# 명세서

# 발명의 명칭: FLT3 저해제 및 저메틸화제를 포함하는 급성 골수성 백혈병의 치료를 위한 약학적 조성물

## 기술분야

[1] 본 발명은 Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-Like Tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제와 저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA)의 치료 유효적 조합을 포함하는 급성 골수성 백혈병의 치료를 위한 약학적 조성물 및 이를 이용한 급성 골수성 백혈병의 치료 방법에 관한 것이다.

## 배경기술

[2] Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-Like Tyrosine kinase-3: FLT3)는 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML)에서 가장 빈번히 돌연변이가 되는 유전자 중 하나이다. 돌연변이 FLT3(Mutant FLT3)는 급성 골수성 백혈병(AML) 환자의 소집단(subpopulation)에서 나타나는 백혈병 세포에서 발현되는 돌연변이를 말한다. 막근접 도메인에서 유전자내 종렬 중복(internal tandem duplication; ITD)과 같은 FLT3내 활성화 돌연변이가 신규 진단되는 AML 케이스에서 약 25~30%로 나타난다(특허문헌 1). 급성 골수성 백혈병(AML) 환자의 약 1/3에서 FLT3 돌연변이가 일어나는 것으로 알려져 있다 (비특허문헌 1).

[3] 임상에서 사용 가능한 몇 가지 FLT3 저해제가 있지만, 이러한 FLT3 저해제로 치료 받은 AML 환자에서는 약물 내성 백혈구 세포가 관찰되었고, 약물 내성을 나타내었다(비특허문헌 1). 또한, 종래 급성 골수성 백혈병(AML) 표준 화학요법으로는 AML 줄기/전구 세포(Stem/Progenitor Cell)에 대한 표적화가 불가능하여 환자들이 빈번하게 질병이 재발되고, 이에 따라 장기적인 효능이 제한되는 문제점이 있다(비특허문헌 2). 따라서 돌연변이 급성 백혈병 환자를 효과적으로 치료할 수 있는 방법이 필요하다.

[4] FLT3 저해제에 대한 내성을 해결하기 위한 시도로서 PI3K/Akt, MAPK 및 JAK/STAT 신호전달 경로의 억제제와, FLT3 저해제의 병용 사용에 따른 FLT3 저해제에 투여가 연구되었다(비특허문헌 3). 세포사멸 저해 단백질(inhibitor of apoptosis protein: IAP) 저해제는 세포사멸을 매개하는데 역할을 하는 단백질을 말하며, 이들 단백질은 급성 백혈병에서 다양하게 발현되고, 항암제 감수성(chemosensitivity), 항암제 저항성(chemoresistance), 질병 진행(disease progression), 관해(remission), 및 환자 생존(patient survival)에 관련되는 것으로 알려져 있다(비특허문헌 3). 이러한 세포사멸 저해 단백질(IAP) 저해제 및 FLT3 저해제를 조합한 급성 골수성 백혈병(AML) 및 혈액계 악성종양에 대한 치료방법이 연구되었다(특허문헌 2).

[5] 저메틸화제(디메틸화 약제 또는 하이포메틸화제(hypomethylating agent))는 DNA를 저메틸화(hypomethylation)시키기는 약제를 말하며,

아자시티딘(Azacytidine), 데시타빈(Decitabine), 아이다루비신(Idarubicin) 등이 있다. 예를 들어, 데시타빈은 일차성 및 이차성 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndromes: MDS) 등에 임상적으로 사용된다. 아자시티딘은 "4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온"의 화학명으로 지칭되는 약물이며, 비다자(Vidaza)라는 상표명으로 시판된다. 아자시티딘은 FAB 골수이형성증후군(MDS) 서브타입을 갖는 환자의 치료를 위한 뉴클레오시드 대사 저해제(저메틸화 약제(hypomethylating agent))로 알려져 있다.

[6] [선행기술문헌]

[7] [특허문헌 1] 한국공개특허 제10-2018-0124055호

[8] [특허문헌 2] 한국공개특허 제10-2009-0087094호

[9] [비특허문헌 1] Mol Cancer Ther 2007;6(7). July 2007

[10] [비특허문헌 2] J Natl Cancer Inst. Vol. 106, Issue 2, djt440, February 5, 2014

[11] [비특허문헌 3] Oncogene. 2010 Sep 16;29(37):5120-34

## 발명의 상세한 설명

## 기술적 과제

[12] 본 발명은 FLT3 돌연변이가 존재하는 환자를 포함한 AML의 치료를 위한 대체 요법을 제공함으로써 보다 우수한 치료 성과를 유도할 수 있다.

## 과제 해결 수단

[13] FLT3은 백혈병에 대한 유망한 치료 표적이고, AML 환자의 대략 30% 이상에서 돌연변이된다. 그러나, 급성 백혈병 환자의 치료를 위해 사용되는 표적화된 티로신 키나아제에서의 점 돌연변이의 출현으로부터 기인하는 약물 내성의 발생과 불응성에 대한 관심이 증가되고 있다. 이러한 내성을 극복하기 위한 한가지 접근법은 구조적으로 관련되지 않은 저해제 및/또는 상이한 신호전달 경로의 저해제를 조합하여 효능 및 치료 효과가 증대되는 여부를 판단함으로써 확인된다.

[14] 본 발명의 일 양상은 Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-like tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 용매화물을 포함하는 약학적 조성물로서, 저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물과 병용 투여되고, 이때 FLT3 저해제는 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 및 이들의 조합 중에서 선택되는 화합물인 것인, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[15] 본 발명의 다른 일 양상은 상기 약학적 조성물이 동시에, 순차적으로, 역순으로 또는 개별적으로 투여되는 것인, 약학적 키트를 제공한다.

[16] 본 발명의 다른 일 양상은 저메틸화제(HMA), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물로서, Fms-유사 티로신

키나아제(FLT3) 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 병용 투여되는 것인, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

## 발명의 효과

[17] 본 발명의 일 양상은 Fms-유사 티로신 키나아제(FLT3) 저해제와 저메틸화제(HMA)와의 약학적 조성물과, 상기 조성물을 포함하는 키트 또는 조합물을 제공한다.

[18] 본 발명의 일 양상은 상기 약학적 조성물, 키트 또는 조합물을 이용한 급성 골수성 백혈병(AML)을 포함한 혈액계 악성종양의 치료 방법, 및 급성 골수성 백혈병의 치료를 위한 이들 조성물의 용도를 제공한다.

[19] 본 발명의 일 양상은 상기 약학적 조성물, 키트 또는 조합물을 제공함으로써 FLT3 돌연변이가 존재하는 환자를 포함한 AML의 치료 효과를 증대시킬 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

[20] 도 1은 화합물 A 와 아자시티딘과의 병용 처리에 의한 MOLM-13 세포 성장 억제 정도를 확인한 것이다. Y축은 세포 성장률(%)을 나타내고 X축은 화합물 A의 대수 농도(nM 단위 농도의 로그값)를 나타낸다.

[21] 도 2는 화합물 A 2.5nM, 아자시티딘 800nM, 또는 화합물 A 2.5nM 및 아자시티딘 800nM의 병용 시 세포 성장 억제 정도를 확인한 것으로 Y축은 세포 성장률(%)을 나타내고 X축은 각 실험군을 나타낸다.

[22] 도 3은 MOLM-13-Luc2 세포주로 이종 이식된 누드 마우스에서 화합물 A와 아자시티딘을 조합하여 투여하였을 때의 항종양 효과를 나타낸 것이다. Y축은 각 실험군에서의 생존 마우스의 백분율(생존율)(%)을 나타내고, X축은 투약 일수를 나타낸다.

## 발명의 실시를 위한 형태

[23] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 또한, 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 "약"의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.

[24] 본 발명의 일 양상은 Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-like tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물과, 저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA), 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료에 유효한 조합으로 포함하는, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료를 위한 방법, 용도, 조합물, 키트 및

조성물을 제공한다.

[25] 본 명세서에서 급성 골수성 백혈병(AML)은 FLT3 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병을 포함한다. 일 구체예에서, 급성 골수성 백혈병은 돌연변이체 FLT3 폴리뉴클레오티드-양성급성 골수성 백혈병, FLT3 유전자내 종렬 중복(ITD) 양성 급성 골수성 백혈병, 또는 FLT3 점 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병을 포함한다.

