



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0165402
(43) 공개일자 2024년11월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/496 (2024.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2024-7034606
(22) 출원일자(국제) 2023년03월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/064825
(87) 국제공개번호 WO 2023/183850
국제공개일자 2023년09월28일
(30) 우선권주장
63/322,994 2022년03월23일 미국(US)

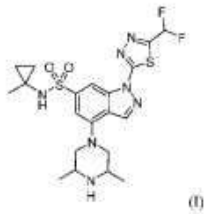
(71) 출원인
아이디어야 바이오사이언시스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼라인 코
트 5000 스위트 300 (우: 94080)
(72) 발명자
바르산티, 폴 에이.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼라
인 코트 7000 스위트 350 아이디어야 바이오사이
언시스 인코포레이티드 (내)
덜런, 마이클 패트릭
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼라
인 코트 7000 스위트 350 아이디어야 바이오사이
언시스 인코포레이티드 (내)
(74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 PARG의 억제제로서의 피페라진 치환된 인다졸 화합물

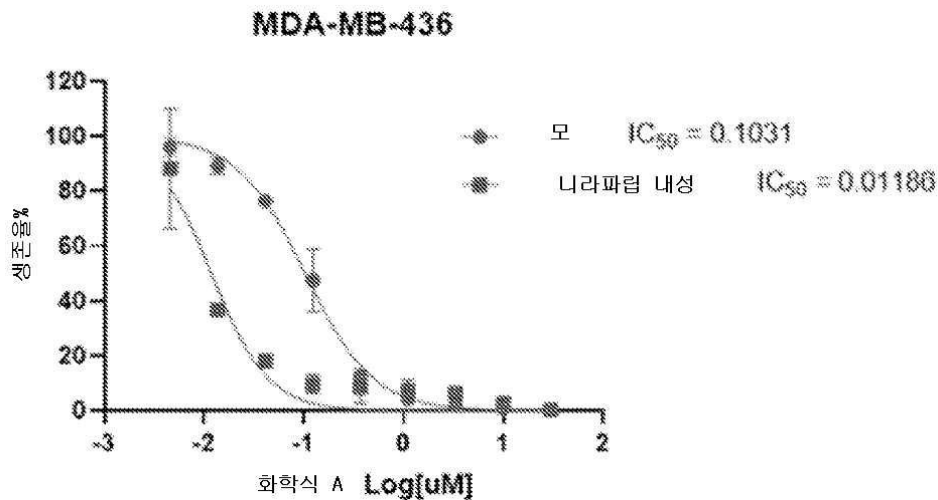
(57) 요약

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



제공된 화합물은 유용한 폴리 ADP-리보스 글리코하이드롤라제(PARG) 억제제이다. 추가적인 유용성 및 이점이 본
원에 기술된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

자이푸리, 피로즈 알리

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼라
인 코트 7000 스위트 350 아이디어야 바이오사이언
시스 인코포레이티드 (내)

쉬, 잉-지

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼라
인 코트 7000 스위트 350 아이디어야 바이오사이언
시스 인코포레이티드 (내)

링후, 신

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼라
인 코트 7000 스위트 350 아이디어야 바이오사이언
시스 인코포레이티드 (내)

아베드, 모나

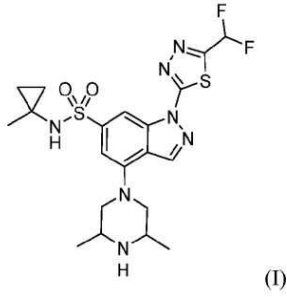
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼라
인 코트 7000 스위트 350 아이디어야 바이오사이언
시스 인코포레이티드 (내)

명세서

청구범위

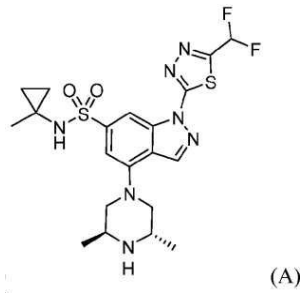
청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 (A)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 3

제1항에 있어서, 유리-염기 형태인, 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, 유리-염기 형태인, 화합물.

청구항 5

제2항 또는 제4항에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 90% 비함유하는, 화합물.

청구항 6

제2항 또는 제4항에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 95% 비함유하는, 화합물.

청구항 7

제2항 또는 제4항에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 99% 비함유하는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 9

환자에서 PARC 활성이 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제8항의 약학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 환자가 이러한 치료의 필요를 인지하고 있는, 방법.

청구항 11

암 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제8항의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 암이 난소암, 위암 또는 유방암인, 방법.

청구항 13

요법에 사용하기 위한 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제8항의 약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 요법이 암의 치료법인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 암이 난소암, 위암 또는 유방암인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물.

청구항 16

요법에 사용하기 위한 의약의 제조에서 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제8항의 약학적 조성물의 용도.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 요법이 암의 치료법인, 용도.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 암이 난소암, 위암 또는 유방암인, 용도.

청구항 19

환자의 생체내에서 PARC를 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제8항의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 20

시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제8항의 약학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 21

하나 이상의 플라틴 또는 하나 이상의 PARP 억제제에 대해 내성인 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 하나 이상의 플라틴 또는 하나 이상의 PARP 억제제에 대해 내성인 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게

유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제8항의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 22

치료적 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제8항의 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 상동성 재조합 결핍(HRD) 암을 치료 및/또는 예방하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 환자가 이러한 치료의 필요를 인지하고 있는, 방법.

청구항 24

환자에서 암을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 암은 BRCA1 및/또는 BRCA2 유전자 발현의 감소 또는 부재, BRCA1 및/또는 BRCA2 유전자의 부재 또는 돌연변이, 또는 BRCA1 및/또는 BRCA2 단백질의 감소된 기능을 특징으로 하고, 상기 방법은 치료적 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제8항의 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 환자가 이러한 치료의 필요를 인지하고 있는, 방법.

청구항 26

암의 치료에 사용하기 위한 PARC 억제제로서, PARC 억제제는 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제8항의 약학적 조성물인, PARC 억제제.

청구항 27

암을 치료하기 위한 의약의 제조에서 PARC 억제제의 용도로서, PARC 억제제가 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제8항의 약학적 조성물인, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

[0001] 본 출원은 35 U.S.C § 119(e)에 따라 2022년 3월 23일에 출원된 U.S. 가출원 일련 번호 63/322,994의 우선권을 주장하며, 이의 개시 내용은 그 전체가 본원에 참조로서 포함된다.

[0003]

연방 정부가 후원하는 연구 및 개발 하에 이루어진 발명에 대한 권리에 관한 진술

[0004]

[0002] 해당 없음

[0005]

컴팩트 디스크에 제출된 "서열 목록", 표 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0006]

[0003] 해당 없음

배경 기술

[0007]

발명의 배경

[0008]

[0004] 암은 제어되지 않고 조절되지 않는 세포 증식에 의해 발생한다. 이러한 종종-급속한 증식의 결과는 DNA를 손상시키고 돌연변이율을 크게 증가시키는 종양 내의 높은 수준의 산화 스트레스이다. 따라서, 종양 세포는 DNA 손상 복구 메커니즘에 관여하고 이에 크게 의존한다.

[0009]

[0005] 단일-가닥 파손(SSB)은 세포에서 발생하는 가장 흔한 유형의 병변이며, PARP(폴리 ADP-리보스 폴리머라

제)와 함께 PARG(폴리 ADP-리보스 글리코하이드롤라제)는 단일 가닥 파손 복구(SSBR) 및 염기 절제 복구(BER)로 불리는 또 다른 복구 메커니즘의 다수의 다른 단백질과 함께 관여한다.

[0010] [0006] 단일 가닥 DNA 복구 동안 가장 초기의 사건 중 하나는 PARP(폴리 ADP-리보스 폴리머라제)의 파손부로의 결합 및 PARP 자체 상의 폴리 ADP-리보스(PAR)의 빠른 합성이다. 이 분자 구조는 다른 DNA 복구 단백질, 초기에 XRCC1을 모집하는 신호로 작용하며, 이는 이후 파손을 복구할 것이다(Mortusewicz, Fouquerel et al. 2011). 이러한 PAR 사슬에 의해 시작된 신호는 효소 PARG에 의해 빠르게 분해되기 때문에 수명이 짧다. PARP가 PAR에 결합될 때, 이의 촉매 활성은 감소되고, 따라서 PARG 활성은 PARP를 이의 촉매적 활성 형태로 회복시키는 것을 돕는다(Curtin and Szabo 2013).

[0011] [0007] PARG는 핵, 미토콘드리아 및 세포질에 존재하는 이소형을 갖는 단일 유전자로부터 유래된다. 글리코하이드롤라제 활성을 갖는 또 다른 공지된 단백질은 미토콘드리아에 국소화된 ARH3이다(Mashimo, Kato et al. 2014). 주로 DNA 복구에서의 직접적인 역할로 알려져 있지만, PARG는 스플라이싱, 전사 및 후성 경로에서 PAR 신호전달에 영향을 미친다(Ji and Tulin 2009) (Le May, Iltis et al. 2012) (Dahl, Maturi et al. 2014) (Guastafierro, Catizone et al. 2013) (Caiafa, Guastafierro et al. 2009).

[0012] [0008] 암 세포는 DNA 복구의 다른 기전이 비기능적일 때 특정 DNA 복구 경로에 의존하게 될 수 있다. 이중 가닥 파손 복구에 관여하는 단백질에서 돌연변이를 갖는 종양은 종종 SSBR의 PARP 억제제에 더 민감하다. PARG 고갈이 SSBR을 억제하고, BRCA2-결핍 세포의 생존을 감소시킨다는 일부 증거가 이미 존재한다(Fathers, Drayton et al. 2012). 그러나, 다른 종양 돌연변이는 이중 가닥 DNA 복구 메커니즘(소위 "BRCA-성")의 결핍을 야기하여 종양 세포를 PARG 억제에 민감하게 할 수 있다.

[0013] [0009] PARG 고갈은 다수의 무인 및 인간 모델 시스템에서 연구되었다. PARG에 대해 부재하거나 고갈된 무인 세포는 실험 및 임상 DNA 손상제에 대한 증가된 민감성을 나타낸다. 그러나, PARG의 결핍이 모든 제제(예를 들어, 젬시타빈, 캄프토테신)에 민감하지 않기 때문에, 이는 DNA 손상 복구 및 화학요법 및 방사선요법의 특정 경로를 갖는 PARG 기능에 대한 특이성을 시사한다.

[0014] [0010] 인간에서, PARG 고갈은 γ -방사선 조사 또는 실험용 DNA 손상제(예를 들어, 과산화수소, 메틸메탄설폰네이트)에 대해 폐, 자궁경부 및 췌장암 세포를 민감화시킨다.

[0015] [0011] PARP 억제제는 현재 합성 치사율 또는 화학-민감화의 개념이 연구되고 있는 다중 임상 시험 하에 있다. PARP 억제제에 대한 임상 내성은 이미 기술되어 있고(Drost and Jonkers 2014) (Barber, Sandhu et al. 2013), 따라서 DNA 손상 복구 절차를 표적으로 하는 대안적인 억제제가 발견될 필요가 있다.

[0016] [0012] 현재 모델은 PARG 고갈이 DNA 복구에 대한 PARP-의존적 효과를 초래한다는 것을 보여주지만, 최근 연구는 PARP 억제로부터의 기계적 분화를 보여주었다. PARP 고갈과 대조적으로, PARG의 유전독성 자극 고갈 후 NAD 수준의 하락을 초래한다. 이는 에너지 장애의 결과로 폐암 세포 사멸을 초래한다(Erdelyi, Bai et al. 2009).

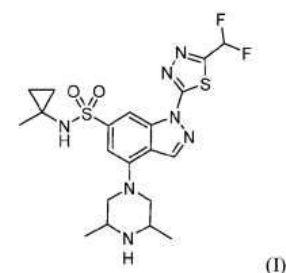
[0017] [0013] 세포 투과성 PARG 억제제는 PARG에 대해 의심스러운 특이성 및 제한된 생체이용률을 갖는 탄닌산 또는 갈로탄닌과 같은 화합물로 제한되었다(Sun, Zhang et al. 2012) (Fathers, Drayton et al. 2012) (Blenn, Wyrsh et al. 2011).

[0018] [0014] 본 발명의 목적은 PARG의 세포 투과성 억제제를 제공하는 것이다.

발명의 내용

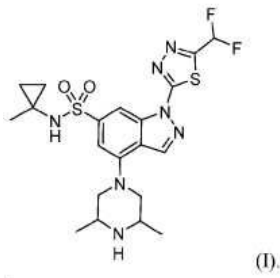
[0019] 개요

[0020] [0015] 한 양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



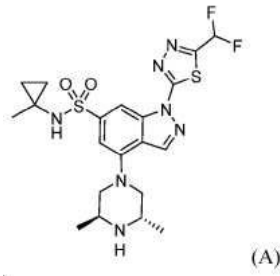
[0021]

[0022] [0016] 또 다른 양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물이 본원에 제공된다:



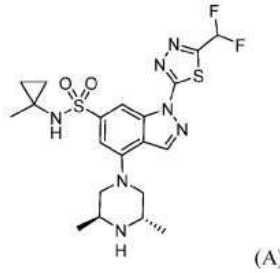
[0023]

[0024] [0017] 또 다른 양태에서, 하기 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



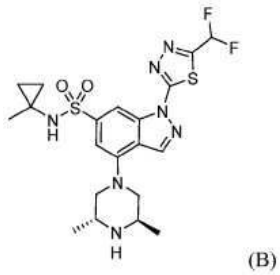
[0025]

[0026] [0018] 또 다른 양태에서, 하기 화학식 (A)의 화합물이 본원에 제공된다:



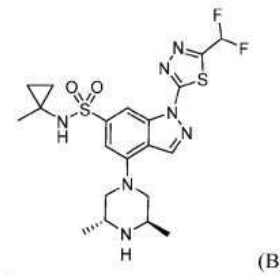
[0027]

[0028] [0019] 또 다른 양태에서, 하기 화학식 (B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



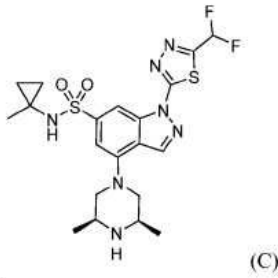
[0029]

[0030] [0020] 또 다른 양태에서, 하기 화학식 (B)의 화합물이 본원에 제공된다:



[0031]

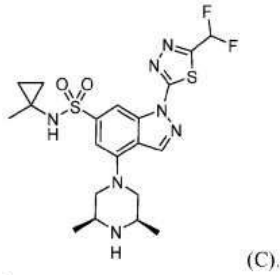
[0032] [0021] 또 다른 양태에서, 하기 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0033]

[0034]

[0022] 또 다른 양태에서, 하기 화학식 (C)의 화합물이 본원에 제공된다:



[0035]

[0036]

[0023] 또 다른 양태에서, 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0037]

[0024] 또 다른 양태에서, 요법에 사용하기 위한 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0038]

[0025] 또 다른 양태에서, 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 한 구체예에서, 암은 인간 암이다.

