



등록특허 10-2419524



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년07월08일
(11) 등록번호 10-2419524
(24) 등록일자 2022년07월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7029700
- (22) 출원일자(국제) 2017년03월15일
심사청구일자 2020년03월09일
- (85) 번역문제출일자 2018년10월15일
- (65) 공개번호 10-2018-0127406
- (43) 공개일자 2018년11월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/022535
- (87) 국제공개번호 WO 2017/161002
국제공개일자 2017년09월21일
- (30) 우선권주장
62/309,362 2016년03월16일 미국(US)
62/431,387 2016년12월07일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2015154039 A2*
WO2014164543 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 10 항

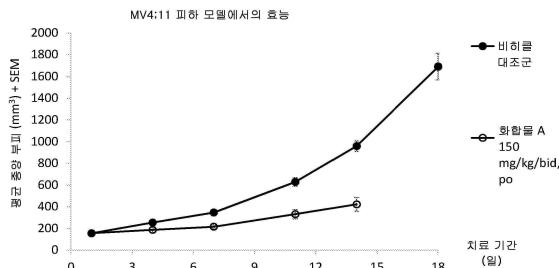
심사관 : 서희민

(54) 발명의 명칭 메닌-MLL의 가교된 이환식 억제제 및 사용 방법

(57) 요약

본 개시는 메닌과 MLL1, MLL2 및 MLL 융합 발암단백질의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 및/또는 메닌의 활성에 의존하는 백혈병, 고형 암, 당뇨병 및 다른 질환의 치료에 유용하다. 이 방법에서 사용할 조성물도 제공된다.

대 표 도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

왕 이

미국 92122 캘리포니아주 샌 디에고 샤르망 드라이
브 7556 아파트먼트 1732

렌 평다

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 헤븐릿지 웨이
5534

그램벡카 졸란타

미국 48109 미시간주 앤 아버 휴런 파크웨이 1600
세컨드 플로어

시에르핀키 토마즈

미국 48109 미시간주 앤 아버 휴런 파크웨이 1600
세컨드 플로어

클로소프스키 시몬

미국 48109 미시간주 앤 아버 휴런 파크웨이 1600
세컨드 플로어

폴락 조나단

미국 48109 미시간주 앤 아버 휴런 파크웨이 1600
세컨드 플로어

보르킨 드미트리

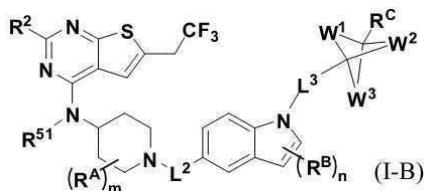
미국 48109 미시간주 앤 아버 휴런 파크웨이 1600
세컨드 플로어

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I-B)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 동위원소 형태:



의 치환기로 임의적으로 치환된 것; 및

C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환

으로부터 독립적으로 선택되고,

이때 R^{50} 에서 각각의 C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환은 독립적으로 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=0$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

R^{51} 은 각각의 경우

수소, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$;

C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로서, 이들 각각이 독립적으로 각각의 경우 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=0$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 것; 및

C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환

으로부터 독립적으로 선택되고,

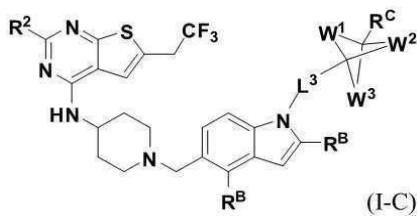
이때 R^{51} 에서 각각의 C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환은 독립적으로 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=0$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

R^{52} 는 각각의 경우 수소; 및 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NH_2CH_3$, $=0$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, C_{3-12} 탄소환 또는 3원 내지 6원 헤테로환으로 각각 임의적으로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, C_{2-20} 알키닐, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{53} 및 R^{54} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로환을 형성한다.

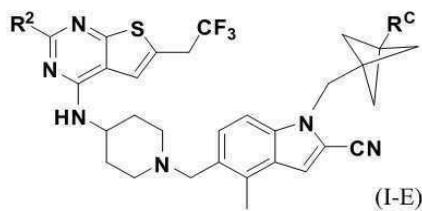
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 (I-C)의 구조를 갖는 화합물:



청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 (I-E)의 구조를 갖는 화합물:

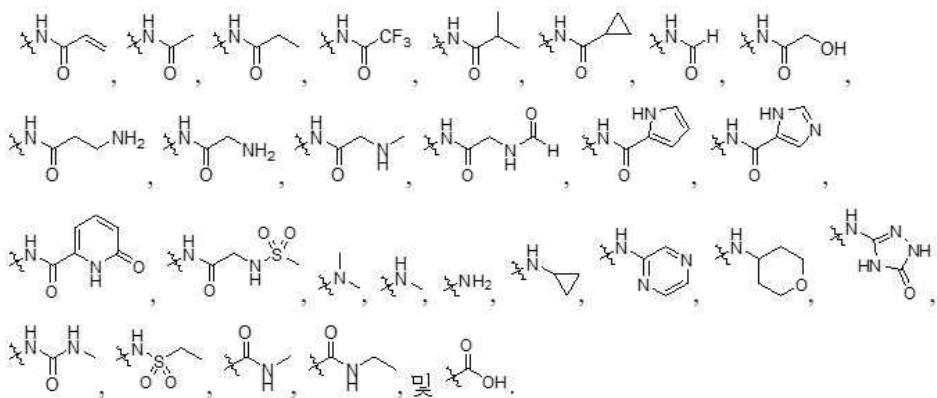


청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^C 가 $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$ 및 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R^c 가 하기로부터 선택되는 것인 화합물:



청구항 6

제1항에 있어서, n이 2인 화합물.

청구항 7

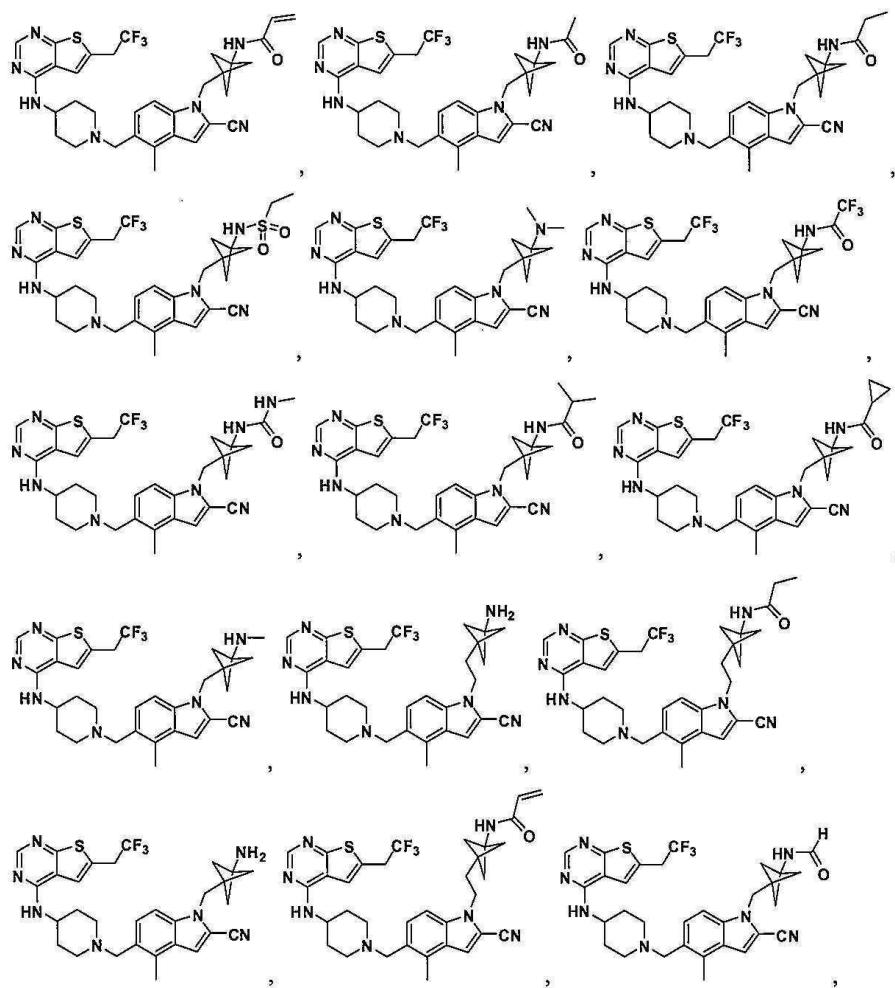
제1항에 있어서, L²가 -CH₂-인 화합물.

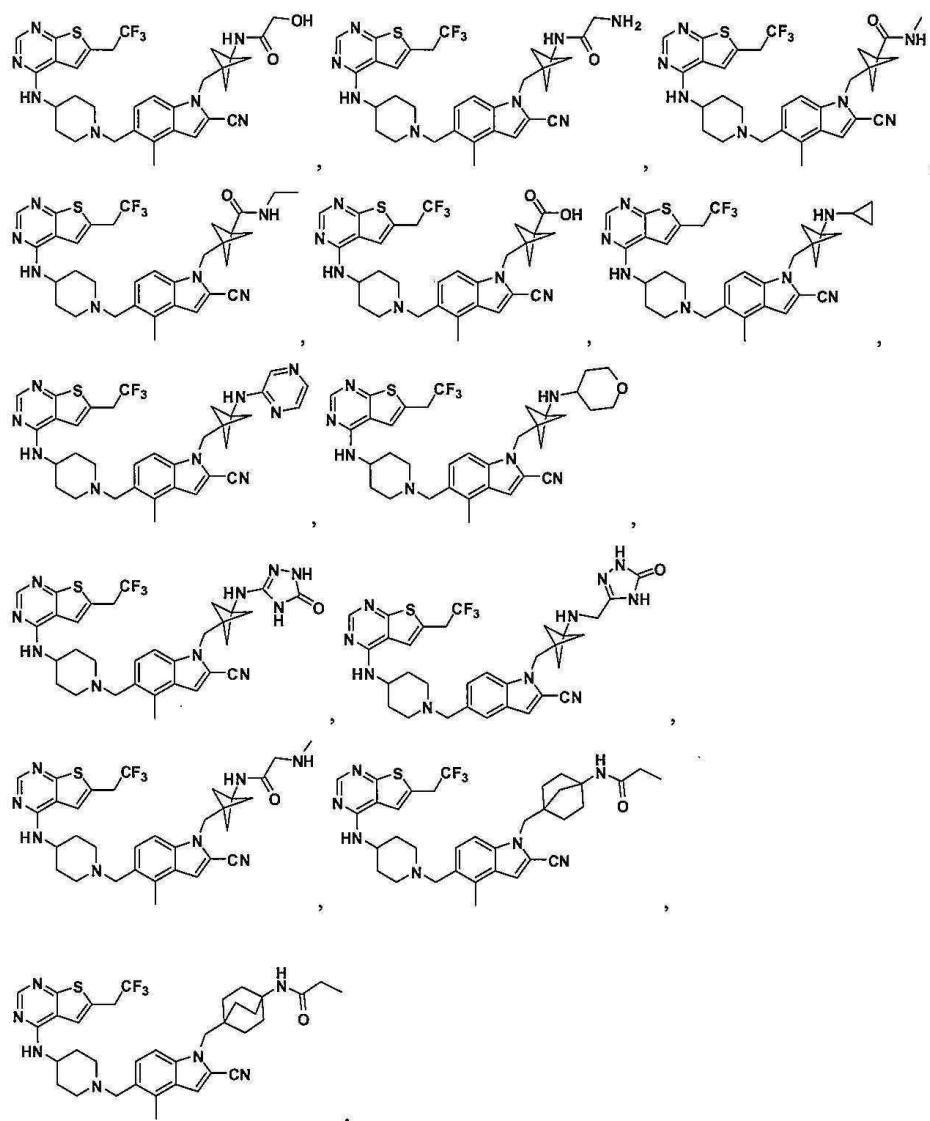
청구항 8

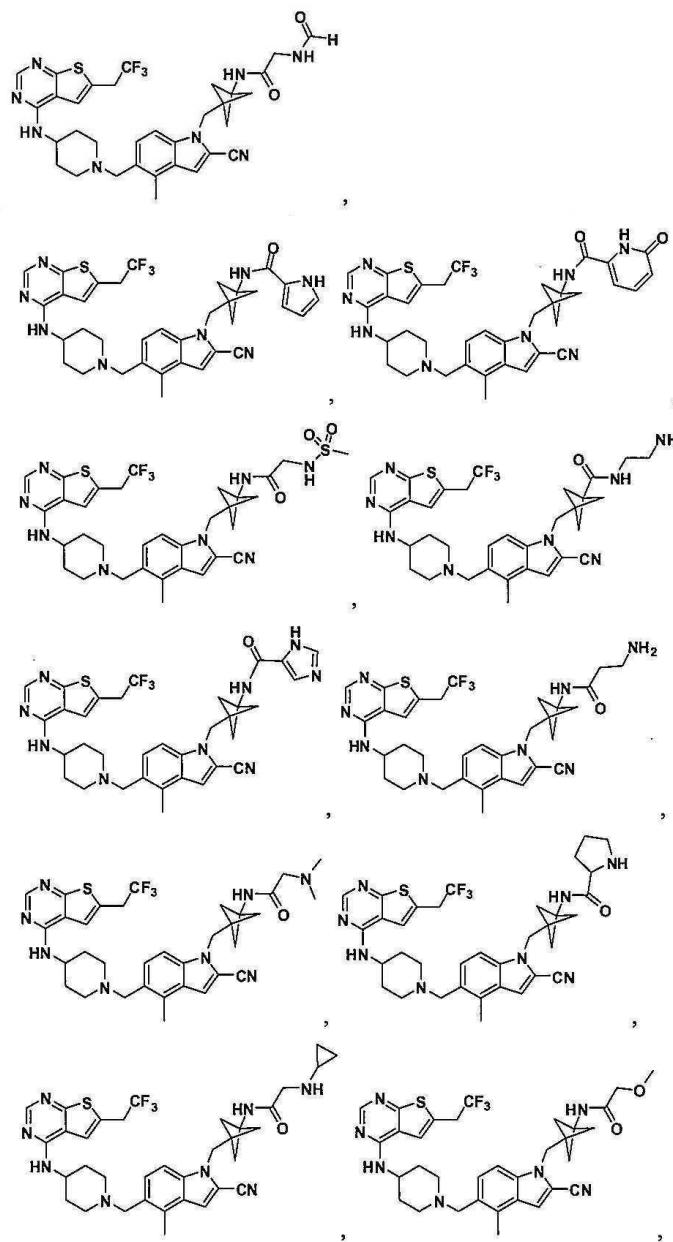
제1항에 있어서, L^3 이 $-CH_2-$ 인 화합물.

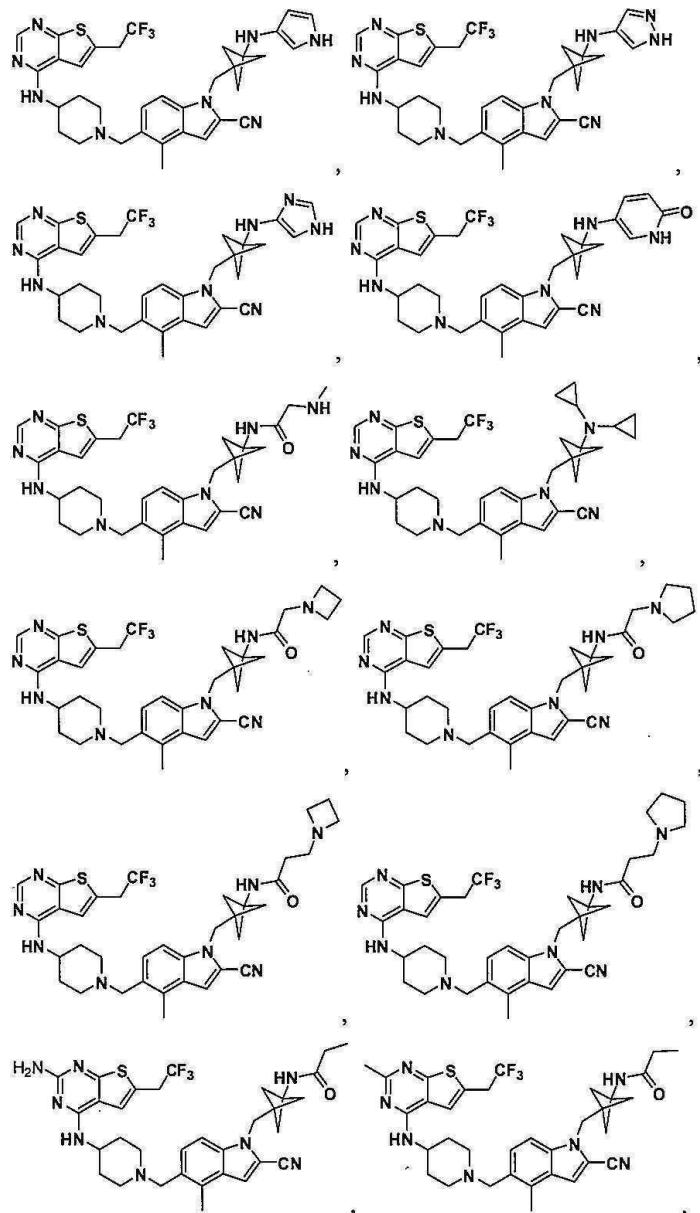
첨구항 9

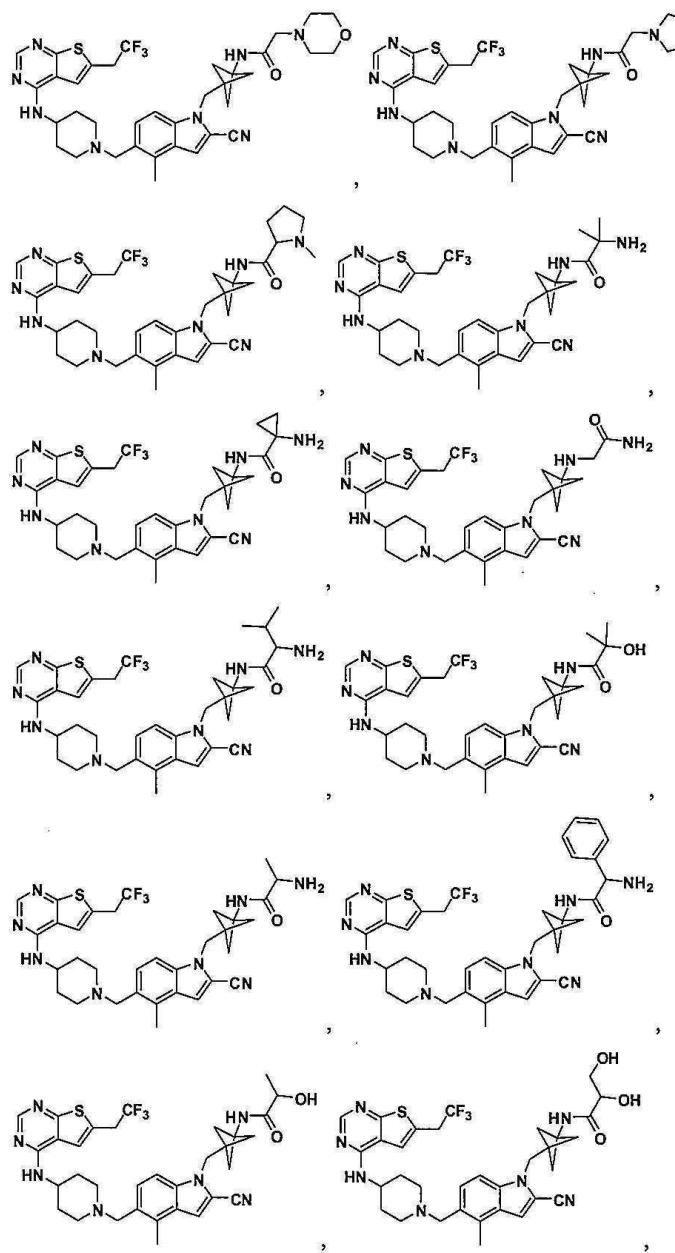
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물:

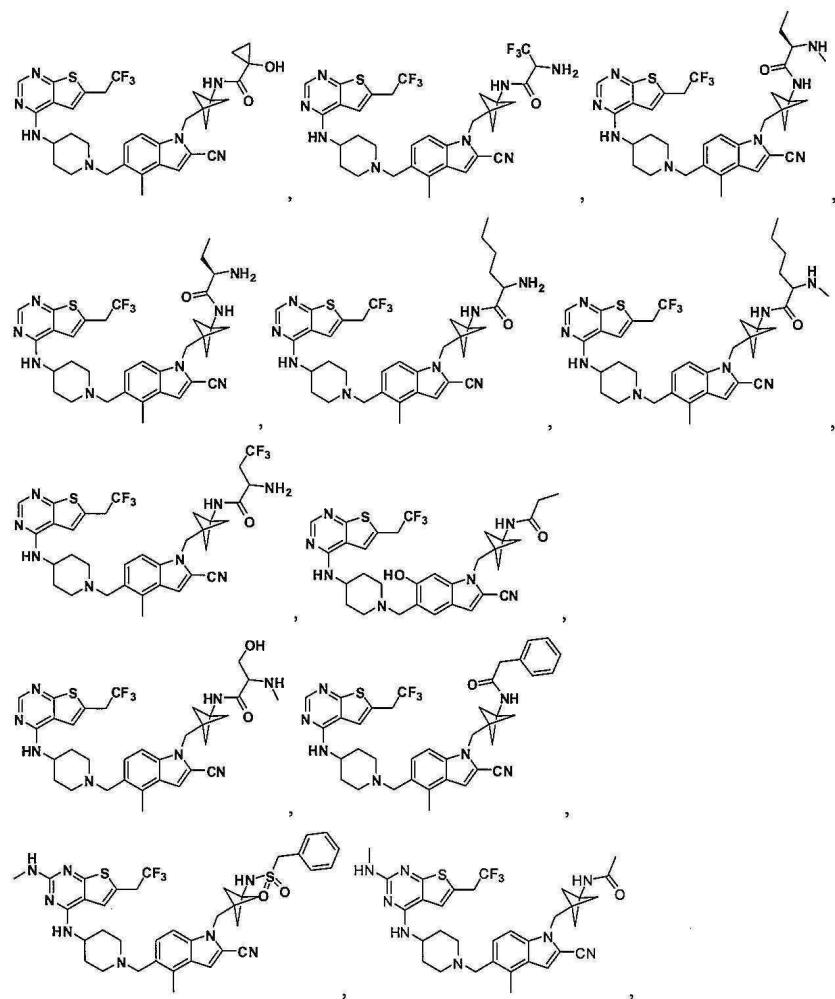


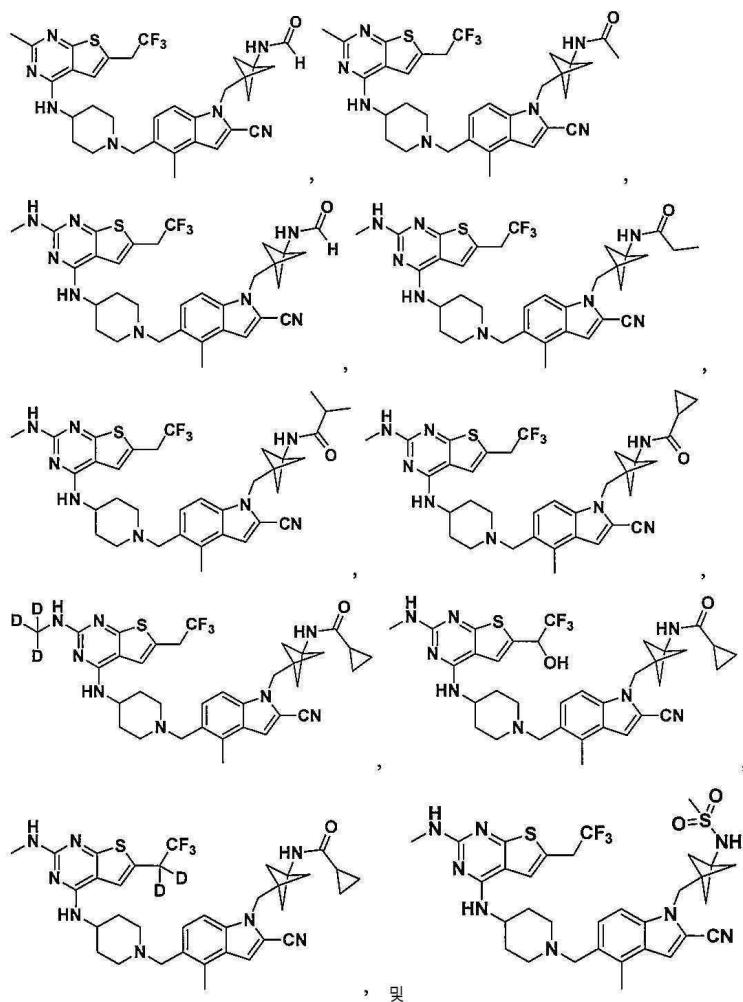












청구항 10

질병 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제3항 및 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물로서, 상기 질병 또는 병태는 백혈병, 혈액암, 고형 종양 암, 전립선암, 유방암, 간암, 뇌종양 또는 당뇨병인 약학 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

발명의 설명

기술 분야

교차참조

[0001] 본원은 2016년 3월 16일자로 출원된 미국 가출원 제62/309,362호, 및 2016년 12월 7일자로 출원된 미국 가출원 제62/431,387호(이 출원들은 본원에 참고로 도입됨)의 이익을 주장한다.

배경 기술

[0003] 혼합형(mixed-lineage) 백혈병(MLL) 단백질은 유전자 전사의 후성적 조절에 매우 중요한 히스톤 메틸트랜스퍼라제이다. 급성 골수모세포성 백혈병(AML), 급성 림프모세포성 백혈병(ALL) 및 혼합형 백혈병(MLL)을 비롯한 많은 급성 백혈병들은 11번 염색체 밴드 q23(11q23)에 위치된 MLL 유전자의 염색체 전위로부터 비롯된 키메라 MLL 융합 단백질의 존재를 특징으로 한다. 키메라 MLL 융합 단백질은 MLL의 N-말단의 대략 1,400개 아미노산을 보유하나, 대략 80종의 파트너 단백질들(예를 들면, AF4, AF9, ENL, AF10, ELL, AF6, AF1p, GAS7) 중 하나와 융합된다. MLL 융합 단백질은 MLL의 C-말단의 원래의 히스톤 메틸트랜스퍼라제 활성을 결여하고 HOX 및 MEIS1을 비롯한 다수의 발암유전자들의 전사를 조절하는 능력을 획득하여, 증가된 세포 증식 및 감소된 세포 분화를 초래함으로써, 궁극적으로 백혈병발생을 유발한다.

[0004] 다발성 내분비 신생물형성(MEN) 유전자에 의해 코딩되는 메닌(menin) 단백질은 DNA 프로세싱 및 복구 단백질, 염색질 변형 단백질 및 다수의 전사 인자들과의 상호작용에 개입하는 편재적으로 발현되는 핵 단백질이다 (Agarwal, et al.; Horm Metab Res, 2005, 37(6): 369-374). 메닌과 MLL 융합 단백질의 N-말단의 회합은 MLL

융합 단백질의 관찰된 발암 활성을 위해 필요하다. 이 회합은 *HOX* 및 *MEIS1* 발암유전자의 발현을 항시적으로 상향조절하는 것으로 밝혀졌고 조혈 세포의 증식 및 분화를 손상시켜 백혈병 발생을 유발한다. 메닌이 MLL 관련 백혈병에서 일반적인 발암유전자 보조인자로서 작용하는 것으로 밝혀졌기 때문에, 메닌과 MLL 융합 단백질 및 MLL 사이의 상호작용은 잠재적인 화학요법 표적을 대표한다.

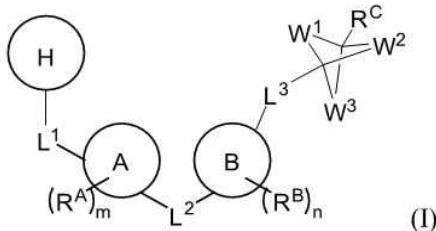
- [0005] MLL 유전자의 염색체 전위를 보유하는 백혈병을 가진 환자, 특히 유아는 40% 미만의 5년 생존율과 함께 무시무시한 예후를 가진다(Slany; Haematologica, 2009, 94(7): 984-993). 이 백혈병을 치료하는 신규 치료 방법이 절실히 요구된다. 따라서, 메닌-MLL 상호작용을 차단하는 소분자 억제제는 MLL 융합 단백질을 수반하는 질환을 치료하기 위한 귀중한 표적이다.

발명의 내용

- [0006] 본 개시는 메닌과 MLL1, MLL2 및 MLL 융합 밸암단백질의 단백질-단백질 상호작용을 억제하는 조성물 및 방법을 제공함으로써 당분야에서의 요구를 해결한다. 본원의 조성물 및 방법은 MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 및/또는 메닌의 활성에 의존하는 질환, 예컨대, 백혈병, 고형 암 및 당뇨병의 치료에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 화합물은 메닌과 비공유적으로 상호작용하고 메닌과 MLL의 상호작용을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 화합물은 메닌과 공유 결합하고 메닌과 MLL의 상호작용을 억제한다.

- [0007] 본원에서 제공된 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 메닌의 어느 하나 이상의 이소폼, 예를 들면, 메닌의 이소폼 1(서열번호 1), 이소폼 2(서열번호 2) 또는 이소폼 3(서열번호 3)에 비공유 또는 공유 결합한다. 특정 실시양태에서, 메닌 단백질은 이소폼 1(서열번호 1), 이소폼 2(서열번호 2) 또는 이소폼 3(서열번호 3)과 60% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성을 공유 한다.

- [0008] 특정 양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소 형태 또는 프로드러그를 제공한다:



- [0009]

- [0010] 상기 식에서,

- [0011] H는 하나 이상의 R⁵⁰으로 각각 임의적으로 치환된 C₅₋₁₂ 탄소환 및 5원 내지 12원 헤테로환으로부터 선택되고;

- [0012] A는 결합, C₃₋₁₂ 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환으로부터 선택되고;

- [0013] B는 C₃₋₁₂ 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환으로부터 선택되고;

- [0014] L¹, L² 및 L³은 결합, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-,-C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R⁵¹)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)O-, -OC(O)N(R⁵¹)-, -C(NR⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-, -C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)O₂-, -N(R⁵¹)S(O)₂-,-S(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)-, -S(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-; 하나 이상의 R⁵⁰으로 각각 임의적으로 치환된 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 및 헤테로알키닐렌으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

- [0015] R^A, R^B 및 R^C는 각각의 경우 R⁵⁰으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 동일한 원자 또는 상이한 원자에 부착된 2개의 R^A 기 또는 2개의 R^B 기는 함께 임의적으로 가교 또는 고리를 형성할 수 있고;

[0016] m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

[0017] W¹은 하나 이상의 R⁵⁰으로 임의적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬렌이고;

[0018] W²는 결합; 및 하나 이상의 R⁵⁰으로 임의적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬렌으로부터 선택되고;

[0019] W³은 부재; 및 하나 이상의 R⁵⁰으로 임의적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬렌으로부터 선택되고;

[0020] R⁵⁰은 각각의 경우

[0021] 할로겐, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²);

[0022] 각각의 경우 할로겐, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂ 탄소환 및 3월 내지 12월 혼화로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₂₋₁₀ 알카닐; 및

[0023] C₃₋₁₂ 탄소환 및 3월 내지 12월 혼화로환

[0024] 으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 R⁵⁰에서 각각의 C₃₋₁₂ 탄소환 및 3월 내지 12월 혼화로환은 할로겐, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알카닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의적으로 치환되고;

[0025] R⁵¹은 각각의 경우

[0026] 수소, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴;

[0027] 각각의 경우 할로겐, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂ 탄소환 및 3월 내지 12월 혼화로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알카닐; 및

[0028]

C₃₋₁₂ 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환

[0029]

으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 R⁵¹에서 각각의 C₃₋₁₂ 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환은 할로겐, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(=O)(OR⁵²)₂, -P(=O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의적으로 치환되고;

[0030]

R⁵²는 각각의 경우 수소; 및 할로겐, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, C₃₋₁₂ 탄소환 또는 3원 내지 6원 헤테로환으로 각각 임의적으로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알케닐, C₂₋₂₀ 알키닐, 2원 내지 6원 헤테로알킬, C₃₋₁₂ 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환으로부터 독립적으로 선택되고;

[0031]

R⁵³ 및 R⁵⁴는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 하나 이상의 R⁵⁰으로 임의적으로 치환된 헤테로환을 형성하고;

[0032]

화학식 (I)의 화합물 또는 염에서, W³이 부재할 때,

[0033]

W¹은 C₁ 알킬렌이고, W²는 결합이고, L³은 결합이 아니거나;

[0034]

W¹은 C₂₋₄ 알킬렌이고, W²는 결합이거나;

[0035]

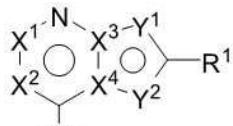
W¹ 및 W²는 각각 C₁ 알킬렌이고 L³은 결합이 아니고, 이때 각각의 C₁ 알킬렌은 하나 이상의 R⁵⁰으로 독립적으로 임의적으로 치환된다.

[0036]

화학식 (I)의 화합물의 경우, W¹, W² 및 W³은 C₁₋₄ 알킬렌으로부터 각각 독립적으로 선택될 수 있고, 이때 각각의 C₁₋₄ 알킬렌은 하나 이상의 R⁵⁰으로 임의적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, W¹, W² 및 W³은 각각 C₁ 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W¹ 및 W²는 각각 C₁ 알킬렌이고, W³은 부재한다. 일부 실시양태에서, R^C는 -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)R⁵², -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)NR⁵²)₂ 및 -C(O)NR⁵³R⁵⁴로부터 선택된다.

[0037]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 경우, H는 하나 이상의 R⁵⁰으로 임의적으로 치환된 5원 내지 12원 헤테로황이고; A는 3원 내지 12원 헤테로황이고; B는 3원 내지 12원 헤테로황이다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R⁵⁰으로 임의적으로 치환된 6원 내지 12원 이환식 헤테로황이다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R⁵⁰으로 임의적으로 치환된 티에노페리미디닐이다.



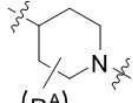
[0038]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 경우, H는 이고; X¹ 및 X²는 CR² 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택되고; X³ 및 X⁴는 C 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택되고; Y¹ 및 Y²는 CR³, N, NR⁴, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택되고; R¹, R² 및 R³은 각각의 경우 수소 및 R⁵⁰으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R⁴는 R⁵¹로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X³ 및 X⁴는 각각 C이다. 일부 실시양태에서, X¹은 CR²이고, R²는 수소, 할로겐, -OH, -OR⁵², -NH₂, -N(R⁵²)₂, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬-N(R⁵²)₂, C₁₋₃ 할로알킬, C₂₋₃ 알케닐 및 C₂₋₃ 알

키닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X^2 는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^2 이고, R^2 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} 알킬, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{52}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(R^{52})_2$, C_{1-3} 알킬- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} 할로알킬, C_{2-3} 알케닐 및 C_{2-3} 알키닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y^2 는 CR^3 이고, R^3 은 수소, 할로겐, $-OH$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, $-C(O)OR^{52}$, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 C_{1-3} 할로알킬이다.

