



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0065441
(43) 공개일자 2025년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7014711(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년03월30일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2024-7003678
원출원일자(국제) 2018년03월30일
심사청구일자 2024년02월27일
(85) 번역문제출일자 2025년05월02일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/052232
(87) 국제공개번호 WO 2018/178947
국제공개일자 2018년10월04일
(30) 우선권주장
201741011785 2017년03월31일 인도(IN)

(71) 출원인
오리진 온콜로지 리미티드
인도 방갈로르 560 100 호수르 로드 페이스 II 일렉트로닉 시티 케이아이에이디비 인터스트리얼 에이어 39-40
(72) 발명자
구마디, 벤카테쉬 라오
인도 방갈로 560 100 일렉트로닉 시티 도다나가망 갈라 베라바드라스와미레이아웃 1에스티 메인 발라지 nilayam #62
사마즈다르, 수산타
인도 방갈로 560078 페이스 제이.피. 나가르 6 자라가나할리 에이치.엠 탬버린 플랫 # 알801
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아이플레이

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 혈액 장애를 치료하기 위한 화합물 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 치환된 헤테로사이클릭 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 사용하여 혈액 장애, 예컨대 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 화합물은 IRAK4 및 FLT-3 키나아제를 억제한다.

대표도 - 도1

키나아제	K _d (nM)
IRAK4	23
IRAK1	100-1,000
FLT3	31
FLT3 (D835H)	4.6
FLT3 (D835V)	44
FLT3 (D835Y)	2.5
FLT3 (ITD)	7.8
FLT3 (ITD, D835V)	31
FLT3 (ITD, F691L)	20
FLT3 (K663Q)	47
FLT3 (N841I)	16

(52) CPC특허분류

A61P 35/02 (2018.01)

(72) 발명자

넬로르, 카비타

인도 방갈로 560037 도다네쿤디 아우터 링 로드 애
크미 발렛 비-502

다기나카테, 기리쉬

인도 방갈로 560102 에이치에스알 레이아웃 섹터 2
이엑스티엔. 소브하 다포딜 에이피티에스 27티에이
치 2002

발라수브라마니안, 웨슬리 로이

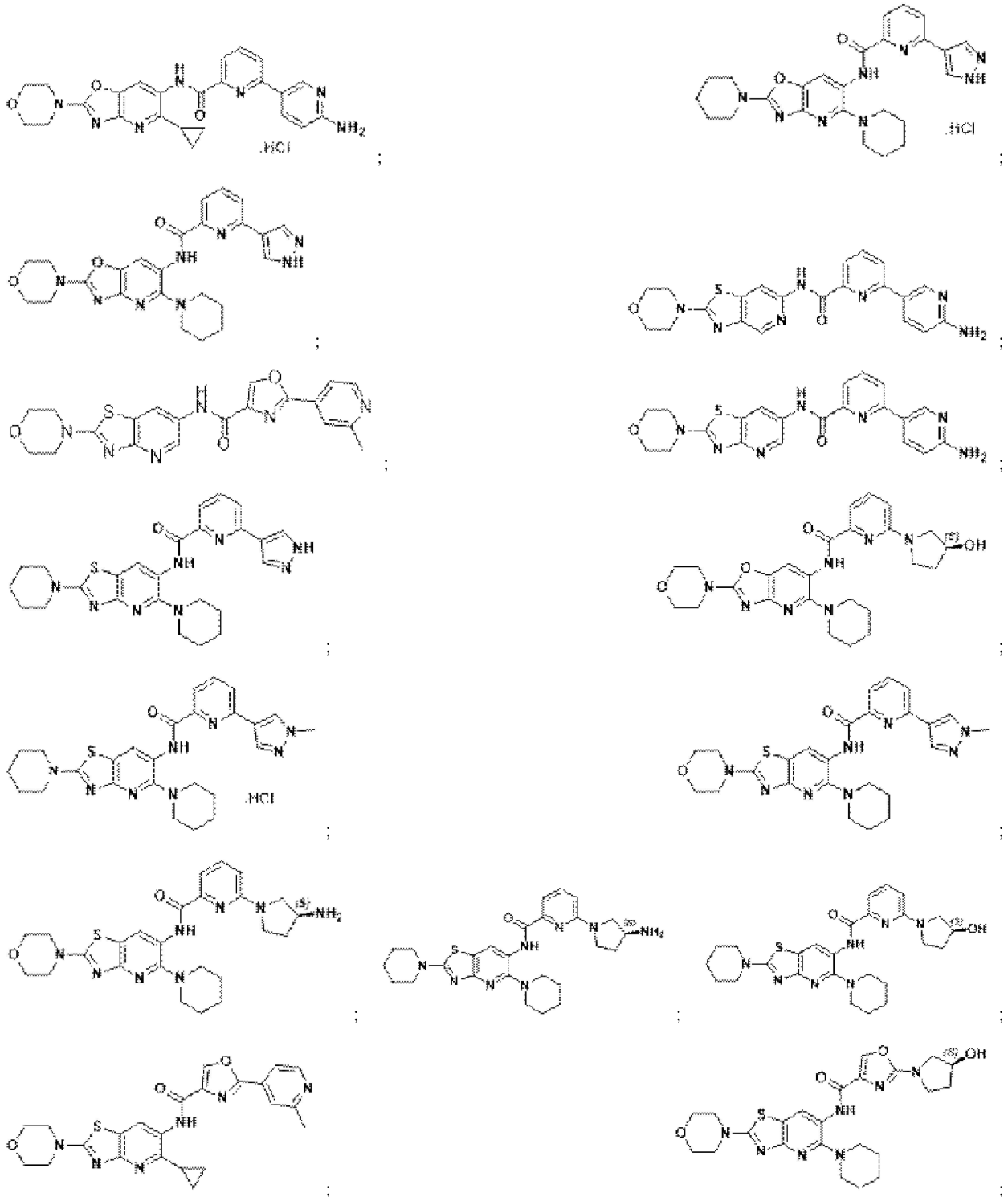
인도 호수르 635126 주주와디 스트리트 업카 로얄
가든 빌라 6티에이치 엔오 # 358

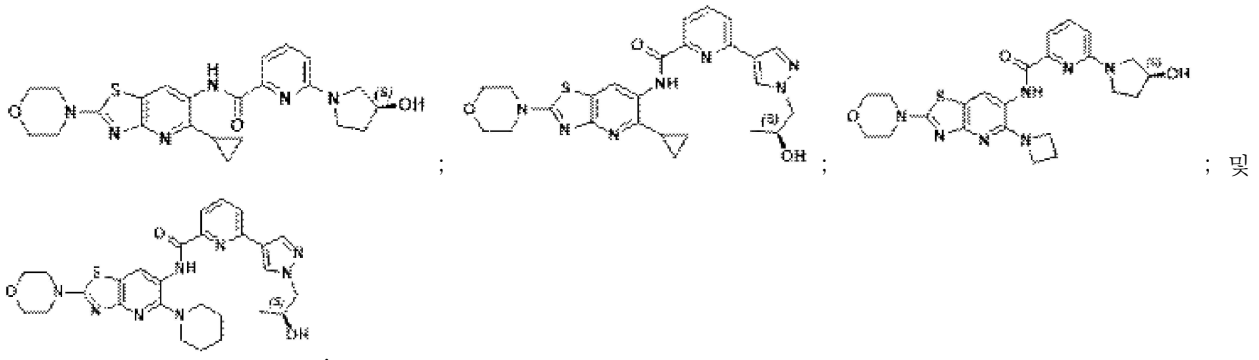
명세서

청구범위

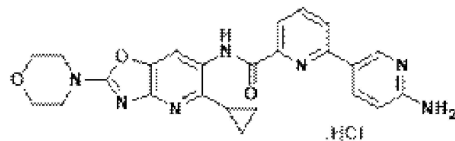
청구항 1

급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 골수이형성 증후군 (MDS)의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물로,
상기 약학적 조성물은 FLT-3 키나아제 내 돌연변이가 있는 대상체에 투여하기 위한 것이며,
상기 약학적 조성물은 다음 중 선택된 또는 그 약학적으로 허용되는 염을 포함함:





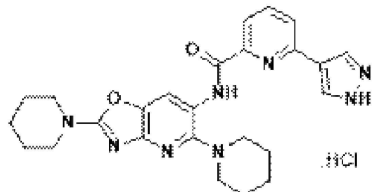
청구항 2



제1항에 있어서, 상기 화합물은
약학적 조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인,

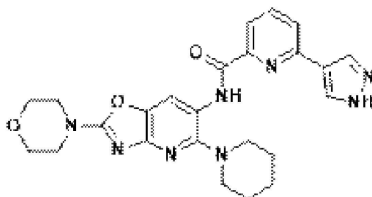
청구항 3



제1항에 있어서, 상기 화합물은
조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약학적

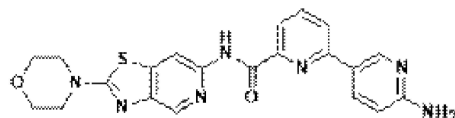
청구항 4



제1항에 있어서, 상기 화합물은
조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약학적

청구항 5

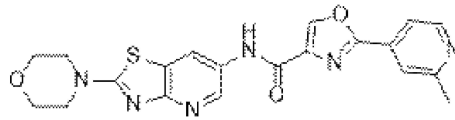


제1항에 있어서, 상기 화합물은
약학적 조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인,

청구항 6

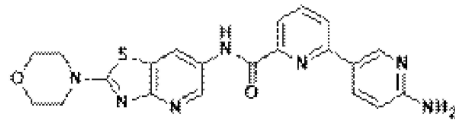
제1항에 있어서, 상기 화합물은
약학적 조성물.



또는 그 약학적으로 허용되는 염인,

청구항 7

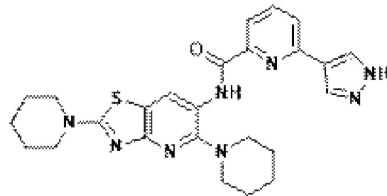
제1항에 있어서, 상기 화합물은
약학적 조성물.



또는 그 약학적으로 허용되는 염인,

청구항 8

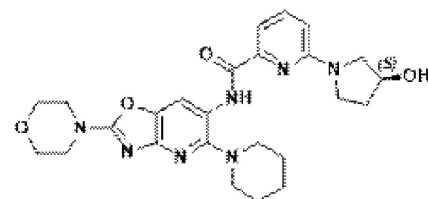
제1항에 있어서, 상기 화합물은
조성물.



또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약학적

청구항 9

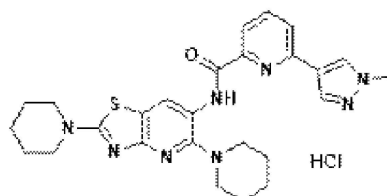
제1항에 있어서, 상기 화합물은
학적 조성물.



또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약

청구항 10

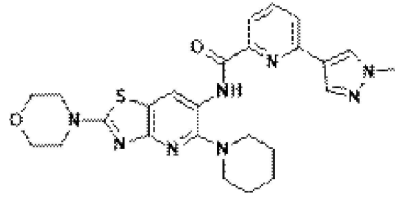
제1항에 있어서, 상기 화합물은
조성물.



HCl

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약학적

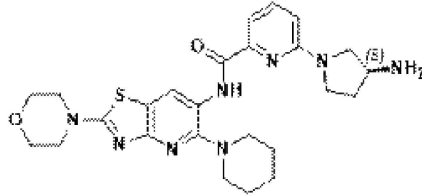
청구항 11



제1항에 있어서, 상기 화합물은
적 조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약학

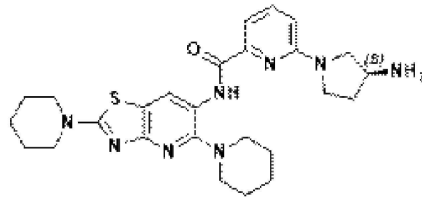
청구항 12



제1항에 있어서, 상기 화합물은
학적 조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약

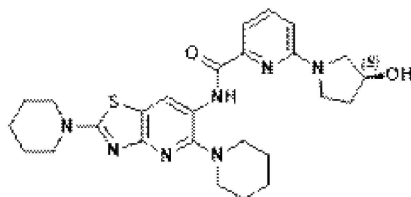
청구항 13



제1항에 있어서, 상기 화합물은
학적 조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약

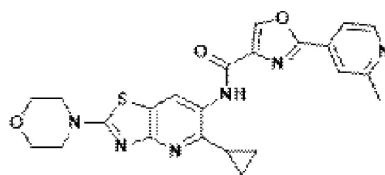
청구항 14



제1항에 있어서, 상기 화합물은
적 조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약학

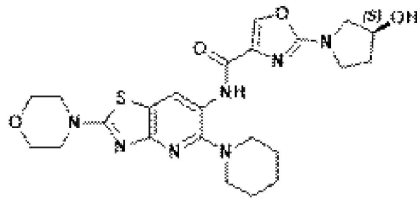
청구항 15



제1항에 있어서, 상기 화합물은
조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약학적

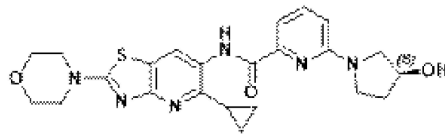
청구항 16



제1항에 있어서, 상기 화합물은
약적 조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약

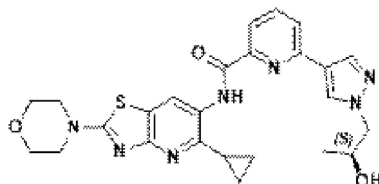
청구항 17



제1항에 있어서, 상기 화합물은
약학적 조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인,

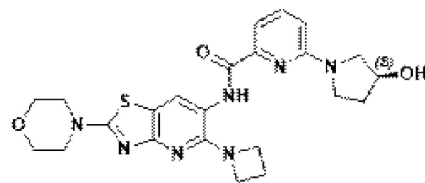
청구항 18



제1항에 있어서, 상기 화합물은
조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약학적

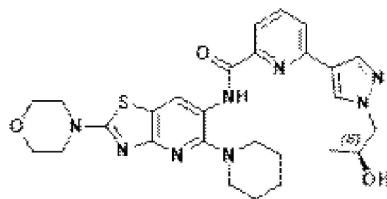
청구항 19



제1항에 있어서, 상기 화합물은
약적 조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약

청구항 20



제1항에 있어서, 상기 화합물은
조성물.

또는 그 약학적으로 허용되는 염인, 약학적

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 FLT-3 키나아제 내 돌연변이는 내부 순차 중복 (ITD), D835, F691, K663 또는 N841의 돌연변이, 및 D835, F691, K663 또는 N841의 돌연변이와 조합된 ITD로부터 선택된 것인, 약학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 돌연변이는 내부 순차 중복(ITD)인, 약학적 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 돌연변이는 D835H인, 약학적 조성물.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 돌연변이는 D835V인, 약학적 조성물.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 돌연변이는 D835Y인, 약학적 조성물.

청구항 26

제21항에 있어서, 상기 돌연변이는 K663Q인, 약학적 조성물.

청구항 27

제21항에 있어서, 상기 돌연변이는 N841I인, 약학적 조성물.

청구항 28

제21항에 있어서, 상기 돌연변이는 ITD 및 D835V인, 약학적 조성물.

청구항 29

제21항에 있어서, 상기 돌연변이는 ITD 및 F691L인, 약학적 조성물.

청구항 30

제21항에 있어서, 상기 돌연변이는 ITD 및 D835Y인, 약학적 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 AML의 치료에 사용하기 위한 것인, 약학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 AML은 FLT-3 억제제를 이용한 치료에 대해 저항성인, 약학적 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 MDS의 치료에 사용하기 위한 것인, 약학적 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 MDS는 FLT-3 억제제를 이용한 치료에 대해 저항성인, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2017년 3월 31일자로 출원된 인도 가특허 출원 제201741011785호의 우선권의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0004] 배경

[0005] 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia)(이하에서는 "AML"로도 지칭됨)은 보통 성인에서 발생하는 예후가 좋지 않은 혈액 악성종양이며, 이의 5-년 생존율은 20%인 것으로 예측된다. 현재, AML 치료를 통해 검출 한계 미만의 수준으로 AML 세포의 수를 일시적으로 감소시키는 것이 가능하다. 이 상태는 "완전 관해"로서 지칭된다. 그러나, AML은 보통 완전 관해를 달성한 후에 재발하며, 많은 환자의 경우, 재발성 AML은 사망을 야기한다. 특히, 재발의 경우에 매우 낮은 생존율은 심각한 우려 사안이었다. 따라서, AML에 대한 새로운 치료의 필요성이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) W02015/104662 A1;
(특허문헌 0002) W02015/104688 A1;
(특허문헌 0003) W02015/193846 A1;
(특허문헌 0004) W02017/009806 A1.

