



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0103753
(43) 공개일자 2022년07월22일

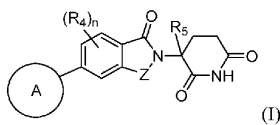
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7020344
(22) 출원일자(국제) 2020년11월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/060937
(87) 국제공개번호 WO 2021/101919
국제공개일자 2021년05월27일
(30) 우선권주장
62/937,350 2019년11월19일 미국(US)
- (71) 출원인
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
데그난, 앤드류 피.
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
쿠미, 고드윈 콰메
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 18 항

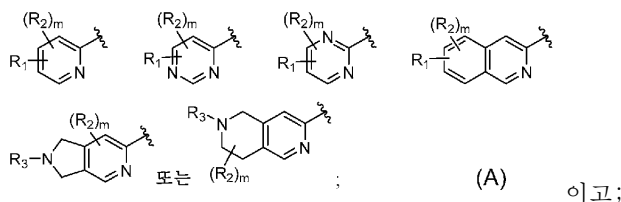
(54) 발명의 명칭 헬리오스 단백질의 억제제로서 유용한 화합물

(57) 요약

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 개시된다:



여기서 Z는 CR₆R₆ 또는 C=O이고; 고리 A는:



R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, m, 및 n은 본원에 정의된다. 또한, 이러한 화합물을 사용하여 헬리오스 단백질을 억제하는 방법, 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 개시된다. 이들 화합물은 바이러스 감염 및 증식성 장애, 예컨대 암의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 31/541 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

후양, 오드리스

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

발로그, 제임스 아론

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

푸란다레, 아쇼크 비나야크

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

샐, 웨이팡

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

귀, 리

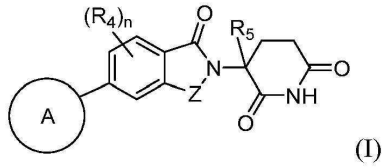
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

명세서

청구범위

청구항 1

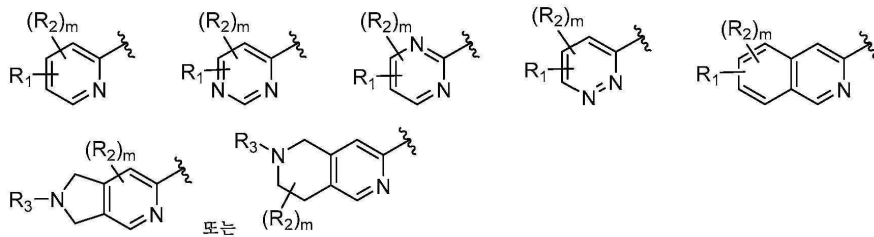
하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염:



여기서,

Z는 CR₆R₆ 또는 C=O이고;

고리 A는



이고;

R₁은 -(CR₂R₂)₁₋₂NR_{1a}R_{1b}이고;

R_{1a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 알킬), -CH(페닐)(C₁₋₂ 히드록시알킬), -CR_xR_xCR_x(페닐)₂, R_{1c}, -(CR_xR_x)₁₋₃R_{1c}, -(CR_xR_x)₁₋₃OR_{1c}, 또는 -C(O)R_{1c}이고;

R_{1b}는 수소, C₁₋₃ 알킬, 또는 -CH₂(페닐)이거나;

또는 R_{1a} 및 R_{1b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 아조카닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로헥타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디노닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 2개의 R_{1e}로 치환되고;

R_{1c}는 C₃₋₇ 시클로알킬, 페닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 푸라닐, 피라닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 티아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥시도테트라히드로티오펜, 벤조[d]티아졸릴, 나프탈레닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리닐이고, 각각은 F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 플루오로알콕시, -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -NR_yR_y, -S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -S(O)₂NR_xR_x, -CH₂(페닐), -NO₂, C₃₋₆ 시클로알킬, 이미다졸릴, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

R_{1d}는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₃ 알콕시, -NR_yR_y, -NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NR_yR_y, -CH₂(페닐), -CH₂(메틸피롤리디닐), -CH₂(벤조[d][1,3]디옥솔릴), -CH(페닐)₂, -C(O)(테트라히드로푸라닐), -C(O)(푸라닐), -S(O)₂(메틸페닐), 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐,

피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐이고;

R_{1e}는 -CH₃이고;

각각의 R₂는 독립적으로 할로젠, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 알콕시, 또는 C₁₋₃ 플루오로알콕시; NR₂ (R = H, C₁₋₃ 알킬), 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

R₃은 R_{1a}이고;

각각의 R₄는 독립적으로 할로젠, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 알콕시, 또는 C₁₋₃ 플루오로알콕시이고;

각각의 R₄는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 플루오로알콕시, 또는 -NR_yR_y이고;

R₅는 수소, F, 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

각각의 R₆은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

각각의 R_x는 독립적으로 H 또는 -CH₃이고;

각각의 R_y는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

각각의 R_z는 독립적으로 H 또는 -CH₃이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_z는 3- 내지 6-원 카르보시클릭 고리 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

n은 0, 1, 2, 또는 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R_{1a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₄ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -(CH₂)₁₋₃S(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 알킬), -CH(페닐)(C₁₋₂ 히드록시알킬), -CR_xR_xCR_x(페닐)₂, R_{1c}, -(CR_xR_x)₁₋₃R_{1c}, -(CR_xR_x)₁₋₃OR_{1c}, 또는 -C(O)R_{1c}이거나;

또는 R_{1a} 및 R_{1b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 아조카닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로헥타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 2개의 R_{1e}로 치환되고;

R_{1c}는 C₃₋₆ 시클로알킬, 페닐, 옥세타닐, 푸라닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 티아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥시도테트라히드로티오페닐, 벤조[d]티아졸릴, 나프탈레닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리닐이고, 각각은 F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₂ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 히드록시알킬, C₁₋₂ 알콕시, C₁₋₂ 플루오로알콕시, -C(O)O(C₁₋₂ 알킬), -NR_xR_y, -S(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -S(O)₂NR_xR_x, -CH₂(페닐), -NO₂, C₃₋₆ 시클로알킬, 이미다졸릴, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

R_{1d}는 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₃ 알콕시, -NR_xR_y, -NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)NR_yR_y, -CH₂(페닐), -CH₂(메틸피롤리디닐), -CH₂(벤조[d][1,3]디옥솔릴), -CH(페닐)₂, -C(O)(테트라히드로푸라닐), -C(O)(푸라닐), -S(O)₂(메틸페닐), 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐이고;

각각의 R_4 는 독립적으로 F, Cl, -CN, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, 또는 -OCF₃이고;

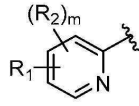
R_5 는 수소, F, 또는 -CH₃이고;

m은 0 또는 1이고;

n은 0, 1 또는 2인

화합물 또는 그의 염.

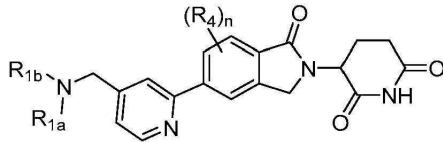
청구항 3



제1항 또는 제2항에 있어서, 고리 A가 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염:



여기서:

R_{1a} 는 수소, C₁₋₆ 알킬, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂NHC(O)CH₃, -CH(페닐)(CH₂CH₂OH), -CH₂CH(페닐)₂, R_{1c} , -CR_xR_xR_{1c}, -CH₂CH₂R_{1c}, -CH₂CH₂CH₂R_{1c}, 또는 -CH₂CH₂OR_{1c}이거나;

또는 R_{1a} 및 R_{1b} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리니노로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 1개의 R_{1e} 로 치환되고;

R_{1c} 는 C₃₋₆ 시클로알킬, 페닐, 옥세타닐, 푸라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 티아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 벤조[d]티아졸릴, 나프탈레닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리닐이고, 각각은 F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -C(O)OCH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂(페닐), -NO₂, 시클로프로필, 이미다졸릴, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

R_{1d} 는 -CH₃, -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂(페닐), -CH₂(메틸피롤리디닐), -CH₂(벤조[d][1,3]디옥솔릴), -CH(페닐)₂, -C(O)(테트라히드로푸라닐), -C(O)(푸라닐), -S(O)₂(메틸페닐), 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐이고;

R_{1e} 는 -CH₃이고;

R_4 는 -CH₃이고;

n은 0 또는 1이다.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 CR₆R₆인 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_{1a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 알킬), -CH(페닐)(C₁₋₂ 히드록시알킬), -CR_xR_xCR_x(페닐)₂, R_{1c}, -(CR_xR_x)₁₋₃R_{1c}, -(CR_xR_x)₁₋₃OR_{1c}, 또는 -C(O)R_{1c}인 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

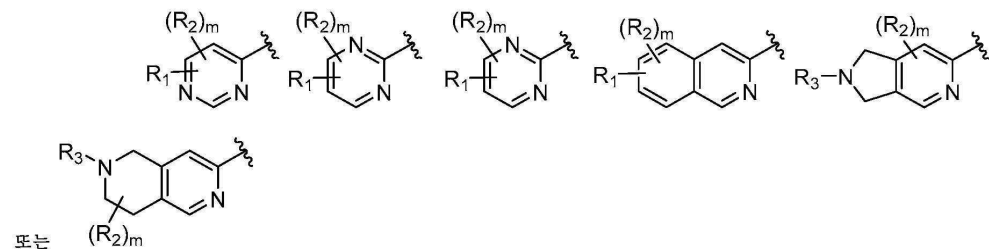
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_{1a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂NHC(O)CH₃, -CH(페닐)(CH₂CH₂OH), -CH₂CH(페닐)₂, R_{1c}, -CR_xR_xR_{1c}, -CH₂CH₂R_{1c}, -CH₂CH₂CH₂R_{1c}, 또는 -CH₂CH₂OR_{1c}인 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_{1a} 및 R_{1b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로헥타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 1개의 R_{1e}로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제1항, 제2항 및 제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가



또는

인 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제1항에 있어서,

3-(5-{4-[(디메틸아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (1);

3-(5-(4-((벤질아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (2);

3-(5-(4-((메틸(프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (3);

3-(5-(4-((에틸(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (4);

3-(5-(4-((에틸(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (5);

3-(5-(4-(((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (7);

3-(5-(4-((부틸(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (9);

3-(5-(4-(((시클로프로필메틸)(프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (10);

- 3-(5-(4-((메틸(2-(피리딘-2-일)에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (16);
- 3-(5-(4-((벤질(이소프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (19);
- 3-(5-(4-(((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (21);
- 3-(5-(4-((에틸(피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (22);
- 3-(5-(4-((메틸(1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (29);
- 2-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)(메틸)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드 (34);
- 3-(5-(4-((메틸(1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (49);
- 3-(5-(4-((디에틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (50);
- 3-(5-(4-(((시클로헥실메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (54);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((1-페닐에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (55);
- 3-(5-(4-(((2-메틸벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (56);
- 3-(5-(4-(((3-메틸벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (57);
- 3-(5-(4-(((4-메틸벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (58);
- 3-(5-(4-(((시클로헥실메틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (59);
- 3-(5-(4-((부틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (61);
- 3-(1-옥소-5-(4-((프로필아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (62);
- 3-(1-옥소-5-(4-((페네틸아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (63);
- 3-(5-(4-(((시클로프로필메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (64);
- 3-(5-(4-((네오펜틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (65);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((테트라히드로푸란-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (66);
- 3-(5-(4-(((4-메톡시벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (67);
- 3-(5-(4-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (68);
- 3-(5-(4-(((1-시클로프로필시클로부틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (77);
- 3-(5-(4-(((2-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (80);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((1R,2R)-2-페닐시클로펜틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (84);
- 3-(5-(4-((시클로펜틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (86);
- 3-(5-(4-((시클로헥실아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (87);
- 3-(5-(4-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (88);
- 3-(5-(4-((tert-부틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (89);

- 3-(5-(4-(((2,2-디페닐에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (90);
- N-(2-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸) 아미노)에틸)아세트아미드 (91);
- 3-(5-(4-(((2-히드록시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (92);
- 3-(5-(4-(((2-클로로페네틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (93);
- 3-(5-(4-(((4-클로로페네틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (94);
- 3-(5-(4-(((4-메톡시페네틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (95);
- 3-(5-(4-(((4-히드록시페네틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (96);
- 3-(5-(4-((이소펜틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (97);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((3-페닐프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (98);
- 2-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)아미노) 아세트니트릴 (99);
- 2-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)아미노) 아세트아미드 (100);
- 3-(5-(4-(((4-히드록시시클로헥실)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (101);
- 3-(5-(4-(((3-클로로페네틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (102);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((2-페녹시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (103);
- 3-(5-(4-(((1-벤질피롤리딘-3-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (104);
- 3-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)아미노) 프로판아미드 (105);
- 3-(5-(4-(((2-(벤조[d]티아졸-2-일)에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (106);
- 3-(5-(4-(((4-(디메틸아미노)시클로헥실)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (107);
- 3-(5-(4-((시클로부틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (108);
- 3-(5-(4-((시클로프로필아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (109);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((2-페닐티아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (110);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (111);
- 메틸 3-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸) 아미노)프로파노에이트 (112);
- 3-(5-(4-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (113);
- 3-(5-(4-(((3-모르폴리노프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (114);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일) 이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (115);
- 3-(5-(4-((에틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (116);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((R)-1-페닐에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (122);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((S)-1-페닐에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (123);
- 3-(5-(4-(((1-히드록시시클로헥실)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

(124);

3-(5-(4-(((2-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (126);

3-(5-(4-(((4-히드록시부틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (128);

3-(5-(4-(((옥세탄-2-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (129);

3-(5-(4-(((R)-3-히드록시-1-페닐프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (131);

3-(5-(4-((메틸((S)-1-페닐에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (136);

3-(5-(4-((메틸((R)-1-페닐에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (137);

3-(5-(4-((메틸((1R,2R)-2-(메틸아미노)시클로헥실)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (140);

3-(5-(4-((메틸(2-페닐프로판-2-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (142);

3-(1-옥소-5-(4-((3-페닐피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (144);

3-(5-{4-[(메틸아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (145);

4-{[(2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일]피리딘-4-일)메틸](메틸)아미노}메틸}-N,N-디메틸벤젠-1-술폰아미드 (146);

3-(5-(4-(((4-플루오로벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (147);

3-(5-(4-((메틸(3-(트리플루오로메틸)벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (148);

3-(5-(4-((메틸(4-(트리플루오로메틸)벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (149);

4-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸) (메틸)아미노)메틸)벤조니트릴 (150);

3-(5-(4-((메틸(4-니트로벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (151);

3-(5-(4-(((3,4-디플루오로벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (152);

메틸 4-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸) (메틸)아미노)메틸)벤조에이트 (153);

3-(5-(4-(((4-클로로벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (154);

3-(5-(4-((메틸(퀴놀린-8-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (155);

3-(5-(4-((메틸(3-(트리플루오로메톡시)벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (156);

3-(5-(4-((메틸(4-(메틸술폰닐)벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (157);

3-(5-(4-(((3-메톡시벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (158);

3-(5-(4-((메틸(피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (159);

3-(5-(4-((메틸(피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (160);

3-(5-(4-((메틸(4-메틸벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (161);

3-(5-(4-((메틸(나프탈렌-2-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (162);

3-(5-{4-[(디벤질아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (163);

3-[5-(4-{[벤질(메틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온 (164);

3-{5-[4-({[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸](메틸)아미노}메틸)피리딘-2-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-디온 (168);

3-(5-(4-(((1H-인다졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (169);

3-(5-(4-((메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (170);

3-(5-(4-((메틸(페네틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (171);

3-(5-(4-(((푸란-3-일)메틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (172);

3-(5-(4-(((시클로프로필)메틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (173);

3-(5-(4-((메틸((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (174);

3-(5-(4-(((시클로헥실)메틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (175);

3-(5-(4-((메틸(티아졸-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (176);

3-(5-(4-(((4-(1H-이미다졸-1-일)벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (177);

3-(5-(4-(((시클로부틸)메틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (178);

3-(5-(4-((이소부틸(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (179);

3-(5-(4-((이소헥실(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (180);

3-(5-(4-(((1-히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (181);

3-(5-(4-((메틸((테트라히드로푸란-3-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (182);

3-(5-(4-((메틸(퀴녹살린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (183);

3-(5-(4-((메틸(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (184);

3-(5-(4-(((4-히드록시부탄-2-일)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (185); 또는

3-(5-(4-((디메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (194)

인 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

3-(5-(4-((에틸(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (6);

3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (8);

3-(1-옥소-5-(4-((4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피페리딘-1-일) 메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (11);

- 3-(5-(4-((4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (12);
- 1-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복스아미드 (13);
- 3-(5-(4-((4-메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (14);
- 3-(1-옥소-5-(4-((4-(피리딘-2-일)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (15);
- 3-(5-(4-([1,4'-비피페리딘]-1'-일메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (17);
- 3-(1-옥소-5-(4-((4-(피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (18);
- 3-(5-(4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (20);
- 3-(1-옥소-5-(4-((4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (23);
- 3-(5-(4-((4-(푸란-2-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (24);
- 3-(1-옥소-5-(4-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (25);
- 3-(1-옥소-5-(4-((4-(피라진-2-일)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (26);
- 3-(5-(4-((3-메틸-4-(m-톨릴)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (27);
- 3-(5-(4-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (28);
- 3-(5-(4-((2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (30);
- N-((3S)-1-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸) 피롤리딘-3-일)아세트아미드 (31);
- 3-(1-옥소-5-(4-((4-(테트라히드로푸란-2-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일) 이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (32);
- 3-(5-(4-(((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (33);
- 3-(5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (35);
- 3-(5-(4-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (36);
- 3-(1-옥소-5-(4-((3-옥소피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (37);
- 3-(5-(4-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (38);
- 3-(5-(4-((3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (39);
- 3-(5-(4-((4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (40);
- 1-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸) 피페리딘-4-카르복스아미드 (41);
- 3-(5-(4-((4-벤즈히드릴피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (42);
- 3-(5-(4-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (43);
- 3-(5-(4-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (44);

- 3-(5-(4-(((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (45);
- 3-(5-(4-((2-메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (46);
- 3-(5-(4-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (47);
- 3-(5-(4-(아제판-1-일메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (48);
- 3-(5-(4-((3,3-디메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (51);
- 3-(5-(4-((2,2-디메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (52);
- 3-(5-(4-((2,6-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (53);
- 3-(5-(4-((헥사히드로시클로펜타[b]피롤-1(2H)-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (60);
- 3-(5-(4-(((S)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (69);
- 3-(5-(4-(((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (70);
- 3-(5-(4-(((R)-2-메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (71);
- 3-(5-(4-(((S)-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (72);
- 3-(5-(4-(((S)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (73);
- 3-(5-(4-(((S)-2-메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (74);
- 3-(5-(4-(((R)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (75);
- 3-(1-옥소-5-(4-((2-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (76);
- 3-(5-(4-(((3aR,6aS)-5-메틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (78);
- 3-(5-(4-((2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (79);
- 3-(5-(4-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (81);
- 3-(5-(4-((4,4-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (82);
- 3-(1-옥소-5-(4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (83);
- 3-(5-(4-((3,3-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (85);
- 3-(5-(4-((2,2-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (117);
- 3-(5-(4-((3,3-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (118);
- 3-(5-(4-((2,5-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (119);
- 3-(5-(4-(((2R,6S)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (120);
- 3-(5-(4-((4-(4-아미노페닐)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (121);
- 3-(5-(4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (125);
- 3-(5-(4-((6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (127);
- 3-(5-(4-((3-이소프로폭시아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (130);
- 3-(1-옥소-5-(4-((4-토실피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (132);

- 3-(1-옥소-5-(4-(((S)-2-페닐피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (133);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((R)-2-페닐피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (134);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((S)-3-페닐피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (135);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((R)-3-페닐피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (138);
- 3-(1-옥소-5-(4-(((S)-3-페닐피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (139);
- 3-(1-옥소-5-(4-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (141);
- 3-(1-옥소-5-(4-((3-페닐피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (143);
- 3-(5-{4-[(아제티딘-1-일)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (165);
- 3-(5-{4-[(모르폴린-4-일)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (166);
- 4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일]피리딘-4-일} 메틸)-1,6-티오모르폴린-1,1-디온 (167);
- 3-(5-(5-클로로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (186);
- 3-(5-(5-클로로-4-((2-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (187);
- 3-(5-(5-플루오로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (188);
- 3-(5-(5-플루오로-4-((2-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (189);
- 3-(5-(5-플루오로-4-((3-(피리딘-3-일)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (190);
- 3-(5-(3-플루오로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (191);
- 3-(5-(3-플루오로-4-((3-(피리딘-3-일)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (192);
- 3-(5-(3-플루오로-4-((2-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (193);
- 3-(1-옥소-5-(4-((3-(피리딘-4-일)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (195);
- 3-(5-(4-((3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (196);
- 3-(5-(4-((3-메톡시아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (197);
- 3-(5-(4-((3-에톡시아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (198);
- 3-(1-옥소-5-(4-((4-(p-톨릴)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (199);
- 3-(5-(4-(((S)-2-벤질아지리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (200);
- 3-(5-(4-((2-메틸아지리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (201);
- 1-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)-N,N-디메틸아제티딘-3-카르복스아미드 (202);
- 3-(1-옥소-5-(4-((3-(피리딘-3-일)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (203);

3-(1-옥소-5-(4-((2-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (204-205);

1-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸) 아제티딘-2-카르복스아미드 (206);

3-(5-(4-((4-메톡시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (207); 또는

3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (208)

로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 13

암의 치료를 위한 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 암이 결장암, 위암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 신암, 두경부암, 림프종, 백혈병 및 흑색종으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 15

헬리오스 단백질을 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 헬리오스 단백질 수준, 헬리오스 활성 수준 또는 헬리오스 발현 수준을 감소시키는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 헬리오스 단백질이 서열식별번호: 1, 2, 3, 4, 또는 5에 의해 코딩되는 아미노산 서열인 방법.

청구항 17

Eos 단백질을 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 Eos 단백질 수준, Eos 활성 수준 또는 Eos 발현 수준을 감소시키는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, Eos 단백질이 서열식별번호: 7 또는 8에 의해 코딩되는 아미노산 서열인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

교차 참조

[0002]

본 출원은 2019년 11월 19일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/937,350의 우선권 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 발명은 일반적으로 헬리오스 단백질을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 본 발명은 증식성 장애, 예컨대 암 및 바이러스 감염의 치료에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 조절 T 세포 (Treg)는 격렬한 면역 및 염증 반응에 대하여 억제 활성 및 무반응의 유지를 통해 자기-관용 및 면역 항상성을 제어하는데 필수적인 역할을 한다. 안정한 무반응 및 억제 표현형의 보존을 통해, Treg는 과도한 면역 반응을 약화시키고, 자가면역을 예방 또는 개선시킨다. 다수의 보고서가 인간 종양 조직 내의 Treg의 존재를 문서화하였다. 연구들은 Treg의 수와 종양 내로의 T 세포 침윤 및 생존 사이의 명백한 음성 상관관계를 입증하였으며 (Curiel et al., 2004, Nat. Med. 10: 942-949; Viguier et al., 2004, J Immuno. 1173:1444-1453; Beyer et al., 2006, Blood 108: 804-811; Zou et al., 2006, Nat. Rev. Immunol. 6: 295-307), 이는 효과적인 항종양 면역의 발생을 예방하는데 있어서 Treg의 잠재적인 결정적 역할을 암시한다. 축적된 증거는 Foxp3+CD25+CD4+Treg가 우세하게 종양 내로 침윤하고, 설치류 및 인간에서 종양 세포에 대한 면역 반응을 명백하게 방해함을 나타낸다. 일단 특이적 항원에 의해 활성화되면, Treg는 시험관내에서 항원-비특이적 및 방관자 방식으로 반응자 T 세포를 억제한다 (Takahashi et al., 1998, Int Immunol. 10:1969-80; Thornton et al., 1998, J Exp. Med. 188:287-96). Foxp3+CD25+CD4+Treg는 CD4+ 헬퍼 T 세포, CD8+ T 세포, 자연 킬러 세포, 및 자연 킬러 T 세포를 수반하는 광범위한 항종양 면역 반응을 명백하게 억제할 수 있다 (Tanaka et al., 2017, Cell Research 27:109-118). CD25+CD4+Treg의 종양내 결핍은 종양 부위에서 시토카인 환경의 변화와 함께 확립된 종양의 퇴행을 유도하였다 (Yu et al., 2005, J Exp Med. 201: 779-91). 또한, Treg-결핍 CD4+ T 세포의 전달은, Treg 함유 T-세포 전달과 비교하여 항종양 면역 반응을 현저하게 증대시켰다 (Antony et al., 2005, J Immunol 174:2591-601). 종양-유래 자기-항원 또는 종양-연관 항원에 의해 활성화된 종양-침윤 Treg는 특이적 항종양 면역 반응을 유사하게 억제할 수 있다. Treg 분화를 제어하는 주요 인자의 활성의 조절은 암 및 바이러스 감염을 포함한 특정 질환의 치료를 위한 잠재적 치료 전략을 나타낼 수 있다.
- [0006] FoxP3+CD4 Treg는 현저하게 안정하다. 연구는 염증, 감염 또는 자가면역 동안 확장 후에 그의 표현형 안정성을 보장하는 유전적 메커니즘을 이해하기 위해 여전히 진화하고 있다. Treg의 안정한 면역억제 표현형을 유지하는 것을 담당하는 전사 인자 (TF)가 이러한 프로세스에 기여할 가능성이 있다. TF의 이카로스 패밀리의 구성원인 헬리오스 (IKZF2) 유전자는 음성 선택을 겪은 흉선세포, 뿐만 아니라 CD4 및 CD8 T 세포의 조절 계통에 의한 그의 선택적 발현을 기준으로 다른 이카로스 패밀리의 구성원과 상이하다. 헬리오스는 자기-관용을 유지하는데 필수적인 2종의 조절 T-세포 계통, FoxP3+CD4+ 및 Ly49+CD8+ Treg에 의해 발현된다 (Kim et al., 2015, Science 350:334-339; Sebastian et al., 2016, J Immunol 196:144-155). 흥미롭게도, 최근의 연구는 헬리오스가 정상 상태에서 Treg 활성을 위해서는 대체로 불필요하지만, 염증과 관련하여 헬리오스에 의한 FoxP3+ CD4 Treg의 유전자 프로그램의 제어가 안정한 표현형을 유지하고 억제 기능을 강화하는데 필수적임을 시사한다 (Thornton et al., 2010, J Immunol. 184:3433-3441; Kim et al., 2015). Treg에 의한 헬리오스 발현은 강한 염증 반응에 대하여 억제성 및 무반응 표현형을 유지하는 그의 능력에 결정적인 것으로 입증되었다. IL-2R α -STAT5 경로의 활성화는 Treg 생존 및 안정성을 보장함으로써 주요 기여자가 되는 것으로 입증되었다 (Kim et al., 2015). 헬리오스는, FoxP3 포크 헤드 도메인을 갖지 않는 스커피(scurfy) 마우스로부터의 고도로 활성화된 자기-반응성 T 세포의 존재 하에 자가면역 질환을 예방하기 위해 우세한 림프구-내인성 억제를 발휘함으로써 FoxP3+ CD4 Treg의 표현형을 유지하는데 필수적인 역할을 한다. 헬리오스-/-/스커피 골수 (BM)를 갖지만 헬리오스+/+/스커피 BM 세포는 갖지 않도록 재구성된 BM 키메라는 자가면역을 신속하게 발달시켰다 (Kim et al., 2015). 이들 관찰은 자기-반응성 T 세포 선택, 분화, 및 기능에 있어서의 헬리오스의 중요한 기여를 나타낸다. Treg에 의해 발휘되는 면역 억제는 항종양 면역 반응을 방해할 수 있다. FoxP3+ CD4 Treg에서의 헬리오스의 선택적 결핍은 증가된 Treg 불안정성 및 종양내 CD4 Treg의 이펙터 T 세포 (Teff)로의 전환을 유발한다. 종양내 Treg의 불안정성은 Treg 전환 및 감소된 Treg 억제 활성의 조합된 결과로서 종양 내의 Teff 세포의 수를 증가시킬 수 있다. 또한, 결함있는 IL-2 반응이 헬리오스-결핍 종양내 Treg에서 관찰되었으며, 이는 감소된 수의 활성화된 Treg를 유발하고, 또한 증가된 종양내 Teff 활성화에 기여할 수 있다. 종양 세포와 침윤 면역 세포 간의 상호작용은 TNF- α , IL-6, IL-17, IL-1, 및 TGF- β 를 포함한 염증 매개체의 분비, 및 국부 염증성 환경의 형성을 유발한다 (Kim et al., 2015).
- [0007] 헬리오스-결핍 Treg의 계통 불안정성은 또한 감소된 FoxP3 발현을 수반하고, 염증유발 시토카인을 생산함으로써 이펙터 표현형의 획득을 유발한다. 종양-조직 미세환경 내에서의 헬리오스-결핍 Treg의 이펙터 세포 전환은 Teff 표현형을 제어하는 유전자의 증가된 발현과 연관된다 (Yates et al., 2018, PNAS, 2018, 115: 2162-2167). 헬리오스 결핍에 의한 불안정한 표현형의 획득은 종양 미세환경 (TME) 내에서만 일어나고, 말초 림프 기관에서는 일어나지 않는다 (Nakagawa et al., 2016, PNAS 113: 6248-6253). 만성 염증성 TME 내에서, Treg에서의 헬리오스 결핍은 T 헬퍼 세포 연관 TF 및 이펙터 시토카인을 상향-조절함으로써 T 헬퍼 세포 분화와 연

관련 억제된 유전자 프로그램을 극적으로 완화시킬 수 있다. 헬리오스-결핍 Treg의 이들 유전자 변화는 증진된 GITR/PD-1 발현 및 자기-항원에 대한 증가된 반응성에 의해 나타나는 바와 같이 자기-항원에 대한 높은 친화도를 갖는 Treg 하위집단에서 가장 명백하다. 그의 조합 효과는 T-세포 수용체 (TCR) 결속 증가 및 Treg에 의한 공동자극 수용체 발현과 함께 TME 내에서 Treg의 Teff로의 표현형 전환을 촉진할 수 있으며, 이는 Treg 전환의 중추적 특색으로서의 유전자 발현의 변경이 면역 환경 의존성이라는 것을 시사한다 (Yates et al., 2018).

