



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0055911
(43) 공개일자 2016년05월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4166 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 233/86 (2006.01) C07D 413/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4166 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7009965
(22) 출원일자(국제) 2014년09월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년04월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/055816
(87) 국제공개번호 WO 2015/042029
국제공개일자 2015년03월26일
(30) 우선권주장
61/879,895 2013년09월19일 미국(US)

(71) 출원인
글락소스미스클라인 엘엘씨
미국 텔라웨어 카운티 오브 뉴 캐슬 월링턴 스위트 400 센터빌 로드 2711 코포레이션 서비스 컴퍼니 (우: 19808)
(72) 발명자
그레스호크, 조엘
미국 27709 노스 캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피. 오. 박스 13398 파이프 모어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인
바크만, 커티스 얼
미국 27709 노스 캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피. 오. 박스 13398 파이프 모어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인
블랙만, 사무엘 찰스
미국 27709 노스 캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피. 오. 박스 13398 파이프 모어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

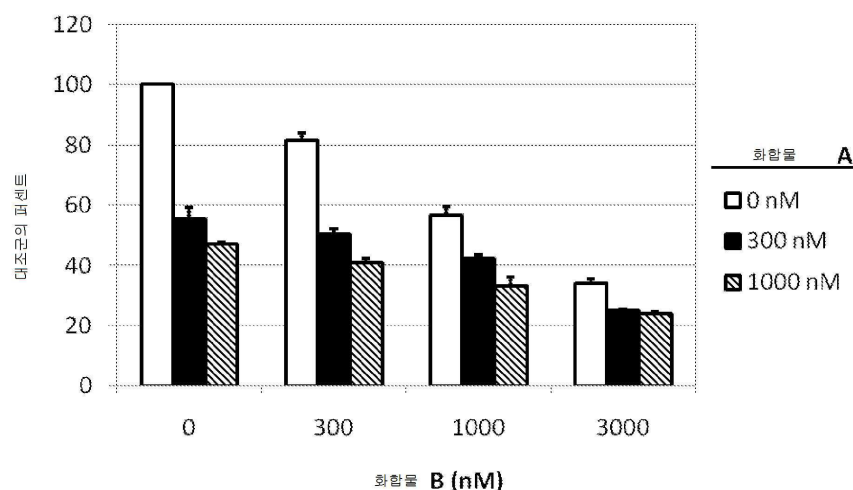
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 조합 약물 요법

(57) 요약

본 발명은 안드로겐 수용체 억제제인 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 PI3K β 억제제인 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 포함하는 신규한 조합물, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 안드로겐 수용체 및/또는 PI3K β 의 억제에 유리한 질환, 예컨대 암의 치료에 그러한 조합물 및 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/535 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

C07D 233/86 (2013.01)

C07D 413/10 (2013.01)

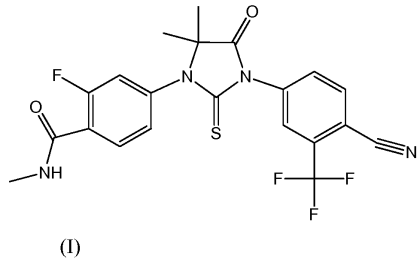
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

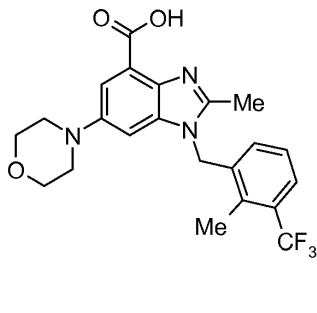
청구범위

청구항 1

(i) 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; 및



(ii) 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물:



청구항 2

제 1항에 있어서, 화합물 (i)이 디메틸 설폭사이드; 하이드레이트, 아세트산, 에탄올, 니트로메탄, 클로로벤젠, 1-펜탄올, 이소프로필 알콜, 에틸렌 글리콜 및 3-메틸-1-부탄올로 구성된 군으로부터 선택되는 용매화물의 형태인 조합물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 화합물 (ii)가 트리수 염의 형태인 조합물.

청구항 4

제 1항, 제 2항 또는 제 3항에 따른 조합물을 약학적으로 허용되는 담체 또는 담체들과 함께 포함하는 조합물 키트.

청구항 5

암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

청구항 6

치료에 사용하기 위한 제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 따른 조합물.

청구항 7

암을 치료하는데 사용하기 위한 제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 따른 조합물.

청구항 8

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 따른 조합물을 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약

학적 조성물.

청구항 9

고체 또는 액체의 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제, 및 제 1항에 정의된 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물을 포함하는 경구 섭취가능한 고체 화합물 또는 주사용 멸균 화합물.

청구항 10

고체 또는 액체의 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제, 및 제 1항에 정의된 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물을 포함하는 경구 섭취가능한 고체 화합물 또는 주사용 멸균 화합물.

청구항 11

구조식 (I)의 화합물의 양이 40mg 내지 160mg으로부터 선택되는 양이고, 상기 양이 1회 이상의 투여로 하루에 한 번 투여하기에 적합하며, 구조식 (II)의 화합물의 양이 50mg 내지 400mg으로부터 선택되는 양이고, 상기 양이 하루에 한번 투여하기에 적합한, 제 1항 또는 제 2항에 따른 조합물 또는 제 4항에 따른 조합물 키트.

청구항 12

치료적 유효량의, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물을 포함하는, 암의 치료에 사용하기 위한 조합물 또는 조합물 키트로서,

상기 조합물이 명시된 기간 내에 투여되고,

상기 조합물이 소정의 지속기간 동안 투여되는, 조합물 또는 조합물 키트.

청구항 13

제 12항에 있어서, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 양이 약 40mg 내지 약 160mg으로부터 선택되고, 상기 양이 1회 이상의 투여로 매일 투여하기에 적합하며, 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산의 양이 약 50mg 내지 약 400mg으로부터 선택되고, 상기 양이 하루에 한번 투여하기에 적합한 조합물 또는 조합물 키트.

청구항 14

제 13항에 있어서, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산이 적어도 연속 7일 동안 투여되는 조합물 또는 조합물 키트.

청구항 15

제 13항에 있어서, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 적어도 연속 5일 동안 서로 12시간 내에 투여되는 조합물 또는 조합물 키트.

청구항 16

제 15항에 있어서, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산이 적어도 연속 14일 동안 투여되는 조합물 또는 조합물 키트.

청구항 17

제 1항 또는 제 4항에 있어서, 화합물 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드가 1 내지 3일 동안 부하 용량으로 먼저 투여된 다음 상기 화

합물의 유지 용량이 부여되고/거나, 화합물 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산이 1 내지 3일 동안 부하 용량으로 먼저 부여된 다음 상기 화합물의 유지 용량이 부여되는 조합물 또는 조합물 키트.

청구항 18

4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산의 유사체를 포함하는 조합물.

청구항 19

제 18항에 있어서, 유사체가 4-[7-(6-시아노-5-트리플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드인 조합물.

청구항 20

제 18항에 있어서, 4-[7-(6-시아노-5-트리플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드가 디메틸 설폭사이드 용매화물의 형태인 조합물.

청구항 21

제 18항 또는 제 19항에 따른 조합물을 약학적으로 허용되는 담체 또는 담체들과 함께 포함하는 조합물 키트.

청구항 22

암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제 18항 또는 제 19항에 따른 조합물의 용도.

청구항 23

치료에 사용하기 위한 제 18항 또는 제 19항에 따른 조합물.

청구항 24

암을 치료하는데 사용하기 위한 18항 또는 제 19항에 따른 조합물.

청구항 25

18항 또는 제 19항에 따른 조합물을 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학적 조성물.

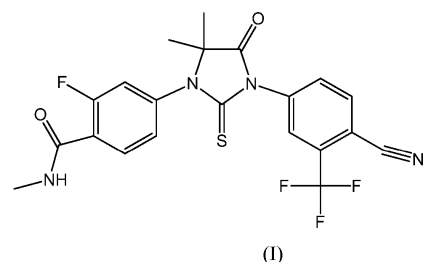
청구항 26

제 18항에 있어서, 유사체가 ODM-201인 조합물.

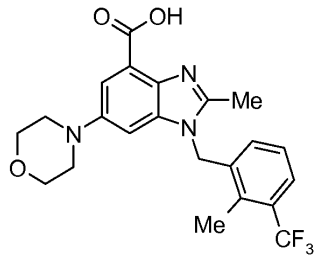
청구항 27

치료에 사용하기 위해 치료적 유효량의

(i) 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; 및



(ii) 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하는, 암을 치료할 필요가 있는 인간에서 암을 치료하는 방법:



(II)

청구항 28

제 27항에 있어서, 암이 두경부암, 유방암, 폐암, 결장암, 난소암, 전립선암, 신경교종, 교모세포종, 별아교세포종, 다형 교모세포종, 마나얀-조안나 증후군, 코우텐병, 레르미트-뒤클로 질병, 염증성 유방암, 빌름스 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 뇌실막종, 속질모세포종, 신장암, 간암, 흑색종, 췌장암, 육종, 골육종, 골의 거대 세포 종양, 갑상선 암, 림프모구 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 털-세포 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, AML, 만성 호중구 백혈병, 급성 림프모구 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포 거대 세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발 골수종 거대모구성 백혈병, 다발 골수종, 급성 거핵구 백혈병, 전골수세포 백혈병, 적백혈병, 악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 소포 림프종, 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 음문암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 침샘암, 간암, 위암, 비인두암, 구강암, 입의 암, GIST (위장관 기질 종양), 및 교환암으로부터 선택되는 방법

청구항 29

제 27항 또는 제 28항에 있어서, 암이 전립선암인 방법.

청구항 30

제 27항 또는 제 28항에 있어서, 암이 PTEN 결핍 암인 방법.

청구항 31

제 27항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (i)이 디메틸 설폭사이드 용매화물의 형태이고, 화합물 (ii)가 트리스 염의 형태인 방법.

청구항 32

치료적 유효량의, 특히 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물을 이를 필요로 하는 인간에 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료할 필요가 있는 인간에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 조합물이 명시된 기간 내에 투여되고, 상기 조합물이 소정의 지속기간 동안 투여되는, 방법.

청구항 33

제 32항에 있어서, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드가 디메틸 설폭사이드 용매화물의 형태인 방법.

청구항 34

제 32항에 있어서, 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산이 트리스 염의 형태인 방법.

청구항 35

치료적 유효량의, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-

2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유사체의 조합물을 이를 필요로 하는 인간에 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료할 필요가 있는 인간에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 조합물이 명시된 기간 내에 투여되고, 상기 조합물이 소정의 지속기간 동안 투여되는, 방법.

청구항 36

제 35항에 있어서, 유사체가 4-[7-(6-시아노-5-트리플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드인 방법.

청구항 37

제 36항에 있어서, 4-[7-(6-시아노-5-트리플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드가 디메틸 설펍사이드 용매화물의 형태인 방법.

청구항 38

제 35항에 있어서, 유사체가 ODM-201인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암을 치료하는 방법 및 그러한 치료에 유용한 조합물에 관한 것이다. 특히, 상기 방법은 안드로젠 수용체 억제제, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을, PI3K β 억제제, 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 포함하는 신규한 조합물, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 안드로젠 수용체 및/또는 PI3K β 의 억제제가 이로운 질환, 예컨대 암의 치료에서 그러한 조합물 및 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암을 포함하는 과증식성 질병의 효과적인 치료는 종양학 분야에서의 지속적인 목표이다. 일반적으로, 암은 세포 분열, 분화 및 아포토틱 세포 사멸을 제어하는 정상적인 프로세스의 탈조절이 원인이며, 무한 성장, 국소 확대 및 전신성의 가능성이 있는 악성 세포의 증식을 특징으로 한다. 정상적인 프로세스의 탈조절은 신호 전달 경로에서의 이상 및 정상 세포에서 발견되는 것과 다른 인자에 대한 반응을 포함한다.

[0003] 전립선암은 안드로젠 수용체에 대한 이의 의존성 및 안드로젠 수용체 경로에서의 유전적 변동을 특징으로 한다. 전이성 전립선암에 대한 기본 치료 방식은 역사적으로 안드로젠 수용체에 대한 결합에 이용가능한 리간드 (안드로젠)의 양을 감소시킴에 의해 안드로젠-안드로젠 수용체 신호전달을 표적화하는 것에 초점을 맞추고 있다.

[0004] 항안드로젠으로도 공지된 안드로젠 길항제는 수용체를 차단함에 의해 안드로젠 경로를 변경시켜, 세포 표면 상의 결합 부위에 대해 경쟁하거나 안드로젠 생성에 영향을 준다. 가장 일반적인 항안드로젠은 표적 세포 수준에 대해 작용하여 경쟁적으로 안드로젠 수용체에 결합하는 안드로젠 수용체 길항제이다. 항안드로젠은 전립선 세포 수용체 상의 결합 부위에 대해 순환 안드로젠과 경쟁함에 의해 아포토시스를 촉진시키고 전립선암 성장을 억제한다.

[0005] 최근 연구는 안드로젠 수용체의 억제가 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)의 활성화를 촉진시킴을 밝혀내었다 (Rini, B.I., and Small, E.J., Hormone-refractory prostate cancer. *Curr.Treat. Options Oncol.* 2002; 3:437; Singh, P., Yam, M., Russell, P.J., and Khatri, A., Molecular and traditional chemotherapy: a united front against prostate cancer. *Cancer Lett.* 2010; 293:1). PI3K 경로는 그 중 인간암에서 가장 일반적으로 활성화되고 암형성에서의 중요성이 잘 확립되어 있다 (Samuels Y and Ericson K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Current Opinion in Oncology*, 2006; 18:77-82). 신호전달의 개시는 포스포티딜이노시톨-3,4,5-P3 (PIP3)을 생성하기 위해 포스포티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 (PIP2)의 포스포릴화로 시작된다. PIP3은 이들이 활성화되는 세포막에 플렉스트린(pleckstrin) 상동성 도메인을 함유하는 단백질을 동원하는 중요한 두 번째 메신저이다. 이러한 단백질 중 가장 많이 연구된 것은 세포 생존, 성장, 및 증식을 촉진시키는 AKT

이다.