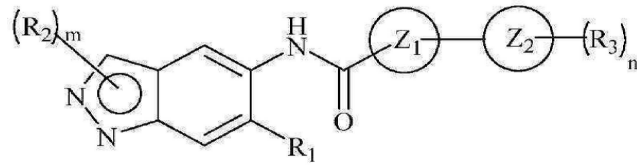
발명의 내용

[0008] 요약

[0009] 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 급성 골수

성 백혈병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다:

[화학식 I]



상기 식에서,

고리 Z₁은 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

고리 Z₂는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 직접 결합이며;

R₁은 알킬, 시아노, -NR_aR_b, 또는 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이되; 치환기는 각각의 경우에 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록실, 하이드록시알킬, 아미노, 아미노알킬, 니트로, 시아노, 할로알킬, 할로알콕시, -OCO-CH₂-O-알킬, -OP(O)(O-알킬)₂ 또는 -CH₂-OP(O)(O-알킬)₂이고;

R₂는 각각의 경우에 독립적으로 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이되; 치환기는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 알콕시, 하이드록실, 하이드록시알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시이며;

R₃은 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 알콕시, -NR_aR_b, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고;

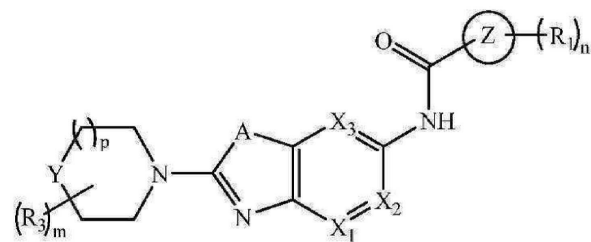
R_a는 수소 또는 알킬이며;

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

'm' 및 'n'은 독립적으로 1 또는 2이다.

본원은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 급성 골수성 백혈병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다:

[화학식 II]



상기 식에서,

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

A는 O 또는 S이며;

Y는 -CH₂- 또는 O이고;

고리 Z는 아릴 또는 헤테로사이클릴이며;

R₁은 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이되; 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 -NR_aR_b이고;

[0030] R_2 는 수소, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 $-NR_aR_b$ 이되; 치환기는 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실이며;

[0031] R_3 은 각각의 경우에 알킬 또는 하이드록실이고;

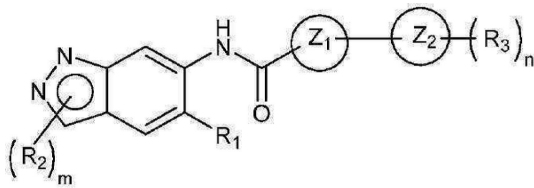
[0032] R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, 알킬, 아실 또는 헤테로사이클릴이며;

[0033] 'm' 및 'n'은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0034] 'p'는 0 또는 1이다.

[0035] 본원은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 급성 골수성 백혈병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다:

[0036] [화학식 III]



[0037]

[0038] 상기 식에서,

[0039] Z_1 은 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이거나 부재하고;

[0040] Z_2 는 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이며;

[0041] R_1 은 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 아미노, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0042] R_2 는 각각의 경우에 아미노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬이며;

[0043] R_3 은 각각의 경우에 하이드록시, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고;

[0044] R_a 및 R_b 는 독립적으로 각각의 경우에 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬이며;

[0045] m은 각각의 경우에 0, 1 또는 2이고;

[0046] n은 각각의 경우에 0, 1 또는 2이다.

[0047] 일부 실시양태에서, 본원은 AML의 치료 및 예방을 위한 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적 허용 염 또는 입체 이성질체의 용도를 개시한다.

[0048] 일부 실시양태에서, 본원은 AML을 치료하기 위한 의약으로서 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적 허용 염 또는 입체 이성질체(모든 비로의 이의 혼합물을 포함함)의 용도를 개시한다.

도면의 간단한 설명

[0050] 도 1은 FLT-3 야생형 및 이의 돌연변이를 포함하여, 다양한 키나아제에 대한 화합물 A의 결합 K_d 를 도시한다.

도 2a는 화합물 A에 의한 MV4-11 세포에서의 증식의 %억제를 도시한다. 도 2b는 화합물 B에 의한 MV4-11 세포에서의 증식의 %억제를 도시한다.

도 3은 12.5, 25, 및 50 mpk의 화합물 A의 용량 증가에 따른 종양 성장 억제의 증가를 도시한다.

도 4는 생체내(in vivo) 이중이식 모델에서 MV4-11의 동물의 고정된 체중을 도시한다.

도 5a는 피하 MOLM-14 *FLT3*-ITD 종양을 갖는 마우스에서의 퍼센트 종양 성장 억제(% TGI)를 도시한다. 도 5b는 MOLM-14 *FLT3*-ITD/F691L 종양을 갖는 마우스에서의 퍼센트 종양 성장 억제(% TGI)를 도시한다. 도 5c는 MOLM-14 *FLT3*-ITD/D835Y 종양을 갖는 마우스에서의 퍼센트 종양 성장 억제(% TGI)를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0051] 달리 정의되지 않는 경우, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본원의 청구 대상이 속하는 당업계의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 반대로 명시되지 않는 경우, 다음 용어는 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해 지시된 의미를 갖는다.
- [0052] 단수형 "하나", "한" 및 "상기"는 문맥이 명백히 달리 나타내지 않는 경우, 복수의 언급 대상을 포함한다.
- [0053] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있으며, 상세내용이 사건 또는 상황이 발생한 사례뿐 아니라 그렇지 않은 사례를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 알킬"은 알킬이 치환될 수 있을 뿐 아니라 알킬이 치환되지 않은 것을 지칭한다.
- [0054] 본 발명의 화합물에 대한 치환기 및 치환 패턴은 당업계에 알려진 기술뿐 아니라, 하기 기재된 방법에 의해 용이하게 이용 가능한 출발물질로부터 용이하게 합성될 수 있는 화학적으로 안정된 화합물을 야기하도록 당업자에 의해 선택될 수 있다. 치환기는 그 자체가 1 이상의 기로 치환된 경우, 이들 다중기는 안정된 구조를 야기하는 한, 동일한 탄소 또는 상이한 탄소 상에 있을 수 있는 것으로 이해된다.
- [0055] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된"은 주어진 구조에서 1 내지 6 개 수소 라디칼을, 비제한적으로, 다음을 포함하는 명시된 치환기의 라디칼로 치환하는 것을 지칭한다: 하이드록실, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로젠, 알킬, 아릴, 아릴옥시, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알킬, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실, -C(O)₂H, -O(아실), -NH(아실), -N(알킬)(아실), 시아노, 포스피네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 설포네이트, 술폰아미도(sulonamido), 설페이트, 할로알킬 또는 할로알콕시. 바람직하게는, "선택적으로 치환된"은 주어진 구조에서 1 내지 4 개의 수소 라디칼을 상술한 치환기로 치환하는 것을 지칭한다. 더욱 바람직하게는, 1 내지 3 개의 수소 라디칼은 상술한 바와 같은 치환기로 치환된다. 치환기는 추가로 치환될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0056] 용어 "치환된"은 골격(backbone)의 1 이상의 탄소 상의 수소를 치환시키는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "치환된"은 상기 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자에 따르며, 치환이 예를 들어, 배열, 고리화, 제거 등에 의한 바와 같은 형질전환을 자발적으로 겪지 않는 안정된 화합물을 야기한다는 내포된 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 양태에서, 허용 가능한 치환기는 유기 화합물의 아사이클릭(acyclic) 및 사이클릭, 분지쇄 및 비분지쇄, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비-방향족 치환기를 포함한다. 허용 가능한 치환기는 적절한 유기 화합물에 대해 1 이상일 수 있으며 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자를 충족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용 가능한 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예를 들어 할로젠, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 포르밀, 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스터, 티오아세테이트, 또는 티오포르메이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미드, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설피드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설포모일, 설포아미도, 설포닐, 헤테로사이클릴, 아랄킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 적절한 경우, 치환기는 그 자체가 치환될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. "비치환된"으로서 구체적으로 기술되지 않는 경우, 본원의 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴"기 또는 모이어티에 대한 언급은 치환된 및 비치환된 변이체 둘 다를 암시적으로 포함한다.

- [0057] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은, 비제한적으로, C_1 - C_{10} 직쇄 알킬기 또는 C_1 - C_{10} 분지쇄 알킬기를 포함한 포화 지방족 기를 지칭한다. 바람직하게는, "알킬"기는 C_1 - C_6 직쇄 알킬기 또는 C_1 - C_6 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 가장 바람직하게는, "알킬"기는 C_1 - C_4 직쇄 알킬기 또는 C_1 - C_4 분지쇄 알킬기를 지칭한다. "알킬"의 예는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, neo-펜틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 1-헵틸, 2-헵틸, 3-헵틸, 4-헵틸, 1-옥틸, 2-옥틸, 3-옥틸 또는 4-옥틸 등을 포함한다. "알킬"기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0058] 용어 "아실"은 $R-CO-$ 기를 지칭하되, R은 상기 정의된 선택적으로 치환된 알킬기이다. '아실'기의 예는, 비제한적으로, CH_3CO- , CH_3CH_2CO- , $CH_3CH_2CH_2CO-$ 또는 $(CH_3)_2CHCO-$ 이다.
- [0059] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시"는 코어 구조에 부착되는 산소 원자에 결합된 직쇄 또는 분지쇄의, 포화 지방족 C_1 - C_{10} 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 바람직하게는, 알콕시기는 1 내지 6 개 탄소 원자를 갖는다. 알콕시기의 예는, 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 3-메틸 부톡시 등을 포함한다.
- [0060] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로알킬"은 1 이상의 할로젠으로 치환된 알킬기(상기 정의된 바와 같음)를 지칭한다. 모노할로알킬 라디칼은 예를 들어, 염소, 브롬, 요오드 또는 불소 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 각각 2 이상의 동일하거나 상이한 할로젠 원자를 가질 수 있다. 할로알킬의 예는, 비제한적으로, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로에틸, 디클로로프로필, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필 등을 포함한다.
- [0061] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로알콕시"는 알콕시기의 1 이상의 수소 원자가 1 이상의 할로젠으로 치환된 라디칼을 지칭한다. "할로알콕시"기의 대표적인 예는, 비제한적으로, 디플루오로메톡시($-OCHF_2$), 트리플루오로메톡시($-OCF_3$) 또는 트리플루오로에톡시($-OCH_2CF_3$)를 포함한다.
- [0062] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 단독으로 또는 다른 용어(들)와의 조합으로 1 또는 2 개 고리를 함유하되, 이러한 고리가 융합될 수 있는 6- 내지 10-원자 카보사이클릭 방향족 시스템을 의미한다. 용어 "융합된"은 제2 고리가 제1 고리와 공통으로 2 개의 인접한 원자를 갖는 것에 의해 부착되거나 형성된 것을 의미한다. 용어 "융합된"은 용어 "축합된"과 동등하다. 아릴기의 예는, 비제한적으로, 페닐, 나프틸 또는 인다닐을 포함한다. 달리 명시되지 않는 경우, 본원에 기재된 모든 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0063] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당업계에 인식되어 있으며 비치환된 및 치환된 아민 둘 다 및 이의 염, 예를 들어
-
- 로 표시될 수 있는 모이어티를 지칭하되,
- [0064] 상기 식에서, 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타내거나, 2 개의 R^{10} 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조 내 4 내지 8 개 원자를 갖는 헤테로고리를 완성한다.
- [0065] 본원에 사용된 바와 같이, "아미노알킬"은 1 또는 2 개의 수소 원자가 알킬기로 치환된 상기 정의된 바와 같은 아미노기를 지칭한다.
- [0066] 본원에 사용된 바와 같이, "니트로"는 $-NO_2$ 기를 지칭한다.
- [0067] 본원에 사용된 바와 같이, "알킬아미노" 및 "사이클로알킬아미노"는 상기 기의 질소 원자가 각각 알킬 또는 사이클로알킬에 부착된 -N-기를 지칭한다. "알킬아미노"기 및 "사이클로알킬아미노"기의 대표적인 예는, 비제한적으로, $-NHCH_3$ 및 $-NH$ -사이클로프로필을 포함한다. 아미노기는 1 이상의 적합한 기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0068] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 단독으로 또는 다른 용어(들)와의 조합으로 C_3 - C_{10} 포화 사이클릭 탄화수소 고리를 의미한다. 사이클로알킬은 통상적으로 3 내지 7 개 탄소 고리 원자를 함유하는 단일 고리일 수 있다. 단일-고리 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이

클로헥틸 등을 포함한다. 사이클로알킬은 대안적으로 폴리사이클릭이거나 1 이상의 고리를 함유할 수 있다. 폴리사이클릭 사이클로알킬의 예는 가교된, 융합된, 및 스피로사이클릭(spirocyclic) 카보사이클릴을 포함한다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시아노"는 -CN 기를 지칭한다.

[0070] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다.

[0071] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록시알킬" 또는 "하이드록실알킬"은 1 이상의 하이드록실기로 치환된 알킬을 의미하되, 알킬기는 상기 정의된 바와 같다. "하이드록시알킬"의 예는, 비제한적으로, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 프로판-2-올 등을 포함한다.

[0072] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 단독으로 또는 다른 용어(들)와의 조합으로 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0073] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릴"은 "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로아릴"의 정의를 포함한다.

[0074] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클로알킬"은 O, N, S, S(O), S(O)₂, NH 또는 C(O)로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 또는 헤테로기를 갖고 나머지 고리 원자가 독립적으로 탄소, 산소, 질소, 및 황으로부터 선택되는, 3 내지 15 개 원자의 비-방향족, 포화 또는 부분 포화, 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. "헤테로사이클로알킬"의 예는, 비제한적으로, 아제티디닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 옥사피페라지닐, 옥사피페리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오페닐, 디하이드로피라닐, 인돌리닐, 인돌리닐메틸, 2-아자-비사이클로[2.2.2]옥타닐, 아조시닐, 크로마닐, 크산테닐 및 이의 N-산화물을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 치환기의 부착은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 발생할 수 있다. 헤테로사이클로알킬기는 1 이상의 상술한 기에 의해 1 이상의 적합한 기로 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직하게는, "헤테로사이클로알킬"은 아제티디닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐 및 이의 N-산화물로부터 선택된 5- 내지 6-원자 고리를 지칭한다. 더욱 바람직하게는, "헤테로사이클로알킬"은 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페리디닐을 포함한다. 모든 헤테로사이클로알킬은 1 이상의 상술한 기로 선택적으로 치환된다.

[0075] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 20 개 고리 원자, 적합하게는 5 내지 10 개 고리 원자를 함유하는 방향족 헤테로사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 이는 단일 고리(모노사이클릭) 또는 함께 융합되거나 공유결합된 다중 고리(비사이클릭, 트리사이클릭 또는 폴리사이클릭)일 수 있다. 바람직하게는, "헤테로아릴"은 5- 내지 6-원자 고리이다. 고리는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4 개 헤테로원자를 함유할 수 있되, N 또는 S 원자는 선택적으로 산화되거나 N 원자는 선택적으로 4차화된(quarternized). 헤테로아릴 모이어티의 임의의 적합한 고리 위치는 정의된 화학 구조에 공유결합될 수 있다.

[0076] 헤테로아릴의 예는, 비제한적으로, 다음을 포함한다: 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 신놀리닐, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조트리아지닐, 프탈라지닐, 티안트렌, 디벤조푸라닐, 디벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 푸리닐, 프테리디닐, 9H-카바졸릴, α-카볼린, 인돌리지닐, 벤조이소티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리디닐, 푸리닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조옥사디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조트리아디아졸릴, 카바졸릴, 디벤조티에닐, 아크리디닐 등. 바람직하게는, "헤테로아릴"은 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 신놀리닐, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택된 5- 내지 6-원자 고리를 지칭한다. 더욱 바람직하게는, 피라졸릴, 피리딜, 옥사졸릴 및 푸라닐. 모든 헤테로아릴은 1 이상의 상술한 기로 선택적으로 치환된다.

[0077] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "화합물(들)"은 본 발명에 개시된 화합물을 포함한다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포함하다(comprise)" 또는 "포함하는(comprising)"은 일반적으로 포함하다(include)의 의미로 사용되며, 다시 말해 1 이상의 특징 또는 성분의 존재를 허용하는 것을 말하는 것이다.

[0079] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "또는"은 달리 기술되지 않는 경우, "및/또는"을 의미한다.

