



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0119419
(43) 공개일자 2022년08월29일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/437</i> (2006.01) <i>A61K 31/4375</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/437</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4375</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7024700</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년12월16일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년07월15일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/065415</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/127047
 국제공개일자 2021년06월24일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/952,020 2019년12월20일 미국(US)
 63/009,788 2020년04월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 리커리엄 아이피 홀딩스, 엘엘씨
 미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
 언스 센터 드라이브 10275</p> <p>(72) 발명자
 사마타르, 아흐메드, 아브디
 미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
 언스 센터 드라이브 10275
 리, 지알리
 미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
 언스 센터 드라이브 10275
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인에이아이피</p> |
|--|--|

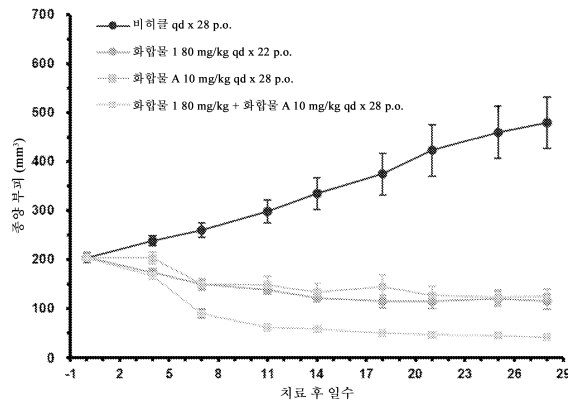
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 복합제

(57) 요약

암과 같은 질환 또는 병태를 치료하기 위한 화합물의 복합제가 본 명세서에 개시되어 있다. 질환 또는 병태를 치료하기 위한 화합물의 복합제는 SERD 억제제 및 WEE1 억제제를, 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 포함할 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

마, 지안후이

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
언스 센터 드라이브 10275

후앙, 피터, 친후아

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
언스 센터 드라이브 10275

헝데, 사이, 가자난

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
언스 센터 드라이브 10275

보렌, 브랜트, 클레이튼

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
언스 센터 드라이브 10275

번커, 케빈, 듀언

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
언스 센터 드라이브 10275

도네이트, 페르난도

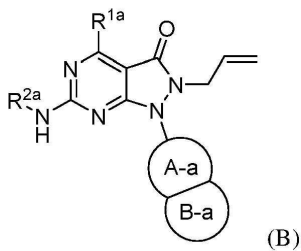
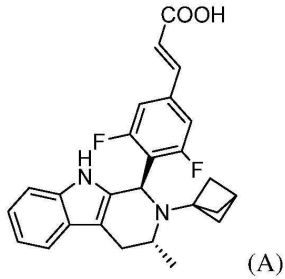
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이
언스 센터 드라이브 10275

명세서

청구범위

청구항 1

질환 또는 병태를 치료하기 위한, 하기 구조를 갖는 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 하기 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합제의 용도:

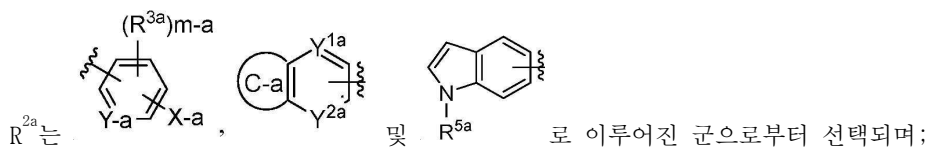


상기 식에서

R^{1a} 는 수소, 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

고리 A-a는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;



$m-a$ 는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^{3a} 는 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

$X-a$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아민(C_1-C_6 알킬), 치환된 또는 비치환된 $-NH-(CH_2)_{1-6}$ -아민, 일치환 아민, 이치환 아민, 아미노, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알콕시, 치환된 또는 비치환된 $(C_1-C_6$ 알킬)아실, 치환된 또는 비치환된 C-아미도, 치환된 또는 비치환된 N-아미도, 치환된 또는 비치환된 C-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르바밀, 및 치환된 또는 비치환된 N-카르바밀로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y-a는 CH 또는 N이며;

Y^{1-a}는 CR^{4A-a} 또는 N이고;

Y^{2-a}는 CR^{4B-a} 또는 N이며;

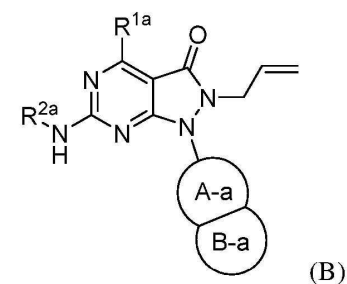
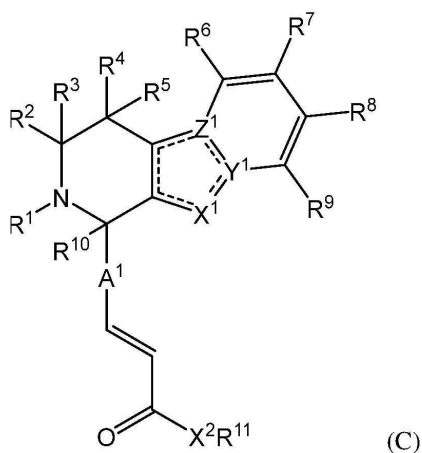
고리 C-a는 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{4A-a} 및 R^{4B-a}는 수소, 할로젠 및 비치환된 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R^{5-a}는 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이다.

청구항 2

질환 또는 병태를 치료하기 위한, 하기 구조를 갖는 화합물 (C)의 유효량, 및 하기 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합제의 용도:



상기 화합물 (C)의 구조에서,

X¹, Y¹ 및 Z¹은 각각 독립적으로 C 또는 N이되;

첫 번째로 X¹, Y¹ 및 Z¹ 중 적어도 하나는 N이고;

두 번째로 X¹, Y¹ 및 Z¹은 각각 비전하성을 띠며;

세 번째로 점선 중 2개는 이중 결합을 나타내고;

네 번째로 X¹, Y¹ 및 Z¹의 원자가는 각각 독립적으로 H 및 R¹²로부터 선택되는 치환기로의 부착에 의해 충족될 수 있으며;

X^2 는 0이고;

A^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 사이클로알킬(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 사이클로알케닐(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R^2 및 R^3 는 R^2 및 R^3 가 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하며;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R^4 및 R^5 는 R^4 및 R^5 가 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 일치환 아민 및 임의로 치환된 이치환 아민으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{10} 은 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 사이클로알킬이고;

R^{11} 은 수소이며;

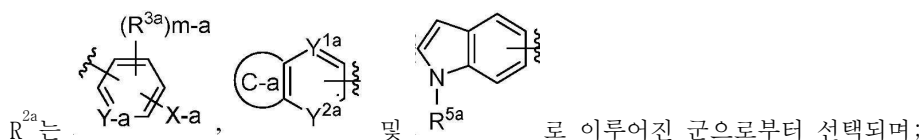
R^{12} 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-3} 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_{1-3} 알콕시임; 및

하나 이상의 화합물 (B)의 구조에서,

R^{1a} 는 수소, 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

고리 A-a는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;



$m-a$ 는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^{3a} 는 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

$X-a$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아민(C_1-C_6 알킬), 치환된 또는 비치환된 $-NH-(CH_2)_{1-6}$ -아민, 일치환 아민, 이치환 아민, 아미노, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알콕시, 치환된 또는 비치환된 (C_1-C_6 알킬)아실, 치환된 또는 비치환된 C-아미도, 치환된 또는 비치환된

N-아미도, 치환된 또는 비치환된 C-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르바밀, 및 치환된 또는 비치환된 N-카르바미로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y-a는 CH 또는 N이며;

Y^{1-a} 는 CR^{4A-a} 또는 N이고;

Y^{2-a} 는 CR^{4B-a} 또는 N이며;

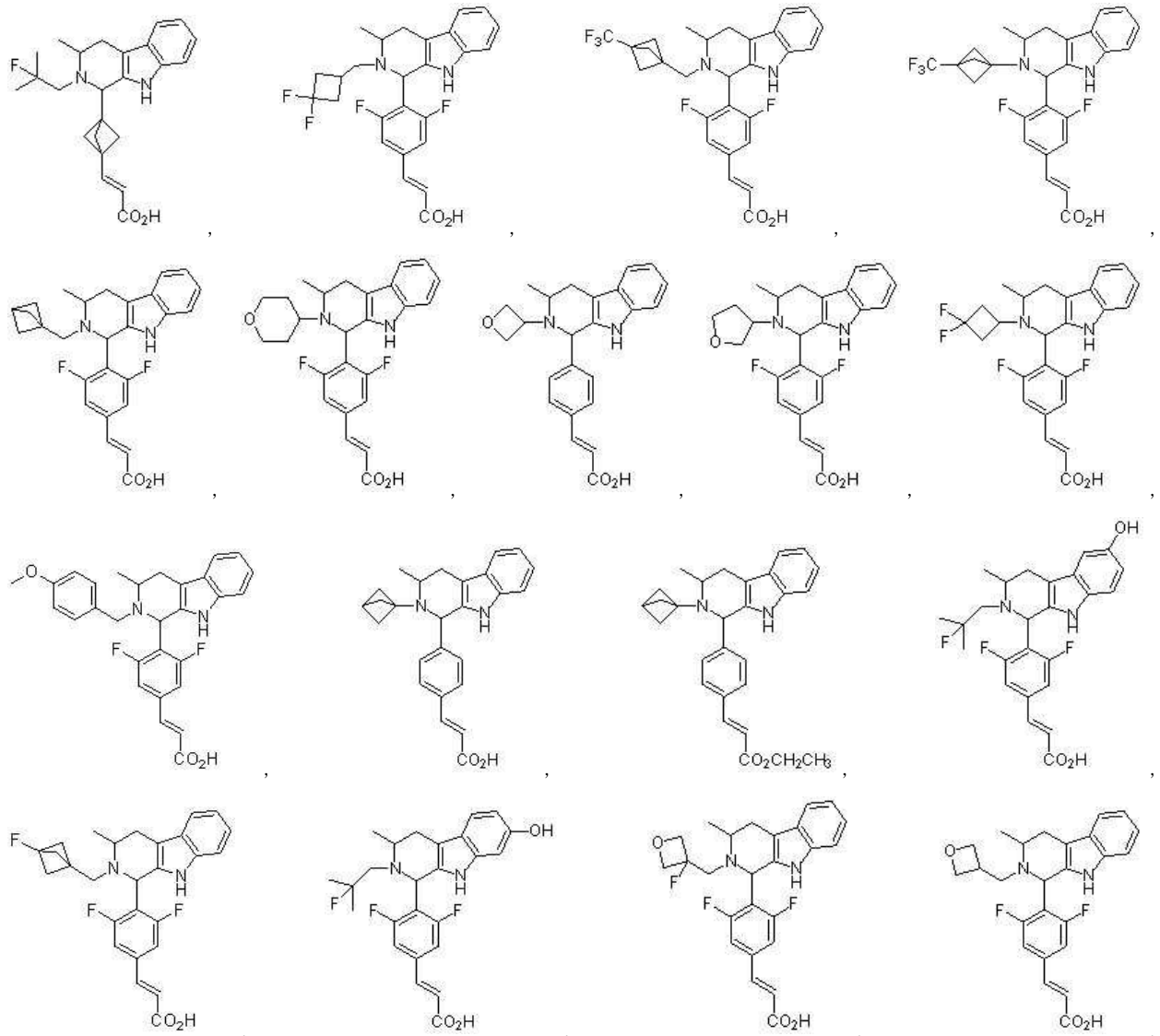
고리 C-a는 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

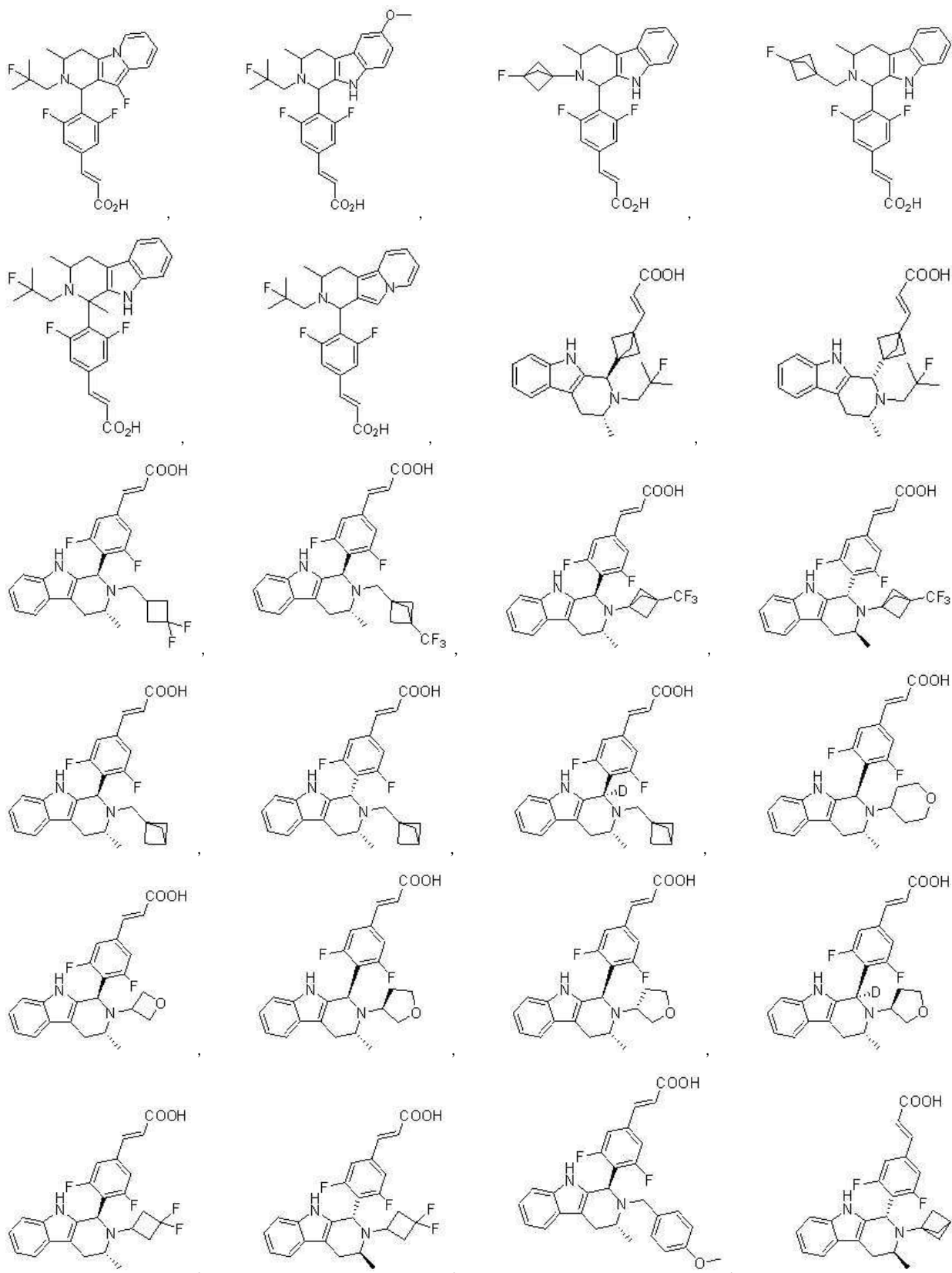
R^{4A-a} 및 R^{4B-a} 는 수소, 할로겐 및 비치환된 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

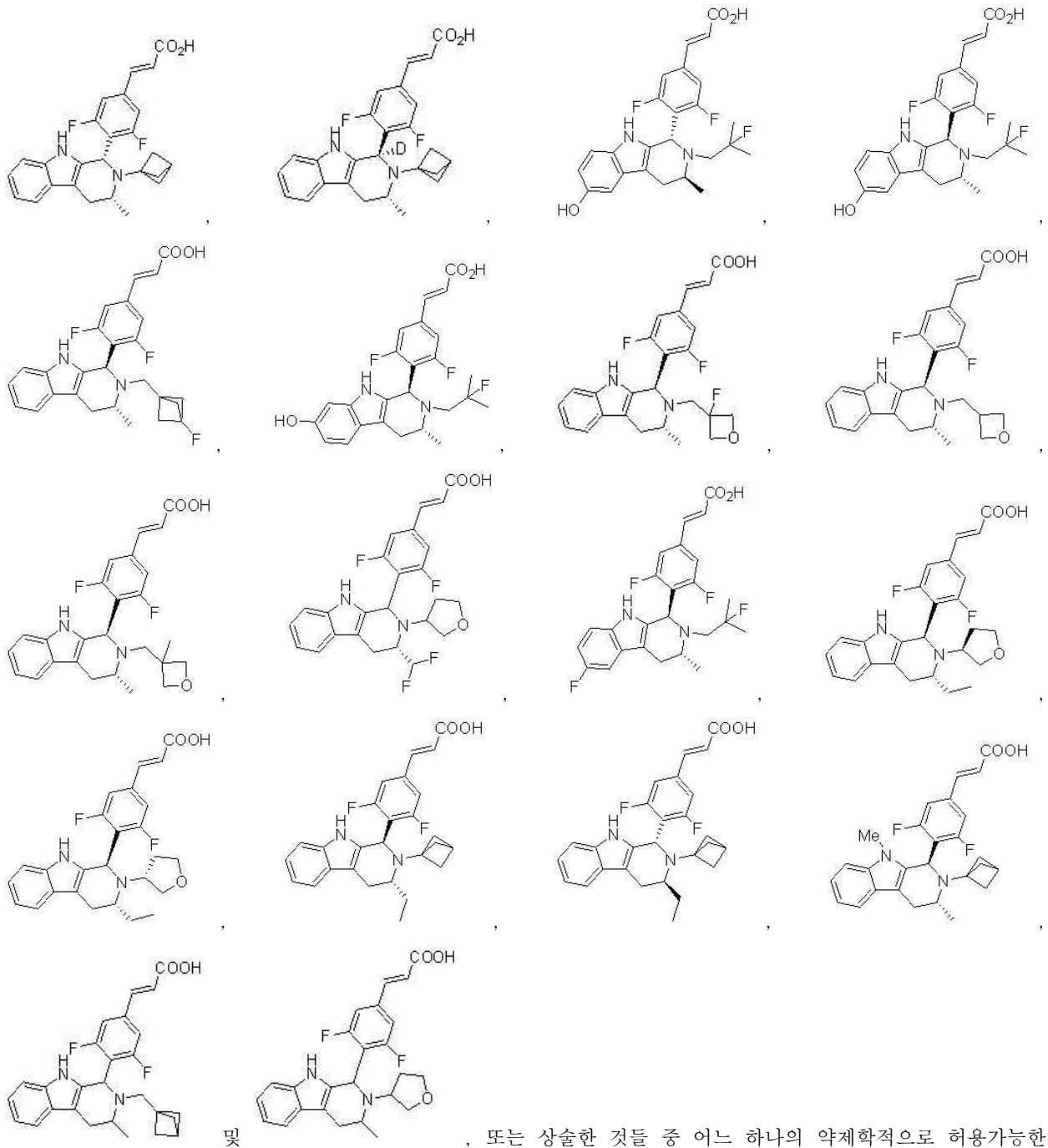
R^{5-a} 는 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴임.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물 (C)은,

