(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0016498
(43) 공개일자 2017년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4965 (2006.01) *A61K 31/4535* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61N 5/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4965 (2013.01)
A61K 31/4535 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7001371
(22) 출원일자(국제) 2015년06월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년01월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/036137
(87) 국제공개번호 WO 2015/195740
국제공개일자 2015년12월23일
(30) 우선권주장
62/013,136 2014년06월17일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노던 애비뉴 50
(72) 발명자
헬레다위 토마스
스웨덴 에스-171 21 스톡홀름 복스 1031 카롤린스카 인스티투테트
사니브 쿠마르
스웨덴 에스-171 21 스톡홀름 복스 1031 카롤린스카 인스티투테트
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 59 항

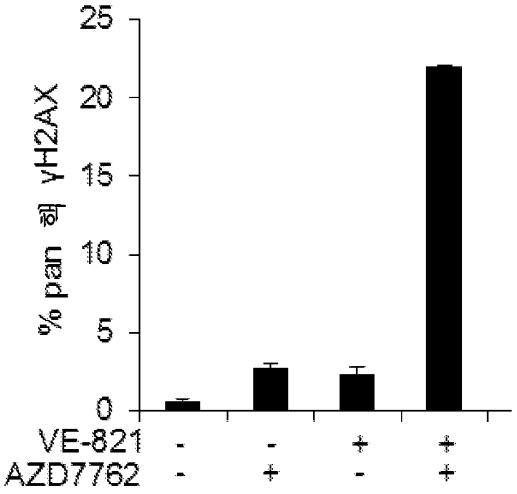
(54) 발명의 명칭 **CHK1 및 ATR 저해제의 병용물을 사용하는 암의 치료 방법**

(57) 요 약

본 발명은 Chk1 단백질 키나제의 저해제로서 유용한 화합물과 병용한 ATR 단백질 키나제의 저해제로서 유용한 화합물을 투여하여 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 언급된 병용은 표적화된 단백질 키나제가 동일한 생물학적 경로 내에 있음에도 불구하고 암을 치료하는데 놀라운 상승 효과를 나타낸다. 더욱이, 본 발명

(뒷면에 계속)

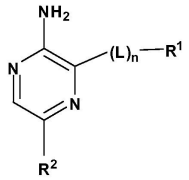
대 표 도 - 도1



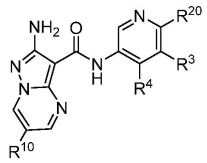
은 또한 환자에게 ATR 단백질 키나제의 저해제로서 유용한 화합물을 투여하고; Chk1 단백질 키나제의 저해제로서 유용한 화합물을 투여하고; 뿐만 아니라 DNA 손상제(damaging agent)를 투여하여 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명에서 사용된 화합물은 화학식 I 및 화학식 II로 나타낸다:

화학식 I



화학식 II



상기 식들에서,

상기 변수는 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4709 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/551 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61N 5/10 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장
62/043,530 2014년08월29일 미국(US)
62/073,082 2014년10월31일 미국(US)
62/161,438 2015년05월14일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

ATR 단백질 키나제를 저해하는 화합물을 투여하고;

Chk1 단백질 키나제를 저해하는 화합물을 투여함을 포함하는,

환자에서 암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자에게 DNA-손상제(damaging agent)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가의 치료제를 투여함을 추가로 포함하고; 상기 추가의 치료제가 치료되는 질환에 적합하고; 상기 추가의 치료제가 상기 화합물과 함께 단일 용량 형태(dosage form)로서 투여되거나 상기 화합물과 개별적으로 다중 용량 형태의 부분으로서 투여되는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 화학요법 또는 방사선 치료로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 이온화 방사선, 방사선유사제 네오카르지노스타틴, 플라틴화제, 토포 I 저해제, 토포 II 저해제, 항대사물질, 알킬화제, 알킬 설포네이트, 또는 항생제로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 이온화 방사선, 플라틴화제, 토포 I 저해제, 토포 II 저해제, 항대사물질, 알킬화제, 또는 알킬 설포네이트로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 이온화 방사선, 플라틴화제, 토포 I 저해제, 토포 II 저해제, 또는 항생제로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 플라틴화제가 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴, 로바플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 피코플라틴, 사트라플라틴, 프롤린닥 및 아로플라틴으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 토포 I 저해제가 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸 및 벨로테칸으로부터 선택되고; 상기 토포 II 저해제가 에토포사이드, 다우노루비신, 독소루비신, 아클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신, 조루비신 및 테니포시드로부터 선택되고; 상기 항대사물질이 아미노프테린, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 펜토스타틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 티오구아닌, 머캅토푸린, 플루오로우라실, 카페시타빈, 테가푸르, 카모푸르, 플록수리딘, 시타라빈, 겜시타빈, 아자시티딘 및 하이드록시우레아로부터 선택되고; 상기 알킬화제가 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 프레드니무스틴, 벤다무스틴, 우라무스틴, 에스트라무스틴, 카무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조신, 부설판, 만노설판, 트레오설판, 카보쿠온, 티오테파, 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 프로카바진, 다카바진, 테모졸로미드, 알트레타민, 미토브로니톨, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신 및 플리카마이신으로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 플라틴화제가 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴, 또는 사트라플라틴으

로부터 독립적으로 선택되고; 상기 토포 I 저해제가 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸으로부터 선택되고; 상기 토포 II 저해제가 에토포사이드로부터 선택되고; 상기 항대사물질이 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 티오구아닌, 플루다라빈, 클라드리빈, 시타라빈, 겜시타빈, 6-머캅토푸린, 또는 5-플루오로우라실로부터 선택되고; 상기 알킬화제가 질소 머스타드, 니트로소우레아, 트리아젠, 알킬 설포네이트, 프로카바진, 또는 아지리딘으로부터 선택되고; 상기 항생제가 하이드록시우레아, 안트라사이클린, 안트라세네디온, 또는 스트렙토마이세스 부류로부터 선택되는, 방법.

청구항 9

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 플라틴화제인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 시스플라틴으로부터 선택된 플라틴화제인, 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 카보플라틴으로부터 선택된 플라틴화제인, 방법.

청구항 12

제4항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 이온화 방사선인, 방법.

청구항 13

제4항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 겜시타빈으로부터 선택된 항대사물질인, 방법.

청구항 14

제4항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸 또는 벨로테칸으로부터 선택된 토포 I 저해제인, 방법.

청구항 15

제4항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 에토포사이드로부터 선택된 토포 II 저해제인, 방법.

청구항 16

제4항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 테모졸로미드로부터 선택된 알킬화제인, 방법.

청구항 17

제4항에 있어서, 상기 DNA-손상제가 시스플라틴, 카보플라틴, 겜시타빈, 에토포사이드, 테모졸로미드, 또는 이온화 방사선 중 하나 이상으로부터 선택되는, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 암이 염기 삭제(excision) 복구 단백질에서 결함을 갖는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 염기 삭제 복구 단백질은 UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3(DNA 글리코실라제); APE1, APEX2(AP 엔도뉴클레아제); LIG1, LIG3(DNA 리가제 I 및 III); XRCC1(LIG3 액세서리); PNK, PNKP(폴리뉴클레오티드 키나제 및 포스파타제); PARP1, PARP2(폴리(ADP-리보스) 폴리머라제); PolB, PolG(폴리머라제); FEN1(엔도뉴클레아제) 또는 아프라탁신인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 염기 삭제 복구 단백질이 PARP1 또는 PARP2인, 방법.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제를 상기 환자에게 투여함을 추가로 포함하고, 상기 제제가 염기 삭제 복구 단백질을 저해 또는 조절하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 염기 삭제 복구 단백질이 PARP1 또는 PARP2로부터 선택되는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, DNA 손상제로부터 선택된 추가의 치료제를 상기 환자에게 투여함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 DNA 손상제가 이온화 방사선인, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 DNA 손상제가 시스플라틴인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 구강, 폐, 위장관: 비뇨생식관, 간, 골격, 신경계, 부인과, 피부, 갑상선, 또는 부신의 암으로부터 선택된 고형 종양인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 암이 하기 암으로부터 선택된 고형 종양인, 방법: 구강: 협측 강, 입술, 혀, 입, 인두; 심장: 육종(혈관 육종, 섬유 육종, 횡문근육종, 지방 육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지 암종(편평세포 또는 표피, 미분화 소세포, 미분화 큰 세포, 선암종), 폐포성(세기관지성) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 중피종; 위장관: 식도(편평세포 암종, 후두, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장 또 작은 창자(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경 섬유종, 섬유종), 대장 또는 큰 창자(선암종, 관상 선종, 융모 선종, 과오종, 평활근종), 결장, 결장-직장, 결장직장; 직장, 비뇨생식관: 신장(선암종, 윌름스 종양 [신아세포종], 림프종), 방광 및 요도(편평세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종모양 종양, 지방종); 간: 간암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관 육종, 간세포 선종, 혈관종, 담로(biliary passages); 골격: 골원성 육종(골육종), 섬유 육종, 악성섬유조직구종, 연골 육종, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종(세망세포 육종), 다발골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종(골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골 모세포종, 연골 점액양섬유종, 유골골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막(수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아종[송과체종], 다형성 교아종, 핍지교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경 섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막 암종), 자궁경부(자궁경부 암종, 종양-전 자궁경부 형성이상), 난소(난소 암종[장액성 낭선암, 점액성 낭선암, 미분류 암종], 과립난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음(편평세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유 육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평세포 암종, 포도상 육종(배아 횡문근육종), 나팔관(암종), 유방; 피부: 악성 흑색종, 기저세포 암종, 편평세포 암종, 카포시 육종, 각화극 세포종, 기태 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선, 갑상선: 유두상 갑상선 암종, 여포상 갑상선 암종; 수질 갑상선 암종, 다발성 내분비선 종양 타입 2A, 다발성 내분비선 종양 타입 2B, 가족성 수질 갑상선 암, 크롬친화성 세포종, 부신경절종; 및 부신: 신경아세포종.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 담도암, 두경부암, 방광암, 결장직장암, 교아세포종, 식도암, 유방암, 간세포 암종, 또는 난소암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 암이 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 및 삼중 음성 유방 암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 추가의 치료제가 겜시타빈 또는 시스플라틴이고, 상기 암이 편평 서브타입 비-소세포 폐암(squamous subtype of non-small cell lung cancer)인, 방법.

청구항 31

ATR 단백질 키나제를 저해하는 화합물을 투여하고;

Chk1 단백질 키나제를 저해하는 화합물을 투여함을 포함하는, 암 세포에서 세포 사멸을 촉진하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 암 세포가 ATM 시그널링 캐스케이드에서 결함을 갖는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 결함이 ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP, 또는 SMC1 중 하나 이상의 발현 또는 활성을 변경시키는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 결함이 ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 또는 H2AX 중 하나 이상의 발현 또는 활성을 변경시키는, 방법.

청구항 35

제31항에 있어서, 상기 암 세포가 DNA 손상 종양유전자를 발현하는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 암 세포가 K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, 사이클린 E, 사이클린 A 및 Rb 중 하나 이상의 발현 또는 활성을 변경시키는, 방법.

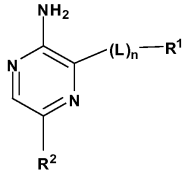
청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, Chk1을 저해하는 화합물이 AZD7762, LY2603618, MK-8776, CHIR-124, 및 PF-477736으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, ATR을 저해하는 화합물을 화학식 I 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 나타내고, 상기 암이 상기 ATM 시그널링 경로에서 하나 이상의 결함을 갖는, 방법:

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R^1은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이고, 여기서, 상기 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환은 또다른 환과 임의로 융합되어 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 6개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고; 각각의 R^1은 1 내지 5개의 J^1 그룹으로 임의로 치환되고;

R^2는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이고, 여기서, 상기 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환은 또다른 환과 임의로 융합되어 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고; 각각의 R^2는 1 내지 5개의 J^2 그룹으로 임의로 치환되고;

L은 -C(O)NH- 또는 -C(O)N(C_{1-6}알킬)-이고;

n은 0 또는 1이고;

각각의 J^1 및 J^2는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, $-V^1-R$, 또는 $-(V^2)_m-Q$이고;

V^1은 C_{1-10}지방족 쇄이고, 여기서, 0 내지 3개의 메틸렌 단위는 O, NR", S, C(O), S(O), 또는 $S(O)_2$로 임의로 그리고 독립적으로 대체되고; V^1은 1 내지 6회 발생(occurrences of)의 J^{V1}로 임의로 치환되고;

V^2는 C_{1-10}지방족 쇄이고, 여기서, 0 내지 3개의 메틸렌 단위는 O, NR", S, C(O), S(O), 또는 $S(O)_2$로 임의로 그리고 독립적으로 대체되고; V^2는 1 내지 6회 발생의 J^{V2}로 임의로 치환되고;

m은 0 또는 1이고;

Q는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 또는 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 6개의 헤테로원자를 갖는 9 내지 10원 포화 또는 불포화 바이사이클릭 환이고; 각각의 Q는 0 내지 5개의 J^Q로 임의로 치환되고;

각각의 J^{V1} 또는 J^{V2}는 독립적으로 할로겐, CN, NH_2, NO_2, C_{1-4}지방족, NH(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)$_2$, OH, O(C_{1-4}지방족), CO_2H, CO_2(C_{1-4}지방족), C(O)NH_2, C(O)NH(C_{1-4}지방족), C(O)N(C_{1-4}지방족)$_2$, NHCO(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)CO(C_{1-4}지방족), SO_2(C_{1-4}지방족), $NHSO_2$(C_{1-4}지방족), 또는 N(C_{1-4}지방족)SO_2(C_{1-4}지방족)이고, 여기서, 상기 C_{1-4}지방족은 할로로 임의로 치환되고;

R은 H 또는 C_{1-6}지방족이고, 여기서, 상기 C_{1-6}지방족은 1 내지 4회 발생의 NH^2, NH(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)$_2$, 할로겐, C_{1-4}지방족, OH, O(C_{1-4}지방족), NO_2, CN, CO_2H, CO_2(C_{1-4}지방족), CO(C_{1-4}지방족), O(할로C_{1-4}지방족), 또는 할로C_{1-4}지방족으로 임의로 치환되고;

각각의 J^Q는 독립적으로 할로, 옥소, CN, NO_2, X-R, 또는 $-(X)_p-Q^4$이고;

p는 0 또는 1이고;

X는 C_{1-10}지방족이고; 여기서, 상기 C_{1-6}지방족의 1 내지 3개의 메틸렌 단위는 -NR, -O-, -S-, C(O), $S(O)_2$, 또는 S(O)로 임의로 대체되고; X는 1 내지 4회 발생의 NH^2, NH(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)$_2$, 할로겐, C_{1-4}지방족, OH, O(C_{1-4}지방족), NO_2, CN, CO(C_{1-4}지방족), CO_2H, CO_2(C_{1-4}지방족), C(O)NH_2, C(O)NH(C_{1-4}지방족), C(O)N(C_{1-4}지방족)$_2$, SO(C_{1-4}지방족), SO_2(C_{1-4}지방족), SO_2NH(C_{1-4}지방족), SO_2N(C_{1-4}지방족)$_2$, NHC(O)(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)C(O)(C_{1-4}지방족)으로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고, 상기 C_{1-4}지방족은 1 내지 3회 발생의 할로로 임의로 치환되고;

Q^4는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 또는 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 6개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 포화 또는 불포화 바이사이클릭 환이고; 각각의 Q^4는 1 내지 5개의 J^{Q4}로 임의로 치환되고;

J^{Q4}는 할로, CN, 또는 C_{1-4}알킬이고, 여기서, 2개 이하의 메틸렌 단위는 O, NR^*, S, C(O), S(O), 또는 $S(O)_2$로 임

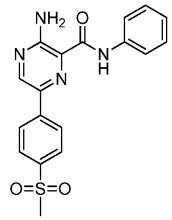
의로 대체되고;

R은 H 또는 C_{1-4}알킬이고, 여기서, 상기 C_{1-4}알킬은 1 내지 4개의 할로로 임의로 치환되고;

R', R", 및 R^*는 각각 독립적으로 H, C_{1-4}알킬이거나, 부재하고; 여기서, 상기 C_{1-4}알킬은 1 내지 4개의 할로로 임의로 치환된다.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, ATR을 저해하는 화합물이



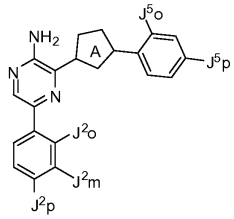
VE-821

인, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, ATR을 저해하는 화합물이 화학식 I-a로 나타내어지는, 방법:

화학식 I-a



상기 화학식 I-a에서,

환 A는  또는  이고,

J^5o는 H, F, Cl, C_{1-4}지방족, O(C_{1-3}지방족), 또는 OH이고;

J^5p는  이고;

J^5p1은 H, C_{1-4}지방족, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐이고; 여기서, J^5p1은 1 또는 2회 발생의 OH 또는 할로로 임의로 치환되고;

J^5p2는 H, 메틸, 에틸, CH_2F, CF_3, 또는 CH_2OH이고;

J^2o는 H, CN, 또는 SO_2CH_3이고;

J^2m은 H, F, Cl, 또는 메틸이고;

J^2p는 $-SO_2$(C_{1-6}알킬), $-SO_2$(C_{3-6}사이클로알킬), $-SO_2$(4 내지 6원 헤테로사이클릴), $-SO_2$(C_{1-4}알킬)N(C_{1-4}알킬)$_2$, 또는 $-SO_2$(C_{1-4}알킬)-(4 내지 6원 헤테로사이클릴)이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 산소, 질소, 또는 황으로

부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하고; 상기 J^2p는 1 내지 3회 발생의 할로, OH, 또는 O(C_{1-4}알킬)로 임의로 치환된다.

청구항 41

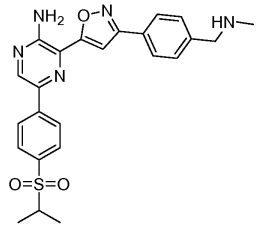
제40항에 있어서, 환 A가  인, 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 환 A가  인, 방법.

청구항 43

제40항에 있어서, ATR을 저해하는 화합물이



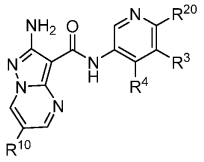
VE-822

인, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, ATR을 저해하는 화합물이 화학식 II 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 유도체로 나타내어지는, 방법:

화학식 II



상기 화학식 II에서,

R^{10}은 플루오로, 클로로, 또는 -C(J^{10})$_2$CN으로부터 독립적으로 선택되고;

J^{10}은 H 또는 C_{1-2}알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

2회 발생의 J^{10}은, 이들이 부착된 상기 탄소 원자와 함께, 3 또는 4원 임의로 치환된 카보사이클릭 환을 형성하고;

R^{20}은 H; 할로; -CN; NH_2; 0 내지 3회 발생의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-2}알킬; 또는 C_{1-3}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, -NR^a-, -C(O)-, 또는 -S(O)$_z$로 임의로 대체되고;

R^3은 H; 할로; 1 내지 3회 발생의 할로로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬; C_{3-4}사이클로알킬; -CN; 또는 C_{1-3}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, -NR^a-, -C(O)-, 또는

$-S(O)_z$로 임의로 대체되고;

R^4는 Q^1 또는 C_{1-10}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 4개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z-$로 임의로 대체되고; 각각의 R^4는 0 내지 5회 발생의 J^{Q1}로 임의로 치환되거나;

R^3 및 R^4는, 이들이 결합된 상기 원자와 함께 취하여, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 방향족 또는 비-방향족 환을 형성하고; R^3 및 R^4에 의해 형성된 상기 환은 0 내지 3회 발생의 J^Z로 임의로 치환되고;

Q^1은 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환으로부터 독립적으로 선택되고;

J^Z는 C_{1-6}지방족, =O, 할로, 또는 →O로부터 독립적으로 선택되고;

J^{Q1}은 -CN; 할로; =O; Q^2; 또는 C_{1-8}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 3개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z-$로 임의로 대체되고; 각 발생의 J^{Q1}은 0 내지 3회 발생의 J^R로 임의로 치환되거나;

동일 원자상 2회 발생의 J^{Q1}은, 이들이 연결된 상기 원자와 함께 취하여, 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 환을 형성하고; 여기서, 2회 발생의 J^{Q1}에 의해 형성된 상기 환은 0 내지 3회 발생의 J^X로 임의로 치환되거나;

2회 발생의 J^{Q1}은, Q^1과 함께, 6 내지 10원 포화 또는 부분 불포화 브릿징 환 시스템을 형성하고;

Q^2는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환으로부터 독립적으로 선택되고;

J^R은 -CN; 할로; =O; →O; Q^3; 또는 C_{1-6}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 3개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z-$로 임의로 대체되고; 각각의 J^R은 0 내지 3회 발생의 J^T로 임의로 치환되거나;

동일 원자상 2회 발생의 J^R은, 이들이 연결된 상기 원자와 함께, 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 환을 형성하고; 여기서, 2회 발생의 J^R에 의해 형성된 상기 환은 0 내지 3회 발생의 J^X로 임의로 치환되거나;

2회 발생의 J^R은, Q^2와 함께, 6 내지 10원 포화 또는 부분 불포화 브릿징 환 시스템을 형성하고;

Q^3은 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환이고;

J^X는 -CN; =O; 할로; 또는 C_{1-4}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z-$로 임의로 대체되고;

J^T는 할로, -CN; →O; =O; -OH; C_{1-6}지방족 쇄; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 비-방향족 환으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z-$로 임의로 대체되고; 각 발생의 J^T는 0 내지 3회 발생의 J^M으로 임의로 치환되거나;

동일 원자상 2회 발생의 J^T는, 이들이 연결된 상기 원자와 함께, 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 환을 형성하거나;

2회 발생의 J^T는, Q^3과 함께, 6 내지 10원 포화 또는 부분 불포화 브릿징 환 시스템을 형성하고;

J^M은 할로 또는 C_{1-6}지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

J는 H 또는 Cl이고;

z는 0, 1 또는 2이고;

R^a는 H 또는 C_{1-4}지방족으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 45

제44항에 있어서, R^1 및 R^3이 플루오로인, 방법.

청구항 46

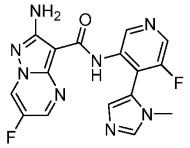
제45항에 있어서, R^4가 Q^1인, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, Q^1이 피페리디닐 및 이미다졸릴로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 48

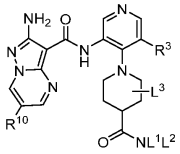
제47항에 있어서, ATR을 저해하는 화합물이 하기 구조로 나타내어지는, 방법.



청구항 49

제44항에 있어서, ATR을 저해하는 화합물이 화학식 II-a 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭으로 나타내어지는, 방법:

화학식 II-a



상기 화학식 II-a에서,

R^{10}은 플루오로, 클로로, 또는 $-C(J^{10})_2CN$으로부터 독립적으로 선택되고;

J^{10}은 H 또는 C_{1-2}알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

2회 발생의 J^1은, 이들이 부착된 상기 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 3 또는 4원 카보사이클릭 환을 형성하고;

R^3은 H; 클로로; 플루오로; 1 내지 3회 발생의 할로로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬; C_{3-4}사이클로알킬; -CN; 또는 C_{1-3} 지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z$로 임의로 대체되고;

L^1은 H; 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 환; 또는 C_{1-6}지방족 쇄이고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z$로 임의로 대체되고; 각각의 L^1은 C_{1-4}지방족; -CN; 할로; -OH; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 비-방향족 환으로 임의로 치환되고;

L^2는 H; 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 환; 또는 C_{1-6}지방족 쇄이고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z$로 임의로 대체되고; 각각의 L^2는 C_{1-4}지방족; -CN; 할로; -OH; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 비-방향족 환으로 임의로 치환되거나;

L^1 및 L^2는, 이들이 부착된 상기 질소와 함께, 환 D를 형성하고; 환 D는 0 내지 5회 발생의 J^G로 임의로 치환되고;

L^3은 H; C_{1-3}지방족; 또는 CN이고;

환 D는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 헤테로사이클릴 환; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원 완전 포화 또는 부분 불포화 바이사이클릭 환으로부터 독립적으로 선택되고;

J^G는 할로; -CN; $-N(R^\circ)_2$; →O; 3 내지 6원 카보사이클릴; 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 C_{1-4}알킬 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 알킬 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z$로 임의로 대체되고; 각각의 J^G는 0 내지 2회 발생의 J^K로 임의로 치환되고;

동일 원자상 2회 발생의 J^G는, 이들이 연결된 상기 원자와 함께, 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 환을 형성하거나;

2회 발생의 J^G는, 환 D와 함께, 6 내지 10원 포화 또는 부분 불포화 브릿징 환 시스템을 형성하고;

J^K는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 환이고;

z는 0, 1, 또는 2이고;

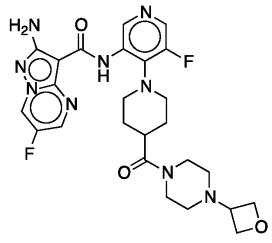
R^a 및 R°는 H 또는 C_{1-4}알킬이다.

청구항 50

제49항에 있어서, R^1 및 R^3이 플루오로인, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, ATR을 저해하는 화합물이 하기 구조로 나타내어지는, 방법:



청구항 52

환자에서 암 치료용 약제의 제조를 위한, Chk1 키나제를 저해하기 위한 제2 화합물과 병용된 ATR 키나제를 저해하기 위한 제1 화합물의 용도.

청구항 53

제52항에 있어서, 제1 화합물 및 제2 화합물이 제2항 내지 제25항 중 어느 한 항에서의 제제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 병용되는, 용도.

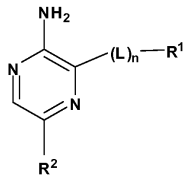
청구항 54

제52항에 있어서, 상기 암이 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항으로부터 선택되는, 용도.

청구항 55

제52항에 있어서, ATR 키나제를 저해하기 위한 화합물이 화학식 I 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 나타내어지는, 용도:

화학식 I



상기 화학식 I에서,

상기 변수는 제38항에서 정의된 바와 같다.

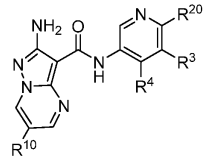
청구항 56

제55항에 있어서, ATR 키나제를 저해하기 위한 화합물이 제39항 내지 제43항 중 어느 한 항으로부터 선택되는, 용도.

청구항 57

제52항에 있어서, ATR 키나제를 저해하기 위한 화합물이 화학식 II 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 나타내어지는, 용도:

화학식 II



상기 화학식 II에서,

상기 변수는 제44항에서 정의된 바와 같다.

청구항 58

제57항에 있어서, ATR 키나제를 저해하기 위한 화합물이 제45항 내지 제51항 중 어느 한 항으로부터 선택되는, 용도.

청구항 59

암 세포에서 세포 사멸을 촉진하기 위한 약제의 제조를 위한, Chk1 키나제를 저해하기 위한 제2 화합물과 병용한 ATR 키나제를 저해하기 위한 제1 화합물의 용도.

발명의 설명

배 경 기 술

[0001] ATR("ATM 및 Rad3 관련")은 복제 단백질 A(RPA)에 의해 코팅된 단일 가닥 DNA의 트랙(tracts)을 특징으로 하는 DNA 손상 구조에 대한 세포 반응의 주요한 매개체이다. RPA 코팅된 단일 가닥 DNA는 통상적으로 복제 스트레스의 결과로서 야기되고, 이는 세포가 해결되지 않은 DNA 손상 병변을 통해 DNA를 복제하는 시도를 하는 경우 발생한다. 복구 복제 스트레스의 실패는 치사 이중 가닥 파괴 또는 유해한 DNA 돌연변이를 야기할 수 있다. 이의 기질에 따른 ATR은 세포 주기 조절, DNA 복제 및 DNA 손상 복구를 포함하는 복제 스트레스에 대한 반응에서 다중 세포 기능을 조정한다. Chk1은 ATR에 대한 기본 기질(principle substrate)이다.

[0002] 암 세포는 통상적으로 종양유전자 발현, 저산소증 또는 다른 복구 경로, 예를 들면, 염기 삭제(excision) 복구에서의 결함으로부터 야기될 수 있는 고수준의 배경 복제 스트레스를 갖는다. 이는 몇몇 암 세포에서 생존을 위한 ATR에 대한 의존을 야기할 수 있다. 추가로, 세포는 다수의 DNA 손상 약물 및 이온화 방사선을 사용한 치료 후, 또는 다른 복구 경로를 차단하는 제제, 예를 들면, 염기 삭제 복구를 차단하는 PARP 저해제를 사용한 치료로부터 복제 스트레스를 해결하기 위해 ATR을 필요로 한다.

