(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0133224
(43) 공개일자 2019년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7031798
(22) 출원일자(국제) 2018년03월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년10월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/025417
(87) 국제공개번호 WO 2018/183857
국제공개일자 2018년10월04일
(30) 우선권주장
62/479,520 2017년03월31일 미국(US)

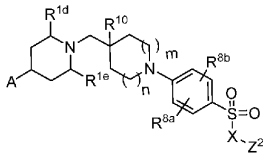
(71) 출원인
더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 미시간
미국 48109 미시간주 앤 아버 세컨드 플로어 휴론 파크웨이 1600 오피스 오브 테크놀로지 트랜스퍼
(72) 발명자
왕, 사오멍
미국 48198 미시건주 수페리어 타운쉽 스털링 코트 3336
아귈라, 안젤로
미국 48105 미시건주 앤 아버 스톤 로드 2364
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 76 항

(54) 발명의 명칭 **공유 메닌 억제제로서의 피페리딘**

(57) 요 약

본 개시내용은 화학식 I에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다:



(I)

여기서 A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2}, R^{3}, R^{8a}, R^{8b}, R^{10}, X, Z^{2}, m 및 n은 명세서에 제시된 바와 같이 정의된다. 본 개시내용은 또한 메닌 억제에 반응성인 상태 또는 장애 예컨대 암을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

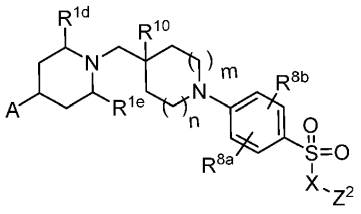
(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/06 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
(72) 발명자
쉬, 스린
미국 48105 미시건주 앤 아버 그린 브라이어 불러바드 3578 아파트먼트 405씨
황, 리웨
미국 48105 미시건주 앤 아버 오터 크릭 코트 3170
스터키, 진
미국 48430 미시건주 펜턴 레이크브룩 드라이브 13536
텐펑, 쉬
미국 48197 미시건주 입실랜티 아버 서클 웨스트 2153 아파트먼트 205

명 세 서

청구범위

청구항 1

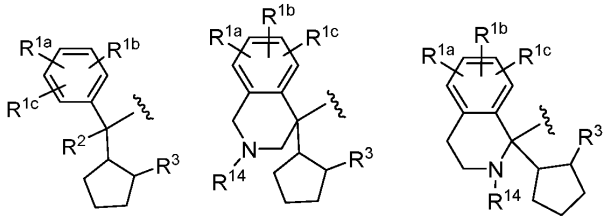
화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



I

여기서

A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고



A-1 , A-2 및 A-3 ;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{1d} 및 R^{1e}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

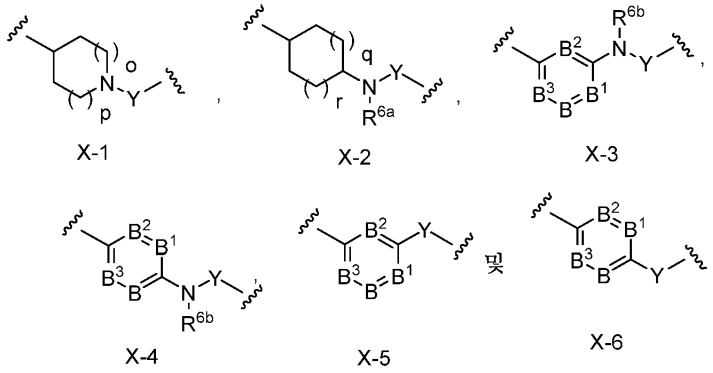
R^{2}는 히드록시, 아미노, 시아노, 및 $-CH_2R^4$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{3}은 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, $-NHC(=O)R^{5}$, 및 $-NHZ^{1}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{4}는 아미노, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{5}는 $-NR^{12a}R^{12b}$, C_{1-4} 알콕시, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고

X는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



X-1 , X-2 , X-3

X-4 ; X-5 및 X-6 ;

여기서 Y는 Z^2에 부착되거나; 또는

X는 부재하고;

Y는 -C(=O)- 및 $-S(=O)_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m, n, o, p, q, 및 r은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고;

Z^1은 $-C(=O)R^7$ 및 $-S(=O)_2R^7$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z^2는 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

단 R^3이 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, 또는 $-NHC(=O)R^5$인 경우, Z^2는 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, 또는 $-CH_2I$이고,

R^7은 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, 및 $-CH_2I$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{8a} 및 R^{8b}는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{9a}는 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10}은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬, 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^{11a} 및 R^{11b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 헤테로시클로를 형성하고;

R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^{12a} 및 R^{12b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 헤테로시클로를 형성하고;

R^{13}은 수소, C_{1-4} 알킬, 및 (아미노)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{14}는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

B, B^1, B^2, 및 B^3은 각각 독립적으로 $=CR^{9a}-$ 및 =N-로 이루어진 군으로부터 선택되고,

단 B, B^1, B^2, 및 B^3 중 적어도 1개는 $=CR^{9a}-$이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X는 X-1, X-2, X-3, X-4, X-5, 및 X-6으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z^2는 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$ 및 $-NHC(=O)R^5$로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

X는 부재하고;

Z^2는 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 $-NHZ^1$인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서,

X는 부재하고;

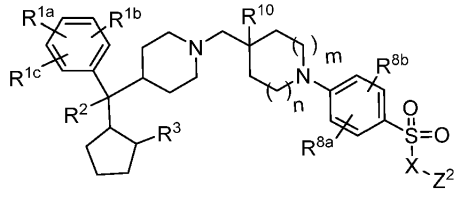
Z^2는 $-CH=CHR^{13}$ 및 $-C\equiv CR^{13}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, 및 $-NHC(=O)R^5$로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 5

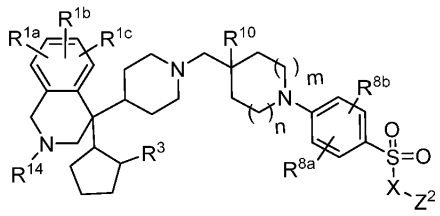
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I-A-I를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



I-A-I

청구항 6

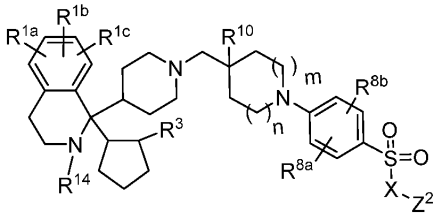
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I-A-II를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



I-A-II

청구항 7

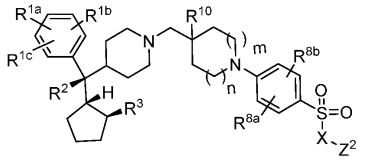
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I-A-III를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



I-A-III

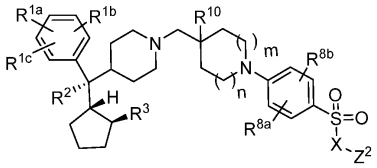
청구항 8

제5항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



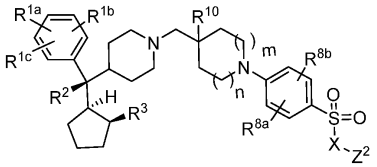
화학식 **II**

,



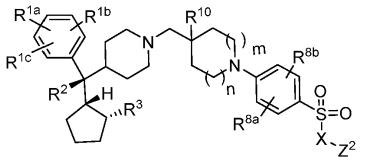
화학식 **III**

,



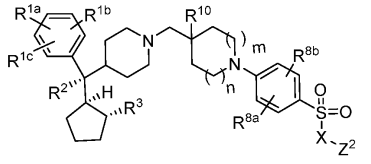
화학식 **IV**

,



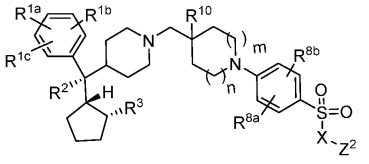
화학식 **V**

,



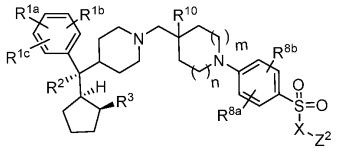
화학식 **VI**

,



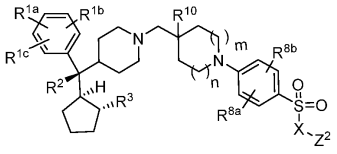
화학식 **VII**

,



화학식 **VIII**

및



화학식 **IX**

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 n이 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 10

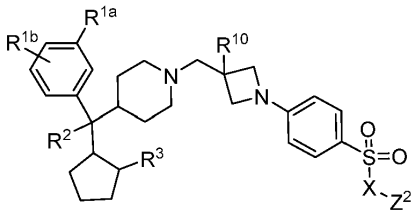
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 n이 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8a} 및 R^{8b}가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 12

제1항에 있어서, 화학식 X를 갖는 화합물이며,



X

여기서

X는 X-1, X-2, X-3, X-4, X-5, 및 X-6으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

X는 부재하고;

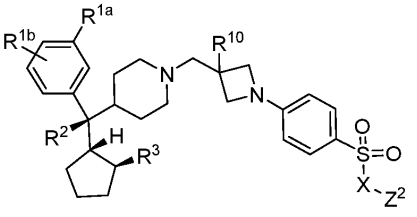
Z^2는 $-CH=CHR^{13}$ 및 $-C\equiv CR^{13}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$ 및 $-NHC(=O)R^5$로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 13

제1항, 제2항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 XI를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



XI

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X가 X-1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 15

제14항에 있어서, o 및 p가 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 16

제14항에 있어서, o 및 p가 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X가 X-2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 18

제17항에 있어서, q 및 r이 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 19

제17항에 있어서, q 및 r이 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 20

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X가 X-3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 21

제20항에 있어서, B, B^1, B^2 및 B^3이 $=CR^{9a}$-인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 22

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X가 X-4인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 23

제22항에 있어서, B, B^1, B^2 및 B^3이 $=CR^{9a}$ -인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 24

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X가 X-5인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 25

제24항에 있어서, B, B^1, B^2 및 B^3이 $=CR^{9a}$-인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 26

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X가 X-6인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 27

제26항에 있어서, B, B^1, B^2 및 B^3이 $=CR^{9a}$-인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 28

제21항, 제23항, 제25항 및 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9a}가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 29

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 30

제29항에 있어서, R^{11a}가 $-CH_3$이고 R^{11b}가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 31

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 $-NHC(=O)R^5$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 32

제31항에 있어서, R^5가 $-OCH_3$ 및 $-CH_2CH_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

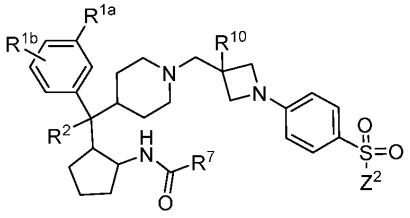
청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2가 $-CH=CH_2$ 및 $-C\equiv CH$로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합

물.

청구항 34

제5항에 있어서, 화학식 XII를 갖는 화합물이며,



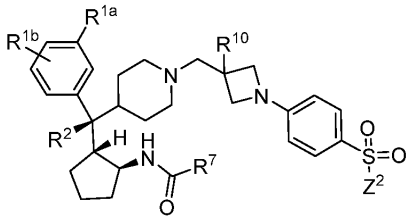
XII

여기서 Z^2는 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 35

제34항에 있어서, 화학식 XIII를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



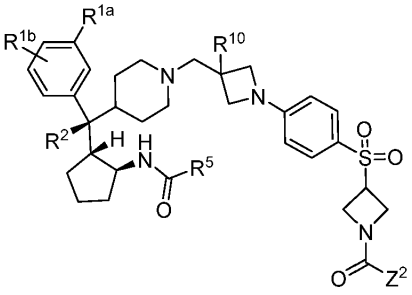
XIII

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, R^7이 $-CH=CH_2-$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 37

제1항에 있어서, 화학식 XIV를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



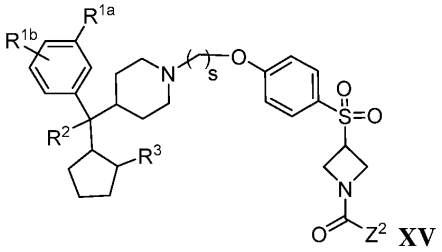
XIV

청구항 38

제37항에 있어서, R^5가 -OMe인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 39

화학식 XV를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



XV

여기서

R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{2}는 히드록시, 아미노, 시아노, 및 $-CH_2R^{4}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{3}은 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, $-NHC(=O)R^{5}$, 및 $-NHZ^{1}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{4}는 아미노, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{5}는 $-NR^{12a}R^{12b}$, C_{1-4} 알콕시, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z^{1}은 $-C(=O)R^{7}$ 및 $-S(=O)_2R^{7}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z^{2}는 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

단 R^{3}이 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, 또는 $-NHC(=O)R^{5}$인 경우, Z^{2}는 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, 또는 $-CH_2I$이고,

R^{7}은 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, 및 $-CH_2I$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^{11a} 및 R^{11b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 헤테로시클로를 형성하고;

R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

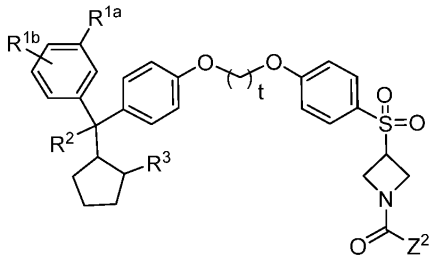
R^{12a} 및 R^{12b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 헤테로시클로를 형성하고;

R^{13}은 수소, C_{1-4} 알킬, 및 (아미노)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

s는 2, 3, 4, 또는 5이다.

청구항 40

화학식 XVI를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



XVI

여기서

R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{2}는 히드록시, 아미노, 시아노, 및 $-CH_2R^{4}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{3}은 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, $-NHC(=O)R^{5}$, 및 $-NHZ^{1}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{4}는 아미노, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{5}는 $-NR^{12a}R^{12b}$, C_{1-4} 알콕시, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z^{1}은 $-C(=O)R^{7}$ 및 $-S(=O)_2R^{7}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z^{2}는 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

단 R^{3}이 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, 또는 $-NHC(=O)R^{5}$인 경우, Z^{2}는 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, 또는 $-CH_2I$이고,

R^{7}은 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, 및 $-CH_2I$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^{11a} 및 R^{11b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 헤테로시클로를 형성하고;

R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

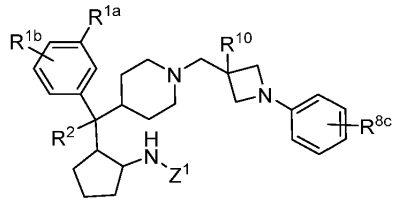
R^{12a} 및 R^{12b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 헤테로시클로를 형성하고;

R^{13}은 수소, C_{1-4} 알킬, 및 (아미노)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

t는 2, 3, 4, 또는 5이다.

청구항 41

화학식 XVII를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



XVII

여기서

R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{2}는 히드록시, 아미노, 시아노, 및 $-CH_2R^4$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{4}는 아미노, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z^{1}은 $-C(=O)R^7$ 및 $-S(=O)_2R^7$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{7}은 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, 및 $-CH_2I$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10}은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬, 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{8c}는 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 42

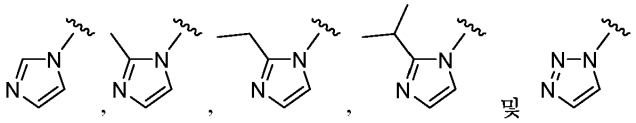
제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2}가 시아노인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 43

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2}가 $-CH_2R^4$이고 R^{4}가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 44

제43항에 있어서, R^{4}가



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 46

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}이 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b}가 독립적으로 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 48

제1항 내지 제33항, 제37항 내지 제40항 및 제42항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2가 -CH=CHR^{13}이고, R^{13}이 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 49

제1항 내지 제33항, 제37항 내지 제40항 및 제42항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

Z^2는 -CH=CHR^{13}이고;

R^{13}은 -CH_2-NR^{22c}R^{22d}이고;

R^{22c} 및 R^{22d}는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

R^{22c} 및 R^{22d}는 함께 4- 내지 8-원 임의로 치환된 헤테로시클로를 형성하는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 50

제1항에 있어서, 표 1의 임의의 하나 이상의 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 51

제39항에 있어서, 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-(3-(4-((1-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페녹시)프로필)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸) 카르바메이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 52

제40항에 있어서, 메틸 ((1S,2R)-2-((R)-(4-(2-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페녹시)에톡시)페닐)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸) 카르바메이트 및 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(4-(2-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페녹시)에톡시)페닐)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸) 카르바메이트로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 53

제40항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:

N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)에텐술폰아미드;

N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드;

2-클로로-N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페

닐)메틸)시클로펜틸)아세트아미드; 및

N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)프로피올아미드.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 55

암, 만성 자가면역 장애, 염증성 상태, 증식성 장애, 패혈증 또는 바이러스 감염을 갖는 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 환자가 암을 갖는 것인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 암이 표 2의 임의의 하나 이상의 암인 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 암이 급성 단핵구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 혼합 계열 백혈병, NUT-정중선 암종, 다발성 골수종, 소세포 폐암, 신경모세포종, 버킷 림프종, 자궁경부암, 식도암, 난소암, 결장직장암, 전립선암 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 59

제55항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 상태의 치료에 유용한 치료 유효량의 제2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 60

제54항에 있어서, 암, 만성 자가면역 장애, 염증성 상태, 증식성 장애, 패혈증 또는 바이러스 감염을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 61

제60항에 있어서, 암을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 62

제61항에 있어서, 암이 표 2의 임의의 하나 이상의 암인 제약 조성물.

청구항 63

제62항에 있어서, 암이 급성 단핵구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 혼합 계열 백혈병, NUT-정중선 암종, 다발성 골수종, 소세포 폐암, 신경모세포종, 버킷 림프종, 자궁경부암, 식도암, 난소암, 결장직장암, 전립선암 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 64

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 암, 만성 자가면역 장애, 염증성 상태, 증식성 장애, 패혈증, 또는 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 65

제64항에 있어서, 암을 치료하는데 사용하기 위한 화합물.

청구항 66

제65항에 있어서, 암이 표 2의 임의의 하나 이상의 암인 화합물.

청구항 67

제65항에 있어서, 암이 급성 단핵구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 혼합 계열 백혈병, NUT-정중선 암종, 다발성 골수종, 소세포 폐암, 신경모세포종, 버킷 림프종, 자궁경부암, 식도암, 난소암, 결장직장암, 전립선암 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 68

암, 만성 자가면역 장애, 염증성 상태, 증식성 장애, 패혈증, 또는 바이러스 감염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 69

제68항에 있어서, 암의 치료를 위한 용도.

청구항 70

제69항에 있어서, 암이 표 2의 임의의 하나 이상의 암인 용도.

청구항 71

제69항에 있어서, 암이 급성 단핵구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 혼합 계열 백혈병, NUT-정중선 암종, 다발성 골수종, 소세포 폐암, 신경모세포종, 버킷 림프종, 자궁경부암, 식도암, 난소암, 결장직장암, 전립선암 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 72

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 암, 만성 자가면역 장애, 염증성 상태, 증식성 장애, 패혈증 또는 바이러스 감염을 갖는 환자에게 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하기 위한 지침서를 포함하는 키트.

청구항 73

제72항에 있어서, 환자가 암을 갖는 것인 키트.

청구항 74

제73항에 있어서, 암이 표 2의 임의의 하나 이상의 암인 키트.

청구항 75

제73항에 있어서, 암이 급성 단핵구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 혼합 계열 백혈병, NUT-정중선 암종, 다발성 골수종, 소세포 폐암, 신경모세포종, 버킷 림프종, 자궁경부암, 식도암, 난소암, 결장직장암, 전립선암 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 키트.

청구항 76

제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 메닌 억제제로서의 화합물 및 메닌의 억제가 이익을 제공하는 상태 및 질환을 치료하는 치료 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 혼합 계열 백혈병 (MLL)은 원래 인간 백혈병에서 염색체 전위의 부위에서 발견된 원종양유전자이다. 염색체 전위로 인해, MLL은 40종 초과의 상이한 파트너 단백질과 융합하여 다양한 군의 키메라 융합 단백질을 산출한다. MLL 단백질은 염색질을 공유적으로 변형하는 히스톤 메틸트랜스퍼라제이며 급성 백혈병의 특정 하위세트에서 돌연변이된다. 많은 융합 파트너가 MLL의 신규 전사 이펙터 특성을 구성적으로 활성화하고, 이는 종종 급성 백혈병의 동물 모델에서 그의 종양원성 잠재력과 상관관계가 있다. 보통 MLL은 고도로 보존된 보조인자의 군과 회합되어 메닌, 즉 MEN1 종양 억제 유전자의 산물을 포함하는 거대분자 복합체를 형성한다. MEN1 유전자는 유전성 및 산발성 내분비 종양에서 돌연변이된다.

[0003] 메닌은 단백질-단백질 상호작용의 다양한 네트워크에 수반된다. Cierpicki and Grembecka, *Future Med. Chem.* *6*:447-462 (2014). 메닌의 과다발현은 Ras-형질전환 세포의 억제로 이어진다. 메닌은 전사 인자 JunD 및 NF-κB와 상호작용하고, 유전자 전사의 활성화를 억제한다. 이들 상호작용 단백질에 대한 연구는 메닌이 전사에 대한 억제 효과를 통하여 자신의 효과를 우세하게 발휘한다고 제안한다. 그러나 대안적인 가능성은 메닌이 표적 유전자의 전사 활성화를 통하여 자신의 효과를 매개한다는 것이다. 추가적으로, 메닌은 DNA 복구 및 복제에 수반되는 단일-가닥 DNA 결합 단백질의 성분인 RPA2와 상호작용한다. 메닌은 또한 유방암 1 유전자 (Brea1) 산물과의 게놈 안정성을 유지하는데 결정적인 역할을 하는 핵 단백질인 FANCD2와 상호작용한다.

[0004] 다른 단백질과 유의한 상동성을 갖지 않는 메닌이 종양 억제자로서 기능하는 메카니즘이 완전히 알려져 있지는 않다. 삼중수소화 티미딘 혼입에 의해 검정된 바와 같이 Men1 녹아웃 마우스가 신경내분비 조직에서 증가된 증식을 보여주고, 상피 세포에서 메닌의 하향-조정이 증식을 증가시키고, Men1 녹아웃 섬유모세포가 야생형 세포보다 신속하게 증식하기 때문에 메닌은 세포 증식을 조절하는데 역할을 한다. MEN1 세포는 또한 DNA-손상제에 대한 증가된 감수성을 갖는다. 메닌은 HOX 유전자의 프로모터와 상호작용한다.

[0005] 특정 종양원성 MLL 융합 단백질은 MLL-매개 백혈병유발의 개시에 필요한 고-친화도 상호작용을 통하여 메닌과 안정하게 회합한다. 메닌은 MLL-회합된, 그러나 다른 종양유전자 유도는 아닌 골수성 형질전환의 유지에 필수적이다. 메닌의 급성 유전자 제거는 MLL-메닌 프로모터-회합 복합체에 의해 매개되는 Hox 유전자 발현을 역전시키고, 특히 MLL-형질전환 백혈병성 모세포의 분화 중지 및 종양원성 특성을 제거한다.

[0006] MLL 융합 단백질, 즉 획득된 유전자 이상의 결과는 또한 두가지 다른 메카니즘을 통하여 구성적 전사 이펙터 활성 또는 강제적 MLL 이량체화 및 올리고머화 유도에 의해 조혈 세포를 형질전환시킨다. 둘 다의 메커니즘은 HOX 유전자 특히 HOXA9의 하위세트의 부적절한 발현을 유발하며, 이의 지속적인 발현은 인간 MLL 백혈병의 특징적 특색이다.

[0007] 메닌은 전사 활성화제, 예를 들어, sc-Myb, MLL1, SMAD 1,3,5, Pem, Runx2, Hlbx9, ER, PPARγ, 비타민 D 수용체, 전사 리프레서, 예를 들어, JunD, Sin3A, HDAC, EZH2, PRMT5, NFκB, Sirt1, CHES1, 세포 신호전달 단백질, 예를 들어, AKT, SOS1/GEF, β-카테닌, SMAD 1,3,5, NFκB 및 다른 단백질, 예를 들어, 세포 주기: RPA2, ASK; DNA 복구: FANCD2; 세포 구조: GFAP, 비멘틴(vimenten), NMMHCIIA, IQGAP1; 다른 것: 유전자 전사 및 세포 신호전달에 수반되는 HSP70, CHIP, ("메닌-상호작용 단백질")과 상호작용한다. Matkar, *Trends in Biochemical Sciences 38*: 394-402 (2013). 소분자를 사용하여 메닌 상호작용, 예를 들어, 메닌-MLL 상호작용을 표적화하는 것은 새로운 항암제를 개발하기 위한 매력적 전략을 나타낸다. 참조, 예를 들어 Cierpicki and Grembecka, *Future Med. Chem. 6*:447-462 (2014); He *et al.*, *J. Med. Chem. 57*:1543-1556 (2014); and Borkin *et al.*, *Cancer Cell 27*:589-602 (2015).

