



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0098009
 (43) 공개일자 2011년08월31일

(51) Int. Cl.

A61K 31/497 (2006.01) *A61K 47/40* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7017995(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2007년10월02일
 심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2009-7007975
 원출원일자(국제출원일자) 2007년10월02일
 심사청구일자 2009년04월17일

(85) 번역문제출일자 2011년08월01일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/080150

(87) 국제공개번호 WO 2008/067027
 국제공개일자 2008년06월05일

(30) 우선권주장
 60/853,056 2006년10월20일 미국(US)

(71) 출원인

이코스 코포레이션

미국 워싱턴 98021 사우스 이스트 보델 투엔티스
 애비뉴 22021

(72) 발명자

콜빈, 아나타, 에이.

미국 98045 워싱턴주 노스 벤드 438번 애비뉴 에
 스이 14807

코페놀, 샌디

미국 98155 워싱턴주 레이크 포레스트 파크 36번
 애비뉴 엔이 16027

위스덤, 웨ン디, 에이.

미국 98026 워싱턴주 에드몬즈 81번 플레이스 웨
 스트 19916

(74) 대리인

양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) C H K1 억제제와 시클로텍스트린의 조성물

(57) 요 약

본 발명에는 1종 이상의 Chk1 억제제 및 1종 이상의 시클로텍스트린을 함유한 조성물이 개시되어 있다. 또한, 1종 이상의 Chk1 억제제 및 1종 이상의 시클로텍스트린을 포함한 조성물을 사용한 암 치료 방법 또는 암 치료 강화 방법이 개시되어 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

이상 중식 세포와 관련된 장애의 치료를 위한 의약 제조를 위한, Chk1을 억제할 수 있는 1종 이상의 이치환된 우레아 화합물 및 1종 이상의 시클로텍스트린을 포함하는 조성물의 용도.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 Chk1 억제제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 (a) Chk1 억제제 및 (b) 시클로텍스트린을 포함한 조성물; 이들 조성물을 사용하는 암 치료 방법 및/또는 암 치료 강화 방법; 및 이들 조성물을 사용하여 이상 중식 세포와 관련된 비-암성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] Chk1 억제제의 생화학적, 생리학적 및 임상학적 효과는, Chk1의 조절 및 세포 주기의 조정이 바람직한 다양한 질환에서 Chk1 억제제의 유용성을 제공한다. 문헌 [Sanchez et al., Science, 277: 1497 (1997); Chen et al., Oncogene, 18:249 (1999); Lui et al., Genes Dev., 14: 1448 (2000); Tenzer et al., Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents, 3:35 (2003); 및 Mack et al., Cancer Chemother. Pharmacol, 51(4):337 (2003)]을 참조한다. 이러한 질환 상태에는 암, 및 건선, 신장 질환 및 전신 홍반성 루푸스와 같은 비-암성 이상 중식 세포와 관련된 질환이 포함된다.

[0003] 아릴- 및 헤테로아릴-치환된 우레아 화합물; 메틸크산틴 및 관련 화합물; 우레이도티오펜; N-피롤로파리디닐 카르복스아미드; 안티센스 Chk1 올리고뉴클레오티드; Chk1 수용체 길항제; 헤테로방향족 카르복스아미드 유도체; 아미노티오펜; (인다졸릴)벤즈이미다졸; 벤즈이미다졸 퀴놀리논; 헤테로시클릭-히드록시이미노-플루오렌; 사이토네만 유도체, 예컨대 사이토네민; 헤�테로아릴벤즈아미드; 인다졸; 인돌라카르바졸; 크로만 유도체; 파울론; 인데노피라졸; 플라본; 세린 트레오닌 키나제의 웹티드 루프의 웹티드 유도체; 옥신돌; 디아제피노인돌론; 파리미딘; 우레아 화합물; 피롤로카르바졸; 벤조푸로이소인돌; 및 아자시클로펜타플루오렌을 비롯한 Chk1 억제제가 개시된 바 있다.

[0004] Chk1 억제제의 치료 이익은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 달성될 수 있지만, 사용되는 투여 경로 및 관련 비히클은 충분히 연구되지 않았다. 다수의 Chk1 억제제의 난용성은 이들 화합물을 투여하는 제약상 허용되는 수단의 개발을 방해한다. 추가로, 일부 Chk1 억제제는 동물 모델에서의 용혈과 같은 부작용을 나타내는 것으로 밝혀진 바 있다. 추가로, 일부 Chk1 억제제는 특정 체계 중에서 불안정하고 투여 전 또는 투여 동안 불활성이거나 또는 보다 관련있게는 독성인 유도체로 분해되므로, 이에 따라 이의 의도된 목적을 위한 Chk1 억제제의 효과가 감소될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 따라서, 충분한 용해성 및 안정성을 제공하면서도 바람직하지 않은 부작용을 최소화하는, Chk1 억제제를 함유한 조성물에 대한 필요가 남아 있다. 본 발명은 이러한 과제를 해결하고자 하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명은 (a) 1종 이상의 Chk1 억제제 및 (b) 1종 이상의 시클로텍스트린을 포함한 조성물; 이들 조성물을 사용한 암 치료 방법 및/또는 암 치료 강화 방법; 및 이들 조성물을 사용하는 비암성 이상 중식 세포와 관련된 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0007] 따라서, 본 발명의 제1 측면은 (a) 1종 이상의 Chk1 억제제 및 (b) 1종 이상의 시클로텍스트린을 포함한 조성물을 제공한다. 다양한 실시양태에서, Chk1 억제제는 이치환된 우레아 화합물일 수 있고, 여기서 우레아 잔기의 각각의 질소 (N 및 N')는 일치환되고, 각각의 치환기는 임의로 치환되고 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로

시클로알킬, 및 헤테로아릴 또는 아릴 잔기로 치환된 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 이치환된 우레아 화합물에는, 미국 특허 제7,067,506호; WO 06/012308; WO 06/014359; WO 06/021002; 국제 특허 출원 제PCT/US06/11584호; 미국 가특허 출원 제60/818,008호 (2006년 6월 30일자로 출원됨); 미국 특허 출원 제2004/0014765호; WO 03/101444; 미국 특허 제7,056,925호; WO 04/014876; WO 06/0725891; WO 05/215556; 문헌 [Fan et al., Cancer Res. 55: 1649 (1995)]; WO 03/029241; WO 03/028731; WO 03/028724; WO 01/57206; 미국 특허 제6,211,164호; WO 04/004785; WO 00/16781; WO 03/037886; WO 03/029242; WO 03/004488; 미국 특허 출원 제2004/0092535호; WO 04/018419; WO 02/16326; 미국 특허 제6,495,586호; WO 01/53274; WO 01/53268; 문헌 [Tenzer et al., Curr. Med. Chem. Anti-cancer Agents, 3:35 (2003)]; WO 02/070515; 문헌 [Schultz, et al., J. Med. Chem., 42:2909 (1999)]; WO 99/17769; 문헌 [Sedlacek et al., Int. J. Oncol. 9: 1143 (1996)]; WO 98/53050; WO 03/051838; WO 04/063198; WO 04/048343; WO 03/091255; WO 06/074281; WO 02/100356; WO 04/002481; WO 03/093297; WO 05/103036; WO 05/16909; WO 04/97426; WO 04/87707; WO 05/94351; WO 06/74281; 및 WO 06/74207에 개시된 것들이 포함되고, 각각은 본원에 참고로 포함된다.

[0008] 다양한 실시양태에서, 시클로텍스트린은 α-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린, γ-시클로텍스트린 및/또는 δ-시클로텍스트린이다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 변형 시클로텍스트린이다. 특정 변형에는, 이에 제한되지 않지만, 히드록시알킬 에테르 및 술포알킬 에테르가 포함된다. 일부 실시양태에서, 변형 시클로텍스트린은 술포부틸에테르-1-β-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-4-β-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-7-β-시클로텍스트린 및/또는 히드록시프로필에테르 β-시클로텍스트린이다. 한 실시양태에서, 변형 시클로텍스트린은 술포부틸에테르-7-β-시클로텍스트린을 포함한다.

[0009] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물에서의 Chk1 억제제 대 시클로텍스트린의 몰 비율은 시클로텍스트린 상의 사용가능한 착물화 부위의 총 갯수 이하일 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물에서의 Chk1 억제제 대 시클로텍스트린의 몰 비율은 시클로텍스트린 상의 사용가능한 착물화 부위의 총 갯수 초과일 수 있다. 시클로텍스트린의 구조는 착물화 부위의 최대 갯수에 영향을 미칠 것이다. 다양한 실시양태에서, Chk1 억제제 대 시클로텍스트린의 몰 비율은 약 9:1 이하이다. 다른 실시양태에서, Chk1 억제제 대 시클로텍스트린의 몰 비율은 약 5:1 이하이다. 다른 실시양태에서, Chk1 억제제 대 시클로텍스트린의 몰 비율은 적어도 약 1:2이다.

[0010] 본 발명의 조성물은 다양한 경로를 통해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여 경로는 진피, 피하, 근육내, 동맥내, 폐, 구강, 설하, 비내, 흡입, 경피, 질, 경구, 비경구, 직장, 정맥내, 국소, 진피내, 안내 및/또는 복막내이다.

[0011] 개시된 조성물은 pH 조정제 및/또는 제약상 허용되는 부형제를 더 포함할 수 있다. 특정 pH 조정제에는, 이에 제한되지 않지만, 완충제, 산 및 염기가 포함된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는 수용액 중에 있는 경우 약 2 내지 약 8이다. 다양한 실시양태에서, 조성물의 pH는 수용액 중에 있는 경우 약 3 내지 약 5이다. 일부 실시양태에서, 용액의 pH는 약 4 내지 약 4.7이다.

[0012] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 실질적으로 무수물이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 물의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 5% 미만이다. 다양한 실시양태에서, 물의 양은 약 2% 미만이다. 다른 실시양태에서, 물의 양은 약 1% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 동결건조되고/되거나 분무-건조된다.

[0013] 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 또한, 예를 들어 수성 및/또는 알콜 또는 기타 유기 용매 용액을 사용한 액상 형태로 존재한다. 조성물의 형태와 관계없이, 액상 제제를 필요로 하는 투여 경로를 위해, 개체에게 투여하기 전에 전형적으로 고체 형태의 조성물을 적합한 액체 담체 중에 재구성하거나 용해시키거나 희석시킨다.

[0014] 본 발명의 조성물은 또한 예를 들어 의료 전문가에 의해 결정되는 바와 같이 하나 이상의 추가 활성 성분을 포함할 수 있다. 예상되는 추가 활성 성분의 비제한적인 예에는, 구토방지제, 점막보호제, 괴저방지제, 영상화제, 항암제, 및 이상 증식 세포와 관련된 비-암성 적응증을 치료하기에 적합한 작용제가 포함된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 Chk1 활성제이다.

[0015] 본 발명의 추가 측면은 치료 유효량의 항암제 및 치료 유효량의 본원에 개시된 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것에 의한 암 치료 강화 방법 또는 암 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 항암제와 본원에 개시된 조성물을 순차적으로 투여하고, 다른 실시양태에서는, 항암제 및 조성물을 동시에 투여한다. 특정 실시양태에서, 항암제는 본원에 개시된 조성물 이전에 투여된다.

[0016] 일부 실시양태에서, 항암제 및 Chk1 억제제를 동일한 제제로부터, 또는 상이한 제제로부터의 순차 또는 동시 방식으로 개체에게 투여하는 경우, 투여되는 항암제의 양을 Chk1 억제제의 부재하에 필요한 동일한 항암제의 양에 비해 감소시켜 필적하는 치료 결과를 달성할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, Chk1 억제제의 동시 또는 순차 사용을 기준으로 하는 경우, 항암제의 치료 유효량은 Chk1 억제제 투여의 부재하에서의 동일한 항암제의 치료 유효량 미만이다.

[0017] 일부 실시양태에서, 항암제는 Chk1 활성제이다. 다양한 실시양태에서, 항암제는 화학요법제, 방사능요법제, 또는 둘다이다. 특정 실시양태에서, 화학요법제는 알킬화제, 항대사물, 호르몬 또는 이의 길항제, 항체, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 화학요법제는, 예를 들어, 폐메트렉세드, 켐시타빈, 시스플라틴, 메토트렉세이트, 트리메트렉세이트, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 알킬화제의 예로는, 질소 머스타드, 예컨대 메클로레타민, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 클로람부실이 포함된다. 화학요법제의 다른 예에는 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 로무스틴 또는 세무스틴; 에틸렌이민 및/또는 메틸-멜라민, 예컨대 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌 티오포스포라미드 또는 헥사메틸멜라민; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판; 및 트리아진, 예컨대 다카르바진이 포함된다. 기타 항암제에는 항대사물, 예컨대 엽산 유사체 (예를 들어, 메토트렉세이트, 트리메트렉세이트 또는 폐메트렉세드); 피리미딘 유사체 (예를 들어, 5-플루오로우라실, 플루오로데옥시우리딘, 켐시타빈, 사이토신 아라비노사이드, 5-아자사이티딘 또는 2,2'-디플루오로데옥시사이티딘); 퓨린 유사체 (예를 들어, 6-머캅토퓨린, 6-티오구아닌, 아자티오프린, 2'-데옥시코포마이신, 에리트로히드록시노닐아데닌, 플루다라빈 염 또는 2-클로로데옥시아데노신); 및/또는 I형 토포아이소머라제 억제제 (예를 들어, 캄프토테신, 토포테칸 또는 이리노테칸)가 포함된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 천연물, 예컨대 에피포도필로톡신 (예를 들어, 에토포시드 또는 테니포시드); 및/또는 빈카 알칼로이드 (예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴 또는 비노렐빈)로부터 유래될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항암제는 항생제, 예컨대 악티노마이신 D, 독소루비신 또는 블레오마이신 일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 항암제는 방사선증감제, 예컨대 5-브로모데옥시우리딘, 5-요오도데옥시우리딘 또는 브로모데옥시사이티딘일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항암제는 백금 배위 치료제, 예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴일 수 있다. 항암제는 히드록시우레아 및/또는 메틸히드라진 유도체, 예컨대 N-메틸히드라진 또는 프로카르바진일 수 있다. 일부 실시양태에서, 방사선요법제는 감마-방사선, X-선 방사선, 자외 방사선, 가시 방사선, 적외 방사선 및 마이크로파 방사선일 수 있다.

[0018] 본원에 개시된 조성물 및 방법은 암을 비롯한, 이상 증식 세포와 관련된 상태의 치료 및/또는 완화에 유용하다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 암, 예컨대 비-소세포 폐암, 점액성 및 원형성 세포 암종, 국소 진행 종양, 전이성 암, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 암 전이, 림프성 전이, 평편 세포 암종, 식도 평편 세포 암종, 경구 암종, 다발 골수종, 급성 림프구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발성 세포 백혈병, 삼출 림프종 (체강-기재의 림프종), 흉선 림프종 폐암, 폐의 소세포 암종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨(Hodgkin) 림프종, 비-호지킨 림프종, 부신 피질의 암, ACTH-생산성 종양, 비-소세포 폐암, 유방암, 소세포 암종, 관암종, 위암, 결장암, 결직장암, 결직장 신생물과 연관된 폴립, 췌장암, 간암, 방광암, 원발성 표재성 방광 종양, 방광의 침습성 전이 세포 암종, 근육-침해성 방광암, 전립선암, 난소 암종, 원발성 복막 상피 신생물, 자궁경부 암종, 자궁내막암, 질암, 외음부암, 자궁암 및 난소 난포에서의 고형 종양, 고환암, 음경암, 신세포 암종, 내재성 뇌 종양, 신경아세포종, 성상세포 뇌 종양, 신경아교종, 중추신경계에서의 전이성 종양 세포 침해, 골종 및 골육종, 악성 흑색종, 인간 피부 각질형성세포의 종양 진행, 평편 세포암, 갑상선암, 망막모세포종, 신경아세포종, 복막 삼출, 악성 흉막 삼출, 중피종, 빌름스 종양(Wilms's tumor), 담낭암, 영양막성 신생물, 혈관주피종, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma) 또는 화학요법제 또는 세포 주기 점검점(cell cycle checkpoint) 단백질 억제제로 치료가능한 기타 암의 치료에 유용하다. 다양한 실시양태에서, 암은 결직장암, 두경부암, 췌장암, 유방암, 위암, 방광암, 외음부암, 백혈병, 림프종, 흑색종, 신세포 암종, 난소암, 뇌 종양, 골육종 또는 폐 암종이다.

[0019] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 개시된 조성물의 투여를 통해 이상 증식 세포와 관련된 비-암성 장애의 치료 방법을 제공한다. 비-암성 장애에는, 이에 제한되지 않지만, 아데롭성경화증, 재협착증, 맥관염, 신염, 망막증, 신장 질환, 증식성 피부 장애, 건선, 켈로이드 반흔, 광선 각화증, 스테판스-존슨 증후군(Stevens-Johnson Syndrome), 류마티스 관절염, 전신-발병 소아형 만성 관절염, 골다공증, 전신 홍반성 루푸스, 눈의 과증식성 질환, 증식성 유리체망막증 (PVR), 혈관-증식성 질환, 비늘증 및 유두종이 포함된다.

[0020] 본 발명의 또 다른 측면은 이상 증식 세포와 관련된 장애의 치료를 위한 의약 제조를 위한 1종 이상의 이치환된 우레아 화합물 및 1종 이상의 시클로덱스트린을 포함한 조성물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 장애는 암을 포함한다. 다른 실시양태에서, 장애는 비-암성 이상 증식 세포를 포함한다.

[0021] 본 발명의 추가 측면은 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 포함한 제1 용기, 및 상기 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 지침서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 키트는 항암제를 더 포함한다. 일부 특정 실시양태에서, 항암제는 제1 용기 내에 있고, 다른 실시양태에서, 항암제는 제2 용기 내에 있다.

발명의 효과

[0022] 본 발명에 따라서, 1종 이상의 Chk1 억제제 및 1종 이상의 시클로텍스트린을 함유하는 조성물이 제공되며, 이러한 조성물은 충분한 용해성 및 안정성을 제공하면서도 Chk1 억제제의 바람직하지 않은 부작용을 최소화할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본원에는 (a) Chk1 억제제 및 (b) 시클로텍스트린을 포함한 조성물이 개시되어 있다. 보다 구체적으로, 본원에는 1종 이상의 Chk1 억제제 및 1종 이상의 시클로텍스트린을 포함한 조성물, 및 상기 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 통한 암 치료 방법 또는 암 치료 강화 방법이 개시되어 있다. 추가로, 본원에는 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 통한 비-암성 이상 증식 세포와 관련된 질환의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0024] Chk1 억제제는 동물에서 시험되는 경우 암 치료 프로토콜에서 효과적인 것으로 밝혀졌지만, 바람직하지 않은 부작용 및/또는 저용해도를 나타낸다.

[0025] 다양한 실시양태에서, 1종 이상의 Chk1 억제제 및 1종 이상의 시클로텍스트린을 포함하는 조성물은 Chk1 억제제의 수용해도를 증가시키고/시키거나, 표적화되지 않은 세포 (예를 들어, 내피 세포)에 대한 Chk1 억제제의 독성을 감소시키고/시키거나, 이를 필요로 하는 개체에게 투여하기 전에 및/또는 투여 시에 Chk1 억제제의 안정성을 향상시키는 것으로 밝혀졌다.

Chk1 억제제

[0027] "Chk1 억제제"는, 현재 공지된 또는 이후-개발되고 천연 발생되거나 자연으로부터 분리되거나 또는 인공적인, Chk1의 세포 주기 점검점 활성을 적어도 부분적으로 방해할 수 있는 임의의 작용제를 의미한다. 이러한 작용제는 다르게는 "Chk1을 억제할 수 있는"으로서 지칭될 수 있다. 이러한 작용제에는, 이에 제한되지 않지만, 소분자 화합물, 생물체 및 안티센스제가 포함된다. Chk1 억제제 부류의 한 특정 예는 이치환된 우레아 화합물이고, 여기서 우레아 화합물의 각각의 질소는 하나 이상의 아릴 및/또는 헤테로아릴 잔기로 치환된다.

[0028] 하나 이상의 Chk1 억제제가 사용되는 경우, Chk1 억제제는 주치의 또는 실험 기술자에 의해 결정되는 바와 같이 공동 투여되거나 또는 별도의 시간에 투여될 수 있다. Chk1 억제제 활성을 측정하는 한 방법은 의심되는 Chk1 억제제의 존재 및 부재하에 Chk1 활성을 평가하는 것이다. 이러한 평가는 당업자들에게 이미 명백하다. 예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제7,067,506호를 참조한다.

[0029] Chk1 억제제로서 본 발명에 유용한 화합물에는, 이에 제한되지 않지만, 이치환된 우레아가 포함된다. 본원에 사용되는 바와 같은 이치환된 우레아는 각각의 질소 (N 및 N')에 하나의 치환기를 갖는 우레아 화합물을 지칭하며, 여기서 각각의 치환기는 임의로 치환되고 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 헤�테로아릴 또는 아릴 잔기로 치환된 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 우레아 화합물은 2개의 아릴 치환기를 포함하고, 다른 실시양태에서, 우레아 화합물은 하나의 아릴 및 하나의 헤�테로아릴 치환기를 포함하고, 다른 실시양태에서, 우레아 화합물은 2개의 헤�테로아릴 치환기를 포함한다. 이치환된 우레아의 구체적인 예에는, 이에 제한되지 않지만, 하기 간행물에 기재되거나 청구된 것들이 포함되고, 이들의 전체 개시내용은 본원에 참고로 포함된다:

[0030] 하기 특허 및 특허 출원: 미국 특허 제7,067,506호; WO 2002/070494; WO 06/012308; WO 06/014359; WO 06/021002; 국제 특허 출원 제 PCT/US06/11584호; 및 미국 가특허 출원 제60/818,008호 (2006년 6월 30일자로 출원됨) 중 어느 하나에 기재된 아릴 및 헤�테로아릴 치환된 우레아 화합물;

[0031] 미국 특허 출원 제2004/0014765호에 기재된 디아릴 우레아 화합물;

[0032] WO 03/101444에 기재된 디아릴 우레아 화합물;

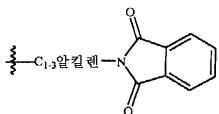
- [0033] 미국 특허 제7,056,925호 및 WO 04/014876에 기재된 디아릴 우레아 화합물;
- [0034] WO 06/0725891에 기재된 이치환된 우레아 화합물; 및
- [0035] WO 05/215556에 기재된 거대시클릭 이치환된 우레아 화합물.
- [0036] Chk1 억제제로서 유용한 기타 화합물에는 메틸크산틴 및 관련 화합물 (문헌 [Fan et al., Cancer Res. 55: 1649 (1995)]); 우레이도티오펜 (WO 03/029241 및 WO 03/028731); N-페롤로파리디닐 카르복스아미드 (WO 03/028724); 안티센스 Chk1 올리고뉴클레오티드 (WO 01/57206 및 미국 특허 제6,211,164호); Chk1을 조절하는 유전자 (WO 04/004785); Chk1 수용체 길항제 (WO 00/16781); 헤테로방향족 카르복스아미드 유도체 (WO 03/037886); 아미노티오펜 (WO 03/029242); (인다졸릴)벤즈이미다졸 (WO 03/004488); 벤즈이미다졸 퀴놀리논 (미국 특허 출원 제2004/0092535호 및 WO 04/018419); 헤테로시클릭-히드록시이미노-플루오렌 (WO 02/16326); 사이토네만 골격 함유 유도체 (사이토네민) (미국 특허 제6,495,586호); 헤테로아릴벤즈아미드 (WO 01/53274); 인다졸 화합물 (WO 01/53268); 인돌라카르바졸 (상기 문헌 [Tenzer et al.]); 크로만 유도체 (WO 02/070515); 파울론 (문헌 [Schultz, et al., J. Med. Chem., 42:2909 (1999)]); 인데노피라졸 (WO 99/17769); 플라본 (문헌 [Sedlacek et al., Int. J. Oncol. 9: 1143 (1996)]); 세린 트레오닌 키나제의 펩티드 루프의 펩티드 유도체 (WO 98/53050); 옥신돌 (WO 03/051838); 디아제페노인돌론 (WO 04/063198); 피리미딘 (WO 04/048343); 피롤로카르바졸, 벤조푸로이소인돌 및 아자시클로펜타플루오렌 (WO 03/091255); 용합 피라졸 (WO 06/074281); 나프티리딘 (WO 02/100356); 아릴 카르보닐 유도체 (WO 04/002481); 치환된 피리딘 유도체 (WO 03/093297); 피리미딘-4-일-1H-인다졸-5-일-아민 (WO 05/103036); 치환된 티오펜 (WO 05/16909); 치환된 피란 유도체 (WO 04/97426), 피라졸로피리미딘 유도체 (WO 04/87707); 아미노피라졸 유도체 (WO 05/9435); 및 용합 피라졸 (WO 06/74281 및 WO 06/74207)이 포함되고, 이를 각각은 본원에 참고로 포함된다.
- [0037] Chk1 억제제의 특정 부류에는, 이에 제한되지 않지만, 하기 제시된 부류가 포함된다.
- [0038] I. WO 02/070494에 개시된 디아릴우레아 화합물
- [0039] i) 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 전구약물 또는 용매화물:
- [0040] <화학식 I>
- [0041]
- [0042] 상기 식 중,
- [0043] X¹은 존재하지 않거나, -O-, -S-, -CH₂- 또는 -N(R¹)-이고;
- [0044] X²는 -O-, -S- 또는 -N(R¹)-으로;
- [0045] Y는 O 또는 S이거나; 또는 =Y는 공통 탄소 원자에 부착된 2개의 수소 원자를 나타내고;
- [0046] W는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아릴 또는 아릴기로 치환된 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0047] Z는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0048] 여기서 W 및 Z의 상기 아릴기는 독립적으로 R²에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, W 및 Z의 상기 헤테로아릴기는 독립적으로 R⁵에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, W의 상기 헤테로시클로알킬 및 시클로알킬기는 독립적으로 R⁶에 의해 나타낸 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0049] R¹은 히드로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0050] 각각의 R²는 독립적으로 할로, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, OCF₃, NO₂, CN, N(R³)₂, OR³, CO₂R³, C(O)N(R³)₂, C(O)R³, N(R¹)COR³, N(R¹)C(O)OR³, N(R³)C(O)OR³, N(R³)C(O)C₁₋₃알킬C(O)R³, N(R³)C(O)C₁₋₃알킬렌

$C(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}알킬렌OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}알킬렌NHC(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}알킬렌SO_2NR^3$, $C_{1-3}알킬렌OR^3$ 및 SR^3 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0051] 각각의 R^3 은 독립적으로 히드로, $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, SO_2R^4 , 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^4)_2$ 및 SO_2R^4 로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $C_{1-3}알킬렌아릴$, $C_{1-3}알킬렌헤테로아릴$, $C_{1-3}알킬렌C_{3-8}헤테로시클로알킬$, $C_{1-3}알킬렌SO_2아릴$, 임의로 치환된 $C_{1-3}알킬렌N(R^4)_2$, OCF_3 , $C_{1-3}알킬렌N(R^4)_3^+$, $C_{3-8}헤테로시클로알킬$ 및 $CH(C_{1-3}알킬렌N(R^4)_2)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^3 기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원의 지방족 고리를 형성하고;

[0052] 각각의 R^4 는 독립적으로 히드로, $C_{1-6}알킬$, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, $C_{1-3}알킬렌아릴$ 및 $SO_2C_{1-6}알킬$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^4 기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0053] 각각의 R^5 는 독립적으로 $C_{1-6}알킬$, 아릴, $N(R^3)_2$, OR^3 , 할로, N_3 , CN , $C_{1-3}알킬렌아릴$, $C_{1-3}알킬렌N(R^3)_2$, $C(O)R^3$ 및