[0003] ATR 시그널링 경로의 저해제는 종양유전자, 예를 들면, 사이클린 E 또는 Myc 중 어느 하나를 발현하고[참조: Schoppy et. al., J Clin Invest, 2012, vol. 122, pp. 241-52]; 저산소 환경하에 존재하고[참조: Pires et. al., Br J Cancer. 2012, vol. 107, pp. 291-99]; 또는 다른 DNA 복구 단백질, 예를 들면, ERCC1에서 결함을 갖는[참조: Mohni et. al., Cancer Res, 2014, vol. 74, pp. 2835-45] 일부 암 세포에서 세포 생존을 감소시키는 것으로 나타났다. 추가로, ATR 경로의 저해제는 몇몇 암 세포를 다중 DNA 손상 약물 및 이온화 방사선의 세포독성 효과에 대해, 또는 다른 복구 경로의 저해제, 예를 들면, PARP 저해제에 대해 민감화시키는 것으로 나타났다. 대조적으로, 정상 세포는 단일 제제 중 어느 하나로서 또는 다른 제제와 병용 사용되는 ATR의 저해를 허용하는 것으로 나타났다. 이는 정상 세포에서 보상 DNA 복구 시그널링의 활성의 원인이고, 종종 암 세포에서 적용가능하지 않다.

발명의 내용

[0004] 발명의 요지

[0005] 본 발명은 Chk1 단백질 키나제의 저해제로서 유용한 화합물과 병용한 ATR 단백질 키나제의 저해제로서 유용한 화합물을 투여하여 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 언급된 병용은 표적화된 단백질 키나제가 동일한 생물학적 경로 내에 있음에도 불구하고 암을 치료하는데 놀라운 상승 효과를 나타내었다. 또한, 본 발명은 또한 환자에게 ATR 단백질 키나제의 저해제로서 유용한 화합물을 투여하고; Chk1 단백질 키나제의 저해제로서 유용한 화합물을 투여하고; 뿐만 아니라 하나 이상의 DNA 손상제(damaging agent)를 투여하여 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0006] 도 1: 단독으로 또는 AZD7762 및 VE-821과 병용되어 치료된 U2OS 세포주에서 pan 핵 γH2AX 유도를 나타내는 그래프.

도 2a: 단독으로 또는 AZD7762 및 VE-821과 병용되어 치료된 세포주의 패널의 클론원성 생존을 나타내는

그래프.

도 2b: VE-821로 치료된 세포주의 패널의 클론원성 생존을 나타내는 그래프.

도 2c: 단독으로 및 AZD7762 및 VE-821와 병용한 치료 후 cMYC 종양유전자를 과발현하는 세포의 패널의 클론원성 생존을 평가하는 그래프.

도 2d: 비활성 p53 및 RB를 갖고 단독으로 및 AZD7762 및 VE-821과 병용한 치료 후 H-RAS 종양유전자를 과발현하는 세포의 패널의 클론원성 생존을 평가하는 그래프.

도 3a: 단독으로 또는 AZD7762 및 VE-822와 병용되어 치료된 MX1 이종이식된 마우스의 종양 용적을 나타내는 그래프.

도 3b: 단독으로 또는 AZD7762 및 VE-822와 병용되어 치료된 MX1 이종이식된 마우스에 대한 생존 곡선을 나타내는 그래프.

도 4a: 단독으로 또는 AZD7762 및 VE-822와 병용되어 치료된 H460 이종이식된 마우스의 종양 용적을 나타내는 그래프.

도 4b: 단독으로 또는 AZD7762 및 VE-822와 병용되어 치료된 H460 이종이식된 마우스에 대한 생존 곡선을 나타내는 그래프.

도 5: 단독으로 또는 AZD7762 및 VE-821와 병용되어 치료된 U2OS 세포에서 절단된 카스파제-3의 수준을 나타내는 그래프.

도 6a: pan-핵 γH2AX의 축적을 측정하여 U2OS 암 세포에서 DNA 손상 수준에 미치는 Chk1 저해 및 ATR 저해의 영향을 나타내는 그래프.

도 6b: pan핵 γH2AX의 축적을 측정하여 VH-10 정상 섬유모세포에서 DNA 손상 수준에 미치는 Chk1 저해 및 ATR 저해의 영향을 나타내는 그래프.

도 6c: pan-핵 γH2AX의 축적을 측정하여 U2OS 암 세포에서 DNA 손상 수준에 미치는 Chk1 저해 및 ATR 저해의 영향을 나타내는 그래프.

도 6d: 알칼리성 코메트(comet) 검정을 사용하여 U2OS 암 세포에서 DNA 손상 수준에 미치는 Chk1 저해 및 ATR 저해의 영향을 나타내는 그래프.

도 7a: Chk1 저해제 및 ATR 저해제로 단독 및 병용 치료 후 U2OS 암 세포에서 ssDNA의 수준을 나타내는 그래프.

도 7b: Chk1 저해제 및 ATR 저해제로 단독 또는 병용 치료 후 VH-10 정상 섬유모세포에서 ssDNA의 수준을 나타내는 그래프.

도 8a: Chk1 저해제 및 ATR 저해제로 병용 치료 후 U2OS 암 세포의 세포 생존력을 나타내는 그래프.

도 8b: Chk1 저해제 및 ATR 저해제로 병용 치료 후 VH-10 정상 섬유모세포의 세포 생존력을 나타내는 그래프.

도 8c: Chk1 저해제 및 ATR 저해제로 병용 치료 후 H460 암 세포의 세포 생존력을 나타내는 그래프.

도 8d: Chk1 저해제 및 ATR 저해제로 병용 치료 후 MX-1 암 세포의 세포 생존력을 나타내는 그래프.

도 8e: Chk1 저해제 및 ATR 저해제로 병용 치료 후 HCT-116 암 세포의 세포 생존력을 나타내는 그래프.

도 8f: Chk1 저해제 및 ATR 저해제로 병용 치료 후 MCF7 암 세포의 세포 생존력을 나타내는 그래프.

도 8g: Chk1 저해제 및 ATR 저해제로 병용 치료 후 HUVAC 정상 내피 세포의 세포 생존력을 나타내는 그래프.

도 8h: Chk1 저해제 및 ATR 저해제로 병용 치료 후 HL60 암 세포의 세포 생존력을 나타내는 그래프.

도 9: pan-핵 γH2AX의 축적을 측정하여 그리고 γH2AX 및 53BP1의 이산 병소(discrete foci)의 축적을 측정하여 VH-10 정상 섬유모세포에서 DNA 손상 수준에 미치는 Chk1 저해 및 ATR 저해의 영향을 나타내는 그래프.

도 10a: ATR 저해제 VE-822 및 Chk1 저해제 AZD-7762로 병용 치료 후 HT-29 암 세포의 세포 생존력을 나타내는 그래프.

도 10b: ATR 저해제 VE-822 및 Chk1 저해제 LY-2603618로 병용 치료 후 HT-29 암 세포의 세포 생존력을 나타내

는 그래프.

도 10c: ATR 저해제 VE-822 및 Chk1 저해제 PF-477736으로 병용 치료 후 HT-29 암 세포의 세포 생존력을 나타내는 그래프.

도 10d: ATR 저해제 VE-822 및 Chk1 저해제 SCH-900776으로 병용 치료 후 HT-29 암 세포의 세포 생존력을 나타내는 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

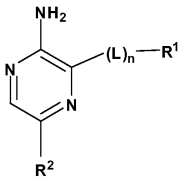
[0007] 발명의 상세한 설명

[0008] 본 발명의 하나 이상의 측면은 ATR 단백질 키나제를 저해하는 제1 화합물을 투여하고; Chk1 단백질 키나제를 저해하는 제2 화합물을 투여함을 포함하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또다른 측면은 ATR 단백질 키나제를 저해하는 제1 화합물을 투여하고; Chk1 단백질 키나제를 저해하는 제2 화합물을 투여하고; 하나 이상의 추가의 치료제를 투여함을 포함하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0009] 화합물

[0010] 본 발명의 또다른 측면에서, ATR 단백질 키나제를 저해하는 화합물은 화학식 I 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 나타낸다:

[0011] 화학식 I

[0012] 

[0013] 상기 화학식 I에서,

[0014] R^1은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이고, 여기서, 상기 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환은 또다른 환과 임의로 융합되어 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 6개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고; 각각의 R^1은 1 내지 5개의 J^1 그룹으로 임의로 치환되고;

[0015] R^2는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이고, 여기서, 상기 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환은 또다른 환과 임의로 융합되어 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고; 각각의 R^2는 1 내지 5개의 J^2 그룹으로 임의로 치환되고;

[0016] L은 -C(O)NH- 또는 -C(O)N(C_{1-6}알킬)-이고;

[0017] n은 0 또는 1이고;

[0018] 각각의 J^1 및 J^2는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, $-V^1-R$, 또는 $-(V^2)_m-Q$이고;

[0019] V^1은 C_{1-10}지방족 쇄이고, 여기서, 0 내지 3개의 메틸렌 단위는 O, NR", S, C(O), S(O), 또는 $S(O)_2$로 임의로 그리고 독립적으로 대체되고; V^1은 1 내지 6회 발생(occurrences of)의 J^{V1}로 임의로 치환되고;

[0020] V^2는 C_{1-10}지방족 쇄이고, 여기서, 0 내지 3개의 메틸렌 단위는 O, NR", S, C(O), S(O), 또는 $S(O)_2$로 임의로 그리고 독립적으로 대체되고; V^2는 1 내지 6회 발생의 J^{V2}로 임의로 치환되고;

[0021] m은 0 또는 1이고;

[0022] Q는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 또는 불

포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 6개의 헤테로원자를 갖는 9 내지 10원 포화 또는 불포화 바이사이클릭 환이고; 각각의 Q는 0 내지 5개의 J^{Q}로 임의로 치환되고;

[0023] 각각의 J^{V1} 또는 J^{V2}는 독립적으로 할로겐, CN, NH_2, NO_2, C_{1-4}지방족, NH(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)$_2$, OH, O(C_{1-4}지방족), CO_2H, CO_2(C_{1-4}지방족), C(O)NH_2, C(O)NH(C_{1-4}지방족), C(O)N(C_{1-4}지방족)$_2$, NHCO(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)CO(C_{1-4}지방족), SO_2(C_{1-4}지방족), $NHSO_2$(C_{1-4}지방족), 또는 N(C_{1-4}지방족)SO_2(C_{1-4}지방족)이고, 여기서, 상기 C_{1-4}지방족은 할로로 임의로 치환되고;

[0024] R은 H 또는 C_{1-6}지방족이고, 여기서, 상기 C_{1-6}지방족은 1 내지 4회 발생의 NH^2, NH(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)$_2$, 할로겐, C_{1-4}지방족, OH, O(C_{1-4}지방족), NO_2, CN, CO_2H, CO_2(C_{1-4}지방족), CO(C_{1-4}지방족), O(할로C_{1-4}지방족), 또는 할로C_{1-4}지방족으로 임의로 치환되고;

[0025] 각각의 J^{Q}는 독립적으로 할로, 옥소, CN, NO_2, X-R, 또는 $-(X)_p-Q^4$이고;

[0026] p는 0 또는 1이고;

[0027] X는 C_{1-10}지방족이고; 여기서, 상기 C_{1-6}지방족의 1 내지 3개의 메틸렌 단위는 -NR, -O-, -S-, C(O), S(O)$_2$, 또는 S(O)로 임의로 대체되고; 여기서, X는 1 내지 4회 발생의 NH^2, NH(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)$_2$, 할로겐, C_{1-4}지방족, OH, O(C_{1-4}지방족), NO_2, CN, CO(C_{1-4}지방족), CO_2H, CO_2(C_{1-4}지방족), C(O)NH_2, C(O)NH(C_{1-4}지방족), C(O)N(C_{1-4}지방족)$_2$, SO(C_{1-4}지방족), SO_2(C_{1-4}지방족), SO_2NH(C_{1-4}지방족), SO_2N(C_{1-4}지방족)$_2$, NHC(O)(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)C(O)(C_{1-4}지방족)으로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고, 여기서, 상기 C_{1-4}지방족은 1 내지 3회 발생의 할로로 임의로 치환되고;

[0028] Q^4는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 또는 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 6개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 포화 또는 불포화 바이사이클릭 환이고; 각각의 Q^4는 1 내지 5개의 J^{Q4}로 임의로 치환되고;

[0029] J^{Q4}는 할로, CN, 또는 C_{1-4}알킬이고, 여기서, 2개 이하의 메틸렌 단위는 O, NR^*, S, C(O), S(O), 또는 S(O)$_2$로 임의로 대체되고;

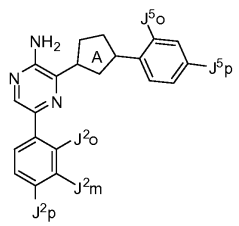
[0030] R은 H 또는 C_{1-4}알킬이고, 여기서, 상기 C_{1-4}알킬은 1 내지 4개의 할로로 임의로 치환되고;

[0031] R', R", 및 R^*는 각각 독립적으로 H, C_{1-4}알킬이거나, 부재하고; 여기서, 상기 C_{1-4}알킬은 1 내지 4개의 할로로 임의로 치환된다.

[0032] 일부 양태에서, L은 -C(O)NH-이고; R^1 및 R^2는 페닐이다.

[0033] 또다른 양태에서 ATR을 저해하는 화합물 키나제는 화학식 I-a로 나타낸다:

[0034] 화학식 I-a

[0035] 

[0036] 상기 화학식 I-a에서,

[0037] 환 A는  또는  이고,

[0038] J^5o는 H, F, Cl, C_{1-4}지방족, O(C_{1-3}지방족), 또는 OH이고;

[0039] J^5p는  이고;

[0040] J^5p1은 H, C_{1-4}지방족, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐이고; 여기서, J^5p1은 1 또는 2회 발생의 OH 또는 할로로 임의로 치환되고;

[0041] J^5p2는 H, 메틸, 에틸, CH_2F, CF_3, 또는 CH_2OH이고;

[0042] J^2o는 H, CN, 또는 SO_2CH_3이고;

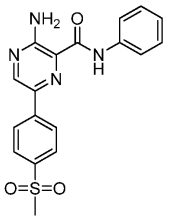
[0043] J^2m은 H, F, Cl, 또는 메틸이고;

[0044] J^2p는 -SO_2(C_{1-6}알킬), -SO_2(C_{3-6}사이클로알킬), -SO_2(4 내지 6원 헤테로사이클릴), -SO_2(C_{1-4}알킬)N(C_{1-4}알킬)$_2$, 또는 -SO_2(C_{1-4}알킬)-(4 내지 6원 헤테로사이클릴)이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하고; 여기서, 상기 J^2p는 1 내지 3회 발생의 할로, OH, 또는 O(C_{1-4}알킬)로 임의로 치환된다.

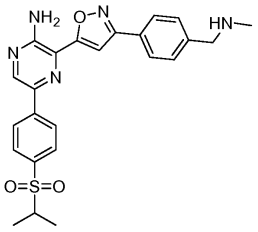
[0045] 일부 양태에서, 환 A는  이다.

[0046] 다른 양태에서, 환 A는  이다.

[0047] 일부 양태에서, ATR을 저해하는 화합물 키나제는 하기로부터 선택된다:



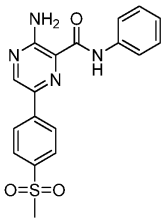
VE-821



VE-822

[0048]

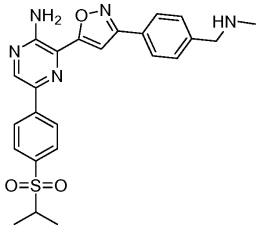
[0049] 특정한 양태에서, ATR을 저해하는 화합물 키나제는 하기와 같다:



VE-821

[0050]

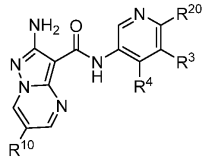
[0051] 또다른 양태에서, ATR을 저해하는 화합물 키나제는 하기와 같다:



[0052] VE-822

[0053] 본 발명의 또다른 측면에서, ATR 단백질 키나제를 저해하는 화합물은 화학식 II 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭으로 나타낸다:

[0054] 화학식 II



[0055]

[0056] 상기 화학식 II에서,

[0057] R^{10}은 플루오로, 클로로, 또는 $-C(J^{10})_2CN$으로부터 독립적으로 선택되고;

[0058] J^{10}은 H 또는 C_{1-2}알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0059] 2회 발생의 J^{10}은, 이들이 부착된 상기 탄소 원자와 함께, 3 또는 4원 임의로 치환된 카보사이클릭 환을 형성하고;

[0060] R^{20}은 H; 할로; -CN; NH_2; 0 내지 3회 발생의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-2}알킬; 또는 C_{1-3}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, C(O)-, 또는 $-S(O)_z$로 임의로 대체되고;

[0061] R^3은 H; 할로; 1 내지 3회 발생의 할로로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬; C_{3-4}사이클로알킬; -CN; 또는 C_{1-3}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z$로 임의로 대체되고;

[0062] R^4는 Q^1 또는 C_{1-10}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 4개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, C(O)-, 또는 $-S(O)_z-$로 임의로 대체되고; 각각의 R^4는 0 내지 5회 발생의 J^{Q1}로 임의로 치환되거나;

[0063] R^3 및 R^4는, 이들이 결합된 상기 원자와 함께 취하여, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 방향족 또는 비-방향족 환을 형성하고; R^3 및 R^4에 의해 형성된 상기 환은 0 내지 3회 발생의 J^Z로 임의로 치환되고;

[0064] Q^1은 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환으로부터 독립적으로 선택되고;

[0065] J^Z는 C_{1-6}지방족, =O, 할로, 또는 →O로부터 독립적으로 선택되고;

[0066] J^{Q1}은 -CN; 할로; =O; Q^2; 또는 C_{1-8}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 3개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z-$로 임의로 대체되고; 각 발생의 J^{Q1}은 0 내지 3회 발생의 J^R로 임의로 치환되거나;

[0067] 동일 원자상 2회 발생의 J^{Q1}은, 이들이 연결된 상기 원자와 함께 취하여, 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 환을 형성하고; 여기서, 2회 발생의 J^{Q1}에 의해 형성된 상기 환은 0 내지 3회 발생의 J^X로 임의로 치환되거나;

[0068] 2회 발생의 J^{Q1}은, Q^1과 함께, 6 내지 10원 포화 또는 부분 불포화 브릿징 환 시스템을 형성하고;

[0069] Q^2는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환으로부터 독립적으로 선택되고;

[0070] J^R은 -CN; 할로; =O; →O; Q^3; 또는 C_{1-6}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 3개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z-$로 임의로 대체되고; 각각의 J^R은 0 내지 3회 발생의 J^T로 임의로 치환되거나;

[0071] 동일 원자상 2회 발생의 J^R은, 이들이 연결된 상기 원자와 함께, 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 환을 형성하고; 여기서, 2회 발생의 J^R에 의해 형성된 상기 환은 0 내지 3회 발생의 J^X로 임의로 치환되거나;

[0072] 2회 발생의 J^R은, Q^2와 함께, 6 내지 10원 포화 또는 부분 불포화 브릿징 환 시스템을 형성하고;

[0073] Q^3은 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원 완전 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환이고;

[0074] J^X는 -CN; =O; 할로; 또는 C_{1-4}지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z-$로 임의로 대체되고;

[0075] J^T는 할로, -CN; →O; =O; -OH; C_{1-6}지방족 쇄; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 비-방향족 환으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z-$로 임의로 대체되고; 각 발생의 J^T는 0 내지 3회 발생의 J^M으로 임의로 치환되거나;

[0076] 동일 원자상 2회 발생의 J^T는, 이들이 연결된 상기 원자와 함께, 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 환을 형성하거나;

[0077] 2회 발생의 J^T는, Q^3과 함께, 6 내지 10원 포화 또는 부분 불포화 브릿징 환 시스템을 형성하고;

[0078] J^M은 할로 또는 C_{1-6}지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

[0079] J는 H 또는 Cl이고;

[0080] z는 0, 1 또는 2이고;

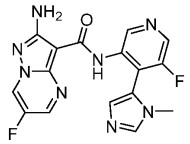
[0081] R^a는 H 또는 C_{1-4}지방족으로부터 독립적으로 선택된다.

[0082] 일부 양태에서, R^{10} 및 R^{3}은 플루오로이다.

[0083] 다른 양태에서, R^{4}는 Q^{1}이다.

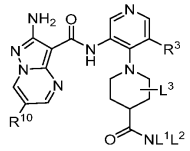
[0084] 또한 다른 양태에서, Q^{1}은 피페리디닐 및 이미다졸릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0085] 또한 또다른 양태에서, ATR을 저해하는 화합물은 하기 구조로 나타낸다.

[0086] 

[0087] 또다른 양태에서, ATR을 저해하는 화합물은 화학식 II-a 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭으로 나타낸다:

[0088] 화학식 II-a

[0089] 

[0090] 상기 화학식 II-a에서,

[0091] R^{10}은 플루오로, 클로로, 또는 $-C(J^{10})_2CN$으로부터 독립적으로 선택되고;

[0092] J^{10}은 H 또는 C_{1-2}알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0093] 2회 발생의 J^{1}은, 이들이 부착된 상기 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 3 또는 4원 카보사이클릭 환을 형성하고;

[0094] R^{3}은 H; 클로로; 플루오로; 1 내지 3회 발생의 할로로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬; C_{3-4}사이클로알킬; -CN; 또는 C_{1-3} 지방족 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^{a}-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z$로 임의로 대체되고;

[0095] L^{1}은 H; 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 환; 또는 C_{1-6}지방족 쇄이고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^{a}-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z$로 임의로 대체되고; 각각의 L^{1}은 C_{1-4}지방족; -CN; 할로; -OH; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 비-방향족 환으로 임의로 치환되고;

[0096] L^{2}는 H; 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 환; 또는 C_{1-6}지방족 쇄이고, 여기서, 상기 지방족 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^{a}-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z$로 임의로 대체되고; 각각의 L^{2}는 C_{1-4}지방족; -CN; 할로; -OH; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 비-방향족 환으로 임의로 치환되거나;

[0097] L^{1} 및 L^{2}는, 이들이 부착된 상기 질소와 함께, 환 D를 형성하고; 환 D는 0 내지 5회 발생의 J^{G}로 임의로 치환되고;

[0098] L^{3}은 H; C_{1-3}지방족; 또는 CN이고;

[0099] 환 D는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 헤테로사이클릴 환; 또는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원 완전 포화 또는 부분 불포화 바이사이클릭 환으로부터 독립적으로 선택되고;

[0100] J^G는 할로; -CN; $-N(R^\circ)_2$; →O; 3 내지 6원 카보사이클릴; 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 C_{1-4}알킬 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 알킬 쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, $-NR^a-$, -C(O)-, 또는 $-S(O)_z$로 임의로 대체되고; 각각의 J^G는 0 내지 2회 발생의 J^K로 임의로 치환되고;

[0101] 동일 원자상 2회 발생의 J^G는, 이들이 연결된 상기 원자와 함께, 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 환을 형성하거나;

[0102] 2회 발생의 J^G는, 환 D와 함께, 6 내지 10원 포화 또는 부분 불포화 브릿징 환 시스템을 형성하고;

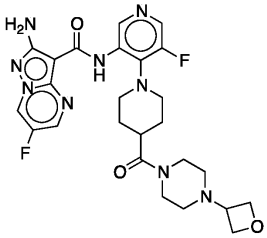
[0103] J^K는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 방향족 또는 비-방향족 환이고;

[0104] z는 0, 1, 또는 2이고;

[0105] R^a 및 R°는 H 또는 C_{1-4}알킬이다.

[0106] 또다른 양태에서, R^1 및 R^3은 플루오로이다.

[0107] 또한 다른 양태에서, ATR을 저해하는 화합물은 하기 구조로 나타낸다.

[0108] 

[0109] 또한 또다른 양태에서, 화합물은 WO 2010/071837 또는 WO 2014/089379에 기재된 화합물로부터 선택된다.

[0110] 또다른 양태에서, Chk1 키나제를 저해하는 화합물은 AZD7762, LY2603618, MK-8776, CHIR-124, 및 PF-477736로부터 독립적으로 선택된다. Chk1 저해제를 제조하는 방법은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되어 있다.

[0111] 일부 양태에서, 변수는 본원의 표에서의 화합물을 포함하는 본원에 개시된 화합물에 도시된 바와 같다.

[0112] 본 출원의 목적을 위해, 용어 양태, 실시예, 및 측면은 상호교환적으로 사용된다는 것을 이해할 것이다.

[0113] 본 출원의 목적을 위해, 2회 발생의 J^{Q1}이, Q^1과 함께, 브릿징 환 시스템을 형성하는 경우, 2회 발생의 J^{Q1}이 부착되어 Q^1의 원자를 분리시킨다는 것을 이해할 것이다. 추가로, 2회 발생의 J^R이, Q^2와 함께, 브릿징 환 시스템을 형성하는 경우, 2회 발생의 J^R은 부착되어 Q^2의 원자를 분리시킨다. 또한, 2회 발생의 J^T가, Q^3과 함께, 브릿징 환 시스템을 형성하는 경우, 2회 발생의 J^T는 부착되어 Q^3의 원자를 분리시킨다. 최종적으로, 2회 발생의 J^G가, 환 D와 함께, 브릿징 환 시스템을 형성하는 경우, 2회 발생의 J^G는 부착되어 환 D의 원자를 분리시킨다.

[0114] 본 출원의 목적을 위해, 용어 ATR, ATR 키나제, 및 ATR 단백질 키나제는 상호교환적으로 사용된다는 것을 이해할 것이다. 유사하게는, 용어 Chk1, Chk1 키나제, 및 Chk1 단백질 키나제는 상호교환적으로 사용된다.

[0115] →O에서 화살표는 배위 결합(dative bond)을 나타낸다는 것을 당해 기술분야의 숙련가가 이해할 수 있다.

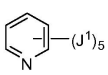
[0116] 본 발명의 화합물은 일반적으로 본원에 기재된 것들을 포함하고, 추가로 본원에 개시된 부류, 아부류, 및 종에 의해 예시된다. 본원에 사용된 바와 같이, 하기 정의는 달리 지시되지 않는 한 적용되어야 한다. 본 발명의

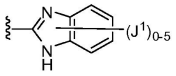
목적을 위해, 화학 원소는 주기율표에 따라 확인된다[참조: the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]. 추가로, 유기 화학의 일반적인 원리는 문헌에 기재되어 있고[참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001], 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.

[0117] 본원에 기재된 바와 같이, 원자의 명시된 수 범위는 그 안에 있는 정수를 임의로 포함한다. 예를 들면, 1 내지 4개의 원자를 갖는 그룹은 1, 2, 3, 또는 4개 원자를 가질 수 있다.

[0118] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 일반적으로 본원에 예시되거나, 본 발명의 특정 부류, 아부류, 및 종으로 예시된 바와 같은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 구절 "임의로 치환된"은 구절 "치환되거나 치환되지 않은"과 상호교환적으로 사용된다는 것을 이해할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"가 선행되는지 여부에 상관없이, 주어진 구조에서 수소 라디칼이 명시된 치환체의 라디칼로 대체됨을 언급한다. 달리 지시되지 않는 한, 임의로 치환된 그룹은 치환체를 그룹의 각 치환가능한 위치에서 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 명시된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 계획되는 치환체의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 야기하는 것들이다.

[0119] 달리 지시되지 않는 한, 환의 중심으로부터 도시된 결합에 의해 연결된 치환체는 치환체가 환의 임의의 위치로 결합될 수 있다는 것을 의미한다. 하기 예 i에서, 예를 들면, J^1은 피리딜 환 상 임의의 위치에 결합될 수 있다. 바이사이클릭 환의 경우, 둘 다의 환을 통과하여 도시된 결합은, 치환체가 바이사이클릭 환의 임의의 위치로부터 결합될 수 있다는 것을 나타낸다. 하기 예 ii에서, 예를 들면, J^1은 5-원 환(예를 들면, 질소 원자 상)에, 및 6-원 환에 결합될 수 있다.





[0120] i ii

[0121] 본원에서 사용된 "안정한"은 본원에 기재된 하나 이상의 목적을 위한 이들의 생성, 검출, 회수, 정제, 및 사용을 가능하게 하는 조건으로 적용되는 경우, 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 언급한다. 일부 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 실행가능한 화합물은 40℃ 이하의 온도에서 수분 또는 다른 화학적 반응성 조건의 부재하에 적어도 일주일 동안 유지되는 경우 실질적으로 변경되지 않는 것이다.

[0122] 본원에서 사용된 용어 "배위 결합(dative bond)"은 분자 종 사이의 상호작용시 형성된 배위 결합(coordination bond)으로서 정의되고, 이들 중 하나는 공여체로서 기능하고, 다른 하나는 형성된 착물에서 공유되는 전자 쌍의 수용체로서 기능한다.

[0123] 본원에서 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은, 완전히 포화되거나 분자의 나머지 부분에 대한 단일 부착 지점을 갖는 하나 이상의 불포화 단위를 포함하는, 직쇄(즉, 비분지된), 분지형, 또는 사이클릭, 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소 쇄를 의미한다.

