



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0030221  
(43) 공개일자 2016년03월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 409/14* (2006.01) *A61K 31/4436* (2006.01)  
*C07D 409/12* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 409/14* (2013.01)  
*A61K 31/4436* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7002906
- (22) 출원일자(국제) 2014년07월09일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년02월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2014/062983
- (87) 국제공개번호 WO 2015/004618  
 국제공개일자 2015년01월15일
- (30) 우선권주장  
 61/844,540 2013년07월10일 미국(US)
- (71) 출원인  
 글락소스미스클라인 인텔렉츄얼 프로퍼티 (넘버  
 2) 리미티드  
 영국 티더블유8 9지에스 미들섹스 브렌트포드 그  
 레이트 웨스트 로드 980
- (72) 발명자  
 베지스, 조엘리 로레인  
 미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지  
 빌 로드 1250
- (74) 대리인  
 나이트, 스티븐 테이빗  
 미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지  
 빌 로드 1250
- (74) 대리인  
 양영준, 심미성

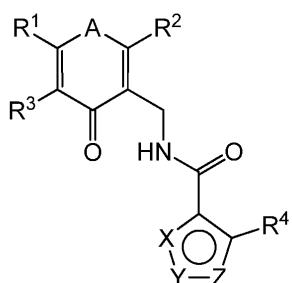
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 제스트 인핸서 상동체 2 억제제

**(57) 요 약**

본 발명은 제스트 인핸서 상동체 2 (EZH2)의 억제제인 하기 화학식 I에 따른 신규 화합물, 그를 함유하는 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 암의 치료를 위한 요법에서의 그의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



(52) CPC특허분류  
*C07D 409/12* (2013.01)

---

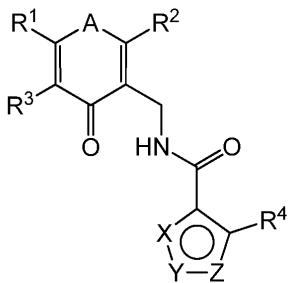
## 명세서

## 청구범위

## 청구항 1

하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

A는 O 또는 NH이[고;

X는 O, N, S, CR<sup>6</sup>, 또는 NR<sup>7</sup>이[고;

Y는 O, N, S, CR<sup>6</sup>, 또는 NR<sup>7</sup>이[고;

Z는 CR<sup>5</sup> 또는 NR<sup>8</sup>이[고; 여기서 X가 O, S, 또는 NR<sup>7</sup>인 경우에, Y는 N 또는 CR<sup>6</sup>이[고 Z는 CR<sup>5</sup>이[고; Y가 O, S, 또는 NR<sup>7</sup>인 경우에, X는 N 또는 CR<sup>6</sup>이[고 Z는 CR<sup>5</sup>이[고; Z가 NR<sup>8</sup>인 경우에, Y는 N 또는 CR<sup>6</sup>이[고 X는 N 또는 CR<sup>6</sup>이[고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, 헤드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, R<sup>a</sup>O(O)CNH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로겐, 시아노, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 니트로, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, 및 -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 헤드록실, 할로겐, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 또는 -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

R<sup>4</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 헤드록실, 할로겐, 시아노, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 및 헤드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>5</sup>는 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)알콕시, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬옥시-, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬-, 헤테로시클로알킬옥시-, 아릴, 헤테로아릴, 및 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)알콕시, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬옥시-, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬-

, 헤테로시클로알킬옥시-, 아릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHCO_2R^a$ , 니트로,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $RR^bN(C_1-C_3)$ 알킬-,  $R^aO(C_1-C_3)$ 알킬-,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 시아노,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고, 여기서 상기  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐,  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHCO_2R^a$ , 히드록실, 옥소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 또는  $(C_1-C_4)$ 알콕시 $(C_1-C_4)$ 알킬-에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환되거나; 또는 상기  $(C_2-C_8)$ 알케닐 상의 임의의 2개의 임의적인 치환기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자(들)와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자를 임의로 함유하는 5-8 원 고리를 나타내고, 여기서 고리는  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHCO_2R^a$ , 히드록실, 옥소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 또는  $(C_1-C_4)$ 알콕시 $(C_1-C_4)$ 알킬-에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환되고;

$R^6$ 은 수소, 할로겐,  $(C_1-C_8)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-B(OH)_2$ ,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_6-C_{10})$ 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 아릴, 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬, 시아노,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aNR^bR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 니트로,  $-NR^aR^b$ ,  $RR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)OR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ , 및  $-OC(O)NR^aR^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 시클로알킬, 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기는  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬- $O-$ ,  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬-S-,  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬-,  $(C_1-C_4)$ 알킬-헤테로시클로알킬-, 할로겐,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 할로 $(C_1-C_6)$ 알킬, 시아노,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 니트로,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ , 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 헤테로아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

$R^7$ 은 수소,  $(C_1-C_8)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_6-C_{10})$ 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 아릴, 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aNR^bR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 및  $RR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 시클로알킬, 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기는  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬- $O-$ ,  $R^c-(C_1-C_6)$ 알길-S-,  $R^c-(C_1-C_6)$ 알길-,  $(C_1-C_4)$ 알길-헤테로시클로알길-, 할로겐,  $(C_1-C_6)$ 알길,  $(C_3-C_8)$ 시클로알길, 할로 $(C_1-C_6)$ 알길, 시아노,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 니트로,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ , 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 헤테로아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

$R^8$ 은  $(C_4-C_8)$ 알킬,  $(C_4-C_8)$ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬 $(C_1-C_2)$ 알킬-, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기  $(C_4-C_8)$ 알킬,  $(C_4-C_8)$ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬 $(C_1-C_2)$ 알킬-, 아릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHCO_2R^a$ , 니트로,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $RR^bN(C_1-C_3)$ 알킬-,  $R^aO(C_1-C_3)$ 알킬-,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 시아노,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 아릴, 또는 헤테로아릴에 의해

독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

각각의  $R^c$ 는 독립적으로  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ , 또는  $-CO_2R^a$ 이고;

$R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬-,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬-, 헤테로아릴( $C_1-C_4$ )알킬-, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 임의의 상기 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴 기는 할로겐, 히드록실,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬) $_2$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로( $C_1-C_4$ )알킬,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CON((C_1-C_4)$ 알킬) $_2$ ,  $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_4)$ 알킬, 또는  $-SO_2N((C_1-C_4)$ 알킬) $_2$ 에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되거나;

또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5-8 원 포화 또는 불포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로( $C_1-C_4$ )알킬, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬) $_2$ , 히드록실, 옥소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 또는  $(C_1-C_4)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬-에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고, 여기서 상기 고리는  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴 고리에 임의로 융합되거나;

또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴 고리에 임의로 융합된 6- 내지 10-원 가교된 비시클릭 고리계를 나타낸다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, A가 NH인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

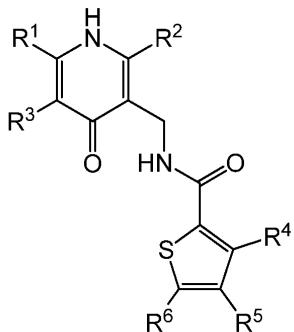
## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, X가 O, S, 또는  $NR^7$ 이고; Y가 N 또는  $CR^6$ 이고; Z가  $CR^5$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 II(a)에 의해 나타내어지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 II(a)>



상기 식에서,

$R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_8)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬-,

할로( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 히드록시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬-,  $R^aO(O)CNH(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_6-C_{10})$ 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤�테로시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬-, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬,

헤테로아릴, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, 할로겐, 시아노, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 니트로, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, 및 -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 (C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 히드록실, 할로겐, 니트로, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, 시아노, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알콕시, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 또는 -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

R<sup>4</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)알킬, 히드록실, 할로겐, 시아노, (C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>)시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 할로(C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)알킬, 및 히드록시(C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>5</sup>는 (C<sub>4</sub>–C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>)알콕시, (C<sub>4</sub>–C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>)시클로알킬옥시-, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬옥시-, 아릴, 헤테로아릴, 및 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 (C<sub>4</sub>–C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>)알콕시, (C<sub>4</sub>–C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>)시클로알킬옥시-, 헤테로시클로알킬옥시-, 아릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, 니트로, (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)알킬, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N(C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)알킬-, R<sup>a</sup>O(C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>)시클로알킬, 시아노, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 아릴, 또는 헤테로아릴에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

R<sup>6</sup>은 수소, 할로겐, (C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알콕시, -B(OH)<sub>2</sub>, (C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>)시클로알킬(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬-, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, 시아노, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 니트로, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬-, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, 및 -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 시클로알킬, 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴에 기는 R<sup>c</sup>–(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)알킬–O–, R<sup>c</sup>–(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)알킬–S–, R<sup>c</sup>–(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)알킬–, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬–헤테로시클로알킬–, 할로겐, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>)시클로알킬, 할로(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)알킬, 시아노, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 니트로, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, 또는 헤테로아릴(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

각각의 R<sup>c</sup>는 독립적으로 -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, 또는 -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>이고;

R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 각각 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub>)시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬-, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬-, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 임의의 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴에 기는 할로겐, 히드록실, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알콕시, 아미노, -NH(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, -N((C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, -CON((C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬, 또는 -SO<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)알킬)<sub>2</sub>에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되거나;

또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임

의로 함유하는 5-8 원 포화 또는 불포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬) $_2$ , 히드록실, 옥소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 또는  $(C_1-C_4)$ 알콕시 $(C_1-C_4)$ 알킬-에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고, 여기서 상기 고리는  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 용합되거나;

또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴 고리에 임의로 용합된 6- 내지 10-원 가교된 비시클릭 고리계를 나타낸다.

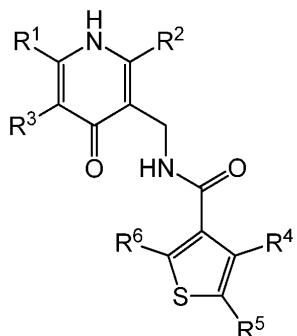
### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, Y가 0, S, 또는  $NR^7$ 이고; X가 N 또는  $CR^6$ 이고; Z가  $CR^5$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식 III(a)에 의해 나타내어지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 III(a)>



상기 식에서,

$R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_8)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 히드록시 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $R^aO(O)CNH(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_6-C_{10})$ 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 아릴, 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로겐, 시아노,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aNR^aR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 니트로,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)OR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ , 및  $-OC(O)NR^aR^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_6-C_{10})$ 비시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴은 히드록실, 할로겐, 니트로,  $(C_1-C_4)$ 알킬, 시아노,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-NR^aR^b$  또는  $-CO_2R^a$ 에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

$R^4$ 는 수소,  $(C_1-C_3)$ 알콕시,  $(C_1-C_3)$ 알킬, 히드록실, 할로겐, 시아노,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬,  $-NR^aR^b$ , 할로 $(C_1-C_3)$ 알킬, 및 히드록시 $(C_1-C_3)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 는  $(C_4-C_8)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 알콕시,  $(C_4-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬옥시-, 헤테로시클로알킬, 헤�테로시클로알킬옥시-, 아릴, 헤�테로아릴, 및  $-NR^aR^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기  $(C_4-C_8)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 알콕시,  $(C_4-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬옥시-, 헤�테로시클로알킬, 헤�테로시클로알킬옥시-, 아릴, 또는 헤테

로아릴은 할로겐,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHCO_2R^a$ , 니트로,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $R^aR^bN(C_1-C_3)$ 알킬-,  $R^aO(C_1-C_3)$ 알킬-,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 시아노,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 아릴, 또는 혼테로아릴에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

$R^6$ 은 수소, 할로겐,  $(C_1-C_8)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-B(OH)_2$ ,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬-,  $(C_6-C_{10})$ 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬-, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬, 헤테로아릴( $C_1-C_4$ )알킬, 시아노,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aNR^aR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 니트로,  $-NR^aR^b$ ,  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)OR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ , 및  $-OC(O)NR^aR^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 시클로알킬, 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기는  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬-,  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬-S-,  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬-,  $(C_1-C_4)$ 알킬-헤테로시클로알킬-, 할로겐,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 할로( $C_1-C_6$ )알킬, 시아노,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 니트로,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ , 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬, 또는 헤테로아릴( $C_1-C_4$ )알킬에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

각각의  $R^c$ 는 독립적으로  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ , 또는  $-CO_2R^a$ 이고;

$R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 헤테로아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 임의의 상기 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴 기는 할로젠, 히드록실,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>,  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CON((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>,  $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_4)$ 알킬, 또는  $-SO_2N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되거나;

또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5-8 원 포화 또는 불포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬 $)_2$ , 히드록실, 옥소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 또는  $(C_1-C_4)$ 알콕시 $(C_1-C_4)$ 알킬-에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고, 여기서 상기 고리는  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴 고리에 임의로 융합되거나;

또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 ( $C_3-C_8$ )시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합된 6-내지 10-원 가교된 비시클릭 고리계를 나타낸다.

## 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, Z가 NR<sup>8</sup>이고; Y가 N 또는 CR<sup>6</sup>이고; X가 N 또는 CR<sup>6</sup>인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 8

$C_4$ )알킬-,  $(C_1-C_4)$ 알킬O(O)CNH( $C_1-C_4$ )알킬-, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬-, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬-, 헤테로아릴, 및 헤�테로아릴( $C_1-C_4$ )알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴이 히드록실, 할로겐, 니트로,  $(C_1-C_4)$ 알킬, 시아노,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>, 또는  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 9

제8항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$ 이 각각 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬-, 할로( $C_1-C_4$ )알킬, 히드록시( $C_1-C_4$ )알킬, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬, 및  $-N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 독립적으로  $(C_1-C_4)$ 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 11

제10항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 가 수소,  $(C_1-C_3)$ 알킬, 히드록실, 할로겐, 할로( $C_1-C_3$ )알킬, 및 히드록시( $C_1-C_3$ )알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 14

제13항에 있어서,  $R^4$ 가  $(C_1-C_3)$ 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 15

제14항에 있어서,  $R^4$ 가 메틸 또는 염소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 16

제14항에 있어서,  $R^4$ 가 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 17

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$ 가  $(C_3-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬옥시-, 헤테로시클로알킬옥시-, 헤�테로시클로알킬,  $-NH((C_3-C_6)$ 시클로알킬),  $-N((C_1-C_3)$ 알킬)(( $C_3-C_6$ )시클로알킬),  $-NH$ (헤테로시클로알킬), 및  $-N((C_1-C_3)$ 알킬)(헤테로시클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 임의의 상기  $(C_3-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬옥시-, 헤�테로시클로알킬옥시-, 헤�테로시클로알킬, 또는  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬이 할로겐, 히드록실,  $(C_1-C_3)$ 알콕시, 아미노,  $-NH(C_1-C_3)$ 알킬,  $-N((C_1-C_3)$ 알킬)<sub>2</sub>,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $(C_1-C_3)$ 알콕시( $C_1-C_3$ )알킬-, 아미노( $C_1-C_3$ )알킬-,  $((C_1-C_3)$ 알킬)NH( $C_1-C_3$ )알킬-,  $((C_1-C_3)$ 알킬)<sub>2</sub>N( $C_1-C_3$ )알킬-,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,

시아노,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ , 폐닐, 또는 헤테로아릴에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 18

제17항에 있어서,  $\text{R}^5$ 가  $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ 알콕시,  $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 시클로알킬옥시-, 및 헤테로시클로알킬옥시-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각이 히드록실,  $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알콕시, 아미노,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알킬,  $-\text{N}((\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알킬) $_2$ ,  $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알킬,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ , 폐닐, 또는 헤테로아릴에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 19

제17항에 있어서,  $\text{R}^5$ 가 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시, 피롤리디닐옥시, 피페리디닐옥시, 및 테트라하드로파라닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각이 히드록실,  $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알콕시, 아미노,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알킬,  $-\text{N}((\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알킬) $_2$ ,  $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알킬,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ , 폐닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 또는 피리미디닐에 의해 임의로 치환되고, 여기서  $\text{R}^a$ 가  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬 또는 폐닐( $\text{C}_1\text{--C}_2$ )알킬이고  $\text{R}^b$ 가 수소 또는  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 20

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,  $\text{R}^5$ 가  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 21

제20항에 있어서,  $\text{R}^a$ 가 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 또는 테트라하드로파라닐이고, 이들 각각이  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환되고,  $\text{R}^b$ 가 수소 또는  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 22

제20항에 있어서,  $\text{R}^a$ 가 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 이들 각각이 아미노,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬, 또는  $-\text{N}((\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬) $_2$ 에 의해 임의로 치환되고,  $\text{R}^b$ 가 수소 또는  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $\text{R}^6$ 이 수소,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬, 할로겐,  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알콕시, 폐닐, 헤테로아릴, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 폐닐 또는 헤테로아릴 기가  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알콕시,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬-,  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬헤테로시클로알킬-, 할로겐,  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬,  $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 24

제23항에 있어서,  $\text{R}^6$ 이 수소, 할로겐,  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬, 또는  $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알콕시인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 25**

제23항에 있어서,  $R^6$ 이 수소, 플루오린, 염소, 또는 브로민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 26**

제1항 내지 제3항, 제5항 및 제8항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^7$ 이 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 페닐, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 페닐 또는 헤�테로아릴 기가  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-NR^aR^b$ ,  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_1-C_4)$ 알킬헤테로시클로알킬-, 할로젠,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 또는 헤�테로시클로알킬에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 27**

제26항에 있어서,  $R^7$ 이 수소 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 28**

제1항, 제2항 및 제7항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^8$ 이  $(C_4-C_6)$ 알킬,  $(C_4-C_6)$ 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기  $(C_4-C_6)$ 알킬,  $(C_4-C_6)$ 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 또는 페닐이  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHCO_2R^a$ ,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $R^aR^bN(C_1-C_3)$ 알킬-,  $R^aO(C_1-C_3)$ 알킬-,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ , 또는  $-SO_2NR^aR^b$ 에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 29**

제1항에 있어서,

N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-(에틸(테트라히드로-2H-페란-4-일)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드;

N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-(((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드;

N-((5-아미노-2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-(((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드; 또는

2-브로모-N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-(((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 30**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 31**

암을 앓는 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제30항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 상기 암이 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 백혈병, 림프종, 바나얀-조나나 증후군, 코우덴병,

레르미트-두크로스병, 유방암, 염증성 유방암, 윌름스 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 위암, 방광암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 신암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골의 거대 세포 종양, 및 갑상선암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

### 청구항 33

EZH2에 의해 매개되는 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 제스트 인핸서 상동체 2 (EZH2)를 억제하여 암 세포의 증식을 억제하고/거나 암 세포에서 아폽토시스를 유도하는데 유용한 화합물에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 후성적 변형은 세포 증식, 분화, 및 세포 생존을 비롯한 많은 세포 과정의 조절에서 중요한 역할을 한다. 전반적 후성적 변형은 암에서 흔하고, 종양유전자, 종양 억제자 및 신호전달 경로의 비정상적 활성화 또는 불활성화를 유발하는 DNA 및/또는 히스톤 메틸화에서의 전반적 변화, 비-코딩 RNA의 이상조절 및 뉴클레오솜 재형성을 포함한다. 그러나, 암에서 발생한 유전자 돌연변이와는 달리, 이를 후성적 변화는 관여하는 효소의 선택적 억제를 통해 역전될 수 있다. 히스톤 또는 DNA 메틸화에 관여하는 여러 메틸라제는 암에서 이상조절되는 것으로 공지되어 있다. 따라서, 특정한 메틸라제의 선택적 억제제는 증식성 질환, 예컨대 암의 치료에 유용할 것이다.