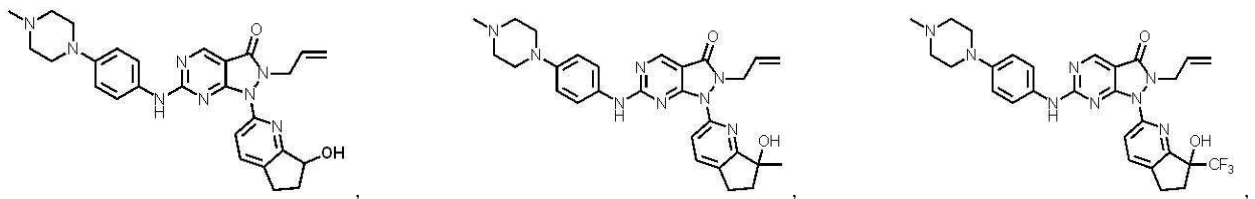


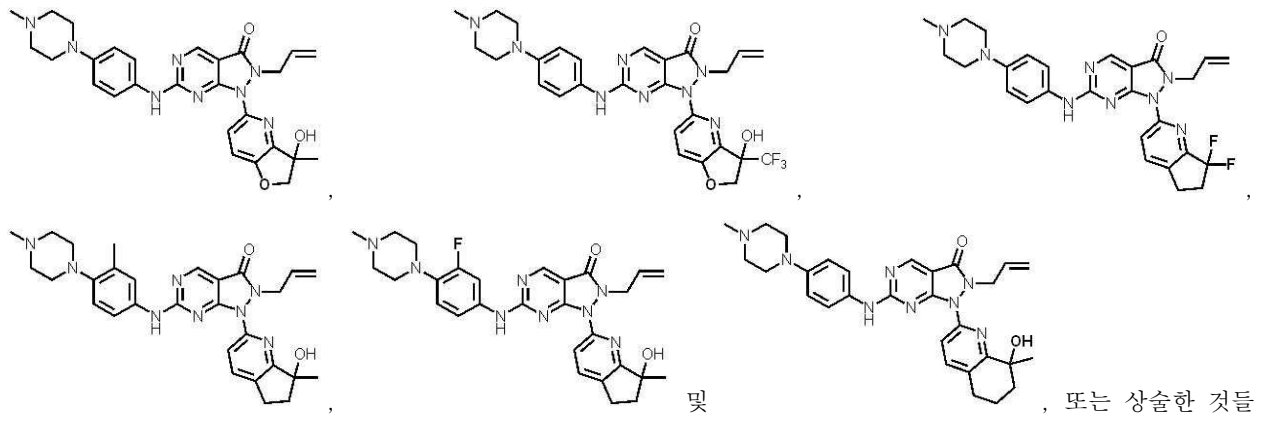




청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (B)은,

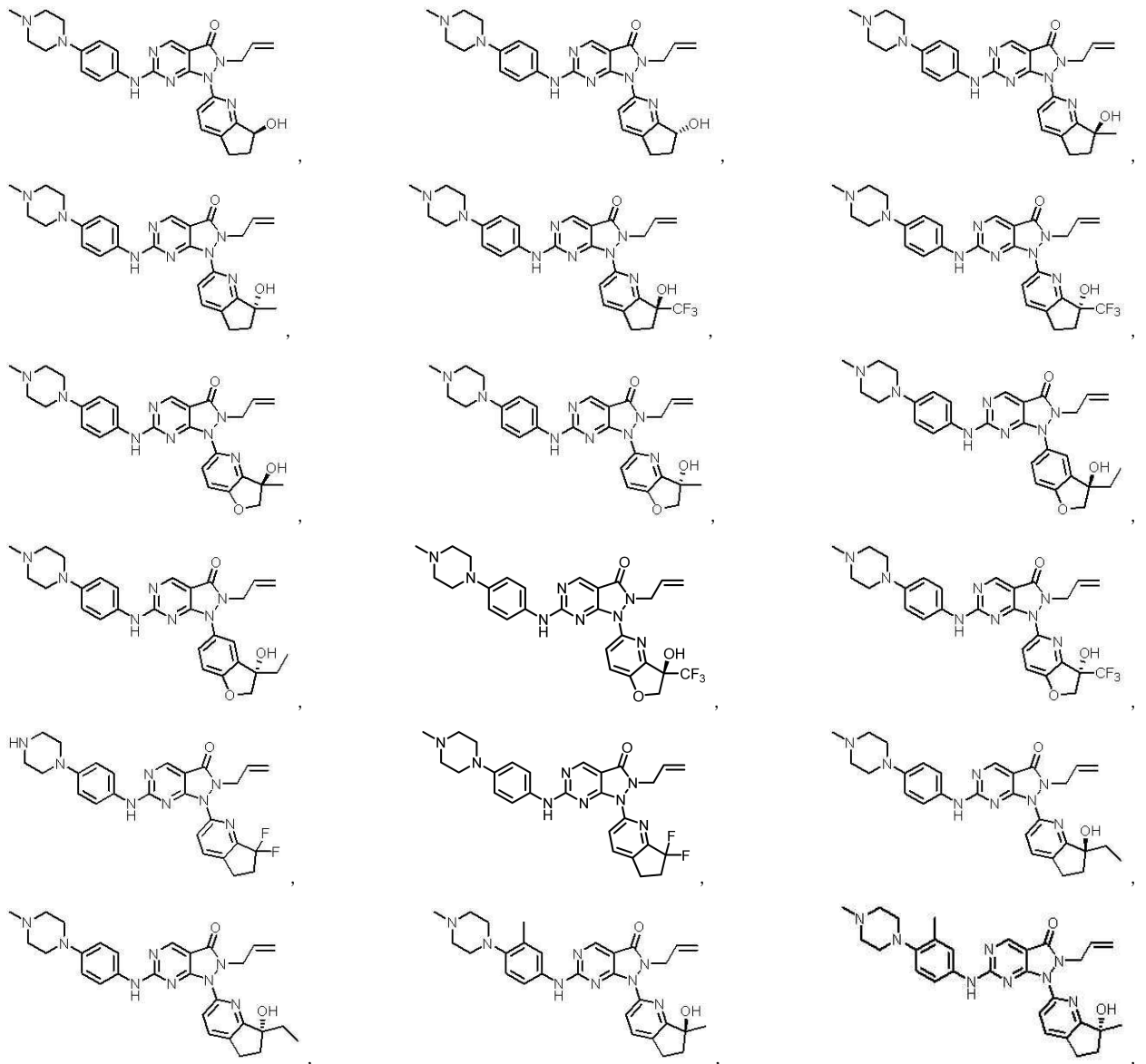


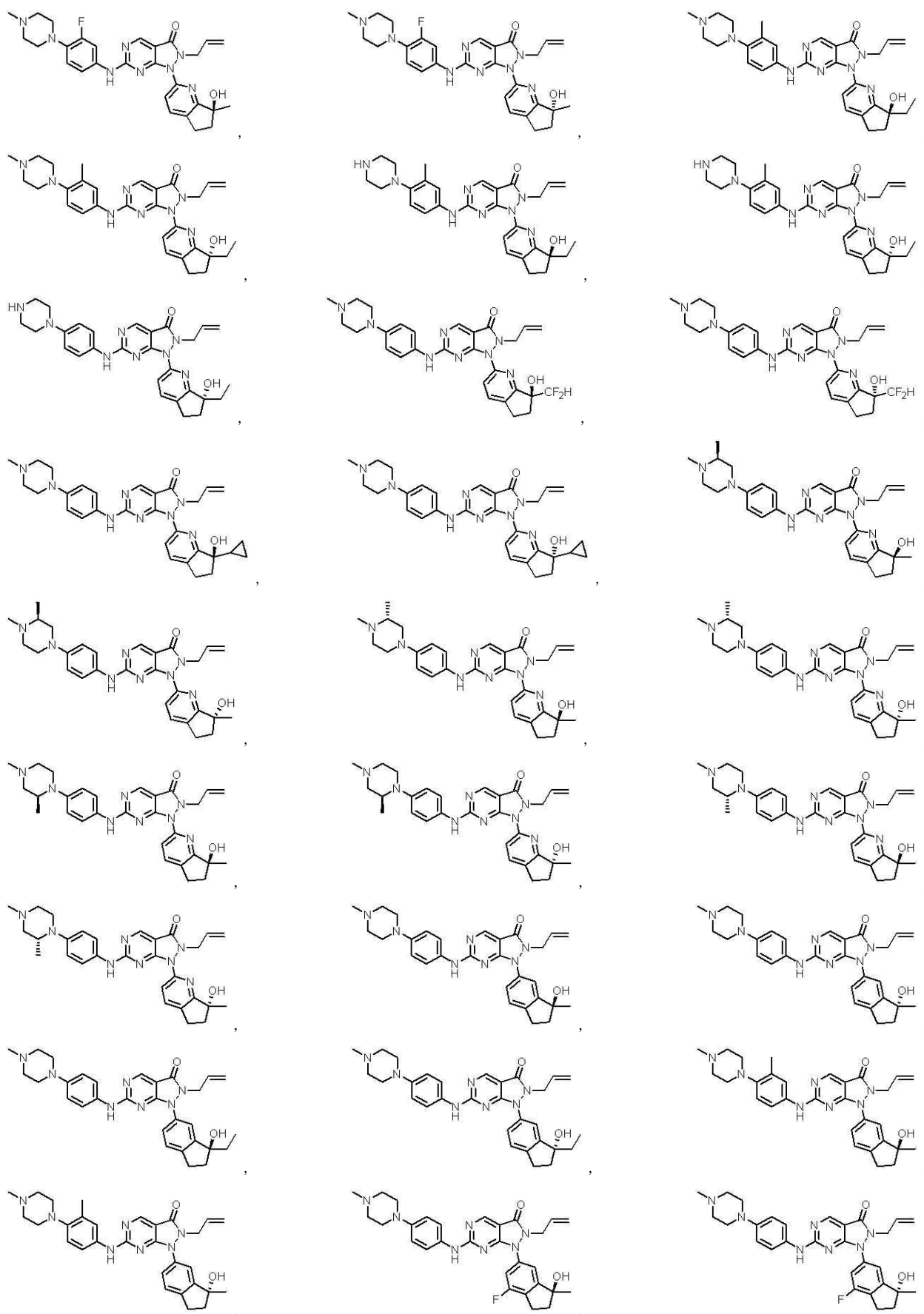


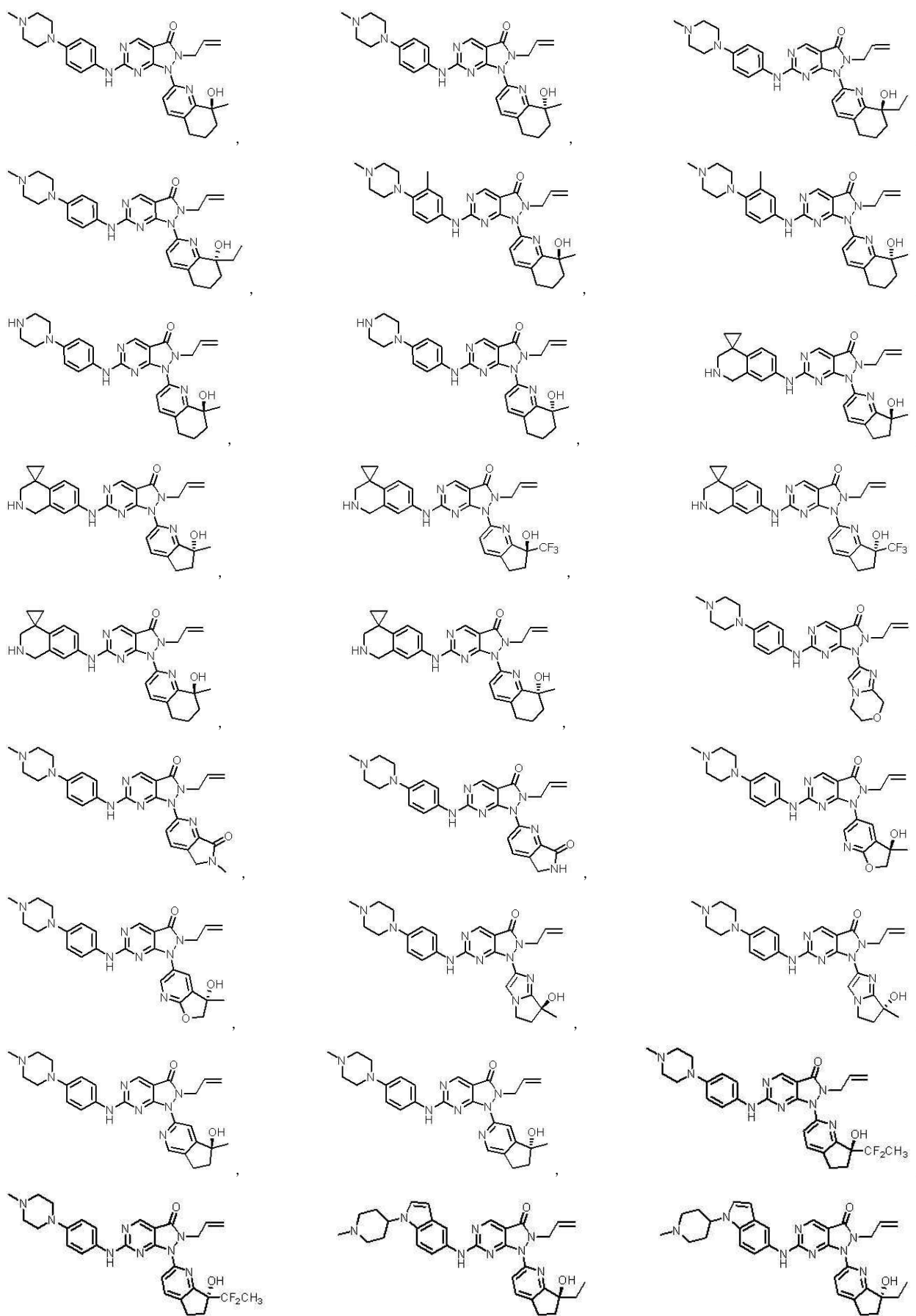
중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

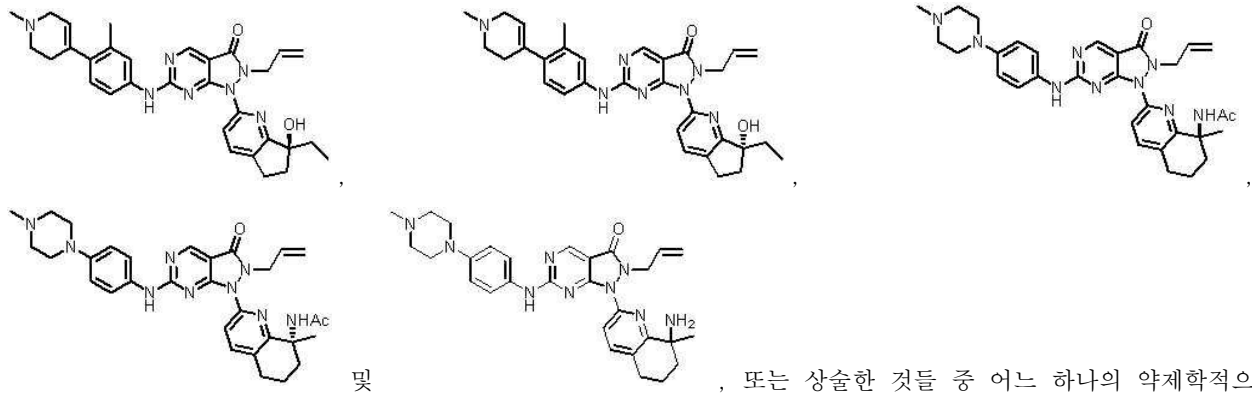
청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물 (B)은,









청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 유방암, 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 질암, 외음부암, 뇌종양, 뇌경부암, 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 폐암, 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 용모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암, 윌름스암(Wilms' cancer), 피부암, 악성 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 유잉종양(Ewing's tumor), 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma) 및 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 유방암, 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 질암 및 외음부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 유방암인, 용도.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 임의의 점 돌연변이 ER 돌연변이를 포함하지 않는, 용도.

청구항 10

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 에스트로겐 수용체 알파(ER α)를 인코딩하는 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 내에 적어도 하나의 점 돌연변이를 갖는 유방암이며, 상기 돌연변이는 K303R, D538G, Y537S, E380Q, Y537C, Y537N, A283V, A546D, A546T, A58T, A593D, A65V, C530L, D411H, E279V, E471D, E471V, E523Q, E542G, F461V, F97L, G145D, G160D, G274R, G344D, G420D, G442R, G557R, H524L, K252N, K481N, K531E, L370F, L453F, L466Q, L497R, L536H, L536P, L536Q, L536R, L540Q, L549P, M388L, M396V, M421V, M437I, M522I, N156T, N532K, N69K, P147Q, P222S, P535H, R233G, R477Q, R503W, R555H, S282C, S329Y, S338G, S432L, S463P, S47T, S576L, V392I, V418E, V478L, V533M, V534E, Y537D 및 Y537H로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 11

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 ER 양성 유방암인, 용도.

청구항 12

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 ER 양성/HER2 음성 유방암인, 용도.

청구항 13

제6항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 국소 유방암인, 용도.

청구항 14

제6항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 전이성 유방암인, 용도.

청구항 15

제6항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 재발성 유방암인, 용도.

청구항 16

제6항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 내분비 요법으로 이전에 치료된 적이 있는, 용도.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 치료는 선택적 ER 조절제(SERM)를 사용한 것인, 용도.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 선택적 ER 조절제는 타목시펜, 랄록시펜, 오스페미펜, 바제독시펜, 토레미펜 및 라소폭시펜, 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 치료는 선택적 ER 분해제(SERD)를 사용한 것인, 용도.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 선택적 ER 분해제는 풀베스트란트(fulvestrant), (E)-3-[3,5-다이플루오로-4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페닐]프로프-2-엔산(AZD9496), (R)-6-(2-(에틸(4-(2-(에틸아미노)에틸)벤질)아미노)-4-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (엘라세스트란트(elacestrant), RAD1901), (E)-3-(4-((E)-2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-(1H-인다졸-5-일)부트-1-엔-1-일)페닐)아크릴산 (브릴라네스트란트(Brilanestrant), ARN-810, GDC-0810), (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-다이플루오로에틸)-4-플루오로페닐)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 (LSZ102), (E)-N,N-다이메틸-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-트라이플루오로-1-(3-플루오로-1H-인다졸-5-일)-2-페닐부트-1-엔-1-일)피리딘-2-일)옥시)에틸)아미노)부트-2-엔아미드 (H3B-6545), (E)-3-(4-((2-(4-플루오로-2,6-다이메틸벤조일)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 (린토데스트란트(rintodestrant), G1T48), D-0502, SHR9549, ARV-471, 3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올 (기레데스트란트(giredestrant), GDC-9545), (S)-8-(2,4-다이클로로페닐)-9-(4-((1-(3-플루오로프로필)피롤리딘-3-일)옥시)페닐)-6,7-다이하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-3-카르복실산 (SAR439859), N-[1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일]-6-[(6S,8R)-8-메틸-7-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피라졸로[4,3-f]아이소퀴놀린-6-일]피리딘-3-아민 (AZD9833), OP-1250 및 LY3484356, 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 21

제16항에 있어서, 상기 치료는 아로마타제 억제제를 사용한 것인, 용도.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 아로마타제 억제제는 스테로이드성 아로마타제 억제제인, 용도.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 스테로이드성 아로마타제 억제제는 엑세메스탄 및 테스토라톤, 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 아로마타제 억제제는 비스테로이드성 아로마타제 억제제인, 용도.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 비스테로이드성 아로마타제 억제제는 아나스타졸 및 레트라졸, 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 26

제6항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 이전에 치료된 적이 없는, 용도.

청구항 27

제6항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 여성에게 발견되는, 용도.

청구항 28

제27항에 있어서, 대상은 폐경 전의 여성인, 용도.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 대상은 폐경 후의 여성인, 용도.

청구항 30

제27항에 있어서, 상기 대상은 폐경기의 여성인, 용도.

청구항 31

제27항에 있어서, 상기 유방암은 폐경 후의 여성에게 발견되는, 용도.

청구항 32

제6항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 남성에게 발견되는, 용도.

청구항 33

제6항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 15 pg/mL 초과 내지 350 pg/mL 범위의 혈청 에스트라다이를 수준을 갖는 대상에게 발견되는, 용도.

청구항 34

제6항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 15 pg/mL 이하의 혈청 에스트라다이를 수준을 갖는 대상에게 발견되는, 용도.

청구항 35

제6항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 10 pg/mL 이하의 혈청 에스트라다이를 수준을 갖는 대상에게 발견되는, 용도.

발명의 설명

기술 분야

임의의 우선권 출원에 대한 참조 인용

2019년 12월 20일자로 출원된 미국 가출원 제62/952,020호 및 2020년 4월 14일자로 출원된 미국 가출원 제 63/009,788호를 포함하여, 외국 또는 국내 우선권 주장이 예를 들어, 본 출원과 함께 제출된 출원 데이터 시트 또는 출원서에서 확인되는 모든 출원은 37 CFR 1.57, 및 규칙 4.18 및 20.6 하에서 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 출원은 화학, 생화학 및 의학 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 병용 요법, 및 본 명세서에 기재된 병용 요법으로 질환 및/또는 병태를 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.

배경 기술

[0005] 암은 신체의 다른 부분에 침입하거나 전이될 가능성이 있는 비정상적인 세포 성장과 관련된 질병군이다. 오늘날 암 치료에는 수술, 호르몬 요법, 방사선, 화학 요법, 면역 요법, 표적 요법 및 이들의 조합이 포함된다. 생존율은 암의 유형과 암이 진단되는 단계에 따라 다르다. 2019년에는 미국에서 대략 180만 명이 암 진단을 받고, 606,880명이 암으로 사망할 것으로 추산된다. 따라서, 효과적인 암 치료에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0006] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함할 수 있는 화합물의 복합체에 관한 것이다.

[0007] 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 화합물 (C) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함할 수 있는 화합물의 복합체에 관한 것이다.

[0008] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합체의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 의학의 제조에 있어서의, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합체의 용도에 관한 것이다.

[0009] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 화합물 (C) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합체의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 의학의 제조에 있어서의, 화합물 (C) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합체의 용도에 관한 것이다.

[0010] 일부 실시 형태에서, 질환 또는 병태는 본 명세서에 기재된 암일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 화합물 (B)의 예를 제공한다.

도 2는 ZR-75-1-R 이중이식 종양 모델에서의 화합물 (A)과 화합물 1의 복합체의 연구 결과를 나타낸다.

도 3은 MCF-7 이중이식 종양 모델에서의 화합물 (A)과 화합물 1의 복합체의 연구 결과를 나타낸다.

화합물 (A) 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 정의

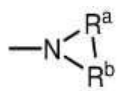
달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물은 달리 언급되지 않는 한 전체적으로 참고로 포함된다. 본원에서의 하나의 용어에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우에, 달리 언급되지 않는 한 본 섹션에 있는 것들이 우선한다.

기가 "임의로 치환된" 것으로 기재되어 있을 때마다, 그 기는 비치환되거나 하나 이상의 지시된 치환기로 치환될 수 있다. 마찬가지로, 기가 "비치환 또는 치환된" 것으로 기재되어 있는 경우, 치환된다면, 치환기(들)는 하나 이상의 지시된 치환기로부터 선택될 수 있다. 치환기가 지시되지 않는 경우, 지시된 "임의로 치환된" 또는 "치환된" 기가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 사이클로알킬(알킬), 헤테로아릴(알킬), 헤테로사이클릴(알킬), 하이드록시, 알콕시, 아실, 시아노, 할로젠, 티오카르보닐, O-카르바미, N-카르바미, O-티오카르바미, N-티오카르바미, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, C-카르복시, O-카르복시, 니트로, 설페닐, 설피닐, 설포닐,

할로알킬, 할로알콕시, 아미노, 일치환 아미노기 및 이치환 아미노기로부터 개별적으로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)로 치환될 수 있음을 의미한다.

본 명세서에 사용되는 "C_a 내지 C_b"(여기서, "a" 및 "b"는 정수임)는 기의 탄소 원자수를 지칭한다. 지시된 기는 "a" 내지 "b"(중점 포함)개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, "C₁ 내지 C₄ 알킬"기는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 알킬기, 즉 CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- 및 (CH₃)₃C-를 지칭한다. "a"와 "b"가 지정되지 않은 경우, 이러한 정의에 기재된 가장 넓은 범위가 가정되어야 한다.

2개의 "R"기가 "함께 취해진" 것으로 기재되어 있는 경우, R기 및 이들이 부착되어 있는 원자는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있다. 예를 들어, 비제한적으로, NR^aR^b기의 R^a와 R^b가 "함께 취해진" 것으로 표시되는 경우, 이들은 서로 공유 결합하여 하기 고리를 형성함을 의미한다:



본 명세서에 사용되는 용어 "알킬"은 완전 포화 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 알킬 부분은 분지쇄 또는 직쇄일 수 있다. 분지쇄 알킬기의 예로는 아이소-프로필, sec-부틸, t-부틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 직쇄 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 알킬기는 1개 내지 30개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에 나타날 때마다, "1 내지 30"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 나타내며; 예를 들어, "1개 내지 30개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등의 30개 이하의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포함한다). 알킬기는 또한 1개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬기는 또한 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "알케닐"은 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 탄소 이중 결합(들)을 포함하는 탄소 원자수가 2 내지 20인 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타낸다. 알케닐기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "알키닐"은 1-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 탄소 삼중 결합(들)을 포함하는 탄소 원자수가 2 내지 20인 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타낸다. 알키닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "사이클로알킬"은 완전 포화된(이중 결합 또는 삼중 결합 없음) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 나타낸다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공유하는 2개의 고리를 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "가교된 사이클로알킬"은 사이클로알킬이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 포함하는 화합물을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "스피로"는 1개의 원자를 공유하고, 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 사이클로알킬기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 사이클로알킬기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 전형적인 모노-사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함하나, 이에 결코 한정되지 않는다. 융합된 사이클로알킬기의 예로는 데카하이드로나프탈레닐, 도데카하이드로-1H-페날레닐 및 테트라데카하이드로안트라세닐이 있고; 가교된 사이클로알킬 기의 예는 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 아다만타닐 및 노르보르나닐이며; 스피로 사이클로알킬 기의 예에는 스피로[3.3]헵탄 및 스피로[4.5]데칸이 포함된다.