[0124] 달리 명시되지 않는 한, 지방족 그룹은 1 또는 20개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 일부 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 또한 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 포함하고, 또한 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 지방족 그룹은 선형 또는 분지형, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 그룹일 수 있다. 구체적인 예는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, 2급-부틸, 비닐, n-부테닐, 에티닐, 및 3급-부틸을 포함한다. 지방족 그룹은 또한 사이클릭일 수 있거나, 선형 또는 분지형 및 사이클릭 그룹의 조합을 가질 수 있다. 이러한 타입의 지방족 그룹의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, $-CH_2$-사이클로프로필, $CH_2CH_2CH(CH_3)$-사이클로헥실을 포함한다.

[0125] 용어 "지환족"(또는 "카보사이클" 또는 "카보사이클릴")은, 완전히 포화되거나, 분자의 나머지 부분에 대한 단일 부착 지점을 갖는 하나 이상의 불포화 단위를 포함하지만, 방향족이 아닌, 모노사이클릭 C_3-C_8 탄화수소 또는

바이사이클릭 C_8-C_{12} 탄화수소를 언급하고, 여기서, 상기 바이사이클릭 환 시스템에서 임의의 독립적인 환은 3 내지 7원을 갖는다. 지환족 그룹의 예는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐 그룹을 포함한다. 구체적인 예는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 사이클로헥실, 사이클로프로페닐, 및 사이클로부틸을 포함한다.

[0126] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", 또는 "헤테로사이클릭"은 비-방향족, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭 환 시스템을 의미하고, 여기서, 하나 이상의 환 원은 독립적으로 선택된 헤테로원자이다. 일부 양태에서, "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", 또는 "헤테로사이클릭" 그룹은 3 내지 14개의 환 원을 갖고, 여기서, 하나 이상의 환 원은 산소, 황, 질소, 또는 인으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자이고, 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원을 포함한다.

[0127] 헤테로사이클의 예는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, 3-(1-알킬)-벤즈이미다졸-2-온, 2-테트라하이드로푸라닐, 3-테트라하이드로푸라닐, 2-테트라하이드로티오페닐, 3-테트라하이드로티오페닐, 2-모르폴리노, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-테트라하이드로피페라지닐, 2-테트라하이드로피페라지닐, 3-테트라하이드로피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 1-피라졸리닐, 3-피라졸리닐, 4-피라졸리닐, 5-피라졸리닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 2-티아졸리디닐, 3-티아졸리디닐, 4-티아졸리디닐, 1-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 벤조티올란, 벤조디티안, 및 1,3-디하이드로-이미다졸-2-온을 포함한다.

[0128] 사이클릭 그룹(예를 들면, 지환족 및 헤테로사이클)은 선형 융합되거나(fused), 브릿징되거나(bridged), 또는 스피로사이클릭일 수 있다.

[0129] 용어 "헤테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소(질소, 황, 인, 또는 규소의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기 질소의 사급화된 형태 또는; 헤테로사이클릭 환의 치환가능한 질소를 포함하고, 예를 들면, N(3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리디닐에서와 같이) 또는 NR^+(N-치환된 피롤리디닐에서와 같이)이다)를 의미한다.

[0130] 본원에서 사용된 용어 "불포화된"은 모이어티(moiety)가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다. 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 공지된 바와 같이, 불포화된 그룹은 부분 불포화되거나 완전히 불포화될 수 있다. 부분 불포화된 그룹의 예는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 부텐, 사이클로헥센, 및 테트라하이드로피리딘을 포함한다. 완전히 불포화된 그룹은 방향족, 안티(anti)-방향족, 또는 비-방향족일 수 있다. 완전히 불포화된 그룹의 예는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 페닐, 사이클로옥타테트라엔, 피리딜, 티에닐, 및 1-메틸피리딘-2(1H)-온을 포함한다.

[0131] 본원에서 사용된 용어 "알콕시", 또는 "티오알킬"은 산소("알콕시") 또는 황("티오알킬") 원자를 통해 부착된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 언급한다.

[0132] 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로지방족", 및 "할로알콕시"는 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미하고, 경우에 따라, 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있다. 이러한 용어는 과불화 알킬 그룹, 예를 들면, $-CF_3$ 및 $-CF_2CF_3$를 포함한다.

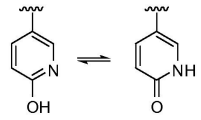
[0133] 용어 "할로겐", "할로", 및 "hal"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0134] 용어 "아릴"은, 단독으로 또는 "아르알킬(aralkyl)", "아르알콕시(aralkoxy)", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되어, 총 5개 내지 14개의 환 원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 및 트리사이클릭 환 시스템을 언급하고, 여기서, 시스템에서 적어도 하나의 환은 방향족이고, 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7 환 원을 포함한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0135] 용어 "헤테로아릴"은, 단독으로 또는 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되어, 총 5 내지 14개의 환 원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 및 트리사이클릭 환 시스템을 언급하고, 여기서, 시스템에서 적어도 하나의 환은 방향족이고, 시스템에서 적어도 하나의 환은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 여기서, 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7 환 원을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 환" 또는 용어 "헤테로방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 헤테로아릴 환의 예는, 이로서

한정되는 것은 아니지만, 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, N-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 피리다지닐(예를 들면, 3-피리다지닐), 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 테트라졸릴(예를 들면, 5-테트라졸릴), 트리아졸릴(예를 들면, 2-트리아졸릴 및 5-트리아졸릴), 2-티에닐, 3-티에닐, 벤조푸릴, 벤조티오페닐, 인돌릴(예를 들면, 2-인돌릴), 피라졸릴(예를 들면, 2-피라졸릴), 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 푸리닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐(예를 들면, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐), 및 이소퀴놀리닐(예를 들면, 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐, 또는 4-이소퀴놀리닐)을 포함한다.

[0136] 용어 "헤테로아릴"은 2개의 상이한 형태 사이에 평형 상태(equilibrium)로 존재하는 특정 타입의 헤테로아릴 환을 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 보다 구체적으로, 예를 들면, 하이드로피리딘 및 피리디논(및 또한 하이드록시피리미딘 및 피리미디논과 마찬가지로)과 같은 종은 "헤테로아릴"의 정의 내에 포함됨을 의미한다.

[0137] 

[0138] 본원에 사용되는 용어 "보호(protecting) 그룹" 및 "보호(protective) 그룹"은 상호교환가능하고, 다중 반응성 위치를 갖는 화합물에서 하나 이상의 목적하는 작용성 그룹을 일시적으로 차단하기 위해 사용되는 제제를 언급한다. 특정 양태에서, 보호 그룹은 다음 특징 중 하나 이상, 또는 바람직하게는 모두를 갖는다: a) 보호된 기질(substrate)을 제공하기 위해 우수한 수율로 작용성 그룹에 선택적으로 첨가되고; b) 다른 반응성 위치 중 하나 이상에서 발생하는 반응에 안정하고; c) 재생된, 탈보호된 작용성 그룹을 공격하지 않는 시약에 의해 우수한 수율로 선택적으로 제거가능하다. 당해 기술 분야의 숙련가가 이해할 수 있는 바와 같이, 몇몇 경우에, 시약은 화합물에서 다른 반응성 그룹을 공격하지 않는다. 다른 경우에, 시약은 또한 화합물에서 다른 반응성 그룹과 반응할 수 있다. 보호 그룹의 예는 문헌에 상세하게 기재되어 있고[참조: Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (및 상기 서적의 다른 에디션)], 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다. 본원에서 사용된 용어 "질소 보호 그룹"은 다작용성 화합물에서 하나 이상의 목적하는 질소 반응성 위치를 일시적으로 차단하는데 사용되는 제제를 언급한다. 바람직한 질소 보호 그룹은 또한 상기 보호 그룹에 대해 예시된 특징을 갖고, 특정 예시적인 질소 보호 그룹은 또한 문헌에 상세하게 기재되어 있고[참조: Chapter 7 in Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999], 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.

[0139] 일부 양태에서, 알킬 또는 지방족 쇄의 메틸렌 단위는 또다른 원자 또는 그룹으로 임의로 대체된다. 이러한 원자 또는 그룹의 예는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 질소, 산소, 황, -C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -SO-, 및 $-SO_2-$를 포함한다. 이들 원자 또는 그룹은 더 큰 그룹을 형성하기 위해 조합될 수 있다. 이러한 더 큰 그룹의 예는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, -OC(O)-, -C(O)CO-, $-CO_2-$, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, 및 $-NRSO_2NR-$을 포함하고, 여기서, R은, 예를 들면, H 또는 C_{1-6}지방족이다. 이들 그룹은 지방족 쇄의 메틸렌 단위들에 단일, 이중, 또는 삼중 결합을 통해 결합될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 지방족 쇄에 이중 결합을 통해 결합되는 임의의 대체물의 예(이러한 경우에 질소 원자)는 $-CH_2CH=N-CH_3$일 수 있다. 몇몇의 경우에, 특히 종단 말단 상, 임의의 대체물은 지방족 그룹에 삼중 결합을 통해 결합될 수 있다. 이의 하나의 예는 $CH_2CH_2CH_2C\equiv N$일 수 있다. 이러한 상황에서, 말단 질소는 또다른 원자에 결합되지 않는다는 것을 이해하여야 한다.

[0140] 용어 "메틸렌 단위"는 또한 분지된 또는 치환된 메틸렌 단위들을 언급할 수 있다는 것을 또한 이해하여야 한다. 예를 들면, 이소프로필 모이어티[$-CH(CH_3)_2$]에서, 첫번째 나열된 "메틸렌 단위"를 대체하는 질소 원자(예를 들면, NR)는 디메틸아민[$-N(CH_3)_2$]을 야기할 것이다. 이들과 같은 경우에서, 당해 기술 분야의 숙련가는 질소 원자가 이에 결합된 임의의 추가의 원자를 갖지 않을 것이고, "NR"로부터 "R"이 이러한 경우에 부재할 것임을 이해할 수 있다.

[0141] 달리 지시되지 않는 한, 임의의 대체물은 화학적으로 안정한 화합물을 형성한다. 임의의 대체물은 쇄 내에서 및/또는 쇄의 말단 중 어느 하나(즉, 부착 지점에서 및/또는 또한 종단 말단에서 둘 다)에서 일어날 수 있다. 2개의 임의의 대체물은 또한 화학적으로 안정한 화합물이 야기되는 한, 쇄 내에 서로 인접할 수 있다. 예를 들면, C_3 지방족은 2개의 질소 원자에 의해 임의로 대체되어 -C-N≡N을 형성할 수 있다. 임의의 대체물은 또한 쇄 내의 탄소 원자 모두를 완전히 대체할 수 있다. 예를 들면, C_3 지방족은 -NR-, -C(O)-, 및 -NR-에 의해 임의로 대체되어 -NRC(O)NR-(우레아)을 형성할 수 있다.

[0142] 달리 지시되지 않는 한, 대체가 종단 말단에서 일어나는 경우, 대체 원자는 종단 말단 상 수소 원자에 결합된다. 예를 들면, $-CH_2CH_2CH_3$의 메틸렌 단위가 -O-로 임의로 대체되는 경우, 수득한 화합물은 $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CH_2CH_2OH$일 수 있다. 말단 원자가 임의의 자유 원자가 전자를 포함하지 않는 경우, 수소 원자는 종단 말단에서 요구되지 않는다(예를 들면, $-CH_2CH_2CH{=}O$ 또는 $-CH_2CH_2C{\equiv}N$)는 것을 이해하여야 한다.

[0143] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 나타낸 구조는 또한 이 구조의 모든 이성질체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체이성질체, 기하이성질체, 형태이성질체, 및 회전이성질체) 형태를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체, 및 (Z) 및 (E) 형태이성질체는 본 발명에 포함된다. 당해 기술 분야의 숙련가가 이해할 수 있는 바와 같이, 치환체는 임의의 회전가능한 결합 주위에 자유롭게 회전할 수 있다. 예를 들면,  로 도시된 치환체는 또한  를 나타낸다.

[0144] 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 에난티오머, 부분입체이성질체, 기하이성질체, 형태이성질체, 및 회전이성질체 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0145] 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0146] 추가로, 달리 지시되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 단지 하나 이상의 동위원소 풍부한 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함함을 의미한다. 예를 들면, 수소의 중수소 또는 삼중수소에 의한 대체, 또는 탄소의 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부한 탄소에 의한 대체를 제외하고는, 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 생물학적 검정에서 분석 수단 또는 프로브로서 유용하다.

[0147] 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 포접화합물(clathrate), 프로드럭 및 기타 유도체

[0148] 본원에 기재된 화합물은 유리 형태, 또는, 적합한 경우, 염으로서 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 이들 염은 의학적 목적을 위한 하기 기술된 화합물의 투여시 유용하기 때문에 특히 흥미롭다. 약제학적으로 허용되지 않는 염은, 제조 방법에서, 단리 및 정제 목적을 위해, 및 몇몇의 경우에, 본 발명의 화합물 또는 이의 중간체의 입체이성질체 형태의 분리시 사용하기 위해 유용하다.

[0149] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 건전한 의한적 판단 내에, 과도한 부작용(예를 들면, 독성, 자극, 알레르기 반응 등) 없이 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이득/위험비에 적합한 화합물의 염을 언급한다.

[0150] 약제학적으로 허용되는 염은 당해 기술에 잘 공지되어 있다. 예를 들면, 에스. 엠. 베르제(S. M. Berge) 등은 약제학적으로 허용되는 염을 문헌에 상세히 기술하고[참조: J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19], 이는 참조로서 본원에 포함된다. 본원에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 산 및 염기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 이들 염은 동일계내에서 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있다.

[0151] 본원에 기재된 화합물이 염기성 그룹, 또는 충분한 염기성 생물학적 동배체(bioisostere)을 포함하는 경우, 산 부가 염을, 1) 이의 유리-염기 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기산과 반응시키고, 2) 이에 따라 형성된 상기 염을 단리시켜 제조할 수 있다. 실행시, 산 부가 염은 사용하기에 보다 편리한 형태일 수 있고, 염의 사용은 유리 염기 형태의 사용과 마찬가지이다.

[0152] 약제학적으로 허용되는, 비독성 산 부가 염의 예는, 무기산, 예를 들면, 염산, 수소화브롬산, 인산, 황산 및 과염소산과 함께 형성되는 아미노 그룹의 염이거나, 유기산, 예를 들면, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 함께 형성되는 아미노 그룹의 염이거나, 당해 기술에서 사용되는 다른 방법,

예를 들면, 이온 교환을 사용하여 형성되는 아미노 그룹의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0153] 본원에 기재된 화합물이 카복시 그룹 또는 충분한 산성 생물학적 동배체를 포함하는 경우, 염기 부가 염을, 1) 이의 산 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기와 반응시키고, 2) 이에 따라 형성된 상기 염을 단리시켜 제조할 수 있다. 실행시, 염기 부가 염의 사용은 보다 편리할 수 있고, 본질적인 염 형태의 사용은 유리 산 형태의 사용과 마찬가지이다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨, 리튬, 및 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들면, 마그네슘 및 칼륨), 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}$알킬$)_4$ 염을 포함한다. 본 발명은, 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유 그룹의 사급화를 계획한다. 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물은 이러한 사급화에 의해 수득될 수 있다

[0154] 염기 부가 염은 약제학적으로 허용되는 금속 및 아민 염을 포함한다. 적합한 금속 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 바륨, 아연, 마그네슘, 및 알루미늄을 포함한다. 나트륨 및 칼륨 염이 보통 바람직하다. 추가로 약제학적으로 허용되는 염은, 적합한 경우, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 카운터이온, 예를 들면, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다. 적합한 유기 염기 부가 염이 금속 염기로부터 제조되고, 이는 수소화나트륨, 나트륨 하이드록사이드, 칼륨 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 알루미늄 하이드록사이드, 리튬 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드, 아연 하이드록사이드 등을 포함한다. 적합한 아민 염기 부가 염은, 이들의 저 독성 및 의학적 사용을 위한 허용성 때문에 의약화학에 종종 사용되는 아민으로부터 제조된다. 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸-글루타민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로케인, 디에탄올아민, 프로케인, N-벤질펜에틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸암모늄 하이드록사이드, 트리에틸아민, 디벤질아민, 에펜아민, 데하이드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 염기성 아미노 산, 디사이클로헥실아민 등은 적합한 염기 부가 염의 예이다.

[0155] 다른 산 및 염기는, 자체로 약제학적으로 허용되지 않지만, 본원에 기재된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가 염을 수득할 때 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.

[0156] 본 발명이 상이한 약제학적으로 허용되는 염의 혼합물/배합물 및 또한 유리 형태의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염의 혼합물/배합물을 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

[0157] 본원에 기재된 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 용매화물(예를 들면, 수화물) 및 포접화합물(clathrate)로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 용매화물"은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 용매 분자를 본원에 기재된 화합물 중 하나에 회합시켜 형성되는 용매화물이다. 용어 용매화물은 수화물(예를 들면, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다.

[0158] 본원에 사용된 용어 "수화물"은 비-공유결합 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는 본원에 기재된 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

[0159] 본원에 사용된 용어 "포접화합물(clathrate)"은, 포획되는 게스트(guest) 분자(예를 들면, 용매 또는 물)를 갖는 공간(예를 들면, 통로)를 포함하는 결정 격자 형태의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

[0160] 본원에 기재된 화합물 이외에, 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭은 또한 본원에 확인된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 조성물에서 사용될 수 있다.

[0161] "약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭"은, 수용자에게 투여시, 직접 또는 간접적으로, 본원에 기재된 화합물 또는 저해 활성 대사물질 또는 이의 잔류물을 제공할 수 있는 본원에 기재된 화합물의 임의의 약제학적

으로 허용되는 에스테르, 에스테르의 염, 또는 기타 유도체 또는 이의 염을 포함한다. 특히 바람직한 유도체 또는 프로드럭은, 이러한 화합물을 환자에게 투여하는 경우 (예를 들면, 경구 투여된 화합물이 혈액으로 보다 용이하게 흡수될 수 있게 하여) 화합물의 생체이용률을 증가시키는 것들; 또는 생물학적 구획(예를 들면, 뇌 또는 림프계)으로의 모 화합물의 전달을, 모(parent) 종에 비해, 증진시키는 것들이다.

[0162] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 지시되지 않는 한, 용어 "프로드럭"은, 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내)하에 가수분해, 산화, 또는 그외의 반응으로 본원에 기재된 화합물을 제공하는 화합물의 유도체를 의미한다. 프로드럭은 생물학적 조건하에 이러한 반응시 활성이 될 수 있거나, 비반응된 형태에서 활성을 가질 수 있다. 본 발명에서 고려되는 프로드럭의 예는, 이로서 한정되는 것은 아나지만, 생물가수분해가능한 모이어티를 포함하는 본 발명의 화합물의 유사체 또는 유도체, 예를 들면, 생물가수분해가능한 아미드, 생물가수분해가능한 에스테르, 생물가수분해가능한 카바메이트, 생물가수분해가능한 카보네이트, 생물가수분해가능한 우레이드, 및 생물가수분해가능한 포스페이트 유사체를 포함한다. 프로드럭의 다른 예는 -NO, $-NO_2$, -ONO, 또는 $-ONO_2$ 모이어티를 포함하는 본원에 기재된 화합물의 유도체를 포함한다. 프로드럭은 통상적으로 잘 공지된 방법, 예를 들면, 문헌에 기재된 것들[참조: BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed)]을 사용하여 제조할 수 있다.

[0163] 치료학적 용도

[0164] 본 발명의 하나의 측면은 ATR 키나제를 저해하는데 유용한 화합물, 뿐만 아니라 Chk1 키나제를 저해하는데 유용한 화합물을 포함하는 ATR 경로를 저해하는 병용 요법을 제공한다(a.k.a. "ATR/Chk1 병용 요법"). 일부 양태에서, ATR을 저해하는데 유용한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 병용 요법은 질환, 상태, 또는 장애의 중증도의 치료 또는 완화에 유용하고, 여기서, ATR 경로는 질환, 상태, 또는 장애에 연루된다.

[0165] 본 발명의 또다른 측면은 증식성 또는 과증식성 질환을 포함하는 과잉 또는 비정상 세포 증식을 특징으로 하는 질환, 장애, 및 상태의 치료에 유용한 병용 요법을 제공한다. 증식성 및 과증식성 질환의 예는, 이에 제한되는 것으로 아니지만, 암 및 골수증식 장애를 포함한다.

[0166] 용어 "암"은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하기 타입의 암을 포함한다: 구강, 폐, 위장관, 비뇨생식관, 간, 골격, 신경계, 부인과, 피부, 갑상선, 또는 부신. 보다 특히, "암"은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하기 타입의 암을 포함한다: 구강: 협측 강, 입술, 혀, 입, 인두; 심장: 육종(혈관 육종, 섬유 육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지 암종(편평세포 또는 표피, 미분화 소세포, 미분화 큰 세포, 선암종), 폐포성(세기관지성) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 중피종; 위장관: 식도(편평세포 암종, 후두, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장 또 작은 창자(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경 섬유종, 섬유종), 대장 또는 큰 창자(선암종, 관상선종, 융모 선종, 과오종, 평활근종), 결장, 결장-직장, 결장직장; 직장, 비뇨생식관: 신장(선암종, 윌름스 종양 [신아세포종], 림프종), 방광 및 요도(편평세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종모양 종양, 지방종); 간: 간암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관 육종, 간세포 선종, 혈관종, 담로(biliary passages); 골격: 골원성 육종(골육종), 섬유 육종, 악성섬유조직구종, 연골 육종, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종(세망세포 육종), 다발골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종(골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골 모세포종, 연골 점액양섬유종, 유골골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막(수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아종[송과체종], 다형성 교아종, 핍지교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막 암종), 자궁경부(자궁경부 암종, 종양-전 자궁경부 형성이상), 난소(난소 암종[장액성 낭선암, 점액성 낭선암, 미분류 암종], 과립난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음(편평세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유 육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평세포 암종, 포도상 육종(배아 횡문근육종), 나팔관(암종), 유방; 혈액학적: 혈액(골수성 백혈병[급성 및 만성], 급성 림프모구 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 골수증식 질환, 다발골수종, 골수형성이상 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종[악성 림프종] 털세포; 림프구 장애; 피부: 악성 흑색종, 기저세포 암종, 편평세포 암종, 카포시 육종, 각화극 세포종, 기태 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선, 갑상선: 유두상 갑상선 암종, 여포상 갑상선 암종, 미분화 갑상선 암, 수질 갑상선 암종, 다발성 내

분비선 종양 타입 2A, 다발성 내분비선 종양 타입 2B, 가족성 수질 갑상선 암, 크롬친화성 세포종, 부신경절종; 및 부신: 신경아세포종.

[0167] 다른 양태에서, 암은 폐암, 두경부암, 췌장암, 유방암, 위암, 또는 뇌암으로부터 선택된다. 또한 다른 양태에서, 암은 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 담도암, 두경부암, 방광암, 결장직장암, 교아세포종, 식도암, 유방암, 간세포 암종, 또는 난소암으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 암은 폐 또는 유방의 암으로 선택된다. 또한 다른 양태에서 암은 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 및 삼중 음성 유방 암으로부터 선택된다.

[0168] 본원에 제공된 용어 "암 세포"는 상기 확인된 상태 중 어느 하나에 걸린 세포를 포함한다. 일부 양태에서, 암은 결장직장, 갑상선, 폐, 또는 유방 암으로부터 선택된다.

[0169] 용어 "골수증식 장애"는, 장애, 예를 들면, 진성 적혈구 증가증, 혈소판 증가증, 골수섬유증을 갖는 골수화생, 과호산구 증후군, 연소성 골수단구성 백혈병, 전신성 비만세포 질환, 및 조혈 장애, 특히, 급성-골수성 백혈병(AML), 만성-골수성 백혈병(CML), 급성-전골수성 백혈병(APL), 및 급성 림프성 백혈병(ALL)을 포함한다.

[0170] 약제학적 조성물

[0171] 본 발명은 또한 ATR 키나제를 저해하는데 유용한 화합물 또는 조성물 및 Chk1 키나제를 저해하는데 유용한 화합물 또는 조성물을 포함하는 병용 요법을 제공한다.

[0172] 본 발명의 하나의 측면은 본원에 기재된 ATR 키나제를 저해하는데 유용한 조성물 및 Chk1 키나제를 저해하는데 유용한 조성물을 포함하는 병용 요법을 제공한다. 각 조성물은 임의로 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함한다.

[0173] 본원에서 사용된 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클은 특정한 목적하는 용량 형태에 적합하게, 임의의 및 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 조제, 계면활정제, 등장성 제제, 농후화제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]은 약제학적으로 허용되는 조성물을 제형화하는데 사용되는 다수의 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다. 임의의 통상적인 담체 매질이 본 발명의 화합물과 비상용성인 것(예를 들면, 임의의 목적하지 않은 생물학적 효과를 생성함에 의해 또는 그외에 약제학적으로 허용되는 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함에 의해)을 제외하고는, 이의 용도는 본 발명의 범위 내에서 고려된다.

[0174] 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇몇 예로는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 이온 교환기, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들면, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 또는 칼륨 소르베이트, 포화된 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 이나트륨 수소 포스페이트, 칼륨 수소 포스페이트, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드상 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 양모지, 당, 예를 들면, 락토오스, 글루코오스 및 수크로스; 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가간트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌제용 왁스; 오일, 예를 들면, 땅콩유, 면실유; 홍화유; 참기름; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜; 이러한 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들면, 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; 알긴산; 발열물질-비함유 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜, 및 포스페이트 완충 용액을 포함하고, 뿐만 아니라 다른 비독성 상용성 윤활제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 방향제, 보존제 및 산화방지제도 또한 조제자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0175] ATR 및 Chk1 키나제 저해제 또는 이의 약제학적 염은 동물 또는 사람에게 투여하기 위해 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 본원에 기재된 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는데 유용한 ATR 및 Chk1 저해제의 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 이들 약제학적 조성물을 상기에 기재한다.

[0176] 치료를 위해 요구되는 화합물의 정확한 양은 종, 연령, 및 환자의 전반적 상태, 감염의 중증도, 특정 제제, 이의 투여 방식 등에 좌우되어 환자에 따라 다양할 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 용량의 투여 및 균일성을 용이하게 하기 위해 용량 단위 형태로 제형화된다. 본원에 사용되는 표현 "용량 단위 형태(dosage unit form)"는 치료될 환자에게 적합한 제제의 물리적으로 분리된 단위를 언급한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위내에서 담당 의사에 의해 결정될 수 있다는 것을 이해할

수 있다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 구체적인 유효 용량 수준은 치료될 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 연령, 체중, 전반적 건강상태, 환자의 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 화합물의 방출 속도; 치료 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용되거나 동시에 사용되는 약물, 및 의학적 기술에 잘 공지된 유사 인자를 포함하는 다수의 인자에 좌우될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

[0177] 일부 양태에서, 이들 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제를 임의로 추가로 포함한다. 예를 들면, 화학요법제 또는 다른 항-증식성 제제는 증식성 질환 및 암을 치료하기 위해 본 발명의 화합물과 병용될 수 있다. 이들 조성물과 함께 병용될 수 있는 공지된 제제의 예는 상기 "추가의 치료제" 섹션하에 그리고 또한 명세서 전반에 걸쳐 열거되어 있다. 일부 양태는 병용된 제제의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 제공한다.

[0178] 추가의 치료제

[0179] 본 발명의 또다른 측면은 ATR 키나제를 저해하는데 유용한 화합물의 투여; Chk1 키나제를 저해하는데 유용한 화합물의 투여, 및 하나 이상의 추가의 치료제의 투여를 포함하는 이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 ATR/Chk1 병용 요법의 화합물 또는 조성물, 및 추가의 치료제의 순차적 또는 공투여를 포함한다.

[0180] 본원에 사용된 용어 "병용된(in combination)" 또는 "공투여"는 하나 이상의 요법(예를 들면, 하나 이상의 치료제)의 사용을 언급하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다. 이 용어의 사용은 요법(예를 들면, 치료제)이 환자에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다.

[0181] 일부 양태에서, 상기 추가의 치료제는 항암제이다. 다른 양태에서, 상기 추가의 치료제는 DNA-손상제이다. 추가의 치료제가 하나 이상의 요법을 포함할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 또한 다른 양태에서, 상기 추가의 치료제는 방사선 요법, 화학요법, 또는 통상적으로 방사선 요법 또는 화학요법과 병용하는 다른 제제, 예를 들면, 방사선감작제 및 화학감작제(chemosensitizer)로부터 선택된다. 또한 다른 양태에서, 상기 추가의 치료제는 이온화 방사선이다. 또한 다른 양태에서, 상기 추가의 치료제는 이온화 방사선이다. 일부 양태에서, 상기 추가의 치료제는 이온화 방사선 및 DNA-손상제를 포함한다.

