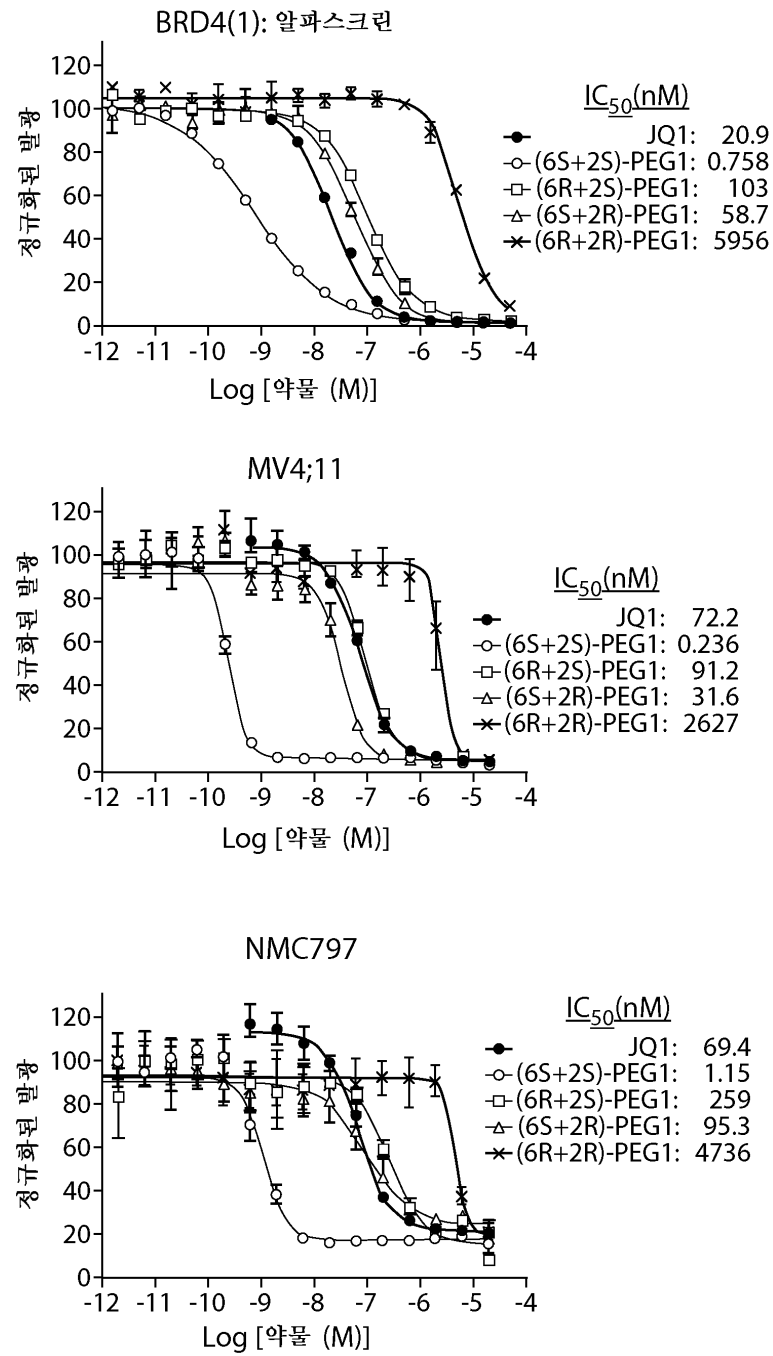
MV4;11



도면3a

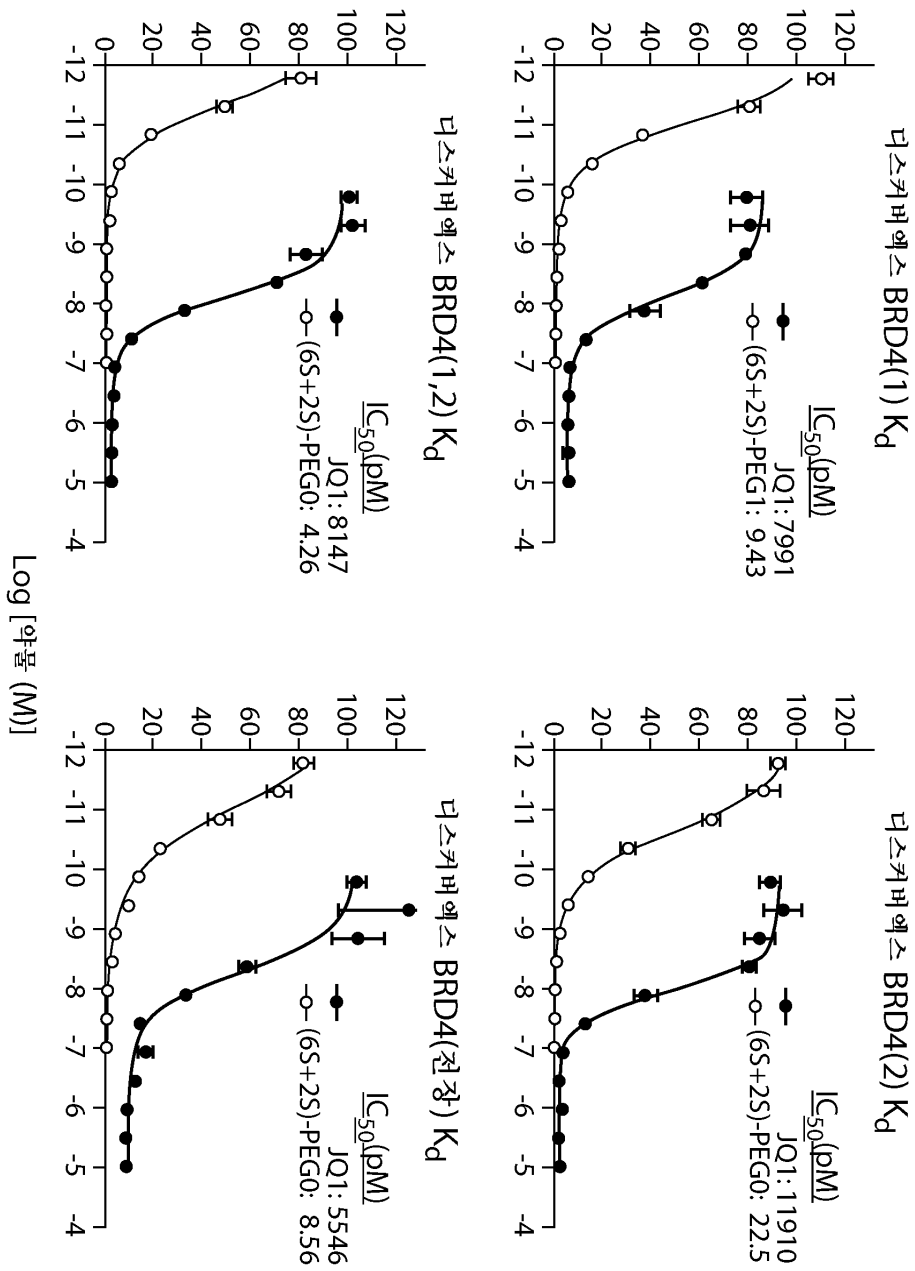


도면3d

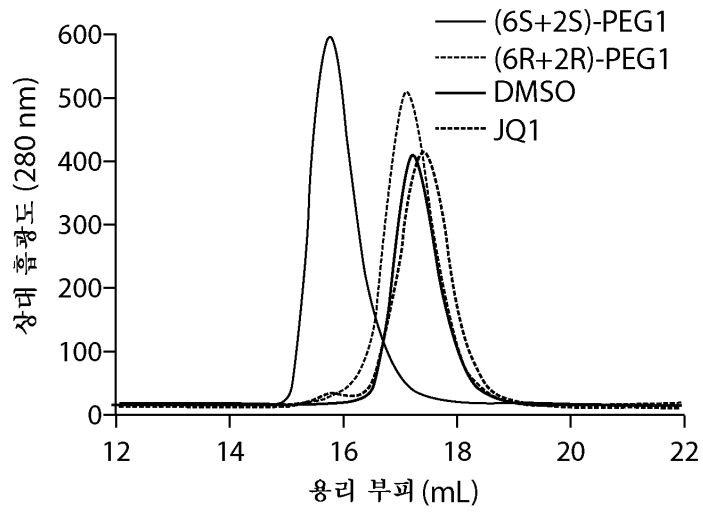


도면3e

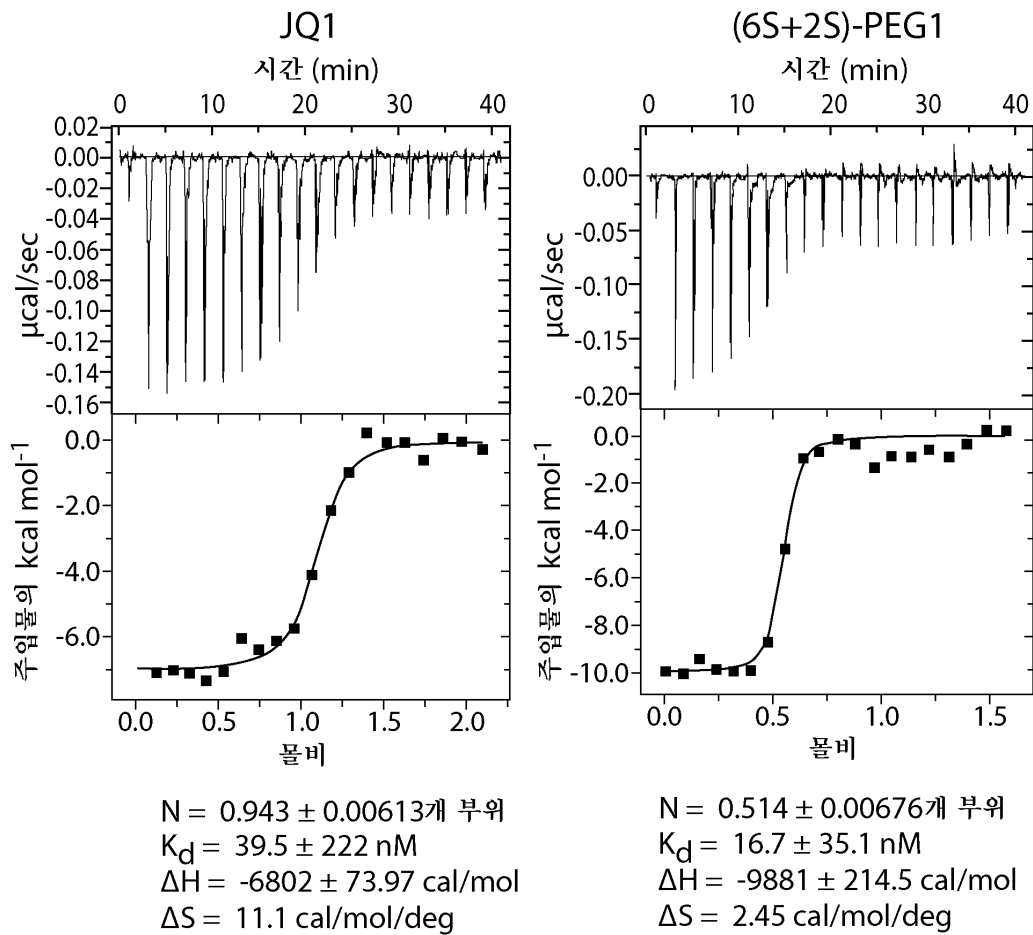
정규화된 발광



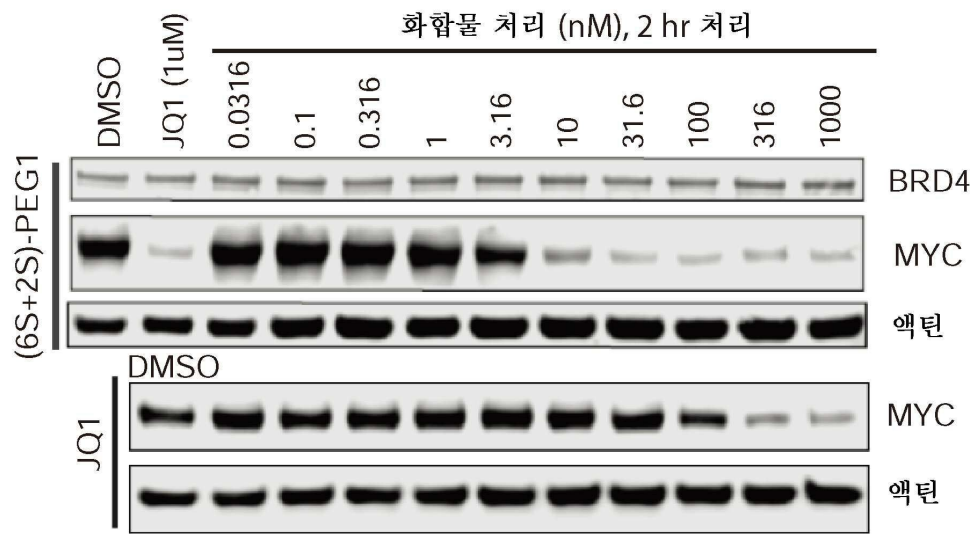
