



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0130438
 (43) 공개일자 2014년11월10일

- | | |
|---|---|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/275 (2006.01) A61K 31/277 (2006.01)
C07C 335/30 (2006.01) C07C 335/20 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7022683(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년05월14일
심사청구일자 2014년08월13일
(62) 원출원 특허 10-2011-7027471
원출원일자(국제) 2010년05월14일
심사청구일자 2011년11월18일
(85) 번역문제출일자 2014년08월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/034838
(87) 국제공개번호 WO 2010/135170
국제공개일자 2010년11월25일
(30) 우선권주장
61/180,121 2009년05월20일 미국(US) | (71) 출원인
셀슈틱스 코포레이션
미국 매사추세츠 01915, 베버리, 수트 151-비, 커
밅스 센터 100
(72) 발명자
메논, 크리슈나
미국 매사추세츠 01915, 베버리, 수트 151-비, 커
밅스 센터 100 셀슈틱스 코포레이션 내
(74) 대리인
특허법인세림 |
|---|---|

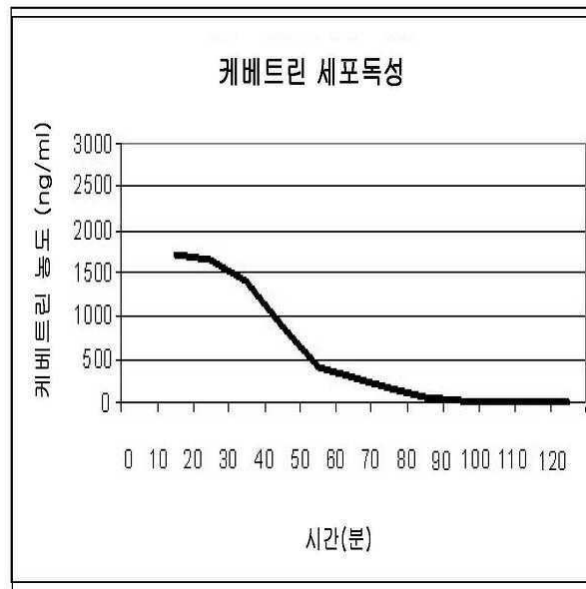
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **니트릴 유도체 및 이의 약제학적 용도 및 조성물**

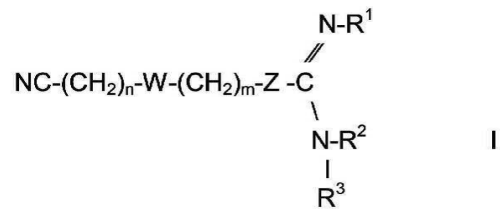
(57) 요약

니트릴 유도체 및 니트릴 유도체를 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다. 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

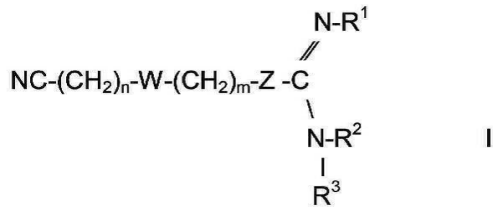


또한 이러한 화합물, 이러한 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 제조를 위한 공정, 및 과증식 질병, 염증성 질병 및 바이러스성 및 세균성 감염을 치료하는 및 암세포에서 세포자멸을 유도하는 이러한 화합물의 이용 방법이 개시된다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 염산염(hydrochloride) 또는 브롬화수소산염(hydrobromide)를 포함하는 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 과중식 질병, 염증성 질병, 바이러스성 감염 또는 세균성 감염을 치료하기 위한 약물:

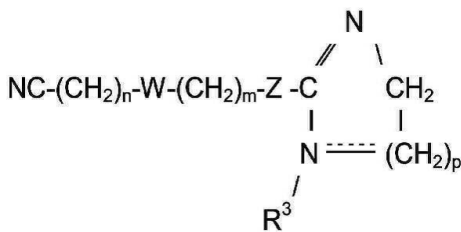


여기서, Z는 황이고;

여기서, n은 1 내지 8 중의 한 정수이고 m은 1 내지 8 중의 한 정수이고;

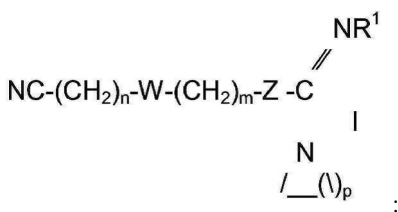
R¹, R² 및 R³는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며, 여기서 상기 알킬 기의 알킬 모이어티는 선형; 분지형; 환형; 및 선형, 분지형 및 환형; 알킬 모이어티의 조합일 수 있고, 상기 기들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 메톡시, 에톡시, 0-n-프로필, 0-이소프로필, 0-n-부틸, 및 0-t-부틸 중에서 선택된 기로 치환될 수 있거나; 또는

R¹ 및 R²는, 이들이 직접적으로 부착된 질소 및 이 질소에 부착된 탄소와 함께, p가 1 내지 7 중의 한 정수인 5개 이상의 구성원으로 된 하기에 나타난 것과 같은 고리를 형성하고



여기서 점선은 임의적인 이중 결합을 나타내며, 단서 조항으로 이러한 이중 결합이 존재하는 경우에, R³는 부재이며 이중 결합에 인접한 CH₂기는 두 개의 수소 대신 하나의 수소를 가지거나,

또는 R² 및 R³는 이들이 부착된 질소와 함께 p가 1 내지 7 중의 한 정수인 3개 이상의 구성원으로 된 하기에 나타난 것과 같은 고리를 형성하고

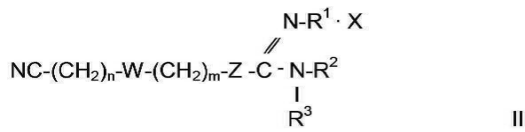


W는 부재이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물이고



여기서 n, m, W, Z, R¹, R², 및 R³는 제1항에서 규정된 바와 같고, X는 약제학적으로 허용가능한 산인 약물.

청구항 3

제1항에 있어서,

단서 조항으로 상기 화합물은 S-시아노메틸이소티오우레아 HBr(S-cyanomethylisothiourea HBr)를 포함하지 않는 약물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화합물은 S-(3-시아노프로필)이소티오우레아(S-(3-cyanopropyl) isothiourea), S-(2-시아노에틸)이소티오우레아(S-(2-cyanoethyl)isothiourea), S-(4-시아노부틸)이소티오우레아(S-(4-cyanobutyl)isothiourea), S-(5-시아노펜틸)이소티오우레아(S-(5-cyanopentyl)isothiourea), S-(4-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아(S-(4-cyanomethylphenyl)methylisothiourea), S-2(4-[2-시아노에틸]페닐)에틸이소티오우레아(S-2(4-[2-cyanoethyl]phenyl)ethylisothiourea), S-(2-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아(S-(2-cyanomethylphenyl)methylisothiourea), S-(6-시아노메틸피리딘-2-일)메틸이소티오우레아(S-(6-cyanomethylpyridin-2-yl)methylisothiourea), S-(3-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아(S-(3-cyanomethylphenyl)methylisothiourea), S-(1-시아노메틸나프트-2-일)메틸이소티오우레아(S-(1-cyanomethylnaphth-2-yl)methylisothiourea) 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서 선택된 약물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 과증식 질병은 가슴(breast), 방광(bladder), 뼈(bone), 뇌(brain), 중추신경계(central nervous system), 말초신경계(peripheral nervous system), 결장(colon), 내분비선(endocrine glands), 식도(esophagus), 자궁내막(endometrium), 생식세포(germ cells), 신경교종(glioma)을 포함하는 머리와 목, 신장(kidney), 간(liver), 폐(lung), 후두(larynx) 및 하인두(hypopharynx), 중피종(mesothelioma), 육종(sarcoma), 난소(ovary), 이자(pancreas), 전립선(prostate), 직장(rectum), 소장(small intestine), 연조직(soft tissue), 고환(testis), 위(stomach), 피부(skin), 수뇨관(ureter), 질(vagina) 및 음문(vulva)의 암; 유전성 암(inherited cancers), 망막모세포종(retinoblastoma) 및 빌름스종양(Wilms tumor); 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 비호킨즈 병(non-Hodgkin's disease), 만성 골수양 백혈병(chronic myeloid leukaemia), 급성 골수양 백혈병(acute myeloid leukaemia), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 호킨즈 병(Hodgkin's disease), 다발성골수종(multiple myeloma) 및 T-세포 림프종(T-cell lymphoma); 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome), 형질세포종양증(plasma cell neoplasia), 부종양성 증후군(paraneoplastic syndrome), 원발부위 불명의 암(cancers of unknown primary site), 약물-저항성 암(drug resistant cancers) 및 AIDS 관련 악성종양(AIDS related malignancies)과 같은 세포 과증식인 약물.

청구항 6

포유류에서 과증식 질병, 염증성 질병, 바이러스성 감염 또는 세균성 감염을 치료하기 위한, 제1항에서 명시된 약물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 암 치료를 위한 것이며 상기 약제학적 조성물은 체중의 Kg당 1mg 내지 300mg의 세포자멸 유도 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

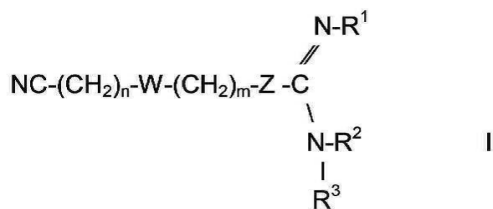
제6항 또는 제7항에 있어서,

상기 조성물은 용량 단위 형태로 존재하며 또는 비경구성 투여를 위한 약제학적 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서,

체중의 Kg당 1mg 내지 300mg의 항과증식 질병, 항-염증성, 항바이러스성 또는 항세균성 유효량으로 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물:

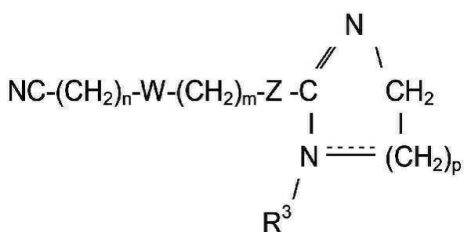


여기서, Z는 황이고;

여기서, n은 1 내지 8 중의 한 정수이고 m은 1 내지 8 중의 한 정수이고;

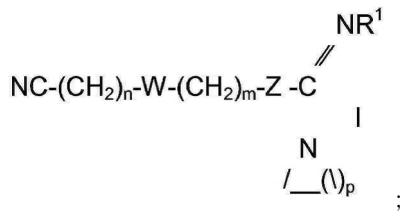
R¹, R² 및 R³는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며, 여기서 상기 알킬 기의 알킬 모이어티는 선형; 분지형; 환형; 및 선형, 분지형 및 환형; 알킬 모이어티의 조합일 수 있고, 상기 기들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 메톡시, 에톡시, O-n-프로필, O-이소프로필, O-n-부틸, 및 O-t-부틸 중에서 선택된 기로 치환될 수 있거나; 또는

R¹ 및 R²는, 이들이 직접적으로 부착된 질소 및 이 질소에 부착된 탄소와 함께, p가 1 내지 7 중의 한 정수인 5개 이상의 구성원으로 된 하기에 나타난 것과 같은 고리를 형성하고



여기서 점선은 임의적인 이중 결합을 나타내며, 단서 조항으로 이러한 이중 결합이 존재하는 경우에, R³는 부재이며 이중 결합에 인접한 CH₂기는 두 개의 수소 대신 하나의 수소를 가지거나,

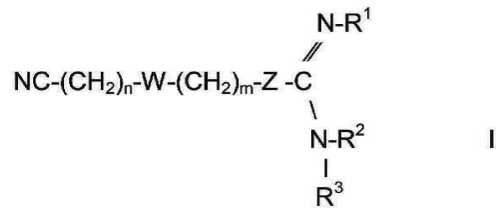
또는 R² 및 R³는 이들이 부착된 질소와 함께 p가 1 내지 7 중의 한 정수인 3개 이상의 구성원으로 된 하기에 나타난 것과 같은 고리를 형성하고



W는 부재이다.

청구항 10

화학식 I의 화합물:

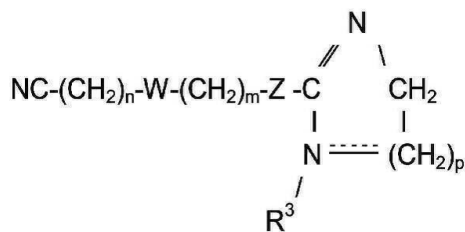


여기서, Z는 황이고;

여기서, n은 1 내지 8 중의 한 정수이고 m은 1 내지 8 중의 한 정수이고;

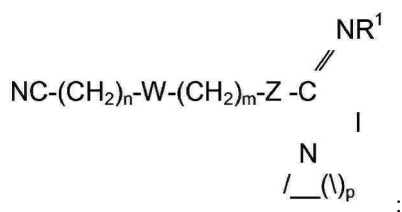
R¹, R² 및 R³는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며, 여기서 상기 알킬 기의 알킬 모이어티는 선형; 분지형; 환형; 및 선형, 분지형 및 환형; 알킬 모이어티의 조합일 수 있고, 상기 기들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 메톡시, 에톡시, 0-n-프로필, 0-이소프로필, 0-n-부틸, 및 0-t-부틸 중에서 선택된 기로 치환될 수 있거나; 또는

R¹ 및 R²는, 이들이 직접적으로 부착된 질소 및 이 질소에 부착된 탄소와 함께, p가 1 내지 7 중의 한 정수인 5개 이상의 구성원으로 된 하기에 나타난 것과 같은 고리를 형성하고



여기서 점선은 임의적인 이중 결합을 나타내며, 단서 조항으로 이러한 이중 결합이 존재하는 경우에, R³는 부재이며 이중 결합에 인접한 CH₂기는 두 개의 수소 대신 하나의 수소를 가지거나,

또는 R² 및 R³는 이들이 부착된 질소와 함께 p가 1 내지 7 중의 한 정수인 3개 이상의 구성원으로 된 하기에 나타난 것과 같은 고리를 형성하고



W는 부재이고,

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이나, 단서 조항으로 이 화합물은 S-(시아노메틸)이소티오우레아 HCl, S-(시아노메틸)이소티오우레아 HBr, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 HCl, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 HBr, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 p-톨루엔설포네이트, S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 HCl, S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 피크레이트, 또는 S-파라-시아노벤질이소티오우레아 HCl이 아님.

청구항 11

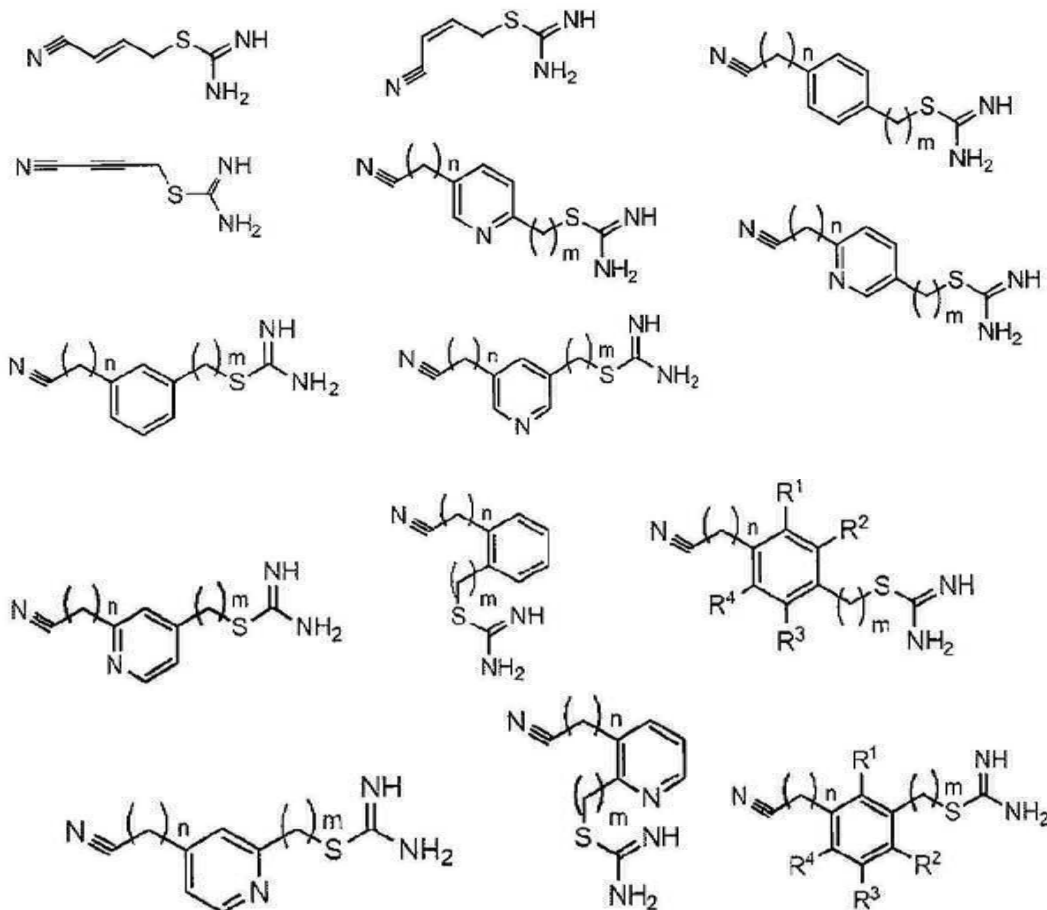
제10항에 있어서,

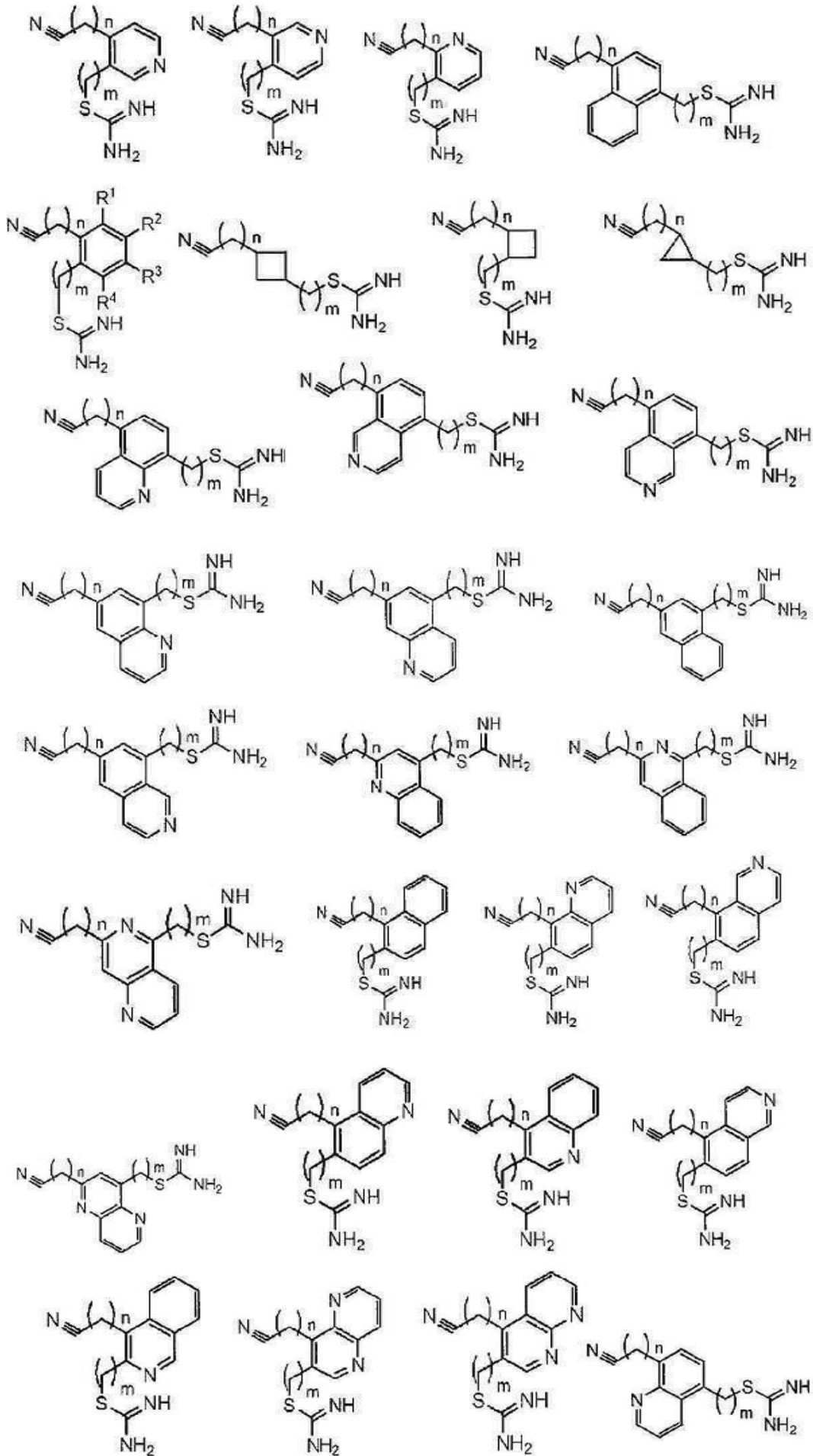
S-(4-시아노부틸)이소티오우레아, S-(5-시아노펜틸)이소티오우레아, S-(4-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아, S-2-(4-[2-시아노에틸]페닐)에틸이소티오우레아, S-(2-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아, S-(6-시아노메틸피리딘-2-일)메틸이소티오우레아, S-(3-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아, 및 S-(1-시아노메틸나프트-2-일)메틸이소티오우레아 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

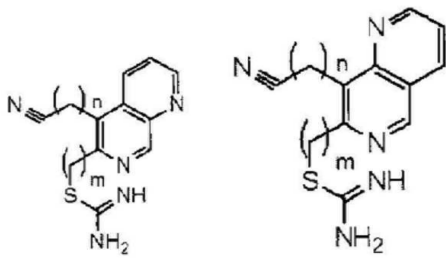
청구항 12

제10항에 있어서,

화학식 I의 화합물은 다음 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:







여기서 n 및 m은 독립적으로 1 내지 8 중의 정수이며 R¹, R², R³, 및 R⁴는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, -CH₂-사이클로프로필, 비닐, 알릴, n-부틸, 제2부틸, 이소부틸, tert-부틸, 사이클로부틸, -CH₂-사이클로부틸, n-펜틸, 제2펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 사이클로펜틸, -CH₂-사이클로펜틸, n-헥실, 제2헥실, 사이클로헥실, 및 -CH₂-사이클로헥실 모이어티일 수 있고, 이들은 제35항에서 규정된 바와 같은 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있고, R¹, R², R³, 및 R⁴는 또한 알케닐 및 알킬닐일 수 있고; 여기서 알케닐 기는 에틸닐, 프로페닐, 부테닐, 또는 1-메틸-2-부텐-1-일이고; 및 알킬닐 기는 에틸닐, 2-프로피닐(프로파길), 또는 1-프로피닐임.