본 명세서에 사용되는 "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 고리에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 지칭하지만; 2개 이상의 고리가 존재하는 경우, 이중 결합은 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된 π 전자계를 형성할 수 없다(그렇지 않으면, 그 기는 본 명세서에 정의된 "아릴"일 것이다). 사이클로알케닐기는 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 또는 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자를 포함할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될

수 있다. 사이클로알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이클로알킬닐"은 적어도 하나의 고리 내에 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 지칭한다. 하나 초과와 삼중 결합이 존재하는 경우, 삼중 결합은 모든 고리 전체에 걸쳐 완전히 비편재화된 π 전자계를 형성할 수 없다. 사이클로알킬닐기는 고리(들)에 6개 내지 10개의 원자, 또는 고리(들)에 6개 내지 8개의 원자를 포함할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 사이클로알킬닐기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "아릴"은 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된 π 전자계를 갖는 카르보사이클릭(모두 탄소) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리계(2개의 카르보사이클릭 고리가 하나의 화학 결합을 공유하는 융합 고리계 포함)를 나타낸다. 아릴기에서의 탄소 원자수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 아릴기는 C_6-C_{14} 아릴기, C_6-C_{10} 아릴기 또는 C_6 아릴기일 수 있다. 아릴기의 예로는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로 원자(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로 원자), 즉, 질소, 산소 및 황을 포함하나, 이에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소를 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리계(완전히 비편재화된 π 전자계를 갖는 고리계)를 지칭한다. 헤테로아릴기의 고리(들)의 원자수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴기는 고리(들)에 4 내지 14개의 원자, 고리(들)에 5 내지 10개의 원자 또는 고리(들)에 5개 또는 6개의 원자를 포함할 수 있다. 더욱이, 용어 "헤테로아릴"은 2개의 고리, 예컨대 적어도 하나의 아릴 고리와 적어도 하나의 헤테로아릴 고리, 또는 적어도 2개의 헤테로아릴 고리가 적어도 하나의 화학 결합을 공유하는 융합 고리계를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 예로는 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤조옥사졸, 1,2,3-옥사다리아졸, 1,2,4-옥사다리아졸, 티아졸, 1,2,3-티아다리아졸, 1,2,4-티아다리아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 아이속사졸, 벤조아이속사졸, 아이소티아졸, 트리아아졸, 벤조트리아아졸, 티아다리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 프테리딘, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴놀살린, 신놀린 및 트리아아진을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴"은 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 내지 18원 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트라이사이클릭 고리계를 지칭하는데, 여기서 탄소 원자는 1개 내지 5개의 헤테로 원자와 함께 상기 고리계를 구성한다. 그러나, 헤테로사이클은 완전히 비편재화된 π 전자계가 모든 고리에 걸쳐 발생하지 않는 방식으로 위치된 하나 이상의 불포화 결합을 선택적으로 포함할 수 있다. 헤테로 원자(들)는 산소, 황 및 질소를 포함하나, 이에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소이다. 헤테로사이클은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오키르보닐 작용기를 추가로 포함할 수 있어서, 그 정의에 옥소계 및 티오계, 예컨대 락탐, 락톤, 사이클릭 이미드, 사이클릭 티오이미드 및 사이클릭 카르바메이트가 포함되게 할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공유하는 2개의 고리를 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "가교된 헤테로사이클릴" 또는 "가교된 헤테로알리사이클릴"은 상기 헤테로사이클릴 또는 헤테로알리사이클릴이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 포함하는 화합물을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "스피로"는 1개의 원자를 공유하고, 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 헤테로사이클릴 및 헤테로알리사이클릴기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 게다가, 헤테로알리사이클릭의 모든 질소가 사차화될 수 있다. 헤테로사이클릴기 또는 헤테로알리사이클릭기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 그러한 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴" 기의 예에는 1,3-다이옥신, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 1,2-다이옥솔란, 1,3-다이옥솔란, 1,4-다이옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-다이트이올, 1,3-다이트이올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 다이옥소피페라진, 하이단토인, 다이하이드로우라실, 트라이옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 아이소옥사졸린, 아이소옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아제판, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설폰사이드, 티아모르폴린 설폰, 및 이들의 벤조-융합 유사체(예를 들어, 벤즈이미다졸리디논, 테트라하이드로퀴놀린, 및/또는 3,4-메틸렌다이옥시페닐)가 포함되지만 이로 한정되지 않

는다. 스피로 헤테로사이클릴기의 예로는 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.4]옥탄 및 2-아자스피로[3.4]옥탄을 들 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "아르알킬" 및 "아릴(알킬)"은, 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 아릴기를 지칭한다. 아르알킬의 저급 알킬렌기 및 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬 및 나프틸알킬을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

본 명세서에 사용되는 "헤테로아르알킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 헤테로아릴기를 지칭한다. 헤테로아르알킬의 저급 알킬렌기 및 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 푸릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 아이속사졸릴알킬 및 이미다졸릴알킬, 및 이들의 벤조 융합된 유사체를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

"헤테로알리사이클릴(알킬)" 및 "헤테로사이클릴(알킬)"은, 치환기로서, 저급 알킬렌 기를 통해 연결된 헤테로사이클릭 또는 헤테로알리사이클릴릭 기를 지칭한다. (헤테로알리사이클릴)알킬의 저급 알킬렌기 및 헤테로사이클릭기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 테트라하이드로-2H-피란-4-일(메틸), 피페리딘-4-일(에틸), 피페리딘-4-일(프로필), 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일(메틸) 및 1,3-티아지난-4-일(메틸)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

본 명세서에 사용되는 "저급 알킬렌기"는 직쇄 $-CH_2-$ 테더링(tethering) 기로, 분자 단편들을 그들의 말단 탄소 원자를 통해 연결시키도록 결합을 형성한다. 예로는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 및 부틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 저급 알킬렌기는 저급 알킬렌기의 하나

이상의 수소 및/또는 동일 탄소 상의 2개의 수소를 사이클로알킬기(예를 들어, )로 치환함으로써 치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "하이드록시"는 $-OH$ 기를 지칭한다.

본 명세서에 사용되는 "알콕시"는 화학식 $-OR$ 를 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)이고, 본 명세서에 정의되어 있다. 알콕시의 비제한적인 목록은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시(아이소프로폭시), n-부톡시, 아이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 페녹시 및 벤족시이다. 알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "아실"은 치환기로서, 카르보닐기를 통해 연결된, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 및 헤테로사이클릴(알킬)을 지칭한다. 예로는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일 및 아크릴을 들 수 있다. 아실은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"시아노" 기는 $-CN$ 기를 지칭한다.

본 명세서에 사용되는 용어 "할로겐 원자" 또는 "할로젠"은 원소 주기율표의 제7족의 방사성 안정 원자, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드 중 어느 하나를 의미한다.

"티오키아르보닐" 기는 $-C(=S)R$ 기를 지칭하며, 여기서 R은 O-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 티오키아르보닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"O-카르바밀" 기는 $-OC(=O)N(R_A R_B)$ 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-카르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"N-카르바밀" 기는 $ROC(=O)N(R_A)-$ 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-카르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"O-티오키아르바밀" 기는 $-OC(=S)-N(R_A R_B)$ 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-티오키아르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"N-티오카르바밀" 기는 " $\text{ROC(=S)N(R}_A\text{)-}$ " 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-티오카르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"C-아미도" 기는 " $\text{-C(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)-}$ " 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. C-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"N-아미도" 기는 " $\text{RC(=O)N(R}_A\text{)-}$ " 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"S-설폰아미도" 기는 " $\text{-SO}_2\text{N(R}_A\text{R}_B\text{)-}$ " 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. S-설폰아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"N-설폰아미도" 기는 " $\text{RSO}_2\text{N(R}_A\text{)-}$ " 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-설폰아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"O-카르복시" 기는 " RC(=O)O- " 기를 지칭하며, 여기서 R은 본 명세서에 정의된 바와 같이, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

용어 "에스테르" 및 "C-카르복시"는 " -C(=O)OR " 기를 지칭하며, 여기서 R은 O-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 에스테르 및 C-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"니트로" 기는 " -NO_2 " 기를 지칭한다.

"설페닐" 기는 " -SR " 기를 지칭하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 설페닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"설퍼닐" 기는 " -S(=O)-R " 기를 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설퍼닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"설포닐" 기는 " SO_2R " 기를 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설포닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알킬기(예를 들어, 모노-할로알킬, 다이-할로알킬 및 트라이-할로알킬)를 지칭한다. 그러한 기에는 클로로메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로메틸 및 2-플루오로아이소부틸이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 할로알킬은 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "할로알콕시"는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알콕시기(예를 들어, 모노-할로알콕시, 다이-할로알콕시 및 트라이-할로알콕시)를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 1-클로로-2-플루오로메톡시 및 2-플루오로아이소부톡시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 할로알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "아미노"는 -NH_2 기를 지칭한다.

"일치환 아미노" 기는 " -NHR " 기를 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같이, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 일치환된 아미노는 치환 또는 비치환될 수 있다. 일치환 아미노기의 예로는 -NH(메틸) , -NH(페닐) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

"이치환 아미노" 기는 " $\text{-NR}_A\text{R}_B$ " 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B 는 본원에 정의된 바와 같이, 독립적으로 알킬,

알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 이치환된 아미노는 치환 또는 비치환될 수 있다. 이치환 아미노기의 예로는 -N(메틸)₂, -N(페닐)(메틸), -N(에틸)(메틸) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

치환기의 수가 명시되어 있지 않은 경우(예를 들어, 할로알킬), 하나 이상의 치환기가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로겐을 포함할 수 있다. 다른 예로서, "C₁-C₃ 알콕시페닐"은 1개, 2개 또는 3개의 원자를 포함하는 하나 이상의 동일하거나 상이한 알콕시기를 포함할 수 있다.

본 명세서에 사용되는 라디칼은 라디칼을 포함하는 화학종이 다른 화학종에 공유 결합될 수 있도록 단일의 홀전자를 갖는 화학종을 나타낸다. 따라서, 이와 관련하여, 라디칼은 반드시 유리 라디칼은 아니다. 오히려, 라디칼은 더 큰 분자의 특정 부분을 나타낸다. 용어 "라디칼"은 용어 "기"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

본원에서 사용되는 화학기 또는 화학 단위가 별표(*)를 포함하는 경우, 그 별표는 다른 구조에 대한 상기 기 또는 단위의 부착점을 나타낸다.

본원에서 사용되는 "연결기"는 2개 이상의 다른 기와 연결하기 위해 다수의 개방 원자를 갖는 것으로 나타내는 화학기이다. 예를 들어, 일반식 -(CH₂)_n-(여기서, n은 1 내지 10의 범위임)의 저급 알킬렌기는 분자 단편들을 그들의 말단 탄소 원자를 통해 연결시키는 것으로서 본원의 다른 곳에 기재된 연결기의 예이다. 연결기의 다른 예로는 -(CH₂)_nO-, -(CH₂)_nNH-, -(CH₂)_n(C₁-C₆알킬)- 및 -(CH₂)_nS-(여기서, 각각의 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10임)를 들 수 있다. 당업자는 -(CH₂)_nO-와 같은 일부 연결기에 대해 n이 0일 수 있으며, 이 경우 연결기가 간단히 -O-임을 인식할 것이다. 당업자는 또한 본원에서 비대칭 연결기에 대한 언급이 (달리 언급되지 않는 한) 그 기의 모든 배향에 대한 언급으로서 이해됨을 인식할 것이다. 예를 들어, 본원에서 -(CH₂)_nO-에 대한 언급은 -(CH₂)_nO- 및 -O-(CH₂)_n- 둘 다에 대한 언급으로서 이해될 것이다.

용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 그것이 투여되는 유기체에 그다지 자극을 일으키지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실하지 않는 화합물의 염을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 염은 화합물의 산 부가염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기산, 예컨대 할로겐화수소산(예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산(예컨대, 2,3-다이하이드록시프로필 다이하이드로젠 포스페이트)과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 유기산, 예컨대 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 설폰산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 트라이플루오로아세트산, 벤조산, 살리실산, 2-옥소글루타르산 또는 나프탈렌설폰산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 염기와 반응시켜 염, 예컨대 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 칼륨 또는 리튬 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염, 탄산 염, 중탄산 염, 다이사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C₁-C₇ 알킬아민, 사이클로헥실아민, 트라이에탄올아민, 에틸렌다이아민과 같은 유기 염기의 염, 및 아르기닌 및 라이신과 같은 아미노산과의 염을 형성함으로써 얻어질 수 있다. 화학식 (A) 및/또는 (B)의 화합물에 있어서, 당업자는 염이 질소계 기(nitrogen-based group; 예를 들어, NH₂)의 양성자 첨가에 의해 형성되는 경우, 질소계 기는 양전하와 결합될 수 있고(예를 들어, NH₂는 NH₃⁺가 될 수 있음), 양전하는 음전하를 띤 반대 이온(예컨대, Cl⁻)에 의해 균형을 유지할 수 있음을 이해한다.

하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명확히 표시되지 않으면, 각각의 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열, 또는 이들의 혼합체가 될 수 있음이 이해된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수하거나, 거울상 이성질체적으로 풍부하거나, 라세미 혼합물이거나, 부분입체 이성질체적으로 순수하거나, 부분입체 이성질체적으로 풍부하거나, 또는 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 또한, E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성질체를 생성하는 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z, 이의 혼합물일 수 있는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 기재된 임의의 화합물에서, 모든 호변 이성질체도 포함시키고자 하는 것으로 이해된다.

본원에 개시된 화합물이 채워지지 않은 원자를 갖는 경우, 원자가는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들면, 수소-1(프로튬) 및 수소-2(듀테튬)로 채워지는 것으로 이해되어야 한다.

본원에 설명된 화합물은 동위원소로 표지될 수 있음이 이해된다. 듀테륨과 같은 동위원소로의 치환은 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 용량 감소와 같은, 보다 큰 대사 안정성으로 인한 소정의 치료상 이점을 제공할 수 있다. 화합물 구조에 나타난 각 화학 원소는 상기 원소의 어떤 동위원소도 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물 구조에서, 수소 원자가 화합물에 존재하는 것으로 명시적으로 개시되거나 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 모든 위치에서, 수소 원자는 수소-1(프로튬) 및 수소-2(듀테륨)를 포함하나, 이에 한정되지 않는 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 본원에서의 화합물에 대한 언급은 그 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포함한다.

본 명세서에 기재된 방법 및 복합체는 결정성 형태(이는 다형체로도 알려져 있으며, 이는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹 배열을 포함함), 비정질 상(phase), 염, 용매화물, 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매와의 용매화 형태로 존재한다. 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 비용매화 형태로 존재한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등에 의한 결정화의 공정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되거나, 알코올레이트는 용매가 알코올인 경우에 형성된다. 게다가, 본 명세서에 제공된 화합물은 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본 명세서에 제공된 화합물 및 방법을 위해 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주된다.

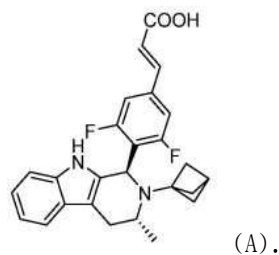
일정 범위의 값이 제공되는 경우, 그 범위의 상한치 및 하한치, 그리고 그 상한치와 하한치 사이의 각각의 중간 값이 실시형태 내에 포함되는 것으로 이해된다.

본 출원에 사용되는 용어 및 어구, 및 이들의 변형은, 특히 첨부된 청구범위에서, 달리 명백히 언급되지 않는 한, 제한적인 것과 대조적으로 개방형(open ended)인 것으로 해석되어야 한다. 상술한 것의 예로서, 용어 '포함하는(including)'은 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되지 않는', '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌' 등을 의미하는 것으로 해석되어야 하고; 본 명세서에 사용되는 용어 '포함하는(comprising)'은 '포함하는(including)', '함유하는(containing)', 또는 '~을(를) 특징으로 하는'과 동의어이며, 포괄적이거나 개방적이며, 추가적인, 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않으며; 용어 '갖는(having)'은 '적어도 갖는'으로 해석되어야 하고; 용어 '포함하다(include)'는 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다'로 해석되어야 하고; 용어 '예'는 논의되고 있는 항목의 총괄적이거나 제한적인 목록이 아닌, 예시적인 경우를 제공하기 위해 사용되고, '바람직하게는(preferably)', '바람직한(preferred)', '원하는(desired)' 또는 '바람직한(desirable)'과 같은 용어 및 유사한 의미의 단어의 사용은 특정한 특징이 구조 또는 기능에 결정적이거나, 필수적이거나, 심지어는 중요하다는 것을 암시하는 것으로 이해되어서는 안되며, 대신에 특정 실시 형태에서 이용되거나 이용되지 않을 수 있는 대안적이거나 부가적인 특징을 강조하고자 하는 것뿐이다. 게다가, 용어 "포함하는(comprising)"은 어구 "적어도 갖는(having at least)" 또는 "적어도 포함하는(including at least)"과 동의어로 해석되어야 한다. 공정과 관련하여 사용될 때, 용어 "포함하는(comprising)"은 공정이 적어도 언급된 단계들을 포함하지만, 추가의 단계들을 포함할 수 있음을 의미한다. 화합물, 조성물 또는 장치와 관련하여 사용될 때, 용어 "포함하는(comprising)"은 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 언급된 특징들 또는 구성요소들을 포함하지만, 또한 추가의 특징들 또는 구성요소들을 포함할 수 있음을 의미한다.

본원에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당업자는 문맥 및/또는 적용에 적절하게 복수를 단수로 번역하고/하거나 단수를 복수로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수 치환은 명확성을 위해 본원에서 명시적으로 제시될 수 있다. 단수 표현(부정 관사 "a" 또는 "an"에 대응)은 복수를 배제하지 않는다. 소정의 수단이 서로 상이한 종속항에서 언급되어 있다는 사실만으로는 이들 수단의 조합이 유리하게 사용될 수 없음을 나타내지 않는다. 청구범위 내의 임의의 참조 부호는 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

화합물 (A)

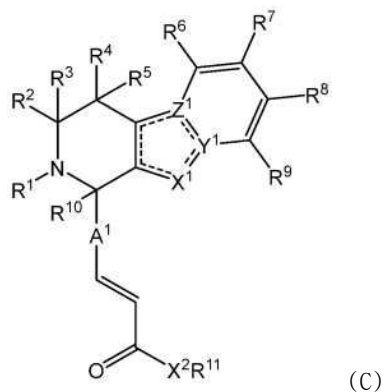
본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 하기 구조를 갖는 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함할 수 있는 화합물의 복합체의 용도에 관한 것이다:



화합물 (A)은 염일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 화합물 (A)은 하이드로젠 설페이트 염일 수 있다. 당업자는 화합물 (A)의 하이드로설페이트 염이 하나의 하이드로젠 설페이트 분자에 대해 하나의 화합물 (A) 분자를 갖는 것으로 이해한다. 다른 실시 형태에서, 화합물 (A)은 설페이트 염일 수 있다. 당업자는 화합물 (A)의 설페이트 염이 하나의 설페이트 분자에 대해 화합물 (A)의 2개의 분자를 갖는 것으로 이해한다. 추가로, 당업자는 화합물 (A)의 하이드로젠 설페이트 및 설페이트 염이 화합물 (A)의 질소가 양성자화될 수 있는 경우 존재함을 이해한다.

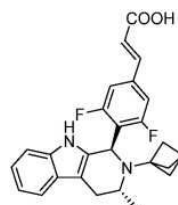
일부 실시 형태에서, 화합물 (A)은 화합물 (A)의 하이드로설페이트 염 및 화합물 (A)의 설페이트 염을 포함할 수 있는 화합물 (A)의 약제학적으로 허용가능한 염 형태일 수 있다. 일례로서, 화합물 (A)의 약제학적으로 허용가능한 염 형태는 본질적으로 화합물 (A)의 하이드로설페이트 염 및 화합물 (A)의 설페이트 염으로 구성된 화합물 (A)의 약제학적으로 허용가능한 염 형태일 수 있다. 화합물 (A)의 예시적인 염 형태는 형태 A 및 형태 C를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 형태 A일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 형태 C일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 형태 A 및 형태 C를 포함할 수 있다. 화합물 (A)의 형태 A 및 형태 C에 관한 추가 세부 사항은 2020년 11월 2일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US2020/058526호에 공개되어 있으며, 이는 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.

본 명세서에 개시된 다른 실시 형태는 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 하기 구조를 갖는 화합물 (C) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함할 수 있는 화합물의 복합제의 용도에 관한 것이다:



상기 식에서, X^1 , Y^1 및 Z^1 은 각각 독립적으로 C 또는 N이되; 첫 번째로 X^1 , Y^1 및 Z^1 중 적어도 하나는 N이고; 두 번째로 X^1 , Y^1 및 Z^1 은 각각 비전하성을 띠며; 세 번째로 점선 중 2개는 이중 결합을 나타내고; 네 번째로 X^1 , Y^1 및 Z^1 의 원자가는 각각 독립적으로 H 및 R^{12} 로부터 선택되는 치환기구의 부착에 의해 충족될 수 있으며; X^2 는 0일 수 있고; A^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있고; R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 사이클로알킬(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 사이클로알케닐(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로부터 선택될 수 있으며; R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택될 수 있거나; R^2 및 R^3 는 R^2 및 R^3 가 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로

치환된 사이클로알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고; R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택될 수 있거나; R^4 및 R^5 는 R^4 및 R^5 가 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성할 수 있으며; R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 일치환 아민 및 임의로 치환된 이치환 아민으로부터 선택될 수 있고; R^{10} 은 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 사이클로알킬일 수 있으며; R^{11} 은 수소일 수 있고; R^{12} 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-3} 할로알



킬 또는 임의로 치환된 C_{1-3} 알콕시일 수 있다. 단, 화합물 (C)은 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 될 수 없다.

일부 실시 형태에서, 화합물 (C) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 경우, X^1 이 NH이고, Y^1 및 Z^1 이 각각 C이며; A^1 이 페닐, 2-플루오로페닐 또는 2,6-다이플루오로페닐이고; R^2 및 R^3 가 각각 메틸이거나, R^2 및 R^3 중 하나가 수소이고, R^2 및 R^3 중 다른 하나가 메틸이며; R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 이 각각 수소이면; R^1 은 2-하이드록시에틸, 2-메틸프로필, 2-플루오로-2-메틸프로필, 3-플루오로-2-메틸프로필, 3-하이드록시-2-메틸프로필 또는 2-플루오로-3-하이드록시-2-메틸프로필이 될 수 없다. 다른 실시 형태에서, 화합물 (C) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 경우, R^{10} 이 수소이고, R^{11} 이 수소이며, X^1 이 NH이고, Y^1 및 Z^1 이 각각 C이고, A^1 이 임의로 치환된 페닐이며, R^2 및 R^3 중 하나가 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, R^2 및 R^3 중 다른 하나가 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이면, R^1 은 할로젠 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 치환된 C_{1-6} 알킬이 될 수 없다.

일부 실시 형태에서, A^1 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 예를 들어, A^1 은 임의로 치환된 페닐일 수 있다. 따라서, A^1 은 치환된 페닐 또는 비치환된 페닐일 수 있다. 다른 실시 형태에서, A^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 예컨대 임의로 치환된 바이사이클로펜틸일 수 있다.

일부 실시 형태에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 (C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로부터 선택될 수 있다.

일부 실시 형태에서, R^1 은 치환된 사이클로알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 할로젠, 하이드록시, 할로알킬, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 치환된 알콕시, 치환된 일치환 아민 및 치환된 이치환 아민으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있는 치환된 사이클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 비치환된 사이클로부틸, 비치환된 다이플루오로사이클로부틸, 비치환된 사이클로펜틸 및 비치환된 바이사이클로펜틸로부터 선택되는 임의로 치환된 사이클로알킬일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^1 은 비치환된 사이클로프로필메틸, 비치환된 바이사이클로펜틸메틸, 비치환된 플루오로사이클로프로필메틸, 비치환된 플루오로사이클로부틸메틸, 비치환된 메톡시사이클로프로필메틸 및 비치환된 트라이플루오로메틸사이클로프로필메틸로부터 선택되는 임의로 치환된 사이클로알킬(C_{1-6} 알킬)일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, R^1 은 비치환된 테트라하이드로피라닐, 비치환된 테트라하이드로푸라닐 및 비치환된 옥세타닐로부터 선택되는 임의로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, R^1 은 비치환된 옥세타닐메틸 및 비치환된 플루오로옥세타닐메틸로부터 선택될 수 있는 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)이다.

