



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0108516
(43) 공개일자 2008년12월15일

(51) Int. Cl.

A61K 31/136 (2006.01) A61K 31/36 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7024228

(22) 출원일자 2008년10월02일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년10월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/065911

국제출원일자 2007년04월04일

(87) 국제공개번호 WO 2007/115286

국제공개일자 2007년10월11일

(30) 우선권주장

60/789,401 2006년04월05일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

버크, 그레고리

미국 07869 뉴 저지주 랜돌프 헤리티지 코트 61

카라바티, 조르지오

스위스 체하-4103 보트밍겐 푸크스하그베크 28

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

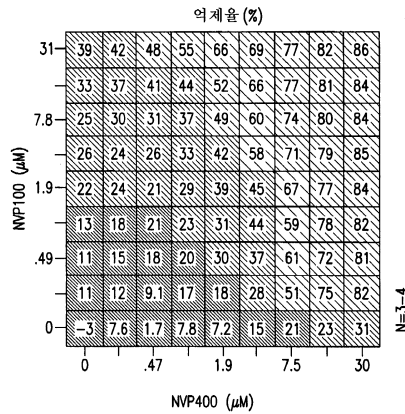
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 암을 치료하기 위한 치료제의 조합물

(57) 요약

본 발명은 Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 및 하나 이상의 제약상 활성제를 포함하는 조합물; 상기 조합물을 포함하는 제약 조성물; 상기 조합물을 포함하는 치료 방법; 상기 조합물을 제조하는 방법; 및 상기 조합물을 포함하는 상업용 패키지에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

라네, 하이드

스위스 체하-4105 빌-벤켄 야콥스베크 22

리나츠, 로널드, 리차드

미국 07821 뉴 저지주 엔도버 인디언 트레일 42

베르사체, 리차드, 윌리엄

미국 07465 뉴 저지주 와나퀴 타운센드 로드 69

특허청구의 범위

청구항 1

증식성 질환을 예방하거나 치료하는데 있어서 동시, 공동, 개별 또는 순차적 사용을 위한,

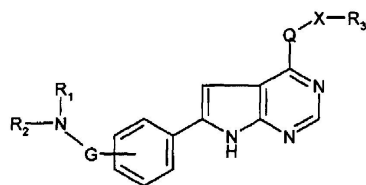
- (a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물; 및
- (b) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제:
 - i. 아폽토시스 단백질의 억제제;
 - ii. 스테로이드;
 - iii. 아데노신-키나제-억제제;
 - iv. 아주반트;
 - v. 부신 피질 길항제;
 - vi. AKT 경로 억제제;
 - vii. 알킬화제;
 - viii. 혈관형성 억제제;
 - ix. 항-안드로겐;
 - x. 항-에스트로겐;
 - xi. 항-고칼슘혈증제;
 - xii. 항대사물질;
 - xiii. 아폽토시스 유도제;
 - xiv. 오로라 키나제 억제제;
 - xv. 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제;
 - xvi. 칼시뉴린 억제제;
 - xvii. CaM 키나제 II 억제제;
 - xviii. CD45 티로신 포스파타제 억제제;
 - xix. CDC25 포스파타제 억제제;
 - xx. CHK 키나제 억제제;
 - xxi. 게니스테인, 올로뮤신 및/또는 티르포스틴을 제어하기 위한 조절제;
 - xxii. 시클로옥시게나제 억제제;
 - xxiii. cRAF 키나제 억제제;
 - xxiv. 시클린 의존성 키나제 억제제;
 - xxv. 시스테인 프로테아제 억제제;
 - xxvi. DNA 인터칼레이터;
 - xxvii. DNA 가닥 파괴제;
 - xxviii. E3 리가제 억제제;
 - xxix. 엔도크린 호르몬;
 - xxx. 표피 성장 인자 계의 활성을 표적화하거나 저하시키거나 또는 억제하는 화합물;

- xxxi. EGFR, PDGFR 티로신 키나제 억제제;
- xxxii. 파르네실트랜스퍼라제 억제제;
- xxxiii. Flk-1 키나제 억제제;
- xxxiv. 글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK3) 억제제;
- xxxv. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제;
- xxxvi. HSP90 억제제;
- xxxvii. I-카파 B-알파 키나제 억제제 (IKK);
- xxxviii. 인슐린 수용체 티로신 키나제 억제제;
- xxxix. c-Jun N-말단 키나제 (JNK) 키나제 억제제;
- xl. 미세관 결합제;
- xli. 미토겐-활성화 단백질 (MAP) 키나제-억제제;
- xlii. MDM2 억제제;
- xliii. MEK 억제제;
- xliv. 기질 메탈로프로테이나제 억제제 (MMP) 억제제;
- xlv. NGFR 티로신-키나제-억제제;
- xlvi. p38 MAP 키나제 억제제 (SAPK2/p38 키나제 억제제 포함);
- xlvii. p56 티로신 키나제 억제제;
- xlviii. PDGFR 티로신 키나제 억제제;
- xlix. 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제;
- l. 포스파타제 억제제;
- li. 백금 약제;
- lii. 단백질 포스파타제 억제제(PP1 및 PP2 억제제, 및 티로신 포스파타제 억제제 포함);
- liii. PKC 억제제 및 PKC 델타 키나제 억제제;
- liv. 폴리아민 합성 억제제;
- lv. 프로테오솜 억제제;
- lvi. PTP1B 억제제;
- lvii. 단백질 티로신 키나제 억제제 (SRC 계 티로신 키나제 억제제; Syk 티로신 키나제 억제제; 및 JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 키나제 억제제 포함);
- lviii. 레티노이드;
- lix. RNA 폴리머라제 II 연장 억제제;
- lx. 세린/트레오닌 키나제 억제제;
- lxi. 스테롤 생합성 억제제;
- lxii. 토포이소머라제 억제제; 및
- i. VEGFR 티로신 키나제 억제제, 및 이들의 혼합물의 조합물.

청구항 2

제1항에 있어서, Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물이 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염인 조합물.

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)-의 라디칼이며, 여기서 R₄는 비치환되거나, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z는 산소, 황 또는 이미노이거나 (단, R₁ 및 R₂ 둘 모두가 수소는 아님), 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

R₃은 헤테로시클릭 라디칼 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이고;

G는 C₁-C₇-알킬렌, -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-이며, 여기서 카르보닐 기는 NR₁R₂ 잔기에 결합되어 있고;

Q는 -NH- 또는 -O-이고 (단, G가 -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-인 경우, Q는 -O-임);

X는 존재하지 않거나 또는 C₁-C₇-알킬렌이다 (단, X가 존재하지 않는 경우, 헤테로시클릭 라디칼 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음).

청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 제약상 활성제가 아포토시스 단백질의 억제제, 스테로이드, 항대사물질, MEK 억제제, PKC 억제제, 단백질 티로신 키나제 억제제 및 토포이소머라제 억제제, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조합물.

청구항 4

제1항에 따른 조합물을 포함하는, 증식성 질환을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 증식성 질환이 난소암, 폐암종 및 흑색종으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 6

증식성 질환을 예방하거나 치료하는데 있어서 동시, 공동, 개별 또는 순차적 사용을 위한,

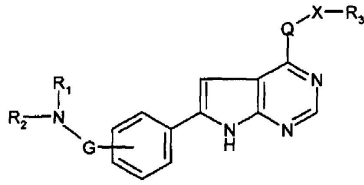
(a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물; 및

(b) N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸)]-2-메틸아미노-프로피온아미드, 플록스우리딘, 클라드리빈, 부탄디니트릴, 스타우로스포린, 테니포시드, 에토포시드로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제의 조합물.

청구항 7

제6항에 있어서, Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물이 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염인 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)-의 라디칼이며, 여기서 R₄는 비치환되거나, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z는 산소, 황 또는 이미노이거나 (단, R₁ 및 R₂ 둘 모두가 수소는 아님), 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

R₃은 헤테로시클릭 라디칼 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이고;

G는 C₁-C₇-알킬렌, -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-이며, 여기서 카르보닐 기는 NR₁R₂ 잔기에 결합되어 있고;

Q는 -NH- 또는 -O-이고 (단, G가 -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-인 경우, Q는 -O-임);

X는 존재하지 않거나 또는 C₁-C₇-알킬렌이다 (단, X가 존재하지 않는 경우, 헤테로시클릭 라디칼 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음).

청구항 8

제6항에 따른 조합물을 포함하는, 증식성 질환을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 증식성 질환이 난소암, 폐암종 및 흑색종으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 10

(a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물; 및

(b) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제:

i. 아폽토시스 단백질의 억제제;

ii. 스테로이드;

iii. 아데노신-키나제-억제제;

lxiii. 아주반트;

lxiv. 부신 피질 길항제;

lxv. AKT 경로 억제제;

lxvi. 알킬화제;

lxvii. 혈관형성 억제제;

lxviii. 항-안드로겐;

lxix. 항-에스트로겐;

lxx. 항-고칼슘혈증제;

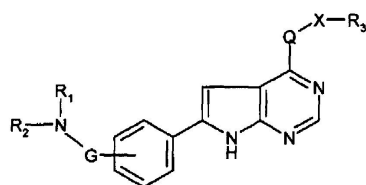
- lxxi. 항대사물질;
- lxxii.아폽토시스 유도제;
- lxxiii.오로라 키나제 억제제;
- lxxiv.브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제;
- lxxv. 칼시뉴린 억제제;
- lxxvi.CaM 키나제 II 억제제;
- lxxvii.CD45 티로신 포스파타제 억제제;
- lxxviii.CDC25 포스파타제 억제제;
- lxxix.CHK 키나제 억제제;
- lxxx. 게니스테인, 올로뮤신 및/또는 티르포스틴을 제어하기 위한 조절제;
- lxxxix.시클로옥시게나제 억제제;
- lxxxii.cRAF 키나제 억제제;
- lxxxiii.시클린 의존성 키나제 억제제;
- lxxxiv.시스테인 프로테아제 억제제;
- lxxxv.DNA 인터칼레이터;
- lxxxvi.DNA 가닥 파괴제;
- lxxxvii.E3 리가제 억제제;
- lxxxviii.엔도크린 호르몬;
- lxxxix.표피 성장 인자 계의 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물;
- xc. EGFR, PDGFR 티로신 키나제 억제제;
- xcix. 파르네실트랜스퍼라제 억제제;
- xcii. Flk-1 키나제 억제제;
- xciii.글리코젠 합성효소 키나제-3 (GSK3) 억제제;
- xciv. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제;
- xcv. HSP90 억제제;
- xcvi. I-카파 B-알파 키나제 억제제 (IKK);
- xcvii.인슐린 수용체 티로신 키나제 억제제;
- xcviii.c-Jun N-말단 키나제 (JNK) 키나제 억제제;
- xcix. 미세관 결합제;
- c. 미토겐-활성화 단백질 (MAP) 키나제-억제제;
- ci. MDM2 억제제;
- cii. MEK 억제제;
- ciii. 기질 메탈로프로테이나제 억제제 (MMP) 억제제;
- civ. NGFR 티로신-키나제-억제제;
- cv. p38 MAP 키나제 억제제 (SAPK2/p38 키나제 억제제 포함);
- cvi. p56 티로신 키나제 억제제;

- cvii. PDGFR 티로신 키나제 억제제;
- cviii. 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제;
- cix. 포스파타제 억제제;
- cx. 백금 약제;
- cx. 단백질 포스파타제 억제제 (PP1 및 PP2 억제제, 및 티로신 포스파타제 억제제 포함);
- cxii. PKC 억제제 및 PKC 델타 키나제 억제제;
- cxiii. 폴리아민 합성 억제제;
- cxiv. 프로테오솜 억제제;
- cxv. PTP1B 억제제;
- cxvi. 단백질 티로신 키나제 억제제 (SRC 계 티로신 키나제 억제제; Syk 티로신 키나제 억제제; 및 JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 키나제 억제제 포함);
- cxvii. 레티노이드;
- cxviii. RNA 폴리머라제 II 연장 억제제;
- cxix. 세린/트레오닌 키나제 억제제;
- cxx. 스테롤 생합성 억제제;
- cxxi. 토포이소머라제 억제제; 및
- cxxii. VEGFR 티로신 키나제 억제제, 및 이들의 혼합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물이 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염인 제약 조성물.

<화학식 I>



상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 $R_4-Y-(C=Z)-$ 의 라디칼이며, 여기서 R_4 는 비치환되거나, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y 는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z 는 산소, 황 또는 이미노이거나 (단, R_1 및 R_2 둘 모두가 수소는 아님), 또는

R_1 및 R_2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

R_3 는 헤테로시클릭 라디칼 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이고;

G 는 C_1-C_7 -알킬렌, $-C(=O)-$ 또는 C_1-C_6 -알킬렌- $C(=O)-$ 이며, 여기서 카르보닐 기는 NR_1R_2 잔기에 결합되어 있고;

Q 는 $-NH-$ 또는 $-O-$ 이고 (단, G 가 $-C(=O)-$ 또는 C_1-C_6 -알킬렌- $C(=O)-$ 인 경우, Q 는 $-O-$ 임);

X 는 존재하지 않거나 또는 C_1-C_7 -알킬렌이다 (단, X 가 존재하지 않는 경우, 헤테로시클릭 라디칼 R_3 은 고리 탄소

원자를 통해 결합되어 있음).

청구항 12

제10항에 있어서, 하나 이상의 제약상 활성제가 아폽토시스 단백질의 억제제, 스테로이드, 항대사물질, MEK 억제제, PKC 억제제, 단백질 티로신 키나제 억제제 및 토포이소머라제 억제제, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 13

제10항에 따른 조합물을 포함하는, 증식성 질환을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 증식성 질환이 난소암, 폐암종 및 흑색종으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 15

(a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물; 및

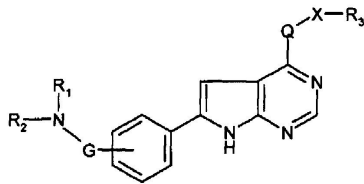
(b) N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드, 플록스우리딘, 클라드리빈, 부탄디니트릴, 스타우로스포린, 테니포시드, 에토포시드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제

를 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물이 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염인 제약 조성물.

<화학식 I>



상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 $R_4-Y-(C=Z)-$ 의 라디칼이며, 여기서 R_4 는 비치환되거나, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y 는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z 는 산소, 황 또는 이미노이거나 (단, R_1 및 R_2 둘 모두가 수소는 아님), 또는

R_1 및 R_2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

R_3 은 헤테로시클릭 라디칼 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이고;

G 는 C_1-C_7 -알킬렌, $-C(=O)-$ 또는 C_1-C_6 -알킬렌- $C(=O)-$ 이며, 여기서 카르보닐 기는 NR_1R_2 잔기에 결합되어 있고;

Q 는 $-NH-$ 또는 $-O-$ 이고 (단, G 가 $-C(=O)-$ 또는 C_1-C_6 -알킬렌- $C(=O)-$ 인 경우, Q 는 $-O-$ 임);

X 는 존재하지 않거나 또는 C_1-C_7 -알킬렌이다 (단, X 가 존재하지 않는 경우, 헤테로시클릭 라디칼 R_3 은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음).

청구항 17

제15항에 따른 조합물을 포함하는, 증식성 질환을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 증식성 질환이 난소암, 폐암종 및 흑색종으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 19

(a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물; 및

(b) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제:

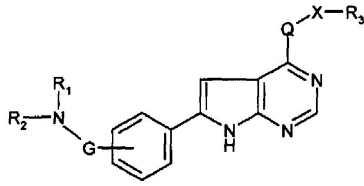
- i. 아폽토시스 단백질의 억제제;
- ii. 스테로이드;
- iii. 아데노신-키나제-억제제;
- iv. 아주반트;
- v. 부신 피질 길항제;
- vi. AKT 경로 억제제;
- vii. 알킬화제;
- viii. 혈관형성 억제제;
- ix. 항-안드로겐;
- x. 항-에스트로겐;
- xi. 항-고칼슘혈증제;
- xii. 항대사물질;
- xiii. 아폽토시스 유도제;
- xiv. 오로라 키나제 억제제;
- xv. 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제;
- xvi. 칼시뉴린 억제제;
- xvii. CaM 키나제 II 억제제;
- xviii. CD45 티로신 포스파타제 억제제;
- xix. CDC25 포스파타제 억제제;
- xx. CHK 키나제 억제제;
- xxi. 케니스테인, 올로뮤신 및/또는 티르포스틴을 제어하기 위한 조절제;
- xxii. 시클로옥시게나제 억제제;
- xxiii. cRAF 키나제 억제제;
- xxiv. 시클린 의존성 키나제 억제제;
- xxv. 시스테인 프로테아제 억제제;
- xxvi. DNA 인터칼레이터;
- xxvii. DNA 가닥 파괴제;
- xxviii. E3 리가제 억제제;
- xxix. 엔도크린 호르몬;
- xxx. 표피 성장 인자 계의 활성을 표적화하거나 저하시키거나 또는 억제하는 화합물;

- xxxi. EGFR, PDGFR 티로신 키나제 억제제;
 - xxxii. 파르네실트랜스퍼라제 억제제;
 - xxxiii. Flk-1 키나제 억제제;
 - xxxiv. 글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK3) 억제제;
 - xxxv. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제;
 - xxxvi. HSP90 억제제;
 - xxxvii. I-카파 B-알파 키나제 억제제 (IKK);
 - xxxviii. 인슐린 수용체 티로신 키나제 억제제;
 - xxxix. c-Jun N-말단 키나제 (JNK) 키나제 억제제;
 - xl. 미세관 결합제;
 - xli. 미토겐-활성화 단백질 (MAP) 키나제-억제제;
 - xlii. MDM2 억제제;
 - xliii. MEK 억제제;
 - xliv. 기질 메탈로프로테이나제 억제제 (MMP) 억제제;
 - xlv. NGFR 티로신-키나제-억제제;
 - xlvi. p38 MAP 키나제 억제제 (SAPK2/p38 키나제 억제제 포함);
 - xlvii. p56 티로신 키나제 억제제;
 - xlviii. PDGFR 티로신 키나제 억제제;
 - xlix. 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제;
 - l. 포스파타제 억제제;
 - li. 백금 약제;
 - lii. 단백질 포스파타제 억제제 (PP1 및 PP2 억제제, 및 티로신 포스파타제 억제제 포함);
 - liii. PKC 억제제 및 PKC 델타 키나제 억제제;
 - liv. 폴리아민 합성 억제제;
 - lv. 프로테오솜 억제제;
 - lvi. PTP1B 억제제;
 - lvii. 단백질 티로신 키나제 억제제 (SRC 계 티로신 키나제 억제제; Syk 티로신 키나제 억제제; 및 JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 키나제 억제제 포함);
 - lviii. 레티노이드;
 - lix. RNA 폴리머라제 II 연장 억제제;
 - lx. 세린/트레오닌 키나제 억제제;
 - lxi. 스테롤 생합성 억제제;
 - lxii. 토포이소머라제 억제제; 및
 - i. VEGFR 티로신 키나제 억제제, 및 이들의 혼합물
- 의 조합물을 포함하는, 증식성 질환을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물이 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염인 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)-의 라디칼이며, 여기서 R₄는 비치환되거나, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z는 산소, 황 또는 이미노이거나 (단, R₁ 및 R₂ 둘 모두가 수소는 아님), 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

R₃은 헤테로시클릭 라디칼 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이고;

G는 C₁-C₇-알킬렌, -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-이며, 여기서 카르보닐 기는 NR₁R₂ 잔기에 결합되어 있고;

Q는 -NH- 또는 -O-이고 (단, G가 -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-인 경우, Q는 -O-임);

X는 존재하지 않거나 또는 C₁-C₇-알킬렌이다 (단, X가 존재하지 않는 경우, 헤테로시클릭 라디칼 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음).

청구항 21

제19항에 있어서, 하나 이상의 제약상 활성제가 아포토시스 단백질의 억제제, 스테로이드, 항대사물질, MEK 억제제, PKC 억제제, 단백질 티로신 키나제 억제제 및 토포이소머라제 억제제, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 증식성 질환이 난소암, 폐암종 및 흑색종으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 23

(a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물; 및

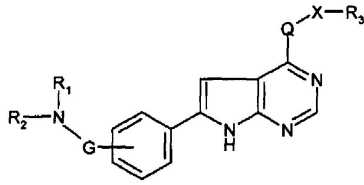
(b) N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드, 플록스우리딘, 클라드리빈, 부탄디니트릴, 스타우로스포린, 테니포시드, 에토포시드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제

의 조합물을 포함하는, 증식성 질환을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물이 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염인 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)-의 라디칼이며, 여기서 R₄는 비치환되거나, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z는 산소, 황 또는 이미노이거나 (단, R₁ 및 R₂ 둘 모두가 수소는 아님), 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

R₃은 헤테로시클릭 라디칼 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이고;

G는 C₁-C₇-알킬렌, -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-이며, 여기서 카르보닐 기는 NR₁R₂ 잔기에 결합되어 있고;

Q는 -NH- 또는 -O-이고 (단, G가 -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-인 경우, Q는 -O-임);

X는 존재하지 않거나 또는 C₁-C₇-알킬렌이다 (단, X가 존재하지 않는 경우, 헤테로시클릭 라디칼 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음).