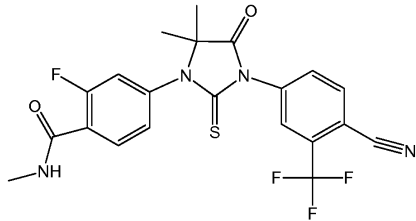
- [0006] PI3K 패밀리는, 특히 이들의 키나제 도메인 내에, 서열 상동성을 공유하지만, 독특한 기질 특이성 및 조절 방식을 지니는 15개 단백질로 구성된다 (Vivanco I and Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-kinase-AKT pathway in human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2002; 2:489-501). 클래스 I PI3K는 총괄적으로 p85로서 언급되는 여러 조절 서브유닛 중 하나에 복합체화된 p110 촉매 서브유닛으로 구성된 이중이합체이고 종양형성에 관해 가장 광범하게 연구되어 왔다. 클래스 1A PI3K 촉매 서브유닛은 3개의 분리된 유전자에 의해 인코딩되는 5개의 상이한 조절 서브유닛 중 하나와 연관된, p110 α , p110 β , 및 p110 δ 아이소형을 포함한다. 단일 클래스 1B PI3K 촉매 아이소형 p110 γ 는 2개의 연관된 조절 서브유닛 중 하나와 상호작용한다 (Crabbe T, Welham MJ, Ward SG, The PI3K 억제제 arsenal: choose your weapon *Trends in Biochem Sci*, 2007; 32:450-456). 클래스 1 PI3K는 중요한 PIP2 신호전달 분자를 포스포릴화하는 것을 주로 책임진다.
- [0007] PI3K 경로와 암 사이의 연결은 p110 α 단백질을 인코딩하는 PIK3CA 유전자에서 체세포 돌연변이를 식별한 연구에 의해 확인되었다. 후속하여, PIK3CA에서의 돌연변이는 결장직장암, 유방암, 교모세포종, 난소암 및 폐암을 포함하는 다수의 암에서 식별되었다. PIK3CA와 대조적으로, β 아이소형에서는 어떤 체세포 돌연변이도 확인되지 않았다. 그러나, 과발현 연구에서, PI3K β 아이소형은 필요한 경우 시험관내 및 생체내 둘 모두에서 PTEN 종양 억제제의 손실 또는 불활성화에 의해 유도되는 형질전환에 관여하였다 (Torbett NE, Luna A, Knight ZA, et al., A chemical screen in diverse breast cancer cell lines reveals genetic enhancers and suppressors of sensitivity to PI3K isotype-selective inhibition. *Biochem J* 2008; 415:97-110; Zhao JJ, Liu Z, Wang L, Shin E, Loda MF, Roberts TM, The oncogenic properties of mutant p110 α and p110 β phosphatidylinositol 3-kinases in human mammary epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:18443-8). 이러한 발견과 연관되게, PIK3CB 유전자의 과발현은 일부 방광암, 결장암, 교모세포종 및 백혈병에서 확인되었고 교모세포종 세포주에서 p110 β 의 siRNA 매개된 녹다운은 시험관내 및 생체내에서 종양 성장의 억제를 발생시킨다 (Pu P, Kang C, Zhang Z, et al., Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo. *Technolo Cancer Res Treat* 2006; 5:271-280). shRNA를 이용한 보다 최근의 데이터는 p110 α 가 아닌 p110 β 의 하향조절이 PI3K 경로 불활성화 및 시험관내 및 생체내 둘 모두에서 PTEN 결핍 암 세포에서의 종양 세포 성장의 후속적인 불활성화를 발생시켰음을 입증하였다 (Wee S, Wiederschain, Maira S-M, Loo A, Miller C, et al., PTEN-deficient cancers depend on PIK3CB. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105:13057-13062). PTEN 널(null) 종양에서 PI3K β 신호전달의 역할과 연관되게, p110 β 는 PTEN-널 전립선암 모델에서 형질전환된 표현형에 필수적인 것으로 보고되었다 (Jia S, Liu Z, Zhang S, Liu P, Zhang L, et al., Essential roles of PI(3)K-p110b in cell growth, metabolism and 종양genesis. *Nature* 2008; 10:1038).
- [0008] 전신 경화증(systemic sclerosis)(SSc)을 포함하는 섬유발생, 관절염(arthritis), 신장병증(nephropathy), 간경화증(liver cirrhosis), 및 일부 암은 PTEN 결핍 및 상응하는 PI3K-Akt 과발현과 관련된다고 보고되었다 (Parapuram, S.K., et al., Loss of PTEN expression by dermal fibroblasts causes skin fibrosis. *J. of Investigative Dermatology*, advance online publication 9 June 2011; doi: 10.1038/jid.2011.156). 종합해 보면, 이러한 발견은 암 및 PTEN 손실과 관련된 다른 증후군에 대한 유망한 표적으로서 PI3K p110 β 를 표시한다 (Hollander, M. Christine; Blumenthal, Gideon M.; Dennis, Phillip P.; PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nature Reviews/Cancer* 2011; 11: 289-301).
- [0009] 추가로, 연구들은 PTEN-결핍 전립선암에서 PI3K 및 안드로겐 수용체 신호전달의 상호 피드백 조절을 밝혀내었다. 구체적으로, PI3K 또는 안드로겐 수용체의 억제는 다른 하나를 활성화시켜, 종양 세포 생존을 유지하였다 (Carver, Brett, S., Chapinski, C., Wongvipat, J., Hieronymus, H., Chen, Y., et al., Reciprocal Feedback Regulation of PI3K and Androgen Receptor Signaling in PTEN-결핍 전립선암, *Cancer Cell* 2011; 19:575). 안드로겐 박탈 요법은 진행된 전립선암의 치료를 위한 치료의 표준으로 남아 있다. 초기 유리한 반응에도 불구하고, 거의 모든 환자는 변함 없이 더욱 공격적인, 거세-내성 표현형으로 진행된다. 증거는 거세-내성 전립선암의 발생이 원인으로서 안드로겐 수용체의 계속된 신호전달과 관련이 있음을 나타낸다.
- [0010] 따라서, 안드로겐 수용체와 같은 화합물을 이용한 암의 치료에서 최근 많은 진보가 있었지만, 암의 영향으로 고통받는 개체에 대한 더욱 효과적이고/거나 개선된 치료에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0011] 발명의 개요

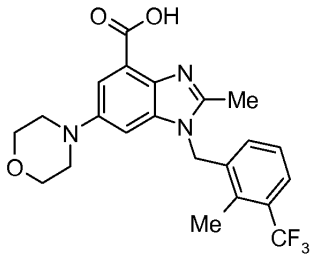
[0012] 본 발명자들은 단일요법에 비해 증가된 활성을 제공하는 화학치료제의 조합물을 확인하였다. 본 발명은 안드로젠 수용체 억제제 및 PI3K β 억제제를 포함하는 약물 조합물을 포함한다. 특히, 안드로젠 수용체 억제제, 특히 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을, PI3K β 억제제, 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 약학적으로 허용되는 염과 함께 포함하는 약물 조합물이 기재된다.

[0013] 본 발명의 안드로젠 억제제는 하기 화학식 (I)의 구조 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 (총괄적으로 본원에서 "화합물 A"로 언급됨)로 표시된다:



[0014]

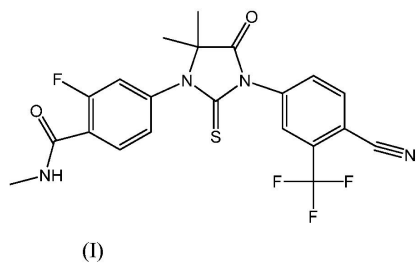
[0015] 본 발명의 PI3K β 억제제는 하기 화학식 (II)의 구조 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 (총괄적으로 본원에서 "화합물 B"로 언급됨)로 표시된다:



[0016]

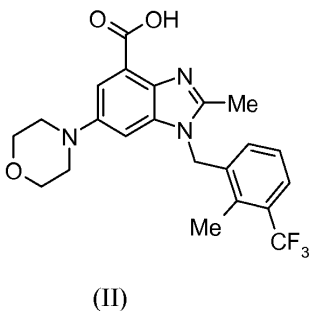
[0017] 본 발명의 첫 번째 양태에서,

[0018] (i) 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및



[0019]

[0020] (ii) 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물이 제공된다:



[0021]

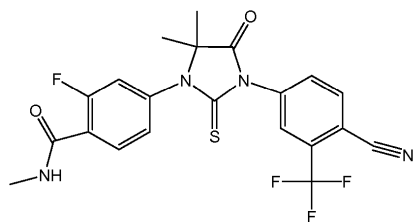
[0022] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (II)의 P13K 억제제 화합물은 염 형태이다. 바람직한 구체예에서, 화학식 (I)의 P13K 억제제 화합물의 염 형태는 트리스 염의 형태이다.

[0023] 본 발명의 또 다른 양태에서, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 용매 형태 및 2-메틸-1-{[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산 트리스 염 형태를 포함하는 조합물이 제공된다.

[0024] 본 발명의 또 다른 양태에서, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 디메틸 설파이드 (용매) 및 2-메틸-1-{[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올을 포함하는 조합물이 제공된다.

[0025] 본 발명의 또 다른 양태에서, 치료에 사용하기 위한,

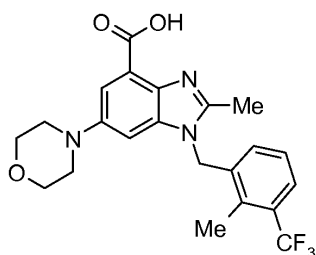
[0026] (i) 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및



(I)

[0027]

[0028] (ii) 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물이 제공된다:

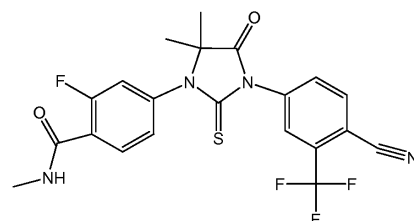


(II)

[0029]

[0030] 본 발명의 또 다른 양태에서, 암의 치료에 사용하기 위한,

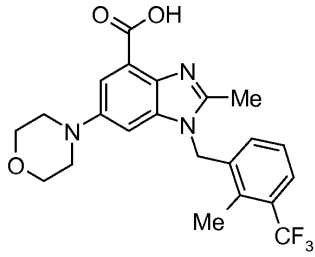
[0031] (i) 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및



(I)

[0032]

[0033] (ii) 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물이 제공된다:



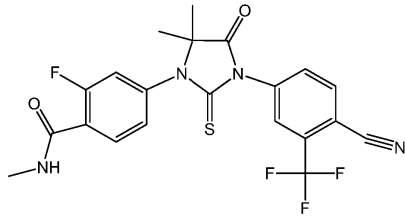
[0034]

[0035]

본 발명의 또 다른 양태에서,

[0036]

(i) 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및

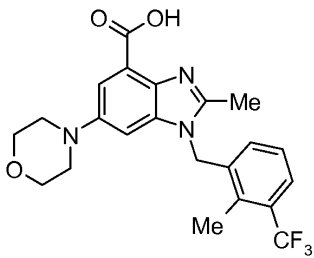


[0037]

(I)

[0038]

(ii) 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 조합물이 제공된다:



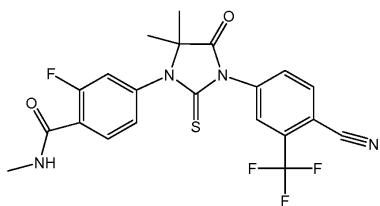
[0039]

[0040]

본 발명의 또 다른 양태에서, 암의 치료를 위한 약제의 제조에서의,

[0041]

(i) 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및

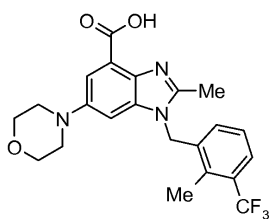


[0042]

(I)

[0043]

(ii) 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물이 제공된다:



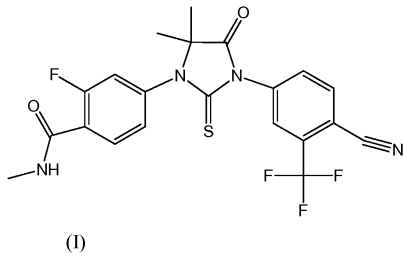
[0044]

(II)

[0045]

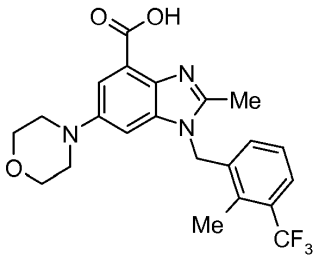
본 발명의 또 다른 양태에서,

[0046] (i) 치료적 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및



[0047]

[0048] (ii) 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하는 방법이 제공된다:



[0049]

[0050] 또 다른 양태에서, 치료적 유효량의 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물의 투여를 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0051] 또 다른 양태에서, 치료적 유효량의 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 디메틸 설폭사이드 용매화물, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올 트리스 염 형태의 조합물의 투여를 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0052] 본 발명의 추가 양태에서, 치료적 유효량의 본 발명의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 조합물이 특정 기간 내에, 그리고 소정의 지속 시간 동안 투여되는 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0053] 도 1은 전립선암 세포에서 안드로겐 수용체 억제제, 화합물 A 및 PI3K β 억제제, 화합물 B, 및 이의 조합물의 항-증식 효과를 도시하는 그래프이다.

도 2는 전립선암 세포에서 세포 신호전달에 대한 안드로겐 수용체 억제제, 화합물 A 및 PI3K β 억제제, 화합물 B, 및 이의 조합물의 효과를 도시하는 면적블롯이다.

도 3은 전립선암 세포에서 카스파제 3/7 유도에 대한 안드로겐 수용체 억제제, 화합물 A 및 PI3K β 억제제, 화합물 B, 및 이의 조합물의 효과를 도시하는 그래프이다.

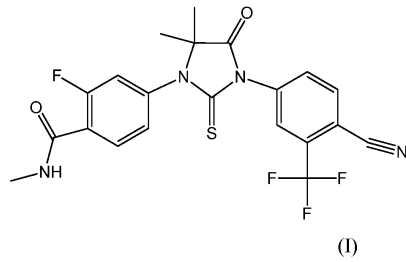
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 발명의 상세한 설명

[0055] 본 섹션은 본 발명의 상세한 설명 및 이의 적용을 제공한다. 이러한 설명은 세부사항 및 특이성을 증가시키기에 있어서, 본 발명의 일반적인 방법의 여러 예시적인 실례를 든 것이다. 이러한 예는 비제한적이며 관련 변형이 당업자에게 자명할 것이다.

[0056] 본원에서 사용되는 안드로겐 수용체 억제제, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로 표시된다:



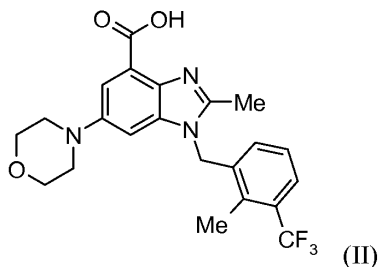
[0057]

[0058]

편의상, 가능한 화합물 및 염 또는 용매화물의 그룹은 총괄적으로 화합물 A로서 언급되며, 이는 화합물 A라는 언급이 대안에서의 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 지시할 것임을 의미한다. 명명 규칙에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 또한 적절하게 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드로서 언급될 수 있다.

[0059]

본원에서 사용되는 PI3K β 억제제, 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로 표시된다:



[0060]

[0061]

편의상, 가능한 화합물 및 염 또는 용매화물의 그룹은 총괄적으로 화합물 B로서 언급되며, 이는 화합물 B라는 언급이 대안에서의 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 지시할 것임을 의미한다.

[0062]

본원에서 사용되는 용어 "본 발명의 조합물"은 화합물 A 및 화합물 B를 포함하는 조합물을 의미한다.

[0063]

본원에서 사용되는 용어 "신생물"은 세포 또는 조직의 비정상적인 성장을 의미하며, 양성, 즉, 비-암성 성장, 및 악성, 즉, 암성 성장을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "신생물성"은 신생물을 의미하거나 이와 관련된다.

[0064]

본원에서 사용되는 용어 "작용제"는 조직, 시스템, 동물, 포유동물, 인간, 또는 다른 피검체에서 요망되는 효과를 생성하는 물질을 의미하는 것으로 이해된다. 따라서, 용어 "항-신생물제"는 조직, 시스템, 동물, 포유동물, 인간, 또는 다른 피검체에서 항-신생물 효과를 생성하는 물질을 의미하는 것으로 이해된다. 또한, "작용제"는 단일 화합물 또는 둘 이상의 화합물의 조합물 또는 조성물일 수 있는 것으로 이해된다.

[0065]

본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 및 이의 변형은 치료 요법을 의미한다. 특정 질환에 관해, 치료라 함은: (1) 질환 또는 질환의 생물학적 소견 중 하나 이상을 개선하거나, (2) (a) 질환을 발생시키거나 질환의 원인인 생물학적 캐스케이드 중 하나 이상의 포인트 또는 (b) 질환의 생물학적 소견 중 하나 이상을 간섭하거나, (3) 질환과 관련된 증상, 효과 또는 부작용 중 하나 이상 또는 질환 또는 이의 치료와 관련된 증상, 효과 또는 부작용 중 하나 이상을 경감시키거나, (4) 질환의 진행 또는 질환의 생물학적 소견 중 하나 이상을 늦추는 것을 의미한다.

[0066]

본원에서 사용되는 "예방"은 질환 또는 이의 생물학적 소견의 가능성 또는 중증도를 실질적으로 감소시키거나, 그러한 질환 또는 이의 생물학적 소견의 개시를 지연시키기 위한 약물의 예방적 투여를 언급하는 것으로 이해된다. 당업자는 "예방"이 절대적 용어가 아님을 이해할 것이다. 예방적 요법은, 예를 들어, 피검체가 암 발생의 위험이 높다고 고려될 때, 예컨대 피검체가 암의 강력한 가족력이 있거나 피검체가 발암 물질에 노출되었을 때, 적절하다.

[0067]

본원에서 사용되는 용어 "유효량"은, 예를 들어, 연구원 또는 임상의가 찾고자 하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도할 약물 또는 약학적 작용제의 양을 의미한다. 더욱이, 용어 "치료적

유효량"은 그러한 양을 수용하지 않은 상응하는 피검체에 비해, 질환, 질병, 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방, 또는 개선, 또는 질병 또는 질환의 진행을 감소시키는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 정상적인 생리 기능을 향상시키는데 효과적인 양을 이의 범위 내에 포함한다.

[0068] 화합물 A 및/또는 B는 하나 이상의 키랄 원자를 함유할 수 있거나, 달리 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체의 혼합물 뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물을 포함한다. 또한, 모든 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물이 화합물 A 및 화합물 B의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다.

[0069] 또한, 화합물 A 및 B는 별도로 또는 둘 모두가, 용매화물로서 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 본 발명의 용질, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 염 및 용매에 의해 형성된 다양한 화학량론의 복합체를 의미한다. 본 발명의 목적을 위한 그러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 적합한 용매의 예는 비제한적으로 물, 메탄올, 디메틸 설포라이드(sulforide), 에탄올 및 아세트산을 포함한다. 한 구체예에서, 사용된 용매는 약학적으로 허용되는 용매이다. 적합한 약학적으로 허용되는 용매의 예는 비제한적으로 물, 에탄올 및 아세트산을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 사용된 용매는 물이다.

