



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0007867
(43) 공개일자 2022년01월19일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/69</i> (2006.01) <i>A61K 31/35</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/381</i> (2006.01) <i>A61K 31/444</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/675</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 9/51</i> (2006.01)
 <i>A61P 1/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/69</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/35</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7038653
 (22) 출원일자(국제) 2020년04월24일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2021년11월25일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2020/029933
 (87) 국제공개번호 WO 2020/219963
 국제공개일자 2020년10월29일
 (30) 우선권주장
 62/839,152 2019년04월26일 미국(US)
 62/924,978 2019년10월23일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 유니버시티 오브 휴스턴 시스템
 미국 77204 텍사스주 휴스턴 이. 컬렌 빌딩 316
 더 보드 오브 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 텍사스 시스템
 미국, 텍사스 78701, 오스틴, 210 웨스트 7 스트리트
 트랙트 파마슈티컬스, 인코포레이티드
 미국, 코네티컷 06107, 웨스트 하트포드, 스위트 305, 29 에스 메인 스트리트</p> <p>(72) 발명자
 맥케온 프랭크
 미국, 텍사스 77479, 슈가 랜드, 5 세인트 크리스토퍼 코트
 두레마 마르신
 미국, 텍사스 77003, 휴스턴, 아파트먼트 1401, 2424 캐피탈 스트리트
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인한얼</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 **상피 조직의 만성 염증성 손상, 화생, 이형성증 및 암 치료를 위한 방법 및 이를 위한 조성물**

(57) 요약

본 개시내용은 상피 조직의 만성 염증성 손상, 화생, 이형성증 또는 암 중 하나 이상으로 고생하는 환자의 치료 방법 및 제형을 제공하며, 이 방법은 병원성 상피 줄기세포(pathogenic epithelial stem cell: PESC)가 발견되는 조직에서 정상적인 상피 줄기세포에 대해 선택적으로 PESC의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 작용제를 환자에 투여함을 포함한다. 대표적인 상피 조직은 폐, 비뇨생식기, 위장/식도, 췌장 및 간 조직을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/381 (2013.01)

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 31/675 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

A61K 9/51 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

(72) 발명자

장 안팅

미국, 텍사스 77025, 휴스턴, 아파트먼트 8, 8819
팀버사이드 드라이브

시에 징중

미국, 텍사스 77025, 휴스턴, 아파트먼트 111,
7490 브롬턴 스트리트

시안 와

미국, 텍사스 77479, 슈가 랜드, 4011 앤젤 스프링
스 드라이브

빈센트 매튜

미국, 메사추세츠 01913, 에임스버리, 12 콰이 레
인

명세서

청구범위

청구항 1

상피 조직의 만성 염증성 손상, 화생(metaplasia), 이형성증 또는 암 중 하나 이상을 나타내는 환자의 치료 방법으로, 이 방법은 상기 상피 조직의 정상 줄기세포에 대해 상기 상피 조직에서 선택적으로 병원성 상피 줄기세포(pathogenic epithelial stem cell: PESC)의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 작용제를 상기 환자에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

병원성 상피 줄기세포(PESC)의 증식, 생존, 이동, 또는 콜로니 형성 능력의 감소를 필요로 하는 대상체에서 PESC의 증식, 생존, 이동, 또는 콜로니 형성 능력을 감소시키는 방법으로서, 정상적인 상피 줄기세포에 대해 선택적으로 PESC의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 치료학적 유효량의 작용제와 상기 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

상피 조직의 만성 염증성 손상, 화생, 이형성증 또는 암 중 하나 이상을 치료하기 위한 약제학적 제제로, 제제는 상기 상피 조직의 정상 줄기세포에 대해 상기 상피 조직에서 선택적으로 병원성 상피 줄기세포(PESC)의 사멸 또는 이의 상기 증식이나 분화를 억제하는 작용제를 포함하는 제제.

청구항 4

상피 조직의 만성 염증성 손상, 화생, 이형성증 또는 암 중 하나 이상을 치료하기 위한 약물 용출 장치(drug eluting device)로서, 이 장치는 상피 조직의 정상 줄기세포에 대해 상기 상피 조직에서 선택적으로 병원성 상피 줄기세포(PESC)의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 작용제를 포함하는 약물 방출 수단(drug release means)을 포함하고, 이 장치가 환자에 배치되는 경우, 상기 약물 방출 수단은 상기 질환이 있는 조직의 표면에 근접하게 위치하며, 상기 작용제에 대해 상기 질환이 있는 조직의 치료학적으로 효과적인 노출을 성취하기에 충분한 양으로 상기 작용제를 방출하는 장치.

청구항 5

식도염, 바렛 식도, 식도 이형성증 또는 식도암 중 하나 이상을 나타내는 환자의 치료 방법으로서, 이 방법은 정상적인 식도 줄기세포에 대해 선택적으로 바렛 식도 줄기세포(Barrett's Esophagus stem cell: BESC)의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 작용제를 상기 환자에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 6

바렛 식도 줄기세포(BESC)의 증식, 생존, 이동, 또는 콜로니 형성 능력의 감소를 필요로 하는 대상체에서 BESC의 증식, 생존, 이동, 또는 콜로니 형성 능력의 감소 방법으로서, 정상적인 식도 줄기세포에 대해 선택적으로 BESC의 사멸 또는 이의 상기 증식이나 분화를 억제하는 치료학적 유효량의 작용제와 상기 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

식도염, 바렛 식도, 식도 이형성증 또는 식도암 중 하나 이상을 치료하기 위한 약제학적 제제로서, 이 제제는 정상적인 식도 줄기세포에 대해 선택적으로 바렛 식도 줄기세포(BESC)의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 작용제를 포함하는 제제.

청구항 8

식도염, 바렛 식도, 식도 이형성증 또는 식도암 중 하나 이상을 치료하기 위한 약물 용출 장치로서, 이 장치는 정상적인 식도 줄기세포에 대해 선택적으로 바렛 식도 줄기세포(BESC)의 사멸 또는 이의 상기 증식이나 분화를 억제하는 작용제를 포함하는 약물 방출 수단을 포함하고, 이 장치가 환자에 배치되는 경우, 상기 약물 방출 수단은 식도의 내강 표면에 근접하게 위치하며, 상기 작용제에 대한 상기 내강 표면의 치료학적으로 효과적인 노

출을 성취하기에 충분한 양으로 상기 작용제를 방출하는 장치.

청구항 9

청구항 5 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바렛 식도의 치료를 위한 방법, 제제 또는 장치.

청구항 10

청구항 5 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식도 선암의 치료를 위한 방법, 제제 또는 장치.

청구항 11

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 작용제가 내시경검사 절제술 요법, 예컨대 식도 조직의 고주파 절제술, 광역학 요법 또는 냉동절제술 동안 또는 그 후에 투여되는 방법.

청구항 12

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 작용제가 식도 조직의 점막하 주입에 의해 투여되는 방법.

청구항 13

청구항 7에 있어서, 상기 제제가 식도 조직의 점막하 주입을 위해 제형화되는 제제.

청구항 14

청구항 1 내지 3, 청구항 5 내지 7 또는 청구항 9 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 생체점착제 (bioadhesive) 제형의 일부로서 제형화되는 방법 또는 제제.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 약물-용출 입자, 약물 용출 매트릭스 또는 약물-용출 겔의 일부로서 제형화되는 방법, 제제 또는 장치.

청구항 16

청구항 1, 2, 5 또는 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 상기 상피 조직에 국소 적용으로 투여되는 방법.

청구항 17

청구항 3에 있어서, 상기 작용제가 상피 조직에 국소 적용을 위해 제형화되는 제제.

청구항 18

청구항 16 또는 17에 있어서, 상기 작용제가 생체점착제 제형의 일부로서 제형화되는 방법 또는 제제.

청구항 19

청구항 16 또는 17에 있어서, 상기 작용제가 약물-용출 입자, 약물 용출 매트릭스 또는 약물-용출 겔의 일부로서 제형화되는 방법 또는 제제.

청구항 20

청구항 1, 2, 5 또는 6에 있어서, 상기 작용제가 진통제, 항감염제 또는 둘 다와 함께 공-투여되는 방법.

청구항 21

청구항 3 또는 7에 있어서, 상기 작용제가 진통제, 항감염제 또는 둘 다와 함께 공-투여되는 제제.

청구항 22

청구항 3, 7, 13, 14, 15, 17, 18 또는 19에 있어서, 상기 작용제가 상기 상피 조직, 예컨대 식도에 경구 전달 용 액체로서 제형화되는 제제.

청구항 23

청구항 3, 7, 13, 14, 15, 17, 18, 19 또는 22에 있어서, 상기 작용제가 단일 경구 용량으로서 제형화되는 제제.

청구항 24

청구항 4 또는 8에 있어서, 상기 약물 용출 장치가 약물 용출 스텐트인 장치.

청구항 25

청구항 4 또는 8에 있어서, 상기 약물 용출 장치가 상기 작용제를 포함하는 표면 코팅물을 갖는 풍선 카테터인 장치.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 상기 동일한 조직에서 정상 상피 줄기세포에 대한 IC_{50} 의 $1/5^{th}$ 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 $1/10^{th}$, $1/20^{th}$, $1/50^{th}$, $1/100^{th}$, $1/250^{th}$, $1/500^{th}$ 또는 심지어 $1/1000^{th}$ 인 IC_{50} 을 가지면서, PESC의 증식 또는 분화를 선택적으로 억제하거나, 또는 PESC를 선택적으로 사멸시키는 방법, 제제 또는 장치.

청구항 27

청구항 1 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 10^{-6} M 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 10^{-7} M 또는 그 미만, 10^{-8} M 또는 그 미만 또는 10^{-9} M 또는 그 미만의 IC_{50} 을 가지면서, PESC의 증식 또는 분화를 억제하거나 PESC를 사멸하는 방법, 제제 또는 장치.

청구항 28

청구항 1 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 10^{-9} 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 10^{-8} 또는 그 미만 또는 10^{-7} 또는 그 미만의 투과 계수 (permeability coefficient)를 특징으로 하는 것과 같이 세포 투과성인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 29

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 히스톤 데메틸라제 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 30

청구항 1 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 JmjC 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 JmjC 억제제가 촉매적 JmjC 도메인에 결합되어 이를 억제하는 방법, 제제 또는 장치.

청구항 32

청구항 30에 있어서, 상기 JmjC 억제제가 식물 호모도메인 (plant homodomain: PHD) 억제제 또는 단백질-단백질 상호작용 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 33

청구항 30에 있어서, 상기 JmjC 억제제가 pan-JmjC 데메틸라제 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 34

청구항 30에 있어서, 상기 JmjC 억제제가 JIB04인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 35

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 수용체 티로신 키나제 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 수용체 티로신 키나제 억제제가 EGFR 억제제, HER2 억제제 또는 이중 EGFR/HER2 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 37

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 프로테아좀 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 38

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 STAT 억제제, 바람직하게는 STAT3 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 39

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 FLT3 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 40

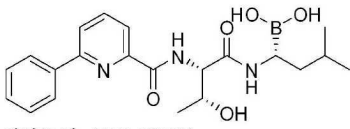
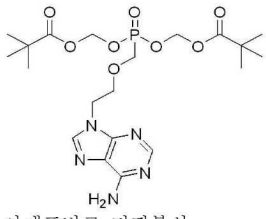
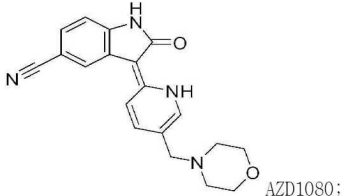
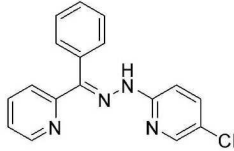
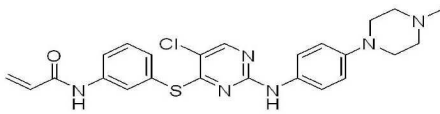
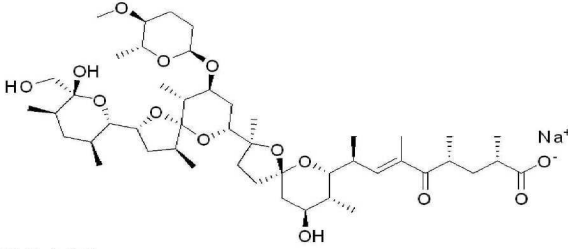
청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 GSK3 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 41

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 HSP90 억제제, HSP70 억제제 또는 이중 HSP90/HSP70 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 42

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법, 제제 또는 장치:

 멜란조립 (CEP-18770);	 아데포비르 디피복실,
 AZD1080;	 JIB04;
 WZ8040;	 스타틱, 및
 난창마이신.	

청구항 43

청구항 1 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 조직에서 PESC의 경우보다 적어도 5배 더 효능있는 EC₅₀, 보다 바람직하게는 PESC의 경우 보다 10배, 50배, 100배 또는 심지어 1000배 더 효능있는 EC₅₀을 가지면서 상기 표적에서 정상 상피 줄기세포의 증식을 선택적으로 촉진하는 제2 약물 작용제와 상기 작용제를 합함을 추가로 포함하는 방법, 제제 또는 장치.

청구항 44

청구항 1 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 약물 작용제가 10⁻⁶ M 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 10⁻⁷ M 또는 그 미만, 10⁻⁸ M 또는 그 미만 또는 10⁻⁹ M 또는 그 미만인 EC₅₀을 가지면서 정상 식도 줄기세포의 증식을 촉진하는 방법, 제제 또는 장치.

청구항 45

청구항 1 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 약물 작용제가 ABL 키나제 억제제, 바람직하게는 BCR-ABL 키나제 억제제의 pan-억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 제2 약물 작용제는 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙 및 포나티닙 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들) 및/또는 수화물(들)로 이루어진 군으로부터 선택되는 pan-억제제이고, 바람직하게는 포나티닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들) 및/또는 수화물(들)인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 47

청구항 1 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 약물 작용제가 FLT 키나제 억제제, 바람직하게는 FLT3 키나제 억제제인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 48

청구항 47에 있어서, 상기 제2 약물 작용제가 퀴자르티닙 (AC220), 크레놀라닙 (CP-868596), 미도스타우린 (PKC-412), 레스타우르티닙 (CEP-701), 4SC-203, TTT-3002, 소라페닙 (Bay-43-0006), 포나티닙 (AP-24534), 수니티닙 (SU-11248), 및/또는 탄두티닙 (MLN-0518), 또는 (a) 이들의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들) 및/또는 수화물(들)로 이루어진 군으로부터 선택되는 FLT3 억제제이고, 바람직하게는 퀴자르티닙 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들), 및/또는 수화물(들)인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 49

청구항 1 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 진해제, 항히스타민제, 해열제, 진통제, 항감염제 및/또는 화학요법제와 상기 작용제를 함합을 추가로 포함하는 방법, 제제 또는 장치.

청구항 50

청구항 43 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제 및 상기 제2 작용제가 별개의 제형으로서 상기 환자에 투여되는 방법.

청구항 51

청구항 43 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제 및 상기 제2 작용제가 함께 공-제형화되는 방법, 제제 또는 장치.

청구항 52

청구항 49에 있어서, 상기 작용제 및 상기 1종 이상의 진해제, 항히스타민제, 해열제, 진통제, 항감염제 및/또는 화학요법제가 함께 공-제형화되는 방법, 제제 또는 장치.

청구항 53

청구항 1 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 인간 환자인 방법, 제제 또는 장치.

청구항 54

점착력이 인간 점막 표면에서 측정된 10 N/m^2 내지 $100,000 \text{ N/m}^2$ 의 점착력에 상응하는 중합체성 표면을 갖는 생체점착제 나노입자로서, 나노입자는 그 안에 또는 그 위에 분산되는 항-PESC 작용제를 추가로 포함하고, 상기 나노입자는 점막 조직에 부착되는 경우에 상기 점액성 겔 층으로 상기 항-PESC 작용제를 용출하는 생체점착제 나노입자.

청구항 55

항-PESC 작용제 및 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 점막하 보유 제형 (submucosal retentive formulation)으로서, 이 제형은 점막하 주입될 수 있고, 유효량의 상기 항-PESC 작용제를 상기 주입 부위의 상기 조직으로 방출하는 점막하 데포(depot)를 형성하는 제형.

청구항 56

점막하 주입을 위한 주입가능한 써모겔(thermogel)로서, 항-PESC 작용제 및 선택적으로 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하되, 상기 써모겔은 실온에서 저점도 유체이고 (및 용이하게 주입되고), 주입 후 체온에서 비-유동성 겔이 되는 써모겔.

청구항 57

항-PESC 작용제를 함유하는 약물 방출 수단을 포함하는 약물 용출 장치로서, 이 장치가 환자에 배치되는 경우,

상기 약물 방출 수단은 치료할 표적 상피 조직에 근접하게 위치하며, 상기 항-PESC 작용제에 대한 상기 표적 조직의 치료학적으로 효과적인 노출을 성취하기에 충분한 양으로 상기 항-PESC 작용제를 방출하는 장치.

청구항 58

항-PESC 작용제, ESO 재생 작용제 (Regenerative Agent) 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 단일 경구 투여 제형으로서, 성인 환자에 의해 섭취된 단일 경구 투여 제형은 식도 화생, 이형성증, 암 또는 그들의 조합의 진행을 느리게하거나 바꾸는데 유효한 식도 조직에서의 상기 항-PESC 작용제 및 상기 ESO 재생 작용제의 농도를 생성하는 제형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권 청구

[0002] 본 출원은 2019년 4월 26일 및 2019년 10월 23일자로 각각 출원된 미국 가출원 제62/839,152호 및 제62/924,978호에 대한 우선권의 이점을 청구하며, 각 출원의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 연방 재정지원 개시

[0004] 본 발명은 국립 보건원에 의해 부여된 승인 번호 U24CA228550하의 정부 지원으로 만들어졌다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 갖는다.

배경 기술

[0005] 화생(Metaplasia)은 특정 조직에 정상적으로 존재하지 않는 다른 성숙 분화 세포 유형에 의한 한 분화 세포 유형의 대체이다. 통상적으로, 화생은 환경적 자극에 의해 촉발되고, 이는 미생물 및 염증의 유해한 효과와 공조하여 작용할 수 있다. 화생의 특징은 세포 동일성의 변화이다. 보편적으로, 화생은 저도 이형성증(low-grade dysplasia)에 대한 전구체로, 이는 고도 이형성증 및 암종이 될 수 있다. 도 8 참조한다. 통상적으로, 암 발병 환자의 위험은 염증성 질환 또는 이형성증으로의 화생 과정과 같은 두드러진 방식으로 증가된다.

[0006] 도 9는 바렛 식도(Barret's Esophagus: BE)와 관련된 위험의 통계학적 검토를 제공한다. BE는 만성 역류성 식도염(gastroesophageal reflux disease : GERD)의 결과이고, 이 질환의 자연스런 과정의 말기 단계를 나타낸다. 미국 인구의 20%는 역류성 식도염으로 고생하고 있으며, 이들 환자의 약 10%는 BE로 진단되는 것으로 예측되었다. 통상적으로, BE는 GERD 증상의 평가를 위한 내시경검사 도중 발견된다.

[0007] 위산성에 식도 점막의 지속적인 노출은 중층편평상피(stratified squamous epithelium)의 세포 손상을 유발하고, 비정상적인 환경을 생성하여, 장상피 화생 형태로 복구를 촉진하는 것으로 입증되고 있다. 결과는 생리학적으로 식도 점막에 속하는 중층편평상피가 심장도 위 유형도 아니지만, 장상피 유형의 특징을 나타내는 병리학적인, 특화된 원주상피(columnar epithelium)로 대체된다. 이러한 상피의 병리학적 유형은 대개 악성이 되기 쉬운 DNA 변화를 설명한다. BE의 변화는 그들이 이형성증을 나타내는지 여부에 따라, 조직학적으로 세 범주로 분류된다: (1) 이형성증이 없는 BE; (2) 저도 이형성증이 있는 BE; 및 (3) 고도 이형성증(HGD)이 있는 BE. HGD가 있는 BE에서, 이형성증은 기저막을 가로지르지 않는 점막으로 한정된다. 이형성증이 기저막을 벗어나 들어오는 림프관망을 통해 점막 고유층으로 확장된다면, 이는 대장점막(표재성) 선암으로서 정의되는 반면에, 점막내 근육층으로 침윤되면, 이는 침윤성 선암이 된다. 따라서, HGD가 있는 BE는 침윤성 선암의 전구체로서 여겨진다.

[0008] BE 및 HGD가 있는 환자의 6 내지 20%는 팔로우-업한 지 17 내지 35개월의 범위인, 단기간 내에 선암 발병의 최대 위기에 직면한다. BE 및 HGD가 있는 환자로부터의 식도절제술 시험편은 그 경우의 30%-40%로 침윤성 선암을 나타내었다. 최근 메타-분석은 BE 및 HGD가 있는 환자가 내시경검사 추적의 처음 1.5 내지 7년 동안 매년 100명의 환자당 6명의 평균 발병률로 식도 선암을 발병했음을 입증하였다. 더욱이, 식도 선암의 대부분은 바렛 화생을 겪은 세포로부터 진화되는 것으로 여겨진다.

[0009] BE는 또한 위식도 접합부 위로 장 화생의 정도에 따라 두 범주로 분류된다: (1) 장상피의 정도가 3 cm 초과면 긴 분절 BE; 및 (2) 3 cm 미만이면, 짧은 분절 BE. GERD 증상에 대한 내시경검사를 받은 환자 중에, 긴 분절 BE의 발병률은 3% 내지 5%인 반면에, 짧은 분절 BE는 10% 내지 15%이다. 길고 짧은 분절 BE가 동일한 병원론적 변화 또는 악성으로의 동일한 소인을 공유하는 지의 여부는 여전히 확실치 않게 남아있지만, 두 병태는 현재 동일

한 방법으로 치료된다.

[0010] 특정의 바렛 식도 환자를 치료하기 위한 통상적이고 공격적인 방법은 내시경검사 절제술 요법, 예컨대 식도 조직의 고주파 절제술, 광역학 요법 또는 냉동절제술을 통한다. 그러나, 치료요법 후 관해 (remission)에 이르는 상당히 높은 퍼센트의 환자에도 불구하고, 이들 환자중 다수는 수 년 내에 재발한다. 다른 환자의 경우, 그들이 절제 요법으로 낫지 않거나 심각한 동시-병적상태로 인해 부적당하기 때문이든 간에, 심지어 소수의 치료 옵션이 존재하고, 존재하는 것들은 여전히 보다 나은 결과 및/또는 관해의 긴 지속기간을 갖는 보다 효과적인 치료법에 대한 상당한 요구가 남아있다.

[0011] 유사한 화생-대-이형성증-대-암 전이가 다양한 다른 상피 조직에 대해 관찰되고 있다. 화생은 자연적으로 종종 손상을 주는, 환경적 작용제에 일정하게 노출되는 조직에서 일어나는 경향이 있다. 예를 들어, 폐 시스템 (폐 및 기관) 및 위장관은 각각 그들의 공기 및 음식과의 접촉으로 인한 통상적인 화생 부위이다. 난소에서, 난소 표면상피와 기저 난소 기질 사이의 역학적 상호작용은 상피 분화, 화생 및 마지막으로 악성 형질전환의 기원인 것으로 나타났다.

[0012] 상피 조직의 암에 효과적인 치료뿐만 아니라, 이들 조직의 화생 및 이형성증에 관련된 치료에 대한 실질적인 미충족 의학적 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0013] 발명의 요약

[0014] 본 개시내용의 한 양상은 상피 조직의 만성 염증성 손상, 화생, 이형성증 또는 암으로 고생하는 환자의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 병원성 상피 줄기세포(pathogenic epithelial stem cell: PESC)가 발견되는 조직에서 정상적인 상피 줄기세포에 대해 선택적으로 병원성 상피 줄기세포 (PESC)의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 항-PESC 작용제를 환자에 투여함을 포함한다. 대표적인 상피 조직은 폐, 비뇨생식기, 위장, 췌장 및 간 조직을 포함한다.

[0015] 본 개시내용의 다른 양상은 PESC가 발견되는 조직에서 정상적인 상피 줄기세포에 대해 선택적으로 PESC 집단의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 치료학적 유효량의 항-PESC 작용제와 PESC를 접촉시킴을 포함하는, 이를 필요로 대상체에서 PESC의 증식, 생존, 이동, 또는 콜로니 형성 능력의 감소 방법을 제공한다.

[0016] 본 개시내용의 다른 양상은 상피 조직의 만성 염증성 손상, 화생, 이형성증 또는 암 중 하나 이상을 치료하기 위한 약제학적 제제를 제공하며, 이 제제는 정상적인 상피 줄기세포에 대해 선택적으로 PESC의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 항-PESC 작용제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료용 표적 조직은 폐이다. 특정 실시양태에서, 치료용 표적 조직은, 예를 들어, 비-소세포 폐암 (non-small cell lung carcinoma: NSCLC) 또는 소세포 폐암 (small cell lung carcinoma: SCLC)의 치료를 위한 폐 종양이다. 특정 실시양태에서, 치료용 표적 조직은, 예를 들어, 자궁경부 화생, 자궁암, 난관암 및/또는 난소암 (탁솔 및/또는 시스플라틴-저항성 난소암 포함)의 치료를 위한 난소, 난관 및/또는 자궁경부 조직이다.

[0017] 예를 들어, 본 개시내용은 식도염 (호산구성 식도염 또는 EoE 포함), 바렛 식도, 식도 이형성증 또는 식도암 중 하나 이상으로 고생하는 환자의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 정상적인 식도 줄기세포에 대해 선택적으로 바렛 식도 줄기세포(Barrett's Esophagus stem cell: BESC)의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 항-PESC 작용제를 환자에 투여함을 포함한다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도염을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 바렛 식도를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도 이형성증을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도암을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도 암종, 예컨대 식도 선암 또는 식도 편평세포암을 나타낸다.

[0018] 본 개시내용의 다른 양상은 정상적인 식도 줄기세포에 대해 선택적으로 BESC의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 치료학적 유효량의 항-PESC 작용제와 BESC를 접촉시킴을 포함하는, 이를 필요로 대상체에서 BESC의 증식, 생존, 이동, 또는 콜로니 형성 능력의 감소 방법을 제공한다.

[0019] 본 개시내용의 다른 양상은 식도염, 바렛 식도, 식도 이형성증 또는 식도암 중 하나 이상을 치료하기 위한 약제학적 제제를 제공하며, 이 제제는 정상적인 식도 줄기세포에 대해 선택적으로 BESC의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 항-PESC 작용제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도염을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 바렛 식도를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도 이형성증을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도암을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도 암종, 예컨대 식도 선암 또는 식도 편평세포암을

나타낸다.

- [0020] 본 개시내용의 또 다른 양상은 예를 들어 식도염, 바렛 식도, 식도 이형성증 또는 식도암 중 하나 이상을 치료하기 위한 약물 용출 장치 (drug eluting device)를 제공하며, 이 장치는 정상적인 상피 줄기세포에 대해 선택적으로 PESC의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 항-PESC 작용제를 포함하는 약물 방출 수단 (drug release means)을 포함하고, 이 장치가 환자에 배치되는 경우, 약물 방출 수단은 식도의 내강 표면에 근접하게 위치하며, 작용제에 대한 내강 표면의 치료학적으로 효과적인 노출을 성취하기에 충분한 양으로 작용제를 방출한다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도염을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 바렛 식도를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도 이형성증을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도암을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도 암종, 예컨대 식도 선암 또는 식도 편평세포암을 나타낸다. 약물 용출 장치의 예는 약물 용출 스텐트, 약물 용출 칼라(collar) 및 약물 용출 풍선이다.
- [0021] 다른 실시양태에서, 식도 내강 표면의 환부에 근접하게 이식될 수 있는, 예컨대 내강내적으로 보다는 오히려 내강외적으로 (즉, 점막하 또는 환상근 또는 종근 내 또는 위로) 이식될 수 있는 약물 용출 장치를 제공한다.
- [0022] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 PESC가 발견되는 조직에서 정상적인 상피 줄기세포를 사멸하기 위한 IC_{50} 의 $1/5^{th}$ 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 정상적인 상피 줄기세포를 사멸하기 위한 IC_{50} 의 $1/10^{th}$, $1/20^{th}$, $1/50^{th}$, $1/100^{th}$, $1/250^{th}$, $1/500^{th}$ 또는 심지어 $1/1000^{th}$ 또는 그 미만인 PESC를 선택적으로 사멸하기 위한 IC_{50} 을 갖는다.
- [0023] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 정상적인 식도 줄기세포를 사멸하기 위한 IC_{50} 의 $1/5^{th}$ 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 정상적인 식도 줄기세포를 사멸하기 위한 IC_{50} 의 $1/10^{th}$, $1/20^{th}$, $1/50^{th}$, $1/100^{th}$, $1/250^{th}$, $1/500^{th}$ 또는 심지어 $1/1000^{th}$ 또는 그 미만인 BESC를 선택적으로 사멸하기 위한 IC_{50} 을 갖는다.
- [0024] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 PESC가 발견되는 조직에서 정상적인 상피 줄기세포를 억제하기 위한 IC_{50} 의 $1/5^{th}$ 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 정상적인 상피 줄기세포의 증식을 억제하기 위한 IC_{50} 의 $1/10^{th}$, $1/20^{th}$, $1/50^{th}$, $1/100^{th}$, $1/250^{th}$, $1/500^{th}$ 또는 심지어 $1/1000^{th}$ 또는 그 미만인 PESC의 증식을 선택적으로 억제하기 위한 IC_{50} 을 갖는다.
- [0025] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 정상적인 식도 줄기세포의 증식을 억제하기 위한 IC_{50} 의 $1/5^{th}$ 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 정상적인 식도 줄기세포의 증식을 억제하기 위한 IC_{50} 의 $1/10^{th}$, $1/20^{th}$, $1/50^{th}$, $1/100^{th}$, $1/250^{th}$, $1/500^{th}$ 또는 심지어 $1/1000^{th}$ 또는 그 미만인 BESC의 증식을 선택적으로 억제하기 위한 IC_{50} 을 갖는다.
- [0026] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 정상적인 상피 줄기세포의 분화를 억제하기 위한 IC_{50} 의 $1/5^{th}$ 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 정상적인 상피 줄기세포의 분화를 억제하기 위한 IC_{50} 의 $1/10^{th}$, $1/20^{th}$, $1/50^{th}$, $1/100^{th}$, $1/250^{th}$, $1/500^{th}$ 또는 심지어 $1/1000^{th}$ 또는 그 미만인 PESC의 분화를 선택적으로 억제하기 위한 IC_{50} 을 갖는다.
- [0027] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 정상적인 식도 줄기세포의 분화를 억제하기 위한 IC_{50} 의 $1/5^{th}$ 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 정상적인 식도 줄기세포의 분화를 억제하기 위한 IC_{50} 의 $1/10^{th}$, $1/20^{th}$, $1/50^{th}$, $1/100^{th}$, $1/250^{th}$, $1/500^{th}$ 또는 심지어 $1/1000^{th}$ 또는 그 미만인 BESC의 분화를 선택적으로 억제하기 위한 IC_{50} 을 갖는다.
- [0028] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 식도염, 바렛 식도, 식도 이형성증 및/또는 식도암을 치료하기 위한 적어도 2의 치료지수(Therapeutic index: TI)를 가지며, 보다 바람직하게는 식도염, 바렛 식도, 식도 이형성증 및/또는 식도암을 치료하기 위한 적어도 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 또는 1000의 치료지수를 갖는다.
- [0029] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 난소, 난관 및 또는 자궁경부 화생 또는 이형성증을 치료하기 위한 적어

도 2의 치료지수(TI)를 가지며, 보다 바람직하게는 적어도 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 또는 1000의 치료지수를 갖는다.

- [0030] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 난소암 (예: 탁솔 및/또는 시스플라틴 저항성 난소암)을 치료하기 위한 적어도 2의 치료지수(TI)를 가지며, 보다 바람직하게는 적어도 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 또는 1000의 치료지수를 갖는다.
- [0031] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 폐암 (예: NSCLC 또는 SCLC)을 치료하기 위한 적어도 2의 치료지수(TI)를 가지며, 보다 바람직하게는 적어도 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 또는 1000의 치료지수를 갖는다.
- [0032] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 폐 화생 또는 이형성증을 치료하기 위한 적어도 2의 치료지수(TI)를 가지며, 보다 바람직하게는 적어도 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 또는 1000의 치료지수를 갖는다.
- [0033] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 10^{-6} M 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 10^{-7} M 또는 그 미만, 10^{-8} M 또는 그 미만 또는 10^{-9} M 또는 그 미만의 IC_{50} 을 가지면서, PESC의 증식 또는 분화를 억제하거나 PESC를 사멸한다.
- [0034] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 10^{-6} M 또는 그 미만, 보다 바람직하게는 10^{-7} M 또는 그 미만, 10^{-8} M 또는 그 미만 또는 10^{-9} M 또는 그 미만의 IC_{50} 을 가지면서, BESC의 증식 또는 분화를 억제하거나 BESC를 사멸한다.
- [0035] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 내시경검사 절제술 요법, 예컨대 식도 조직의 고주파 절제술, 광역학 요법 또는 냉동절제술 도중 또는 그 후에 투여된다.
- [0036] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 예컨대 식도 조직, 비뇨생식기 조직 또는 폐 조직에 국소 적용에 의해 투여된다.
- [0037] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 예컨대 식도 조직, 비뇨생식기 조직 또는 폐 조직에 점막하 주입에 의해 투여된다.
- [0038] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 예컨대 식도 조직, 비뇨생식기 조직 또는 폐 조직에 점막하 주입을 위해 제형화된다.
- [0039] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 예컨대 식도 조직, 비뇨생식기 조직 또는 폐 조직에 국소 적용을 위해 제형화된다.
- [0040] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 생체점착성(bioadhesive) 제형의 일부로서 제형화된다.
- [0041] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 약물-용출 입자, 약물 용출 매트릭스 또는 약물-용출 겔의 일부로서 제형화된다.
- [0042] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 생침식성 (bioerodible) 약물-용출 입자, 생침식성 약물 용출 매트릭스 또는 생침식성 약물-용출 겔의 일부로서 제형화된다.
- [0043] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 (i) 정상적인 식도 줄기세포에 대해 병원성 상피 줄기세포를 선택적으로 사멸하거나 이의 증식 또는 분화를 억제하는 항-PESC 작용제, (ii) 생체점착제 및 (iii) 선택적으로, 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 식도의 내강 표면에 국소 적용을 위한 식도 국소 보유 제형 (esophageal topical retentive formulation)을 제공한다.
- [0044] 예를 들어, 제형은 적어도 30분, 보다 바람직하게는 적어도 60, 120, 180, 240 또는 심지어 300분의 식도 조직에 대한 점막 표면 체류 반감기를 가질 수 있다.
- [0045] 예를 들어, 제형은 적어도 30분, 보다 바람직하게는 적어도 60, 120, 180, 240 또는 심지어 300분 동안 적용되는 적용되는 식도 조직에서 적어도 항-PESC 작용제의 최소 유효농도(minimally effective concentration: MEC)를 생성할 수 있다.
- [0046] 예를 들어, 제형은 적어도 2시간, 보다 바람직하게는 적어도 4, 6, 8, 10 또는 심지어 12시간의 T1/2로 적용되는 식도 조직에서 항-PESC 작용제 농도를 생성할 수 있다.
- [0047] 특정 실시양태에서, 제형은 항작용제에 대한 최대내약량(maximum tolerated dose: MTD)의 $1/3^{rd}$ 미만 및 보다

더 바람직하게는 그 작용제에 대한 최대내약용량의 $1/5^{\text{th}}$, $1/10^{\text{th}}$, $1/20^{\text{th}}$, $1/50^{\text{th}}$ 또는 심지어 $1/100^{\text{th}}$ 미만인 항-PESC 작용제의 전신 농도(systemic concentration)를 생성한다.

- [0048] 특정 실시양태에서, 국소 제형은 식도에 코팅되는 점성의 생체점착성 액체이다.
- [0049] 특정 실시양태에서, 국소 제형은 항-PESC 용출 다중미립자, 마이크로입자, 나노입자 또는 마이크로디스크를 포함한다.
- [0050] 추가의 실시양태에서, 점착력이 인간 점막 표면에서 측정된 10 N/m^2 내지 $100,000 \text{ N/m}^2$ 의 점착력에 상응하는 중합체성 표면을 갖는 생체점착성 나노입자가 제공되며, 이 나노입자는 그 안에 또는 그 위에 분산되는 항-PESC 작용제인, 적어도 1종의 항-PESC 작용제를 추가로 포함하고, 그 나노입자는 점막 조직에 부착되는 경우에 점액성 겔 층으로 항-PESC 작용제를 용출한다.
- [0051] 항-PESC 작용제(들)는, 예를 들어, 히스톤 데메틸라제 억제제, A JmJc 데메틸라제 억제제, pan-JmJc 데메틸라제 억제제, 수용체 티로신 키나제 억제제, EGFR 억제제, HER2 억제제, 이중 EGFR/HER2 억제제, 프로테아좀 억제제, 임류노프로테아좀 억제제, STAT 억제제, STAT3 억제제, FLT3 억제제, GSK3 억제제, HSP90 억제제, HSP70 억제제 및 이중 HSP90/HSP70 억제제, 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.
- [0052] 특정 실시양태에서, 생체점착성 나노입자는 그 안에 또는 그 위에 분산된 적어도 1종의 ESO 재생 작용제를 추가로 포함하며, 나노입자는 점막 조직에 부착되는 경우에 점액성 겔 층에 항-PESC 작용제 및 ESO 재생 작용제를 모두 용출한다.
- [0053] 특정 실시양태에서, ESO 재생 작용제는 ABL 키나제 억제제, 바람직하게는 BCR-ABL 키나제 억제제의 pan-억제제이다. 예시적인 pan-억제제는 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙 및 포나티닙을 포함하며, 바람직하게는 포나티닙이다.
- [0054] 특정 실시양태에서, ESO 재생 작용제는 BACE 억제제, FAK 억제제, VEGF 억제제 또는 AKT 억제제이다.
- [0055] 특정 실시양태에서, 점막하 보유 제형은 ESO 재생 작용제, 예컨대 포나티닙의 전신 농도를 생성하는데, 이는 그 작용제에 대한 최대내약용량(MTD)의 $1/3^{\text{rd}}$ 미만 및 보다 더 바람직하게는 그 작용제에 대한 최대내약용량(MTD)의 $1/5^{\text{th}}$, $1/10^{\text{th}}$, $1/20^{\text{th}}$, $1/50^{\text{th}}$ 또는 심지어 $1/100^{\text{th}}$ 미만이다.
- [0056] 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 항-PESC 작용제 및 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 점막하 보유 제형이 제공되며, 이 제형은 점막하 주입될 수 있고, 유효량의 항-PESC 작용제를 주변 조직으로 방출하는 점막하 데포(depot)를 형성한다.
- [0057] 특정 실시양태에서, 점막하 보유 제형은 적어도 1종의 항-PESC 작용제 및 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 점막하 주입을 위한 주입가능한 써모겔(thermogel)로, 상기 써모겔은 실온에서 저점도 유체이고 (및 용이하게 주입되고), 주입 후 체온에서 비-유동성 겔이 된다.
- [0058] 예시를 위해, 점막하 보유 제형으로 제형화된 항-PESC 작용제(들)은, 예를 들어, 히스톤 데메틸라제 억제제, A JmJc 데메틸라제 억제제, pan-JmJc 데메틸라제 억제제, 수용체 티로신 키나제 억제제, EGFR 억제제, HER2 억제제, 이중 EGFR/HER2 억제제, 프로테아좀 억제제, 임류노프로테아좀 억제제, STAT 억제제, STAT3 억제제, FLT3 억제제, GSK3 억제제, HSP90 억제제, HSP70 억제제 및 이중 HSP90/HSP70 억제제, 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.
- [0059] 특정 실시양태에서, 점막하 보유 제형은 그 안에 분산된 적어도 1종의 ESO 재생 작용제를 추가로 포함하며, 점막하 보유 제형은 점막하 주입 부위 주변의 조직으로 항-PESC 작용제 및 ESO 재생 작용제를 모두 방출한다.
- [0060] 특정 실시양태에서, ESO 재생 작용제는 ABL 키나제 억제제, 바람직하게는 BCR-ABL 키나제 억제제의 pan-억제제이다. 예시적인 pan-억제제는 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙 및 포나티닙을 포함하며, 바람직하게는 포나티닙이다.
- [0061] 특정 실시양태에서, ESO 재생 작용제는 BACE 억제제, FAK 억제제, VEGF 억제제 또는 AKT 억제제이다.
- [0062] 예를 들어, 점막하 보유 제형은 적어도 30분, 보다 바람직하게는 적어도 60, 120, 180, 240 또는 심지어 300분의 식도 조직 중 점막하 체류 반감기를 가질 수 있다.
- [0063] 예를 들어, 점막하 보유 제형은 적어도 30분, 보다 바람직하게는 적어도 60, 120, 180, 240 또는 심지어 300분

동안 주입되는 식도 조직에서 적어도 항-PESC 작용제의 최소 유효농도(MEC)를 생성할 수 있다.

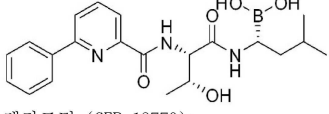
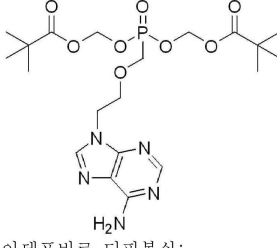
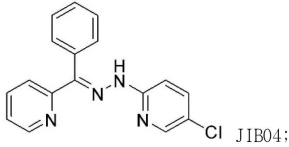
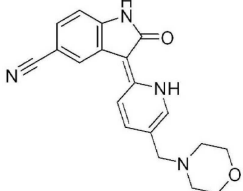
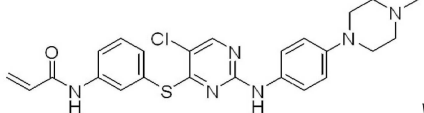
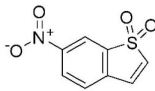
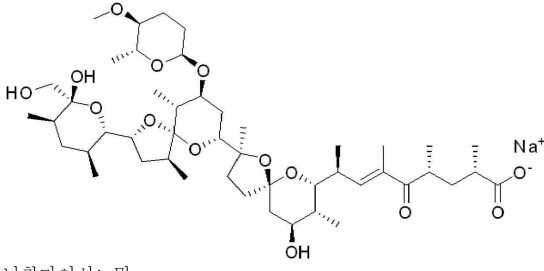
- [0064] 예를 들어, 점막하 보유 제형은 적어도 2시간, 보다 바람직하게는 적어도 4, 6, 8, 10 또는 심지어 12시간의 T1/2로 주입되는 식도 조직에서의 항-PESC 작용제 농도를 생성할 수 있다.
- [0065] 본 개시내용은 또한 ESO 재생 작용제의 점막하 보유 제형을 제공한다. 예를 들어, 상기 제형은 (i) BCR-ABL 키나제 억제제 및 (ii) 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있고, 이 제형은 점막하 주입될 수 있으며, 주변 조직에 유효량의 BCR-ABL 키나제 억제제를 방출하는 점막하 데포를 형성한다. 특정 바람직한 실시양태에서, BCR-ABL 키나제 억제제는 포나티닙이다. 특정 바람직한 실시양태에서, BCR-ABL 키나제 억제제는 FLT3 억제제, 예컨대 퀴자르티닙 (AC220), 크레놀라닙 (CP-868596), 미도스타우린 (PKC-412), 레스타우르티닙 (CEP-701), 4SC-203, TTT-3002, 소라페닙 (Bay-43-0006), 포나티닙 (AP-24534), 수니티닙 (SU-11248), 및/또는 탄두티닙 (MLN-0518), 또는 (a) 이들의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들), 및/또는 수화물(들)이다. 바람직하게는 FMS-유사 티로신 키나제 3 (FLT3) 억제제는 퀴자르티닙 (AC220) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들), 및/또는 수화물(들)이다.
- [0066] 특정 실시양태에서, 점막하 보유 제형은 적어도 30분, 보다 바람직하게는 적어도 60, 120, 180, 240 또는 심지어 300분의 식도 조직 중 점막하 체류 반감기를 가질 수 있다.
- [0067] 특정 실시양태에서, 점막하 보유 제형은 적어도 30분, 보다 바람직하게는 적어도 60, 120, 180, 240 또는 심지어 300분 동안 주입되는 식도 조직에서 적어도 ESO 재생 작용제의 최소 유효농도(MEC)를 생성할 수 있다.
- [0068] 특정 실시양태에서, 점막하 보유 제형은 적어도 2시간, 보다 바람직하게는 적어도 4, 6, 8, 10 또는 심지어 12시간의 T1/2로 주입되는 식도 조직에서의 ESO 재생 작용제 농도를 생성할 수 있다.
- [0069] 특정 실시양태에서, 점막하 보유 제형은 ESO 재생 작용제, 예컨대 포나티닙의 전신 농도를 생성하는데, 이는 그 작용제에 대한 최대내약용량(MTD)의 $1/3^{rd}$ 미만 및 보다 더 바람직하게는 그 작용제에 대한 최대내약용량(MTD)의 $1/5^{th}$, $1/10^{th}$, $1/20^{th}$, $1/50^{th}$ 또는 심지어 $1/100^{th}$ 미만이다.
- [0070] 각각의 상기 점막하 보유 제형에 있어서, 제형은 유동성 및/또는 점성 겔을 형성할 수 있다.
- [0071] 특정 실시양태에 있어서, 제형은 주입가능한 씨모겔이다. 씨모겔은 단지 예시로, 폴리(락트산-코-글리콜산)-폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA-PEG-PLGA) 트리블록 공중합체를 포함한다.
- [0072] 특정 실시양태에 있어서, 제형은 하이드로겔이다.
- [0073] 특정 실시양태에 있어서, 제형은 내시경박리술(endoscopic dissection)에 적합하다.
- [0074] 특정 실시양태에 있어서, 제형은 항응고제를 추가로 포함한다.
- [0075] 특정 실시양태에 있어서, 제형은 1종 이상의 진해제, 항히스타민제, 해열제, 진통제, 항감염제 및/또는 화학요법제를 추가로 포함한다 포함한다.
- [0076] 본 개시내용의 다른 양상은 포나티닙 및 (선택적으로) 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 점막하 주입을 위한 주입가능한 씨모겔을 제공하는데, 씨모겔은 실온에서 저점도 유체이고 (및 용이하게 주입되며), 주입 후 체온에서 비-유동성 겔이 된다.
- [0077] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 (i) ESO 재생 작용제, (ii) 생체점착제 및 (iii) 선택적으로, 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 식도의 내강 표면에 국소 적용을 위한 식도 국소 보유 제형을 제공한다. 예를 들어, 상기 제형은 (i) BCR-ABL 키나제 억제제 및 (ii) 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있고, 이 제형은 점막하 주입될 수 있으며, 주변 조직에 유효량의 BCR-ABL 키나제 억제제를 방출하는 점막하 데포를 형성한다. 특정 바람직한 실시양태에서, BCR-ABL 키나제 억제제는 포나티닙이다. 특정 바람직한 실시양태에서, BCR-ABL 키나제 억제제는 FLT3 억제제, 예컨대 퀴자르티닙 (AC220), 크레놀라닙 (CP-868596), 미도스타우린 (PKC-412), 레스타우르티닙 (CEP-701), 4SC-203, TTT-3002, 소라페닙 (Bay-43-0006), 포나티닙 (AP-24534), 수니티닙 (SU-11248), 및/또는 탄두티닙 (MLN-0518), 또는 (a) 이들의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들), 및/또는 수화물(들)이다. 바람직하게는 FMS-유사 티로신 키나제 3 (FLT3) 억제제는 퀴자르티닙 (AC220) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들), 및/또는 수화물(들)이다.
- [0078] 예를 들어, 국소 제형은 적어도 30분, 보다 바람직하게는 적어도 60, 120, 180, 240 또는 심지어 300분의 식도

조직 중 점막 표면 체류 반감기를 가질 수 있다.