도면4a



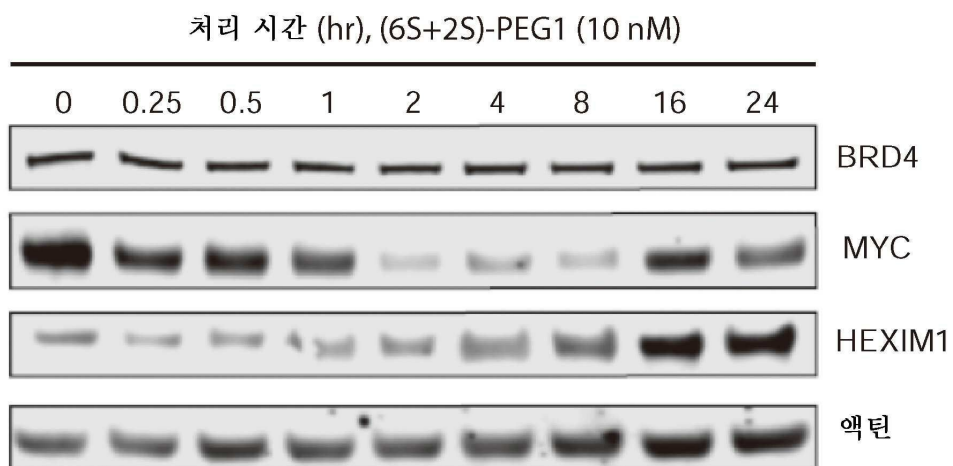
도면4b



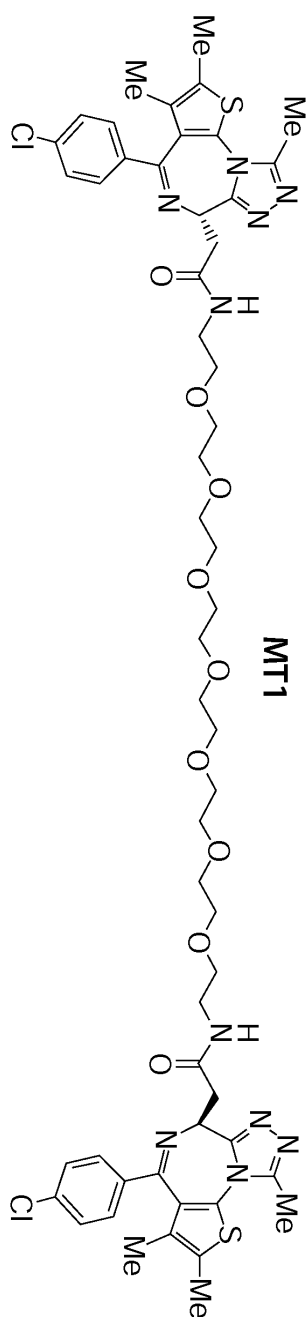
도면4c



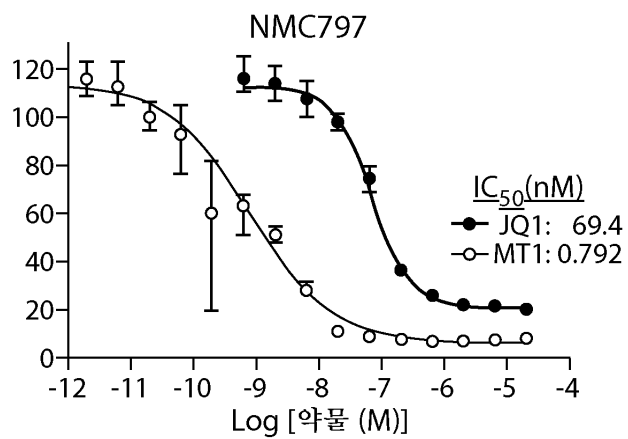
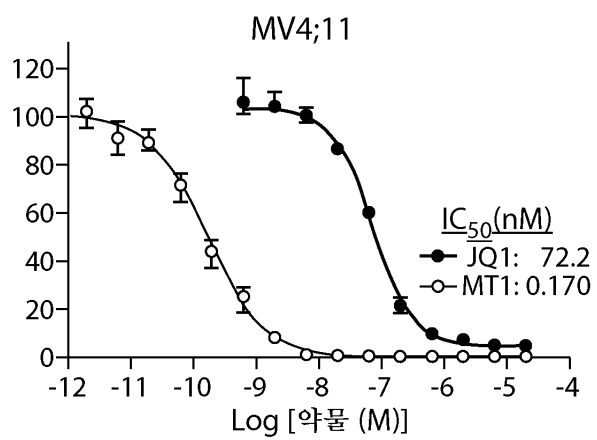
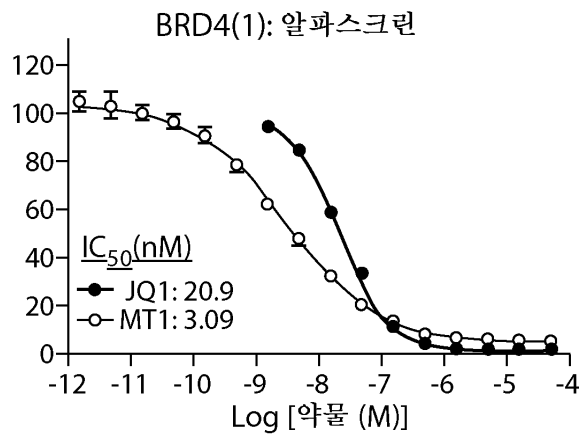
도면4d