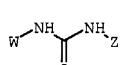


[0054] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0056] 각각의 R^6 은 독립적으로 할로 및 $C_{1-6}알킬$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0057] ii) 하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 전구약물 또는 용매화물:

[0058] <화학식 II>



[0060] 상기 식 중,

[0061] W는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아릴 또는 아릴기로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0062] Z는 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0063] 여기서 W 및 Z의 상기 아릴기는 독립적으로 R^2 에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, W 및 Z의 상기 헤테로아릴기는 독립적으로 R^5 에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, W의 상기 헤테로시클로알킬 및 시클로알킬는 독립적으로 R^6 에 의해 나타낸 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0064] R^1 은 히드로, $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, $C_{2-6}알카닐$ 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

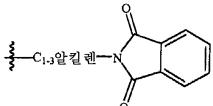
[0065] 각각의 R^2 는 독립적으로 할로, 임의로 치환된 $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, OCF_3 , NO_2 , CN , NC , $N(R^3)_2$, OR^3 , CO_2R^3 , $C(O)N(R^3)_2$, $C(O)R^3$, $N(R^1)COR^3$, $N(R^1)C(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}알킬렌C(O)R^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}알킬렌C(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}알킬렌OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}알킬렌NHC(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}알킬렌SO_2NR^3$, $C_{1-3}알킬렌OR^3$ 및 SR^3 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0066] 각각의 R^3 은 독립적으로 히드로, $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, SO_2R^4 , 하나 이상의 할로,

히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^4)_2$ 및 SO_2R^4 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알킬렌아릴, C_{1-3} 알킬렌테로아릴, C_{1-3} 알킬렌 C_{3-8} 헤테로시클로알킬, C_{1-3} 알킬렌 SO_2 아릴, 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 $(R^4)_2N$, OCF_3 , C_{1-3} 알킬렌 $(R^4)_3N^+$, C_{3-8} 헤테로시클로알킬 및 $CH(C_{1-3}\text{알킬렌}(R^4)_2)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^3 기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원의 지방족 고리를 형성하고;

[0067] 각각의 R^4 는 독립적으로 히드로, C_{1-6} 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, C_{1-3} 알킬렌아릴 및 SO_2C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^4 기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0068] R^5 는 C_{1-6} 알킬, 아릴, $N(R^3)_2$, OR^3 , 할로, N_3 , CN , C_{1-3} 알킬렌아릴, C_{1-3} 알킬렌 $(R^3)_2N$, $C(O)R^3$ 및



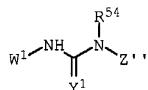
[0069]

으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0071] 각각의 R^6 은 독립적으로 할로 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0072] iii) 하기 화학식 III의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 전구약물 또는 용매화물:

[0073] <화학식 III>

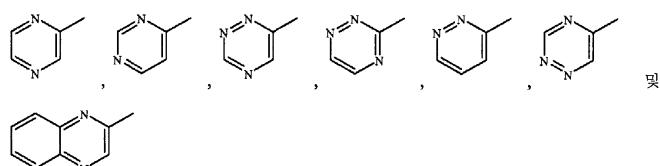


[0074]

상기 식 중,

[0076] Y^1 은 0 또는 $S\ominus$ 이고;

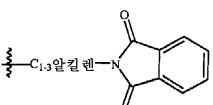
[0077] W^1 은



[0078]

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

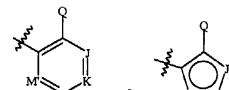
[0079] C_{1-6} 알킬, 아릴, $N(R^{51})_2$, OR^{51} , N_3 , CN , $C(O)R^{51}$, C_{1-3} 알킬렌아릴, C_{1-3} 알킬렌 $(R^{52})_2N$, 할로 및



[0080]

으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0082] Z'' 는



[0083] 및 Z'' 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0084] 식 중,

- [0085] Q는 히드로, OR^{51} , SR^{51} 및 $N(R^{51})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, Q는 J, K, L' 및 M' 중 1개 이상이 N, O 또는 S인 경우에만 히드로이고;
- [0086] J, K 및 L'는 독립적으로 CR^{53} , NR^{53} , O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0087] M'는 CR^{55} , NR^{55} , O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단 Z"는 피리돈과 상이한 것이고;
- [0088] 여기서: R^{51} 은 독립적으로 히드로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, SO_2R^{52} , 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^{52})_2$ 및 SO_2R^{52} 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알킬렌아릴, C_{1-3} 알킬렌헤테로아릴, C_{1-3} 알킬렌 C_{3-8} 헤테로시클로알킬, C_{1-3} 알킬렌 SO_2 아릴, 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 $N(R^{52})_2$, OCF_3 , C_{1-3} 알킬렌 $N(R^{52})_3^+$, C_{3-8} 헤테로시클로알킬 및 $CH(C_{1-3}$ 알킬렌 $N(R^{52})_2)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{51} 기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원의 지방족 고리를 형성하고;
- [0089] R^{52} 는 히드로, C_{1-6} 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-3} 알킬렌아릴 및 SO_2C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{52} 기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원의 고리를 형성하고;
- [0090] R^{53} 은 독립적으로 존재하지 않거나, 히드로, 할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, OCF_3 , NO_2 , CN , NC , $N(R^{51})_2$, OR^{51} , CO_2R^{51} , $C(O)N(R^{51})_2$, $C(O)R^{51}$, $N(R^{54})C(O)R^{51}$, $N(R^{54})C(O)OR^{51}$, $N(R^{51})C(O)OR^{51}$, $N(R^{51})C(O)C_{1-3}$ 알킬렌 $C(O)R^{51}$, $N(R^{51})C(O)C_{1-3}$ 알킬렌 $C(O)OR^{51}$, $N(R^{51})C(O)C_{1-3}$ 알킬렌 OR^{51} , $N(R^{51})C(O)C_{1-3}$ 알킬렌 $NHC(O)OR^{51}$, $N(R^{51})C(O)C_{1-3}$ 알킬렌 SO_2NR^{51} , CF_3 , C_{1-3} 알킬렌 $N(R^{52})SO_2$ 아릴, C_{1-3} 알킬렌 $N(R^{52})SO_2$ 헤테로아릴, C_{1-3} 알킬렌 OC_{1-3} 알킬렌아릴, C_{1-3} 알킬렌 $N(R^{52})C_{1-3}$ 알킬렌아릴, C_{1-3} 알킬렌 $N(R^{52})C_{1-3}$ 알킬렌헤테로아릴, C_{1-3} 알킬렌 $N(R^{52})C(O)R^{52}$, C_{1-3} 알킬렌 $N(R^{52})C(O)C_{1-3}$ 알킬렌 OR^{52} , C_{1-3} 알킬렌 $N(R^{52})C(O)$ 아릴, C_{1-3} 알킬렌- $N(R^{52})C(O)C_{1-3}$ 알킬렌 $(R^{52})_2$, C_{1-3} 알킬렌 $N(R^{52})C(O)$ 헤테로아릴, C_{1-3} 알킬렌 OR^{51} 및 SR^{51} 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R^{51} 및 R^{52} 는 상기 정의된 바와 같고;
- [0091] R^{55} 는 존재하지 않거나, 히드로, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0092] R^{54} 는 히드로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되; 단 Q'가 히드로 또는 OCH_3 인 경우, R^{53} 중 1개 이상은 히드로, CH_3 , OCH_3 및 할로와 상이한 것이다.
- [0093] II. WO 06/012308에 개시된 디아릴우레아 화합물
- [0094] i) 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 또는 전구약물 또는 용매화물:
- [0095] <화학식 IV>
- Structure IV shows a benzene ring with the following substituents: at position 1, there is a group X^3 connected via a double bond to a group Y' ; at position 2, there is a group X^4 ; at position 3, there is a group R^{15} ; at position 4, there is a group R^{14} ; at position 5, there is a group R^{13} connected via a single bond to an oxygen atom; and at position 6, there is a group R^{12} .
- [0096]
- [0097] 상기 식 중,
- [0098] X^3 은 존재하지 않거나, $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$ 또는 $-N(R^7)-$ 이고;
- [0099] X^4 는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^7)-$ 이고;

- [0100] Y'는 0 또는 S이거나; 또는 =Y'는 공통 탄소 원자에 부착된 2개의 수소 원자를 나타내고;

[0101] W'는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아릴 또는 아릴기로 치환된 C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 W'의 상기 아릴기는 R⁸에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, W'의 상기 헤테로아릴기는 R¹¹에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, W'의 상기 헤테로시클로알킬 및 시클로알킬기는 1 또는 2개의 C₁₋₆알킬 치환기로 임의로 치환되고;

[0102] 각각의 R⁷은 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0103] 각각의 R⁸은 독립적으로 헤테로아릴, 할로, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, OCF₃, NO₂, CN, NC, N(R⁹)₂, OR⁹, CO₂R⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)R⁹, N(R⁷)COR⁹, N(R⁷)C(O)OR⁹, N(R⁷)C(O)C₁₋₆알킬렌C(O)R⁹, N(R⁷)C(O)C₁₋₆알킬렌C(O)OR⁹, N(R⁷)C(O)C₁₋₆알킬렌OR⁹, N(R⁷)C(O)C₁₋₆알킬렌NHC(O)OR⁹, N(R⁷)C(O)C₁₋₆알킬렌SO₂NR⁹, C₁₋₆알킬렌OR⁹ 및 SR⁹로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0104] 각각의 R⁹는 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, SO₂R¹⁰, 할로, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, N(R¹⁰)₂ 및 SO₂R¹⁰로 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬렌아릴, C₁₋₆알킬렌헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌C₃₋₈헤테로시클로알킬, C₁₋₆알킬렌SO₂아릴, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬렌N(R¹⁰)₂, OCF₃, C₁₋₆알킬렌N(R¹⁰)₃⁺, C₃₋₈헤테로시클로알킬 및 CH(C₁₋₆알킬렌N(R¹⁰)₂)₂로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R⁹기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 8-원의 지방족 고리를 형성하고;

[0105] 각각의 R¹⁰은 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌아릴 및 SO₂C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R¹⁰기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 8-원의 고리를 형성하고;

[0106] 각각의 R¹¹은 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, N(R⁹)₂, N(R⁷)C(O)R⁹, N(R⁷)CO₂R⁹, OR⁹, 할로, N₃, CN, C₁₋₆알킬렌아릴, C₁₋₆알킬렌N(R⁹)₂, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, C(O)N(R⁹)₂ 및

C13-알킬렌
C13-알킬

[0107]

[0108] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0109] R¹²는 히드로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, SO₂R¹⁰, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, N(R¹⁰)₂ 및 SO₂R¹⁰으로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬렌아릴, C₁₋₆알킬렌헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌C₃₋₈헤테로시클로알킬, C₁₋₆알킬렌SO₂아릴, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬렌N(R¹⁰)₂, OCF₃, C₁₋₆알킬렌N(R¹⁰)₃⁺, C₃₋₈헤테로시클로알킬 및 CH(C₁₋₆알킬렌N(R¹⁰)₂)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0110] R¹³ 및 R¹⁴는 독립적으로 히드로, OR⁹, C₁₋₆알킬, 할로, N(R⁹)₂, C(O)N(R⁹)₂, C₁₋₃알킬렌아릴, CN, NO₂, C(O)OR¹⁷, C(O)R¹⁷ 및 SR¹⁷로 이루어진 군으로부터 선택되고;

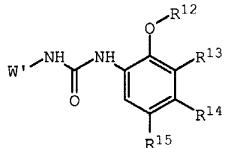
[0111] R¹⁵는 -C≡C-R¹⁶ 또는 -CF₃이거나, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵기는 이들이 부착된 탄소와 함께 O, NR¹⁰ 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유한 5- 또는 6-원의 카르보시클릭 지방족 또는 방향족 고리계를 형성하고;

[0112] R^{16} 은 히드로, C_{1-6} 알킬, 아릴, C_{1-6} 알킬렌아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6} 알킬렌헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0113] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 히드로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 아릴, C_{1-3} 알킬렌아릴, C_{3-8} 시클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0114] ii) 하기 화학식 V의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 또는 전구약물 또는 용매화물:

[0115] <화학식 V>



[0116]

[0117] 상기 식 중,

[0118] W'는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤�테로아릴 또는 아릴기로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 W'의 상기 아릴기는 R^8 에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, W'의 상기 헤테로아릴기는 R^{11} 에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, W'의 상기 헤테로시클로알킬 및 시클로알킬기는 1 또는 2개의 C_{1-6} 알킬 치환기로 임의로 치환되고;

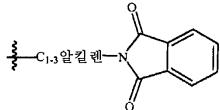
[0119] 각각의 R^7 은 독립적으로 히드로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0120] 각각의 R^8 은 독립적으로 헤테로아릴, 할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, OCF_3 , NO_2 , CN , NC , $N(R^9)_2$, OR^9 , CO_2R^9 , $C(O)N(R^9)_2$, $C(O)R^9$, $N(R^7)COR^9$, $N(R^7)C(O)OR^9$, $N(R^7)C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 $C(O)R^9$, $N(R^7)C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 $C(O)OR^9$, $N(R^7)C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 OR^9 , $N(R^7)C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 $NHC(O)OR^9$, $N(R^7)C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 SO_2NR^9 , C_{1-6} 알킬렌 OR^9 및 SR^9 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0121] 각각의 R^9 는 독립적으로 히드로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, SO_2R^{10} , 할로, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로시클로알킬, $N(R^{10})_2$ 및 SO_2R^{10} 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬렌아릴, C_{1-6} 알킬렌헤테로아릴, C_{1-6} 알킬렌 C_{3-8} 헤테로시클로알킬, C_{1-6} 알킬렌 SO_2 아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 $N(R^{10})_2$, OCF_3 , C_{1-6} 알킬렌 $N(R^{10})_3^+$, C_{3-8} 헤테로시클로알킬 및 $CH(C_{1-6}$ 알킬렌 $N(R^{10})_2)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^9 기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 8-원의 지방족 고리를 형성하고;

[0122] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 히드로, C_{1-6} 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, C_{1-6} 알킬렌아릴 및 SO_2C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{10} 기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 8-원의 고리를 형성하고;

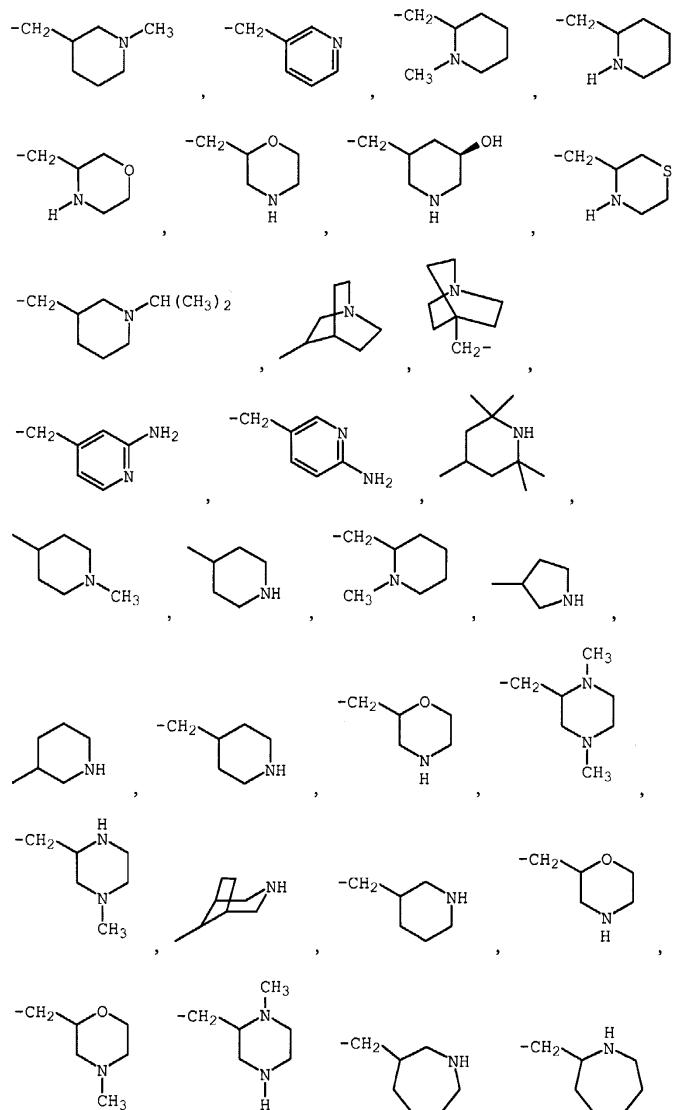
[0123] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로시클로알킬, $N(R^9)_2$, $N(R^7)C(O)R^9$, $N(R^7)CO_2R^9$, OR^9 , 할로, N_3 , CN , C_{1-6} 알킬렌아릴, C_{1-6} 알킬렌 $N(R^9)_2$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)N(R^9)_2$ 및



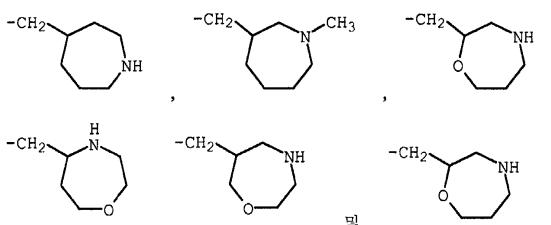
[0124]

[0125] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0126] R^{12} 는 히드로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, SO_2R^{10} , 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로시클로알킬, $N(R^{10})_2$ 및 SO_2R^{10} 으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬렌아릴, C_{1-6} 알킬렌 C_{3-8} 헤테로시클로알킬, C_{1-6} 알킬렌 SO_2 아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 $(R^{10})_2$, OCF_3 , C_{1-6} 알킬렌 $(R^{10})_3^+$, C_{3-8} 헤테로시클로알킬 및 $CH(C_{1-6}$ 알킬렌 $(R^{10})_2)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0127] R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 히드로, OR^9 , C_{1-6} 알킬, 할로, $N(R^9)_2$, $C(O)N(R^9)_2$, C_1-3 알킬렌아릴, CN , NO_2 , $C(O)OR^{17}$, $C(O)R^{17}$ 및 SR^{17} 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0128] R^{15} 는 $-C\equiv C-R^{16}$ 또는 $-CF_3$ 이거나, 또는 R^{14} 및 R^{15} 기는 이들이 부착된 탄소와 함께 0, NR^{10} 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유한 5- 또는 6-원의 카르보시클릭 지방족 또는 방향족 고리계를 형성하고;
- [0129] R^{16} 은 히드로, C_{1-6} 알킬, 아릴, C_{1-6} 알킬렌아릴, 헤�테로아릴 및 C_{1-6} 알킬렌헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0130] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 히드로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 아릴, C_{1-3} 알킬렌아릴, C_{3-8} 시클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0131] 화학식 IV 또는 V의 특정 화합물은 W'가 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고 C_{1-6} 알킬, 아릴, 헤�테로아릴, $N(R^9)_2$, $C(O)N(R^9)_2$, CO_2R^9 , OR^9 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환된 화합물이다.
- [0132] 화학식 IV 또는 V의 추가의 특정 화합물은 R^{12} 가 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬렌 $(R^{10})_2$, C_{1-6} 알킬렌헤테로아릴, C_{1-6} 알킬렌헤테로시클로알킬 및 C_{3-8} 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다. 기타 구체적인 실시양태에서, R^{12} 는 C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_{1-6}N(CH_3)_2$, $(CH_2)_{1-6}NH(CH_3)$,



[0133]

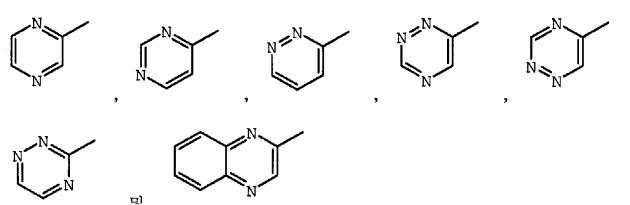


[0134]

으로 이루어진 구으로부터 선택된다.

[0136]

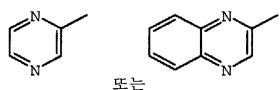
기타 구체적인 실시양태에서 'W'는



[0137]

으로 이루어진 군으로부터 선택되고 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, CN, CO_2R^9 , $N(R^9)_2$, OR⁹ 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환된다.

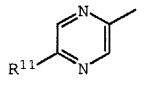
[0139] 보다 구체적인 실시양태에서, W'는



[0140] 또는 이다.

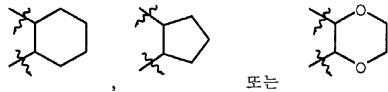
[0141] 구체적인 실시양태에서, W'는 피라지닐이고, X³ 및 X⁴는 각각 N(H)이다.

[0142] 기타 구체적인 실시양태에서, W'는 5-위치에서 R¹¹ 기로 치환된 피라지노-2-일, 즉



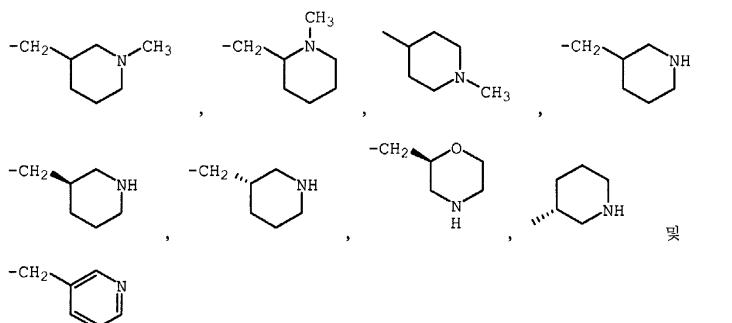
[0143] 이다.

[0144] 특정 실시양태에서, R¹¹은 CH₃이거나 또는 존재하지 않는다. 기타 구체적인 실시양태는 R¹³이 H이고; R¹⁴가 H이고; R¹⁵가 -C≡CH 및 CF₃으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵가 이들이 부착된 탄소와 함께



[0145] 을 형성하는 화합물을 포함한다.

[0146] 또다른 구체적인 실시양태에서, R¹²는 -(CH₂)₂N(CH₃)₂,

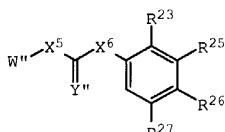


[0147] 및로 이루어진 군으로부터 선택된다.

III. WO 06/014359에 기재된 디아릴우레아 화합물

[0149] i) 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 또는 전구약물 또는 용매화물:

[0150] <화학식 VI>



[0151]

[0152] 상기 식 중,

[0153] X⁵는 존재하지 않거나, -O-, -S-, -CH₂- 또는 -N(R¹⁸)-o이고;

[0154] X⁶은 -O-, -S- 또는 -N(R¹⁸)-o고;

[0155] Y''는 O 또는 S이거나; 또는 =Y''는 공통 탄소 원자에 부착된 2개의 수소 원자를 나타내고;

[0156] W''는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아릴 또는 아릴기로 치환된 C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 W''의 상기 아릴기는 R¹⁹에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로

치환되고, W"의 상기 헤테로아릴기는 R²²에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, W"의 상기 헤테로시클로알킬 및 시클로알킬기는 1 또는 2개의 C₁₋₆알킬 치환기로 임의로 치환되고;

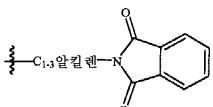
[0157] 각각의 R¹⁸은 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알카닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0158] 각각의 R¹⁹는 독립적으로 할로, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, OCF₃, NO₂, CN, NC, N(R²⁰)₂, OR²⁰, CO₂R²⁰, C(O)N(R²⁰)₂, C(O)R²⁰, N(R¹⁸)COR²⁰, N(R¹⁸)C(O)OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌C(O)R²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌C(O)OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌NHC(O)OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌SO₂NR²⁰, C₁₋₆알킬렌OR²⁰ 및 SR²⁰으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0159] 각각의 R²⁰은 독립적으로 히드로, 할로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, SO₂R²¹, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, N(R²¹)₂ 및 SO₂R²¹로 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬렌아릴, C₁₋₆알킬렌헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌C₃₋₈헤테로시클로알킬, C₁₋₆알킬렌SO₂아릴, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬렌N(R²¹)₂, OCF₃, C₁₋₆알킬렌N(R²¹)₃⁺, C₃₋₈헤테로시클로알킬 및 CH(C₁₋₆알킬렌N(R²¹)₂)₂로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R²⁰기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 8-원의 지방족 고리를 형성하고;

[0160] 각각의 R²¹은 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌아릴 및 SO₂C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R²¹기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 8-원의 고리를 형성하고;

[0161] 각각의 R²²는 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알카닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, N(R²⁰)₂, OR²⁰, 할로, N₃, CN, C₁₋₆알킬렌아릴, C₁₋₆알킬렌N(R²⁰)₂, C(O)R²⁰, C(O)OR²⁰, C(O)N(R²⁰)₂, N(R¹⁸)C(O)R²⁰, N(R¹⁸)C(O)OR²⁰ 및



[0162]

으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

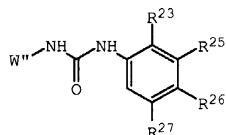
[0164] R²³은 -C≡C-R²⁴ 또는 헤테로아릴이고;

[0165] 각각의 R²⁴는 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, 아릴, C₁₋₆알킬렌아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌헤테로아릴 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0166] R²⁵, R²⁶ 및 R²⁷은 독립적으로 할로, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알카닐, OCF₃, CF₃, NO₂, CN, NC, N(R²⁰)₂, OR²⁰, CO₂R²⁰, C(O)N(R²⁰)₂, C(O)R²⁰, N(R¹⁸)COR²⁰, N(R¹⁸)C(O)OR²⁰, N(R²⁰)C(O)OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₃알킬렌C(O)R²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₃알킬렌C(O)OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₃알킬렌OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₃알킬렌NHC(O)OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₃알킬렌SO₂NR²⁰, C₁₋₃알킬렌OR²⁰ 및 SR²⁰으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0167] ii) 하기 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 또는 전구약물 또는 용매화물:

[0168] <화학식 VII>



[0169] 상기 식 중,

[0170] W''는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아릴 또는 아릴기로 치환된 C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 W''의 상기 아릴기는 R¹⁹에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, W''의 상기 헤테로아릴기는 R²²에 의해 나타낸 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, W''의 상기 헤테로시클로알킬 및 시클로알킬기는 1 또는 2개의 C₁₋₆알킬 치환기로 임의로 치환되고;

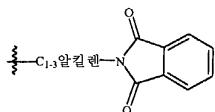
[0171] 각각의 R¹⁸은 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알카닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0172] 각각의 R¹⁹는 독립적으로 할로, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, OCF₃, NO₂, CN, NC, N(R²⁰)₂, OR²⁰, CO₂R²⁰, C(O)N(R²⁰)₂, C(O)R²⁰, N(R¹⁸)COR²⁰, N(R¹⁸)C(O)OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌C(O)R²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌C(O)OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌NHC(O)OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌SO₂NR²⁰, C₁₋₆알킬렌OR²⁰ 및 SR²⁰으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0173] 각각의 R²⁰은 독립적으로 히드로, 할로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, SO₂R²¹, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, N(R²¹)₂ 및 SO₂R²¹로 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬렌아릴, C₁₋₆알킬렌헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌C₃₋₈헤테로시클로알킬, C₁₋₆알킬렌SO₂아릴, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬렌N(R²¹)₂, OCF₃, C₁₋₆알킬렌N(R²¹)₃+, C₃₋₈헤테로시클로알킬 및 CH(C₁₋₆알킬렌N(R²¹)₂)₂로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R²⁰기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 8-원의 지방족 고리를 형성하고;

[0174] 각각의 R²¹은 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌아릴 및 SO₂C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R²¹기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 8-원의 고리를 형성하고;

[0175] 각각의 R²²는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알카닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, N(R²⁰)₂, OR²⁰, 할로, N₃, CN, C₁₋₆알킬렌아릴, C₁₋₆알킬렌N(R²⁰)₂, C(O)R²⁰, C(O)OR²⁰, C(O)N(R²⁰)₂, N(R¹⁸)C(O)R²⁰, N(R¹⁸)C(O)OR²⁰ 및



[0176]

[0177] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0178] R²³은 -C≡C-R²⁴ 또는 헤테로아릴이고;

[0179] 각각의 R²⁴는 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, 아릴, C₁₋₆알킬렌아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌헤테로아릴 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

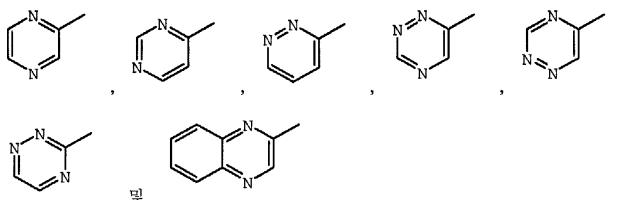
[0180] R²⁵, R²⁶ 및 R²⁷은 독립적으로 할로, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알카닐, OCF₃, CF₃, NO₂, CN, NC, N(R²⁰)₂, OR²⁰, CO₂R²⁰, C(O)N(R²⁰)₂, C(O)R²⁰, N(R¹⁸)COR²⁰, N(R¹⁸)C(O)OR²⁰, N(R²⁰)C(O)OR²⁰, N(R¹⁸)C(O)C₁₋₃알킬렌

$C(O)R^{20}$, $N(R^{18})C(O)C_{1-3}\text{알킬렌}C(O)OR^{20}$, $N(R^{18})C(O)C_{1-3}\text{알킬렌}OR^{20}$, $N(R^{18})C(O)C_{1-3}\text{알킬렌}NHC(O)OR^{20}$, $N(R^{18})C(O)C_{1-3}\text{알킬렌}SO_2NR^{20}$, $C_{1-3}\text{알킬렌}OR^{20}$ 및 SR^{20} 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0182] 본 발명의 특정 화합물은 X^5 및 X^6 이 $-N(H)$ -이고; W' 가 O 또는 S이고; W'' 가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물이다. 한 실시양태에서, W'' 는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이상의 헤테로원자를 함유한 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴 고리는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 아릴, $N(R^{20})_2$, OR^{20} , $C(O)N(R^{20})_2$, CO_2R^{20} , CN 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 R^{20} 은 상기 정의된 바와 같다.

