



공개특허 10-2024-0130818



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0130818
(43) 공개일자 2024년08월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/635* (2014.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/635 (2020.08)
- (21) 출원번호 10-2024-7027492(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년10월30일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2020-7013352
원출원일자(국제) 2018년10월30일
심사청구일자 2021년10월29일
- (85) 번역문제출일자 2024년08월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/058194
- (87) 국제공개번호 WO 2019/089580
국제공개일자 2019년05월09일
- (30) 우선권주장
62/579,502 2017년10월31일 미국(US)

- (71) 출원인
쿠리스 인코퍼레이션
미국 02421 메사추세츠, 렉싱턴 스위트 500, 스프링 스트리트 빌딩 씨 128
- (72) 발명자
부어 로버트
미국 캘리포니아주 95616 데이비스 1623 엘 카페탄 스트리트
- (74) 대리인
특허법인아이플레이

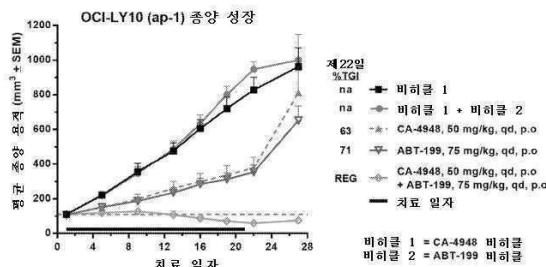
전체 청구항 수 : 총 32 항

- (54) 발명의 명칭 혈액학적 장애를 치료하기 위한 화합물 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 치환된 인다졸 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용하여 혈액학적 장애 및 고형 악성 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 화합물은 IRAK4 및 BCL-2 키나제를 저해한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/02 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

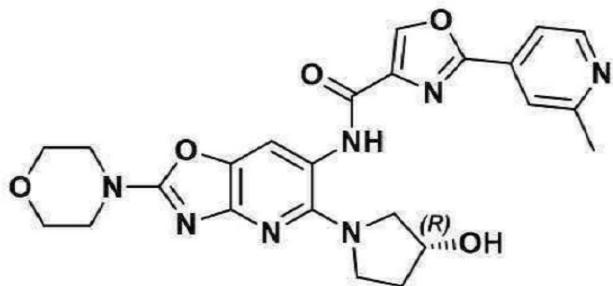
명세서

청구범위

청구항 1

화합물을 포함하는 암 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,

베네토클락스(venetoclax)와 공동으로 투여하는 것을 위한 것이고,



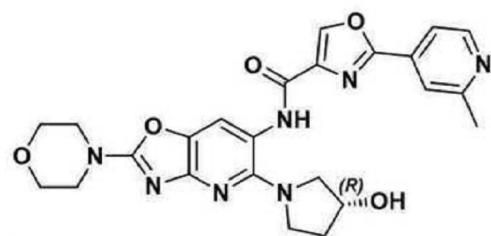
상기 화합물은
이고, 및

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염

TLR/IL-1R 신호전달 경로 또는 B-세포 수용체(BCR) 신호전달 경로에 돌연변이가 있는 대상체에게 투여하기 위한
것인 약제학적 조성물.

청구항 2

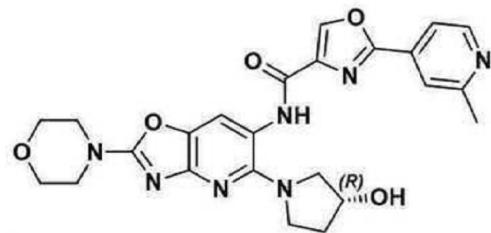
제1항에 있어서, 상기 화합물은



의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은



인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 또는 발렌스트롬 마크로글

로 불린 혈증(WM)인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 또는 밸덴스트롬 마크로글로불린 혈증(WM)은 MYD88 내 L265P 돌연변이를 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 암은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)은 활성화된 B-세포 아형 DLBCL인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 암은 밸덴스트롬 마크로글로불린 혈증(WM)인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 비호지킨 림프종인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 비호지킨 림프종은 외투세포 림프종(MCL), 변연부 림프종(MZL), 소포성 림프종(FL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), CNS 림프종 및 고환 림프종으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 백혈병인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML)인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 백혈병은 급성 림프모구 백혈병(ALL)인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 백혈병은 만성 림프구성 백혈병(CLL)인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 백혈병은 만성 골수성 백혈병(CML)인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 백혈병은 골수이형성 증후군인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 골수이형성 증후군은 불응성 빈혈, 환상 철아구를 갖는 불응성 빈혈(refractory anemia), 형질전환(transformation)에서 과잉의 아구(blast)를 갖는 불응성 빈혈, 및 만성 골수단핵구 백혈병으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 골수증식성 신생물인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 골수증식성 신생물은 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 진성 적혈구증가증(PCV), 원발성 골수섬유종, 본태성 혈소판증, 만성 호산구 백혈병, 및 비만세포증으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 고형 악성 종양인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 고형 악성 종양은 담관암, 담관암종, 방광암, 유방암, 유방의 선암종, 유방의 유두상 암종, 유선암, 유방의 수질 암종, 뇌암, 수막종, 신경교종, 별아교세포종, 회소돌기신경교종, 교모세포종, 수모세포종, 자궁경부암, 자궁경부 선암종, 결장직장암, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종, 위암, 위 선암종, 위장판기질 종양(GIST), 두경부암, 두경부 편평세포암종, 구강암, 구강 편평세포암종(OSCC), 신장암, 신장모세포종, 월름스 종양, 신장 세포 암종, 간암, 간세포암(HCC), 악성 간세포암종, 폐암, 기관지원성 암종, 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCLC), 폐의 선암종, 신경아세포종, 신경섬유종, 신경섬유종증(NF) 제1형 또는 제2형, 신경초종증, 신경내분비암, 위장관췌장 신경내분비 종양(GEP-NET), 유암종, 골육종, 난소암, 낭종선암종, 난소 배아 암종, 난소 선암종, 췌장암, 췌장 선암종, 췌장내 유두상 점액 종양(intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN), 전립선암, 전립선선암종, 피부암, 편평세포암종(SCC), 각질가시세포종(A), 흑색종, 기저세포 암종(BCC), 악성 섬유성 조직구종(MFH), 지방육종, 악성 말초신경초 종양(MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종 및 골육종으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 고형 악성 종양은 유방암 또는 췌장암인, 약제학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 베네토클락스와 상기 화합물을 공동으로 투여하는 것은, 상기 화합물 및 상기 베네토클락스를 별도로 투여하는 것에 비해서 개선된 효능을 제공하는, 약제학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 베네토클락스를 상기 화합물과 공동으로 투여하는 것은 상승작용 효과를 제공하는, 약제학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 베네토클락스와 동시에 투여하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 26

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 베네토클락스의 투여 전 또는 후, 약 5분 내지 약 168시간 이내에 투여하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 27

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 TLR/IL-1R 신호전달 경로에 돌연변이가 있는 대상체에게 투여하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 28

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 B-세포 수용체(BCR) 신호전달 경로에 돌연변이가 있는 대상체에게 투여하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 29

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 MYD88에 돌변연이가 있는 대상체에게 투여하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 30

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 MYD88 내 L265P 돌연변이가 있는 대상체에게 투여하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 31

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 CD79B에 돌연변이가 있는 대상체에게 투여하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 32

제1항 내지 3항 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 BCL 전좌(translocation)를 갖는 대상체에게 투여하기 위

한, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

본 출원은 2017년 10월 31일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/579,502호에 대한 우선권의 유익을 주장하며, 이 기초 출원의 내용은 그의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

배경 기술

[0003] 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma: 이하 "DLBCL"이라고도 칭함)은 위장관, 고환, 갑상선, 피부, 유팔, 골 또는 뇌에서, 림프절 내에서 또는 림프계 밖에서 일어날 수 있는 공격적인 림프종이다. DLBCL는 항체에 생산을 담당하는 하나의 유형의 백혈구인 B 세포의 암이다. 이것은 성인에서 가장 흔한 유형의 비호지킨 림프종이고, 연당 100,000명당 7 내지 8개 사례의 연간 발병률을 일으킨다. 이 암은 나이든 개체에서 주로 일어나고, 희귀 사례에서 소아 및 청소년에도 일어날 수 있긴 하지만, 중위연령의 진단은 대략 70세이다. DLBCL은 공격적인 종양이고, 이 병의 첫 번째 징후는 전형적으로 신속하게 성장하는 덩어리의 관찰이다. 5년 생존율은 고작 58%이다.

[0004] DLBCL은 이들의 기원 세포에 따라서 명명되고 배중심 B-세포-유사(germinal center B-cell-like: GCB) 및 활성화 B-세포-유사(활성화된 B-cell-like: ABC)를 포함하는 아형이다. 이들은 나쁜 예후를 갖고 몇몇 경우에 치료에 대한 특수화된 접근법을 요구한다는 점에서 상이하다.

[0005] 또한, 발렌스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia: WM)은 2가지 유형의 B 세포인 림프형 질세포성 세포 및 형질 세포에 영향을 미치는 비호지킨 림프종이다. WM은, 질환에 연루된 세포에 의해 만들어지고 분비되는 높은 수준의 혈중 항체인 면역글로불린 M(IgM)을 갖는 것을 특징으로 한다. WM은 희귀 질환이며, 미국에서 매년 고작 약 1,500 사례가 있다. 질환의 문자 기초의 지식에서의 차이로 인해 임상 성과에서의 현저한 변화 및 WM에 대한 단일로 허용된 치료가 없다. 목적 반응률은 높지만(80% 초과), 완전한 반응률은 낮다(0 내지 15%).

[0006] 기타 유형의 비호지킨 림프종은 외투세포 림프종(mantle cell lymphoma: MCL), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma: MZL), 소포성 림프종(follicular lymphoma: FL), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia: CLL), 소림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma: SLL), CNS 림프종 및 고환 림프종을 포함한다. 비호지킨 림프종은 감염 제제(엡스타인-바 바이러스, C형 간염 바이러스 및 인간 T-세포 백혈병 바이러스), 방사선 및 화학요법 치료 및 자가면역 질환과 같은 각종 인자에 의해 초래될 수 있다. 하나의 그룹으로서, 비호지킨 림프종은 생존 동안 미국 인구의 2.1%가 걸린다. 진단 후 5년을 넘어 생존하는 사람들의 퍼센트는 71%이다.

[0007] 또한, 골수증식성 신생물(myeloproliferative neoplasm: MPN)은 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome: MDS) 및 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML)을 포함한다. 이들 암은 골수에서 골수성 계통의 전구체에서 발생한다. 추가의 유형의 MPN은 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia: CML), 만성 호중구성 백혈병(chronic neutrophilic leukemia: CNL), 진성 적혈구증가증, 원발성 골수섬유종, 본태성 혈소판증, 만성 호산구 백혈병 및 비만세포증을 포함한다. 연구 약물 요법이 개발되어 있지만, 신뢰성 있는 치유는 결여되어 있다.

[0008] 고형 종양은 통상 낭종 또는 액체 부문을 함유하지 않는 비정상 조직 덩어리이다. 고형 종양은 양성 또는 악성일 수 있다. 고형 종양은 전형적으로 이를 형성하는 세포의 유형에 대해서 명명된다. 육종, 암종, 흑색종 및 교모세포종은 주된 유형의 고형 악성 종양이다. 육종은 혈관, 골, 지방 조직, 인대, 림프관, 근육 또는 힘줄에서의 종양이다. 암종은 상피 세포에서 형성되는 종양이다. 상피 세포는 피부, (분비)선 및 장기의 내벽, 예컨대, 방광, 요관 및 신장의 부분에서 발견된다. 고형 종양은 암의 종류 및 환자의 특성(예컨대, 연령, 성별, 유전 인자, 환경 인자, 기타 질환 또는 장애 등)에 따라서 치료 및 예측의 범위를 갖는다.

[0009] 따라서, 암에 대한 새로운 치료를 필요로 한다.

발명의 내용

[0010]

본 명세서에서는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되되, 해당 방법은, B-세포 림프종 2(BCL-2) 저해제와 공동으로 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:



[0011]

식 중,

[0013]

Z_1 은 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

[0014]

Z_2 는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 직접 결합이고;

[0015]

R_1 은 알킬, 사이아노, $-NR_aR_b$, 또는 사이클로알킬, 아릴 또는 헤�테로사이클릴로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이되; 여기서 치환체는, 각 경우에, 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로겐, 하이드록실, 하이드록시알킬, 아미노, 아미노알킬, 나이트로, 사이아노, 할로알킬, 할로알콕시, $-OCO-CH_2-O-$ 알킬, $-OP(O)(O-$ 알킬) $_2$ 또는 $-CH_2-OP(O)(O-$ 알킬) $_2$ 이고;

[0016]

R_2 는, 각 경우에, 독립적으로 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이되; 여기서 치환체는, 각 경우에, 독립적으로 할로겐, 알콕시, 하이드록실, 하이드록시알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시이고;

[0017]

R_3 은, 각 경우에, 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 알콕시, $-NR_aR_b$, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고;

[0018]

R_a 는 수소 또는 알킬이고;

[0019]

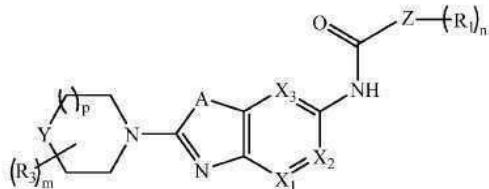
R_b 는 수소, 알킬, 아실, 하이드록시알킬, $-SO_2-$ 알킬 또는 선택적으로 치환된 사이클로알킬이며; 그리고

[0020]

'm' 및 'n'은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0021]

본 명세서에서는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되되, 해당 방법은, B-세포 림프종 2(BCL-2) 저해제와 공동으로 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:



[0022]

식 중,

[0024]

X_1 및 X_3 은 독립적으로 CH 또는 N이이고; X_2 는 CR₂ 또는 N이되; 단 X_1 , X_2 또는 X_3 중 1개 이하는 N이며;

[0025]

A는 O 또는 S이고;

[0026]

Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

- [0027] Z 는 아릴 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0028] R_1 은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이되; 여기서 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고;
- [0029] R_2 는 수소, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 $-NR_aR_b$ 이되; 여기서 치환체는 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실이고;
- [0030] R_3 은, 각 경우에, 알킬 또는 하이드록실이고;
- [0031] R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, 알킬, 아실 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0032] ' m ' 및 ' n '은 독립적으로 0, 1 또는 2이며; 그리고
- [0033] ' p '는 0 또는 1이다.
- [0034] 본 명세서에서는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되되, 해당 방법은, B-세포 램프종 2(BCL-2) 저해제와 공동으로 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- (III)
- [0035]
- [0036] 식 중,
- [0037] Z_1 은 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이거나 또는 존재하지 않으며;
- [0038] Z_2 는 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0039] R_1 은 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 아미노, 할로, 사이아노, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0040] R_2 는 각 경우에 아미노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0041] R_3 은, 각 경우에 하이드록시, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고;
- [0042] R_a 및 R_b 는, 독립적으로 각 경우에 대해서, 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0043] ' m '은, 각 경우에, 0, 1 또는 2이며; 그리고
- [0044] ' n '은, 각 경우에, 0, 1 또는 2이다.
- [0045] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는, 암의 치료 및 예방하기 위한, BCL-2의 저해제와 함께 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체의 용도가 개시되어 있다.
- [0046] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는, BCL-2의 저해제와 공동으로 암을 치료하기 위한 의약으로서, 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체, 예컨대, 모든 비율의 혼합물의 용도가 개시되어 있다.