[0039]

[0026] 또 다른 양태에서, PARC 억제 효과의 생성에 사용하기 위한 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0040]

[0027] 또 다른 양태에서, 암의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다. 적합하게는, 의약은 인간 암의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0041]

[0028] 또 다른 양태에서, PARC 억제 효과의 생성에 사용하기 위한 의약의 제조에서 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다.

[0042]

[0029] 또 다른 양태에서, 시험관내 또는 생체내에서 PARC를 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0043]

[0030] 또 다른 양태에서, 시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0044]

[0031] 또 다른 양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0045]

[0032] 다른 양태에서, 하나 이상의 플라틴 또는 하나 이상의 PARP 억제제에 내성인 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같

은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

- [0046] [0033] 또 다른 양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 이전에 플래티늄으로 암을 치료하였었다.
- [0047] [0034] 또 다른 양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 이전에 PARP 억제제로 암을 치료하였었다.
- [0048] [0035] 또 다른 양태에서, PARG 억제 활성의 시험 화합물에서 PARG 활성을 확인하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 (i) 시험 화합물을 분리된 PARG 효소, 비오틴화된-PAR일화된 PARP 기질과 접촉시켜 PARG 반응 예비-혼합물을 형성시키는 단계; (ii) PARG 반응 예비-혼합물을 검출 항체 및 스트렙타비딘-유로피움과 접촉시켜 PARG 반응 혼합물을 형성시키는 단계; 및 (iii) PARG 반응 혼합물의 형광 강도를 측정하는 단계를 포함하고, 상기 방법은 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물로 대표되는 양성 대조군 샘플로 단계 (i)-(iii)을 수행하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 검출 항체는 항-His 모노클로날 항체-ULight이다. 일부 구체예에서, 스트렙타비딘-유로피움은 비오틴화된-PAR일화된 PARP 기질에 결합한다. 일부 구체예에서, 형광은 317 nm의 여기 파장을 제공하고 620 nm(스트렙타비딘-유로피움 방사) 및 665 nm(ULight 방사)에서 방사를 측정함으로써 측정된다.
- [0049] [0036] 또 다른 양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 합성하는 방법이 제공된다.
- [0050] [0037] 또 다른 양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 합성 방법에 의해 수득될 수 있거나, 수득되거나, 직접적으로 수득되는 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다.
- [0051] [0038] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 합성 방법 중 어느 하나에 사용하기에 적합한 본원에 정의된 바와 같은 신규한 중간체가 본원에서 제공된다.
- [0052] [0039] 본 발명의 임의의 하나의 특정 양태의 바람직하고, 적합하고, 선택적 특징은 또한 임의의 다른 양태의 바람직하고, 적합하고, 선택적인 특징이다.

도면의 간단한 설명

[0053] 도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 실시예 4에 기재된 바와 같은 화학식 A의 Log 농도의 함수로서 PARPi 내성 MDA-MB-436 세포의 생존을 퍼센트를 플롯팅한 것이다. "모 IC₅₀"은 세포가 PARPi 내성을 발달시키기 전의 화학식 A의 IC₅₀을 지칭하는 반면, "니라파립 내성 IC₅₀"은 세포가 PARPi 내성을 발달시킨 후 화학식 A의 IC₅₀을 지칭한다.

[0041] 도 2는 실시예 4에 기재된 바와 같은 화학식 A의 Log 농도의 함수로서 PARPi 내성 HCC1428 세포의 생존을 퍼센트를 플롯팅한 것이다. "모 IC₅₀"은 세포가 PARPi 내성을 발달시키기 전의 화학식 A의 IC₅₀을 지칭하는 반면, "니라파립 내성 IC₅₀"은 세포가 PARPi 내성을 발달시킨 후의 화학식 A의 IC₅₀을 지칭한다.

[0042] 도 3은 실시예 4에 기재된 바와 같은 화학식 A의 농도의 함수로서 BRCA1/2 변형 및 시스플라틴 내성을 갖는 난소 조직으로부터의 환자 유래 세포(PDC)를 플롯팅한 것이다.

[0043] 도 4: HBCx-34(화학식 A)를 사용한 환자-유래 이중이식편(PDX) 연구를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 발명의 상세한 설명

[0055] [0044] 본 발명을 추가로 기술하기 전에, 본 발명은 본원에 제시된 특정 구체예로 제한되지 않은 것으로 이해하

고자 하는 것이며, 또한 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 구체예를 설명하는 목적을 위한 것이며, 제한하려는 것은 아님이 이해되어야 한다.

[0056] [0045] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 명확하게 달리 명시하지 않는 한, 그 범위의 상한과 하한 사이의 하한 단위의 10분의 1까지의 각각의 개재 값과 그 언급된 범위의 임의의 다른 언급되거나 개재된 값이 본 발명에 포함됨이 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한이 더 작은 범위 내에 독립적으로 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위 내에서 임의의 구체적으로 제외된 한도까지 환자 내에 포함된다. 언급된 범위가 하나 또는 둘 모두의 한계를 포함하는 경우, 이들 포함된 한계 중 어느 하나 또는 둘 모두를 배제한 범위가 또한 본 발명에 포함된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0057] [0046] 본원에서 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 이들의 개시를 위해서만 제공된다. 또한, 제공된 공개 날짜는 실제 공개 날짜와 다를 수 있으며, 이는 독립적으로 확인되어야 할 수 있다.

[0058] 일반적 사항

[0059] [0047] PARG의 억제제를 위한 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 또한, 예를 들어, PARG의 억제에 의해 매개되는 질병, 장애 또는 병태, 또는 이의 증상을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

[0060] [0048] 유리하게는, 본 개시의 화합물은 세포 및 시험관내 검정 둘 모두에서 PARG의 강력한 억제제이다. 동역학적 용해도 연구는 또한 이러한 화합물이 pH 2.0 및 pH 7.4 둘 모두에서 매우 가용성임을 입증한다. 종합적으로, 본원에 기재된 화합물의 조합된 파라미터는 이들을 PARG 활성을 표적화하고 억제하기 위한 이상적인 화합물로 만든다.

[0061] 정의

[0062] [0049] 달리 지시되지 않는 한, 하기 용어는 하기에 기재된 의미를 갖는 것으로 의도된다. 다른 용어는 명세서 전반에 걸쳐 다른 곳에서 정의된다.

[0063] [0050] 본원에 사용된 바와 같은 단수 형태("a", "an", 및 "the")는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 언급 대상을 포함한다. 청구범위는 임의의 선택적 요소를 배제하도록 작성될 수 있음에 추가로 유의한다. 이와 같이, 이 진술은 청구 범위 요소의 인용과 관련하여 "단지", "오직" 등과 같은 이러한 배타적인 용어의 사용 또는 "부정적인" 제한의 사용에 대한 선행 기반으로서는 역할을 하도록 의도된다.

[0064] [0051] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견된 특정 치환기에 의존적으로, 비교적 비독성 산 또는 염기로 제조되는 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 염기 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 요망되는 염기와 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래된 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간(manganic), 망간(manganous), 칼륨, 소듐, 아연 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 및 3차 아민의 염을 포함하며, 치환된 아민, 사이클릭 아민, 자연 발생 아민 등, 예컨대, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 산 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 요망되는 산과 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 모노하이드로젠카본산, 인산, 모노하이드로젠포스포릭산, 디하이드로젠포스포릭산, 설퍼릭산, 모노하이드로젠설퍼릭산, 하이드로요오드산 또는 포스포로스산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염, 및 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설퍼산, p-톨릴설퍼산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설퍼산 등과 같은 비교적 무독성의 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한, 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염이 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19] 참조). 본 발명의 어떤 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.

[0065] [0052] 입체화학적 묘사가 제시될 때, 이는 이성질체 중 하나가 존재하고 다른 이성질체를 실질적으로 비함유하

는 화합물을 지칭하는 것을 의미한다. 또 다른 이성질체를 '실질적으로 비함유하는'은 2개의 이성질체의 적어도 80/20 비율, 더욱 바람직하게는 90/10, 또는 95/5 이상을 나타낸다. 일부 구체예에서, 이성질체 중 하나는 적어도 99%의 양으로 존재할 것이다.

- [0066] [0053] 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)는 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 동위원소의 비천연 비율은 자연에서 발견되는 양으로부터 해당 원자의 100%로 구성된 양의 범위로 정의될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대, 예를 들어, 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C) 또는 비-방사성 동위원소, 예컨대, 중수소(^2H) 또는 탄소-13(^{13}C)를 포함할 수 있다. 이러한 동위원소 변이는 본 출원 내의 다른 곳에서 설명된 것들에 추가적인 유용성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체는 비제한적으로 진단 및/또는 이미징 화 시약으로서 또는 세포독성/방사성독성 치료제를 포함하는 추가적인 유용성을 발견할 수 있다. 또한, 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 동위원소 변이체는 치료 동안 향상된 안전성, 내약성 또는 효능에 기여할 수 있는 변경된 약동학적 및 약력학적 특성을 가질 수 있다. 방사성이든 아니든, 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 모든 동위원소 변형은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0067] [0054] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 인간 또는 비-인간 동물(예를 들어, 포유동물)을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 한 구체예에서, 환자 또는 대상체는 인간이다.
- [0068] [0055] 예를 들어, 환자, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 적용되는 경우, 용어 "투여", "투여하다" 등은 예를 들어, PARG의 억제제, 이를 포함하는 약학적 조성물, 또는 진단제의 환자, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 대한 접촉을 나타낸다. 세포와 관련하여, 투여는 세포에 대한 시약의 접촉(예를 들어, 시험관내 또는 생체외), 뿐만 아니라 유체가 세포와 접촉되는 유체에 대한 시약의 접촉을 포함한다.
- [0069] [0056] 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은, 질병, 장애 또는 병태 또는 이들의 증상이 진단되고, 관찰되고, 기타 등등 후에 시작되어 환자를 괴롭히는 질병, 장애 또는 병태의 근본 원인 중 적어도 하나, 또는 환자를 괴롭히는 질병, 장애, 병태와 관련된 증상 중 적어도 하나를 일시적으로 또는 영구적으로 제거, 감소, 억제, 완화 또는 개선되게 하는 작용 과정(예를 들어, PARG의 억제제 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 투여)을 지칭한다. 따라서, 치료는 활성 질환을 억제하는 것(예를 들어, 질병, 장애 또는 병태 또는 이와 관련된 임상 증상의 발달 또는 추가 발달을 저지하는 것)을 포함한다.
- [0070] [0057] 본원에서 사용되는 용어 "치료가 필요한"은 환자가 치료를 필요로 하거나 치료로부터 이익을 얻을 것으로 의사 또는 다른 간병인에 의한 판단됨을 지칭한다. 이러한 판단은 의사 또는 간병인의 전문 지식의 영역에 있는 다양한 요인에 기초하여 이루어진다.
- [0071] [0058] 용어 "예방하다", "예방하는", "예방" 등은 환자의 질병, 장애, 병태 등의 발병 위험을 일시적으로 또는 영구적으로 예방, 저지, 억제 또는 감소시키거나(예를 들어, 임상 증후의 부재에 의해 결정되는 바와 같이) 일반적으로 특정 질병, 장애 또는 병태를 갖는 경향이 있는 환자의 맥락에서 이의 발병을 지연시키게 하는 방식으로(예를 들어, 질병, 장애, 병태 또는 이의 증상의 개시 전에) 개시된 작용 과정(예를 들어, PARG 억제제 또는 이를 포함하는 약학적 조성물 투여)을 지칭한다. 특정 예에서, 상기 용어는 또한 질병, 장애 또는 병태의 진행을 늦추거나 이의 진행을 유해한 상태 또는 달리 바람직하지 않은 상태로 억제하는 것을 지칭한다.
- [0072] [0059] 본원에서 사용되는 용어 "예방이 필요한"은 환자가 예방적 치유를 필요로 하거나 예방적 치유로부터 이익을 얻는다는 의사 또는 다른 간병인에 의한 판단을 지칭한다. 이러한 판단은 의사 또는 간병인의 전문 지식의 영역에 있는 다양한 인자에 기초하여 이루어진다.
- [0073] [0060] 용어 "억제하는" 및 "감소시키는", 또는 PARG와 관련하여 이러한 용어의 임의의 변형은 원하는 결과를 달성하기 위한 임의의 측정 가능한 감소 또는 완전한 억제를 포함한다. 예를 들어, 정상과 비교하여 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 초과 PARG 활성 감소일 수 있다. 본원에서 사용되는 약은 주어진 값의 $\pm 10\%$ 이내, 바람직하게는 $\pm 5\%$ 를 의미한다.
- [0074] [0061] 어구 "치료적 유효량"은 환자에게 투여될 때 질병, 장애 또는 병태의 임의의 증상, 양태 또는 특성에 대한 임의의 검출가능한 긍정적인 효과를 가질 수 있는 양으로 단독으로 또는 약학적 조성물의 일부로서 및 단일 용량 또는 일련의 용량의 일부로서 체계를 환자에게 투여하는 것을 지칭한다. 치료적 유효량은 관련 생리학적 효과를 측정함으로써 확인될 수 있고, 이는 투여 요법 및 환자 상태의 진단 분석 등과 관련하여 조정될 수

있다. 예로서, 투여 후 특정 시간에 PARG 억제제(또는, 예를 들어, 이의 대사산물)의 혈청 수준의 측정은 치료적 유효량이 사용되었는지의 여부를 나타낼 수 있다.