청구항 25

제23항에 있어서, 증식성 질환이 난소암, 폐암종 및 흑색종으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 26

(a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물의 제약 조성물; 및

(b) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 활성제 화합물의 제약 조성물:

- i. 아포토시스 단백질의 억제제;
- ii. 스테로이드;
- iii. 아데노신-키나제-억제제;
- iv. 아주반트;
- v. 부신 피질 길항제;
- vi. AKT 경로 억제제;
- vii. 알킬화제;
- viii. 혈관형성 억제제;
- ix. 항-안드로겐;
- x. 항-에스트로겐;
- xi. 항-고칼슘혈증제;
- xii. 항대사물질;
- xiii. 아포토시스 유도제;
- xiv. 오토라 키나제 억제제;

- xv. 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제;
- xvi. 칼시뉴린 억제제;
- xvii. CaM 키나제 II 억제제;
- xviii. CD45 티로신 포스파타제 억제제;
- xix. CDC25 포스파타제 억제제;
- xx. CHK 키나제 억제제;
- xxi. 케니스테인, 올로뮤신 및/또는 티르포스틴을 제어하기 위한 조절제;
- xxii. 시클로옥시게나제 억제제;
- xxiii. cRAF 키나제 억제제;
- xxiv. 시클린 의존성 키나제 억제제;
- xxv. 시스테인 프로테아제 억제제;
- xxvi. DNA 인터칼레이터;
- xxvii. DNA 가닥 파괴제;
- xxviii. E3 리가제 억제제;
- xxix. 엔도크린 호르몬;
- xxx. 표피 성장 인자 계열의 활성을 표적화하거나 저하시키거나 또는 억제하는 화합물;
- xxxi. EGFR, PDGFR 티로신 키나제 억제제;
- xxxii. 파르네실트랜스퍼라제 억제제;
- xxxiii. Flk-1 키나제 억제제;
- xxxiv. 글리코젠 합성효소 키나제-3 (GSK3) 억제제;
- xxxv. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제;
- xxxvi. HSP90 억제제;
- xxxvii. I-카파 B-알파 키나제 억제제 (IKK);
- xxxviii. 인슐린 수용체 티로신 키나제 억제제;
- xxxix. c-Jun N-말단 키나제 (JNK) 키나제 억제제;
- xl. 미세관 결함제;
- xli. 미토겐-활성화 단백질 (MAP) 키나제-억제제;
- xlii. MDM2 억제제;
- xliii. MEK 억제제;
- xliv. 기질 메탈로프로테이나제 억제제 (MMP) 억제제;
- xlv. NGFR 티로신-키나제-억제제;
- xlvi. p38 MAP 키나제 억제제 (SAPK2/p38 키나제 억제제 포함);
- xlvii. p56 티로신 키나제 억제제;
- xlviii. PDGFR 티로신 키나제 억제제;
- xlix. 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제;
- l. 포스파타제 억제제;

- li. 백금 약제;
- lii. 단백질 포스파타제 억제제 (PP1 및 PP2 억제제, 및 티로신 포스파타제 억제제 포함);
- liii. PKC 억제제 및 PKC 델타 키나제 억제제;
- liv. 폴리아민 합성 억제제;
- lv. 프로테오좀 억제제;
- lvi. PTP1B 억제제;
- lvii. 단백질 티로신 키나제 억제제 (SRC 계 티로신 키나제 억제제; Syk 티로신 키나제 억제제; 및 JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 키나제 억제제 포함);
- lviii. 레티노이드;
- lix. RNA 폴리머라제 II 연장 억제제;
- lx. 세린/트레오닌 키나제 억제제;
- lxi. 스테롤 생합성 억제제;
- lxii. 토포이소머라제 억제제; 및
- lxiii. VEGFR 티로신 키나제 억제제, 및 이들의 혼합물

을 포함하며, 여기서 (a) 및 (b)가 하나의 조합된 단위 투여 형태로 또는 2개의 별개 단위 투여 형태로 함께, 차례차례, 또는 개별적으로 투여되는 것인 상업용 패키지.

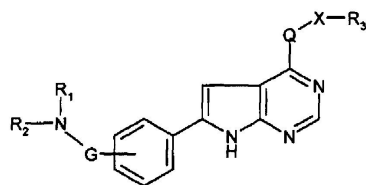
청구항 27

제26항에 있어서, 단위 투여 형태가 고정된 조합물인 상업용 패키지.

청구항 28

제26항에 있어서, Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물이 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염인 상업용 패키지.

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)-의 라디칼이며, 여기서 R₄는 비치환되거나, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z는 산소, 황 또는 이미노이거나 (단, R₁ 및 R₂ 둘 모두가 수소는 아님), 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

R₃은 헤테로시클릭 라디칼 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이고;

G는 C₁-C₇-알킬렌, -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-이며, 여기서 카르보닐 기는 NR₁R₂ 잔기에 결합되어 있고;

Q는 -NH- 또는 -O-이고 (단, G가 -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-인 경우, Q는 -O-임);

X는 존재하지 않거나 또는 C₁-C₇-알킬렌이다 (단, X가 존재하지 않는 경우, 헤테로시클릭 라디칼 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음).

청구항 29

제26항에 있어서, 하나 이상의 제약상 활성제가 아픔토시스 단백질의 억제제, 스테로이드, 항대사물질, MEK 억제제, PKC 억제제, 단백질 티로신 키나제 억제제 및 토포이소머라제 억제제, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조합물.

청구항 30

제28항에 따른 조합물을 포함하는, 증식성 질환을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 증식성 질환이 난소암, 폐암종 및 흑색종으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 32

(a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물의 제약 조성물;

(b) N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드, 플록스우리딘, 프레드니손, 시타라빈, 클라드리빈, 부탄디니트릴, 스타우로스포린, 테니포시드, 미톡산트론 히드로클로라이드, 에토포시드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 활성제 화합물의 제약 조성물

을 포함하며, 여기서 (a) 및 (b)가 하나의 조합된 단위 투여 형태로 또는 2개의 별개 단위 투여 형태로 함께, 차례차례, 또는 개별적으로 투여되는 것인 상업용 패키지.

청구항 33

제32항에 있어서, 단위 투여 형태가 고정된 조합물인 상업용 패키지.

청구항 34

제32항에 따른 조합물을 포함하는, 증식성 질환을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 증식성 질환이 난소암, 폐암종 및 흑색종으로부터 선택된 것인 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 Erb-B 및 혈관 내피세포 성장 인자 (VEGF) 수용체 억제제 및 하나 이상의 제약상 활성제를 포함하는 조합물; 상기 조합물을 포함하는 제약 조성물; 상기 조합물을 포함하는 치료 방법; 상기 조합물의 제조 방법; 및 상기 조합물을 포함하는 상업용 패키지에 관한 것이다.

배경기술

<2> 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체는 다양한 생물학적 활성을 나타낸다. WO 03/013541은 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체 ({6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민 및 그의 제조 방법을 포함)를 기재하고 있다. 상기 약물 {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민은 이상성 EGF/VEGF 억제제이며, 항-종양 거동(behaviour)을 나타낸다. 그러나, 활성 성분의 상이한 조합물이 또한 항-종양 거동을 증가시킬 수 있음이 공지되어 있다. 따라서, {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민의 새로운 조합물이 계속 요구되고 있다.

<3> 발명의 요약

- <4> 본 발명은
- <5> (a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제; 및
- <6> (b) 하나 이상의 제약상 활성제
- <7> 를 포함하는 조합물에 관한 것이다.
- <8> 추가로, 본 발명은
- <9> (a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제;
- <10> (b) 제약상 활성제; 및
- <11> (c) 제약상 허용되는 담체
- <12> 를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- <13> 추가로, 본 발명은
- <14> (a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제의 제약 제제; 및
- <15> (b) 동시, 공동, 개별 또는 순차적 사용을 위한 제약상 활성제의 제약 제제
- <16> 를 포함하는 상업용 패키지 또는 제품에 관한 것이다.
- <17> 조합물 파트너 (a) 및 (b)는 하나의 조합된 단위 투여 형태로 또는 2개의 개별 단위 투여 형태로 차례로 또는 개별적으로 함께 투여될 수 있다. 단위 투여 형태는 고정된 조합물일 수도 있다.
- <18> 추가로, 본 발명은
- <19> (a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제; 및
- <20> (b) 하나 이상의 제약상 활성제
- <21> 를 포함하는 조합물에 의해, 증식성 질환 또는 포유동물에서 지속적인 혈관형성(angiogenesis)과 관련되거나 이에 의해 유발되는 질환을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<28> I. Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제

<29> 상기 억제제에 대한 상세한 설명

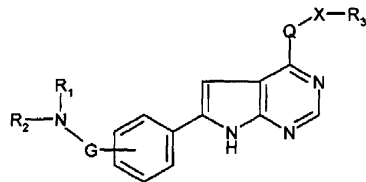
<30> 본원에 사용된 용어 "Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제"는 뉴클레오타이드, 뉴클레오시드, 뉴클레오타이드 및 핵산 대사를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 아데노신-키나제-억제제의 예로는, 7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-아민, 5-요오도-7-β-D-리보푸라노실-(9C1)로도 공지된 5-요오도투베르시딘이 포함되나 이에 한정되지는 않는다. 화학식 I의 화합물은 가치가 있으며, 약리상 유용한 특성을 갖는다. 특히, 이들은 약리상 관심의 대상이 되는 특이적인 억제 활성을 나타낸다. 이들은 특히 단백질 티로신 키나제 억제제로서 및/또는 (또한) 세린/트레오닌 단백질 키나제의 억제제로서 효과적이며; 이들은, 예를 들어 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R) 및 ErbB-2 키나제의 티로신 키나제 활성을 강력하게 억제한다. 상기 2가지 단백질 티로신 키나제 수용체는 이들 계의 구성원인 ErbB-3 및 ErbB-4와 함께 인간 세포, 특히 표피 세포, 면역계 세포, 중추신경계 및 말초신경계 세포를 비롯한 다수의 포유동물 세포의 신호 전달에 있어서 핵심적인 역할을 한다. 예를 들어, 다양한 세포 유형에서, 수용체-관련 단백질 티로신 키나제의 EGF-유도된 활성화는 세포 분열에 필수적이므로, 세포 집단의 증식에도 필수적이다. 가장 중요하게는, EGF-R (HER-1) 및/또는 ErbB-2 (HER-2)의 과다발현 (overexpression)이 다수의 인간 종양의 상당한 분획에서 관찰되었다. 예를 들어, EGF-R은 비소세포 폐암, 편평세포암종 (두부 및 경부), 유방암, 위암, 난소암, 결장암 및 전립선암, 및 신경교종에서 과다발현되는 것으로 밝혀졌다. ErbB-2는 편평세포암종 (두부 및 경부), 유방암, 위암 및 난소암, 및 신경교종에서 과다발현되는 것으로 밝혀졌다.

<31> EGF-R의 티로신 키나제 활성을 억제하는 것 이외에, 화학식 I의 화합물은 또한, 영양성(trophic) 인자에 의해 매개되는 신호 전달에 관여하는 다른 단백질 티로신 키나제, 특히 VEGF 수용체 계 (예를 들어, KDR, Flt-1, Flt-3) 및 abl 키나제, 특히 v-abl, Src 계에 속한 키나제, 특히 c-Src, Lck 및 Fyn, EGF 수용체 계의 기타 구

성원, 예컨대 ErbB-3 (HER-3) 및 ErbB-4 (HER-4), CSF-1, Kit, FGF 수용체 및 시클린-의존성 키나제 CDK1 및 CDK2 (이들 모두는 인간 세포를 비롯한 포유동물 세포의 성장 조절 및 전환에 있어서 역할을 담당함)를 다양한 정도로 억제한다.

<32> 본 발명은 하기 화학식 I의 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체 또는 그의 염에 관한 것이다.

화학식 I



<33>

<34> 상기 식에서,

<35> R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)-의 라디칼이며, 여기서 R₄는 비치환되거나, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z는 산소, 황 또는 이미노이거나 (단, R₁ 및 R₂ 둘 모두가 수소는 아님), 또는

<36> R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

<37> R₃은 헤테로시클릭 라디칼 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이고;

<38> G는 C₁-C₇-알킬렌, -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-이며, 여기서 카르보닐 기는 NR₁R₂ 잔기에 결합되어 있고;

<39> Q는 -NH- 또는 -O-이고 (단, G가 -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-인 경우, Q는 -O-임);

<40> X는 존재하지 않거나 또는 C₁-C₇-알킬렌이다 (단, X가 존재하지 않는 경우, 헤테로시클릭 라디칼 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음).

<41> 달리 나타내지 않는 한, 상기 및 하기 사용된 일반적인 용어는 바람직하게는 본 명세서의 문맥내에서 하기 의미를 갖는다.

<42> 화합물, 염 등에 대해 복수 형태가 사용되는 경우, 이는 또한 단일 화합물, 염 등을 의미하는 것으로 이해한다.

<43> 호변이성질체를 형성할 수 있는 화학식 I의 화합물이 언급되는 경우, 이는 또한 상기 화학식 I의 화합물의 호변이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 특히, 예를 들어 2-히드록시-피리딜 라디칼 (예를 들어, 하기 언급된 실시예 115 내지 120의 라디칼 R₃)을 함유하는 화학식 I의 화합물에서 호변이성질성이 나타난다. 이러한 화합물에서 2-히드록시-피리딜 라디칼은 또한 피리드-2(1H)-온-일로 존재할 수 있다.

<44> 화학식 I의 화합물의 임의로 존재하는 비대칭 탄소 원자는 (R), (S) 또는 (R,S) 배위(configuration)로, 바람직하게는 (R) 또는 (S) 배위로 존재할 수 있다. 이중 결합 또는 고리의 치환기는 시스- (= Z-) 또는 트랜스- (= E-) 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 상기 화합물은 이성질체의 혼합물로 또는 바람직하게는 순수한 이성질체로 존재할 수 있다.

<45> 알킬은 바람직하게는 20개 이하의 탄소 원자를 함유하며, 가장 바람직하게는 저급 알킬이다.

<46> 접두사 "저급"은 최대 7개 이하, 특히 최대 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 지칭하며, 상기 라디칼은 직쇄이거나, 또는 단일 분지 또는 다중 분지를 갖는 분지쇄이다.

<47> 저급 알킬은, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, n-헥실 또는 n-헵틸이다.

<48> 알킬 R₁ 및 R₂는, 바람직하게는 서로 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 tert-부틸, 특히 메틸 또는 에틸이다.

- <49> 저급 알킬 Y는, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필이다.
- <50> 예를 들어, 저급 알콕시는 에톡시 또는 메톡시, 특히 메톡시이다.
- <51> 치환된 알킬은, 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬이며, 예를 들어 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬-카르바모일, N,N-디-저급 알킬-카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오, 할로겐 또는 헤테로시클릭 라디칼과 같은 하나 이상, 바람직하게는 하나의 치환기가 존재할 수 있다.
- <52> 치환된 알킬 R_1 및 R_2 는, 바람직하게는 서로 독립적으로 히드록시-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬 또는 모르폴리닐-저급 알킬이다.
- <53> 바람직하게는, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 R_1 또는 R_2 가 3 내지 20개의 탄소 원자를 함유하며, 특히 비치환되거나 치환된 C_3 - C_6 -시클로알킬이고, 여기서 치환기는, 예를 들어 비치환되거나 치환된 저급 알킬, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬-카르바모일, N,N-디-저급 알킬-카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오, 할로겐 또는 헤테로시클릭 라디칼로부터 선택된다.
- <54> 일치환 또는 이치환된 아미노는, 예를 들어 비치환되거나 치환된 저급 알킬로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 라디칼에 의해 치환된 아미노이다.
- <55> 이치환된 아미노 R_4 는, 바람직하게는 N,N-디-저급 알킬아미노, 특히 N,N-디메틸아미노 또는 N,N-디에틸아미노이다.
- <56> 헤테로시클릭 라디칼은, 특히 20개 이하의 탄소 원자를 함유하며, 바람직하게는 4- 내지 8-고리원 및 1 내지 3개의 헤테로원자 (바람직하게는, 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)를 갖는 포화 또는 불포화된 모노시클릭 라디칼이거나, 또는 비- 또는 트리-시클릭 라디칼 (여기서, 예를 들어 1 또는 2개의 카르보시클릭 라디칼 (예컨대, 벤젠 라디칼)은 상기 언급된 모노시클릭 라디칼에 고리화됨 (융합됨))이다. 헤테로시클릭 라디칼이 융합된 카르보시클릭 라디칼을 함유하면, 헤테로시클릭 라디칼은 또한 융합된 카르보시클릭 라디칼의 고리 원자를 통해 화학식 I의 분자의 나머지 부분에 결합될 수 있다. 헤테로시클릭 라디칼 (존재한다면, 융합된 카르보시클릭 라디칼(들)을 포함함)은 하나 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 라디칼, 예컨대 비치환되거나 치환된 저급 알킬, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬-카르바모일, N,N-디-저급 알킬-카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된다.
- <57> 가장 바람직하게는, 헤테로시클릭 라디칼이 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 디-저급 알킬-피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 피리딜, 피리딜 (히드록시 또는 저급 알콕시에 의해 치환됨), 또는 벤조디옥솔릴, 특히 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 디-저급 알킬-피페라지닐 또는 모르폴리닐이다.
- <58> 헤테로시클릭 라디칼 R_1 또는 R_2 는 헤테로시클릭 라디칼에 대해 상기 정의된 바와 같으나, 단 고리 탄소 원자를 통해 화학식 I의 분자의 나머지 부분에 결합된다. 바람직하게는, 헤테로시클릭 라디칼 R_1 또는 R_2 가 저급 알킬-피페라지닐이거나, 또는 특히 구체적으로 테트라히드로피라닐이다. 두 라디칼 R_1 및 R_2 중 하나가 헤테로시클릭 라디칼을 나타내면, 나머지는 바람직하게는 수소이다.
- <59> 헤테로시클릭 라디칼 R_3 는 헤테로시클릭 라디칼에 대해 상기 정의된 바와 같으나, 단 X가 존재하지 않는 경우 고리 탄소 원자를 통해 Q에 결합된다. 바람직하게는, 헤테로시클릭 라디칼 R_3 이 벤조디옥솔릴, 피리딜 (히드록시 또는 저급 알콕시에 의해 치환됨)이거나, 또는 특히 구체적으로 할로겐 및 저급 알킬에 의해 치환된 인돌릴이다. R_3 이 히드록시에 의해 치환된 피리딜인 경우, 바람직하게는 상기 히드록시 기가 고리 질소 원자에 인접한 고리 탄소 원자에 결합된다.