- [0047] 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 DLBCL, WM, MCL, MZL, FL, CLL, SLL, CNS 림프종 및 고환 림프종으로부터 선택된 비호지킨 림프종이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 비호지킨 림프종은 DLBCL 또는 WM이다.
- [0048] 다른 실시형태에 있어서, 암은 MDS, AML, CML, CNL, 진성 적혈구증가증, 원발성 골수암유종, 본태성 혈소판증, 만성 호산구 백혈병, 및 비만세포증으로부터 선택된 골수증식성 신생물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 골수증식성 신생물은 MDS 또는 AML이다.
- [0049] 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 고형 악성 종양, 예컨대, 췌장암 또는 유방암이다.

도면의 간단한 설명

- [0051] 도 1은, 21일 후에, 화합물 A, 베네토클락스(venetoclax) 또는 이들의 조합물로 치료된 3개 그룹의 종양-보유 마우스에서의 종양 성장 반응을 도시한다.
- 도 2는 도 1에 도시된 화합물 A, 베네토클락스 또는 이들의 조합물로 치료된 3개 그룹의 종양-보유 마우스에서의 체중 변화를 도시한다.
- 도 3은 19일 휴약기 후에 치료전 재개함으로써 도 1에 도시된 3개 그룹의 마우스에서의 종양 성장 반응을 도시한다.
- 도 4는 치료 27일 후에 화합물 A, 베네토클락스 또는 이들의 조합물로 치료된 3개 그룹의 종양-보유 마우스에서의 종양 성장 반응을 도시한다.
- 도 5는 화합물 A, 베네토클락스 또는 이들의 조합물로 치료된 3개 그룹의 종양-보유 마우스에서의 체중 변화를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0052] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 명세서의 주제가 속하는 기술 분야의 숙련가가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어는 본 발명의 이해를 돋기 위해 나타낸 의미를 갖는다.
- [0053] 단수 형태는 문맥이 달리 명확하게 나타내지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다.
- [0054] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는, 후속적으로 기술된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있고, 이 설명은 사건 또는 상황이 일어나는 경우뿐만 아니라 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 알킬"은 알킬이 치환될 수 있는 것뿐만 아니라 알킬이 치환되지 않은 경우도 지칭한다.
- [0055] 본 발명의 화합물에 대한 치환체 및 치환 패턴은 당업계에 공지된 수법뿐만 아니라, 용이하게 입수 가능한 출발물질로부터 이하에 기술된 방법에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화학적으로 안정적인 화합물을 초래하도록 당업자에 의해 선택될 수 있음이 이해된다. 치환체가 자체로 하나 초과의 기로 치환된다면, 이들 다수의 기는, 안정적인 구조가 얻어지는 한, 동일 탄소 상에 또는 상이한 탄소 상에 있을 수 있음이 이해된다.
- [0056] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된"은, 주어진 구조에서 1 내지 6개의 수소 라디칼을, 하이드록실, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로겐, 알킬, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알킬, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아실, $-C(O)_2H$, $-O(아실)$, $-NH(아실)$, $-N(알킬)(아실)$, 사이아노, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 살포네이트, 살포네이트, 할로알킬 또는 할로알콕시를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 특정 치환체의 라디칼로 대체하는 것을 지칭한다. 바람직하게는, "선택적으로 치환된"은, 주어진 구조에서 1 내지 4개의 수소 라디칼을 위에서 언급된 치환체로 대체하는 것을 지칭한다. 더욱 바람직하게는, 1 내지 3개의 수소 라디칼은 위에서 언급된 바와 같은 치환체로 대체된다. 치환체는 추가로 치환될 수 있는 것이 이해된다.
- [0057] 용어 "치환된"은 골격의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환체를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "로 치환된"은 치환된 원자와 치환체의 허용된 원자가에 따르고, 치환은 안정적인 화합물을 초래, 예컨대, 전위, 고리화, 제거 등에 의해 자발적으로 변형을 겪지 않는다는 함축적인 단서를 포함하는 것이 이해될

것이다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환체를 포함하도록 상정된다. 넓은 양상에 있어서, 허용되는 치환체는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지식 및 비분지식, 탄소환식 및 복소환식, 방향족 및 비-방향족 치환체를 포함한다. 허용되는 치환체는 적절한 유기 화합물에 대해서 하나 이상이고 동일 또는 상이할 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 질소와 같은 혼테로원자는 혼테로원자의 원자가를 충족시키는 본 명세서에 기재된 유기 화합물의 수소 치환체 및/또는 임의의 허용되는 치환체를 가질 수 있다. 치환체는, 본 명세서에 기재된 임의의 치환체, 예를 들어, 할로겐, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 폼일, 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스터, 티오아세테이트, 또는 티오피에이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 사이아노, 나이트로, 아지도, 설피드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 설포닐, 혼테로사이클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 혼테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 치환체는 그 자체로 적절하다면 치환될 수 있는 것임이 당업자에 의해 이해될 것이다. "비치환된"으로 구체적으로 기술되지 않는 한, 본 명세서에서의 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴"기 또는 모이어티에 대한 언급은 함축적으로 치환된 변이체와 비치환된 변이체 둘 다를 포함한다.

[0058] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 C_1-C_{10} 직쇄 알킬기 또는 C_1-C_{10} 분지쇄 알킬기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 포화 지방족 기를 지칭한다. 바람직하게는, "알킬"기는 C_1-C_6 직쇄 알킬기 또는 C_1-C_6 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 가장 바람직하게는, "알킬"기는 C_1-C_4 직쇄 알킬기 또는 C_1-C_4 분지쇄 알킬기를 지칭한다. "알킬"의 예는, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 네오-펜틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 1-헵틸, 2-헵틸, 3-헵틸, 4-헵틸, 1-옥틸, 2-옥틸, 3-옥틸 또는 4-옥틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. "알킬"기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0059] 용어 "아실"은 $R-CO-$ 기를 지칭하며 여기서 R 은 위에서 정의된 선택적으로 치환된 알킬기이다. '아실'기의 예는 CH_3CO- , CH_3CH_2CO- , $CH_3CH_2CH_2CO-$ 또는 $(CH_3)_2CHCO-$ 를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

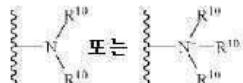
[0060] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "알콕시"는 코어 구조에 부착된 산소 원자에 결합된 직쇄 또는 분지쇄의, 포화 지방족 C_1-C_{10} 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 바람직하게는, 알콕시기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 부톡시, 아이소부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 3-메틸 부톡시 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0061] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된 알킬기(위에서 정의된 바와 같음)를 지칭한다. 모노할로알킬 라디칼은, 예를 들어, 염소, 브로민, 요오드 또는 플루오린 원자를 가질 수 있다. 다이할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 각각 2개 이상의 동일 또는 상이한 할로겐 원자를 가질 수 있다. 할로알킬의 예는, 클로로메틸, 다이클로로메틸, 트라이클로로메틸, 다이클로로에틸, 다이클로로프로필, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 다이플루오로클로로메틸, 다이클로로플루오로메틸, 다이플루오로에틸, 다이플루오로프로필 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0062] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "할로알콕시"는, 알콕시기의 수소 원자 중 1개 이상이 1개 이상의 할로겐으로 치환된 라디칼을 지칭한다. "할로알콕시"기의 대표적인 예는, 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$), 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$) 또는 트라이플루오로에톡시($-OCH_2CF_3$)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0063] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은, 단독으로 또는 다른 용어(들)와 조합하여, 이러한 고리가 융합될 수 있는 1개 또는 2개의 고리를 함유하는 6- 내지 10-원 탄소환식 방향족 계를 의미한다. 용어 "융합된"은, 제2 고리가 부착되거나 또는 제1 고리와 공통으로 2개의 인접한 원자를 가짐으로써 형성되는 것을 의미한다. 용어 "융합된"은 용어 "축합된"과 동가이다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸 또는 인단일을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 달리 특정되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 모든 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0064] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당업계에 인식되어 있고 비치환된 아민과 치환된 아민 둘 다 그리고 이들의 염, 예컨대, 하기로 표시될 수 있는 모이어티를 지칭한다:



[0065]

[0066] 여기서 각각의 R^{10} 는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타내거나, 또는 2개의 R^{10} 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 취해져서 고리 구조 내에 4 내지 8개의 원자를 갖는 복소환을 완성시킨다.

[0067]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "아미노알킬"은, 1개 또는 2개의 수소 원자가 알킬기로 치환된, 위에서 정의된 바와 같은 아미노기를 지칭한다.

[0068]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "나이트로"는 $-NO_2$ 기를 지칭한다.

[0069]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "알킬아미노" 및 "사이클로알킬아미노"는, 상기 기의 질소 원자가 각각 알킬 또는 사이클로알킬에 부착된 $-N$ -기를 지칭한다. "알킬아미노" 및 "사이클로알킬아미노"기의 대표적인 예는 $-NHCH_3$ 및 $-NH-$ 사이클로프로필을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 아미노기는 적합한 기 중 1개 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0070]

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "사이클로알킬"은 단독으로 또는 다른 용어(들)와 조합하여 C_3-C_{10} 포화 환식 탄화수소 고리를 의미한다. 사이클로알킬은 전형적으로 3 내지 7개의 탄소 고리 원자를 함유하는 단일 고리일 수 있다. 단일-고리 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다. 사이클로알킬은 대안적으로 다환식일 수 있거나 또는 1개 초과의 고리를 함유할 수 있다. 다환식 사이클로알킬의 예는 가교, 융합 및 스피로환식 카보사이클릴을 포함한다.

[0071]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "사이아노"는 $-CN$ 기를 지칭한다.

[0072]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 $-OH$ 기를 지칭한다.

[0073]

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "하이드록시알킬" 또는 "하이드록실알킬"은 1개 이상의 하이드록실기로 치환된 알킬을 의미하고, 여기서 알킬기는 위에서 정의된 바와 같다. "하이드록시알킬"의 예는 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 프로판-2-올 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0074]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 단독으로 또는 다른 용어(들)와 조합하여 플루오린, 염소, 브로민 또는 요오드를 의미한다.

[0075]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릴"은 "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로아릴"의 정의를 포함한다.

[0076]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 0, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$, NH 또는 C(O)로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 또는 헤테로기를 갖고 나머지 고리 원자는 독립적으로 탄소, 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 3 내지 15개 구성원의 비-방향족, 포화 또는 부분 포화, 단환식 또는 다환식 고리계를 지칭한다. "헤테로사이클로알킬"의 예는 아제티딘일, 옥세탄일, 이미다졸리딘일, 피롤리딘일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피라닐, 몰폴린일, 티오플롤린일, 1,4-다이옥산일, 다이옥시도티오플롤린일, 옥사피페라진일, 옥사피페리딘일, 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피닐, 다이하이드로피란일, 인돌린일, 인돌린일메틸, 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아조시닐, 크로만일, 잔텐일 및 이들의 N-옥사이드를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 헤테로사이클로알킬 치환체의 부착은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해서 일어날 수 있다. 헤테로사이클로알킬기는 1개 이상의 상기 기에 의해 1개 이상의 적합한 기로 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직하게는 "헤테로사이클로알킬"은 아제티딘일, 옥세탄일, 이미다졸리딘일, 피롤리딘일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피라닐, 몰폴린일, 티오플롤린일, 1,4-다이옥산일 및 이들의 N-옥사이드로부터 선택된 5- 내지 6-원 고리를 지칭한다. 더 바람직하게는, "헤테로사이클로알킬"은 아제티딘일, 피롤리딘일, 몰폴린일 및 피페리딘일을 포함한다. 모든 헤테로사이클로알킬은 1개 이상의 상기 기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0077]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 20개의 고리 원자, 적합하게는 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 방향족 헤테로환식 고리계를 지칭하며, 이는 함께 융합되거나 공유 연결된 단일 고리(단환식) 또는 다수 고리(이환식, 삼환식 또는 다환식)일 수 있다. 바람직하게는, "헤테로아릴"은 5- 내지 6-원 고

리이다. 고리는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 여기서 N 또는 S 원자는 선택적으로 산화되거나 또는 N 원자는 선택적으로 사차화된다. 헤테로아릴 모이어티의 임의의 적합한 고리 위치는 정의된 화학 구조에 공유 연결될 수 있다.

[0078] 헤테로아릴의 예는 퓨란일, 티엔일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 신놀린일, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사다이아졸릴, 트라이아졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피라진일, 피리진일, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조퓨란일, 벤조티엔일, 벤조트라이아진일, 프탈아진일, 티안트렌, 다이벤조퓨란일, 다이벤조티엔일, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 퓨린일, 프테리딘일, 9H-카바졸릴, α -카볼린, 인돌리진일, 벤조아이소티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 피롤로피리딜, 퓨로피리딘일, 퓨린일, 벤조티아다이아졸릴, 벤조옥사다이아졸릴, 벤조트라이아졸릴, 벤조트라이아다이아졸릴, 카바졸릴, 다이벤조티엔일, 아크리딘일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는 "헤테로아릴"은 퓨란일, 티엔일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 신놀린일, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사다이아졸릴, 트라이아졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피라진일 및 피리다진일, 더 바람직하게는, 피라졸릴, 피리딜, 옥사졸릴 및 퓨란일로부터 선택된 5- 내지 6-원 고리를 지칭한다. 모든 헤테로아릴은 1개 이상의 상기 기호 선택적으로 치환된다.

[0079] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 '화합물(들)'은 본 발명에 개시된 화합물을 포함한다.

[0080] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "포함하다(comprise)" 또는 "포함하는(comprising)"은, 즉, 하나 이상의 특징 또는 성분의 존재를 허용하는 것을 포함하는 의미에서 일반적으로 사용된다.

[0081] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "또는"은 달리 기술되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다.

[0082] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "포함하는(including)"뿐만 아니라 "포함하다(include)", "포함한다" 및 "포함된"과 같은 다른 형태는 제한적이지 않다.

[0083] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은 약리학적으로 허용될 수 있고 전형적으로 포유동물에게 투여된 경우 위경련 또는 어지럼증을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 알러지 또는 유사한 부반응을 일으키지 않는 화합물 또는 조성물을 지칭한다.

[0084] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명의 화합물과 적합한 산 또는 염기의 반응에 의해 얻어진 생성물을 지칭한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn 및 Mn 염과 같은 적합한 무기 염기로부터 유래된 것을 포함한다; 약제학적으로 허용 가능한, 비독성 산 부가염의 예는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 나이트레이트, 살레이트, 바이설레이트, 포스페이트, 아이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타트레이트, 판토네이트, 바이타트레이트, 아스코베이트, 석시네이트, 말레이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글로카로네이트, 사카레이트, 폼에이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 4-메틸벤젠설포네이트 또는 p-톨루엔설포네이트 염 등과 같은 무기산으로 형성된 아미노기의 염이다. 본 발명의 소정의 화합물은 라이신, 아르기닌, 구아니딘, 다이에탄올아민 또는 메트포민과 같은 각종 유기 염기와 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 적합한 염기 염은, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 또는 아연 염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0085] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "입체이성질체"는 이들의 원자의 공간 배향만 상이한 화학식 (I)의 화합물의 개별 화합물의 모든 이성질체에 대해서 사용되는 용어이다. 용어 입체이성질체는, 본 발명의 화합물의 거울상 이성질체(거울상이성질체), 본 발명의 화합물의 거울상 이성질체(라세미체, 라세미 혼합물)의 혼합물, 본 발명의 화합물의 기하(시스/트랜스 또는 E/Z, R/S) 이성질체 및 서로 거울상이 아닌 1개 초파의 카이럴 중심을 가진 본 발명의 화합물의 이성질체(부분입체이성질체)를 포함한다.