[26] FLT3은, 조혈 간세포의 표면에서 통상 발현되는 클래스 III 수용체 티로신 키나아제(TK) 패밀리의 멤버이다. FLT3 및 그 리간드는 다능 줄기 세포의 증식, 생존 및 분화에 중요한 역할을 한다. FLT3은 다수의 AML 케이스에서 발현된다. 또한, 막근접 도메인에 그리고 그 주위에 유전자내 종렬 중복(ITD)을 갖는 활성화된 FLT3 및 활성화 루프에서 D835 근처에 티로신 키나아제 도메인(TKD) 돌연변이는 각각 AML 케이스의 28% 내지 34% 및 11% 내지 14%로 존재한다. FLT3에서 이들 활성화된 돌연변이는 종양원성이고 세포에서 변형 활성을 나타낸다. FLT3-ITD 돌연변이를 갖는 환자는 임상 연구에서 불량한 예후를 나타내고, 재발률이 더 높으며, 처음 치료로부터 완화 지속기간이 더 짧고(FLT3-ITD 돌연변이가 없는 환자의 11.5달에 대하여 6달), 무병 생존율이 감소되고(5년 시점에서 41%에 대하여 16% 내지 27%) 및 OS가 감소된다(5년 시점에서 42%에 대하여 15% 내지 31%). 조혈 줄기세포 이식(HSCT) 후 재발 발생도 또한 FLT3-ITD 환자에 대해서 더 높다(2년 시점에서 FLT3-ITD 돌연변이가 없는 환자의 16%에 대하여 30%). 1차 치료에 대한 예후와 비슷하게, 재발된/불응성 FLT3-돌연변이 양성 AML 환자는 구제 항암 요법에 의한 완화율이 더 낮고, 2차 재발까지의 완화 기간이 더 짧으며 FLT3-돌연변이 음성 환자에 대하여 감소된 OS를 가진다.

[27] 본 명세서에서 FLT3 저해제는 4'-N-벤조일스타우로스포린 (성분명: 미도스타우린, midostaurin),
6-에틸-3-[[3-메톡시-4-[4-(4-메틸-1-피페라지닐)-1-피페리디닐]페닐]아미노]-5-[(테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노]-2-피라진카르복사미드 (성분명: 길터리티닙, gilteritinib),
1-(2-{5-[(3-메옥사텐-3-l)메톡시]-1H-벤지미다졸-1-일}퀴놀린-8-일)피페리딘-4-아민 (성분명: 크레노라닙, Crenolanib),
1-(5-(tert-부틸)이소옥사졸-3-일)-3-(4-(7-(2-모르폴리노에톡시)벤조[d]이미다조[2,1-b]티아졸-2-일)페닐)유레아 (성분명: 퀴자티닙, quizartinib),
2-히디록시-1-(2-((9-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-7,8-디히드로-1,6-네프티리딘-6(5H)-일)에타논 (FLX925),
(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-시아노페닐)아미노)-4-(프로필아미노)피리미딘-5-일)펜트-4-인-1-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)-4-(디메틸아미노)-N-메틸부트-2-인아미드 (FF-10101),

6-[[(1R,2S)-2-아미노사이클로헥실]아미노]-7-플루오로-4-(1-메틸피라졸-4-일)-1,2-d디히드로피롤로[3,4-c]피리딘-3-원 (TAK-659)등의 물질과,

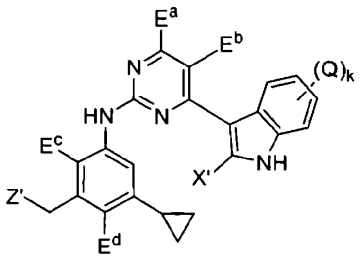
[28] 국제특허출원 공개번호 WO2018-139903호에 기재된 키나아제 저해 활성이 있는 화합물 또는 한국특허출원 출원번호 제10-2018-0086768호에 기재된 FLT3 저해 활성이 있는 화합물,

[29] 또는 이들의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 FLT3 저해제를 포함하며, 이들 물질로 한정되는 것은 아니다.

[30] 일 구체예에서, FLT3 저해제는 국제특허출원 공개번호 WO2018-139903호에 기재된 키나아제 저해 활성이 있는 화합물 또는 한국특허출원 출원번호 제10-2018-0086768호에 기재된 FLT3 저해 활성이 있는 화합물, 또는 이들의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물일 수 있다.

[31] 본 발명의 일 양상은 Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-like tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 용매화물을 포함하는 약학적 조성물로서, 저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물과 병용 투여되고, 이때 FLT3 저해제는 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 및 이들의 조합 중에서 선택되는 화합물인 것인, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[32] [화학식 1]

[33] 


[34] 상기 화학식 1에서,

[35] $E^a$는 수소, 히드록시 또는 $C_{1-4}$알콕시이고;

[36] $E^b$는 수소, 할로겐, $C_{1-4}$알킬 또는 $C_{1-4}$플루오로알킬이며;

[37] $E^c$와 $E^d$는 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시이고;

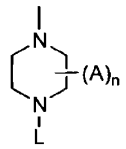
[38] X'는 수소 또는 히드록시이며;

[39] k는 1 내지 2의 정수이고;

[40] 각각의 Q는 서로 독립적으로 히드록시, 할로겐, $C_{1-4}$알킬, 히드록시$C_{1-4}$알킬 또는 $C_{1-4}$알콕시이며;

[41] Z'는 화학식 2에 나타낸 1가 작용기이고;

[42] [화학식 2]

[43] 

[44] 이 때 상기 화학식 2에서, n은 1 내지 2의 정수이고;

[45] 각각의 A는 서로 독립적으로 히드록시, $C_{1-4}$알킬 및 히드록시$C_{1-4}$알킬 중에서 선택하는 작용기이고, 이때 적어도 하나의 A는 $C_{1-4}$알킬이고;

[46] L은 수소, $C_{1-4}$알킬, 히드록시 또는 히드록시$C_{1-4}$알킬이다.

[47]

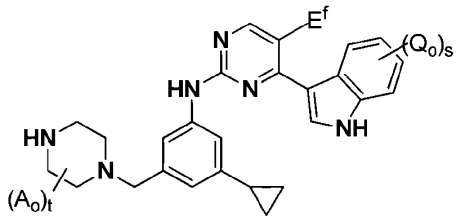
[48] 본 명세서에서 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)과 1종 이상의 용매 분자와의 분자 착물을 지칭한다. 이러한 용매 분자는 제약 기술분야에서 공지되어 있거나 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어 물, 에탄올 등일 수 있다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[49] 본 명세서에서 사용된 용어 "염" 또는 "약제학적으로 허용되는 염"은 개시된 화합물의 약학적으로 허용가능한 유도체를 의미하며, 여기서 모화합물은 존재하는 산 또는 염기 모이어티를 그 염 형태로 전환시킴으로써 변성된다.

[50]

[51] 일 구체예에서, 상기 FLT3 저해제는 하기 화학식 3의 화합물, 이의 입체이성질체, 호변 이성질체, 및 이들의 조합 중에서 선택되는 화합물일 수 있다.

[52] [화학식 3]

[53] 

[54] 상기 화학식 3에서,

[55] $E^f$는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이고;

[56] $Q_o$는 히드록시, 할로겐, $C_{1-4}$알킬, 히드록시$C_{1-4}$알킬 또는 $C_{1-4}$알콕시이며;

[57] s는 1 내지 2의 정수이고;

[58] $A_o$는 히드록시, $C_{1-4}$알킬 및 히드록시$C_{1-4}$알킬 중에서 선택하는 작용기이고; t는 1 내지 2의 정수이다.

[59]

[60] 예를 들어, 상기 FLT3 저해제는 국제특허출원 공개번호 WO2018-139903호에 기재된 키나아제 저해 활성이 있는 화합물일 수 있고, 예컨대 하기 표 1의 1번 내지 55번에 열거된 화합물들로 구성된 군에서 선택된 화합물, 또는 이들의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물로 구성된 군에서 선택된

화합물일 수 있다.