- [0079] 예를 들어, 국소 제형은 적어도 30분, 보다 바람직하게는 적어도 60, 120, 180, 240 또는 심지어 300분 동안 적용되는 적용되는 식도 조직에서 적어도 ESO 재생 작용제의 최소 유효농도(MEC)를 생성할 수 있다.
- [0080] 예를 들어, 국소 제형은 적어도 2시간, 보다 바람직하게는 적어도 4, 6, 8, 10 또는 심지어 12시간의 T1/2로 적용되는 식도 조직에서의 ESO 재생 작용제 농도를 생성할 수 있다.
- [0081] 특정 실시양태에서, 점막하 보유 제형은 ESO 재생 작용제, 예컨대 포나티닙의 전신 농도를 생성하는데, 이는 그 작용제에 대한 최대내약용량(MTD)의 $1/3^{rd}$ 미만 및 보다 더 바람직하게는 그 작용제에 대한 최대내약용량(MTD)의 $1/5^{th}$, $1/10^{th}$, $1/20^{th}$, $1/50^{th}$ 또는 심지어 $1/100^{th}$ 미만이다.
- [0082] 특정 실시양태에서, 국소 제형은 식도를 코팅하기 위한 점성 생체점착성 액체이다.
- [0083] 특정 실시양태에서, 국소 제형은 항-PESC 용출 다중미립자, 마이크로입자, 나노입자 또는 마이크로디스크를 포함한다.
- [0084] 특정 실시양태에서, 국소 제형은 항응고제를 추가로 포함한다.
- [0085] 특정 실시양태에서, 국소 제형은 1종 이상의 진해제, 항히스타민제, 해열제, 진통제, 항감염제 및/또는 화학요법제를 추가로 포함한다 포함한다.
- [0086] 추가의 실시양태에서, 점착력이 인간 점막 표면에서 측정된 10 N/m^2 내지 $100,000 \text{ N/m}^2$ 의 점착력에 상응하는 중합체성 표면을 갖는 생체점착성 나노입자가 제공되며, 이 나노입자는 그 안에 또는 그 위에 분산되는 ESO 재생 작용제인 적어도 1종의 ESO 재생 작용제를 추가로 포함하고, 그 나노입자는 점막 조직에 부착되는 경우에 점액성 겔 층으로 ESO 재생 작용제를 용출한다. 예를 들어, 상기 제형은 (i) BCR-ABL 키나제 억제제 및 (ii) 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있고, 이 제형은 점막하 주입할 수 있으며, 주변 조직에 유효량의 BCR-ABL 키나제 억제제를 방출하는 점막하 데포를 형성한다. 특정 바람직한 실시양태에서, BCR-ABL 키나제 억제제는 포나티닙이다. 특정 바람직한 실시양태에서, BCR-ABL 키나제 억제제는 FLT3 억제제, 예컨대 퀴자르티닙 (AC220), 크레놀라닙 (CP-868596), 미도스타우린 (PKC-412), 레스타우르티닙 (CEP-701), 4SC-203, TTT-3002, 소라페닙 (Bay-43-0006), 포나티닙 (AP-24534), 수니티닙 (SU-11248), 및/또는 탄두티닙 (MLN-0518), 또는 (a) 이들의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들), 및/또는 수화물(들)이다. 바람직하게는 FMS-유사 티로신 키나제 3 (FLT3) 억제제는 퀴자르티닙 (AC220) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들), 및/또는 수화물(들)이다.
- [0087] 특정 실시양태에서, 점막하 보유 제형은 ESO 재생 작용제, 예컨대 포나티닙의 전신 농도를 생성하는데, 이는 그 작용제에 대한 최대 내약 용량(MTD)의 $1/3^{rd}$ 미만 및 보다 더 바람직하게는 그 작용제에 대한 최대 내약 용량(MTD)의 $1/5^{th}$, $1/10^{th}$, $1/20^{th}$, $1/50^{th}$ 또는 심지어 $1/100^{th}$ 미만이다.
- [0088] 특정 실시양태에서, 생체점착제 나노입자는 항응고제를 추가로 포함한다.
- [0089] 특정 실시양태에서, 생체점착제 나노입자는 1종 이상의 진해제, 항히스타민제, 해열제, 진통제, 항감염제 및/또는 화학요법제를 추가로 포함한다.
- [0090] 추가의 실시양태에서, 약물 용출 장치가 제공되는데, 이 장치는 항-PESC 작용제를 포함하는 약물 방출 수단을 포함하고, 이 장치가 환자에 배치되는 경우, 약물 방출 수단은 표적 상피 조직에 근접하게 위치하며, 작용제에 대한 표적 상피 조직의 치료학적으로 효과적인 노출을 성취하기에 충분한 양으로 작용제를 방출한다.
- [0091] 특정 실시양태에서, 표적 상피 조직은 식도 조직이다.
- [0092] 특정 실시양태에서, 표적 상피 조직은 상피-유래 종양, 예컨대 난소 종양, 폐 종양, 위 종양 또는 식도 종양, 또는 이들의 화생 부위이다.
- [0093] 예를 들어, 약물 용출 장치는 적어도 30분, 보다 바람직하게는 적어도 60, 120, 180, 240 또는 심지어 300분 동안 적용되는 적용되는 표적 상피 조직에서 적어도 항-PESC 작용제의 최소 유효농도(MEC)를 생성할 수 있다.
- [0094] 예를 들어, 약물 용출 장치는 적어도 2시간, 보다 바람직하게는 적어도 4, 6, 8, 10 또는 심지어 12시간의 T1/2로 적용되는 식도 조직에서의 항-PESC 작용제 농도를 생성할 수 있다.

- [0095] 특정 실시양태에서, 약물 용출 장치는 항-PESC 작용제의 전신 농도를 생성하는데, 이는 그 작용제에 대한 최대 내약용량(MTD)의 $1/3^{\text{rd}}$ 미만 및 보다 더 바람직하게는 그 작용제에 대한 최대내약용량(MTD)의 $1/5^{\text{th}}$, $1/10^{\text{th}}$, $1/20^{\text{th}}$, $1/50^{\text{th}}$ 또는 심지어 $1/100^{\text{th}}$ 미만이다.
- [0096] 특정 실시양태에서, 약물 용출 장치는 식도염, 바렛 식도, 식도 이형성증 또는 식도암 중 하나 이상을 치료하기 위한 것으로, 이 장치는 정상적인 식도 줄기세포에 대해 선택적으로 바렛 식도 줄기세포(BESC)의 사멸 또는 이의 증식이나 분화를 억제하는 항-BESC 작용제를 포함하는 약물 방출 수단을 포함하고, 이 장치가 환자에 배치되는 경우, 약물 방출 수단은 식도의 내강 표면에 근접하게 위치하며, 작용제에 대한 내강 표면의 치료학적으로 효과적인 노출을 성취하기에 충분한 양으로 작용제를 방출한다.
- [0097] 예시적인 약물 용출 장치는 생분해성(biodegradable) 스텐트, 자가-팽창형 스텐트, 예컨대 자가-팽창형 금속 스텐트(self-expandable metallic stent: SEMS) 또는 자가-팽창형 플라스틱 스텐트(self-expandable plastic stent: SEPS), 점막하 이식용 칩 및 웨이퍼 등을 포함한다.
- [0098] 다른 실시양태에서, 약물 용출 장치는 위내 벽외성(extraluminal) 배치용 장치, 예컨대 마이크로니들 커프(microneedle cuff)이다.
- [0099] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 진통제 및 항감염제 또는 이 둘 모두와 함께 투여된다. 이들은 별도의 제형으로서 투여될 수 있고, 또는 선택적으로 항-PESC 작용제가 진통제 또는 항감염제나 이 둘 모두와 함께 투여될 수 있다.
- [0100] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 식도로 경구 전달하기 위한 액체로서 제형화된다.
- [0101] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 단일 경구 용량으로서 제형화된다.
- [0102] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 약물 용출 스텐트인 약물 용출 장치에 의해 전달된다.
- [0103] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 작용제를 포함하는 표면 코팅물을 갖는 풍선 카테터인 약물 용출 장치에 의해 전달된다.
- [0104] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 예컨대 투과계수(permeability coefficient)가 10^{-9} 또는 초과, 보다 바람직하게는 10^{-8} 또는 초과 또는 10^{-7} 또는 초과임을 특징으로 하는 세포 투과성이다.
- [0105] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 히스톤 데메틸라제 억제제이다. 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 JmjC 억제제이다. 예를 들어, 이는 촉매적 JmjC 도메인에 결합되어 억제하는 JmjC 억제제일 수 있다. 다른 예로, 식물 호모도메인(plant homodomain: PHD) 억제제 또는 단백질-단백질 상호작용 억제제인 JmjC 억제제일 수 있다.
- [0106] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 pan-JmjC 데메틸라제 억제제이다. 예시적인 JmjC 억제제는 JIB04이다. pan-JmjC 데메틸라제 억제제를 포함하는, 다른 예시적인 JmjC 데메틸라제 억제제가 본 명세서에 기술되어 있다.
- [0107] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 수용체 티로신 키나제 억제제이다. 특정 실시양태에서, 수용체 티로신 키나제 억제제는 EGFR 억제제, HER2 억제제 또는 이중 EGFR/HER2 억제제이다.
- [0108] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 프로테아좀 억제제이다.
- [0109] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 STAT 억제제이고, 바람직하게는 STAT3 억제제일 수 있다.
- [0110] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 FLT3 억제제이다.
- [0111] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 GSK3 억제제이다.
- [0112] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 HSP90 억제제, HSP70 억제제 또는 이중 HSP90/HSP70 억제제이다.

[0113] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

 델란조립 (CEP-18770);	 아데포비르 디피복살;
 JIB04;	 AZD1080.
 WZ8040;	 스타틱;
 난창마이신; 및	

[0114]

[0115] 본 개시내용의 방법, 제제 및 장치의 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 PESC의 경우보다 적어도 5배 더 효능있는 EC₅₀, 보다 바람직하게는 PESC의 경우에 비해 정상 상피 줄기세포의 경우 10배, 50배, 100배 또는 심지어 1000배 더 효능있는 EC₅₀을 가지면서 정상 상피 줄기세포의 증식 또는 다른 재생 및 상처 치유 활성을 선택적으로 촉진하는 제2 약물 작용제 ("ESO 재생 작용제")와 함께 투여된다.

[0116] 본 개시내용의 방법, 제제 및 장치의 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 BESC의 경우보다 적어도 5배 더 효능있는 EC₅₀, 보다 바람직하게는 BESC의 경우에 비해 정상 식도 줄기세포의 경우 10배, 50배, 100배 또는 심지어 1000배 더 효능있는 EC₅₀을 가지면서 정상 식도 줄기세포의 증식 또는 다른 재생 및 상처 치유 활성을 선택적으로 촉진하는 제2 약물 작용제 ("식도 ESO 재생 작용제")와 함께 투여된다.

[0117] 본 개시내용의 방법, 제제 및 장치의 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 10⁻⁶ M 또는 미만, 보다 바람직하게는 10⁻⁷ M 또는 미만, 10⁻⁸ M 또는 미만 또는 10⁻⁹ M 또는 미만인 EC₅₀을 가지면서 정상 상피 줄기세포의 증식을 선택적으로 촉진하는 ESO 재생 작용제와 함께 투여된다.

[0118] 본 개시내용의 방법, 제제 및 장치의 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 10⁻⁶ M 또는 미만, 보다 바람직하게는 10⁻⁷ M 또는 미만, 10⁻⁸ M 또는 미만 또는 10⁻⁹ M 또는 미만인 EC₅₀을 가지면서 정상 식도 줄기세포의 증식을 선택적으로 촉진하는 식도 ESO 재생 작용제와 함께 투여된다.

[0119] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제 및 ESO 재생 작용제의 병용 투여는 적어도 2의 식도염, Barrett 식도, 식도 이형성증 및/또는 식도암을 치료하기 위한 치료지수(TI)를 가지며, 보다 바람직하게는 적어도 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 또는 1000의 식도염, Barrett 식도, 식도 이형성증 및/또는 식도암을 치료하기 위한 치료지수를 갖는다.

- [0120] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제 및 ESO 작용제의 병용 투여는 적어도 2의 난소, 난관 및 또는 자궁경부 화생 또는 이형성증을 치료하기 위한 치료지수(TI)를 가지며, 보다 바람직하게는 적어도 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 또는 1000의 치료지수를 갖는다.
- [0121] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제 및 ESO 재생 작용제의 병용 투여는 적어도 2의 난소암 (예컨대 탁솔 및/또는 시스플라틴 저항성 난소암)을 치료하기 위한 치료지수(TI)를 가지며, 보다 바람직하게는 적어도 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 또는 1000의 치료지수를 갖는다.
- [0122] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제 및 ESO 재생 작용제의 병용 투여는 적어도 2의 폐암 (예컨대 NSCLC 또는 SCLC)을 치료하기 위한 치료지수(TI)를 가지며, 보다 바람직하게는 적어도 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 또는 1000의 치료지수를 갖는다.
- [0123] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제 및 ESO 재생 작용제의 병용 투여는 적어도 2의 폐 화생 또는 이형성증을 치료하기 위한 치료지수(TI)를 가지며, 보다 바람직하게는 적어도 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 또는 1000의 치료지수를 갖는다.
- [0124] 특정 실시양태에서, ESO 재생 작용제는 ABL 키나제 억제제, 바람직하게는 BCR-ABL 키나제 억제제의 pan-억제제이다. 예시적인 pan-억제제는 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙 및 포나티닙을 포함하며, 바람직하게는 포나티닙이다.
- [0125] 특정 실시양태에서, ESO 재생 작용제는 티로신 키나제 억제제로, 이는 그의 투여 경로에 따른 그의 C_{max} 농도에서, 식도 화생, 이형성, 암 또는 그들의 조합의 진행을 느리게하거나 바꾸기 위한 EC₅₀의 1/2 미만, 및 보다 더 바람직하게는 1/5th, 1/10th, 1/20th, 1/50th 또는 심지어 1/100th인 억제제를 위한 K_i를 가지면서 1종 이상의 FLT3, Bcr-Abl, c-KIT, PDGFR, VEGFR 및 FGFR을 억제한다.
- [0126] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제 및 ESO 재생 작용제는 별도의 제형으로서 환자에 투여된다.
- [0127] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제 및 ESO 재생 작용제는 함께 공-투여된다.
- [0128] 본 개시내용의 다른 양상은 (i) 항-PESC 작용제, (ii) ESO 재생 작용제 및 (iii) 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 단일 경구 투여 제형을 제공하며, 성인 환자에 의해 섭취된 단일 경구 투여 제형은 식도 화생, 이형성증, 암 또는 그들의 조합의 진행을 느리게하거나 바꾸는데 유효한 식도 조직에서의 항-PESC 작용제 및 ESO 재생 작용제의 농도를 생성한다. 특정 바람직한 실시양태에서, BCR-ABL 키나제 억제제는 포나티닙이다. 특정 바람직한 실시양태에서, BCR-ABL 키나제 억제제는 FLT3 억제제, 예컨대 퀴자르티닙 (AC220), 크레놀라닙 (CP-868596), 미도스타우린 (PKC-412), 레스타우르티닙 (CEP-701), 4SC-203, TTT-3002, 소라페닙 (Bay-43-0006), 포나티닙 (AP-24534), 수니티닙 (SU-11248), 및/또는 탄두티닙 (MLN-0518), 또는 (a) 이들의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들), 및/또는 수화물(들)이다. 바람직하게는 FMS-유사 티로신 키나제 3 (FLT3) 억제제는 퀴자르티닙 (AC220) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들), 및/또는 수화물(들)이다.
- [0129] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법, 제제 및 장치는 인간 환자에 사용하고자 한다 (그리고 적합하다).
- [0130] 본 개시내용의 또 다른 양상은 식도염, 바렛 식도, 식도 이형성증 또는 식도암 중 하나 이상으로 고생하는 환자의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 정상 식도 줄기세포에 대해 바렛 식도 줄기세포(BESC)를 선택적으로 사멸하거나 이의 증식 또는 분화를 억제하기 위하여 JmjC, EGFR, HER2, 프로테아좀 서브유닛, STAT3, FLT3, GSK3, HSP90 및/또는 HSP70 중 하나 이상의 발현 수준을 감소시키는 핵산 작제물을 환자의 식도에 투여함을 포함한다. 예시적인 핵산 작제물은 안티센스 핵산뿐만 아니라, RNAi 작제물 (RNA 간섭 메커니즘을 통해 발현을 감소시키는 핵산), 예컨대 siRNA, shRNA 또는 miRNA를 포함한다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도염을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 바렛 식도를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도 이형성증을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도암을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도 암종, 예컨대 식도 선암 또는 식도 편평세포암을 나타낸다.
- [0131] 유사하게, 본 개시내용의 다른 양상은 식도염, 바렛 식도, 식도 이형성증 또는 식도암 중 하나 이상으로 고생하는 환자의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 정상 식도 줄기세포에 대해 BESC를 선택적으로 사멸하거나 이의 증식 또는 분화를 억제하기 위하여 JmjC, EGFR, HER2, 프로테아좀 서브유닛, STAT3, FLT3, GSK3, HSP90 및/또는 HSP70 중 하나 이상의 발현 수준을 감소시키는 CRISPR 작제물을 환자의 식도에 투여함을 포함한다. 특정 실시양태에서, 환자는 바렛 식도를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도 이형성증을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도 암종, 예컨대 식도 선암 또는 식도 편평세포암을 나타낸다.

서, 환자는 식도암을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 환자는 식도 암종, 예컨대 식도 선암 또는 식도 편평세포암을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0132]

도 1a-g. BE 줄기세포 상에서 HTS 스크리닝의 확립.

도 1a. 화학적 스크리닝 파이프라인의 도식. BE 병변의 1 mm 생검을 처리했고, 혼합된 BE 줄기세포 (Krt7+) 및 ESO 줄기세포 (Krt5+)를 클론화하여 StemECHO 세포배양 시스템에서 배양시켰다. Krt5+ ESO 줄기세포 및 Krt7+ BE 줄기세포의 단일 세포 유래 계통을 확립했고, GFP로 표지화하여, 화학적 스크리닝하였다. BE 줄기세포가 제거된 약물은 hit로서 확인되었다.

도 1b. 스크리닝에 사용된 화학적 라이브러리의 요약.

도 1c. 스크리닝에 사용된 세포주의 민감성 클러스터링(clustering). BE 줄기세포 및 ESO 줄기세포는 스크리닝에 포함된 화학물질에 대해 전반적인 독특한 민감성을 나타내었다.

도 1d. 좌측, BE 줄기세포 및 ESO 줄기세포의 생존율 중간값을 비교한 산포도. 우측, ESO 줄기세포의 증식을 촉진시킨 포나티닙.

도 1e. 좌측, 포나티닙의 존재 또는 부재하에 ESO 및 BE 줄기세포의 대표적 영상. 우측, 포나티닙에 대한 BE 및 ESO 줄기세포의 용량 반응.

도 1f. GFP 표지된 줄기세포에 대한 화학물질의 효과를 나타내는 스캔한 384 플레이트의 대표적 영상.

도 1g. 녹색 바이너리 오버레이(binary overlay)의 각각의 개별 웰 중 총 콜로니 면적을 나타내는 히트맵(heatmap)으로의 전환 예.

도 2a-f. 이중-기능 약물 조합물을 확인하기 위한 상승적 HTS 스크리닝.

도 2a. 상승적 HTS의 HTS 결과의 산포도 디스플레이. 선택된 8개의 탑 hit는 적색으로 강조하였다.

도 2b. 선택된 탑 hit 정보의 요약.

도 2c. BE 및 ESO 줄기세포에 대한 그들의 차등 효과를 입증한 8개의 탑 hit의 용량 반응 곡선.

도 2d. 좌측, 8명의 환자에 대한 7개 선택 약물의 검증을 위한 BE (Krt7+, 녹색)/ESO (Krt5+, 적색) 공-배양 시스템의 스캔 영상. 우측, 스캔 영상의 정량분석.

도 2e. HTS로부터 선택된 hit의 구매로 처리된 GFP 표지된 BE 줄기세포의 스캔 영상.

도 2f. hit의 용량 곡선은 선택된 모든 것들이 BE 줄기세포를 제거한 것으로 입증되었다. GFP 시그널 임계값 영상 분석으로부터 수득한 숫자값은 용량 반응 곡선을 생성하기 위해 사용되었다.

도 3a-e. 3D 및 마우스 모델에서 선택된 hit의 검증

도 3a. 상부, 3D 배양 검증 도식. 하부, 미처리 및 처리된 3D 공-배양 구조물의 상면도 및 조직학적 단면의 대표적 영상. 선택된 약물 조합물의 부재하에 함께 존재하는 BE 줄기세포 (Krt7+, 녹색) 및 ESO 줄기세포 (Krt5+, 적색). 처리 후, BE 줄기세포(녹색)는 제거된 반면에, ESO 줄기세포(적색)는 블랭크 영역을 보충하였다. 도 3b. 8명 환자로부터의 상면도의 3D 공-배양 처리 영상의 정량분석.

도 3c. 마우스 모델에서의 약물 조합물 검증 도식. 마우스는 BE (GFP 표지됨) 및 ESO 줄기세포의 혼합물로 피하 공-주입시켰다. 연속 처리 후, GFP+ BE 줄기세포는 보이지 않았다.

도 3d. 처리 및 미처리 마우스로부터의 BE 줄기세포 (Krt7+, 녹색)/ESO 줄기세포 (Krt5+, 적색) 공동-이식된 구조물의 조직학적 분석.

도 3e. 미처리 및 처리 이식편을 처리하고 StemECHO 배양 시스템에서 배양시킴으로서 수행된 클론원성 검정의 정량분석.

도 3f. 1 μ M 포나티닙과 함께 8개의 선택된 hit의 용량 범위로 처리한 BE 줄기세포 및 ESO 줄기세포의 스캔 영상. 스크리닝에서 위양성 hit인 것으로 나타난 AZD1080을 제외하고는, BE 및 ESO 줄기세포에 대한 그들의 차등 효과가 입증되었다.

도 4a-e. 환자-상응하는 BE, 이형성증 및 암이 제거된 약물 조합물.

도 4a. 바렛, 이형성증, 종양 및 정상 식도로부터 줄기세포 유전자 발현의 PCA 맵.

도 4b. BE, 이형성증 및 암 줄기세포 대 ESO 줄기세포 중 중복 유전자의 벤다이어그램.

도 4c. BE, 이형성증 및 암에 풍부한 통상의 경로.

도 4d. HTS에서 확인된 hit에 의해 표적화된 경로.

도 4e. 상부, 7개의 상이한 약물 조합물로 처리한 공-배양된 BE 줄기세포 (Krt7+, 녹색) 및 ESO 줄기세포 (Krt5+, 적색)의 스캔 영상. 하부, 스캔 영상의 정량분석은 환자-상응하는 BE, 이형성증 및 암 줄기세포가 동일한 약물 조합물에 의해 제거될 수 있었음을 보여줬다.

도 5a-g. 포나티닙과 함께 CEP-18770 및 JIB04는 시험관내 및 생체내에서 BE, 이형성증 및 암 줄기세포를 제거했다.

도 5a. 환자-상응하는 BE, 이형성증 및 암 줄기세포에 대한 3D 배양 검증 도식.

도 5b. 좌측, 약물 조합물의 존재 또는 부재하에 BE, 이형성증 및 암 줄기세포(녹색) 생성된 ALI 구조물의 상면도의 스캔 영상. 우측, ALI 구조물 영상의 정량분석은 포나티닙과 조합된 CEP-18770 및 JIB04가 BE, 이형성증 및 암 줄기세포를 제거했음을 보여줬다.

도 5c. 이형성증 및 암 줄기세포로 이종이식된 마우스에서 약물 조합물의 생체내 검증 도식. 처리 후, 이종이식편은 줄기세포 존재를 검출하기 위한 조직학적 분석 또는 클론원성 검정을 위해 처리하였다.

도 5d. 이형성증 구조물 (Krt7+, 녹색/Ki67+, 적색)은 CEP-18770/포나티닙 또는 JIB04/포나티닙 처리 후 감소되었다. 일관되게, 줄기세포는 스캔한 로다민 염색에서 제시된 바와 같이 처리된 구조물로부터 클론화되지 않았다.

도 5e. 암 구조물 (Krt7+, Ki67+)은 약물 처리 후 감소되었다. 로다민 염색은 암 줄기세포가 처리된 구조물로부터 클론화되지 않았음을 보여줬다.

도 5f 및 5g. BE 줄기세포 (Krt7+, 녹색) 및 ESO 줄기세포 (Krt5+, 적색)는 NSG 마우스에서 공-배양시켰고, 포나티닙과 함께 JIB04 또는 CEP-18770으로 처리하였다. 조직을 수집하여 조직학적 분석을 위해 고정시켰다. BE 줄기세포는 처리된 구조물에서는 검출되지 않은 반면에, Krt5+ ESO 구조물은 처리된 샘플에서 가시적으로 보다 풍부하였다.

도 6. 환자-상응하는 BE, 이형성증 및 암 줄기세포 (Krt7+, 녹색)를 Krt5+ (적색) ESO 세포와 혼합하여 5일 동안 공-배양시킨 다음, 1 μ M 포나티닙과 함께 7개의 선택 약물로 처리하였다. 스캔 영상 및 정량분석은 7개의 모든 약물 조합물이 BE, 이형성증 및 암 줄기세포 성장을 감소시킨 반면에, JIB04 및 CEP-18770은 가장 효과적인 약물로 남게 되었다.

도 7a-7d. 본 개시내용에 유용한 히스톤 데아세틸라제 억제제의 예시 그룹 및 실례 구조물.

도 8. 화생 대 이형성증 대 암의 특정 상피 조직의 연속체를 나타내는 다이어그램.

도 9. 바렛 식도로부터 고도 이형성증까지 질환 진행에 따라 식도 선암이 발병된 환자의 통계학적으로 증가되는 위험을 나타내는 다이어그램.

도 10a. 정상 줄기세포에 대한 병원성 BE 줄기세포의 사멸에 있어서 JIB04와 포나티닙의 조합물의 상승작용을 나타낸다. 산출된 치료지수는 200배 보다 크다.

도 10b. 이형성증 및 식도 선암(EAC)으로서 등급화된 생검으로부터의 줄기세포뿐만 아니라, BE 줄기세포 모두의 사멸에 있어서 JIB04와 포나티닙 조합물의 상승작용을 나타낸다. 산출된 치료지수는 100배 보다 크다.

도 11a. 약물 미복용 환자로부터 획득한 고도 난소 종양 생검으로부터 분리된 병원성 줄기세포는 이미 시스플라틴-내성 줄기세포 집단을 포함한다. 약물 미복용 환자로부터의 시스플라틴-내성 줄기세포 집단의 PCA 분석은 이들 세포가 재발되거나 시스플라틴 요법이 실패한 환자의 시스플라틴-저항성 종양으로부터 분리된 줄기세포로부터의 병원성 줄기세포와 군집을 이룸을 나타낸다.

도 11b. 시험관내에서 탁솔-저항성 난소 줄기세포의 사멸에 있어서 탁솔과 포나티닙 조합물의 상승작용을 나타

낸다.

도 11c. 이중이식 동물 모델에서 탁솔-저항성 난소 줄기세포의 종양 용적을 감소시킴에 있어서 탁솔과 포나티닙 조합물의 상승작용을 나타낸다.

도 12. 병원성 줄기세포는 폐암 (소세포 및 비-소세포 폐암 모두)으로부터 클론화하여 배양시킬 수 있다. 이들 병원성 줄기세포는 정상적인 재생 폐 줄기세포와 함께, 고속 대량 스크리닝 플레이트에 적용시킬 수 있다.

도 13. 정상 폐 상피 줄기세포에 대해 NSCLC 및 SCLC 줄기세포를 모두 사멸시킴에 있어서 JIB04와 포나티닙 조합물의 상승작용을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

특정 실시양태의 기술

I. 개요

바렛 식도는 암 생물학과 환자 보호의 경계에서 중추 위치를 유지한다. 바렛 식도는 1950년대에 처음 발견되었고, 1970년대에 선암에 대한 위험과 연관성이 있었다. 바렛 식도는 전반적인 점증 모델을 지지하는데 수 년을 요하는 과정에서 점차적으로 보다 진행성 병변을 일으키는 전암성 병변에 대한 패러다임이 되어가고 있으며, 이로 인해 비-암성 병변은 장기간의 추정 변화 과정을 겪게되고, 이들 중 일부는 보다 불길하고 결정적인 저도 및 고도 이형성증으로 전이된 다음, 신속하고 거의 가차없이 악성 질환으로 발전된다. 이들 전암성 병변을 표적으로 하는 사전 요법의 중요성 인식이 암 예방의 기초이다. 사실이라면, 식도 선암의 발병을 예방하기 위한 임상적 해결책은 간단하고 직접적인 것이다: 보다 공격성 병변으로 발전될 수 있기 전에 바렛 식도를 제거한다.

바렛에 대한 표적화된 요법의 개발 진전은 바렛 식도 기원 및 바렛 줄기세포의 존재 인식의 개념적 진전을 요한다. EAC의 전암성 단계가 이 질환에 대해 다루기쉬운 유일한 해결책을 나타낸다면, BE 기원의 미스터리를 해결하고 특히 그의 줄기세포를 표적화하는 새로운 치료학적 전략을 개발하는 것이 필수적이다. 그러나, BE의 개체 발생은 식도 편평줄기세포의 트랜스커미트먼트(transcommitment), 하부 위장 부위로부터의 이동, 점막하선의 재생 발생, 골수로부터 보급과 관련된 다양한 가설과 함께 흥미로운 퍼즐이 되어왔다. 본 발명자는 최근 BE가 위 식도 접합부에 미리-존재하는 잔류 배아세포의 기회 성장으로부터 기원했다고 밝혔다 (Wang 등, Cell. 2011 Jun 24;145(7):1023-1035). 또한, 본 발명자가 정상적인 인간 위장관의 줄기세포를 클론화할 수 있도록 하는 기저상 태 줄기세포 기술을 사용하여, 본 발명자는 BE에 줄기세포의 존재를 입증하였고 (Yamamoto 등, Nat Commun. 2016 Jan 19;7:10380), 그들이 이러한 비가역적이고 위험한 화생의 발병 및 진전을 방지하도록 계획한 치료학적 프로그램에서 표적화하는 주요 요소임을 제안하였다.

재발하는 질환을 추가로 감소시키기 위한 물리학적 제거 프로토콜과 함께 상승작용하는 BE 줄기세포를 특히 표적화하는 약물을 밝히기 위해, 이들 BE 병변의 생존을 주도하는 특별한 경로를 선택적으로 표적화하는 화합물 및 화합물의 조합을 확인하기 위한 확립되고 실험적인 약물 또는 이들의 조합물의 다중 스크리닝이 본 명세서에서 제공된다. 이들 BE 줄기세포는 하부 식도에서 상기 병변의 경쟁적 상태를 바꾸기 위한 상기 약물 조합물의 잠재적 능력을 모델링하는 정상적인 상피편평 줄기세포와의 하이브리드 모델로 사용되었다.

또한, 환자-상응하는 BE, 이형성증 및 EAC 줄기세포의 유사한 선택적 취약성을 보여주는 스크리닝 방법이 본 명세서에서 제공되며, 이는 물리적 제거 또는 점막 절제 요법을 강화하는 약물학적 조성물의 광범위한 사용을 제안한다. 실제로, 본 명세서에 제시된 데이터로 입증된 바와 같이, 단일 작용제 또는 병용 요법에 대한 병원성 줄기세포의 분별화된 민감성은 다중 조직을 통해 그리고 이들 조직으로부터의 화생, 이형성증 또는 종양 샘플을 통해 수행된다.

II. 정의

달리 제시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 하기 용어는 본 출원의 목적을 위해 정의되고, 하기의 의미를 갖는다:

"알킬"은 탄소수 1 내지 6의 직쇄형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, 부틸 (모든 이성체 형태 포함) 및 펜틸 (모든 이성체 형태 포함) 등을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 용어 "지방족"과 동의어다.

본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알케닐"은 바람직하게는 주쇄에 2 내지 8개의 탄소 원자 및 20개 이하의 탄소 원자를 함유하는 저급 알케닐인 그룹을 기술한다. 그들은 직쇄 또는 분지형 쇄 또는 사이클릭형일 수

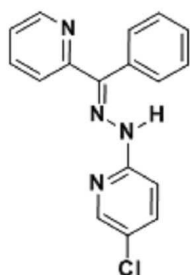
있고, 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 이소부테닐 및 헥세닐 등을 포함한다.

- [0143] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알킬닐"은 바람직하게는 주쇄에 2 내지 8개의 탄소 원자 및 20개 이하의 탄소 원자를 함유하는 저급 알킬닐인 그룹을 기술한다. 그들은 직쇄 또는 분지형 쇠일 수 있고, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 이소부티닐 및 헥시닐 등을 포함한다.
- [0144] "알킬설폰닐"은 $-SO_2R$ 라디칼로, R은 상기 정의한 바와 같은 알킬이며, 예를 들어, 메틸설폰닐 및 에틸설폰닐 등을 의미한다.
- [0145] "알콕시"는 $-OR$ 라디칼로, R은 상기 정의한 바와 같은 알킬이며, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 2-프로폭시, n-, 이소- 또는 3급-부톡시 등을 의미한다.
- [0146] "아미노알킬"은 적어도 1개, 바람직하게는 1 또는 2개의 $-NRR$ 에 의해 치환된 탄소수 1 내지 6의 직쇄형 1가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 1가 탄화수소 라디칼로, R은 수소, 알킬 또는 $-COR^a$ 이며, R^a 는 각각 상기 정의한 바와 같은 알킬이고, R은 본 명세서에서 각각 정의한 바와 같은, 수소, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며, 예를 들어, 아미노메틸, 메틸아미노에틸, 2-에틸아미노-2-메틸에틸, 1,3-디아미노프로필, 디메틸아미노메틸, 디에틸아미노에틸 및 아세틸아미노프로필 등을 의미한다.
- [0147] "아미노설폰닐"은 $-SO_2NRR'$ 라디칼로, R은 독립적으로 각각 본 명세서에서 정의한 바와 같은, 수소, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아미노알킬이고, R'는 각각 본 명세서에서 정의한 바와 같은, 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아미노알킬이며, 예를 들어, $-SO_2NH_2$, 메틸아미노설폰닐 및 2-디메틸아미노설폰닐 등을 의미한다.
- [0148] "아실"은 $-COR$ 라디칼로, R은 각각 본 명세서에서 정의한 바와 같은, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이며, 예를 들어, 아세틸, 프로피오닐, 벤조일, 피리디닐카보닐 등을 의미한다. R이 알킬인 경우, 라디칼은 또한 알킬카보닐로 본 명세서에서 지칭된다.
- [0149] "아실아미노"는 $-NHCOR$ 라디칼로, R은 각각 본 명세서에서 정의한 바와 같은, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이며, 예를 들어, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노 등을 의미한다.
- [0150] "아릴"은 환 원자수가 6 내지 10인 1가 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼로, 예를 들어, 페닐 또는 나프틸을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "아릴" 및 "방향족"은 호환적으로 사용될 수 있다.
- [0151] "가교된(Bridged) 헤테로사이클릴" 환 원자수가 5 내지 10인 포화 또는 불포화 1가 비사이클릭 그룹으로, 이때 1 또는 2개의 환 원자는 N, O, 또는 $S(0)n$ 으로부터 선택된 헤테로원자이고, n은 0 내지 2의 정수이며, 나머지 환 원자는 C로, 환의 일부는 1개 이상의 가교(bridge)에 의해 생성된다.
- [0152] "사이클로알킬"은 탄소수가 3 내지 10인 사이클릭, 포화, 1가 탄화수소 라디칼로, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 등을 의미한다. 사이클로알킬 환은 본 명세서에서 정의한 바와 같은, 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴 환에 선택적으로 융합될 수 있다. 사이클로알킬 환이 본 명세서에서 "융합된 사이클로알킬"로서 언급되는 경우, 이는 사이클로알킬 환이 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴 환에 융합됨을 의미한다. 사이클로알킬 환이 본 명세서에서 "모노사이클릭된 사이클로알킬"로서 언급되는 경우, 이는 사이클로알킬 환이 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴 환에 융합되지 않았음을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬", "카보사이클" 및 "카보사이클릴"은 호환적으로 사용될 수 있다.
- [0153] "카복시"는 $-COOH$ 를 의미한다.
- [0154] "이치환된 아미노"는 $-NRR'$ 라디칼로, R 및 R'는 독립적으로 각각 본 명세서에서 정의한 바와 같은, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아실, 설폰닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아미노알킬이며, 예를 들어, 디메틸아미노 및 페닐메틸아미노 등을 의미한다. R 및 R'가 알킬인 경우, 상기 그룹은 본 명세서에서 디알킬아미노로서 언급된다.

- [0155] "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 바람직하게는 플루오로 또는 클로로를 의미한다. "할로알킬"은 상이한 할로젠 원자에 의해 치환된 것들을 포함하여, 상기 정의한 바와 같은 알킬 라디칼을 의미하며, 이는 1개 이상의 할로젠 원자, 바람직하게는 1 내지 5개의 할로젠 원자, 바람직하게는 불소 또는 염소에 의해 치환되고, 예를 들어, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$ 및 $-CF(CH_3)_2$ 등을 의미한다. 알킬이 유일한 플루오로에 의해 치환되는 경우, 이는 본 출원에서 플루오로알킬로서 언급된다.
- [0156] "하이드록시알킬"은 1 또는 2개의 하이드록시 그룹에 의해 치환된 탄소수 1 내지 6의 직쇄형 1가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 1가 탄화수소 라디칼로, 단 2개의 하이드록시 그룹이 존재한다면, 그들은 동일한 탄소 원자 상에 둘 다 존재하지 않는다. 대표적인 예는 이로써 제한되는 것은 아니지만, 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-하이드록시부틸, 3-하이드록시부틸, 4-하이드록시부틸, 2,3-디하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸, 2,3-디하이드록시부틸, 3,4-디하이드록시부틸 및 2-(하이드록시메틸)-3-하이드록시프로필, 바람직하게는 2-하이드록시에틸, 2,3-디하이드록시프로필 또는 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸을 포함한다.
- [0157] "헤테로사이클릴"은 환 원자수가 4 내지 8인 포화 또는 불포화 1가 모노사이클릭 그룹을 의미하며, 이때 1 또는 2개의 환 원자는 N, O, 또는 S(0)n으로부터 선택된 헤테로원자이고, n은 0 내지 2의 정수이며, 나머지 환 원자는 C이다. 헤테로사이클릴 환은 선택적으로 본 명세서에서 정의한 바와 같은 (1개) 아릴 또는 헤테로아릴 환에 융합되지만, 단 아릴 및 헤테로아릴 환은 모노사이클릭이다. 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환에 융합된 헤테로사이클릴 환은 본 출원에서 "비사이클릭 헤테로사이클릴" 환으로서 또한 언급된다. 추가적으로, 헤테로사이클릴 환에서 1 또는 2개의 환 탄소 원자는 선택적으로 $-CO-$ 그룹에 의해 치환될 수 있다. 보다 특히, 용어 헤테로사이클릴은 이로써 제한되는 것은 아니지만, 피롤리디노, 피페리디노, 호모피페리디노, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소피페리디닐, 모르폴리노, 피페라지노, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리노 및 테트라하이드로이소퀴놀리닐 등을 포함한다. 헤테로사이클릴 환이 불포화인 경우, 이는 1 또는 2개의 환 이중결합을 함유할 수 있으나, 단 환은 방향족은 아니다. 헤테로사이클릴 그룹이 적어도 1개의 질소 원자를 함유한다면, 이는 본 명세서에서 헤테로사이클로아미노로서 또한 언급되고, 헤테로사이클릴 그룹의 서브셋이다. 헤테로사이클릴 그룹이 포화 환이고 상기 언급한 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 환에 융합되지 않은 경우, 이는 본 명세서에서 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릴로서 또한 언급된다.
- [0158] "헤테로아릴"은 1개 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 환 원자가 N, O 또는 S로부터 선택된 헤테로원자이고 나머지 환 원자는 탄소인, 환 원자수가 5 내지 10인 1가 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 라디칼을 의미한다. 대표적인 예는 이로써 제한되는 것은 아니지만, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴 및 테트라졸릴 등을 포함한다.
- [0159] "일치환된 아미노"는 $-NHR$ 라디칼로, R은 각각 본 명세서에서 정의한 바와 같은, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아실, 설폰일, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아미노알킬이며, 예를 들어 메틸아미노, 2-페닐아미노, 하이드록시에틸아미노 등을 의미한다. R이 알킬인 경우, 상기 그룹은 본 명세서에서 모노알킬아미노로서 언급된다.
- [0160] 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되고, 모 화합물의 바람직한 약물학적 활성을 갖는 염을 의미한다. 상기 염은 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산 등과 함께 형성되거나; 또는 유기산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 헥사노산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-I-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 무론산 등과 함께 형성된 산 부가염; 또는 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토 이온 또는 알루미늄 이온에 의해 치환된 경우 형성된 염; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 N-메틸글루카민 등과의 배위물(coordinates)을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 비독성임을 이해한다. 적절한 약제학적으로 허용되는 염에 대한 부가 정보는 본 명세서에 참조로 포함된, 문헌: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985에서 확인할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 공결정(cocrystal)으로서 존재할 수 있다.

- [0161] 본 개시내용의 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있다. 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 개시내용의 화합물은 광학 활성의, 라세미 형태 또는 다른 이성체의 혼합물로 분리될 수 있다. 예컨대 물질의 분할에 의해 광학 활성 형태를 제조하는 방법이 당해 분야에 잘 알려져 있다. 모든 키랄성, 디아스테레오머, 라세미 형태는 특정 입체화학 또는 이성체 형태가 구체적으로 제시되지 않는 한, 본 개시내용의 범위 내에 속한다.
- [0162] 특정 화합물은 토오토머 및/또는 기하 이성체로서 존재할 수 있다. 모든 가능한 토오토머 및 시스와 트랜스 이성체는 개별 형태 및 이들의 혼합물로서, 본 개시내용의 범위 내에 속한다. 추가적으로, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 알킬은 단지 소수의 예가 제시되었음에도 불구하고, 상기 알킬 그룹의 모든 가능한 이성체 형태를 포함한다.
- [0163] "약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제"는 일반적으로 안전하며, 비-독성이고, 생물학적으로 또는 달리 바람직한 약제학적 조성물의 제조시 유용한 담체 또는 부형제를 의미하며, 인간의 약제 용도뿐만 아니라, 수의학적 용도에 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같은 "약제학적으로 허용되는 담체/부형제"는 1개 및 1개 초과와 상기 부형제를 모두 포함한다.
- [0164] "설폰일"은 $-SO_2R$ 라디칼로, R은 각각 본 명세서에서 정의한 바와 같은 알킬, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬이고, 예를 들어, 메틸설폰일, 페닐설폰일, 벤질설폰일 및 피리디닐설폰일 등을 의미한다. R이 알킬인 경우, 이는 본 명세서에서 알킬설폰일로서 또한 언급된다.
- [0165] "치환된 알킬"은 알킬 쇠에서 1 또는 2개의 수소 원자가 독립적으로 각각 본 명세서에서 정의한 바와 같은, 하이드록실, 할로, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 시아노, 설폰일, 아미노카보닐, 아미노설폰일, $-NHCONH_2$, 카복시, 아실, 아실아미노, 페닐 또는 알콕시카보닐에 의해 치환되는, 탄소수 1 내지 6의 직쇄형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다.
- [0166] "치환된 알킬닐"은 알킬닐 쇠에서 1 또는 2개의 수소 원자가 독립적으로 각 그룹이 본 명세서에서 정의한 바와 같은, 페닐, 하이드록실, 알콕시, 아미노, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 시아노, 설폰일, 아미노카보닐, 아미노설폰일, $-NHCONH_2$, 카복시, 아실, 아실아미노 또는 알콕시카보닐에 의해 치환되는, 3중 결합을 함유하는 탄소수 2 내지 6의 직쇄형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다.
- [0167] 질환을 "치료하는(Treating) 또는 치료(treatment)"는 질환의 예방, 즉 질환에 노출되거나 걸리기 쉬울 수 있지만 질환의 증상을 아직 경험하거나 나타내지도 않은 포유동물에서 질환의 임상적 증상이 발병되지 않도록 함; 질환의 억제, 즉 질환 또는 그의 임상적 증상의 발병을 정지 또는 감소시킴; 또는 질환의 완화, 즉 질환 또는 그의 임상적 증상의 경감을 포함한다.
- [0168] III. 예시적 실시양태
- [0169] a. 히스톤 데메틸라제 억제제
- [0170] 히스톤 데메틸라제의 Jumonji 그룹은 지난 수 년에 걸쳐 많은 연구의 초점이 되어왔다. 수많은 보고서는 초기 발병, 재생성, 대사작용 및 심장 비대를 포함한, 암을 넘어선 다양한 생리학적 및 병리학적 병태에서 이들 효소의 관련성을 입증하였다. Jumonji 촉매적 도메인의 구조는 그들이 약물개발에 유리하고(drugable), 소분자 교란물질(disruptor)을 수용할 수 있어서, 그들을 개입에 이상적인 분자 표적으로 만들어 줌을 보인다. 질환에서 비정상적인 Jumonji 데메틸라제 활성의 조절은 우리가 암세포에서 JIB04로 보는 것과 같이, 전사 패턴의 표준화를 유도해야 한다. 종양 성장을 차단하고 암 생존을 연장하는 JIB04의 능력은 세포에서 및 생체내에서 Jumonji 효소 pan-억제의 직접 및 간접적인 응집 효과를 모두 포함할 수 있고, 약물은 시간에 따라 암세포에 누적되어 그의 유효농도/겉보기 효능을 증가시킬 수 있다. 역학적으로, JIB04는 Jumonji 효소의 촉매 부위에서 철을 킬레이트화하고 히스톤 기질 결합을 교란하는 것으로 나타났지만, α -케토글루타레이트에 대한 경쟁적 억제제는 아니고, Jumonji 억제제에 대한 메카니즘은 아직 기술되지 않았다. 미래의 구조적 정보는 Jumonji 효소와, JIB04에 의해 교란되는 그들의 조인자/기질 사이에 정확한 분자 상호작용을 확립하는 것이 필요할 것이다. 한 가능성은 억제제가 철과 히스톤 기질이 결합하는 활성 부위의 외부 영역을 차지하거나 후속 기질 결합을 변화시키는 방식으로 활성 부위에서 철을 결합할 수 있다는 것이다. 해결책으로 킬레이트화는 또한 높은 유리 철의 상태하에 억제에 기여할 수 있다.

[0171] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 하기의 JIB-004이다.

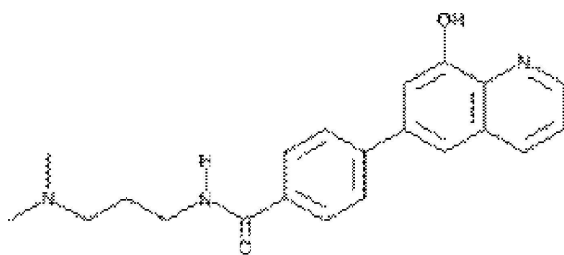


[0172]

[0173] JIB04 (NSC693627, E-이성체)는 효능있고, 선택적이며, 세포 투과성인 Jumonji 히스톤 데메틸라제 억제제이다. 다른 공지된 억제제와 달리, JIB04는 α-케토글루타레이트의 경쟁적 억제제는 아니다. 이는 JARID1A (KDM5A)의 경우 ~230 nM, JMJD2A (KDM4A) 및 JMJD2B (KDM4B)의 경우 ~440 nM, JMJD2E (KDM2E)의 경우 ~340 nM, 및 JMJD3 (KDM6B) 및 JMJD2C (KDM4C)의 경우 ~1 μM인 IC₅₀으로 시험관내에서 Jumonji 효소의 데메틸라제 활성을 억제한다. JIB04는 세포에서 Jumonji 데메틸라제 활성을 차단하고, 결과적으로 다른 α-케토글루타레이트-의존성 하이드록실라제 또는 히스톤-변형 효소, 특히 HDAC에 영향을 주지않으면서, 세포 성장을 억제한다. JIB04는 단 정상 세포에서는 아닌, 암에서 전사 프로그램을 바꾸어, 암-특이적 세포 사멸을 유도한다. 중요한 것으로, 생체내에서, JIB04는 공격적인 유방암 모델에서 종양중 히스톤 데메틸라제 활성을 저하시키고, 종양 부하를 감소시키며, 마우스의 생존을 연장시킨다.

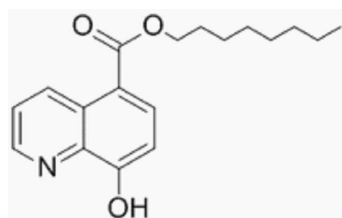
[0174] 일부 실시양태에서, JmjC 폴리펩티드를 억제하는 작용제는 JIB04, SD-70, ML324, KDM5-C70, PBIT, KDOHP64a, KDOQZ5, IOX1, IOX2, KDOMA83, KDMOBP69, NSC636819, 피리도[3,4-피리미딘-4(3H)-온 유도체, 3-아미노-4-피리딘 카복실레이트 유도체 또는 이의 유사체이다. 참조: PCT WO2017190009A1

[0175] ML-324



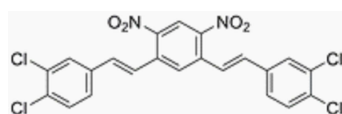
[0176]

[0177] JmjC 히스톤 데메틸라제 억제제, n-옥틸-IOX1



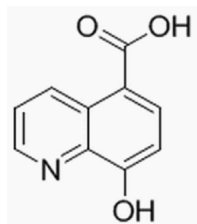
[0178]

[0179] KDM4A/KDM4B 억제제, NSC636819



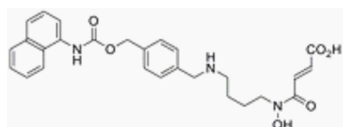
[0180]

[0181] JMJD2 억제제, 5-카복시-8HQ - CAS 5852-78-8



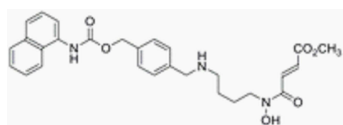
[0182]

[0183] JMJD 히스톤 데메틸라제 억제제 III - 칼비오펜



[0184]

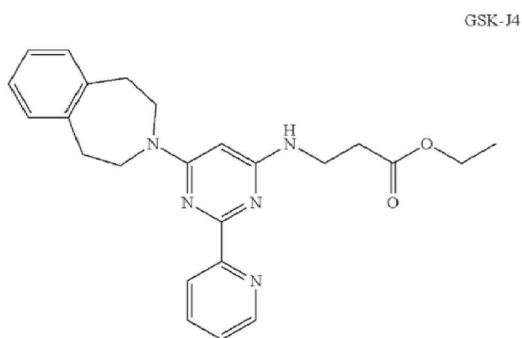
[0185] JMJD 히스톤 데메틸라제 억제제 IV, 메틸스타트 - CAS 1310877-95-2 - 칼비오펜



[0186]

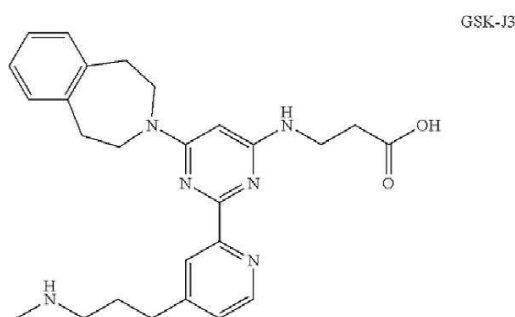
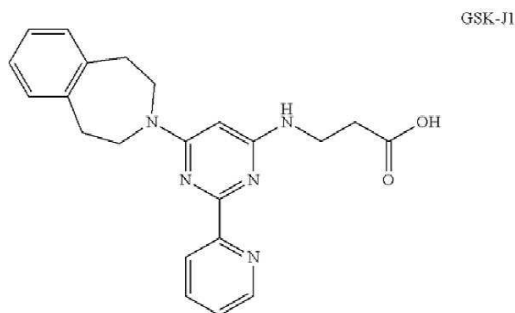
[0187] 다른 적합한 히스톤 데메틸라제 억제제뿐만 아니라, JIB04가 또한 문헌: Thinnies 등 Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms, Volume 1839, Issue 12, December 2014, Pages 1416-1432 및 Epigenetic Drug Discovery ed. Wolfgang Sippl, Manfred Jung, Raimund Mannhold, Helmut Buschmann, Jorg Holenz, John Wiley & Sons, Feb 11, 2019 ISBN: 978-3-527-34314-0 - (이들 모두는 본 명세서에 참조로 포함됨)에 기술되어 있다.