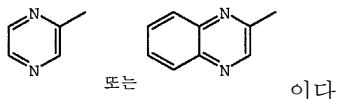
[0183] 화학식 VI의 기타 구체적인 화합물은 W'' 가 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고 C_{1-6} 알킬, 아릴, $N(R^{20})_2$, $C(O)N(R^{20})_2$, CO_2R^{20} , OR^{20} 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환된 화합물들이다.

[0184] 일부 구체적인 실시양태에서, W'' 는



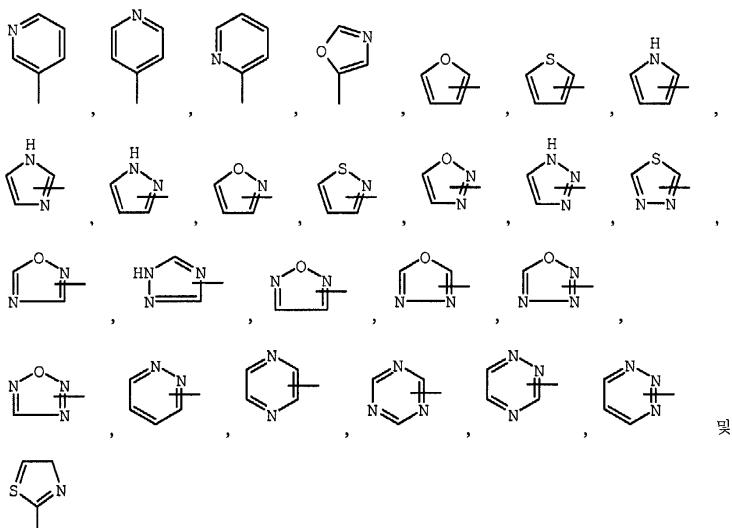
[0185] [0185] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, CN, CO_2R^{20} , $N(R^{20})_2$, OR^{20} 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0186] 보다 구체적인 실시양태에서, W'' 는



[0187] [0187] 이다

[0188] 가장 구체적인 실시양태에서, W'' 는 피라지닐이고, X^5 및 X^6 은 각각 N(H)이다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, R^{23} 은



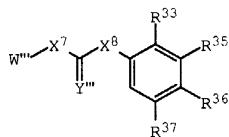
[0189] [0189] 및

[0190] [0190]로 이루어진 군으로부터 선택되고 C_{1-3} 알킬렌 $(R^{21})_2$ 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0191] IV. WO 06/021002에 기재된 디아릴우레아 화합물

[0192] i) 하기 화학식 VIII의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 또는 전구약물 또는 용매화물:

[0193] <화학식 VIII>



[0194]

[0195] 상기 식 중,

[0196] X⁷은 존재하지 않거나, -O-, -S-, -CH₂- 또는 -N(R²⁸)-이고;

[0197] X⁸은 -O-, -S- 또는 -N(R²⁸)-이고;

[0198] Y''는 O 또는 S이거나; 또는 =Y''는 공통 탄소 원자에 부착된 2개의 수소 원자를 나타내고;

[0199] W''는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아릴 또는 아릴기로 치환된 C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (a) 기 W''의 상기 아릴 또는 헤�테로아릴기는 1개 이상의 CF₃ 및 헤�테로아릴로 치환되고, (b) 기 W''의 상기 아릴기는 R²⁹에 의해 나타낸 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, (c) 기 W''의 상기 헤�테로아릴기는 R³²에 의해 나타낸 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

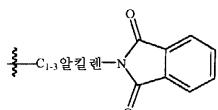
[0200] 각각의 R²⁸은 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알카닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0201] 각각의 R²⁹는 독립적으로 헤�테로아릴, 할로, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, OCF₃, NO₂, CN, NC, N(R³⁰)₂, OR³⁰, CO₂R³⁰, C(O)N(R³⁰)₂, C(O)R³⁰, N(R²⁸)COR³⁰, N(R²⁸)C(O)OR³⁰, N(R²⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌C(O)R³⁰, N(R²⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌C(O)OR³⁰, N(R²⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌OR³⁰, N(R²⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌NHC(O)OR³⁰, N(R²⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌SO₂NR³⁰, C₁₋₆알킬렌OR³⁰ 및 SR³⁰으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0202] 각각의 R³⁰은 독립적으로 히드로, 할로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, CO₂R³¹, SO₂R³¹, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로시클로알킬, N(R³¹)₂ 및 SO₂R³¹로 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬렌아릴, C₁₋₆알킬렌헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌C₃₋₈헤테로시클로알킬, C₁₋₆알킬렌SO₂아릴, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬렌N(R³¹)₂, OCF₃, C₁₋₆알킬렌N(R³¹)₃⁺, C₃₋₈헤테로시클로알킬 및 CH(C₁₋₆알킬렌N(R³¹)₂)₂로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R³⁰기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원의 지방족 고리를 형성하고;

[0203] 각각의 R³¹은 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, C₁₋₆알킬렌아릴 및 SO₂C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R³¹기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0204] 각각의 R³²는 독립적으로 C₁₋₆알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로시클로알킬, N(R³⁰)₂, OR³⁰, 할로, N₃, CN, C₁₋₆알킬렌아릴, C₁₋₆알킬렌N(R³⁰)₂, C(O)R³⁰, C(O)OR³⁰, C(O)N(R³⁰)₂, N(R²⁸)C(O)R³⁰, N(R²⁸)C(O)OR³⁰, CF₃ 및



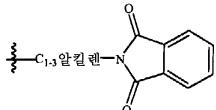
[0205]

[0206] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0207] R^{33} 은 OR^{38} , $-C\equiv C-R^{34}$ 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0208] 각각의 R^{34} 는 독립적으로 히드로, C_{1-6} 알킬, 아릴, C_{1-6} 알킬렌아릴, 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬렌헤테로아릴 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0209] R^{35} , R^{36} 및 R^{37} 은 독립적으로 히드로, 할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, OCF_3 , CF_3 , NO_2 , CN , NC , $N(R^{30})_2$, OR^{30} , CO_2R^{30} , $C(O)N(R^{30})_2$, $C(O)R^{30}$, $N(R^{28})COR^{30}$, $N(R^{28})C(O)OR^{30}$, $N(R^{28})C(O)OR^{30}$, $N(R^{28})C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 $C(O)R^{30}$, $N(R^{28})C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 $C(O)OR^{30}$, $N(R^{28})C(O)C_{1-3}$ 알킬렌 OR^{30} , $N(R^{28})C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 $NHC(O)OR^{30}$, $N(R^{28})C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 SO_2NR^{30} , C_{1-6} 알킬렌 OR^{30} 및 SR^{30} 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0210] R^{38} 은 히드로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, SO_2R^{31} , 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, $N(R^{31})_2$ 및 SO_2R^{31} 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬렌아릴, C_{1-6} 알킬렌헤테로아릴, C_{1-6} 알킬렌 C_{3-8} 헤테로시클로알킬, C_{1-6} 알킬렌 SO_2 아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 $N(R^{31})_2$, OCF_3 , C_{1-6} 알킬렌 $N(R^{31})_3^+$, C_{3-8} 헤테로시클로알킬 및 $CH(C_{1-6}$ 알킬렌 $N(R^{31})_2)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0211] ii) 하기 화학식 IX의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 전구약물 또는 용매화물;
- [0212] <화학식 IX>
-
- [0213]
- [0214] 상기 식 중,
- [0215] W''' 는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아릴 또는 아릴기로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (a) 기 W''' 의 상기 아릴 또는 헤테로아릴기는 1개 이상의 CF_3 및 헤테로아릴로 치환되고, (b) 기 W''' 의 상기 아릴기는 R^{29} 에 의해 나타낸 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, (c) 기 W''' 의 상기 헤테로아릴기는 R^{32} 에 의해 나타낸 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0216] 각각의 R^{28} 은 독립적으로 히드로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0217] 각각의 R^{29} 는 독립적으로 헤테로아릴, 할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, OCF_3 , NO_2 , CN , NC , $N(R^{30})_2$, OR^{30} , CO_2R^{30} , $C(O)N(R^{30})_2$, $C(O)R^{30}$, $N(R^{28})COR^{30}$, $N(R^{28})C(O)OR^{30}$, $N(R^{28})C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 $C(O)R^{30}$, $N(R^{28})C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 $C(O)OR^{30}$, $N(R^{28})C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 OR^{30} , $N(R^{28})C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 $NHC(O)OR^{30}$, $N(R^{28})C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 SO_2NR^{30} , C_{1-6} 알킬렌 OR^{30} 및 SR^{30} 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0218] 각각의 R^{30} 은 독립적으로 히드로, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, CO_2R^{31} , SO_2R^{31} , 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^{31})_2$ 및 SO_2R^{31} 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬렌아릴, C_{1-6} 알킬렌헤테로아릴, C_{1-6} 알킬렌 C_{3-8} 헤테로시클로알킬, C_{1-6} 알킬렌 SO_2 아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 $N(R^{31})_2$, OCF_3 , C_{1-6} 알킬렌 $N(R^{31})_3^+$, C_{3-8} 헤테로시클로알킬 및 $CH(C_{1-6}$ 알킬렌 $N(R^{31})_2)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{30} 기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원의 지방족 고리를 형성하고;

[0219] 각각의 R³¹은 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌아릴 및 SO₂C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R³¹기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0220] 각각의 R³²는 독립적으로 C₁₋₆알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 헤테로시클로알킬, N(R³⁰)₂, OR³⁰, 할로, N₃, CN, C₁₋₆알킬렌아릴, C₁₋₆알킬렌N(R³⁰)₂, C(O)R³⁰, C(O)OR³⁰, C(O)N(R³⁰)₂, N(R²⁸)C(O)R³⁰, N(R²⁸)C(O)OR³⁰, CF₃ 및



[0221]

으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0223] R³³은 OR³⁸, -C≡C-R³⁴ 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0224] 각각의 R³⁴는 독립적으로 히드로, C₁₋₆알킬, 아릴, C₁₋₆알킬렌아릴, 헤�테로아릴, C₁₋₆알킬렌헤테로아릴 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

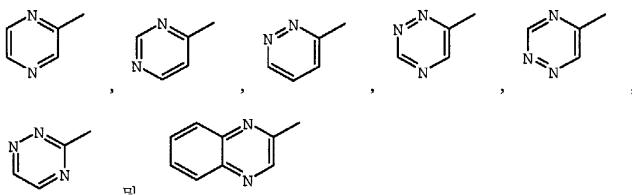
[0225] R³⁵, R³⁶ 및 R³⁷은 독립적으로 히드로, 할로, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알카닐, OCF₃, CF₃, NO₂, CN, NC, N(R³⁰)₂, OR³⁰, CO₂R³⁰, C(O)N(R³⁰)₂, C(O)R³⁰, N(R²⁸)COR³⁰, N(R²⁸)C(O)OR³⁰, N(R²⁸)C(O)OR³⁰, N(R²⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌C(O)R³⁰, N(R²⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌C(O)OR³⁰, N(R²⁸)C(O)C₁₋₃알킬렌OR³⁰, N(R²⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌NHC(O)OR³⁰, N(R²⁸)C(O)C₁₋₆알킬렌SO₂NR³⁰, C₁₋₆알킬렌OR³⁰ 및 SR³⁰으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0226] R³⁸은 히드로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, SO₂R³¹, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤�테로아릴, N(R³¹)₂ 및 SO₂R³¹로 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬렌아릴, C₁₋₆알킬렌헤테로아릴, C₁₋₆알킬렌C₃₋₈헤테로시클로알킬, C₁₋₆알킬렌SO₂아릴, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬렌N(R³¹)₂, OCF₃, C₁₋₆알킬렌N(R³¹)₃⁺, C₃₋₈헤테로시클로알킬 및 CH(C₁₋₆알킬렌N(R³¹)₂)₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0227] 본 발명의 구체적인 화합물은 X⁷ 및 X⁸이 -N(H)-이고; Y¹¹가 O 또는 S이고; W¹¹가 헤테로아릴인 화합물이다. 한 실시양태에서, W¹¹는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이상의 헤테로원자를 함유한 헤�테로아릴이고, 상기 헤�테로아릴 고리는 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, 아릴, 헤�테로아릴, N(R³⁰)₂, OR³⁰, C(O)N(R³⁰)₂, CO₂R³⁰, CN 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 R³⁰은 상기 정의된 바와 같다.

[0228] 화학식 VIII 또는 IX의 기타 구체적인 화합물은 W¹¹가 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고 C₁₋₆알킬, 아릴, 헤�테로아릴, N(R³⁰)₂, C(O)N(R³⁰)₂, CO₂R³⁰, OR³⁰ 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 화합물이다.

[0229] 일부 구체적인 실시양태에서, W¹¹는

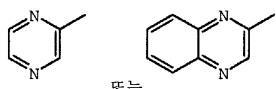


[0230] 및

로 이루어진 군으로부터 선택되고 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알

카닐, 아릴, 헤테로아릴, CN, CO_2R^{30} , $\text{N}(\text{R}^{30})_2$, OR^{30} 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환된다.

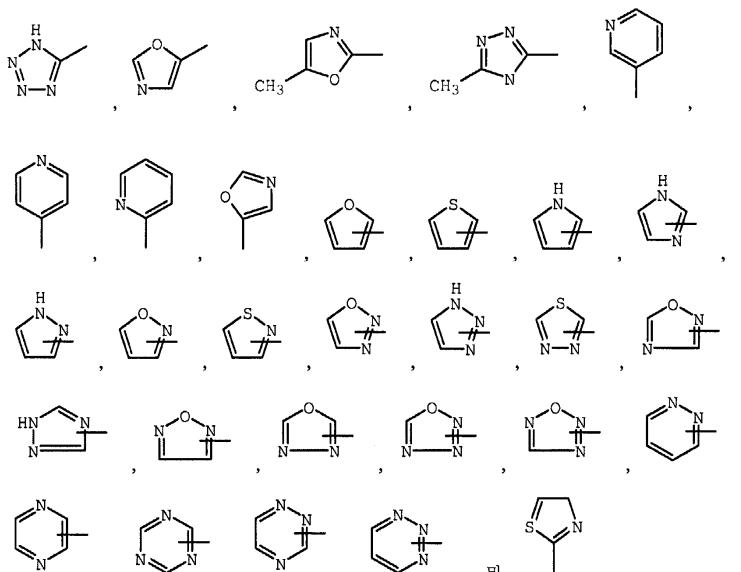
[0231] 보다 구체적인 실시양태에서, W'' 는



[0232] 또는 이다.

[0233] 가장 구체적인 실시양태에서, W 는 피라지닐이고, X^7 및 X^8 은 각각 N(H)이다.

[0234] 또 다른 구체적인 실시양태에서, W'' 상의 헤테로아릴기 치환기 및 R^{33} 의 헤�테로아릴기는 독립적으로



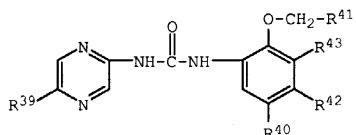
[0235]

으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0236] V. PCT/US06/011584에 기재된 디아릴우레아 화합물

[0238] 하기 화학식 X의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 전구약물 또는 용매화물:

[0239] <화학식 X>



[0240]

[0241] 상기 식 중,

[0242] R^{39} 는 할로, C_{1-3} 알킬, CN 및 CF_3O 이고;

[0243] R^{40} 은 수소, C_{1-3} 알킬, CN, OC_{1-3} 알킬, 할로 또는 $\text{N}(\text{R}^{45})_2$ 이고, 여기서 각각의 R^{45} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0244] R^{41} 은 1개의 고리 $\text{N}-\text{R}^{44}$ 기 및 제2 고리 $\text{N}-\text{R}^{44}$ 기, 고리 산소 또는 고리 황을 함유한 6- 또는 7-원의 포화 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 각각의 R^{44} 는 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, CH_2CN 또는 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 이고, R^{41} 은 옥소 (=0)로 임의로 치환되고;

[0245] R^{42} 는 수소, C_{1-3} 알킬, OC_{1-3} 알킬, SC_{1-3} 알킬, $N(R^{45})_2$, $NR^{45}C(=O)C_{1-3}$ 알킬, 또는 1개의 $N-R^{44}$ 기를 함유하고 1 내지 3 개의 C_{1-3} 알킬기로 임의로 고리 치환된 5- 또는 6-원의 포화 헤테로시클릭 고리이거나;

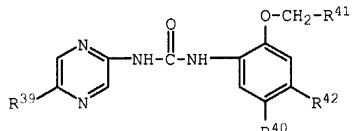
[0246] 또는 R^{40} 및 R^{42} 는 이들이 부착된 탄소와 함께 5- 내지 7-원의 포화 카르보시클릭 고리를 형성하고;

[0247] R^{43} 은 수소 또는 할로이되,

[0248] 단, R^{40} 및 R^{42} 중 적어도 하나는 수소와 상이한 것이고, $R^{43}\ominus$ 할로인 경우, R^{40} 또는 R^{42} 는 수소이다.

[0249] 하나의 구체적인 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XI의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 전구 약물 또는 용매화물이다:

[0250] <화학식 XI>



[0251]

[0252] 상기 식 중,

[0253] R^{39} 는 할로, C_{1-3} 알킬, CN 및 $CF_3\ominus$ 이고;

[0254] R^{40} 은 수소, C_{1-3} 알킬, CN, OC_{1-3} 알킬, 할로 또는 $N(R^{45})_2$ 이고, 여기서 각각의 R^{45} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬 이고;

[0255] R^{41} 은 1개의 고리 $N-R^{44}$ 기 및 제2 고리 $N-R^{44}$ 기, 고리 산소 또는 고리 황을 함유한 6- 또는 7-원의 포화 헤테로 시클릭 고리이고, 여기서 각각의 R^{44} 는 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬 또는 $CH_2CN\ominus$ 이고, R^{41} 은 옥소 (=O)로 임의로 치환되고;

[0256] R^{42} 는 수소, C_{1-3} 알킬, OC_{1-3} 알킬 또는 할로이거나;

[0257] 또는 R^{40} 및 R^{42} 는 이들이 부착된 탄소와 함께 5- 내지 7-원의 포화 카르보시클릭 고리를 형성하되,

[0258] 단, R^{40} 및 R^{42} 중 적어도 하나는 수소와 상이한 것이다.

[0259] 화학식 X 및 XI의 화합물의 한 구체적인 실시양태에서, R^{39} 는 클로로, 메틸, CN 또는 CF_3 이다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, R^{40} 은 수소, 메틸, 에틸, 클로로, 브로모, 디메틸아미노, 시아노 또는 메톡시이다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{42} 는 수소와 상이한 것이다.

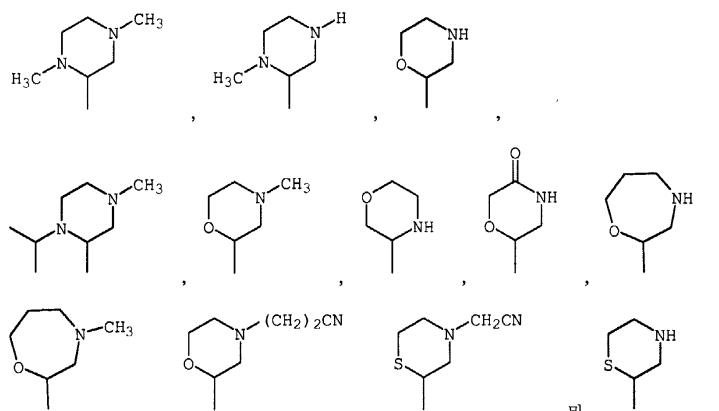
[0260] 화학식 X 및 XI의 화합물의 다른 구체적인 실시양태에서, R^{42} 는 메틸, 클로로, 플루오로, 메톡시, 이소프로록시, 디메틸아미노, $-SCH_3$, $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, 피롤리디닐 또는 3,3-디메틸-피롤리디닐이다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{42} 는 메틸, 클로로 또는 메톡시이다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, R^{40} 및 R^{42} 는 이들이 부착된 탄소와 함께 5-원 또는 6-원의 포화 카르보시클릭 고리를 형성한다.

[0261] 화학식 X 및 XI의 화합물의 또 다른 구체적인 실시양태에서, $R^{43}\ominus$ 할로인 경우, R^{42} 는 수소이다. 구체적인 실시 양태에서, R^{43} 은 플루오로이다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{43} 은 수소이다.

[0262] 화학식 X 및 XI의 화합물의 한 실시양태에서, R^{39} 가 시아노인 경우, R^{40} 은 수소이고, R^{42} 는 바람직하게는 클로로 또는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^{43} 은 플루오로이고, R^{42} 는 수소이고, R^{40} 은 메틸, 클로로 또는 브로모이

다.

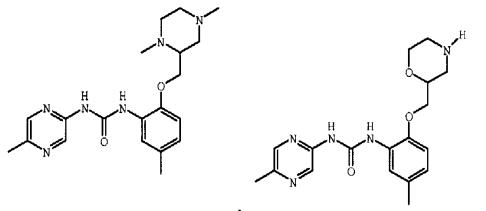
- [0263] 화학식 X 및 XI의 화합물의 구체적인 R^{41} 기의 예에는, 이에 제한되지 않지만,



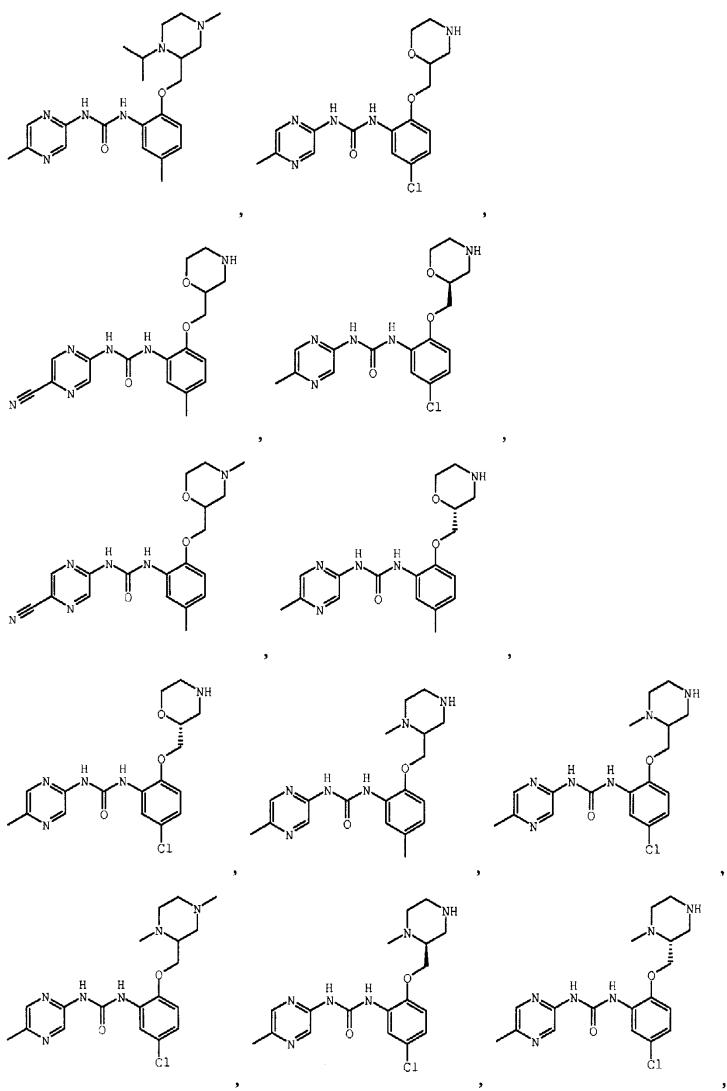
이 포함된다.