[61] [표 1]

[62]

| 번호 | 화합물명 |
|---|---|
| 1 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 2 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 3 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 4 | (*S*)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올 |
| 5 | (*S*)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올 |
| 6 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 7 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 8 | (*S*)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 |
| 9 | (*S*)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 |
| 10 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메톡시-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 11 | (*S*)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 |
| 12 | 2-(4-(3-((4-(1*H*-인돌-3-일)-5-메틸피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 13 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-모폴리노피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 14 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(에틸(메틸)아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 15 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(디에틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 16 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 17 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올 |
| 18 | *N*-(3-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-사이클로프로필페닐)-5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일) |

[63]

| | |
|---|---|
| | 피리미딘-2-아민 |
| 19 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 20 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올 |
| 21 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-올 |
| 22 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 23 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 24 | 1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)아제티딘-3-올 |
| 25 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 26 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 27 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-올 |
| 28 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)<br>피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 29 | 5-클로로-*N*-(3-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 30 | 5-클로로-*N*-(3-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 31 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 32 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 33 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 34 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(피페라진-1-일메틸)페닐)-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 35 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 36 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 37 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 38 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올 |

[64]

| | |
|---|---|
| 39 | (*S*)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올 |
| 40 | (*S*)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올 |
| 41 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올 |
| 42 | (*S*)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 |
| 43 | (*S*)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 |
| 44 | (*S*)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 |
| 45 | 1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-올 |
| 46 | (*S*)-5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-((3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 47 | 1-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄-1-온 |
| 48 | 1-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄-1-온 |
| 49 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-에틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 50 | (3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메타논 |
| 51 | 1-(2-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)에틸)피페리딘-4-올 |
| 52 | 1-(2-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노-5-에틸페녹시)에틸)피페리딘-4-올 |
| 53 | (*R*)-2-(3-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)피롤리딘-1-일)에탄-1-올 |
| 54 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)피페리딘-1-일)에탄-1-올 |
| 55 | 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페녹시)피페리딘-1-일)에탄-1-올 |

[65]

[66] 예를 들어, 상기 FLT3 저해제는 한국특허출원 출원번호 제10-2018-0086768호에 기재된 FLT3 저해 활성이 있는 화합물일 수 있고, 예컨대 하기 표 2의 1 내지 32번에 열거된 화합물들로 구성된 군에서 선택된 화합물, 또는 이들의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물로 구성된 군에서 선택된 화합물일 수 있다.

[67] [표 2]

[68]

| 번호 | 화합물명 |
|---|---|
| 1 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 2 | 5-클로로-4-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)피리미딘-2-아민 |
| 3 | 2-((2*R*,<br>6*S*)-4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)<br>-2,6-디메틸피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 4 | 2-((2*R*,<br>6*S*)-4-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)-2,6-디메틸<br>피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 5 | 2-((2*R*,<br>6*S*)-4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)-2,6<br>-디메틸피페라진-1-일)에탄-1-올 |
| 6 | (*R*)-5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-((3-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미<br>딘-2-아민 |
| 7 | (*R*)-5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-((3-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일<br>)피리미딘-2-아민 |
| 8 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 9 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*S*,<br>5*R*)-3-에틸-5-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 10 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-((3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일<br>)피리미딘-2-아민 |
| 11 | *N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)<br>피리미딘-2-아민 |
| 12 | *N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5-플루오로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 13 | *N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(1*H*-인돌-3-일)-5-메틸피리미딘-2-아민 |
| 14 | *N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, |

[69]

| | |
|---|---|
| | 5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5-메틸-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 15 | *N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 |
| 16 | (3-(5-클로로-2-((3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-6-일)메탄올 |
| 17 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(5-메톡시-6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 18 | 3-(5-클로로-2-((3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌-5-올 |
| 19 | 3-(5-클로로-2-((3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-6-메틸인돌린-2-온 |
| 20 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-메톡시-6-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 21 | 5-클로로-2-((3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)-6-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-4-올 |
| 22 | 3-(5-클로로-2-((3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌-7-올 |
| 23 | 2-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-사이클로프로필-6-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페놀 |
| 24 | 4-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-사이클로프로필-6-(((3*R*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페놀 |
| 25 | (*R*)-5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-((3,3,5-트리메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 26 | ((2*R*,<br>6*R*)-4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)-6-메틸피페라진-2-일)메탄올 |
| 27 | (*R*)-5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-((5-메틸-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 28 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*R*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 29 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*S*,<br>5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |

[70]

| | |
|---|---|
| 30 | 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,<br>5*S*)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민 |
| 31 | (2*R*,<br>6*S*)-4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)-2,6-디메틸피페라진-1-올 |
| 32 | (2*R*,<br>6*S*)-4-(3-사이클로프로필-5-((4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)벤질)-2,6-디메틸피페라진-1-올 |

[71]

[72] 일 구체예에서, FLT3 저해제는 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R, 5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 수화물일 수 있다.

[73] 본 명세서에서 저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA)는 DNA를 저메틸화(hypomethylation)시키기 위한 물질 또는 DNA 탈메틸화제를 말한다. DNA 메틸화는 세포에서 유전자 발현을 조절하는 주요 기전이며, DNA 메틸화가 증가되면 세포 분열과 증식을 조절하는 억제 유전자의 활성을 차단되고, 이에 따라 세포 분열이 조절되지 않고 암이 진행된다. 저메틸화제는 예컨대 DNA의 메틸화를 방해하여 종양 억제 유전자가 회복되도록 하여 종양 증식을 조절하거나, 종양 세포의 대사에 필요한 물질과 유사한 구조로 세포 대사를 방해하여 종양 증식 억제 작용을 나타내는 항대사성 제제로서의 작용할 수 있다.

[74] 본 명세서에서 저메틸화제(HMA)는 예를 들어,
4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온 (성분명: 아자시티딘, azacytidine),
4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온 (성분명: 데시타빈, decitabine) 등의 물질,

[75] 또는 이들의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 저메틸화제(HMA)를 포함하며, 이들 물질로 한정되는 것은 아니다.

[76] 일 구체예에서, 상기 저메틸화제(HMA)는
4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온,
4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 수화물일 수 있다.

[77] 일 구체예에서, 상기 저메틸화제(HMA)는
4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온,
4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 수화물 중에서 선택된 어느 하나이고, 상기 FLT3 저해제는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[78] 일 구체예에서, 상기 저메틸화제(HMA)는
4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온, 또는
4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고, 상기 FLT3 저해제는 상기 화학식 3의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[79] 일 구체예에서, 상기 저메틸화제(HMA)는
4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온, 또는
4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고, 상기 FLT3 저해제는
5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,

5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민일 수 있다.

[80] 일 구체예에서, FLT3 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물과, 저메틸화제(HMA), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 포함하고, 이 때 저메틸화제(HMA)는 4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고, FLT3 저해제는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[81] 일 구체예에서, 저메틸화제(HMA)는 4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고, FLT3 저해제는 상기 화학식 3의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[82] 일 구체예에서, 저메틸화제(HMA)는 4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고, FLT3 저해제는 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민일 수 있다.

[83] 일 구체예에서, 저메틸화제(HMA)는 4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고, FLT3 저해제는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[84] 일 구체예에서, 저메틸화제(HMA)는 4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고, FLT3 저해제는 상기 화학식 3의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[85] 일 구체예에서, 저메틸화제(HMA)는 4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고, FLT3 저해제는 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민일 수 있다.

[86] 일 구체예에 따른 FLT3 저해제로서, 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민은 AML 내성과 관련이 있는 것으로 알려져 있는 SYK과 같은 키나아제를 억제한다. 이 중에서도 SYK 키나아제는 직접적인 물리적 상호 작용에 의해 FLT3를 전사시키고, FLT3-ITD로 유도된 골수 이형성의 발달에 중요하며, 일차적으로 FLT3-ITD 양성 AML에서 더욱 활성화 된다. 그러므로, SYK과 같은 키나아제의 다른 신호 전달 경로의 활성화가 AML 환자의 치료에서 내성의 원인이 될 수 있다.

[87] 일 구체예에 따른 FLT3 저해제는 치료 후 재발 위험이 높고 예후가 불량하며 전반적인 생존율을 감소시키는, FMS 유사 티로신 키나아제 3 (FMS-like tyrosine kinase 3: FLT3) 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병(AML)에 대한 치료 효과가 우수하다.