[0086] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 1개 이상에서 원자 동위원소의 비정상적인 비율을 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 또한 화합물의 1개 이상의 원자가 그 원자에 대해서 자연에서 통상 발견되는 지배적인 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고, 본 명세서에서 인용된 것과 동일한 본 발명의 동위원소-표지된 변이체를 포함한다. 특정된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물의 범위 및 이의 용도 내에서 상정된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대, ^2H (^3D), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P ,

³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I를 포함한다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 당업계에 잘 알려진 이하의 절차에 의해, 예컨대, 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다.

[0087] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 인산염 완충 식염수 용액, 물, 에멀션(예컨대, 오일/물 또는 물/오일 에멀션), 및 각종 유형의 습윤제와 같은 표준 약제학적 담체의 어느 것이라도 지칭된다. 조성물은 또한 안정제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정제 및 애주번트의 예는 [Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]]와 같은 문헌에 언급되어 있다.

[0088] 용어 "치료"/"치료하는"은, (a) 질환을 저해, 즉, 임상 증상의 발달을 늦추거나 또는 저지; 및/또는 (b) 질환을 완화, 즉, 임상 증상의 퇴행을 초래; 및/또는 (c) 질환 및/또는 이의 수반 증상을 경감 또는 제거하는 것을 비롯하여, 포유동물에서의 질환의 임의의 치료를 의미한다.

[0089] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 및/또는 이의 수반 증상의 개시를 예방 또는 대상체가 질환을 획득하는 것을 없애는 방법을 지칭한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 또한 질환 및/또는 이의 수반 증상의 개시를 지연시키는 것 및 질환을 획득할 대상체의 위험을 저감시키는 것을 포함한다.

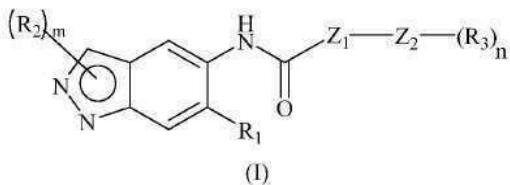
[0090] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0091] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은, AML을 앓고 있는 특정 환자에서 목적하는 치료적 반응을 내는데 효과적인, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체; 또는 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 포함하는 조성물의 양을 지칭한다. 특히, 용어 "치료적 유효량"은, 투여된 경우, 치료될 질환 또는 장애에서의 양성 변형을 유도하거나 또는 대상체에서 치료중인 질환 또는 장애의 증상의 하나 이상의 발병을 예방하거나 이를 어느 정도까지 경감시키는데 충분한, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체의 양을 포함한다. 화합물의 치료적 양에 관하여, 대상체의 치료에 이용되는 화합물의 양은, 또한 상정될 수 있는 전전한 의학적 판단 내에서 과도한 또는 심한 부작용을 회피하도록 충분히 낮다. 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량은, 치료중인 특정 병태, 치료 또는 예방 중인 병태의 중증도, 치료 지속기간, 공존 요법의 속성, 최종 사용자의 연령 및 신체 상태, 이용된 특정 약제학적으로 허용 가능한 담체와 이용되는 특정 화합물 또는 조성물에 따라서 변할 것이다.

[0092] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나, 또는 다른 유형의 치료제와 공동으로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 어구 "공동 투여"는, 제2 화합물이 투여되는 한편 앞서 투여된 치료적 화합물이 그 날에 여전히 효과적이 되도록(예컨대, 2가지 화합물이 대상체에서 동시에 효과적이어서, 이 2가지 화합물의 상승작용 효과를 포함할 수 있도록) 2종 이상의 상이한 치료적 화합물의 투여의 임의의 형태를 지칭한다. 예를 들어, 상이한 치료적 화합물은 동일 제형에서 또는 별도의 제형에서, 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 상이한 치료적 화합물은 서로 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간, 또는 1주 이내에 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 추가의 치료적 화합물은 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물의 투여 전 또는 후 약 5분 이내 내지 약 168시간 이내에 투여된다. 따라서, 이러한 치료를 받는 대상체는 상이한 치료적 화합물의 조합된 효과로부터 유익을 얻을 수 있다.

[0093] 소정의 실시형태에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제(들)(예컨대, 1종 이상의 추가의 화학요법제(들))과 본 발명의 화합물의 공동 투여는 본 발명의 화합물 또는 1종 이상의 추가의 치료제(들)의 각각의 개별 투여에 대해서 개선된 효능을 제공한다. 소정의 이러한 실시형태에 있어서, 공동 투여는 상가적 효과를 제공하는데, 여기서 상가적 효과는 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제(들)의 개별 투여의 효과의 각각의 총합을 지칭한다.

[0094] 본 명세서에서는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 해당 방법은, B-세포 립프종 2(BCL-2) 저해제와 공동으로 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:



[0095]

식 중,

[0096]

Z₁은 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

[0097]

Z₂는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 직접 결합이고;

[0098]

R₁은 알킬, 사이아노, -NR_aR_b, 또는 사이클로알킬, 아릴 또는 헤�테로사이클로로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이되; 여기서 치환체는, 각 경우에, 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로겐, 하이드록실, 하이드록시알킬, 아미노, 아미노알킬, 나이트로, 사이아노, 할로알킬, 할로알콕시, -OCO-CH₂-O-알킬, -OP(0)(O-알킬)₂ 또는 -CH₂-OP(0)(O-알킬)₂이고;

[0099]

R₂는, 각 경우에, 독립적으로 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이되; 여기서 치환체는, 각 경우에, 독립적으로 할로겐, 알콕시, 하이드록실, 하이드록시알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시이고;

[0100]

R₃은, 각 경우에, 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 알콕시, -NR_aR_b, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고;

[0101]

R_a는 수소 또는 알킬이고;

[0102]

R_b는 수소, 알킬, 아실, 하이드록시알킬, -SO₂-알킬 또는 선택적으로 치환된 사이클로알킬이며; 그리고

[0103]

'm' 및 'n'은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0104]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z₁이 5- 또는 6-원 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0105]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z₁이 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고; 선택적 치환체는 알킬인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0106]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z₁이 테트라졸릴, 티엔일, 트라이아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라닐, 피라진일, 피리다진일, 피리미딜, 이미다졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사졸릴, 퓨란일 및 피라졸릴로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0107]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z₁이 피리딜, 옥사졸릴 및 퓨란일로부터 선택되고; 피리딜기가 알킬로 선택적으로 치환되고; 특히 알킬이 메틸인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0108]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z₂가 테트라졸릴, 티엔일, 트라이아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라닐, 피라진일, 피리다진일, 피리미딜, 이미다졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사졸릴, 퓨란일 또는 피라졸릴로부터 선택된 5- 또는 6-원 헤�테로아릴인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

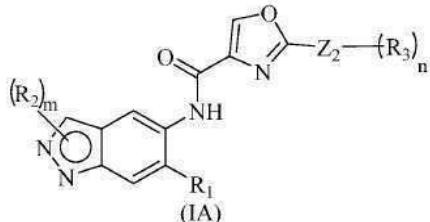
[0109]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z₂가 아제티딘일, 옥세탄일, 이미다졸리딘일, 피롤리딘일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피라닐, 몰폴린일, 티오몰폴린일 또는 1,4-다이옥산일로부터 선택된 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

- [0111] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_2 가 피리딜, 피라졸릴 또는 피롤리딘일인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0112] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_2 가 직접 결합인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

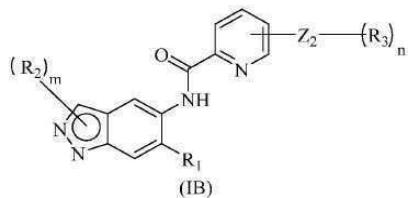
[0113] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 하기 화학식 (IA)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다



- [0114] (IA)

[0115] 식 중, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm' 및 'n'은 화학식 (I)의 화합물에 정의된 바와 같다.

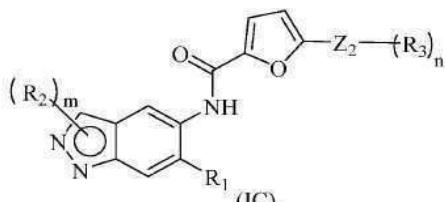
[0116] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 하기 화학식 (IB)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



- [0117] (IB)

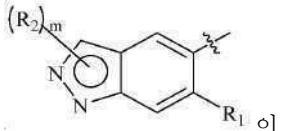
[0118] 식 중, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm' 및 'n'은 화학식 (I)의 화합물에 정의된 바와 같다.

[0119] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 하기 화학식 (IC)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



- [0120] (IC)

[0121] 식 중, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm' 및 'n'은 화학식 (I)의 화합물에 정의된 바와 같다.



- [0123] 식 중 R_1 , R_2 및 ' m '은 화학식 (I)의 화합물에 정의된 바와 같다.

- [0124] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_2 가 피리딜인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0125] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_2 가 피라졸릴인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0126] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_2 가 피롤리딘일인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0127] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_1 이 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이되; 여기서 치환체는 할로겐, 하이드록실, 하이드록시알킬, 아미노, 아미노알킬, $-OCO-CH_2-O-$ 알킬, $-OP(0)(O-$ 알킬) $_2$ 또는 $-CH_2-OP(0)(O-$ 알킬) $_2$ 인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0128] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_1 이 선택적으로 치환된 아제티딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되; 여기서 치환체가 아미노, 할로겐, 하이드록실, 하이드록시알킬, 아미노알킬, $-OCO-CH_2-O-$ 알킬, $-OP(0)(O-$ 알킬) $_2$ 또는 $-CH_2-OP(0)(O-$ 알킬) $_2$ 인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0129] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_1 이 선택적으로 치환된 피페리딘일이되; 여기서 치환체는 하이드록실인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0130] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_1 이 선택적으로 치환된 페닐이되; 여기서 치환체가 할로겐인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0131] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_1 이 사이클로알킬인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0132] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_1 이 사이클로프로필 또는 사이클로헥실인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0133] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_1 이 $-NR_aR_b$ 이고; R_a 가 수소이고; R_b 가 선택적으로 치환된 사이클로알킬이되; 여기서 치환체가 하이드록실인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0134] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_1 이 사이아노인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0135] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 선택적으로 치환된 알킬이되; 여기서 치환체가 알콕시인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0136] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 사이클로알킬인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0137] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_3 이 수소, 할로겐, 알킬, 알콕시, $-NR_aR_b$, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고; R_a 가 수소 또는 알킬이고; R_b 가 수소, 알킬, 아실, 하이드록시알킬 또는 $-SO_2-$ 알킬인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0138] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_1 이 선택적으로 치환된 피리딜이고; 고리 Z_2 가 피리딜, 피라졸릴, 피롤리딘일 또는 직접 결합이고; R_1 이 사이클로프로필, 피페리딘일, 몰폴린일 또는 피롤리딘일로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고; R_2 가 선택적으로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬이고; R_3 이 수소, 할로겐, 알킬, 알콕시, $-NR_aR_b$, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고; R_a 가 수소 또는 알킬이고; R_b 가 수소 또는 하이드록시알킬인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

- [0139] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_1 이 옥사졸릴이고; Z_2 가 피리딜, 피라졸릴 또는 피롤리딘일이고; R_1 이 사이아노, $-NR_aR_b$, 또는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 아제티딘일, 피페리딘일, 톨풀린일 또는 피롤리딘일로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고; R_2 가 선택적으로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬이고; R_3 이 수소, 할로겐, 알킬, 알콕시, $-NR_aR_b$, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고; R_a 가 수소 또는 알킬이고; R_b 가 수소, 알킬, 아실, 하이드록시알킬, $-SO_2-$ 알킬 또는 선택적으로 치환된 사이클로알킬인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0140] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_3 이 $-NR_aR_b$ 이고; R_a 가 수소 또는 알킬이고; R_b 가 수소, 알킬, 아실, 하이드록시알킬, $-SO_2-$ 알킬 또는 선택적으로 치환된 사이클로알킬이고; 선택적 치환체가 하이드록실인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0141] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 'n'이 1인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0142] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 'n'이 2인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0143] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 'm'이 1인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0144] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 'm'이 2인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0145] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 하기로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함한다:

N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-6-(1H-파라졸-4-일) 파콜린아마이드;
N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일) 옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(1-메틸-6-(파페리딘-1-일)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일) 옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일) 옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-사이아노-2-사이클로펜틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일) 옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일) 옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-6-(1H-파라졸-4-일) 파콜린아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-몰폴리노-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일) 옥사졸-4-카복스아마이드;
6'-아미노-N-(2-사이클로펜틸-6-몰폴리노-2H-인다졸-5-일)-[2,3'- 바이파리딘]-6-카복스아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;
N-(6-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸- 4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-사이클로헥실-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸- 4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
6'-플루오로-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-[2,3'- 바이파리딘]-6-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-사이클로헥실-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(1H-파라졸-4- 일)파콜린아마이드 하이드로클로라이드;
2'-플루오로-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-[2,3'-

바이페리딘]-6-카복스아마이드;
2-(2-클로로페리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(1-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-1H-인다졸-5-일)-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페콜린아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페콜린아마이드;
6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)페콜린아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-2-(6-메톡시페리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(6-메톡시페리딘-3-일)-N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(3-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
6-브로모-N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)페콜린아마이드;
6-클로로-5-메틸-N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)페콜린아마이드
N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(6-메틸페리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸페리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-2-(3-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-2-(6-메틸페리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
6'-아미노-3-메틸-N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-[2,3'-

[0147]

바이파리딘]-6-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
5-메틸-6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)파콜린아마이드;
N-(1-사이클로프로필-6-(파페리딘-1-일)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
2-(2-하이드록시파리딘-3-일)-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-6-(3-아미노파리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)파콜린아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;
(S)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-파라졸-4-일)-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)파콜린아마이드;
N-(1,6-다이사이클로프로필-1H-인다졸-5-일)-2-(6-메톡시파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-6-(3-하이드록시파리딘-1-일)파콜린아마이드;
(R)-6-(3-하이드록시파리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)파콜린아마이드;
(S)-6-(3-하이드록시파리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)파콜린아마이드;
6-(3-하이드록시파리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)파콜린아마이드;
(S)-6-(3-아미노파리딘-1-일)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)파콜린아마이드;
(R)-6-(3-아미노파리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)파콜린아마이드;
(R)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-파라졸-4-일)-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)파콜린아마이드;

[0148]

(S)-2-(3-아미노페롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)페콜린아마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)페콜린아마이드;
(S)-6-(3-아미노페롤리딘-1-일)-N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)페콜린아마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(3-하이드록시페리딘-1-일)페콜린아마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(3-하이드록시페리딘-1-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(3-아미노페롤리딘-1-일)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(3-아미노페롤리딘-1-일)-N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(3-하이드록시페리딘-1-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)-N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)페콜린아마이드;
6-((2-하이드록시프로필)아미노)-N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)페콜린아마이드;
N-(6-(4-하이드록시페페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-

메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(아제티딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(1-메틸-6-(파롤리딘-1-일)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-메틸-6-(파롤리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(6-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(R)-N-(6-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
N-(6-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
N-(6-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(R)-N-(6-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
N-(6-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
N-(6-(아제판-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(아제판-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;

[0150]

N-(2,3-다이메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(1,3-다이메틸-6-(파페리딘-1-일)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-플루오로파페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(3-플루오로파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-1,3-다이메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(3-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2,3-다이메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아세트아미도파리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아세트아미도파리딘-4-일)-N-(6-(3-플루오로파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-플루오로파페리딘-1-일)-1,3-다이메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-

메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(((1R,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(6-(4-플루오로파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-플루오로파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-파라졸-4-일)파콜린아마이드;
2-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(6-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-파라졸-4-일)파콜린아마이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메톡시파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아세트아미도파리딘-4-일)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
2-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메톡시파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;

[0152]

2-(2-아미노페리딘-4-일)-N-(6-(3-하이드록시페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
2-(2-메톡시페리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(페페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아미노페리딘-4-일)-N-(6-(3-플루오로페페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
(R)-2-(2-아미노페리딘-4-일)-N-(6-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
1-(1,3-다이메틸-5-(2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아미도)-1H-인다졸-6-일)페페리딘-4-일 2-메톡시아세테이트;
N-(6-(4-하이드록시페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메톡시페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-아미노페리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-아미노페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)페페리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)페페리딘-1-일)-1,3-다이메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아미노페리딘-4-일)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)페페리딘-1-일)-1,3-다이메틸-1H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-하이드록시페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-하이드록시페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2,6-다이메틸페리딘-4-일)-N-(6-(4-하이드록시페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(6-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-하이드록시페리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-인다졸-5-

일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(1-(2-하이드록시에틸)-6-(4-하이드록시파리딘-1-일)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-아미노파리딘-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
2-(2,6-다이메틸파리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(파리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
2-(2-(다이메틸아미노)파리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(파리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-하이드록시파리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-(메틸아미노)파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-메틸-6-(파리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-(메틸아미노)파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-하이드록시파리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-(메틸설플아미도)파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-(다이메틸아미노)파리딘-4-일)-N-(6-(4-하이드록시파리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(6-(4-(아미노메틸)파리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2,6-다이메틸파리딘-4-일)-N-(6-(4-하이드록시파리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2,6-다이메틸파리딘-4-일)-N-(6-(4-플루오로파리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
다이에틸 (1-(1-메틸-5-(2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아미도)-1H-인다졸-6-일)파리딘-4-일) 포스페이트; 및
다이에틸 ((1-(2-메틸-5-(2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아미도)-2H-인다졸-6-일)파리딘-4-일)메틸) 포스페이트;

[0154]

몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (II)의 화합물은 화합물 A이다.



