



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년10월07일  
 (11) 등록번호 10-1447763  
 (24) 등록일자 2014년09월29일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 31/4152</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7019224</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2008년02월15일<br/>             심사청구일자 2013년02월05일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년09월15일</p> <p>(65) 공개번호 10-2009-0113330</p> <p>(43) 공개일자 2009년10월29일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/054046</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/101141<br/>             국제공개일자 2008년08월21일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>             60/890,236 2007년02월16일 미국(US)<br/>             (뒷면에 계속)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌<br/>             JP2003514622 A*<br/>             US20040019190 A1*<br/>             *는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자<br/>             글락소스미스클라인 엘엘씨<br/>             미국 델라웨어 카운티 오브 뉴 캐슬 월딩턴 스위트 400 센터빌 로드 2711 코포레이션 서비스 컴퍼니 (우: 19808)</p> <p>(72) 발명자<br/>             에릭슨-밀러, 코니, 린<br/>             미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지빌 로드 1250</p> <p>(74) 대리인<br/>             장수길, 양영환, 심미성</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 최영희

(54) 발명의 명칭 **암 치료 방법**

**(57) 요약**

본 발명은 치료 유효량의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트를 암 및 전암성 증후군의 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 및 전암성 증후군의 치료 방법에 관한 것이다.

(30) 우선권주장

60/892,552	2007년03월02일	미국(US)
60/908,205	2007년03월27일	미국(US)
60/949,347	2007년07월12일	미국(US)
60/952,289	2007년07월27일	미국(US)
60/969,192	2007년08월31일	미국(US)
60/977,216	2007년10월03일	미국(US)

---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

화합물 3'-{N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노}-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 포유동물에서 백혈병, 형질세포종, 간암 및 비세포성폐암 (NSCLC)으로부터 선택된 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 포유동물이 인간인 제약 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 화합물이 3'-{N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노}-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민)인 제약 조성물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 경구 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 5**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 비경구 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 6**

화합물 3'-{N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노}-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 포유동물에서 림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), 간암 및 비세포성폐암 (NSCLC)으로부터 선택된 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 포유동물이 인간인 제약 조성물.

**청구항 8**

제6항에 있어서, 화합물이 3'-{N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노}-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민)인 제약 조성물.

**청구항 9**

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 경구 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 10**

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 비경구 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 비(non)-펩티드 트롬보포이에틴 (TPO) 수용체 아고니스트 및 이를 함유하는 제약 조성물의 투여에 의한, 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 및 전암성(precancerous) 증후군의 치료 방법에 관한 것이다. 적합하게

는, 상기 방법은 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 전구약물, 적합하게는 비스-(모노에탄올아민) 염 (이하 상기 비스-(모노에탄올아민) 염은 화합물 A이고, 상응하는 무염(salt free) 화합물은 화합물 B임)의 투여에 의한, 암 및 전암성 증후군의 치료 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 트롬보포이에틴 (TPO)은 저혈소판증과 관련된 상황에서 주된 체액 조절물질이라고 나타나 있다. 예를 들어 문헌 [Metcalf Nature 369:519-520 (1994)]를 참조한다. TPO는 혈소판 갯수를 증가시키고, 혈소판 크기를 증가시키고, 수여된 동물의 혈소판으로의 동위원소 혼입을 증가시킨다고 몇몇 연구에 나타나 있다. 혈소판 (트롬보사이트)은 혈액 응고에 필수적이고, 그 수가 매우 낮으면 환자는 파국적 출혈로 인한 죽음의 위험에 처하기 때문에, TPO는 다양한 혈액학적 장애, 예를 들어 주로 혈소판 부족으로 인한 질병의 진단 및 치료 모두에 잠재적으로 유용한 적용성을 갖는다고 여겨진다. 또한, 연구들은 저혈소판증, 특히 암 또는 림프종에 대한 치료로서의 화학요법, 방사능 요법 또는 골수 이식으로 인해 발생하는 저혈소판증의 치료에서의 TPO 요법의 효능 예측에 대한 기초를 제시하였다. 예를 들어 문헌 [McDonald (1992) Am. J. Ped. Hematology/Oncology 14: 8-21 (1992)]를 참조한다.

[0003] 저혈소판증을 앓는 환자에서의 혈소판 수준의 느린 회복은 심각한 문제이며, 혈소판 재생을 가속화할 수 있는 소분자 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트를 찾기에 이르렀다. (예를 들어, 실시예 3에서 화합물 B를, 그리고 추가의 활성 성분과 함께 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트의 용도를 구체적으로 개시한 국제 출원일이 2001년 5월 24일인 국제 출원 번호 PCT/US01/16863 참조).

[0004] 화합물 A는 국제 출원일이 2003년 5월 21일인 국제 출원 번호 PCT/US03/16255 (국제 공개 번호 WO 03/098002 및 국제 공개일 2003년 12월 4일)에 개시되어 있다.

[0005] 화합물 A를 비롯한 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트는 국제 출원일이 2004년 4월 29일인 국제 출원 번호 PCT/US04/013468 (국제 공개 번호 WO 04/096154 및 국제 공개일 2004년 11월 11일)에서 퇴행성 질환/손상의 치료용으로 개시되어 있다.

[0006] 본 발명은 공지된 부류의 화합물인 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트의 신규한 치료 용도에 관한 것이다.

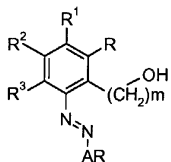
**발명의 요약**

[0008] 본 발명은 치료 유효량의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트를 암 치료가 필요한 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 암 치료 방법에 관한 것이다.

[0009] 본 발명은 치료 유효량의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트를 전암성 증후군의 치료가 필요한 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 전암성 증후군의 치료 방법에 관한 것이다.

[0010] 본 발명의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트 중에는 하기 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 에스테르가 포함된다:

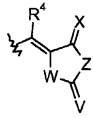
**화학식 I**



[0011] 상기 식에서,  
[0012]

[0013] R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup>, -C(O)OR<sup>4</sup>, 포르밀, 니트로, 시아노, 할로젠, 아릴, 치환된 아릴, 치환된 알킬, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, 시클로알킬, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 보호된 -OH, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 포스폰산, 술폰산, 포스핀산, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 및 하기 화학식 III으로 나타낸 바와 같은 헤테로시클릭 메틸렌 치환기로부터 선택되고,

화학식 III



- [0014]
- [0015] 여기서,
- [0016] p는 0 내지 6이고,
- [0017] n은 0 내지 2이고,
- [0018] V, W, X 및 Z는 각각 독립적으로 O, S 및 NR<sup>16</sup>으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>16</sup>은 수소, 알킬, 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>아릴, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬 및 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>아릴로부터 선택되고,
- [0019] R<sup>4</sup>는 수소, 알킬, 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>아릴, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬 및 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>아릴로부터 선택되고,
- [0020] R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬 및 아릴로부터 선택되거나,
- [0021] R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 이들이 부착된 질소와 함께, 산소 및 질소로부터 선택되는 다른 헤테로원자를 1개까지 함유하는 5 내지 6원 포화 고리를 나타내고;
- [0022] m은 0 내지 6이고;
- [0023] AR은 3 내지 16개의 탄소 원자를 함유하고 임의로 1개 이상의 헤테로원자를 함유하며 (단, 탄소 원자수가 3인 경우, 방향족 고리는 2개 이상의 헤테로원자를 함유하고, 탄소 원자수가 4인 경우, 방향족 고리는 1개 이상의 헤테로원자를 함유함) 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 시클로알킬, 치환된 아릴, 아릴옥시, 옥소, 히드록시, 알콕시, 시클로알킬, 아실옥시, 아미노, N-아실아미노, 니트로, 시아노, 할로젠, -C(O)OR<sup>4</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup> 및 보호된 -OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 고리이고,
- [0024] 여기서, n은 0 내지 2이고,
- [0025] R<sup>4</sup>는 수소, 알킬, 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>아릴, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬 및 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>아릴이고,
- [0026] R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소; 시클로알킬; C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>아릴; 치환된 시클로알킬; 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>아릴; 알킬; 또는 알콕시, 아실옥시, 아릴옥시, 아미노, N-아실아미노, 옥소, 히드록시, -C(O)OR<sup>4</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, 니트로, 시아노, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 할로젠, 아릴, 치환된 아릴 및 보호된 -OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환된 알킬이거나,
- [0027] R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 이들이 부착된 질소와 함께, 산소 및 질소로부터 선택되는 다른 헤테로원자를 1개까지 함유하는 5 내지 6원 포화 고리를 나타내고,
- [0028] 여기서, R<sup>4</sup>는 상기 정의한 바와 같고, n은 0 내지 2이되;
- [0029] 단, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 적어도 하나는 치환된 아릴기 또는 화학식 III에 나타낸 바와 같은 헤테로시클릭 메틸렌 치환기이다.
- [0030] 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트를 암 치료가 필요한 인간을 비롯한 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 암 치료 방법에 관한 것이다.
- [0031] 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트를 전암성 증후군의 치료가 필요한 인간

을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 전암성 증후군의 치료 방법에 관한 것이다.

[0032] 본 발명에는 본 발명의 방법에 유용한 화합물 및 제약 담체를 포함하는 제약 조성물이 포함된다.

[0033] 또한, 본 발명에는 추가의 활성 성분과 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트의 공동-투여 방법도 포함된다.

**발명의 상세한 설명**

[0039] 본 발명은 치료 유효량의 상기 기재한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 비롯한 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트를 암 및 전암성 증후군의 치료가 필요한 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 암 및 전암성 증후군의 치료 방법에 관한 것이다.

[0040] 적합하게는, 본 발명은 암이 뇌암 (신경아교종), 아교모세포종, 백혈병, 바나얀-조나나 증후군(Bannayan-Zonana syndrome), 코우덴병(Cowden disease), 레미트-두크로스병(Lhermitte-Duclos disease), 유방암, 염증성 유방암, 윌름 종양(Wilm's tumor), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 횡문근육종, 뇌실막세포종, 속질모세포종, 결장암, 두경부암, 콩팥암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 뼈의 거대 세포 종양 및 갑상선암으로부터 선택되는 것인, 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 치료 방법에 관한 것이다.

[0041] 적합하게는, 본 발명은 암이 림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외투(mantle) 세포 백혈병, 거핵모구성 백혈병, 다발 골수종, 급성 거핵구성 백혈병 및 적백혈병으로부터 선택되는 것인, 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 치료 방법에 관한 것이다.

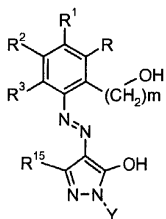
[0042] 적합하게는, 본 발명은 암이 악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma) 및 여포성 림프종으로부터 선택되는 것인, 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 치료 방법에 관한 것이다.

[0043] 적합하게는, 본 발명은 암이 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 질암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 침샘암, 간세포암, 위암, 비인두암, 협측암, 구강암, GIST (위장관 간질 종양) 및 고환암으로부터 선택되는 것인, 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 치료 방법에 관한 것이다.

[0044] 적합하게는, 본 발명은 전암성 증후군이 자궁경부 상피내 신생물, 의미불명 단클론성 감마병증 (MGUS), 골수이형성 증후군, 재생불량성 빈혈, 자궁경부 병변, 피부 모반 (흑색종-전단계), 전립선 상피내 (관내) 신생물 (PIN), 관상피내암종 (DCIS), 결장 폴립 및 중증 간염 또는 간경화 (특히 바이러스 유도성 간염) (이들 모두는 암으로 진행될 수 있음)로부터 선택되는 것인, 인간을 비롯한 포유동물에서의 전암성 증후군의 치료 방법에 관한 것이다.