[88] 상기 일 구체예에 따른 FLT3 저해제는 종래 치료제에 내성을 나타내는 급성 골수성 백혈병(AML) 환자에서 임상적 이점(clinical benefits)을 나타낸다. AML 환자의 약 30%에서, FLT3의 유전자내 종렬 중복(internal tandem duplication; ITD) 및 티로신 키나아제 도메인(tyrosine kinase domain: TKD) 점 돌연변이 내의 활성화된 돌연변이가 종양 유발 돌연변이(oncogenic driver mutation)로 보고된다. 예를 들어, 상기 TKD의 돌연변이는 유전자내 종렬 중복(internal tandem duplication; ITD)을 추가로 포함하는 것일 수 있다.

[89] 일 구체예에 있어서, 상기 약학적 조성물을 이용한 치료 대상인 급성 골수성 백혈병은 FLT3 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병일 수 있다.

[90] 상기 급성 골수성 백혈병(AML)은 FLT3 아미노산 서열의 티로신 키나아제 도메인(tyrosine kinase domain: TKD)(FLT3-TKD)에 돌연변이를 갖는 것일 수 있다. 상기 FLT3-TKD 돌연변이는 유전자내 종렬 중복(internal tandem duplication; ITD)을 추가로 포함하는 것일 수 있다. 상기 FLT3-TKD 돌연변이는 FLT3(D835Y), FLT3(F691L), FLT3(F691L/D835Y), FLT3(ITD/D835Y), FLT3(ITD/F691L), 및 이들의 조합 중에서 선택되는 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.

[91] 일 구체예에 따른 병용 투여되는 FLT3 저해제, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 용매화물과, 저메틸화제, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물은 FLT3 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병(AML)에 대한 치료 효과가 우수하다.

[92] 일 구체예에서, 상기 급성 골수성 백혈병은 돌연변이체 FLT3 폴리뉴클레오티드-양성 급성 골수성백혈병, FLT3 유전자내 종렬 중복(internal tandem duplication: ITD) 양성 급성 골수성 백혈병, 또는 FLT3 점돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병일 수 있다.

[93] 일 구체예에서, 화학식 1의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 용매화물 중 어느 하나의 FLT3 저해제를 포함하는 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조성물로서, 상기 급성 골수성 백혈병(AML)은 FLT3 아미노산 서열의 티로신 키나아제 도메인(tyrosine kinase domain: TKD)(FLT3-TKD)에 돌연변이를 갖는 것일 수 있다.

[94] 일 구체예에서, 상기 FLT3-TKD 돌연변이는 유전자내 종렬 중복(internal tandem duplication; ITD)을 추가로 포함하는 것일 수 있다.

[95] 일 구체예에서, 상기 FLT3-TKD 돌연변이는 FLT3(D835Y), FLT3(F691L), FLT3(F691L/D835Y), FLT3(ITD/D835Y), FLT3(ITD/F691L), 및 이들의 조합 중에서 선택되는 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.

[96] 일 구체예에서, 상기 FLT3 저해제는 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,

5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물일 수 있다.

[97] 일 구체예에 따른 약학적 조성물은 FLT3 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병(AML) 예컨대 FLT3의 유전자내 종렬 중복(internal tandem duplication; ITD) 및 티로신 키나아제 도메인(tyrosine kinase domain: TKD) 점 돌연변이, 예를 들어 FLT3(ITD/D835Y) 및 FLT3(ITD/F691L) 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 FLT3 저해제, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 포함할 수 있다.

[98] 상기 FLT3-TKD의 돌연변이는 FLT3 아미노산 서열의 제823 내지 861번 위치 영역에 1개 또는 복수개의 아미노산 변이를 포함하는 것일 수 있다. 상기 TKD의 돌연변이는 FLT3 아미노산 서열의 제835, 836, 및 842번으로 구성되는 군에서 선택되는 적어도 어느 하나의 아미노산의 변이를 포함하는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 TKD의 돌연변이는 FLT3 아미노산 서열의 제835번 아미노산의 변이를 포함하는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 TKD의 돌연변이는 FLT3 아미노산 서열의 제835번 아스파르트산이 발린, 타이로신, 히스티딘, 글루탐산 또는 아스파라긴으로 치환된 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 TKD의 돌연변이는 FLT3 아미노산 서열의 제836번 이소류신이 류신 또는 아스파르트산으로 치환된 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 TKD의 돌연변이는 FLT3 아미노산 서열의 제842번 티로신이 시스테인 또는 히스티딘으로 치환된 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 돌연변이는 FLT3(D835Y)일 수 있다.

[99] 상기 FLT3-TKD의 돌연변이는 FLT3 아미노산 서열의 제621, 627, 676, 691, 및 697번으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산의 돌연변이를 가질 수 있다. 예를 들어, 상기 TKD의 돌연변이는 FLT3 아미노산 서열의 691번 페닐알라닌이 류신으로 치환된 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 돌연변이는 FLT3(F691L)일 수 있다.

[100] 상기 TKD의 돌연변이는 유전자내 종렬 중복(ITD)을 추가로 포함하는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 돌연변이는 FLT3(ITD/D835Y) 또는 FLT3(ITD/F691L) 일 수 있다.

[101] 일 구체예에 따른 FLT3 저해제로서,
5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민은 FLT3 ITD/F691L 또는 FLT3 ITD/D835Y 이종 이식 마우스 모델에서 발현되는 Ba/F3 세포를 이용한 In vivo 연구에서 FLT3 돌연변이로 인한 내성 극복 및 치료 효과가 검증된다.

[102] 일 구체예에 따른 상기 FLT3 저해제는 급성 골수성 백혈병(AML) 치료의 내성을 극복할 수 있는 효과를 나타낸다. 예를 들어, 상기 FLT3 저해제는 FLT3-TKD에서 획득된 D835Y 및 F691L 점 돌연변이로 인한 FLT3의 약물내성 점 돌연변이종 (D835Y, F691L, 또는 F691L/D835Y)에 대한 억제 활성을 나타낸다. 일 구체예에서, 상기 TKD의 돌연변이는 FLT3 아미노산 서열의

제835번 아스파르트산이 타이로신으로 치환된 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 돌연변이는 FLT3(D835Y), 또는 FLT3(ITD/D835Y)일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 TKD의 돌연변이는 FLT3 아미노산 서열의 제691번 페닐알라닌이 류신으로 치환된 것일 수 있다. 상기 돌연변이는 FLT3(F691L) 또는 FLT3(ITD/F691L)일 수 있다.

[103] 상기 일 구체예에 따른 FLT3 저해제는 AML 내성 세포주를 이용한 In vitro site-directed competition binding assay을 실시한 결과, 표준 증식 분석(Standard proliferation assay), 면역블로팅(immunoblotting), 및 세포사멸 분석(apoptosis analysis)을 통해 FLT3 돌연변이로 인한 내성 극복 및 치료 효과가 검증된다.

[104] 상기 일 구체예에 따른 FLT3 저해제는 전임상 평가에서 FLT3(ITD/D835Y) 및 FLT3(ITD/F691L) 돌연변이를 강하게 억제한다. 상기 일 구체예에 따른 FLT3 저해제는 상기 두 돌연변이 모두에서 높은 in vitro 결합 친화력을 나타내며, FLT3(ITD/D835Y) 또는 FLT3(ITD/F691L)을 발현하는 Ba/F3 세포주를 이용한 in vitro 및 in vivo에서 강한 억제 활성을 나타낸다. 더욱이, 상기 상기 일 구체예에 따른 FLT3 저해제는 FLT3 ITD를 보유하는 MOLM-14 세포주에서의 높은 세포 독성 효능을 나타내고 FL 유도성 약물 내성을 극복할 수 있다. 상기 일 구체예에 따른 FLT3 저해제는 KG-la 세포에서 SYK, STAT3 및 STAT5의 인산화를 강하게 억제할 수 있다.

[105] 또한, 상기 일 구체예에 따른 FLT3 저해제는 다른 일 이상의 백혈병 치료 약물 예컨대 세포사멸 저해 단백질(inhibitor of apoptosis protein: IAP) 억제제 또는 화합요법과 병용하여 시너지 효과를 나타낼 수 있다.

[106] 일 구체예에서, FLT3 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은, 저메틸화제제(HMA), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 동시에, 순차적으로, 역순으로, 또는 개별적으로 투여되는 것일 수 있다.