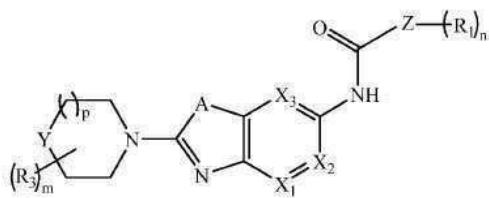
화합물 A

[0156]

몇몇 실시형태에 있어서, BCL-2 저해제는 베네토클락스이다.

[0157]

본 명세서에서는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 해당 방법은, B-세포 램프종 2(BCL-2) 저해제와 공동으로 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:



(II)

[0159]

식 중,

[0161]

X₁ 및 X₃은 독립적으로 CH 또는 N이고; X₂는 CR₂ 또는 N이되; 단 X₁, X₂ 또는 X₃ 중 1개 이하는 N이며;

[0162]

A는 O 또는 S이고;

[0163]

Y는 -CH₂- 또는 O이고;

[0164]

Z는 아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0165]

R₁은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이되; 여기서 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 -NR_aR_b이고;

[0166]

R₂는 수소, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 -NR_aR_b이되; 여기서 치환체는 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실이고;

[0167]

R₃은, 각 경우에, 알킬 또는 하이드록실이고;

[0168]

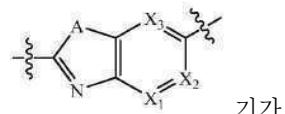
R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 아실 또는 헤테로사이클릴이고;

[0169]

'm' 및 'n'은 독립적으로 0, 1 또는 2이며; 그리고

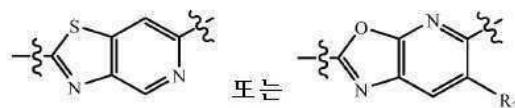
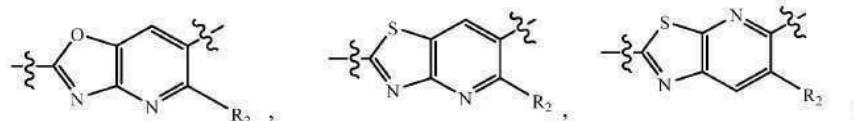
[0170]

'p'는 0 또는 1이다.



[0171]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 기가



인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이

의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:

[0172]

여기서 R₂는 화학식 (II)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0173]

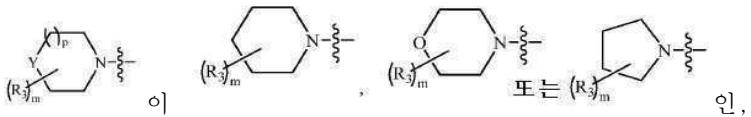
몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z가 아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0174]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z가 폐닐, 퓨란일, 티엔일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사다이아졸릴, 트라이아졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 옥세탄일, 이미다졸리딘일, 피롤리딘일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로파라닐, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 1,4-다이옥산일, 다이옥시도티오몰폴린일, 옥사피페라진일, 옥사피페리딘일, 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로파라닐, 테트라하이드로티오페닐 또는 다이하이드로피란일이고; 이들의 각각이 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록실, 하

아이드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 로 선택적으로 치환되고; R_a 및 R_b 가 독립적으로 수소, 알킬 또는 아실인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

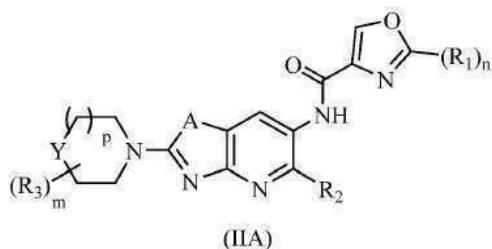
[0175] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z가 페닐, 옥사졸릴, 퓨란일, 티엔일 또는 피리딜이고; 이들의 각각이 1개 이상의 R_1 로 선택적으로 치환된, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.



[0176] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, $(R_3)_m$ 이 $(R_3)_m$ 또는 $(R_3)_m$ 또는 $(R_3)_m$ 인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하되;

[0177] 여기서 R_3 및 ' m '은 화학식 (II)의 화합물에 정의된 바와 같다.

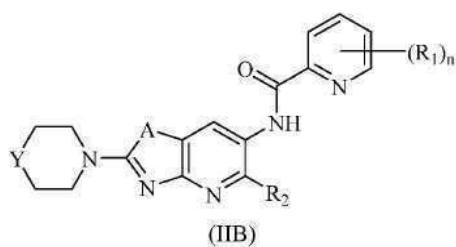
[0178] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 하기 화학식 (IIA)의 화합물인 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0179]

식 중, A, Y, R_1 , R_2 , R_3 , ' m ', ' p ' 및 ' n '은 화학식 (II)의 화합물에 정의된 바와 같다.

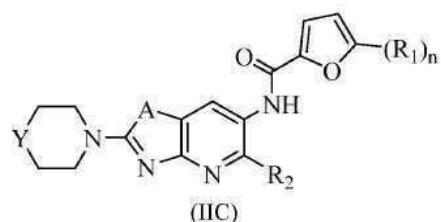
[0181] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 하기 화학식 (IIB)의 화합물인 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0182]

식 중, A, Y, R_1 , R_2 및 ' n '은 화학식 (II)의 화합물에 정의된 바와 같다.

[0184] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 하기 화학식 (IIC)의 화합물인 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0185]

식 중, A, Y, R_1 , R_2 , R_3 및 ' n '은 화학식 (II)의 화합물에 정의된 바와 같다.

[0187] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Y가 O 또는 CH_2 인, 화학식 (II), (IIA), (IIB) 또는 (IIC)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

- [0188] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_1 이 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이되; 여기서 치환체가 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고; R_a 및 R_b 가 독립적으로 수소, 알킬 또는 아실인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0189] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_1 이 피리딜, 피라졸릴, 피롤리딘일 또는 피페리딘일이되; 이들의 각각이 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 로 선택적으로 치환되고; R_a 및 R_b 이 독립적으로 수소 또는 아실인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0190] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 수소인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0191] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 선택적으로 치환된 사이클로알킬인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0192] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 사이클로프로필인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0193] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이되; 여기서 치환체가 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0194] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 피페리딘일, 피롤리딘일, 몰풀린일, 피페라진일, 아제티딘일, 피라졸릴, 퓨란일, 피리딜, 아제판일 또는 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일이되; 여기서 치환체가 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0195] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 선택적으로 치환된 아릴이되; 여기서 치환체가 할로인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0196] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 선택적으로 치환된 페닐이되; 여기서 치환체가 플루오로인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0197] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 $-NR_aR_b$ 이고; R_a 및 R_b 가 독립적으로 수소 또는 헤테로사이클릴인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0198] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 $-NR_aR_b$ 이되; R_a 및 R_b 가 독립적으로 수소 또는 피롤리딘일인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0199] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, A가 O 또는 S이고; Y가 $-CH_2-$ 또는 O이고; R_1 이 할로, 피리딜, 피라졸릴, 피롤리딘일이고, 이들의 각각은 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 로 선택적으로 치환되고; R_2 가 수소, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 $-NR_aR_b$ 이되; 여기서 치환체는 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실이고; R_a 및 R_b 가 독립적으로 수소 또는 알킬인, 화학식 (IIA)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0200] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, A가 O 또는 S이고; Y가 $-CH_2-$ 또는 O이고; R_1 이 피리딜, 피라졸릴, 피롤리딘일이되; 이들의 각각은 알킬, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 로 선택적으로 치환되고; R_a 및 R_b 가 독립적으로 수소이고; R_2 가 수소, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴 또는 $-NR_aR_b$ 이되; 여기서 치환체는 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실이고; R_a 및 R_b 가 독립적으로 수소, 알킬, 아실 또는 헤�테로사이클릴인, 화학식 (IIB)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0201] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 'n'이 0, 1 또는 2인, 화학식 (IIA)의 화합물, (IIB) 또는 (IIC), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

- [0202] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 'p'가 0 또는 1인, 화학식 (IIA)의 화합물 또는 (IIB), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0203] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 'm'이 0 또는 2인, 화학식 (IIA)의 화합물 또는 (IIB), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0204] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, 하기로부터 선택된 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

6'-아미노-N-(2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-[2,3'-바이파리딘]-6-카복스아마이드;
6'-아미노-N-(5-사이클로프로필-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-[2,3'-바이파리딘]-6-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(5-사이클로프로필-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-6-(1H-파라졸-4-일)파콜린아마이드 하이드로클로라이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-6-(1H-파라졸-4-일)파콜린아마이드;
2-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
6-클로로-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)파콜린아마이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)파콜린아마이드;
2-(2-클로로파리딘-4-일)-N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파콜린-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
6'-아미노-N-(2-몰폴리노옥사졸로[5,4-b]파리딘-5-일)-[2,3'-바이파리딘]-6-카복스아마이드;
6'-아미노-N-(2-몰폴리노트아졸로[4,5-c]파리딘-6-일)-[2,3'-바이파리딘]-6-

- [0205]

카복스아마이드;
6'-아미노-N-(2-몰폴리노티아졸로[5,4-b]파리딘-5-일)-[2,3'-바이파리딘]-6-카복스아마이드;
2-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
6'-아미노-N-(2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-[2,3'-바이파리딘]-6-카복스아마이드;
N-(2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-6-(1H-파라졸-4-일)파콜린아마이드;
3-(4-(아미노메틸)파페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)벤즈아마이드;
2-(4-(아미노메틸)파페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)벤즈아마이드;
2-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-6-(1H-파라졸-4-일)파콜린아마이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-6-(1H-파라졸-4-일)파콜린아마이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-메틸파페라진-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(6-메톡시파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;

[0206]

3-일) 옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-하이드록시파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-하이드록시파리딘-3-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(6-하이드록시파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-메톡시파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-메틸파리딘-3-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(3-메틸파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(3-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(6-메틸파리딘-3-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)파콜린아마이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(6-메틸파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-아미노파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(R)-N-(5-(3-아미노파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-

[0207]

(일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(3-아미노파롤리딘-1-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-6-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)파콜린아마이드;
(S)-6-(3-아미노파롤리딘-1-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)파콜린아마이드;
(S)-2-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-사이클로프로필-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(3-아미노파롤리딘-1-일)-N-(5-사이클로프로필-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(5-(파페리딘-1-일)-2-(파롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(2-(2,6-다이메틸몰폴리노)-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)파콜린아마이드 하이드로클로라이드;
6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)파콜린아마이드;
N-(2,5-다이(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(2-((2S,6R)-2,6-다이메틸몰폴리노)-5-(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;

[0208]

2-(2-메틸페리딘-3-일)-N-(2-몰폴리노-5-(페페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-하이드록시페리딘-3-일)-N-(2-몰폴리노-5-(페페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2,5-다이(페페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(6-메톡시페리딘-3-일)-N-(2-몰폴리노-5-(페페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-메톡시페리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(페페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-플루오로페페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(6-메틸페리딘-3-일)-N-(2-몰폴리노-5-(페페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(3-메틸페리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(페페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-6-(3-아미노페롤리딘-1-일)-N-(2-몰폴리노-5-(페페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)페콜린아마이드;
(S)-6-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-N-(2-몰폴리노-5-(페페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)페콜린아마이드;
(S)-6-(3-아미노페롤리딘-1-일)-N-(2,5-다이(페페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)-6-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)페콜린아마이드;
(S)-2-(3-아미노페롤리딘-1-일)-N-(2-몰폴리노-5-(페페리딘-1-

[0209]

일) 티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(3-아미노파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(3-아미노파롤리딘-1-일)-N-(5-사이클로프로필-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-사이클로프로필-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-사이클로프로필-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-6-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)파콜린아마이드;
(S)-N-(5-사이클로프로필-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-사이클로프로필-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-파라졸-4-일)파콜린아마이드;
(S)-N-(5-사이클로프로필-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-파라졸-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(6-메톡시파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(6-메톡시파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(6-메톡시파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(아제티딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-6-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)파콜린아마이드;

[0210]

N-(5-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)티오펜-2-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(2-(파페리딘-1-일)-5-(파롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
5-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)퓨란-2-카복스아마이드;
N-(5-(아제판-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(5-(아제티딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-

일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
(S)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-파라졸-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)파콜린아마이드
N-(5-(4-플루오로파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드
N-(5-(4-플루오로파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드
N-(5-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(3-플루오로페닐)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
N-(5-(3-플루오로파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(6-메톡시파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(6-메톡시파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(6-메톡시파리딘-3-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)티오펜-2-카복스아마이드;

[0212]

N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(2-(파페리딘-1-일)-5-(파롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
5-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)퓨란-2-카복스아마이드;
N-(5-(아제티딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(파롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)퓨란-2-카복스아마이드;
N-(5-(퓨란-3-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(3-플루오로파페리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-플루오로파페리딘-1-일)-2-몰폴리노옥사졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-아미노파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-메틸파리딘-4-일)-N-(2-몰폴리노-5-(1H-파라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(6-플루오로파리딘-3-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(3-하이드록시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-

[0213]

몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-5-(파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아세트아미도파리딘-4-일)-N-(5-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(2-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-5-(4-하이드록시파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아세트아미도파리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드.
하이드로클로라이드;
5-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(5-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)류란-3-카복스아마이드
하이드로클로라이드;
2-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(5-(4-하이드록시파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드.
하이드로클로라이드;
2-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(5-(4-플루오로파페리딘-1-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(2-플루오로파리딘-4-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-플루오로파페리딘-1-일)-2-(3-하이드록시파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-아미노파페리딘-1-일)-2-(3-하이드록시파페리딘-1-일)티아졸로[4,5-

[0214]

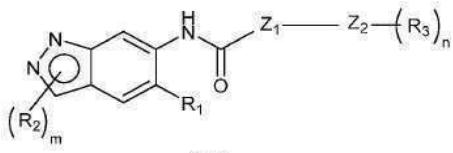
b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드
하이드로클로라이드; 및
N-(5-(2-하이드록시파리딘-4-일)-2-몰폴리노티아졸로[4,5-b]파리딘-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;

[0215]

[0216] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (II)의 화합물은 화합물 A이다.