[0070] 화합물 A 및 B는 다형성으로 공지된 특징인, 하나를 초과하는 형태로 결정화되는 능력을 지닐 수 있고, 그러한 다형성 형태 ("다형태")는 화합물 A 및 B의 범위 내에 있는 것으로 이해된다. 다형성은 일반적으로 온도 또는 압력 또는 둘 모두에서의 변화에 대한 반응으로서 발생할 수 있고 또한 결정화 공정에서의 변동으로부터 초래될 수 있다. 다형태는 x-선 회절 패턴, 용해성, 및 용융점과 같은 당 분야에 공지된 다양한 물리적 특징에 의해 구별될 수 있다.

[0071] 특히 암의 치료에서, 안드로겐 수용체 활성의 억제제로서 유용한 화합물 A는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 또한 이의 용매화물과 함께 미국 특허 번호 7,709,517호에 기재되고 청구된다. 화합물 A는 실시예 56의 화합물이다. 화합물 A는 미국 특허 번호 7,709,517호에 기재된 대로 제조될 수 있다.

[0072] 적합하게는, 화합물 A는 디메틸 설포사이드 용매화물의 형태이다. 적합하게는, 화합물 A는 아세테이트 염의 형태이다. 적합하게는, 화합물 A는 수화물, 아세트산, 에탄올, 니트로메탄, 클로로벤젠, 1-펜탄올, 이소프로필알콜, 에틸렌 글리콜 및 3-메틸-1-부탄올로부터 선택되는 용매화물의 형태이다. 이러한 용매화물 및 염 형태는 미국 특허 번호 7,709,517호의 설명으로부터 당업자에 의해 제조될 수 있다.

[0073] 본원에서 사용된 용어 "안드로겐 수용체 억제제" 및 이의 변형은, 달리 언급되지 않는 한, 세포의 표면 상의 결합 부위에 대해 경쟁하거나 안드로겐 생성에 영향을 주는, 수용체를 차단함에 의해 안드로겐 경로를 변경시키는 화합물의 부류를 의미한다. 가장 일반적인 항안드로겐은 표적 세포 수준에 대해 작용하고 안드로겐 수용체에 경쟁적으로 결합하는 안드로겐 수용체 길항제이다. 전립선 세포 수용체 상의 결합 부위에 대해 순환 안드로겐과 경쟁함에 의해, 항안드로겐은 아포토시스를 촉진시키고 전립선암 성장을 억제한다. 여러 안드로겐 수용체 억제제는 판매되거나 암의 치료에 연구되고 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 화합물 A는 대안적인 안드로겐 수용체 억제제에 의해 대체된다.

[0074] 본 발명은 화합물 A, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드와 구조적 및 화학적으로 유사한 안드로겐 수용체 억제제를 포함한다. 화합물 ARN-509는 화합물 A의 구조적 유사체이다.

[0075] 본 발명의 일부 구체예에서, 안드로겐 수용체 억제제는 ARN-509이다. ARN-509는 4-(7-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)-3-피리디닐]-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드로서 명명될 수 있는 현재 III기 임상 개발 중에 있는 화합물이다. 전문이 본원에 참조로서 포함되는 Jung 등의 US2011/003839호는 화합물 ARN-509 및 이 화합물을 제조하고 이용하는 방법을 기재한다. ARN-509는 A52로도 공지되어 있다. 문헌[Cancer Res. 72(6), 1494-1503 (Mar. 15, 2012)]을 참조하라.

[0076] 본 발명은 화합물 A, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드와 생물학적으로 유사한 안드로겐 수용체 억제제를 포함한다. 화합물 ODM-201은 화합물 A의 생물학적 유사체이다.

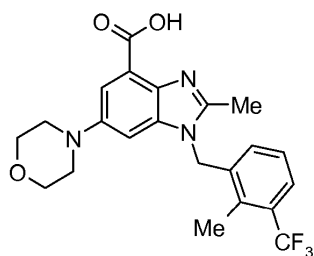
[0077] 본 발명의 일부 구체예에서, 안드로겐 수용체 억제제는 ODM-201이다. 현재 II기 임상 개발 연구에서, ODM-

201에 대한 구조는 사용할 수 없다. 연구는 ODM-201이 안드로겐 수용체에 대한 높은 친화성 및 전립선암 이중 이식 모델에서 항-증식 활성을 지님을 밝혀내었다. 문헌[Fizazi K, et al. An open-label, phase I/II safety, pharmacokinetic, and proof-of-concept study of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer.]. *Proceedings of ESMO Congress, Vienna, Austria, ESMO 2013*; Abstract 2853]을 참조하라. ODM-201은 Orion Pharma에 의해 제조된다.

[0078] 특히 암의 치료에서, PI3K β 활성의 억제제로서 유용한 화합물 B는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 미국 특허 번호 8,435,988호에 기재되고 청구된다. 화합물 B는 미국 특허 번호 8,435,988호의 실시예 31 및 86에서 구현되고, 본원에 참조로서 포함된다.

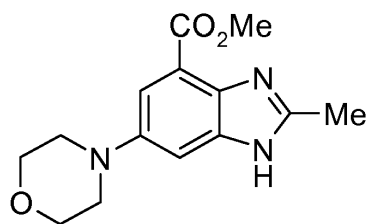
[0079] 보다 특히, 화합물 B는 하기 방법에 따라 제조될 수 있다:

[0080] 방법 1: 화합물 B: 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산



[0081]

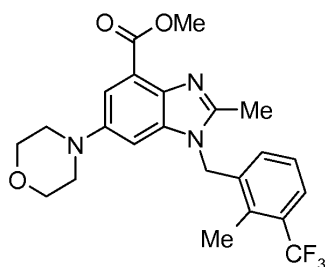
[0082] 단계 A: 메틸 2-메틸-5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트의 제조.



[0083]

[0084] HOAc (400 mL) 중 환류에서 교반된 메틸 3-아미노-5-(4-모르폴리닐)-2-니트로벤조에이트 (22 g)의 용액에 철 분말을 조금씩 첨가하였다 (13 g). 첨가 후에, 혼합물을 환류에서 5시간 동안 교반시켰다. 이를 실온으로 냉각하고 용매를 진공에서 제거시켰다. 잔류물을 Na₂CO₃ 수용액 (1 L)으로 중화시켰다. 이것을 EtOAc로 추출하였다 (500 mL $\times$ 3). 그 후 합친 유기층을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 MeOH:DCM = 1:30으로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 고형물로서 수득하였다 (16.6 g, 수율 77%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2.67 (s, 3H), 3.17 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.90 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.98 (s, 3H), 7.44 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 1.8 Hz); LC-MS: m/e = 276 [M+1]⁺.

[0085] 단계 B: 메틸 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실레이트의 제조



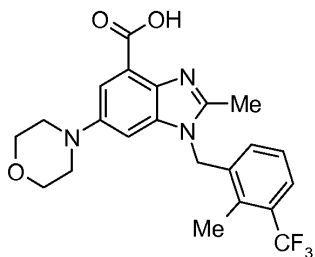
[0086]

[0087] 메틸 2-메틸-5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트의 용액을 상기 기재된 대로 제조하고, (500mg, 1.8 mmol), DMF (50 mL) 중 1-(브로모메틸)-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (483 mg, 1.9 mmol) 및

K₂CO₃ (497 mg, 3.6 mmol)을 80℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다 (30 mL x 3). 합친 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM:MeOH = 50:1으로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 미정제 생성물 (230 mg, 수율 29%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.39 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.08 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.72 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.89 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.27 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.22 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.27 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J=2.4 Hz) 7.60 (d, 1H, J=7.5 Hz); LC-MS: m/e = 448 [M+1]⁺.

[0088]

단계 C: 2-메틸-1-{[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산의 제조



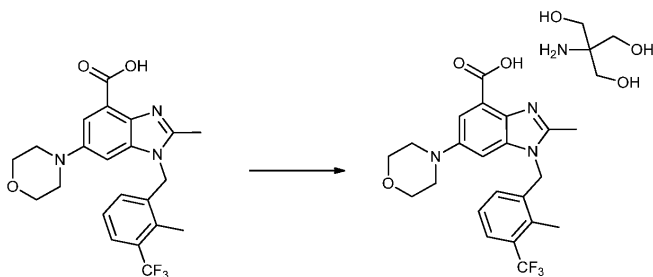
[0089]

[0090]

2 N LiOH (1.2 mL)의 수용액을 THF (10 mL) 중 상기 기재된 대로 제조된 메틸 2-메틸-1-{[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실레이트의 용액 (180 mg, 0.4 mmol)에 첨가하고, 50℃에서 1시간 동안 교반시켰다. TLC가 출발 물질이 남아 있지 않음을 나타내었을 때, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, THF를 감압하에 제거하였다. 혼합물의 pH를 pH 3으로 산성화시켰다. 현탁액을 여과시키고, 여과액을 수집하고, 물 (10mL)로 세척하여 생성물을 백색 고형물로서 수득하였다 (152 mg, 수율 88%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.46 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.10 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.73 (t, 4H, J=4.8 Hz), 5.63 (s, 2H), 6.37 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.26 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.35 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.44 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.62 (d, 1H, J=7.8 Hz); LC-MS: m/e = 434 [M+1]⁺.

[0091]

방법 2: 화합물 B (트리스 염): 2-메틸-1-{[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올 염



[0092]

[0093]

시드 결정 준비 - 배치 1: 2-메틸-1-{[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산 (52.9 mg, 0.122 mmol)에 메탄올 (2.0 mL)을 첨가하였다. 슬러리에, 트로메타민 (2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올) (물 중 3.0 M 용액, 1.0 당량)을 첨가하였다. 슬러리를 60℃로 가열시키고, 60℃에서 3시간 동안 계속 교반시켰다. 그 후 슬러리를 20℃까지 천천히 냉각시켰다 (0.1℃/분). 슬러리의 온도가 20℃에 도달하면, 슬러리를 20℃에서 8시간 동안 계속 교반시켰다. 결정질 고형물을 진공 여과에 의해 분리시켰다. 요망되는 염의 수율은 57.2 mg (85% 수율)이었다.

[0094]

시드 결정 준비 - 배치 2: 2-메틸-1-{[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산 (353.0 mg)에 메탄올 (14.0 mL)을 첨가하였다. 슬러리를 60℃로 가열시키고, 트로메타민 (물 중 3.0 M 용액, 1.0 당량)을 15분에 걸쳐 4개 분취량으로 첨가한 다음 배치 1로부터의 결정질 트로메타민 염의 결정질 시드를 첨가하였다. 슬러리를 60℃에서 3시간 동안 교반시키고, 20℃로 냉각시키고 (1℃/분), 20℃에서 8시간 동안 교반시켰다. 고형물을 진공 여과에 의해 분리시키고, 60℃에서 진공하에 5시간 동안 건조시켰다.

트로메타민 염의 수율은 401.5 mg (약 88.9% 수율)이었다.

[0095] 배치 3: 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산 (40.0 g, 92 mmol)을 3L 둥근-바닥 플라스크에서 메탄올 (1.6 L)에 현탁시켰다. 생성된 슬러리를 buchii 회전 증발기 수조 상에서 혼합시키며 60℃로 가열시키고, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 (물 중 3M 용액) (0.031 L, 92 mmol)을 15분에 걸쳐 4개 분취량으로 첨가시킨 다음 상기 배치 2와 유사한 방법에 의해 생성된 시드 결정 (108 mg)을 첨가하였다. 이러한 슬러리를 60℃에서 3시간 동안 교반시킨 다음 (buchii rotovap 상에서 회전하는 플라스크), 20℃ (실온)로 냉각시킨 후 (약 1℃/분), 최종적으로 20℃ (실온)에서 8시간 동안 자기 교반시켰다. 생성된 백색 고형물을 진공 여과에 의해 분리시키고, 진공하에 60℃에서 8시간 동안 건조시켜 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산-2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올 (1:1) (47.76 g, 86 mmol, 93% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. 양성자 NMR 및 LCMS 둘 모두는 제안된 구조와 일치하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.61 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.17 - 7.33 (m, 2 H) 6.33 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 5.59 (s, 2 H) 3.66 - 3.80 (m, 4 H) 2.98 - 3.15 (m, 4 H) 2.50 - 2.58 (m, 10 H) 2.43 (s, 3 H); LCMS m/z MH⁺ =434.3.

[0096] 전형적으로, 본 발명의 염은 약학적으로 허용되는 염이다. 용어 "약학적으로 허용되는 염" 내에 포함되는 염은 본 발명의 화합물의 무독성 염을 의미한다. 본 발명의 화합물의 염은 본 발명의 화합물의 치환기 상에 질소로부터 유래된 산 부가염을 포함할 수 있다. 대표적인 염은 하기 염: 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이설페이트, 바이타르테이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에테데이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루세데이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 모노포타슘 말레에이트, 무케이트, 나프실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민, 옥살레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 포타슘, 살리실레이트, 소듐, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 탄네이트, 타르테이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리메틸암모늄 및 발레레이트를 포함한다. 약학적으로 허용될 수 없는 다른 염들이 본 발명의 화합물의 제조에 유용할 수 있고 이들은 본 발명의 추가 양태를 형성한다. 염은 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다.

[0097] 요법에 사용되는 화합물 A 및 B는 원료 화합물질로서 투여될 수 있는 것이 가능하지만, 활성 성분을 약학적 조성물로서 제공하는 것이 가능하다. 따라서, 본 발명은 화합물 A 및/또는 화합물 B, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 추가로 제공한다. 화합물 A 및 B는 상기 기재된 바와 같다. 담체(들), 희석제(들) 또는 부형제(들)는 제형의 다른 성분과 상용가능하고, 약학적 제형화될 수 있고, 이의 수용체에 유해하지 않다는 의미에서 허용가능하여야 한다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화합물 A 및/또는 화합물 B를 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합시키는 것을 포함하는 약학적 조성물의 제조를 위한 방법이 또한 제공된다. 사용된 약학적 조성물의 그러한 요소는 분리된 약학적 조합물로 제공되거나 한 약학적 조성물에서 함께 제형화될 수 있다. 따라서, 본 발명은 약학적 조성물들의 조합물을 추가로 제공하며, 그 중 하나는 화합물 A 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제 및 화합물 B 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 함유하는 약학적 조성물을 포함한다.

[0098] 화합물 A 및 화합물 B는 상기 기재된 바와 같고 상기 기재된 임의의 조성물에 이용될 수 있다.

[0099] 약학적 조성물은 단위 용량 당 소정량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량 형태로 제공될 수 있다. 당업자에게 공지된 대로, 용량 당 활성 성분의 양은 치료되는 질환, 투여 경로 및 환자의 연령, 체중 및 질환에 의존적일 것이다. 바람직한 단위 투여량 조성물은 활성 성분의 일일 용량 또는 서브-용량, 또는 이의 적절한 분획을 함유하는 조성물이다. 더욱이, 그러한 약학적 조성물은 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0100] 화합물 A 및 B는 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비내, 국소 (구강 및 설하 포함), 질내 및 비경구 (피하, 근내, 정맥내, 피내, 경막내, 및 경막외 포함)를 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어 조합물의 수용체의 질환 및 치료하려는 암에 따라 달라질 수 있음이 이해될 것이다. 투여되는

각각의 작용제는 동일하거나 상이한 경로에 의해 투여될 수 있고 화합물 A 및 B는 약학적 조성물로 함께 컴파운딩될 수 있음이 또한 이해될 것이다.