[107] 일 구체예에 투여 경로로는 경구, 정맥내, 동맥내, 복강내, 피내, 경피, 척수강내(intrathecal), 근육내, 비강내, 경점막, 피하 및 직장 투여가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다.

[108] 일 구체예에 따른 투여를 위한 제형은 통상의 방법에 따라 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 연고, 크림 등의 외용제, 주사제, 좌제 및 멸균 주사용액 등을 비롯하여 적합한 어떠한 형태로든 제형화하여 사용될 수 있다.

[109] 일 구체예에 따른 FLT3 저해제로서,
5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물은 경구 투여될 수 있다.

[110] 일 구체예에 따른 저메틸화제(HMA)로서,
4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온 (성분명: 아자시티딘,

azacytidine)은 정맥 주사, 복강내 주사, 또는 피하 주사로 투여될 수 있다.

[111] 일 구체예에 따른 저메틸화제(HMA)로서, 4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온(성분명: 데시타빈, decitabine)은 정맥 주사, 복강내 주사, 또는 피하 주사로 투여될 수 있다.

[112] 일 구체예에서, FLT3 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과, 저메틸화제(HMA), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 각각 치료적으로 유효한 양으로 포함하는 것일 수 있다.

[113] 일 구체예에서, FLT3 저해제, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 용매화물과, 저메틸화제(HMA), 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약제로서 동시에, 순차적으로, 역순으로 또는 개별적으로 사용하기 위한 치료적 유효한 양으로 포함하는 것일 수 있다.

[114] 일 구체예에 따른 약학적 조성물 중 상기 FLT3 저해제는 0.01 내지 3000 mg의 양, 예컨대 0.1 내지 1000 mg 또는 6 mg 내지 600 mg의 양으로 투여될 수 있다. 또는, 상기 FLT3 저해제는 0.001 내지 200 mg/kg 체중의 양, 예컨대 0.05 내지 100 mg/kg 체중의 양, 0.1 내지 50 mg/kg 체중의 양, 또는 0.1 mg/kg 내지 10 mg/kg 체중의 양으로 투여될 수 있다. 또는, 상기 FLT3 저해제는 0.001 내지 200 mg/kg 체중/1일 용량, 예컨대 0.05 내지 50 mg/kg 체중/1일 용량 또는 0.1 mg 내지 10 mg/kg 체중/1일 용량의 양으로 투여될 수 있다. 또는, 상기 FLT3 저해제는 0.01 $mg/m^2$ 내지 1000 $mg/m^2$의 체표면적의 양, 예컨대 3.7 $mg/m^2$ 내지 370 $mg/m^2$의 체표면적의 양으로 투여될 수 있다.

[115] 일 구체예에 따른 약학적 조성물 중 상기 저메틸화제(HMA)는 0.1 내지 2000 mg의 양, 예컨대 1 내지 1500 mg의 양, 20 mg 내지 500 mg, 또는 1 mg 내지 150 mg의 양으로 투여될 수 있다. 또는, 상기 저메틸화제(HMA)는 0.001 내지 400 mg/kg 체중의 양, 예컨대 0.001 내지 100 mg/kg 체중의 양 또는 0.2 mg/kg 내지 200 mg/kg 체중의 양으로 투여될 수 있다. 또는, 상기 저메틸화제(HMA)는 0.01 내지 300 체중/1일 용량의 양, 예컨대 0.2 mg 내지 200 mg/kg 체중/1일 용량, 또는 0.017 mg 내지 2.5 mg/kg 체중/1일 용량의 양으로 투여될 수 있다. 또는, 상기 저메틸화제(HMA)는 0.01 $mg/m^2$ 내지 1000 $mg/m^2$의 체표면적의 양, 예컨대 6 $mg/m^2$ 내지 92.5 $mg/m^2$, 또는 7.4 $mg/m^2$ 내지 740 $mg/m^2$의 체표면적의 양으로 투여될 수 있다.

[116] 환자에게 투여되는 조합된 두 약물의 양은 공지된 기술을 사용하여 그리고 유사한 환경하에 얻어지는 결과를 관찰함으로서 당업자로서의 담당 진단의가 결정할 수 있다. 투여되는 화합물의 효과적인 양 또는 용량을 결정하는 데 있어, 포유동물의 종; 그 크기, 나이 및 전반적인 건강; 관련되는 구체적인 신생물; 신생물의 정도 또는 관련 또는 중증도; 개별 환자의 반응; 투여되는 특정 화합물; 투여 방식; 투여되는 제제의 생체이용률 특징; 선택되는 용법; 부수 약물의 사용;

및 기타 관련 환경을 포함하나 이에 한정되지 않는 다수의 인자가 담당 진단의에 의해 고려된다. 예컨대, 경구 투여되는 경우, 일일 용량은 환자의 체중당 약 0.001 내지 약 100 mg/kg, 예를 들어, 약 0.005 내지 약 30 mg/kg, 예를 들어, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg일 수 있다. 정맥내 투여되는 경우, 일일 용량은 적합하게는 환자의 체중당 약 0.0001 내지 약 10 mg/kg일 수 있으며, 전체가 하루에 하나 이상의 용량으로 분할 투여된다. 또한, 점막경유 제제는 체중당 약 0.001 내지 약 100 mg/kg의 용량으로 투여되고, 하루에 한번 투여되거나 또는 하루에 여러번 분할 투여될 수 있다. 예를 들어, 아자시티딘은 하루당 약 250 내지 약 500 mg의 양으로 투여될 수 있다.

[117] 일 구체예에 따른 저메틸화제(HMA)로서, 4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온(성분명: 아자시티딘, 상품명: 비다자)은 환자 체표면적 1 $m^2$ 당 약 5 mg 내지 환자 체표면적 1 $m^2$ 당 약 125 mg의 용량으로, 예를 들어, 약 50 mg/$m^2$ 내지 약 100 mg/$m^2$, 예를 들어, 약 75 mg/$m^2$의 양으로 투여될 수 있다. 제1 치료 사이클을 위해 추천되는 출발 용량은, 기준 혈액학적 수치와 무관하게 모든 환자에 대하여, 7일 동안 1일 비다자 75 mg/$m^2$를 피하(SC) 주사로 또는 정맥내(IV) 주입으로 투여하는 것이다. 환자는 오심과 구토에 대하여 미리 약을 투여받을 수 있다. 치료 사이클은 4주마다 반복될 수 있다. 2 사이클 후, 유리한 효과가 보이지 않고 오심과 구토 이외의 독성이 발생하지 않은 경우 용량을 100 mg/$m^2$로 증가시킬 수 있다. 환자는 최소 4~6 사이클 동안 치료되어야 한다. 완전 또는 부분 반응은 추가의 치료 사이클을 요할 수 있다.

[118] 일 구체예에 따른 약학적 조성물의 투여량, 또는 상기 조성물 중의 FLT3 저해제 및 저메틸화제(HMA)의 투여량 또는 치료적 유효량은 넓은 허용치 내에서 달라질 수 있으며, 해당 기술 분야에 공지된 방식으로 결정될 수 있다. 상기 용량은 처치될 환자뿐 아니라 투여될 구체적인 화합물, 투여 경로(경구 투여, 비경구 투여), 처치될 상태를 포함하는 각각의 특정한 사례의 개별적인 요건에 맞게 조정될 것이다.

[119] 일일 투여량은 1회 투여량 또는 분할 투여량으로서 투여될 수 있거나, 비경구 투여인 경우 연속 주입(continuous infusion)으로서 주어질 수 있다.

[120] 일 구체예에 따른 약학적 조성물 중 FLT3 저해제 및 저메틸화제(HMA)는 동시에, 순차적으로 또는 특정한 시간 제한 없이 개별적으로 투여될 수 있다. 여기서 이러한 투여는 환자의 체내에서의 치료 유효 수준의 2종의 화합물을 제공하는 것을 의미한다. 사이 투여 간격은 수초, 수분, 수시간, 또는 소정 간격의 일 수 일 수 있으며, 필요에 따라 휴지(pause)를 가질 수 있다.

[121] 본 명세서에서 사용된 용어 "조성물"또는 "약학적 조성물"은 본 명세서에 개시된 화합물과 적어도 하나 및 선택적으로 하나 초과의 다른 약제학적으로 허용가능한 화학성분, 예컨대 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 혼합물을 의미한다.