[0188] 한 실시양태로, JMJD3 데메틸라제 억제제는 그의 진문이 본 명세서에 참조로 포함된, 문헌: Kruidenier 등, "A Selective Jumonji H3K27 Demethylase Inhibitor Modulates Proinflammatory Macrophage Response," Nature 488:404-408 (2012)에 기재된 바와 같은 에틸 3-((6-(4,5-디하이드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-일)-2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)프로파노에이트 (GSK-J4), 및 그의 활성 유도체를 포함한다. GSK-J4는 하기의 구조식을 갖는다:



[0189]

[0190] 또한 JMJD3 데메틸라제 억제제인 GSK4의 예시적 활성 유도체는 하기 구조식을 갖는 GSK-J1 및 GSK-J3을 포함한다:



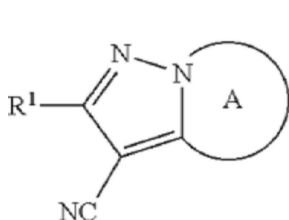
[0191]

[0192]

다른 실시양태에서, JMJD3 데메틸라제 억제제는 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함된, 문헌: Hu 등, "Design 및 Discovery of New Pyrimidine Coupled Nitrogen Aromatic Rings as Chelating Groups of JMJD3 Inhibitors," Bioorg. Med. Chem. Lett. 26(3):721-725 (2016)에 기술된 바와 같은 변형된 GSK-J1 소분자를 포함한다.

[0193]

특정 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.



[0194]

[0195]

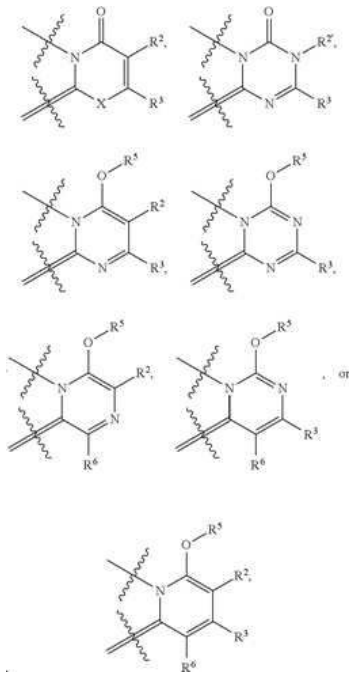
상기 식에서,

[0196]

R1은 -R, 할로젠, -OR, -SR, -N(R')2, -CN, -NO2, -C(O)R, -CO2R, -C(O)N(R')2, -C(O)SR, -C(O)C(O)R, -C(O)CH2C(O)R, -C(S)N(R')2, -C(S)OR, -S(O)R, -SO2R, -SO2N(R')2, -N(R')C(O)R, -N(R')C(O)N(R')2, -N(R')SO2R, -N(R')SO2N(R')2, -N(R')N(R')2, -N(R')C(=N(R'))N(R')2, -C=NN(R')2, -C=NOR, -C(=N(R'))N(R')2, -OC(O)R, 또는 -OC(O)N(R')2이고, R 및 R'는 상기 정의되고 본 명세서에 기술된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R1은 수소이다. 일부 실시양태에서, R1은 선택적으로 치환된 C1-6 지방족이다. 특정 실시양태에서, R1은 선택적으로 치환된 C1-6 알킬, C2-6 알케닐 또는 C2-6 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R1은 선택적으로 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R1은 메틸이다. 특정 다른 실시양태에서, R1은 에틸 또는 3급 부틸이다. 일부 실시양태에서, R1은 -OR, -SR, 또는 -N(R')2이다. 특정 실시양태에서, R1은 -SR이다. 특정 실시양태에서, R1은 -NH2이다. 특정 실시양태에서, R1은 -CN 또는 -NO2이다. 일부 실시양태에서, R1은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, R1은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 실시양태에서, R1은 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R1은 -C(O)R, -CO2R, -C(O)SR, -C(O)N(R')2, -C(O)C(O)R, 또는 -C(O)CH2C(O)R이다. 특정 실시양태에서, R1은 -C(S)OR 또는 -C(S)N(R')2이다. 다른 실시양태에서, R1은 -S(O)R, -SO2R, 또는 -SO2N(R')2이다. 일부 실시양태에서, R1은 -N(R')C(O)R, -N(R')C(O)N(R')2, -N(R')SO2R, -N(R')SO2N(R')2, -N(R')N(R')2, 또는 -N(R')C(=N(R'))N(R')2이다. 특정 실시양태에서, R1은 -N(R')N(R')2이다. 일부 실시양태에서, R1은 -C=NN(R')2, -C=NOR, -C(=N(R'))N(R')2, -OC(O)R, 또는 -OC(O)N(R')2이다;

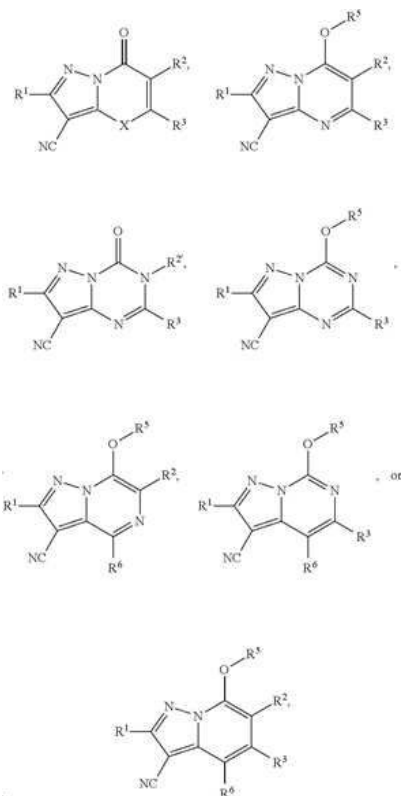
[0197]

환 A는 하기의 그룹이고:



[0198]

[0199] 여기서 X, R₂, R_{2'}, R₃, R₅, 및 R₆은 상기 정의되고 본 명세서에 기술된 바와 같다. 이에 따라, 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식중 하나이다:



[0200]

[0201] 상기 식에서, R₁, R₂, R_{2'}, R₃, R₅, R₆, 및 X는 상기 정의되고 본 명세서에 기술된 바와 같다.

[0202] 일반적으로 상기 정의한 바와 같이, R₂는 -R, 할로젠, -OR, -SR, -N(R')₂, -CN, -NO₂, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R')₂, -C(O)SR, -C(O)C(O)R, -C(O)CH₂C(O)R, -C(S)N(R')₂, -C(S)OR, -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R')₂, -N(R')C(O)R, -N(R')C(O)N(R')₂, -N(R')SO₂R, -N(R')SO₂N(R')₂, -N(R')N(R')₂, -N(R')C(=N(R'))N(R')₂, -C=NN(R')₂, -C=NOR, -C(=N(R'))N(R')₂, -OC(O)R, 또는 -OC(O)N(R')₂이고, R 및 R'는 상기 정의되고 본 명세서에 기술된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R₂는 수소이다. 일부 실시양태에서, R₂는 선택적으로 치환된 C₁-6 지방족이다. 특정 실시양태에서, R₂는 선택적으로 치환된 C₁-6 알킬, C₂-6 알케닐,

또는 C2-6 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, R2는 선택적으로 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R2는 에틸이다. 다른 특정 실시양태에서, R2는 메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 이소부틸이다. 일부 실시양태에서, R2는 -OH 또는 -OC1-6 알킬 그룹에 의해 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R2는 -CH2CH2OH 또는 -CH2CH2OCH3이다. 일부 실시양태에서, R2는 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R2는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R2는 선택적으로 치환된 C2-6 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R2는 알릴이다. 일부 실시양태에서, R2는 선택적으로 치환된 C2-6 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, R2는 2-프로피닐이다. 일부 실시양태에서, R2는 선택적으로 치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, R2는 비치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, R2는 치환된 벤질이다. 일부 실시양태에서, R2는 에스테르 그룹에 의해 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R2는 -CH2CO2C1-6 알킬 또는 -CH2CO2 아릴이다. 특정 실시양태에서, R2는 -CH2CO2CH2CH3이다. 일부 실시양태에서, R2는 -OR, -SR, 또는 -N(R')2이다. 특정 실시양태에서, R2는 -CN 또는 -NO2이다. 일부 실시양태에서, R2는 할로젠이다. 특정 실시양태에서, R2는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 일부 실시양태에서, R2는 -C(O)R, -CO2R, -C(O)SR, -C(O)N(R')2, -C(O)C(O)R, 또는 -C(O)CH2C(O)R이다. 특정 실시양태에서, R2는 -C(S)OR 또는 -C(S)N(R')2이다. 다른 실시양태에서, R2는 -S(O)R, -SO2R, 또는 -SO2N(R')2이다. 일부 실시양태에서, R2는 -N(R')C(O)R, -N(R')C(O)N(R')2, -N(R')SO2R, -N(R')SO2N(R')2, -N(R')N(R')2, 또는 -N(R')C(=N(R'))N(R')2이다. 일부 실시양태에서, R2는 -C=NN(R')2, -C=NOR, -C(=N(R'))N(R')2, -OC(O)R, 또는 -OC(O)N(R')2이다.

[0203]

일반적으로 상기 정의한 바와 같이, R2'는 -R, -OR, -SR, -N(R')2, -C(O)R, -CO2R, -C(O)N(R')2, -C(O)SR, -C(O)C(O)R, -C(O)CH2C(O)R, -C(S)N(R')2, -C(S)OR, -S(O)R, -SO2R, -SO2N(R')2, -N(R')C(O)R, -N(R')C(O)N(R')2, -N(R')SO2R, -N(R')SO2N(R')2, -N(R')N(R')2, -N(R')C(=N(R'))N(R')2, -C=NN(R')2, -C=NOR, -C(=N(R'))N(R')2, -OC(O)R, 또는 -OC(O)N(R')2이고, R 및 R'는 상기 정의하고 본 명세서에 기술된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R2'는 수소이다. 일부 실시양태에서, R2'는 선택적으로 치환된 C1-6 지방족이다. 특정 실시양태에서, R2'는 선택적으로 치환된 C1-6 알킬, C2-6 알케닐 또는 C2-6 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, R2'는 선택적으로 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R2'는 에틸이다. 특정 실시양태에서, R2'는 메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 이소부틸이다. 일부 실시양태에서, R2'는 -OH 또는 -OC1-6알킬 그룹에 의해 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R2'는 -CH2CH2OH 또는 -CH2CH2OCH3이다. 일부 실시양태에서, R2'는 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R2'는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R2'는 선택적으로 치환된 C1-6 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R2'는 알릴이다. 일부 실시양태에서, R2'는 선택적으로 치환된 C1-6 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, R2'는 2-프로피닐이다. 일부 실시양태에서, R2'는 선택적으로 치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, R2'는 비치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, R2'는 치환된 벤질이다. 일부 실시양태에서, R2'는 에스테르 그룹에 의해 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R2'는 -CH2CO2C1-6알킬 또는 -CH2CO2아릴이다. 특정 실시양태에서, R2'는 -CH2CO2CH2CH3이다. 일부 실시양태에서, R2'는 -OR, -SR, 또는 -N(R')2이다. 특정 실시양태에서, R2'는 -C(O)R, -CO2R, -C(O)SR, -C(O)N(R')2, -C(O)C(O)R, 또는 -C(O)CH2C(O)R이다. 특정 실시양태에서, R2'는 -C(S)OR 또는 -C(S)N(R')2이다. 다른 실시양태에서, R2'는 -S(O)R, -SO2R, 또는 -SO2N(R')2이다. 일부 실시양태에서, R2'는 -N(R')C(O)R, -N(R')C(O)N(R')2, -N(R')SO2R, -N(R')SO2N(R')2, -N(R')N(R')2, 또는 -N(R')C(=N(R'))N(R')2이다. 일부 실시양태에서, R2'는 -C=NN(R')2, -C=NOR, -C(=N(R'))N(R')2, -OC(O)R, 또는 -OC(O)N(R')2이다.

[0204]

일반적으로 상기 정의한 바와 같이, R3은 -R, 할로젠, -OR, -SR, -N(R')2, -CN, -NO2, -C(O)R, -CO2R, -C(O)N(R')2, -C(O)C(O)R, -C(O)CH2C(O)R, -S(O)R, -SO2R, -SO2N(R')2, -N(R')C(O)R, -N(R')C(O)N(R')2, -N(R')SO2R, -N(R')SO2N(R')2, -N(R')N(R')2, -C=NN(R')2, -C=NOR, -OC(O)R, 또는 -OC(O)N(R')2이고, R 및 R'는 상기 정의되고 본 명세서에 기술된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R3은 수소이다. 일부 실시양태에서, R3은 선택적으로 치환된 C1-6 지방족이다. 특정 실시양태에서, R3은 선택적으로 치환된 C1-6 알킬, C2-6 알케닐, 또는 C2-6 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, R3은 선택적으로 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R3은 메틸이다. 다른 특정 실시양태에서, R3은 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 이소부틸이다. 특정 실시양태에서, R3은 -CF3이다. 일부 실시양태에서, R3은 -OH 또는 -OC1-6 알킬 그룹에 의해 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R3은 -CH2OH, -CH2CH2OH, -CH2CH2CH2OH, -CH2OCH2CH3, -CH2OCH3, -CH2CH2CH2OCH3, -CH(OH)CH3 또는 -CH2CH2OCH3이다. 일부 실시양태에서, R3은 -NHC1-6알킬 또는 -N(C1-6알킬)2 그룹에 의해 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R3은 -CH2NHC1-6알킬이다. 특정 실시양태에서, R3은 -CH2NHCH3이다. 일부 실시양태에서, R3은 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 환에 의해 치환된 C1-6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R3은 선택적으로 치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, R3은

치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, R3은 치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-C(R^o)2Ph$ 이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-C(R^o)2Ph$ 이고, R^o 은 수소 또는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R3은 트리플루오로메틸벤질이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-C(R^o)2$ (헤테로아릴)이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-C(R^o)2$ (헤테로아릴)이고, 헤테로아릴은 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 피리디노닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴 또는 옥사디아졸릴이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-CH2$ (헤테로아릴)이고, 여기서 헤테로아릴은 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴 또는 옥사디아졸릴이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-C(R^o)2$ (카보사이클릴)이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-C(R^o)2$ (카보사이클릴)이고, 카보사이클릴은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-CH2$ (카보사이클릴)이고, 카보사이클릴은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-C(R^o)2$ (헤테로사이클릴)이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-C(R^o)2$ (헤테로사이클릴)이고, 헤테로사이클릴은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐 및 퀴누클리디닐이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-CH2$ (헤테로사이클릴)이고, 헤테로사이클릴은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐 및 퀴누클리디닐이다. 일부 실시양태에서, R3은 선택적으로 치환된 C2-6 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R3은 알릴이다. 일부 실시양태에서, R3은 선택적으로 치환된 C2-6 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, R3은 프로파르길이다. 일부 실시양태에서, R3은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이다. 특정 실시양태에서, R3은 페닐이다. 특정 실시양태에서, R3은 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R3은 톨루일이다. 다른 특정 실시양태에서, R3은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 환이다. 특정 실시양태에서, R3은 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴 또는 옥사디아졸릴이다. 일부 실시양태에서, R3은 $-OR$, $-SR$, 또는 $-N(R')2$ 이다. 일부 실시양태에서, R3은 할로겐이다. 특정 실시양태에서, R3은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 일부 실시양태에서, R3은 $-C(O)R$, $-CO2R$, $-C(O)N(R')2$, $-C(O)SR$, $-C(O)C(O)R$, 또는 $-C(O)CH2C(O)R$ 이다. 특정 실시양태에서, R3은 선택적으로 치환된 $-CO2C1-6$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-CO2Et$ 또는 $-CO2Bn$. 특정 실시양태에서, R3은 $-CONHC1-6$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-CONHCH3$ 또는 $-CONHCH2CH3$ 이다. 특정 실시양태에서, R3은 $-C(S)OR$ 또는 $-C(S)N(R')2$ 이다. 다른 실시양태에서, R3은 $-S(O)R$, $-SO2R$, 또는 $-SO2N(R')2$ 이다. 일부 실시양태에서, R3은 $-N(R')C(O)R$, $-N(R')C(O)N(R')2$, $-N(R')SO2R$, $-N(R')SO2N(R')2$, $-N(R')N(R')2$ 또는 $-N(R')C(=N(R'))N(R')2$ 이다. 일부 실시양태에서, R3은 $-C=NN(R')2$, $-C=NOR$, $-C(=N(R'))N(R')2$, $-OC(O)R$, 또는 $-OC(O)N(R')2$ 이다.

[0205]

일부 실시양태에서, R2 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5-7원의 부분적으로 불포화되거나 방향족 융합된 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R2 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 5-원 융합 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R2 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 융합된 사이클로펜텐 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R2 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 6-원 융합 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R2 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 융합된 사이클로헥센 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R2 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 융합된 벤젠 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R2 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5-7원 부분 불포화 융합 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R2 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5-7원 방향족 융합 환을 형성한다.

[0206]

일부 실시양태에서, R2' 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5-7원의 부분적으로 불포화되거나 방향족 융합된 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R2' 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 5-원 융합 환을 형성한다. 특정 실시양

태에서, R2' 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 6-원 융합 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R2' 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 융합된 피리딘 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R2' 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5-7원 부분 불포화 융합 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R2' 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5-7원 방향족 융합 환을 형성한다.

[0207] 일반적으로 상기 정의한 바와 같이, X는 $-N(R_4)-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고, R4는 상기 정의되고 본 명세서에 기술된 바와 같다. 특정 실시양태에서, X는 $-O-$ 또는 $-S-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는 $-N(R_4)-$ 이다. 특정 실시양태에서, X는 $-NH-$ 이다. 특정 실시양태에서, X는 $-N(CH_3)-$ 이다.

[0208] 일반적으로 상기 정의한 바와 같이, R4는 $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$ 또는 $-S(O)_2R$ 이거나, R4 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5-7원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 방향족 융합된 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R4는 수소이다. 일부 실시양태에서, R4는 선택적으로 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R4는 선택적으로 치환된 C1-3 알킬이다. 특정 실시양태에서, R4는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R4는 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R4는 벤질이다. 특정 실시양태에서, R4는 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R4는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R4는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R4는 $-C(O)R$, $-CO_2R$ 또는 $-S(O)_2R$ 이다.

[0209] 일부 실시양태에서, R4 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5-7원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 방향족 융합된 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R4 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 5-원 융합 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R4 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 융합된 피롤리딘 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R4 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 6-원 융합 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R4 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 융합된 피페리딘 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R4 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5-7원의 부분 불포화 융합 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R4 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5-7원의 방향족 융합 환을 형성한다.

[0210] 일반적으로 상기 정의한 바와 같이, R5는 $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R')_2$, $-C(O)C(O)R$ 또는 $-C(O)CH_2C(O)R$ 이거나, R5 및 R2는 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5-7원의 부분적으로 불포화되거나 방향족 융합된 환을 형성한다. 일부 실시양태에서, R5는 수소이다. 일부 실시양태에서, R5는 선택적으로 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R5는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R5는 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R5는 $-OH$ 또는 $-OC_1-6$ 알킬 그룹에 의해 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R5는 $-CH_2CH_2OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R4는 $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R')_2$, $-C(O)C(O)R$ 또는 $-C(O)CH_2C(O)R$ 이다.

[0211] 일반적으로 상기 정의한 바와 같이, R6은 $-R$, 할로젠, $-OR$, $-SR$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R')_2$, $-C(O)SR$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-C(S)N(R')_2$, $-C(S)OR$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')C(O)R$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-N(R')SO_2R$, $-N(R')SO_2N(R')_2$, $-N(R')N(R')_2$, $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$, $-C=NN(R')_2$, $-C=NOR$, $-C(=N(R'))N(R')_2$, $-OC(O)R$, 또는 $-OC(O)N(R')_2$ 이고, R 및 R'는 상기 정의되고 본 명세서에 기술된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R6은 수소이다. 일부 실시양태에서, R6은 선택적으로 치환된 C1-6 지방족이다. 특정 실시양태에서, R6은 선택적으로 치환된 C1-6 알킬, C2-6 알케닐, 또는 C2-6 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R6은 선택적으로 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R6은 에틸이다. 다른 특정 실시양태에서, R6은 메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 이소부틸이다. 일부 실시양태에서, R6은 $-OH$ 또는 $-OC_1-6$ 알킬 그룹에 의해 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R6은 $-CH_2CH_2OH$ 또는 $-CH_2CH_2OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R6은 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R6은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R6은 선택적으로 치환된 C2-6 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R6은 알릴이다. 일부 실시양태에서, R6은 선택적으로 치환된 C2-6 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R6은 2-프로피닐이다. 일부 실시양태에서, R6은 선택적으로 치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, R6은 비치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, R6은 치환된 벤질이다. 일부 실시양태에서, R6은 에스테르 그룹에 의해 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R6은 $-CH_2CO_2C_1-6$ 알킬 또는 $-CH_2CO_2$ 아릴이다. 특정 실시양태에서, R6은 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R6은 $-OR$, $-SR$, 또는 $-N(R')_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R6은 $-CN$ 또는 $-NO_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R6은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, R6은 플루오로, 클로로, 브로

모 또는 요오도이다. 일부 실시양태에서, R6은 $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)SR$, $-C(O)N(R')_2$, $-C(O)C(O)R$, 또는 $-C(O)CH_2C(O)R$ 이다. 특정 실시양태에서, R6은 $-C(S)OR$ 또는 $-C(S)N(R')_2$ 이다. 다른 실시양태에서, R6은 $-S(O)R$, $-SO_2R$, 또는 $-SO_2N(R')_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R6은 $-N(R')C(O)R$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-N(R')SO_2R$, $-N(R')SO_2N(R')_2$, $-N(R')N(R')_2$ 또는 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R6은 $-C=NN(R')_2$, $-C=NOR$, $-C(=N(R'))N(R')_2$, $-OC(O)R$ 또는 $-OC(O)N(R')_2$ 이다.

[0212] 일부 실시양태에서, R6 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5-7원의 부분적으로 불포화되거나 방향족 융합된 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R6 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 5-원 융합 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R6 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 융합된 사이클로펜텐 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R6 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 6-원 융합 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R6 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 융합된 사이클로헥센 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R6 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 융합된 벤젠 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R6 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5-7원의 부분 불포화 융합 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R6 및 R3은 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5-7원의 방향족 융합 환을 형성한다.

[0213] 일반적으로 상기 정의한 바와 같이, R은 각각 독립적으로 수소이거나 또는, C1-6 지방족, 페닐, 3-7원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환, 8-10원 비사이클릭 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비사이클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 비사이클릭 헤테로아릴 환으로부터 선택된 선택적으로 치환된 그룹이다. 특정 실시양태에서, R은 수소이다. 일부 실시양태에서, R은 선택적으로 치환된 C1-6 알킬, C2-6 알케닐, 또는 C2-6 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R은 선택적으로 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R은 비치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R은 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, 알릴 또는 벤질이다.

[0214] 일부 실시양태에서, R은 3-7원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환이다. 특정 실시양태에서, R은 3-4원 포화 카보사이클릭 환이다. 다른 실시양태에서, R은 5-7원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환이다. 특정 실시양태에서, R은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸 또는 사이클로헵테닐이다.

[0215] 일부 실시양태에서, R은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 환이다. 특정 실시양태에서, R은 4-7원 포화 헤테로사이클릭 환이다. 다른 실시양태에서, R은 5-7원 부분 불포화 헤테로사이클릭 환이다. 특정 실시양태에서, R은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리딘, 피롤리도닐, 피페리딘, 피롤리닐, 옥사졸리딘, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐 또는 모르폴리딘이다.

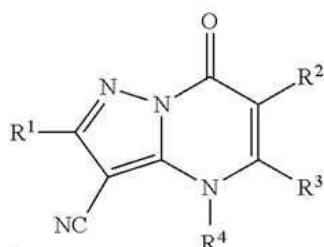
[0216] 일부 실시양태에서, R은 8-10원 비사이클릭 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비사이클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 환이다. 특정 실시양태에서, R은 데카하이드로나프틸, 테트라하이드로나프틸 또는 데칼린이다. 다른 특정 실시양태에서, R은 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 또는 데카하이드로퀴놀리닐이다. 일부 실시양태에서, R은 아릴 또는 헤테로아릴 환에 융합된 헤테로사이클릭 환이다. 특정 실시양태에서, R은 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 2-아자비사이클로[2.2.1]헵타닐, 옥타하이드로인돌릴 또는 테트라하이드로퀴놀리닐이다.

[0217] 일부 실시양태에서, R은 페닐 또는, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 환이다. R은 페닐이다. 특정 실시양태에서, R은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴 환이다. 또 다른 실시양태에서, R은 1 내지 3개의 질소를 갖는 6-원 헤테로아릴 환이다. 특정 실시양태에서, R은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐 또는 트리아지닐이다. 다른 특정 실시양태에서, R은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴 또는 옥사디아졸릴이다.

[0218] 일부 실시양태에서, R은 비사이클릭 방향족 환이다. 특정 실시양태에서, R은 나프틸이다. 다른 실시양태에서, R은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 비사이클릭 헤테로아릴 환이다. 특정 실시양태에서, R은 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 피리도피라지닐 또는 피리도피리미딜이다. 다른 특정 실시양태에서, R은 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티오펜일, 인다졸릴, 이미다조피리딜, 이미다조피리미딜, 이미다조피라지닐, 이미다조피리다지닐, 피라졸로피리딜, 피라졸로피리미딜, 피라졸로피라지닐, 피라졸로피리다지닐, 피롤로티아졸릴, 이미다조-티아졸릴, 티아졸로피리딜, 티아졸로피리미딜, 티아졸로피라지닐, 티아졸로피리다지닐, 옥사졸로피리딜, 옥사졸로피리미딜, 옥사졸로피라지닐 또는 옥사졸로피리다지닐이다.

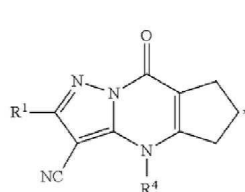
[0219] 일반적으로 상기 정의한 바와 같이, R'는 각각 독립적으로 -R, -C(O)R, -CO₂R, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R'가 개입된 질소와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 헤테로사이클릭 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, R'는 상기 정의되고 기술된 바와 같은 R이다. 특정 실시양태에서, R'는 -C(O)R 또는 -CO₂R이다. 일부 실시양태에서, 동일한 질소 상의 2개의 R'는 그들의 개입된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 헤테로사이클릭 환을 형성한다. 특정 실시양태에서, 동일한 질소 상의 2개의 R'는 그들의 개입된 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 호모피페리딘 또는 호모피페라진 환을 형성한다.

[0220] 한 양상에 따라, 하기 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 제공된다:

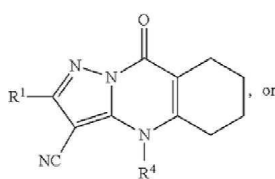


[0221]

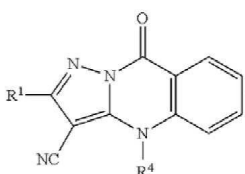
[0222] 상기 식에서, R1, R2, R3, 및 R4는 본 명세서에서 정의되고 기술된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



II-a



II-b

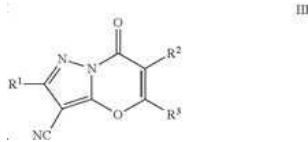


II-c

[0223]

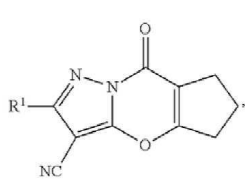
[0224] 다른 양상에 따라, 하기 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 제공된다:

[0225] [화학식 III]

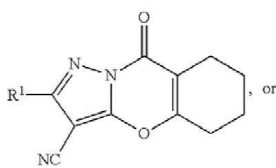


[0226]

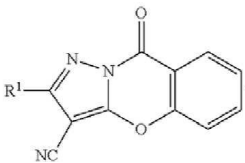
[0227] 상기 식에서, R1, R2, R3, 및 R4는 본 명세서에서 정의되고 기술된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



III-a



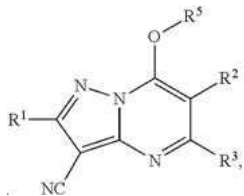
III-b



III-c

[0228]

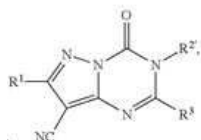
[0229] 다른 양상에 따라, 하기 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 제공된다:



[0230]

[0231] 상기 식에서, R1, R2, R3, 및 R5는 본 명세서에서 정의되고 기술된 바와 같다. 특정 실시양태에서, R5는 선택적으로 치환된 C1-6 지방족이다. 특정 실시양태에서, R5는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R5는 선택적으로 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R5는 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R5는 -OH 또는 -OC1-6알킬에 의해 치환된 C1-6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R5는 -CH2CH2OMe이다.

[0232] 다른 양상에 따라, 하기 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 제공된다:

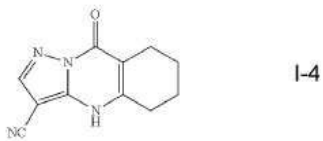
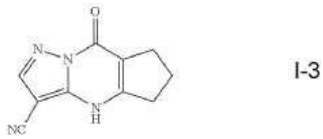
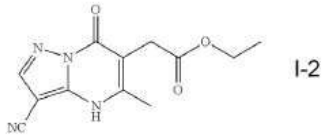
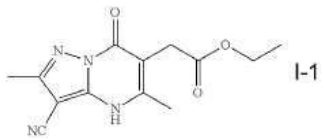


[0233]

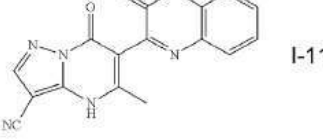
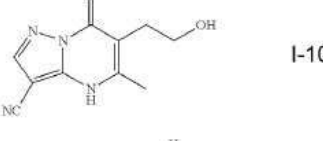
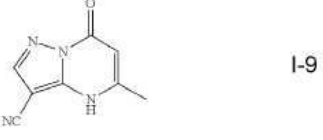
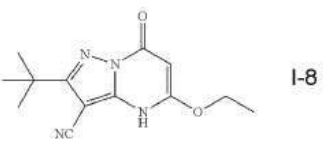
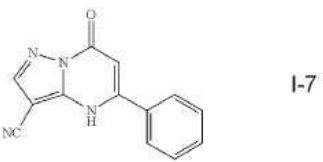
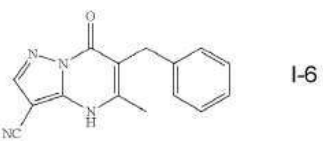
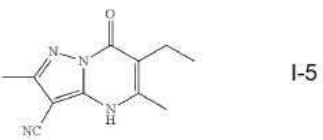
[0234] 상기 식에서, R1, R2' 및 R3은 본 명세서에서 정의되고 기술된 바와 같다.

[0235] 항-PESC 작용제로서 사용될 수 있는 예시적 화합물이 하기 표 1에 제시되어 있다.

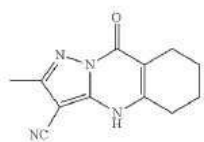
[0236] 표 1



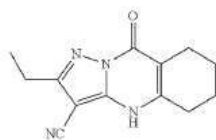
[0237]



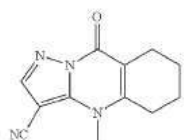
[0238]



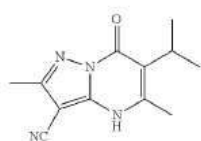
I-12



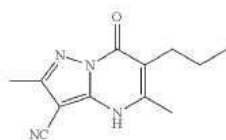
I-13



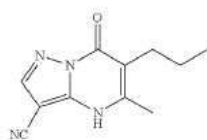
I-14



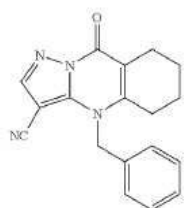
I-15



I-16

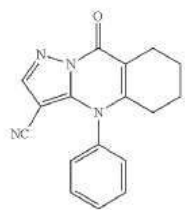


I-17

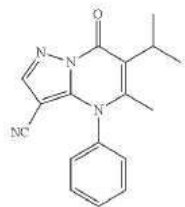


I-18

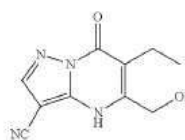
[0239]



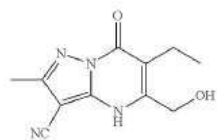
I-19



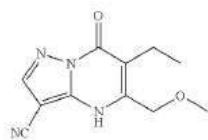
I-20



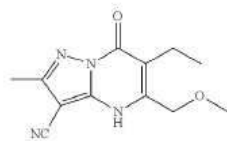
I-21



I-22

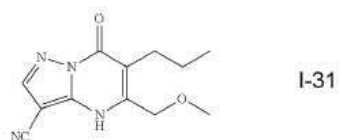
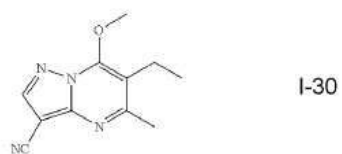
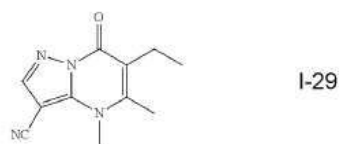
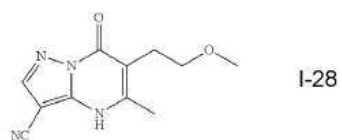
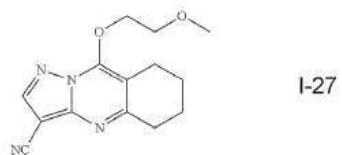
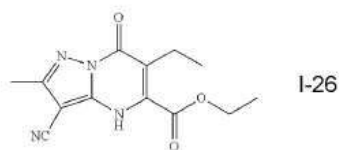
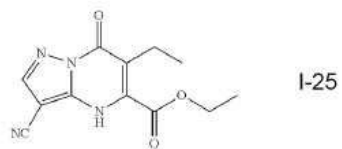


I-23

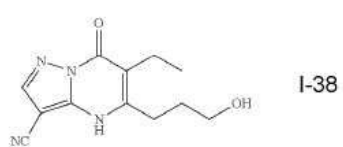
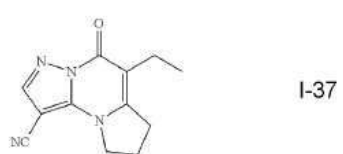
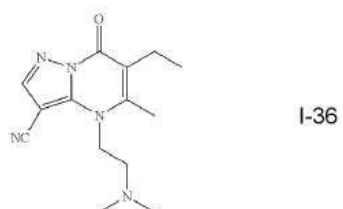
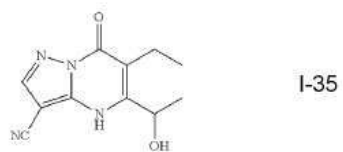
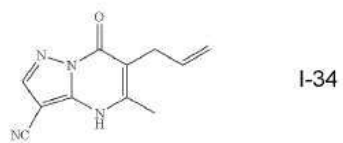
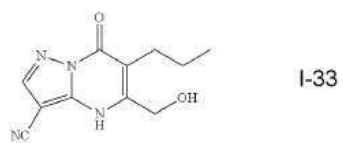
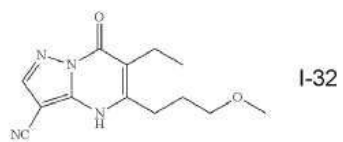


I-24

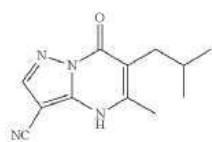
[0240]



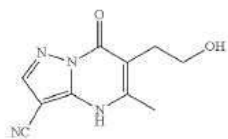
[0241]



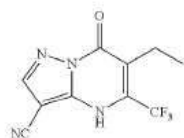
[0242]



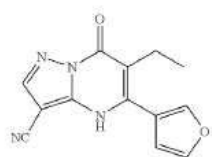
I-39



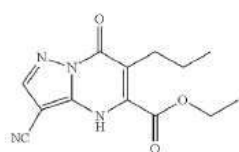
I-40



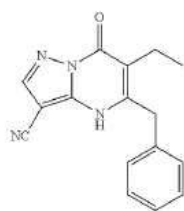
I-41



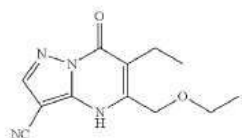
I-42



I-43

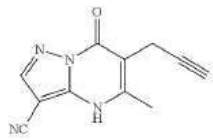


I-44

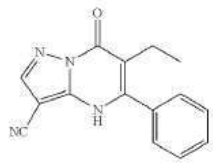


I-45

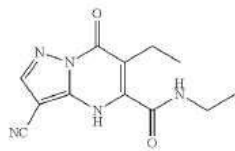
[0243]



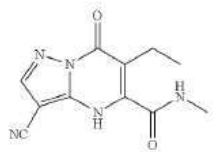
I-46



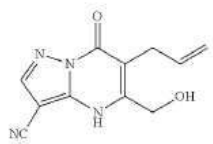
I-47



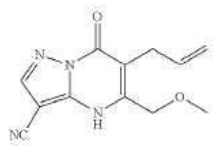
I-48



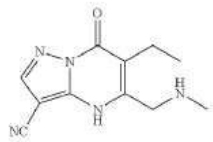
I-49



I-50

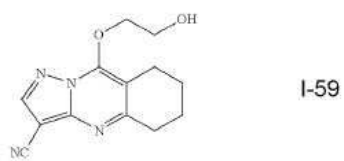
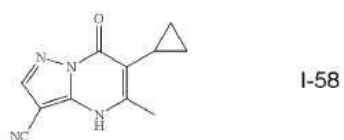
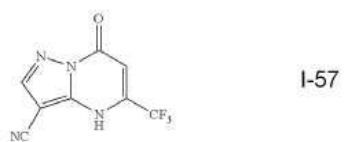
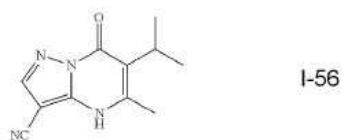
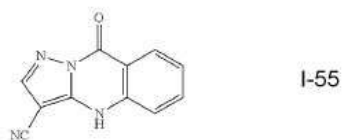
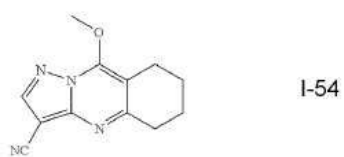
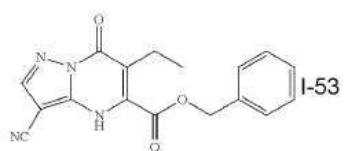


I-51

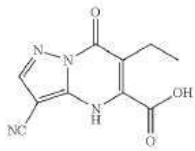


I-52

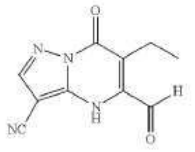
[0244]



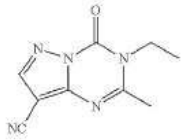
[0245]



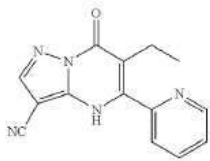
I-60



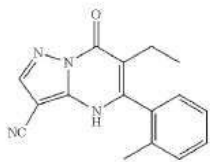
I-61



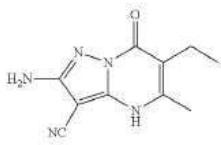
I-62



I-63

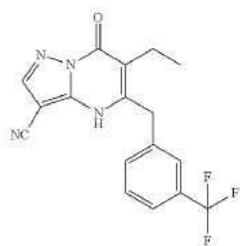


I-64

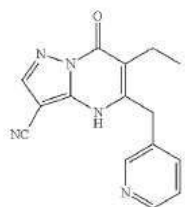


I-65

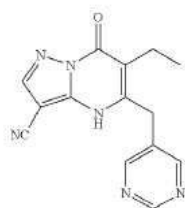
[0246]



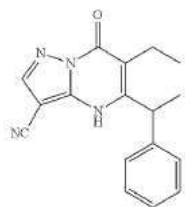
I-66



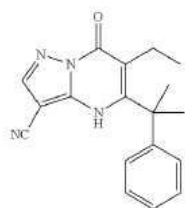
I-67



I-68

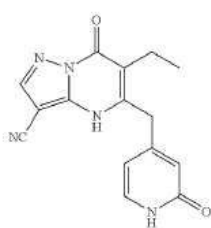


I-69

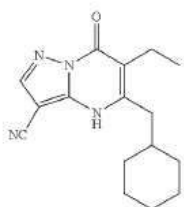


I-70

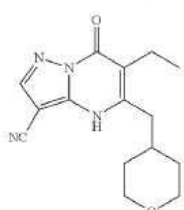
[0247]



I-71



I-72

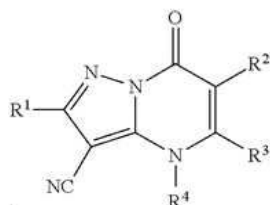


I-73

[0248]

[0249] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 상기 표 1에 도시된 임의의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 제공한다.

[0250] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



[0251]

[0252] 상기 식에서,

[0253] R1은 H, C1-6알킬, 트리플루오로메틸, 3-6원 카보사이클릴, 6원 아릴, 3-6원 헤테로사이클릴, 5-6원 헤테로아릴, 할로, -ORf, -SRf, -N(Rf)2, -CN, 또는 -NO2이고, 상기 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 옥소, 할로, C1-3알콕시 및 C1-3알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되며;

[0254] R2 및 R3은 각각 독립적으로 H, C1-12알킬, C2-12알케닐, C2-12알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, -ORa, -SRa, -N(Ra)2, -CN, -NO2, -C(O)Ra, -CO2Ra, -C(O)N(Ra)2, -C(O)SRa, -C(O)C(O)Ra, -C(O)CH2C(O)Ra, -C(S)N(Ra)2, -C(S)ORa, -S(O)Ra, -SO2Ra, -SO2N(Ra)2, -N(Ra)C(O)Ra, -N(Ra)C(O)N(Ra)2, -N(Ra)SO2Ra, -N(Ra)SO2N(Ra)2, -N(Ra)N(Ra)2, -N(Ra)C(=N(Ra))N(Ra)2, -C(=N)N(Ra)2, -C=NORa, -C(=N(Ra))N(Ra)2, -OC(O)Ra, 또는 -OC(O)N(Ra)2이고, R2 및 R3의 C1-12알킬, C2-12알케닐, C2-12알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 그룹 Rx에 의해 선택적으로 치환되며; R2 및 R3은 각각 H가 아니거나; 또는 R2 및 R3은 그들이 결합된 원자와 함께 4, 5, 6, 7 또는 8원 카보사이클릴 또는 아릴을 형성하고, 카보사이클릴 또는 아릴은 1개 이상의 그룹 Rx에 의해 선택적으로 치환되며;

[0255] R4는 H, C1-12 알킬, C2-12 알케닐, C2-12 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴이고, 각각의 C1-12 알킬, C2-12 알케닐, C2-12 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 옥소, C1-12 알킬, C1-12 할로알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, -CN, -NO2, -NRmRm, -ORm, -C(=O)ORm 및 -OC(=O)Rm으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 R4 및 R3은 그들이 결합된 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0256] Ra는 각각 독립적으로 H, C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각의 C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 1개 이상의 그룹 Rx에 의해 선택적으로 치환되고;

[0257] Rf는 각각 독립적으로 H, C1-3 알킬, 트리플루오로메틸, 3-6원 카보사이클릴, 6원 아릴, 3-6원 헤테로사이클릴 및 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 Rf 그룹은 그들이 결합된 질소와 함께 3-6원 헤테로사이클을 형성하고;

[0258] Rg는 각각 독립적으로 H, C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, C3-8 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각의 C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, C3-8 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 1개 이상의 그룹 Rx에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 2개의 Rg 그룹은 그들이 결합된 질소와 함께 3-6원 헤테로사이클 또는 5-6원 헤테로아릴을 형성하고;

[0259] Rm은 각각 독립적으로 H, C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, C1-6 할로알킬, 카보사이클릴, C1-6 알카노일, 페닐 및 벤질로부터 선택되며, 임의의 C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, C1-6 할로알킬, 카보사이클릴, C1-6 알카노일, 페닐 또는 벤질은 할로, -CN, -NO2, -NRyRz 및 -ORw로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 2개의 Rm 그룹은 그들이 결합된 질소와 함께 3-6원 헤테로사이클을 형성하고;

[0260] Rv는 각각 독립적으로 수소, C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴이고, 각각의 C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 옥소, 할로, 아미노, 하이드록실, 아릴, 카보사이클릴, 및 옥소와 할로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상

의 그룹에 의해 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 2개의 Rv는 그들이 결합된 질소와 함께 옥소, 할로 및, 옥소와 할로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된 C1-C3 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되고;

[0261] R_w는 각각 독립적으로 H, C1-4 알킬, C1-4 알카노일, 페닐, 벤질 및 펜에틸로부터 선택되며;

[0262] R_x는 각각 독립적으로 옥소, C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -N(R_v)₂, -CN, -C(O)-N(R_v)₂, -S(O)-N(R_v)₂, -S(O)₂-N(R_v)₂, -O-R_v, -S-R_v, -O-C(O)-R_v, -O-C(O)-O-R_v, -C(O)-R_v, -C(O)-O-R_v, -S(O)-R_v, -S(O)₂-R_v, -O-C(O)-N(R_v)₂, -N(R_v)-C(O)-OR_v, -N(R_v)-C(O)-N(R_v)₂, -S(O)₂-N(R_v)₂, -N(R_v)-C(O)-R_v, -N(R_v)-S(O)-R_v, -N(R_v)-S(O)₂-R_v, -N(R_v)-S(O)-N(R_v)₂, 및 -N(R_v)-S(O)₂-N(R_v)₂로부터 선택되고, 임의의 C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 R_xa, 옥소, 할로, -NO₂, -N(R_v)₂, -CN, -C(O)-N(R_v)₂, -S(O)-N(R_v)₂, -S(O)₂-N(R_v)₂, -O-R_v, -S-R_v, -O-C(O)-R_v, -C(O)-R_v, -C(O)-O-R_v, -S(O)-R_v, -S(O)₂-R_v, -C(O)-N(R_v)₂, -S(O)₂-N(R_v)₂, -N(R_v)-C(O)-R_v, -N(R_v)-C(O)-OR_v, -N(R_v)-S(O)-R_v, -N(R_v)-S(O)₂-R_v, 및 옥소와 할로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된 C1-6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되고;

[0263] R_y 및 R_z는 각각 독립적으로 H, C1-4 알킬, C1-4 알카노일, C1-4 알콕시카보닐, 페닐, 벤질 및 펜에틸로부터 선택되거나, R_y 및 R_z는 그들이 결합된 질소와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0264] R_xa는 각각 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클 및 카보사이클로부터 선택되며, 임의의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클 및 카보사이클은 C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -N(R_v)₂, -CN, 카보사이클, 아릴, -C(O)-N(R_v)₂, -S(O)-N(R_v)₂, -S(O)₂-N(R_v)₂, -O-R_v, -S-R_v, -O-C(O)-R_v, -O-C(O)-O-R_v, -C(O)-R_v, -C(O)-O-R_v, -S(O)-R_v, -S(O)₂-R_v, -O-C(O)-N(R_v)₂, -N(R_v)-C(O)-OR_v, -N(R_v)-C(O)-N(R_v)₂, -S(O)₂-N(R_v)₂, -N(R_v)-C(O)-R_v, -N(R_v)-S(O)-R_v, -N(R_v)-S(O)₂-R_v 및 -N(R_v)-S(O)-N(R_v)₂로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되고, 임의의 C1-6 알킬, C2-6 알케닐, 및 C2-6 알키닐은 옥소, 할로, -NO₂, -N(R_v)₂, -CN, -C(O)-N(R_v)₂, -S(O)-N(R_v)₂, -S(O)₂-N(R_v)₂, -O-R_v, -S-R_v, -O-C(O)-R_v, -C(O)-R_v, -C(O)-O-R_v, -S(O)-R_v, -S(O)₂-R_v, -C(O)-N(R_v)₂, -S(O)₂-N(R_v)₂, -N(R_v)-C(O)-R_v, -N(R_v)-S(O)-R_v, 및 -N(R_v)-S(O)₂-R_v로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

[0265] 특정 실시양태에서, R₁은 H, C1-6 알킬, 트리플루오로메틸, 3-6원 카보사이클릴, 6원 아릴, 3-6원 헤테로사이클릴, 5-6원 헤테로아릴, 할로, -OR_f, -SR_f, -N(R_f)₂, -CN 또는 -NO₂이고, 상기 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 옥소, 할로, C1-3 알콕시 및 C1-3 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

[0266] 특정 실시양태에서, R₁은 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0267] 특정 실시양태에서, R₁은 H이다.

[0268] 특정 실시양태에서, R₂는 H이다.

[0269] 특정 실시양태에서, R₂는 C1-12 알킬, C2-12 알케닐, C2-12 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴, 할로, -OR_a, -SR_a, -N(R_a)₂, -CN, -NO₂, -C(O)R_a, -CO₂R_a, -C(O)N(R_a)₂, -C(O)SR_a, -C(O)C(O)R_a, -C(O)CH₂C(O)R_a, -C(S)N(R_a)₂, -C(S)OR_a, -S(O)R_a, -SO₂R_a, -SO₂N(R_a)₂, -N(R_a)C(O)R_a, -N(R_a)C(O)N(R_a)₂, -N(R_a)SO₂R_a, -N(R_a)SO₂N(R_a)₂, -N(R_a)N(R_a)₂, -N(R_a)C(=N(R_a))N(R_a)₂, -C(=N)N(R_a)₂, -C=NOR_a, -C(=N(R_a))N(R_a)₂, -OC(O)R_a 또는 -OC(O)N(R_a)₂이고, R₂의 C1-12 알킬, C2-12 알케닐, C2-12 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 그룹 R_x에 의해 선택적으로 치환된다.