- <60> 헤테로시클릭 라디칼 R_1 는 헤테로시클릭 라디칼에 대해 상기 정의된 바와 같으며, 바람직하게는 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 모르폴리닐 또는 피리딜이다.
- <61> R_1 및 R_2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하는 경우, 상기 헤테로시클릭 라디칼은 헤테로시클릭 라디칼에 대해 상기 정의된 바와 같고, 바람직하게는 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 디-저급 알킬-피페라지닐 또는 모르폴리닐이다.
- <62> 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼 R_3 은 20개 이하의 탄소 원자를 갖고, 비치환되거나 치환되며, 예를 들어 각 경우에서 비치환되거나 치환된 페닐이다.
- <63> 바람직하게는, 비치환된 방향족 라디칼 R_3 은 페닐이다. 치환된 방향족 라디칼 R_3 은, 바람직하게는 비치환되거나 치환된 저급 알킬, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬-카르바모일, N,N-디-저급 알킬-카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 페닐이다. 가장 바람직하게는, 치환된 방향족 라디칼 R_3 은 저급 알킬, 아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 할로젠 및 벤질옥시로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 하나 이상의 라디칼에 의해 치환된 페닐이다.
- <64> 할로젠은 주로 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 특히 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.
- <65> C_1 - C_7 -알킬렌은 분지쇄 또는 직쇄일 수 있고, 특히 C_1 - C_3 -알킬렌이다.
- <66> C_1 - C_7 -알킬렌 G는, 바람직하게는 C_1 - C_3 -알킬렌이고, 가장 바람직하게는 메틸렌 ($-CH_2-$)이다.
- <67> G가 C_1 - C_7 -알킬렌이 아닌 경우, 이는 바람직하게는 $-C(=O)-$ 이다.
- <68> C_1 - C_7 -알킬렌 X는, 바람직하게는 C_1 - C_3 -알킬렌이고, 가장 바람직하게는 메틸렌 ($-CH_2-$) 또는 에탄-1,1-디일 ($-CH(CH_3)-$)이다.
- <69> Q는 바람직하게는 $-NH-$ 이다.
- <70> Z는 바람직하게는 산소 또는 황, 가장 바람직하게는 산소이다.
- <71> 특히, 염은 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염이다.
- <72> 상기 염은 염기성 질소 원자를 갖는 화학식 I의 화합물로부터, 예를 들어 산 부가염, 바람직하게는 유기산 또는 무기산과의 산 부가염, 특히 제약상 허용되는 염으로 형성된다.
- <73> 염으로 하전된 라디칼, 예컨대 카르복시 또는 술폰의 존재하에, 염은 또한 염기와 반응으로 형성될 수 있고, 예를 들어 금속 또는 암모늄 염, 예컨대 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 또는 암모니아 또는 적합한 유기 아민, 예컨대 3급 모노아민과의 암모늄 염이 있다.
- <74> 염기성 기 및 산성 기가 동일한 분자에 존재하는 경우, 화학식 I의 화합물은 또한 내부 염을 형성할 수 있다.
- <75> 단리 또는 정제 목적으로 제약상 허용되지 않는 염, 예를 들어 피크레이트 또는 퍼클레이트를 사용하는 것 또한 가능하다. 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물만이 (제약 조성물의 형태의 경우가 발생하면) 치료적 용도를 획득하며, 따라서 이들이 바람직하다.
- <76> 유리 형태인 신규 화합물과 중간체로 사용될 수 있는 염을 비롯한 그의 염 형태인 신규 화합물 간의 밀접한 관련성에 비추어볼 때, 예를 들어 신규 화합물의 정제 또는 동정에서, 상기 및 하기의 화합물에 대한 언급은, 적절하게 편의상 상응하는 염까지도 지칭하는 것으로 이해해야 한다.
- <77> R_1 및 R_2 가 서로 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 $R_4-Y-(C=Z)-$ 의 라디칼이고, 여기서 R_4 가 비치환되거나, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y가 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z가 산소, 황 또는 이미노이거나 (단, R_1 및 R_2 둘 모두가 수소는 아님), 또는

- <78> R_1 및 R_2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;
- <79> R_3 이 헤테로시클릭 라디칼이거나, 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이고;
- <80> G가 C_1-C_7 -알킬렌이고;
- <81> Q가 -NH- 또는 -O-이고;
- <82> X가 존재하지 않거나 또는 C_1-C_7 -알킬렌 (단, X가 존재하지 않는 경우, 헤테로시클릭 라디칼 R_3 은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음)인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 바람직하다.
- <83> 추가로, R_1 및 R_2 가 서로 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 $R_4-Y-(C=Z)-$ 의 라디칼이고, 여기서 R_4 가 비치환되거나, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y가 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z가 산소, 황 또는 이미노이거나 (단, R_1 및 R_2 둘 모두가 수소는 아님), 또는
- <84> R_1 및 R_2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;
- <85> R_3 이 헤테로시클릭 라디칼이거나, 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이고;
- <86> G가 C_1-C_7 -알킬렌이고;
- <87> Q가 -NH-이고;
- <88> X가 존재하지 않거나 또는 C_1-C_7 -알킬렌 (단, X가 존재하지 않는 경우, 헤테로시클릭 라디칼 R_3 은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음)인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 바람직하다.
- <89> R_1 및 R_2 가 서로 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 저급 알킬 또는 C_3-C_6 -시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합되고 20개 이하의 탄소 원자를 함유하는 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 $R_4-Y-(C=Z)-$ 의 라디칼이고, 여기서 R_4 가 비치환되거나, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼 (20개 이하의 탄소 원자를 함유함)이고, Y가 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z가 산소이거나 (단, R_1 및 R_2 둘 모두가 수소는 아님), 또는
- <90> R_1 및 R_2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 20개 이하의 탄소 원자를 함유하는 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;
- <91> R_3 이 20개 이하의 탄소 원자를 함유하는 헤테로시클릭 라디칼이거나, 또는 20개 이하의 탄소 원자를 갖는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이고;
- <92> G가 C_1-C_3 -알킬렌이고;
- <93> Q가 -NH-이고;
- <94> X가 존재하지 않거나 또는 C_1-C_3 -알킬렌 (단, X가 존재하지 않는 경우, 헤테로시클릭 라디칼 R_3 은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음)인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 특히 바람직하다.
- <95> 추가로, R_1 및 R_2 가 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 테트라히드로피라닐, 또는 화학식 $R_4-Y-(C=Z)-$ 의 라디칼이고, 여기서 R_4 가 디-저급 알킬 아미노, 피롤리디닐, 피페리디닐, 저급 알킬-피페라지닐, 모르폴리닐 또는 피리디이고, Y가 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z가 산소이거나 (단, R_1 및 R_2 둘 모두가 수소는 아님), 또는
- <96> R_1 및 R_2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 피롤리디닐, 피페리디닐, 저급 알킬-피페라지닐, 디-저급 알킬-피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼을 형성하고;
- <97> R_3 이 페닐, 벤조디옥솔릴, 피리디 (히드록시 또는 저급 알콕시에 의해 치환됨), 인돌릴 (할로젠 및 저급 알킬에

의해 치환됨)이거나, 또는 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 할로젠 및 벤질옥시로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 하나 이상의 라디칼에 의해 치환된 페닐이고;

<98> G가 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 이고;

<99> Q가 $-\text{NH}-$ 또는 $-\text{O}-$ 이고 (단, G가 $-\text{C}(=\text{O})-$ 이면 Q는 $-\text{O}-$ 임);

<100> X가 존재하지 않거나, 또는 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ (단, X가 존재하지 않는 경우, 치환된 피리딜 또는 인돌릴 R_3 은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음)인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 특히 바람직하다.

<101> 추가로, R_1 및 R_2 가 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 또는 화학식 $\text{R}_4-\text{Y}-(\text{C}=\text{Z})-$ 의 라디칼이고, 여기서 R_4 가 디-저급 알킬아미노, 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 모르폴리닐 또는 피리딜이고, Y가 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고, Z가 산소이거나 (단, R_1 및 R_2 둘 모두가 수소는 아님), 또는

<102> R_1 및 R_2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 디-저급 알킬-피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼을 형성하고;

<103> R_3 이 페닐, 벤조디옥솔릴, 피리딜 (히드록시 또는 저급 알콕시에 의해 치환됨)이거나, 또는 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 할로젠 및 벤질옥시로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 하나 이상의 라디칼에 의해 치환된 페닐이고;

<104> G가 $-\text{CH}_2-$ 이고;

<105> Q가 $-\text{NH}-$ 이고;

<106> X가 존재하지 않거나, 또는 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ (단, X가 존재하지 않는 경우, 치환된 피리딜 R_3 은 고리 탄소 원자를 통해 결합되어 있음)인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 또한 특히 바람직하다.

<107> 또한, C_1-C_7 -알킬렌 G가 3 또는 4번 위치에서, 가장 구체적으로 4번 위치에서 페닐 고리에 결합된 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

<108> 추가로, 하기 실시예에서 언급된 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염이 매우 바람직하다.

<109> II. 제약상 활성제

<110> 용어 "제약상 활성제"는 상이한 작용 메커니즘을 가진 많은 제약상 활성제를 포함하는 광범위한 것이다. 이들 일부와 Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제와의 조합에 의하여 암 치료법에서의 개선이 얻어질 수 있다. 일반적으로, 제약상 활성제는 작용 메커니즘에 따라 분류된다. 많은 입수가 가능한 약제는 다양한 종양의 발생 경로의 항-대사 물질이거나, 또는 종양 세포의 DNA와 반응한다. 또한, 토포이소머라제 I 및 토포이소머라제 II와 같은 효소를 억제하거나 항-유사분열제인 약제가 존재한다.

<111> 용어 "제약상 활성제"는 특히 Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 또는 그의 유도체 이외의 임의의 제약상 활성제를 의미한다. 이것은 다음을 포함하지만, 이들에 한정되지 않는다.

<112> i. 아포토시스(apoptosis) 단백질 (IAPs)의 억제제;

<113> ii. 스테로이드;

<114> iii. 아데노신-키나제-억제제;

<115> iv. 아주반트;

<116> v. 부신 피질 길항제;

<117> vi. AKT 경로 억제제;

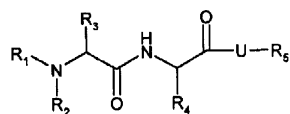
<118> vii. 알킬화제;

<119> viii. 혈관형성 억제제;

- <120> ix. 항-안드로겐;
- <121> x. 항-에스트로겐;
- <122> xi. 항-고칼슘혈증제;
- <123> xii. 항대사물질;
- <124> xiii. 아폽토시스 유도제;
- <125> xiv. 오로라 키나제 억제제;
- <126> xv. 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제;
- <127> xvi. 칼시뉴린 억제제;
- <128> xvii. CaM 키나제 II 억제제;
- <129> xviii. CD45 티로신 포스파타제 억제제;
- <130> xix. CDC25 포스파타제 억제제;
- <131> xx. CHK 키나제 억제제;
- <132> xxi. 게니스테인, 올로뮤신 및/또는 티르포스틴을 제어하기 위한 조절제;
- <133> xxii. 시클로옥시게나제 억제제;
- <134> xxiii. cRAF 키나제 억제제;
- <135> xxiv. 시클린 의존성 키나제 억제제;
- <136> xxv. 시스테인 프로테아제 억제제;
- <137> xxvi. DNA 인터칼레이터 (intercalator);
- <138> xxvii. DNA 가닥 파괴제;
- <139> xxviii. E3 리가제 억제제;
- <140> xxix. 엔도크린 호르몬;
- <141> xxx. 표피 성장 인자 계의 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물;
- <142> xxxi. EGFR, PDGFR 티로신 키나제 억제제;
- <143> xxxii. 파르네실트랜스퍼라제 억제제;
- <144> xxxiii. Flk-1 키나제 억제제;
- <145> xxxiv. 글리코젠 합성효소 키나제-3 (GSK3) 억제제;
- <146> xxxv. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제;
- <147> xxxvi. HSP90 억제제;
- <148> xxxvii. I-카파 B-알파 키나제 억제제 (IKK);
- <149> xxxviii. 인슐린 수용체 티로신 키나제 억제제;
- <150> xxxix. c-Jun N-말단 키나제 (JNK) 키나제 억제제;
- <151> xl. 미세관 결함제;
- <152> xli. 미토겐-활성화 단백질 (MAP) 키나제-억제제;
- <153> xlii. MDM2 억제제;
- <154> xliii. MEK 억제제;
- <155> xliv. 기질 메탈로프로테이나제 억제제 (MMP) 억제제;

- <156> xlv. NGFR 티로신-키나제-억제제;
- <157> xlv. p38 MAP 키나제 억제제 (SAPK2/p38 키나제 억제제 포함);
- <158> xlvii. p56 티로신 키나제 억제제;
- <159> xlviii. PDGFR 티로신 키나제 억제제;
- <160> xlix. 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제;
- <161> l. 포스파타제 억제제;
- <162> li. 백금 약제;
- <163> lii. 단백질 포스파타제 억제제 (PP1 및 PP2 억제제, 및 티로신 포스파타제 억제제 포함);
- <164> liii. PKC 억제제 및 PKC 델타 키나제 억제제;
- <165> liv. 폴리아민 합성 억제제;
- <166> lv. 프로테오좀 억제제;
- <167> lvi. PTP1B 억제제;
- <168> lvii. 단백질 티로신 키나제 억제제 (SRC 계 티로신 키나제 억제제; Syk 티로신 키나제 억제제; 및 JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 키나제 억제제 포함);
- <169> lviii. 레티노이드;
- <170> lix. RNA 폴리머라제 II 연장 억제제;
- <171> lx. 세린/트레오닌 키나제 억제제;
- <172> lxi. 스테롤 생합성 억제제;
- <173> lxii. 토포이소머라제 억제제; 및
- <174> lxiii. VEGFR 티로신 키나제 억제제.
- <175> 본원에 사용된 용어 "아포토시스 단백질의 억제제"는 Smac 단백질의 결합을 억제하는 화합물인 IAP에 관련된다. "아포토시스 단백질의 억제제"의 예로는 화합물이 포함되나 이에 한정되지는 않는다. 본 발명은 하기 화학식 A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

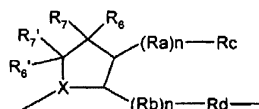
화학식 A



- <176>
- <177> 상기 식에서,
- <178> R₁은 H; C₁-C₄-알킬; C₁-C₄-알케닐; C₁-C₄-알키닐 또는 C₃-C₁₀-시클로알킬 (비치환되거나 치환됨)이고;
- <179> R₂는 H; C₁-C₄-알킬; C₁-C₄-알케닐; C₁-C₄-알키닐 또는 C₃-C₁₀-시클로알킬 (비치환되거나 치환됨)이고;
- <180> R₃은 H; -CF₃; -C₂F₅; C₁-C₄-알킬; C₁-C₄-알케닐; C₁-C₄-알키닐; -CH₂-Z이거나, 또는
- <181> R₂ 및 R₃은 질소 원자와 함께 헤트 고리를 형성하고;
- <182> Z는 H; -OH; F; Cl; -CH₃; -CF₃; -CH₂Cl; -CH₂F 또는 -CH₂OH이고;
- <183> R₄는 C₁-C₁₆-직쇄 또는 분지쇄 알킬; C₁-C₁₆-알케닐; C₁-C₁₆-알키닐; 또는 C₃-C₁₀-시클로알킬; -(CH₂)₁₋₆-Z₁; -(CH₂)₀₋₆-아릴페닐; 및 -(CH₂)₀₋₆-헤트이고; 여기서 알킬, 시클로알킬 및 페닐은 비치환되거나 치환되고;

- <184> Z₁은 -N(R₈)-C(O)-C₁-C₁₀-알킬; -N(R₈)-C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-시클로알킬; -N(R₈)-C(O)-(CH₂)₀₋₆-페닐; -N(R₈)-C(O)-(CH₂)₁₋₆-헥트; -C(O)-N(R₉)(R₁₀); -C(O)-O-C₁-C₁₀-알킬; -C(O)-O-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-시클로알킬; -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-페닐; -C(O)-O-(CH₂)₁₋₆-헥트; -O-C(O)-C₁-C₁₀-알킬; -O-C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-시클로알킬; -O-C(O)-(CH₂)₀₋₆-페닐; -O-C(O)-(CH₂)₁₋₆-헥트이고; 여기서, 알킬, 시클로알킬 및 페닐은 비치환되거나 치환되고;
- <185> 헥트는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헥테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원 헥테로시클릭 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헥테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원 헥테로시클릭 고리를 하나 이상 포함하는 8- 내지 12-원 융합 고리계이며, 여기서 헥테로시클릭 고리 또는 융합 고리계는 탄소 원자 또는 질소 원자 상에서 비치환되거나 치환되고;
- <186> R₈은 H; -CH₃; -CF₃; -CH₂OH 또는 -CH₂Cl 이고;
- <187> R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 H; C₁-C₄-알킬; C₃-C₇-시클로알킬; -(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-시클로알킬; -(CH₂)₀₋₆-페닐이거나 (여기서, 알킬, 시클로알킬 및 페닐은 비치환되거나 치환됨), 또는
- <188> R₉ 및 R₁₀은 질소와 함께 헥트를 형성하고;
- <189> R₅는 H; C₁-C₁₀-알킬; 아릴; 페닐; C₃-C₇-시클로알킬; -(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-시클로알킬; -C₁-C₁₀-알킬-아릴; -(CH₂)₀₋₆-C₃-C₇-시클로알킬-(CH₂)₀₋₆-페닐; -(CH₂)₀₋₄CH((CH₂)₁₋₄-페닐)₂; -(CH₂)₀₋₆-CH(페닐)₂; -인다닐; -C(O)-C₁-C₁₀-알킬; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-시클로알킬; -C(O)-(CH₂)₀₋₆-페닐; -(CH₂)₀₋₆-C(O)-페닐; -(CH₂)₀₋₆-헥트; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-헥트 이거나, 또는
- <190> R₅는 아미노산의 잔기이고 (여기서, 알킬, 시클로알킬, 페닐 및 아릴 치환기는 비치환되거나 치환됨);
- <191> U는 하기 화학식 II에 나타난 바와 같다.

화학식 II



- <192>
- <193> 상기 식에서,
- <194> n은 0 내지 5이고;
- <195> X는 -CH 또는 N이고;
- <196> Ra 및 Rb는 독립적으로 O, S 또는 N 원자이거나, 또는 C₀-C₈-알킬이고, 여기서 알킬 사슬의 탄소 원자 중 하나 이상은 O, S 또는 N으로부터 선택된 헥테로원자에 의해 대체될 수 있고, 알킬은 비치환되거나 치환될 수 있고;
- <197> Rd는
- <198> (a) -Re-Q-(Rf)_p(Rg)_q,
- <199> (b) Ar₁-D-Ar₂, 또는
- <200> (c) Ar₁-D-Ar₂로부터 선택되고;
- <201> Rc는 H이거나, 또는
- <202> Rc 및 Rd는 함께 시클로알킬 또는 헥트를 형성할 수 있고 (여기서, Rd 및 Rc가 시클로알킬 또는 헥트를 형성하면, R₅는 형성된 고리의 C 또는 N 원자에서 결합됨);
- <203> p 및 q는 독립적으로 0 또는 1이고;
- <204> Re는 C₁-C₈-알킬 또는 알킬리덴이며, Re는 비치환되거나 치환될 수 있고;