[122] 상기 약학적 조성물은 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 임의의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 첨가제는 제형 제조에 유용한 것으로 당업자에게 공지되어 있는 임의의 물질이며, 필요에 따라, 예를 들면, 약물의 투여 방식에 따라 조정될 수 있다.

[123] 본 발명의 다른 일 양상은 상기 약학적 조성물이 동시에, 순차적으로, 역순으로 또는 개별적으로 투여되는 것인, 약학적 키트를 제공한다.

[124] 본 발명의 다른 일 양상은 저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물로서, Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-like tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 병용 투여되는 것인, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[125] 일 구체에에서, 상기 FLT3 저해제는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 및 이들의 조합 중에서 선택되는 화합물일 수 있다.

[126] 다른 일 구체에에서, 상기 FLT3 저해제는 하기 화학식 3의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 및 이들의 조합 중에서 선택되는 화합물일 수 있다.

[127] 본 발명의 다른 일 양상은 유효성분으로서 (a) Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-like tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물과, (b) 저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA), 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 포함하고,

[128] 상기 유효성분들은 동시에, 순차적으로, 역순으로 또는 개별적으로 투여되는 것인, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조합물을 제공한다.

[129] 본 발명의 다른 일 양상은 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 유효성분들을 동시에, 순차적으로, 역순으로 또는 개별적으로 투여하는 단계를 포함하는 것인, 치료방법을 제공한다:

[130] (a) 치료적 유효량의 Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-like tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물; 및

[131] (b) 저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA), 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

[132] 본 발명의 다른 일 양상은 환자에서 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 유효성분을 투여 받는 단계를 동시에, 순차적으로, 역순으로 또는 개별적으로 투여 받는 단계를 포함하는 것인, 치료방법을 제공한다:

[133] (a) 상기 환자가 치료적 유효량의 Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-like tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 투여 받는 단계; 및

[134] (b) 상기 환자가 저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA), 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 투여 받는 단계.

[135] 일 구체예에서, 상기 단계 (a) 및 (b) 중 적어도 하나는 의사의 지시 또는 통제 하에 있는 것일 수 있다.

[136] 본 발명의 다른 일 양상은 환자에서 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 동시에, 순차적으로, 역순으로 또는 개별적으로 포함하는 것인, 치료방법을 제공한다:

[137] (a) 치료적 유효량의 Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-like tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 스스로 투여하도록 환자에게 처방하는 단계; 및

[138] (b) 저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA), 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 환자에게 투여하는 단계.

[139] 일 구체예에는 Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-like tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물과, 저메틸화제(HMA), 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 유효성분으로 포함하고, 이 때 상기 두 유효성분들은 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여되는 것인, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조합물을 제공한다.

[140] 일 구체예에는 FLT3 저해제, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물과, 저메틸화제(HMA), 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 포함하는 약학적 병용물을 제공한다. 일 구체예에 따른 병용물은 FLT3 저해제 및 저메틸화제(HMA)는 두 성분으로부터 형성되는 염 또는 수화물의 형태를 포함한다. 예컨대 상기 염의 형성은 부분적 또는 완전하게 이루어질 수 있다.

[141] 일 구체예는 FLT3 저해제, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물과, 저메틸화제(HMA), 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 유효성분으로 포함하는 조성물을 이용한 급성 골수성 백혈병(AML)을 앓고 있는 대상체의 치료방법을 제공한다. 이 때 상기 두 유효성분들은 동시에, 순차적으로, 역순으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 일 구체예에 따른 치료방법은 상기 조성물을 이용한 FLT3 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병에 대한 치료 방법을 제공한다.

[142] 일 구체예에서, 상기 급성 골수성 백혈병은 돌연변이체 FLT3 폴리뉴클레오티드-양성급성 골수성 백혈병, FLT3 유전자내 종렬 중복(ITD) 양성 급성 골수성 백혈병, 또는 FLT3 점 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병을 포함한다.

[143] 본 발명의 다른 일 양상은 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하기 위한 약물의 제조에서 사용되는 FLT3 저해제, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물과, 저메틸화제(HMA), 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 유효성분으로 포함하는 조합의 용도를 제공한다.

[144] 본 발명에 따른 일 양상의 조합물을 이용한 FLT3 저해제 및

저메틸화제(HMA)의 병용 요법은 FLT3 저해제 또는 저메틸화제(HMA)를 각각 단독 투여했을 때의 효과에 비해 향상된 치료 효과를 갖는다. 일 구체예에 따른 조합물을 이용한 치료 효과는 두 가지 이상의 약물이 병용됨에 따른 산술적인 합 이상의 상승적 치료 효과를 나타낸다.

[145] 본 명세서에서 사용된 용어 "치료적 유효량"은 대상체, 환자에게 조합으로 투여될 때 급성 골수성 백혈병을 치료하는 화합물의 양이다. 특정 대상에 대하여 소정 순간에 치료 유효량인 것으로 입증된 양이, 그러한 용량을 임상의가 치료 유효량인 것으로 여기더라도, 그 질환에 대해 유사하게 치료받은 대상의 100%에 대해 유효한 것이 아닐 수 있다. 치료 유효량에 상응하는 화합물의 양은, 암의 구체적인 유형, 암의 단계, 치료받는 환자의 연령, 및 다른 요인에 의존할 수 있다. 일반적으로, 이들 화합물의 치료 유효량은 업계에 잘 알려져 있다.

[146] 또한, 치료 유효량은, FLT3 저해제 또는 저메틸화제(HMA) 중 하나 또는 둘다가 서브 치료 유효량 또는 용량으로 투여되지만 급성 골수성 백혈병을 치료하는 조합량일 수 있다. 서브 치료 유효량은, 단독으로 환자에게 투여되는 경우, 의도하는 표적의 생물학적 활성을 경시적으로 완전히 저해하지 않는 화합물의 양이다.

[147] 본 발명의 일 양상은 치료 유효적 간격으로 조합의 투여 또는 그 용도를 포함한다. 치료 유효적 간격은, 화합물 중 하나가 환자에게 투여될 때 시작하여, 두 화합물의 병용 투여의 이점이 유지되는 다른 화합물의 투여 한계에서 종료되는 시간 기간이다. 따라서, 병용 투여는 동시 또는 순차 또는 임의의 순서일 수 있다.

[148] 병용 투여의 시간 기간 또는 사이클은 총 1주, 28일, 1달, 2달, 3달, 또는 4달, 또는 그 이상일 수 있다. 개개의 약물은 각각 기간 또는 사이클의 전체 지속시간 또는 단지 그 일부 동안 매일 투여될 수 있다. 예컨대, 28일 사이클에서, FLT3 저해제 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물은 사이클에서 매일 투여될 수 있는 반면, 저메틸화제(HMA) 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물은 5 연속일, 7 연속일, 또는 10 연속일 동안과 같은 그 일부 동안 투여될 수 있으며, 5, 7, 및 10 연속일은 각각 기간 또는 사이클의 처음 5, 7, 또는 10일일 수 있다.

[149] 본 명세서에서 사용된 용어 "조합물"또는 "약학적 조합물"은 2종 이상의 유효성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 생성물을 의미하며, 유효성분의 고정 및 비고정 조합물을 모두 포함한다. 용어 "고정된 조합물"은 유효성분, 예로서, 본 명세서에 개시된 화합물 및 하나 이상의 추가적인 치료제가 단일 집합체 또는 투약량의 형태로 동시에 대상체에게 투여된다는 것을 의미한다. 용어 "비고정된 조합물"은 유효성분, 예로서, 본 명세서에 개시된 화합물 및 하나 이상의 추가적인 치료제가 특정한 시간 제한 없이 동시에, 동시적으로 또는 순차적으로 별개의 집합체로서 대상체에게 투여된다는 것을 의미하고, 여기서 이러한 투여는 대상체의 신체에서 유효성분의 치료학적 유효 수준을 제공한다.

후자는 또한 칵테일 치료, 예를 들어 3종 이상 의 유효성분의 투여에 적용될 수 있다.