[0008] MLL과 메닌의 상호작용을 파괴하는 소분자는 미국 특허 번호 9,212,180 및 9,216,993; 미국 특허 출원 공개 번호 2011/0065690; 2014/0275070; 2016/0045504 및 2016/0046647에 개시되어 있다. MLL과 메닌의 상호작용을 파괴하는 펩티드는 미국 특허 출원 공개 번호 2009/0298772에 개시되어 있다.

[0009] 암 및 메닌 억제에 반응성인 다른 질환을 치료하기 위해, 새로운 작용제, 예를 들어, 소분자에 대한 진행 중인 필요가 있다.

발명의 내용

[0010] 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I-XXI 중 어느 하나 이상에 의해 나타내어지는 피페리딘, 및 관련 유사체 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물, 예컨대 수화물을 제공하며, 이들은 집합적으로 "개시내용의 화합물"로서 본원에 언급된다. 개시내용의 화합물은 메닌의 억제제이고, 따라서 메닌의 억제가 환자에게 치료 이

익을 제공하는 질환 또는 상태를 치료하는데 유용하다.

[0011] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 환자에게 유효량의 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 메닌을 비가역적으로 억제하는 방법을 제공한다.

[0012] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 환자, 예를 들어, 인간에게 치료 유효량의 개시내용의 화합물을 투여함으로써 상태 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 메닌 억제에 의해 치료가능한 질환 또는 상태는 예를 들면, 암, 예를 들어, 백혈병, 만성 자가면역 장애, 염증성 상태, 증식성 장애, 패혈증 또는 바이러스 감염이다. 또한, 원치 않는 증식성 세포를 특징으로 하는 상태의 발생 위험이 있는 대상체에게 치료 유효량의 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 원치 않는 증식성 세포, 예컨대 암의 증식을 예방하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 원치 않는 세포에서의 아폽토시스 및/또는 분화를 유발함으로써 이들 세포의 증식을 감소시킨다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개체에게 유효량의 개시내용의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 개체에서 메닌을 억제하는 방법을 제공한다.

[0014] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개시내용의 화합물 및 부형제 및/또는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 메닌의 억제가 이익을 제공하는 질환 또는 상태, 예를 들어, 암을 치료하기 위한 개시내용의 화합물 및 부형제 및/또는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0016] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 조성물을 제공한다: (a)개시내용의 화합물; (b) 제2 치료 활성제; 및 (c) 임의로 부형제 및/또는 제약상 허용되는 담체.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 관심 질환 또는 상태, 예를 들어 암의 치료에 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 관심 질환 또는 상태, 예를 들어, 암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개시내용의 화합물 및 임의로 관심 질환 또는 상태의 치료에 유용한 제2 치료제를 포함하는 포장된 조성물 및 질환 또는 상태, 예를 들어, 암 치료의 사용 지침서를 담은 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.

[0020] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개시내용의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0021] 상기 개요 및 하기 상세한 설명은 둘 다 단지 예시적이고 설명적이며, 청구된 바와 같은 본 발명에 제한적이지 않다는 것을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 메닌 아포 단백질의 질량 분석그래프이다.

도 2는 메닌 단백질 + 화합물 번호 1의 질량 분석그래프이다.

도 3은 메닌 단백질 + 화합물 번호 3의 질량 분석그래프이다.

도 4는 화합물 번호 57이 MV4;11 세포주에서 *MEIS1* 및 *HOXA* 유전자 발현을 억제한다는 것을 보여주는 막대 그래프이다. 세포는 24 시간 동안 다양한 농도의 화합물 번호 57로 처리하였다. *MEIS1*, *HOXA9* 및 *HOXA11*의 mRNA 수준은 RT-PCR에 의해 결정되었다. * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$).

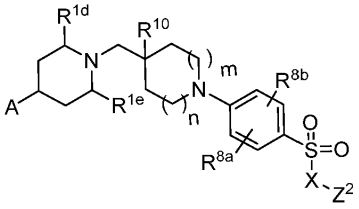
도 5는 화합물 번호 57이 MV4;11 세포주에서 *MEIS1* 및 *HOXA* 유전자 발현을 억제한다는 것을 보여주는 막대 그래프이다. 세포는 6 시간 동안 다양한 농도의 화합물 번호 57로 처리하였다. *MEIS1*, *HOXA9* 및 *HOXA11*의 mRNA 수준은 RT-PCR에 의해 결정되었다. * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$).

도 6은 화합물 번호 57이 MOLM13 세포주에서 *MEIS1* 및 *HOXA* 유전자 발현을 억제한다는 것을 보여주는 막대 그래프이다. 세포는 24 시간 동안 다양한 농도의 화합물 번호 57로 처리하였다. *MEIS1*, *HOXA9* 및 *HOXA11*의 mRNA 수준은 RT-PCR에 의해 결정되었다. * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 개시내용의 화합물은 메닌 억제제이다. 일부 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 메닌에 공유 결합하여 메닌의 기능을 억제한다.

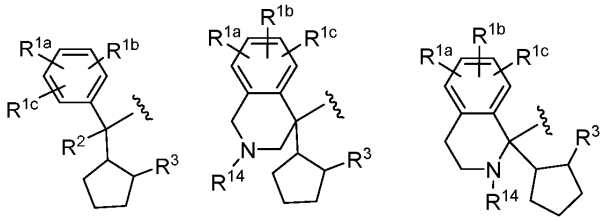
[0024] 한 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 I에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다:



[0025] I

[0026] 여기서

[0027] A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고



[0028] A-1 , A-2 및 A-3 ;

[0029] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0030] R^{1d} 및 R^{1e}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

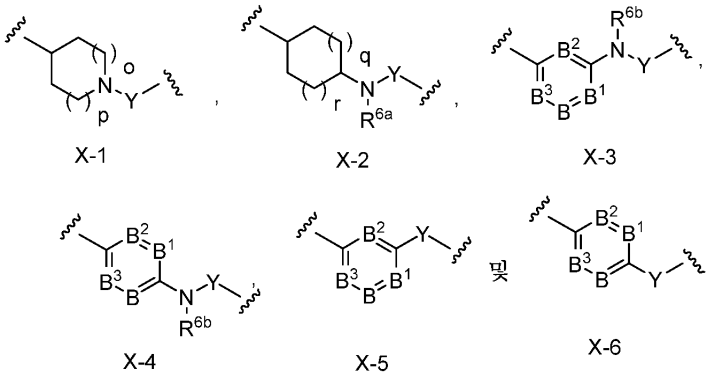
[0031] R^{2}는 히드록시, 아미노, 시아노, 및 $-CH_2R^4$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0032] R^{3}은 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, $-NHC(=O)R^{5}$, 및 $-NHZ^{1}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0033] R^{4}는 아미노, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0034] R^{5}는 $-NR^{12a}R^{12b}$, C_{1-4} 알콕시, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0035] X는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고



[0036] X-1 , X-2 , X-3 X-4 X-5 및 X-6 ;

[0037] 여기서 Y는 Z^{2}에 부착되거나; 또는

[0038] X는 부재하고;

[0039] Y는 -C(=O)- 및 $-S(=O)_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0040] R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0041] m, n, o, p, q, 및 r은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0042] Z^1은 $-C(=O)R^7$ 및 $-S(=O)_2R^7$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0043] Z^2는 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0044] 단 R^3이 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, 또는 $-NHC(=O)R^5$인 경우, Z^2는 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, 또는 $-CH_2I$이고,

[0045] R^7은 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, 및 $-CH_2I$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0046] R^{8a} 및 R^{8b}는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0047] R^{9a}는 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0048] R^{10}은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬, 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0049] R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0050] R^{11a} 및 R^{11b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 헤테로시클로를 형성하고;

[0051] R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0052] R^{12a} 및 R^{12b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 헤테로시클로를 형성하고;

[0053] R^{13}은 수소, C_{1-4} 알킬, 및 (아미노)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0054] R^{14}는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0055] B, B^1, B^2, 및 B^3은 각각 독립적으로 $=CR^{9a}-$ 및 =N-로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0056] 단 B, B^1, B^2, 및 B^3 중 적어도 1개는 $=CR^{9a}-$이다.

[0057] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^{1d} 및 R^{1e}는 수소이고, Z^1은 $-C(=O)R^7$인 화학식 I에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0058] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 단

[0059] (1) X가 X-1, X-2, X-3, X-4, X-5, 및 X-6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 경우; Z^2는 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, 및 $-CH_2I$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, 및 $-NHC(=O)R^5$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0060] (2) X가 부재하고, R^3이 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, 및 $-NHC(=O)R^5$로 이루어진 군으로부터 선택되는 경우, Z^2는

$-CH=CHR^{13}$ 및 $-C\equiv CR^{13}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0061] (3) X가 부재하고, R^3이 $-NHZ^1$인 경우, Z^2는 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

[0062] 화학식 I에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0063] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은

[0064] X는 X-1, X-2, X-3, X-4, X-5, 및 X-6으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0065] Z^2는 $-CH=CHR^{13}$, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0066] R^3은 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, 및 $-NHC(=O)R^5$로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

[0067] 화학식 I에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0068] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은

[0069] X는 부재하고;

[0070] Z^2는 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0071] R^3은 $-NHZ^1$인

[0072] 화학식 I에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0073] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은

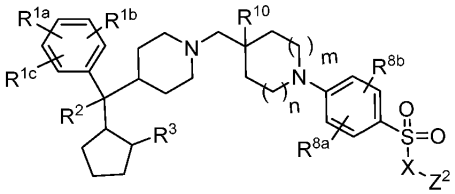
[0074] X는 부재하고;

[0075] Z^2는 $-CH=CHR^{13}$ 및 $-C\equiv CR^{13}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0076] R^3은 수소, $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, 및 $-NHC(=O)R^5$로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

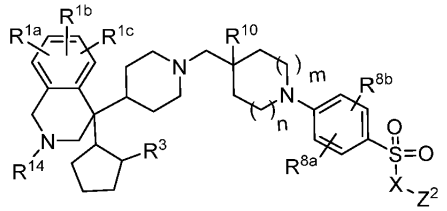
[0077] 화학식 I에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0078] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 A는 A-1인 화학식 I에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고, 예를 들어 개시내용의 화합물은 화학식 I-A-I에 의해 나타내어진 화합물이다.

[0079] 

I-A-I

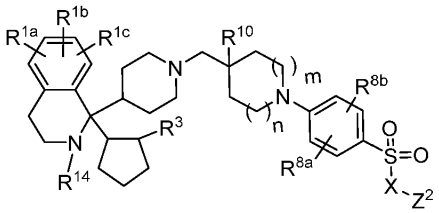
[0080] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 A는 A-2인 화학식 I에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고, 예를 들어 개시내용의 화합물은 화학식 I-A-II에 의해 나타내어진 화합물이다.

[0081] 

I-A-II

[0082] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 A는 A-3인 화학식 I에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허

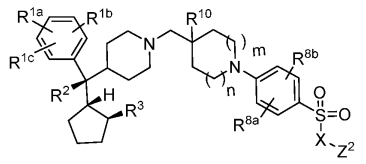
용되는 염 및 용매화물이고, 예를 들어 개시내용의 화합물은 화학식 I-A-III에 의해 나타내어진 화합물이다.



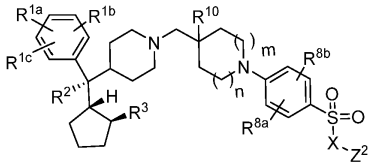
I-A-III

[0083]

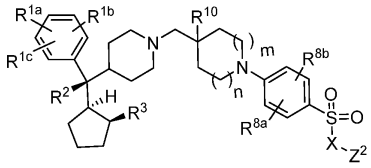
[0084] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 II-IX 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2}, R^{3}, R^{8a}, R^{8b}, R^{10}, X, Z^{2}, m, 및 n은 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같다.



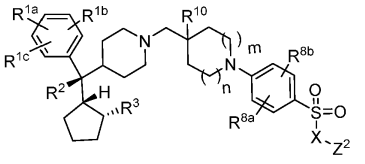
화학식 **II**



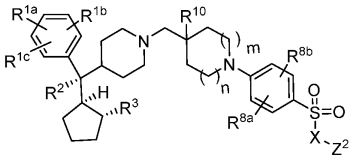
화학식 **III**



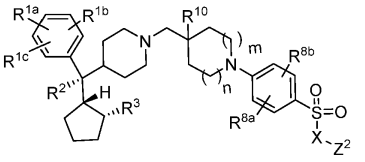
화학식 **IV**



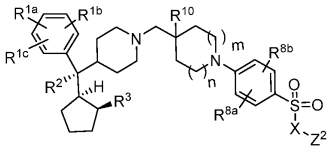
화학식 **V**



화학식 **VI**

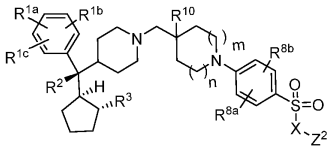


화학식 **VII**



화학식 **VIII**

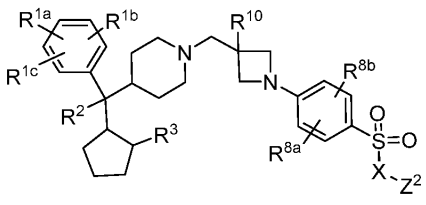
및



화학식 **IX**

[0085]

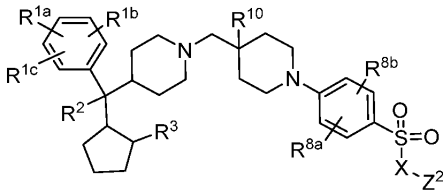
[0086] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 m 및 n은 0인 화학식 I-IX 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고, 예를 들어, 개시내용의 화합물은 화학식 I-A-Ia를 갖는 화합물에 의해 나타내어진 화합물이다.



I-A-Ia

[0087]

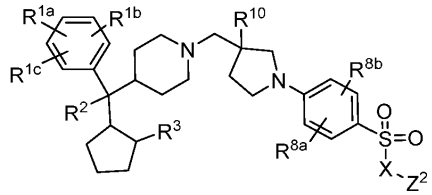
[0088] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 m 및 n은 1인 화학식 I-IX 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고, 예를 들어, 개시내용의 화합물은 화학식 I-A-Ib를 갖는 화합물에 의해 나타내어진 화합물이다.



I-A-Ib

[0089]

[0090] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 m은 1이고 n은 0인 화학식 I-IX 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고, 예를 들어, 개시내용의 화합물은 화학식 I-A-Ic를 갖는 화합물에 의해 나타내어진 화합물이다.



I-A-Ic

[0091]

[0092] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^{8a} 및 R^{8b}는 수소인 화학식 I-IX 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0093] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^{1c}는 수소인 화학식 I-IX 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0094] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 B, B^1, B^2 및 B^3은 $=CR^{9a}-$인 화학식 I-IX 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

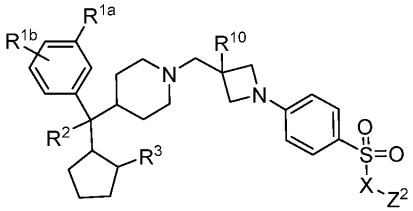
[0095] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 B는 =N-이고, B^1, B^2 및 B^3은 $=CR^{9a}-$인 화학식 I-IX 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0096] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 B^1은 =N-이고, B, B^2 및 B^3은 $=CR^{9a}-$인 화학식 I-IX 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0097] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 B^2는 =N-이고, B, B^1 및 B^3은 $=CR^{9a}-$인 화학식 I-IX 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0098] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 B^3은 =N-이고, B, B^1 및 B^2는 $=CR^{9a}-$인 화학식 I-IX 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0099] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 X에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고



X

[0100]

[0101] 여기서

[0102] X는 X-1, X-2, X-3, X-4, X-5, 및 X-6으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

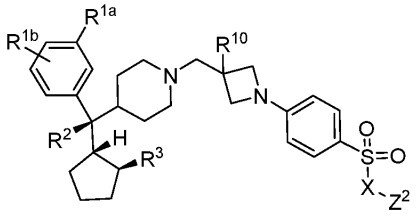
[0103] X는 부재하고;

[0104] Z^2는 $-CH=CHR^{13}$ 및 $-C\equiv CR^{13}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0105] R^3은 $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$, 및 $-NHC(=O)R^5$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0106] R^{1a}, R^{1b}, R^2, 및 R^{10}은 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0107] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 XI에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고



XI

[0108]

[0109] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^2, R^3, R^{10}, X, 및 Z^2는 화학식 X와 관련하여 정의된 바와 같다.

[0110] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 X는 부재하는 것인 화학식 X 또는 화학식 XI에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0111] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 X는 X-1인 화학식 I-XI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, o 및 p는 0이다. 또 다른 실시양태에서, o 및 p는 1이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 -C(=O)-이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 $-S(=O)_2-$이다.

[0112] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 X는 X-2인 화학식 I-XI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, q 및 r은 0이다. 또 다른 실시양태에서, q 및 r은 1이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 -C(=O)-이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 $-S(=O)_2-$이다.

[0113] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 X는 X-3인 화학식 I-XI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, B, B^1, B^2, 및 B^3은 $=CR^{9a}-$이다. 또 다른 실시양태에서, R^{9a}는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 -C(=O)-이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 $-S(=O)_2-$이다.

[0114] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 X는 X-4인 화학식 I-XI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, B, B^1, B^2, 및 B^3은 $=CR^{9a}-$이다. 또 다른 실시양태에서, R^{9a}는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 -C(=O)-이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 $-S(=O)_2-$이다.

[0115] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 X는 X-5인 화학식 I-XI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, B, B^1, B^2, 및 B^3은 $=CR^{9a}-$이다. 또 다른 실시양태에서, R^{9a}는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 -C(=O)-이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 $-S(=O)_2-$이다.

[0116] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 X는 X-6인 화학식 I-XI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, B, B^1, B^2, 및 B^3은 $=CR^{9a}-$이다. 또 다른 실시양태에서, R^{9a}는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 -C(=O)-이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 $-S(=O)_2-$이다.

[0117] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^3은 수소인 화학식 I-XI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

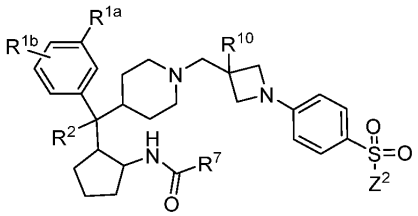
[0118] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^3은 $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$인 화학식 I-XI 중 임의의 1개 이상에 의해 나

타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11a}는 $-CH_3$이고 R^{11b}는 수소이다.

[0119] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^3은 $-NHC(=O)R^5$인 화학식 I-XI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, R^5는 $-OCH_3$ 및 $-CH_2CH_3$으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0120] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 Z^2는 $-CH=CH_2$ 및 $-C\equiv CH$로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I-XI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 XII에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고

[0122] 

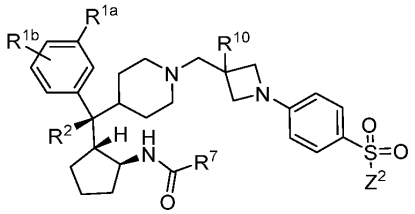
XII

[0123] 여기서

[0124] Z^2는 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0125] R^{1a}, R^{1b}, R^2, R^7, 및 R^{10}은 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0126] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 XIII에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고

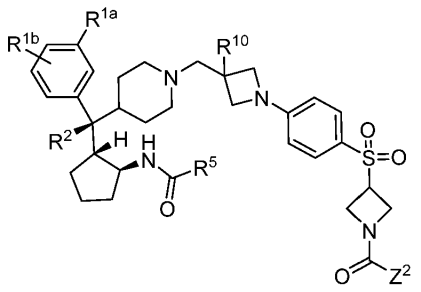
[0127] 

XIII

[0128] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^2, R^7, 및 R^{10}은 화학식 XII과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0129] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^7은 $-CH=CH_2$인 화학식 XII 또는 XIII에 의해 나타내어진 화합물, 및 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

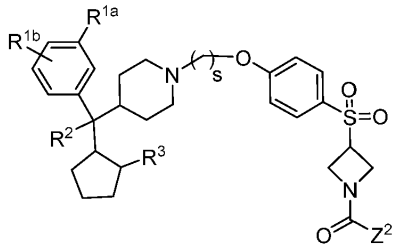
[0130] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 XIV에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고

[0131] 

XIV

[0132] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, R^{5}, R^{10}, 및 Z^{2}는 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0133] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 XV에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고

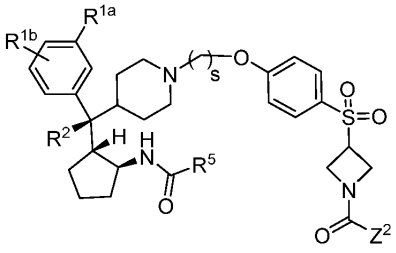


XV

[0134]

[0135] 여기서 R^{3}은 -OC(=O)$NR^{11a}R^{11b}$ 및 -NHC(=O)R^{5}로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, R^{5}, R^{11a}, R^{11b} 및 Z^{2}는 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같고; s는 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0136] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 XVI에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고

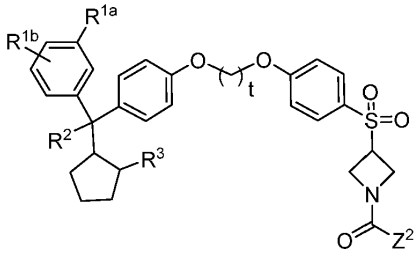


XVI

[0137]

[0138] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, R^{5}, Z^{2}, 및 s는 화학식 XV과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0139] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 XVII에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고

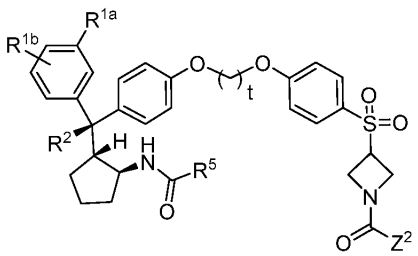


XVII

[0140]

[0141] 여기서 R^{3}은 -OC(=O)$NR^{11a}R^{11b}$ 및 -NHC(=O)R^{5}로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, R^{5}, R^{11a}, R^{11b} 및 Z^{2}는 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같고; t는 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0142] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 XVIII에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고

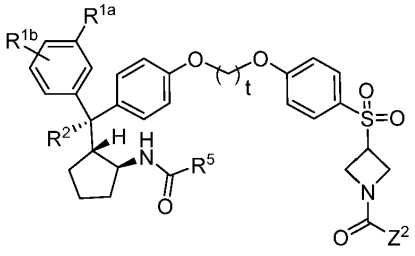


XVIII

[0143]

[0144] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, R^{5}, Z^{2}, 및 t는 화학식 XVII과 관련하여 정의된 바와 같다.

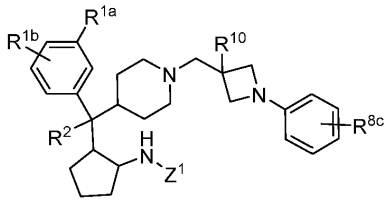
[0145] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 XIX에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고

[0146] 

XIX

[0147] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, R^{5}, 및 Z^{2}, 및 t는 화학식 XVII과 관련하여 정의된 바와 같다.

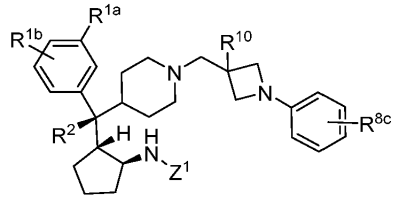
[0148] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 XX에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고

[0149] 

XX

[0150] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, R^{10}, 및 Z^{1}은 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같고, R^{8c}는 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0151] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 XXI에 의해 나타내어진 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이고

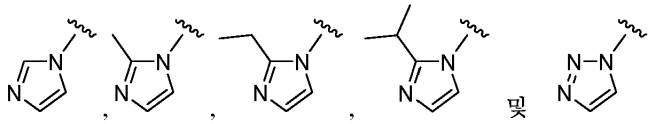
[0152] 

XXI

[0153] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, R^{8c}, R^{10}, 및 Z^{1}은 화학식 XX과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0154] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^{2}는 시아노인 화학식 I-XXI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0155] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^{2}는 $-CH_2R^{4}$이고 R^{4}는 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I-XXI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{4}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0156] 

[0157] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^{10}은 수소인 화학식 I-XXI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

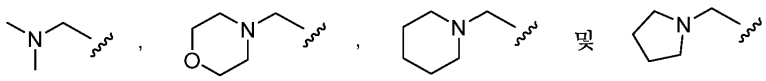
[0158] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^{10}은 플루오로인 화학식 I-XXI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0159] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I-XXI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0160] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 Z^2는 -CH=CHR^{13}이고, R^{13}은 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I-XI 또는 XIV-XXI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{13}은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0161] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 Z^2는 -CH=CHR^{13}이고, R^{13}은 -CH_2-N$R^{22c}R^{22d}$이고; R^{22c} 및 R^{22d}는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{22c} 및 R^{22d}는 함께 4- 내지 8-원 임의로 치환된 헤테로시클로를 형성하는 것인 화학식 I-XI 또는 XIV-XXI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0162] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 Z^2는 -CH=CHR^{13}이고, R^{13}은 수소, 메틸,

[0163] 

[0164] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I-XI 또는 XIV-XXI 중 임의의 1개 이상에 의해 나타내어진 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0165] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 표 1의 임의의 1개 이상의 화합물로부터 선택된 화학식 I에 의해 나타내어진 화합물이다.