[0008] FoxP3+ CD4 Treg에서의 감소된 헬리오스 발현은, 기억 Treg를 종양 항원에 대한 특이성을 갖는 자기-반응성 T-세포 수용체를 발현하는 Teff 세포로 전환시킬 수 있다. 변경된 Treg 특징은 성장하는 종양의 만성 염증성 조건 내에서 선택적으로 유도될 수 있다. 헬리오스-결핍 Treg는 자기-펩티드/MHC에 대해 고 친화도로 편향된 TCR 레퍼토리를 나타낼 수 있는데, 이는 TME에서 강력한 활성화를 촉진할 수 있다 (Yates et al., 2018). 통상적인 T 세포와 비교하여 CD4 Treg에서의 TCR의 증가된 자기-반응성을 고려하였을 때, Treg의 전환은 TME 내에서의 약화된 Treg-매개 억제가 동반되는 고도로 강력한 이펙터 CD4 T 세포를 생성시킬 수 있다. 보다 효과적인 전략은 전신 Treg 집단에 영향을 미치지 않으면서 종양내 Treg를 Teff 세포로 선택적으로 전환시키는 접근법에 의존할 수 있다. 다양한 면역학적 교란에 반응하여 Treg 크기 및 기능적 안정성의 유지에 핵심적인 역할을 수행하는 것인 헬리오스의 약리학적 개입은 현재의 종양 면역요법을 강화시키는 전략과 관련될 수 있다. Treg에서 Teff로의 전환은 만성성 종양내 미세환경에 한정될 수 있기 때문에, 헬리오스를 표적화하는 항체 또는 소분자-기반 접근법은 개선된 Treg 의존성 암 면역요법으로 이어질 수 있다. 중요하게는, 헬리오스-결핍 Treg의 전환은 종양의 국부 염증성 환경 내에서만 발생한다. 이러한 접근법은 Treg의 전신 감소와 연관된 자가면역 부작용을 유발하지 않을 수 있다. 따라서, 종양내 Treg 표현형의 헬리오스-의존성 제어를 특이적으로 이용하는 전략은 암 면역요법을 개선시킬 상당한 가능성을 나타낸다. 또한, Foxp3+Treg의 제거는 또한 백신-유도된 항종양 T-세포 반응을 증진시키는 것으로 보고되었으며 (Nishikawa et al., 2010, Int. J. Cancer 127: 759-767), 이는 헬리오스 수준을 감소시키는 것이 암 백신의 효능을 부스팅하는데 유익할 수 있음을 시사한다.

[0009] 항종양 면역요법 이외에도, 바이러스 감염 동안, Treg 세포는 과도한 염증으로 인한 면역병리상태를 제한할 수 있지만, 잠재적으로 효과적인 항바이러스 T 세포 반응을 억제하고 바이러스 지속성을 촉진할 수 있다 (Schmitz et al., 2013, PLOS Pathogens 9: e1003362). 림프구성 맥락수막염 바이러스에 의한 마우스의 만성 감염 (급성이 아님)은 Foxp3+ Treg의 현저한 확장을 유발하며, 이는 특정 감염원이 Treg의 활성화 및 확장에 의해 숙주 면역 반응을 피할 수 있다는 잠재적 메커니즘을 암시한다 (Punkosdy et al., 2011, PNAS 108: 3677-3682). 치료 이익은 만성 바이러스 감염과 관련하여 활성화된 Treg의 헬리오스 수준을 감소시킴으로써 달성될 수 있다.

[0010] 헬리오스 단백질의 억제제로서 유용한 화합물이 필요하다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은 세포에서 헬리오스 단백질 수준을 감소시키고/거나, 헬리오스 활성 수준을 감소시키고/거나, 헬리오스 발현 수준을 억제하는데 유용한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 환자에게 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 헬리오스 단백질의 활성을 감소시킴으로써 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 염을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0015] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 암 및 바이러스 감염을 비롯한 특정 질환의 치료를 위한, 세포에서 헬리오스 단백질 수준을 감소시키고/거나, 헬리오스 활성 수준을 감소시키고/거나, 헬리오스 발현 수준을 억제하여 Treg 분화를 제어하는 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

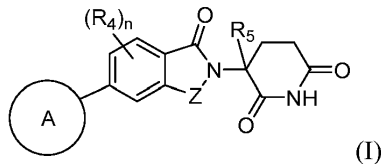
[0017] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 바이러스 감염 및 다양한 증식성 장애, 예컨대 암을 치료하거나, 예방하거나 또는 치유하는데 사용될 수 있다. 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물은 다양한 치료 영역, 예컨대 바이러스 감염 및 암에서 질환 또는 장애를 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 진행을 지연시키는데 유용하다.

[0018] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 설명될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 출원인은 헬리오스 단백질 및 상응하는 E3 유비퀴틴 리가제 복합체 (쿨린4-세레블론, CUL4-CRBN)의 상호작용을 용이하게 함으로써 헬리오스 단백질을 억제하는 화합물을 발견하였다. 이들 화합물은 Treg 분화를 제어하기 위해 세포에서 헬리오스 단백질 수준을 감소시키고/거나, 헬리오스 활성 수준을 감소시키고/거나, 헬리오스 발현 수준을 억제한다. 이들 화합물은 암 및 바이러스 감염을 비롯한 특정 질환의 치료에 유용하다. 상기 화합물은 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 것으로 제공된다.

[0020] 본 발명의 제1 측면은 하기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:

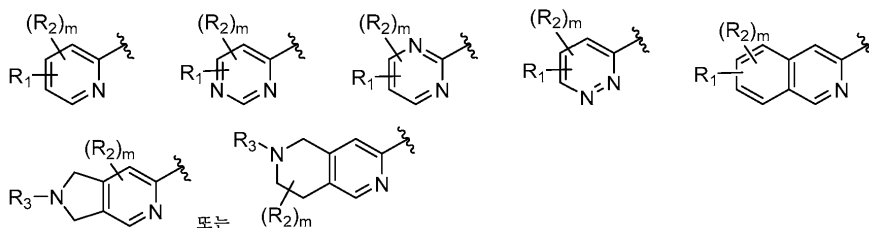


[0021]

[0022] 여기서,

[0023] Z는 CR₆R₆ 또는 C=O이고;

[0024] 고리 A는



[0025]

이고;

[0026] R₁은 -(CR₂R₂)₁₋₂NR_{1a}R_{1b}이고;

[0027] R_{1a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 알킬), -CH(페닐)(C₁₋₂ 히드록시알킬), -CR_xR_xCR_x(페닐)₂, R_{1c}, -(CR_xR_x)₁₋₃R_{1c}, -(CR_xR_x)₁₋₃OR_{1c}, 또는 -C(O)R_{1c}이고;

[0028] R_{1b}는 수소, C₁₋₃ 알킬, 또는 -CH₂(페닐)이거나;

[0029] 또는 R_{1a} 및 R_{1b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 아조카닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디노닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 2개의 R_{1e}로 치환되고;

[0030] R_{1c}는 C₃₋₇ 시클로알킬, 페닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 푸라닐, 피라닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 티아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥시도테트라히드로티오펜, 벤조[d]티아졸릴, 나프탈레닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴놀살리닐이고, 각각은 F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 플루오로알콕시, -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -NR_yR_y, -S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -S(O)₂NR_xR_x, -CH₂(페닐), -NO₂, C₃₋₆ 시클로알킬, 이미다졸릴, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

[0031] R_{1d}는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₃ 알콕시, -NR_yR_y, -NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NR_yR_y,

$-\text{CH}_2$ (페닐), $-\text{CH}_2$ (메틸피롤리디닐), $-\text{CH}_2$ (벤조[d][1,3]디옥솔릴), $-\text{CH}$ (페닐)₂, $-\text{C}(\text{O})$ (테트라히드로푸라닐), $-\text{C}(\text{O})$ (푸라닐), $-\text{S}(\text{O})_2$ (메틸페닐), 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐이고;

[0032] R_{1e} 는 $-\text{CH}_3$ 이고;

[0033] 각각의 R_2 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, 또는 C_{1-3} 플루오로알콕시; NR_2 ($\text{R} = \text{H}$, C_{1-3} 알킬), 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0034] R_3 은 R_{1a} 이고;

[0035] 각각의 R_4 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, 또는 C_{1-3} 플루오로알콕시이고;

[0036] R_5 는 수소, F, 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0037] 각각의 R_6 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0038] 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

[0039] 각각의 R_y 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0040] 각각의 R_z 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_z 는 3- 내지 6-원 카르보시클릭 고리 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0041] m 은 0, 1, 또는 2이고;

[0042] n 은 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0043] 한 실시양태는

[0044] R_{1a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CH}(\text{페닐})(\text{C}_{1-2}$ 히드록시알킬), $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{CR}_x(\text{페닐})_2$, R_{1c} , $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{1c}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{OR}_{1c}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{1c}$ 이거나;

[0045] 또는 R_{1a} 및 R_{1b} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 아조카닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 2개의 R_{1e} 로 치환되고;

[0046] R_{1c} 는 C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 옥세타닐, 푸라닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 티아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥시도테트라히드로티오페닐, 벤조[d]티아졸릴, 나프탈레닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리닐이고, 각각은 F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2$ (페닐), $-\text{NO}_2$, C_{3-6} 시클로알킬, 이미다졸릴, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

[0047] R_{1d} 는 C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{CH}_2$ (페닐), $-\text{CH}_2$ (메틸피롤리디닐), $-\text{CH}_2$ (벤조[d][1,3]디옥솔릴), $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-\text{C}(\text{O})$ (테트라히드로푸라닐), $-\text{C}(\text{O})$ (푸라닐), $-\text{S}(\text{O})_2$ (메틸페닐), 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐이고;

[0048] 각각의 R_4 는 독립적으로 F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{OCF}_3$ 이고;

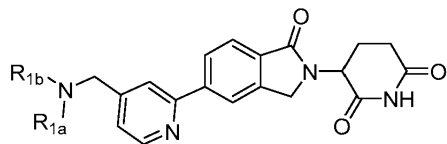
[0049] R₅는 수소, F, 또는 -CH₃이고;

[0050] m은 0 또는 1이고;

[0051] n은 0, 1 또는 2인

[0052] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0053] 한 실시양태는 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



[0054]

[0055] 여기서:

[0056] R_{1a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂NHC(O)CH₃, -CH(페닐)(CH₂CH₂OH), -CH₂CH(페닐)₂, R_{1c}, -CR_xR_xR_{1c}, -CH₂CH₂R_{1c}, -CH₂CH₂CH₂R_{1c}, 또는 -CH₂CH₂OR_{1c}이거나;

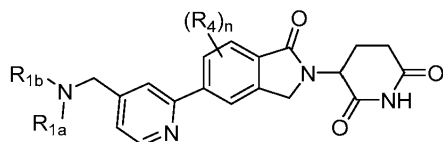
[0057] 또는 R_{1a} 및 R_{1b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 1개의 R_{1e}로 치환되고;

[0058] R_{1c}는 C₃₋₆ 시클로알킬, 페닐, 옥세타닐, 푸라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 티아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 벤조[d]티아졸릴, 나프탈레닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리리이고, 각각은 F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -C(O)OCH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂(페닐), -NO₂, 시클로프로필, 이미다졸릴, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

[0059] R_{1d}는 -CH₃, -CH(CH₃)₂, -OCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂(페닐), -CH₂(메틸피롤리디닐), -CH₂(벤조[d][1,3]디옥솔릴), -CH(페닐)₂, -C(O)(테트라히드로푸라닐), -C(O)(푸라닐), -S(O)₂(메틸페닐), 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐이고;

[0060] R_{1e}는 -CH₃이다.

[0061] 한 실시양태는 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



[0062]

[0063] 여기서:

[0064] R_{1a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂NHC(O)CH₃, -CH(페닐)(CH₂CH₂OH), -CH₂CH(페닐)₂, R_{1c}, -CR_xR_xR_{1c}, -CH₂CH₂R_{1c}, -CH₂CH₂CH₂R_{1c}, 또는 -CH₂CH₂OR_{1c}이거나;

[0065] 또는 R_{1a} 및 R_{1b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-

c)피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 1개의 R_{1e} 로 치환되고;

[0066] R_{1c} 는 C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 옥세타닐, 푸라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 티아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 벤조[d]티아졸릴, 나프탈레닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리닐이고, 각각은 F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -C(O)OCH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂(페닐), -NO₂, 시클로프로필, 이미다졸릴, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

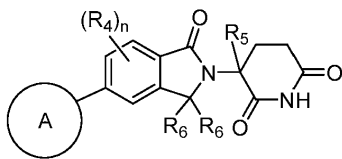
[0067] R_{1d} 는 -CH₃, -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂(페닐), -CH₂(메틸피롤리디닐), -CH₂(벤조[d][1,3]디옥솔릴), -CH(페닐)₂, -C(O)(테트라히드로푸라닐), -C(O)(푸라닐), -S(O)₂(메틸페닐), 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐이고;

[0068] R_{1e} 는 -CH₃이고;

[0069] R_4 는 -CH₃이고;

[0070] n은 0 또는 1이다.

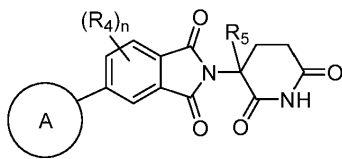
[0071] 한 실시양태는 Z는 CR₆R₆인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0072]

[0073] 이러한 실시양태에서, 각각의 R_6 은 독립적으로 수소 또는 -CH₃인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, 각각의 R_6 은 수소인 화합물이 포함된다.

[0074] 한 실시양태는 Z는 C=O인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0075]

[0076] 한 실시양태는 R_{1a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₃O(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₃S(O)₂(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃NR_xC(O)(C_{1-3} 알킬), -C(O)(C_{1-3} 알킬), -CH(페닐)(C_{1-2} 히드록시알킬), -CR_xR_xCR_x(페닐)₂, R_{1c} , -(CR_xR_x)₁₋₃R_{1c}, -(CR_xR_x)₁₋₃OR_{1c}, 또는 -C(O)R_{1c}이고; R_{1b} 는 수소, C_{1-3} 알킬, 또는 -CH₂(페닐)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0077] 한 실시양태는 R_{1a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -(CH₂)₁₋₃S(O)₂(C_{1-2} 알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)O(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃NR_xC(O)(C_{1-3} 알킬), -C(O)(C_{1-3} 알킬), -CH(페닐)(C_{1-2} 히드록시알킬), -CR_xR_xCR_x(페닐)₂, R_{1c} , -(CR_xR_x)₁₋₃R_{1c}, -(CR_xR_x)₁₋₃OR_{1c}, 또는 -C(O)R_{1c}이고; R_{1b} 는 수소, C_{1-3} 알킬, 또는 -CH₂(페닐)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0078] 한 실시양태는 R_{1a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{페닐})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{페닐})_2$, R_{1c} , $-\text{CR}_x\text{R}_y\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{1c}$ 이고; R_{1b} 는 수소, C_{1-3} 알킬, 또는 $-\text{CH}_2(\text{페닐})$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0079]

한 실시양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 아조카닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디노닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 2개의 R_{1e} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_{1d} 는 C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{알킬})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_z$, $-\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{CH}_2(\text{메틸피롤리디닐})$, $-\text{CH}_2(\text{벤조[d][1,3]디옥솔릴})$, $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{푸라닐})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{메틸페닐})$, 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_{1d} 는 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{CH}_2(\text{메틸피롤리디닐})$, $-\text{CH}_2(\text{벤조[d][1,3]디옥솔릴})$, $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{푸라닐})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{메틸페닐})$, 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐인 화합물이 포함된다.

[0080]

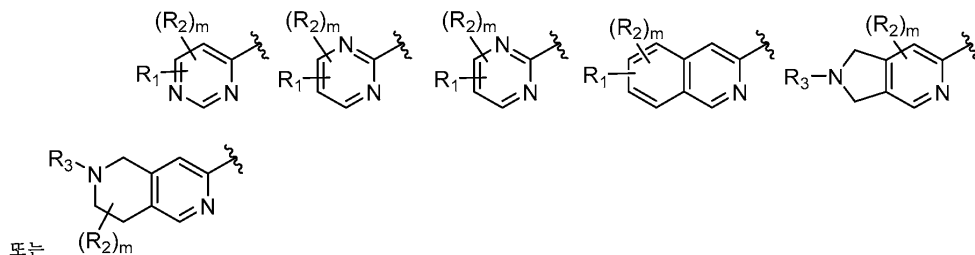
한 실시양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 아조카닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 2개의 R_{1e} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_{1d} 는 C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{알킬})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_z$, $-\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{CH}_2(\text{메틸피롤리디닐})$, $-\text{CH}_2(\text{벤조[d][1,3]디옥솔릴})$, $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{푸라닐})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{메틸페닐})$, 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_{1d} 는 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{CH}_2(\text{메틸피롤리디닐})$, $-\text{CH}_2(\text{벤조[d][1,3]디옥솔릴})$, $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{푸라닐})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{메틸페닐})$, 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐인 화합물이 포함된다.

[0081]

한 실시양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 1개의 R_{1e} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_{1d} 는 C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{알킬})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_z$, $-\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{CH}_2(\text{메틸피롤리디닐})$, $-\text{CH}_2(\text{벤조[d][1,3]디옥솔릴})$, $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{푸라닐})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{메틸페닐})$, 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_{1d} 는 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{CH}_2(\text{메틸피롤리디닐})$, $-\text{CH}_2(\text{벤조[d][1,3]디옥솔릴})$, $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{푸라닐})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{메틸페닐})$, 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐인 화합물이 포함된다.

[0082]

한 실시양태는 고리 A는



[0083]

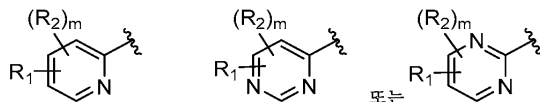
인 화학식 (I)의 화합

물 또는 그의 염을 제공한다.

[0084]

한 실시양태는 고리 A는

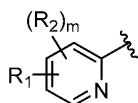
을 제공한다.



인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염

[0085]

한 실시양태는 고리 A는



인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서,

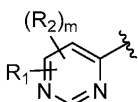
R_{1a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH(페닐)(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2CH(페닐)_2$, R_{1c} , $-CR_xR_xR_{1c}$, $-CH_2CH_2R_{1c}$, $-CH_2CH_2CH_2R_{1c}$, 또는 $-CH_2CH_2OR_{1c}$ 이거나; 또는 R_{1a} 및 R_{1b} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 아자스피로[2.5]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, 디아제파닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로헵타[b]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 테트라히드로이소퀴놀리닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 1개의 R_{1d} 및 0 내지 1개의 R_{1e} 로 치환되고; R_{1c} 는 C_{3-6} 시클로알킬, 페닐, 옥세타닐, 푸라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 티아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 벤조[d]티아졸릴, 나프탈레닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리닐이고, 각각은 F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(O)OCH_3$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2(페닐)$, $-NO_2$, 시클로프로필, 이미다졸릴, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; R_{1d} 는 $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-OCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2(페닐)$, $-CH_2(메틸피롤리디닐)$, $-CH_2(벤조[d][1,3]디옥솔릴)$, $-CH(페닐)_2$, $-C(O)(테트라히드로푸라닐)$, $-C(O)(푸라닐)$, $-S(O)_2(메틸페닐)$, 페닐, 메틸페닐, 아미노페닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐이고;

[0086]

R_{1e} 는 $-CH_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0087]

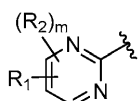
한 실시양태는 고리 A는



인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0088]

한 실시양태는 고리 A는

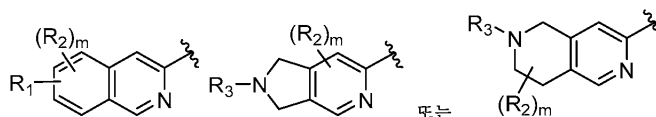


인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0089]

한 실시양태는 고리 A는

는 그의 염을 제공한다.



인 화학식 (I)의 화합물 또

- [0090] 한 실시양태는 각각의 R_4 는 독립적으로 F, Cl, -CN, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, 또는 C_{1-2} 플루오로알콕시인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, 각각의 R_4 는 독립적으로 F, Cl, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, 또는 -OCF₃인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, 각각의 R_4 는 독립적으로 F, -CN, -CH₃, 또는 -CF₃인 화합물이 포함된다.
- [0091] 한 실시양태는 R_5 는 수소, 중수소, C_{1-2} 알킬, 또는 F인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0092] 한 실시양태는 R_5 는 수소, 중수소, -CH₃, 또는 F인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0093] 한 실시양태는 R_5 는 수소, 중수소, 또는 -CH₃인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0094] 한 실시양태는 R_5 는 수소, 중수소, 또는 F인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0095] 한 실시양태는 R_5 는 F인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0096] 한 실시양태는 R_5 는 -CH₃인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0097] 한 실시양태는 R_5 는 수소 또는 중수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0098] 한 실시양태는 R_5 는 중수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0099] 한 실시양태는 각각의 R_6 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-2} 알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, 각각의 R_6 는 독립적으로 수소 또는 -CH₃인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, 각각의 R_6 는 수소인 화합물이 포함된다.
- [0100] 한 실시양태는 m 은 0, 1, 또는 2인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, m 은 0 또는 1인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, m 은 0인 화합물이 포함된다.
- [0101] 한 실시양태는 n 은 0, 1, 또는 2인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, n 은 0 또는 1인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, n 은 0인 화합물이 포함된다.
- [0102] 한 실시양태는 3-(5-{4-[(디메틸아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (1); 3-(5-(4-((벤질아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (2); 3-(5-(4-((메틸(프로필)아미노)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (3); 3-(5-(4-((에틸(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (4); 3-(5-(4-((에틸(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (5); 3-(5-(4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (7); 3-(5-(4-((부틸(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (9); 3-(5-(4-(((시클로프로필메틸)(프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (10); 3-(5-(4-((메틸(2-(피리딘-2-일)에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (16); 3-(5-(4-((벤질(이소프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (19); 3-(5-(4-(((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (21); 3-(5-(4-((에틸(피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (22); 3-(5-(4-((메틸(1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (29); 2-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)(메틸)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드 (34); 3-(5-(4-((메틸(1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (49); 3-(5-(4-((디에틸아미노)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (50); 3-(5-(4-(((시클로헥실메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (54); 3-(1-옥소-5-(4-(((1-페닐에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (55); 3-(5-(4-(((2-메틸벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (56); 3-(5-(4-(((3-메틸벤질)아미노)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (57); 3-(5-(4-(((4-메틸벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (58); 3-(5-(4-(((시클로헥실메틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (59); 3-(5-(4-((부틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (61); 3-(1-옥소-5-(4-((프로필아미노)메틸)피리딘-

2-일) 이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (62); 3-(1-옥소-5-(4-((페네틸아미노)메틸) 피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (63); 3-(5-(4-(((시클로프로필메틸) 아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (64); 3-(5-(4-((네오펜틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (65); 3-(1-옥소-5-(4-(((테트라히드로푸란-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (66); 3-(5-(4-(((4-메톡시벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (67); 3-(5-(4-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (68); 3-(5-(4-(((1-시클로프로필시클로부틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (77); 3-(5-(4-(((2-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (80); 3-(1-옥소-5-(4-(((1R,2R)-2-페닐시클로펜틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (84); 3-(5-(4-((시클로펜틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (86); 3-(5-(4-((시클로헥실아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (87); 3-(5-(4-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (88); 3-(5-(4-((tert-부틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (89); 3-(5-(4-(((2,2-디페닐에틸)아미노) 메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (90); N-(2-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)아미노)에틸)아세트아미드 (91); 3-(5-(4-(((2-히드록시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (92); 3-(5-(4-(((2-클로로페네틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (93); 3-(5-(4-(((4-클로로페네틸)아미노) 메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (94); 3-(5-(4-(((4-메톡시페네틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (95); 3-(5-(4-(((4-히드록시페네틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (96); 3-(5-(4-(((이소펜틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (97); 3-(1-옥소-5-(4-(((3-페닐프로필)아미노) 메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (98); 2-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)아미노)아세트나이트릴 (99); 2-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)아미노) 아세트아미드 (100); 3-(5-(4-(((4-히드록시시클로헥실)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (101); 3-(5-(4-(((3-클로로페네틸)아미노) 메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (102); 3-(1-옥소-5-(4-(((2-페녹시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (103); 3-(5-(4-(((1-벤질피롤리딘-3-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (104); 3-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일) 피리딘-4-일)메틸)아미노)프로판아미드 (105); 3-(5-(4-(((2-(벤조[d]티아졸-2-일)에틸) 아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (106); 3-(5-(4-(((4-(디메틸아미노)시클로헥실)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (107); 3-(5-(4-((시클로부틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (108); 3-(5-(4-((시클로프로필아미노)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (109); 3-(1-옥소-5-(4-(((2-페닐티아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (110); 3-(1-옥소-5-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일) 이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (111); 메틸 3-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)아미노)프로판노에이트 (112); 3-(5-(4-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (113); 3-(5-(4-(((3-모르폴리노프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (114); 3-(1-옥소-5-(4-(((3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아미노) 메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (115); 3-(5-(4-((에틸아미노) 메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (116); 3-(1-옥소-5-(4-(((R)-1-페닐에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (122); 3-(1-옥소-5-(4-(((S)-1-페닐에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (123); 3-(5-(4-(((1-히드록시시클로헥실)메틸)아미노)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (124); 3-(5-(4-(((2-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (126); 3-(5-(4-(((4-히드록시부틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (128); 3-(5-(4-(((옥세탄-2-일)메틸)아미노) 메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (129); 3-(5-(4-(((R)-3-히드록시-1-페닐프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (131); 3-(5-(4-((메틸((S)-1-페닐에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (136); 3-(5-(4-((메틸((R)-1-페닐에틸) 아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (137); 3-(5-(4-((메틸((1R,2R)-2-(메틸아미노)시클로헥실)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (140); 3-(5-(4-((메틸(2-페닐프로판-2-일) 아미노)메틸)피리딘-