- <205> Q는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂이고;
- <206> Ar₁ 및 Ar₂는 치환되거나 비치환된 아릴 또는 헤트이고;
- <207> Rf 및 Rg는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 또는 H; -C₁-C₁₀-알킬; C₁-C₁₀-알킬아릴; -OH; -O-C₁-C₁₀-알킬; -(CH₂)₀₋₆-C₃-C₇-시클로알킬; -O-(CH₂)₀₋₆-아릴; 페닐; 아릴; 페닐-페닐; -(CH₂)₁₋₆-헤트; -O-(CH₂)₁₋₆-헤트; -OR₁₁; -C(O)-R₁₁; -C(O)-N(R₁₁)(R₁₂); -N(R₁₁)(R₁₂); -S-R₁₁; -S(O)-R₁₁; -S(O)₂-R₁₁; -S(O)₂-NR₁₁R₁₂; -NR₁₁-S(O)₂-R₁₂; S-C₁-C₁₀-알킬; 아릴-C₁-C₄-알킬; 헤트-C₁-C₄-알킬 (여기서, 알킬, 시클로알킬, 헤트 및 아릴은 비치환되거나 치환됨); -SO₂-C₁-C₂-알킬; -SO₂-C₁-C₂-알킬페닐; -O-C₁-C₄-알킬이거나, 또는
- <208> Rg 및 Rf는 헤트 또는 아릴로부터 선택된 고리를 형성하고;
- <209> D는 -CO-; -C(O)- 또는 C₁-C₇-알킬렌 또는 아릴렌; -CF₂-; -O-; 또는 -S(O)_{nr}이고 (여기서, rn은 0 내지 2임); 1,3-디옥솔란; 또는 C₁-C₇-알킬-OH이거나 (여기서, 알킬, 알킬렌 또는 아릴렌은 하나 이상의 할로젠, OH, -O-C₁-C₆-알킬, -S-C₁-C₆-알킬 또는 -CF₃에 의해 비치환되거나 치환될 수 있음); 또는 D는 -N(Rh)이고 (여기서, Rh는 H; C₁-C₇-알킬 (비치환되거나 치환됨); 아릴; -O(C₁-C₇-시클로알킬) (비치환되거나 치환됨); C(O)-C₀-C₁₀-알킬; C(O)-C₀-C₁₀-알킬-아릴; C-O-C₁-C₁₀-알킬; C-O-C₀-C₁₀-알킬-아릴 또는 SO₂-C₀-C₁₀-알킬; SO₂-(C₀-C₁₀-알킬아릴)임);
- <210> R₆, R₇, R'₆ 및 R'₇은 각각 독립적으로 H; -C₁-C₁₀-알킬; -C₁-C₁₀-알콕시; 아릴-C₁-C₁₀-알콕시; -OH; -O-C₁-C₁₀-알킬; -(CH₂)₀₋₆-C₃-C₇-시클로알킬; -O-(CH₂)₀₋₆-아릴; 페닐; -(CH₂)₁₋₆-헤트; -O-(CH₂)₁₋₆-헤트; -OR₁₁; -C(O)-R₁₁; -C(O)-N(R₁₁)(R₁₂); -N(R₁₁)(R₁₂); -S-R₁₁; -S(O)-R₁₁; -S(O)₂-R₁₁; -S(O)₂-NR₁₁R₁₂; -NR₁₁-S(O)₂-R₁₂이며 (여기서, 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 비치환되거나 치환됨); R₆, R₇, R'₆ 및 R'₇은 연합하여 고리계를 형성할 수 있고;
- <211> R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 H; C₁-C₁₀-알킬; -(CH₂)₀₋₆-C₃-C₇-시클로알킬; -(CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁(아릴)₁₋₂; -C(O)-C₁-C₁₀-알킬; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-시클로알킬; -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-아릴; -C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-플루오레닐; -C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-아릴; -C(O)-(CH₂)₀₋₆-아릴; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-헤트; -C(S)-C₁-C₁₀-알킬; -C(S)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-시클로알킬; -C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-아릴; -C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-플루오레닐; -C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-아릴; -C(S)-(CH₂)₀₋₆-아릴; -C(S)-(CH₂)₁₋₆-헤트이거나 (여기서, 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 비치환되거나 치환됨), 또는
- <212> R₁₁ 및 R₁₂는 세포막을 가로질러 분자의 운반을 용이하게 하는 치환기이거나, 또는
- <213> R₁₁ 및 R₁₂는 질소 원자와 함께 헤트를 형성하고;
- <214> 여기서, R₁₁ 및 R₁₂의 알킬 치환기는 C₁-C₁₀-알킬, 할로젠, OH, -O-C₁-C₆-알킬, -S-C₁-C₆-알킬 또는 -CF₃로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 비치환되거나 치환될 수 있고;
- <215> R₁₁ 및 R₁₂의 치환된 시클로알킬 치환기는 C₁-C₁₀-알켄; C₁-C₆-알킬; 할로젠; OH; -O-C₁-C₆-알킬; -S-C₁-C₆-알킬 또는 -CF₃로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고;
- <216> R₁₁ 및 R₁₂의 치환된 페닐 또는 아릴은 할로젠; 히드록시; C₁-C₄-알킬; C₁-C₄-알콕시; 니트로; -CN; -O-C(O)-C₁-C₄-알킬 및 -C(O)-O-C₁-C₄-아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.
- <217> "아릴"은 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 라디칼이며, 이는 융합되거나 융합되지 않을 수 있고, 하나 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되며, 여기서 치환기는 하기 정의된 바와 같다. 바람직한 "아릴"은 페닐, 나프틸 또는 인다닐이다.
- <218> "헤트"는 헤테로아릴 및 헤테로시클릭 고리, 및 방향족 및 비-방향족 헤테로시클릭 고리를 함유하는 융합 고리를 지칭한다. "헤트"는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리이거나, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 하나 이상의 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리를 포함하는 8- 내지 12-원 융합 고리계이다. 적합한 헤트 치환기에는 비치환되거나 치환

된 피롤리딘, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티오프라닐, 피페리딘, 피페라질, 테트라히드로피라닐, 모르필린, 1,3-디아자판, 1,4-디아자판, 1,4-옥사제판, 1,4-옥사티아판, 푸릴, 티에닐, 피롤, 피라졸, 트리아졸, 1,2,3-트리아졸, 테트라졸릴, 옥사디아졸, 티오펜, 이미다졸, 피롤리딘, 피롤리돈, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피리미딘, 이속사졸릴, 피라진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 피리도피라진, 피롤로피리딘, 푸로피리딘, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오프란, 벤즈인돌, 벤족사졸, 피롤로퀴놀린 등이 포함된다. 헤트 치환기는 탄소 원자 상에서 할로겐, 특히 불소 또는 염소, 히드록시, C₁-C₄-알킬, 예컨대 메틸 및 에틸, C₁-C₄-알콕시, 특히 메톡시 및 에톡시, 니트로, -O-C(=O)-C₁-C₄-알킬 또는 -C(=O)-O-C₁-C₄-알킬에 의해 치환 또는 비치환되거나, 또는 질소 원자 상에서 C₁-C₄-알킬, 특히 메틸 또는 에틸, -O-C(=O)-C₁-C₄-알킬 또는 -C(=O)-O-C₁-C₄-알킬, 예컨대 카르보메톡시 또는 카르보에톡시에 의해 치환 또는 비치환된다.

- <219> 2개의 치환기가 공통적으로 결합된 질소와 함께 헤트이면, 이는 생성된 헤테로시클릭 고리가 질소-함유 고리, 예컨대 아지리딘, 아제티딘, 아졸, 피페리딘, 피페라진, 모르필린, 피롤, 피라졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피리미딘, 이속사졸릴 등인 것으로 이해된다.
- <220> 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 불소 또는 염소이다.
- <221> 달리 상술되지 않는 한, "알킬"에는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸 및 분지쇄 펜틸, n-헥실 및 분지쇄 헥실 등이 포함된다.
- <222> "시클로알킬" 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는 C₃-C₁₀-시클로알킬을 의미하며, 이는 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸일 수 있다. 바람직하게는, 시클로알킬은 시클로헵틸이다. 시클로알킬 기는 하기 정의된 모든 치환기, 바람직하게는 할로, 히드록시 또는 C₁-C₄-알킬, 예컨대 메틸에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다. 바람직한 화학식 I의 화합물은 다음과 같다.
- <223> · N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-아세트아미드;
- <224> · 2-메틸아미노-N-[2-메틸-1-(7-옥소-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르보닐)-프로필]-프로피온아미드;
- <225> · 2-메틸아미노-N-[2-메틸-1-(7-옥소-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르보닐)-프로필]-프로피온아미드;
- <226> · 2-메틸아미노-N-[2-메틸-1-(8-옥소-7-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]아제핀-1-카르보닐)-프로필]-프로피온아미드;
- <227> · 2-메틸아미노-N-[2-메틸-1-(7-옥소-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르보닐)-프로필]-부티르아미드;
- <228> · 2-메틸아미노-N-[2-메틸-1-(7-옥소-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르보닐)-프로필]-부티르아미드;
- <229> · 2-메틸아미노-N-[2-메틸-1-(8-옥소-7-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]아제핀-1-카르보닐)-프로필]-부티르아미드;
- <230> · N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(7-옥소-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <231> · 2-메틸아미노-N-{2-메틸-1-[5-(3-메틸-헥사-3,5-디에닐)-6-옥소-헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-1-카르보닐]-프로필}-프로피온아미드;
- <232> · 2-메틸아미노-N-[2-메틸-1-(3-메틸-7-옥소-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르보닐)-프로필]-프로피온아미드;
- <233> · 2-메틸아미노-N-[2-메틸-1-(3-메틸-7-옥소-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르보닐)-프로필]-프로피온아미드;
- <234> · N-[1-(4-벤질옥시-7-옥소-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필]-2-메

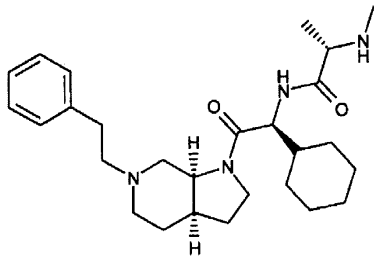
틸아미노-프로피온아미드;

- <235> · N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(8-옥소-7-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]아제핀-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-부티르아미드;
- <236> · N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(8-옥소-7-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]아제핀-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-부티르아미드;
- <237> · N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(7-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]아제핀-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <238> · 2-메틸아미노-N-[2-메틸-1-(8-옥소-7-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]아제핀-1-카르보닐)-프로필]-부티르아미드;
- <239> · (S)-N-[(S)-2-[(R)-2-(3-벤질-페닐)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <240> · (S)-N-[(S)-2-[(S)-2-(3-벤질-페닐)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <241> · (S)-2-메틸아미노-N-[(S)-2-메틸-1-[(S)-2-[3-(메틸-페닐-아미노)-페닐]-피롤리딘-1-카르보닐]-프로필]-프로피온아미드;
- <242> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-[(S)-2-[3-(메틸-페닐-아미노)-페닐]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <243> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-[(R)-2-[3-(메틸-페닐-아미노)-페닐]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <244> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-[(R)-2-(3-페녹시-페닐)-피롤리딘-1-일]-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <245> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-[(S)-2-(3-페녹시-페닐)-피롤리딘-1-일]-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <246> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-[(R)-2-(3-페닐술폰아닐-페닐)-피롤리딘-1-일]-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <247> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-[(S)-2-(3-페닐술폰아닐-페닐)-피롤리딘-1-일]-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <248> · (S)-N-[(S)-2-[(R)-2-(3-벤젠술폰아닐-페닐)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <249> · (S)-N-[(S)-2-[(S)-2-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <250> · (S)-N-[(S)-2-[(S)-2-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-부티르아미드;
- <251> · (S)-N-[(S)-2-[(S)-2-(1-벤질-1H-테트라졸-5-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <252> · (S)-N-[(S)-2-[(S)-2-(1-벤질-1H-테트라졸-5-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-부티르아미드;
- <253> · (S)-N-[(S)-2-[2-(벤질옥시이미노-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <254> · (S)-2-메틸아미노-N-[(S)-2-메틸-1-[2-[(S)-페닐메탄술폰아미노-메틸]-피롤리딘-1-카르보닐]-프로필]-프로피온아미드;

- <255> · (S)-2-메틸아미노-N-[(S)-2-메틸-1-[2-((S)-페닐메탄술폰닐아미노)-메틸]-피롤리딘-1-카르보닐]-프로필-부티르아미드;
- <256> · N-(1-시클로헥실-2-[(S)-2-[(에틸-인단-2-일-아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-((S)-메틸아미노)-프로피온아미드;
- <257> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-(2-[(S)-인단-2-일-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-메틸)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <258> · (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-{2-[(S)-시클로헥실-페네틸-아미노]-메틸}-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <259> · (S)-N-((S)-2-{2-[(S)-tert-부틸-페네틸-아미노]-메틸}-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <260> · (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-{2-[(S)-푸란-2-일메틸-페네틸-아미노]-메틸}-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <261> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-(2-[(S)-페네틸-(4-페닐-부틸)-아미노]-메틸)-피롤리딘-1-일]-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <262> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-(2-[(S)-메틸-(4-페닐-부틸)-아미노]-메틸)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <263> · N-[(S)-1-(S)-시클로헥실-2-옥소-2-((R)-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-에틸]-아세트아미드;
- <264> · (S)-N-[(S)-1-(S)-시클로헥실-2-옥소-2-((R)-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-부티르아미드;
- <265> · (S)-2-메틸아미노-N-[(S)-2-메틸-1-((R)-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르보닐)-프로필]-프로피온아미드;
- <266> · (S)-N-[(S)-2,2-디메틸-1-((R)-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르보닐)-프로필]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <267> · (S)-2-메틸아미노-N-[(S)-2-메틸-1-((R)-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르보닐)-프로필]-부티르아미드;
- <268> · (S)-N-[(S)-2,2-디메틸-1-((3aR,7aS)-6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르보닐)-프로필]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <269> · (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((3aR,7aS)-6-[2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-에틸]-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <270> · (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((3aR,7aS)-6-[2-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-에틸]-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <271> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((3aR,6aR)-5-페네틸-헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-부티르아미드;
- <272> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((3aS,6aS)-5-페네틸-헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-부티르아미드;
- <273> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((3aS,6aS)-5-페네틸-헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <274> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((3aS,6aS)-6-옥소-5-페네틸-헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-부티르아미드;

- <275> · (S)-N-[(R)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((3aS,6aS)-6-옥소-5-페네틸-헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-부티르아미드;
- <276> · (S)-N-[(S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((3aS,6aS)-6-옥소-5-페네틸-헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <277> · (S)-N-[(R)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((3aS,6aS)-6-옥소-5-페네틸-헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <278> · (S)-N-[(S)-1-(R)-시클로헥실-2-옥소-2-((S)-7-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]아제핀-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <279> · (S)-N-[(S)-1-(S)-시클로헥실-2-옥소-2-((R)-8-옥소-7-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]아제핀-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-부티르아미드;
- <280> · N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <281> · N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-(2-(3-페녹시-페닐)피롤리딘-1-일)-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <282> · N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(7-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]아제핀-1-일)-에틸]-2-메틸아미노프로피온아미드;
- <283> · (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((2S,3R)-2-[(에틸-페네틸-아미노)-메틸]-3-메틸-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <284> · N-{2-[2-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)-피롤리딘-1-일]-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-부티르아미드;
- <285> ·
N-{2-[2-벤질옥시이미노-메틸]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <286> · (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-[(S)-2-(3-페녹시-페닐)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <287> · (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-[(S)-2-(3-페닐술폰과닐-페닐)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <288> · (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <289> · (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-부티르아미드;
- <290> · (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(1-벤질-1H-테트라졸-5-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드; 및
- <291> · (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(1-벤질-1H-테트라졸-5-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-부티르아미드, 및 이들의 제약상 허용되는 염.
- <292> 화학식 I의 범위 내에서 바람직한 화합물은 하기 화학식 III의 N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드이다.

화학식 III



<293>

<294>

본원에 사용된 용어 "스테로이드"는 프레드니손에 관련된다.

<295>

본원에 사용된 용어 "아데노신-키나제-억제제"는 뉴클레오염기, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드 및 핵산 대사를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 아데노신-키나제-억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 5-요오도-7-β-D-리보푸라노실-(9C1)이라 알려진 5-요오도투베르시딘을 포함한다.

<296>

본원에 사용된 용어 "아주반트"는 알칼리 포스파타제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물뿐만 아니라 5-FU-TS 결합을 증진시키는 화합물에 관련된다. 아주반트의 예는 이에 한정되지는 않지만 류코보린 및 레마미솔을 포함한다.

<297>

본원에 사용된 용어 "부신 피질 길항제"는 부신 피질의 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하고 코르티코스테로이드의 말초 대사를 변화시켜, 그 결과 17-히드록시코르티코스테로이드의 저하를 가져오는 화합물에 관련된다. 부신 피질 길항제의 예는 이에 한정되지는 않지만 미토테인을 포함한다.

<298>

본원에 사용된 용어 "AKT 경로 억제제"는 세포 증식을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 또한 단백질 키나제 B (PKB), 세린/트레오닌 키나제로 알려진 AKT는 당뇨병에 관련된 몇 가지 신호 전달 경로에서의 중요한 효소이다. 세포에서 AKT의 주된 역할은 성장 인자-매개 세포 생존을 촉진하고 아포토시스 세포 사멸을 봉쇄하는 것이다. AKT 경로 억제제의 표적은, 이에 한정되지는 않지만 Pi3K/AKT를 포함한다. AKT 경로 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만, 3H-비스[1]벤조피라노[3,4-b:6',5'-e]피란-7(7aH)-온, 13,13a-디히드로-9,10-디메톡시-3,3-디메틸-, (7aS, 13aS)-(9C1)로도 알려진 데구엘린(Deguelin); 및 1,4,5,6,8-펜타아자아세나프틸렌-3-아민, 1,5-디히드로-5-메틸-1-β-D-리보푸라노실-(9C1)이라고도 알려진 트리시리빈(Triciribine)을 포함한다.

<299>

본원에 사용된 용어 "알킬화제"는 DNA의 알킬화를 야기하고, DNA 분자 내의 중단뿐만 아니라 한 쌍의 가닥의 교차-결합을 일으켜서, DNA 복제 및 RNA의 전사를 방해하는 화합물이 관련된다. 알킬화제의 예는 이에 한정되지는 않지만 예컨대 클로람부실, 시클로포스파미드, 다카바진, 로무스틴, 프로카바진, 티오테파, 멜팔란, 테모졸로마이드 (TEMODAR), 카무스틴, 이포스파미드, 미토마이신, 알트레타민, 부솔판, 마클로레타민 히드로클로라이드, 니트로소우레아 (BCNU 또는 글리아렐), 스트렙토조신 및 에스트라무스틴을 포함한다. 시클로포스파미드는, 예를 들어 시판되는 형태로, 예를 들어 상표명 시클로스틴(CYCLOSTIN)으로; 이포스파미드는 홀록산(HOLOXAN)으로 투여될 수 있다.

<300>

본원에 사용된 용어 "혈관형성 억제제"는 새로운 혈관의 생성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 혈관형성 억제제의 표적은 이에 한정되지는 않지만 메티오닌 아미노펩티다제-2 (MetAP-2), 마크로파지 염증성 단백질-1 (MIP-1 알파), CCL5, TGF-베타, 리폭시게나제, 시클로옥시게나제 및 토포이소머라제를 포함한다. 혈관형성 억제제의 간접적인 표적은, 이에 한정되지는 않지만 p21, p53, CDK2 및 콜라겐 합성을 포함한다. 혈관형성 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만, 2,4,6,8-데카테트라에네디온산, 모노-[(3R,4S,5S,6R)-5-메톡시-4-[(2R,3R)-2-메틸-3-(3-메틸-2-부테닐)옥시라닐]-1-옥사스피로[2.5]-옥트-6-일]에스테르, (2E,4E,6E,8E)-(9C1)로 알려진 푸마길린(Fumagillin); 1,4-나프탈렌디온, 5,8-디히드록시-2-[(1R)-1-히드록시-4-메틸-3-펜테닐]- (9C1)로도 알려진 시코닌(Shikonin); 벤조산, 2-[[3-(3,4-디메톡시페닐)-1-옥소-2-프로페닐]아미노]- (9C1)으로도 알려진 트라니라스트(Tranilast); 우르솔산; 수라민; 및 탈리도미드를 포함한다.

<301>

본원에 사용된 용어 "항-안드로겐"은 정상 및 악성 전립선 조직의 성장을 자극하는 부신 및 고환 기원의 안드로겐 작용을 봉쇄하는 화합물에 관련된다. 항-안드로겐의 예는, 이에 한정되지는 않지만 닐루타미드; 예를 들어 미국 특허 제4,636,505호에 개시된 바와 같이 제형될 수 있는 비칼루타미드 (카소텍스(CASODEX))를 포함한다.