[0075] [0062] 어구 "플라틴" 또는 "플라티늄 기반-화학요법"은 암 치료에 사용되는 화학요법 약물의 플라티늄 함유 부류를 지칭한다. 예시적인 플라틴은 시스플라틴, 카르보플라틴, 사트라플라틴, 헵타플라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴, 리포플라틴 및 옥살리플라틴이다.

[0076] [0063] 본원에서 사용되는 "플라틴-내성 암" 또는 "하나 이상의 플라틴에 내성인 암"은 플라틴으로의 처리에 반응하지 않는 암을 지칭한다. 무반응은 제제가 투여될 때 종양의 지속적인 성장, 제제가 투여될 때 크기가 축소되지 않는 종양, 또는 당 분야의 다른 공지된 수단에 의해 평가될 수 있다. 암의 무반응은 임상 관찰을 통해 결정될 수 있고, 의료 전문가에 의해 그 자체로 진단되거나, 실험실 환경에서 분리된 세포로 실험적으로 시험되거나, 또 다른 기술적 수단에 의해 결정될 수 있다.

[0077] [0064] 본원에서 사용되는 "폴리 ADP 리보스 폴리머라제(PARP) 억제제"는 PARP1 및 PARP2를 포함하는 PARP 활성을 억제하는 제제를 지칭한다. PARP 억제제의 예는 니라파립, 루카파립, 올라파립, 탈라조파립 및 벨리파립을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

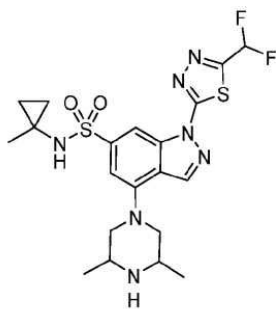
[0078] [0065] 본원에서 사용되는 "PARP 억제제-내성 암" 또는 "하나 이상의 PARP 억제제에 내성인 암"은 PARP 억제제로의 처리에 반응하지 않는 암을 지칭한다. 무반응은 제제가 투여될 때 종양의 지속적인 성장, 제제가 투여될 때 크기가 축소되지 않는 종양, 또는 당 분야의 다른 공지된 수단에 의해 평가될 수 있다. 암의 무반응은 임상 관찰을 통해 결정될 수 있고, 의료 전문가에 의해 그 자체로 진단되거나, 실험실 환경에서 분리된 세포로 실험적으로 시험되거나, 또 다른 기술적 수단에 의해 결정될 수 있다.

[0079] [0066] 본원에서 사용되는 "상동성 재조합"은 뉴클레오티드 서열이 2개의 유사하거나 동일한 DNA 서열 사이에서 교환되는 유전자 재조합의 세포 과정을 지칭한다.

[0080] [0067] 본원에서 사용되는 "상동성 재조합 결핍(HRD) 암"은 기능적 HR 복구 경로의 감소 또는 부재를 특징으로 하는 암을 지칭한다. HR 결핍은 하나 이상의 HR-관련 유전자의 부재 또는 감소 또는 하나 이상의 HR-관련 유전자에서 하나 이상의 돌연변이의 존재로부터 발생할 수 있다. HR-관련 유전자의 예는 BRCA1, BRCA2, RAD54, RAD51B, ATM, BARD1, CHECK1, CHECK2, CDK12, RAD51B, RAD54L, RAD51D, PPP22A, BRIP1, CtIP(CtBP-상호작용 단백질) 및 PALB2(BRCA2의 파트너 및 로컬라이저), XRCC2(중국 햄스터 세포 2에서 결함 복구를 보완하는 X-선 복구), RECQL4(RecQ 단백질-유사 4), BLM(블룸 증후군, RecQ 헬리카제-유사), WRN(베르너 증후군, 하나 이상의 HR-관련 유전자) Nbs 1(니브린), 및 판코니 빈혈(FA) 단백질 또는 FA-유사 유전자를 인코딩하는 유전자, 예를 들어, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1(BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANJ(BRIP1), FANCL, FANCM, FANCN(RALB2), FANCP(SLX4), FANCS(BRCA1), RAD51C, 및 XPF를 포함한다.

[0081] 화합물

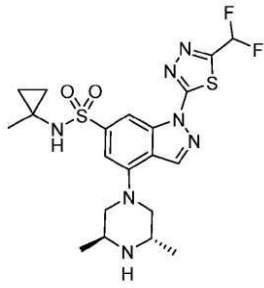
[0082] [0068] 한 양태에서, 하기 화학식 (I) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0083] (I)

[0084] 한 구체예에서, 화학식 (I)은 유리-염기 형태이다.

[0085] [0069] 한 양태에서, 하기 화학식 (A) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

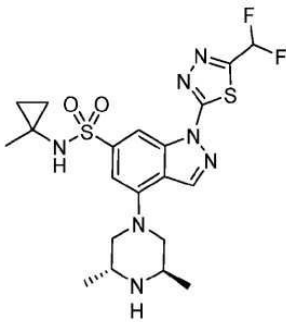


(A)

한 구체예에서, 화학식 (A)는 유리-염기 형태이다.

[0070] 일부 구체예에서, 화학식 (A)는 다른 이성질체를 적어도 70% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)는 다른 이성질체를 적어도 75% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)는 다른 이성질체를 적어도 80% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)는 다른 이성질체를 적어도 85% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)는 다른 이성질체를 적어도 90% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)는 다른 이성질체를 적어도 95% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)는 다른 이성질체를 적어도 99% 포함한다.

[0071] 한 양태에서, 하기 화학식 (B) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

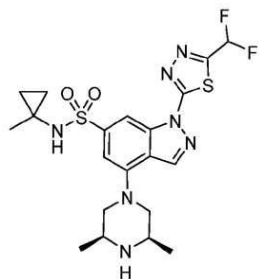


(B)

한 구체예에서, 화학식 (B)는 유리-염기 형태이다.

[0072] 일부 구체예에서, 화학식 (B)는 다른 이성질체를 적어도 70% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)는 다른 이성질체를 적어도 75% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)는 다른 이성질체를 적어도 80% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)는 다른 이성질체를 적어도 85% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)는 다른 이성질체를 적어도 90% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)는 다른 이성질체를 적어도 95% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)는 다른 이성질체를 적어도 99% 포함한다.

[0073] 한 양태에서, 하기 화학식 (C) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(C)

한 구체예에서, 화학식 (C)는 유리-염기 형태이다.

[0074] 일부 구체예에서, 화학식 (C)는 다른 이성질체를 적어도 70% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)는 다른 이성질체를 적어도 75% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)는 다른 이성질체를 적어도 80% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)는 다른 이성질체를 적어도 85% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)는 다른 이성질체를 적어도 90% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)는 다른 이성질체를 적어도 95% 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)는 다른 이성질체를 적어도 99% 포함한다.

- [0097] **생물학적 활성**
- [0098] [0075] 첨부된 실시예 섹션에 기재된 PARG 효소 및 세포 검정은 본 발명의 화합물의 약리학적 효과를 측정하는데 사용될 수 있다.
- [0099] **약학적 조성물**
- [0100] [0076] 또한, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0101] [0077] 조성물은 경구 사용(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 오일 현탁액, 에멀전, 분산 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭서), 국소 사용(예를 들어, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입에 의한 투여(예를 들어, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 취입에 의한 투여(예를 들어, 미분된 분말로서) 또는 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투여를 위한 멸균 수성 또는 오일 용액으로서 또는 직장 투여를 위한 좌제로서)에 적합한 형태로 존재할 수 있다.
- [0102] [0078] 조성물은 당 분야에 널리 공지된 통상적인 약학적 부형제를 사용하여 통상적인 절차에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구용으로 의도된 조성물은 예를 들어, 하나 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0103] [0079] 요법에 사용하기 위한 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량은 본원에 언급된 증식성 질환을 치료 또는 예방하고/거나 이의 진행을 늦추고/거나 질환과 관련된 증상을 감소시키는데 충분한 양이다.
- [0104] [0080] 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물의 치료 또는 예방 목적을 위한 용량의 크기는 자연적으로 질환의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별 및 의학의 잘 알려진 원리에 따른 투여 경로에 따라 변화될 것이다.
- [0105] [0081] 치료 또는 예방 목적으로 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용함에 있어서, 이는 일반적으로 예를 들어, 0.01 mg/kg 내지 100 mg/kg 체중 범위의 총 일일 용량이 수용되도록 투여될 것이다. 또한, 경구 투여, 특히 정제 형태의 경구 투여가 적합할 수 있다.
- [0106] [0082] 일부 구체예에서, 화학식 (A)의 조성물은 적어도 70%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)의 조성물은 적어도 75%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)의 조성물은 적어도 80%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)의 조성물은 적어도 85%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)의 조성물은 적어도 90%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)의 조성물은 적어도 95%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (A)의 조성물은 적어도 99%의 제시된 이성질체를 포함한다.
- [0107] [0083] 일부 구체예에서, 화학식 (B)의 조성물은 적어도 70%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)의 조성물은 적어도 75%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)의 조성물은 적어도 80%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)의 조성물은 적어도 85%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)의 조성물은 적어도 90%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)의 조성물은 적어도 95%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (B)의 조성물은 적어도 99%의 제시된 이성질체를 포함한다.
- [0108] [0084] 일부 구체예에서, 화학식 (C)의 조성물은 적어도 70%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)의 조성물은 적어도 75%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)의 조성물은 적어도 80%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)의 조성물은 적어도 85%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)의 조성물은 적어도 90%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)의 조성물은 적어도 95%의 제시된 이성질체를 포함한다. 일부 구체예에서, 화학식 (C)의 조성물은 적어도 99%의 제시된 이성질체를 포함한다.
- [0109] **치료적 용도 및 적용**
- [0110] [0085] PARG의 억제제로서 기능하는 화합물이 본원에 제공된다.
- [0111] [0086] 따라서, 본 발명은 시험관내 또는 생체내에서 PARG 효소 활성을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되

는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.

- [0112] [0087] 본 발명은 또한 PARC 활성이 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 구체예에서, 질병 또는 장애는 진행성 또는 전이성 고형 종양이다. 구체예에서, 질병 또는 장애는 암이다. 구체예에서, 암은 난소암, 위암, 또는 유방암이다. 구체예에서, 암은 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암이다. 구체예에서, 암은 전립선암이다. 구체예에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다.
- [0113] [0088] 시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0114] [0089] 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 증식성 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 구체예에서, 증식성 장애는 고형 종양이다. 구체예에서, 증식성 장애는 전이성 고형 종양이다. 구체예에서, 증식성 장애는 암이다. 구체예에서, 암은 난소암, 위암 또는 유방암이다. 구체예에서, 암은 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암이다. 구체예에서, 암은 전립선암이다. 구체예에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다.
- [0115] [0090] 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 구체예에서, 암은 난소암, 위암 또는 유방암이다. 구체예에서, 암은 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암이다. 구체예에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다.
- [0116] [0091] 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 상동성 재조합 결핍(HRD) 암을 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 구체예에서, 환자는 이러한 치료를 필요로 하는 것으로 인식된다. 구체예에서, 상동성 재조합 결핍(HRD) 암은 유방암, 난소암, 위암, 전립선암, 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암이다.
- [0117] [0092] 환자에서 암을 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 제공되고, 여기서 암은 BRCA1 및/또는 BRCA2 유전자 발현의 감소 또는 부재, BRCA1 및/또는 BRCA2 유전자의 부재 또는 돌연변이, 또는 BRCA1 및/또는 BRCA2 단백질의 기능 감소를 특징으로 하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 구체예에서, 암은 난소암, 위암 또는 유방암이다. 구체예에서, 암은 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암이다. 구체예에서, 암은 전립선암이다.
- [0118] [0093] 구체예에서, 암은 PARP 억제제-내성이다. 일부 구체예에서, PARP 억제제-내성 암은 니라파립, 올라파립, 루카파립, 탈라조파립, 벨리파립, AZD5305 또는 AZD9574 중 임의의 하나 이상에 내성이다. 일부 구체예에서, PARP 억제제-내성 암은 니라파립에 내성이다. 일부 구체예에서, PARP 억제제-내성 암은 올라파립에 내성이다. 일부 구체예에서, PARP 억제제-내성 암은 난소암, 유방암 또는 췌장암이다.
- [0119] [0094] 구체예에서, 암은 플라틴-내성이다. 일부 구체예에서, 플라틴-내성 암은 시스플라틴, 카르보플라틴, 사트라플라틴, 헵타플라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴, 리포플라틴 또는 옥살리플라틴 중 임의의 하나 이상에 내성이다. 일부 구체예에서, 플라틴-내성 암은 시스플라틴에 내성이다. 일부 구체예에서, 플라틴-내성 암은 카르보플라틴에 내성이다.
- [0120] [0095] 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 하나 이상의 PARP 억제제에 대해 내성인 것으로 결정되었다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 환자는 하나 이상의 PARP 억제제에 대해 내성인 것으로 진단되었다.