- [0265]

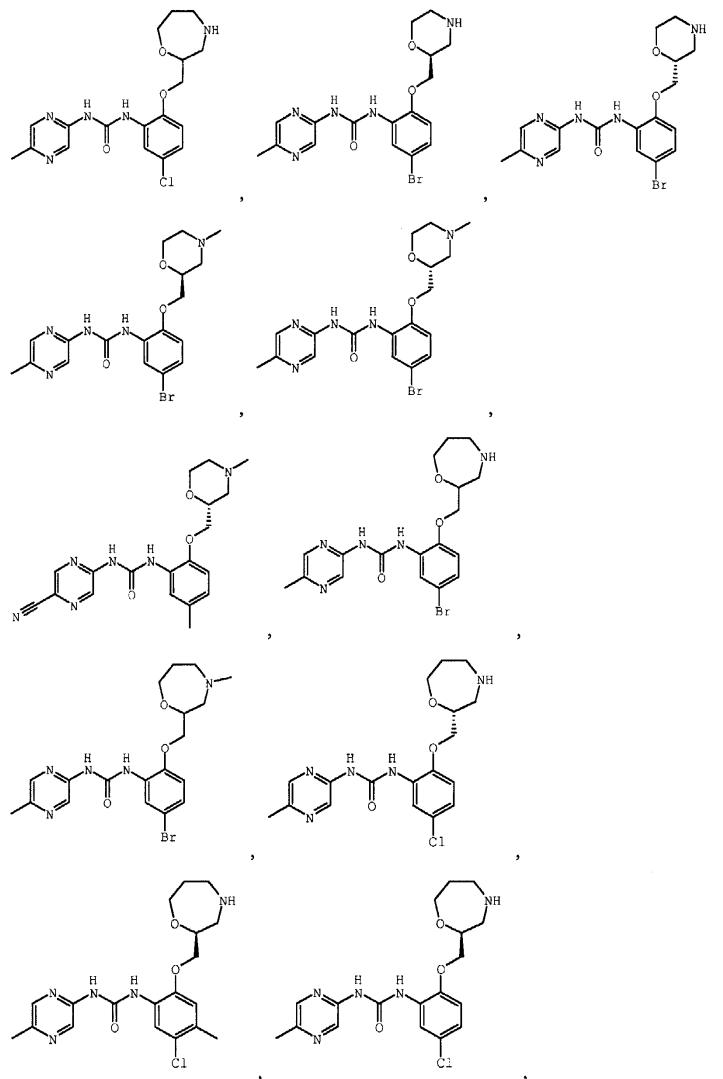
- [0265] 화학식 X의 구체적인 화합물에는,



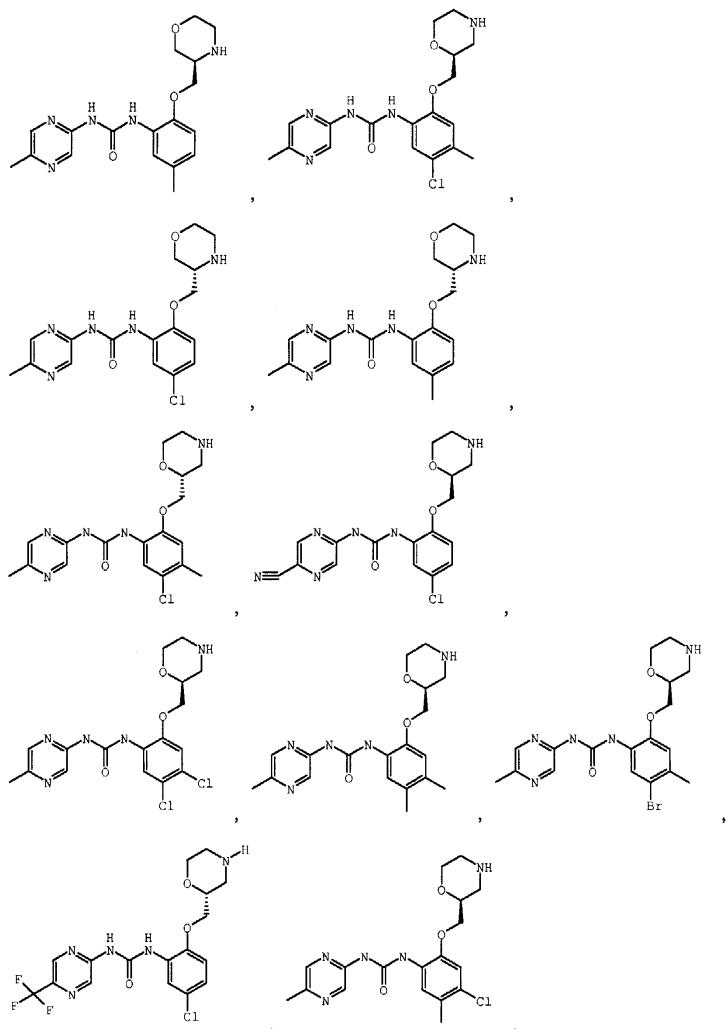
[0266]



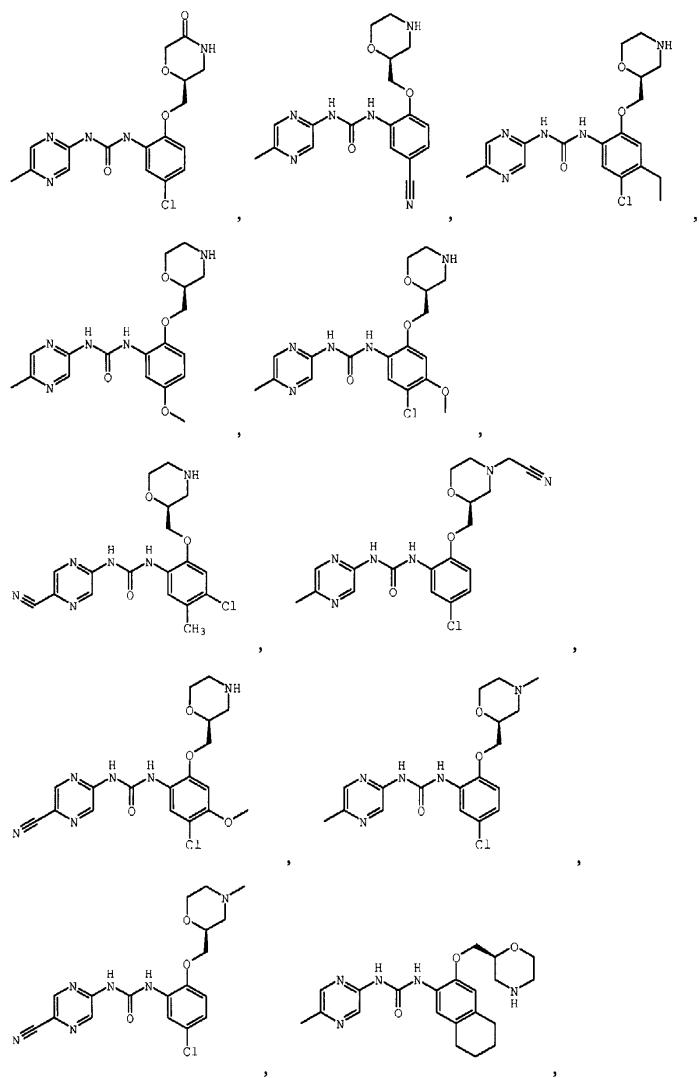
[0267]

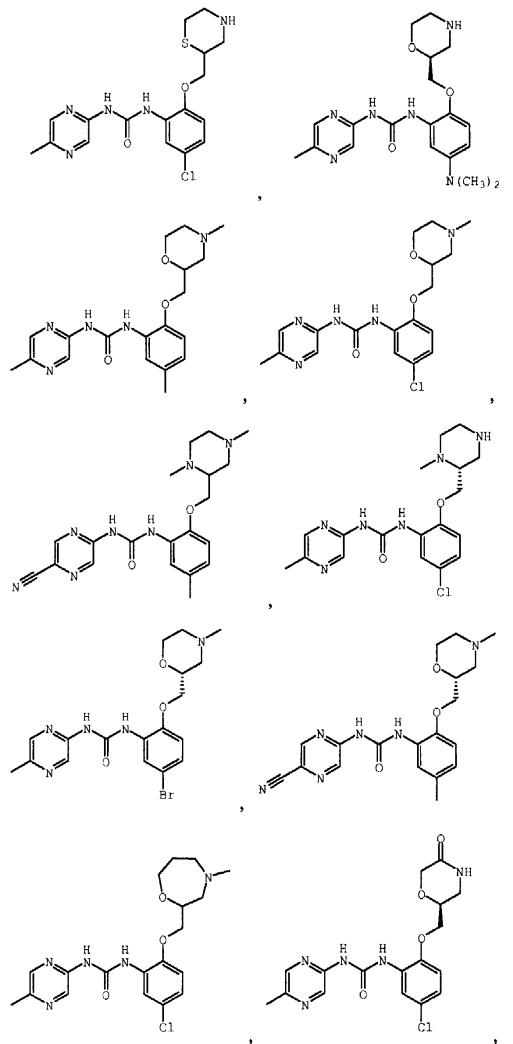


[0268]

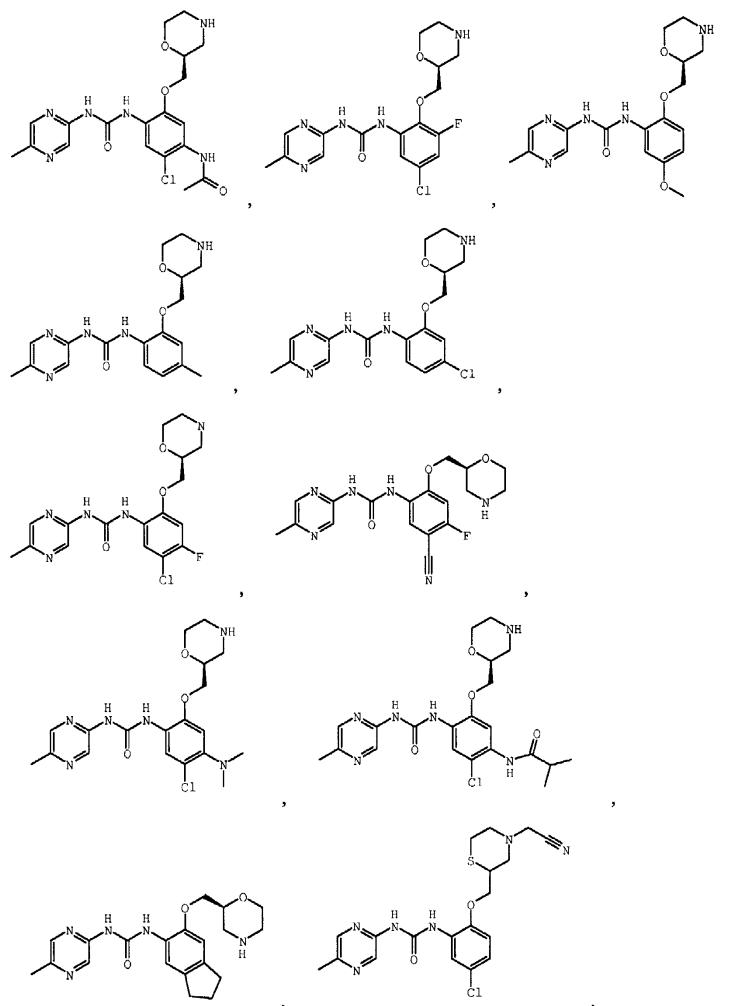


[0269]

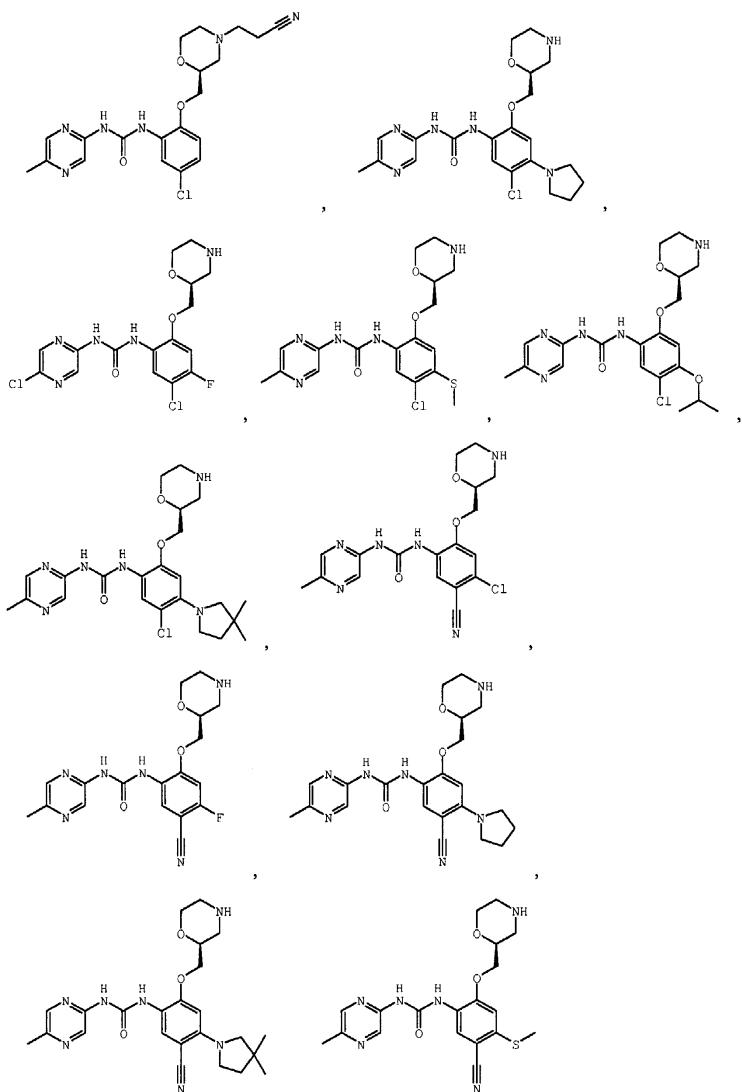




[0271]



[0272]



[0273]

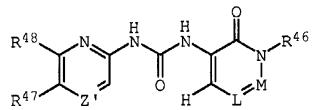
또는 이들의 혼합물이 포함된다.

VI. 미국 가특허 출원 제60/818,008호 (2006년 6월 30일자로 출원됨)에 기재된 디아릴우레아 화합물

하기 화학식 XII의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 전구약물 또는 용매화물:

[0277]

<화학식 XII>



[0278]

상기 식 중,

[0280]

L 및 M은 독립적으로 N 또는 C-R⁴⁹이되, 단, L 및 M 중 적어도 하나는 C-R⁴⁹이고;

[0281]

Z'는 N 또는 CH이고;

[0282]

R⁴⁶은 수소, 하나 이상의 할로, 히드록시, CN, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, N(R⁵⁰)₂, SR⁵¹, SOR⁵¹ 및 SO₂R⁵¹로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₃₋₈시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, C₁₋₃알킬렌N(R⁵⁰)₂, C₃₋₈헤테로시클로알킬 및 CH(C₁₋₃알킬렌N(R⁵⁰)₂)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

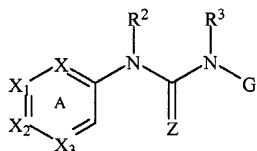
- [0283] R^{47} 및 R^{48} 은 독립적으로 수소, 할로, OR^{50} , $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, $C_{2-6}알카닐$, $N(R^{50})_2$, $C(O)(R^{50})$, 아릴 $C_{1-3}알킬$, CF_3 , CN , NO_2 , CO_2R^{51} , COR^{51} , $OC_{1-3}알킬렌C_{3-8}헤테로시클로알킬$, $OC_{1-3}알킬렌N(R^{50})_2$, SR^{51} , SOR^{51} 및 SO_2R^{51} 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0284] 각각의 R^{49} 는 독립적으로 수소, 할로, $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, $C_{2-6}알카닐$, OCF_3 , CF_3 , NO_2 , CN , NC , $N(R^{50})_2$, OR^{50} , $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)R^{50}$, $N(R^{50})COR^{50}$, $N(R^{50})C(O)OR^{50}$, $SO_2C_{1-6}알킬$, $N(R^{50})C(O)C_{1-3}알킬렌(O)R^{50}$, $N(R^{50})C(O)C_{1-3}알킬렌$, $C(O)R^{50}$, $N(R^{50})C(O)C_{1-3}알킬렌NHC(O)OR^{50}$, $N(R)C(O)C_{1-3}알킬렌SO_2NR^{50}$, $C_{1-3}알킬렌N(R^{50})_2$, $OC_{1-3}알킬렌N(R^{50})_2$, $C_{1-3}알킬렌OR^{50}$ 및 SR^{51} 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0285] 각각의 R^{50} 은 독립적으로 수소, $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, $C_{2-6}알카닐$, $C_{3-8}시클로알킬$, 아릴, 헤테로아릴, SR^{51} , SOR^{51} , SO_2R^{51} 및 $C_{1-3}알킬렌아릴$ 로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{50} 기는 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원의 고리를 형성하고;
- [0286] 각각의 R^{51} 은 독립적으로 수소, $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, 아릴, 아릴 $C_{1-3}알킬$, $C_{3-8}시클로알킬$ 및 $C_{1-3}알킬렌C_{3-8}시클로알킬$ 로부터 선택된다.
- [0287] 한 구체적인 실시양태에서, R^{47} 및 R^{48} 중 하나는 수소이고, 다른 것은 수소 와 상이한 것이다.
- [0288] 본 발명의 구체적인 화합물은 Z' 가 N 이고; L 및 M 이 $C-R^{49}$ 이고; R^{49} 가 수소, 할로 또는 $C_{1-6}알킬$ 이고; R^{47} 이 수소, $C_{1-6}알킬$ 또는 $C_{1-3}알킬렌N(R^b)_2$ 인 화합물이고; 보다 구체적인 실시양태에서는, R^{47} 및 R^{48} 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 $C_{1-6}알킬$, $OC_{1-3}알킬렌N(R^{50})_2$ 또는 CN 이다.
- [0289] 본 범주에 포함되는 구체적인 화합물에는:
- [0290] 1-(5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-3-(5-메틸-페라진-2-일)-우레아;
- [0291] 1-(5-시아노-페라진-2-일)-3-(5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-우레아;
- [0292] 1-[6-(2-디메틸아미노-에톡시)-페라진-2-일]-3-(5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-우레아;
- [0293] 1-(1,5-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-3-(5-메틸-페라진-2-일)-우레아;
- [0294] 1-(5-시아노-페라진-2-일)-3-(1,5-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-우레아;
- [0295] 1-[6-(2-디메틸아미노-에톡시)-페라진-2-일]-3-(1,5-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-우레아;
- [0296] 1-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-3-(5-메틸-페라진-2-일)-우레아;
- [0297] 1-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-3-(5-시아노-페라진-2-일)-우레아;
- [0298] 1-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-3-[6-(2-디메틸아미노-에톡시)-페라진-2-일]-우레아;
- [0299] 1-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-3-(5-메틸-페라진-2-일)-우레아;
- [0300] 1-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-3-(5-시아노-페라진-2-일)-우레아;
- [0301] 1-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일)-3-[6-(2-디메틸아미노-에톡시)-페라진-2-일]-우레아;
- [0302] 1-[1-(2-아미노-에틸)-5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일]-3-(5-메틸-페라진-2-일)-우레아;
- [0303] 1-[1-(2-아미노-에틸)-5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일]-3-(5-시아노-페라진-2-일)-우레아;
- [0304] 1-[1-(3-아미노-프로필)-5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일]-3-(5-메틸-페라진-2-일)-우레아;
- [0305] 1-[1-(3-아미노-프로필)-5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-페리딘-3-일]-3-(5-시아노-페라진-2-일)-우레아;

- [0306] 및 이들의 혼합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 전구약물, 수화물 또는 용매화물이 포함된다.
- [0307] 하기 항목 VII.-XI. (화학식 XIII-XVIII)에 나타낸 하기 화합물은 상기 기재된 바와 같은 화합물에서와 유사한 용어를 사용하여 X, Y, Z, R 등의 용어로 기재되어 있다. 그러나, 하기 X, Y, Z, R 등의 용어는 로만(Roman) 번호 지표로 구분되는 각각의 부류의 화합물에 대해 구체적이며, 상기와 유사하게 명명된 X, Y, Z, R 등과 상응하게 추측되지는 않는다.

VII. 미국 특허 출원 제2004/0014765호에 기재된 우레아 화합물

[0309] 하기 화학식 XIII의 화합물:

[0310] <화학식 XIII>



[0311]

[0312] 상기 식 중,

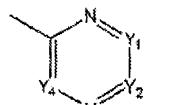
[0313] X는 CR¹이고; X₁-X₃은 CH이고; Z는 O이고;

[0314] 고리 A는 R⁴에 의해 임의의 치환가능한 탄소에서 임의로 치환되고; R¹은 V-T-R⁶이고;

[0315] T는 C₂₋₄알킬리덴쇄이고;

[0316] V는 -O-이고; R² 및 R³은 각각 수소이고; 각각의 R⁴는 독립적으로 할로, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)R, -N(R⁵)CO₂R, -N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)N(R⁵)₂, -CO₂R, -SO₂R, -S(O)R, -SO₂N(R⁵)₂, -N(R⁵)SO₂R, 또는 C₁₋₈ 지방족, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아르알킬로부터 선택되는 임의로 치환된 기, 또는 2개의 오르토 R⁴는 이들이 결합된 오르토 탄소 원자와 함께 고리 A에 융합된 임의로 치환된 5 또는 6원의 페닐, 퍼리딜 또는 헤테로시클릴을 형성하고;

[0317] 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₃알킬이거나, 또는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5 내지 7원의 질소 함유 헤테로사이클이고;



[0318] G는 이고;

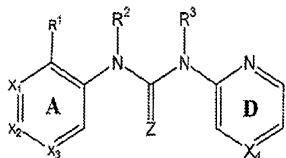
[0319] Y₁₋₄는 각각 독립적으로 CH 또는 질소로부터 선택되되, 단 고리 B는 3개 이하의 질소 원자를 갖고, Y₁ 및 Y₂는 둘 다 N은 아니고, 상기 B는 C₁₋₄ 지방족 또는 할로지방족, OR⁷, -SR⁷, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -SO₂R⁷, -CN, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)(C₁₋₂ 알킬) 또는 -N(R⁷)₂로 임의로 치환되고; 각각의 R⁷은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₃ 지방족으로부터 선택되거나, 또는 -N(R⁷)₂는 질소-함유 헤테로시클릴이고; 각각의 R은 수소이다.

VIII. WO 03/101444에 기재된 우레아 화합물

[0321] (i) 하기 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염:

[0322]

<화학식 XIV>



[0323]

상기 식 중,

[0325]

X₁-X₃은 독립적으로 CH 또는 N이되, 단 X₁-X₃이 모두 N은 아니고;

[0326]

X₄는 CH 또는 N이고; Z는 O, S 또는 N-CN이고; 고리 A는 R⁴에 의해 임의의 치환가능한 탄소에서 임의로 치환되고;

[0327]

R¹은 -T-NH₂, -V-T-NH₂, -T-NHR^x, -V-T-NHR^x이고; T는 -O-, -S-, -N(R⁵)-, -S(O)-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -N(R⁵)C(O)-, -C(O)N(R⁵)-, -SO₂N(R⁵)- 또는 -N(R⁵)SO₂-에 의해 임의로 개재된 C₁₋₆ 칙체 또는 분자된 알킬리텐체이고, 여기서 알킬리텐체 또는 이의 일부는 임의로는 3 내지 6원의 고리계의 일부이고; V는 -O-, -S-, -N(R⁵)-, -S(O)-, -SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -N(R⁵)C(O)-, -C(O)N(R⁵)-, -SO₂N(R⁵)- 또는 -N(R⁵)SO₂-이고;

[0328]

R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, -N(R⁸)₂로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, -C(=O)R, -CO₂R 또는 SO₂R로부터 선택되거나, 또는 R² 및 R³은 이들의 개재 원자와 함께 임의로 치환된 5 또는 6원의 고리를 형성하고;

[0329]

각각의 R⁴는 독립적으로 할로, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)R, -N(R⁵)CO₂R, -N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁵)₂, -CO₂R, -SO₂R, -S(O)R, -SO₂N(R⁵)₂, -N(R⁵)SO₂R, 또는 C₁₋₈ 지방족, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤�테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아르알킬로부터 선택된 임의로 치환된 기로부터 선택되거나, 또는 2개의 오르토 R⁴는 이들이 결합된 오르토 탄소 원자와 함께 고리 A에 융합된 임의로 치환된 5 또는 6원의 폐닐, 피리딜 또는 헤테로시클릴을 형성하고;

[0330]

각각의 R⁵는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 지방족, -CO₂R, -SO₂R 또는 -C(O)R로부터 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R⁵는 질소와 함께 N, O, 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클 고리를 형성하고;

[0331]

각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₃ 알킬이거나, 또는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5 내지 7원의 질소 함유 헤테로 사이클이고;

[0332]

고리 D는 C₁₋₄ 지방족 또는 할로지방족, -OR⁷, -SR⁷, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -SO₂R⁷, -CN, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)(C₁₋₂ 알킬) 또는 -N(R⁷)₂로 임의로 치환되고, 임의로 치환된 폐닐 또는 임의로 치환된 시클로헥실 고리에 임의로 융합되고;

[0333]

각각의 R⁷은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₃ 지방족으로부터 선택되거나, 또는 -N(R⁷)₂는 질소-함유 헤테로시클릴이고;

[0334]

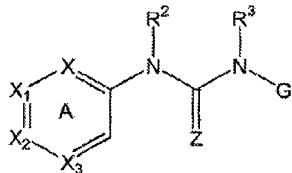
각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 C₁₋₆ 지방족, 아릴, 아르알킬, 헤�테로아릴, 또는 헤�테로아르알킬-부틸로부터 선택된 임의로 치환된 기로부터 선택되고;

[0335]

R^x는 C_{1-C₈} 알킬이다.

[0336] i i) 하기 화학식 XV의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염:

[0337] <화학식 XV>



[0338]

[0339] 상기 식 중,

[0340] X는 CR¹이고; X₁-X₃은 CH이고; Z는 O이고; 고리 A는 R⁴에 의한 임의의 치환가능한 탄소에서 임의로 치환되고;

[0341] R¹은 V-T-R⁶이고; T는 C₂₋₄ 알킬리덴 쇄이고; V는 -O-이고;

[0342] R² 및 R³은 각각 수소이고;

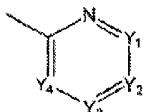
[0343] 각각의 R⁴는 독립적으로 할로, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)R, -N(R⁵)CO₂R, -N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)N(R⁵)₂, -CO₂R, -SO₂R, -S(O)R, -SO₂N(R⁵)₂, -N(R⁵)SO₂R, 또는 C₁₋₈ 지방족, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤�테로시클로알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아르알킬로부터 선택된 임의로 치환된 기로부터 선택되거나, 또는 2개의 오르토 R⁴는 이들이 결합된 오르토 탄소 원자와 함께 고리 A에 융합된 임의로 치환된 5- 또는 6-원의 페닐, 피리딜 또는 헤�테로시클릴을 형성하고;

[0344] 각각의 R⁵는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 지방족, CO₂R, -SO₂R 또는 -C(O)R로부터 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R⁵는 질소와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원의 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클 고리를 형성하고;

[0345] R⁶은 NH₂이고;

[0346] 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₃ 알킬이거나, 또는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5 내지 7원의 질소 함유 헤테로 사이클이고;

[0347] G는



[0348] 이고;

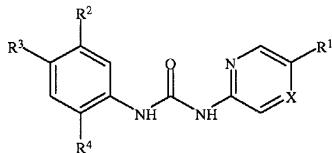
[0349] Y₁₋₄는 각각 독립적으로 CH 또는 질소로부터 선택되어, 단 고리 B는 3개 이하의 질소 원자를 갖고, Y₁ 및 Y₂는 둘 다 N은 아니고, 상기 고리 B는 C₁₋₄ 지방족 또는 할로지방족, -OR⁷, -SR⁷, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -SO₂R⁷, -CN, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)(C₁₋₂ 알킬) 또는 -N(R⁷)₂로 임의로 치환되고;

[0350] 각각의 R⁷은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₃ 지방족으로부터 선택되거나, 또는 -N(R⁷)₂는 질소-함유 헤테로시클이고; 각각의 R은 수소이다.