- <302> 항-에스트로겐의 예는 이에 한정되지는 않지만, 토레미펜; 레트로졸; 테스토라톤; 아나스트로졸; 비칼루타미드; 플루타미드; 타목시펜 시트레이트; 엑스메스탄; 폴베스트란트; 타목시펜; 폴베스트란트; 탈록시펜 및 탈록시펜 히드로클로라이드를 포함한다. 타목시펜은 예를 들어 시판되는 형태, 예를 들어 놀바텍스(NOLVADEX)로 투여될 수 있고, 탈록시펜 히드로클로라이드는 에비스타(EVISTA)로 시판된다. 폴베스트란트는 미국 특허 제4,659,516에 개시된 바와 같이 제형화될 수 있고, 파슬로덱스(FASLODEX)로 시판된다. 특히, 항-에스트로겐인 제약상 활성제를 포함하는 본 발명의 조합물은 에스트로겐 수용체 양성 종양, 예를 들어 유방 종양을 치료하는데 있어서 유용하다.
- <303> 본원에 사용된 용어 "항-고칼슘혈증제"는 고칼슘혈증을 치료하기 위해 사용되는 화합물을 가리킨다. 항-고칼슘혈증제의 예는 이에 한정되지는 않지만 갈륨(III) 니트레이트 수화물; 및 파미드로네이트 이나트륨을 포함한다.
- <304> 본원에 사용된 용어 "항대사물질"은 DNA의 합성을 억제 또는 붕괴시켜 결국 세포 사멸을 일으키는 화합물에 관련된다. 항대사물질의 예는 이에 한정되지는 않지만, 6-머캅토피린; 시타라빈; 플루다라빈; 플록스우리딘, 플렉스우리딘; 플루오로우라실; 카페시타빈; 탈티트렉시드; 메토티렉세이트; 클라드리빈; 켄시타빈; 켄시타빈 히드로클로라이드; 티오구아닌; 히드록시우레아; DNA 탈메틸화제, 예컨대 5-아자시티딘 및 데시타빈; 에다트렉세이트; 및 엽산 길항제, 예컨대 이에 한정되지는 않지만 페메트렉시드를 포함한다. 카페시타빈은, 예를 들어 상품명 젤로다(XELODA) 하에 시판되는 형태로; 켄시타빈은 켄자(GEMZAR)로 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- <305> 본원에 사용된 용어 "아포토시스 유도제"는 세포에서 세포의 사멸을 유도하는 일련의 정상적인 사건을 유도하는 화합물에 관련된다. 본 발명의 아포토시스 유도제는 아포토시스 단백질 XIAP의 X-연관 포유동물 억제제를 선택적으로 유도할 수 있다. 본 발명의 아포토시스 유도제는 BCL-xL를 하향조절할 수 있다. 아포토시스 유도제의 예는 이에 한정되지는 않지만 에탄올, 2-[[3-(2,3-디클로로페녹시)프로필]아미노]-(9C1); 감보각산(gambogic acid); 2,5-시클로헥사디엔-1,4-디온, 2,5-디히드록시-3-운데실-(9C1)로도 알려진 엠벨린; 및 삼산화비소를 포함한다.
- <306> 본원에 사용된 용어 "오로라 키나제 억제제"는 G2/M 체크 포인트로부터 유사분열 체크 포인트까지의 세포 주기의 후기 단계 및 후기 유사분열을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 오로라 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 메탄이미다미드, N'-[1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-시아노-1H-피라졸-5-일]-N,N-디메틸-(9C1)로도 알려진 비누클레인 2를 포함한다.
- <307> 본원에 사용된 용어 "브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제"는 인간 및 무린 B 세포 발생을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. BTK 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 테레산(terreic acid)을 포함한다.
- <308> 본원에 사용된 용어 "칼시뉴린 억제제"는 T 세포 활성화 경로를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 칼시뉴린 억제제의 표적은 단백질 포스파타제 2B를 포함한다. 칼시뉴린 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만, 시클로프로판카르복실산, 3-(2,2-디클로로에테닐)-2,2-디메틸-, 시아노(3-페녹시페닐)메틸 에스테르 (9C1)로 또한 알려진 사이퍼메트린; 시클로프로판카르복실산, 3-(2,2-디브로모에테닐)-2,2-디메틸-(S)-시아노(3-페녹시페닐)메틸 에스테르, (1R, 3R)-(9C1)로 또한 알려진 델타메트린; 벤젠아세트산, 4-클로로- α -(1-메틸에틸)-, 시아노(3-페녹시페닐)메틸 에스테르 (9C1)로 또한 알려진 펜발레레이트; 및 티르포스틴 8을 포함한다.
- <309> 본원에 사용된 용어 "CaM 키나제 II 억제제"는 CaM 키나제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. CaM 키나제는 포스포릴라제 키나제, 미오신 경쇄 키나제 및 CaM 키나제 I-IV를 포함하는 구조적으로 관련된 효소의 계를 구성한다. 잘 연구된 다기능성 효소의 하나인 CaM 키나제 II는 신경원성 시냅스에서 높은 농도로 발견되고, 뇌의 일부 영역에서 총 단백질 함량의 2% 이하를 구성할 수도 있다. CaM 키나제 II의 활성화는 척추동물 신경계에서 기억 및 학습 과정에 연결되었다. CaM 키나제 II 억제제의 표적은 CaM 키나제 II를 포함한다. CaM 키나제 II 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 5-이소퀴놀린술폰산, 4-[(2S)-2-[(5-이소퀴놀리닐술포닐)메틸아미노]-3-옥소-3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로필]페닐 에스테르 (9C1); 및 벤젠술폰아미드, N-[2-[[[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]메틸]아미노]메틸]페닐]-N-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-(9C1)를 포함한다.
- <310> 본원에 사용된 용어 "CD45 티로신 포스파타제 억제제"는, 각종 염증 및 면역 질환의 치료를 보조하는, Src-계 단백질-티로신 키나제 상의 조절 pTyr 잔기의 탈인산화를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. CD45 티로신 포스파타제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 포스폰산, [[2-(4-브로모페녹시)-5-니트로페닐]히드록시메틸]-(9C1)을 포함한다.

- <311> 본원에 사용된 용어 "CDC25 포스파타제 억제제"는 중앙에서 과다발현된 데포스포릴레이트 시클린-의존성 키나제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. CDC25 포스파타제 억제제의 예는 1,4-나프탈렌디온, 2,3-비스[(2-히드록시에틸)티오]-(9C1)를 포함한다.
- <312> 본원에 사용된 용어 "CHK 키나제 억제제"는 항아폽토시스 단백질 Bcl-2의 과다발현을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. CHK 키나제 억제제의 표적은 CHK1 및/또는 CHK2이다. CHK 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 데브로모히메니알디신을 포함한다.
- <313> "게니스테인, 올로뮤신 및/또는 티르포스틴을 제어하기 위한 조절제"의 예는 이에 한정되지는 않지만, 4H-1-벤조피란-4-온, 7-히드록시-3-(4-히드록시페닐)-(9C1)로 또한 알려진 다이드제인; 이소-올로뮤신, 및 티르포스틴 1을 포함한다.
- <314> 본원에 사용된 용어 "시클로옥시게나제 억제제"는, 이에 한정되지는 않지만 예를 들어 Cox-2 억제제를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "COX-2 억제제"는 효소 cox-2 (시클로옥시게나제-2)를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. COX-2 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 1H-인돌-3-아세트아미드, 1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-N-(2-페닐에틸)-(9C1); 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕시브 (셀레브렉스(CELEBREX)), 로페콕시브 (바이옥스(VIOXX)), 에토리콕시브, 발데콕시브; 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들어 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕시브; 및 셀렉콕시브를 포함한다.
- <315> 본원에 사용된 용어 "cRAF 키나제 억제제"는 TNF에 의해 유도된 E-셀렉틴 및 혈관 부착 분자-1의 상향-조절을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. Raf 키나제는 세포 분화, 증식 및 아폽토시스에서 세포의 신호-조절 키나제로서 중요한 역할을 한다. cRAF 키나제 억제제의 표적은 이에 한정되지는 않지만 RAF1을 포함한다. cRAF 키나제 억제제의 예는 3-(3,5-디브로모-4-히드록시벤질리덴)-5-요오도-1,3-디히드로인돌-2-온; 및 벤즈아미드, 3-(디메틸아미노)-N-[3-[(4-히드록시벤조일)아미노]-4-메틸페닐]-(9C1)을 포함한다.
- <316> 본원에 사용된 용어 "시클린 의존성 키나제 억제제"는 포유동물 세포 주기의 조절에서 역할을 하는 시클린 의존성 키나제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 세포 주기 진행은 시클린 의존성 키나제(Cdk) 및 시클린의 활성화 및 그 후의 불활성화를 포함하는 일련의 연속 사건에 의해 제어된다. Cdk는 그들의 조절 소단위인 시클린에 결합함으로써 활성 헤테로이량체 복합체를 형성하는 세린/트레오닌 키나제의 군이다. 시클린 의존성 키나제 억제제의 표적의 예는, 이에 한정되지는 않지만 CDK, AHR, CDK1, CDK2, CDK5, CDK4/6, GSK3베타 및 ERK를 포함한다. 시클린 의존성 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 N9-이소프로필-올로뮤신; 올로뮤신; 벤조산, 2-클로로-4-[[2-[(1R)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노]-9-(1-메틸에틸)-9H-푸린-6-일]아미노]-(9C1)로 또한 알려진 푸르발라놀 B; 로아스코비틴; 2H-인돌-2-온, 3-(1,3-디히드로-3-옥소-2H-인돌-2-일리덴)-1,3-디히드로-(9C1)로 또한 알려진 인디루빈; 인돌로[3,2-d][1]벤즈아제핀-6(5H)-온, 9-브로모-7,12-디히드로-로 또한 알려진 켄파울론; 1-부탄올, 2-[[6-[(3-클로로페닐)아미노]-9-(1-메틸에틸)-9H-푸린-2-일]아미노]-3-메틸-, (2R)-(9C1)로 또한 알려진 푸르발라놀 A; 및 인디루빈-3'-모노옥시를 포함한다.
- <317> 본원에 사용된 용어 "시스테인 프로테아제 억제제"는 포유동물 세포 전환 및 아폽토시스에서 중요한 역할을 하는 시스테인 프로테아제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 시스테인 프로테아제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 4-모르폴린카복사미드, N-[(1S)-3-플루오로-2-옥소-1-(2-페닐에틸)프로필]아미노]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]-(9C1)을 포함한다.
- <318> 본원에 사용된 용어 "DNA 인터칼레이터"는 DNA에 결합하고 DNA, RNA 및 단백질 합성을 억제하는 화합물에 관련된다. DNA 인터칼레이터의 예는 이에 한정되지는 않지만 플리카마이신 및 닥티노마이신을 포함한다.
- <319> 본원에 사용된 용어 "DNA 가닥 파괴제"는 DNA 가닥 절단을 일으키고 DNA 합성과 RNA 및 단백질 합성을 억제하는 화합물에 관련된다. DNA 가닥 파괴제의 예는 이에 한정되지는 않지만 블레오마이신을 포함한다.
- <320> 본원에 사용된 용어 "E3 리가제 억제제"는 단백질로 유비퀴틴 사슬의 이동을 억제하고 프로테아좀에서 그들을 분해시키는 E3 리가제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. E3 리가제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 N-((3,3,3-트리플루오로-2-트리플루오로메틸)프로피오닐)술폰아미드를 포함한다.
- <321> 본원에 사용된 용어 "엔도크린 호르몬"이란, 뇌하수체에 주로 작용함으로써 남성에서 호르몬 억제를 일으키고 그의 순 효과가 테스토스테론을 거세 수준까지 감소시키는 화합물에 관련된다. 여성에서는, 난소 에스트로겐 및 안드로겐 합성 양쪽 모두가 억제된다. 엔도크린 호르몬의 예는 이에 한정되지는 않지만 류프롤리드 및 메게

스트롤 아세테이트를 포함한다.

- <322> 본원에 사용된 용어 "표피 성장 인자 계의 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물"은 수용체 티로신 키나제의 표피 성장 인자 계 (호모- 또는 헤테로-이량체로서 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4)의 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 표피 성장 인자 수용체 계의 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물, 특히 EGF 수용체 티로신 키나제 계의 요소, 예를 들어 EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 억제하거나 또는 EGF 또는 EGF-관련 리간드에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체에 관련되고, 특히 WO 97/02266에 포괄적 및 구체적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 단클론성 항체, 예를 들어 EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, 미국 특허 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 및 특히 WO 96/30347, 예를 들어 CP 358774로서 공지된 화합물, WO 96/33980, 예를 들어 화합물 ZD 1839; 및 WO 95/03283, 예를 들어 화합물 ZM 105180, 예를 들어 트라스트즈맵 (헤르셉틴 (HERCEPTIN); 등록상표), 세톡시맵, 이레사, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 WO 03/013541호에 개시된 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체, 에르로티닙 및 게피티닙을 포함한다. 에르로티닙은 예를 들어 타르세바(TARCEVA)로 시판되는 형태로 투여될 수 있고 게피티닙은 이레사(IRESSA), ABX-EGFR를 포함한 표피 성장 인자 수용체에 대한 인간 단클론성 항체로 투여될 수 있다. EGFR 키나제 억제제의 표적은 이에 한정되지는 않지만 구아닐릴 시클라제 (GC-C) 및 HER2를 포함한다. EGFR 키나제 억제제의 다른 예는 이에 한정되지는 않지만 티르포스틴 23, 티르포스틴 25, 티르포스틴 47, 티르포스틴 51 및 티르포스틴 AG825를 포함한다. EGFR 티로신 키나제 억제제의 표적은 EGFR, PTK 및 투블린을 포함한다. EGFR 티로신 키나제 억제제의 다른 예는 이에 한정되지는 않지만 2-프로펜아미드, 2-시아노-3-(3,4-디히드록시페닐)-N-페닐-, (2E)-(9C1); 티르포스틴 Ag 1478; 라벤더스틴 A; 및 3-피리딘아세토니트릴, α-[(3,5-디클로로페닐)메틸렌]-, (αZ)-(9C1)을 포함한다. EGFR, PDGFR 티로신 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 티르포스틴 46을 포함한다.
- <323> 본원에 사용된 용어 "파르네실트랜스퍼라제 억제제"는 암에서 일반적으로 비정상적으로 활성화된 Ras 단백질을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 파르네실트랜스퍼라제 억제제의 표적은 이에 한정되지는 않지만 RAS를 포함한다. 파르네실트랜스퍼라제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 히드록시파르네실포스폰산; 부타논산, 2-[[[(2S)-2-[[[(2S, 3S)-2-[[[(2R)-2-아미노-3-머캅토프로필]아미노]-3-메틸펜틸]옥시]-1-옥소-3-페닐프로필]아미노]-4-(메틸술포닐)-1-메틸에틸 에스테르, (2S)-(9C1); 및 마누마이신 A를 포함한다.
- <324> 본원에 사용된 용어 "Flk-1 키나제 억제제"는 Flk-1 티로신 키나제 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. Flk-1 키나제 억제제의 표적은 이에 한정되지는 않지만 KDR을 포함한다. Flk-1 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 2-프로펜아미드, 2-시아노-3-[4-히드록시-3,5-비스(1-메틸에틸)페닐]-N-(3-페닐프로필)-, (2E)-(9C1)을 포함한다.
- <325> 본원에 사용된 용어 "글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK3) 억제제"는 글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK3)을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 고도로 보존되고 편재하여 발현된 세린/트레오닌 단백질 키나제인 글리코겐 합성효소 키나제-3 (GSK3; tau 단백질 키나제 I)는, 다중 세포 과정의 시그널 전달 캐스케이드에 연관되고, 단백질 합성, 세포 증식, 세포 분화, 미세관 집합/분해 및 아포토시스를 포함한 세포 기능의 다양한 배열을 제어하는데 연관되는 것으로 밝혀진 단백질 키나제이다. GSK3 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 인디루빈-3'-모노옥심을 포함한다.
- <326> 본원에 사용된 용어 "HDAC 억제제"는 히스톤 데아세틸라제를 억제하고 항-증식 활성을 소유하는 화합물에 관련된다. 이것은 이에 한정되지는 않지만 WO 02/22577에 개시된 화합물, 특히 N-히드록시-3-[4-[[[(2-히드록시에틸)[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 및 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 및 제약상 허용되는 그의 염을 포함한다. 이것은 또한 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA); [4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질]-카르바미산 피리딘-3-일메틸 에스테르 및 그의 유도체; 부티르산, 피룩사미드, 트리코스타틴 A, 옥삼플라틴, 아피시딘, 데프시펩티드; 데푸데신 및 트라프신을 포함한다. 다른 예는 데푸데신; 시클로[L-알라닐-D-알라닐-(αS, 2S)-α-아미노-η-옥소옥시란옥타노일-D-프롤릴](9C1)으로 또한 알려진 HC 독신; 나트륨페닐부티레이트, 수베로일 비스-히드록삼산; 및 트리코스타틴 A를 포함한다.
- <327> 본원에 사용된 용어 "HSP90 억제제"는 HSP90의 내인성 ATP아제 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하고; 유비퀴틴 프로테오좀 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. HSP90 억제제의 잠재적인 간접적 표적은 FLT3, BCR-ABL, CHK1, CYP3A5*3 및/또는 NQ01*2를 포함한다.

HSP90의 내인성 ATP아제 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATP아제 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 17-알릴아미노, 17-테메톡시겔다나마이신 (17AAG), 겔다나마이신 유도체; 기타 겔다나마이신-관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제제를 포함한다. HSP90 억제제의 다른 예는 겔다나마이신, 17-테메톡시-17-(2-프로페닐아미노)-(9C1); 및 겔다나마이신을 포함한다.

<328> 여기에서 사용된 "I-카과 B-알파 키나제 억제제 (IKK)"는 NF-카과B를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. IKK 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 2-프로펜니트릴, 3-[(4-메틸페닐)술폰닐]-, (2E)-(9C1)을 포함한다.

<329> 본원에 사용된 용어 "인슐린 수용체 티로신 키나제 억제제"는 포스포타일리노시톨 3-키나제, 미세관-관련 단백질 및 S6 키나제의 활성을 조정하는 화합물에 관련된다. 인슐린 수용체 티로신 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 히드록실-2-나프탈레닐메틸포스포산을 포함한다.

<330> 본원에 사용된 용어 "c-Jun N-말단 키나제 (JNK) 키나제 억제제"는 Jun N-말단 키나제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. Jun N-말단 키나제 (JNK), 세린-지정 단백질 키나제는 c-Jun 및 ATF2의 포스포릴화 및 활성화에 연관되고, 대사, 성장, 세포 분화 및 아폽토시스에서 중요한 역할을 한다. JNK 키나제 억제제를 위한 표적은 이에 한정되지는 않지만 DNMT를 포함한다. JNK 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 피라졸란트론 및/또는 에피갈로카테킨 갈레이트를 포함한다.

<331> 본원에 사용된 용어 "미세관 결합제"란 유사분열 및 간기 세포 기능을 위해 필수적인 미세관 망상을 붕괴시킴으로써 작용하는 화합물을 가리킨다. 미세관 결합제의 예는 이에 한정되지는 않지만 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 비노렐빈; 도세탁셀; 파클리탁셀; 비노렐빈; 디스코데몰리드; 콜히친 및 그의 에포틸론샌드 유도체, 예를 들어 에포틸론 B 또는 그의 유도체를 포함한다. 파클리탁셀은 탁솔(TAXOL)로; 도세탁셀은 탁소테르(TAXOTERE)로; 빈블라스틴 설페이트는 빈블라스틴(VINBLASTIN) R.P.로; 그리고 빈크리스틴 설페이트는 파르미스틴(FARMISTIN)으로 시판된다. 또한, 파클리탁셀의 일반 형태뿐만 아니라 파클리탁셀의 다양한 투여 형태가 포함된다. 파클리탁셀의 일반 형태는 이에 한정되지는 않지만 베타졸물 히드로클로라이드를 포함한다. 파클리탁셀의 다양한 투여 형태는 이에 한정되지는 않지만 아브락산(ABRAXANE); 온솔(ONXOL), 사이토텍스(CYTOTAX)로 시판되는 알부민 나노입자 파클리탁셀을 포함한다. 디스코데몰리드는 예를 들어 미국 특허 5,010,099호에 개시된 바와 같이 수득될 수 있다. 또한, 미국 특허 6,194,181호, WO 98/10121, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 및 WO 00/31247에 개시된 에포틸론 유도체가 포함된다. 특히 에포틸론 A 및/또는 B가 바람직하다.

<332> 본원에 사용된 용어 "미토젠-활성화 단백질(MAP) 키나제-억제제"는 미토젠-활성화 단백질을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. MAP 키나제는 다양한 세포의 자극에 대한 반응에서 활성화되고 세포 표면으로부터 핵으로 시그널 전달을 매개하는 단백질 세린/트레오닌 키나제의 군이다. 이들은 염증, 아폽토시스 세포 사멸, 발암성 형질전환, 종양 세포 침습 및 전이를 포함하는 몇몇 생리학적 및 병리학적 세포 현상을 제어한다. MAP 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 벤젠술폰아미드, N-[2-[[[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]메틸]아미노]메틸]페닐]-N-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-(9C1)을 포함한다.

<333> 본원에 사용된 용어 "MDM2 억제제"는 MDM2 및 p53 종양 억제인자의 상호작용을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. MDM2 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 트랜스-4-요오도, 4'-보라닐-갈콘을 포함한다.

<334> 본원에 사용된 용어 "MEK 억제제"는 MAP 키나제, MEK의 키나제 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. MEK 억제제의 표적은 이에 한정되지는 않지만 ERK를 포함한다. MEK 억제제의 간접적인 표적은 이에 한정되지는 않지만 시클린 D1을 포함한다. MEK 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 부탄디니트릴, 비스[아미노[2-(아미노페닐)티오]메틸렌]-(9C1)을 포함한다.

<335> 본원에 사용된 용어 "MMP 억제제"는 종양 주위의 조직 구조의 손실을 촉진하고 종양 성장, 혈관형성 및 전이를 가속화하는데 관여하는 효소 MMP-2 및 MMP-9를 포함한 폴리펩티드 결합의 가수분해를 선택적으로 촉매화하는 프로테아제 효소 부류를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. MMP 억제제의 표적은 이에 한정되지는 않지만 폴리펩티드 테포르밀라제를 포함한다. MMP 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만, 부탄디아미드, N4-히드록시-N1-[(1S)-1-[[[2S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리딘]카르보닐]-2-메틸프로필]-2-펜틸-, (2R)-(9C1)로서 또한 알려진 액티노닌; 에피갈로카테킨 갈레이트; 콜라겐 펩티도미메틱 및 비-펩티도미메틱 억제제; 테트라사이클린 유도체, 예를 들어 히드록사메이트 펩티도미메틱 억제제 바티마스타트; 및 그의 경구-생

체이용가능한 유사체 미리마스타트, 프리노마스타트, 메타스타트, 네오바스타트, 타노마스타트, TAA211, MM1270B 또는 AAJ996을 포함한다.