- [0121] [0096] 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 플라티늄 기반 화학요법에 대해 내성인 것으로 결정되었다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 하나 이상의 플라티늄 기반 화학요법에 대해 내성인 것으로 진단되었다.
- [0122] [0097] 요법에 사용하기 위한 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0123] [0098] 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0124] [0099] 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 특정 구체예에서, 암은 인간 암이다. 구체예에서, 암은 난소암, 위암 또는 유방암이다. 구체예에서, 암은 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암이다. 구체예에서, 암은 전립선암이다. 구체예에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다.
- [0125] [0100] PARG 효소 활성의 억제에 사용하기 위한 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0126] [0101] PARG 활성이 연관된 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0127] [0102] 증식성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다.
- [0128] [0103] 암의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다. 적합하게는, 의약은 인간 암의 치료에 사용하기 위한 것이다. 구체예에서, 암은 난소암, 위암 또는 유방암이다. 구체예에서, 암은 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암이다. 구체예에서, 암은 전립선암이다. 구체예에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다.
- [0129] [0104] PARG 효소 활성의 억제를 위한 의약의 제조에서 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다.
- [0130] [0105] PARG 활성이 연관된 질병 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다.
- [0131] [0106] 본 개시는 또한, 본 개시내용에 의해 고려되는 질병, 장애 및 질환을 치료하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 다른 치료학적 활성제 또는 화합물과 조합된 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물의 용도를 고려한다.
- [0132] [0107] 용어 "증식성 장애" 및 "증식성 질환"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 시험관내 또는 생체내 여부에 관계없이 신생물 또는 과형성 성장과 같은 바람직하지 않은 과도하거나 비정상적인 세포의 원치 않거나 제어되지 않은 세포 증식에 관한 것이다. 증식성 질환의 예는 악성 신생물 및 종양, 암, 백혈병, 건선, 골 질환, (예를 들어, 결합 조직의) 섬유증증식성 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는 전암성 및 악성 세포 증식, 및 죽상동맥경화증을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 폐, 결장, 유방, 난소, 전립선, 위, 간, 췌장, 뇌 및 피부를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 유형의 세포가 치료될 수 있다. 증식성 장애는 또한, 예를 들어, 진행성 또는 전이성 고형 종양을 포함한다.
- [0133] [0108] 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물의 항-증식 효과는 (PARG 효소 활성의 억제로 인해) 인간 암의 치료

에 특히 적용된다.

[0134] [0109] 항암 효과는 세포 증식의 조절, 혈관형성의 억제(새로운 혈관의 형성), 전이의 억제(종양의 이의 기원으로부터의 확산), 침윤의 억제(종양 세포의 이웃하는 정상 구조로 확산), 또는 아폽토시스의 촉진(프로그램된 세포 사멸)을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 메커니즘을 통해 발생할 수 있다.

[0135] [0110] 본 발명의 특정 구체예에서, 치료될 증식성 질환은 암이다.

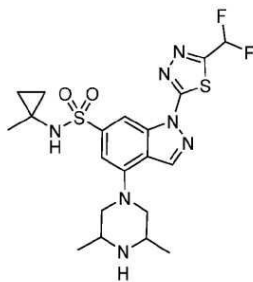
[0136] **투여 경로**

[0137] [0111] 화학식 (I), 화학식 (A), 화학식 (B) 또는 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 전신적으로/말초적으로 또는 국소적으로(즉, 원하는 작용 부위에서) 든 임의의 편리한 투여 경로에 의해 환자에게 투여될 수 있다.

[0138] [0112] 투여 경로는 경구(예를 들어, 섭취); 협측; 설하; 경피(예를 들어, 패치, 플라스터 등에 의한 것을 포함); 경점막(예를 들어, 패치, 플라스터 등에 의한 것을 포함); 비강내(예를 들어, 비강 스프레이에 의해); 안구(예를 들어, 점안액에 의한); 폐(예를 들어, 예를 들어, 에어로졸을 통해, 예를 들어, 입 또는 코를 통해 흡입 또는 통기 요법에 의해); 직장(예를 들어, 좌약 또는 관장에 의해); 질(예를 들어, 패서리에 의해); 예를 들어, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수강내, 척수내, 피막내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 피하, 관절내, 지주막하, 및 흉골내를 포함하는 주사에 의한 비경구; 예를 들어, 피하 또는 근육내로 데포 또는 저장소의 이식에 의한 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일부 구체예는 경구 투여를 고려한다.

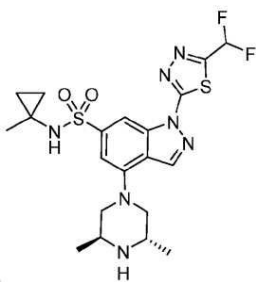
[0139] **구체예**

[0140] [0113] 구체예 1. 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0141] (I).

[0142] [0114] 구체예 2. 구체예 1에 있어서, 하기 화학식 (A)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0143] (A).

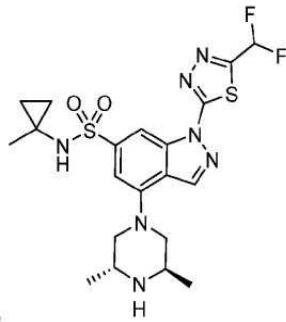
[0144] [0115] 구체예 3. 구체예 1에 있어서, 유리-염기 형태인 화합물. 구체예 3A. 구체예 2에 있어서, 유리-염기 형태인 화합물.

[0145] [0116] 구체예 4. 구체예 2 또는 3A에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 90% 비함유하는, 화합물.

[0146] [0117] 구체예 5. 구체예 2 또는 3A에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 95% 비함유하는, 화합물.

[0147] [0118] 구체예 6. 구체예 2 또는 3A에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 99% 비함유하는, 화합물.

[0148] [0119] 구체예 7. 구체예 1에 있어서, 하기 화학식 (B)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(B)

[0149]

[0150]

[0151]

[0152]

[0153]

[0154]

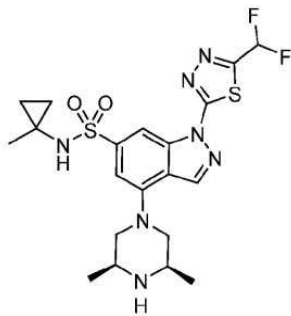
[0120] 구체예 8. 구체예 7에 있어서, 유리-염기 형태인 화합물.

[0121] 구체예 9. 구체예 7 또는 8에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 90% 비함유하는, 화합물.

[0122] 구체예 10. 구체예 7 또는 8에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 95% 비함유하는, 화합물.

[0123] 구체예 11. 구체예 7 또는 8에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 99% 비함유하는, 화합물.

[0124] 구체예 12. 구체예 1에 있어서, 하기 화학식 (C)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(C)

[0155]

[0156]

[0157]

[0158]

[0159]

[0160]

[0161]

[0162]

[0163]

[0164]

[0125] 구체예 13. 구체예 12에 있어서, 유리-염기 형태인 화합물.

[0126] 구체예 14. 구체예 12 또는 13에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 90% 비함유하는, 화합물.

[0127] 구체예 15. 구체예 12 또는 13에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 95% 비함유하는, 화합물.

[0128] 구체예 16. 구체예 12 또는 13에 있어서, 다른 이성질체를 적어도 99% 비함유하는, 화합물.

[0129] 구체예 17. 구체예 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[0130] 구체예 18. 환자에서 PARG 활성이 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 구체예 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구체예 17의 약학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법. 구체예 18A. 구체예 18에 있어서, 환자가 이러한 치료의 필요를 인지하고 있고, 질병 또는 장애가 암인 방법. 구체예 18B. 구체예 18에 있어서, 질병 또는 장애가 암인 방법. 구체예 18B. 구체예 18A 또는 18B에 있어서, 암이 유방암, 난소암, 위암, 폐암, 자궁경부암, 전립선암 또는 췌장암인 방법.

[0131] 구체예 19. 암 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 구체예 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구체예 17의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0132] 구체예 20. 구체예 19에 있어서, 상기 암이 난소암, 위암 또는 유방암인 방법. 구체예 20A. 구체예 19에 있어서, 상기 암이 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암인 방법. 구체예 20B. 구체예 19에 있어서, 암이 유방암, 난소암, 위암, 폐암, 자궁경부암, 전립선암 또는 췌장암인 방법.

[0133] 구체예 21. 요법에 사용하기 위한 구체예 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구체예 17의 약학적 조성물.

- [0165] [0134] 구체에 22.구체에 21에 있어서, 상기 요법이 암의 치료법인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 약학적 조성물.
- [0166] [0135] 구체에 23.구체에 22에 있어서, 상기 암이 난소암, 위암 또는 유방암인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 약학적 조성물. 구체에 23A. 구체에 22에 있어서, 상기 암이 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 약학적 조성물. 구체에 23B. 구체에 22에 있어서, 암이 유방암, 난소암, 위암, 폐암, 자궁경부암, 전립선암 또는 췌장암인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 약학적 조성물.
- [0167] [0136] 구체에 24.요법에 사용하기 위한 의약의 제조에서 구체에 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구체에 17의 약학적 조성물의 용도.
- [0168] [0137] 구체에 25.구체에 24에 있어서, 상기 요법이 암의 치료법인, 용도.
- [0169] [0138] 구체에 26.구체에 25에 있어서, 상기 암이 난소암, 위암 또는 유방암인 용도. 구체에 26A. 구체에 25에 있어서, 상기 암이 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암인 용도. 구체에 26B. 구체에 25에 있어서, 암이 유방암, 난소암, 위암, 폐암, 자궁경부암, 전립선암 또는 췌장암인 용도.
- [0170] [0139] 구체에 27.생체내에서 PARG를 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 유효량의 구체에 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구체에 17의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법. 구체에 27A. 구체에 27에 있어서, 환자가 이러한 치료의 필요를 인지하고 있는 방법.
- [0171] [0140] 구체에 28.시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 유효량의 구체에 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구체에 17의 약학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 방법. 구체에 28A. 시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 샘플을 유효량의 구체에 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구체에 17의 약학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 방법.
- [0172] [0141] 구체에 29.하나 이상의 PARP 억제제에 대해 내성인 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 구체에 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구체에 17의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법. 구체에 29A. 구체에 29에 있어서, 환자가 이러한 치료의 필요를 인지하고 있는 방법. 구체에 29B. 구체에 29에 있어서, 환자가 하나 이상의 PARP 억제제에 내성인 것으로 결정된 방법. 구체에 29C. 구체에 29에 있어서, 환자가 하나 이상의 PARP 억제제에 내성인 것으로 진단된 방법. 구체에 29D. 구체에 29, 29A, 29B 및 29C 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 PARP 억제제가 탈라조파립, 올라파립, 벨리파립, 루카파립, 니라파립, AZD5303, AZD9574 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법.
- [0173] [0142] 구체에 30.구체에 29, 29A, 29B, 29C 및 29D 중 어느 하나에 있어서, 상기 암이 난소암, 위암 또는 유방암인 방법. 구체에 30A. 구체에 29, 29A, 29B, 29C 및 29D 중 어느 하나에 있어서, 상기 암이 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암인 방법. 구체에 30B. 구체에 29, 29A, 29B, 29C 및 29D 중 어느 하나에 있어서, 암이 유방암, 난소암, 위암, 폐암, 자궁경부암, 전립선암 또는 췌장암인 방법.
- [0174] [0143] 구체에 31.하나 이상의 플라티네에 대해 내성인 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 구체에 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구체에 17의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법. 구체에 31A. 구체에 31에 있어서, 환자가 이러한 치료의 필요를 인지하고 있는 방법. 구체에 31B. 구체에 31에 있어서, 환자가 하나 이상의 플라티네에 내성인 것으로 결정된 방법. 구체에 31C. 구체에 31에 있어서, 환자가 하나 이상의 플라티네에 내성인 것으로 진단된 방법. 구체에 31D. 구체에 31, 31A, 31B 및 31C 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 플라티네이 시스플라틴, 카르보플라틴, 사트라플라틴, 헵타플라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴, 리포플라틴 또는 옥살리플라틴, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법.
- [0175] [0144] 구체에 32.구체에 31, 31A, 31B, 31C 및 31D에 있어서, 상기 암이 난소암, 위암 또는 유방암인 방법. 구체에 32A. 구체에 31, 31A, 31B, 31C 및 31D에 있어서, 상기 암이 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암인 방법. 구체에 32B. 구체에 31, 31A, 31B, 31C 및 31D 중 어느 하나에 있어서, 암이 유방암, 난소암, 위암, 폐암, 자궁경부암, 전립선암 또는 췌장암인 방법.
- [0176] [0145] 구체에 33.치료적 유효량의 구체에 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는

염, 또는 구체에 17의 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 상동성 재조합 결핍(HRD) 암을 치료 및/또는 예방하는 방법. 구체에 33A. 구체에 33에 있어서, 환자가 이러한 치료의 필요를 인지하고 있는 방법.

[0177] [0146] 구체에 34. 구체에 33 또는 33A에 있어서, HRD 암이 유방암, 난소암, 위암, 전립선암 또는 췌장암인 방법. 구체에 34A. 구체에 33 또는 33A에 있어서, HRD 암이 유방암, 난소암 또는 위암인 방법. 구체에 34B. 구체에 33 또는 33A에 있어서, HRD 암이 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암인 방법.

[0178] [0147] 구체에 35. 환자에서 암을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 암은 BRCA1 및/또는 BRCA2 유전자 발현의 감소 또는 부재, BRCA1 및/또는 BRCA2 유전자의 부재 또는 돌연변이, 또는 BRCA1 및/또는 BRCA2 단백질의 감소된 기능을 특징으로 하고, 상기 방법은 치료적 유효량의 구체에 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구체에 17의 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법. 구체에 35A. 구체에 35에 있어서, 환자가 이러한 치료의 필요를 인지하고 있는 방법.

[0179] [0148] 구체에 36. 구체에 35 또는 35A에 있어서, 암이 유방암, 난소암, 위암, 전립선암 또는 췌장암인 방법. 구체에 36A. 구체에 35 또는 35A에 있어서, HRD 암이 유방암, 난소암 또는 위암인 방법. 구체에 34B. 구체에 35 또는 35A에 있어서, HRD 암이 폐암, 자궁경부암 또는 췌장암인 방법.