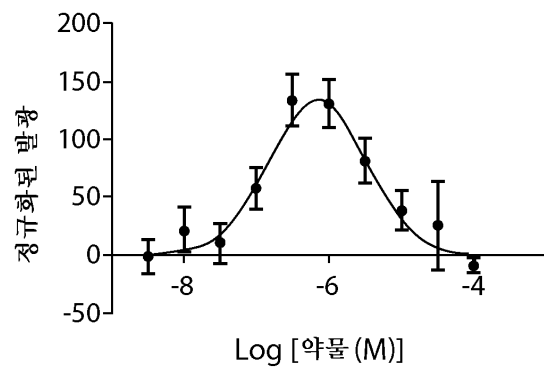
도면5a



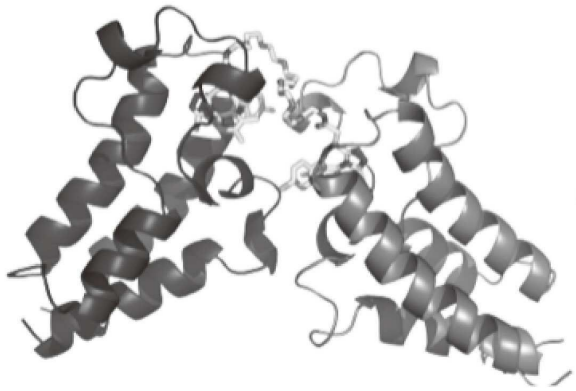
도면5b



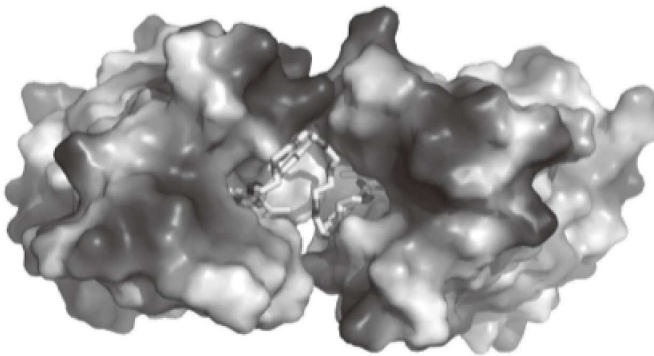
도면5c



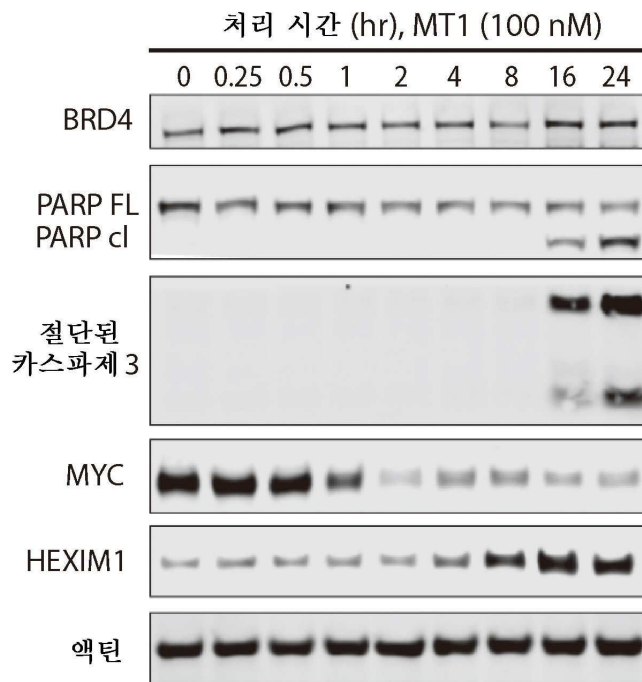
도면5d



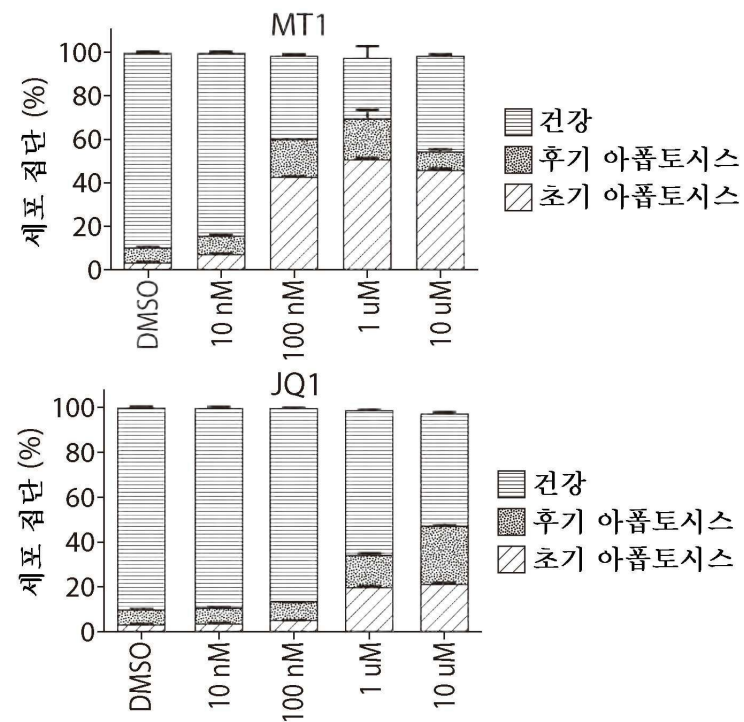
도면5e



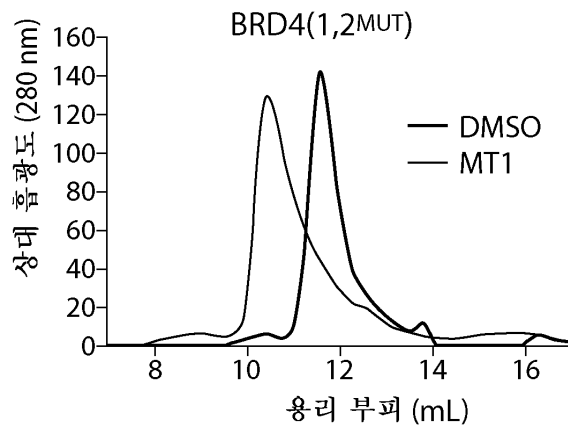
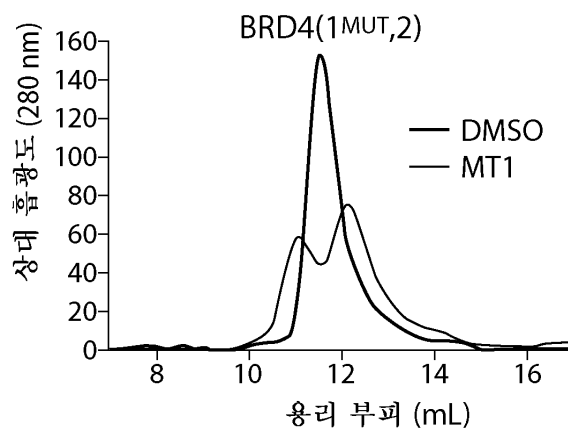
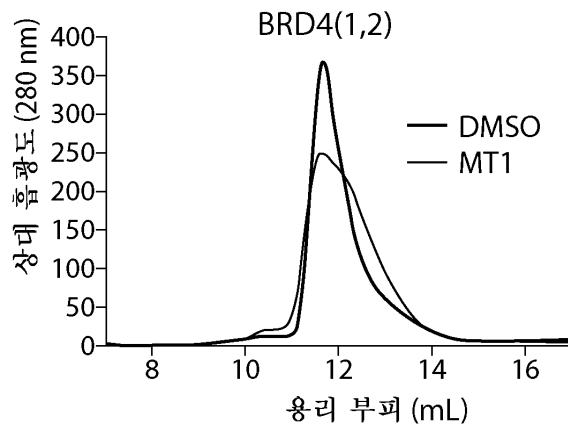
도면5f



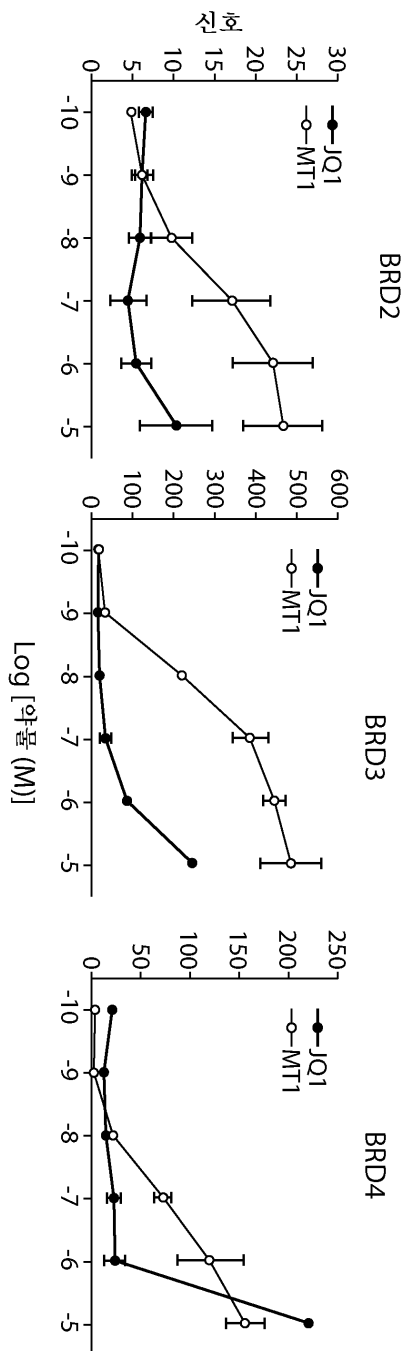
도면5g



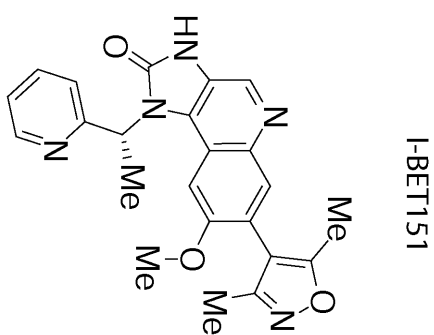
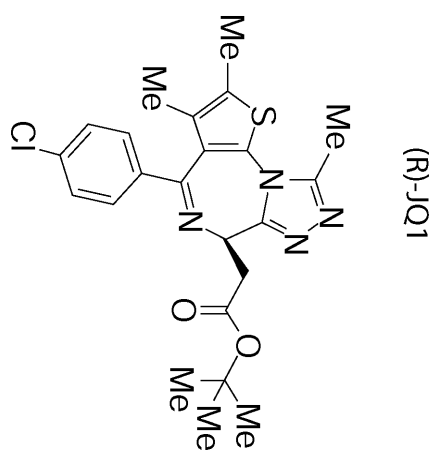
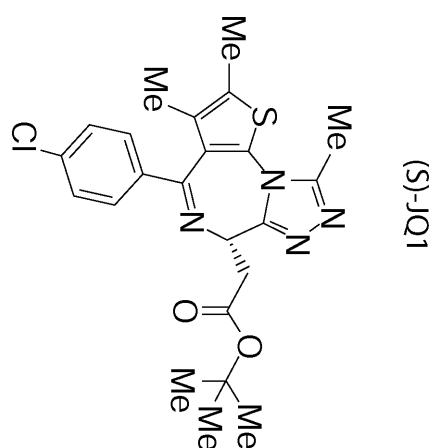
도면5h