[0270] 특정 실시양태에서, R₂ 및 R₃는 그들이 결합된 원자와 함께 4, 5, 6, 7, 또는 8원 카보사이클릴 또는 아릴을 형성하고, 카보사이클릴 또는 아릴은 1개 이상의 그룹 R_x에 의해 선택적으로 치환된다.

[0271] 특정 실시양태에서, R₂는 H, C1-6 알킬, C2-12 알케닐, C2-12 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, -CN, -SR_a, -N(R_v)₂ 및 -CO₂R_a이고, 임의의 C1-6 알킬, 카보사이클릴 및 아릴은 C1-3알킬, 카보사이클릴,

할로, $-\text{CN}$, $-\text{N(Rv)}-\text{C(O)}-\text{Rv}$, 및 $-\text{O}-\text{Rv}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

[0272] 특정 실시양태에서, R2는 H, 이소프로필, 에틸, 3급-부틸, 2,2-디플루오로에틸, 사이클로부틸, 2-프로판-1-일, 브로모, 클로로, 2-푸틸, 비닐, 페닐, 2-클로로페닐티오, 2-플루오로에틸, 2-프로페닐, 1-메틸비닐사이클로프로필, 4-피리딜, 2-부텐-1-일, 요오도, 1-메틸-2-프로판-1-일, 1-메틸프로프-1-일, 1-(사이클로프로필)에틸, 메톡시카보닐, 2-부티닐, 2-하이드록시-1-메틸에틸, 4-(메틸카보닐아미노)부틸, 3-(메틸카보닐아미노)프로필, 4-아미노부틸, 1-메틸-2-프로페닐, 1-메틸사이클로부틸, 프로필, 2-메톡시에틸 및 2-메틸프로필이다.

[0273] 특정 실시양태에서, R3은 H이다.

[0274] 특정 실시양태에서, R3은 C1-12 알킬, C2-12 알케닐, C2-12 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, $-\text{ORa}$, $-\text{SRa}$, $-\text{N(Ra)}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)Ra}$, $-\text{CO}_2\text{Ra}$, $-\text{C(O)N(Ra)}_2$, $-\text{C(O)SRa}$, $-\text{C(O)C(O)Ra}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)Ra}$, $-\text{C(S)N(Ra)}_2$, $-\text{C(S)ORa}$, $-\text{S(O)Ra}$, $-\text{SO}_2\text{Ra}$, $-\text{SO}_2\text{N(Ra)}_2$, $-\text{N(Ra)C(O)Ra}$, $-\text{N(Ra)C(O)N(Ra)}_2$, $-\text{N(Ra)SO}_2\text{Ra}$, $-\text{N(Ra)SO}_2\text{N(Ra)}_2$, $-\text{N(Ra)N(Ra)}_2$, $-\text{N(Ra)C(=N(Ra))N(Ra)}_2$, $-\text{C(=N)N(Ra)}_2$, $-\text{C=NORa}$, $-\text{C(=N(Ra))N(Ra)}_2$, $-\text{OC(O)Ra}$ 또는 $-\text{OC(O)N(Ra)}_2$ 이고, R3의 C1-12 알킬, C2-12 알케닐, C2-12 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 그룹 Rx에 의해 선택적으로 치환된다.

[0275] 특정 실시양태에서, R3은 H, C1-12 알킬, C2-12 알케닐, C2-12 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, $-\text{ORa}$, $-\text{N(Ra)}_2$, $-\text{C(O)Ra}$, $-\text{CO}_2\text{Ra}$, $-\text{C(O)N(Ra)}_2$ 또는 $-\text{N(Ra)C(O)Ra}$ 이고, R3의 C1-12 알킬, C2-12 알케닐, C2-12 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 그룹 Rx에 의해 선택적으로 치환된다.

[0276] 특정 실시양태에서, R3은 H, 메틸, 클로로, 브로모, 카복시, 포닐, 아미노카보닐, 푸란-3-일, 페닐, 벤질, 펜에틸, 펜옥시, 1H-피라졸-4-일, 1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일, 5-플루오로-1H-피라졸-4-일, 1-(2-페닐프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-[1-(N-메틸아미노카보닐)-1,1-디메틸메틸]-1H-피라졸-4-일, 5-플루오로-1-이소프로필-1H-피라졸-4-일, 1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-일, 1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-일, 1-(테트라하이드로-2H-티오-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피라졸-4-일, 1-((6-(3-옥소부트-1-엔-1-일)피리딘-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일, 3-요오도페닐, 메틸-아미노카보닐, 3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일, 1H-이미다졸-2-일, N-(벤조일메틸)아미노카보닐, 5-페닐옥사졸-2-일, 1-사이클로헥실-피라졸-4-일, 1-이소프로필피라졸-4-일, 비페닐-3-일, 3-((4-플루오로페닐)아미노)페닐, 3-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐, 3-(메틸카보닐아미노)-5-페닐페닐, 페닐아미노, 피페리딘-1-일, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 에톡시카보닐, 3-메톡시프로필, 벤질-옥시카보닐, 트리플루오로메틸, 3-푸틸, 에틸아미노카보닐, 하이드록시메틸, 3-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 메틸아미노메틸, 벤조푸란-3-일, 1-페닐-1H-피라졸-3-일, 5-사이클로프로필푸란-2-일, 2-메틸푸란-3-일, 1-페닐-1H-피라졸-4-일, 1-에틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일, 푸란-2-일, 5-페닐푸란-2-일, 1-이소프로필-1H-피라졸-4-일, 피리미딘-5-일, 5-메틸피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 4-페닐푸란-2-일, 2-플루오로페닐, 4-시아노페닐, 4-메톡시페닐, 4-(트리플루오로메틸)페닐, 4-플루오로페닐, 1-벤질-1H-피라졸-4-일, 5-클로로피리딘-3-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 프로프-1-엔-2-일, 비닐, 1-메틸-1H-피라졸-5-일, 4-(하이드록시메틸)-푸란-2-일, 3-시아노페닐, 1H-피라졸-5-일, 2,5-디하이드로푸란-3-일, 티오펜-3-일, 티오펜-2-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 5-메틸푸란-2-일, 5-(하이드록시메틸)푸란-2-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 피리딘-3-일, 1-(메틸설포닐)-1H-피라졸-4-일, 1-사이클로헥틸-1H-피라졸-4-일, 1-(티오펜-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 4-클로로-3-(모르폴린-4-카보닐)페닐, 3-클로로-4-(사이클로프로필-아미노카보닐)페닐, 1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(3-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-클로로-벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(3-펜옥시벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(4-펜옥시벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-사이클로헥실-1H-피라졸-4-일, 1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-사이클로부틸-1H-피라졸-4-일, 1-(2급 부틸)-1H-피라졸-4-일, 4-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐, 1-(사이클로프로필설포닐)-1H-피라졸-3-일, 1-(사이클로프로판카보닐)-1H-피라졸-3-일, 1-(2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-([1,1'-비스페닐]-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-페닐에틸-1H-피라졸-4-일, 1-(2-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(3급 부틸)-1H-피라졸-4-일, 3,4-디메틸페닐, 3-클로로-4-에톡시페닐, 4-메톡시-3-메틸페닐, 2-메틸벤조[d]티아졸-5-일, 1-(2-펜옥시벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(페닐설포닐)-1H-피라졸-4-일, 1-벤조일-1H-피라졸-4-일, 1-벤즈하이드릴-1H-피라졸-4-일, 1-([1,1'-비스페닐]-2-일메틸)-

1H-피라졸-4-일, 1-(사이클로헥실메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 벤조-푸란-2-일, (E)-스티릴, 5-에틸푸란-2-일, 1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(나프탈렌-1-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-([1,1'-비페닐]-4-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 3-펜옥시페닐, 페닐에티닐, 3,4-디클로로페닐, 3-클로로-4-메톡시페닐, 3-메톡시-4-메틸페닐, 1-(티아졸-4-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 1H-인다졸-5-일, 3,4-디메톡시페닐, 4-메톡시-3,5-디메틸페닐, 1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(메톡시-카보닐메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 3-시아노-4-메틸페닐, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일, 2,3-디하이드로벤조푸란-5-일, 1-(3-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(티오펜-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(3-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-이소부틸-1H-피라졸-4-일, 1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일, 1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-시아노에틸)-1H-피라졸-4-일, 4-사이클로프로필푸란-2-일, 1H-피롤-3-일, 2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일, 3-플루오로-4-(아미노카보닐)페닐, 3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐, 3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐, 5-플루오로-3-(아미노카보닐)페닐, 3-(하이드록시메틸)-4-메톡시페닐, 1-(메틸설포닐)-1H-피롤-3-일, 1-메틸-1H-피롤-3-일, 1H-인돌-2-일, 사이클로프로필카보닐아미노, 벤조일아미노, 3-브로모페닐, 3-(1-메틸피라졸-4-일)페닐, 3-(1-이소프로필피라졸-4-일)페닐, 4-페닐페닐, 4-(4-플루오로아닐리노)페닐, 3-(3-급 부톡시카보닐아미노)페닐, 1-아세틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1-프로피오닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1-아크틸로일-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1-((2-메틸티아졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-아세틸-아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 3,5-디클로로페닐, 2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐, 1-(3급 펜틸)-1H-피라졸-4-일, 3-(2-모르폴리노에틸)페닐, 3-(2-(디메틸아미노)에틸)페닐, 1-(1-(티아졸-4-일)에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일, 3-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-메톡시카보닐-4-클로로페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 3-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)페닐, 2,2-디메틸-2,3-디하이드로벤조푸란-5-일, 3,5-디메톡시페닐, 3,4-디플루오로페닐, 4-비페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-(아미노카보닐)페닐, 4-(사이클로프로필메톡시)페닐, 2-플루오로-5-(벤질옥시카보닐)페닐, 3-(1H-피라졸-1-일)페닐, 1-(2-하이드록시사이클로-펜틸)-1H-피라졸-4-일, 3-(N-메틸아미노설포닐)페닐, 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-페닐, 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일, 6-펜옥시피리딘-3-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 4-메틸-2-페닐티아졸-5-일, 3-아미노-5-시아노페닐, 1-(테트라하이드로푸란-3-일), 3-(N-에틸아미노카보닐)페닐, 3-(아미노카보닐메틸)페닐, 6-페닐피리딘-3-일, 1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(1-메톡시프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-에톡시에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-아세틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 1-아세틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1-프로피오닐-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1-프로피오닐-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 1-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-4-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1-메틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1-아크틸로일-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1-아크틸로일-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 4-클로로-3,5-디메틸페닐, 4-시아노-3-메틸페닐, 1-옥소-2,3-디하이드로-1H-인텐-5-일, 3,4-비스(트리플루오로메틸)페닐, 3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐, 1-(벤조[b]티오펜-7-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 4-플루오로-3-(N-사이클로헥실아미노카보닐)페닐, 4-모르폴리노-페닐, 4-(4-(3급 부톡시카보닐)피페라진-1-일)페닐, 3-클로로-5-메틸페닐, 3-(메틸설포닐)페닐, 4-(메틸설포닐아미노)페닐, 4-(모르폴리노메틸)페닐, 3-모르폴리노페닐, 1-(2-(비닐카보닐아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일, 3-사이클로프로필-4-메틸페닐, 3-에톡시페닐, 3-(하이드록시메틸)페닐, 1-(2-(3급 부톡시카보닐아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 3-펜에톡시페닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1-(2-비닐설포닐아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 4-(페닐아미노)-페닐, 3-메틸-1H-피라졸-4-일, 4-(벤질옥시)페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐, 3-(에틸설포닐)페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 1-(티아졸-5-일메틸)-1H-피라졸-4-일, p-톨릴, 4-사이클로프로필페닐, 4-(에틸설포닐)페닐, 1-(6-비닐피리딘-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일, 6-(벤질옥시)피리딘-3-일, 1-(3급 부톡시-카보닐)-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 1-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-시아노-1-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일, 6-사이클로프로필피리딘-3-일, 4-시아노-3-메톡시-페닐, 4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-클로로페닐, 1-(3,4-디플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일, 4-메틸-(3-트리플루오로메틸)페닐, 4-(피롤리딘-1-카보닐)페닐, 4-(이소프로필아미노카보닐)페닐, 4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐, 3-클로로-5-시아노-페닐, 3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐, 3-(메틸설포닐아미노메틸)페닐, 3-(1H-피라졸-5-일)페닐, 4-(메틸설포닐)페닐, 4-(사이클로프로필아미노카보닐)페닐, 1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일, 3-(사이클로프로필메톡시)페닐, 3-(벤질옥시)페닐, 3-(모르폴리노메틸)페닐, 3-(펜옥시메틸)페닐, 1-(3-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일, 2-사이클로프로필비닐, 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일, 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일, 2,4-디메틸티아졸-5-일, 1-프로필-1H-피라졸-4-일, 1-부틸-1H-피라졸-

4-일, 1-(2-(페닐아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 4-(아미노카보닐)페닐, 4-(N-메틸아미노-카보닐)페닐, 3-플루오로-4-(N-메틸아미노카보닐)페닐, 1-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-프로페닐, 3-(메틸카보닐아미노)페닐, 4-(메틸설포닐아미노)페닐, 4-(모르폴린-4-카보닐)페닐, 4-(4-아세틸피페라진-1-일)페닐, 1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일, 5-이소프로필푸란-2-일, 1-(3,3-디플루오로사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일, 141S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일, 1-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일, 3-(1H-피라졸-4-일)페닐, 5-브로모푸란-2-일, 3-(페닐아미노)페닐, 2-메틸티아졸-5-일, 3-(페닐에틸)페닐, 3-펜에틸페닐, 1-(3-플루오로사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(1-메톡시-2-메틸-프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(1-아크틸로일아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(1-프로피오닐-아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일, 6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일, 4-(피페라진-1-일)페닐, 1-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일, 3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일, 3,5-디메틸페닐, 4-(모르폴리노설포닐)페닐, 3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐, 3-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐, 1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-이소프로필-5-메틸-1H-피라졸-4-일, 3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일, 5-메톡시카보닐피롤-3-일, 3-사이클로프로필-1-이소프로필-1H-피라졸-5-일, 5-사이클로프로필-1-이소프로필-1H-피라졸-3-일, 1-이소프로필-5-(메톡시카보닐)피롤-3-일, 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일, 1-이소프로필-1H-피라졸-3-일, 1-사이클로펜틸-5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일, 1-사이클로펜틸-3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일, 1-사이클로펜틸-1H-피라졸-3-일, 1-이소프로필-1H-피라졸-5-일, 1-이소프로필-5-(N-메틸아미노카보닐)피롤-3-일, 1-이소프로필-5-(N,N-디메틸아미노-카보닐)피롤-3-일, 1-(2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-3-일, 1-(2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-5-일, 1-에틸-1H-피라졸-3-일, 3-(3,3-디메틸-2-옥소피롤리딘-1-일)페닐, 3-(2-옥소-3-페닐피롤리딘-1-일)페닐, 3-((E)-스티릴)페닐, 3-(3-시아노페닐)페닐, 3-(3-(메틸설포닐아미노)페닐)페닐, 3-(4-(메틸설포닐아미노)페닐)페닐 또는 3-(4-(N-메틸아미노설포닐)페닐)페닐이다.

[0277]

특정 실시양태에서, R3은 1H-피라졸-4-일, 1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일, 5-플루오로-1H-피라졸-4-일, 1-(2-페닐프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-[1-(N-메틸아미노카보닐)-1,1-디메틸메틸]-1H-피라졸-4-일, 5-플루오로-1-이소프로필-1H-피라졸-4-일, 1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-일, 1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-일, 1-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피라졸-4-일, 1-((6-(3-옥소부트-1-엔-1-일)피리딘-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일, 3-요오도페닐, 3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일, 1H-이미다졸-2-일, 5-페닐옥사졸-2-일, 1-사이클로헥실피라졸-4-일, 1-이소프로필피라졸-4-일, 비페닐-3-일, 3-((4-플루오로페닐)아미노)페닐, 3-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐, 3-(메틸카보닐아미노)-5-페닐페닐, 3-푸릴, 벤조푸란-3-일, 1-페닐-1H-피라졸-3-일, 5-사이클로프로필푸란-2-일, 2-메틸푸란-3-일, 1-페닐-1H-피라졸-4-일, 1-에틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일, 푸란-2-일, 5-페닐푸란-2-일, 1-이소프로필-1H-피라졸-4-일, 피리미딘-5-일, 5-메틸피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 4-페닐푸란-2-일, 2-플루오로페닐, 4-시아노페닐, 4-메톡시페닐, 4-(트리플루오로메틸)-페닐, 4-플루오로페닐, 1-벤질-1H-피라졸-4-일, 5-클로로피리딘-3-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-5-일, 4-(하이드록시메틸)푸란-2-일, 3-시아노페닐, 2,5-디하이드로푸란-3-일, 티오펜-3-일, 티오펜-2-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 5-메틸푸란-2-일, 5-(하이드록시메틸)푸란-2-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 피리딘-3-일, 1-(메틸설포닐)-1H-피라졸-4-일, 1-사이클로펜틸-1H-피라졸-4-일, 1-(티오펜-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 4-클로로-3-(모르폴린-4-카보닐)페닐, 3-클로로-4-(사이클로프로필아미노카보닐)페닐, 1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(3-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(3-펜옥시-벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(4-펜옥시벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-사이클로헥실-1H-피라졸-4-일, 1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-사이클로부틸-1H-피라졸-4-일, 1-(2급 부틸)-1H-피라졸-4-일, 4-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐, 1-(사이클로프로필설포닐)-1H-피라졸-3-일, 1-(사이클로프로판카보닐)-1H-피라졸-3-일, 1-(2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-([1,1'-비페닐]-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-펜에틸-1H-피라졸-4-일, 1-(2-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(3급 부틸)-1H-피라졸-4-일, 3,4-디메틸페닐, 3-클로로-4-메톡시페닐, 4-메톡시-3-메틸페닐, 2-메틸벤조[d]티아졸-5-일, 1-(2-펜옥시벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(페닐설포닐)-1H-피라졸-4-일, 1-벤조일-1H-피라졸-4-일, 1-벤즈하이드릴-1H-피라졸-4-일, 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(사이클로헥실메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 벤조푸란-2-일, 5-에틸푸란-2-일, 1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(나프탈렌-1-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-([1,1'-비페닐]-4-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 3-펜옥시페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-클로로-4-메톡시

페닐, 3-메톡시-4-메틸페닐, 1-(티아졸-4-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 1H-인다졸-5-일, 3,4-디메톡시페닐, 4-메톡시-3,5-디메틸페닐, 1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(메톡시카보닐메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 3-시아노-4-메틸페닐, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일, 2,3-디하이드로벤조푸란-5-일, 1-(3-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-(티오펜-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(3-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일, 1-이소부틸-1H-피라졸-4-일, 1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일, 1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-시아노에틸)-1H-피라졸-4-일, 4-사이클로프로필푸란-2-일, 2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일, 3-플루오로-4-(아미노카보닐)페닐, 3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐, 3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐, 5-플루오로-3-(아미노카보닐)페닐, 3-(하이드록시메틸)-4-메톡시페닐, 1-(메틸설포닐)-1H-피롤-3-일, 1-메틸-1H-피롤-3-일, 3-브로모페닐, 3-(1-메틸피라졸-4-일)페닐, 3-(1-이소프로필피라졸-4-일)페닐, 4-페닐페닐, 4-(4-플루오로아닐리노)페닐, 3-(3급 부톡시카보닐아미노)페닐, 1-아세틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1-프로피오닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1-아크틸로일-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1-((2-메틸티아졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-(아세틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 3,5-디클로로페닐, 2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐, 1-(3급 펜틸)-1H-피라졸-4-일, 3-(2-모르폴리노에틸)페닐, 3-(2-(디메틸아미노)에틸)페닐, 1-(1-(티아졸-4-일)에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일, 3-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-메톡시카보닐-4-클로로페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 3-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)페닐, 2,2-디메틸-2,3-디하이드로벤조푸란-5-일, 3,5-디메톡시페닐, 3,4-디플루오로페닐, 4-비페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-(아미노-카보닐)페닐, 4-(사이클로프로필메톡시)페닐, 2-플루오로-5-(벤질옥시카보닐)페닐, 3-(1H-피라졸-1-일)페닐, 1-(2-하이드록시사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일, 3-(N-메틸아미노-설포닐)페닐, 4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐, 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일, 6-펜옥시피리딘-3-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 4-메틸-2-페닐티아졸-5-일, 3-아미노-5-시아노페닐, 1-(테트라하이드로푸란-3-일, 3-(N-에틸아미노카보닐)페닐, 3-(아미노카보닐메틸)페닐, 6-페닐피리딘-3-일, 1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(1-메톡시프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-아세틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 1-아세틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1-프로피오닐-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1-프로피오닐-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 1-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로부틸)-1H-피라졸-4-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1-메틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1-아크틸로일-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1-아크틸로일-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 4-클로로-3,5-디메틸페닐, 4-시아노-3-메틸페닐, 1-옥소-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일, 3,4-비스(트리플루오로메틸)페닐, 3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐, 1-(벤조[b]티오펜-7-일메틸)-1H-피라졸-4-일, 4-플루오로-3-(N-사이클로헥실아미노카보닐)페닐, 4-모르폴리노페닐, 4-(4-(3급 부톡시-카보닐)피페라진-1-일)페닐, 3-클로로-5-메틸페닐, 3-(메틸설포닐)페닐, 4-(메틸설포닐아미노)페닐, 4-(모르폴리노메틸)페닐, 3-모르폴리노페닐, 1-(2-(비닐카보닐아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일, 3-사이클로프로필-4-메틸페닐, 3-에톡시페닐, 3-(하이드록시메틸)페닐, 1-(2-3급 부톡시-카보닐아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 3-펜에톡시페닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1-(2-(비닐설포닐아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 4-(페닐아미노)페닐, 3-메틸-1H-피라졸-4-일, 4-(벤질옥시)페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐, 3-(에틸설포닐)페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 1-(티아졸-5-일메틸)-1H-피라졸-4-일, p-톨릴, 4-사이클로프로필페닐, 4-(에틸설포닐)페닐, 1-(6-비닐피리딘-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일, 6-(벤질옥시)피리딘-3-일, 1-(3급 부톡시카보닐)-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 1-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-시아노-1-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일, 6-사이클로프로필피리딘-3-일, 4-시아노-3-메톡시페닐, 4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)-페닐, 4-클로로페닐, 1-(3,4-디플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일, 4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(피롤리딘-1-카보닐)페닐, 4-(이소프로필아미노카보닐)페닐, 4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐, 3-클로로-5-시아노페닐, 3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐, 3-(메틸설포닐아미노메틸)페닐, 3-(1H-피라졸-5-일)페닐, 4-(메틸설포닐)페닐, 4-(사이클로프로필아미노카보닐)페닐, 1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일, 3-(사이클로프로필메톡시)페닐, 3-(벤질옥시)페닐, 3-(모르폴리노-메틸)페닐, 3-(펜옥시메틸)페닐, 1-(3-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일, 2-사이클로프로필비닐, 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일, 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일, 2,4-디메틸티아졸-5-일, 1-프로필-1H-피라졸-4-일, 1-부틸-1H-피라졸-4-일, 1-(2-페닐아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 4-(아미노카보닐)페닐, 4-(N-메틸아미노카보닐)페닐, 3-플루오로-4-(N-메틸아미노-카보닐)페닐, 1-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-프로페닐, 3-(메틸카보닐아미노)페닐, 4-(메틸설포닐아미노)페닐, 4-(모르폴린-4-카보닐)페닐, 4-(4-아세틸피페라진-1-일)페닐, 1-

(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일, 5-이소프로필푸란-2-일, 1-(3,3-디플루오로사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일, 141S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일, 1-((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일, 3-(1H-피라졸-4-일)페닐, 5-브로모푸란-2-일, 3-(페닐아미노)페닐, 2-메틸티아졸-5-일, 3-(페닐에틸)페닐, 3-페닐페닐, 1-(3-플루오로사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(1-메톡시-2-메틸-프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(1-아크틸로일아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(1-프로피오닐-아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일, 6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일, 4-(피페라진-1-일)페닐, 1-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일, 3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일, 3,5-디메틸페닐, 4-(모르폴리노설포닐)페닐, 3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐, 3-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐, 1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-이소프로필-5-메틸-1H-피라졸-4-일, 3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일, 5-메톡시카보닐피롤-3-일, 3-사이클로프로필-1-이소프로필-1H-피라졸-5-일, 5-사이클로프로필-1-이소프로필-1H-피라졸-3-일, 1-이소프로필-5-(메톡시카보닐)피롤-3-일, 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일, 1-이소프로필-1H-피라졸-3-일, 1-사이클로펜틸-5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일, 1-사이클로펜틸-3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일, 1-사이클로펜틸-1H-피라졸-3-일, 1-이소프로필-1H-피라졸-5-일, 1-이소프로필-5-(N-메틸아미노카보닐)피롤-3-일, 1-이소프로필-5-(N,N-디메틸아미노-카보닐)피롤-3-일, 1-(2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-3-일, 1-(2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-5-일, 1-에틸-1H-피라졸-3-일, 3-(3,3-디메틸-2-옥소피롤리딘-1-일)페닐, 3-(2-옥소-3-페닐피롤리딘-1-일)페닐, 3-((E)-스티릴)페닐, 3-(3-시아노페닐)페닐, 3-(3-(메틸설포닐아미노)페닐)페닐, 3-(4-(메틸설포닐아미노)페닐)페닐 또는 3-(4-(N-메틸아미노설포닐)페닐)페닐이다.

[0278] 특정 실시양태에서, R3은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각의 아릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 그룹 Rx에 의해 선택적으로 치환되나; 단 R3은 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 피리딜, 니트로페닐 또는 프로필이속사줄은 아니다.

[0279] 특정 실시양태에서, R3은 Rx에 의해 선택적으로 치환된 피라졸-4-일이다.

[0280] 특정 실시양태에서, Rx는 Rxa, 옥소, 할로, -NO₂, -N(Rv)₂, -CN, -C(O)-N(Rv)₂, -S(O)-N(Rv)₂, -S(O)₂-N(Rv)₂, -O-Rv, -S-Rv, -O-C(O)-Rv, -C(O)-Rv, -C(O)-O-Rv, -S(O)-Rv, -S(O)₂-Rv, -C(O)-N(Rv)₂, -S(O)₂-N(Rv)₂, -N(Rv)-C(O)-Rv, -N(Rv)-C(O)-ORv, -N(Rv)-S(O)-Rv, 및 -N(Rv)-S(O)₂-Rv로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 치환된 C1-6 알킬이다.

[0281] 특정 실시양태에서, Rx는 Rxa에 의해 선택적으로 치환된 C1-6 알킬이다.

[0282] 특정 실시양태에서, R3은 Rx에 의해 치환된 피라졸-4일이다.

[0283] 특정 실시양태에서, R3은 옥소, C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, -N(Rv)₂, -CN, -C(O)-N(Rv)₂, -S(O)-N(Rv)₂, -S(O)₂-N(Rv)₂, -O-Rv, -S-Rv, -O-C(O)-Rv, -O-C(O)-O-Rv, -C(O)-Rv, -C(O)-O-Rv, -S(O)-Rv, -S(O)₂-Rv, -O-C(O)-N(Rv)₂, -N(Rv)-C(O)-ORv, -N(Rv)-C(O)-N(Rv)₂, -S(O)₂-N(Rv)₂, -N(Rv)-C(O)-Rv, -N(Rv)-S(O)-Rv, -N(Rv)-S(O)₂-Rv, -N(Rv)-S(O)-N(Rv)₂, 또는 -N(Rv)-S(O)₂-N(Rv)₂에 의해 치환된 페닐이고, 임의의 C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 Rxa, 옥소, 할로, -NO₂, -N(Rv)₂, -CN, -C(O)-N(Rv)₂, -S(O)-N(Rv)₂, -S(O)₂-N(Rv)₂, -O-Rv, -S-Rv, -O-C(O)-Rv, -C(O)-Rv, -C(O)-O-Rv, -S(O)-Rv, -S(O)₂-Rv, -C(O)-N(Rv)₂, -S(O)₂-N(Rv)₂, -N(Rv)-C(O)-Rv, -N(Rv)-C(O)-ORv, -N(Rv)-S(O)-Rv, -N(Rv)-S(O)₂-Rv, 또는 옥소와 할로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된 C1-6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

[0284] 특정 실시양태에서, Rx는 C2-6 알케닐 또는 C2-6 알키닐로, 임의의 C2-6 알케닐 및 C2-6 알키닐은 Rxa, 옥소, 할로, -NO₂, -N(Rv)₂, -CN, -C(O)-N(Rv)₂, -S(O)-N(Rv)₂, -S(O)₂-N(Rv)₂, -O-Rv, -S-Rv, -O-C(O)-Rv, -C(O)-Rv, -C(O)-O-Rv, -S(O)-Rv, -S(O)₂-Rv, -C(O)-N(Rv)₂, -S(O)₂-N(Rv)₂, -N(Rv)-C(O)-Rv, -N(Rv)-C(O)-ORv, -N(Rv)-S(O)-Rv 및 -N(Rv)-S(O)₂-Rv로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

[0285] 특정 실시양태에서, Rx는 C2-6 알케닐, C2-6 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -N(Rv)₂, -CN, -C(O)-N(Rv)₂, -S(O)-N(Rv)₂, -S(O)₂-N(Rv)₂, -O-Rv, -S-Rv, -O-C(O)-Rv, -O-C(O)-O-Rv, -C(O)-Rv, -C(O)-O-Rv, -S(O)-Rv, -S(O)₂-Rv, -O-C(O)-N(Rv)₂, -N(Rv)-C(O)-ORv, -N(Rv)-C(O)-N(Rv)₂, -S(O)₂-N(Rv)₂, -N(Rv)-C(O)-Rv, -N(Rv)-S(O)-Rv, -N(Rv)-S(O)₂-Rv, 또는 옥소와 할로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

Rv, $-N(Rv)-S(O)2-Rv$, $-N(Rv)-S(O)-N(Rv)2$, 및 $-N(Rv)-S(O)2-N(Rv)2$ 로부터 선택되고, 임의의 C2-6 알케닐, C2-6 알킬닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 Rxa, 옥소, 할로, $-NO2$, $-N(Rv)2$, $-CN$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-O-Rv$, $-S-Rv$, $-O-C(O)-Rv$, $-C(O)-Rv$, $-C(O)-O-Rv$, $-S(O)-Rv$, $-S(O)2-Rv$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-Rv$, $-N(Rv)-C(O)-O-Rv$, $-N(Rv)-S(O)-Rv$, $-N(Rv)-S(O)2-Rv$, 및 옥소와 할로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된 C1-6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

[0286]

특정 실시양태에서, R3은 옥소, C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알킬닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO2$, $-N(Rv)2$, $-CN$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-O-Rv$, $-S-Rv$, $-O-C(O)-Rv$, $-O-C(O)-O-Rv$, $-C(O)-Rv$, $-C(O)-O-Rv$, $-S(O)-Rv$, $-S(O)2-Rv$, $-O-C(O)-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-ORv$, $-N(Rv)-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-Rv$, $-N(Rv)-S(O)-Rv$, $-N(Rv)-S(O)2-Rv$, $-N(Rv)-S(O)-N(Rv)2$, 또는 $-N(Rv)-S(O)2-N(Rv)2$ 에 의해 치환된 헤테로아릴이고, 임의의 C1-6 알킬은 Rxa, 옥소, 할로, $-NO2$, $-N(Rv)2$, $-CN$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-O-Rv$, $-S-Rv$, $-O-C(O)-Rv$, $-C(O)-Rv$, $-C(O)-O-Rv$, $-S(O)-Rv$, $-S(O)2-Rv$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-Rv$, $-N(Rv)-C(O)-ORv$, $-N(Rv)-S(O)-Rv$ 및 $-N(Rv)-S(O)2-Rv$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 치환되며; 임의의 C2-6 알케닐, C2-6 알킬닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 Rxa, 옥소, 할로, $-NO2$, $-N(Rv)2$, $-CN$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-O-Rv$, $-S-Rv$, $-O-C(O)-Rv$, $-C(O)-Rv$, $-C(O)-O-Rv$, $-S(O)-Rv$, $-S(O)2-Rv$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-Rv$, $-N(Rv)-C(O)-ORv$, $-N(Rv)-S(O)-Rv$ 및 $-N(Rv)-S(O)2-Rv$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된 C1-6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

[0287]

특정 실시양태에서, R3은 옥소, C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알킬닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO2$, $-N(Rv)2$, $-CN$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-O-Rv$, $-S-Rv$, $-O-C(O)-Rv$, $-O-C(O)-O-Rv$, $-C(O)-Rv$, $-C(O)-O-Rv$, $-S(O)-Rv$, $-S(O)2-Rv$, $-O-C(O)-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-ORv$, $-N(Rv)-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-Rv$, $-N(Rv)-S(O)-Rv$, $-N(Rv)-S(O)2-Rv$, $-N(Rv)-S(O)-N(Rv)2$, 또는 $-N(Rv)-S(O)2-N(Rv)2$ 에 의해 치환된 5-원 헤테로아릴이고, 임의의 C1-6 알킬은 Rxa, 옥소, 할로, $-NO2$, $-N(Rv)2$, $-CN$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-O-Rv$, $-S-Rv$, $-O-C(O)-Rv$, $-C(O)-Rv$, $-C(O)-O-Rv$, $-S(O)-Rv$, $-S(O)2-Rv$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-Rv$, $-N(Rv)-C(O)-ORv$, $-N(Rv)-S(O)-Rv$ 및 $-N(Rv)-S(O)2-Rv$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 치환되며; 임의의 C2-6 알케닐, C2-6 알킬닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 Rxa, 옥소, 할로, $-NO2$, $-N(Rv)2$, $-CN$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-O-Rv$, $-S-Rv$, $-O-C(O)-Rv$, $-C(O)-Rv$, $-C(O)-O-Rv$, $-S(O)-Rv$, $-S(O)2-Rv$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-Rv$, $-N(Rv)-C(O)-ORv$, $-N(Rv)-S(O)-Rv$ 및 $-N(Rv)-S(O)2-Rv$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된 C1-6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

[0288]

특정 실시양태에서, R3은 옥소, C1-6 알킬, C2-6 알케닐, C2-6 알킬닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, $-N(Rv)2$, $-CN$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-O-Rv$, $-S-Rv$, $-O-C(O)-Rv$, $-O-C(O)-O-Rv$, $-C(O)-Rv$, $-C(O)-O-Rv$, $-S(O)-Rv$, $-S(O)2-Rv$, $-O-C(O)-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-ORv$, $-N(Rv)-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-Rv$, $-N(Rv)-S(O)-Rv$, $-N(Rv)-S(O)2-Rv$, $-N(Rv)-S(O)-N(Rv)2$, 또는 $-N(Rv)-S(O)2-N(Rv)2$ 에 의해 치환된 페닐이고, 임의의 C1-6 알킬은 Rxa, 옥소, 할로, $-NO2$, $-N(Rv)2$, $-CN$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-O-Rv$, $-S-Rv$, $-O-C(O)-Rv$, $-C(O)-Rv$, $-C(O)-O-Rv$, $-S(O)-Rv$, $-S(O)2-Rv$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-Rv$, $-N(Rv)-C(O)-ORv$, $-N(Rv)-S(O)-Rv$ 및 $-N(Rv)-S(O)2-Rv$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 치환되며; 임의의 C2-6 알케닐, C2-6 알킬닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 Rxa, 옥소, 할로, $-NO2$, $-N(Rv)2$, $-CN$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-O-Rv$, $-S-Rv$, $-O-C(O)-Rv$, $-C(O)-Rv$, $-C(O)-O-Rv$, $-S(O)-Rv$, $-S(O)2-Rv$, $-C(O)-N(Rv)2$, $-S(O)2-N(Rv)2$, $-N(Rv)-C(O)-Rv$, $-N(Rv)-C(O)-ORv$, $-N(Rv)-S(O)-Rv$, $-N(Rv)-S(O)2-Rv$, 및 옥소와 할로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된 C1-6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

[0289]

특정 실시양태에서, R2 및 R3은 그들이 결합된 원자와 함께 1개 이상의 그룹 Rx에 의해 선택적으로 치환된, 사

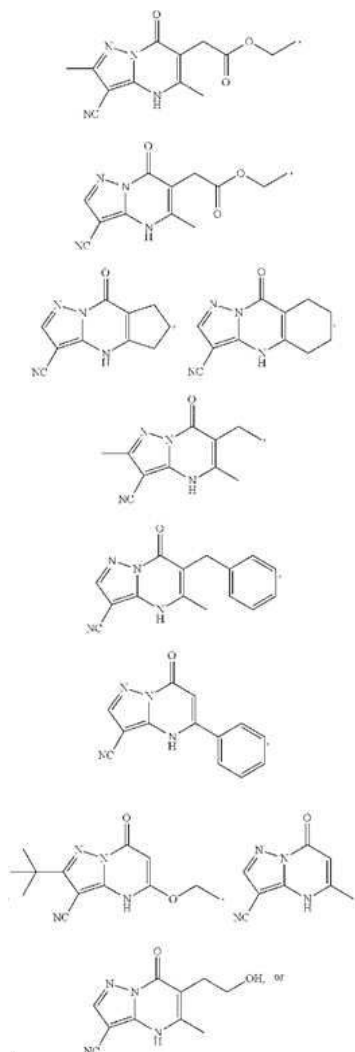
이클로핵실 환을 형성한다.

[0290] 특정 실시양태에서, R2 및 R3은 그들이 결합된 원자와 함께 1개 이상의 그룹 Rx에 의해 선택적으로 치환된, 페닐 환을 형성한다.

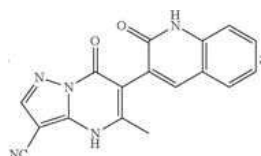
[0291] 특정 실시양태에서, R4는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필메틸, 2-하이드록시에틸, 2-(디메틸아미노)에틸, 페닐, 벤질 또는 2-메톡시에틸이다.

[0292] 특정 실시양태에서, R4 및 R3은 그들이 결합된 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0293] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기 그룹 중 임의의 것과는 다른 것이다:



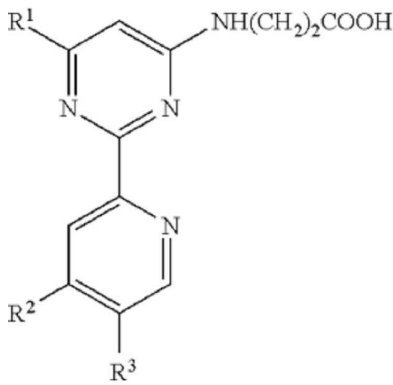
[0294]



[0295]

[0296] 다른 실시양태에서, 작용제는 예컨대 PCT 공보 W02014055634A1 (본 명세서에 참조로 포함됨)에 기술된 바와 같은, jumonji 풍부(at-rich) 상호작용 도메인 1a (jarid1a) 및 1b (jarid1b) 히스톤 데메틸라제의 (소분자) 억제제이다.

[0297] 또 다른 실시양태에서, JMJD3 데메틸라제 억제제는 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨, Atkinson 등의 W02012052390에 기재된 바와 같은 N-2-(2-피리디닐)-4-피리미디닐-베타-알라닌 유도체 중 임의의 것을 포함한다. 예시적인 억제제는 하기 구조식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 포함한다:



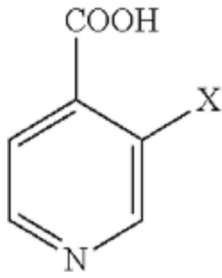
[0298]

[0299]

상기 식에서, R1은 C1-6 알킬; C3-7 사이클로알킬; C1-6 할로알킬; 5, 6 또는 7-원 아릴 또는 헤테로아릴 (헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하고, 페닐에 선택적으로 융합된다), 상기 5, 6 또는 7-원 아릴 또는 헤테로아릴은 C1-3알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨; 0-C1-6알킬 (이는 페닐 또는 나프틸에 의해 선택적으로 치환되고, 이들 각각은 할로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있다); -O-사이클로헥실 (이는 페닐과 선택적으로 융합된다); C(O)NRc2; 또는 NRaRb이고, Ra 및 Rb는 각각 독립적으로 H; 페닐 (페닐은 C1-3알킬, 0-C1-3알킬, C(O)NRc2, 2, 할로 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다), C(O)NRc2, 4, 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 그룹 (N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자 함유), 3, 4, 5, 6 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 (이는 페닐에 선택적으로 융합됨), 할로, OC1-3알킬, OH, -NHCOC1-3알킬 NRc2 및 C(O)NHCH2C(O)NRc2로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C1-3알킬; 3, 4, 5, 6 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 (이는 페닐에 선택적으로 융합됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 Ra 및 Rb는 함께 N, O, S 또는 S(O)2로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 그룹은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5, 6 또는 7-원 아릴 또는 헤테로아릴 환에 선택적으로 융합되고; 선택적으로 융합되는 헤테로사이클릭 환 및/또는 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, OH, C1-3알킬, 0-C1-3알킬, C(O)C1-3알킬, S(O)2C1-3알킬, NHC(O)C1-3알킬, NHS(O)2C1-3알킬, C(O)NRc2, C(O)NRd2 (여기서 Rd 및 Rd는 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 형성한다), NRC2C(O)페닐, S(O)2NRc2, =O(옥소) 및 5, 6 또는 7-원 아릴 또는 헤테로아릴 (N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자 함유)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; R2 및 R3은 각각 독립적으로 H, (CH2)1-3NRc(CH2)1-3NRc2, (CH2)1-6NRc2; C1-3 알킬; 0-C1-3알킬; C1-3할로알킬; (CH2)0-3NRaRb (여기서 Ra 및 Rb는 상기 정의한 바와 같다); (CH2)0-3NHPh; (CH2)0-3Ph; (CH2)0-3Ph로부터 선택되거나; 또는 R2 및 R3은 함께 융합된 페닐 환을 형성하고, Rc는 각각 독립적으로 수소 및 C1-3알킬로부터 선택된다. 이 구조의 적합한 억제제는 제한없이, N-[6-(1,1-디메틸에틸)-2-(2-피리디닐)-4-피리미디닐]-β-알라닌; N-[2-(2-피리디닐)-6-(트리플루오로메틸)-4-피리미디닐]-β-알라닌; N-[6-(4-모르폴리닐)-2-(2-피리디닐)-4-피리미디닐]-β-알라닌; N-[6-(메틸아미노)-2-(2-피리디닐)-4-피리미디닐]-β-알라닌; N-[2-(2-피리디닐)-6-(1-피롤리디닐)-4-피리미디닐]-β-알라닌; N-[6-[(2-하이드록시에틸)아미노]-2-(2-피리디닐)-4-피리미디닐]-β-알라닌; N-[6-[(페닐메틸)아미노]-2-(2-피리디닐)-4-피리미디닐]-β-알라닌; N-[6-[(2-하이드록시에틸)(메틸)아미노]-2-(2-피리디닐)-4-피리미디닐]-β-알라닌; N-[6-(디메틸아미노)-2-(2-피리디닐)-4-피리미디닐]-β-알라닌; 및 N-[2-(2-피리디닐)-6-(1,2,4,5-테트라하이드로-3/-/3-벤즈아제핀-3-일)-4-피리미디닐]-β-알라닌을 포함한다. 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함된, Atkinson 등의 WO2012052390에 기재된 다른 JMJD3 데메틸라제 억제제는 또한 본 명세서에 기술된 바와 같은 방법에 사용하기에 적합하다.

[0300]

다른 실시양태에서, JMJD3 데메틸라제 억제제는 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함된, Barker 등의 WO2013143597에 기재된 소분자 JMJD3 억제제중 임의의 것을 포함한다. 예시적인 억제제는 하기 구조식의 화합물을 포함한다:



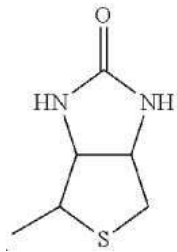
[0301]

[0302]

상기 식에서, X는 $-(R1)o-i-(R2)o-i-R3$ 또는 $-R1-R4$ 이고; R1은 각각 독립적으로 NH, N(CH₃), O이며; R2는 R1과 R3 사이에 최대 길이 5개의 원자를 갖는 링커 그룹이고, $-CO-C1-6$ 알킬-, $-CO-$, $-CO-C1-6$ 알킬-O-, $-CO-C1-6$ 알킬-S-, $-CO-C1-6$ 알킬-O-C1-6알킬-, $-C1-6$ 알킬-, C1-6알킬-O-, $-C1-6$ 알킬-SO₂-, $-C1-6$ 알킬-NH-CO-, $-C1-3$ 알킬-C3-6사이클로알킬-C1-3알킬-O-로부터 선택되며, 각각의 알킬은 직쇄 또는 분지형이고, 페닐 또는 -OH로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환될 수 있으며; R3은 C6-12 모노 또는 비사이클릭 아릴 그룹 (이들 각각은 할로, C1-6알킬, C1-6할로알킬, C1-6알콕시, NHCOC1-3알킬, -O-페닐, -CH₂-페닐, 페닐 (C1-3알킬에 의해 선택적으로 치환됨) OH, NH₂, CONH₂, CN, -NHCOC1-3알킬NH₂, -HCOC1-3알킬, NHCOC1-3알킬, -NHSO₂C1-3알킬, -SO₂C1-3알킬 또는 -NHCOC1-3알킬-NHCOC1-4 알킬

[0303]

[0304]



로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 선택적으로 치환될 수 있다), 5-12원 모노 또는 비사이클릭 헤테로아릴 그룹 (페닐, CH₂페닐, $-C1-6$ 알킬 및 -옥소로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), N, S, SO, SO₂ 또는 O로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로 모이어티를 함유하고, 선택적으로 페닐 그룹 (페닐, CH₂페닐 및 C1-6알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)에 융합된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 그룹, 또는 (가교 사이클로알킬을 포함하고) 페닐 그룹 (OH, 페닐 및 CH₂페닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)에 선택적으로 융합된 3-7원 사이클로알킬로부터 선택되고; R4는 C1-6 직쇄 또는 분지형 알킬 (NH₂에 의해 선택적으로 치환됨) 및 COC1-6 직쇄 또는 분지형 알킬로부터 선택된다. 이 구조의 적합한 억제제는 제한없이, 3-([(4-클로로페닐)아세틸]아미노)-4-피리딘카복실산; 3-([(4-메틸페닐)아세틸]아미노)-4-피리딘카복실산; -[(3-페닐프로파노일)아미노]-4-피리딘카복실산; -[(페닐카보닐)아미노]-4-피리딘카복실산; -[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]-4-피리딘카복실산; -{[(페닐옥시)아세틸]아미노}-4-피리딘카복실산; -{[4-(4-메틸페닐)부타노일]아미노}-4-피리딘카복실산; -[(2-나프탈레닐아세틸)아미노]-4-피리딘카복실산; -{[4-(2-나프탈레닐)부타노일]아미노}-4-피리딘카복실산; 및 -{[4-(4-브로모페닐)부타노일]아미노}-4-피리딘카복실산을 포함한다. 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함된, Barker 등의 WO2013143597에 기재된 부가의 소분자 JMJD3 억제제는 또한 본 명세서에 기술된 방법에 사용하기에 적합하다.

[0305]

소분자 JMJD3 테메틸라제 억제제는 생체이용률을 증가시키기 위해 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 용이하게 변형시킬 수 있다 (참조: Hetal 등, "A Review on Techniques for Oral Bioavailability Enhancement of Drugs," Intl. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 4(3): 203-223 (2010) 및 Huttunen 등, "Prodrugs—from Serendipity to Rational Design," Pharmacol. Rev. 63(3):750-771 (2011), 이들은 그들의 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다). 예를 들어, 소분자의 용해도 및 용출률을 증가시키기 위한 통상의 변형은 입자크기 감소, 결정 습성의 변형, 담체중 분산, 함유물 복합체(inclusion complexation), 염 형성 및 pH 변화를 포함한다. 예를 들어, 부착된 이온화가능하거나 극성인 중성 그룹 (예: 포스페이트 에스테르, 아미노산, 당 모이어티)을 사용하여 소분자의 프로드러그(prodrug) 형태로의 변형도 또한 용해도 및 용출률을 증진시키는 것으로 알려져 있다. 투과율 및 흡수성을 증가시키기 위한 통상의 변형은, 예를 들어, 친수성 하이드록실, 티올, 카복실, 포스페이트 또는 아민 그룹의 보다 친유성 알킬 또는 아릴 에스테르로의 전환을 포함한다.