- [0101] 경구 투여를 위해 적합화된 약학적 조성물은 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액; 식용 포움(edible foams) 또는 휘프(whips); 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전과 같은 별개의 단위로서 제공될 수 있다.
- [0102] 예를 들어, 정제 또는 캡슐의 형태로 경구 투여하기 위해, 활성 약물 구성요소는 경구, 무독성의 약학적으로 허용되는 비활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고 유사하게 분쇄된 약학적 담체, 예컨대 식용 탄수화물, 예를 들어 전분 또는 만니톨과 혼합시킴에 의해 제조된다. 향료, 보존제, 분산제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0103] 캡슐은 상기 기재된 대로 분말 혼합물을 제조하고, 형성된 젤라틴 시스를 충전시킴에 의해 제조된다. 활택제 및 윤활제, 예컨대 콜로이드 실리카, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 고품 폴리에틸렌 글리콜을 충전 작업 전에 분말 혼합물에 첨가할 수 있다. 봉해제 또는 용해제, 예컨대 아가-아가, 칼슘 카르보네이트 또는 소듐 카르보네이트를 또한 첨가시켜 캡슐이 소화될 때 약제의 생체이용률을 개선시킬 수 있다.
- [0104] 더욱이, 요망되거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제 및 착색제가 또한 과립화될 수 있고, 분말 혼합물은 타정기를 통해 진행될 수 있으며 그 결과는 과립으로 깨진 불완전하게 형성된 슬러그이다. 과립은 혼합물에 혼입되도록 윤활될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트래거칸트 또는 소듐 알기네이트, 카르복시 메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이러한 투여량 형태에 이용된 윤활제는 소듐 올레에이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등을 포함한다. 봉해제는 비제한적으로 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다. 정제는, 예를 들어, 분말 혼합물을 제조하고, 과립화하거나 슬러그하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고, 정제로 압축시킴에 의해 제형화된다. 분말 혼합물은 적합하게 분쇄된 화합물을, 상기 기재된 희석제 또는 염기, 및 임의로, 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알리지네이트, 젤라틴, 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용해 지연제, 예컨대 파라핀, 재흡수 가속화제, 예컨대 사차 염 및/또는 흡수제, 예컨대 벤토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트와 혼합시킴에 의해 제조된다. 분말 혼합물은 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액 또는 셀룰로스 또는 중합성 재료의 용액과 같은 결합제로 습윤시키고 스크린을 통해 강제시킴에 의해 과립화될 수 있다. 스테아르산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 미네랄유의 첨가에 의해 정제 형성 다이로의 부착을 예방하기 위한 대안으로서, 그 후 윤활된 혼합물은 정제로 압축된다. 본 발명의 화합물은 또한 자유 유동성 비활성 담체와 조합될 수 있고 과립화 또는 슬러그 단계를 거치지 않고 정제로 직접 압축될 수 있다. 셀락(shellac)의 밀봉 코트, 당 또는 중합성 재료의 코팅 및 왁스의 연마 코팅으로 구성된 투명하거나 불투명한 보호성 코팅이 제공될 수 있다. 상이한 단위 투여량을 구분하기 위해 이러한 코팅에 염료가 첨가될 수 있다.
- [0105] 용액, 시럽 및 엘릭서와 같은 경구 유체는 주어진 양이 소정량의 화합물을 함유하도록 투여량 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은 적합한 향료가 가미된 수용액에 화합물을 용해시킴에 의해 제조될 수 있는 한편, 엘릭서는 무독성 알콜 비히클의 이용을 통해 제조된다. 현탁액은 화합물을 무독성 비히클에 분산시킴에 의해 제형화될 수 있다. 용해제 및 에멀전화제, 예컨대 에톡실화된 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시 에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 향료 첨가제, 예컨대 페퍼민트 오일 또는 천연 감미제 또는 사카린 또는 다른 인공 감미제 등이 또한 첨가될 수 있다.
- [0106] 적절한 경우, 경구 투여용 조성물은 마이크로캡슐화될 수 있다. 또한 조성물은 예를 들어 중합체, 왁스 등에 미립자 재료를 코팅시키거나 임베딩시켜 방출을 연장하거나 유지하도록 제조될 수 있다.
- [0107] 본 발명에 따라 사용하기 위한 작용제는 또한 작은 단층 소포, 거대 단층 소포 및 다층 소포와 같은, 리포솜 전달 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.
- [0108] 본 발명에 따라 사용하기 위한 작용제는 또한 화합물 분자가 커플링된 개별적인 담체로서 모노클로날 항체의 이용에 의해 전달될 수 있다. 화합물은 또한 표적화될 수 있는 약물 담체로서 용해성 중합체와 커플링될 수 있다. 그러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시에틸아스파르트아미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드폴리리신을 포함할 수 있다. 더욱이, 화합물은 약물의 제어된 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체의 부류, 예를 들어, 폴리락트

산, 폴엠피실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

- [0109] 경피 투여에 적합화된 약학적 조성물은 연장된 기간 동안 수용체의 표피와 밀접한 접촉을 유지하기 위한 별개의 패치로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 문헌[Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)]에 일반적으로 기재된 대로 이온삼투요법에 의해 패치로부터 전달될 수 있다.
- [0110] 국소 투여에 적합화된 약학적 조성물은 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제형화될 수 있다.
- [0111] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해, 조성물은 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로서 도포된다. 연고로 제형화될 때, 활성 성분은 파라핀 또는 수산화성 연고 기재에 적용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 기재 또는 유중수 기재를 이용하여 크림으로 제형화될 수 있다.
- [0112] 눈에 국소 투여를 위해 적합화된 약학적 조성물은 점안제를 포함하고, 활성 성분은 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해되거나 현탁된다.
- [0113] 입에 국소 투여를 위해 적합화된 약학적 조성물은 로젠지, 향정 및 마우스 위시를 포함한다.
- [0114] 직장 투여를 위해 적합화된 약학적 조성물은 좌제 또는 관장제로 제공될 수 있다.
- [0115] 비내 투여를 위해 적합화된, 담체가 고체인 약학적 조성물은 코를 쿵쿵거리는 방식으로, 즉, 코 가까이에서 유지된 분말의 컨테이너로부터 비내 경로를 통한 신속한 흡입에 의해 투여되는, 예를 들어 20 내지 500 마이크론 범위의 입자 크기를 갖는 거친 분말을 포함한다. 담체가 액체인, 예를 들어 비내 스프레이 또는 점비제로서 투여하기에 적합한 조성물은 활성 성분의 수성 또는 오일 용액을 포함한다.
- [0116] 흡입에 의한 투여에 적합화된 약학적 조성물은 다양한 유형의 정량식 가압 에어로졸, 네블라이저 또는 인서플레이터에 의해 생성될 수 있는 미립자 분진 또는 미스트를 포함한다.
- [0117] 질내 투여를 위해 적합화된 약학적 조성물은 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 포움 또는 스프레이 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0118] 비경구 투여를 위해 적합화된 약학적 조성물은 의도된 수용체의 혈액과 등장성인 제형이 되게 하는 항산화제, 완충제, 정균제 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 살균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 살균 현탁액을 포함한다. 조성물은 단위-용량 또는 다중-용량 컨테이너, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에, 살균 액체 담체, 예를 들어 주사용 물의 첨가만이 필요한 냉동-건조된 (동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액이 살균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0119] 특히 상기 언급된 성분 외에, 조성물은 해당 제형의 유형과 관련된 당 분야에 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있는 것이 이해되어야 하고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것들은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0120] 본원에 기재된 모든 투여 프로토콜에서, 달리 정의되지 않는 한, 투여되는 화합물의 요법은 치료의 시작과 함께 시작되고 치료의 끝에 종료되어야 하는 것은 아니며, 둘 모두의 화합물이 투여되는 연속 일수 및 구성요소 화합물 중 단 하나가 투여되는 임의의 연속 일수, 또는 지시된 투여 프로토콜 (투여되는 화합물의 양 포함)은 치료 과정 동안 몇몇 시점에 발생할 것만이 요구된다.
- [0121] 화합물 A 및 B는 둘 모두의 화합물을 포함하는 단일한 약학적 조성물에서의 동시 투여를 위해 본 발명에 따른 조합물에 이용될 수 있다. 대안적으로, 조합물은 분리된 약학적 조성물로 별도로 투여될 수 있으며, 각각은 화합물 A 및 B 중 하나를 순차적인 방식으로 포함하고, 예를 들어, 화합물 A 또는 화합물 B가 먼저 투여되고 다른 하나가 다음으로 투여된다. 그러한 순차적인 투여는 시간적으로 가까울 수 있거나 (예컨대, 동시에) 시간적으로 멀 수 있다. 더욱이, 화합물이 동일한 투여량 형태로 투여되는지, 예컨대 한 화합물이 국소적으로 투여될 수 있고, 다른 화합물이 경구로 투여될 수 있는지는 중요하지 않다. 적합하게는, 둘 모두의 화합물은 경구로 투여된다.
- [0122] 따라서, 한 구체예에서, 화합물 A의 하나 이상의 용량은 화합물 B의 하나 이상의 용량과 동시에 또는 별도로 투여된다.
- [0123] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 기재된 모든 투여 프로토콜에서, 투여되는 화합물의 요법은 치료의 시작과 함께

시작되고 치료의 끝에 종료되어야 하는 것은 아니며, 둘 모두의 화합물이 투여되는 연속 일수 및 구성요소 화합물 중 단 하나가 투여되는 임의의 연속 일수, 또는 지시된 투여 프로토콜 (투여되는 화합물의 양 포함)은 치료 과정 동안 몇몇 시점에 발생할 것만이 요구된다.

- [0124] 한 구체예에서, 다중 용량의 화합물 A는 다중 용량의 화합물 B와 동시에 또는 별도로 투여된다.
- [0125] 한 구체예에서, 다중 용량의 화합물 A는 한 용량의 화합물 B와 동시에 또는 별도로 투여된다.
- [0126] 한 구체예에서, 한 용량의 화합물 A는 다중 용량의 화합물 B와 동시에 또는 별도로 투여된다.
- [0127] 한 구체예에서, 한 용량의 화합물 A는 한 용량의 화합물 B와 동시에 또는 별도로 투여된다.
- [0128] 상기 모든 구체예에서, 화합물 A가 먼저 투여될 수 있거나 화합물 B가 먼저 투여될 수 있다.
- [0129] 조합물은 조합물 키트로서 제공될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "조합물 키트" 또는 "부품 키트"는 약학적 조성물 또는 본 발명에 따른 화합물 A 및 화합물 B를 투여하는데 이용되는 조성물을 의미한다. 둘 모두의 화합물이 동시에 투여될 때, 조합물 키트는 정제와 같은 단일 약학적 조성물, 또는 분리된 약학적 조성물에 화합물 A 및 화합물 B를 함유할 수 있다. 화합물 A 및 B가 동시에 투여되는 않는 경우, 조합물 키트는 단일 패키지에 분리된 약학적 조성물로 화합물 A 및 화합물 B를 함유하거나 분리된 패키지에 분리된 약학적 조성물로 화합물 A 및 화합물 B를 함유할 것이다.
- [0130] 한 양태에서, 구성요소로서
- [0131] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 결합된 화합물 A; 및
- [0132] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 결합된 화합물 B를 포함하는 부품 키트가 제공된다.
- [0133] 본 발명의 한 구체예에서, 부품 키트는 하기 구성요소:
- [0134] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 결합된 화합물 A; 및
- [0135] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 결합된 화합물 B를 포함하고,
- [0136] 구성요소는 순차적, 분리된 및/또는 동시 투여에 적합한 형태로 제공된다.
- [0137] 한 구체예에서, 부품 키트는,
- [0138] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 결합된 화합물 A를 포함하는 제 1 컨테이너; 및
- [0139] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 결합된 화합물 B를 포함하는 제 2 컨테이너, 및 상기 제 1 및 제 2 컨테이너를 담기 위한 컨테이너 수단을 포함한다.
- [0140] 조합물 키트에는, 투여량 및 투여 지시서와 같은 지시서가 또한 제공될 수 있다. 그러한 투여량 및 투여 지시서는, 예를 들어 약물 제품 라벨에 의해 의사에게 제공되는 종류일 수 있거나, 이들은 환자용 지시서와 같이, 의사에 의해 제공된 유형일 수 있다.
- [0141] 본원에서 사용되는 용어 "유지 용량"은 연속하여 투여되고 (예를 들어, 적어도 2회), 화합물의 혈중 농도 수준을 치료적 유효 수준으로 천천히 증가시키거나, 그러한 치료적 유효 수준을 유지하기 위한 용량을 의미하는 것이 이해될 것이다. 유지 용량은 일반적으로 일일 1회 투여되고 유지 용량의 일일 용량은 부하 용량의 총 일일 용량보다 낮다.
- [0142] 본원에서 사용되는 용어 "부하 용량"은 본 발명의 조합물, 적합하게는 약물의 혈중 농도 수준을 신속하게 증가시키기 위해 피검체에 투여되는 유지 용량보다 높은 투여량을 갖는 화합물 A 또는 화합물 B의 단일 용량 또는 단기간 요법을 의미하는 것이 이해될 것이다. 적합하게는, 본원에서 사용되는 단기간 요법은 1 내지 14일; 적합하게는 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 3일 동안; 적합하게는 2일 동안; 적합하게는 1일 동안일 것이다. 일부 구체예에서, "부하 용량"은 약물의 혈중 농도를 치료적 유효 수준으로 증가시킬 수 있다. 일부 구체예에서, "부하 용량"은 약물의 혈중 농도를 약물의 유지 용량과 함께 치료적 유효 수준으로 증가시킬 수 있다. "부하 용량"은 1일 1회, 또는 1일 1회 초과 (예컨대, 1일 4회 이하)로 투여될 수 있다. 적합하게는, "부하 용량"은 하루에 한 번 투여될 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 유지 용량의 2 내지 100배; 적합하게는 2 내지 10배; 적합하게는 2 내지 5배; 적합하게는 2배; 적합하게는 3배; 적합하게는 4배; 적합하게는 5배의 양일 것이다. 적합하게는 부하 용량은 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 5일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 1일 동안; 적합하게는 2일 동안; 적합하게는 3일 동안 투여된 후, 유지 용량 프로토콜이 이어질 것이다.

- [0143] 적합하게는, 본 발명의 조합물은 "명시된 기간" 내에 투여된다.
- [0144] 본원에서 사용되는 용어 "명시된 기간" 및 이의 변형은 화합물 A 및 화합물 B 중 하나 및 화합물 A 및 화합물 B 중 다른 하나의 투여 간의 시간 간격을 의미한다. 달리 정의되지 않는 한, 명시된 기간은 동시 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 둘 모두의 화합물이 하루에 한 번 투여될 때 명시된 기간은 하루 동안 화합물 A 및 화합물 B의 투여를 의미한다. 본 발명의 하나 또는 둘 모두의 화합물이 하루에 한 번 이상 투여될 때, 명시된 기간은 특정 일에 각각의 화합물의 처음 투여에 기반하여 계산된다. 특정 날 동안 첫 번째 이후의 본 발명의 화합물의 모든 투여는 특정 기간을 계산할 때 고려되지 않는다.
- [0145] 적합하게는, 화합물들이 "명시된 기간"내에 투여되고 동시에 투여되지 않는 경우, 이들 둘 모두는 서로의 약 24 시간 내에 투여되고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 24시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 12시간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 12시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 11시간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 11시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 10시간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 10시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 9시간 내에 투여될 것이고 이 경우, 명시된 기간은 약 9시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 8시간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 8시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 7시간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 7시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 6시간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 6시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 5시간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 5시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 4시간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 4시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 3시간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 3시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 2시간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 2시간일 것이다; 적합하게는 이들 둘 모두는 서로의 약 1시간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 명시된 기간은 약 1시간일 것이다. 본원에서 사용되는 대로, 약 45분 간격보다 짧은 화합물 A 및 화합물 B의 투여는 동시 투여로 간주된다.
- [0146] 적합하게는, 본 발명의 조합물이 "명시된 기간" 동안 투여될 때, 화합물들은 "시간의 지속기간" 동안 공동 투여될 것이다.
- [0147] 본원에서 사용되는 용어 "시간의 지속기간" 및 이의 변형은 본 발명의 둘 모두의 화합물이 지시된 연속 일수 동안 투여됨을 의미한다.
- [0148] "명시된 기간" 투여와 관련하여:
- [0149] 적합하게는, 둘 모두의 화합물은 적어도 하루 동안의 명시된 기간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 시간의 지속기간은 적어도 1일일 것이다; 적합하게는, 치료의 과정 동안, 둘 모두의 화합물은 적어도 연속 3일 동안 명시된 기간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 시간의 지속기간은 적어도 3일일 것이다; 적합하게는, 치료의 과정 동안, 둘 모두의 화합물은 적어도 연속 5일 동안 명시된 기간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 시간의 지속기간은 적어도 5일일 것이다; 적합하게는, 치료의 과정 동안, 둘 모두의 화합물은 적어도 연속 7일 동안 명시된 기간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 시간의 지속기간은 적어도 7일일 것이다; 적합하게는, 치료의 과정 동안, 둘 모두의 화합물은 적어도 연속 14일 동안 명시된 기간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 시간의 지속기간은 적어도 14일일 것이다; 적합하게는, 치료의 과정 동안, 둘 모두의 화합물은 적어도 연속 30일 동안 명시된 기간 내에 투여될 것이고 - 이 경우, 시간의 지속기간은 적어도 30일일 것이다.
- [0150] 추가로 "명시된 기간" 투여와 관련하여:
- [0151] 적합하게는, 치료의 과정 동안, 화합물 A 및 화합물 B는 7일 기간에 걸쳐 1 내지 4일 동안 명시된 기간 내에 투여될 것이고, 7일의 다른 일수 동안 화합물 A는 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여로 반복된다.
- [0152] 적합하게는, 치료의 과정 동안, 화합물 A 및 화합물 B는 7일 기간에 걸쳐 1 내지 4일 동안 명시된 기간 내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 일수 동안 화합물 B는 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여로 반복된다. 적합하게는, 화합물 B는 7일 기간 동안 연속 일수 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B는 각 7일 기간 동안 격일의 패턴으로 투여된다.
- [0153] 적합하게는, 치료의 과정 동안, 화합물 A 및 화합물 B는 7일 기간에 걸쳐 3일 동안 명시된 기간 내에 투여될 것

이고, 7일 기간의 다른 일수 동안 화합물 B는 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여로 반복된다. 적합하게는, 화합물 A는 7일 기간 동안 연속 3일 투여될 것이다.