청구항 13

포유류에서 과증식 질병, 염증성 질병, 바이러스성 감염 또는 세균성 감염을 치료하기 위한, 체중의 Kg당 1mg 내지 300mg인 항과증식, 항-염증성, 항바이러스성 또는 항세균성 유효량의 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 니트릴 유도체 및 니트릴 유도체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 이러한 화합물의 제조 공정, 이러한 화합물의 제조에 사용된 중간물, 및 과증식 질병, 염증성 질병 및 바이러스성 및 세균성 감염 치료에서 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

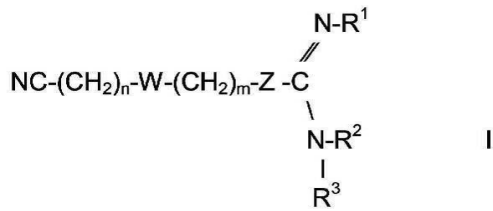
[0002] 전술한 유도체 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 다음의 특성들 중 하나 이상을 가진다: AKT 억제, 세포주기 과증식의 억제, 암세포에서 세포 주기 특이적인 세포사멸 유도, LTB₄ 활성의 억제, 및 실험 동물에서 종양 크기의 상당한 감소를 나타내는 항혈관형성 활성. 이들 화합물은, 그러므로, 인간에서 신경교종을 비롯한 두경부암, 약제내성 폐암, 에스트로겐 의존성 또는 비의존성암, 비소세포 폐암 및 대장암과 같은 과증식 질병을 포함하지만 이에 제한되지 않는 광범한 포유류의 질환들을 치료하는데 유용하다. 에스트로겐 의존성암의 비제한적 예는 유방암과 난소암이다. 이들의 LTB₄ 활성의 억제의 결과로, 이들 화합물은 알리지, 천식 및 관절염과 같은 염증성 질병을 치료하는데 유용하고, 이들의 AKT 억제 및 사이토카인 활성화의 결과로, 이들 화합물은 또한 바이러스성 및 세균성 감염을 치료하는데 유용하다. 현재, 전술한 질병들의 새로운 치료법을 찾기 위한 커다란 관심이 존재한다.

[0003] 치환된 이소티오우레아 화합물의 염이 Miller et al., JACS, Vol. 62, 2099 - 2103 (1940); Shapiro, et al., Radiation Research, Vol. 7, No. 1, 22-34 (1957); King et al., Biochemistry, Vol. 17, No. 8, 1499-1506 (1978); Bauer and Welsh, J. Org. Chem. Vol. 26, No. 5, 1443-1445 (1961); Southan, et al., Br. J. Pharmacol., Vol. 114, 510-516 (1995); 및 Gerber, et al., Organic Synthesis, Vol. 77, 186 (2000)에 언급되었다.

발명의 내용

[0004] 한 특정 구체예에서, 본 발명은 인간을 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유류에서, 암, 염증성 질병 및 바이러스성 및 세균성 감염을 비롯한 과증식 질병의 치료를 위한, 화학식 I의 화합물의 항과증식 질병, 항염증성, 항

바이러스성 또는 항세균성의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물과 관련된다:



[0005]

[0006]

여기서, Z는 황, 구리, 은, 금 및 백금 중에서 선택되거나, Z는 ClO₂, BrO₂, 및 IO₂ 중에서 선택된 할로젠-포함 모이어티이고;

[0007]

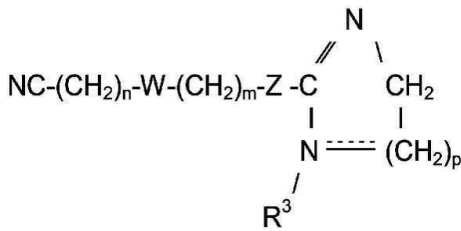
여기서, n은 0이거나 1 내지 8 중의 한 정수이고 m은 0이거나 1 내지 8 중의 한 정수이고;

[0008]

R¹, R² 및 R³는 수소, -CH₂-사이클로헥실, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 및 C₂-C₆ 알키닐 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 기의 알킬 모이어티는 선형, 분지형 및 환형, 및 선형이고, 분지형 및 환형의 알킬, 알케닐 및 알키닐 모이어티의 조합일 수 있고, 상기 기들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 메톡시, 에톡시, 0-n-프로필, 0-이소프로필, 0-n-부틸, 및 0-t-부틸 중에서 선택된 기로 치환될 수 있거나; 또는

[0009]

R¹ 및 R²는, 이들이 직접적으로 부착된 질소 및 이 질소에 부착된 탄소와 함께 p가 1 내지 7 중의 한 정수인 5개 이상의 구성원으로 된 하기에 나타난 것과 같은 고리를 형성하고



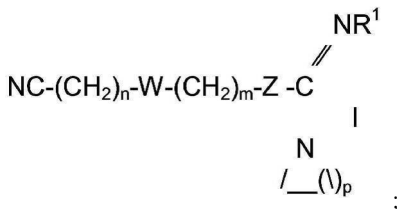
[0010]

[0011]

여기서 점선은 임의적인 이중 결합을 나타내며, 단서 조항으로 이러한 이중 결합이 존재하는 경우에, R³는 부재하며 이중 결합에 인접한 CH₂기는 두 개의 수소 대신 하나의 수소를 가지거나,

[0012]

또는 R² 및 R³는 이들이 부착된 질소와 함께 p가 1 내지 7 중의 한 정수인 3개 이상의 구성원으로 된 하기에 나타난 것과 같은 고리를 형성하고



[0013]

[0014]

W는 부재하거나 또는 W는 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, 트랜스-CH=CH-, 시스-CH=CH-, -C=C-, 또는 -CHR⁴-CHR⁵-, 트랜스-CR⁴=CR⁵-, 시스-CR⁴=CR⁵- 중에서 선택되고, 여기서 R⁴, 및 R⁵는 -CH₂-사이클로헥실, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 및 C₁-C₆ 알킬 에테르 (또한 C₁-C₆ 알킬 -O- 로도 지칭됨) 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는

[0015]

W는 다음으로 구성되는 이치환된 모이어티의 군에서 선택된 이치환된 모이어티이고, 여기서 이치환된 이라는 용어는 W가 어떻게 (CH₂)_m 및 (CH₂)_n 기에 부착되었는지를 가리키기 위해 사용되며

[0016]

(a) 다음의 화학식들로 나타난 것과 같은, 포화되거나 한 개, 두 개 또는 세 개의 이중 결합으로써 불포화될 수

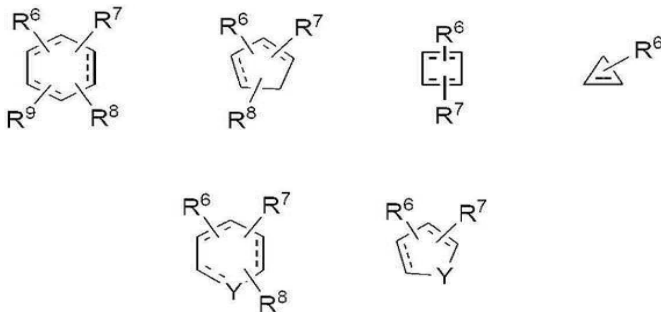
있는 1,2-, 1,3-, 또는 1,4-이치환된 6원 고리; 포화되거나 한 개 또는 두 개의 이중 결합으로써 포화될 수 있는 1,2-, 또는 1,3-이치환된 5원 고리; 포화되거나 한 개 또는 두 개의 이중 결합으로써 포화될 수 있는 1,2-, 또는 1,3-이치환된 4원 고리; 또는 포화되거나 하나의 이중 결합으로써 포화될 수 있는 1,2-이치환된 3원 고리, 여기서 상기 이치환된 고리 상의 치환기는 화학식 I에서 W에 부착된 기이고



[0017]

[0018] 여기서 점선은 임의의 이중결합을 가리키며;

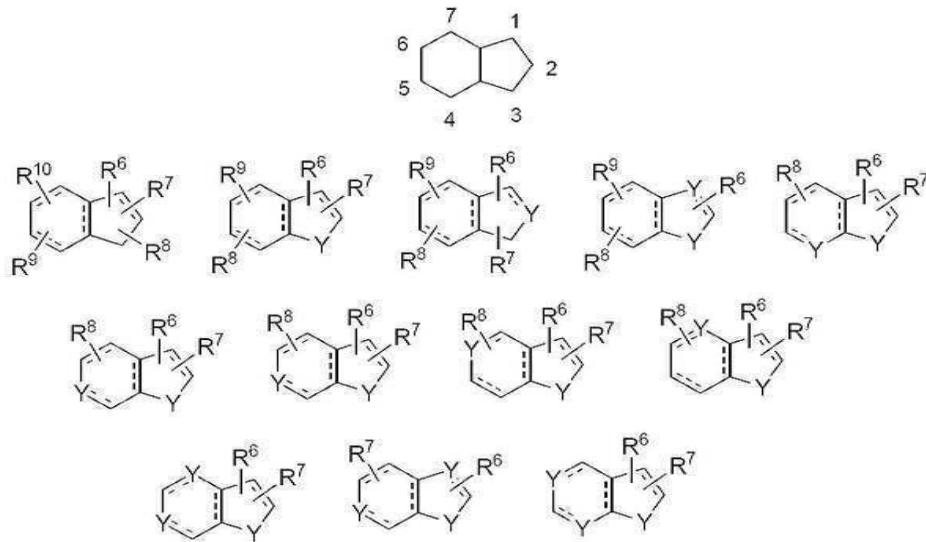
[0019] (b) 다음의 화학식들로 나타난 것과 같은, 포화되거나 한 개, 두 개 또는 세 개의 이중 결합으로써 포화될 수 있는 1,2-, 1,3-, 또는 1,4-이치환된 6원 고리; 포화되거나 한 개 또는 두 개의 이중 결합으로써 포화될 수 있는 1,2-, 또는 1,3-이치환된 5원 고리; 포화되거나 한 개 또는 두 개의 이중 결합으로써 포화될 수 있는 1,2-, 또는 1,3-이치환된 4원 고리; 또는 포화되거나 하나의 이중 결합으로써 포화될 수 있는 1,2-이치환된 3원 고리, 여기서 상기 이치환된 고리 상의 치환기는 화학식 I에서 W에 부착된 기이고, 상기 이치환된 고리는 다음의 화학식들로 나타난 것과 같이 추가적인 치환기 R^6 , R^7 , R^8 , 및 R^9 를 가질 수 있고



[0020]

[0021] 여기서 점선은 임의의 이중결합을 가리키며; 여기서 R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 수소, $-CH_2-$ 사이클로헥실, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, 또는 C_1-C_6 알킬 에테르 중에서 독립적으로 선택되며; 6원 고리는 포화되거나 한 개, 두 개 또는 세 개의 이중 결합을 가질 수 있고, 5 및 4원 고리는 포화되거나 한 개 또는 두 개의 이중 결합을 가질 수 있으며 3원 고리는 포화되거나 한 개의 이중 결합을 가질 수 있고; 여기서 Y는 질소, 산소, 또는 황이며;

[0022] (c) 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 또는 1,7-이치환된 포화 및 하나 이상의 이중 결합으로써 불포화된 9원 고리 중에서 선택된 고리, 여기서 고리 위치는 하기에 제시된 첫 번째 고리에 나타난 바와 같이 숫자가 매겨지고, 상기 고리는 하기에 제시된 두 번째 내지 열세 번째 고리 중에서 선택되고, 여기서 상기 이치환된 고리상의 치환기는 화학식 I에서 W에 부착된 기이며, 그리고 상기 이치환된 고리는 다음의 화학식들에 나타난 바와 같이 추가적인 치환기 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 를 가질 수 있고

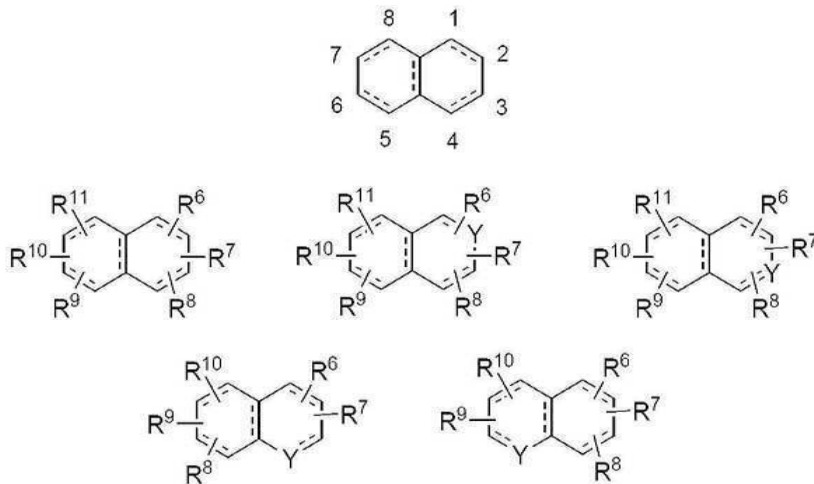


[0023]

[0024] 여기서 점선은 임의의 이중결합을 가리키며;

[0025] 여기서 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 수소, $-CH_2-$ 사이클로헥실, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 또는 C_1-C_6 알킬 에테르 중에서 독립적으로 선택되며; 여기서 Y는 질소, 산소, 또는 황이며;

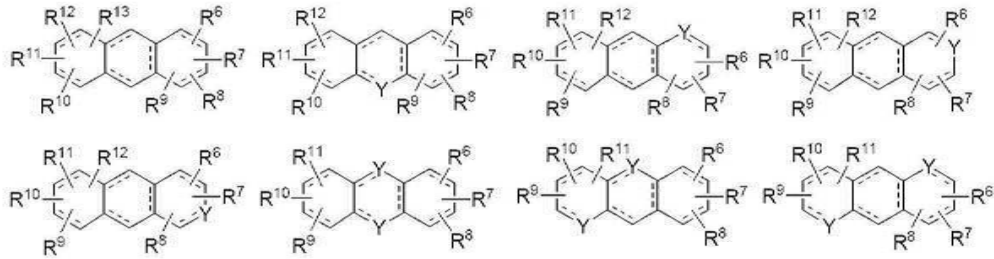
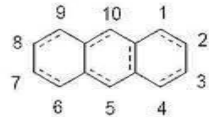
[0026] (d) 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 또는 1,8-이치환된 포화 및 하나 이상의 이중 결합으로써 불포화된 나프탈렌 고리 중에서 선택된 고리, 여기서 고리 위치는 하기에 제시된 첫 번째 고리에 나타난 바와 같이 숫자가 매겨지고, 상기 고리는 하기에 제시된 두 번째 내지 여섯 번째 고리 중에서 선택되고, 여기서 상기 이치환된 고리상의 치환기는 화학식 I에서 W에 부착된 기이며, 상기 이치환된 고리는 다음의 화학식들에 나타난 바와 같이 추가적인 치환기 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 를 가질 수 있고



[0027]

[0028] 여기서 점선은 임의의 이중결합을 가리키며; 여기서 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 는 수소, $-CH_2-$ 사이클로헥실, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 또는 C_1-C_6 알킬 에테르 중에서 독립적으로 선택되고; 여기서 Y는 질소, 산소, 또는 황이며; 및

[0029] (e) 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 1,10-, 2,5-, 3,5-, 4,5-, 또는 5,10-이치환된 포화 및 하나 이상의 이중 결합으로써 불포화된 안트라센 고리 중에서 선택된 고리, 여기서 고리 위치는 하기에 제시된 첫 번째 고리에 나타난 바와 같이 숫자가 매겨지고, 상기 고리는 하기에 제시된 두 번째 내지 아홉 번째 고리 중에서 선택되고, 여기서 상기 이치환된 고리상의 치환기는 화학식 I에서 W에 부착된 기이며, 상기 이치환된 고리는 다음의 화학식들에 나타난 바와 같이 추가적인 치환기 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 를 가질 수 있고



[0030]

[0031]

[0032]

[0033]

[0034]

[0035]

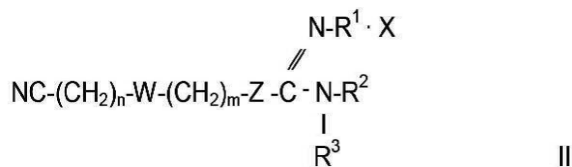
여기서 점선은 임의의 이중결합을 가리키며;

여기서 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², 및 R¹³는 수소, -CH₂사이클로헥실, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆알키닐, 또는 C₁-C₆ 알킬 에테르 중에서 독립적으로 선택되며; 여기서 Y는 질소, 산소, 또는 황이며;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체이다.

한 구체예에서, R¹, R² 및 R³는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, -CH₂-사이클로프로필, n-부틸, 제2부틸, 이소부틸, tert-부틸, 사이클로부틸, -CH₂-사이클로부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 사이클로펜틸, -CH₂-사이클로펜틸, n-헥실, sec-헥실, 사이클로헥실, -CH₂-사이클로헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일, 에티닐, 2-프로피닐(프로파길), 및 1-프로피닐 중에서 독립적으로 선택되고, 이들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 메톡시, 에톡시, O-n-프로필, O-이소프로필, O-n-부틸, 및 O-t-부틸 중에서 선택된 하나 이상의 치환기를 지닐 수 있다.

본 발명의 한 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물이며



[0036]

[0037]

[0038]

[0039]

여기서 n, m, W, Z, R¹, R², 및 R³는 상기 규정된 바와 같고, X는 약제학적으로 허용가능한 산이다. 한 구체예에서 이 산은 HCl이다. 또 다른 구체예에서 이 산은 HBr이다.

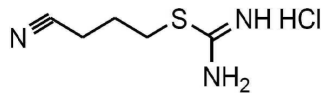
본 발명의 한 구체예에서, Z는 황, 구리, 은, 금 또는 백금이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, Z는 황이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, Z는 구리이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, Z는 금이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, Z는 상기 규정된 바와 같은 할로젠-포함 모이어티이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, R¹, R² 및 R³는 각각 수소이다. 본 발명의 한 특정한 화합물에서, Z는 구리이고, R¹, R² 및 R³는 각각 수소이고, m은 1이고, n은 1이고, 그리고 W는 CH₂이다.