일부 실시 형태에서, R^1 은 치환된 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 할로젠, 하이드록시, 할로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 치환된 알콕시, 치환된 일치환 아민 및 치환된 이치환 아민으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 치환된 알킬일 수 있다. 예를 들어, R^1 은 할로알킬인 치환된 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 C_4 알킬, 플루오로(C_4 알킬) 및 트라이플루오로(C_2 알킬)로부터 선택되는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다.

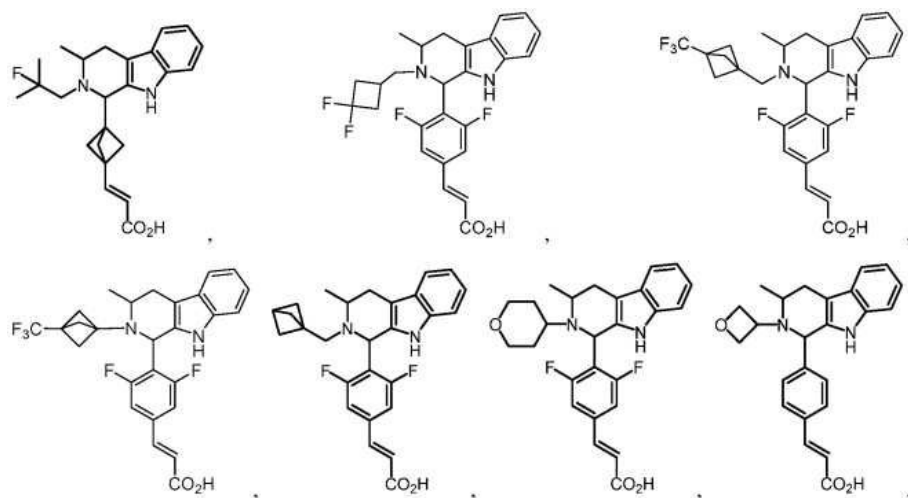
일부 실시 형태에서, R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택될 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^2 및 R^3 는 R^2 및 R^3 가 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 수소, 메틸, 플루오로메틸 및 다이플루오로메틸로부터 선택될 수 있다.

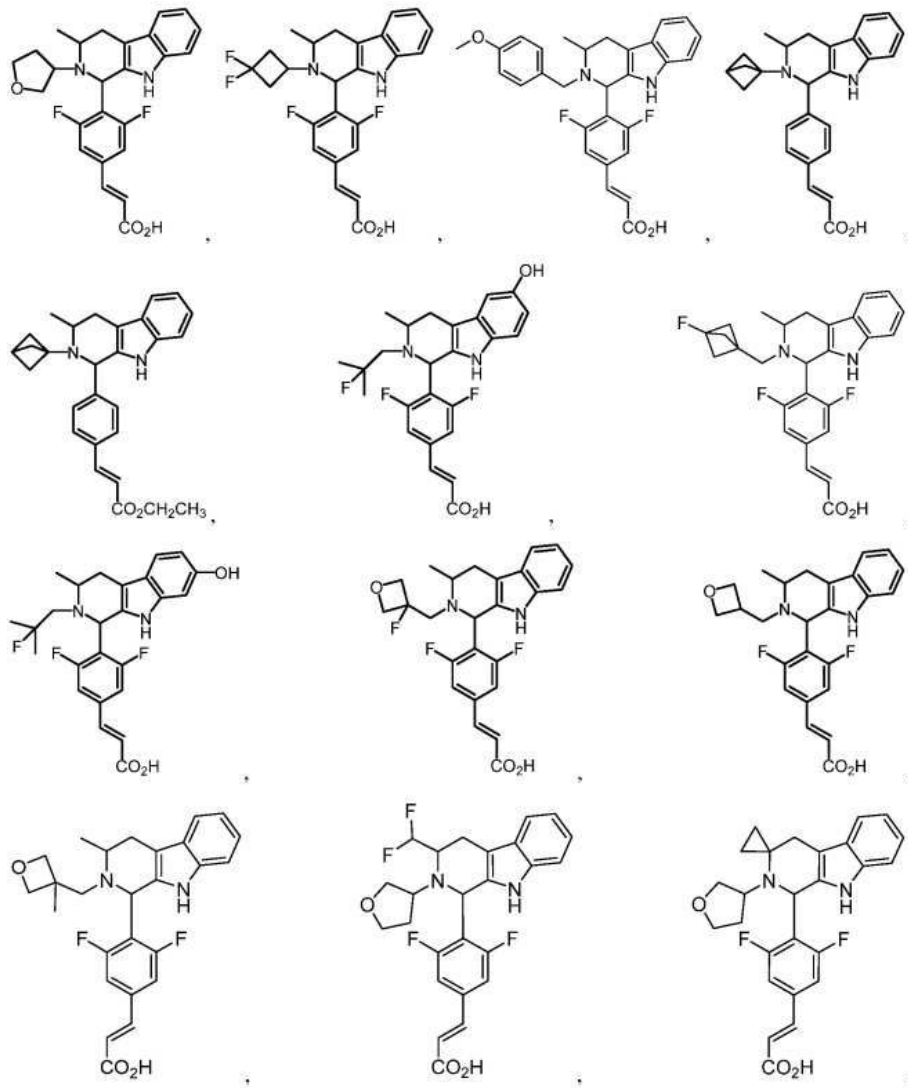
일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택될 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^4 및 R^5 는 R^4 및 R^5 가 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다.

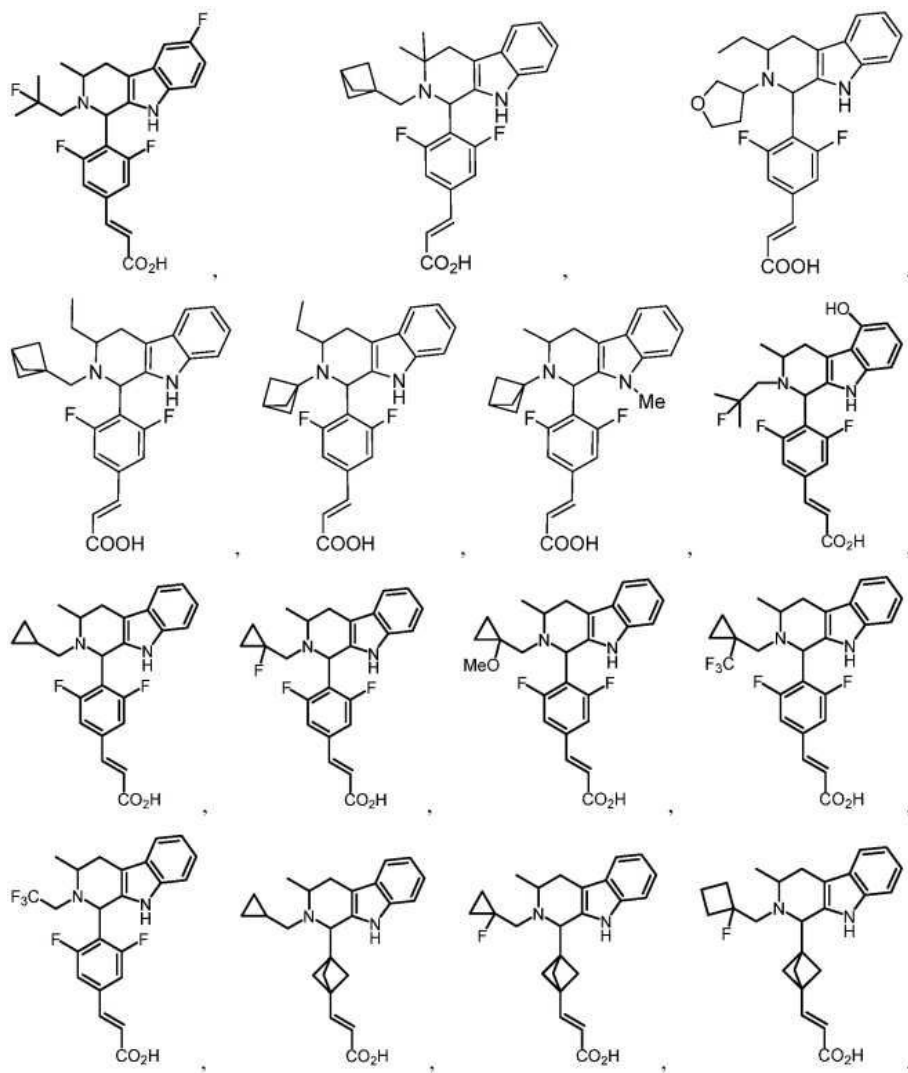
일부 실시 형태에서, R^7 은 할로젠, 하이드록시 및 비치환된 알콕시로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, R^7 은 플루오로 및 메톡시로부터 선택될 수 있다.

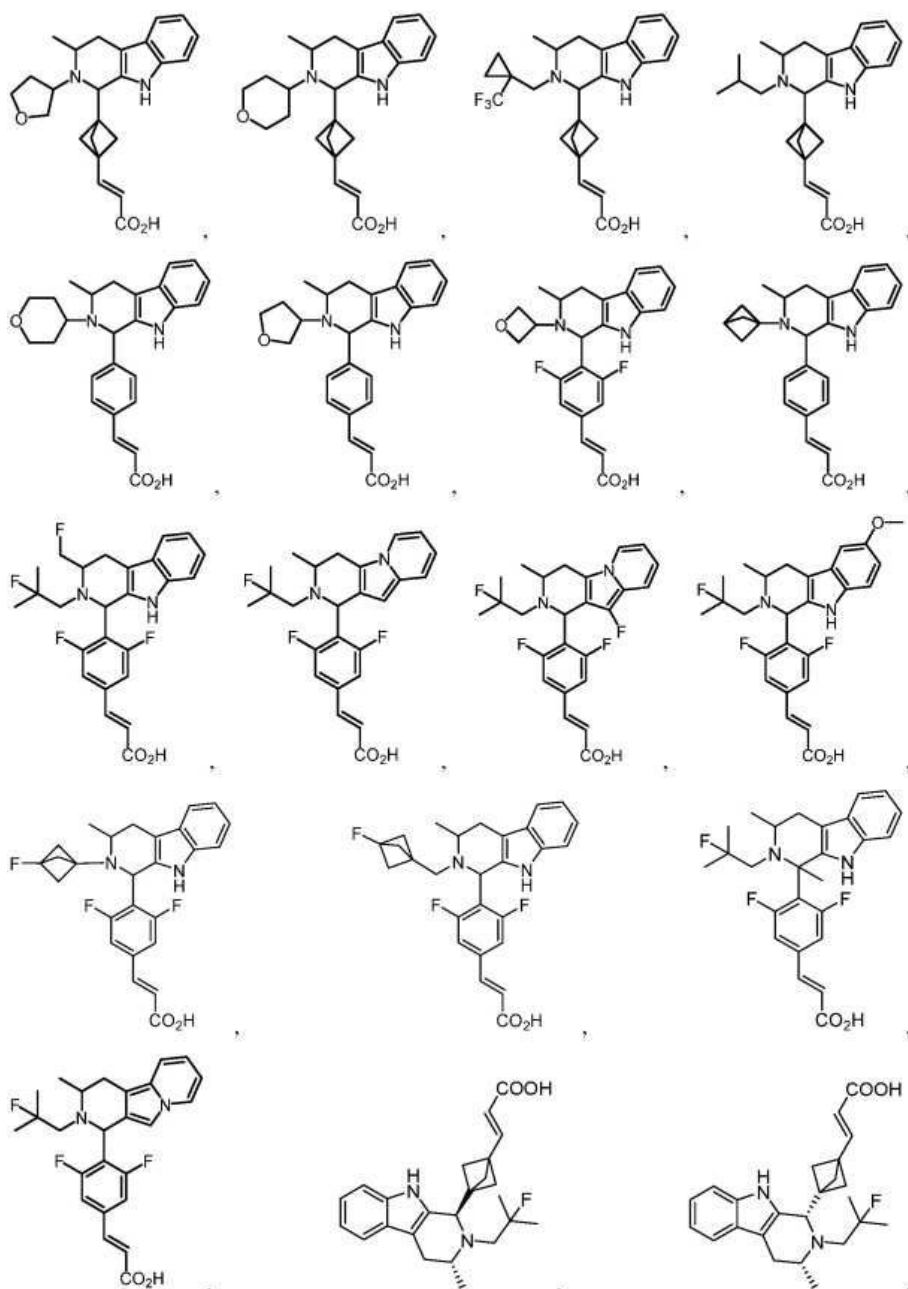
일부 실시 형태에서, R^{12} 는 수소일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^{12} 는 수소가 될 수 없다.

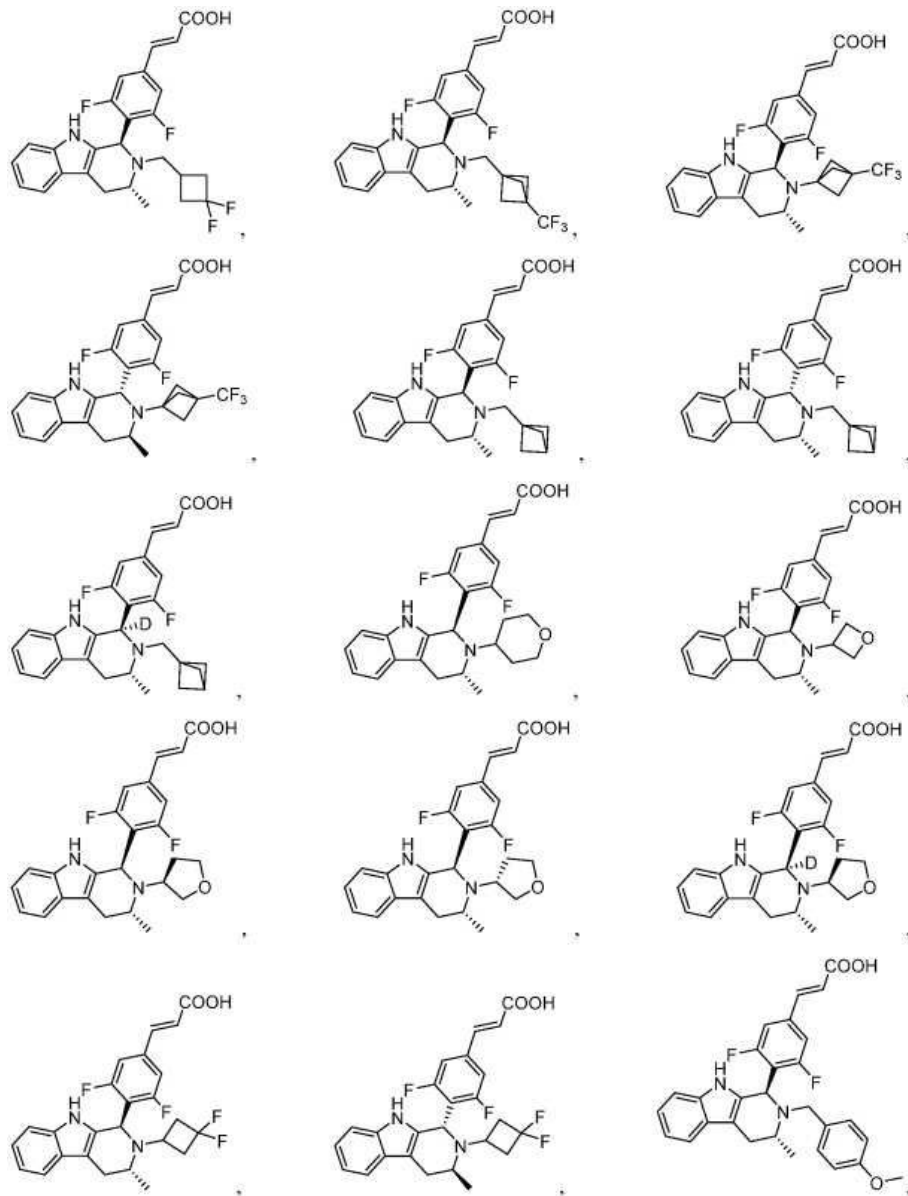
화합물 (C)의 예에는

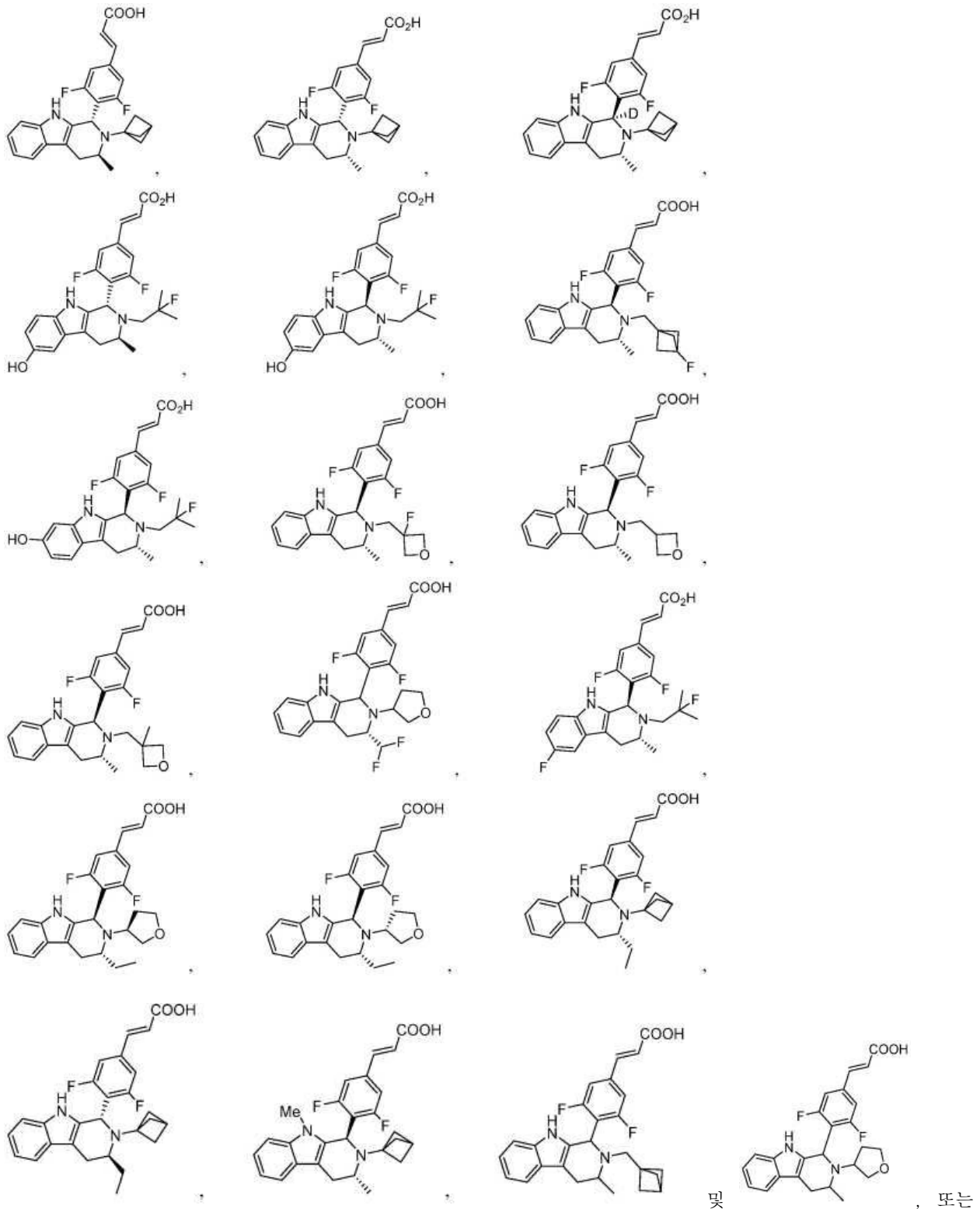












상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염이 포함된다.

화합물 (A) 및 화합물 (C)은 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께, 본 명세서 및 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함되는 WO 2017/172957에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 국제 공개 WO 2017/172957호에 기재된 바와 같이, 화합물 (A)은 에스트로겐 수용체 알파(ER α) 억제제이다.

화합물 (B) 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 정의

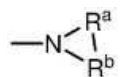
달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물은 달리 언급되지 않는 한 전체적으로 참고로 포함된다. 본원에서의 하나의 용어에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우에, 달리

언급되지 않는 한 본 섹션에 있는 것들이 우선한다.

기가 "임의로 치환된" 것으로 기재되어 있을 때마다, 그 기는 비치환되거나 하나 이상의 지시된 치환기로 치환될 수 있다. 마찬가지로, 기가 "비치환 또는 치환된" 것으로 기재되어 있는 경우, 치환된다면, 치환기(들)는 하나 이상의 지시된 치환기로부터 선택될 수 있다. 치환기가 지시되지 않는 경우, 지시된 "임의로 치환된" 또는 "치환된" 기가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 사이클로알킬(알킬), 헤테로아릴(알킬), 헤테로사이클릴(알킬), 하이드록시, 알콕시, 아실, 시아노, 할로젠, 티오펜아미도, O-카르바미, N-카르바미, O-티오펜아미도, N-티오펜아미도, C-아미도, N-아미도, S-설펜아미도, N-설펜아미도, C-카르복시, O-카르복시, 니트로, 설펜, 설펜, 설펜, 할로알킬, 하이드록시알킬, 할로알콕시, 아미노, 일치환 아민기, 이치환 아민기 및 아민(C₁-C₆ 알킬)로부터 개별적으로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)로 치환될 수 있음을 의미한다.

본 명세서에 사용되는 "C_a 내지 C_b"(여기서, "a" 및 "b"는 정수임)는 기의 탄소 원자수를 지칭한다. 지시된 기는 "a" 내지 "b"(중점 포함)개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, "C₁ 내지 C₄ 알킬"기는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 알킬기, 즉 CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- 및 (CH₃)₃C-를 지칭한다. "a"와 "b"가 지정되지 않은 경우, 이러한 정의에 기재된 가장 넓은 범위가 가정되어야 한다.

2개의 "R" 기가 "함께 결합된" 것으로 기재되어 있는 경우, R 기 및 이들이 부착되어 있는 원자는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있다. 예를 들어, 제한없이, NR^aR^b 기의 R^a 및 R^b가 "함께 결합된" 것으로 나타내는 경우, 이들은 서로 공유 결합하여 하기 고리를 형성함을 의미한다:



본 명세서에 사용되는 용어 "알킬"은 완전 포화 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 알킬 부분은 분지쇄 또는 직쇄일 수 있다. 분지쇄 알킬기의 예로는 아이소-프로필, sec-부틸, t-부틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 직쇄 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 알킬기는 1개 내지 30개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에 나타날 때마다, "1 내지 30"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 나타내며; 예를 들어, "1개 내지 30개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등의 30개 이하의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포함한다). 알킬기는 또한 1개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬기는 또한 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 알킬기는 비치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "알케닐"은 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 탄소 이중 결합(들)을 포함하는 탄소 원자수가 2 내지 20인 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타낸다. 알케닐기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "알키닐"은 1-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 탄소 삼중 결합(들)을 포함하는 탄소 원자수가 2 내지 20인 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타낸다. 알키닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "사이클로알킬"은 완전 포화된(이중 결합 또는 삼중 결합 없음) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 나타낸다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공유하는 2개의 고리를 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "가교된 사이클로알킬"은 사이클로알킬이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 포함하는 화합물을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "스피로"는 1개의 원자를 공유하고, 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 사이클로알킬기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 사이클로알킬기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 모노-사이클로알킬기의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사

이클로헥실, 사이클로헥틸 및 사이클로옥틸을 포함하나, 이에 결코 한정되지 않는다. 융합된 사이클로알킬기의 예로는 데카하이드로나프탈레닐, 도데카하이드로-1H-페날레닐 및 테트라데카하이드로안트라세닐이 있고; 가교된 사이클로알킬기의 예로는 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 아다만타닐 및 노르보르나닐이 있으며; 스피로 사이클로알킬기의 예로는 스피로[3.3]헵탄 및 스피로[4.5]데칸이 포함된다.