[0039]

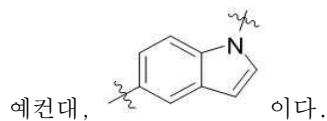
화학식 (I)의 화합물의 경우, A는 5원 내지 8원 헤테로환, 예컨대, 6원 단환식 헤테로환일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로환은 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, A는 피페리디닐렌 및 피페라지



닐렌, 예컨대, $(R^A)_m$ 로부터 선택된다.

[0040]

화학식 (I)의 화합물의 경우, B는 6원 내지 12원 이환식 헤테로환일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로환은 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, B는 하나 이상의 R^B 로 임의적으로 치환된 인돌릴렌,



예컨대, $\text{---} \text{N}(\text{---}) \text{---}$ 이다.

[0041]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 경우, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 치환된 티에노피리미디닐이고; A는 피페리디닐렌 및 피페라지닐렌으로부터 선택되고; B는 인돌릴렌이다.

[0042]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 경우, H는 $-CH_2CF_3$ 으로 치환된다. 일부 실시양태에서, m은 0이다. 일부 실시양태에서, n은 1 내지 3의 정수이다. 일부 실시양태에서, L^1 은 10개 미만의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 은 $-N(R^{51})-$ 이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 10개 미만의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 $-CH_2-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-N(R^{51})C(O)-$ 및 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^3 은 20개 미만의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^3 은 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 표 1로부터 선택된다.

[0043]

특정 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물 또는 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 주사용으로 제제화된다.

[0044]

특정 양태에서, 본 개시는 메닌과 MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질 및 MLL 부분 일렬 중복(Partial Tandem Duplication) 중 하나 이상의 상호작용을 억제하는 방법으로서, 메닌을 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 본 개시는 메닌-MLL 상호작용을 억제하는 방법으로서, 메닌을 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 상기 상호작용의 억제는 MLL 융합 단백질 표적 유전자의 발현의 감소에 의해 입증된다. 특정 양태에서, 본 개시는 메닌을 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 메닌을 안정화시키는 방법을 제공한다.

[0045]

본 방법들 중 임의의 방법을 실시에 있어서, MLL 융합 단백질 표적 유전자는 HOXA9, DLX2 또는 MEIS1일 수 있다. 접촉은 메닌을 발현하는 세포를 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접촉은 생체내에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 접촉은 시험관내에서 일어난다.

[0046]

특정 양태에서, 본 개시는 MLL 융합 단백질과 관련된 질환 또는 상태를 치료하는 방법으로서, 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 본 개시는 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합

물 또는 염의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 질환 또는 상태는 백혈병, 혈액 약성종양, 고형 종양 암, 전립선암, 유방암, 간암, 뇌종양 또는 당뇨병을 포함한다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 AML, ALL, 혼합형 백혈병, 또는 MLL의 부분 일렬 중복을 가진 백혈병을 포함한다.

[0047] 특정 양태에서, 본 개시는 염색체 11q23 상에서의 염색체 재배열에 의해 매개된 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 본 개시는 메닌과 또 다른 단백질 사이의 상호작용에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0048] 특정 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 약학 조성물, 및 메닌과 또 다른 단백질 사이의 상호작용에 의해 매개된 질환 또는 상태를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위해 상기 조성물을 사용하는 것에 대한 지시서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0049] 참고에 의한 포함

[0050] 본 명세서에서 언급된 모든 공개문헌들, 특허들 및 특허출원들은 각각의 개별 공개문헌, 특허 또는 특허출원이 참고로 도입되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 표시되는 것처럼 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0051] 본 발명의 신규 특징은 첨부된 청구범위에 구체적으로 기재되어 있다. 본 발명의 특징 및 장점은 본 발명의 원리가 이용된 예증적 실시양태가 기재되어 있는 하기 상세한 설명, 및 첨부된 도면을 참고함으로써 더 잘 이해될 것이다.

도 1은 인간 메닌, 이소폼 1의 아미노산 서열(서열번호 1)이다.

도 2는 인간 메닌, 이소폼 2의 아미노산 서열(서열번호 2)이다.

도 3은 인간 메닌, 이소폼 3의 아미노산 서열(서열번호 3)이다.

도 4는 비히클 및 화합물 A로 치료받은 마우스들에서 MV4;11 종양의 부피의 변화를 보여준다.

도 5는 비히클 및 화합물 B로 치료받은 마우스들에서 MV4;11 종양의 부피의 변화를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 달리 정의되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 분야에서 숙련된 자에 의해 통상적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 가진다.

[0053] "MLL 융합 단백질"은 파트너 단백질과 융합된 MLL의 N-말단 단편을 가진 단백질을 지칭한다. 파트너 단백질의 비한정적 예로는 11q23, 11q23.3, 11q24, 1p13.1, 1p32(EPS15), 21q22, 9p13.3, 9p22(LLT3/AF9), ABI1, ABI2, ACACA, ACTN4, AFF1/AF4, AFF3/LAF4, AFF4/AF5, AKAP13, AP2A2, ARHGEF12, ARHGEF17, BCL9L, BTBD18, BUD13, C2CD3, CASC5, CASP8AP2, CBL, CEP164, CEP170B, CREBBP, DCP1A, DCPS, EEFSEC/SELB, ELL, EPS15, FLNA, FNBP1, FOXO3, GAS7, GMPS, KIAA1524, LAMC3, LOC100131626, MAML2, ME2, MLLT1/ENL, MLLT10/AF10, MLLT11/AF1Q, MLLT3/AF9, MLLT4/AF6, MLLT6/AF17, MYH11, MYO1F, NA, NEBL, NRIP3, PDS5A, PICALM, PRPF19, PTD, RUNDC3B, SEPT11, SEPT2, SEPT5, SEPT6, SEPT9, SMAP1, TET1, TNRC18, TOP3A, VAV1 및 Xq26.3(CT45A2)이다. MLL 융합 단백질은 MLL 단백질을 코딩하는 유전자와 파트너 단백질을 코딩하는 유전자의 연결을 통해 융합 유전자를 생성함으로써 생성될 수 있다. 이 융합 유전자의 번역은 원래의 단백질들 각각으로부터 유래된 기능적 성질을 가진 단일 또는 다수의 폴리펩타이드를 생성할 수 있다.

[0054] 화학적 모이어티, 예컨대, 알킬, 알케닐 또는 알키닐과 함께 사용될 때 용어 " C_{x-y} " 또는 " C_x-C_y "는 쇄에서 x개 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하기 위한 것이다. 예를 들면, 용어 " C_{x-y} 알킬"은 쇄에서 x개 내지 y개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 포함하는, 치환된 또는 비치환된 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 " C_{x-y} 알케닐" 및 " C_{x-y} 알키닐"은 각각 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 불포화 탄화수소 기를 지칭한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, C_{x-y} 알킬, C_{x-y} 알케닐 또는 C_{x-y} 알키닐은 하나 이상의 치환기, 예컨대, 본원에 기재된 치환기로 임

의적으로 치환된다.

[0055] "탄소환"은 고리의 각각의 원자가 탄소 원자인 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 지칭한다. 탄소환은 3원 내지 10원 단환식 고리, 6원 내지 12원 이환식 고리, 및 6원 내지 12원 가교된 고리를 포함할 수 있다. 이환식 탄소환의 각각의 고리는 포화 고리, 불포화 고리 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 탄소환은 아릴이다. 일부 실시양태에서, 탄소환은 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 탄소환은 사이클로알케닐이다. 예시적 실시양태에서, 방향족 고리, 예를 들면, 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들면, 사이클로헥산, 사이클로펜坦 또는 사이클로헥센에 융합될 수 있다. 원자가가 허용할 때, 포화 이환식 고리, 불포화 이환식 고리 및 방향족 이환식 고리의 임의의 조합은 탄소환의 정의에 포함된다. 예시적 탄소환은 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 아다만틸, 페닐, 인다닐 및 나프탈을 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 탄소환은 하나 이상의 치환기, 예컨대, 본원에 기재된 치환기로 임의적으로 치환된다.

[0056] "헤테로환"은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 지칭한다. 예시적 헤테로원자는 N, O, Si, P, B 및 S 원자를 포함한다. 헤테로환은 3원 내지 10원 단환식 고리, 6원 내지 12원 이환식 고리, 및 6원 내지 12원 가교된 고리를 포함한다. 이환식 헤테로환의 각각의 고리는 포화 고리, 불포화 고리 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 원자가가 허용할 때, 헤테로환은 헤테로환의 임의의 원자, 예컨대, 헤테로환의 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로환은 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로환은 헤테로사이클로알킬이다. 예시적 실시양태에서, 헤테로환, 예를 들면, 피리딜은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들면, 사이클로헥산, 사이클로펜坦 또는 사이클로헥센에 융합될 수 있다.

[0057] "헤테로아릴"은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 12원 방향족 고리를 지칭하고, 이때 각각의 헤테로원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 본원에서 사용될 때, 헤테로아릴 고리는 단환식 또는 이환식 및 융합된 또는 가교된 고리 시스템 고리들로부터 선택될 수 있고, 이때 고리 시스템에서 고리를 중 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 즉, 상기 고리는 휴켈(Hückel) 이론에 따라 환형 비편재화된 ($4n+2$) π -전자 시스템을 함유한다. 헤테로아릴에서 헤테로원자(들)는 임의적으로 산화될 수 있다. 존재하는 경우, 하나 이상의 질소 원자는 임의적으로 사급화될 수 있다. 원자가가 허용할 때, 헤테로아릴은 헤테로아릴의 임의의 원자, 예컨대, 헤테로아릴의 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 헤테로아릴의 예로는 아제페닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세페닐, 벤조[b][1,4]옥사지닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조페라닐, 벤조페라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조티에노[3,2-d]페리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]페리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 사이클로펜타[d]페리미디닐, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[4,5]티에노[2,3-d]페리미디닐, 5,6-디하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 5,6-디하이드로벤조[h]신놀리닐, 6,7-디하이드로-5H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-c]페리다지닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 푸로[3,2-c]페리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]페리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]페리다지닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]페리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 5,8-페타노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제페닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1H-페롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 페롤릴, 페라졸릴, 페라졸로[3,4-d]페리미디닐, 페리디닐, 페리도[3,2-d]페리미디닐, 페리도[3,4-d]페리미디닐, 페라지닐, 페리미디닐, 페리다지닐, 페롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]페리미디닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[4,5]티에노[2,3-d]페리미디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로페리도[4,5-c]페리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티에노[2,3-d]페리미디닐, 티에노[3,2-d]페리미디닐, 티에노[2,3-c]페리디닐 및 티오페닐(즉, 티에닐)이 있으나 이들로 한정되지 않는다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 치환기, 예컨대, 본원에 기재된 치환기로 임의적으로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 포함하기 위한 것이다.

[0058] 본 개시의 화합물은 예를 들면, 이 화합물의 다형체, 슈도다형체, 용매화물, 수화물, 비용매화된 다형체(무수물을 포함함), 입체구조적 다형체 및 비결정질 형태뿐만 아니라 이들의 혼합물도 포함하는, 상기 화합물의 결정질 형태 및 비결정질 형태, 약학적으로 허용 가능한 염, 및 동일한 유형의 활성을 가진 이 화합물의 활성 대사물질

도 포함한다.

[0059]

본원에 기재된 화합물들은 그들의 천연 동위원소 존재량을 나타낼 수 있거나, 원자들 중 하나 이상의 원자는 동일한 원자 수를 갖되, 자연에서 우세하게 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 가진 특정 동위원소에서 인위적으로 풍부화될 수 있다. 방사성을 갖던 아니면 갖지 않던, 본 개시의 화합물의 모든 동위원소 변경이 본 개시의 범위 내에 포함된다. 예를 들면, 수소는 ^1H (경수소), ^2H (중수소) 및 ^3H (삼중수소)로서 표기된 3종의 천연 생성 동위원소를 가진다. 경수소는 자연에서 수소의 가장 풍부한 동위원소이다. 중수소에 대한 풍부화는 특정 치료적 장점, 예컨대, 증가된 생체내 반감기 및/또는 노출을 부여할 수 있거나, 약물 제거 및 대사의 생체내 경로를 연구하기에 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 동위원소 풍부한(isotopically enriched) 화합물은 당분야에서 숙련된 자에게 잘 공지되어 있는 보편적인 기법에 의해 제조될 수 있다.

[0060]

"이성질체"는 동일한 분자식을 가진 상이한 화합물이다. "입체이성질체"는 원자들이 공간에서 배열되는 방식에서만 상이한 이성질체이다. "거울상이성질체"는 서로 겹쳐질 수 없는 거울 상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미체" 혼합물이다. 용어 "(±)"는 적절한 경우 라세미체 혼합물을 표기하기 위해 사용된다. "부분입체이성질체" 또는 "부분이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자들을 갖되, 서로 거울 상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 특정된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체일 때, 각각의 키랄 탄소에서 입체화학은 R 또는 S로 특정될 수 있다. 절대 입체배열이 공지되어 있지 않은 해상된 화합물들은 이들이 나트륨 D 선의 광장에서 평면 편광을 회전시키는 방향(우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 표기될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물들은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하므로, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있고, 이들의 비대칭 중심은 절대 입체화학의 관점에서 (R) 또는 (S)로서 정의될 수 있다. 본 화학적 물질, 약학 조성물 및 방법은 라세미체 혼합물, 광학적으로 순수한 형태, 부분입체이성질체의 혼합물 및 중간체 혼합물을 포함하는 모든 이러한 가능한 입체이성질체들을 포함하기 위한 것이다. 광학 활성(R) 이성질체 및 (S) 이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용함으로써 제조될 수 있거나, 보편적인 기법을 이용함으로써 해상될 수 있다. 화합물의 광학 활성은 키랄 크로마토그래피 및 편광측정을 포함하나 이들로 한정되지 않는 임의의 적합한 방법을 통해 분석될 수 있고, 다른 이성질체에 비해 한 입체이성질체의 우세함의 정도는 측정될 수 있다.

[0061]

탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-질소 이중 결합을 가진 화학적 물질은 Z 또는 E 형태(또는 시스 또는 트랜스 형태)로 존재할 수 있다. 나아가, 일부 화학적 물질은 다양한 호변이성질체 형태들로 존재할 수 있다. 달리 특정되어 있지 않은 한, 본원에 기재된 화학적 물질은 모든 Z 형태, E 형태 및 호변이성질체 형태도 포함하기 위한 것이다.

[0062]

용어 "치환된"은 구조의 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자 상의 수소를 대체하는 치환기를 가진 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따르고, 치환이 예컨대, 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 변환을 자발적으로 겪지 않는 안정한 화합물을 생성한다는 내포된 단서를 포함한다는 것을 이해할 것이다. 본원에서 사용될 때, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기들을 포함할 것으로 생각된다. 넓은 양태에서, 허용가능한 치환기는 유기 화합물의 비환형 치환기, 환형 치환기, 분자된 치환기, 비분자된 치환기, 탄소환형 치환기, 헤테로환형 치환기, 방향족 치환기 및 비방향족 치환기를 포함한다. 적절한 유기 화합물에 대한 허용가능한 치환기는 하나 이상일 수 있고 동일하거나 상이할 수 있다. 이 개시의 목적을 위해, 헤�테로원자, 예컨대, 질소는 헤�테로원자의 원자가를 총족시키는, 본원에 기재된 유기 화합물의 수소 치환기 및/또는 임의의 허용가능한 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예를 들면, 할로겐, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 포르밀 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포르메이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스파네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 셀프하이드릴, 알킬티오, 셀페이트, 셀포네이트, 셀파모일, 셀폰아미도, 셀포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 탄소환, 헤테로환, 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 방향족 및 헤�테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예를 들면, 하기 치환기들을 포함할 수 있다: 할로겐, 하이드록시, 옥소(=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로(NO_2), 이민(=N-H), 옥시모(=N-OH), 하이드라지노(=N-NH₂), $-\text{R}^{\text{b}}-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{R}^{\text{b}}-\text{OC(O)-R}^{\text{a}}$, $-\text{R}^{\text{b}}-\text{OC(O)-OR}^{\text{a}}$, $-\text{R}^{\text{b}}-\text{OC(O)-N(R}^{\text{a}}\text{)}_2$, $-\text{R}^{\text{b}}-\text{N(R}^{\text{a}}\text{)}_2$, $-\text{R}^{\text{b}}-\text{C(O)R}^{\text{a}}$, $-\text{R}^{\text{b}}-\text{C(O)OR}^{\text{a}}$, $-\text{R}^{\text{b}}-\text{C(O)N(R}^{\text{a}}\text{)}_2$, $-\text{R}^{\text{b}}-\text{O-R}^{\text{c}}-\text{C(O)N(R}^{\text{a}}\text{)}_2$, $-\text{R}^{\text{b}}-\text{N(R}^{\text{a}}\text{)C(O)OR}^{\text{a}}$, $-\text{R}^{\text{b}}-\text{N(R}^{\text{a}}\text{)C(O)R}^{\text{a}}$, $-\text{R}^{\text{b}}-\text{N(R}^{\text{a}}\text{)S(O)}_t\text{R}^{\text{a}}$ (t 는 1 또는 2임), $-\text{R}^{\text{b}}-\text{S(O)}_t\text{R}^{\text{a}}$ (t 는 1 또는 2임), $-\text{R}^{\text{b}}-\text{S(O)}_t\text{OR}^{\text{a}}$ (t 는 1 또는 2임) 및 $-\text{R}^{\text{b}}-\text{S(O)}_t\text{N(R}^{\text{a}}\text{)}_2$ (t 는 1 또는 2)

임); 및 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 하이드록시, 할로알킬, 할로알케닐, 옥소(=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로(-NO₂), 이미노(=N-H), 옥시모(=N-OH), 하이드라진(=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(이때, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tR^a(이때, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tOR^a(이때, t는 1 또는 2임) 및 -R^b-S(O)_tN(R^a)₂(이때, t는 1 또는 2임)로 임의적으로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 아르알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬; 이때 R^a는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고, 원자가가 허용할 때, R^a는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알케닐, 옥소(=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로(-NO₂), 이미노(=N-H), 옥시모(=N-OH), 하이드라진(=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(이때, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tR^a(이때, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tOR^a(이때, t는 1 또는 2임) 및 -R^b-S(O)_tN(R^a)₂(이때, t는 1 또는 2임)로 각각 임의적으로 치환될 수 있고; R^b는 직접적인 결합 또는 선형 또는 분지된 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 쇄로부터 각각 독립적으로 선택되고, R^c는 각각 선형 또는 분지된 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 쇄이다.

[0063]

당분야에서 숙련된 자는 적절한 경우 치환기 자체가 치환될 수 있다는 것을 이해할 것이다. "비치환된"으로서 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 본원에서 화학적 모이어티의 언급은 치환된 변형체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, "헤테로아릴" 기 또는 모이어티의 언급은 치환된 변형체 및 비치환된 변형체 둘 다를 내포적으로 포함한다.

[0064]

치환기가 좌측에서 우측으로 작성된 그의 보편적인 화학식으로 특정되는 경우, 치환기는 구조를 우측에서 좌측으로 작성함으로써 생성될 화학적으로 동일한 치환기를 동등하게 포함한다. 예를 들면, -CH₂O-는 -OCH₂-와 동등하다.

[0065]

용어 "염" 또는 "약학적으로 허용가능한 염"은 당분야에서 잘 공지되어 있는 다양한 유기 반대 이온들 및 무기 반대 이온들로부터 유도된 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기 산 및 유기 산에 의해 형성될 수 있다. 염을 유도할 수 있는 무기 산은 예를 들면, 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염을 유도할 수 있는 유기 산은 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말례산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 주석산, 구연산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 무기 염기 및 유기 염기에 의해 형성될 수 있다. 염을 유도할 수 있는 무기 염기는 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 염을 유도할 수 있는 유기 염기는 예를 들면, 일차 아민, 이차 아민, 삼차 아민, 천연 생성 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 구체적으로 예컨대, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 암모늄 염, 칼륨 염, 나트륨 염, 칼슘 염 및 마그네슘 염으로부터 선택된다.

[0066]

용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 이하에서 정의된 바와 같이 질환 치료를 포함하나 이것으로 한정되지 않은 의도된 적용을 달성하기에 충분한, 본원에 기재된 화합물의 양을 지칭한다. 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 용이하게 결정될 수 있는 치료 유효량은 의도된 치료 적용(생체내), 또는 치료되는 대상체 및 질환 상태, 예를 들면, 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있다. 상기 용어는 표적 세포에서 특정 반응, 예를 들면, 혈소판 부착의 감소 및/또는 세포 이동을 유도할 용량에도 적용된다. 구체적인 용량은 선택된 구체적인 화합물, 후속될 투약법, 상기 화합물이 다른 화합물과 함께 투여되는 지역부, 투여 시간, 상기 화합물이 투여되는 조직, 및 상기 화합물을 운반하는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질

것이다.

[0067] 본원에서 사용될 때, "치료" 또는 "치료하는"은 치료 이익 및/또는 예방 이익을 포함하나 이들로 한정되지 않는, 질환, 장애 또는 의학적 상태에 대한 유리한 또는 원하는 결과를 수득하는 접근법을 지칭한다. 치료 이익은 치료되는 기저 장애의 박멸 또는 완화를 의미한다. 또한, 치료 이익은 대상체가 기저 장애로 여전히 고통 받을 수 있을지라도 대상체에서 개선이 관찰되도록 기저 장애와 관련된 생리학적 증상을 중 하나 이상의 생리학적 증상의 박멸 또는 완화에 의해 달성된다. 특정 실시양태에서, 예방적 이익을 위해, 조성물은 특정 질환이 진단되지 않았을 수 있다 하더라도 이 질환을 발생시킬 위험에 있는 대상체, 또는 이 질환의 생리학적 증상을 중 하나 이상의 생리학적 증상을 호소하는 대상체에게 투여된다.

[0068] 본원에서 사용될 때, 용어 "치료 효과"는 앞서 기재된 치료 이익 및/또는 예방 이익을 포괄한다. 예방 효과는 질환 또는 상태의 출현의 지연 또는 제거, 질환 또는 상태의 증상의 발생의 지연 또는 제거, 질환 또는 상태의 진행의 늦춤, 중단 또는 역전, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0069] 본원에서 사용될 때, 용어 "공-투여", "와 함께 투여된" 및 이들의 문법적으로 동등한 용어는 두 약제들 및/또는 이들의 대사물질들이 동일한 시간에 대상체에 존재하도록 2종 이상의 약제들을 인간을 포함하는 동물에게 투여하는 것을 포괄한다. 공-투여는 별도의 조성물들의 동시적인 투여, 상이한 시간에서 별도의 조성물들의 투여, 또는 두 약제들이 존재하는 조성물의 투여를 포함한다.

[0070] 용어 "길항제" 및 "억제제"는 상호교환가능하게 사용되고, 표적 단백질(예를 들면, 메닌, MLL1, MLL2, 및/또는 MLL 융합 단백질)의 생물학적 기능(예를 들면, 활성, 발현, 결합, 단백질-단백질 상호작용)을 억제하는 능력을 가진 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "길항제" 및 "억제제"는 표적 단백질의 생물학적 역할과 관련하여 정의된다. 본원에서 바람직한 길항제는 표적과 특이적으로 상호작용(결합)하지만, 표적 단백질이 구성원인 신호 전달도입 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 표적 단백질의 생물학적 활성을 억제하는 화합물도 이 정의 내에 구체적으로 포함된다. 길항제에 의해 억제되는 바람직한 생물학적 활성은 종양의 발생, 성장 또는 피진과 관련되어 있다.

[0071] 본원에서 사용될 때, 용어 "효현제(agonist)"는 표적 단백질의 활성을 억제함으로써 표적 단백질의 생물학적 기능을 시작하거나 향상시키는 능력을 가진 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "효현제"는 표적 폴리펩타이드의 생물학적 역할과 관련하여 정의된다. 본원에서 바람직한 효현제는 표적과 특이적으로 상호작용(예를 들면, 결합)하지만, 표적 폴리펩타이드가 구성원인 신호 전달도입 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 표적 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 시작하거나 향상시키는 화합물도 이 정의 내에 구체적으로 포함된다.

[0072] "신호 전달도입"은 자극 또는 억제 신호가 세포내 반응을 이끌어내기 위해 세포 내로 및 내에서 전달되는 과정이다. 신호 전달도입 경로의 조절제는 동일한 특정 신호 전달도입 경로에 맵핑된 하나 이상의 세포 단백질의 활성을 조절하는 화합물을 지칭한다. 조절제는 신호전달 분자의 활성을 증강시킬 수 있거나(효현제) 억제할 수 있다(길항제).

[0073] "항암제", "항종양제" 또는 "화학요법제"는 신생물 상태의 치료에 유용한 임의의 약제를 지칭한다. 항암제의 한 부류는 화학요법제를 포함한다. "화학요법"은 정맥내, 경구, 근육내, 복강내, 방광내, 피하, 경피, 협측 또는 흡입을 포함하는 다양한 방법으로, 또는 좌약의 형태로 하나 이상의 화학요법 약물 및/또는 다른 약제를 암 환자에게 투여하는 것을 의미한다.

[0074] "대상체"는 동물, 예컨대, 포유동물, 예를 들면, 인간을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 인간 치료 및 수의학적 적용 둘 다에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이고, 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. "포유동물"은 인간, 및 사육 동물, 예컨대, 실험실 동물 및 가정 애완동물(예를 들면, 고양이, 개, 꽈지, 소, 양, 염소, 말, 토끼), 및 비사육 동물, 예컨대, 야생 동물 등 둘 다를 포함한다.

[0075] "프로드러그"는 생리학적 조건 하에서 또는 가용매분해에 의해 본원에 기재된 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물(예를 들면, 화학식 (I)의 화합물)을 표시하기 위한 것이다. 따라서, 용어 "프로드러그"는 약학적으로 허용가능한 생물학적 활성 화합물의 전구체를 지칭한다. 일부 양태에서, 프로드러그는 대상체에게 투여될 때 불활성 상태이나, 예를 들면, 가수분해에 의해 생체내에서 활성 화합물로 전환된다. 프로드러그 화합물은 종종 포유동물 유기체에서 가용성, 조직 적합성 또는 지연된 방출이라는 장점을 제공한다(예를 들면, 문현(Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)); 문현(Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," (1987) A.C.S. Symposium Series, Vol. 14); 및 문현(Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and

Pergamon Press)(이들 각각은 전체적으로 본원에 참고로 도입됨) 참조). 용어 "프로드러그"는 이러한 프로드러그가 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체내에서 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체도 포함하기 위한 것이다. 본원에 기재된 바와 같이, 활성 화합물의 프로드러그는 전형적으로 변형이 상용적인 조작에 의해 또는 생체내에서 절단되어 모 활성 화합물을 생성하는 방식으로 활성 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조된다. 프로드러그는 활성 화합물의 프로드러그가 포유동물 대상체에게 투여될 때 하이드록시, 아미노 또는 머캡토 기가 각각 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캡토 기를 형성하도록 절단되는 임의의 기에 결합되어 있는 화합물을 포함한다. 프로드러그의 예로는 활성 화합물의 하이드록시 작용기의 아세테이트 유도체, 포르메이트 유도체 및 벤조에이트 유도체, 또는 아민 작용기의 아세트아마이드 유도체, 포름아마이드 유도체 및 벤즈아마이드 유도체 등이 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0076] 용어 "생체내"는 대상체의 신체에서 일어나는 사건을 지칭한다.

[0077] 용어 "시험관내"는 대상체의 신체 외부에서 일어나는 사건을 지칭한다. 예를 들면, 시험관내 어세이는 대상체의 외부에서 실시되는 임의의 어세이를 포함한다. 시험관내 어세이는 살아있거나 사멸된 세포가 사용되는 세포 기반 어세이를 포함한다. 시험관내 어세이는 온전한 세포가 사용되지 않는 세포 부재 어세이도 포함한다.

[0078] "임의적" 또는 "임의적으로"는 후속 기재된 사건 또는 환경이 일어날 수 있거나 일어날 수 없다는 것, 및 이러한 기재가 상기 사건 또는 환경이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들면, "임의적으로 치환된 아릴"은 아릴 기가 치환될 수 있거나 치환될 수 없다는 것, 및 이러한 기재가 치환된 아릴 기 및 치환을 갖지 않는 아릴 기 둘 다를 포함한다는 것을 의미한다.

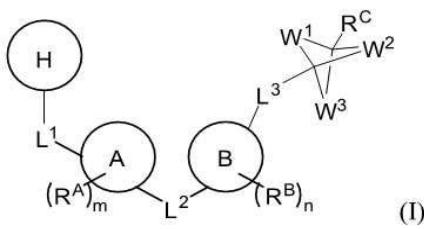
[0079] "약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는 인간 또는 사육 동물에서의 사용에 대해 허용될 수 있는 것으로서 미국 식품의약청에 의해 승인된 임의의 보조제, 담체, 부형제, 윤활제, 감미제, 희석제, 보존제, 안료, 착색제, 풍미 향상제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 혼탁제, 안정화제, 등장제, 용매 또는 에멀전화제를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0080] 본 개시는 메닌과 단백질, 예컨대, MLL1, MLL2 및 MLL 융합 발암단백질의 상호작용을 조절하는 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 개시는 메닌과 그의 업스트림 또는 다운스트림 신호전달 분자(MLL1, MLL2 및 MLL 융합 발암단백질을 포함하나 이들로 한정되지 않음)의 상호작용을 억제하는 화합물 및 방법을 제공한다. 본 개시의 화합물은 MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질 및 메닌 중 하나 이상과 관련된 매우 다양한 암들 및 다른 질환들의 치료 방법에서 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시의 화합물은 메닌에 공유 결합하고 메닌과 MLL의 상호작용을 억제한다. 특정 실시양태에서, 본 개시의 화합물은 메닌과 비공유적으로 상호작용하고 메닌과 MLL의 상호작용을 억제한다.

[0081] 본 개시의 화합물은 MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질 및 메닌과 관련된 매우 다양한 질환들을 치료하는 방법에서 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시의 화합물은 메닌과 비공유적으로 상호작용하고 메닌과 MLL의 상호작용을 억제한다. 특정 실시양태에서, 본 개시의 화합물은 메닌에 공유 결합하고 메닌과 MLL의 상호작용을 억제한다.

[0082] 일부 양태에서, 본 개시는 메닌 단백질에 선택적으로 결합하고/하거나 메닌과 MLL 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2 또는 MLL 융합 단백질)의 상호작용을 조절하는 화합물 또는 염을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 하나 이상의 아미노산 및/또는 하나 이상의 금속 이온과 결합하거나 상호작용함으로써 메닌 단백질을 조절한다. 특정 화합물은 메닌의 F9 및/또는 P13 포켓을 점유할 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 결합은 메닌 또는 MLL(예를 들면, MLL1, MLL2 또는 MLL 융합 단백질) 다운스트림 신호전달을 파괴할 수 있다.

[0083] 특정 양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소 형태 또는 프로드러그를 제공한다:



[0084] 상기 식에서,

[0086] H는 하나 이상의 R⁵⁰으로 각각 임의적으로 치환된 C₅₋₁₂ 탄소환 및 5원 내지 12원 헤테로환으로부터 선택되고;

[0087] A는 결합, C₃₋₁₂ 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환으로부터 선택되고;

[0088] B는 C₃₋₁₂ 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환으로부터 선택되고;

[0089] L¹, L² 및 L³은 결합, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂- , -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R⁵¹)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)O-, -OC(O)N(R⁵¹)-, -C(NR⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-, -C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)O₂-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)-, -S(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-; 하나 이상의 R⁵⁰으로 각각 임의적으로 치환된 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 및 헤테로알키닐렌으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0090] R^A, R^B 및 R^C는 각각의 경우 R⁵⁰으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 동일한 원자 또는 상이한 원자에 부착된 2개의 R^A 기 또는 2개의 R^B기는 함께 임의적으로 가교 또는 고리를 형성할 수 있고;

[0091] m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

[0092] W¹은 하나 이상의 R⁵⁰으로 임의적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬렌이고;

[0093] W²는 결합; 및 하나 이상의 R⁵⁰으로 임의적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬렌으로부터 선택되고;

[0094] W³은 부재; 및 하나 이상의 R⁵⁰으로 임의적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬렌으로부터 선택되고;

[0095] R⁵⁰은 각각의 경우

[0096] 할로겐, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²);

[0097] 각각의 경우 할로겐, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂ 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₂₋₁₀ 알키닐; 및

[0098] C₃₋₁₂ 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환

[0099] 으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 R⁵⁰에서 각각의 C₃₋₁₂ 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환은 할로겐, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂,

$-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의적으로 치환되고;

[0100] R^{51} 은 각각의 경우

[0101] 수소, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$;

[0102] 각각의 경우 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐; 및

[0103] C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환

[0104] 으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 R^{51} 에서 각각의 C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환은 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의적으로 치환되고;

[0105] R^{52} 는 각각의 경우 수소; 및 할로겐, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NH_2CH_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, C_{3-12} 탄소환 또는 3원 내지 6원 헤테로환으로 각각 임의적으로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, C_{2-20} 알키닐, 2원 내지 6원 헤테로알킬, C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환으로부터 독립적으로 선택되고;

[0106] R^{53} 및 R^{54} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 헤테로환을 형성하고;

[0107] 화학식 (I)의 화합물 또는 염에서, W^3 이 부재할 때,

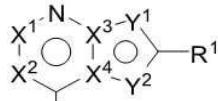
[0108] W^1 은 C_1 알킬렌이고, W^2 는 결합이고, L^3 은 결합이 아니거나;

[0109] W^1 은 C_{2-4} 알킬렌이고, W^2 는 결합이거나;

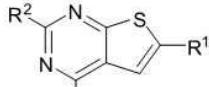
[0110] W^1 및 W^2 는 각각 C_1 알킬렌이고 L^3 은 결합이 아니고, 이때 각각의 C_1 알킬렌은 하나 이상의 R^{50} 으로 독립적으로 임의적으로 치환된다.

[0111] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 5원 내지 12원 헤�테로환, 예컨대, 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 헤테로원자, 예컨대, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 고리 헤�테로원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, H는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 고리 질소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 티에노페리미디닐이다. 일부 실시양태에서, H는 C_{1-4} 할로알킬, 예컨대, $-CH_2CF_3$ 으로 치환된다. 일부 실시양태에서, H는 (예를 들면, 고

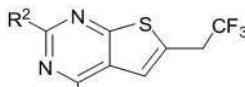
리 원자에 연결된 수소를 R^{50} 에의 결합으로 대체함으로써) 하나 이상의 R^{50} 으로 치환된다. H는 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 이상의 R^{50} 기로 치환될 수 있다. H는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 R^{50} 기로 치환될 수 있다(예컨대, 1개 또는 2개의 R^{50} 기로 치환된 H). 일부 실시양태에서, H는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 R^{50} 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, H는 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 이하의 R^{50} 기로 치환된다.