본 발명의 한 구체예에서, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², 및 R¹³는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, -CH₂-사이클로프로필, 비닐, 알릴, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 사이클로부틸, -CH₂-사이클로부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 사이클로펜틸, -CH₂-사이클로펜틸, n-헥실, sec-헥실, 사이클로헥실, -CH₂-사이클로헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일, 에티닐, 2-프로피닐(프로파길), 및 1-프로피닐 중에서 독립적으로 선택되며, 이들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 메톡시, 에톡시, O-n-프로필, O-이소프로필, O-n-부틸, 및 O-t-부틸 중에서 선택된 하나 이상의 치환기

를 지닐 수 있다.

[0040] 본 발명의 한 구체예에서 W는 알릴 또는 비닐이다.

[0041] 본 발명의 한 구체예는 포유류에서 암, 염증성 질병, 및 바이러스성 및 세균성 감염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 과증식 질병의 치료를 위한, 항과증식 질병, 항염증성, 항바이러스성 또는 항세균성 유효량의 4-이소티오우레이도부티로니트릴 (또한 S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 또는 S-(γ-시아노프로필)리소티오우레아로 명명됨) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물과 관련된다. 특정한 구체예에서, 이 조성물은 4-이소티오우레이도부티로니트릴의 하이드로클로라이드 애시드 부가염을 포함하며, 이것은 또한 "케베트린(Kevetrin)"으로도 공지이다. 이 염은 다음의 화학식을 가진다



[0042]

[0043] 케베트린

[0044] 또 다른 구체예에서 조성물은 4-이소티오우레이도부티로니트릴의 하이드로브로마이드 애시드 부가염을 포함한다.

[0045] 또 다른 구체예에서 본 발명은 포유류에서 암, 염증성 질병, 및 바이러스성 및 세균성 감염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 과증식 질병의 치료를 위한, 항과증식 질병, 항염증성, 항바이러스성 또는 항세균성 유효량으로 S-(2-시아노에틸)이소티오우레아, S-(4-시아노부틸)이소티오우레아, S-(5-시아노펜틸)이소티오우레아 중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물과 관련된다.

[0046] 또 다른 구체예에서 본 발명은 포유류에서 암, 염증성 질병, 및 바이러스성 및 세균성 감염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 과증식 질병의 치료를 위한, 항과증식 질병, 항염증성, 항바이러스성 또는 항세균성 유효량으로 S-(4-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드, S-2(4-[2-시아노에틸]페닐)에틸이소티오우레아메실레이트, S-(2-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드, S-(6-시아노메틸피리딘-2-일)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드, S-(3-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드, S-(1-시아노메틸나프트-2-일)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드 중에서 선택된 화합물, 또는 이의 상이한 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물과 관련된다. 또 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 하기에 제시된 실시예 11에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 또는 이의 상이한 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 유리 염기 중에서 선택된 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0047] 본 발명의 한 구체예에서 약제학적 조성물은 S-시아노메틸이소티오우레아 HBr을 포함하지 않는다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 약제학적 조성물은 S-시아노메틸이소티오우레아 HCl 또는 S-시아노메틸이소티오우레아 HBr을 포함하지 않는다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 약제학적 조성물은 S-시아노메틸이소티오우레아의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하지 않는다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 약제학적 조성물은 유리 염기로서 또는 염으로서 S-시아노메틸이소티오우레아를 포함하지 않는다.

[0048] 본 발명의 한 구체예에서 약제학적 조성물은 S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 HCl, S-시아노메틸이소티오우레아 HBr 및 S-시아노메틸이소티오우레아 HCl를 포함하지 않는다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 약제학적 조성물은 S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 HCl, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 HBr, S-시아노메틸이소티오우레아 HCl 또는 S-시아노메틸이소티오우레아 HBr을 포함하지 않는다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 약제학적 조성물은 S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 및 S-시아노메틸이소티오우레아의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하지 않는다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 약제학적 조성물은 유리 염기로서 또는 염으로서 S-(2-시아노에틸)이소티오우레아를 포함하지 않으며, 유리 염기로서 또는 염으로서 S-시아노메틸이소티오우레아를 포함하지 않는다.

[0049] 본 발명의 또 다른 구체예에서 약제학적 조성물은 S-(시아노메틸)이소티오우레아 HCl, S-(시아노메틸)이소티오우레아 HBr, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 HCl, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 HBr, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 p-톨루엔설포네이트, S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 HCl, S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 피크레이트, 및 S-파라-시아노벤질이소티오우레아 HCl를 포함하지 않는다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 약제학적 조성물은 또한 S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 또는 S-파라-시아노벤질이소티오우레아의 하이드로브로마이드 염을 포함하지 않는다.

- [0050] 본 발명의 또 다른 구체예에서 약제학적 조성물은 S-(시아노메틸)이소티오우레아, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아, S-(3-시아노프로필)이소티오우레아, 또는 S-파라-시아노벤질이소티오우레아의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하지 않는다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 화합물은 S-(시아노메틸)이소티오우레아, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아, S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 및 S-파라-시아노벤질이소티오우레아 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되지 않는다.
- [0051] 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 이의 애시드 부가 염 및 염기염(이염(disalt) 포함)을 포함한다. 적절한 산 부가 염은 무독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예로 아세테이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로젠 포스페이트/디하이드로젠 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르타레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이 포함된다. 적절한 염기 염은 무독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예로 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 갈슘, 콜린, 디에틸아민, 디올라민, 글리신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염이 포함된다. 적절한 염의 검토는, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)를 참조한다.
- [0052] 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 적절하게는 화학식 I의 화합물의 용액 및 원하는 산 또는 염기를 함께 혼합하여 쉽게 제조될 수 있다. 염은 용액으로부터 침전될 수 있고 여과로 수집되거나 용매의 증발로 회수될 수 있다. 염에서 이온화 정도는 완전히 이온화되는 것부터 거의 비이온화되는 것까지 다양할 수 있다.
- [0053] 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염(이후로는 또한 활성 화합물로도 지칭됨)은 용매화되지 않거나 용매화된 형태 두 가지 모두로 존재할 수 있다. 활성 화합물(염, 유리 염기, 유리 산 및 중성 화합물의 형태인 것들 포함)은 수화물 및 다른 용매 화합물을 형성할 수 있다. 용어 '용매 화합물'은 본 명세서에서 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들면, 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 기재하기 위해 사용되었다. 용어 '수화물'은 상기 용매가 물인 경우에 적용된다. 약제학적으로 허용가능한 용매 화합물은 수화물 및 다른 용매 화합물을 포함하며 여기서 결정화의 용매는 동위 원소로 치환된 것, 예를 들면 D₂O, d₆-아세톤, d₆-DMSO일 수 있다. 활성 화합물은 클라스테이트(clathrate) 또는 다른 복합체로서 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화, 수화 등의 형태는 비용매화, 비수화/무수 등의 형태와 균등하며 본 명세서에 청구된 화합물, 조성물 및 이용 방법은 이들 형태뿐 아니라 이성질, 결정질 및 비결정질 형태 및 밑에서 논의되는 동위 원소로 표지된 화합물을 본 발명의 범위 내에 포함하는 것으로 의도되었다.
- [0054] 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 포함하는 화학식 I의 화합물은 둘 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 알케닐 또는 알케닐렌기 또는 사이클로알케닐 기가 포함된 화학식 I의 화합물의 경우에, 기하학적 시스/트랜스(또는 Z/E) 이성질체가 가능하다. 화합물이 예를 들면 케토 또는 옥심 기 또는 방향족 모이어티를 포함하는 경우에, 호변 이성질화 현상('호변이성화')이 발생할 수 있다. 이로 인해 단일 화합물이 한 가지 이상 유형의 이성질화를 나타낼 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 이들이 산 부가 또는 염기 염을 형성하는 경우 이성질체로서 존재할 수 있으며, 여기서 상대 이온은 광학 활성을 가진, 예를 들면, D-락테이트 또는 L-리신이고, 또는 라세믹, 예를 들면, DL-타르타레이트 또는 DL-아르기닌으로 존재할 수 있다.
- [0055] 입체이성질체의 혼합물은 당업자에게 공지된 종래의 기술로 분리될 수 있다. 예를 들면, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994)를 참조한다.
- [0056] 시스/트랜스 이성질체는 당업자에게 잘 공지된 종래의 기술, 예를 들면, 크로마토그래피 및 분별 결정으로 분리될 수 있다.
- [0057] 일반적으로, 본 발명의 거울상이성질적으로 순수한 화합물은 당분야에 공지인 공정, 가령, 예를 들면 적절하게 광학적으로 순수한 전구체 및 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할물로부터의 키랄 합성에 따라 제조될 수 있고 분리될 수 있다. 예를 들면, 라세미체(또는 라세믹 전구체)는 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 분리될 수 있다. 대안적으로, 라세미체(또는 라세믹 전구체)는 적절하게 광학적인 활성 화

합물, 예를 들면, 알코올과 반응할 수 있거나, 또는, 화학식 I의 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티를 포함하는 경우, 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 같은 산 또는 염기와 반응할 수 있다. 수득된 부분입체이성질 혼합물은 크로마토그래피 또는 분별 결정 또는 둘 모두에 의해 분리될 수 있으며, 부분입체이성질체의 하나 또는 둘 모두는 당업자에게 잘 공지된 수단에 의해 상응하는 순수한 광학이성질체(들)로 전환될 수 있다.

[0058] 본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구체)은 크로마토그래피, 전형적으로는 수지에 0 내지 50%의 이소프로판올, 전형적으로는 2 내지 20%, 및 0 내지 5%의 알킬아민, 전형적으로는 0.1%의 디에틸아민을 포함하는 탄화수소, 전형적으로는 헵탄 또는 헥산으로 구성되는 이동상 및 비대칭 고정상을 이용하는 HPLC를 사용하여 광학이성질체-부화(enriched) 형태로 얻어질 수 있다. 용리액의 농축으로 부화된 혼합물이 제공된다.

[0059] 고체상에서, 본 발명의 화합물은 결정질 또는 비결정질 형태로 존재할 수 있다.

[0060] 본 발명은 본 명세서에 청구된 모든 약제학적으로 허용가능한 동위 원소-표지된 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 가진, 그러나 원자 질량 또는 질량 번호는 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 번호와 상이한 원자로 교체된다.

[0061] 본 발명의 화합물에 내포되기에 적절한 동위원소의 예로 ^2H 및 ^3H 와 같은 수소, ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C 와 같은 탄소, ^{36}Cl 와 같은 염소, ^{18}F 와 같은 불소, ^{123}I 및 ^{125}I 와 같은 요오드, ^{13}N 및 ^{15}N 과 같은 질소, ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O 와 같은 산소, ^{32}P 와 같은 인, 및 ^{35}S 와 같은 황의 동위원소가 포함된다. 특정 동위 원소-표지된 화학식 I의 화합물, 예를 들면, 방사성 동위원소를 내포하는 화합물은 약제 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 는 이들의 내포의 용이성 및 쉬운 탐지 방식의 관점에서 이 목적을 위해 특히 유용하다. 중수소, 즉 ^2H 과 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 우수한 대사 안정성으로 얻어지는 특정한 치료 이익, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약 필요량을 제공할 수 있고, 따라서 일부 환경에서 선호될 수 있다. ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 과 같은 양전자 방출 동위원소로의 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층 촬영법(Positron Emission Topography, PET) 연구에서 유용할 수 있다.

[0062] 동위 원소-표지된 화학식 I의 화합물은 당업자에게 공지인 종래의 기술에 의해 또는 이전에 사용된 표지되지 않은 시약 대신에 적절한 동위 원소-표지된 시약을 이용하는 첨부된 실시예에 기재된 것들과 유사한 공정에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

[0063] 본 발명은 또한 세포성 과증식의 치료를 위한 항과증식 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물과 관련된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 암의 치료를 위한 항암 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물과 관련된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 암의 치료를 위한 세포자멸 유도 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물과 관련된다. 또 다른 구체예에서, 상기에서 논의된 약제학적 조성물 중에서 제외된 하나 이상의 화합물이 이 문단에서 가리키는 약제학적 조성물로부터 역시 제외될 수 있다.

[0064] 본 발명은 또한 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포성 과증식의 치료를 위한, 항과증식 또는 항암 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 용량 단위 형태의 약제학적 조성물과 관련된다. 또 다른 구체예에서, 상기에서 논의된 약제학적 조성물 중에서 제외된 하나 이상의 화합물이 전술한 약제학적 조성물로부터 역시 제외될 수 있다.

[0065] 본 발명은 또한 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포성 과증식의 치료를 위한, 항과증식 또는 항암 유효량으로 비경구성 투여에 적절한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 비경구성 약제학적 조성물과 관련된다. 이 약제학적 제품은 멸균의 등장 용액에 제품의 원하는 양을 용해시킴으로써 얻어질 수 있고, 임의의 원하는 경로를 통해 쉽게 투여될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기에서 논의된 약제학적 조성물 중에서 제외된 하나 이상의 화합물이 전술한 약제학적 조성물로부터 역시 제외될 수 있다.

[0066] 본 발명은 또한 인간을 비롯한 포유류에서 암, 염증성 질병, 및 바이러스성 및 세균성 감염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 과증식 질병의 치료 방법과 관련되며, 이 방법은 이러한 치료가 필요한 환자에게 항과증식 질병, 항-염증성, 항바이러스성 또는 항세균성 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서 화합물은 S-(3-시아노프로필)이소티오우레아, S-(2-시아노에틸)이소티

오우레아, S-(4-시아노부틸)이소티오우레아, S-(5-시아노펜틸)이소티오우레아, S-(4-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아, S-2(4-[2-시아노에틸]페닐)에틸이소티오우레아, S-(2-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아, S-(6-시아노메틸피리딘-2-일)메틸이소티오우레아, S-(3-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아, 및 S-(1-시아노메틸나프트-2-일)메틸이소티오우레아 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된다. 또 다른 구체예에서 화합물은 S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 하이드로클로라이드이다. 또 다른 구체예에서 화합물은 하기의 실시예 11에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 또는 이의 상이한 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 유리 염기 중에서 선택된다.

[0067] 본 발명은 또한 이러한 치료가 필요한 환자에게 항과증식 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 과증식의 치료 방법과 관련된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 이러한 치료가 필요한 환자에게 항암 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법과 관련된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 이러한 치료가 필요한 환자에게 세포자멸 유도 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법과 관련된다. 또 다른 구체예에서, 상기에서 논의된 약제학적 조성물 중에서 제외된 하나 이상의 화합물이 이 문단에서 가리키는 방법으로부터 역시 제외될 수 있다.

[0068] 본 발명은 또한 이러한 치료를 필요로 하는 포유류에서 두경부암, 비소세포 폐암, 소세포폐암, 저항성 유형의 폐 및 임의의 여성 암, 난소암, 유방암 또는 대장암의 치료 방법과 관련되며, 이 방법은 상기 포유류에 항암 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 한 구체예에서 암은 두경부암, 비소세포 폐암, 난소암 및 대장암 중에서 선택된다. 본 발명의 한 구체예에서 머리암은 신경교종이다.

[0069] 본 발명은 또한 이러한 치료를 필요로 하는 포유류에서 세포자멸의 유도를 일으키는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 일정량의 활성 화합물, 및 일정량의 최소한 한 가지의 두 번째 화합물 또는 방사선을 개별적으로, 동시에, 공동으로, 연속적으로 또는 시간간격을 두고 차례로 이를 필요로 하는 상기 포유류에게 투여하는 것을 포함하는 과증식 질병의 치료 방법과 관련되며, 상기 두 번째 화합물은 화학요법의 항암제 및 표적-특이적 항암제로 이루어진 군에서 선택된 항암제이고, 여기서 활성 화합물 및 상기 두 번째 화합물 또는 방사선의 양은 치료 효과를 가져온다. 본 발명의 한 구체예에서, 상기 두 번째 화합물은 (i) 알킬화/카바미드화제; (ii) 백금 유도제; (iii) 세포분열 억제제/미세소관 억제제; (iv) 회전효소 억제제; (v) 피리미딘 길항제; (vi) 퓨린 길항제; (vii) 폴산 길항제; 및 (viii) 주입된 방사성 물질로 이루어진 군에서 선택된다. 본 발명의 한 구체예에서, 상기 표적-특이적 항암제는 (i) 카이네이즈 억제제; (ii) 프로테아좀 억제제; (iii) 히스톤 데아실레이즈 억제제; (iv) 열충격 단백질 90 억제제; (v) 혈관 표적화제(vascular targeting agents, VAT) 항혈관생성 억제제, 및 KDR 타이로신 카이네이즈 억제제; (vi) 단일클론 항체 및 단일클론 항체의 돌연변이체 및 결합체 및 항체 단편; (vii) 올리고뉴클레오타이드를 기초한 치료제; (viii) 톨-유사 수용체/TLR 9 작용제, TLR 7 작용제 및 이의 유사체, 또는 TLR 7/8 작용제 및 TLR 7/8 작용제로서 면역촉진성 RNA; (ix) 프로테아제 억제제; (x) 호르몬 치료제; (xi) 블레오마이신; (xii) 레티노이드; (xiii) DNA 메틸트랜스퍼레이즈 억제제; (xiv) 알라노신; (xv) 사이토카인; (xvi) 인터페론; 및 (xvii) 종양괴사인자 수용체(death receptor) 작용제로 이루어진 군에서 선택된다. 본 발명의 한 구체예에서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 개별적으로, 동시에, 공동으로, 연속적으로 또는 시간간격을 두고 차례로 항암 유효량의 방사선과 함께 투여된다. 전술된 내용으로부터, 본 명세서에서 사용되는 용어 "유효량"이 단독으로 투여했을 경우 효과적인 활성 화합물의 일정량뿐만 아니라 또 다른 치료제와 공동으로 투여했을 경우 효과적인 활성 화합물의 일정량을 포함하여 명백할 것이다.

[0070] 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 과증식 질병은 유방, 방광, 뼈, 뇌, 중추 및 말초신경계, 결장, 내분비선, 식도, 자궁내막, 생식세포, 두경부, 신장, 간, 폐, 후두 및 하인두, 중피종, 육종, 난소, 췌장, 전립선, 직장, 소장, 연조직, 고환, 위장, 피부, 수노관, 질 및 외음부의 암; 유전성 암, 망막모세포종 및 빌름스 종양; 백혈병, 혈액암, 비-호지킨병, 만성 및 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 호지킨병, 다발성 골수종 및 T-세포 혈액암; 골수이형성증후군, 플라즈마세포 종양증, 부종양 증후군, 원발부위 불명의 암, 약제내성 암 및 AIDS 연관 악성종양을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 질병은 항과증식 또는 항암 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 포유류에 투여하여 치료된다. 본 발명의 한 구체예에서, 과증식 질병은 두경부암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 저항성 유형의 폐 및 임의의 여성암, 유방암, 난소암 및 대장암으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0071] 본 발명은 또한 상기 규정된 것과 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 관련되며,

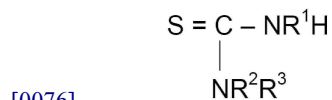
단서 조항으로 이 화합물은 S-(시아노메틸)이소티오우레아 HCl, S-(시아노메틸)이소티오우레아 HBr, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 HCl, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 HBr, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 p-톨루엔설펜포네이트, S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 HCl, S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 피크레이트, 및 S-파라-시아노벤질이소티오우레아 HCl가 아니다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 이 화합물은 또한 S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 또는 S-파라-시아노벤질이소티오우레아의 하이드로브로마이드 염이 아니다.

[0072] 본 발명의 또 다른 구체예에서 이 화합물은 S-(시아노메틸)이소티오우레아, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아, S-(3-시아노프로필)이소티오우레아, 또는 S-파라-시아노벤질이소티오우레아의 약제학적으로 허용가능한 염이 아니다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 이 화합물은 S-(시아노메틸)이소티오우레아, S-(2-시아노에틸)이소티오우레아, S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 및 S-파라-시아노벤질이소티오우레아 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되지 않는다.

[0073] S-시아노메틸이소티오우레아가 또한 카바미미도티오익 애시드, 시아노메틸 에스테르로 명명되고; S-(2-시아노에틸)이소티오우레아가 또한 카바미미도티오익 애시드, 시아노에틸 에스테르로 명명되고; S-(3-시아노프로필)이소티오우레아가 또한 카바미미도티오익 애시드, 시아노프로필 에스테르로 명명되고; 및 S-파라-시아노벤질이소티오우레아가 또한 카바미미도티오익 애시드, (4-시아노페닐)메틸 에스테르로 명명되는 것을 유념해야 한다.