[0351] IX. 미국 특허 제7,056,925호에 기재된 우레아 화합물

[0352] 하기 화학식 XVI의 화합물 또는 이의 치료상 허용되는 염:

[0353] <화학식 XVI>



[0354]

상기 식 중,

[0355]

X는 $-N-$ 또는 $-CH-\circ$]고;

[0356]

 R^1 은 수소, 알콕시, 알킬, 아미노, 카르복시, 시아노, 할로, 히드록시 및 히드록시 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0357]

 R^2 는 알콕시, 알킬, 알킬카르보닐, 아미노, 시아노, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0358]

 R^3 은 수소, 알콕시, 알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노카르보닐, 아릴알킬, 시아노, 니트로, $-CO_2R^5$, $-COR^5$ 및 $-SR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0359]

 R^4 는 $-(CHR^6)_mOR^7$ 및 $-(CH_2)_nNR^8R^9$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0360]

 R^5 는 수소, 알케닐, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 및 (시클로알킬)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0361]

 R^6 은 수소, 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0362]

 R^7 는 수소, 알케닐, 알콕시알콕시알킬, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬술파닐알킬, 알키닐, 아미노알킬, 아릴알킬, 아릴카르보닐알킬, 아릴옥시알킬, 아릴술파닐알킬, 시클로알케닐, (시클로알케닐)알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로아릴알콕시알킬, 헤�테로아릴알킬, (헤테로시클릴)알콕시알킬, (헤�ete로시클릴) 알킬 및 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0363]

 R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, 알케닐, 알콕시알킬, 알킬, 알킬술파닐알킬, 알키닐, 아미노알킬, 아릴알킬, 시클로알케닐, (시클로알케닐)알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로아릴알킬, (헤�ete로시클릴)알킬 및 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0364]

 m 은 0 내지 6이되; 단 R^7 이 수소인 경우, m 은 0 이외의 것이고;

[0365]

 n 은 0 내지 6이되; 단 R^8 및 R^9 가 둘다 수소인 경우, n 은 0 이외의 것이다.

[0366]

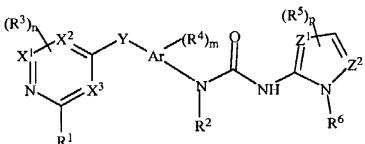
X. 국제 특허 출원 제WO 06/072589호에 기재된 우레아 화합물

[0367]

하기 화학식 XVII의 화합물 또는 이의 (바람직하게는 제약상 허용되는) 염:

[0368]

<화학식 XVII>



[0369]

상기 식 중,

[0370]

 R^1 은 수소, 또는 비치환된 또는 치환된 알킬, 할로겐, 히드록시, 에스테르화 또는 에테르화 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일치환된 또는 N,N-이치환된 카르바모일이고;

[0371]

 R^2 는 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로시클릴 또는 비치환

된 또는 치환된 시클로알킬이고;

[0374] n은 0, 1, 2 또는 3이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고; p는 0, 1, 2 또는 3이고; 각각의 R³ 및 R⁴는, 존재하는 경우 및 서로 독립적으로, 비치환된 또는 치환된 알킬, 할로겐, 히드록시, 에스테르화 또는 에테르화 히드록시, 머캅토, 치환된 머캅토, 니트로, 아미노, 치환된 아미노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일치환된 또는 N,N-이치환된 카르바모일, 술포, 에스테르화 술포, 술파모일, N-일치환된 또는 N,N-이치환된 술파모일 또는 시아노이고;

[0375] R⁵는 R³ 및 R⁴와 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로시클릴 또는 비치환된 또는 치환된 시클로알킬, 할로겐, 히드록시, 에스테르화 또는 에테르화 히드록시, 머캅토, 치환된 머캅토, 니트로, 아미노, 치환된 아미노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일치환된 또는 N,N-이치환된 카르바모일, 술포, 에스테르화 술포, 술파모일, N-일치환된 또는 N,N-이치환된 술파모일 또는 시아노이고;

[0376] R⁶은 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로시클릴 또는 비치환된 또는 치환된 시클로알킬이고;

[0377] 각각의 X¹, X² 및 X³은 서로 독립적으로 N 또는 CH₂이고;

[0378] Y는 옥시 (-O-), 이미노 (-NH-), 티오 (-S-) 또는 메틸렌 (-CH₂-)이고;

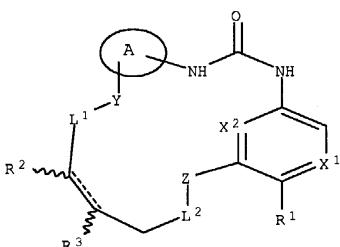
[0379] Ar은 아릴렌 또는 헤테로시클릴렌이고;

[0380] 각각의 Z¹ 및 Z²는 서로 독립적으로 질소 (N) 또는 CH이되, 단, Z¹ 및 Z² 중 하나 이상은 N이다.

XI. 국제 특허 출원 제WO 05/215556호에 기재된 거대시클릭 우레아 화합물

[0382] 하기 화학식 XVIII의 화합물:

[0383] <화학식 XVIII>



[0384]

[0385] 상기 식 중,

[0386] 점선은 임의의 결합을 나타내고;

[0387] A는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알콕시알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알킬술포닐옥시, 할로알콕시, 헤테로아릴알콕시, 헤테로사이클, 헤테로시클로알콕시, 헤테로시클로옥시알콕시, 헤테로시클로옥시알킬, 헤테로시클로옥시알카닐, 헤테로아릴카르보닐알콕시, 할로알킬, 히드록시알케닐, 히드록시알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알카닐, 히드록시, 니트로, NR^aR^b, (NR^aR^b)알콕시, (NR^aR^b)알킬 및 (NR^aR^b)알카닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0388] R¹은 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 카르복시, 시아노, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0389] R² 및 R³은 독립적으로 수소, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 할로, 히드록시 및 NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R² 및 R³은 이들이 부착된 원자와 함께 에폭시드를 형성하고;

[0390] X¹ 및 X²는 독립적으로 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0391] Y 및 Z는 독립적으로 CH_2 , O 및 NR^z 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^z 는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0392] L^1 및 L^2 는 독립적으로 결합 및 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0393] R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴술포닐, 할로알킬카르보닐, 할로알킬술포닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤�테로아릴카르보닐, 헤�테로아릴술포닐 및 (NR^cR^d) 알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0394] R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, 알킬 및 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0395] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 소정 갯수의 탄소 원자를 함유한 직쇄 및 분지된 탄화수소 기, 전형적으로 메틸, 에틸, 및 직쇄 및 분지된 프로필 및 부틸 기를 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, 탄화수소 기는 20개 이하의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 용어 "알킬"은 "가교 알킬," 즉 $\text{C}_6\text{-C}_{16}$ 바이시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 기, 예를 들어 노르보르닐, 아다만틸, 바이시클로[2.2.2]옥틸, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 바이시클로[3.2.1]옥틸 또는 데카히드로나프틸을 포함한다. 알킬기는 임의로는, 예를 들어, 히드록시 (OH), 할로, 아릴, 헤�테로아릴, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아미노 및 술포닐로 치환될 수 있다.
- [0396] 용어 "시클로알킬"은 시클릭 C_{3-8} 탄화수소기, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실 또는 시클로펜틸을 의미한다. "헤테로시클로알킬"은 시클로알킬과 유사하게 정의되지만, 단, 상기 고리는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다. 시클로알킬 및 헤�테로시클로알킬기는, 예를 들어, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 알킬렌 OH , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, NH_2 , 옥소 (=O), 아릴, 트리플루오로에타노일 및 OH 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 포화 또는 부분 불포화 고리계일 수 있다. 헤�테로시클로알킬기는 임의로 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알킬렌아릴 또는 C_{1-3} 알킬렌헤테로아릴로 추가로 N-치환될 수 있다.
- [0397] 용어 "알케닐"은 기가 탄소-탄소 이중 결합을 함유한다는 것을 제외하고는 "알킬"과 동일하게 정의된다.
- [0398] 용어 "알키닐"은 기가 탄소-탄소 삼중 결합을 함유한다는 것을 제외하고는 "알킬"과 동일하게 정의된다.
- [0399] 용어 "알킬렌"은 치환기를 갖는 알킬기를 의미한다. 예를 들어, 용어 " C_{1-6} 알킬렌 $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ "은 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 기로 치환된 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한 알킬기를 지칭한다. 알킬렌기는 임의의 알킬 치환기로서 상기 열거된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0400] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 불소, 브롬, 염소 및 요오드를 의미한다.
- [0401] 용어 "아릴"은 단독으로 또는 조합으로 모노시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 기, 바람직하게는 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족 기, 예를 들어, 폐닐 또는 나프틸을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, 아릴기는 비치환되거나 또는, 예를 들어, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, OCF_3 , NO_2 , CN , NC , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, OR^3 , CO_2R^3 , $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^3$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}\text{알킬렌}\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}\text{알킬렌}\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}\text{알킬렌}\text{OR}^3$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}\text{알킬렌}\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^3$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}\text{알킬렌}\text{SO}_2\text{NR}^3$, C_{1-3} 알킬렌 OR^1 및 SR^3 으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 및 특히 1 내지 4개의 기로 치환될 수 있고, 여기서 R^1 및 R^3 은 상기 정의된 바와 같다. 예시적인 아릴기에는, 이에 제한되지 않지만, 폐닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 클로로페닐, 메틸페닐, 메톡시페닐, 트리플루오로메틸페닐, 니트로페닐, 2,4-메톡시클로로페닐 등이 포함된다. 용어 "아릴 C_{1-3} 알킬" 및 "헤테로아릴 C_{1-3} 알킬"은 C_{1-3} 알킬 치환기를 갖는 아릴 또는 헤테로아릴기를 의미한다.
- [0402] 용어 "헤테로아릴"은 1 또는 2개의 방향족 고리를 함유하고 방향족 고리 중 1개 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유한 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리계를 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로아릴기는 비치환되거나 또는, 예를 들어, C_{1-6} 알킬, 아릴, 헤테로아릴, CF_3 , CN , $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, CO_2R^2 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, OR^3 및 할로로부터 선택된 하나 이상, 및 특히 1 내지 4개의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 R^3 은 상기 정의된 바와 같다. 헤테

로아릴기의 예에는, 이에 제한되지 않지만, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 옥사졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인돌릴, 트리아지닐, 트릴아졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 티아졸릴 및 티아디아졸릴이 포함된다.

- [0403] 용어 "히드로"는 -H이다.
- [0404] 용어 "히드록시"는 -OH이다. '
- [0405] 용어 "니트로"는 -NO₂이다.
- [0406] 용어 "시아노"는 -CN이다.
- [0407] 용어 "트리플루오로메톡시"는 -OCF₃이다.
- [0408] 용어 "아지도"는 -N₃으로서 정의된다.
- [0409] 용어 "3- 내지 8-원의 고리"는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 지방족 또는 방향족 기를 의미하며, 이에 제한되지 않지만, 아릴기에 대해 상기 예시된 하나 이상, 및 특히 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된, 모르폴리닐, 피페리디닐, 페닐, 티오페닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리미디닐 및 피리디닐을 포함한다.
- [0410] 탄화수소-함유 잔기의 탄소 원자 함량은 잔기 내의 최소수 및 최대수의 탄소 원자를 지칭하는 하위첨자로 나타내지며, 예를 들어, "C₁₋₆알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포괄적인 알킬기를 지칭한다.
- [0411] 본원에 개시된 화합물의 전구약물은 또한 본 발명의 조성물 중의 화합물로서 사용될 수 있다. 전구약물 접근법(여기서, 화합물은 제제화 및/또는 투여에 적합한 형태로 유도체화되어 생체내에서 약물로서 방출됨)은 화합물의 생리화학적 성질을 일시적으로 (예를 들어, 생체가역적으로) 변형하기 위해 성공적으로 사용되는 것으로 확립되어 있다 (문헌 [H. Bundgaard, Ed., "Design of Prodrugs," Elsevier, Amsterdam, 1985; R.B. Silverman, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action," Academic Press, San Diego, chapter 8, 1992; K.M. Hillgren et al., Med. Res. Rev., 75:83 (1995)] 참조)
- [0412] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 관능기를 함유할 수 있다. 목적한다면 또는 필요하다면, 관능기를 변형하여 전구약물을 제공할 수 있다. 적합한 전구약물에는, 예를 들어, 산 유도체, 예컨대 아미드 및 에스테르가 포함된다. 또한, N-옥시드를 전구약물로서 사용할 수 있다는 것이 당업자들에게 인지된다.
- [0413] 본원에 개시된 조성물 중에 사용된 화합물은 이들의 유리 염기로서 또는 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 염"은 상기 기재된 화합물의 염 또는 양쪽성이온 형태를 지칭한다. 이러한 화합물의 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 제조될 수 있거나, 또는 적합한 양이온을 갖는 산과 상기 화합물을 반응시킴으로써 별도로 제조될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 양이온에는, 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨 또는 칼륨) 및 알칼리 토금속 (예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘) 양이온이 포함된다. 추가로, 염기성 중심을 함유한 개시된 Chk1 억제제 화합물의 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 산과 함께 형성되는 산 부가염이다. 제약상 허용되는 염을 형성하기 위해 사용될 수 있는 산의 예에는, 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 유기산, 예컨대 옥살산, 말레산, 숙신산, 말론산 및 시트르산이 포함된다. 본 발명의 화합물의 염의 비제한적인 예에는, 이에 제한되지 않지만, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 슬레이트, 바이슬레이트, 2-히드록시에탄술포네이트, 포스페이트, 수소 포스페이트, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미슬레이트, 헬타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 숙시네이트, 말로네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 메시틸렌술포네이트, 나프틸렌술포네이트, 닉코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼슬레이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 바이카르보네이트, 운데카노에이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 글루코네이트, 벤젠 술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트 염이 포함된다. 추가로, 본 발명의 화합물에 존재하는 사용가능한 아미노기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술레이트; 테실, 라우릴, 미리스틸 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 벤질 및 펜에틸 브로마이드와 함께 4급화될 수 있다. 상기의 관점에서, 본원에 나타낸 Chk1 억제제에 대한 임의의 참조는 본원에 개시된 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물) 또는 전구약물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0414] Chk1 억제제는 보조 잔기에 공액화되거나 연결되어, 치료적 사용 방법에서 유익할 수 있는 Chk1 억제제의 성질

을 촉진시킬 수 있다. 이러한 공액체는 특정 해부학적 위치 또는 흥미로운 영역 (예를 들어, 종양)으로의 Chk1 억제제의 전달을 향상시키고/시키거나, 표적 세포에서 억제제의 치료 농도를 지속시킬 수 있고/시킬 수 있거나, 억제제의 약물동력학적 및 약력학적 성질을 변경하고/하거나, 및/또는 억제제의 치료 지표 또는 안정성 프로파일을 증진시킬 수 있다. 적합한 보조 잔기에는, 예를 들어, 아미노산, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드, 예를 들어, 항체, 예컨대 모노클로날 항체 및 기타 조작 항체; 및 표적 세포 또는 조직 내 수용체에 대한 천연 또는 합성 리간드가 포함된다. 기타 적합한 보조제는, 지방산 또는 지질 잔기를 포함하여 표적 세포에 의한 화합물의 생체분포 또는 흡수를 촉진한다 (예를 들어, 문헌 [Bradley et al., Clin. Cancer Res. 7:3229 (2001)] 참고).

[0415]

시클로덱스트린

[0416]

본원에 개시된 조성물은 또한 1종 이상의 시클로덱스트린을 함유한다. 시클로덱스트린은 당 단위의 시클릭 구조, 전형적으로 하나의 시클로덱스트린 분자 내에 6개 (α -시클로덱스트린), 7개 (β -시클로덱스트린), 8개 (γ -시클로덱스트린) 또는 9개 (δ -시클로덱스트린)의 당 단위를 갖는 시클릭 구조이다. 또한, 5, 10, 11, 12, 13 개 또는 그 이상의 당 단위를 갖는 시클로덱스트린이 예상된다.

[0417]

시클로덱스트린은 무정형 또는 결정질일 수 있다. 시클로덱스트린은 시판 구입가능하거나, 또는 당업계에 공지된 수단을 통해 합성될 수 있다. 유용한 시클로덱스트린의 예에는, 이에 제한되지 않지만, 변형 또는 비변형 α -, β -, γ - 및 δ -시클로덱스트린이 포함된다. 시클로덱스트린의 유도체에는, 일부 OH기가 OR기로 전환된 유도체가 포함된다. 시클로덱스트린 유도체에는 메틸화, 에틸화, 프로필화 및 부틸화 시클로덱스트린과 같은 단쇄 알킬기를 갖는 것들 (여기서 R은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸 기임); 히드록시알킬 치환된 기를 갖는 것들, 예를 들어, 히드록시프로필 시클로덱스트린 및/또는 히드록시에틸 시클로덱스트린 (여기서, R은 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 기임); 분지된 시클로덱스트린, 예컨대 말토스-결합된 시클로덱스트린; 양이온성 시클로덱스트린, 예컨대 2-히드록시-3-(디메틸아미노)프로필 에테르를 함유한 것들 (여기서, R은 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 임); 4급 암모늄, 예를 들어, 2-히드록시-3-(트리메틸암모니오)프로필 에테르 클로라이드 기 (여기서, R은 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$ 임); 음이온성 시클로덱스트린, 예컨대 카르복시메틸 시클로덱스트린, 시클로덱스트린 술페이트 및 시클로덱스트린 숙시닐레이트; 양쪽성 시클로덱스트린, 예컨대 카르복시메틸/4급 암모늄 시클로덱스트린; 시클로덱스트린 (여기서, 하나 이상의 글루코파라노스 단위는 3-6-무수-시클로말토 구조를 가짐), 예를 들어, 모노-3-6-무수시클로덱스트린 (문헌 ["Optimal Performances with Minimal Chemical Modification of Cyclodextrin", F. Diedaini-Pilard et al., The 7 th International Cyclodextrin Symposium Abstracts, April 1994, p 49]에 개시된 바와 같음); 및 이들의 혼합물이 포함된다. 기타 예상되는 특정 변형물에는 하나 이상의 히드록시알킬 에테르 (예를 들어, R은 $\text{C}_{1-6}\text{알킬렌히드록시}$ 임) 잔기; 하나 이상의 술포알킬 에테르 (예를 들어, R은 $\text{C}_{2-6}\text{알킬렌SO}_3^-$ 임) 잔기; 카르복시알킬 (예를 들어, R은 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 임) 잔기; 6-페데옥시-6-페(4-카르복시페닐)티오 잔기 (문헌 [Cooper et al., Org. Biomol. Chem., 3: 1863 (2005)]); 치환된 페녹시 잔기, 예컨대 6-0-페닐, 6-0-(4-포르밀-페닐), 6-0-(4-나트로페닐), 6-0-(4-브로모페닐), 6-0-(4-클로로페닐) 및 6-0-(4-히드록시벤질) (문헌 [Liu et al., J. Org. Chem., 69: 173 (2004)]); 6-아미노-6-데옥시 시클로덱스트린 (문헌 [Rekharsky et al., J. Am. Chem. Soc., 124:12361 (2002)]); 트립토판 잔기 (문헌 [Wang et al., J. Org. Chem. 70:8703 (2005)]); 또는 이들의 혼합물이 포함된다.

[0418]

본원에 사용하기에 적합한 시클로덱스트린 유도체에는, 히드록시프로필 α -시클로덱스트린, 메틸화 α -시클로덱스트린, 메틸화 β -시클로덱스트린, 히드록시에틸 β -시클로덱스트린 및 히드록시프로필 β -시클로덱스트린이 포함된다. 히드록시알킬 시클로덱스트린 유도체는 바람직하게는 약 1 내지 약 14, 보다 바람직하게는 약 1.5 내지 약 7의 치환도/변형도를 갖고, 여기서 1개의 시클로덱스트린 당 OR기의 총 갯수는 치환도/변형도로서 정의된다. 메틸화 시클로덱스트린 유도체는 전형적으로 약 1 내지 약 18, 바람직하게는 약 3 내지 약 16의 치환도/변형도를 갖는다. 공지된 메틸화 β -시클로덱스트린은 보통 DIMEB로 공지된 헵타카스-2,6-디-0-메틸-b-시클로덱스트린이고, 여기서 각각의 글루코스 단위는 약 14의 치환도를 갖는 약 2개의 메틸기를 갖는다. 개시된 조성물 중에 사용될 수 있는 또 다른 시판 구입가능한 시클로덱스트린은 보통 약 12.6의 상이한 치환도를 갖는, 일반적으로 RAMEB로 공지된 메틸화 β -시클로덱스트린 (랜덤 메틸화 β -시클로덱스트린)이다.

[0419]

기타 변형 시클로덱스트린은, 예를 들어, 미국 특허 제3,426,011호; 제3,453,257호; 제3,453,258호; 제3,453,259호; 제3,453,260호; 제3,459,731호; 제3,453,257호; 제3,420,788호; 제3,426,011호; 제3,553,191호; 제3,565,887호; 제4,535,152호; 제4,616,008호; 제4,638,058호; 제4,678,598호; 제4,727,064호; 제4,746,734호; 제5,376,645호; 제5,134,127호; 제5,376,645호; 제5,602,112호; 제5,804,568호;

제5,824,668호; 제5,874,418호; 제6,046,177호; 제6,048,845호; 제6,133,248호; 제6,136,846호; 제6,218,374호; 제6,284,747호; 제6,509,370호; 제6,583,125호; 및 제6,982,253호에 기재되어 있고, 이들 각각은 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0420] 특히 적합한 변형 시클로덱스트린에는 히드록시알킬에테르 시클로덱스트린, 예컨대 히드록시프로필에테르, 및 술포부틸에테르 (SBE) 시클로덱스트린, 예컨대 SBE-1- β -시클로덱스트린, SBE-4- β -시클로덱스트린, 및 SBE-7- β -시클로덱스트린이 포함되고, 여기서 1, 4 및 7의 표시는 시클로덱스트린의 평균 치환도/변형도를 나타낸다 (KS 미국 오버랜드 소재의 사이텍스, 인크.(CyDex, Inc.)로부터 구입 가능함). 특정 시클로덱스트린은 미국 레넥사 칸사스 소재의 사이텍스, 인크.에 의한 상표명 캡티솔(CAPTISOL)[®] (이후 "캡티솔") 하에 판매되는 SBE-7 β -시클로덱스트린이다.

[0421] 본원에 사용되는 바와 같이, 시클로덱스트린 유도체에 관련된 바와 같은 용어 "치환도/변형도"는 시클로덱스트린 문자 1개 당 OR 기의 총 갯수를 나타낸다. 시판 구입가능한 시클로덱스트린 유도체가 다양한 치환도/변형도를 갖는 개별 시클로덱스트린 문자를 실제로 함유한다는 것을 이해한다. 예를 들어, 평균 치환도가 3인 히드록시프로필 β -시클로덱스트린은 비-유도체화된 β -시클로덱스트린을 약 5% 양으로 함유하지만, 평균 치환도가 약 5인 히드록시프로필 β -시클로덱스트린은 비-유도체화된 베타-시클로덱스트린의 양을 약 1% 미만으로 갖는다. 따라서, 용어 "평균 치환도/변형도"는 해당 시클로덱스트린 유도체의 개개의 치환된/변형 시클로덱스트린 문자의 평균 통계학적 분포와 관련된다.

[0422] 시클로덱스트린은 부분적으로 이의 시클릭 문자 구조로 인해 게스트(guest) 문자와 착물화될 수 있다. 문자 구조는 도넛형(doughnut), 예를 들어, 그의 중심에 공동 또는 구멍을 갖는 절두 원뿔 또는 실린더와 같은 형태의 구조로 유사체화될 수 있다. 이론에 한정되기 원하지 않지만, 착물화되는 게스트 문자는 시클로덱스트린 문자의 구멍 또는 공동 내에 포획되고/되거나, "도넛" 코어 외부에서 시클로덱스트린의 측쇄와 연결되고, 일부 결합 메카니즘 또는 메카니즘들, 예컨대 정전기적 상호작용 또는 반 데르 발스(Van der Waals) 상호작용을 통해 유지된다. 구멍 또는 공동의 크기 (이의 직경 및 깊이)는 시클로덱스트린 문자 중에 있는 당 단위의 갯수에 의해 영향을 받는다. 예를 들어, γ -시클로덱스트린은 α -시클로덱스트린보다 당 단위를 2개 더 많이 가지며, 이는 착물화를 위한 직경이 더 크고 가능한 부위의 갯수가 더 많다는 둘다에 상응한다. 추가로, 변형 시클로덱스트린에 대하여, 변형 갯수 및 이들 변형의 화학적 및/또는 물리학적 성질은 착물화 부위의 가능한 갯수에 영향을 미칠 수 있다. 설명을 위해, 비변형 γ -시클로덱스트린에 착물화될 수 있는 최대 갯수의 게스트 문자는 약 9개 이지만, 비변형 β -시클로덱스트린에 대한 최대 갯수는 약 8개이다. 시클로덱스트린의 측쇄 상에 착물화 부위를 가질 수 있는 변형 시클로덱스트린의 경우, 게스트 문자의 최대 갯수는 변할 수 있다. 따라서, 특정 시클로덱스트린에 착물화될 수 있는 게스트 문자의 최대 갯수는 시클로덱스트린의 당 단위의 갯수, 시클로덱스트린에 대한 임의의 변형의 갯수 및 본질, 및 게스트 문자의 구조 및/또는 크기에 의존적이다.

[0423] 본원에 사용되는 바와 같이, "착물화"는 Chk1 억제제 ("게스트 문자") 및 시클로덱스트린 사이의 비-공유 상호작용을 지칭한다. 이 상호작용은 시클로덱스트린의 공동 내에, 시클로덱스트린의 측쇄 상에, 또는 두 부위 모두에 발생할 수 있다. Chk1 억제제 및 시클로덱스트린 사이의 상호작용은 바람직하게는 가역적이어서 Chk1 억제제의 탈-착물화 또는 방출, 및 바람직한 표적, 예를 들어, 혈청 단백질, 암 세포, 종양 등으로의 Chk1 억제제의 전달을 허용한다.

[0424] 본원에 개시된 조성물 중 시클로덱스트린의 양은 바람직한 물리학적 특징을 달성하기 위해 광범위하게 조정될 수 있다. 상기 특징에는, 이에 제한되지 않지만, Chk1 억제제의 증가된 용해도; 목적하지 않은 표적에 대한 Chk1 억제제의 감소된 독성; 및/또는 조성물 중 Chk1 억제제의 증가된 안정성이 포함된다. 따라서, 시클로덱스트린의 양은 조성물에서 상기 언급된 성질 중 하나 이상에 대한 효과에 의해 결정될 수 있다. 하나 이상의 이러한 특징을 측정하기 위한 방법은 당업자들에 의해 보유된 기술 수준 내에 있고/있거나 본원에 개시된 방법 또는 참고로 포함된 방법에 의한 기술 수준 내에 있다.

[0425] 전형적으로, Chk1 억제제는 조성물 중에 약 0.01 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, Chk1은 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 본 발명의 조성물 중에 존재하는 Chk1 억제제의 구체적인 중량%는 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6 중량%, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%,

약 23 중량%, 약 24 중량%, 약 25 중량%, 약 26 중량%, 약 27 중량%, 약 28 중량%, 약 29 중량%, 약 30 중량%, 약 31 중량%, 약 32 중량%, 약 33 중량%, 약 34 중량%, 약 35 중량%, 약 36 중량%, 약 37 중량%, 약 38 중량%, 약 39 중량%, 약 40 중량%, 약 41 중량%, 약 42 중량%, 약 43 중량%, 약 44 중량%, 약 45 중량%, 약 46 중량%, 약 47 중량%, 약 48 중량%, 및 약 49 중량%를 포함한다.