[0045] 본 발명에 유용한 화학식 I의 화합물 중에는 하기 화학식 VI의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 에스테르가 포함된다:

**화학식 VI**



[0046] 상기 식에서,  
 [0047]

[0048] R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>4</sup>, -C(O)OR<sup>4</sup>, 포르밀, 니트로, 시아노, 할로겐, 아릴, 치환된 아릴, 치환된 알킬, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, 시클로알킬, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 보호된 -OH, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 포스폰산, 술폰산, 포스핀산 및 -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>으로부터 선택되고,

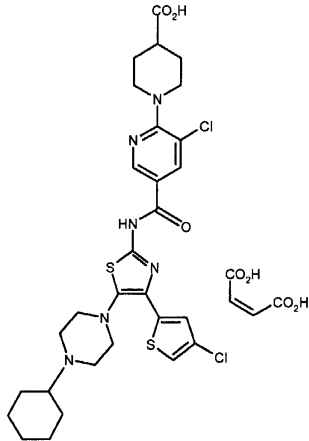
- [0049] 여기서,
- [0050] p는 0 내지 6이고,
- [0051] n은 0 내지 2이고,
- [0052]  $R^4$ 는 수소, 알킬, 시클로알킬,  $C_1-C_{12}$ 아릴, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬 및 치환된  $C_1-C_{12}$ 아릴이고,
- [0053]  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬,  $C_3-6$ 시클로알킬 및 아릴로부터 선택되거나,
- [0054]  $R^5$  및  $R^6$ 은 이들이 부착된 질소와 함께, 산소 및 질소로부터 선택되는 다른 헤테로원자를 1개까지 함유하는 5 내지 6원 포화 고리를 나타내고;
- [0055]  $R^{15}$ 는 알킬,  $C_1-C_{12}$ 아릴, 히드록시, 알콕시, 치환된 알킬, 치환된  $C_1-C_{12}$ 아릴 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0056] m은 0 내지 6이고;
- [0057] Y는 알킬, 치환된 알킬, 및 3 내지 14개의 탄소 원자를 함유하고 임의로 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하며 (단, 탄소 원자수가 3인 경우, 방향족 고리는 2개 이상의 헤테로원자를 함유하고, 탄소 원자수가 4인 경우, 방향족 고리는 1개 이상의 헤테로원자를 함유함) 알킬, 치환된 알킬,  $C_1-C_{12}$ 아릴, 치환된 시클로알킬, 치환된  $C_1-C_{12}$ 아릴, 히드록시, 아릴옥시, 알콕시, 시클로알킬, 니트로, 시아노, 할로겐 및 보호된 -OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 고리로부터 선택되며,
- [0058] 단,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  중 적어도 하나는 치환된 아릴기이다.
- [0059] 본 발명에 유용한 화합물 중에는
- [0060] R이 치환된 아릴이고;  $R^1$ 이 수소이거나,
- [0061] R이 수소이고;  $R^1$ 이 치환된 아릴이고,
- [0062] 이 각각의 경우에,
- [0063]  $R^2$  및  $R^3$ 이 각각 독립적으로 수소,  $C_1-6$ 알킬,  $C_1-6$ 알콕시, 니트로, 시아노, 할로겐, 아릴, 치환된 아릴, 치환된 알킬, 시클로알킬, 포스폰산, 포스핀산 및 술폰산으로부터 선택되고;
- [0064]  $R^{15}$ 가 알킬, 치환된 알킬,  $C_1-C_{12}$ 아릴, 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0065] m이 0 내지 4이고;
- [0066] Y가 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐이 알킬, 치환된 알킬,  $C_1-C_{12}$ 아릴, 치환된  $C_1-C_{12}$ 아릴, 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는
- [0067] 화학식 VI의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 에스테르가 포함된다.
- [0068] 본 발명에 유용한 화합물 중에는
- [0069] R이 치환된  $C_1-C_{12}$ 아릴이고;
- [0070]  $R^1$ 이 수소이고;
- [0071]  $R^2$  및  $R^3$ 이 각각 독립적으로 수소,  $C_1-6$ 알킬,  $C_1-6$ 알콕시, 니트로, 시아노, 할로겐, 치환된 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되고;

- [0072]  $R^{15}$ 가 알킬, 치환된 알킬,  $C_1$ - $C_{12}$ 아릴, 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0073]  $m$ 이 0 내지 2이고;
- [0074]  $Y$ 가 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐이 알킬, 치환된 알킬,  $C_1$ - $C_{12}$ 아릴, 치환된  $C_1$ - $C_{12}$ 아릴, 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는
- [0075] 화학식 VI의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 에스테르가 포함된다.
- [0076] 본 발명에 유용한 화합물 중에는
- [0077]  $R$ 이 치환된 페닐 또는 피리디닐 고리이고;
- [0078]  $R^1$ 이 수소이고;
- [0079]  $R^2$  및  $R^3$ 이 각각 독립적으로 수소,  $C_1$ - $C_6$ 알킬, 치환된 알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;
- [0080]  $R^{15}$ 가  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_1$ - $C_{12}$ 아릴 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0081]  $m$ 이 0이고;
- [0082]  $Y$ 가 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐이 알킬, 치환된 알킬,  $C_1$ - $C_{12}$ 아릴, 치환된  $C_1$ - $C_{12}$ 아릴, 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는
- [0083] 화학식 VI의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 에스테르가 포함된다.
- [0084] 본 발명에 유용한 화합물 중에는
- [0085] 3'-{N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노}-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산;
- [0086] 3'-{N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노}-2-히드록시-3'-(테트라졸-5-일)비페닐;
- [0087] 1-(3-클로로-5-{[4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-(4-시클로헥실피페라진-1-일)티아졸-2-일]카르바모일}피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실산;
- [0088] 3'-{N'-[1-(3,5-디메틸-페닐)-2-옥소-6-트리플루오로메틸-1,2-디히드로-인돌-3-일리덴]-히드라지노}-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산; 및
- [0089] 2'-히드록시-3'-{N'-[2-옥소-1-(4-프로필-페닐)-1,2-디히드로-인돌-3-일리덴]-히드라지노}-비페닐-4-카르복실산;
- [0090] 및/또는 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다.
- [0091] 본 발명의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트 중에는
- [0092] WO 02/59099;
- [0093] WO 02/59100;
- [0094] EP 1 207 155;
- [0095] EP 1 253 142A1;
- [0096] WO 01/92211 A1;
- [0097] WO 01/53267-A1;
- [0098] WO 03/62233

- [0099] WO 02/62775
- [0100] EP 1 104 674-A1; 및
- [0101] WO 01/07423-A1
- [0102] 에 기재된 비-펩티드 화합물이 포함된다.
- [0103] 본 발명에 유용한 상기 나열된 출원의 화합물 중에는
- [0104] N-[4-(5-브로모-2-티에닐)-1,3-티아졸-2-일]-4-[(Z)-(2,4-디옥소-1,3-티아졸리딘-5-일리덴)메틸]벤즈아미드;
- [0105] N-[4-(3,4-디메틸페닐)-1,3-티아졸-2-일]-4-[(Z)-(2,4-디옥소-1,3-티아졸리딘-5-일리덴)메틸]벤즈아미드;
- [0106] N-{4-[4-(1,1-디메틸에틸)페닐]-1,3-티아졸-2-일}-4-[(Z)-(2,4-디옥소-1,3-티아졸리딘-5-일리덴)메틸]벤즈아미드;
- [0107] N-[4-(3,4-디클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-4-[(Z)-(2,4-디옥소-1,3-티아졸리딘-5-일리덴)메틸]벤즈아미드; 및
- [0108] (2E)-3-[4-({[4-(3,4-디클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]아미노}카르보닐)페닐]-2-메틸-2-프로펜산;
- [0109] 및/또는 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다.
- [0110] 본 발명의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트 중에는
- [0111] WO 99/11262
- [0112] 에 기재된 비-펩티드 화합물이 포함된다.
- [0113] 본 발명의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트 중에는
- [0114] 국제 출원일이 2005년 5월 27일인 국제 출원 번호 PCT/US05/018924 (국제 공개 번호 WO 05/118551 및 국제 공개일 2005년 12월 15일),
- [0115] 국제 출원일이 2005년 10월 21일인 국제 출원 번호 PCT/US05/038055 (국제 공개 번호 WO 06/047344 및 국제 공개일 2006년 5월 4일),
- [0116] 국제 출원일이 2006년 11월 21일인 국제 출원 번호 PCT/US06/045129 (국제 공개 번호 WO 07/062078 및 국제 공개일 2007년 5월 31일), 및
- [0117] 국제 출원일이 2007년 3월 14일인 국제 출원 번호 PCT/US07/006547 (국제 공개 번호 WO 07/106564 및 국제 공개일 2007년 9월 20일)
- [0118] 에 기재된 비-펩티드 화합물이 포함된다.
- [0119] WO 05/118551, WO 06/047344, WO 07/062078 및 WO 07/106564에서의 최종 생성물인 화합물은 본 발명에 유용하며, 이들 화합물은 거명에 의해 본원에 포함된다.
- [0120] 무염 화합물로서 또는 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르의 형태인, WO 07/106564에서 실시예 4의 생성물인 화합물 (3'-(N'-[1-(3,5-디메틸-페닐)-2-옥소-6-트리플루오로메틸-1,2-디히드로-인돌-3-일리덴]-히드라지노)-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산)은 본 발명에 유용한 화합물이다.
- [0121] 무염 화합물로서 또는 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르의 형태인 WO 07/106564에서 실시예 6의 생성물인 화합물 (2'-히드록시-3'-(N'-[2-옥소-1-(4-프로필-페닐)-1,2-디히드로-인돌-3-일리덴]-비페닐)-4-카르복실산)은 본 발명에 유용한 화합물이다.
- [0122] 본 발명의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트 중에는
- [0123] 국제 출원일이 2003년 9월 29일인 국제 출원 번호 PCT/JP03/012419 (국제 공개 번호 WO 04/029049 및 국제 공개일 2004년 4월 8일)
- [0124] 에 기재된 비-펩티드 화합물이 포함된다.
- [0125] WO 04/029049에서 최종 생성물인 화합물은 염 형태와 염이 아닌 형태 둘 다 본 발명에 유용하며, 이들 화합물은

거명에 의해 본원에 포함된다.

[0126] 적합하게는, WO 04/029049에서 최종 생성물인 화합물은 무염 화합물 (이하 화합물 E)로서 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르 형태인 1-(3-클로로-5-([4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-(4-시클로헥실피페라진-1-일)티아졸-2-일]카르바모일}피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실산이다. 적합하게는, 상기 염은 말레산 염 (이하 화합물 F)이다. 화합물 F의 구조를 하기에 나타낸다.



[0127]

[0128] 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트는 본 발명의 제약 조성물에 포함되며, 본 발명의 방법에 사용된다.

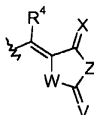
[0129] 본원에 사용된 용어 "보호된 히드록시" 또는 "보호된 -OH"는 문헌 ["Protective Groups In Organic Synthesis" by Theodora W. Greene, Wiley-Interscience, 1981, New York]에 기재된 바와 같은 당업계에서 통상적인 차단기로 보호될 수 있는 알콜계 또는 카르복실계-OH 기를 의미한다. 보호된 히드록시기를 함유하는 화합물은 또한 본 발명의 제약상 활성인 화합물의 제조에서의 중간체로서 유용할 수 있다.

[0130] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "아릴"은 1 내지 14개의 탄소 원자를 함유하고 임의로 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 고리를 나타내며, 단, 탄소 원자수가 1인 경우, 방향족 고리는 4개 이상의 헤테로원자를 함유하고, 탄소 원자수가 2인 경우, 방향족 고리는 3개 이상의 헤테로원자를 함유하고, 탄소 원자수가 3인 경우, 방향족 고리는 2개 이상의 헤테로원자를 함유하고, 탄소 원자수가 4인 경우, 방향족 고리는 1개 이상의 헤테로원자를 함유한다.

[0131] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>아릴"은 페닐, 나프탈렌, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 피리딘, 비페닐, 퀴놀린, 피리미딘, 퀴나졸린, 티오펜, 푸란, 피롤, 피라졸, 이미다졸 및 테트라졸을 의미한다.

[0132] 화학식 I 및 II의 화합물을 언급할 때, 본원에 사용된 용어 "치환된"은 달리 정의되지 않는 한, 해당 화학 잔기가 -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, 아릴, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, 히드록시알킬, 알콕시, -C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, 아실옥시, 알킬, 아미노, N-아실아미노, 히드록시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>C(O)OR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, 니트로, 테트라졸, 시아노, 옥소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 보호된 -OH 및 하기 화학식 III으로 나타낸 헤테로시클릭 메틸렌 치환기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 가짐을 의미한다:

[0133] <화학식 III>



[0134]

[0135] 상기 식에서, g는 0 내지 6이고; R<sup>8</sup>은 수소 또는 알킬이고; R<sup>20</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 아릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고; R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 아릴 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되고; V, W, X 및 Z는 각각 독립적으로 O, S 및 NR<sup>16</sup>으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>16</sup>은 수소, 알킬, 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>아릴, 치

환된 알킬, 치환된 시클로알킬 및 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>아릴로부터 선택되고; n은 0 내지 2이다.