[0182] 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 바와 같이, 방사선감작제는 방사선 요법과 병용하여 사용될 수 있는 제제이다. 방사선감작제는, 다수의 여러가지 방식으로 작용하는데, 이에 제한되는 것은 아니지만, 암 세포를 방사선 요법에 대해 더 민감하게 만들거나, 방사선 요법과 상승작용하여 개선된 상승 효과를 제공하거나, 방사선 요법과 상가적으로(additively) 작용하거나, 방사선 요법에 의한 손상으로부터 주위의 건강한 세포를 보호함을 포함한다. 마찬가지로, 화학감작제는 화학요법과 병용하여 사용될 수 있는 제제이다. 유사하게, 화학감작제는 다수의 여러가지 방식으로 작용하는데, 이에 제한되는 것은 아니지만, 암 세포를 화학요법에 대해 더 민감하게 만들거나, 화학요법과 상승작용하여 개선된 상승 효과를 제공하거나, 화학요법과 상가적으로 작용하거나, 화학요법에 의한 손상으로부터 주위의 건강한 세포를 보호함을 포함한다.

[0183] 본 발명의 ATR/Chk1 병용 요법과 함께 사용될 수 있는 DNA-손상제의 예는, 이에 제한되는 것으로 아니지만, 플라틴화제, 예를 들면, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴, 사트라플라틴, 로바플라틴, 트리플라틴, 테트라니트레이트, 피코플라틴, 프롤린닥, 아로플라틴 및 다른 유도체; 토포 I 저해제, 예를 들면, 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸, 벨로테칸, 및 다른 유도체; 토포 II 저해제, 예를 들면, 에토포사이드(VP-16), 다우노루비신, 독소루비신, 미토크산트론, 아클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 암사크린, 피라루비신, 발루비신, 조루비신, 테니포시드 및 다른 유도체; 항대사물질s, 예를 들면, 엽산 부류(메토트렉세이트, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 아미노프테린, 및 동류); 푸린 길항제(티오구아닌, 플루다라빈, 클라드리빈, 6-머캅토푸린, 펜토스타틴, 클로파라빈 및 동류) 및 피리미딘 길항제(시타라빈, 플록수리딘, 아자시티딘, 테가푸르, 카모푸르, 카파시타빈, 겜시타빈, 하이드록시우레아, 5-플루오로우라실(5FU), 및 동류); 알킬화제, 예를 들면, 질소 머스타드(예를 들면, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 메클로레타민, 이포스파미드, 메클로레타민, 트로포스파미드, 프레드니무스틴, 벤다무스틴, 우라무스틴, 에스트라무스틴, 및 동류); 니트로소우레아(예를 들면, 카무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조신, 및 동류); 트리아젠(예를 들면, 다카바진, 알트레타민, 테모졸로미드, 및 동류); 알킬 설포네이트(예를 들면, 부설판, 만노설판, 트레오설판, 및 동류); 프로카바진; 미토브로니톨, 및 아지리딘(예를 들면, 카보쿠온, 트리아지쿠온, 티오테파, 트리에틸렌말라민, 및 동류); 항생제, 예를 들면, 하이드록시우레아, 안트라사이클린(예를 들면, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 다른 유도체); 안트라세네디온(예를 들면, 미토크산트론 및 동류); 스트렙토마이세스 부류(예를 들면, 블레오마이신, 미토마이신 C, 악티노마이신, 플리카마이신); 및 자외선

을 포함한다.

[0184] 병용 요법에서 사용될 수 있는 기타 요법 또는 항암제는 수술, 방사선요법(아주 소수의 예로서 몇가지 예를 들면, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법, 및 전신 방사선활성 동위원소), 내분비 요법, 생물학적 반응 조삭제(몇가지 예를 들면, 인터페론, 인터류킨, 및 종양 괴사 인자(TNF)), 고열요법 및 한냉요법, 임의의 악영향을 약화시키는 제제(예를 들면, 구토방지제), 및, 이에 제한되는 것은 아니지만, 본원에 기재된 DNA 손상제, 방추 독소(spindle poisons)(빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 파클리탁셀), 포도필로톡신(에토포사이드, 이리노테칸, 토포테칸), 니트로소우레아(카르무스틴, 로무스틴), 무기 이온(시스플라틴, 카보플라틴), 효소(아스파라기나제), 및 호르몬(타목시펜, 류프롤리드, 플루타미드, 및 메게스트롤), Gleevec™, 아드리아마이신, 덱사메타손, 및 사이클로포스파미드를 포함하는 다른 승인된 화학요법 약물을 포함한다.

[0185] 본 발명의 다른 병용 요법은 하기 치료제 중 어느 것을 사용할 수 있다: 아바렐릭스(Plenaxis depot®); 알데스류킨(Prokine®); 알데스류킨(Proleukin®); 알렘투주마브(Campath®); 알리트레티노인(Panretin®); 알로푸리놀(Zyloprim®); 알트레타민(Hexalen®); 아미포스틴(Ethyol®); 아나스트로졸(Arimidex®); 비소 트리옥사이드(Trisenox®); 아스파라기나제(Elspar®); 아자시티딘(Vidaza®); 베바쿠지마브(Avastin®); 벡사로텐 캡슐제(Targretin®); 벡사로텐 겔(Targretin®); 블레오마이신(Blenoxane®); 보르테조밉(Velcade®); 부설판 정맥내(Busulfex®); 부설판 경구(Myleran®); 칼루스테론(Methosarb®); 카페시타빈(Xeloda®); 카보플라틴(Paraplatin®); 카무스틴(BCNU®, BiCNU®); 카무스틴(Gliadel®); 폴리페프로산 20 임플란트를 사용한 카무스틴(Gliadel Wafer®); 셀레콕시브(Celebrex®); 세툭시맙(Erbitux®); 클로람부실(Leukeran®); 시스플라틴(Platinol®); 클라드리빈(Leustatin®, 2-CdA®); 클로파라빈(Clolar®); 사이클로포스파미드(Cytoxan®, Neosar®); 사이클로포스파미드(Cytoxan Injection®); 사이클로포스파미드(Cytoxan Tablet®); 시타라빈(Cytosar-U®); 시타라빈 리포좀(DepoCyt®); 다카바진(DTIC-Dome®); 닥티노마이신, 악티노마이신 D(Cosmegen®); 다르베포에틴 알파(Aranesp®); 다우노루비신 리포좀(DanuoXome®); 다우노루비신, 다우노마이신(Daunorubicin®); 다우노루비신, 다우노마이신(Cerubidine®); 데니류킨 디프티톡스(Ontak®); 덱스라족산(Zinecard®); 도세탁셀(Taxotere®); 독소루비신(Adriamycin PFS®); 독소루비신(Adriamycin®, Rubex®); 독소루비신(Adriamycin PFS Injection®); 독소루비신 리포좀(Doxil®); 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone®); 드로모스타놀론 프로피오네이트(masterone injection®); 엘리어트 용액(Elliott's B Solution®); 에피루비신(Ellence®); 에포에틴 알파(epogen®); 에를로티닙(Tarceva®); 에스트라무스틴(Emcyt®); 에토포사이드 포스페이트(Etopophos®); 에토포사이드, VP-16(Vepesid®); 엑세메스탄(Aromasin®); 필그라스팀(Neupogen®); 플록수리딘(동맥내)(FUDR®); 플루다라빈(Fludara®); 플루오로우라실, 5-FU(Adrucil®); 풀베스트란트(Faslodex®); 게피티니브(Iressa®); 겜시타빈(Gemzar®); 겜투주마브 오조가마이신(Mylotarg®); 고세렐린 아세테이트(Zoladex Implant®); 고세렐린 아세테이트(Zoladex®); 히스트렐린 아세테이트(Histrelin implant®); 하이드록시우레아(Hydrea®); 이브리투모마브 티욱세탄(Zevalin®); 이다루비신(Idamycin®); 이포스파미드(IFEX®); 이마티니브 메실레이트(Gleevec®); 인터페론 알파 2a(Roferon A®); 인터페론 알파-2b(Intron A®); 이리노테칸(Camptosar®); 레날리도미드(Revlimid®); 레트로졸(Femara®); 류코보린(Wellcovorin®, Leucovorin®); 류프롤리드 아세테이트(Eligard®); 레바미솔(Ergamisol®); 로무스틴, CCNU(CeeBU®); 메클로레타민, 질소 머스타드(Mustargen®); 메게스트롤 아세테이트(Megace®); 멜팔란, L-PAM(Alkeran®); 머캅토푸린, 6-MP(Purinethol®); 메스나(Mesnex®); 메스나(Mesnex tabs®); 메토트렉세이트(Methotrexate®); 메톡살렌(Uvadex®); 미토마이신 C(Mutamycin®); 미토탄(Lysodren®); 미토크산트론(Novantrone®); 난드롤론 펜프로피오네이트(Durabolin-50®); 넬라라빈(Arranon®); 노페투모마브(Verluma®); 오프렐베킨(Neumega®); 옥살리플라틴(Eloxatin®); 파클리탁셀(Paxene®); 파클리탁셀(Taxol®); 파

클리탁셀 단백질-결합 입자(Abraxane®); 팔리페르민(Kepivance®); 파미드로네이트(Aredia®); 페가데마스(Adagen (Pegademase Bovine)®); 페가스파르가제(Oncaspar®); 페그필그라스팀(Neulasta®); 페메트렉세드 이나트륨(Alimta®); 펜토스타틴(Nipent®); 피포브로만(Vercyte®); 플리카마이신, 미트라마이신(Mithracin®); 포르피머 나트륨(Photofrin®); 프로카바진(Matulane®); 퀴나크린(Atabrine®); 라스부리카제(Elitek®); 리툭시맙(Rituxan®); 사르그라모스팀(Leukine®); 사르그라모스팀(Prokine®); 소라페닙(Nexavar®); 스트렙토조신(Zanosar®); 수니티니브 말레에이트(Sutent®); 탈크(Sclerosol®); 타목시펜(Nolvadex®); 테모졸로미드(Temodar®); 테니포시드, VM-26(Vumon®); 테스토락톤(Teslac®); 티오구아닌, 6-TG(티오구아닌®); 티오테파(Thioplex®); 토포테칸(Hycamtin®); 토레미펜(Fareston®); 토시투모마브(Bexxar®); 토시투모마브/I-131 토시투모마브(Bexxar®); 트라스투주마브(Herceptin®); 트레티노인, ATRA(Vesanoid®); 우라실 머스타드(Uracil Mustard Capsules®); 발루비신(Valstar®); 빈블라스틴(Velban®); 빈크리스틴(Oncovin®); 비노렐빈(Navelbine®); 졸레드로네이트(Zometa®) 및 보리노스타트(Zolinza®).

[0186] 최신 암 용법의 포괄적인 논의를 위해 다음을 참조한다: http://www.nci.nih.gov/, a list of the FDA approved oncology drugs at http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm, 및 The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, 이의 전체 내용은 참조로서 본원에 포함된다.

[0187] 또다른 양태에서, 추가의 치료제는 염기 삭제 복구 단백질을 저해 또는 조절하는 화합물 또는 조성물일 수 있다. 일부 양태에서, 염기 삭제 복구 단백질은 UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3(DNA 글리코실라제); APE1, APEX2(AP 엔도뉴클레아제); LIG1, LIG3(DNA 리가제 I 및 III); XRCC1(LIG3 액세서리); PNK, PNKP(폴리뉴클레오티드 키나제 및 포스파타제); PARP1, PARP2(폴리(ADP-리보스) 폴리머라제); PolB, PolG(폴리머라제); FEN1(엔도뉴클레아제) 또는 아프라탁신으로부터 선택된다. 다른 양태에서, 염기 삭제 복구 단백질은 PARP1, PARP2, 또는 PolB로부터 선택된다. 또한 다른 양태에서, 염기 삭제 복구 단백질은 PARP1 또는 PARP2로부터 선택된다. 다른 양태에서, PARP1 또는 PARP2를 저해 또는 조절하는 제제는 올라파리브(또한 AZD2281 또는 KU-0059436으로서 공지됨), 이니파리브(또한 BSI-201 또는 SAR240550으로서 공지됨), 벨리파리브(또한 ABT-888로서 공지됨), 루카파리브(또한 PF-01367338으로서 공지됨), CEP-9722, INO 1001, MK-4827, E7016, BMN673, 또는 AZD2461로부터 선택된다.

[0188] 또다른 양태는 Chk1 키나제를 저해하는데 유용한 화합물을 투여하고; ATR 키나제를 저해하는데 유용한 화합물을 투여하고; PARP1 또는 PARP2을 저해 또는 조절하는데 유용한 화합물을 투여하고; DNA 손상제를 투여함을 포함하는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 또다른 양태에서, DNA 손상제는 이온화 방사선 또는 시스플라틴으로부터 선택된다. 일부 양태에서 DNA-손상제는 시스플라틴이다. 다른 양태에서, DNA 손상제는 이온화 방사선이다. 일부 양태에서, PARP1 또는 PARP2를 저해 또는 조절하는 제제는 올라파리브(또한 AZD2281 또는 KU-0059436으로서 공지됨), 이니파리브(또한 BSI-201 또는 SAR240550으로서 공지됨), 벨리파리브(또한 ABT-888로서 공지됨), 루카파리브(또한 PF-01367338로서 공지됨), CEP-9722, INO 1001, MK-4827, E7016, BMN673, 또는 AZD2461로부터 선택된다. 다른 양태에서, PARP1 또는 PARP2를 저해 또는 조절하는 제제는 벨리파리브(또한 ABT-888로서 공지됨) 또는 루카파리브이다.

[0189] 투여 방식 및 용량 형태

[0190] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 사람 및 다른 동물에 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고, 또는 점적제로서), 협측(구강 또는 비강 스프레이로서) 등으로 치료될 감염의 중증도에 좌우되어 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 경구 또는 비경구로 용량당 환자 체중의 약 0.01mg/kg 내지 약 50mg/kg, 바람직하게는 약 1mg/kg 내지 약 25mg/kg의 용량 수준으로 목적하는 치료학적 효과를 수득하기 위해 투여될 수 있다.

[0191] 경구 투여를 위한 액체 용량 형태는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 약제학적으로 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액제, 현탁액제, 시럽 및 엘릭서제를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액체 용량 형태는 당해 기술분야에 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유,

피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 보조제, 예를 들면, 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 풍미제, 및 방향제를 포함할 수 있다.

[0192] 주사 제제, 예를 들면, 멸균 주사가능 수성 또는 유성 현탁액제는 적합한 분산 또는 습윤 제제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 제제는 또한 비독성 비경구로 허용되는 희석액 또는 용매 중 멸균 주사가능 용액, 현탁액 또는 에멀젼, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중 용액으로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균, 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있고, 여기에는 합성 모노- 또는 디글리세라이드가 포함된다. 추가로, 지방산, 예를 들면, 올레산은 주사 제제에서 사용된다.

[0193] 주사 제형은, 예를 들면, 세균-보유(bacterial-retaining) 필터를 통해 여과하거나, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균성 주사 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균 제제를 혼입하여 멸균될 수 있다.

[0194] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 느리게 하는 것이 종종 바람직하다. 이는 열악한 수용해도를 갖는 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용하여 수행될 수 있다. 이에 따라, 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 좌우되고, 또한 차례로 결정 크기 및 결정 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 화합물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중 화합물을 용해 또는 현탁시켜 수행된다. 주사가능한 데포(depot) 형태는 생분해성 중합체, 예를 들면, 폴리락티드-폴리글리콜라이드 중 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성하여 제조된다. 중합체에 대한 화합물의 비 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 좌우되어, 화합물의 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 데포 주사 제형은 또한 체조직과 상용성인 리포좀 또는 마이크로에멀젼 중에 화합물을 포획(entrapping)하여 제조된다.

[0195] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는, 본 발명의 화합물을 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 주위 온도에서 고체이지만 체온에서 액체이고, 이에 따라 직장 또는 질 강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 좌제 왁스를 혼합하여 제조할 수 있는 좌제이다.

[0196] 경구 투여를 위한 고체 용량 형태는 캡슐제, 정제, 알약, 분말제, 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 용량 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 디칼륨 포스페이트 및/또는 a) 필러 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 실릭산, b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스, 및 아카시아, c) 보습제, 예를 들면, 글리세롤, d) 붕해제, 예를 들면, 한천-한천, 탄산칼륨, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예를 들면, 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡착제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예를 들면, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이의 혼합물과 혼합한다. 캡슐제, 정제 및 알약의 경우, 용량 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0197] 유사한 타입의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 이러한 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 필러로서 사용될 수 있다. 정제, 드라제, 캡슐제, 알약, 및 과립제의 고체 용량 형태는 코팅 및 쉘(shell), 예를 들면, 장용 코팅 및 약제 제형 기술에 잘 공지된 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있고, 또한 이들은 단지 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립(embedding) 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 타입의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 필러로서 사용될 수 있다.

[0198] 활성 화합물은 또한 상기 언급된 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화 형태로 될 수 있다. 정제, 드라제, 캡슐제, 알약, 및 과립제의 고체 용량 형태는 코팅 및 쉘, 예를 들면, 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 약제 제형 기술에 잘 공지된 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이러한 고체 용량 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 용량 형태는 또한 일반적 실행에서와 마찬가지로, 불활성 희석제 이외에 추가의 물질, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 및

미세결정성 셀룰로스와 같은 정제화 윤활제 및 다른 정제화 조제를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 알약의 경우, 용량 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있고, 또한 이들은 단지 활성 성분(들) 만을, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용할 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0199] 국소 또는 경피 투여를 위한 본 발명의 화합물의 용량 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말제, 용액제, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 요구되는 보존제 또는 요청될 수 있는 완충제와 혼합된다. 안과적 제형, 점이제, 및 점안제는 또한 본 발명의 범위 내에 존재하는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은, 경피 패치의 용도를 고려하고, 이는 신체에 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가의 이점을 있다. 이러한 용량 형태는 화합물을 적합한 매질에 용해 또는 분산시켜 제조할 수 있다. 흡수 증진제는 또한 피부를 통하는 화합물의 플럭스(flux)를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔 중 화합물을 분산시켜 제어할 수 있다.

[0200] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장, 비강, 협측, 질내로 또는 이식 저장기를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물을 경구, 복강내 또는 정맥내로 투여될 수 있다.

[0201] 본 발명의 조성물의 멸균 주사가능 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산 또는 습윤 제제 및 현탁화제를 사용하여 당해 기술 분야에 공지된 기술에 따라서 제형화될 수 있다. 멸균 주사 제제는 또한 비독성 비경구-허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균, 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해, 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있고, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함한다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는, 약제학적으로-허용되는 천연 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 버젼과 마찬가지로, 주사 제제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로스 또는 약제학적으로 허용되는 용량 형태의 제형화에 통상 사용되는 유사한 분산제(에멀젼 및 현탁액을 포함)를 포함할 수 있다. 다른 통상 사용되는 계면활성제, 예를 들면, Tweens, Spans 및 약제학적으로 허용되는 고체, 액체, 또는 다른 용량 형태의 제조에 통상 사용되는 다른 유화제 또는 생체이용률 증진제를 또한 제형화의 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0202] 본 발명의 약제학적 조성물은 임의의 허용되는 경구 용량 형태로 경구로 투여될 수 있고, 이에 제한되는 것은 아니지만, 캡슐제, 정제, 수성 현탁액제 또는 용액제를 포함한다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 통상 사용되는 담체는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트가, 또한 통상적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 사용을 위해 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 배합된다. 목적하는 경우, 특정 감미제, 풍미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0203] 대안적으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여를 위해 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 제제를 실온에서 고체이지만, 직장 온도에서 액체이고, 이에 따라 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와 함께 제조할 수 있다. 이러한 물질은, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0204] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 특히 눈, 피부, 또는 하부 장관의 질환을 포함하는, 치료의 표적이 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 부위 또는 장기를 포함하는 경우, 국소로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이들 부위 또는 장기 각각을 위해 용이하게 제조된다.

[0205] 하부 장관을 위한 국소 적용은 직장 좌제 제형(상기 참조)으로 또는 적합한 관장 제형으로 유효할 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 사용될 수 있다.

[0206] 국소 적용을 위해, 약제학적 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 포함하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 광유, 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함한다. 대안적으로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된

활성 성분을 포함하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는, 이로서 한정되는 것은 아나지만, 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물을 포함한다.

[0207] 안과적 사용을 위해, 약제학적 조성물은, 보존제, 예를 들면, 벤질알코늄 클로라이드를 포함하거나 포함하지 않는, 등장성의 pH 조절된 멸균 염수 중 미분화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 등장성의 pH 조절된 멸균 염수 중 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과적 사용을 위해, 약제학적 조성물은 연고, 예를 들면, 페트롤라툼으로 제형화될 수 있다.

[0208] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형화 분야에서 잘 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중 용액로서 제조될 수 있다.

[0209] 단일 용량 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 단백질 키나제 저해제의 양은 치료될 숙주, 특정 투여 방식에 따라 다양할 것이다. 바람직하게는, 조성물은 0.01 내지 100mg/kg 체중/저해제의 용량이 이들 조성물을 수용하는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0210] 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 용량 및 치료 용법은 사용된 특정 화합물의 활성, 환자의 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별, 식이, 투여 시간, 방출 속도, 약물 병용, 및 치료하는 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다수의 인자에 좌우될 수 있다는 것을 또한 이해하여야 한다. 저해제의 양은 또한 조성물 중 특정 화합물에 좌우될 것이다.

[0211] 생물학적 시료

[0212] ATR 경로의 저해제로서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 생물학적 시료에서 유용하다. 본 발명의 하나의 측면은, 생물학적 시료에서 ATR 및 Chk1 키나제 활성의 저해에 관한 것이고, 상기 방법은 상기 생물학적 시료를 ATR 키나제 활성을 저해하는 화합물 및 Chk1 키나제 활성을 저해하는 화합물과 접촉시킴을 포함한다. 대안적으로 이들 화합물을 포함하는 개별적인 조성물이 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "생물학적 시료"는 시험관내 또는 생체외 시료를 의미하고, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 누액, 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포함한다. 용어 "화합물"은 화학식 I 및 II의 화합물을 포함한다.

[0213] 생물학적 시료에서 ATR 및 Chk1 키나제 활성의 저해는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 다수의 목적을 위해 유용하다. 이러한 목적의 예는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 수혈, 장기 이식, 및 생물학적 표본 보관을 포함한다.

[0214] 단백질 키나제의 연구

[0215] 본 발명의 또다른 측면은, 생물학적 및 병리학적 현상에서 단백질 키나제의 연구; 이러한 단백질 키나제에 의해 매개되는 세포내 신호 전달 경로의 연구; 및 신규한 단백질 키나제 저해제의 비교 평가에 관한 것이다. 이러한 용도의 예는, 이로서 한정되는 것은 아니지만, 생물학적 검정, 예를 들면, 효소 검정 및 세포-기반(cell-based) 검정을 포함한다.

[0216] 단백질 키나제 저해제로서의 화합물의 활성은 시험관내, 생체내 또는 세포주에서 검정될 수 있다. 시험관내 검정은 활성화된 키나제의 키나제 활성 또는 ATPase 활성 중 어느 하나의 저해를 측정하는 검정을 포함한다. 대안적인 시험관내 검정은 단백질 키나제에 결합하는 저해제의 능력을 정량화하고, 결합하기 전에 저해제를 방사선표지하고, 저해제/키나제 복합체를 단리하고, 결합된 방사선표지의 양을 측정하거나, 또는 신규한 저해제가 공지된 방사선리간드에 결합된 키나제와 함께 인큐베이팅(incubating)되는 경쟁 실험을 수행하여 측정할 수 있다. ATR의 저해제로서 본 발명에서 사용되는 화합물을 검정하기 위한 상세한 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다.

[0217] 치료 방법

[0218] 하나의 측면에서, 본 발명은 ATR 단백질 키나제를 저해하는 화합물을 투여하고; Chk1 단백질 키나제를 저해하는 화합물을 투여함을 포함하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다("ATR/Chk1 병용 요법").

[0219] 또다른 측면에서, 본 발명은 ATR 단백질 키나제를 저해하는 화합물을 투여하고; Chk 1 단백질 키나제를 저해하

는 화합물을 투여하고; DNA-손상제로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가의 치료제를 투여함을 포함하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서, 추가의 치료제는 치료될 질환에 적합하고; 추가의 치료제를 화합물과 함께 단일 용량 형태로서 또는 화합물과 개별적으로 다중 용량 형태의 부분으로서 투여한다.

[0220] 일부 양태에서, DNA-손상제는 화학요법 또는 방사선 치료로부터 독립적으로 선택된다.

[0221] 또다른 양태에서, DNA-손상제는 이온화 방사선, 방사선유사제 네오카르지노스타틴, 플라틴화제, 토포 I 저해제, 토포 II 저해제, 항대사물질, 알킬화제, 알킬 설포네이트, 항대사물질, 또는 항생제로부터 선택된다. 다른 양태에서, 상기 DNA-손상제는 이온화 방사선, 플라틴화제, 토포 I 저해제, 토포 II 저해제, 항대사물질, 알킬화제, 또는 알킬 설포네이트로부터 선택된다.

[0222] 또한 또다른 양태에서, 상기 플라틴화제는 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴, 로바플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 피코플라틴, 사트라플라틴, 프롤린닥 및 아로플라틴으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 토포 I 저해제는 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸 및 벨로테칸으로부터 선택되고; 상기 토포 II 저해제는 에토포사이드, 다우노루비신, 독소루비신, 아클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신, 조루비신 및 테니포시드로부터 선택되고; 상기 항대사물질은 아미노프테린, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 펜토스타틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 티오구아닌, 머캅토푸린, 플루오로우라실, 카페시타빈, 테가푸르, 카모푸르, 플록수리딘, 시타라빈, 겜시타빈, 아자시티딘 및 하이드록시우레아로부터 선택되고; 상기 알킬화제는 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 프레드니무스틴, 벤다무스틴, 우라무스틴, 에스트라무스틴, 카무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조신, 부설판, 만노설판, 트레오설판, 카보쿠온, 티오테파, 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 프로카바진, 다카바진, 테모졸로미드, 알트레타민, 미토브로니톨, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신 및 플리카마이신으로부터 선택된다.

[0223] 또한 다른 양태에서, 상기 플라틴화제는 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴, 또는 사트라플라틴으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 토포 I 저해제는 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸으로부터 선택되고; 상기 토포 II 저해제는 에토포사이드로부터 선택되고; 상기 항대사물질은 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 티오구아닌, 플루다라빈, 클라드리빈, 시타라빈, 겜시타빈, 6-머캅토푸린, 또는 5-플루오로우라실로부터 선택되고; 상기 알킬화제는 질소 머스타드, 니트로소우레아, 트리아젠, 알킬 설포네이트, 프로카바진, 또는 아지리딘으로부터 선택되고; 상기 항생제는 하이드록시우레아, 안트라사이클린, 안트라세네디온, 또는 스트렙토마이세스 부류로부터 선택된다.

[0224] 일부 양태에서, DNA-손상제는 플라틴화제이다. 다른 양태에서, DNA-손상제는 시스플라틴으로부터 선택된 플라틴화제이다. 또한 다른 양태에서, DNA-손상제는 카보플라틴으로부터 선택된 플라틴화제이다.

[0225] 또한 또다른 양태에서, DNA-손상제는 이온화 방사선이다.

[0226] 또한 다른 양태에서, DNA-손상제는 겜시타빈으로부터 선택된 항대사물질이다.

[0227] 일부 양태에서, DNA-손상제는 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸 또는 벨로테칸으로부터 선택된 토포 I 저해제이다.

[0228] 다른 양태에서, DNA-손상제는 에토포사이드로부터 선택된 토포 II 저해제이다.

[0229] 또한 다른 양태에서, DNA-손상제는 테모졸로미드로부터 선택된 알킬화제이다.

[0230] 또한 다른 양태에서, DNA-손상제는 다음 중 하나 이상으로부터 선택된다: 시스플라틴, 카보플라틴, 겜시타빈, 에토포사이드, 테모졸로미드, 또는 이온화 방사선. 다른 양태에서, 추가의 치료제는 시스플라틴 또는 카보플라틴이다.

[0231] 일부 양태에서, ATR/Chk1 병용 요법은 화학방사선, 화학요법, 및/또는 방사선 요법과 병용된다. 당해 기술 분야의 숙련가가 이해할 수 있는 바와 같이, 화학방사선은 화학요법(예를 들면, 시스플라틴) 및 방사선 둘 다를 포함하는 치료 용법을 언급한다. 일부 양태에서, 화학요법은 시스플라틴이다.

[0232] 하나 이상의 양태에서, 암은 하기 암으로부터 선택된 고형 종양이다: 구강, 폐, 위장관: 비뇨생식관, 간, 골격, 신경계, 부인과, 피부, 갑상선, 또는 부신.