2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (142); 3-(1-옥소-5-(4-((3-페닐피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (144); 3-(5-{4-[(메틸아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (145); 4-{[(2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일]피리딘-4-일} 메틸)(메틸)아미노)메틸}-N,N-디메틸벤젠-1-술폰아미드 (146); 3-(5-(4-((4-플루오로벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (147); 3-(5-(4-((메틸(3-(트리플루오로메틸) 벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (148); 3-(5-(4-((메틸(4-(트리플루오로메틸)벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (149); 4-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일) 피리딘-4-일)메틸)(메틸)아미노)메틸)벤조니트릴 (150); 3-(5-(4-((메틸(4-니트로벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (151); 3-(5-(4-((3,4-디플루오로벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (152); 메틸 4-(((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)(메틸)아미노)메틸)벤조에이트 (153); 3-(5-(4-((4-클로로벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (154); 3-(5-(4-((메틸(퀴놀린-8-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (155); 3-(5-(4-((메틸(3-(트리플루오로메톡시) 벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (156); 3-(5-(4-((메틸(4-(메틸술폰)벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (157); 3-(5-(4-((3-메톡시벤질)(메틸)아미노)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (158); 3-(5-(4-((메틸(피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (159); 3-(5-(4-((메틸(피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (160); 3-(5-(4-((메틸(4-메틸벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (161); 3-(5-(4-((메틸(나프탈렌-2-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (162); 3-(5-{4-[(디벤질아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (163); 3-[5-{4-[(벤질(메틸)아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온 (164); 3-{5-[4-({[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸](메틸)아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온 (168); 3-(5-(4-(((1H-인다졸-4-일)메틸)(메틸)아미노) 메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (169); 3-(5-(4-((메틸 (1-메틸 피페리딘-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (170); 3-(5-(4-((메틸(페네틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (171); 3-(5-(4-((푸란-3-일메틸)(메틸)아미노)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (172); 3-(5-(4-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (173); 3-(5-(4-((메틸((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)아미노) 메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (174); 3-(5-(4-(((시클로펜틸메틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (175); 3-(5-(4-((메틸(티아졸-2-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (176); 3-(5-(4-(((4-(1H-이미다졸-1-일) 벤질)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (177); 3-(5-(4-((시클로부틸메틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (178); 3-(5-(4-((이소부틸(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (179); 3-(5-(4-((이소펜틸(메틸)아미노)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (180); 3-(5-(4-(((1-히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (181); 3-(5-(4-((메틸((테트라히드로푸란-3-일)메틸)아미노)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (182); 3-(5-(4-((메틸(퀴놀살린-2-일메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (183); 3-(5-(4-((메틸(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (184); 3-(5-(4-(((4-히드록시부탄-2-일)(메틸) 아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (185); 또는 3-(5-(4-((디메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (194)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0103]

한 실시양태는 3-(5-(4-((메틸(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (6); 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (8); 3-(1-옥소-5-(4-((4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (11); 3-(5-(4-((4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (12); 1-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)-N,N-디메틸피페리딘-3-카르복사미드 (13); 3-(5-(4-((4-메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (14); 3-(1-옥소-5-(4-((4-(피리딘-2-일)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소

인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (15); 3-(5-(4-([1,4'-비피페리딘]-1'-일메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (17); 3-(1-옥소-5-(4-((4-(피리미딘-2-일) 피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (18); 3-(5-(4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (20); 3-(1-옥소-5-(4-((4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (23); 3-(5-(4-((4-(푸란-2-카르보닐)피페라진-1-일)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (24); 3-(1-옥소-5-(4-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (25); 3-(1-옥소-5-(4-((4-(피라진-2-일)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (26); 3-(5-(4-((3-메틸-4-(m-톨릴)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (27); 3-(5-(4-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (28); 3-(5-(4-((2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (30); N-((3S)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)아세트아미드 (31); 3-(1-옥소-5-(4-((4-(테트라히드로푸란-2-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (32); 3-(5-(4-(((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (33); 3-(5-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (35); 3-(5-(4-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (36); 3-(1-옥소-5-(4-((3-옥소피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일) 이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (37); 3-(5-(4-((4-벤질피페리딘-1-일)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (38); 3-(5-(4-((3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (39); 3-(5-(4-((4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (40); 1-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카르복스아미드 (41); 3-(5-(4-((4-벤즈히드릴피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (42); 3-(5-(4-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (43); 3-(5-(4-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (44); 3-(5-(4-(((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (45); 3-(5-(4-((2-메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (46); 3-(5-(4-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (47); 3-(5-(4-(아제판-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (48); 3-(5-(4-((3,3-디메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (51); 3-(5-(4-((2,2-디메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (52); 3-(5-(4-((2,6-디메틸피페리딘-1-일) 메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (53); 3-(5-(4-((헥사히드로시클로펜타[b]피롤-1(2H)-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (60); 3-(5-(4-(((S)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (69); 3-(5-(4-(((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (70); 3-(5-(4-(((R)-2-메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (71); 3-(5-(4-(((S)-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (72); 3-(5-(4-(((S)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (73); 3-(5-(4-(((S)-2-메틸피페리딘-1-일) 메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (74); 3-(5-(4-(((R)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (75); 3-(1-옥소-5-(4-((2-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (76); 3-(5-(4-(((3aR,6aS)-5-메틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (78); 3-(5-(4-((2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (79); 3-(5-(4-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (81); 3-(5-(4-((4,4-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (82); 3-(1-옥소-5-(4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (83); 3-(5-(4-((3,3-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (85); 3-(5-(4-((2,2-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (117); 3-(5-(4-((3,3-디메틸피롤리딘-1-일) 메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (118); 3-(5-(4-((2,5-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (119); 3-(5-(4-(((2R,6S)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (120); 3-(5-(4-((4-(4-아미노페닐)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (121); 3-(5-(4-(((R)-2-메

틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (125); 3-(5-(4-((6-아자스피로 [2.5]옥탄-6-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (127); 3-(5-(4-((3-이소프로폭 시아제티딘-1-일) 메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (130); 3-(1-옥소-5-(4-((4-토 실피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (132); 3-(1-옥소-5-(4-((S)-2-페닐피 롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (133); 3-(1-옥소-5-(4-((R)-2-페닐피롤리 딤-1-일)메틸)피리딘-2-일) 이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (134); 3-(1-옥소-5-(4-((S)-3-페닐피페리딘- 1-일) 메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (135); 3-(1-옥소-5-(4-((R)-3-페닐피롤리딘- 1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (138); 3-(1-옥소-5-(4-((S)-3-페닐피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (139); 3- (1-옥소-5-(4-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (141); 3-(1-옥소- 5-(4-((3-페닐피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (143); 3-(5-{4-[(아제티딘 -1-일)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (165); 3-(5-{4-[(모르폴 린-4-일)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (166); 4-({2-[2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일] 피리딘-4-일} 메틸)-16-티오모르폴린-1,1-디온 (167); 3-(5-(5-클로로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (186); 3-(5-(5-클로로-4-((2-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (187); 3-(5-(5-플루오로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디 온 (188); 3-(5-(5-플루오로-4-((2-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6- 디온 (189); 3-(5-(5-플루오로-4-((3-(피리딘-3-일)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (190); 3-(5-(3-플루오로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린- 2-일) 피페리딘-2,6-디온 (191); 3-(5-(3-플루오로-4-((3-(피리딘-3-일)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥 소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (192); 3-(5-(3-플루오로-4-((2-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (193); 3-(1-옥소-5-(4-((3-(피리딘-4-일)아제티딘-1-일)메틸)피리딘- 2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (195); 3-(5-(4-((3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)- 1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (196); 3-(5-(4-((3-메톡시아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소 이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (197); 3-(5-(4-((3-에톡시아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인 돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (198); 3-(1-옥소-5-(4-((4-(p-톨릴)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일) 이소인돌 린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (199); 3-(5-(4-((S)-2-벤질아지리딘-1-일)메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린- 2-일)피페리딘-2,6-디온 (200); 3-(5-(4-((2-메틸아지리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페 리딘-2,6-디온 (201); 1-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)-N,N-디 메틸아제티딘-3-카르복스아미드 (202); 3-(1-옥소-5-(4-((3-(피리딘-3-일)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일) 이 소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (203); 3-(1-옥소-5-(4-((2-페닐아제티딘-1-일)메틸) 피리딘-2-일)이소인돌린 -2-일)피페리딘-2,6-디온 (204-205); 1-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피리딘-4-일)메틸)아제티딘-2-카르복스아미드 (206); 3-(5-(4-((4-메톡시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘- 2,6-디온 (207); 또는 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸) 피리딘-2-일)이소인돌린-2- 일)피페리딘-2,6-디온 (208)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0104] 본 발명은 본 발명의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태가 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있음을 이해한다. 또 한, 실시양태의 각각의 개별 요소가 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가 실시 양태를 기재하는 것으로 의도되는 것으로 이해된다.

[0105] 정의

[0106] 본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽음으로써 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 보다 용이하 게 이해될 수 있다. 명확성을 위해 개별 실시양태와 관련하여 상기 및 하기에 기재된 본 발명의 특정 특색이 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있음이 인지되어야 한다. 반대로, 간결성을 이유로 단일 실시양태와 관련하여 기재된 발명의 다양한 특색은 또한 그의 하위-조합을 형성하도록 조합될 수 있다. 본원에서 예시적이 거나 또는 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시적인 것이며, 제한하려는 의도가 아니다.

[0107] 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 또한 복수를 포함할 수 있다. 예를 들

어, 단수형은 하나 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

- [0108] 본원에 사용된 어구 "화합물 및/또는 그의 염"은 적어도 1종의 화합물, 적어도 1종의 화합물의 염 또는 그의 조합을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 염은 화학식 (I)의 화합물; 화학식 (I)의 2종의 화합물; 화학식 (I)의 화합물의 염; 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 1종 이상의 염; 및 화학식 (I)의 화합물의 2종 이상의 염을 포함한다.
- [0109] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.
- [0110] 본원에 기재된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개에 기재된 정의보다 우선한다.
- [0111] 본 발명을 기재하는데 사용된 다양한 용어의 정의를 하기에 열거한다. 이들 정의는 개별적으로 또는 보다 큰 군의 일부로서 (구체적인 경우에 달리 제한되지 않는 한) 명세서 전반에 걸쳐 사용되는 용어에 적용된다.
- [0112] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.
- [0113] 관련 기술분야에 사용된 규정에 따라,
- [0114] 
- [0115] 는 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하는데 사용된다.
- [0116] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br 및 I를 지칭한다.
- [0117] 용어 "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.
- [0118] 용어 "아미노"는 기 -NH₂를 지칭한다.
- [0119] 용어 "옥소"는 기 =O를 지칭한다.
- [0120] 본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸 및 t-부틸) 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸 및 4-메틸펜틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우에, 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C₁₋₄알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.
- [0121] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₄ 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 -CF₃ 및 -CH₂CF₃를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0122] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 (-OCH₃)를 지칭한다. 예를 들어, "C₁₋₃ 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.
- [0123] 용어 "플루오로알콕시" 및 "-O(플루오로알킬)"은 산소 연결기 (-O-)를 통해 부착된 상기 정의된 바와 같은 플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C₁₋₄ 플루오로알콕시"는 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 플루오로알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0124] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유도된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우에, 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의

한다. 예를 들어, " C_3-C_6 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.

[0125] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0126] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0127] 화학식 (I)의 화합물은 또한 본 발명의 범위 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 그의 1종 이상의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산 및 염기를 사용하여 형성된 산성 및/또는 염기성 염(들)을 나타낸다. 또한, 용어 "염(들)"은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물이 염기성 모이머티, 예컨대 아민 또는 피리딘 또는 이미다졸 고리, 및 산성 모이머티, 예컨대 카르복실산 둘 다를 함유하는 경우에 쯔비터이온 (내부 염)을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성, 생리학상 허용되는) 염, 예컨대 예를 들어 양이온이 염의 독성 또는 생물학적 활성에 유의하게 기여하지 않는 것인 허용되는 금속 및 아민 염이 바람직하다. 그러나, 예를 들어 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있는 다른 염이 본 발명의 범위 내에서 고려된다. 화학식 (I)의 화합물의 염은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 매질, 예컨대 염이 침전되는 매질 또는 수성 매질 중에서 일정량, 예컨대 등량의 산 또는 염기와 반응시킨 후 동결건조함으로써 형성될 수 있다.

[0128] 예시적인 산 부가염은 아세트레이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어 트리플루오로아세트산으로 형성된 것들), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스ulfate, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실sulfate, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미sulfate, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산으로 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소로 형성됨), 히드로아이오다이드, 말레이이트 (말레산으로 형성됨), 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 메탄술포네이트 (메탄술포산으로 형성됨), 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 퍼슬레이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술포이트 (예컨대 황산으로 형성된 것들), 술포네이트 (예컨대 본원에 언급된 것들), 타르테레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0129] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬, 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 바륨, 아연, 및 알루미늄 염; 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민), 예컨대 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민, 프로카인, 디벤질아민, N-벤질- β -페네틸아민, 1-에페나민, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 테히드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 디시클로헥실아민, 또는 유사한 제약상 허용되는 아민과의 염 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신과의 염 등을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술포이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술포이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등과 같은 작용제로 4급화될 수 있다. 바람직한 염은 모노히드로클로라이드, 히드로겐sulfate, 메탄술포네이트, 포스페이트 또는 니트레이트 염을 포함한다.

[0130] 화학식 (I)의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 고체로서 제공하기 위해 동결건조가 사용될 수 있다.

[0131] 화학식 (I)의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범위 내에 있다는 것을 또한 이해하여야 한다. 용어 "용매화물"은 유기 또는 무기든지 1개 이상의 용매 분자와 화학식 (I)의 화합물과의 물리적 회합물을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정 고체의 결정 격자 내에 포함된 경우 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로

판올레이트, 아세토니트릴 용매화물과 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화의 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0132] 다양한 형태의 전구약물이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 하기에 기재되어 있다:

[0133] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);

[0134] b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0135] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); 및

[0136] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

[0137] e) Rautio, J. et al., Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587, (2018).

[0138] 또한, 화학식 (I)의 화합물을, 그의 제조에 후속하여 단리 및 정제하여 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있고, 이어서 이는 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 (I)의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0139] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는, 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리를 견디고 효과적인 치료제로 제제화되기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 실시하는 것으로 의도된다.

[0140] 용어 "헬리오스 억제제"는 세포에서 헬리오스 단백질 수준을 감소시키고/거나, 헬리오스 활성 수준을 감소시키고/거나, 헬리오스 발현 수준을 억제하여 Treg 분화를 제어할 수 있는 작용제를 지칭한다. 헬리오스 억제제는 가역적 또는 비가역적 억제제일 수 있다.

[0141] 본원에 사용된 "헬리오스" 단백질은 이카로스 패밀리의 아연 핑거 단백질의 구성원인 단백질을 지칭한다. 인간에서, 헬리오스는 IKZF2 유전자에 의해 코딩된다. 헬리오스는 또한 이카로스 패밀리의 아연 핑거 2, ANF1A2, ZNF1A2, ZNFN1A2, 아연 핑거 단백질, 서브패밀리 1A, 2, 및 이카로스 패밀리의 아연 핑거 단백질 2로 공지되어 있다. 이 단백질 패밀리의 구성원은 이카로스, 헬리오스, 아이올로스, 에오스 및 페가수스를 포함한다. 본원에 사용된 헬리오스 단백질은 하기 열거된 이소형 1-5를 포함하는 다양한 이소형을 포함한다.

[0142] 이소형 1 (유니프록(UniProt) Q9UKS7-1)

METEAIIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSTMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGK
LKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERPFHCNOCGASFTOKGNLLRHIKLHS
GKPFKCPFCSYACRRRDALTGHRLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEEKKER
CHNYLQNVSMEEAAGQVMSSHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTG
NMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNA
ITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNM
DGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHAPALNPKRKQSPAY
MKEDVKALDITKAPKGLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVFLDHVMTIHM
GCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (서열식별번호: 1)

[0143]

[0144] 이소형 2(유니프록 Q9UKS7-2)

METEAIIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSTMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGE
RPFHCNOCGASFTOKGNLLRHIKLHSGKPFKCPFCSYACRRRDALTGHRLRTH
SVGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEEKKERCHNYLQNVSMEEAAGQVMSSHVPPME
DCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIH
FDNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISS
AYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNM DGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTD
ESSHDDHQSYQGHAPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDITKAPKGLKDIYKVFNG
EGEQIRAFKCEHCRVFLDHVMTIHM GCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHI
VRGEHTFH (서열식별번호: 2)

[0145]

[0146] 이소형 4 (유니프룻 Q9UKS7-4)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEQGIRLPNGE
RPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFCPCSYACRRRDALTGHLRTH
SVGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEEHEKCHNYLQNVSMEEAAGQVMSHHGEKLM
RFSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIA
EVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNS
CLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGSCLKDI
YKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVFLFDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDR
YEFSSHIVRGEHTFH (서열식별번호: 3)

[0147]

[0148] 이소형 6 (유니프룻 Q9UKS7-6)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEQGIRLPNGK
LKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH
GEKPFKPCPCSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEEHEK
CHNYLQNVSMEEAAGQVMSHHDS (서열식별번호: 4)

[0149]

[0150] 이소형 7 (유니프룻 Q9UKS7-7)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEQGIRLPNGE
RPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFCPCSYACRRRDALTGHLRTH
SVPPMEDCKEQEPIMDNNSLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMR
FSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAE
VAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSC
LDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGSCLKDIY
KVFNGEGEQIRAFKCEHCRVFLFDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRY
EFSSHIVRGEHTFH (서열식별번호: 5)

[0151]

[0152] 상기 열거된 "헬리오스" 이소형 1, 2, 4, 6, 및 7은 데그론 FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH (서열식별번호: 6) (볼드체 및 밑줄)를 포함한다. 데그론은 단백질 분해 속도를 조절하는 역할을 하는 단백질의 일부이다.

[0153] 본원에 사용된 "Eos" 단백질은 IKZF4 유전자에 의해 코딩되고, 또한 이카로스 패밀리 아연 핑거 4, ZNFN1A4, 아연 핑거 단백질, 서브패밀리 1A, 4, 이카로스 패밀리 아연 핑거 단백질 4, 및 KIAA1782로 공지되어 있다. "Eos" 단백질은 하기 2종의 인간 이소형 1 (Q9H2S9-1) 및 2 (Q9H2S9-2)에 의해 코딩되는 이소형을 포함한다:

[0154] 이소형 1 (유니프룻 Q9H2S9-1)

MHTPPALPRRFQGGGRVTPGSHRQKDNLERDPSGGCVPDFLPQAQDS
NHFIMESLFCSSGDSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLANSIKVE
MYSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRL
PNGKLCDCVGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNL
LRHIKLHSGEKPFCPCNYACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCNY
CGRSYKQSTLEEHEKCHNYLQSLSTEAQALAGQPGDEIRDLEMVPDS
MLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSLDPYDVNSGG
YEKDVVELVAHHSLEPGFGSSLAFAVGAEHLRPLRLPPTNCISELTPVISSVYT
QMQLPLGRLELPGSREAGEGPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQ
DSTDTESNHEDRVAGVVSPLPQGPQPPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGL
LRGTPGPSKEVLRVVGESGEPVKAFAKCEHCRILFDHVMFTIHMGCCHGFR
DPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (서열식별번호: 7)

[0155]

[0156] 이소형 2 (유니프롯 Q9H2S9-2)

MDSRYLQLQLYLPSCSLLQGSGDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSPPSR
SLSANSIKVEMYSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGP
EPHSPGGIRLPNGKCLKDCVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERP**FHCNQCG**
ASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFCPCFCNYACRRRDALTGHLRTHSVSSPT
VGKPYKCNVCGRSYKQQTSTLEEHKERCHNYLQSLSTEALAGQPGDEI
RDLEMVPDMSMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLS
LPYDVNSGGYEKDELVAHHSLEPGFGSSLAFAVGAHLRPLRLPPTNCISE
LTPVISSVYTQMQPLPGRLELPGSREAGEGPEDLADGGPLLYRPRGPLTDP
GASPSNGCQDSTDTESNHEDRVAGVVSLPQGPPTIVVGRHSPAYAK
EDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLRVVGESGEPVKAFCCEHCRLFLDHVMFTI
HMGCHGFRDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (서열식별번호: 8)

[0157]

[0158] 상기 열거된 "Eos" 단백질 이소형 1 및 2는 "헬리오스" 단백질에 대한 데그론과 동일한 데그론 FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH (서열식별번호: 6) (볼드체 및 밑줄)를 포함한다.

[0159] 본원에 사용된 "이카로스" 단백질은 IKZF1 유전자에 의해 코딩된다. 이카로스는 또한 이카로스 패밀리 아연 핑거 1, ZNFN1A1, 아연 핑거 단백질, 서브패밀리 1A, 1, 이카로스 패밀리 아연 핑거 단백질 1, IK1, 림프성 전사 인자 LyF-1, Hs.54452, PPP1R92, 단백질 포스파타제 1, 조절 서브유닛 92, PR00758, CVID13, 및 CLL-연관 항원 KW-6으로 공지되어 있다. 이카로스 단백질은 아미노산 서열 Q13422-1, Q13422-2, Q13422-3, Q13422-4, Q13422-7, 및 Q13422-8에 의해 코딩되는 이소형을 포함한다. 이카로스 단백질은 또한 아미노산 서열 Q13422-5 및 Q13422-6에 의해 코딩되는 이소형을 포함한다.

[0160] 본원에 사용된 "아이올로스" 단백질은 IKZF3 유전자에 의해 코딩된다. 아이올로스 단백질은 또한 이카로스 패밀리 아연 핑거 3, ZNFN1A3, 아연 핑거 단백질, 서브패밀리 1A, 3, 이카로스 패밀리 아연 핑거 단백질 3, 및 AIO로 또한 공지되어 있다. 아이올로스 단백질은 아미노산 서열 Q9UKT9-1, Q9UKT9-3, Q9UKT9-4, Q9UKT9-6, Q9UKT9-7, Q9UKT9-8, Q9UKT9-9, 및 Q9UKT9-14에 의해 코딩되는 이소형을 포함한다. 아이올로스 단백질은 또한 아미노산 서열 Q9UKT9-2, Q9UKT9-5, Q9UKT9-10, Q9UKT9-11, Q9UKT9-12, 및 Q9UKT9-13, Q9UKT9-15, 및 Q9UKT9-16에 의해 코딩되는 이소형을 포함한다.

[0161] 본원에 사용된 "페가수스" 단백질은 또한 이카로스 패밀리 아연 핑거 5, ZNFN1A5, 아연 핑거 단백질, 서브패밀리 1A, 5, 및 이카로스 패밀리 아연 핑거 단백질 5로 공지되어 있다. 페가수스는 IKZF5 유전자에 의해 코딩된다.

[0162] 본원에 사용된 용어 "접촉"은 지정된 모이어티를 시험관내계 또는 생체내계에서 함께 만나게 하는 것을 나타낸다. 예를 들어, 헬리오스 단백질을 화학식 (I)의 화합물과 "접촉시키는" 것은 헬리오스 단백질을 갖는 개체 또는 환자, 예컨대 인간에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것, 뿐만 아니라 예를 들어, 헬리오스 단백질을 함유하는 세포 또는 정제된 제제를 함유하는 샘플 내로 화학식 (I)의 화합물을 도입하는 것을 포함한다.

[0163] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징후의 진행, 발생, 중증도 또는 재발을 역전, 완화, 호전, 억제 또는 둔화 또는 예방할 목적으로 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 대상체로의 활성제의 투여를 지칭한다. 대조적으로, "방지" 또는 "예방"은 질환이 발생하는 것을 예방하기 위한, 질환을 갖지 않는 대상체로의 투여를 지칭한다. "치료하다", "치료하는", 및 "치료"는 방지 또는 예방을 포괄하지 않는다.

[0164] "치료 유효량"은 세포에서 헬리오스 단백질 수준을 감소시키고/거나, 헬리오스 활성 수준을 감소시키고/거나, 헬리오스 발현 수준을 억제하는데 효과적이거나, 또는 바이러스 감염 및 증식성 장애, 예컨대 암을 치료 또는 예방하는데 효과적인, 본 발명의 화합물 단독의 양 또는 청구된 화합물의 조합의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0165] 본원에 사용된 용어 "세포"는 시험관내, 생체외, 생체내 세포를 지칭하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 생체외 세포는 유기체, 예컨대 포유동물로부터 절단된 조직 샘플의 일부일 수 있다. 일부 실시양태에서, 시험관내 세포는 세포 배양물 내의 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서, 생체내 세포는 유기체, 예컨대 포유동물 내의 살아있는 세포이다.

[0166] 용어 "환자"는 치료적 또는 예방적 치료를 받는 인간 및 다른 포유동물 대상체를 포함한다.

[0167] 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 예를 들어, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 암

을 갖는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 비-인간 동물은 모든 척추동물, 예를 들어 비-인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 비롯한 포유동물 및 비-포유동물을 포함한다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간 대상체이다.

[0168] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 담체"는 대상 화합물을 한 기관 또는 신체의 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체의 일부로 이송 또는 전달하는 데 연관되는, 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 히비클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 (예를 들어, 윤활제, 탈크 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는, 투여 방식 및 투여 형태의 특성에 따라, 제제의 다른 성분, 예컨대 즉, 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 피프제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제와 상용성이고; 환자에게 유해하지 않다는 점에서 "허용"되어야 한다.

[0169] 용어 "제약 조성물"은 적어도 1종의 추가적인 제약상 허용되는 담체와 조합하여 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 의미한다.

[0170] 유용성

[0171] 화학식 (I)의 화합물은 암의 치료에 유용하다.

[0172] 한 실시양태에서, 본 발명은 헬리오스 단백질의 활성과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 그의 입체이성질체 또는 그의 호변이성질체, 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다. 조합된 제제를 사용하여 세포에서 헬리오스 단백질 수준, 헬리오스 활성 수준 및/또는 헬리오스 발현 수준을 감소시켜 Treg 분화를 제어할 수 있다.