- [0136] 화학식 V 및 VI의 화합물을 언급할 때, 본원에 사용된 용어 "치환된"은 달리 정의되지 않는 한, 해당 화학 잔기가 -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, 아릴, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, 히드록시알킬, 알콕시, -C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, 아실옥시, 알킬, 아미노, N-아실아미노, 히드록시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>C(O)OR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, 니트로, 테트라졸, 시아노, 옥소, 할로젠, 트리플루오로메틸 및 보호된 -OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 가짐을 의미하며, 여기서 g는 0 내지 6 이고, R<sup>8</sup>은 수소 또는 알킬이고, R<sup>20</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 아릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고, R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 아릴 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 내지 2이다.
- [0137] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 -OCH<sub>3</sub> 및 -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>을 비롯하여 -O알킬 (여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같음)을 의미한다.
- [0138] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 달리 정의되지 않는 한, 비-방향족, 불포화 또는 포화, 시클릭 또는 폴리시클릭 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>를 의미한다.
- [0139] 본원에 사용된 시클로알킬 및 치환된 시클로알킬 치환기의 예로는 시클로헥실, 4-히드록시-시클로헥실, 2-에틸시클로헥실, 프로필 4-메톡시시클로헥실, 4-메톡시시클로헥실, 4-카르복시시클로헥실, 시클로프로필 및 시클로펜틸이 포함된다.
- [0140] 본원에 사용된 용어 "아실옥시"는 -OC(O)알킬 (여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같음)을 의미한다. 본원에 사용된 아실옥시 치환기의 예로는 -OC(O)CH<sub>3</sub>, -OC(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 및 -OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>이 포함된다.
- [0141] 본원에 사용된 용어 "N-아실아미노"는 -N(H)C(O)알킬 (여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같음)을 의미한다. 본원에 사용된 N-아실아미노 치환기의 예로는 -N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, -N(H)C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 및 -N(H)C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>이 포함된다.
- [0142] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시"는 -O아릴을 나타내고, 여기서 아릴은 알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 트리플루오로메틸, 아실옥시, 아미노, N-아실아미노, 히드록시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>C(O)OR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, 니트로, 시아노, 할로젠 및 보호된 -OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 피리달 또는 비페닐이고, 여기서 g는 0 내지 6이고, R<sup>8</sup>은 수소 또는 알킬이고, n은 0 내지 2이다. 본원에 사용된 아릴옥시 치환기의 예로는 페옥시, 4-플루오로페닐옥시 및 비페닐옥시가 포함된다.
- [0143] 본원에 사용된 용어 "헥테로원자"는 산소, 질소 또는 황을 의미한다.
- [0144] 본원에 사용된 용어 "할로젠"은 브롬, 요오드, 염소 및 불소로부터 선택되는 치환기를 의미한다.
- [0145] 모든 탄소쇄에서 본원에 사용된 용어 "알킬" 및 그의 파생어는 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소쇄를 의미하며, 달리 정의되지 않는 한, 상기 탄소쇄는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유할 것이다. 본원에 사용된 알킬 치환기의 예로는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub> 및 -C≡C-CH<sub>3</sub>이 포함된다.
- [0146] 본원에 사용된 용어 "치료" 및 그의 파생어는 예방적 및 치료적 요법을 의미한다. 예를 들어 대상체가 강한 암가족력을 가지고 있거나, 대상체가 발암물질에 노출되었을 때와 같이 대상체가 암이 발전할 높은 위험에 처해 있다고 생각되는 경우, 예방적 요법이 적절하다.
- [0147] 본 발명의 화합물의 예방적 용도는 수많은 원인 인자가 대상체가 존재할 때마다 고려된다. 본 발명의 방법의 예방적 용도에는 암이 검출되지 않은 중증 흡연자의 처치가 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0148] 본원에 사용된 어구 "치료적 범위까지", "치료" 및 "치료 유효량" 및 그의 파생어는 달리 정의되지 않는 한, 예를 들어 연구원 또는 임상가가 탐구하고 있는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의료적 반응을 도출할 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트의 양을 의미한다. 또한, 용어 "치료 유효량"은 이 양을 투여받지 못한 상응하는 대상체에 비해, 암의 개선된 치료, 치유, 예방, 중증도 경감 또는 완화를 야기하는 임의의 양을 의미한다.

- [0149] 암은 많은 유발 인자를 갖는다고 공지되어 있다. 본 발명은 상기 질병을 유발하는 인자(들)과 상관 없이 암의 치료에 관한 것이다. 본 발명의 제약상 활성인 화합물은 또한 상기 질병의 유발 인자(들)이 미지이거나 아직 확인되지 않았을 때의 암 치료에 유용하다.
- [0150] 숙련의는 본 발명의 방법으로 투여하기에 적절한, 대상체가 예컨대 폐암에 걸리기 쉽거나 폐암의 위험에 있는 상황을 결정할 수 있을 것이다.
- [0151] 본원에 사용된 어구 "비-펩티드"는 화학 화합물, 또는 주로 천연 아미노산으로 이루어지지 않은 단백질 또는 펩티드를 의미한다. 적합하게는, "비-펩티드"는 분자량이 1,500 달톤 미만, 적합하게는 1,000 달톤 미만인 소분자 화학 화합물이다.
- [0152] 상기 사용된 용어 "주로"는 약 60 중량%의 천연 발생 아미노산 잔기를 의미한다.
- [0153] 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 키랄 원자를 함유할 수 있거나, 다르게는 2개의 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체의 혼합물 뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물을 포함한다. 또한, 모든 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물은 본 발명의 화합물의 범위 내에 포함됨을 이해한다.
- [0154] 본원에 기재된 특정 화합물은 용질 (예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 그의 염) 및 용매에 의해 형성된 다양한 화학양론의 복합물이라고 이해되는 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 목적상 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 적합한 용매의 예로는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 사용된 용매는 제약상 허용되는 용매이다. 적합한 제약상 허용되는 용매의 예로는 물, 에탄올 및 아세트산이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 가장 바람직하게는, 사용되는 용매는 물이다.
- [0155] 본 발명의 화합물은 본 발명의 제약 조성물에 포함되며, 본 발명의 방법에 사용된다. -COOH 또는 -OH 기가 존재하는 경우, 제약상 허용되는 에스테르, 예를 들어 -COOH의 경우 메틸, 에틸, 피발로일옥시메틸 등이, -OH의 경우 아세테이트, 말레이이트 등이, 그리고 서방형 또는 전구약물 제제로서의 용도를 위한, 용해도 또는 가수분해 특성을 조절할 목적으로 당업계에 공지된 에스테르가 사용될 수 있다.
- [0156] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 당업자에 의해 쉽게 제조된다.
- [0157] 화학식 I의 화합물은 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 에스테르와 함께 국제 출원일이 2001년 5월 24일인 국제 출원 번호 PCT/US01/16863 (국제 공개 번호 WO 01/89457 및 국제 공개일 2001년 11월 29일)에 특히 혈소판 생산 증진 및 특히 저혈소판증의 치료에서 TPO 수용체의 아고니스트로서 유용한 것으로 기재 및 청구되어 있으며, 이의 전문은 거명에 의해 본원에 포함된다. 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 에스테르는 국제 출원 번호 PCT/US01/16863에 기재된 바와 같이 제조된다. 국제 출원 번호 PCT/US01/16863에 기재된 화합물의 비스-(모노에탄올아민) 염은 국제 출원일이 2003년 5월 21일인 국제 출원 번호 PCT/US03/16255 (국제 공개 번호 WO 03/098992 및 국제 공개일 2003년 12월 4일)에 기재되어 있다.
- [0158] 본원에 기재된 바와 같은 암의 치료는 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트의 투여에 의해 달성되며, 임의의 특정 작용 메커니즘에 제한되지 않는다.
- [0159] 본원에 기재된 바와 같은 전암성 증후군의 치료는 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트의 투여에 의해 달성되며, 임의의 특정 작용 메커니즘에 제한되지 않는다.
- [0160] 전암성 증후군의 치료를 언급할 때, 본원에 사용된 용어 "공동-투여" 및 그의 파생어는 본원에 기재된 바와 같은 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트 및 전암성 증후군의 치료에 유용하다고 공지된 추가의 활성 성분(들)의 동시 투여 또는 임의의 별개의 순차적 투여 방식을 의미한다. 본원에 사용된 용어 추가의 활성 성분(들)에는 전암성 증후군의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 경우 유익한 특성을 입증하는 또는 그렇다고 공지된 임의의 화합물 또는 치료제가 포함된다. 바람직하게는, 투여가 동시적이 않은 경우, 화합물들은 서로 근접한 가까운 시점에 투여된다. 또한, 화합물이 동일한 투여형으로 투여되는지의 여부는 중요하지 않으며, 예를 들어 하나의 화합물이 국소로 투여되고 다른 화합물이 경구로 투여될 수 있다.
- [0161] 암의 치료를 언급할 때, 본원에 사용된 용어 "공동-투여" 및 그의 파생어는 본원에 기재된 바와 같은 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트 및 화학요법 및 방사선 치료를 비롯하여 암 치료에 유용하다고 공지된 추가의 활성 성분(들)의 동시 투여 또는 임의의 별개의 순차적 투여 방식을 의미한다. 본원에 사용된 용어 추가의 활성 성분(들)에는 암 또는 관절염 치료가 필요한 환자에게 투여하는 경우 유익한 특성을 입증하는 또는 그렇다고 공

지된 임의의 화합물 또는 치료제가 포함된다. 바람직하게는, 투여가 동시적이 않은 경우, 화합물들은 서로 근접한 가까운 시간에 투여된다. 또한, 화합물이 동일한 투여형으로 투여되는지의 여부는 중요하지 않으며, 예를 들어 하나의 화합물이 국소로 투여되고 다른 화합물이 경구로 투여될 수 있다.

[0162] 전형적으로, 치료될 감수성 종양에 대한 활성을 갖는 임의의 항-신생물제(anti-neoplastic agent)는 본 발명에 서의 암 치료에서 공동-투여될 수 있다. 이러한 약제의 예는 문헌 [Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6<sup>th</sup> edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers]에서 발견할 수 있다. 당업자는 약물 및 관련된 암의 특정한 특성을 바탕으로 어떤 약제 들의 조합이 유용할 수 있을지를 분별할 수 있을 것이다. 본 발명에 유용한 전형적인 항-신생물제로는 미세소 관형성 저지제, 예를 들어 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드; 백금 배위 착물; 알킬화제, 예를 들어 질소 머 스타드, 옥사자포스포린, 알킬술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠; 항생제, 예를 들어 안트라사이클린, 악 티노마이신 및 블레오마이신; 토포이소머라제 II 억제제, 예를 들어 에피도도필로톡신; 대사길항제, 예를 들어 퓨린 및 피리미딘 유사체 및 항-엽산 화합물; 토포이소머라제 I 억제제, 예를 들어 캄프토테신; 호르몬 및 호르 몬 유사체; 신호 전달 경로 억제제; 비-수용체 타이로신 키나제 혈관신생 억제제; 면역치료제; 아팍토시스 촉진 제(proapoptotic agent); 및 세포 주기 신호전달 억제제가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0163] 본 발명의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트와 함께 사용하기 위한 또는 이와 공동-투여되는 추가의 활성 성분 (들) (항-신생물제)의 예는 화학요법제이다.