- [0306] 다른 실시양태에서, JMJD3 데메틸라제 억제제는 JMJD3 안티센스 RNA, shRNA, 또는 siRNA 올리고뉴클레오타이드이다.
- [0307] 유전자의 *생체내* 번역 및 후속 단백질 발현을 억제하기 위한 안티센스 방법의 사용이 당해 분야에 잘 공지되어 있다 (예를 들어, Dobie 등에 대한 미국 특허 제7,425,544호; Karras 등에 대한 미국 특허 제7,307,069호; Bennett 등에 대한 미국 특허 제7,288,530호; Cowser 등에 대한 미국 특허 제7,179,796호, 이들은 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨). 안티센스 핵산은 특이적 핵산 분자, 예컨대 mRNA 분자의 적어도 일부에 상보적이거나, 또는 이에 하이브리드화되는 핵산 분자 (예를 들어, DNA 뉴클레오타이드, RNA 뉴클레오타이드, 또는 변형 (예를 들어, 분자의 안정성을 증가시키는 변형, 예컨대 2'-O-알킬 (예: 메틸) 치환된 뉴클레오타이드)을 포함하는 분자 또는 이의 조합물)이다 (참조예: Weintraub, H. M., "Antisense DNA and RNA," Scientific Am. 262:40-46 (1990), 이는 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨). 안티센스 핵산 분자는 그의 상응하는 표적 핵산 분자, 예컨대 JMJD3에 하이브리드화되어 이중-가닥 분자를 형성하고, 이는 세포가 이중-가닥 mRNA를 번역하지 못할 것이기 때문에, mRNA의 번역을 방해한다. 본 개시내용의 방법에 사용된 안티센스 핵산은 통상 길이가 적어도 10-12 뉴클레오타이드, 예를 들어, 적어도 15, 20, 25, 50, 75, 또는 100 뉴클레오타이드이다. 안티센스 핵산은 또한 표적 핵산과 억제성 듀플렉스(duplex)를 형성하고자 하는 이상 존재할 수 있다. 안티센스 핵산은 안티센스 올리고뉴클레오타이드로서 세포로 도입될 수 있거나, 안티센스 핵산을 암호화하는 핵산이 도입된 세포에서, 예를 들어, 유전자 치료법을 사용하여 생성할 수 있다.
- [0308] siRNA는 양 말단부에 짧은 2-3 뉴클레오타이드 3' 돌출부를 갖는 길이가 대략 20-25 뉴클레오타이드인 이중 가닥 합성 RNA 분자이다. 이중 가닥 siRNA 분자는 표적 mRNA 분자의 일부, 이 경우에는 JMJD3 뉴클레오타이드 서열 (서열 번호: 1)의 일부를 센스 및 안티센스 가닥을 나타낸다. siRNA 분자는 통상 개시 코돈으로부터 대략 50-100 뉴클레오타이드 하류 mRNA 표적의 영역을 표적화하도록 설계된다. 세포로 도입시, siRNA 복합체는 내인성 RNA 간섭 (RNA interference: RNAi) 경로를 촉발하여, 표적 mRNA 분자의 절단 및 분해를 일으킨다. siRNA 조성물의 다양한 개선점, 예컨대 안정성, 특이성 및 효능을 증진시키기 위한 siRNA 분자의 1개 또는 두 가닥으로의 변형된 뉴클레오타이드 또는 모티프의 혼입이 기술되어 왔고, 본 개시내용의 양상에 따라 사용하기에 적합하다 (참조예: Giese 등에 대한 WO2004/015107; McSwiggen 등에 대한 WO2003/070918; Imanishi 등에 대한 WO1998/39352; Jesper 등에 대한 미국 특허출원 공보 2002/0068708; Kaneko 등에 대한 미국 특허출원 공보 2002/0147332; Bhat 등에 대한 미국 특허출원 공보 2008/0119427, 이들은 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨).
- [0309] 짧거나 작은 헤어핀 RNA 분자는 기능 면에서 siRNA 분자와 유사하지만, 더 긴 RNA 서열을 포함함으로써 조밀한 헤어핀 턴(hairpin turn)을 만든다. shRNA는 세포 기작에 의해 siRNA로 절단되고, 유전자 발현은 세포 RNA 간섭 경로를 통해 억제된다. JMJD3 발현을 효과적으로 간섭하는 shRNA 분자는 본 명세서에 기술된 바와 같이, 개발되었고, 하기의 핵산 서열을 갖는다:
- 5'-
CAGGGAAGTTTCGAGAAGTCCTATAGTGAAGCCACAGATGTATAGGACTCTCGA
AC TTCCCTT-3' (서열번호: 1) 및
- 5'-
ACACCAGCAGTAGCAACAGCAATAGTGAAGCCACAGATGTATTGCTGTTGCTAC
TG CTGGTGG-3' (서열번호: 2)
- [0310]
- [0311] b. EGFR/HER2 억제제 히스톤 데메틸라제 억제제
- [0312] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 수용체 티로신 키나제 억제제이고, 바람직하게는 EGFR 억제제, HER2 억제제 또는 이중 EGFR/HER2 억제제이다.
- [0313] 예시적인 EGFR 억제제/길항제는 특히 소분자 EGFR 억제제/길항제, 예컨대 제피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 아파티닙 (BIBW2992로서 또한 지칭됨), 네라티닙, ABT-414, 다코미티닙 (PF-00299804로서 또한 지칭됨), AV-412, PD 153035, 반데타닙, PKI-166, 펠리티닙 (EKB-569로서 또한 지칭됨), 카네르티닙 (CI-1033으로서 또한 지칭됨), 이코티닙, 포지오티닙 (NOV120101로서 또한 지칭됨), BMS-690514, CUDC-101, AP26113 또는 XL647을 포함한다.
- [0314] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 EGFR 티로신 키나제 억제제 (EGFR-TKI)이다. 예시적인 EGFR-TKI는 아파티

닙, 에를로티닙, 제피티닙, 네라티닙, 다코미티닙 및 오시메르티닙을 포함한다.

[0315] WZ8040은 신규의 돌연변이-선택적 비가역적 EGFRT790M 억제제이고, ERBB2 인산화 (T798I)를 억제하지 않는다.

[0316] c. 프로테아좀 억제제

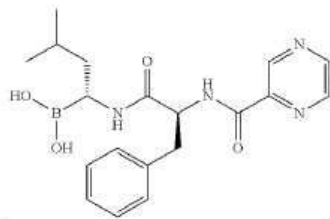
[0317] 다른 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 프로테아좀 억제제일 수 있다.

[0318] 프로테아좀 억제제는 당해 분야에 알려진 임의의 프로테아좀 억제제일 수 있다. 특히, 하기의 구문에 보다 상세히 기술한 프로테아좀 억제제중 하나이다.

[0319] 본 명세서에 기술된 조합물에 사용하기에 적합한 프로테아좀 억제제는 (a) 펩티드 보르네이트, 예컨대 보르테조밍 (Velcade™ 및 PS341로서 또한 공지됨), 텔란조밍 (CEP-18770으로서 또한 공지됨), 역사조밍 (MLN9708로서 또한 공지됨) 또는 역사조밍 시트레이트; (b) 펩티드 알데히드, 예컨대 MG132 (Z-Leu-Leu-Leu-H), MG115 (Z-Leu-Leu-Nva-H), IPSI 001, 펠루타미드 B, ALLN (Ac-Leu-Leu-Nle-H, 칼파인 억제제 I로서 또한 지칭됨), 및 루 펩틴 (Ac-Leu-Leu-Arg-al); (c) 펩티드 비닐 설폰, (d) 에폭시케톤, 예컨대 에폭소마이신, 오프로조밍 (PR-047 또는 ONX 0912로서 또한 지칭됨), PR-957 (ONX 0914로서 또한 공지됨), 및 카르필조밍 (PR-171로서 또한 지칭됨); 및 (e) β -락톤, 예컨대 락타시스틴, 오무랄리드, 살리노스포라미드 A (NPI-0052 및 마리조밍으로서 또한 공지됨), 살리노스포라미드 B, 벨락토신, 신나바라미드, 폴리페놀, TMC-95, 및 PS-519를 포함한다.

[0320] 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 VELCADE 및 PS341로서 또한 공지된, 보르테조밍이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 [(1R)-3-메틸-1-[(2S)-3-페닐-2-(피라진-2-카보닐아미노)프로파노일]아미노]부틸]보론산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 하기 화학식 44의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다:

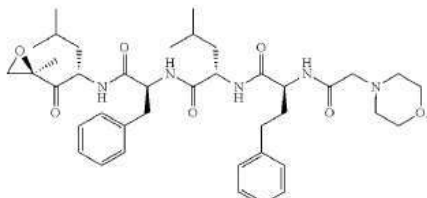
[0321] 화학식 44



[0322] . 보르테조밍이 시판중이다.

[0323] 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 PR-171 또는 KYPROLIS로서 또한 공지된 카르필조밍이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 (2S)-4-메틸-N-[(2S)-1-[(2S)-4-메틸-1-[(2R)-2-메틸옥시란-2-일]-1-옥소펜탄-2-일]아미노]-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]-2-[(2S)-2-[(2-모르폴린-4-일아세틸)아미노]-4-페닐부타노일]아미노]펜탄아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 하기 화학식 45의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다:

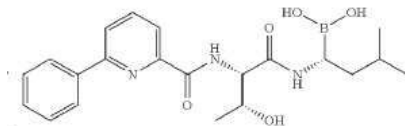
[0324] 화학식 45



[0325] . 카르필조밍이 시판중이다.

[0326] 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 CEP-18770으로서 또한 공지된, 텔란조밍이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 [(1R)-1-[(2S,3R)-3-하이드록시-2-[(6-페닐피리딘-2-카보닐)아미노]부타노일]아미노]-3-메틸부틸]보론산, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 하기 화학식 46의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다:

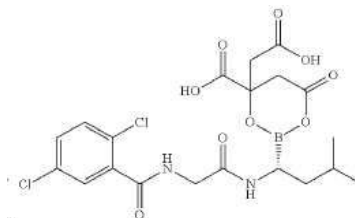
[0327] 화학식 46



[0328]

[0329] 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 MLN-9708 또는 역사조립 시트레이트로서 또한 공지된, 역사조립이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 4-(카복시메틸)-24(R)-1-(2-(2,5-디클로로벤즈아미도)아세트아미도)-3-메틸부틸]-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카복실산, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 1,3,2-디옥사보롤란-4,4-디아세트산, 2-[(1R)-1-[2-[(2,5-디클로로벤조일)아미노]아세트]아미노]-3-메틸부틸]-5-옥소-, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 2,2'-{2-[(1R)-1-[N-(2,5-디클로로벤조일)글리실]아미노]-3-메틸부틸]-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4,4-디일}디아세트산, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 하기 화학식 47의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다:

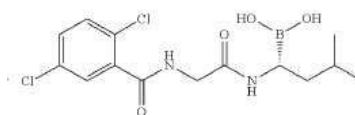
[0330] 화학식 47



[0331]

[0332] 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 1B-((1R)-1-[2-(2,5-디클로로벤즈아미도)아세트아미도]-3-메틸부틸}보론산, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 하기 화학식 48의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다:

[0333] 화학식 48

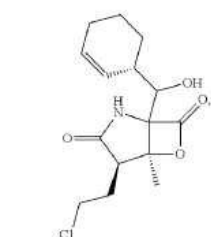


[0334]

[0335] 역사조립 시트레이트가 시판중이다.

[0336] 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 NPI-0052 및 살리노스포르아미드 A로서 또한 공지된, 마리조립이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 (4R,5S)-4-(2-클로로에틸)-1-((1S)-사이클로헥스-2-에닐(하이드록시)메틸)-5-메틸-6-옥사-2-아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3,7-디온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 하기 화학식 49의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다:

[0337] 화학식 49

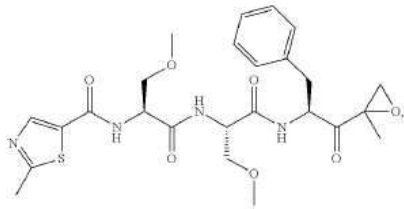


[0338]

[0339] 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 PR-047 또는 ONX 0912로서 또한 공지된, 오프로지립이다. 바람직

한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 N-[(2S)-3-메톡시-1-[[[(2S)-3-메톡시-1-[(2S)-1-[(2R)-2-메틸옥시란-2-일]-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노]-1-옥소프로판-2-일]아미노]-1-옥소프로판-2-일]-2-메틸-1,3-티아졸-5-카복사미드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다. 바람직한 실시양태에서, 프로테아좀 억제제는 하기 화학식 50의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정 또는 프로드러그이다:

[0340] 화학식 50



[0341] 예시적인 프로테아좀 억제제는 보르테조미, 카르피조미, 익사조미, 오프로조미 또는 마리조미, CEP-18770, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 에폭소마이신, 락타시스틴, MG132, MLN9708, ONX 0912 및 살리노스포르아미드 A를 포함한다.

[0342] 다른 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 단지 프로테아좀의 트립신 및 펩티딜글루타밀 활성의 주변(marginal) 억제만을 가지면서, IC₅₀이 3.8 nM인 프로테아좀의 키모트립신-유사 활성의 경구 활성 억제제인, 텔란조미 (CEP-18770)이다.

[0343] 다른 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 세포 IC₅₀ 값이 3.8 nM인 프로테아좀의 키모트립신-유사 활성의 신규 경구 활성 억제제인, CEP-18770이다.

[0344] d. STAT3 억제제

[0345] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 STAT3 억제제, 예컨대 스타틱 (Stattic)이다. 스타틱은 STAT1에 대해 상당한 선택성으로, 무세포 검정에서 IC₅₀이 5.1 μM인 STAT3 활성화 및 핵 전위를 효능있게 억제하는 비펩티드성 소분자이다.

[0346] STAT3 억제제의 비-제한적 예는 BP-1-102, S3I-M2001, STA-21, S3I-201, 갈리엘라락톤(Galiellalactone), 서열 PY^{*}LKTK (여기서, Y^{*}은 포스포티로신을 나타낸다)를 갖는 폴리펩티드, 및 서열 Y^{*}LPQTV (여기서, Y^{*}은 포스포티로신을 나타낸다)를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. STAT3 억제제의 부가의 비-제한적 예는 문헌: Yue and Turkson Expert Opin Investig Drugs. 2009 Jan; 18(1): 45-56에 기술되어 있고, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0347] 다른 STAT3 억제제는 E1: 4-브로모-페닐-2-N-아미노아실-1,1-디옥사이드-벤조 [b] 티오펜; E2: 4-브로모-2-N-(4-플루오로페닐) 알라닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E3: 4-브로모-벤조 2-N-(4-메톡시페닐) 알라닐-1,1-디옥사이드 [b] 티오펜; E4: 4-브로모-2-N-아미노아실-p-톨릴-1,1-산화 벤조 [b] 티오펜; E5: 4-브로모-2-N-(4-클로로페닐) 알라닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E6: 4-브로모-2-N-벤조 (3-클로로페닐) 알라닐-1,1-디옥사이드 [b] 티오펜; E7: 4-브로모-2-N-(2-클로로페닐) 알라닐-1,1-디옥사이드 벤조 [b] 티오펜; E8: 4-브로모-2-N-(3-클로로-4-플루오로페닐) 알라닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E9: 4-클로로-2-N-아미노아실-페닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E10: 5-브로모-페닐-2-N-아미노아실-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E11: 6-브로모-페닐-2-N-아미노아실-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E12: 2-N-아미노아실-페닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E13: 5-니트로-페닐-2-N-아실-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E14: 5-브로모-n-부틸-2-N-아미노아실-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E15: 5-브로모-2-N-아미노아실-t-부틸-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E16: 5-브로모-2-N-이소프로필-알라닐-1,1-벤조 [b] 디옥사이드 티오펜; E17: 5-브로모-2-N-사이클로헥실-알라닐-1,1-벤조 [b] 티오펜 디옥사이드; E18: 5-브로모-2-N-[(3s, 5s, 7s)-1-아다만틸]-1,1-아미노아실 디옥사이드 벤조 [b] 티오펜; E19: 4-브로모-벤조-2-N-벤질-아미노아실-1,1-디옥사이드 [b] 티오펜; E20: 4-브로모-2-N-(4-브로모페닐) 벤조-1,1-디옥사이드 아미노아실 [b] 티오펜; E21: 5-브로모-2-N-(4-펜옥시-페닐) 아미노-벤조-1,1-디옥사이드 그룹 [b] 티오펜; E22: 5-브로모-2-N-[4-(1-피페리디닐-카보닐) 페닐]-1,1-아미노아실 디옥사이드 벤조 [b] 티오펜; E23: 5-브로모-2-N-[4-(4-모르폴린-일카보닐) 페닐] 카복사미도-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E24: 5-브로모-2-N-[4-(N-메틸-N-페닐) 카바모일] 페닐-

카복스아미도-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E25: 4 _ 브로모-2-p-톨릴-카복시-1,1-디옥사이드 [b] 티오펜; E26: 5_ 브로모-2-N, N-디에틸-1,1-디옥사이드 아미노아실 벤조티에닐; E27: 5_브로모-2-(1-피롤릴) 카보닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E28: 5_브로모-2-(1-피페리딜) 카보닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E29: 5_브로모-2-(2-메틸-피페리딘 일) 카보닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E30: 벤조 5_브로모-2-(3-메틸-1-피페리디닐) 카보닐-1,1-디옥사이드 [b] 티오펜; E31: 5_브로모-2-모르폴리노-카보닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E32: 5_브로모-2-(4-에틸-1-피페라지닐) 카보닐-1,1-디옥사이드-벤조 [b] 티오펜; E33: 5_브로모-2-(N-메틸-N-페닐) 벤조-1,1-디옥사이드 아미노아실 [b] 티오펜; E34: 4 _ 브로모-2-(1-피페리디닐) 카보닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E35: 5_ 트리플루오로메틸-2-(1-피페리디닐) 카보닐-1,1-디옥사이드 벤조 [b] 티오펜; E36: 4_브로모-2-메톡시카보닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E37: 2_ 메톡시카보닐-1,1-산화 벤조 [b] 티오펜; E38: 벤조 5_ 아세트아미도-2-N-페닐-1,1-디옥사이드 아미노아실 [b] 티오펜; E39: 5_ 벤조일아미노-2-N-아미노아실 페닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E40: 5_ of 메틸벤즈아미도-2-N-아미노아실-페닐-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E41: 5_ 트리플루오로메틸-벤조일-페닐카바모일 그룹-2-N-아실-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; E42: 5_ p-클로로벤조일-N-페닐카바모일 그룹 아실-2-1,1-벤조 [b] 티오펜 디옥사이드; E43: 5_사이클로헥실-카복스아미도-2-N-페닐-아미노아실-1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜; 또는 E44: 5_ 벤즈아미도-2-(1-피페리디닐) 카보닐 1,1-디옥사이드, 벤조 [b] 티오펜을 포함한다.

[0349] e. GSK3 억제제

[0350] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 본 명세서에서 GSK-3 억제제로서 또한 지칭되는, 글리코겐 신타제 키나제 3 (glycogen synthase kinase 3: GSK-3)의 억제제이다. 특정 실시양태에서, GSK-3 억제제는 GSK-3 α 및 GSK-3 β 둘 다의 억제제일 수 있다. 특정 실시양태에서, GSK-3 억제제는 GSK-3 β 에 비해 GSK-3 α 의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, GSK-3 억제제는 GSK-3 α 에 비해 GSK-3 β 의 선택적 억제제이다.

[0351] GSK3 억제제, 예컨대 AZD1080. AZD1080은 선택적인, 경구 활성, 뇌 투과성 GSK3 억제제이고, Ki가 각각 6.9 nM 및 31 nM인 인간 GSK3 α 및 GSK3 β 를 억제하며, CDK2, CDK5, CDK1 및 Erk2에 대해 >14-배 선택성을 나타낸다.

[0352] GSK3 억제제의 다른 예는 알로이신 (예컨대, 알로이신 A 및 알로이신 B), 히메니알디신 (예컨대, 디브로모히메니알디신), 인디루빈 (예컨대, 5,5'-디브로모-인디루빈), 말레이미드, 특히 마크로사이클릭 비신돌릴말레이미드 (예컨대, Ro 31 - 8220, SB-216763, SB-415286, 또는 3F8), 및 무스카린 효능제 (예컨대, AFI02B 및 AFI50)를 포함한다.

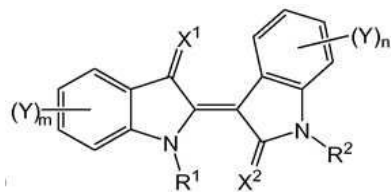
[0353] 특정 실시양태에서, GSK3 억제제는 6-브로모인디루빈-3'-옥심 (BIO), CHIR-99021, SB216763, CHIR-98014, TWS119, IM-12, 1-아자켄파울론(Azakenpauillone), AR-A014418, SB415286, AZD1080, AZD2858, 인디루빈, A1070722, TCS 2002, 티데글루시브 (Tideglusib) 또는 이들의 임의 유도체일 수 있다.

[0354] 다른 실시양태에서, GSK-3 억제제는 플라보피리돌, 켄파울론, 알스테르파울론, 아자켄파울론, 피라졸로피리딘, CHIR98014, CHIR99021, CHIR-637, CT20026, SU9516, ARA014418 및 스타우로스포린을 포함한다.

[0355] 예시적인 GSK3 억제제는 Li⁺, (2'Z,3'E)-6-브로모인디루빈-3'-옥심 (BIO), (2Z,3'EJ-6-브로모인디루빈-3'-아세트옥심 (BIO-아세트-옥심), SB-216763 (3-(2,4-디클로로페닐)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1H-피롤-2,5-디온), SB-415286 (3-[(3-클로로-4-하이드록시페닐)아미노]-4-(2-니트로페닐)-1H-피롤-2,5-디온), 엔자스타우린 (3-(1-메틸인돌-3-일)-4-[1-[1-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-4-일]인돌-3-일]피롤-2,5-디온), L803-mts (Myr-N-Gly-Lys-Glu-Ala-Pro-Pro-Ala-Pro-Pro-Gln-pSer(P0₃H)-Pro-NH₂), NP031 1 12 (4-벤질-2-나프탈렌-1-일-1,2,4-티아디아졸리딘-3,5-디온), 팔리페리돈 팔미테이트 (3-(2-(4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사줄-3-일)-1-피페리디닐)에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-2-메틸-4-옥소-4H-피리도(1,2-a)피리미딘-9-일 에스테르), 발프로산 (2-프로필펜타노산), TDZD-8 (4-벤질-2-메틸-1,2,4-티아디아졸리딘-3,5-디온), 및 9-하이드록시리스페리돈 (6,7,8,9-테트라하이드로-3-(2-(4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사줄-3-일)-1-피페리디닐)에틸)-9-하이드록시-2-메틸-4H-피리도[2,1-a]피리미딘-4-온)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0356] GSK-3 억제제 중에, 비스-인돌 인디루빈의 유도체 (포괄적으로 인디루빈으로 칭함)는 근본적이고 유망한 수단 및 작용제 그룹으로서 나타난다. 그들의 적당한 선택성은 연구 시약으로서 사용되는 경우 불편할 수도 있지만, 몇몇 질환-관련 표적 (특히 CDK 및 GSK-3)에 대한 그들의 병용 효과는 잠재적인 치료학적 적용을 위한 이점을 구성할 수 있다. 많은 인디루빈 중에, 6-브로모-인디루빈-3'-옥심 (BIO)이 다양한 세포 세팅에서 GSK-3의 생리학적인 역할을 연구하고 배아 줄기세포의 운명을 바꾸기 위해 폭넓게 사용되어 왔다.

[0357] 한 실시양태에서, GSK-3 억제제는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 염이다:



[0358]

[0359] 상기 식에서, X^1 및 X^2 는 서로 독립적으로 O, S, $N-OR^3$, $N(Z^1)$, 또는 H, F, Cl, Br, I, NO_2 , 페닐 및 (CrC_6) 알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 그룹이고, R^3 은 수소, $(C-C_6)$ 알킬, 또는 $(C-C_6)$ 알킬- $C(O)-$ 이며;

[0360] Y는 각각 서로 독립적으로, H, $(C-C_6)$ 알킬, $(C-C_6)$ 알킬- $C(O)-$, $(C-C_6)$ 알킬- $C(O)O-$, 페닐, $N(Z^1)(Z^2)$, 설포닐, 포스포닐, F, Cl, Br, 또는 I이고;

[0361] Z^1 및 Z^2 는 서로 독립적으로, H, $(d-C_6)$ 알킬, 페닐, 벤질이거나, 또는 Z^1 및 Z^2 는 그들이 결합된 질소와 함께 5, 6, 또는 7-원 헤테로사이클릴을 나타내며;

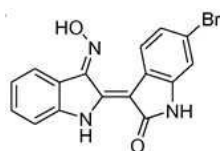
[0362] n 및 m은 서로 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0363] R^1 및 R^2 는 서로 독립적으로, H, (CrC_6) 알킬, (CrC_6) 알킬- $C(O)-$, 페닐, 벤질, 또는 벤조일이며;

[0364] 알키는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 OH, $N(Z^1)(Z^2)$, (CrC_6) 알킬, 페닐, 벤질, F, Cl, Br 또는 I에 의해 선택적으로 치환된, 분지형 또는 직쇄형의 알키이고; 임의의 페닐, 벤질 또는 벤조일은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 OH, $N(Z^1)(Z^2)$, $(C-C_6)$ 알킬, F, Cl, Br 또는 I에 의해 선택적으로 치환된다.

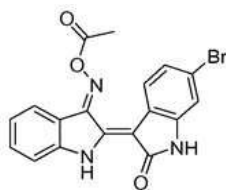
[0365] 한 실시양태에서, X^1 은 O이고 X^2 는 N-OH, 또는 X^1 은 N-OH이고 X^2 는 O이다. 다른 실시양태에서, 1개의 Y는 Br이다. 다른 실시양태에서, 1개의 Y는 6'-위치의 Br이다. 다른 실시양태에서, n은 0이고 m은 1, 또는 n은 1이고 m은 0이다. 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 H이다.

[0366] 한 실시양태에서, GSK-3 억제제는 하기 화학식의 6-브로모인디루빈-3'-옥심 또는 이의 염을 포함한다:



[0367]

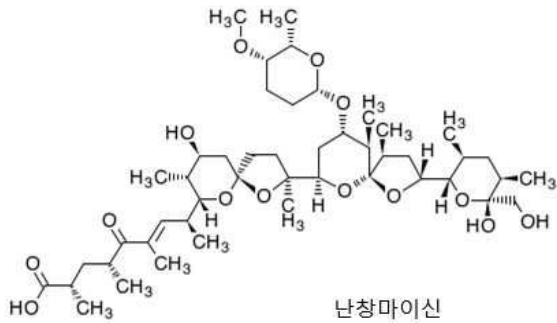
[0368] 한 실시양태에서, GSK-3 억제제는 하기 화학식의 6-브로모인디루빈-3'-아세트옥심 또는 이의 염을 포함한다:



[0369]

[0370] f. HSP90, HSP70 및 이중 HSP90/70 억제제

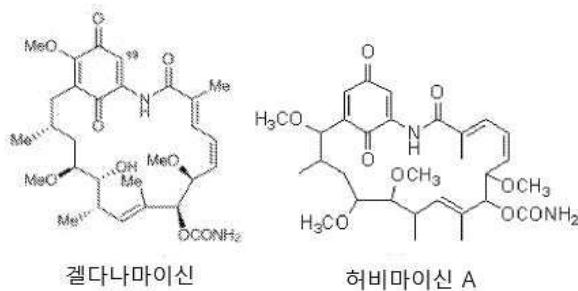
[0371] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 HSP90 억제제 또는 HSP70 억제제 또는 이 둘 모두이다. 예시적인 항-PESC 작용제는 하기 구조식의 난창마이신(Nanchangmycin)이다.



[0372]

[0373]

Hsp90 억제제의 다른 예는 이로써 제한되는 것은 아니지만, 겔다나마이신, 라디시콜, 17-N-알릴아미노-17-테메톡시겔다나마이신/타네스픽마이신/17AAG (BMS), 허비마이신 A, 노보비오신 나트륨 (U-6591), 17-GMB-APA-GA, 막베신 I, CCT 018159, 게두닌, PU24FC1, PU-H71, PU-DZ8, PU3, AUY922 (Novartis), HSP990 (Novartis), 레타스피마이신 하이드로클로라이드/IPI-504 (Infinity), BIIB021/CNF2024 (Biogen Idec), STA-9090 (Synta), SNX-5422/메실레이트 (Pfizer), BIIB028 (Biogen Idec), KW-2478 (Kyowa Hakko Kirin), AT13387 (Astex), XL888 (Exelixis), MPC-3100 (Myriad), ABI-010/nab (나노입자, 알부민 결합)-17AAG (Abraxis), 17-아미노테메톡시겔다나마이신 (IPI-493), 17-디메틸아미노에틸아미노-17-테메톡시겔다나마이신 (17-DMAG), XL888, SNX-2112, SNX-7081, 가네테스픽 (STA-9090), AUY922, Debio0932, BIIB028, BIIB021, MPC-3100, MPC-0767, PU3, PU-H58, DS-2248, KW-2478, CCT018159, CCT0129397, BJ-B11, 엘레스클로몰 (STA-4783), G3130, 게두닌, 허비마이신, 라테스터, KNK437, HSP990, 또는 NVP-BEP800을 포함한다.



[0374]

[0375]

IV. 병용 요법 - ESO 재생 작용제

[0376]

특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 정상적인 상피 줄기세포의 증식 또는 다른 재생 및 상처 치유 활성을 선택적으로 촉진하는 1종 이상의 작용제와 결합하여 투여될 수 있다. 이들 "ESO 재생 작용제"의 결합 투여는 단일 공-제형의 투여에 의해, 동시 투여에 의해 또는 별도의 시간에 투여에 의해 성취할 수 있다.

[0377]

특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 정상적인 식도 줄기세포의 증식 또는 다른 재생 및 상처 치유 활성을 선택적으로 촉진하는 1종 이상의 작용제와 결합하여 투여될 수 있다. 이들 "식도 ESO 재생 작용제"의 결합 투여는 단일 공-제형의 투여에 의해, 동시 투여에 의해 또는 별도의 시간에 투여에 의해 성취할 수 있다.

[0378]

a. ABL 키나제 억제제

[0379]

특정 실시양태에서, ESO 재생 작용제는 ABL 키나제 억제제, 바람직하게는 BCR-ABL 키나제 억제제의 pan-억제제이다. 예시적인 pan-억제제는 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙 및 포나티닙을 포함하고, 바람직하게는 포나티닙이다.

[0380]

b. FLT3 억제제

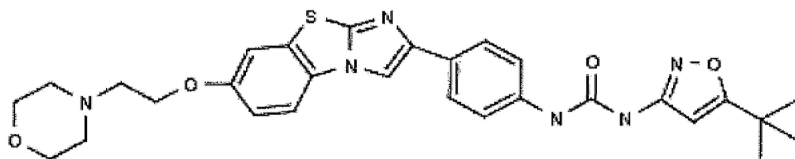
[0381]

특정 실시양태에서, ESO 재생 작용제는 FLT3 억제제이다. 본 명세서에 사용된 예시적인 FLT3 억제제는 퀴자르티닙 (AC220), 크레놀라닙 (CP-868596), 미도스타우린 (PKC-412), 레스타우르티닙 (CEP-701), 4SC-203, TTT-3002, 소라페닙 (Bay-43-0006), 포나티닙 (AP-24534), 수니티닙 (SU-11248), 및/또는 탄두티닙 (MLN-0518), 또는 (a) 이들의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들), 및/또는 수화물(들)이다. 바람직하게는 FMS-유사 티로신 키나제 3 (FLT3) 억제제는 퀴자르티닙 (AC220) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들), 및/또는 수화물(들)이다.

[0382] 본 명세서에 사용된 이들 및 추가의 예시적 억제제가 하기에 보다 상세히 기술되어 있다.

[0383] 상표명: 퀴자르티닙(Quizartinib)

[0384] 구조:

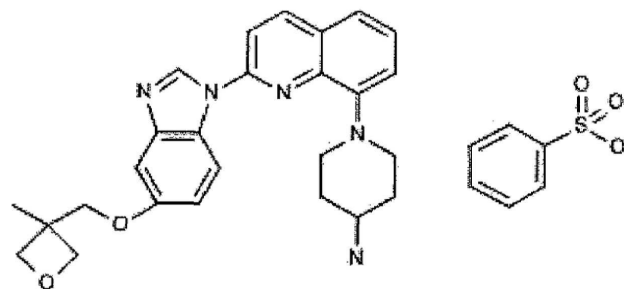


[0385]

[0386] 친화성: FLT3 (1.6 nM), KIT (4.8 nM), PDGFRB (7.7 nM), RET (9.9 nM), PDGFRA (11 nM), CSF1R (12 nM)

[0387] 상표명: 크레놀라닙(Crenolanib)

[0388] 구조:

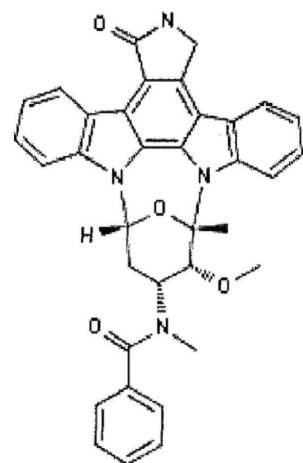


[0389]

[0390] 친화성: FLT3, PDGFRb

[0391] 상표명: 미도스타우린(Midostaurin)

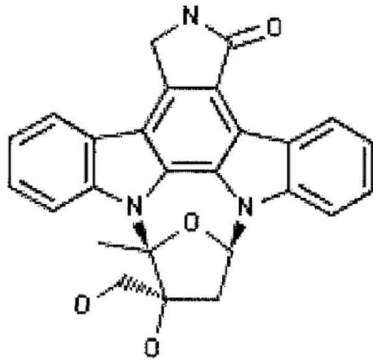
[0392] 구조:



[0393]

[0394] 친화성: PKN1 (9.3 nM), TBK1 (9.3 nM), FLT3 (11 nM), JAK3 (12 nM), MLK1 (15 nM), 및 15-110 nM 범위의 30 개 표적

[0395] 상표명: 레스타우르티닙(Lestaurtinib)

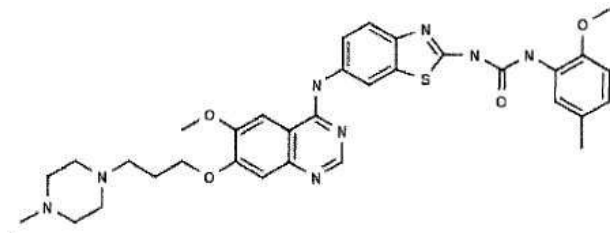


[0396]

[0397] 친화성: FLT3, TRKA, TRKB, TRKC

[0398] 상표명: 4SC-203

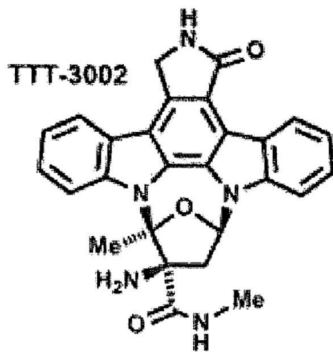
[0399] 구조:



[0400]

[0401] 친화성: FLT3, VEGFR

[0402] 구조:



[0403]

[0404] 친화성: FLT3 (Wall, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012; 120:866); LRRK2 (Yao, Human molecular genetics. 2013;22(2):328-44).

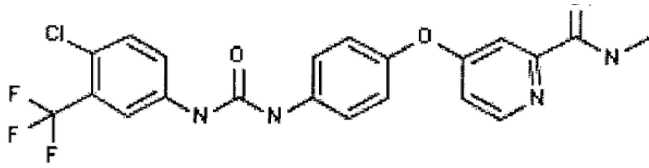
[0405] 임상 단계: 전임상

[0406] 개발자: Tautatis (창시자)

[0407] 상표명: 소라페닙(Sorafenib)

[0408] 코드명: Bay-43-0006

[0409] 구조:



[0410]

[0411] IUPAC 명: 4-[4-[3-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레이도]펜옥시]-N-메틸피리딘-2-카복스아미드

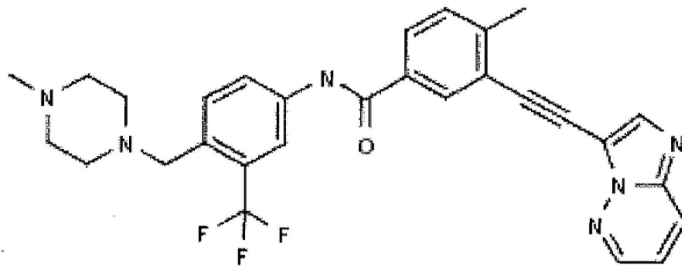
[0412] 친화성: DDR1 (1.5 nM), HIPK4 (3 nM), ZAK (6 nM), DDR2 (7 nM), FLT3 (13 nM), 및 13-130 nM 범위인 15개 표적 (Zarrinkar, Gunawardane 등 2009, loc. cit.)

[0413] 임상 단계: 시작 (신장 및 헤파세포라 암종(hepatocellular carcinoma)), 단계 I/O (혈액암) 개발자: Bayer

[0414] 상표명: 포나티닙(Ponatinib)

[0415] 코드명: AP-24534

[0416] 구조:



[0417]

[0418] IUPAC 몇: 3-[2-(이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)에틸닐]-4-메틸-N-[4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드

[0419] 친화성: BCR-ABL, FLT3, KIT, FGFR1, PDGFRa (Gozgit, *Mol Cancer Ther.* **2011**;10(6):1028-35).

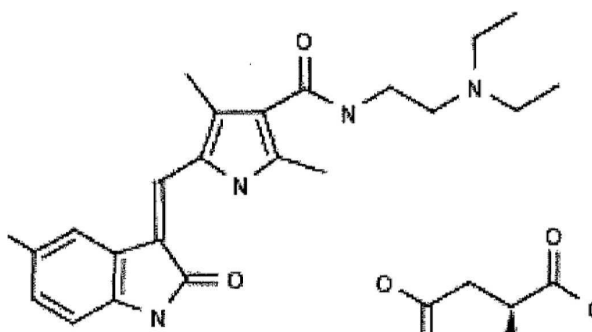
[0420] 임상 단계: II상(AML)

[0421] 개발자: Ariad Pharmaceuticals (창시자)

[0422] 상표명: 수니티닙(Sunitinib)

[0423] 코드명: SU-11248

[0424] 구조:



[0425]

[0426] IUPAC 명: (Z)-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-5-(5-플루오로-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-3-일리텐메틸)-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카복스아미드 2(S)-~하이드록시부탄디오산 (1:1) N[[2-(디에틸아미노)에틸]-5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-3H-인돌-3-일리텐)메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카복스아미드 L-말레이트:

[0427] 친화성: PDGFRB (0.075 nM), KIT (0.37 nM), FLT3 (0.47 nM), ePDGFRa (0.79 nM), DRK1 (1.0 nM), VEGFR2 (1.5 nM), FLT1 (1.8 nM), CSF1R (2.0 nM) (Zarrinkar, Gunawardane 등 2009, loc. cit.)

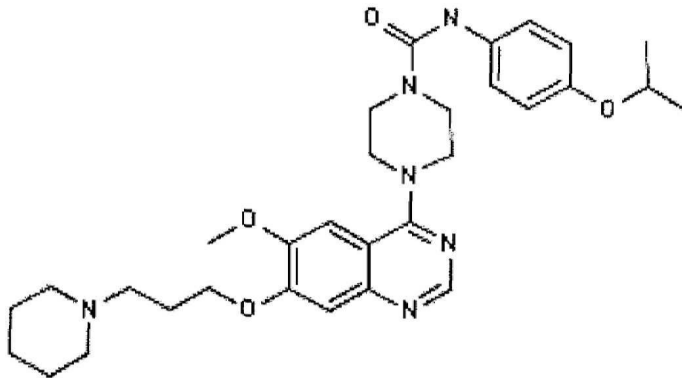
[0428] 임상 단계: 개시 (신세포암종, 위장관 기질암, 신경내분비 췌장), I상 (AML)

[0429] 개발자: Pfizer (창시자)

[0430] 상표명: 탄두티닙(Tandutinib)

[0431] 코드명: MLN-0518

[0432] 구조:



[0433]

[0434] IUPAC 명: N-(4-이소프로폭시페닐)-4-[6-메톡시-7-[3-(1-피페리디닐)프로폭시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복스아미드

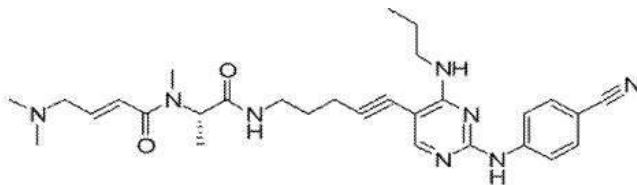
[0435] 친화성: PDGFRA (2.4 nM), KIT (2.7 nM), FLT3 (3 nM), PDGFRB (4.5 nM), CSF1R (4.9 nM) (Zarrinkar, Gunawardane 등 2009, loc. cit.)

[0436] 임상 단계: 중단

[0437] 개발자: Kyowa Hakko Kirin (창시자), Millennium Pharmaceuticals (창시자)

[0438] 코드명: FF-10101

[0439] 구조:



[0440]

[0441] 국립 암연구소(National Cancer Institute), Takeda (창시자) 본 개시내용에 따라 사용된 FLT3 억제제는 본 명세서에 기술되거나 추가로 공지된 예시적 억제제로 제한되지 않는다. 따라서, 또한 추가 억제제 또는 심지어 아직까지 공지되지 않은 억제제가 본 개시내용에 따라 사용될 수 있다. 상기 억제제들은 본 명세서에 기술되고 제공된 방법 및 FLT3의 억제를 위한 생화학적 검정을 사용하는 고속 대량 스크리닝과 같은, 당해 분야에 공지된 방법에 의해 확인할 수 있다.

[0442] 잠재적인 FLT3 억제제를 스크리닝하기 위한 그리고 특히, 본 명세서에서 정의한 바와 같은 FLT3 억제제를 확인하기 위한 검정은, 예를 들어, 시험 화합물과 재조합적으로 발현된 키나제 사이에 상호작용을 정량적으로 측정하는 시험관내 경쟁 결합 검정을 포함한다¹ (Fabian 등; *Nat Biotechnol.* **2005** 23(3):329-36). 이에 의해, 고정된 포착 화합물 및 유리 시험 화합물과의 경쟁을 수행한다. 키나제 활성 부위에 결합된 시험 화합물은 고체 지지체 상에 포착된 키나제의 양을 감소시키는 반면에, 키나제에 결합되지 않은 시험 분자는 고체 지지체 상에 포착된 키나제의 양에 영향을 주지 않는다. 더욱이, 억제제 선택성은 재조합 단백질 키나제 세트를 위한 평행 효소학적 검정 (parallel enzymatic assays)으로 또한 평가할 수 있다.^{2,3} (Davies 등, *Biochem. J.* **2000** 35(1): 95-105; Bain 등 *Biochem. J.* **2003** 37(1): 199-204). 이들 검정은 키나제 억제제의 억제 효과 측정을 기반으로 하며, 관심있는 단백질 키나제의 50% 억제에 필요한 화합물의 농도를 측정한다. 단백질학 방법이 또한 키나제 억제제의 세포 표적을 확인하는 효율적인 수단이다. 키나제는 고정된 포착 화합물에 의해 세포 용해물로부터 풍

부해지고, 이에 따라 키나제 억제제의 본래 표적 스펙트럼이 측정될 수 있다.⁴ (Godl 등; *Proc Natl Acad Sci USA*. **2003** 100(26): 5434-9).

[0443] 잠재적 억제제의 스크리닝을 위한, 및 특히 본 명세서에서 정의한 바와 같은 억제제를 확인하기 위한 검정은, 예를 들어, 하기 논문에 기술되어 있다:

[0444] ● Fabian 등, *Nat Biotechnol*. **2005** 23(3):329-36

[0445] ● Davies 등, *Biochem. J*. **2000** 351 : 95-105.

[0446] ● Bain 등, *Biochem. J*. **2003** 371 : 199-204.

[0447] ● Godl 등, *Proc Natl Acad Sci USA*. **2003** 100(26): 15434-9.

[0448] 상기 논문들은 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0449] V. 병용요법 - 기타 작용제

[0450] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 식도에서 다른 유용한 국부 활성을 갖는 1종 이상의 작용제와 결합하여 투여될 수 있다. 활성 약물의 예시적 범주 및 특정 예는 (a) 진해제, 예컨대 텍스트로메토르판, 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드, 노스카핀, 카베타펜탄 시트레이트 및 클로페디아놀 하이드로클로라이드; (b) 항히스타민제, 예컨대 클로르페니라민 말레에이트, 페니다민 타트레이트, 피틸라민 말레에이트, 독실라민 석시네이트 및 페닐톨록사민 시트레이트; (c) 해열제 및 진통제, 예컨대 아세트아미노펜, 아스피린 및 이부프로펜; (d) 제산제, 예컨대 수산화알루미늄 및 수산화마그네슘, (e) 항감염제, 예컨대 항진균제, 항바이러스제, 소독제 및 항생제, (f) 화학요법제를 포함한다.

[0451] VI. 예시 제형

[0452] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 생체점착제 제형의 일부로서 국소 투여를 위해 제형화된다. 생체점착제 중합체는 점막 약물 전달 시스템에서 광범위하게 사용되어 왔고, 상기 항-PESC 작용제를 식도, 특히 병변 및 종양 성장 부위로 대상체 전달에 사용하기 위해 용이하게 채택될 수 있다. 일반적인 용어로, 조직에 중합체의 점착은 (i) 물리적 또는 역학적 결합, (ii) 1차 또는 공유 화학결합, 및/또는 (iii) 2차 화학결합 (즉, 이온)에 의해 성취할 수 있다. 물리적 또는 역학적 결합은 점막의 점액 또는 접힘부(fold)의 틈으로 점착제 물질의 침착 및 삽입으로부터 생성될 수 있다. 생체점착제 특성에 기여하는, 2차 화학결합은 분산 상호작용 (즉, 반 데르 발스 상호작용) 및 수소 결합을 포함하는, 보다 강한 특정 상호작용으로 이루어진다. 수소 결합을 형성하는데 관여하는 친수성 관능기는 하이드록실 (-OH) 및 카복실 그룹 (-COOH)이다. 이들 물질을 약제학적 제형으로 혼입시키는 경우, 점막 세포에 의한 약물 흡수가 증진될 수 있고/있거나, 약물이 연장된 시간 동안 부위로 방출될 수 있다. 단순히 예시로, 생체점착제는 친수성 중합체, 하이드로겔, 공중합체/인터중합체 복합체 또는 티올화 중합체일 수 있다.

[0453] ● 친수성 중합체: 이들은 물과 접촉되어 실제로 완전히 용해되는 경우에 팽윤되는 수용성 중합체이다. 이들 중합체로 코팅된 시스템은 건조 상태에서 점막에 높은 생체점착성을 나타내지만, 그들이 용해되기 시작하면 생체점착제 특성은 저해된다. 결과적으로, 그들의 생체점착성은 짧다. 한 예는 폴리(아크릴산)이다.

[0454] ● 하이드로겔: 이들은 화학적 또는 물리적 결합에 의해 가교결합된 친수성 중합체의 3차원 중합체 네트워크이다. 이들 중합체는 그들이 물과 접촉시 팽윤된다. 팽윤 정도는 가교결합도에 따라 좌우된다. 예로 폴리카보필, 카보폴 및 폴리옥스가 있다.

[0455] ● 공중합체/인터중합체 복합체: 블록 공중합체는 반응이 단계적 방식으로 수행될 때 형성되어, 긴 다른 서열과 교호된 하나의 단량체의 긴 서열 또는 블록을 갖는 구조를 유도한다. 또한 그래프트 공중합체가 있고, 여기서 한 종류의 전체 쇄 (예: 폴리스티렌)는 다른 종류 쇄 (예: 폴리부타디엔)의 측면으로부터 자라나서, 덜 약하고 보다 내충격적인 생성물을 생성한다. 수소 결합은 인터중합체 상호작용에 대한 주요 구동력이다.

[0456] ● 티올화 중합체 (티오머): 이들은 중합체성 골격 위에 유리 티올 그룹을 나타내는 친수성 거대분자이다. 티올/디설파이드 교환 반응 및/또는 간단한 산화 공정을 기반으로 하여, 디설파이드 결합은 점액 겔 층을 형성하는 점액 당단백질의 시스템-풍부 서브도메인과 상기 중합체 사이에 형성된다. 현재까지, 양이온성 티오머, 키토산-시스테인, 키토산-티오부틸아미딘뿐만 아니라 키토산-티오글리콜산 및 음이온성 티오머, 폴리(아실산)-시스테인, 폴리(아크릴산)-시스테인, 카복시메틸셀룰로스-시스테인 및 알기네이트-시스테인이 생성되어 왔다. 점

막점착제 중합체 상에 티올 그룹의 고정화로 인해, 그들의 점막점착 특성은 2 내지 140배 개선된다.