- [0080] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는(including)"뿐 아니라, 다른 형태, 예컨대 "포함하다(include)", "포함한다(includes)" 및 "포함되다(included)"는 제한적이지 않다.
- [0081] 어구 "약학적 허용"은 포유동물에게 투여되었을 때, 생리학적으로 용인될 수 있으며 비제한적으로, 배탈 또는 어지럼증을 포함한 알레르기성 또는 유사한 뜻밖의 반응을 통상적으로 초래하지 않는 화합물 또는 조성물을 지칭한다.
- [0082] 용어 "약학적 허용 염"은 본 발명의 화합물과 적합한 산 또는 염기의 반응에 의해 얻어진 생성물을 지칭한다. 본 발명의 화합물의 약학적 허용 염은 적합한 무기 염기로부터 유래된 것들, 예컨대 Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn 및 Mn 염을 포함하고; 약학적 허용, 비독성 산 첨가 염의 예는 무기 산으로 형성된 아미노기의 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, 4-메틸벤젠설폰네이트 또는 p-톨루엔설폰네이트 염 등이다. 본 발명의 특정 화합물은 라이신, 아르기닌, 구아니딘, 디에탄올아민 또는 메트포르민과 같이 다양한 유기 염기와 약학적 허용 염을 형성할 수 있다. 적합한 염기 염은, 비제한적으로, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 또는 아연, 염을 포함한다.
- [0083] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "입체 이성질체"는 공간에서 원자의 방향만 상이한 화학식 (I)의 화합물의 개별 화합물의 모든 이성질체에 대해 사용되는 용어이다. 용어 입체 이성질체는 본 발명의 화합물의 거울상 이성질체(enantiomer), 본 발명의 화합물의 거울상 이성질체의 혼합물(라세미체, 라세믹 혼합물), 본 발명의 화합물의 기하(시스/트랜스 또는 E/Z, R/S) 이성질체 및 서로의 거울상이 아닌 1 이상의 키랄 중심을 갖는 본 발명의 화합물의 이성질체(부분입체 이성질체)를 포함한다.
- [0084] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 1 이상의 원자에서 비자연적 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 또한 본원에 언급된 것과 동일한 본 발명의 동위원소로 표지된 변이체를 포괄하지만, 화합물의 1 이상의 원자가 상기 원자에 대해 자연에서 일반적으로 발견되는 두드러진 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환된다는 사실을 포괄한다. 명시된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물, 및 이들의 용도의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 예시적 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ²H ("D"), ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I를 포함한다. 본 발명의 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로 당업계에 잘 알려진 다음 절차에 의해, 예컨대 동위원소로 표지된 시약을 비-동위원소로 표지된 시약으로 치환하는 것에 의해 제조될 수 있다.
- [0085] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적 허용 담체"는 임의의 표준 약학적 담체, 예컨대 인산염 완충 생리식염수, 물, 에멀전(예를 들어, 오일/물 또는 물/오일 에멀전), 및 다양한 유형의 습윤체를 지칭한다. 조성물은 또한 안정제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정제 및 아췌반트의 예는 Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]와 같은 문헌에 언급된다.
- [0086] 용어 "치료"/"치료하는"은 포유동물에서 질환의 임의의 치료를 의미하며, (a) 질환을 억제하는 것, 즉 임상 증상의 발달을 늦추거나 막는 것; 및/또는 (b) 질환을 없애는 것, 즉 임상 증상의 퇴행을 야기하는 것 및/또는 (c) 질환 및/또는 이의 수반되는 증상을 완화하거나 폐기시키는 것을 포함한다.
- [0087] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 및/또는 이의 수반되는 증상의 개시를 예방하거나 대상체가 질환을 얻는 것을 막는 방법을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 또한 질환 및/또는 이의 수반되는 증상의 개시를 지연시키는 것 및 대상체의 질환을 얻을 위험을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0088] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0089] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 AML로 고통받는 특정 환자에서 소망하는 치료 반응을 초래하는데 효과적인 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염 또는 입체 이성질체; 또는 본 발명의 화합물 또는

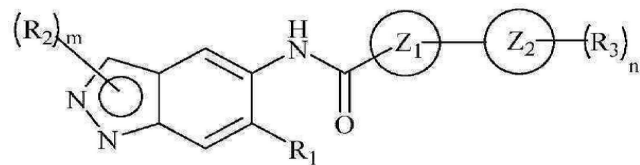
이의 약학적 허용 염 또는 입체 이성질체를 포함하는 조성물의 양을 지칭한다. 특히, 용어 "치료적 유효량"은 투여되었을 때, 치료될 질환 또는 장애에서의 긍정적 변화를 유도하거나, 대상체에서 치료되는 질환 또는 장애의 1 이상의 증상의 발달을 예방하거나, 이를 다소 완화시키기에 충분한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염 또는 입체 이성질체의 양을 포함한다. 화합물의 치료량에 대해, 대상체의 치료를 위해 사용되는 화합물의 양은 과도하거나 극심한 부작용을 회피하기 위해 충분히 낮다는 것이 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 또한 고려될 수 있다. 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량은 치료되는 특정 병태, 치료되거나 예방되는 병태의 중증도, 치료의 기간, 동시발생 요법의 특성, 최종 사용자의 연령 및 신체 조건, 사용되는 구체적 화합물 또는 조성물, 사용되는 특정 약학적 허용 담체에 따라 달라질 것이다.

[0090] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 사용되거나 다른 유형의 치료제와 결합하여 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "결합 투여"는 이전에 투여된 치료 화합물이 여전히 신체에서 효과적인 동안 제 2 화합물이 투여되는 2 이상의 상이한 치료 화합물의 임의의 형태의 투여를 지칭한다(예를 들어, 2 개의 화합물은 대상체에서 동시에 효과적이며, 이는 2 개 화합물의 상승작용 효과를 포함할 수 있음). 예를 들어, 상이한 치료 화합물은 동일한 제형으로 또는 별도의 제형으로, 부수적으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상이한 치료 화합물은 서로의 1 시간, 12 시간, 24 시간, 36 시간, 48 시간, 72 시간, 또는 1 주 이내에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가 치료 화합물은 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 또는 화학식 III의 화합물의 투여 전 또는 후 약 5 분 이내 내지 약 168 시간 이내에 투여된다. 따라서, 이러한 치료를 투여받는 대상체는 상이한 치료 화합물의 병용 효과로부터 이득을 얻을 수 있다.

[0091] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 1 이상의 추가 치료제(들)(예를 들어, 1 이상의 추가 화학요법제(들))의 결합 투여는 본 발명의 화합물 또는 1 이상의 추가 치료제(들)의 각각의 개별 투여에 비해 개선된 효능을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 결합 투여는 상가 효과를 제공하되, 상가 효과는 본 발명의 화합물 및 1 이상의 추가 치료제(들)의 개별 투여의 각각의 효과의 합을 지칭한다.

[0092] 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 급성 골수성 백혈병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다:

[0093] [화학식 I]



[0094] 상기 식에서,
 [0095] 고리 Z₁은 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;
 [0096] 고리 Z₂는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 직접 결합이며;
 [0097] R₁은 알킬, 시아노, -NR_aR_b, 또는 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이되; 치환기는 각각의 경우에 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록실, 하이드록시알킬, 아미노, 아미노알킬, 니트로, 시아노, 할로알킬, 할로알콕시, -OCO-CH₂-O-알킬, -OP(O)(O-알킬)₂ 또는 -CH₂-OP(O)(O-알킬)₂이고;

[0099] R₂는 각각의 경우에 독립적으로 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이되; 치환기는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 알콕시, 하이드록실, 하이드록시알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시이며;

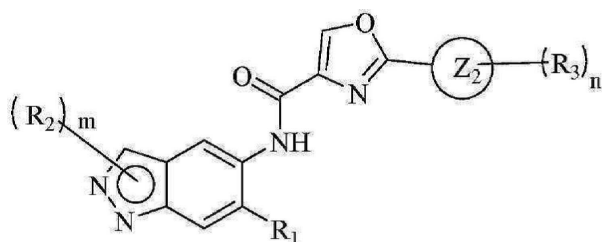
[0100] R₃는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 알콕시, -NR_aR_b, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고;

[0101] R_a는 수소 또는 알킬이며;

[0102] R_b는 수소, 알킬, 아실, 하이드록시알킬, -SO₂-알킬 또는 선택적으로 치환된 사이클로알킬이고;

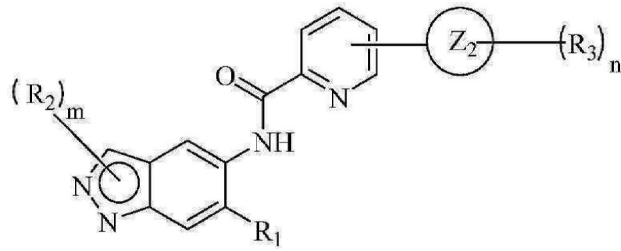
- [0103] 'm' 및 'n'은 독립적으로 1 또는 2이다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되; 상기 식에서, 고리 Z₁은 5- 또는 6-원자의 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되; 상기 식에서, 고리 Z₁은 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 선택적 치환기는 알킬이다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z₁은 테트라졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 푸라닐 및 피라졸릴로부터 선택된다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z₁은 피리딜, 옥사졸릴 및 푸라닐로부터 선택되고; 피리딜기는 알킬로 선택적으로 치환되며; 특히 알킬은 메틸이다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z₂는 테트라졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 푸라닐 또는 피라졸릴로부터 선택된 5- 또는 6-원자 헤테로아릴이다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z₂는 아제티디닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 또는 1,4-디옥사닐로부터 선택된 5- 또는 6-원자 헤테로사이클로알킬이다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z₂는 피리딜, 피라졸릴 또는 피롤리디닐이다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z₂는 직접 결합이다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (IA)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함한다:

[0113] [화학식 IA]



- [0114]
- [0115] 상기 식에서, Z₂, R₁, R₂, R₃, 'm' 및 'n'은 화학식 (I)의 화합물에서 정의된 바와 동일하다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (IB)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함한다:

[0117] [화학식 IB]

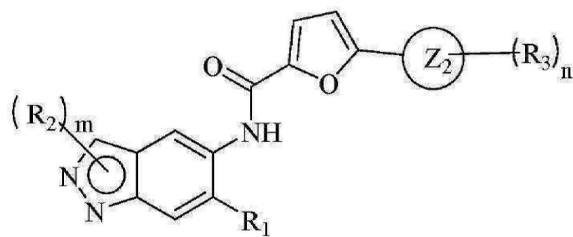


[0118]

[0119] 상기 식에서, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm' 및 'n'은 화학식 (I)의 화합물에서 정의된 바와 동일하다.

[0120] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (IC)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함한다:

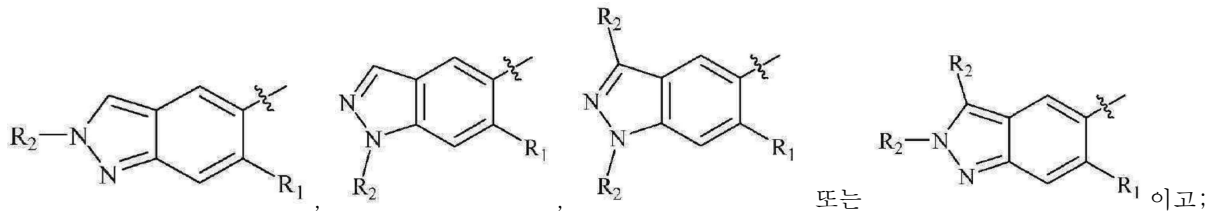
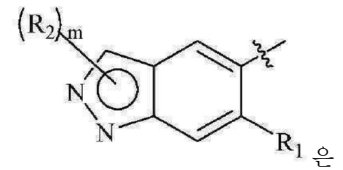
[0121] [화학식 IC]



[0122]

[0123] 상기 식에서, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm' 및 'n'은 화학식 (I)의 화합물에서 정의된 바와 동일하다.

[0124] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물을 포함하되, 상기 식에서



[0125] R_1 , R_2 및 'm'은 화학식 (I)의 화합물에서 정의된 바와 동일하다.

[0126] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z_2 는 피리딘이다.

[0127] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z_2 는 피라졸릴이다.

[0128] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z_2 는 피롤리딘일이다.

[0129] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고; 치환기는 할로젠, 하이드록실, 하이드록시알킬, 아미노, 아미노알킬, $-OCO-CH_2-O-$ 알킬, $-OP(O)(O-알킬)_2$ 또는 $-CH_2-OP(O)(O-알킬)_2$ 이다.

[0130] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 선택적으로 치환된 아제티디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐 또는 아제파닐이고; 치환기는 아미노, 할

로젠, 하이드록실, 하이드록시알킬, 아미노알킬, $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{알킬}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{알킬})_2$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{알킬})_2$ 이다.

- [0131] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 선택적으로 치환된 피페리디닐이고; 치환기는 하이드록실이다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 선택적으로 치환된 페닐이고; 치환기는 할로젠이다.
- [0133] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 사이클로알킬이다.
- [0134] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이다.
- [0135] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 이고; R_a 는 수소이며; R_b 는 선택적으로 치환된 사이클로알킬이고; 치환기는 하이드록실이다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 시아노이다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_2 는 선택적으로 치환된 알킬이고; 치환기는 알콕시이다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_2 는 사이클로알킬이다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고; R_a 는 수소 또는 알킬이며; R_b 는 수소, 알킬, 아실, 하이드록시알킬 또는 $-\text{SO}_2$ -알킬이다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z_1 은 선택적으로 치환된 피리디닐이고; 고리 Z_2 는 피리디닐, 피라졸릴, 피롤리디닐 또는 직접 결합이며; R_1 은 사이클로프로필, 피페리디닐, 모르폴리닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고; R_2 는 선택적으로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬이며; R_3 은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고; R_a 는 수소 또는 알킬이며; R_b 는 수소 또는 하이드록시알킬이다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z_1 은 옥사졸릴이고; 고리 Z_2 는 피리디닐, 피라졸릴 또는 피롤리디닐이며; R_1 은 시아노, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, 또는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 아제티디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고; R_2 는 선택적으로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬이며; R_3 은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고; R_a 는 수소 또는 알킬이며; R_b 는 수소, 알킬, 아실, 하이드록시알킬, $-\text{SO}_2$ -알킬 또는 선택적으로 치환된 사이클로알킬이다.
- [0142] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_3 은 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 이고; R_a 는 수소 또는 알킬이며; R_b 는 수소, 알킬, 아실, 하이드록시알킬, $-\text{SO}_2$ -알킬 또는 선택적으로 치환된 사이클로알킬이고; 선택적 치환기는 하이드록실이다.
- [0143] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'n'은 1이다.
- [0144] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'n'은 2이다.

- [0145] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'm'은 1이다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'm'은 2이다.
- [0147] 일부 실시양태에서, 본 방법은 다음으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염 또는 입체 이성질체를 포함한다:

N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-6-(1H-피라졸-4-일) 피콜린아마이드;
N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일) 옥사졸-4-카복사마이드;
N-(1-메틸-6-(피페리딘-1-일)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일) 옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(2- 메틸피리딘-4-일) 옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-시아노-2-사이클로펜틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일) 옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-2-(2- 메틸피리딘-4-일) 옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-6-(1H-피라졸- 4-일) 피콜린아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-모르폴리노-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4- 일) 옥사졸-4-카복사마이드;

[0148]

6'-아미노-N-(2-사이클로펜틸-6-모르폴리노-2H-인다졸-5-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카복사마이드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
N-(6-(3-플루오로페닐)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-사이클로헥실-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
6'-플루오로-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-사이클로헥실-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아마이드 하이드로클로라이드;
2'-플루오로-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카복사마이드;
2-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(1-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-1H-인다졸-5-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아마이드;
6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피콜린아마이드;
N-(2-사이클로펜틸-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(6-메톡시피리딘-3-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0149]

N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(3-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
6-브로모-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피콜린아마이드;
6-클로로-5-메틸-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피콜린아마이드
N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(6-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-사이클로헥실-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-사이클로헥실-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-2-(3-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-사이클로헥실-6-사이클로프로필-2H-인다졸-5-일)-2-(6-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
6'-아미노-3-메틸-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카복사마이드 하이드로클로라이드;
5-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피콜린아마이드;
N-(1-사이클로프로필-6-(피페리딘-1-일)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
2-(2-하이드록시피리딘-3-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피콜린아마이드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
(S)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피콜린아마이드;

[0150]

N-(1,6-디사이클로프로필-1H-인다졸-5-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(1,6-디사이클로프로필-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)피롤린아마이드;
(R)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피롤린아마이드;
(S)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피롤린아마이드;
6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피롤린아마이드;
(S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)피롤린아마이드;
(R)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피롤린아마이드;
(R)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피롤린아마이드;
(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)피롤린아마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)피롤린아마이드;

[0151]

(S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피롤린아마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)피롤린아마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(6-사이클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피롤린아마이드;
6-((2-하이드록시프로필)아미노)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)피롤린아마이드;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(아제티딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0152]

N-(6-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(1-메틸-6-(피콜리딘-1-일)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-메틸-6-(피콜리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(R)-N-(6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
N-(6-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(R)-N-(6-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
N-(6-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
N-(6-(아제판-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(아제판-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2,3-디메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0153]

N-(1,3-디메틸-6-(피페리딘-1-일)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-플루오로피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1,3-디메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2,3-디메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(6-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;

[0154]

N-(6-(4-플루오로피페리딘-1-일)-1,3-디메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(((1R,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(6-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)피롤린아마이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)피롤린아마이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;

[0155]

2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(6-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(6-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
(R)-2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
1-(1,3-디메틸-5-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사미도)-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일 2-메톡시아세테이트;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-아미노피페리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1,3-디메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1,3-디메틸-1H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0156]

N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-하이드록시피페리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(1-(2-하이드록시에틸)-6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
2-(2-(디메틸아미노)피리딘-4-일)-N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(2-(메틸아미노)피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-5-일)-2-(2-(메틸아미노)피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2-(2-(메틸설포아미도) 피리딘-4-일) 옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-(디메틸아미노) 피리딘-4-일)-N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일) 옥사졸-4-카복사마이드;
N-(6-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-5-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0157]