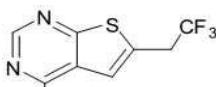
[0112] 일부 실시양태에서, H는 X^1 및 X^2 는 CR^2 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택되고; X^3 및 X^4 는 C 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택되고; Y^1 및 Y^2 는 CR^3 , N, NR^4 , O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^1 , R^2 및 R^3 은 각각의 경우 수소 및 R^{50} 으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^4 는 R^{51} 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X^3 및 X^4 는 각각 C이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^2 이고, R^2 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} 알킬, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{52}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(R^{52})_2$, C_{1-3} 알킬- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} 할로알킬, C_{2-3} 알케닐 및 C_{2-3} 알키닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X^2 는 N이다. 일부 실시양태에서, Y^2 는 CR^3 이고, R^3 은 수소, 할로겐, $-OH$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, $-C(O)OR^{52}$, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y^1 은 S이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 적어도 하나는 N, NR^4 , O 및 S로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 C_{1-3} 할로알킬, 예컨대, $-CH_2CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^2 이고, X^2 는 N이고, X^3 및 X^4 는 각각 C이고, Y^1 은 S이고, Y^2 는 CR^3 이고, R^1 은 R^{50} 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^2 이고; X^2 는 N이고; X^3 및 X^4 는 각각 C이고; Y^1 은 S이고; Y^2 는 CH이고; R^1 은 C_{1-3} 할로알킬이고; R^2 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{2-3} 알케닐 및 C_{2-3} 알키닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, H는



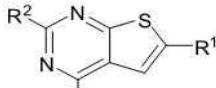
, 예컨대,



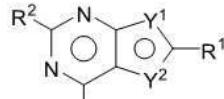
또는



이다. 일부 실시양태에서, H는



이고, R^2 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} 알킬, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{52}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(R^{52})_2$, C_{1-3} 알킬- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} 할로알킬, C_{2-3} 알케닐 및 C_{2-3} 알키닐로부터 선택된다.



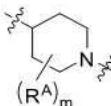
[0113] 일부 실시양태에서, H는 Y^1 및 Y^2 중 하나는 O 또는 S이다. 이때 R^1 은 H, 할로, 하이드록실, 아미노, 시아노, 디알킬포스핀 옥사이드, 옥소, 카복실, 아미도, 아실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬, 예컨대, 알킬 및 할로알킬로부터 선택되고; R^2 는 H, 할로, 하이드록실, 아미노, 시아노, 디알킬포스핀 옥사이드, 옥소, 카복실, 아미도, 아실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시 및 알킬아미노, 예컨대, H, 할로, 하이드록실 및 아미노로부터 선택되고; Y^1 및 Y^2 는 S, CR^3 , N, NR^4 및 O로부터 각각 독립적으로 선택된다. 특정 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 하나 이하는 O 또는 S이다.

[0114] 일부 실시양태에서, L^1 은 20개 미만의 원자, 예컨대, 10개 미만의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 은 20개, 15개, 10개, 9개, 8개, 7개, 6개, 5개, 4개 또는 3개 미만의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 은 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개 또는 20개의 원자를 포함한다. 일부 실시양태

에서, L^1 은 적어도 하나의 혼화로원자를 포함하고, 예컨대, L^1 은 적어도 하나의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 은 하나 이상의 R^{50} 으로 치환된다. 일부 실시양태에서, L^1 은 비치환된다. 일부 실시양태에서, L^1 은 결합, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, 알킬렌, 알케닐렌, 혼화로알킬렌 및 혼화로알케닐렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^1 은 결합, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, C_{1-6} 알킬렌 및 C_{2-6} 알케닐렌으로부터 선택되고, 이때 C_{1-6} 알킬렌 및 C_{2-6} 알케닐렌은 하나 이상의 R^{50} 으로 각각 임의적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, L^1 은 $-N(R^{51})-$, 예컨대, $-NH-$ 이다. 일부 실시양태에서, L^1 은 $-O-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, C_{1-4} 알킬렌, C_{2-4} 알케닐렌 및 C_{1-4} 혼화로알킬렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^1 은 $-N(R^{51})-$ 이고, 이때 R^{51} 은 수소 및 알킬로부터 선택된다.

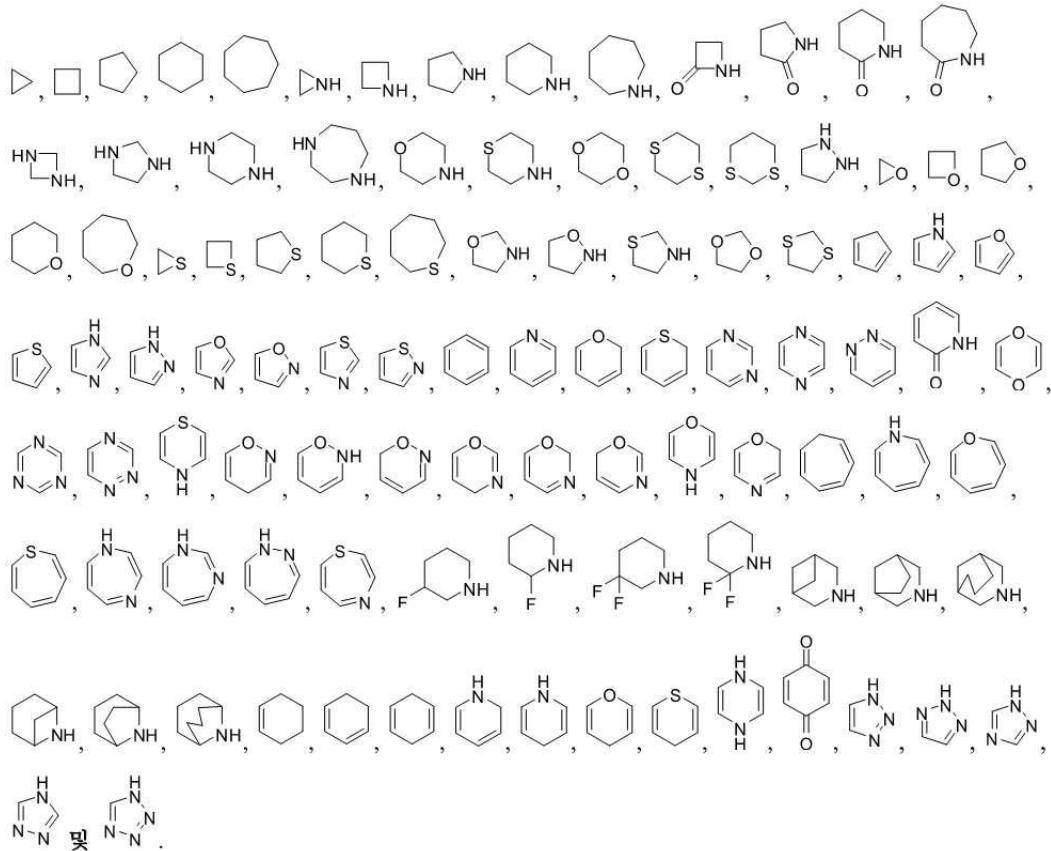
[0115]

일부 실시양태에서, A는 3원 내지 12원 혼화로환, 예컨대, 5원 내지 8원 혼화로환이다. 일부 실시양태에서, A는 6원 단환식 혼화로환이다. 일부 실시양태에서, 혼화로환은 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, A는 적어도 하나의 고리 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, A는 피페리디닐렌 및 피페라지닐렌, 예컨

 $(R^A)_m$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, A는 이다. 일부 실시양태에서, A는 방향족, 비방향족, 포화 또는 불포화 고리이다. 일부 실시양태에서, A는 아릴렌, 사이클로알킬렌, 혼화로사이클로알킬렌, N-혼화로사이클로알킬렌, 혼화로아릴렌 및 N-혼화로아릴렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, A는 5원 내지 8원 혼화로환이고, 이때 혼화로환은 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개 또는 4개의 고리 혼화로원자를 포함한다.

[0116]

일부 실시양태에서, A는 하기로부터 선택된다:



[0117]

일부 실시양태에서, A는 (예를 들면, 고리 원자에 연결된 수소를 R^A 에의 결합으로 대체함으로써) 하나 이상의 R^A 로 치환된다. A는 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 이상의 R^A 기로 치환될 수 있다. A는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 R^A 기로 치환될 수 있다(예컨대, 1개 또는 2개의 R^A 기로 치환된 A). 일부 실시양태에서, A는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 R^A 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, A는 비치환된다. 일부 실시양태에서, A는 m개의 R^A 기로 치환되고, 이때 m은 0 내지 6의 정수이다. 일부 실시양태에서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시양태에서, m은 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시양태에서, m은 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 이하이다. 일부 실시양태에서, m은 0이다.

[0119]

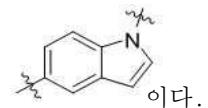
일부 실시양태에서, R^A 는 각각의 경우 할로, 하이드록실, 아미노, 시아노, 디알킬포스핀 옥사이드, 옥소, 카복실, 아미도, 아실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 알킬 아미노, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬알킬옥시, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴알킬옥시, 헤테로사이클릴아미노, 헤테로사이클릴알킬아미노, 아릴, 아르알킬, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴아미노 및 헤테로아릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 동일한 원자 또는 상이한 원자에 부착된 2개의 R^A 기는 함께 고리를 형성할 수 있다.

[0120]

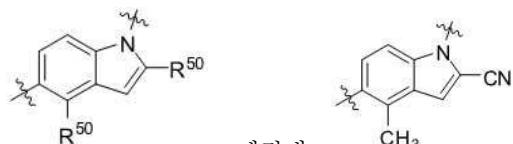
일부 실시양태에서, L^2 는 20개 미만의 원자, 예컨대, 10개 미만의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 20개, 15개, 10개, 9개, 8개, 7개, 6개, 5개, 4개 또는 3개 미만의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개 또는 20개의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하고, 예컨대, L^2 는 적어도 하나의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-10} 알킬렌, 예컨대, C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서,

L^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 치환된다. 일부 실시양태에서, L^2 는 비치환된다. 일부 실시양태에서, L^2 는 결합, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, 알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알킬렌 및 헤테로알케닐렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^2 는 결합, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, C_{1-6} 알킬렌 및 C_{2-6} 알케닐렌으로부터 선택되고, 이때 C_{1-6} 알킬렌 및 C_{2-6} 알케닐렌은 하나 이상의 R^{50} 으로 각각 임의적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, L^2 는 $-O-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, C_{1-4} 알킬렌 및 C_{1-4} 헤테로알킬렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^2 는 $-CH_2-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-N(R^{51})C(O)-$ 및 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 로부터 선택된다.

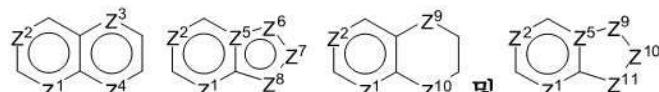
[0121] 일부 실시양태에서, B는 3원 내지 12원 헤테로환, 예컨대, 6원 내지 12원 이환식 헤테로환이다. 일부 실시양태에서, 헤테로환은 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, B는 6원 내지 12원 헤테로환이고, 이때 헤�테로환은 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개 또는 4개의 고리 헤�테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, B는 6,5- 또는 6,6-이환식 헤테로환이다. 일부 실시양태에서, B는 적어도 하나의 고리 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, B는 인돌릴렌, 예컨대, 하나 이상의 R^B 로 임의적으로 치환된



이다.



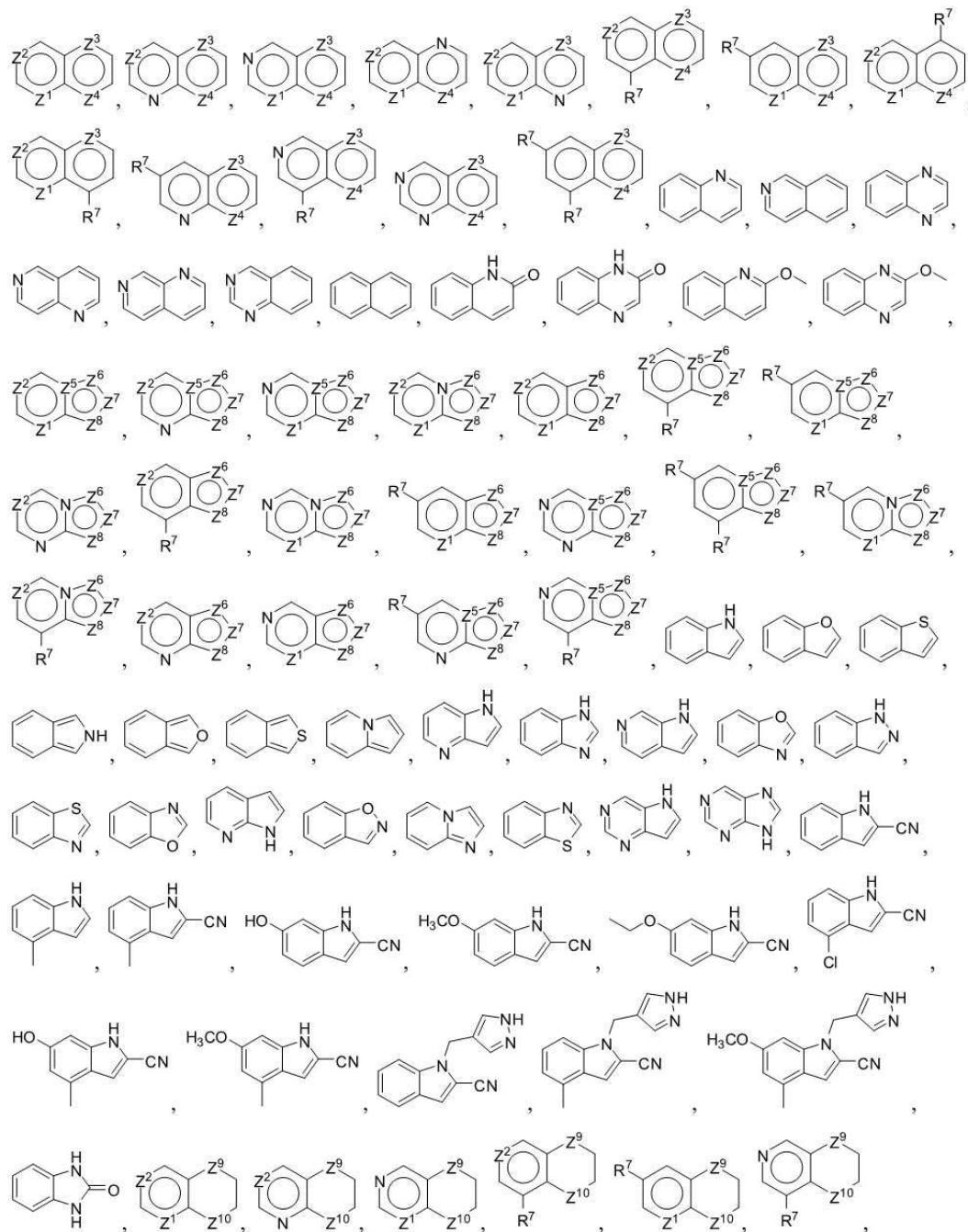
일부 실시양태에서, B는 , 예컨대, 이다.



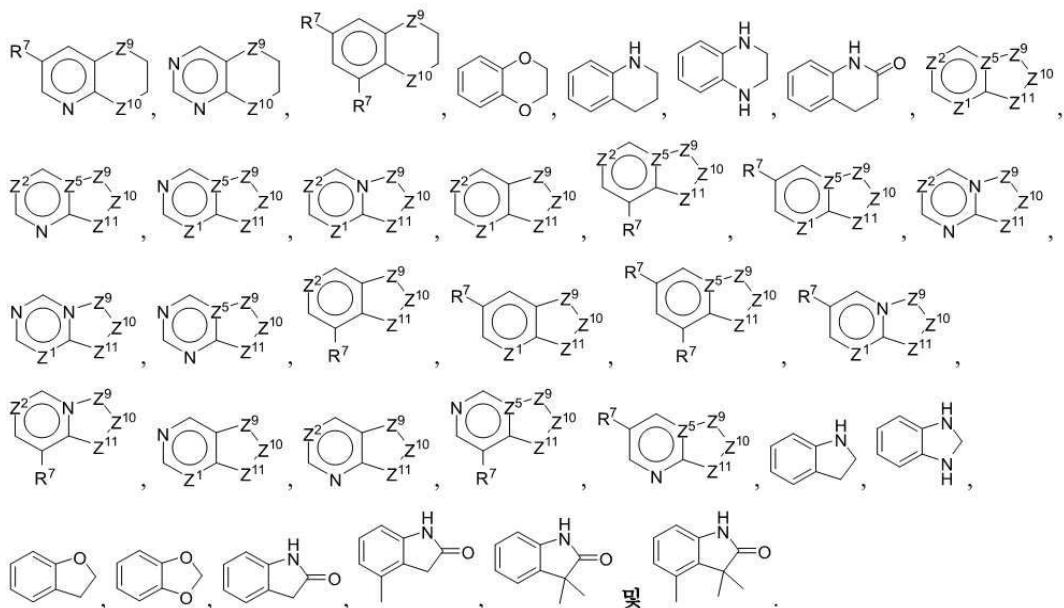
[0122] 일부 실시양태에서, B는 Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 CR^7 , N 및 NR^9 로부터 각각 독립적으로 선택되고; Z^5 는 C 및 N으로부터 선택되고; Z^6 , Z^7 및 Z^8 은 CR^8 , N, NR^9 , O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택되고; Z^9 , Z^{10} 및 Z^{11} 은 CR^{10} , $CR^{11}R^{12}$, NR^{13} , O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 는 수소 및 R^{50} 으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^9 및 R^{13} 은 R^{51} 로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이때 B는 (예를 들면, 고리 원자에 연결된 수소를 L^2 또는 L^3 에의 결합으로 대체함으로써) 임의의 고리 원자에서 L^2 또는 L^3 에 연결될 수 있다.

[0123]

일부 실시양태에서, B는 하기로부터 선택된다:



[0124]



[0125]

[0126] 일부 실시양태에서, B는 (예를 들면, 고리 원자에 연결된 수소를 R^B 에의 결합으로 대체함으로써) 하나 이상의 R^B 로 치환된다. B는 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 이상의 R^B 기로 치환될 수 있다. B는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 R^B 기로 치환될 수 있다(예컨대, 1개 또는 2개의 R^B 기로 치환된 B). 일부 실시양태에서, B는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 R^B 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, B는 n개의 R^B 기로 치환되고, 이때 n은 0 내지 6의 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시양태에서, n은 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시양태에서, n은 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 이하이다. 일부 실시양태에서, n은 1 내지 3의 정수이다.

[0127]

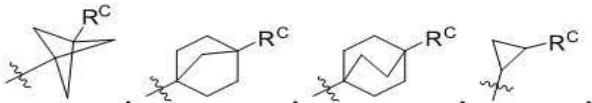
일부 실시양태에서, R^B 는 각각의 경우 할로, 하이드록실, 아미노, 시아노, 디알킬포스핀 옥사이드, 옥소, 카복실, 아미도, 아실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 알킬아미노, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬알킬옥시, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬알킬아미노, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤�테로사이클릴옥시, 헤�테로사이클릴알킬옥시, 헤�테로사이클릴아미노, 헤�테로사이클릴알킬아미노, 아릴, 아르알킬, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴아미노 및 헤�테로아릴알킬아미노로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R^B 는 각각의 경우 할로, 하이드록실, 아미노, 시아노, 디알킬포스핀 옥사이드, 옥소, 카복실, 아미도, 아실, 알킬, 사이클로알킬, 헤�테로알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 알킬아미노, 헤�테로사이클릴알킬 및 헤�테로사이클릴알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 동일한 원자 또는 상이한 원자에 부착된 2개의 R^B 기는 함께 고리를 형성할 수 있다.

[0128]

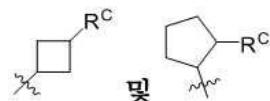
일부 실시양태에서, L^3 은 30개 미만의 원자, 예컨대, 20개 미만의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^3 은 30개, 25개, 20개, 15개, 10개, 9개, 8개, 7개, 6개, 5개, 4개 또는 3개 미만의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^3 은 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개 또는 20개의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^3 은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하고, 예컨대, L^3 은 적어도 하나의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-10} 알킬렌, 예컨대, C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 치환된다. 일부 실시양태에서, L^3 은 비치환된다. 일부 실시양태에서, L^3 은 결합, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, 알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알킬렌 및 헤�테로알케닐렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^3 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-N(R^{51})-$,

$-N(R^{51})CH_2-$, $-N(R^{51})C(O)-$ 및 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^3 은 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, L^3 은 $-CH_2CH(CH_3)-$ 이다. 일부 실시양태에서, L^3 은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬, 예컨대, $-CH_3$ 으로 치환된다.

[0129] 일부 실시양태에서, W^1 , W^2 및 W^3 은 C_{1-4} 알킬렌으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이때 C_{1-4} 알킬렌은 하나 이상의 R^5 으로 각각 임의적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, W^1 , W^2 및 W^3 은 각각 C_1 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^1 및 W^2 는 각각 C_1 알킬렌이고, W^3 은 부재한다. 일부 실시양태에서, W^1 , W^2 및 W^3 은 하나 이상의 R^5 으로



각각 임의적으로 치환된다



[0130]로부터 선택된 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, W^1 , W^2 및 W^3 은 함께



를 형성한다.

[0131] 일부 실시양태에서, R^C 는

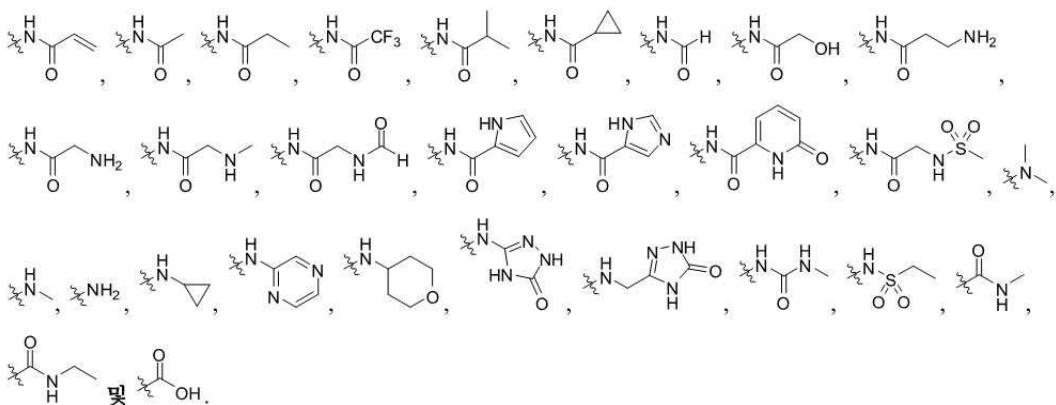
[0132] 할로젠, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$; 및

[0133] 각각의 경우 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알카닐

[0134]로부터 선택되고; 이때 R^C 에서 각각의 C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환은 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알카닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의적으로 치환된다.

[0135] 일부 실시양태에서, R^C 는 $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$,

$-\text{NR}^{52}\text{C(O)N(R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C(O)NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C(O)N(R}^{52})_2$ 및 $-\text{C(O)NR}^{53}\text{R}^{54}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^c 는 하기로부터 선택된다:



[0136]

일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 5원 내지 12원 헤테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 3원 내지 12원 헤�테로환이다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 3원 내지 12원 헤�테로환이다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 5원 내지 12원 헤�테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 티에노페리미디닐이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 3원 내지 12원 헤�테로환이다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 5원 내지 12원 헤�테로환이고; A는 피페리디닐렌 및 피페라지닐렌으로부터 선택되고; B는 3원 내지 12원 헤�테로환이다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 5원 내지 12원 헤�테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 인돌릴렌이다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 치환된 티에노페리미디닐이고; A는 피페리디닐렌 및 피페라지닐렌으로부터 선택되고; B는 인돌릴렌이다.

[0138]

일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 5원 내지 12원 헤테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; W^1 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고; W^2 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고; W^3 은 부재, 및 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌으로부터 선택되고; m은 0 내지 3의 정수이고; n은 1 내지 3의 정수이다.

[0139]

일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 6원 내지 12원 이환식 혜테로환이고; A는 3원 내지 12원 혜테로환이고; B는 6원 내지 12원 이환식 혜테로환이고; W^1 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고; W^2 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고; W^3 은 부재, 및 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌으로부터 선택되고; m은 0 내지 3의 정수이고; n은 1 내지 3의 정수이다.

[0140]

일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^5 으로 임의적으로 치환된 6원 내지 12원 이환식 헤테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; W^1 은 C_{1-2} 알킬렌이고; W^2 은 C_{1-2} 알킬렌이고; W^3 은 부재 및 C_{1-2} 알킬렌으로부터 선택되고; m은 0 내지 3의 정수이고; n은 1 내지 3의 정수이다.

[0141]

일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 5월 내지 12월 혜테로환이고; A는 3월 내지 12월 혜테로환이고; B는 3월 내지 12월 혜테로환이고; W¹은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C₁₋₂ 알킬렌이

고; W^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이고; W^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이다.

[0142] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 5원 내지 12원 헤테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; W^1 은 C_1 알킬렌이고; W^2 는 C_1 알킬렌이고; W^3 은 C_1 알킬렌이다.

[0143] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 5원 내지 12원 헤�테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; W^1 은 C_1 알킬렌이고; W^2 는 C_1 알킬렌이고; W^3 은 부재한다.

[0144] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; W^1 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이고; W^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이고; W^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이다.

[0145] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; W^1 은 C_1 알킬렌이고; W^2 는 C_1 알킬렌이고; W^3 은 C_1 알킬렌이다.

[0146] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; W^1 은 C_1 알킬렌이고; W^2 는 C_1 알킬렌이고; W^3 은 부재한다.

[0147] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; A는 피페리디닐렌 및 피페라지닐렌으로부터 선택되고; B는 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; W^1 은 C_{1-2} 알킬렌이고; W^2 는 C_{1-2} 알킬렌이고; W^3 은 부재 및 C_{1-2} 알킬렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; A는 피페리디닐렌 및 피페라지닐렌으로부터 선택되고; B는 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; W^1 은 C_{1-2} 알킬렌이고; W^2 는 C_{1-2} 알킬렌이고; W^3 은 부재 및 C_{1-2} 알킬렌으로부터 선택되고; m은 0 내지 3의 정수이고; n은 1 내지 3의 정수이다.

[0148] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 티에노피리미디닐이고; A는 3원 내지 12원 헤테로환이고; B는 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; W^1 은 C_{1-2} 알킬렌이고; W^2 는 C_{1-2} 알킬렌이고; W^3 은 부재 및 C_{1-2} 알킬렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 티에노피리미디닐이고; A는 3원 내지 12원 헤�테로환이고; B는 6원 내지 12원 이환식 헤�테로환이고; W^1 은 C_{1-2} 알킬렌이고; W^2 는 C_{1-2} 알킬렌이고; W^3 은 부재 및 C_{1-2} 알킬렌으로부터 선택되고; m은 0 내지 3의 정수이고; n은 1 내지 3의 정수이다.

[0149] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 9원 또는 10원 이환식 헤�테로환이고; A는 5원 내지 7원 헤�테로환이고; B는 9원 이환식 헤�테로환이고; W^1 은 C_{1-2} 알킬렌이고; W^2 는 C_{1-2} 알킬렌이고; W^3 은 부재 및 C_{1-2} 알킬렌으로부터 선택되고, 상기 헤�테로환 각각은 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 9원 또는 10원 이환식 헤�테로환이고; A는 5원 내지 7원 헤테로

환이고; B는 9원 이환식 혜테로환이고; W^1 은 C_{1-2} 알킬렌이고; W^2 는 C_{1-2} 알킬렌이고; W^3 은 부재 및 C_{1-2} 알킬렌으로부터 선택되고; m은 0 내지 3의 정수이고; n은 1 내지 3의 정수이고, 이때 상기 혜테로환 각각은 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다.

[0150] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 9원 또는 10원 이환식 혜테로환이고; A는 5원 내지 7원 혜테로환이고; B는 9원 이환식 혜테로환이고; W^1 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이고; W^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이고; W^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이고, 이때 상기 혜테로환 각각은 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다.

[0151] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 9원 또는 10원 이환식 혜테로환이고; A는 5원 내지 7원 혜테로환이고; B는 9원 이환식 혜테로환이고; W^1 은 C_1 알킬렌이고; W^2 는 C_1 알킬렌이고; W^3 은 C_1 알킬렌이고, 이때 상기 혜테로환 각각은 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다.

[0152] 일부 실시양태에서, H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 9원 또는 10원 이환식 혜테로환이고; A는 5원 내지 7원 혜테로환이고; B는 9원 이환식 혜테로환이고; W^1 은 C_1 알킬렌이고; W^2 는 C_1 알킬렌이고; W^3 은 부재하고, 이때 상기 혜테로환 각각은 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다.

[0153] 일부 실시양태에서, L^1 은 10개 미만의 원자를 포함하고, L^2 는 10개 미만의 원자를 포함하고, L^3 은 20개 미만의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 , L^2 및 L^3 은 각각 10개 미만의 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 , L^2 및 L^3 은 결합, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, 알킬렌, 알케닐렌, 혜테로알킬렌 및 혜테로알케닐렌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, L^1 , L^2 및 L^3 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-N(R^{51})C(O)-$ 및 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, L^1 은 $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, 알킬렌, 알케닐렌, 혜테로알킬렌 및 혜테로알케닐렌으로부터 선택되고; L^2 및 L^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, L^1 , L^2 및 L^3 은 $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$; 및 하나 이상의 R^{50} 으로 각각 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌 및 1원 내지 4원 혜테로알킬렌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, L^1 은 $-NH-$ 이고, L^2 는 $-CH_2-$ 이고, L^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다.

[0154] 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 경우,

[0155] H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 5원 내지 12원 이환식 혜테로환이고;

[0156] A는 3원 내지 12원 혜테로환이고;

[0157] B는 3원 내지 12원 혜테로환이고;

[0158] L^1 , L^2 및 L^3 은 결합, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-C(O)N(R^{51})C(O)-$, $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{51})-$, $-C(NR^{51})-$, $-N(R^{51})C(NR^{51})-$, $-C(NR^{51})N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)-$, $-S(O)O-$, $-S(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)-$, $-S(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$,

$-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$; 하나 이상의 R^{50} 으로 각각 임의적으로 치환된 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 및 헤�테로알키닐렌으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0159] R^A , R^B 및 R^C 는 각각의 경우 R^{50} 으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 동일한 원자 또는 상이한 원자에 부착된 2개의 R^A 기 또는 2개의 R^B 기는 함께 임의적으로 가교 또는 고리를 형성할 수 있고;

[0160] m 은 0 내지 3의 정수이고;

[0161] n 은 1 내지 3의 정수이고;

[0162] W^1 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고;

[0163] W^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고;

[0164] W^3 은 부재; 및 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌으로부터 선택되고;

[0165] R^{50} 은 각각의 경우

[0166] 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$;

[0167] 각각의 경우 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐; 및

[0168] C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환

[0169] 으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 R^{50} 에서 각각의 C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤�테로환은 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의적으로 치환되고;

[0170] R^{51} 은 각각의 경우

[0171] 수소, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$;

[0172] 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$,

$-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐; 및

[0173] C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환

[0174] 으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 R^{51} 에서 각각의 C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환은 할로겐, $-\text{NO}_2$,
 $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$,
 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$,
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의적으로 치환되고;

[0175] R^{52} 는 각각의 경우 수소; 및 할로겐, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, C_{3-12} 탄소환 또는 3원 내지 6원 헤테로환에 의해 각각 임의적으로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, C_{2-20} 알키닐, 2원 내지 6원 헤테로알킬, C_{3-12} 탄소환 및 3원 내지 12원 헤테로환으로부터 독립적으로 선택되고;

[0176] R^{53} 및 R^{54} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 헤테로환을 형성하고;

[0177] 화학식 (I)의 화합물 또는 염에서, W^3 이 부재하고 W^1 및 W^2 가 각각 C_1 알킬렌이고 L^3 이 결합이 아닐 때, 각각의 C_1 알킬렌은 하나 이상의 R^{50} 으로 독립적으로 임의적으로 치환된다.

[0178] 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 경우,

[0179] H는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 티에노페리미디닐이고;

[0180] A는 피페리디닐렌 및 피페라지닐렌으로부터 선택되고;

[0181] B는 인돌릴렌이고;

[0182] L^1 및 L^2 는 $-0-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$ 및 $-\text{CH}_2-$ 로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0183] L^3 은 결합, $-0-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$,
 $-\text{C}(\text{NR}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})-$, $-\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{OS}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$,
 $-\text{OS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$,
 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$; 하나 이상의 R^{50} 으로 각각 임의적으로 치환된 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 및 헤테로알키닐렌으로부터 선택되고;

[0184] R^{A} , R^{B} 및 R^{C} 는 각각의 경우 R^{50} 으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 동일한 원자 또는 상이한 원자에 부착된 2개의 R^{A} 기 또는 2개의 R^{B} 기는 함께 임의적으로 가교 또는 고리를 형성할 수 있고;

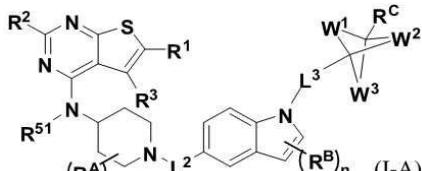
[0185] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0186] n은 1 내지 3의 정수이고;

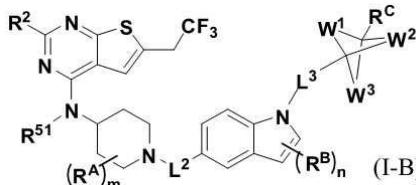
[0187] W^1 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고;

[0188] W^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고;

[0189] W^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다.