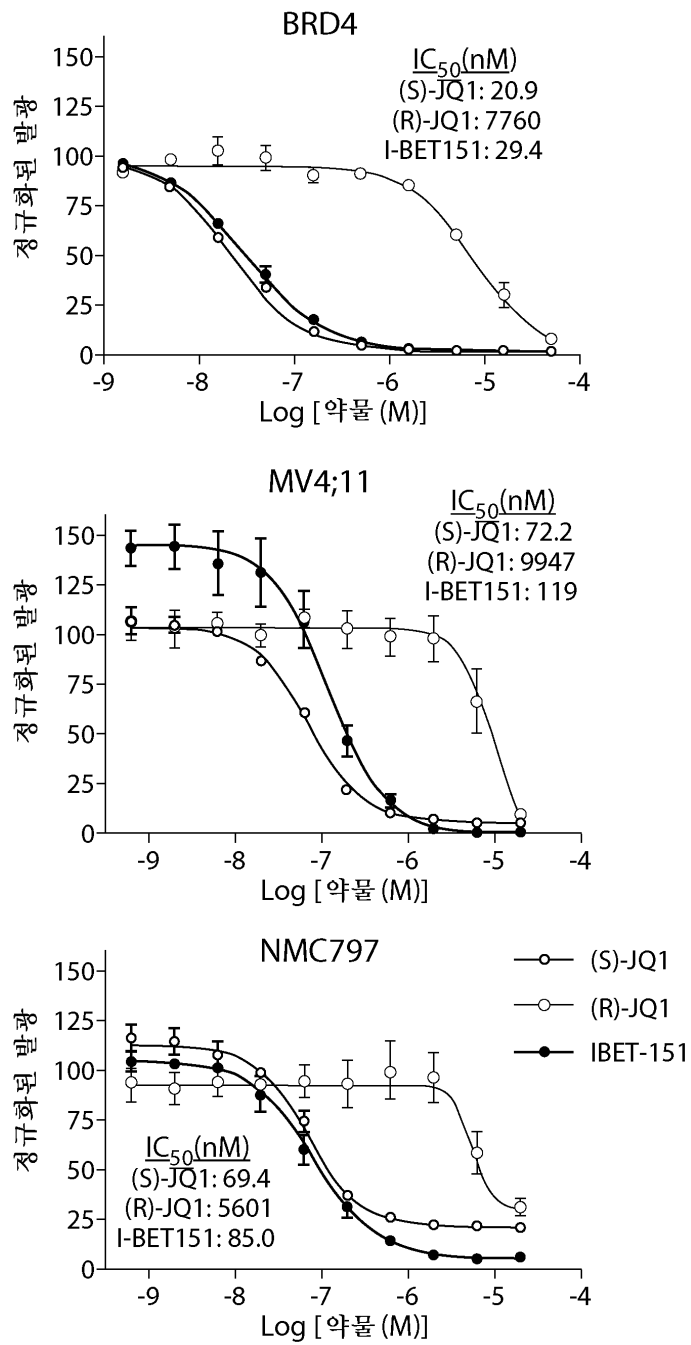
도면5i



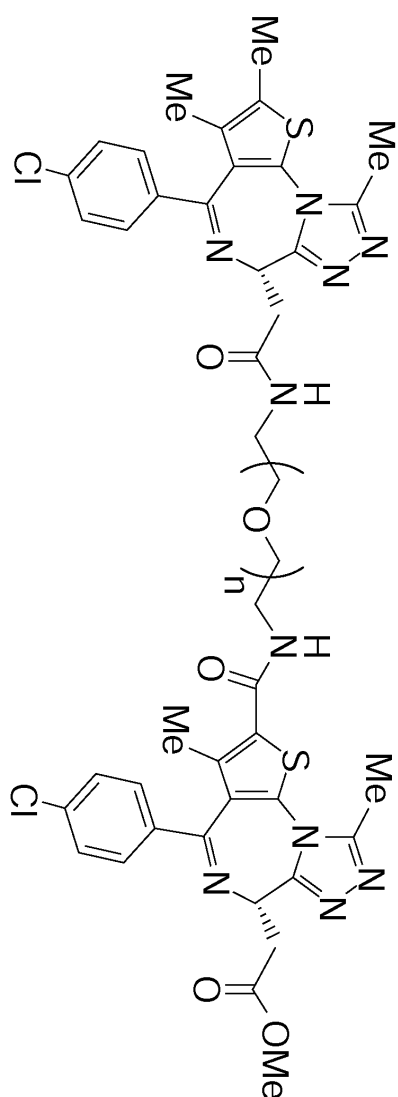
도면6a



도면6b



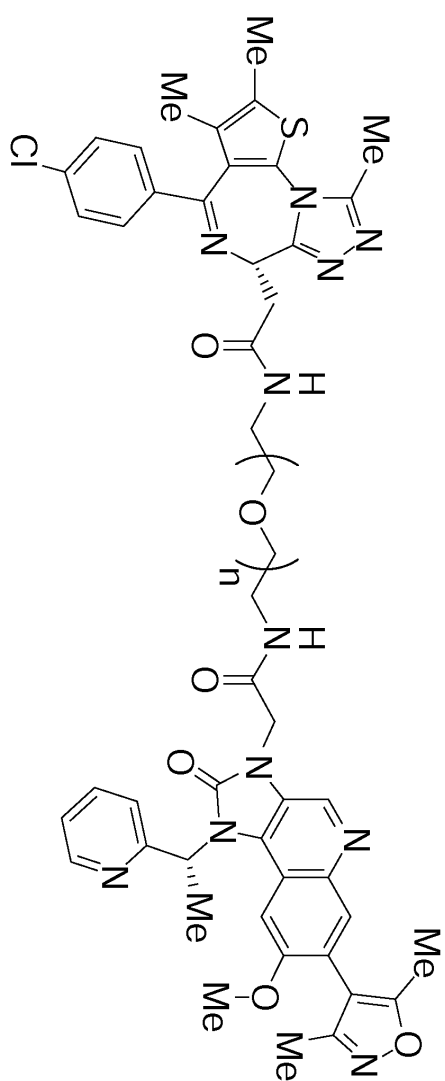
도면7a



ID	n	특성			알파; IC ₅₀ (nM)				프로모스켄; K _d (nM)				세포; IC ₅₀ (nM)	
		MW	clogP	tpSA	BRD4(1)	BRDT(1)	BRD4(1)	BRD4(2)	BRD4(1,2)	BRD4(전체)	BRDT(1,2)	NMC797	MV411	
(6S+2S)-PEG0	0	870	4.9	165	3.58	2.36	0.034	NT	0.047	NT	NT	0.736	0.358	
(6S+2S)-PEG1	1	914	5.0	174	0.758	0.574	0.01	0.024	0.0047	0.013	0.039	1.15	0.236	
(6S+2S)-PEG2	2	958	4.8	184	1.28	1.84	0.014	NT	0.0091	NT	NT	1.06	0.216	
(6S+2S)-PEG3	3	1002	4.6	193	2.25	0.878	0.029	NT	0.0075	NT	NT	0.704	0.308	
(6S+2S)-PEG4	4	1046	4.4	202	2.95	1.09	0.023	NT	0.0066	NT	NT	1.39	0.998	
(6S+2S)-PEG7	7	1178	3.9	230	0.789	1.59	0.026	NT	0.0059	NT	NT	0.614	2.559	

도면7b

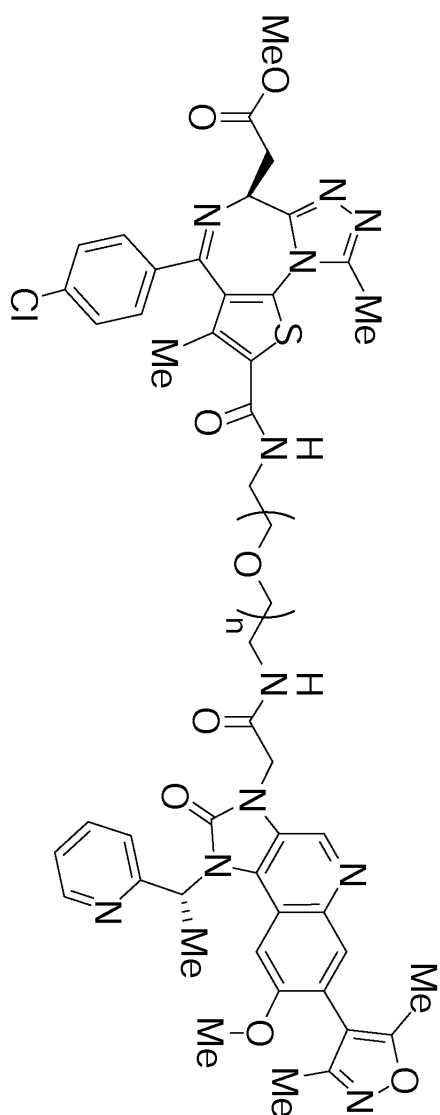
도면8a



ID	n	특성		알파; IC ₅₀ (nM)		프로모션; K _d (nM)				세포; IC ₅₀ (nM)			
		MW	clogP	tpSA	BRD4(1)	BRDT(1)	BRD4(1)	BRD4(2)	BRD4(1,2)	BRD4(전체)	BRDT(1,2)	NMC797	MV411
6S+IBET-PEG0	0	898	5.0	178	404	148	NT	NT	NT	NT	NT	465	201
6S+IBET-PEG1	1	942	5.1	187	54	12.1	NT	NT	NT	NT	NT	22	12
6S+IBET-PEG2	2	987	4.9	196	58.6	10	0.062	NT	NT	NT	NT	61	14
6S+IBET-PEG3	3	1031	4.7	205	27.4	5.78	NT	NT	NT	NT	NT	96	16
6S+IBET-PEG4	4	1075	4.6	215	29.5	6.2	NT	NT	NT	NT	NT	196	10
6S+IBET-PEG7	7	1207	4.0	242	11.5	6.1	NT	NT	NT	NT	NT	150	8.5

도면8b

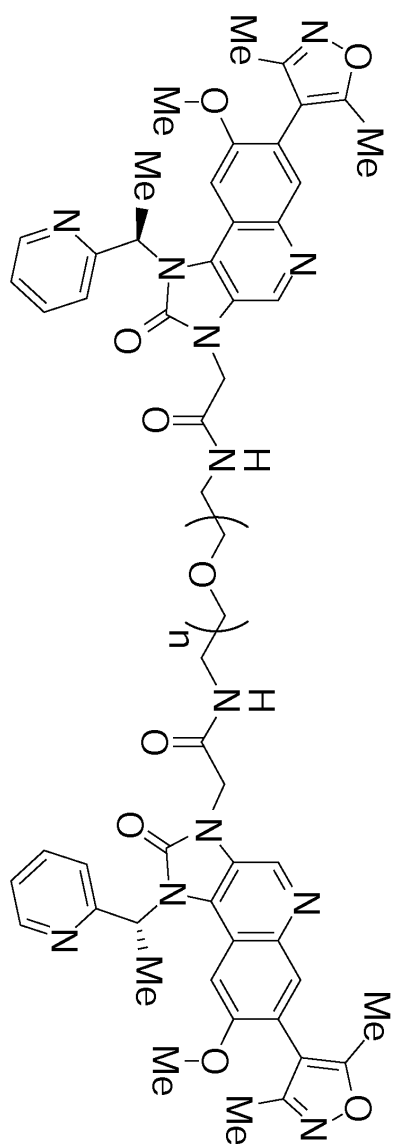
도면8c



ID	n	특성		알파; IC ₅₀ (nM)				프로모스켄; K _d (nM)				세포; IC ₅₀ (nM)	
		MMW	clogP	tpSA	BRD4(1)	BRDT(1)	BRD4(1)	BRD4(2)	BRD4(1,2)	BRD4(전체)	BRDT(1,2)	NMC797	MV411
2S+IBET-PEG0	0	942	4.0	204	439	596	NT	NT	NT	NT	NT	4,206	3,053
2S+IBET-PEG1	1	987	4.1	213	18.1	40.3	NT	NT	NT	NT	NT	555	167
2S+IBET-PEG2	2	1031	3.9	222	5.8	23.2	NT	NT	NT	NT	NT	291	13
2S+IBET-PEG3	3	1075	3.7	232	11.3	31.7	NT	NT	NT	NT	NT	352	17
2S+IBET-PEG4	4	1119	3.5	241	10.3	21.7	NT	NT	NT	NT	NT	302	19
2S+IBET-PEG7	7	1251	3.0	269	17.4	13.2	NT	NT	NT	NT	NT	457	33

도면8d

도면8e

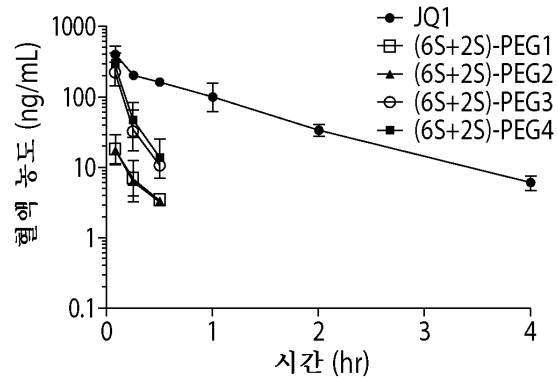


도면8f

ID	n	특성			알파; IC ₅₀ (nM)			프로모스켄; K _d (nM)				세포; IC ₅₀ (nM)	
		MMW	clogP	tpSA	BRD4(1)	BRDT(1)	BRD4(1)	BRD4(2)	BRD4(1,2)	BRD4(전체)	BRDT(1,2)	NMC797	MV411
IBETx2-PEG0	0	971	3.2	217	209	203	NT	NT	NT	NT	NT	2,549	345
IBETx2-PEG1	1	1015	3.3	226	108	203	NT	NT	NT	NT	NT	3,393	315
IBETx2-PEG2	2	1059	3.1	235	117	123	NT	NT	NT	NT	NT	6,146	330
IBETx2-PEG3	3	1103	2.9	244	53.4	64.6	NT	NT	NT	NT	NT	3,313	348
IBETx2-PEG4	4	1147	2.7	253	73.7	60.2	NT	NT	NT	NT	NT	3,026	249
IBETx2-PEG7	7	1279	2.2	281	30.5	13.6	NT	NT	NT	NT	NT	542	92

도면9a

수컷 CD1 마우스에서의 1 mg/kg (N=3)의 IV 투여 후 JQ1, (6S+2S)-PEG1, (6S+2S)-PEG2, (6S+2S)-PEG3 및 (6S+2S)-PEG4의 평균 전혈 농도-시간 프로파일



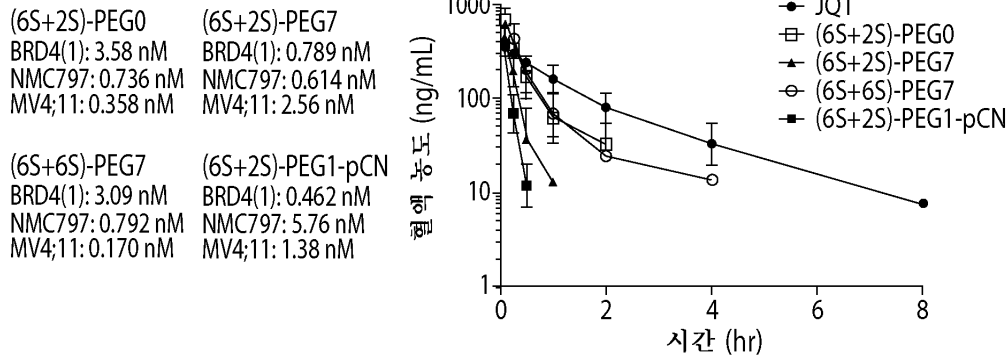
(6S+2S)-PEG1 (6S+2S)-PEG2
BRD4(1): 0.758 nM BRD4(1): 1.28 nM
NMC797: 1.15 nM NMC797: 1.06 nM
MV4;11: 0.236 nM MV4;11: 0.216 nM

(6S+2S)-PEG3 (6S+2S)-PEG4
BRD4(1): 2.25 nM BRD4(1): 2.95 nM
NMC797: 0.704 nM NMC797: 1.39 nM
MV4;11: 0.308 nM MV4;11: 0.998 nM