[0164] 미세소관형성 저지제 또는 유사분열 저지제는 세포 주기 중 M기 또는 유사분열기 동안 종양 세포의 미세소관에 대항하여 활성인 시기-특이적 약제이다. 미세소관형성 저지제의 예로는 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0165] 천연 공급원으로부터 유도되는 디테르페노이드는 세포 주기 중 G<sub>2</sub>/M기에서 작동하는 시기-특이적 항암제이다. 디테르페노이드는 미세소관의 β-튜블린 서브유닛과 결합함으로써 상기 단백질을 안정화한다고 여겨진다. 그 후, 상기 단백질의 해리가 억제되어, 유사분열이 정지되고 세포 사멸이 뒤따라오는 것으로 보인다. 디테르페노 이드의 예로는 파클리탁셀 및 그의 유사체 도세탁셀이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0166] 파클리탁셀 (5β, 20-에폭시-1,2α, 4,7β, 10β, 13α-헥사-히드록시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에 이트 13-에스테르와 (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린)은 태평양 주목 나무 탁서스 브레비폴리아(*Taxus brevifolia*)로부터 단리된 천연 디테르펜 산물이며, 주사용액 탁솔(TAXOL)®로서 시판된다. 이는 테르펜 중 탁 산 계열의 구성원이다. 이는 1971년에 와니(Wani) 등에 의해 (J. Am. Chem. Soc., 93:2325, 1971) 최초로 단 리되었으며, 그는 화학 및 X-선 결정학적 방법에 의해 이의 구조를 특징규명하였다. 이의 활성에 대한 하나의 메카니즘은 튜블린과 결합함으로써 암 세포 성장을 억제하는 파클리탁셀의 능력과 관련된다 [Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980)]; [Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979)]; [Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981)]. 몇몇 파클리탁셀 유도체의 합성 및 항암 활성의 검토를 위하여, 문헌 [D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235]를 참조한다.

[0167] 파클리탁셀은 미국에서 불응성 난소암의 치료에서의 ([Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991]; [McGuire et al., Ann. Intem. Med., 111:273,1989]) 및 유방암의 치료를 위해 ([Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991]) 임상적 용도로 승인되었다. 이는 피부 신생물 ([Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46]) 및 두경부 암종 ([Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990])의 치료를 위한 잠재적 후보자이다. 상기 화합물은 또한 다낭성 신장 질환 ([Woo et. al., Nature, 368:750, 1994]), 폐암 및 말라리아의 치료를 위한 잠재성을 나타낸다. 환자를 파클리탁셀로 치 료하면 역치 농도 (50nM)를 넘는 투여량의 지속과 관련된 ([Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995]) 골수 억제가 유발된다 (다중 세포 계통, [Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998]).

[0168] 도세탁셀 ((2R,3S)-N-카르복시-3-페닐이소세린,N-tert-부틸 에스테르, 13-에스테르와 5β-20-에폭시-1,2α, 4,7 β, 10β, 13α-헥사히드록시탁스-11-엔-9-온 4-아세테이트 2-벤조에이트 삼수화물)은 탁소티어(TAXOTERE)®라는 주사용액으로서 시판된다. 도세탁셀은 유방암 치료를 위해 지시된다. 도세탁셀은 유럽 주목 나무의 침엽으로 부터 추출된 천연 전구체인 10-테아세틸-바카틴 III을 이용하여 제조된, 파클리탁셀 (해당항목 참조)의 반합성

유도체이다. 도세탁셀의 용량 제한 독성은 호중구감소이다.

- [0169] 빈카 알칼로이드는 빙카(periwinkle) 식물로부터 유도된 시기-특이적 항-신생물제이다. 빈카 알칼로이드는 튜블린에 특이적으로 결합함으로써 세포 주기 중 M 기 (유사분열)에 작용한다. 결론적으로, 결합된 튜블린 분자는 미세소관으로 중합될 수 없다. 유사분열은 중기에서 정지되어 세포 사멸이 뒤따라온다고 여겨진다. 빈카 알칼로이드의 예로는 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0170] 빈블라스틴 (빈카류코블라스틴 술페이트)은 벨반(VELBAN)®이라는 주사용액으로 시판된다. 빈블라스틴은 다양한 고형 종양의 2차 요법으로서 가능한 적응증을 가짐에도 불구하고, 고환암, 및 호지킨병을 비롯한 다양한 림프종; 및 림프구성 및 조직구성 림프종의 치료에 주로 지시된다. 골수억제는 빈블라스틴의 용량 제한 부작용이다.
- [0171] 빈크리스틴 (빈카류코블라스틴, 22-옥소-, 술페이트)은 온코빈(ONCOVIN)®이라는 주사용액으로 시판된다. 빈크리스틴은 급성 백혈병의 치료를 위해 지시되며, 또한 호지킨 및 비호지킨 악성 림프종에 대한 치료 처방계획에서의 용도도 발견되었다. 탈모 및 신경학적 효과는 빈크리스틴의 가장 흔한 부작용이고, 보다 적은 정도로 골수억제 및 위장 점막염 영향이 발생한다.
- [0172] 비노렐빈 타르트레이트의 주사용액 (나벨빈(NAVELBINE)®)으로 시판되는 비노렐빈 (3',4'-디데히드로-4'-테옥시-C'-노르빈카류코블라스틴 [R-(R\*,R\*)-2,3-디히드록시부탄디오에이트 (1:2)(염)])은 반합성 빈카 알칼로이드이다. 비노렐빈은 다양한 고형 종양, 특히 비-소세포 폐암, 진행된 유방암 및 호르몬 불응성 전립선암의 치료에서 단일 약제로서 또는 다른 화학치료제, 예를 들어 시스플라틴과 함께 지시된다. 골수억제는 비노렐빈의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0173] 백금 배위 착물은 DNA와 상호작용하는 시기-비특이적 항암제이다. 백금 착물은 종양 세포로 진입하고 아쿠아화를 겪어 DNA와 가닥내 및 가닥간 가교결합을 형성하여 종양에 대한 반대 생물학적 효과를 야기한다. 백금 배위 착물의 예로는 시스플라틴 및 카르보플라틴이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0174] 시스플라틴 (시스-디아민디클로로백금)은 플라티놀(PLATINOL)®이라는 주사용액으로 시판된다. 시스플라틴은 전이 고환암 및 난소암 및 진행된 방광암의 치료에 주로 지시된다. 시스플라틴의 주된 용량 제한 부작용은 신장독성 (이는 수화 및 이뇨에 의해 제어될 수 있음) 및 내이독성이다.
- [0175] 카르보플라틴 (백금, 디아민 [1,1-시클로부탄-디카르복실레이트(2-)-0,0'])은 파라플라틴(PARAPLATIN)®이라는 주사용액으로 시판된다. 카르보플라틴은 진행된 난소 암종의 1차 및 2차 치료에 주로 지시된다. 골수 억제는 카르보플라틴의 용량 제한 독성이다.
- [0176] 알킬화제는 시기-비특이적 항암제 및 강한 친전자체이다. 전형적으로, 알킬화제는 DNA 분자의 친핵성 잔기, 예를 들어 포스페이트, 아미노, 술프히드릴, 히드록실, 카르복실 및 이미다졸기를 통해 DNA와의 (알킬화에 의한) 공유 결합을 형성한다. 이러한 알킬화는 핵산 기능을 파괴하여 세포 사멸을 이끈다. 알킬화제의 예로는 질소 머스타드, 예를 들어 시클로포스파미드, 멜팔란 및 클로람부실; 알킬 술포네이트, 예를 들어 부셀판; 니트로소우레아, 예를 들어 카르무스틴; 및 트리아젠, 예를 들어 다카르바진이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0177] 시클로포스파미드 (2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라히드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 일수화물)는 시톡산(CYTOXAN)®이라는 주사용액 또는 정제로 시판된다. 시클로포스파미드는 악성 림프종, 다발 골수종 및 백혈병의 치료에서 단일 약제로서 또는 다른 화학치료제와 함께 지시된다. 탈모, 오심, 구토 및 백혈구감소는 시클로포스파미드의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0178] 멜팔란 (4-[비스(2-클로로에틸)아미노]-L-페닐알라닌)은 알케란(ALKERAN)®이라는 주사용액 또는 정제로 시판된다. 멜팔란은 다발 골수종 및 난소의 비-적출성 상피 암종의 완화적 치료를 위해 지시된다. 골수 억제는 멜팔란의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0179] 클로람부실 (4-[비스(2-클로로에틸)아미노]벤젠부탄산)은 류케란(LEUKERAN)® 정제로 시판된다. 클로람부실은 만성 림프성 백혈병, 및 악성 림프종, 예를 들어 림프육종, 거대 여포성 림프종 및 호지킨병의 완화적 치료를 위해 지시된다. 골수 억제는 클로람부실의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0180] 부셀판 (1,4-부탄디올 디메탄술포네이트)은 밀레란(MYLERAN)® 정제로 시판된다. 부셀판은 만성 골수성 백혈병의 완화적 치료를 위해 지시된다. 골수 억제는 부셀판의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0181] 카르무스틴 (1,3-[비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아)은 BiCNU®라는 동결건조물의 단일 바이알로 시판된다.

카르무스틴은 단일 약제로서 또는 다른 약제와 함께 뇌종양, 다발 골수종, 호지킨병 및 비-호지킨성 림프종에 대한 완화적 치료를 위해 지시된다. 지연된 골수억제는 카르무스틴의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

- [0182] 다카르바진 (5-(3,3-디메틸-1-트리아제노)-이미다졸-4-카르복사미드)은 DTIC-Dome®이라는 물질의 단일 바이알로 시판된다. 다카르바진은 전이성 악성 흑색종의 치료를 위해 그리고 호지킨병의 2차 치료용 다른 약제와 함께 지시된다. 오심, 구토 및 식욕부진은 다카르바진의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0183] 항생제계 항-신생물제는 DNA에 결합하거나 이에 삽입되는 시기-비특이적 약제이다. 전형적으로, 이러한 작용은 안정한 DNA 복합체 또는 가닥 파손을 야기하며, 이는 핵산의 정상 기능을 파괴하여 세포 사멸을 이끈다. 항생제계 항-신생물제의 예로는 악티노마이신, 예를 들어 닥티노마이신, 안트로시클린, 예를 들어 다우노루비신 및 독소루비신; 및 블레오마이신이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0184] 닥티노마이신 (악티노마이신 D로서도 공지되어 있음)은 코스메겐(COSMEGEN)®이라는 주사제 형태로 시판된다. 닥티노마이신은 율름 종양 및 횡문근육종의 치료를 위해 지시된다. 오심, 구토 및 식욕부진은 닥티노마이신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0185] 다우노루비신 ((8S-시스)-8-아세틸-10-[(3-아미노-2,3,6-트리테옥시- $\alpha$ -L-릭소-헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드)은 다우녹숨(DAUNOXOME)®이라는 리포솜 주사제 형태로 또는 세루비딘(CERUBIDINE)®이라는 주사제로 시판된다. 다우노루비신은 급성 비-림프구성 백혈병 및 진행된 HIV 관련 카포시 육종의 치료에서의 완화 유도를 위해 지시된다. 골수억제는 다우노루비신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0186] 독소루비신 ((8S, 10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리테옥시- $\alpha$ -L-릭소-헥소피라노실)옥시]-8-글리콜로일, 7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드)은 루벡스(RUBEX)® 또는 아드리아마이신(ADRIAMYCIN) RDF®라는 주사제 형태로 시판된다. 독소루비신은 급성 림프구성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병의 치료를 위해 주로 지시되나, 몇몇 고형 종양 및 림프종의 치료에서의 유용한 성분이기도 하다. 골수억제는 독소루비신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0187] 블레오마이신 (스트렙토마이세스 베르티실루스(*Streptomyces verticillus*) 균주로부터 단리된 세포독성 글리코펩티드 항생제의 혼합물)은 블레녹산(BLENOXANE)®으로 시판된다. 블레오마이신은 단일 약제로서 또는 다른 약제와 함께 편평 세포 암종, 림프종 및 고환 암종의 완화적 치료제로서 지시된다. 폐 및 피부 독성이 블레오마이신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0188] 토포이소머라제 II 억제제로는 에피포도필로톡신이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0189] 에피포도필로톡신은 자귀나무 식물로부터 유도된 시기-특이적 항-신생물제이다. 에피포도필로톡신은 전형적으로 토포이소머라제 II 및 DNA와 3원 복합체를 형성하여 DNA 가닥을 파괴함으로써 세포 주기 중 S 및 G<sub>2</sub>기에 있는 세포에 영향을 준다. 가닥 파괴물은 축적되고, 세포 사멸이 뒤따른다. 에피포도필로톡신의 예로는 에토포시드 및 테니포시드가 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0190] 에토포시드 (4'-데메틸-에피포도필로톡신 9[4,6-0-(R)-에틸리덴- $\beta$ -D-글루코피라노시드])는 베페시드(VePESID)®라는 주사용액 또는 캡슐로 시판되며, 통상적으로 VP-16으로도 공지되어 있다. 에토포시드는 고환암 및 비-소세포 폐암의 치료에서 단일 약제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다. 골수억제는 에토포시드의 가장 흔한 부작용이다. 백혈구감소의 발생이 저혈소판증보다 더 심한 경향이 있다.
- [0191] 테니포시드 (4'-데메틸-에피포도필로톡신 9[4,6-0-(R)-티에닐리덴- $\beta$ -D-글루코피라노시드])는 부몬(VUMON)®이라는 주사용액으로 시판되며, 통상적으로 VM-26으로도 공지되어 있다. 테니포시드는 유아에서의 급성 백혈병의 치료에서 단일 약제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다. 골수억제는 테니포시드의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다. 테니포시드는 백혈구감소 및 저혈소판증 모두를 유도할 수 있다.
- [0192] 대사길항성 항-신생물제는 DNA 합성을 억제하거나 퓨린 또는 피리미딘 염기 합성을 억제하고 이로써 DNA 합성을 제한함으로써 세포 주기의 S 기 (DNA 합성)에 작용하는 시기-특이적 항-신생물제이다. 결과적으로, S 기는 진행되지 않고, 세포 사멸이 뒤따른다. 대사길항성 항-신생물제의 예로는 플루오로우라실, 메토티렉세이트, 시타라빈, 머캅토피린, 티오구아닌 및 겐시타빈이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0193] 5-플루오로우라실 (5-플루오로-2,4-(1H,3H) 피리미딘디온)은 플루오로우라실로서 시판된다. 5-플루오로우라실의 투여는 티미딜레이트 합성 억제를 야기하며, 이는 또한 RNA 및 DNA 둘 다로 혼입된다. 결과는 전형적으로