[0180] [0149] 구체에 37. 암의 치료에 사용하기 위한 PARG 억제제로서, PARG 억제제는 구체에 1 내지 16 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구체에 17의 약학적 조성물인, PARG 억제제.

[0181] [0150] 구체에 38. 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 PARG 억제제의 용도로서, PARG 억제제가 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제17항의 약학적 조성물인, 용도.

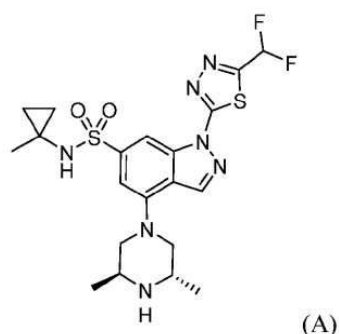
[0182] [0151] 구체에 39. 예를 들어, 구체에 1 내지 4에 의존하는 경우, 구체에 1, 2, 3, 3A 및 4에 의존하는 것으로 이해된다. 따라서, 다수의 종속성이 열거될 때, 열거된 범위 내의 모든 구체에 39가 포함된다('A', 'B' 또는 임의의 다른 문자로 끝나는 구체에 포함).

[0183] 실시예

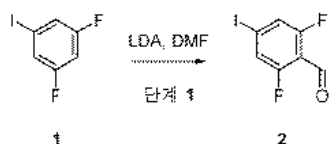
[0184] [0152] 하기 실시예는 당업자에게 본 발명을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시된 것이며, 본 발명자들이 이들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니거나, 이들은 하기 실험이 수행되었거나 이들이 수행될 수 있는 모든 실험임을 나타내려는 것이 아니다. 현재 시제로 기재된 예시적인 설명이 반드시 수행된 것은 아니며, 오히려 설명이 그 안에 기재된 성질의 데이터 등을 생성하기 위해 수행될 수 있음이 이해되어야 한다. 사용된 수치(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 이루어졌지만, 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야 한다.

[0185] 합성예

[0186] 실시예 1: 화학식 (A)의 화합물의 제조

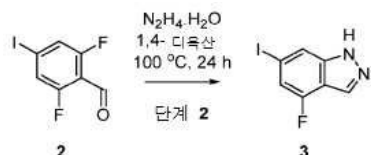


[0188] 단계 1: 2,6-디플루오로-4-아이오도벤즈알데하이드의 제조



[0190] [0153] THF(500 mL) 중 1,3-디플루오로-5-아이오도벤젠(**화합물 1**)(50 g, 208.3 mmol, Oakwood Chemical, CAS 2265-91-0, 카탈로그 #024566)의 교반된 용액에 LDA(80 mL, 625.0 mmol) 및 DMF(48.3 mL, 625 mmol)를 -78℃에서 첨가하고, -78℃에서 2h 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석하고, EtOAc(2 x 300 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 용액(200 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 오일로서 수득하였다. 미정제 물질을 실리카 겔(100-200)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 구배로서 20% EtOAc/헥산으로 용리시켰다. 생성물을 30% EtOAc/헥산의 구배로 용리시켰다. 정제된 분획을 감압 하에 농축시켜 2,6-디플루오로-4-아이오도벤즈알데하이드(**화합물 2**)(23 g)를 고형물로서 제공하였다. ^1H NMR (500MHz, CHLOROFORM- d) δ 10.29 (s, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H).

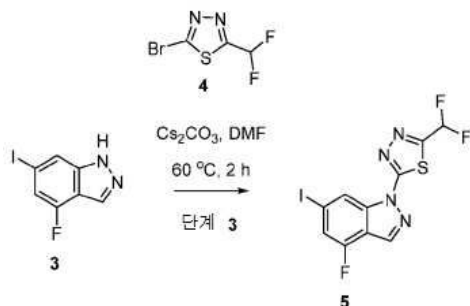
[0191] 단계 2: 4-플루오로-6-아이오도-1H-인다졸의 제조



[0192]

[0154] 1,4-디옥산(110 mL) 중 2,6-디플루오로-4-아이오도벤즈알데하이드(**화합물 2**)(5 g, 18.6 mmol)의 교반된 용액에 하이드라진 수화물(18.6 mL, 373.1 mmol)을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 24h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 빙냉수(100 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하는 동안 고형물이 침전되었다. 혼합물을 여과하였다. 고형물을 물(100 mL), n-펜탄(50 mL)으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 생성물 4-플루오로-6-아이오도-1H-인다졸(**화합물 3**)(2.3 g)을 고형물로서 제공하였다. $\text{C}_7\text{H}_4\text{FIN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 262.94., 실측치 262.99. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 10.12 (s, 1 H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 9 Hz, 1H).

[0194] 단계 3: 2-(디플루오로메틸)-5-(4-플루오로-6-아이오도-1H-인다졸-1-일)-1,3,4-티아디아졸의 제조



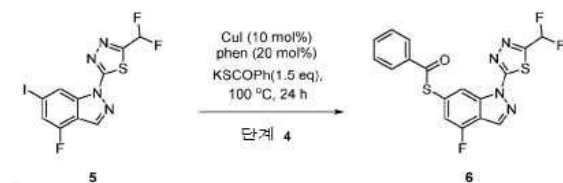
[0195]

[0155] DMF(50 mL) 중 4-플루오로-6-아이오도-1H-인다졸(**화합물 3**)(5 g, 19.0 mmol)의 교반된 용액에 세슘 카르보네이트(18.6 g, 57.24 mmol) 및 2-브로모-5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸 (**화합물 4**) (3.8 g, 18.1 mmol, Enamine Stock Building Blocks, CAS 1340313-49-6, 카탈로그 #EN300-108825)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2h 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(50 mL)로 켄칭하고, 30분 동안 교반하는 동안 고형물이 침전되었다. 혼합물을 여과하였다. 수집된 고형물을 물(100 mL)에 이어서 n-펜탄(100 mL)으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 2-(디플루오로메틸)-5-(4-플루오로-6-아이오도-1H-인다졸-1-일)-1,3,4-티아디아졸(**화합물 5**)(4.2 g)을 고형물로서 제공하였다. $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{F}_3\text{IN}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 396.92., 실측치 396.91. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 8.87 (s, 1 H), 8.29 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 17 Hz, 1H), 7.0 (t, J = 53.5 Hz, 1H).

[0197] 단계 4: S-(1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-플루오로-1H-인다졸-6-일)벤조티오에이트의 제조

[0198]

[0199]



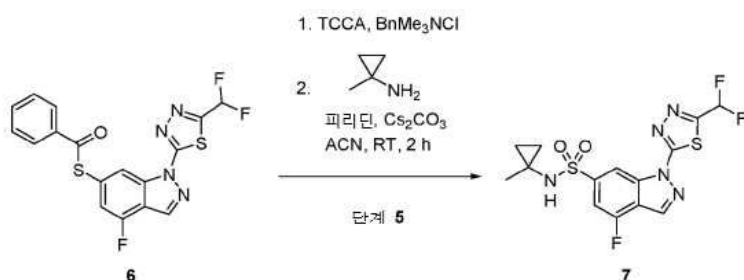
[0156] 5분 동안 탈기된 톨루엔(1 mL) 중 2-(디플루오로메틸)-5-(4-플루오로-6-아이오도-1H-인다졸-1-일)-1,3,4-티아디아졸(**화합물 5**) (100 mg, 0.25 mmol)의 교반된 용액에 CuI (5 mg, 0.025 mmol), 1,10-페난트롤린(phen) (11 mg, 0.05 mmol) 및 포타슘 티오벤조에이트 (67 mg, 0.378 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 16h 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔(100-200)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 구배로서 10% EtOAc/헥산으로 용리시켰다. 정제된 분획을 수집하고, 감압 하에 농축시켜 S-(1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-플루오로-1H-인다졸-6-일)벤조티오에이트(**화합물 6**) (55 mg)을 고형물로서 제공하였다. $C_{17}H_9F_3N_4OS_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 407.02., 실측치 407.01. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.68 (s, 1 H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.99 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H).

[0200]

단계 5: N-(1-시아노사이클로프로필)-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-플루오로-1H-인다졸-6-설폰아미드의 제조

[0201]

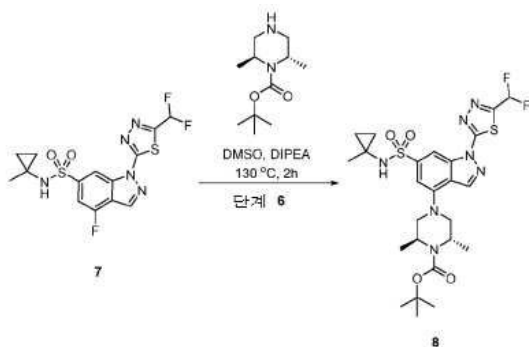
[0202]



[0157] 0°C에서 아세트니트릴(10 mL) 중의 S-(1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-플루오로-1H-인다졸-6-일)벤조티오에이트(**화합물 6**) (500 mg, 1.23 mmol)의 교반된 용액에 BnMe₃NCl (682 mg, 3.69 mmol), 및 아세트니트릴(40 mL) 중의 TCCA(트리클로로이소시아누리산) (370 mg 1.59 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 이후, 피리딘(2.5 mL) 및 세슘 카르보네이트(198 mg, 0.61 mmol) 중의 1-메틸사이클로프로판-1-아민(1.71 g, 7.38 mmol, Combi-Blocks, CAS 22936-83-0, 카탈로그 #QH-3639)의 용액을 0°C에서 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 2h 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. LCMS는 출발 물질 (S-(1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-플루오로-1H-인다졸-6-일)벤조티오에이트)(**화합물 6**)의 완전한 소비를 보여주었다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(2x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액(20 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔(100-200)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 구배로서 5 내지 50% EtOAc/헥산으로 용리시켰다. 생성물을 20% EtOAc/헥산에서 용리시켰다. 정제된 분획을 수집하고, 감압 하에 농축하여 1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설폰아마이드(**화합물 7**) (90 mg)를 고형물로서 수득하였다. $C_{14}H_9F_3N_6O_2S_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 404.04., 실측치 404.18. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.00 (s, 1 H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.63 (t, $J = 48.8$ Hz, 2H), 1.10 (s, 3 H), 0.65 (s, 2 H), 0.44 (s, 2H).

[0203]

단계 6: 3차-부틸 (2S,6S)-4-(1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-6-(N-(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드)-1H-인다졸-4-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조



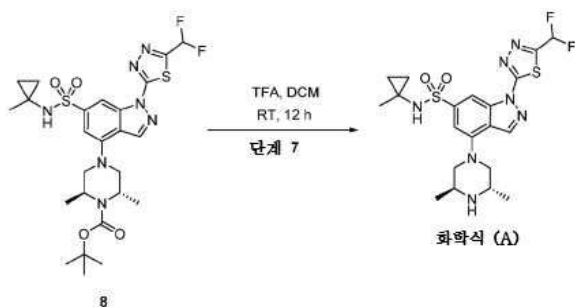
[0204]

[0205]

[0158] DMSO(디메틸 설펡사이드)(2 mL) 중의 1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설폰아미드(**화합물 7**)(80 mg, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 3차-부틸 (2S,6S)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(85 mg, 0.39 mmol, BLD Pharmatech, CAS 574007-66-2, 카탈로그 #BD233798) 및 DIPEA(N,N-디이소프로필 에틸아민)(0.1 mL, 0.59 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 130 °C에서 2h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(20 mL)로 켄칭하고, 30분 동안 교반하였다. 수득된 고형물을 여과하고, 물(10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시키고, 실리카 겔(100-200) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 구배로서 50% EtOAc/헥산으로 용리시키고, 정제된 분획을 감압 하에 농축시켜 3차-부틸 (2S,6S)-4-(1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-6-(N-(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드)-1H-인다졸-4-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(**화합물 8**)(110 mg, 수율: 92%)를 고형물로서 제공하였다. $C_{25}H_{33}F_2N_7O_4S_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 598.20, 실측치 598.26.

[0206]

단계 7: 1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-((3S,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설폰아미드(**화학식 A**)의 제조

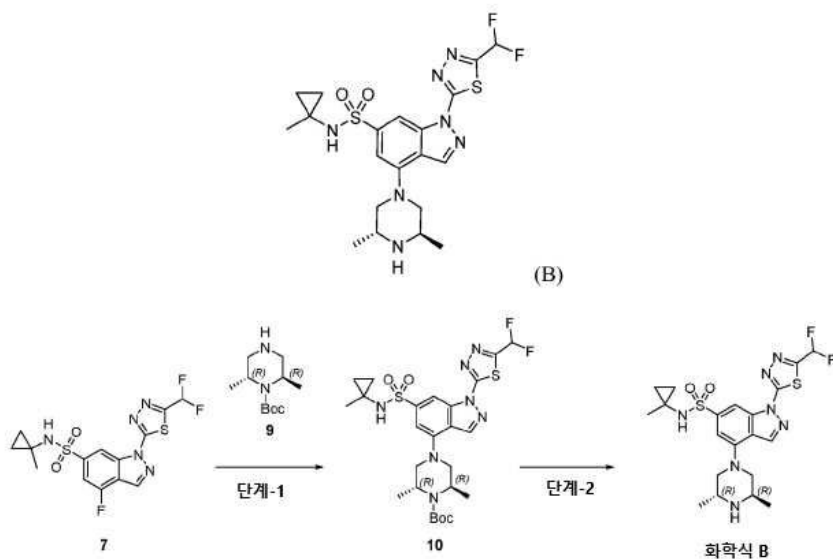


[0207]

[0208]

[0159] DCM(3 mL) 중의 3차-부틸 (2S,6S)-4-(1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-6-(N-(1-메틸사이클로프로필)설폰아미드)-1H-인다졸-4-일)-2,6-디메틸 피페라진-1-카르복실레이트(**화합물 8**)(100 mg, 0.16mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 (0.07 mL, 0.98 mmol)을 0 °C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, Prep HPLC 정제(Prep HPLC 조건: MOBILE PHASE - H_2O 중 10 mM 암모늄 바이카르보네이트: MeCN COLUMN - Inertsil ODS (20X250) mm 5u Flow-18ml/min 구배 방법- 0/50, 9.5/82, 9.55/99, 11.5/99, 11.55/50, 14.5/50, 용해도: CAN, 분획 부피: 100 mL)에 의해 정제하여 1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-((3S,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설폰아미드(**화학식 A**)(18 mg, 수율: 21%)를 고형물로서 제공하였다. $C_{20}H_{25}F_2N_7O_2S_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 498.15, 실측치 498.34. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 52.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.37 (br dd, $J = 11.5, 2.9$ Hz, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.08 (br dd, $J = 11.7, 6.1$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.08 (s, 3H), 0.58-0.76 (m, 2H), 0.29-0.49 (m, 2H).