[0003] EZH2 (인간 EZH2 유전자: Cardoso, C, et al.; European J of Human Genetics, Vol. 8, No. 3 Pages 174-180, 2000)는 히스톤 H3의 리신 27을 트리-메틸화시킴으로써 (H3K27me3) 표적 유전자를 침묵시키는 기능을 하는 폴리콤 리프레서 복합체 2 (PRC2)의 촉매 서브유닛이다. 히스톤 H3은 진핵 세포 내 염색질의 구조에 관여하는 5종의 주요 히스톤 단백질 중 하나이다. 주요 구형 도메인 및 긴 N-말단 꼬리를 특징으로 하는 히스톤은 뉴클레오솜의 구조인 '실에 훠인 구슬' 구조에 관여한다. 히스톤 단백질은 고도로 변역후 변형되지만, 히스톤 H3이 5종의 히스톤 중 가장 광범위하게 변형된다. 용어 "히스톤 H3" 단독은 이것이 서열 변이체 또는 변형 상태 사이를 구별하지 않는다는 점에서 의도상 모호하다. 히스톤 H3은 후성학의 신생 분야에서 중요한 단백질이며, 그의 서열 변이체 및 가변 변형 상태는 유전자의 동적 및 장기간 조절에서 역할을 하는 것으로 여겨진다.

[0004] 증가된 EZH2 발현은 전립선, 유방, 피부, 방광, 간, 췌장, 두경부의 고형 종양을 비롯하여 다수의 고형 종양에서 관찰되었고, 이는 암 공격성, 전이 및 불량한 결과와 관련이 있다 (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003; Breuer et al., 2004; Bachmann et al., 2005; Weikert et al., 2005; Sudo et al., 2005; Bachmann et al., 2006). 예를 들어, 높은 수준의 EZH2를 발현하는 종양에서 전립선절제술 후의 재발, 증가된 전이, 보다 짧은 무질환 생존 및 높은 EZH2 수준을 갖는 유방암 환자에서의 증가된 사망의 보다 큰 위험성이 존재한다 (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003). 보다 최근에, 다중 고형 및 혈액 종양 유형 (신종양, 교모세포종, 식도 종양, 유방 종양, 결장 종양, 비소세포 폐 종양, 소세포 폐 종양, 방광 종양, 다발성 골수종 및 만성 골수성 백혈병 종양 포함)에서 확인된 EZH2에 대해 반대되는 기능을 하는 H3K27 데메틸라제인 UTX (편제적으로 전사된 테트라트리코펩티드 반복부 X)에서의 불활성화 돌연변이 및 낮은 UTX 수준은 유방암에서의 불량한 생존율과 관련이 있으며, 이는 UTX 기능 상실이 증가된 H3K27me3 및 표적 유전자의 억제를 유발한다는 것을 시사한다 (Wang et al., 2010). 이와 함께, 이들 데이터는 증가된 H3K27me3 수준이 많은 종양 유형에서 암 공격성에 기여하고 EZH2 활성의 억제가 치료 이익을 제공할 수 있음을 시사한다.

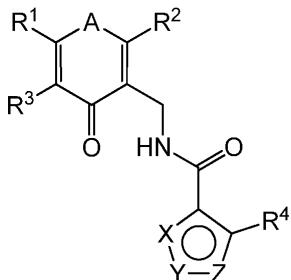
[0005] 다수의 연구는 siRNA 또는 shRNA를 통한 EZH2의 직접 녹다운 또는 SAH 히드롤라제 억제제 3-데아자네플라노신 A (DZNep)로의 처리를 통한 EZH2의 간접 상실이 시험관내에서 암 세포주 증식 및 침습을 감소시키고 생체내에서 종양 성장을 감소시킨다고 보고하였다 (Gonzalez et al., 2008, GBM 2009). 비정상적 EZH2 활성이 암 진행을 유발하는 정확한 메카니즘은 공지되어 있지 않으나, 많은 EZH2 표적 유전자는 종양 억제자이며, 이는 종양 억제자 기능 상실이 주요 메카니즘임을 시사한다. 또한, 불멸화 또는 1차 상피 세포에서의 EZH2 과다발현은 고정 비의존성 성장 및 침습을 촉진하고, EZH2 촉매 활성을 요구한다 (Kleer et al., 2003; Cao et al., 2008).

[0006] 따라서, EZH2 활성의 억제가 세포 증식 및 침습을 감소시킨다는 것을 시사하는 강력한 증거가 존재한다. 따라서, EZH2 활성을 억제하는 화합물은 암의 치료에 유용할 것이다.

### 발명의 내용

[0007] 본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0008] <화학식 I>



[0009]

[0010] 상기 식에서,

[0011] A는 O 또는 NH이고;

[0012] X는 O, N, S, CR<sup>6</sup>, 또는 NR<sup>7</sup>이고;

[0013] Y는 O, N, S, CR<sup>6</sup>, 또는 NR<sup>7</sup>이고;

[0014] Z는 CR<sup>5</sup> 또는 NR<sup>8</sup>이고; 여기서 X가 O, S, 또는 NR<sup>7</sup>인 경우에, Y는 N 또는 CR<sup>6</sup>이고 Z는 CR<sup>5</sup>이고; Y가 O, S, 또는 NR<sup>7</sup>인 경우에, X는 N 또는 CR<sup>6</sup>이고 Z는 CR<sup>5</sup>이고; Z가 NR<sup>8</sup>인 경우에, Y는 N 또는 CR<sup>6</sup>이고 X는 N 또는 CR<sup>6</sup>이고;

[0015] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, 히드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, R<sup>3</sup>O(O)CNH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 헤테로아릴, 헤�테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로겐, 시아노, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 니트로, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, 및 -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)비시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴은 히드록실, 할로겐, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 또는 -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

[0016] R<sup>4</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 히드록실, 할로겐, 시아노, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 및 히드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0017] R<sup>5</sup>는 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)알콕시, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬옥시-, 헤테로시클로알킬, 헤�테로시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬-, 헤�테로시클로알킬옥시-, 아릴, 헤�테로아릴, 및 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)알콕시, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬옥시-, 헤�테로시클로알킬, 헤�테로시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬-, 헤�테로시클로알킬옥시-, 아릴, 또는 헤�테로아릴은 할로겐, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-, R<sup>a</sup>O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, 시아노, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 헤�테로시클로알킬

킬, 아릴, 또는 헤테로아릴에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고, 여기서 상기 ( $C_3$ - $C_8$ )시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, ( $C_1$ - $C_4$ )알킬, 할로( $C_1$ - $C_4$ )알킬,  $-CO(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHCO_2R^a$ , 히드록실, 옥소, ( $C_1$ - $C_4$ )알콕시, 또는 ( $C_1$ - $C_4$ )알콕시( $C_1$ - $C_4$ )알킬-에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환되거나; 또는 상기 ( $C_2$ - $C_8$ )알케닐 상의 임의의 2개의 임의적인 치환기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자(들)와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자를 임의로 함유하는 5-8 원 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 ( $C_1$ - $C_4$ )알킬, 할로( $C_1$ - $C_4$ )알킬,  $-CO(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHCO_2R^a$ , 히드록실, 옥소, ( $C_1$ - $C_4$ )알콕시, 또는 ( $C_1$ - $C_4$ )알콕시( $C_1$ - $C_4$ )알킬-에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환되고;

[0018]  $R^6$ 은 수소, 할로겐, ( $C_1$ - $C_8$ )알킬, ( $C_1$ - $C_4$ )알콕시,  $-B(OH)_2$ , ( $C_3$ - $C_8$ )시클로알킬, ( $C_3$ - $C_8$ )시클로알킬( $C_1$ - $C_4$ )알킬-, ( $C_6$ - $C_{10}$ )비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬( $C_1$ - $C_4$ )알킬-, 아릴, 아릴( $C_1$ - $C_4$ )알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴( $C_1$ - $C_4$ )알킬, 시아노,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aNR^aR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 니트로,  $-NR^aR^b$ ,  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aNR^aC(O)OR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ , 및  $-OC(O)NR^aR^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 시클로알킬, 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기는  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬-,  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬-S-,  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬-, ( $C_1$ - $C_4$ )알킬-헤테로시클로알킬-, 할로겐, ( $C_1$ - $C_6$ )알킬, ( $C_3$ - $C_8$ )시클로알킬, 할로( $C_1$ - $C_6$ )알킬, 시아노,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 니트로,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ , 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴( $C_1$ - $C_4$ )알킬, 또는 헤테로아릴( $C_1$ - $C_4$ )알킬에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

[0019]  $R^7$ 은 수소, ( $C_1$ - $C_8$ )알킬, ( $C_3$ - $C_8$ )시클로알킬, ( $C_3$ - $C_8$ )시클로알킬( $C_1$ - $C_4$ )알킬-, ( $C_6$ - $C_{10}$ )비시클로알킬, 헤테로시클로알킬( $C_1$ - $C_4$ )알킬-, 아릴, 아릴( $C_1$ - $C_4$ )알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴( $C_1$ - $C_4$ )알킬,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 및  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 시클로알킬, 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기는  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬-0-,  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬-S-,  $R^c-(C_1-C_6)$ 알킬-, ( $C_1$ - $C_4$ )알킬-헤테로시클로알킬-, 할로겐, ( $C_1$ - $C_6$ )알킬, ( $C_3$ - $C_8$ )시클로알킬, 할로( $C_1$ - $C_6$ )알킬, 시아노,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 니트로,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ ,  $-NR^aSO_2NR^aR^b$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ , 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴( $C_1$ - $C_4$ )알킬, 또는 헤테로아릴( $C_1$ - $C_4$ )알킬에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

[0020]  $R^8$ 은 ( $C_4$ - $C_8$ )알킬, ( $C_4$ - $C_8$ )시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬( $C_1$ - $C_2$ )알킬-, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 ( $C_4$ - $C_8$ )알킬, ( $C_4$ - $C_8$ )시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬( $C_1$ - $C_2$ )알킬-, 아릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHCO_2R^a$ , 니트로, ( $C_1$ - $C_3$ )알킬,  $R^aR^bN(C_1-C_3)$ 알킬-,  $R^aO(C_1-C_3)$ 알킬-, ( $C_3$ - $C_8$ )시클로알킬, 시아노,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 아릴, 또는 헤테로아릴에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

[0021] 각각의  $R^c$ 는 독립적으로  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ , 또는  $-CO_2R^a$ 이고;

[0022]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 헤테로아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 임의의 상기 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴 기는 할로젠, 히드록실,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬) $_2$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CON((C_1-C_4)$ 알킬) $_2$ ,  $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_4)$ 알킬, 또는  $-SO_2N((C_1-C_4)$ 알킬) $_2$ 에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되거나;

[0023] 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5-8 원 포화 또는 불포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬) $_2$ , 히드록실, 옥소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 또는  $(C_1-C_4)$ 알콕시 $(C_1-C_4)$ 알킬-에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고, 여기서 상기 고리는  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴 고리에 임의로 융합되거나;

[0024] 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴 고리에 임의로 융합된 6- 내지 10-원 가교된 비시클릭 고리계를 나타낸다.

[0025] 본 발명의 또 다른 측면은 고형 종양의 암 세포에서 아폽토시스를 유도하는 방법; 고형 종양 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0026] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 제제에 관한 것이다.

[0027] 또 다른 측면에서, 예컨대 암 세포에서 아폽토시스를 유도하는 것에 의한, EZH2에 의해 매개되는 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[0028] 또 다른 측면에서, 본 발명은 EZH2에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 발명은 EZH2에 의해 매개되는 질환의 치료에서 활성 치료 물질로서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 추가로 제공한다.

[0029] 또 다른 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0030] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화학식 I의 화합물을 다른 활성 성분과 공-투여하는 방법이 제공된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0032] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0033] A가 O 또는 NH이고;

[0034] X가 O, N, S,  $CR^6$ , 또는  $NR^7$ 이고;

[0035] Y가 O, N, S,  $CR^6$ , 또는  $NR^7$ 이고;

[0036] Z가  $CR^5$  또는  $NR^8$ 이고; 여기서 X가 O, S, 또는  $NR^7$ 인 경우에, Y가 N 또는  $CR^6$ 이고 Z가  $CR^5$ 이고; Y가 O, S, 또는  $NR^7$ 인 경우에, X가 N 또는  $CR^6$ 이고 Z가  $CR^5$ 이고; Z가  $NR^8$ 인 경우에, Y가 N 또는  $CR^6$ 이고 X가 N 또는  $CR^6$ 이고;

[0037]  $R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$ 이 각각 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_8)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 히드록시 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬 $(C_1-C_4)$ 알킬-,  $R^3O(O)CNH(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_6-C_{10})$ 비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤�테로시클로알킬 $(C_1-C_4)$ 알킬-, 아릴, 아릴 $(C_1-C_4)$ 알킬,

헤테로아릴, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로겐, 시아노, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 니트로, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, 및 -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)비시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이 히드록실, 할로겐, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 또는 -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

[0038] R<sup>4</sup>가 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 히드록실, 할로겐, 시아노, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 및 히드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0039] R<sup>5</sup>가 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)알콕시, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬옥시-, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬옥시-, 아릴, 헤�테로아릴, 및 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)알콕시, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬옥시-, 헤�테로시클로알킬옥시-, 아릴, 또는 헤테로아릴이 할로겐, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-, R<sup>a</sup>O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, 시아노, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 아릴, 또는 헤�테로아릴에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

[0040] R<sup>6</sup>이 수소, 할로겐, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, -B(OH)<sub>2</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)비시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 헤�테로시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 시아노, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 니트로, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, 및 -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 시클로알킬, 비시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

[0041] R<sup>7</sup>이 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)비시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 헤�테로시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 및 R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 시클로알킬, 비시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬, 또는 헤테로아릴( $C_1-C_4$ )알킬에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

[0042]  $R^8$ 이 ( $C_4-C_8$ )알킬, ( $C_4-C_8$ )시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 ( $C_4-C_8$ )알킬, ( $C_4-C_8$ )시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이 할로젠,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHCO_2R^a$ , 니트로, ( $C_1-C_3$ )알킬,  $R^aR^bN(C_1-C_3)$ 알킬-,  $R^aO(C_1-C_3)$ 알킬-, ( $C_3-C_8$ )시클로알킬, 시아노,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 아릴, 또는 헤테로아릴에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고;

[0043] 각각의  $R^c$ 가 독립적으로  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-NR^aSO_2R^b$ , 또는  $-CO_2R^a$ 이고;

[0044]  $R^a$  및  $R^b$ 가 각각 독립적으로 수소, ( $C_1-C_4$ )알킬, ( $C_1-C_4$ )알콕시( $C_1-C_4$ )알킬-, ( $C_3-C_{10}$ )시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬-, 헤테로아릴( $C_1-C_4$ )알킬-, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 임의의 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기가 할로젠, 히드록실, ( $C_1-C_4$ )알콕시, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>, ( $C_1-C_4$ )알킬, 할로( $C_1-C_4$ )알킬,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CON((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>,  $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_4)$ 알킬, 또는  $-SO_2N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되거나;

[0045] 또는  $R^a$  및  $R^b$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5-8 원 포화 또는 불포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리가 ( $C_1-C_4$ )알킬, 할로( $C_1-C_4$ )알킬, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>, 히드록실, 옥소, ( $C_1-C_4$ )알콕시, 또는 ( $C_1-C_4$ )알콕시( $C_1-C_4$ )알킬-에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환되고, 여기서 상기 고리가 ( $C_3-C_8$ )시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합되거나;

[0046] 또는  $R^a$  및  $R^b$ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 ( $C_3-C_8$ )시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합된 6- 내지 10-원 가교된 비시클릭 고리계를 나타내는 것인