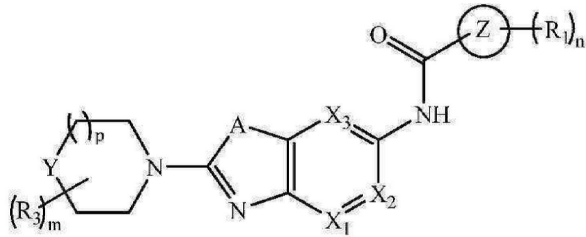
2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일) 옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-N-(6-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-일) 옥사졸-4-카복사마이드;
디에틸 ((1-(1-메틸-5-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사미도)-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일) 포스페이트; 및
디에틸 ((1-(2-메틸-5-(2-(2-메틸피리딘-4-일) 옥사졸-4-카복사미도)-2H-인다졸-6-일) 피페리딘-4-일) 메틸) 포스페이트;

[0158]

[0159]

본원은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 급성 골수성 백혈병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다:

[0160] [화학식 II]



[0161]

[0162] 상기 식에서,

[0163] X_1 및 X_3 은 독립적으로 CH 또는 N이고; X_2 는 CR_2 또는 N이며; 단, X_1 , X_2 또는 X_3 중 하나 및 하나 이하는 N이고;

[0164] A는 O 또는 S이며;

[0165] Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

[0166] 고리 Z는 아릴 또는 헤테로사이클릴이며;

[0167] R_1 은 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이되; 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고;

[0168] R_2 는 수소, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 $-NR_aR_b$ 이되; 치환기는 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실이며;

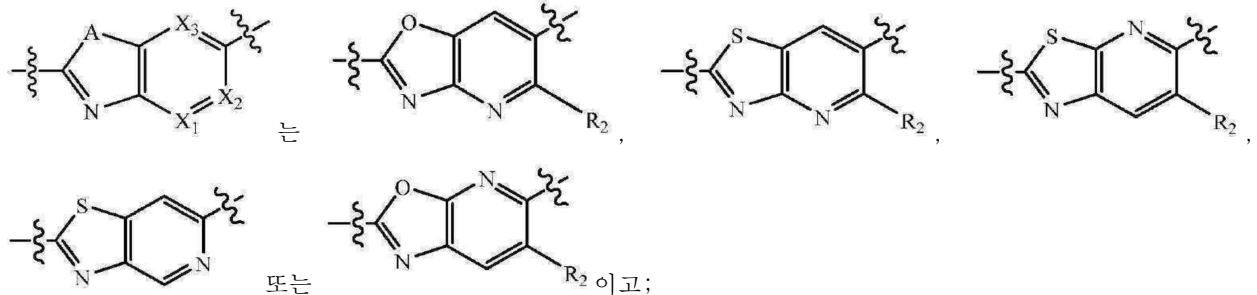
[0169] R_3 은 각각의 경우에 알킬 또는 하이드록실이고;

[0170] R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, 알킬, 아실 또는 헤테로사이클릴이며;

[0171] 'm' 및 'n'은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0172] 'p'는 0 또는 1이다.

[0173] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 기



[0174] R_2 는 화학식 (II)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

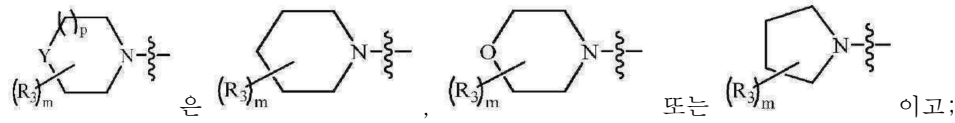
[0175] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z는 아릴 또는 5- 또는 6-원자 헤테로사이클릴이다.

[0176] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 옥사피페라지닐, 옥사피페리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오펜일 또는 디하이드로피라닐이고; 이들 각각은 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 로 선택적으로 치

환되며; R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, 알킬 또는 아실이다.

[0177] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 고리 Z는 페닐, 옥사졸릴, 푸라닐, 티에닐 또는 피리딜이고; 이들 각각은 1 이상의 R_3 로 선택적으로 치환된다.

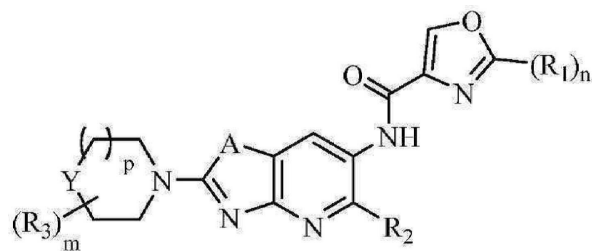
[0178] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서



[0179] R_3 및 'm'은 화학식 (II)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0180] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (IIA)의 화합물인 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함한다:

[0181] [화학식 IIA]

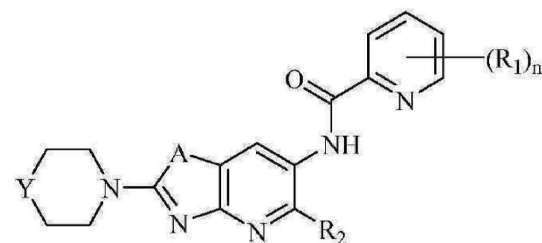


[0182]

[0183] 상기 식에서, A, Y, R_1 , R_2 , R_3 , 'm', 'p' 및 'n'은 화학식 (II)의 화합물에서 정의된 바와 동일하다.

[0184] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (IIB)의 화합물인 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함한다:

[0185] [화학식 IIB]

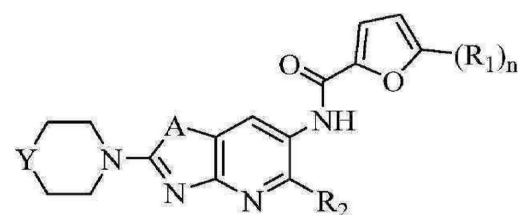


[0186]

[0187] 상기 식에서, A, Y, R_1 , R_2 및 'n'은 화학식 (II)의 화합물에서 정의된 바와 동일하다.

[0188] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (IIC)의 화합물인 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함한다:

[0189] [화학식 IIC]



[0190]

[0191] 상기 식에서, A, Y, R_1 , R_2 , R_3 및 'n'은 화학식 (I)의 화합물에서 정의된 바와 동일하다.

[0192] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II), (IIA), (IIB), 또는 (IIC)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을

포함하되, 상기 식에서 Y는 O 또는 CH₂이다.

- [0193] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R₁은 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고; 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 -NR_aR_b이며; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 아실이다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R₁은 피리딜, 피라졸릴, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이고; 이들 각각은 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 -NR_aR_b로 선택적으로 치환되며; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 아실이다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R₂는 수소이다.
- [0196] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R₂는 선택적으로 치환된 사이클로알킬이다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R₂는 사이클로프로필이다.
- [0198] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R₂는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고; 치환기는 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실이다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R₂는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 피라졸릴, 푸라닐, 피리딜, 아제파닐 또는 아자비사이클로[3.2.1]옥타닐이고; 치환기는 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실이다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R₂는 선택적으로 치환된 아릴이고; 치환기는 할로이다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R₂는 선택적으로 치환된 페닐이고; 치환기는 플루오로이다.
- [0202] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R₂는 -NR_aR_b이고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 헤테로사이클릴이다.
- [0203] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R₂는 -NR_aR_b이고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 피롤리디닐이다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (IIA)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 A는 O 또는 S이고; Y는 -CH₂- 또는 O이며; R₁은 할로, 피리딜, 피라졸릴, 피롤리디닐이고, 이들 각각은 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 -NR_aR_b로 선택적으로 치환되며; R₂는 수소, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 -NR_aR_b이고; 치환기는 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실이며; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 알킬이다.
- [0205] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (IIB)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 A는 O 또는 S이고; Y는 -CH₂- 또는 O이며; R₁은 피리딜, 피라졸릴, 피롤리디닐이고; 이들 각각은 알킬, 하이드록실, 하이드록시알킬 또는 -NR_aR_b로 선택적으로 치환되며; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소이고; R₂는 수소, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 -NR_aR_b이며; 치환기는 알킬, 아미노, 할로 또는 하이드록실이고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 아실 또는 헤테로사이클릴이다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (IIA), (IIB) 또는 (IIC)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'n'은 0, 1 또는 2이다.

- [0207] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (IIA) 또는 (IIB)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'p'는 0 또는 1이다.
- [0208] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (IIA) 또는 (IIB)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'm'은 0 또는 2이다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 본 방법은 다음으로부터 선택된 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염 또는 입체 이성질체를 포함한다:

[0210]

6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카복사마이드;
6'-아미노-N-(5-사이클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(5-사이클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아마이드 하이드로클로라이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아마이드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
6-클로로-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아마이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아마이드;
2-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카복사마이드;
6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-c]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카복사마이드;
6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카복사마이드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0211]

6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카복사마이드;
N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피롤린아마이드;
3-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아마이드;
2-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아마이드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피롤린아마이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피롤린아마이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2,5-디모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-하이드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0212]

2-(2-하이드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-하이드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(3-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아마이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(R)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0213]

(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아마이드;
(S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아마이드;
(S)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-사이클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-사이클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(5-(피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(2-(2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤린아마이드 하이드로클로라이드;
6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아마이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0214]

2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-하이드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(6-메톡시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(3-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아마이드;
(S)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아마이드;
(S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아마이드;
(S)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)피롤린아마이드;

[0215]

(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-사이클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-사이클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-사이클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)피롤린아마이드;
(S)-N-(5-사이클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-사이클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)피롤린아마이드;
(S)-N-(5-사이클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0216]

(R)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)피코린아마이드;
N-(5-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드
(R)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카복사마이드;

[0217]

N-(5-(아제판-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
(S)-6-(1-(2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아마이드
N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드
N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드
N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(3-플루오로페닐)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0218]

N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카복사마이드;
N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카복사마이드;
N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카복사마이드;
N-(5-(푸란-3-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0219]

N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(1H-피라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(3-하이드록시-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(2-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;

[0220]

5-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2- 모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-3-카복사마이드 하이드로클로라이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2- 모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2- 모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2- 메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-(3-하이드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5- b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(3-하이드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5- b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드; 및
N-(5-(2-하이드록시피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2- 메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;

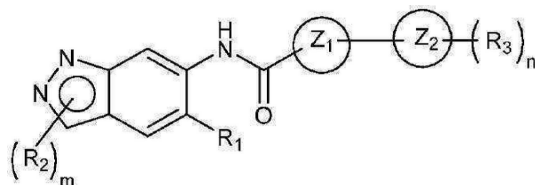
[0221]

[0222]

본원은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 급성 골수성 백혈병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다:

[0223]

[화학식 III]



[0224]

[0225]

상기 식에서,

[0226]

Z_1 은 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 나타내거나 부재하고;

[0227]

Z_2 는 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 나타내며;

[0228]

R_1 은 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 아미노, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0229]

R_2 는 각각의 경우에 아미노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬이며;

[0230]

R_3 은 각각의 경우에 하이드록시, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된

사이클로알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고;

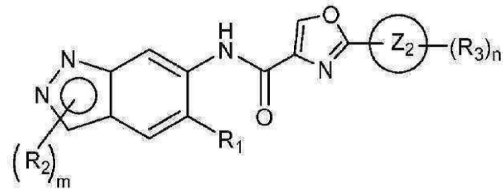
- [0231] R_a 및 R_b 는 독립적으로 각각의 경우에 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬이며;
- [0232] m 은 각각의 경우에 0, 1 또는 2이고;
- [0233] n 은 각각의 경우에 0, 1, 또는 2이다.
- [0234] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_1 은 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다.
- [0235] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_1 은 독립적으로 각각의 경우에 하이드록시, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 또는 NR_aR_b 로부터 선택된 1 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로사이클릴을 나타낸다.
- [0236] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_1 은 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 선택적 치환기는 알킬 또는 사이클로알킬이다.
- [0237] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_1 은 테트라졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 푸라닐, 피라졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조트리아지닐, 프탈라지닐, 티안트렌, 디벤조푸라닐, 디벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 푸리닐, 프테리디닐, 9H-카바졸릴, α -카볼린, 인돌리지닐, 벤조이소티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리디닐, 푸리닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조옥사디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조트리아디아졸릴, 카바졸릴, 디벤조티에닐, 아크리디닐 및 피라졸로피리미딜이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다.
- [0238] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_1 은 테트라졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 푸라닐 또는 피라졸릴이다.
- [0239] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_1 은 피리딜 또는 옥사졸릴이고; 옥사졸릴기는 알킬로 선택적으로 치환되며; 특히 알킬은 메틸이다.
- [0240] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_1 은 부재한다.
- [0241] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_2 는 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이다.
- [0242] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_2 는 하이드록시, 할로, 알킬, 알콕실, 사이클로알킬, $-NR_aR_b$, 또는 사이클로알콕시로부터 선택된 1 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로사이클릴을 나타낸다.
- [0243] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_2 는 헤테로사이클릴이다.
- [0244] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_2 는 아제티디닐, 옥세타닐, 푸라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피리딜, 테트라졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미딜, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피라졸리디닐, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조트리아지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴,

퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 피롤로피리디닐 또는 피라졸로피리미디닐이다.

[0245] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_2 는 피리디닐, 피페라지닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로피리디닐, 피페리디닐, 피라졸로피리미디닐 또는 피롤로피리디닐이다.

[0246] 특정 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염은 화학식 (IIIA)의 화합물이다:

[0247] [화학식 IIIA]

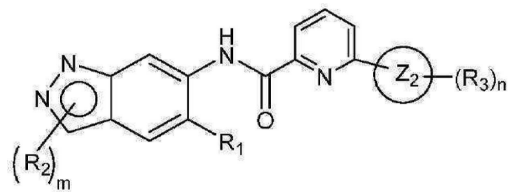


[0248]

[0249] 상기 식에서, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm', 및 'n'은 화학식 (III)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0250] 특정 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염은 화학식 (IIIB)의 화합물이다:

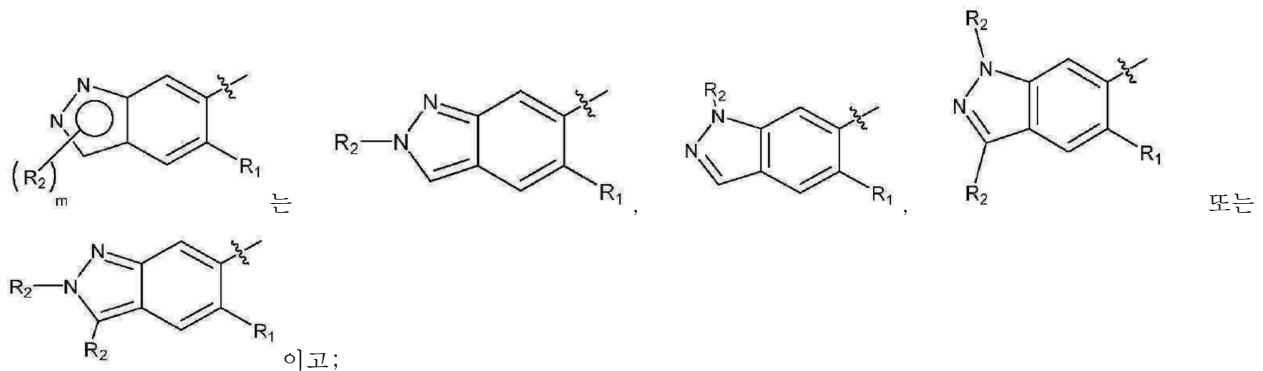
[0251] [화학식 IIIB]



[0252]

[0253] 상기 식에서, Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm', 및 'n'은 화학식 (III)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0254] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 기



[0255] R_1 , R_2 및 'm'은 화학식 (III)의 화합물에서 정의된 바와 동일하다.

[0256] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_2 는 피리디닐이다.

[0257] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_2 는 피롤리디닐이다.

[0258] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_2 는 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리미디닐 또는 피라졸로피리디닐이다.

[0259] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 아미노, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알

길이다.

- [0260] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 독립적으로 각각의 경우에 하이드록시, 할로, 알킬, 또는 하이드록시알킬로부터 선택된 1 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 아릴알킬이다.
- [0261] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 헤테로사이클릴이고; 할로젠, 하이드록실 또는 하이드록시알킬로 선택적으로 치환된다.
- [0262] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 선택적으로 치환된 아제티디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐 또는 아제파닐이다.
- [0263] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 피페리디닐이고, 하이드록실로 선택적으로 치환된다.
- [0264] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_1 은 피롤리디닐이고, 하이드록실로 선택적으로 치환된다.
- [0265] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_2 는 각각의 경우에 아미노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴알킬이다.
- [0266] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_2 는 독립적으로 각각의 경우에 알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴로부터 선택된 1 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬이다.
- [0267] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_2 는 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게는 메틸이다.
- [0268] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_2 는 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 바람직하게는 사이클로프로필이다.
- [0269] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 R_3 은 각각의 경우에 하이드록시, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고; R_a 는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이며; R_b 는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아실, 하이드록시알킬 또는 $-SO_2$ -알킬이다.
- [0270] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_1 은 선택적으로 치환된 피리딜이고; Z_2 는 피롤리디닐이며; R_1 은 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고; R_2 는 선택적으로 치환된 알킬이며; R_3 은 할로젠, 알킬, $-NR_aR_b$, 하이드록실 또는 하이드록시알킬이고; R_a 는 수소 또는 알킬이며; R_b 는 수소 또는 하이드록시알킬이다.
- [0271] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 Z_1 은 옥사졸릴이고; Z_2 는 피리딜, 피리미딜 또는 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피리딜, 피페라지닐, 피롤로피리딜이며; R_1 은 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고; R_2 는 선택적으로 치환된 알킬 또는 사이클로프로필이며; R_3 은 할로젠, 알킬, 알콕시, $-NR_aR_b$, 하이드록실, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 사이클로프로필이고; R_a 는 수소 또는 알킬이며; R_b 는 수소, 알킬, 아실, 하이드록시알킬, $-SO_2$ -알킬 또는 선택적으로 치환된 사이클로알킬이다.
- [0272] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'm'은 0이다.