수컷 CD1 마우스에서의 1 mg/kg의 IV 투여 후 JQ1, (6S+2S)-PEG1, (6S+2S)-PEG2, (6S+2S)-PEG3 및 (6S+2S)-PEG4의 약동학적 파라미터							
용량 (mg/kg)	투여 경로	PK 파라미터 (단위)	JQ1	(6S+2S)-PEG1	(6S+2S)-PEG2	(6S+2S)-PEG3	(6S+2S)-PEG4
1	IV N=3	CL (L/hr/kg)	3.34	112	115	10.5	10.9
		V _{ss} (L/kg)	3.01	20.7	22.1	0.974	0.877
		AUC _{last} (hr*ng/mL)	307	4.98	4.90	59.7	78.7
		AUC _{INF} (hr*ng/mL)	313	8.93	8.68	95.4	97.0
		탈단 t _{1/2} (hr)	0.788	0.137	0.141	0.0835	0.0857
		MRT _{INF} (hr)	0.897	0.185	0.192	0.0930	0.0850

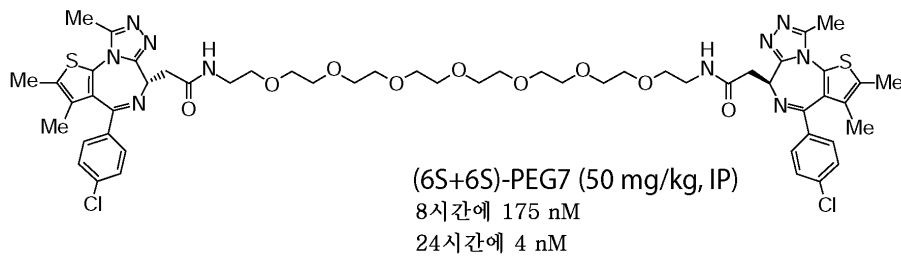
도면9b

수컷 CD1 마우스에서의 1 mg/kg (N=3)의 IV 투여 후
JQ1, (6S+2S)-PEG0, (6S+2S)-PEG7,
(6S+6S)-PEG7 및 (6S+2S)-PEG1-pCN의 평균
전혈 농도-시간 프로파일



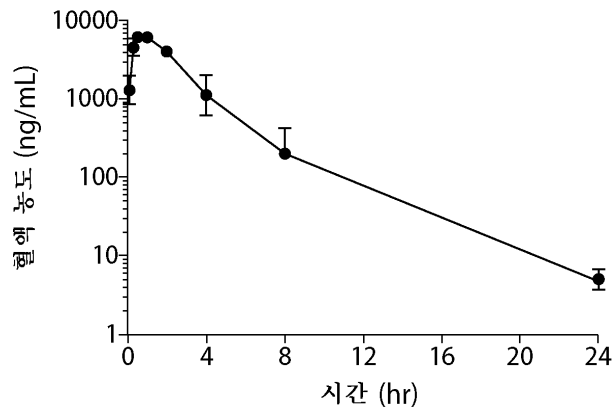
수컷 CD1 마우스에서의 1 mg/kg의 IV 투여 후 JQ1, (6S+2S)-PEG0, (6S+2S)-PEG7, (6S+6S)-PEG7 및 (6S+2S)-PEG1-pCN의 약동학적 파라미터							
용량 (mg/kg)	투여 경로	PK 파라미터 (단위)	JQ1	(6S+2S)-PEG0	(6S+2S)-PEG7	(6S+6S)-PEG7	(6S+2S)-PEG1-pCN
1	IV N=3	CL (L/hr/kg)	1.93	3.55	7.59	3.20	11.4
		V _{ss} (L/kg)	3.02	1.23	1.11	1.45	1.19
		AUC _{last} (hr*ng/mL)	520	296	142	359	95.0
		AUC _{INF} (hr*ng/mL)	557	312	145	369	95.6
		말단 t _{1/2} (hr)	1.33	0.332	0.114	0.594	0.0834
		MRT _{INF} (hr)	1.67	0.386	0.156	0.532	0.104

도면10a

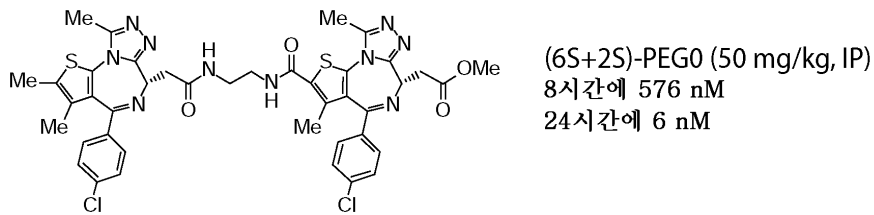


수컷 CD1 마우스에서의 50 mg/kg의 IP 투여 후 (6S+6S)-PEG7의 개별 및 평균 회석된 혈액 농도-시간 데이터								
용량 (mg/kg)	투여 경로	샘플링 시간 (hr)	농도 (ng/mL)			평균 (ng/mL)	SD	CV(%)
			마우스#1	마우스#2	마우스#3			
50	IP	0	BQL	BQL	BQL	BQL	NA	NA
		0.083	697	2043	1141	1294	686	53.0
		0.25	3698	6032	3778	4503	1325	29.4
		0.5	5543	6956	5715	6071	771	12.7
		1	5295	6856	6009	6053	781	12.9
		2	3745	4390	3682	3939	392	9.95
		4	2097	905	358	1120	889	79.4
		8	29.9	461	104	198	231	116
		24	4.65	6.90	3.49	5.01	1.73	34.6
PK 파라미터		단위	마우스#1	마우스#2	마우스#3	평균	SD	CV(%)
T _{max}		hr	0.500	0.500	1.00	0.667	0.289	43.3
C _{max}		ng/ml	5543	6956	6009	6169	720	11.7
말단 t _{1/2}		hr	2.26	2.78	3.07	2.70	0.411	15.2
AUC _{last}		hr*ng/ml	19153	23231	15243	19209	3994	20.8
AUC _{INF}		hr*ng/ml	19168	23259	15259	19228	4000	20.8

수컷 CD1 마우스에서의 50 mg/kg (N=3/시점)의 IP 투여 후
(6S+ 6S)-PEG7의 평균 회석된 혈액 농도-시간 프로파일

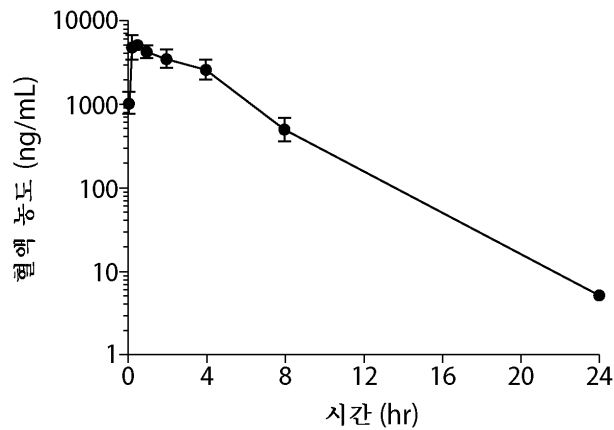


도면10b

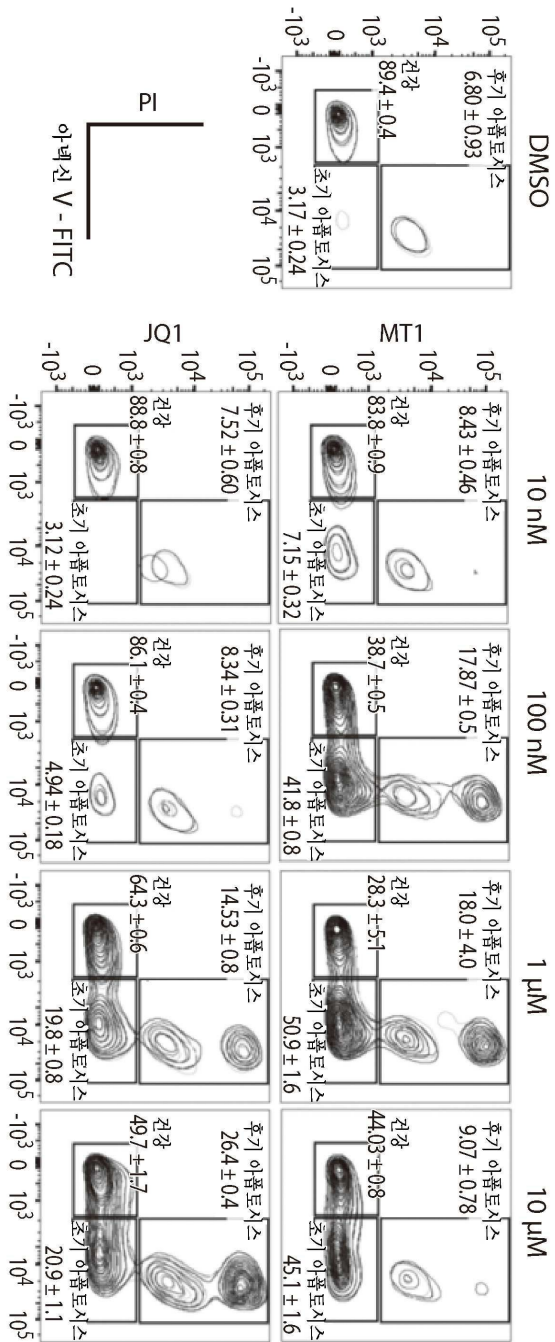


수컷 CD1 마우스에서의 50 mg/kg의 IP 투여 후 (6S+ 2S)-PEG0의 개별 및 평균 회석된 혈액 농도-시간 데이터								
용량 (mg/kg)	투여 경로	샘플링 시간 (hr)	농도 (ng/mL)			평균 (ng/mL)	SD	CV(%)
			마우스#1	마우스#2	마우스#3			
50	IP	0	BQL	BQL	BQL	BQL	NA	NA
		0.083	615	1282	1243	1047	374	35.8
		0.25	4072	3371	7055	4833	1956	40.5
		0.5	5570	4692	5455	5239	477	9.11
		1	4790	3216	4643	4216	869	20.6
		2	3183	2799	4653	3545	979	27.6
		4	3343	1733	2759	2612	815	31.2
		8	593	281	630	501	192	38.3
		24	6.28	5.10	4.26	5.21	1.02	19.5
PK 파라미터		단위	마우스#1	마우스#2	마우스#3	평균	SD	CV(%)
Tmax		hr	0.500	0.500	0.250	0.417	0.144	34.6
Cmax		ng/ml	5570	4692	7055	5772	1194	20.7
말단 t1/2		hr	2.37	2.43	2.17	2.32	0.137	5.92
AUClast		hr*ng/ml	27391	17279	28747	24472	6266	25.6
AUCINF		hr*ng/ml	27412	17297	28760	24490	6266	25.6