[0047] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0048] 한 실시양태에서, 본 발명은 A가 NH인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 A가 0인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0049] 한 실시양태에서, 본 발명은 X가 0, S, 또는  $NR^7$ 이고; Y가 N 또는  $CR^6$ 이고; Z가  $CR^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가 0 또는 S이고; Y가 N 또는  $CR^6$ 이고; Z가  $CR^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가 0 또는 S이고; Y가  $CR^6$ 이고; Z가  $CR^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가 0 또는 S이고; Y가 N이고; Z가  $CR^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가 S이고; Y가  $CR^6$ 이고; Z가  $CR^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Y가 0, S, 또는  $NR^7$ 이고; X가 N 또는  $CR^6$ 이고; Z가  $CR^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Y가 0 또는 S이고; X가 N 또는  $CR^6$ 이고; Z가  $CR^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Y가 0 또는 S이고; X가  $CR^6$ 이고; Z가  $CR^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Y가 0 또는 S이고; X가 N이고; Z가  $CR^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Y가 S이고; X가  $CR^6$ 이고; Z가  $CR^5$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Z가  $NR^8$ 이고; Y가 N 또는  $CR^6$ 이고; X가 N 또는  $CR^6$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0050] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$ 이 각각 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬-, 할로( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 히드록시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬-,  $(C_1-C_4)$ 알킬O(O)CNH( $C_1-C_4$ )알킬-, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬-, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬-, 헤테로아릴, 및 헤�테로아릴( $C_1-C_4$ )알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴이 히드록실, 할로겐, 니트로,  $(C_1-C_4)$ 알킬, 시아노,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>, 또는  $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$ 이 각각 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬-, 할로( $C_1-C_4$ )알킬, 히드록시( $C_1-C_4$ )알킬, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬, 및  $-N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 독립적으로  $(C_1-C_4)$ 알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0052] 특정한 실시양태에서, 본 발명은  $R^1$ 이 메틸인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0053] 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은  $R^2$ 가 메틸인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0054] 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 메틸인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0055] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^3$ 이 수소, 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬, 또는  $-N((C_1-C_4)$ 알킬)<sub>2</sub>인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명은  $R^3$ 이 아미노인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은  $R^3$ 이 수소인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0056] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^4$ 가 수소,  $(C_1-C_3)$ 알킬, 히드록실, 할로겐, 할로( $C_1-C_3$ )알킬, 및 히드록시( $C_1-C_3$ )알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^4$ 가  $(C_1-C_3)$ 알킬 또는 할로겐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명은  $R^4$ 가 메틸 또는 염소인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은  $R^4$ 가 메틸인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0057] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가  $(C_3-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬옥시-, 헤테로시클로알킬옥시-, 헤테로시클로알킬,  $-NH((C_3-C_6)$ 시클로알킬),  $-N((C_1-C_3)$ 알킬)(( $C_3-C_6)$ 시클로알킬),  $-NH$ (헤테로시클로알킬), 및  $-N((C_1-C_3)$ 알킬)(헤테로시클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 임의의 상기  $(C_3-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬옥시-, 헤�테로시클로알킬옥시-, 헤�테로시클로알킬, 또는  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬이 할로겐, 히드록실,  $(C_1-C_3)$ 알콕시, 아미노,  $-NH(C_1-C_3)$ 알킬,  $-N((C_1-C_3)$ 알킬)<sub>2</sub>,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $(C_1-C_3)$ 알콕시( $C_1-C_3$ )알킬-, 아미노( $C_1-C_3$ )알킬-,  $((C_1-C_3)$ 알킬)NH( $C_1-C_3$ )알킬-,  $((C_1-C_3)$ 알킬)<sub>2</sub>N( $C_1-C_3$ )알킬-,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 시아노,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 페닐, 또는 헤�테로아릴에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0058] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가  $(C_3-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬옥시-, 및 헤�테로시클로알킬옥시-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이를 각각이 히드록실,  $(C_1-C_3)$ 알콕시, 아미노,  $-NH(C_1-C_3)$ 알킬,  $-N((C_1-C_3)$ 알킬)<sub>2</sub>,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 페닐, 또는 헤�테로아릴에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0059] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬옥시-이고, 이것이 할로겐,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ , 니트로,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $R^aR^bN(C_1-C_3)$ 알킬-,  $R^aO(C_1-C_3)$ 알킬-,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 시아노,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 아릴, 또는 헤테로아릴에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬옥시-이고, 이것이 할로겐, 히드록실,  $(C_1-C_3)$ 알콕시, 아미노,  $-NH(C_1-C_3)$ 알킬,  $-N((C_1-C_3)알킬)_2$ ,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $(C_1-C_3)$ 알콕시( $C_1-C_3$ )알킬-, 아미노( $C_1-C_3$ )알킬-,  $((C_1-C_3)알킬)NH(C_1-C_3)$ 알킬-,  $((C_1-C_3)알킬)_2N(C_1-C_3)$ 알킬-,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 시아노,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 폐닐, 또는 헤�테로아릴에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0060] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가 헤테로시클로알킬옥시-이고, 이것이 할로겐,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ , 니트로,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $R^aR^bN(C_1-C_3)$ 알킬-,  $R^aO(C_1-C_3)$ 알킬-,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 시아노,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 아릴, 또는 헤�테로아릴에 의해 독립적으로 1, 2 또는 3회 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가 헤�테로시클로알킬옥시-이고, 이것이 할로겐, 히드록실,  $(C_1-C_3)$ 알콕시, 아미노,  $-NH(C_1-C_3)$ 알킬,  $-N((C_1-C_3)알킬)_2$ ,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $(C_1-C_3)$ 알콕시( $C_1-C_3$ )알킬-, 아미노( $C_1-C_3$ )알킬-,  $((C_1-C_3)알킬)NH(C_1-C_3)$ 알킬-,  $((C_1-C_3)알킬)_2N(C_1-C_3)$ 알킬-,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 시아노,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 폐닐, 또는 헤�테로아릴에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0061] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시, 피롤리디닐옥시, 피페리디닐옥시, 및 테트라히드로피라닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각이 히드록실,  $(C_1-C_3)$ 알콕시, 아미노,  $-NH(C_1-C_3)$ 알킬,  $-N((C_1-C_3)알킬)_2$ ,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 폐닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 또는 피리미디닐에 의해 임의로 치환되고, 여기서  $R^a$ 가  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는 폐닐( $C_1-C_2$ )알킬이고  $R^b$ 가 수소 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0062] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가  $-NR^aR^b$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가  $-NR^aR^b$ 이고;  $R^a$ 가 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 또는 테트라히드로피라닐이고, 이들 각각이  $(C_1-C_4)$ 알킬에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환되고;  $R^b$ 가 수소 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가  $-NR^aR^b$ 이고;  $R^a$ 가 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 또는 테트라히드로피라닐이고;  $R^b$ 가 메틸 또는 에틸인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0063] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가  $-NR^aR^b$ 이고;  $R^a$ 가 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 이들 각각이 아미노,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬, 또는  $-N((C_1-C_4)알킬)_2$ 에 의해 임의로 치환되고;  $R^b$ 가 수소 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^5$ 가  $-NR^aR^b$ 이고;  $R^a$ 가 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 이들 각각이  $-N((C_1-C_2)알킬)_2$ 에 의해 임의로 치환되고;  $R^b$ 가 메틸 또는 에틸인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0064] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^6$ 이 수소,  $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬, 할로겐,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 폐닐, 헤테로아릴, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 폐닐 또는 헤�테로아릴 기가  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-NR^aR^b$ ,  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_1-C_4)$ 알킬헤테로시클로알킬-, 할로겐,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^6$ 이 수소, 시아노, 할로겐,  $(C_1-C_4)$ 알콕시, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐이  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-NR^aR^b$ ,  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_1-C_4)$ 알킬혜테로시클로알킬-, 할로겐,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 또는 혜테로시클로알킬에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0066] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^6$ 이 페닐이고, 이것이  $-NR^aR^b$  또는  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0067] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^6$ 이 피리디닐이고, 이것이  $-NR^aR^b$  또는  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0068] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^6$ 이 수소, 할로겐,  $(C_1-C_4)$ 알킬, 또는  $(C_1-C_4)$ 알콕시인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^6$ 이 수소 또는 할로겐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명은  $R^6$ 이 수소, 플루오린, 염소, 또는 브로민인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명은  $R^6$ 이 수소 또는 염소인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 보다 특정한 실시양태에서, 본 발명은  $R^6$ 이 염소인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은  $R^6$ 이 수소인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0069] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^7$ 이 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 페닐, 및 혜테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 페닐 또는 혜테로아릴 기가  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-NR^aR^b$ ,  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_1-C_4)$ 알킬혜테로시클로알킬-, 할로겐,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 또는 혜테로시클로알킬에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0070] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^7$ 이 수소 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0071] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^7$ 이 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐이  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-NR^aR^b$ ,  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-,  $(C_1-C_4)$ 알킬혜테로시클로알킬-, 할로겐,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 또는 혜테로시클로알킬에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0072] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^7$ 이 페닐이고, 이것이  $-NR^aR^b$  또는  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0073] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^7$ 이 피리디닐이고, 이것이  $-NR^aR^b$  또는  $R^aR^bN(C_1-C_4)$ 알킬-에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0074] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은  $R^8$ 이  $(C_4-C_6)$ 알킬,  $(C_4-C_6)$ 시클로알킬, 혜테로시클로알킬, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기  $(C_4-C_6)$ 알킬,  $(C_4-C_6)$ 시클로알킬, 혜테로시클로알킬, 또는 페닐이  $-OR^a$ ,

$-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^a$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{알킬}$ ,  $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{알킬}-$ ,  $\text{R}^a\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{알킬}-$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ , 또는  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 에 의해 독립적으로 1 또는 2회 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0075] 특정한 실시양태에서, 본 발명은

[0076] X가 O, S, 또는  $\text{NR}^7$ 이고;

[0077] Y가 N 또는  $\text{CR}^6$ 이고;

[0078] Z가  $\text{CR}^5$ 이고;

[0079]  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 가 각각 독립적으로  $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알킬}$ 이고;

[0080]  $\text{R}^3$ 이 수소이고;

[0081]  $\text{R}^4$ 가 메틸 또는 염소이고;

[0082]  $\text{R}^5$ 가  $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{알콕시}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{시클로알킬옥시}-$ , 및 헤테로시클로알킬옥시-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각이 히드록실,  $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{알콕시}$ , 아미노,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{알킬}$ ,  $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_3)\text{알킬})_2$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{알킬}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ , 페닐, 또는 헤테로아릴에 의해 임의로 치환되고;

[0083]  $\text{R}^6$ 이 수소, 할로겐,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알킬}$ , 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알콕시}$ 이고;

[0084]  $\text{R}^7$ 이 수소 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알킬}$ 인

[0085] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0086] 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은

[0087] X가 O, S, 또는  $\text{NR}^7$ 이고;

[0088] Y가 N 또는  $\text{CR}^6$ 이고;

[0089] Z가  $\text{CR}^5$ 이고;

[0090]  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 가 각각 독립적으로  $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알킬}$ 이고;

[0091]  $\text{R}^3$ 이 수소이고;

[0092]  $\text{R}^4$ 가 메틸 또는 염소이고;

[0093]  $\text{R}^5$ 가  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 이고;

[0094]  $\text{R}^6$ 이 수소, 할로겐,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알킬}$ , 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알콕시}$ 이고;

[0095]  $\text{R}^7$ 이 수소 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알킬}$ 인

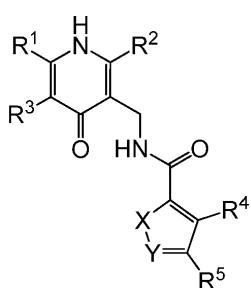
[0096] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0097] 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은

[0098] X가 N 또는  $\text{CR}^6$ 이고;

[0099] Y가 O, S, 또는  $\text{NR}^7$ 이고;

- [0100]  $Z$ 가  $CR^5$ 이고;
- [0101]  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 독립적으로  $(C_1-C_4)$ 알킬이고;
- [0102]  $R^3$ 이 수소이고;
- [0103]  $R^4$ 가 메틸 또는 염소이고;
- [0104]  $R^5$ 가  $(C_3-C_6)$ 알콕시,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬옥시-, 및 헤테로시클로알킬옥시-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각이 히드록실,  $(C_1-C_3)$ 알콕시, 아미노,  $-NH(C_1-C_3)$ 알킬,  $-N((C_1-C_3)$ 알킬 $)_2$ ,  $(C_1-C_3)$ 알킬,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ , 페닐, 또는 헤테로아릴에 의해 임의로 치환되고;
- [0105]  $R^6$ 이 수소, 할로젠,  $(C_1-C_4)$ 알킬, 또는  $(C_1-C_4)$ 알콕시이고;
- [0106]  $R^7$ 이 수소 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬인
- [0107] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0108] 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은
- [0109]  $X$ 가 N 또는  $CR^6$ 이고;
- [0110]  $Y$ 가 O, S, 또는  $NR^7$ 이고;
- [0111]  $Z$ 가  $CR^5$ 이고;
- [0112]  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 독립적으로  $(C_1-C_4)$ 알킬이고;
- [0113]  $R^3$ 이 수소이고;
- [0114]  $R^4$ 가 메틸 또는 염소이고;
- [0115]  $R^5$ 가  $-NR^aR^b$ 이고;
- [0116]  $R^6$ 이 수소, 할로젠,  $(C_1-C_4)$ 알킬, 또는  $(C_1-C_4)$ 알콕시이고;
- [0117]  $R^7$ 이 수소 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬인
- [0118] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0119] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0120] <화학식 II>

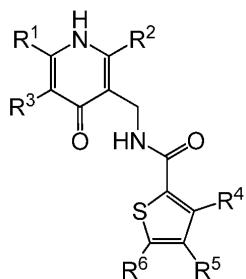


- [0121] 상기 식에서,
- [0122]

[0123] X는 O, S, 또는 NR<sup>7</sup>이고; Y는 N 또는 CR<sup>6</sup>이고; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, 및 R<sup>7</sup>은 화학식 I에 따라 정의된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가 O 또는 S이고 Y가 N 또는 CR<sup>6</sup>인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가 O 또는 S이고 Y가 CR<sup>6</sup>인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가 O 또는 S이고 Y가 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가 S이고 Y가 CR<sup>6</sup>인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0124] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 II(a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0125] <화학식 II(a)>

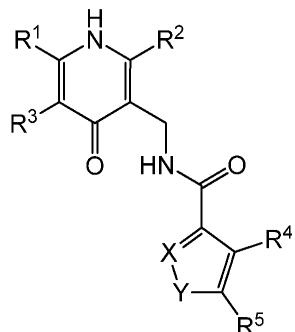


[0126]

[0127] 상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, 및 R<sup>6</sup>은 화학식 I에 따라 정의된다.

[0128] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0129] <화학식 III>



[0130]

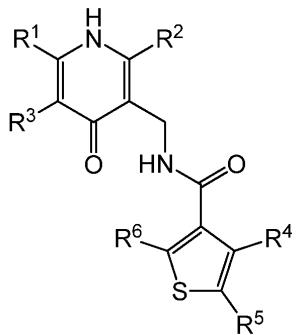
[0131] 상기 식에서, Y는 O, S, 또는 NR<sup>7</sup>이고; X는 N 또는 CR<sup>6</sup>이고; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, 및 R<sup>7</sup>은 화학식 I에 따라 정의된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Y가 O 또는 S이고 X가 N 또는 CR<sup>6</sup>인 화학식 III의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Y가 O 또는 S이고 X가 CR<sup>6</sup>인 화학식 III의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Y가 O 또는 S이고 X가 N인 화학식 III의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Y가 S이고 X가 CR<sup>6</sup>인 화학식 III의 화합물에 관한 것이다.

[0132]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 III(a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0133]

&lt;화학식 III(a)&gt;



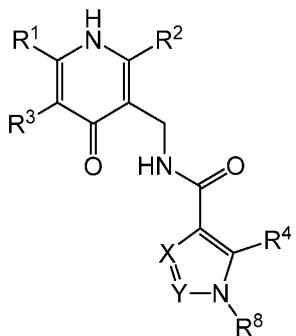
[0134]

상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및  $R^6$ 은 화학식 I에 따라 정의된다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0137]

&lt;화학식 IV&gt;



[0138]

상기 식에서, X는 N 또는  $CR^6$ 이고; Y는 N 또는  $CR^6$ 이고;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ , 및  $R^8$ 은 화학식 I에 따라 정의된다.또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가 N이고 Y가  $CR^6$ 인 화학식 IV의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가  $CR^6$ 이고 Y가 N인 화학식 IV의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X 및 Y가 각각 독립적으로  $CR^6$ 인 화학식 IV의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X 및 Y가 각각 N인 화학식 IV의 화합물에 관한 것이다.

[0140] 본 발명의 구체적 화합물은

[0141] N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-(에틸(테트라히드로-2H-페란-4-일)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드;

[0142] N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-(((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드;

[0143] N-((5-아미노-2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-(((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드; 및

[0144] 2-브로모-N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-(((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드;

[0145] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0146] 전형적으로, 그러나 절대적이지는 않게, 본 발명의 염은 제약상 허용되는 염이다. 염기성 아민 또는 다른 염기성 관능기를 함유하는 개시된 화합물의 염은 유리 염기의 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로의 처리 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 페루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 페라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산,

알파-히드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 슬픈산, 예컨대 p-톨루엔슬픈산, 메탄슬픈산, 에탄슬픈산 등으로의 처리를 포함하는, 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조할 수 있다. 제약상 허용되는 염의 예는 슬페이트, 피로슬페이트, 비슬페이트, 솔파이트, 비솔파이트, 포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 테카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부트레이트, 시트레이트, 락테이트, γ-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트 만델레이트 및 솔포네이트, 예컨대 크실렌술포네이트, 메탄슬포네이트, 프로판슬포네이트, 나프탈렌-1-슬포네이트 및 나프탈렌-2-슬포네이트를 포함한다.

[0147] 카르복실산 또는 다른 산성 관능기를 함유하는 개시된 화합물의 염은 적합한 염기와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이러한 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 양이온을 제공하는 염기로 제조할 수 있고, 이는 알칼리 금속 염 (특히 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속 염 (특히 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄 염 및 암모늄 염, 뿐만 아니라 생리학상 허용되는 유기 염기, 예컨대 트리메틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, 피리딘, 피페리딘, 피콜린, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-히드록시에틸아민, 비스-(2-히드록시에틸)아민, 트리-(2-히드록시에틸)아민, 프로카인, 디벤질피페리딘, 데히드로아비에틸아민, N,N'-비스테히드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 콜리딘, 퀴닌, 퀴놀린 및 염기성 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0148] 제약상 허용되지 않는 다른 염이 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용할 수 있고, 이들은 본 발명의 추가 측면을 형성하는 것으로 간주되어야 한다. 이들 염, 예컨대 옥살산염 또는 트리플루오로아세테이트는 그들 자체로는 제약상 허용되지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염을 제조하는데 유용할 수 있다.

[0149] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다 (예를 들어, 이는 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유함). 개별 입체이성질체 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 마찬가지로, 화학식 I의 화합물 또는 염은 화학식으로 제시되는 것 이외의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 이들은 또한 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다. 본 발명은 본원에 상기 정의된 특정한 기의 모든 조합 및 하위세트를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 범위는 입체이성질체의 혼합물 뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로/부분입체이성질체적으로 풍부한 혼합물을 포함한다. 본 발명은 본원에 상기 정의된 특정한 기의 모든 조합 및 하위세트를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0150] 본 발명은 또한 1개 이상의 원자가 자연계에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되었다는 사실을 제외하고는 화학식 I 및 하기에서 언급된 것과 동일한, 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ , 및  $^{125}\text{I}$ 를 포함한다.

[0151] 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물 및 상기 화합물의 제약상 허용되는 염은 본 발명의 범위 내에 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물, 예를 들어  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉  $^3\text{H}$  및 탄소-14, 즉  $^{14}\text{C}$  동위원소는 제조의 용이성 및 검출감도에 있어서 특히 바람직하다.  $^{11}\text{C}$  및  $^{18}\text{F}$  동위원소는 PET (양전자 방출 단층촬영)에 특히 유용하고,  $^{125}\text{I}$  동위원소는 SPECT (단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영)에 특히 유용하며, 이들은 모두 뇌 영상화에 유용한 것이다. 또한, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 즉  $^2\text{H}$ 로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특정의 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화학식 I 및 이하의 화합물은 비-동위원소 표지된 시약 대신 용이하게 입수 가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체하여 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 일반적으로 제조할 수 있다.

- [0152] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 부형제 (또한 제약 업계에서 담체 및/또는 희석제로서 지칭됨)를 포함하는 제약 조성물 (또한 제약 제제로서 지칭됨)을 추가로 제공한다. 부형제는 제제의 다른 성분과 상용성이며 그의 수용자 (즉, 환자)에게 해롭지 않다는 관점에서 허용되는 것이다.
- [0153] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 선택된 특정한 투여 형태에 따라 달라질 것이다. 또한, 적합한 제약상 허용되는 부형제는 이들이 조성물 중에서 수행할 수 있는 특정한 기능으로 인해 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정의 제약상 허용되는 부형제는 균일한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 안정한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자에게 투여하였을 때 본 발명의 화합물 또는 화합물들을 한 기관 또는 신체의 한 부분으로부터 또 다른 기관 또는 신체의 또 다른 부분으로의 운반 또는 수송하는 것을 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자 순응도를 증진시키는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다.
- [0154] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제를 포함한다: 희석제, 충전제, 결합제, 봉해제, 윤활제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 습윤제, 용매, 공-용매, 혼탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 향미 차폐제, 착색제, 케이킹방지제, 합습제, 퀼레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 및 완충제. 통상의 기술자는 특정의 제약상 허용되는 부형제가 1종 초과의 기능을 수행할 수 있고, 제제 중에 부형제가 얼마나 많이 존재하는지 및 제제 중에 존재하는 다른 성분이 무엇인지에 따라 대안적 기능을 수행할 수 있음을 인지할 것이다.
- [0155] 통상의 기술자는 본 발명에 사용하기에 적절한 양으로 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택할 수 있게 하는 관련 기술분야의 지식 및 기술을 보유하고 있다. 또한, 제약상 허용되는 부형제가 기재되어 있고, 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택하는데 유용할 수 있는, 통상의 기술자에게 이용가능한 수많은 자료가 존재한다. 그 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), 및 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)]를 포함한다.
- [0156] 본 발명의 제약 조성물은 통상의 기술자에게 공지된 기술 및 방법을 사용하여 제조된다. 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법 중 일부는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)]에 기재되어 있다.
- [0157] 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태일 수 있다. 이러한 단위는 치료 유효 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 또는 주어진 시간에 다수의 단위 투여 형태를 투여하여 목적하는 치료 유효 용량을 달성할 수 있도록 하는 치료 유효 용량의 분획을 함유할 수 있다. 바람직한 단위 투여 제제는 본원에 상기 언급된 바와 같은 1일 용량 또는 하위-용량, 또는 그의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 것이다. 게다가, 이러한 제약 조성물은 제약 업계에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0158] 제약 조성물은 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장, 비강, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 경로에 의한 투여에 적합화될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 활성 성분을 부형제(들)와 희합시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0159] 경구 투여에 적합화된 경우에, 제약 조성물은 이산 단위, 예컨대 정제 또는 캡슐; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액; 식용 품 또는 휩; 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 또는 본 발명의 제약 조성물은 또한 "급속-용해" 의약으로서의 투여를 위해 캔디, 웨이퍼 및/또는 혼 테이프 제제에 혼입될 수 있다.
- [0160] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구, 비-독성 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말 또는 과립은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 유사하게 분쇄된 제약 담체, 예를 들어 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합함으로써 제조된다. 또한, 향미제, 보존제, 분산제 및 착색제가 존재할 수 있다.
- [0161] 캡슐은 상기 기재된 바와 같이 분말 혼합물을 제조하고, 형성된 젤라틴 또는 비-젤라틴성 외피에 충전함으로써 만들어진다. 활택제 및 윤활제, 예컨대 콜로이드성 실리카, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜이 충전 작업 전에 분말 혼합물을 첨가될 수 있다. 캡슐 섭취 시 의약의 이용가능성을 개선하기 위해 봉해제 또는 가용화제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨이 또한 첨가될 수 있다.

[0162]

더욱이, 원하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트, 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에서 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 봉해제는 제한 없이 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다.