[0166] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 표 1A의 임의의 1개 이상의 화합물로부터 선택된 화학식 XV에 의해 나타내어진 화합물이다.

[0167] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 표 1B의 임의의 1개 이상의 화합물로부터 선택된 화학식 XVII에 의해 나타내어진 화합물이다.

[0168] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 표 1C의 임의의 1개 이상의 화합물로부터 선택된 화학식 XX에 의해 나타내어진 화합물이다.

[0169] 표 1

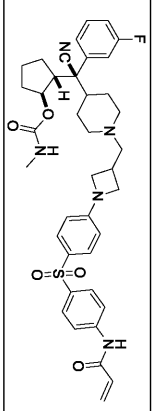
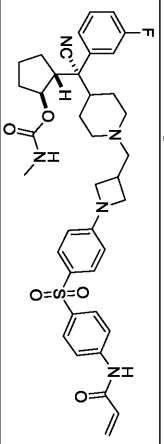
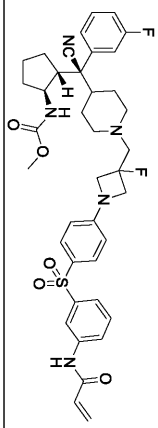
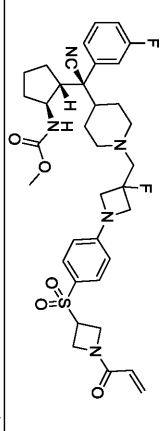
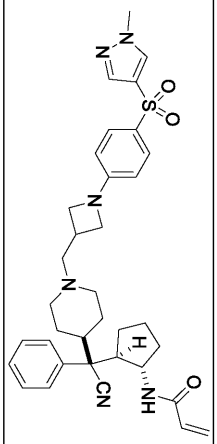
Cpd No.	구조	명칭
1		(1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트
2		(1S,2R)-2-((R)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)숲포닐)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트
3		(1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)숲포닐)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트
4		(1S,2R)-2-((R)-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)숲포닐)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트

[0170]

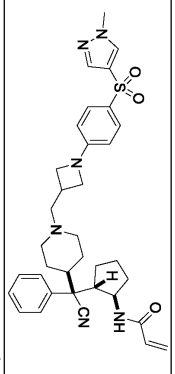
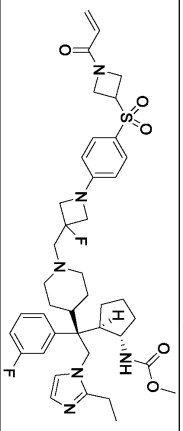
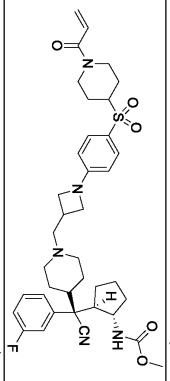
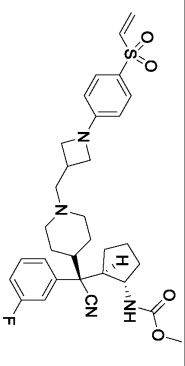
5		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
6		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
7		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트
8		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트
9		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐)-3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트

[0171]

[0172]

10		(1S,2R)-2-((S)-(1-(4-((4-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트
11		(1S,2R)-2-((R)-(1-((1-(4-((4-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트
12		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐)-3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
13		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페닐)-3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
14		N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(페닐)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드

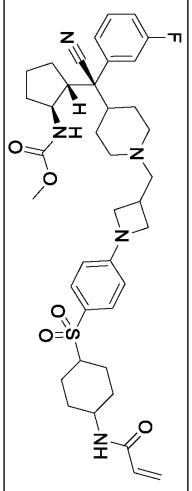
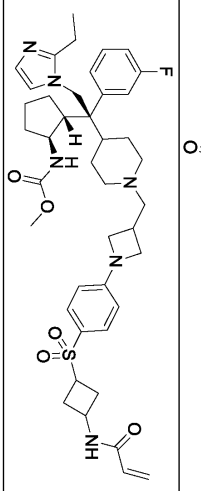
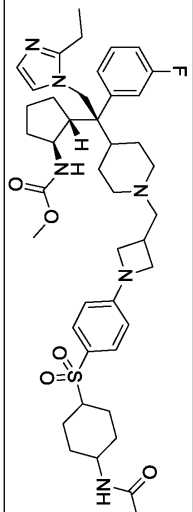
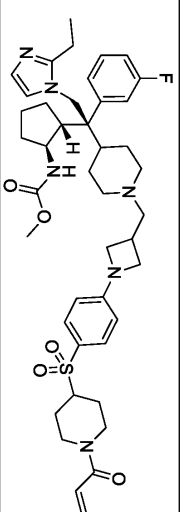
[0173]

15		N-((1R,2S)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(페닐)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드
16		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페닐)-3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트
17		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
18		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로-1-((1-(4-((1-(비닐술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)시클로펜틸)카르바메이트

[0174]

19		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-(에티닐술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
20		N-(3-((4-(3-((4-((S)-((1R,2S)-2-아세트아미도시클로펜틸)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)페닐)술포닐)아크릴아미드
21		N-(3-((4-(3-((4-((S)-시아노(3-플루오로페닐)((1R,2S)-2-프로피온아미도시클로펜틸)메틸)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)페닐)술포닐)아크릴아미드
22		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도시클로부틸)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트

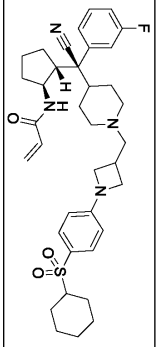
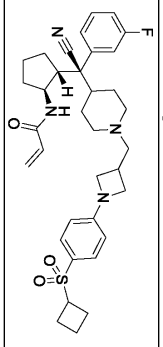
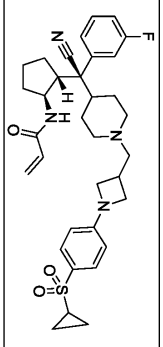
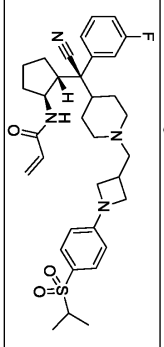
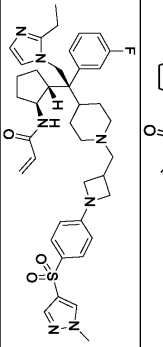
[0175]

23		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((4-아크릴아미도시클로헥실)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
24		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-아크릴아미도시클로부틸)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트
25		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((4-아크릴아미도시클로헥실)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트
26		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-((4-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트

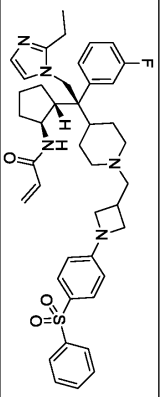
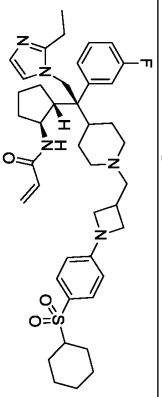
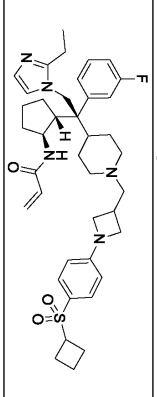
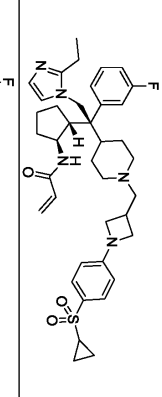
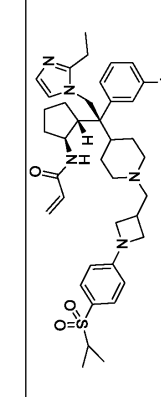
[0176]

27		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(1-((1-(4-(에티닐술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트
28		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)-1-((1-(4-(비닐술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)에틸)시클로펜틸)카르바메이트
29		N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로페닐)(1-((1-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드
30		N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로페닐)(1-((1-(4-(페닐술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드

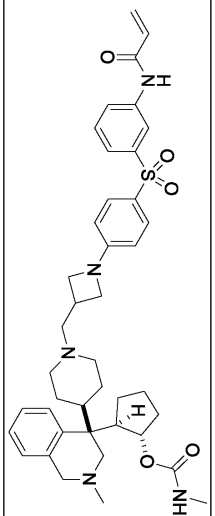
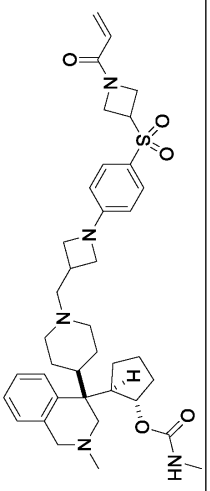
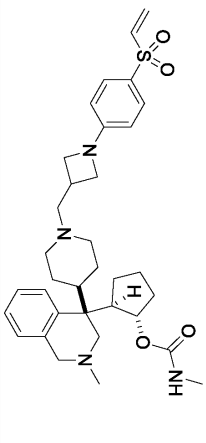
[0177]

31		N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-(시클로헥실술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드
32		N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-(시클로부틸술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드
33		N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드
34		N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로페닐)(1-((1-(4-(이소프로필술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드
35		N-((1S,2R)-2-((S)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)-1-(1-((1-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)에틸)시클로펜틸)아크릴아미드

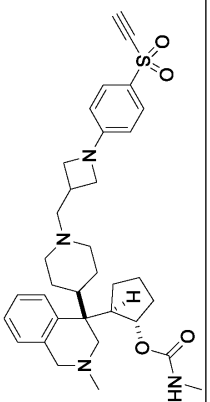
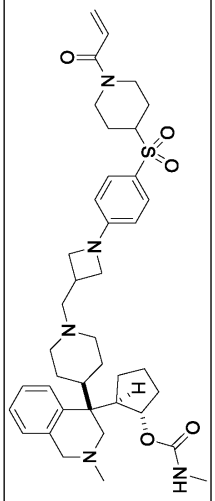
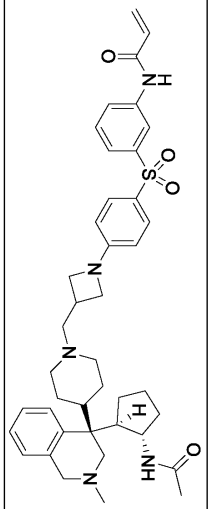
[0178]

36		N-((1S,2R)-2-((S)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)-1-(1-((1-(4-(페닐술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)에틸)시클로펜틸)아크릴아미드
37		N-((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-(시클로헥실술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)아크릴아미드
38		N-((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-(시클로부틸술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)아크릴아미드
39		N-((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)아크릴아미드
40		N-((1S,2R)-2-((S)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)-1-(1-((1-(4-(이소프로필술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)에틸)시클로펜틸)아크릴아미드

[0179]

41		(1S,2R)-2-((S)-4-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐)피페리딘-4-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-4-일)시클로펜틸메틸카르바메이트
42		(1S,2R)-2-((S)-4-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)피페리딘-4-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-4-일)시클로펜틸메틸카르바메이트
43		(1S,2R)-2-((S)-2-메틸-4-(1-((1-(4-(비닐술포닐)피페리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-4-일)시클로펜틸메틸카르바메이트

[0180]

44		(1S,2R)-2-((S)-4-(1-((1-(4-(에티닐술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-4-일)시클로펜틸 메틸카르바메이트
45		(1S,2R)-2-((S)-4-(1-((1-(4-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-4-일)시클로펜틸 메틸카르바메이트
46		N-(3-((4-(3-((4-((S)-4-((1R,2S)-2-아세트아미도시클로펜틸)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-4-일)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)페닐)술포닐)아크릴아미드

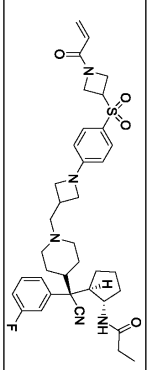
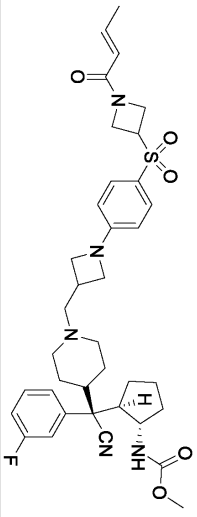
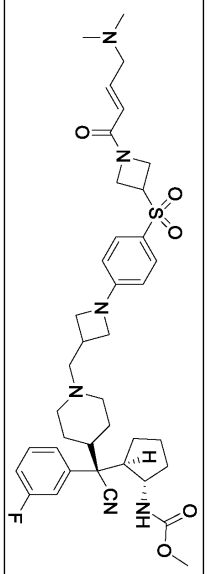
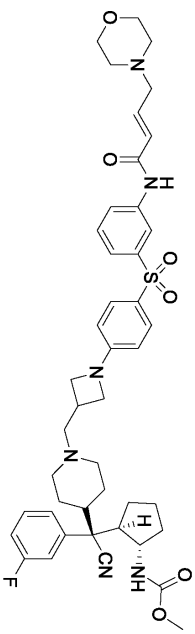
[0181]

47		N-(3-((4-(3-((4-((S)-2-메틸-4-((1R,2S)-2-프로피온아미도시클로펜틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-4-일)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)페닐)술포닐)페닐)아크릴아미드
48		(R)-N-(3-((4-(3-((4-(1-시클로펜틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)페닐)술포닐)페닐)아크릴아미드
49		(R)-1-(3-((4-(3-((4-(1-시클로펜틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)페닐)술포닐)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
50		(R)-1-시클로펜틸-1-(1-((1-(4-(비닐술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린

[0182]

51		(R)-1-시클로펜틸-1-(1-((1-(4-(에티닐술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린
52		(R)-1-(4-((4-(3-((4-(1-시클로펜틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)페닐)술포닐)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
53		(1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로페닐)(1-((1-(4-(비닐술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트
54		N-((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)아세트아미드

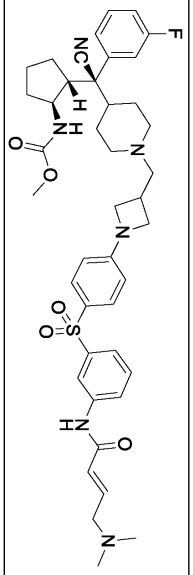
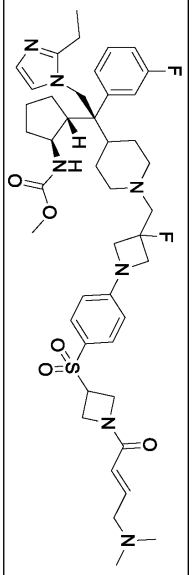
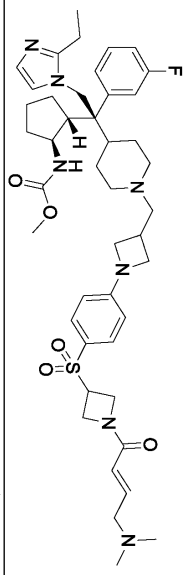
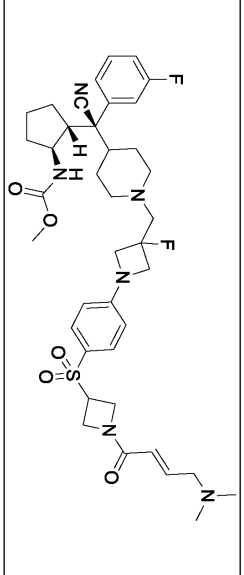
[0183]

55		N-((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)프로피온아미드
56		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-((E)-부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
57		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-((1-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
58		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로페닐)(1-((1-(4-((3-((E)-4-모르폴리노부트-2-엔아미도)페닐)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)시클로펜틸)카르바메이트

[0184]

59		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로페닐)(1-((1-(4-((1-((E)-4-모르폴리노부트-2-에노일)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
60		메틸 ((1S,2R)-2-((R)-시아노(1-((1-(4-((1-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
61		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((4-아크릴아미도페닐)술포닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
62		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-((E)-부트-2-엔아미도)페닐)술포닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트

[0185]

63	
	메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-4-((3-(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도)페닐)술포닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
66	
	메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-((1-4-((1-(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)-3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트
67	
	메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-((1-4-((1-(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트
69	
	메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-4-((1-(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)-3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트

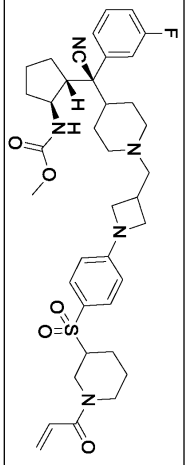
[0186]

70		메틸 ((1S,2R)-2-((R)-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
71		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로페닐)(1-((1-(4-((1-((E)-4-(피페리딘-1-일)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
72		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-((4-((1-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-(3-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)시클로펜틸)카르바메이트
73		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)-1-((1-((1-((4-((1-((E)-4-(피페리딘-1-일)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)에틸)시클로펜틸)카르바메이트

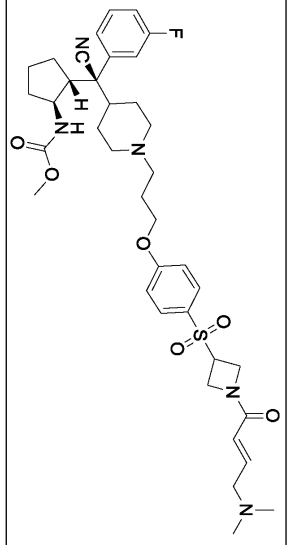
[0187]

74		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로페닐)(1-((1-(4-((1-((E)-4-(피롤리딘-1-일)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
75		메틸 ((1S,2R)-2-((1S)-시아노((2R,6S)-1-((1-(4-((1-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)-2,6-디메틸피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
76		2-클로로-N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)아세트아미드
77		메틸 ((1S,2R)-2-((1S)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트

[0188]

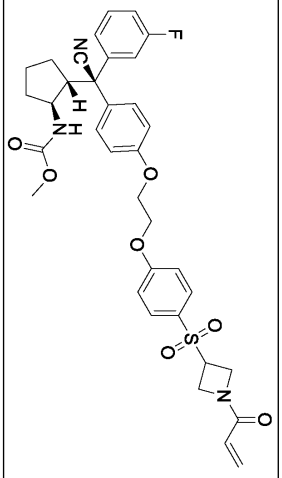
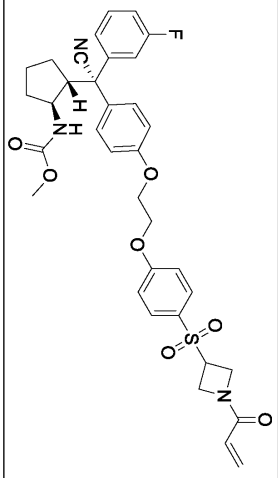
78		메틸 ((1S,2R)-2-((1S)-1-((1-(4-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)카르바메이트

[0189] 표 1A

Cpd No.	구조	명칭
68		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-(3-(4-((1-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페녹시)프로필)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트

[0190]

[0191] 표 1B

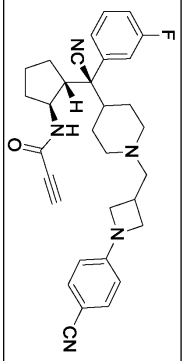
Cpd No.	구조	명칭
64		메틸 ((1S,2R)-2-((R)-(4-(2-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페녹시)에톡시)페닐)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트
65		메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(4-(2-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페녹시)에톡시)페닐)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트

[0192]

[0193] 표 1C

Cpd No.	구조	명칭
79		N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)에텐술폰아미드
80		N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드
81		2-클로로-N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)아세트아미드

[0194]

82		N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)프로피올아미드

[0195]

[0196] 개시내용의 화합물은 메닌을 억제하고, 다양한 질환 및 상태의 치료에 유용하다. 특히, 개시내용의 화합물은 메닌의 억제가 이익을 제공하는 질환 또는 상태, 예를 들어, 암 및 증식성 질환을 치료하는 방법에 유용하다. 개시내용의 방법은 그를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 본 방법은 또한 개시내용의 화합물 뿐만 아니라 제2 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 제2 치료제는 치료를 필요로 하는 개체가 앓고 있는 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 것으로 공지된 약물, 예를 들어 특정한 암을 치료하는데 유용한 것으로 공지된 화학요법제 및/또는 방사선으로부터 선택된다.

[0197] 개시내용의 화합물의 염, 수화물 및 용매화물이 또한 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있다. 본 개시내용은 또한 라세미 화합물 및 광학 활성 이성질체 둘 다를 포함하는 개시내용의 화합물의 모든 가능한 입체이성질체 및 기하 이성질체를 포함한다. 개시내용의 화합물이 단일 거울상이성질체로서 목적되는 경우에, 이는 최종 생성물의 분해에 의해, 또는 이성질체적으로 순수한 출발 물질로부터의 입체특이적 합성 또는 키랄 보조 시약의 사용에 의해 수득될 수 있으며, 예를 들어 문헌 [Z. Ma et al., *Tetrahedron: Asymmetry, 8(6)*, pages 883-888 (1997)]을 참조한다. 최종 생성물, 중간체 또는 출발 물질의 분해는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 달성될 수 있다. 추가로, 개시내용의 화합물의 호변이성질체가 가능한 상황에서, 본 개시내용은 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0198] 본 개시내용은 개시내용의 화합물의 염의 제조 및 사용을 포함한다. 본원에 사용된 제약 "제약상 허용되는 염"은 개시내용의 화합물의 염 또는 쯔비터이온 형태를 지칭한다. 개시내용의 화합물의 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 또는 적합한 양이온을 갖는 산과 화합물을 반응시키는 것에 의해 개별적으로 제조될 수 있다. 개시내용의 화합물의 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 산을 사용하여 형성된 산 부가염일 수 있다. 제약상 허용되는 염을 형성하기 위해 사용될 수 있는 산의 예는 무기 산 예컨대 질산, 붕산, 염산, 브로민화수소산, 황산 및 인산 및 유기 산 예컨대 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산을 포함한다. 개시내용의 화합물의 염의 비제한적 예는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 술페이트, 비술페이트, 2-히드록시에탄술포네이트, 포스페이트, 히드로겐 포스페이트, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 비술페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 디글루코네이트, 글리세롤포스페이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 아스코르베이트, 이세티오네이트, 살리실레이트, 메탄술포네이트, 메시틸렌술포네이트, 나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로프리오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 비카르보네이트, 파라톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 글루코네이트, 메탄술포네이트, 에탄디술포네이트, 벤젠 술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 게다가 개시내용의 화합물에 존재하는 이용가능한 아미노 기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 및 벤질 및 페네틸 브로마이드에 의해 4급화될 수 있다. 상기 관점에서, 여기서 나타나는 개시내용의 화합물의 임의의 언급은 개시내용의 화합물 중의 화합물뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하도록 의도된다.