[0217] 몇몇 실시형태에 있어서, BCL-2 저해제는 베네토클락스이다.

[0218] 본 명세서에서는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 해당 방법은, B-세포 림프종 2(BCL-2) 저해제와 공동으로 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.



[0219]

(III)

식 중,

[0220] Z_1 은 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 나타내거나 또는 존재하지 않으며;

[0221]

Z_2 는 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴을 나타내고;

[0222]

R_1 은 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 아미노, 할로, 사이아노, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴알킬이고;

[0223]

R_2 는 각 경우에 아미노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴알킬이고;

[0224]

R_3 은 각 경우에 하이드록시, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고;

[0225]

R_a 및 R_b 는, 독립적으로 각 경우에 대해서, 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴알킬이고;

[0226]

m 은, 각 경우에, 0, 1 또는 2이며; 그리고

[0227]

n 은, 각 경우에, 0, 1 또는 2이다.

[0228]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_1 이 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0229]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_1 이, 독립적으로 각 경우에 대해서, 하이드록시, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 또는 NR_aR_b 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, 사이클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로사이클릴을 나타내는, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0230]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_1 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴이되; 여기서 선택적 치환체가 알킬 또는 사이클로알킬인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0231]

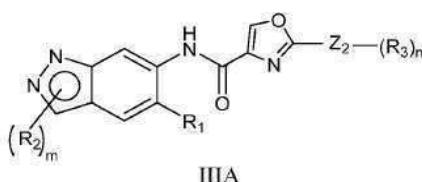
몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_1 이 테트라졸릴, 티엔일, 트라이아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라닐, 피라진일, 피리다진일, 피리미딜, 이미다졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사졸릴, 퓨란일, 피라졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조퓨란일, 벤조티엔일, 벤조트라이아진일, 프탈아진일, 티안트렌, 다이벤조퓨란일, 다이벤조티엔일, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 퓨린일, 프테리딘일, 9H-카바졸릴, α -카볼린, 인돌리진일, 벤조아이소티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 피롤로피리딜, 퓨로피리딘일, 퓨린일, 벤조티아다이아졸릴, 벤조옥사다이아졸릴, 벤조트라이아졸릴, 벤조트라이아다이아졸릴, 카바졸릴, 다이벤조티엔일, 아크리딘일 및 피라졸로피리미딜이되; 이들의 각각은 선택적으로 치환된, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0232]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_1 이 테트라졸릴, 티엔일, 트라이아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라닐, 피라진일, 피리다진일, 피리미딜, 이미다졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥

사졸릴, 퓨란일 또는 피라졸릴인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

- [0235] *몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_1 이 피리딜 또는 옥사졸릴이고; 여기서 옥사졸릴기는 알킬로 선택적으로 치환되고; 특히 알킬은 메틸인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0236] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_1 이 존재하지 않는, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0237] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_2 가 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0238] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_2 가 하이드록시, 할로, 알킬, 알콕실, 사이클로알킬, $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 또는 사이클로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내는, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0239] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_2 가 헤테로사이클릴인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0240] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_2 가 아제티딘일, 옥세탄일, 퓨란일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일, 티오몰폴린일, 1,4-다이옥산일, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피리딜, 테트라졸릴, 티엔일, 트라이아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라닐, 피라진일, 피리다진일, 피리미딜, 이미다졸리딘일, 이미다졸릴, 티아다이아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리딘일, 아이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 피롤리딘일, 옥사졸리딘일, 피라졸리딘일, 벤즈아이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조퓨란일, 벤조티엔일, 벤조트라이아진일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일 피롤로피리딜 또는 피라졸로피리미딜인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0241] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_2 가 피리딜, 피페라진일, 피리미딜, 피롤리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딜, 피페리딘일, 피라졸로피리미딜 또는 피롤로피리딜인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0242] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (III)의 화합물은 하기 화학식 (IIIA)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0243]

식 중, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , ' m ' 및 ' n '은 화학식 (III)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

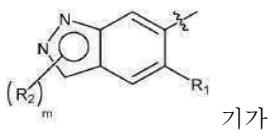
[0244]

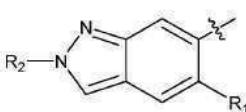
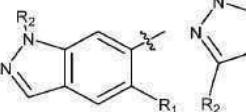
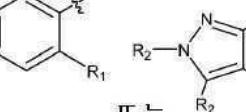
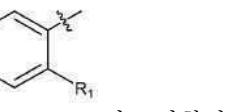
소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (III)의 화합물은 하기 화학식 (IIIB)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0245]

식 중, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , ' m ' 및 ' n '은 화학식 (III)의 화합물에서 정의된 바와 같다.



[0248] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은,    또는 인, 화학식 (III)의 화합물 또는

는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:

[0249] 여기서 R₁, R₂ 및 'm'은 화학식 (III)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0250] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z₂가 피리딜인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0251] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z₂가 피롤리딘일, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0252] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z₂가 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피리딜, 피리미딜 또는 피라졸로피리딜인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0253] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R₁이 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 아미노, 할로, 사이아노, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0254] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R₁이, 독립적으로 각 경우에 대해서, 하이드록시, 할로, 알킬, 또는 하이드록시알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 아릴알킬인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0255] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R₁이 할로겐, 하이드록실 또는 하이드록시알킬로 선택적으로 치환된, 헤테로사이클릴인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0256] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R₁이 선택적으로 치환된 아제티딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피롤리딘일 또는 아제판일인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0257] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R₁이 하이드록실로 선택적으로 치환된 피페리딘일인, 화학식 (II) I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0258] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R₁이 하이드록실로 선택적으로 치환된 피롤리딘일인, 화학식 (II) I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0259] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R₂가, 각 경우에, 아미노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴알킬인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0260] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R₂이, 독립적으로 각 경우에 대해서, 알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤�테로사이클릴, 아릴알킬, 또는 헤�테로사이클릴알킬인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0261] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R₂가 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는, 메틸인, 화학식

(III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

- [0262] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_2 가 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 바람직하게는, 사이클로프로필인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0263] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, R_3 이, 각 경우에, 하이드록시, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고; R_a 이 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R_b 가 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아실, 하이드록시알킬 또는 $-SO_2-$ 알킬인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0265] *몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_1 이 선택적으로 치환된 피리딜이고; Z_2 는 피롤리딘일이고; R_1 이 피페리딘일 또는 피롤리딘일로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고; R_2 가 선택적으로 치환된 알킬; R_3 이 할로젠, 알킬, $-NR_aR_b$, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고; R_a 가 수소 또는 알킬이고; R_b 가 수소 또는 하이드록시알킬인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0266] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, Z_1 이 옥사졸릴이고; Z_2 가 피리딜, 피리미딜 또는 피롤리딘일, 피페리딘일, 테트라하이드로피리딜, 피페라진일, 피롤로피리딜이고; R_1 이 피페리딘일 또는 피롤리딘일로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고; R_2 가 선택적으로 치환된 알킬 또는 사이클로프로필이고; R_3 이 로젠, 알킬, 알콕시, $-NR_aR_b$, 하이드록실, 하이드록시알킬 선택적으로 치환된 사이클로프로필; R_a 가 수소 또는 알킬이고; R_b 가 수소, 알킬, 아실, 하이드록시알킬, $-SO_2-$ 알킬 또는 선택적으로 치환된 사이클로알킬인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0267] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, ' m '이 0인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0268] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, ' m '이 1인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0269] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, ' m '이 2인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0270] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, ' n '이 0인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0271] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, ' n '이 1인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0272] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은, ' n '이 2인, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0273]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 하기로부터 선택된 화학식 (III)의 화합물을 포함한다:

N-(1-메틸-5-(파페리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(2-메틸-5-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
(S)-6-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-5-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-6-일)파콜린아마이드;
(S)-2-(3-아미노파롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-5-(파페리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(3-아미노파롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-5-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-5-(파페리딘-1-일)-2H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-6-(3-아미노파롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-5-(파페리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)파콜린아마이드;
(S)-6-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-5-(파페리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)파콜린아마이드;
(S)-2-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-5-(파페리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드
N-(5-(3-하이드록시파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-6-일)-2-(2-

[0274]

메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(3-플루오로파페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(2-아세트아미도파리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(3-플루오로파페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-하이드록시파리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-플루오로파페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(2,6-다이메틸파리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(2-아미노파리딘-3-일)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
6-((S)-3-하이드록시파롤리딘-1-일)-N-(5-((R)-3-하이드록시파롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)파콜린아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)파라졸로[1,5-a]파리딘-3-카복스아마이드;
6-((S)-3-하이드록시파롤리딘-1-일)-N-(5-((S)-3-하이드록시파롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)파콜린아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시파롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(1H-파롤로[2,3-b]파리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;

[0275]

(S)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(R)-2-(2-아미노페리딘-3-일)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(4-메틸페페라진-1-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(페페라진-1-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(1-에틸-5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(1-사이클로프로필-5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(1,2,3,6-테트라하이드로페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸페리미딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-4-메틸-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-5-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(페페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
N-(5-(3-하이드록시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥坦-8-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-5-카복스아마이드;
N-(5-(4-하이드록시-4-(하이드록시메틸)페페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;

[0276]

(S)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-5-메틸-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(2-에틸페리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
2-(2-아미노페리딘-4-일)-N-(5-(4-(하이드록시메틸)페페리딘-1-일)-1,3-다이메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-(페페리딘-4-일메틸)-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
N-(5-(4-(하이드록시메틸)페페리딘-1-일)-1,3-다이메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아마이드;
(S)-2-(2-사이클로프로필페리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시페롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복스아마이드; 및
N-(5-(4-하이드록시페페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-6-일)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카복스아마이드;

[0277]

- [0278] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (III)의 화합물은 화합물 A이다.
- [0279] 몇몇 실시형태에 있어서, BCL-2 저해제는 베네토클락스이다.
- [0280] **약제학적 조성물**
- [0281] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0282] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 제품뿐만 아니라, 특정량의 특정 성분들의 조합물로부터 직접 또는 간접적으로 기인하는 임의의 제품도 포함하도록 의도된다.
- [0283] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물"은, 치료적 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 통상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 조성물(들)을 지칭한다.
- [0284] 본 발명의 약제학적 조성물(들)은, 예를 들어, 정제, 코팅 정제, 환제, 캡슐, 과립 또는 엘릭시르의 형태로 경구 투여될 수 있다. 그러나, 투여는, 또한 직장으로, 예를 들어, 좌제의 형태로, 또는 비경구적으로, 예를 들어 정맥내로, 근육내로 또는 피하로, 주사 가능한 멸균 용액 또는 혼탁액의 형태로, 또는 국소적으로, 예를 들어 연고 또는 크림의 형태로 또는 경피로, 패치의 형태로, 또는 다른 방식으로, 예를 들어, 에어로졸 또는 코 스프레이의 형태로 수행될 수 있다.
- [0285] 약제학적 조성물(들)은 통상 약 1 중량% 내지 99 중량%, 예를 들어, 약 5 중량% 내지 75 중량%, 또는 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유한다. 약제학적 조성물(들) 중의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 약 1mg 내지 약 1000mg 또는 약 2.5mg 내지 약 500mg 또는 약 5mg 내지 약 250mg의 범위 또는 1mg 내지 1000mg의 보다 넓은 범위 또는 상기 언급된 범위 초과 또는 미만 이내에 들어가는 임의의 범위일 수 있다.
- [0286] 본 발명은 또한 약제학적 투여에 대해서 개시된 화합물을 제형화하는 방법을 제공한다.
- [0287] 본 발명의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 개체를 치료하는데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 개체는 예컨대 인간, 또는 비-인간 포유동물과 같은 포유동물이다. 동물, 예컨대, 인간에게 투여된 경우, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는, 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 투여된다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있고, 예를 들어, 수용액, 예컨대, 물 또는 생리학적 완충 식염수 또는 기타 용매 또는 비히클, 예컨대, 글리콜, 글리세롤, 오일, 예컨대, 올리브유, 또는 주사 가능한 유기 에스터를 포함한다.
- [0288] 바람직한 실시형태에 있어서, 이러한 약제학적 조성물이 인간 투여를 위한, 특히 침습적 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 회피하는 주사 또는 이식과 같은 경로)를 위한 것인 경우, 수용액은 발열원 무함유 또는 실질적으로 발열원 무함유이다. 부형제는, 예를 들어, 제제의 지연된 방출을 행하도록, 예를 들어, 하나 이상의 세포, 조직 또는 장기를 선택적으로 표적화하도록 선택될 수 있다. 약제학적 조성물은 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 재구성용 친액물질, 분말, 용액, 시럽, 좌제, 주사 등과 같은 투약 단위 형태일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예컨대, 피부 패치에 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국소 투여에 적합한 용액, 예컨대, 점안액에 존재할 수 있다.
- [0289] 약제학적으로 허용 가능한 담체는, 예를 들어, 본 발명의 화합물과 같은 화합물의 용해도를 안정화, 증가시키거나 또는 흡수를 증가시키는 등과 같이 작용하는 생리학적으로 허용 가능한 제제를 함유할 수 있다. 이러한 생리학적으로 허용 가능한 제제는, 예를 들어, 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 수크로스 또는 텍스트란, 산화방지제, 예컨대, 아스코르브산 또는 글루타티온, 퀼레이트제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리학적으로 허용 가능한 작용제를 포함한 약제학적으로 허용 가능한 담체의 선택은, 예를 들어, 조성물의 투여 경로에 따라 다르다. 약제학적 조성물의 제제는 자체-유화 약물 전달 시스템 또는 자체-미세유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약제학적 조성물(제제)은 또한 리포좀 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있으며, 이는 그 안에, 예를 들어 본 발명의 화합물이 혼입될 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포좀은, 비교적 제조 및 투여가 간단한 무독성의 생리적으로 허용 가능하고 대사 가능한 담체이다.
- [0290] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은, 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 유익/유해비에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에

적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭하기 위해 본 명세서에서 이용된다.

[0291] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 어구 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"하여야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예컨대, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 콩제 왁스; (9) 오일, 예컨대, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글라이콜, 예컨대, 프로필렌 글라이콜; (11) 폴리올, 예컨대, 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글라이콜; (12) 에스터, 예컨대, 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유수; (17) 등장성 식염수; (18) 령거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 약제학적 제형에서 이용되는 다른 비독성의 상용성 물질.