[0163]

정제는, 예를 들어 분말 혼합물을 제조하고, 과립화하거나 슬러깅하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고, 정제로 가압함으로써 제제화된다. 분말 혼합물은 적합하게 분쇄된 화합물을, 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 베이스와 함께, 및 임의로 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 및 알기네이트, 젤라틴, 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용해 지연제, 예컨대 파라핀, 흡수 촉진제, 예컨대 4급 염, 및/또는 흡수제, 예컨대 벤토나이트, 카올린 또는 인산이칼슘과 함께 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 결합제, 예컨대 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액, 또는 셀룰로스 또는 중합체 물질의 용액을 습윤화하고, 체를 통해 밀어냄으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안으로서, 분말 혼합물을 정제 기계에 통과시킬 수 있고, 그 결과물은 과립으로 부수어지는 불완전하게 형성된 슬리그이다. 정제 형성 다이에 점착되는 것을 방지하기 위해, 스테아르산, 스테아레이트 염, 활석 또는 미네랄 오일을 첨가함으로써 과립을 윤활화할 수 있다. 윤활화된 혼합물은 이어서 정제로 압축된다. 본 발명의 화합물 또는 염은 또한 자유 유동 불활성 담체와 조합되어, 과립화 또는 슬러깅 단계를 거치지 않고 직접 정제로 압축될 수 있다. 셀락의 실링 코트로 이루어진 투명 또는 불투명 보호 코팅, 당 또는 중합체 물질의 코팅, 및 왁스의 광택 코팅이 제공될 수 있다. 염료가 이들 코팅에 첨가되어 상이한 투여량을 구별할 수 있다.

[0164]

경구 유체, 예컨대 용액, 시럽 및 엘리시르는 주어진 양이 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하도록 투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 적합한 향미 수용액에 용해시킴으로써 제조될 수 있는 한편, 엘리시르는 비-독성 알콜성 비히클의 사용을 통해 제조된다. 혼탁액은 본 발명의 화합물 또는 염을 비-독성 비히클에 분산시킴으로써 제제화될 수 있다. 또한, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 향미 첨가제, 예컨대 페퍼민트 오일, 천연 감미제, 사카린 또는 다른 인공 감미제 등이 첨가될 수 있다.

[0165]

적절한 경우에, 경구 투여를 위한 투여 단위 제제는 마이크로캡슐화될 수 있다. 제제는 또한, 예를 들어 중합체, 왁스 등에 미립자 물질을 코팅 또는 포매시켜 연장 또는 지속 방출되도록 제조될 수 있다.

[0166]

본 발명에서, 정제 및 캡슐은 제약 조성물의 전달에 바람직하다.

[0167]

본 발명의 또 다른 측면에 따라, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 적어도 1종의 부형제와 함께 혼합 (또는 혼화)하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법이 제공된다.

[0168]

본 발명은 또한 포유동물, 특히 인간의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 세포 증식 질환을 치료하는데 사용된다. 본원에 제공된 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있는 질환 상태는 암 (하기 추가로 논의됨), 자가면역 질환, 진균 장애, 관절염, 이식편 거부, 염증성 장 질환, 수술, 혈관성형술 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 의학 절차 후 유발된 증식을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에서 세포는 과다 또는 과소 증식 상태 (비정상적 상태)에 있지 않을 수 있고, 여전히 치료를 필요로 하는 것으로 인지된다. 예를 들어, 상처 치유 동안, 세포는 "정상적으로" 증식될 수 있지만, 증식 증진이 바람직할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 이들 장애 또는 상태 중 어느 하나에 걸리거나 걸릴 세포 또는 개체에의 적용을 포함한다.

[0169]

본원에 제공된 조성물 및 방법은 특히, 종양, 예컨대 전립선, 유방, 뇌, 피부, 자궁경부 암종, 고환 암종 등을 비롯한 암의 치료에 유용한 것으로 간주된다. 이들은 특히 전이성 또는 악성 종양의 치료에 유용하다. 보다 특히, 본 발명의 조성물 및 방법으로 치료될 수 있는 암은 성상세포종, 유방, 자궁경부, 결장직장, 자궁내막, 식도, 위, 두경부, 간세포, 후두, 폐, 구강, 난소, 전립선 및 갑상선 암종 및 육종과 같은 종양 유형을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 보다 구체적으로, 이들 화합물은 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골성 과오종, 중피종; 위장: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, VIP종), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 세관상 선종, 융모성 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식관: 신장 (선암종, 월름 종양 (신모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이

행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정상피종, 기형종, 배아성 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종); 간: 간세포암 (간세포성 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 담도: 담낭 암종, 팽대부 암종, 담관암종; 골: 골형성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종 (송과체종), 다형성 교모세포종, 펩지교종, 슈반세포종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 전-종양 자궁경부 이형성증), 난소 (난소 암종 (장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종), 과립-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 (배아성 횡문근육종), 난관 (암종); 혈액: 혈액 (골수성 백혈병 (급성 및 만성), 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프모구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨 병, 비-호지킨 림프종 (악성 림프종); 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종을 치료하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 용어 "암성 세포"는 상기 확인되는 상태 중 어느 하나에 걸리거나 그와 관련된 세포를 포함한다.

[0170]

본 발명의 화합물은 다른 치료제, 특히 화합물의 활성 또는 배치 시간을 증진시킬 수 있는 작용제와 조합되거나 또는 공-투여될 수 있다. 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물의 투여 및 적어도 1종의 다른 치료 방법의 사용을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물의 투여 및 외과적 요법을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물의 투여 및 방사선요법을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 유지 관리제 (예를 들어, 적어도 1종의 항구토제)의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 다른 화학요법제의 투여를 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 항신생물제의 투여를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 개시내용의 EZH2 억제제가 그 자체로는 활성이 아니거나 유의하게 활성이 아니지만, 자립 요법으로서 활성일 수 있거나 활성이 아닐 수 있는 또 다른 요법과 조합되는 경우에 상기 조합이 유용한 치료 결과를 제공하는 것인 치료 요법을 포함한다.

[0171]

본원에 사용된 용어 "공-투여" 및 그의 파생어는 본원에 기재된 바와 같은 EZH2 억제 화합물과, 암의 치료에 유용한 것으로 공지되어 있는 화학요법 및 방사선 치료를 비롯한 추가의 활성 성분 또는 성분들의 동시 투여 또는 임의의 방식의 개별적 순차적 투여를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 추가의 활성 성분 또는 성분들은 암에 대한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여 시 유리한 특성을 나타내는 것으로 공지되어 있거나 입증된 임의의 화합물 또는 치료제를 포함한다. 바람직하게는, 투여가 동시적이지 않은 경우에, 화합물은 서로 근접하여 가까운 시간 내에 투여된다. 게다가, 화합물이 동일한 투여 형태로 투여되는지 여부는 문제되지 않고, 예를 들어 하나의 화합물은 국소로 투여될 수 있고 또 다른 화합물은 경구로 투여될 수 있다.

[0172]

전형적으로, 치료할 감수성 종양에 대해 활성을 갖는 임의의 항신생물제는 본 발명에서 명시된 암의 치료에서 공-투여될 수 있다. 이러한 작용제의 예는 문헌 [Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. DeVita and S. Hellman (editors), 6<sup>th</sup> edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers]에서 찾아볼 수 있다. 통상의 기술자는 어떤 작용제의 조합이 약물 및 관여 암의 특정한 특성에 기초하여 유용할 것인지를 식별할 수 있을 것이다. 본 발명에서 유용한 전형적인 항신생물제는 항미세판제, 예컨대 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드; 백금 배위 촉물; 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드, 옥사자포스포린, 알킬술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아제; 항생제, 예컨대 안트라시클린, 악티노마이신 및 블레오마이신; 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에피포도필로토신; 항대사물, 예컨대 퓨린 및 피리미딘 유사체 및 항폴레이트 화합물; 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 캄프토테신; 호르몬 및 호르몬 유사체; DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 아자시티딘 및 테시타빈; 신호 전달 경로 억제제; 비-수용체 티로신 키나제 혈관신생 억제제; 면역요법제; 아폽토시스 촉진제; 및 세포 주기 신호전달 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0173]

전형적으로, 치료할 감수성 신생물에 대해 활성을 갖는 임의의 화학요법제가 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있으며, 단 특정한 작용제는 본 발명의 화합물을 사용하는 요법과 임상적으로 상용성이다. 본 발명에서 유용한 전형적인 항신생물제는 알킬화제, 항대사물, 항종양 항생제, 항유사분열제, 뉴클레오시드 유사체, 토포

이소머라제 I 및 II 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체; 레티노이드, 히스톤 데아세틸라제 억제제; 세포 성장 또는 성장 인자 기능의 억제제, 혈관신생 억제제, 및 세린/트레오닌 또는 다른 키나제 억제제를 비롯한 신호 전달 경로 억제제; 시클린 의존성 키나제 억제제; 모노클로날, 백신 또는 다른 생물학적 작용제를 비롯한 안티센스 요법 및 면역요법제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0174] 뉴클레오시드 유사체는 데옥시뉴클레오티드 트리포스페이트로 전환되어 시토신 대신에 복제 중인 DNA로 흡입되는 화합물이다. DNA 메틸트랜스퍼라제는 변형된 염기에 공유적으로 결합되어 불활성 효소를 생성하고 DNA 메틸화를 감소시킨다. 뉴클레오시드 유사체의 예는 골수이형성 장애의 치료에 사용되는 아자시티딘 및 테시타빈을 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제는 피부 T-세포 림프종의 치료를 위한 보리노스타트를 포함한다. HDAC는 히스톤의 탈아세틸화를 통해 염색질을 변형시킨다. 또한, 이들은 다수의 전사 인자 및 신호전달 분자를 비롯한 다양한 기질을 갖는다. 다른 HDAC 억제제가 개발 중에 있다.

[0175] 신호 전달 경로 억제제는 세포내 변화를 일으키는 화학 과정을 차단하거나 또는 억제하는 억제제이다. 본원에 사용된 바와 같은 이러한 변화는 세포 중식 또는 분화 또는 생존이다. 본 발명에서 유용한 신호 전달 경로 억제제는 수용체 티로신 키나제, 비-수용체 티로신 키나제, SH2/S3 도메인 차단제, 세린/트레오닌 키나제, 포스파티딜 이노시톨-3-OH 키나제, 미오이노시톨 신호전달 및 Ras 종양유전자의 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 신호 전달 경로 억제제는 상기 기재된 조성물 및 방법에서 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다.

[0176] 수용체 키나제 혈관신생 억제제도 또한 본 발명에서의 유용할 수 있다. VEGFR 및 TIE-2와 관련된 혈관신생의 억제제는 신호 전달 억제제와 관련하여 상기에 논의된다 (둘 다 수용체 티로신 키나제임). 다른 억제제가 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, VEGFR (수용체 티로신 키나제)을 인식하지 않지만 리간드에 결합하는 항-VEGF 항체; 혈관신생을 억제하는 인테그린 (알파<sub>v</sub> 베타<sub>3</sub>)의 소분자 억제제; 엔도스타틴 및 안지오스타틴 (비-RTK)은 또한 본 발명의 화합물과의 조합에서 유용한 것으로 판명될 수 있다. VEGFR 항체의 한 예는 베바시주맙 (아바스틴(AVASTIN)®)이다.

[0177] 성장 인자 수용체의 여러 억제제가 개발 중에 있고, 리간드 길항제, 항체, 티로신 키나제 억제제, 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 압타머를 포함한다. 임의의 이들 성장 인자 수용체 억제제는 본원에 기재된 임의의 조성물 및 방법/용도에서 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)®)은 성장 인자 기능의 항-erbB2 항체 억제제의 예이다. 성장 인자 기능의 항-erbB1 항체 억제제의 한 예는 세툭시맙 (에르비툭스(Erbtux)™, C225)이다. 베바시주맙 (아바스틴®)은 VEGFR에 대해 지시된 모노클로날 항체의 예이다. 표피 성장 인자 수용체의 소분자 억제제의 예는 라파티닙 (타이커브(Tykerb)®) 및 애를로티닙 (타르세바(TARCEVA)®)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)®)는 PDGFR 억제제의 한 예이다. VEGFR 억제제의 예는 파조파닙 (보트리엔트(Votrient)®, ZD6474, AZD2171, PTK787, 수니티닙 및 소라페닙을 포함한다.

[0178] 항미세관제 또는 항유사분열제는 세포 주기의 M 기 또는 유사분열기 동안 종양 세포의 미세관에 대해 활성인 기 특이적 작용제이다. 항미세관제의 예는 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0179] 천연 공급원으로부터 유래된 디테르페노이드는 세포 주기의 G<sub>2</sub>/M 기에서 작동하는 기 특이적 항암제이다. 디테르페노이드는 미세관과 결합하여 이 단백질의 β-튜불린 서브유닛을 안정화시키는 것으로 여겨진다. 이어서, 상기 단백질의 해체가 억제되며 유사분열이 정지되고 세포 사멸이 이어지는 것으로 보인다. 디테르페노이드의 예는 파클리탁셀 및 그의 유사체 도세탁셀을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0180] 파클리탁셀, (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린파의 5β,20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사-히드록시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-에스테르는, 태평양 주목 탁수스 브레비폴리아(Taxus brevifolia)로부터 단리된 천연 디테르펜 생성물이고, 주사액 탁술(TAXOL)®로서 상업적으로 입수 가능하다. 이는 테르펜의 탁산 폐밀리의 구성원이다. 이는 1971년에 와니(Wani) 등 (J. Am. Chem. Soc., 93:2325 (1971))에 의해 최초로 단리되었으며, 이들은 화학적 방법 및 X선 결정학적 방법에 의해 그의 구조를 특성화하였다. 그의 활성에 대한 하나의 메카니즘은 튜불린에 결합함으로써 암 세포 성장을 억제하는 파클리탁셀의 능력과 관련이 있다. 문헌 [Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem., 256: 10435-10441 (1981)]. 일부 파클리탁셀 유도체의 합성 및 항암 활성의 검토에 대해서는 문헌 [D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol.

26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235]을 참조한다.

[0181] 파클리탁셀은 미국에서 불응성 난소암의 치료에서의 임상 용도 (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Int. Med., 111:273, 1989) 및 유방암의 치료 (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991.)에 대해 승인을 받았다. 이는 피부에서의 신생물 (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) 및 두경부 암종 (Forastire et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990)의 치료를 위한 잠재적 후보이다. 상기 화합물은 또한 다양성 신장 질환 (Woo et al., Nature, 368:750, 1994), 폐암 및 말라리아의 치료에 대한 잠재력을 나타낸다. 파클리탁셀에 의한 환자의 치료는 역치 농도 (50nM)를 초과하는 투여 지속기간과 관련하여 골수 억제 (다중 세포 계통, 문헌 [Ignoff, R.J. et al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998])를 유발한다 (Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

[0182] 도세탁셀,  $5\beta$ -20-에폭시-1,2 $\alpha$ ,4,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -헥사히드록시탁스-11-엔-9-온 4-아세테이트 2-벤조에이트와의 (2R,3S)-N-카르복시-3-페닐이소세린 N-tert-부틸 에스테르, 13-에스테르, 3수화물은, 주사액으로서 탁소테레 (TAXOTERE)®로서 상업적으로 입수 가능하다. 도세탁셀은 유방암의 치료에 대해 지시된다. 도세탁셀은 유립 주목의 침엽으로부터 추출된 천연 전구체, 10-데아세틸-바카틴 III을 사용하여 제조된 파클리탁셀 q.v.의 반합성 유도체이다. 도세탁셀의 용량 제한 독성은 호중구감소증이다.

[0183] 빈카 알칼로이드는 폐리윙클 식물로부터 유래된 기 특이적 항신생물제이다. 빈카 알칼로이드는 투불린에 특이적으로 결합함으로써 세포 주기의 M 기 (유사분열)에서 작용한다. 결과적으로, 결합된 투불린 분자는 미세관으로 중합될 수 없다. 유사분열이 중기에서 정지되어 세포 사멸이 이어지는 것으로 여겨진다. 빈카 알칼로이드의 예는 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0184] 빈블라스틴, 빈카류코블라스틴 술페이트는 주사액으로서 벨반(VELBAN)®으로서 상업적으로 입수 가능하다. 이는 다양한 고형 종양의 2차 요법으로서 가능한 적응증을 갖지만, 주로 고환암 및 호지킨병을 비롯한 다양한 림프종; 및 림프구성 및 조직구성 림프종의 치료에서 지시된다. 골수억제가 빈블라스틴의 용량 제한 부작용이다.

[0185] 빈크리스틴, 빈카류코블라스틴, 22-옥소-, 술페이트는 주사액으로서 온코빈(ONCOVIN)®으로서 상업적으로 입수 가능하다. 빈크리스틴은 급성 백혈병의 치료에 대해 지시되고, 또한 호지킨 및 비-호지킨 악성 림프종을 위한 치료 요법에서 유용하다. 탈모증 및 신경학적 효과가 빈크리스틴의 가장 흔한 부작용이고, 그보다 덜한 정도로 골수억제 및 위장 점막염 효과가 발생한다.

[0186] 비노렐빈 타르트레이트 (나벨린(NAVELBINE)®)의 주사액으로서 상업적으로 입수 가능한 비노렐빈, 3',4'-디데히드로-4'-데옥시-C'-노르빈카류코블라스틴 [R-(R\*,R\*)-2,3-디히드록시부탄디오에이트 (1:2)(염)]은 반합성 빈카 알칼로이드이다. 비노렐빈은 다양한 고형 종양, 특히 비소세포 폐암, 진행성 유방암 및 호르몬 불응성 전립선 암의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제, 예컨대 시스플라틴과 조합되어 지시된다. 골수억제가 비노렐빈의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

[0187] 백금 배위 치약은 DNA와 상호작용하는 비-기 특이적 항암제이다. 백금 치약은 종양 세포에 진입하고, 아쿠아화를 겪고, DNA와 가닥내 및 가닥간 가교를 형성하여 종양에 유해한 생물학적 효과를 유발한다. 백금 배위 치약의 예는 시스플라틴 및 카르보플라틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0188] 시스플라틴, 시스-디암민디클로로백금은 주사액으로서 플라티놀(PLATINOL)®로서 상업적으로 입수 가능하다. 시스플라틴은 주로 전이성 고환암 및 난소암 및 진행성 방광암의 치료에서 지시된다. 시스플라틴의 주요 용량 제한 부작용은 수화 및 이뇨에 의해 제어될 수 있는 신독성, 및 이독성이다.

[0189] 카르보플라틴, 백금, 디암민 [1,1-시클로부탄-디카르복실레이트(2-)-0,0']은 주사액으로서 파라플라틴 (PARAPLATIN)®으로서 상업적으로 입수 가능하다. 카르보플라틴은 주로 진행성 난소 암종의 1차 및 2차 치료에서 지시된다. 골수 억제가 카르보플라틴의 용량 제한 독성이다.