[0199] 본 개시내용은 개시내용의 화합물의 용매화물의 제조 및 사용을 포함한다. 용매화물은 전형적으로 화합물의 생리학적 활성 또는 독성을 유의하게 변경하지 않으며, 이와 같이 약리학적 등가물로서 기능할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 본 개시내용의 화합물과 용매 분자와의 조합, 물리적 회합 및/또는 용매화, 예컨대 예를 들어 용매 분자 대 본 개시내용의 화합물의 비가 각각 약 2:1, 약 1:1 또는 약 1:2인 2용매화물, 1용매화물 또는 반용매화물이다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함한 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 수반한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예컨대 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자로 혼입될 경우에 단리될 수 있다. 따라서, "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물을 둘 다 포함한다. 개시내용의 화합물은 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 메탄올, 에탄올 등과의 용매화 형태로 존재할 수 있고 개시내용은 개시내용의 화합물의 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 용매화물의 한 유형은 수화물이다. "수화물"은 용매 분자가 물인 용매화물의 특정한 하위군에 관한 것이다. 용매화물은 전형적으로 약리학적 등가물로서 작용할 수 있다. 용매화물의 제조는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 플루코나졸의 에틸 아세테이트와의 용매화물 및 물과의 용매화물의 제조를 기재하는 문헌 [M. Caira et al., J. Pharmaceut. Sci., 93(3):601-611 (2004)]을 참조한다. 용매화물, 반용매화물, 수화물 등의 유사한 제조법은 문헌 [E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1)*:Article 12 (2004), 및 A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.* 603-604 (2001)]에 의해 기재되어 있다. 용매화물을 제조하는 전형적이고 비제한적인 방법은 개시내용의 화합물을 20℃ 초과 내지 약 25℃의 온도에서 목적하는 용매 (유기물, 물, 또는 그의 혼합물) 중에 용해시키고, 이어서 결정을 형성하는데 충분한 속도로 용액을 냉각시키고, 공지된 방법, 예를 들어 여과에 의해 결정을 단리하는 것을 포함할 것이다. 분석 기술, 예를 들어 적외선 분광법을 사용하여 용매화물의 결정에서의 용매의 존재를 확인할 수 있다.

[0200] 본 개시내용은 메닌의 억제가 유익한 효과를 갖는 질환 및 상태의 치료를 위한 메닌 억제제로서의 개시내용의 화합물을 제공한다. 개시내용의 화합물은 전형적으로 100 μM 미만, 예를 들어 50 μM 미만, 25 μM 미만, 및 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 0.5 μM 미만, 약 0.1 μM 미만, 약 0.05 μM 미만, 또는 약 0.01 μM 미만의 메틴에 대한 결합 친화도 (IC_{50})를 갖는다. 한 실시양태에서, 본 개시내용은 메닌의 억제가 이익을 제공하는 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 상태를 앓는 개체를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0201] 메닌에 의해 매개되는 질환 및 상태는 개시내용의 화합물이 메닌의 억제제이기 때문에 이들 화합물을 투여함으로써 치료될 수 있다. 본 개시내용은 일반적으로 메닌의 억제에 반응성인 상태 또는 장애를 앓거나 또는 앓을 위험이 있는 동물, 예를 들어 인간에게 유효량의 개시내용의 1종 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 메닌의 억제에 반응성인 상태 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0202] 본 개시내용은 추가로 메닌의 억제를 필요로 하는 동물에게 유효량의 개시내용의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 메닌을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0203] 본 개시내용의 방법은 개시내용의 화합물을 순수한 화합물로서 또는 제약 조성물로서 투여하는 것에 의해 달성될 수 있다. 개시내용의 화합물의 순수한 화합물 또는 제약 조성물 투여는 관심 질환 또는 상태의 발병 동안 또는 그 후에 수행될 수 있다. 전형적으로, 제약 조성물은 멸균이며, 투여시 유해 반응을 유발할 어떤 독성, 발암성 또는 돌연변이유발 화합물도 함유하지 않는다. 개시내용의 화합물 및 임의로 제2 치료제를 포함하며, 이들 활성제의 사용 지침서를 갖는 삽입물과 함께 또는 개별적으로 포장된 키트를 제공한다.

[0204] 한 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 메닌의 억제가 이익을 제공하는 질환 또는 상태의 치료에 유용한 제2 치료제와 함께 투여된다. 제2 치료제는 개시내용의 화합물과 다르다. 개시내용의 화합물 및 제2 치료제는 목적하는 효과를 달성하기 위해 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 게다가 개시내용의 화합물 및 제2 치료제는 단일 조성물 또는 2개의 개별 조성물로부터 투여될 수 있다.

[0205] 제2 치료제는 그의 목적하는 치료 효과를 제공하는 양으로 투여된다. 각각의 제2 치료제에 대한 유효 투여량의 범위는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 제2 치료제는 이를 필요로 하는 개체에게 이러한 확립된 범위 내에서 투여된다.

[0206] 개시내용의 화합물 및 제2 치료제는 단일-단위 용량으로서 함께 또는 다중-단위 용량으로서 개별적으로 투여될 수 있으며, 여기서 개시내용의 화합물은 제2 치료제 전에 또는 그 반대로 투여된다. 개시내용의 화합물의 1개 이상의 용량 및/또는 제2 치료제의 1개 이상의 용량이 투여될 수 있다. 개시내용의 화합물은 1개 이상의 제2 치료제, 예를 들어 이에 제한되지는 않지만 항암제와 함께 사용될 수 있다.

[0207] 본 개시내용의 방법에 따라 치료가능한 질환 및 상태는 암 및 다른 증식성 장애, 염증성 질환, 패혈증, 자가면역 질환 및 바이러스 감염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 인간 환자는 개시내용의 화합물 또는 개시내용의 화합물을 포함하는 제약 조성물로 치료되며, 여기서 화합물은 환자의 메닌 활성을 억제하기에 충분한 양으로 투여된다.

[0208] 한 실시양태에서, 개시내용의 화합물에 의한 치료될 질환은 암이다. 치료가 가능한 암의 예는 표 2의 암 중 임의의 1종 이상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0209] 표 2

부신암	림프상피종
선방 세포 암종	림프종
청신경종	급성 림프구성 백혈병
말단 흑자 흑색종	급성 골수 백혈병
선단한선종	만성 림프구성 백혈병
급성 호산구백혈병	간암
급성 적백혈병	소세포 폐암
급성 림프모구성 백혈병	비소세포 폐암
급성 거핵모구성 백혈병	MALT 림프종
급성 단핵구성 백혈병	악성 섬유 조직구종
급성 전골수구성 백혈병	악성 말초 신경초 종양
선암종	악성 트리톤 종양
선양 낭성 암종	외투 세포 림프종
선종	변연부 B-세포 림프종
선종양 치원성 종양	비만 세포 백혈병
선편평상피 암종	종격 생식세포종
지방 조직 신생물	유방의 수질성 암종
부신피질 암종	수질성 갑상선암,
성인T세포백혈병/림프종	수모세포종
공격성 NK-세포 백혈병	흑색종,
AIDS-관련 림프종	수막종,
폐포 횡문근육종	메르켈 세포암
폐포 연부 육종	중피종
사기질모세포섬유종	전이성 요로상피 암종
역형성 대세포 림프종	혼합 뮐러 종양
역형성 갑상선암	점액성 종양
혈관면역모세포성 T-세포 림프종,	다발성 골수종
혈관근지방종	근육 조직 신생물
혈관육종	균상 식육종
성상세포종	점액양 지방육종
비정형 기형 횡문근양 종양	점액종

[0210]

B-세포 만성 림프구성 백혈병	점액육종
B-세포 전림프구성 백혈병	비인두 암종
B-세포 림프종	신경초종
기저 세포 암종	신경모세포종
담도암	신경섬유종
방광암	신경종
모세포종	결절성 흑색종
골암	안구암
브레너 종양	핍지교성상세포종
갈색 종양	핍지교종
버킷 림프종	종양세포종
유방암	시신경초 수막종
뇌암	시신경 종양
암종	구강암
상피내 암종	골육종
암육종	난소암
연골 종양	폔코스트 종양
시멘트종	유두상 갑상선암
골수성 육종	부신경절종
연골종	송과체모세포종
척삭종	송과체종
융모막암종	뇌하수체세포종
맥락총 유두종	뇌하수체 선종
신장의 투명-세포 육종	뇌하수체 종양
두개인두종	형질세포종
피부 T-세포 림프종	다배아종
자궁경부암	전구체 T-림프모구성 림프종
결장직장암	원발성 중추 신경계 림프종
테고스병	1차 삼출액 림프종
결합조직형성 작은 원형 세포 종양	원발성 복막암
미만성 대 B-세포 림프종	전립선암
배아이형성 신경상피종양,	췌장암
미분화배세포종	인두암
배아성 암종	복막 가성점액종
내분비선 신생물	신세포 암종
내배엽동 종양	신수질성 암종
장병증-연관 T-세포 림프종	망막모세포종
식도암	횡문근종
태아 내 태아	횡문근육종
섬유종	리히터 형질전환
섬유육종	직장암

[0211]

여포성 림프종	육종
여포성 갑상선암	슈반세포종증
신경절신경종	정상피종
위장암	세르톨리 세포 종양
생식세포종	성삭-생식선 기질 종양
임신성 융모막암종	인환 세포 암종
거대 세포 섬유모세포종	피부암
골의 거대 세포 종양	작은 청색 원형 세포 종양
신경교 종양	소세포 암종
다형성 교모세포종	연부 조직 육종
신경교종	소마토스타틴종
대뇌 신경교종증	검댕이 사마귀
글루카곤종	척추 종양
생식선모세포종	비장 변연부 림프종
과립막 세포 종양	편평 세포 암종
음양모세포종	활막 육종
담낭암	세자리병
위암	소장암
털세포백혈병	편평세포 암종
혈관모세포종	위암
두경부암	T-세포 림프종
혈관주위세포종	고환암
혈액 악성종양	난포막종
간모세포종	갑상선암
간비장 T-세포 림프종	이행 세포 암종
호지킨 림프종	인후암
비-호지킨 림프종	요막관암
침습성 소엽성 암종	비뇨생식기암
장암	요로상피 암종
신장암	포도막 흑색종
후두암	자궁암
악성 흑색점	사마귀양 암종
치사 정중선 암종	시각 경로 신경교종
백혈병	외음부암
라이디히 세포 종양	질암
지방육종	발덴스트롬 마크로불린혈증
폐암	와르틴 종양
림프관종	윌름스 종양
림프관육종	

[0212]

[0213] 또 다른 실시양태에서, 암은 백혈병, 예를 들어 급성 단핵구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 및 혼합 계열 백혈병 (MLL)으로부터 선택된 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서 암은 NUT-정중선 암종이다. 또 다른 실시양태에서 암은 다발성 골수종이다. 또 다른 실시양태에서 암은 폐암 예컨대 소세포 폐암 (SCLC)이다. 또 다른 실시양태에서 암은 신경모세포종이다. 또 다른 실시양태에서 암은 버킷 림프종이다. 또 다른 실시양태에서 암은 자궁경부암이다. 또 다른 실시양태에서 암은 식도암이다. 또 다른 실시양태에서 암은 난소암이다. 또 다른 실시양태에서 암은 결장직장암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전립선암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다.

[0214] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 예컨대 양성 연부 조직 종양, 골 종양, 뇌 및 척추 종양, 안검 및 안와 종양, 육아종, 지방종, 수막종, 다발성 내분비 신생물, 비강 폴립, 뇌하수체 종양, 프로락틴선종, 가성 뇌종양, 지루성 각화증, 위 폴립, 갑상선 결절, 췌장의 낭성 신생물, 혈관종, 성대 결절, 폴립 및 낭, 캐슬만병, 만성 모소 질환, 피부섬유종, 모낭, 화농성 육아종 및 소아 폴립증 증후군을 포함하나 이에 제한되지는 않는 양성 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0215] 개시내용의 화합물은 또한 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물, 특히 인간에게 유효량의 본 발명의 화합물의 투여에 의해 감염성 및 비감염성 염증성 이벤트 및 자가면역 및 다른 염증성 질환을 치료할 수 있다. 본원에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 치료되는 자가면역 및 염증성 질환, 장애 및 증후군은 염증성 골반 질환, 요

도염, 피부 일광화상, 부비동염, 폐장염, 뇌염, 수막염, 심근염, 신염, 골수염, 근염, 간염, 위염, 장염, 피부염, 치은염, 충수염, 췌장염, 담낭염, 무감마글로불린혈증, 건선, 알레르기, 크론병, 과민성 장 증후군, 궤양성 결장염, 쇼그렌병, 조직 이식편 거부, 이식된 기관의 초급성 거부, 천식, 알레르기성 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), (또한 자가면역 다선성 증후군으로 공지된) 자가면역 다선성 질환, 자가면역 탈모증, 악성 빈혈, 사구체신염, 피부근염, 다발성 경화증, 경피증, 혈관염, 자가면역 용혈성 및 혈소판감소성 상태, 굿패스처 증후군, 아테롬성동맥경화증, 애디슨병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 제I형 당뇨병, 패혈성 쇼크, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 소아 관절염, 골관절염, 만성 특발성 혈소판감소성 자반증, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 중증 근무력증, 하시모토의 갑상선염, 아토피성 피부염, 퇴행성 관절 질환, 백반증, 자가면역 뇌하수체저하증, 길랑-바레 증후군, 베체트병, 경피증, 균상 식육종, 급성 염증 반응 (예컨대 급성 호흡 곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상) 및 그레이브스병을 포함한다.

[0216] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 전신 염증 반응 증후군 예컨대 LPS 유발 내독소성 쇼크 및/또는 박테리아-유발 패혈증의 치료가 필요한 포유동물, 특히 인간에게 유효량의 개시내용의 화합물을 투여함으로써 상기 전신 염증 반응 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.

[0217] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염 및 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본원에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 치료되는 바이러스 감염 및 질환의 예는 인간 유두종바이러스, 헤르페스바이러스, 엡스타인-바르 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, B형 간염 바이러스 및 C형 간염 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는 에피솜-기반 DNA 바이러스를 포함한다.

[0218] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 이러한 요법을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 언급된 질환, 특히 암, 염증성 질환 및/또는 바이러스성 질환에서의 생체내 단백질 메틸화, 유전자 발현, 세포 증식, 세포 분화 및/또는 아폽토시스를 조정하는 치료 방법을 추가로 제공한다.

[0219] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 세포를 개시내용의 화합물과 접촉시키는 것에 의해 내인성 또는 이종 프로모터 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0220] 본 개시내용의 방법에서, 제약 실무에 따라 전형적으로 제제화된 치료 유효량의 개시내용의 화합물은 그를 필요로 하는 인간에게 투여된다. 이러한 치료가 필요한지 여부는 개개의 경우에 따라 달라지고, 존재하는 징후, 증상 및/또는 기능부전, 특정한 징후, 증상 및/또는 기능부전의 발생 위험, 및 기타 인자를 고려하여 의학적으로 평가 (진단)된다.

[0221] 개시내용의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 예를 들어 경구, 협측, 흡입, 설하, 직장, 질, 수조내 또는 요추 천자를 통한 척수강내, 요도경유, 비강, 피부경유, 즉 경피 또는 비경구 (정맥내, 근육내, 피하, 관상동맥내, 피내, 유방내, 복강내, 관절내, 척수강내, 안구후, 폐내 주사 및/또는 특정한 부위에서의 외과적 이식) 투여에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여는 바늘 및 시린지를 사용하거나 고압 기술을 사용하여 달성될 수 있다.

[0222] 제약 조성물은 개시내용의 화합물이 그의 의도되는 목적을 달성하는데 효과적인 양으로 투여되는 제약 조성물을 포함한다. 정확한 제제화, 투여 경로 및 투여량은 개개의 의사에 의해 진단된 상태 또는 질환을 고려하여 결정된다. 투여량 및 간격은 치료 효과를 유지하는데 충분한 개시내용의 화합물의 수준이 제공되도록 개별적으로 조정될 수 있다.

[0223] 개시내용의 화합물의 독성 및 치료 효능은 예를 들어 동물에서 어떤 독성도 유발하지 않는 최대 용량으로 정의되는 화합물의 최대 허용 용량 (MTD)을 결정하기 위해 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 제약 절차에 의해 결정될 수 있다. 최대 허용 용량과 치료 효과 (예를 들어 종양 성장의 억제) 사이의 용량 비가 치료 지수이다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 달라질 수 있다. 치료 유효량의 결정은, 특히 본원에 제공된 상세한 개시내용에 비추어 충분히 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다.

[0224] 요법에 사용하는데 필요한 개시내용의 화합물의 치료 유효량은 치료할 상태의 성질, 활성이 요망되는 시간의 길이, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라지고, 궁극적으로는 담당 진료의에 의해 결정된다. 투여량 및 간격은 목적하는 치료 효과를 유지하는데 충분한 메닌 억제제의 혈장 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 목적하는 용량은 단일 용량으로, 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 1일에 1, 2, 3, 4회 이상의 하위용량으로 투여되는 다중 용량으로 편리하게 투여될 수 있다. 다중 용량이 종종 바람직하거나 요구된다. 예를

들면, 개시내용의 화합물은 하기 빈도로 투여될 수 있다: 4일 간격으로 1일당 1회 용량으로서 전달되는 4회 용량 (q4d x 4); 3일 간격으로 1일당 1회 용량으로서 전달되는 4회 용량 (q3d x 4); 5일 간격으로 1일당 전달되는 1회 용량 (qd x 5); 3주 동안 1주당 1회 용량 (qwk3); 5회 1일 용량, 2일 휴지, 및 추가 5회 1일 용량 (5/2/5); 또는 상황에 적절한 것으로 결정된 임의의 용량 요법의 빈도로 투여될 수 있다.

[0225] 본 개시내용의 방법에 사용되는 개시내용의 화합물은 용량당 약 0.005 내지 약 500 밀리그램, 용량당 약 0.05 내지 약 250 밀리그램, 또는 용량당 약 0.5 내지 약 100 밀리그램의 양으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 개시내용의 화합물은 0.005 내지 500 밀리그램 사이의 모든 용량을 비롯하여, 용량당 약 0.005, 약 0.05, 약 0.5, 약 5, 약 10, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 350, 약 400, 약 450, 또는 약 500 밀리그램의 양으로 투여될 수 있다.

[0226] 개시내용의 화합물을 함유하는 조성물 또는 상기를 함유하는 조성물의 투여량은 약 1 ng/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 1 μg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg일 수 있다. 조성물의 투여량은 약 1 μg/kg을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 투여량일 수 있다. 조성물의 투여량은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 투여량일 수 있다: 약 1 μg/kg, 약 10 μg/kg, 약 25 μg/kg, 약 50 μg/kg, 약 75 μg/kg, 약 100 μg/kg, 약 125 μg/kg, 약 150 μg/kg, 약 175 μg/kg, 약 200 μg/kg, 약 225 μg/kg, 약 250 μg/kg, 약 275 μg/kg, 약 300 μg/kg, 약 325 μg/kg, 약 350 μg/kg, 약 375 μg/kg, 약 400 μg/kg, 약 425 μg/kg, 약 450 μg/kg, 약 475 μg/kg, 약 500 μg/kg, 약 525 μg/kg, 약 550 μg/kg, 약 575 μg/kg, 약 600 μg/kg, 약 625 μg/kg, 약 650 μg/kg, 약 675 μg/kg, 약 700 μg/kg, 약 725 μg/kg, 약 750 μg/kg, 약 775 μg/kg, 약 800 μg/kg, 약 825 μg/kg, 약 850 μg/kg, 약 875 μg/kg, 약 900 μg/kg, 약 925 μg/kg, 약 950 μg/kg, 약 975 μg/kg, 약 1 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 100 mg/kg, 약 125 mg/kg, 약 150 mg/kg, 약 175 mg/kg, 약 200 mg/kg, 또는 그 초과. 상기 투여량은 평균 경우의 예시이고, 더 높은 또는 더 낮은 투여량이 장점이 있는 개별 경우가 있을 수 있고 이러한 경우도 본 개시내용의 범위내에 포함된다. 실제로, 의사는 특정한 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 변화할 수 있는 개별 환자에 가장 적합한 실제 투여 요법을 결정한다.

[0227] 상기에 언급된 대로, 개시내용의 화합물은 제2 치료 활성제와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 후성적 약물이다. 본원에 사용된 용어 "후성적 약물"은 후성적 조절제를 표적화하는 치료제이다. 후성적 조절제의 예는 히스톤 리신 메틸트랜스퍼라제, 히스톤 아르기닌 메틸 트랜스퍼라제, 히스톤 데메틸라제, 히스톤 데아세틸라제, 히스톤 아세틸라제 및 DNA 메틸트랜스퍼라제를 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 억제제는 보리노스타트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0228] 또 다른 실시양태에서, 화학요법제 또는 다른 항증식제가 증식성 질환 및 암을 치료하기 위해 개시내용의 화합물과 조합될 수 있다. 개시내용의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 요법 및 항암제의 예는 수술, 방사선요법 (예를 들어, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법 및 전신 방사성 동위원소), 내분비 요법, 생물학적 반응 조절제 (예를 들어, 인터페론, 인터류킨, 종양 괴사 인자 (TNF), 고열요법 및 동결요법, 임의의 유해 효과를 감쇠시키기 위한 작용제 (예를 들어, 항구토제), 및 임의의 다른 승인된 화학요법 약물을 포함한다.

[0229] 이러한 항증식성 화합물은 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 항안드로겐; 고나도렐린 효능제; 토포이소머라제 I 억제제; 토포이소머라제 II 억제제; 미세관 활성제; 알킬화제; 레티노이드, 카로티노이드 또는 토코페롤; 시클로옥시게나제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제; 항대사물; 플라틴 화합물; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 비스포스포네이트; 항증식성 항체; 헤파라나제 억제제; Ras 종양원성 이소형의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아솜 억제제; 혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물; Flt-3 억제제; Hsp90 억제제; 키네신 스핀들 단백질 억제제; MEK 억제제; 항종양 항생제; 니트로소우레아; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화하거나 감소시키는 화합물, 단백질 또는 지질 포스파타제 활성을 표적화하거나 감소시키는 화합물 또는 임의의 추가의 항혈관신생 화합물을 포함한다.

[0230] 비제한적인 예시적인 아로마타제 억제제는 스테로이드류, 예컨대 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄 및 비-스테로이드류, 예컨대 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스토락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸, 및 레트로졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0231] 비제한적인 항에스트로겐은 타목시펜, 풀베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 히드로클로라이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항안드로겐은 비칼루타미드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 고나도렐린 효능제는

아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0232] 예시적인 토포이소머라제 I 억제제는 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 그의 유사체, 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 토포이소머라제 II 억제제는 안트라시클린, 예컨대 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신; 안트라퀴논, 예컨대 미톡산트론 및 로속산트론; 및 포도필로톡신, 예컨대 에토포시드와 테니포시드을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0233] 미세관 활성제는 탁산, 예컨대 파클리탁셀 및 도세탁셀 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈블라스틴, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 및 빈크리스틴 술페이트 및 비노렐빈; 디스코데르몰리드; 콜키신 및 에포틸론 및 그의 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 미세관 안정화, 미세관 불안정화 화합물 및 마이크로튜불린 중합 억제제를 포함한다.

[0234] 예시적인 비제한적인 알킬화제는 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 및 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴 및 로무스틴을 포함한다.

[0235] 예시적인 비제한적인 시클로옥시게나제 억제제는 Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕시브, 로페콕시브, 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예컨대 루미라콕시브를 포함한다.

[0236] 예시적인 비제한적인 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제 ("MMP 억제제")는 콜라겐 펩티드모방체 및 비-펩티드모방체 억제제, 테트라시클린 유도체, 바티마스타트, 마리마스타트, 프리노마스타트, 메타스타트, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 및 AAJ996을 포함한다.

[0237] 예시적인 비제한적인 mTOR 억제제는 포유동물 라파마이신 표적 (mTOR)을 억제하고, 항증식 활성을 보유하는 화합물 예컨대 시롤리무스, 에베롤리무스, CCI-779 및 ABT578을 포함한다.

[0238] 예시적인 비제한적인 항대사물은 5-플루오로우라실 (5-FU), 카페시타빈, 겜시타빈, DNA 탈메틸화 화합물, 예컨대 5-아자시티딘 및 데시타빈, 메토트렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 폴산 길항제 예컨대 페메트렉세드를 포함한다.

[0239] 예시적인 비제한적인 플라틴 화합물은 카르보플라틴, 시스-플라틴, 시스플라티늄 및 옥살리플라틴을 포함한다.

[0240] 예시적인 비제한적인 메티오닌 아미노펩티다제 억제제는 벤가미드 또는 그의 유도체 및 PPI-2458을 포함한다.

[0241] 예시적인 비제한적인 비스포스포네이트는 에티드론산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함한다.

[0242] 예시적인 비제한적인 항증식성 항체는 트라스투주맙, 트라스투주맙-DM1, 세툭시맙, 베바시주맙, 리툭시맙, PRO64553 및 2C4를 포함한다. 용어 "항체"는 그들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 무손상 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 적어도 2종의 무손상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체 및 항체 단편을 포함하도록 의도된다.

[0243] 예시적인 비제한적인 헤파라나제 억제제는 헤파린 술페이트의 분해를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물 예컨대 PI-88 및 OGT2115을 포함한다.

[0244] 본원에 사용된 용어 "Ras 종양원성 이소형의 억제제", 예컨대 H-Ras, K-Ras, 또는 N-Ras는 Ras의 종양원성 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물 예를 들어 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 예컨대 L-744832, DK8G557, 티피파르닙 및 로나파르닙을 지칭한다.