- [0457] 특정 실시양태에서, 생체점착제 중합체는 폴리(아크릴산), 트라가칸트, 폴리(메틸비닐에테르 코말레산 무수물), 폴리(에틸렌 옥사이드), 메틸-셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 카라야 검, 메틸에틸 셀룰로스 (및 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸로스), 가용성 전분, 젤라틴, 펙틴, 폴리(비닐 피롤리돈), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(비닐 알콜), 폴리(하이드록시에틸-메타크릴레이트), 하이드록시프로필셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 또는 키토산으로부터 선택될 수 있다.
- [0458] 다른 적합한 생체점착제 중합체는 Mathiowitz 등에 대한 미국 특허 제6,235,313호에 기술되어 있고, 이의 교시는 본 명세서에 참조로 포함되며, 폴리하이드록시산, 예컨대 폴리(락트산), 폴리스티렌, 폴리히알루론산, 카제인, 젤라틴, 글루틴, 폴리무수물, 폴리아크릴산, 알기네이트, 키토산; 폴리아크릴레이트, 예컨대 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리 부틸메타크릴레이트), 폴리-(이소부틸메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트); 폴리아크릴아미드; 폴리(푸마르-코-세박)산, 폴리(비스 카복시 펜옥시 프로판-코-세박산 무수물), 폴리오르토에스테르, 및 공중합체, 이들의 배합물 및 혼합물을 포함한다.
- [0459] 특정 실시양태에서, 생체점착제는 알기네이트이다. 알긴산 및 그의 염은 중탄산 나트륨 및 칼륨과 결합되고, 보다 산성인 환경으로 들어간 후 그들은 점성 현탁액 (또는 겔)을 형성하여 위 점막에 대한 보호 활성을 나타내는 것으로 제시되었다. 이들 특성은 식도, 특히 하부 식도로 국소 전달하기 위해 용이하게 채택될 수 있다. 그의 활성에 대한 과학적 및 특허 문헌은 폭넓다. 따라서, 예를 들어, 식도로 전달하기 위해: Mandel K. G.; Daggy B. P.; Brodie D. A; Jacoby, H. L., **2000**. 다음 논문을 검토하라: Alginatae-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 14 669-690, 이는 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨; 및 Bioadhesive esophageal bandages: protection against acid and pepsin injury. Man Tang, Peter Dettmar, Hannah Batchelor—*International Journal of Pharmaceutics* 292 (2005)—169-177, 이는 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨.
- [0460] 특정 실시양태에서, 생체점착제는 생체점착성 하이드로겔이다. 생체점착성 하이드로겔은 당해 분야에 잘 알려져 있고, 본 개시내용의 항-PESC 작용제의 전달에 사용되는 적합한 하이드로겔은 그의 활성에 대해 광범위한 과학적 및 특허 문헌에 기술되어 있다 광범위하다. 예시적인 하이드로겔 제형은 문헌: Collaud 등 "Clinical evaluation of bioadhesive hydrogels for topical delivery of hexylaminolevulinate to Barrett's esophagus" *J Control Release*. 2007 Nov 20; 123(3):203-10에 기술되어 있다.
- [0461] a. 생체점착성 마이크로입자 제형
- [0462] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제 (선택적으로 다른 활성 작용제와 함께)는 하기 상세히 기술되는 바와 같이, 화학적 조성 및 물리적 특성, 예컨대 표면적의 함수로서 형성된 물리 및 화학적 결합을 근거로 선택된 점착성 중합체성 미소구체(microsphere)로 제형화된다. 이들 미소구체는 식도 조직에 대해 11 mN/cm^2 보다 큰 점막에 대한 점착력을 특징으로 한다. 이들 미소구체의 크기는 직경이 나노입자 사이로부터 밀리미터까지의 범위일 수 있다. 점착력은 중합체 조성, 생물학적 기질, 입자 형태학, 입자 기하학 (예: 직경) 및 표면 변형의 함수이다.
- [0463] 생체점착제 미소구체를 형성하기 위해 사용될 수 있는 적합한 중합체는 가용성 및 불용성, 생분해성 및 비생분해성 중합체를 포함한다. 이들은 하이드로겔 또는 열가소성 물질, 천연 또는 합성의, 단독중합체, 공중합체 또는 배합물일 수 있다. 바람직한 중합체는 조절된 합성 및 분해 특성을 갖는, 합성 중합체이다. 가장 바람직한 중합체는 푸마르산 및 세박산의 공중합체로, 이는 위장으로 투여시 대단히 양호한 생체점착제 특성을 갖는다.
- [0464] 과거에는 두 부류의 중합체가 유용한 생체점착제 특성을 보이는 것으로 나타났다: 친수성 중합체 및 하이드로겔. 친수성 중합체의 큰 부류에서, 카복실 그룹을 함유하는 것 (예: 폴리[아크릴산])이 최상의 생체점착제 특성을 나타낸다. 최고 농도의 카복실 그룹을 갖는 중합체가 연조직 위에 생체점착제용 선택 물질이어야 함을 추측할 수 있었다. 다른 연구에서, 가장 유망한 중합체는 나트륨 알기네이트, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 및 메틸셀룰로스였다. 이들 물질중 일부는 수용성인 반면에, 다른 것들은 하이드로겔이다.
- [0465] 신속히 생침식성(bioerodible)인 중합체, 예컨대 그들의 부드러운 표면이 침식되면서 이들의 카복실 그룹이 외부 표면에 노출되는, 폴리[락티드-코-글리콜리드], 폴리무수물 및 폴리오르토에스테르는 생체점착성 약물 전달 시스템을 위한 우수한 후보군이다. 또한, 불안정한 결합을 함유하는 중합체, 예컨대 폴리무수물 및 폴리에스테르는 그들의 가수분해 반응성에 대해 잘 알려져 있다. 그들의 가수분해적 분해 속도는 일반적으로 중합체 골격

의 간단한 변화에 의해 바뀔 수 있다.

- [0466] 대표적인 천연 중합체는 단백질, 예컨대 제인, 변성 제인, 카제인, 젤라틴, 글루텐, 혈청 알부민 또는 콜라겐, 및 다당류, 예컨대 셀룰로스, 텍스트란, 폴리히알루론산, 아크릴과 메타크릴산 에스테르 중합체 및 알긴산 중합체를 포함한다. 이들은 투여 후 분해뿐만 아니라, 최종 생성물 특성에 있어서의 보다 높은 가변성으로 인해 바람직하지 않다. 합성적으로 변형된 천연 중합체는 알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르 및 니트로셀룰로스를 포함한다.
- [0467] 대표적인 합성 중합체는 폴리포스파진, 폴리(비닐 알콜), 폴리아미드, 폴리카보네이트, 폴리알킬렌, 폴리아크릴아미드, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐피롤리돈, 폴리글리콜리드, 폴리실옥산, 폴리우레탄 및 이의 공중합체를 포함한다. 관심있는 다른 중합체는 이로써 제한되는 것은 아니지만, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시부틸 메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 카복시메틸 셀룰로스, 셀룰로스 트리아세테이트, 셀룰로스 설페이트 나트륨염, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트) 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리(비닐 아세테이트), 폴리비닐 클로라이드, 폴리스티렌, 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리비닐페놀을 포함한다. 대표적인 생침식성 중합체는 폴리락티드, 폴리글리콜리드 및 이의 공중합체, 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리(부티르산), 폴리(발레르산), 폴리(락티드-코-카프롤락톤), 폴리[락티드-코-글리콜리드], 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 이들의 배합물 및 공중합체를 포함한다.
- [0468] 이들 중합체는 공급처, 예컨대 Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo., Polysciences, Warrenton, Pa., Aldrich, Milwaukee, Wis., Fluka, Ronkonkoma, N.Y., 및 BioRad, Richmond, Calif.로부터 입수할 수 있거나, 아니면 표준 기술을 사용하여 이들 공급원으로부터 입수한 단량체로부터 합성할 수 있다.
- [0469] 일부 경우에, 중합체성 물질은 미소구체의 제조 전 또는 후에 생체점착성을 개선하기 위하여 변형시킬 수 있다. 예를 들어, 중합체는 생분해 동안 또는 중합체 표면 상에서 접근가능한 카복실 그룹의 수를 증가시킴으로써 변형시킬 수 있다. 중합체는 또한 중합체에 아미노 그룹을 결합시켜 변형시킬 수 있다. 중합체는 또한 중합체성 미소구체의 표면-노출 분자에 생체점착성 특성을 갖는 리간드 분자를 공유결합하는 수많은 상이한 커플링 케미스트리중 임의의 것을 사용하여 변형시킬 수 있다.
- [0470] 한 유용한 프로토콜은 비양성자성 용매, 예컨대 DMSO, 아세톤 또는 THF에서 작용제, 카보닐디이미다졸(CDI)에 의한 중합체 쇄 상의 하이드록실 그룹의 "활성화"를 포함한다. CDI 형태는 단백질과 같은 리간드의 유리 아미노 그룹을 결합시킴으로써 대체될 수 있는 하이드록실 그룹과의 이미다졸릴 카바메이트 착화합물을 형성한다. 반응은 N-친핵성 치환으로, 중합체에 리간드의 안정한 N-알킬카바메이트 결합을 생성한다. "활성화 중합체 매트릭스"에 대한 리간드의 "커플링"은 9 내지 10의 pH 범위에서 최대이고, 통상 적어도 24시간을 필요로 한다. 생성된 리간드-중합체 착화합물은 안정하며, 연장된 시간 동안 가수분해를 저항한다.
- [0471] 다른 커플링 방법은 생리학적 pH 7.0에서 전체적으로 수성 환경에서 리간드의 유리 아미노 그룹에 중합체의 노출된 카복실 그룹을 커플링시키기 위하여 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (EDAC) 또는 N-하이드록시설포석신이미드와 결합된 "수용성 CDI" (설포 NHS)의 사용을 포함한다. 요약하면, EDAC 및 설포-NHS는 중합체의 카복실산 그룹과 활성화된 에스테르를 형성하고, 이는 리간드의 아민 말단과 반응하여 펩티드 결합을 형성한다. 생성된 펩티드 결합은 가수분해에 저항성이 있다. 반응에 설포-NHS의 사용은 10배 팩터만큼 EDAC 커플링의 효율을 증가시키고, 리간드-중합체 착화합물의 생존율을 보장하는 예외적으로 온화한 상태를 제공한다.
- [0472] 이들 프로토콜중 하나를 사용함으로써, 중합체 매트릭스를 용해하지 않을 적합한 용매 시스템에서 하이드록실 또는 카복실 그룹을 함유하는 거의 모든 중합체를 "활성화"시킬 수 있다.
- [0473] 중합체에 유리 하이드록실 및 카복실 그룹을 갖는 리간드를 결합시키기 위한 유용한 커플링 방법은 가교결합제, 디비닐설포의 사용을 포함한다. 이 방법은 하이드록실 매트릭스에 생체점착 특성을 갖는 당 또는 다른 하이드록실 화합물을 결합시키는데 유용할 것이다. 요약하면, 활성화는 중합체의 비닐설포닐 에틸 에테르를 형성하는, 중합체의 하이드록실 그룹에 대한 디비닐설포의 반응을 포함한다. 비닐 그룹은 알콜, 페놀 및 심지어 아민에 커

플러링될 것이다. 활성화 및 커플링은 pH 11에서 일어난다. 결합은 1 내지 8의 pH 범위에서 안정하고, 장을 통해 전달되는데 적합하다.

[0474] UV 가교결합의 사용을 포함한, 이중결합을 갖는 리간드 및 중합체의 커플링을 위한 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 적합한 커플링 방법이 본 명세서에 기술된 중합체성 미소구체에 대한 생체점착성 리간드의 결합을 위해 사용될 수 있다. 렉틴의 결합을 통해 변형될 수 있는 임의의 중합체가 약물 전달 또는 이미징(imaging)을 위해 생체점착제 중합체로서 사용될 수 있다.

[0475] 미소구체에 공유결합되어 그들을 뮤신 및 점막 세포층에 특이적인 표적으로 만들 수 있는 렉틴이 생체점착제로서 사용될 수 있다. 유용한 렉틴 리간드는 아브루스 프레카트로이우스(*Abrus precatorius*), 아가리쿠스 비스포루스(*Agaricus bisporus*), 앵굴라 앵굴라(*Anguilla anguilla*), 아라키스 히포가에라(*Arachis hypogaea*), 판데이라에아 심플리시폴리아(*Pandeyraea simplicifolia*), 바우히니아 푸르푸레아(*Bauhinia purpurea*), 카라간 아로브레센스(*Caragan arobrescens*), 시세르 아리에티눔(*Cicer arietinum*), 코디우른 프래질(*Codiurn fragile*), 다투라 스트라모늄(*Datura stramonium*), 돌리코스 비플로루스(*Dolichos biflorus*), 에리트리나 코랄로덴드론(*Erythrina corallodendron*), 에리트리나 크리스타갈리(*Erythrina cristagalli*), 유오니무스 유로파에우스(*Euonymus europaeus*), 글리신 맥스(*Glycine max*), 헬릭스 아스페르사(*Helix aspersa*), 헬릭스 포마티아(*Helix pomatia*), 라티루스 오도라투스(*Lathyrus odoratus*), 렌즈 쿨리나리스(*Lens culinaris*), 리물루스 폴리페무스(*Limulus polyphemus*), 리소페르시콘 에스쿨렌툼(*Lysopersicon esculentum*), 막칼루라 포미페라(*Maclura pomifera*), 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*), 미코플라스마 갈리셉티쿰(*Mycoplasma gallisepticum*), 나자 모캄비쿠에(*Naja mocambique*)뿐만 아니라, 렉틴 콘카나발린 A(lectins Concanavalin A), 석시닐 콘카나발린 A(Succinyl-Concanavalin A), 트리티쿰 불가리스(*Triticum vulgaris*), 울렉스 유로파에우스(*Ulex europaeus*) I, II 및 III, 삼부쿠스 니그라(*Sambucus nigra*), 맥키아 아무렌시스(*Maackia amurensis*), 리막스 플루부스(*Limax fluvius*), 호마루스 아메리카누스(*Homarus americanus*), 캔서 안테나리우스(*Cancer antennarius*) 및 로투스 테트라곤올로부스(*Lotus tetragonolobus*)로부터 분리된 렉틴을 포함한다.

[0476] 임의의 미소구체에 대한 임의의 양전하 리간드, 예컨대 폴리에틸렌이민 또는 폴리로신의 결합은 점액의 순 음전하에 대해 비드를 코팅하는 양이온성 그룹의 정전기적 인력으로 인해 생체점착성을 개선시킬 수 있다. 뮤신 층의 뮤코다당류 및 뮤코단백질, 특히 시알산 잔기는 음전하 코팅에 관여한다. 뮤신에 대한 높은 결합친화성을 갖는 임의의 리간드가 또한 적절한 케미스트리를 갖는 대부분의 미소구체, 예컨대 CDI에 공유결합될 수 있고, 내장에 대한 미소구체의 결합에 영향을 주리라 예상할 수 있다. 예를 들어, 미소구체에 공유결합되는 경우 뮤신 성분 또는 그 밖의 온전한 뮤신에 대해 생성된 다클론성 항체가 증가된 생체점착성을 위해 제공될 것이다. 유사하게, 장관의 내장 표면에 노출된 특이 세포 표면 수용체에 대해 지시된 항체는 적절한 케미스트리를 사용하여 미소구체에 커플링된 경우, 비드의 체류 시간을 증가시킨다. 리간드 친화성은 단지 정전기적 전하 만을 기반으로 하는 것이 아니라, 다른 유용한 물리적 파라미터, 예컨대 뮤신에서의 용해도 또는 그 밖의 탄수화물 그룹에 대한 특이적 친화성을 기반으로 할 필요가 있다.

[0477] 미소구체에 대한 순수하거나 부분 정제된 형태의 천연 뮤신 성분중 임의의 것의 공유결합은 비드-내장 계면의 표면장력을 감소시키고, 뮤신 층에서 비드의 용해도를 증가시킬 것이다. 유용한 리간드의 리스트는 이로써 제한되는 것은 아니지만, 다음을 포함한다: 시알산, 뉴라민산, n-아세틸-뉴라민산, n-글리코실뉴라민산, 4-아세틸-n-아세틸뉴라민산, 디아세틸-n-아세틸뉴라민산, 글루쿠론산, 인두론산, 갈락토스, 글루코스, 만노스, 푸코스, 자연발생 뮤신의 화학적 처리에 의해 제조된 부분 정제된 분획중 임의의 것, 예를 들어, 뮤코단백질, 뮤코다당류 및 뮤코다당류-단백질 복합체, 및 점막 표면의 단백질 또는 당 구조에 대해 면역반응성인 항체.

[0478] 특별한 펜던트 카복실산 측쇄 그룹을 함유하는 폴리아미노산, 예를 들어, 폴리아스파르트산 및 폴리글루탐산의 결합도 또한 생체점착성을 증가시키는 유용한 수단을 제공한다. 분자량 범위가 15,000 내지 50,000 kDa인 폴리아미노산을 사용하여, 미소구체의 표면에 결합된 120 내지 425개 아미노산 잔기의 쇄를 수득할 것이다. 폴리아미노 쇄는 증가된 카복실 전하에 의해서 뿐만 아니라, 뮤신 가닥에서 쇄 엉킴(chain entanglement)에 의해 생체점착성을 증가시킬 것이다.

[0479] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "미소구체"는 직경이 5 mm 이하의 나노미터 범위인 마이크로입자 및 마이크로캡슐 (외벽과는 상이한 물질의 코어를 가짐)을 포함한다. 미소구체는 전적으로 생체점착성 중합체로 이루어지거나 생체점착성 중합체의 외부 코팅 만을 가질 수 있다.

[0480] 하기 실시예에서 특성분석되는 바와 같이, 미소구체는 상이한 방법을 사용하여 상이한 중합체로부터 제조될 수 있다. 폴리락트산 블랭크 미소구체는 세 가지 방법을 사용하여 제조되었다: 문헌: E. Mathiowitz, 등, J.

Scanning Microscopy, 4, 329 (1990); L. R. Beck, 등, Fertil. Steril., 31, 545 (1979); 및 S. Benita, 등, J. Pharm. Sci., 73, 1721 (1984)에 기술된 바와 같은 용매 증발; E. Mathiowitz, 등, Reactive Polymers, 6, 275 (1987)에 기술된 바와 같은 고온-용융 마이크로캡슐화; 및 분무 건조법. 20:80의 물 비로 비스-카복시펜옥시프로판 및 세박산으로부터 제조된 폴리무수물 P(CPP-SA) (20:80) (Mw 20,000)은 고온-용융 마이크로캡슐화에 의해 제조되었다. 폴리(푸마르-공-세박산) (20:80) (Mw 15,000) 블랭크 미소구체는 고온-용융 마이크로캡슐화에 의해 제조되었다. 폴리스티렌 미소구체는 용매 증발에 의해 제조되었다.

[0481] 특정 실시양태에서, 조성물은 항-PESC 작용제를 함유하는 입자 (예컨대 나노입자)가 분산된 생체점착제 매트릭스를 포함한다. 이들 실시양태에서, 생체점착제 매트릭스는 식도 점막과 나노입자 사이의 접촉을 촉진시킨다.

[0482] 특정 실시양태에서, 약물-함유 입자는 생침식성, 생체점착성 매트릭스와 같은 매트릭스이다. 적절한 생침식성, 생체점착성 중합체는 생침식성 하이드로겔, 예컨대 문헌: Sawhney, 등, in Macromolecules, 1993, 26:581-587에 기술된 것들을 포함하며, 문헌의 교시는 본 명세서에 참조로 포함된다. 대표적인 생침식성, 생체점착성 중합체는 이로써 제한되는 것은 아니지만, 합성 중합체, 예를 들어, 폴리 하이드록시산, 예컨대 락트산 및 글리콜산의 중합체, 폴리무수물, 폴리(오르토)에스테르, 폴리에스테르, 폴리우레탄, 폴리(부트산), 폴리(발레르산), 폴리(카프롤락톤), 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(락티드-코-카프롤락톤), 폴리(에틸렌-코-말레산 무수물), 폴리(에틸렌 말레산 무수물-코-L-도파민), 폴리(에틸렌 말레산 무수물-코-페닐알라닌), 폴리(에틸렌 말레산 무수물-코-티로신), 폴리(부타디엔-코-말레산 무수물), 폴리(부타디엔 말레산 무수물-코-L-도파민) (pBMAD), 폴리(부타디엔 말레산 무수물-코-페닐알라닌), 폴리(부타디엔 말레산 무수물-코-티로신), 폴리(푸마르-코-세박산)무수물(P(FA:SA)), 폴리(비스 카복시 펜옥시 프로판-코-세박산 무수물) (20:80) (폴리(CCP:SA)) 뿐만 아니라, 이들 중합체를 포함하는 배합물; 및 이들 중합체의 단량체를 포함하는 공중합체, 및 천연 중합체, 예컨대 알기네이트 및 다른 다당류, 콜라겐, 이의 화학적 유도체 (치환, 화학적 그룹, 예를 들어, 알킬, 알킬렌의 부가, 하이드록실화, 산화 및 통상 당해 분야의 숙련가가 만든 다른 변형), 알부민 및 다른 친수성 단백질, 제인 및 다른 프롤라민 및 소수성 단백질, 이들의 공중합체, 배합물 및 혼합물을 포함한다. 일반적으로, 이들 물질은 표면 또는 대량 침식에 의해 생체내에서 물에 효소적 가수분해 또는 노출에 의해 분해된다.

[0483] 평균 입자크기가 10 nm 내지 10 마이크로미터인 입자가 본 명세서에 기술된 조성물에 유용하다. 특정 실시양태에서, 입자는 크기 범위가 약 10 nm 내지 1 마이크로미터, 바람직하게는 약 10 nm 내지 약 0.1 마이크로미터인 나노입자이다. 특히 바람직한 실시양태에서, 입자는 크기 범위가 약 500 내지 약 600 nm이다. 입자는 임의의 형태이지만 일반적으로 형태가 구형이다.

[0484] 본 명세서에 기술된 조성물은 단분산(monodisperse) 복수의 나노입자를 함유한다. 바람직하게는, 나노입자를 형성하기 위해 사용되는 방법은 나노입자의 단분산 분포를 생성하지만; 다분산(polydisperse) 나노입자 분포의 제조 방법이 사용될 수 있다. 상기 방법이 단분산 크기 분포를 갖는 입자를 생성하지 못하면, 입자는 입자 형성 후 분리되어 원하는 크기 범위 및 분포를 갖는 복수의 입자를 생성한다.

[0485] 본 명세서에 기술된 조성물에 유용한 나노입자는 당해 분야에 공지된 임의의 적절한 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 통상적인 마이크로캡슐화 기술은 이로써 제한되는 것은 아니지만, 분무 건조법, 계면 중합, 고온 용융 캡슐화, 상 분리 캡슐화 (자연 에멀전 마이크로캡슐화 (spontaneous emulsion microencapsulation), 용매 증발 마이크로캡슐화 및 용매 제거 마이크로캡슐화), 코아세르베이션 (coacervation), 저온 미소구체 형성, 및 상 전환 나노캡슐화 (phase inversion nanoencapsulation: PIN)를 포함한다. 이들 방법의 간단한 요약이 하기에 제시되어 있다.

[0486] b. 분무 건조

[0487] 분무 건조 기술을 사용하여 미소구체/나노스피어(nanosphere)를 형성하는 방법이 Mathiowitz 등의 미국 특허 제 6,620,617호에 기술되어 있다. 이 방법에서, 중합체는 유기 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 물에 용해시킨다. 입자에 혼입되는 공지된 양의 1종 이상의 활성 작용제를 현탁시키거나 (불용성 활성 작용제의 경우에) 또는 중합체 용액에 공-용해시킨다 (가용성 활성 작용제의 경우). 용액 또는 분산액은 압축 가스의 유동에 의해 구동되는 마이크로노즐을 통해 펌핑하고, 생성된 에어로졸은 가열된 공기의 사이클론으로 현탁시켜, 용매가 미세점적으로부터 증발되어 입자를 형성할 수 있도록 한다. 0.1 내지 10 마이크로미터 범위인 미소구체/나노스피어가 이 방법을 사용하여 수득될 수 있다.

[0488] c. 계면 중합

- [0489] 계면 중합이 또한 1종 이상의 활성 작용제를 캡슐화하는데 사용될 수 있다. 이 방법을 사용하여, 단량체 및 활성 작용제(들)를 용매에 용해시킨다. 제2 단량체는 제1과 비혼화성인 제2 용매 (통상 수성)에 용해시킨다. 에멀전은 제2 용액에서 교반을 통해 제1 용액을 현탁시킴으로써 형성된다. 에멀전이 안정화되면, 개시제를 수성상에 가하여 에멀전의 각 점적 계면에서 계면 중합을 일으킨다.
- [0490] d. 고온 용융 마이크로캡슐화
- [0491] 미소구체는 문헌: Mathiowitz 등, Reactive Polymers, 6:275 (1987)에 기술된 바와 같은 고온 용융 마이크로캡슐화 방법을 사용하여 중합체, 예컨대 폴리에스테르 및 폴리무수물로부터 형성할 수 있다. 이 방법에서, 분자량이 3-75,000 달톤인 중합체의 사용이 바람직하다. 이 방법에서, 중합체를 먼저 용융시킨 다음, 50 마이크론 미만으로 체분리된(sieved) 혼입되는 1종 이상의 활성 작용제의 고체 입자와 혼합한다. 혼합물을 비-혼화성 용매 (실리콘 오일 같은)에 현탁시키고 계속 교반하면서, 중합체의 용점보다 5°C 높게 가열한다. 에멀전이 안정화되면, 중합체 입자가 고체화될 때 까지 냉각시킨다. 생성된 미소구체는 석유 에테르로 경사에 의해 세척하여 자유-유동성 분말을 수득한다.
- [0492]
- [0493] e. 상 분리 마이크로캡슐화
- [0494] 상 분리 마이크로캡슐화 기술에서, 중합체 용액은 선택적으로 캡슐화시킬 1종 이상의 활성 작용제의 존재하에 교반시킨다. 계속해서 교반을 통해 물질을 균일하게 현탁시키면서, 중합체용 비용매를 용액에 서서히 첨가하여 중합체의 용해도를 감소시킨다. 용매 및 비용매중 중합체의 용해도에 따라, 중합체는 침전되거나, 중합체 풍부상과 중합체 결핍 상으로 상 분리된다. 적절한 조건하에, 중합체 풍부 상중 중합체는 연속상으로 계면으로 이동되어, 외부 중합체 쉘(shell)을 갖는 점적으로 활성 작용제(들)를 캡슐화시킬 것이다.
- [0495] f. 자연 에멀전 마이크로캡슐화
- [0496] 자연 유화(Spontaneous emulsification)는 온도, 증발 용매를 변화시키거나 화학적 가교결합체를 첨가함으로써 상기 형성된 유화 액체 중합체 점적의 고체화를 포함한다. 선택적으로 본래의 입자로 혼입된 1종 이상의 활성 작용제의 특성뿐만 아니라, 캡슐화제의 물리적 및 화학적 특성은 적절한 캡슐화 방법을 좌우한다. 소수성, 분자량, 화학적 안정성 및 열안정성과 같은 요인이 캡슐화에 영향을 준다.
- [0497] g. 용매 증발 마이크로캡슐화
- [0498] 용매 증발 기술을 사용하여 미소구체를 형성하는 방법이 문헌: E. Mathiowitz 등, Scanning Microscopy, 4:329 (1990); L. R. Beck 등, Fertil. Steril., 31:545 (1979); L. R. Beck 등 Am J Obstet Gynecol 135(3) (1979); S. Benita 등, Pharm. Sci., 73:1721 (1984); 및 Morishita 등에 대한 미국 특허 제3,960,757호에 기술되어 있다. 중합체는 휘발성 유기 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드에 용해시킨다. 혼입되는 1종 이상의 활성 작용제를 선택적으로 용액에 첨가하고, 혼합물은 계면활성제, 예컨대 폴리(비닐 알콜)을 함유하는 수용액에 현탁시킨다. 생성된 에멀전은 대부분의 유기 용매가 증발되어, 고체 미소구체/나노스피어가 남을 때까지 교반하다. 이 방법은 폴리에스테르 및 폴리스티렌과 같은 비교적 안정한 중합체에 유용하다. 그러나, 불안정한 중합체, 예컨대 폴리무수물은 제조 공정 도중 물의 존재로 인하여 분해될 수 있다. 이들 중합체의 경우, 완전 무수 유기 용매속에서 수행되는 하기 방법중 일부가 보다 유용하다.
- [0499]
- [0500] h. 용매 제거 마이크로캡슐화
- [0501] 용매 제거 마이크로캡슐화 기술은 주로 폴리무수물에 대해 계획되며, 예를 들어, Brown University Research Foundation에 대한 WO 93/21906에 기술되어 있다. 이 방법에서, 혼입되는 물질은 휘발성 유기 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드중 선택된 중합체의 용액에 분산시키거나 용해시킨다. 이 혼합물은 유기 오일, 예컨대 실리콘 오일에서 교반에 의해 현탁시켜 에멀전을 형성한다. 1 내지 300 마이크론의 범위인 미소구체가 이 방법에 의해 수득될 수 있다. 미소구체에 혼입될 수 있는 물질은 약제, 살충제, 영양소, 영상화제(imaging agent) 및 금속 화합물을 포함한다.
- [0502] i. 코아세르베이션
- [0503] 코아세르베이션 기술을 사용하는 다양한 물질에 대한 캡슐화 방법이 당해 분야에, 예를 들어, GB-B-929 406; GB-B-929 40 1; 및 미국 특허 제3,266,987호, 제 4,794,000호 및 제4,460,563호에 공지되어 있다. 코아세르베

이션은 두 개의 비혼화성 액상으로의 거대분자 용액의 분리를 포함한다. 1개의 상은 조밀한 코아세르베이트 상으로, 이는 고농도의 중합체 캡슐화제 (및 선택적으로 1종 이상의 활성 작용제)를 포함하는 반면에, 제2 상은 저농도의 중합체를 함유한다. 조밀한 코아세르베이트 상 내에, 중합체 캡슐화제는 나노 스케일 또는 마이크로 스케일의 점적을 형성한다. 코아세르베이션은 온도 변화, 비-용매의 첨가 또는 마이크로-염의 첨가에 의해 (단순 코아세르베이션), 또는 다른 중합체의 첨가에 의해 인터중합체 복합체를 형성함으로써 (복합 코아세르베이션) 유도할 수 있다.

[0504] j. 미소구체의 저온 캐스팅(Casting)

[0505] 제어된 방출 미소구체의 매우 저온 캐스팅 방법이 Gombotz 등에 대한 미국 특허 제5,019,400호에 기술되어 있다. 이 방법에서, 중합체는 선택적으로 1종 이상의 용해되거나 분산된 활성 작용제와 함께 용매에 용해시킨다. 그 다음에, 혼합물은 중합체 점적을 열게하는 중합체-물질 용액의 빙점 미만인 온도에서 액체 비-용매를 함유하는 용기로 분무한다. 중합체에 대한 점적 및 비-용매가 따뜻해지면, 점적 중 용매가 녹게되어 비-용매로 추출됨으로써, 미소구체의 경화를 유발한다.

[0506] k. 상 전환 나노캡슐화 (PIN)

[0507] 나노입자는 또한 상 전환 나노캡슐화 (PIN) 방법을 사용하여 형성할 수 있는데, 이때 중합체는 "양호한(good)" 용매에 용해시키고, 혼입되는 물질, 예컨대 약물의 미세 입자는 중합체 용액에 혼합하거나 용해시키며, 혼합물은 중합체를 위한 강한 비-용매에 부어 유용한 조건하에서 중합체성 미소구체를 자발적으로 생성하는데, 중합체는 입자로 코팅되거나, 입자가 중합체로 분산된다. 예를 들어, Mathiowitz 등에 대한 미국 특허 제6,143,211호를 참조한다. 상기 방법은 예를 들어 약 100 나노미터 내지 약 10 마이크로를 포함한, 광범위한 크기 범위의 나노입자 및 마이크로입자의 단분산 집단을 생성하는데 사용될 수 있다.

[0508] 유용하게는, 예멸전은 침전 전에 형성될 필요는 없다. 상기 방법은 열가소성 중합체로부터 미소구체를 형성하는데 사용될 수 있다.

[0509]

[0510] l. 순차적 상 전환 나노캡슐화 (Sequential Phase Inversion Nanoencapsulation: sPIN)

[0511] 다중-벽 나노입자는 또한 본 명세서에서 "순차적 상 전환 나노캡슐화" (sPIN)으로서 지칭되는 방법에 의해 형성될 수 있다. 이 방법은 하기 섹션 IV에 상세히 기술되어 있다. sPIN은 특히 단분산 나노입자 집단을 형성하고, 단분산 나노입자 집단을 성취하기 위한 부가의 분리 단계에 대한 필요성을 없애는데 적합하다.

[0512] m. 봉해정 (Dissolving Tablet)

[0513] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제가 봉해정에 제공된다. 예를 들어, 정제는 폴리비닐피롤리돈(PVP:포비돈)과 함께 치료학적 유효량의 항-PESC 작용제를 함유할 수 있으며, 정제는 특정 용적의 액체에서 속봉해되도록 제형화되어 식도의 내강 표면으로 항-PESC를 전달하는데 적합한 국소 식도 요법을 생성한다.

[0514] 예를 들어, 정제가 용해되는 액체의 용적은 5 내지 50 mL, 5 내지 25 mL 또는 심지어 5 내지 15 mL일 수 있다. 바람직하게는, 액체는 물이다.

[0515] 봉해정은 또한 봉해정이 맛이 좋도록 하는 부형제, 특히 국소 식도 요법의 점도를 증가시키는 적어도 1종의 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 점도-증진 부형제는 만니톨이다.

[0516] n. 국소 제형 (Topical Formulation)

[0517] 특정 실시양태에서, 항-PESC 작용제는 (a) 분자량이 약 900,000 내지 약 8,000,000인 폴리에틸렌 옥사이드 중합체를 포함하는 1종 이상의 방출 변형제 약 1 질량% 내지 약 5 질량%; (b) 젤라틴을 포함하는 1종 이상의 필름-형성 중합체 약 10 질량% 내지 약 60 질량%; (c) 글리세롤, 소르비톨 또는 이들의 혼합물을 포함하는 1종 이상의 가소화제 약 5 질량% 내지 약 20 질량%; 및 (d) 1종 이상의 항-PESC 작용제 1 질량% 미만을 포함하는 국소, 비-전신성, 경구, 서방출, 고체, 연질 로젠지(soft lozenge)의 약제학적 조성물로 제공된다. 예시적인 가소화제는 글리세롤, 소르비톨, 만니톨, 말티톨, 자일리톨 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 로젠지는 또한 1종 이상의 감미료, 예컨대 말티톨, 자일리톨, 만니톨, 수크랄로스, 아스파르탐, 스테비아 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 로젠지는 또한 1종 이상의 유기산을 포함하는 1종 이상의 pH 개질제를 포함할 수 있다.

[0518] VII. 실시예

[0519] 바렛 식도 (BE)는 식도 선암 (EAC)의 전암성 병변으로서 여겨지는 비가역적 상태이다. BE는 위식도 접합부에 선 제하는 독특한 세포 집단으로부터 기원하고, 그 자신의 줄기세포를 갖는다. 신규의 기저-상태 (ground-state) 줄기세포 클로닝 기술을 사용하여, 본 발명자는 BE 및 식도 상피로부터 환자-상응하는 줄기세포 계통주를 얻었다. 영상-기반 고속 대량 화학 스크리닝을 개발했고, 식도 줄기세포를 보호하고 촉진하면서 특히 BE 줄기세포를 제거할 수 있는 독특한 화학물질의 조합물을 밝히기 위해 사용되었다. 이들 효과는 공-배양 3D 모델 및 생체내 BE 및 식도 줄기세포의 공-이식에 의한 마우스 이중이식 모델에서 확인되었다. 흥미롭게도, 이 약물 조합물은 또한 환자-상응하는 이형성증 및 암에서 줄기세포를 제거할 수 있었다. 환자-상응하는 BE, 이형성증, 암 및 정상 조직으로부터의 기저-상태 줄기세포를 시험관내 클론화하여 팽창시키고, BE의 사전 요법뿐만 아니라, 말기 단계 암을 표적화하는 요법을 위한 표적화된 치료제를 확인하기 위해 사용될 수 있는 것은 처음이다. 이 플랫폼은 다양한 형태의 치명적인 암의 화학적예방 및 치료를 위한 신규 전략 개발의 전망을 제공하는데 적용될 수 있는 것으로 예상된다.

[0520] **바렛 식도 줄기세포 클로닝 및 화학적 스크리닝**

[0521] 바렛 환자의 하부 식도로부터 수득된 내시경검사 점막 생검은 식도 편평상피 및 바렛 식도를 포함할 수 있다 (도 1a; Yamamoto 등). 콜로니는 미성숙, 상피 줄기세포를 지지하는 것으로 알려진 성장 배지에서 자란 조사된 3T3 세포 위로 플레이팅한 지 1주 후 이들 1 mm 생검의 단일 세포 현탁액으로부터 생겨났다 (Wang 등, 2015; Yamamoto 등, 2016; Duleba 등, 2018) (도 1a; StemECHO, MCT). 앞서 보고된 바와 같이 (Yamamoto 등, 2016), 바렛으로부터 얻어진 콜로니는 식도 편평 기저세포 특유의 Krt5-포지티브 클론 및 관상 상피 마커 Krt7을 발현하는 것 둘 다의 혼합물을 수득하였다 (도 1a). 바렛 생검으로부터 유래된 이들 두 클론 집단을 분리하기 위하여, 다중 단일 콜로니를 샘플링했고, 독립적인 계통으로서 확장시켰다 (Yamamoto 등, 2016) (도 1a). 동일한 항체를 갖는 이들 계통주의 리프로빙(reprobing)으로 본래 바렛 생검이 Krt5 또는 Krt7의 확고한 발현으로 표시된 두 개의 독특한 클론원성 세포를 함유했음을 나타냈다 (도 1a).

[0522] 바렛 줄기세포를 선택적으로 제거할 수 있는 작용제를 밝힐 가능성을 설명하기 위하여, 식도 편평 줄기세포 및 바렛 줄기세포 패널 위에 고속 대량 화학 스크리닝이 셋업되었다. 맞춤형 임상 (Custom Clinical), Prestwick 및 Selleck을 포함한 3개의 라이브러리가 중복되지 않는 총 2276개 화학물질로 이 스크리닝에 사용되었다 (도 1b). 화학물질중 대략 70%는 각각의 세포주에 영향이 없었고 화학물질의 10%쯤이 두 세포 유형 모두를 근절한 반면에, 화학물질의 다른 20%는 이들 두 세포 유형에 대해 차등적 결과를 나타냈다 (도 1c, 1f 및 1g). 선택된 hit는 스크리닝 접근법의 신뢰성을 제시하면서, 용량-반응 방식으로 입증되었다 (도 1f 및 1g). 화학물질의 이들 20%중, 본 발명자는 바렛 줄기세포의 근절 및 식도 줄기세포의 보호를 포함한 이중 역할을 할 수 있는 하나의 단일 작용제를 관찰하지 못했다. 흥미롭게도, 포나티닙은 바렛 줄기세포의 생존을 다소 감소시키면서 식도 줄기세포의 증식을 상당히 증가시키는 것으로 확인되었다 (도 1d 및 e).

[0523] **이중 작용 체계를 위한 합성 화학 스크리닝**

[0524] 다음은 우리의 라이브러리중 하나의 화학물질이 식도 줄기세포를 보호 및 촉진하면서 바렛 줄기세포를 특별히 근절하는 상승적 방식으로 포나티닙과 작용할 수 있다고 가설을 세웠다. 동일한 라이브러리는 1 μ M 포나티닙의 배경에서 스크리닝하였다. 흥미롭게도, 8개의 화합물이 포나티닙의 존재하에 식도 줄기세포에 영향을 주지않으면서 바렛 줄기세포 쪽으로 치사율을 나타냈다 (도 2a). 그들중, 아데포비르 디포복실은 FDA 승인된 약물이고, CEP-18770 및 퀴자르티닙은 임상 시험중이다. JIB04, WZ8040, 스타틱, 난창마이신 및 AZD1080은 임의의 임상 시험에 있지않다 (도 2b). 이들 화학물질중 어떠한 것도 BE를 표적화하는 것으로 보고되지 않았고, 흥미롭게도, 그들은 다양한 상이한 경로로 표적화하고 독특한 화학구조를 갖는다. 바렛 줄기세포 및 식도 줄기세포에 대한 그들의 차등 효과는 용량 의존성 방식으로 입증되었다 (도 2c; 도 3f). 더욱이, 돌연변이 프로우필의 스펙트럼을 갖는 환자로부터의 9개의 바렛 줄기세포주 (Yamamoto 등, 2016) 및 식도 줄기세포의 공-배양은 포나티닙의 존재하에 CEP-18770, JIB04가 식도 편평 줄기세포를 촉진하면서 시험된 모든 바렛 줄기세포에 대해 균일한 치사율을 나타내었음을 입증했다 (도 2d). 이 결과는 이들 두 화학물질이 포나티닙과 상승적으로 작용하여 특히 이들 바렛 줄기세포의 게놈 및 단계와 무관하게 바렛 줄기세포를 표적화할 수 있었음을 제시하는 것이다. 난창마이신과 포나티닙의 조합물은 처리 동안 3T3-J2 지지세포(feeder cell)의 높은 치사율로 인하여 계속 추진되지 않았고, 이는 생체내 다른 유형의 체세포에 대해 잠재적인 독성을 제시하는 것이다.

[0525] **3D 배양 및 마우스 이중이식 모델에서 이중 작용 체계의 입증**

[0526] 3D 배양 모델은 시험관내 바렛 식도를 모의하도록 생성되었다. 식도 편평 줄기세포 및 바렛 줄기세포는 트랜스웰(transwell) 삽입물에서 공-배양시켰다. 공기-액체 계면의 생성에 이어서, BE 섬은 환자에서 인간 BE의 조직

학을 잘 개괄한 웰-분화 편평 상피층에 위치했음이 관찰되었다. 이러한 인공 모델과 인간 병리학의 유사성이 제시되어, hit는 이들을 추가로 입증하기 위해 이 시스템에서 시험하였다. 8개의 바렛 줄기세포주는 ALI 시스템에서 식도 줄기세포와 공-배양시켰고, 포나티닙과 함께 CEP-18770 또는 JIB04는 ALI의 생성 후 배지에 가했다. 식도 편평 줄기세포는 적색 형광 단백질 (red fluorescent protein: RFP)로 표지한 반면에, 바렛 줄기세포는 녹색 형광 단백질 (green fluorescent protein: GFP)로 표지하였다. 처리없이, GFP 및 RFP의 혼합물은 배양액에서 세포를 표지하는 것으로 관찰되었다. 그러나, 포나티닙의 존재하에 CEP-18770 또는 JIB04의 처리에 이어서, GFP 표지된 바렛 줄기세포의 사라짐이 관찰되었다. ALI 구조물의 단면은 바렛 상피의 임의의 존재없이 온전한 식도 편평 상피를 나타냈다 (도 2a & b).

[0527] 이종이식 모델에서 BE에 대한 이들 화학물질의 효과를 추가로 검사하였다. 식도 편평 줄기세포 및 GFP 표지된 바렛 줄기세포를 혼합하여 면역결핍 마우스로 공-주입시켰다. 이종이식 5일 후, 포나티닙과 CEP-18770 조합물 또는 포나티닙과 JIB04 조합물을 교호 방식으로 복강내 마우스로 주입시켰다 (도 3c). 처리한 지 2주 후, 이종 이식편을 수집했고, 조직학 분석 및 클론원성 분석을 통해 검사했다. 처리된 동물에서 바렛 구조의 전체 손실은 시험관내 클론원성 바렛 줄기세포의 기여와 일관됨을 발견하였다 (도 3d 및 3e; 도 4e; 도 5f & 5g).

[0528] **바렛 식도, 이형성증 및 암의 줄기세포는 유사하게 표적화될 수 있다**

[0529] BE는 EAC의 이형성증 및 암종 병변의 전구체인 것으로 알려져 왔다. 환자-상응하는 바렛, 이형성증 및 EAC 줄기세포의 전사체 분석은 식도 편평 상피로부터 유래된 줄기세포와 비교하여 상당히 중복되는 유전자 및 경로를 나타냈다. 더욱이, 이형성증, 암 및 식도 편평 줄기세포와 함께 12명의 환자로부터 유래된 바렛 줄기세포의 PCA 분석은 이형성증 및 암의 줄기세포가 바렛 줄기세포와 매우 유사한 유전자 발현을 공유했음을 확인했다 (도 4a & b). 이 데이터는 BE를 제거하기 위해 개발된 전략이 기존의 화학요법으로부터 통상 재발된 EAC 및 이형성증을 표적화하는데 또한 사용될 수 있음을 제시하고 있다. 포나티닙과 함께 8개 약물 hit의 효과는 공-씨딩된 식도 줄기세포 및 바렛 식도, 이형성증 또는 EAC 줄기세포의 세포 배양시 시험되었다. 이들 조합물은 대부분은 2명의 독립된 환자에서 식도 편평 줄기세포에 영향을 주지 않으면서 3개의 모든 전체를 제거할 수 있었다 (도 4c). 중요하게도, JIB04 및 CEP-18770은 3D 배양 시스템 및 마우스 이종이식 모델 둘 다에서 EAC의 전암성, 이형성증 및 암성 줄기세포를 제거하기 위해 포나티닙과 상승적 방식으로 작용할 수 있다 (도 5). 이들 3개의 전체가 EAC인 환자에서 항상 공존한다고 제시되지만, 그들 모두를 제거하는 본 발명의 전략은 EAC 환자의 재발 기회를 철저히 제거하는 것을 도울 수 있다.

[0530] **결과의 논의**

[0531] 암 예방에 있어서의 그의 유력한 위치, 및 사전에 그것을 제거하려는 절제 접근법에서의 근본적인 진보에도 불구하고, 바렛은 미국 단독으로 추정된 3백만의 경우에 수많은 계속되는 문제점들이 남아있다. 절제요법으로 치료되는 진행성 BE 병변은 놀라운 속도로 재발되는데 (참조), 이들 환자에 대한 효과적이고 표적화된 치료학적 옵션에 대한 충족되지 않는 의학적 요구를 제시하는 것이다. 상응하는 환자 샘플로부터의 BE, 이형성증, EAC 및 정상적인 식도 편평 상피의 기저-상태 줄기세포를 클론화하고 팽창시키는 능력은 BE 및 암 초기에 앞서 보다 진행된 병변을 제거하는 상당히 선택적인 수단을 개발하는데 전념인 고속 대량 화학 스크리닝을 위한 매우 유망한 플랫폼을 제공한다. 이들 줄기세포 클론은 각각 개별적으로 소위 "공기-액체 계면" 배양이라 불리우는 분극화 (polarization)에 의해 분화되어 동일 반응계내 정상적, 병변 또는 암같은 상피의 것과 현저히 유사한 3-D 상피를 수득할 수 있다. 이들 동일한 줄기세포 클론이 정상적인 상피 줄기세포와의 진보된 공-배양 모델에 사용되어 하부 식도에 상피 병변의 경쟁적 상태를 바꾸기 위해 선택된 약물 조합물의 잠재적인 능력을 조사하였다. 더욱이, 생체내 약물 조합물을 시험하기 위한 신규 마우스 모델은 환자-유래 BE, 이형성증, EAC 및 식도 편평 줄기세포를 NSG 마우스에 피하 이식함으로써 확립하였다.

[0532] 화학 스크리닝의 처음 방향은 이 노력의 주요 목적이었던 환자-상응하는 식도 줄기세포보다 BE 줄기세포에 대해 더 큰 효과를 보여줬던 단일 작용제에 집중되었다. 그러나, 이들 단일 작용제 "hit"의 상세한 용량-반응 연구시, 최적 용량에서 표준 격차는 기껏해야 농도에서 10배였다. BE 줄기세포에 대한 치사 효과와 정상 식도의 것 사이에 이러한 10배 농도 차는 비교적 좁은 치료창(therapeutic window)을 제안했다는 점에서 실망스러운 것이었다.

[0533] 정상적인 식도 줄기세포의 성장을 선택적으로 선호했던 소분자의 잠재력을 연구하였다. BE의 장 화생은 그의 상행 침범(proximal spread) 동안 주변의 식도 점막과 경쟁적이 되는 것으로 여겨진다 (Wang 등, 2011). 이에 따라, 임의의 치료학적 전략에서, 이러한 경쟁적 상호작용은 식도의 경쟁우위를 개선하는 관점으로부터 시작될 수 있음이 가능하다. 따라서, 식도 줄기세포의 성장을 촉진하는 것으로 밝혀진 분자, 예컨대 포나티닙이 BE 줄기세

포를 제한하는 분자와 혼합되어 사용될 수 있다고 가설을 세울 수 있다. 포나티닙의 배경에 소분자 라이브러리를 사용하는 BE 줄기세포에 대한 "합성 치사" 스크린(synthetic lethal screen) (McCormick, 2015; Thompson 등, 2017; Aguirre and Hahn, 2018)이 본 명세서에서 확립된다. 흥미롭게도, 이러한 합성 치사 스크린은 포나티닙의 상황에서, 정상적인 식도 줄기세포의 성장을 강화하는 동시에 BE 줄기세포를 효율적으로 치사하는 상이한 소분자 세트를 확인하였다. 이들중, 포나티닙과 상승적 방식으로 JIB04 및 CEP-18770이 광범위한 환자의 BE 줄기세포를 제거하는데 가장 효과적이었다. 잠재적인 치료제의 관점에서 가장 중요한, 고정된 농도의 포나티닙의 배경에, 이 조합물의 이들 항-BE 줄기세포 성분에 대한 용량-반응 곡선은 거의 1,000배의 두드러진 차이를 보인다.

[0534] 시험관내 공-배양의 생성을 통해 BE 및 식도 줄기세포 사이에 경쟁적 상호작용을 모의하는데 상당한 진전을 이루었다, 이에 따라, 바렛 식도에 의해 장악된 영역으로 변화된 식도 상피의 "편평상피 섬(squamous islands)" (Sharma 등, 1998)이 생성될 수 있다. 이들 정상 상태의 공-배양은 소분자 스크리닝에서 확인된 합성 치사 약물 조합물의 영향을 시험하는데 사용되어 왔다. 상당히, 이들 약물 조합물은 바렛 식도를 제거하고, 식도 줄기세포가 BE 상피의 손실에 의해 비워진 영역으로 채워지도록 확장시키는데 현저히 효과적인 것으로 입증되었다. 또한 생체내 이종이식에서 바렛과 식도 상피 사이에 경쟁적 상호작용을 모델링하는데 유사한 노력을 또한 기울였다. 눈에 띄게, 이들 두 약물 조합물은 바렛 줄기세포에 대한 것과 같이 유사한 선택성 및 용량으로 이형성증 및 EAC 줄기세포에 대해 효과를 나타냈다. BE, 이형성증 및 EAC 줄기세포 대 정상 식도 줄기세포를 제거한 이들 두 효과적인 조합물의 용량 사이에 큰 차이는 상기 약물 조합물이 바렛 단독으로 지시된 단일 작용제에 대해 관찰했던 것보다 더 큰 "치료창"을 생성할 수 있다는 가능성을 제시한다.

[0535] 따라서, BE에 대해 효과적인 합성 치사 약물 조합물을 확인하는 것 이외에, 이들 화합물은 초기 스크린의 일부가 아니었던 이형성증 및 EAC의 전구세포를 표적화하는데 또한 효과적인 것으로 나타났다. 이러한 발견은 이들 화합물이 신속하게 분열되는 세포의 DNA 합성 또는 통상의 활성을 표적화하는 기존의 화학요법보다는 오히려 코레아 서열 "계통" (Correa sequence "lineage")의 일부 특성을 표적화하는 지에 대한 의문을 일으킨다.

[0536] 전암성 및 암 병변은 재생력이 있고, 유사 정상 재생 상피는 이러한 재생 성장을 위한 미성숙 줄기세포의 별개 집단에 따라 좌우되며, 이들 줄기세포 집단에서 지시된 치료제는 치료적 이점을 위해 이들 병변을 제거하기 위한 상당히 특이적이고 효과적인 접근법일 수 있음을 함께 고려한다. 따라서, 이러한 플랫폼 및 유사한 접근법은 다른 암 유형에서 약물 발견 노력에 적용시킬 수 있다.