[0292] 약제학적 조성물(제제)은, 예를 들어 경구(예를 들어, 수성 또는 비수성 용액 또는 혼탁액으로서의 드렌치(drench), 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트); 구강 점막(예컨대, 설하)을 통한 흡수; 항문, 직장 또는 질(예를 들어, 폐서리, 크림 또는 폼으로서); 항문, 직장 또는 질(예를 들어, 폐서리, 크림 또는 폼으로서); 비경구(예를 들어, 멸균 용액 또는 혼탁액으로서 근육내, 정맥내, 피하 또는 척수내를 포함함); 비강; 복강내; 피하; 경피(예를 들어, 피부에 도포되는 패치로서); 및 국부(예를 들어, 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 스프레이로서, 또는 점안액으로서)를 포함한다수의 투여 경로 중 임의의 것에 의해 대상체에 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입용으로 제형화될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 멸균수에 단순히 용해되거나 혼탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 이에 적합한 조성물의 상세 내용은, 예를 들어, 미국 특허 제6,110,973호, 제5,763,493호, 제5,731,000호, 제5,541,231호, 제5,427,798호, 제5,358,970호 및 제4,172,896호뿐만 아니라, 이에 인용된 특허에서 찾아볼 수 있다.

[0293] 제형은 편리하게는 단위 투약 형태로 제공될 수 있고, 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 숙주, 구체적인 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투약 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 초래하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이러한 양은 활성 성분의 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0294] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 활성 화합물, 예컨대, 본 발명의 화합물을 담체, 및 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합시킨 다음, 필요한 경우 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0295] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 카세제(cachet), 환제, 정제, 로젠지(향미 기제, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스를 사용함), 동결건조물, 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비수성 액체 중 용액 또는 혼탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀션으로서, 또는 엘리시르 또는 시럽으로서, 파스티유(불활성 기제, 예컨대, 젤리틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 사용함) 및/또는 구강세정액 등으로서 존재할 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 소정량의 본 발명의 화합물을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0296] 경구 투여를 위한 고체 투약 형태(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 정제, 환제, 드라제, 분말, 과립 등)를 제조하기 위해, 활성 성분은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, 시트르산나트륨 또는 제2인산칼슘, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 중량제, 예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대, 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대, 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대, 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대, 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글라이콜, 라우릴황산나트륨, 및 이들의 혼합물; (10) 착화제, 예컨대, 변형 및

비변형 사이클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 정제 및 환제의 경우, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 락토스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글라이콜 등을 사용하는 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 충전제로서 이용될 수 있다.

[0297] 정제는 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 봉해제(예를 들어, 나트륨 전분 글라이콜레이트 또는 가교 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 습제 정제(molded tablet)는 불활성 액체 희석제로 적신 분말화된 화합물을 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0298] 정제, 및 약제학적 조성물의 다른 고체 투약 형태, 예컨대, 드라제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 환제 및 과립은 선택적으로 코팅제 및 셀, 예컨대, 장용 코팅제 및 제약 제형화 분야에서 잘 알려진 다른 코팅제로 스코어링되거나 제조될 수 있다. 이들은 또한 원하는 방출 프로파일, 다른 중합체 매트릭스, 리포좀 및/또는 미소구체를 제공하기 위하여 다양한 비율로 예를 들어 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 사용하여 내부 활성 성분의 느린 방출 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수, 또는 일부 다른 멸균 주사용 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로 위장관의 특정 부분에서, 선택적으로 지연된 방식으로 활성 성분(들)을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한, 적절한 경우 1종 이상의 상기 기재된 부형제와 함께, 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0299] 경구 투여에 유용한 액체 투약 형태는 약제학적으로 허용 가능한 에멀션, 재구성용 동결건조물, 마이크로에멀션, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘리시르를 포함한다. 활성 성분에 추가적으로, 액체 투약 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 사이클로덱스트린 및 이의 유도체, 가용화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글라이콜, 1,3-부틸렌 글라이콜, 오일(구체적으로, 면화씨유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글라이콜 및 솔비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0300] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 보조제, 예컨대, 습윤제, 유화제 및 혼탁화제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0301] 혼탁액은, 활성 화합물에 추가적으로, 혼탁화제, 예를 들어 에톡실화 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비틀 및 솔비탄 에스터, 미결정 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0302] 직장, 질, 또는 요도 투여를 위한 약제학적 조성물의 제형은 좌제로서 제공될 수 있으며, 상기 좌제는 1종 이상의 활성 화합물을 1종 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체(예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글라이콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함함)와 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 상기 좌제는 실온에서는 고체이지만, 체온에서는 액체이므로, 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출할 것이다.

[0303] 구강 투여용 약제학적 조성물의 제형은 구강세정액, 구강 스프레이, 구강 연고로서 제공될 수 있다.

[0304] 대안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어, 또는 다른 관내(intraluminal) 장치를 통한 전달을 위해 제형화될 수 있다. 이와 같은 장치를 통한 전달은 특히 방광, 요도, 요관, 직장 또는 장으로의 전달에 유용할 수 있다.

[0305] 질 투여에 적합한 제형은 또한 적절한 것으로 당업계에 알려진 바와 같은 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.

[0306] 국부 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께, 그리고 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제, 또는 추진제와 함께 혼합될 수 있다.

[0307] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 활성 화합물에 추가적으로 부형제, 예컨대, 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글라이콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탤크 및 산화아

연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0308] 분말 및 스프레이는 활성 화합물에 추가적으로 부형제, 예컨대, 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아마이드 분말, 또는 이를 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가적으로 통상적인 추진제, 예컨대, 클로로플루오로하이드로카본 및 휘발성 비치환 탄화수소, 예컨대, 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.

[0309] 경피 페치는 본 발명의 화합물의 제어된 전달을 신체에 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이와 같은 투약 형태는 적절한 매질에 활성 화합물을 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 흐름을 증가시키기 위해 흡수 증진제가 또한 사용될 수 있다. 이와 같은 흐름 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0310] 안과용 제형, 안연고, 분말, 용액 등이 또한 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 예시적인 안과용 제형은 미국 특허 공개 제2005/0080056호, 제2005/0059744호 및 미국 특허 제6,583,124호에 기재되어 있으며, 이들의 내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 포함된다. 원하는 경우, 액체 안과용 제형은 눈물, 안방수 또는 유리액과 유사한 특성을 갖거나 이와 같은 유체와 상용성이다. 바람직한 투여 경로는 국소 투여(예를 들어, 점안액과 같은 국부 투여, 또는 임플란트를 통한 투여)이다.

[0311] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은, 보통 주사에 의한 경장 및 국부 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 관절낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0312] 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 1종 이상의 활성 화합물을 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 애멸션, 또는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합하여 포함하며, 이는 산화방지제, 완충제, 정균제, 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질, 또는 혼탁화제 또는 중점제를 함유할 수 있다.

[0313] 본 발명의 약제학적 조성물에 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜 등), 및 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대, 올리브유, 및 주사 가능한 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올레아이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대, 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0314] 이들 조성물은 또한 보조제, 예컨대, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로뷰탄올, 페놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한 등장화제, 예컨대, 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 추가적으로, 주사 가능한 약제학적 형태의 흡수 지연은 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 야기될 수 있다.

[0315] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 수용해도가 나쁜 결정질 또는 비정질 물질의 액체 혼탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 그러면 약물의 흡수 속도는 상기 물질의 용해 속도에 따라 달라져서, 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여되는 약물 형태의 흡수 지연은 오일 비히클에 약물을 용해 또는 혼탁시킴으로써 달성된다.

[0316] 주사 가능한 테포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대, 폴리락타이드-폴리글라이콜라이드에 대상 화합물의 미세캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 약물의 비, 및 이용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 테포 주사용 제형은 또한 신체 조직과 상용성인 리포좀 또는 마이크로애밀션에 약물을 포획함으로써 제조된다.

[0317] 본 발명의 방법에서 사용하기 위해, 활성 화합물은 그 자체로 또는 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여 약0.1 내지 약 99.5%(보다 바람직하게는, 약 0.5 내지 약 90%)의 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다.

[0318] 도입 방법은 또한 충전식 또는 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 단백질성 바이오의약품을 포함한, 약물의 제어된 전달을 위해 최근 몇 년 동안 다양한 서방형 중합체 장치가 개발 및 시험되었다. 생분해성 및 비분해성

중합체를 둘 다 포함한, 다양한 생체적합성 중합체(하이드로겔을 포함함)가 특정 표적 부위에서 화합물의 지속 방출을 위한 임플란트를 형성하는 데 사용될 수 있다.

[0319] 환자에 대한 독성 없이, 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위하여 약제학적 조성물에서 활성 성분의 실제 투약량 수준은 변할 수 있다.

[0320] 선택된 투약량 수준은 이용되는 특정 화합물 또는 화합물의 조합, 또는 이의 에스터, 염 또는 아마이드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 이용되는 특정 화합물(들)의 배설 속도, 치료 기간, 이용되는 특정 화합물(들)과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적인 건강 및 이전 병력, 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 인자를 포함한, 다양한 인자에 따라 다를 것이다.

[0321] 당업계에서 일반적인 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 필요한 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하기 위하여 필요한 것보다 더 낮은 수준으로 약제학적 조성물 또는 화합물의 투약을 시작하고 원하는 효과가 달성될 때까지 점차적으로 투약량을 증가시킬 수 있다. "치료적 유효량"이란, 원하는 치료 효과를 도출하기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 일반적으로 화합물의 유효량은 대상체의 체중, 성별, 연령, 및 병력에 따라 다를 것임이 이해된다. 유효량에 영향을 미치는 다른 인자는 환자 상태의 중증도, 치료될 장애, 화합물의 안정성, 필요하다면 본 발명의 화합물과 함께 투여될 치료제의 다른 형태를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 작용제의 다수 투여에 의해 더 많은 총 용량이 전달될 수 있다. 효능 및 투약량을 결정하는 방법은 당업자에게 알려져 있다(문헌 [Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882], 이는 본 명세서에 참조에 의해 편입됨).

[0322] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용되는 활성 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 나타내기에 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이와 같은 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 따라 달라질 것이다.

[0323] 원하는 경우, 활성 화합물의 효과적인 1일 용량은 1일에 걸쳐 적절한 간격으로, 선택적으로 단위 투약 형태로, 개별적으로 투여되는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상의 하위 용량(sub-dose)으로 투여될 수 있다. 본 발명의 소정의 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 1회 투여될 것이다.

[0324] 이 치료를 받는 환자는 일반적으로 영장류, 특히 인간, 및 다른 포유동물, 예컨대, 말, 소, 돼지 및 양; 및 가금류 및 애완동물을 포함하여, 치료를 필요로 하는 임의의 동물이다.

[0325] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대, 라우릴황산나트륨 및 스테아르산마그네슘뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 산화방지제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0326] 약제학적으로 허용 가능한 산화방지제의 예는, (1) 수용성 산화방지제, 예컨대, 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 산화방지제, 예컨대, 아스코빌 팔미테이트, 뷔틸화 하이드록시아니솔(BHA), 뷔틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트제, 예컨대, 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

[0327] 본 발명의 화합물은 (1) 본 발명의 화합물의 예방적 및/또는 치료적 약물 효과의 예방적 및/또는 치료적 효능을 보완 및/또는 증대시키기 위하여, (2) 본 발명의 예방적 및/또는 치료적 화합물의 약동학을 조절하거나, 흡수 향상을 개선시키거나 또는 투약량 저감을 저감시키기 위하여, 그리고/또는 (3) 본 발명의 예방적 및/또는 치료적 화합물의 부작용을 저감 또는 개선시키기 위하여 1종 이상의 다른 약물과 조합하여 투여될 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 어구 "공동 투여"는 제2 화합물이 투여되는 한편 앞서 투여된 치료적 화합물이 신체에 여전히 효과적이 되도록(예컨대, 2가지 화합물이 환자에서 동시에 효과적이어서, 이러한 2가지 화합물의 상승작용 효과를 포함할 수 있도록) 2종 이상의 상이한 치료적 화합물의 투여의 임의의 형태를 지칭한다. 예를 들어, 상이한 치료적 화합물은 동일한 제형에서 또는 별도의 제형에서 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 상이한 치료적 화합물은 서로 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간, 또는 1주일 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 받은 개체는 상이한 치료적 화합물의 조합된 효과로부터의 유익을 얻을 수 있다. 각각의 화합물은 동일 또는 상이한 경로 및 동일 또는 상이한 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0328] 본 발명의 화합물과 다른 약물을 포함하는 동반 약물은, 두 성분이 단일 제형에 함유된 조합 제제로서 투여될

수 있거나, 또는 별도의 제형으로서 투여될 수 있다. 별도의 제형에 의한 투여는 동시 투여 및/또는 소정의 시간 간격에 의해 분리된 제형의 투여를 포함한다. 소정 시간 간격에 의한 투여의 경우에, 본 발명의 화합물이 먼저 투여되고 나서 다른 약물이 투여될 수 있거나, 또는 2가지 화합물이 공동 요법 동안 적어도 일부 시간 환자에서 동시에 활성인 한, 다른 약물이 먼저 투여되고 나서 본 발명의 화합물이 투여될 수 있다. 각각의 약물의 투여 방법은 동일 또는 상이한 경로 및 동일 또는 상이한 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0329] 다른 약물의 투약량은 임상적으로 사용된 투약량에 기초하여 적절하게 선택될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 경우 효과적인 저감된 투약량일 수 있다. 본 발명의 화합물과 다른 약물의 배합비는 투여될 대상체의 연령과 체중, 투여 방법, 투여 시간, 치료될 장애, 증상 및 이들의 조합에 따라서 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 다른 약물은 본 발명의 화합물 1 질량부에 기초하여 약 0.01 내지 약 100 질량부의 양으로 사용될 수 있다. 다른 약물은 적절한 비율로 2종 이상의 임의의 약물의 조합일 수 있다. 본 발명의 화합물의 예방 및/또는 치료 효능을 보완 및/또는 증대시키는 다른 약물은 이미 발견된 것들뿐만 아니라 상기 기전에 기초하여 장래에 발견될 것들도 포함한다.

[0330] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 암 치료의 비화학적 방법과 공동으로 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 방사선 요법과 공동으로 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 수술과, 열소작과, 접속된 초음파 요법과, 저온요법과, 또는 이들의 임의의 조합과 공동으로 투여될 수 있다.

치료 방법

[0332] DLBCL은 림프절에서 또는 림프계 외부에서, 위장관, 고환, 갑상선, 피부, 유방, 골 또는 뇌에서 일어날 수 있는 공격적인 림프종이다. DLBCL은 항체를 생산하는 것을 담당하는 백혈구의 일 유형인 B 세포의 암이다. 통상 DLBCL은 정상 B 세포로부터 일어나지만, 또한 림프종 또는 백혈병의 다른 유형의 악성 형질전환 나타낼 수 있다. DLBCL은 이들의 기원 세포에 따라서 명명되고 배중심 B-세포-유사(GCB) 및 활성화된 B-세포-유사(ABC)를 포함하는 아형이며, 이들 각각은 상이한 임상 제시 및 예후를 갖는다. 배중심 B-세포-유사 하위군에서의 종양 세포는 배중심에서 밀접하게 정상 B 세포와 유사하고, 일반적으로 선호되는 예후와 연관된다. 활성화된 B-세포-유사 종양 세포는 더 불량한 예후와 연관되고, B 세포가 항원과 상호작용할 경우 정상적으로 활성화된 소정의 경로의 연속 활성화를 나타내는 연구로부터 이들의 이름을 유도한다. B 세포를 형질 세포로 변형시키는 것에 정상적으로 연루된 NF- κ B 경로는 이러한 하나의 경로의 중요한 예이다.