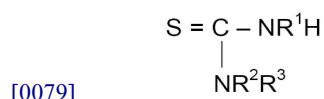
[0074] 본 발명의 한 구체예에서 이 화합물은 S-(4-시아노부틸)이소티오우레아 및 S-(5-시아노펜틸)이소티오우레아 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 이 화합물은, S-(4-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드, S-2(4-[2-시아노에틸]페닐)에틸이소티오우레아 메실레이트, S-(2-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드, S-(6-시아노메틸피리딘-2-일)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드, S-(3-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드, S-(1-시아노메틸나프트-2-일)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드 또는 이의 상이한 약제학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된다. 또 다른 구체예에서 이 화합물은 하기의 실시예 11에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 또는 이의 상이한 약제학적 염 또는 이의 유리 염기 중에서 선택된다.

[0075] 본 발명은 또한 Z가 황인 화학식 I의 화합물의 하이드로클로라이드 애시드 부가 염을 제조하는 공정과 관련되며, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 위에서 규정한 것과 같은 다음의 화학식의 티오우레아 또는 티오우레아 유도체를 환류 온도에서 물 또는 물/알코올 용매에서 또는 극성 용매에서 n, m, 및 W가 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 규정한 것과 같은 화학식 NC-(CH₂)_n-W-(CH₂)_mCl의 적절한 니트릴 유도체와 반응시켜 Z가 황인 화학식 I의 화합물을 제공하는 것을 포함하고



[0076] 그리고, 필요한 경우, 유리 염기 또는 상이한 산 부가 염을 제조하는 것을 포함한다. 본 발명의 한 구체예에서 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올에서 선택된 알코올 및 하나 이상의 전술한 알코올과 물의 혼합물로부터 선택된다.

[0077] 본 발명은 또한 Z가 구리, 은, 금, 백금 및 ClO₂, BrO₂ 및 IO₂ 중에서 선택된 할로젠-포함 모이어티 중에서 선택되는 화학식 I의 화합물의 하이드로클로라이드 애시드 부가 염을 제조하기 위한 공정과 관련되며, n, m, 및 W는 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 규정한 것과 같은 화학식 NC-(CH₂)_n-W-(CH₂)_mCl의 화합물을, 개별적인 금속의 염 또는 할로젠-포함 모이어티의 염과 반응시켜 중간 화합물을 형성하고 이후 이 중간 화합물을 다음 화학식의 티오우레아 또는 티오우레아 유도체와 반응시켜 Z가 구리, 은, 금, 백금 또는 ClO₂, BrO₂ 및 IO₂ 중에서 선택된 할로젠-포함 모이어티인 화학식 I의 화합물을 제공하는 것을 포함하고



[0078] 여기서 R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 위에서 규정한 것과 같고, 여기서 중간물의 형성 및 산 부가 염의 형성은 물 또는 물/알코올 용매에서 또는 극성 용매에서, 환류 온도에서 수행되고, 그리고, 필요한 경우, 유리 염기 또는 상이한 산 부가 염을 제조하는 것을 포함한다. 본 발명의 한 구체예에서 이 용매는 메탄올, 에탄올, 이소

프로판올에서 선택된 알코올 및 하나 이상의 전술한 알코올과 물의 혼합물로부터 선택된다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 하이드로브로마이드 애시드 부가 염 및 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 제조와 관련된다. 하이드로브로마이드 애시드 부가 염은 상기에 기재된 공정에서 브롬 포함 출발 물질을 치환하여 제조된다. 메실레이트 염은 상기에 기재된 공정에서 메실레이트 출발 물질을 치환하여 제조된다. 본 발명의 이염이 출발 물질로서 염을 이용하여 유사하게 제조될 수 있다. 유리 염기가 두 개의 염기성 중심을 가질 경우 이러한 염을 형성하는 것이 가능할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0081]

도 1은 케베트린 세포독성의 시간 의존도를 나타낸다. 인간 암종 세포가 상이한 농도의 케베트린에 5, 10, 20, 30, 또는 45 분 또는 1, 2, 6, 24, 또는 120 시간 동안 노출되었다. IC50으로 표현되는 세포의 생존도가 MTT 분석을 사용하여 측정되어 케베트린 노출시간에 대해 도시되었다.

도 2는 케베트린 및 시스플라틴에 대한 활성 스펙트럼을 나타낸다. 명시된 암세포주의 생존도에 대한 케베트린 및 시스플라틴의 영향을 세 번의 배가 시간(doubling time) 동안 케베트린에 지속적으로 노출시킨 후 MTT 분석을 이용해 측정하였다. 명시된 값들이 다음과 같이 계산된다: $\log(IC_{50} \text{ 개별 세포주} - IC_{50} \text{ 평균})$. 음의 값이 세포주가 평균보다 더 민감하다는 것을 가리키는 반면, 양의 값은 세포주가 평균보다 더욱 내성을 가짐을 가리킨다. 검사된 모든 세포주에 대한 평균 IC50는 케베트린에 대해 4.9×10^{-7} M, 그리고 시스플라틴에 대해 2.1×10^{-6} M이었다.

도 3은 케베트린으로 인한 마우스의 체중 변화를 나타낸다. 0일에 100 또는 200 mg/kg의 케베트린 IV로 처리한 이후, 마우스의 동물 체중이 나타난다.

도 4는 유방 암종에서 케베트린 또는 택솔의 효능을 나타낸다. MDA-MB-231 인간 유방 암종을 가진 마우스를 200 mg/kg의 케베트린 IV로 7, 9, 및 11일에 처리하고, 22 mg/kg의 택솔 IV로 7,9,11 및 13일에 처리하여 비교하였다.

도 5는 대장 암종에서 케베트린 또는 5-FU의 효능을 나타낸다. HT-29 종양을 가진 누드 마우스를 200 mg/kg의 케베트린 IV이나 5-FU 중 하나로 7, 9, 및 11일에 처리하였다.

도 6는 전립선 암에서 케베트린 또는 시스플라틴의 효능을 나타낸다. PC-3 종양을 가진 누드 마우스를 200 mg/kg의 케베트린 IV로 7, 9, 11일에 처리하거나 또는 10 mg/kg의 시스플라틴으로 7일에 처리하였다.

도 7은 인간 P-글라이코프로테인 매개 내성 대장 암종에서 케베트린 또는 택솔의 효능을 나타낸다. HCT-15 종양을 가진 누드 마우스를 200 mg/kg의 케베트린 IV로 종양 후 7, 9, 11일에 처리하거나 또는 22 mg/kg의 택솔로 종양 후 7, 9, 11 및 13일에 처리하였다.

도 8은 A549 다제내성 인간 폐 암종에서 7, 9 및 11일에 처리한 케베트린 200 mg/kg의 효능을 7,9,11 및 13일에 처리한 택솔 22 mg/kg에 대하여 나타낸다.

도 9는 NCI-H1975 다제내성 인간 폐 암종에서 7, 9 및 11일에 처리한 케베트린 200 mg/kg의 효능을 7,9,11 및 13일에 처리한 택솔 22 mg/kg에 대하여 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0082]

Z가 확인 본 발명에 유용한 화합물을 물에서 티오우레아를 화학식 $NC-(CH_2)_n-W-(CH_2)_mCl$ 의 적절한 니트릴 유도체와 반응시켜 제조하고, 여기서 n, m, 및 W는 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 규정한 것과 같다. 동일한 양의 티오우레아와 니트릴을 10x 부피의 물 또는 물/알코올 용매, 또는 극성 용매에 첨가하고, 주위 압력에서 약 4시간 동안 가열하여 환류시킨다. 물과 알코올의 혼합물을 제조하기 위해 또는 극성 용매로 사용하기 위해 적절한 알코올의 비제한적인 예는 메탄올, 에탄올 및 및 이소프로판올을 포함한다. 반응 혼합물을 증발시켜 원하는 생성물을 산출한다. 이 생성물은 에탄올 또는 또 다른 적절한 용매, 예를 들면, 이소프로판올 또는 메탄올 또는 전술한 알코올 중의 하나와 아세톤의 혼합물로부터 재결정화에 의해 정제된다. 결정질 물질은 여과로 수집되고 고진공하에 건조된다. Z가 구리, 은, 금 및 백금 중에서 선택되거나, Z가 ClO_2 , BrO_2 , 및 IO_2 중에서 선택된 할

로겐-포함 모이어티인 화학식 I의 화합물이 유사하게 제조된다.

- [0083] W 모이어티에서 Y가 황, 산소 또는 질소인 화학식 I의 화합물은 적절한 니트릴 유도체를 선택하여 제조되며, 여기서 황, 산소 또는 질소는 W 모이어티에서 고리의 원하는 위치에 있다.
- [0084] 당업자는 관심사의 특정 화합물을 만들기 위해 어떻게 상기에 논의된 것들로부터 조건을 선택할지 또는 변형을 줄 것인지 알 것이다.
- [0085] 환자의 질병 및 증상에 따라, 본 명세서에 사용된 용어 "치료"는 하나 이상의 근치적(curative), 고식적(palliative) 및 예방적 치료를 포함할 수 있다. 활성 화합물은 환자의 치료에서 방사선 치료와 함께 또는 다른 항과증식 화합물 가령, 사이클로포스포미드, 시스플라틴, 카보플라틴, 택솔, 및 얼비투스 중 하나 이상과 함께, 그리고 다른 승인된 항과증식 화합물과, 병용으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 환자의 구체적인 장애 및 증상에 따라, 이러한 치료는 화합물 단독이거나 방사선 단독일 때보다 더욱 효과적일 수 있다. 항과증식, 항-염증, 항세균 또는 항바이러스 용도를 위해 투여되는 각 활성 화합물의 정확한 용량은 환자의 유형 및 치료되는 질병 상태의 유형, 환자의 나이, 그리고 투여의 경로(들)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0086] 인간 환자에 대한 투여에 있어서, 활성 화합물의 총 일일 용량은 투여 방식에 따라 체중의 Kg당 1mg 내지 300mg의 범위로 예상된다. 예를 들면, 경구 투여는 체중의 Kg당 100 mg 내지 300 mg의 총 일일 용량을 필요로 할 수 있는 반면, 정맥 투여 용량은 체중의 Kg당 단지 20 mg 내지 200 mg만 필요로 할 수 있다. 총 일일 용량은 단일 또는 분할된 용량으로 투여될 수 있다. 약 70 kg의 체중을 갖는 평균적 인간 개체에 대해, 복용량은 경구 투여를 위해 약 1400 mg 내지 21000 mg 및 정맥 투여를 위해 약 140 mg 내지 1400 mg일 수 있다. 담당의는 유아 및 노인과 같이 이 범위의 체중을 벗어나는 개체에 대한 용량을 쉽게 결정할 수 있을 것이다. 수의사는 다른 포유류에 대한 용량을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.
- [0087] 한 구체예에서, 본 발명은 체중의 Kg당 200 mg의 활성 화합물을 포함하는 정맥 투여 용액 또는 현탁액의 투여를 포함한다. 상기-언급된 치료 목적을 위해, 투여되는 복용량은, 물론 사용된 화합물, 투여 방식, 원하는 치료 및 나타난 장애에 따라 변화할 것이다. 총 일일 용량은 단일 또는 분할된 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 지속 방출성(sustained release) 조성물을 포함한다.
- [0088] 약제학적 조성물은 예를 들면, 정제, 캡슐, 환제, 분말, 지속 방출성 제형, 용액, 현탁액과 같이 경구 투여에 적절한 형태, 멸균 용액, 현탁액 또는 유액과 같이 비경구성 주입에 적절한 형태, 연고 또는 크림과 같이 국소 투여에 적절한 형태 또는 좌약과 같이 직장 투여에 적절한 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 정확한 복용량의 단일 투여에 적절한 단위 복용의 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 종래의 약제학적 담체 또는 부형제 및 활성 화합물을 포함할 것이다. 또한, 이 조성물은 다른 의약적 또는 약제학적 제제, 담체, 어쥬번트 등을 포함할 수 있다.
- [0089] 예시적인 비경구성 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들면, 수성 프로필렌글라이콜 또는 텍스트로스 용액에서 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 이러한 투약 형태는 필요한 경우 적절하게 완충될 수 있다.
- [0090] 적절한 약제학적 담체는 비활성 희석액 또는 충전물, 물 및 다양한 유기 용매를 포함한다. 약제학적 조성물은 필요한 경우 향료, 결합제, 부형제 등과 같은 추가적인 성분을 포함할 수 있다. 따라서 경구 투여를 위해, 시트르산과 같은 다양한 부형제를 포함하는 정제를 녹말, 알긴산 및 특정 복합체 실리케이이트과 같은 다양한 붕해제(disintegrant) 및 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 사용할 수 있다. 추가적으로, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트 및 탈크와 같은 활택제는 정제화 목적을 위해 흔히 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에서 사용될 수 있다. 이들 조성물의 유용한 성분은 락토오스 또는 젓당 및 고분자량 폴리에틸렌 글라이콜을 포함한다. 수성 현탁액 또는 엘릭시르제(elixirs)가 경구 투여를 위해 바람직한 경우, 이의 활성 화합물은 다양한 감미료 또는 착향료, 색소 물질 또는 염료와, 그리고 필요한 경우, 물, 에탄올, 프로필렌글라이콜, 글리세린, 또는 이의 조합과 같은 희석액과 함께 유화제 또는 현탁제와 조합될 수 있다.
- [0091] 특정한 양의 활성 화합물로 다양한 약제학적 조성물을 제조하는 방법은 공지이거나, 또는 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975)를 참조한다.
- [0092] 본 명세서에 제시된 복용량 범위는 단지 예시적인 것으로 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하려고 의도되지 않았다. 예를 들면, 용량은 약동학(pharmacokinetic) 또는 약력학(pharmacodynamic) 파라미터에 기초하여

조절될 수 있으며, 상기 파라미터는 독성 효과 및/또는 실험값과 같은 임상 효과를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 전문의에 의해 결정되는 환자 한 사람내(intra-patient) 용량-단계적 증가를 포함한다. 화학치료제의 투여를 위한 적절한 복용량 및 약물 계획(regimen)의 결정은 관련 분야에 공지이며 본 명세서에 개시된 교시를 바탕으로 전문의에 의해 포괄됨이 주지될 것이다.

- [0093] 본 발명의 약제학적 조성물은 제조되고, 포장되거나, 또는 대량으로, 단일 단위 용량으로, 또는 복수의 단일 단위 용량으로 판매될 수 있다. 여기서 사용된 "단위 용량"은 소정량의 활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 개별적인 양이다. 활성 화합물의 양은 일반적으로 한 개체에 투여될 활성 화합물의 복용량과 동일하거나 또는 이러한 복용량의 편리한 세분 가령, 예를 들면, 이러한 복용량의 1/2 또는 1/3이다.
- [0094] 본 발명의 약제학적 조성물에서 활성 화합물, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 임의의 추가적인 성분의 상대적인 양은 치료받는 개체의 정체, 크기 및 상태에 따라, 그리고 또한 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 예로서, 조성물은 0.1% 및 100% (w/w) 이내로 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0095] 활성 화합물 외에, 본 발명의 약제학적 조성물은 상기에 논의된 바와 같이 하나 이상의 추가적인 치유적으로 효과적인 화합물을 더욱 포함할 수 있다.
- [0096] 여기서 사용되는, 약제학적 조성물의 "비경구성 투여"는 개체의 조직에 물리적 침입 및 조직으로의 침투를 통한 약제학적 조성물 투여를 특징으로 하는 임의의 투여 경로를 포함한다. 비경구성 투여는 따라서 조성물의 주입을 절개술을 통한 조성물의 투입, 조직-침투성 비외과적 창상을 통한 조성물의 투입, 등에 의한 약제학적 조성물의 투여를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 활성 화합물은 직접적으로 혈류로, 근육으로 또는 내부 장기로 투여될 수 있다. 비경구성 투여의 적절한 수단은 정맥 주사, 동맥 주사, 복강 주사, 척수관 주사, 뇌실내 주사, 요도내 주사, 흉골내 주사, 두개내 주사, 근육 주사 및 피하 주사, 및 신장 투석 주입술을 포함한다. 이러한 비경구성 투여를 위한 적절한 장치는 니들(마이크로 니들을 포함하여) 주사기, 무바늘 주사기 및 주입 기구를 포함한다.
- [0097] 비경구성 제형은 전형적으로 염, 탄수화물 및 (바람직하게는 3 내지 9의 pH로의) 완충제와 같은 부형제를 포함할 수 있는 수성 용액이지만, 그러나, 일부 적용에 있어, 이들은 멸균, 발열성 물질 제거수와 같은 적절한 비히클(vehicle)과 결합되어 사용될 건조된 형태 또는 멸균 비-수용액으로 더욱 적절하게 제형화될 수 있다.
- [0098] 멸균 조건 하에서 비경구성 제형의 제조는, 예를 들면, 동결건조(lyophilisation)에 의해, 당업자에게 공지인 표준 약제학 기술을 이용하여 쉽게 달성될 수 있다.
- [0099] 비경구성 투여에 적절한 약제학적 조성물의 제형은 멸균 물 또는 멸균 등장 용액과 같은 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합된 활성 성분을 포함한다. 이러한 제형은 볼루스(bolus) 투여 또는 지속적인 투여를 위해 적절한 형태로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 주입가능한 제형은 앰플로 또는 방부제를 포함하는 다중-용량 컨테이너와 같은 단위 복용 형태로 제조되고, 포장되거나 또는 판매될 수 있다. 비경구성 투여를 위한 제형은 유성 또는 수성 비히클에 섞인 현탁액, 용액, 유액, 페이스트, 및 하기에 논의되는 바와 같은 삼입가능한 지속 방출성 또는 생분해가능 제형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 제형은 현탁제, 안정화제, 또는 분산제를 비롯한 하나 이상의 추가적인 성분을 더욱 포함할 수 있지만 이에 제한되진 않는다. 비경구성 투여를 위한 제형의 한 구체예에서, 활성 성분은 재구성된 조성물을 비경구적으로 투여하기 전에 적절한 비히클(예를 들면, 멸균 발열성 물질 제거수)으로써 재구성하기 위한 건조(즉 분말 또는 과립의) 형태로 제공된다.
- [0100] 약제학적 조성물은 멸균의 주입가능한 수성 또는 유성 현탁액 또는 용액의 형태로 제조, 포장, 또는 판매될 수 있다. 이 현탁액 또는 용액은 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있고, 활성 성분 외에, 본 명세서에 기재된 분산제, 습윤제, 또는 현탁제와 같은 추가적인 성분을 포함할 수 있다. 이러한 멸균의 주입가능한 제형은 예를 들면, 물 또는 1,3-부탄 디올과 같은 무독성의 비경구적으로-허용가능한 희석액 또는 용매를 이용하여 제조될 수 있다. 다른 허용가능한 희석액 및 용매는 링거액, 등장의 소듐 클로라이드 용액, 및 합성 모노- 또는 디-글리세라이드와 같은 고정제 오일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 비경구적으로-투여가능한 다른 유용한 제형은 미세결정질 형태, 리포솜 제형으로 또는 생분해가능한 고분자 시스템의 한 성분으로 활성 성분을 포함하는 것들을 포함한다. 지속 방출 또는 이식을 위한 조성물은 유액, 이온 교환 수지, 제한적 가용성 고분자, 또는 제한적 가용성 염과 같은 약제학적으로 허용가능한 고분자 또는 소수성 물질을 포함할 수 있다.
- [0101] 활성 화합물은 세포성 과증식의 억제제이거나 또는 암 세포에서 세포자멸의 세포-주기 특이성 유도물질이거나 또는 둘 모두이다. 따라서, 이들 화합물은 암과 같은 과증식 질병 및 장애를 치료하는데 유용하며, 암과 같은 세포자멸의 유도에 영향을 받는 질병 및 장애를 치료하는데 유용하다. 세포-주기 특이적 작용 방식을 가짐에 의

해, 이들 화합물은 DNA와 같은 기초적 세포 분자를 이용하는 DNA 복제 또는 간섭과 같은 기초적 세포 활동을 표적으로 하는 표준 화학요법의 약제와 비교할 때 더 높은 치료 지수를 가질 것이다. 따라서, 예를 들면, 본 명세서에서 논의되는 활성 화합물은 표적화 암 요법에 유용할 것으로 예상된다. 이 활성 화합물은 또한 혈관생성을 억제하는데에 효과적일 수 있다.