[0426] 시클로덱스트린은 약 1 중량% 내지 약 90 중량%, 약 20 중량% 내지 약 80 중량%, 약 30 중량% 내지 약 80 중량%, 또는 약 40 중량% 내지 약 80 중량%의 양으로 존재한다. 본 발명의 조성물 중에 존재하는 시클로덱스트린의 특정 중량%는 약 30 중량%, 약 31 중량%, 약 32 중량%, 약 33 중량%, 약 34 중량%, 약 35 중량%, 약 36 중량%, 약 37 중량%, 약 38 중량%, 약 39 중량%, 약 40 중량%, 약 41 중량%, 약 42 중량%, 약 43 중량%, 약 44 중량%, 약 45 중량%, 약 46 중량%, 약 47 중량%, 약 48 중량%, 약 49 중량%, 약 50 중량%, 약 51 중량%, 약 52 중량%, 약 53 중량%, 약 54 중량%, 약 55 중량%, 약 56 중량%, 약 57 중량%, 약 58 중량%, 약 59 중량%, 약 60 중량%, 약 61 중량%, 약 62 중량%, 약 63 중량%, 약 64 중량%, 약 65 중량%, 약 66 중량%, 약 67 중량%, 약 68 중량%, 약 69 중량%, 약 70 중량%, 약 71 중량%, 약 72 중량%, 약 73 중량%, 약 74 중량%, 약 75 중량%, 약 76 중량%, 약 77 중량%, 약 78 중량%, 약 79 중량%, 약 80 중량%, 약 81 중량%, 약 82 중량%, 약 83 중량%, 약 84 중량%, 약 85 중량%, 약 86 중량%, 약 87 중량%, 약 88 중량%, 약 89 중량% 및 약 90 중량%를 포함한다.

[0427] 일부 실시양태에서, 조성물 중 시클로덱스트린에 대한 Chk1 억제제의 양은 Chk1 억제제 약 50 중량% 이상이 시클로덱스트린과 착물화되는 조성물을 제공하기에 충분하다. 다양한 실시양태에서, 60 중량% 초과, 75 중량% 초과, 90 중량% 초과, 및 95 중량% 초과의 Chk1 억제제는 조성물 중에서 시클로덱스트린과 착물화된다. 조성물 중에서 시클로덱스트린에 착물화된 Chk1 억제제의 특정 중량%는 조성물 중 Chk1 억제제의 총 중량을 기준으로 약 55% 초과, 약 60% 초과, 약 65% 초과, 약 70% 초과, 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 및 약 99% 초과를 포함한다. 착물화되지 않은 Chk1 억제제의 양은 연합 상수 (K_a)의 측정에 의해 평가될 수 있으며, 이것은 당업자들에게 공지된, 열량측정 실험 및 용해도 측정을 비롯한 다양한 기술을 통해 측정될 수 있다.

[0428] 본원에 개시된 조성물 중에서 1 mole의 시클로덱스트린에 착물화되는 1종 이상의 Chk1 억제제의 mole 수는 시클로덱스트린 상의 착물화 부위의 최대 갯수만큼 클 수 있다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 Chk1 억제제의 몰비율은 약 1:1 이상 내지 약 n:1 이상 (여기서, n은 시클로덱스트린의 착물화 부위의 총 갯수를 나타냄)의 범위이다. 하나 이상의 시클로덱스트린이 조성물 중에 존재하는 경우, n은 존재하는 시클로덱스트린의 착물화 부위의 평균 총 갯수를 나타내는 것으로 획득될 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 1종 이상의 Chk1 억제제는 1종 이상의 이치환된 우레아 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, Chk1 억제제 대 시클로덱스트린의 특정 몰비율은 약 9:1 이하, 약 8:1 이하, 약 7:1 이하, 약 6:1 이하, 약 5:1 이하, 약 4:1 이하, 약 3:1 이하, 약 2:1 이하, 및 약 1:1 이하를 포함한다. 다른 몰비율 범위는 약 1:1 내지 약 5:1; 약 1:1 내지 약 4:1; 약 1:1 내지 약 3:1; 및 약 1:1 내지 약 2:1을 포함한다. 추가로 예상되는 Chk1 억제제 대 시클로덱스트린의 몰비율은 약 1:2, 약 1:3, 및 약 1:4를 포함한다.

항암제

[0430] 본원에 개시된 조성물은 전형적으로 항암제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 본원에 개시된 조성물과 순차적으로, 그 전에 또는 그 후에 투여되고, 다른 실시양태에서, 항암제는 Chk1 억제제로서의 상기 조성물과 동시에, 별도로 또는 그와 함께 투여된다.

[0431] "항암제"는 암과 싸우거나 암을 완화시키거나 또는 지연시키는 효능을 나타낼 수 있는 임의의 치료제, 예를 들어, 화학요법제, 방사선, 또는 둘다를 의미한다. 일부 실시양태에서, 항암제는 Chk1 활성제이다.

[0432] "Chk1 활성제"는, 현재 공지되거나 또는 이후 발견되는 천연 발생 또는 합성의, Chk1 키나제를 충분히 활성화시켜 세포 주기 정지를 유도하는 능력을 갖는 임의의 작용제를 의미한다. 작용제는 당업계에 공지된 방법에 의해 본 발명의 목적을 위한 Chk1 활성제로서 확인될 수 있다. 하나의 비-제한적 방법에서, Chk1의 인산화 상태는 Chk1 활성화의 지표로서 측정된다. 예를 들어, Chk1 세린 317 및 345의 인산화는 Chk1을 활성화시키기 위해 공지된 작용제를 사용한 치료 후에 Chk1 활성화와 관련된 것으로 나타난다. Chk1 활성제는 세포 주기의 특정 단계에서 세포 주기를 정지시킬 수 있는 것들을 포함하고, 이러한 단계는 본원에서 상기 활성제를 위한 "표적 단계"로서 지칭될 수 있다. 표적 단계는 유사분열을 제외한 임의의 세포 주기 단계를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, Chk1 활성제는 G1 단계에서 세포 주기 정지를 유도할 것이다. 다른 실시양태에서, Chk1 활성제

는 S 단계에서 세포 주기 정지를 유도할 것이다. 다른 실시양태에서, Chk1 활성제는 G2 단계에서 세포 주기 정지를 유도할 것이다.

[0433] 세포 주기의 상이한 단계에 있는 세포의 비율은 다양한 기술 중 임의의 하나를 이용하여 당업자들에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 형광 DNA-결합 염료인 프로파이드 요오다이드는 상이한 세포 주기 단계에 있는 세포를 구별하기 위해 사용될 수 있다. G2에 있는 세포가 G1에 있는 세포보다 2배 더 많은 DNA를 갖고, S 단계 세포가 중간량의 DNA를 나타냄에 따라, 세포의 DNA 함량을 기준으로 하는 상이한 단계에 있는 세포를 식별하기 위한 기술이 혼용된다. 이 방법은 세포주 및 종양 시편 상에서 수행될 수 있다 (문헌 [Cerra et al., Methods in Cell Biology, 33:1 (1990)]). 추가로, S 단계에 있는 세포를 뉴클레오티드 유사체인 브로모-데옥시우리딘 (BrdU)으로 표지시킨 다음, 형광-태깅된 항체로 BrdU에 고정시키고 염색할 수 있다. 이러한 두가지 방법은 형광 세포분석 또는 형광 활성 세포 분급 (FACS)을 이용하여 이를 형광 마커로 염색된 세포의 비율을 정량한다.

[0434] 세포 주기의 상이한 단계에 있는 세포를 식별하기 위한 추가 방법은 세포 주기 단계를 위한 특이적 또는 선택적인 마커에 대한 항체를 사용하여 세포를 염색하는 것을 포함한다. 히스톤 H3의 인산화된 세린 10 잔기에 대한 항체는 유사분열 세포에 대해 고도로 선택적이다. 망막모세포종 단백질 (Rb)의 인산화된 세린 795에 대한 항체는 S 단계의 세포에 대해 선택적이다 (문헌 [Connell-Crowley et al., Mol. Biol. Cell, 8:287 (1997)]). 이들 항체를 사용한 세포의 염색을 이용하여 세포 주기 단계에 있는 세포의 비율을 면역조직화학 또는 웨스턴 블롯(western blot) 분석에 의해 정량할 수 있다.

[0435] 세포 주기의 상이한 단계에 있는 세포의 식별을 위한 또다른 방법은 방사성동위원소 표지화를 포함한다. 예를 들어, S 단계에 있는 정지 종양 세포에 대한 켐시타빈의 능력은 다중 종양 유형에서 평가될 수 있다. 문헌 [Gandhi et al, J. Clin. Oncol., 20:665 (2002)]은 켐시타빈을 사용한 치료 후에 급성 골수성 백혈병 환자에서 S 단계 정지를 평가하기 위한 방법을 개시하고 있다. 다양한 지속 시간 동안 켐시타빈을 일정 용량 $10/\text{mg}/\text{m}^2/\text{분}$ 으로 환자에게 투여하고, 치료 시작 후 24시간에 환자의 혈액으로부터 종양 세포를 단리하여 S 단계 정지에서 세포수를 측정한다. 세포를 RPMI-1640/10% 소 태아 혈청 및 $1 \mu\text{Ci} [{}^3\text{H}]$ 티미딘 중에 3별로 플레이팅 하였다 (2×10^6). 이어서, 세포를 30분 동안 인큐베이션할 수 있고, 2시간 후 티미딘 혼입을 측정할 수 있다. Chk1 활성제를 사용한 치료 후 방사성동위원소 흡수의 감소는 세포가 S 단계에서 및 S 단계 정지의 지속기간에서 정지되는 것으로 나타난다.

[0436] 공지되거나 또는 이후-개발되는 임의의 화학요법제가 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 공지되거나 또는 이후-개발되는 임의의 방사선요법제가 또한 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 적합한 항암제의 선택은 당업자의 기술 수준 내에 있다. 선택에서 사용되는 인자는, 예를 들어, 치료되는 상태, 표적화되는 이상 증식 세포의 세포 유형, 이러한 세포가 항암제에 생체내 또는 생체외 노출되는지, 수용자의 건강, 및 당업자들에게 공지된 기타 인자에 의존적일 것이다. 사용가능한 항암제는 임의의 이상 증식 세포 유형 또는 본원에 열거된 상태의 제어에 사용하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 방법이 비-암성 이상 증식 세포를 치료하기 위해 사용되는 경우, 전형적으로 암성 이상 증식 세포를 치료하는 경우보다 더 낮은 수준이 사용될 것이다. 예를 들어, 방사선, 예를 들어, 자외 (UV) 방사선 수준, 및/또는 적합한 화학요법제 (예를 들어, 메토트렉세이트)의 낮은 수준은 본 발명에 따른 이상 증식 세포의 제어에 사용될 수 있다.

[0437] "이상 세포 증식의 억제"는 이상 증식 세포가 증식하는 속도를 저연시키거나 또는 이러한 증식을 함께 제거하는 것을 의미한다. 이러한 억제는 복제 속도의 감소, 세포 사멸 속도의 증가, 또는 둘다를 생성할 수 있다. 세포 사멸은 아폽토시스(apoptosis) 및 유사분열을 비롯한 임의의 메카니즘에 의해 발생할 수 있다.

[0438] "이상 세포 증식의 예방"은 이상 세포 증식을 발생 전에 억제하거나 또는 이의 재발을 억제하는 것을 의미한다.

[0439] "생체내"는 동물 또는 인간과 같은 살아있는 대상체 내에서를 의미한다. 본문에서, 작용제들은 이상 복제 세포의 증식을 저연시키거나 제거하기 위해 생체내에서 치료적으로 사용될 수 있다. 상기 작용제들은 또한 이상 세포 증식 또는 이와 관련된 증상의 징후를 방지하기 위한 예방제로서 생체내에서 사용될 수 있다.

[0440] "생체외"는 살아있는 대상체 외부를 의미한다. 생체외 세포 집단의 예에는, 세포 배양액 및 생물학적 샘플, 예컨대 인간 또는 동물로부터의 유체 또는 조직 샘플이 포함된다. 이러한 샘플은 당업계에 공지된 방법으로 얻어질 수 있다. 생체액 샘플의 예에는, 혈액, 뇌척수액, 소변 및 타액이 포함된다. 조직 샘플의 예에는, 종양 및 이의 생검이 포함된다. 본문에서, 본 발명의 제제는 치료적으로 및 실험적으로 둘다 다양하게 적용될 수 있다.

[0441] "방사선증감제"는 전자기 방사선에 대한 세포의 민감성을 증가시키고/시키거나 전자기 방사선으로 치료가능한

질환의 치료를 촉진하기 위한 치료 유효량으로 인간 또는 기타 동물에게 투여되는 화합물을 의미한다.

[0442] "방사선"에는, 이에 제한되지 않지만, 10^{-20} 내지 100 m 꽝장의 방사선이 포함된다.

[0443] 본 발명에 유용한 화학요법제의 예에는, 이에 제한되지 않지만,

[0444] 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 (예를 들어, 메클로레타민, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 및 클로람부실); 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴 (BiCNU[®]), 로무스틴 (CCNU) 및 세무스틴 (메틸-CCNU)); 에틸렌이민 및 메틸-멜라민 (예를 들어, 트리에틸렌멜라민 (TEM), 트리에틸렌 티오포스포라미드 (티오텐파) 및 혼사메틸멜라민 (헥실렌(Hexalen)[®])); 알킬 술포네이트 (예를 들어, 바이술판); 및 트리아진 (예를 들어, 다카르바진 (DTIC[®]));

[0445] 항대사물, 예컨대 엽산 유사체 (예를 들어, 메토트렉세이트, 트리메트렉세이트 및 폐메트렉세드 (알림타 (Alimta)[®])); 피리미딘 유사체 (예컨대 5-플루오로우라실 (5-FU), 플루오로데옥시우리딘, 켐시타빈, 사이토신 아라비노사이드 (AraC, 시타라민), 5-아자사이티딘 및 2,2'-디플루오로데옥시사이티딘); 및 퓨린 유사체 (예를 들어, 6-머캅토퓨린, 6-티오구아닌, 아자티오프린, 2'-데옥시코파마이신 (펜토스타틴), 에리트로히드록시노닐아데닌 (EHNA), 플루다라빈 포스페이트, 2-클로로데옥시아데노신 (클라드리빈, 2-CdA));

[0446] I형 토포아이소머라제 억제제, 예컨대 캄프토테신 (CPT), 토포테칸 및 이리노테칸;

[0447] 생물학적 반응 개질제, 예컨대 G-CSF 및 GM-CSF;

[0448] 분화제, 예컨대 레티노산 유도체;

[0449] 호르몬 및 길항제, 예컨대 안드레노코르티코스테로이드제/길항제 (예를 들어, 프레드니손 및 등가물, 덱사메타손, 아미노글루테티미드); 프로게스틴제 (예를 들어, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트); 에스트로겐제 (예를 들어, 디에틸스틸베스트롤, 에티닐 에스트라디올/등가물); 항에스트로겐제 (예를 들어, 타목시펜); 안드로겐제 (예를 들어, 테스토스테론 프로페오네이트, 플루옥시메스테론/등가물); 항안드로겐제 (예를 들어, 플루타미드, 고나도트로핀-방출 호르몬 유사체, 류프롤리드); 및 비스테로이드성 항안드로겐제 (예를 들어, 플루타미드(Flutamide));

[0450] 천연물, 예컨대 항유사분열 약물 (예를 들어, 탁산(Taxane), 파클리탁센, 빈카 알칼로이드, 빈블라스틴 (VLB), 빙크리스틴, 비노렐빈, 탁소테르(Taxotere)[®] (도세탁센), 에스트라무스틴, 에스트라무스틴 포스페이트); 에피포도필로토신 (예를 들어, 에토포시드, 테니포시드); 항생제 (예를 들어, 악티노마이신 D, 다우노마이신 (루비도마이신), 독소루비신 (아드리아마이신), 미톡산트론, 이다루비신, 블레오마이신, 스플리카마이신 (미트라마이신), 미토마이신C, 닥티노마이신 및 아피디콜린); 효소 (예를 들어, L-아스파라기나제 및 L-아르기나제); 방사선증감제 (예를 들어, 메트로니다졸, 미소니다졸, 테스메틸미소니다졸, 피모니다졸, 에타니다졸, 니모라졸, RSU 1069, E09, RB 6145, SR4233, 니코틴아미드, 5-브로모데오지우리딘, 5-요오도데옥시우리딘, 브로모데옥시사이티딘);

[0451] 백금 배위 치약, 예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 안트라센디온 및 미톡산트론;

[0452] 치환된 우레아, 예컨대 히드록시우레아;

[0453] 메틸히드라진 유도체, 예컨대 N-메틸히드라진 (MIH) 및 프로카르바진;

[0454] 안드레노코르티칼(Adrenocortical) 억제제, 예컨대 미토탄 (o,p'-DDD) 및 아미노글루테티미드;

[0455] 사이토킨, 예컨대 인터페론 (α , β , γ) 및 인터류킨-2; 및

[0456] 광증감제, 예컨대 혜마토포르피린 유도체, 포토프린(Photofrin)[®], 벤조포르피린 유도체, Npe6, 주석 에티오포르피린 (SnET2), 페오보리드-a, 박테리오클로로필-a, 나프탈로시아닌, 프탈로시아닌 및 아연 프탈로시아닌; 및

[0457] 방사선치료제, 예컨대 이온화 방사선 (예를 들어, x-방사선, γ -방사선, 가시 방사선, 자외 방사선, 적외 방사선, 마이크로파 방사선)

[0458] 이 포함된다.

[0459] 방사선 요법에 사용되는 방사성 동위원소의 예에는, Ra-226, Co-60, Cs-137, Ir-192 및 1-125가 포함된다. 외

부 방사선 요법은 보통 의료용 선형 가속기 또는 코발트-60 유닛을 통해 전달된다. 예시적인 외부 방사선 요법 섭생은 특정 임상학적 상황에 따라 5 내지 7주 동안 각 1주당 5일씩 투여되는 1일 당 1.8-2 Gy이며, 여기서 약어 Gy는 1 J/조직 kg을 나타내는 그레이(Gray)를 나타낸다.

[0460] 임의의 상기 화학요법제의 혼합물은 또한 본 발명에 유용하다.

제제

[0462] 본원에 개시된 조성물은 Chk1 억제제 및 시클로덱스트린을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 항암제, 예컨대 Chk1 활성제를 추가로 포함할 수 있다. 기타 첨가제, 예를 들어, 제약상 허용되는 부형제, pH-조정제, 예컨대 완충제, 및 기타 첨가제가 또한 조성물 중에 포함될 수 있다. 이러한 임의의 추가 첨가제는, 약사, 주치의, 연구자, 또는 조성물이 사용되는 관련 분야의 기타 숙련자에 의해 결정될 수 있는 바와 같이 임의의 단일 첨가제 또는 첨가제 조합물을 포함할 수 있다. 이러한 첨가제의 비제한적인 예, 예컨대 하나 이상의 구토방지제, 점막보호제, 괴저방지제 및/또는 영상화제는 단독으로, 또는 조합으로 또는 하위-조합으로 포함된다.

[0463] 본원에 사용되는 바와 같이, "제제"는 용어 "조성물"과 상호교환가능하다.

[0464] 일부 실시양태에서, Chk1 억제제 제제는 하기 방식으로 제조될 수 있다. Chk1 억제제의 유리 염기 형태의 원액 용액은 물과 같은 용매 중에서 목적하는 농도로 제조된다. 이러한 용액에, 물과 같은 용매 중 시클로덱스트린의 제2 원액 용액을 첨가한다. 생성된 혼합물을 초음파처리하여 성분들을 완전히 혼합시킬 수 있다. 혼합물의 pH는 완충제 또는 기타 pH 조정제를 첨가하는 것과 같은 공지된 기술을 이용하여 조정될 수 있다. 이어서, 이들 혼합물은 본원에 개시된 다양한 실시양태에 따라, 예를 들어, 구토방지제, 점막보호제 등을 첨가하여 추가로 제조될 수 있다. 혼합물은 목적하는 투여 경로 및/또는 저장 조건에 따라 추가적으로 또는 별법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 혼합물을 (예를 들어, 동결건조 또는 분무 건조를 통해) 건조시키거나, 주입용으로 변형시키거나 할 수 있다.

[0465] 본 발명의 다양한 실시양태의 제제의 pH는 당업자들에게 인지될 것과 같이 의도된 목적에 적합하도록 광범위하게 다양할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개시된 제제의 수용액의 pH는 약 2 내지 약 8, 다른 실시양태에서 약 3 내지 약 7, 다른 실시양태에서는 약 4 내지 약 5, 다른 실시양태에서 약 3.2 내지 약 6.5이다. 고체 형태의 제제에 대하여, 제제의 pH는 고체 제제가 수용액 중에 용해될 때 이의 pH를 지칭한다. 수용액 중에 있을 때 제제의 예상되는 특정 pH는 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 약 3.0, 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 3.6, 약 3.7, 약 3.8, 약 3.9, 약 4.0, 약 4.1, 약 4.2, 약 4.3, 약 4.4, 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 4.8, 약 4.9, 약 5.0, 약 5.1, 약 5.2, 약 5.3, 약 5.4, 약 5.5, 약 5.6, 약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6.0, 약 6.1, 약 6.2, 약 6.3, 약 6.4, 약 6.5, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 및 약 7.9를 포함한다.

[0466] 다양한 실시양태에서, 하기 기재되는 것과 같은 추가 제약상 허용되는 성분은 단독으로 또는, 조합으로 또는 임의의 하위조합으로 존재할 수 있다. 제약상 허용되는 부형제에는, 이에 제한되지 않지만, 만니톨, 글리신, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 텍스트란, 히드록시에틸 전분, 폴리, 젤라틴, 텍스트로스, 염화나트륨, 황산나트륨, 소르비톨, 아세테이트 염, 시트레이트 염, 타르트레이트 염, 포스페이트 염, 폴리올 (예를 들어, 폴리에틸렌 및 프로필렌 글리콜), 아미노산, 및 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트 및 담즙 염이 포함된다.

[0467] 본원에 개시된 제제는 또한 보존제를 포함할 수 있다. 보존제의 예에는, 이에 제한되지 않지만, 벤질 알콜, 벤즈알코늄 클로라이드, 폐놀, m-크레솔, 메틸 p-히드록시벤조에이트, 벤조산, 폐녹시에탄올, 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤이 포함된다.

[0468] 제약 비히클 또는 매질로서 사용되는 당업계에 공지된 임의의 제약상 허용되는 액체, 반고체 또는 고체 부형제가 사용될 수 있다. 부형제의 예에는, 이에 제한되지 않지만, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 스테아르산 마그네슘, 인산칼슘, 광유, 코코아 버터, 및 테오브로마유, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 알기네이트, 카르보히드레이트, 특히 만니톨, α-락토스, 무수 락토스, 셀룰로스, 수크로스, 텍스트로스, 소르비톨, 변형 텍스트란, 아카시아검 및 전분이 포함된다. 일부 시판 구입가능한 부형제는 패스트-플로(Fast-Flo)®, 엠텍스(Emdex)®, STA-Rx 1500®, 엠코프레스(Emcompress)® 및 아비셀(Avicell)®이다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042) pages 1435-1712]를 참조하고, 이는 본원에 참고로 포함된다.

[0469] 제약상 허용되는 충전제에는, 예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 디인산칼슘, 트리인산칼슘, 황산칼슘,

렉스트로스, 만니톨 및/또는 수크로스가 포함될 수 있다.

[0470] 칼슘 트리포스페이트, 탄산마그네슘 및 염화나트륨을 비롯한 무기염은 또한 제약 조성물 중에서 충전제로서 사용될 수 있다. 아미노산은 제약 조성물의 완충 제제 중에서의 사용과 같이 사용될 수 있다.

[0471] 봉해제는 억제제의 고체 투여 제제 중에 포함될 수 있다. 봉해제로서 사용되는 물질에는, 이에 제한되지 않지만, 전분을 기재로 하는 시판 봉해제 (엑스플로타브(Explotab)®)를 비롯한 전분이 포함된다. 나트륨 전분 글리콜레이트, 암베릴라이트(Amberlite)®, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 올트라마일로펙틴, 나트륨 알기네이트, 젤라틴, 오렌지 껌질, 산 카르복시메틸 셀룰로스, 천연 해면, 옥수수 전분, 감자 전분 및 벤토나이트는 모두 제약 조성물 중에서 봉해제로서 사용될 수 있다. 기타 봉해제에는 불용성 양이온성 교환 수지가 포함된다. 아가, 카라야 또는 트래거컨트와 같은 분말화 검을 비롯한 분말화 검은 봉해제로서 및 결합제로서 사용될 수 있다. 알긴산 및 이의 나트륨 염이 또한 봉해제로서 유용하다.

[0472] 결합제는 조성물 성분과 함께 유지하여 경질 정제를 형성하기 위해 사용될 수 있고, 아카시아, 트래거컨트, 전분 및 젤라틴과 같은 천연물로부터의 물질을 포함한다. 다른 것에는, 결정질 셀룰로스; 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸 셀룰로스 (MC), 에틸 셀룰로스 (EC) 및 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC); 아카시아; 옥수수 전분 및/또는 젤라틴이 포함된다. 폴리비닐 피롤리돈 (PVP) 및 히드록시프로필메틸 셀룰로스 (HPMC)는 알콜성 용액 중에서 사용되어 조성물 성분을 과립화시킬 수 있다.

[0473] 반마찰제는 제제 가공 동안 점착을 방지하기 위해 제제 중에 포함될 수 있다. 윤활제는 치료제 및 금형벽 사이의 충으로서 사용되고, 여기에는, 이에 제한되지 않지만, 마그네슘 및 칼슘 염을 비롯한 스테르산, 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE), 액상 파라핀, 식물유, 활석 및 왁스가 포함된다. 가용성 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 및 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 카르보왁스 (Carbowax) 4000 및 6000이 또한 사용될 수 있다.

[0474] 제제화 동안의 유동 성질을 개선하고 압축동안 재배열을 보조하는 활제가 첨가될 수 있다. 적합한 활제에는, 이에 제한되지 않지만, 전분, 활석, 발열성 실리카 및 수화된 실리코알루미네이트가 포함된다.

[0475] 제제의 수성 환경내로의 용해를 보조하기 위해, 계면활성제는 습윤제로서 첨가될 수 있다. 천연 또는 합성 계면활성제가 사용될 수 있다. 계면활성제는 음이온성 세제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트, 디옥틸 나트륨 술포숙시네이트 및 디옥틸 나트륨 술포네이트를 포함할 수 있다. 양이온성 세제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드 및 벤즈에토늄 클로라이드가 또한 사용될 수 있다. 제약 제제 중에 사용될 수 있는 비이온성 세제에는, 라우로마크로골 400, 폴리옥실 40 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유 10, 50 및 60, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 40, 60, 65 및 80, 수크로스 지방산 에스테르, 메틸 셀룰로스 및 카르복시메틸 셀룰로스가 포함된다. 이러한 계면활성제는 단독으로 또는 상이한 비율의 혼합물로서 제약 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0476] 제어 방출 제제가 바람직할 수 있다. Chk1 억제제 및 시클로텍스트린은 확산 또는 침출 메카니즘에 의한 방출을 허용하는 불활성 매트릭스, 예를 들어, 검 내로 혼입될 수 있다. 서서히 분해되는 매트릭스, 예를 들어, 알기네이트, 다당류가 또한 제약 제제 내로 혼입될 수 있다. 제어 방출의 또다른 형태는 오로스(Oros) 치료 시스템 (알자 코프.(Alza Corp.))을 기준으로 하는 방법으로서, 즉 약물은 물이 들어가도록 허용되는 반투과성 막에 봉입되고, 삼투 효과로 인한 단일 소형 개구를 통해 억제제 화합물을 방출한다. 일부 장용 코팅은 또한 지연 방출 효과를 갖는다.

[0477] 착색제 및 향미제가 또한 제약 조성물 내에 포함될 수 있다. 예를 들어, Chk1 억제제 및 시클로텍스트린은 (예컨대, 리포솜 또는 미소구 캡슐화에 의해) 제제화되어, 착색제 및 향미제를 함유한 냉장 음료와 같은 식용 제품 내에 추가로 함유될 수 있다.