[0245] 예시적인 비제한적인 텔로머라제 억제제는 텔로머라제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 텔로머라제 수용체를 억제하는 화합물 예컨대 텔로메스타틴을 포함한다.

[0246] 예시적인 비제한적인 프로테아솜 억제제는 보르테조미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 프로테아솜의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다.

[0247] 본원에 사용된 어구 "혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물"은 FMS-유사 티로신 키나제 억제제, 예를 들어 FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (Flt-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 인터페론, I-β-D-아라비노푸란실시토신 (ara-c) 및 비술판; 및 역형성 림프종 키나제를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인 ALK 억제제를 포함한다.

[0248] 예시적인 비제한적인 Flt-3 억제제는 PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518을 포함한다.

[0249] 예시적인 비제한적인 HSP90 억제제는 HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 또는 유비퀴틴 프로테오솜 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해, 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다. HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체 예컨대 17-알릴아미노,17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 겔다나마이신 유도체; 다른 겔다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제제이다.

[0250] 본원에 사용된 어구 "단백질 또는 지질 키나제 활성; 또는 단백질 또는 지질 포스파타제 활성을 표적화/감소시키는 화합물; 또는 임의의 추가의 항혈관신생 화합물"은 다음을 포함한다: 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제, 예컨대 a) 혈소판-유래 성장 인자-수용체 (PDGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 PDGFR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예컨대 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111; b) 섬유모세포 성장 인자-수용체 (FGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I (IGF-IR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 IGF-IR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; d) Trk 수용체 티로신 키나제 패밀리 또는 에프린 B4 억제제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; e) Axl 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; f) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙; h) c-키트 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙; i) c-Abl 패밀리의 구성원, 그의 유전자-융합 생성물 (예를 들어 Bcr-Abl 키나제) 및 돌연변이체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예컨대 이마티닙 또는 닐로티닙; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 또는 다사티닙; j) 단백질 키나제 C (PKC)의 구성원 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 패밀리, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt의 구성원, 및 Ras/MAPK 패밀리 구성원, 및/또는 시클린-의존성 키나제 패밀리 (CDK)의 구성원의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 US5,093,330에 개시된 스타우로스포린 유도체, 예컨대 미도스타우린; 추가의 화합물의 예는 UCN-01, 사핀골, BAY 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신; 일모포신; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물; 파르네실 트랜스퍼라제 억제제; PD184352 또는 QAN697 또는 AT7519; k) 단백질-티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙 메실레이트 또는 티르포스틴 예컨대 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 거울상이성질체; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-{[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노}-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴); l) 수용체 티로신 키나제 (동종이량체 또는 이종이량체로서의 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 그의 돌연변이체의 표피 성장 인자 패밀리의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; 트라스투주맙, 세툭시맙, 게피티닙, 에를로티닙, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, 항체 E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 및 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체; 및 m) c-Met 수용체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다.

[0251] 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 예시적인 화합물은 포스파타제 1, 포스파타제 2A 또는 CDC25의 억제제, 예컨대 오카다산 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0252] 추가의 항혈관신생 화합물은 단백질 또는 지질 키나제 억제와 관련되지 않은 그의 활성에 대한 또 다른 메카니즘을 갖는 화합물, 예를 들어 탈리도미드 및 TNP-470을 포함한다.

[0253] 1종 이상이 개시내용의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 추가의 비제한적인 예시적인 화학요법 화합물은 하기를 포함한다: 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포시드, 미톡산트론, 이다루비신, 카르보플라티눔, PKC412, 6-메르캅토퓨린 (6-MP), 플루다라빈 포스페이트, 옥트레오티드, SOM230, FTY720, 6-티오구아닌, 클라드리빈, 6-메르캅토퓨린, 펜토스타틴, 히드록시우레아, 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 그의 제약상 허용되는 염, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 숙시네이트, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 안트라닐산 아미드, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, 베바시주맙, rhuMAb, rhuFab, 마큐곤; FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgGI 항체, RPI 4610, 베바시주맙, 포르피머 소듐, 아네코르타브, 트리암시놀론, 히드로코르티손, 11-a-에피히드로코티솔, 코르덱솔론, 17a-히드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 데스옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론, 덱사메타손, 플루오시놀론, 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및/또는 길항제, 생물학적 반응 조절제, 예컨대 림포카인 또는

인터페론, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 유도체, shRNA, 및 siRNA.

[0254] 1종 이상이 개시내용의 화합물과 조합될 수 있는 제2 치료제의 다른 예는 하기를 포함하지만, 제한되지 않는다: 알츠하이머병 치료제, 예컨대 도네페질 및 리바스티그민; 파킨슨병 치료제, 예컨대 L-도파/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골리드, 트리헥세펜딜 및 아만타딘; 다발성 경화증 (MS) 치료제 예컨대 베타 인터페론 (예를 들면, 아보넥스(AVONEX)® 및 레비프(REBIF)®), 글라티라머 아세테이트 및 미톡산트론; 천식 치료제, 예컨대 알부테롤 및 몬테루카스트; 정신분열증 치료제, 예컨대 지프렉사, 리스페르달, 세로쿠엘 및 할로페리돌; 항염증제, 예컨대 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 및 술파살라진; 면역억제제를 비롯한 면역조정제, 예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 및 술파살라진; 신경영양 인자, 예컨대 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항-경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸, 또는 항-파킨슨 작용제; 심혈관 질환 치료제, 예컨대 베타-차단제, ACE 억제제, 이뇨제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제, 또는 스타틴; 간 질환 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항바이러스제; 혈액 장애 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 항-백혈병성 작용제 또는 성장 인자; 또는 면역결핍 장애 치료제, 예컨대 감마 글로불린.

[0255] 1종 이상이 개시내용의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 상기 언급된 제2 치료 활성제는 관련 기술분야에 기재된 대로 제조 및 투여된다.

[0256] 개시내용의 화합물은 전형적으로 의도된 투여 경로 및 표준 제약 실시와 관련하여 선택된 제약 담체와 혼합되어 투여된다. 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 제약 조성물은 개시내용의 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학상 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화된다.

[0257] 이들 제약 조성물은 예를 들어 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제작, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 과정에 의해 제조될 수 있다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 치료 유효량의 개시내용의 화합물이 경구로 투여되는 경우에, 조성물은 전형적으로 정제, 캡슐, 분말, 용액 또는 엘릭시르의 형태로 존재한다. 정제 형태로 투여되는 경우에, 조성물은 고체 담체, 예컨대 젤라틴 또는 아주반트를 추가로 함유할 수 있다. 정제, 캡슐 및 분말은 약 0.01% 내지 약 95%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 50%의 개시내용의 화합물을 함유한다. 액체 형태로 투여되는 경우에, 액체 담체, 예컨대 물, 석유, 또는 동물 또는 식물 기원의 오일이 첨가될 수 있다. 조성물의 액체 형태는 생리 염수 용액, 덱스트로스 또는 다른 사카라이드 용액 또는 글리콜을 추가로 함유할 수 있다. 액체 형태로 투여되는 경우에, 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량%, 바람직하게는 약 1 중량% 내지 약 50 중량%의 개시내용의 화합물을 함유한다.

[0258] 치료 유효량의 개시내용의 화합물이 정맥내, 피부 또는 피하 주사에 의해 투여되는 경우에, 조성물은 발열원 무함유 비경구적으로 허용되는 수용액의 형태로 존재한다. pH, 등장성, 안정성 등을 충분히 고려한 이러한 비경구적으로 허용되는 용액의 제조는 관련 기술의 범위 내에 있다. 정맥내, 피부 또는 피하 주사에 바람직한 조성물은 전형적으로 등장성 비히클을 함유한다.

[0259] 개시내용의 화합물은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는 제약상 허용되는 담체와 용이하게 조합될 수 있다. 표준 제약 담체는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995]에 기재되어 있다. 이러한 담체는 활성제가 치료할 환자에 의한 경구 섭취용 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제제화되는 것을 가능하게 한다. 경구 사용을 위한 제약 제제는 개시내용의 화합물을 고체 부형제에 첨가하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 원하는 경우에 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득하는 것에 의해 수득될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어 충전제 및 셀룰로스 제제를 포함한다. 원하는 경우에, 붕해제를 첨가할 수 있다.

[0260] 개시내용의 화합물은 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의해 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 단위 투여 형태로, 예를 들어 앰플 또는 다중용량 용기 내에, 첨가된 보존제와 함께 제공될 수 있다. 조성물은 현탁액, 용액, 또는 유성 또는 수성 비히클 중의 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다.

[0261] 비경구 투여용 제약 조성물은 수용성 형태의 활성제의 수용액을 포함한다. 추가적으로, 개시내용의 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로 제조될 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일 또는 합성 지방산 에스테르를 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 화합물의 용해도를 증가시키고 매우 농축된 용액의 제조를 가능하게 하는 적합한 안정화제 또는

작용제를 또한 함유할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 조성물은 사용 전 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원-무함유 물로 구성되는 분말 형태일 수 있다.

[0262] 개시내용의 화합물은 또한 직장 조성물, 예컨대 예를 들면, 통상적인 좌제 베이스를 함유하는 좌제 또는 정체 관장제로 제제화될 수 있다. 이전에 기재된 제제뿐만 아니라, 개시내용의 화합물은 또한 데포 제제로서 제제화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제제는 이식에 의해 (예를 들어, 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 개시내용의 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 제제화될 수 있다.

[0263] 특히, 개시내용의 화합물은 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스를 함유하는 정제의 형태로, 또는 단독의 또는 부형제와 혼합된 캡슐 또는 오블로, 또는 향미제 또는 착색제를 함유하는 엘릭시르 또는 현탁액의 형태로 경구, 협측 또는 설하로 투여될 수 있다. 이러한 액체 제제는 제약상 허용되는 첨가제, 예컨대 현탁화제와 함께 제조될 수 있다. 개시내용의 화합물은 비경구로, 예를 들어 정맥내로, 근육내로, 피하로 또는 관상내로 또한 주사될 수 있다. 비경구 투여를 위해, 개시내용의 화합물은 용액을 혈액과 등장성이게 만드는 다른 물질, 예를 들어 염 또는 모노사카라이드, 예컨대 만니톨 또는 글루코스를 함유할 수 있는 멸균 수용액의 형태로 전형적으로 사용된다.

[0264] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 방법을 실시하는데 사용을 용이하게 하는 방식으로 포장된 개시내용의 화합물 (또는 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물)을 포함하는 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 본 개시내용의 방법을 실시하는 데 있어서 화합물 또는 조성물의 용도가 기술되어 있는 라벨이 용기에 부착되어 있거나, 패키지 내에 포함되어 있는 것인, 실링된 병 또는 베쓸과 같은 용기 내에 포장된 개시내용의 화합물 (또는 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물)을 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 단위 투여 형태로 포장될 수 있다. 키트는 의도된 투여 경로에 따른 조성물의 투여에 적합한 장치를 추가로 포함할 수 있다.

[0265] 본 개시내용의 이해를 돕기 위해, 다수의 용어 및 어구를 하기에서 정의한다.

[0266] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "할로"는 -Cl, -F, -Br, 또는 -I를 지칭한다.

[0267] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "니트로"는 $-NO_2$를 지칭한다.

[0268] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0269] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "히드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0270] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하거나, 즉, C_{1-12} 알킬, 또는 지정된 수의 탄소 원자를 함유하는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소, 예를 들어 C_1 알킬 예컨대 메틸, C_2 알킬 예컨대 에틸, C_3 알킬 예컨대 프로필 또는 이소프로필, C_{1-3} 알킬 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필 등을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알킬은 C_{1-10} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 C_{1-6} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 직쇄 C_{1-10} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 분지쇄 C_{3-10} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 직쇄 C_{1-6} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 분지쇄 C_{3-6} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 직쇄 C_{1-4} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 분지쇄 C_{3-4} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 C_{3-4} 알킬이다. 비제한적 예시적인 C_{1-10} 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소-부틸, 3-펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐 및 데실을 포함한다. 비제한적 예시적인 C_{1-4} 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 이소-부틸을 포함한다.

[0271] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "임의로 치환된 알킬"은 비치환되거나 또는 독립적으로 니트로, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 술폰아미도, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카르복시, 카르복시알킬 및 알킬카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, 임의로 치환된 알킬은 2개의 치환기로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 알킬은 1개의 치환기로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 알킬은 비치환된다. 비제한적 예시적인 치환된 알킬 기는 $-CH_2CH_2NO_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $CH_2CH_2SO_2CH_3$,

$-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2COPh$ 및 $-CH_2OC(=O)CH_3$을 포함한다.

[0272] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소 원자, 즉 C_{3-12} 시클로알킬, 또는 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 1 내지 3개의 고리를 함유하는, 비치환된 포화 또는 부분 불포화, 예를 들어 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 시클릭 지방족 탄화수소를 지칭한다. 한 실시양태에서, 시클로알킬은 2개의 고리를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 1개의 고리를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 포화이다. 또 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 불포화이다. 또 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 C_{3-8} 시클로알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 C_{3-6} 시클로알킬이다. 용어 "시클로알킬"은 고리 $-CH_2-$가 $-C(=O)-$으로 대체된 기를 포함하도록 의도된다. 비제한적 예시적인 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 노르보르닐, 데칼린, 아다만틸, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐 및 시클로펜타논을 포함한다.

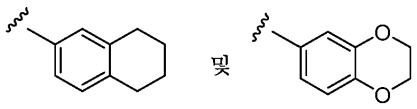
[0273] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "임의로 치환된 시클로알킬"은 비치환되거나 또는 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카르복스아미도, 술폰아미도, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카르복시, 카르복시알킬, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카르복스아미도)알킬, (헤테로시클로)알킬, $-OC(=O)-$아미노, $-N(R^{19a})C(=O)-R^{19b}$, 및 $-N(R^{20a})SO_2-R^{20b}$로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 시클로알킬을 지칭하고, 여기서 R^{19a}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{19b}는 아미노, 알콕시, 알킬 및 임의로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{20a}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{20b}는 아미노, 알킬 및 임의로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용어 임의로 치환된 시클로알킬은 융합된 임의로 치환된 아릴, 예를 들어, 페닐, 또는 융합된 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 피리딜을 갖는 시클로알킬 기를 포함한다. 융합된 임의로 치환된 아릴 또는 융합된 임의로 치환된 헤테로아릴 기를 갖는 임의로 치환된 시클로알킬은 시클로알킬 고리의 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 한 실시양태에서, 임의로 치환된 시클로알킬은 2개의 치환기로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 시클로알킬은 1개의 치환기로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 시클로알킬은 비치환된다.

[0274] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "아릴"은 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는, 즉, C_{6-14} 아릴, 비치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리계를 지칭한다. 비제한적 예시적인 아릴 기는 페닐 ("Ph"으로 약기됨), 나프틸, 페난트릴, 안트라실, 인데닐, 아줄레닐, 비페닐, 비페닐레닐 및 플루오레닐 기를 포함한다. 한 실시양태에서, 아릴 기는 페닐 또는 나프틸이다.

[0275] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "임의로 치환된 아릴"은 비치환되거나 또는 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 임의로 치환된 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카르복스아미도, 술폰아미도, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐 시클로알킬술포닐, (시클로알킬)알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 헤테로시클로술포닐, 카르복시, 카르복시알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로, 알콕시카르보닐, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카르복스아미도)알킬, 및 (헤테로시클로)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 아릴을 지칭한다.

[0276] 한 실시양태에서, 임의로 치환된 아릴은 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 페닐은 4개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 페닐은 3개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 페닐은 2개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 페닐은 1개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 페닐은 비치환된다. 비제한적 예시적인 치환된 아릴 기는 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-에틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 2,6-디-플루오로페닐, 2,6-디-클로로페닐, 2-메틸, 3-메톡시페닐, 2-에틸, 3-메톡시페닐, 3,4-디-메톡시페닐, 3,5-디-플루오로페닐 3,5-디-메틸페닐, 3,5-디메톡시, 4-메틸페닐, 2-플루오로-3-클로로페닐,

3-클로로-4-플루오로페닐, 4-(피리딘-4-일술포닐)페닐을 포함한다. 용어 임의로 치환된 아릴은 융합된 임의로 치환된 시클로알킬 또는 융합된 임의로 치환된 헤테로시클로 기를 갖는 페닐 기를 포함한다. 융합된 임의로 치환된 시클로알킬 또는 융합된 임의로 치환된 헤테로시클로 기를 갖는 임의로 치환된 페닐 기는 페닐 고리의 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 비제한적 예는 하기를 포함한다:

[0277] 

[0278] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알케닐"은 1, 2 또는 3개의 탄소간 이중 결합을 함유하는 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알케닐은 1개의 탄소간 이중 결합을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 알케닐은 C_{2-6} 알케닐이다. 또 다른 실시양태에서, 알케닐은 C_{2-4} 알케닐이다. 비제한적 예시적인 알케닐 기는 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, sec-부테닐, 펜테닐 및 헥세닐을 포함한다.

[0279] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "임의로 치환된 알케닐"은 비치환되거나 또는 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카르복스아미도, 술폰아미도, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카르복시, 카르복시알킬, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로시클로로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 알케닐을 지칭한다.

[0280] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알키닐"은 1 내지 3개의 탄소간 삼중 결합을 함유하는 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알키닐은 1개의 탄소간 삼중 결합을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 알키닐은 C_{2-6} 알키닐이다. 또 다른 실시양태에서, 알키닐은 C_{2-4} 알키닐이다. 비제한적 예시적인 알키닐 기는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 2-부티닐, 펜티닐 및 헥시닐 기를 포함한다.

[0281] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "임의로 치환된 알키닐"은 비치환되거나 또는 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카르복스아미도, 술폰아미도, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카르복시, 카르복시알킬, 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 헤테로시클로로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 알키닐을 지칭한다.

[0282] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 플루오린, 염소, 브로민 및/또는 아이오딘 원자에 의해 치환된 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알킬 기는 1, 2 또는 3개의 플루오린 및/또는 염소 원자에 의해 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 할로알킬 기는 C_{1-4} 할로알킬 기이다. 비제한적 예시적인 할로알킬 기는 플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸 및 트리클로로메틸 기를 포함한다.

[0283] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "히드록시알킬"은 1, 2 또는 3개의 히드록시 기로 치환된 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, 히드록시알킬은 모노히드록시알킬 즉, 1개의 히드록시 기로 치환된 히드록시알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 히드록시알킬은 디히드록시알킬 즉, 2개의 히드록시 기로 치환된 히드록시알킬이다. 비제한적 예시적인 히드록시알킬 기는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필 및 히드록시부틸 기, 예컨대 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸, 1,2-디히드록시에틸, 2-히드록시프로필, 3-히드록시프로필, 3-히드록시부틸, 4-히드록시부틸, 2-히드록시-1-메틸프로필 및 1,3-디히드록시프로프-2-일을 포함한다.

[0284] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "(시클로알킬)알킬"은 임의로 치환된 시클로알킬로 치환된 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, (시클로알킬) 알킬은 "C_{3-6} 시클로알킬)C_{1-4} 알킬" 즉, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 비제한적 예시적인 (시클로알킬) 알킬 기는 하기를 포함한다:

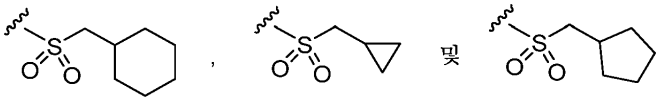
[0285]

[0286] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알킬술포닐"은 임의로 치환된 알킬로 치환된 술포닐 즉, $-SO_2-$을 지칭한다. 비제한적 예시적인 알킬술포닐 기는 $-SO_2CH_3$이다.

[0287] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "할로알킬술포닐"은 할로알킬로 치환된 술포닐 즉, $-SO_2-$을 지칭한다. 비제한적 예시적인 알킬술포닐 기는 $-SO_2CF_3$이다.

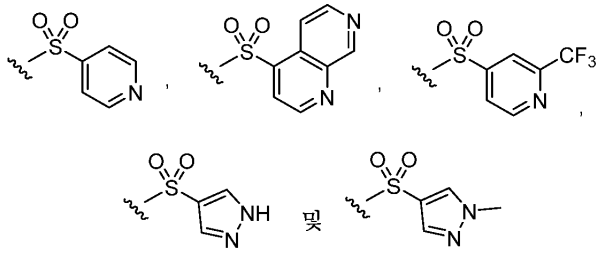
[0288] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "시클로알킬술포닐"은 임의로 치환된 시클로알킬로 치환된 술포닐 즉, $-SO_2-$을 지칭한다. 비제한적 예시적인 알킬술포닐 기는 $-SO_2-$시클로프로필 및 $-SO_2-$시클로펜닐을 포함한다.

[0289] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "시클로알킬)알킬술포닐"은 (시클로알킬)알킬로 치환된 술포닐 즉, $-SO_2-$을 지칭한다. 비제한적 예시적인 (시클로알킬)알킬술포닐 기는 하기를 포함한다:

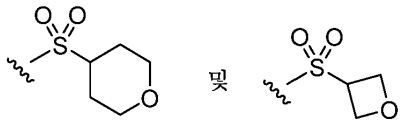
[0290] 

[0291] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "아릴술포닐"은 임의로 치환된 아릴로 치환된 술포닐 즉, $-SO_2-$을 지칭한다. 비제한적 예시적인 아릴술포닐 기는 $-SO_2Ph$이다.

[0292] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴술포닐"은 임의로 치환된 헤테로아릴 기로 치환된 술포닐 즉, $-SO_2-$을 지칭한다. 비제한적 예시적인 헤테로아릴술포닐 기는 하기를 포함한다:

[0293] 

[0294] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "헤테로시클로술포닐"은 임의로 치환된 헤테로시클로 기로 치환된 술포닐 즉, $-SO_2-$을 지칭한다. 비제한적 예시적인 헤테로시클로술포닐 기는 하기와 같다:

[0295] 

[0296] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "술폰아미도"는 화학식 $-SO_2NR^{21a}R^{21b}$의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^{21a} 및 R^{21b}는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{21a} 및 R^{21b}는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 8원 헤테로시클로기를 형성한다. 비제한적 예시적인 술폰아미도 기는 $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(H)CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$ 및 $-SO_2N(H)Ph$를 포함한다.

[0297] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알콕시"는 말단 산소 원자에 부착된 임

의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 임의로 치환된 알키닐을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알콕시는 말단 산소 원자에 부착된 임의로 치환된 알킬이다. 한 실시양태에서, 알콕시 기는 말단 산소 원자에 부착된 C_{1-6} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 알콕시 기는 말단 산소 원자에 부착된 C_{1-4} 알킬이다. 비제한적 예시적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, tert-부톡시 및 $-OCH_2SO_2CH_3$을 포함한다.

[0298] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알킬티오"는 말단 황 원자에 부착된 임의로 치환된 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알킬티오 기는 C_{1-4} 알킬티오 기이다. 비제한적 예시적인 알킬티오 기는 $-SCH_3$ 및 $-SCH_2CH_3$을 포함한다.

[0299] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알콕시알킬"은 임의로 알콕시 기로 치환된 알킬을 지칭한다. 비제한적 예시적인 알콕시알킬 기는 메톡시메틸, 메톡시에틸, 메톡시프로필, 메톡시부틸, 에톡시메틸, 에톡시에틸, 에톡시프로필, 에톡시부틸, 프로폭시메틸, 이소-프로폭시메틸, 프로폭시에틸, 프로폭시프로필, 부톡시메틸, tert-부톡시메틸, 이소부톡시메틸, sec-부톡시메틸 및 펜틸옥시메틸을 포함한다.

[0300] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "할로알콕시"는 말단 산소 원자에 부착된 할로알킬을 지칭한다. 비제한적 예시적인 할로알콕시 기는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시를 포함한다.

[0301] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "아릴옥시"는 말단 산소 원자에 부착된 임의로 치환된 아릴을 지칭한다. 비제한적 예시적인 아릴옥시 기는 PhO-이다.

[0302] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "아르알킬옥시"는 말단 산소 원자에 부착된 아르알킬을 지칭한다. 비제한적 예시적인 아르알킬옥시 기는 $PhCH_2O-$ 및 $PhCH_2CH_2O-$를 포함한다.