[0173] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 헬리오스 단백질의 활성과 연관된 임의의 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는데 유용하다. 이들은 바이러스 및 다른 감염 (예를 들어, 피부 감염, GI 감염, 요로 감염, 비노생식기 감염, 전신 감염), 및 증식성 질환 (예를 들어, 암)을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 동물, 바람직하게는 포유동물 (예를 들어, 가축, 고양이, 개, 마우스, 래트), 보다 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다. 임의의 투여 방법이 화합물 또는 제약 조성물을 환자에게 전달하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 적어도 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 경구로 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 적어도 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 비경구로 투여된다.

[0174] 화학식 (I)의 화합물은 세포에서 헬리오스 단백질 수준을 선택적으로 감소시키고/거나, 헬리오스 활성 수준을 감소시키고/거나, 헬리오스 발현 수준을 억제하여 Treg 분화를 제어할 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은, 헬리오스 단백질 수준의 감소, 헬리오스 활성 수준의 감소 및/또는 헬리오스 발현 수준의 억제를 필요로 하는 세포 또는 개체에서 억제량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여함으로써 세포에서 헬리오스 활성 수준을 선택적으로 감소시키고/거나 헬리오스 발현 수준을 억제하여 Treg 분화를 제어하는데 사용될 수 있다.

[0175] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제의 투여 전에 순차적으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제와 동시에 투여된다. 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제의 투여 후에 순차적으로 투여된다.

[0176] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 면역-종양학 작용제와 공제제화될 수 있다.

[0177] 면역-종양학 작용제는, 예를 들어, 소분자 약물, 항체 또는 다른 생물학적 분자 또는 소분자를 포함한다. 생물학적 면역-종양학 작용제의 예는 암 백신, 항체 및 시토킨을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 또 다른 측면에서, 모노클로날 항체는 인간화 항체 또는 인간 항체이다.

[0178] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 T 세포에 대한 (i) 자극 (공동-자극 포함) 수용체의 효능제 또는 (ii) 억제 (공동-억제 포함) 신호의 길항제이며, 이들 둘 다는 항원-특이적 T 세포 반응 (종종 면역 체크포인트 조절제로서 지칭됨)의 증폭을 유발한다.

[0179] 특정 자극 및 억제 분자는 이뮤노글로불린 슈퍼 패밀리를 (IgSF)의 구성원이다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합 리간드의 하나의 중요한 패밀리는 B7 패밀리아이며, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), 및 B7-H6을 포함한다. 공동-자극 또는 공동-억제

수용체에 결합하는 막-결합 리간드의 또 다른 패밀리는 동족 TNF 수용체 패밀리 구성원에 결합하는 분자의 TNF 패밀리이며, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFRR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림프독소 α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, 림프독소 α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR 을 포함한다.

- [0180] 한 측면에서, T 세포 반응은 화학식 (I)의 화합물과, (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질, 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4의 길항제 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제), 및 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H의 효능제 중 1종 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다.
- [0181] 암의 치료를 위해 화학식 (I)의 화합물과 조합될 수 있는 다른 작용제는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 효능제를 포함한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 KIR의 길항제, 예컨대 리틸루맙과 조합될 수 있다.
- [0182] 조합 요법을 위한 또 다른 작용제는 CSF-1R 길항제, 예컨대 RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) 또는 FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)을 포함한 CSF-1R 길항제 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 작용제를 포함한다.
- [0183] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 양성 공동자극 수용체를 라이게이션하는 효능작용제, 억제 수용체를 통해 신호전달을 감소시키는 차단제, 길항제, 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 1종 이상의 작용제, 종양 미세환경 내에서 별개의 면역 억제 경로를 극복하는 (예를 들어, 억제 수용체 결속 (예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단하거나, Treg를 고갈 또는 억제하거나 (예를 들어, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들어, 다클리주맙)를 사용하여 또는 생체의 항-CD25 비드 고갈에 의해), 대사 효소 예컨대 IDO를 억제하거나, 또는 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/예방하는) 작용제, 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 작용제 중 1종 이상과 함께 사용될 수 있다.
- [0184] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CTLA-4 길항제, 예컨대 길항작용 CTLA-4 항체이다. 적합한 CTLA-4 항체는, 예를 들어, 예르보이(YERVOY) (이필리무맙) 또는 트레멜리무맙을 포함한다.
- [0185] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-1 항체이다. 적합한 PD-1 항체는, 예를 들어, 오피디보(OPDIVO) (니볼루맙), 키트루다(KEYTRUDA) (팸브롤리주맙) 또는 MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493)을 포함한다. 면역-종양학 작용제는 피딜리주맙 (CT-011)을 포함할 수 있으나, PD-1 결합에 대한 그의 특이성에 의문이 제기되었다. PD-1 수용체를 표적화하는 또 다른 접근법은 AMP-224로 지칭되는, IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2(B7-DC)의 세포외 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다.
- [0186] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-L1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-L1 항체이다. 적합한 PD-L1 항체는, 예를 들어, MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), 두르발루맙 (MEDI4736), BMS-936559 (WO207/005874), 및 MSB0010718C (WO2013/79174)를 포함한다.
- [0187] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 LAG-3 길항제, 예컨대 길항작용 LAG-3 항체이다. 적합한 LAG3 항체는, 예를 들어, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273)을 포함한다.
- [0188] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD137 (4-1BB) 효능제, 예컨대 효능작용 CD137 항체이다. 적합한 CD137 항체는, 예를 들어, 우렐루맙 및 PF-05082566 (WO12/32433)을 포함한다.
- [0189] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 GITR 효능제, 예컨대 효능작용 GITR 항체이다. 적합한 GITR 항체는, 예를 들어, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) 및 MK-4166 (WO11/028683)을 포함한다.
- [0190] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 IDO 길항제이다. 적합한 IDO 길항제는, 예를 들어, INCB-024360 (WO206/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), 인독시모드, 또는 NLG-919 (WO09/73620,

W009/1156652, W011/56652, W012/142237)를 포함한다.

- [0191] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40 효능제, 예컨대 효능작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40 항체는 예를 들어, MEDI-6383 또는 MEDI-6469를 포함한다.
- [0192] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40L 길항제, 예컨대 길항작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40L 길항제는, 예를 들어, RG-7888 (W006/029879)을 포함한다.
- [0193] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 효능제, 예컨대 효능작용 CD40 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 길항제, 예컨대 길항작용 CD40 항체이다. 적합한 CD40 항체는, 예를 들어, 루카투무맙 또는 다세투주맙을 포함한다.
- [0194] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD27 효능제, 예컨대 효능작용 CD27 항체이다. 적합한 CD27 항체는 예를 들어, 바를리루맙을 포함한다.
- [0195] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 MGA271 (B7H3에 대한) (W011/109400)이다.
- [0196] 조합 요법은 이들 치료제를 순차적으로 투여하는 것, 즉 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 이들 치료제 또는 이들 치료제 중 적어도 2종을 실질적으로 동시에 투여하는 것을 포함하는 것을 의도한다. 실질적으로 동시에 투여하는 것은 예를 들어, 대상체에게 고정 비율의 각각의 치료제를 갖는 단일 투여 형태를 투여하거나, 또는 치료제 각각에 대한 단일 투여 형태를 여러 번 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제를 순차적으로 투여하는 것 또는 실질적으로 동시에 투여하는 것은, 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 적절한 경로에 의해서 수행될 수 있다. 치료제들은 동일한 경로에 의해서 또는 상이한 경로에 의해서 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 제1 치료제는 정맥 주사에 의해서 투여되는 반면, 조합의 다른 치료제는 경구 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 모든 치료제들이 경구 투여될 수 있거나 또는 모든 치료제들이 정맥 주사에 의해서 투여될 수 있다. 조합 요법은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과 추가로 조합된 상기 기재된 바와 같은 치료제의 투여를 포괄할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우, 비-약물 치료는 치료제와 비-약물 치료의 조합의 공동 작용으로부터 유익한 효과가 성취되는 한 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우, 비-약물 치료가 아마도 수 일 또는 심지어는 수 주까지 치료제의 투여로부터 일시적으로 제거되는 경우에도 유익한 효과가 여전히 성취된다.
- [0197] 화학식 (I)의 화합물로 치료될 수 있는 암의 유형은 뇌암, 피부암, 방광암, 난소암, 유방암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 혈액암, 폐암 및 골암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암 유형의 예는 신경모세포종, 장 암종 예컨대 직장 암종, 결장 암종, 가족성 선종성 폴립증 암종 및 유전성 비폴립증 결장직장암, 식도암종, 구순 암종, 후두 암종, 하인두 암종, 설 암종, 타액선 암종, 위 암종, 선암종, 수질성 갑상선 암종, 유두상 갑상선 암종, 신암종, 신장 실질 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 자궁 자궁체부 암종, 자궁내막 암종, 용모막 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 고환 암종, 유방 암종, 비뇨기 암종, 흑색종, 뇌 종양 예컨대 교모세포종, 성상세포종, 수막종, 수모세포종 및 말초 신경외배엽 종양, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 성인 T-세포 백혈병 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 간세포성 암종, 담낭 암종, 기관지 암종, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 다발성 골수종, 기저세포암종, 기형종, 망막모세포종, 맥락막 흑색종, 정상피종, 횡문근육종, 두개인두종, 골육종, 연골육종, 근육종, 지방육종, 섬유육종, 유잉 육종 및 형질세포종을 포함한다.
- [0198] 1종 이상의 추가의 제약 작용제 또는 치료 방법, 예컨대 예를 들어 항바이러스제, 화학요법제 또는 다른 항암제, 면역 증강제, 면역억제제, 방사선, 항종양 및 항바이러스 백신, 시토카인 요법 (예를 들어, IL2 및 GM-CSF), 및/또는 티로신 키나제 억제제가 임의로 헬리오스 단백질 연관 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위해 화학식 (I)의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 작용제는 단일 투여 형태로 본 발명의 화합물과 조합될 수 있거나 또는 작용제는 개별 투여 형태로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0199] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는 예를 들어, 알킬화제 (비제한적으로 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아진 포함), 예컨대 우라실 머스타드, 클로르메틴, 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN)®), 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포스포아민, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 데카르바진, 및 테모졸로미드를 포함한다.
- [0200] 흑색종의 치료에서, 화학식 (I)의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 작용제는 하기를 포함한다: 다카르바진

(DTIC) (임의로 다른 화학요법 약물 예컨대 카르무스틴 (BCNU) 및 시스플라틴과 함께); DTIC, BCNU, 시스플라틴 및 타목시펜으로 이루어진 "다트머스 요법"; 시스플라틴, 빈블라스틴, 및 DTIC, 테모졸로미드 또는 예르보이 (YERVOY)TM의 조합. 화학식 (I)의 화합물은 또한 흑색종의 치료에서 시토카인 예컨대 인터페론 알파, 인터류킨 2, 및 종양 괴사 인자 (TNF)를 포함한 면역요법 약물과 조합될 수 있다.

[0201] 화학식 (I)의 화합물은 또한 흑색종의 치료 시에 백신 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 항흑색종 백신은 일부 경우에는 바이러스에 의해서 유발되는 질환, 예컨대 소아마비, 홍역 및 볼거리를 예방하기 위해서 사용되는 항바이러스 백신과 유사하다. 항원으로 지칭되는 약화시킨 흑색종 세포 또는 흑색종 세포의 일부를 환자에게 주입하여 신체의 면역 시스템을 자극하여 흑색종 세포를 파괴할 수 있다.

[0202] 팔 또는 다리에 국한된 흑색종은 또한 고체온 격리 사지 관류 기술을 사용하여, 화학식 (I)의 1종 이상의 화합물을 포함한 작용제의 조합으로 치료될 수 있다. 이러한 치료 프로토콜은 연관된 사지의 순환을 신체의 나머지 부분으로부터 일시적으로 분리하고, 고용량의 화학요법제를 사지에 동맥 주입하여, 그렇지 않으면 중증 부작용을 야기할 수 있었을 고용량에 내부 기관을 노출시키지 않으면서 고용량을 종양 영역에 제공한다. 통상적으로 유체는 38.9℃ 내지 40℃로 가온된다. 멜팔란은 이러한 화학요법 절차에서 가장 자주 사용되는 약물이다. 이것은 종양 괴사 인자 (TNF)라 지칭되는 또 다른 작용제와 함께 제공될 수 있다.

[0203] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어, 항대사물 (비제한적으로, 폴산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나제 억제제 포함), 예컨대 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 시타라빈, 6-메르캅토피리딘, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴 및 겐시타빈을 포함한다.

[0204] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어, 특정 천연 생성물 및 그의 유도체 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인 및 에피도필로톡신), 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, ara-C, 파클리탁셀 (탁솔(Taxol)), 미트라마이신, 데옥시코-포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론 (특히 IFN-α), 에토포시드, 및 테니포시드를 추가로 포함한다.

[0205] 다른 세포독성제는 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀 및 드롤록사핀을 포함한다.

[0206] 세포독성제, 예컨대 에피도필로톡신; 항신생물성 효소; 토포이소머라제 억제제; 프로카르바진; 미토산트론; 백금 배위 착물, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 생물학적 반응 개질제; 성장 억제제; 항호르몬 치료제; 류코보린; 테가푸르 및 조절 성장 인자가 또한 적합하다.

[0207] 다른 항암제(들)는 항체 치료제, 예컨대 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)[®]), 공동자극 분자, 예컨대 CTLA-4, 4-1BB 및 PD-1에 대한 항체, 또는 시토카인 (IL-10 또는 TGF-β)에 대한 항체를 포함한다.

[0208] 다른 항암제는 또한 면역 세포 이동을 차단하는 것, 예컨대 CCR2 및 CCR4를 비롯한 케모카인 수용체에 대한 길항제를 포함한다.

[0209] 다른 항암제는 또한 면역계를 증강시키는 것, 예컨대 아주반트 또는 입양 T 세포 전달을 포함한다.

[0210] 항암 백신은 수지상 세포, 합성 펩티드, DNA 백신 및 재조합 바이러스를 포함한다.

[0211] 본 발명의 제약 조성물은 적어도 1종의 신호 전달 억제제 (STI)를 임의로 포함할 수 있다. "신호 전달 억제제"는 암 세포의 정상 기능에서의 신호 경로에서 하나 이상의 필수적인 단계를 선택적으로 억제함으로써, 아폽토시스로 이르게 하는 작용제이다. 적합한 STI는 (i) bcr/abl 키나제 억제제, 예컨대 예를 들어 STI 571 (글리벡(GLEEVEC)[®]); (ii) 표피 성장 인자 (EGF) 수용체 억제제, 예컨대 예를 들어 키나제 억제제 (이레사(IRESSA)[®], SSI-774) 및 항체 (임클론(Imclone): C225 [Goldstein et al., Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)], 및 아브게닉스(Abgenix): ABX-EGF); (iii) her-2/neu 수용체 억제제, 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 (FTI), 예컨대 예를 들어 L-744,832(Kohl et al., Nat. Med., 1(8):792-797 (1995)); (iv) Akt 패밀리 키나제 또는 Akt 경로의 억제제, 예컨대 예를 들어 라파마이신 (예를 들어, 문헌 [Sekulic et al., Cancer Res., 60:3504-3513 (200)] 참조); (v) 세포 주기 키나제 억제제, 예컨대 예를 들어 플라보피리돌 및 UCN-01 (예를 들어, 문헌 [Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003)] 참조); 및 (vi) 포스포티딜 이노시톨 키나제 억제제, 예컨대 예를 들어 LY294002 (예를 들어, 문헌 [Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994)] 참조)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 적어도 1종의 STI 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 개별 제약 조성물에 존재할 수 있다. 본 발명의 구체적 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI는 환자에게 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 다시

말해서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 먼저 투여될 수 있거나, 또는 적어도 1종의 STI가 먼저 투여될 수 있거나, 또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI가 동시에 투여될 수 있다. 추가적으로, 화학식 (I)의 1종 초과 화합물 및/또는 STI가 사용되는 경우에, 화합물들은 임의의 순서로 투여될 수 있다.

[0212] 본 발명은 제약상 허용되는 담체 중에 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물, 임의로 적어도 1종의 화학요법 약물, 및 임의로 적어도 1종의 항바이러스제를 포함하는, 환자에서 만성 바이러스 감염을 치료하기 위한 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0213] 또한, 유효량의 상기 제약 조성물을 투여함으로써 환자에서 만성적인 바이러스 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0214] 본 발명의 구체적 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 화학요법제는 환자에게 공동으로 또는 순차적으로 투여된다. 다시 말해서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 먼저 투여될 수 있거나, 적어도 1종의 화학요법제가 먼저 투여될 수 있거나, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI가 동시에 투여될 수 있다. 추가적으로, 화학식 (I)의 1종 초과 화합물 및/또는 화학요법제가 사용되는 경우에, 화합물들은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 유사하게, 임의의 항바이러스제 또는 STI는 또한 화학식 (I)의 화합물의 투여와 비교하여 임의의 시점에 투여될 수 있다.

[0215] 본 발명의 조합 치료를 사용하여 치료될 수 있는 만성적인 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스 (HCV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), 시토크로메갈로바이러스 (CMV), 단순 포진 바이러스 (HSV), 엡스타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스 (EBV), 수두 대상포진 바이러스, 콕사키 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0216] 화학식 (I)의 화합물과 조합하여 사용하기 위해 고려되는 적합한 항바이러스제는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 및 다른 항바이러스 약물을 포함할 수 있다.

[0217] 적합한 NRTI의 예는 지도부딘 (AZT); 디다노신 (ddI); 잘시타빈 (ddC); 스타부딘 (d4T); 라미부딘 (3TC); 아바카비르 (1592U89); 아데포비르 디피복실 [비스(POM)-PMEA]; 로부카비르 (BMS-180194); BCH-I0652; 엠트리시타빈 [(-)-FTC]; 베타-L-FD4 (베타-L-D4C로 또한 지칭되고, 베타-L-2',3'-디클레옥시-5-플루오로-시티덴으로 명명됨); DAPD, ((-)-베타-D-2,6-디아미노-퓨린 디옥솔란); 및 아이오데노신 (FddA)을 포함한다. 전형적인 적합한 NNRTI는 네비라핀 (BI-RG-587); 델라비라딘 (BHAP, U-90152); 에파비렌즈 (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(에톡시-메틸)-5-(1-메틸에틸)-6-(페닐메틸)-(2,4(1H,3H)-피리미딘디온); 및 (+)-칼라놀리드 A (NSC-675451) 및 B를 포함한다. 전형적인 적합한 프로테아제 억제제는 사퀴나비르 (Ro 31-8959); 리토나비르 (ABT-538); 인디나비르 (MK-639); 넬프나비르 (AG-1343); 암프레나비르 (141W94); 라시나비르 (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; 및 AG-1549를 포함한다. 다른 항바이러스제는 히드록시우레아, 리바비린, IL-2, IL-12, 펜타푸시드 및 이쑤 프로젝트 넘버(Yisum Project No.) 11607이 포함된다.

[0218] 조합 요법은 이들 치료제를 순차적으로 투여하는 것, 즉 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 이들 치료제 또는 이들 치료제 중 적어도 2종을 실질적으로 동시에 투여하는 것을 포함하는 것을 의도한다. 실질적으로 동시에 투여하는 것은 예를 들어, 대상체에게 고정 비율의 각각의 치료제를 갖는 단일 투여 형태를 투여하거나, 또는 치료제 각각에 대한 단일 투여 형태를 여러 번 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제를 순차적으로 투여하는 것 또는 실질적으로 동시에 투여하는 것은, 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 적절한 경로에 의해서 수행될 수 있다. 치료제들은 동일한 경로에 의해서 또는 상이한 경로에 의해서 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 제1 치료제는 정맥 주사에 의해서 투여되는 반면, 조합의 다른 치료제는 경구 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 모든 치료제들이 경구 투여될 수 있거나 또는 모든 치료제들이 정맥 주사에 의해서 투여될 수 있다. 조합 요법은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과 추가로 조합된 상기 기재된 바와 같은 치료제의 투여를 포괄할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우, 비-약물 치료는 치료제와 비-약물 치료의 조합의 공동 작용으로부터 유익한 효과가 성취되는 한 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우, 비-약물 치료가 아마도 수 일 또는 심지어는 수 주까지 치료제의 투여로부터 일시적으로 제거되는 경우에도 유익한 효과가 여전히 성취된다.

[0219] 제약 조성물

[0220] 본 발명은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 (첨가제) 및/또는 희석제, 및 임의로 상기 기재된 1종 이상의 추가

의 치료제와 함께 제제화된, 치료 유효량의 화학식 (I)의 1종 이상의 화합물을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 또한 제공한다.

[0221] 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합한 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 유효한 용량으로 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 화합물 및 조성물은 임의의 적합한 수단, 예를 들어 경구로, 예컨대 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 시한성 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액 (나노현탁액, 마이크로현탁액, 분무-건조 분산액 포함), 시럽 및 에멀전에 의해; 설하로; 협측으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가 가능한 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액으로서); 비강으로, 예컨대 비강 막으로의 투여, 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고 형태로; 또는 직장으로, 예컨대 좌제 형태로 본원에 기재된 임의의 용도를 위해 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로는 선택된 투여 경로 및 표준 제약 절차를 기반으로 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0222] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액 또는 액체의 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0223] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되는 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물을 제조하는 것에 대한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맞추어준 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 향산화제 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0224] 정제는, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가로, 정제는 비코팅되거나, 또는 불쾌한 맛의 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 또는 위장관에서 활성 성분의 붕해 및 흡수를 지연시켜 이에 의해 활성 성분의 효과를 더 장기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0225] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 염을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대 예를 들어, 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0226] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0227] 수성 현탁액은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는, 예를 들어 현탁화제, 예컨대 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 예를 들어, 자연-발생 포스포티드, 예를 들어, 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산과의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 알콜 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜과의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드와의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트; 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드와의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄

모노올레에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대 예를 들어, 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 적어도 1종의 감미제, 예컨대 비제한적으로 예를 들어 수크로스, 사카린 및 아스파르탐을 함유할 수 있다.

[0228] 유성 현탁액은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 식물성 오일, 예컨대 예를 들어, 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일 중에; 또는 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어, 액체 파라핀 중에 현탁화시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대 예를 들어, 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알콜을 포함할 수 있다. 맛우수한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기 이미 기재된 적어도 1종의 감미제 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은 적어도 1종의 보존제, 예컨대 비제한적으로 예를 들어, 항산화제, 예컨대 예를 들어, 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 추가로 함유할 수 있다.

[0229] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제 및 현탁화제는 상기 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는, 예를 들어 항산화제, 예를 들어 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가로, 분산성 분말 및 과립은 또한, 적어도 1종의 부형제, 예컨대 비제한적으로 예를 들어, 감미제; 향미제; 및 착색제를 함유할 수 있다.

[0230] 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염의 에멀전은, 예를 들어 수중 유 에멀전으로서 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은 비제한적으로 예를 들어, 식물성 오일, 예컨대 예를 들어, 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어, 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있다. 상이 단지 유화제만을 포함할 수 있는 경우에, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 대두 레시틴; 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드와의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 동시에, 유화제(들)는 안정화제(들)와 함께 또는 이들 없이 소위 유화 왁스를 형성하고, 왁스는 오일 및 지방과 함께 소위 유화 연고 베이스를 형성하며, 이는 크림 제제의 유성 분산 상을 형성한다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제, 보존제 및/또는 항산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스펠(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 포함하거나, 또는 왁스 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

[0231] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 또한 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 임의의 제약상 허용되는 적합한 주사가능한 형태를 통해 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대 예를 들어, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀전; 및 수성 또는 유성 현탁액을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0232] 비경구 투여용 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여용 제제에서의 사용을 위해 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라카칸트 겔 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 보조제 및 투여 방식은 제약 기술분야에 널리 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 비롯한 적합한 담체, 또는 시클로텍스트린 (즉, 캡티솔(Captisol)), 공용매 가용화 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화 (즉, 트윈 80)와 함께 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0233] 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는, 특히 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다.

본원의 목적을 위해, 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있으며, 이는 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0234] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀전은, 예를 들어 1) 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대 예를 들어, 대두 오일과 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 (I) 함유 오일 상을 물과 글리세롤의 혼합물과 합하고; 3) 조합물을 가공하여 마이크로에멀전을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0235] 멸균 수성 또는 유성 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 현탁액은 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 예를 들어, 1,3-부탄 디올과 함께 제조될 수 있고; 멸균 유성 현탁액은 멸균 비-독성의 허용되는 용매 또는 현탁 매질, 예컨대 예를 들어, 멸균 고정 오일, 예를 들어, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대 예를 들어, 올레산과 함께 제조될 수 있다.

[0236] 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해 범위 내에서 다수의 인자에 따라 제제화된다. 이들은 제제화될 활성제의 유형 및 특성; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상; 조성물의 의도되는 투여 경로; 및 표적화되는 치료 적응증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제 이외에 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 성분은 다양한 이유, 예를 들어 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 그의 선택과 연관된 인자의 설명은 다양한 용이하게 입수가능한 문헌, 예를 들어, 문헌 [Allen, L. V. Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press]에서 찾을 수 있다.

[0237] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환제, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈, 폴리옥틸화 피마자 오일, 예컨대 크레모포르(CREMOPHOR) 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체성 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 시클로덱스트린, 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-시클로덱스트린, 또는 화학적으로 개질된 유도체, 예컨대 히드록시알킬시클로덱스트린, 예컨대 2- 및 3-히드록시프로필-시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 또한 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는데 유리하게 사용될 수 있다.

[0238] 본 발명의 제약 활성 화합물을 제약학의 통상적인 방법에 따라 가공하여 인간 및 다른 포유동물을 비롯한 환자에게 투여하기 위한 의약제를 제조할 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖도록 제조된다. 이러한 조성물은 또한 습윤제, 감미제, 향미제 및 피프제와 같은 아주반트를 포함할 수 있다.

[0239] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 지시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있는 바와 같은 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.

[0240] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물로 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 대상체의 연령, 체중, 성별, 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용된 특정한 화합물을 비롯한 다양한 인자에 따라 좌우된다. 따라서, 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있으나, 표준 방법을 사용하여 상용적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량의 주기를 포함한다.