[0478] 본 발명의 조성물은 또한 필름 코팅 정제로서 투여될 수 있다. 제약 조성물의 코팅에 사용되는 비-장용성 물질에는 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 메틸히드록시-에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필-메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시-메틸 셀룰로스, 포비돈 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 제약 조성물의 코팅에 사용되는 장용성 물질에는 프탈산의 에스테르가 포함된다. 물질들의 혼합물을 사용하여 최적의 필름 코팅을 제공할 수 있다. 필름 코팅의 제조는 팬 코팅기(pan coater)에 의해, 유동층에서 또는 압축 코팅에 의해 코팅될 수 있다.

[0479] 상기 조성물은 고형, 반-고형 또는 액상 형태일 수 있거나, 또는 동결건조 형태와 같은 건조 분말일 수 있다.

제약 조성물은, 예를 들어, 캡슐제, 사세제, 카세제, 젤라틴, 지제, 정제, 캡슐제, 연고제, 과립제, 용액제, 흡입제, 에어로졸제, 좌제, 펠렛제, 환제, 트로키제, 로젠지제, 또는 당업계에 공지된 기타 형태를 비롯한, 전달에 편리한 형태로 패키징될 수 있다. 패키징 유형은 일반적으로 바람직한 투여 경로에 따라 좌우될 것이다. 매몰식 서방형 제제는 또한 경피성 제제인 것으로 예상된다.

[0480] 다양한 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 하나 이상의 구토방지제를 더 포함할 수 있다. 예상되는 구토방지제에는, 이에 제한되지 않지만, 도파민 길항제, 페노티아진, 5HT₃ 길항제 및 항히스타민제가 포함된다. 특정 구토방지제에는, 이에 제한되지 않지만, 메토클로프라미드, 돔페리돈, 프로클로르페라진, 트리플루오로페라진, 프로메타진, 디멘히드리네이트, 신나리진, 시클리진, 온단세트론, 그라니세트론, 트리메토벤즈아미드, 돌라세트론, 아프레피탄트, 스코폴아민, 드람아민 및 트로피세트론이 포함된다.

[0481] 다양한 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 하나 이상의 점막보호제를 더 포함할 수 있다. 점막보호제의 비제한적인 예에는 화학요법 및 방사선요법 보호제 및/또는 괴저방지제가 포함된다. 이러한 작용제에는, 이에 제한되지 않지만, 진카드(Zinecard)® (주사용 텍스티족산, 미국 오하이오주 두블린 소재의 파마시아, 인크.(Pharmacia, Inc.)), 메스나(Mesna)® (나트륨 2-술파닐에탄술포네이트, 미국 일리노이드주 디어필드 소재의 백스터, 인크.(Baxter, Inc.)) 및 아미포스틴(Amifostine)® (에티올(Ethyol), 메릴랜드주 가이테르스버그 소재의 메디뮨 옹콜로지, 인크.(Medimune Oncology, Inc.))이 포함된다. 점막보호제의 비제한적인 예에는 또한 하나 이상의 시클로텍스트린, 예컨대 미국 특허 제5,602,112호, 제5,804,568호, 제6,048,845호, 제6,218,374호, 제6,284,747호에 기재된 것들이 포함되고, 이의 관련 부분은 본원에 참고로 포함된다.

[0482] 다양한 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 하나 이상의 영상화제를 더 포함할 수 있다. 예상되는 영상화제에는, 이에 제한되지 않지만, 상자성, 방사성 및 플루오로원성 이온이 포함된다. 또다른 실시양태에서, 영상화제는 방사성 영상화제를 포함한다. 방사성 영상화제의 예에는, 이에 제한되지 않지만, 감마-방사체, 양전자-방사체 및 x-선-방사체가 포함된다. 특정 방사성 영상화제에는, 이에 제한되지 않지만, ⁴³K, ⁵²Fe, ⁵⁷Co, ⁶⁷Cu, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁷⁷Br, ⁸¹Rb, ⁸¹Kr, ⁸⁷Sr, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹¹³In, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹²⁷I, ¹²⁹Cs, ¹³¹I, ¹³²I, ¹⁹⁷Hg, ²⁰³Pb 및 ²⁰⁶Bi, 및 이를 기재로 한 것들이 포함된다. 당업자들에게 공지된 기타 방사성 영상화제는 바륨 및 가돌리늄을 포함하는 웰로서 사용될 수 있다.

[0483] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제제는 실질적으로 무수물이다. "실질적으로 무수"는 제제 중에 존재하는 물의 양이, 제제 중에 존재하는 Chk1 억제제, 시클로텍스트린 및/또는 기타 첨가제를 수화시키고/시키거나 이들의 화학적 및/또는 물리학적 성질에 악영향을 미치기에 충분한 양 미만임을 의미한다. 특정 실시양태에서, 제제 중에 존재하는 물의 양은 전형적으로 제제의 중량을 기준으로 약 5% 미만이다. 또한, 물의 양이 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 및 약 1% 미만인 제제가 예상된다. 예상되는 제제 중의 물의 다른 양은 약 4.9% 미만, 약 4.8% 미만, 약 4.7% 미만, 약 4.6% 미만, 약 4.5% 미만, 약 4.4% 미만, 약 4.3% 미만, 약 4.2% 미만, 약 4.1% 미만, 약 3.9% 미만, 약 3.8% 미만, 약 3.7% 미만, 약 3.6% 미만, 약 3.5% 미만, 약 3.4% 미만, 약 3.3% 미만, 약 3.2% 미만, 약 3.1% 미만, 약 2.9% 미만, 약 2.8% 미만, 약 2.7% 미만, 약 2.6% 미만, 약 2.5% 미만, 약 2.4% 미만, 약 2.3% 미만, 약 2.2% 미만, 약 2.1% 미만, 약 1.9% 미만, 약 1.8% 미만, 약 1.7% 미만, 약 1.6% 미만, 약 1.5% 미만, 약 1.4% 미만, 약 1.3% 미만, 약 1.2% 미만, 약 1.1% 미만, 약 0.9% 미만, 약 0.8% 미만, 약 0.7% 미만, 약 0.6% 미만, 약 0.5% 미만을 포함한다. 특정 제제는 물의 양이 약 1.2% 미만인 것들을 포함한다.

[0484] 제제가 실질적으로 무수인 이러한 실시양태에서, 제제는 동결건조되거나, 분무-건조되거나, 또는 당업자들에게 공지된 바와 같이 조성물을 건조시키기 위한 이러한 필적하는 방법에 적용된다. 실질적으로 무수인 조성물은 투여 전에 물 또는 다른 수용액(들)과 재구성될 수 있다.

활성 작용제의 투여량

[0485] 활성 작용제 (예를 들어, 항암제 및 Chk1 억제제)는 이들의 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 사용된다. 본원에 사용되는 바와 같이, "치료 유효량"이란, 치료하고자 하는 대상체의 나타난 증상, 상태의 진행을 억제하거나 이를 완화시키기에 효과적인 양을 의미한다. "억제에 효과적인 용량"은 생체내 또는 생체외 이상 증식 세포 집단의 증식을 억제하거나 또는 저해하기에 효과적인 양을 의미한다. 이러한 화합물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어, LD₅₀ (집단 50%에 대한 치사량) 및 ED₅₀ (집단 50%의 치료 유효량)을 측정하기 위해, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 제약 절차에 의해 측정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비

율은 치료 지표이고, 이것은 LD₅₀ 대 ED₅₀의 비율로서 표현된다. 높은 치료 지표 (즉, 유효량보다 실질적으로 더 높은 독성 용량)를 나타내는 화합물이 바람직하다.

[0487] 체크포인트 키나제의 억제는 용량-반응 검정법을 이용하여 측정될 수 있는데, 여기서 부분적인 효과가 관찰되는 더 높은 농도에 걸친, 효과가 관찰되지 않거나 최소 효과가 관찰되는 농도를 포함하는 농도 내지 최대 효과가 관찰되는 포화 농도의 범위에 걸쳐 민감성 분석 시스템을 관심있는 화합물과 접촉시킨다. 이론적으로, 억제제 화합물의 용량-반응 효과의 상기 검정법은 농도 함수로서 억제도를 표현하는 S자형 곡선으로서 기재될 수 있다. 상기 곡선은 또한 이론적으로, 검정법에서 체크포인트 효소의 활성을 최소 효소 활성과 최대 효소 활성 사이의 차이의 50% 수준으로 감소시키기에 충분한 지점을 통과한다. 이러한 농도는 억제 농도 (50%) 또는 IC₅₀ 값으로서 정의된다. IC₅₀ 값의 측정은 바람직하게는 통상의 생화학적 (무세포) 검정 기술 또는 세포-기재 검정 기술을 이용하여 이루어진다.

[0488] 억제제 효능의 비교는 종종 상대적인 IC₅₀ 값에 대한 기준으로 제공되고, 여기서 IC₅₀이 높을수록 시험 화합물이 덜 효능있는 것임을 나타내고, IC₅₀이 낮을수록 기준 화합물보다 더 효능있는 것으로 나타난다. 약 1000 nM 미만, 또는 약 250 nM 미만, 또는 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만, 또는 약 20 nM 미만, 또는 약 1 nM 미만의 IC₅₀ 값으로 증명하는 Chk1 억제제 화합물은, 용량-반응 검정법을 이용하여 측정되는 경우, 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0489] 이러한 용량-반응 분석법에서 얻어진 데이터는 인간에서 사용되는 투여량 범위의 제제화에 있어서 인자로서 사용될 수 있다. 상기 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 약간 있거나 독성이 없는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 놓여 있다. 투여량은 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 좌우되는 이러한 범위 내에서 다양할 수 있다.

[0490] 정확한 제제화, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태의 관점에서 개개의 의사에 의해 선택된다. 투여량 및 투여 간격은 바람직한 치료 효과를 유지하기에 충분한 활성 화합물의 혈장 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 그러나, 일반적으로 성인 인간 치료를 위해 사용되는 용량은 전형적으로 Chk1 억제제 용량 1 kg 당 하루에 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 500 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서, Chk1 용량은 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.7 내지 약 30 mg/kg, 또는 약 1 내지 약 20 mg/kg이다. 예상되는 특정 용량은 0.1 mg/kg 증분으로 임의의 상기 범위의 하위-범위를 포함한다.

[0491] 본 발명의 다양한 측면에서, 개시된 제제는 항암제와 함께 투여된다. 특정 실시양태에서, 항암제의 치료 유효량은 조성물 중에 존재하는 Chk1 억제제의 동시 및/또는 순차 투여에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서, 다양한 실시양태에서, Chk1 억제제와 함께 투여하기 위한 항암제의 치료 유효량은 Chk1 억제제 부재하의 상기 항암제의 치료 유효량 미만이다. 항암제 및/또는 Chk1 억제제의 적절한 치료 유효량의 측정은 개별 환자의 특정 질환, 과거 병력 및 기타 이러한 인자를 기준으로 하여 치료 의사의 지식의 범주 내에 있다.

투여 계획

[0493] 일부 실시양태에서, 상기 나타낸 바와 같이, 1종 이상의 항증식제 (예를 들어, 항암제)는 본 발명의 실시양태에 따른 조성물 전에, 그후에 또는 동시에 투여된다. 본 발명의 다양한 실시양태에서 존재하는 항증식제 및 Chk1 억제제의 투여 빈도, 투여 지속기간 및 용량은 각각 독립적으로 당업자들에 의해 인지될 것과 같이 이들의 의도된 목적을 달성하기 위해 다양할 수 있다.

[0494] 일부 실시양태에서, 항증식제는 Chk1 활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, Chk1 활성제를, 사용된 Chk1 활성제 유형을 위한 표적 단계에서 세포 주기 정지를 실질적으로 동기화시키기에 충분한 양으로 및 시간동안 및/또는 빈도로 이상 증식 세포 집단과 접촉시킨 후에, 상기 이상 증식 세포 집단을 Chk1 억제제와 접촉시킨다. 이러한 방법은 일반적으로 WO 05/27907에 개시되어 있고, 이러한 문헌은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다. 이러한 실시양태에서, 세포 집단은 본 발명의 다양한 실시양태에 따른 제제의 투여에 의해 Chk1 억제제와 접촉될 수 있다.

[0495] 일부 실시양태에서, 이상 증식 세포 집단은 상기 집단을 Chk1 억제제와 접촉시키기 전에 최적의 동기화를 경험할 것이다. 최적의 동기화를 위해, 집단 중 세포의 최대 비율은 사용된 활성제를 위한 표적 단계에서 "파일 업 (pile up)"되거나 또는 정지되고, 최소 비율이 유사분열 내로 진행된다. 그러나, 당업자들은 Chk1 억제제와 접촉하기 전에 더 적은 세포 주기 동기화도가 일부 이점을 제공할 것임을 인정할 것이다. 따라서, "실제 동기

화"는 최적을 비롯한 세포 주기 정지의 임의의 동기화도를 포함하고, 이것은 Chk1 억제제의 사용 없이 나타나는 것보다 더 큰 세포독성 효과, 또는 Chk1 활성제와 억제제의 공동-투여로 나타나는 것보다 더 큰 세포독성 효과, 또는 세포를 Chk1 억제제와 접촉시킨 후에 Chk1 활성제와 접촉시키는 경우 나타난 것보다 더 큰 세포독성 효과를 나타낸다. 이를 기준에 상응하거나 이를 초과하는 세포 주기 정지도는 "실제 동기화"로서 정량화한다.

[0496] 개시된 조성물을 사용한 치료 후에, 사용된 Chk1 활성제의 표적 단계에서 이상 증식 세포의 수가 약 10% 이상 증가할 수 있고; Chk1 활성제의 부재하에 이러한 상에서 존재하는 이상 증식 세포의 갯수에 필적하도록, 임의로는 약 20% 이상, 약 50% 이상, 약 100% 이상; 약 150% 이상; 약 200% 이상; 약 250% 이상; 약 300% 이상; 약 350% 이상; 약 400% 이상, 약 450% 이상, 또는 약 500% 이상 증가한다. 그러나 이러한 범위는 단지 예시적인 것이고, 세포 유형, 사용된 특정 Chk1 활성제, 및 당업자들에게 용이하게 식별가능한 기타 인자에 따라 좌우된다. 예를 들어, 당업자는, 이상 증식 세포의 임의의 특정 세포 샘플 집단에 대한 최대 비율 증가가 Chk1 활성제 접촉 전에 상기 집단의 표적 단계에서 존재하는 세포의 비율을 포함하는 다양한 인자에 의해 제한될 것임을 인지할 것이다.

[0497] 상기 나타낸 바와 같이, 세포 집단 중 세포 주기 정지의 실제 동기화를 달성함에 따라, 세포 집단은 세포 주기 정지를 실질적으로 과기시키기에 충분한 양으로 및 시간 동안 본 발명의 제제를 사용하여 Chk1 억제제와 접촉시킬 수 있다. 용어 "실질적으로 과기하다"는 모든 정지된 세포의 완전 과기가 효능에 필요하지 않을 수 있음을 나타내기 위해 사용된다. 당업자들은, 충분한 정도의 세포 주기 점검점 과기를 달성하여 세포 주기 점검점 메카니즘을 방해할 수 있고, 세포 죽음 또는 다른게는 이상 세포 증식을 자연시키거나 중단시키기에 충분한 비복제 DNA 손상을 갖는 세포 주기에서 세포를 이후 단계로 통과시킨다는 것을 인지할 것이다.

[0498] 당업자들은 임상 또는 실험실에서 실제 사용을 위한 세포 주기 동기화 및 과기와 관련된 정보를 전환시키는 방법을 인지할 것이다. 예를 들어, 임의의 소정 세포주, Chk1 활성제 및 Chk1 억제제를 위해, 각각의 실제 세포 주기 동기화 및 실제 과기를 달성하기 위한 각각의 용량을 투여하기 위한 용량, 투여 빈도 및 기간은 생체외 측정될 수 있다. 이어서, 생체외 측정은 세포 주기의 다양한 단계에서 세포의 비율을 직접 측정하기 위한 실제 대용물로서 임상에 적용될 수 있다.

[0499] 이러한 측정을 결정하는 데 있어서, 당업자들은 세포 집단과 Chk1 활성제의 접촉 빈도 및 지속기간이 상기 나타낸 바와 같이 원치않는 세포 증식을 나타내는 세포 유형에 의해 영향을 받을 수 있음을 인지할 것이다. 대부분의 세포와 같이, 이상 증식 세포는 보편적인 속도로 순환하지 않는다. 일부 유형은 다른 것들보다 더 빠르게 증식하고, 즉 이것은 더 빠른 배가 시간을 갖는다. 따라서, 예를 들어, 빠른 배가 시간을 갖는 종양 세포 유형(예를 들어, 퀘장암 또는 흑색종)의 치료는 Chk1 활성제를 사용한 보다 단기의 치료를 필요로 하여 세포 주기 정지를 실질적으로 동기화시킬 수 있지만, 더 느린 배가 시간을 갖는 종양(예를 들어, 일부 결장, 유방 또는 전립선 종양)의 치료는 Chk1 활성제와의 보다 장기 접촉을 필요로 할 것이고, 모든 다른 것들은 실질적으로 동시에 세포 주기 정지를 유도하는 것과 동등하다.

[0500] Chk1 활성제에 의한 실제 세포 주기 동기화를 허용하기에 효과적인 시간은 수분 내지 96시간 이하 또는 그 이상으로 다양할 수 있다. 일부 실시양태에서, 주치의 또는 기술자에 의해 측정되는 바와 같이, 수주 이하 또는 그 이상 동안 Chk1 활성제를 투여하는 것이 바람직하거나 이를 목적으로 할 수 있다. 따라서, Chk1 활성제는 약 30분 이하, 약 1시간 이하, 약 2시간 이하, 약 3시간 이하, 약 4시간 이하, 약 6시간 이하, 약 12시간 이하, 약 18시간 이하, 약 24시간 이하, 약 48시간 이하, 약 72시간 이하 또는 약 96시간 이하 또는 그 이상 동안 세포 집단과 접촉할 수 있다. 당업자들은 본원에 표현된 시간 범위가 단지 설명적이고; 이러한 표현된 범위 및 하위 범위가 이용될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0501] 세포 집단과 Chk1 활성제의 접촉은, 사용된 특정 Chk1 활성제 또는 활성제들을 위한 당업계에 공지된 방법에 따라, 단일 용량으로 또는 다중 용량으로 발생할 수 있다. 예를 들어, Chk1 활성제는 4-일 간격으로 1일 당 1회 용량으로 전달되는 4회 용량(q4d x 4); 3-일 간격으로 1일 당 1회 용량으로 전달되는 4회 용량(q3d x 4); 5-일 간격으로 1일 당 전달되는 1회 용량(qd x 5); 3주 동안 1주 당 1회 용량(qwk3); 5회 일일 투여량, 2일 휴식 및 또다른 5회 일일 투여량(5/2/5)의 빈도; 또는 환경을 위해 적절한 것으로 결정되는 임의의 용량 섭생으로 제공될 수 있다. 임의로는, 필요에 따라 Chk1 억제제의 제1 용량과 접촉하기 전에 세포 주기 정지의 실제 동기화를 달성하기 위한 Chk1 활성제의 마지막 용량 사이에는 일부 시간이 경과하도록 허용될 수 있다. 유사한 섭생은 Chk1 활성제가 화학요법제 또는 방사선요법제인 경우 이용될 수 있다. 추가의 방사선요법제 용량은 당업자들에게 공지되어 있다.

[0502] 세포 집단과 본 발명의 조성물의 접촉은 마찬가지로 세포 주기 점검점의 실제 과기를 달성하기에 충분한 임의의

용량 및 시간으로 달성될 수 있다. 전형적으로, 필수적이지는 않지만, 이러한 시간에는, 상기 논의된 것과 같은 다양한 인자에 따라, 약 72시간 이하 내지 약 96시간이 포함된다. 일부 실시양태에서, 주치의 또는 기술에 의해 측정되는 바와 같이, 약 수주 이하 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 본 발명의 조성물을 투여하는 것이 바람직하거나 또는 필요할 수 있다. 따라서, 조성물은 전형적으로 약 1시간 이하, 약 2시간 이하, 약 3시간 이하, 약 4시간 이하, 약 6시간 이하, 약 12시간 이하, 약 18시간 이하, 약 24시간 이하, 약 48시간 이하 또는 약 72시간 이하 동안 투여될 수 있다. 당업자들은 본원에 표현된 시간 범위가 단지 설명적이고; 이러한 표현된 범위 및 하위-범위가 이용될 수 있음을 인지할 것이다.

[0503] 본 발명의 조성물은 다중 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 4-일 간격으로 1일 당 1회 용량으로 전달되는 4회 용량 (q4d x 4); 3-일 간격으로 1일 당 1회 용량으로 전달되는 4회 용량 (q3d x 4); 5-일 간격으로 1일 당 전달되는 1회 용량 (qd x 5); 3주 동안 1주 당 1회 용량 (qwk3); 5회 일일 용량, 2일 휴식 및 또다른 5회 일일 용량 (5/2/5)의 빈도로; 또는 환경에 적절한 것으로 미리-결정된 임의의 용량 섭생으로 제공될 수 있다.

투여 경로

[0504] 다양한 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 진피, 피하, 근육내, 동맥내, 폐, 구강, 설하, 비내, 흡입, 경피, 질내, 경구, 비경구, 직장, 정맥내, 국소, 진피내, 안내 및/또는 복막내 투여될 수 있다. 투여 경로는 환자의 상태 및 치료하고자 하는 질환을 기준으로, 치료하는 의사에 의해 선택될 수 있다.

[0505] 비경구 투여에는, 이에 제한되지 않지만, 정맥내, 동맥내, 복막내, 피하, 근육내, 수막강내 및 동맥내가 포함된다. 비경구 투여는 또한 파우더젝트(POWDERJECT)™와 같은 고압 기술을 이용하여 달성될 수 있다.

[0506] 경구 또는 구강 투여를 위해, 조성물은 통상의 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지제의 형태일 수 있다. 예를 들어, 경구 투여용 정제 및 캡슐제는 통상의 부형제, 예컨대 결합제 (예를 들어, 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트래거컨트, 점성의 전분 또는 폴리비닐파롤리돈), 충전제 (예를 들어, 락토스, 당, 미세결정질셀룰로스, 메이즈-전분, 인산칼슘 또는 소르비톨), 윤활제 (예를 들어, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 활석, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카), 붕해제 (예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트) 또는 습윤제 (예를 들어, 나트륨 라우릴 솔페이트)를 포함할 수 있다. 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 코팅될 수 있다.

[0507] 다르게는, 본 발명의 조성물은 예를 들어 경구 액상 제제, 예컨대 수성 또는 오일성 혼탁액제, 용액제, 유액제, 시럽제 또는 엘릭시르 내로 혼입될 수 있다. 추가로, 조성물은 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클로 구성되는 건식 제품일 수 있다. 이러한 액상 제제는 통상의 첨가제, 예를 들어 혼탁화제, 예컨대 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/당 시럽, 젤라틴, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 젤 및 수소화된 식용 지방; 유화제, 예컨대 레시틴, 소르비탄 모노올레이트 또는 아카시아; 비수성 비히클 (식용 오일을 포함할 수 있음), 예컨대 아몬드유, 분류된 코코넛유, 오일성 에스테르, 프로필렌 글리콜 및 에틸 알콜; 및 보존제, 예컨대 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 및 소르브산을 함유할 수 있다.

[0508] 조성물은 또한 좌제, 예를 들어, 통상의 좌제 기재, 예컨대 코코아 버터 또는 기타 글리세리드를 함유한 좌제로 제제화될 수 있다. 흡입용 조성물은 전형적으로 통상의 추진체, 예컨대 디클로로디플루오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄을 사용하여 건식 분말로서 또는 에어로졸 형태로 투여될 수 있는 용액제, 혼탁액제 또는 유액제의 형태로 제공될 수 있다. 전형적인 국소 및 경피성 제제는 통상의 수성 또는 비수성 비히클, 예컨대 점안제, 크림제, 연고제, 로션제 및 페이스트제를 포함하거나, 또는 의료용 플라스터(medicated plaster), 패치제 또는 막제의 형태이다.

[0509] 추가로, 본 발명의 조성물은 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 오일성 또는 수성 비히클 중의 혼탁액제, 용액제 또는 유액제의 형태일 수 있고, 제제화제, 예컨대 혼탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제를 함유할 수 있다. 다르게는, 조성물은 사용 전에 적합한 비히클 (예를 들어, 멸균 발열성물질-무함유수)을 사용하는 구성을 위한 분말 형태일 수 있다.

[0510] 본 발명에 따른 조성물은 또한 데포우(depot) 제제로서 제제화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제제는 이식 (예를 들어, 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 적합한 오일 중 유액), 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체 (예를 들어, 난용성 염)로서 제제화될 수 있다.

[0512] 암 및 기타 질환

[0513] 개시된 조성물의 용도는 암성 및 비-암성 세포 증식을 비롯한 이상 세포 증식과 관련된 임의의 상태의 치료에서 나타낸다. 한 측면에서, 치료는 세포 주기 정지를 활성화시키는 작용제에 반응하거나 또는 세포 주기 점검점 단백질의 억제제에 대해 반응하는 임의의 상태의 치료일 수 있다.

[0514] 암에는 조직 세포의 성장으로부터 유래된 종양 또는 신생물이 포함되고, 여기서 세포의 증식은 비제어성이고 진행성이다. 일부 이러한 신생물은 양성이지만, 다른 것은 "악성"으로 지칭되고, 유기체의 죽음을 유도할 수 있다. 공격적인 세포 증식을 나타낸 것 이외에도, 악성 신생물은 주변 조직을 침해하거나 전이될 수 있다는 점에서, 악성 신생물은 양성 성장과 구분된다. 또한, 악성 신생물은 하나의 또다른 그리고 주변 조직과 관련하여 더 많은 분화 손실 (더 많은 "탈분화") 및 배향을 나타내는 것을 특징으로 한다. 이러한 성질은 "퇴화"로 명명된다.

[0515] 본 발명에 의해 치료가능한 암에는, 고형 종양, 예컨대 암종 및 육종이 포함된다. 암종은 주변 조직을 침투하는 (즉, 침해하는) 상피 세포로부터 유래되고 전이된다. 선암종은 선천적인 조직, 또는 인식가능한 선천적인 구조를 형성하는 조직으로부터 유래된 암종이다. 육종은 종양이고, 이의 세포는 베아기 결합 조직과 같은 원섬유 또는 균질 성분 내에 봉입된다. 본 발명은 또한 골수계 또는 림프계의 암, 예를 들어 백혈병, 림프종, 및 전형적으로 종양 종괴로서 존재하지 않지만 혈관계 또는 림프망세포계에 분포되어 있는 기타 암의 치료가 가능하다.

[0516] 추가로, 암에는, 이에 제한되지 않지만, 점액성 및 원형성 세포 암종, 인간 연조직 육종, 예를 들어 유잉 육종, 암 전이, 예를 들어 림프성 전이, 특히 두경부의 평편 세포 암종, 식도 평편 세포 암종, 경구 암종, 혈액 세포 악성종양, 예를 들어 다발 골수종, 백혈병, 예를 들어 급성 림프구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 모발성 세포 백혈병, 삼출 림프종 (체강 기재의 림프종), 흉선 림프종 폐암 (예를 들어 폐의 소세포 암종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 부신 피질의 암, ACTH-생산성 종양, 비-소세포 폐암, 유방암, 예를 들어 소세포 암종 및 관암종), 위장관암 (예를 들어 위암, 결장암, 결직장암, 및 결직장 신생물과 연관된 폴립), 췌장암, 간암, 비뇨기 암 (예를 들어 방광암, 예컨대 원발성 표재성 방광 종양, 방광의 침습성 전이 세포 암종 및 근육-침해성 방광암), 전립선암, 여성 생식기의 악성종양 (예를 들어 난소 암종, 원발성 복막 상피 신생물, 자궁경부 암종, 자궁내막암, 질암, 외음부암, 자궁암, 및 난소 난포에서의 고형 종양), 남성 생식기의 악성종양 (예를 들어 고환암 및 음경암), 신장암 (예를 들어 신세포 암종), 뇌암 (예를 들어 중추신경계에서 내재성 뇌 종양, 신경아세포종, 성상세포종, 신경아교종 및 전이성 종양 세포 침해), 골암 (예를 들어 골종 및 골육종), 피부암 (예를 들어 악성 흑색종, 인간 피부 각질형성세포의 종양 진행, 기저 세포 암종 및 평편 세포암), 갑상선암, 망막모세포종, 복막 삼출, 악성 흉막 삼출, 중피종, 빌름스 종양, 담낭암, 영양막성 신생물, 혈관주피종 및 카포시 육종이 포함된다.