본 명세서에 사용되는 "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 고리에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 지칭하지만; 2개 이상의 고리가 존재하는 경우, 이중 결합은 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된 π 전자계를 형성할 수 없다(그렇지 않으면, 그 기는 본 명세서에 정의된 "아릴"일 것이다). 사이클로알케닐기는 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 사이클로알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "카르보사이클릴"은 비방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 나타낸다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 본 명세서에 기재된 바와 같이, 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 카르보사이클릴기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 카르보사이클릴기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 카르보사이클릴기의 예로는 본 명세서에 정의된 사이클로알킬기 및 사이클로알케닐기, 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 2,3-다이하이드로-1H-인덴, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린 및 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘의 비방향족 부분을 포함하나, 이에 결코 한정되지 않는다.

본 명세서에 사용되는 "아릴"은 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된 π 전자계를 갖는 카르보사이클릭(모두 탄소) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리계(2개의 카르보사이클릭 고리가 하나의 화학 결합을 공유하는 융합 고리 계 포함)를 나타낸다. 아릴기에서의 탄소 원자수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 아릴기는 C_6 - C_{14} 아릴기, C_6 - C_{10} 아릴기 또는 C_6 아릴기일 수 있다. 아릴기의 예로는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로 원자(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로 원자), 즉, 질소, 산소 및 황을 포함하나, 이에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소를 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리계(완전히 비편재화된 π 전자계를 갖는 고리계)를 지칭한다. 헤테로아릴기의 고리(들)의 원자수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴기는 고리(들)에 4개 내지 14개의 원자, 고리(들)에 5개 내지 10개의 원자, 또는 고리(들)에 5개 내지 6개의 원자, 예컨대 9개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 8개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 7개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 8개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 7개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 6개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 5개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로 원자; 5개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 또는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 게다가, 용어 "헤테로아릴"은 1개 이상의 아릴 고리 및 1개 이상의 헤테로아릴 고리 또는 2개 이상의 헤테로아릴 고리와 같은 2개의 고리가 하나 이상의 화학 결합을 공유하는 융합 고리계를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 예로는 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사다리아졸, 1,2,4-옥사다리아졸, 티아졸, 1,2,3-티아다리아졸, 1,2,4-티아다리아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 아이속사졸, 벤조아이속사졸, 아이소티아졸, 트리아아졸, 벤조트리아아졸, 티아다리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 프테리딘, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린 및 트리아아진을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴"은 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 내지 18원 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트라이사이클릭 고리계를 지칭하는데, 여기서 탄소 원자는 1개 내지 5개의 헤테로 원자와 함께 상기 고리계를 구성한다. 그러나, 헤테로사이클은 완전히 비편재화된 π 전자계가 모든 고리에 걸쳐 발생하지 않는 방식으로 위치된 하나 이상의 불포화 결합을 선택적으로 포함할 수 있다. 헤테로 원자(들)는 산소, 황 및 질소를 포함하나, 이에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소이다. 헤테로사이클은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오키르보닐 작용기를 추가로 포함할 수 있어서, 그 정의에 옥소계 및 티오계, 예컨대 락탐, 락톤, 사이클릭 이미드, 사이클릭 티오이미드 및 사이클릭 카르바메이트가 포함되게 할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 본 명세서

에 사용되는 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공유하는 2개의 고리를 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "가교된 헤테로사이클릴" 또는 "가교된 헤테로알리사이클릴"은 상기 헤테로사이클릴 또는 헤테로알리사이클릴이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 포함하는 화합물을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "스피로"는 1개의 원자를 공유하고, 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 헤테로사이클릴 및 헤테로알리사이클릴기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자, 예를 들어, 5개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 1개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 또는 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 게다가, 헤테로알리사이클릭의 모든 질소가 사차화될 수 있다. 헤테로사이클릴기 또는 헤테로알리사이클릭기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 그러한 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴" 기의 예에는 1,3-다이옥신, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 1,2-다이옥솔란, 1,3-다이옥솔란, 1,4-다이옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-다йти올, 1,3-다йти올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 다이옥소피페라진, 하이단토인, 다이하이드로우라실, 트라이옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 아이소옥사졸린, 아이소옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아제판, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설폭사이드, 티아모르폴린 설폰, 및 이들의 벤조-융합 유사체(예를 들어, 벤즈이미다졸리디논, 테트라하이드로퀴놀린, 및/또는 3,4-메틸렌다이옥시페닐)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 스피로 헤테로사이클릴기의 예로는 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.4]옥탄 및 2-아자스피로[3.4]옥탄을 들 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "아르알킬" 및 "아릴(알킬)"은, 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 아릴기를 지칭한다. 아르알킬의 저급 알킬렌기 및 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬 및 나프틸알킬을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

본 명세서에 사용되는 "헤테로아르알킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 헤테로아릴기를 지칭한다. 헤테로아르알킬의 저급 알킬렌기 및 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 푸릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 아이소옥사졸릴알킬 및 이미다졸릴알킬, 및 이들의 벤조 융합된 유사체를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

"헤테로알리사이클릴(알킬)" 및 "헤테로사이클릴(알킬)"은 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 헤테로사이클릭기 또는 헤테로알리사이클릭기를 지칭한다. (헤테로알리사이클릴)알킬의 저급 알킬렌기 및 헤테로알리사이클릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 테트라하이드로-2H-피란-4-일(메틸), 피페리딘-4-일(에틸), 피페리딘-4-일(프로필), 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일(메틸) 및 1,3-티아지난-4-일(메틸)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

본 명세서에 사용되는 "저급 알킬렌기"는 직쇄 $-CH_2-$ 테더링(tethering) 기로, 분자 단편들을 그들의 말단 탄소 원자를 통해 연결시키도록 결합을 형성한다. 예로는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 및 부틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 저급 알킬렌기는 저급 알킬렌기의 하나

이상의 수소 및/또는 동일 탄소 상의 2개의 수소를 사이클로알킬기(예를 들어, )로 치환함으로써 치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "하이드록시"는 $-OH$ 기를 지칭한다.

본 명세서에 사용되는 "알콕시"는 화학식 $-OR$ 을 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)이고, 본 명세서에 정의되어 있다. 알콕시의 비제한적인 목록은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시(아이소-프로폭시), n-부톡시, 아이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 페녹시 및 벤족시이다. 알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "아실"은 치환기로서, 카르보닐기를 통해 연결된, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 및 헤테로사이클릴(알킬)을 지칭한다. 예로는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일 및 아크릴을 들 수 있다. 아실은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"시아노" 기는 "-CN" 기를 지칭한다.

본 명세서에 사용되는 용어 "할로젠 원자" 또는 "할로젠"은 원소 주기율표의 제7족의 방사성 안정 원자, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드 중 어느 하나를 의미한다.

"티오펜" 기는 "-C(=S)R" 기를 지칭하며, 여기서 R은 0-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 티오펜은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"0-카르바미" 기는 "-OC(=O)N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 0-카르바미는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"N-카르바미" 기는 "ROC(=O)N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-카르바미는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"0-티오펜" 기는 "-OC(=S)-N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 0-티오펜은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"N-티오펜" 기는 "ROC(=S)N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-티오펜은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"C-아미도" 기는 "-C(=O)N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. C-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"N-아미도" 기는 "RC(=O)N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"S-설폰아미도" 기는 "-SO₂N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. S-설폰아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"N-설폰아미도" 기는 "RSO₂N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-설폰아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"0-카르복시" 기는 "RC(=O)O-" 기를 지칭하며, 여기서 R은 본 명세서에 정의된 바와 같이, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 0-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

용어 "에스테르" 및 "C-카르복시"는 "-C(=O)OR" 기를 지칭하며, 여기서 R은 0-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 에스테르 및 C-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

"니트로" 기는 "-NO₂" 기를 지칭한다.

"설페닐" 기는 "-SR" 기를 지칭하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 설페닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"설페닐" 기는 " $-S(=O)-R$ " 기를 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설페닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

"설폰닐" 기는 " SO_2R " 기를 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설폰닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알킬기(예를 들어, 모노-할로알킬, 다이-할로알킬, 트라이-할로알킬 및 폴리할로알킬)를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로메틸, 2-플루오로아이소부틸 및 펜타플루오로에틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 할로알킬은 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "할로알콕시"는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알콕시기(예를 들어, 모노-할로알콕시, 다이-할로알콕시 및 트라이-할로알콕시)를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 1-클로로-2-플루오로메톡시 및 2-플루오로아이소부톡시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 할로알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다.

"일치환 아민" 기는 " $-NHR_A$ " 기를 지칭하며, 여기서 R_A 는 본 명세서에 정의된 바와 같이, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. R_A 는 치환되거나 비치환될 수 있다. 일치환 아미노기의 예로는 $-NH$ (메틸), $-NH$ (페닐) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

"이치환 아민" 기는 " $-NR_A R_B$ " 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B 는 본 명세서에 정의된 바와 같이, 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. R_A 및 R_B 는 독립적으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 이치환 아미노기의 예로는 $-N$ (메틸)₂, $-N$ (페닐)(메틸), $-N$ (에틸)(메틸) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

본 명세서에 사용되는 "아민(알킬)" 기는 $-(\text{알킬렌})-NR'R''$ 라디칼을 지칭하며, 여기서 R' 및 R'' 은 본 명세서에 정의된 바와 같이, 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 아민(알킬)은 치환되거나 비치환될 수 있다. 아민(알킬) 기의 예로는 $-CH_2NH$ (메틸), $-CH_2NH$ (페닐), $-CH_2CH_2NH$ (메틸), $-CH_2CH_2NH$ (페닐), $-CH_2N$ (메틸)₂, $-CH_2N$ (페닐)(메틸), $-NCH_2$ (에틸)(메틸), $-CH_2CH_2N$ (메틸)₂, $-CH_2CH_2N$ (페닐)(메틸), $-NCH_2CH_2$ (에틸)(메틸) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

치환기의 수가 명시되어 있지 않은 경우(예를 들어, 할로알킬), 하나 이상의 치환기가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로젠을 포함할 수 있다. 다른 예로서, " C_1-C_3 알콕시페닐"은 1개, 2개 또는 3개의 원자를 포함하는 하나 이상의 동일하거나 상이한 알콕시기를 포함할 수 있다.

본 명세서에 사용되는 라디칼은 라디칼을 포함하는 화학종이 다른 화학종에 공유 결합될 수 있도록 단일의 홀전자를 갖는 화학종을 나타낸다. 따라서, 이와 관련하여, 라디칼은 반드시 유리 라디칼은 아니다. 오히려, 라디칼은 더 큰 분자의 특정 부분을 나타낸다. 용어 "라디칼"은 용어 "기"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 그것이 투여되는 유기체에 그다지 자극을 일으키지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실하지 않는 화합물의 염을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 염은 화합물의 산 부가염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기산, 예컨대 할로젠화수소산(예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산(예컨대, 2,3-다이하이드록시프로필 다이하이드로젠 포스페이트)과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 유기산, 예컨대 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 설폰산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 트라이플루오로아세트산, 벤조산, 살리실산, 2-옥소글루타르산 또는 나프탈렌설폰산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 염기와 반응시켜 염, 예컨대 암모늄염, 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨염, 칼륨염 또는 리튬염, 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염 또는 마그네슘염, 탄산염, 중탄산염,

다이사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C₁-C₇ 알킬아민, 사이클로헥실아민, 트라이에탄올아민, 에틸렌다이아민과 같은 유기 염기의 염, 및 아르기닌 및 라이신과 같은 아미노산과의 염을 형성함으로써 얻어질 수 있다. 당업자는 염이 질소계 기(예를 들어, NH₂)의 양성자 첨가에 의해 형성되는 경우, 질소계 기는 양전하와 결합될 수 있고(예를 들어, NH₂는 NH₃⁺가 될 수 있음), 양전하는 음전하를 띤 반대 이온(예컨대, Cl⁻)에 의해 균형을 유지할 수 있음을 이해한다.

하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명확히 표시되지 않으면, 각각의 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열, 또는 이들의 혼합체가 될 수 있음이 이해된다. 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한(enantiomerically pure), 거울상 이성질체적으로 풍부한(enantiomerically enriched), 라세미 혼합물, 부분입체 이성질체적으로 순수한(diastereomerically pure), 부분입체 이성질체적으로 풍부한(diastereomerically enriched) 또는 입체 이성질체 혼합물일 수 있다. 또한, E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성질체를 생성하는 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z, 이의 혼합물일 수 있는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 기재된 임의의 화합물에서, 모든 호변 이성질체도 포함시키고자 하는 것으로 이해된다.

본원에 개시된 화합물이 채워지지 않은 원자가를 갖는 경우, 원자는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들면, 수소-1(프로튬) 및 수소-2(듀테튬)로 채워지는 것으로 이해되어야 한다.

본원에 설명된 화합물은 동위원소로 표지될 수 있음이 이해된다. 듀테튬과 같은 동위원소로의 치환은 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 용량 감소와 같은, 보다 큰 대사 안정성으로 인한 소정의 치료상 이점을 제공할 수 있다. 화합물 구조에 나타난 각 화학 원소는 상기 원소의 어떤 동위원소도 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물 구조에서, 수소 원자가 화합물에 존재하는 것으로 명시적으로 개시되거나 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 모든 위치에서, 수소 원자는 수소-1(프로튬) 및 수소-2(듀테튬)를 포함하나, 이에 한정되지 않는 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 본원에서의 화합물에 대한 언급은 그 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포함한다.

본 명세서에 기재된 방법 및 배합물은 결정질 형태(화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 충전 배열을 포함하는 다형체로도 알려짐), 비결정질 상, 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매와의 용매화 형태로 존재한다. 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 비용매화 형태로 존재한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하며, 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 과정 시에 형성될 수 있다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 용매가 알코올인 경우에 알코올레이트가 형성된다. 게다가, 본 명세서에 제공된 화합물은 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본 명세서에 제공된 화합물 및 방법을 위해 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주된다.

일정 범위의 값이 제공되는 경우, 그 범위의 상한치 및 하한치, 그리고 그 상한치와 하한치 사이의 각각의 중간값이 실시형태 내에 포함되는 것으로 이해된다.

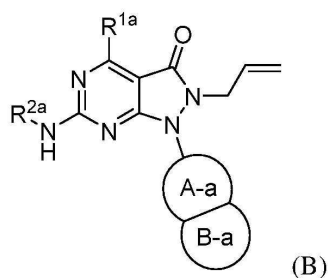
본 출원에 사용되는 용어 및 어구, 및 이들의 변형은, 특히 첨부된 청구범위에서, 달리 명백히 언급되지 않는 한, 제한적인 것과 대조적으로 개방형(open ended)인 것으로 해석되어야 한다. 상술한 것의 예로서, 용어 '포함하는(including)'은 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되지 않는', '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌' 등을 의미하는 것으로 해석되어야 하고; 본 명세서에 사용되는 용어 '포함하는(comprising)'은 '포함하는(including)', '함유하는(containing)', 또는 '~을(를) 특징으로 하는'과 동의어이며, 포괄적이거나 개방적이며, 추가적인, 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않으며; 용어 '갖는(having)'은 '적어도 갖는'으로 해석되어야 하고; 용어 '포함하다(include)'는 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다'로 해석되어야 하고; 용어 '예'는 논의되고 있는 항목의 총괄적이거나 제한적인 목록이 아닌, 예시적인 경우를 제공하기 위해 사용되고, '바람직하게는(preferably)', '바람직한(preferred)', '원하는(desired)' 또는 '바람직한(desirable)'과 같은 용어 및 유사한 의미의 단어의 사용은 특정한 특징이 구조 또는 기능에 결정적이거나, 필수적이거나, 심지어는 중요하다는 것을 암시하는 것으로 이해되어서는 안되며, 대신에 특정 실시 형태에서 이용되거나 이용되지 않을 수 있는 대안적이거나 부가적인 특징을 강조하고자 하는 것뿐이다. 게다가, 용어 "포함하는(comprising)"은 어구 "적어도 갖는(having at least)" 또는 "적어도 포함하는(including at least)"과 동의어로 해석되어야 한다. 화합물, 조성물 또는 장치와 관련하여 사용될 때, 용어 "포함하는(comprising)"은 화

합물, 조성물 또는 장치가 적어도 언급된 특징들 또는 구성요소들을 포함하지만, 또한 추가의 특징들 또는 구성요소들을 포함할 수 있음을 의미한다.

본원에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당업자는 문맥 및/또는 적용에 적절하게 복수를 단수로 번역하고/하거나 단수를 복수로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수 치환은 명확성을 위해 본원에서 명시적으로 제시될 수 있다. 단수 표현(부정 관사 "a" 또는 "an"에 대응)은 복수를 배제하지 않는다. 소정의 수단이 서로 상이한 종속항에서 언급되어 있다는 사실만으로는 이들 수단의 조합이 유리하게 사용될 수 없음을 나타내지 않는다. 청구범위 내의 임의의 참조 부호는 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

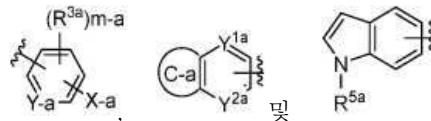
화합물 (B)

본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 화합물 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염(본 명세서에 기재된 바와 같음)의 유효량, 및 하기 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함할 수 있는 화합물의 복합제의 용도에 관한 것이다:



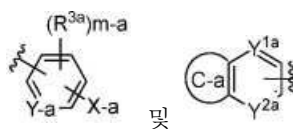
상기 식에서, R^{1a}는 수소, 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택될 수 있고; 고리 A-a는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 선택될 수 있으며; 고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 5

원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있고; R^{2a}는



부터 선택될 수 있으며; m-a는 0, 1, 2 또는 3일 수 있고; R^{3a}는 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택될 수 있으며; X-a는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아민(C₁-C₆ 알킬), 치환된 또는 비치환된 -NH-(CH₂)₁₋₆-아민, 일치환 아민, 이치환 아민, 아미노, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알콕시, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알콕시, 치환된 또는 비치환된 (C₁-C₆ 알킬)아실, 치환된 또는 비치환된 C-아미도, 치환된 또는 비치환된 N-아미도, 치환된 또는 비치환된 C-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르바밀, 및 치환된 또는 비치환된 N-카르바밀로부터 선택될 수 있고; Y-a는 CH 또는 N일 수 있으며; Y^{1-a}는 CR^{4A-a} 또는 N일 수 있고; Y^{2-a}는 CR^{4B-a} 또는 N일 수 있으며; 고리 C-a는 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있고; R^{4A-a} 및 R^{4B-a}는 수소, 할로젠 및 비치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있으며; R^{5-a}는 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다.

일부 실시 형태에서, R^{1a}는 수소, 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 A-a는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수



있다. 일부 실시 형태에서, R^{2a} 는 $(R^{3a})^{m-a}$ 및 (Y^{1a}, Y^{2a}) 로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, $m-a$ 는 0, 1, 2 또는 3일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{3a} 는 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, $X-a$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아민(C_1-C_6 알킬), 치환된 또는 비치환된 $-NH-(CH_2)_{1-6}$ -아민, 일치환 아민, 이치환 아민, 아미노, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알콕시, 치환된 또는 비치환된 (C_1-C_6 알킬)아실, 치환된 또는 비치환된 C-아미도, 치환된 또는 비치환된 N-아미도, 치환된 또는 비치환된 C-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르바밀, 및 치환된 또는 비치환된 N-카르바밀로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, $Y-a$ 는 CH 또는 N일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y^{1-a} 는 CR^{4A-a} 또는 N일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y^{2-a} 는 CR^{4B-a} 또는 N일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4A-a} 및 R^{4B-a} 는 수소, 할로젠 및 비치환된 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 수소, 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 수소일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^{1a} 는 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 플루오로일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, R^{1a} 는 비치환된 C_1-C_6 알킬 (예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸 (직쇄상 또는 분지상) 또는 헥실 (직쇄상 또는 분지상))일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 비치환된 메틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 (예컨대, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 클로로알킬 또는 C_1-C_6 클로로플루오로알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$ 또는 $-CH_2CF_3$ 일 수 있다.

일부 실시 형태에서, 고리 A-a는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 선택될 수 있다.

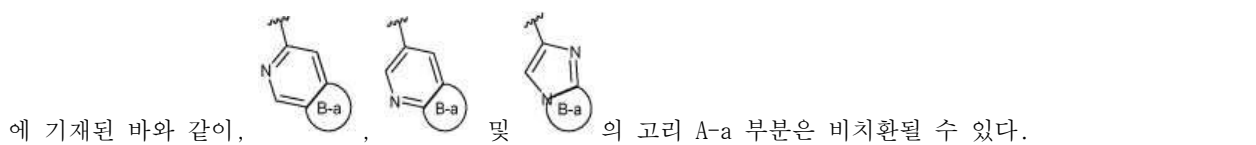
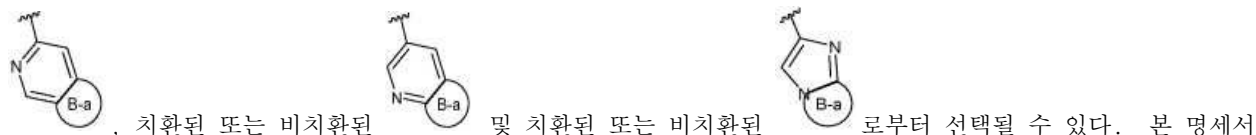
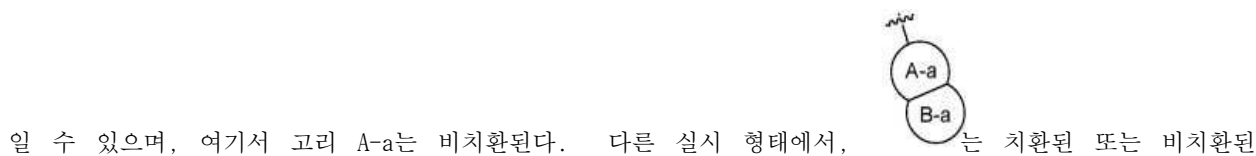
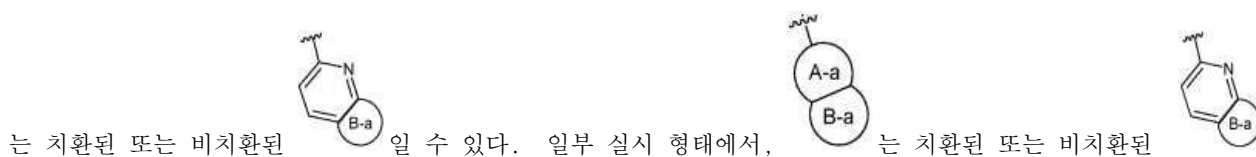
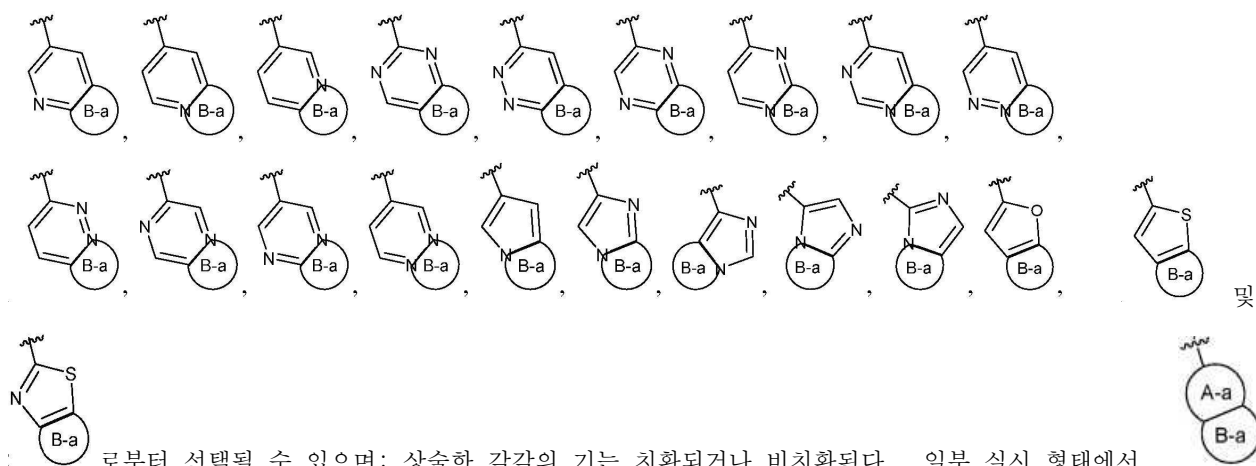
일부 실시 형태에서, 고리 A-a는 치환된 페닐일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 고리 A는 비치환된 페닐일 수 있다.