[0233] 일부 양태에서, 암은 하기 암으로부터 선택된 고형 종양이다: 구강: 협측 강, 입술, 혀, 입, 인두; 심장: 육종(혈관 육종, 섬유 육종, 횡문근육종, 지방 육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지 암

종(편평세포 또는 표피, 미분화 소세포, 미분화 큰 세포, 선암종), 폐포성(세기관지성) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 중피종; 위장관: 식도(편평세포 암종, 후두, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장 또 작은 창자(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경 섬유종, 섬유종), 대장 또는 큰 창자(선암종, 관상 선종, 융모 선종, 과오종, 평활근종), 결장, 결장-직장, 결장 직장; 직장, 비뇨생식관: 신장(선암종, 윌름스 종양 [신아세포종], 림프종), 방광 및 요도(편평세포 암종, 이행세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종모양 종양, 지방종); 간: 간암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관 육종, 간세포 선종, 혈관종, 담로(biliary passages); 골격: 골원성 육종(골육종), 섬유 육종, 악성섬유조직구종, 연골 육종, 유잉 육종, 악성 림프종(세망세포 육종), 다발골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종(골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골 모세포종, 연골 점액양섬유종, 유골골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막(수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아종[송과체종], 다형성 교아종, 핍지교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경 섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막 암종), 자궁경부(자궁경부 암종, 종양-전 자궁경부 형성이상), 난소(난소 암종[장액성 낭선암, 점액성 낭선암, 미분류 암종], 과립난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음(편평세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유 육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평세포 암종, 포도상 육종(배아 횡문근육종), 나팔관(암종), 유방; 피부: 악성 흑색종, 기저세포 암종, 편평세포 암종, 카포시 육종, 각화극 세포종, 기태 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선, 갑상선: 유두상 갑상선 암종, 여포상 갑상선 암종; 수질 갑상선 암종, 다발성 내분비선 종양 타입 2A, 다발성 내분비선 종양 타입 2B, 가족성 수질 갑상선 암, 크롬친화성 세포종, 부신경절종; 및 부신: 신경아세포종.

[0234] 또다른 양태에서, 암은 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 담도암, 두경부암, 방광암, 결장직장암, 교아세포종, 식도암, 유방암, 간세포 암종, 또는 난소암으로부터 선택된다. 다른 양태에서, 암은 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 및 삼중 음성 유방 암으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 암은 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 장액성(serous) 난소암, 및 삼중 음성 유방 암으로부터 선택된다.

[0235] 또다른 양태는 플라틴화제와 병용된 본원에 기재된 ATR/Chk1 병용 요법을 사용하여 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방 암이다. 다른 양태에서, 플라틴화제는 시스플라틴이다.

[0236] 또다른 양태는 시스플라틴 및 겜시타빈과 병용된 본원에 기재된 ATR/Chk1 병용 요법을 사용하여 비-소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 비-소세포 폐암은 편평 비-소세포 폐암이다. 일부 양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 다른 양태에서, 화합물은 VE-822이다.

[0237] 또한 또다른 양태에서, 추가의 치료제는 겜시타빈 또는 시스플라틴이고, 암은 편평 서브타입의 비-소세포 폐암이다. 또다른 양태는 시스플라틴 및 에토포사이드와 병용된 본원에 기재된 ATR/Chk1 병용 요법을 사용하여 소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0238] 본 발명의 또다른 측면은 ATR 단백질 키나제를 저해하는 화합물을 투여하고; Chk1 단백질 키나제를 저해하는 화합물을 투여함을 포함하는, 암 세포에서 세포 사멸을 촉진하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 암 세포는 ATM 시그널링 캐스케이드에서 결함을 갖는다. 또다른 양태에서, 결함은 다음 중 하나 이상의 발현 또는 활성을 변경시킨다: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP, 또는 SMC1. 또한 다른 측면에서, 결함은 다음 중 하나 이상의 발현 또는 활성을 변경시킨다: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 또는 H2AX.

[0239] 일부 양태에서, 암 세포는 DNA 손상 종양유전자를 발현한다.

[0240] 다른 양태에서, 암 세포는 다음 중 하나 이상의 발현 또는 활성을 변경시킨다: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, 사이클린 E, 사이클린 A 및 Rb.

[0241] 또다른 측면에서, 본 발명은 화합물을 ATR 키나제에 결합시키고 개별적인 화합물을 Chk1 키나제에 결합시켜 효소적 활성을 저해하는 병용 요법을 사용하여 질환, 상태, 또는 장애의 중증도를 치료 또는 완화시키는 방법을 제공한다.

[0242] 본 발명의 또다른 측면은 유효량의 ATR 키나제를 저해하는데 유용한 제1 화합물, 또는 제1 화합물을 포함하는

약제학적으로 허용되는 조성물을 투여하고; 유효량의 Chk1 키나제를 저해하는데 유용한 제2 화합물, 또는 제2 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물을 투여함을 포함하는, 환자에서 증식성 또는 과증식성 질환의 중증도를 치료, 예방, 또는 완화시키는 방법을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는, 사람을 의미한다.

[0243] 특정한 양태에서, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 "유효량"은 상기 질환을 치료하기 위해 효과적인 양이다. 화합물 및 조성물은, 본 발명의 방법에 따라서, 상기 질환의 중증도의 치료 또는 완화에 효과적인 임의의 투여 양 및 경로를 사용하여 투여할 수 있다.

[0244] 일부 양태에서, ATR 키나제를 저해하는데 유용한 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 다른 양태에서, ATR 키나제를 저해하는데 유용한 화합물은 VE-821이다. 다른 양태에서, ATR 키나제를 저해하는데 유용한 화합물은 VE-822이다.

[0245] 또한 또다른 양태는, ATR 키나제의 저해제로서 유용한 제1 화합물, 또는 제1 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하고; Chk1 키나제의 저해제로서 유용한 제2 화합물, 또는 제2 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여함을 포함하는, 암 세포에서 DNA 손상 세포 복구를 예방하는 방법을 제공한다.

[0246] 또다른 양태는 ATR 키나제의 저해제로서 유용한 제1 화합물, 또는 제1 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하고; Chk1 키나제의 저해제로서 유용한 제2 화합물, 또는 제2 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여함을 포함하는, DNA 손상제에 대해 세포를 민감화시키는 방법을 제공한다.

[0247] 또다른 양태에 따라서, ATR/Chk1 병용 요법은 암, 암 세포, 또는 염기 삭제 복구에 관련된 단백질("염기 삭제 복구 단백질")의 결함을 갖는 세포 상에서 사용된다. 종양이 염기 삭제 복구에서 결함을 갖는지 측정하기 위한 당해 기술분야에 공지된 다수의 방법이 있다. 예를 들면, 각 염기 삭제 복구 유전자(예를 들면, UNG, PARP1, 또는 LIG1)의 유전체 DNA 또는 mRNA 생성물의 서열은, 유전자 생성물의 기능 또는 발현을 조절하는 것으로 예상되는 돌연변이가 존재하는지를 확립하기 위해 종양의 시료에서 수행될 수 있다[참조: Wang et al., Cancer Research 52:4824 (1992)]. 돌연변이 불활성화에 더하여, 종양 세포는 이의 프로모터 영역을 과메틸화하여 DNA 복구 유전자를 조절할 수 있고, 이는 감소된 유전자 발현을 야기한다. 이는 가장 통상적으로 당해 염기 삭제 복구 유전자의 프로모터 상 메틸화 수준을 정량화하기 위해 메틸화-특정한 폴리머라제 쇄 반응(PCR)을 사용하여 평가한다. 염기 삭제 복구 유전자 프로모터 메틸화의 분석은 시판된다 (http://www.sabiosciences.com/dna_methylation_product/HTML/MEAH-421A.html).

[0248] 최종적으로, 염기 삭제 복구 유전자의 발현 수준은 표준 기술, 예를 들면, 정량적 역 전사효소-커플링된 폴리머라제 쇄 반응(RT-PCR) 및 면역조직화학(IHC) 각각을 사용하여 각 유전자의 mRNA 및 단백질 생성물의 수준을 직접적으로 정량화하여 평가될 수 있다[참조: Shinmura et al., Carcinogenesis 25: 2311 (2004); Shinmura et al., Journal of Pathology 225:414 (2011)].

[0249] 일부 양태에서, 염기 삭제 복구 단백질은 UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3(DNA 글리코실라제); APE1, APEX2(AP 엔도뉴클레아제); LIG1, LIG3(DNA 리가제 I 및 III); XRCC1(LIG3 액세서리); PNK, PNKP(폴리뉴클레오티드 키나제 및 포스파타제); PARP1, PARP2(폴리(ADP-리보스) 폴리머라제); PolB, PolG(폴리머라제); FEN1(엔도뉴클레아제) 또는 아프라탁신이다.

[0250] 일부 양태에서, 염기 삭제 복구 단백질은 PARP1, PARP2, 또는 PolB이다. 다른 양태에서, 염기 삭제 복구 단백질은 PARP1 또는 PARP2이다.

[0251] 상기한 방법(유전자 서열, 프로모터 메틸화 및 mRNA 발현)은 또한 관심 대상의 다른 유전자 또는 단백질인, 종양 또는 세포의 ATM 시그널링 캐스케이드의 결함에 의해 발현되는 이러한 DNA-손상 종양 유전자의 상태(예를 들면, 발현 또는 돌연변이)을 특성화하는데 사용될 수 있다.

[0252] 약제의 제조

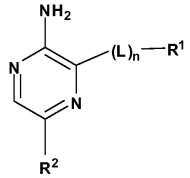
[0253] 또다른 양태는 암 치료용 약제를 제조하기 위한 본원에 기재된 화합물 또는 조성물의 용도를 제공한다. 일부 양태에서, 화합물 또는 조성물은 추가의 치료제, 예를 들면, 본원에 기재된 DNA 손상제와 병용된다. 또다른 양태에서, 암은 본원에 기재된 경로에서 결함을 갖는다.

[0254] 일부 양태는 환자에서 암 치료용 약제를 제조하기 위해, Chk1 키나제를 저해하기 위한 제2 화합물과 병용한 ATR 키나제를 저해하기 위한 제1 화합물의 용도를 제공한다. 또다른 양태에서, 제1 화합물 및 제2 화합물은 본 발명의 "추가의 치료제" 표제의 섹션에서의 제제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 병용된다. 또한 또

다른 양태에서, 암은 본 발명의 "치료학적 용도" 표제의 섹션에서의 암으로부터 선택된다.

[0255] 다른 양태에서, ATR 키나제를 저해하기 위한 화합물은 화학식 I 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 나타낸다:

[0256] 화학식 I

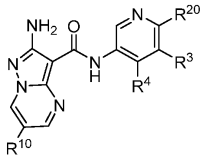
[0257] 

[0258] 상기 화학식 I에서,

[0259] 상기 변수는 본 발명의 명세서의 "화합물" 표제의 섹션에 정의된 바와 같다. 추가로, ATR 키나제를 저해하는데 유용한 다른 화학식 I의 화합물이 또한 본 발명의 "화합물" 섹션에 기재된다.

[0260] 또한 다른 양태에서, ATR 키나제를 저해하기 위한 화합물은 화학식 II 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 나타낸다:

[0261] 화학식 II

[0262] 

[0263] 상기 화학식 II에서,

[0264] 상기 변수는 본 발명의 "화합물" 표제의 섹션에 정의된 바와 같다.

[0265] 추가로, ATR 키나제를 저해하는데 유용한 다른 화학식 II 화합물이 또한 본 발명의 "화합물" 섹션에 기재된다.

[0266] 다른 양태는 암 세포에서 세포 사멸을 촉진하기 위한 약제의 제조를 위한 Chk1 키나제를 저해하기 위한 제2 화합물과 병용된 ATR 키나제를 저해하기 위한 제1 화합물의 용도를 제공한다.

[0267] 약어

[0268] 다음 약어를 사용한다:

[0269] DMSO 디메틸 설폭사이드

[0270] ATP 아데노신 트리포스페이트

[0271] ^{1}HNMR 양성자 핵 자기 공명

[0272] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0273] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광분석

[0274] TLC 박층 크로마토그래피

[0275] Rt 체류 시간

[0276] HATU 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트

[0277] TBTU 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트

[0278] T3P 프로필포스폰산 무수물

[0279] COMU 1-[(1-(시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)-디메틸아미노-모르폴리노)]우로늄헥사플루오로포스페

이트

[0280] TCTU [(6-클로로벤조트리아졸-1-일)옥시-(디메틸아미노)메틸렌]-디메틸-암모늄 테트라플루오로보레이트

[0281] HBTU O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트

[0282] DMF 디메틸포름아미드

[0283] PTSA p-톨루엔설폰산

[0284] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0285] DCM 디클로로메탄

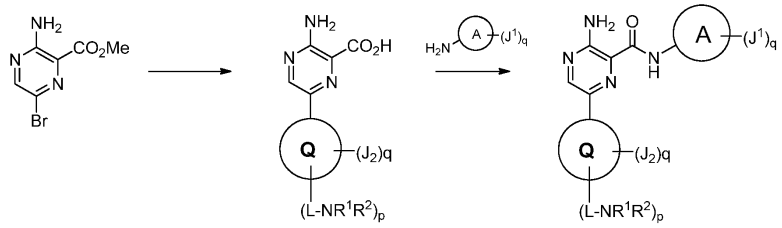
[0286] NMP N-메틸-2-피롤리돈

[0287] EDCI 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드

[0288] 반응식 및 실시예

[0289] 화합물은 본원에 참조로서 포함된 WO 2010/071837 및 WO 2014089379에 기재된 반응식 및 실시예에 따라서 제조할 수 있다. 이들 화합물들은 공지된 방법에 의해 분석될 수 있고, 이들 방법은, 이에 제한되는 것은 아니지만, LCMS(액체 크로마토그래피 질량 분광계) 및 NMR(핵자기공명)을 포함한다. 다음 포괄적인 반응식은 본원에 개시된 화합물을 제조하는 방법을 예시한다. 임의의 실시예는 단지 예시를 위한 목적이고, 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해해서는 안된다. ^{1}H-NMR 스펙트럼은 400 MHz에서 Bruker DPX 400 장치를 사용하여 기록되었다. 질량 분광분석 시료를 전자분무 이온화를 사용한 단일 MS 모드에서 작동된 MicroMass Quattro Micro 질량 분광계 상에서 분석하였다.

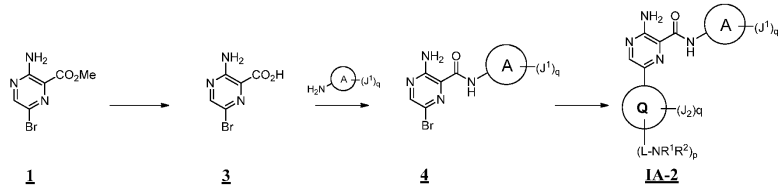
[0290] 반응식 I-A1: 화합물(여기서, -L-R^{1}은 방향족 아미드이다)의 제조



[0291]

[0292] 본원에 개시된 사이클릭 아미드 화합물(여기서, -L-R^{1}은 방향족 아미드이다)은 반응식 I-A1에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 시판되는 에스테르(1)를 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 중간체(2)를 수득한다. 카복실산 그룹을 아민과의 커플링 반응으로 결합시켜(engaged) 화학식 IA-1의 사이클릭 아미드 화합물를 수득한다.

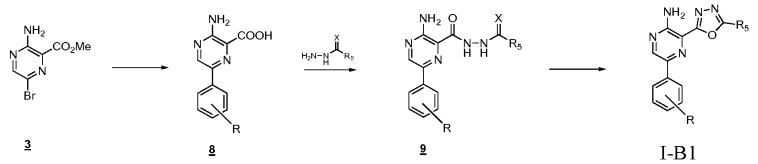
[0293] 반응식 I-A2: 화합물(여기서, -L-R^{1}은 방향족 아미드이다)의 제조



[0294]

[0295] 대안적으로, 본원에 개시된 화합물(여기서, -L-R^{1}은 방향족 아미드이다)은 반응식 I-A2에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 메틸 에스테르(1)로부터 출발하는 것으로 이루어진 반응식 I-A1에 도시된 다수의 합성 순서. 에스테르(1)를 카복실산(3)으로 변형시키고, 이를 아민과의 커플링 반응으로 결합하여 아미드(4)를 수득한다. 이를 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 화학식 IA-2의 화합물을 야기한다.

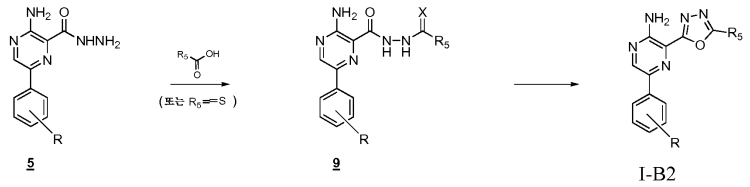
[0296] 반응식 I-B1: 화합물(여기서, 환 A는 1,3,4-옥사디아졸이다)의 제조

[0297] 

[0298] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0299] 본원에 개시된 화합물(여기서, 환 A는 1,3,4-옥사디아졸이다)은 반응식 I-B1에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 메틸 에스테르(3)를 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 중간체(8)를 수득한다. (8) 중 카복실산을 이어서 하이드라지드(X=O) 또는 티오하이드라지드(X=S)와의 커플링 반응으로 결합하여 (9)를 형성한다. 최종적으로, (9) 중 아실하이드라지드를 고리화탈수하여 본원에 개시된 화합물(반응식 I-B1에서 화학식 I)을 수득한다. 중간체(8)의 화학식 IB-1의 화합물로의 변환을 또한 원-포트 과정으로 2개 목적(커플링 및 고리화탈수)을 수행하는 시약을 사용하여 수행하였다.

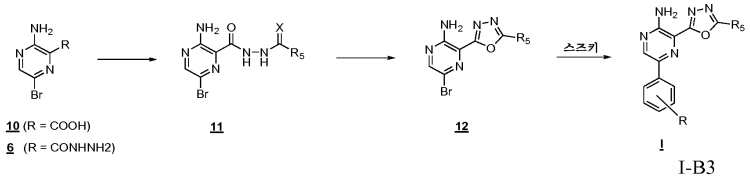
[0300] 반응식 I-B2: 화합물(여기서, 환 A는 1,3,4-옥사디아졸이다)의 제조

[0301] 

[0302] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0303] 대안적으로, 본원에 개시된 화합물(여기서, 환 A는 1,3,4-옥사디아졸이다)은 반응식 I-B2에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 반응식 I-B1에 도시된 다수의 합성 순서. 하이드라지드(5)를 카복실산 관능성 그룹과의 커플링 반응으로 결합시켜 중간체(9)(X=O)를 형성한다. 반응식 I-B1에서와 같이 아실하이드라지드를 이어서 고리화탈수시켜 화학식 IB-2의 화합물을 수득한다. R_5가 C-N 결합을 통해 옥사디아졸 환에 결합된 모이어티인 경우, 티오이소시아네이트를 사용하여 중간체(9)(X=S)를 생성할 수 있고; 티오아실하이드라지드를 이어서 고리화탈수시켜 화학식 IB-2의 화합물을 수득한다.

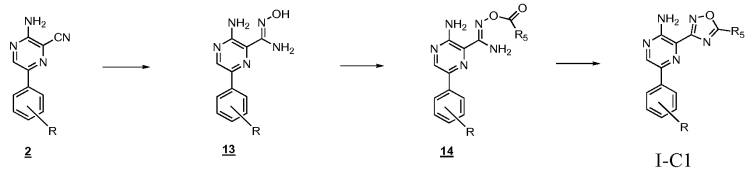
[0304] 반응식 I-B3: 화합물(여기서, 환 A는 1,3,4-옥사디아졸이다)의 제조

[0305] 

[0306] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0307] 대안적으로, 본원에 개시된 화합물(여기서, 환 A는 1,3,4-옥사디아졸이다)은 반응식 I-B3에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: (10) 또는 (6)에서 R 관능성 그룹(각각 산 및 하이드라지드, 둘 다 메틸 에스테르(3)로부터 각각 가수분해 및 하이드라진분해를 통해 제조됨)을 적합한 파트너와의 커플링으로 결합하여 ((10)으로부터 출발하는 경우 $R_5CXNHNH_2$; (6)으로부터 출발하는 경우 R_5COOH/R_5==S) 아실하이드라지드 중간체(11)를 형성한다. 후속적인 고리화탈수는 화합물(12)를 야기하고, 여기서, 1,3,4-옥사디아졸 환이 구조화되었다. 출발 포인트(10) 또는 (6)의 중간체(12)로의 변환을 또한 원-포트 과정으로 2개 목적(커플링 및 고리화탈수)을 수행하는 시약을 사용하여 수행하였다. 이어서, 옥사디아졸(12) 중 브로모 핸들(bromo handle)을 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 화학식 IB-3의 화합물를 수득한다. 화학식 IB-3에서 R 그룹이 카복실산 모이어티를 함유하는 경우, 당해 기술분야에 공지된 조건을 사용하여 (예를 들면, 아미드로) 추가로 변형될 수 있다.

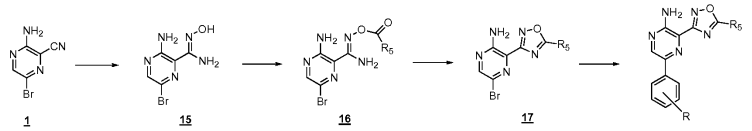
[0308] 반응식 I-C1: 화합물(여기서, 환 A는 1,2,4-옥사디아졸이다)의 제조

[0309] 

[0310] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0311] 본원에 개시된 화합물(여기서, 환 A는 1,2,4-옥사디아졸이다)을 반응식 I-C1에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 니트릴(2)을 하이드록실아민과 반응시켜 중간체(13)를 수득한다. (13) 중 하이드록시 그룹을 산 클로라이드와 반응시켜 중간체(14)를 수득하고, 이를 고리화탈수시켜 화학식 IC-1의 화합물을 수득한다.

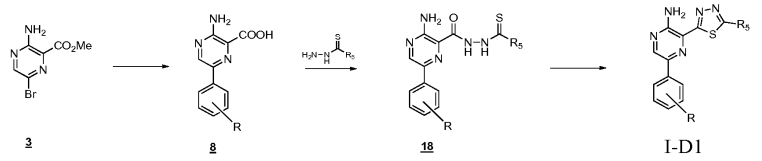
[0312] 반응식 I-C2: 화합물(여기서, 환 A는 1,2,4-옥사디아졸이다)의 제조

[0313] 

[0314] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0315] 대안적으로, 본원에 개시된 화합물(여기서, 환 A는 1,2,4-옥사디아졸이다)은 반응식 I-C2에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 시판되는 니트릴(1)을 하이드록실아민과 반응시켜 중간체(15)를 수득한다. (15) 중 하이드록시 그룹을 산 클로라이드와 반응시켜 중간체(16)를 수득하고, 이를 고리화탈수하여 중간체(17)를 수득한다. 이어서, (17) 중 브로모 핸들을 사용하여 스즈키 반응을 보론산 커플링 파트너와 함께 수행하여 화학식 IC-2의 화합물을 수득한다. 화학식 IC-2 중 R 그룹이 카복실산 모이어티를 함유하는 경우, 추가로 당해 기술분야에 공지된 조건을 사용하여 (예를 들면, 아미드로) 변형될 수 있다.

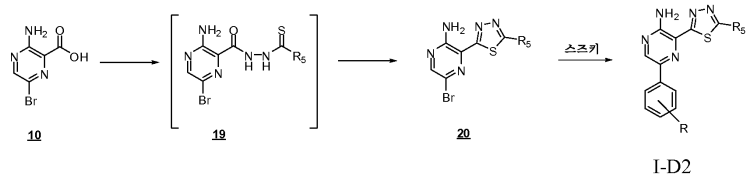
[0316] 반응식 I-D1: 화합물(여기서, 환 A는 1,3,4-티아디아졸이다)의 제조

[0317] 

[0318] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0319] 본원에 개시된 화합물(여기서, 환 A는 1,3,4-티아디아졸이다)은 반응식 I-D1에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 메틸 에스테르(3)를 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 중간체(8)를 수득한다. 이어서, (8) 중 카복실산을 티오하이드라지드와의 커플링 반응으로 결합하여 (18)을 형성한다. 최종적으로, (18) 중 티오아실하이드라지드를 고리화탈수하여 화학식 ID-1의 화합물을 야기한다. 중간체(8)의 화학식 I-D1의 화합물로의 변환은 원-포트 과정에서 2개 목적(커플링 및 고리화탈수)을 수행하는 시약을 사용하여 수행할 수 있다.

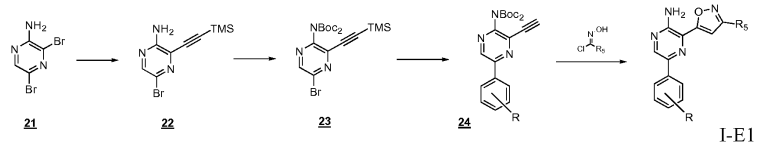
[0320] 반응식 I-D2: 화합물(여기서, 환 A는 1,3,4-티아디아졸이다)의 제조

[0321] 

[0322] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0323] 대안적으로, 본원에 개시된 화합물(여기서, 환 A는 1,3,4-티아디아졸이다)은 반응식 I-D2에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: (10) 중 산 관능성 그룹을 적합한 파트너($R_5CSNHNH_2$)와의 커플링으로 결합시켜 티오아실하이드라지드 중간체(19)를 형성한다. 후속적인 고리화탈수는 화합물(20)을 야기하고, 여기서, 상기 1,3,4-티아디아졸 환이 구조화되었다. 출발 포인트(10)의 (20)으로의 변환은 원-포트 과정에서 2개 목적(커플링 및 고리화탈수)을 수행하는 시약을 사용하여 수행하였다. 이어서, 티아디아졸(20) 중 브로모 핸들을 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 화학식 I-D2의 화합물를 수득한다. 화학식 I-D2에서 R 그룹이 카복실산 모이어티를 함유하는 경우, 당해 기술분야에 공지된 조건을 사용하여 (예를 들면, 아미드로) 추가로 변형될 수 있다.

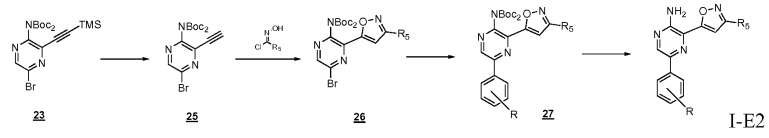
[0324] 반응식 I-E1: 화합물(여기서, 환 A는 이속사졸이다)의 제조

[0325] 

[0326] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0327] 본원에 개시된 화합물(여기서, 환 A는 이속사졸이다)은 반응식 I-E1에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 시판되는 2-아미노-3,5-디브로모 피라진(21)을 TMS-아세틸렌과 소노가시라(Sonogashira) 커플링하여 중간체(22)를 수득하고, 이의 아미노 그룹을 diBoc 종(23)으로서 완전히 보호할 수 있다. TMS 탈보호와 동시에 잔여 브로모 핸들과 스즈키 커플링하여 중간체(24)를 수득한다. 알킨(24)을 최종적으로 N-하이드록시아로일 클로라이드와의 고리응축(cyclocondensation)에서 반응시켜 화학식 I-E1의 화합물을 수득한다.

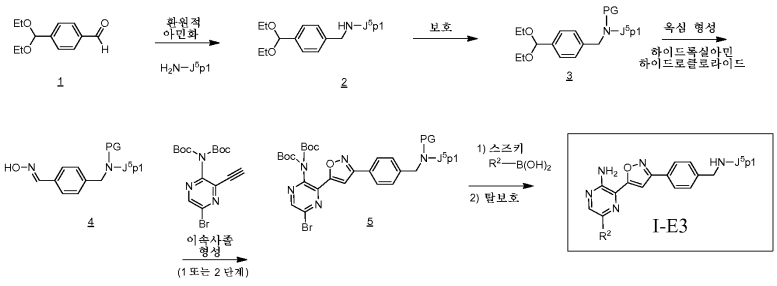
[0328] 반응식 I-E2: 화합물(여기서, 환 A는 이속사졸이다)의 제조

[0329] 

[0330] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0331] 대안적으로, 본원에 개시된 화합물(여기서, 환 A는 이속사졸이다)은 반응식 I-E2에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 반응식 I-E1에 기재된 TMS-보호된 중간체(23)를, 탈보호시켜 알킨 화합물(25)이 나타날 수 있다. 알킨(25)을 N-하이드록시아로일 클로라이드와의 고리응축에서 반응시켜 중간체(26)를 수득하고, 여기서, 이속사졸 환이 구조화되었다. 이어서, 이속사졸(26) 중 브로모 핸들을 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 화합물(27)를 수득한다. (27) 중 N-보호 그룹의 최종 탈보호는 화학식 I의 화합물을 나타낼 수 있다. 화학식 I-E2에서 R 그룹이 카복실산 모이어티를 함유하는 경우, 당해 기술분야에 공지된 조건을 사용하여 (예를 들면, 아미드로) 추가로 변형될 수 있다.