[0102] 본 발명의 맥락에서, 과증식 및 유사한 용어는 암과 같은 질병의 전형적 특징인 비정상적이거나 조절되지 않는, 또는 비정상적이고 조절되지 않는 세포 성장을 기재하기 위해 사용된다. 세포 증식의 억제 및 유사한 용어는 화합물과 접촉하지 않은 세포와 비교할 때 화합물과 접촉한 세포의 성장을 억제 및/또는 파괴하는 화합물의 능력을 나타내기 위해 본 명세서에서 사용된다. 가장 바람직하게는 이러한 세포 증식의 억제는 100%이며, 모든 세포의 증식이 멈추거나 및/또는 세포에 프로그램된 세포 사멸이 일어나는 것을 의미한다. 일부 구체예에서 접촉된 세포는 종양성 세포이다. 종양성 세포는 비정상적인 세포 증식을 갖는 세포로 규정된다. 양성 종양은 체내에서 공격적이고 전이성인 종양을 형성할 수 없는 세포의 과증식으로 기재된다. 이와 반대로, 악성 종양은 예를 들면 종양 전이를 형성할 수 있는 상이한 세포적 및 생화학적 이상이 있는 세포로 기재된다. 악성 종양 세포의 후천성 기능 이상(또한 "암의 전형적 특성"으로 규정됨)은 복제 잠재성("과증식"), 성장 신호에서 자속성, 성장 억제 신호에 대한 비민감성, 탈세포사멸성, 지속적인 혈관생성 및 조직 침투와 전이성이다.

[0103] 세포사멸의 유도체 및 유사한 용어는 화합물과 접촉한 세포에 프로그램된 세포 사멸을 실현시키는 화합물을 식별하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 세포사멸은 접촉된 세포 내의 시스테인 특이적 프로테아제("캐스페이즈")의 활성화 및 크로마틴의 단편화와 같은 복합적 생화학 활동으로 규정된다. 화합물과 접촉한 세포에서 세포사멸의 유도는 세포 증식의 억제와 반드시 동반될 필요가 없을 수 있다. 바람직하게는, 세포 증식의 억제 및/또는 세포사멸의 유도는 비정상적 세포 성장(과증식)을 하는 세포에 특이적이다. 따라서, 비정상적 세포 성장을 하는 세포와 비교할 때, 정상적으로 증식하거나 또는 분열정지된(arrested) 세포는 이 화합물의 증식 억제 또는 세포사멸 유도 활성화에 덜 민감하거나 심지어 전혀 감지하지 못한다. 마지막으로, 세포 독성은 더욱 일반적인 의미에서 세포 주기 의존적 또는 세포-주기 독립적 방식으로 세포사멸/프로그램된 세포 사멸의 유도를 비롯한 다양한 기작을 통해 세포를 파괴하는 화합물을 식별하기 위해 사용된다.

[0104] 세포 주기 특이적 및 유사한 용어는 휴지기의, 분열하지 않는 세포는 제외하고 오로지 세포 주기의 특정 단계를 능동적으로 거쳐 지속적으로 증식하는 세포에서만 세포사멸을 유도하는 화합물을 식별하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 지속적으로 증식하는 세포는 암과 같은 질병에 전형적이며 세포 분열 주기의 모든 단계, 즉 G ("휴지") 1, S ("DNA 합성"), G2 및 M ("체세포분열") 단계의 세포를 특징으로 한다.

[0105] AKT(프로테인 키네이스 B(PKB)로도 알려짐), 및 이의 유전자 패밀리 생성물은 세린/트레오닌 프로테인 키네이스로 확인되었다. Testa et al., Proc. Natl. Acad. Sci ., 2001, 98, 10983-10985; Lawlor et al., J. Cell Sci ., 2001, 114, 2903-2910; Duan, Circ. Res ., 2000, 86, 15-23. PKB는 세포 증식, 세포사멸 및 인슐린에 대한 반응에서 중요한 역할을 담당한다. 따라서, PKB의 조절은 종양형성, 비정상적인 세포 증식, 및 당뇨의 치료에서 관심사이다. 본 발명의 맥락에서, 과증식 및 유사한 용어는 암과 같은 질병의 전형적인 특징인 비정상적/조절되지 않는 세포 성장을 기재하기 위해 사용된다.

[0106] PKB 분석

[0107] PKB 활성을 평가하기 위한 키네이스 분석은 활성 PKB 효소, PPKB 특이적 기질 및 P³³-표지된 ATP를 포함한다. PKBa 효소의 두 가지 형태, 전체 길이 PKB α 및 플렉스트린 도메인(아미노산 1-117)이 제거된 PKB α의 키네이스 도메인이 사용된다. 두 PKB 효소는 모두 엽스테이트 셀 시그널링 솔루션(카달로그 번호 14-276 및 14-341)으로부터 입수가능하다. 사용된 PKB 기질은 Obata et al., J. Biol. Chem. 2000, 275, 36108-36115에 기재된 것과 같은 합성 펩티드(ARKRERTYSFGHHA)이다. 인산화 기질은 포스포셀룰로오스막 필터판(밀리포어)에 포획되고 알라(Wallac) 마이크로베타 액체 섬광 계수기(Perkin Elmer)로 측정된다.

[0108] 세포에서 PKB 활성은 PTEN 결손 인간 유방암 세포주 MDA-MB-468에서 분석된다. PKB 기질 FKHRL1, GSK3a/b, 및 투베린의 인산화 상태는 포스포-특이적 항체(Cell Signaling Technology)를 이용한 면역분석에 의해 측정된다.

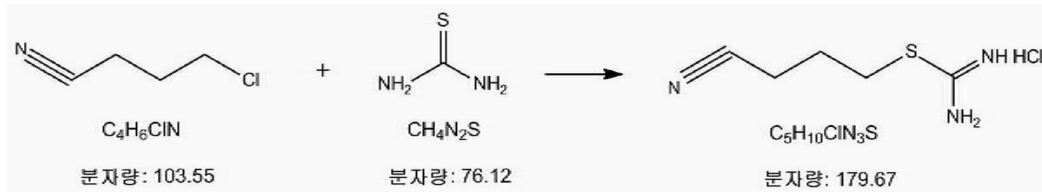
[0109] 세포 생존도에 대한 PKB 억제의 효과는 MDA-MB-468, MDA-MB-231, U87-MG, LN-229, PC-3, DU145을 포함하지만 이에 제한되지 않는 인간 종양 세포주의 범위에서 측정된다. 세포가 일반 성장 배지에서 72 시간 동안 처리되고, 세포 생존도가 알라마 블루(Biosource, UK)로 측정된다.

[0110] 다음의 비제한적인 실시예들은 활성 화합물의 제조를 예시한다.

[0111] ¹H 핵자기공명(NMR, Mercury-300) 스펙트럼은 제안된 구조와 일치했다. 특징적인 화학 전이(δ)는 주요 피크의 지정을 위한 종래의 약어를 이용하여 테트라메틸실란으로부터의 백만분율(parts-per-million) 하위 필드에서 제공된다: 예를 들면, s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br, 광역. 질량 스펙트럼(m/z)은 전자분사 이온화(ESI) 또는 대기압 화학 이온화(APCI)중 하나를 이용하여 애질런트(Agilent) 모델 1100 질량 분석계에 기록되었다. 다음의 약어가 공통의 용매에 대해 사용되었다: CDCl₃ 듀테로클로로포름; D₆-DMSO 듀테로디메틸설폭사이드; CD₃OD 듀테로메탄올.

[0112] 실시예 1

[0113] S-(3-시아노프로필)이소티오우레아 하이드로클로라이드(또한 케베트린으로 알려짐)



[0114]

[0115] γ-클로로부티로니트릴(5.0 g, 48.3 mmol) 및 티오우레아(4.04 g, 53.1 mmol)을 40 ml의 물에 혼합했다. 혼합물을 3 내지 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고 20 ml의 에탄올을 첨가하고 이후 다시 증발시켰다. 이를 3회 반복했다. 그 이후, 10 ml의 메탄올 및 30 ml의 아세톤을 첨가하고 혼합물을 한 시간 동안 교반시켰다. 결정질 물질을 여과하고 생성물을 고진공하에 밤새 건조시켜 97%이상의 순도를 가진, 용융점 134-135°C의 백색 결정인 생성물 5.44 g(30.3 mmol, 수율 62.7%)을 산출했다. ¹H NMR (300 MHz, d₆DMSO) δ 1.89 (m, 2 H), 2.63 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.23 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.38 (s, 3H).

[0116] ¹³C NMR (75 MHz) δ 15.3, 25.0, 28.8, 119.8, 169.7.

[0117] 화학식: C₅H₁₀ClN₃S

[0118] 정확한 질량: 179.03

[0119] 분자량: 179.67

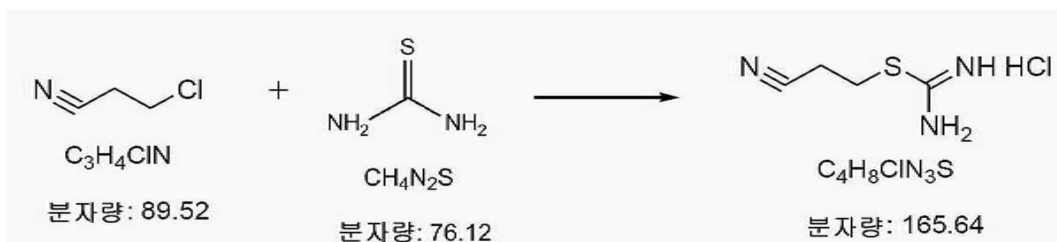
[0120] m/e: 179.03 (100.0%), 181.03 (32.1%), 180.03 (7.4%), 181.02 (4.5%), 182.03 (2.0%), 183.02 (1.5%). C, 33.42; H, 5.61; Cl, 19.73; N, 23.39; S, 17.85

[0121] 분석으로 계산된 것: 33.42 5.61 23.39 17.85

[0122] 확인된 것: 33.44 5.48 23.40 18.31

[0123] 실시예 2

[0124] S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 하이드로클로라이드



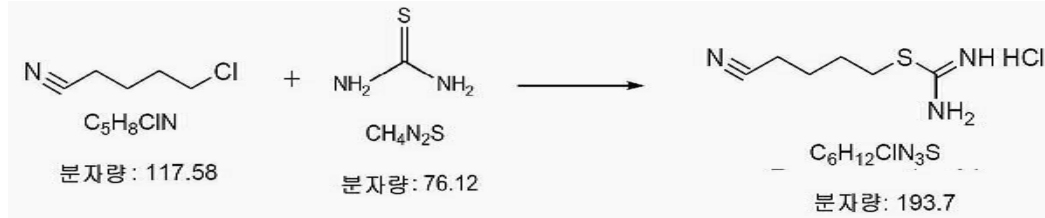
[0125]

[0126] 3-클로로프로판니트릴(4.32 g, 48.3 mmol) 및 티오우레아(4.04 g, 53.1 mmol)을 40 ml의 물에 혼합했다. 혼합물을 3 내지 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고 20 ml의 에탄올을 첨가하고 이후 다시 증발시켰다. 이를 3회 반복했다. 그 이후, 10 ml의 메탄올 및 30 ml의 아세톤을 첨가하고 혼합물을 한 시간 동안

안 교반시켰다. 결정질 물질을 여과하고 생성물을 고진공하에 밤새 건조시켜 S-(2-시아노에틸)이소티오우레아 하이드로클로라이드를 얻었다.

[0127] 실시예 3

[0128] S-(4-시아노부틸)이소티오우레아 하이드로클로라이드

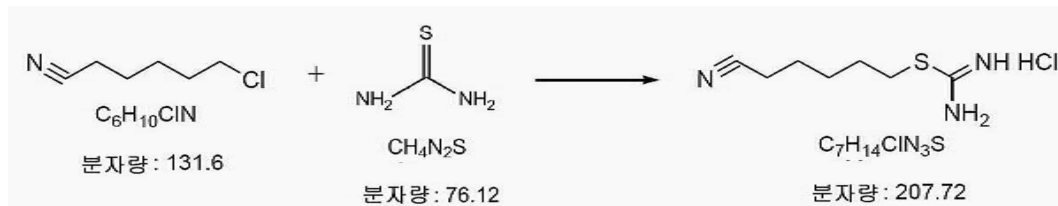


[0129]

[0130] 5-클로로펜탄니트릴(5.68 g, 48.3 mmol) 및 티오우레아(4.04 g, 53.1 mmol)을 40 ml의 물에 혼합했다. 혼합물을 3 내지 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고 20 ml의 에탄올을 첨가하고 이후 다시 증발시켰다. 이를 3회 반복했다. 그 이후, 10 ml의 메탄올 및 30 ml의 아세톤을 첨가하고 혼합물을 한 시간 동안 교반시켰다. 결정질 물질을 여과하고 생성물을 고진공하에 밤새 건조시켜 S-(4-시아노부틸)이소티오우레아 하이드로클로라이드를 산출했다.

[0131] 실시예 4

[0132] S-(5-시아노펜틸)이소티오우레아 하이드로클로라이드

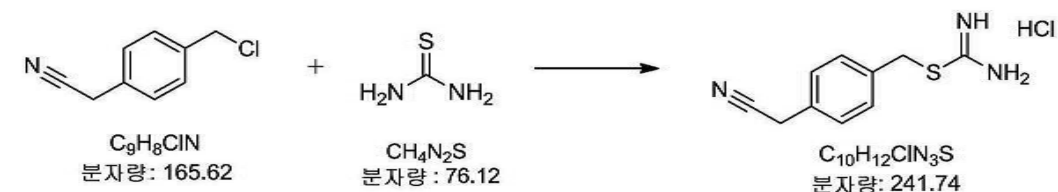


[0133]

[0134] 6-클로로헥산니트릴(6.36 g, 48.3 mmol) 및 티오우레아(4.04 g, 53.1 mmol)을 40 ml의 물에 혼합했다. 혼합물을 3 내지 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고 20 ml의 에탄올을 첨가하고 이후 다시 증발시켰다. 이를 3회 반복했다. 그 이후, 10 ml의 메탄올 및 30 ml의 아세톤을 첨가하고 혼합물을 한 시간 동안 교반시켰다. 결정질 물질을 여과하고 생성물을 고진공하에 밤새 건조시켜 S-(5-시아노펜틸)이소티오우레아 하이드로클로라이드를 산출했다.

[0135] 실시예 5

[0136] S-(4-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드



[0137]

[0138] 4-클로로메틸페닐아세토니트릴(200 mg, 1.21 mmol) 및 티오우레아(101 mg, 1.33 mmol)를 1 ml의 메탄올에 혼합했다. 혼합물을 3 내지 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 그 이후, 1 ml의 메탄올 및 4 ml의 아세톤을 첨가하고 혼합물을 한 시간 동안 교반시켰다. 결정질 물질을 여과하고 생성물을 고진공하에 밤새 건조시켜 95%이상의 순도를 가진, 희백색 결정인 생성물 219 mg(0.91 mmol, 수율 75 %)를 산출했다. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 4.03 (s, 2 H), 4.50 (s, 2H), 7.35 (d, 2H, J = 8.23 Hz), 7.45 (d, 2H, J =

8.23 Hz), 9.22 (s, 4H). (M + H) 206.00

[0139] 화학식: $C_{10}H_{12}ClN_3S$

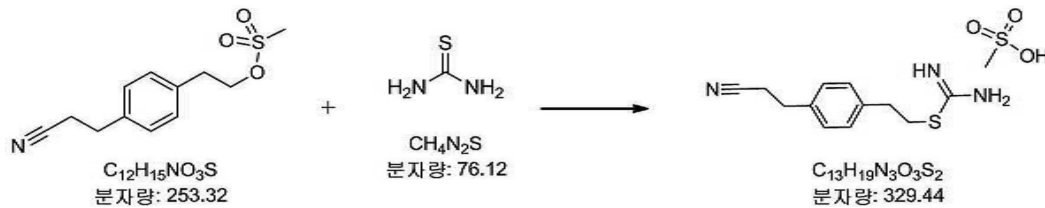
[0140] 정확한 질량: 241.04 (205.07)

[0141] 분자량: 241.74

[0142] m/e: 241.04 (100.0%), 243.04 (36.6%), 242.05 (11.0%), 244.04 (4.6%), 242.04 (1.9%), 245.04 (1.5%)

[0143] 실시예 6

[0144] S-(2-(4-[2-시아노에틸]페닐)에틸이소티오우레아 메실레이트



[0145]

[0146] 메실레이트(200 mg, 0.79 mmol) 및 티오우레아(66 mg, 0.87 mmol)를 1 ml의 메탄올에 혼합했다. 혼합물을 3 내지 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 그 이후, 1 ml의 메탄올 및 4 ml의 아세톤을 첨가하고 혼합물을 한 시간 동안 교반시켰다. 결정질 물질을 여과하고 생성물을 고진공하에 밤새 건조시켜 95% 이상의 순도를 가진, 희백색 결정인 생성물 203 mg(0.62 mmol, 수율 78%)를 산출했다. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2.35 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.91 (t, 2H, J = 7.4), 3.42 (t, 3H, J = 7.4), 7.24 (s, 4H), 9.04 (s, 4H). (M + H) 234.07

[0147] 화학식: $C_{13}H_{19}N_3O_3S_2$

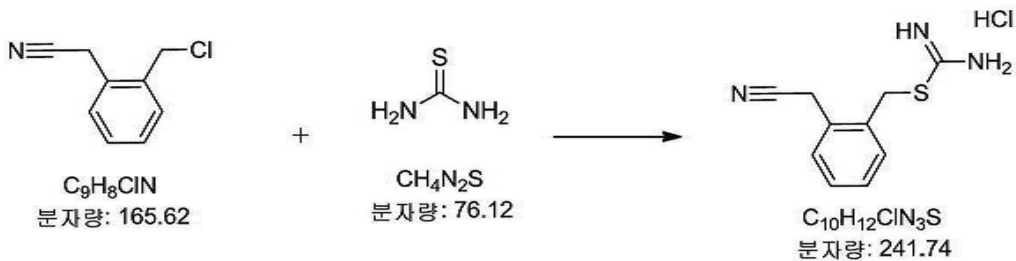
[0148] 정확한 질량: 329.09 (233.10)

[0149] 분자량: 329.44

[0150] m/e: 329.09 (100.0%), 330.09 (16.0%), 331.08 (9.1%), 331.09 (1.9%), 332.09 (1.4%), 330.08 (1.1%)

[0151] 실시예 7

[0152] S-(2-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드



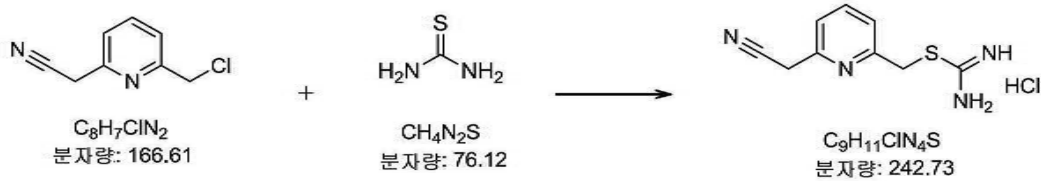
[0153]

[0154] 2-클로로메틸페닐아세토니트릴(200 mg, 1.21 mmol) 및 티오우레아(101 mg, 1.33 mmol)를 1 ml의 메탄올에 혼합했다. 혼합물을 3 내지 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 그 이후, 1 ml의 메탄올 및 4 ml의 아세톤을 첨가하고 혼합물을 한 시간 동안 교반시켰다. 결정질 물질을 여과하고 생성물을 고진공하에 밤새 건조시켜 95%이상의 순도를 가진, 희백색 결정인 생성물 231 mg (0.95 mmol, 수율 79%)를 산출했다. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 4.14 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 9.23 (s, 4H). (M + H) 205.97

- [0155] 화학식: $C_{10}H_{12}ClN_3S$
- [0156] 정확한 질량: 241.04 (205.07)
- [0157] 분자량: 241.74
- [0158] m/e: 241.04 (100.0%), 243.04 (36.6%), 242.05 (11.0%), 244.04 (4.6%), 242.04 (1.9%), 245.04 (1.5%)

[0159] 실시예 8

[0160] S-(6-시아노메틸피리딘-2-일)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드



- [0161]
- [0162] 6-클로로메틸-2-피리딘아세트니트릴(200 mg, 1.20 mmol) 및 티오우레아(101 mg, 1.32 mmol)를 1 ml의 메탄올에 혼합했다. 혼합물을 3 내지 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 그 이후, 1 ml의 메탄올 및 4 ml의 아세톤을 첨가하고 혼합물을 한 시간 동안 교반시켰다. 결정질 물질을 여과하고 생성물을 고진공하에 밤새 건조시켜 95%이상의 순도를 가진, 희백색 결정인 생성물 216 mg (0.89 mmol, 수율 74%)를 산출했다. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 4.29 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 7.78), 7.51 (d, 1H, J = 7.78), 7.91 (t, 1H, J = 7.78), 9.46 (s, 4H). (M + H) 207.00