[0209] 실시예 2: 화학식 (B)의 화합물의 제조



[0210]

[0211] 단계 1: 3차-부틸 (2R,6R)-4-(1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-6-(N-(1-메틸사이클로프로필)설파모일)-1H-인다졸-4-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0212]

[0160] DMSO(2 mL) 중의 1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설파아미드(화합물 7)(0.25 g, 0.62 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(0.31 mL, 1.859 mmol) 및 3차-부틸 (2R, 6R)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(화합물 9)(0.266 g, 1.239 mmol)(Pharmablock, CAS 574007-62-8, 부품 번호: PB05909)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110°C에서 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 채우고, EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 화합물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다(조건: MOBIL PHASE (A): 헥산 MOBIL PHASE (B): EtOAc 컬럼: 실리카 겔 (40 g) 방법: 구배). 순수한 분획을 감압 하에 농축시켜 3차-부틸 (2R,6R)-4-(1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-6-(N-(1-메틸사이클로프로필)설파모일)-1H-인다졸-4-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(화합물 10)(0.21 g, 수율: 57%)를 회백색 고형물로서 제공하였다. $C_{25}H_{33}F_2N_7O_4S_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 596.20, 실측치 596.62.

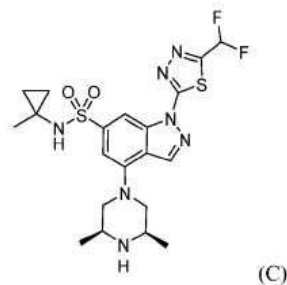
[0213]

단계 2: 1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-((3R,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설파아미드(화학식 B)의 제조

[0214]

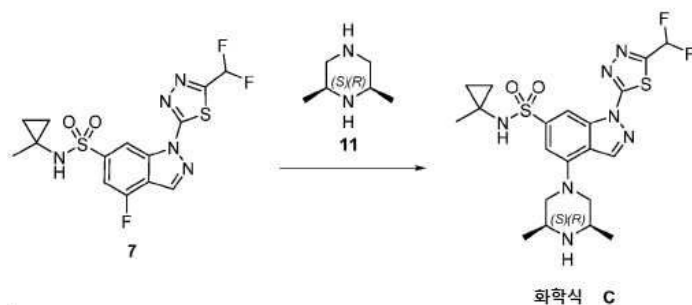
[0161] DCM(5 mL) 중의 3차-부틸 (2R,6R)-4-(1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-6-(N-(1-메틸사이클로프로필)설파모일)-1H-인다졸-4-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(화합물 10)(0.2 g, 0.335 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 트리플루오로아세트산(0.1 mL, 1.338 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 채우고, EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-((3R,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설파아미드(화학식 B)(130 mg, 수율: 89.2%)를 담황색 고형물로서 제공하였다. $C_{20}H_{25}F_2N_7O_2S_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 498.15, 실측치 498.30. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.30-3.42 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 2H), 1.15-1.28 (m, 7H), 1.07 (s, 3H), 0.60-0.70 (m, 2H), 0.38 (s, 2H).

[0215] 실시예 3: 화학식 (C)의 화합물의 제조



[0216]

[0217] 1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설포아미드(화학식 C)의 제조



[0218]

[0162] NMP(120 mL) 중의 1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-플루오로-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설포아미드(화합물 7)(12.0 g, 29.7 mmol) 및 시스-2,6-디메틸피페라진(화합물 11)(8.49 g, 74.4 mmol)(Combi-Blocks, CAS 21655-48-1, 카탈로그 # OR-0130)의 용액을 N_2 보호 하에 50℃에서 18h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT(25℃)로 냉각시키고, 1.0 g의 화합물 7이 사용된 반응 혼합물의 또 다른 배치와 합하였다. 물(260 mL)을 25℃ 미만에서 합한 반응 혼합물에 천천히 첨가하고, 2h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고형물을 물(26 mL)로 세척하여 1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)-1H-인다졸-6-설포아미드(화학식 C)(15.6 g)를 담황색 고형물로서 제공하였다. $C_{20}H_{25}F_2N_7O_2S_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 498.15, 실측치 498.04. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 8.89 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.59 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.66 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.94-3.11 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 2H), 2.23-2.30 (m, 1H), 1.07 (d, J = 5.4 Hz, 9H), 0.61-0.71 (m, 2H), 0.35-0.44 (m, 2H).

[0220] 생물학적 실시예

[0221] 실시예 1

[0222] PARG 효소 검정(TR-FRET)의 억제

[0223] 효소 EC_{50} 검정

[0224] [0163] PARG 효소를 미량역가 플레이트에서 화합물 또는 비히클(DMSO) 및 바이오티닐화된-PAR일화된 PARP-1 기질과 함께 인큐베이션하였다. 검출 항체 및 스트렙타비딘-유로피움을 첨가한 후, 인큐베이션한 후, 플레이트의 형광 강도를 판독하였다. 낮은 형광 강도를 갖는 낮은 대조군(DMSO)은 효소 활성의 억제를 나타내지 않는 반면, 높은 형광 강도를 갖는 높은 대조군(효소 없음)은 효소 활성의 완전한 억제를 나타낸다.

[0225] 재료:

[0226] 효소:

[0227] • PARG

[0228] o hPARG: 250 pM, 1-976, His-태깅됨, Proteos, 2.0 mg/mL (17.9 μ M)

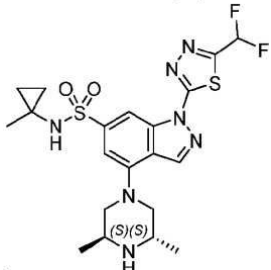
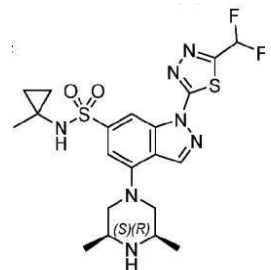
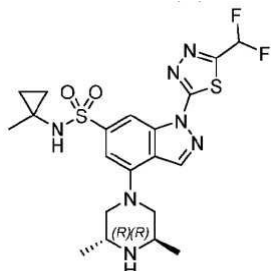
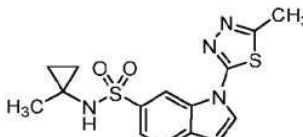
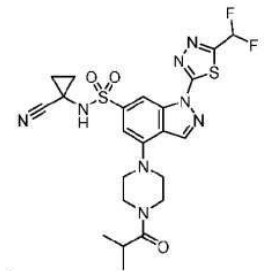
- [0229] o 기질: 30 nM
- [0230] o 시험 화합물/효소 사전-인큐베이션 시간: 1시간
- [0231] o 효소/기질 반응 시간: 10분
- [0232] 기질: hPARP1, His6-TEV 태깅됨, 1.2 mg/mL(10.3 μ M)
- [0233] 검출 항체: 항-His 모노클로날 항체-ULight, Perkin Elmer 카탈로그 # TRF0134-M
- [0234] 스트렙타비딘-유로피움: Perkin Elmer 카탈로그 # AD0062
- [0235] 검정 완충제: 50mM Tris-HCL pH 7.4, 50mM KCL, 3mM EDTA, 0.4mM EGTA, 1mM DTT, 0.01% Tween 20, 0.01% BSA
- [0236] 온도: 23℃
- [0237] 총 반응 부피: 20 μ L
- [0238] 대조군:
- [0239] · 0% 억제: DMSO
- [0240] · 100% 억제: 효소 없음
- [0241] **효소 반응 및 검출:**
- [0242] 1. 200 nL의 100x 화합물 또는 DMSO를 384 웰 백색 폴리스티렌 미세역가 플레이트(Corning Catalog#3574)의 적절한 웰로 옮긴다.
- [0243] 2. 검정 완충제 중 2x 최종 농도의 효소 10 μ L 또는 검정 완충제 단독을 적절한 웰로 옮긴다.
- [0244] 3. 플레이트를 1000 rpm에서 30초 동안 원심분리한다.
- [0245] 4. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한다.
- [0246] 5. 검정 완충제에서 2x 기질의 10 μ L을 모든 시험 웰로 옮긴다.
- [0247] 6. 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션한다.
- [0248] 7. 50mM Tris-HCL pH 7.4 중 42 nM 검출 항체 및 2.25 nM 스트렙타비딘-유로피움의 3x 혼합물 10 μ L를 모든 시험 웰로 옮긴다.
- [0249] 8. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한다.
- [0250] 9. 플레이트 판독기(Envision)에서 플레이트 판독한다
- [0251] 여기: 317 nM
- [0252] 방사: 620 nM
- [0253] 방사: 665 nM
- [0254] **데이터 분석:**
- [0255] [0164] EC_{50} 값은 CDD(Collaborative Drug Discovery vault)로 계산하였다. 곡선은 화학식 1을 사용하는 4-파라미터 억제 모델을 사용하여 반응(%) 대 화합물 농도(μ M)로서 CDD에 의해 피팅하였다.
- [0256] [0165] 공식 1:
- [0257]
$$Fit = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$
- [0258]
$$Res = (y - fit)$$
- [0259] [0166] 화학식 (A), 화학식 (B), 화학식 (C) 및 선택된 비교예에 대한 TR-FRET EC_{50} 값은 하기 표 1에 제공된다.
- [0260] **실시예 2**

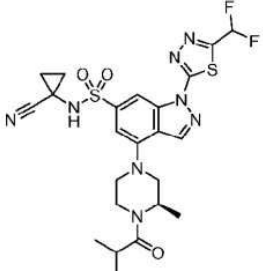
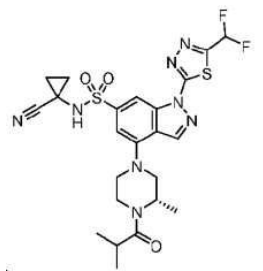
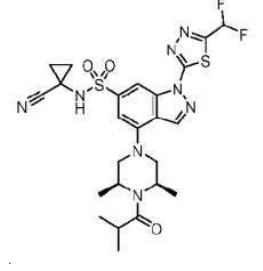
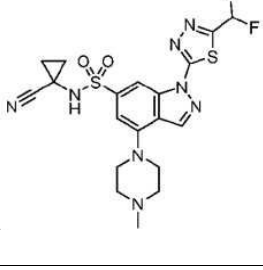
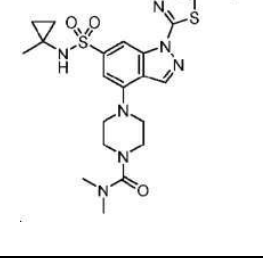
- [0261] 세포 생존력 검증
- [0262] [0167] PARC를 억제하는 본원에 개시된 화합물의 능력을 하기 2개의 세포주에서 결정하였다: RMUGS-NucLight Red 및 SNU601-NucLight Red. RMUGS-NucLight Red 및 SNU601-NucLight Red 세포는 Incucyte® NucLight Red 켄타이어리스(Sartorius, Cat 번호: 4476)로 모 세포(RMUGS-JCRB Cell Bank, Cat no: IF050320; SNU601-Korean Cell Line Bank, Cat no:00601)를 안정하게 형질도입함으로써 생성시켰다. 하기에 기술된 것은 둘 모두의 세포 주에 대해 따랐던 프로토콜이다.
- [0263] SNU601-NucLight Red:
- [0264] [0168] 세포를 투명하고 평평한 바닥을 갖는 384-웰 블랙 플레이트에 200개 세포/웰로 플레이팅하였다. 24시간 후, 플레이트를 Incucyte® S3 라이브-세포 분석 시스템을 사용하여 이미지화하고, 각 웰에서 생세포의 수(0일)를 계수하였다. 이어서, 시험 화합물을 Tecan 디지털 디스펜서에 의해 첨가하여 3배 희석 및 10uM 최고 농도를 갖는 9포인트 용량 곡선을 생성하였다. 모든 처리는 3회 수행하였다. 7일의 인큐베이션 후, 플레이트를 Incucyte® S3 시스템을 사용하여 이미지화하고 웰당 생세포의 수(7일)를 계수하였다. 플레이트 상의 모든 웰에 있어서, 7일째에 생세포 수를 0일의 세포 수로 표준화하였다(7일/0일). 플레이트에서 DMSO 처리된 웰의 평균 값을 계산하였다. 모든 데이터 포인트는 평균 DMSO 값으로 표준화하였다. 각 샘플에 대한 대조군의 %를 DMSO 처리된 대조군 샘플과 비교하였다. EC₅₀ 값은 CDD(Collaborative Drug Discovery vault)로 계산하였다. 4-파라미터 억제 모델(Levenberg-Marquardt 알고리즘)을 사용하여 대조군의 % 대 log[화합물 농도]로서 CDD에 의해 곡선을 피팅하였다:
- [0265]
$$\text{Fit} = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$
- [0266]
$$\text{Res} = (y - \text{fit})$$
- [0267] 생성된 데이터에서 명확한 2상 거동이 관찰될 때, EC₅₀은 하기 식을 사용하여 반응의 주요 분획에 대해 GraphPad Prism Software에서 계산하였다:
- [0268] Span = 상단-하단
- [0269]
$$\text{섹션1} = \text{Span} * \text{Frac} / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50-1} - X) * \text{nH1}))}$$
- [0270]
$$\text{섹션2} = \text{Span} * (1 - \text{Frac}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50-2} - X) * \text{nH2}))}$$
- [0271]
$$Y = \text{바닥} + \text{섹션1} + \text{섹션2}$$
- [0272] Frac = 정규화된 곡선의 상단(100)과 하단(0) 사이의 더욱 강력한 반응의 분획
- [0273] EC_{50 1}, EC_{50 2} = 각 분획에서 각각의 반응 곡선 1 및 2의 EC₅₀
- [0274] nH1, nH2 = 각 분획에서 각각의 반응 곡선 1 및 2의 표준화된 Hill Slope
- [0275]
$$X = \log(\text{농도})$$
- [0276] RMUGS-NucLight Red:
- [0277] [0169] 세포를 투명하고 평평한 바닥을 갖는 96-웰 블랙 플레이트에 1000개 세포/웰로 플레이팅하였다. 24시간 후, 플레이트를 Incucyte® S3 생-세포 분석 시스템을 사용하여 이미지화하고, 각 웰에서 생세포의 수(0일)를 계수하였다. 이어서, 시험 화합물을 Tecan 디지털 디스펜서에 의해 첨가하여 3배 희석 및 10uM 최고 농도를 갖는 9포인트 용량 곡선을 생성하였다. 모든 처리는 2회 수행하였다. 7일의 인큐베이션 후, 플레이트를 Incucyte® S3 시스템을 사용하여 이미지화하고 웰당 생세포의 수(7일)를 계수하였다. 플레이트 상의 모든 웰에 있어서, 7일째에 생세포 수를 0일의 세포 수로 표준화하였다(7일/0일). 플레이트에서 DMSO 처리된 웰의 평균 값을 계산하였다. 모든 데이터 포인트는 평균 DMSO 값으로 표준화하였다. 각 샘플에 대한 대조군의 %를 DMSO 처리된 대조군 샘플과 비교하였다. EC₅₀ 값은 CDD(Collaborative Drug Discovery vault)로 계산하였다. 4-파라미터 억제 모델(Levenberg-Marquardt 알고리즘)을 사용하여 대조군의 % 대 log[화합물 농도]로서 CDD에 의해 곡선을 피팅하였다:
- [0278]
$$\text{Fit} = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