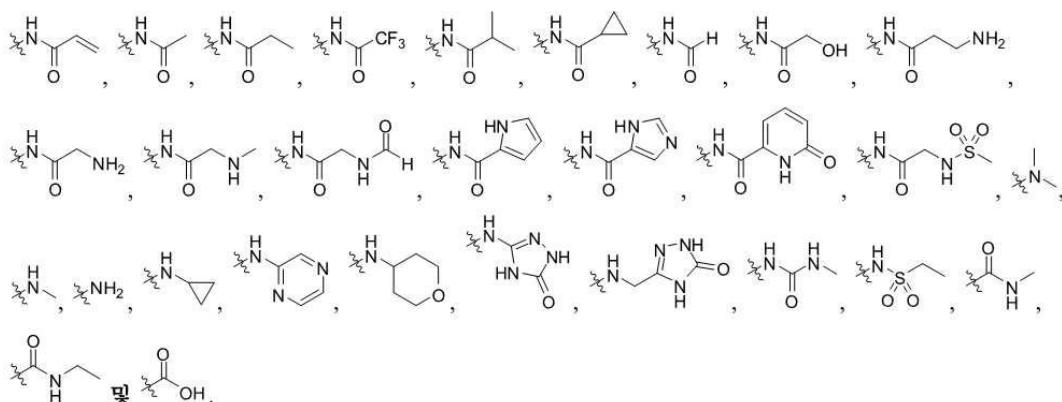


[0190] 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 예컨대,



로 표시될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 은 R^{50} 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 C_{1-3} 할로알킬, 예컨대, $-CH_2CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 R^{50} 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬- OR^{52} , C^{1-3} 알킬- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} 할로알킬, C_{2-3} 알케닐 및 C_{2-3} 알키닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 할로겐, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$ 및 C_{1-2} 알킬로부터 선택된다. 임의적으로, R^2 는 $-NH_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$ 및 $-NHCH_3$ 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3 은 수소, 할로겐, $-OH$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, $-C(O)OR^{52}$, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{51} 은 수소 및 알킬로부터 선택되고, 예컨대, R^{51} 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^A 는 할로겐, $-CN$, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $=O$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 임의적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 임의적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐 및 임의적으로 치환된 C_{2-10} 알키닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, m 은 0 내지 3의 정수이다. 일부 실시양태에서, m 은 0이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 $-O-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, C_{1-4} 알킬렌 및 C_{1-4} 헤테로알킬렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 $-CH_2-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-N(R^{51})C(O)-$ 및 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^2 는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, R^B 는 인돌의 하나 이상의 위치, 예컨대, 인돌의 위치 2, 3, 4 또는 6에 존재한다. 일부 실시양태에서, R^B 는 할로겐, $-CN$, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $=O$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 임의적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 임의적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐 및 임의적으로 치환된 C_{2-10} 알키닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^B 는 할로겐, $-CN$, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, C_{1-3} 알킬 및 임의적으로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고, 예컨대, R^B 는 할로겐, $-CN$, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$ 및 C_{1-2} 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, n 은 1 내지 4의 정수, 예컨대, 2 또

는 3의 정수이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 일부 실시양태에서, L^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^3 은 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, W^1 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^1 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 C_{1-2} 알킬렌, 예컨대, C_1 알킬렌 또는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, W^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^3 은 C_{1-2} 알킬렌, 예컨대, C_1 알킬렌 또는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, W^3 은 부재한다. 일부 실시양태에서, W^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^3 은 C_{1-2} 알킬렌, 예컨대, C_1 알킬렌 또는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, R^C 는 $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$ 및 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^C 는 하기로부터 선택된다:

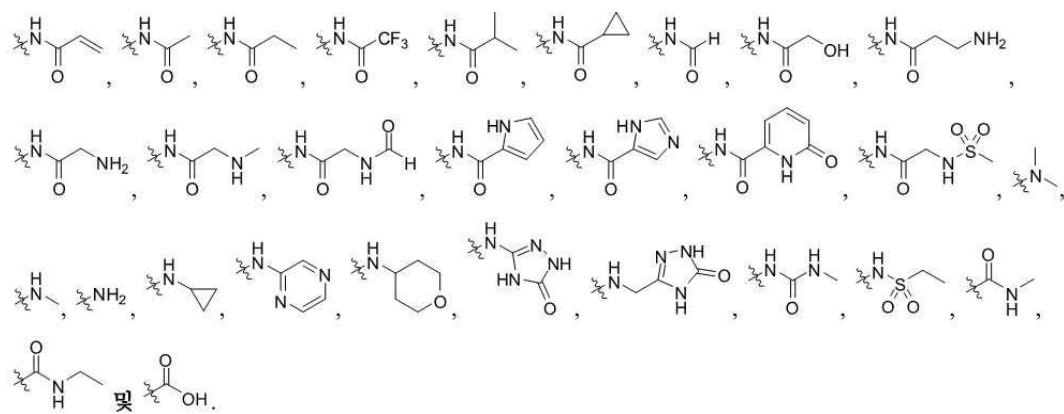


[0191]

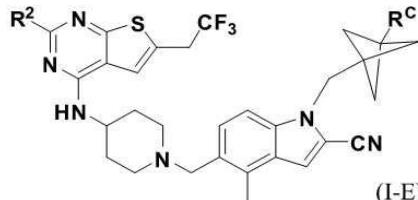
[0192] 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (I-C), 예컨대,

(I-D)로 표시될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 R^{50} 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬- OR^{52} , C_{1-3} 할로알킬, C_{2-3} 알케닐 및 C_{2-3} 알키닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 할로겐, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} 알킬, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{52}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(R^{52})_2$, C_{1-3} 알킬- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} 할로알킬, C_{2-3} 알케닐 및 C_{2-3} 알키닐로부터 선택되고, 예컨대, R^2 는 $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$ 및 C_{1-2} 알킬로부터 선

택된다. 임의적으로, R^2 는 $-NH_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$ 및 $-NHCH_3$ 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3 는 할로겐, $-CN$, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $=O$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 임의적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 임의적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐 및 임의적으로 치환된 C_{2-10} 알키닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^B 는 할로겐, $-CN$, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, C_{1-3} 알킬 및 임의적으로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고, 예컨대, R^B 는 할로겐, $-CN$, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$ 및 C_{1-2} 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^3 은 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, W^1 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^1 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^1 은 C_{1-2} 알킬렌, 예컨대, C_1 알킬렌 또는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 C_{1-2} 알킬렌, 예컨대, C_1 알킬렌 또는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 C_{1-2} 알킬렌, 예컨대, C_1 알킬렌 또는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, W^3 은 부재한다. 일부 실시양태에서, W^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^3 은 하나 이상의 R^{50} 으로 임의적으로 치환된 C_{1-2} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, W^3 은 C_{1-2} 알킬렌, 예컨대, C_1 알킬렌 또는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, R^C 는 $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52S}(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$ 및 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^C 는 하기로부터 선택된다:



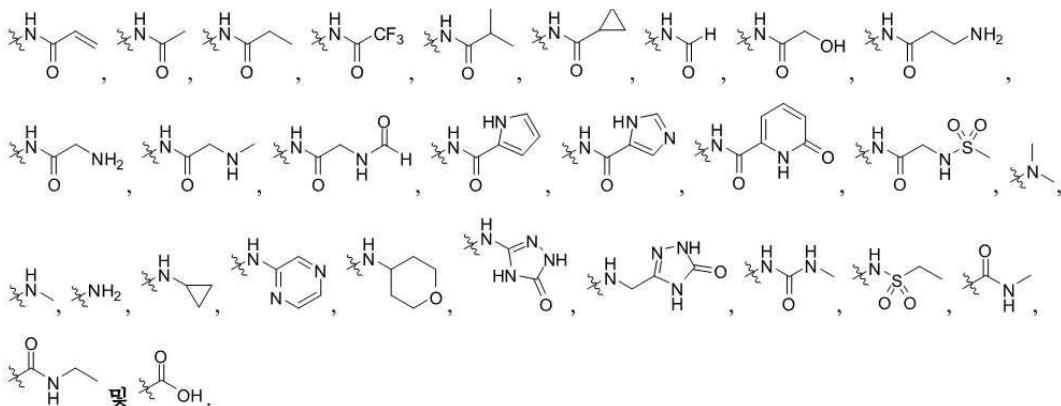
특정 양태에서 화학식 (I)의 화합물은



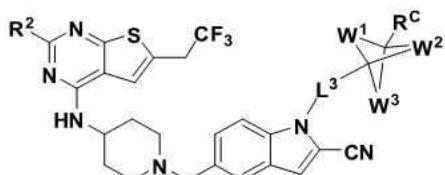
(I-E)로 표시될 수 있다. 일본 식시양

태에서, R^2 는 R^{50} 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬- OR^{52} , C_{1-3} 알킬- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} 할로알킬, C_{2-3} 알케닐 및 C_{2-3} 알키네일로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 할로겐, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} 알킬, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{52}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(R^{52})_2$,

C_{1-3} 알킬- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} 할로알킬, C_{2-3} 알케닐 및 C_{2-3} 알키닐로부터 선택되고, 예컨대, R^2 는 $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$ 및 C_{1-2} 알킬로부터 선택된다. 임의적으로, R^2 는 $-NH_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$ 및 $-NHCH_3$ 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^C 는 $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$ 및 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^C 는 하기로부터 선택된다:



[0195]



[0196]

특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은
 태에서, R^2 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} 알킬, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{52}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(R^{52})_2$, C_{1-3} 알킬- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} 할로알킬, C_{2-3} 알케닐 및 C_{2-3} 알카닐로부터 선택되고, 예컨대, R^2 는 $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$ 및 C_{1-2} 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸 또는 $-NHCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 H이다.

[0197]

특정 양태에서, 본 개시의 화합물은 메닌에 공유 결합하고 메닌과 MLL의 상호작용을 억제한다. 이러한 결합은 치료 및 진단 용도를 포함하는 많은 적용에서 유리한 성질인, 메닌에 대한 상기 화합물의 친화성의 증가를 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 화합물은 메닌 단백질에 존재하는 친핵성 기와 반응할 수 있는 친전자성 기를 포함한다. 적합한 친전자성 기는 본원 전체에 걸쳐 기재되어 있으나, 적합한 친핵성 기는 예를 들면, 메닌 단백질의 결합 도메인에 존재하는 시스테인 모이어티를 포함한다. 이론에 의해 구속받고자 하지 않지만, 메닌 결합 도메인의 시스테인 잔기는 본 개시의 화합물의 친전자성 기와 반응하여, 접합체 생성물의 형성을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 화합물은 메닌 이소폼 2(서열번호 2)의 위치 329의 시스테인 잔기 또는 메닌 이소폼 1(서열번호 1)의 시스테인 334에 공유 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 본 개시의 화합물과 메닌 단백질의 접합체를 제공한다. 예를 들면, 본 개시는 메닌 이소폼 2(서열번호 2)의 시스테인 잔기 329 또는 메닌 이소폼 1(서열번호 1)의 시스테인 334에서 결합된, 본 개시의 화합물과 메닌의 접합체를 제공한다.

[0198]

일부 실시양태에서, 존재할 때 R^A , R^B 및 R^C 중 하나 이상은 메닌의 하나 이상의 잔기와 공유 반응하는 작용기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 작용기는 메닌의 하나 이상의 시스테인 잔기와 공유 반응한다. 일부 실시양태에서, 상기 작용기는 최적으로 정렬될 때 서열번호 2를 기준으로 위치 329 또는 최적으로 정렬될 때 서열번호 1을 기준으로 위치 334에서 메닌의 시스테인과 공유 반응한다. 일부 실시양태에서, 상기 작용기는 최적으로 정렬될 때 서열번호 2를 기준으로 메닌의 시스테인 329, 시스테인 241 및/또는 시스테인 230으로부터 선택된 메닌의 하나 이상의 잔기와 공유 반응한다. 일부 실시양태에서, 상기 작용기는 최적으로 정렬될 때 서열번호 2를 기

준으로 시스테인 329와 공유 반응한다.

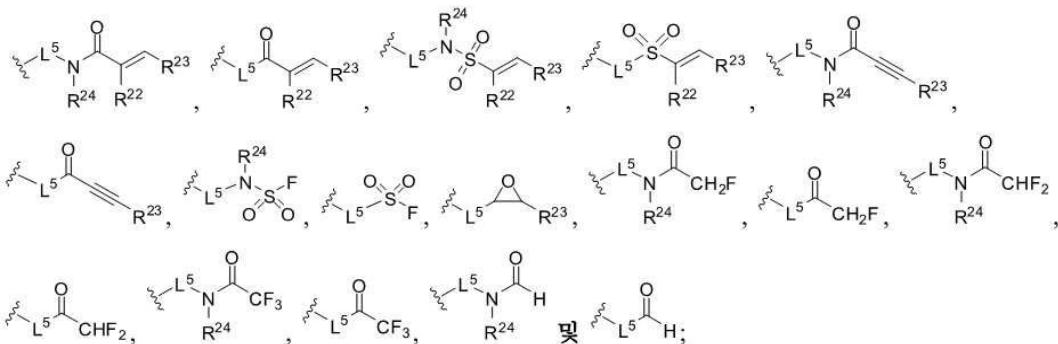
[0199] 일부 실시양태에서, 존재할 때 R^A , R^B 및 R^C 중 하나 이상은 메닌의 하나 이상의 잔기와 공유 반응하는 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 존재할 때 R^A , R^B 및 R^C 중 하나 이상은 메닌의 하나 이상의 이소폼, 예를 들면, 메닌의 이소폼 1(서열번호 1), 이소폼 2(서열번호 2) 또는 이소폼 3(서열번호 3)과 공유 반응하는 모이어티를 포함한다. 특정 실시양태에서, 존재할 때 R^A , R^B 및 R^C 중 하나 이상은 메닌과 공유 반응하는 모이어티를 포함하고, 이때 메닌 단백질은 이소폼 1(서열번호 1), 이소폼 2(서열번호 2) 또는 이소폼 3(서열번호 3)과 60% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성을 공유한다.

[0200] 일부 실시양태에서, 존재할 때 R^A , R^B 및 R^C 중 하나 이상은 메닌의 잔기로부터의 친핵성 공격에 민감한 친전자성 기를 포함한다. 친핵성 잔기에 결합하는 것으로 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있는 임의의 적합한 친전자성 모이어티, 예를 들면, 시스테인 잔기에 결합하는 것으로 공지되어 있는 임의의 친전자성 모이어티가 본원에서 고려된다. 일부 실시양태에서, 존재할 때 R^A , R^B 및 R^C 중 하나 이상은 친전자체 이외의 모이어티를 포함하고, 이때 이 모이어티는 메닌의 잔기와 결합할 수 있거나 공유 반응할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 (a) 메닌에 공유 결합할 수 있고 (b) 메닌과 MLL의 상호작용을 억제할 수 있다.

[0201] 일부 실시양태에서, R^C 는 메닌의 하나 이상의 잔기와 공유 반응하는 작용기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 작용기는 메닌의 하나 이상의 시스테인 잔기와 공유 반응한다. 일부 실시양태에서, 상기 작용기는 최적으로 정렬될 때 서열번호 2를 기준으로 위치 329 또는 최적으로 정렬될 때 서열번호 1을 기준으로 위치 334에서 메닌의 시스테인과 공유 반응한다.

[0202] 일부 실시양태에서, R^C 는 알파, 베타-불포화 카보닐; 알파, 베타-불포화 설포닐; 에폭사이드; 알데하이드; 설포닐 플루오라이드; 할로메틸카보닐; 디할로메틸카보닐; 또는 트리할로메틸카보닐을 포함하는 모이어티이다.

[0203] 일부 실시양태에서, R^C 는 하기로부터 선택되고:



[0204] [0205] 이때, L^5 는 결합; 및 하나 이상의 R^{32} 로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 헤테로알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌 및 C_{2-6} 알키닐렌으로부터 선택되고;

[0206] R^{22} 및 R^{23} 은

[0207] 수소, 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$ 및 $-CN$;

[0208] 각각의 경우 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{3-10} 탄소환 및 3원 내지 10원 헤테로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐; 및

[0209] C_{3-10} 탄소환 및 3원 내지 10원 헤테로환

[0210] 으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이때 R^{22} 및 R^{23} 의 각각의 C_{3-10} 탄소환 및 3원 내지 10원 헤테로환은 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의적으로 치환되거나; R^{22} 및 R^{23} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 탄소환형 고리를 형성하고;

[0211] R^{24} 는

[0212] 수소, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$ 및 $-S(O)_2N(R^{20})_2$;

[0213] 각각의 경우 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{3-10} 탄소환 및 3원 내지 10원 헤테로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐; 및

[0214] C_{3-10} 탄소환 및 3원 내지 10원 헤테로환

[0215] 으로부터 선택되고, 이때 R^{24} 의 각각의 C_{3-10} 탄소환 및 3원 내지 10원 헤테로환은 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의적으로 치환되고;

[0216] R^{20} 은 각각의 경우 R^{52} 로부터 독립적으로 선택되고;

[0217] R^{32} 는 각각의 경우 R^{50} 으로부터 독립적으로 선택된다.

[0218] 일부 실시양태에서, L^5 는 결합이다. 일부 실시양태에서, L^5 는 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^5 는 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, L^5 는 할로겐, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$ 및 $-N(R^{20})_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0219] 일부 실시양태에서, R^{23} 은

[0220] 수소;

[0221] 각각의 경우 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{3-10} 탄소환 및 3원 내지 10원 헤테로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐; 및

[0222] C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 헤테로환

[0223] 으로부터 선택되고, 이때 각각의 C_{3-10} 탄소환 및 3원 내지 10원 헤테로환은 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$,

$-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의적으로 치환된다.

[0224] 일부 실시양태에서, R^{23} 은

[0225] 수소;

[0226] 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ 및 $-CN$ 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및

[0227] 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 3원 내지 10원 헤테로환

[0228] 으로부터 선택된다.

[0229] 일부 실시양태에서, R^{23} 은 수소; 및 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ 및 $-CN$ 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[0230] 일부 실시양태에서, R^{22} 는

[0231] 수소 및 $-CN$;

[0232] 각각의 경우 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{3-10} 탄소환 및 3원 내지 10원 헤테로환으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐; 및

[0233] C_{3-10} 탄소환 및 3원 내지 10원 헤�테로환

[0234] 으로부터 선택되고, 이때 각각의 C_{3-10} 탄소환 및 3원 내지 10원 헤�테로환은 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의적으로 치환된다.

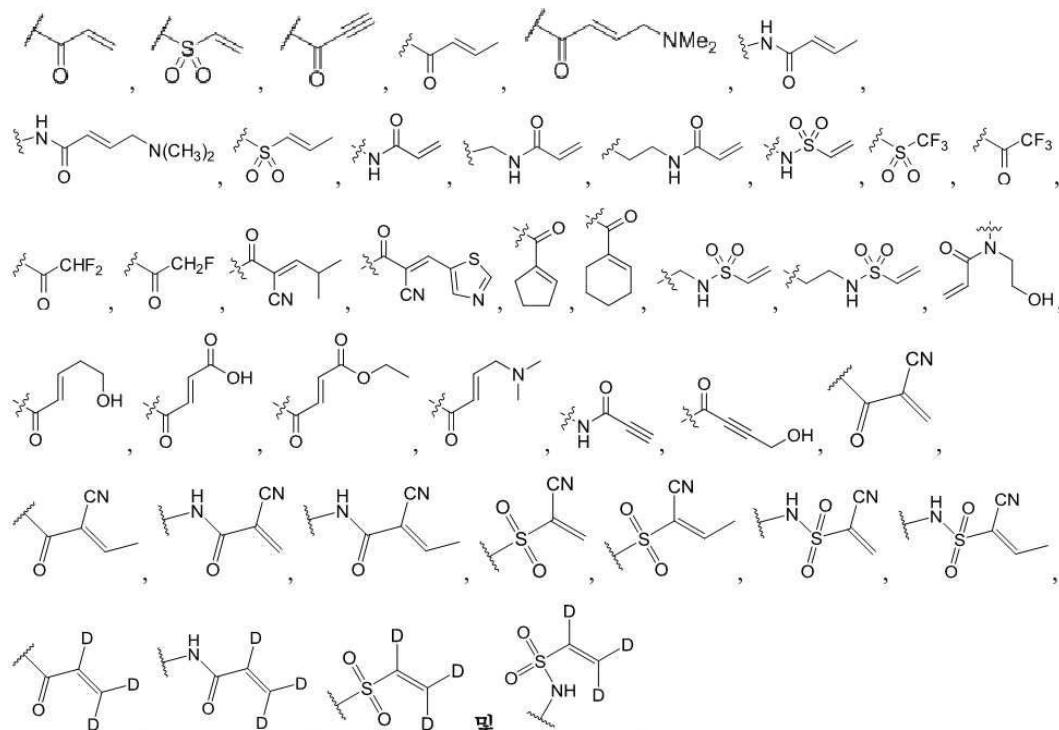
[0235] 일부 실시양태에서, R^{22} 는 수소, $-CN$; 및 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$ 및 $-N(R^{20})_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[0236] 일부 실시양태에서, R^{22} 및 R^{23} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 5원, 6원 또는 7원 탄소환형 고리를 형성한다.

[0237] 일부 실시양태에서, R^{24} 는 수소; 및 할로겐, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-NO_2$, $=O$ 및 $-CN$ 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[0238]

일부 실시양태에서, R²¹은 하기로부터 선택된다:



[0239]

다양한 변수들에 대한 전술된 기들의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 본 명세서 전체에서, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0240]

본원에 기재된 화학적 물질은 본원의 하나 이상의 예시적 반응식 및/또는 당분야에서 공지되어 있는 기법에 따라 합성될 수 있다. 본원에서 사용된 재료는 상업적으로 입수될 수 있거나 당분야에서 일반적으로 공지되어 있는 합성 방법에 의해 제조된다. 이 반응식은 예시적 목적을 위해 사용된, 실시예에 나열된 화합물들 또는 임의의 특정 치환기로 한정되지 않는다. 다양한 단계들이 반응식 1 및 실시예 1 내지 6에 기재되고 묘사되어 있지만, 일부 경우 단계들은 반응식 1 및 실시예 1 내지 6에 나타낸 순서와 상이한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 함유된 본 개시를 참조할 때, 이 합성 반응식에 대한 다양한 변형이 만들어질 수 있고 당분야에서 숙련된 자에게 암시될 것이다. 각각의 반응식에서 넘버링 또는 R 기는 본원의 청구범위 또는 다른 반응식 또는 표의 넘버링 또는 R기에 반드시 상응할 필요는 없다.

[0242]

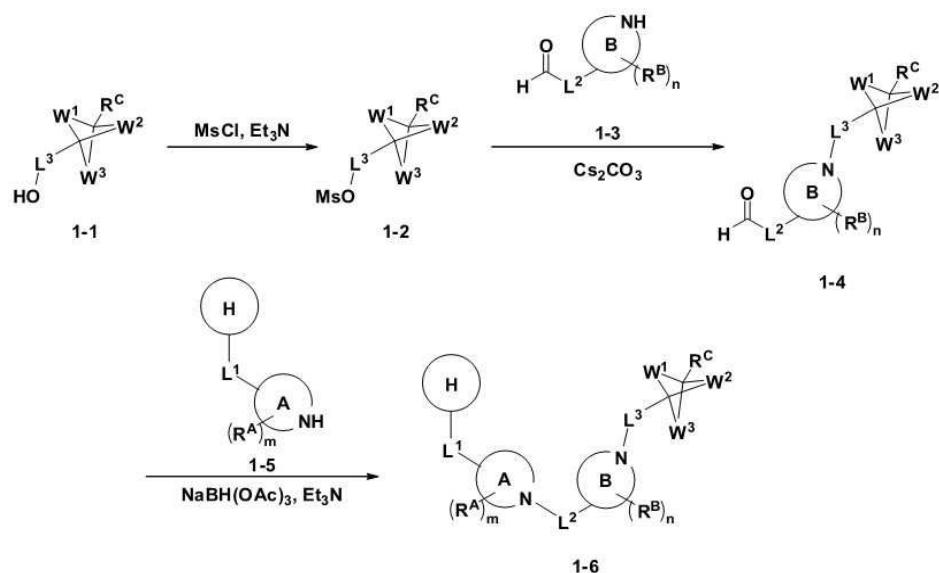
달리 특정되어 있지 않은 한, 본원에 기재된 반응은 일반적으로 -10°C 내지 200°C의 온도 범위 내에서 대기압에서 일어난다. 추가로, 달리 특정되어 있는 경우를 제외하고, 반응 시간 및 조건은 근사치이고, 예를 들면, 약 1시간 내지 약 24시간의 시간에 걸쳐 약 -10°C 내지 약 110°C의 온도 범위 내에서 약 대기압에서 일어나고; 반응은 약 16시간의 하룻밤 평균 시간 동안 수행된다.

[0243]

일반적으로, 본 개시의 화합물은 하기 반응식에 의해 제조될 수 있다:

[0244]

반응식 1



[0245]

[0246]

일부 실시양태에서, 화학식 1-6의 화합물은 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 예를 들면, 염화메탄설포닐을 알코올 1-1 및 트리에틸아민의 용액에 첨가하여 메실레이트 1-2를 제공할 수 있다. 메실레이트 1-2를 Cs_2CO_3 및 아민 1-3의 용액에 첨가하여 화학식 1-4의 화합물을 제공할 수 있다. 알데하이드 1-4와 아민 1-5의 커플링을 적합한 환원제, 예컨대, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 의 존재 하에서 진행하여 화학식 1-6의 화합물을 제공할 수 있다.

[0247]

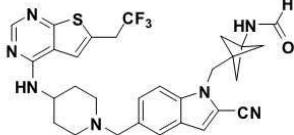
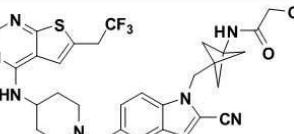
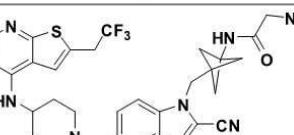
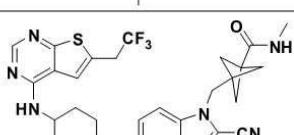
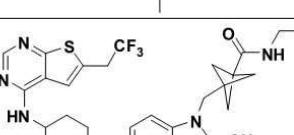
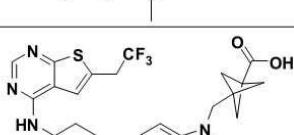
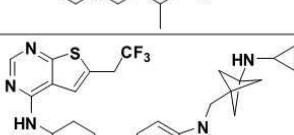
일부 실시양태에서, 본 개시의 화합물, 예를 들면, 표 1에서 제공된 화학식의 화합물은 반응식 1 및 실시예 1 내지 6에 요약된 일반적인 경로들 중 하나에 따라, 또는 당분야에서 일반적으로 공지되어 있는 방법에 의해 합성된다. 일부 실시양태에서, 예시적 화합물은 표 1로부터 선택된 화합물 또는 이의 염을 포함할 수 있으나 이들로 한정되지 않는다.

표 1

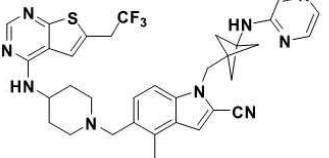
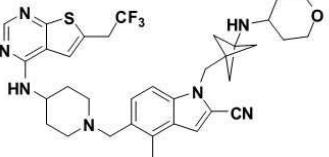
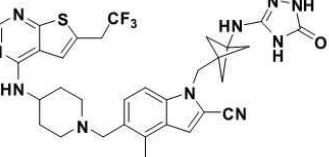
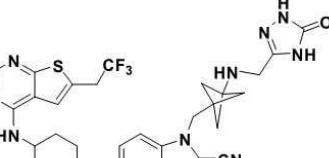
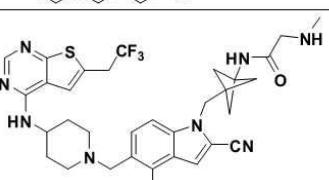
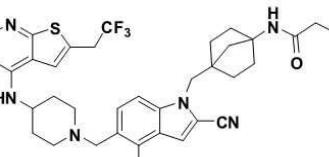
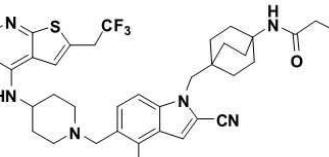
번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
1		633.73	634.45 [M+H] ⁺
2		621.72	622.40 [M+H] ⁺
3		635.75	636.45 [M+H] ⁺
4		671.8	672.45 [M+H] ⁺
5		607.74	608.55 [M+H] ⁺
6		675.69	676.40 [M+H] ⁺
7		636.73	637.30 [M+H] ⁺

[0248]

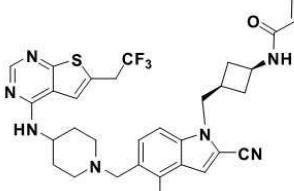
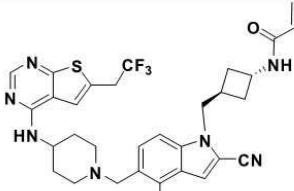
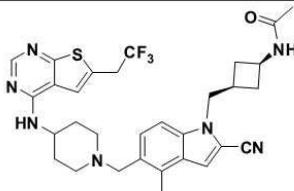
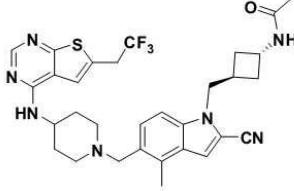
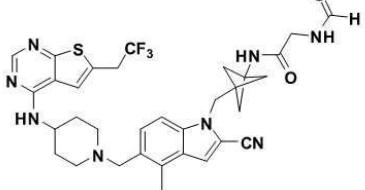
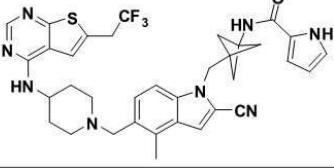
번호	구조	MW(계산치)	m/z(설측치)
8		649.77	650.30 [M+H] ⁺
9		647.76	648.30 [M+H] ⁺
10		593.71	594.30 [M+H] ⁺
11		593.71	594.35 [M+H] ⁺
12		649.77	650.35 [M+H] ⁺
13		579.68	580.25 [M+H] ⁺
14		647.76	648.35 [M+H] ⁺

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
15		607.69	608.30 [M+H] ⁺
16		637.72	638.30 [M+H] ⁺
17		636.73	637.30 [M+H] ⁺
18		621.72	622.35 [M+H] ⁺
19			
20		608.68	609.20 [M+H] ⁺
21			

[0250]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			

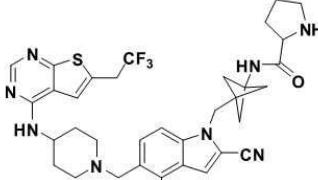
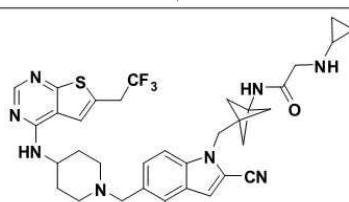
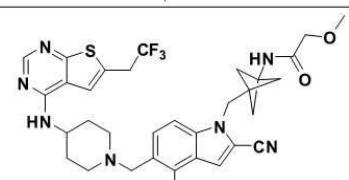
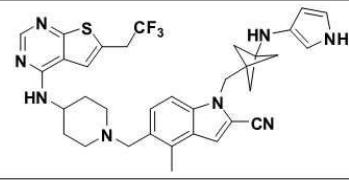
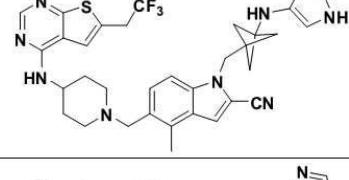
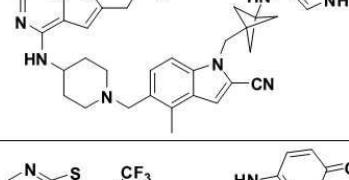
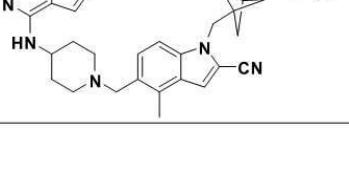
[0251]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
29		621.72	622.40 [M+H] ⁺
30		621.72	622.40 [M+H] ⁺
31		609.71	610.40 [M+H] ⁺
32		609.71	610.40 [M+H] ⁺
33		664.74	665.55 [M+H] ⁺
34		672.77	673.45 [M+H] ⁺

[0252]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
35		700.78	699.45 [M-H] ⁻
36		714.82	715.40 [M+H] ⁺
37		650.76	651.45 [M+H] ⁺
38		673.75	674.35 [M+H] ⁺
39		650.76	651.25 [M+H] ⁺
40		664.29	665.35 [M+H] ⁺

[0253]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
41		676.29	677.45 [M+H] ⁺
42		676.29	677.40 [M+H] ⁺
43		651.26	652.30 [M+H] ⁺
44			
45			
46			
47			

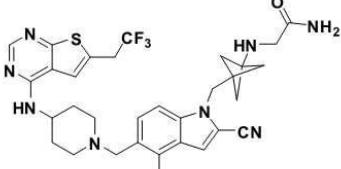
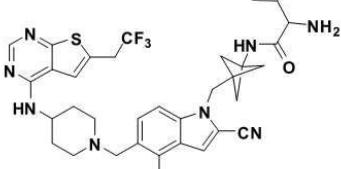
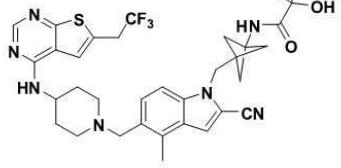
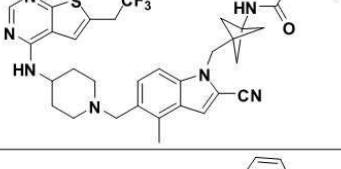
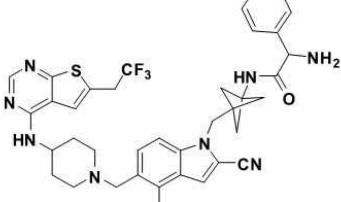
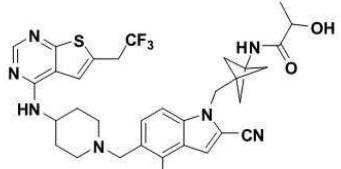
[0254]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
48		650.28	651.40 [M+H] ⁺
49		659.30	660.30 [M+H] ⁺
50			
51			
52			
53			

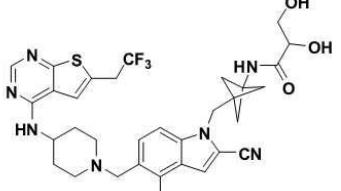
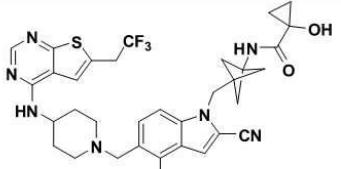
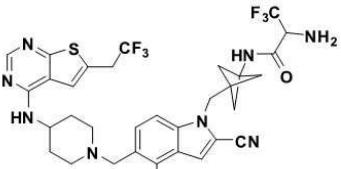
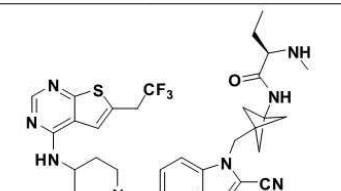
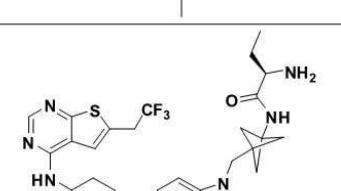
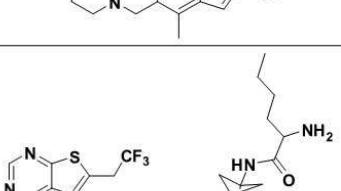
[0255]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
54		650.28	651.25 [M+H] ⁺
55		649.28	650.45 [M+H] ⁺
56		706.30	707.45 [M+H] ⁺
57		690.31	691.50 [M+H] ⁺
58		690.31	691.50 [M+H] ⁺
59		664.29	665.45 [M+H] ⁺
60		662.28	663.40 [M+H] ⁺

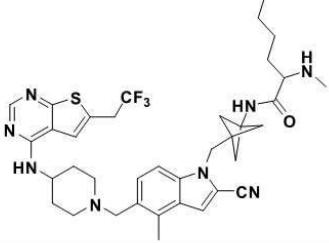
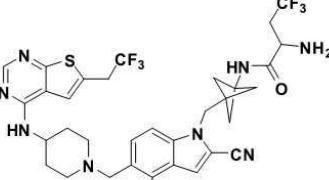
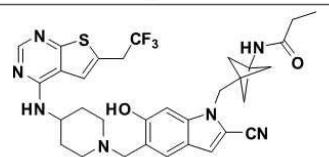
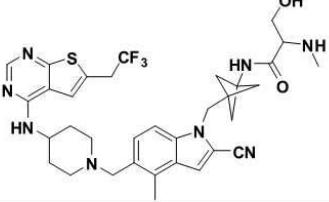
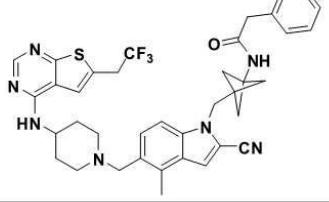
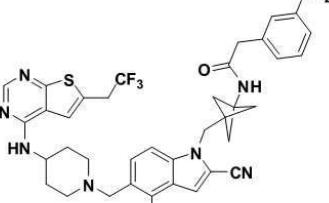
[0256]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
61		636.26	637.40 [M+H] ⁺
62		678.31	679.45 [M+H] ⁺
63		665.28	666.40 [M+H] ⁺
64		650.28	651.40 [M+H] ⁺
65		712.29	713.45 [M+H] ⁺
66		651.26	652.35 [M+H] ⁺

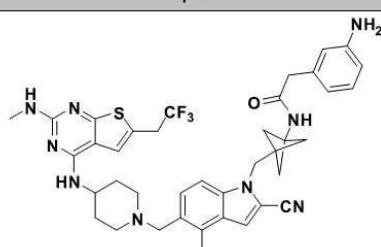
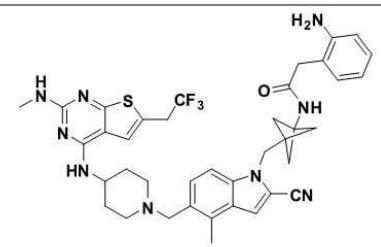
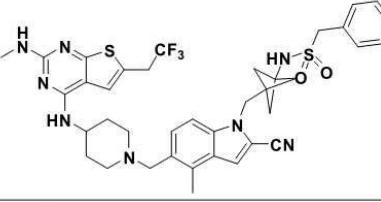
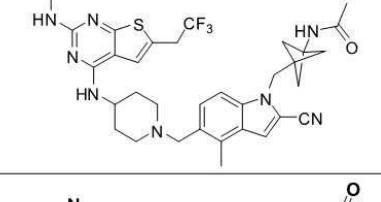
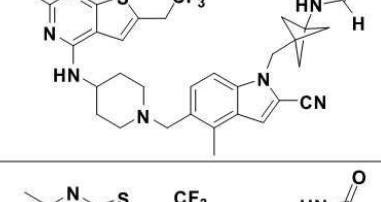
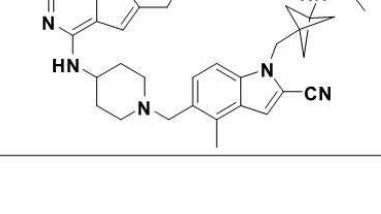
[0257]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
67		667.26	668.35 [M+H] ⁺
68		663.26	664.45 [M+H] ⁺
69		704.25	705.40 [M+H] ⁺
70		678.31	679.3 [M+H] ⁺
71		664.29	665.2 [M+H] ⁺
72		692.32	693.3302

[0258]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
73		706.34	707.3461
74		718.26	719.40 [M+H] ⁺
75		637.24	638.35 [M+H] ⁺
76		680.29	681.3 [M+H] ⁺
77		697.28	698.2879
78		712.29	713.2988

[0259]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
79		741.32	742.3 [M+H] ⁺
80		741.32	742.3 [M+H] ⁺
81		762.27	
82		650.28	651.45 [M+H] ⁺
83		621.25	622.26 [M+H] ⁺
84		635.27	636.27 [M+H] ⁺

[0260]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
85		636.26	637.27 [M+H] ⁺
86		664.29	665.30 [M+H] ⁺
87			
88			
89			
90			

[0261]

번호	구조	MW(계산치)	m/z(실측치)
91			
92			

[0262]

[0263] 약학 조성물

[0264] 본 개시의 조성물 및 방법은 치료를 필요로 하는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 개체는 포유동물, 예컨대, 인간 또는 비인간 포유동물이다. 동물, 예컨대, 인간에게 투여될 때, 상기 조성물 또는 화합물은 바람직하게는 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물 또는 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물로서 투여된다.