- <336> 본원에 사용된 용어 "NGFR 티로신-키나제-억제제"는 신경 성장 인자 의존성 p140^{c-trk} 티로신 포스포릴화를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. NGFR 티로신-키나제-억제제의 표적은 이에 한정되지는 않지만 HER2, FLK1, FAK, TrkA 및/또는 TrkC를 포함한다. 간접적 표적은 RAF1의 발현을 억제한다. NGFR 티로신-키나제-억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 티르포스틴 AG 879를 포함한다.
- <337> 본원에 사용된 용어 "p38 MAP 키나제 억제제"는 MAPK 계 요소인 p38-MAPK를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. MAPK 계 요소는 티로신 및 트레오닌 잔기의 포스포릴화에 의해 활성화된 세린/트레오닌 키나제이다. 이러한 키나제는 많은 세포 스트레스 및 염증성 자극에 의해 포스포릴화되고 활성화되며; 아픔, 통증 및 염증 반응과 같은 중요한 세포 반응의 제어에 관여되는 것으로 생각된다. p38 MAP 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 페놀, 4-[4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리디닐)-1H-이미다졸-2-일]-(9C1)을 포함한다. SAPK2/p38 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 벤즈아미드, 3-(디메틸아미노)-N-[3-[(4-히드록시벤조일)아미노]-4-메틸페닐]-(9C1)을 포함한다.
- <338> 본원에 사용된 용어 "p56 티로신 키나제 억제제"는 T-세포 발생 및 활성화를 위해 중요한 림프구-특이적 src 계 티로신 키나제 효소인 p56 티로신 키나제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. p56 티로신 키나제 억제제의 표적은 이에 한정되지는 않지만 Lck를 포함한다. Lck는 CD4, CD8 및 IL-2 수용체의 베타 사슬의 세포질 도메인과 관련되고, TCR-매개 T-세포 활성화의 초기 단계에 연관되는 것으로 생각된다. p56 티로신 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 2-안트라센카르복스알데히드 9,10-디히드로-3-히드록시-1-메톡시-9,10-디옥소-(9C1)로서 또한 알려진 담나칸탈 및/또는 티르포스틴 46을 포함한다.
- <339> 본원에 사용된 용어 "PDGFR 티로신 키나제 억제제"는 c-Kit 수용체 티로신 키나제 (PDGFR 계의 일부)의 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 c-Kit 수용체 티로신 키나제 계의 활성을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 화합물에 관련되고, PDGF는 정상 세포에서만 아니라 암, 아테롬성경화증 및 섬유증 질병과 같은 다양한 질병 상태에서 세포 증식, 화학주성 및 생존을 제어하는데 주된 역할을 한다. PDGF 계는 이량체 동종형 (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC 및 PDGF-DD)으로 구성되고, 이것은 2개의 수용체 티로신 키나제에 상이하게 결합함으로써 그들의 세포 효과를 발휘한다. PDGFR- α 및 PDGFR- β 는 각각 170 내지 180 kDa의 분자량을 갖는다. PDGFR 티로신 키나제 억제제의 표적의 예는, 이에 한정되지는 않지만 PDGFR, FLT3 및/또는 c-Kit를 포함한다. PDGFR 티로신 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 티르포스틴 AG 1296, 티르포스틴 9; 1,3-부타디엔-1,1,3-트리카르보닐트릴, 2-아미노-4-(1H-인돌-5-일)-(9C1); 이마티닙 및 이레사(IRESSA)를 포함한다.
- <340> 본원에 사용된 용어 "포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제"는 PI 3-키나제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. PI 3-키나제 활성은 인슐린, 혈소판-유래 성장 인자, 인슐린-유사 성장 인자, 표피 성장 인자, 콜로니-자극 인자 및 간세포 성장 인자를 포함한 다수의 호르몬 및 성장 인자 자극에 대한 반응의 증가를 나타내었으며, 세포 성장 및 형질전환에 관련된 과정에 연루되었다. 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제의 표적의 예는 이에 한정되지는 않지만 Pi3K를 포함한다. 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만, 3H-푸로[4,3,2-de]인데노[4,5-h]-2-벤조피란-3,6,9-트리온, 11-(아세틸옥시)-1,6b,7,8,9a,10,11,11b-옥타히드로-1-(메톡시메틸)-9a,11b-디메틸-(1S,6bR,9aS,11R,11bR)-(9C1)로 또한 알려진 워트만닌(Wortmannin); 8-페닐-2-(모르폴린-4-일)-크로멘-4-온; 및/또는 퀘르세틴 이수화물을 포함한다.
- <341> 본원에 사용된 용어 "포스파타제 억제제"는 포스파타제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 포스파타제는 포스포릴 기를 제거하고, 원래의 탈포스포릴화 상태로 단백질을 회복시킨다. 따라서, 포스포릴화-탈포스포릴화 주기는 분자 "온-오프" 스위치로서 간주될 수 있다. 포스파타제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 칸타리딘산; 칸타리딘; 및 L-류신아미드, N-[4-(2-카르복시에테닐)벤조일]글리실-L- α -글루타미드-, (E)-(9C1)을 포함한다.
- <342> 본원에 사용된 용어 "백금 약제"는 백금을 함유하고, DNA 분자의 가닥간 및 가닥내 가교를 형성함으로써 DNA 합성을 억제하는 화합물에 관련된다. 백금 약제의 예는 이에 한정되지는 않지만 카르보플라틴; 시스플라틴; 옥살리플라틴; 시스플라티늄; 사트라플라틴 및 ZD0473과 같은 백금 약제를 포함한다. 카르보플라틴은 예를 들어 카르보플라틴(CARBOPLAT)로 시판되는 형태로 투여될 수 있고; 옥살리플라틴은 엘록사틴(ELOXATIN)으로 투여될 수 있다.

- <343> 본원에 사용된 용어 "단백질 포스파타제 억제제"는 단백질 포스파타제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 본원에 사용된 용어 "PP1 또는 PP2 억제제"는 Ser/Thr 단백질 포스파타제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. PP1을 포함하는 유형 I 포스파타제는 억제제-1 (I-1) 및 억제제-2 (I-2)로 알려진 2개의 열-안정성 단백질에 의해 억제될 수 있다. 이들은 포스포릴라제 키나제의 -소단위를 우선적으로 탈포스포릴화한다. 유형 II 포스파타제는 포스파타제의 자발적 활성화 (PP2A), Ca^{2+} -의존성 (PP2B) 및 Mg^{2+} -의존성 (PP2C) 부류로 세분된다. PP1 및 PP2A 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 칸타리딘산 및/또는 칸타리딘을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "티로신 포스파타제 억제제"는 티로신 포스파타제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 단백질 티로신 포스파타제(PTP)가 포스파타제 계에 비교적 최근에 첨가되었다. 이들은 단백질의 포스포릴화 티로신 잔기로부터 포스페이트 기를 제거한다. PTP는 다양한 구조적 특징을 나타내고, 세포 증식, 분화, 세포 부착 및 이동성 및 세포골격 기능을 제어하는데 중요한 역할을 한다. 티로신 포스파타제 억제제의 표적의 예는 이에 한정되지는 않지만 알칼리 포스파타제(ALP), 헤파라나제, PTP아제 및/또는 전립선 산 포스파타제를 포함한다. 티로신 포스파타제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 L-P-브로모테트라미줄 옥살레이트; 2(5H)-푸라는, 4-히드록시-5-(히드록시메틸)-3-(1-옥소헥사데실)-, (5R)-(9C1); 및 벤질포스포산을 포함한다.
- <344> 본원에 사용된 용어 "PKC 억제제"는 단백질 키나제 C 뿐만 아니라 그의 이소효소를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 편재하는 인지질-의존성 효소인 단백질 키나제 C (PKC)는 세포 증식, 분화 및 아포토시스와 관련된 신호 전달에 연관된다. PKC 억제제의 표적의 예는 이에 한정되지는 않지만 MAPK 및/또는 NF-카파B를 포함한다. PKC 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 1-H-피롤로-2,5-디온, 3-[1-[3-(디메틸아미노)프로필]-1H-인돌-3-일]-4-(1H-인돌-3-일)-(9C1); 비스인돌릴말레이미드 IX; 4-옥타데센-1,3-디올, 2-아미노-, (2S,3R,4E)-(9C1)로 또한 알려진 스펡고신; 9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온, 2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-11-(메틸아미노)-, (9S,10R,11R,13R)-(9C1)로 또한 알려진 스타우로스포린; 티르포스틴 51; 및 페난트로[1,10,9,8-오프크라]페틸렌-7,14-디온, 1,3,4,6,8,13-헥사히드록시-10,11-디메틸-, 입체이성질체 (6C1, 7C1, 8C1, 9C1)로서 또한 알려진 하이퍼리신을 포함한다.
- <345> 본원에 사용된 용어 "PKC 델타 키나제 억제제"는 PKC의 델타 이소효소를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 델타 이소효소는 통상적인 PKC 이소효소이고 Ca^{2+} -의존성이다. PKC 델타 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만, 2-프로펜-1-온, 1-[6-[(3-아세틸-2,4,6-트리히드록시-5-메틸페닐)메틸]-5,7-디히드록시-2,2-디메틸-2H-1-벤조피란-8-일]-3-페닐, (2E)-(9C1)로 또한 알려진 로틀레린(Rottlerin)을 포함한다.
- <346> 본원에 사용된 용어 "폴리아민 합성 억제제"는 폴리아민 스페르미딘을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 폴리아민 스페르미딘 및 스페르민은, 그들의 정확한 작용 메커니즘이 불분명하긴 하지만, 세포 증식을 위해 매우 중요하다. 종양 세포는 생합성 효소의 증가된 활성 및 상승된 폴리아민 폴에 의해 영향을 받는 변경된 폴리아민 항상성을 갖는다. 폴리아민 합성 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 DMFO를 포함하고, 이것은 (-)-2-디플루오로메틸로니틴으로 또한 알려진 DMFO; N1, N12-디에틸스페르민 4HCl을 포함한다.
- <347> 본원에 사용된 용어 "프로테오좀 억제제"는 프로테아좀을 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 프로테오좀 억제제의 표적의 예는 이에 한정되지는 않지만 O(2)(-)-생성 NADPH 산화효소, NF-카파B 및/또는 파르네실트랜스퍼라제, 게라닐게라닐트랜스퍼라제 I을 포함한다. 프로테오좀 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 아클라시노마이신 A; 글리오톡신; PS-341; MLN341; 보르테조미; 또는 벨케이드를 포함한다.
- <348> 본원에 사용된 용어 "PTP1B 억제제"는 PTP1B, 단백질 티로신 키나제 억제제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. PTP1B 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 L-류신아미드, N-[4-(2-카르복시에테닐)벤조일]글리실-L- α -글루타미드-, (E)-(9C1)을 포함한다.
- <349> 본원에 사용된 용어 "단백질 티로신 키나제 억제제"는 PTK를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. PTK는 세포 증식, 분화, 대사, 이동 및 생존의 제어에서 주요한 역할을 한다. 이들은 수용체 PTK 및 비-수용체 PTK로 분류된다. 수용체 PTK는 막통과 단편을 가진 단일 폴리펩티드 사슬을 함유한다. 이러한 단편의 세포의 말단은 높은 친화성 리간드-결합 도메인을 함유하는 반면, 세포질 말단은 촉매 코어 및 제어 서열을 포함한다. 티로신 키나제 억제제의 표적의 예는 이에 한정되지는 않지만 ERK1, ERK2, 브루톤 티로신 키나제 (Btk), JAK2, ERK $\frac{1}{2}$, PDGFR, 및/또는 FLT3을 포함한다. 간접적 표적의 예는 이에 한정되지는 않지만 TNF알파, NO, PGE2, IRAK, iNOS, ICAM-1 및/또는 E-셀렉틴을 포함한다. 티로신 키나제 억제제의 예는 이에 한

정되지는 않지만 티르포스틴 AG126; 티르포스틴 Ag1288; 티르포스틴 Ag1295; 겔다나마이신; 및 케니스테인을 포함한다.

- <350> 비-수용체 티로신 키나제는 Src, Tec, JAK, Fes, Abl, FAK, Csk 및 Syk 계의 요소를 포함한다. 이들은 세포질 뿐만 아니라 핵에 위치한다. 이들은 뚜렷한 키나제 제어, 기질 포스포릴화 및 기능을 나타낸다. 이러한 키나제의 제어 해제는 몇 가지 인간 질병에 관련된다.
- <351> 본원에 사용된 용어 "SRC 계 티로신 키나제 억제제"는 SRC를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. SRC 계 티로신 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 1-(1,1-디메틸에틸)-3-(1-나프탈레닐)-(9C1)로 또한 알려진 PP1; 및 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 3-(4-클로로페닐)-1-(1,1-디메틸에틸)-(9C1)로서 또한 알려진 PP2를 포함한다.
- <352> 본원에 사용된 용어 "Syk 티로신 키나제 억제제"는 Syk를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. Syk 티로신 키나제 억제제의 표적의 예는 이에 한정되지는 않지만 Syk, STAT3 및/또는 STAT5를 포함한다. Syk 티로신 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 1,2-벤젠디올, 4-[(1E)-2-(3,5-디히드록시페닐)에테닐]-(9C1)로 또한 알려진 피세아타놀을 포함한다.
- <353> 본원에 사용된 용어 "야누스(Janus) (JAK-2 및/또는 JAK-3) 티로신 키나제 억제제"는 야누스 티로신 키나제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. 야누스 티로신 키나제 억제제는 항-트롬빈, 항-알레르기 및 면역억제 성질을 가진 항-백혈병 약제를 나타낸다. JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 키나제 억제제의 표적은, 이에 한정되지는 않지만 JAK2, JAK3, STAT3을 포함한다. JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 키나제 억제제의 간접적 표적은 이에 한정되지는 않지만 CDK2를 포함한다. JAK-2 및/또는 JAK-3 티로신 억제제 키나제의 예는 이에 한정되지는 않지만 티르포스틴 AG 490; 및 2-나프틸 비닐 케톤을 포함한다.
- <354> 본원에 사용된 용어 "레티노이드"는 레티노이드 의존성 수용체를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물을 가리킨다. 그의 예는 이에 한정되지는 않지만 이소트레티노인 및 트레티노인을 포함한다.
- <355> 본원에 사용된 용어 "RNA 폴리머라제 II 연장 억제제"는, CHO 세포에서 인슐린-자극성 핵 및 세포질 p70S6 키나제를 표적화하거나 저하시키거나 억제하고; 카제인 키나제 II에 의존될 수 있는 RNA 폴리머라제 II 전사를 표적화하거나 저하시키거나 억제하고; 소 접합자낭에서 소낭 수용체 파괴를 표적화하거나 저하시키거나 억제하는 화합물에 관련된다. RNA 폴리머라제 II 연장 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 5,6-디클로로-1-베타-D-리보푸라노실벤즈이미다졸을 포함한다.
- <356> 본원에 사용된 용어 "세린/트레오닌 키나제 억제제"는 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 화합물에 관련된다. 세린/트레오닌 키나제 억제제의 표적의 예는 이에 한정되지는 않지만 dsRNA-의존성 단백질 키나제(PKR)를 포함한다. 세린/트레오닌 키나제 억제제의 간접적 표적의 예는 이에 한정되지는 않지만 MCP-1, NF-카파B, eIF2알파, COX2, RANTES, IL8, CYP2A5, IGF-1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2H1, ALAS-1, HIF-1, 에리트로포이에틴, 및/또는 CYP1A1을 포함한다. 세린/트레오닌 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 1H-푸린-2-아민(9C1)로 알려진 2-아미노푸린을 포함한다.
- <357> 본원에 사용된 용어 "스테롤 생합성 억제제"는 콜레스테롤과 같은 스테롤의 생합성을 억제하는 화합물에 관련된다. 스테롤 생합성을 위한 표적의 예는 이에 한정되지는 않지만 스쿠알렌 에폭시다제 및 CYP2D6을 포함한다. 스테롤 생합성 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 테르비나딘을 포함한다.
- <358> 용어 "토포이소머라제 억제제"는 토포이소머라제 I 억제제 및 토포이소머라제 II 억제제를 포함한다. 토포이소머라제 I 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 그의 유사체, 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148 (WO 99/17804에서의 화합물 A1); 10-히드록시캄프토테신 아세테이트 염; 에토포시드; 이다루비신 히드로클로라이드; 이리노테칸 히드로클로라이드; 테니포시드; 토포테칸 히드로클로라이드; 독소루비신; 에피루비신 히드로클로라이드; 미톡산트론 히드로클로라이드; 및 다우노루비신 히드로클로라이드를 포함한다. 이리노테칸은 예를 들어 상표명 캄프토사르(CAMPTOSAR)로 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은 예를 들어 상표명 하이캄틴(HYCAMTIN)으로 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 II 억제제"는 이에 한정되지는 않지만 안트라사이클린, 예컨대 리포솜 제제를 포함한 독소루비신, 예를 들어 카에릭스(CAELYX), 리포솜 제제를 포함한 다우노루비신, 예를 들어 다우노솜(DAUNOSOME), 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신; 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론; 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함한다. 에토포시드는 에토포포스(ETOPOPHOS)로서 시판되고; 테니포시드는 VM 26-브리스톨(BRISTOL)로 시판되고; 독소루비신은 아드리블라스틴(ADRIBLASTIN) 또는

아드리아마이신(ADRIAMYCIN)으로 시판되고; 에피루비신은 파르모루비신(FARMORUBICIN)으로 시판되고; 이다루비신은 자베도스(ZAVEDOS)로 시판되고; 미톡산트론은 노반트론(NOVANTRON)으로 시판된다.

<359> 본원에 사용된 용어 "VEGFR 티로신 키나제 억제제"는 정상 및 병리학적 혈관형성의 조절에 연루된 알려진 혈관형성 성장 인자 및 사이토카인을 표적화하거나 저하시키거나 및/또는 억제하는 화합물에 관련된다. VEGF 계(VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D) 및 그의 상응하는 수용체 티로신 키나제 [VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR) 및 VEGFR-3 (Flt-4)]는 혈관형성 및 림프관형성유도 과정의 여러 면을 제어하는데 탁월하고 불가결한 역할을 한다. VEGFR 티로신 키나제 억제제의 예는 이에 한정되지는 않지만 3-(4-디메틸아미노벤질리데닐)-2-인돌리논을 포함한다.

<360> 특허 출원 또는 과학 공보들을 인용하는 각각의 경우에, 특히 개별적인 화합물 청구항 및 실시예의 최종 생성물에 관하여, 최종 생성물, 제약학적 제제 및 청구항의 주제는 이러한 공보들을 참고함으로써 본 출원에 포함된다. 유사하게, 상응하는 입체이성질체뿐만 아니라 여기에 개시된 상응하는 결정 변형, 예를 들어 용매화물 및 다형체도 포함된다. 여기에 개시된 조합물에서 활성 성분으로서 사용된 화합물은 각각 인용된 문헌에 기재된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있다.

<361> 코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 확인된 활성제의 구조는 표준 일람표 "머크 인덱스"의 최근판 또는 데이터베이스, 예를 들어 국제 특허, 예를 들어 IMS 세계 공고 또는 상기 및 하기 언급된 공고로부터 알아낼 수 있다. 그의 상응하는 내용은 본원에 포함된다.

<362> 성분 (a) 및 (b)에 관한 언급은 어떠한 활성 물질의 제약상 허용되는 염이라도 포함함을 의미한다는 것을 이해해야 한다. 성분 (a) 및/또는 (b)에 의해 포함되는 활성 물질이 예를 들어 적어도 하나의 염기성 중심을 갖는다면, 이들은 산 부가 염을 형성할 수 있다. 원한다면 추가로 존재하는 염기성 중심을 가진 상응하는 산 부가 염이 또한 형성될 수 있다. 산 기, 예를 들어 COOH를 가진 활성 물질이 염기와 염을 형성할 수 있다. 성분 (a) 및/또는 (b)에 포함된 활성 물질 또는 그의 제약상 허용되는 염은 수화물의 형태로 사용될 수 있거나, 또는 결정화를 위해 사용된 다른 용매를 포함할 수도 있다. 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민이 가장 바람직한 조합물 파트너(a)이다.

<363> III. 조합물

<364> 본 발명은,

<365> (a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물; 및

<366> (b) 제약상 활성제

<367> 의 조합물에 관한 것이다.

<368> 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<369> (a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물; 및

<370> (b) 아포토시스 단백질의 억제제, 스테로이드, 항대사물질; MEK 억제제; PKC 억제제; 단백질 티로신 키나제 억제제 및 토포이소머라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제

<371> 를 포함하는 조합물을 제공한다.