[0333] IRAK-4 키나제 활성도는 각종 골수성 및 림프구 세포 유형에서 TLR-유사 수용체(TLR) 및 인터류킨-1 수용체(IL-1R) 신호전달을 위해 요구된다. 이들 수용체로의 IRAK4의 동원 및 이의 후속 활성화는 MYD88 어댑터 단백질에 의해 용이하게 되고, 이는 대략 22%의 DLBCL 사례에서 돌연변이된다. MYD88 L265P 활성화 돌연변이는 DLBCL의 ABC의 대략 30% 및 GCB 아형의 대략 6%에서 발견되고, 나쁜 예후와 연관된 NF- κ B 신호전달의 구성적 활성화를 초래한다. 발텐스트롬 마크로글로불린혈증(WM)에서, MYD88-L265P 활성화 돌연변이는 90% 초과의 사례에서 존재한다.

[0334] 소정의 IRAK-4 저해제, 예컨대, 본 명세서에 개시된 화합물 A는, 세포주 OCI-LY3 및 OCI-LY10을 이용하는 ABC-DLBCL MYD88-L265P 이종이식 종양 모델에서 용량-의존적 효능을 나타낸다. 화합물 A는 TLR/IL-1R 및 B-세포 수용체(BCR) 신호전달 경로 둘 다에서의 활성화 돌연변이(MYD88 및 CD79B 이중 돌연변이체)를 함유하는 ABC-DLBCL PDX 종양에서 효능이 있다. BCR 경로는 비-키나제 표적, 예컨대, B-세포 림프종 2(BCL-2) 저해제에 의해 간접적으로 영향받는다. IRAK-4 저해제 단독에 의한 치료 및 BCL-2 저해제, 예컨대, 베네토클락스 단독에 의한 치료는 유의한 종양 반응을 초래하지 않았다. 그러나, IRAK-4 저해제 및 BCL-2 저해제 둘 다에 의한 치료는 상승작용적 종양 성장 저해 효과를 입증하고 있다.

[0335] 본 명세서에는 BCL-2 저해제와 함께 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 미만성 거대 B-세포 림프종 또는 발텐스트롬 마크로글로불린혈증을 치료 또는 예방하는 방법이 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, DLBCL은 활성화된 B-세포 유사 DLBCL이다. 몇몇 실시형태에 있어서, DLBCL은 MYD88 및/또는 BCL 전좌에서 L265P 돌연변이를 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, BCL-2 저해제는 베네토클락스(ABT-199)이다.

비호지킨 림프종

[0337] IRAK-4 저해제와 BCL-2 저해제의 조합은 기타 비호지킨 림프종, 예컨대, 외투세포 림프종(MCL), 변연부 림프종(MZL), 소포성 림프종(FL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), CNS 림프종 및 고환 림프종을 치료 또는 예방하는데 유리할 수 있다. 비호지킨 림프종은 림프구로 불리는 백혈구에서 시작되는 암이다. 이들

암은 B-세포 또는 T-세포에 영향을 미치며, B-세포 림프종은 더욱 만연하고 있다. 무통성 림프종, 예컨대, FL 및 MZL은 서서히 성장한다. 신속하게 성장하는 공격적인 림프종은 DLBCL을 포함한다.

[0338] MZL은 흔히 위에서 일어난다. 점막-관련 림프구 조직(MALT) 림프종은 림프절 외부에서 일어나는 변연부 림프종의 가장 흔한 형태이다. 기타 유형은 림프절 내에서 일어나는 결절 변연부 림프종 및 비장 내에서의 비장 변연부 림프종을 포함한다.

[0339] FL은 모낭 중심 B-세포(중심세포 및 중심모세포)의 림프종이고, 이는 적어도 부분적으로 소포성 패턴을 갖는다. 이것은 bcl-2 유전자의 과발현을 초래하는 14번 염색체와 18번 염색체 사이의 전좌에 의해 초래된다. 종양은 중심세포(절단된 모낭 중심세포)와 중심모세포(거대 비절단 모낭 중심세포)의 혼합물을 함유하는 모낭으로 구성된다. 이들 모낭은 비-악성 세포, 대부분 T-세포에 의해 둘러싸인다. 모낭에서, 중심세포는 전형적으로 지배적이고; 중심모세포는 통상 소수이다.

[0340] CLL은 가장 흔한 유형의 백혈병이다. CLL은 B 세포 림프구에 영향을 미치는데 이는 골수에서 유래되고, 림프절에서 발병하고, 정상적으로 항체를 생성함으로써 감염과 싸운다. CLL에서, B 세포는 골수 및 혈액에서 제어되지 않은 방식으로 성장되어 축적되며, 이는 건강한 혈액 세포를 밀어낸다. CLL은 림프절에서 주로 제공되는 B-세포 림프종의 유형인 소림프구성 림프종(SLL)의 병기이다. CLL 및 SLL은 단지 상이한 외형만을 갖는 동일한 기저 질환으로 고려된다. 대부분의 사람들은 높은 백혈구 계수치를 나타내는 일상적인 혈액 시험의 결과로서 증상 없이 진단된다. CLL은, 진행됨에 따라서, 팽윤된 림프절, 비장 및 간, 및 궁극적으로 빈혈증 및 감염을 초래한다.

[0341] 소교종(microglioma) 및 원발성 뇌 림프종이라고도 알려진 CNS 림프종은 심한 면역결핍 환자(전형적으로 AIDS 환자)에서 거의 나타나는 원발성 두개내 종양이다. CNS 림프종은 면역결핍 환자(예컨대, AIDS를 지닌 자 및 면역억제된 자)에서 엡스타인-바 바이러스(EBV) 감염과 고도로 연루된다(> 90%). CNS 림프종은 DLBCL의 하나의 유형이다.

[0342] 고환림프종은 비호지킨 림프종의 회귀 림프절외 제시이다. 고환림프종은 DLBCL의 유형이다. 고환림프종은 버킷 NHL 및 비-버킷 소세포 NHL, T-ALL, 원발성 고환 미만성 거대-세포 림프종, HIV-관련 공격적 B-세포 림프종, 및 HTLV-1관련 림프종과 빈번하게 관련된다. 림프종은 가장 흔한 이차성 고환 암이다. 50세 이상의 남성 중에서, 고환 림프종은 원발성 고환 종양보다 더 흔하다.

백혈병

[0344] IRAK-4 저해제와 BCL-2 저해제의 조합물은 급성 골수성 백혈병(AML) 및 골수이형성 증후군(MDS)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 백혈병을 치료 또는 예방하는데 유리할 수 있다. 백혈병은 통상 골수에서 시작하여 많은 수의 비정상 백혈구를 초래하는 암의 그룹이다. 이들 백혈구는 완전히 발달되지 않아 애구 또는 백혈병 세포라 불린다. 백혈병의 정확한 원인은 미지이다.

[0345] 급성 림프모구 백혈병(ALL) 및 AML에서, 미성숙 혈액 세포의 수의 신속한 증가가 발생한다. 이러한 세포로부터 초래되는 군집(crowding)은 골수가 건강한 혈액 세포를 생산할 수 없게 한다. 악성 세포의 신속한 진행 및 축적 때문에 급성 백혈병에서 즉각적인 치료가 요구되며, 이러한 악성 세포는 이어서 혈류 내로 흘러넘쳐 신체의 기타 장기로 확산된다. 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 만성 골수성 백혈병(CML)에서, 여전히 비정상인 백혈구이지만 비교적 성숙한 과도한 축적이 일어난다. 전형적으로 진행에 수개월 또는 수년 걸리는 걸 고려하면, 세포는 정상보다 훨씬 더 높은 비율로 생산되어, 많은 비정상 백혈구를 야기시킨다. 급성 백혈병은 즉시 치료되는 한편, 만성 형태는 요법의 최대 효율을 보증하는 치료 전 당분간 종종 모니터링된다. ALL 및 CLL에서, 암성 변화는 감염과 싸우는 면역계 세포인 림프구를 형성하도록 정상적으로 진행되는 골수세포의 하나의 유형에서 일어난다. 대부분의 림프구성 백혈병은 특정 아형의 림프구인 B 세포와 연루된다. AML 및 CML에서, 암성 변화는 적혈구, 몇몇 다른 유형의 백혈구 및 혈소판을 형성하도록 정상적으로 진행되는 골수세포의 하나의 유형에서 일어난다.

[0346] 골수이형성 증후군은 골수에서 미성숙 혈액 세포가 성숙되지 않고 따라서 건강한 혈액 세포로 되지 않는 암의 그룹이다. 몇몇 유형은 급성 골수성 백혈병으로 발병될 수도 있다. 세계보건기구는 이하의 부류의 골수이형성 증후군을 식별하였다: 불응성 빈혈, 환상 철아구를 갖는 불응성 빈혈, 혈질전환에서 과잉의 애구를 갖는 불응성 빈혈, 및 만성 골수단핵구 백혈병. 이들 증후군 중 하나를 발병시키는 위험 인자는 이전의 화학요법 또는 방사선 요법, 담배 연기, 살충제 및 벤젠과 같은 소정의 화학 제품에의 노출, 및 수은 또는 납과 같은 중금속에의 노출을 포함한다. 혈액 세포 형성에 의한 문제는 낮은 적혈구, 낮은 혈소판 및 낮은 백혈구의 일부 조합을 초래한다. 몇몇 유형은 골수 또는 혈액에서 애구라 불리는 미성숙 혈액 세포의 증가를 갖는다. MDS의 유형은 혈액

세포 및 골수의 특정 변화에 기초한다. 진단 후 전형적인 생존율은 2.5년이다.

[0347] **골수증식성 신생물**

[0348] 골수증식성 신생물은 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 진성 적혈구증가증(PCV), 원발성 골수섬유종, 본태성 혈소판증, 만성 호산구 백혈병 및 비만세포증을 포함한다. CNL은 말초혈액의 지속적인 호중구증가증, 골수의 골수성 과형성, 및 간과 비장의 동반 확대를 특징으로 하는 희귀한 골수증식성 신생물이다. CNL은 혈액, 골수, 비장 및 간, 또는 호중구가 침윤될 수 있는 기타 조직에 영향을 미칠 수 있다.

[0349] 진성 적혈구증가증(PCV)은, 골수가 너무 많은 적혈구를 만드는 흔하지 않은 신생물이다. 이것은 또한 백혈구 및 혈소판의 과생산을 초래할 수도 있다. 원발성 적혈구증가증인, 진성 적혈구증가증은 적혈구, 거핵구 및 과립구 요소의 신생물 증식 및 성숙에 의해 초래되어, 범골수증이라 불리는 것을 생산한다. 이차성 적혈구증가증과 대조적으로, PCV는 호르몬 에리트로포이에틴(EPO)의 낮은 혈청 수준과 연관된다.

[0350] 원발성 골수섬유종은, 골수 및 기타 부위에서 조혈 줄기세포의 비정상 클론의 증식이 섬유증 또는 골수의 반흔 조직으로의 교체를 초래하는 비교적 희귀한 골수 암이다. 골수섬유종은 진성 적혈구증가증 또는 본질적 혈소판 증가증에 대해서 이차성으로 발달될 수 있다. 골수섬유종은, 골수의 혈액-형성 조직에서 세포 유형의 변화를 지칭하는 골수성 화생의 형태이다. 비정상 조혈 세포 클론에 의한(특히 거핵구에 의한) 섬유모세포 성장 인자와 같은 사이토카인의 생산은 콜라겐 섬유증을 통해서 결합 조직에 의한 골수의 조혈 조직의 대체를 초래한다. 조혈 조직의 감소는 새로운 혈액 세포를 생성하는 환자의 능력에 손상을 주어, 모든 혈액 세포 유형의 부족인 진행성 범혈구감소증을 초래한다. 골수의 진행성 반흔, 또는 섬유증이 일어나고 조혈 세포는 기타 영역, 특히 간 및 비장으로 강제로 이동되어 확대되게 된다.

[0351] 본태성 혈소판증은 골수에서 거핵구에 의한 혈소판의 과생산을 특징으로 하는 희귀한 만성 혈액 병태이다. 비록 희귀하지만, 급성 골수성 백혈병 또는 골수섬유종으로 발달할 수 있다. 거핵구는 성장 인자에 대해 더욱 민감하다. 비정상 거핵구로부터 유래된 혈소판은 활성화되고, 상승된 혈소판 계수치와 함께 혈전증의 가능성에 기여한다.

[0352] 만성 호산구 백혈병은 골수, 혈액, 및 기타 조직에서 발견되는 과잉의 호산구(백혈구의 유형)를 특징으로 한다. 만성 호산구 백혈병은 다년간 동일하게 유지될 수 있거나, 또는 급성 백혈병으로 신속하게 진행될 수 있다.

[0353] 비만세포증은 너무 많은 비만 세포(mast cell)(비만세포(mastocyte)) 및 CD34+ 비만 세포 전구체의 존재에 의해 초래된 소아 및 성인 둘 다의 희귀한 비만 세포 활성화 장애이다. 비만 세포는, 피부, 위 및 장의 내벽, 및 기타 부위를 비롯하여, 결합 조직에 위치된다. 이들은 이들 조직을 질환으로부터 방어하는 것을 돋는데 중요한 역할을 한다. 히스타민과 같은 화학적 "알람"(alarm)을 방출함으로써, 비만 세포는 이들이 필요로 되는 신체의 영역에 면역 방어체계의 기타 주된 참여자를 공격한다. 비만세포증에 걸린 사람은, 비만 세포로부터의 히스타민의 방출에 의해 초래된, 소양증, 두드러기 및 아나필락시스 쇼크에 걸리기 쉽다. 가장 통상적인 피부 비만세포증은 소아에서 종종 보이는 색소성 두드러기이다.

[0354] **고형 악성 종양**

[0355] 육종, 암종, 흑색종 및 교모세포종은 고형 악성 종양의 주된 유형이다. 육종은 혈관, 골, 지방 조직, 인대, 림프관, 근육 또는 힘줄에서의 종양이다. 암종은 상피 세포를 형성하는 종양이다. 상피 세포는 피부, 선 및 장기의 내벽에서 발견된다. 흑색종은 멜라닌 세포로 공지된 안료-접촉 세포에서 발병하는 종양이다. 교모세포종은 뇌에서 시작하는 공격적인 암이다. 이들은 정상 뇌 세포로부터 시작될 수 있거나 또는 기존의 낮은 등급 별아교 세포종으로부터 발병될 수 있다. 고형 종양은 (예를 들어, 조혈 기원의 암, 예컨대, 백혈병과 대조적으로) 혈류 외부의 해부학적 부위에서 상장하고, 영양소 등을 성장하는 종양 덩어리에 공급하는 작은 혈관 및 모세관의 형성을 필요로 한다.

[0356] 고형 악성 종양의 비-제한적인 예는 담관암(예컨대, 담관암종), 방광암, 유방암(예컨대, 유방의 선암종, 유방의 유두상 암종, 유선암, 유방의 수질 암종), 뇌암(예컨대, 수막종; 신경교종, 예컨대, 별아교세포종, 희소돌기신경교종, 교모세포종s; 수모세포종), 자궁경부암(예컨대, 자궁경부 선암종), 결장직장암(예컨대, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종), 위암(예컨대, 위 선암종), 위장관 기질 종양(GIST), 두경부암(예컨대, 두경부 편평세포암종, 구강암(예컨대, 구강 편평세포암종(OSCC)), 신장암(예컨대, 신장모세포종, 별칭은 월름스 종양, 신장세포 암종), 간암(예컨대, 간세포암(HCC), 악성 간세포암종), 폐암(예컨대, 기관지원성 암종, 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCLC), 폐의 선암종), 신경아세포종, 신경섬유종(예컨대, 신경섬유종증(NF) 제1형 또는 제2형, 신경초종증), 신경내분비암(예컨대, 위장관췌장 신경내분비 종양(GEP-NET), 유암종), 골육종, 난소암(예

컨대, 낭종선암종, 난소 배아 암종, 난소 선암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종, 췌장내 유두상 점액 종양 (intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN)), 전립선암(예컨대, 전립선 선암종), 피부암(예컨대, 편평 세포암종(SCC), 각질가시세포종(A), 흑색종, 기저세포 암종(BCC)) 및 연조직 육종(예컨대, 악성 섬유성 조직구 종(malignant fibrous histiocytoma: MFH), 지방육종, 악성 말초신경초 종양(malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종, 골육종)을 포함한다.