- [0273] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'm'은 1이다.
- [0274] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'm'은 2이다.
- [0275] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'n'은 0이다.
- [0276] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'n'은 1이다.
- [0277] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하되, 상기 식에서 'n'은 2이다.
- [0278] 일부 실시양태에서, 본 방법은 다음으로부터 선택된 화학식 (III)의 화합물을 포함한다:

	N-(1-메틸-5-(피페리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
	N-(2-메틸-5-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
	(S)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-5-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-6-일)피콜린아마이드;
	(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-5-(피페리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
	(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-5-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
	(S)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-5-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
	(S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-5-(피페리딘-1-일)-2H-인다졸-6-일)피콜린아마이드
	(S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-5-(피페리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)피콜린아마이드;
	(S)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-5-(피페리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)피콜린아마이드;
	(S)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(1-메틸-5-(피페리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;

[0279]

(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드
N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-플루오로피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(R)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(2-아미노피리딘-3-일)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;

[0280]

6-((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(5-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피롤린아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사마이드;
6-((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)-N-(5-((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일) 피롤린아마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(R)-2-(2-아미노피리딘-3-일)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(피페라진-1-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(1-에틸-5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(1-사이클로프로필-5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;

[0281]

(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리미딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-4-메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일) 옥사졸-5-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(피페리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
N-(5-(3-하이드록시-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일) 옥사졸-5-카복사마이드;
N-(5-(4-하이드록시-4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-5-메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(2-에틸피리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1,3-디메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드;
(S)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
N-(5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1,3-디메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사마이드;
(S)-2-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-N-(5-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥사졸-4-카복사마이드; 및
N-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메틸-2H-인다졸-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복사마이드;

[0282]

[0283]

약학 조성물

[0284]

특정 실시양태에서, 본 방법은 선택적으로 약학적 허용 담체 또는 희석제와 혼합된 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0285]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생산물뿐 아니라, 특정 양의 특정 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 유래된 임의의 생산물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0286]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학 조성물"은 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염의 치료적 유효량; 및 통상의 약학적 허용 담체를 함유하는 조성물(들)을 지칭한다.

[0287]

본 발명의 약학 조성물(들)은 경구로, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 알약, 캡슐, 과립 또는 엘릭시르제의 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한 직장으로, 예를 들어 좌약의 형태로, 또는 비경구적으로, 예를 들어 정맥내로, 근육내로 또는 피하로, 주사 가능한 살균액 또는 현탁액의 형태로, 또는 국부로, 예를 들어 연고 또는 크림의 형태로 또는 경피로, 패치의 형태로, 또는 다른 방식으로, 예를 들어 에어로졸 또는 코 스프레이의 형태로 수행될 수 있다.

- [0288] 약학 조성물(들)은 일반적으로 약 1 중량% 내지 99 중량%, 예를 들어 약 5 중량% 내지 75 중량%, 또는 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 함유한다. 약학 조성물(들) 중 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염의 양은 약 1 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 2.5 mg 내지 약 500 mg 또는 약 5 mg 내지 약 250 mg의 범위이거나 1 mg 내지 1000 mg 또는 상술한 범위에 비해 높거나 낮은 광범위한 범위 내에 속하는 임의의 범위일 수 있다.
- [0289] 본 발명은 또한 개시된 화합물을 약학적 투여를 위한 것으로서 제형화하기 위한 방법을 제공한다.
- [0290] 본 발명의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개체는 포유동물, 예컨대 인간, 또는 비-인간 포유동물이다. 동물, 예컨대 인간에게 투여될 때, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물로서 투여된다. 약학적 허용 담체는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 수용액, 예컨대 물 또는 생리학적 완충 생리식염수 또는 다른 용매 또는 비히클, 예컨대 글리콜, 글리세롤, 오일, 예컨대 올리브 오일, 또는 주사 가능한 유기 에스터를 포함한다.
- [0291] 바람직한 실시양태에서, 이러한 약학 조성물이 인간 투여, 특히 침습성 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 우회하는 주사 또는 이식과 같은 경로)를 위한 것일 때, 수용액은 무-발열원(pyrogen-free)이거나, 실질적으로 무-발열원이다. 부형제는 예를 들어, 약제의 지연된 방출에 영향을 주기 위해 또는 1 이상의 세포, 조직 또는 장기를 선택적으로 표적화하기 위해 선택될 수 있다. 약학 조성물은 정제, 캡슐(스프링클 캡슐(sprinkle capsule) 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 과립, 재구성을 위한 친액물, 분말, 용액, 시럽, 좌약, 주사액 등과 같은 투여량 단위 형태로 있을 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어 피부 패치로 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국부 투여를 위해 적합한 용액, 예컨대 점안액으로 존재할 수 있다.
- [0292] 약학적 허용 담체는 본 발명의 화합물과 같은 화합물의 용해도를 안정화시키거나 증가시키거나 이의 흡수를 증가시키기 위해 작용하는 생리학적 허용 약제를 함유할 수 있다. 이러한 생리학적 허용 약제는 예를 들어, 탄수화물, 예컨대 글루코오스, 수크로오스 또는 텍스트란, 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이트화제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정제 또는 부형제를 포함한다. 생리학적 허용 약제를 포함하여 약학적 허용 담체의 선택은 예를 들어, 조성물의 투여 경로에 의존한다. 약학 조성물의 제제는 자가-유화 약물 전달 시스템 또는 자가-미세유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약학 조성물(제제)는 또한 리포솜 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있으며, 이는 그 내부에 예를 들어, 본 발명의 화합물을 포함하였을 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포솜은 제조 및 투여가 비교적 간단한 비독성의 생리학적으로 허용 가능하고 대사가 가능한 담체이다.
- [0293] 어구 "약학적 허용"은 본원에서 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 타당한 이득/위험 비에 비례하여 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여량 형태를 지칭하기 위해 사용된다.
- [0294] 본원에 사용된 바와 같은 어구 "약학적 허용 담체"는 약학적 허용 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 필러, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 양립 가능하고 환자에 대해 해롭지 않은 의미로 "허용 가능"해야 한다. 약학적 허용 담체로서 제공될 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당류, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스, 및 이의 유도체, 예컨대 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (4) 분말 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탈크(talc); (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스터, 예컨대 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천(agar); (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 무-발열원 물; (17) 등장성 생리식염수; (18) 링거액(Ringer's solution); (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충액; 및 (21) 약학 제형에 사용되는 다른 비-독성 양립 가능한 물질.
- [0295] 약학 조성물(제제)은 예를 들어, 경구로(예를 들어, 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액과 같은 드렌치(drench), 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트); 구강 점막을 통한 흡수(예를 들어, 설하로); 향문으로, 직장으로 또는 질로(예를 들어, 페서리(pessary), 크림 또는 폼(foam)으로서); 비경구적으로(예를 들어, 살균액 또는 현탁액으로서 근육내로, 정맥내로, 피하로 또는 척추강내로를 포함함); 코로; 복강내로; 피하로; 경피로(예를 들어, 피부에 적용되는

패치로서); 및 국부로(예를 들어, 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 스프레이로서, 또는 점안액으로서)를 포함하여 다수의 투여 경로 중 임의의 것에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입을 위해 제형화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 살균수에서 간단하게 용해되거나 현탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 이를 위해 적합한 조성물의 상세내용은 예를 들어, 미국 특허 제6,110,973호, 제5,763,493호, 제5,731,000호, 제5,541,231호, 제5,427,798호, 제5,358,970호 및 제4,172,896호뿐 아니라, 본원에 인용된 특허에서 찾아볼 수 있다.

[0296] 제형은 통상적으로 단위 투여량 형태로 제시될 수 있으며 약학 업계에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 담체 물질과 조합되어 단일 투여량 형태를 생산할 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주, 투여의 특정 방식에 따라 달라질 것이다. 담체 물질과 조합되어 단일 투여량 형태를 생산할 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 초래하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 활성 성분의 범위일 것이다.

[0297] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 활성 성분, 예컨대 본 발명의 화합물을 담체 및, 선택적으로 1 이상의 부성분과 연합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미세하게 분할된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 연합시킨 다음에, 필요한 경우, 생산물을 성형함으로써 제조된다.

[0298] 경구 투여를 위해 적합한 본 발명의 제형은 각각 활성 성분으로서 본 발명의 화합물의 소정량을 함유하는 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 카세체(cachet), 알약, 정제, 로젠지(향미가 있는 기초제, 일반적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트를 사용함), 친액물, 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비-수성의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀전으로서, 또는 엘릭시르제 또는 시럽으로서, 또는 캔디(pastille)로서(불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아를 사용함) 및/또는 구강 청결제 등으로서 있을 수 있다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0299] 경구 투여를 위한 고체 투여량 형태(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 정제, 알약, 당제(dragee), 분말, 과립 등)를 제조하기 위해, 활성 성분은 1 이상의 약학적 허용 담체, 예컨대 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트, 및/또는 다음 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 필러 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 카복시메틸셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 환천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카보네이트; (5) 액체 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 가속화제, 예컨대 4 차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 고령토 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이의 혼합물; (10) 복합제, 예컨대, 변형된 및 비변형된 사이클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 정제 및 알약의 경우에, 약학 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당과 같은 부형제뿐 아니라, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연결 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐 내의 필러로서 사용될 수 있다.

[0300] 정제는 선택적으로 1 이상의 부성분과 함께 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 소듐 스타치 글리콜레이트 또는 가교된 소듐 카복시메틸 셀룰로오스), 표면-활성화제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 적합한 기계에서 불활성 희석액으로 가습된 분말 화합물의 혼합물을 몰딩함으로써 제조될 수 있다.

[0301] 정제, 및 약학 조성물의 다른 고체 투여량 형태, 예컨대 당제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 알약 및 과립은 선택적으로 코팅 및 쉘, 예컨대 장용성 코팅 및 약학-제형 업계에 잘 알려진 다른 코팅으로 스코어링되거나 제조될 수 있다. 이들은 또한 예를 들어, 소망하는 방출 프로파일을 제공하기 위한 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구체를 사용하여 이들 내에서 활성 성분의 느리거나 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은 예를 들어, 세균-함유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 살균수, 또는 일부 다른 살균성 주사 가능한 매체에서 용해될 수 있는 살균성 고체 조성물 형태의 살균제를 포함시키는 것에 의해 살균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있으며 위장관의 특정 부위에서만, 또는 여기에서 우선적으로, 선택적으로 지연된 방식으로 이들

이 활성 성분(들)을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 내장 조성물의 예는 중합성 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절한 경우, 1 이상의 상기 기재된 부형제를 갖는 미세-캡슐화 형태로 있을 수 있다.

- [0302] 경구 투여를 위해 유용한 액체 투여량 형태는 약학적 허용 에멀전, 제구성을 위한 친액물, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르제를 포함한다. 활성 성분 외에, 액체 투여량 형태는 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 물 또는 다른 용매, 사이클로텍스트린 및 이의 유도체, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸라닐 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스터, 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0303] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 아췌반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 보존제를 포함할 수 있다.
- [0304] 활성 화합물 외에, 현탁액은 현탁제, 예컨대 에톡시화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스터, 미결정 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0305] 직장, 질, 또는 요도 투여를 위한 약학 조성물의 제형은 좌약으로서 제시될 수 있으며, 이는 1 이상의 활성 화합물을 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함한 1 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조되고, 이는 실온에서 고체이지만, 체온에서는 액체이므로, 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출할 것이다.
- [0306] 구강에 대한 투여를 위한 약학 조성물의 예는 구강청결제, 또는 경구 스프레이, 또는 경구 연고로서 제시될 수 있다.
- [0307] 대안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어, 또는 다른 관내 장치를 통한 전달을 위해 제형화될 수 있다. 이러한 장치를 통한 전달은 방광, 요도, 요관, 직장, 또는 장에 대한 전달을 위해 특히 유용할 수 있다.
- [0308] 질 투여를 위해 적합한 제형은 또한 적절한 것으로 당업계에 알려진 바와 같은 담체를 함유하는 페서리(pessary), 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.
- [0309] 국부 또는 경피 투여를 위한 투여량 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 살균 조건 하에서 약학적 허용 담체, 및 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제, 또는 추진제와 혼합될 수 있다.
- [0310] 활성 화합물 외에, 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 아연 산화물, 또는 이의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0311] 활성 화합물 외에, 분말 및 스프레이는 부형제, 예컨대 락토오스, 탈크, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 통상적인 추진제, 예컨대 클로로플루오로하이드로카본 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 추가로 함유할 수 있다.
- [0312] 경피 패치는 신체에 대한 본 발명의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 부가된 이점을 갖는다. 이러한 투여량 형태는 활성 화합물을 적절한 매체에서 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 강화제가 또한 피부를 가로지르는 화합물의 유동을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 유동의 속도는 속도 제어 막을 제공하는 것 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시키는 것에 의해 제어될 수 있다.
- [0313] 안과 제형, 눈 연고, 분말, 용액 등이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로서 고려된다. 예시적 안과 제형은 그 내용이 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 공개 제2005/0080056호, 제2005/0059744호 및 미국 특허 제6,583,124호에 기재되어 있다. 소망하는 경우, 액체 안과 제형은 눈물, 안방수 또는 유리체액의 것과 유사한 특성을 갖거나 이러한 유체와 양립 가능하다. 바람직한 투여 경로는 국소 투여(예를 들어, 국부 투여, 예컨대 점안액, 또는 이식을 통한 투여)이다.
- [0314] 본원에 사용된 바와 같은 어구 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여"는 일반적으로 주사에 의한, 장관 및 국부

투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관경유(transtracheal), 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

- [0315] 비경구 투여를 위해 적합한 약학 조성물은 항산화제, 완충제, 세균발육저지제, 의도된 수용자의 혈액과 등장성인 제형을 만드는 용질 또는 현탁제 또는 비후제(thickening agent)를 함유할 수 있는 1 이상의 약학적 허용 살균성 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 살균성 주사 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 살균 분말과 조합된 1 이상의 활성 화합물을 포함한다.
- [0316] 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이의 적합한 혼합물, 식물유, 예컨대 올리브유, 및 주사 가능한 유기 에스터, 예컨대 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0317] 이들 조성물은 또한 아유반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 활동의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한, 등장제, 예컨대 당류, 염화나트륨 등을 조성물 내에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사 가능한 약학적 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 약제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 일으킬 수 있다.
- [0318] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 좋지 않은 수용성을 갖는 결정질 또는 비결정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 그 다음에, 약물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 의존하며, 이는 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클에 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0319] 주사 가능한 데포(depot) 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체에서 대상 화합물의 마이크로캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비, 및 사용되는 특정 중합체의 특성에 따라, 약물 방출의 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 데포 주사 가능 제형은 또한 신체 조직과 양립 가능한 리포솜 또는 마이크로에멀전에서 약물을 포획함으로써 제조된다.
- [0320] 본 발명의 방법에서의 사용을 위해, 활성 화합물은 그 자체로 또는 예를 들어 약학적 허용 담체와 조합된 약 0.1 내지 99.5%(더욱 바람직하게는, 약 0.5 내지 약 90%)의 활성 성분을 함유하는 약학 조성물로서 주어질 수 있다.
- [0321] 도입 방법은 또한 재충전 가능하거나 생분해성인 장치에 의해 제공될 수 있다. 다양한 서방성 중합성 장치가 개발되어 왔으며 단백질 바이오의약품(biopharmaceutical)을 포함하여 약물의 제어된 전달을 위해 최근 몇 년 동안 생체내에서 시험되어 왔다. 생분해성 및 비-분해성 중합체 둘 다를 포함하여, 다양한 생체적합성 중합체(하이드로겔을 포함함)가 사용되어, 특정 표적 부위에서 화합물의 지연된 방출을 위한 이식물을 형성할 수 있다.
- [0322] 약학 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에 대한 독성 없이, 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 소망하는 치료 반응을 얻기에 효과적인 활성 성분의 양을 얻도록 달라질 수 있다.
- [0323] 선택된 투여량 수준은 사용되는 특정 화합물 또는 화합물의 조합의 활성, 또는 이의 에스터, 염 또는 아마이드, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물(들)의 배설률, 치료 기간, 사용되는 특정 화합물(들)과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반 건강 및 이전 병력, 및 의료 업계에 잘 알려진 유사 인자를 포함한 다양한 인자에 의존할 것이다.
- [0324] 당업계의 숙달된 의사 또는 수의사는 필요한 약학 조성물의 치료적 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 소망하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 것에 비해 낮은 수준으로 약학 조성물 또는 화합물의 용량을 개시하고 소망하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 서서히 증가시킬 수 있다. "치료적 유효량"은 소망하는 치료 효과를 유도하기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 화합물의 유효량은 대상체의 체중, 성별, 연령, 및 병력에 따라 달라질 것이라는 점이 일반적으로 이해된다. 유효량에 영향을 주는 다른 인자는, 비제한적으로, 환자의 병태의 중증도, 치료되는 장애, 화합물의 안정성, 및 소망하는 경우, 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 다른 유형의 치료제를 포함할 수 있다. 큰 총 용량이 약제의 다중 투여에 의해 전

달릴 수 있다. 효능 및 투여량을 결정하기 위한 방법이 당업자에게 알려져 있다(Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, 본원에 참고로 포함됨).