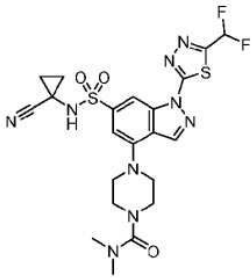
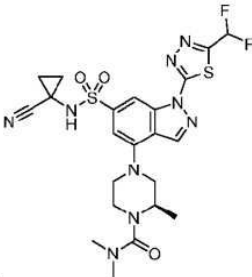
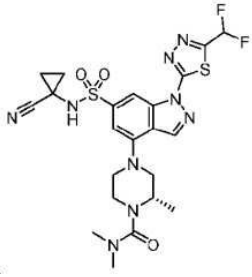
- [0279] Res = (y-fit)
- [0280] [0170] 화학식 (A), 화학식 (B), 화학식 (C) 및 선택된 비교예에 대한 SNU601-NucLight Red 및 RMUGS-NucLight Red 결과는 하기 표 1에 제공된다.
- [0281] 실시예 3
- [0282] PBS pH 2.0 및 pH 7.4에서 동역학적 용해도 결정
- [0283] 동역학적 용해도 검정
- [0284] 재료:
- [0285] 효소:
- [0286] · 대조군 화합물 디클로페낙 소듐(LOT#BCBW9128)을 Sigma Chemical Co.로부터 구입하였다.
- [0287] · 1.5 mL 유리 평평 바닥 바이알(BioTech Solutions)
- [0288] · 몰딩된 PTFE/SIL 플러그(BioTech Solutions)
- [0289] · PTFE 캡슐화된 교반 스틱(V&P Scientific)
- [0290] · MultiScreenHTS HV(0.45 μ m) 96 웰 플레이트(Millipore, MSHVN4510 또는 MSHVN4550)
- [0291] · Eppendorf Thermomixer Comfort
- [0292] · Vacuum Manifold ORVMN96.
- [0293] · PBS pH 2.0 및 pH 7.4는 본 발명자들의 실험실에서 제조되었다
- [0294] 대조군:
- [0295] · 디클로페낙 소듐(LOT#BCBW9128), Sigma Chemical Co.
- [0296] **동역학적 용해도 프로토콜:**
- [0297] 1. 스톱 용액의 제조. 시험 화합물 및 대조군 화합물 디클로페낙 소듐의 스톱 용액을 각각 30 mM 및 10 mM의 농도로 DMSO에서 제조하였다.
- [0298] 2. 용해도 결정을 위한 절차. 10 μ L의 시험 화합물의 스톱 용액(30 mM)을 이들의 적절한 96-웰 랙에 순서대로 넣고, 20 μ L의 DMSO 및 970 μ L의 PBS pH 2.0 또는 pH 7.4를 캡이 없는 용해도 샘플 플레이트의 각 바이알에 첨가하였다; 30 μ L의 대조군 화합물의 스톱 용액(10 mM)을 이의 적절한 96-웰 랙에 순서대로 넣고, 970 μ L의 PBS pH 2.0 또는 pH 7.4를 캡이 없는 용해도 샘플 플레이트의 각 바이알에 첨가하였다. 검정을 이중으로 수행하였다. 하나의 교반 스틱을 각 바이알에 첨가하고, 몰딩된 PTFE/실리콘 플러그를 사용하여 밀봉하였다. 이후, 용해도 샘플 플레이트를 Eppendorf Thermomixer Comfort 플레이트 진탕기로 옮기고, 25°C에서 1100 RPM으로 24시간 동안 진탕시켰다. 24시간의 완료 후, 플러그를 제거하고, 큰 자석을 사용하여 교반 막대를 제거하고, 용해도 샘플 플레이트로부터의 샘플을 필터 플레이트로 옮겼다. 진공 매니폴드를 사용하여, 모든 샘플을 여과하였다. 10 μ L의 분취량을 여과액으로부터 취한 후, 990 μ L의 H₂O 및 아세트ونی트릴의 혼합물(1:1 v/v)을 첨가하였다. 200 μ L의 희석제를 LC-MS/MS 분석을 위해 새로운 96-웰 플레이트로 옮겼다. 희석 배수는 용해도 값 및 LC-MS 신호 반응에 따라 변경하였다.
- [0299] 3. 3 μ M 표준(STD)의 제조. 10 mM 또는 30 mM DMSO STD 플레이트로부터, 15 μ L 또는 5 μ L을 나머지 빈 플레이트로 옮기고, 이어서 485 μ L 또는 495 μ L의 DMSO를 300 μ M의 STD 농도를 갖도록 상기 플레이트에 첨가하였다. 300 μ M DMSO STD 플레이트로부터, 5 μ L을 나머지 빈 플레이트로 옮기고, 이어서 495 μ L의 H₂O 및 아세트ونی트릴의 혼합물(1:1 v/v)을 상기 플레이트에 첨가하여 3 μ M의 최종 STD 농도를 가졌다. 200 μ L의 희석제를 LC-MS/MS 분석을 위해 새로운 96-웰 플레이트로 옮겼다. 표준 샘플의 농도는 LC-MS 신호 반응에 따라 변경하였다.
- [0300] 4. 샘플 분석을 위한 절차. 플레이트를 웰 플레이트 자동샘플러에 넣었다. 샘플을 LC-MS/MS 분석에 의해 평가하였다.
- [0301] [0171] 화학식 (A), 화학식 B, 화학식 (C) 및 선택된 비교예에 대한 용해도 값은 하기 표 1에 제공된다.

표 1

[0302]

화합물	TR-FRET EC50 (nM)	세포 생존력 SNU601 EC50 (nM)	세포 생존력 RMUGS EC50 (nM)	용해도 pH 2.0 (uM)	동역학적 용해 도 pH 7.4 (uM)
화학식 (A) 	1.9	11	4.2	282 (n = 2)	42 (n = 1)
화학식 (C) 	15	27	11	271 (n = 1)	31 (n = 1)
화학식 (B) 	51	89	32	261* (n = 1)	41* (n = 1)
WO2016/097749의 실시예 115 	> 10000	> 10000	> 10000	29* (n = 1)	24* (n = 1)
WO2021/055744로부터의 실시예 38 	19	104	64	1.1* (n = 2)	2.1* (n = 2)

W02021/055744의 실시예 82	39	146	75	2.1* (n = 2)	5.6* (n = 2)
					
W02021/055744의 실시예 88	76	184	137	3.4* (n = 1)	8.0* (n = 1)
					
W02021/055744의 실시예 89	79	178	101	< 0.03* (n = 1)	< 0.03* (n = 1)
					
W02021/055744의 실시예 102	201	1577	439	289* (n = 2)	2.7* (n = 2)
					
W02021/055744의 실시예 24	7.3	36	8.3	0.2* (n = 1)	0.3* (n = 1)
					

W02021/055744의 실시예 43 	6.6	81	49	1.00* (n = 2)	1.4* (n = 2)
W02021/055744의 실시예 35 	9.9	84	60	7.2* (n = 1)	14* (n = 1)
W02021/055744의 실시예 83 	14	110	77	7.8* (n = 1)	14* (n = 1)

[0303] [0172] 데이터 범례: 기하 평균(전체 데이터세트); * n < 3("n"은 실행 횟수임)

[0304] 실시예 4

[0305] PARP 억제제-내성 및 플라틴-내성 세포주에서의 PARP 억제

[0306] 재료 및 방법:

[0307] PARP 억제제(PARPi) 획득된 내성 세포주의 생성

[0308] [0173] 2개의 세포주를 사용하여 PARPi 내성 세포주를 생성하였다: HCC1428 및 MDA-MB-436. 모든 세포주는 37 °C 및 5% CO₂에서 제조사 권장 사항에 따라 배지에서 배양되었다. 내성 세포주를 생성하기 위해, PARP 억제제인 니라파람의 IC₅₀ 농도를 각 세포주에 첨가하고, 고용량의 니라파람의 존재 하에 세포주가 적응하고, 내성을 발달시키고, 증식을 시작할 때까지 3-4개월의 과정에 걸쳐 작은 증분으로 IC₉₀으로 증가시켰다. 세포주는 도 1 및 도 2에 개시된 연구에 사용하였다.

[0309] 세포 증식 검정

[0310] [0174] PARP 억제제에 대한 고유 내성을 나타내는 세포주 패널(표 2에 개시된 바와 같음)을 확인하고, 화학식 A의 효과를 2개의 획득된 내성 세포주(PARPi 내성 세포주: HCC1428 및 MDA-MB-436)와 함께 세포 증식 검정을 사용하여 시험하였다. 증식 검정을 위해, 세포주를 1000개 세포/웰의 밀도로 96웰 플레이트(Corning #3904)에 플레이트링하였다. DMSO 용해된 화합물을 TECAN 액체 디스펜서를 사용하여 첨가하여 3-배 희석 및 10uM 출발, 최고 농도를 갖는 9-포인트 곡선을 생성하였다. 5회 집단 배가 후, 세포주를 5uM의 Vybrant DyeCycle Green(Life Technologies #V35004)으로 처리하고 60분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, DMSO 및 화합물 처리된 웰을

Incucyte® S3 시스템을 사용하여 이미지화하여 핵수를 결정하였다. 카운트를 DMSO 처리된 웰에 대해 표준화하고, IC50을 GraphPad Prism Software에서 표준 4개 파라미터 용량 반응 식을 사용하여 결정하였다.

[0311] 세포 생존력 검정에서 시험된 환자 유래 세포

[0175] BRCA1/2 변형 및 시스플라틴 내성을 갖는 난소 조직으로부터의 환자 유래 세포(PDC)를 확인하였다. 이들 세포를 수술/절제 후 수용된 고형 종양 샘플로부터 가공하고, 선택적 배지에서 2-D 배양하였다. 각각의 PDC에 있어서, 검정에 필요한 세포 수에 도달하면, 세포를 TrypLE를 사용하여 분리하고 계수하였다. Draq7 염료를 플레이트팅 전에 세포에 첨가하여 죽은 세포를 확인하였다. 세포를 96 웰 플레이트(Greiner #655090)에 플레이트팅하고, 37°C 및 5% CO2에서 16-24h 동안 인큐베이션하였다. Tecan HP D300 디지털 디스펜서를 사용하여 9-포인트 용량 곡선 및 30uM에서 시작하는 3배 희석으로 화학식 (A)를 분배하였다. 화합물과 함께 인큐베이션 후 7일에, 세포를 2% 포름알데하이드로 고정하고, Hoechst로 염색하였다. Nexcelom Celigo 고함량 스크리닝을 사용하여 플레이트를 스캔하고, Hoechst 표지를 사용하여 총 세포 계수 및 Draq7 형광을 사용하여 세포 사멸을 분석하였다. 모든 PDC에 있어서, 핵 계수를 DMSO 처리된 웰에 대해 표준화하고, IC50을 GraphPad Prism Software에서 표준 4개 파라미터 용량 반응 식을 사용하여 결정하였다. 생성된 세포를 도 3에 개시된 바와 같이 연구에 사용하였다.

[0313] 결과:

[0314] PARPi 고유 및 획득 내성 세포주는 화학식 A에 민감하다

[0176] PARP 억제제에 고유하게 내성인 암 세포주의 패널에 대한 PARP 억제제의 항-증식 효과를 화학식 A를 사용하여 시험하였다. 기능 변형의 BRCA1/2 손실을 보유하고 니라파립에 내성인 여러 세포주는 화학식 A에 대해 민감성을 나타내었다(표 2). PARPi에 대한 획득 내성을 갖는 2개의 유방암 세포주, MDA-MB-436 및 HCC1428을 또한 증식 검정에서 시험하였다. MDA-MB-436에서, 화학식 A는 모 세포주(103 nM)에 비해 니라파립 내성 세포주(11.8 nM)에서 9배 더 강력하였다(도 1). HCC1428 PARPi 내성 세포주는 8 nM의 IC50을 갖는 화학식 A에 대한 이의 민감성을 유지하였다(도 2). 화학식 A를 또한 BRCA1 돌연변이 및 시스플라틴 내성을 갖는 난소 환자 유래 세포(PDC) 모델에서 시험하였다. 화학식 A는 260 nM의 IC50으로 세포주에 대한 항-증식 효과를 가졌다(도 3).