- [0241] 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염, 및 임의로, 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클로부터 선택된 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함한다.
- [0242] 본 발명은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 함유하는 1개 이상의 용기를 포함하는, 예를 들어 헬리오스 단백질-연관 질환 또는 장애, 및 본원에 언급된 다른 질환의 치료 또는 예방에 유용한 제약 키트를 또한 포함한다. 이러한 키트는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 자명할 바와 같이, 바람직한 경우 1종 이상의 다양한 통상적인 제약 키트 성분, 예컨대 예를 들어 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 갖는 용기, 추가의 용기를 추가로 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양, 투여를 위한 지침, 및/또는 성분 혼합을 위한 안내를 기재한, 삽입지 또는 라벨로서의 지침이 또한 키트에 포함될 수 있다.
- [0243] 본 발명의 화합물의 투여 요법은 물론 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 특성 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료의 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라서 다를 것이다.
- [0244] 일반적인 지침으로서, 제시된 효과를 위해서 사용되는 경우, 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은 약 0.001 내지 약 5000 mg/일, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 1000 mg/일, 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 250 mg/일 일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 일정한 속도의 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분 범위일 것이다. 화학식 (I)의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량이 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.
- [0245] 화합물은 전형적으로 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르 및 시럽에 대해 적합하게 선택되고 통상적인 제약 실시와 일치하는 적합한 제약 회석제, 부형제 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와 혼합되어 투여된다.
- [0246] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 mg 내지 약 200 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 제약 조성물에서, 활성 성분은 보통 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1 내지 95 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0247] 경구 투여를 위한 전형적인 캡슐은 화학식 (I)의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg), 락토스 (75 mg) 및 스테아르산마그네슘 (15 mg)을 함유한다. 혼합물을 60 메쉬 체를 통해 통과시키고, No. 1 젤라틴 캡슐 내에 포장한다.
- [0248] 전형적인 주사가능한 제제는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 (250 mg)을 바이알 내에 무균 상태로 넣고, 무균 상태로 동결-건조시키고, 밀봉함으로써 제조한다. 사용을 위해, 바이알의 내용물을 생리 염수 2 mL과 혼합하여 주사가능한 제제를 제조한다.
- [0249] 본 발명은 활성 성분으로서 치료 유효량의 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 단독으로 또는 제약 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 그의 범주 내에 포함한다. 임의로, 화학식 (I)의 화합물은 단독으로, 화학식 (I)의 다른 화합물과 조합하여, 또는 1종 이상의 다른 치료제(들), 예를 들어 항암제 또는 다른 제약 활성 물질과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0250] 선택된 투여 경로와 상관없이, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화학식 (I)의 화합물, 및/또는 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 제약상 허용되는 투여 형태로 제제화된다.
- [0251] 본 발명의 제약 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이 아니면서, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식을 위해서 목적하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 변경될 수 있다.
- [0252] 선택된 투여량 수준은 사용된 화학식 (I)의 특정한 화합물 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용될 특정한 화합물의 배출 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 지속기간, 사용된 특정한 화합물과 조합되어 사용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 의료 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0253] 관련 기술 분야의 숙련된 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 화학식 (I)의 화합물의 용량을 목적하는 치료 효과를

달성하기 위해 요구되는 것보다 더 낮은 수준에서 시작하여, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 서서히 증가시킬 수 있다.

[0254] 일반적으로, 화학식 (I)의 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하는데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 의존할 것이다. 일반적으로, 환자에 대한 화학식 (I)의 화합물의 경구, 정맥내, 뇌실내 및 피하 용량은 1일 당 체중 킬로그램당 약 0.01 내지 약 50 mg 범위일 것이다.

[0255] 바람직한 경우, 활성 화합물의 유효 1일 용량은, 임의로 단위 투여 형태로 1일에 걸쳐 적절한 간격으로 개별적으로 투여되는 2, 3, 4, 5, 6 또는 초과하의 하위-용량으로서 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 측면에서, 투여량은 1일 1회 투여이다.

[0256] 화학식 (I)의 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 화합물을 제약 제제 (조성물)로서 투여하는 것이 바람직하다.

[0257] 상기 다른 치료제는, 화학식 (I)의 화합물과 조합되어 사용되는 경우에, 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk Reference (PDR)]에 지시된 양으로 또는 달리 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 양으로 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물의 투여 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 투여될 수 있다.

[0258] 제조 방법

[0259] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있는 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은, 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하고 있는 바와 같이 합성 방법에 대한 변형과 함께, 하기에 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0260] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용된 시약 및 물질에 적절한 용매 중에서 수행되며, 변형이 실시되기에 적합하다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 기재에서, 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차를 비롯한 모든 제안된 반응 조건이 해당 반응을 위한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되어야 한다는 것이 이해되어야 한다. 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자는, 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기가 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것을 이해한다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 이에 따라 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 목적하는 본 발명의 화합물을 수득하기 위해, 합성 단계의 순서를 변경하거나 또는 또 다른 것에 비해 하나의 특정한 공정 반응식을 선택하기 위한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항이, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임을 인지할 것이다. 숙련된 진료의를 위한 다수의 대안을 기재하는 권위있는 설명은 문헌 [Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley and Sons, 207)]이다.

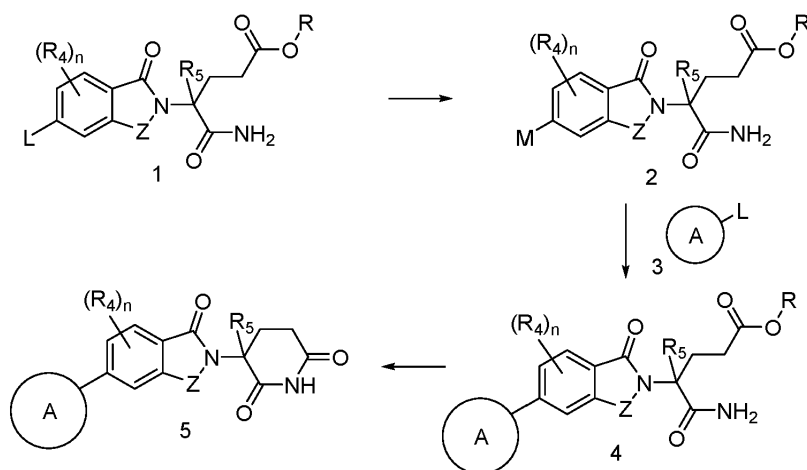
[0261] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식에 도시된 방법을 참조하여 제조할 수 있다. 여기에 제시된 바와 같이 최종 생성물은 화학식 (I)과 동일한 구조 화학식을 갖는 화합물이다. 화학식 (I)의 임의의 화합물이 적절한 치환을 갖는 시약의 적합한 선택에 의해 반응식에 의해 제조될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 용매, 온도, 압력 및 다른 반응 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해서 쉽게 선택될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해서 용이하게 제조된다. 화합물의 성분은 본원에서 또는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같다.

[0262] 본 발명에 기재된 화합물로의 일반적 경로는 반응식 1-9에 예시되며, 여기서 R_4 , R_5 , R_6 , Z, 및 A 치환기는 본문에서 사전에 정의되거나 또는 목적하는 최종 치환기로 전환될 수 있는 관능기이다. 치환기 L은 이탈기, 예컨대 할라이드 (바람직하게는 I, Br 또는 Cl) 또는 술포네이트이다. 치환기 M은 적합한 커플링 파트너, 예컨대 보론산, 보론산 에스테르 또는 스타난이다. 치환기 R은 카르복실산 보호기, 예컨대 tert-부틸, 메틸, 에틸 또는 벤질이다. 반응식 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물의 제조를 위한 일반적 절차는 적합하게 치환된 헤테로사이클 1로 출발하는 것을 포함한다. 1의 이탈기 L을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 조건 또는 본원에 기재된 방법을 사용하여 적합한 커플링 파트너 M으로 전환시켜 중간체 2를 수득할 수 있다. M이

보론산 또는 보로네이트 에스테르인 경우에, 2를 적합한 염기 (예를 들어 탄산세슘, 인산칼륨 또는 중탄산나트륨)의 존재 하에 적합한 팔라듐 촉매 (예를 들어 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 또는 [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II))를 사용하는 스즈키-미야우라 (Suzuki-Miyaura) 커플링 반응에서 적합하게 치환된 헤테로사이클 3과 조합하여 4를 제공할 수 있다. M이 스타난인 경우에, 2를 적합한 촉매 시스템 (예를 들어 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 또는 비스(트리페닐포스핀) 디클로로팔라듐(II)/CuI)을 사용하는 스틸(Stille) 커플링 반응에서 적합하게 치환된 헤테로사이클 3과 조합하여 4를 제공할 수 있다. R=tert-부틸인 경우에, 중간체 4를 양성자성 산 예컨대 벤젠술폰산으로의 처리를 통해 5로 전환할 수 있다. 일부 경우에, 산 보호기 R의 선택에 따라, 4를 염기 (예를 들어 K_2CO_3 , K_3PO_4 , 또는 LiHMDS)로의 처리에 의해 5로 전환할 수 있다. 일부 경우에, 중간체 4는 5를 제조하는데 사용되는 스즈키-미야우라 커플링 또는 스틸 커플링 조건 하에 5로 자발적으로 고리화할 수 있다.

[0263]

반응식 1

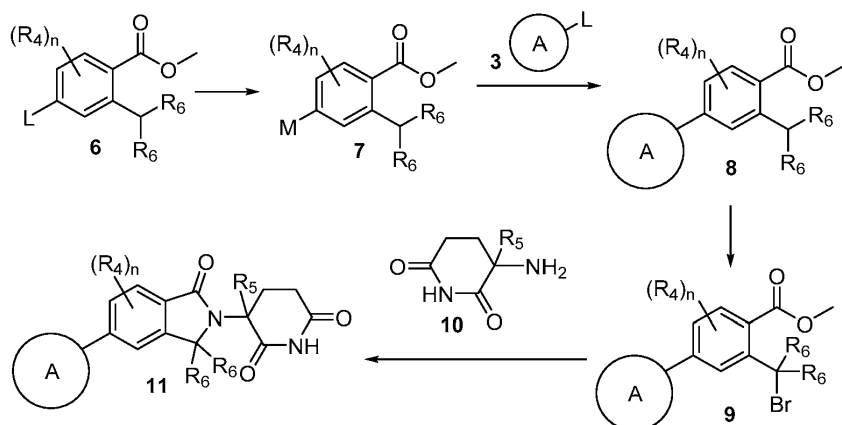


[0264]

[0265]

일부 경우에, 헤테로사이클 A를 합성 순서에서 보다 먼저 커플링시키는 것이 유리할 수 있다. 이러한 경우에, 6의 이탈기 L을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 조건 또는 본원에 기재된 방법을 사용하여 적합한 커플링 파트너 M으로 전환시켜 중간체 7을 수득할 수 있다. M이 보론산 또는 보로네이트 에스테르인 경우에, 7을 적합한 염기 (예를 들어 탄산세슘, 인산칼륨 또는 중탄산나트륨)의 존재 하에 적합한 팔라듐 촉매 (예를 들어 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 또는 [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II))를 사용하는 스즈키-미야우라 커플링 반응에서 적합하게 치환된 헤테로사이클 3과 조합하여 8을 수득할 수 있다. M이 스타난인 경우에, 7을 적합한 촉매 시스템 (예를 들어 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 또는 비스(트리페닐포스핀)디클로로팔라듐(II)/CuI)을 사용하는 스틸 커플링 반응에서 적합하게 치환된 헤테로사이클 3과 조합하여 8을 수득할 수 있다. 벤질 위치는 라디칼 개시제, 예컨대 AIBN, 벤조일 퍼옥사이드 또는 광의 존재 하에 NBS의 작용을 통해 브로민화되어 브로마이드 9를 제공할 수 있다. 브로마이드 9를 염기 (예를 들어 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 3-아미노피페리딘-2,6-디온 (10)과 축합시켜 11을 수득할 수 있다.

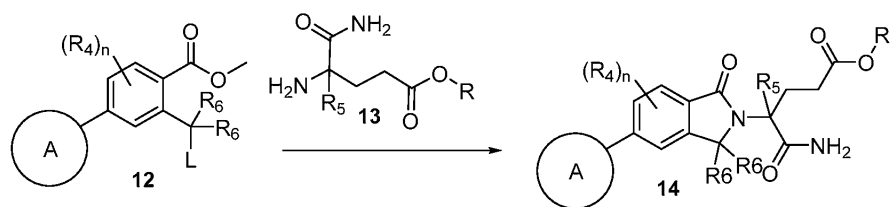
[0266] 반응식 2



[0267]

[0268] 대안적으로, 브로마이드 9 (반응식 2) 또는 화합물 12 (여기서 L은 이탈기 예컨대 할라이드 또는 술포네이트임, 반응식 3)를 염기 (예를 들어 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 13 (여기서 R은 카르복실산 보호기 예컨대 tert-부틸, 메틸, 에틸 또는 벤질임)과 축합시켜 반응식 3에 제시된 바와 같은 중간체 14를 수득할 수 있다.

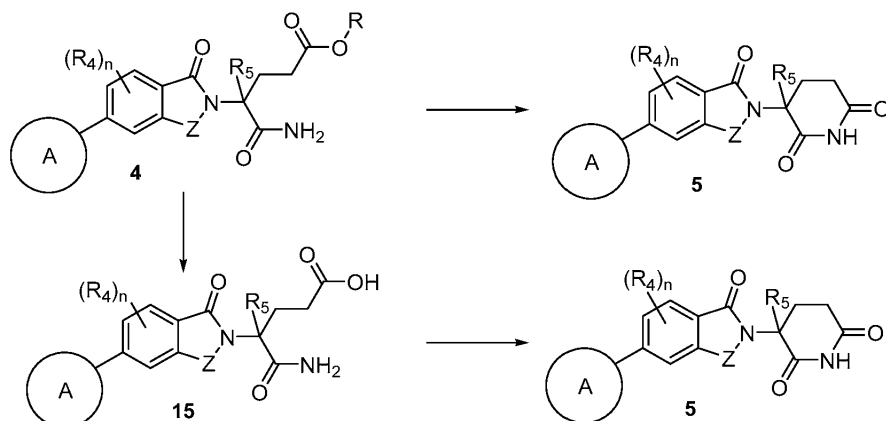
[0269] 반응식 3



[0270]

[0271] 중간체 4에서의 산 보호기 R의 구체적 선택에 따라, 이를 화합물 5로 전환시키기 위해 상이한 조건이 요구될 수 있다 (반응식 4). 예를 들어 R = 메틸, 에틸 또는 벤질인 경우에, 적합한 용매 (예를 들어 테트라히드로푸란) 중에서 적합한 염기 (예를 들어 LiHMDS)를 사용하는 4의 염기-유도된 고리화가 4에서 5로의 직접 전환에 바람직할 수 있다. R=tert-부틸인 경우에, 적합한 용매 (예를 들어 아세트니트릴) 중에서 적합한 산 (예를 들어 벤젠술포산)을 사용하는 4의 산-유도된 고리화가 4에서 5로의 직접 전환에 바람직할 수 있다. 일부 경우에, 먼저 특정 산 보호기 R에 적절한 조건을 사용하여 유리 카르복실산 15를 유리시키는 2단계 절차를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 방법은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어 R=tert-부틸인 경우에, 적합한 산 (예를 들어 트리플루오로아세트산 또는 염산)을 사용하는 산 가수분해가 바람직할 수 있다. R=메틸, 에틸 또는 벤질인 경우에, 적합한 염기 (예를 들어 LiOH)를 사용하는 염기성 가수분해가 바람직할 수 있다. R=벤질인 다른 경우에, 팔라듐-촉매된 가수소분해의 작용에 의해 탈보호하는 것이 유리할 수 있다. 일단 유리되면, 15의 카르복실산을 티오닐 클로라이드/디메틸포름아미드 또는 카르보닐디이미다졸/디메틸아미노피리딘의 작용에 의해 펜던트 1급 아마이드에 의한 분자내 공격에 대해 활성화시켜 5를 수득할 수 있다.

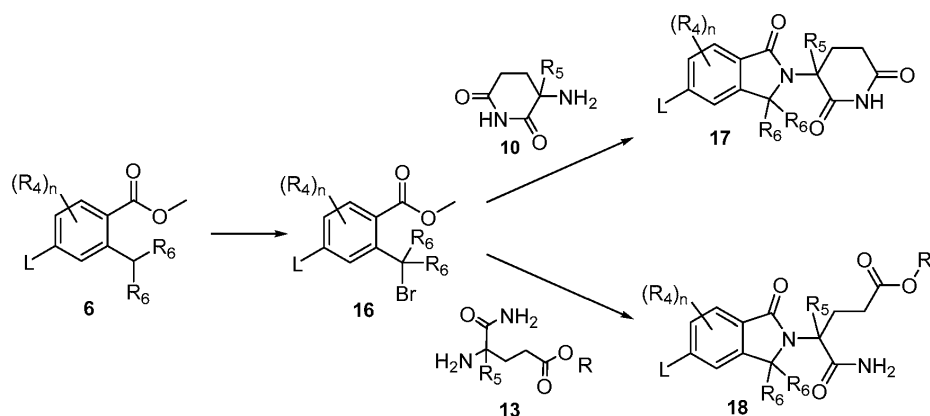
[0272] 반응식 4



[0273]

[0274] 반응식 1에 제시된 바와 같이, 적합한 이탈기 L로 치환된 헤테로사이클 (예컨대 화합물 1)은 화학식 (I) 화합물의 합성에 유용한 중간체이다. 일부 경우에, 이들은 반응식 5에 개략된 바와 같이 제조될 수 있으며, 여기서 L은 이탈기, 예컨대 할라이드이다. 개시를 위해, 중간체 6의 벤질 위치는 라디칼 개시제, 예컨대 AIBN, 벤조일 퍼옥시드 또는 광의 존재 하에 NBS의 작용을 통해 브로민화되어 브로마이드 16을 제공할 수 있다. 브로마이드 16을 염기 (예를 들어 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 3-아미노피페리딘-2,6-디온 (10)과 축합시켜 17을 수득할 수 있다. 대안적으로, 브로마이드 16을 염기 (예를 들어 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 13과 축합시켜 18을 수득할 수 있다.

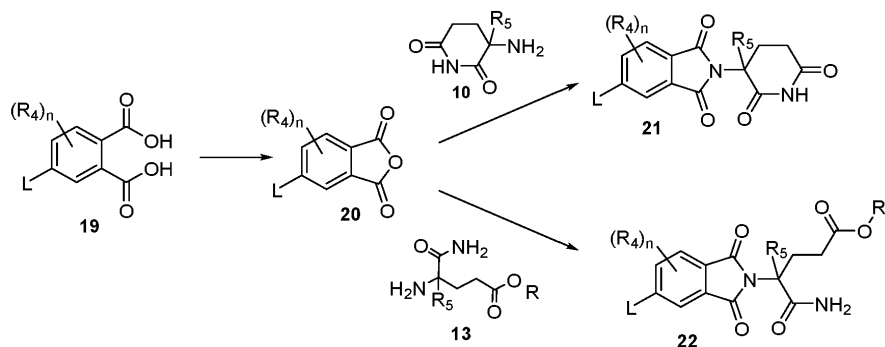
[0275] 반응식 5



[0276]

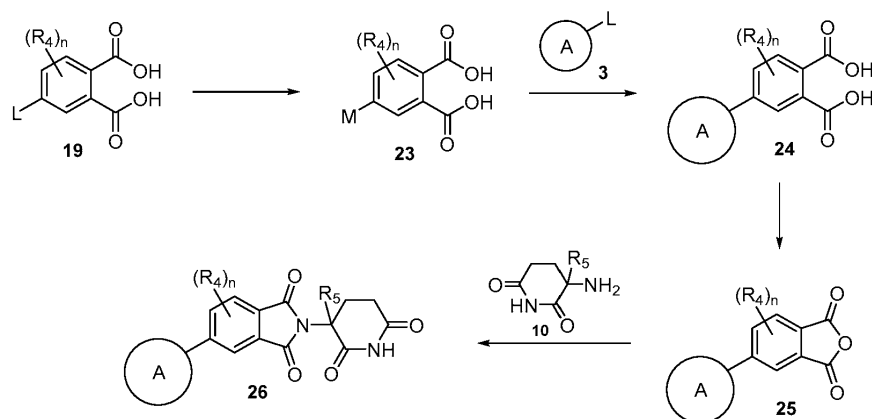
[0277] 적합한 이탈기 L로 치환된 헤테로사이클을 제공하는 대안적 순서는 반응식 6에 요약된다. 개시를 위해, 19의 탈수를 아세트산 무수물의 작용에 의해 달성하여 무수물 20을 수득할 수 있다. 일부 경우에, 이 방법은 피리딘의 첨가에 의해 용이해질 수 있다. 무수물 20을 아세트산 및 아세트산칼륨의 조합을 사용하여 3-아미노피페리딘-2,6-디온 (10)과 축합시켜 21을 수득할 수 있다. 대안적으로, 무수물 20을 아세트산 및 아세트산칼륨의 조합을 사용하여 13과 축합시켜 22를 수득할 수 있다.

반응식 6



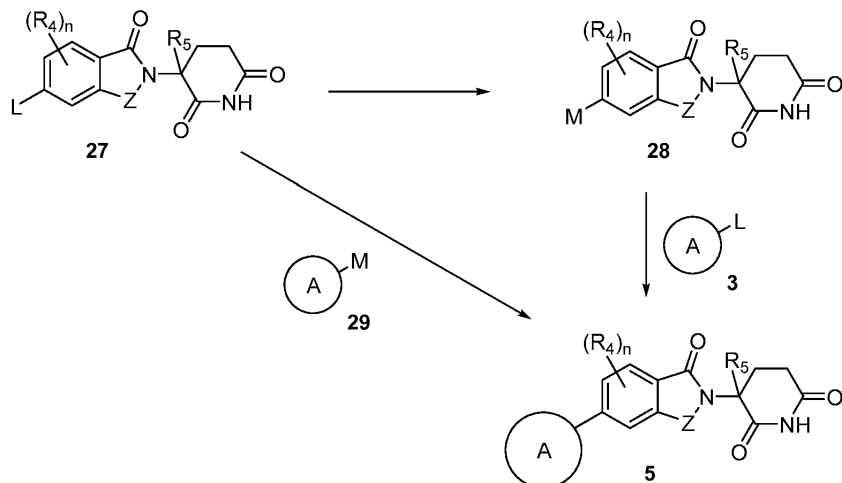
일부 경우에, 헤테로사이클 A를 합성 순서에서 보다 먼저 커플링시키는 것이 유리할 수 있다. 이러한 경우에, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 조건 또는 본원에 기재된 방법을 사용하여 19의 이탈기 L을 적합한 커플링 파트너 M으로 전환시켜 중간체 23을 수득할 수 있다. M이 보론산 또는 보로네이트 에스테르인 경우에, 23을 적합한 염기 (예를 들어 탄산세슘, 인산칼륨 또는 중탄산나트륨)의 존재 하에 적합한 팔라듐 촉매 (예를 들어 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 또는 [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II))를 사용하는 스즈키-미야우라 커플링 반응에서 적합하게 치환된 헤테로사이클 3과 조합하여 24를 수득할 수 있다. M이 스타난인 경우에, 23을 적합한 촉매 시스템 (예를 들어 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 또는 비스(트리페닐포스핀)디클로로팔라듐(II)/CuI)을 사용하는 스틸 커플링 반응에서 적합하게 치환된 헤테로사이클 3과 조합하여 24를 제공할 수 있다. 24의 탈수는 아세트산 무수물의 작용에 의해 달성되어 무수물 25를 제공할 수 있다. 일부 경우에, 이 방법은 피리딘의 첨가에 의해 용이해질 수 있다. 무수물 25를 반응식 7에 제시된 바와 같이 아세트산 및 아세트산칼륨의 조합을 사용하여 3-아미노피페리딘-2,6-디온 (10)과 축합시켜 26을 수득할 수 있다.

반응식 7



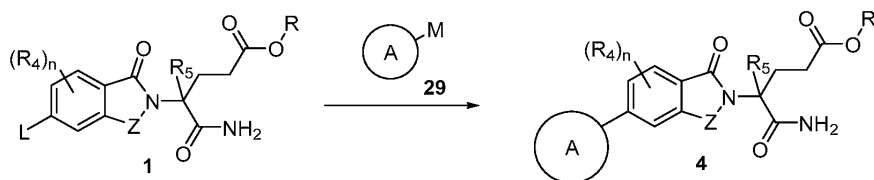
상기 반응식에 요약된 바와 같이, 27의 이탈기 L을 28의 적합한 커플링 파트너 M (예컨대 보론산, 보론산 에스테르 또는 스타난)으로 전환시키는 것이 종종 편리하고 유리하다. 이는 다시 치환된 헤테로사이클 3에 커플링되어 5를 제공할 수 있다. 일부 경우에, 27을 치환된 헤테로사이클 29에 커플링시켜 5를 직접 제공하도록 커플링 파트너를 역전시키는 것이 바람직할 수 있다. 29의 커플링 파트너 M이 보론산 또는 보론산 에스테르인 경우에, 구리-보조 스즈키-미야우라가 바람직할 수 있다 (문헌 [Crowley, et al. Tetrahedron Letters, 2011, 5055] 참조). 이는 반응식 8에 요약되어 있다. 유사하게, 중간체 1 (반응식 9)을 헤테로사이클 29에 커플링시켜 중간체 4를 직접 수득할 수 있다. 상기 기재된 방법에 의한 추가의 정교화는 추가의 화학식 (I) 화합물을 생성할 수 있다.

[0284] 반응식 8



[0285]

[0286] 반응식 9



[0287]

[0288] 실시예

[0289] 하기 실시예는 본 발명의 특정한 실시양태를 예시하며, 이는 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다. 화학적 약어 및 기호뿐만 아니라 과학적 약어 및 기호는, 달리 명시되지 않는 한, 그의 통상적이고 관례적인 의미를 갖는다. 실시예 및 본 출원의 다른 곳에 사용된 추가의 약어는 상기 정의되어 있다. 통상적인 중간체는 일반적으로 하나 초과 실시예의 제조에 유용하다. 일부 경우에, 중간체 또는 실시예의 대안적 제조가 기재되어 있다. 빈번하게, 합성 기술분야의 숙련된 화학자는 하나 이상의 고려사항, 예컨대 보다 짧은 반응 시간, 보다 저렴한 출발 물질, 작업 또는 단리의 용이성, 개선된 수율, 촉매작용에 적용가능한 것, 독성 시약의 회피, 전문화된 기기의 접근성, 및 감소된 선행 단계의 수 등을 기반으로 하여 바람직할 수 있는 대안적 제조를 고안할 수 있다. 대안적 제조를 기재하는 의도는 본 발명의 실시예의 제조를 추가로 가능하게 하는 것이다. 일부 경우에, 약술된 실시예 및 청구범위에서의 일부 관능기는 관련 기술분야에 널리 공지된 생동배체 대체, 예를 들어 카르복실산 기의 테트라졸 또는 포스페이트 모이어티로의 대체에 의해 대체될 수 있다.