[0265] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 주사용으로 제제화된다. 보다 더 바람직한 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 개시된 화합물 및 추가 치료제(예를 들면, 항암제)를 포함한다. 이러한 치료제의 비한정적 예는 이하 본원에 기재되어 있다.

[0266] 적합한 투여 경로는 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 눈, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 코 및 국소 투여를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 추가로, 단지 예로써, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 척수내 주사뿐만 아니라, 척추강내, 직접적인 뇌실내, 복강내, 림프내 및 코내 주사도 포함한다.

[0267] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 조성물은 예를 들면, 종종 데포 제제 또는 지속 방출 제형의 형태로 상기 화합물을 장기 내로 직접적으로 주사함으로써 전신 방식보다는 오히려 국소 방식으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 장기 작용 제형은 (예를 들면, 피하 또는 근육내) 이식 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 나아가, 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들면, 장기 특이 적 항체로 코팅된 리포좀으로 전달된다. 이러한 실시양태에서, 리포좀은 장기로 표적화되고 장기에 의해 선택적으로 흡수된다. 다른 실시양태에서, 조성물은 신속 방출 제형의 형태, 연장 방출 제형의 형태 또는 중간 방출 제형의 형태로 제공된다. 다른 실시양태에서, 조성물은 국소 투여된다.

[0268] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 넓은 용량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있다. 예를 들면, 성인의 치료에 있어서, 하루에 0.01 내지 1000 mg, 하루에 0.5 내지 100 mg, 하루에 1 내지 50 mg 및 하루에 5 내지 40 mg의 용량이 일부 실시양태에서 사용될 수 있는 용량의 예이다. 정확한 용량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료되는 대상체, 치료되는 대상체의 체중, 및 주치의의 선호 및 경험에 의존할 것이다.

[0269] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 단회 용량으로 투여된다. 전형적으로, 이러한 투여는 약제를 신속히 도입하기 위해 주사, 예를 들면, 정맥내 주사에 의해 달성될 것이다. 그러나, 적절한 경우 다른 경로가 이용된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 단회 용량은 급성 상태의 치료를 위해 사용된다.

[0270] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 다회 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 투약은 하루에 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 6회 초과의 투약이다. 다른 실시양태에서, 투약은 월마다 약 1회, 2주마다 1회, 주마다 1회 또는 이틀마다 1회 투약이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염 및 또 다른 약제는 하루에 약 1회 내지 하루에 약 6회 함께 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염 및 약제의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 약 6일 초과, 약 10일 초과, 약 14일 초과, 약 28일 초과, 약 2개월 초과, 약 6개월 초과 또는 1년 이상의 기간 동안 계속된다. 일부 경우, 연속적인 투약은 필요한 만큼 길게 달성되고 유지된다.

[0271] 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 투여는 필요한 만큼 길게 계속될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 화합물은 1일 초과, 2일 초과, 3일 초과, 4일 초과, 5일 초과, 6일 초과, 7일 초과, 14일 초과 또는 28일 초과의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 화합물은 28일 이하, 14일 이하, 7일 이하, 6일 이하, 5일 이하, 4일 이하, 3일 이하, 2일 이하 또는 1일 이하의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 예를 들면, 만성 효과의 치료를 위해 정기적으로 만성적으로 투여된다.

[0272] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 용량으로 투여된다. 화합물 약물동력학에서의 대상체간 편차로 인해, 투약법의 개별화가 최적 요법을 위해 필요하다는 것은 당분야에서 공지되어 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 염에 대한 투약은 본 개시에 비추어 볼 때 상용적인 실험에 의해 확인될 수 있다.

[0273] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 약학 조성물로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 프로세싱하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용함으로써 보편적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 임의의 약학적으로 허용가능한 기법, 담체 및 부형제가 본원에 기재된 약학 조성물을 제제화하는 데 적합한 것으로서 사용된다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy,

Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

[0274] 본원은 화학식 (I)의 화합물 또는 염 및 약학적으로 허용가능한 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 기재된 화합물 또는 염은 화학식 (I)의 화합물 또는 염이 조합 요법에서와 같이 다른 활성 성분과 혼합되어 있는 약학 조성물로서 투여된다. 하기 조합 요법 단락 및 본 개시 전체에 기재된 활성 성분의 모든 조합이 본원에 포함된다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0275] 본원에서 사용될 때, 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 다른 화학적 성분, 예컨대, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 혼탁제, 중점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 유기체에게 화합물의 투여를 용이하게 한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 치료 또는 사용 방법의 실시를 위해, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 치료되는 질환, 장애 또는 의학적 상태를 가진 포유동물에게 약학 조성물로 투여된다. 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 사용되는 화합물의 효능 및 다른 요인에 따라 달라진다. 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 단독으로 사용될 수 있거나 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 함께 사용될 수 있다.

[0276] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 수용액으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 수용액은 단지 예로써 생리학적으로 적합한 완충제, 예컨대, 헤크 용액, 링거 용액 또는 생리학적 식염수 완충제로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 경점막 투여를 위해 제제화된다. 특정 실시양태에서, 경점막 제형은 투과될 장벽에 적절한 침투제를 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 염이 다른 비경구 주사를 위해 제제화되는 다른 실시양태에서, 적절한 제형은 수성 또는 비수성 용액을 포함한다. 특정 실시양태에서, 이러한 용액은 생리학적으로 적합한 완충제 및/또는 부형제를 포함한다.

[0277] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 경구 투여용으로 제제화된다. 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 활성 화합물을, 예를 들면, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 조합함으로써 제제화될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 단지 예로써 정제, 산제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 혼탁액 등을 포함하는 경구 제형으로 제제화된다.

[0278] 특정 실시양태에서, 경구 사용을 위한 약학 제제는 하나 이상의 고체 부형제를 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 혼합하고, 생성된 혼합물을 임의적으로 분쇄하고, 원하는 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 파립의 혼합물을 프로세싱하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득된다. 적합한 부형제는 구체적으로, 충전제, 예컨대, 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제제, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸쓰 고무, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스; 또는 기타 물질, 예컨대, 폴리비닐파롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘이다. 특정 실시양태에서, 봉해제가 임의적으로 첨가된다. 봉해제는 단지 예로써 가교결합된 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐파롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대, 알긴산나트륨을 포함한다.

[0279] 한 실시양태에서, 하나 이상의 적합한 코팅을 제형, 예컨대, 당의정 코어 및 정제에 제공한다. 특정 실시양태에서, 농축된 당 용액이 제형을 코팅하는 데 사용된다. 당 용액은 임의적으로 추가 성분, 단지 예로써, 아라비아고무, 탈크, 폴리비닐파롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 삼산화티탄, 락커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유한다. 염료 및/또는 안료도 식별 목적을 위해 코팅에 임의적으로 첨가된다. 추가로, 염료 및/또는 안료는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특정규명하는 데 임의적으로 사용된다.

[0280] 특정 실시양태에서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 다른 경구 제형으로 제제화된다. 경구 제형은 젤라틴으로 만들어진 푸시-피트(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴과 가소제, 예컨대, 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질 밀봉된 캡슐도 포함한다. 특정 실시양태에서, 푸시-피트 캡슐은 하나 이상의 충전제와의 혼합물로 활성 성분을 함유한다. 충전제는 단지 예로써 락토스, 결합제, 예컨대, 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대, 탈크 또는 스테아르산마그네슘, 및 임의적으로 안정화제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 연질 캡슐은 적합한 액체에 용해되어 있거나 혼탁되어 있는 하나 이상의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 액체는 단지 예로써 하나 이상의 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 추가로, 안정화제가 임의적으로 첨가된다.

- [0281] 다른 실시양태에서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 협측 또는 설하 투여용으로 제제화된다. 협측 또는 설하 투여에 적합한 제형은 단지 예로써 정제, 로젠지 또는 겔을 포함한다. 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 블루스 주사 또는 연속적인 주입에 적합한 제형을 포함하는 비경구 주사용으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 주사용 제형은 유닛 제형(예를 들면, 앰플) 또는 다회 용량 용기로 제공된다. 임의적으로, 보존제가 주사 제형에 첨가된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멀균 혼탁액, 용액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 제제화된다. 비경구 주사 제형은 임의적으로 제제화 물질, 예컨대, 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유한다. 특정 실시양태에서, 비경구 투여용 약학 제형은 수용성 형태로 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 혼탁액은 적절한 유성 주사 혼탁액으로서 제조된다. 본원에 기재된 약학 조성물에서 사용하기에 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 단지 예로써 지방유, 예컨대, 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대, 에틸 올레아이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포좀을 포함한다. 일부 특정 실시양태에서, 수성 주사 혼탁액은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유한다. 임의적으로, 혼탁액은 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하기 위해 화합물의 가용성을 증가시키는 적합한 안정화제 또는 약제를 함유한다. 특정 실시양태에서, 활성 약제는 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들면, 멀균 발열원 무함유 물을 사용한 재구성을 위해 분말 형태로 존재한다.
- [0282] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 국소 투여된다. 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 다양한 국소 투여가능한 조성물, 예컨대, 용액, 혼탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약물처리된 막대, 밤(balm), 크림 또는 연고로 제제화될 수 있다. 이러한 약학 조성물은 임의적으로 가용화제, 안정화제, 긴장성 향상제, 완충제 및 보존제를 함유한다.
- [0283] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 경피 투여용으로 제제화된다. 경피 제형은 경피 전달 디바이스 및 경피 전달 패치를 사용할 수 있고 중합체 또는 접착제에 용해되고/되거나 분산된 친유성 에멀전 또는 완충된 수용액일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 이러한 패치는 약학 약제의 연속, 박동성 또는 주문형(on demand) 전달을 위해 구축된다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 경피 전달은 이온영동성 패치 등에 의해 달성된다. 특정 실시양태에서, 경피 패치는 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 제어 전달을 제공한다. 특정 실시양태에서, 흡수 속도는 속도 제어 막을 사용하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 내부에 포획함으로써 늦춰진다. 대안적 실시양태에서, 흡수 향상제가 흡수를 증가시키는 데 사용된다. 흡수 향상제 또는 담체는 피부를 통한 통과를 보조하는 흡수 가능한 약학적으로 허용 가능한 용매를 포함한다. 예를 들면, 한 실시양태에서, 경피 디바이스는 백킹 막, 임의적으로 담체와 함께 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 함유하는 저장기, 임의적으로 연장된 시간에 걸쳐 제어된 소정의 속도로 화합물을 숙주의 피부에게 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 디바이스를 피부에 고착시키는 수단을 포함하는 봉대의 형태로 존재한다.
- [0284] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 흡입에 의한 투여용으로 제제화된다. 흡입에 의한 투여에 적합한 다양한 형태는 에어로졸, 연무 또는 분말을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 약학 조성물은 적합한 추진제(예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스)를 사용함으로써 가압된 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 제시의 형태로 편리하게 전달된다. 특정 실시양태에서, 가압된 에어로졸의 용량 유닛은 벨브를 제공하여 정량된 양을 전달함으로써 결정된다. 특정 실시양태에서, 단지 예로써, 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 적합한 분말 기제, 예컨대, 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하는, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지가 제제화된다.
- [0285] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 보편적인 좌약 기제, 예컨대, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드뿐만 아니라 합성 중합체, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈, PEG 등도 함유하는 직장 조성물, 예컨대, 관장제, 직장 겔, 직장 포말(foam), 직장 에어로졸, 좌약, 젤리 좌약 또는 체류 관장제로 제제화된다. 조성물의 좌약 형태에서, 저용용 왁스, 예컨대, 임의적으로 코코아 버터와 함께 지방산 글리세라이드의 혼합물(그러나, 이것으로 한정되지 않음)이 먼저 용융된다.
- [0286] 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 프로세싱을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용함으로써 임의의 보편적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 임의의 약학적으로 허용 가능한 기법, 담체 및 부형제가 임의적으로 적합한 것으로서 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 포함하는 약학 조성물은 보편적인 방식, 단지 예로써 보편적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 혼탁분리, 에멀전화, 캡슐화, 포

획 또는 압축 과정에 의해 제조된다.

[0287] 약학 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제, 및 본원에서 종종 활성 약제 또는 성분으로서 지칭되는 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 포함한다. 활성 성분은 유리 산 또는 유리 염기 형태, 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 존재할 수 있다. 추가로, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 비용매화된 형태, 또는 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대, 물 및 에탄올에 의해 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 또한, 약학 조성물은 임의적으로 다른 의약 또는 약학 약제, 담체, 보조제, 예컨대, 보존제, 안정화제, 습윤제, 에멀전화제, 용액 추진제, 삼투압 조절용 염, 완충제, 및/또는 다른 치료적으로 귀중한 물질을 포함한다.

[0288] 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 포함하는 조성물의 제조 방법은 화합물을 하나 이상의 불활성 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체로 제제화하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성하는 단계를 포함한다. 고체 조성물은 산제, 정제, 분산가능한 과립제, 캡슐, 카세제 및 좌약을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 액체 조성물은 화합물이 용해되어 있는 용액, 화합물을 포함하는 에멀전, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 포함하는 리포倨, 마이셀 또는 나노입자를 함유하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물은 젤, 혼탁액 및 크림을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 약학 조성물의 형태는 액체 용액 또는 혼탁액, 사용 전에 액체 중의 용액 또는 혼탁액으로 재구성하기에 적합한 고체 형태, 또는 에멀전을 포함한다. 이 조성물들은 임의적으로 소량의 무독성 보조 물질, 예컨대, 습윤제, 에멀전화제, pH 완충제 등도 함유한다.

[0289] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 포함하는 약학 조성물은 약제가 용액, 혼탁액 또는 이들 둘 다로 존재하는 액체의 형태를 취한다. 전형적으로, 조성물이 용액 또는 혼탁액으로서 투여될 때, 약제의 제1 부분은 용액으로 존재하고 약제의 제2 부분은 액체 매트릭스 중의 혼탁액 중의 미립자 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 젤 제형을 포함한다. 다른 실시양태에서, 액체 조성물은 수성 조성물이다.

[0290] 특정 실시양태에서, 수성 혼탁액은 혼탁제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 중합체는 수용성 중합체, 예컨대, 셀룰로스성 중합체, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 수불용성 중합체, 예컨대, 가교결합된 카복실 함유 중합체를 포함한다. 본원에 기재된 일부 약학 조성물들은 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 카보머 (아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아마이드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란으로부터 선택된 점막부착 중합체를 포함한다.

[0291] 임의적으로, 약학 조성물은 본원에 기재된 화합물의 가용성을 보조하기 위해 가용화제도 포함한다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 약제의 마이셀 용액 또는 진정한 용액의 형성을 야기하는 물질을 포함한다. 일부 허용가능한 비이온성 계면활성제, 예를 들면, 폴리소르베이트 80은 안과적으로 허용가능한 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르처럼 가용화제로서 유용하다.

[0292] 약학 조성물은 임의적으로 산, 예컨대, 아세트산, 봉산, 구연산, 젖산, 인산 및 염산; 염기, 예컨대, 수산화나트륨, 인산나트륨, 봉산나트륨, 구연산나트륨, 아세트산나트륨, 젖산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄; 및 완충제, 예컨대, 구연산염/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄을 포함하는 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 허용가능한 범위 내에서 조성물의 pH를 유지하기 위해 요구된 양으로 포함된다.

[0293] 추가로, 유용한 조성물은 임의적으로 조성물의 오스몰농도를 허용가능한 범위 내에 있게 하기 위해 요구된 양으로 하나 이상의 염도 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 염화물, 구연산염, 아스코르브산염, 봉산염, 인산염, 중탄산염, 황산염, 티오황산염 또는 중아황산염 음이온을 가진 염을 포함하고; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0294] 약학 조성물은 임의적으로 미생물 활성을 억제하기 위해 하나 이상의 보존제를 포함한다. 적합한 보존제는 수은 함유 물질, 예컨대, 메르펜 및 티오메르살; 안정화된 이산화염소; 및 사차 암모늄 화합물, 예컨대, 염화벤즈알코늄, 브롬화세틸트리메틸암모늄 및 염화세틸피리디늄을 포함한다.

[0295] 약학 조성물은 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(60) 수소첨가된 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들면, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.

[0296] 약학 조성물은 요구된 경우 화학적 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 항산화제를 포함할 수 있다. 적합한 항산화제는 단지 예로써 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨을 포함한다.

- [0297] 특정 실시양태에서, 수성 혼탁 조성물은 단회 용량 재밀폐불가능한 용기 내에 포장된다. 대안적으로, 다회 용량 재밀폐가능한 용기가 사용되고, 이 경우 보존제를 조성물에 포함시키는 것이 전형적이다.
- [0298] 특정 실시양태에서, 소수성 약학 화합물을 위한 전달 시스템이 사용된다. 리포좀 및 에멀전은 본원에서 유용한 전달 비히를 또는 담체의 예이다. 특정 실시양태에서, 유기 용매, 예컨대, N-메틸피롤리돈도 사용된다. 추가 실시양태에서, 지속 방출 시스템, 예컨대, 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 사용하여 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 전달한다. 다양한 지속 방출 물질들이 본원에서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 지속 방출 캡슐은 100일까지 수 주 동안 화합물을 방출한다. 치료제의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 추가 단백질 안정화 전략이 이용된다.
- [0299] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제형은 하나 이상의 항산화제, 금속 킬레이팅제, 티올 함유 화합물 및/또는 다른 일반적인 안정화제를 포함한다. 이러한 안정화제의 예로는 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 혼파린, (j) 텍스트란 살페이트, (k) 사이클로덱스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 다른 혼파리노이드, (m) 2가 양이온, 예컨대, 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이들의 조합이 있으나 이들로 한정되지 않는다.
- [0300] 일부 실시양태에서, 약학 조성물에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 농도는 약 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 미만이다.
- [0301] 일부 실시양태에서, 약학 조성물에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 농도는 약 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25%, 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25%, 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25%, 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25%, 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25%, 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25%, 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25%, 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25%, 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 초과이다.
- [0302] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 대략 1% 내지 대략 10% w/w, w/v 또는 v/v의 범위 내에 있다.
- [0303] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 3.5%, 대략 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1%, 대략 0.1% 내지 대략 0.9% w/w, w/v 또는 v/v의 범위 내에 있다.
- [0304] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 양은 약 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g 또는 0.0001 g 이하이다.
- [0305] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 양은 약 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005

g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, 0.15 g, 0.2 g, 0.25 g, 0.3 g, 0.35 g, 0.4 g, 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5 g, 3 g, 3.5 g, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5 g, 7 g, 7.5 g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g 또는 10 g 초과이다.

[0306] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 본 개시의 화합물의 양은 0.0001 내지 10 g, 0.0005 내지 9 g, 0.001 내지 8 g, 0.005 내지 7 g, 0.01 내지 6 g, 0.05 내지 5 g, 0.1 내지 4 g, 0.5 내지 4 g, 또는 1 내지 3 g의 범위 내에 있다.

[0307] 본원에 기재된 치료 적용에서 사용하기 위해, 키트 및 제품도 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는 하나 이상의 용기, 예컨대, 바이알, 튜브 등을 수용하도록 구획화되어 있는 담체, 포장재 또는 용기를 포함하고, 각각의 용기(들)는 본원에 기재된 방법에서 사용될 별도의 요소들 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들면, 병, 바이알, 주사기 및 시험 튜브를 포함한다. 용기는 다양한 재료들, 예컨대, 유리 또는 플라스틱으로부터 형성된다.

[0308] 본원에서 제공된 제품은 포장재를 함유한다. 약학 생성물을 포장하는 데 사용하기 위한 포장재는 예를 들면, 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호에서 발견된 포장재들을 포함한다. 약학 포장재의 예로는 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 경로 및 치료에 적합한 임의의 포장재가 있으나 이들로 한정되지 않는다. 예를 들면, 용기(들)는 임의적으로 조성물 중에, 또는 본원에 개시된 또 다른 약제와 함께 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 포함한다. 용기(들)는 임의적으로 멀균 출입구를 가진다(예를 들면, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 천공될 수 있는 마개를 가진 정맥내 용액 백 또는 바이알이다). 이러한 키트는 임의적으로 본원에 기재된 방법에서의 그의 사용에 관한 확인 지시 또는 표지 또는 지시서와 함께 화합물을 포함한다.

[0309] 예를 들면, 키트는 전형적으로 본원에 기재된 화합물의 사용에 대한 상업적 및 사용자 관점에서 볼 때 바람직한 다양한 물질들(예컨대, 임의적으로 농축된 형태의 시약들, 및/또는 디바이스들) 중 하나 이상을 각각 가진 하나 이상의 추가 용기를 포함한다. 이러한 물질의 비한정적 예로는 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 내용물 및/또는 사용을 위한 지시서를 나열하는 담체, 포장재, 용기, 바이알 및/또는 튜브 표지, 및 사용을 위한 지시서를 가진 포장 삽입물이 있으나 이들로 한정되지 않는다. 한 세트의 지시서도 전형적으로 포함될 것이다. 표지는 임의적으로 용기 상에 있거나 용기와 회합되어 있다. 예를 들면, 표지는 표지를 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 부호가 용기 그 자체에 부착되어 있거나, 성형되어 있거나 식각되어 있을 때 용기 상에 있고, 표지는 예를 들면, 포장 삽입물로서 용기도 보유하는 수용기 또는 담체 내에 존재할 때 용기와 회합되어 있다. 추가로, 표지는 내용물이 특정 치료 적용을 위해 사용되어야 한다는 것을 표시하는 데 사용된다. 또한, 표지는 예컨대, 본원에 기재된 방법에서 내용물의 사용에 대한 지시를 표시한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에서 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 유닛 제형을 함유하는 팩 또는 분배기 디바이스 내에 제공된다. 예를 들면, 팩은 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대, 블리스터 팩을 함유한다. 또는, 팩 또는 분배기 디바이스는 투여를 위한 지시를 동반한다. 또는, 팩 또는 분배기는 약물의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 관청에 의해 규정된 형태로 용기와 회합된 안내문을 동반하는데, 이 안내문은 인간 또는 수의학 투여를 위한 약물의 형태가 상기 관청에 의해 승인되었다는 것을 반영한다. 예를 들면, 이러한 안내문은 처방 약물에 대하여 미국 식품의약청에 의해 승인된 표지, 또는 승인된 제품 삽입물이다. 일부 실시양태에서, 적합한 약학 담체로 제제화된, 본원에서 제공된 화합물을 함유하는 조성물은 제조되고 적절한 용기 내에 배치되고 표시된 상태의 치료를 위해 표지된다.

방법

[0311] 본 개시는 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하는 방법으로서, 세포를 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용의 억제는 당분야에서 공지되어 있는 매우 다양한 방식들에 의해 평가될 수 있고 입증될 수 있다. 비한정적 예로는 (a) 메닌과 하나 이상의 단백질 또는 단백질 단편(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, MLL 부분 일렬 중복 또는 이들의 웹타이드 단편)의 결합의 감소; (b) 세포 증식 및/또는 세포 생존율의 감소; (c) 세포 분화의 증가; (d) LL1, MLL2, MLL 융합 단백질 및/또는 MLL 부분 일렬 중복의 다운스트림 표적

(예를 들면, *Hoxa9*, *DLX2* 및 *Meis1*)의 수준의 감소; 및/또는 (e) 종양 부피 및/또는 종양 부피 성장률의 감소를 보여주는 것이 있다. 이들 중 하나 이상의 확인을 위해 키트 및 상업적으로 입수 가능한 어세이를 이용할 수 있다.

- [0312] 본 개시는 본 개시의 화합물 또는 약학 조성물을 사용하여, 메닌, MLL, MLL1, MLL2 및/또는 MLL 융합 단백질과 관련된 상태들(예를 들면, 암)를 포함하나 이들로 한정되지 않는 질환 상태를 치료하는 방법도 제공한다.
- [0313] 일부 실시양태에서, 암을 치료하는 방법으로서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 포함하는 상기 약학 조성물들 중 임의의 약학 조성을 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 MLL 융합 단백질에 의해 매개된다. 다른 실시양태에서, 암은 백혈병, 유방암, 전립선암, 췌장암, 폐암, 간암, 피부암 또는 뇌종양이다. 특정 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양을 포함한다.
- [0314] 일부 실시양태에서, 본 개시는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 장애를 치료하는 방법으로서, 대상체가 MLL 융합 단백질을 갖는지를 확인하는 단계, 및 대상체가 MLL 융합 단백질을 가진 것으로 확인된 경우 치료 유효 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0315] MLL 융합 단백질은 혈액 악성종양(예를 들면, 혈액, 골수 및/또는 림프절에 영향을 미치는 암)에서도 확인되었다. 따라서, 일부 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 염을, 혈액 악성종양의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 관한 것이다. 이러한 악성종양은 백혈병 및 림프종을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 예를 들면, 본 개시된 화합물은 질환, 예컨대, 급성 림프모세포성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 단핵구성 백혈병(AMoL), 모발 세포 백혈병 및/또는 다른 백혈병의 치료를 위해 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 림프종, 예컨대, 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종의 모든 서브타입들의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0316] 종양 또는 암이 MLL 융합 단백질을 포함하는지를 확인은 MLL 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 평가하거나, MLL 융합 단백질의 아미노산 서열을 평가하거나, 잠정적 MLL 융합 단백질의 특징을 평가함으로써 찾수될 수 있다.
- [0317] MLL 융합 단백질 뉴클레오타이드 서열을 검출하는 방법은 당분야에서 숙련된 자에 의해 공지되어 있다. 이 방법은 중합효소 연쇄 반응-제한 단편 길이 다형성(PCR-RFLP) 어세이, 중합효소 연쇄 반응-단일 가닥 입체구조 다형성(PCR-SSCP) 어세이, 실시간 PCR 어세이, PCR 시퀀싱, 돌연변이체 대립유전자 특이적 PCR 중폭(MASA) 어세이, 직접적인 시퀀싱, 프라이머 연장 반응, 전기영동, 올리고뉴클레오타이드 라이케이션 어세이, 하이브리드화 어세이, TaqMan 어세이, SNP 유전형분석 어세이, 고해상 용융 어세이 및 마이크로어레이 분석을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, MLL 융합 단백질은 예를 들면, MLL 또는 융합 파트너 유전자 내의 특정 영역(예를 들면, 엑손 2 및/또는 엑손 3)의 직접적인 시퀀싱 방법을 이용함으로써 확인된다. 이 기법은 시퀀싱된 영역에서 모든 가능한 돌연변이들을 확인할 것이다.
- [0318] MLL 융합 단백질을 검출하는 방법은 당분야에서 숙련된 자에 의해 공지되어 있다. 이 방법은 융합 단백질에 특이적인 결합제(예를 들면, 항체)를 사용한 MLL 융합 단백질의 검출, 단백질 전기영동 및 웨스턴 블로팅, 및 직접적인 웹타이드 시퀀싱을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.
- [0319] 종양 또는 암이 MLL 융합 단백질을 포함하는지를 확인하는 방법은 다양한 샘플들을 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 또는 암을 가진 대상체로부터 채취된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 암 또는 종양을 가진 대상체로부터 채취된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 새로 채취된 종양/암 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 냉동된 종양/암 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 포르말린에 의해 고정되고 파라핀에 포매된 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 세포 용해물로 프로세싱된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 DNA 또는 RNA로 프로세싱된다.
- [0320] 또한, 본 개시는 포유동물에서 과다증식성 장애를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 암, 예컨대, 급성 골수성 백혈병, 청소년의 암, 소아 부신피질 암종, AIDS 관련 암(예를 들면, 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형적 기형종, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 신경교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 베켓 림프종, 카르시노이드 종양, 비정형적 기형종, 배아 종양, 생식 세포종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 대장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 제자리 간외 유관 암종

(DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식 세포 종양, 성선외 생식 세포 종양, 안암, 골의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 간질 종양(GIST), 생식 세포 종양, 임신 영양막 종양, 모발 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 췌도 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 입술 및 구강암, 간암, 제자리 소엽 암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠복 원발성 정중선 관 암종을 가진 전이성 편평 경부암, 구강암, 다발성 내분비 신생물형성 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수 중식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 골의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암(NSCLC), 구강암, 입술 및 구강암, 구인 두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포 종, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 전이 세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피부 암, 복부(위)암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T 세포 림프종, 정소암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 전이 세포암, 영양막 종양, 소아의 희귀 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 또는 바이러스에 의해 유도된 암의 치료에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 비암성 과다증식성 장애, 예컨대, 피부의 양성 과형성증(예를 들면, 건선), 재협착증 또는 전립선(예를 들면, 양성 전립선 비대증(BPH))의 치료에 관한 것이다. 일부 경우, 상기 방법은 백혈병, 혈액 악성종양, 고형 종양 암, 전립선암(예를 들면, 거세 내성 전립선암), 유방암, 유잉 육종, 골 육종, 원발성 골 육종, T 세포 전구림프구성 백혈병, 신경교종, 교모세포종, 간암(예를 들면, 간세포 암종) 또는 당뇨병의 치료에 관한 것이다. 일부 경우, 백혈병은 AML, ALL, 혼합형 백혈병, 또는 MLL의 부분 일렬 중복을 가진 백혈병을 포함한다.

[0321]

일부 특정 실시양태에서, 본 개시는 폐암의 치료 방법으로서, 유효량의 임의의 상기 화합물(또는 이를 포함하는 약학 조성물)을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 폐암은 비소세포 폐 암종(NSCLC), 예를 들면, 선암종, 편평 세포 폐 암종 또는 대세포 폐 암종이다. 다른 실시양태에서, 폐암은 소세포 폐 암종이다. 개시된 화합물에 의해 치료될 수 있는 다른 폐암은 선상 종양, 카르시노이드 종양 및 미분화된 암종을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0322]

본 개시의 방법에 따라 본 개시의 화합물, 또는 이 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 이소토폴로그(isotopologue), 수화물 또는 유도체에 의해 치료될 수 있는 대상체는 예를 들면, 급성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 청소년의 암, 소아 부신피질 암종, AIDS 관련 암(예를 들면, 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형적 기형종, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 신경교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 베켓 림프종, 카르시노이드 종양, 비정형적 기형종, 배아 종양, 생식 세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 대장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프 종, 제자리 간외 유관 암종(DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식 세포 종양, 성선외 생식 세포 종양, 안암, 골의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 간질 종양(GIST), 생식 세포 종양, 임신 영양막 종양, 모발 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 췌도 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 입술 및 구강암, 간암, 제자리 소엽 암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠복 원발성 정중선 관 암종을 가진 전이성 편평 경부암, 구강암, 다발성 내분비 신생물형성 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 골의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암(NSCLC), 구강암, 입술 및 구강암, 구인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 전이 세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피부암, 복부(위)암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T 세포 림프종, 정소암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 전이 세포암, 영양막 종양, 소아의 희귀 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 바이러스에 의해 유도된 암, 백혈병, 혈액 악성종양, 고형 종양 암, 전립선암, 거세 내성 전립선암, 유방암, 유잉 육종, 골 육종, 원발성 골 육종, T 세포 전구림프구성 백혈병, 신경교종, 교모세포종, 간세포 암종, 간암, 또는 당뇨병을 가진 것으로서 진단된 대상체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 화합물에 의해 치료되는 대상체는 비암성 과다증식성 장애, 예컨대, 피부의 양성 과형성증(예를 들면, 건선), 재협착증, 또는 전립선(예를 들면, 양성 전립선 비대증(BPH))을 가진 것으로서 진단된 대상체를 포함한다.