수컷 CD1 마우스에서의 50 mg/kg (N=3/시점)의 IP 투여 후 (6S+2S)-PEG0의 평균 회석된 혈액 농도-시간 프로파일



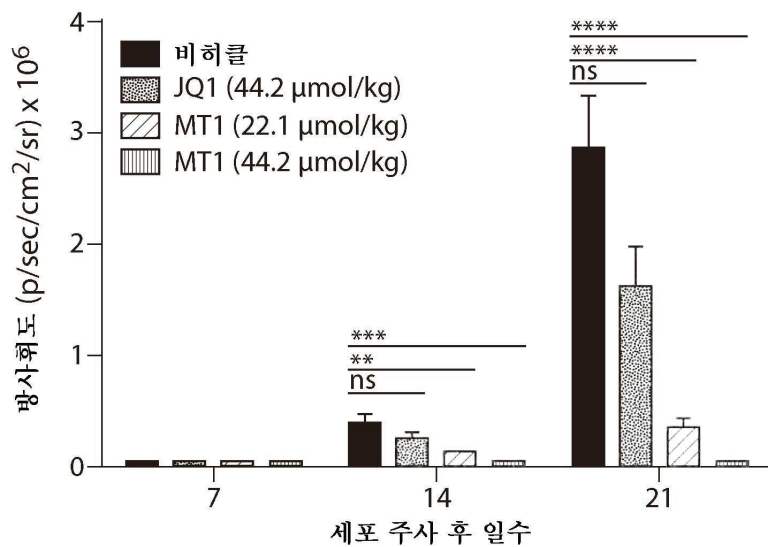
도면11



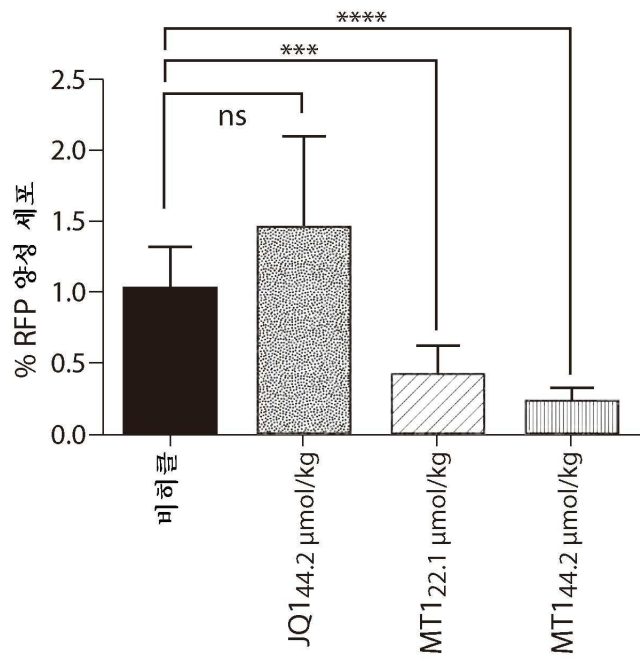
도면12

디스커버엑스 유전자 기호	Kd (nM)		비
	(+)-JQ1	(6S+2S)-PEG1	
BRD2(1)	27	0.014	1929
BRD2(2)	18	0.0069	2609
BRD2(1,2)	5.6	0.01	560
BRD3(1)	14	0.13	108
BRD3(2)	19	0.0027	7037
BRD3(1,2)	14	0.11	127
BRD4(1)	14	0.18	78
BRD4(2)	8.2	0.0043	1907
BRD4(1,2)	7.3	0.012	608
BRD4 (전장, 짧은 이소형)	11	0.0078	1410
BRDT(1)	47	0.29	162
BRDT(2)	35	0.066	530
BRDT(1,2)	46	0.42	110
모든 다른 것들	≥24,000	≥2,500	-

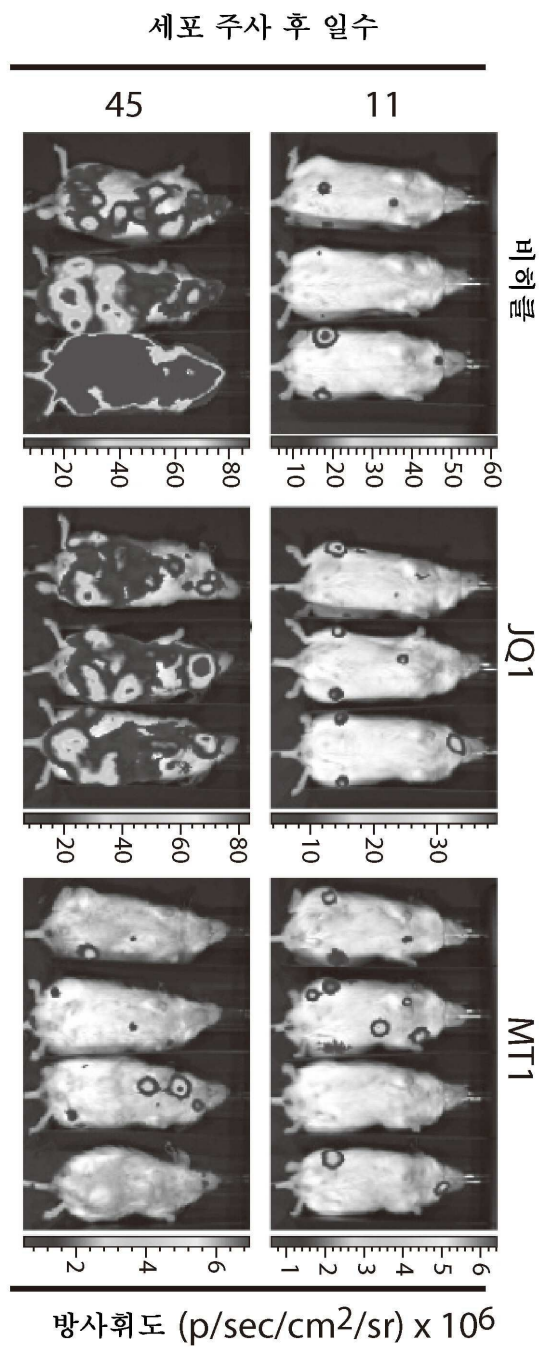
도면13a



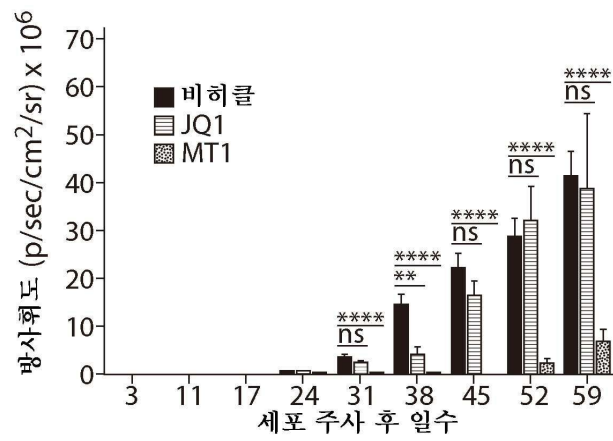
도면13b



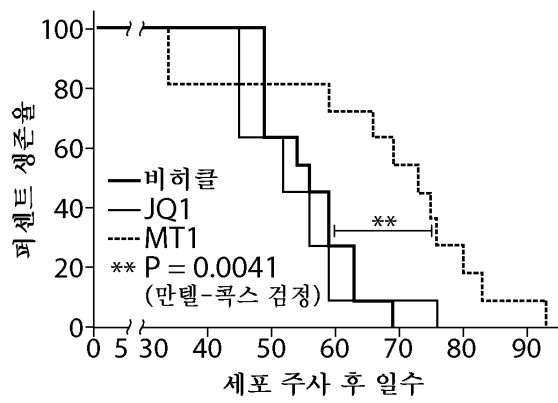
도면13c



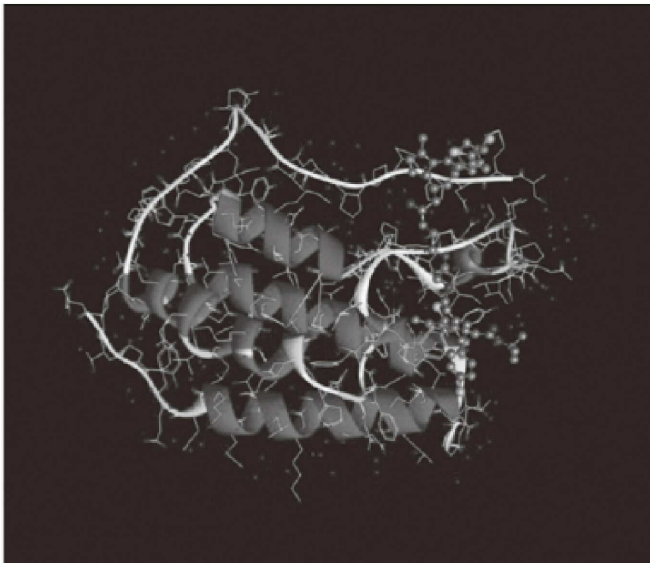
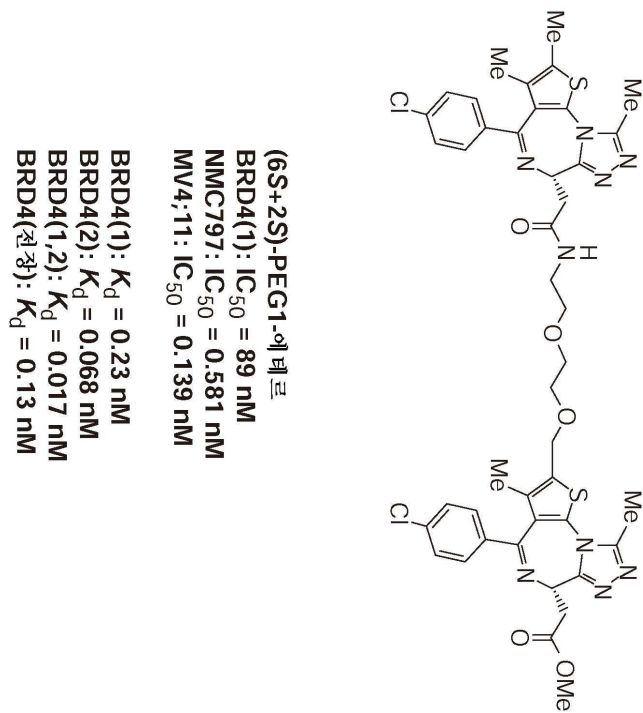
도면13d