[0290] 약어

[0291] AIBN 아조비스이소부티로니트릴

[0292] Boc tert-부톡시카르보닐

[0293] DCM 디클로로메탄

[0294] DIEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0295] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0296] DMSO 디메틸 술폭시드

[0297] ESI 전기분무 이온화

[0298] EtOAc 에틸 아세테이트

[0299] EtOH 에탄올

[0300] h 시간

- [0301] Hex 헥산
- [0302] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0303] 휘니그 염기 N,N-디이소프로필에틸아민
- [0304] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
- [0305] min 분
- [0306] mL 밀리리터
- [0307] MS 질량 분광측정법
- [0308] NBS N-브로모숙신이미드
- [0309] Pd(dppf)Cl₂[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
- [0310] Pd(dtbpf)Cl₂[1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
- [0311] TEA 트리에틸아민
- [0312] 분석용 HPLC 조건
- [0313] 방법 A: 칼럼: 워터스 엑스브리지(Waters XBridge) C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 온도: 50℃; 구배: 0%B → 100%B 3분에 걸쳐, 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/min; 검출: MS 및 UV (220 nm).
- [0314] 방법 B: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유); 온도: 50℃; 구배: 0%B → 100%B 3분에 걸쳐, 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/min; 검출: MS 및 UV (220 nm).
- [0315] 실시예 1
- [0316] 3-(5-{4-[(디메틸아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온
- (1)
- [0317]
- [0318] 단계 1
- [0319] tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트
- [0320] 0℃에서 아세토니트릴 중 tert-부틸 (S)-4,5-디아미노-5-옥소펜타노에이트 히드로클로라이드 (14.46 g, 60.6 mmol)의 현탁액 (231 mL)에 DIEA (20.2 mL, 115 mmol)를 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 고체로서의 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (22 g, 57.7 mmol)로 여러 부분으로 5분에 걸쳐 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 환류 응축기 하에 오일 조에서 60℃로 가온하고, 그 온도에서 밤새 유지하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물이 형성되었다. 플라스크를 교반하면서 0℃ 조에 넣었다. 30분 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 최소량의 차가운 아세토니트릴로 행구고, 공기 건조시켜 20.13 g (88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 키랄 분석용 HPLC 분석은 물질이 > 98% ee임을 나타내었다.
- [0321] MS (ES): m/z = 397.1 [M+H]⁺.
- [0322] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.71 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 6.22 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.91 (dd, J=8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 2.47-2.10 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).
- [0323] 단계 2

- [0324] tert-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트
- [0325] 건조 플라스크에 tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (10.0 g, 25.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (7.67 g, 30.2 mmol), 및 아세트산칼륨 (7.41 g, 76 mmol)을 채우고, 질소로 플러싱하였다. 고체를 디옥산 (100 mL) 중에 현탁시키고, 교반하면서 5분 동안 질소의 스트림으로 탈기하였다. 반응 혼합물을 [1,1'-비스 (디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (0.737 g, 1.007 mmol)으로 처리하고, 5분 동안 탈기하고, 밀봉하고, 60℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 추가의 EtOAc로 행구었다. 여과물을 농축시키고, 220 그램 실리카 겔 칼럼을 사용하여 이스코 (0% → 20% B/DCM, 여기서 B= 15% EtOH/EtOAc+0.1% TEA)에 의해 정제하여 9.9 g (89% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0326] MS (ES): $m/z = 445.3 [M+H]^+$
- [0327] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.90 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 2.48-2.13 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (s, 12H).
- [0328] 단계 3
- [0329] tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트
- [0330] 플라스크에 (2-클로로피리딘-4-일)메탄올 (1.00 g, 6.97 mmol), tert-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트 (3.87 g, 8.71 mmol), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (0.136 g, 0.209 mmol), 디옥산 (50 mL) 및 수성 K_3PO_4 (3M, 11.61 mL, 34.8 mmol)를 채웠다. 용기를 밀봉하고, 공기를 질소로 대체하였다. 반응물을 70℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 층을 분리하였다. 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 120 그램 이스코 칼럼 및을 사용하여 0-100% B/DCM [여기서 B = 15% EtOH/EtOAc + 0.1% 트리에틸아민]으로 용리시키면서 정제하여 1.38 g (47%)을 수득하였다.
- [0331] MS (ES): $m/z = 426.4 [M+H]^+$.
- [0332] 단계 4
- [0333] 3-(5-(4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드
- [0334] 0℃에서 DCM (15 mL) 중 tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (1.00 g, 2.35 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (0.511 mL, 7.05 mmol)를 적가하였다. 5분 후, 빙조를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 30분 후, 반응물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 아세토니트릴 (15 mL) 중에 용해시켰다. 여기에 벤젠술폰산 (0.818 g, 5.17 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브를 통해 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응물을 농축 건조시켰다. 여기에 디에틸 에테르 중 2M HCl 20 mL를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 모액을 경사분리에 의해 제거하고, 버렸다. 나머지 고체를 진공 하에 건조시켜 708 mg (81%)을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.
- [0335] MS (ES): $m/z = 370.2 [M+H]^+$.
- [0336] 단계 5
- [0337] 3-(5-(4-[(디메틸아미노)메틸]피리딘-2-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온
- [0338] 바이알에 3-(5-(4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드 (71 mg, 0.175 mmol), 디메틸아민 히드로클로라이드 (42.8 mg, 0.524 mmol), 및 DMF (1 mL)을 채웠다. 여기에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.304 mL, 1.748 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 아세트산 (0.5 mL)으로 처리하였다. 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 40 mg (52%)을 수득하였다.
- [0339] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37-10.73 (m, 1H), 8.66 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (dd,

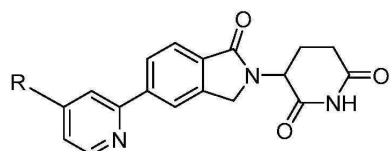
J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=5.3, 1.0 Hz, 1H), 5.21-5.11 (m, 1H), 4.61-4.39 (m, 2H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.12-2.00 (m, 1H).

[0340] LCMS (방법 B): 체류 시간 1.09분,

[0341] $[M+H]^+$ 379.3.

[0342] 실시예 2-143

[0343] 디메틸아민을 적절한 1급 또는 2급 아민으로 대체하여, 실시예 1에 대해 기재된 절차에 따라 표 1의 화합물을 제조하였다:

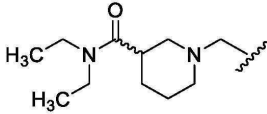
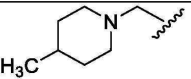
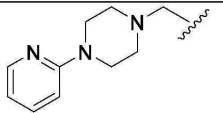
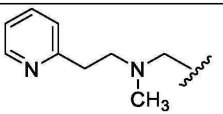
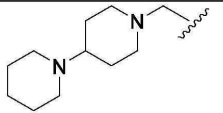
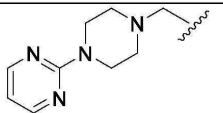
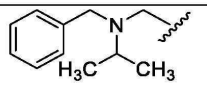
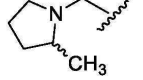
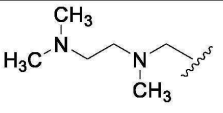
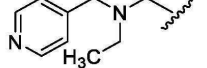


[0344]

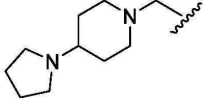
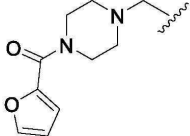
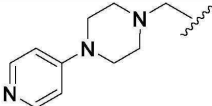
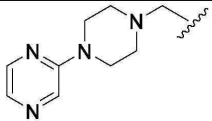
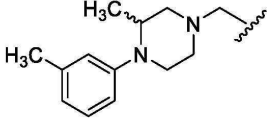
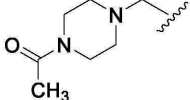
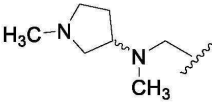
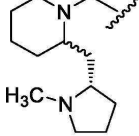
[0345] 표 1

Ex. No.	R	LC/MS $[M+H]^+$	체류 시간 (min)	HPLC 방법
2		441.3	0.77	A
3		407.1	0.98	A
4		393.1	0.89	A
5		407.3	1.30	B
6		419.3	0.90	A
7		423.3	0.89	A
8		405.1	1.00	A
9		421.3	1.57	B
10		447.0	1.89	B
11		551.4	1.41	B
12		554.2	1.55	B

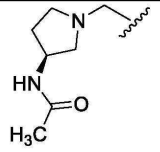
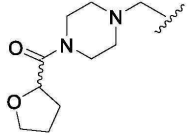
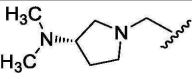
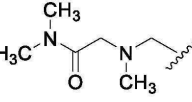
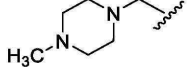
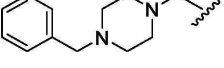
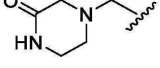
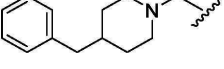
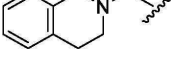
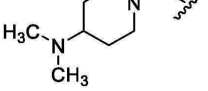
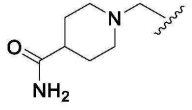
[0346]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
13		518.2	1.42	B
14		433.1	1.43	B
15		497.1	1.55	B
16		470.2	1.27	B
17		502.2	0.89	A
18		498.0	1.48	B
19		483.4	1.13	A
20		419.4	1.18	B
21		436.2	1.06	B
22		470.0	1.00	A

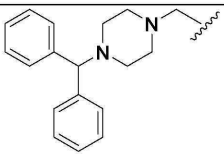
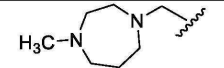
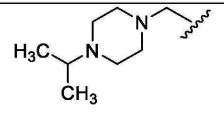
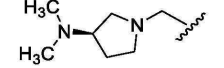
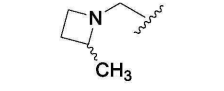
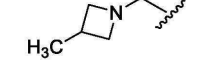
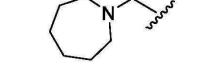
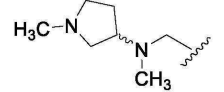
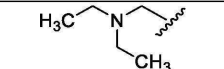
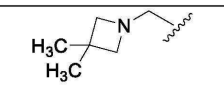
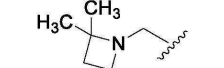
[0347]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
23		488.2	0.96	B
24		514.1	1.34	B
25		497.2	1.12	B
26		497.9	1.38	B
27		524.0	2.06	B
28		462.2	0.91	A
29		448.1	0.84	A
30		516.2	0.91	A

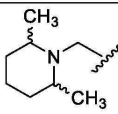
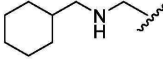
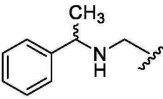
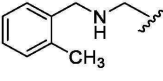
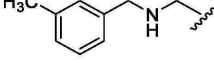
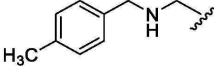
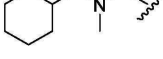
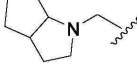
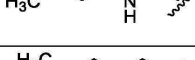
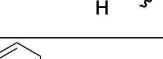
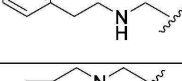
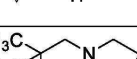
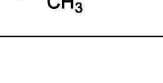
[0348]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
31		462.0	0.91	A
32		518.2	1.15	B
33		448.1	1.01	B
34		450.2	0.94	A
35		434.0	0.88	A
36		510.2	1.64	B
37		434.1	0.99	B
38		508.9	1.88	B
39		466.9	1.07	A
40		462.1	1.06	B
41		462.0	0.89	A

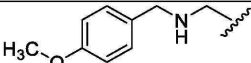
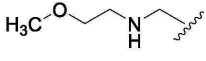
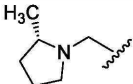
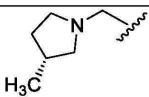
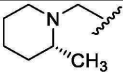
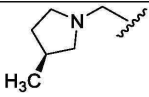
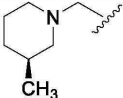
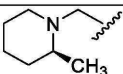
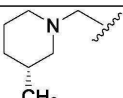
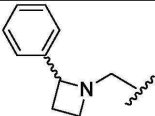
[0349]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
42		585.9	2.20	B
43		448.1	0.82	A
44		462.1	1.11	B
45		448.3	0.82	A
46		405.2	1.12	B
47		405.3	1.11	B
48		433.3	1.40	B
49		448.2	1.02	B
50		407.3	0.95	A
51		419.3	1.18	B
52		419.3	1.04	B

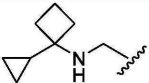
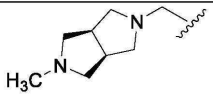
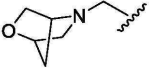
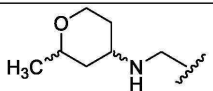
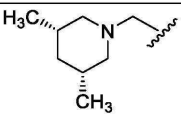
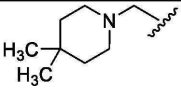
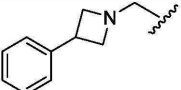
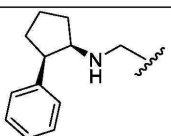
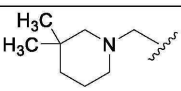
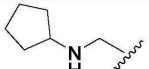
[0350]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
53		447.2	1.39	B
54		447.0	1.49	B
55		455.2	1.53	B
56		455.2	1.54	B
57		455.2	1.49	B
58		455.1	1.48	B
59		461.0	2.15	B
60		445.1	1.49	B
61		407.2	1.18	B
62		393.1	0.99	B
63		455.2	1.41	B
64		405.1	1.00	B
65		421.1	1.28	B

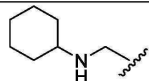
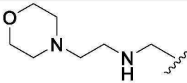
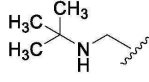
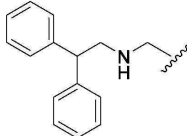
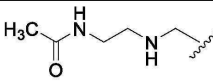
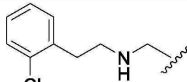
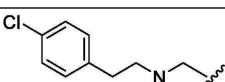
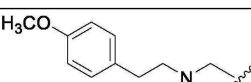
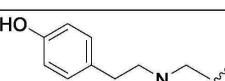
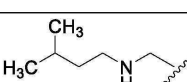
[0351]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
66		435.1	0.94	A
67		471.1	1.03	A
68		409.1	0.95	B
69		419.1	1.29	B
70		419.1	1.32	B
71		432.9	1.57	B
72		419.2	1.11	A
73		432.9	1.60	B
74		433.1	1.50	B
75		433.1	1.59	B
76		467.1	1.00	A

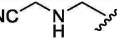
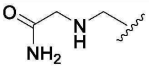
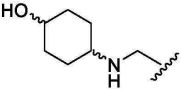
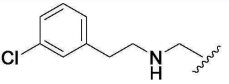
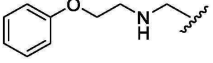
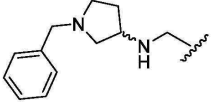
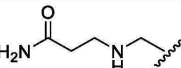
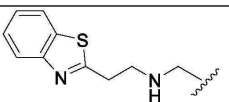
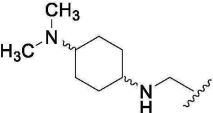
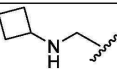
[0352]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
77		445.3	1.07	A
78		460.2	0.91	A
79		433.3	0.93	A
80		449.1	0.97	A
81		447.2	1.08	A
82		447.2	1.70	B
83		467.2	1.12	A
84		494.9	1.22	A
85		447.3	1.05	A
86		419.2	1.21	B

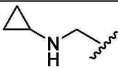
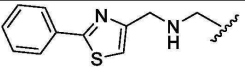
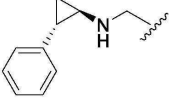
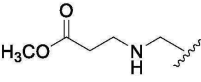
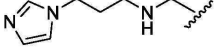
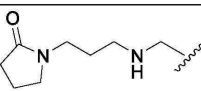
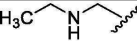
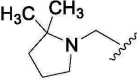
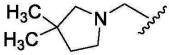
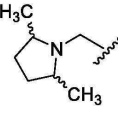
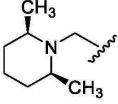
[0353]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
87		433.3	1.16	B
88		464.2	1.12	B
89		407.1	1.20	B
90		531.2	1.36	A
91		435.9	1.04	B
92		395.3	0.82	A
93		489.3	1.15	A
94		489.3	1.58	B
95		485.1	1.07	A
96		471.1	1.19	B
97		420.9	1.40	B

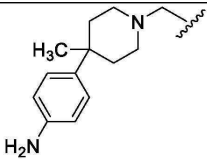
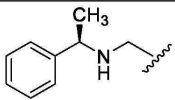
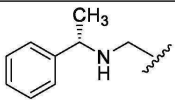
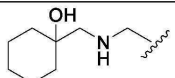
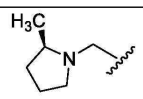
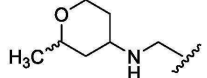
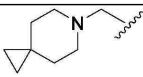
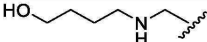
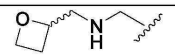
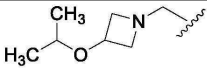
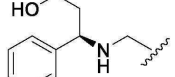
[0354]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
98		469.4	1.14	A
99		389.9	0.97	A
100		408.1	1.04	B
101		449.2	1.01	B
102		489.2	1.24	A
103		471.3	1.55	B
104		510.2	0.96	A
105		422.1	1.01	B
106		512.1	1.16	A
107		476.1	0.90	B
108		405.1	1.03	A

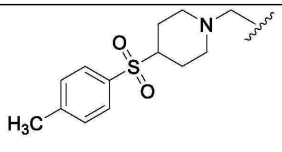
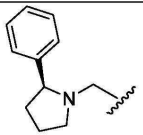
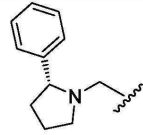
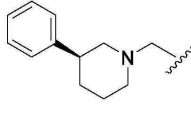
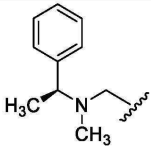
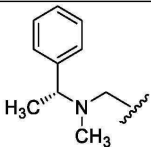
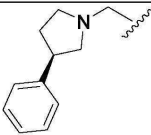
[0355]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
109		391.1	1.28	B
110		524.1	1.59	B
111		467.1	1.65	B
112		437.3	0.88	A
113		459.1	0.83	A
114		478.2	1.11	B
115		476.2	1.01	A
116		379.1	1.06	B
117		432.9	1.50	B
118		433.2	1.59	B
119		433.1	1.50	B
120		447.1	0.96	A

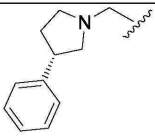
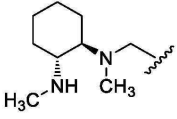
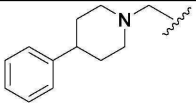
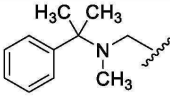
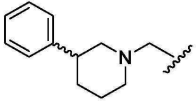
[0356]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
121		524.3	0.90	A
122		455.2	1.11	A
123		455.1	1.10	A
124		463.4	1.04	A
125		419.3	1.19	B
126		449.2	1.20	B
127		444.9	1.09	A
128		423.0	0.92	A
129		421.2	1.00	A
130		449.2	1.04	A
131		484.9	1.42	B

[0357]

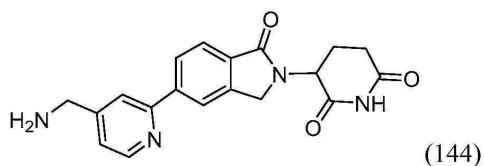
Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
132		573.4	1.72	B
133		480.9	1.14	A
134		481.2	1.97	B
135		494.9	1.35	A
136		469.2	1.14	A
137		469.1	1.08	A
138		481.2	1.73	B

[0358]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
139		481.3	1.84	B
140		476.1	1.28	B
141		495.2	2.10	B
142		483.2	1.18	A
143		495.1	1.97	B

실시예 144

3-{5-[4-(아미노메틸)피리딘-2-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-디온



단계 1

tert-부틸 ((2-클로로피리딘-4-일)메틸)카르바메이트

바이알에 (2-클로로피리딘-4-일)메탄아민, 2 HCl (300 mg, 1.39 mmol), DCM (8 mL), 및 di-tert-부틸 디카르보네이트 (365 mg, 1.670 mmol)를 채웠다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 트리에틸아민 (0.775 mL, 5.57 mmol)을 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 이스코에 의해 24 g 실리카 겔 그램 칼럼을 사용하여 5-100% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 325 mg (96%)을 수득하였다.

MS (ES): m/z = 243.1 [M+H]⁺.

단계 2

3-{5-[4-(아미노메틸)피리딘-2-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일} 피페리딘-2,6-디온

2 mL 마이크로웨이브 바이알에 tert-부틸 ((2-클로로피리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (24 mg, 0.099 mmol), tert-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트 (54.9 mg, 0.124 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (1.933 mg, 2.97 μmol), 1,4-디옥산 (1 mL) 및 수성 K₃PO₄ (0.165 mL, 0.494 mmol)를 채웠다. 반응 바이알을 밀봉하고, 공기를 질소로 대체하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브를 통해 120℃에서 10분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 MeCN 중 PhSO₃H 용액 (0.5 mL, 40 mL 중 1.44 g)의 용액 중에 용해시키고, 마이크로웨이브를 통해 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응물을 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 34.6 mg (30%)을 수득하였다.

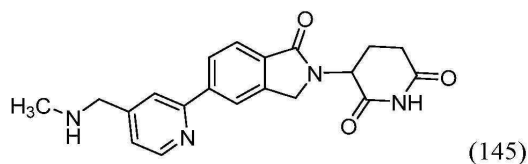
[0370] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.75 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.42 (br s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.48 (br d, $J=4.7$ Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.19 (br s, 2H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.64 (br d, $J=16.7$ Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H).

[0371] LCMS (방법 A): 체류 시간 0.74분,

[0372] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.1.

[0373] 실시예 145

[0374] 3-(5-{4-[(메틸아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0375]

[0376] 단계 1

[0377] tert-부틸 ((2-클로로피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트

[0378] 바이알에 tert-부틸 ((2-클로로피리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (40 mg, 0.165 mmol), DMF (1.5 mL), 및 아이오도메탄 (35.1 mg, 0.247 mmol)을 채웠다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 수소화나트륨 (26.4 mg, 0.659 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 29 mg (69%)을 수득하였다.

[0379] MS (ES): m/z = 257.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0380] 단계 2

[0381] 3-(5-{4-[(메틸아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0382] 마이크로웨이브 바이알에 tert-부틸 ((2-클로로피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (25 mg, 0.097 mmol), tert-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트 (54.1 mg, 0.122 mmol), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (1.90 mg, 2.92 μmol), 1,4-디옥산 (1 mL) 및 수성 K_3PO_4 (0.162 mL, 0.487 mmol)를 채웠다. 바이알을 밀봉하고, 공기를 질소로 대체하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 마이크로웨이브를 통해 10분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeCN (0.5 mL, 40 mL 중 1.44 g) 중 PhSO_3H 용액의 용액중에 용해시키고, 마이크로웨이브를 통해 120°C에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물 (15.1 mg, 43%)을 수득하였다.

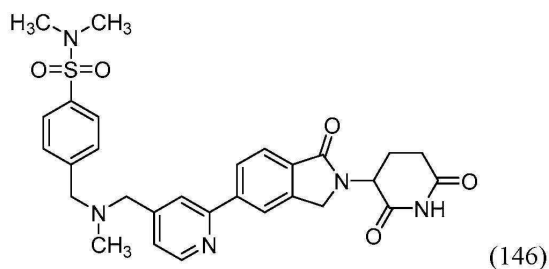
[0383] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.39 (br d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J=13.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (br d, $J=5.5$ Hz, 1H).

[0384] LCMS (방법 A): 체류 시간 0.55분,

[0385] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.5.

[0386] 실시예 146

[0387] 4-{[(2-{2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일}피리딘-4-일)메틸](메틸)아미노}메틸}-N,N-디메틸벤젠-1-술폰아미드



[0388]

[0389]

단계 1

[0390]

3-(5-(4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 비스-히드로클로라이드

[0391]

플라스크에 tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(4-(((tert-부톡시카르보닐) (메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (2.0 g, 3.71 mmol), 벤젠술폰산 (1.762 g, 11.14 mmol), 및 아세트니트릴 (60 mL)을 채웠다. 생성된 혼합물을 환류 하에 가열하고, 그 온도에서 4시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르 중 2 M HCl 50 mL로 처리하고, 15분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르로 행구고, 공기 건조시켜 생성물 (1.4 g, 78%)을 비스-HCl 염으로서 수득하였다.

[0392]

MS (ES): $m/z = 365.2 [M+H]^+$.

[0393]

단계 2

[0394]

4-[[{(2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일]피리딘-4-일)메틸}(메틸)아미노]메틸}-N,N-디메틸벤젠-1-술폰아미드

[0395]

바이알에 3-(5-(4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 비스-히드로클로라이드 (20 mg, 0.046 mmol), 4-(브로모메틸)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드 (25.4 mg, 0.091 mmol), 및 DMF (1 mL)을 채웠다. 여기에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (35.5 mg, 0.274 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 가온하고, 그 온도에서 4시간 동안 유지하였다. 반응물을 아세트산 (0.2 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 생성물 (12.1 mg, 46%)을 수득하였다.

[0396]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.66 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.45 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 5.12 (br dd, $J=13.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.61 (br s, 4H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.65 (br d, $J=16.2$ Hz, 1H), 2.52 (br s, 6H), 2.44 (qd, $J=13.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 1H).

[0397]

LCMS (방법 A): 체류 시간 1.10분,

[0398]

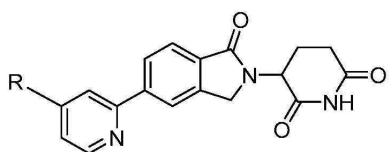
$[M+H]^+ 562.1$.

[0399]

실시예 147-162

[0400]

표 2의 화합물을 4-(브로모메틸)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드를 적절한 브로마이드로 대체하여 실시예 146에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다:

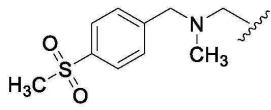
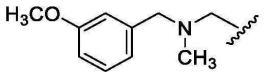
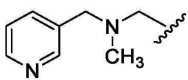
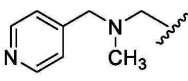
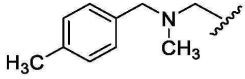
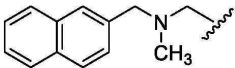


[0401]

[0402] 표 2

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
147		473.3	1.84	B
148		523.4	1.89	B
149		523.3	2.03	B
150		480.3	1.00	A
151		500	1.79	B
152		491.3	1.90	B
153		513.4	1.63	B
154		489.1	1.98	B
155		506.4	1.25	B
156		539.1	2.10	B

[0403]

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	채류 시간 (min)	HPLC 방법
157		533.1	1.48	B
158		485.3	1.76	B
159		456.2	1.16	B
160		456.4	1.20	B
161		469.1	1.97	B
162		505.3	2.07	B

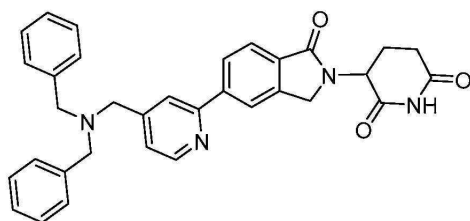
[0404]

[0405]

실시예 163

[0406]

3-(5-{4-[(디벤질아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온



(163)

[0407]

[0408]

단계 1

[0409]

N,N-디벤질-1-(2-클로로피리딘-4-일)메탄아민

[0410]

DMF (1 mL) 중에 용해시킨 (2-클로로피리딘-4-일)메탄아민, 2 HCl의 용액 (40 mg, 0.186 mmol)에 수소화나트륨 (29.7 mg, 0.742 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (69.8 mg, 0.408 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기부를 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물 (31 mg, 52%)을 수득하였다.

[0411]

MS (ES): m/z = 323.2 [M+H]⁺.

[0412]

단계 2

[0413]

3-(5-{4-[(디벤질아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0414]

실시예 163을 3-(5-{4-[(메틸아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

[0415]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 4H),

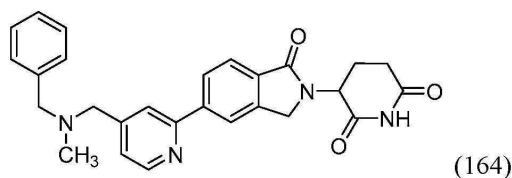
7.38 (t, J=7.5 Hz, 4H), 7.31-7.24 (m, 2H), 5.17 (br dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.46 (td, J=13.3, 9.2 Hz, 1H), 2.07 (br dd, J=10.8, 5.6 Hz, 1H).

[0416] LCMS (방법 B): 체류 시간 2.36분,

[0417] $[M+H]^+$ 531.2.

[0418] 실시예 164

[0419] 3-[5-(4-{[벤질(메틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온



[0420]

[0421] 단계 1

[0422] N-벤질-1-(2-클로로피리딘-4-일)-N-메틸메탄아민

[0423] DMF (1 mL) 중 (2-클로로피리딘-4-일)메탄아민, 2 HCl (43.4 mg, 0.201 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (32.2 mg, 0.805 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (36.1 mg, 0.211 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 여기에 아이오도메탄 (30 mg, 0.211 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 생성물을 정제용 HPLC에 의해 분리시켜 23 mg (46%)을 수득하였다.