일부 실시 형태에서, 고리 A-a는 치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 A-a는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 A-a는 치환된 또는 비치환된 피롤, 치환된 또는 비치환된 푸란, 치환된 또는 비치환된 티오펜, 치환된 또는 비치환된 이미다졸, 치환된 또는 비치환된 피라졸, 치환된 또는 비치환된 옥사졸, 치환된 또는 비치환된 티아졸, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피라진, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 및 치환된 또는 비치환된 피리다진으로부터 선택될 수 있다.

치환되는 경우, 고리 A-a는 할로젠, 비치환된 C_1-C_4 할로알킬 및 비치환된 C_1-C_4 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 A-a는 할로젠 (예를 들어, 플루오로)으로 일치환된다.

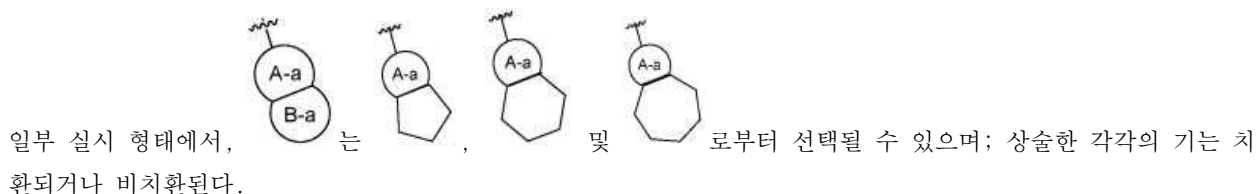


일부 실시 형태에서,



일부 실시 형태에서, 고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있다.

일부 실시 형태에서, 고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 카르보사이클릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 6원 카르보사이클릴일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 7원 카르보사이클릴일 수 있다.



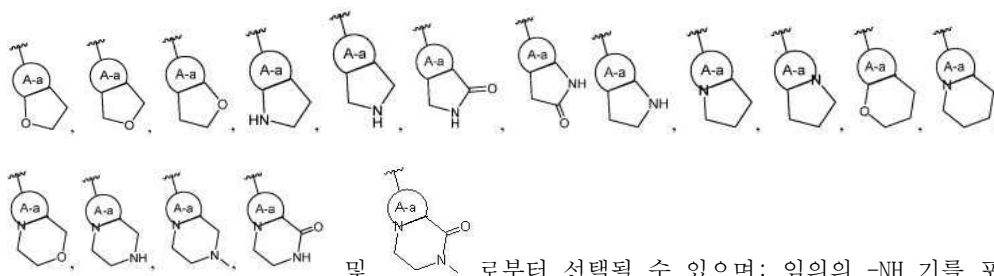
일부 실시 형태에서, 고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 6원 헤테로사이클릴일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 고리 B-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 7원 헤테로사이클릴일 수 있다.



일부

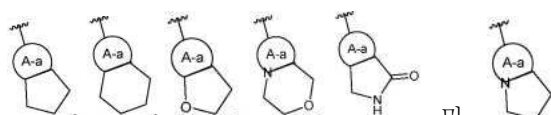
실시

형태에서,



및 로부터 선택될 수 있으며; 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의

기는 치환되거나 비치환된다.

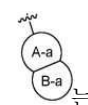


일부 실시 형태에서, 고리 B-a는 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리 B-a는 치환된



또는 비치환된 일 수 있다.

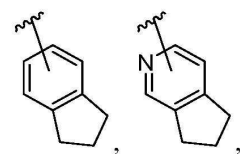
일부 실시 형태에서, 고리 B-a가 치환되는 경우, 고리 B-a는 할로젠, 하이드록시, 아미노, 비치환된 N-결합된 아미도 (예를 들어, $-NHC(O)C_1-C_6$ 알킬), 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B-a가 치환되는 경우, 고리 B-a는 할로젠, 하이드록시, 아미노, 비치환된 N-결합된 아미도 (예를 들어, $-NHC(O)C_1-C_6$ 알킬) 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B-a는 플루오로, 하이드록시, 아미노, 비치환된 $-NHC(O)C_1-C_6$ 알킬, 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 비치환된 C_1-C_6 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B-a는 플루오로, 하이드록시, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸 및 $-NHC(O)CH_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

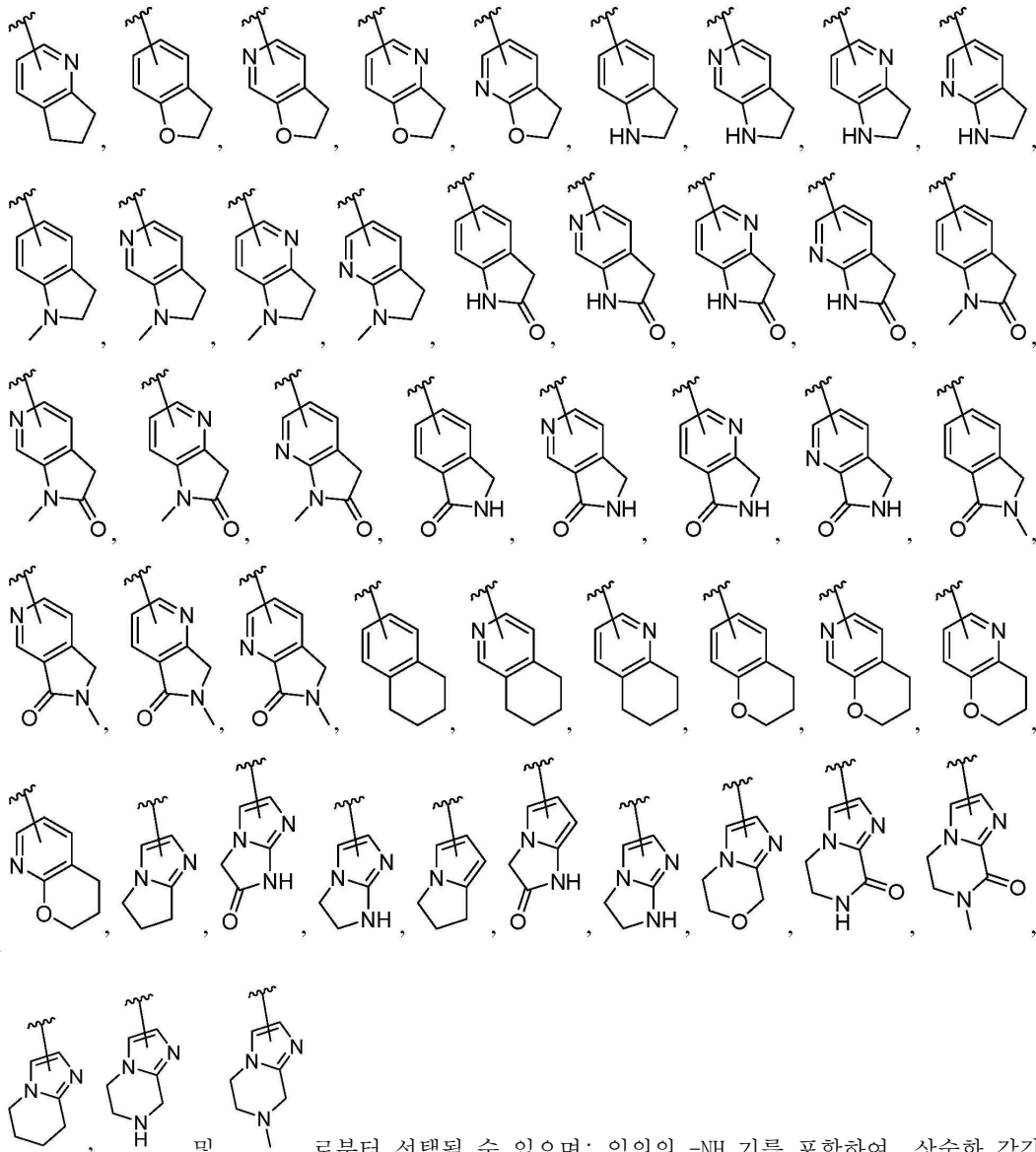


일부

실시

형태에서,



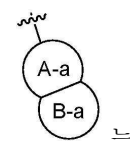


및 로부터 선택될 수 있으며; 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

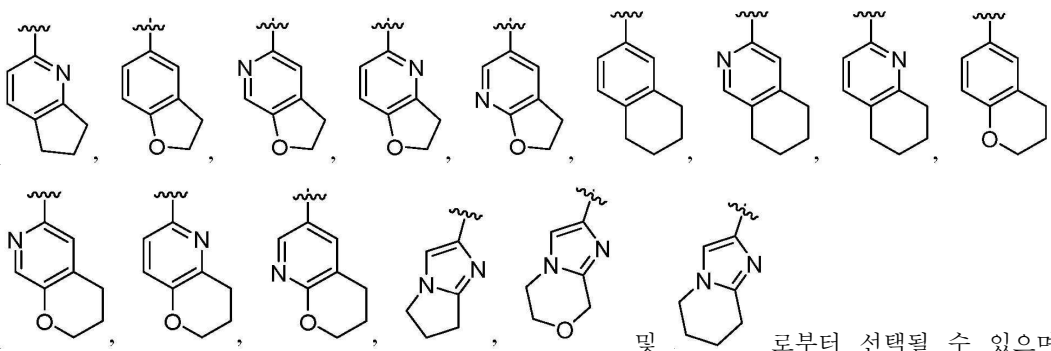
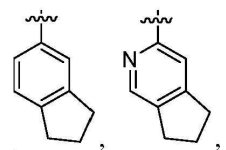
일부

실시

형태에서,



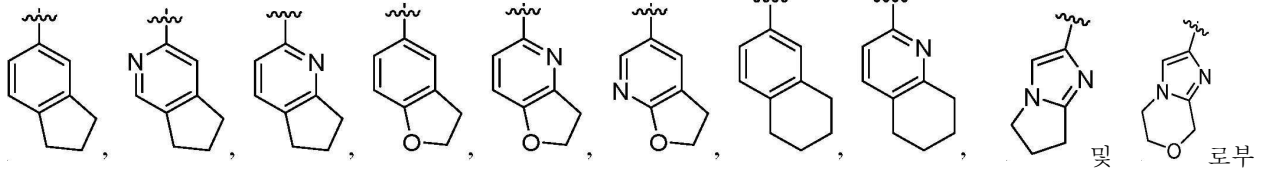
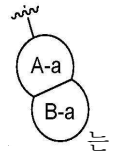
는



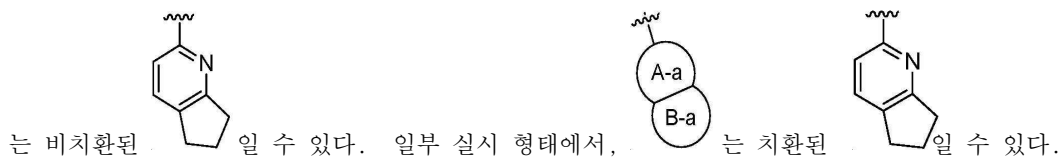
및 로부터 선택될 수 있으며; 상술한 각각의

기는 치환되거나 비치환된다.

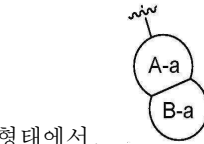
일부 실시 형태에서,



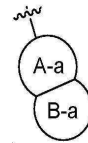
터 선택될 수 있으며; 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다. 일부 실시 형태에서,



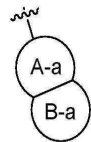
고리 A-a 및 고리 B-a는 치환되거나 비치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서,



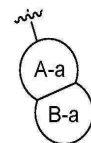
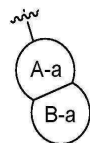
는 독립적으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서,



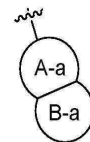
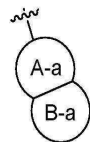
비치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서,



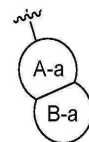
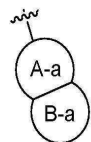
있다. 일부 실시 형태에서,



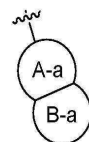
있다. 일부 실시 형태에서,

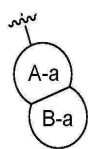


있다. 일부 실시 형태에서,

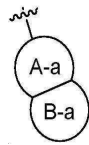


개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서,

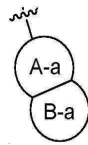


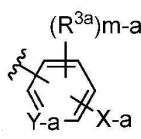
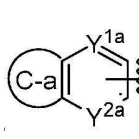


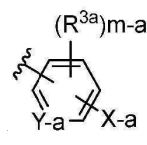
의 고리 B-a는 플루오로, 하이드록시, 아미노, 비치환된 N-결합된 아미도 (예를 들어, $\text{-NHC(O)C}_1\text{-C}_6$ 알킬), 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에

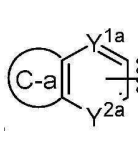


서, 의 고리 A-a는 비치환될 수 있으며, 의 고리 B-a는 플루오로, 하이드록시, 아미노, -CF_3 , -CHF_2 , $\text{-CF}_2\text{CH}_3$, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸 및 -NHC(O)CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.



일부 실시 형태에서, R^{2a} 는  및 로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{2a} 는



일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{2a} 는 일 수 있다.

일부 실시 형태에서, Y-a는 CH 또는 N (질소)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y-a는 CH일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y-a는 N (질소)일 수 있다.

일부 실시 형태에서, R^{3a} 는 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{3a} 는 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{3a} 는 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{3a} 는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다.

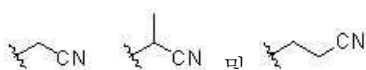
일부 실시 형태에서, m-a는 0, 1, 2 또는 3일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m-a는 0일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m-a는 1일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m-a는 2일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m-a는 3일 수 있다. m-a가 2 또는 3인 경우, R^{3a} 기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

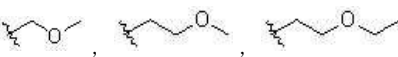
일부 실시 형태에서, X-a는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아민($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), 치환된 또는 비치환된 $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_{1-6}$ -아민, 일치환 아민, 이치환 아민, 아미노, 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시 (예컨대, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소-프로폭시, n-부톡시, 아이소-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 (직쇄상 또는 분지상) 또는 헥소키 (직쇄상 또는 분지상)), 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알콕시 (예컨대, 사이클로프로폭시, 사이클로부톡시, 사이클로펜톡시 또는 사이클로헥소키), 치환된 또는 비치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)아실, 치환된 또는 비치환된 C-아미도, 치환된 또는 비치환된 N-아미도, 치환된 또는 비치환된 C-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르바밀, 및 치환된 또는 비치환된 N-카르바밀로부터 선택될 수 있다.

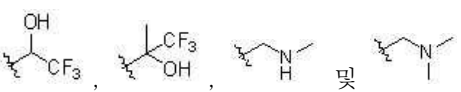
일부 실시 형태에서, X-a는 수소일 수 있다. 다른 실시 형태에서, X-a는 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 플루오로일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 클로로일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, X-a는 하이드록시일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, X-a는 시아노일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 아미노일 수 있다.

일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형

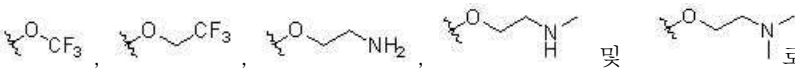
태에서, X-a는 비치환된 메틸, 비치환된 에틸 또는 비치환된 아이소-프로필일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 C₁-C₆ 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 C₁-C₆ 할로알킬 (예컨대, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 클로로알킬 또는 C₁-C₆ 클로로플루오로알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃ 및 -CH₂CF₃로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 C₁-C₆ 하이드록시알킬 (예컨대, C₁-C₆ 모노-하이드록시알킬 또는 C₁-C₆ 다이-하이드록시알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃ 및 -C(OH)(CH₃)₂로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 C₁-C₆ 시아노알킬 (예컨대, C₁-C₆ 모노-시아노알킬 또는 C₁-C₆ 다이-시아노알

킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 C₁-C₆ 알콕시알킬 (예컨대, C₁-C₆ 모노-알콕시알킬 또는 C₁-C₆ 다이-알콕시알킬)일

수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 로부터 선택될 수 있

다. 일부 실시 형태에서, X-a는 로부터 선택되는 치환된 C₁-C₆ 알킬일 수 있다.

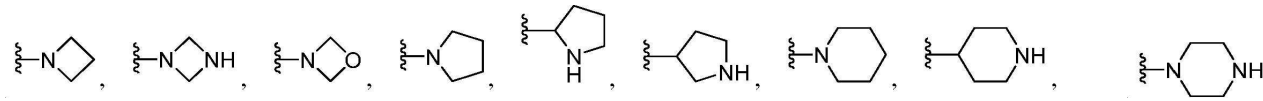
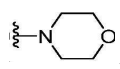
일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 C₁-C₆ 알콕시 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 메톡시, 비치환된 에톡시 또는 비치환된 아이소-프로톡시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 C₁-C₆ 알콕시 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 할로젠, 아미노, 일치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 이치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되는 C₁-C₆ 알콕시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 할로젠, 아미노, 일치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 이치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)으로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되는 C₁-C₆ 알콕시일 수 있다.

일부 실시 형태에서, X-a는 로부터 선택될 수 있다.

일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 C₃-C₆ 사이클로알콕시 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알콕시 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다.

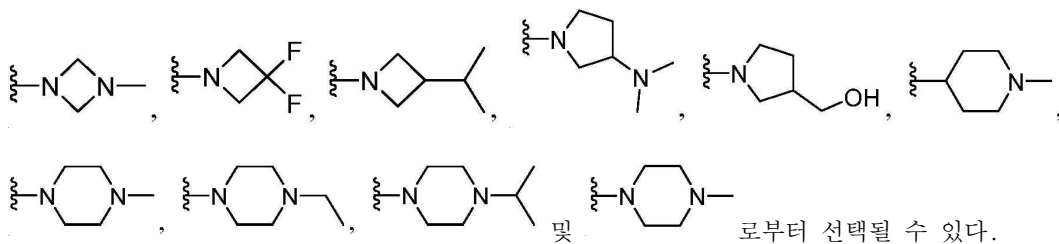
일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 (C₁-C₆ 알킬)아실, 예컨대 치환된 -(CO)-CH₃일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 (C₁-C₆ 알킬)아실, 예컨대 비치환된 -(CO)-CH₃일 수 있다.

일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 아제티딘, 옥세탄, 다이아제티딘, 아자옥세탄, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 이미다졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 테트라하이드로피란, 피페라진, 모르폴린 및 다이옥산으로부터 선택될 수 있고; 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다. 일부 실시 형태에서, X-a는

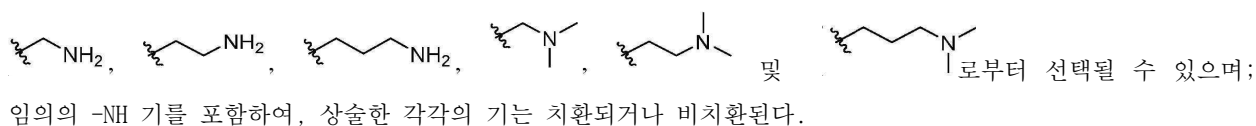
 및 로부터 선택될 수 있으며; 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

일부 실시 형태에서, X-a는 할로젠, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 일치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 이치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 아미노, 치환된 또는 비치환된 아민(C₁-C₆ 알킬) 및 치환된 또는 비치환된 (C₁-C₆ 알킬)아실로부터 독립적으로 선택되는 1개 또

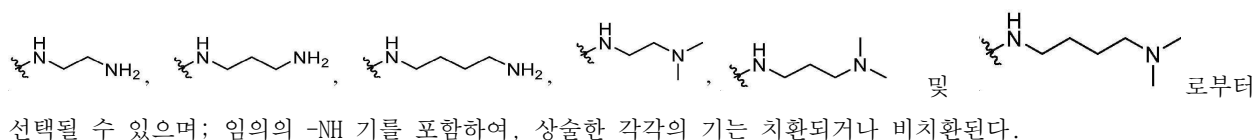
는 2개의 치환기로 치환되는 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 플루오로, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 비치환된 아이소-프로필, -CH₂OH 및 -N(CH₃)₂로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는



일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 아민(C₁-C₆ 알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 아민(C₁-C₆ 알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는

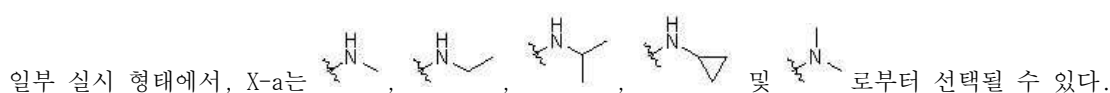


일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 -NH-(CH₂)₁₋₆-아민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 -NH-(CH₂)₁₋₆-아민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는



일부 실시 형태에서, X-a는 일치환 아민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 일치환 아민의 치환기는 비치환된 C₁-C₆ 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬 (예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실)이다.

일부 실시 형태에서, X-a는 이치환 아민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이치환 아민의 2개의 치환기는 비치환된 C₁-C₆ 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택된다.



일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 또는 비치환된 C-아미도일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 또는 비치환된 N-아미도일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 또는 비치환된 C-카르복시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 또는 비치환된 O-카르복시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 또는 비치환된 O-카르바미일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 치환된 또는 비치환된 N-카르바미일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X-a는 비치환된 C₁-C₆ 하이드록시알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로 일치환될 수 있다.

일부 실시 형태에서, Y^{1-a}는 CR^{4A-a} 또는 N (질소)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y^{1-a}는 CR^{4A-a}일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y^{1-a}는 N (질소)일 수 있다.