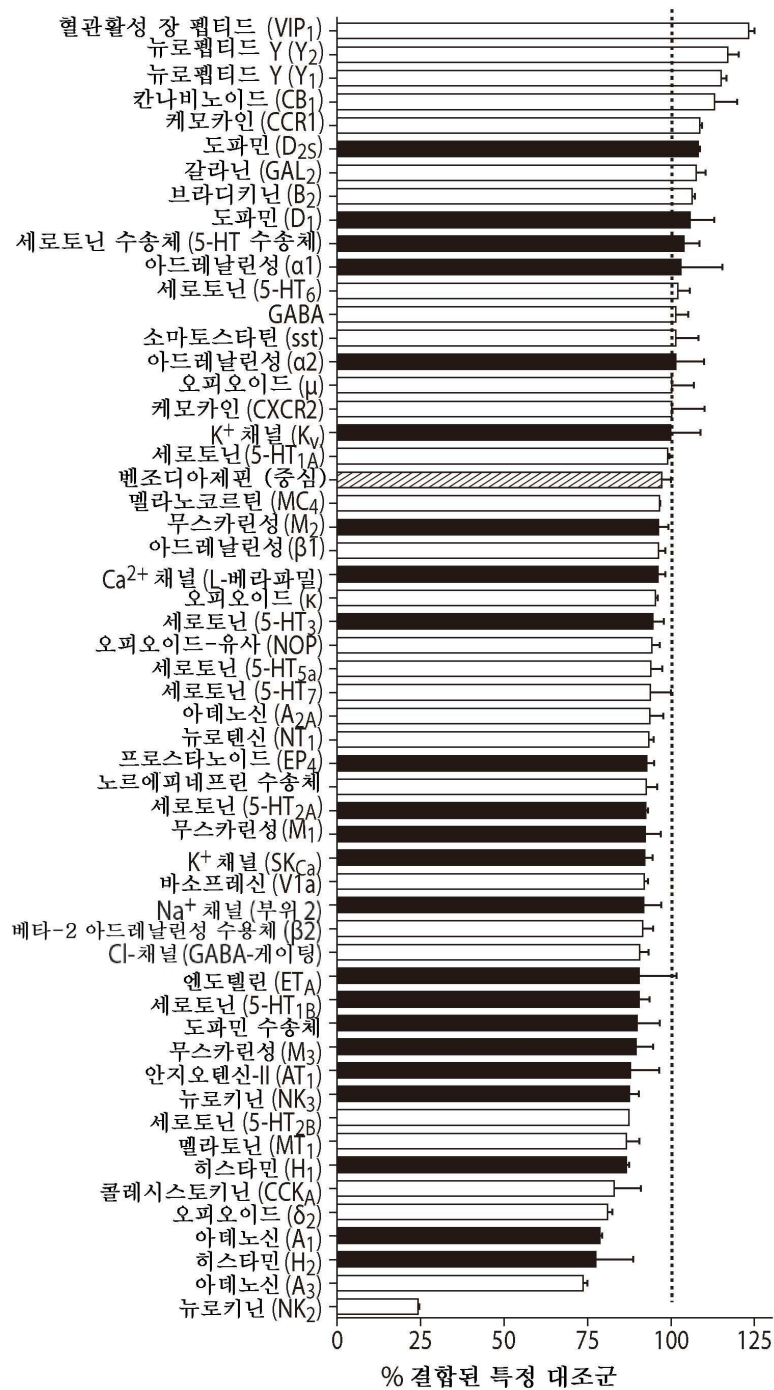
도면13e



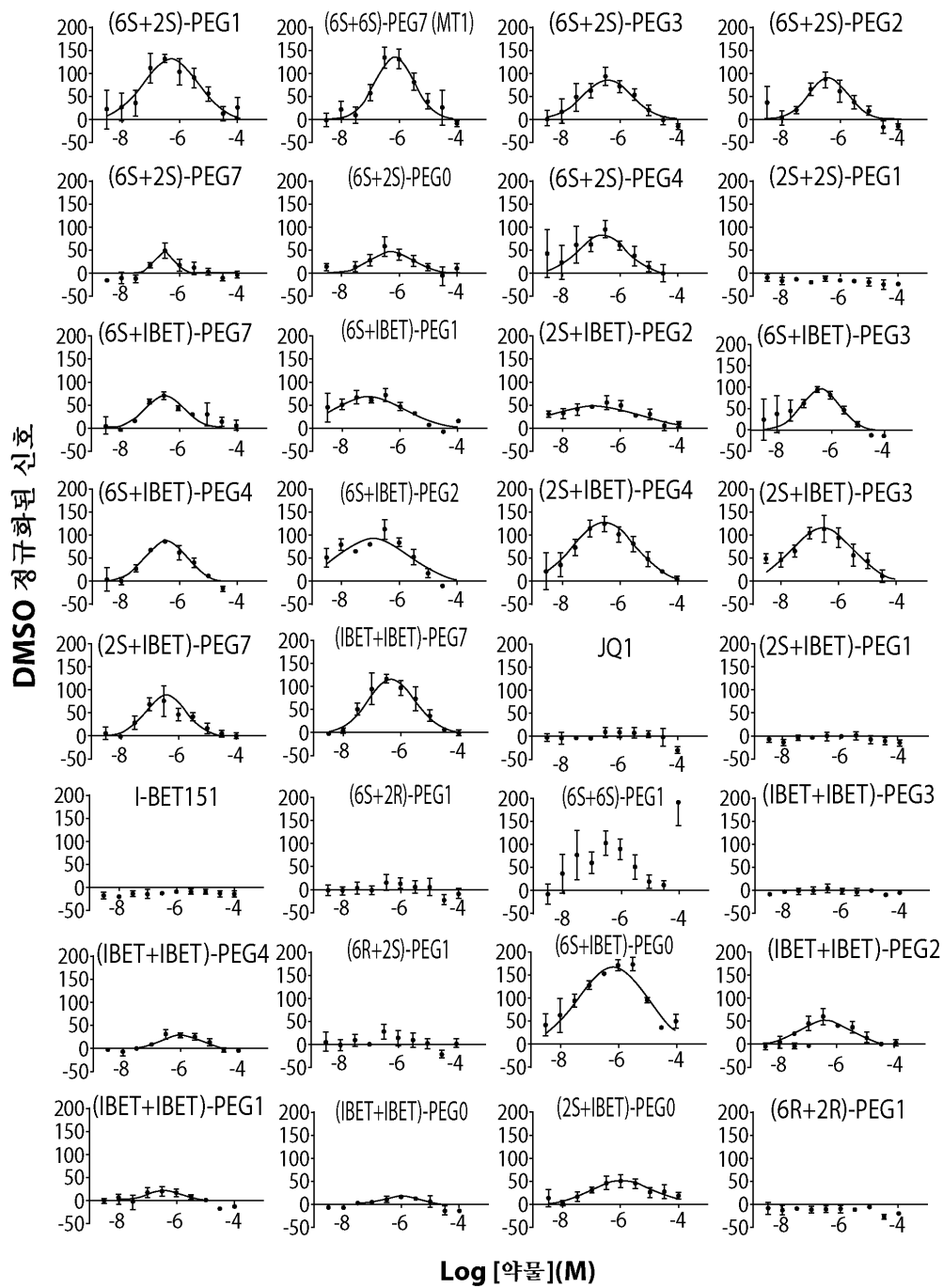
도면14



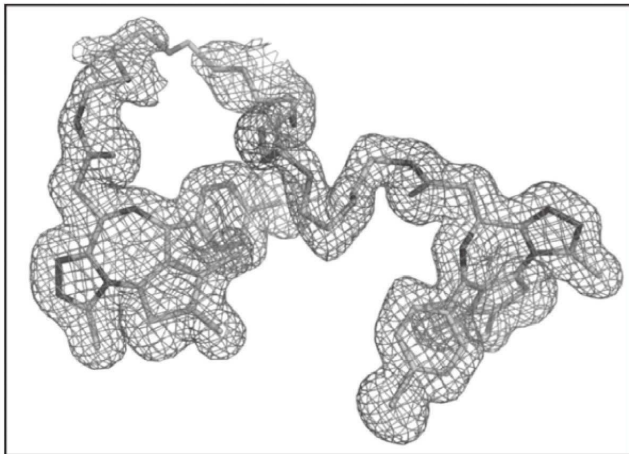
도면15



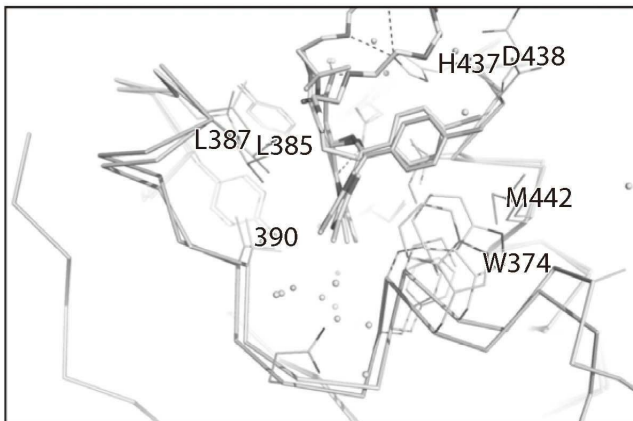
도면16



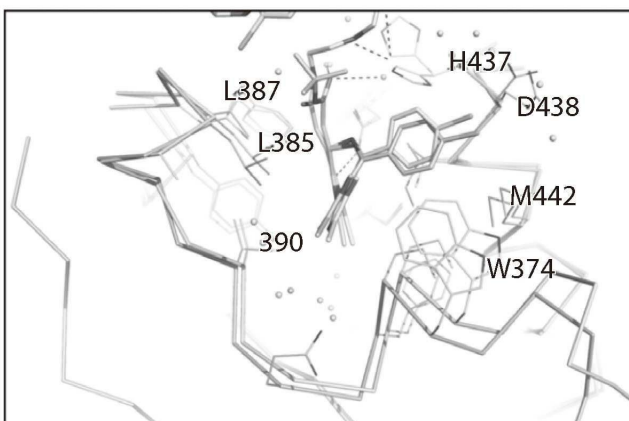
도면17a



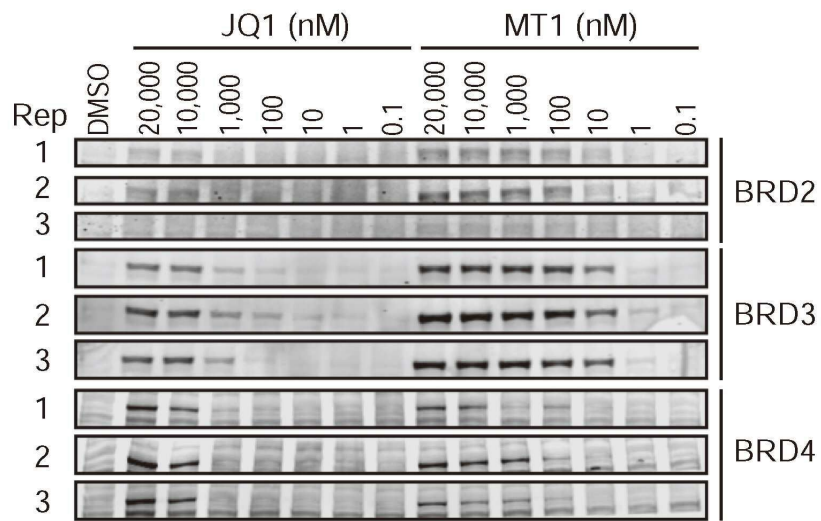
도면17b



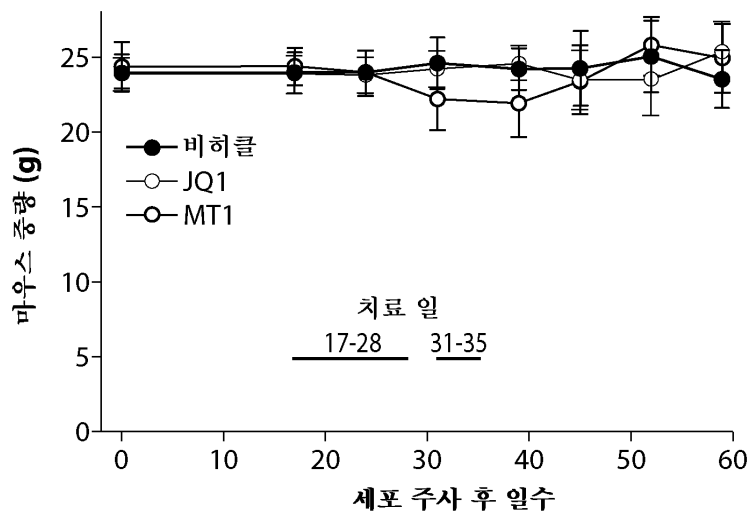
도면17c



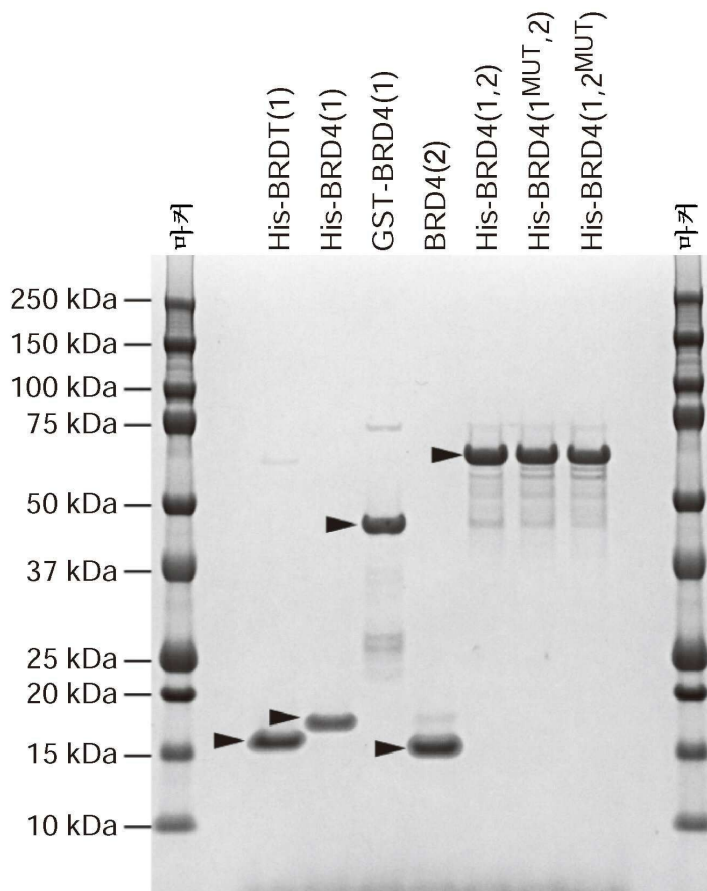
도면18



도면19



도면20



도면21i

검정	% 특정 대조군 결합				참조 화합물 IC50 Ref. (M) Ki Ref. (M) 힐 계수 Ref.				
	Rep1	Rep2	평균	범위					
VPAC ₁ (MIP ₁) (h) (효능제 방사성리간드)	121.7	124.9	123.3	3.2	VIP	1.70E-10	9.70E-11	1.0	
Y ₂ (h) (효능제 방사성리간드)	113.8	120.3	117.1	6.5	NPY	6.70E-11	2.70E-11	0.5	
Y ₁ (h) (효능제 방사성리간드)	113.4	116.6	115.0	3.2	NPY	1.80E-10	1.20E-10	1.1	
CB ₁ (h) (효능제 방사성리간드)	106.1	119.8	113.0	13.7	CP 55940	1.10E-09	9.90E-10	0.8	
CCR1 (h) (효능제 방사성리간드)	108.1	109.2	108.7	1.1	MIP-1a	1.50E-11	9.70E-12	2.2	
D _{2S} (h) (길항제 방사성리간드)	107.6	108.7	108.2	1.1	(+) 부타클라몰	3.60E-09	1.20E-09	1.1	
GAL ₂ (h) (효능제 방사성리간드)	105.3	110.3	107.8	5.0	갈라닌	8.50E-10	7.80E-10	1.1	
B ₂ (h) (효능제 방사성리간드)	105.8	107.3	106.6	1.5	NPC 567	1.50E-08	7.60E-09	0.8	
D ₁ (h) (길항제 방사성리간드)	99.0	112.9	106.0	13.9	SCH 23390	2.00E-10	7.90E-11	3.3	
5HT 수용체(h) (길 항제 방사성리간드)	108.6	99.8	104.2	8.8	이미프라민	2.70E-09	1.20E-09	0.8	
$\alpha 1$ (비-선택적) (길항제 방사성리간드)	115.5	90.4	103.0	25.1	프락조신	4.00E-10	1.10E-10	1.1	

도면21ii

5-HT ₆ (h) (효능제 방사성리간드)	98.5	105.6	102.1	7.1	세로토닌	2.40E-07	1.10E-07	1.3
GABA (비-선택적) (효능제 방사성리간드)	98.0	105.3	101.7	7.3	GABA	2.10E-08	1.20E-08	0.9
sst (비-선택적) (효능제 방사성리간드)	108.2	94.7	101.5	13.5	소마토스타틴-14	2.60E-10	1.60E-10	0.7
$\alpha 2$ (비-선택적) (길항제 방사성리간드)	109.9	92.8	101.4	17.1	요합틴	9.20E-08	4.00E-08	1.0
μ (MOP) (h) (효능제 방사성리간드)	94.1	106.9	100.5	12.8	DAMGO	5.90E-10	2.40E-10	0.8
CXCR2 (IL-8B) (효능제 방사성리간드)	90.7	110.0	100.4	19.3	IL-8	3.10E-10	1.50E-10	1.3
K _v 채널 (길항제 방사성리간드)	108.9	91.3	100.1	17.6	α -텔트로독신	1.80E-10	1.40E-10	1.1
5-HT _{1A} (h) (효능제 방사성리간드)	99.6	98.4	99.0	1.2	8-OH-DPAT	4.20E-10	2.60E-10	0.7
BZD (중심) (효능제 방사성리간드)	94.7	99.9	97.3	5.2	디아제팜	7.60E-09	6.40E-09	0.8
MC4 (h) (효능제 방사성리간드)	96.8	96.6	96.7	0.2	NDP- α -MSH	3.20E-10	2.90E-10	0.8
M ₂ (h) (길항제 방사성리간드)	99.1	93.7	96.4	5.4	메토프라민	4.20E-08	2.90E-08	1.0

도면21iii

$\beta 1$ (h) (효능제 방사성리간드)	98.2	94.3	96.3	3.9	아테놀롤	4.30-07	2.40E-07	1.0
Ca ²⁺ 채널 (L-베라파밀 부위) (폐닐알킬아민)	98.2	93.8	96.0	4.4	D 600	2.00E-08	1.00E-08	0.8
K (KOP) (효능제 방사성리간드)	95.9	94.9	95.4	1.0	U 50488	1.20E-09	8.10E-10	0.9
5-HT ₃ (h) (길항제 방사성리간드)	97.8	91.5	94.7	6.3	MDL 72222	8.00E-09	5.60E-09	1.1
NOP(ORL1) (h) (효능제 방사성리간드)	96.7	92.0	94.4	4.7	노시셉틴	9.50E-10	1.20E-10	1.3