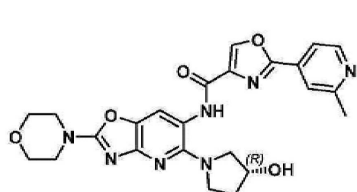
- [0325] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용되는 활성 화합물의 적합한 1 일 투여량은 치료 효과를 생산하기 위해 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 의존할 것이다.
- [0326] 소망하는 경우, 활성 화합물의 유효 1 일 용량은 선택적으로, 단위 투여량 형태로, 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 별도로 투여되는 1, 2, 3, 4, 5, 6 회 이상의 하위-용량으로서 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 활성 화합물은 매일 2 또는 3 회 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 활성 화합물은 매일 1 회 투여될 것이다.
- [0327] 이 치료를 받는 환자는 영장류, 특히 인간, 및 다른 포유동물, 예컨대 말, 소, 돼지 및 양; 및 일반적인 가금류 및 애완동물을 포함하여 이를 필요로 하는 임의의 동물이다.
- [0328] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트뿐 아니라, 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0329] 약학적 허용 항산화제의 예는 다음을 포함한다: (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 소듐 바이설페이트, 소듐 메타바이설페이트, 소듐 설파이트 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대 아스코빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등.
- [0330] 본 발명의 화합물은 (1) 본 발명의 화합물의 예방적 및/또는 치료적 약물 효과의 예방 및/또는 치료 효능을 보완 및/또는 향상시키기 위해, (2) 본 발명의 예방적 및/또는 치료적 화합물의 약력학을 조절하거나, 흡수 개선을 개선시키거나, 투여량 감소를 감소시키기 위해, 및/또는 (3) 본 발명의 예방적 및/또는 치료적 화합물의 부작용을 감소시키거나 개선하기 위해 1 이상의 다른 약물과 조합되어 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "결합 투여"는 이전에 투여된 치료 화합물이 여전히 신체에서 효과적인 동안 제2 화합물이 투여되는 2 이상의 상이한 치료 화합물의 임의의 유형의 투여를 지칭한다(예를 들어, 2 개의 화합물은 환자에서 동시에 효과적이며, 이는 2 개 화합물의 상승작용 효과를 포함할 수 있음). 예를 들어, 상이한 치료 화합물은 동일한 제형으로 또는 별도의 제형으로, 부수적으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상이한 치료 화합물은 서로 1 시간, 12 시간, 24 시간, 36 시간, 48 시간, 72 시간, 또는 1 주 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 투여받는 개체는 상이한 치료 화합물의 병용 효과로부터 이득을 얻을 수 있다. 각각의 화합물은 동일하거나 상이한 경로 및 동일하거나 상이한 방법에 의해 투여될 수 있다.
- [0331] 본 발명의 화합물 및 다른 약물을 포함하는 부수적 의약품 양측 성분이 단일 제형에 함유되는 병용 제제로서 투여되거나, 별도의 제형으로서 투여될 수 있다. 별도의 제형에 의한 투여는 동시 투여 및/또는 일부 시간 간격에 의해 분리된 제형의 투여를 포함한다. 일부 시간 간격을 갖는 투여의 경우에, 2 개의 화합물이 결합 요법 동안 적어도 일부 시간에 환자에서 동시에 활성인 한, 본 발명의 화합물이 첫번째로 투여된 후, 다른 약물이 이어지거나 다른 약물이 첫번째로 투여된 후, 본 발명의 화합물이 이어질 수 있다. 각각의 약물의 투여 방법은 동일하거나 상이한 경로 및 동일하거나 상이한 방법에 의해 투여될 수 있다.
- [0332] 다른 약물의 투여량은 임상적으로 사용되었던 투여량을 기본으로 하여 적절하게 선택되거나, 본 발명의 화합물과 조합되어 투여될 때 효과적인 감소된 투여량일 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 약물의 조합 비는 투여될 대상체의 연령 및 체중, 투여 방법, 투여 시간, 치료될 장애, 이의 증상 및 조합에 따라 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 다른 약물은 본 발명의 화합물의 1 질량부를 기본으로, 약 0.01 내지 약 100 질량부의 양으로 사용될 수 있다. 다른 약물은 2 종류 이상의 임의의 약물의 적절한 비율의 조합일 수 있다. 본 발명의 화합물의 예방적 및/또는 치료적 효능을 보완 및/또는 향상시키는 다른 약물은 이미 발견된 것뿐 아니라, 상기 메커니즘을 기본으로 하여 미래에 발견될 것을 포함한다.
- [0333] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 암 치료의 비-화학적 방법과 결합하여 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 방사능 요법과 결합하여 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 수술, 열소작, 집중 초음파 요법, 한냉요법, 또는 이들 중 임의의 조합과 결합하여 투여될 수 있다.
- [0334] **치료의 방법**

- [0335] 급성 골수성 백혈병은 골수에서 발생하고 정상 혈액 세포의 생산을 방해하는 비정상 백혈구의 급격한 성장이 특징인 골수성 혈액 세포의 암이다. AML은 성인에게 영향을 주는 가장 일반적인 급성 백혈병이며 이의 발생률은 연령에 따라 증가한다. AML은 비교적 드문 질환이지만, 이는 미국에서 암 사망의 대략 1.2%를 차지한다.
- [0336] AML의 증상은 정상 골수를 백혈병 세포로 대체함으로써 야기되며, 이는 적혈구, 혈소판, 및 정상 백혈구에서의 하락을 야기한다. 몇몇의 위험 인자 및 염색체 이상이 확인되었지만, 구체적인 원인은 명확하지 않다. 급성 백혈병과 같이, AML은 급격하게 진행되며 통상적으로 미치료된 채로 남겨지는 경우, 수 주 또는 수 개월 내에 치명적이다. AML은 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia)(CML)과 상이하며, 이는 세포 분화가 동일하지 않기 때문이다. AML은 많은 모구(골수모구, 단핵모구, 및 거핵모구)를 포함하여 높은 퍼센트의 탈분화 및 미분화 세포를 포함한다.
- [0337] AML의 진단은 보통 온혈구계산(complete blood count)에 대한 비정상적인 결과와 함께 시작된다. 과잉의 비정상 백혈구(백혈구증가증)가 일반적인 결과이고, 백혈병 모구가 때때로 나타나는 한편, AML은 또한 혈소판, 적혈구에서의 단리된 감소와 함께, 또는 낮은 백혈구 수(백혈구감소증)와 함께 나타날 수 있다. AML의 추정 진단은 순환하는 백혈구 모구가 있을 때, 말초 혈액 도말의 시험에 의해 이루어질 수 있는 한편, 최종적인 진단은 일반적으로 충분한 골수 천자 및 생검을 필요로 한다.
- [0338] 유전자 연구는 또한 질환의 결과에 영향을 줄 수 있는 유전자, 예컨대 FLT-3 또는 FLT-3 발현을 조절하는 유전자에서의 특정 돌연변이를 찾기 위해 수행될 수 있다. 사실, FLT-3를 억제하는 본원에 기재된 많은 화합물의 능력은 AML에 대한 이들의 특정 효능에 기여하는 것으로 여겨지며, 이는 FLT-3 억제에 대해 민감한 것으로 알려져 있다. 일부 환자는 FLT-3 유전자에서 발생하는 돌연변이로 인해 FLT-3 억제제를 이용한 치료에 대해 저항성이 발달할 수 있다. 이러한 FLT-3 돌연변이는, 비제한적으로, D835H, D835V, D835Y, K663Q, N841I, 내부 순차 중복(internal tandem duplication)(ITD), ITD와 D835V, 및 ITD와 F691L을 포함한다. 그러나, 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 FLT-3 억제제를 이용한 치료에 대해 저항성이 발달된 AML에 대한 효능을 입증하였다. 따라서, 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 FLT-3 억제제에 대해 저항성인 AML, 예컨대 이들 돌연변이 중 1 이상을 갖는 세포가 특징인 AML을 치료하는데 효과적이다.
- [0339] AML에서의 악성 세포는 골수모구이다. 정상적인 조혈에서, 골수모구는 골수 백혈구의 미성숙 전구체이며; 정상 골수모구는 성숙한 백혈구로 서서히 성숙해질 것이다. AML에서, 단일 골수모구는 이의 미성숙 상태에서 세포를 "동결시키고" 분화를 예방하는 유전자 변화를 축적한다. 이러한 돌연변이는 단독으로 백혈병을 야기하지 않지만; 이러한 "분화 저지"가 유전자 제어 증식을 방해하는 다른 돌연변이와 조합될 때, 결과는 세포의 미성숙 클론의 비제한된 성장이며, 이는 AML의 임상 개체(entity)를 야기한다.
- [0340] 골수이형성 증후군(Myelodysplastic syndrome)(MDS)은 골수에서의 미성숙 혈액 세포가 성숙되지 않으며 건강한 혈액 세포가 되지 않는 암의 그룹이다. 일부 유형은 급성 골수성 백혈병으로 발달할 수 있다. 혈액 세포 변형을 갖는 문제점은 낮은 적혈구, 낮은 혈소판, 및 낮은 백혈구의 일부 조합을 야기한다. 일부 유형은 골수 또는 혈액에서 모구로 지칭되는 미성숙 혈액 세포에서의 증가를 갖는다. MDS의 유형은 혈액 세포 및 골수에서의 특이적 변화를 기본으로 한다.
- [0341] MDS는 다능성 골수 줄기 세포에서의 돌연변이로부터 발생할 것으로 여겨지지만, 이들 질환을 담당하는 구체적인 결함은 잘 이해되지 못한 채로 남아있다. 혈액 전구 세포의 분화가 손상되면, 골수 세포에서 세포자연사적 세포 사멸의 수준에서 상당한 증가가 있다. 비정상 세포의 클론 증식은 분화하는 능력이 손실된 세포의 생산을 야기한다. 골수 골수모구의 전체 퍼센트가 특정 컷오프(cutoff), 예컨대 20-30%를 초과하여 발생하는 경우, 급성 골수성 백혈병으로의 형질전환이 발생한 것이라고 한다. MDS의 AML로의 진행은 어떻게 일련의 돌연변이가 초기에 정상 세포에서 발생하고 암 세포로 형질전환될 수 있는지를 나타낸다.
- [0342] IRAK-1은 AML 및 MDS에서 과잉발현되는 것으로 알려져 있으며, IRAK-1의 억제는 MDS 세포주에서 세포자연사를 야기하는 것으로 입증되었다. 예를 들어, Rhyasen, G. W., et al. *Cancer Cell* 2013 24:90-104; Rhyasen, G. W., et al. *British J. Cancer* 2014 pp. 1-6을 참고한다. AML 세포주, 예컨대 MV4-11 및 MOLM-13에 영향을 주는데 있어서, IRAK-1의 강한 억제제가 아닌 화합물을 포함하여, 개시된 화합물의 강한 활성은 IRAK-4가 그 자체로 AML 및 MDS에 대한 매력적이고 효과적인 표적이라는 것을 나타낸다.
- [0343] 본원은 급성 골수성 백혈병을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 개시한다. 이들 방법은 골수이형성 증후군을 치료 또는 예방하는데 동등하게 적용 가능할 수 있다. 유사하게는, 이들 방법은 다발성 골수종을 치료 또는 예방하는데 동등하게 적용 가능할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 AML 및/또는 MDS를 치료 또는 예방하기

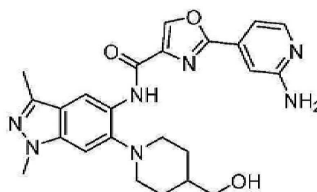
위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 AML 및/또는 MDS를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적 허용 염의 사용에 관한 것이다.

[0344] 본원에 개시된 조성물 및 방법에 적합한 화합물, 특히 IRAK4 억제제와 같이 그 안에 개시된 화합물에 대해 각각 그 전체가 참고로 포함되는 WO2015/104662호, WO2015/104688호, 및 WO2015/193846호에서 개시되어 찾아볼 수 있다.

[0345] **실시예**



화합물 A



화합물 B

[0346]

[0347] **실시예 1: 화합물 A에 의한 FLT-3 억제**

[0348] 화합물에 의한 FLT-3 야생형의 억제를 기질 펩티드 EAIYAAPFAKKK를 사용하여 시험하였다. Flt3(h)(14-500, GenBank NM_004119)를 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 50 μ M EAIYAAPFAKKK, 10 mM 마그네슘 아세테이트 및 [감마-³³P]-ATP(필요한 특이적 활성 및 농도)와 함께 항온처리하였다. 반응을 Mg/ATP 혼합물의 첨가에 의해 개시하였다. 실온에서 40 분 동안의 항온처리 후에, 인산을 0.5% 농도로 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그 다음에, 10 μ L의 반응물을 P30 필터매트(filtermat) 상에 스폿팅하고 건조 및 섬광 계수 전에 0.425% 인산에서 4 분 동안 4 회 및 메탄올에서 1 회 세척하였다.

[0349] 화합물 A를 상기 나타낸 바와 같이 Eurofins 표준 KinaseProfiler 어세이를 사용하여 Flt-3에 대해 시험하였다. 또한, 화합물 A를 각각 기질 수조염기성 단백질(myelin basic protein)(MBP) 및 EAIYAAPFAKKK를 이용한 동일한 프로토콜을 사용하여 IRAK1 및 Flt-3(D835Y)에 대해 시험하였다. 단백질 키나아제(ATM(h) 및 DNA-PK(h)를 제외함)를 방사측정 포맷으로 분석한 반면, 기질 키나아제인 ATM(h), ATR/ATRIP(h) 및 DNA-PK(h)를 HTRF® 포맷을 사용하여 분석하였다.

[0350] 효소 및 기질을 함유하는 반응 혼합물을 첨가하기 전에, 화합물 A를 시험 화합물의 50x 저장물(stock)로 제조하여 어세이 웰에 첨가하였다. 반응을 선택된 농도의 ATP의 첨가에 의해 개시하였다. ATP 첨가 전에 화합물과 효소/기질 혼합물의 사전-항온처리는 없었다. 100% DMSO 중 50x 최종 어세이 농도의 작업 저장물.

[0351] 결과는 키나아제 활성 잔류로서, DMSO 대조군의 퍼센트로서 나타낸다. 이는 다음 식을 사용하여 계산된다:

$$\frac{\text{샘플 수의 평균} - \text{블랭크(blank) 수의 평균}}{\text{대조군 수의 평균}}$$

[0352]

[0353] IC₅₀ 결정을 위해, 데이터를 XLFit 버전 5.3(ID Business Solutions)을 사용하여 분석하였다. S 자형 용량-반응(가변 슬로프) 곡선은 비-선형 회귀 분석을 사용하여 각각의 시험 농도에 대한 평균 결과를 기본으로 하여 맞춤화한다. 곡선의 상단 및/또는 하단이 각각 100 및 0에 대해 >10% 어긋나는 경우, R²에 대한 QC 기준이 충족되면, 이들 한계 중 하나 또는 둘 다는 100 및 0으로 제한될 수 있다. 표 1은 화합물 A에 의한 대표적인 키나아제 억제에 대한 IC₅₀ 데이터를 제공한다.

표 1

표 1

키나아제	IC ₅₀ (nM)
IRAK4	37
키나아제	IC ₅₀ (nM)
IRAK1	>10,000
FLT3 (D835Y)	11
FLT3	82

[0354]

[0355] 화합물 A를 또한 DiscoverX 표준 KINOMEScan 및 KdELECT 어세이를 사용하여, 관련 표준 운영 절차에 따라 선택된 키나아제 각각에 대해 시험하였다. 예를 들어, *Nat. Biotechnol.* 2011, 29(11):1046-51을 참고한다. KINOMEScan 및 KdELECT는 고정된 활성-부위 지향된 리간드와 경쟁하는 화합물의 능력을 정량적으로 측정하는 경쟁 결합 어세이를 기본으로 한다. 어세이를 3 개의 성분을 결합함으로써 수행한다: DNA-태그된 키나아제; 고정된 리간드; 및 시험 화합물. 고정된 리간드와 경쟁하는 시험 화합물의 능력을 DNA 태그의 정량 PCR을 통해 측정한다. 결합 상수(Kd)를 표준 용량-반응 곡선으로 계산하였다.