[0303] 본 개시내용에서, 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는, 즉 5 내지 14원 헤테로아릴, 비치환된 모노시클릭 및 비시클릭 방향족 고리계를 지칭하며, 여기서 고리 중 1개의 적어도 1개의 탄소 원자는 독립적으로 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 대체된다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴은 독립적으로 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유한다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴은 3개의 헤테로원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 2개의 헤테로원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 1개의 헤테로원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 내지 10-원 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 5개의 고리 원자를 갖고, 예를 들어, 4개의 탄소 원자 및 1개의 황 원자를 갖는 5-원 헤테로아릴인 티에닐이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 6개의 고리 원자를 갖고, 예를 들어, 5개의 탄소 원자 및 1개의 질소 원자를 갖는 6-원 헤테로아릴인 피리딜이다. 비제한적 예시적인 헤테로아릴 기는 티에닐, 벤조[b]티에닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 티안트레닐, 푸릴, 벤조푸릴, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조옥사조닐, 크로메닐, 크산테닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 페노티아졸릴, 이속사졸릴, 푸라자닐 및 페녹사지닐을 포함한다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴은 티에닐 (예를 들면, 티엔-2-일 및 티엔-3-일), 푸릴 (예를 들면, 2-푸릴 및 3-푸릴), 피롤릴 (예를 들면, 1H-피롤-2-일 및 1H-피롤-3-일), 이미다졸릴 (예를 들면, 2H-이미다졸-2-일 및 2H-이미다졸-4-일), 피라졸릴 (예를 들면, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일 및 1H-피라졸-5-일), 피리딜 (예를 들면, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일), 피리미디닐 (예를 들면, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일 및 피리미딘-5-일), 티아졸릴 (예를 들면, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일 및 티아졸-5-일), 이소티아졸릴 (예를 들면, 이소티아졸-3-일, 이소티아졸-4-일 및 이소티아졸-5-일), 옥사졸릴 (예를 들면, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일 및 옥사졸-5-일), 이속사졸릴 (예를 들면, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일 및 이속사졸-5-일), 및 인다졸릴 (예를 들면, 1H-인다졸-3-일)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 가능한 N-옥시드를 포함하는 것으로 의도된다. 비제한적 예시적인 N-옥시드는 피리딜 N-옥시드이다.

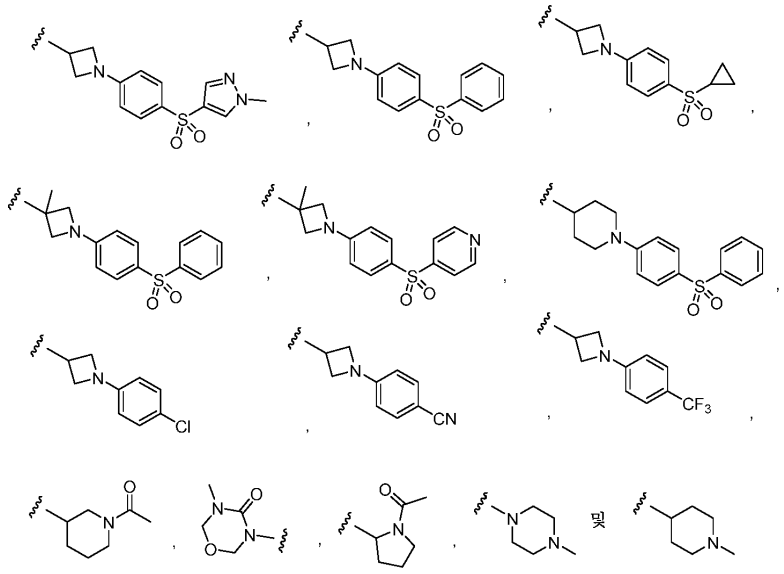
[0304] 한 실시양태에서, 헤테로아릴은 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴은 5-원 헤테로아릴이고, 즉 헤테로아릴은 고리의 적어도 1개의 탄소 원자가 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 것인 5개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 방향족 고리계이다. 비제한적 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 이속사졸릴을

포함한다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 6-원 헤테로아릴이고, 예를 들어, 헤테로아릴은 고리의 적어도 1개의 탄소 원자가 질소 원자로 대체된 것인 6개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 방향족 고리계이다. 비제한적 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐 및 피리다지닐을 포함한다.

[0305] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "임의로 치환된 헤테로아릴"은 비치환되거나 또는 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카르복스아미도, 술폰아미도, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐 시클로알킬술포닐, (시클로알킬)알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 카르복시, 카르복시알킬, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카르복스아미도)알킬, 및 (헤테로시클로)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 헤테로아릴을 지칭한다. 한 실시양태에서, 임의로 치환된 헤테로아릴은 1개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 헤테로아릴은 비치환된다. 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 원자는 치환될 수 있다. 용어 임의로 치환된 헤테로아릴은 융합된 임의로 치환된 시클로알킬 또는 융합된 임의로 치환된 헤테로시클로 기를 갖는 헤테로아릴 기를 포함한다. 융합된 임의로 치환된 시클로알킬 또는 융합된 임의로 치환된 헤테로시클로 기를 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴은 헤테로아릴 고리의 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착될 수 있다.

[0306] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "헤테로시클로"는 3 내지 14개의 고리원을 갖는, 즉, 3 내지 14원 헤테로시클로, 1, 2 또는 3개의 고리를 함유하는, 비치환된 포화 및 부분 불포화, 예를 들어, 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 시클릭 기를 지칭하고, 여기서 고리 중 1개의 적어도 1개의 탄소 원자는 헤테로원자로 대체된다. 각각의 헤테로원자는 독립적으로 산소, 황 (술폭시드 및 술폰 포함) 및/또는 산화되거나 또는 4급화될 수 있는 질소 원자로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용어 "헤테로시클로"는 고리 $-CH_2-$가 $-C(=O)-$로 대체된 기, 예를 들어, 시클릭 우레이도 기 예컨대 2-이미다졸리디논 및 시클릭 아미드 기 예컨대 β-락탐, γ-락탐, δ-락탐, ε-락탐 및 피페라진-2-온을 포함한다. 용어 "헤테로시클로"는 또한 융합된 임의로 치환된 아릴 기를 갖는 기, 예를 들어, 인돌리닐 또는 크로만-4-일을 포함한다. 한 실시양태에서, 헤테로시클로 기는 C_{4-6} 헤테로시클로 즉, 1개의 고리 및 1 또는 2개의 산소 및/또는 질소 원자를 함유하는 4-, 5 또는 6-원 시클릭 기이다. 한 실시양태에서, 헤테로시클로 기는 1개의 고리 및 1개의 질소 원자를 함유하는 C_{4-6} 헤테로시클로이다. 헤테로시클로는 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 원자를 통하여 분자의 나머지에 임의로 연결될 수 있다. 비제한적 예시적인 헤테로시클로 기는 아제티디닐, 디옥사닐, 테트라히드로피라닐, 2-옥소피롤리딘-3-일, 피페라진-2-온, 피페라진-2,6-디온, 2-이미다졸리디논, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 인돌리닐을 포함한다.

[0307] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "임의로 치환된 헤테로시클로"는 비치환되거나 또는 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카르복스아미도, 술폰아미도, 알킬카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, $CF_3C(=O)-$, 아릴카르보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카르복시, 카르복시알킬, 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카르복스아미도)알킬 또는 (헤테로시클로)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 헤테로시클로를 지칭한다. 치환은 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 원자 또는 둘 다에서 발생할 수 있다. 비제한적 예시적인 치환된 헤테로시클로 기는 하기를 포함한다:

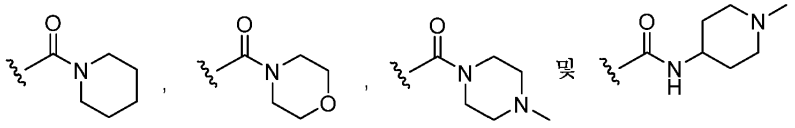


[0308]

[0309] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "아미노"는 화학식 $-NR^{22a}R^{22b}$의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^{22a} 및 R^{22b}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 히드록시알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{22a} 및 R^{22b}는 함께 3- 내지 8-원 임의로 치환된 헤테로시클로를 형성한다. 비제한적 예시적인 아미노 기는 $-NH_2$ 및 $-N(H)(CH_3)$를 포함한다.

[0310] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "(아미노)알킬"은 아미노로 치환된 알킬을 지칭한다. 비제한적 예시적인 (아미노)알킬 기는 $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2N(H)CH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 및 $-CH_2N(H)$-시클로프로필을 포함한다.

[0311] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "카르복스아미도"는 화학식 $-C(=O)NR^{23a}R^{23b}$의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^{23a} 및 R^{23b}는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 히드록시알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{23a} 및 R^{23b}는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 3- 내지 8-원 임의로 치환된 헤테로시클로 기를 형성한다. 한 실시양태에서, R^{23a} 및 R^{23b}는 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{23a} 및 R^{23b}는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 3- 내지 8-원 임의로 치환된 헤테로시클로 기를 형성한다. 비제한적 예시적인 카르복스아미도 기는 $-CONH_2$, $-CON(H)CH_3$, $-CON(CH_3)_2$, -CON(H)Ph,



[0312]

[0313] 를 포함한다.

[0314] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알킬카르보닐"은 알킬로 치환된 카르보닐 기, 즉 -C(=O)-를 지칭한다. 비제한적 예시적인 알킬카르보닐 기는 $-C(=O)CH_3$ 및 $-C(=O)CH_2CH_2CH_2CH_3$를 포함한다.

[0315] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "시클로알킬카르보닐"은 시클로알킬로 치환된 카르보닐 기, 즉 -C(=O)-를 지칭한다. 비제한적 예시적인 시클로알킬카르보닐 기는 -C(=O)-시클로프로필이다.

[0316] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "아릴카르보닐"은 임의로 치환된 아릴로 치환된 카르보닐 기, 즉 -C(=O)-를 지칭한다. 비제한적 예시적인 아릴카르보닐 기는 -COPh이다.

[0317] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 알콕시로 치환된 카르보닐 기, 즉 -C(=O)-를 지칭한다. 한 실시양태에서, 알콕시는 C_{1-4} 알콕시이다. 비제한적 예시적인 알콕시카르보닐 기는 -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, 및 -C(=O)OtBu를 포함한다.

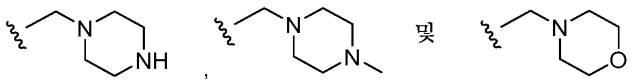
[0318] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "(알콕시카르보닐)알킬"은 알콕시카르보닐 기에 의해 치환된 알킬을 지칭한다. 비제한적 예시적인 (알콕시카르보닐)알킬 기는 $-CH_2C(=O)OMe$, $-CH_2C(=O)OEt$ 및 $-CH_2C(=O)OtBu$를 포함한다.

[0319] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "카르복시"는 화학식 $-CO_2H$의 라디칼을 지칭한다.

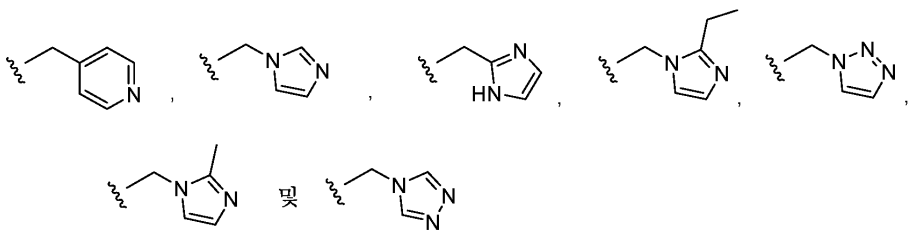
[0320] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "카르복시알킬"은 $-CO_2H$로 치환된 알킬을 지칭한다. 비제한적 예시적인 카르복시알킬 기는 $-CH_2CO_2H$이다.

[0321] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "아르알킬"은 1, 2 또는 3개의 임의로 치환된 아릴 기로 치환된 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, 아르알킬은 1개의 임의로 치환된 C_5 또는 C_6 아릴 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 아르알킬은 1개의 임의로 치환된 아릴 기로 치환된 C_1 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 아르알킬은 1개의 임의로 치환된 아릴 기로 치환된 C_2 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 아르알킬은 1개의 임의로 치환된 아릴 기로 치환된 C_3 알킬이다. 한 실시양태에서, 아르알킬은 1개의 임의로 치환된 페닐 기로 치환된 C_1 또는 C_2 알킬이다. 비제한적 예시적인 아르알킬 기는 벤질, 페네틸, $-CHPh_2$, $-CH(CH_3)Ph$, $-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$, $-CH_2(4\text{-}Me\text{-}Ph)$, $-CH_2(4\text{-}CF_3\text{-}Ph)$, 및 $-CH(4\text{-}F\text{-}Ph)_2$를 포함한다.

[0322] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "(헤테로시클로)알킬"은 임의로 치환된 헤테로시클로 기로 치환된 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, (헤테로시클로)알킬은 1개의 임의로 치환된 헤테로시클로 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 비제한적 예시적인 (헤테로시클로)알킬 기는 하기를 포함한다:

[0323] 

[0324] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "(헤테로아릴)알킬"은 임의로 치환된 헤테로아릴 기로 치환된 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, (헤테로아릴)알킬은 1개의 임의로 치환된 헤테로아릴 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, (헤테로아릴)알킬은 1개의 임의로 치환된 헤테로아릴 기로 치환된 C_1 알킬이다. 비제한적 예시적인 (헤테로아릴)알킬 기는 하기를 포함한다:

[0325] 

[0326] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "(카르복스아미도)알킬"은 1 또는 2개의 카르복스아미도 기로 치환된 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, (카르복스아미도)알킬은 1개의 카르복스아미도 기로 치환된 C_{1-4} 알킬 즉, (카르복스아미도)C_{1-4} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, (카르복스아미도)알킬은 2개의 카르복스아미도 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 비제한적 예시적인 (카르복스아미도)알킬 기는 $-CH_2CONH_2$, $-C(H)CH_3\text{-}CONH_2$ 및 $-CH_2CON(H)CH_3$를 포함한다.

[0327] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "(아릴옥시)알킬"은 아릴옥시 기로 치환된 알킬을 지칭한다. 한 실시양태에서, "(아릴옥시)알킬"은 아릴옥시로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 한 실시양태에서, "(아릴옥시)알킬"은 아릴옥시로 치환된 C_{2-4} 알킬이다. 비제한적 예시적인 (아릴옥시)알킬 기는 $-CH_2CH_2OPh$ 및 $-CH_2CH_2CH_2OPh$를 포함한다.

[0328] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알킬카르보닐옥시"는 알킬카르보닐 기로 치환된 옥시 예를 들면, -O-를 지칭한다. 비제한적 예시적인 "알킬카르보닐옥시" 기는 $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, 즉, 아세톡시, $-OC(=O)CH_2CH_2CH_3$, 및 $-OC(=O)CH(CH_3)_2$를 포함한다.

[0329] 본 개시내용에서, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "시클로알킬카르보닐옥시"는 시클로알킬카르보닐 기로 치환된 옥시 예를 들면, -O-를 지칭한다. 비제한적 예시적인 "시클로알킬카르보닐옥시" 기는 -OC(=O)-시클로프로필 및 -OC(=O)-시클로펜닐을 포함한다.

[0330] 본원에 사용된 용어 "메닌 억제제" 또는 "메닌의 억제제"는 메닌-MLL 융합 단백질 상호작용을 파괴하는, 예컨대 억제하는 화합물을 지칭한다.

[0331] 용어 "메틴의 억제가 이익을 제공하는 질환 또는 상태"는 메틴 및/또는 메틴과 메틴-상호작용 단백질의 상호작용이 예를 들어 그러한 질환 또는 상태의 발병, 진행 또는 발현을 위해 중요하거나 필요한 상태, 또는 메틴 억제제에 의해 치료되는 것으로 공지되어 있는 질환 또는 상태에 관한 것이다. 이러한 상태의 예는 암, 만성 자가면역 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 패혈증 및 바이러스 감염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 통상의 기술자는 임의의 특정한 세포 유형에 대해 메틴 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 화합물이 치료하는지 여부를, 예를 들어 특정한 화합물의 활성을 평가하는데 편리하게 사용될 수 있는 검정에 의해 용이하게 결정할 수 있다.

[0332] 용어 "제2 치료제"는 개시내용의 화합물과 다르며 관심 질환 또는 상태를 치료하는 것으로 알려진 치료제를 지칭한다. 예를 들어 암이 관심 질환 또는 상태인 경우에, 제2 치료제는 예를 들어 탁솔과 같은 공지된 화학요법 약물 또는 방사선일 수 있다.

[0333] 용어 "질환" 또는 "상태"는 대체로 병리학적 상태 또는 기능인 것으로 간주되고 특정한 징후, 증상 및/또는 기능부전의 형태로 그 자체로 나타날 수 있는 장애 및/또는 이상을 나타낸다. 하기 나타내어진 바와 같이, 개시내용의 화합물은 메닌 억제제이고, 여기서 메닌 억제가 이익을 제공하는 질환 및 상태를 치료하는데 사용된다.

[0334] 본원에 사용된 용어 "치료하다," "치료하는," "치료" 등은 질환 또는 상태 및/또는 이와 연관된 증상을 제거, 감소 또는 개선하는 것을 지칭한다. 배제되는 것은 아니지만, 질환 또는 상태를 치료하는 것은 질환, 상태, 또는 이와 연관된 증상을 완전히 제거하는 것을 요구하지는 않는다. 본원에 사용된 용어 "치료하다," "치료하는," "치료" 등은 질환 또는 상태의 재진행 또는 질환 또는 상태의 재발이 없지만, 그러한 위험이 있거나 또는 그에 감수성인 대상체에서 질환 또는 상태의 재진행 또는 앞서 억제된 질환 또는 상태의 재발 확률을 감소시키는 것을 지칭하는 "예방적 치료"를 포함할 수 있다. 용어 "치료하다" 및 동의어는 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물을 이러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 고려한다.

[0335] 본 개시내용의 의미 내에서, "치료"는 재발 예방 또는 병기 예방, 뿐만 아니라 급성 또는 만성 징후, 증상 및/또는 기능부전의 치료를 또한 포함한다. 치료는 예를 들어 증상을 억제하기 위해 대증적으로 맞춰질 수 있다. 이는 단기에 걸쳐 시행될 수 있거나, 중기에 걸쳐 맞춰질 수 있거나, 또는 예를 들어 유지 요법의 맥락에서 장기 치료일 수 있다.

[0336] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량" 또는 "유효 용량"은 본 개시내용의 방법에 의해 투여된 경우에 관심 상태 또는 질환의 치료를 위한 활성 성분(들)을 상기 상태 또는 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 효과적으로 전달하는데 충분한 활성 성분(들)의 양을 지칭한다. 암 또는 다른 증식 장애의 경우, 치료 유효량의 작용제는 원치 않는 세포 증식의 감소 (즉, 어느 정도의 지연, 바람직하게는 정지); 암 세포 수의 감소; 종양 크기의 감소; 말초 장기로의 암 세포 침윤의 억제 (즉, 어느 정도의 지연, 바람직하게는 정지); 종양 전이의 억제 (즉, 어느 정도의 지연, 바람직하게는 정지); 종양 성장의 어느 정도의 억제; 표적 세포에서의 메틴 상호작용의 감소; 및/또는 암과 연관된 증상 중 하나 이상의 어느 정도의 경감을 야기할 수 있다. 투여된 화합물 또는 조성물이 존재하는 암 세포의 성장을 방지하고/거나 사멸시킬 수 있는 정도까지 이는 세포증식억제성 및/또는 세포독성일 수 있다.

[0337] 용어 "용기"는 제약 제품을 보관, 운송, 분배 및/또는 취급하는데 적합한 임의의 리셉터클 및 클로저를 의미한다.

[0338] 용어 "삽입물"은 의사, 약사 및 환자가 제품의 사용과 관련하여 정보에 기초한 결정을 내리게 하는데 필요한 안전성 및 효능 데이터와 함께 제품을 어떻게 투여하는지에 대한 설명을 제공하는, 제약 제품과 동봉된 정보를 의미한다. 포장 삽입물은 일반적으로 제약 제품에 대한 "라벨"로 간주된다.

[0339] "공동 투여," "조합으로 투여된," "동시 투여" 및 유사한 어구는 2종 이상의 작용제가 치료하고자 하는 대상체에게 공동으로 투여되는 것을 의미한다. "공동으로"는 각각의 작용제가 동시에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여되는 것을 의미한다. 그러나, 동시에 투여되지 않는 경우에, 이는 목적하는 치료 효과를 제공하고 협력하여 작용할 수 있도록 차례로 충분히 시간상 가깝게 개체에게 투여되는 것을 의미한다. 예를 들면, 개시내용의 화합물은 제2 치료제로 동시에 투여될 수 있거나 또는 다양한 시점에서의 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 개시내용의 화합물 및 제2 치료제는 임의의 적절한 형태로 및 임의의 적합한 경로에 의해 개별적으로 투여될 수 있다. 개시내용의 화합물 및 제2 치료제가 공동으로 투여되지 않는 경우에, 이는 그를 필요로 하는 대상체에게 임의의 순서로 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 개시내용의 화합물은 제2 치료제 치료 양식 (예를 들어, 방사선요법)의 투여 전에 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전), 이와 병행하여, 또는 그 후에 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후) 이를 필요로 하는 개체에게 투여될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 제2 치료제는 1분 간격, 10분 간격, 30분 간격, 1시간 미만 간격, 1시간 간격, 1시간 내지 2시간 간격, 2시간 내지 3시간 간격, 3시간 내지 4시간 간격, 4시간 내지 5시간 간격, 5시간 내지 6시간 간격, 6시간 내지 7시간 간격, 7시간 내지 8시간 간격, 8시간 내지 9시간 간격, 9시간 내지 10시간 간격, 10시간 내지 11시간 간격, 11시간 내지 12시간 간격, 24시간 이하 간격 또는 48시간 이하 간격을 두고 투여된다. 한 실시양태에서, 조합 요법의 성분들은 약 1분 내지 약 24시간 간격을 두고 투여된다.

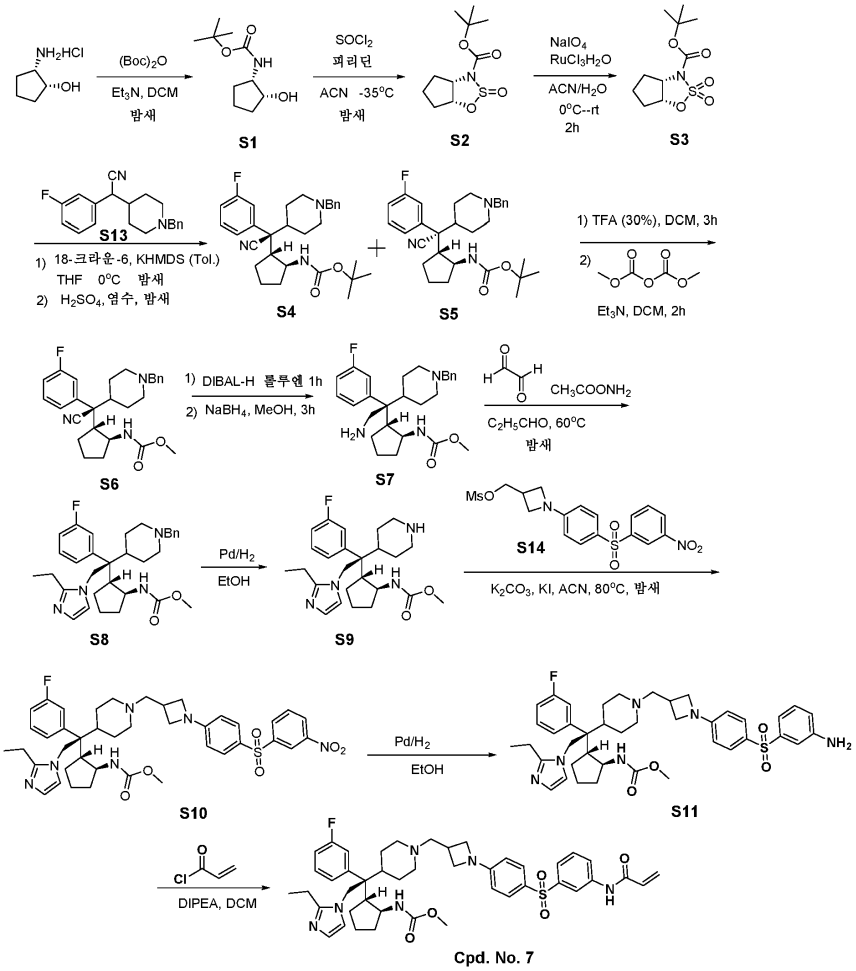
[0340] 본 개시내용을 기재한 문맥에서 (특히 청구범위의 문맥에서) 단수 용어 및 유사한 지시어의 사용은, 달리 나타내지 않는 한, 단수형 및 복수형을 둘 다 포괄하는 것으로 해석된다. 본원에서 값의 범위에 대한 언급은 본원에 달리 나타내지 않는 한, 단지 상기 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서 제공되는 것으로 의도되며, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 열거된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 표현 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 본 발명을 더 잘 예시하기 위한 것이며, 달리 청구되지 않는 한 본 개시내용의 범위에 대한 제한은 아니다. 명세서 내의 언어는 임의의 청구되지 않은 요소를 개시내용의 실행에 필수적인 것으로 지시하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0341] 본원에 사용된 용어 "약"은 언급된 수±10%를 포함한다. 따라서, "약 10"은 9 내지 11을 의미한다.