<372> 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<373> (a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화합물; 및

<374> (b) N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드, 플록스우리딘, 프레드니손, 시타라빈; 클라드리빈, 부탄디니트릴, 스타우로스포린; 테니포시드; 미톡산트론 히드로클로라이드; 에토포시드로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제

<375> 를 포함하는 조합물을 제공한다.

<376> 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<377> (a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제인 화학식 I의 화합물; 및

- <378> (b) 아폴토시스 단백질의 억제제, 스테로이드, 항대사물질; MEK 억제제; PKC 억제제; 단백질 티로신 키나제 억제제 및 토포이소머라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제
- <379> 를 포함하는 조합물을 제공한다.
- <380> 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은
- <381> (a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제 화학식 I의 화합물; 및
- <382> (b) N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드, 플록스우리딘, 프레드니손, 시타라빈; 클라드리빈, 부탄디니트릴, 스타우로스포린; 테니포시드; 미톡산트론 히드로클로라이드; 에토포시드로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제
- <383> 를 포함하는 조합물을 제공한다.
- <384> 바람직한 실시양태에서, 본 발명은
- <385> (a) 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-(R)-1-페닐-에틸)-아민; 및
- <386> (b) 아폴토시스 단백질의 억제제, 스테로이드, 항대사물질; MEK 억제제; PKC 억제제; 단백질 티로신 키나제 억제제 및 토포이소머라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제
- <387> 를 포함하는 조합물을 제공한다.
- <388> 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은
- <389> (a) 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-(R)-1-페닐-에틸)-아민; 및
- <390> (b) N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드, 플록스우리딘, 프레드니손, 시타라빈; 클라드리빈, 부탄디니트릴, 스타우로스포린; 테니포시드; 미톡산트론 히드로클로라이드; 에토포시드로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제약상 활성제
- <391> 를 포함하는 조합물을 제공한다.
- <392> 모두 상기 언급되거나 정의된 바와 같이, 성분 (a) 및 (b)의 임의의 조합물, 2가지 성분을 투여하는 것을 포함하는 온혈 동물의 치료 방법, 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위해 2개 성분들을 포함하는 제약 조성물, 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료를 위하거나 또는 이러한 목적을 위한 제약 제제의 제조를 위한 조합물의 용도, 또는 성분 (a) 및 (b)의 조합물을 포함하는 상업용 제품의 어느 것이라도 이하에서 본 발명의 조합물로 일컬어진 다 (따라서, 이러한 용어는 적절한 경우 이러한 용어를 대체할 수 있는 각각의 실시양태를 가리킨다).
- <393> **IV. 투여**
- <394> 동시 투여는 예를 들어 2 이상의 활성 성분과의 고정된 조합물의 형태로 발생할 수 있거나 또는 독립적으로 제형화되는 2 이상의 활성 성분들을 동시에 투여함으로써 발생할 수 있다. 순차적 사용 (투여)은, 바람직하게는 조합물이 독립적으로 투여되는 단일 화합물에 비해 더욱 많은 효율을 나타내도록 (특히, 상승작용을 나타내도록), 바람직하게는 한 번의 시점에 조합물의 하나 (또는 그 이상)의 성분들을 투여하고, 만성적으로 시차를 두는 방식으로 상이한 시점에 다른 성분들을 투여하는 것을 의미한다. 개별 사용 (투여)은 바람직하게는 상이한 시점에서 서로 독립적으로 조합물의 성분들을 투여하는 것을 의미하고, 바람직하게는 양쪽 화합물의 측정가능한 혈액내 수준이 중복되는 방식으로 (동시에) 존재하지 않도록 성분 (a) 및 (b)가 투여되는 것을 의미한다.
- <395> 또한, 조합물 성분-약물이, 치료 효능에 대한 상호 효과가 발견될 수 없을 정도로 큰 시간 간격으로 조합물 성분-약물을 독립적으로 사용할 때 발견되는 효과를 뛰어넘는 연합 치료 효과를 나타내도록, 2 이상의 순차, 개별 및 동시 투여의 조합이 가능하고, 특히 상승작용 효과가 바람직하다.
- <396> 본원에 사용된 용어 "진행의 지연"은, 상응하는 질병의 예비-형태가 진단되거나 또는 환자가 의학적 치료 동안의 상태에 있거나 상응하는 질병이 발생할 가능성이 있는 사건에서 기인한 상태에 있는 환자에서, 치료되어질 질병의 첫 번째 발병표시 또는 재발의 사전-단계 또는 초기에 환자에게 조합물의 투여가 이루어짐을 의미한다.
- <397> "연합 치료적 활성" 또는 "연합 치료 효과"는, 치료되는 온혈 동물, 특히 인간에서 (바람직하게는 상승작용) 상

호작용 (연합 치료 효과)를 나타내는 시간 간격으로 개별적으로 (만성적으로 시차를 둔 방식으로, 특히 순서-특이적 방식으로) 화합물을 제공할 수도 있음을 의미한다. 이것이 병증인지의 여부는 특히 혈액내 수준을 추적함으로써 결정될 수 있고, 이것은 양쪽 화합물들이 적어도 특정한 시간 간격 동안에 치료되는 인간의 혈액에 존재함을 나타낸다.

<398> "제약상 효과적인"은 바람직하게는 증식성 질환의 진행에 대하여 치료적으로 또는 더 넓은 의미에서 예방적으로 효과적인 양에 관련된다.

V. 상업용 패키지

<400> 본원에 사용된 용어 "상업용 패키지" 또는 "제품"은, 상기 정의된 성분 (a) 및 (b)를 독립적으로 또는 특징적인 양의 성분 (a) 및 (b)를 가진 상이한 고정된 조합물을 사용함으로써, 다시 말해서 동시에 또는 상이한 시점에 투여할 수 있다는 의미에서 "부품의 키트"를 정의한다. 또한, 이러한 용어는 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료에서 동시, 순차 (만성적으로 시차를 둔, 시간-특이적 순서로, 우선적으로) 또는 (덜 바람직하게는) 개별 사용을 위하여 지시와 함께 활성 성분으로서 성분 (a) 및 (b)를 포함하는 (특히, 조합하는) 상업용 패키지를 포함한다. 부품의 키트의 부품은 예를 들어 동시에 또는 만성적으로 시차를 두어, 다시 말해서 상이한 시점에, 부품의 키트의 어느 부품에 대해서 동일하거나 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 매우 바람직하게는, (표준 방법에 따라 결정될 수 있듯이) 부품의 조합된 사용에 의해 치료되는 질병에 미치는 효과가 조합물 파트너 (a) 및 (b)의 단지 어느 하나를 사용함으로써 수득되는 효과에 비해 크도록 시간 간격이 선택된다. 조합된 제제에서 투여되어지는 조합물 파트너 (a) 대 조합물 파트너 (b)의 총량의 비율은, 예를 들어 치료되어지는 환자 소집단의 요구 또는 환자의 특정한 질병, 연령, 성별, 체중 등에 기인할 수 있는 단일 환자의 상이한 요구에 대처하기 위하여 다양하게 변할 수 있다. 바람직하게는, 조합물이 아닌 개별 약물로의 치료에서 허용되는 것보다 낮은 투여량의 각각의 조합된 약물에 의해 달성될 수 있고, 예를 들어 조합물 파트너 (성분) (a) 및 (b)의 한쪽 또는 양쪽의 비-효과적인 투여량에서 추가의 유리한 효과, 예를 들어 낮은 부작용 또는 조합된 치료 효과를 일으키며, 매우 바람직하게는 조합물 파트너 (a) 및 (b)의 강한 상승작용을 일으키는, 적어도 하나의 유리한 효과, 예를 들어 조합물 파트너 (a) 및 (b)의 효과를 상호 증진시키는 효과, 특히 첨가 이상의 효과가 존재한다.

<401> 성분 (a) 및 (b)의 조합물 및 상업용 패키지를 사용하는 양쪽 경우에, 동시, 순차적 및 개별 사용의 어떠한 조합이라도 또한 가능하고, 이것은 성분 (a) 및 (b)를 한 번에 동시에 투여하고, 이어서 이후에는 낮은 숙주 독성을 가진 단지 하나의 성분을 만성적으로, 예를 들어 3 내지 4주 이상 동안 매일 투여로 투여하고 다른 성분 또는 양쪽 성분들의 조합을 이후의 시점 (최적의 항-종양 효과를 위한 약물 조합 치료 과정에서) 등등에서 투여할 수 있음을 의미한다.

<402> 또한, 본 발명의 조합물은 다른 처리와의 조합으로, 예를 들어 수술적 시술, 온열요법 및/또는 방사선 요법과 조합하여 적용될 수 있다.

VI. 제약 조성물 & 제제

<404> 본 발명에 따른 제약 조성물은 통상적인 수단에 의하여 제조될 수 있고, 치료적 유효량의 VEGF 억제제 및 적어도 하나의 제약상 활성제를 단독으로 또는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 특히 장내 또는 비경구 적용을 위해 적절한 담체와 조합하여 포함하는, 인간을 포함한 포유동물에게 경구 또는 직장과 같은 장내 및 비경구 투여를 위해 적절한 것이다.

<405> 제약 조성물은 0.00002 내지 약 100%, 특히 예를 들어 사용 준비된 주입 희석액의 경우에 0.0001 내지 0.02%, 또는 예를 들어 주사 또는 주입 농축물 또는 특히 비경구 제제의 경우에 약 0.1% 내지 약 95%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 90%, 더욱 바람직하게는 약 20% 내지 약 60%를 포함한다 - 활성 성분 검토 (각 경우에서 중량/중량). 본 발명에 따른 제약 조성물은 예를 들어 단위 투여 형태, 예컨대 앰플, 바이알, 당의정, 정제, 주입 주머니 또는 캡슐의 형태일 수 있다.

<406> 본 발명의 제제에서 사용된 각각의 조합물 파트너의 효과적인 투여량은 특정한 화합물 또는 사용된 제약 조성물, 투여 방식, 치료되는 상태 및 치료되는 상태의 증증도에 의존하여 변할 수도 있다. 통상적인 기술의 내과의사, 임상학자 또는 수의사라면, 상태의 진행을 예방하거나 치료하거나 억제하기 위해 필요한 활성 성분의 유효량을 쉽게 결정할 수 있다.

<407> 장내 또는 비경구 투여를 위하여 조합 요법을 위한 제약 제제는 예를 들어 당-코팅 정제, 캡슐 또는 좌약과 같은 단위 투여 형태 및 추가로 앰플이다. 달리 표시되지 않는다면, 이러한 제제는 통상적인 수단에 의해, 예를

들어 통상적인 혼합, 입상화, 당-코팅, 용해 또는 동결건조 과정에 의하여 제조된다. 필요한 유효량은 다수의 투여 단위를 투여함으로써 도달될 수 있기 때문에, 각각의 투여 형태의 개별 투여량에 함유된 조합물 파트너의 단위 함량은 그 자체로 유효량을 구성할 필요가 없다는 것을 이해할 것이다. 당업자라면 조합물 성분들의 적절한 제약학적 유효량을 결정할 능력을 갖고 있다. 바람직하게는, 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염은 정제, 캡슐 또는 시럽의 형태로 경구 제약 제제로서; 또는 적절하다면 비경구 주사제로서 투여된다.

<408> 경구 투여를 위한 조성물을 제조함에 있어서, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제와 같은 제약상 허용되는 매질이 사용될 수 있다. 제약상 허용되는 담체는 전분, 당, 미세결정성 셀룰로스, 희석제, 입상화제, 윤활제, 결합제, 봉해제를 포함한다.

<409> 활성 성분의 비경구 투여를 위하여 활성 성분의 용액, 및 현탁액 및 특히 등장성 수용액 또는 현탁액이 유용하고, 예를 들어 활성 성분을 단독으로 또는 만니톨과 같은 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 동결건조된 조성물의 경우에, 이러한 용액 또는 현탁액을 사용 전에 제조하는 것이 가능하다. 제약 조성물은 살균될 수 있고/있거나 부형제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤제 및/또는 유화제, 가용화제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 포함할 수도 있고, 그 자체로 공지된 방법에 의해, 예를 들어 통상적인 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 용액 또는 현탁액은 점도-증가 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 포함할 수도 있다. 오일 중의 현탁액은 오일 성분으로서 주사 목적을 위해 통상적인 식물성 오일, 합성 오일 또는 반-합성 오일을 포함한다.

<410> 등장성 약제는 당 기술분야에 공지된 것, 예를 들어 만니톨, 텍스트로스, 글루코스 및 염화나트륨으로부터 선택될 수도 있다. 주입 제제를 수성 매질로 희석할 수도 있다. 희석제로서 사용된 수성 매질의 양은 주입 용액 중의 활성 성분의 원하는 농도에 따라 선택된다. 주입 용액은 산화방지제와 같이 정맥내 투여되는 제제에서 일반적으로 사용되는 다른 부형제를 함유할 수도 있다.

<411> 본 발명은 또한, 여기에서 사용된 바와 같이, 상기 정의된 것과 같은 조합물 파트너 (a) 및 (b)가 독립적으로 투여될 수 있거나, 또는 특징적인 양의 조합물 파트너 (a) 및 (b)와의 상이한 고정된 조합물을 사용함으로써, 다시 말해서 동시에 또는 상이한 시점에 투여될 수 있다는 점에서, 특히 "부품의 키트"를 한정하는 "조합된 제제"에 관한 것이다. 이어서, 부품의 키트의 부품을 예를 들어 동시에 투여하거나 또는 만성적으로 시차를 두어, 다시 말해서 상이한 시점에, 부품의 키트의 부품에 대해 동일하거나 상이한 시간 간격으로 투여할 수 있다. 조합된 제제로 투여되어지는 조합물 파트너 (a) 대 조합물 파트너 (b)의 총량의 비율은, 예를 들어 치료되어지는 환자 소-집단의 요구 또는 환자가 경험하는 부작용의 심각성을 근거로 한 개별 환자의 요구에 대처하기 위하여 다양하게 변할 수 있다.

<412> 본 발명은 특히

<413> (a) Erb-B 및 VEGF 수용체 억제제의 하나 이상의 단위 투여 형태; 및

<414> (b) 제약상 활성제의 하나 이상의 단위 투여 형태

<415> 를 포함하는 조합된 제제에 관한 것이다.

<416> VII. 치료되는 질환

<417> 본 발명의 조성물은 증식성 질환 또는 지속적인 혈관형성과 관련되거나 이에 의해 유발되는 질병을 치료하기 위해 유용하다. 증식성 질환은 주로 종양 질병 (또는 암) (및/또는 전이)이다. 본 발명의 조성물은 유방암, 비뇨생식기 암, 폐암, 위장관 암, 표피양 암, 흑색종, 신경아교종, 난소암, 췌장암, 신경모세포종, 두부 및/또는 경부 암, 또는 방광암, 또는 더 넓은 의미에서 림프관, 뇌 또는 위 암인 종양을 치료하기 위해 특히 유용하다. 특히, 본 발명의 조성물은

<418> (i) 유방 종양; 폐 종양, 예를 들어 소 세포 또는 비-소 세포 폐 종양; 흑색종; 또는

<419> (ii) 다른 화학요법으로 처리하는데 반응하지 않는 증식성 질환; 또는

<420> (iii) 다중약물 저항성으로 인하여 다른 화학요법으로의 처리에 반응하지 않는 종양

<421> 을 치료하기 위해 특히 유용하다.

<422> 종양, 종양 질병, 암종 또는 암이 언급되는 경우에, 종양 및/또는 전이의 위치가 무엇이든지 원래의 기관 또는 조직 및/또는 기타 위치에서의 전이가 대안적으로 또는 추가로 포함된다.

- <423> 조성물은 정상 세포에 비해 빠르게 증식하는 세포, 특히 인간 암 세포, 예를 들어 암성 종양에 대해 선택적으로 독성이거나 더욱 독성이고, 화합물은 상당한 항-증식 효과를 갖고 분화, 예를 들어 세포 주기 정지 및 아폽토시스를 촉진한다.
- <424> 본 발명은 하기 실시예에 의해 예시된다.

실시예

- <425> 하기 실시예는 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민과의 조합물이 상승작용적 효과를 나타낸다는 것을 예증한다. 모든 조합물을 이러한 협력의 일부로서 3개의 별개의 세포주에서 시험하였다: A549, 비-소 세포 폐 암종의 모델; SKOV-3, 난소암의 모델; 및 SKMEL-28, 악성 흑색종의 모델.
- <426> 한 가지 예는 SKOV-3 세포에서 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민 및 N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드] 사이에서 관찰된 상승작용적 효과이다.
- <427> 다른 예는 A549 세포에서 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민 및 항대사물질 클라드리빈 사이에서 관찰된 상승작용적 효과이다. 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민의 효능의 유의한 증가가, 클라드리빈의 상승하는 농도의 존재하에 관찰되었다.
- <428> 시험을 위해 동일한 방식으로 모든 조합물을 제조하였다.

<429> 분석 조건 및 프로토콜

<430> 1일 : 세포 준비

- <431> 세포를 T-175 플라스크에서 완전 배지 (RPMI-1640, 10% FBS, 1% Penn/Strep)에서 37℃ 및 5% CO₂에서 배양하였다. 0.25% 트립신으로 짧게 처리함으로써 세포를 플라스크로부터 제거하였다. 트립신을 배지로 불활성화하고, 세포 수를 적절히 조절하였다. 이어서, 일반적인 선별을 위한 화합물 첨가에 앞서 16 내지 24시간에 세포를 멀티-드롭을 사용하여 1500 (A549) 또는 3,000 (SKOV-3, SKMEL-28) 세포/웰로 384-웰 마이크로적정 플레이트 (35 μ l) 내에 접종하였다. 접종된 플레이트를 밤새 배양하여 (37 °C/5% CO₂) 회수하고 재-부착하였다.

<432> 2일 : 화합물 첨가

- <433> 완전 배지 비-세포 배양액 처리된 폴리프로필렌 384-웰 플레이트의 웰 당 100 μ l로 희석 플레이트를 제조하였다. 1:101 희석을 위해 미니-트랙 (1 μ l 첨가)를 사용하여 화합물을 희석 플레이트에 첨가한 다음 혼합하였다. 단일 약제 투여량 반응 곡선을 위하여, 희석 플레이트로부터의 5 μ l 분취량을 분석 플레이트에 첨가하여 11-포인트 투여량 반응 곡선 (최종 부피 40 μ l)을 만들었다. 최종 희석액은 총 용매 농도 ~0.1%를 가진 ~1:808이었다. 조합물 기질을 위하여, 투여량-반응 모형을 만들기 위하여, 직각-적정된 마스터 플레이트의 희석 플레이트로부터의 4.5 μ l 분취량을 동일한 분석 플레이트에 첨가하였다 (최종 부피 44 μ l). 각각의 화합물의 최종 희석액은 총 용매 농도 ~0.2%에서 ~1:988이었다. 화합물 첨가 후에, 플레이트를 37 °C/5% CO₂에서 72시간 동안 배양하였다.

<434> 5일: 세포 생육성 측정

- <435> 완전 배지에서 멀티-드롭 또는 384-웰 피펫터를 사용하여 5% 세포적정-블루 (프로메가) 생육성 염료의 용액을 분석 플레이트에 분배하였다. 2.5%의 최종 염료 농도를 위하여 적절한 부피를 첨가하였다. 생육성 염료를 감소시키기 위해, 세포 유형에 의존하여 37 °C/ 5% CO₂에서 4 내지 6시간 동안 생육성 반응을 배양하였다. 윌라빅터-V 플레이트 판독기에서 540 nm에서 여기 후에 590 nm에서 형광 강도를 판독하기 전에 플레이트를 실온에서 1시간 동안 냉각하였다.

표 III

<436>

세포주, 배지 및 시약			
	공급원	목록 #	로트 #

세포주			
A549	ATCC	CCL-185	3449902
SKMEL-28	ATCC	HTB-72	348832
SKOV-3	ATCC	HTB-77	3898710
배지 및 시약			
기본 배지: RPMI-1640 [‡]	ATCC	30-2001	
페니실린/스트렙토마이신	셀그로	30-002-CI	30002098
태아 소 혈청	기브코	16000-044	1127751
트립신-EDTA (0.25%)	셀그로	25-053-CI	25053103
L-글루타민	기브코	25030-081	11150
세포적정-블루 생육성 염료	프로메가	G8081	200719
[‡] 기본 배지는 완전 배지를 만들기 위한 보충물이다: 10% FBS, 페니실린/스트렙토마이신 (1:100), 수용 후 3개월 이내에 ATCC 배지가 사용된다면 L-글루타민을 첨가할 필요가 없다.			