[0332] 반응식 I-E3: 화합물(여기서, 환 A는 이속사졸이다)의 제조

[0333] 

[0334] 화학식 I-E3의 화합물을 반응식 I-E3에 개요된 단계에 따라서 제조할 수 있다. 화합물 1 및 아민(예를 들면,

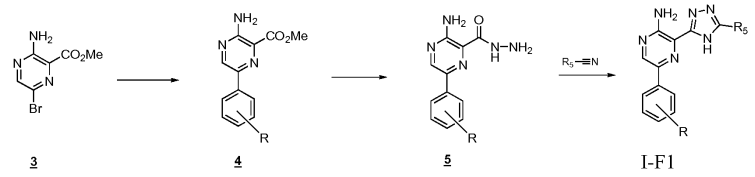
J^5p1-NH_2) 간의 환원적 아민화는, 화합물(2)을 야기한다. 환원적 아민화를 위한 조건은, 예를 들면, 화합물(1) 메탄올을 J^5p1-NH_2과 결합하여 이민 중간체를 형성하고, 이를 $NaBH_4$로 환원시켜 화합물(2)를 형성함을 포함한다. 이어서, 화합물(2)을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 질소 보호 그룹으로 보호할 수 있다. 예를 들면, 화합물(2)과 $(Boc)_2O$ 및 Et_3N을 DCM에서 결합하여 화합물(3)(여기서, PG = Boc)을 형성할 수 있다.

[0335] 화합물(3)을 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 적합한 옥심 형성 조건하에 결합하여 화합물(4)를 형성할 수 있다. 적합한 옥심 형성 조건은 1-단계 절차 또는 2-단계 절차를 중 어느 것을 포함한다. 1-단계 절차는 1당량의 화합물(3)과 1.1 당량의 $NH_2OH.HCl$을 THF/물의 10:1 v/v 혼합물 중에 교반함을 포함한다. 2 단계 절차는 화합물(3)의 케탈 그룹을 알데히드로 적합한 탈보호 조건하에 첫번째 보호하고, 이어서 옥심을 적합한 2-단계 옥심 형성 조건에서 형성하여 화합물(4)를 형성함을 포함한다.

[0336] 화합물(4)은 반응식 I-E3에서 나타낸 BOC-보호된 아미노피라진과 적합한 이속사졸 형성 조건하에 결합하여 화합물(5)을 형성할 수 있다. 화합물(4)을 변형시키고, [3+2] 고리화첨가반응에서 결합시켜 이속사졸(5)을 형성한다. 이러한 변환을 원 포트(one pot)로 수행할 수 있지만, 2개의 별개 단계가 필요하다. 제1 단계는 옥심 관능성 그룹의 니트론, 또는 동일한 산화도를 갖는 유사한 중간체, 예를 들면, 클로로옥심으로의 산화이다. 이어서, 이러한 반응성 종을 [3+2] 고리화첨가반응에서 알킨과 반응시켜 이속사졸 부가물을 형성한다.

[0337] 최종적으로, 화합물(5)을 금속-보조(metal-assisted) 커플링 반응으로 수행하여 화합물(6)을 형성한다. 예를 들면, 화합물(5)을 보론산과 스즈키 가교-커플링 조건하에 결합시켜 화학식 6의 화합물을 형성할 수 있다.

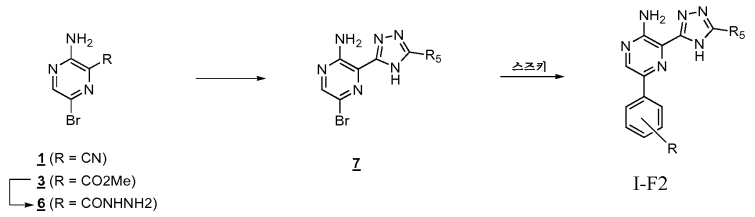
[0338] 반응식 I-F1: 화합물(여기서, 환 A는 1,2,4-트리아졸이다)의 제조

[0339] 

[0340] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0341] 대안적으로, 본원에 개시된 화합물(여기서, 환 A는 1,2,4-트리아졸이다)은 메틸 에스테르(3)에서 출발하여 반응식 I-F1에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다. 에스테르(3)를 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 중간체(4)를 수득한다. R 그룹이 카복실산 모이어티를 함유하는 경우, 이 스테이지에서 당해 기술분야에 공지된 조건을 사용하여 (예를 들면, 아미드로) 추가로 변형할 수 있다. 이어서, (4)에서 메틸 에스테르 그룹을 하이드라진과의 반응에 의해 하이드라지드로 변형시켜 (5)를 수득한다. 최종적으로, (5) 중 하이드라지드 그룹을 니트릴과의 커플링 반응으로 결합시키고, 후속적으로 고리화탈수시켜 화학식 I-F1의 화합물을 수득한다.

[0342] 반응식 I-F2: 화합물(여기서, 환 A는 1,2,4-트리아졸이다)의 제조

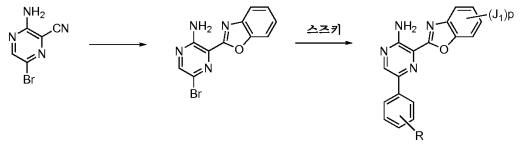
[0343] 

[0344] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0345] 대안적으로, 본원에 개시된 화합물(여기서, 환 A는 1,2,4-트리아졸이다)은 반응식 I-F2에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: (1) 또는 (3) 중 R 관능성 그룹(각각 니트릴 및 메틸 에스테르)을 ((3)의 하이드라지드(6)로의 적합한 변환 후) 적합한 커플링 파트너로((1)로부터 출발하는 경우 $R_5CONHNH_2$; (6)을 사용하는 경우 R_5CN) 커플링하여 결합시킨다. 후속적인 고리화탈수는 중간체(7)을 야기하고, 여기서, 1,2,4-트리아졸 환이 구조화되었다. 이어서, 트리아졸(7) 중 브로모 핸들을 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 화학식 I-F2의

화합물을 수득한다. 화학식 I-F2에서 R 그룹이 카복실산 모이어티를 함유하는 경우, 당해 기술분야에 공지된 조건을 사용하여 (예를 들면, 아미드로) 추가로 변형될 수 있다.

[0346] 반응식 I-G1: 화합물(여기서, 환 A는 벤즈옥사졸이다)의 제조



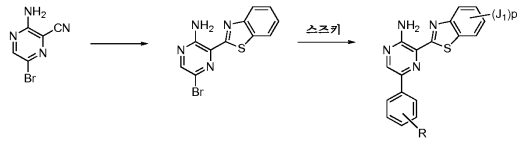
1 2 I-G1

[0347]

[0348] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0349] 화학식 VI의 벤즈옥사졸 화합물은 반응식 I-G1에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 시판되는 니트릴(1)을 아미노 페놀과 반응시켜 벤즈옥사졸을 수득하고, 이를 이어서 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 화학식 I-G1의 화합물를 수득한다.

[0350] 반응식 I-H1: 화합물(여기서, 환 A는 벤조티아졸이다)의 제조



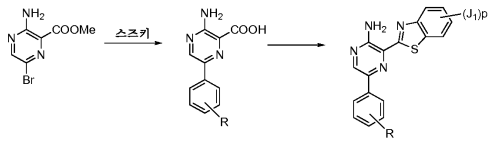
1 2 I-H1

[0351]

[0352] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0353] 화학식 VI의 벤조티아졸 화합물은 반응식 I-H1에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 시판되는 니트릴(1)을 아미노벤젠티올과 반응시켜 벤조티아졸을 수득하고, 이어서, 이를 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 화학식 I-H1의 화합물를 수득한다.

[0354] 반응식 I-H2: 화합물(여기서, 벤조티아졸)의 제조



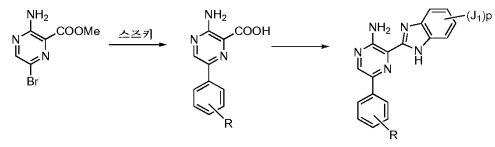
3 8 I-H2

[0355]

[0356] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0357] 대안적으로, 벤조티아졸 화학식 VI의 화합물을 반응식 I-H2에 따라서 제조할 수 있다; 메틸 에스테르(3)를 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 중간체(8)를 수득한다. 중간체(8)의 아미노 벤젠티올을 사용한 고리화는 화학식 I-H2의 화합물을 야기할 수 있다.

[0358] 반응식 I-I1: 화합물(여기서, 환 A는 이미다졸이다)의 제조



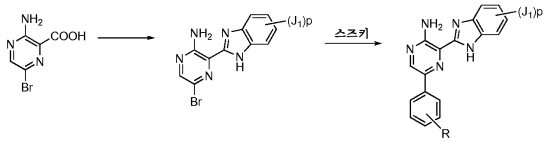
3 8 I-I1

[0359]

[0360] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0361] 화학식 I의 벤즈이미다졸 화합물은 반응식 I-I1에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: 메틸 에스테르(3)를 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 중간체(8)를 수득한다. 중간체(8)의 벤젠 1,2-디아민으로의 고리화는 화학식 I-I1의 화합물을 야기할 것이다.

[0362] 반응식 I-I2: 화합물(여기서, 환 A는 이미다졸이다)의 제조

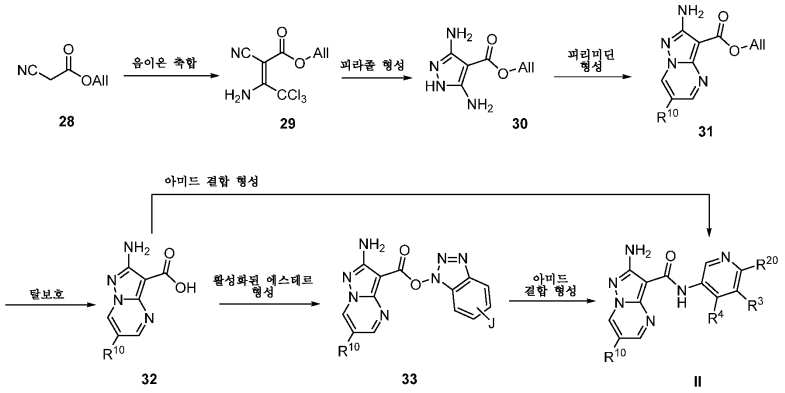


[0363] 3 9 I-I2

[0364] 여기서, R은 $-(L-NR^1R^2)_p$ 또는 $-(J_2)_q$이다.

[0365] 대안적으로, 화학식 I의 벤즈이미다졸 화합물은 반응식 I-I2에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다: (3)의 산 관능성 그룹의 반응을 벤젠 1,2-디아민과 반응시켜 벤즈이미다졸 중간체(9)를 수득한다. 이어서, 중간체(9)를 보론산과 스즈키 조건하에 반응시켜 화학식 I-I2의 화합물을 수득한다.

[0366] 반응식 IIa: 화학식 II의 화합물의 제조에 대한 일반적 접근



[0367] 28 29 30 31 32 33 II

[0368] 본 발명의 화합물을 반응식 IIa에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 합성할 수 있다.

[0369] 시판되는 알릴 시아노아세테이트(28)의 음이온을 트리클로로아세토니트릴과 반응시켜 중간체(29)을 제조할 수 있다. 음이온 축합 단계에서, 시판되는 알릴 시아노아세테이트(28)의 음이온을 염기, 예를 들면, 칼륨 아세테이트와 함께 적합한 용매, 예를 들면, 알콜(예를 들면, 이소프로필알콜) 중에서 생성할 수 있다. 이어서, 음이온을 트리클로로아세토니트릴과 실온에서 반응시킨다.

[0370] 이어서, 중간체(29)를 하이드라진과 반응시켜 디아미노피라졸(30)을 형성한다. 피라졸 형성 단계에서, 중간체(29)와 하이드라진(또는 이의 수화물)을 비양성자성 용매, 예를 들면, DMF에서 반응시켜 디아미노피라졸(30)을 제조한다. 반응을 염기성 조건(예를 들면, 칼륨 아세테이트 또는 AcONa의 존재하에)하에 가열(예를 들면, 110 ℃)하에 발생시켜 완전한 고리화를 보장한다.

[0371] 중간체(30)를 추가로 이친전자성 커플링 파트너와 축합하여 피리미딘(31)을 형성할 수 있다. 피리미딘 형성 단계에서, 중간체(30)를 1,3-이친전자성 종(예를 들면, 1,3-디알데히드 또는 3-(디알킬아미노)-프로프-2-엔알)과 다수의 타입의 용매(예를 들면, DMF 또는 DMSO/물)에서 반응시켜 바이사이클릭 코어(31)를 수득한다. 1 또는 2개의 친전자성 중심이 보호/차폐(예를 들면, 케탈로서 차폐된 알데히드)된 경우, 설폰산(예를 들면, PTSA)의 도입이 반응성 관능성 그룹을 유리시키는데 요구된다.

[0372] 예를 들면, 알릴 에스테르의 가수분해를 통한 탈보호는 카복실산(32)을 야기한다. 탈보호 단계에서, 화합물(31)을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 가수분해 조건에 적용한다. 예를 들면, (31)과 페닐실란 또는 4-메틸벤젠설피네이트를 촉매적 양의 팔라듐(예를 들면, $Pd(PPh_3)_4$)의 존재하에 처리하여 상응하는 카복실산(32)의 형성을 야기한다. 대안적으로, 화합물(31)을 수성 알칼리(예를 들면, NaOH, LiOH, 또는 KOH)로 처리하여 산

(32)을 제조할 수 있다.

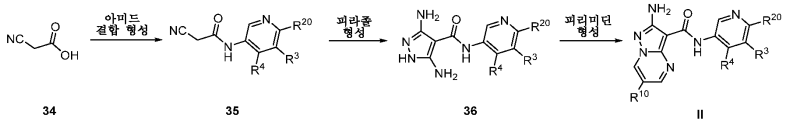
[0373] 활성화된 에스테르 형성 단계에서, 카복실산(32)을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 아미드 커플링 제제와 반응시킨다. 적합한 아미드 커플링 파트너는, 이에 제한되는 것으로 아니지만, TBTU, TCTU, HATU, T3P, 및 COMU를 포함한다. 커플링 제제가 적합하게 선택되는 경우, 반응을 신속하게(약 1시간) 실온에서 유기 염기(예를 들면, 트리에틸아민, DIPEA)의 존재하에 진행시켜 활성화된 에스테르(33)를 제조할 수 있다. 예를 들면, 아미드 커플링 제제 TBTU[J=H] 또는 TCTU[J=Cl]가 사용되는 경우, 화합물(33)을 반응 혼합물의 여과에 의해 용이하게 수득한다.

[0374] (32)의 본 발명의 화학식 II의 화합물로의 직접적 전환이 가능하지만, (II)를 제조하기 위해 아미드 결합 형성 전에 활성화된 에스테르(33)의 형성이 일반적으로 바람직하다. 대안적인 활성화된 에스테르를 또한 사용할 수 있고(동일계내에서 단리 또는 형성), 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되어 있을 것이다(예를 들면, TBTU, TCTU, HATU, T3P, COMU 커플링 제제를 사용함).

[0375] 아미드 결합 형성 단계에서, 활성화된 에스테르(33)를 치환된 3-아미노피리딘과 반응시켜 본 발명의 화학식 II의 화합물을 제공할 수 있다. 아미드 커플링을 위한 반응 조건은 일반적으로 비양성자성 용매(예를 들면, NMP, 피리딘, DMF 등) 중에서 가열하에(예를 들면, ≥ 90℃)이다. 3-아미노피리딘을 추가로 아미드 결합 형성 후 관능화시킬 수 있다.

[0376] 대안적으로, 상기한 2단계를 결합할 수 있다: 카복실산(32)을 아미드 결합 형성을 위한 출발 포인트로서 사용할 수 있고, 활성화된 에스테르는 상기한 것과 동일한 아미드 커플링 제제를 사용하여 동일계내에서 생성된다. 본 발명의 화합물 II을 상기한 것과 유사하게 단리한다.

[0377] 반응식 IIb: 화학식 II의 화합물의 제조에 대한 대안적 접근

[0378] 

[0379] 대안적으로, 본원에 개시된 화합물은 반응식 IIb에 도시된 것과 유사한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0380] 단계 1

[0381] 아미드(35)를 시판되는 시아노아세트산(34)으로부터 용이하게 제조할 수 있다. 아미드 결합 형성 단계에서, 시아노아세트산(34)을 치환된 3-아미노피리딘과 반응시켜 본 발명의 화합물(35)을 제조한다. 아미드 커플링을 위한 반응 조건은 일반적으로 비양성자성 용매(예를 들면, DCM, NMP, DMF 등) 중에서, 유기 염기, 예를 들면, 지방족 아민(예를 들면, 트리에틸아민 또는 DIPEA) 및 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 아미드 커플링 제제: 예를 들면 EDCI, TBTU, COMU, T3P 등의 존재하에 이다.

[0382] 단계 2

[0383] 피라졸 형성 단계에서, 시아노아미드(35)의 음이온을 염기(예를 들면, 칼륨 또는 나트륨 아세테이트)과 함께 적합한 용매, 예를 들면, 알콜(예를 들면, 에탄올) 중에서 생성할 수 있다. 이어서, 음이온을 트리클로로아세토니트릴과 실온에서 반응시킨다. 여과에 의해 수집할 수 있는 수득한 고체를, 이어서 하이드라진(또는 이의 수화물)과 비양성자성 용매, 예를 들면, DMF 또는 NMP 중에서 반응시켜, 디아미노피라졸(36)을 제공하고, 후자를 추가로 이친전자성 커플링 파트너로 축합하여 본 발명의 화학식 II의 화합물의 피리미딘 부분을 형성한다.

[0384] 단계 3

[0385] 피리미딘 형성 단계에서, 중간체(36)를 1,3-이친전자성 종(예를 들면, 1,3-디알데히드 또는 3-(디알킬아미노)-프로프-2-엔알)과 다수의 타입의 용매(예를 들면, iPrOH/물, DMF, 또는 DMSO/물)에서 반응시켜 목적하는 생성물(II)을 수득한다. 1 또는 2개의 친전자성 중심이 보호/차폐되는 경우(예를 들면, 케탈로서 차폐된 알데히드), 설폰산(예를 들면, PTSA)의 도입은 반응성 관능성 그룹을 유리하기 위해 요구된다.

[0386] ATR/Chk1 병용 요법

[0387] 실시예 1: Chk1의 저해 및 ATR 저해는 높은 수준의 DNA 손상의 야기한다.

[0388] 도 1에 나타낸 바와 같이, ATR 저해제 VE-821을 사용한 암 세포의 치료로부터 DNA 손상 수준에 미치는 AZD7762

에 의한 Chk1 저해의 영향을 pan 핵 γH2AX, DNA 손상의 널리 사용되는 마커의 축적을 측정하여 평가하였다. γH2AX를 웨스턴 블롯으로 검출하였다. U2OS 암 세포를 96 웰 플레이트에서 밤새 인큐베이팅하고, 8시간 동안 DMSO AZD7762(60nM) 및/또는 VE-821(10 uM)로 치료하였다. 세포를 항 포스포르(세린 139) 히스톤 H2AX 항체로 기본으로 그리고 Alexa 555로 부차적으로 염색하였다. Operetta를 사용하여 영상화하고, 이를 Columbus 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 강도(Intensity) ≥ 2000 AU를 pan 핵 γH2AX 세포 양성으로서 고려하였다. 데이터는 평균 ± S.E.M으로서 나타낸다.

[0389] ATR 저해제 VE-821 또는 Chk1 저해제 AZD7762 단독 중 어느 하나를 사용한 U2OS 암 세포의 치료는 pan 핵 γH2AX에 대한 세포 양성의 백분율에 최소한의 영향을 끼쳤다(<5% 세포는 pan 핵 γH2AX에 대해 양성이었다). 대조적으로 둘 다의 제제를 사용한 치료는 핵 γH2AX에 대해 >20% 세포 염색 양성을 야기하였다. 이는 증가된 DNA 손상과 일치한다. 이러한 데이터는 Chk1 저해제 및 ATR 저해제의 병용이 암 세포에서 증가된 DNA 손상을 야기할 수 있다는 것을 뒷받침한다.

[0390] 실시예 2a: Chk1의 저해 또는 Chk1의 비활성 돌연변이 형태의 발현은 암 세포를 ATR 저해에 대해 민감화시킨다

[0391] 도 2a 및 2b에 언급된 바와 같이, ATR 저해제 VE-821에 대한 세포 반응에 미치는 Chk1 저해 또는 비활성 Chk1 돌연변이의 발현의 영향을 클론원성 생존 검정을 사용하여 다양한 암 세포에서 평가하였다. U2OS, MCF-7, DLD-1, DLD-1 Chk-1 $^{S317A/-}$, DLD-1 Chk-1 $^{+/-}$, DLD-1 ATR $^{S/S}$의 500 세포 및 VH-10의 1000 세포를 10cm 플레이트 상에 플레이팅하였다. 5시간 인큐베이팅(5% CO_2, 37℃에서) 후, 비히클(0.05% DMSO max) 다양한 농도의 ATR 저해제 VE-821을 배지 함유 플레이트에 직접적으로 첨가하고, 72시간 동안 인큐베이팅하였다. 72시간의 배양 말기에, 비히클 및 약물 함유 배지를 신선한 배지로 대체하고, 추가로 또다른 5 내지 8일 동안 인큐베이팅하고, 플레이트를 고정하고 MeOH 중 4% 메틸렌 블루로 염색하고, 집락을 수동으로 계수하였다. 각 데이터 포인트는 삼중의 데이터 세트 ± SEM을 나타낸다.

[0392] AZD7762(20nM)에 의한 Chk1의 저해는 MCF-7 및 U2OS 암 세포에서 ATR 저해제 VE-821에 대해 증가된 민감도를 야기하지만, VH10 비-암 세포에 영향을 미치지 않았다. 예를 들면, MCF-7 및 U2OS 세포의 1μM VE-821 단독을 사용한 치료(ATR 활성을 약 50% 저해하는 이전에 나타낸 농도{ref NCB paper})는 10 내지 20% 클론원성 생존을 야기하였다. Chk1 저해제, AZD7762를 사용한 추가의 치료는, 둘 다의 세포 시스템에서 2% 이하의 클론원성 생존을 야기한다. Chk1의 비활성 돌연변이 형태의 발현은 ATR 저해제 VE-821에 대해 세포를 동일하게 민감화시켰다. 모(Parental) DLD-1 세포는 VE-822를 사용한 치료에 의해 영향을 받지 않지만(약 100% 세포 생존력, 1μM VE-821에서), 대조적으로 1μM VE-821을 사용하는 Chk1 (S317A/-)의 비활성 돌연변이 형태를 발현하는 DLD-1 세포의 치료는 3% 미만의 생존가능한 세포 잔존을 야기하였다. 이러한 데이터는 Chk1의 저해(또는 비활성 Chk1의 발현)가 암 세포를 ATR의 저해에 대해 민감화시킬 수 있고, 감소된 세포 생존을 야기하지만, 비-암 세포가 병용물을 허용(tolerate)할 수 있다는 것을 뒷받침한다.

[0393] 실시예 2b: cMYC 종양유전자의 발현은 세포를 ATR 및 Chk1 저해의 병용에 대해 민감화시킨다.

[0394] 도 2c에 언급된 바와 같이, 종양유전자 cMYC(HA1EB-GFP 모(parental) 및 cMYC 변형된 세포, HA1EB-GFP-cMYC)의 발현에서만 상이한 동종 세포주 쌍(pair)을 VE-821 단독(5μM 이하의 농도에서), AZD7762 단독(30nM) 또는 VE-821 및 AZD7762의 병용 중 어느 하나로 72시간 동안 치료하였다. 세포 생존력을 레자주린 염색으로 평가하였다. VE-821 또는 AZD7762 중 어느 것도 모 세포(parental cell)의 생존력에 대해 놀랄만한 효과를 갖지 않았다. 추가로, AZD7762 단독은 cMYC 변형된 세포의 생존력에 영향을 주지 않았다. 대조적으로, VE-821은 cMYC 변형된 세포의 생존력을 감소시키고(약 40% 생존가능한 세포 잔존), 병용물은 cMYC 변형된 세포의 세포 생존력을 현저하게 감소시켰다(<5% 생존가능한 세포 잔존).

[0395] 실시예 2c: p53 및 RB의 기능 손실 및 종양유전자 H-RAS의 발현은 ATR 및 Chk1 저해의 병용에 대해 세포를 민감화시킨다.

[0396] 도 2d에 언급된 바와 같이, 동종 세포 쌍을 사용하여 VE-821 및 AZD7762의 병용(BJ-hTERT 모 세포 대 p53 및 RB 기능을 비활성화시키는 거대 종양 항원을 발현하는 BJ-SV40T 세포)에 대한 세포 민감도에 미치는 p53 및 RB 손실의 영향을 평가하였다. 추가로, H-RAS 종양유전자의 발현의 영향을 활성화된 H-RAS(G12V)(BJ RAS)로 변형된 BJ-SV40T 세포에서 평가하였다. 세포를 VE-821 단독(5μM 이하의 농도에서), AZD7762 단독(30nM) 또는 VE-821 및 AZD7762의 병용 중 어느 하나로 72시간 동안 치료하였다. 세포 생존력을 레자주린 염색으로 평가하였다. AZD7762 단독은 세포주 중 어느 것의 생존력에 놀랄만한 효과를 미치지 않았다. VE-821 단독은 H-RAS 변형된 세포의 생존력을 감소시켰다(약 60% 생존가능한 세포 잔존). 대조적으로, VE-821 및 AZD7762 둘

다의 병용은 p53 및 RB 비활성화된 세포(약 30% 생존가능한 세포 잔존) 및 H-RAS 변형된 세포(<10% 생존가능한 세포 잔존) 둘 다의 생존력을 현저하게 감소시켰다.

[0397] 실시예 3: Chk1의 저해는 ATR 저해에 대해 종양을 민감화시킨다.

[0398] ATR 저해제 VE-821에 대한 종양 반응에 미치는 Chk1 저해의 영향은 2개의 상이한 마우스 이종이식 모델에서 Balb/C 누드 마우스에서 MX-1 유방암 세포주(도 3a 및 3b) 및 H460 폐암 세포주(도 4a 및 4b)를 사용하여 평가하였다. MX-1 모델의 경우에, 50% 마트리겔 중 2 백만 세포를 누드 마우스에 주사하고, H460 모델을 위해 PBS 중 5 백만 세포를 누드 마우스에 주사하였다. 이식한지 8 내지 9일 후 동물을 종양 크기를 기준으로 하여 5마리 동물의 4 그룹으로 나누었다; 평균 종양 용적 130 mm^3를 가짐. 제1 그룹에 물 중 비히클(10% D-α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(sigma))를 경구 위관영양에 의해 투약받고, 생리식염수 중 11.3% (2-하이드록시 프로필)-β 사이클로덱스트린을 복강내 주사로 투약받았다. 두번째 그룹은 생리식염수 중 11.3% (2-하이드록시 프로필)-β 사이클로덱스트린에 용해된 Chk1 저해제, AZD7762 25mg/kg 체중을 복강내 주사에 의해 투약받았다. 세번째 그룹은 물 중 10% D-α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트에 용해된 ATR 저해제, VE-822 60 mg/kg 체중을 경구 위관영양에 의해 투약받았다. 4번째 그룹은 둘 다 투여받았다; 생리식염수 중 11.3% (2-하이드록시 프로필)-β 사이클로덱스트린에 용해된 AZD7762 25mg/kg 체중, 복강내 주사에 의해 및 물 중 10% D-α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트에 용해된 VE-822 60 mg/kg 체중, 경구 위관영양에 의해. 체중 및 종양 용적을 1주일에 2회 측정하였다. 종양 용적을 캘리퍼로 측정하고, 평균 ± S.E.M(길이 x 폭 x 폭 x0.52)으로서 나타내었다.

[0399] MX-1 마우스 이종이식 모델에서, ATR 저해제 VE-822로의 치료는 종양 크기(도 3a) 또는 생존(도 3b)에 최소한의 영향을 미쳤다. Chk1 저해제, AZD7762로의 치료는 종양 성장을 감소시키지만, 생존에 영향을 미치지 않았다. 둘 다의 제제로 함께 치료는 어느 하나의 제제 단독과 비교하여 개선된 종양 성장 저해를 야기하고, 생존에서 통계적으로 유의한 개선을 야기하였다($P<0.05$). H460 마우스 이종이식 모델에서, ATR 저해제 VE-822 또는 Chk1 저해제 AZD7762 단독 중 어느 하나를 사용한 치료는 종양 크기(도 4a) 또는 생존(도 4b)에 최소한의 영향을 끼쳤다. 대조적으로, 둘 다의 제제의 병용은 거의 완전한 종양 성장 저해를 야기하고, 생존을 연장시켰다. 종양 성장에 대해 병용 치료된 그룹 및 어느 하나의 단독요법으로 치료된 그룹간의 차이는 통계적 유의성(statistical significance)에 도달하였다($P<0.05$). 유사하게도 생존에 대해, 병용 그룹 및 어느 하나의 단독요법 치료된 그룹 간의 차이는 통계적 유의성에 도달하였다($P<0.01$). 둘 다의 모델에서, 병용은 관찰된 체중 손실 없이 잘 허용된다. 이러한 데이터는 Chk1 저해제 및 ATR 저해제의 병용이 생체내 유리한 항-종양 활성을 제공할 수 있다는 것을 뒷받침한다.