[150] 본 명세서에서 사용된 용어 "대상체"는 인간을 포함한 포유동물 및 비-포유동물을 포괄한다. 포유동물의 예는 인간, 침팬지, 유인원, 원숭이, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 토끼, 개, 고양이, 래트, 마우스, 기니 피그 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비-포유동물의 예는 조류, 어류 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[151] 본 명세서에서 사용된 용어 "치료하는", "치료한다", "치료할", 또는 "치료"는 기존 증상, 질병, 병태 또는 질환의 진행 또는 중증도를 제한, 지연, 정지, 감소 또는 역전시키는 것을 포함한다.

[152] 본 명세서에서 사용된 용어 "내지"는 용어 "내지" 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 말한다. 앞뒤에 기재된 수치를 포함하는 상기 수치 사이 구간을 의미한다. 상기 수치는 상한 및/또는 하한 중의 임의의 수가 선택 및 조합된 범위일 수 있다.

[153] 본 명세서에서 산업상 이용가능성은 본 병용 요법의 효용성은 하나 이상의 파라미터의 설명을 포함하는 상기 하나 이상의 연구에서의 긍정적인 영향에 의해 예시된다.

[154]

[155] 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

[156] [실시예 1]

[157] **아자시티딘과 병용처리 조건에서 세포 성장 억제 활성 평가**

[158] FLT3 저해제인 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민(이하 화합물 A)과 저메틸화제(HMA)인 4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온(이하 아자시티딘)을 병용처리한 MOLM-13(DSMZ no. ACC 554) 세포주의 성장 억제를 통하여 두 약물의 병용 효과 여부를 실험하였다. 20% FBS가 포함된 RPMI 1640 배양액(RPMI=Rosewell Parker Memory Institute)에서 배양된 MOLM-13 세포주를 웰 당 세포 수 $2 \times 10^4$로 하여 96 웰플레이트에 접종하고, 동일 배양액을 이용하여 화합물 A를 설정된 농도(예를 들면, 10 ~ 0.078 nM)로 1/2 계단식 희석하였다. 아자시티딘의 경우 MOLM-13 세포 성장을 약 40% 정도 저해하는 농도($GI_{40}$)인 800 nM로 배양액을 이용하여 희석한 후, 화합물 A와 동시처리 혹은 단독처리한 후 3일간 배양하였다. 세포의 생존 능력을 측정하기 위하여 CellTiter-Glo®(CTG) 시험법을 수행하였고, 결과 분석을 위한 세포성장 50% 성장 억제값($GI_{50}$)은 GraphPad Prism 소프트웨어를 이용하여 산출하였다. 그 결과를 표 3 및 도 1 및 도 2에 나타내었다.

[159] 하기 표 3은 화합물 A 단독 혹은 병용 처리에 의한 MOLM-13 세포성장 억제 활성에 대한 데이터를 나타낸다.

[160] [표 3]

[161]

| 화합물 | $GI_{50}$(nM) |
|---|---|
| 화합물 A 단독 | 2.5 |
| 화합물 A + 아자시티딘 800 nM | 0.44 |

[162] 도 1은 화합물 A와 아자시티딘과의 병용 처리에 의한 MOLM-13 세포 성장 억제 정도를 확인한 것이다. Y축은 세포 성장률(%)을 나타내고 X축은 화합물 A의 대수 농도(nM 단위 농도의 로그값)를 나타낸다.

[163] 도 2는 화합물 A 2.5 nM, 아자시티딘 800 nM, 또는 화합물 A 2.5 nM 및 아자시티딘 800 nM의 병용 시 세포 성장 억제 정도를 확인한 것으로 Y축은 세포 성장률(%)을 나타내고 X축은 각 실험군을 나타낸다.

[164] 그 결과 표 3 및 도 1, 도 2에서 보는 바와 같이 화합물 A 혹은 아자시티딘 단독투약군에 비해 화합물 A와 아자시티딘의 병용군의 세포성장 억제 효과가 우수한 것으로 나타났다.

[165]

[166] [실시예 2]

[167] **MOLM-13-Luc2 세포주가 이종 이식된 마우스 모델**

[168] 루시퍼레이즈(luciferase)를 발현하도록 유전자 변환된 MOLM-13 세포주인 MOLM-13-Luc2 세포주를 이종 이식한 마우스 모형에서 화합물 A와 아자시티딘의 비교 또는 병용 효능 시험을 진행하였다.

[169] MOLM-13-Luc2 세포주를 $5\times10^6$ 세포/0.1mL/마우스로 NOG 마우스 꼬리 정맥 접종(tail-vein injection)하고 자라게 두었다.

[170] MOLM-13-Luc2 세포의 생체발광(Bioluminescence) 이미지는 Lumina III IVIS 이미징 시스템(PerkinElmer社)으로 측정하고 Living Image 소프트웨어(PerkinElmer社)을 이용하여 정량하였다. 측정 시 마우스에게 D-루시페린(D-luciferin)을 복강내 주사하고, 이소플루란(isoflurane)을 이용하여 마취 하에 영상화 하였다. 이미지는 실험 중 첫 군분리를 위하여 측정하고, 이후 시험 용도에 따라 특정일에 측정하였다.

[171] 대조군은 DMSO/PEG400/DW(비율=0.5/2/7.5, v/v) 혼합 용액을 1일 1회 경구로 투여 받았고, 화합물 A군은 10 mg/kg/일 용량으로 1일 1회 경구 투여 받았으며, 저메틸화제(HMA) 투여군인 아자시티딘군은 3 mg/kg/일 용량으로 주 2회(매주 1일차 및 4일차) 복강내 투여 받았다. 병용군에서 화합물 A는 10 mg/kg/일 용량으로 1일 1회 경구 투여 되었으며, 아자시티딘은 3 mg/kg/일 용량으로 주 2회(매주 1일차 및 4일차) 복강내 투여 되었다. 각각의 군은 각군의 모든 개체가 사망 시점까지 개별 약물을 투여 받았다.

[172] 실험 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3은 MOLM-13-Luc2 세포주로 이종 이식된

누드 마우스에서 화합물 A(FLT3 저해제) 및 저메틸화제(HMA)를 조합하여 투여하였을 때의 항종양 효과를 나타낸 것이다. Y축은 각 실험군에서의 생존마우스의 백분율(생존율)(%)을 나타내고, X축은 투약 일수를 나타낸다.

[173] 도 3에서와 같이, 약물 투여에 따른 항종양 효과를 생존기간을 측정하여 확인한 결과, 병용군에서의 중앙값 생존기간과 전체 생존기간은 각각 30일과 31일로 나타났다. 또한, 도 3에서와 같이, 상기 결과는 저메틸화제(HMA) 투여군인 아자시티딘군에서의 중앙값 생존기간(16일)과 전체 생존기간(18일) 보다 증가된 값이었고, 화합물 A 투여군에서의 중앙값 생존기간(17일)과 전체 생존기간(20일) 보다 증가된 값이었다.

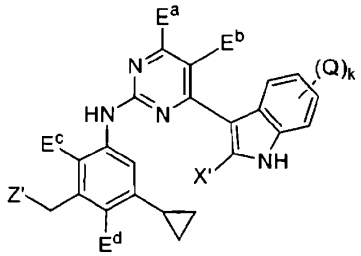
[174] 또한, 도 3에 나타낸 MOLM-13-Luc2로 동소 이식된 마우스 효능 모델을 이용한 실험 결과로부터, FLT3 저해제인 화합물 A만으로 투여한 군(화합물 A 단독군) 또는 저메틸화제(HMA)만 투여한 군(아자시티딘 단독군)에 비하여, FLT3 저해제 및 저메틸화제(HMA)의 병용군에서 생존기간이 증가하고, 보다 우수한 항종양 효능을 보였다.

[175] 또한, 상기 결과로부터, FLT3 저해제인 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민과 저메틸화제(HMA)인 4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온 (아자시티딘)을 조합함에 따라 향상된 항종양 효과를 나타냄을 알 수 있다.