[0424] MS (ES): m/z = 247.1 $[M+H]^+$.

[0425] 단계 2

[0426] 3-[5-(4-{[벤질(메틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온

[0427] 실시예 164를 3-(5-{4-[(메틸아미노)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

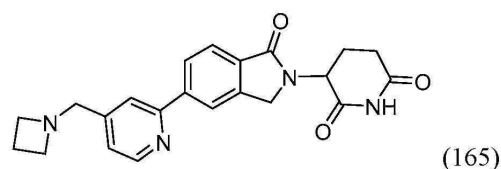
[0428] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.81 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 3H), 5.14 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 4H), 3.62-3.48 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 4H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H).

[0429] LCMS (방법 B): 체류 시간 1.66분,

[0430] $[M+H]^+$ 455.1.

[0431] 실시예 165

[0432] 3-(5-{4-[(아제티딘-1-일)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0433]

[0434] 단계 1

[0435] 4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로피리딘

[0436] 바이알에 2-클로로-4-(클로로메틸)피리딘 (44 mg, 0.187 mmol), THF (1.5 mL) 및 아제티딘 (13.44 mg, 0.234 mmol)을 채웠다. 5분 동안 교반한 후, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.130 mL, 0.749 mmol)을 첨가하였

다. 반응 혼합물을 40℃로 가온하고, 그 온도에서 3시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 생성물 (31 mg, 91%)을 수득하였다.

[0437] MS (ES): m/z = 182.9 $[M+H]^+$.

[0438] 단계 2

[0439] 3-(5-{4-[(아제티딘-1-일)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온

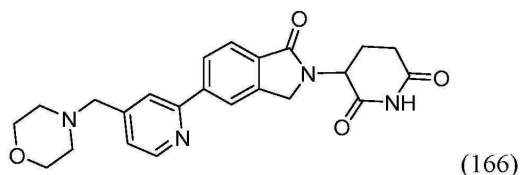
[0440] 마이크로웨이브 바이알에 4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로피리딘 (17.4 mg, 0.095 mmol), tert-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트 (52.9 mg, 0.119 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (1.863 mg, 2.86 μ mol), 1,4-디옥산 (1 mL), 및 수성 K₃PO₄ (0.159 mL, 0.476 mmol)를 채웠다. 바이알을 밀봉하고, 공기를 질소로 대체하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브를 통해 10분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 아세트니트릴 중 PhSO₃H 용액 (0.5 mL, 40 mL 중 1.44 g)의 용액 중에 용해시키고, 마이크로웨이브를 통해 120℃에서 10분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 165 (8.1 mg, 18%)을 수득하였다.

[0441] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.31 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 5.17-5.08 (m, 1H), 4.60-4.39 (m, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.20 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 3H)LCMS (방법 A): 체류 시간 0.91분,

[0442] $[M+H]^+$ 390.9.

[0443] 실시예 166

[0444] 3-(5-{4-[(모르폴린-4-일)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0445]

[0446] 실시예 166을 3-(5-{4-[(아제티딘-1-일)메틸]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

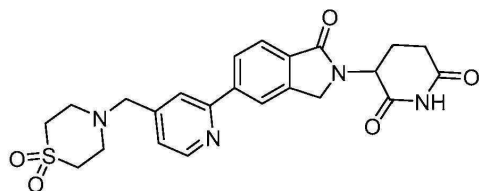
[0447] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.64 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=4.5 Hz, 1H), 5.19-5.05 (m, 1H), 4.62-4.35 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 6H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 5H), 2.12-1.99 (m, 1H).

[0448] LCMS (방법 B): 체류 시간 1.23분,

[0449] $[M+H]^+$ 421.1.

[0450] 실시예 167

[0451] 4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일]피리딘-4-일} 메틸)-1 λ 6-티오모르폴린-1,1-디온



(167)

[0452]

[0453]

실시예 167을 3-(5-(4-[(아제티딘-1-일)메틸]피리딘-2-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0454]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.66 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.24 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.60-4.38 (m, 2H), 3.17 (br s, 3H), 2.94 (br s, 4H), 2.63 (br d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.51 (br s, 4H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H).

[0455]

LCMS (방법 B): 체류 시간 1.13분,

[0456]

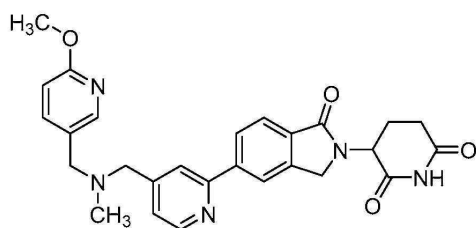
$[\text{M}+\text{H}]^+$ 469.0.

[0457]

실시예 168

[0458]

3-{5-[4-({[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸](메틸)아미노}메틸)피리딘-2-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-디온



(168)

[0459]

[0460]

바이알에 3-(5-(4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 비스-히드로클로라이드 (20 mg, 0.046 mmol), 6-메톡시니코틴알데히드 (18.8 mg, 0.137 mmol), 및 DMF (1 mL)를 채웠다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (29.1 mg, 0.137 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C 로 가온하고, 그 온도에서 밤새 유지하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2.5 mg (11%)을 수득하였다.

[0461]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.73 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.09 (br dd, $J=13.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 7H), 2.88 (ddd, $J=18.0, 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.49 (br s, 3H), 2.42 (br dd, $J=12.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H).

[0462]

LCMS (방법 A): 체류 시간 1.02분,

[0463]

$[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.3.

[0464]

실시예 169-185

[0465]

표 3의 화합물을 실시예 168에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 6-메톡시니코틴알데히드를 적절한 알데히드 또는 케톤으로 대체하여 제조하였다:

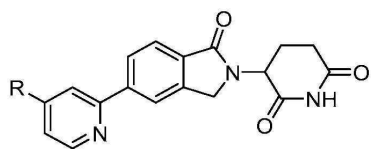
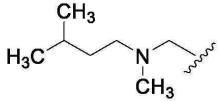
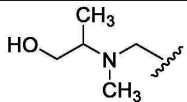
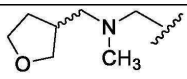
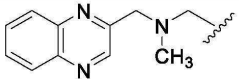
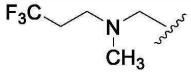
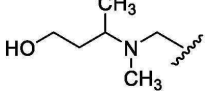


표 3

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
169		495.3	0.93	A
170		462.1	1.03	B
171		469.2	0.85	A
172		445.3	1.51	B
173		419.1	0.99	A
174		459.1	1.25	B
175		447.1	1.90	B
176		462.0	1.00	A
177		521.2	1.50	B
178		419.1	1.37	B
179		421.1	1.78	B

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
180		435.2	0.75	A
181		423.1	1.08	B
182		449.2	1.36	B
183		507.3	1.47	B
184		461.4	0.64	A
185		437.2	0.95	A

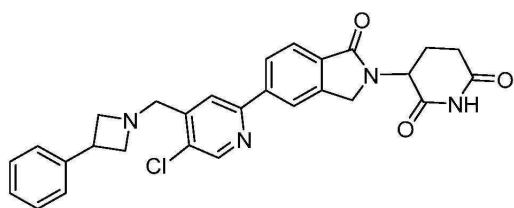
[0469]

[0470]

[0471]

실시예 186

3-(5-(5-클로로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



(186)

[0472]

[0473]

단계 1

[0474]

tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(5-클로로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트

[0475]

20 mL 바이알에 (2,5-디클로로피리딘-4-일)메탄올 (0.2 g, 1.124 mmol), tert-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트 (0.749 g, 1.685 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (0.022 g, 0.034 mmol), 1,4-디옥산 (5.62 mL) 및 3 M 수성 K₃PO₄ (1.873 mL, 5.62 mmol)를 채웠다. 바이알을 밀봉하고, 공기를 질소로 대체하였다. 이것을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 염수로 세척하고, 층을 분리하였다. 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 칼럼 크로마토그래피 (40 g 골드 칼럼, 0-100%의 DCM-DCM 중 20% 메탄올성 암모니아로 용리)에 의해 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하여 tert-부틸 5-아미노-4-(5-(5-클로로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (320 mg, 0.668 mmol, 59.4% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다. 이 물질 및 후속 중간체의 거울상이성질체 과잉물은 측정되지 않았다.

[0476]

MS (ES): m/z = 460.05 [M+H]⁺.

[0477]

단계 2

[0478]

3-(5-(5-클로로-4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0479] 티오닐 클로라이드 (0.132 mL, 1.826 mmol)를 DCM (3.00 mL) 중 tert-부틸 -5-아미노-4-(5-(5-클로로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (0.280 g, 0.609 mmol)의 냉각된 (0℃) 용액에 적가하였다. 10분 후, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (3 mL) 중에 용해시키고, 벤젠술폰산 (0.212 g, 1.339 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 오븐 중에서 120℃에서 25분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, MeOH 중 3 M HCl 2 mL를 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 0℃ (빙수조)에서 교반하였다. 이어서, EtOAc 8 mL를 첨가하고, 교반하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 빙수조에서 30분 동안 그대로 두었다. 침전물을 여과하고, EtOAc로 세척한 다음, 공기 건조시켜 3-(5-(5-클로로-4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (180 mg, 0.401 mmol, 65.8% 수율)을 HCl 염으로서 수득하였다.

[0480] MS (ES): m/z = 404.3, 406.3 [M+H]⁺.

[0481] 단계 3

[0482] 3-(5-(5-클로로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

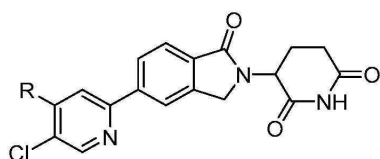
[0483] DMF (0.5 mL) 중 3-(5-(5-클로로-4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온, HCl (40 mg, 0.091 mmol)의 용액에 3-페닐아제티딘, HCl (17.71 mg, 0.104 mmol)에 이어서 휘니그 염기 (95 μL, 0.545 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하면서 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, DMF (0.5 mL)로 추가로 희석하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물 (아세트산 암모늄 함유); 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물 (아세트산암모늄 함유); 구배: 35% B에서 0분 유지, 22분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 0분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집을 MS 신호에 의해 개시하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 3-(5-(5-클로로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (15.5 mg, 0.030 mmol, 33.1% 수율)을 수득하였다.

[0484] LCMS (방법 A): 체류 시간 1.28분; MS (ES): m/z = 501.17 [M+H]⁺;

[0485] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (m, m 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.56 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.80-3.66 (m, 5H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H).

[0486] 실시예 187

[0487] 표 4의 화합물을 실시예 186에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 3-페닐아제티딘을 적절한 아민으로 대체하여 제조하였다.



[0488]

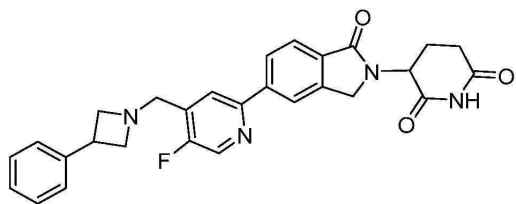
[0489] 표 4

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
187		501.15	1.15	A

[0490]

[0491] 실시예 188

[0492] 3-(5-(5-플루오로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온



(188)

[0493]

[0494] 단계 1

[0495] tert-부틸 5-아미노-4-(5-(5-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트

[0496] 20 mL 바이알에 (2-클로로-5-플루오로피리딘-4-일)메탄올 (0.4 g, 2.476 mmol), tert-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트 (1.650 g, 3.71 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (0.048 g, 0.074 mmol), 1,4-디옥산 (12.38 mL) 및 K₃PO₄의 3 M 수용액 (4.13 mL, 12.38 mmol)을 채웠다. 바이알을 밀봉하고, 공기를 질소로 대체하였다. 이것을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 염수로 세척하고, 층을 분리하였다. 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 칼럼 크로마토그래피 (40 g 골드 칼럼, 0-100%의 DCM-DCM 중 20% 메탄올성 암모니아로 용리)에 의해 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하여 tert-부틸-5-아미노-4-(5-(5-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (650 mg, 1.466 mmol, 59.2% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다. 이 물질 및 후속 중간체의 거울상이성질체 과잉물은 측정되지 않았다.

[0497] MS (ES): m/z = 444.04 [M+H]⁺.

[0498] 단계 2

[0499] 3-(5-(5-플루오로-4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0500] 티오닐 클로라이드 (0.319 mL, 4.40 mmol)를 DCM (7.5 mL) 중 tert-부틸 5-아미노-4-(5-(5-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (0.65 g, 1.466 mmol)의 cooled (0℃) 용액에 적가하였다. 10분 후, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (3 mL) 중에 용해시키고, 벤젠술폰산 (0.510 g, 3.22 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 오븐 중에서 120℃에서 25분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, MeOH 중 3 M HCl 4 mL를 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 0℃ (빙수조)에서 교반하였다. 이어서, EtOAc 12 mL를 첨가하고, 교반하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 빙수조에서 30분 동안 그대로 두었다. 침전물을 여과하고, EtOAc로 세척한 다음, 공기 건조시켜 3-(5-(4-(클로로메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (480 mg, 1.238 mmol, 84% 수율)을 HCl 염으로서 수득하였다.

[0501] MS (ES): m/z = 388.2 [M+H]⁺.

[0502] 단계 3

[0503] 3-(5-(5-플루오로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0504] DMF (650 μL) 중에 용해시킨 3-(5-(3-(클로로메틸)-4-플루오로페닐)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온, HCl (55 mg, 0.130 mmol)에 3-페닐아제티딘, HCl (25.4 mg, 0.149 mmol)에 이어서 휘니그 염기 (136 μL, 0.780 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하면서 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, DMF (0.5 mL)로 추가로 희석하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물 (아세트산암모늄 함유); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물 (아세트산암모늄 함유); 구배: 35% B에서 0분 유지, 22분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 0분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집을 MS 신호에 의해 개시하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 3-(5-(5-플루오로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인

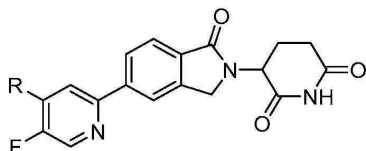
돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (7.1 mg, 0.015 mmol, 11.28% 수율)을 수득하였다.

[0505] LCMS (방법 A): 체류 시간 1.78분; MS (ES): $m/z = 485.3 [M+H]^+$;

[0506] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (m, m 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.5-7.38 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.61 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.51(d, J=17.4 Hz, 1H), 3.80-3.66 (m, 5H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H).

[0507] 실시예 189-190

[0508] 표 5의 화합물을 3-페닐아제티딘을 적절한 아민으로 대체하여 본원에 기재된 절차에 따라 제조하였다:



[0509]

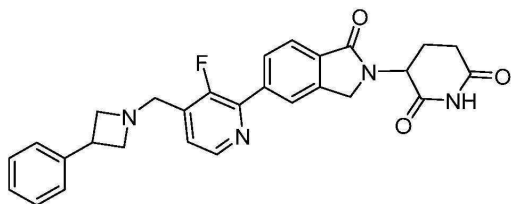
[0510] 표 5

Ex. No.	R	LC/MS $[M+H]^+$	체류 시간 (min)	HPLC 방법
189		485.06	1.90	A
190		486.07	1.39	A

[0511]

[0512] 실시예 191

[0513] 3-(5-(3-플루오로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온



[0514]

[0515] 단계 1

[0516] tert-부틸 5-아미노-4-(5-(3-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트

[0517] 20 mL 바이알에 (2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)메탄올 (400 mg, 2.476 mmol), tert-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트 (1.650 g, 3.71 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (0.048 g, 0.074 mmol), 1,4-디옥산 (12.38 mL) 및 K₃PO₄의 3 M 수용액 (4.13 mL, 12.38 mmol)을 채웠다. 바이알을 밀봉하고, 공기를 질소로 대체하였다. 이것을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (40 mL)로 희석하고, 염수로 세척하고, 층을 분리하였다. 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 칼럼 크로마토그래피 (40 g 골드, DCM-DCM 중 0-100%의 20% 메탄올성 암모니아로 용리)에 의해 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하여 tert-부틸 5-아미노-4-(5-(3-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (630 mg,

1.421 mmol, 57.4% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. 이 물질 및 후속 중간체의 거울상이성질체 과잉물은 측정되지 않았다.

[0518] MS (ES): $m/z = 444.4 [M+H]^+$.

[0519] 단계 2

[0520] 3-(5-(4-(클로로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0521] 티오닐 클로라이드 (0.304 mL, 4.19 mmol)를 DCM (7.5 mL) 중 tert-부틸 5-아미노-4-(5-(3-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (0.62 g, 1.398 mmol)의 냉각된 (0℃) 용액에 적가하였다. 10분 후, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (4 mL) 중에 용해시키고, 벤젠술폰산 (0.486 g, 3.08 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 오븐 중에서 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, MeOH 중 3 M HCl 4 mL를 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 0℃ (빙수조)에서 교반하였다. 이어서, EtOAc 12 mL를 첨가하고, 교반하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 빙수조에서 30분 동안 그대로 두었다. 침전물을 여과하고, EtOAc로 세척한 다음, 공기 건조시켜 3-(5-(4-(클로로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (465 mg, 1.199 mmol, 86% 수율)을 HCl 염으로서 수득하였다.

[0522] MS (ES): $m/z = 388.2 [M+H]^+$.

[0523] 단계 3

[0524] 3-(5-(3-플루오로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

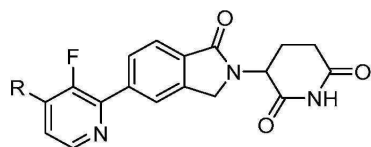
[0525] DMF (30 mL) 중에 용해시킨 3-(5-(4-(클로로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온, HCl (35 mg, 0.082 mmol)에 3-페닐아제티딘, HCl (16.10 mg, 0.095 mmol)에 이어서 휘니그 염기 (0.086 mL, 0.495 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하면서 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, DMF (0.5 mL)로 추가로 희석하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물 (아세트산 암모늄 함유); 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물 (아세트산암모늄 함유); 구배: 35% B에서 0분 유지, 22분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 0분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집을 MS 신호에 의해 개시하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 3-(5-(3-플루오로-4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (15.4 mg, 0.032 mmol, 38.5% 수율)을 수득하였다.

[0526] LCMS (방법 A): 체류 시간 1.12분; MS (ES): $m/z = 485.1 [M+H]^+$;

[0527] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.6 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5-7.38 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 4.51 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.34(d, J=17.4 Hz, 1H), 3.80-3.66 (m, 5H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H).

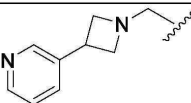
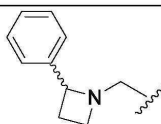
[0528] 실시예 192-193

[0529] 표 6의 화합물을 실시예 196에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 3-페닐아제티딘을 적절한 아민으로 대체하여 제조하였다:



[0530]

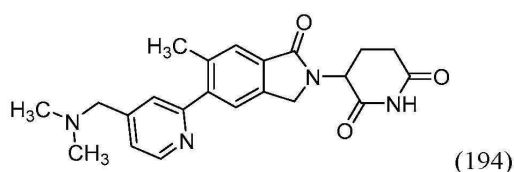
[0531] 표 6

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
192		486.11	0.87	A
193		485.13	1.71	A

[0532]

[0533] 실시예 194

[0534] 3-(5-(4-((디메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0535]

[0536] 단계 1

[0537] tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(6-메틸-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트

[0538] 40 mL 압력 바이알에 tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-브로모-6-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (300 mg, 0.729 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (278 mg, 1.094 mmol), 및 아세트산칼륨 (215 mg, 2.188 mmol)을 채운 다음, 질소로 플라싱하였다. 고체를 디옥산 (10 mL) 중에 현탁시키고, 교반하면서 약 5분 동안 질소의 스트림으로 탈기하였다. 반응물을 PdCl₂(dppf)₂ (16.01 mg, 0.022 mmol)로 처리하고, 다시 5분 동안 탈기하고, 질소 하에 95℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과물을 농축시키고, 이스코에 의해 24 그램 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하고, 0-40% B/DCM (여기서 B = 15% EtOH/EtOAc + 0.1% TEA)을 사용하여 용리시켜 표제 화합물을 95% 수율로 수득하였다

[0539] 단계 2

[0540] 3-(5-(4-((디메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온

[0541] 2 mL 마이크로웨이브 바이알에 1-(2-클로로피리딘-4-일)-N,N-디메틸메탄아민 (13 mg, 0.076 mmol), tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(6-메틸-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (38.4 mg, 0.084 mmol), PdCl₂(dtbpf) (1.490 mg, 2.286 μmol), 디옥산 (1.5 mL) 및 3 M 수성 K₃PO₄ (0.102 mL, 0.305 mmol)를 채웠다. 이것을 밀봉하고, 공기를 질소로 대체한 다음, 120℃에서 10분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 유기 층을 분리하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC 방법 1을 이용하여 정제하여 표제 화합물 4.1 mg을 수득하였다. 분석용 HPLC 방법 B 체류 시간 0.89분,

[0542] [M+H]⁺ 393.3;

[0543] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J=17.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.62 (br d, J=16.4 Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.13 (s, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H).

실시예 195

표 7의 화합물을 상업적으로 입수가 가능한 아민을 사용하여 본원에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

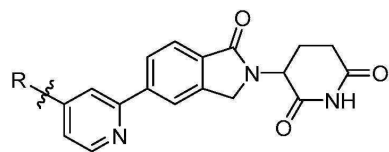


표 7

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
195		468.2	1.180	B

실시예 196-201

표 8의 화합물을 tert-부틸 (4-((7-아자스피로 [3.5]노난-2-일)옥시)페닐) 카르바메이트를 적절한 1급 또는 2급 아민으로 대체하여 본원에 기재된 절차에 따라 제조하였다:

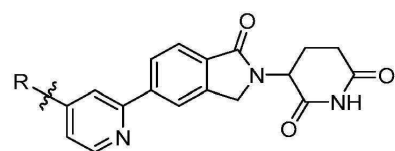
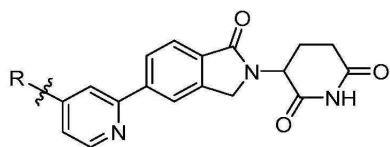


표 8

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
196		435.1	0.90	A
197		420.9	0.91	A
198		435.2	0.92	A
199		509.2	1.26	A
200		467.05	1.10	A
201		391.2	0.95	A

실시예 202-207

[0555] 표 9의 화합물을 본원에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다:



[0556]

[0557] 표 9

Ex. No.	R	LC/MS [M+H] ⁺	체류 시간 (min)	HPLC 방법
202		462.1	1.10	A
203		468.13	0.89	A
204	 *이성질체 1	467.2	1.25	A
205	 *이성질체 2	467.2	1.07	A
206		434.1	0.82	A
207		477.3	1.71	A

[0558]

[0559] *절대 입체화학은 측정되지 않음.

[0560] 분석용 HPLC 조건

[0561] 방법 A: 액유티(ACQUITY) UPLC® BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 95:5 물:아세트니트릴 (2.5 mM NH₄OAc 함유); 이동상 B: 5:95 물:아세트니트릴 (2.5 mM NH₄OAc 함유); 온도: 40℃; 구배: 20%B → 100%B 2분에 걸쳐; 유량: 0.7 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm)..

[0562] 방법 B: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95:5 물:아세트니트릴 (10 mM NH₄OAc 함유); 이동상 B: 5:95 물:아세트니트릴 (10 mM NH₄OAc 함유); 온도: 50℃; 구배: 0%B → 100%B 3분에 걸쳐; 유량: 1.1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0563] 방법 C: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95:5 물:아세트니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 이동상 B: 5:95 물:아세트니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 온도: 50℃; 구배: 0%B → 100%B 3분에 걸쳐; 유량: 1.1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm)

[0564] 방법 D: 칼럼-키넵스(Kinetex) XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); 이동상 A: 물 중 5 mM NH₄COOH; 이동상 B: 아세트니트릴; 구배: 10%B → 50%B 3분에 걸쳐, 유량: 1.0 mL/분; 50%B → 100%B 최대 4.1분, 유량: 1.0 mL/분; 4.5분까지 유지; 4.5분 내지 5.0분 90%B 유량: 1.5 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0565] 방법 E: 칼럼-키넵스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세트니트릴; 구

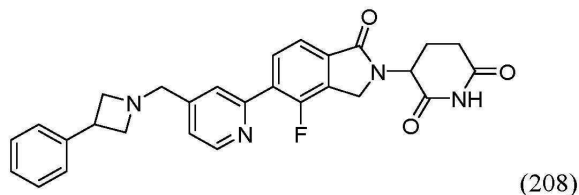
배: 20%B → 100%B 4.6분에 걸쳐; 유량: 1.0 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0566] 방법 F: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세트니트릴; 구배: 5%B → 40%B 4분에 걸쳐, 유량: 1.0 mL/분; 40%B → 100%B 최대 4.6분, 유량: 1.5 mL/분; 4.7분까지 유지; 4.7분 내지 5.0분 5%B, 유량: 1.5 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0567] 방법 G: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM NH₄COOH; 이동상 B: 아세트니트릴; 구배: 20%B → 100%B 4분에 걸쳐, 유량: 1.0 mL/분; 4.6분까지 유지 이어서 4.7 내지 5.0분 20% B 유량: 0.7 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0568] 실시예 208

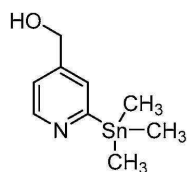
[0569] 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0570]

[0571] 단계 1

[0572] (2-(트리메틸스탄닐)피리딘-4-일)메탄올



[0573]

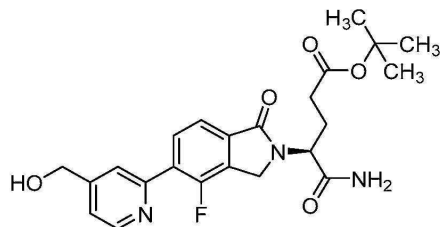
[0574] 톨루엔 (10 mL) 중 (2-클로로피리딘-4-일)메탄올 (200 mg, 1.393 mmol) 및 헥사메틸이주석 (0.433 mL, 2.090 mmol)의 교반 용액을 아르곤으로 5분 동안 퍼징하고, 이어서 [1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (45.4 mg, 0.070 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 (2-(트리메틸스탄닐)피리딘-4-일)메탄올 (350 mg, 74% 수율)을 수득하였다.

[0575] LCMS (방법 A): 체류 시간 1.72분,

[0576] [M+H]⁺ 274.2.

[0577] 단계 2

[0578] tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-플루오로-5-(4-(히드록시에틸)피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트



[0579]

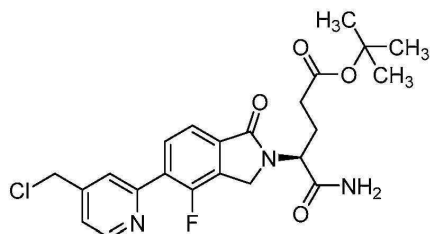
[0580] 디옥산 (20 mL) 중 tert-부틸(S)-5-아미노-4-(5-브로모-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (229 mg, 0.552 mmol) 및 (2-(트리메틸스탄닐)피리딘-4-일)메탄올 (150 mg, 0.552 mmol)의 교반 용액을 아르곤으로 5분 동안 퍼징하고, 비스(트리페닐포스핀)염화팔라듐 (II) (38.7 mg, 0.055 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 80 g 칼럼, 0-100% B (B =

EtOAc 중 15% EtOH, 0.5%TEA)/클로로포름)에 의해 정제하여 tert-부틸(S)-5-아미노-4-(4-플루오로-5-(4-(히드록시메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (180 mg, 66% 수율)을 수득하였다.