[0400] 실시예 4: Chk1의 저해는 암 세포를 ATR 저해제 및 대표적인 DNA 손상제의 병용 치료에 대해 민감화시킨다.

[0401] 도 5에 언급된 바와 같이, ATR 저해제 VE-821 및 대표적인 DNA 손상제, 하이드록실 우레아(2mM)로의 치료로부터 세포 아폽토시스에 미치는 AZD7762에 의한 Chk1 저해의 영향을 아폽토시스의 널리 사용되는 마커인 절단된 카스파제-3의 수준을 측정하여 평가하였다. U2OS 세포를 24시간 동안 DNA 손상제 하이드록시우레아 및 다양한 용량의 AZD7762 및/또는 VE-821를 사용하여 치료하였다. 세포를 후속적으로 항-절단 카스파제 3 및 β 액틴 항체로 염색하고, 공초점 현미경관찰을 사용하여 영상화하고 영상을 수량화하였다. 데이터를 절단된 카스파제-3에 대해 % 세포 양성으로서 나타내었다. 하이드록시우레아 단독을 사용한 치료는 카스파제-3의 최소 활성을 야기하였다(<0.5% 세포 양성). Chk1 저해제, AZD7762 또는 ATR 저해제 VE-821 중 어느 하나의 첨가는 하이드록실 우레아 치료 단독와 비교한 경우 카스파제-3 절단에 최소한의 영향을 끼쳤다(<1% 세포 양성). 대조적으로 둘 다의 제제의 병용은 증가된 카스파제-3 절단을 야기하였다(>4% 세포 양성). 이러한 데이터는 Chk1 및 ATR 저해제를 사용한 병용 치료가 세포를 DNA 손상제에 대해 민감화시킬 수 있다는 것을 뒷받침한다.

[0402] 실시예 5: Chk-1 저해제에 의한 ATR의 활성은 암 세포에서 높지만, 정상 세포에서는 그렇지 않다.

[0403] 도 6a 및 6b에 나타낸 바와 같이, U2OS 암 세포(도 6a) 및 VH-10 정상 섬유모세포(도 6b)를 3시간 동안 DMSO, AZD7762(300nM), ATR 저해제 VE-821(20μM) 및 이의 병용물로 치료하였다. 세포를 4% PFA에서 고정시키고, 항포스포(세린 139) 히스톤 H2AX 항체(기본 항체) 및 Alexa 555(부차적 항체)로 염색하였다. 세포 당 9 초과의 병소의 γH2AX의 판독은 양성 세포로 고려되었다. 막대그래프는 평균 ± S.E.M. (n=3)을 나타낸다. 이는 Chk1 저해가 암에서 ATR 기질의 활성을 야기할 수 있지만 비-암 세포에서는 그렇지 않다는 것을 나타낸다.

[0404] 또다른 예에서, 도 6c 및 6d에 나타낸, 암 세포에서 DNA 손상 수준에 미치는 AZD-7762에 의한 Chk1 저해 및 VE-821에 의한 ATR 저해의 영향은 다시 고수준의 DNA 손상의 광범위하게 사용되는 지시자인 pan-핵 γH2AX의 축적

(도 6c)을 측정하여 그리고 DNA 파괴를 측정하는 알칼리성 코메트 검정(도 6d)을 사용하여 평가하였다. U2OS 암 세포를 24시간 동안 DMSO, AZD-7762(30nM) 및/또는 VE-821(10 uM)로 처리하였다. γH2AX의 평가를 위해, 이어서, 세포를 기본 항체로서 항포스포(세린 139) 히스톤 H2AX 항체로 및 형광성 부차적 항체로 염색하고, Operetta 형광 현미경를 사용하여 영상화하고, 이를 Columbus 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 9 이상의 γH2AX 병소를 갖는 세포는 γH2AX 양성으로 고려된다. 도말된(smeared) γH2AX를 갖고 구별할 수 있는 병소가 없는 세포는 pan-핵 γH2AX 세포 양성으로 고려되었다. 코메트 검정에 의한 DNA 파괴의 평가를 위해, 세포를 알칼리성 변성 조건하에 아가로스 겔 전기영동에 의해 처리하고, DNA를 YOYO-1 염료로 염색하였다. Operetta 형광 현미경을 사용하여 영상화하고, 이를 Cometscore 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 데이터는 평균 ± S.E.M으로서 나타낸다.

[0405] U2OS 암 세포를 ATR 저해제 VE-821 또는 Chk1 저해제 AZD-7762 단독 어느 하나를 사용한 치료, 또는 둘 다의 제제를 사용한 치료는, 이러한 시점에서(24hr) 세포 γH2AX 양성의 백분율에 최소한의 영향을 끼쳤다. VE-821 또는 AZD-7762 단독 중 어느 하나를 사용한 치료는 pan-핵 γH2AX에 대해 세포 양성의 백분율에 최소한의 영향을 끼치거나(<5% 세포 양성) DNA 파괴의 코메트 테일 모멘트 징후(comet tail moments indicative)를 나타내었다(<10% 세포 양성). 대조적으로 둘 다의 제제를 사용한 치료는 pan-핵 γH2AX에 대해 >50% 세포 염색 양성을 야기하고(도 6c), >30% 세포는 코메트 테일을 나타내었다(도 6d). 이들 결과는 Chk1 저해제 및 ATR 저해제의 병용이 암 세포에서 증가된 DNA 손상을 야기할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0406] 실시예 6: ATR 저해제 및 Chk-1 저해제의 병용은 단일 가닥 DNA 형성을 유도한다

[0407] 도 7a 및 7b에 언급된 바와 같이, U2OS 암 세포 및 VH-10 정상 섬유모세포를 24시간 동안 상기 도에 나타낸 투약으로 치료하였다. 치료 후 세포를 예비-추출하고, 비-염색질 결합된 RPA 분획을 세척하고, 4% PFA에 고정시켰다. 세포를 항 RPA 32 항체로 염색하고; 영상을 공초점 현미경을 사용하여 촬영하고, Image J 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 세포 당 평균 강도 ≥ 70 AU는 양성 세포로서 고려되었다. U2OS 및 VH-10 각각의 정량적 데이터, n= 3, 평균± S.E.M. 이는 Chk1의 저해가 상승된 ssDNA(복제 스트레스의 마커)를 야기함을 나타내고, 이는 암에서 ATR의 저해를 향상시키고, 비-암 세포에서는 그렇지 않다.

[0408] 실시예 7: ATR 저해제 및 Chk1 저해제의 병용은 암 세포를 상승적으로 사멸시키고 정상 세포에서는 그렇지 않다

[0409] 도 8a 내지 8g에 나타낸 바와 같이, 다중 암 세포주(U2OS (a), H460 (c), MX-1 (d), HCT-116 (e), MCF7 (f), 및 HL60 (h) 암 세포), 뿐만 아니라 정상 섬유아세포 및 내피 세포(VH-10 (b) 및 HUVAC (g))를, 96 웰 플레이트에 시딩하고, 상기 도에 나타낸 투약으로 72시간 동안 처리하였다. 레자주린 기반 검정을 사용하여 VE-821 및 AZD7762 중 어느 하나의 단독으로 또는 병용하여 도입 후 세포의 생존력을 측정하였다. 약물 상호작용을 Compusyn 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 1 아래의 CI 지수는 상승적 상호작용으로 고려된다. 정량적 데이터 n= 3, 평균± S.E.M. 상기 도는 단독의 또는 병용된 저해제에 대항하는 특정 세포주의 생존력을 나타낸다. 도 8a 내지 8g을 다시 언급하면, 동반된 약물 상호작용 플롯은 또한 VE-821 및 AZD7762 둘 다의 투여 후 각각의 세포주에 대해 제공된다. 세포 생존력 및 약물 상호작용 플롯에 나타낸 바와 같이, ATR 및 Chk1 저해제의 병용은 시험된 모든 암 세포주에서 상승적 세포독성을 갖지만, 비-암 세포에서는 그렇지 않다. 이는 ATR 및 Chk1 저해제의 병용이 정상 조직을 스페어링(sparing)하면서 종양 세포를 사멸시키는 사용할 수 있다는 것을 제안한다.

[0410] 실시예 8: Chk1 및 ATR의 저해는 정상 세포에서 고수준의 DNA 손상을 야기하지 않는다.

[0411] 도 9에 나타낸 바와 같이, 정상 세포에서 DNA 손상 수준에 미치는 AZD-7762에 의한 Chk1 저해 및 VE-821에 의한 ATR 저해의 영향을 고수준의 DNA 손상의 광범위하게 사용되는 지시자인 pan-핵 γH2AX의 축적을 측정하여, 그리고 저 수준 DNA 손상의 마커인 γH2AX 및 53BP1의 이산 병소의 축적을 측정하여 평가하였다. VH-10 정상 섬유아세포를 24시간 동안 DMSO, AZD-7762(30nM 또는 60nM) 및/또는 VE-821(10 uM)로 치료하였다. 이어서, 세포를 기본 항체로서 항-포스포(세린 139) 히스톤 H2AX 및 항-53BP1 항체, 및 형광성 부차적 항체를 사용하여 염색하고, Operetta 형광 현미경를 사용하여 영상화하고, 이를 Columbus 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 9 이상의 γH2AX 또는 53BP1 병소를 갖는 세포는 γH2AX 또는 53BP1 병소 양성으로 고려되었다. 도말된 γH2AX를 갖고 구별할 수 있는 병소 없는 세포가 pan-핵 γH2AX 세포 양성으로 고려되었다. 데이터는 평균 ± S.E.M으로서 나타낸다.

[0412] VH10 정상 세포의 ATR 저해제 VE-821 또는 Chk1 저해제 AZD-7762 중 어느 하나의 단독을 사용한 치료, 또는 둘 다의 제제를 사용한 치료는, 세포 염색 γH2AX 병소 양성, 53BP1 병소 양성 또는 pan-핵 γH2AX 양성의 백분율

에 최소한의 영향을 끼쳤다. 특히, 둘 다의 제제를 사용한 치료는 <2% 세포 염색 양성을 pan-핵 γH2AX에 대해 야기하였다(도 5b). 이들 결과는 Chk1 저해제 및 ATR 저해제의 병용은 정상 세포에서 DNA 손상 증가를 야기하지 않는다는 것을 제시한다.

[0413] 실시예 9: ATR 저해제 VE-822는 다양한 Chk 저해제와 함께 상승작용한다.

[0414] 도 10a 내지 d에 나타낸 바와 같이, 세포 생존력을 MTS 검정으로 측정하는 경우, HT29 암 세포를 VX- 970 및 지시된 Chk 저해제를 사용하여 96시간 동안 삼중으로 치료하였다. 상승작용을 MacSynergy II 소프트웨어를 사용하여 95% 간격에서 분석하였다.

[0415] 모든 시험된 Chk 저해제는 듀얼 Chk1 및 Chk2 저해제 AZD-7762 (a) 및 Chk1 선택적 저해제 SCH-900776 (d)를 포함하는 ATR 저해제 VE-822와 병용에서 상승적 세포독성을 나타내었다. 이들 결과는 ATR 저해제가 암 세포에서 다양한 임상적 Chk1 저해제와 함께 효과적으로 상승작용할 수 있다는 것을 제시한다.

[0416] 검정

[0417] 실시예 10: 세포 ATR 저해 검정:

[0418] 화합물은, 하이드록시우레아 치료된 세포에서 ATR 기질 히스톤 H2AX의 인산화를 검출하기 위해 면역형광 현미경검정을 사용하여 세포내 ATR을 저해하는 이의 능력을 스크리닝할 수 있다. HT29 세포를 10% 소태아 혈청(JRH Biosciences 12003), 1:100으로 희석된 페니실린/스트렙토마이신 용액(Sigma P7539), 및 2mM L-글루타민(Sigma G7513)이 보충된 맥코이(McCoy) 5A 배지(Sigma M8403)에서 96-웰 흑색 이미징 플레이트(BD 353219)에 웰당 14,000개 세포로 플레이팅하고, 밤새 37℃에서 5% CO_2에서 부착되게 한다. 이어서, 화합물을 25μM의 최종 농도로부터 3-배 연속 희석하여 세포 배지에 첨가하고, 세포를 37℃에서 5% CO_2에서 인큐베이팅한다. 15분 후, 하이드록시우레아(Sigma H8627)를 2mM의 최종 농도로 첨가한다.

[0419] 하이드록시우레아로 치료한지 45분 후, 세포를 PBS로 세척하고, 10분 동안 PBS에 희석된 4% 포름알데히드(Polysciences Inc 18814)에 고정시키고, PBS(세척 완충액) 중 0.2% Tween-20에서 세척하고, 10분 동안 PBS 중 0.5% Triton X-100에서 모두 실온에서 투과시킨다. 이어서, 세포를 세척 완충액으로 1회 세척하고, 30분 동안 실온에서 세척 완충액(블록 완충액)에 희석된 10% 염소 혈청(Sigma G9023)에서 블로킹시킨다. H2AX 인산화 수준을 검출하기 위해, 이어서, 세포를 1시간 동안 실온에서 블록 완충액에서 1:250으로 희석된 일차 항체(마우스 모노클로날 항-인산화 히스톤 H2AX Ser139 항체; Upstate 05-636)에서 인큐베이팅한다. 이어서, 세포를 세척 완충액으로 5회 세척하고, 이후에 세척 완충액 중 각각 1:500 및 1:5000으로 희석된 이차 항체(염소 항-마우스 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 488 컨쥬케이트된 항체; Invitrogen A11029) 및 훽스트(Hoechst) 염색제(Invitrogen H3570)의 혼합물에서 1시간 동안 실온에서 암실에서 인큐베이팅한다. 이어서, 세포를 세척 완충액으로 5회 세척하고, 최종적으로 100ul PBS를 이미징하기 전에 웰에 첨가한다.

[0420] 세포를 BD 패스웨이 855 바이오이미저 및 아토비젼 소프트웨어(BD Pathway 855 Bioimager and Attovision software; BD Biosciences, Version 1.6/855)를 사용하여 알렉사 플루오르 488 및 훽스트 강도로 이미징하여, 각각 인산화된 H2AX Ser139 및 DNA 염색을 정량화한다. 이어서, 20x 배율에서 9개 이미지의 몽타주에서의 인산화된 H2AX-양성 핵(nuclei)의 퍼센트는 BD 이미지 데이터 익스플로러(Image Data Explorer) 소프트웨어(BD Biosciences Version 2.2.15)를 사용하여 각 웰에 대해 계산한다. 인산화된 H2AX-양성 핵을 하이드록시우레아로 치료되지 않은 세포에서 평균 알렉사 플루오르 488 강도의 1.75-배로 알렉사 플루오르 488 강도를 포함하는 관심 대상의 훽스트-양성 영역으로 정의한다. H2AX 양성 핵의 퍼센트는 최종적으로 각 화합물에 대한 농도에 대항하여 최종적으로 플롯팅되며, 세포내 ATR 저해에 대한 IC_{50}은 프리즘(Prism) 소프트웨어(GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA)를 사용하여 측정한다.

[0421] 본원에 기재된 화합물은 또한 당해 기술 분야에 공지된 다른 방법에 따라 시험될 수 있다[참조: Sarkaria et al, "Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine: Cancer Research 59: 4375-5382 (1999); Hickson et al, "Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM" Cancer Research 64: 9152-9159 (2004); Kim et al, "Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members" The Journal of Biological Chemistry, 274(53): 37538-37543 (1999); and Chiang et al, "Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family" Methods Mol. Biol. 281:125-41 (2004)]

[0422] 실시예 11: ATR 저해 검정:

[0423] 화합물을 방사성-포스페이트 도입(incorporation) 검정을 사용하여 ATR 키나제를 저해하는 이의 능력을 스크리닝할 수 있다. 검정을 50mM Tris/HCl(pH 7.5), 10mM $MgCl_2$ 및 1mM DTT의 혼합물에서 수행한다. 최종 기질 농도는 10μM [γ-33P]ATP (3mCi 33P ATP/mmol ATP, Perkin Elmer) 및 800μM 표적 펩타이드(ASELPASQPQPFSAKKK)이다.

[0424] 검정을 25℃에서 5nM 전장 ATR의 존재하에 수행한다. 검정 스톡 완충 용액을 ATP 및 관심 대상의 시험 화합물을 제외하고는 상기 열거된 모든 시약을 포함하여 제조한다. 13.5μL의 스톡 용액을 96 웰 플레이트에 위치시키고, 이어서, 2μL의 DMSO 스톡 함유 시험 화합물의 연속 희석물(통상적으로 3-배 연속 희석물을 사용하여 15μM의 최종 농도로부터 출발한다)을 이중으로(duplicate) 첨가한다(최종 DMSO 농도 7%). 플레이트를 10분 동안 25℃에서 예비-인큐베이팅하고, 반응을 15μL [γ-33P]ATP (최종 농도 10μM)를 첨가하여 개시한다.

[0425] 반응을 24시간 후 2mM ATP를 함유하는 30μL 0.1M 인산을 첨가하여 중지시킨다. 멀티스크린 포스포셀룰로스 필터 96-웰 플레이트(Millipore, Cat no. MAPHNOB50)를 100μL 0.2M 인산으로 미리 처리하고, 이후에 45μL의 중지된 검정 혼합물을 첨가한다. 플레이트를 5 x 200μL 0.2M 인산으로 세척한다. 건조 후, 100μL 옵티페이스 '수퍼믹스' 액체 신틸레이션 칵테일(Optiphase 'SuperMix' liquid scintillation cocktail; Perkin Elmer)을 웰에 첨가하고, 이후에 신틸레이션 계수한다(1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

[0426] 데이터 포인트 모두에 대한 평균 배경 값을 제거한 후, Ki(app) 데이터를 초기 속도 데이터의 비-선형 회귀 분석으로부터 프리즘 소프트웨어 패키지(GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA)를 사용하여 계산한다.

[0427] 실시예 12: 시스플라틴 민감성 검정

[0428] 화합물은 96h 세포 생존력(MTS) 검정을 사용하여 시스플라틴에 대한 HCT116 결장직장암 세포를 민감화시키는 이의 능력에 대해 스크리닝할 수 있다. 시스플라틴에 대한 ATM 시그널링에 결함을 갖는 HCT116 세포[참조: Kim et al.; Oncogene 21:3864 (2002); 또한, Takemura et al.; JBC 281:30814 (2006)]를 10% 소태아 혈청(JRH Biosciences 12003), 1:100으로 희석된 페니실린/스트렙토마이신 용액(Sigma P7539), 및 2mM L-글루타민(Sigma G7513)이 보충된 150μL의 맥코이 5A 배지(Sigma M8403) 중 96-웰 폴리스티렌 플레이트(Costar 3596)에서 웰당 470개 세포에서 플레이팅하고, 밤새 37℃에서 5% CO_2에서 부착되게 한다. 이어서, 화합물 및 시스플라틴을 둘 다 동시에 200μL의 최종 세포 용적 중 농도의 풀 매트릭스(full matrix)로서 10μM의 최고 최종 농도로부터 2-배 연속 희석물로 세포 배지에 첨가하고, 이어서, 세포를 37℃에서 5% CO_2에서 인큐베이팅한다. 96시간 후, 40μL의 MTS 시약(Promega G358a)을 각 웰에 첨가하고, 세포를 1시간 동안 37℃에서 5% CO_2에서 인큐베이팅한다. 최종적으로, 흡광도를 490nm에서 SpectraMax Plus 384 판독기(Molecular Devices)를 사용하여 측정하고, 시스플라틴 단독의 IC_{50}을 적어도 3-배(소수점 이하 한 자리 수까지)까지 감소시키는데 필요한 화합물의 농도를 기록할 수 있다.

[0429] 실시예 13: 단일 제제 HCT116 활성

[0430] 화합물은 96h 세포 생존력(MTS) 검정을 사용하여 HCT116 결장직장암 세포에 대항하는 단일 제제 활성에 대해 스크리닝할 수 있다. HCT116을 10% 소태아 혈청(JRH Biosciences 12003), 1:100으로 희석된 페니실린/스트렙토마이신 용액(Sigma P7539), 및 2mM L-글루타민(Sigma G7513)이 보충된 150μL의 맥코이 5A 배지(Sigma M8403) 중 96-웰 폴리스티렌 플레이트(Costar 3596)에서 웰당 470개의 세포에서 플레이팅하고, 밤새 37℃에서 5% CO_2에서 부착되게 한다. 화합물을 200μL의 최종 세포 용적 중 농도의 풀 매트릭스로서 10μM의 최고 최종 농도로부터 2-배 연속 희석물로 세포 배지에 첨가하고, 이어서, 세포를 37℃에서 5% CO_2에서 인큐베이팅한다. 96시간 후, 40μL의 MTS 시약(Promega G358a)을 각 웰에 첨가하고, 세포를 1시간 동안 37℃에서 5% CO_2에서 인큐베이팅한다. 최종적으로, 흡광도를 490nm에서 SpectraMax Plus 384 판독기(Molecular Devices)를 사용하여 측정하고, IC_{50} 값을 계산할 수 있다.

[0431] 실시예 14: ATR-복합체 저해 검정

[0432] 화합물을 파트너 단백질 ATRIP, CLK2 및 TopBP1의 존재하에, 방사성-포스페이트 도입 검정을 사용하여 ATR 키나제를 저해하는 이의 능력에 대해 스크리닝하였다. 검정을 50 mM Tris/HCl(pH 7.5), 10 mM $MgCl_2$ 및 1 mM DTT의

혼합물에서 수행하였다. 최종 기질 농도는 10μM [g 33P]ATP (3.5 μCi 33P ATP/nmol ATP, Perkin Elmer, Massachusetts, USA) 및 800μM 표적 펩타이드(ASELPASQPQPFSAKKK, Isca Biochemicals, Cambridgeshire, UK)이었다.

[0433] 검정을 25℃에서 4nM 전장 ATR, 40nM 전장 ATRIP, 40nM 전장 CLK2 및 600nM TopBP1(A891-S1105)의 존재하에 수행하였다. 효소 스톡 완충 용액을, 표적 펩타이드, ATP 및 관심 대상의 시험 화합물을 제외하고는, 상기 열거된 모든 시약을 포함하여 제조하였다. 이러한 효소 스톡을 30분 동안 25℃에서 예비-인큐베이팅하였다. 8.5μL의 효소 스톡 용액을 96-웰 플레이트에 위치시키고, 이어서, 5μL의 표적 펩타이드 및 시험 화합물의 연속 희석물을 포함하는 2μL의 DMSO 스톡(통상적으로 2.5-배 연속 희석물로 최종 농도 1.5μM로부터 시작한다)을 이중으로(최종 DMSO 농도 7%) 첨가한다. 플레이트를 10분 동안 25℃에서 예비-인큐베이팅하고, 반응을 15μL [g-33P]ATP (최종 농도 10μM)을 첨가하여 개시한다.

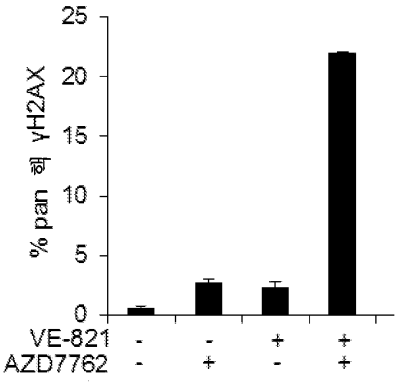
[0434] 반응을 20시간 후 2 mM ATP를 함유하는 30μL 0.3 M 인산을 첨가하여 중지시켰다. 포스포셀룰로스 필터 96-웰 플레이트(Multiscreen HTS MAPHNOB50, Merck-Millipore, Massachusetts, USA)를 100μL 0.1 M 인산으로 미리 처리하고, 이후에 45μL의 중지된 검정 혼합물을 첨가하였다. 플레이트를 5 x 200μL 0.1 M 인산으로 세척하였다. 건조 후, 50μL 옵티페이스 '수퍼믹스' 액체 신틸레이션 칵테일(Perkin Elmer, Massachusetts, USA)을 웰에 첨가하고, 이후에 신틸레이션 계수하였다(Wallac 1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Perkin Elmer, Massachusetts, USA).

[0435] 데이터 포인트 모두에 대한 평균 배경 값을 제거한 후, Ki(app) 데이터를 초기 속도 데이터의 비-선형 회귀 분석으로부터 프리즘 소프트웨어 패키지(GraphPad Prism version 6.0c for Macintosh, GraphPad Software Inc., San Diego, USA)를 사용하여 계산하였다.

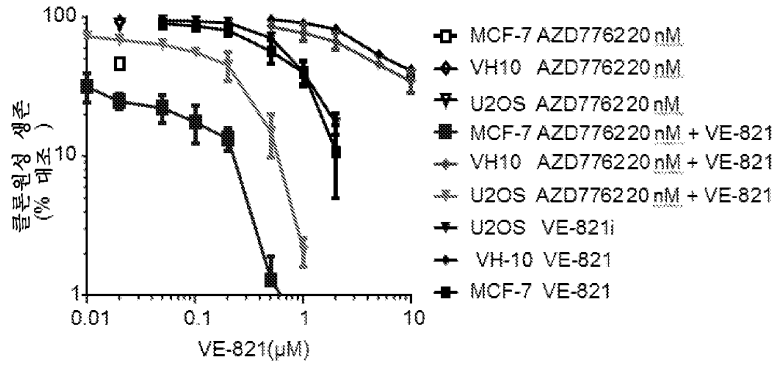
[0436] 본 발명자들은 다수의 본 발명의 양태를 기재하고 있지만, 본 발명의 기본적인 실시예들이 본 발명의 화합물들, 방법들, 및 공정들을 사용하는 다른 양태들을 제공하기 위해 변경될 수 있다는 것은 명백하다. 따라서, 본 발명의 범위가 본원에 예의 방법으로 나타낸 특정 양태에 의해서 보다는 첨부된 청구범위에 의해 한정되는 것은 명백할 것이다.