[0190] 알킬화제는 비-기 항암 특이적 작용제 및 강력한 친전자체이다. 전형적으로, 알킬화제는 DNA 분자의 친핵성 모이어티, 예컨대 포스페이트, 아미노, 술프히드릴, 히드록실, 카르복실 및 이미다졸 기를 통한 DNA에 대한 공유 연결을 알킬화에 의해 형성한다. 이러한 알킬화는 핵산 기능을 파괴하여 세포 사멸을 유발한다. 알킬화제의 예는 질소 머스타드, 예컨대 시클로포스파미드, 멜팔란 및 클로람부실; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴; 및 트리아젠, 예컨대 다카르바진을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0191] 시클로포스파미드, 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라하이드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 1수화물은 주사액 또는 정제로서 시톡산(CYTOXAN)®으로서 상업적으로 입수 가능하다. 시클로포스파미드는 악성 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 탈모증, 오심, 구토 및 백혈구감소증이 시클로포스파미드의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0192] 멜팔란, 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]-L-페닐알라닌은 주사액 또는 정제로서 알케란(ALKERAN)®으로서 상업적으로 입수 가능하다. 멜팔란은 다발성 골수종 및 난소의 절제 가능하지 않은 상피 암종의 완화적 치료에 대해 지시된다. 골수 억제가 멜팔란의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0193] 클로람부실, 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]벤젠부탄산은 류케란(LEUKERAN)® 정제로서 상업적으로 입수 가능하다. 클로람부실은 만성 림프성 백혈병, 및 악성 림프종, 예컨대 림프육종, 거대 여포성 림프종, 및 호지킨병의 완화적 치료에 대해 지시된다. 골수 억제가 클로람부실의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0194] 부술판, 1,4-부탄디올 디메탄술포네이트는 밀레란(MYLERAN)® 정제로서 상업적으로 입수 가능하다. 부술판은 만성 골수 백혈병의 완화적 치료에 대해 지시된다. 골수 억제가 부술판의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0195] 카르무스틴, 1,3-[비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아는 동결건조된 물질의 단일 바이알로서 BiCNU®로서 상업적으로 입수 가능하다. 카르무스틴은 뇌 종양, 다발성 골수종, 호지킨병 및 비-호지킨 림프종을 위해 단일 작용제로서 또는 다른 작용제와 조합되어 완화적 치료에 대해 지시된다. 지연된 골수억제가 카르무스틴의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0196] 다카르바진, 5-(3,3-디메틸-1-트리아제노)-이미다졸-4-카르복스아미드는 물질의 단일 바이알로서 DTIC-돔(DTIC-Dome)®으로서 상업적으로 입수 가능하다. 다카르바진은 전이성 악성 흑색종의 치료에 대해 지시되고, 호지킨병의 2차 치료에 대해 다른 작용제와 조합되어 완화적 치료에 대해 지시된다. 오심, 구토 및 식욕부진이 다카르바진의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0197] 항생 항신생물제는 DNA와 결합하거나 또는 그에 삽입되는 비-기 특이적 작용제이다. 전형적으로, 이러한 작용은 인정한 DNA 복합체 또는 가닥 파괴를 야기하여, 핵산의 통상적인 기능을 파괴함으로써 세포 사멸을 유발한다. 항생 항신생물제의 예는 악티노마이신, 예컨대 닥티노마이신, 안트로시클린, 예컨대 다우노루비신 및 독소루비신; 및 블레오마이신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0198] 악티노마이신 D로도 공지되어 있는 닥티노마이신은 주사 가능한 형태로 코스메겐(COSMEGEN)®으로서 상업적으로 입수 가능하다. 닥티노마이신은 월름스 종양 및 형문근육종의 치료에 대해 지시된다. 오심, 구토 및 식욕부진이 닥티노마이신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0199] 다우노루비신, (8S-시스-)-8-아세틸-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- $\alpha$ -L-락소-헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라하이드로-6,8,11-트리하이드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드는 리포솜 주사 가능한 형태로서 다우녹솜(DAUNOXOME)®으로서 또는 주사 가능한 형태로서 세루비딘(CERUBIDINE)®으로서 상업적으로 입수 가능하다. 다우노루비신은 급성 비림프구성 백혈병 및 진행성 HIV 연관 카포시 육종의 치료에서 완화 유도에 대해 지시된다. 골수억제가 다우노루비신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0200] 독소루비신, (8S, 10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- $\alpha$ -L-락소-헥소피라노실)옥시]-8-글리콜로일, 7,8,9,10-테트라하이드로-6,8,11-트리하이드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드는 주사 가능한 형태로서 루벡스(RUBEX)® 또는 아드리아마이신 RDF(ADRIAMYCIN RDF)®로서 상업적으로 입수 가능하다. 독소루비신은 주로 급성 림프모구성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병의 치료에 대해 지시되지만, 일부 고형 종양 및 림프종의 치료에도 유용한 성분이다. 골수억제가 독소루비신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0201] 스트렙토미세스 베르티실루스(Streptomyces verticillus)의 균주로부터 단리된 세포독성 당펩티드 항생제의 혼합물인 블레오마이신은 블레녹산(BLENOXANE)®으로서 상업적으로 입수 가능하다. 블레오마이신은 편평 세포 암종, 림프종 및 고환 암종의 완화적 치료로서 단일 작용제로서 또는 다른 작용제와 조합되어 지시된다. 폐 및 피부 독성이 블레오마이신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0202] 토포이소머라제 II 억제제는 에피포도필로톡신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0203] 에피포도필로톡신은 맨드레이크 식물로부터 유도된 기 특이적 항신생물제이다. 에피포도필로톡신은 전형적으로 토포이소머라제 II 및 DNA와 함께 3원 복합체를 형성하여 DNA 가닥 파괴를 유발함으로써 세포 주기의 S 및 G<sub>2</sub>기에 있는 세포에 영향을 미친다. 가닥 파괴가 축적되고 세포 사멸이 이어진다. 에피포도필로톡신의 예는 에

토포시드 및 테니포시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0204] 에토포시드, 4'-데메틸-에피포도필로토신 9[4,6-0-(R)-에틸리텐-β-D-글루코파라노시드]는 주사액 또는 캡슐로서 베페시드(VePESID)®로서 상업적으로 입수 가능하고, 통상적으로 VP-16으로서 공지되어 있다. 에토포시드는 고환암 및 비소세포 폐암의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 골수억제가 에토포시드의 가장 흔한 부작용이다. 백혈구감소증의 발생률이 혈소판감소증보다 심각한 경향이 있다.

[0205] 테니포시드, 4'-데메틸-에피포도필로토신 9[4,6-0-(R)-테닐리텐-β-D-글루코파라노시드]는 주사액으로서 부몬(VUMON)®으로서 상업적으로 입수 가능하고, 통상적으로 VM-26으로서 공지되어 있다. 테니포시드는 소아에서의 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 골수억제가 테니포시드의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다. 테니포시드는 백혈구감소증 및 혈소판감소증 둘 다를 유발할 수 있다.

[0206] 항대사물 신생물제는 DNA 합성을 억제하거나 또는 퓨린 또는 퍼리미딘 염기 합성을 억제하여 DNA 합성을 제한함으로써 세포 주기의 S 기 (DNA 합성)에서 작용하는 기 특이적 항신생물제이다. 결과적으로, S 기는 진행되지 않고 세포 사멸이 이어진다. 항대사물 항신생물제의 예는 플루오로우라실, 메토트렉세이트, 시타라빈, 메르캅토퓨린, 티오구아닌 및 켐시타빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0207] 5-플루오로우라실, 5-플루오로-2,4-(1H,3H)페리미딘디온은 플루오로우라실로서 상업적으로 입수 가능하다. 5-플루오로우라실의 투여는 티미딜레이트 합성의 억제를 야기하고, 또한 RNA 및 DNA 둘 다로 흡입된다. 그 결과는 전형적으로 세포 사멸이다. 5-플루오로우라실은 유방, 결장, 직장, 위 및 췌장 암종의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 골수억제 및 점막염이 5-플루오로우라실의 용량 제한 부작용이다. 다른 플루오로페리미딘 유사체는 5-플루오로 테옥시우리딘 (플록수리딘) 및 5-플루오로 테옥시우리딘 모노포스페이트를 포함한다.

[0208] 시타라빈, 4-아미노-1-β-D-아라비노푸라노실-2(1H)-페리미디논은 시토사르(CYTOSAR)-U®로서 상업적으로 입수 가능하고, 통상적으로 Ara-C로서 공지되어 있다. 시타라빈은 성장하는 DNA 쇄 내로의 시타라빈의 말단 흡입에 의해 DNA 쇄 신장을 억제함으로써 S 기에서 세포 기 특이성을 나타내는 것으로 여겨진다. 시타라빈은 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 다른 시티딘 유사체는 5-아자시티딘 및 2',2'-디플루오로데옥시시티딘 (켐시타빈)을 포함한다. 시타라빈은 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 점막염을 유발한다.

[0209] 메르캅토퓨린, 1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온 1수화물은 퓨린톨(PURINETHOL)®로서 상업적으로 입수 가능하다. 메르캅토퓨린은 아직까지 상세불명인 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S 기에서 세포 기 특이성을 나타낸다. 메르캅토퓨린은 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 골수억제 및 위장 점막염이 고용량에서의 메르캅토퓨린의 예상되는 부작용이다. 유용한 메르캅토퓨린 유사체는 아자티오프린이다.

[0210] 티오구아닌, 2-아미노-1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온은 타블로이드(TABLOID)®로서 상업적으로 입수 가능하다. 티오구아닌은 아직까지 상세불명인 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S 기에서 세포 기 특이성을 나타낸다. 티오구아닌은 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈을 비롯한 골수억제가 티오구아닌 투여의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다. 그러나, 위장 부작용이 발생하며, 용량 제한적일 수 있다. 다른 퓨린 유사체는 펜토스타틴, 에리트로히드록시노닐아데닌, 플루다라빈 포스페이트 및 클라드리빈을 포함한다.

[0211] 켐시타빈, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 모노히드로클로라이드 (β-이성질체)는 켐자르(GEMZAR)®로서 상업적으로 입수 가능하다. 켐시타빈은 S 기에서 및 G1/S 경계에 걸친 세포 진행의 차단에 의해 세포 기 특이성을 나타낸다. 켐시타빈은 국부 진행성 비소세포 폐암의 치료에서 시스플라틴과 조합되어 지시되고, 국부 진행성 췌장암의 치료에서 단독으로 지시된다. 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈을 비롯한 골수억제가 켐시타빈 투여의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

[0212] 메토트렉세이트, N-[4[[2,4-디아미노-6-프테리디닐]메틸]메틸아미노]벤조일]-L-글루탐산은 메토트렉세이트 소듐으로서 상업적으로 입수 가능하다. 메토트렉세이트는 퓨린 뉴클레오티드 및 티미딜레이트의 합성에 필요한 디히드로폴산 리덕타제의 억제를 통해 DNA 합성, 복구 및/또는 복제를 억제함으로써 S 기에서 특이적으로 세포 기 효과를 나타낸다. 메토트렉세이트는 용모막암종, 수막 백혈병, 비-호지킨 림프종, 및 유방, 두부, 경부, 난소 및 방광 암종의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 골수억제 (백혈구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈) 및 점막염이 메토트렉세이트 투여의 예상되는 부작용이다.

[0213]

캄프토테신 및 캄프토테신 유도체를 비롯한 캄프토테신은 토포이소머라제 I 억제제로서 이용가능하거나 또는 개발 중에 있다. 캄프토테신 세포독성 활성은 그의 토포이소머라제 I 억제 활성과 관련이 있는 것으로 여겨진다. 캄프토테신의 예는 이리노테칸, 토포테칸, 및 하기 기재된 7-(4-메틸페페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20-캄프토테신의 다양한 광학 형태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0214]

이리노테칸 HC1, (4S)-4,11-디에틸-4-히드록시-9-[(4-페페리디노페페리디노) 카르보닐옥시]-1H-페라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 히드로클로라이드는 주사액 캄프토사르(CAMPTOSAR)®로서 상업적으로 입수가능하다.

[0215]

이리노테칸은 그의 활성 대사를 SN-38과 함께 토포이소머라제 I - DNA 복합체에 결합하는 캄프토테신의 유도체이다. 세포독성은 토포이소머라제 I:DNA:이리노테칸 또는 SN-38 3원 복합체와 복제 효소의 상호작용에 의해 유발되는 복구불가능한 이중 가닥 파괴의 결과로서 발생하는 것으로 여겨진다. 이리노테칸은 결장 또는 직장의 전이성 암의 치료에 대해 지시된다. 이리노테칸 HC1의 용량 제한 부작용은 호중구감소증을 비롯한 골수억제, 및 설사를 비롯한 GI 효과이다.

[0216]

토포테칸 HC1, (S)-10-[(디메틸아미노)메틸]-4-에틸-4,9-디히드록시-1H-페라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14-(4H,12H)-디온 모노히드로클로라이드는 주사액 하이캄틴(HYCANTIN)®으로서 상업적으로 입수가능하다. 토포테칸은 캄프토테신의 유도체이며, 이는 토포이소머라제 I - DNA 복합체에 결합하고, DNA 분자의 비틀림 변형에 대한 반응으로 토포이소머라제 I에 의해 유발되는 단일 가닥 파괴가 재라이게이션되는 것을 방지한다. 토포테칸은 난소암 및 소세포 폐암의 전이성 암종의 2차 치료에 대해 지시된다. 토포테칸 HC1의 용량 제한 부작용은 골수억제, 주로 호중구감소증이다.

[0217]

제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 이러한 단위는 치료되는 상태, 투여 경로, 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 보다 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg의 화학식 I의 화합물을 함유할 수 있거나, 또는 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 바람직한 단위 투여 조성물은 본원에 상기 언급된 바와 같은 1일 용량 또는 하위-용량, 또는 그의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 것이다. 게다가, 이러한 제약 조성물은 제약 업계에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0218]

제약 조성물은 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장, 비강, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 경로에 의한 투여에 적합화될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 화학식 I의 화합물을 담체(들) 또는 부형제(들)와 회합시킴으로써 제조될 수 있다.

[0219]

경구 투여에 적합화된 제약 조성물은 이산 단위, 예컨대 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 혼탁액; 식용 품 또는 휙; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유증수 액체 에멀젼으로서 제공될 수 있다.

[0220]

캡슐은 상기 기재된 바와 같이 분말 혼합물을 제조하고, 형성된 젤라틴 외피에 충전함으로써 만들어진다. 활액제 및 윤활제, 예컨대 콜로이드성 실리카, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 고체 폴리에틸렌 글리콜이 충전 작업 전에 분말 혼합물에 첨가될 수 있다. 캡슐 섭취 시 의약의 이용가능성을 개선하기 위해 봉해제 또는 가용화제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨이 또한 첨가될 수 있다.

[0221]

더욱이, 원하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에서 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 봉해제는 제한 없이 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다. 정제는, 예를 들어 분말 혼합물을 제조하고, 과립화하거나 슬러깅하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고, 정제로 가압함으로써 제제화된다. 분말 혼합물은 적합하게 분쇄된 화합물을, 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 베이스와 함께, 및 임의로 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용해 지연제, 예컨대 파라핀, 흡수 촉진제, 예컨대 4급 염, 및/또는 흡수제, 예컨대 벤토나이트, 카올린 또는 인산이칼슘과 함께 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 스테아르산, 스테아레이트 염, 활석 또는 미네랄 오일을 첨가하여 정제 형성 다이에 의해 과립화될 수 있다. 윤활화된 혼합물은 이어서

정제로 압축된다. 본 발명의 화합물은 또한 자유 유동 불활성 담체와 조합되어, 과립화 또는 슬러깅 단계를 거치지 않고 직접 정제로 압축될 수 있다. 헬락의 실링 코트로 이루어진 투명 또는 불투명 보호 코팅, 당 또는 중합체 물질의 코팅, 및 왁스의 광택 코팅이 제공될 수 있다. 염료가 이를 코팅에 첨가되어 상이한 단위 투여량을 구별할 수 있다.

[0222] 경구 유체, 예컨대 용액, 시럽 및 엘릭시르는 주어진 양이 미리 결정된 양의 화학식 I의 화합물을 함유하도록 투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은 화합물을 적합한 향미 수용액에 용해시킴으로써 제조될 수 있는 한편, 엘릭시르는 비-독성 알콜성 비허클의 사용을 통해 제조된다. 혼탁액은 화합물을 비-독성 비허클에 분산시킴으로써 제제화될 수 있다. 또한, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시 에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 향미 첨가제, 예컨대 페퍼민트 오일 또는 천연 감미제 또는 사카린 또는 다른 인공 감미제 등이 첨가될 수 있다.

[0223] 적절한 경우에, 경구 투여를 위한 투여 단위 제약 조성물은 마이크로캡슐화될 수 있다. 제제는 또한, 예를 들어 중합체, 왁스 등에 미립자 물질을 코팅 또는 포매시켜 연장 또는 지속 방출되도록 제조될 수 있다.

[0224] 직장 투여에 적합화된 제약 조성물은 좌제 또는 관장제로서 제공될 수 있다.

[0225] 질 투여에 적합화된 제약 조성물은 폐사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체 또는 스프레이 제제로서 제공될 수 있다.

[0226] 비경구 투여에 적합화된 제약 제제는 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 조성물이 의도되는 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 혼탁화제 및 중점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 혼탁액을 포함한다. 제약 조성물은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만이 필요한 냉동-건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 혼탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0227] 상기에 구체적으로 언급된 성분에 이외에도, 제약 조성물은 해당 제제의 유형과 관련된 기술분야에서 통상적인 기타 작용제를 포함할 수 있고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0228] 본 발명의 화합물의 치료 유효량은, 예를 들어 의도되는 수용자의 연령 및 체중, 치료를 필요로 하는 정확한 상태 및 그의 증증도, 제제의 속성, 및 투여 경로를 비롯한 수많은 인자에 따라 달라질 것이고, 궁극적으로 의약 처방 담당의가 판단할 것이다. 그러나, 빈혈 치료를 위한 화학식 I의 화합물의 유효량은 일반적으로 1일에 0.001 내지 100 mg/수용자 체중 kg 범위, 적합하게는 1일에 0.01 내지 10 mg/체중 kg 범위일 것이다. 70 kg 성체 포유동물의 경우에, 1일당 실제량은 적합하게는 7 내지 700 mg일 것이고, 이러한 양은 1일에 단일 용량으로 주어질 수 있거나 또는 총 1일 용량이 동일하도록 1일에 다수회 (예컨대, 2, 3, 4, 5 또는 6회) 하위-용량으로 주어질 수 있다. 염 또는 용매화물 등의 유효량은 화학식 I의 화합물 자체의 유효량의 비율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 상기에 언급된 다른 상태의 치료에 적절할 것으로 고려된다.

[0229] 정의

[0230] 용어는 그의 용인되는 의미 내에서 사용된다. 하기 정의는 정의된 용어를 명확하게 하기 위한 것으로, 제한하려는 의도는 아니다.

[0231] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 포화, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 나타낸다. 용어 "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티를 지칭한다. 예시적인 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0232] 용어 "알킬"이 다른 치환기와 조합되어 "할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬", "히드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬" 또는 "아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬"과 같이 사용되는 경우에, 용어 "알킬"은 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티를 통한다. 용어 "할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티의 1개 이상의 탄소 원자에서 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1개 이상의 할로겐 원자를 갖는 라디칼을 의미하는 것으로 의도되며, 이는 직쇄 또는 분지쇄 탄소 라디칼이다. 본 발명에서 유용한 "할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬" 기의 예는 -CF<sub>3</sub> (트리플루오로메틸), -CCl<sub>3</sub> (트리클로로메틸), 1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및

헥사플루오로이소프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에서 유용한 "아릴( $C_1-C_4$ )알킬-" 기의 예는 벤질 (페닐메틸), 1-메틸벤질 (1-페닐에틸), 1,1-디메틸벤질 (1-페닐이소프로필) 및 페네틸 (2-페닐에틸)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에서 유용한 "히드록시( $C_1-C_4$ )알킬" 기의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸 및 히드록시이소프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0233] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된, 상기 정의된 알킬 라디칼을 함유하는 기를 지칭한다. 용어 " $(C_1-C_4)$ 알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 적어도 1개 및 최대 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 본 발명에서 유용한 예시적인 " $(C_1-C_4)$ 알콕시" 기는 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, 이소프로포록시, n-부톡시, s-부톡시, 이소부톡시 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0234] "시클로알킬"이 사용되는 경우에, 이는 명시된 개수의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족, 포화, 시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 따라서, 예를 들어 용어 " $(C_3-C_8)$ 시클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 본 발명에서 유용한 예시적인 " $(C_3-C_8)$ 시클로알킬" 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0235] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬옥시-"는 산소 연결 원자를 통해 부착된, 상기 정의된 시클로알킬 라디칼을 함유하는 기를 지칭한다. 본 발명에서 유용한 예시적인 " $(C_3-C_8)$ 시클로알킬옥시-" 기는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시, 시클로헵틸옥시 및 시클로옥틸옥시를 포함한다.