일부 실시 형태에서, Y^{2-a}는 CR^{4B-a} 또는 N (질소)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y^{2-a}는 CR^{4B-a}일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y^{2-a}는 N (질소)일 수 있다.

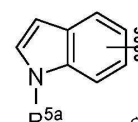
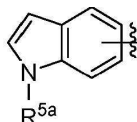
일부 실시 형태에서, Y^{1-a} 및 Y^{2-a}는 각각 N (질소)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y^{1-a}는 CR^{4A-a}일 수 있고, Y^{2-a}는 CR^{4B-a}일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y^{1-a}는 CR^{4A-a}일 수 있고, Y^{2-a}는 N (질소)일 수 있다. 일부 실시 형태

에서, Y^{1-a} 는 N (질소)일 수 있으며, Y^{2-a} 는 CR^{4B-a} 일 수 있다.

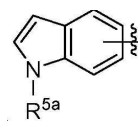
일부 실시 형태에서, R^{4A-a} 는 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4A-a} 는 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4A-a} 는 비치환된 C_{1-4} 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다.

일부 실시 형태에서, R^{4B-a} 는 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4B-a} 는 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4B-a} 는 비치환된 C_{1-4} 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다.

일부 실시 형태에서, R^{4A-a} 및 R^{4B-a} 는 각각 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4A-a} 및 R^{4B-a} 는 각각 할로젠일 수 있다 (여기서, 할로젠은 서로 동일하거나 상이할 수 있다). 일부 실시 형태에서, R^{4A-a} 및 R^{4B-a} 는 각각 비치환된 C_{1-4} 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들이며, C_{1-4} 알킬은 서로 동일하거나 상이할 수 있다)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4A-a} 및 R^{4B-a} 중 하나는 수소이며, R^{4A-a} 및 R^{4B-a} 중 다른 하나는 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4A-a} 및 R^{4B-a} 중 하나는 수소이며, R^{4A-a} 및 R^{4B-a} 중 다른 하나는 비치환된 C_{1-4} 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{4A-a} 및 R^{4B-a} 중 하나는 할로젠이며, R^{4A-a} 및 R^{4B-a} 중 다른 하나는 비치환된 C_{1-4} 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다.



일부 실시 형태에서, R^{2a} 는  일 수 있다. 예를 들어, R^{2a} 는  일 수 있다. R^{2a} 가



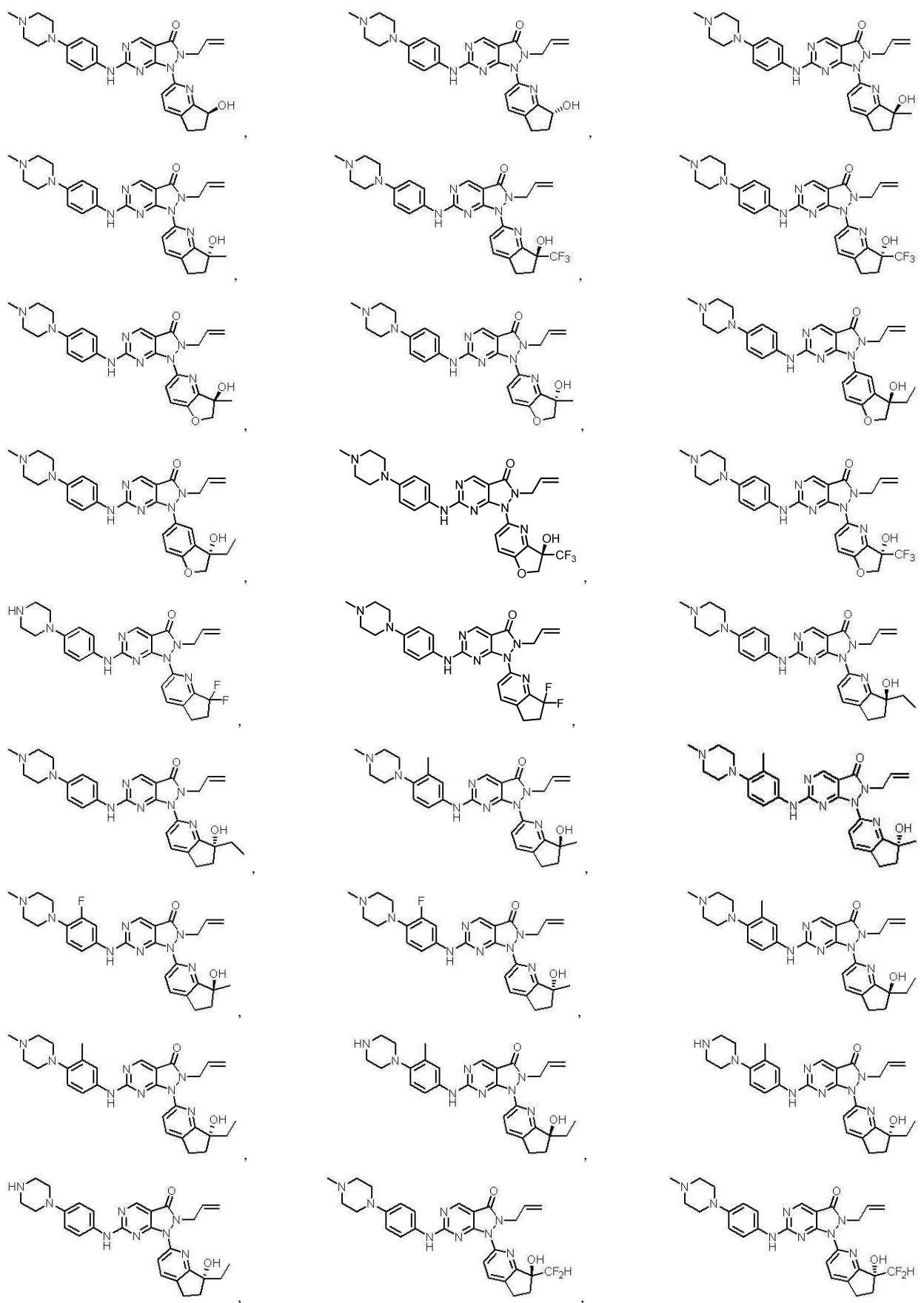
인 경우, 일부 실시 형태에서, R^{5-a} 는 치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^{5-a} 는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. R^{5-a} 기의 예로는 치환된 또는 비치환된 피페리디닐, 치환된 또는 비치환된 피롤리디닐 및 치환된 또는 비치환된 아제파닐을 들 수 있다. R^{5-a} 기가 치환되는 경우, 가능한 치환기로는 비치환된 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 하이드록시 및 비치환된 C_{1-4} 할로알킬을 들 수 있다.

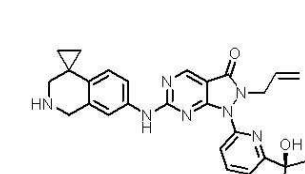
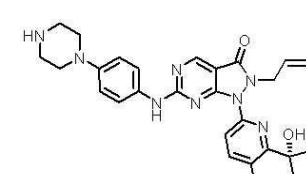
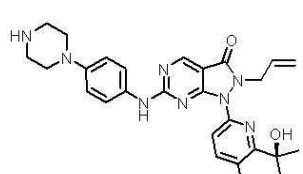
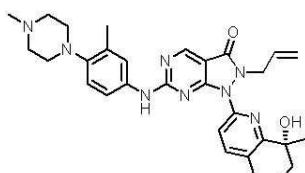
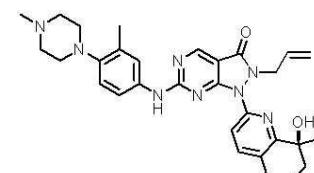
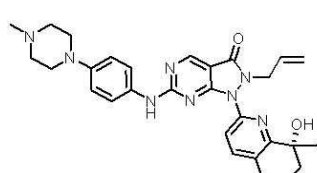
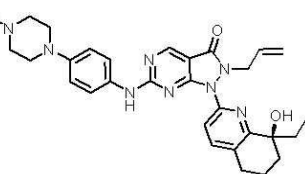
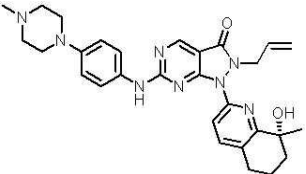
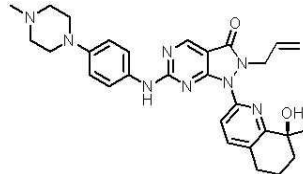
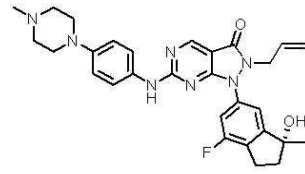
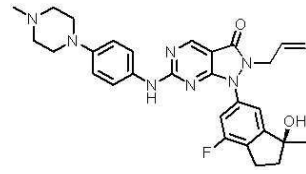
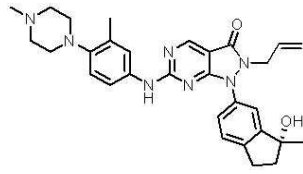
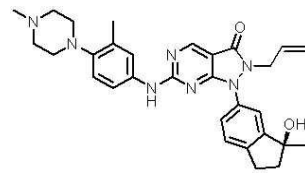
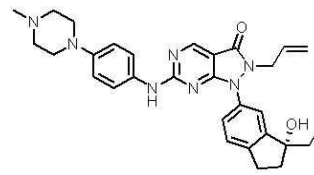
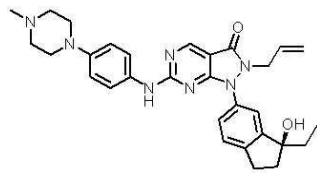
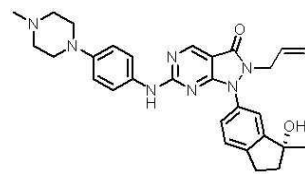
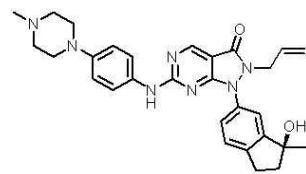
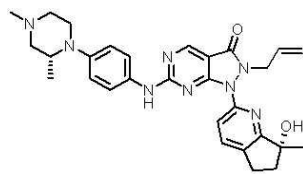
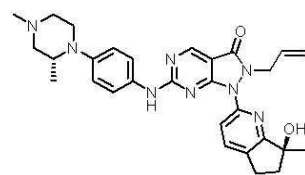
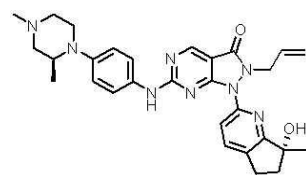
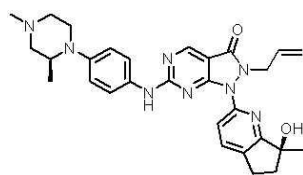
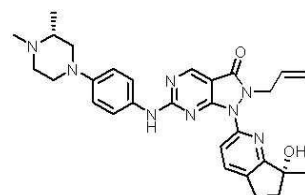
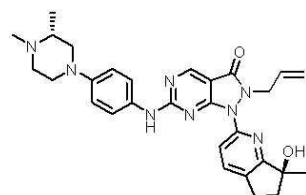
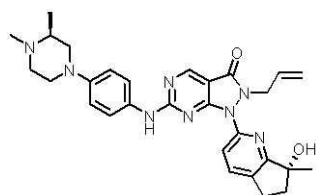
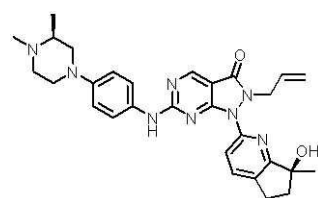
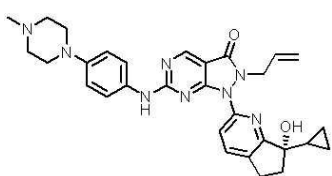
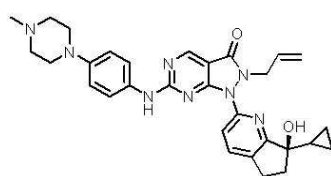
일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있다.

일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 치환된 C_6-C_{10} 아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 치환된 C_6 아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 비치환된 C_6 아릴일 수 있다.

일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 비치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 푸란, 티오펜, 피롤, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 피라졸, 아이소사졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴나졸린 및 퀴녹살린으로부터 선택될 수 있으며; 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

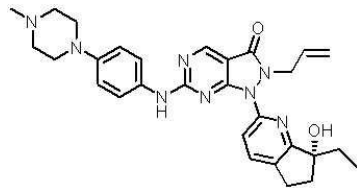
일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 카르보사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 6원 카르보사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C-a는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 7원 카르보사이클릴일 수 있다.





화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태(예컨대, 형태 A 및/또는 형태 C를 포함함)과, 화합물 (B)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)의 복합제의 실시 형태는 표 1에 제공되어 있다. 표 1에서, "A"는 화합물 (A) (이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)을 나타내고, 숫자는 도 1에 제공된 바와 같은 화합물(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)을 나타낸다. 예를 들어, 표 1에서, 1:A로 나타

내는 복합제는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하여,



와 화합물 (A)의 복합제에 상응한다.

[표 1]

화합물:화합물
1:A
2:A
3:A

화합물:화합물
4:A
5:A
6:A

화합물:화합물
7:A
8:A
9:A

화합물:화합물
10:A
11:A
12:A

본 명세서에 기재된 복합제에서의 화합물의 투여 순서는 다양할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태 포함) 및/또는 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 포함)은 모든 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염보다 먼저 투여될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태 포함) 및/또는 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 포함)은 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염보다 먼저 투여될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태 포함) 및/또는 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 포함)은 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 동시에 투여될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태 포함) 및/또는 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 포함)은 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 후에 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태 포함) 및/또는 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 포함)은 모든 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 후에 투여될 수 있다.

본 명세서에 기재된 화합물의 복합제를 사용하는 경우 몇 가지 이점이 있을 수 있다. 예를 들어, 다중 경로를 동시에 공격하는 화합물을 조합하는 것은 복합제의 화합물이 단독요법으로 사용될 때와 비교하여 본 명세서에 기재된 것과 같은 암을 치료하는 데 더 효과적일 수 있다.

일부 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태 포함)과, 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 본 명세서에 기재된 복합제는 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 기인할 수 있는 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다. 다른 실시 형태에서, 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 포함)과, 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 본 명세서에 기재된 복합제는 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 기인할 수 있는 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다.

본 명세서에 기재된 화합물의 복합제를 사용하면, 상가, 상승 또는 강력한 상승 효과를 가져올 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물의 복합제는 길항작용이 아닌 효과를 초래할 수 있다.

일부 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)과, 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 본 명세서에 기재된 복합제는 상가 효과를 초래할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)과, 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 본 명세서에 기재된 복합제는 상가 효과를 초래할 수 있다.

일부 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)과, 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 본 명세서에 기재된 복합제는 상승 효과를 초래할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)과, 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 본 명세서에 기재된 복합제는 상승 효과를 초래할 수 있다.

일부 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)과, 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 본 명세서에 기재된 복합제는 강력한 상승 효과를 초래할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)과, 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 본 명세서에 기재된 복합제는 강력한 상승 효과를 초래할 수 있다.

일부 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)과, 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 본 명세서에 기재된 복합제는 길항작용을 나타내지 않는다. 다른 실시 형태에서, 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)과, 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 본 명세서에 기재된 복합제는 길항작용을 나타내지 않는다.

본 명세서에 사용되는 용어 "길항작용"은 화합물의 복합제의 활성이, 각 화합물의 활성이 개별적으로(즉, 단일 화합물로서) 결정될 때 조합된 화합물의 활성의 합과 비교하여 더 작다는 것을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "상승 효과"는 화합물의 복합제의 활성이, 각 화합물의 활성이 개별적으로 결정될 때 조합된 화합물의 개별 활성의 합보다 크다는 것을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "상가 효과"는 화합물의 복합제의 활성이, 각 화합물의 활성이 개별적으로 결정될 때 조합된 화합물의 개별 활성의 합과 거의 동일함을 의미한다.

본 명세서에 기재된 바와 같은 복합제를 이용하는 잠재적인 이점은, 각각의 화합물이 단독요법으로 투여될 때와 비교하여 본 명세서에 개시된 질환 상태를 치료하는데 효과적인 화합물(들)의 필요량이 감소될 수 있다는 것이다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 복합제에 사용되는 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 단독요법으로 투여될 때 질환 마커(예를 들어, 종양 크기)의 동일한 감소를 달성하는데 필요한 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양과 비교하여 더 적을 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 복합제를 이용하는 다른 잠재적인 이점은 상이한 작용 메커니즘을 갖는 2종 이상의 화합물의 사용이 화합물이 단독요법으로서 투여될 때와 비교하여 내성 발현에 대해 더 높은 장벽을 생성할 수 있다는 것이다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 복합제를 이용하는 추가의 이점은 본 명세서에 기재된 복합제의 화합물들 간의 교차 저항; 본 명세서에 기재된 복합제의 화합물을 제거하기 위한 다양한 경로 및/또는 본 명세서에 기재된 복합제의 화합물 사이에 중복되는 독성이 거의 또는 전혀 포함되지 않을 수 있다는 것이다.

약제학적 조성물

화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)은 약제학적 조성물로 제공될 수 있다. 화합물 (B)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)은 약제학적 조성물로 제공될 수 있다. 유사하게, 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)은 약제학적 조성물로 제공될 수 있다.

용어 "약제학적 조성물"은 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 염과 다른 화학 성분, 예컨대 희석제, 담체 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 촉진시킨다. 약제학적 조성물은 또한 화합물을 무기 또는 유기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 살리실산과 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적 조성물은 대체로 구체적인 의도된 투여 경로에 맞추어서 조정될 것이다.

본 명세서에 사용되는 "담체"는 세포 또는 조직 내로의 화합물의 혼입을 촉진시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 제한 없이, 다이메틸 설펝사이드(DMSO)가 다수의 유기 화합물의 대상의 세포 또는 조직 내로의 흡수를 용이하게 하도록 일반적으로 이용되는 담체이다.

본 명세서에 사용되는 "희석제"는 주목할 만한 약리학적 활성은 결여되지만 약학적으로 필수적이거나 바람직할 수 있는 약제학적 조성물 내 성분을 지칭한다. 예를 들어, 희석제는, 제조 및/또는 투여하기에 질량이 너무 적은 강력한 약물의 벌크를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이는 또한 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여하고자 하는 약물의 용해를 위한 액체일 수 있다. 당해 기술 분야에서 희석제의 일반적인 형태는 완충된 수용액, 예를 들어 제한 없이 인간 혈액의 pH 및 등장성을 모방한 인산완충생리식염수이다.

본 명세서에 사용되는 "부형제"는 제한 없이 대용량, 점조도(consistency), 안정성, 결합력, 윤활성, 분해력 등을 약제학적 조성물에 제공하기 위해 약제학적 조성물에 첨가되는 본질적으로 불활성인 물질을 지칭한다. 예를 들어, 산화방지제 및 금속 킬레이트제와 같은 안정화제가 부형제이다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 산화방지제 및/또는 금속 킬레이트제를 포함한다. "희석제"는 일종의 부형제이다.

일부 실시 형태에서, 화합물 (B)은 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함) 및/또는 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)을 포함하는 약제학적 조성물로 제공될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 화합물 (B)은 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)을 포함하는 약제학적 조성물과 별개인 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 화합물 (B)는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께, 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)을 포함하는 약제학적 조성물과 별개인 약제학적 조성물로 투여될 수 있다.

본원에 기재된 약제학적 조성물은 그 자체가 인간 환자에 투여될 수 있거나 병용 요법에서와 같이 다른 유효 성분, 또는 담체, 희석제, 부형제 또는 이의 조합과 혼합되는 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 따라 결정된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 제형 및 투여에 대한 기법은 당업자에게 알려져 있다.

본원에 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어 종래의 혼합, 용해, 과립화, 드라제-제조(dragee-making), 분쇄(levigating), 유화, 캡슐화, 포집 고정화(entrapping) 또는 정제화 공정에 의해 자체적으로 알려진 방식으로 제조될 수 있다. 추가로, 유효 성분은 이의 의도된 목적을 획득하는 데 유효한 양으로 함유된다. 본 명세서에 개시된 약제학적 배합물에 사용되는 많은 화합물은 약제학적으로 적합한 반대이온과의 염으로서 제공될 수 있다.

화합물, 염 및/또는 조성물을 투여하는 다수의 기법이 본 기술 분야에 존재하며, 이에 는 경구, 직장, 폐, 국소, 에어로졸, 주사, 주입 및 비경구 투여 - 근육내 주사, 피하 주사, 정맥 주사, 수내 주사, 경막내 주사, 직접 뇌실내 주사, 복막내 주사, 비강내 주사 및 안구내 주사를 포함함 - 가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)은 경구 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)은 경구 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)은 화합물 (B)과 동일한 투여 경로에 의해 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 대상에게 제공될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)은 화합물 (B)과 상이한 투여 경로에 의해 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 대상에게 제공될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)은 화합물 (B)과 동일한 투여 경로에 의해 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 대상에게 제공될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)은 화합물 (B)과 상이한 투여 경로에 의해 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 대상에게 제공될 수 있다.

또한, 화합물, 염 및/또는 조성물을 전신 방식보다는 오히려 국부 방식으로, 예를 들어 환부로 직접 화합물의 주사 또는 임플란테이션(implantation)을 통하여, 종종 데포 제제 또는 서방성 제제로 투여할 수 있다. 더욱이, 화합물을 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 조직 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 투여할 수 있다. 리포솜은 기관을 표적화하며 이에 의해 선택적으로 흡수될 것이다. 예를 들어, 호흡기 질환 또는 병태를 표적화하는 비강내 또는 폐 전달이 바람직할 수 있다.

본 조성물은 원하는 경우 유효 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 제형을 보유할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치 내에 제공될 수 있다. 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들어 블리스터 팩(blister pack)을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 설명서가 동반될 수 있다. 팩 또는 디스펜서는 또한 제약 회사의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련된 안내문이 동반될 수 있으며, 안내문은 인간 또는 수의 투여를 위한 약물의 형태의 기관에 의한 승인을 반영한다. 이러한 안내문은 예를 들어 처방전 약물 또는 승인된 제품 삽입물에 대해 미국 식품의약국에 의해 승인된 라벨링일 수 있다. 또한, 적합한 약제학적 담체 중에 제형화된, 본 명세서에 기재된 화합물 및/또는 염을 포함할 수 있는 조성물을 제조하여, 적절한 용기에 넣고, 적응 질환의 치료에 대해 라벨링할 수 있다.

용도 및 치료 방법

본 명세서에 제공된 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)의 유효량 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합제는 질환 또는 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물 (C)(이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)의 유효량 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합제는 질환 또는 병태를 치료하는데 사용될 수 있다.