[0357] 추가의 악성종양

[0358] 위에서 논의된 암 이외에, 개시된 방법은 광범위한 암의 치료에서 유용하다.

[0359] 소정의 실시형태에 있어서, 암은 급성 림프모구 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질 암종, 항문암, 충수암, 비정형 유기형/간상 종양, 기저세포 암종, 담도암, 방광암, 골암, 뇌 종양, 별아교세포종, 뇌 척수종양, 뇌줄기 신경아교종, 중추신경계 비정형 유기형/간상 종양, 중추신경계 배아종양, 유방암, 기관지내 종양, 베킷 림프종, 유암종, 원발부위 미상암, 중추신경계 암, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 관상피내암(Ductal Carcinoma In Situ: DCIS), 배아종양, 자궁내막암, 뇌실막모세포종, 뇌실막세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉육종, 두개의 배아세포종, 생식선외 종자세포 종양, 간외 담도암, 눈암, 섬유육종, 골의 섬유성 조직구종, 쓸개암, 위암, 위장 유암종, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 난소 생식세포 종양, 융모상피성 종양, 신경교종, 모발세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포암, 조직구증, 랑제르한스세포암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구내 흑색종, 섬세포 종양, 카스피 육종, 신장암, 랑제르한스세포조직구증, 후두암, 백혈병, 구순 및 구강암, 간암, 소엽성 상피내암(LCIS), 폐암, 림프종, AIDS-관련 림프종, 마크로글로불린혈증, 남성 유방암, 수모세포종, 수장상피종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 잠복 원발성 전이성 편평 목암, NUT 유전자 연루 정중관 암종(Midline Tract Carcinoma Involving NUT Gene), 구강암(Mouth Cancer), 다발성 내분비선 종증, 다발성 골수종/형질세포 신생물, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수형성이상/골수증식성 신생물, 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 골수종, 다발성 골수종, 만성 골수증식성 장애, 비강암, 코결동굴암, 비인두암, 신경아세포종, 비-호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구강암(Oral Cancer), 구강암(Oral Cavity Cancer), 구순암, 구강인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 코결동굴암, 비강암, 부갑상선 암, 음경암, 인두암, 갈색세포종, 중간 분화의 송파체 실질 종양(Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation), 솔방울샘모세포종, 하수체종양, 형질세포 신생물, 융막폐 모세포종, 유방암, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신장 세포 암, 투명세포형 신세포 암종, 신우암, 요관암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종, 세자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평세포암종, 잠복 원발성 편평 목암(Squamous Neck cancer with Occult Primary), 두경부의 편평세포암종(HNSCC), 위암, 천막상 원시신경외배엽종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종, 흉선 암종, 갑상선 암, 신우뇨관의 이행세포암, 삼중음성 유방암(TNBC), 융모상피성 종양, 원발부위 불명, 소아의 비정상 암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 밸덴스트롬 마크로글로불린혈증, 또는 월름스 종양이다.

[0360] 본 발명의 추가의 실시형태에 있어서, 암은 방광암, 유방암, 식도암, 위암, 두경부암, 카스피 육종, 폐암(비소세포 폐암 및 소세포 폐암 포함), 흑색종, 난소암, 췌장암, 음경암, 전립선암, 고환 생식세포 암, 흉선종 및 흉선 암종으로부터 선택된다.

[0361] 본 명세서에서는, 외투세포 림프종(MCL), 변연부 림프종(MZL), 소포성 림프종(FL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), CNS 림프종 및 고환 림프종을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 기타 B-세포 비호지킨 림프종(NHL) 아형을 치료 또는 예방하는 방법이 개시되어, 해당 방법은 개시된 조성물을 BCL-2 저해제와 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0362] 본 명세서에서는, 급성 골수성 백혈병(AML) 및 골수이형성 증후군(MDS)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 백혈병을 치료 또는 예방하는 방법이 개시되어, 해당 방법은 개시된 조성물을 BCL-2 저해제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 또한 본 명세서에서는, 췌장암 및 유방암을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 고형 종양 암 및 골수증식성 신생물을 치료 또는 예방하는 방법이 개시된다.

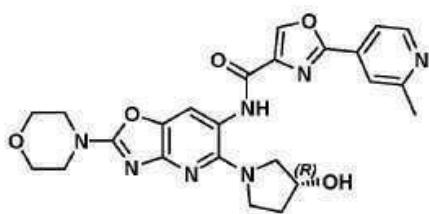
[0363] 몇몇 실시형태에 있어서, BCL-2 저해제를 공동으로 투여하는 것은 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (II)의 화합물 또는 화학식 (III)의 화합물과, BCL-2 저해제를 별도로 투여하는 것에 비해서 개선된 효능을 제공한다. 소정의 실시형태에 있어서, BCL-2 저해제를 공동으로 투여하는 것은 상승작용 효과를 제공한다.

[0364] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (II)의 화합물 또는 화학식 (III)의 화합물과, BCL-2 저

해제는 동시에 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, BCL-2 저해제는 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (II)의 화합물 또는 화학식 (III)의 화합물의 투여 전 또는 후에 약 5분 이내 내지 약 168시간 이내에 투여된다.

[0365] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에서 논의된 바와 같은 BCL-2 저해제와 공동으로 DLBCL 또는 WM을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위하여, 본 명세서에서 논의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 본 명세서에서 논의된 바와 같은 BCL-2 저해제와 공동으로 DLBCL 또는 WM를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한, 본 명세서에서 논의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다.

[0366] 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법에 적합한 화합물은, IRAK-4 저해제에서와 같이 본 명세서에 개시된 화합물에 대해서, WO2015/104662, WO2015/104688 및 WO2015/193846(이들의 각각은 이들의 전문이 참조에 의해 편입됨)에서 발견될 수 있고 여기에 개시된다.



화합물 A

[0367]

실시예 1: ABC-DLBCL 종양 모델에서의 생체내 종양 성장 저해

[0369] TLR(MYD88-L265P) 및 BCR(CD79A ITAM) 경로 활성화 돌연변이가 잡복되어 있는 ABC-DLBCL 세포주 OCI-Ly10를 암컷 SCID 베이지 마우스에 이식하였다. 마우스를 화합물 A(50 mg/kg, qd, po, 0.5% Tween 20 및 0.25% 하이드록시에틸 셀룰로스 중 혼탁액), 베네토클락스(75 mg/kg, qd, po, 60% phosal 50PG, 30% PEG 400 및 10% 에탄올 중 용액) 또는 조합물로 연속 21일 동안 치료하였다. 화합물 A 및 베네토클락스에 의한 단일 제제 치료는 각각 63% 및 71%의 중간 종양 성장 저해(TGI)를 나타내었고, 병용물은 종양 퇴행(REG)을 입증하였다. 도 1은 종양 성장에 대한 이를 효과를 예시한다. 조합물은 도 2에 도시된 바와 같이 투약 전 체중에 비해서 체중 감소 없이 치료의 종료 시 내성이 있었다.

[0370]

21-일 약물 치료 기간 후에, 마우스에 19-일 휴약기를 부여하였다. 5일의 휴약기 이내에, 신속 종양 성장이 앞서 처리된 단일 약물-처리된 마우스에서 일어났고, 이 신속 성장은 도 3에 도시된 바와 같이 휴약기의 나머지 동안 계속되었다. 이와 대조적으로, 조합 약물-치료된 마우스로부터의 종양은 10일의 휴약기까지 검출 가능한 재성장을 개시하지 않았고, 후속의 9일 동안 느린 성장률로 진행되었다. 19-일 휴약기 후에, 각각의 약물 치료의 투약은 각 코호트에 복귀되었다. 재투약 7일 후에, 각 코호트에서의 종양은 각각의 약물 치료에 대해서 항암 반응을 나타내었고, 화합물 A + 베네토클락스 조합물은 도 3에 도시된 바와 같이 종양을 퇴행으로 재차 추진시켰다.

[0371]

실시예 2: ABC-DLBCL 종양 모델에서의 생체내 종양 성장 저해

[0372]

암컷 SCID 베이지 마우스에는 MYD88-S222R 경로 활성화 돌연변이가 잡복하고 있는 SU-DHL-2 세포를 이식하였다. 마우스를 연속 27일 동안 화합물 A(100 mg/kg, qd, po, 0.5% Tween 20 및 0.25% 하이드록시에틸 셀룰로스 중 혼탁액), 베네토클락스(75 mg/kg, qd, po, 60% phosal 50PG, 30% PEG 400 및 10% 에탄올 중 용액) 또는 조합물로 치료하였다.

[0373]

체중, 종양 길이, 종양 직경, 종양 궤양화, 임상 징후 및 동물 치사율을 포함하는 수명 데이터 획득 전체를 연구 지도자가 수집하였다. 종양 궤양화는 6개 레벨 시스템 상에서 점수화하고 4 이상의 중증도가 주의를 필요로 한다. 연구 종료 시(최종 투약 후 24시간)에, 모든 살아있는 동물은 가능한 임상적 비정상 또는 이상 임상 징후에 대해서 외부에서 조사하고, 체중 및 종양 측정치는 최종 시간 동안 취하였다.

[0374]

화합물 A에 의한 단일 제제 치료는 제28일에 66%의 중간의 종양 성장 저해(TGI)를 나타내었다. 종양 성장의 유의한 효과가 베네토클락스에 의한 단독 제제 치료에서는 관찰되지 않았다. 화합물 A와 베네토클락스의 조합물에 의한 치료는 제28일에 24%의 TGI를 나타내었다(도 4).

	투약량 (mg/kg)	TGI% (제28일)	P값 (t-검정)	마우스의 수(제28일)
비히클	-	해당 없음	해당 없음	10/10
CA-4948	100	66	<0.0001	10/10
베네토클락스	75	해당 없음	0.1	10/10
CA-4948 + 베네토클락스	100 + 75	24	0.053	10/10

[0375]

[0376] 조합물은 투약 전 체중에 비해서 체중 감소 없이 치료의 말기에 내성이 있었다(도 5).

참조에 의한 편입

[0378]

본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특허는 마치 각 개별적인 간행물 또는 특허가 참조에 의해 편입되는 것으로 구체적으로 그리고 개별적으로 나타낸 것처럼 이들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 편입된다. 모순의 경우에, 본 명세서에서의 임의의 정의를 비롯하여 본 출원이 통제할 것이다.

[0379]

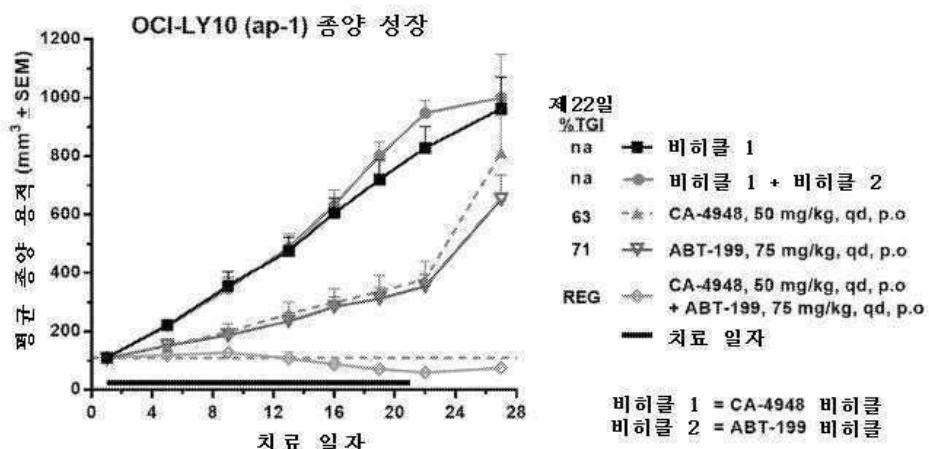
등가물

[0380]

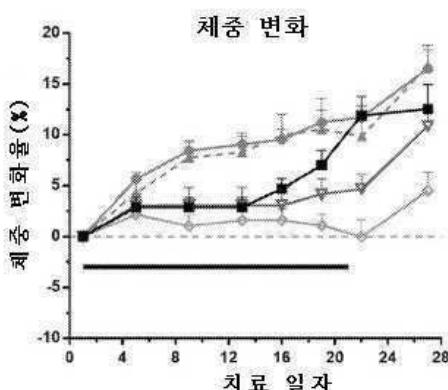
본 발명의 특정 실시형태가 논의되어 있지만, 상기 명세서는 제한적이지 않고 예시적이다. 본 발명의 많은 변형이 본 명세서 및 이하의 청구범위의 검토 시 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명의 전체 범위는 등가물의 전제 범위와 함께 청구범위, 그리고 이러한 변형과 함께 본 명세서를 참조하여 결정되어야 한다.

도면

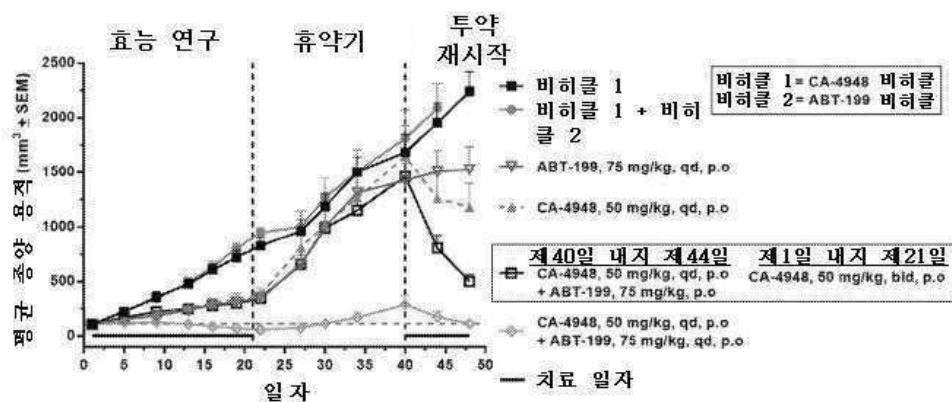
도면1



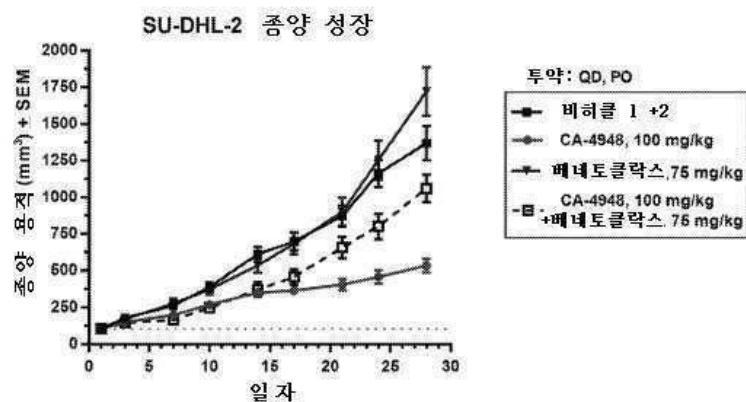
도면2



도면3



도면4



도면5