[0154] 적합하게는, 치료의 과정 동안, 화합물 A 및 화합물 B는 7일 기간에 걸쳐 2일 동안 명시된 기간 내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 일수 동안 화합물 B는 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여로 반복된다. 적합하게는, 화합물 A는 7일 기간 동안 연속 2일 투여될 것이다.

[0155] 적합하게는, 치료의 과정 동안, 화합물 A 및 화합물 B는 7일 기간에 걸쳐 1일 동안 명시된 기간 내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 일수 동안 화합물 B는 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여로 반복된다.

[0156] 적합하게는, 화합물이 "명시된 기간" 동안 투여되지 않는 경우, 이들은 순차적으로 투여된다. 본원에서 사용되는 용어 "순차적 투여" 및 이의 변형은 화합물 A 및 화합물 B 중 하나가 2일 이상의 연속 일수 동안 투여되고 화합물 A 및 화합물 B 중 다른 하나가 후속하여 2일 이상의 연속 일수 동안 투여되는 것을 의미한다. 또한, 화합물 A 및 화합물 B 중 하나 및 화합물 A 및 화합물 B 중 다른 하나의 순차적인 투여 사이에 약물 휴일이 이용된다고 본원에서 고려된다. 본원에서 사용되는 대로, 약물 휴일은 화합물 A 및 화합물 B 중 하나의 순차적 투여 후 및 화합물 A 및 화합물 B 중 다른 하나의 투여 전의, 화합물 A도 화합물 B도 투여되지 않는 일수의 기간이다. 적합하게는 약물 휴일은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 및 14일로부터 선택되는 일수의 기간일 것이다.

[0157] 순차적 투여와 관련하여:

[0158] 적합하게는, 화합물 A 및 화합물 B 중 하나는 1 내지 30일의 연속 일수 동안 투여된 후, 임의의 약물 휴일이 이어지고, 그 후 1 내지 30일의 연속 일수 동안 화합물 A 및 화합물 B 중 다른 하나가 투여된다. 적합하게는, 화합물 A 및 화합물 B 중 하나는 2 내지 21일의 연속 일수 동안 투여된 후, 임의의 약물 휴일이 이어지고, 그 후 2 내지 21일의 연속 일수 동안 화합물 A 및 화합물 B 중 다른 하나가 투여된다. 적합하게는, 화합물 A 및 화합물 B 중 하나는 2 내지 14일의 연속 일수 동안 투여된 후, 1 내지 14일의 약물 휴일이 이어지고, 그 후 2 내지 14일의 연속 일수 동안 화합물 A 및 화합물 B 중 다른 하나가 투여된다. 적합하게는, 화합물 A 및 화합물 B 중 하나는 3 내지 7일의 연속 일수 동안 투여된 후, 3 내지 10일의 약물 휴일이 이어지고, 그 후 3 내지 7일의 연속 일수 동안 화합물 A 및 화합물 B 중 다른 하나가 투여된다.

[0159] 적합하게는, 화합물 B는 순서상 먼저 투여되고, 임의의 약물 휴일이 이어진 다음, 화합물 A가 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 B는 1 내지 21일의 연속 일수 동안 투여되고, 임의의 약물 휴일이 이어진 다음, 1 내지 21일의 연속 일수 동안 화합물 A가 투여된다. 적합하게는, 화합물 B는 3 내지 21일의 연속 일수 동안 투여되고, 1 내지 14일의 약물 휴일이 이어진 다음, 3 내지 21일의 연속 일수 동안 화합물 A가 투여된다. 적합하게는, 화합물 B는 3 내지 21일의 연속 일수 동안 투여되고, 3 내지 14일의 약물 휴일이 이어진 다음, 3 내지 21일의 연속 일수 동안 화합물 A가 투여된다. 적합하게는, 화합물 B는 21일의 연속 일수 동안 투여되고, 임의의 약물 휴일이 이어진 다음, 14일의 연속 일수 동안 화합물 A가 투여된다. 적합하게는, 화합물 B는 14일의 연속 일수 동안 투여되고, 1 내지 14일의 약물 휴일이 이어진 다음, 14일의 연속 일수 동안 화합물 A가 투여된다. 적합하게는, 화합물 B는 7일의 연속 일수 동안 투여되고, 3 내지 10일의 약물 휴일이 이어진 다음, 7일의 연속 일수 동안 화합물 A가 투여된다. 적합하게는, 화합물 B는 3일의 연속 일수 동안 투여되고, 3 내지 14일의 약물 휴일이 이어진 다음, 7일의 연속 일수 동안 화합물 A가 투여된다. 적합하게는, 화합물 B는 3일의 연속 일수 동안 투여되고, 3 내지 10일의 약물 휴일이 이어진 다음, 3일의 연속 일수 동안 화합물 A가 투여된다.

[0160] 적합하게는, 화합물 A는 순서상 먼저 투여되고, 임의의 약물 휴일이 이어진 다음, 화합물 B가 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 A는 1 내지 21일의 연속 일수 동안 투여되고, 임의의 약물 휴일이 이어진 다음, 1 내지 21일의 연속 일수 동안 화합물 B가 투여된다. 적합하게는, 화합물 A는 3 내지 21일의 연속 일수 동안 투여되고, 1 내지 14일의 약물 휴일이 이어진 다음, 3 내지 21일의 연속 일수 동안 화합물 B가 투여된다. 적합하게는, 화합물 A는 3 내지 21일의 연속 일수 동안 투여되고, 3 내지 14일의 약물 휴일이 이어진 다음, 3 내지 21일의 연속 일수 동안 화합물 B가 투여된다. 적합하게는, 화합물 A는 21일의 연속 일수 동안 투여되고, 임의의 약물 휴일이 이어진 다음, 14일의 연속 일수 동안 화합물 B가 투여된다. 적합하게는, 화합물 A는 14일의 연속 일수 동안 투여되고, 1 내지 14일의 약물 휴일이 이어진 다음, 14일의 연속 일수 동안 화합물 B가 투여된다. 적합하게는, 화합물 A는 7일의 연속 일수 동안 투여되고, 3 내지 10일의 약물 휴일이 이어진 다음, 7일의 연속 일수 동안

안 화합물 B가 투여된다. 적합하게는, 화합물 A는 3일의 연속 일수 동안 투여되고, 3 내지 14일의 약물 휴일이 이어진 다음, 7일의 연속 일수 동안 화합물 B가 투여된다. 적합하게는, 화합물 A는 3일의 연속 일수 동안 투여되고, 3 내지 10일의 약물 휴일이 이어진 다음, 3일의 연속 일수 동안 화합물 B가 투여된다.

[0161] "명시된 기간" 투여 및 "순차적 투여" 이후에 반복 투여가 따라오거나 대안적인 투여 프로토콜이 이어질 수 있고, 약물 휴일은 반복 투여 또는 대안적인 투여 프로토콜에 선행될 수 있음이 이해된다.

[0162] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 A의 양 (유리 염기 양의 중량에 기반)은 약 40 mg 내지 약 160 mg으로부터 선택되는 양일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 40 mg 내지 약 120 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 80 mg일 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 A의 양은 약 40 mg 내지 약 160 mg으로부터 선택되는 양일 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 A의 양은 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg일 수 있다.

[0163] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 A의 유사체인 ARN-509의 양 (유리 염기 양의 중량에 기반)은 약 120 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되는 양일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 120 mg 내지 약 240 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 180 mg일 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 ARN-509의 양은 약 120 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되는 양일 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 ARN-509의 양은 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg일 수 있다. 적합하게는, ARN-509는 하루에 한 번 투여된다.

[0164] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 A의 유사체인 ODM-201의 양 (유리 염기 양의 중량에 기반)은 약 100 mg 내지 약 700 mg으로부터 선택되는 양일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 200 mg 내지 약 600 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 300 mg 내지 약 500 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 400 mg일 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 ODM-201의 양은 약 100 mg 내지 약 700 mg으로부터 선택되는 양일 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 ODM-201의 양은 100 mg, 180 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg 및 700 mg일 수 있다. 적합하게는, ODM-201은 하루에 두 번 투여된다.

[0165] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B의 양 (유리 염기 양의 중량에 기반)은 약 50 mg 내지 약 400 mg으로부터 선택되는 양일 것이다. 적합하게는, 상기 양은 약 50 mg 내지 약 350 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 100 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 150mg 내지 250 mg으로부터 선택될 것이고; 상기 양은 200 mg일 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B의 양은 약 50 mg 내지 약 400 mg으로부터 선택되는 양일 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B의 양은 적합하게는 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg 및 400 mg으로부터 선택된다. 적합하게는, 화합물 B의 선택된 양은 하루에 한 번 투여된다. 적합하게는, 화합물 B의 선택된 양은 하루에 1 내지 4회 투여된다. 적합하게는, 화합물 B는 400 mg의 양으로 하루에 한 번 투여된다.

[0166] 본원에서 사용되는 화합물 A, 화합물 B, 및 화합물 A의 유사체에 대해 명시된 모든 양은 유리 또는 무염 화합물의 양으로서 표시된다.

[0167] 치료 방법

[0168] 본 발명의 조합물은 PI3K β 및 안드로젠 수용체의 억제에 유리한 질병에서 유용성을 갖는 것으로 여겨진다.

[0169] 따라서 본 발명은 또한 요법, 특히 PI3K β 및/또는 안드로젠 수용체 활성의 억제가 유리한 질병, 특히 암의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 조합물을 제공한다.

[0170] 본 발명의 추가의 양태는 본 발명의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, PI3K β 및/또는 안드로젠 수용체의 억제가 유리한 질병의 치료 방법을 제공한다.

[0171] 본 발명의 추가의 양태는 PI3K β 및/또는 안드로젠 수용체의 억제가 유리한 질병의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 조합물의 용도를 제공한다.

[0172] 전형적으로, 질병은 PI3K β 및/또는 안드로젠 수용체의 억제가 유리한 효과를 갖는 암이다. 본 발명의 조합물을 이용한 치료에 적합한 암의 예는 비제한적으로 두경부암, 유방암, 폐암, 결장암, 난소암 및 전립선암의 원발성 및 전이성 형태 둘 모두를 포함한다. 적합하게는 암은 뇌 (신경교종), 교모세포종, 별아교세포종, 다형 교모세포종, 바나얀-조안나 증후군(Bannayan-Zonana syndrome), 코우덴병(Cowden disease), 레르미트-뒤클로 질

병(Lhermitte-Duclos disease), 유방, 염증성 유방암(inflammatory breast cancer), 빌름스 종양(Wilm's tumor), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 횡문근육종(Rhabdomyosarcoma), 뇌실막종(ependymoma), 속질모세포종(medulloblastoma), 결장, 두경부, 신장, 폐, 간, 흑색종(melanoma), 난소, 췌장, 전립선, 육종, 골육종, 골의 거대 세포 종양, 갑상선 암, 림프모구 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 털-세포 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, AML, 만성 호중구 백혈병, 급성 림프모구 T 세포 백혈병, 형질 세포종, 면역모세포 거대 세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발 골수종 거대모구성 백혈병, 다발 골수종, 급성 거핵구 백혈병, 전골수세포 백혈병, 적백혈병, 악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 소포 림프종, 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 음문암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 침샘암, 간암, 위암, 비인두암(nasopharyngeal cancer), 구강암, 입의 암, GIST (위장관 기질 종양) 및 고환암으로부터 선택된다.

[0173] 추가로, 치료되는 암의 예는 바렛 선암종(Barret's adenocarcinoma); 담도 암종(biliary tract carcinomas); 유방암; 자궁경부암; 담관암종(cholangiocarcinoma); 원발성 CNS 종양, 예컨대 교모세포종, 별아교세포종 (예컨대, 다형 교모세포종) 및 뇌실막종, 및 이차 CNS 종양 (즉, 중추신경계의 외부에서 비롯되어 중추신경계로 전이된 종양)을 포함하는 중추신경계 종양; 대장 결장 암종을 포함하는 결장직장암; 두경부의 편평 세포 암종을 포함하는 두경부의 암종; 백혈병 및 림프종을 포함하는 혈액암, 예컨대 급성 림프모구 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 거대모구성 백혈병, 다발 골수종 및 적백혈병; 간세포 암종; 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암을 포함하는 폐암; 난소암; 자궁내막암; 췌장암; 뇌하수체 선종; 전립선암; 신장암; 육종; 흑색종을 포함하는 피부암; 및 갑상선 암을 포함한다.

[0174] 한 구체예에서, 본원에 기재된 암은 PTEN 결핍 암이다. 본원에서 사용되는 구 "PTEN 결핍" 또는 "PTEN 결핍 증"은 PTEN (포스포타제 및 텐신 호몰로그)의 종양 억제 기능이 결핍된 종양을 기재할 것이다. 그러한 결핍은 PTEN 유전자에서의 돌연변이, PTEN 야생형에 비해 PTEN 단백질의 감소 또는 부재, 또는 PTEN 기능의 억제를 발생시키는 다른 유전자의 돌연변이 또는 부재를 포함한다.

[0175] 적합하게는, 본 발명은 뇌 (신경교종), 교모세포종, 바나안-조안나 증후군, 코우덴병, 레르미트-뒤클로 질병, 유방, 결장, 두경부, 신장, 폐, 간, 흑색종, 난소, 췌장, 전립선, 육종 및 갑상선으로부터 선택되는 암을 치료하거나 증증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0176] 적합하게는, 본 발명은 난소, 유방, 췌장 및 전립선으로부터 선택되는 암을 치료하거나 증증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0177] 본 발명의 조합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제와 함께 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 본 발명의 조합물과 추가의 치료제 또는 치료제들을 포함하는 추가의 조합물, 조합물을 포함하는 조성물 및 약제 및 요법에서, 특히 PI3K β 및/또는 안드로겐 수용체의 억제에 민감한 질병의 치료에서 추가의 조합물, 조성물 및 약제의 용도를 제공한다.

[0178] 구체예에서, 본 발명의 조합물은 암 치료의 다른 치료 방법에 이용될 수 있다. 특히, 항-신생물 요법에서, 상기 언급된 것 이외의 다른 화학치료제, 호르몬, 항체 작용제 뿐만 아니라 수술 및/또는 방사선 치료와의 조합 요법이 구상된다. 따라서, 본 발명에 따른 조합 요법은 화합물 A 및 화합물 B의 투여 뿐만 아니라 다른 항-신생물제를 포함하는 다른 치료제의 임의의 사용을 포함한다. 그러한 작용제들의 조합은 함께 또는 별도로 투여될 수 있고, 별도로 투여될 때 이는 동시에 또는 임의의 순서대로, 시간적으로 가깝고 멀게, 순차적으로 발생할 수 있다. 한 구체예에서, 약학적 조합물은 화합물 A 및 화합물 B, 및 임의로 적어도 하나의 추가적인 항-신생물제를 포함한다.

[0179] 지시된 대로, 화합물 A 및 화합물 B의 치료적 유효량은 상기 논의되어 있다. 본 발명의 추가 치료제의 치료적 유효량은, 예를 들어, 포유동물의 나이 및 체중, 치료가 필요한 정확한 질환, 질환의 증증도, 제형의 특성, 및 투여 경로를 포함하는 다수의 인자에 의존할 것이다. 궁극적으로, 치료적 유효량은 주치의 또는 수의사의 판단에 따를 것이다. 상대적인 투여 타이밍은 요망되는 조합된 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다.

[0180] 한 구체예에서, 추가의 항암 요법은 수술 및/또는 방사선요법이다.

[0181] 한 구체예에서, 추가의 항암 요법은 적어도 하나의 추가적인 항-신생물제이다.

[0182] 치료되는 민감성 종양에 대해 활성을 지닌 임의의 항-신생물제가 조합물에 이용될 수 있다. 전형적인 유용한 항-신생물제는, 비제한적으로 항-미세소관 작용제, 예컨대 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드; 백금 배위 복합체; 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드, 옥사자포스포린, 알킬설포네이트, 니트로소우레아, 및 트리아젠; 항생제,

예컨대 안트라사이클린, 악티노마이신 및 블레오마이신; 토포아이소머라제 II 억제제, 예컨대 에피도도필로톡신; 항대사산물, 예컨대 퓨린 및 피리미딘 유사체 및 항-폴레이트 화합물; 토포아이소머라제 I 억제제, 예컨대 캄프토테신; 호르몬 및 호르몬 유사체; 신호 전달 경로 억제제; 비-수용체 티로신 혈관형성 억제제; 면역요법제; 전세포사멸제(proapoptotic agent); 모노메틸아우리스타틴 E (MMAE) 및 마이탄시노이드(DM1, DM4)와 같은 강력한 미세소관 억제제, 또는 피롤로벤조디아제핀 이합체와 같은 DNA 결합제에 화학적으로 컨쥬게이션된 전립선암 표적에 대한 항체인 컨쥬게이트를 포함하는 후기 개발 약물 치료제; 및 세포 주기 신호 전달 억제제; 및 세포 주기 신호전달 억제제를 포함한다.