[0537] **방법**

[0538] **선택된 세포주의 고속 대량 스크리닝 및 영상화**

[0539] GFP-표지된 세포주는 조사된 3T3-J2 섬유아세포의 지지층을 갖는 다중 384 웰 플레이트 (Greiner Bio-One, USA) (라이브러리의 화합물의 수에 따라 변함)에 씨앗할 것이다. 줄기세포는 그들이 콜로니 내에 4-5개 세포가 되도록 분열될 때 까지 성장시킬 것이다. 그 후, 그들은 선택된 화학적 라이브러리 (1 μ M)로 처리하기 위해 Texas A&M University, Institute of Biosciences and Technology (Houston, Texas)의 고속 대량 연구 및 스크리닝 센터 (High Throughput Research and Screening Center)로 보내질 것이다. 포지티브 및 네가티브 대조군 레인이 각 플레이트 내에 배치될 것이다. 상당히 효능있는 약물이 포지티브 대조군으로서 사용될 것이고, 네가티브 대조군은 대부분의 약물이 DMSO에 용해되므로 단지 DMSO와 존재할 것이다. 세포는 처리 후 37 °C, 7.5% CO₂ 인큐베이터에서 6일 동안 성장시킬 것이다. 대조군 레인의 세포가 양호한 컨플루언시(confluency)로 존재한 후, 세포는 영상화를 위해 준비될 것이다. 각각의 다중-웰 플레이트를 인산염 완충된 염수 (Gibco, USA)로 세척하고, 25분 동안 실온에서 4% 파라포름알데히드로 고정시킬 것이다. 파라포름알데히드를 인산염 완충된 염수 (PBS)로 대체시킬 것이고, High Content Microscope 시스템 (Nikon, 일본), Andor Technology Clara Interline CCD 카메라, NIS-Elements Advanced Research v.4.13 소프트웨어 (Nikon, 일본) 및 NIS-Elements HC 소프트웨어 (Nikon, 일본)와 짝을 이룬, Lumencor SOLA 광 엔진이 있는 Inverted Eclipse Ti-시리즈 (Nikon, 일본) 현미경을 사용하여 영상화할 것이다. 하이 컨텐트 분석 (High Content Analysis: HCA) 시스템은 자동화 웰 플레이트 획득으로 간소화된 NIS-Elements 플랫폼에 세워지고, 다중 웰 플레이트 작업 수행은 FITC 채널뿐만 아니라, 위상차 (phase contrast)의 고속 대량 영상화를 위해 사용될 것이다.

[0540] **하이 컨텐트 영상 분석, 약물의 선택 및 용량-반응 분석**

[0541] NIS-Elements 하이 컨텐트 분석 (HCA) 시스템이 다중 웰 플레이트 작업 수행의 영상 데이터 관리를 위해 사용될 것이다. 다중 웰 플레이트의 각각의 웰에서 녹색 형광 단백질 (GFP)로 표지된 세포는 각각의 줄기세포 콜로니의

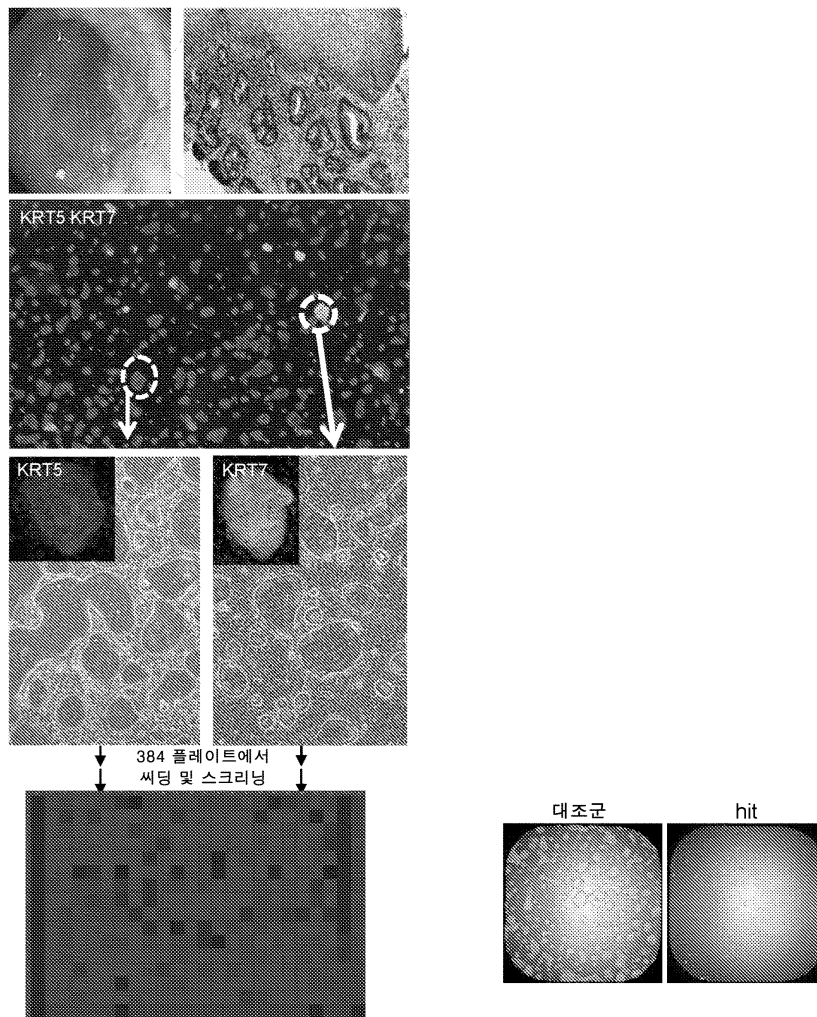
특징으로 영상화될 것이다. 대조군 레인에 비하여 세포 표현형의 변화는 자동 영상 분석을 사용하여 형광 신호 임계치를 기반으로 하여 측정될 것이다. 면적과 같은 특징인, 콜로니 수는 자동화 분석으로부터 나올 것이다. 처리된 웰은 GFP-신호 면적 및 줄기세포 콜로니의 수를 근거로 하여 미처리 웰과 비교할 것이다. 처리된 웰은 생존률 (대조군 %)로 표시될 면적을 근거로 하여 미처리 웰로 정규화시킬 것이고, 대조군 및 병원성 세포 집단 사이를 비교할 것이다. Z'-팩터^{2,3}는 포지티브 및 네가티브 대조군 사이의 차를 기준으로 하여 계산될 것이고, 수행의 질을 평가하기 위한 범위로서 사용될 것이다. Z'-팩터 >0.6인 플레이트 만이 사용될 것이다. 플레이트 중복물 사이의 변동계수(coefficient of variation)가 20%보다 큰 화합물은 무시할 것이다. B-스코어¹는 억제제의 잠재적 hit를 추론하는 것을 돕는 엣지 및 편향(positional bias)을 제어하는 R 패키지 플레이트툴 v0.0.2 (github.com/swarchal/platetools)를 통해 계산될 것이다. B-스코어의 컷오프(cutoff)가 < -2인 화합물 만이 잠재적 억제제로서 고려될 것이다. 약물의 선택은 환자-상응 세포주 (20%에 컷-오프 세트), 그들의 표적, 구조 스펙트럼, 그들에 관한 경로 및 바렛 식도에 관련되는 그들의 가능한 관계 사이에 생존률의 최대차를 근거로 하여 이루어질 것이다. 환자 상응하는 계통이 존재하지 않는다면, 함유 그룹중 생존률의 중간값이 그 계통 그룹에 대한 대표적인 값으로서 사용될 것이다. 특정 화합물에 대한 생존률의 용량-반응 곡선은 3개-파라미터, log-logistic 용량-반응 모델을 R 패키지 *drc*⁴ v3.0.1을 사용하는 생존률 데이터로 피팅함으로써 계산될 것이다. 확고한 표준오차를 얻기 위한 R 패키지 *lmtest*⁵ v0.9-36 및 *sandwich*⁶ v2.4-0은 일부 분산 이질성이 존재한다는 사실을 나타내는 것이다. ED50 값은 R 패키지 *drc*에서 모듈 ED에 의해 측정된다.

[0542] VIII. 참조문헌

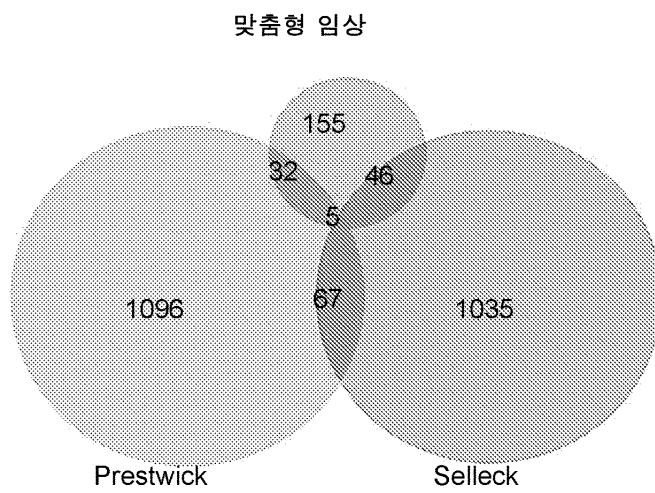
- [0543] 1. Malo, N., Hanley, J.A., Cerquozzi, S., Pelletier, J. & Nadon, R. Statistical practice in high-throughput screening data analysis. *Nat Biotechnol* **24**, 167-75 (2006).
- [0544] 2. Zhang, J.H., Chung, T.D. & Oldenburg, K.R. A Simple Statistical Parameter for Use in Evaluation and Validation of High Throughput Screening Assays. *J Biomol Screen* **4**, 67-73 (1999).
- [0545] 3. Iversen, P.W., Eastwood, B.J., Sittampalam, G.S. & Cox, K.L. A comparison of assay performance measures in screening assays: signal window, Z' factor, and assay variability ratio. *J Biomol Screen* **11**, 247-52 (2006).
- [0546] 4. Ritz, C., Baty, F., Streibig, J.C. & Gerhard, D. Dose-Response Analysis Using R. *Plos One* **10**(2015).
- [0547] 5. Zeileis, A. & Hothorn, T. Diagnostic Checking in Regression Relationships. *R News* **2**, 7-10 (2002).
- [0548] 6. Zeileis, A. Econometric Computing with HC and HAC Covariance Matrix Estimators. *Journal of Statistical Software* **1**, 1-17 (2004).

도면

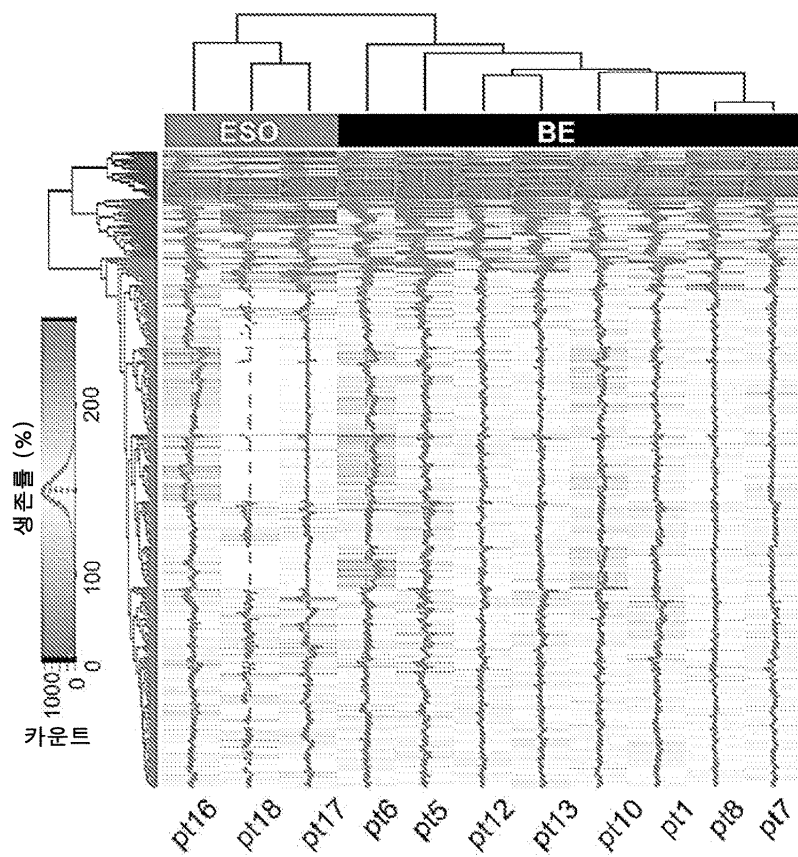
도면1a



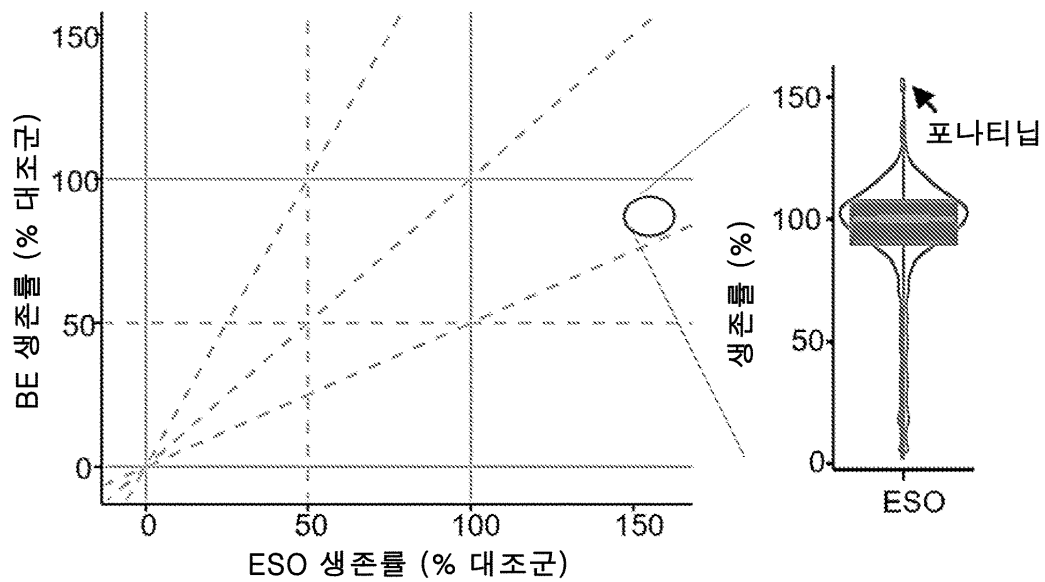
도면1b



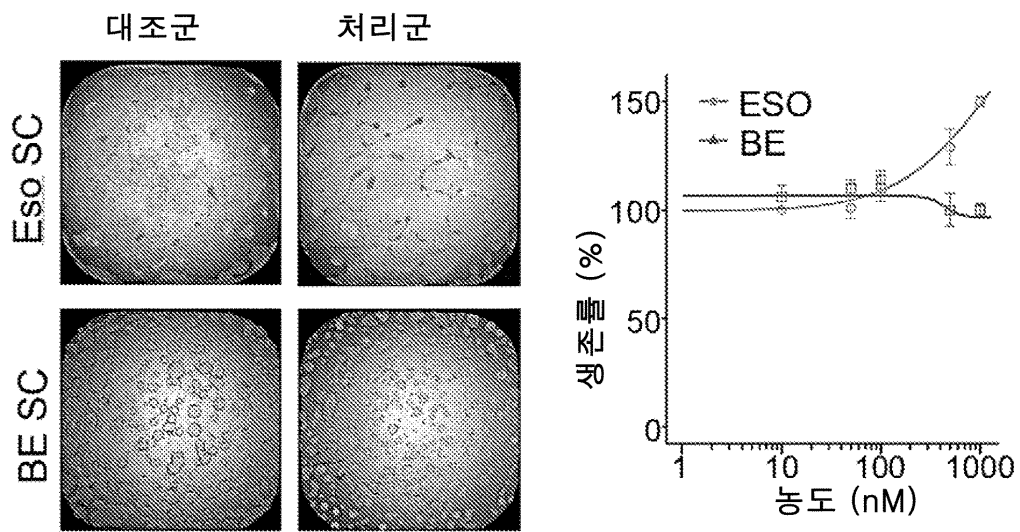
도면1c



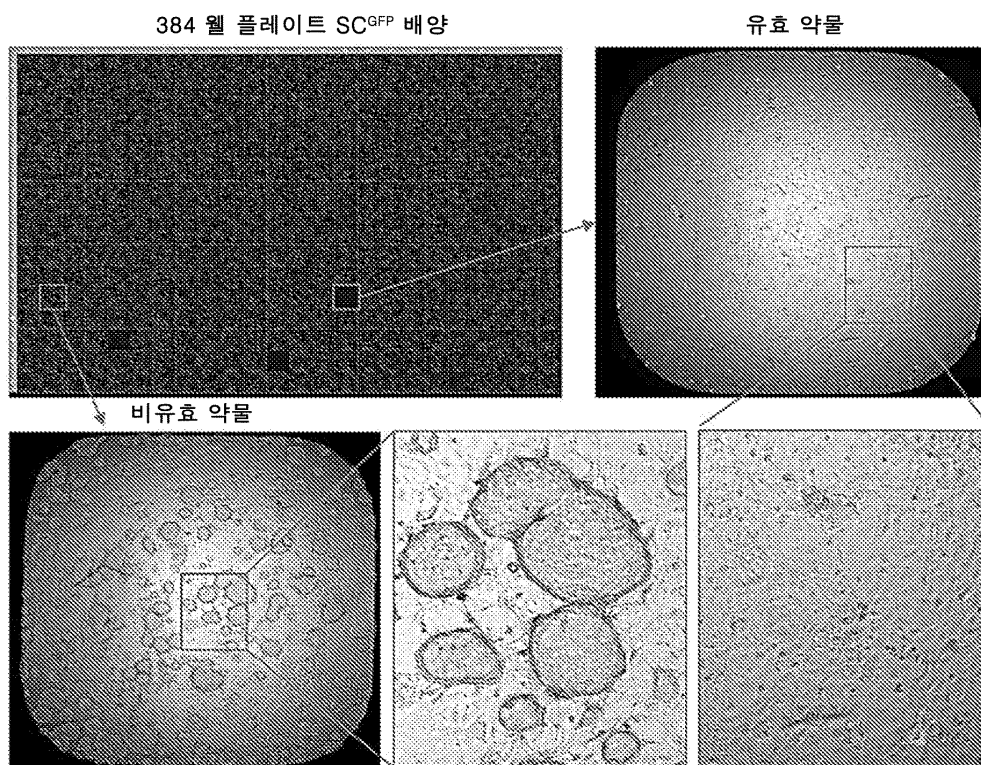
도면1d



도면1e



도면1f



도면1g

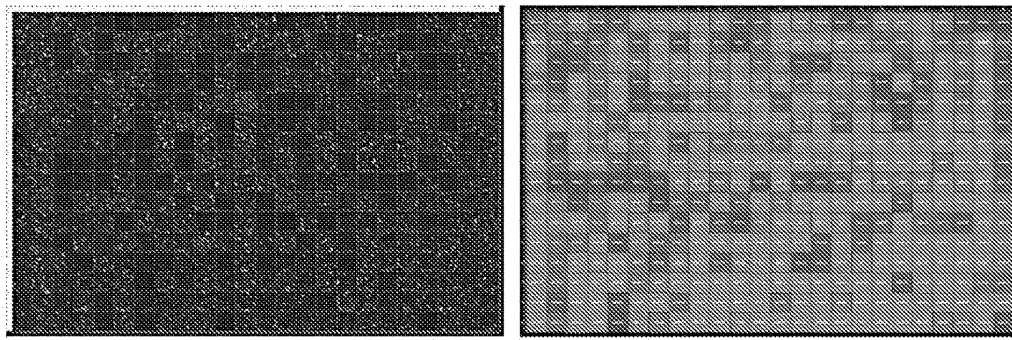
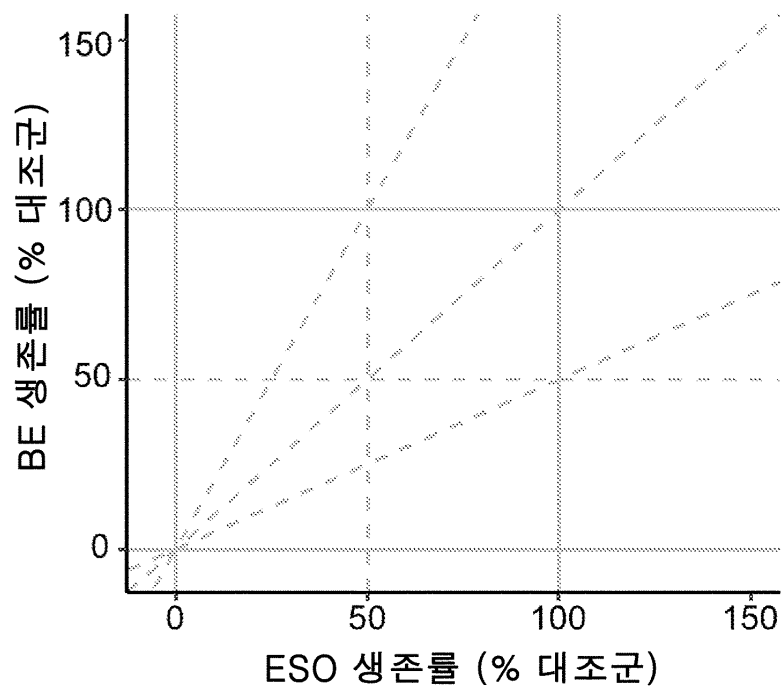


사진 분석 및 데이터 필터링

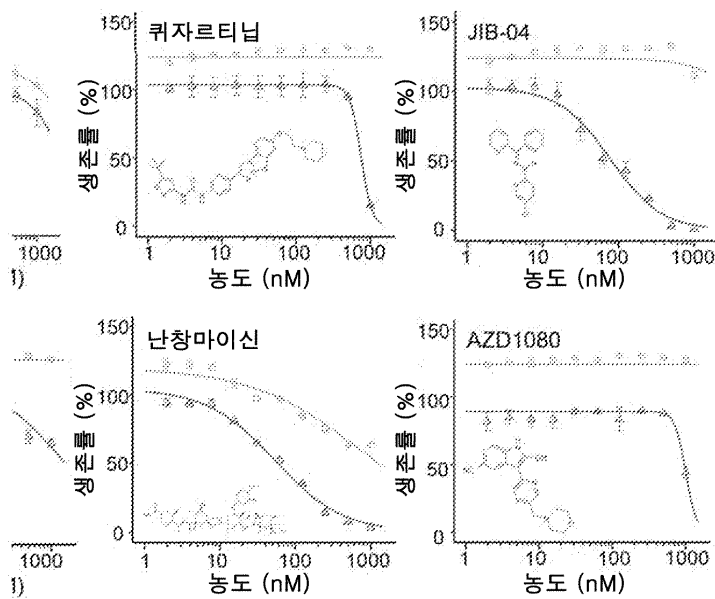
도면2a



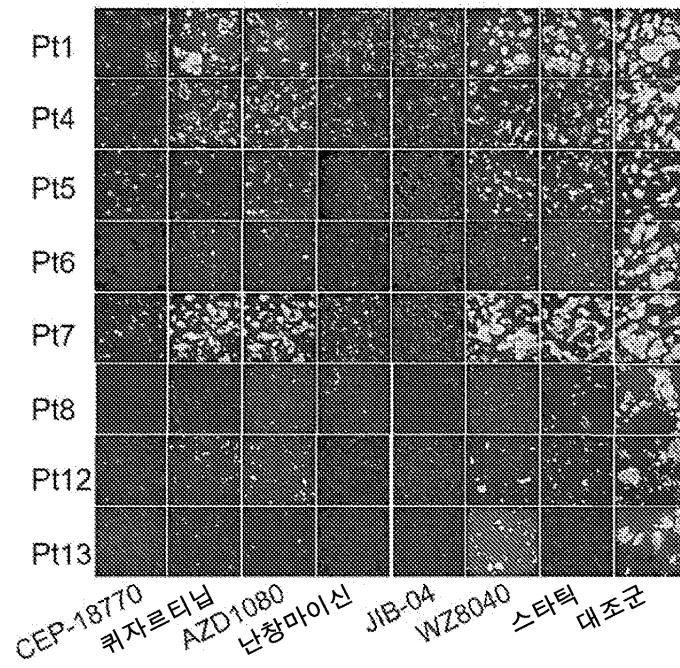
도면2b

화합물	화합물 계열	임상시험		표적	경로
		단계	상태		
CEP-18770	트레오닌	1/2	림프종/ 골수종/ 고형종양	프로테아좀	NF- κ B
아데포비르 디피복실	퓨린	FDA 승인됨	HBV/HIV	역전사 효소	미생물
퀴자르티닙	페닐우레아	3	AML/MDS/ 백혈병	FLT3	혈관형성
JIB-04	피리딘	NA	NA	히스톤 데메틸라제	후성유전학
WZ8040	피리딘	NA	NA	EGFR	단백질 티로신 키나제
스타틱	사이클릭 S- 옥사이드	NA	NA	STAT	JAK/STAT
난창마이신	에테르	NA	NA	기타	기타
AZD1080	피리딘	NA	NA	GSK-3	PI3K/Akt/mTOR

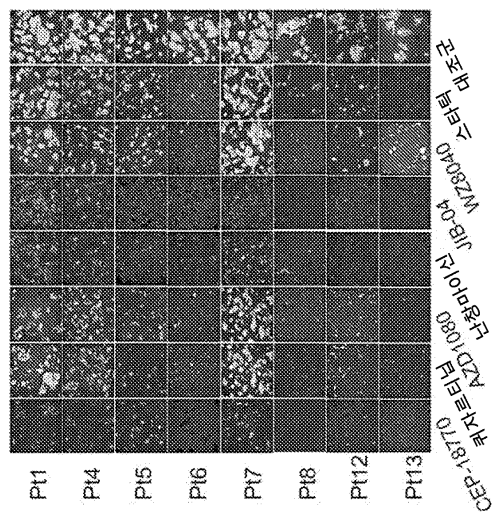
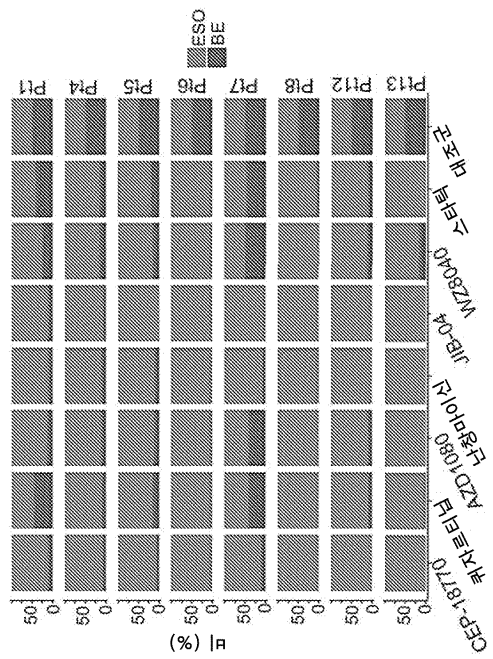
도면2c