[0236] 본원에 사용된 용어 "비시클로알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 함유하는 포화, 가교, 융합, 또는 스퍼로, 비시클릭 탄화수소 고리계를 지칭한다. 예시적인 " $(C_6-C_{10})$ 비시클로알킬" 기는 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.1.1]헵틸, 비시클로[3.2.1]옥틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[3.2.2]노닐, 비시클로[3.3.1]노닐, 비시클로[3.3.2]데실, 비시클로[4.3.1]데실, 비시클로[2.2.0]헥실, 비시클로[3.1.0]헥실, 비시클로[3.2.0]헵틸, 비시클로[4.1.0]헵틸, 옥타히드로펜탈레닐, 비시클로[4.2.0]옥틸, 테카히드로나프탈레닐, 스퍼로[3.3]헵틸, 스퍼로[2.4]헵틸, 스퍼로[3.4]옥틸, 스퍼로[2.5]옥틸, 스퍼로[4.4]노닐, 스퍼로[3.5]노닐 및 스퍼로[4.5]데실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0237] 용어 "할로겐" 및 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모 또는 아이오도 치환기를 나타낸다. "히드록시" 또는 "히드록실"은 라디칼 -OH를 의미하는 것으로 의도된다.

[0238] "헤테로시클로알킬"은 N-옥시드, 황 옥시드, 및 디옥시드를 비롯하여 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화인 비-방향족, 1가 모노시클릭 또는 비시클릭 라디칼을 포함하는 기 또는 모이어티를 나타낸다. 본 발명에서 유용한 헤테로시클로알킬의 예시적인 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리닐, 티아졸리닐, 테트라하드로푸라닐, 디하드로푸라닐, 1,3-디옥솔라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라하드로피라닐, 디하드로피라닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-옥사티올라닐, 1,3-옥사티아닐, 1,3-디티아닐, 1,4-디티아닐, 헥사히드로-1H-1,4-디아제페닐, 아자비시클로[3.2.1]옥틸, 아자비시클로[3.3.1]노닐, 아자비시클로[4.3.0]노닐, 옥사비시클로[2.2.1]헵틸, 1,1-디옥시도테트라하드로-2H-티오피라닐 및 1,5,9-트리아자시클로도데실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0239] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬옥시-"는 산소 연결 원자를 통해 부착된, 상기 정의된 헤테로시클로알킬 라디칼을 함유하는 기를 지칭한다. 본 발명에서 유용한 헤�테로시클로알킬옥시 기의 예시적인 예는 아지리디닐옥시, 아제티디닐옥시, 피롤리디닐옥시, 피라졸리디닐옥시, 피라졸리닐옥시, 이미다졸리디닐옥시, 이미다졸리닐옥시, 옥사졸리닐옥시, 티아졸리닐옥시, 테트라하드로푸라닐옥시, 디하드로푸라닐옥시, 1,3-디옥솔라닐옥시, 피페리디닐옥시, 피페라지닐옥시, 모르폴리닐옥시, 티오포르폴리닐옥시, 테트라하드로피라닐옥시, 디하드로피라닐옥시, 1,3-디옥사닐옥시, 1,4-디옥사닐옥시, 1,3-옥사티올라닐옥시, 1,3-옥사티아닐옥시, 1,3-디티아닐옥시, 헥사히드로-1H-1,4-디아제페닐옥시, 아자비시클로[3.2.1]옥틸옥시, 아자비시클로[3.3.1]노닐옥시, 아자비시클로[4.3.0]노닐옥시, 옥사비시클로[2.2.1]헵틸옥시, 1,1-디옥시도테트라하드로-2H-티오피라닐옥시 및 1,5,9-트리아자시클로도데실옥시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0240] 용어 "아릴"은 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고 휘켈 법칙(Hueckel's Rule)을 따르는 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는, 모노시클릭 또는 융합된 비시클릭 기를 지칭한다. 아릴 라디칼의 예는 페닐, 나프틸, 인데닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 안트라세닐, 페난트레닐, 테트라하드로나프틸, 인다닐, 페난트리디닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

한되지는 않는다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "아릴"은 또한 방향족 탄화수소 라디칼의 각각의 가능한 위치 이성질체, 예컨대 1-나프틸, 2-나프틸, 5-테트라히드로나프틸, 6-테트라히드로나프틸, 1-페난트리디닐, 2-페난트리디닐, 3-페난트리디닐, 4-페난트리디닐, 7-페난트리디닐, 8-페난트리디닐, 9-페난트리디닐 및 10-페난트리디닐을 포함한다.

[0241] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 탄소(들), 및 N-옥시드를 비롯하여 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 방향족 고리계를 지칭한다. 헤테로아릴은 치환되거나 비치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있다. 모노시클릭 헤테로아릴 기는 고리 내에 1 내지 4개의 헤�테로원자를 가질 수 있는 반면에, 폴리시클릭 헤�테로아릴은 1 내지 8개의 헤�테로원자를 함유할 수 있다. 비시클릭 헤�테로아릴 고리는 8 내지 10개의 구성원 원자를 함유할 수 있다. 모노시클릭 헤�테로아릴 고리는 5 내지 6개의 구성원 원자(탄소 및 헤테로원자)를 함유할 수 있다. 예시적인 5- 내지 6-원 헤�테로아릴은 푸라닐, 티오페닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐 및 트리아지닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다른 예시적인 헤�테로아릴 기는 벤조푸라닐, 이소벤조푸릴, 2,3-디히드로벤조푸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 디히드로벤조디옥시닐, 벤조티에닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 벤즈이미다졸릴, 디히드로벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 디히드로벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 디히드로벤조이소티아졸릴, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸로피리미디닐, 벤족사디아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 트리아졸로피리디닐, 퓨리닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 1,5-나프티리디닐, 1,6-나프티리디닐, 1,7-나프티리디닐, 1,8-나프티리디닐 및 프테리디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0242] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.

[0243] 본원에 사용된 용어 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건(들)이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있음을 의미하고, 발생한 사건(들) 및 발생하지 않은 사건(들) 둘 다를 포함한다.

[0244] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 어구 "임의로 치환된" 또는 그의 변형은 1개 이상의 치환기로의, 다중 치환도를 포함하는 임의의 치환을 나타낸다. 상기 어구는 본원에 기재 및 도시된 치환과 중복되게 해석되어서는 안된다.

[0245] 본원에 사용된 용어 "치료"는 명시된 상태를 완화하고, 상태의 하나 이상의 증상을 제거하거나 감소시키고, 상태의 진행을 느리게하거나 제거하고, 이전에 앓았거나 또는 진단받았던 환자 또는 대상체에서 상태의 재발을 방지하거나 지연시키는 것을 지칭한다.

[0246] 본원에 사용된 용어 "유효량"은, 예를 들어 연구원 또는 임상의가 추구하는 조직, 계통, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어낼 약물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다.

[0247] 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 제공받지 못한 상응하는 대상체와 비교하여, 질환, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 개선을 발생시키거나, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도의 감소를 발생시키는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 증진시키는데 유효한 양을 그의 범위 내에 포함한다. 요법에 사용하기 위해, 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 뿐만 아니라 그의 염은 미가공 화학물질로서 투여될 수 있다. 추가로, 활성 성분은 제약 조성물로서 존재할 수 있다.

[0248] 화합물 제조

[0249] 약어

[0250] Boc<sub>2</sub>O 디-tert-부틸 디카르보네이트

[0251] CaCl<sub>2</sub> 염화칼슘 (II)

[0252] CH<sub>3</sub>Cl<sub>1</sub> 클로로포름

[0253] CH<sub>3</sub>CN 애세토니트릴

[0254] DCE 1,2-디클로로에탄

- [0255] DCM 디클로로메탄
- [0256] DMAP 4-디메틸아미노페리딘
- [0257] DMF N,N-디메틸포름아미드
- [0258] DMSO 디메틸сульфон
- [0259] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0260] EDC N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
- [0261] ES 전기분무
- [0262] Et<sub>2</sub>O 디에틸 에테르
- [0263] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0264] EtOH 에탄올
- [0265] h 시간
- [0266] HCl 염산
- [0267] H<sub>2</sub>O 물
- [0268] HOAt 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
- [0269] HOEt 1-히드록시벤조트리아졸
- [0270] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0271] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
- [0272] MeOH 메탄올
- [0273] MgCl<sub>2</sub> 염화마그네슘
- [0274] MgSO<sub>4</sub> 황산마그네슘
- [0275] min 분
- [0276] MS 질량 분광측정법
- [0277] NaBH<sub>4</sub> 수소화붕소나트륨
- [0278] NaBH(OAc)<sub>3</sub> 소듐 트리아세톡시보로히드라이드
- [0279] Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 탄산나트륨
- [0280] NaHCO<sub>3</sub> 중탄산나트륨
- [0281] NaOH 수산화나트륨
- [0282] Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 티오황산나트륨
- [0283] NBS N-브로모숙신이미드
- [0284] NH<sub>3</sub> 암모니아
- [0285] NH<sub>4</sub>Cl 염화암모늄
- [0286] NH<sub>4</sub>OH 수산화암모늄
- [0287] NIS N-아이오도숙신이미드

## NMM N-메틸모르폴린

PyBroP® 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트

sat. 포화

### TBME tert-부틸 메틸 에테르

## THF 테트라히드로푸란

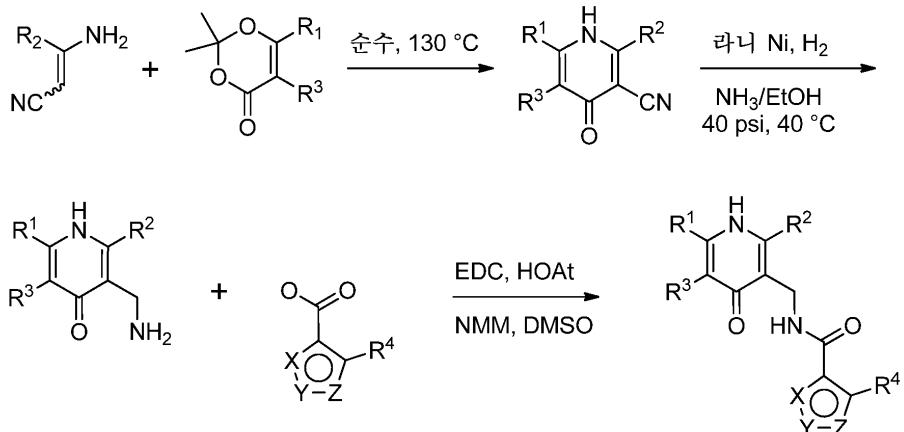
## TFA 트리플루오로아세트산

## 일반적 합성 반응식

본 발명의 화합물은 널리 공지된 표준 합성 방법을 비롯한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예시적인 일반적 합성 방법이 하기 제시되고, 이어서 본 발명의 구체적 화합물이 작업 실시예에서 제조된다. 통상의 기술자는 본원에 기재된 치환기가 본원에 기재된 합성 방법과 상용성이 아닌 경우에, 치환기는 반응 조건에 대해 안정한 적합한 보호기로 보호될 수 있음을 인지할 것이다. 보호기는 반응 순서 중 적합한 지점에서 제거되어 목적 중간체 또는 표적 화합물을 제공할 수 있다. 하기 기재된 모든 반응식에서, 감수성 또는 반응성 기를 위한 보호기가 합성 화학의 일반 원리에 따라 필요한 경우에 사용된다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법에 따라 다루어진다 (문헌 [T.W. Green and P.G.M. Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons], 보호기와 관련하여 참조로 포함됨). 이들 기는 통상의 기술자에게 용이하게 명백한 방법을 사용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 방법 뿐만 아니라 반응 조건 및 이들의 수행 순서의 선택은 본 발명의 화합물의 제조와 일치해야 한다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터 제조된다.

화학식 I의 화합물은 반응식 1 또는 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다. 적절하게 치환된 3-아미노아크릴로니트릴을 가열하면서 적절하게 치환된 1,3-디옥신-4-온과 축합시켜 1,4-디히드로페리딘-4-온을 생성한다. 적절한 조건 하에, 예컨대 수소 분위기 하에 라니(Raney) 니켈 촉매를 사용하여 니트릴을 환원시키고, 이어서 생성된 아민을 적절하게 치환된 카르복실산과 커플링하여 화학식 I의 화합물을 수득한다.

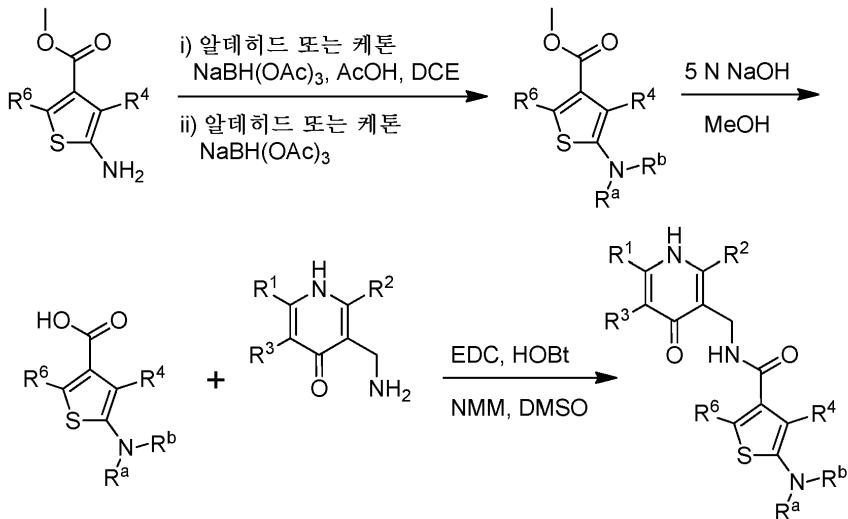
### 반응식 1: 화학식 I의 화합물의 합성.



화학식 I의 화합물을 또한 반응식 2 또는 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다. 적절하게 치환된 5-아미노-티오펜-3-카르복실레이트 (또는 그의 위치이성질체)와 적절하게 치환된 알데하이드 또는 케톤의 연속 환원성 알킬화로 치환된 아민을 수득한다. 에스테르의 비누화에 이어서 생성된 카르복실산과 적절하게 치환된 아민의 커플링으로 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0300]

반응식 2: 화학식 I의 화합물의 합성.



[0301]

[0302]

실험

[0303]

하기 가이드라인이 본원에 기재된 모든 실험 절차에 적용된다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 반응은 오븐-건조된 유리제품을 사용하여 질소의 양압 하에 수행하였다. 지정된 온도는 외부 온도 (즉, 조 온도)이고, 대략적이다. 공기 및 수분-감수성 액체는 시린지를 통해 옮겼다. 시약은 입수한 대로 사용하였다. 사용된 용매는 판매업체에 의해 "무수"로서 열거된 것들이었다. 용액 중의 시약에 대해 열거된 물농도는 대략적이고, 상응하는 표준에 대한 사전 적정 없이 사용하였다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 반응물은 교반 막대에 의해 교반하였다. 달리 나타내지 않는 한, 가열은 실리콘 오일을 함유하는 가열 조를 사용하여 수행하였다. 마이크로웨이브 조사 (2.45 GHz에서 0 - 400 W)에 의해 수행된 반응은 바이오타지(Biotage) 마이크로웨이브 EXP 바이알 (0.2 - 20 mL) 및 격막 및 캡이 장착된 바이오타지 이니시에이터(Biotage Initiator)™ 2.0 기기를 사용하여 수행하였다. 조사 수준은 용매에 기초하여 사용하였고 (즉, 고, 중, 저), 이온 전하는 판매업체의 설명서에 기초하였다. 온도를 -70°C 미만으로 냉각시키는 것은 드라이 아이스/아세톤 또는 드라이 아이스/2-프로판올을 사용하여 수행하였다. 건조제로서 사용된 황산마그네슘 및 황산나트륨은 무수 등급의 것이었고, 상호교환가능하게 사용되었다. "진공 하에" 또는 "감압 하에" 제거되는 것으로 기재된 용매는 회전 증발에 의해 수행되었다.

[0304]

정제용 정상 실리카 젤 크로마토그래피는 레디셉(RediSep) 또는 이스코(ISCO) 골드 실리카 젤 카트리지 (4 g - 330 g)가 장착된 텔레아인 이스코 콤비플래쉬 컴파니언(Teledyne ISCO CombiFlash Companion) 기기, 또는 SF25 실리카 젤 카트리지 (4 g - 300g)가 장착된 아날로직스(Analogix) IF280 기기, 또는 HP 실리카 젤 카트리지 (10g - 100g)가 장착된 바이오타지 SP1 기기를 사용하여 수행하였다. 달리 나타내지 않는 한, 역상 HPLC에 의한 정제는 고체 상으로서 YMC-팩 칼럼 (ODS-A 75x30mm)을 사용하여 수행하였다. 달리 나타내지 않는 한, 25mL/분 A (CH<sub>3</sub>CN-0.1% TFA): B (물-0.1% TFA), 10-80% 구배 A (10분)의 이동상을 214 nm에서의 UV 검출과 함께 사용하였다.

[0305]

PE 사이엑스(PE Sciex) API 150 단일 사중극자 질량 분광계 (PE 사이엑스, 캐나다 온타리오주 톤힐)를 양성 이온 검출 모드에서 전기분무 이온화를 사용하여 작동시켰다. 네뷸라이징된 기체를 제로 공기 발생기 (발스톤 인크.(Balston Inc.), 미국 매사추세츠주 하버힐)로부터 발생시키고, 65 psi에서 전달하였고, 커튼 기체는 50 psi에서 듀어(Dewar) 액체 질소 용기로부터 전달된 고순도 질소였다. 전기분무 바늘에 적용된 전압은 4.8 kV였다. 오리피스를 25V로 설정하고, 질량 분광계를 0.2 amu의 단계 질량을 사용하여 0.5회 스캔/초의 속도로 스캐닝하고, 프로파일 데이터를 수집하였다.

[0306]

방법 A, LCMS. 밸코(Valco) 10-포트 주사 밸브 내로 주사를 수행하는 해밀턴(hamilton) 10 uL 시린지가 장착된 CTC PAL 오토샘플러 (립 테크놀로지스(LEAP Technologies), 노스캐롤라이나주 카버리)를 사용하여 샘플을 질량 분광계에 도입하였다. HPLC 펌프는 0.3 mL/분으로 3.2분 내 선형 구배 4.5% A → 90% B 및 0.4분 유지로 작동하는 시마즈(Shimadzu) LC-10ADvp (시마즈 사이언티픽 인스트루먼츠(Shimadzu Scientific Instruments),

메릴랜드주 콜럼비아)였다. 이동상은 용기 A에서 100% ( $H_2O$  0.02% TFA) 및 용기 B에서 100% ( $CH_3CN$  0.018% TFA)로 구성되었다. 고정상은 아쿠아실(Aquasil) (C18)이고, 칼럼 치수는 1 mm x 40 mm였다. 검출은 214 nm에서의 UV, 증발성 광-산란 (ELSD) 및 MS에 의하였다.

[0307] 방법 B, LCMS. 대안적으로 LC/MS를 갖는 애질런트(Agilent) 1100 분석용 HPLC 시스템을 사용하였고, 1 mL/분으로 2.2분 내 선형 구배 5% A → 100% B 및 0.4분 유지로 작동시켰다. 이동상은 용기 A에서 100% ( $H_2O$  0.02% TFA) 및 용기 B에서 100% ( $CH_3CN$  0.018% TFA)로 구성되었다. 고정상은 3.5  $\mu m$  입자 크기를 갖는 조르박스 (C 8)이고, 칼럼 치수는 2.1 mm x 50 mm였다. 검출은 214 nm에서의 UV, 증발성 광-산란 (ELSD) 및 MS에 의하였다.