[0163] 화학식: $C_9H_{11}ClN_4S$

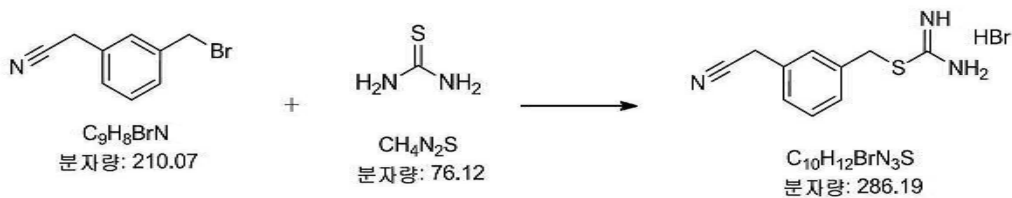
[0164] *정확한 질량: 242.04 (206.06)

[0165] 분자량: 242.73

[0166] *m/e: 242.04 (100.0%), 244.04 (36.7%), 243.04 (12.0%), 245.04 (3.9%), 246.03 (1.5%)

[0167] 실시예 9

[0168] S-(3-시아노메틸페닐)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드

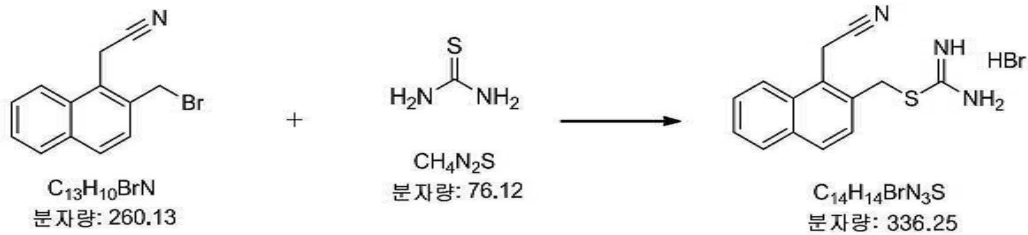


- [0169]
- [0170] 3-브로모메틸페닐아세트니트릴(200 mg, 0.95 mmol) 및 티오우레아(80 mg, 1.05 mmol)를 1 ml의 메탄올에 혼합했다. 혼합물을 3 내지 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시켰다 그 이후, 1 ml의 메탄올 및 4 ml의 아세톤을 첨가하고 혼합물을 한 시간 동안 교반시켰다. 결정질 물질을 여과하고 생성물을 고진공하에 밤새 건조시켜 95%이상의 순도를 가진, 희백색 결정인 생성물 215 mg (0.75 mmol, 수율 79%)를 산출했다. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 4.08 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 9.25 (s, 4H). (M + H) 206.00

- [0171] 화학식: $C_{10}H_{12}BrN_3S$
- [0172] 정확한 질량: 284.99 (205.07)
- [0173] 분자량: 286.19
- [0174] m/e: 286.99 (100.0%), 284.99 (98.1%), 287.99 (12.7%), 286.00 (10.7%), 288.99 (4.5%), 285.99 (1.9%)

[0175] 실시예 10

[0176] S-(1-시아노메틸나프트-2-일)메틸이소티오우레아 하이드로클로라이드

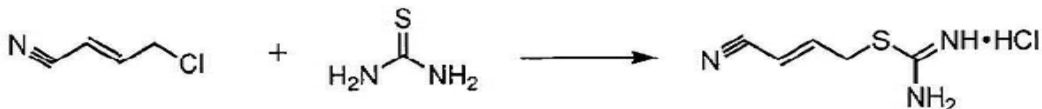


- [0177]
- [0178] 2-브로모메틸-1-나프틸아세트니트릴(200 mg, 0.77 mmol) 및 티오우레아(64 mg, 0.85 mmol)를 1 ml의 메탄올에 혼합했다. 혼합물을 3 내지 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시켰다 그 이후, 1 ml의 메탄올 및 4 ml의 아세톤을 첨가하고 혼합물을 한 시간 동안 교반시켰다. 결정질 물질을 여과하고 생성물을 고진공하에 밤새 건조시켜 95%이상의 순도를 가진, 희백색 결정인 생성물 215 mg (0.64 mmol, 수율 83%)를 산출했다. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 4.57 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.2 (d, 1H, J = 8.24), 9.1 (s, 2H), 9.28 (s, 2H). (M + H) 256.00.

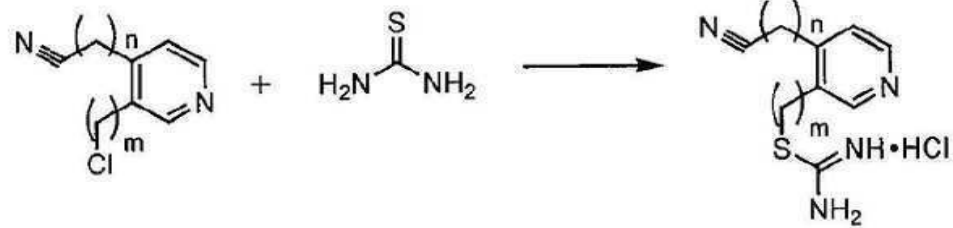
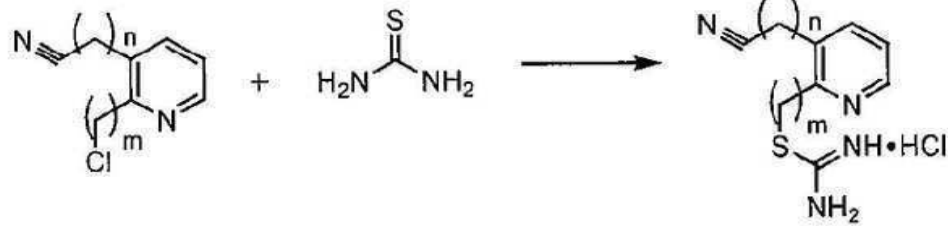
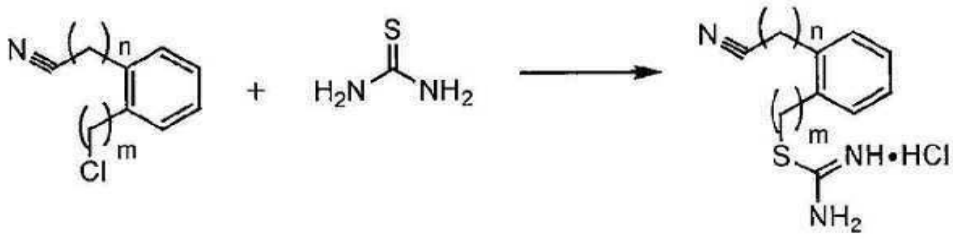
- [0179] 화학식: $C_{14}H_{14}BrN_3S$
- [0180] 정확한 질량: 335.01 (255.08)
- [0181] 분자량: 336.25
- [0182] m/e: 335.01 (100.0%), 337.01 (97.6%), 336.01 (17.1%), 338.01 (16.4%), 337.00 (4.5%), 339.00 (4.4%), 339.01 (1.4%), 338.00 (1.1%), 337.02 (1.1%)

[0183] 실시예 11

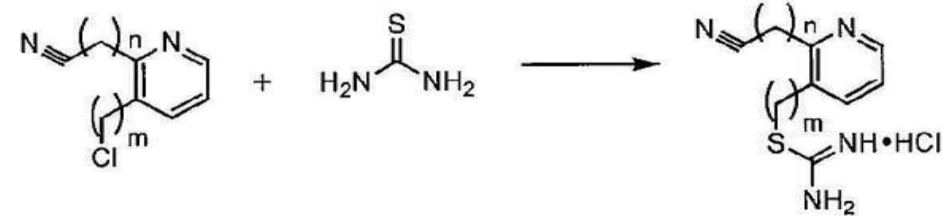
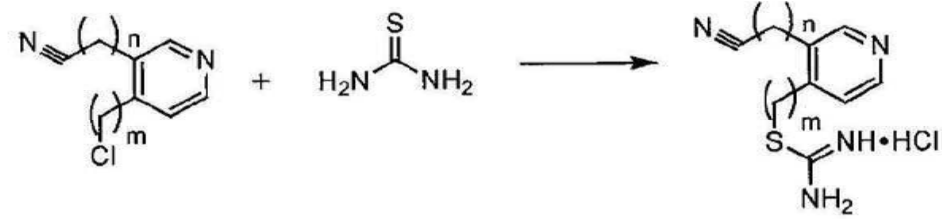
- [0184] 하기에 도시된 것은 본 발명의 제조를 나타내는 화학 반응이다. 예시된 것과 같이, 이들 화합물은 적절한 니트릴 유도체와 티오우레아의 반응에 의한 실시예 1과 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 티오우레아는 질소상의 네 치환기 중 하나, 둘 또는 세 개가 수소가 아닌 유도체로 대체되어 화학식 I의 다른 화합물을 제공할 수 있다.



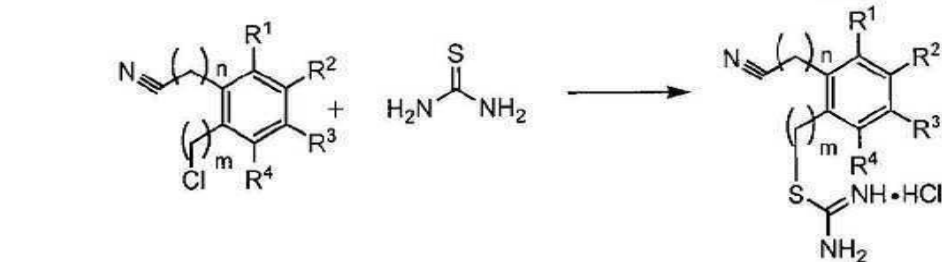
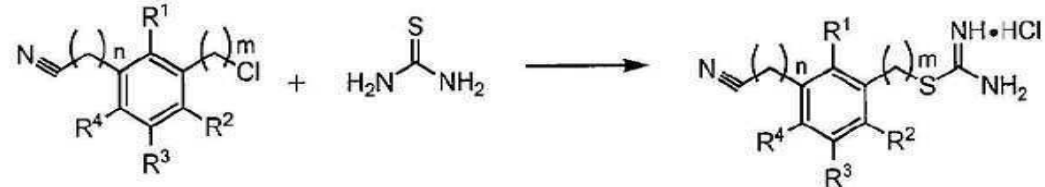
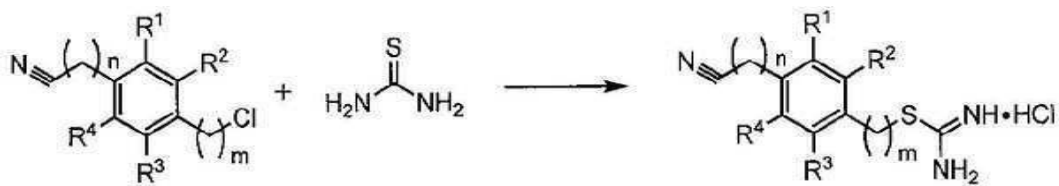
[0185]



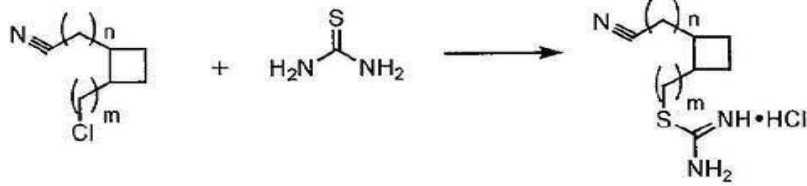
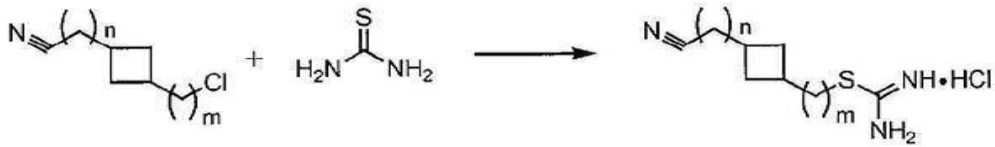
[0189]



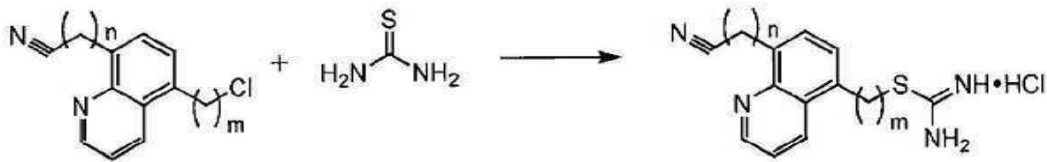
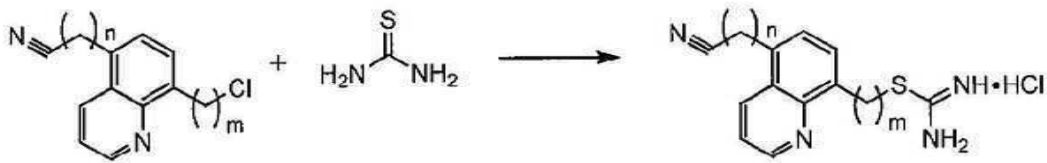
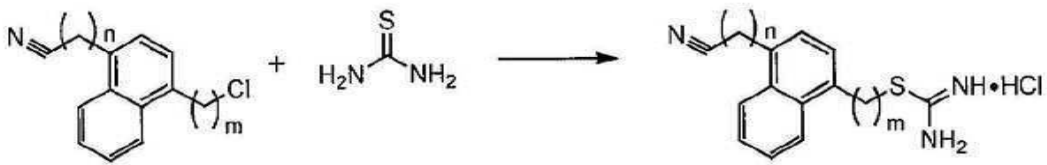
[0190]



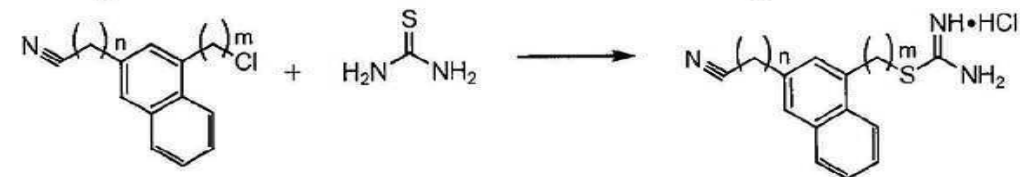
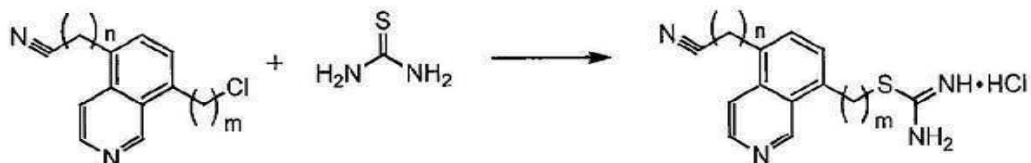
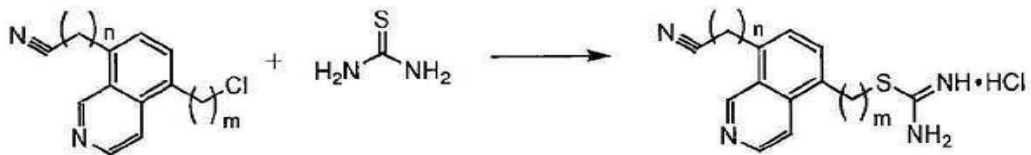
[0191]



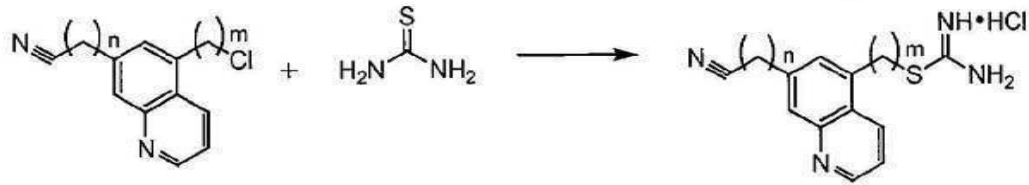
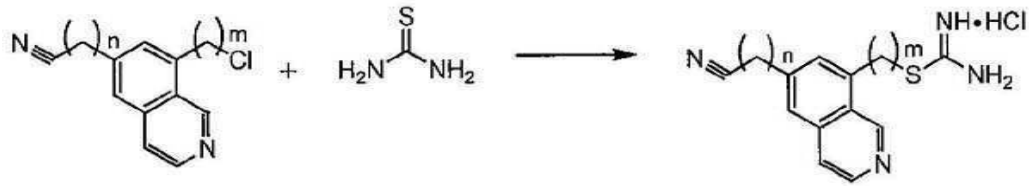
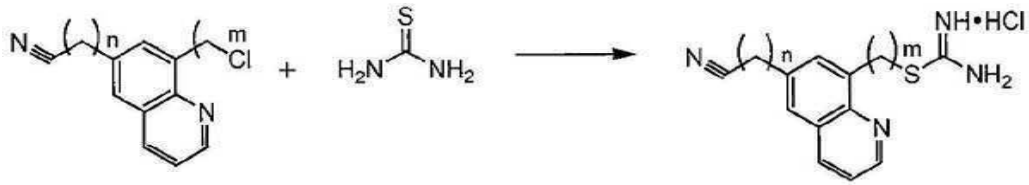
[0192]



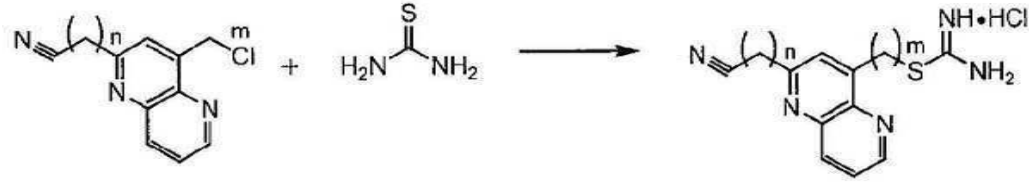
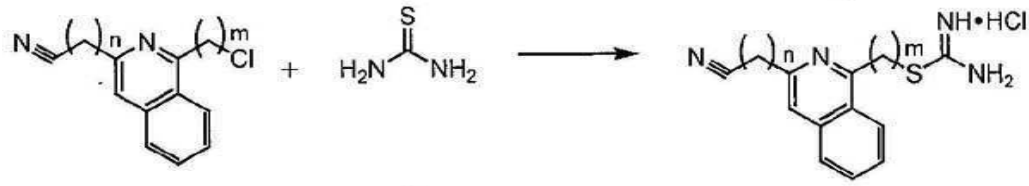
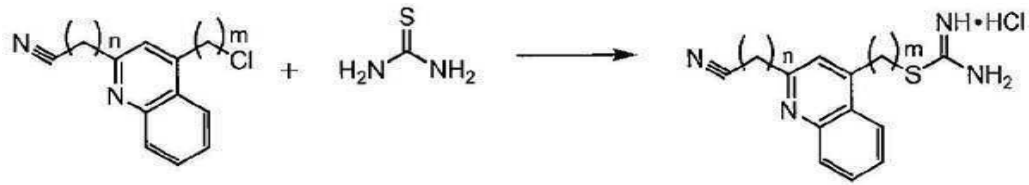
[0193]



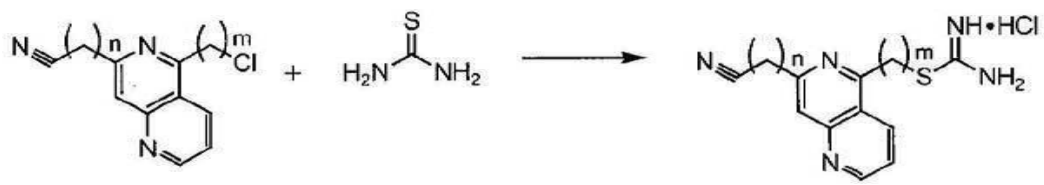
[0194]



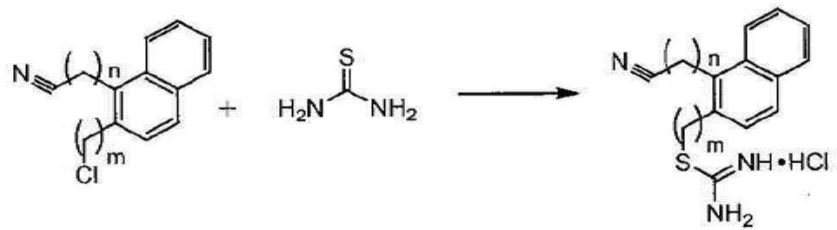
[0195]