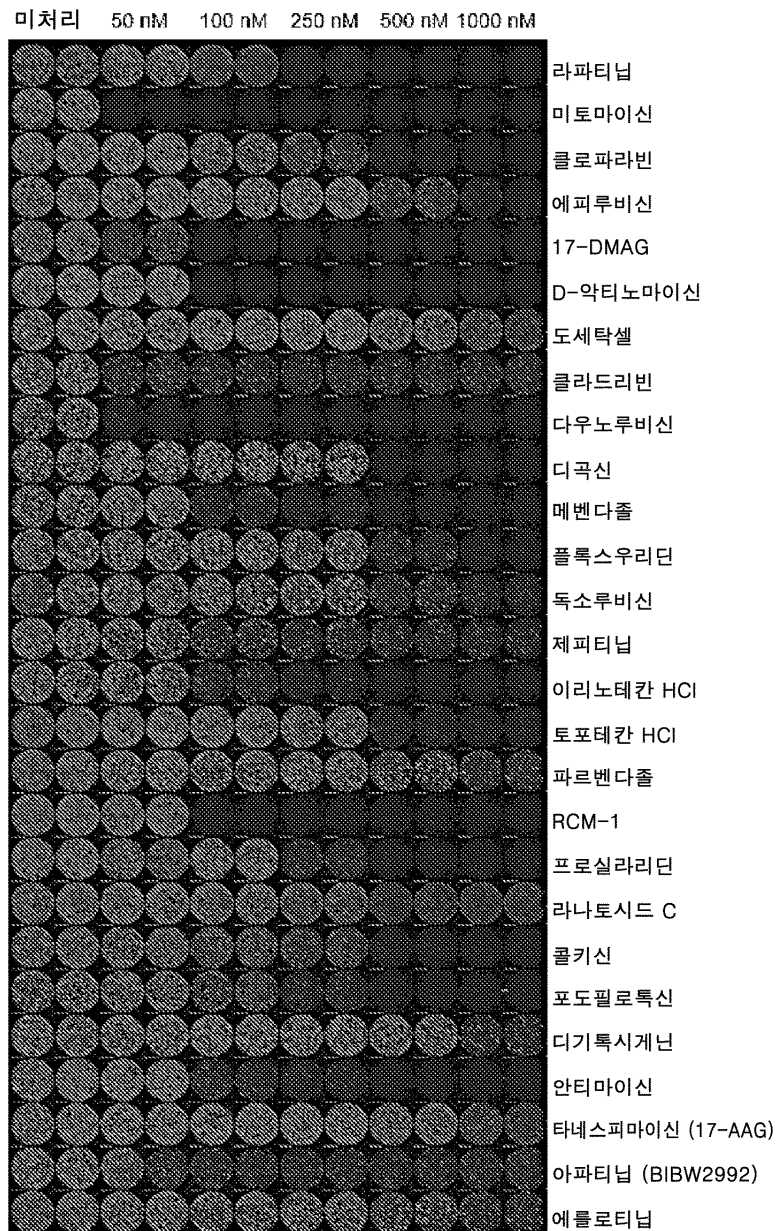
도면2da



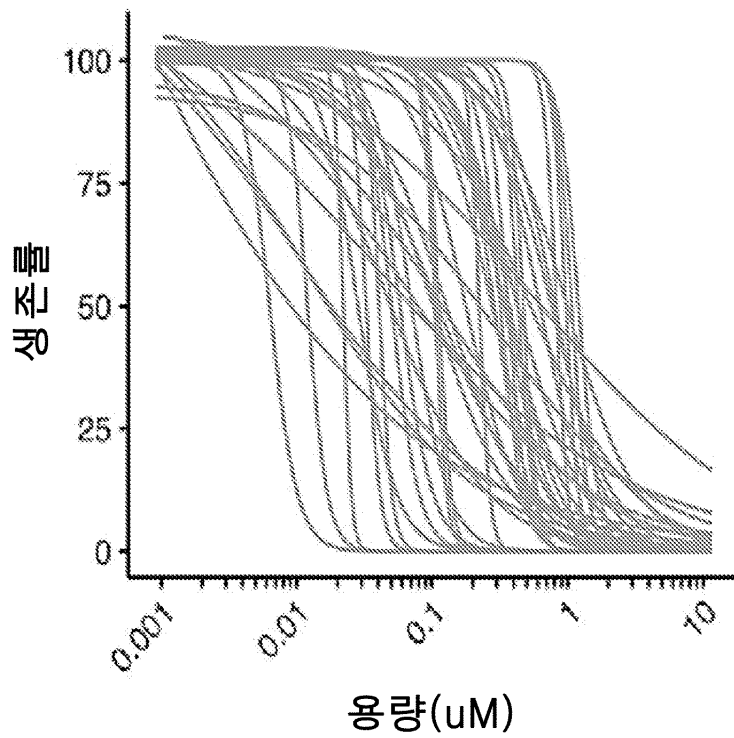
도면2db



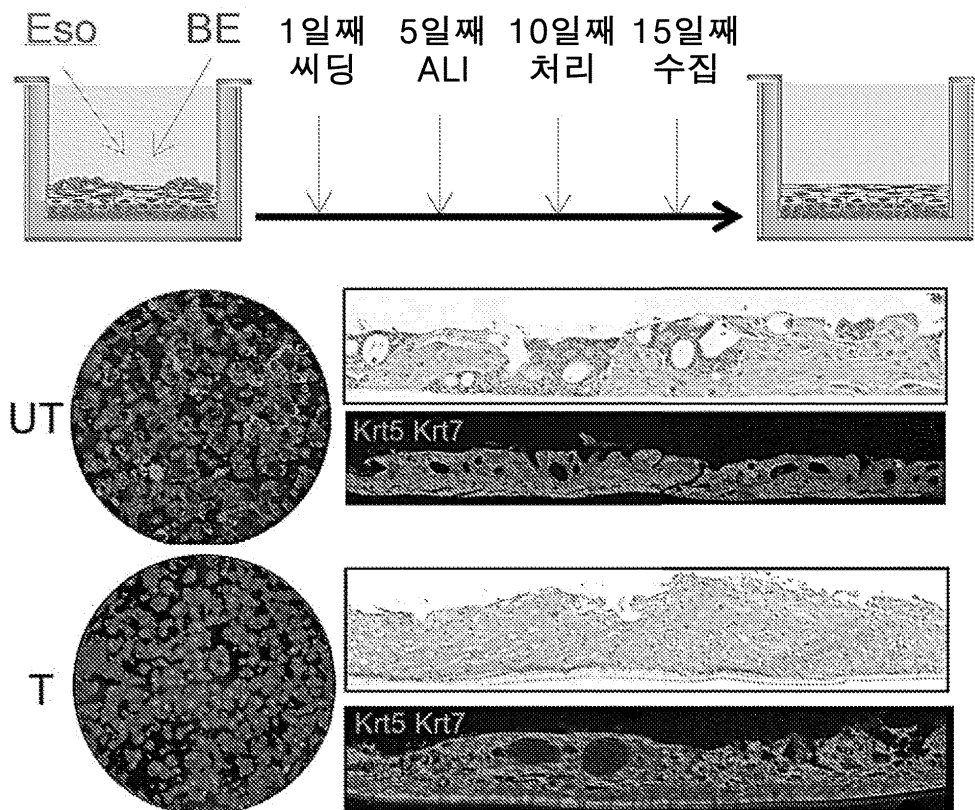
도면2e



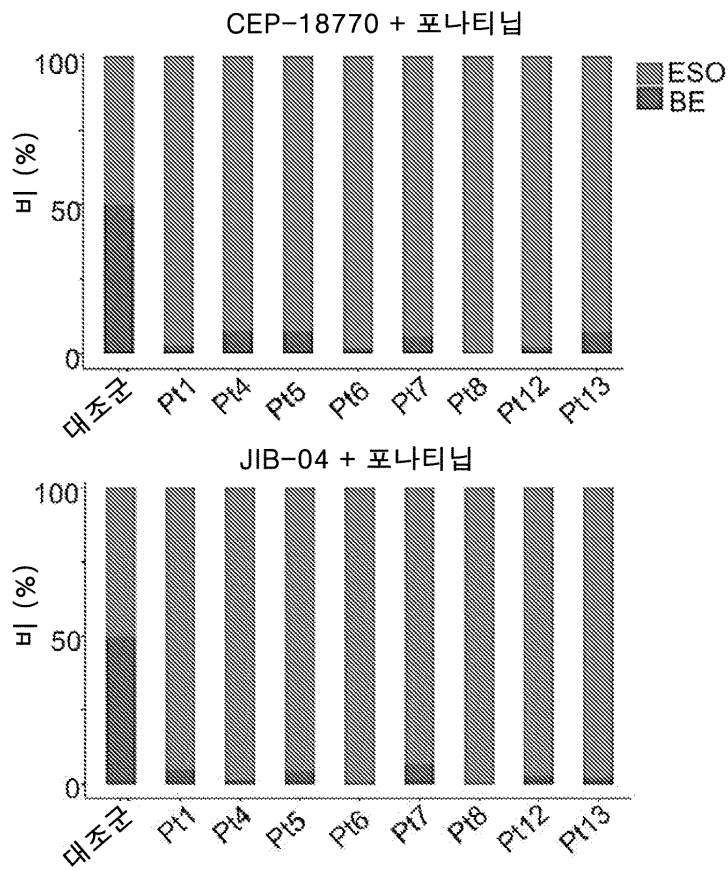
도면2f



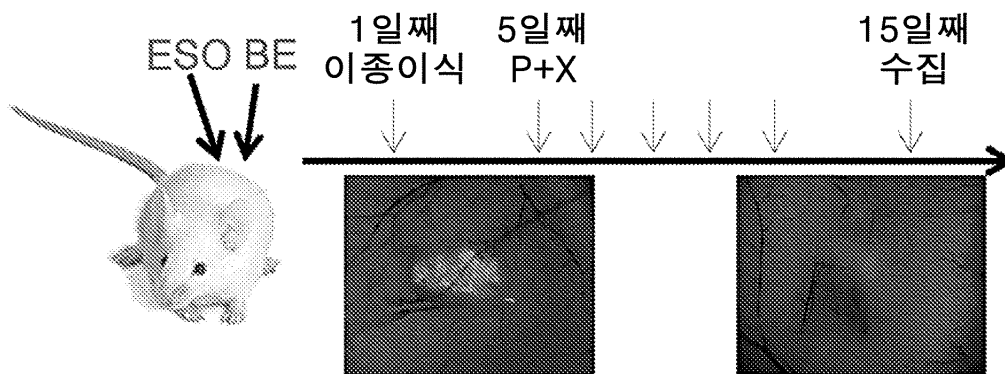
도면3a



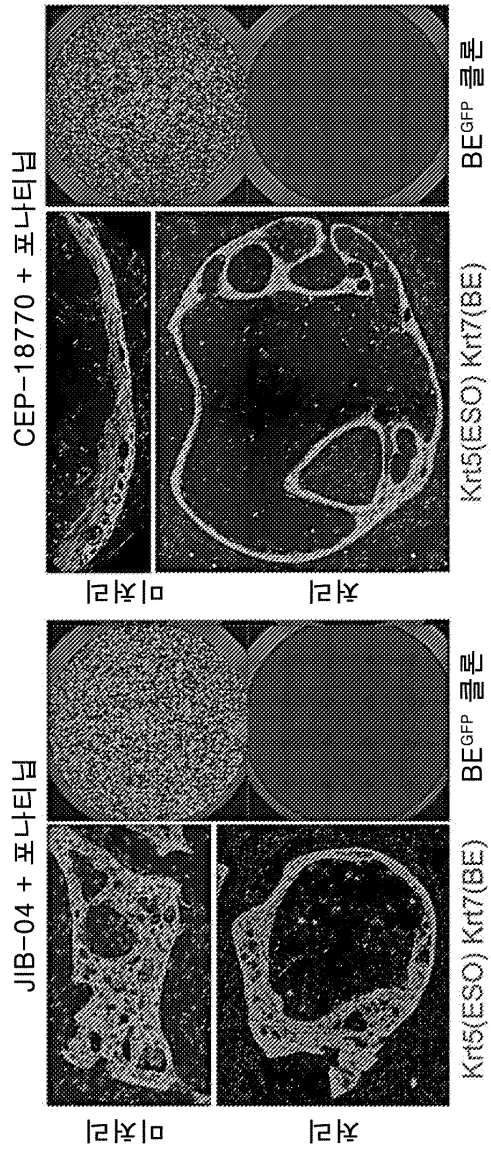
도면3b



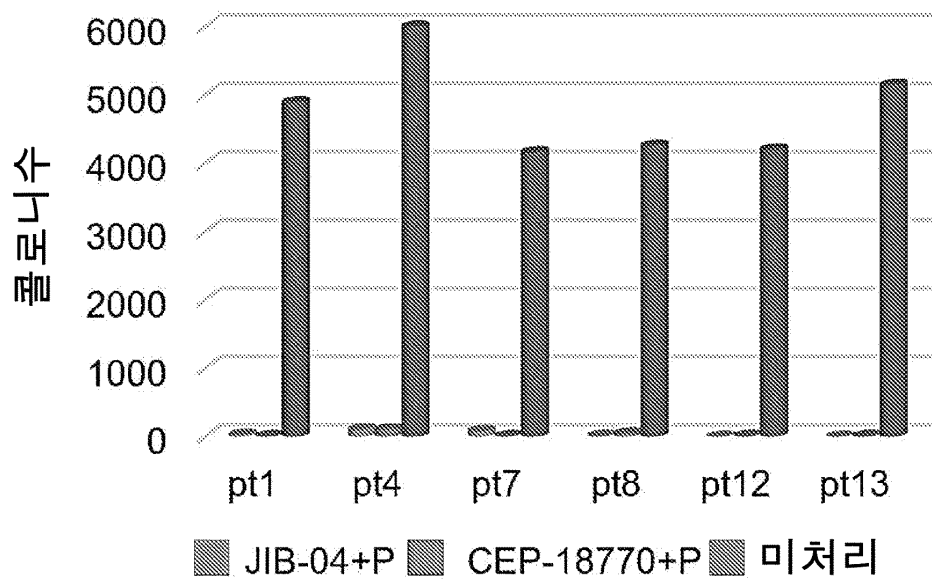
도면3c



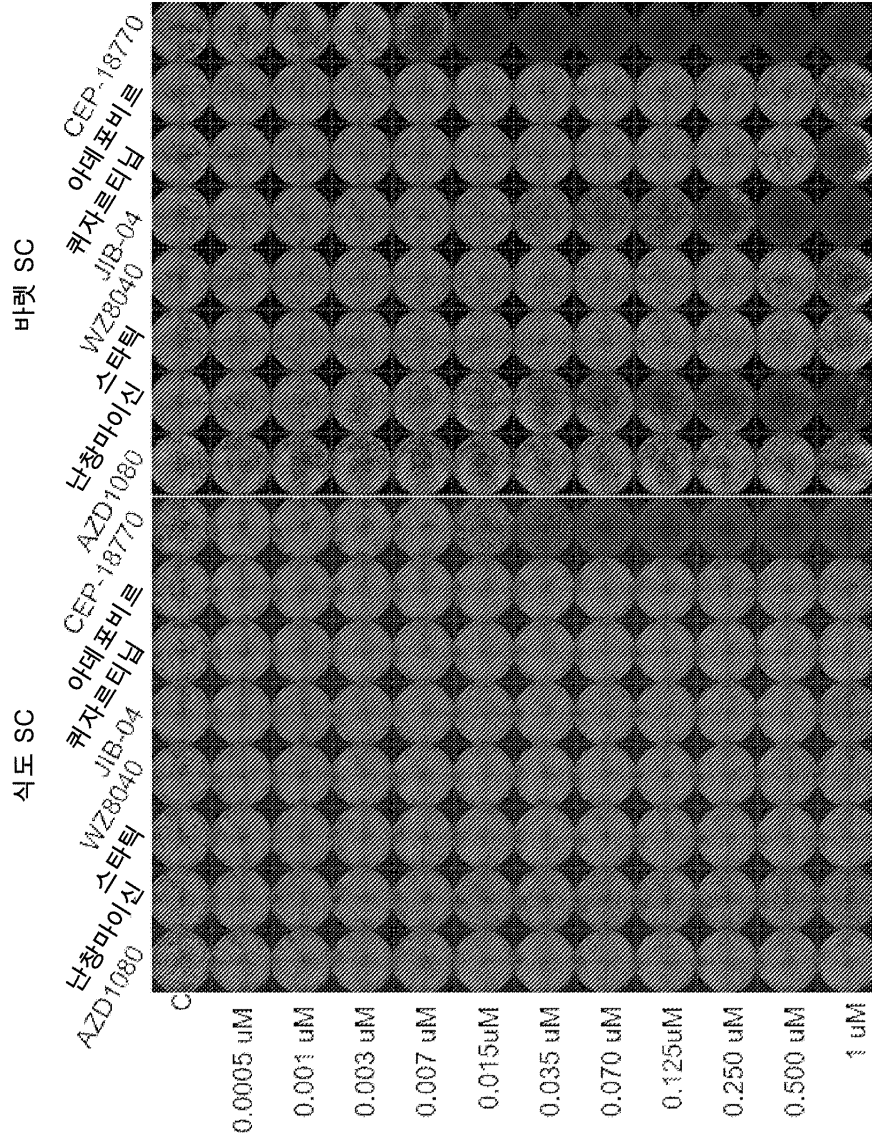
도면3d



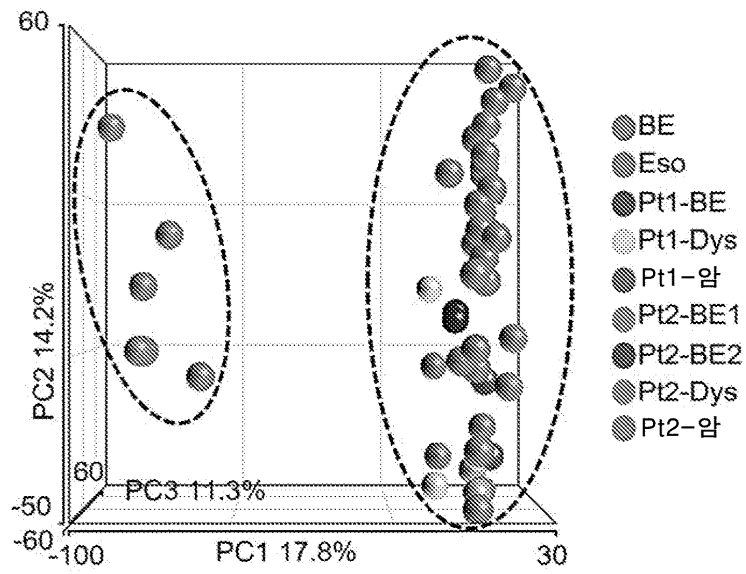
도면3e



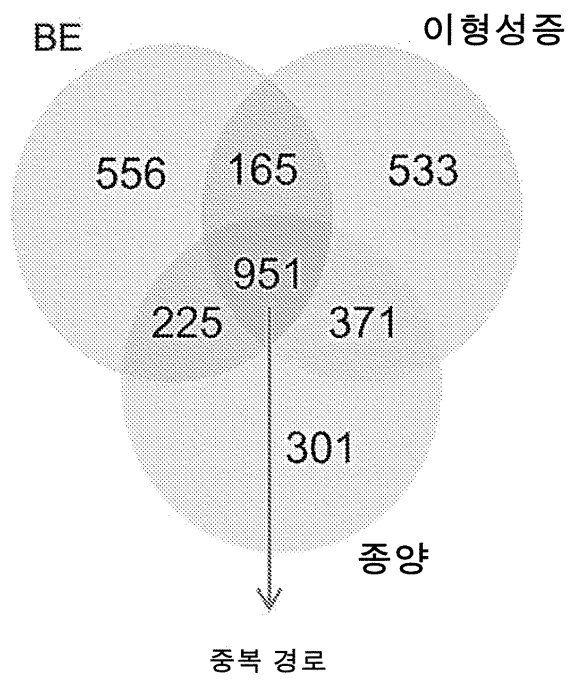
도면3f



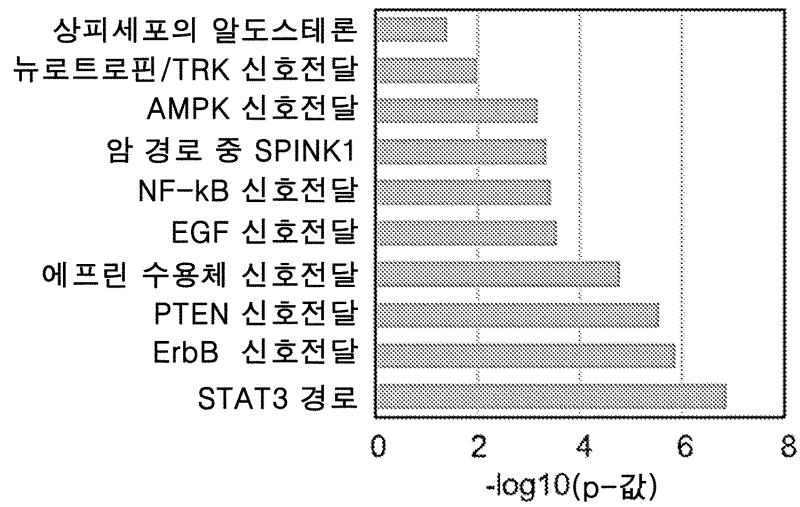
도면4a



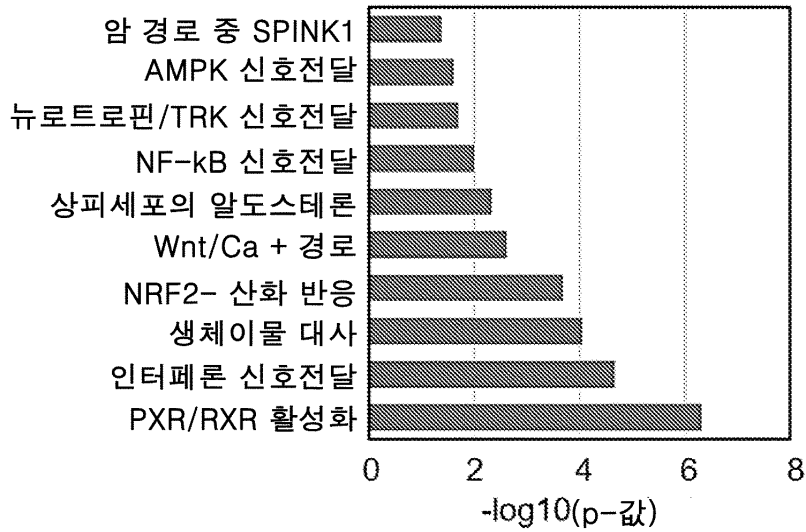
도면4b



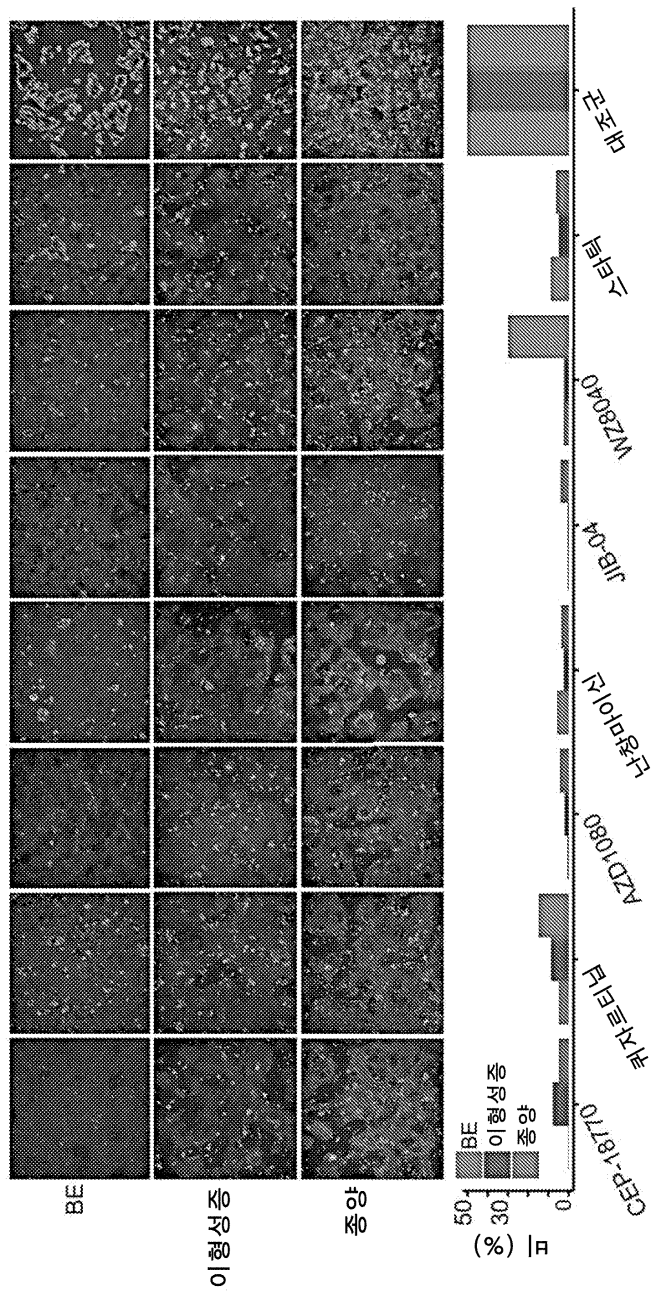
도면4c



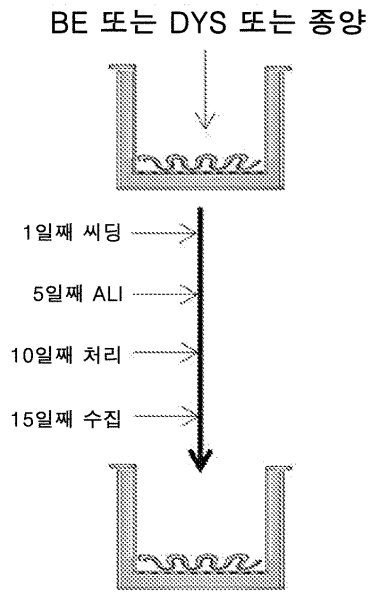
도면4d



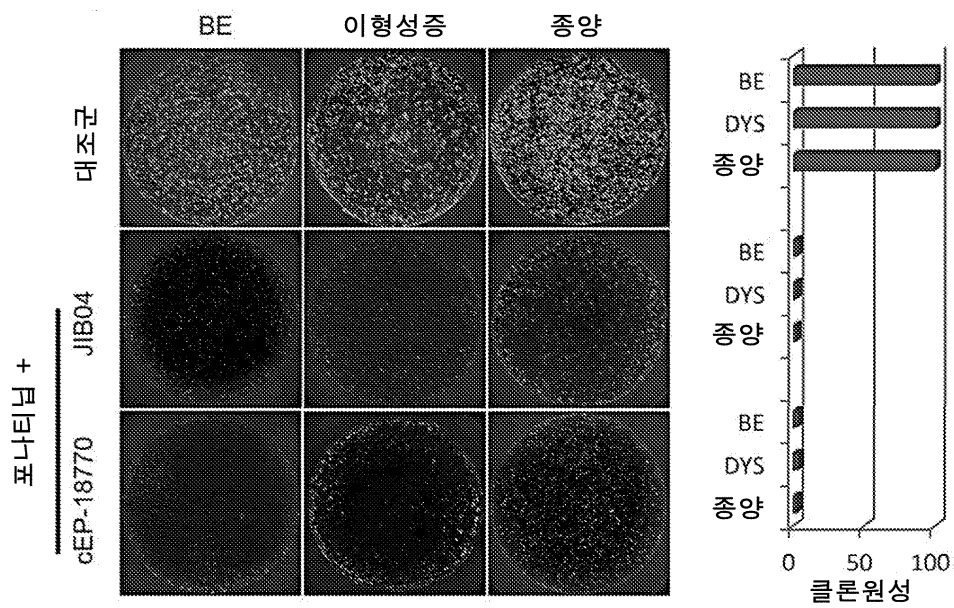
도면4e



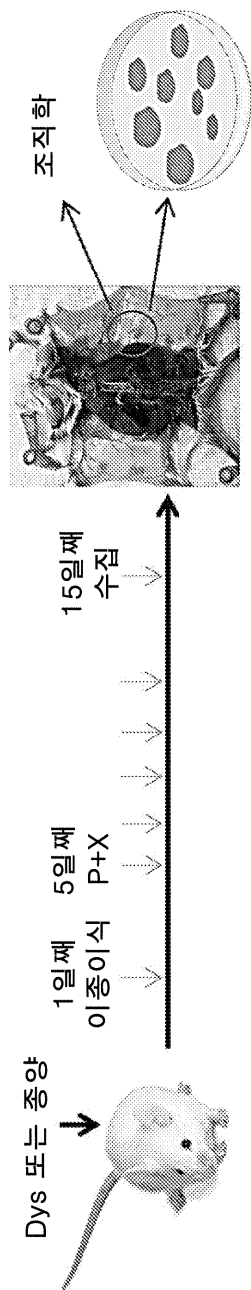
도면5a



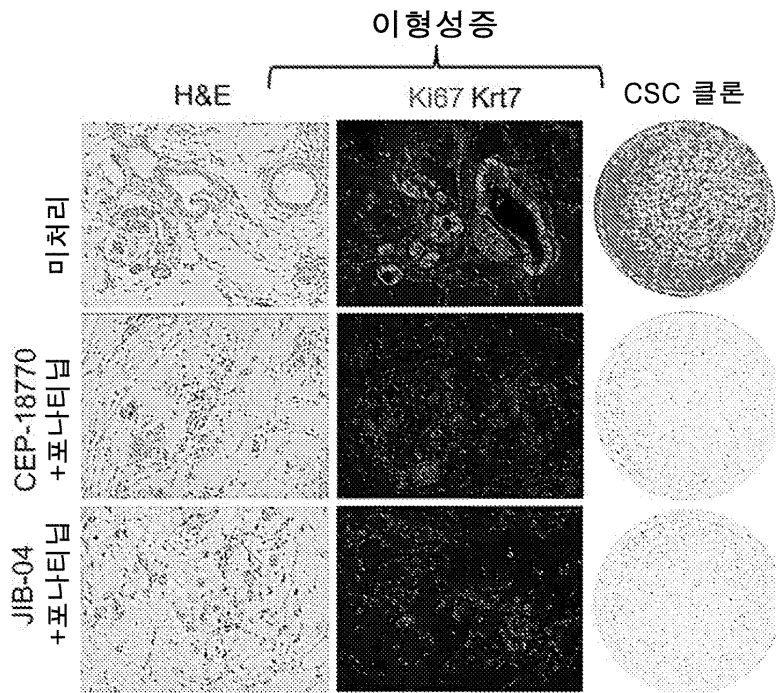
도면5b



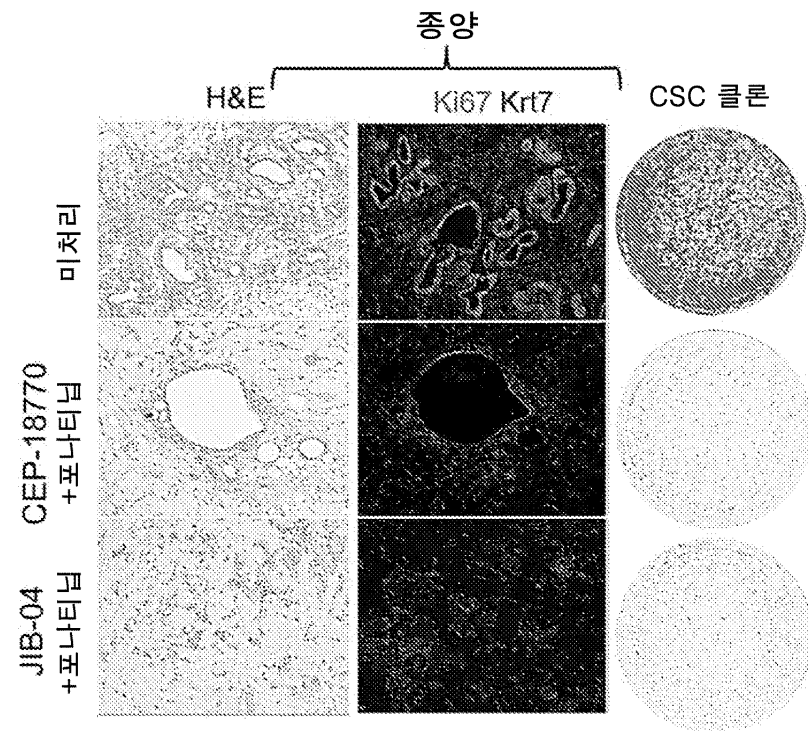
도면5c



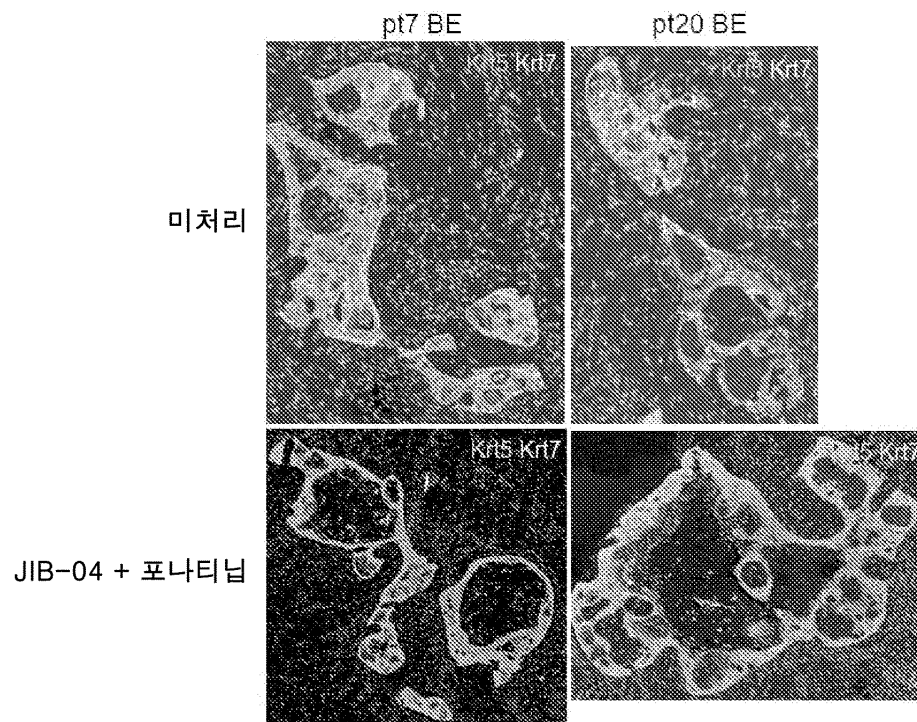
도면5d



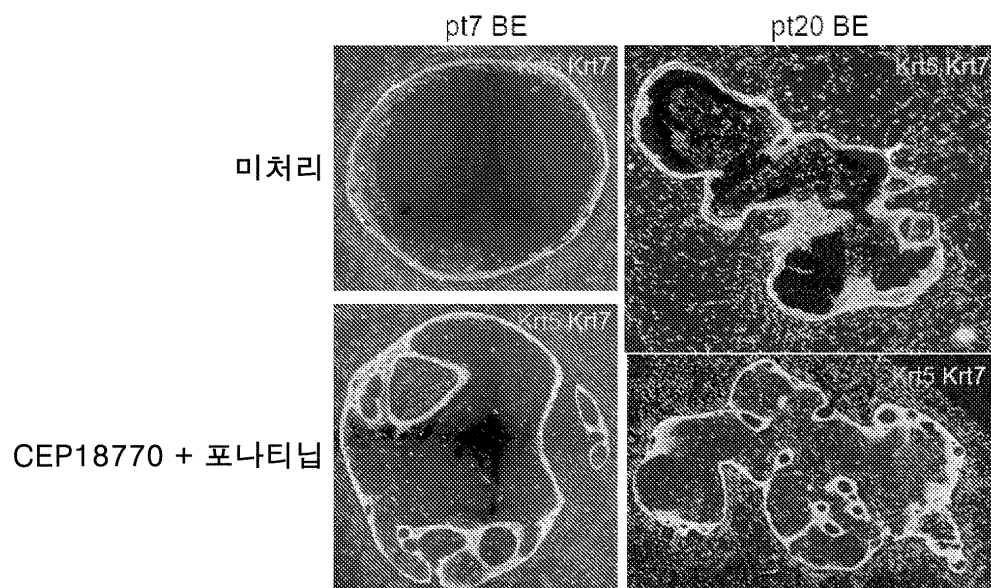
도면5e



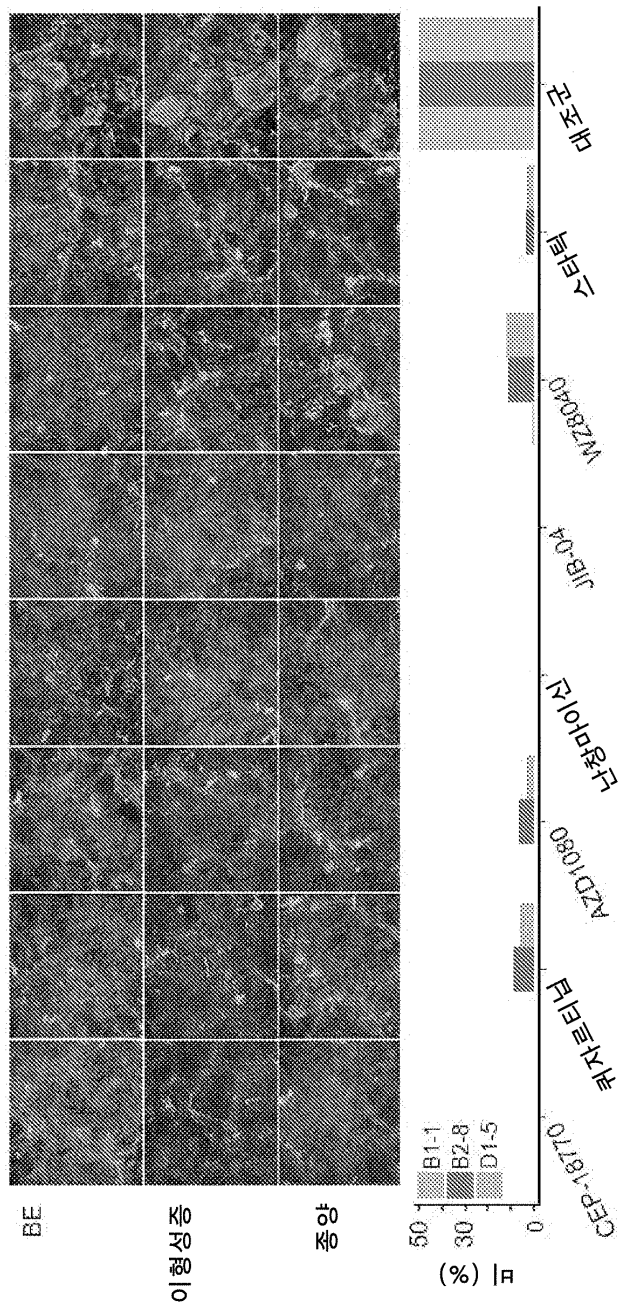
도면5f



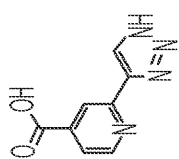
도면5g



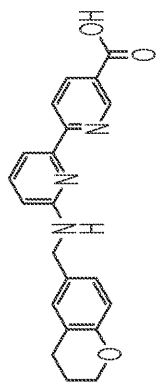
도면6



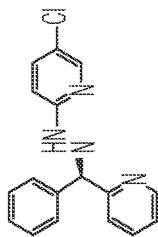
도면7aa



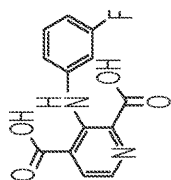
27
 $IC_{50} = 5.3$ (KDM2A)
 $IC_{50} = 4.7$ (KDM3A)
 $IC_{50} = 5.5$ (KDM4A)
 $IC_{50} = 5.2$ (KDM4C)
 $IC_{50} = 4.8$ (KDM4E)
 $IC_{50} = 4.9$ (KDM5C)
 $IC_{50} < 4.0$ (KDM6B)
 (알파스크린 검정)



26a, R = H
 $IC_{50} = 0.37 \mu M$ (KDM4A)
 (LANCE 검정)
26b, R = 켄만-6-일메틸

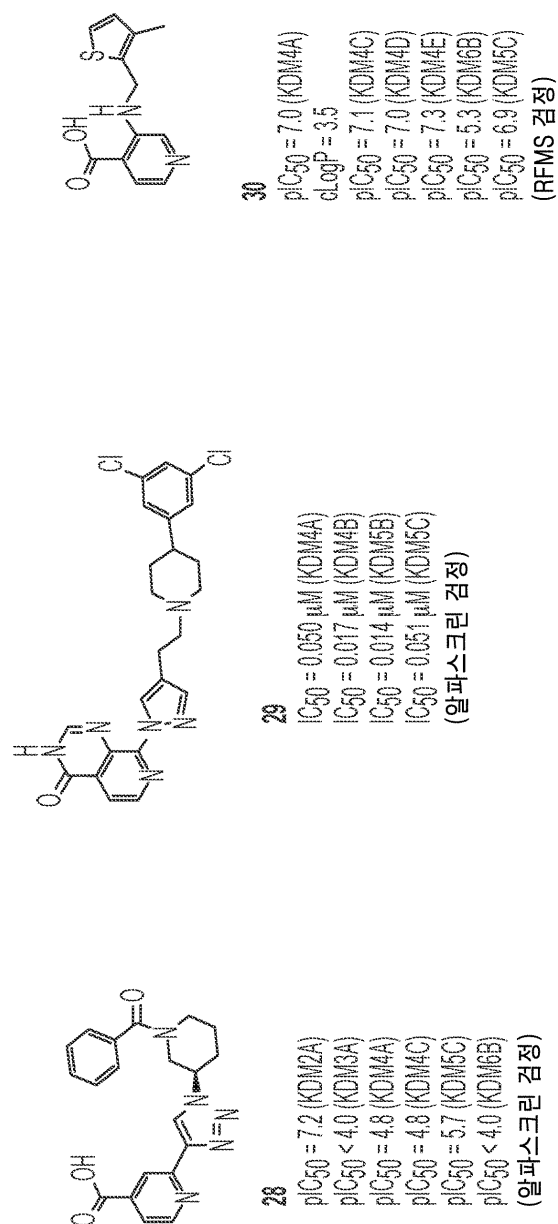


25, JIB-04
 $IC_{50} = 230$ nM (KDM5A)
 $IC_{50} = 445$ nM (KDM4A)
 $IC_{50} = 435$ nM (KDM4B)
 $IC_{50} = 1100$ nM (KDM4C)
 $IC_{50} = 340$ nM (KDM4E)
 $IC_{50} = 855$ nM (KDM5)
 (ELISA 검정)
 $IC_{50} > 6000$ nM (PHD2)

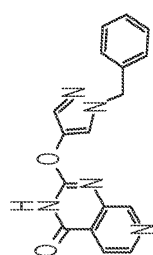


24
 $IC_{50} = 2.5 \mu M$ (KDM4E)
 (FDH-커플 검정)
 PHD2 잔류 활성 =
 100% @ 400 μM

도면7ab

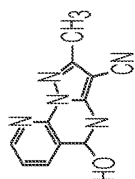


도면7ac



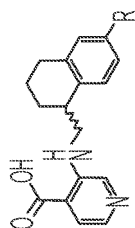
31

$IC_{50} = 6.3$
(KDM4C)
 $dlogP = 1.5$
 $IC_{50} = 6.2$
(KDM4A)
 $IC_{50} = 6.4$
(KDM4D)
 $IC_{50} = 6.3$
(KDM4E)
 $IC_{50} < 4.0$
(KDM6B)
 $IC_{50} = 7.2$
(KDM5C)
(RFMS 검정)



32

$IC_{50} = 0.41 \pm 0.03 \mu M$
(KDM4D)
 $IC_{50} > 10 \mu M$
(KDM2B, 3B, 5A)
(AlphaLISA 검정)



33, R = H

$IC_{50} = 12 \text{ nM}$ (KDM4C)
(LANCE 검정)
 $EC_{50} = 5 \mu M$ (KYSE-150)

33a, R = H, *R

$IC_{50} = 8 \text{ nM}$ (KDM4C)
(LANCE 검정)

$EC_{50} = 4 \mu M$ (KYSE-150)

34(QC8352), R = N(Me)Ph, *R

$IC_{50} = 0.104 \mu M$ (KDM4A)

$IC_{50} = 0.068 \mu M$ (KDM4B)

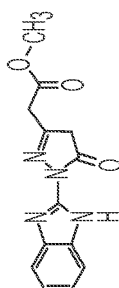
$IC_{50} = 0.035 \mu M$ (KDM4C)

$IC_{50} = 0.104 \mu M$ (KDM4D)

$IC_{50} > 10 \mu M$ (KDM2A, 2B, 6A, 6B)

(LANCE 검정)

$EC_{50} = 3.5 \text{ nM}$ (KYSE-150)

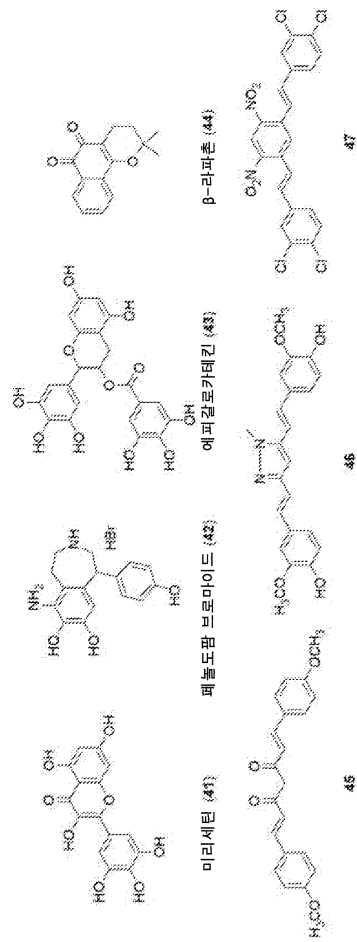


35

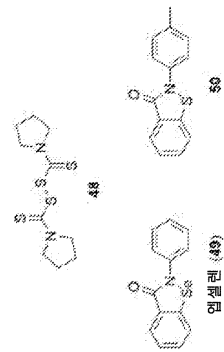
$IC_{50} = 4.0 \mu M$ (KDM4E)
(FDH 검정)

도면7b

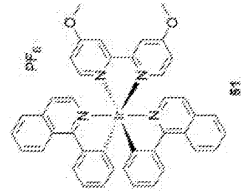
천연 생성물 억제제



아연 이온 방출 억제제

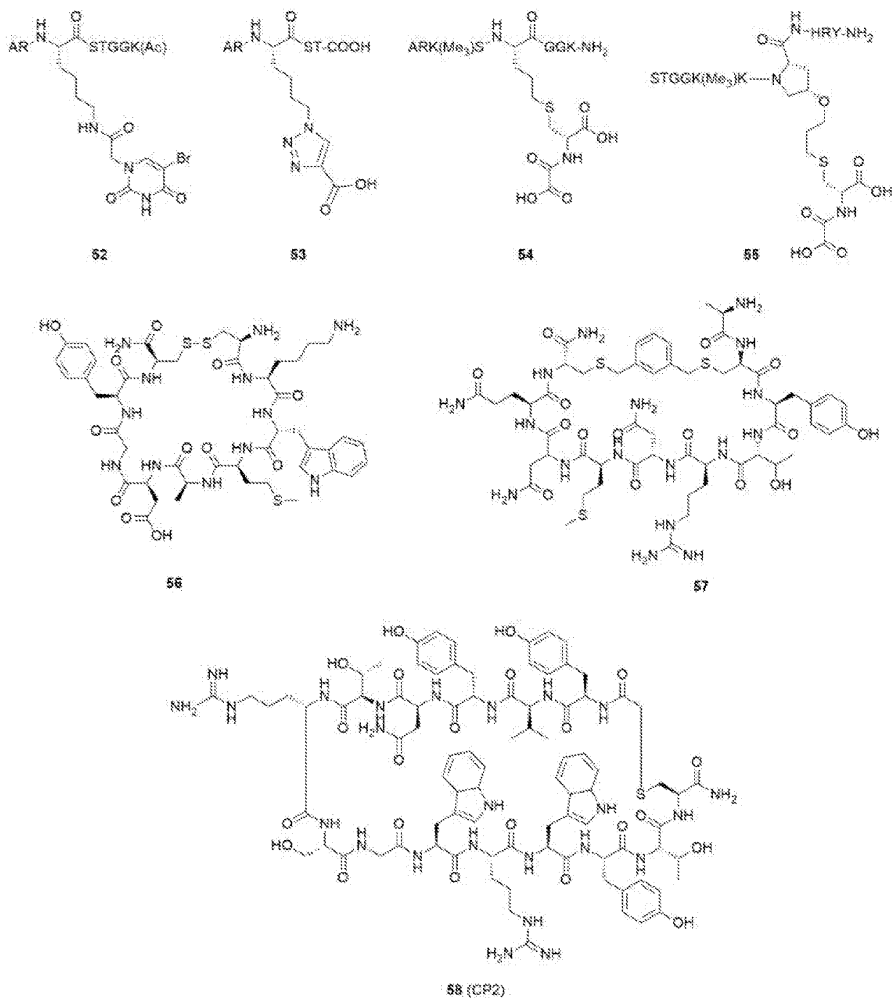


금속-합유 억제제



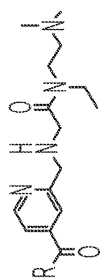
도면7c

펩티드계 억제제

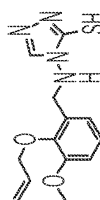


기타 서브그룹 선택적 억제제

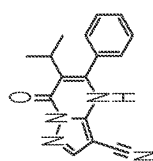
도면7da



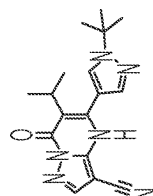
KDOAM-20 (59a), R = OH
 $IC_{50} = 4.8 \mu M$ (KDM5A)
 (FDH-커플 검정)
 $EC_{50} = 20 \mu M$ (KDM5B)
 (IF 검정)
 KDOAM-21 (59b), R = OEt
 $EC_{50} = 0.7 \mu M$ (KDM5B)
 (IF 검정)
 KDOAM-25 (59c), R = NH₂
 $IC_{50} = 19 nM$ (KDM5B, 알파스크린 검정)
 $IC_{50} = 50 \mu M$ (KDM5B, 헬라 세포중 IF 검정)



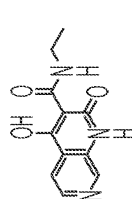
YUKA1 (60)
 $IC_{50} = 2.66 \mu M$ (KDM5A)
 $IC_{50} > 50 \mu M$ (KDM5B)
 $IC_{50} = 7.12 \mu M$ (KDM5C)
 $IC_{50} > 50 \mu M$ (KDM6A)
 $IC_{50} > 50 \mu M$ (KDM6B)
 (알파스크린 검정)



CPI-455 (61)
 $IC_{50} = 0.01 \mu M$ (KDM5A)
 $IC_{50} > 25 \mu M$ (KDM2B)
 $IC_{50} > 25 \mu M$ (KDM3B)
 $IC_{50} = 2.0 \mu M$ (KDM4C)
 $IC_{50} > 25 \mu M$ (KDM6A)
 $IC_{50} = 7.7 \mu M$ (KDM7B)
 (MS 검정)

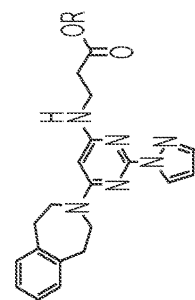


62
 $IC_{50} = 15.1 nM$ (KDM5A)
 (MS 검정)

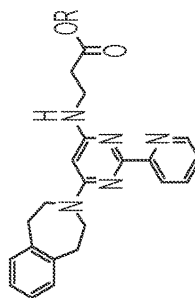


63
 $IC_{50} = 0.05 \mu M$ (KDM5A)
 (MS 검정)

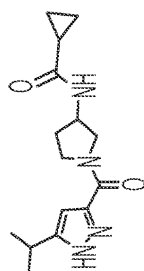
도면7db



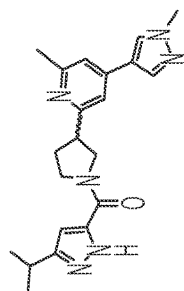
67a, R = H
 IC_{50} = 0.15 μ M (KDM5A)
 (알파스크린 검정)
67b, R = Et



GSK-J1 (**66a**), R = H
 IC_{50} = 0.06 μ M (KDM6)
 (알파스크린 검정)
 IC_{50} = 44.3 μ M (KDM5A)
 IC_{50} = 19.6 μ M (KDM4E)
 IC_{50} = 41.0 μ M (KDM5A)
 (MS 검정)
 GSK-J4 (**66b**), R = Et

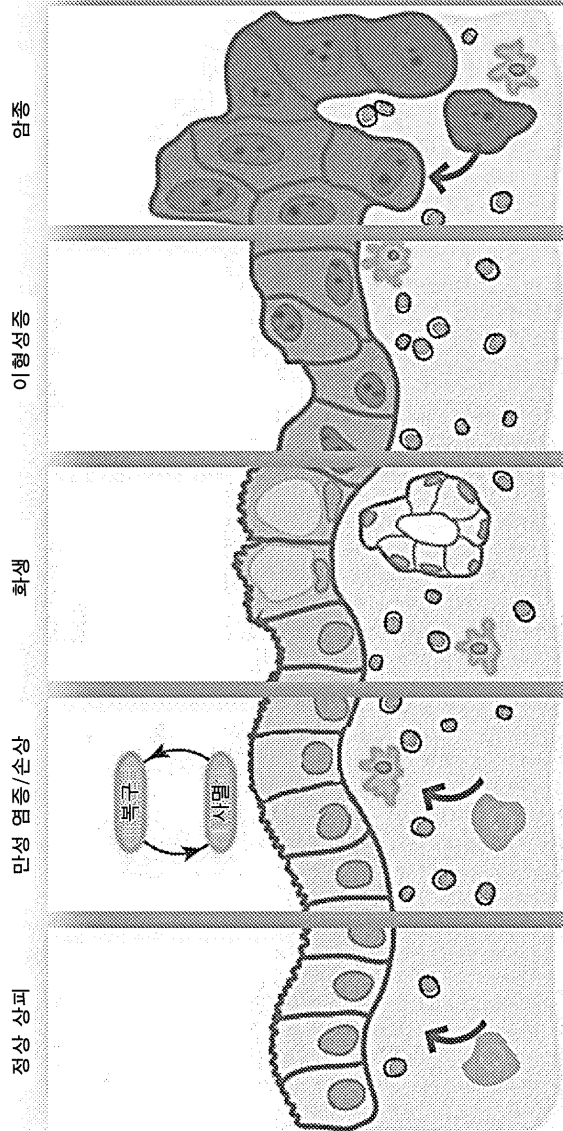


65 (예 나티오머 2)
 IC_{50} = 45 nM (KDM5A)
 IC_{50} = 56 nM (KDM5B)
 IC_{50} = 55 nM (KDM5C)
 EC_{50} = 980 nM (PC9 Cells)

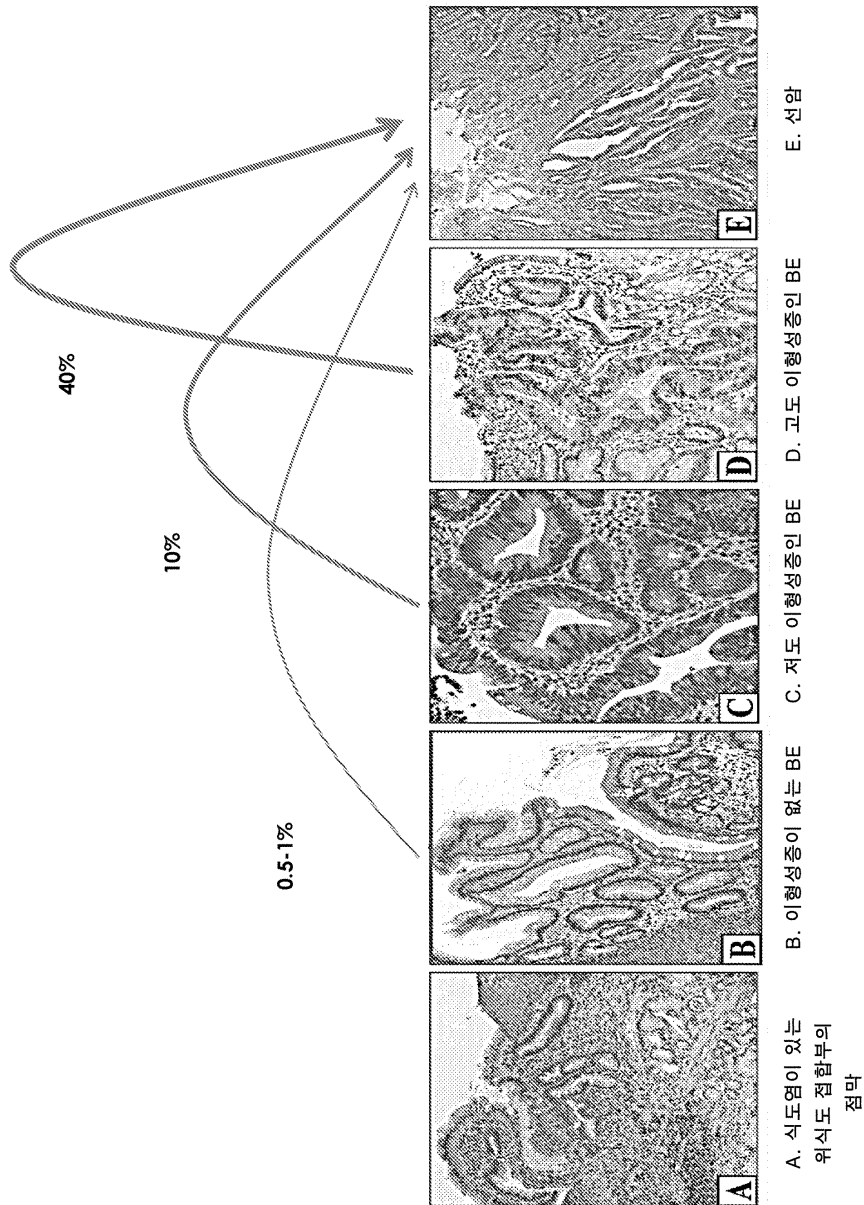


64
 IC_{50} = 0.26 μ M (KDM5A)
 IC_{50} > 25 μ M (KDM1A, 2B, 3B, 4C, 6A, 7B)

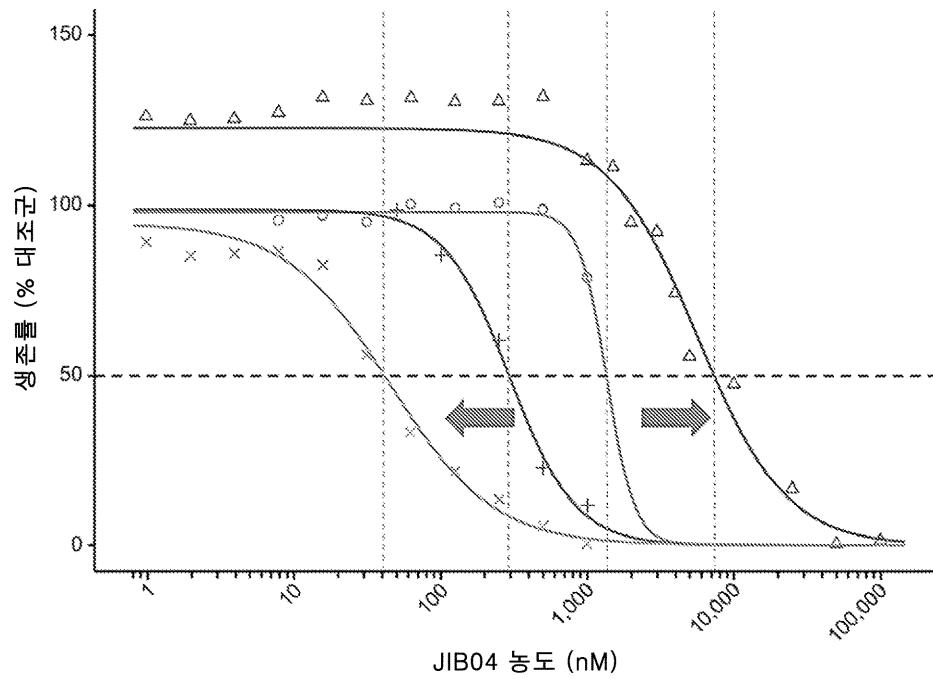
도면8



도면9



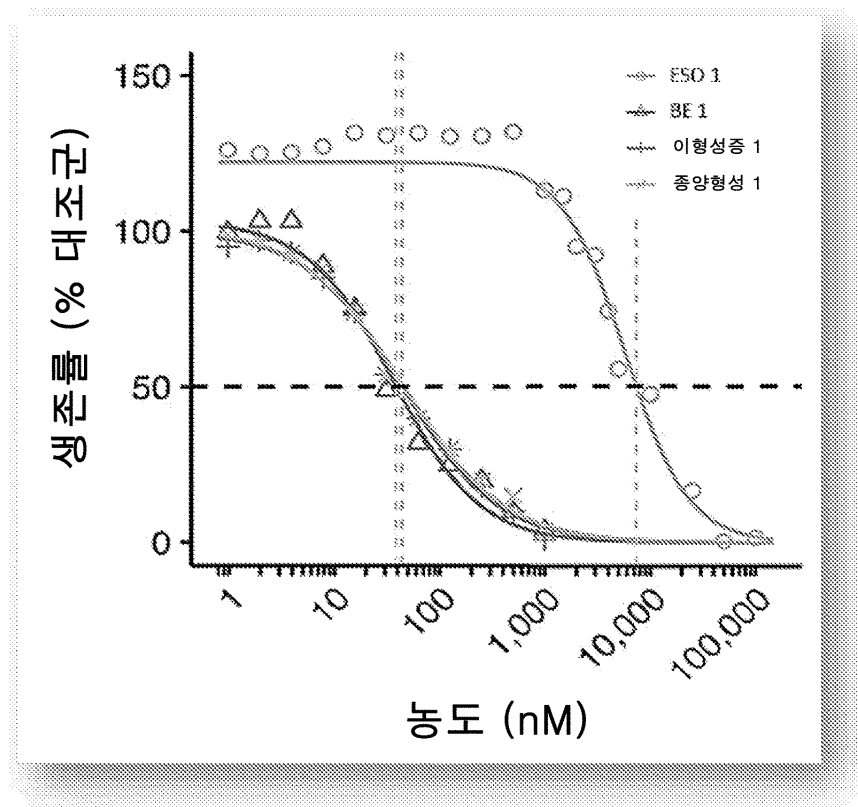
도면10a



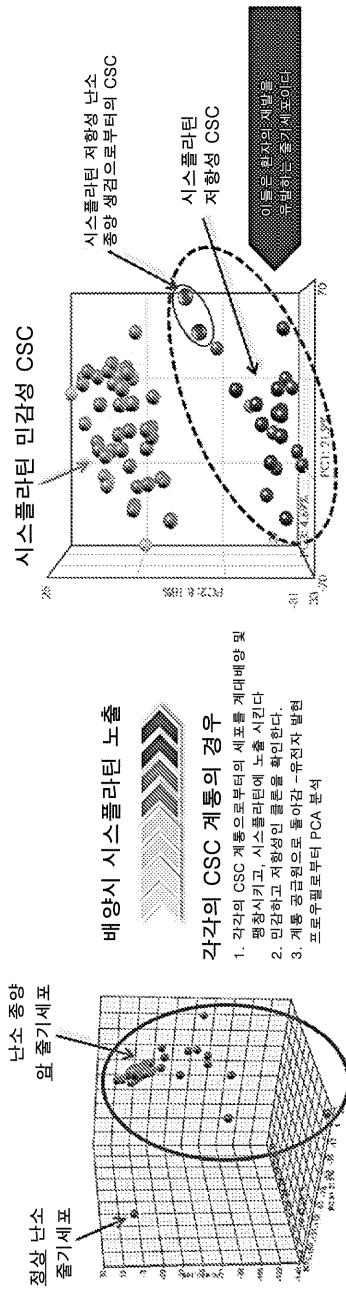
샘플

19ESO-JIB04	정상 식도 줄기세포
19ESO-JIB04 + 포나티닙	
7BE-JIB04	바렛 식도 줄기세포
7BE-JIB04 + 포나티닙	

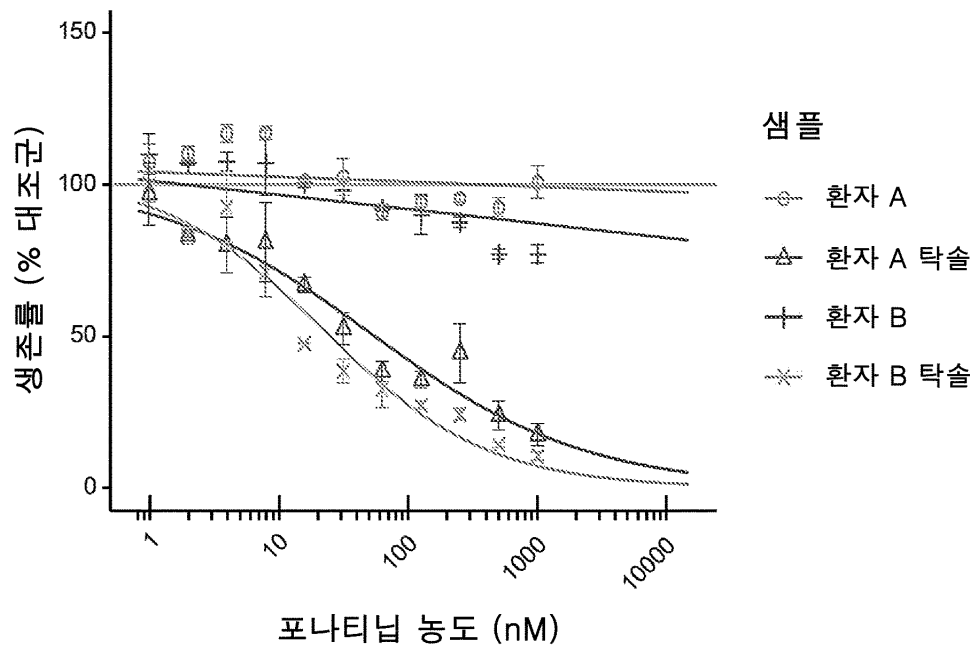
도면10b



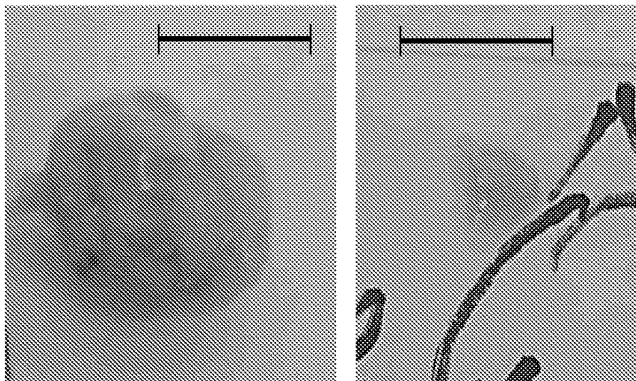
도면11a



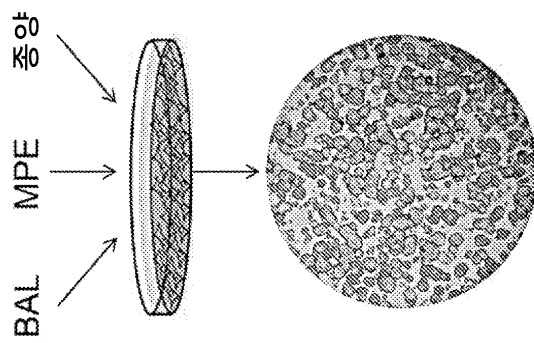
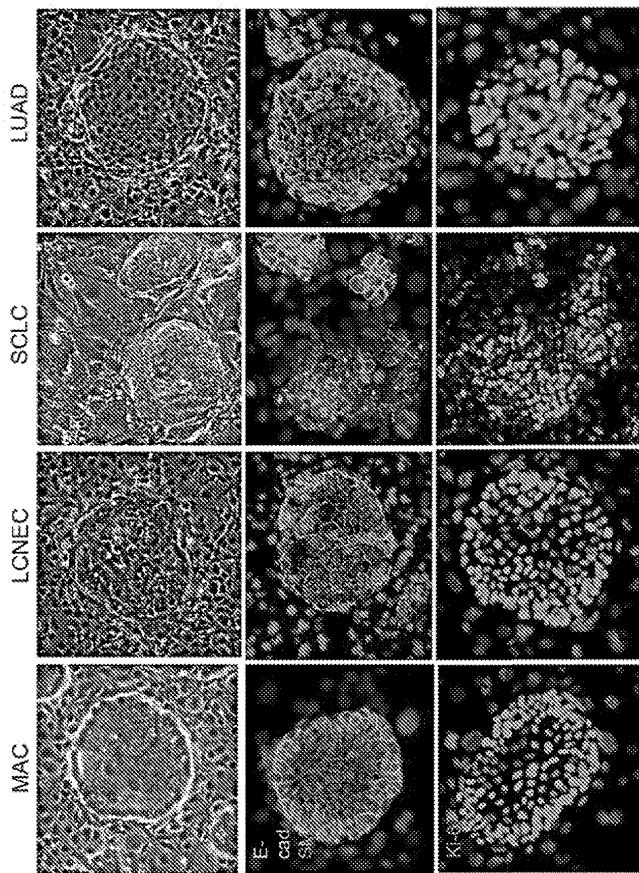
도면11b



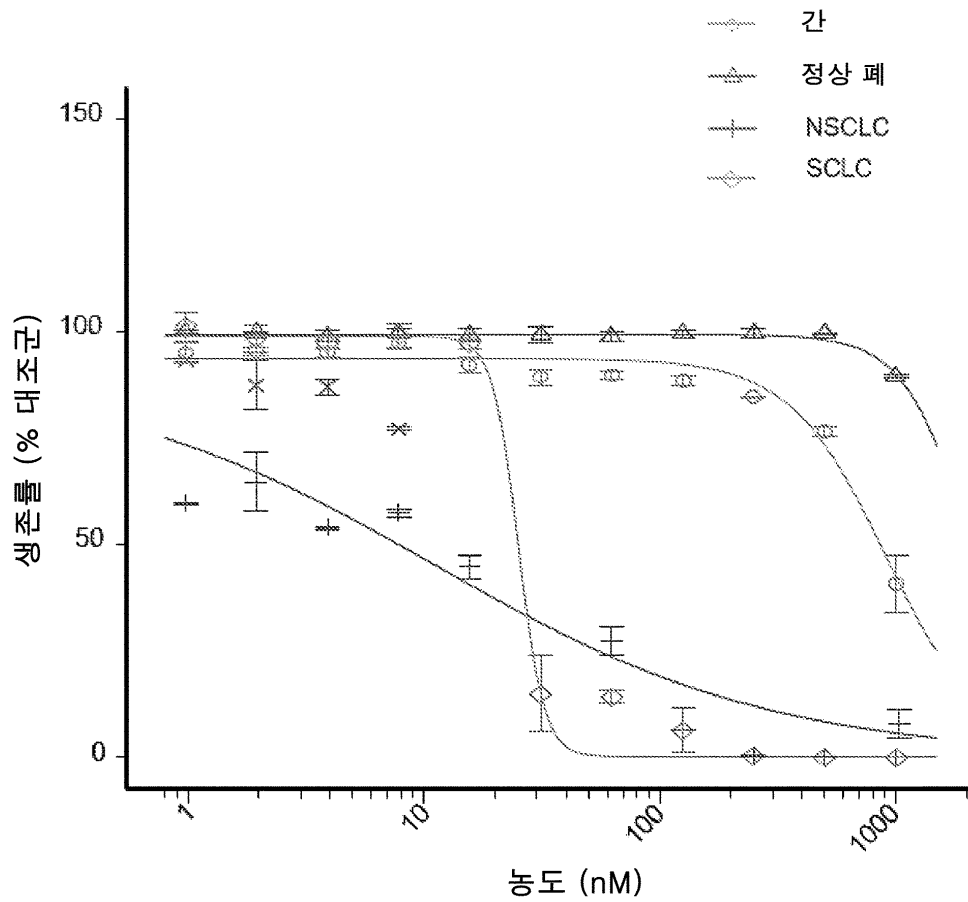
도면11c



도면12



도면13



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> UNIVERSITY OF HOUSTON SYSTEM

THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM

TRACT PHARMACEUTICALS, INC.

<120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING CHRONIC INFLAMMATORY

INJURY, METAPLASIA, DYSPLASIA AND CANCERS OF EPITHELIAL TISSUES

<130> UHOU.P0039W0

<150> US 62/839.152

<151> 2019-04-26

<150> US 62/924.978

<151> 2019-10-23

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic nucleic acid

<400> 1

cagggagtt tcgagaagtc ctatagtga gccacagatg tataggactc tcgaacttcc 60

ctt 63

<210> 2

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic nucleic acid

<400> 2

acaccagcag tagcaacagc aatagtgaag ccacagatgt attgctgttg ctactgctgg 60

tgg 63