세포 사멸이다. 5-플루오로우라실은 유방, 결장, 직장, 위 및 췌장 암종의 치료에서 단독 약제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다. 골수억제 및 점막염은 5-플루오로우라실의 용량 제한 부작용이다. 다른 플루오로피리미딘 유사체로는 5-플루오로 데옥시우리딘 (플록스우리딘) 및 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트가 포함된다.

[0194] 시타라빈 (4-아미노-1-β-D-아라비노푸라노실-2(1H)-피리미디논)은 시토사르-유(CYTOSAR-U)®로 시판되며, 통상적으로 Ara-C로 공지되어 있다. 시타라빈은 성장중인 DNA 채로 시타라빈이 말단 혼입되어 DNA 채 연장을 억제함으로써 S-기에서의 세포 시기 특이성을 나타낸다고 여겨진다. 시타라빈은 급성 백혈병의 치료에서 단독 약제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다. 다른 사이티딘 유사체로는 5-아자사이티딘 및 2',2'-디플루오로 데옥시사이티딘 (젬시타빈)이 포함된다. 시타라빈은 백혈구감소, 저혈소판증 및 점막염을 유도한다.

[0195] 머캅토피린 (1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온 일수화물)은 퓨린톨(PURINETHOL)®로 시판된다. 머캅토피린은 아직 특정되지 않은 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S-기에서 세포 시기 특이성을 나타낸다. 머캅토피린은 급성 백혈병의 치료에서 단독 약제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다. 골수억제 및 위장 점막염은 고용량 머캅토피린의 예상되는 부작용이다. 유용한 머캅토피린 유사체는 아자티오프린이다.

[0196] 티오구아닌 (2-아미노-1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온)은 타블로이드(TABLOID)®로 시판된다. 티오구아닌은 아직 특정되지 않은 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S-기에서 세포 시기 특이성을 나타낸다. 티오구아닌은 급성 백혈병의 치료에서 단독 약제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다. 백혈구감소, 저혈소판증 및 빈혈을 비롯한 골수억제가 티오구아닌 투여의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다. 그러나, 위장 부작용이 발생하여, 용량 제한적일 수 있다. 다른 퓨린 유사체로는 펜토스타틴, 에리쓰로히드록시노닐아데닌, 플루다라빈 포스페이트 및 클라드리빈이 포함된다.

[0197] 겐시타빈 (2'-데옥시-2',2'-디플루오로사이티딘 모노히드로클로라이드 (β-이성질체))은 겐자르(GEMZAR)®로 시판된다. 겐시타빈은 G1/S 경계를 통한 세포 진행을 차단함으로써 S-기에서 세포 시기 특이성을 나타낸다. 겐시타빈은 국소적으로 진행된 비-소세포 폐암의 치료에서 시스플라틴과 함께, 그리고 국소적으로 진행된 췌장암의 치료에서 단독으로 지시된다. 백혈구감소, 저혈소판증 및 빈혈을 비롯한 골수억제는 겐시타빈 투여의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

[0198] 메토티렉세이트 (N-[4[[[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노] 벤조일]-L-글루탐산)는 메토티렉세이트 나트륨으로 시판된다. 메토티렉세이트는 퓨린 뉴클레오티드 및 티미딜레이트의 합성에 요구되는 디히드로폴산 리덕타제의 억제를 통하여 DNA 합성, 수복 및/또는 복제를 억제함으로써 S-기에서 특이적으로 세포 시기 효과를 나타낸다. 메토티렉세이트는 용모막암종, 수막 백혈병, 비-호지킨 림프종, 및 유방, 두부, 경부, 난소 및 방광의 암종의 치료에서 단독 약제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다. 골수억제 (백혈구감소, 저혈소판증 및 빈혈) 및 점막염은 메토티렉세이트 투여의 예상되는 부작용이다.

[0199] 캄프토테신류 (캄프토테신 및 캄프토테신 유도체를 포함함)는 토포이소머라제 I 억제제로서 이용가능하거나 개발 중에 있다. 캄프토테신류 세포독성 활성은 그의 토포이소머라제 I 억제 활성과 관련된다고 여겨진다. 캄프토테신의 예로는 이리노테칸, 토포테칸, 및 하기 기재되는 7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20-캄프토테신의 다양한 광학 형태가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0200] 이리노테칸 HCl ((4S)-4,11-디에틸-4-히드록시-9-[(4-피페리디노피페리디노) 카르보닐옥시]-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 히드로클로라이드)은 주사용액 캄프토사르(CAMPTOSAR)®로 시판된다.

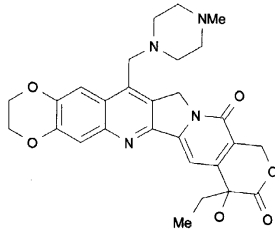
[0201] 이리노테칸은 그의 활성 대사산물 SN-38과 함께 토포이소머라제 I - DNA 복합체에 결합하는 캄프토테신 유도체이다. 세포독성은 토포이소머라제 I:DNA:이리노테칸 또는 SN-38 3원 복합체와 복제 효소의 상호작용으로 유발되는 회복불가능한 이중 가닥 파괴의 결과 발생한다고 여겨진다. 이리노테칸은 결장 또는 직장의 전이성 암의 치료를 위해 지시된다. 이리노테칸 HCl의 용량 제한 부작용은 호중구감소를 비롯한 골수억제 및 설사를 비롯한 GI 영향이다.

[0202] 토포테칸 HCl ((S)-10-[(디메틸아미노)메틸]-4-에틸-4,9-디히드록시-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14-(4H,12H)-디온 모노히드로클로라이드)은 주사용액 히캄틴(HYCAMTIN)®으로 시판된다. 토포테칸은 토포이소머라제 I - DNA 복합체에 결합하여 DNA 분자의 비틀림 변형(torsional strain)에 대한 반응으로 토포이소머라제 I에 의해 유발되는 단일 가닥 파괴의 재결합(religation)을 막는 캄프토테신 유도체이다. 토포테칸은 난소의 전이성 암종 및 소세포 폐암의 2차 치료를 위해 지시된다. 토포테칸 HCl의 용량 제한 부작용은 골수억

제, 주로 호중구감소이다.

[0203] 현재 개발 중인, 화학명 "7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20(R,S)-캄프토테신 (라세믹 혼합물) 또는 "7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20(R)-캄프토테신 (R 거울상이성질체) 또는 "7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20(S)-캄프토테신 (S 거울상이성질체)으로 공지된 라세믹 혼합물 (R,S) 형태 및 R 및 S 거울상이성질체를 비롯한 하기 화학식 A의 캄프토테신 유도체도 또한 관심의 대상이다.

**화학식 A**



[0204] 상기 화합물 뿐만 아니라 관련 화합물들은 그의 제조 방법을 비롯하여, 미국 특허 제6,063,923호; 제5,342,947호; 제5,559,235호; 제5,491,237호 및 1997년 11월 24일자로 출원되어 계류중인 미국 특허 출원 제08/977,217호에 기재되어 있다.

[0206] 호르몬 및 호르몬 유사체는 호르몬(들)과 암의 성장 및/또는 성장 정지 사이에 관계가 있는 암의 치료에 유용한 화합물이다. 암 치료에 유용한 호르몬 및 호르몬 유사체의 예로는 유아에서의 악성 림프종 및 급성 백혈병의 치료에 유용한 아드레노코르티코스테로이드, 예를 들어 프레드니손 및 프레드니솔론; 에스트로겐 수용체를 함유하는 부신피질 암종 및 호르몬 의존성 유방 암종의 치료에 유용한 아미노글루테티미드 및 다른 아로마타제 억제제, 예를 들어 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸 및 엑세메스탄; 호르몬 의존성 유방암 및 자궁내막 암종의 치료에 유용한 프로게스트린, 예를 들어 메게스트롤 아세테이트; 전립선 암종 및 양성 전립선 비대증의 치료에 유용한 에스트로겐, 안드로겐 및 항-안드로겐, 예를 들어 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 시프로테론 아세테이트 및 5 $\alpha$ -리덕타제, 예를 들어 피나스테라이드 및 두타스테라이드; 호르몬 의존성 유방 암종 및 기타 감수성 암의 치료에 유용한 항-에스트로겐, 예를 들어 타목시펜, 토레미펜, 탈록시펜, 드롤록시펜, 요오독시펜 뿐만 아니라 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERMS), 예를 들어 미국 특허 제5,681,835호, 제5,877,219호 및 제6,207,716호에 기재된 것; 및 전립선 암종 치료를 위한 황체형성 호르몬 (LH) 및/또는 여포 자극 호르몬 (FSH)의 방출을 자극하는 성선자극호르몬-방출 호르몬 (GnRH) 및 그의 유사체, 예를 들어, LHRH 아고니스트 및 길항제, 예를 들어 고세렐린 아세테이트 및 루프롤라이드가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0207] 신호 전달 경로 억제제는 세포내 변화를 일으키는 화학적 과정을 차단하거나 억제하는 억제제이다. 본원에 사용된 상기 변화는 세포 증식 또는 분화이다. 본 발명에서 유용한 신호 전달 억제제로는 수용체 타이로신 키나제, 비-수용체 타이로신 키나제, SH2/SH3 도메인 차단제, 세린/트레오닌 키나제, 포스포티딜 이노시톨-3 키나제, 미오-이노시톨 신호전달 및 Ras 암유전자의 억제제가 포함된다.

[0208] 몇몇 단백질 타이로신 키나제는 세포 성장의 조절에 연관된 다양한 단백질에서의 특정 타이로실 잔기의 인산화를 촉매화한다. 상기 단백질 타이로신 키나제는 넓게는 수용체 또는 비-수용체 키나제로서 분류될 수 있다.