5-HT _{5a} (h) (효능제 방사성리간드)	91.0	97.4	94.2	6.4	세로토닌	2.00E-07	1.00E-07	0.7
5-HT ₇ (h) (효능제 방사성리간드)	97.8	89.8	93.8	8.0	세로토닌	3.80E-10	1.40E-10	0.9
A _{2A} (h) (효능제 방사성리간드)	100.1	87.5	93.8	12.6	NECA	2.00E-08	1.60E-08	0.9
NTS ₁ (NT ₁) (h) (효능제 방사성리간드)	95.1	91.7	93.4	3.4	뉴로텐신	2.80E-10	2.20E-10	0.6
EP ₄ (h) (효능제 방사성리간드)	95.7	90.1	92.9	5.6	PGE ₂	5.00E-10	1.90E-10	0.9
노르에피네프린 수용체(h)	90.7	95.1	92.9	4.4	프로트립틸린	4.40E-09	3.20E-09	1.0

5-HT _{2A} (h) (길항제 방사성리간드)	93.1	92.0	92.6	1.1	케탄세린	1.20E-09	6.70E-10	1.1
M ₁ (h) (길항제 방사성리간드)	96.8	87.7	92.3	9.1	피렌세핀	3.30E-08	2.90E-08	1.3
SK _{Ca} 채널(길항제 방사성리간드)	94.4	89.8	92.1	4.6	아파민	1.20E-11	5.80E-12	1.3
V1a (h) (효능제 방사성리간드)	93.2	90.9	92.1	2.3	[d(CH ₂) ₅ 1,Tyr(Me) ₂ -AVP	1.60E-09	9.70E-10	1.4
Na ⁺ 채널(부위2)(길항제 방사성리간드)	86.5	97.2	91.9	10.7	베라트리딘	1.20E-05	1.10E-05	1.1
β ₂ (h) (효능제 방사성리간드)	94.7	88.6	91.7	6.1	ICI 118551	2.10E-09	7.00E-10	1.3
Cl ⁻ 채널(GABA-게이팅)(길항제 방사성리간드)	79.2	101.8	90.5	22.6	피크로톡시딘	1.40E-07	1.20E-07	0.3
ET _A (h) (효능제 방사성리간드)	93.3	87.7	90.5	5.6	엔도텔린-1	8.00E-11	4.00E-11	0.9
5-HT _{1B} (h) (길항제 방사성리간드)	87.2	93.7	90.5	6.5	세로토닌	1.30E-08	8.30E-09	1.0
도파민 수용체 (h) (길항제 방사성리간드)	83.1	96.6	89.9	13.5	BTCP	1.10E-08	5.80E-09	1.2
M ₃ (h) (길항제 방사성리간드)	94.7	84.6	89.7	10.1	4-DAMP	7.60E-10	5.50E-10	0.6

도면21iv

AT ₁ (h) (궤 항계 방사성리간드)	96.4	79.6	88.0	16.8	사랄라신	8.60E-10	4.30E-10	1.0
NK3 (h) (궤 항계 방사성리간드)	90.3	84.9	87.6	5.4	SB 222200	1.40E-08	7.70E-09	3.8
5-HT _{2B} (h) (효능계 방사성리간드)	87.4	87.5	87.5	0.1	(±)DOI	4.00E-09	2.00E-09	0.8
MT ₁ (ML1A) (h) (효능계 방사성리간드)	83.1	90.5	86.8	7.4	펠라토닌	5.60E-10	4.50E-10	1.0
H ₁ (h) (궤 항계 방사성리간드)	85.8	87.4	86.6	1.6	피릴아민	2.60E-09	1.70E-09	1.1
CCK ₁ (CCKA) (h) (효능계 방사성리간드)	91.1	74.8	83.0	16.3	CCK-8s	1.50E-10	1.10E-10	1.0
δ ₂ DOP (h) (효능계 방사성리간드)	82.6	79.5	81.1	3.1	DPDPE	1.20E-09	7.00E-10	0.9
A ₁ (h) (궤 항계 방사성리간드)	79.6	78.5	79.1	1.1	DPCPX	1.30E-09	8.50E-10	1.6
H ₂ (h) (궤 항계 방사성리간드)	66.3	88.8	77.6	22.5	시메타딘	4.60E-07	4.50E-07	0.7
A ₃ (h) (효능계 방사성리간드)	74.9	72.5	73.7	2.4	IB-MECA	3.10E-10	1.90E-10	0.7
NK ₂ (h) (효능계 방사성리간드)	24.5	24.0	24.3	0.5	[Neu10]-NKA (4-10)	3.10E-09	1.70E-09	0.8

도면21v

도면22

BRD4(2)/MT1 (5JWM)	
데이터 수집	
공간군	C 2 2 21
셀 치수	
a, b, c (Å)	75.67, 107.14, 74.84
α, β, γ (°)	90.0, 90.0, 90.0
해상도 (Å)	43.56 - 1.71 (1.771 - 1.71)*
R병합	0.0459 (0.662)
$I / \sigma I$	16.8 (2.3)
완전성 (%)	99.2 (99.5)
중복	3.6 (3.7)
정밀화	
해상도 (Å)	43.56 - 1.71 (1.771 - 1.71)
반사 수	32877 (3274)
R작업 / R유리	0.1498 / 0.1759
원자 수	
단백질	1761
리간드/이온	77
물	204
B-인자	
단백질	30.3
리간드/이온	36.2
물	40.2
R.m.s. 편차	
결합 길이 (Å)	0.005
결합 각도 (°)	0.78

이 구조를 생성하는 단일 결정 상에서 데이터를 수집하였다.

* 괄호 안의 값은 최고 해상도 셀에 대한 것이다.

도면23