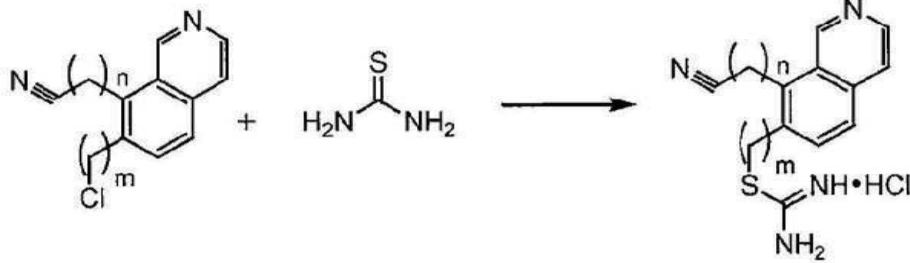
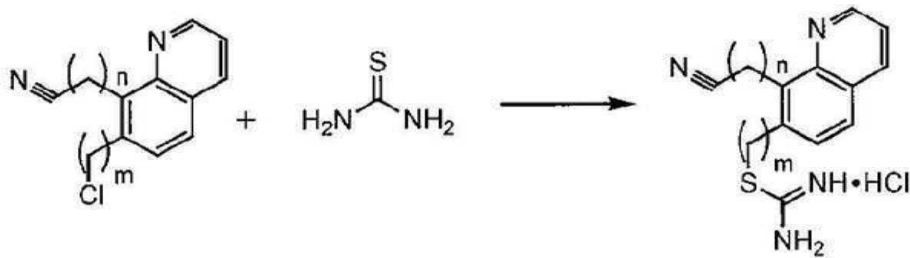


[0196]

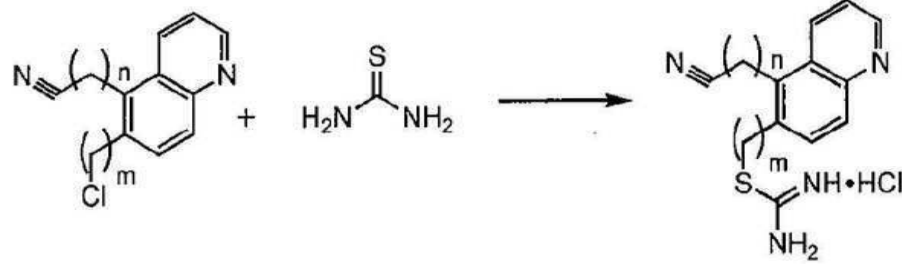
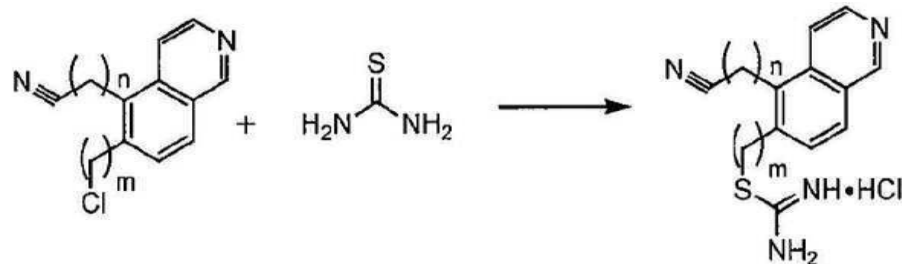


[0197]

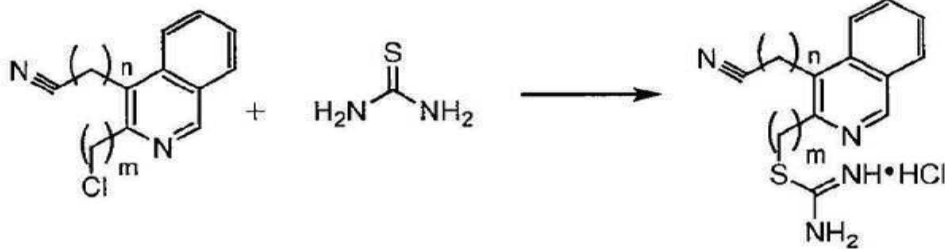
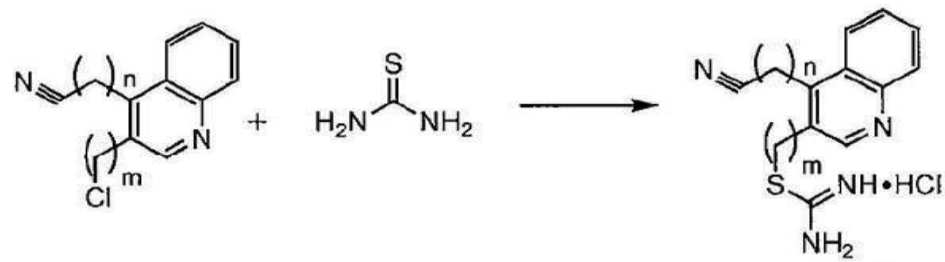




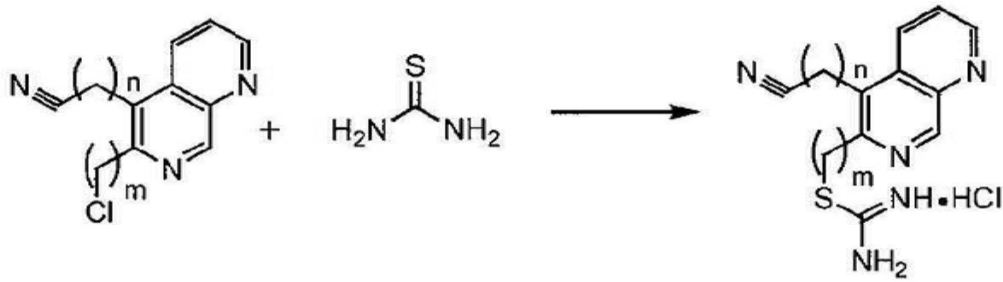
[0198]



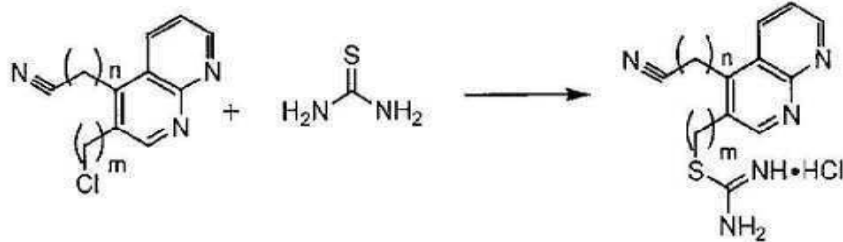
[0199]



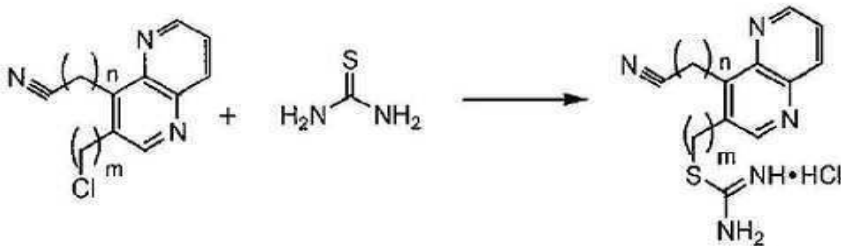
[0200]



[0201]



[0202]



[0203]

이 실시예에 도시된 반응에서 n 및 m은 0 또는 독립적으로 1 내지 8 중의 정수이며 R¹, R², R³, 및 R⁴는 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, -CH₂-사이클로프로필, 비닐, 알릴, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 사이클로부틸, -CH₂-사이클로부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 사이클로펜틸, -CH₂-사이클로펜틸, n-헥실, sec-헥실, 사이클로헥실, -CH₂-사이클로헥실 모이어티 등일 수 있고, 이들은 다시, 하나 이상의 치환기를 내포할 수 있다.

[0204]

R¹, R², R³, 및 R⁴는 또한 알케닐 및 알킬닐일 수 있다. 알케닐 기는 예를 들면, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일 등을 포함하며, 이에 제한되지 않는다. 대표적인 알킬닐 기는 에틸닐, 2-프로피닐(프로파길), 및 1-프로피닐을 포함하며, 이에 제한되지 않는다.

[0205]

상기 기재된 대로 제조된 하이드로클로라이드 염은 공지된 방법에 의해 상응하는 유리 염기 또는 다른 약제학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 상기 각각의 반응에서 니트릴을 적절한 출발 물질(예를 들면, 염소를 포함하는 니트릴 대신에 브롬을 포함하는 니트릴)로 대체하여 제조될 수 있다.

[0206]

실시예 12 - 케베트린 효능 연구

[0207]

화학 물질, 세포 및 배지

[0208]

케베트린을 실시예 1에 기재된 대로 합성했다. 시스플라틴, 빈크리스틴, 5-FU 및 택솔을 시그마 사이언티픽(Sigma Scientific)으로부터 구매했다. H460 및 H522 폐 암종 세포; HT-29, SW-620, 및 Colo 205, 및 HCT-15

대장 암종 세포; OvCar-3, 및 SK0v-3 난소 암종 세포; DU-145 및 PC-3 전립선 암종 세포; 또한 SNB-19 및 U-251 신경교종 세포, HT-1080 섬유육종 및 SW-480 대장 암종 세포를 American Type Culture Collection (ATCC) (Rockville, MD)으로부터 구매했다. A2780 난소 암종 세포 및 이의 시스플라틴-내성 변이체 A2780/CP1 및 A2780/CP2를 실험실에서 만들고 특성화했다. 콜론 HCT-116 대장 암종 세포 및 이들의 p53 -/- 및 p21 -/- 하위주는 Central Research Institute, Salem, Ohio 의 Dr. Gangadharan로부터 풍부하게 제공받은 반면 염색체 3으로 보충된 HCT-116는 The Rajiv Gandhi Center for Cancer Research(Rohini, Delhi, India)로부터 획득했다. 다르게 지시되지 않는 한, 배지 및 다른 시약은 Becton Dickinson으로부터 구입했다. Bio Whittaker에서 제조한 기초 배양 배지(RPMI-1640)를 0.22 μm Millex-GV 필터 단위(밀리포어)를 통과시켜 살균했다. 제조된 배지를 소량으로 나눠 암흑에서 5°C로 보관했다. 기초 배양 배지를 배양 배지로 사용하기 위해 10% 소태아 혈청(FCS-560°C에서 30분간 열로 불활성화됨)으로 보충하고, 분열촉진물질(mitogen), 즉, 지질 다당류(LPS; 10-50 μg/mL)를 첨가하여 세포를 증식시켰다.

[0209] 성장 억제 분석

[0210] 세포독성을 최대 허용 용량(Maximum Tolerated Titer, MTT) 분석을 이용하여 결정했다. 간단하게, 세포를 24-웰 조직 배양 플레이트에 10,000-15,000 세포/웰로 접종하고 밤새 배양했다. 기하급수적으로 성장하는 세포를 이후 여러 상이한 억제 농도에 3 내지 4 세대 시간 동안 노출시켰다.

[0211] 세포 생존도는 세포를 MTT 테트라졸륨 염에 37°C에서 4시간 동안 노출시켜 결정하고 포르마잔(Formazan)의 형성을 560 nm에서 마이크로플레이트 리더로 측정했다. 처리되지 않은 대조군과 비교하여 세포 성장을 50%까지 억제하는 농도를 용량의 함수로 생존을 도사하는 곡선으로부터 결정했다. 모든 값들은 각각 중복으로 시행한 최소 세 번의 독립적인 실험을 평균한 것이다.

[0212] 세포 증식 분석

[0213] MTT 용액(10 μL)을 48시간 배양한 림프구의 모든 웰에 첨가하고 37°C에서 4시간 동안 배양했다. 두 세트의 배지가 준비되었고; LPS를 단지 한 세트에만 첨가했다. 이 기간 동안, 각 웰의 바닥에 포르마잔 결정이 형성되었다. 배양된 세포의 현탁액과 함께 사용된 배지를 피펫팅하여 제거했다. 이후 산성화된 이소프로판올(무수 이소프로판올에서 100 μL의 0.1 N HCl)을 모든 웰에 첨가하고 완전히 혼합하여 짙은 청색 결정을 용해시켰다. 실온에 수 분간 둔 이후, 플레이트를 2파장 분광 측정시스템을 가지는 플레이트 분석기를 이용하여 판독했다: 540 nm의 검사 파장, 630 nm의 기준 파장. 플레이트는 산성화 이소프로판올을 첨가하고 1시간 이내로 판독되었다. 세포 증식은 자극 지수로 계산하였다:

$$\text{자극 지수} = \frac{LPS\text{함유}A540nm}{LPS\text{미함유}A540nm}$$

[0214] 여기서 A 540 = 540 nm 에서의 흡광도.

[0215] p53의 면역위치분석

[0216] 세포의 증식을 일으키는 단백질인 p53의 위치를 결정하기 위해, 면역세포화학법이 수행되었다. 간단히 말하면, HCT-116 세포(ATCC)를 유리 슬라이드에 밤새 부착시키고 동종 독성 농도의 케베트린(300 ng/ml), 또는 시스플라틴(11 μg/ml)에 6 시간 동안 노출시켰다. 약제에 노출시킨 후, 세포를 3.7% 포름알데하이드로 고정시키고, 0.25% 트리톤 X-100으로 투과성을 높이고, 1% BSA(Bovine Serum Albumin, 소혈청알부민)으로 차단했다. 이후 세포를 항-p53 다중클론 항체(Sc-6243; Santa Cruz Biotechnology, California)로 1시간 동안 배양시킨 뒤 이차 항-토끼 FITC-복합 항체(Amersham Life Sciences, U.K.)로 배양시켰다. 커버 슬립을 벡타실드(Vector Laboratories Vector, U.K.)에 고정시키고 적절한 필터 및 레이저 공초점 스캐닝 시스템 LSM 510을 장착한 형광 현미경 Axiovert 100M으로 플랜 아포크로마트(plan Apochromat) x63 대물렌즈(Zeiss)를 이용하여 분석했다.

[0217] 웨스턴 블롯 분석

[0218] 웨스턴 블롯 분석이 수행되었다. 동종 독성 농도의 케베트린(300 ng/ml), 또는 시스플라틴(11 μg/ml)으로 6시

간 동안 처리한 세포로부터 전세포 용해액을 제조하였다. 단백질(50 µg/레인)을 4-12% 폴리아크릴아미드 SDS 겔에서 분리시키고 폴리스크린막(밀리포어, Bedford, MA)으로 이동시켰다. p53, p21, 및 β-액틴의 존재가 각각 항-p53 항체(Sc-6243; Santa Cruz Biotechnology), 항-p21 항체(Sc-3976; Santa Cruz Biotechnology), 및 항-액틴 항체(Sc-1616; Santa Cruz Biotechnology)로 처리되고 이후 퍼옥시데이즈-결합 이차 항체(Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA)로 배양시킨 뒤 증강된 화학 발광(New England Nuclear, Hebron, CT)을 이용하여 검출하여 나타났다.

[0220] 인간 종양 세포주의 생존도에 미치는 케베트린의 영향

[0221] 폐, 대장, 유방, 난소, 전립선, 육종, 신경교종, 및 백혈병의 암종을 비롯한 10가지 상이한 종류의 인간 종양 세포의 생존도에 미치는 케베트린의 영향을 상기 기재한 세포 증식 분석을 이용하여 결정하였다. 세포성 생존도를 세 번의 배가 시간 동안 케베트린에 지속적으로 노출시킨 이후 측정하였다. 언급한 케베트린의 농도는 평균 IC₅₀에 상응한다. 결과가 하기에 제시된다. 일반적으로, 케베트린은 상피 유래의 인간 종양 세포에 대해 강한 활성을 갖는다. 케베트린의 세포독성 효과는 비소세포 폐, 대장 및 난소 암종에 대해 11 내지 68 ng/ml의 IC₅₀ 범위에서 가장 잘 표명되었다. 흥미롭게도, 케베트린은 악성 신경교종 세포에 대해서도 또한 강한 활성을 보인다 (IC₅₀s < 30 ng/ml).

[0222] 10가지 상이한 인간 종양 세포주에 케베트린의 세포독성

표 1

[0223]

세포 종류	세포주	IC ₅₀ 농도
대장 암종	Colo 205	6 µg/ml
편평상피세포 암종	SCC 15	12 µg/ml
대장 암종	HCT-116	21 µg/ml
대장 암종	HT-29	29 µg/ml
전립선 암종	LnCap	52 µg/ml
난소 암종	SKOV-3	58 µg/ml
대장 암종	SW-480	62 µg/ml
전립선 암종	DU-145	64 µg/ml
편평상피세포 암종	SCC-61	64 µg/ml
유방 암종	MCF-7	68 µg/ml

[0224] 케베트린 세포독성의 시간 의존성

[0225] 케베트린의 세포독성 효과에 대한 노출 시간의 영향을 결정하기 위해, DU-145, HCT-116, 또는 HT-29 암종 세포를 5, 10, 20, 30, 또는 45 분간 또는 1, 2, 6, 24, 또는 120 시간 동안 여러 상이한 농도의 케베트린에 노출시켰다. 케베트린의 명백한 시간-의존성 세포독성 효과가 더 긴 노출 시간과 연관된 증가된 세포독성으로 세 가지 세포주 모두에서 관찰되었다. 결과가 도 1에 나타난다. 시간 의존성은 30-45분 이하의 (<30-45 분) 노출시간에서 특히 두드러졌다. 그와는 반대로, 24시간을 넘는 약제 노출 시간은 세포 독성에 아무런 영향이 없었다.

[0226] 케베트린 및 시스플라틴에 대한 활성 스펙트럼

[0227] 언급한 종양 세포주의 생존도에 대한 케베트린 및 시스플라틴의 영향을 세 번의 배가 시간 동안 케베트린에 지속적으로 노출시킨 후 MTT분석을 이용하여 측정하였고 결과가 도 2에 나타난다. 언급한 값들이 다음과 같이 계산된다: log(IC₅₀ 개별적인 세포주 - IC₅₀ 평균). 음의 값들은 세포주가 평균보다 더 민감함을 가리키는 반면, 양의 값은 세포주가 평균보다 더욱 내성임을 가리킨다. 검사한 모든 세포주에 대한 평균 IC₅₀는 케베트린에 대해 4.9 x 10⁻⁷ M, 그리고 시스플라틴에 대해 2.1 x 10⁻⁶ M였다. MTT 분석 결과를 고려할 때, 도 2에서 10가지 상이한 종류의 인간 종양 세포에 대한 시스플라틴 및 케베트린의 활성 스펙트럼의 비교는 두 약제 상의 분명한 차이를 보인다. 케베트린의 활성이 시스플라틴의 활성보다 폐, 두경부, 유방, 난소, 및 대장 세포주에 대해 더욱 높

에 띄었다. 흥미롭게도, 케베트린은 검사한 모든 두경부, 비소세포 폐, 난소, 대장, 및 신경교종 세포주에 대해 활성을 나타낸 반면, 시스플라틴은 일반적으로 주어진 종양 세포 종류 내에서 더 일관되지 않은 반응을 나타냈다. 케베트린과 시스플라틴 간의 차이는 세 가지 두경부암 세포주에서 특히 심했는데, 여기서 케베트린은 모든 세포주에 대해 활성을 나타냈고, 반면 시스플라틴은 세 가지 세포주 중의 하나에만 활성을 나타냈다. 놀랍게도, 케베트린은 시스플라틴에 대해서 관찰된 것과는 상이한 알킬화제에 민감한 백혈병에 대해 비교적 제한적인 활성을 가진다.

[0228] 인간 종양 이종 이식편을 가지는 누드 마우스에서 케베트린의 생체 내 효능 연구

[0229] 동물 및 동물 관리

[0230] 마우스를 18-26°C 인 실온에서 12시간 빛/12시간 암흑 주기 및 30-70%의 상대적 습도로 유지시켰다. 동물의 사료와 물은 임의로 제공되었다. 이 적응기간 동안, 각 동물은 최소한 하루 한 번씩 임의의 이상이나 감염성 질병의 발생에 대해 관찰되었다. 사용하기에 적절하다고 판단되는 동물들만 본 실험에 배치되었다. 본 연구에 사용하기 부적절하다고 간주되는 임의의 동물은 동일 판매자로부터 온 유사한 연령과 체중의 동물로 교체되었다. 종양의 부피가 평균적으로 약 100mm³에 도달하면, 마우스를 무작위로 나누고 종양 크기에 따라 무리로 나누었다.