[0308] 방법 C, LCMS. 대안적으로, (50 x 4.6 mm, 5  $\mu m$ )의 모세관 칼럼이 장착된 MDSSCIEC API 2000을 사용하였다. HPLC는 칼럼 조르박스 SB-C18 (50 x 4.6 mm, 1.8  $\mu m$ )이 장착된 애질런트-1200 시리즈 UPLC 시스템 상에서  $CH_3CN$ : 아세트산암모늄 완충제로 용리시키면서 수행하였다. 반응은 마이크로웨이브 (CEM, 디스커버(Discover))에서 수행하였다.

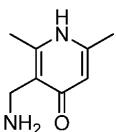
[0309]  $^1H$ -NMR 스펙트럼은 재처리에 사용되는 ACD 스펙트(Spect) 매니저 v. 10과 함께, 브루커 아반스(Bruker AVANCE) 400 MHz 기기를 사용하여 400 MHz에서 기록하였다. 나타낸 다중도는 s=단일선, d=이중선, t=삼중선, q=사중선, quint=오중선, sext=육중선, m=다중선, dd=이중선의 이중선, dt=삼중선의 이중선 등이고, br은 넓은 신호를 나타낸다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 NMR은  $DMSO-d_6$ 에서의 것이다.

[0310] 분석용 HPLC: 생성물을 애질런트 1100 분석용 크로마토그래피 시스템에 의해 4.5 x 75 mm 조르박스 XDB-C18 칼럼 (3.5  $\mu m$ )으로, 2 mL/분으로  $H_2O$  (0.1% 포름산) 중 5%  $CH_3CN$  (0.1% 포름산) → 95%  $CH_3CN$  (0.1% 포름산)의 4분 구배 및 1분 유지를 사용하여 분석하였다.

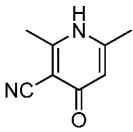
[0311] 중간체

[0312] 중간체 1

[0313] 3-(아미노메틸)-2,6-디메틸페리딘-4(1H)-온 히드로클로라이드



[0314] a) 2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-카르보니트릴

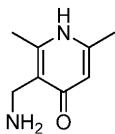


[0315] [0316] 250 mL 등근 바닥 플라스크에 3-아미노부트-2-엔니트릴 (10.00 g, 122 mmol), 2,2,6-트리메틸-4H-1,3-디옥신-4-온 (32.4 mL, 244 mmol), 및 교반용 자석 막대를 채웠다. 플라스크에 환류 응축기 및  $CaCl_2$  튜브를 장착하고, 반응 혼합물을 130°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 형성된 고체를 수집하고, EtOAc (20 mL)로 세척하고, 건조시켜 2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-카르보니트릴 (3.5 g, 19.4%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.94 (br. s., 1H), 6.04

[0317] (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS(ES)  $[M+H]^+$  148.9.

[0319] b) 3-(아미노메틸)-2,6-디메틸피리딘-4(1H)-온 히드로클로라이드



[0320]

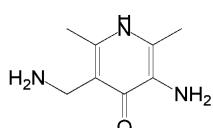
[0321] 250 mL 삼각 플라스크에 2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디하드로피리딘-3-카르보니트릴 (360 mg, 2.430 mmol) 및 EtOH 중 차운 2 M NH<sub>3</sub> (39.5 mL, 79 mmol)을 채웠다. EtOH (40 mL)를 첨가하여 나머지 반응물을 가용화시켰다. 용액을 연속식 유량 수소화 반응기 (40 psi, 40°C, 1 mL/분) 상에서 라니 Ni 카트리지를 통해 16시간 동안 통과시켰다. 반응 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOH (1 mL) 및 CHCl<sub>3</sub> (15 mL) 중에 용해시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 용해시키고, CHCl<sub>3</sub> (2 x 15 mL) 및 DCM (15 mL) 중에서 농축시켰다. 점착성 잔류물을 Et<sub>2</sub>O (30 mL) 중에 혼탁시키고, 1,4-디옥산 중 4 M HCl (10.63 mL, 42.5 mmol)로 처리하였다. 혼탁액을 실온에서 밤새 교반한 후, 백색 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, Et<sub>2</sub>O (10 mL)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 3-(아미노메틸)-2,6-디메틸피리딘-4(1H)-온 히드로클로라이드 (200 mg, 80%)를 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.26 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 2H), 2.64 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.22 - 1.30 (m, 2H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 152.9.

[0322] 중간체 2

[0324] 3-아미노-5-(아미노메틸)-2,6-디메틸피리딘-4(1H)-온



[0325]

[0326] a) 2,6-디메틸-3-니트로피리딘-4(1H)-온



[0327]

[0328] 황산의 냉각된 (0°C) 용액 (4.0 mL, 16.24 mmol)에 질산 (발연) (4.0 mL, 16.24 mmol)을 5분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 상기 시점에 2,6-디메틸피리딘-4(1H)-온 (2.0 g, 16.24 mmol)을 5분에 걸쳐 일부분씩 첨가하였다. 반응물을 주위 온도로 가온되도록 한 다음 100°C에서 2시간 동안 가열하고, 상기 시점에 이를 다시 주위 온도로 냉각되도록 하였다. 반응물을 얼음 (33 g)에 붕고, 혼합물을 빙조에서 냉각시켰다. 8 M NaOH를 첨가하고, pH를 5.3으로 조정하였다. 고체를 여과하고, 수집하여 2,6-디메틸-3-니트로피리딘-4(1H)-온 (440 mg, 15.79%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d6) δ 11.84 (br. s., 1H), 6.18 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 168.99.

[0329]

[0330]

b) 3-아이오도-2,6-디메틸-5-니트로페리딘-4(1H)-온



[0331]

[0332]

아세트산 (13 mL) 중 혼합물을 2,6-디메틸-3-니트로페리딘-4(1H)-온 (0.44 g, 2.62 mmol)에 NIS (0.765 g, 3.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 105°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 염음/물 (100 mL)로 켄칭하고, 0.1 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과하고, 수집하여 3-아이오도-2,6-디메틸-5-니트로페리딘-4(1H)-온 (596 mg, 69.7%)을 수득하였다.

[0333]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d6) δ 12.32 (br. s., 1H), 2.28 - 2.31 (m, 3H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 294.9.

[0334]

c) 2,6-디메틸-5-니트로-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-카르보니트릴



[0335]

[0336]

N-메틸-2-페롤리돈 (10 mL) 중 3-아이오도-2,6-디메틸-5-니트로페리딘-4(1H)-온 (0.59 g, 2.006 mmol) 및 시안화구리 (I) (0.359 g, 4.01 mmol)의 혼합물을 125°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 염음/포화 NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)로 켄칭하고, 빙조에서 1시간 동안 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 수집하여 2,6-디메틸-5-니트로-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-카르보니트릴 (176 mg, 40.9%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d6) δ 12.78 (br. s., 1H), 2.44 - 2.48 (m, 3H), 2.30 - 2.38 (m, 3H). MS(ES)

[M+H]<sup>+</sup> 193.9.

[0337]

d) 1,1-디메틸에틸  
{[5-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)-2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-3-페리디닐]메틸}카르바메이트



[0339]

[0340]

MeOH (60 mL) 중 2,6-디메틸-5-니트로-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-카르보니트릴 (1.6 g, 6.21 mmol)의 냉각된 (0°C) 용액에 Boc<sub>2</sub>O (4.33 mL, 18.64 mmol) 및 염화니켈-6수화물 (0.738 g, 3.11 mmol)에 이어서 NaBH<sub>4</sub> (2.350 g, 62.1 mmol)를 약 2분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물에 디에틸렌트리아민 (2.70 mL, 24.85 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 상기 시점에 이를 포화 NaHCO<sub>3</sub>으로 켄칭하고, 4:1 EtOAc/THF로 추출하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH/DCM 중에 용해시키고, 실리카겔 상에 흡착시키고, 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 칼럼; B의 구배: 10-85%, A: DCM, B: DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 1,1-디메틸에틸 {[5-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)-2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-3-페리디닐]메틸}카르바메이트 (880 mg, 38.6%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 7.57

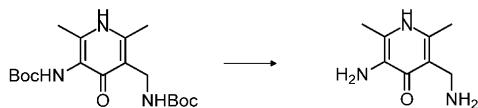
(br. s., 1H), 6.45 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.24 - 2.33 (m, 2H), 2.08 -

2.16 (m, 4H), 1.40 (s, 12H), 1.33 - 1.37 (m, 7H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 368.2.

[0341]

[0342]

e) 3-아미노-5-(아미노메틸)-2,6-디메틸피리딘-4(1H)-온 비스-히드로클로라이드



[0343]

[0344]

4 M HCl/디옥산의 용액 (10.18 mL, 40.7 mmol)에 EtOAc (25 mL) 및 CH<sub>2</sub>Cl (5 mL) 중 1,1-디메틸에틸 {[5-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)-2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-3-피리디닐]메틸}카르바메이트 (880 mg, 2.395 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 4시간 동안 가열하였으며, 상기 시점에 이를 Et<sub>2</sub>O (100 mL)로 희석하고, 농축시켜 3-아미노-5-(아미노메틸)-2,6-디메틸피리딘-4(1H)-온 (686 mg, 119 %)을 그의 비스-히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d6) δ 8.17 (br. s., 3H), 3.82 - 3.92 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.44 - 2.48 (m, 3H), 2.35 - 2.40 (m, 2H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 168.0.

[0345]

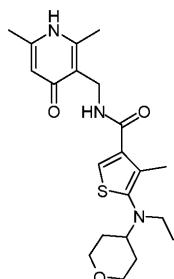
실시예

[0346]

실시예 1

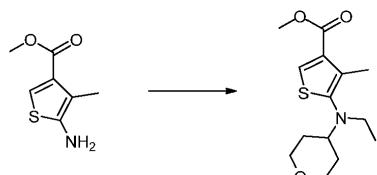
[0347]

N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-일)메틸)-5-(에틸(테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드



[0349]

a) 메틸 5-(에틸(테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트



[0351]

DCE (10 mL) 중 상업적으로 입수 가능한 메틸 5-아미노-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (500 mg, 2.92 mmol)의 용액에 아세트산 (0.334 mL, 5.84 mmol) 및 디히드로-2H-피란-4(3H)-온 (322 mg, 3.21 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 유지하였으며, 상기 시점에 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2476 mg, 11.68 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응물을 90분 동안 교반하였다. LCMS에서 반응이 완결된 것으로 나타났다. 반응 혼합물에 아세트알데히드 (0.198 mL, 3.50 mmol) 및 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (~500 mg)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 상기 시점에 이를 포화 NaHCO<sub>3</sub>으로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (배리안(Varian) 971IF, 0-50% EtOAc/헥산, SF25-40g, 15분)에 의해 정제하여 메틸 5-(에틸(테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (750 mg, 89%)를 황갈색 오일로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (s, 1 H)

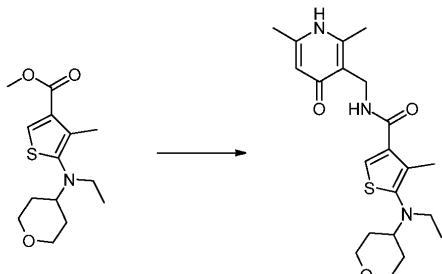
3.99 (dt, *J*=10.36, 2.02 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.37 (td, *J*=11.87, 2.02 Hz, 2 H) 2.94 - 3.04 (m, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 1.75 - 1.82 (m, 2 H) 1.58-1.62 (m, 2 H) 0.96 (t, *J*=7.20 Hz, 3 H).

MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 284.0.

[0353]

[0354]

b) N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-(에틸(테트라히드로-2H-페란-4-일)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드



[0355]

[0356]

MeOH 중 메틸 5-(에틸(테트라히드로-2H-페란-4-일)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (150 mg, 0.529 mmol)의 용액에 5 N NaOH (0.529 mL, 2.65 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 6 N HCl (0.441 mL, 2.65 mmol)로 희석하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM으로 희석하고, 다시 농축시켰다.

[0357]

DMSO (5 mL) 중 조 찬류물의 용액에 NMM (0.291 mL, 2.65 mmol), 3-(아미노메틸)-2,6-디메틸페리딘-4(1H)-온 (97 mg, 0.635 mmol), EDC (122 mg, 0.635 mmol), HOBT (97 mg, 0.635 mmol), 및 추가의 NMM (0.291 mL, 2.65 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 75시간 동안 유지하였으며, 상기 시점에 이를 역상 HPLC (길슨 (Gilson); 5-60% CH<sub>3</sub>CN/물 + 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 칼럼 75x30 mm ID S-5 μm)에 의해 정제하였다. 찬류물을 EtOAc/MeOH와 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배하였다. 유기 층을 농축시키고, DCM으로 희석하고, 다시 농축시켜 N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-(에틸(테트라히드로-2H-페란-4-일)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드 (95 mg, 42.3%)를 회백색 밸포체 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ 11.02 (br. s., 1 H) 7.99 (br. s., 1 H) 7.64 (s, 1 H) 5.88 (br. s., 1 H) 4.18 (d, *J*=5.31 Hz, 2 H) 3.83 (d, *J*=14.15 Hz, 2 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 2.89 - 2.95 (m, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.14 - 2.17 (m, 6 H) 1.68 (dd, *J*=12.25, 1.89 Hz, 2 H) 1.33 - 1.44 (m, 2 H) 0.85 - 0.89 (m, 3 H).

MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 404.1.

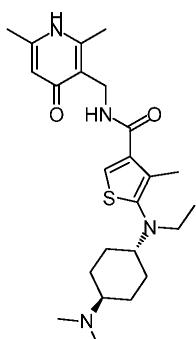
[0358]

[0359]

실시예 2

[0360]

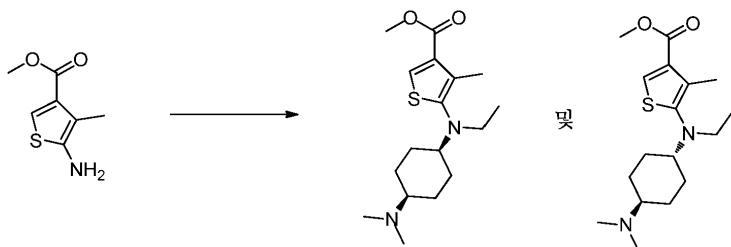
N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-(((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드



[0361]

[0362]

a) 메틸 5-((시스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 및 메틸 5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트



[0363]

[0364]

DCE (25 mL) 중 메틸 5-아미노-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (800 mg, 4.67 mmol)의 용액에 아세트산 (0.535 mL, 9.34 mmol) 및 4-(디메틸아미노)시클로헥사논 (660 mg, 4.67 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 40 분 동안 유지하였으며, 상기 시점에  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3961 mg, 18.69 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였으며, 상기 시점에 아세트알테하드 (0.317 mL, 5.61 mmol) 및 추가의  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (990 mg, 4.67 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 상기 시점에 이를  $\text{NaHCO}_3$ 으로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 HPLC (10-70%  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 물 + 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 칼럼 75 x30mm ID S-5um, 12mL 칼럼 6분)에 의해 정제하였다. 반순수 잔류물을  $\text{EtOAc}$ 와  $\text{NaHCO}_3$  (포화 수성) 사이에 분배하였다. 유기부를 농축시키고, DCM으로 희석하고, 증발시켜 메틸 5-((4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0365]

MS(ES)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  325.1.

[0366]

시스 및 트랜스 이성질체를 키랄 HPLC (길순; IC 20 x 250 mm 칼럼; 20 mL/분; 5:95  $\text{EtOH}$ :헵탄)에 의해 분리하여 다음을 수득하였다.

[0367]

메틸 5-((시스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (180 mg, 11.87%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (s, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 2.94 - 3.00 (m, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.28 (s, 6 H) 2.16 (br. s., 1 H) 1.83 - 1.91 (m, 2 H) 1.71 - 1.80 (m, 2 H) 1.44 - 1.51 (m, 4 H) 0.93 (t,  $J=7.20$  Hz, 3 H). MS(ES)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  325.2.

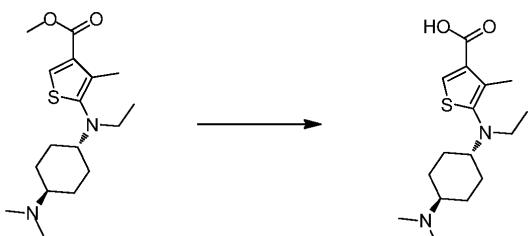
[0368]

메틸 5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (387 mg, 25.5%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (s, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 2.98 (q,  $J=7.07$  Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.24 - 2.28 (m, 6 H) 2.10 (m,  $J=10.89, 7.36, 3.51, 3.51$  Hz, 1 H) 1.98 (d,  $J=10.11$  Hz, 2 H) 1.89 - 1.93 (m, 2 H) 1.20 - 1.32 (m, 4 H) 0.93 (t,  $J=7.07$  Hz, 3 H). MS(ES)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  325.2.

[0370]

b) 5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실산



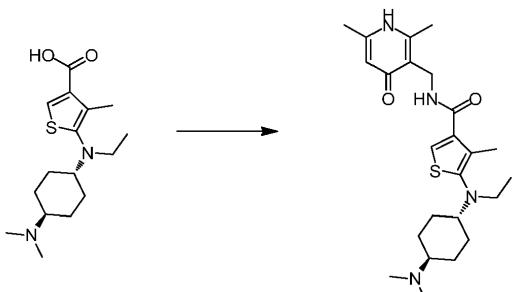
[0372]

MeOH 중 메틸 5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (380

mg, 1.71 mmol)의 용액에 5 N NaOH (1.71 mL, 5.86 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 37°C에서 밤새 교반하고, 상기 시점에 6 N HCl (1.05 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시켜 5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실산 (690 mg, 95%)을 고체로서 수득하였다.

[0374] MS(ES)  $[M+H]^+$  311.2.

[0375] c) N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드



[0376]

[0377]

DMSO (5 mL) 중 5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실산 (150 mg, 0.483 mmol)의 용액에 NMM (0.266 mL, 2.416 mmol) 및 3-(아미노메틸)-2,6-디메틸페리딘-4(1H)-온 (88 mg, 0.580 mmol)에 이어서 EDC (185 mg, 0.966 mmol), HOEt (148 mg, 0.966 mmol), 및 추가의 NMM (0.266 mL, 2.416 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 직접 역상 HPLC (길슨, 5-55%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{물} + 0.1\% \text{TFA}$ , YMC ODS-A C18 칼럼 75 x 30mm ID S-5  $\mu\text{m}$ , 12 mL/min 칼럼)에 의해 정제하였다. 잔류물을  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ 와 0.1N NaOH 사이에 분배하였다. 유기부를 농축시키고, DCM으로 희석하고, 다시 농축시켜 N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드 (80 mg, 35.4%)를 회백색 밀포체-고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  0.85 (t, *J*=6.80 Hz, 3 H) 1.11 - 1.24 (m, 4 H) 1.77 (d, *J*=9.82 Hz, 2 H) 1.86 (d, *J*=9.82 Hz, 2 H) 2.05 (d, *J*=8.69 Hz, 1 H) 2.12 (br. s., 3 H) 2.14 (br. s., 6 H) 2.15 (br. s., 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.66 (br. s., 1 H) 2.91 (q, *J*=6.80 Hz, 2 H) 4.17 (d, *J*=4.15 Hz, 2 H) 5.87 (br. s., 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.94 (br. s., 1 H) 11.01 (br. s., 1 H). MS(ES)  $[M+H]^+$  445.3.

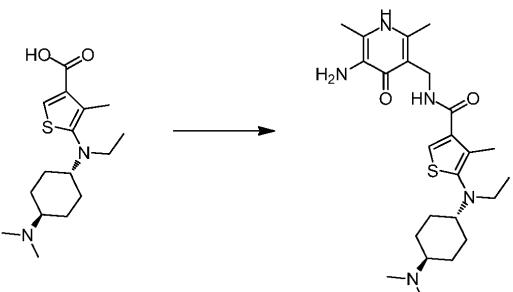
[0378]

[0379] 추가의 NMR 연구 (NOE)에서 트랜스 기하구조가 확인되었다.