[0209] 수용체 타이로신 키나제는 세포외 리간드 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 타이로신 키나제 도메인을 갖는 막횡단 단백질이다. 수용체 타이로신 키나제는 세포 성장의 조절에 연관되며, 일반적으로 성장 인자 수용체로 명명된다. 이들 키나제 중 다수의 부적절한 또는 제어되지 않은 활성화, 즉 이상 키나제 성장 인자 수용체 활성화 (예컨대 과발현 또는 돌연변이에 의한)은 제어되지 않는 세포 성장을 야기한다고 나타났다. 따라서, 이러한 키나제의 이상 활성화는 악성 조직 성장과 연관되었다. 결과적으로, 이러한 키나제의 억제제는 암 치료 방법을 제공할 수 있었다. 성장 인자 수용체로는 예를 들어 상피 성장 인자 수용체 (EGFr), 혈소판 유도 성장 인자 수용체 (PDGFr), erbB2, erbB4, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFr), 면역글로불린-유사 및 상피 성장 인자 상동성 도메인이 있는 타이로신 키나제 (TIE-2), 인슐린 성장 인자-I (IGF1) 수용체, 포식세포 집락 자극 인자 (cfms), BTK, ckit, cmet, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체, Trk 수용체 (TrkA, TrkB 및 TrkC), 에프린 (eph) 수용체 및 RET 원발암유전자가 포함된다. 몇몇 성장 수용체 억제제는 개발 중이고, 여기에는 리간드 길항제, 항체, 타이로신 키나제 억제제 및 안티-센스 올리고뉴클레오티드가 포함된다. 성장 인자 수용체 및 성장 인자 수용체

기능 억제제는 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]; 및 [Lofts, 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.

- [0210] 성장 인자 수용체 키나제가 아닌 타이로신 키나제는 비-수용체 타이로신 키나제라고 명명된다. 항암 약물의 표적 또는 잠재적 표적인 본 발명에 사용하기 위한 비-수용체 타이로신 키나제로는 cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (국소 부착 키나제), 브루톤스(Brutons) 타이로신 키나제 및 Bcr-Abl이 포함된다. 이러한 비-수용체 키나제 및 비-수용체 타이로신 키나제 기능 억제제는 문헌 [Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465-80]; 및 [Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404]에 기재되어 있다.
- [0211] SH2/SH3 도메인 차단제는, PI3-K p85 서브유닛, Src 족 키나제, 어댑터 분자 (Shc, Crk, Nck, Grb2) 및 Ras-GAP를 비롯하여 다양한 효소 또는 어댑터 단백질에서의 SH2 또는 SH3 도메인 결합을 파괴하는 약제이다. 항암 약물용 표적으로서의 SH2/SH3 도메인은 문헌 [Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32]에 논의되어 있다.
- [0212] 세린/트레오닌 키나제의 억제제로는 Raf 키나제 (rafk), 미토젠 또는 세포외 조절 키나제 (MEK) 및 세포외 조절 키나제 (ERK)의 차단제를 포함하는 MAP 키나제 캐스케이드 차단제; 및 PKC (알파, 베타, 감마, 입실론, 뮤, 랏다, 요타, 제타), IκB 키나제 족 (IKKa, IKKb), PKB 족 키나제, akt 키나제 족 구성원 및 TGF 베타 수용체 키나제의 차단제를 비롯한 단백질 키나제 C 족 구성원 차단제가 포함된다. 이러한 세린/트레오닌 키나제 및 그의 억제제는 문헌 [Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803]; [Brodth, 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]; 미국 특허 제6,268,391호; 및 [Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52]에 기재되어 있다.
- [0213] PI3-키나제, ATM, DNA-PK 및 Ku의 차단제를 비롯한 포스포티딜 이노시톨-3 키나제 족 구성원의 억제제도 또한 본 발명에서 유용할 수 있다. 이러한 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]; 및 [Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545]에 논의되어 있다.
- [0214] 포스포리파제 C 차단제 및 미오이노시톨 유사체와 같은 미오-이노시톨 신호전달 억제제도 또한 본 발명의 관심 대상이다. 이러한 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.
- [0215] 또다른 군의 신호 전달 경로 억제제는 Ras 암유전자 억제제이다. 상기 억제제로는 파르네실트랜스퍼라제, 제라닐-제라닐 트랜스퍼라제 및 CAAX 프로테아제의 억제제 뿐만 아니라 안티-센스 올리고뉴클레오티드, 리보자임 및 면역요법제가 포함된다. 상기 억제제는 야생형 돌연변이 ras를 함유하는 세포에서 ras 활성화를 차단함으로써 항증식제로서 작용한다고 나타났다. Ras 암유전자 억제제는 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]; 및 [BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30]에 논의되어 있다.
- [0216] 상기 언급한 바와 같이, 수용체 키나제 리간드 결합에 대한 항체 길항제는 또한 신호 전달 억제제로서 작용할 수 있다. 상기 군의 신호 전달 경로 억제제는 수용체 타이로신 키나제의 세포외 리간드 결합 도메인으로 인간화된 항체를 사용하는 것을 포함한다. 예를 들면, 임클론(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] 참조); 헤르셉틴(Herceptin)® erbB2 항체 (유방암에서의 타이로신 키나제 신호전달:erbB 족 수용체 타이로신 키나제, 문헌 [Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183] 참조); 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] 참조)이 있다.

- [0217] 비-수용체 키나제 혈관신생 억제제도 또한 본 발명에 유용할 수 있다. 혈관신생 관련 VEGFR 및 TIE2의 억제제는 신호 전달 억제제와 관련하여 상기에 논의한다 (두 수용체 모두 수용체 타이로신 키나제임). erbB2 및 EGFR 억제제는 혈관신생, 주로 VEGF 발현을 억제한다고 나타났기 때문에, 혈관신생은 일반적으로 erbB2/EGFR 신호전달과 연관된다. 따라서, 비-수용체 타이로신 키나제 억제제는 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, VEGFR (수용체 타이로신 키나제)을 인식하지 않으나 리간드에 결합하는 항-VEGF 항체; 혈관신생을 억제할 소분자 인테그린 억제제 (알파<sub>v</sub> 베타<sub>3</sub>); 엔도스타틴 및 안지오스타틴 (비-RTK)은 또한 본 발명의 개시된 화합물과 함께 유용함이 입증될 수 있다 (문헌 [Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935]; [Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253]; [Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469] 참조).
- [0218] 면역치료 처방계획에 사용되는 약제도 또한 화학식 I의 화합물과 함께 유용할 수 있다. 면역 반응을 발생시키는 수많은 면역학적 전략이 존재한다. 이들 전략은 일반적으로 종양 백신접종의 영역에 속한다. 상기 면역학적 접근법의 효능은 소분자 억제제를 이용하는 신호전달 경로의 조합된 억제를 통해 크게 향상될 수 있다. erbB2/EGFR에 대한 면역학적/종양 백신 접근법의 논의는 문헌 [Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576]; 및 [Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971]에서 발견된다.
- [0219] 아팍토시스 촉진 처방계획에 사용되는 약제 (예를 들어, bcl-2 안티센스 올리고뉴클레오티드)도 또한 본 발명의 조합에 사용될 수 있다. Bcl-2 족 단백질의 구성원은 아팍토시스를 차단한다. 그러므로, bcl-2의 상향조절은 화학내성과 연관되었다. 연구에 의하면, 상피 성장 인자 (EGF)가 bcl-2 족의 항-아팍토시스 구성원 (즉, mcl-1)을 자극한다고 나타났다. 그러므로, 종양에서 bcl-2의 발현을 하향조절하도록 고안된 전략은 임상적 이익이 증명되어, 현재 II상/III상 시험 중에 있다 (즉, 젠타(Genta)의 G3139 bcl-2 안티센스 올리고뉴클레오티드). bcl-2에 대한 안티센스 올리고뉴클레오티드 전략을 이용하는 이러한 아팍토시스 촉진 전략은 문헌 [Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823]; 및 [Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79]에 논의되어 있다.
- [0220] 세포 주기 신호전달 억제제는 세포 주기의 제어에 관여하는 분자를 억제한다. 사이클린 의존성 키나제 (CDK)라고 불리는 일족의 단백질 키나제 및 사이클린이라고 명명된 일족의 단백질과 상기 키나제의 상호작용은 진행 세포 주기를 통한 진행을 제어한다. 상이한 사이클린/CDK 복합체의 공조된 활성화 및 불활성화는 세포 주기를 통한 정상 진행에 필수적이다. 몇몇 세포 주기 신호전달 억제제는 개발 중에 있다. 예를 들어, CDK2, CDK4 및 CDK6를 비롯한 사이클린 의존성 키나제의 예 및 상기의 억제제는 예를 들어 문헌 [Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230]에 기재되어 있다.
- [0221] 한 실시양태에서, 본 발명의 암 치료법은 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물 및 1종 이상의 항-신생물제, 예를 들어 미세소관형성 저지제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제, 토포이소머라제 II 억제제, 대사길항제, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 타이로신 키나제 혈관신생 억제제, 면역치료제, 아팍토시스 촉진제 및 세포 주기 신호전달 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것의 공동-투여를 포함한다.
- [0222] 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서의 전암성 증후군의 치료에서의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트의 용도에 관한 것이다.
- [0223] 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 치료에서의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트의 용도에 관한 것이다.
- [0224] TPO는 거핵세포, 혈소판 및 줄기 세포에 대한 항-아팍토시스/생존 효과, 및 줄기 세포 및 거핵구성 세포에 대한 증식 효과를 비롯한 다양한 효과를 갖는다고 공지되어 있다 ([Kuter D. J. *Seminars in Hematology*, 2000, 37, 41-9]). 상기 TPO 활성화는, TPO가 분화를 유도하는 다른 사이토킨과 함께 사용되는 경우 상승 효과가 있도록, 줄기 세포 및 기원 세포의 수를 효과적으로 증가시킨다.
- [0225] 본 발명의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트는 또한 생존 및/또는 증식을 위해 세포에 작용한다고 공지된 다른 약제와 함께 생존 및/또는 증식을 위해 세포에 작용하는 데에 유용하다. 상기 다른 약제로는 G-CSF, GM-CSF, TPO, M-CSF, EPO, Gro-베타, IL-11, SCF, FLT3 리간드, LIF, IL-3, IL-6, IL-1, 프로제니포이에틴 (Progenipoietin), NESF, SD-01 또는 IL-5 또는 상기 언급된 임의의 약제의 생물학적 활성 유도체, KT6352 ([Shiotsu Y. et al., *Exp. Hemat.* 1998, 26, 1195-1201]), 우테로페린 ([Laurenz JC., et al. *Comp.*

Biochem. & Phys., Part A. Physiology., 1997, 116, 369-77)], FK23 ([Hasegawa T., et al. Int. J. Immunopharm., 1996, 18 103-112]), 및 줄기 세포, 기원 세포, 또는 TPO 수용체를 발현하는 기타 세포에 대해 항-아팍토시스, 생존 또는 증식 성질을 갖는다고 확인된 기타 분자가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0226] 당업자는 화합물이 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트인지, 따라서 본 발명의 범위에 포함되는지를 공지된 방법에 의해 쉽게 결정할 수 있다. 예를 들어, 하기 분석을 사용할 수 있다.

[0227] 루시페라제 분석

[0228] 화합물을 문헌 [Lamb, et al., Nucleic acids Research 23: 3283-3289 (1995)] 및 [Seidel, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 92: 3041-3045 (1995)]에 기재된 것과 같은 루시페라제 분석에서, 상기 문헌에 사용된 HepG2 세포를 TPO-반응성 BaF3 세포주 ([Vigon et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 5640-5644])로 치환함으로써 TPO 수용체의 아고니스트로서의 효력에 대해 시험한다. 쥐과동물 BaF3 세포는 TPO 수용체를 발현하고, 주로 쥐과동물 및 인간 골수 세포에서 관찰된 STAT (신호 전달자 및 전사의 활성화) 활성화의 패턴에 밀접하게 매치된다.

[0229] 증식 분석

[0230] 화합물을 인간 UT7TPO 세포주를 이용하는 시험관내 증식 분석으로 시험한다. UT7TPO 세포는 생존 및 성장이 TPO의 존재에 의존하는, Tpo-R을 발현하는 인간 거핵모구성 세포주이다 ([Komatsu et al. Blood 1996, 87, 4552]).