[0231] 인간 종양 세포주

[0232] MDA-MB-231 인간 유방 암종(HTB-26), HT-29 대장 암종(HTB-38), PC-3 전립선 암종(CRL-1435), HCT-15 P-글라이코프로테인 내성 대장 암종은 American Type Culture Collection(Rockville, MD)으로부터 구매했다.

[0233] MDA-MB-231 세포주는 본래적으로 유방 선암종을 가진 51세의 백인 여성의 흉막심출액으로부터 분리되었다. 이들 세포는 사실상 형태적으로 상피인 것으로 나타난다.

[0234] HT-29 세포주는 본래적으로 1964년에 결장 선암종을 가진 44세의 백인 여성으로부터 분리되었다. 이들 세포는 사실상 형태적으로 상피인 것으로 나타난다.

[0235] PC-3 세포주는 본래적으로 등급 IV 전이성 전립선 선암종을 가진 62세의 백인 남성으로부터 골 전이에서 분리되었다. 이들 세포는 낮은 애시드 포스파테이즈 및 테스토스테론-5-알파 리덕테이즈 활성을 나타내며 사실상 형태적으로 상피인 것으로 나타난다.

[0236] HCT-15 모세포주는 본래적으로 듀크스 유형 C 결장 선암종을 가진 남성으로부터 분리되었다. 이들 세포는 사실상 형태적으로 상피인 것으로 나타난다.

[0237] A549 및 NCI-H1975 다중-약제내성 인간 폐 암종주는 Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA로부터 제공받았다.

[0238] 검사 시스템

[0239] 세포를 10%FBS RPMI 배지에서 배양했다. 세포는 본 효능 연구에 대한 추가 확장을 위해 계대 5에서 수득되었다. 6 내지 8주령인 수컷(20 내지 24 g) 및 암컷(19 내지 22 g)인 누드 마우스(Nu/Nu)를 Charles River Laboratories로부터 구매했다. 이들 마우스는 연구 초기에 나이브(naive) 상태였고 귀를 뚫어서 구별하였다. 마우스는 5일간 새 환경에 적응하도록 유지되었다. 마우스에 인간 종양 세포를 각 마우스의 우측 옆구리 피하에 RPMI:Matrigel의 50:50 혼합으로 이식했다. 종양이 평균 부피 100mm³에 도달할 때 투여가 시작되었다.

[0240] 생애 관찰 및 측정

[0241] 마우스를 매일 임의의 부작용에 대해 관찰했다. 마우스의 체중은 투여 전에 측정했고 투여 동안 및 후에 이틀에 한 번 측정했다. 동물이 나빠진 경우, 동물에 대한 임의의 처리가 중지되었다. 아무 회복이 없을 경우, 동물은 희생되었다. 15% 이상의 체중 감소를 보이는 동물은 나빠진 것으로 간주되었다. 20% 이상의 체중 감소를 보이는 동물은 희생되었다. 종양 부위에 걸쳐 지속적인 피부의 궤양화를 나타내는 동물은 희생되었다. 마우스 종양 크기가 투여 전에 측정되었고 투여 동안 및 후에 이틀에 한 번 측정되었다. 전체 연구 동안의 종양 측정에 대해 동일한 연구자가 담당했다.

[0242] 마지막 공정

[0243] 비허클 군의 종양이 1000mm³에 도달하면, 모든 군의 모든 동물이 CO₂ 질식을 통해 희생되었다. 희생 직후, 종양

을 제거하고 무게를 계량했다.

[0244] 연구 스케줄

[0245] 누드 마우스에 5×10^6 종양 세포를 각 마우스의 우측 옆구리 피하에 RPMI:Matrigel의 50:50 혼합으로 이식했다. 종양이 평균 부피 100mm^3 에 도달한 시점, 보통은 이식 후 14일에 투여가 시작되었고 8일 동안 수행되었다. 처리가 종료된 후 41일에 부검을 실시하였다.

[0246] 물질

[0247] 케베트린을 실시예 1에 기재된 대로 제조하였다. 이를 주변 온도(또는 $\leq -20^\circ\text{C}$)에 저장하고 빛으로부터 보호했다. 검사 동물에 투여하기 위해, 케베트린을 포스페이트 완충 식염수(PBS) (평균, pH=7.4)에 현탁시켰다. 사용하기 전에, PBS를 주변 온도에서 보관했다. 각각의 현탁액을 제조한 후, $\leq -20^\circ\text{C}$ 에 저장하고 빛으로부터 보호했다.

[0248] 투약

[0249] 투여 과정은 마우스를 무작위로 고르고, 무리로 나눈 날에 시작되었다. 용량을 다음 문단에 논의되는 바와 같이 종양 이식 후 7, 9 및 11일에 투여하였다. 각 용량을 꼬리 정맥을 통해 투여하였다.

[0250] 케베트린으로 인한 체중 감소

[0251] 케베트린을 종양을 가지는 동물에 정맥으로(IV) 투여한 경우, 화합물의 투여로 인한 체중 감소는 허용가능한 한계 이내였다. 7, 9 및 11일에 100 mg/kg 정맥 투여는 체중의 6.8%의 중량 감소를 가져왔고 동일한 스케줄로 200mg/kg투여는 체중의 9.3%의 중량 감소를 가져왔다. 이들 농도는 모두 케베트린의 효능을 수립하기 위해 사용될 수 있다. 이들 결과가 도 3에 도시된다.

[0252] MDA-MB-231 인간 유방 암종에서 7, 9, 11 & 13일의 22 mg/kg 택솔 IV와 비교한 7, 9, &11일의 200 mg/kg 케베트린 IV의 효능

[0253] 동물에 인간 유방 암종 MDA-MB-231을 피하 이식하고, 화합물을 스케줄에 따라 IV로 주입했다. 케베트린을 투여한 동물은 택솔 투여 동물에 비해 더 나은 효능을 보였다. 종양 성장이 택솔 처리 동물보다 12일 지연되었고, 처리되지 않은 대조군에 비해 32일 지연되었다. 결과는 도 4에 도시된다.

[0254] HT-29 대장 암종에서 7 내지 12일의 5-FU와 비교한 7, 9, &11일의 200 mg/kg 케베트린 IV의 효능.

[0255] 동물에 인간 대장 암종 HT-29을 피하 이식하고, 화합물을 스케줄에 따라 IV로 주입했다. 케베트린을 투여한 동물은 5-FU 처리 동물에 비해 더 나은 효능을 보였다. 종양 성장이 5-FU 처리 동물보다 10일 지연되었고, 처리되지 않은 대조군에 비해 33일 지연되었다. 결과는 도 5에 도시된다.

[0256] 인간 전립선 암에서 7일의 PC-3과 비교한 7, 9, &11일의 200 mg/kg 케베트린 IV의 효능

[0257] 동물에 인간 전립선 암종 PC-3을 피하 이식하였다. 스케줄에 따라 케베트린을 IV로 그리고 시스플라틴을 복막(IP)에 주입했다. 케베트린을 투여한 동물은 시스플라틴 처리 동물에 비해 더 나은 효능을 보였다. 종양 성장이 시스플라틴 처리 동물보다 8일 지연되었고, 처리되지 않은 대조군에 비해 34일 지연되었다. 결과는 도 6에 도시된다.

[0258] P-글라이코프로테인 매개 내성을 가지는 HCT-15 인간 대장 암종에서 7, 9, 11 & 13일의 22 mg/kg 택솔과 비교한 7, 9, &11일의 200 mg/kg 케베트린의 효능.

[0259] 동물에 P-글라이코프로테인 내성 세포 모델인 인간 대장 암종 HCT-15을 피하 이식하고, 스케줄에 따라 화합물을 IV로 주입했다. 동물에서 택솔은 이러한 암에 대해 적은 효과를 가진 반면, 케베트린을 투여한 동물은 효능을 보였다. 종양 성장이 택솔 처리 동물 및 처리되지 않은 대조군보다 15일 지연되었다. 결과는 도 7에 도시된다.

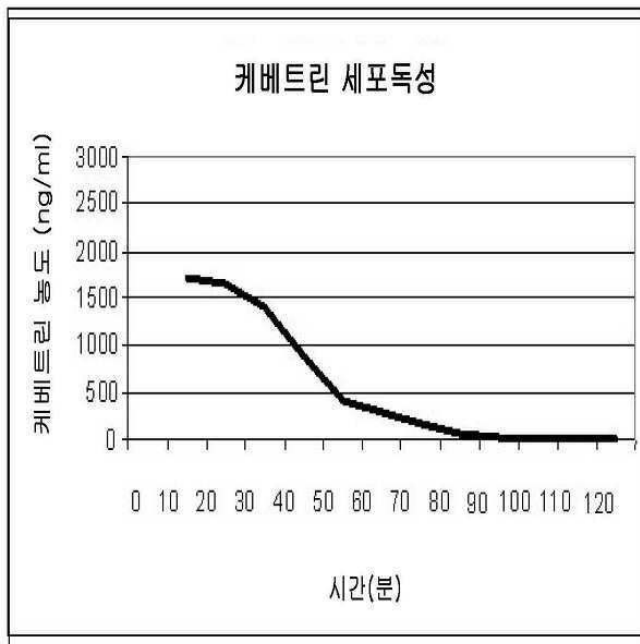
[0260] A549 다중-약제내성 인간 폐 암종에서 7, 9, 11 & 13일의 22 mg/kg 택솔에 대한 7, 9, &11일의 200 mg/kg 케베트린의 효능.

[0261] 동물에 다제내성 인간 폐 암종을 피하 이식하고 스케줄에 따라 화합물을 IV로 주입했다. 동물에서 택솔은 이러한 암에 대해 적은 효과를 가지는 반면, 케베트린을 투여한 동물은 강한 효능을 보였다. 종양 성장이 처리되지 않은 대조군보다 약 26일 지연되었다. 결과는 도 8에 도시된다.

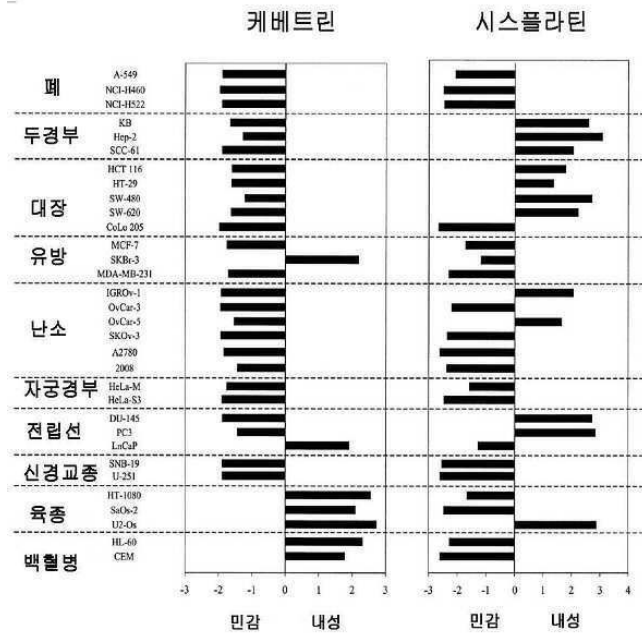
- [0262] NCI-H1975 다중-약제내성 인간 폐 암종에서 7, 9, 11 & 13일의 22 mg/kg 택솔에 대한 7, 9, & 11일의 200 mg/kg 케베트린의 효능.
- [0263] 동물에 다른 다중-약제내성 인간 폐 암종을 피하 이식하고 스케줄에 따라 화합물을 IV로 주입했다. 동물에서 택솔은 이러한 암에 대해 제한된 효과를 가진 반면, 케베트린을 투여한 동물은 강한 효능을 보였다. 종양 성장이 택솔 처리된 동물에 비해 약 9일 지연되고 처리되지 않은 대조군보다 약 24일 지연되었다. 결과는 도 9에 도시된다.
- [0264] 책과 저널 논문을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 본 명세서에서 인용된 모든 출판물이 본 명세서에 각각 전체로 참조로서 포함된다.
- [0265] 비록 본 발명은 개시된 구체예를 참조하여 상기에 기재되었지만, 당업자는 상세히 기재된 특정 실험들이 단지 본 발명의 예시라는 점을 쉽게 이해할 수 있을 것이다. 다양한 변형이 본 발명의 사상에서 벗어나지 않고 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명은 이어지는 청구항에 의해서만 제한된다.

도면

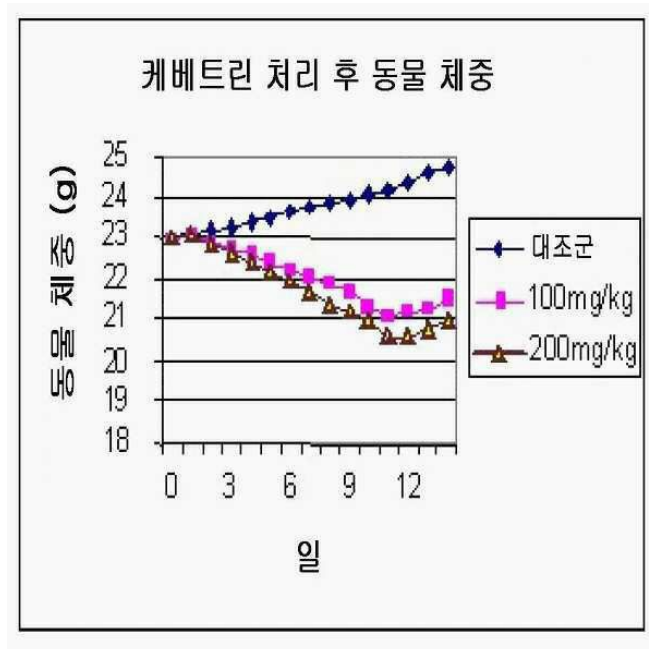
도면1



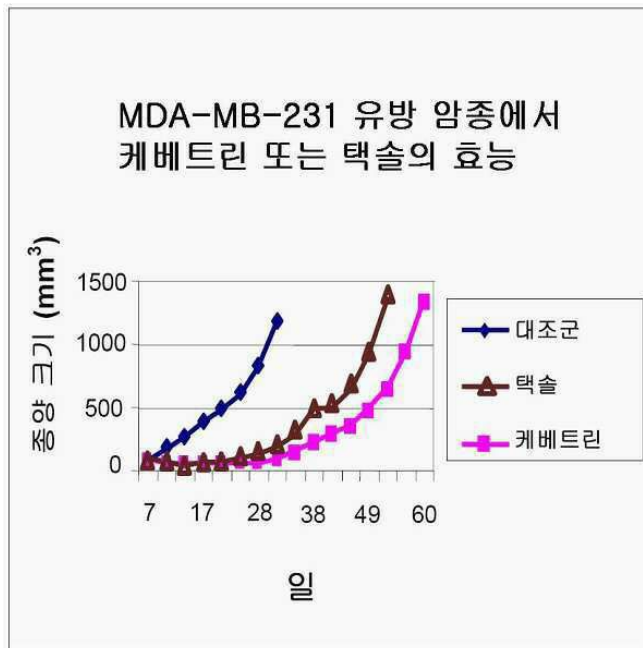
도면2



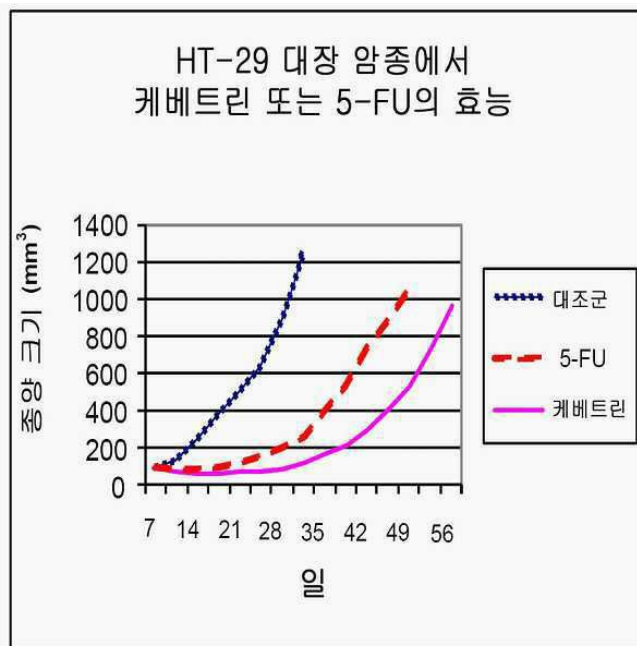
도면3



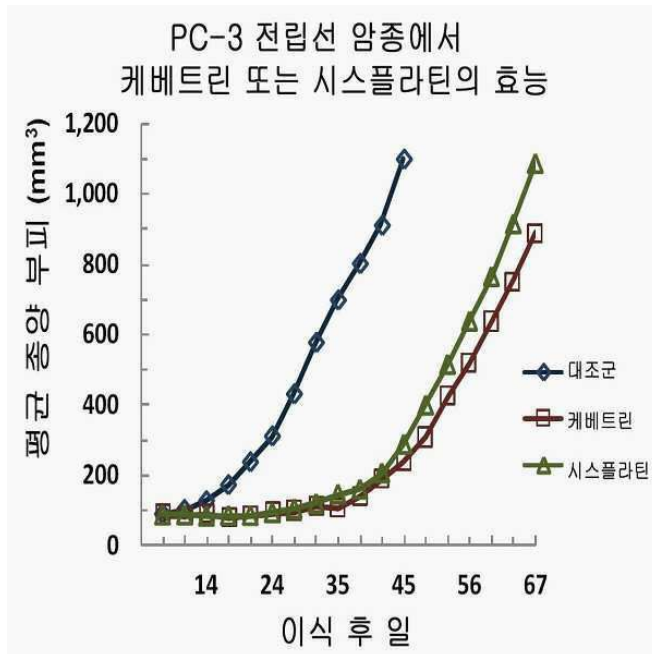
도면4



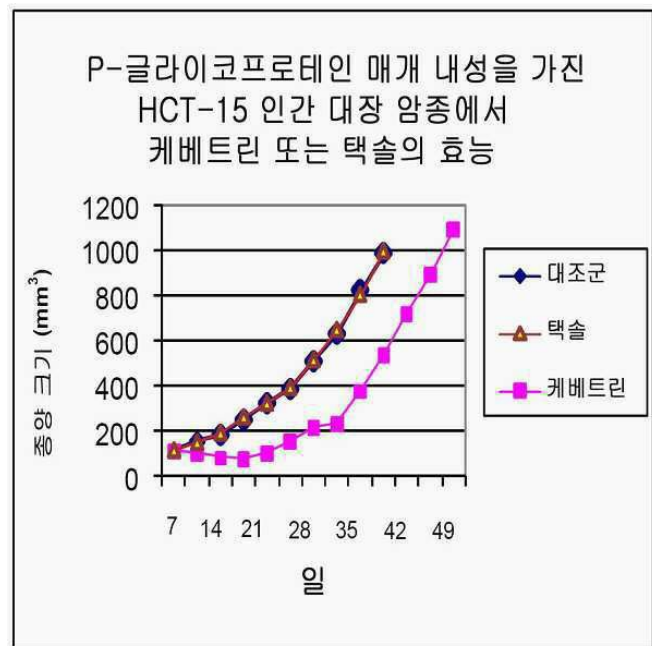
도면5



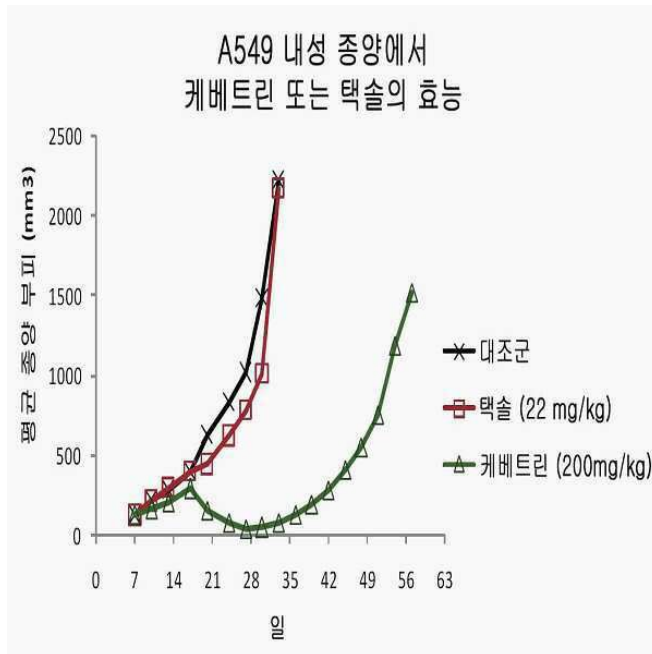
도면6



도면7



도면8



도면9