[0183] 카바지탁셀(Cabazitaxel), 2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-12b-아세톡시-9-(((2R,3S)-3-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-2-하이드록시-3-페닐프로파노일)옥시)-11-하이드록시-4,6-디메톡시-4a,8,13,13-테트라메틸-5-옥소-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-도데카하이드로-1H-7,11-메타노사이클로데카[3,4]벤조[1,2-b]옥세트-12-일 벤조에이트는 호르몬-불응성 전립선암에 대한 치료 옵션이다. 카바지탁셀은 잠재적인 항신생물 활성을 갖는 천연 탁소이드 10-데아세틸박카틴 III의 반합성 유도체이다. 카바지탁셀은 튜불린에 결합하여 이를 안정화시켜, 미세소관 탈중합화 및 세포 분열의 억제, G2/M 단계에서 세포 주기 정지, 및 종양 세포 증식의 억제를 발생시킨다.

[0184] 항-미세소관 또는 항-유사분열제: 항-미세소관 또는 항-유사분열제는 세포 주기의 M 또는 유사분열 단계 동안 종양 세포의 미세소관에 대해 활성인 단계 특이적 작용제이다. 항-미세소관제의 예는 비제한적으로 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드를 포함한다.

[0185] 천연 공급원으로부터 유래된 디테르페노이드는 세포 주기의 G₂/M 단계에서 작동하는 단계 특이적 항암제이다. 디테르페노이드는 미세소관의 β-튜불린 서브유닛과 결합함에 의해, 이러한 단백질을 안정화시키는 것으로 여겨진다. 그 후 단백질의 분해는 유사분열이 억제됨에 의해 억제될 것으로 보이고 이후 세포 사멸이 나타난다. 디테르페노이드의 예는 비제한적으로 파클리탁셀 및 이의 유사체인 도세탁셀을 포함한다.

[0186] 파클리탁셀, (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린을 지닌 5β,20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사-하이드록시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-에스테르는 태평양 주목 텍서스 브레비폴리아(Pacific yew tree *Taxus brevifolia*)로부터 분리된 천연 디테르펜 생성물이고 주사용 용액 TAXOL®로서 시판된다. 이는 테르펜의 탁산 패밀리의 구성원이다. 파클리탁셀은 미국에서 불응성 난소암의 치료에서의 임상 사용을 위해 (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273, 1989) 그리고 유방암의 치료를 위해 (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797, 1991.) 승인되었다. 이는 피부의 신생물 (Einzig et. al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46, 2001) 및 두경부 암종 (Forastire et. al., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990)의 치료를 위한 잠재적인 후보이다. 화합물은 또한 다낭성 신장병 (Woo et. al., *Nature*, 368:750, 1994), 폐암 및 말라리아의 치료를 위한 잠재력을 나타낸다. 파클리탁셀로 환자를 치료하는 것은 임계 농도 이상의 투여 기간과 관련된 (50nM) (Kearns, C.M. et. al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995) 골수 억제를 발생시킨다 (다중 세포 계통, Ignoff, R.J. et. al, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998).

[0187] 도세탁셀, 5β-20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사하이드록시탁스-11-엔-9-온 4-아세테이트 2-벤조에이트, 트리하이드레이트를 지닌 (2R,3S)-N-카르복시-3-페닐이소세린,N-3차-부틸 에스테르, 13-에스테르는 주사용 용액으로서 TAXOTERE®로서 시판된다. 도세탁셀은 유방암의 치료에 권장된다. 도세탁셀은 유럽 주목 나무의 바늘로부터 추출된 천연 전구체, 10-데아세틸-박카틴 III을 이용하여 제조된 파클리탁셀 q.v.의 반합성 유도체이다.

[0188] 빈카 알칼로이드는 페리웁클 식물로부터 유래된 단계 특이적 항-신생물제이다. 빈카 알칼로이드는 튜불린에 특이적으로 결합함에 의해 세포 주기의 M 단계 (유사분열)에서 작용한다. 결과적으로, 결합된 튜불린 분자는 미세소관에 중합될 수 없다. 유사분열은 이후 세포 사멸에 의해 중기에서 억제될 것으로 여겨진다. 빈카 알칼로이드의 예는 비제한적으로 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 비노렐빈을 포함한다.

[0189] 빈블라스틴, 빈카류코블라스틴 설페이트는 주사용 용액으로서 VELBAN®으로서 시판된다. 비록, 다양한 고형 종양의 제 2 라인 요법으로서 가능한 용법을 지니지만, 이것은 주로 고환암 및 호지킨병을 포함하는 다양한 림프종; 및 림프구 및 조직구 림프종의 치료에 권장된다. 골수억제는 빈블라스틴의 용량 제한적 부작용이다.

[0190] 빈크리스틴, 빈카류코블라스틴, 22-옥소-, 설페이트는 주사용 용액으로서 ONCOVIN®로서 시판된다. 빈크리스틴은 급성 백혈병의 치료에 권장되고 또한 호지킨 및 비-호지킨 악성 림프종의 치료 요법에서 용도를 지닌다. 탈모 및 신경학적 효과가 빈크리스틴의 가장 일반적인 부작용이고 덜한 정도로 골수억제 및 위장 점막염 효과가

발생한다.

- [0191] 비노렐빈, 비노렐빈 타르트레이트의 주사용 용액으로서 시판되는 (NAVELBINE®) 3',4'-디테하이드로-4'-테옥시-C'-노르빈카류코블라스틴 [R-(R*,R*)-2,3-디하이드록시부탄디오에이트 (1:2)(염)]는 반합성 빈카 알칼로이드이다. 비노렐빈은 다양한 고형 종양, 특히 비소세포 폐암, 진행된 유방암, 및 호르몬 불응성 전립선암의 치료에, 단일 작용제로서 또는 시스플라틴과 같은 다른 화학요법제와 함께 권장된다. 골수억제는 비노렐빈의 가장 일반적인 용량 제한적 부작용이다.
- [0192] 백금 배위 복합체: 백금 배위 복합체는 DNA와 상호작용성인 비-단계 특이적 항암제이다. 백금 복합체는 종양 세포로 들어가서, 아쿠오화(aquation)를 겪고 DNA와 가닥내 및 가닥간 가교를 형성하여, 종양에 생물학적 부작용을 야기시킨다. 백금 배위 복합체의 예는 비제한적으로 옥살리플라틴, 시스플라틴 및 카르보플라틴을 포함한다.
- [0193] 시스플라틴, 시스-디아민디클로로백금은 PLATINOL®로서 주사용 용액으로서 시판된다. 시스플라틴은 전이성 고환암 및 난소암 및 진행된 방광암의 치료에 주로 권장된다.
- [0194] 카르보플라틴, 백금, 디아민[1,1-사이클로부탄-디카르복실레이트(2-)-0,0']은 PARAPLATIN®로서 주사용 용액으로서 시판된다. 카르보플라틴은 진행된 난소 암종의 제 1 및 제 2 라인 치료에 주로 권장된다.
- [0195] 알킬화제: 알킬화제는 비-상 항암 특이적 작용제이고 강력한 친전자성이다. 전형적으로, 알킬화제는 알킬화에 의해, 포스페이트, 아미노, 설프하이드릴, 하이드록실, 카르복실, 및 이미다졸 기와 같은 DNA 분자의 친핵성 모이어티를 통해 DNA에 공유 연결을 형성한다. 그러한 알킬화는 핵산 기능을 파괴시켜 세포 사멸을 발생시킨다. 알킬화제의 예는 비제한적으로 질소 머스타드, 예컨대 사이클로포스파미드, 멜팔란, 및 클로르암부실; 알킬 설프오네이트, 예컨대 부술판; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴; 및 트리아젠, 예컨대 다카르바진을 포함한다.
- [0196] 사이클로포스파미드, 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라하이드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥사이드 모노하이드레이트는 주사용 용액 또는 CYTOXAN®로서 정제로서 시판된다. 사이클로포스파미드는 악성 림프종, 다발 골수종, 및 백혈병의 치료에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권장된다.
- [0197] 멜팔란, 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]-L-페닐알라닌은 주사용 용액 또는 ALKERAN®으로서 정제로서 시판된다. 멜팔란은 다발 골수종 및 절제할 수 없는 난소 상피암의 완화적 치료를 위해 권장된다. 골수억제는 멜팔란의 가장 일반적인 용량 제한적 부작용이다.
- [0198] 클로르암부실, 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]벤젠부탄산은 LEUKERAN® 정제로서 시판된다. 클로르암부실은 만성 림프 백혈병, 및 악성 림프종, 예컨대 림프육종, 거대 세포 림프종, 및 호지킨병의 완화적 치료를 위해 권장된다.
- [0199] 부술판, 1,4-부탄디올 디메탄설프오네이트는 MYLERAN® 정제로서 시판된다. 부술판은 만성 골수성 백혈병의 완화적 치료를 위해 권장된다.
- [0200] 카르무스틴, 1,3-[비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아는 동결건조된 물질의 단일 바이알로서 BiCNU®로서 시판된다. 카르무스틴은 단일 작용제로서 또는 뇌종양, 다발 골수종, 호지킨병, 및 비-호지킨 림프종의 치료를 위한 다른 작용제와 함께 완화적 치료를 위해 권장된다.
- [0201] 다카르바진, 5-(3,3-디메틸-1-트리아제노)-이미다졸-4-카르복사미드는 물질의 단일 바이알로서 DTIC-Dome®으로서 시판된다. 다카르바진은 전이성 악성 흑색종의 치료를 위해 그리고 호지킨병의 제 2 라인 치료를 위한 다른 작용제와 함께 권장된다.
- [0202] 항생 항-신생물제: 항생 항-신생물제는 DNA에 결합하거나 삽입되는 비-단계 특이적 작용제이다. 전형적으로 그러한 작용은 안정한 DNA 복합체 또는 가닥 파손을 발생시켜, 핵산의 보통의 기능을 방해함으로써 세포 사멸을 발생시킨다. 항생 항-신생물제의 예는 비제한적으로 악티노마이신, 예컨대 닥티노마이신, 안트로사이클린, 예컨대 다우노루비신 및 독소루비신; 및 블레오마이신을 포함한다.
- [0203] 악티노마이신 D로도 공지된 닥티노마이신은 주사가 가능한 형태로 COSMEGEN®으로서 시판된다. 닥티노마이신은 빌름스 종양 및 횡문근육종의 치료에 권장된다.
- [0204] 다우노루비신, (8S-시스-)-8-아세틸-10-[(3-아미노-2,3,6-트리테옥시- α -L-리소(lyxo)-헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라하이드로-6,8,11-트리하이드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 하이드로클로라이드는 리포솜의 주사가 가능한 형태로서 DAUNOXOME®로서 또는 주사가 가능한 형태로서 CERUBIDINE®으로서 시판된다. 다우노루비신

은 급성 비립프구 백혈병 및 진행된 HIV 관련된 카포시 육종의 치료에서 관해 유도를 위해 권장된다.

- [0205] 독소루비신, (8S,10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리테옥시- α -L-리소-헥소피라노실)옥시]-8-글리콜로일, 7,8,9,10-테트라하이드로-6,8,11-트리하이드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 하이드로클로라이드는 주사가능한 형태로서 RUBEX® 또는 ADRIAMYCIN RDF®로서 시판된다. 독소루비신은 급성 림프모구 백혈병 및 급성 골수모구 백혈병의 치료에 주로 권장되지만, 또한 일부 고형 종양 및 림프종의 치료에서 유용한 성분이다.
- [0206] 블레오마이신, 스트렙토마이세스 베르티실루스(*Streptomyces verticillus*)의 균주로부터 분리된 세포독성 당펩티드 항생제의 혼합물은 BLENOXANE®로서 시판된다. 블레오마이신은 단일 작용제로서 또는 편평 세포 암종, 림프종, 및 고환 암종의 다른 약제와 함께 완화적 치료제로서 권장된다.
- [0207] 토포아이소머라제 II 억제제: 토포아이소머라제 II 억제제는 비제한적으로 에피도도필로톡신을 포함한다.
- [0208] 에피도도필로톡신은 멘드레이크 식물로부터 유래된 단계 특이적 항-신생물제이다. 에피도도필로톡신은 전형적으로 토포아이소머라제 II 및 DNA와 3원 복합체를 형성함에 의해 세포 주기의 S 및 G₂ 단계에서 세포에 영향을 미쳐, DNA 가닥 분해를 일으킨다. 가닥 분해가 누적되고 세포 사멸이 뒤따른다. 에피도도필로톡신의 예는 비제한적으로 에토포시드 및 테니포시드를 포함한다.
- [0209] 에토포시드, 4'-테메틸-에피도도필로톡신 9[4,6-O-(R)-에틸리덴- β -D-글루코피라노시드]는 주사용 용액 또는 VePESID®로서 캡슐로서 시판되며 일반적으로 VP-16으로서 공지되어 있다. 에토포시드는 고환암 및 비-소세포 폐암의 치료에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권장된다.
- [0210] 테니포시드, 4'-테메틸-에피도도필로톡신 9[4,6-O-(R)-테닐리덴- β -D-글루코피라노시드]는 주사용 용액으로서 VUMON®으로서 시판되며 일반적으로 VM-26으로서 공지되어 있다. 테니포시드는 소아에서 급성 백혈병의 치료에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권장된다.
- [0211] 항대사산물 신생물제: 항대사산물 신생물제는 DNA 합성을 억제하거나 퓨린 또는 피리미딘 염기 합성을 억제하여 DNA 합성을 제한함에 의해 세포 주기의 S 단계 (DNA 합성)에서 작용하는 단계 특이적 항-신생물제이다. 결과적으로, S 단계는 진행되지 않고 세포 사멸이 뒤따른다. 항대사산물 항-신생물제의 예는 비제한적으로 플루오로우라실, 메토포렉세이트, 시타라빈, 메캅토피린, 티오구아닌, 및 겐시타빈을 포함한다.
- [0212] 5-플루오로우라실, 5-플루오로-2,4-(1H,3H) 피리미딘디온은 플루오로우라실로서 시판된다. 5-플루오로우라실의 투여는 티미딜레이트 합성의 억제를 달성하고 또한 RNA 및 DNA 둘 모두에 혼입된다. 그 결과는 전형적으로 세포 사멸이다. 5-플루오로우라실은 유방, 결장, 직장, 위 및 췌장의 암종의 치료에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권장된다. 다른 플루오로피리미딘 유사체는 5-플루오로 데옥시우리딘 (플록수리딘) 및 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트를 포함한다.
- [0213] 시타라빈, 4-아미노-1- β -D-아라비노푸라노실-2 (1H)-피리미딘은 CYTOSAR-U®로서 시판되고 일반적으로 Ara-C로서 공지되어 있다. 시타라빈은 성장하는 DNA 사슬로의 시타라빈의 말단 혼입에 의해 DNA 사슬 신장을 억제함으로써 S-단계에서 세포 단계 특이성을 나타내는 것으로 여겨진다. 시타라빈은 급성 백혈병의 치료에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권장된다. 다른 시티딘 유사체는 5-아자시티딘 및 2',2'-디플루오로데옥시시티딘 (겐시타빈)을 포함한다.
- [0214] 메르캅토피린, 1,7-디하이드로-6H-퓨린-6-티온 모노하이드레이트는 PURINETHOL®로서 시판된다. 메르캅토피린은 아직 지정되지 않은 메커니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S-단계에서 세포 단계 특이성을 억제한다. 메르캅토피린은 급성 백혈병의 치료에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권장된다. 유용한 메르캅토피린 유사체는 아자티오프린이다.
- [0215] 티오구아닌, 2-아미노-1,7-디하이드로-6H-퓨린-6-티온은 TABLOID®로서 시판된다. 티오구아닌은 아직 지정되지 않은 메커니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S-단계에서 세포 단계 특이성을 억제한다. 티오구아닌은 급성 백혈병의 치료에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권장된다. 다른 퓨린 유사체는 펜토스타틴, 에리트로하이드록시노닐아데닌, 플루다라빈 포스페이트, 및 클라드리빈을 포함한다.
- [0216] 겐시타빈, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 모노하이드로클로라이드 (β -이성질체)는 GEMZAR®로서 시판된다. 겐시타빈은 S-단계에서 G1/S 경계를 통해 세포의 진행을 차단함에 의해 세포 단계 특이성을 나타낸다. 겐시타빈은 국소 진행된 비-소세포 폐암의 치료에서 시스플라틴과 함께 권장되고 국소 진행된 췌장암의 치료에서 단독으로 권장된다.