[0231] 분화 분석

[0232] 화합물을 인간 골수 세포로부터의 거핵세포의 성숙을 자극하는 그의 능력에 대해 시험한다. 이 분석에서, 정제된 인간 CD34+ 기원 세포를 시험 화합물과 함께 액체 배양물 중에서 10일 동안 인큐베이션한 후, 막횡단 당단백질 CD41 (gpIIB) (거핵구성 마커)을 발현하는 세포의 수를 유동세포 분석기에 의해 측정한다 (문헌 [Cwirla, S. E. et al Science, 1997, 276, 1696] 참조).

[0233] 본 발명의 범위 내의 제약상 활성인 화합물은 그것이 필요한 인간에서 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트로서 유용하다.

[0234] 암을 치료하는 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트의 능력은 하기 분석에서의 활성에 의해 증명된다.

[0235] 암 증식 분석

[0236] 평평-바닥 96-웰 미세적정 조직 배양 플레이트 (미국 캠브리지 소재의 코스타(Costar) 제품)를 본 분석에 사용하였다. 배양은 4 웰의 반복으로 수행하고; 각 웰은  $1 \times 10^4$ 개의 세포를 함유하였다. 6개 농도의 화합물 A (40  $\mu\text{g/mL}$  내지 100 ng/mL 범위)를 G-CSF 10 ng/mL, TPO 100 ng/mL 또는 EPO 5 U/mL의 부재 및 존재하에 시험하였다. 대조값 100%를 확립하기 위하여 세포를 또한 배지 단독, G-CSF 단독, TPO 단독 또는 EPO 단독에서 시험하였다. 각 웰에서의 최종 용량은 200  $\mu\text{l}$ 이었다. 플레이트를 37°C에서 3일 동안 습윤한 5% CO<sub>2</sub> 인큐베이터에 두었다. 웰을 최종 18시간의 인큐베이션 동안 <sup>3</sup>H-TdR 1  $\mu\text{Ci}$ 로 펄스화하고, 브란델(Brandel) 96-웰 세포 수거기 (미국 매릴랜드주 가이더스버그(Gaithersburg))에서 플레이트를 수거하고, 왈락(Wallac) 1450 마이크로베타 트리릭스(Microbeta TriLux) 섬광 계수기 (핀란드 투르쿠(Turku) 제품)로 필터 매트에서의 방사능활성을 측정함으로써, 삼중수소화된 티미딘 (<sup>3</sup>H-TdR)의 업테이크에 의해 증식을 측정하였다. 화합물 A의 효과는 시험 화합물로 처리한 세포의 결과를 대조군 세포 (대조군 100%)와 비교함으로써 결정하였다.

[0237]

세포주	설명	화합물 A IC50 (ug/mL)
CCRF-CEM	림프모구성 T 세포 백혈병	0.74
K562	만성 골수성 백혈병	1.80
MOLT-4	급성 림프모구성 T 세포 백혈병	0.56
RPMI-8226	형질세포종	5.90
SR	면역모세포성 대세포 백혈병	0.77

[0238]

[0239] 도 1 내지 5 참조

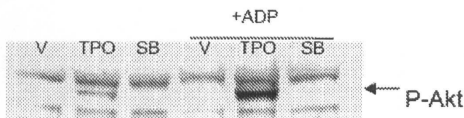
[0240] TPO 또는 화합물 A로 처리된 인간 혈소판에서의 Akt의 활성화

[0241] 건강한 자원자로부터 얻은 인간 혈소판을 세척하여, 비히클 (V) [0.33% DMSO], 100 ng/mL TPO [미국 미네소타 주 미네아폴리스 소재의 알앤디 시스템즈, 인크.(R&D Systems, Inc.)로부터 입수한 제조함 인간 트롬보포이에틴] 또는 SB (SB = 블롯 1에서 화합물 A) (10 mM)로 15분 동안 단독으로, 또는 13분 동안 단독으로 그 후 2분 동안 1 mM ADP와 함께 (+ADP) 처리하였다. 단백질 추출물을 Akt (Ser473) 활성화에 대해 프로빙하였다. 결과는 3회의 개별 실험의 대표값이다.

[0242] TPOR [TPO 수용체] 자극을 통해 활성화된다고 공지된 신호 전달 경로; 특히, Pi3K/Akt 경로 활성화 ([Chen, J., et al., Blood, 86, 4054-4062 (1995)]; [Kojima, H., et al., Thrombosis & Haemostasis, 74, 1541-1545 (1995)]; [Ezumi, Y., et al., FEBS Letters, 374, 48-52 (1995)])의 조사를 통해, 화합물 A를 인간 혈소판에서의 TPO와 비교하였다. 세척된 혈소판 제제를 TPO (블롯 1)로 처리하니 현저한 Akt 활성화가 유발되었으며, 이는 Akt에 대항하는 인산화-특이적 항체의 사용을 통해 증명되었다. 그러나, 화합물 A를 사용하였을 때 (블롯 1에서 SB로 명명됨), 활성화는 관찰되지 않았다. 또한, TPO로의 예비인큐베이션으로 인해, ADP (1 μM)와 조합된 Akt의 활성화는 TPO 또는 ADP 단독 (활성화가 관찰되지 않음)에 비해 현저히 향상되었다. 추가로, 혈소판을 ADP 첨가 전 화합물 A와 인큐베이션한 경우, 향상된 활성화는 관찰되지 않았다.

[0243] 상기 결과는 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트인 화합물 A에 의한 TPOR 자극이 Akt 인산화를 유발시키지 않았으며, TPO에 의한 자극이 Akt 인산화를 유발시켰음을 나타낸다. Akt 활성화는 특정 암에 연관되므로, 상기 결과는 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트, 개괄적으로 특히 화합물 A의 항암 활성화에 대한 하나의 가능한 설명을 제공한다.

[0244] 블롯 1

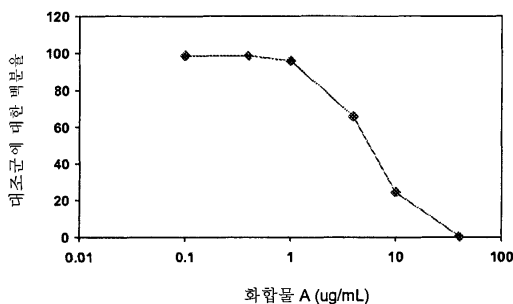


[0245]

[0246] 간암 분석

[0247] HepG2는 인간 간세포 암종 세포주이다. 활성화 세포 결정은 HepG2 세포를 이용하여, 10% FBS를 함유하는 배양 배지에서 96-웰 플레이트에  $2 \times 10^4$  개의 세포/mL를 플레이팅하고 5% CO<sub>2</sub>에서 37°C에서 밤새 인큐베이션함으로써 수행하였다. 이어서, 세포를 0, 0.1, 0.4, 1, 4, 10, 40 ug/mL의 화합물 A로 처리하고, 72시간 동안 인큐베이션하였다. 세포 증식은 셀타이터 글로(CellTiter Glo) (프로메가(Promega)) 시약을 이용하여 제조사의 프로토콜에 따라 측정하였다. 데이터는 대조군 (화합물 A 0 ug/mL)에 대한 백분율로서 보고된 n=4 웰의 평균이다.

[0248] 화합물 A는 대략 6 ug/mL의 IC<sub>50</sub>으로 살아있는 세포 수의 감소를 유도하였다.



[0249]

[0250] 고형 종양 세포주 증식 분석

[0251] 셀 타이터 글로 방법:

[0252] 대수증식기 성장 중인 세포를 50 uL 배지에서 2500개 세포/웰로 96-웰 플레이트에 시딩하고, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 인큐베이션하였다. 화합물 A를 배지에서 희석시키고, 0.1, 0.4, 1, 4, 10 및 40 ug/mL로 첨가하였다. 37

℃, 5% CO<sub>2</sub>에서 72시간 인큐베이션 후, 셀타이터-글로 발광 세포 생존력 분석 (프로메가 코퍼레이션)을 제조사의 지침에 따라 수행하였다. 간단하게는, 30분 실온 인큐베이션 후, 100 uL 셀타이터 글로 시약을 각 웰에 첨가하고, 2분 동안 혼합하였다. 10분 실온 인큐베이션 후 발광을 퍼킨엘머 마이오베타(PerkinElmer Microbeta) 발광 계수기를 사용하여 기록하였다. IC50은 엑셀 핏(EXCel Fit) 4.2.1로 결정하였다. 화합물 A의 효과는 하기 표에 나타낸다.

세포주	세포 유형	IC50 (µg/mL)	분석 체제
NCI-H23	NSCLC	13.9	셀 타이터 글로
HOP-92	NSCLC	13.5	셀 타이터 글로
EKVX	NSCLC	12.7	셀 타이터 글로
NCI-H226	NSCLC	11.0	셀 타이터 글로
HOP-62	NSCLC	10.6	셀 타이터 글로
A549	NSCLC	9.10	셀 타이터 글로
NCI-H322M	NSCLC	8.30	셀 타이터 글로
NCI-H522	NSCLC	5.90	셀 타이터 글로
NCI-H460	NSCLC	5.70	셀 타이터 글로
HepG2	간세포 암종	5.61	셀 타이터 글로

[0253]

[0254]

셀 타이터 글로 방법을 기재하고 있는 참고문헌으로는 문헌 [Zhelev et al, Cancer Chemother Pharmacol 2004: 53:267-275]; [McCabe, et al (2006) Cancer Res. 66 , 8109-8115]; 및 [Gauduchon, et al (2005) Clin. Cancer Res. 11, 2345-2354]이 있다.

[0255]

암 및 전암성 증후군에 대한 많은 현재의 치료들은 환자에게 유독하고/거나 독성 효과로부터 회복되고/거나 반대 효과를 진정시키기 위하여 환자가 주기적으로 치료를 중단해야 할 필요가 있는 반대 효과들을 촉발시킨다고 공지되어 있다. 상기 회복 기간은 또한 암 또는 전암성 증후군에게 재확립의 기회를 제공한다. 본 발명의 화합물인 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트, 적합하게는

[0256]

3'-{N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노}-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산;

[0257]

3'-{N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노}-2'-히드록시-3'-테트라졸-5-일비페닐;

[0258]

1-(3-클로로-5-{[4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-(4-시클로헥실피페라진-1-일)티아졸-2-일]카르바모일}피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실산;

[0259]

3'-{N'-[1-(3,5-디메틸-페닐)-2-옥소-6-트리플루오로메틸-1,2-디히드로-인돌-3-일리덴]-히드라지노}-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산; 및

[0260]

2'-히드록시-3'-{N'-[2-옥소-1-(4-프로필-페닐)-1,2-디히드로-인돌-3-일리덴]-히드라지노}-비페닐-4-카르복실산;

[0261]

및/또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물의 하나의 장점은 상기 화합물은 표준 항암 요법보다 대체적으로 덜 독성이고, 보다 긴 기간에 걸쳐, 적합하게는 3개월이 넘는 기간, 적합하게는 6개월이 넘는 기간, 적합하게는 9개월이 넘는 기간, 적합하게는 1년이 넘는 기간 동안 매일 기준으로 투여할 수 있어 암 또는 전암성 증후군의 연속적 치료를 제공할 수 있다고 여겨진다는 것이다. 암 및 전암성 증후군의 치료에서의 이러한 장점은 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트가 단독으로 투여되든 다른 항-신생물제가 공동-투여되든 실현될 수 있다. 공동-투여된 항-신생물제를 주기적으로 중지하는 경우라도, 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트는 암 또는 전암성 증후군의 지속 치료를 제공하기 위하여 계속 투여될 수 있다.