[0356] 도 1은 IRAK1, IRAK4 및 FLT-3의 많은 변이체에 대한 화합물 A의 활성을 나타내며, 이는 이중 IRAK/FLT-3 억제제로서 이의 효능을 나타낸다. 구조적으로 유사한 화합물은 유사한 정도로 이 이중 활성을 보유할 것으로 예상된다.

[0357] 예를 들어, 화합물 A는 ITD 돌연변이 및 D835Y와 같은 활성 루프에서의 돌연변이를 갖는 FLT-3에 대해 예외적인 결합을 나타낸다. 이들 돌연변이는 모든 처치-나이프(naive) AML 환자 중 3 분의 1에서 발생한다. 활성 루프 돌연변이 FLT-3의 알려진 억제제는 효능이 동등하지 않다. 예를 들어, Nguyen, B., et al., *Oncotarget* 2017 pgs. 1-14; Nagoya, *J. Med. Sci.* 2015 77:7-17을 참고한다. 반면에, 화합물 A는 2.5 nM로 D835Y 돌연변이 FLT-3, 및 7.8 nM로 ITD 돌연변이 FLT-3에 결합한다.

[0358] 실시예 2: AML 모델 MV4-11 시험관내(in vitro) 어세이

[0359] CellTiter Glo 발광 세포 생존도 어세이는 대사적으로 활성인 세포에서 ATP 수준의 정량화를 기본으로 하여 배지에서 생존 가능한 세포의 수를 결정하기 위한 고도로 민감한 균질 어세이이다. CTG 시약의 첨가는 존재하는 ATP의 양에 비례하는 세포 용해 및 발광 신호의 생성을 야기한다. ATP의 양은 존재하는 세포의 수에 비례한다. 발광은 발광을 측정할 수 있는 다중표지 판독기를 사용하여 측정한다. 세포 수에서의 증가 또는 감소는 발광 수준에서 수반되는 변화를 야기하며, 이는 세포 증식에 대한 시험 물질의 효과를 나타낸다.

[0360] 용액/시약의 제조

[0361] CTG 시약의 제조:

[0362] CellTiter-Glo 완충액을 해동시키고 실온으로 평형시켰다. 동결건조된 CellTiter-Glo 기질을 실온으로 만들었다. CellTiter-Glo 기질을 함유하는 앰버 보틀(amber bottle) 내에 CellTiter-Glo 완충액(Promega Cat# G7572)을 혼합하여 동결건조된 효소/기질 혼합물을 재구성함으로써 CTG 시약을 제조한다. 완충액 및 동결건조된 기질 둘 다는 키트로 공급된다.

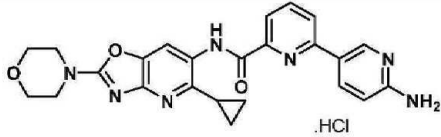
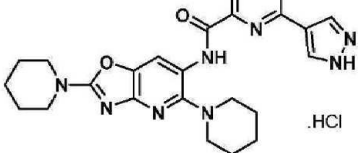
[0363] 배지 제조:

[0364] 1% 페니실린 스트렙토마이신 및 10% FBS를 상업적으로 구매 가능한 액체 IMDM(이스코브 변형 돌베코 배지 (Iscove's Modified Dulbecco's Medium), Invitrogen Cat# 12440046)에 첨가한다.

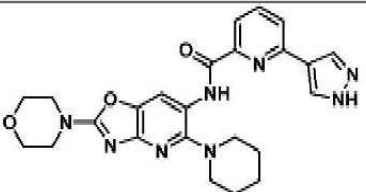
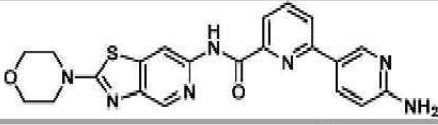
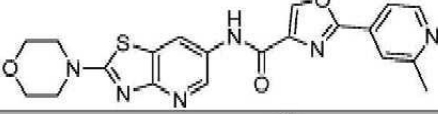
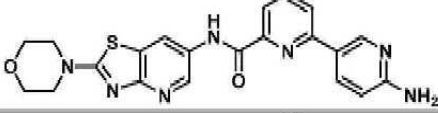
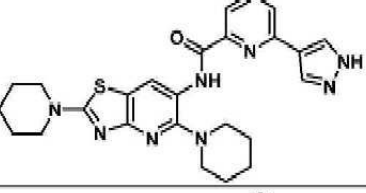
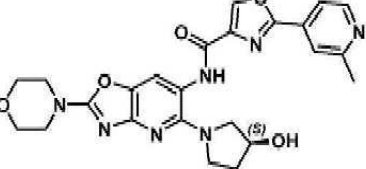
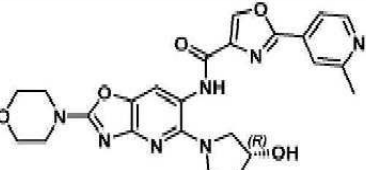
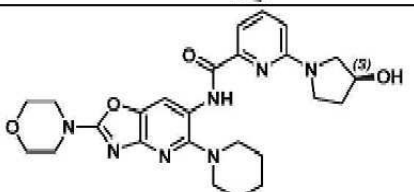
- [0365] 1X PBS(인산염 완충 생리식염수)의 제조:
- [0366] 1 봉지의 PBS 분말(Sigma: Cat#P3813)을 1L MiliQ 물에 용해시켰다. DMSO를 시험 항목을 용해시키는 비히클로 사용한다.
- [0367] 절차(IC₅₀ 결정)
- [0368] 1. MV4-11 세포를 계수하고 완전 IMDM 배지에서 0.1 x 10⁶ 세포/ mL의 밀도로 재현탁하였다. 95 μ L의 이 세포 현탁액을 96-웰 플레이트(투명한 바닥을 갖는 흑색 플레이트)의 웰 당 첨가하여 웰 당 ~0.1 x 10⁵ 세포를 접종하였다. 플레이트를 화합물 첨가 전에 ~ 2 시간 동안 5% CO₂의 가습된 대기 하의 37℃에서 항온처리하였다.
- [0369] 2. 시험 화합물을 100% DMSO에 용해시켜 2/6/10/20 mM 저장액을 생성하였다. 200X 농도의 필요한 최종 농축액을 DMSO에서 제조하였다. 그 다음에, 각각의 농축액(200X) 10 μ L를 90 μ L의 무-혈청 IMDM에 희석시켜 배지 중 20X의 중간 농축액을 제조하였다. 이 단계에서 DMSO 농도는 10%였다(중간 희석액). 그 다음에, 각각의 중간 희석액 5 μ L를 96-웰 플레이트에 미리 접종된 세포에 3 회 첨가하였다. 최종 DMSO 농도는 실험 웰에서 0.5%였다. 0.5% DMSO로 처리된 세포는 양성 대조군으로서 제공되었다. 100 μ L의 완전 IMDM 배지는 데이터 분석을 위한 배지 블랭크로서 제공되었다. 200 μ L의 1X PBS를 어세이 플레이트의 모든 코너 웰(corner well)에 첨가하여 실험 웰에서 배지의 증발을 회피하였다. 그 다음에, 플레이트를 37℃에서 5% CO₂를 갖는 인큐베이터에서 72 시간 동안 항온처리하였다.
- [0370] 3. 어세이를 종료하기 위해, 50 μ L의 CTG 시약을 각각의 웰에 첨가하고 플레이트를 실온에서 15 분 동안 셰이커(shaker) 상에서 항온처리하였다. 플레이트를 발광을 측정할 수 있는 다중표지 판독기 상에서 발광 모드를 사용하여 판독하였다. GraphPad Prism을 사용하여 시험 항목의 각각의 농도에 대해 발광 값을 플로팅하여 시험 항목에 대한 IC₅₀ 값을 계산하였다.
- [0371] 퍼센트 억제는 다음과 같이 계산한다:
- [0372] 퍼센트(%) 억제는 다음 식을 사용하여 0% 억제에 대해 DMSO 대조군 값을 정규화함으로써 계산하였다:
- [0373] $\% \text{ 억제} = 100 - (L \text{ 시험 화합물} - \text{블랭크}) / (L \text{ 양성 대조군} - \text{블랭크}) * 100$ 상기 식에서 L은 발광임
- [0374] 실험 웰은 세포, 시험 화합물, IMDM 배지 및 0.5% DMSO를 함유하였다. 양성 대조군 웰은 세포, IMDM 배지 및 0.5% DMSO를 함유하였다. 블랭크 대조군 웰은 IMDM 배지를 단독으로 함유하였다.
- [0375] 다음 화합물에 대한 IC₅₀ 값(μ M)이 표 2에 주어진다. A는 <0.05 μ M이고, B는 0.05 내지 0.5 μ M이며, C는 > 0.5 μ M이다.

표 2

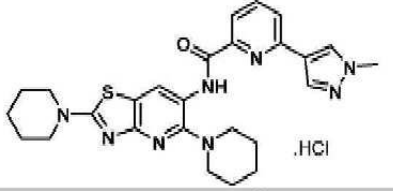
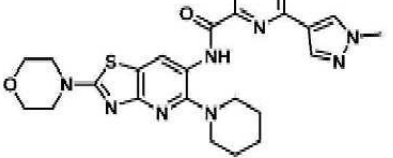
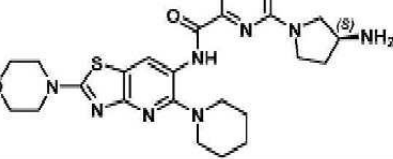
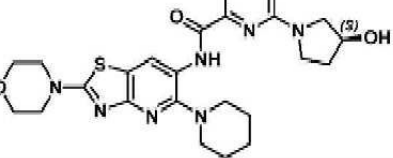
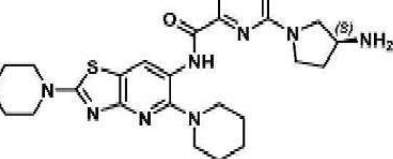
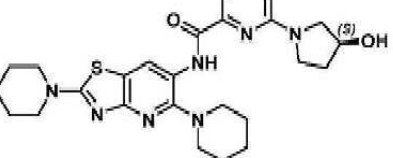
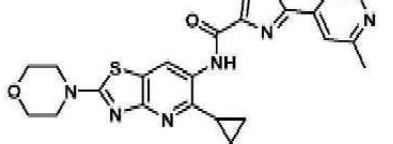
표 2

구조	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
 .HCl	C
 .HCl	A

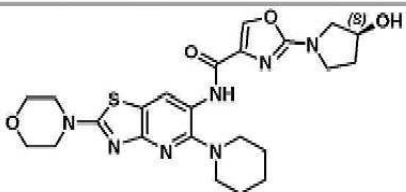
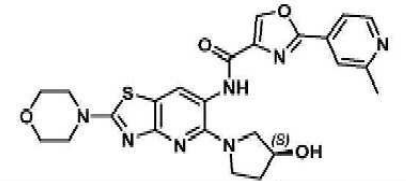
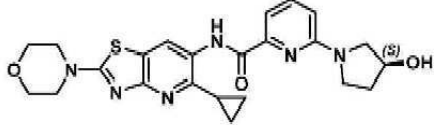
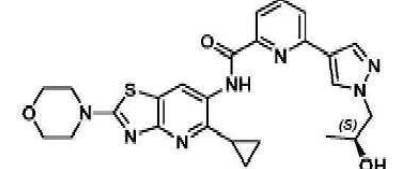
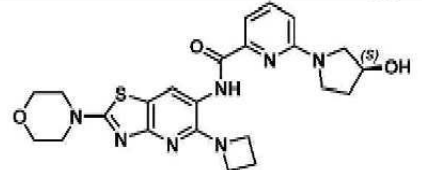
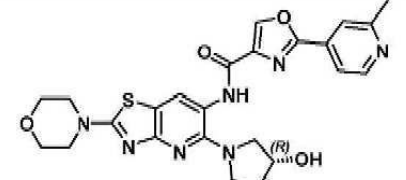

[0376]

구조	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
	A
	B
	A
	C
	B
	A
	A
	C

[0377]

구조	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
 .HCl	A
	A
	C
	C
	C
	C
	A

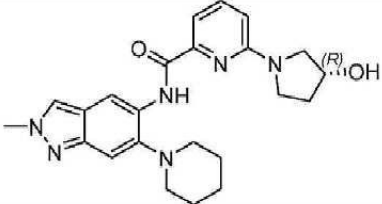
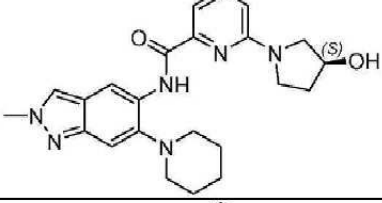
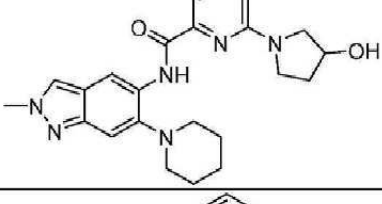
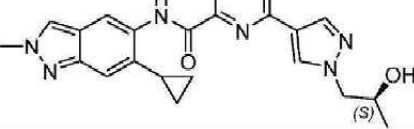
[0378]

구조	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
	A
	A
	C
	A
	C
	A
	A

[0379]

구조	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
	A
	A
	A
	A
	A
	A

[0380]

구조	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
	C
	B
	B
	A

실시예 3: MV4-11 이중이식 모델에서의 세포 증식 억제

실시예 2의 절차를 사용하여, 화합물 A 및 B를 평가하여 MV4-11 세포에서의 증식의 %억제를 결정하였다. 화합물 A의 IC₅₀은 0.031 μ M이었으며(도 2a) 화합물 B는 6.1e-005 μ M이었다(도 2b).

실시예 4: AML 이중이식 모델 MV4-11에서의 생체내 종양 성장 억제

AML 이중이식 모델 MV4-11 프로토콜을 사용하여, 화합물 A를 12.5, 25, 및 50 mpk 용량에서 평가하였다. 100 mpk의 ND-2158을 대조군으로서 사용하였다.

화합물 A의 항종양 활성을 수컷 무흉선 누드 마우스에서 평가하였다. MV4-11 세포를 10% FBS 및 1% 페니실린 스트렙토마이신이 보충된 이스코브 변형 둘베코 배지에서 성장시켰다. 종양을 확립하기 위해, 15 X 106 MV4-11 세포를 1:1 HBSS 및 ECM 겔 200 μ L로 무흉선 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하로 주사하였다. 동물들을 종양 부피를 기본으로 하여 무작위화하였다. 21 일 동안, 화합물 A를 매일 1 회 경구로 투여하고 ND-2158을 매일 1 회 i.p. 경로에 의해 투여하였다. 평균 종양 부피 크기가 333 mm³일 때, 처치를 개시하였다. 종양 부피를 매주 3 회 측정하였으며 체중을 매일 모니터링하였다. 12.5, 25, 및 50 mg/kg의 화합물 A 및 100 mg/kg의 ND-2158 처치는 임의의 처치 관련 임상 징후 및 육안 병리학적 변화 없이 잘 용인되었다.

도 3은 화합물 A의 용량 증가에 따른 종양 성장 억제에서의 증가를 도시한다. 종양 성장 정체는 12.5 mpk에서 달성되었으며 종양 퇴행은 처치 21 일 후 25 및 50 mpk에서 나타났다. 12.5 mg/kg의 화합물 A 처치는 92% 종양 성장 억제를 야기하였다. 25 mg/kg 및 50 mg/kg의 화합물 A 처치는 부분적 종양 퇴행을 야기하였다. 100 mg/kg의 ND-2158 처치는 68% 종양 성장 억제를 야기하였다. 체중 감소는 도 4에 나타난 바와 같이 관찰되지 않았다.

실시예 5: AML 이중이식 모델 MV4-11 및 MOLM-13에서의 항-증식 활성

MV4-11 세포 및 MOLM-13 세포에 대해 동일한 절차를 사용하였다. 각각의 세포주는 FLT-3 키나아제에서 ITD 돌연변이를 갖는다.

세포를 ~80% 콘플루언스(confluence)로 성장시켰으며, 반으로 나누고 밤새 성장시켰다. 세포를 150 μ L의 부피에서 5,000 세포/웰의 밀도로 칼럼 1 및 12 및 열 A 및 H를 제외한 모든 웰에서 96-웰 흑색 플레이트 내로 접종

하였다. 이들을 10% 혈청에서 밤새 항온처리하고 HBSS를 주변의 웰에 첨가하였다. 깊은 96-웰 플레이트에서, 1000 μ L의 10% FBS를 웰 B2 및 D2에 첨가하였다. 웰 당 750 μ L의 10% FBS, 1% DMSO 배지를 웰 B2를 제외하고 열 B에 첨가하였다. 5 μ L의 20mM 화합물을 웰 B2에 첨가하였다. 250 μ L를 칼럼 2로부터 칼럼 3으로 옮기고 혼합하였다. 상기 과정을 칼럼 G가 1:4 희석액을 생성할 때까지 반복하였다. 15 μ L의 화합물 혼합물을 세포 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다(135 μ L 부피). 실시예 2에 기재된 CellTiter Glo 어세이를 사용하여 각각의 세포주에서 화합물 A에 대한 IC₅₀ 값을 결정하였다. 화합물 A는 MV4-11 세포주에서 0.07 μ M 및 MOLM-13 세포주에서 0.19 μ M의 IC₅₀을 가졌다.