[0323]

본 개시는 메닌을 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 접촉시킴으로써 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 조절하는 방법도 제공한다. 조절은 메닌, 이의 결합 파트너들 중 하나 이상의 결합 파트너, 및/또는 메닌 또는 이의 결합 파트너들 중 하나 이상의

결합 파트너의 다운스트림 표적들 중 하나 이상의 표적의 단백질 활성을 억제하거나 활성화시키는 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 메닌을 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 접촉시킴으로써 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 메닌, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질 및/또는 MLL 부분 일렬 중복을 발현하는 세포, 조직 또는 장기를 접촉시킴으로써 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 대상체에게 투여함으로써 설치류 및 포유동물(예를 들면, 인간)을 포함하나 이들로 한정되지 않는 대상체에서 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 퍼센트 조절은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 억제의 퍼센트는 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%를 초과한다.

[0324]

일부 실시양태에서, 본 개시는 세포를, 세포에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하기에 충분한 양의 본 개시의 화합물과 접촉시킴으로써 세포에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 조직을, 조직에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하기에 충분한 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 접촉시킴으로써 조직에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 유기체를, 유기체에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하기에 충분한 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 접촉시킴으로써 유기체에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 동물을, 동물에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하기에 충분한 양의 본 개시의 화합물과 접촉시킴으로써 동물에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 포유동물을, 포유동물에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하기에 충분한 양의 본 개시의 화합물과 접촉시킴으로써 포유동물에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 인간을, 인간에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하기에 충분한 양의 본 개시의 화합물과 접촉시킴으로써 인간에서 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 본 개시는 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용에 의해 매개된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이러한 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0325]

본 개시는 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염을, 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용에 의해 매개된 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 이러한 장애를 치료하는 방법도 제공한다.

[0326]

본 개시는 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염을, 염색체 11q23 상에서의 염색체 재배열에 의해 매개된 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 상기 대상체에서 이러한 장애를 치료하는 방법도 제공한다.

[0327]

본 개시는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 염을, 질환 또는 상태를 앓고 있는 대상체에게 투여함으로써 상기 질환 또는 상태를 치료하는 방법도 제공한다.

[0328]

본 개시는 메닌에 결합하고 메닌과 하나 이상의 단백질(예를 들면, MLL1, MLL2, MLL 융합 단백질, 또는 MLL 부분 일렬 중복)의 상호작용을 억제하는 화학식 (I)의 화합물 또는 염을, 질환 또는 상태를 앓고 있는 대상체에게 투여함으로써 상기 질환 또는 상태를 치료하는 방법도 제공한다.

[0329]

본 개시는 메닌을 화학식 (I)의 화합물 또는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 메닌을 안정화시키는 방법도 제공한다. 일부 실시양태에서, 접촉시키는 단계는 메닌을, 메닌을 안정화시키기에 충분한 양의 상기 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 접촉시키는 단계는 생체내에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 접촉시키는 단계는 세포에서 일어난다.

- [0330] 본 개시는 다른 경로, 또는 동일한 경로의 다른 성분, 또는 심지어 중첩되는 세트의 표적 효소를 조절하는 것으로 공지되어 있는 약제를 화합물 (I)의 화합물 또는 염과 함께 사용하는 조합 요법을 위한 방법도 제공한다. 한 양태에서, 이러한 요법은 상승작용적 또는 상가적 치료 효과를 제공하기 위해 하나 이상의 본 개시의 화합물을 화학요법제, 치료 항체 및 방사선 치료와 조합하는 것을 포함하나 이것으로 한정되지 않는다.
- [0331] 원하는 경우, 본 개시의 화합물 또는 약학 조성물은 Notch 억제제 및/또는 c-Myb 억제제와 함께 사용될 수 있다. 원하는 경우, 본 개시의 화합물 또는 약학 조성물은 MLL-WDR5 억제제 및/또는 Dot11 억제제와 함께 사용될 수 있다.
- [0332] 많은 화학요법제들이 당분야에서 현재 공지되어 있고 본 개시의 화합물과 함께 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물질, 인터칼레이팅 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항-호르몬, 혈관신생 억제제 및 항-안드로겐으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0333] 비한정적 예는 화학요법제, 세포독성제 및 비-펩타이드 소분자, 예컨대, 글리벡(Gleevec)[®](이마티닙 메실레이트(Imatinib Mesylate)), 벨케이드(Velcade)[®](보르테조맙(bortezomib)), 카소덱스(Casodex)(비칼루타마이드(bicalutamide)), 이레사(Iressa)[®](제페티닙(gefitinib)) 및 아드리아마이신(Adriamycin)뿐만 아니라 다수의 화학요법제들이다. 화학요법제의 비한정적 예로는 알킬화제, 예컨대, 티오텐파(thiotepa) 및 사이클로스포스프 아마이드(cyclophosphamide)(CYTOXANTM); 알킬 살포네이트, 예컨대, 부설판(busulfan), 임프로설판(improsulfan) 및 피포설판(piposulfan); 아지리딘(aziridine), 예컨대, 벤조도파(benzodopa), 카보쿠온(carboquone), 메투레도파(meturedopa), 및 우레도파(uredopa); 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라마이드, 트리에틸렌티오포스파오라마이드 및 트리메틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 질소 머스타드, 예컨대, 클로람부실(chlorambucil), 클로르나파진(chlornaphazine), 콜로포스프아마이드(cholophosphamide), 에스트라무스틴(estramustine), 이포스프아마이드(ifosfamide), 메클로레타민(mechlorethamine), 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란(melphalan), 노벰비킨(novembichin), 페네스터린(phenesterine), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스프아마이드(trofosfamide), 우라실 머스타드; 니트로소우레아(nitrosourea), 예컨대, 카무스틴(carmustine), 클로로조토신(chlorozotocin), 포테무스틴(fotemustine), 로무스틴(lomustine), 니무스틴(nimustine), 라니무스틴(ranimustine); 항생제, 예컨대, 아클라시노마이신(aclacinomysin), 악티노마이신(actinomycin), 아우쓰라마이신(authramycin), 아자세린(azaserine), 블레오마이신(bleomycin), 캐티노마이신(catinomycin), 칼리케아미신(calicheamicin), 카라비신(carabacin), 카미노마이신(carmenomycin), 카지노필린(carzinophilin), CasodexTM, 크로모마이신(chromomycin), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 데토루비신(detorubicin), 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 에소루비신(esorubicin), 이다루비신(idarubicin), 마셀로마이신(marcellomycin), 미토마이신(mitomycin), 마이코페놀산(mycophenolic acid), 노갈라마이신(nogalamycin), 올리보마이신(olivomycin), 펩플로마이신(peplomycin), 포트피로마이신(potfiromycin), 푸로마이신(puromycin), 쿠엘라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin), 스트렙토니그린(streptonigrin), 스트렙토조신(streptozocin), 투버시딘(tubercidin), 우베니멕스(ubenimex), 지노스타틴(zinostatin), 조루비신(zorubicin); 항-대사물질, 예컨대, 메토트렉세이트(methotrexate) 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대, 데노프테린(denopterin), 메토트렉세이트, 프테로프테린(pteropterin), 트리메트렉세이트(trimetrexate); 푸린 유사체, 예컨대, 플루다라빈(fludarabine), 6-머캡토푸린(mercaptopurin), 티아미프린(thiamiprime), 티오구아닌(thioguanine); 피리미딘 유사체, 예컨대, 안시타빈(ancitabine), 아자시티딘(azacitidine), 6-아자우리딘(azauridine), 카모푸르(carmofur), 사이타라빈(cytarabine), 디데옥시우리딘(dideoxyuridine), 독시플루리딘(doxifluridine), 에노시타빈(enocitabine), 플록수리딘(floxuridine), 안드로겐, 예컨대, 칼루스테론(calusterone), 드로모스타놀론(dromostanolone) 프로피오네이트, 에피티오스타놀(epitiostanol), 메피티오스탄(mepitiostane), 테스토락톤(testolactone); 항-아드레날, 예컨대, 아미노글루테티마이드(aminoglutethimide), 미토탄(mitotane), 트릴로스탄(trilostane); 엽산 보충제, 예컨대, 프롤린산(folinic acid); 아세글라تون(aceglatone); 알도포스프아마이드 글리코사이드(aldophosphamide glycoside); 아미노레불린산(aminolevulinic acid); 암사크린(amsacrine); 베스트라부실(bestrabucil); 비산트렌(bisantrene); 에다트락세이트(edatraxate); 데포파민(defofamine); 데메콜신(demecolcine); 디아지쿠온(diaziquone); 엘포미틴(elfomithine); 엘립티늄(elliptinium) 아세테이트; 에토글루시드(etoglucid); 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난(lentinan); 로니다민(lonidamine); 미토구아존(mitoguazone); 미톡산트론

(mitoxantrone); 모피다몰(mopidamol); 니트라크린(nitracrine); 펜토스타틴(pentostatin); 폐나메트(phenamet); 피라루비신(pirarubicin); 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진(procarbazine); PSK.RTM.; 라족산(razoxane); 시조페란(sizofiran); 스피로게르마늄(spirogermanium); 테누아존산(tenuazonic acid); 트리아지퀴온(triaziquone); 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 우레탄(urethan); 빈데신(vindesine); 다카바진(dacarbazine); 만노무스틴(mannomustine); 미토브로니톨(mitobronitol); 미토락톨(mitolactol); 피포브로만(pipobroman); 가사이토신(gacytosine); 아라비노사이드(arabinoside)("Ara-C"); 사이클로포스프아마이드(cyclophosphamide); 티오텐파(thiotepa); 탁산(taxane), 예를 들면, 파클리탁셀(paclitaxel)(TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, 뉴저지주 프린스턴 소재) 및 도세탁셀(docetaxel)(TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, 프랑스 안토니 소재); 레티노산; 에스페라미신(esperamicin); 카페시타빈(capecitabine); 및 상기 약제들 중 임의의 약제의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체가 있다. 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하도록 작용하는 항-호르몬제, 예컨대, 타목시펜(tamoxifen)(Nolvadex™), 랄록시펜(raloxifene), 아로마타제(aromatase) 억제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜(trioxifene), 케옥시펜(keoxifene), LY 117018, 오나프리스톤(onapristone) 및 토레미펜(toremifene)(Fareston)을 포함하는 항-에스트로겐; 및 항-안드로겐, 예컨대, 플루타마이드(flutamide), 닐루타마이드(nilutamide), 비칼루타마이드(bicalutamide), 류프롤라이드(leuprolide) 및 고세렐린(goserelin); 클로람부실(chlorambucil); 켐시타빈(gemcitabine); 6-티오구아닌; 머캡토푸린; 메토트렉세이트; 백금 유사체, 예컨대, 시스플라틴(cisplatin) 및 카보플라틴(carboplatin); 빈블라스틴(vinblastine); 백금; 에토포사이드(etoposide)(VP-16); 이포스프아마이드; 미토마이신 C; 미톡산트론(mitoxantrone); 빈크리스틴(vincristine); 비노렐빈(vinorelbine); 나벨빈(navelbine); 노반트론(novantrone); 테니포사이드(teniposide); 다우노마이신(daunomycin); 아미노프테린(aminopterin); 젤로다(xeloda); 이반드로네이트(ibandronate); 캄프토테신(camptothecin)-11(CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO)도 적합한 화학요법 세포 컨디셔너로서 포함된다. 원하는 경우, 본 개시의 화합물 또는 약학 조성물을 통상적으로 처방되는 항암 약물, 예컨대, 헤르셉틴(Herceptin)®, 아바스틴(Avastin)®, 에르비툭스(Erbxitux)®, 리툭산(Rituxan)®, 탁솔(Taxol)®, 아리미덱스(Arimidex)®, 탁소티어(Taxotere)®, ABVD, AVICINE, 아바고보맙(Abagovomab), 아크리딘(Acridine) 카복스아마이드, 아데카투무맙(Adecatumumab), 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 알파라дин(Alpharadin), 알보시딥(Alvocidib), 3-아미노페리딘-2-카복스알데하이드 티오세미카바존(thiosemicarbazone), 아모나파이드(Amonafide), 안쓰라세네디온(Anthracenedione), 항-CD22 면역독소, 항신생물제, 항종양발생성 헤브, 아파지쿠온(Apaziquone), 아티프리모드(At iprimod), 아자티오프린(Azathioprine), 벨로테칸(Belotecan), 벤다무스틴(Bendamustine), BIBW 2992, 비리코다르(Biricodar), 브로스탈리신(Brostalicin), 브리오스타틴(Bryostatin), 부티오닌 설폭시민(Buthionine sulfoximine), CBV(화학요법), 칼리콜린(Calyculin), 세포 주기 비특이적 항신생물성 약제, 디클로로아세트산, 디스코데르몰라이드(Discodermolide), 엘사미트루신(Elsamitrucin), 에노시타빈(Enocitabine), 에포ти론(Epothilone), 에리불린(Eribulin), 에버롤리무스(Everolimus), 엑사테칸(Exatecan), 엑시술린드(Exisulind), 폐루기놀(Ferruginol), 포로데신(Forodesine), 포스페스트롤(Fosfestrol), ICE 화학요법, IT-101, 이멕손(Imexon), 이미퀴모드(Imiquimod), 인돌로카바졸(Indolocarbazole), 이로풀벤(Irofulven), 라니퀴다르(Laniquidar), 라로탁셀(Larotaxel), 레날리도마이드(Lenalidomide), 루칸쏜(Lucanthone), 루르토테칸(Lurtotecan), 마포스프아마이드(Mafosfamide), 미토졸로마이드(Mitozolomide), 나폭시딘(Nafoxidine), 네다플라틴(Nedaplatin), 올라파리브(Olaparib), 오르타탁셀(Ortataxel), PAC-1, 포포(Pawpaw), 퍽산트론(Pixantrone), 프로테아좀(Proteasome) 억제제, 레베카마이신(Rebeccamycin), 레시퀴모드(Resiquimod), 루비테칸(Rubitecan), SN-38, 살리노스포라마이드(Salinosporamide) A, 사파시타빈(Sapacitabine), 스판포드(Stanford) V, 스와인소닌(Swainsonine), 탈라포르핀(Talaporfin), 타리퀴다르(Tariquidar), 테가푸르(Tegafur)-우라실, 테모다르(Temodar), 테세탁셀(Tesetaxel), 트리플라틴 테트라니트레이트(Triplatin tetranitrate), 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈(Troxacitabine), 우라무스틴(Uramustine), 바디메잔(Vadimezan), 빈플루닌(Vinflunine), ZD6126 또는 조수퀴다르(Zosuquidar)와 함께 사용될 수 있다.

[0334] 본 개시는 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 억제하거나 과다증식성 장애를 치료하기 위해 본원에서 제공된 화학식(I)의 화합물 또는 염 또는 약학 조성물을 방사선 요법과 함께 사용하는 방법에 관한 것이기도 하다. 방사선 요법을 투여하는 기법은 당분야에서 공지되어 있고, 이 기법은 본원에 기재된 조합 요법에서 이용될 수 있다. 이 조합 요법에서 본 개시의 화합물의 투여는 본원에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0335] 방사선 요법은 외부 빔 요법, 내부 방사선 요법, 이식 방사선, 정위 방사선수술, 전신 방사선 요법, 방사선 요

법 및 영구적인 또는 일시적인 간질 근접요법을 포함하나 이들로 한정되지 않는 여러 방법들 중 하나 또는 방법들의 조합을 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용될 때, 용어 "근접요법"은 종양 또는 다른 증식성 조직 질환 부위에서 또는 이러한 부위 근처에서 체내로 삽입된, 공간적으로 국한된 방사성 물질에 의해 전달된 방사선 요법을 지칭한다. 상기 용어는 방사성 동위원소(예를 들면, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사성 동위원소)에의 노출을 포함하기 위한 것이나 이것으로 한정되지 않는다. 본 개시의 세포 컨디셔너로서 사용하기에 적합한 방사선 공급원은 고체 및 액체 둘 다를 포함한다. 비한정적 예로써, 방사선 공급원은 방사성핵종, 예컨대, I-125, I-131, Yb-169, 고체 공급원으로서 Ir-192, 고체 공급원으로서 I-125, 또는 광자, 베타 입자, 감마 방사선 또는 다른 치료 선을 방사하는 다른 방사성핵종일 수 있다. 방사성 물질은 방사성핵종(들)의 임의의 용액, 예를 들면, I-125 또는 I-131의 용액으로부터 만들어진 유체일 수도 있거나, 방사성 유체는 고체 방사성핵종, 예컨대, Au-198, Y-90의 작은 입자를 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 사용함으로써 생성될 수 있다. 더욱이, 방사성핵종(들)은 젤 또는 방사성 마이크로스피어 내에 포함될 수 있다.

[0336] 본 개시의 화합물 또는 약학 조성물은 항-혈관신생제, 신호 전달도입 억제제, 항증식제, 해당작용 억제제 또는 자가포식 억제제로부터 선택된 소정량의 하나 이상의 물질과 함께 사용될 수 있다.

[0337] 항-혈관신생제, 예컨대, MMP-2(매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제, MMP-9(매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제, 및 COX-11(사이클로옥시게나제 11) 억제제가 본 개시의 화합물 및 본원에 기재된 약학 조성물과 함께 사용될 수 있다. 항-혈관신생제는 예를 들면, 라파마이신(rapamycin), 템시롤리무스(temsirolimus)(CCI-779), 에버롤리무스(everolimus)(RAD001), 소라페닙(sorafenib), 수니티닙(sunitinib) 및 베바시주맙(bevacizumab)을 포함한다. 유용한 COX-II 억제제의 예로는 CELEBREX™(알레콕십(alecoxib)), 발데콕십(valdecoxib) 및 로페콕십(rofecoxib)이 있다. 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예는 국제 특허출원 공보 제WO 96/33172 호(1996년 10월 24일 공개), 국제 특허출원 공보 제WO 96/27583호(1996년 3월 7일 공개), 유럽 특허출원 제97304971.1호(1997년 7월 8일 출원), 유럽 특허출원 제99308617.2호(1999년 10월 29일 출원), 국제 특허출원 공보 제WO 98/07697호(1998년 2월 26일 공개), 국제 특허출원 공보 제WO 98/03516호(1998년 1월 29일 공개), 국제 특허출원 공보 제WO 98/34918호(1998년 8월 13일 공개), 국제 특허출원 공보 제WO 98/33768호(1998년 8월 6일 공개), 국제 특허출원 공보 제WO 98/30566호(1998년 7월 16일 공개), 유럽 특허 공보 제606,046호(1994년 7월 13일 공개), 유럽 특허 공보 제931,788호(1999년 7월 28일 공개), 국제 특허출원 공보 제WO 90/05719호(1990년 5월 31일 공개), 국제 특허출원 공보 제WO 99/52910호(1999년 10월 21일 공개), 국제 특허출원 공보 제WO 99/52889호(1999년 10월 21일 공개), 국제 특허출원 공보 제WO 99/29667호(1999년 6월 17일 공개), PCT 국제 출원 제PCT/IB98/01113호(1998년 7월 21일 출원), 유럽 특허출원 제99302232.1호(1999년 3월 25일 출원), 영국 특허출원 제9912961.1호(1999년 6월 3일 출원), 미국 가출원 제60/148,464호(1999년 8월 12일 출원), 미국 특허 제5,863,949호(1999년 1월 26일 공표), 미국 특허 제5,861,510호(1999년 1월 19일 공표) 및 유럽 특허 공보 제780,386호(1997년 6월 25일 공개)(이들 모두가 전체적으로 본원에 참고로 도입됨)에 기재되어 있다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1을 억제하는 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않는 MMP-2 및 MMP-9 억제제이다. 다른 매트릭스-메탈로프로테이나제(예를 들면, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 및/또는 AMP-9를 선택적으로 억제하는 억제제가 더 바람직하다. 본 개시에서 유용한 MMP 억제제의 일부 구체적인 예는 AG-3340, RO 32-3555 및 RS 13-0830이다.

[0338] 자가포식 억제제는 클로로퀸, 3-메틸아데닌, 하이드록시클로로퀸(Plaquinil™), 바필로마이신 A1, 5-아미노-4-이미다졸 카복스아마이드 리보사이드(AICAR), 오카다산, 2A형 또는 1형의 단백질 포스파타제를 억제하는 자가포식 억제 조류 독소, cAMP의 유사체, 및 cAMP 수준을 상승시키는 약물, 예컨대, 아데노신, LY204002, N6-머캡토푸린 리보사이드 및 빈블라스틴을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 추가로, (자가포식에 관여하는) ATG5를 포함하나 이것으로 한정되지 않는 단백질의 발현을 억제하는 안티센스 또는 siRNA도 사용될 수 있다.

[0339] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 윤활제로서도 공지되어 있는 액체 또는 고체 조직 장벽과 함께 제제화되거나 투여된다. 조직 장벽의 예로는 폴리사카라이드, 폴리글리칸, 세프라필름(seprafilm), 인터시드(interceed) 및 히알루론산이 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0340] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물과 함께 투여되는 약물은 흡입에 의해 유용하게 전달되는 임의의 적합한 약물, 예를 들면, 진통제, 예를 들면, 코데인(codeine), 디하이드로모르핀(dihydromorphine), 에르고타민(ergotamine), 펜타닐(fentanyl) 또는 모르핀(morphine); 협심증 제제, 예를 들면, 딜티아제(diltiazem); 항알레르기제, 예를 들면, 크로모글리케이트(cromoglycate), 케토티펜(ketotifen) 또는 네도크로밀(nedocromil);

항감염제, 예를 들면, 세팔로스포린(cephalosporin), 페니실린(penicillin), 스트렙토마이신(streptomycin), 설폰아마이드, 테트라사이클린(tetracycline) 또는 펜타마이딘(pentamidine); 항히스타민, 예를 들면, 메타파릴렌(methapyrilene); 소염제, 예를 들면, 베클로메타손(becломethasone), 플루니솔라이드(flunisolide), 부데소나이드(budesonide), 티프레단(prednisone), 트리암시놀론 아세토나이드(triamcinolone acetonide) 또는 플루티카손(fluticasone); 진해제, 예를 들면, 노스카핀(noscapine); 기관지확장제, 예를 들면, 에페드린(ephedrine), 아드레날린(adrenaline), 페노테롤(fenoterol), 포르모테롤(formoterol), 이소프레날린(isoprenaline), 메타프로테레놀(metaproterenol), 페닐에프린(phenylephrine), 페닐프로판올아민, 피르부테롤(pirbuterol), 레프로테롤(reprotoxerol), 리미테롤(rimiterol), 살부타몰(salbutamol), 살메테롤(salmeterol), 테르부탈린(terbutalin), 이소에타린(isoetharine), 툴로부테롤(tulobuterol), 오르시프레날린(orciprenaline) 또는 (-)-4-아미노-3,5-디클로로- α -[[[6-[2-(2-피리디닐)에톡시]헥실]-아미노]메틸]벤젠메탄올; 이뇨제, 예를 들면, 아밀로라이드(amiloride); 항콜린작용제, 예를 들면, 이프라트로퓸(ipratropium), 아트로핀(atropine) 또는 옥시트로퓸(oxitropium); 호르몬, 예를 들면, 코르티손(cortisone), 하이드로코르티손(hydrocortisone) 또는 프레드니솔론(prednisolone); 잔틴(xanthine), 예를 들면, 아미노필린(aminophylline), 콜린 테오필리네이트(theophyllinate), 라이신 테오필리네이트 또는 테오필린(theophylline); 및 치료 단백질 및 웨타이드, 예를 들면, 인슐린 또는 글루카곤을 포함한다. 적절한 경우, 약물이 약물의 활성 및/또는 안정성을 최적화하기 위해 염의 형태(예를 들면, 알칼리 금속 또는 아민 염으로서, 또는 산 부가 염으로서) 또는 에스테르(예를 들면, 저급 알킬 에스테르) 또는 용매화물(예를 들면, 수화물)로서 사용된다는 것은 당분야에서 숙련된 자에게 명확할 것이다.

[0341] 조합 요법에 유용한 다른 예시적 치료제는 상기 약제들, 방사선 요법, 호르몬 길항제, 호르몬 및 이의 방출 인자, 갑상선 및 항갑상선 약물, 에스트로겐 및 프로게스틴, 안드로겐, 부신피질자극 호르몬; 부신피질 스테로이드 및 이의 합성 유사체; 부신피질 호르몬의 합성 및 작용의 억제제, 인슐린, 경구 혈당강하제, 및 내분비 체장의 약리학, 석회화 및 골 교체에 영향을 미치는 약제: 칼슘, 인산염, 부갑상선 호르몬, 비타민 D, 칼시토닌, 비타민, 예컨대, 수용성 비타민, 비타민 B 착물, 아스코르브산, 지용성 비타민, 비타민 A, K 및 E, 성장 인자, 사이토카인, 케모카인, 무스카린성 수용체 효현제 및 길항제; 항콜린에스터라제 약제; 신경근육 연접부 및/또는 자율 신경절에 작용하는 약제; 카테콜아민, 교감신경통분성 약물, 및 아드레날린작용성 수용체 효현제 또는 길항제; 및 5-하이드록시트립타민(5-HT, 세로토닌) 수용체 효현제 및 길항제를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0342] 치료제는 통증 및 염증용 약제, 예컨대, 히스타민 및 히스타민 길항제, 브라디키닌 및 브라디키닌 길항제, 5-하이드록시트립타민(세로토닌), 막 인지질의 선택적 가수분해의 생성물의 생체변환에 의해 생성된 지질 물질, 에이코사노이드, 프로스타글란딘, 트롬복산, 류코트리엔, 아스파린, 비스테로이드성 소염제, 진통제-해열제, 프로스타글란딘 및 트롬복산의 합성을 억제하는 약제, 유도성 사이클로옥시게나제의 선택적 억제제, 유도성 사이클로옥시게나제-2의 선택적 억제제, 오타코이드, 측분비 호르몬, 소마토스타틴, 가스트린, 체액성 면역 반응 및 세포성 면역 반응에 관여하는 상호작용을 매개하는 사이토카인, 지질로부터 유래된 오타코이드(autacoid), 에이코사노이드, β -아드레날린작용성 효현제, 이프라트로퓸, 글루코코르티코이드, 메틸잔틴, 나트륨 채널 차단제, 오피오이드 수용체 효현제, 칼슘 채널 차단제, 막 안정화제 및 류코트리엔 억제제도 포함할 수 있다.

[0343] 본원에서 고려되는 추가 치료제는 이뇨제, 바소프레신, 물의 신장 보존에 영향을 미치는 약제, 렌닌(rennin), 안지오텐신, 심근 허혈의 치료에 유용한 약제, 항고혈압제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, β -아드레날린작용성 수용체 길항제, 고콜레스테롤혈증의 치료용 약제, 및 이상지질혈증의 치료용 약제를 포함한다.

[0344] 고려되는 다른 치료제는 위 산도의 제어를 위해 사용되는 약물, 소화성 궤양의 치료용 약제, 위식도 역류 질환의 치료용 약제, 위장운동촉진제, 진통제, 자극성 장 증후군에서 사용되는 약제, 설사를 위해 사용되는 약제, 변비를 위해 사용되는 약제, 염증성 장 질환을 위해 사용되는 약제, 담즙 질환을 위해 사용되는 약제, 체장 질환을 위해 사용되는 약제를 포함한다. 원생동물 감염을 치료하는 데 사용되는 치료제, 말라리아, 아메바증, 편모충증, 질편모충증, 트리파노소마증 및/또는 리슈마니아증을 치료하는 데 사용되는 약물, 및/또는 연충증의 화학요법에서 사용되는 약물. 다른 치료제는 항균제, 설폰아마이드, 트리메토프림-설파메톡사졸 퀴놀론, 및 요로감염용 약제, 페니실린, 세팔로스포린 및 다른 β -락탐 항생제, 아미노글리코사이드를 포함하는 약제, 단백질 합성 억제제, 결핵, 마이코박테리움 아비움(mycobacterium avium) 복합 질환 및 나병의 화학요법에서 사용되는 약물, 항진균제, 비레트로바이러스 약제 및 항레트로바이러스 약제를 포함하는 항바이러스 약제를 포함한다.

[0345] 본 개시의 화합물과 조합될 수 있는 치료 항체의 예로는 항-수용체 티로신 키나제 항체(세툭시맙(cetuximab), 파니투무맙(panitumumab), 트라스투주맙(trastuzumab)), 항-CD20 항체(리툭시맙(rituximab), 토시투모맙(tositumomab)), 및 다른 항체, 예컨대, 알렘투주맙(alemtuzumab), 베바시주맙(bevacizumab) 및 쟈투주맙(jatuzumab) 등이다.

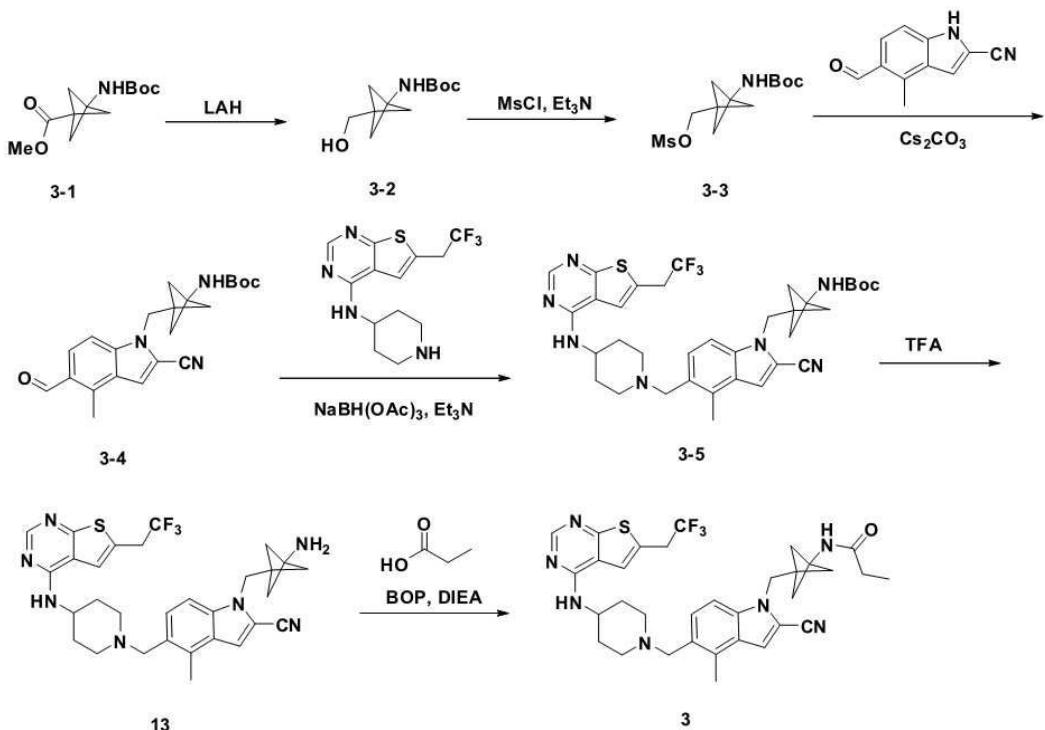
(gemtuzumab)이 있으나 이들로 한정되지 않는다.

- [0346] 나아가, 면역조절을 위해 사용되는 치료제, 예컨대, 면역조절제, 면역억제제, 톨레로겐(tolerogen) 및 면역자극제가 본원의 방법에 의해 고려된다. 추가로, 혈액 및 혈액 형성 장기에 작용하는 치료제, 조혈성 약제, 성장 인자, 미네랄, 및 비타민, 항응고제, 혈전용해제 및 항혈소판 약물.
- [0347] 신장 암종의 치료를 위해, 본 개시의 화합물을 소라페닙 및/또는 아바스틴과 조합할 수 있다. 자궁내막 장애의 치료를 위해, 본 개시의 화합물을 독소루빈신, 탁소티어(탁솔) 및/또는 시스플라틴(카보플라틴)과 조합할 수 있다. 난소암의 치료를 위해, 본 개시의 화합물을 시스플라틴(카보플라틴), 탁소티어, 독소루빈신, 토포테칸 및/또는 타목시펜과 조합할 수 있다. 유방암의 치료를 위해, 본 개시의 화합물을 탁소티어(탁솔), 켐시타빈(카페시타빈), 타목시펜, 레트로졸, 타르세바, 라파티닙, PD0325901, 아바스틴, 헤르셉틴, OSI-906 및/또는 OSI-930과 조합할 수 있다. 폐암의 치료를 위해, 본 개시의 화합물을 탁소티어(탁솔), 켐시타빈, 시스플라틴, 폐메트렉세드, 타르세바, PD0325901 및/또는 아바스틴과 조합할 수 있다.
- [0348] 본 개시의 화합물과 조합될 수 있는 추가 치료제는 문헌(Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman) 또는 문헌(Physician's Desk Reference)(이들 둘 다가 전체적으로 본원에 참고로 도입됨)에서 확인된다.
- [0349] 본원에 기재된 화합물은 치료되는 상태에 따라 본원에 개시된 약제 또는 다른 적합한 약제와 함께 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 하나 이상의 본 개시의 화합물이 상기 다른 약제와 공-투여될 것이다. 조합 요법에서 사용될 때, 본원에 기재된 화합물은 제2 약제와 동시에 또는 별도로 투여된다. 이 조합 투여는 2종의 약제들을 동일한 제형으로 동시에 투여하는 것, 별도의 제형으로 동시에 투여하는 것, 및 별도로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 상기 약제들 중 임의의 약제는 동일한 제형으로 함께 제제화될 수 있고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 개시의 화합물 및 상기 약제들 중 임의의 약제는 동시에 투여될 수 있고, 이때 두 약제들은 별도의 제형으로 존재한다. 또 다른 대안적 실시양태에서, 본 개시의 화합물은 상기 약제들 중 임의의 약제 직후 투여될 수 있거나, 상기 약제들 중 임의의 약제는 본 개시의 화합물 직후 투여될 수 있다. 별도의 투여 프로토콜의 일부 실시양태에서, 본 개시의 화합물 및 상기 약제들 중 임의의 약제는 수 분 간격으로, 수 시간 간격으로 또는 수 일 간격으로 투여된다.
- [0350] 하기 실시예는 본 개시의 다양한 실시양태들을 예시하기 위해 제공되고 본 개시를 임의의 방식으로 한정하기 위한 것이 아니다. 본원에 기재된 방법 및 조성물과 함께 본 실시예는 현재 바람직한 실시양태를 대표하고, 예시적이고, 본 개시의 범위를 한정하기 위한 것이 아니다. 청구범위에 의해 정의된 본 개시의 사상 내에 포함되는 그의 변화 및 다른 용도는 당분야에서 숙련된 자에게 인식될 것이다.