[0380] 실시예 3

[0381]

N-((5-아미노-2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드



[0382]

[0383]

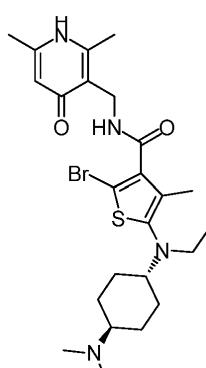
DMSO (3 mL) 중 5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실산 (170 mg, 0.274 mmol)의 용액에 3-아미노-5-(아미노메틸)-2,6-디메틸페리딘-4(1H)-온 비스-히드로클로라이드 (79 mg, 0.324 mmol), HOAt (45 mg, 0.329 mmol), 및 EDC (63 mg, 0.329 mmol)에 이어서 NMM (2.196 mL, 19.97 mmol)

을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였으며, 상기 시점에 물 (2 mL)을 첨가하고, 반응물을 밤새 정지하였다. 반응물을 직접 정제용 HPLC (길순; B의 구배: 8-45%, A: 물 + 0.1% TFA, B: CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 생성된 잔류물을 MeOH/DCM 및 TEA (0.3 mL) 중에 용해시키고, 실리카 젤 상에 흡착시키고, 칼럼 크로마토그래피 (4 g 실리카 칼럼; B의 구배: 25-100%, A: DCM, B: 90/10/1의 CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)에 의해 정제하였다. CH<sub>3</sub>CN에 이어서 TBME와 함께 증발시켜 잔류물을 응고시켜, N-((5-아미노-2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드 (51 mg, 39%)를 수득하였다.

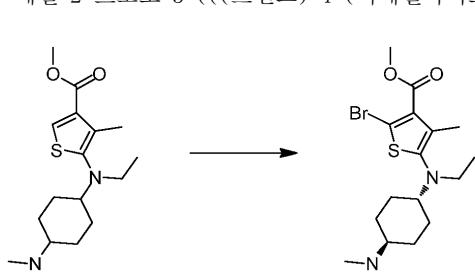
[0384] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H), 8.01 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.15 - 4.30 (m, 4H), 2.90 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07 - 2.18 (m, 12H), 2.01 (br. s., 1H), 1.85 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.12 - 1.25 (m, 4H), 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 460.3.

[0385] 실시예 4

[0386] 2-브로모-N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일)메틸)-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드



[0387] a) 메틸 2-브로모-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트

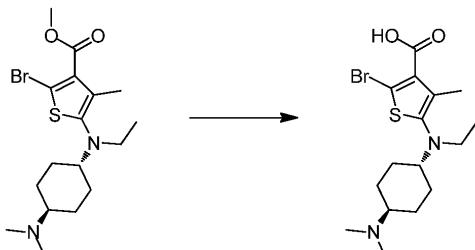


[0389] [0390] DMF (32 mL) 중 메틸 5-((4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (5.21 g, 16.06 mmol)의 용액을 NBS (4.00 g, 22.48 mmol)로 처리하고, 아르곤 하에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL) 및 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (pH 9, 1 mL)으로 희석하였다. 생성된 혼탁액을 EtOAc (3 x 75 mL)로 추출하였다. 유기부를 물 (50 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 실리카 상에 농축시켰다. 물질을 24 g 실리카 상에서 이스코(ISCO)® 콤비플래쉬(CombiFlash) Rf에 의해 CHCl<sub>3</sub>:MeOH w/ 1% NH<sub>4</sub>OH (0-15%)의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-브로모-5-((4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (3.83 g)를 시스- 및 트랜스-시클로헥실 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. 이어서, 혼합물을 HPLC (키랄렉 AD-H, 5 마이크로미터, 50 mm x 250 mm, 97:3:0.1 CH<sub>3</sub>CN:이소프로필알콜: 이소프로필아민, 100 mL/분)로 분리하여 메틸 2-브로모-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (2.64 g, 6.41 mmol, 39.9% 수율)를 오렌지색 타르로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90 (s, 3 H) 2.94 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 1 H) 2.27 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 2.05 - 2.16 (m, 1 H) 1.89 - 2.00 (m, 4 H) 1.16 - 1.34 (m, 4 H) 0.96 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 403, 405.

[0391]

b) 2-브로모-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실산



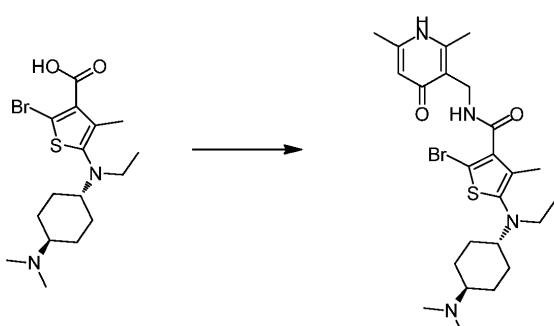
[0393]

MeOH (1.5 mL) 및 THF (0.300 mL) 중 메틸 2-브로모-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (0.150 g, 0.372 mmol)의 용액을 6 M NaOH (0.310 mL, 1.859 mmol)로 처리하였다. 반응물을 45°C 오일 조에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 5 M HCl (0.372 mL, 1.859 mmol)로 중화시키고, 농축 건조시켰다.

[0395]

MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 389.

c) 2-브로모-N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-일)메틸)-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드



[0397]

DMSO (2 mL) 중 2-브로모-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복실산 (0.145g, 0.372 mmol), 3-(아미노메틸)-2,6-디메틸피리딘-4(1H)-온 히드로클로라이드 (0.070 g, 0.372 mmol), 및 DMAP (4.55 mg, 0.037 mmol)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.260 mL, 1.490 mmol)에 이어서 PyBroP® (0.191 g, 0.410 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS에서 생성물 대 출발 물질의 2:1 혼합물이 나타났다. 반응물을 MeOH (1 mL)로 희석하고, 여과하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선파이어(Waters Sunfire) 30x150 mm 칼럼; 10 - 40% CH<sub>3</sub>CN/물 중 0.1% TFA)에 의해 정제하여 2-브로모-N-((2,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-일)메틸)-5-((트랜스)-4-(디메틸아미노)시클로헥실)(에틸)아미노)-4-메틸티오펜-3-카르복스아미드 (54 mg, 26%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.03 (s, 1 H) 8.20 (t, *J*=4.89 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.20 (d, *J*=4.77 Hz, 2 H) 2.88 (q, *J*=6.86 Hz, 2 H) 2.62 - 2.71 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.12 (s, 6 H) 1.98 - 2.07 (m, 1 H) 1.92 (s, 3 H) 1.85 (d, *J*=10.04 Hz, 2 H) 1.77 (d, *J*=11.04 Hz, 2 H) 1.07 - 1.26 (m, 4 H) 0.89 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 523.2.

[0399]

[0400] 검정 프로토콜 1

[0401] 본원에 포함된 화합물을, PRC2 복합체 내의 EZH2의 메틸트랜스퍼라제 활성을 억제하는 그의 능력에 대해 평가하였다. 인간 PRC2 복합체는 Sf9 세포에서 각각의 5개의 구성원 단백질 (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2)을 공-발현시키고, 이어서 공동-정제하여 제조하였다. 삼중수소화 메틸 기가 3H-SAM에서 HeLa 세포로부터 정제된 모노뉴클레오솜의 히스톤 H3 상의 리신 잔기로 이동된 경우에 효소 활성을 섬광 근접 검정 (SPA)으로 측정하였다. 모노뉴클레오솜을 SPA 비드 상에 포획하고, 생성된 신호를 뷰러스(ViewLux) 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

[0402] 파트 A. 화합물 제조

[0403] 1. 100% DMSO 중 고체로부터 화합물의 10 mM 원액을 제조하였다.

[0404] 2. 384 웰 플레이트에서 DMSO 대조군을 위해 칼럼 6 및 18을 남겨두고 각각의 시험 화합물에 대해 100% DMSO 중 11-포인트 연속 희석 (1:3 희석, 최고 농도 10 mM)을 셋업하였다.

[0405] 3. 희석 플레이트로부터 반응 플레이트 (그라이너 바이오-원(Greiner Bio-One), 384-웰, Cat# 784075)로 화합물 100 nL를 분배하였다.

[0406] 파트 B. 시약 제조

[0407] 하기 용액을 제조하였다:

[0408] 1. 50 mM 트리스(Tris)-HCl, pH 8: 염기 완충제 1 L당, 1 M 트리스-HCl, pH 8 (50 mL) 및 중류수 (950 mL)를 합하였다.

[0409] 2. 1x 검정 완충제: 1x 검정 완충제 10 mL당, 50 mM 트리스-HCl, pH 8 (9958 uL), 1 M MgCl<sub>2</sub> (20 uL), 2 M DTT (20 uL) 및 10% 트윈(Tween)-20 (2 uL)을 합하여 50 mM 트리스-HCl, pH 8, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 4 mM DTT, 0.002% 트윈-20의 최종 농도를 제공하였다.

[0410] 3. 2x 효소 용액: 2x 효소 용액 10 mL당, 1x 검정 완충제 및 PRC2 복합체를 합하여 10 nM의 최종 효소 농도를 제공하였다.

[0411] 4. SPA 비드 혼탁액: SPA 비드 혼탁액 1 mL당, PS-PEI 코팅된 리드시커(LEADSeeker) 비드 (40 mg) 및 H<sub>2</sub>O (1 mL)를 합하여 40 mg/mL의 최종 농도를 제공하였다.

[0412] 5. 2x 기질 용액: 2x 기질 용액 10 mL당, 1x 검정 완충제 (9728.55 uL), 800 ug/mL 모노뉴클레오솜 (125 uL), 1 mM 차가운 SAM (4 uL) 및 7.02 uM 3H-SAM (142.45 uL; 0.55 mCi/mL)을 합하여 5 ug/mL 뉴클레오솜, 0.2 uM 차가운 SAM 및 0.05 uM 3H-SAM의 최종 농도를 제공하였다.

[0413] 6. 2.67x 켄치/비드 혼합물: 2.67x 켄치/비드 혼합물 10 mL당, ddH<sub>2</sub>O (9358 uL), 10 mM 차가운 SAM (267 uL), 40 mg/mL 비드 혼탁액 (375 uL)을 합하여 100 uM 차가운 SAM 및 0.5 mg/mL SPA 비드의 최종 농도를 제공하였다.

[0414] 파트 C. 384-웰 그라이너 바이오-원 플레이트에서의 검정 반응

[0415] 화합물 첨가

[0416] 1. 시험 웰 (상기 언급된 바와 같음)에 100x 화합물 100 nL/웰을 분배하였다.

[0417] 2. 각각 고 및 저 대조군을 위한 칼럼 6 & 18에 100% DMSO 100 nL/웰을 분배하였다.

[0418] 검정

[0419] 1. 칼럼 18에 1x 검정 완충제 5 uL/웰을 분배하였다 (저 대조군 반응).

[0420] 2. 칼럼 1-17, 19-24에 2x 효소 용액 5 uL/웰을 분배하였다.

[0421] 3. 검정 플레이트를 500 rpm에서 ~1분 동안 흐전시켰다.

[0422] 4. 검정 플레이트를 적층하고, 상부 플레이트를 커버로 덮었다.

[0423] 5. 화합물/DMSO를 효소와 함께 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다.

- [0424] 6. 칼럼 1-24에 2x 기질 용액 5  $\mu$ L/웰을 분배하였다.
- [0425] 7. 검정 플레이트를 500 rpm에서 ~1분 동안 회전시켰다.
- [0426] 8. 검정 플레이트를 적층하고, 상부 플레이트를 커버로 덮었다.
- [0427] 9. 검정 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.
- [0428] 켄치/비드 첨가
- [0429] 1. 칼럼 1-24에 3x 켄치/비드 혼합물 5  $\mu$ L/웰을 분배하였다.
- [0430] 2. 각각의 검정 플레이트의 상부를 접착제 탑실(TopSeal)로 밀봉하였다.
- [0431] 3. 검정 플레이트를 500 rpm에서 ~1분 동안 회전시켰다.
- [0432] 4. 플레이트를 > 20분 동안 평형화시켰다.
- [0433] 플레이트 판독
- [0434] 1. 검정 플레이트를 뷰러스 플레이트 판독기 상에서 613 nm 방출 필터를 사용하여 300초 판독 시간으로 판독하였다.
- [0435] 시약 첨가는 수동으로 또는 자동화 액체 핸들러를 사용하여 수행할 수 있다.
- [0436] \*본 검정에서의 최종 DMSO 농도는 1%이다.
- [0437] \*양성 대조군은 칼럼 6에 있고; 음성 대조군은 칼럼 18에 있다.
- [0438] \*화합물의 최종 출발 농도는 100  $\mu$ M이다.
- [0439] 결과
- [0440] 퍼센트 억제를 각각의 화합물 농도에 대해 DMSO 대조군과 비교하여 계산하고, 생성된 값을 ABASE 데이터 피팅 소프트웨어 폐키지 내의 표준  $IC_{50}$  피팅 파라미터를 사용하여 피팅하였다.
- [0441] 실시예 1-3의 화합물을 상기 검정 또는 유사한 검정에 따라 일반적으로 시험하였고, EZH2의 억제제인 것으로 확인되었다. 이러한 검정에 따라 시험된 구체적 생물학적 활성을 하기 표에 열거하였다. 검정 실행(들)을 반복하면 다소 상이한  $IC_{50}$  값이 생성될 수 있다.

실시예	EZH2 $IC_{50}$ (nM)
1	316
2	32
3	32

- [0442]
- [0443] 검정 프로토콜 2
- [0444] 본원에 포함된 화합물을, PRC2 복합체 내의 EZH2의 메틸트랜스페라제 활성을 억제하는 그의 능력에 대해 평가하였다. 인간 PRC2 복합체는 SF9 세포에서 각각의 5개의 구성원 단백질 (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2)을 공-발현시키고, 이어서 공동-정제하여 제조하였다. 삼중수소화 메틸 기가 3H-SAM에서 히스톤 H3으로부터 유래된 비오티닐화, 비메틸화 웨პ티드 기질 상의 리신 잔기로 이동된 경우에 효소 활성을 섭광 근접 검정 (SPA)으로 측정하였다. 웨პ티드를 스트렙타비딘-코팅된 SPA 비드 상에 포획하고, 생성된 신호를 뷰러스 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

- [0445] 파트 A. 화합물 제조
- [0446] 4. 100% DMSO 중 고체로부터 화합물의 10 mM 원액을 제조하였다.
- [0447] 5. 384 웰 플레이트에서 DMSO 대조군을 위해 칼럼 6 및 18을 남겨두고 각각의 시험 화합물에 대해 100% DMSO 중 11-포인트 연속 희석 (1:4 희석, 최고 농도 10 mM)을 셋업하였다.

- [0448] 6. 회색 플레이트로부터 반응 플레이트 (코닝(Corning), 384-웰 폴리스티렌 NBS, Cat# 3673)로 화합물 10 nL를 분배하였다.
- [0449] 파트 B. 시약 제조
- [0450] 하기 용액을 제조하였다:
- [0451] 7. 1x 염기 완충제, 50 mM 트리스-HCl, pH 8, 2 mM MgCl<sub>2</sub>: 염기 완충제 1 L당, 1 M 트리스-HCl, pH 8 (50 mL), 1 M MgCl<sub>2</sub> (2 mL) 및 증류수 (948 mL)를 합하였다.
- [0452] 8. 1x 검정 완충제: 1x 검정 완충제 10 mL당, 1x 염기 완충제 (9.96 mL), 1 M DTT (40 uL) 및 10% 트윈-20 (1 uL)을 합하여 50 mM 트리스-HCl, pH 8, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 4 mM DTT, 0.001% 트윈-20의 최종 농도를 제공하였다.
- [0453] 9. 2x 효소 용액: 2x 효소 용액 10 mL당, 1x 검정 완충제 (9.99 mL) 및 3.24 uM EZH2 5개 구성원 복합체 (6.17 uL)를 합하여 1 nM의 최종 효소 농도를 제공하였다.
- [0454] 10. SPA 비드 용액: SPA 비드 용액 1 mL당, 스퍼레이터비딘 코팅된 SPA 비드 (퍼킨엘머, Cat# RPNQ0261, 40 mg) 및 1x 검정 완충제 (1 mL)를 합하여 40 mg/mL의 작업 농도를 제공하였다.
- [0455] 11. 2x 기질 용액: 2x 기질 용액의 10 mL당, 40 mg/ml SPA 비드 용액 (375 uL), 1 mM 비오티닐화 히스톤 H3K27 웨티드 (200 uL), 12.5 uM 3H-SAM (240 uL; 1 mCi/mL), 1 mM 차가운 SAM (57 uL) 및 1x 검정 완충제 (9.13 mL)를 합하여 0.75 mg/ml SPA 비드 용액, 10 uM 비오티닐화 히스톤 H3K27 웨티드, 0.15 uM 3H-SAM (~12 uCi/ml 3H-SAM) 및 2.85 uM 차가운 SAM의 최종 농도를 제공하였다.
- [0456] 12. 2.67x 켄치 용액: 2.67x 켄치 용액 10 mL당, 1x 검정 완충제 (9.73 mL) 및 10 mM 차가운 SAM (267 uL)을 합하여 100 uM 차가운 SAM의 최종 농도를 제공하였다.
- [0457] 파트 C. 384-웰 그레이너 바이오-원 플레이트에서의 검정 반응
- [0458] 화합물 첨가
- [0459] 3. 시험 웰 (상기 언급된 바와 같음)에 1000x 화합물 10 nL/웰을 스템핑하였다.
- [0460] 4. 칼럼 6 & 18 (각각 고 및 저 대조군)에 100% DMSO 10 nL/웰을 스템핑하였다.
- [0461] 검정
- [0462] 10. 칼럼 18에 1x 검정 완충제 5 uL/웰을 분배하였다 (저 대조군 반응).
- [0463] 11. 칼럼 1 - 24에 2x 기질 용액 5 uL/웰을 분배하였다 (주: 매트릭스 저장소 내로 분배하기 전에 균질 비드 혼탁액을 보장하기 위해 기질 용액을 혼합해야 함).
- [0464] 12. 칼럼 1 - 17, 19 - 24에 2x 효소 용액 5 uL/웰을 분배하였다.
- [0465] 13. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다.
- [0466] 켄치
- [0467] 5. 칼럼 1 - 24에 2.67x 켄치 용액 6 uL/웰을 분배하였다.
- [0468] 6. 검정 플레이트를 밀봉하고, 500rpm에서 ~1분 동안 회전시켰다.
- [0469] 7. 뷰러스 기기에서 15 - 60분 동안 플레이트를 암순응시켰다.
- [0470] 플레이트 판독
- [0471] 2. 검정 플레이트를 뷰러스 플레이트 판독기 상에서 613 nm 방출 필터 또는 투명 필터 (300초 노출)를 사용하여 판독하였다.
- [0472] 시약 첨가는 수동으로 또는 자동화 액체 핸들러를 사용하여 수행할 수 있다.
- [0473] 결과
- [0474] 퍼센트 억제를 각각의 화합물 농도에 대해 DMSO 대조군과 비교하여 계산하고, 생성된 값을 ABASE 데이터 피팅

소프트웨어 패키지 내의 표준  $IC_{50}$  피팅 파라미터를 사용하여 피팅하였다.

[0475]

실시예 2-4의 화합물을 상기 검정 또는 유사한 검정에 따라 일반적으로 시험하였고, EZH2의 억제제인 것으로 확인되었다. 이러한 검정에 따라 시험된 구체적 생물학적 활성을 하기 표에 열거하였다. 검정 실행(들)을 반복하면 다소 상이한  $IC_{50}$  값이 생성될 수 있다.

실시예	EZH2 $IC_{50}$ (nM)
2	100
3	16
4	160

[0476]