- [0217] 메토티렉세이트, N-[4[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노] 벤조일]-L-글루탐산은 메토티렉세이트 소듐으로서 시판된다. 메토티렉세이트는 퓨린 뉴클레오타이드 및 티미딜레이트의 합성에 요구되는 디하이드로폴산 환원효소의 억제를 통해 DNA 합성, 복구 및/또는 복제를 억제함에 의해 S-단계에서 특이적으로 세포 단계 효과를 나타낸다. 메토티렉세이트는 용모암, 뇌막 백혈병, 비-호지킨 림프종, 및 유방, 머리, 목, 난소 및 방광의 암종의 치료에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권장된다.
- [0218] 토포아이스머라제 I 억제제: 캄프토테신 및 캄프토테신 유도체를 포함하는 캄프토테신은 토포아이스머라제 I 억제제로서 이용될 수 있거나 개발 중이다. 캄프토테신 세포독성 활성은 이의 토포아이스머라제 I 억제 활성과 관련된 것으로 여겨진다. 캄프토테신의 예는 비제한적으로 이리노테칸, 토포테칸, 및 하기 기재된 7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20-캄프토테신의 다양한 광학 형태를 포함한다.
- [0219] 이리노테칸 HCl, (4S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-9-[(4-피페리디노피페리디노) 카르보닐옥시]-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 하이드로클로라이드는 주사용 용액 CAMPTOSAR®로서 시판된다. 이리노테칸은 이의 활성 대사산물 SN-38과 함께 토포아이스머라제 I - DNA 복합체에 결합하는 캄프토테신의 유도체이다. 세포독성은 토포아이스머라제 I : DNA : 이리노테칸 또는 SN-38 3원 복합체와 복제 효소의 상호작용에 의해 야기되는 회복할 수 없는 이중 가닥 파괴의 결과로서 발생하는 것으로 여겨진다. 이리노테칸은 결장 또는 직장의 전이성 암의 치료를 위해 권장된다.
- [0220] 토포테칸 HCl, (S)-10-[(디메틸아미노)메틸]-4-에틸-4,9-디하이드록시-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14-(4H,12H)-디온 모노하이드로클로라이드는 주사용 용액 Hycamtin®으로서 시판된다. 토포테칸은 토포아이스머라제 I - DNA 복합체에 결합하여, DNA 분자의 비틀림 스트레인에 반응하여 토포아이스머라제 I에 의해 야기되는 단일 가닥 파괴의 재라이게이션(religation)을 방지하는 캄프토테신의 유도체이다. 토포테칸은 난소 및 소세포 폐암의 전이성 암종의 제 2 라인 치료를 위해 권장된다.
- [0221] 호르몬 및 호르몬 유사체: 호르몬 및 호르몬 유사체는 호르몬(들) 및 암의 성장 및/또는 성장의 부족 간에 관계가 있는 암의 치료에 유용한 화합물이다. 암 치료에 유용한 호르몬 및 호르몬 유사체의 예는 비제한적으로 소아에서 악성 림프종 및 급성 백혈병의 치료에 유용한 프레드니손 및 프레드니솔론과 같은 아드레노코르티코스테로이드; 에스트로겐 수용체를 함유하는 부신피질 암종 및 호르몬 의존성 유방 암종의 치료에 유용한 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸, 및 엑셈메스탄과 같은 아미노글루테티미드 및 다른 아로마타제 억제제; 호르몬 의존성 유방암 및 자궁내막 암종의 치료에 유용한 메게스트롤 아세테이트와 같은 프로게스테린; 전립선 암종 및 양성 전립선 비대증의 치료에 유용한 에스트로겐, 안드로겐, 및 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 시프로테론 아세테이트 및 5 α -환원효소, 예컨대 피나스테라이드 및 두타스테라이드; 호르몬 의존성 유방 암종 및 다른 민감한 암의 치료에 유용한 항-에스트로겐, 예컨대 타목시펜, 토레미펜, 팔록시펜, 드롤록시펜, 아이오독시펜, 뿐만 아니라 미국특허 5,681,835호, 5,877,219호, 및 6,207,716호에 기재된 것들과 같은 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제 (SERMS); 및 전립선 암종의 치료를 위해 황체형성 호르몬(leutinizing hormone)(LH) 및/또는 난포 자극 호르몬(FSH)의 방출을 자극하는 생식샘자극호르몬-방출 호르몬 (GnRH) 및 이의 유사체, 예를 들어, LHRH 효능제 및 길항제, 예컨대 고세렐린 아세테이트 및 루프롤리드를 포함한다.
- [0222] 신호 전달 경로 억제제: 신호 전달 경로 억제제는 세포내 변화를 일으키는 화학 공정을 차단하거나 억제하는 그러한 억제제이다. 본원에서 사용되는 대로, 이러한 변화는 세포 증식 또는 분화이다. 본 발명에서 유용한 신호 전달 억제제는 수용체 티로신 키나제, 비-수용체 티로신 키나제, SH2/SH3도메인 차단제, 세린/트레오닌 키나제, 포스포티딜 이노시톨-3 키나제, 미오-이노시톨 신호전달, 및 Ras 종양유전자의 억제제를 포함한다.
- [0223] 여러 단백질 티로신 키나제는 세포 성장의 조절에 관여하는 다양한 단백질의 특이적 티로실 잔기의 포스포릴화를 촉매화한다. 여러 단백질 티로신 키나제는 수용체 또는 비-수용체 키나제로서 광범하게 분류될 수 있다.
- [0224] 수용체 티로신 키나제는 세포의 리간드 결합 도메인, 막통과 도메인, 및 티로신 키나제 도메인을 갖는 막통과 단백질이다. 수용체 티로신 키나제는 세포 성장의 조절에 관여하며 일반적으로 성장 인자 수용체로 명명된다. 이러한 키나제 중 다수의, 예를 들어 과발현 또는 돌연변이에 의한, 부적절하거나 제어되지 않은 활성화, 즉, 비정상적인 키나제 성장 인자 수용체 활성화는 제어되지 않은 세포 성장을 발생시키는 것으로 나타났다. 따라서, 그러한 키나제의 비정상적인 활성화는 악성 조직 성장과 관련되었다. 결과적으로, 그러한 키나제의 억제제는 암 치료 방법을 제공할 수 있었다. 성장 인자 수용체는, 예를 들어, 표피 성장 인자 수용체 (EGFr), 혈소판 유래 성장 인자 수용체 (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFr), 면역글로불린-유사 및 표피 성장 인자 상동성 도메인을 갖는 티로신 키나제 (TIE-2), 인슐린 성장 인자-I (IGFI) 수용체, 대식세포 집락 자극 인자 (cfms), BTK, ckit, cmet, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체, Trk 수용체 (TrkA, TrkB, 및

TrkC), 에프린 (eph) 수용체, 및 RET 원발암유전자를 포함한다. 성장 수용체의 여러 억제제는 개발 중이며 리간드 길항제, 항체, 티로신 키나제 억제제 및 안티-센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 성장 인자 수용체 및 성장 인자 수용체 기능을 억제하는 작용제는, 예를 들어, 문헌[Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818; Shawver et al *DDT* Vol 2, No. 2 February 1997; and Loftis, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London]에 기재되어 있다.

[0225] 성장 인자 수용체 키나제가 아닌 티로신 키나제는 비-수용체 티로신 키나제로 명명된다. 항암 약물의 표적 또는 잠재적 표적인, 본 발명에 유용한 비-수용체 티로신 키나제는 cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (초점 부착 키나제(Focal adhesion kinase)), Brutons 티로신 키나제, 및 Bcr-Abl을 포함한다. 비-수용체 티로신 키나제 기능을 억제하는 그러한 비-수용체 키나제 및 작용제는 문헌[Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465 - 80; and Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual Review of Immunology*. 15: 371-404]에 기재되어 있다.

[0226] SH2/SH3 도메인 차단제는 PI3-K p85 서브유닛, Src 패밀리 키나제, 어댑터 분자 (Shc, Crk, Nck, Grb2) 및 Ras-GAP을 포함하는 다양한 효소 또는 어댑터 단백질에서 SH2 또는 SH3 도메인 결합을 파괴하는 작용제이다. 항암 약물에 대한 표적으로서 SH2/SH3 도메인은 문헌[Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32]에서 논의된다.

[0227] Raf 키나제 (rafk), 미토겐 또는 세포외 조절된 키나제 (MEK), 및 세포외 조절된 키나제 (ERK)의 차단제; 및 PKC (알파, 베타, 감마, 엡실론, 뮤, 람다, 이오타, 제타). Ikb 키나제 패밀리 (IKKa, IKKb), PKB 패밀리 키나제, akt 키나제 패밀리 구성원 및 TGF 베타 수용체 키나제의 차단제를 포함하는 단백질 키나제 C 패밀리 구성원 차단제를 포함하는 MAP 키나제 캐스케이드 차단제를 포함하는 세린/트레오닌 키나제의 억제제. 그러한 세린/트레오닌 키나제 및 이의 억제제는 문헌[Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry* 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research* 78: 3-27, Lackey, K. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; U.S. Patent No. 6,268,391; and Martinez-Iacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52]에 기재된다.

[0228] PI3-키나제, ATM, DNA-PK, 및 Ku의 차단제를 포함하는 포스포티딜 이노시톨-3 키나제 패밀리 구성원의 억제제가 또한 본 발명에서 유용하다. 그러한 키나제는 문헌[Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology* 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 29 (7):935-8; and Zhong, H. et al, *Cancer Res*, (2000) 60(6), 1541-1545]에서 논의된다.

[0229] 미오-이노시톨 신호전달 억제제, 예컨대 포스포리파제 C 차단제 및 미오이노시톨 유사체가 또한 본 발명에서 유용하다. 그러한 신호 억제제는 문헌[Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London]에 기재되어 있다.

[0230] 또 다른 그룹의 신호 전달 경로 억제제는 Ras 종양유전자의 억제제이다. 그러한 억제제는 파르네실트랜스퍼라제, 게라닐-게라닐 트랜스퍼라제, 및 CAAX 프로테아제의 억제제 뿐만 아니라 안티-센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임 및 면역요법을 포함한다. 그러한 억제제는 야생형 돌연변이체 ras를 함유하는 세포에서 ras 활성화를 차단하여, 항증식제로서 작용하는 것으로 나타났다. Ras 종양유전자 억제는 문헌[Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science* 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology* 9 (2) 99 - 102; and *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30]에서 논의된다.

[0231] 상기 언급된 대로, 수용체 키나제 리간드 결합에 대한 항체 길항제는 또한 신호 전달 억제제로서 작용할 수 있다. 이러한 그룹의 신호 전달 경로 억제제는 수용체 티로신 키나제의 세포외 리간드 결합 도메인에 대한 인간화 항체의 이용을 포함한다. 예를 들어, Imclone C225 EGFR 특이적 항체 (문헌[Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286]을 참조하라); 헤르셉틴® erbB2 항체 (문헌[Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183]을 참조하라); 및 2CB VEGFR2 특이적 항체 (문헌[Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor*

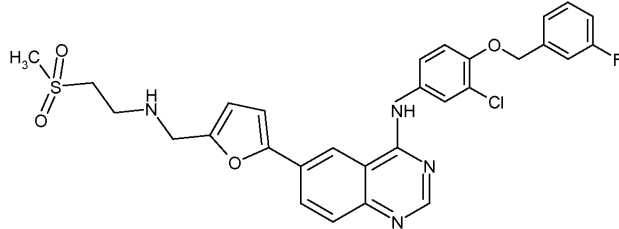
growth in mice, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124]을 참조하라).

- [0232] 항-혈관형성제: 비-수용체MEK엔지오제네시스(angiogenesis) 억제제를 포함하는 항-혈관형성제가 또한 유용할 수 있다. 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 것들 (예를 들어, 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맵 [Avastin™]), 및 다른 메커니즘에 의해 작용하는 화합물 (예를 들어, 리노미드, 인테그린 $\alpha v \beta 3$ 기능의 억제제, 엔도스타틴 및 엔지오스타틴)과 같은 항-혈관형성제;
- [0233] 면역요법제: 면역치료적 요법에 사용되는 작용제가 또한 화학식 (I)의 화합물과 함께 유용할 수 있다. 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 예를 들어 생체의 및 생체내 접근법을 포함하는, 면역요법 접근법, 예컨대 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 파립구-대식세포 집락 자극 인자와 같은 사이토카인을 이용한 트랜스펙션, T-세포 에너지를 감소시키는 접근법, 사이토카인-트랜스펙션된 수지상 세포와 같이 트랜스펙션된 면역 세포를 이용한 접근법, 사이토카인-트랜스펙션된 종양 세포주를 이용한 접근법 및 항-이디오타입 항체를 이용한 접근법.
- [0234] 전세포사멸제: 전세포사멸 요법에 사용되는 작용제 (예컨대, bcl-2 안티센스 올리고뉴클레오타이드)가 또한 본 발명의 조합물에 이용될 수 있다.
- [0235] 세포 주기 신호전달 억제제: 세포 주기 신호전달 억제제는 세포 주기의 제어에 관여하는 분자를 억제한다. 사이클린 의존성 키나제 (CDK)로 불리는 단백질 키나제의 패밀리 및 사이클린으로 명명된 단백질의 패밀리와 이들의 상호작용은 진핵생물 세포 주기 동안 진행을 제어한다. 상이한 사이클린/CDK 복합체의 대등한 활성화 및 불활성화는 세포 주기 동안 정상적인 진행에 필요하다. 세포 주기 신호전달의 여러 억제제는 개발 중이다. 예를 들어, CDK2, CDK4, 및 CDK6을 포함하는 사이클린 의존성 키나제 및 이의 억제제의 예는, 예를 들어, 문헌 [Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230]에 기재되어 있다.
- [0236] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물 및 항-미세소관 작용제, 백금 배위 복합체, 알킬화제, 항생제, 토포아이스머라제 II 억제제, 항대사산물, 토포아이스머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 MEK 혈관형성 억제제, 면역요법제, 전세포사멸제, 및 세포 주기 신호전달 억제제로부터 선택되는 적어도 하나의 항-신생물제를 포함한다.
- [0237] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물 및 디테르페노이드 및 빈카알칼로이드로부터 선택되는 항-미세소관 작용제인 적어도 하나의 항-신생물제를 포함한다.
- [0238] 추가의 구체예에서, 적어도 하나의 항-신생물제는 디테르페노이드이다.
- [0239] 추가의 구체예에서, 적어도 하나의 항-신생물제는 빈카 알칼로이드이다.
- [0240] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물 및 백금 배위 복합체인 적어도 하나의 항-신생물제를 포함한다.
- [0241] 추가의 구체예에서, 적어도 하나의 항-신생물제는 파클리탁셀, 카르보플라틴, 또는 비노렐빈이다.
- [0242] 추가의 구체예에서, 적어도 하나의 항-신생물제는 카르보플라틴이다.
- [0243] 추가의 구체예에서, 적어도 하나의 항-신생물제는 비노렐빈이다.
- [0244] 추가의 구체예에서, 적어도 하나의 항-신생물제는 파클리탁셀이다.
- [0245] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물 및 신호 전달 경로 억제제인 적어도 하나의 항-신생물제를 포함한다.
- [0246] 추가의 구체예에서, 신호 전달 경로 억제제는 성장 인자 수용체 키나제 VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFR, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC, 또는 c-fms의 억제제이다.
- [0247] 추가의 구체예에서, 신호 전달 경로 억제제는 세린/트레오닌 키나제 rafk, akt, 또는 PKC-제타의 억제제이다.
- [0248] 추가의 구체예에서, 신호 전달 경로 억제제는 키나제의 src 패밀리로부터 선택되는 비-수용체 티로신 키나제의 억제제이다.
- [0249] 추가의 구체예에서, 신호 전달 경로 억제제는 c-src의 억제제이다.
- [0250] 추가의 구체예에서, 신호 전달 경로 억제제는 안드로젠 수용체의 억제제이다.
- [0251] 추가의 구체예에서, 신호 전달 경로 억제제는 파르네실 트랜스퍼라제 및 게라닐게라닐 트랜스퍼라제의 억제제로

부터 선택되는 Ras 종양유전자의 억제제이다.

[0252] 추가의 구체예에서, 신호 전달 경로 억제제는 PI3K로 구성된 군으로부터 선택되는 세린/트레오닌 키나제의 억제제이다.

[0253] 추가의 구체예에서, 신호 전달 경로 억제제는 이중 EGFr/erbB2 억제제, 예를 들어 N-{3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐}-6-[5-({[2-(메탄설포닐)에틸]아미노}메틸)-2-푸릴]-4-퀴나졸린아민 (하기 구조식)이다:



[0254]

[0255] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물 및 세포 주기 신호전달 억제제인 적어도 하나의 항-신생물제를 포함한다.