일부 실시 형태에서, 상기 질환 또는 병태는 유방암, 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 질암, 외음부암, 뇌종양, 뇌경부암, 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 폐암, 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 유모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암, 윌름스암(Wilms' cancer), 피부암, 악성 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 유잉종양(Ewing's tumor), 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma) 및 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)으로부터 선택될 수 있다. 다른 실시 형태

에서, 질환 또는 병태는 유방암, 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 질암 및 외음부암으로부터 선택될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물을 지칭한다. "동물"은 냉혈 및 온혈 척추동물 및 무척추동물, 예컨대 어류, 갑각류, 파충류 및 특히, 포유동물을 포함한다. "포유동물"은 마우스, 래트, 토끼, 기니피그, 개, 고양이, 양, 염소, 소, 말, 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지 및 유인원, 특히 인간을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 인간일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 어린이 및/또는 유아, 예를 들어 발열 증세를 보이는 어린이 또는 유아일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 대상은 성인일 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", "치료", "치료적" 및 "요법"은 반드시 질환 또는 상태의 완전한 치유 또는 근절을 의미하는 것은 아니다. 이 질환 또는 병태의 임의의 원하지 않는 징후 또는 증상의 어느 정도도의 임의의 완화가 치료 및/또는 요법으로 고려될 수 있다. 추가로, 치료는 대상의 전반적인 행복감 또는 외모를 악화시킬 수 있는 행위를 포함할 수 있다.

용어 "유효량"은 명시된 생물학적 또는 약의 반응을 유도하는 유효 화합물 또는 약학 제제의 양을 나타내는 데 사용된다. 예를 들어, 화합물, 염 또는 조성물의 유효량은 질환 또는 상태의 증상을 예방, 완화 또는 개선하거나, 치료되는 대상의 생존을 연장시키는 데 필요한 양일 수 있다. 이러한 반응은 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 일어날 수 있으며, 치료되는 질환 또는 상태의 징후 또는 증상의 완화를 포함한다. 유효량의 결정은 본원에 제공된 개시내용을 고려하여 당업자의 역량 내에서 잘 이루어진다. 용량으로서 필요한 본 명세서에 개시된 화합물의 유효량은 투여 경로, 치료되는 동물의 유형(인간을 포함함), 및 고려 중인 특정 동물의 신체적 특성에 좌우될 것이다. 투여량은 소기의 효과를 획득하기 위해 조정될 수 있지만, 체중, 식습관, 현재 복용하는 약물(concurrent medication) 및 의학 분야의 숙련자가 인지할 다른 인자와 같은 이러한 인자에 따라 결정될 것이다.

예를 들어, 화합물 또는 방사선의 유효량은 (a) 암으로 인한 하나 이상의 증상의 경감, 완화 또는 소실, (b) 종양 크기의 감소, (c) 종양의 제거 및/또는 (d) 종양의 장기 질병 안정(성장 정지)을 가져오는 양이다.

다양한 유형의 유방암이 알려져 있다. 일부 실시형태에서, 유방암은 ER 양성 유방암일 수 있다. 일부 실시형태에서, 유방암은 ER 양성, HER2-음성 유방암일 수 있다. 일부 실시형태에서, 유방암은 국소 유방암일 수 있다(본 명세서에 사용되는 "국소" 유방암은 암이 신체의 다른 영역에 전파되지 않았음을 의미함). 다른 실시형태에서, 유방암은 전이성 유방암일 수 있다. 대상은 이전에 치료되지 않았던 유방암을 가질 수 있다.

일부 경우에서, 유방암 치료 후, 대상은 유방암이 다시 악화될 수 있거나 재발될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "다시 악화" 및 "재발"은 당업자에게 이해되는 그들의 일반적인 의미로 사용된다. 따라서, 유방암은 재발성 유방암일 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상은 유방암의 이전 치료 후에 다시 악화되었다. 예를 들어, 대상은 본원에 기재된 것들과 같은 SERM, SERD 및/또는 아로마타제 억제제로 하나 이상의 치료를 받은 후에 다시 악화되었다.

ESR1에서, 몇몇 아미노산 돌연변이가 확인되었다. ESR1에서의 돌연변이는 내성에서 역할을 하는 것으로 제안되었다. 선택적 ER 조절제(SERM), 선택적 ER 분해제(SERD) 및 아로마타제 억제제를 포함하는, 에스트로겐 수용체를 억제하기 위한 몇몇 요법이 있다. 전술된 암 요법으로부터 발생할 수 있는 한 가지 문제는 암 요법에 대한 내성 발현이다. 내분비 요법과 같은 암 요법에 대한 획득된 내성은 타목시펜 및 다른 내분비 요법으로 치료받은 여성의 거의 1/3에서 나타났다. 문헌[Alluri et al., "Estrogen receptor mutations and their role in breast cancer progression" Breast Cancer Research (2014) 16:494] 참조. 연구자들은 내분비 요법과 같은 암 요법에 대한 획득된 내성에 대한 원인들 중 하나로서 에스트로겐 수용체에서의 돌연변이를 의심해 왔다. 따라서, 암이 ESR1 내에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 유방암을 치료할 수 있는 화합물에 대한 필요성이 있다.

본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 유방암 치료를 필요로 하는 대상에서 유방암을 치료하기 위한 의약의 제조에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)의 유효량 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합체의 용도에 관한 것이며, 여기서 유방암은 에스트로겐 수용체 알파(ER α)를 인코딩하는 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 내에 적어도 하나의 점 돌연변이를 갖는다. 본 명세서에 개시된 다른 실시 형태는 유방암 치료를 필요로 하는 대상에서 유방암을 치료하기 위한, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)의 유효량 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합체의 용도에 관한 것이며, 여기서 유방암은 에스트로겐 수용체 알파(ER α)를 인코딩하는 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 내에 적어도 하나의 점 돌

연변이를 갖는다. 본 명세서에 개시된 또 다른 실시 형태는 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)의 유효량 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합제를 사용하여 유방암 치료를 필요로 하는 대상에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 유방암은 에스트로겐 수용체 알파(ER α)를 인코딩하는 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 내에 적어도 하나의 점 돌연변이를 갖는다.

일부 실시 형태에서, 돌연변이는 ESR1의 리간드 결합 도메인(LBD)에 존재할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 돌연변이는 A593, S576, G557, R555, L549, A546, E542, L540, D538, Y537, L536, P535, V534, V533, N532, K531, C530, H524, E523, M522, R503, L497, K481, V478, R477, E471, S463, F461, S432, G420, V418, D411, L466, S463, L453, G442, M437, M421, M396, V392, M388, E380, G344, S338, L370, S329, K303, A283, S282, E279, G274, K252, R233, P222, G160, N156, P147, G145, F97, N69, A65, A58 및 S47으로부터 선택되는 아미노산에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 돌연변이는 D538, Y537, L536, P535, V534, S463, V392 및 E380로부터 선택되는 아미노산에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 돌연변이는 D538 및 Y537로부터 선택되는 아미노산에 존재할 수 있다.

일부 실시 형태에서, 하나 이상의 돌연변이가 K303R, D538G, Y537S, E380Q, Y537C, Y537N, A283V, A546D, A546T, A58T, A593D, A65V, C530L, D411H, E279V, E471D, E471V, E523Q, E542G, F461V, F97L, G145D, G160D, G274R, G344D, G420D, G442R, G557R, H524L, K252N, K481N, K531E, L370F, L453F, L466Q, L497R, L536H, L536P, L536Q, L536R, L540Q, L549P, M388L, M396V, M421V, M437I, M522I, N156T, N532K, N69K, P147Q, P222S, P535H, R233G, R477Q, R503W, R555H, S282C, S329Y, S338G, S432L, S463P, S47T, S576L, V392I, V418E, V478L, V533M, V534E, Y537D 및 Y537H로부터 선택될 수 있다.

본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 유방암 치료를 필요로 하는 대상에서 유방암을 치료하기 위한 의약의 제조에서, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)의 유효량 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합제의 용도에 관한 것이며, 여기서 유방암은 적어도 하나의 점 돌연변이(예를 들어, 에스트로겐 수용체 알파(ER α)를 인코딩하는 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 내의 점 돌연변이)를 포함하지 않는다. 본 명세서에 개시된 다른 실시 형태는 유방암 치료를 필요로 하는 대상에서 유방암을 치료하기 위한, 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)의 유효량 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합제의 용도에 관한 것이며, 여기서 유방암은 적어도 하나의 점 돌연변이, 예컨대 에스트로겐 수용체 알파(ER α)를 인코딩하는 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 내의 점 돌연변이를 포함하지 않는다. 본 명세서에 개시된 또 다른 실시 형태는 화합물 (A)(이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 염 형태를 포함함)의 유효량 및 하나 이상의 화합물 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 화합물의 복합제를 사용하여 유방암 치료를 필요로 하는 대상에서 유방암을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 유방암은 에스트로겐 수용체 알파(ER α)를 인코딩하는 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 내에 적어도 하나의 점 돌연변이(예를 들어, 에스트로겐 수용체 알파(ER α)를 인코딩하는 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 내의 점 돌연변이)를 포함하지 않는다.

본 명세서에 제공된 바와 같이, 몇몇 연구는 ER-양성 유방암에서 내성의 잠재적인 원인이 내분비 요법으로 인한 ESR1에서의 획득된 돌연변이로 인한 것임을 보여주었다. 일부 실시형태에서, 대상은 하나 이상의 선택적 ER 조절제로 이전에 치료된 적이 있었다. 예를 들어, 대상은 타목시펜, 칼록시펜, 오스페미펜, 바제독시펜, 토레미펜 및 라소폭시펜, 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 선택된 ER 조절제로 이전에 치료된 적이 있었다. 일부 실시 형태에서, 대상은 풀베스트란트(fulvestrant), (E)-3-[3,5-다이플루오로-4-[(1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로피리도[3,4-b]인돌-1-일]페닐]프로프-2-엔산 (AZD9496), (R)-6-(2-(에틸(4-(2-(에틸아미노)에틸)벤질)아미노)-4-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올 (엘라세스트란트(elacestrant), RAD1901), (E)-3-(4-((E)-2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-(1H-인다졸-5-일)부트-1-엔-1-일)페닐)아크릴산 (브릴라네스트란트(Brilanestrant), ARN-810, GDC-0810), (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-다이플루오로에틸)-4-플루오로페닐)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 (LSZ102), (E)-N,N-다이메틸-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-트라이플루오로-1-(3-플루오로-1H-인다졸-5-일)-2-페닐부트-1-엔-1-일)피리딘-2-일)옥시)에틸)아미노)부트-2-엔아미드 (H3B-6545), (E)-3-(4-((2-(4-플루오로-2,6-다이메틸벤조일)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 (린토데스트란트(rintodestrant), GIT48), D-0502, SHR9549, ARV-471, 3-((1R,3R)-1-(2,6-다이플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-다이플루오로프로판-1-올 (기레데스트란트(giredestrant), GDC-9545), (S)-8-(2,4-다이클로로페닐)-9-(4-((1-(3-플루오로프로

로필)피롤리딘-3-일)옥시)페닐)-6,7-다이하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-3-카르복실산 (SAR439859), N-[1-(3-플루오로프로필)아세티딘-3-일]-6-[(6S,8R)-8-메틸-7-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피라졸로[4,3-f]아이소퀴놀린-6-일]피리딘-3-아민 (AZD9833), OP-1250 및 LY3484356, 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염과 같은 하나 이상의 선택적 ER 분해제로 이전에 치료된 적이 있었다. 일부 실시형태에서, 대상은 하나 이상의 아로마타제 억제제로 이전에 치료된 적이 있었다. 아로마타제 억제제는 스테로이드성 아로마타제 억제제 또는 비스테로이드성 아로마타제 억제제일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아로마타제 억제제는 엑세메스탄(스테로이드성 아로마타제 억제제), 테스토라톤(스테로이드성 아로마타제 억제제); 아나스타졸(비스테로이드성 아로마타제 억제제) 및 레트라졸(비스테로이드성 아로마타제 억제제)(상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)로부터 선택될 수 있다.

일부 실시형태에서, 유방암이 대상에 존재할 수 있으며, 대상은 여성일 수 있다. 여성이 중년기에 가까워지면, 여성은 폐경의 단계에 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상은 폐경 전의 여성일 수 있다. 다른 실시형태에서, 대상은 폐경 전후의 여성일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 대상은 폐경기의 여성일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 대상은 폐경 후의 여성일 수 있다. 다른 실시형태에서, 유방암이 대상에 존재할 수 있으며, 대상은 남성일 수 있다. 대상의 혈청 에스트라디올 수준은 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상의 혈청 에스트라디올 수준(E2)은 15 pg/mL 초과 내지 350 pg/mL 범위일 수 있다. 다른 실시형태에서, 대상의 혈청 에스트라디올 수준(E2)은 15 pg/mL 이하일 수 있다. 다른 실시형태에서, 대상의 혈청 에스트라디올 수준(E2)은 10 pg/mL 이하일 수 있다.

치료에 사용하기 위해 필요한 화합물, 염 및/또는 조성물의 양은 선택된 특정 화합물 또는 염뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 질환 또는 상태의 특성 및/또는 증상, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로 담당 의사 또는 임상사의 재량에 따를 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여의 경우, 투여량은 유리 염기로 계산될 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 특정 상황에서는 특히 공격성 질환 또는 상태를 효과적이고도 적극적으로 치료하기 위해 본 명세서에 기재된 투여량 범위를 초과하거나, 심지어는 훨씬 더 초과하는 양으로 본 명세서에 개시된 화합물을 투여하는 것이 필요할 수 있다.

당업자에게 용이하게 이해되는 바와 같이, 투여되는 유용한 생체내 투여량 및 특정 투여 방법은 연령, 체중, 병의 중증도, 치료되는 포유류 종, 사용되는 특정 화합물 및 이들 화합물이 사용되는 특정 용도에 따라 달라질 것이다. 소기의 결과를 획득하는 데 필요한 투여량 수준인 유효 투여량 수준의 결정은 일반적인 방법, 예를 들어 인간 임상 시험, 생체 내 연구 및 시험관 내 연구를 사용하여 당업자에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 화합물 (A), (B) 및/또는 (C), 또는 상술한 것들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염의 유용한 투여량은 동물 모델에서의 이의 시험관내 활성, 및 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 이러한 비교는 기존의 약물, 예컨대 시스플라틴 및/또는 젬시타빈에 대한 비교에 의해 행해질 수 있다.

투여량 및 간격은 조절 효과 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하는 데 충분한 활성 모이어티의 혈장 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조절될 수 있다. MEC는 각 화합물에 따라 달라질 것이지만, 생체내 및/또는 시험관내 데이터로부터 추정될 수 있다. MEC를 획득하는 데 필요한 투여량은 개별 특징 및 투여 경로에 따라 결정될 것이다. 그러나, HPLC 검정 또는 생물검정이 혈장 농도를 결정하는 데 사용될 수 있다. 투여 간격은 또한 MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 조성물은 혈장 수준을 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90% 및 가장 바람직하게는 50 내지 90%의 시간 동안 MEC 초과로 유지하는 요법을 사용하여 투여되어야 한다. 국소적 투여 또는 선택적 흡수의 경우, 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.

담당 의사가 독성 또는 장기 기능 이상으로 인해 투여를 언제 어떻게 종료, 중단 또는 조절하는지를 안다는 것에 주목해야 한다. 대조적으로, 담당 의사는 또한 임상 반응이 충분하지 않았을 경우(독성 배제), 치료를 더 높은 수준으로 조절하는 것을 인지할 것이다. 관심 장애의 관리에서 투여된 용량의 크기는 치료하고자 하는 질환 또는 상태의 중증도 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 질환 또는 상태의 중증도는 예를 들어, 표준 예후 평가 방법에 의해 부분적으로 평가될 수 있다. 게다가, 용량 및 아마도 투여 빈도는 또한 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 것이다. 상기 논의된 것과 비슷한 프로그램이 수의학에서 사용될 수 있다.

본 명세서에 개시된 화합물, 염 및 조성물은 공지된 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, 특정 화학 모이어티를 공유하는 특정 화합물 또는 화합물의 하위 단위의 독성학은 세포주, 예를 들어 포유동물 및 바람직하게는 인간, 세포주에 대한 시험관 내 독성을 결정하여 확립될 수 있다. 이러한 연구의 결과는 보통 동물, 예를 들어 포유동물 또는 보다 구체적으로는 인간에서의 독성을 예측한다. 대안적으로, 동물 모델, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 개 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성은 공지된 방법을 사용하여 측정될

수 있다. 특정 화합물의 효능은 몇 가지 공인된 방법, 예컨대 시험관내 방법, 동물 모델 또는 인간 임상 시험을 사용하여 확립될 수 있다. 효능을 결정하기 위해 모델을 선택할 때, 당업자는 적절한 모델, 투여량, 투여 경로 및/또는 요법을 선택하기 위해 최신 기술에 의해 지도받을 것이다.

실시에

하기 실시예에서는 추가의 실시형태가 더욱 상세히 개시되며, 이러한 실시예는 본 발명의 청구범위의 범위를 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것은 아니다.

이종이식 종양 모델

ZR-75-1-R 유방암 종양 세포(타목시펜 내성)를 공기 중 5% CO₂ 분위기에서 37℃에서 10% 소 태아 혈청과 10 μM 타목시펜이 보충된 RPMI1640 배지에서 단층 배양으로 시험관내에서 유지하였다. 지수 증식기에서 성장하는 세포를 채취하여, 종양 접종을 위해 계수하였다. BALB/c 누드 마우스의 우측 옆구리에 100 μl PBS:마트리젤 (Matrigel) (1:1) 중의 ZR-75-1-R 종양 세포(1×10^7)를 피하 이식하였다. 종양이 약 191 mm³에 도달하였을 때, 동물을 각각 10마리의 동물로 이루어진 처리군으로 무작위로 분배하고, 동물에게 비히클, 30 mg/kg의 유리 염기 화합물 (A), 80 mg/kg의 화합물 1 또는 30 mg/kg의 화합물 A를 80 mg/kg의 화합물 1과 병용하여 28일간 매일 경구 투여하였다. 또한, 벤조산에스트라다이올 주사를 피하로 전달하였다 (40 μg/20 μL, 주 2회). 시간 경과에 따른 종양 부피를 계산하기 위해 종양 부피를 주 2회 평가하고, 독성 징후에 대한 대리물로서 마우스의 중량을 주 2회 칭량하였다. 종양 성장 억제(TGI)를 하기 방정식 $TGI = (1 - (T_d - T_0) / (C_d - C_0)) \times 100\%$ 를 사용하여 계산하였다. Td 및 Cd는 처리 및 대조 동물의 평균 종양 부피이고, T0 및 C0는 실험 개시 시의 처리 및 대조 동물의 평균 종양 부피이다.

도 2에서, 하단 라인에서 두 번째 라인(삼각형으로 표시됨)은 화합물 1(80 mg/kg)에 대한 데이터를 나타내고, 하단에서 세 번째 라인(삼각형으로 표시됨)은 화합물 (A) (30 mg/kg)에 대한 데이터를 나타낸다. 도 2에 나타난 바와 같이, 30 mg/kg의 유리염기 화합물 (A) 및 화합물 1은 각각, TGI 값이 43.0% 및 69.9%로 항종양 활성을 나타내었다. 80 mg/kg의 화합물 1과 조합된 30 mg/kg의 유리염기 화합물 (A)은 TGI가 80.8%로 유의한 항종양 활성을 나타내었다.

실시예 2: MCF-7 유방암 종양 세포를 공기 중 5% CO₂ 분위기에서 37℃에서 15% 소 태아 혈청이 보충된 DMEM 배지에서 시험관내에서 배양하였다. 지수 증식기에서 성장하는 세포를 채취하여, 종양 접종을 위해 계수하였다. BALB/c 누드 마우스의 두 번째 우측 유방 지방체에 100 μl DMEM:마트리젤 (1:1) 중의 MCF-7 종양 세포(1.5×10^7)를 피하 이식하였다. 종양이 약 203 mm³에 도달하였을 때, 동물을 각각 8마리의 동물로 이루어진 처리군으로 무작위로 분배하고, 동물에게 비히클, 10 mg/kg의 유리 염기 화합물 (A), 80 mg/kg의 화합물 1 또는 10 mg/kg의 화합물 (A)을 80 mg/kg의 화합물 1과 병용하여 도 3에 표기된 기간 동안 매일 경구 투여하였다. 또한, 벤조산에스트라다이올 주사를 피하로 전달하였다 (40 μg/20 μL, 주 2회). 시간 경과에 따른 종양 부피를 계산하기 위해 종양 부피를 주 2회 평가하고, 독성 징후에 대한 대리물로서 마우스의 중량을 주 2회 칭량하였다. TGI 값을 실시예 1에 제공된 방정식을 사용하여 계산하였다.

도 3에서, 하단 라인(정사각형으로 표시됨)은 화합물 (A) (10 mg/kg)과 조합된 화합물 1(80 mg/kg)에 대한 데이터를 나타내고, 하단으로부터의 두 번째 라인(원으로 표시됨)은 화합물 1(80 mg/kg)에 대한 데이터를 나타내고, 하단으로부터의 세 번째 라인(정사각형으로 표시됨)은 화합물 (A) (10 mg/kg)에 대한 데이터를 나타내고, 상단 라인(원으로 표시됨)은 비히클에 대한 데이터를 나타낸다. 도 3에 나타난 바와 같이, 10 mg/kg의 유리염기 화합물 (A) 및 화합물 1은 각각, TGI 값이 128.3% 및 132.6%로 항종양 활성을 나타내었다. 80 mg/kg의 화합물 1과 조합된 10 mg/kg의 유리염기 화합물 (A)은 TGI가 158.7%로 유의한 항종양 활성을 나타내었다. 본 명세서에 제공된 데이터는 본 명세서에 기재된 SERD 억제제와 WEE1 억제제의 복합제가 본 명세서에 기재된 질환 또는 병태를 치료하는데 사용될 수 있음을 입증한다.

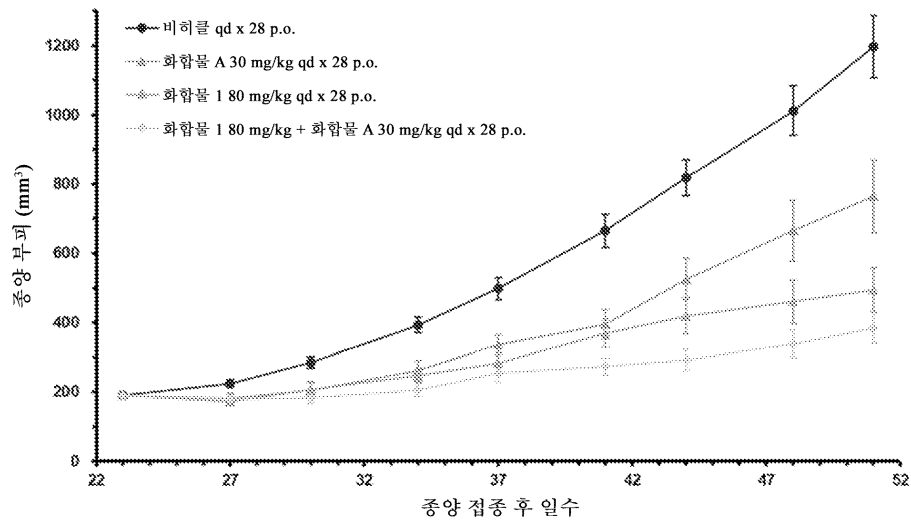
또한, 전술한 내용이 명확함 및 이해를 위해 설명 및 예시로서 다소 상세하게 기술되어 있기는 하지만, 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고서 수많은 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 따라서, 본원에 개시된 형태는 단지 예시적인 것이며, 본 개시내용의 범주를 제한하도록 의도되는 것이 아니라 오히려 본 개시내용의 진정한 범주 및 사상 내에 속하는 모든 변형 및 대안을 포함하는 것임을 분명하게 이해해야 한다.

도면

도면1

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

도면2



도면3