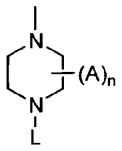
[176] 이제까지 본 발명에 대하여 그 구체예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 개시된 구체예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

# 청구범위

[청구항 1] Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-like tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 용매화물을 포함하는 약학적 조성물로서,
저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물과 병용 투여되고,
이때 FLT3 저해제는 하기 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 및 이들의 조합 중에서 선택되는 화합물인 것인, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조성물.
[화학식 1]



상기 화학식 1에서,
$E^a$는 수소, 히드록시 또는 $C_{1-4}$알콕시이고;
$E^b$는 수소, 할로겐, $C_{1-4}$알킬 또는 $C_{1-4}$플루오로알킬이며;
$E^c$와 $E^d$는 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시이고;
X'는 수소 또는 히드록시이며;
k는 1 내지 2의 정수이고;
각각의 Q는 서로 독립적으로 히드록시, 할로겐, $C_{1-4}$알킬, 히드록시$C_{1-4}$알킬 또는 $C_{1-4}$알콕시이며;
Z'는 화학식 2에 나타낸 1가 작용기이고;
[화학식 2]

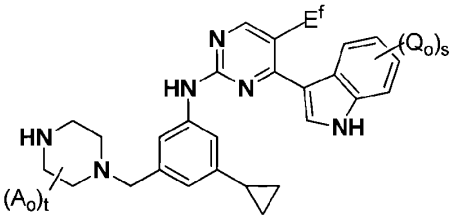


이 때 상기 화학식 2에서, n은 1 내지 2의 정수이고;
각각의 A는 서로 독립적으로 히드록시, $C_{1-4}$알킬 및 히드록시$C_{1-4}$알킬 중에서 선택하는 작용기이고, 이때 적어도 하나의 A는 $C_{1-4}$알킬이고;
L은 수소, $C_{1-4}$알킬, 히드록시 또는 히드록시$C_{1-4}$알킬이다.

[청구항 2] 청구항 1에 있어서, FLT3 저해제는 하기 화학식 3의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 및 이들의 조합 중에서 선택되는 화합물인

것인, 약학적 조성물.

[화학식 3]



상기 화학식 3에서,

$E^f$는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이고;

$Q_o$는 히드록시, 할로겐, $C_{1-4}$알킬, 히드록시$C_{1-4}$알킬 또는 $C_{1-4}$알콕시이며;

s는 1 내지 2의 정수이고;

$A_o$는 히드록시, $C_{1-4}$알킬 및 히드록시$C_{1-4}$알킬 중에서 선택하는 작용기이고; t는 1 내지 2의 정수이다.

[청구항 3] 청구항 2에 있어서, FLT3 저해제는 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R, 5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 수화물인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 4] 청구항 1에 있어서, 저메틸화제(HMA)는 4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온, 4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 수화물 중에서 선택된 어느 하나인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 5] 청구항 4에 있어서, 저메틸화제(HMA)는 4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온, 4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 수화물 중에서 선택된 어느 하나이고, FLT3 저해제는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 6] 청구항 5에 있어서, 저메틸화제(HMA)는 4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온, 또는 4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고, FLT3 저해제는 상기 화학식 3의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 7] 청구항 6에 있어서, 저메틸화제(HMA)는

4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온, 또는
4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고,
FLT3 저해제는 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 8] 청구항 4에 있어서, FLT3 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 수화물과, 저메틸화제(HMA), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 포함하고, 이 때 저메틸화제(HMA)는
4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고,
FLT3 저해제는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 9] 청구항 5에 있어서, 저메틸화제(HMA)는
4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고,
FLT3 저해제는 상기 화학식 3의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 10] 청구항 9에 있어서, 저메틸화제(HMA)는
4-아미노-1-β-D-리보푸라노실-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고,
FLT3 저해제는 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 11] 청구항 4에 있어서, 저메틸화제(HMA)는
4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고,
FLT3 저해제는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 12] 청구항 4에 있어서, 저메틸화제(HMA)는
4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고,
FLT3 저해제는 상기 화학식 3의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 호변 이성질체 중에서 선택된 어느 하나인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 13] 청구항 12에 있어서, 저메틸화제(HMA)는
4-아미노-1-((2R,4R,5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온이고,
FLT3 저해제는 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 14] 청구항 1 또는 13에 있어서, 상기 급성 골수성 백혈병은 FLT3 돌연변이를

갖는 급성 골수성 백혈병인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 15] 청구항 1 또는 13에 있어서, 상기 급성 골수성 백혈병은 돌연변이체 FLT3 폴리뉴클레오티드-양성 급성 골수성백혈병, FLT3 유전자내 종렬 중복(internal tandem duplication: ITD) 양성 급성 골수성 백혈병, 또는 FLT3 점돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 16] 청구항 1에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 용매화물 중 어느 하나의 FLT3 저해제를 포함하는 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조성물로서,
상기 급성 골수성 백혈병(AML)은 FLT3 아미노산 서열의 티로신 키나아제 도메인(tyrosine kinase domain: TKD)(FLT3-TKD)에 돌연변이를 갖는 것인, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조성물.

[청구항 17] 청구항 16에 있어서, 상기 FLT3-TKD 돌연변이는 유전자내 종렬 중복(internal tandem duplication; ITD)을 추가로 포함하는 것인, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조성물.

[청구항 18] 청구항 16에 있어서, 상기 FLT3-TKD 돌연변이는 FLT3(D835Y), FLT3(F691L), FLT3(F691L/D835Y), FLT3(ITD/D835Y), FLT3(ITD/F691L), 및 이들의 조합 중에서 선택되는 어느 하나를 포함하는 것인, 약학적 조성물.

[청구항 19] 청구항 16 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FLT3 저해제는 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(((3R, 5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 20] 청구항 1 또는 13에 있어서, FLT3 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은, 저메틸화제제(HMA), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 동시에, 순차적으로, 역순으로, 또는 개별적으로 투여되는 것인, 약학적 조성물.

[청구항 21] 청구항 1 또는 13에 있어서, FLT3 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과, 저메틸화제(HMA), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 각각 치료적으로 유효한 양으로 포함하는 것인, 약학적 조성물.

[청구항 22] 저메틸화제(Hypomethylating agent: HMA), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물로서,
Fms-유사 티로신 키나아제(Fms-like tyrosine kinase-3: FLT3) 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 병용 투여되는 것인, 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약학적 조성물.

[청구항 23] 청구항 1에 있어서, FLT3 저해제는 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인 약학적 조성물:

1) 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

2) 5-클로로-4-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)피리미딘-2-아민

3) 2-((2*R*, 6*S*)-4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*
-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)-2,6-디메틸피페라진-1-일)에탄-1-올

4) 2-((2*R*, 6*S*)-4-(3-((5-클로로-4-(1*H*
-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)-2,6-디메틸피페라진-1-일)에탄-1-올

5) 2-((2*R*, 6*S*)-4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*
-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)-2,6-디메틸피페라진-1-일)에탄-1-올

6) (*R*)-5-클로로-*N*
-(3-사이클로프로필-5-((3-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

7) (*R*)-5-클로로-*N*
-(3-사이클로프로필-5-((3-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

8) 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

9) 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*S*, 5*R*
)-3-에틸-5-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

10) 5-클로로-*N*
-(3-사이클로프로필-5-((3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

11) *N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*,5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

12) *N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5-플루오로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

13) *N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(1*H*-인돌-3-일)-5-메틸피리미딘-2-아민

14) *N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-5-메틸-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민
15) *N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민
16) (3-(5-클로로-2-((3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-6-일)메탄올
17) 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(5-메톡시-6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민
18) 3-(5-클로로-2-((3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌-5-올
19) 3-(5-클로로-2-((3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-6-메틸인돌린-2-온
20) 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-메톡시-6-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민
21) 5-클로로-2-((3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)-6-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-4-올
22) 3-(5-클로로-2-((3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌-7-올
23) 2-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*
-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-사이클로프로필-6-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페놀
24) 4-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*
-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-사이클로프로필-6-(((3*R*, 5*S*
)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페놀
25) (*R*)-5-클로로-*N*
-(3-사이클로프로필-5-((3,3,5-트리메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민
26) ((2*R*, 6*R*)-4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*
-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)-6-메틸피페라

진-2-일)메탄올

27) (*R*)-5-클로로-*N*

-(3-사이클로프로필-5-((5-메틸-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

28) 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*R*

)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

29) 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*S*, 5*S*

)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

30) 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(((3*R*, 5*S*

)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

31) (2*R*, 6*S*)-4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*

-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)-2,6-디메틸피페라진-1-올

32) (2*R*, 6*S*)-4-(3-사이클로프로필-5-((4-(6-메틸-1*H*

-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)벤질)-2,6-디메틸피페라진-1-올.