<437> 품질관리 기준

<438> 일차 플레이트 품질관리 상태

<439> cHTS 플레이트 형태는 자동화 품질 관리에 사용되는 양성 및 음성 플레이트-내 대조 웰의 군을 함유한다. 모든 분석 플레이트는 데이터 수집 후 LIM 시스템에 의해 자동화 품질관리 값을 지정받게 된다. 자동화 품질관리 경고는 기준 인자 $Z=1-3(\underline{V}+\underline{U})/(\underline{V}-\underline{U})$ 를 이용한 플레이트-내 대조를 사용하여 계산된 Z-인자를 근거로 하여 행해지며, 상기 식에서 V, U는 평균 부형제 (처리) 그리고 매질 (비처리)대조 수준이고, $\underline{V}$, $\underline{U}$ 는 상응하는 추정 표준편차이다. Z-인자 역치는 플레이트를 세 개의 부류로 나누기 위해 경험적으로 설정되었다: 자동 합격 ($Z>0.6$), 자동 불합격 ($Z<0.4$), 그리고 육안 판정이 필요한 미판정 플레이트 ($0.4<Z<0.6$). 필요에 따라, 플레이트 품질의 육안 검사, 전달 대조 또는 기타 2차 품질관리 기준을 기초로 하여, 합격된 플레이트의 품질관리 상태가 불합격으로 재판정될 수도 있다. 자동 또는 육안 검사에 의해 불합격된 플레이트는 이후의 분석에서 배제되고, 반복될 수 있도록 계획된다.

<440> 전달 대조

<441> 양성 대조 화합물 (젠티안 바이올렛(Gentian Violet))이 모든 마스터 플레이트에 포함된다. 이것은 선별 연구자가 열 및 횡 마스터 양쪽으로부터 분석 플레이트로 화합물 전달을 입증하는 데 있어서 육안 검사를 제공한다.

<442> 이차 품질관리

<443> 이차 품질관리는 다음과 같은 데이터 품질에 대한 추가적인 수동 검사를 포함한다: 플레이트 품질 및 전달 대조의 육안 검사, 데이터 스पा이크의 표기, 및 단일 약제에 대한 세포주의 적절한 거동 확인. 일차 품질관리에서는 합격되었으나 허용될 수 없는 플레이트 구매를 나타내는 플레이트는 불합격 상태로 조정되고 반복을 위해 대기시킨다. 또한, 간혹 발생하는 불량 웰, 또는 인접한 플레이트 (동일한 처리 부류 내)와 매우 다른 데이터 값을 가진 "스पा이크"에 대하여 플레이트를 육안 검사한다. 이러한 데이터 스पा이크는 데이터베이스에서 거부되고, 차후 분석에서 배제된다. 최종적으로, 과거 실험과 일치하지 않는 단일-약제 활성을 함유하는 투여량-반응 모형들은 불합격 상태로 표시될 것이며 반복을 위해 대기시킨다. 한계 역치를 충족하지 못한 데이터 블록은 데이터베이스에서 거부되고, 차후 분석에서 배제되었고 필요에 따라 반복을 위해 대기시켰다.

<444> 항-증식 활성 측정

<445> 효과의 측정은 비처리 수준 (부형제 단독)과 비교하여 알라마르 블루 생육성 분석을 이용한 세포 생육성의 억제율이다. 비처리 및 처리 수준 U와 T에서 부분 억제율 $I = 1-T/U$ 가 계산되었다. 이 억제율 범위는 비처리 수준에서 0%로부터 T=0일 때 100%까지이다.

<446> 각각의 처리 수준 T를, 플레이트를 가로질러 배열된 비처리 대조 웰 중에서 중앙값 알라마르 블루 수준 (및 상기 설명된 그와 연관된 불확실도)을 찾아냄으로써, 각각의 플레이트에 대해 결정된 중앙값 비처리 수준 $U \pm \sigma_U$ 과 비교하였다. 표준 오차 보급의 적용은, I에 대한 표현식, 즉 추정된 표준 오차 $\sigma I \sim (\sigma_U/U) \sqrt{1-I}$ 를 규정한다.

- <447> 복제 조합물 블록들 간의 변동뿐만 아니라 $\sigma_{\min}$ ~3%의 최소 가정 단편 불확실도를 설명하기 위하여 오차 추정치를 더욱 증가시켰다. 억제율에 대하여, 표준 오차 추정치는 $\sigma I \sim \sqrt{\{(\sigma U/U)^2 (1-I) + \sigma_{rep}^2 + \sigma_{\min}^2\}}$ 가 된다.
- <448> 중양값 및 오차 추정
- <449> 중양값은 일치 상에서 간혹 발생하는 이상값의 영향을 감소시키기 위해 평균 대신에 사용되었다. 중양값은 이상값에 대해 확고한 반면, 통계상의 착오에 대해서는 보다 민감하여, ~30% 보다 큰 편차를 보였다. 정상 분포에 대해, 샘플의 편차가 $\sigma_{dat} \sim 1.5 \text{ MAD}$ 인 경우, 표준 편차가 중양값 절대 편차 (MAD)로부터 추정된다. 중양값 자체의 표준 오차는 주어진 N 데이터 값에 대하여 $\sigma_{med} \sim \sigma_{dat}/\sqrt{N-1}$ 이다.
- <450> 단일 약제 투여 곡선
- <451> 단일 약제 활성화는 다운힐(downhill) 심플렉스 알고리즘을 이용한 최소자승 최소화에 의해, 수식 $I = I_{max}/[1+(C/EC50)^{\sigma}]$ 의 S자형 함수에 적용함으로써 특징지어진다. 여기에서 C 는 농도, $EC50$ 은 50% 억제율에서의 효과적인 농도이고, σ 는 시스모이디시티(sigmoidicity)이다. 과소평가된 σI 오차가 가능하도록, 감소된 카이-제곱 χ^2 의 변화가 1 미만이거나 또는 최소값이 1을 초과한다면 최소값 감소된 χ^2 미만인 범위로부터, 각각의 설정된 매개변수의 불확실도를 추정하였다.
- <452> 최적 농도를 확인하기 위해 각각의 제안된 증식 분석에서 $EC50$ 및 최대 효과 수준이 결정되었다. 투여 비율 $f = 2, 3$, 또는 4로 12-단계 희석에서 반복 투여량 반응 곡선을 얻고, 3 - 7차 증폭을 포함하기 위해 384-웰 플레이트를 사용하였다.
- <453> 최적 농도의 선택
- <454> 조합 선별을 위해 사용되는 각 화합물의 희석 일련을 한정하기 위하여 단일 약제 곡선 데이터를 사용하였다. 단일 약제 곡선의 시스모이디시티에 의존하여, 2, 3, 또는 4의 희석 인자 f 를 사용하여, 설정된 $EC50$ 에 근접한 중앙 농도와 함께 5개의 투여 수준을 결정할 것이다. 검출될 수 없는 단일 약제 활성을 가진 화합물의 경우, 최고 달성가능한 농도로부터 시작하여 $f=4$ 를 사용할 것이다.
- <455> 조합물 투여 모형 및 참조 모델
- <456> cHTS 선별은 0을 포함한 일련의 농도에서 모두 쌍을 이루는 2 개의 단일 약제의 조합물을 함유하는 투여 모형을 만든다. 각각의 투여 모형은 조합물 효과를 위한 참조로서 사용되는 단일 약제 곡선의 내부 카피를 함유한다. 상응하는 데이터 점의 중간값을 구함으로써 복제 투여 모형을 함께 합병할 수 있고, 농도 일련이 다를 경우, 쌍일차곡선 보간법을 사용하여 상응하는 값을 찾아낸다. 상기 기재된 식을 사용하여 각각의 억제율 값에 대하여 표준 오차를 계산하였다. 단일 약제 곡선으로부터 유도된 조합 참조 모델의 것과 각각의 데이터 점의 억제율을 비교함으로써 조합 효과가 가장 쉽게 특징지어졌다. 일반적으로 3가지 모델이 사용된다.
- <457> (1) 최고 단일 약제 모델, $I_{HSA}(CX,CY)=\max(IX,IY)$ 은 단순 참조 모델이고, 여기에서 CX,Y 는 X 와 Y 화합물의 농도이고, IX,Y 는 CX,Y 에서의 단일 약제의 억제율이다.
- <458> (2) 최고 독립성 $I_{Bliss}(CX,CY) = IY + IY - IXIY$ 은 독립적으로 경쟁하는 억제제에 대한 통계적 예측을 나타낸다.
- <459> (3) $I_{Loewe}(CX,CY)$ 가 $(CX/ECX) + (CY/ECY) = 1$ 을 만족하는 억제율이고, ECX,Y 가 단일 약제 곡선에 대해 I_{Loewe} 에서의 효과적인 농도인 회배 상가도.
- <460> 회배 상가도는 만약 X 와 Y 가 동일한 화합물인 경우 발생하는 조합 반응을 나타내기 때문에, 상승작용[4]을 위해 일반적으로 허용되는 기준이다. 양 쪽 I_{HSA} 와 I_{Bliss} 는 IX,Y 로부터 쉽게 계산되어 지지만, I_{Loewe} 의 결정은 보간법과 수치 근 찾기를 필요로 한다.
- <461> 9×9 재-시험을 위한 조합물 선택
- <462> 고해상도 9x9 투여 모형을 이용한 분석을 반복하기 위해 바람직한 중양학적 조합을 선택하기 위하여, 세 가지 중요한 고려사항을 평가하였다: (1) 첨가 모델에 비해 현저한 상승작용; (2) 상승작용이 발생한 경우에 상당한 활성; 및 (3) 충분한 효능 전이. "상승작용 점수"가 사용되었으며, 이에 의해 모든 비-단일 약제 농도 쌍에 걸쳐 $S = \log fX \log fY - I_{data} (I_{data} - I_{Loewe})$ 합계를 내고, 여기에서 $\log fX, Y$ 는 각각의 단일 약제에 대해 사용되

는 희석 인자의 자연 대수이다. 이것은 측정된 표면과 피베 첨가 반응 표면 간의 부피를 효과적으로 계산하고, 고 억제율 쪽으로 가중되고, 다양한 희석 인자를 위해 보정되었다. 이러한 부피 점수는 조합물의 전체 상승 또는 길항 효과를 강조하고, 따라서 경계 밖의 데이터 스파이크의 효과를 최소화하고 넓은 범위의 농도 및 높은 효과 수준에 걸쳐 강력한 상승작용을 가진 조합물을 확인한다. S는 대부분의 상승작용 조합에 대해 양성이고 길항작용에 대해 음성이다. 상이한 농도에서 상승작용 및 길항작용이 양쪽 모두 존재하는 경우에, 가중은 높은 억제율 수준에서의 효과를 지지한다. Idata 값에 대해 측정된 오차 및 표준 오차 보급을 기초로 하여 각각의 상승작용 점수에 대해 불확실도 δS 를 계산한다. 적절한 선택 한계를 한정하기 위하여 상승작용 점수 및 그의 오차를 사용하였다. 예를 들어, 정상 분포를 가정하여 $S > 2_S$ 를 가진 조합물이 ~95% 신뢰도에서 의미가 있다. 또한, 충분한 효능 전이를 보장하기 위하여, 선택된 효과 수준에서 조합 지수 $CI = (CX/ECX) + (CY/ECY)$ 는 유용한 상승작용을 나타내기에 충분히 작다. 한계를 설정함에 있어서의 지침으로서 현재 사용되는 임상 조합을 위한 시험관내 CI 측정치의 관찰 ($CI \sim 0.5$ 내지 0.7)을 사용할 수 있다.

<463>

하기 표에서는, 가장 뛰어난 상승작용을 나타내는 {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민과의 조합물을 열거하였다.

조합	상승작용 스코어	세포주
{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민 + N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	2.550	SKOV3
{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민 + 클라드리빈	1.957	A549
{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민 + 에토포시드	1.606	A549
{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민 + 부탄디나이트릴	1.081	A549
{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민 + 테니포시드	1.794	SKOV3
{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민 + 플록스우리딘	1.313	A549
{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민 + 스타우로스포린	1.001	A549
{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민 + 미복산트론 히드로클로라이드	1.069	SKMEL 28

<464>

도면의 간단한 설명

<22>

도 1은 SKOV-3 세포에서 {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민과 N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드와의 조합물에 대하여 81-포인트 9×9 투여 매트릭스에서의 억제율 (%)을 도시한다.

<23>

도 2는 SKOV-3 세포에서 {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민과 N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드와의 조합물에 대하여, 피베 상가도 모델(Loewe additivity model)에 비해 각각의 투여량 포인트에서의 상승작용을 도시한다.

<24>

도 3은 SKOV-3 세포에서 {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민과 N-[1-시클로헥실-2-옥소-2-(6-페네틸-옥타히드로-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드와의 조합물에 대하여 30% 억제율에서의 약효등효도 윤곽을 도시한다.

<25>

도 4는 A549 세포에서 {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민과 클라드리빈(Cladriline)과의 조합물에 대하여 81-포인트 9×9 투여 매트릭스에서의 억제율 (%)를 도시한다.

<26>

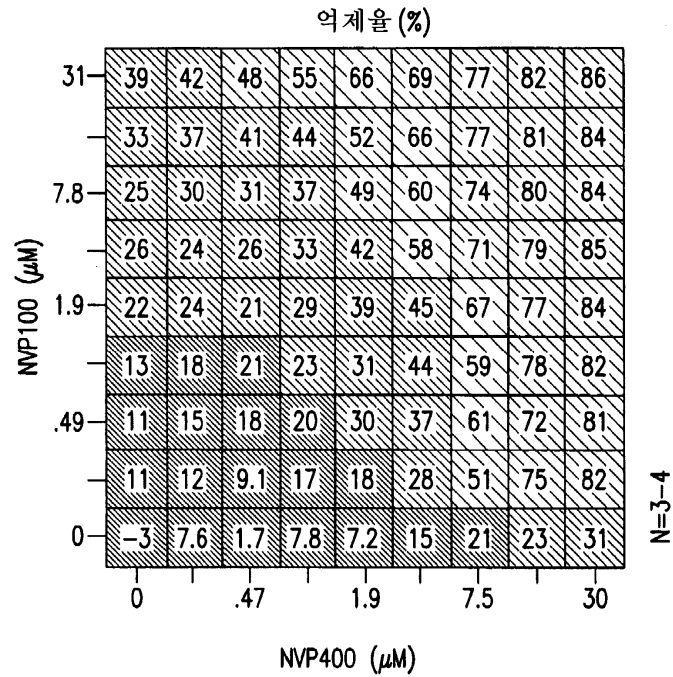
도 5는 A549 세포에서 {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민과 클라드리빈과의 조합물에 대하여, 피베 상가도 모델(Loewe additivity model)에 비해 각각의 투여량 포인트에서의 상승작용을 도시한다.

<27>

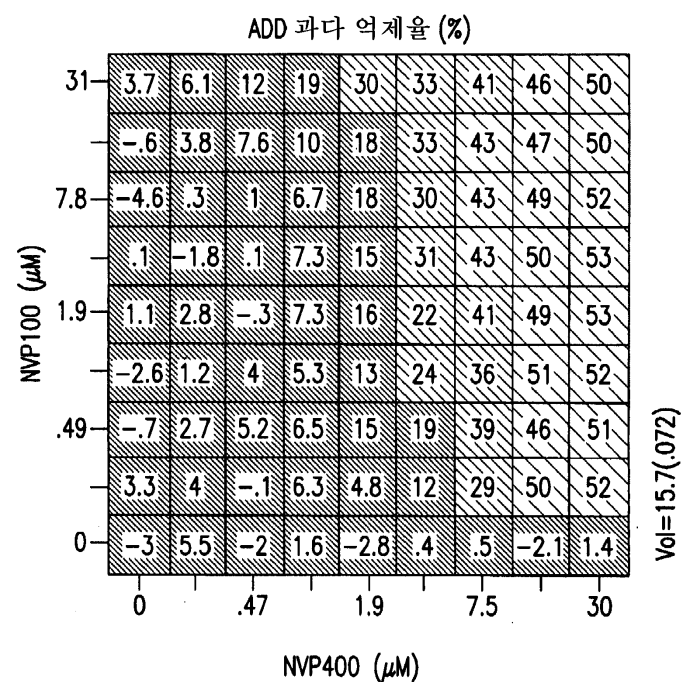
도 6은 A549 세포에서 {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민과 클라드리빈과의 조합물에 대하여 55% 억제율에서의 약효등효도 윤곽을 도시한다.

도면

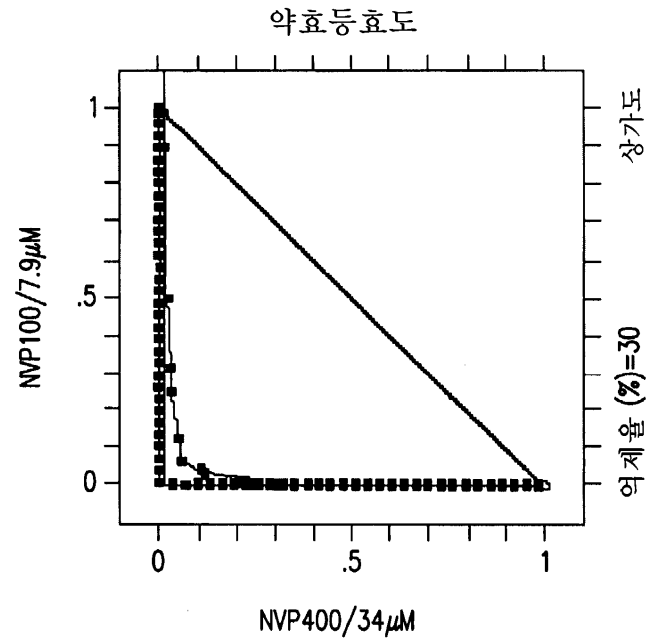
도면1



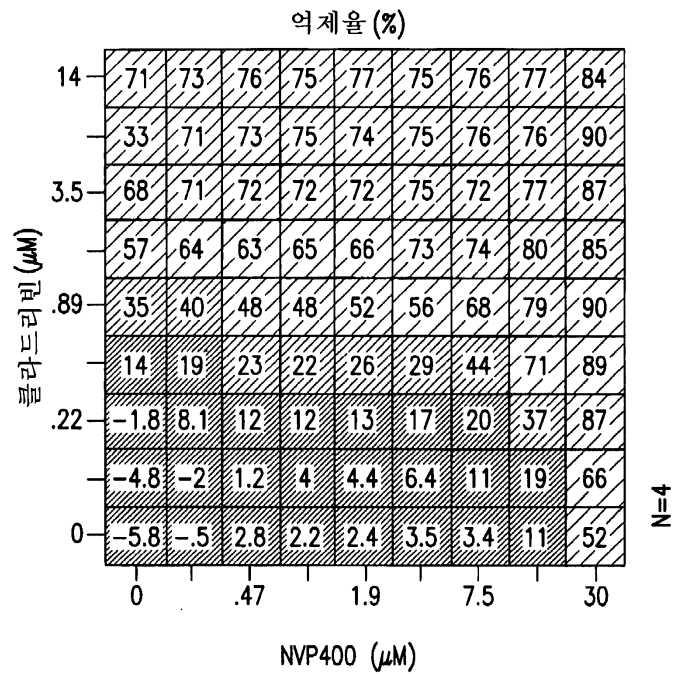
도면2



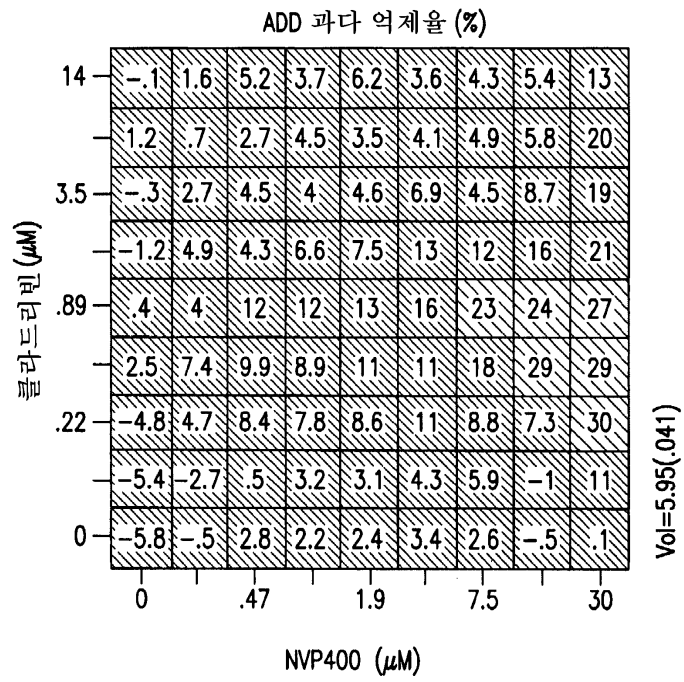
도면3



도면4



도면5



도면6