[0391] **실시예 6: MOLM-14 *FLT3*-ITD 및 MOLM-14 *FLT3*-ITD/KD(키나아제 도메인) 마우스 이중이식 종양 모델에서 화합물 A의 생체내 효능**

[0392] 화합물 A를 피하 MOLM-14 *FLT3*-ITD, MOLM-14 *FLT3*-ITD/F691L, 또는 MOLM-14 *FLT3*-ITD/D835Y 종양을 보유한 무흉선 누드 마우스에 매일 1 회 100 mg/kg으로 경구로 투여하였다. 화합물 A 효능을 비히클이 투여된 마우스와 비교하였다. 도 5a, 5b, 및 5c에 나타난 바와 같이, 퍼센트 종양 성장 억제(% TGI)는 투여 12 또는 14 일 후에 각각 90, 73 및 98%였다.

[0393] **실시예 7: 세포 생존도 어세이**

[0394] 부모 MOLM-14 세포주는 *FLT3*-ITD 돌연변이를 함유하였다. 퀴자티닙-저항성 MOLM-14 유래 세포주 MOLM-14 *FLT3*-ITD/D835Y 및 MOLM-14 *FLT3*-ITD/F691L은 이중 *FLT3* 돌연변이(원래의 ITD 돌연변이 및 키나아제 도메인 내에서의 2 차 돌연변이)를 함유하였다.

[0395] 모든 세포주를 1X Pen-Strep 및 10% FBS가 보충된 RPMI 1640 + GlutaMAX(이하에서 배지로서 지칭됨)에서 배양하였다. 세포를 37°C 가습된 조직 배양 인큐베이터 내의 75 cm² 또는 225 cm² 조직 배양 플라스크에서 5% CO₂와 함께 배양하였다. 세포 밀도를 0.5-2.0x10⁶ 세포/mL로 유지하였다.

[0396] 플레이팅 및 투여

[0397] 화합물 처리 2 일 전에, 세포를 펠렛화하고 신선한 배지에서 재현탁하였다. 투여 일에, 세포를 계수하고 트리판 블루로 염색하여 세포 생존도를 결정하였다. 5,000 개의 생존 가능한 세포를 웰 당 90 μ L 또는 135 μ L의 부피로 96-웰 조직 배양 플레이트의 모든 웰로 옮기고 조직 배양 인큐베이터로 되돌려놓았다. 일반적으로, 분석될 각각의 세포주 중 2 개 열을 플레이트 당 첨가하였다(즉, 플레이트 당 최대 3 개 세포주). 이 어세이에서 사용하기 위한 세포에 대한 생존도의 최저 한계는 80%였으며; 대부분의 세포주는 >90% 생존도를 나타내었다.

[0398] 100% DMSO에서 제조된 화합물 저장액을 -80°C 냉동고에서 꺼내고 사용 전에 실온에서 해동하였다. 미사용된 화합물을 폐기하였다. 화합물 희석액 시리즈를 96-웰 플레이트를 사용하여 생성하였다. 40 μ L의 화합물 저장액을 웰 B2로 옮겼다. 30 μ L의 DMSO를 웰 B3 내지 B11에 첨가하였다. 웰 B2로부터의 10 μ L를 웰 B3으로 옮기고, 상하로 6 회 피펫팅(pipetting)함으로써 혼합하여 4 분의 1 희석액을 생성하였다. 대안적 부피 또는 희석 비가 사용될 수 있다. 희석 단계 사이에 피펫을 교체하여, 희석액 시리즈를 웰 B10까지 계속했다. 웰 B11은 DMSO-처리된 대조군 샘플이다.

[0399] 198 μ L의 배지를 새로운 96-웰 플레이트의 열 B-G 및 칼럼 2-11의 각각의 웰로 옮겼다. 화합물 A DMSO 희석액-시리즈 플레이트로부터의 2 μ L를 198 μ L의 배지를 함유하는 각각의 열의 상응하는 웰로 옮기고 6회 피펫팅함으로써 혼합하여, 10X 화합물 A 희석액-시리즈 투여 플레이트를 생성하였다.

[0400] 10X 화합물 A 희석액-시리즈 투여 플레이트로부터, 10 μ L 또는 15 μ L의 희석된 화합물을 각각 90 μ L 또는 135 μ L의 세포를 함유하는 96-웰 조직 배양 플레이트에 첨가하였다. 그 다음에, 플레이트 혼합기를 사용하여 150 rpm에서 2 시간 동안 간단히 혼합하였다. 플레이트를 조직 배양 인큐베이터에 되돌려 놓고 37°C에서 72 시간 동안 항온처리하였다. 세포에 첨가된 DMSO의 최종 농도는 0.1%였다.

[0401] 각각의 세포주를 플레이트 당 이중으로 시험하였으며, 상이한 날짜에 적어도 3 회 반복하였다.

[0402] 생존도

[0403] 72 시간 항온처리 후, 세포 생존도를 CellTiter-Glo 발광 세포 생존도 어세이(2.0)를 사용하여 판매자의 설명에 따라 평가하였다. CellTiter-Glo 시약의 첨가(1:1 부피) 후에, 플레이트를 투명한 플레이트 실러(sealer)로 덮은 다음에, 플레이트 셰이커 상에서 150 rpm으로 어둠 속에서 10 분 동안 실온에서 혼합하였다. 발광 판독을

TopCount384 기구를 사용하여 측정하였다.

[0404] EC₅₀ 계산

[0405] 화합물 처리된 샘플의 퍼센트 억제율 DMSO-처리된 세포 대조군 샘플에 대해 결정하였다. GraphPad Prism 7 소프트웨어를 사용하여 EC₅₀ 값을 계산하기 위해 퍼센트 억제 값을 사용하였다. 곡선 맞춤화가 EC₅₀ 값 결정에 실패한 어세이에서, 선형 외삽법에 의해 50% 억제를 야기하는 농도를 EC₅₀ 값으로서 사용하였다. 상이한 날짜에 수행된 적어도 3 개의 독립적인 생존도 어세이로부터의 평균 EC₅₀ 값을 결정하였다.

[0406] MOLM-14 EC₅₀ = 58 nM

[0407] MOLM-14 *FLT3*-ITD/D835Y, EC₅₀ = 108 nM

[0408] MOLM-14 *FLT3*-ITD/F691L, EC₅₀ = 2488 nM

[0409] 참고로 포함

[0410] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적이고 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 나타낸 바와 같이 그 전체가 참고로 본원에 포함된다. 충돌하는 경우에는, 본원의 임의의 정의를 포함한 본 출원이 우선한다.

[0411] 등가물

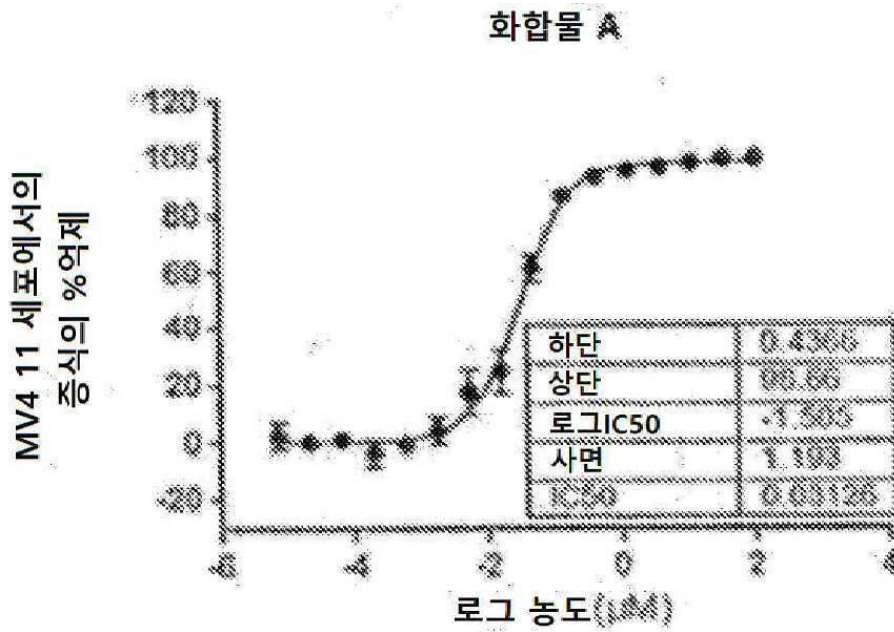
[0412] 본 발명의 특정 실시양태가 논의되었으나, 상기 명세서는 예시적이며 제한적이지 않다. 본 발명의 많은 변형이 본 명세서 및 하기의 청구항의 검토를 기본으로 하여 당업자에게 명확해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 청구항에 대한 참고에 의해 이의 등가물, 및 명세서의 전체 범위, 이러한 변형과 함께 결정되어야 한다.

도면

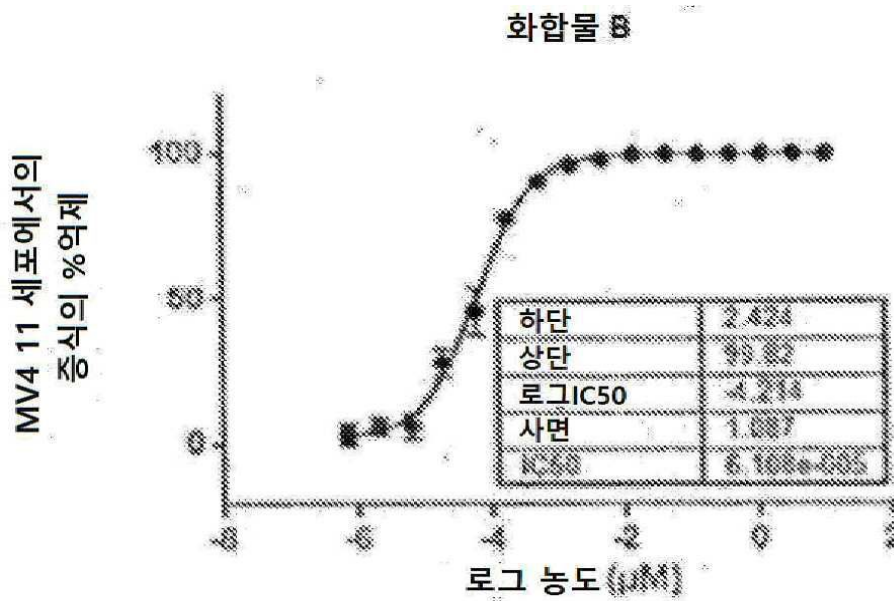
도면1

키나아제	K _d (nM)
IRAK4	23
IRAK1	100-1,000
FLT3	31
FLT3 (D835H)	4.6
FLT3 (D835V)	44
FLT3 (D835Y)	2.5
FLT3 (ITD)	7.8
FLT3 (ITD, D835V)	31
FLT3 (ITD, F691L)	20
FLT3 (K663Q)	47
FLT3 (N841I)	16

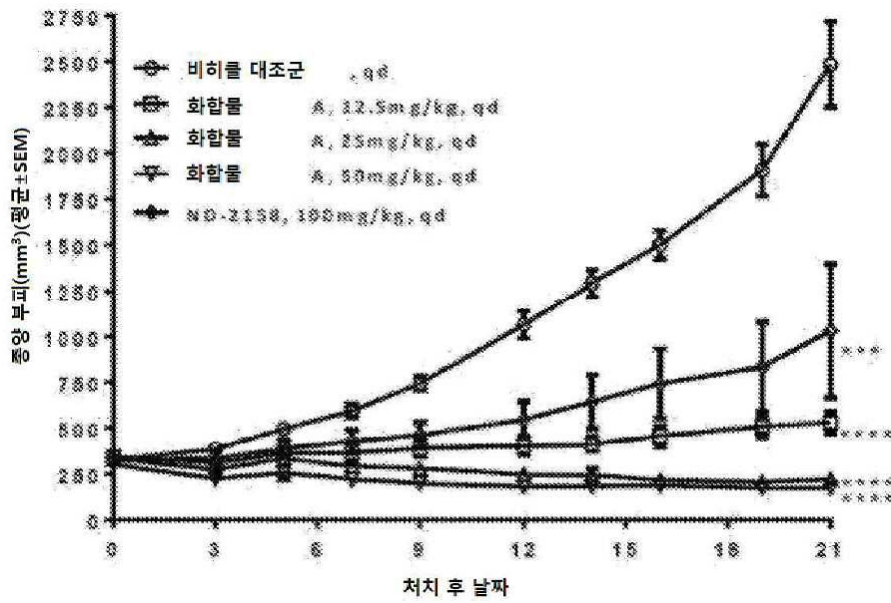
도면2a



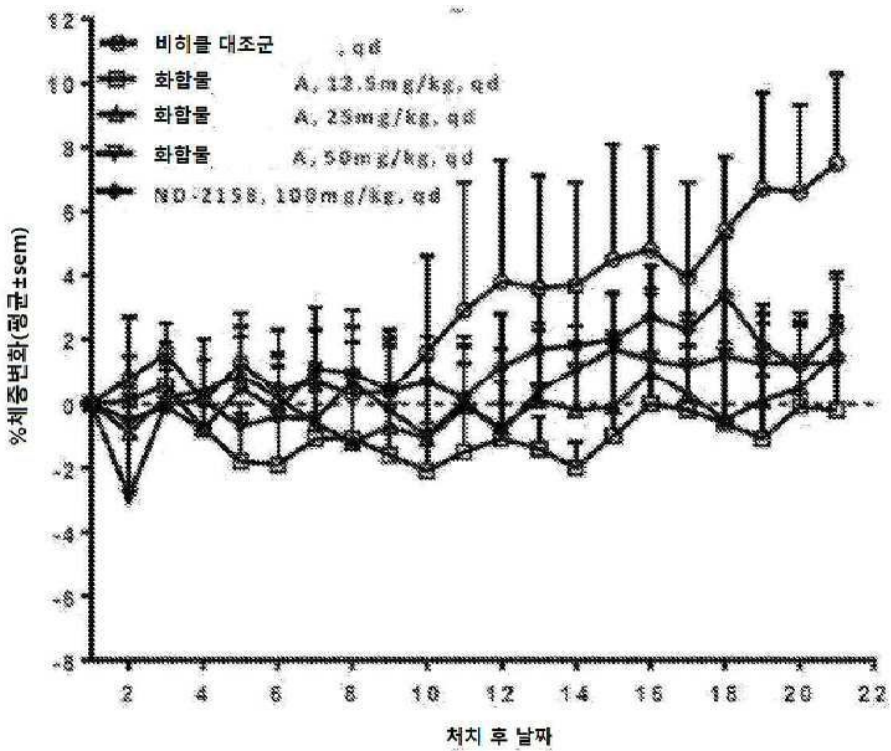
도면2b



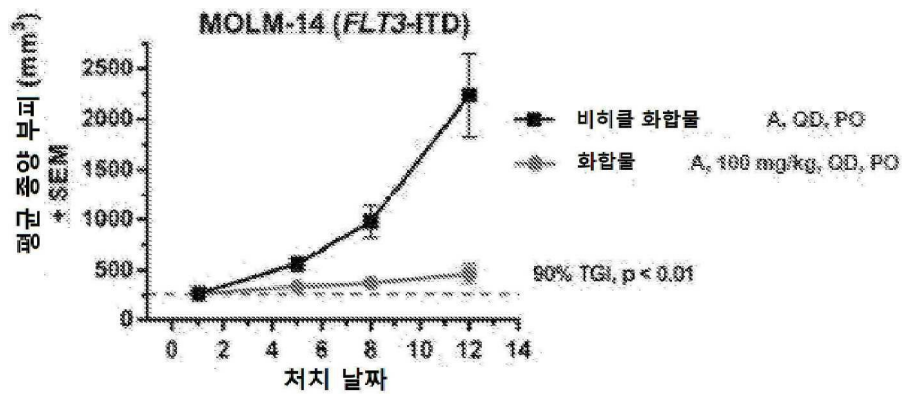
도면3



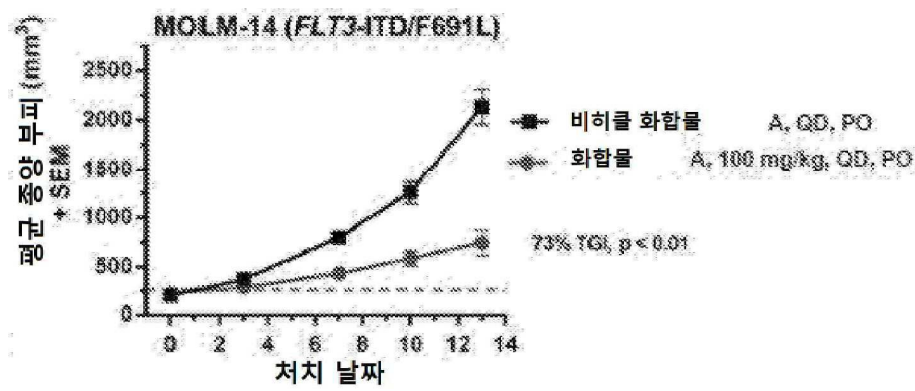
도면4



도면5a



도면5b



도면5c