[0262]

그러므로, 본 발명은 암이

[0263]

뇌암 (신경아교종), 아교모세포종, 백혈병, 바나안-조나나 증후군, 코우덴병, 레미트-두크로스병, 유방암, 염증성 유방암, 윌름 종양, 유방 육종, 횡문근육종, 뇌실막세포종, 속질모세포종, 결장암, 두경부암, 콩팥암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 뼈의 거대 세포 종양, 갑상선암,

[0264]

림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성

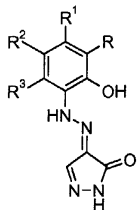
백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외 투 세포 백혈병, 거핵모구성 백혈병, 다발 골수종, 급성 거핵구성 백혈병 및 적백혈병,

- [0265] 약성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종,
- [0266] 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 질암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 침샘암, 간 세포암, 위암, 비인두암, 협측암, 구강암, GIST (위장관 간질 종양) 및 고환암
- [0267] 으로부터 선택되는 경우를 비롯하여, 유효량의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트를 암 치료가 필요한 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 치료 방법을 제공한다.
- [0268] 그러므로, 본 발명은 유효량의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트를 자궁경부 상피내 신생물, 의미불명 단클론성 감마병증 (MGUS), 골수이형성 증후군, 재생불량성 빈혈, 자궁경부 병변, 피부 모반 (흑색종-전단계), 전립선 상 피내 (관내) 신생물 (PIN), 관상피내암종 (DCIS), 결장 폴립 및 중증 간염 또는 간경화로부터 선택되는 전암성 증후군의 치료가 필요한 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에서의 상기 전암성 증후군의 치료 방법을 제공한다.
- [0269] 약물은 투여가 필요한 환자에게 정맥내, 근육내, 경구, 피하, 피내 및 비경구를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 통상적인 투여 경로로 투여될 수 있다.
- [0270] 본 발명의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트는 캡슐, 정제 또는 주사용 제제와 같은 통상적인 투여형으로 혼입 된다. 고체 또는 액체 제약 담체가 사용된다. 고체 담체로는 전분, 락토스, 황산칼슘 이수화물, 테라 알바, 수크로스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산이 포함된다. 액체 담체로는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 염수 및 물이 포함된다. 유사하게, 담체 또는 희석제는 임의의 방출 연장 물질, 예를 들어 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께 포함할 수 있다. 고체 담체의 양은 크게 달라지나, 바람직하게는, 투여 단위 당 약 25 mg 내지 약 1 g일 것이다. 액체 담체를 사용하는 경우, 제제는 시럽, 엘릭서, 에멀션, 연질 젤라틴, 멸균 주사용 액체, 예를 들어 앰플, 또는 수성 또는 비수성 액체 현탁액의 형태일 것이다.
- [0271] 제약 제제는 정제 형태의 경우 필요하다면 혼합, 과립화 및 압착을, 또는 원하는 경구 또는 비경구 제품을 제공 하기 위하여 적절한 경우 성분들의 혼합, 충전 및 용해를 비롯한 제약업자의 통상적인 기술에 따라 제조된다.
- [0272] 상기 기재한 바와 같은 제약 투여량 단위 중 제약상 활성인 화합물의 용량은 바람직하게는 활성 화합물 0.001 - 100 mg/kg, 바람직하게는 0.002 - 50 mg/kg 범위로부터 선택되는 효과있고 비독성인 양일 것이다. 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트가 필요한 인간 환자를 치료하는 경우, 선택된 용량은 바람직하게는 1일 1 내지 6회 경구 또는 비경구 투여된다. 바람직한 비경구 투여의 형태로는 국소, 직장, 경피, 주사에 의한 것 및 주입에 의한 연속적인 것이 포함된다. 인간 투여용 경구 투여량 단위는 적합하게는 활성 화합물 0.05 내지 3500 mg, 적합하 게는 0.1 내지 3000 mg, 적합하게는 10 내지 200 mg을 함유한다. 보다 적은 투여량이 사용되는 경구 투여가 바 람직하다. 그러나, 높은 투여량의 비경구 투여도 환자에게 안전하고 편리한 경우 사용될 수 있다.
- [0273] 투여될 최적 투여량은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있으며, 사용하는 특정 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트, 제제의 농도, 투여 방식 및 질환 상태의 진행도에 따라 달라질 것이다. 환자 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 비롯하여, 치료할 특정 환자에 의존하는 추가의 인자들로 인해 투여량을 조정할 필요가 있을 것이다.
- [0274] 인간을 비롯한 포유동물에서 암을 치료하는 본 발명의 방법은 치료 유효량의 본 발명의 제약상 활성인 화합물을 암 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0275] 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 치료에서의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트 화합물의 용도에 관 한 것이다.
- [0276] 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 치료에서의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트의 생체내 투여에 관 한 것이다.
- [0277] 또한, 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물 의 용도를 제공한다.
- [0278] 또한, 본 발명은 치료법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0279] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 제약 조성

물을 제공한다.

- [0280] 또한, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 VI의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0281] 또한, 본 발명은 치료법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 VI의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0282] 또한, 본 발명은 화학식 VI의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.
- [0283] 인간을 비롯한 포유동물에서 전암성 증후군을 치료하는 본 발명의 방법은 치료 유효량의 본 발명의 제약상 활성인 화합물을 전암성 증후군의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0284] 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서의 전암성 증후군의 치료에서의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0285] 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서의 전암성 증후군의 치료에서의 비-펩티드 TPO 수용체 아고니스트의 생체 내 투여에 관한 것이다.
- [0286] 또한, 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서의 전암성 증후군의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0287] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 전암성 증후군의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.
- [0288] 또한, 본 발명은 전암성 증후군의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 VI의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0289] 또한, 본 발명은 화학식 VI의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 전암성 증후군의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.
- [0290] 또한, 본 발명의 제약상 활성인 화합물은 추가의 활성 성분, 예를 들어 암을 치료한다고 공지된 다른 화합물과 공동-투여할 수 있다.
- [0291] 또한, 본 발명의 제약상 활성인 화합물은 추가의 활성 성분, 예를 들어 전암성 증후군을 치료한다고 공지된 다른 화합물과 공동-투여할 수 있다.
- [0292] 고려되는 등가물 - 당업자는 화학식 I 및 VI의 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 화학식 I에서, 2개의 질소 원자 사이에 그려진 이중 결합은 저급 질소 원자와 AR 치환기 사이에 존재한다. 화학식 I 및 VI의 화합물의 호변이성질체 형태는 하기 화학식 X로 예시된다:

**화학식 X**



- [0293]
- [0294] 상기 식에서, 'R' 기는 상기 정의한 바와 같다. 이러한 모든 화합물은 본 발명의 범위 내에 포함되며, 화학식 I 및 VI의 화합물의 정의에 본래 포함된다.
- [0295] 추가의 상술 없이, 당업자는 상기 기제를 이용하여 본 발명을 최대한 이용할 수 있다고 여겨진다. 그러므로, 하기 실시예는 단지 예시로서 파악해야 하며, 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 파악해서는 안된다.

**실시예**

- [0296] 실험 상술
- [0297] 실시예 1 - 캡슐 조성물

[0298] 본 발명을 투여하기 위한 경구 투여형은 표준 2피스 경질 젤라틴 캡슐을 하기 표 I에 나타난 비율의 성분들로 충전함으로써 제조하였다.

**표 I**

성분	양
3'-{N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노}-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산	25 mg
만니톨	55 mg
탈크	16 mg
마그네슘 스테아레이트	4 mg

[0300] 실시예 2 - 주사용 비경구 조성물

[0301] 본 발명을 투여하기 위한 주사용 형태는 물 중 10 부피% 프로필렌 글리콜 중에서 3'-{N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노}-2'-히드록시-3'-(테트라졸-5-일)비페닐 1.5 중량%를 교반함으로써 제조하였다.

[0302] 실시예 3 - 정제 조성물

[0303] 수크로스, 미세결정 셀룰로스, 및 하기 표 II에 나타난 바와 같은 비-펩티드 TPO 아고니스트를 10% 젤라틴 용액과 함께 기재된 비율로 혼합 및 과립화하였다. 습윤 과립을 스크리닝하고, 건조하고, 전분, 탈크 및 스테아르산과 혼합한 후, 스크리닝하고, 정제로 압착하였다.

**표 II**

성분	양
3'-{N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노}-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산	20 mg
미세결정 셀룰로스	30 mg
수크로스	4 mg
전분	2 mg
탈크	1 mg
스테아르산	0.5 mg

[0305] 본 발명의 바람직한 실시양태를 상기에 예시하지만, 본 발명은 본원에 개시된 명확한 설명으로 제한되지 않으며, 하기 청구항의 범위에 속하는 모든 변형에 대한 권리가 확보됨을 이해해야 한다.

**도면의 간단한 설명**

[0034] 도 1은 화합물 A로 처리된 CCRF-CEM 림프모구성 T 세포 백혈병 세포의 시험관내 반응을 나타낸다.

[0035] 도 2는 화합물 A로 처리된 K562 만성 골수성 백혈병 세포의 시험관내 반응을 나타낸다.

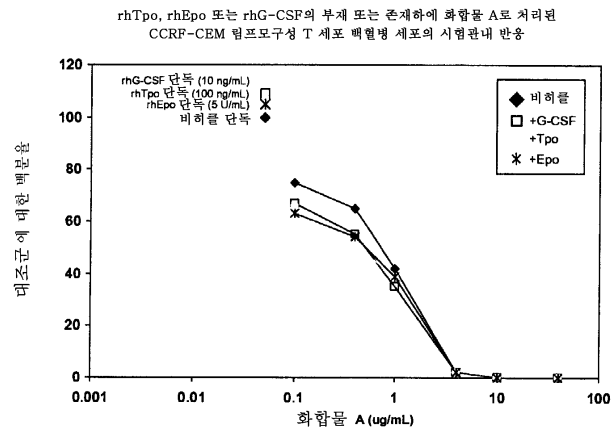
[0036] 도 3은 화합물 A로 처리된 MOLT-4 급성 림프모구성 T 세포 백혈병 세포의 시험관내 반응을 나타낸다.

[0037] 도 4는 화합물 A로 처리된 RPMI-8226 형질세포종 세포의 시험관내 반응을 나타낸다.

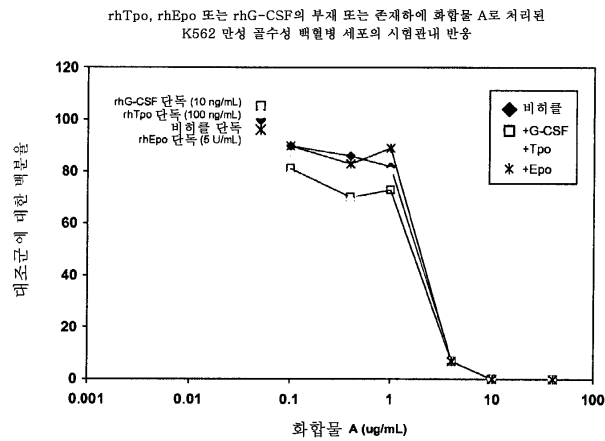
[0038] 도 5는 화합물 A로 처리된 SR 면역모세포성 거대 세포 백혈병 세포의 시험관내 반응을 나타낸다.

도면

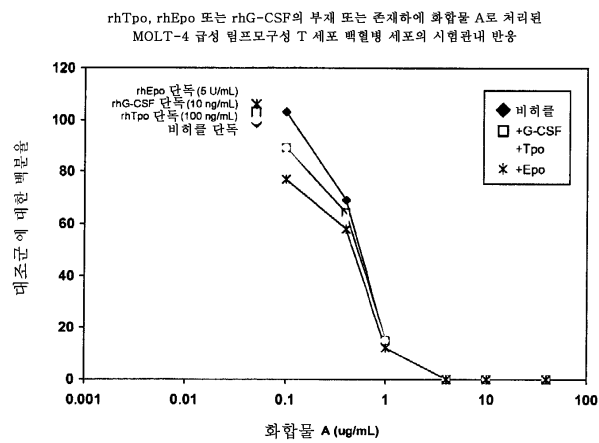
도면1



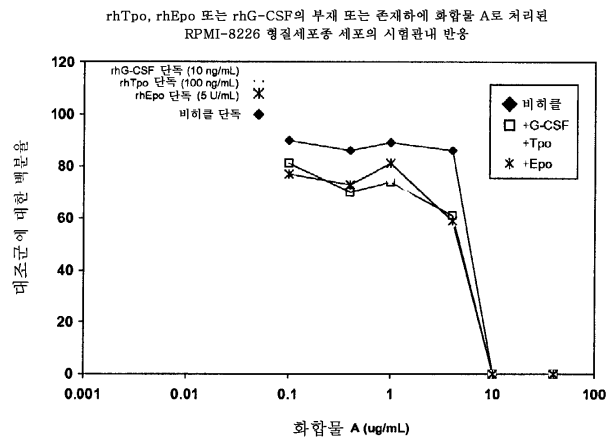
도면2



도면3



도면4



도면5