[0256] 추가의 구체예에서, 세포 주기 신호전달 억제제는 CDK2, CDK4 또는 CDK6의 억제제이다.

[0257] 한 구체예에서, 본 발명의 방법 및 용도에서 포유동물은 인간이다.

[0258] 적합하게는, 본 발명은 Raf, Ras, MEK, 및 PI3K/Pten 각각에 대한 야생형 또는 돌연변이체인 암을 치료하거나 암의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 이는 비제한적으로 RAF에 대한 돌연변이체, RAS에 대한 야생형, MEK에 대한 야생형, 및 PI3K/PTEN에 대한 야생형; RAF에 대한 돌연변이체, RAS에 대한 돌연변이체, MEK에 대한 야생형, 및 PI3K/PTEN에 대한 야생형; RAF에 대한 돌연변이체, RAS에 대한 돌연변이체, MEK에 대한 돌연변이체, 및 PI3K/PTEN에 대한 야생형; 및 RAF에 대한 돌연변이체, RAS에 대한 야생형, MEK에 대한 돌연변이체, 및 PI3K/PTEN에 대해 야생형인 암을 갖는 환자를 포함한다.

[0259] 당 분야에서 이해되는 바와 같은 용어 "야생형"은 유전자 변형 없이 천연 집단에서 발생하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열을 의미한다. 또한 당 분야에서 이해되는 바와 같이, "돌연변이체"는 각각 야생형 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드에서 발견되는 상응하는 아미노산 또는 핵산에 비해 아미노산 또는 핵산에 적어도 하나의 변형을 갖는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 돌연변이체라는 용어에는 가장 일반적으로 발견되는 (야생형) 핵산 가닥에 비해 단일 염기쌍 차이가 핵산 가닥의 서열에 존재하는 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP)이 포함된다.

[0260] Raf, Ras, MEK에 대한 야생형 또는 돌연변이체, 또는 PI3K/Pten에 대한 돌연변이체인 암은 공지된 방법에 의해 동정된다. 예를 들어, 야생형 또는 돌연변이체 종양 세포는 비제한적으로 각각 노던 및 서던 블롯, 및/또는 다양한 바이오칩 및 어레이 기법을 포함하는 DNA 증폭 및 서열화 기법, DNA 및 RNA 검출 기법에 의해 동정될 수 있다. 야생형 및 돌연변이체 폴리펩티드는 비제한적으로 ELISA, 웨스턴 블롯 또는 면역세포화학학 같은 면역진단 기법을 포함하는 다양한 기법에 의해 검출될 수 있다. 적합하게는, 가파이로인산분해(pyrophosphorolysis)-활성화된 중합화 (PAP) 및/또는 PCR 방법을 이용할 수 있다. Liu, Q et al, *Human Mutation* 23:426-436 (2004).

[0261] 암이 얼마나 멀리 퍼졌는지를 결정하는 가장 일반적인 시스템은 4단계 종양/절/전이 시스템이다. 양측 고환절제술, 에스트로겐 요법, 황체 호르몬-방출 호르몬 효능제 요법, 항안드로겐 요법, 안드로겐 박탈 요법 및 항부신 요법을 포함하는 여러 상이한 호르몬 접근법이 전립선암의 다양한 단계의 관리에 이용된다. 근치적 전립샘절제는 일반적으로 건강이 양호하고 수술적 개입을 택하고 전립선에 제한된 종양을 갖는 (I기 및 II기) 환자에게 예정된다. 근치적 전립샘절제에 충분치 않은 의학적 후보로 간주되고 I, II 및 III기의 병리학적 진단이 확정된 환자는 방사선 요법의 후보이다.

[0262] 따라서, 본 발명의 화합물은 근치적 전립샘절제, 방사선 요법, 양측 고환절제술, 에스트로겐 요법, 황체 호르몬-방출 호르몬 효능제 요법, 항안드로겐 요법, 안드로겐 박탈 요법 및/또는 항부신 요법을 포함하는 전립선암 치료 요법과 조합될 수 있다.

[0263] 본 발명의 바람직한 구체예가 상기에 예시되었으나, 본 발명은 본원에 기재된 정확한 지시에 한정되지 않고 하

기 청구항의 범위 내에 있는 모든 변형에 대한 권리를 보유함이 이해되어야 한다.

- [0264] 본 발명의 조합물이 상기 검정에서 활성이기 때문에, 이들은 암을 치료함에 있어서 유리한 치료적 유용성을 나타낸다.
- [0265] 적합하게는, 본 발명은 전립선암을 치료하거나 전립선암의 증증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0266] 본 발명은 안드로겐 수용체 억제제 및 PI3K β 억제제를 포함하는 약물 조합물을 포함한다. 본 발명은 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적합하게는 하이드로클로라이드 염, 및 임의의 추가적인 항신생물제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0267] 본 발명은 또한 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적합하게는 하이드로클로라이드 염을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0268] 본 발명은 또한 암을 치료하는데 사용하기 위한, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적합하게는 하이드로클로라이드 염을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0269] 본 발명은 또한 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적합하게는 하이드로클로라이드 염의 조합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0270] 본 발명은 또한 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적합하게는 하이드로클로라이드 염, 및 임의의 추가적인 항신생물제를 포함하는 조합물 키트를 제공한다.
- [0271] 본 발명은 또한 약제의 제조에서의, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적합하게는 하이드로클로라이드 염을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다.
- [0272] 본 발명은 또한 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적합하게는 하이드로클로라이드 염을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다.
- [0273] 본 발명은 또한 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 2-메틸-1-([2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)-6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-4-카르복실산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적합하게는 하이드로클로라이드 염, 및 임의의 추가적인 항신생물제의 조합물을 이를 필요로 하는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0274] **실시예**
- [0275] 하기 실시예는 단지 예시를 위한 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.
- [0276] **실시예 1**
- [0277] 전립선암 세포에서 화합물 A 및 화합물 B의 항-증식 효과
- [0278] LNCaP 전립선암 세포는 안드로겐 수용체 양성이고 세포 성장을 위해 안드로겐에 의존적이다. 세포는 혈청으로

부터 잠재적인 안드로젠을 고갈시키기 위해 charcoal-스트리핑된(charcoal-stripped) 혈청에서 성장되었다. 이러한 조건하에, 세포 성장은 외인성 안드로젠 (예컨대, R1881)에 의존적이다. 합성 안드로젠 (0.1 nM R1881)의 존재하에, LNCaP 세포 성장은 농도-의존적인 방식으로 안드로젠 수용체 길항제, 화합물 A에 의해 억제되었다. 유사하게, 화합물 B가 또한 이러한 조건하에 LNCaP 세포의 성장을 억제하였다. LNCaP 세포가 둘 모두의 화합물로 동시에 처리되었을 때, 추가적인 항-증식 효과가 있었다 (도 1).

[0279] 세포 증식 검정

[0280] 안드로젠-의존성 전립선암 세포주, LNCaP를 10% charcoal-스트리핑된 우태아 혈청이 보충된 RPMI 1640 배양 배지에서 24시간 동안 96-웰 조직 배양 플레이트에서 웰 당 1,000개 세포의 밀도로 성장시켰다. 세포를 합성 안드로젠의 존재하에 다양한 농도의 화합물 A 또는 B 단독 및 조합물에서 처리하였다 (R1881, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). 7일 후에, 총 세포의 ATP를 EnVision 플레이트 판독기 상에서 CellTiter-Glo 발광 세포 생육성 검정 (Promega, Madison, WI)을 이용하여 측정하였다. 세포를 함유하지 않는 웰로부터의 배경 카운트를 차감하고 데이터를 DMSO-처리된 대조군 세포의 백분율로서 제시한다.

[0281] **실시예 2**

[0282] 전립선암 세포에서 세포 신호전달에 대한 화합물 A 및 화합물 B의 효과

[0283] LNCaP 세포를, 모두 0.1 nM 합성 안드로젠 (R1881)의 존재하에, 화합물 B (3 또는 10 μ M) 단독 또는 화합물 A의 존재하에 (3 μ M) 처리하였다.

[0284] 화합물 B는 AKT 포스포릴화를 억제하였는데, 이는 세포에서 PI3 키나제 활성화의 억제를 제안한다. 이러한 실험에서, 단독으로 또는 화합물 A와 함께, 대조군으로서 이용되는, 또한 ENZA로서 표지된 AKT 억제제는 포스포-PRAS40 및 포스포-S6의 감소에 의해 입증되는 바와 같이 다운스트림 신호전달의 포스포릴화에서의 감소를 나타내었다. 단독 뿐만 아니라 화합물 A의 존재하에 화합물 B 처리는 다운스트림 경로 조절의 마커인 포스포-S6의 억제를 나타내었다.

[0285] 두 화합물의 조합물은 화합물 B 단독에 비해 포스포-S6 수준에서의 더 큰 감소를 발생시켰다. S6 포스포릴화의 감소는 보다 큰 항-증식 효과 뿐만 아니라 표적화된 억제제에 의한 임상적 이익과 관련되었다 (Elkabets et al., mTORC1 Inhibition is Required for Sensitivity to PI3k p110 α inhibitors in *PIK3CA*-Mutant Breast Cancer, (2013) *Sci Transl Med.* 5(196)); Corcoran et al., TORC1 Suppression Predicts Responsiveness to RAF and MEK Inhibition in BRAF-Mutant Melanoma, (2013) *Sci Transl Med.* 5(196)). 이러한 결과는 상기 세포에서 화합물 A 및 B의 조합물로 관찰된 향상된 항-증식 효과에 대한 잠재적인 메커니즘을 제공한다 (도 2).

[0286] 면역블롯 검정

[0287] LNCaP 세포를 10% charcoal-스트리핑된 우태아 혈청이 보충된 RPMI 1640 배양 배지에서 48시간 동안 6-웰 조직 배양 플레이트에서 웰 당 500,000개 세포의 밀도로 성장시켰다. 세포를 지시된 화합물로 6시간 동안 처리하고, PBS로 세척하고, 전세포 용해물을 RIPA 완충제에서 제조하였다 (Teknova, Hollister, CA). 세포 용해물을 20,000 상대 원심력, 4°C에서 원심분리에 의해 정화시키고, 단백질을 BCA 단백질 검정 키트 (Pierce, Rockford, IL)를 이용하여 정량하였다. 같은 양의 단백질 용해물을 SDS-PAGE에 의해 4-12% 비스-트리스 폴리아크릴아미드 겔을 이용하여 분리시키고 (Life Technologies) 니트로셀룰로스 막으로 옮기고 총 및 포스포-AKT, 포스포-PRAS40, 총 및 포스포-S6, 안드로젠 수용체, 및 FKBP5에 대한 항체와 인큐베이션시켰다. 일차 항체와의 인큐베이션 후, 블롯을 세척하고 IRDye-800 항-마우스 또는 IRDye-680 항-토끼 항체와 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 철저한 세척 이후, 블롯을 적외선 이미징 시스템 (LI-COR)을 이용하여 분석하였다.

[0288] **실시예 3**

[0289] 전립선암 세포에서 카스파제 3/7 유도에 대한 화합물 A 및 화합물 B의 효과

[0290] 아폽토시스의 마커인 카스파제 3/7 활성을 화합물 A (5 μ M), 화합물 B (5 μ M), 또는 둘 모두로 처리된 LNCaP 세포에서 발광 카스파제 3/7 검정을 이용하여 측정하였다. 카스파제 3/7 활성을 표준화하고 미처리된 대조군 샘플의 백분율로서 플롯팅하였다. 2회의 독립적인 실험에 대한 데이터 (N=1, N=2)가 도시되며 이는 이중 처리로부터 평균 $\pm$ std dev로 표시된다.

[0291] LNCaP 세포에서, 조합물을 이용한 치료가 추가 증가를 나타낸 반면 (성장 배지에서 1.4 내지 2.0배, CSS 배지에서 2.5 내지 4배), 화합물 B 또는 화합물 A로 치료한 지 5일 후 카스파제 3/7 활성이 최소로 유도되었다 (도

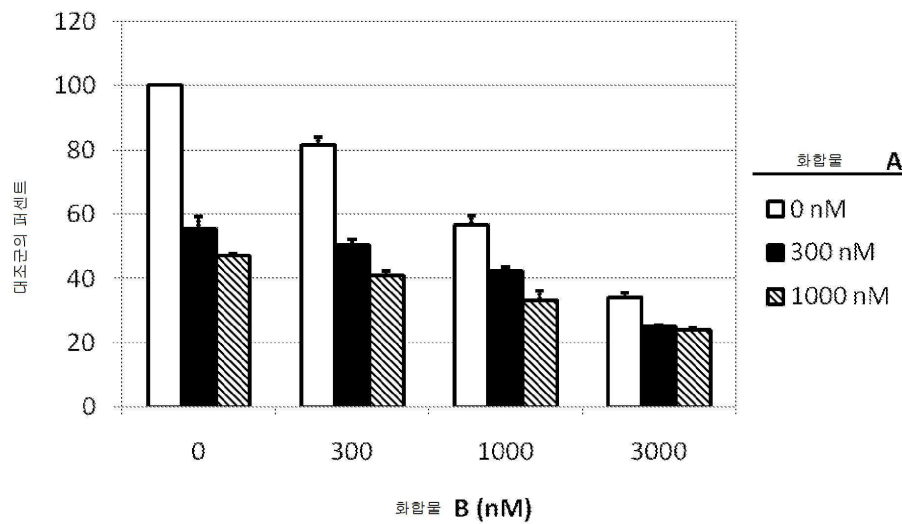
3).

[0292] 발광 카스파제 3/7 검정

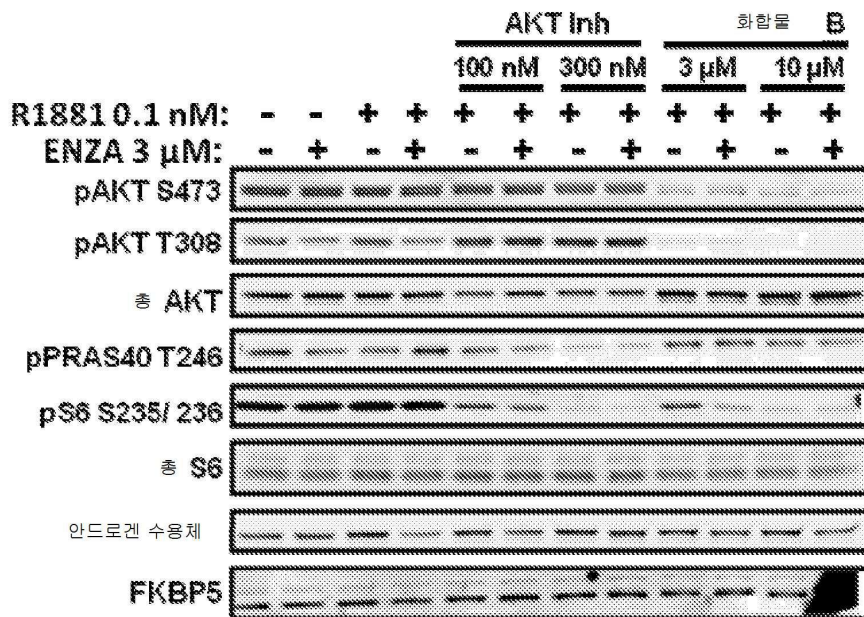
[0293] 종양 세포를 96-웰 백색 조직 배양 플레이트에서 100 μ L 성장 배지 (10% FBS를 지닌 배지) 또는 CSS 배지 (10% 차콜 스트리핑된 우태아 혈청을 지닌 배지)에 시딩하였다. LNCaP 세포를 웰 당 1,000개 세포의 밀도로 시딩하였다. 플레이트한 지 약 24시간 후, 세포의 이중 또는 삼중 플레이트를 발광 카스파제-3/7 및 CTG 판독 둘 모두를 위해 지시된 화합물로 처리하였다. 5일의 인큐베이션의 끝에, 플레이트의 반을 용해시키고, 카스파제-3/7 활성을 카스파제-Glo® 3/7 검정 (Promega)을 이용하여 제조사의 프로토콜에 따라 측정하였다. 카스파제-Glo 시약을 각각의 플레이트에 첨가하고, 적어도 45분 동안 인큐베이션하고, 발광 신호를 EnVision Multilabel 플레이트 판독기 상에서 0.1초 노출 시간으로 판독하였다. 나머지 플레이트를 용해시키고 ATP 수준을 CTG 검정을 이용하여 측정하였다. 카스파제-3/7 신호를 ATP 신호로 표준화시켰다. 표준화된 값을 대조군 웰의 백분율로서 표시하였다.

도면

도면1



도면2



도면3