[0342] 실시예

[0343] 실시예 1

[0344] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸) (화합물 번호 7)의 합성



[0345]

[0346] tert-부틸 ((1S,2R)-2-히드록시시클로펜틸)카르바메이트 (S1)의 합성

[0347] 트리에틸아민 (4.46 mL, 31.98 mmol)을 DCM (22 mL) 중 (1R,2S)-2-아미노시클로펜탄올 히드로클로라이드 (2.2 g, 15.99 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 다음, Boc_2O (3.84 g, 17.59 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 밤새 후, H_2O 및 DCM을 첨가하고 고체가 없어질 때까지 교반하고 이어서 수성 층을 DCM으로 3회 추출하고, 농축하고 칼럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 S1 3.2 g을 수득하였다.

[0348] tert-부틸 (3aS,6aR)-테트라히드로시클로펜타[d][1,2,3]옥사티아졸-3(3aH)-카르복실레이트 2-옥시드 (S2)의 합성

[0349] CH_3CN 15 mL 중 S1 (3.2 g, 15.9 mmol)의 용액을 건조 CH_3CN (25 mL) 중 티오닐 클로라이드 (1.45 mL, 19.9 mmol)의 용액에 -35℃에서 첨가하였다. 다음에, 피리딘 (3.86 mL, 47.7 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응을 실온으로 천천히 가온되도록 하였다. 밤새 후, 용매를 제거하고; 물 및 EtOAc을 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 S2 2.74g (70%)를 수득하였다.

[0350] tert-부틸 (3aS,6aR)-테트라히드로시클로펜타[d][1,2,3]옥사티아졸-3(3aH)-카르복실레이트 2,2-디옥시드 (S3)의 합성

[0351] S2 (2.74 g, 11.08 mmol)를 CH_3CN (18 mL) 및 H_2O (18 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. $RuCl_3.3H_2O$ (11 mg)를 첨가하고, 이어서 $NaIO_4$ (4.74 g, 22.16 mmol)를 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다 (TLC를 확인하여 S2가 소모되었음을 확인하였음). 반응이 완결된 후, 수성 층을 디에틸 에테르로 3회 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc 구배)에

의해 정제하여 2.76 g (95%)의 S3을 백색 고체로서 수득하였다.

[0352] tert-부틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-벤질피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트 (S4) 및 tert-부틸 ((1S,2R)-2-((R)-(1-벤질피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트 (S5)의 합성

[0353] 화합물 S13 (2.18 g, 7.07 mmol, 1 당량), 18-크라운-6 (5.61 g, 21.21 mmol, 3 당량), 및 S3 (5.58 g, 21.21 mmol, 3 당량)을 건조 RB-플라스크에 첨가한 다음 킴와이프로 덮고, 데시케이터에 넣고 1-2일 동안 진공 하에 두었다. 진공 단계 후, 플라스크를 데시케이터로부터 제거하고, 및 신속하게 격막으로 캡핑하고, 계를 추가로 1시간 동안 진공 하에 두고, 이어서 N_2 분위기 하에 두었다. 이어서, 플라스크의 내용물을 새로이 증류된 THF 60 mL로 용해시켰다 (모든 내용물이 완전히 용해될 때까지 교반함). 이어서, 용액을 간략하게 진공 하에 두고, 질소 분위기 하에 두었다 - 이 퍼징을 추가로 2회 반복하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, KHMDS (톨루엔 중 0.5M, 42.4 mL, 21.21 mmol)을 적가한 다음, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고 밤새 진행되도록 하였다. 실온에서 밤새 후, 1M H_2SO_4 (21 mL, 3 당량)을 첨가하고, 용액을 5시간 동안 교반한 다음, EtOAc을 첨가하고, 용액을 $NaHCO_3$로 천천히 켄칭하고, 3회 추출하고, 농축시켜 조 혼합물 S4:S5을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래프에 의해 DCM에서 EtOAc의 구배를 사용하여 정제하여 2.5 g (73%)의 S4:S5를 1:1 혼합물로 수득하였다.

[0354] 메틸 ((1S,2R)-2-((R)-(1-벤질피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)-2-메틸시클로펜틸)카르바메이트 (S6)의 합성

[0355] 트리플루오로아세트산 5 mL를 DCM 12 mL 중 S4 및 S5의 혼합물 (2.5g, 5.08 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 50 mL DCM으로 다시 희석하고, 30 mL 포화 수성 $NaHCO_3$로 염기성화시키고, DCM으로 3회 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 중간체 2-((1R,2S)-2-아미노시클로펜틸)-2-(1-벤질피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로페닐)아세토니트릴 2g을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 트리에틸아민 (1.42 mL, 10.22 mmol)을 DCM (50 mL) 중 중간체 2-((1R,2S)-2-아미노시클로펜틸)-2-(1-벤질피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로페닐)아세토니트릴 (2 g, 5.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 다음, 디메틸 디카르보네이트 (0.66 mL, 6.13 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 2시간 후, H_2O 및 DCM을 첨가하고, 이어서 수성 층을 DCM으로 3회 추출하고, 농축시켜 조 혼합물 생성물을 수득하였다. 혼합물을 정제용 HPLC로 분리하여 거울상이성질체적으로 순수한 생성물 S6 0.9 g (39%)을 수득하였다.

[0356] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-2-아미노-1-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸) 시클로펜틸)카르바메이트 (S7)의 합성

[0357] 톨루엔 (3 mL) 중 중간체 S6 (300 mg, 0.67 mmol)의 빙냉 용액에 아르곤 하에 디이소부틸알루미늄히드라이드 (톨루엔 중 25%, 2.24 mL)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1M 수성 NaOH (1 mL)의 조심스러운 첨가로 켄칭하였다. 현탁액을 추가로 10분 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 진공 하에 건조시킨 다음, 메탄올 (10 mL) 중에 용해시켰다. $NaBH_4$ (50 mg, 1.33 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 증발시켜 추가 정제 없이 표제 화합물 (250 mg, 82%)을 수득하였다.

[0358] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-벤질피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸) 시클로펜틸)카르바메이트 (S8)의 합성

[0359] NH_4Ac (116 mg, 1.54 mmol)를 MeOH (5 mL) 중 조 S7 (350 mg, 0.77 mmol), 프로피온알데히드 (0.57 mL, 7.7 mmol), 옥살알데히드 (0.18 mL, 1.54 mmol)의 용액에 첨가하고, 50℃에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 순수 생성물을 동결건조시켜 S8-TFA (300 mg, 73%) 염을 백색 고체로서 수득하였다.

[0360] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)-1-(피페리딘-4-일)에틸)시클로펜틸)

카르바메이트 (S9)의 합성

[0361] 화합물 S8 (300 mg, 0.56 mmol)을 EtOH (10 mL) 중에 용해시키고, 용액을 간략하게 진공 하에 두고 이어서 N_2 분위기 하에 두고 - 이를 3회 반복하였다. Pd/C (10wt%/wt, 60 mg)을 용액에 신속하게 첨가하고 진공 하에 두고 N_2 분위기 하에 두었다. 용액을 간략하게 진공 하에 두어 N_2 분위기를 제거하고 이어서 H_2 분위기 하에 두었다 - 이를 3회 반복하였다. 2시간 후, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 237 mg 조 S9 (95% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0362] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)-1-(1-((1-(4-((3-니트로페닐)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)에틸) 시클로펜틸)카르바메이트 (S10)의 합성

[0363] 아세토니트릴 (2 mL) 중 중간체 S9 (27 mg, 0.06 mmol)의 용액에 S14 (26 mg, 0.06 mmol), K_2CO_3 (17 mg, 0.12 mmol) 및 KI (1 mg, 0.006 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 S10-TFA (30 mg, 71% 수율) 염을 백색 고체로서 수득하였다.

[0364] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-아미노페닐)술포닐)페닐) 아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐) 에틸)시클로펜틸)카르바메이트 (S11)의 합성

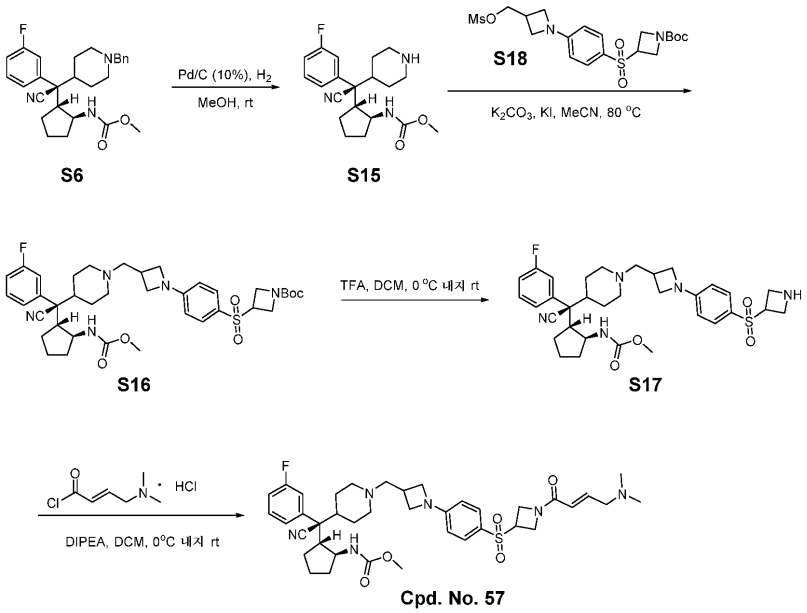
[0365] 화합물 S10 (30 mg, 0.38 mmol)을 EtOH (10 mL) 중에 용해시키고, 용액을 간략하게 진공 하에 두고 이어서 N_2 분위기 하에 두고 - 이를 3회 반복하였다. Pd/C (10wt%/wt, 10 mg)을 용액에 신속하게 첨가하고 진공 하에 두고 N_2 분위기 하에 두었다. 용액을 간략하게 진공 하에 두어 N_2 분위기를 제거하고 이어서 H_2 분위기 하에 두었다 - 이를 3회 반복하였다. 1시간 후, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 26 mg 조 S11 (90% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0366] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐) 아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸) 카르바메이트 (화합물 번호 7)의 합성

[0367] N,N-디이소프로필에틸아민 (0.008 mL, 0.07 mmol)을 DCM (10 mL) 중 중간체 S11 (25 mg, 0.035 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 다음, 아크릴로일 클로라이드 (0.009 mL, 0.07 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 1시간 후, H_2O 및 DCM을 첨가하고, 이어서 수성 층을 DCM으로 3회 추출하고, 농축시켜 조 혼합물 생성물을 수득하였다. 혼합물을 정제용 HPLC로 분리하여 표제 생성물 20 mg (72%)을 수득하였다.

[0368] 실시예 2

[0369] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-((1-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트 (화합물 번호 57)의 합성



[0370]

[0371] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로페닐)(피페리딘-4-일)메틸)시클로펜틸)카르바메이트 (S15)의 합성

[0372] 메탄올 (20 mL) 중 중간체 S6 (650 mg, 1.42 mmol)의 용액에 10% Pd/C (303 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 (정상 압력) 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. Pd/C 촉매를 여과한 후, 용매를 회전 증발에 의해 제거하여 표제 화합물 (500 mg, 98%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.00 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.46 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.90 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.73-1.44 (m, 5H), 1.39-1.29 (m, 1H); $C_{20}H_{26}FN_3O_2$ $[M + H]^+$에 대한 ESI-MS 계산치 = 360.20, 실측치: 360.25.

[0373] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-((1-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트 (화합물 번호 57)의 합성

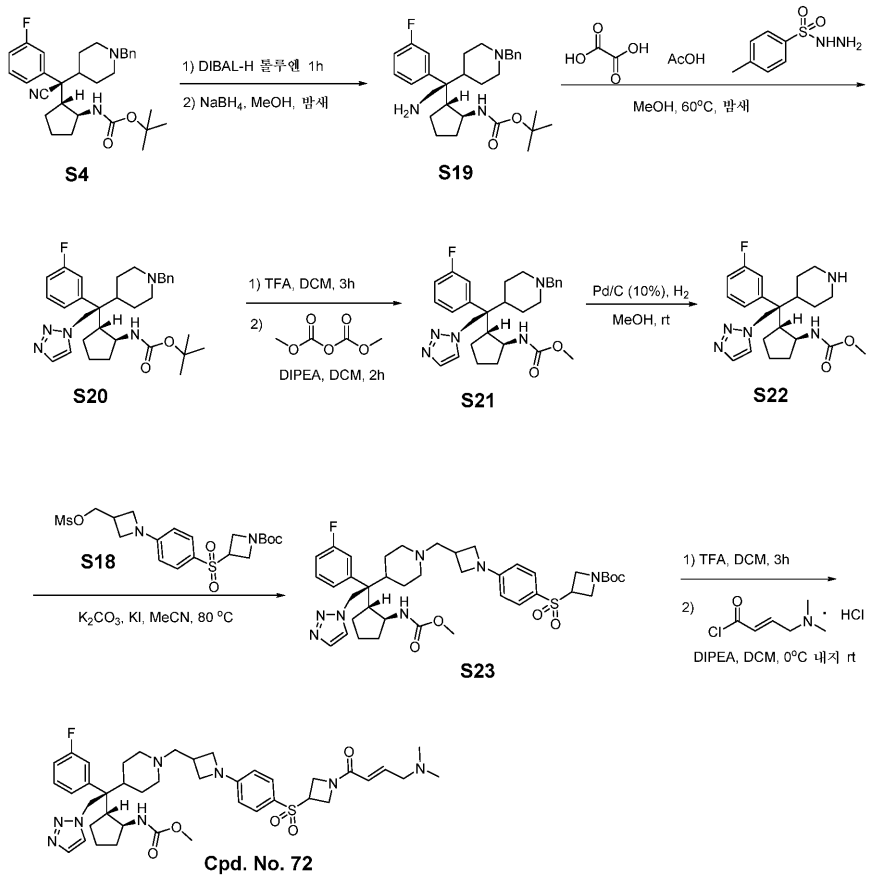
[0374] 아세토니트릴 (5 mL) 중 중간체 S15 (100 mg, 0.278 mmol)의 용액에 화합물 S18 (154 mg, 0.334 mmol), K_2CO_3 (77 mg, 0.556 mmol) 및 KI (4.6 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 S17의 염을 수득하였다. 화합물 S17을 디클로로메탄 (5 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 3회 추출하고, 포화 $NaHCO_3$로 염기성화시키고, 진공 하에 농축시켰다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 건조 디클로로메탄 (2 mL) 중에 재용해시켰다. 이어서, DIPEA (0.145 mL, 0.834 mmol) 및 (2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일 클로라이드 히드로클로라이드 (62 mg, 0.334 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 번호 57을 트리플루오로아세트산 (95 mg, 46%)의 염으로서 수득하였다.

[0375] ESI-MS m/z 735.40 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.29-4.16 (m, 5H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.57 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.46 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.97 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.74-1.53 (m, 5H), 1.48-1.38 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 165.8, 165.2, 162.7, 158.0, 137.1, 133.0, 131.6,

131.5, 131.4, 131.3, 128.4, 125.6, 124.1, 121.6, 116.5, 116.2, 111.6, 60.9, 58.7, 56.8, 56.1, 55.8, 53.6, 52.3, 52.2, 51.8, 50.2, 43.3, 41.0, 35.0, 30.0, 27.6, 26.7, 25.8, 23.8.

[0376] 실시예 3

[0377] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-(3-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)시클로펜틸)카르바메이트 (화합물 번호 72)의 합성



[0378]

[0379] tert-부틸 ((1S,2R)-2-((S)-2-아미노-1-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트 (S19)의 합성

[0380] 톨루엔 (40 mL) 중 중간체 S4 (4 g, 8.14 mmol)의 빙냉 용액에 아르곤 하에 디이소부틸알루미늄히드라이드 (톨루엔 중 25%, 21.9 mL)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1M 수성 NaOH (25 mL)의 조심스러운 첨가로 켄칭하였다. 현탁액을 추가로 10분 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 진공 하에 건조시킨 다음, 메탄올 (40 mL) 중에 용해시켰다. $NaBH_4$ (616 mg, 16.3 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트, 건조시키고 (Na_2SO_4)로 추출하고, 용매를 증발시켜 추가 정제 없이 표제 화합물 (3.5 g, 87%)을 수득하였다.

[0381] tert-부틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-(3-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)시클로펜틸)카르바메이트 (S20)의 합성

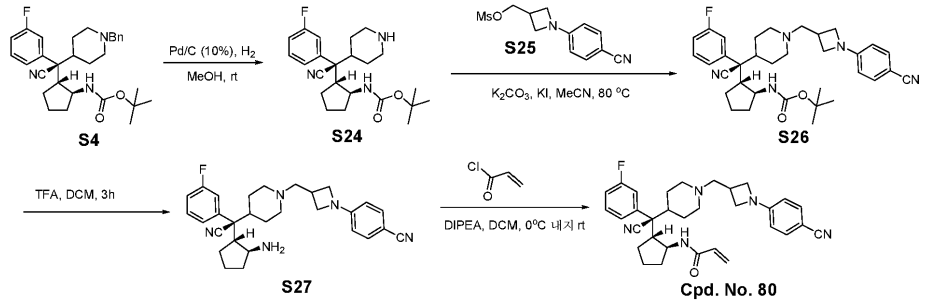
[0382] MeOH (5 mL) 중 조 S19 (500 mg, 1.01 mmol), 옥살알데히드 (0.29 mL, 2.52 mmol), AcOH (12 mg, 0.2 mmol) 및 4-메틸벤젠술포노히드라지드 (206 mg, 1.11 mmol)의 용액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 순수 생성물을 동결건조시켜 S20-TFA (260 mg, 47%) 염을 백색 고체로서 수득하였다.

[0383] 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-(3-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸)시클로펜틸)카르바메이트 (화합물 번호 72)의 합성

[0384] 화합물 번호 72을 중간체 S20으로부터 화합물 화합물 번호 7에 대해 기재된 방법을 사용하여 합성하였다. ESI-MS m/z 791.51 $(M+H)^+$.

[0385] 실시예 4

[0386] N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드 (화합물 번호 80)의 합성



[0387]

[0388] tert-부틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로페닐)(피페리딘-4-일)메틸)시클로펜틸)카르바메이트 (S24)의 합성

[0389] 메탄올 (10 mL) 중 중간체 S4 (300 mg, 0.61 mmol)의 용액에 10% Pd/C (65 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 (정상 압력) 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. Pd/C 촉매를 여과한 후, 용매를 회전 증발에 의해 제거하여 표제 화합물 (230 mg, 94%)을 수득하였다.

[0390] tert-부틸 ((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트 (S26)의 합성

[0391] 아세토니트릴 (5 mL) 중 중간체 S24 (245 mg, 0.61 mmol)의 용액에 (1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸 메탄술포네이트 (S25) (195 mg, 0.732 mmol), K_2CO_3 (168 mg, 1.22 mmol) 및 KI (10 mg, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼에 의해 정제하여 표제 화합물 (250 mg, 72%)을 수득하였다.

[0392] 4-(3-((4-((S)-((1R,2S)-2-아미노시클로펜틸)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)벤조니트릴 (S27)의 합성

[0393] 화합물 S26 (250 mg, 0.437 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 3회 추출하고, 포화 $NaHCO_3$로 염기성화시키고, 진공 하에 농축시켰다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0394] N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-시아노페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)아크릴아미드 (화합물 번호 80)의 합성

[0395] 중간체 S27 (29 mg, 0.062 mmoL)을 건조 디클로로메탄 (2 mL) 중에 재용해시켰다. 이어서, DIPEA (16 mg, 0.123 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (6.7 mg, 0.074 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 번호 80을 트리플루오로아세트산 (20 mg, 62%)의 염으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 526.47 $(M+H)^+$.

[0396] 실시예 5

[0397] 하기 화합물을 실시예 1-4에 기재된 방법 및 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 제조하였다:

[0398] 화합물 번호 1: (1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐) 아제티딘-3-일)메틸)피

페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트; MS (ESI) m/z 678.39 $[M+H]^+$.

[0399] 화합물 번호 2: (1S,2R)-2-((R)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페닐) 아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트; MS (ESI) m/z 678.39 $[M+H]^+$.

[0400] 화합물 번호 3: (1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐) 아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트; MS (ESI) m/z 714.54 $[M+H]^+$.

[0401] 화합물 번호 4: (1S,2R)-2-((R)-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐) 페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트; MS (ESI) m/z 714.49 $[M+H]^+$.

[0402] 화합물 번호 5: 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐) 페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트 MS (ESI) m/z 714.44 $[M+H]^+$.

[0403] 화합물 번호 6: 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸) 시클로펜틸) 카르바메이트; MS (ESI) m/z 678.40 $[M+H]^+$.

[0404] 화합물 번호 8: 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트; MS (ESI) m/z 761.46 $[M+H]^+$

[0405] 화합물 번호 9: 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐) 페닐)-3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트; MS (ESI) m/z 815.44 $[M+H]^+$.

[0406] 화합물 번호 10: (1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((4-아크릴아미도페닐)술포닐) 페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트; MS (ESI) m/z 714.42 $[M+H]^+$.

[0407] 화합물 번호 11: (1S,2R)-2-((R)-(1-((1-(4-((4-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐) 아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트; MS (ESI) m/z 714.40 $[M+H]^+$.

[0408] 화합물 번호 12: 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((3-아크릴아미도페닐)술포닐)페닐)-3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트; MS (ESI) m/z 732.37 $[M+H]^+$.

[0409] 화합물 번호 13: 에틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페닐)-3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸)시클로펜틸)카르바메이트; MS (ESI) m/z 696.34 $[M+H]^+$.

[0410] 화합물 번호 14: N-((1S,2R)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(페닐)메틸)시클로펜틸) 아크릴아미드 (라세미); ESI-MS m/z 627.39 $(M+H)^+$.

[0411] 화합물 번호 15: N-((1R,2S)-2-((S)-시아노(1-((1-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(페닐)메틸)시클로펜틸) 아크릴아미드 (라세미); ESI-MS m/z 627.41 $(M+H)^+$.

[0412] 화합물 번호 16: 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)술포닐)페닐)-3-플루오로아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-에틸-1H-이미다졸-1-일)-1-(3-플루오로페닐)에틸)시클로펜틸)카르바메이트 (거울상이성질체); ESI-MS m/z 779.36 $(M+H)^+$.

[0413] 화합물 번호 17: 메틸 ((1S,2R)-2-((S)-(1-((1-(4-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)(시아노)(3-플루오로페닐)메틸) 시클로펜틸)카르바메이트 (거울상이성질체); ESI-MS m/z 706.38 $(M+H)^+$.

[0414] 화합물 번호 20: ESI-MS m/z 698.42 $(M+H)^+$.

[0415] 화합물 번호 21: ESI-MS m/z 712.49 $(M+H)^+$.

[0416] 화합물 번호 53: (1S,2R)-2-((S)-시아노(3-플루오로페닐)(1-((1-(4-(비닐술포닐)페닐)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)시클로펜틸 메틸카르바메이트 (라세미); ESI-MS m/z 595.28 $(M+H)^+$.

[0417] 화합물 번호 54: ESI-MS m/z 662.42 $(M+H)^+$.

[0418] 화합물 번호 55: ESI-MS m/z 676.45 $(M+H)^+$.

[0419] 화합물 번호 56: ESI-MS m/z 692.48 $(M+H)^+$.

[0420] 화합물 번호 58: ESI-MS m/z 813.42 $(M+H)^+$.

[0421] 화합물 번호 59: ESI-MS m/z 777.58 $(M+H)^+$.

[0422] 화합물 번호 60: ESI-MS m/z 735.45 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.54-4.52 (m, 2H), 4.29-4.14 (m, 5H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.63 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 14.1Hz, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 165.8, 165.4, 162.9, 158.7, 156.0, 137.9, 137.8, 133.0, 131.7, 131.6, 131.3, 128.4, 125.4, 124.0, 121.9, 116.6, 116.4, 111.6, 61.0, 58.7, 56.7, 56.1, 56.0, 55.8, 53.7, 52.7, 52.2, 51.9, 50.2, 50.0, 43.3, 40.4, 35.6, 30.6, 27.6, 26.7, 26.0, 24.3.

[0423] 화합물 번호 61: ESI-MS m/z 714.36 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 4H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (m, J = 8.9 Hz, 2H), 6.41-6.36 (m, 2H), 5.82-5.79 (m, 1H), 4.13 (t, = 7.9 Hz, 3.90-3.87 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 3H), 1.47-1.37 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 166.3, 165.2, 163.1, 162.8, 158.1, 155.4, 144.1, 139.0, 137.1, 132.1, 131.5, 131.4, 130.2, 129.8, 129.1, 128.9, 125.6, 121.6, 121.0, 116.5, 116.3, 111.7, 61.0, 56.8, 56.2, 55.7, 53.6, 52.3, 49.9, 49.7, 40.9, 35.0, 30.0, 27.6, 26.7, 25.8, 23.8

[0424] 화합물 번호 62: ESI-MS m/z 724.47 $(M+H)^+$.