표 2

화학식 (A) 세포주에 대한 PARPi 내성 세포주의 패널의 민감성	리니지	BRCA1/2 변형	화학식 A IC50(uM)	니라파립 IC50(uM)
RMUG-S	난소	BRCA1/2	0.008	2.7
Kuramochi	난소	BRCA2	0.009	1.3
OVISE	난소	BRCA2	0.05	0.68
OVMANA	난소	BRCA2	0.12	0.92
HCC1569	유방	BRCA2	0.08	0.57
CAL851	유방	BRCA2	0.1	0.89
HCC1937	유방	BRCA1	0.22	2.27
HCC1954	유방	BRCA1	0.37	17.6

[0317] 실시예 5

[0318] 환자-유래 이중이식편(PDX) 연구

[0177] 108 내지 288 mm³의 확립된 성장 HBCx-34 종양을 갖는 암컷 흥선 누드 - Foxn1^{nu} 마우스를 표 3에 열거된 그룹에 따라 각각 8마리의 마우스의 2개의 처리 그룹으로 무작위화하였으며, 종양-함유 마우스는 종양 이식 날짜로부터 연구 종료까지 음용수에서 희석된 에스트로겐(β -에스트라디올, 8.5 mg/l)을 수용한다. 표 3에서, 약어 "p.o."는 경구 투여를 지칭하고, 약어 "QD"는 1일 1회 투여를 지칭한다.

[0320] 표 3: HBCx-34 종양 모델 연구 그룹

표 3

그룹	처리	용량 요법	용량 Vol (mg/kg)
1	비히클	p.o., QD x 45	10
2	화학식 A	100 mg/kg, p.o., QD x 45	10

[0178] 종양을 측정하고, 마우스의 체중을 실험 기간 동안 주당 2회 칭량하였다. 종양 부피(mm^3)는 다음 식을 사용하여 추정되었다: 종양 부피(TV) = $a \times b^2/2$, 여기서 "a" 및 "b"는 각각 종양의 장직경 및 단직경이었다. TV를 사용하여 하기 식 TGI%을 사용하여 종양 성장 억제(TGI, 항종양 활성의 지표)를 계산하였다: $(1 - \{T/T_0/C_t/C_0\}/1 - \{C_0/C_t\}) \times 100$ 여기에서, T_t = 시간 t에서 처리된 종양 부피 중앙값, T_0 = 시간 0에서 처리된 종양 부피 중앙값, C_t = 시간 t에서 대조군의 종양 부피 중앙값 및 C_0 = 시간 0에서 대조군 종양 부피 중앙값. 100 mg/kg으로 투여된 화학식 A는 강력하고 통계적으로 유의한 항종양 반응을 초래하였고, 모든 마우스는 부분 퇴행을 얻었다. 결과의 요약은 표 4에 제시되어 있다(도 4). 종양 퇴행은 D0에서 초기 종양 부피보다 적은 종양 부피를 나타낸다.

표 4. 45일에 비히클 그룹과 비교한 종양 성장 억제.

표 4

화학식 A 용량	TGI (%) D45	p 값, 처리 vs. 비히클
100 mg/kg QD	110	$p < 0.0001$

참고문헌

- [1] Ame, J. C., E. Fouquerel, L. R. Gauthier, D. Biard, F. D. Boussin, F. Dantzer, G. de Murcia and V. Schreiber (2009). "Radiation-induced mitotic catastrophe in PARP-deficient cells." J Cell Sci 122(Pt 12): 1990-2002.
- [2] Barber, L. J., S. Sandhu, L. Chen, J. Campbell, I. Kozarewa, K. Fenwick, I. Assiotis, D. N. Rodrigues, J. S. Reis Filho, V. Moreno, J. Mateo, L. R. Molife, J. De Bono, S. Kaye, C. J. Lord and A. Ashworth (2013). "Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor." J Pathol 229(3): 422-429.
- [3] Blenn, C., P. Wyrsh and F. R. Althaus (2011). "The ups and downs of tannins as inhibitors of poly(ADP-ribose)glycohydrolase." Molecules 16(2): 1854-1877.
- [4] Caiafa, P., T. Guastafierro and M. Zampieri (2009). "Epigenetics: poly(ADP-ribosyl)ation of PARP-1 regulates genomic methylation patterns." FASEB J 23(3): 672-678.

- [5] Curtin, N. J. and C. Szabo (2013). "Therapeutic applications of PARP inhibitors anticancer therapy and beyond." *Mol Aspects Med* 34(6): 1217-1256.
- [6] Dahl, M., V. Maturi, P. Lonn, P. Papoutsoglou, A. Zieba, M. Vanlandewijck, L. P. van der Heide, Y. Watanabe, O. Soderberg, M. O. Hottiger, C. H. Heldin and A. Moustakas (2014). "Fine-tuning of Smad protein function by poly(ADP-ribose) polymerases and poly(ADP-ribose) glycohydrolase during transforming growth factor beta signaling." *PLoS One* 9(8): e103651.
- [7] Drost, R. and J. Jonkers (2014). "Opportunities and hurdles in the treatment of BRCA1-related breast cancer." *Oncogene* 33(29): 3753-3763.
- [8] Erdelyi, K., P. Bai, I. Kovacs, E. Szabo, G. Mocsar, A. Kakuk, C. Szabo, P. Gergely and L. Virag (2009). "Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells." *FASEB J* 23(10): 3553-3563.
- [9] Fathers, C., R. M. Drayton, S. Solovieva and H. E. Bryant (2012). "Inhibition of poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) specifically kills BRCA2-deficient tumor cells." *Cell Cycle* 11(5): 990-997.
- [10] Fisher, A. E., H. Hochegger, S. Takeda and K. W. Caldecott (2007). "Poly(ADP-ribose) polymerase 1 accelerates single-strand break repair in concert with poly(ADP-ribose) glycohydrolase." *Mol Cell Biol* 27(15): 5597-5605.
- [11] Frizzell, K. M., M. J. Gamble, J. G. Berrocal, T. Zhang, R. Krishnakumar, Y. Cen, A. A. Sauve and W. L. Kraus (2009). "Global analysis of transcriptional regulation by poly(ADP-ribose) polymerase-1 and poly(ADP-ribose) glycohydrolase in MCF-7 human breast cancer cells." *J Biol Chem* 284(49): 33926-33938.
- [12] Fujihara, H., H. Ogino, D. Maeda, H. Shirai, T. Nozaki, N. Kamada, K. Jishage, S. Tanuma, T. Takato, T. Ochiya, T. Sugimura and M. Masutani (2009). "Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase deficiency sensitizes mouse ES cells to DNA damaging agents." *Curr Cancer Drug Targets* 9(8): 953-962.
- [13] Guastafierro, T., A. Catizone, R. Calabrese, M. Zampieri, O. Martella, M. G. Bacalini, A. Reale, M. Di Girolamo, M. Miccheli, D. Farrar, E. Klenova, F. Ciccarone and P. Caiafa (2013). "ADP-ribose polymer depletion leads to nuclear Ctf re-localization and chromatin rearrangement(1)." *Biochem J* 449(3): 623-630.
- [14] Ji, Y. and A. V. Tulin (2009). "Poly(ADP-ribosylation) of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins modulates splicing." *Nucleic Acids Res* 37(11): 3501-3513.
- [15] Le May, N., I. Iltis, J. C. Ame, A. Zhovmer, D. Biard, J. M. Egly, V. Schreiber and F. Coin (2012). "Poly (ADP-ribose) glycohydrolase regulates retinoic acid receptor-mediated gene expression." *Mol Cell* 48(5): 785-798.
- [16] Mashimo, M., J. Kato and J. Moss (2014). "Structure and function of the ARH family of ADP-ribosyl-acceptor hydrolases." *DNA Repair (Amst)*.
- [17] Mortusewicz, O., E. Fouquerel, J. C. Ame, H. Leonhardt and V. Schreiber (2011). "PARG is recruited to DNA damage sites through poly(ADP-ribose)- and PCNA-dependent mechanisms." *Nucleic Acids Res* 39(12): 5045-5056.
- [18] Nakadate, Y., Y. Kadera, Y. Kitamura, T. Tachibana, T. Tamura and F. Koizumi (2013). "Silencing of poly(ADP-ribose) glycohydrolase sensitizes lung cancer cells to radiation through the abrogation of DNA damage checkpoint." *Biochem Biophys Res Commun* 441(4): 793-798.
- [19] Shirai, H., H. Fujimori, A. Gunji, D. Maeda, T. Hirai, A. R. Poetsch, H. Harada, T. Yoshida, K. Sasai, R. Okayasu and M. Masutani (2013). "Parg deficiency confers radio-sensitization through enhanced cell death in mouse ES cells exposed to various forms of ionizing radiation." *Biochem Biophys Res Commun* 435(1): 100-106.
- [20] Shirai, H., A. R. Poetsch, A. Gunji, D. Maeda, H. Fujimori, H. Fujihara, T. Yoshida, H. Ogino and M. Masutani (2013). "PARG dysfunction enhances DNA double strand break formation in S-phase after alkylation DNA damage and augments different cell death pathways." *Cell Death Dis* 4: e656.
- [21] Sun, Y., T. Zhang, B. Wang, H. Li and P. Li (2012). "Tannic acid, an inhibitor of poly(ADP-ribose) glycohydrolase, sensitizes ovarian carcinoma cells to cisplatin." *Anticancer Drugs* 23(9): 979-990.
- [22] Zhou, Y., X. Feng and D. W. Koh (2010). "Enhanced DNA accessibility and increased DNA damage induced by the absence of poly(ADP-ribose) hydrolysis." *Biochemistry* 49(34): 7360-7366.
- [23] Zhou, Y., X. Feng and D. W. Koh (2011). "Synergistic cytotoxicity of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and absence of poly(ADP-ribose) glycohydrolase involves chromatin decondensation." *Int J Oncol* 39(1): 121-127.
- [24] Milbury CA, Creedon J, Yip WK, Smith DL, Pattani V, Maxwell K, Sawchyn B, Gjoerup O, Meng W, Skoletsky J, Concepcion AD, Tang Y, Bai X, Dewal N, Ma P, Bailey ST, Thornton J, Pavlick DC, Frampton GN, Lieber D, White J, Burns C, Vietz C (2022) "Clinical and analytical

validation of FoundationOne®CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors.”
PLOS ONE 17(3): e0264138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264138>

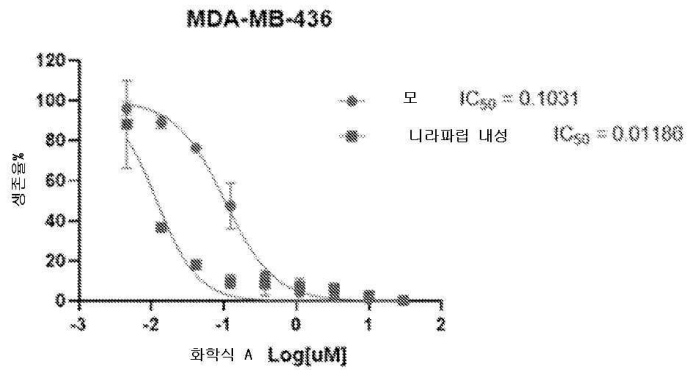
[0329]

[0330]

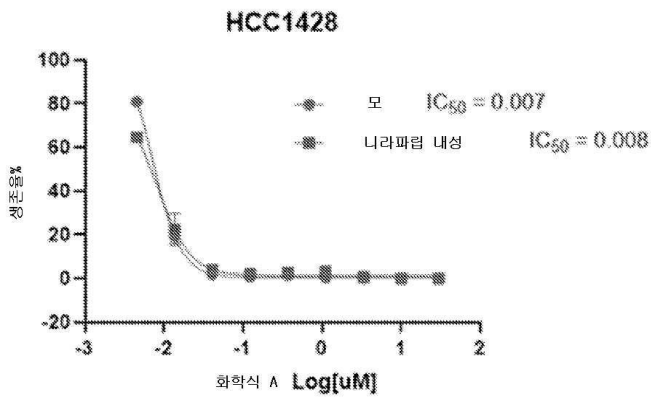
[0179] 전술한 발명은 이해의 명확성을 위해 예시 및 예로서 일부 상세히 설명되었지만, 당업자는 특정 변경 및 수정이 첨부된 청구범위의 범위 내에서 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참조문헌은 각각의 참조문헌이 개별적으로 참조로서 포함되는 것과 동일한 정도로 그 전체가 참조로서 포함된다. 본 출원과 본원에 제공된 참조 사이에 상충이 존재하는 경우, 본 출원이 우선한다.

도면

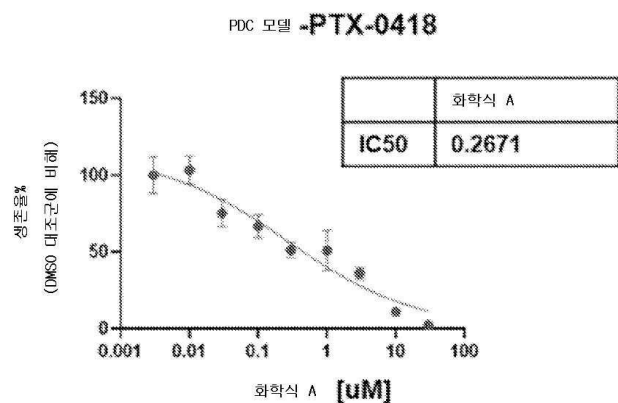
도면1



도면2



도면3



도면4