[0517] 비제한적인 예로서, 본 발명에 개시된 방법은 하기 예시적인 항암제를 (단독으로 또는 다른 활성 작용제와 조합으로) 사용할 수 있다:

[0518] 췌장암 (예를 들어, 췌장의 국소 진행 (비절개성 단계 II 또는 단계 III) 또는 전이성 (단계 IV) 선암종)을 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 켐시타빈; 1차 치료용 및 이전에 5-FU 섭생으로 치료된 환자를 위한 켐시타빈; 비-소세포 폐암 (예를 들어, 수술불가능한 국소 진행 (단계 IIIA 또는 IIIB) 또는 전이성 (단계 IV) 비-소세포 폐암)의 치료를 위한 백금 배위 치약 (예를 들어, 시스플라틴)과 조합된 켐시타빈;

[0519] 비-소세포 폐 암종, 고형 종양, 악성 중피종, 요로상피, 자궁경부암, 재발성 자궁내막암, 복막암, 늑막 중피종, 담낭암, 유방암 및 결직장암일 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 페메트렉세드;

[0520] 뇌막암, 자궁경부암, 난소암, 상피암, 식도암, 난관암, 원발성 복막암, 소세포 폐암, 전립선암, 신경아세포종, 신경아교종, 고형 종양, 급성 골수 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진행성 골수이형성 증후군 및 횡문근육종을 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 토포테칸;

[0521] 결직장암, 다형성 교모세포종, 고형 종양, 유방암, 음경암, 간암, 전이성 위 암종, 위식도 접합부 선암종, 소장 선암종, 횡문근육종, 요로상피암, 위암, 방광암, 신장암, 소세포 폐암, 췌장암, 두경부암, 신경아교종, 육종, 결장 또는 직장의 전이성 암종을 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 이리노테칸;

[0522] 만성 림프구성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 암을 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 클로람부실;

- [0523] 고환암, 난소암, 방광암, 두경부암, 식도암, 소세포 및 비-소세포 폐암, 비-호지킨 림프종, 영양막성 신생물, 부신피질암, 항문암, 담즙관암, 방광암, 골암, 자궁경부암, 자궁내막암, 담낭암, 위장 유암종 종양, 후두암, 하인두암, 간암, 폐암, 소세포 폐암, 악성 중피종, 비내 공동 암, 부비동암, 비인두암, 신경아세포종, 경구 공동 암, 구인두암, 골육종, 난소암, 난소의 생식 세포 종양, 췌장암, 음경암, 망막모세포종, 침샘 암 육종, 흑색종, 위암, 고환암, 흉선암, 자궁 육종, 외음부암을 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 백금 배위 치료제, 예를 들어, 시스플라틴;
- [0524] 난소암, 생식 세포 종양, 두경부암, 소세포 및 비-소세포 폐암, 방광암, 재발성 및 난치성 급성 백혈병, 자궁내막암을 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 카르보플라틴;
- [0525] 위암, 위식도 접합부 암, 연조직 육종, 악성 신경아교종을 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 캄프토테신;
- [0526] 소세포 및 기타 폐암, 위암, 생식 세포 종양, 부신피질암, 골암, 위장 유암종 종양, 임신성 용모상피 질환, 호지킨 질환, 급성 림프구성 암, 소아 백혈병, 소세포 폐암, 폐 유암종 종양, 신경아세포종, 골육종, 난소암, 난소의 생식 세포 종양, 전립선암, 망막모세포종, 위암, 고환암, 빌름스 종양을 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 에토포시드;
- [0527] 급성 골수 백혈병, 고-위험 골수이형성 증후군, CML, 림프종, 고형 종양, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 비-림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병, 부르킷(Burkitt) 림프종을 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 Ara-C;
- [0528] 유방암 및 급성 골수 백혈병을 비롯한 증식성 장애의 생체외 연구를 위한 아피도콜린;
- [0529] 만성 림프구성 백혈병, 여포성 림프종, 전이성 흑색종, 신세포 암종, 급성 골수 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 유방암, 모발성 세포 백혈병, 다발 골수종, 자궁경부암, 질암, 백혈병, 소아 백혈병, 만성 육아종성 질환, 바만세포증, 신장암, 요로암, 피부 종양, 방광암, 기저 세포 암종, 부신 암종, 식도 및 위암, 간세포암, 난소암, B-세포 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 여포성 림프종을 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 플루다라빈; 및
- [0530] 임신성 용모막암종, 파괴성 용모막선종 및 포상기태, 급성 림프구성 백혈병, 뇌막 백혈병, 유방암, 두경부의 표피암, 진행성 균상식육종 (피부 T-세포 림프종), 폐암 (특히 평편 세포 및 소세포 유형), 비-호지킨 림프종, 방광암, 골암, 유방암, 식도암, 임신성 용모상피 질환, 후두 및 하인두 암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 소세포 폐암, 부르킷 림프종, 전구체 T-림프모구성 중피종, 비내 공동 및 부비동 암, 비인두암, 경구 공동 및 구인두 암, 골육종, 음경암, 침샘암 및 위암을 비롯한 증식성 장애의 치료를 위한 메토트렉세이트.
- [0531] 본원에 개시된 조성물은 또한 비-암성 이상 증식 세포와 관련된 상태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 상태에는, 이에 제한되지 않지만, 아테롬성경화증, 재협착증, 맥관염, 신염, 망막증, 신장 질환, 증식성 피부 장애, 건선, 켈로이드 반흔, 광선 각화증, 스테판스-존슨 증후군, 류마티스 관절염 (RA), 전신-발병 소아형 만성 관절염 (JCA), 골다공증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 상피 성장저하를 비롯한 눈의 과증식성 질환; 증식성 유리체망막증 (PVR); 당뇨병성 망막증, 혈관-증식성 질환, 비늘증 또는 유두종이 포함된다.
- [0532] 본 발명의 조성물에 의해 치료가능한 비-암성 상태에는 또한 다양한 염증 및 염증성 질환, 상태 또는 장애가 포함된다. 이러한 치료의 예에는, 이에 제한되지 않지만, 류마티스 관절염, 건선, 백반, 베게너(Wegener) 육아종증 및 SLE가 포함된다. 관절염, 베게너 육아종증 및 SLE의 치료는 종종 면역억제 요법제, 예컨대 이온화 방사선, 메토트렉세이트 및 시클로포스파미드의 용도를 포함한다. 건선 및 백반은 보통 프소랄렌과 조합된 자외 방사선 (UV)으로 치료된다. 이러한 치료는 전형적으로 DNA 손상을 적극적으로 유도한다. 손상된 면역 세포 내에서 Chk1 활성을 억제하면, 이러한 표준 치료를 제어하기 위해 세포가 더 민감성이 되게 한다. 일반적으로, 본 발명에 유용한 Chk1 억제제는 단독으로 또는 면역억제 약물과 조합으로 투여되는 경우 염증성 질환의 제어를 강화시키기 위해 임의로 사용될 수 있다.
- [0533] 개시된 조성물에 의해 치료가능한 일부 상기 암성 및 비-암성 상태의 동물 모델에는, 예를 들어: HL60 세포주 (인간 비-소세포 폐암)로부터의 생존가능한 암 세포로 준비된 흉선이 없는 누드 마우스, 판(Pane)-01 인간 종양 세포 (인간 췌장암)로 주사된 흉선이 없는 누드 마우스, A375 인간 종양 세포 (인간 흑색종)를 주사한 흉선이 없는 누드 마우스, SKMES 폐암 세포 (인간 폐암)를 주사한 흉선이 없는 누드 마우스, SKOV-3.ip. 난소 암종 세포 (인간 난소암)을 주사한 흉선이 없는 누드 마우스, MDA-MB-361 유방암 세포 (인간 유방암)를 주사한 흉선이 없는 누드 마우스, 137-62 세포 (유방암)를 주사한 래트, 및 c56BL/Ka 마우스 (cpdm/cpdm) (인간 건선) (문헌

[Gijbels et al, Exp. Dermatol, 9:351 (2000)])가 포함된다.

[0534] 키트

[0535] 본 발명의 조성물을 포함한 키트가 또한 예상된다. 키트는 제1 용기 내의 개시된 조성물의 투여 형태 및 의학적 상태의 치료에서 조성물의 사용을 위한 지침서를 함유한 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 표지 상에 나타낸 상태는 이상 증식 세포와 관련된 장애, 예컨대 암 및 비-암성 장애, 예를 들어 건선, 신장 질환 및 전신 홍반성 루푸스의 치료를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는 이상 증식 세포의 치료에 유용한 치료제를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 항암제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항암제는 본 발명의 조성물의 성분으로서 제1 용기에 존재하고, 기타 구체적인 실시양태에서, 항암제는 제2 용기에 패키징된다. 패키지 삽입물은 암과 같은 의학적 상태의 치료에서 패키징된 조성물 또는 조성물들의 용도를 위한 지침서를 함유한다.

[0536] <실시예>

[0537] 하기 실시예는 본 발명의 설명을 위해 제공되지만, 본 발명이 범주를 제한하는 것으로 의도되지는 않는다. 시험관내 용혈 연구는 1종 이상의 Chk1 억제제 및 1종 이상의 시클로덱스트린을 포함한 조성물의 독성이 시클로덱스트린 부재하의 Chk1 억제제 조성물에 비해 감소한다는 것을 기재한다. 용해도 연구에서는 시클로덱스트린 무함유 조성물에 비해 시클로덱스트린 포함 조성물 중에 가용화된 Chk1 억제제의 양이 증가함을 입증한다. 하기 기재된 연구를 위해, 화학식 X의 2개의 상이한 이치환된 우레아 Chk1 억제제 화합물을 사용하고, 이것은 각각 "Chk1 억제제 A" 및 "Chk1 억제제 B"로서 지칭될 것이다.

[0538] 시험관내 용혈 연구

[0539] 화학식 X의 Chk1 억제제 A의 용혈 잠재성은, 래트 및 인간 혈액에 투입되는 경우 다양한 제제 부형제 중에서 측정되었다. 이러한 시험관내 실험은 문헌 [Krzyszaniak et al., J Pharm. Sciences, 86: 1215 (1997)]에 보고된 변형 방법을 기초로 하였다. 정상 인간 공여자 또는 스프라구에-다울레이(Sprague-Dawley) 래트로부터의 신선한 전혈을 나트륨 헤파린 내로 수집하고, 분취액을 원심분리하여 용혈-유리 샘플을 입증하였다. 음성 대조군은 일반 염수 (0.9 %) 또는 부형제만으로 이루어졌다. 적혈세포 (RBC) 용해 완충액 (10 mM KHCO₃, 150 mM NH₄Cl, 0.1 mM EDTA, pH 7.5)을 양성 대조군으로서 사용하였다. 대조군 또는 제제화된 시험 샘플의 0.02 mL 분취액을 혈액 0.98 mL와 혼합하여 Chk1 억제제 화합물의 다양한 최종 농도 (10 내지 1000 µg/mL)를 달성하였다. 별법으로, 기타 혈액/시험 물질 부피 비율은 또한 시험 샘플 0.1 mL과 전혈 0.9 mL를 사용하여 시험하였다. 샘플을 25°C에서 3분 동안 인큐베이션한 다음, 3000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 혈장 상층액을 하기와 같은 평가 점수를 이용하는 시각적 분석을 기준으로 용혈의 정량적 측정을 위해 수집하였다: 0-용혈 없음; 1-미량의 용혈; 2-약간 내지 중간정도의 용혈; 3-현저한 용혈; 4-심한 용혈. 일부 샘플에 대해, 정량 분석은 UV 분광계에 의한 540 nm에서 혈장 상층액 중의 헤모글로빈 흡수를 측정하여 퍼센트 용혈을 계산함으로써 수행하였다. 삼투몰농도 판독은 또한 검정으로부터의 시험 샘플에 대하여 측정하였다. 이들 실험에서의 모든 시험 용액의 삼투몰농도 측정은 정상 범위 내인 것으로서 해석되었다. 따라서, 제제화된 용액의 삼투몰농도-유도된 불균형은 실험 결과에 기여하지 않았다. 다양한 제제 중 검정을 위한 결과는 하기 표 II에 보고되었다. 표 II에 나타낸 바와 같이, 캡티솔 및 Chk1 억제제 A의 유리 염기를 함유한 제제는, Chk1 억제제의 모노메실레이트 염을 갖는 상응하는 조성물보다 농도 100 µg/mL에서의 용혈로부터 에리트로사이트를 더 잘 보호할 수 있었다.

[0540] 시험관내 용혈 연구를 위해, 2개의 Chk1 억제제 제제를 분석을 위해 제조하였다. 첫번째 제제는 Chk1 억제제 A의 유리 염기 형태의 원액 제제였고, 이것은 멸균수 중 16.67% (w/v) 캡티솔 중 50 mg/mL의 농도로 제조하였다. 원액 제제를 제조하기 위해, 적절한 양의 유리 염기 형태의 Chk1 억제제 A를 청량하고, 적절한 크기의 용기에 넣었다. 상기 제제를 멸균 수용액 중 16.67% (w/v) 캡티솔을 사용하여 원하는 부피의 90%가 되게 하였다. 이어서 용액을 초음파처리하여 Chk1 억제제의 임의의 집합체를 분해하였다. 용액을 교반하면서, 보정된 pH 미터를 이용하여 pH를 측정하였다. HCl (염산)을 사용하여 pH를 점진적으로 4.5 ± 0.1로 조정하였다. 마지막으로, 멸균 수용액 중 16.67% (w/v) 캡티솔을 사용하여 최종 부피가 되게 하여 Chk1 억제제 A의 50 mg/mL 표적 농도를 달성하였다. 모든 기타 Chk1 억제제 A 용액을 제조하기 위해, 50 mg/mL 원액 용액을 5% 텍스트로스 주사 USP (D5W)를 사용하여 목적하는 최종 농도로 희석시켰다. 이러한 절차는 모든 제제화를 통틀어 시험 화합물 대 캡티솔의 일정 비율을 유지하기 위해 시행하였다. 두번째 제제는 5% 텍스트로스 중 Chk1 억제제 A의 모노메실레이트 염을 사용하여 제조하였다. 이 제제를 위해, 적절한 양의 Chk1 억제제 A의 모노메실레이트

이트 염 (메실레이트 이온의 첨가로 인해 증가된 화학식량 (FW)을 위해 조정됨)을 칭량하고, 적절한 크기의 용기에 넣었다. 제제를 5% D5W로 목적하는 최종 농도가 되게 하여, 50 mg/mL Chk1 억제제 A 모노메실레이트 염 원액 용액을 수득하였다. 이어서, 용액을 초음파처리하여 임의의 Chk1 억제제 집합체를 분해하였다. 용액을 교반하면서, 보정된 pH 미터를 이용하여 pH를 측정하였다. pH는 목적하는 범위인 4.5 ± 0.1 내에 있었고, 따라서 조정이 필요하지 않았다. 기타 모든 Chk1 억제제 A 모노메실레이트 염 용액을 제조하기 위해, 50 mg/mL 원액 용액을 5% D5W를 사용하여 목적하는 최종 농도로 희석시켰다.

[0541]

<표 II>

대조군 또는 시험 샘플	Chk1 억제제 ($\mu\text{g/mL}$)	용혈 점수		
		래트	인간 A	인간 B
RBC 용해 완충액	NA	4	4	4
0.9% NaCl	NA	0	0	0
5% 텍스트로스 중 메실레이트염	NA	0	0	0
16.67% 카피솔	NA	0	0	0
16.67% 카피솔 중 제제화된 Chk1억제제 A의 유리 염기	1000	3	3	NA
1.67% 카피솔 중 제제화된 Chk1억제제 A의 유리 염기	100	1	0	0
0.17% 카피솔 중 제제화된 Chk1억제제 A의 유리 염기	10	0	0	0
5% 텍스트로스 중 제제화된 Chk1억제제 A의 모노메실레이트 염	1000	3	3	3
	100	2	2	0
	10	0	0	0

[0542]

생체내 용혈 연구

[0543]

생체내 약물동력학적 연구를 화학식 X의 Chk1 억제제 A 및 Chk1 억제제 B 둘다에 대해 스프라구에-다울레이 래트에서 수행하였다. 단일 5 mg/kg 정맥내 볼루스 용량을 3마리 이상의 래트에게 1 mL/kg으로 투여하였다. Chk1 억제제 A 및 B 둘다를 하기 제제 중에서 투여하였다: (1) 2.5 mM 나트륨 아세테이트 및 5% 텍스트로스; (2) 30-50% 폴리에틸렌 글리콜 400; 또는 (3) 10% 카피솔. 이어서, 래트를 부작용에 대해 관찰하였다. 그 결과를 하기 표 III에 요약하였다. 부작용은 투여 직후 호흡 곤란, 용혈된 혈장 샘플 및 투여 직후 혈-착색뇨 (투여 후 1시간 내 온화하게 지속됨)로서 정의되었다.

[0544]

생체내 약물동력학적 연구를 위한 제제는 하기와 같이 제조하였다.

[0545]

(1) 2.5 mM 나트륨 아세테이트 및 5% 텍스트로스 중 Chk1 억제제 A 모노메실레이트 염을 위해, 적절한 양의 모노메실레이트 염 형태 (FW를 위해 조정됨)를 칭량하고, 적절한 크기의 용기에 넣었다. 적절한 부피의 2.5 mM 나트륨 아세테이트 및 5% 텍스트로스를 상기 제제에 첨가하여 최종 표적 농도를 달성하였다. 이어서 용액을 초음파처리하여 임의의 Chk1 억제제 집합체를 분해하였다. 용액을 교반하면서, 보정된 pH 미터를 이용하여 pH를 측정하였다. pH는 4.2 ± 0.3의 목적하는 범위 내에 있었고, 따라서 조정이 필요하지 않았다.

[0546]

2.5 mM 나트륨 아세테이트 및 5% 텍스트로스 중 Chk1 억제제 B 유리 염기를 위해, 적절한 양의 Chk1 억제제 유리 염기를 칭량하고, 적절한 크기의 용기에 넣었다. 1.1 몰당량의 염산을 화합물에 첨가함으로써 화합물의 동일계내 염을 제조하였다. 화합물 및 산을 와동시켜 화합물을 균일하게 "습윤"시켰다. 제제를 2.5 mM 나트륨 아세테이트 및 5% 텍스트로스를 사용하여 목적 부피의 90%가 되게 하였다. 이어서 상기 용액을 초음파처리하여 임의의 Chk1 억제제 집합체를 분해하였다. 용액을 교반하면서, 보정된 pH 미터를 이용하여 pH를 측정하였다. NaOH (수산화나트륨)를 사용하여 pH를 점진적으로 4.2 ± 0.3으로 조정하였다. 마지막으로, 2.5 mM 나트륨 아세테이트 및 5% 텍스트로스를 사용하여 제제가 최종 부피가 되게 하였다.

[0547]

(2) 50% 폴리에틸렌 글리콜 400 중 Chk1 억제제 A 및 30% 폴리에틸렌 글리콜 400 중 Chk1 억제제 B를 위해, 적절한 양의 Chk1 억제제 유리 염기를 칭량하고, 적절한 크기의 용기에 넣었다. 각각 주사용수 중 적절한 부피의 50% 폴리에틸렌 글리콜 400 또는 주사용수 중 30% 폴리에틸렌 글리콜 400을 제제에 첨가하여 최종 표적 농도를 달성하였다. 제제를 5분 동안 초음파처리한 다음, 손목 동작 진탕기 상에 밤새 놓아 시험 물질의 완전한 용해를 용이하게 하였다.

[0548]

(3) 10% 카피솔 중 Chk1 억제제 A 및 10% 카피솔 중 Chk1 억제제 B를 위해, 적절한 양의 Chk1 억제제 유리 염기를 칭량하고, 각각 적절한 크기의 용기에 넣었다. 멸균 수용액 중 10% (w/v) 카피솔을 사용하여 각각의 제

제가 목적 부피의 90%가 되게 하였다. 이어서, 상기 용액을 초음파처리하여 임의의 Chk1 억제제 집합체를 분해하였다. 용액을 교반하면서, 보정된 pH 미터를 이용하여 pH를 측정하였다. HCl를 사용하여 pH를 점진적으로 4.2 ± 0.3으로 조정하였다. 마지막으로, 멸균 수용액 중 10% (w/v) 카피솔을 사용하여 제제가 최종 부피가 되게 하여 각각의 Chk1 억제제의 목적하는 표적 농도를 수득하였다.

[0550]

<표 III>

	2.5mM 나트륨아세테이트, 5% 벡스트로스	PEG400 (30-50%)	10% 카피솔
Chk1 억제제 A-유리 염기	데이터 없음	정상	정상
Chk1 억제제 A- 모노메실레이트 염 (5% 벡스트로스만)	부작용	데이터 없음	데이터 없음
Chk1 억제제 B	부작용	약간 반응 (호흡 곤란한; 용혈 또는 혈뇨없음)	약간 반응 (호흡 곤란한; 용혈 또는 혈뇨없음)

[0551]

용해도 연구

[0552]

유리 염기로서의 Chk1 억제제 A의 평형 용해도는 낮다 (물 2.6 mg/mL, pH 6, 25°C). 하기 연구는 공용매 및 계면활성제의 첨가, pH의 조정 및 시클로텍스트린과의 착물화를 통해 용해도를 증가시키기 위해 이루어졌다. 선택된 용매는 정맥내 경로를 통한 임상학적 투여와 관련된다.

[0553]

용해도는 용매/공-용매가 있는 바이알에 과량의 Chk1 억제제 A를 넣음으로써 측정하였다. 상기 바이알을 대략 24시간 동안 일정 온도에서 교반하였다. 이어서 약물 혼탁액을 여과하거나 원심분리하였다. 적절한 부피의 샘플 용액을 HPLC로 분석하였다. 하기 표 IV는 25°C에서 Chk1 억제제 A의 다양한 용매/공-용매 조합의 용해도를 나타내고, 표 V는 시클로텍스트린의 존재하의 용해도를 나타낸다.

[0554]

<표 IV>

용매	용해도 (mg/mL)
물, pH 6	2.6
10% 에탄올	2.1
10% 크레모포어® EL	4.1
30% PEG 400/0.9% NaCl	6.6
2.5% 글리세롤	3.0
20% 프로필렌 글리콜	3.6
20% PEG 400/ 10% 프로필렌 글리콜	7.0
3% 디메틸아세트아미드	3.1
0.5% 폴리소르베이트 80	4.1
0.5% 플루로닉 F68/0.9% NaCl	1.0
2.5mM 나트륨 아세테이트, pH 5/5% 벡스트로스	3.2

[0555]

<표 V>

시클로텍스트린	시클로텍스트린 농도 (%w/v)	용해도 (mg/mL)
히드록시프로필-β-시클로텍스트린, pH 6.0	10	18.6
카피솔, pH 4.0	10	≥ 74.0
	2.5	4.6
	5.0	7.4
카피솔, (pH 범위 6.47 내지 6.70)	10	14.6
	20	29.6
	40	58.2
	1	0.6
카피솔, pH 7.6	3	1.4
	5	2.0
카피솔, pH 8.3	3	0.5
	5	0.7

[0556]

[0559] Chk1 억제제 A의 용해도에 있어서의 개선은 정맥내 경로를 통한 투여를 위해 임상학적으로 관련된 용매를 첨가함으로써 달성되었다. pH의 조정을 통한 화합물의 이온화는 또한 Chk1 억제제 A의 용해도를 개선하였다. 용해도의 10배 증가는 용액에 시클로덱스트린을 첨가함으로써 달성되었다. 시클로덱스트린을 사용한 가용화는 pH를 낮춤으로써 향상되었다.

[0560] 안정성 연구

[0561] Chk1 억제제 A의 2가지 용액 제제를 제조하고 안정성에 대해 시험하였다. 하나의 제제는 Chk1 억제제 A를 그의 유리 염기로서 16.66% 캡티솔 pH 4.5 (표 VI) 중에 함유하였다. 다른 제제는 Chk1 억제제 A의 메실레이트 염을 5% 텍스트로스, pH 4.5 (표 VII) 중에 함유하였다. 상기 두가지 제제는 50 mg/mL의 Chk1 억제제를 함유하였다. 20 mL 플루로텍(FLUROTEC)® 정지장치, 알루미늄 봉인 및 플립-오프(flip-off) 덮개가 있는 20 mL 보로 실리케이트 유리 바이알에 제제를 패키징하였다.

[0562] 각각의 제제를 25°C/60% 상대 습도(RH) 및 40°C/75%RH에서 저장하고, 외형 안정성, 키랄 순도, 검정 및 관련 성분, 삼투몰농도, pH 및 미립자에 대해 평가하였다. 캡티솔 존재하 및 캡티솔 부재하의 안정성 연구에서 수직으로 저장된 바이알에 대한 고압 액상 크로마토그래피 (HPLC) 데이터로부터의 전체 관련 요소는 각각 표 VIII 및 IX에 제공된다.

[0563] 캡티솔 중 Chk1 억제제 A의 용액은 40°C/75% RH에서 저장되는 경우 캡티솔의 부재하에 Chk1 억제제 A의 메실레이트 염의 용액에 비해 개선된 화학적 안정성을 가졌다. Chk1 억제제 A의 분해는 수분 및 열에 의해 가속화된다는 것이 밝혀졌다. 40°C/75% RH에서의 저장 후에, 캡티솔 함유 제제는 각각 1개월 및 2개월 후 3.06 및 4.96%의 관련 불순물을 함유하였고, 캡티솔 무함유 제제는 각각의 시점에서 4.41 및 7.10%를 함유하였다.

[0564] <표 VI>

성분	양/mL	기능
Chk1 억제제 A - 유리 염기	50 mg	활성 성분
캡티솔	16.66 mg	가용화제
HCl, NF	pH 4.5까지	pH 조절
NaOH, NF	pH 4.5까지	pH 조절
주사용수, USP	1 mL 까지	가용화제

[0565]

[0566] <표 VII>

성분	양/mL	기능
Chk1 억제제 A - 메실레이트 염	50 mg	활성 성분
텍스트로스	50 mg	긴장 조절
HCl, NF	pH 4.5까지	pH 조절
NaOH, NF	pH 4.5까지	pH 조절
주사용수, USP	1 mL 까지	가용화제

[0567]

[0568] <표 VIII>

저장 조건	T=0	T=1 개월	T=2 개월	T=3 개월	T=6 개월
25°C/ 60%RH	1.53%	1.48%	2.26%	1.72%	3.99%
40°C/ 75%RH	1.53%	3.06%	4.96%		

[0569]

[0570]

<표 IX>

저장 조건	T=0	T=1 개월	T=2 개월
25°C/ 60%RH	1.07%	1.16%	2.07%
40°C/ 75%RH	1.07%	4.41%	7.10%

[0571]

[0572] 상기 설명 실시예에 기재된 바와 같이 본 발명의 다양한 변형 및 변화가 당업자들에 의해 이루어질 수 있다. 결국, 첨부된 청구범위에 나타낸 바와 같은 제한만이 본 발명에 해당되어야 한다.