[0351] 실시예

[0352]

실시예 1: 표 1의 화합물 13 및 3의 합성



[0353]

[0354]

단계 A: 화합물 3-2의 제조: LiAlH₄(1.5 g, 37 mmol)을 0°C에서 THF(100 mL) 중의 3-1(6 g, 25 mmol)의 용액에 소량으로 나누어 첨가하였다. TLC가 반응이 완료되었다는 것을 보여줄 때까지(약 2시간) 반응물을 교반하였다. EtOAc를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하고 EtOAc와 H₂O에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 황색 고체로서 3-2를 제공하였다(5.2 g, 수율: 97%).

[0355]

단계 B: 화합물 3-4의 제조: MsCl(428 mg, 4.4 mmol)를 0°C에서 CH₂Cl₂(10 mL) 중의 3-2(800 mg, 3.7 mmol) 및 Et₃N(740 mg, 7.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 실온에서 교반한 후, NaHCO₃을 첨가하여 켄 칭하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용된 3-3을 제공하였다.

[0356]

DMF 중의 3-3을 DMF(10 mL) 중의 Cs₂CO₃(3.0 g, 9.3 mmol)과 5-포르밀-4-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴(800 mg, 4.4 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10시간 동안 100°C에서 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 EtOAc와 H₂O에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하였고 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5:1~3:1)로 정제하여 황색 고체로서 3-4를 제공하였다(600 mg, 수율: 알코올에 따라 42%).

[0357]

단계 C: 화합물 3-5의 제조: CH_2Cl_2 (50 mL) 중의 3-4(2.2 g, 5.8 mmol), 6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-N-(페페리딘-4-일)티에노-[2,3-d]파리미딘-4-아민(2.3 g, 6.9 mmol) 및 Et_3N (3.5 g, 34 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7.3 g, 34 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 과 NaHCO_3 에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하였고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=50:1\sim20:1$)로 정제하여 황색 고체로서 3-5를 제공하였다(3.9 g, 수율: 98%).

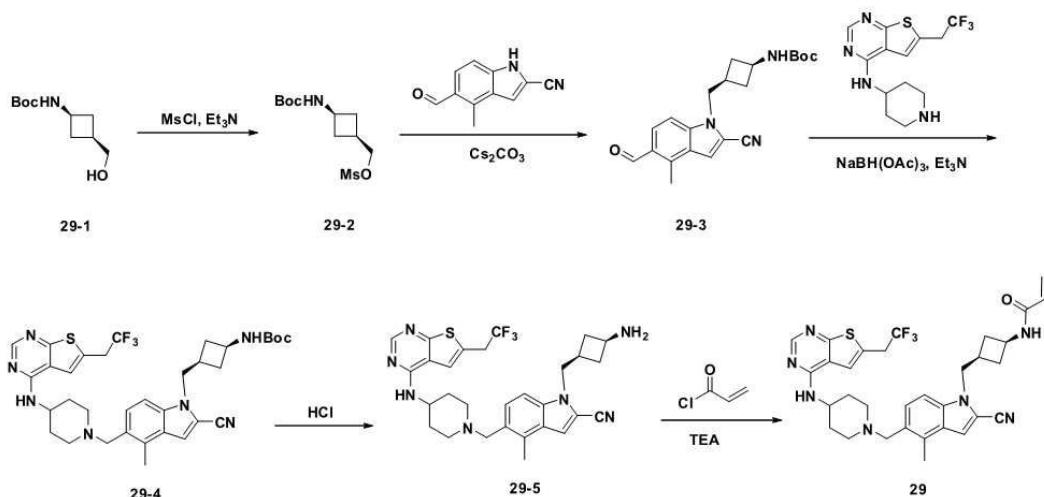
[0358]

단계 D: 화합물 13의 제조: TFA(20 mL)를 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 3-5(3.9 g, 5.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 잔사를 제공하였고, 이 잔사를 CH_2Cl_2 으로 희석하고 NaHCO_3 으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에 서 제거하였고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$)로 정제하여 백색 포말로서 화합물 13

을 제공하였다(2.6 g, 수율: 79%).

[0359] 단계 E: 화합물 3의 제조: 화합물 13(2.7 g, 4.6 mmol)을 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 프로피온산(450 mg, 6.0 mmol), BOP(3.0 g, 6.9 mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.0 g, 23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 후 NaHCO_3 으로 켄칭하고, 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하였고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$)로 정제하여 화합물 3(1.8 g, 수율: 61%)을 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.49 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.61–3.70 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.33–2.20 (m, 2H), 2.00–2.13 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.50–1.70 (m, 2H).

[0360] 실시예 2: 표 1의 화합물 29의 합성



[0361]

[0362] 단계 A: 화합물 29-2의 제조: MsCl (172 mg, 1.5 mmol)를 0°C에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 29-1(200 mg, 1.0 mmol) 및 Et_3N (202 mg, 2.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반한 후, 물을 반응물에 첨가하였다. 용액 혼합물을 CH_2Cl_2 으로 3회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 농축하여 백색 고체로서 29-2를 제공하였다(250 mg, 수율: 90%).

[0363]

단계 B: 화합물 29-3의 제조: DMF(6 mL) 중의 29-2(250 mg, 0.9 mmol), 5-포르밀-4-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴(82 mg, 0.45 mmol) 및 Cs_2CO_3 (438 mg, 1.35 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 60°C에서 교반한 후, 물(15 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 모든 유기 용액을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 33% EtOAc 내지 석유 에테르 중의 50% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 29-3을 제공하였다(110 mg, 수율: 33%).

[0364]

단계 C: 화합물 29-4의 제조: CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 29-3(110 mg, 0.3 mmol), 6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-N-(파페리딘-4-일)티에노[2,3-d]파리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(116 mg, 0.3 mmol) 및 Et_3N (185 mg, 1.8 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (381 mg, 1.8 mmol)을 빙욕조 하에서 반응물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공으로 제거하였고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 2.5% MeOH)로 정제하여 고체로서 29-4를 제공하였다(180 mg, 수율: 90%).

[0365]

단계 D: 화합물 29-5의 제조: HCl/MeOH (10 mL) 중의 *tert*-부틸 카바메이트 29-4(180 mg, 0.27 mmol)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하였고, MeOH(10 mL) 중의 NH_3 의 용액(7 N)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 용매를 제거하였고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 10% MeOH)로 정제하여 오일로서 29-5를 제공하였다(100 mg, 수율: 65%).

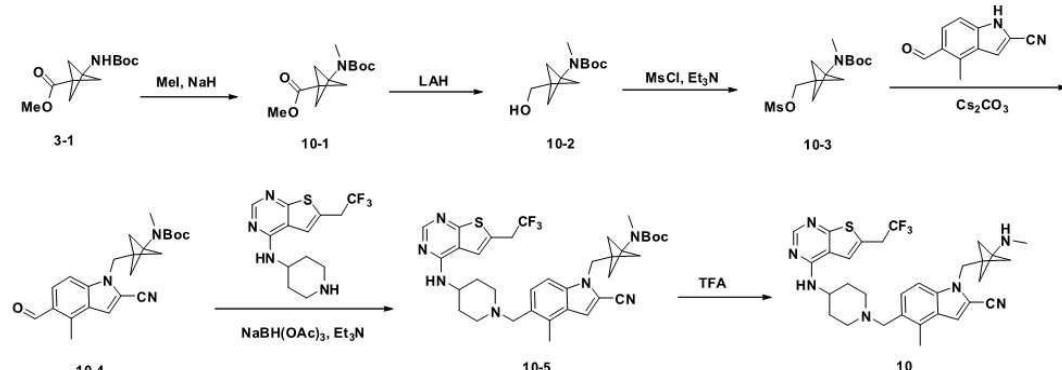
[0366]

단계 E: 화합물 29의 제조: 염화아크릴오일(19 mg, 0.21 mmol)을 N_2 하에서 -78°C 에서 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (10 mL, 1:1) 중의 29-5(100 mg, 0.17 mmol) 및 Et_3N (27 mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안

실온에서 교반한 후, $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ 을 첨가하였다. 용매를 제거하였고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중의 10% MeOH)로 정제하여 고체로서 최종 생성물 29를 제공하였다(78 mg, 수율: 71%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ : 8.32 (s, 1H), 7.81~7.80 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34~7.32 (m, 2H), 6.16~6.01 (m, 2H), 5.57~5.54 (m, 1H), 4.33~4.31 (d, 2H), 4.09~4.00 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.86~2.85 (m, 2H), 2.45~2.41 (m, 1H), 2.26~2.24 (m, 2H), 2.10 (brs, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.89 (brs, 2H), 1.75~1.67 (m, 2H), 1.57 (brs, 2H); ESI-MS m/z : 622.40 ($\text{M}+\text{H}$).

[0367]

실시예 3: 표 1의 화합물 10의 합성



[0368]

[0369]

단계 A: 화합물 10-1의 제조: NaH (210 mg, 2.5 mmol)을 0°C에서 DMF(15 mL) 중의 3-1(300 mg, 1.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 동일한 온도에서 교반한 후, 요오도메탄(50 mg, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모은 유기 층을 건조될 때까지 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc=5:1)으로 정제하여 무색 오일로서 10-1을 제공하였다(310 mg, 수율: 97%).

[0370]

단계 B: 화합물 10-2의 제조: LiAlH_4 을 0°C에서 THF(10 mL) 중의 메틸 에스테르 10-1(310 mg, 1.21 mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 물(0.2 mL)에 이어 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고 건조될 때까지 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc=3:1)으로 정제하여 10-2를 제공하였다(237 mg, 수율: 86%).

[0371]

단계 C: 화합물 10-3의 제조: Et_3N (0.42 mL, 3.03 mmol)에 이어 염화메탄설포닐(231 mg, 2.02 mmol)을 0°C에서 CH_2Cl_2 중의 10-2(230 mg, 1.01 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. CH_2Cl_2 를 첨가하였고, 혼합물을 NaHCO_3 으로 세척하였고, 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여 갈색 오일로서 10-3을 제공하였다(330 mg).

[0372]

단계 D: 화합물 10-4의 제조: DMF(10 mL) 중의 미정제 10-3(330 mg), 5-포르밀-4-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴(200 mg, 1.08 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1 g, 3.24 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 100°C에서 교반하였다. 물을 첨가하였고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 건조될 때까지 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc=4:1)로 정제하여 10-4를 제공하였다(177 mg, 수율: 41%). ESI-MS m/z : 394 ($\text{M}+\text{H}$).

[0373]

단계 E: 화합물 10-5의 제조: CH_2Cl_2 중의 10-4(177 mg, 0.45 mmol), N-(페페리딘-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]페리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(238 mg, 0.68 mmol), Et_3N (0.2 mL, 1.3 mmol) 및 NaBH(OAc)_3 의 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 으로 희석하고 염수로 세척하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 30:1)으로 정제하여 10-5를 제공하였다(210 mg, 수율: 67%). ESI-MS m/z : 694 ($\text{M}+\text{H}$).

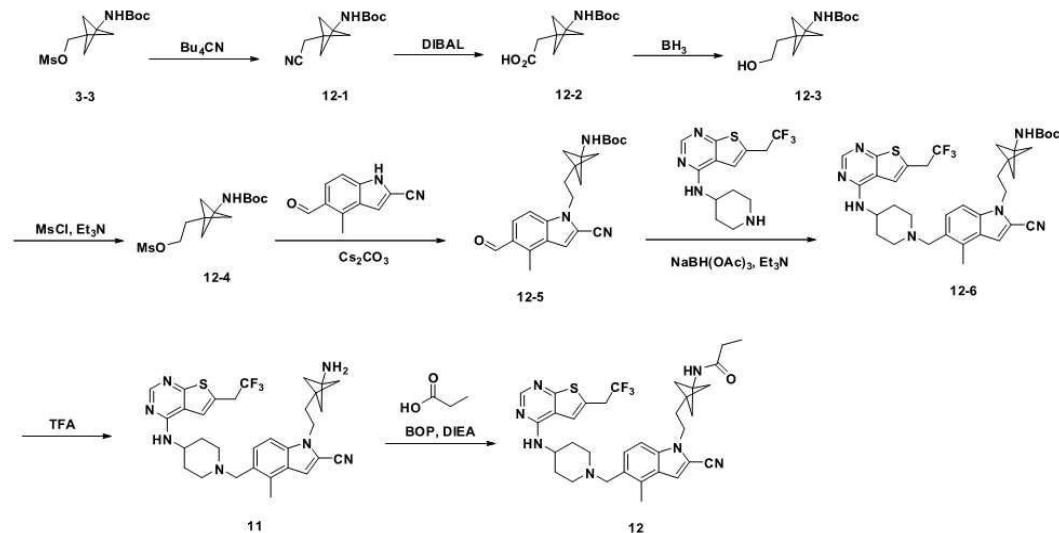
[0374]

단계 F: 화합물 10의 제조: CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 10-5(100 mg, 0.14 mmol) 및 TFA(1 mL)의 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하였고, 잔사를 CH_2Cl_2 에 용해시키고 NaHCO_3 으로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조

하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30:1$)으로 정제하여 10을 제공하였다(50 mg, 수율: 58%). ESI-MS m/z : 594 ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.48 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 71.5 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.26–4.28 (m, 1H), 3.62–3.69 (m, 4H), 2.97 (d, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.31–2.37 (m, 5H), 2.08–2.14 (m, 2H), 1.65–1.73 (m, 8H).

[0375]

실시예 4: 표 1의 화합물 11 및 12의 합성



[0376]

[0377]

단계 A: 화합물 12-1의 제조: TLC가 반응이 완료되었다는 것을 보여줄 때까지 $\text{CH}_3\text{CN}(30 \text{ mL})$ 중의 3-3 및 $\text{Bu}_4\text{CN}(3.5 \text{ g}, 13 \text{ mmol})$ 의 혼합물을 10시간 동안 환류 하에서 교반하였다. 용매를 제거하였고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/ $\text{EtOAc} = 3:1$)로 정제하여 백색 고체로서 12-1을 제공하였다(1.0 g, 수율: 알코올에 따라 86%).

[0378]

단계 B: 화합물 12-2의 제조: DIBAL-H(6 mmol)를 -78°C 에서 CH_2Cl_2 중의 12-1(460 mg, 2 mmol)의 용액에 적가하였고, 반응 혼합물을 2시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl 으로 켄칭하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하였고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/ $\text{EtOAc} = 5:1\sim 1$)로 정제하여 백색 고체로서 12-2를 제공하였다(200 mg, 수율: 44%).

[0379]

단계 C: 화합물 12-3의 제조: $\text{BH}_3/\text{THF}(4 \text{ mmol})$ 를 -78°C 에서 THF 중의 12-2(200 mg, 1 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 10시간 동안 교반한 후 MeOH 로 켄칭하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용된 백색 고체로서 12-3을 제공하였다(200 mg, 수율: 99%).

[0380]

단계 D: 화합물 12-5의 제조: $\text{MsCl}(73 \text{ mg}, 0.63 \text{ mmol})$ 를 0°C 에서 $\text{CH}_2\text{Cl}_2(10 \text{ mL})$ 중의 12-3(120 mg, 0.54 mmol) 및 $\text{Et}_3\text{N}(109 \text{ mg}, 1.0 \text{ mmol})$ 의 용액에 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 NaHCO_3 으로 켄칭하고 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용된 미정제 12-4를 제공하였다.

[0381]

DMF 중의 12-4를 DMF(10 mL) 중의 $\text{Cs}_2\text{CO}_3(400 \text{ mg}, 1.2 \text{ mmol})$ 과 5-포르밀-4-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴(70 mg, 0.3 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 10시간 동안 100°C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 와 H_2O 에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 잔사를 수득하였고, 이 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/ $\text{EtOAc}=5:1\sim 3:1$)로 정제하여 백색 고체로서 12-5를 제공하였다(100 mg, 수율: 52% 2 단계).

[0382]

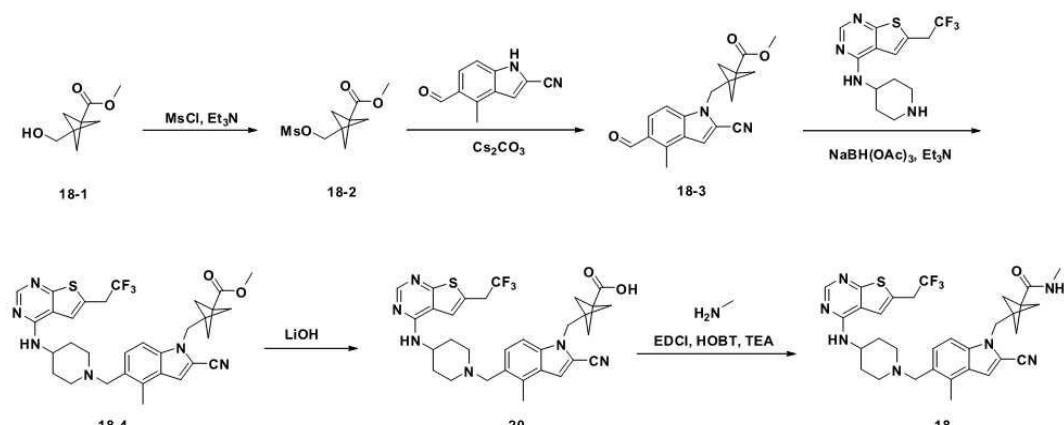
단계 E: 화합물 12-6의 제조: $\text{CH}_2\text{Cl}_2(10 \text{ mL})$ 중의 12-5(30 mg, 0.1 mmol), 6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-N-(페리딘-4-일)티에노-[2,3-d]페리미딘-4-아민(50 mg, 0.12 mmol) 및 $\text{Et}_3\text{N}(60 \text{ mg}, 0.6 \text{ mmol})$ 의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3(130 \text{ mg}, 0.6 \text{ mmol})$ 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교

반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 과 NaHCO_3 에 분배하였고, 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 잔사를 제공하였고, 이 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 50:1\sim20:1$)로 정제하여 황색 고체로서 12-6을 제공하였다(40 mg, 수율: 60%).

단계 F: 화합물 11의 제조: TFA(2 mL)를 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 12-6(130 mg, 0.19 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 잔사를 제공하였고, 이 잔사를 CH_2Cl_2 으로 희석하고 NaHCO_3 으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 황색 포말로서 화합물 11을 제공하였다(100 mg, 미정제).

단계 G: 화합물 12의 제조: 화합물 11(35 mg, 0.06 mmol)을 CH₂Cl₂(10 mL) 중의 프로피온산(6 mg, 0.07 mmol), BOP(40 g, 0.09 mmol) 및 iPr₂NEt(40 mg, 0.3 mmol)의 용액에 첨가한 후, 반응물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. NaHCO₃을 첨가하여 반응물을 켄칭하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여 잔사를 제공하였고, 이 잔사를 분취 TLC(CH₂Cl₂:MeOH = 10:1)로 정제하여 12를 제공하였다(10 mg, 수율: 30%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.46 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.17~7.22 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.79 (br, 1H), 4.23~4.32 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.53~2.40 (m, 2H), 2.20~2.14 (m, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.86~1.90 (m, 2H), 1.12 (t, 3H). ESI-MS *m/z*: 650.25 (M+H).

실시예 5: 표 1의 화합물 20 및 18의 합성



단계 A: 화합물 18-2의 제조: CH_2Cl_2 중의 18-1과 Et_3N (600 mg, 6 mmol)의 혼합물을 0°C 에서 교반한 후, MsCl (460 mg, 4 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 N_2 하에서 0°C 에서 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었다는 것을 보여주었다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 과 H_2O 에 분배하였고, 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 전공 하에서 제거하였고, 생성된 화합물(18-2)을 얇은 황색 오일로서 추가 정제 없이 사용하였다(460 mg, 수율: 99%).

단계 B: 화합물 18-3의 제조: DMF(10 mL) 중의 미정제 18-2(460 mg, 2 mmol), 5-포르밀-4-메틸-1H-인돌-2-카보니트릴(440 mg, 2.4 mmol) 및 Cs₂CO₃(1.3 g, 4 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 60°C에서 교반하였다. 반응물을 냉각시켰고, 고체를 여과로 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H₂O에 분배하였고, 유기 층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 잔사를 제공하였고, 이 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:EtOAc = 10:1~4:1)로 정제하여 얇은 황색 고체로서 18-3을 제공하였다(280 mg, 수율: 43%). ESI-MS *m/z*: 323 (M+H).

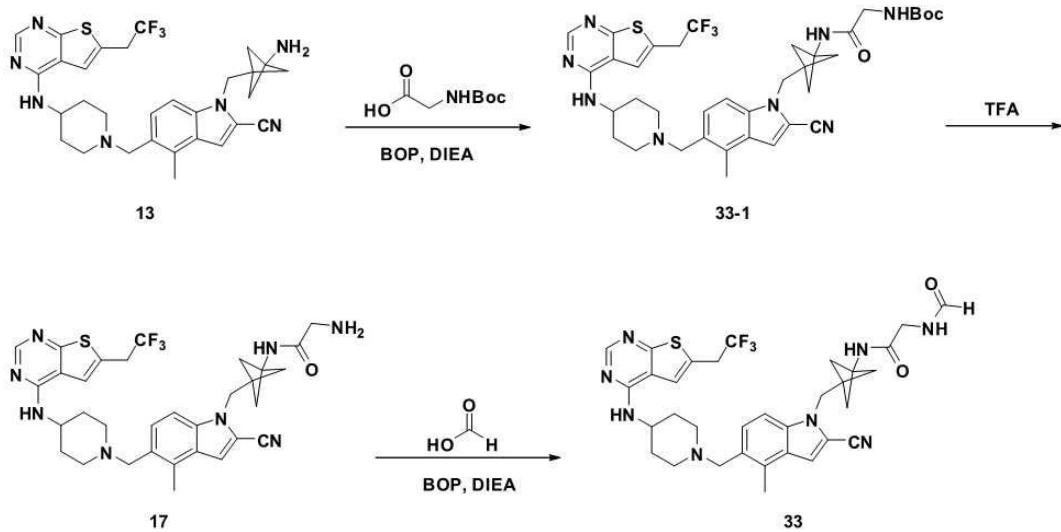
단계 C: 화합물 18-4의 제조: CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 18-3(280 mg, 0.87 mmol), N-(페페리딘-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]페리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(435 mg, 1.35 mmol) 및 Et_3N (400 mg, 4 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (570 mg, 2.7 mmol)을 빙욕조로 냉각시키면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 과 NaHCO_3 에 분배하였고, 유기 층을 염수

로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 잔사를 제공하였고, 이 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유-에테르: $\text{EtOAc} = 10:1 \sim 1:1$)로 정제하여 황색 고체로서 18-4를 제공하였다(300 mg, 수율: 56%). ESI-MS m/z : 623 ($M+\text{H}$).

[0390] 단계 D: 화합물 20의 제조: LiOH (24 mg, 0.6 mmol)을 물(4 mL) 및 THF (10 mL) 중의 18-4(180 mg, 0.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었다는 것을 보여주었다. 혼합물을 pH 를 HCl (수성, 1 N)으로 pH 4까지 조절하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 회색하였고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 화합물 20을 제공하였고, 이 화합물을 황색 고체로서 추가 정제 없이 사용하였다(130 mg, 수율: 75%).

[0391] 단계 E: 화합물 18의 제조: CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 미정제 화합물 20(40 mg, 0.07 mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드(30 mg, 0.44 mmol), EDCI(40 mg, 0.28 mmol), HOBT(15 mg, 0.11 mmol) 및 Et_3N (50 mg, 0.5 mmol)의 혼합물을 40시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 과 NaHCO_3 에 분배하였고, 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 잔사를 제공하였고, 이 잔사를 분취 TLC(CH_2Cl_2 : $\text{MeOH} = 10:1$)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 18을 제공하였다(15 mg, 수율: 35%). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.31 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41~7.32 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.24~4.17 (m, 1H), 3.89~3.81 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.08~3.05 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.40~2.34 (m, 2H), 2.07~2.03 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.76~1.70 (m, 2H). ESI-MS m/z : 622 ($M+\text{H}$).

[0392] 실시예 6: 표 1의 화합물 17 및 33의 합성



[0393]

[0394] 단계 A: 화합물 33-1의 제조: CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 화합물 13(190 mg, 0.33 mmol), 2-(tert-부톡시카보닐)아세트산(79 mg, 0.43 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 혼합물(229 mg, 0.5 mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.3 mL, 1.65 mmol)의 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하였고, 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 으로 추출하였다. 유기 층을 농축하였고, 잔사를 실리카 겔 컬럼(CH_2Cl_2 : $\text{MeOH} = 20:1$)으로 정제하여 고체로서 33-1을 제공하였다(210 mg, 수율: 87%). ESI-MS m/z : 737 ($M+\text{H}$).

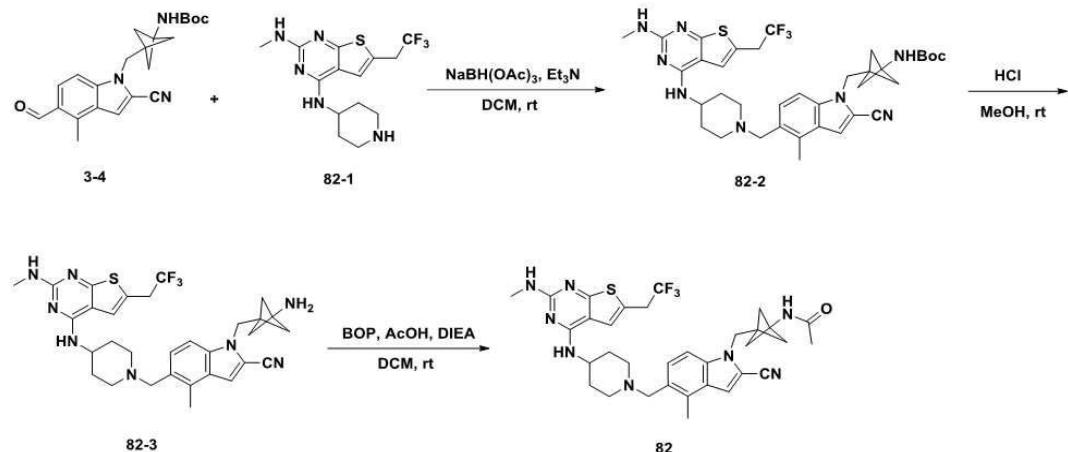
[0395] 단계 B: 화합물 17의 제조: CH_2Cl_2 (5 mL) 및 트리플루오로아세트산(5 mL) 중의 33-1(230 mg, 0.34 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축하였고, 잔사를 NH_3 / MeOH (7 N)에 용해시켰다. 혼합물을 건조될 때까지 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 황색 고체로서 화합물 17을 제공하였다(210 mg, 수율: 83%). ESI-MS m/z : 637 ($M+\text{H}$).

[0396] 단계 C: 화합물 33의 제조: CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 화합물 17(50 mg, 0.08 mmol), 포름산(8 mg, 0.16 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 혼합물(52 mg, 0.12 mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.07 mL, 0.4 mmol)의 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하였고, 생성된 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 으로

추출하였다. 유기 층을 농축하였고, 잔사를 실리카 젤 컬럼($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15:1$)으로 정제하여 고체로서 화합물 33을 제공하였다(40 mg, 수율: 77%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30–7.34 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.67–3.85 (m, 6H), 3.07–3.10 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.34–2.44 (m, 2H), 2.05–2.08 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.62–1.76 (m, 2H). ESI-MS m/z : 664 ($\text{M}+\text{H}$).

[0397]

실시예 7: 표 1의 화합물 82의 합성



[0398]

[0399]

단계 A: 화합물 82-2의 제조: 트리에틸아민(1.6 g, 15.8 mmol)을 실온에서 DCM(30 mL) 중의 화합물 3-4(1.0 g, 2.6 mmol)와 화합물 82-1(1.0 g, 2.9 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.35 g, 15.8 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었다는 것을 보여주었다. 반응 혼합물을 물로 세척하였고, 수성 층을 50 mL의 DCM으로 추출하였다. 모은 유기 용액을 50 mL의 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 2.5–5% MeOH로 용출함)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 82-2를 제공하였다(1.4 g, 수율: 75%). ESI-MS m/z : 709.50 ($\text{M}+\text{H}$).

[0400]

단계 B: 화합물 82-3의 제조: HCl/MeOH (20 mL) 중의 82-2(1.4 g, 1.98 mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 용액을 진공으로 농축하였다. MeOH 용액 중의 NH_3 을 첨가하여 pH를 중성으로 조절하였다. 용매를 제거하였고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 2.5% MeOH로 용출함)로 정제하여 백색 고체로서 82-3을 제공하였다(1.0 g, 수율: 83%). ESI-MS m/z : 609.40 ($\text{M}+\text{H}$).

[0401]

단계 C: 화합물 82의 제조: BOP(1.25 g, 2.96 mmol)를 15 mL DCM 중의 82-3(900 mg, 1.48 mmol), DIEA(573 mg, 4.44 mmol) 및 AcOH(177 mg, 2.96 mmol)의 혼합물에 첨가하였고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었다는 것을 보여주었다. 반응물을 물로 세척하였고, 수성 층을 50 mL의 DCM으로 추출하였다. 모은 유기 용액을 50 mL의 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 3–5% MeOH로 용출함)로 정제하여 고체로서 화합물 82를 제공하였다(475 mg, 수율: 49%). ESI-MS m/z : 651.45 ($\text{M}+\text{H}$).

[0402]

실시예 8: 형광 편광 어세이. 이 실시예는 MLL과 메닌의 결합을 모니터링하는 데 효과적인 어세이를 예시한다. 형광 편광(FP) 경쟁 실험을 수행하여, 화합물이 메닌-MLL 상호작용을 억제하는, IC_{50} 값으로서 보고된 효능을 측정한다. MLL에서 발견된 고친화성 메닌 결합 모티프를 함유하는 플루오레세인-표지된 웨타이드를 전체적으로 본원에 참고로 도입된 문헌(Yokoyama et al. (Cell, 2005, 123(2): 207–218))에 따라 생성한다. 표지된 웨타이드(1.7 kDa)와 훨씬 더 큰 메닌(약 67 kDa)의 결합은 형광단의 회전 상관관계 시간의 유의미한 변화를 동반함으로써, 형광 편광 및 형광 이방성의 실질적인 증가를 야기한다(500 nm에서 여기, 525 nm에서 방사). 화합물이 메닌-MLL 상호작용을 억제하는 효능을 FP 경쟁 실험에서 측정하는데, 이때 형광 이방성의 감소는 상기 상호작용의 억제와 상관관계를 갖고 IC_{50} 측정을 위한 판독치로서 사용된다.

[0403]

표 2는 형광 편광 어세이에서 선택된 화합물의 생물학적 활성을 보여준다. 화합물 번호는 표 1 및 실시예 1 내지 7에서 제공된 번호 및 구조에 상응한다.

표 2

	50 nM 미만(++++)	50 nM 내지 250 nM 미만(+++)	250 nM 내지 1000 nM (++)	1000 nM 초과(+)
메닌 MLL 4-43 IC ₅₀ (nM)	7, 15, 17, 35, 37, 39, 40, 41, 48, 54, 56, 57, 58, 59, 62, 64, 65, 70, 71, 76, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86	1, 2, 3, 8, 9, 10, 13, 16, 18, 29, 30, 32, 34, 36, 38, 42, 43, 55, 60, 63, 66, 67, 68, 72, 73, 75	4, 5, 6, 11, 14, 31, 33, 61, 69, 74, 77, 78	12, 20, 49

[0404]

[0405] 실시예 9: 균질 시간-해상 형광(HTRF) 어세이. 균질 시간-해상 형광(HTRF) 어세이를 이차 어세이로서 이용하여, FP 어세이의 결과를 확인한다. 일부 실시양태에서, HTRF 어세이는 일차 어세이이고, FP 어세이를 이차 어세이로서 이용하여 결과를 확인한다. HTRF는 시간-해상된 검출과 조합된, 유로퓸 크립테이트(Eu^{3+} -크립테이트) 공여자로부터 알로파이코시아닌(XL665) 수용자로의 장수명 방사의 비-방사선 에너지 전달에 기반을 둔다. Eu^{3+} -크립테이트 공여자는 마우스 항-6His 단일클론 항체(His-태깅된 메닌에 결합함)에 접합되고, XL665 수용자는 스트렙타비딘(바이오티널화된 MLL 웨타이드에 결합함)에 접합된다. 이들 두 형광단들이 메닌과 MLL 웨타이드의 상호작용에 의해 함께 존재할 때, 수용자로의 에너지 전달은 665 nm에서의 형광 방사의 증가 및 증가된 HTRF 비(665 nm에서의 방사 강도/620 nm에서의 방사 강도)를 야기한다. 메닌-MLL 상호작용의 억제는 수용자로부터 공여자를 분리시켜, 665 nm에서의 방사의 감소 및 감소된 HTRF 비를 야기한다.