[0425] 화합물 번호 63: ESI-MS m/z 771.37 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 6.53 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.55 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.42-3.40 (m, 5H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.45 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.15-2.13 (m,1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 5H), 1.45-1.33 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 164.38, 162.73, 158.03, 155.50, 145.18, 140.63, 137.13, 133.79, 132.80, 131.47, 131.39, 131.03, 128.93, 125.59, 124.81, 123.62, 121.59, 119.20, 116.45, 116.24, 111.66, 60.92, 58.75, 56.81, 56.18, 55.77, 53.54, 52.29, 49.49, 49.28, 43.26, 40.97, 35.03, 30.01, 27.59, 26.71, 25.76, 23.82.

[0426] 화합물 번호 64: ESI-MS m/z 662.36 $(M+H)^+$.

[0427] 화합물 번호 65: ESI-MS m/z 662.28 $(M+H)^+$.

[0428] 화합물 번호 66: ESI-MS m/z 836.40 $(M+H)^+$.

[0429] 화합물 번호 67: ESI-MS m/z 818.61 $(M+H)^+$.

[0430] 화합물 번호 68: ESI-MS m/z 724.40 $(M+H)^+$.

[0431] 화합물 번호 69: ESI-MS m/z 753.47 $(M+H)^+$.

[0432] 화합물 번호 70: ESI-MS m/z 714.36 $(M+H)^+$.

[0433] 화합물 번호 71: ESI-MS m/z 775.47 $(M+H)^+$.

[0434] 화합물 번호 73: ESI-MS m/z 858.85 $(M+H)^+$.

[0435] 화합물 번호 74: ESI-MS m/z 761.31 $(M+H)^+$.

[0436] 화합물 번호 75: ESI-MS m/z 763.41 $(M+H)^+$.

[0437] 화합물 번호 76: ESI-MS m/z 627.55 $(M+H)^+$.

[0438] 화합물 번호 77: ESI-MS m/z 692.54 $(M+H)^+$.

[0439] 화합물 번호 78: ESI-MS m/z 706.64 $(M+H)^+$.

[0440] 화합물 번호 79: ESI-MS m/z 562.40 $(M+H)^+$.

[0441] 실시예 6

[0442] 메닌 결합 친화도

[0443] 형광 편광 (FP) 경쟁적 결합 검정을 사용하여 대표적인 메닌 억제제의 결합 친화도를 결정하였다. FAM 표지 형광 프로브를 MLL1 펩티드를 기반으로 설계하고 합성하였다 (FAM-MM2). 메닌 단백질에 대한 FAM-MM2의 평형 해리 상수 (K_d) 값은 전체 포화까지 농도를 증가시키면서 고정 농도에서의 형광 프로브 및 단백질로 이루어진 혼합물의 전체 형광 편광을 모니터링함으로써 단백질 포화 실험으로부터 결정되었다. 단백질의 연속 희석물을 검정 완충제 (0.02% 소 γ-글로불린 및 4% DMSO 함유 PBS, 0.01% 트리톤 X-100은 검정 직전에 첨가함) 중의 200 마이크로리터의 최종 부피까지 FAM-MM2와 혼합하였다. 최종 FAM-MM2 농도는 2 nM이었다. 평형이 보증되도록 플레이트를 완만하게 진탕하면서 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 밀리편광 단위 (mP)의 FP 값은 마이크로플루오르 1 96-웰, 흑색, v-바닥 플레이트 (써모 사이언티픽(Thermo Scientific), 메릴랜드주 월섬 소재)에서 485 nm의 여기 파장 및 530 nm의 방출 파장에서의 인피니트 M-1000 플레이트 판독기 (테칸 유에스, 리서치(Tecan U.S., Research), 노스캐롤라이나주 트라이앵글 파크 소재)를 사용하여 측정하였다. 이어서, 그래프패드 프리즘(Graphpad Prism) 6.0 소프트웨어 (그래프패드 소프트웨어(Graphpad Software), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용하여 단백질 농도의 함수로서 S자형 용량-의존성 FP 증가를 피팅함으로써 계산된 FAM-MM2의 K_d 값은 1.4 nM이었다.

[0444] 개시내용의 대표적인 화합물의 IC_{50}은 경쟁적 결합 실험에서 결정되었다, 표 3 참조. DMSO 중의 시험된 화합물 5 μl 및 검정 완충제 중의 사전인큐베이션된 단백질/프로브 복합체 용액 195 μl의 혼합물을 검정 플레이트에 첨가하고 이를 완만하게 진탕하면서 30분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 메닌 단백질의 최종 농도는 4 nM이었고 최종 프로브 농도는 2 nM이다. 단백질/프로브 복합체만을 함유하는 음성 대조군 (0% 억제에 해당), 및 유리 프로브만을 함유하는 양성 대조군 (100% 억제에 해당)을 각각의 검정 플레이트에 포함시켰다. FP 값을 상기 기재된 바와 같이 측정하였다. IC_{50} 값은 경쟁 곡선의 비선형 회귀 피팅에 의해 결정하였다.

[0445] 표 3

Cpd. No.	메닌 결합 친화도 IC_{50} (μM)
1	0.005
2	0.374
3	0.003
4	0.3
5	0.002
6	0.003
7	0.003
8	0.002
9	0.002
10	0.002

[0446]

Cpd. No.	메닌 결합 친화도 IC_{50} (μM)
11	2.2
12	0.042
13	0.024
16	0.002
56	0.005
57	0.003
58	0.005
59	0.004
60	>2
61	0.004
62	0.004
63	0.002
64	>10
65	>10
66	0.001
67	0.002
68	0.007
69	0.009
70	>10
71	0.004
72	0.002
73	0.002
74	0.003
75	0.006
76	0.005
77	0.011
78	0.010
79	1.07
80	0.007
81	0.009
82	0.004

[0447]

[0448] 세포 성장 억제

[0449] 개시내용의 대표적인 화합물의 세포 생존율에 대한 효과를 7-일 증식 검정에서 결정하였다. 표 4, 5 및 6 참조. 세포는 37℃ 및 5% CO_2 분위기에서 10% FBS를 함유하는 적절한 배양 배지에서 유지하였다.

[0450] 세포는 100 μl의 배양 배지 중의 2,000-3,000개 세포/웰의 밀도로 96-웰 편평 바닥 (코닝 코스타(Corning COSTAR), 뉴욕주 코닝 소재, cat# 3595)에 시딩하였다. 화합물은 적절한 배지에 연속 희석하였고 희석된 화합물 100 μl를 세포 플레이트의 적절한 웰에 첨가하였다. 화합물의 첨가 후에, 세포는 7일 동안 5% CO_2의 분위기에서 37℃에서 인큐베이션하였다. 세포 생존율은 제조업체의 지침에 따라 WST (2-(2-메톡시-4-니트로페닐)-3-(4-니트로페닐)-5-(2,4-디술포페닐)-2H-테트라졸륨, 일나트륨 염) 셀 카운팅-8 키트(Cell Counting-8 Kit) (도진도 몰레큘라 테크놀로지스, 인크.(Dojindo Molecular Technologies, Inc.), 미국 메릴랜드주 록빌 소재)를 사용하여 결정하였다.

[0451] 간략하게, WST-8 시약을 10% (v/v)의 최종 농도로 각 웰에 첨가한 다음, 발색을 위해 플레이트를 37℃에서 1-2시간 동안 인큐베이션하였다. 흡광도를 스펙트라맥스 플러스(SPECTRAmax PLUS) 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices), 미국 캘리포니아주 서니베일 소재)를 사용하여 450nm에서 측정하였다. 판독물은 DMSO-처리 세포에 대해 정규화했고 반수 최대 억제 농도 (IC_{50})는 그래프패드 프리즘 5 소프트웨어 (그래프패드 소프트웨어, 캘리포니아주 라호야 소재)를 사용하는 비선형 회귀 (가변 기울기, 최소 제곱 피팅 및 제한인자 없음 하에 피팅된 4 파라미터 S상) 분석에 의해 계산되었다.

[0452] 표 4

세포주	조직 유형	유전자 재배열	세포 성장 억제에서의 IC_{50} (nM)			
			Cpd. No. 1	Cpd. No. 5	Cpd. No. 6	Cpd. No. 7
MV4-11	AML	MLL/AF4	4.3	8.3	44.8	2.2
MOLM13	AML	MLL/AF9	27.2	41.4	154	16.9
MOLM14	AML	MLL/AF9	41	78.8	180	17.6
SEM	ALL	MLL/AF9	10.9	39.6	79	4.7
MonoMac6	AML	MLL/AF9	84	156	764	67.7
RS4-11	B-계열 ALL	MLL/AF4	8.8	10.7	62.1	5.9

[0453]

[0454] 표 5

Cpd No.	세포 성장 억제에서의 IC_{50} (nM)	
	MV4-11	MOLM13
57	2.3	15.4
60	525	1404
67	6	31
72	1	22
73	0.1	6
74	2	14
76	117	313
77	91	1222
78	65	291

[0455]

[0456] 표 6

세포주	Cpd. No. 57 세포 성장 억제에서의 IC_{50}
MV4;11 (MLL-AF4)	2.3 nM
MOLM-13 (MLL-AF9)	15.4 nM
MOLM-4 (MLL-AF9)	31.3 nM
SEM (MLL-AF4)	18.0 nM
RS4;11 (MLL-AF9)	9.4 nM
MonoMac6 (MLL-AF9)	10.3 nM
K562 (MLL 융합 없음)	4.5 μM
MOLM-16 (MLL 융합 없음)	6.5 μM
SKM-1 (MLL 융합 없음)	0.9 μM
HL-60 (MLL 융합 없음)	1.6 μM

[0457]

[0458] 실시예 7

[0459] 메닌 단백질에 대한 공유 결합

[0460] 질량-분광분석법 데이터는 화합물 번호 1 및 화합물 번호 3이 메닌 단백질과 공유 결합한다는 것을 나타낸다. 재조합 인간 메닌 단백질을 화합물 번호 1 또는 화합물 번호 3과 함께 인큐베이션하고 메닌 단백질 단독 (메닌 아포)과 비교하였다. 도 1-3 참조.

[0461] 실시예 8

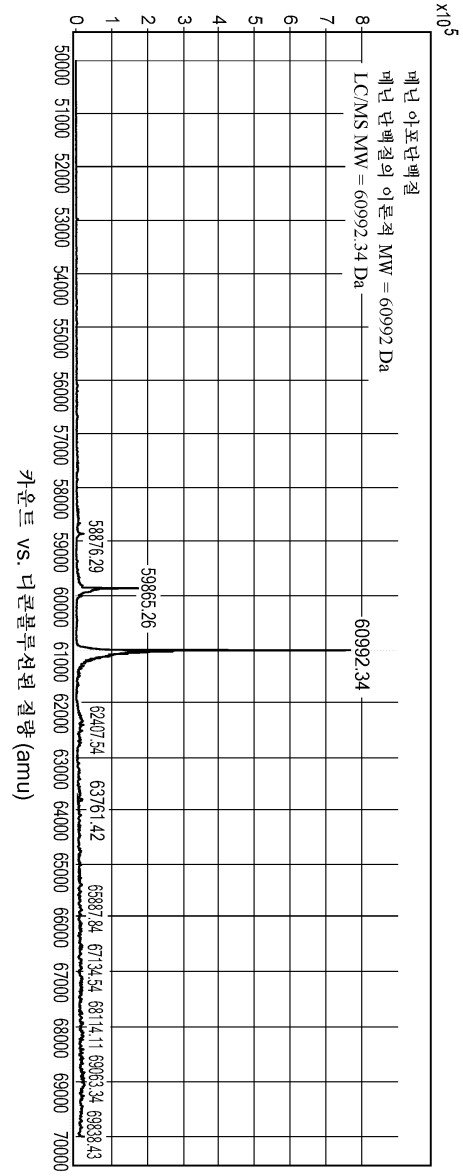
[0462] 도 4, 도 5 및 도 6에 제시된 바와 같이, 화합물 번호 57은 MV4;11 및 MOLM13 세포주에서 *MEIS1* 및 *HOXA* 유전자 발현을 억제한다.

[0463] 본원에 제공된 방법, 화합물 및 물질의 조성물을 지금 완전히 설명하였고, 동일한 것이 본원에 제공된 방법, 화합물 및 조성물 또는 그의 임의 실시양태의 범위에 영향을 미치는 것 없이 조건, 제제 및 다른 파라미터의 넓고 등가인 범위 내에 수행될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

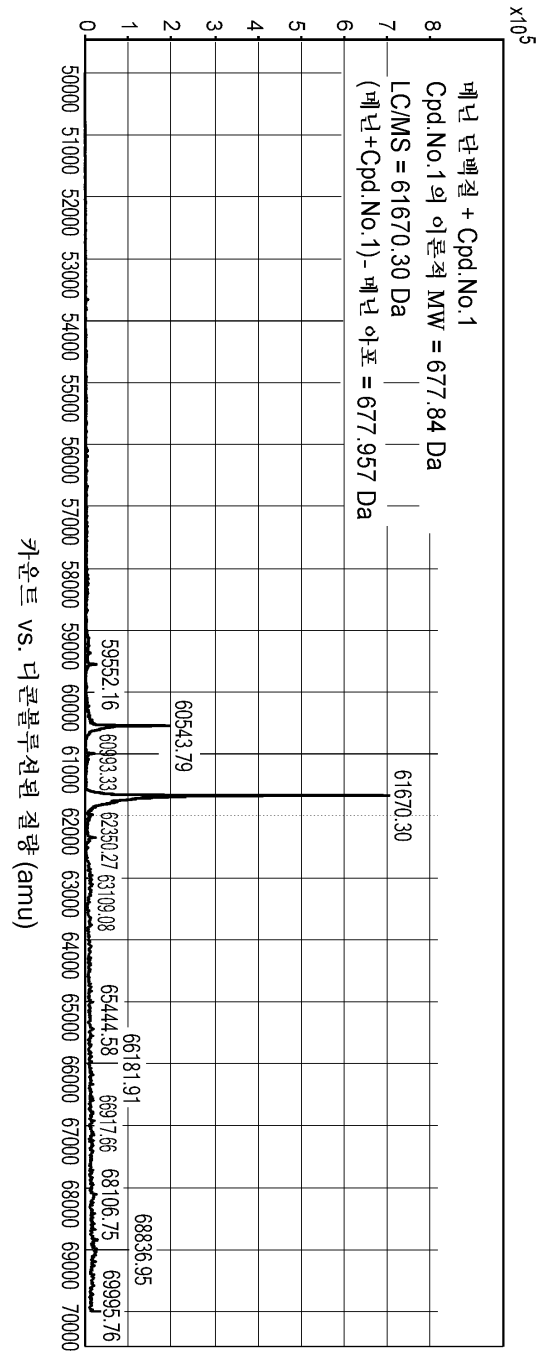
[0464] 본원에 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

도면

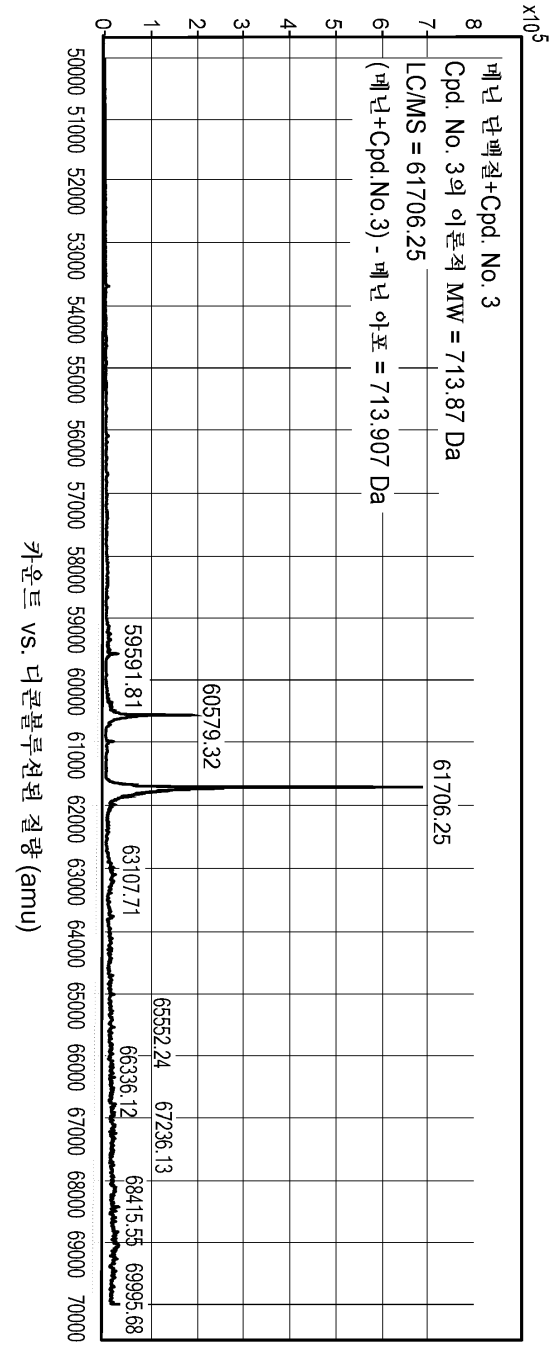
도면1


메닌 아포단백질
메닌 단백질의 이론적 MW = 60992 Da
LC/MS MW = 60992.34 Da
x10^5
8
7
6
5
4
3
2
1
0
50000 51000 52000 53000 54000 55000 56000 57000 58000 59000 60000 61000 62000 63000 64000 65000 66000 67000 68000 69000 70000
58876.29
59865.26
60992.34
62407.54
63761.42
65887.84
67134.54
68114.11
69063.34
69838.43
카운트 vs. 디콘볼루션된 질량 (amu)

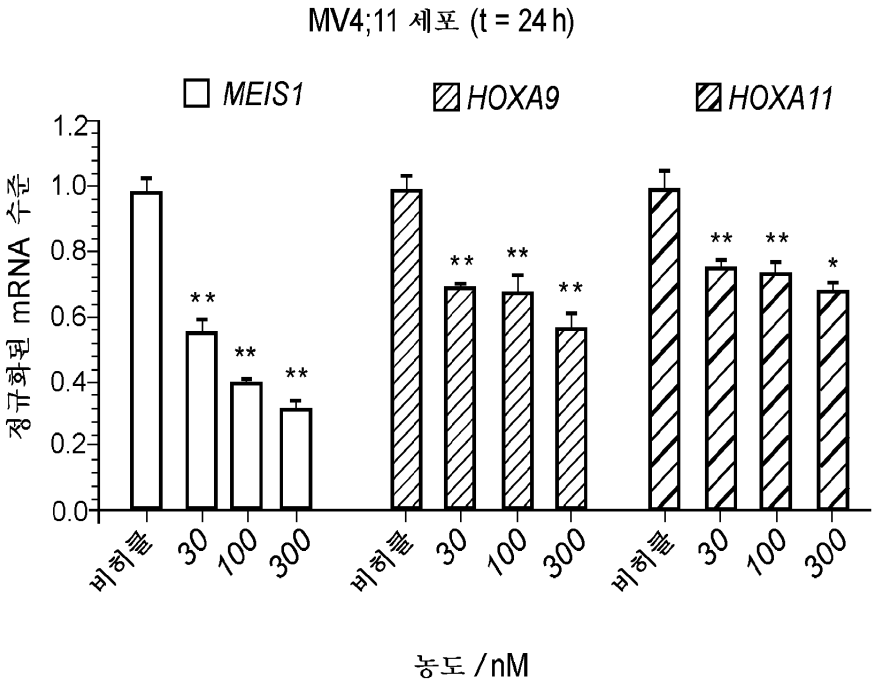
도면2


메닌 단백질 + Cpd.No.1
Cpd.No.1의 이론적 MW = 677.84 Da
LC/MS = 61670.30 Da
(메닌+Cpd.No.1)- 메닌 아포 = 677.957 Da
x10^5
8
7
6
5
4
3
2
1
0
59552.16
60093.33
60543.79
61670.30
62350.27
63109.08
65444.58
66181.91
66917.66
68106.75
68836.95
69995.76
50000 51000 52000 53000 54000 55000 56000 57000 58000 59000 60000 61000 62000 63000 64000 65000 66000 67000 68000 69000 70000
카운트 vs. 디콘볼루션된 질량 (amu)

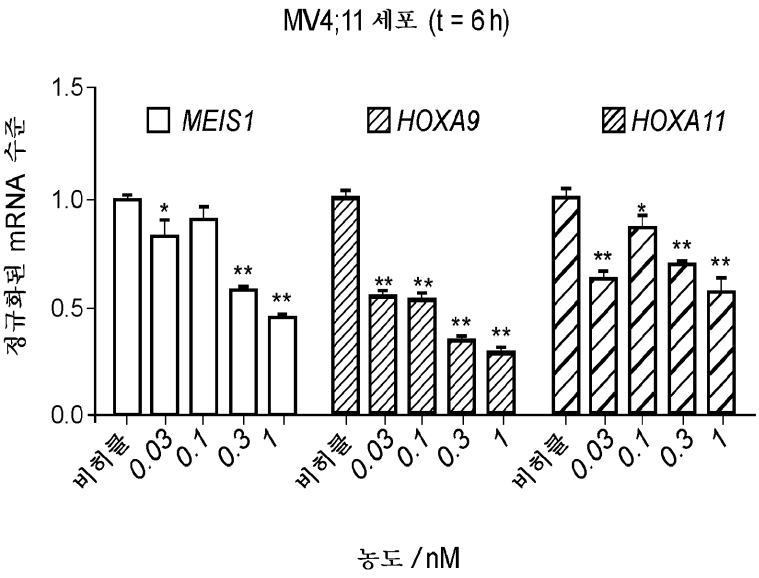
도면3


x10^5
메닌 단백질+Cpd. No. 3
Cpd. No. 3의 이론적 MW = 713.87 Da
LC/MS = 61706.25
(메닌+Cpd.No.3) - 메닌 아포 = 713.907 Da
59591.81
60579.32
61706.25
63107.71
65552.24
66336.12
67236.13
68415.55
69995.68
50000 51000 52000 53000 54000 55000 56000 57000 58000 59000 60000 61000 62000 63000 64000 65000 66000 67000 68000 69000 70000
카운트 vs. 디콘볼루션된 질량 (amu)

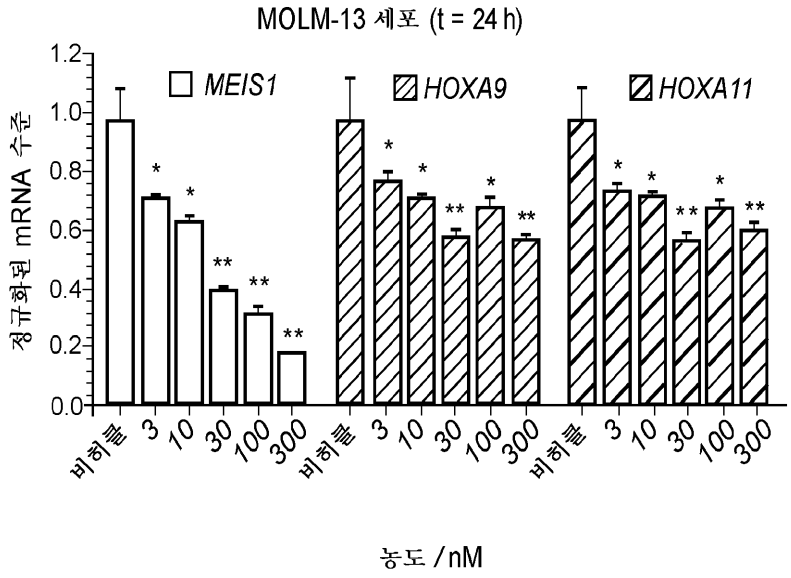
도면4


MV4;11 세포 (t = 24 h)
MEIS1
HOXA9
HOXA11
정규화된 mRNA 수준
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
비히클
30
100
300
농도 / nM

도면5


MV4;11 세포 (t = 6 h)
MEIS1
HOXA9
HOXA11
정규화된 mRNA 수준
1.5
1.0
0.5
0.0
비히클
0.03
0.1
0.3
1
농도 / nM

도면6


MOLM-13 세포 (t = 24 h)
MEIS1
HOXA9
HOXA11
정규화된 mRNA 수준
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
비히클
3
10
30
100
300
농도 / nM