[0581] LCMS (방법 A): 체류 시간 1.04분,

[0582] $[M+H]^+$ 444.3.

[0583] 단계-3: tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트



[0584]

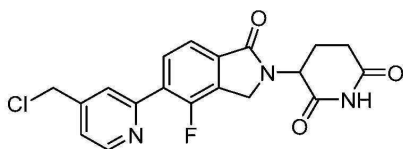
[0585] 디클로로메탄 (10 mL) 중 tert-부틸(S)-5-아미노-4-(4-플루오로-5-(4-(히드록시메틸) 피리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (0.180 g, 0.406 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 SOCl₂ (0.089 mL, 1.218 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸(S)-5-아미노-4-(5-(4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (0.175 g, 74.7% 수율)을 수득하였다.

[0586] LCMS (방법 A): 체류 시간 1.48분,

[0587] $[M+H]^+$ 462.3.

[0588] 단계 4

[0589] 3-(5-(4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0590]

[0591] 아세트산 (2 mL) 중 tert-부틸(S)-5-아미노-4-(5-(4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (175 mg, 0.379 mmol)의 교반 용액에, 벤젠 술폰산 (120 mg, 0.758 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 3-(5-(4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (130 mg, 66% 수율)을 수득하였다.

[0592] LCMS (방법 A): 체류 시간 1.12분,

[0593] $[M+H]^+$ 388.3.

[0594] 단계 5

[0595] 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0596] DMF (2 mL) 중 3-(5-(4-(클로로메틸)피리딘-2-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (0.080 g, 0.206 mmol) 및 3-페닐아제티딘 HCl (0.082 g, 0.619 mmol)의 교반 용액에 25℃에서 DIPEA (0.216 mL, 1.238 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 생성된 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 제미니 NX C18 (250mm x 21 mm ID, 5 μm) 이동상 A= 물 중 10 mM 아세트산암모늄 pH 4.5 이동상 B= 아세토니트릴: MeOH (1:1) 유량 19 mL/분 구배: 시간: 20분에 걸쳐 20-70%의 B. 분획을 동결건조시켜 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (23 mg, 22% 수율)을 수득하였다.

- [0597] LCMS (방법 G): 체류 시간 1.60분,
- [0598] $[M+H]^+$ 485.1;
- [0599] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (br s, 1H), 8.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.28 (m, 5H), 7.25-7.20 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 4.76-4.38 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.75-3.63 (m, 3H), 3.22 (br t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.43 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H).
- [0600] 생물학적 실시예
- [0601] 본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에서 확인할 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정을 본 발명의 화합물을 사용하여 수행하였다.
- [0602] 헬리오스 세포 분해 검정
- [0603] Jurkat 세포를 384 웰 세포 배양 플레이트에서 40 μL RPMI + 10% FBS 중에 80,000개 세포/웰로 플레이팅한 후, 음향 분배 기술을 사용하여 관심 화합물을 첨가하였다. 세포 배양물을 37°C 및 5% CO_2 에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 분석을 용이하게 하기 위해, 세포 배양물을 200 rpm에서 5분 동안 스핀 다운시키고, 상청액을 폐기하였다. 플레이트를 진탕시켜 세포 펠릿을 제거한 후, 세포를 50 μL 의 고정 완충제 (이바이오사이언스 (eBioScience) FoxP3 완충제 세트 00-5523-00) 중에 실온에서 60분 동안 재현탁시켰다. 원심분리하고 상청액을 폐기한 후, 세포를 50 μL 의 투과화 완충제 (이바이오사이언스 FoxP3 완충제 세트 00-5523-00)로 실온에서 10분 동안 투과화시켰다. 투과화 후, 세포를 스핀 다운시키고, 상청액을 1x 투과화 완충제 중 헬리오스 및 이카로스 에 대한 형광 표지된 항체 20 μL 또는 상응하는 이소형 대조군 (이카로스-알렉사(Ikaros-Alexa)488 [바이올레전드(Biolegend), Cat #368408, 1:50], 헬리오스-PE [CST, Cat #29360, 1:50])으로 대체하고, 염색 반응물을 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하고; 광으로부터 보호하였다. 후속적으로, 30 μL 의 1x 투과화 완충제를 첨가한 후, 세포를 원심분리하고, 상청액을 폐기하였다. 염색된 세포를 25 μL 의 유동 세포측정 염색 완충제 (PBS + 0.2%BSA) 중에 재현탁시키고, 인텔리시트 아이크 플러스(Intellicyt Ique Plus) 유동 세포측정기를 사용하여 분석하였다.
- [0604] 표 10

[0605] 헬리오스 및 이카로스 분해 활성

실시예 번호	헬리오스		이카로스	
	DC ₅₀ (μM)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (μM)	D _{max} (%)
1	0.025	84	>10	9
2	0.011	92	>10	16
3	0.038	87	>10	3
4	0.096	84	>10	8
5	0.044	90	>10	5
6	0.028	86	>10	6
7	0.138	85	>10	20
8	0.026	85	>10	18
9	0.167	87	>10	4
10	0.183	67	>10	9
11	0.573	59	>10	7
12	>10	37	>10	16
13	0.200	67	>10	8
14	0.036	80	>10	16
15	>10	5	>10	8
16	0.788	63	>10	12
17	>10	16	>10	11
18	>10	21	>10	19
19	0.154	82	>10	50
20	0.060	80	>10	11
21	>10	35	>10	4
22	0.537	67	>10	33
23	>10	22	>10	14

[0606]

실시예 번호	헬리오스		이카로스	
	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)
24	>10	3	>10	11
25	>10	0	>10	0
26	>10	6	>10	15
27	>10	36	>10	7
28	>10	17	>10	13
29	7.511	55	>10	6
30	>10	46	>10	-1
31	0.268	81	>10	20
32	>10	35	>10	23
33	>10	50	>10	2
34	>10	26	>10	9
35	0.869	63	>10	30
36	>10	11	>10	14
37	>10	24	>10	10
38	0.087	68	>10	6
39	0.444	58	>10	6
40	>10	9	>10	8
41	0.727	80	>10	24
42	>10	3	>10	7
43	>10	10	>10	3
44	>10	36	>10	12
45	>10	43	>10	6
46	0.018	83	>10	6
47	0.017	79	>10	8
48	0.032	72	>10	6

[0607]

실시예 번호	헬리오스		이카로스	
	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)
49	>10	29	>10	3
50	0.022	78	>10	12
51	0.064	70	>10	11
52	0.300	67	>10	10
53	0.231	77	>10	21
54	0.016	83	>10	12
55	0.009	91	>10	10
56	0.013	88	>10	18
57	>10	32	>10	0
58	0.009	88	>10	22
59	0.082	79	>10	20
60	0.548	63	>10	19
61	0.012	83	>10	5
62	0.045	80	>10	5
63	0.014	80	>10	13
64	0.036	73	>10	1
65	0.055	70	>10	7
66	>10	26	>10	7
67	>10	41	>10	6
68	0.192	71	>10	15
69	0.783	57	>10	0
70	0.019	79	>10	10
71	>10	17	>10	8
72	0.013	90	>10	13
73	0.045	62	>10	13

[0608]

실시예 번호	헬리오스		이카로스	
	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)
74	2.500	53	>10	16
75	0.014	94	>10	10
76	0.006	98	>10	12
77	0.012	85	>10	12
78	>10	49	>10	0
79	>10	26	>10	8
80	0.035	99	>10	12
81	0.078	64	>10	26
82	0.009	89	>10	17
83	0.007	91	>10	20
84	0.040	69	>10	4
85	>10	20	>10	7
86	0.019	91	>10	20
87	0.029	100	>10	12
88	0.072	102	>10	27
89	0.103	71	>10	8
90	0.213	61	>10	17
91	3.529	60	>10	4
92	0.209	92	>10	11
93	0.009	103	>10	23
94	0.035	74	>10	11
95	0.034	94	>10	17
96	0.019	94	>10	25
97	0.008	90	>10	11
98	0.006	91	>10	8

[0609]

실시예 번호	헬리오스		이카로스	
	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)
99	0.419	65	>10	6
100	6.131	55	>10	6
101	0.059	89	>10	22
102	0.011	97	>10	10
103	0.036	95	>10	1
104	>10	44	>10	1
105	0.264	79	>10	5
106	0.072	79	>10	12
107	0.494	80	>10	15
108	0.045	84	>10	15
109	0.048	75	>10	15
110	0.048	71	>10	7
111	0.137	75	>10	10
112	0.921	74	>10	2
113	0.287	81	>10	8
114	0.063	83	>10	2
115	0.528	78	>10	6
116	0.025	88	>10	12
117	0.053	77	>10	3
118	0.011	90	>10	12
119	2.357	53	>10	3
120	0.085	84	>10	3
121	0.024	77	>10	19
122	0.014	88	>10	4
123	0.007	92	>10	8

[0610]

실시예 번호	헬리오스		이카로스	
	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)
124	0.058	95	>10	11
125	0.016	93	>10	8
126	0.082	99	>10	22
127	0.035	84	>10	6
128	0.093	94	>10	28
129	0.232	74	>10	2
130	0.244	56	>10	13
131	0.014	83	>10	9
132	>10	28	>10	13
133	0.075	84	>10	7
134	0.016	95	>10	19
135	1.308	60	>10	4
136	0.084	62	>10	0
137	0.098	67	>10	8
138	0.037	82	>10	18
139	0.025	91	>10	3
140	0.012	76	>10	22
141	0.046	82	>10	20
142	0.088	83	0.897	52
143	0.040	62	>10	1
144	2.021	57	>10	11
145	0.067	93	>10	11
146	>10	3	>10	5
147	0.226	74	>10	4
148	0.238	75	>10	9

[0611]

실시예 번호	헬리오스		이카로스	
	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)
149	>10	17	>10	6
150	>10	45	>10	17
151	>10	23	>10	1
152	0.850	55	>10	7
153	4.706	58	>10	7
154	3.257	54	>10	6
155	1.579	57	>10	0
156	1.827	56	>10	11
157	>10	38	>10	8
158	0.256	74	>10	3
159	0.136	76	>10	25
160	0.359	70	>10	30
161	0.067	83	>10	17
162	1.087	63	>10	2
163	1.023	56	>10	31
164	0.062	77	>10	10
165	0.056	95	>10	14
166	7.860	52	>10	7
167	>10	41	>10	12
168	0.309	77	>10	20
169	0.195	79	>10	16
170	>10	22	>10	2
171	0.317	80	>10	4
172	0.075	90	>10	12
173	0.073	86	>10	0

[0612]

실시예 번호	헬리오스		이카로스	
	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)
174	5.872	54	>10	20
175	0.078	78	>10	7
176	1.124	65	>10	30
177	>10	43	>10	12
178	0.131	82	>10	15
179	0.212	78	>10	4
180	0.352	87	>10	13
181	0.499	83	>10	10
182	0.316	79	>10	23
183	0.167	76	>10	10
184	6.051	54	>10	14
185	0.421	62	>10	2
186	0.23	62	>10	8
187	0.024	84	>10	6
188	0.027	76		16
189	0.011	80	>10	16
190	0.076	71	>10	16
191	3.2	52	>10	3
192	>10	41	>10	16
193	0.12	60	>10	14
194	>10	5.2	>10	3
196	0.045	78	>10	7
197	0.042	75	>10	20
198	0.042	75	>10	18
199	0.13	60	>10	3

[0613]

실시예 번호	헬리오스		이카로스	
	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (μ M)	D _{max} (%)
202	0.19	69	>10	22
203	0.44	69	>10	20
204	>10	2.4	>10	4
205	>10	2	>10	6
206	0.74	66	>10	9
208	0.003	88	>10	13

[0614]

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF HELIOS PROTEIN

<130> 13354-WO-PCT

<150> US62/937,350

<151> 2019-11-19

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 526

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu

1 5 10 15

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser

20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn

35 40 45

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro

50 55 60

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu

65 70 75 80

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val

85 90 95

Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu

100 105 110

Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met

115 120 125

Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln

130 135 140

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys

145 150 155 160
 Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Ser Tyr Ala
 165 170 175
 Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val
 180 185 190
 Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Arg
 195 200 205
 Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Asn
 210 215 220

 Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met Ser His His Val Pro Pro
 225 230 235 240
 Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu Pro Ile Met Asp Asn Asn Ile Ser
 245 250 255
 Leu Val Pro Phe Glu Arg Pro Ala Val Ile Glu Lys Leu Thr Gly Asn
 260 265 270
 Met Gly Lys Arg Lys Ser Ser Thr Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys
 275 280 285

 Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp Ile His Phe Asp Met Asn Leu Thr
 290 295 300
 Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met Gln Ser His Met Met Asp Gln Ala
 305 310 315 320
 Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu Gly Ala Glu Ala Leu His Pro Leu
 325 330 335
 Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile Ala Glu Val Ala Pro Val Ile Ser
 340 345 350

 Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His Pro Asn Arg Ile Glu Arg Pro Ile
 355 360 365
 Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His Glu Asn Asn Met Asp Gly Pro Ile
 370 375 380
 Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg Pro Gln Glu Arg Glu Ala Ser Pro
 385 390 395 400

Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr Asp Ser Glu Ser Ser His Asp Asp
405 410 415

His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro Ala Leu Asn Pro Lys Arg Lys Gln
420 425 430

Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp Val Lys Ala Leu Asp Thr Thr Lys
435 440 445

Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp Ile Tyr Lys Val Phe Asn Gly Glu
450 455 460

Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys Cys Glu His Cys Arg Val Leu Phe
465 470 475 480

Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His Met Gly Cys His Gly Tyr Arg
485 490 495

Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr Arg Ser Gln Asp Arg Tyr
500 505 510

Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu His Thr Phe His
515 520 525

<210> 2

<211> 500

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu

1 5 10 15
Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
35 40 45

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
50 55 60

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu

65 70 75 80

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
 85 90 95
 Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Glu Arg
 100 105 110
 Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
 115 120 125
 Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
 130 135 140
 Pro Phe Cys Ser Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
 145 150 155 160
 Leu Arg Thr His Ser Val Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly
 165 170 175
 Arg Ser Tyr Lys Gln Arg Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys
 180 185 190
 His Asn Tyr Leu Gln Asn Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met
 195 200 205
 Ser His His Val Pro Pro Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu Pro Ile
 210 215 220
 Met Asp Asn Asn Ile Ser Leu Val Pro Phe Glu Arg Pro Ala Val Ile
 225 230 235 240
 Glu Lys Leu Thr Gly Asn Met Gly Lys Arg Lys Ser Ser Thr Pro Gln
 245 250 255
 Lys Phe Val Gly Glu Lys Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp Ile His
 260 265 270
 Phe Asp Met Asn Leu Thr Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met Gln Ser
 275 280 285
 His Met Met Asp Gln Ala Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu Gly Ala
 290 295 300
 Glu Ala Leu His Pro Leu Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile Ala Glu
 305 310 315 320
 Val Ala Pro Val Ile Ser Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His Pro Asn

325 330 335
 Arg Ile Glu Arg Pro Ile Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His Glu Asn
 340 345 350
 Asn Met Asp Gly Pro Ile Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg Pro Gln
 355 360 365
 Glu Arg Glu Ala Ser Pro Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr Asp Ser
 370 375 380
 Glu Ser Ser His Asp Asp His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro Ala Leu

385 390 395 400
 Asn Pro Lys Arg Lys Gln Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp Val Lys
 405 410 415
 Ala Leu Asp Thr Thr Lys Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp Ile Tyr
 420 425 430
 Lys Val Phe Asn Gly Glu Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys Cys Glu
 435 440 445
 His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His Met

450 455 460
 Gly Cys His Gly Tyr Arg Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr
 465 470 475 480
 Arg Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu
 485 490 495
 His Thr Phe His

500

<210> 3

<211> 452

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu

1 5 10 15

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser

20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
35 40 45
Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
50 55 60
Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
65 70 75 80
Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
85 90 95
Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Glu Arg
100 105 110
Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
115 120 125
Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
130 135 140
Pro Phe Cys Ser Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
145 150 155 160
Leu Arg Thr His Ser Val Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly
165 170 175
Arg Ser Tyr Lys Gln Arg Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys
180 185 190
His Asn Tyr Leu Gln Asn Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met
195 200 205
Ser His His Gly Glu Lys Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp Ile His
210 215 220
Phe Asp Met Asn Leu Thr Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met Gln Ser
225 230 235 240
His Met Met Asp Gln Ala Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu Gly Ala
245 250 255
Glu Ala Leu His Pro Leu Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile Ala Glu
260 265 270
Val Ala Pro Val Ile Ser Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His Pro Asn

275 280 285
 Arg Ile Glu Arg Pro Ile Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His Glu Asn
 290 295 300
 Asn Met Asp Gly Pro Ile Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg Pro Gln
 305 310 315 320
 Glu Arg Glu Ala Ser Pro Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr Asp Ser
 325 330 335

 Glu Ser Ser His Asp Asp His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro Ala Leu
 340 345 350
 Asn Pro Lys Arg Lys Gln Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp Val Lys
 355 360 365
 Ala Leu Asp Thr Thr Lys Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp Ile Tyr
 370 375 380
 Lys Val Phe Asn Gly Glu Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys Cys Glu
 385 390 395 400

 His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His Met
 405 410 415
 Gly Cys His Gly Tyr Arg Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr
 420 425 430
 Arg Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu
 435 440 445
 His Thr Phe His
 450
 <210> 4
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu

 1 5 10 15
 Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
 20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
 35 40 45
 Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
 50 55 60
 Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
 65 70 75 80
 Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
 85 90 95
 Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu
 100 105 110
 Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met
 115 120 125
 Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln
 130 135 140
 Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
 145 150 155 160
 Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Ser Tyr Ala
 165 170 175
 Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val
 180 185 190
 Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Arg
 195 200 205
 Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Asn
 210 215 220
 Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met Ser His His Asp Ser
 225 230 235
 <210> 5
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu

1 5 10 15

 Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
 20 25 30
 Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
 35 40 45
 Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
 50 55 60
 Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
 65 70 75 80

 Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
 85 90 95
 Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Glu Arg
 100 105 110
 Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
 115 120 125
 Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
 130 135 140

 Pro Phe Cys Ser Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
 145 150 155 160
 Leu Arg Thr His Ser Val Pro Pro Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu
 165 170 175
 Pro Ile Met Asp Asn Asn Ile Ser Leu Val Pro Phe Glu Arg Pro Ala
 180 185 190
 Val Ile Glu Lys Leu Thr Gly Asn Met Gly Lys Arg Lys Ser Ser Thr
 195 200 205

 Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp
 210 215 220
 Ile His Phe Asp Met Asn Leu Thr Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met
 225 230 235 240
 Gln Ser His Met Met Asp Gln Ala Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu
 245 250 255

Gly Ala Glu Ala Leu His Pro Leu Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile
260 265 270

Ala Glu Val Ala Pro Val Ile Ser Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His
275 280 285

Pro Asn Arg Ile Glu Arg Pro Ile Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His
290 295 300

Glu Asn Asn Met Asp Gly Pro Ile Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg
305 310 315 320

Pro Gln Glu Arg Glu Ala Ser Pro Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr
325 330 335

Asp Ser Glu Ser Ser His Asp Asp His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro
340 345 350

Ala Leu Asn Pro Lys Arg Lys Gln Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp
355 360 365

Val Lys Ala Leu Asp Thr Thr Lys Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp
370 375 380

Ile Tyr Lys Val Phe Asn Gly Glu Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys
385 390 395 400

Cys Glu His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile
405 410 415

His Met Gly Cys His Gly Tyr Arg Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys
420 425 430

Gly Tyr Arg Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg
435 440 445

Gly Glu His Thr Phe His
450

<210> 6

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 6

Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu

1 5 10 15

Leu Arg His Ile Lys Leu His

20

<210> 7

<211> 585

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met His Thr Pro Pro Ala Leu Pro Arg Arg Phe Gln Gly Gly Gly Arg

1 5 10 15

Val Arg Thr Pro Gly Ser His Arg Gln Gly Lys Asp Asn Leu Glu Arg

20 25 30

Asp Pro Ser Gly Gly Cys Val Pro Asp Phe Leu Pro Gln Ala Gln Asp

35 40 45

Ser Asn His Phe Ile Met Glu Ser Leu Phe Cys Glu Ser Ser Gly Asp

50 55 60

Ser Ser Leu Glu Lys Glu Phe Leu Gly Ala Pro Val Gly Pro Ser Val

65 70 75 80

Ser Thr Pro Asn Ser Gln His Ser Ser Pro Ser Arg Ser Leu Ser Ala

85 90 95

Asn Ser Ile Lys Val Glu Met Tyr Ser Asp Glu Glu Ser Ser Arg Leu

100 105 110

Leu Gly Pro Asp Glu Arg Leu Leu Glu Lys Asp Asp Ser Val Ile Val

115 120 125

Glu Asp Ser Leu Ser Glu Pro Leu Gly Tyr Cys Asp Gly Ser Gly Pro

130 135 140

Glu Pro His Ser Pro Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu Lys

145 150 155 160

Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met Val

165 170 175

His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln Cys

180	185	190
Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu		
195	200	205
His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Asn Tyr Ala Cys		
210	215	220
Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val Ser		
225	230	235
Ser Pro Thr Val Gly Lys Pro Tyr Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser		
245	250	255
Tyr Lys Gln Gln Ser Thr Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn		
260	265	270
Tyr Leu Gln Ser Leu Ser Thr Glu Ala Gln Ala Leu Ala Gly Gln Pro		
275	280	285
Gly Asp Glu Ile Arg Asp Leu Glu Met Val Pro Asp Ser Met Leu His		
290	295	300
Ser Ser Ser Glu Arg Pro Thr Phe Ile Asp Arg Leu Ala Asn Ser Leu		
305	310	315
Thr Lys Arg Lys Arg Ser Thr Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys Gln		
325	330	335
Met Arg Phe Ser Leu Ser Asp Leu Pro Tyr Asp Val Asn Ser Gly Gly		
340	345	350
Tyr Glu Lys Asp Val Glu Leu Val Ala His His Ser Leu Glu Pro Gly		
355	360	365
Phe Gly Ser Ser Leu Ala Phe Val Gly Ala Glu His Leu Arg Pro Leu		
370	375	380
Arg Leu Pro Pro Thr Asn Cys Ile Ser Glu Leu Thr Pro Val Ile Ser		
385	390	395
Ser Val Tyr Thr Gln Met Gln Pro Leu Pro Gly Arg Leu Glu Leu Pro		
405	410	415
Gly Ser Arg Glu Ala Gly Glu Gly Pro Glu Asp Leu Ala Asp Gly Gly		
420	425	430

Pro Leu Leu Tyr Arg Pro Arg Gly Pro Leu Thr Asp Pro Gly Ala Ser
435 440 445

Pro Ser Asn Gly Cys Gln Asp Ser Thr Asp Thr Glu Ser Asn His Glu
450 455 460

Asp Arg Val Ala Gly Val Val Ser Leu Pro Gln Gly Pro Pro Pro Gln
465 470 475 480

Pro Pro Pro Thr Ile Val Val Gly Arg His Ser Pro Ala Tyr Ala Lys
485 490 495

Glu Asp Pro Lys Pro Gln Glu Gly Leu Leu Arg Gly Thr Pro Gly Pro
500 505 510

Ser Lys Glu Val Leu Arg Val Val Gly Glu Ser Gly Glu Pro Val Lys
515 520 525

Ala Phe Lys Cys Glu His Cys Arg Ile Leu Phe Leu Asp His Val Met
530 535 540

Phe Thr Ile His Met Gly Cys His Gly Phe Arg Asp Pro Phe Glu Cys
545 550 555 560

Asn Ile Cys Gly Tyr His Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His
565 570 575

Ile Val Arg Gly Glu His Lys Val Gly
580 585

<210> 8

<211> 544

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Asp Ser Arg Tyr Leu Gln Leu Gln Leu Tyr Leu Pro Ser Cys Ser
1 5 10 15

Leu Leu Gln Gly Ser Gly Asp Ser Ser Leu Glu Lys Glu Phe Leu Gly
20 25 30

Ala Pro Val Gly Pro Ser Val Ser Thr Pro Asn Ser Gln His Ser Ser
35 40 45

Pro Ser Arg Ser Leu Ser Ala Asn Ser Ile Lys Val Glu Met Tyr Ser

50 55 60
 Asp Glu Glu Ser Ser Arg Leu Leu Gly Pro Asp Glu Arg Leu Leu Glu
 65 70 75 80

 Lys Asp Asp Ser Val Ile Val Glu Asp Ser Leu Ser Glu Pro Leu Gly
 85 90 95
 Tyr Cys Asp Gly Ser Gly Pro Glu Pro His Ser Pro Gly Gly Ile Arg
 100 105 110
 Leu Pro Asn Gly Lys Leu Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile
 115 120 125
 Gly Pro Asn Val Leu Met Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg
 130 135 140

 Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
 145 150 155 160
 Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
 165 170 175
 Pro Phe Cys Asn Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
 180 185 190
 Leu Arg Thr His Ser Val Ser Ser Pro Thr Val Gly Lys Pro Tyr Lys
 195 200 205

 Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Gln Ser Thr Leu Glu Glu
 210 215 220
 His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Ser Thr Glu Ala
 225 230 235 240
 Gln Ala Leu Ala Gly Gln Pro Gly Asp Glu Ile Arg Asp Leu Glu Met
 245 250 255
 Val Pro Asp Ser Met Leu His Ser Ser Ser Glu Arg Pro Thr Phe Ile
 260 265 270

 Asp Arg Leu Ala Asn Ser Leu Thr Lys Arg Lys Arg Ser Thr Pro Gln
 275 280 285
 Lys Phe Val Gly Glu Lys Gln Met Arg Phe Ser Leu Ser Asp Leu Pro
 290 295 300

Tyr Asp Val Asn Ser Gly Gly Tyr Glu Lys Asp Val Glu Leu Val Ala
 305 310 315 320
 His His Ser Leu Glu Pro Gly Phe Gly Ser Ser Leu Ala Phe Val Gly
 325 330 335

 Ala Glu His Leu Arg Pro Leu Arg Leu Pro Pro Thr Asn Cys Ile Ser
 340 345 350
 Glu Leu Thr Pro Val Ile Ser Ser Val Tyr Thr Gln Met Gln Pro Leu
 355 360 365
 Pro Gly Arg Leu Glu Leu Pro Gly Ser Arg Glu Ala Gly Glu Gly Pro
 370 375 380
 Glu Asp Leu Ala Asp Gly Gly Pro Leu Leu Tyr Arg Pro Arg Gly Pro
 385 390 395 400

 Leu Thr Asp Pro Gly Ala Ser Pro Ser Asn Gly Cys Gln Asp Ser Thr
 405 410 415
 Asp Thr Glu Ser Asn His Glu Asp Arg Val Ala Gly Val Val Ser Leu
 420 425 430
 Pro Gln Gly Pro Pro Pro Gln Pro Pro Pro Thr Ile Val Val Gly Arg
 435 440 445
 His Ser Pro Ala Tyr Ala Lys Glu Asp Pro Lys Pro Gln Glu Gly Leu
 450 455 460

 Leu Arg Gly Thr Pro Gly Pro Ser Lys Glu Val Leu Arg Val Val Gly
 465 470 475 480
 Glu Ser Gly Glu Pro Val Lys Ala Phe Lys Cys Glu His Cys Arg Ile
 485 490 495
 Leu Phe Leu Asp His Val Met Phe Thr Ile His Met Gly Cys His Gly
 500 505 510
 Phe Arg Asp Pro Phe Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr His Ser Gln Asp
 515 520 525

 Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu His Lys Val Gly
 530 535 540