[0406]

[0406] 실시예 10: 메닌 맞물림 어세이. 샘플 준비: 2.5 μl 의 100 μM 화합물을 PBS 중의 47.5 μl 의 526 nM 메닌에 첨가한다(5% DMSO 중의 5 μM 화합물 500 nM 메닌 최종 농도). 반응물을 가변 길이의 시간 동안 실온에서 항온처리하고 2.5 μl 의 4% 포름산(FA, 0.2% 최종 농도)으로 켄칭한다. 방법: LTQ 선형 이온 포획 질량 분광계와 함께 써모 핀니간 서베이어 오토샘플러(Thermo Finnigan Surveyor Autosampler), PDA 플러스 UV 검출기 및 MS 펌프를 이용하여 XCalibur 소프트웨어 제어 하에서 샘플 데이터를 수집하였다. "폐기물 부재" 모드로 5 μl 의 샘플을 45°C에서 폐노메넥스 주피터(Phenomenex Jupiter) 5u 300A C5(가드 컬럼) 2 x 4.00 mm 상에 주입하였다. 이동 상 조성: 완충제 A(95:5 물:아세토니트릴, 0.1% FA) 및 완충제 B(아세토니트릴, 0.1% FA). 구배 용출을 85:15 (완충제 A:B)의 초기 이동 상 및 250 $\mu\text{l}/\text{분}$ 의 유속으로 사용하였다. 주입 시, 85:15 A:B를 1.3분 동안 유지하였고, 완충제 B를 3.2분에 걸쳐 90%까지 증가시켰고 1분 동안 유지한 후, 0.1분 이내에 초기 조건으로 복귀시키고 2.4분 동안 유지하였다. 총 실행 시간은 8분이다. 공극 부피 염을 폐기물로 향하게 하는 데 이용되는 컬럼 후 방향전환 밸브를 샘플 방법의 처음 2분 동안 이용하였다. 완충제 A의 블랭크 주입을 각각의 샘플 주입 사이에 이용한다. 0.1% FA를 가진 1:1 아세토니트릴:물의 바늘 세척을 이용하였다. 전기분무 이온화(ESI) 공급원은 300 °C 모세관 온도, 40 유닛 쉬쓰(sheath) 가스 유동, 20 유닛 옥스(aux) 가스 유동, 3 유닛 스윕(sweep) 가스 유동, 3.5 kV 분무 전압, 120 V 뷔브 렌즈를 이용하였다. 데이터 수집: 데이터 수집을 양성 이온 전체 스캔 모드 550-1500 Da, 10 마이크로스캔, 200 ms 최대 이온 시간으로 수행하였다. 데이터 분석: 단백질 질량 스펙트럼을 XCalibur 데이터파일로서 획득하였다. XCalibur Qual 브라우저를 이용하여 가장 우수한 스캔을 함께 추가하였다. "View/Spectrum List with a Display" 옵션을 이용하여 스펙트럼을 표시함으로써 모든 피크들을 표시하였다. Edit/Copy 셀 메뉴를 이용하여 질량 스펙트럼을 PC 클립보드에 복사하였다. PC 클립보드의 스펙트럼을 엑셀에 붙였다. 처음 2개 세로줄(m/z 및 강도)을 남겨두었고 세 번째 세로줄(상대적)을 삭제하였다. 그 다음, 남은 2개의 세로줄을 엑셀로부터 파일명.txt로서 탭 단락 파일(m/z 및 강도)로서 저장하였다. 그 다음, Masslynx Databridge 프로그램을 이용하여 파일명.txt 탭 단락 파일을 Masslynx 포맷으로 전환시켰다. 일부 경우, (유사하게 전환된) 미오글로빈 스펙트럼을 이용한 외부 보정을 Masslynx에 적용하여 메닌 단백질 m/z 데이터의 m/z 값을 보정하였다. Masslynx 소프트웨어 스위트로부터의 MaxEnt1 소프트웨어를 질량 스펙트럼의 데콘볼루션(deconvolution)에 이용하여 단백질(들)의 평균 MW를 산출하였다. 데콘볼루팅된 스펙트럼으로부터 공유 부가물 형성의 퍼센트를 측정하였고 이를 이용하여 공유 반응의 반응 속도(k)를 계산하였다.

[0407]

[0407] 실시예 11: 세포 증식 어세이. 세포 생존율 어세이, 예컨대, 프로메가 셀타이터-글로(Promega CellTiter-Glo)[®] 발광 세포 생존율 어세이(Promega Technical Bulletin, 2015, "CellTiter-Glo[®] Luminescent Cell Viability Assay": 1-15, 전체적으로 본원에 참고로 도입됨)를 이용하여 세포, 예컨대, 인간 백혈병, VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, RS4;11, SEM, 골수 세포(BMC), MLL-AF9, MLL-AF4,

MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AF1p, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, REH, U937, K562, KG-1, HL-60 및 NB4 세포의 성장을 억제하는 본 개시의 화합물의 능력을 시험한다. 세포를 96웰 플레이트에 적절한 농도, 예를 들면, 웰 당 약 1×10^5 개 내지 2×10^5 개 세포로 플레이팅한다. 각각의 화합물에 대한 8개의 2배 연속 희석물을 사용하여 본 개시의 화합물을 최대 약 $2 \mu\text{M}$ 의 농도로 첨가한다. 세포를 일정 시간, 예를 들면, 72시간 동안 37°C 에서 항온처리한 후, 대조군 웰 내의 세포를 카운팅한다. 배지를 바꾸어, 생존 세포 수를 원래의 농도까지 회복시키고, 화합물을 재공급한다. 키트 지시에 따라 프로메가 셀타이터-글로[®] 시약을 사용하여 약 72시간 후 증식을 측정한다.

[0408]

실시예 12: MLL 융합 단백질 다운스트림 표적의 RT-PCR 분석. 하나 이상의 MLL 융합 단백질 다운스트림 표적의 발현에 대한 본 개시의 화합물의 효과를 RT-PCR로 평가한다. 세포, 예컨대, VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, RS4;11, SEM, 골수 세포(BMC), MLL-AF9, MLL-AF4, MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AF1p, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, REH, U937, K562, KG-1, HL-60 및 NB4 세포를 약 7일 이하 동안 본원에 개시된 유효 농도의 화합물로 처리한 후, 제조자의 지시에 따라 임의의 입수가능한 키트, 예컨대, RNeasy 미니 키트(QIAGEN)를 사용하여 총 RNA를 세포로부터 추출한다. 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 총 RNA를 역전사하고, 관련 유전자 전사체(예를 들면, *Hoxa9*, *DLX2* 및 *Meis1*)의 상대적 정량을 실시간 PCR로 측정한다. 메닌-MLL 상호작용의 효과적인 억제는 *Hoxa9*, *DLX2* 및 *Meis1*을 포함하는, MLL의 다운스트림 표적의 하향조절을 야기할 것으로 예상된다.

[0409]

실시예 13: 마우스에서의 약물동력학 연구. 15 mg/kg 의 정맥내(iv) 투약 및 30 mg/kg 의 경구 투약(po) 후 암컷 C57BL/6 마우스에서 메닌-MLL 억제제의 약물동력학을 측정한다. 25%(v/v) DMSO, 25%(v/v) PEG-400 및 50%(v/v) PBS를 함유하는 비히클에 화합물을 용해시킨다. 일련의 혈액 샘플들($50 \mu\text{l}$)을 24시간에 걸쳐 채취하고 10분 동안 15,000 rpm에서 원심분리하고 분석을 위해 저장한다. 이 연구를 위해 개발되고 검증된 LC-MS/MS 방법으로 화합물의 혈장 농도를 측정한다. LC-MS/MS 방법은 아질런트(Agilent) 1200 HPLC 시스템으로 구성되고, 아질런트 조박스 익스텐드(Agilent Zorbax Extend)-C18 컬럼($5 \text{ cm} \times 2.1 \text{ mm}$, $3.5 \mu\text{m}$; Waters)을 이용하여 시험된 화합물의 크로마토그래피 분리를 달성한다. 양성 이온 다중 반응 모니터링(MRM) 모드로 전자분무 이온화 공급원(ABI-Sciex, 캐나다 토론토 소재)을 갖춘 AB Sciex QTrap 3200 질량 분광계를 검출에 이용한다. 윈놀린(WinNonlin)[®] 버전 3.2(Pharsight Corporation, 미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재)를 이용하여 비구획적 방법으로 모든 약물동력학 파라미터들을 계산한다.

[0410]

실시예 14: 마우스 이종이식편 종양 모델에서의 효능 연구. 면역결핍 마우스, 예컨대, 8주령 내지 10주령 암컷 누드(nu/nu) 마우스를 IACUC에 의해 승인된 지침에 따라 생체내 효능 연구에 사용한다. 백혈병 세포, 예컨대, ATCC로부터 입수가능한 인간 MV4-1 백혈병 세포를 암컷 누드 마우스(5×10^6 개 세포/마우스) 내로 바늘을 통해 피하 이식한다. 종양이 마우스에서 대략 150 내지 250 mm^3 의 크기에 도달할 때, 종양 보유 마우스를 비히클 대조군 또는 화합물 치료군(군당 8마리의 동물들)으로 무작위 배정한다. 과도한 실험 없이 숙련된 당업자에 의해 결정될 수 있는 적절한 양 및 빈도로 경구 위판영양법 또는 복강내 주사를 통해 본 개시의 화합물로 동물을 치료한다. 누드 마우스의 피하 종양 부피 및 마우스 체중을 매주 2회 측정한다. 칼리퍼로 2개의 수직 직경을 측정함으로써 종양 부피를 계산한다($V = (\text{길이} \times \text{폭}^2)/2$). 퍼센트 종양 성장 억제(%TGI = $1 - [\text{치료군에서의 종양 부피의 변화}/\text{대조군에서의 종양 부피의 변화}] * 100$)를 이용하여 항종양 효능을 평가한다. 단측 2 샘플 t 검정을 이용하여 통계학적 유의성을 평가한다. $P < 0.05$ 는 통계학적으로 유의한 것으로서 간주된다.

[0411]

실시예 15: 전립선 종양 이종이식편 모델에서의 효능 연구. 면역결핍 마우스, 예컨대, 4주령 내지 6주령 수컷 CB17 중증 복합 면역결핍(SCID) 마우스를 IACUC에 의해 승인된 지침에 따라 생체내 효능 연구에 사용한다. 모전립선암 세포, 예컨대, VCaP 또는 LNCaP-AR 세포(50% 매트리겔(Matrigel) 중의 3×10^6 개 내지 4×10^6 개 세포)를 수컷 CB.17.SCID 마우스 내로 피하 이식한다. 종양이 대략 80 mm^3 의 촉진가능한 크기에 도달할 때, 종양 보유 마우스를 비히클 대조군 또는 화합물 치료군(군당 6마리 이상의 동물들)으로 무작위 배정한다. 과도한 실험 없이 숙련된 당업자에 의해 결정될 수 있는 적절한 양 및 빈도로 복강내 주사를 통해 본 개시의 화합물로 동물을 치료한다. 한 예에서, 마우스를 2주 동안 및 그 후 주당 5일 동안 복강내 주사로 매일 40 mg/kg 의 본 개시의 화합물로 치료한다. 피하 종양 부피 및 마우스 체중을 매주 2회 측정한다. 칼리퍼로 2개의 수직 직경을 측정함으로써 종양 부피를 계산한다($V = (\text{길이} \times \text{폭}^2)/2$).

[0412]

실시예 16: 거세 내성 전립선 종양 이종이식편 모델(VCaP)에서의 효능 연구. 면역결핍 마우스, 예컨대, 4주령 내지 6주령 수컷 CB17 중증 복합 면역결핍(SCID) 마우스를 IACUC에 의해 승인된 지침에 따라 생체내 효능 연구에 사용한다. 모 전립선암 세포, 예컨대, VCaP 세포(50% 매트리겔 중의 3×10^6 개 내지 4×10^6 개 세포)를 수컷 CB.17.SCID 마우스 내로 피하 이식한다. 종양이 대략 200 내지 300 mm³의 크기에 도달할 때, 종양 보유 마우스를 물리적으로 거세하고 종양을 퇴행 및 대략 150 mm³까지의 재성장에 대해 관찰한다. 종양 보유 마우스를 비히클 대조군 또는 화합물 치료군(군당 6마리 이상의 동물들)으로 무작위 배정한다. 과도한 실험 없이 숙련된 당업자에 의해 결정될 수 있는 적절한 양 및 빈도로 복강내 주사를 통해 본 개시의 화합물로 동물을 치료한다. 한 예에서, 마우스를 복강내 주사로 매일 40 mg/kg의 본 개시의 화합물로 동물을 치료한다. 피하 종양 부피 및 마우스 체중을 매주 2회 측정한다. 칼리퍼로 2개의 수직 직경을 측정함으로써 종양 부피를 계산한다($V = (\text{길이} \times \text{폭}^2)/2$).

[0413]

실시예 17: 거세 내성 전립선 종양 이종이식편 모델(LNCaP-AR)에서의 효능 연구. 면역결핍 마우스, 예컨대, 4주령 내지 6주령 수컷 CB17 중증 복합 면역결핍(SCID) 마우스를 IACUC에 의해 승인된 지침에 따라 생체내 효능 연구에 사용한다. CB.17.SCID 마우스를 수술로 거세하고 2주 내지 3주 동안 회복시킨 후, 모 전립선암 세포, 예컨대, LNCaP-AR 세포(50% 매트리겔 중의 3×10^6 개 내지 4×10^6 개 세포)를 피하 이식한다. 종양이 대략 80 내지 100 mm³의 크기에 도달할 때, 종양 보유 마우스를 비히클 대조군 또는 화합물 치료군(군당 6마리 이상의 동물들)으로 무작위 배정한다. 과도한 실험 없이 숙련된 당업자에 의해 결정될 수 있는 적절한 양 및 빈도로 복강내 주사를 통해 본 개시의 화합물로 동물을 치료한다. 한 예에서, 마우스를 27일 동안 복강내 주사로 매일 60 mg/kg의 본 개시의 화합물로 치료한다. 피하 종양 부피 및 마우스 체중을 매주 2회 측정한다. 칼리퍼로 2개의 수직 직경을 측정함으로써 종양 부피를 계산한다($V = (\text{길이} \times \text{폭}^2)/2$).

[0414]

실시예 18: 세포 열적 변동 어세이(CETSA). 세포 용해물 CETSA 실험을 위해, 세포주(예를 들면, HEK293, 골수 샘플)로부터의 배양된 세포를 수거하고 PBS로 세척한다. 세포를 키나제 완충제(KB)(25 mM 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄 하이드로클로라이드(Tris-HCl, pH 7.5), 5 mM 베타-글리세로인산염, 2 mM 디티오쓰레이톨(DTT), 0.1 mM 산화바나듐나트륨, 10 mM 염화마그네슘) 또는 인산염 완충 식염수(PBS)(10 mM 인산염 완충제(pH 7.4), 2.7 mM 염화칼륨 및 137 mM 염화나트륨)로 희석한다. 모든 완충제들을 완전한 프로테아제 억제제 칵테일로 보충한다. 액체 질소를 이용하여 세포 혼탁액을 3회 냉동-해동시킨다. 4°C에서 20분 동안 20000 x g에서 원심분리하여 가용성 분획(용해물)을 세포 잔해물로부터 분리한다. 세포 용해물을 적절한 완충제로 희석하고 2개의 분취물로 나누고, 이때 1개의 분취물을 약물로 처리하고 다른 분취물을 억제제의 희석제로 처리한다(대조군). 실온에서 10분 내지 30분 동안 항온처리한 후, 각각의 용해물을 보다 더 작은(50 µl) 분취물로 나누고 3분 동안 상이한 온도에서 개별적으로 가열한 후, 실온에서 3분 동안 냉각시킨다. 적절한 온도를 예비 CETSA 실험에서 결정한다. 침전물로부터 가용성 분획을 분리하기 위해 가열된 용해물을 4°C에서 20분 동안 20000 x g에서 원심분리한다. 상청액을 새로운 마이크로튜브로 옮기고 황산도데실나트륨 폴리아크릴아마이드 겔 전기영동(SDS-PAGE)으로 분석한 후 웨스턴 블롯으로 분석한다.

[0415]

온전한 세포 실험을 위해, 상기 시험관내 실험으로부터의 약물-처리된 세포를 앞서 기재된 바와 같이 가열한 후, KB(30 µl)를 첨가하고 액체 질소를 사용한 2 주기의 냉동-해동을 이용하여 용해시킨다. 가용성 분획을 단리하고 웨스턴 블롯으로 분석한다.

[0416]

생체내 마우스 실험을 위해, 냉동된 조직으로부터의 용해물을 사용한다. 냉동된 장기(예를 들면, 간 또는 신장)를 얼음 상에서 해동시키고 PBS로 깊게 세정한다. 조직 분쇄기를 이용한 후, 액체 질소를 사용한 3 주기의 냉동-해동을 이용하여 장기를 냉각된 PBS에서 균질화한다. 조직 용해물을 세포 잔해물 및 지질로부터 분리한다. 조직 용해물을, 프로테아제 억제제를 함유하는 PBS로 희석하고 50 µl 분취물로 나누고 상이한 온도에서 가열한다. 가용성 분획을 단리하고 웨스턴 블롯으로 분석한다.

[0417]

본원에 개시된 화합물들 중 하나 이상의 화합물로 처리된 분취물은 대조군 분취물에 비해 메닌의 증가된 열적 안정화를 나타낼 것이라고 예상된다.

[0418]

실시예 19: 정제된 단백질에 대한 CETSA 유사 도트 블롯 실험. 정제된 단백질(0.5 µg)을 PCR 플레이트의 웰에 첨가하고, 실험 설정에 따라 완충제 또는 세포 용해물 및 리간드를 첨가하여 부피를 50 µl로 조절한다. 샘플을 써모사이클러(thermocycler)에서 지정된 시간 동안 지정된 온도에서 가열한다. 가열 후, 샘플을 3000 x g에서 15분 동안 즉시 원심분리하고 0.65 µm 멀티스크린(Multiscreen) HTS 96웰 필터 플레이트를 이용하여 여과한다.

3 μL 의 각각의 여과액을 니트로셀룰로스 막 상에 블롯팅한다. 일차 항체 및 이차 접합체를 면역블롯팅에 사용한다. 모든 막들을 차단 완충제로 차단하고; 제조자에 의해 권장된 표준 전달 및 웨스턴 블롯 프로토콜을 이용한다. 모든 항체들을 차단 완충제로 희석한다. 도트 블롯을 현상한다. 화학발광 강도를 검출하고 영상화한다. 미처리 도트 블롯 영상을 프로세싱한다. 배경을 공제하고 강도를 정량한다. S자형 용량-반응(가변 기울기)을 이용하여 그래프를 작도하고 피팅한다.

[0419] **실시예 20:** 세포 증식 어세이. MTT 세포 증식 어세이(ATCC® 30-1010K)를 이용하여 세포의 성장을 억제하는 본 개시의 화합물의 능력을 MLL 백혈병 세포주(예를 들면, MV4;11)에서 시험한다. 본원에 개시된 하나 이상의 화합물, 예를 들면, 1 μM 미만, 바람직하게는 50 nM 이하의 IC₅₀ 값(실시예 8에 따라 측정된, 메닌-MLL 상호작용을 파괴하는 화합물의 능력을 반영하는 측정치)을 가진, 표 2에서 제공된 화합물은 MV4;11 세포의 증식을 억제한다. 세포를 96웰 플레이트에 웰당 약 1x10⁵개 세포로 플레이팅하였다. 각각의 화합물에 대한 7개의 2배 연속 희석물을 사용하여 본 개시의 화합물을 최대 약 2 μM 의 농도로 첨가하였다. 세포를 72시간 동안 37°C에서 항온처리한 후, 대조군 웰 내의 세포를 카운팅하였다. 배지를 바꾸어 생존 세포 수를 원래의 농도로 회복시켰고, 화합물을 재공급하였다. 키트 지시에 따라 MTT 시약을 사용하여 96시간 후 증식을 측정하였다. 본 개시의 화합물, 예컨대, 도 4의 화합물 A의 GI₅₀ 값은 MTT 세포 증식 어세이에 의해 측정되었을 때 MV4;11 세포에서 40 nM이었다. 본원의 실시예 및 도면에서 사용될 때, 화합물 A는 표 1의 화합물 3을 지칭한다. 실시예에서 사용될 때, 화합물의 GI₅₀ 값은 세포 증식의 최대 억제의 50%를 위한 화합물의 농도이다.

[0420] **실시예 21:** 마우스 이종이식편 종양 모델에서의 효능 연구. 본원에 개시된 하나 이상의 화합물, 예를 들면, 1 μM 미만, 바람직하게는 50 nM 이하의 IC₅₀ 값(실시예 8에 따라 측정된, 메닌-MLL 상호작용을 파괴하는 화합물의 능력을 반영하는 측정치)을 가진, 표 2에서 제공된 화합물은 마우스 이종이식 모델에서 MV4;11(인간 백혈병) 종양 성장의 억제를 제공한다. 면역손상된 8주령 내지 10주령 암컷 누드(nu/nu) 마우스를 IACUC 지침에 따라 생체내 효능 연구에 사용하였다. ATCC로부터 입수 가능한 인간 MV4;11 백혈병 세포를 암컷 누드 마우스 내로 피하 이식하였다(5x10⁶개 세포/마우스). 종양이 대략 150 내지 250 mm³의 크기에 도달하였을 때, 종양 보유 마우스를 비히클 대조군 또는 화합물 치료군(군당 8마리의 마우스들)로 무작위 배정하였다. 본 개시의 화합물을 경구 위관영양법(150 mg/kg, bid)으로 치료군 내의 마우스에게 투여하였다. 피하 종양 부피 및 마우스 체중을 매주 2회 측정하였다. 칼리퍼로 2개의 수직 직경을 측정함으로써 종양 부피를 계산하였다($V = (\text{길이} \times \text{폭}^2)/2$). 도 4에 나타낸 바와 같이, 도면에서 화합물 A로 표지된, 50 nM 이하의 IC₅₀ 값(실시예 8에 따라 측정된, 메닌-MLL 상호작용을 파괴하는 화합물의 능력을 반영하는 측정치)을 가진, 표 2에서 제공된 화합물은 용량 의존적 방식으로 비히클 대조군에 비해 종양 성장을 억제하였고 종양 퇴행을 유도하였다. 도 5에 나타낸 바와 같이, 도면에서 화합물 B로 표지된, 50 nM 이하의 IC₅₀ 값(실시예 8에 따라 측정된, 메닌-MLL 상호작용을 파괴하는 화합물의 능력을 반영하는 측정치)을 가진, 표 2에서 제공된 화합물은 용량 의존적 방식으로 비히클 대조군에 비해 종양 성장을 억제하였고 종양 퇴행을 유도하였다. 본원의 실시예 및 도면에서 사용될 때, 화합물 B는 표 1의 화합물 82를 지칭한다.

[0421] **실시예 22:** MLL 백혈병의 이종이식 마우스 모델에서의 효능 연구. 본원에 개시된 하나 이상의 화합물, 예를 들면, 1 μM 미만, 바람직하게는 50 nM 이하의 IC₅₀ 값(실시예 8에 따라 측정된, 메닌-MLL 상호작용을 파괴하는 화합물의 능력을 반영하는 측정치)을 가진, 표 2에서 제공된 화합물은 MLL 백혈병의 이종이식 마우스 모델에서 MV4;11 종양 성장의 억제를 제공한다. 면역손상된 8주령 내지 10주령 암컷 NSG 마우스를 IACUC 지침에 따라 생체내 효능 연구에 사용한다. 꼬리 정맥 주사를 통해 루시퍼라제 발현 인간 MV4;11 백혈병 세포(MV4;11-luc)를 정맥내로 생착시킨다(1x10⁷개 세포/동물). 세포의 평균 발광이 대략 1.5x10⁶에 도달할 때, 종양 보유 마우스를 비히클 대조군 또는 화합물 치료군(군당 5마리의 동물들)로 무작위 배정한다. 본 개시의 상이한 화합물을 선택된 용량 수준에서 경구 위관영양법으로 치료군 내의 동물에게 투여한다. 체중을 매일 측정하는 한편, 화합물 또는 비히클로 치료를 시작한 지 6일 후 평균 발광을 측정한다.

[0422] 치료 7일째 날에 동물을 희생시키고 골수 샘플을 채취하고 유전자 발현 분석을 위해 준비한다. MLL 융합 단백질 표적 유전자 HOXA9, DLX2 및 MEIS1의 발현 수준을 qRT-PCR로 측정하고 GAPDH 발현으로 표준화된 배수 변화로서 제시한다.

[0423] **실시예 23:** MLL 백혈병의 이종이식 마우스 모델에서의 생존 연구. 이종이식 MV4;11 이종이식편 모델에서의 생존

연구를 위해, MLL-AF4 전위를 가진 1×10^7 개의 루시퍼라제 발현 MV4;11 세포를 6주령 내지 8주령의 암컷 NSG 마우스에 정맥내로 주사한다. 이식 후 12일째 날, 본원에 개시된 화합물, 예를 들면, 1 μM 미만, 바람직하게는 50 nM 이하의 IC₅₀ 값(실시예 8에 따라 측정된, 메닌-MLL 상호작용을 파괴하는 화합물의 능력을 반영하는 측정치)을 가진, 표 2에서 제공된 화합물(120 mg/kg, b.i.d., p.o.) 또는 비히클(5% 크레모포르(cremophore)를 가진 20% 2-하이드록시프로필-b-사이클로텍스트린)로 치료를 시작하고 연속 22일 동안 치료를 계속한다.

[0424] 이종이식 MOLM13 이종이식편 모델에서의 생존 연구를 위해, MLL-AF9 전위를 가진 0.5×10^6 개의 MOLM13 세포를 6주령 내지 8주령의 암컷 NSG 마우스에 정맥내로 주사한다. 이식 후 4일째 날, 본원에 개시된 화합물, 예를 들면, 1 μM 미만, 바람직하게는 50 nM 이하의 IC₅₀ 값(실시예 8에 따라 측정된, 메닌-MLL 상호작용을 파괴하는 화합물의 능력을 반영하는 측정치)을 가진, 표 2에서 제공된 화합물(75 mg/kg, b.i.d., p.o.) 또는 비히클(5% 크레모포르를 가진 20% 2-하이드록시프로필-b-사이클로텍스트린)로 치료를 시작하고 화합물로 치료된 마우스에서 연속 16일 동안 또는 비히클로 치료된 마우스에서 말기 백혈병이 발생될 때까지 치료를 계속한다.

[0425] 본 개시의 바람직한 실시양태가 본원에 제시되고 기재되어 있지만, 이러한 실시양태가 단지 예로써 제공된다는 것은 당분야에서 숙련된 자에게 자명할 것이다. 본 개시를 벗어나지 않으면서 다수의 변이, 변화 및 치환이 당분야에서 숙련된 자에게 인식될 것이다. 본원에 기재된 본 개시의 실시양태의 다양한 대안들이 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 하기 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하고 이 청구범위 내의 방법 및 구조, 및 이들의 균등물은 이 청구범위에 의해 커버된다.

도면

도면1

인간 메닌의 아미노산 서열, 이소폼 1(서열번호 1)

```
MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDVLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVITPNVPE
LTQFQSPAPDPGGLTYPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGWSPVGTKLDSGGVAFAVVGACQALGLRDVHL
ALSEDHAWVVFGPNGEQTAEVTHWGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLKGSYMRCDRKME
VAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGR
PDPLTLYHKGIASAKTYYRDEHIYPYMLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDNYC
EDEEIYKEFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLR
FYDGICKWEEGSPTPVLVHGWTFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAAEAEEEPWGEEA
REGRRRGPRRESKPEEPPPKPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTA
QVPAPTASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVMKKQKVSTP
SDYTLSFLKRQRKGL
```

도면2

인간 메닌의 아미노산 서열, 이소폼 2(서열번호 2)

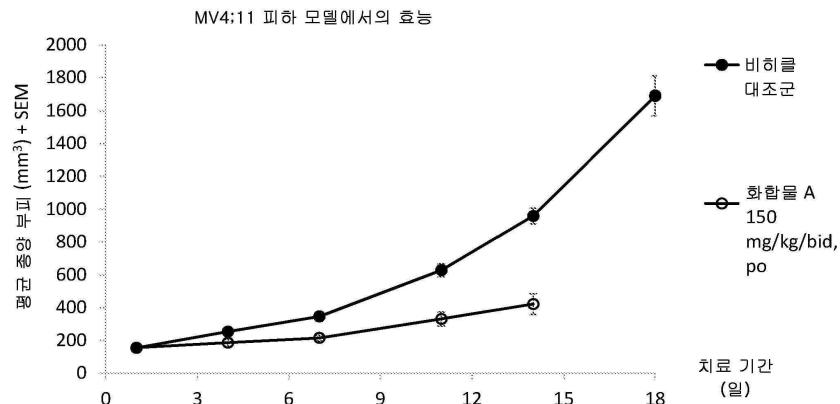
```
MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDVLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVITPNVPE
LTQFQSPAPDPGGLTYPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSGGVAFAVVGACQALGLRDVHLALSED
HAWVVFGPNGEQTAEVTHWGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLKGSYMRCDRKMEVAFMV
CAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLT
LYHKGIASAKTYYRDEHIYPYMLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDNYC
REDEEIYKEFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLR
FYDGICKWEEGSPTPVLVHGWTFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAAEAEEEPWGEEAREGRR
RGPRRESKPEEPPPKPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAP
TASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVMKKQKVSTPSDYTL
SFLKRQRKGL
```

도면3

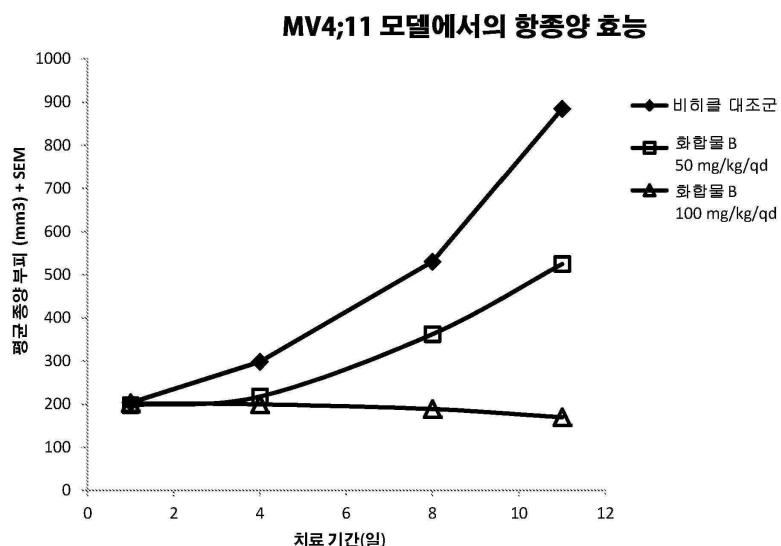
인간 메닌의 아미노산 서열, 이소폼 3 (서열번호 3)

```
MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAEELGREEPDVLVLLSLVLGFVEHFLAVNRV IPTNVP
LTQQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVIDLSSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTLKDSSGVAFAVVGACQALGLRDVHLALSED
HAWSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLER
YPMALGNLADLELEPTPGRDPPLTLYHKGIASAKTYRDEHIYPYMLAGYHCRNRNVR
EALQAWADTATVIQDYNYCREDDEEYKEFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQ
GTOSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGVATFLVQSLGRFEGQVRQKV
RIVSREAAEAEAEPPWGEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPCKPALDKGLGTGQGAVSGPP
RKPPGTVAGTAGPPEGGSTAQVPAPTASPPPEGPVLTFOSEKMKGMKELLVATKINSSAI
KLQLTAQSVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGL
```

도면4



도면5



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> KURA ONCOLOGY, INC.

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

<120> BRIDGED BICYCLIC INHIBITORS OF MENIN-MLL AND METHODS OF USE

<130> 47535-716.601

<140> PCT/US2017/022535

<141> 2017-03-15

<150> 62/309,362

<151> 2016-03-16

<150> 62/431,387

<151> 2016-12-07

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 615

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro

20	25	30
----	----	----

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu

35	40	45
----	----	----

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln

50	55	60
----	----	----

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val

65	70	75	80
----	----	----	----

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln

85	90	95
----	----	----

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Val

100	105	110
-----	-----	-----

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser

115	120	125
-----	-----	-----

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe

130	135	140
Ser Phe Ile Thr Gly Trp Ser Pro Val Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser		
145	150	155
Gly Val Ala Phe Ala Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg		
165	170	175
Asp Val His Leu Ala Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly		
180	185	190
Pro Asn Gly Glu Gln Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn		
195	200	205
Glu Asp Arg Arg Gly Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser		
210	215	220
Trp Leu Tyr Leu Lys Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu		
225	230	235
Val Ala Phe Met Val Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr		
245	250	255
Asp Ser Leu Glu Leu Leu Gln Leu Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu		
260	265	270
Tyr Asp Leu Gly His Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu		
275	280	285
Ala Asp Leu Glu Glu Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu		
290	295	300
Thr Leu Tyr His Lys Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp		
305	310	315
Glu His Ile Tyr Pro Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn		
325	330	335
Arg Asn Val Arg Glu Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val		
340	345	350
Ile Gln Asp Tyr Asn Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu		
355	360	365
Phe Phe Glu Val Ala Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala		
370	375	380

Ala Ser Leu Leu Glu Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln
 385 390 395 400

Gly Thr Gln Ser Gln Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala
 405 410 415

His Leu Leu Arg Phe Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser
 420 425 430

Pro Thr Pro Val Leu His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser
 435 440 445

Leu Gly Arg Phe Glu Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser
 450 455 460

Arg Glu Ala Glu Ala Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Ala
 465 470 475 480

Arg Glu Gly Arg Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu
 485 490 495

Pro Pro Pro Pro Lys Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Thr Gly
 500 505 510

Gln Gly Ala Val Ser Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala
 515 520 525

Gly Thr Ala Arg Gly Pro Glu Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala
 530 535 540

Pro Thr Ala Ser Pro Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser
 545 550 555 560

Glu Lys Met Lys Gly Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn
 565 570 575

Ser Ser Ala Ile Lys Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met
 580 585 590

Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu
 595 600 605

Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu

610 615

<210> 2

<211> 610

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile

1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro

20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu

35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln

50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val

65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln

85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val

100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser

115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe

130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala

145 150 155 160

Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala

165 170 175

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln

180 185 190

Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly

195 200 205

Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys

210	215	220
Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val		
225	230	235
Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu		
245	250	255
Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His		
260	265	270
Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu		
275	280	285
Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys		
290	295	300
Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro		
305	310	315
Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu		
325	330	335
Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn		
340	345	350
Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala		
355	360	365
Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu		
370	375	380
Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln		
385	390	395
Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe		
405	410	415
Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu		
420	425	430
His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu		
435	440	445
Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala		
450	455	460

Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg

465 470 475 480

Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Lys

485 490 495

Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser

500 505 510

Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly

515 520 525

Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro

530 535 540

Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly

545 550 555 560

Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys

565 570 575

Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val

580 585 590

Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys

595 600 605

Gly Leu

610

<210> 3

<211> 575

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile

1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro

20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu

35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln

50	55	60
Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val		
65	70	75
Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln		
85	90	95
Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val		
100	105	110
Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser		
115	120	125
Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe		
130	135	140
Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala		
145	150	155
Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala		
165	170	175
Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Ser Trp Leu Tyr Leu Lys Gly Ser Tyr		
180	185	190
Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val Cys Ala Ile		
195	200	205
Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu Leu Gln Leu		
210	215	220
Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His Leu Glu Arg		
225	230	235
Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu Leu Glu Pro		
245	250	255
Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys Gly Ile Ala		
260	265	270
Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro Tyr Met Tyr		
275	280	285
Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu Ala Leu Gln		

290	295	300
Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn Tyr Cys Arg		
305	310	315
Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala Asn Asp Val		
325	330	335
Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu Ala Gly Glu		
340	345	350
Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln Gly Ser Ala		
355	360	365
Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe Tyr Asp Gly		
370	375	380
Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu His Val Gly		
385	390	395
Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu Gly Gln Val		
405	410	415
Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala Ala Glu Ala		
420	425	430
Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg Gly Pro		
435	440	445
Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Lys Pro Ala		
450	455	460
Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser Gly Pro Pro		
465	470	475
Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly Pro Glu Gly		
485	490	495
Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro Pro Pro Glu		
500	505	510
Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly Met Lys Glu		
515	520	525
Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys Leu Gln Leu		
530	535	540

Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro
545 550 555 560
Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu

565 570 575