도면

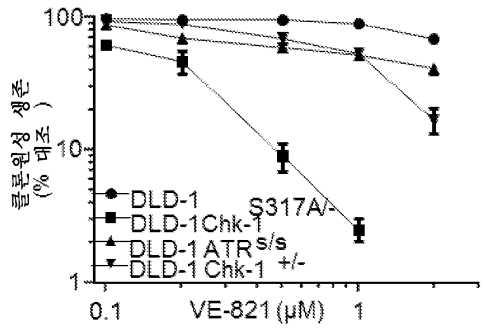
도면1



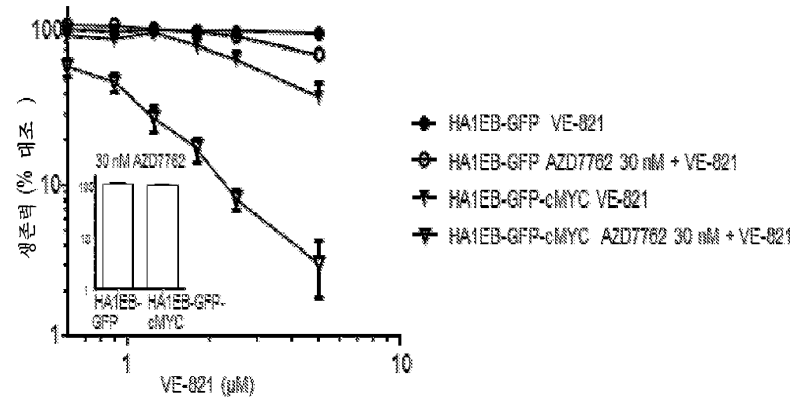
도면2a



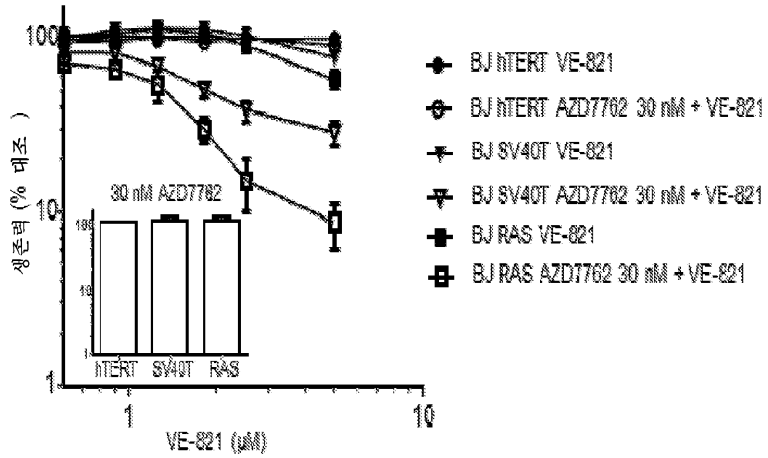
도면2b



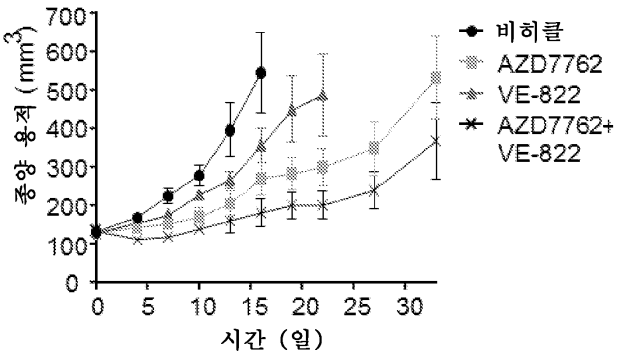
도면2c



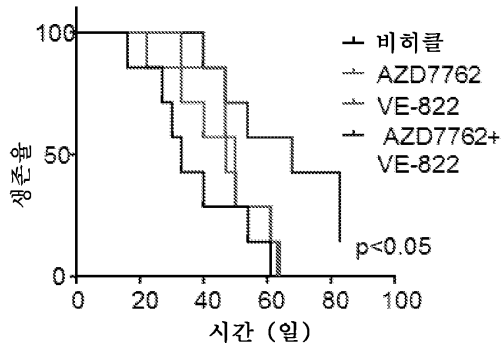
도면2d



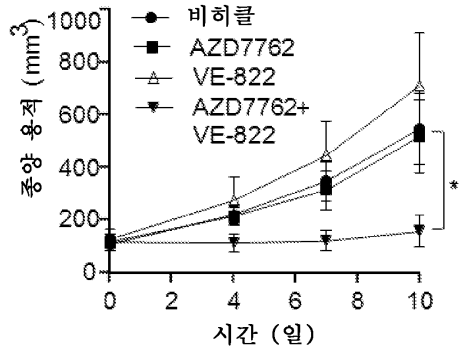
도면3a



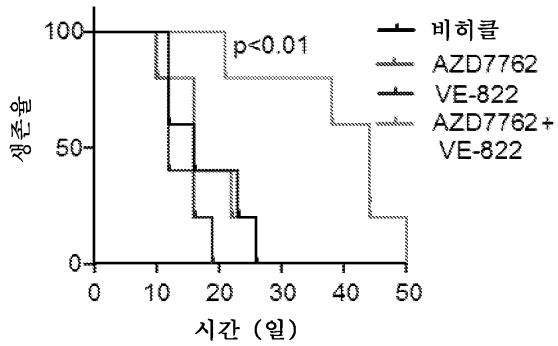
도면3b



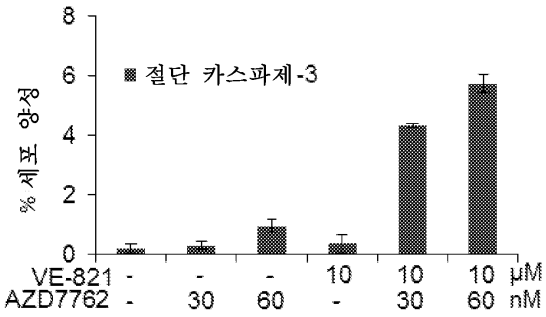
도면4a



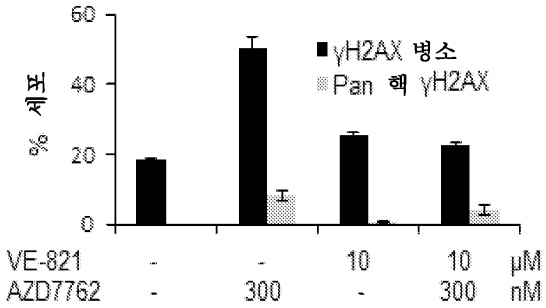
도면4b



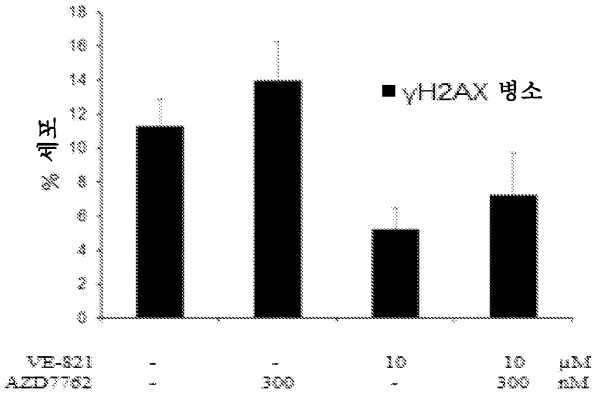
도면5



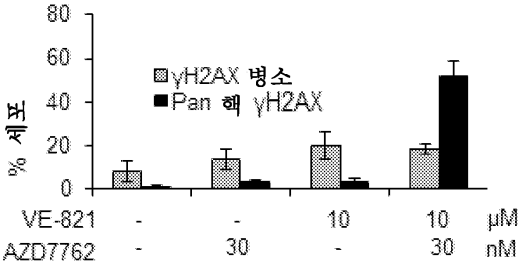
도면6a



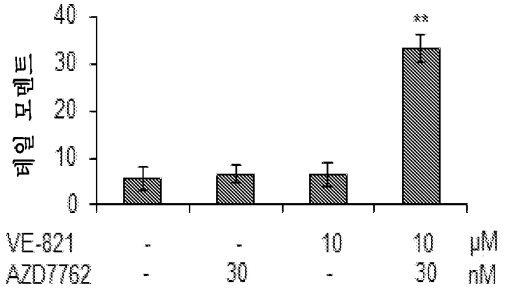
도면6b



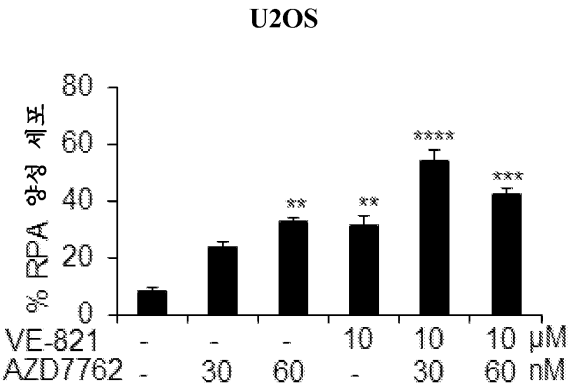
도면6c



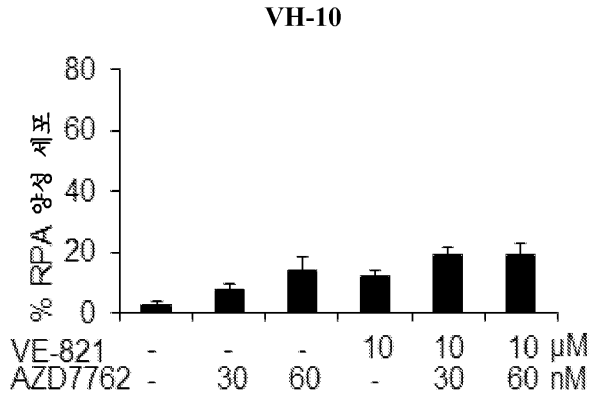
도면6d



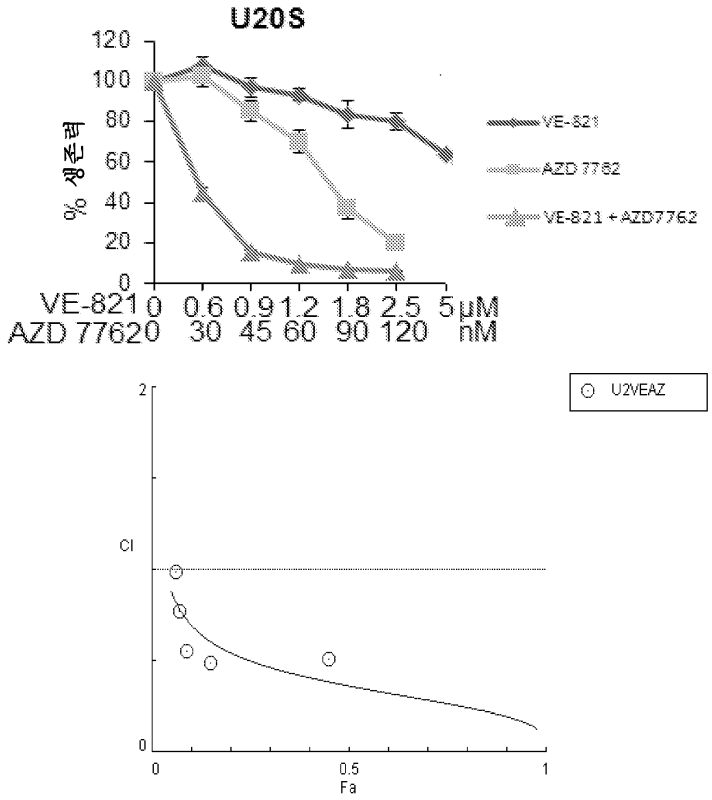
도면7a



도면7b

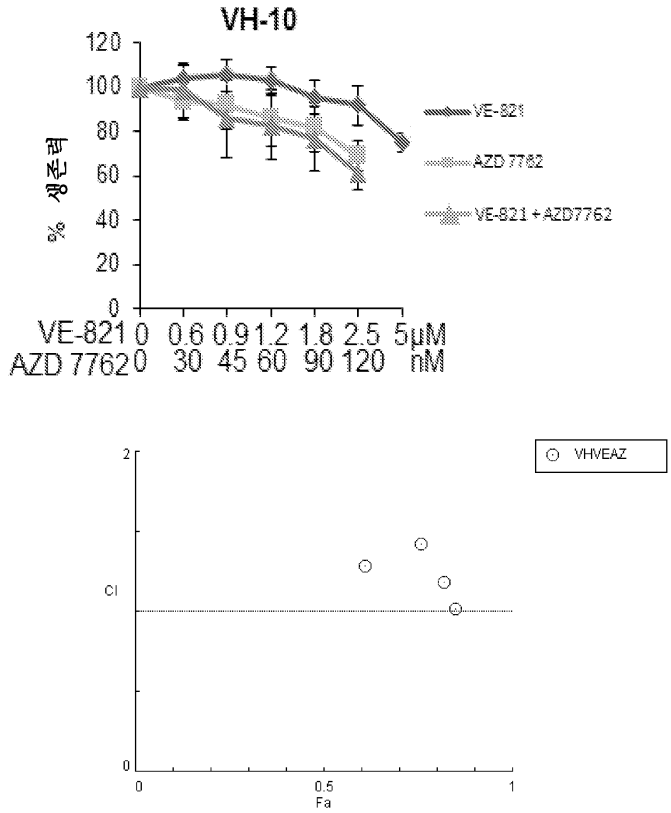

VH-10
% RPA 양성 세포
80
60
40
20
0
VE-821 - - - 10 10 10 μM
AZD7762 - 30 60 - 30 60 nM

도면8a


U20S
% 생존력
120
100
80
60
40
20
0
VE-821
AZD 7762
VE-821 + AZD7762
VE-821 0 0.6 0.9 1.2 1.8 2.5 5 μM
AZD 77620 30 45 60 90 120 nM
U2VEAZ
CI
2
0
0
0.5
1
Fa

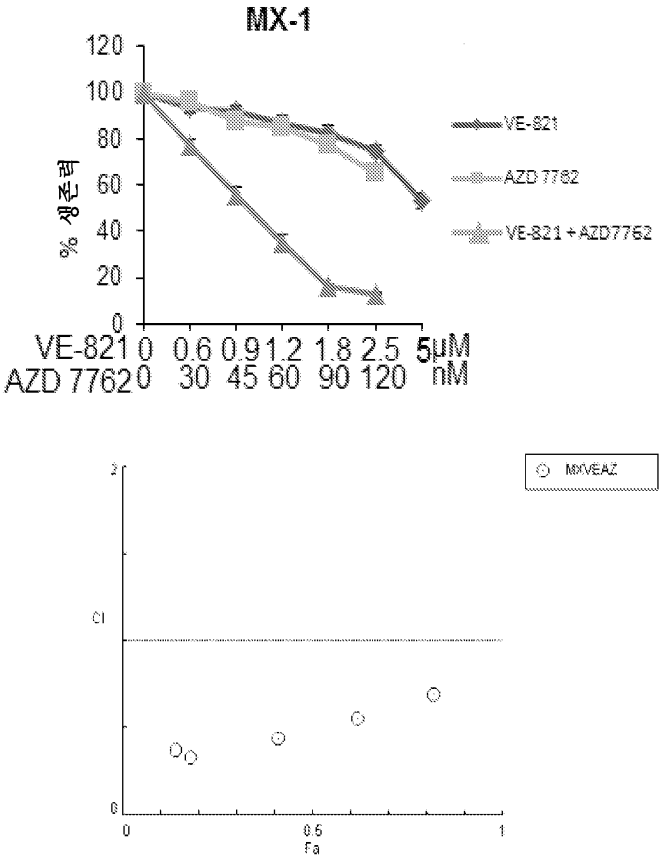
4

도면8b


VH-10
120
100
80
60
40
20
0
% 생존력
VE-821
AZD 7762
VE-821 + AZD7762
VE-821 0 0.6 0.9 1.2 1.8 2.5 5μM
AZD 7762 0 30 45 60 90 120 nM

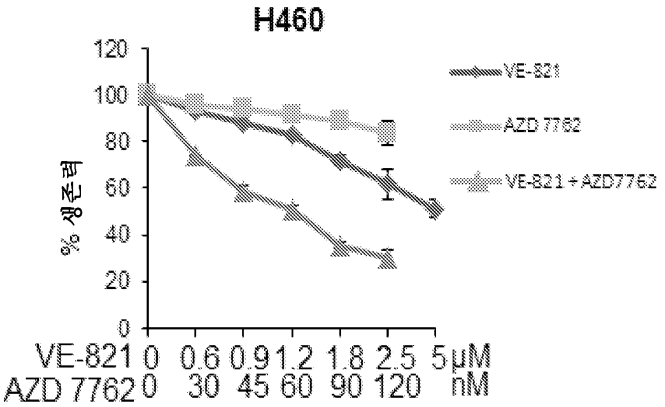
VHVEAZ
2
CI
0
0
0.5
1
Fa

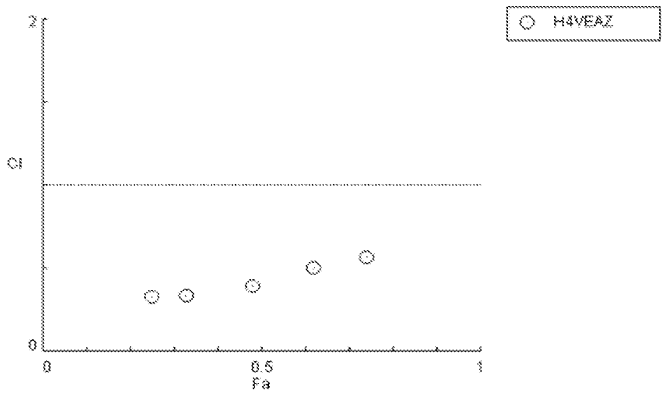
도면8c


MX-1
120
100
80
60
40
20
0
% 생존력
VE-821
AZD 7762
VE-821 + AZD7762
VE-821 0 0.6 0.9 1.2 1.8 2.5 5μM
AZD 7762 0 30 45 60 90 120 nM

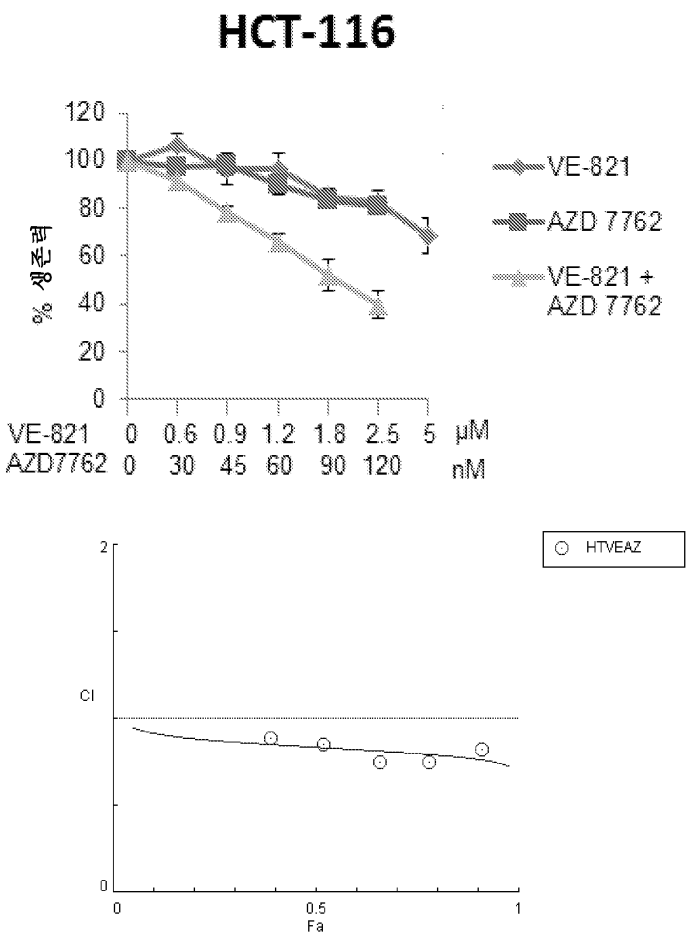
MXVEAZ
CI
0
0.6
1
Fa

도면8d

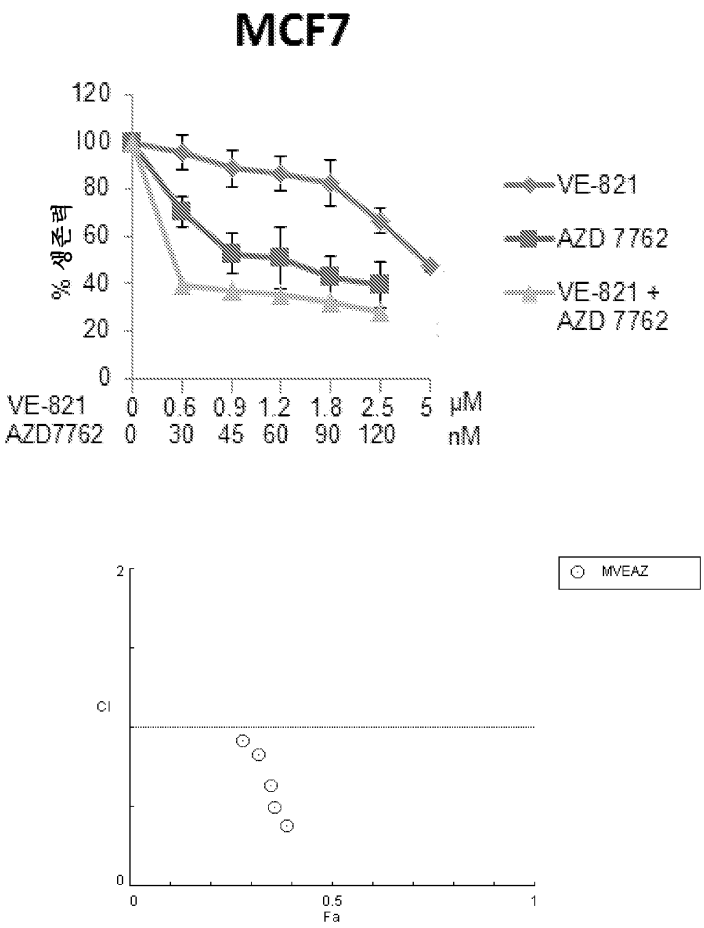

H460
120
100
80
60
40
20
0
% 생존력
VE-821
AZD 7762
VE-821 + AZD7762
VE-821 0 0.6 0.9 1.2 1.8 2.5 5 μM
AZD 7762 0 30 45 60 90 120 nM


H4VEAZ
2
CI
0
0
0.5
1
Fa

도면8e

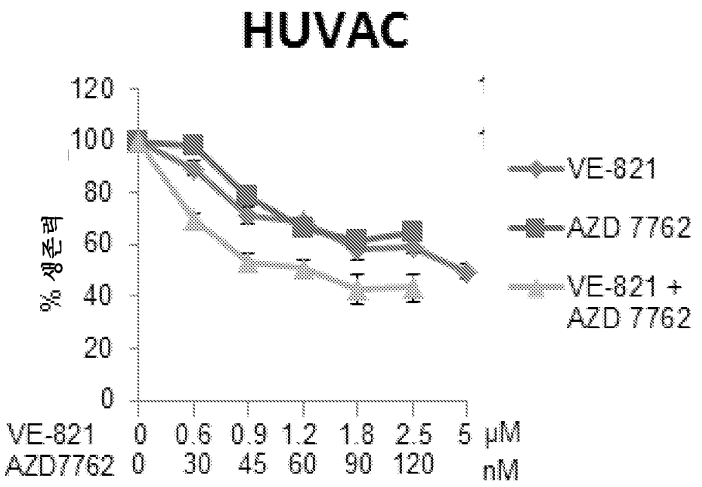

HCT-116
120
100
80
60
40
20
0
% 생존력
VE-821
AZD 7762
VE-821 +
AZD 7762
VE-821 0 0.6 0.9 1.2 1.8 2.5 5 μM
AZD7762 0 30 45 60 90 120 nM
HTVEAZ
CI
2
0
0
0.5
1
Fa

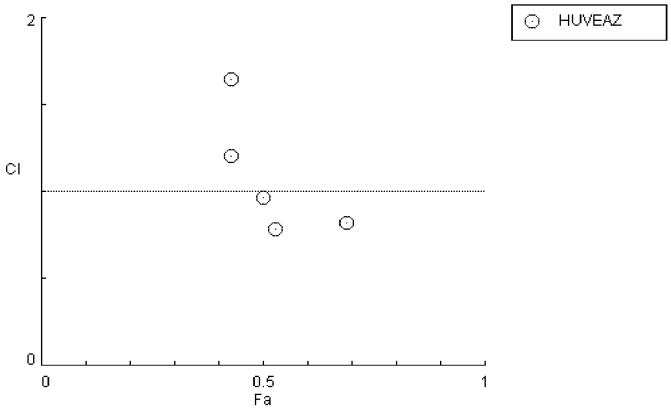
도면8f


MCF7
120
100
80
60
40
20
0
% 생존력
VE-821
AZD 7762
VE-821 +
AZD 7762
VE-821 0 0.6 0.9 1.2 1.8 2.5 5 μM
AZD7762 0 30 45 60 90 120 nM

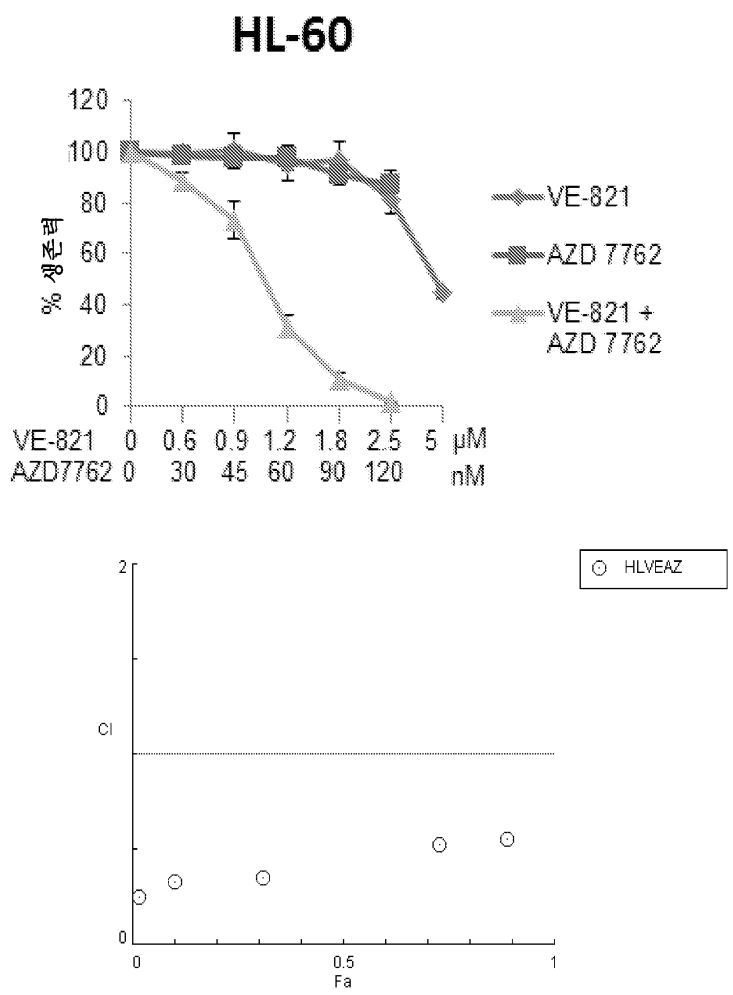
MVEAZ
2
CI
0
0
0.5
1
Fa

도면8g

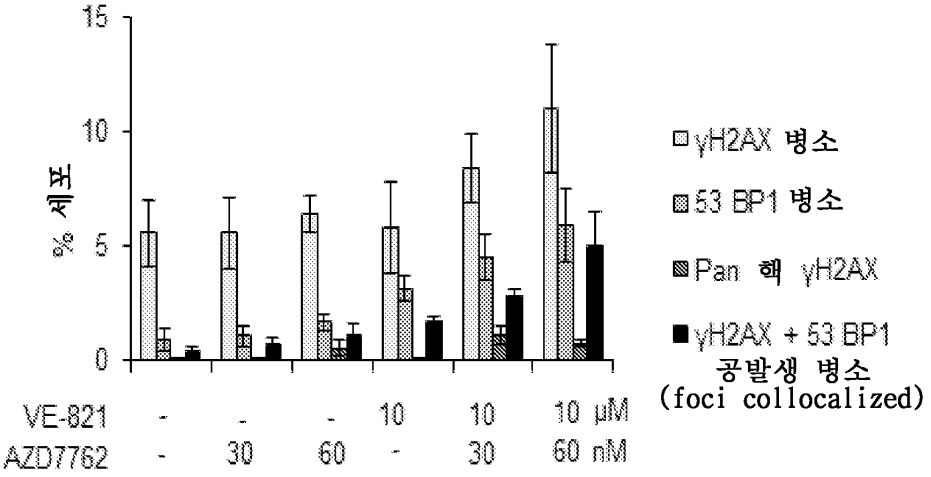

HUVAC
120
100
80
60
40
20
0
% 생존력
VE-821
AZD 7762
VE-821 +
AZD 7762
VE-821 0 0.6 0.9 1.2 1.8 2.5 5 μM
AZD7762 0 30 45 60 90 120 nM


HUVEAZ
2
CI
0
0
0.5
1
Fa

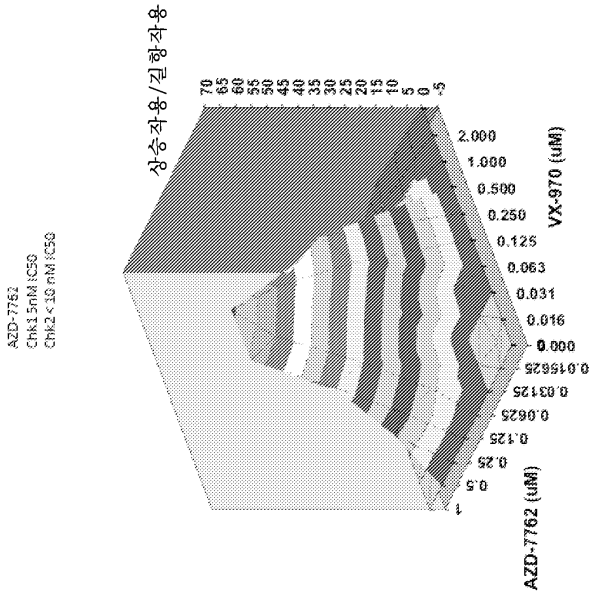
도면8h


HL-60
120
100
80
60
40
20
0
% 생존력
VE-821
AZD 7762
VE-821 +
AZD 7762
VE-821 0 0.6 0.9 1.2 1.8 2.5 5 μM
AZD7762 0 30 45 60 90 120 nM
HLVEAZ
2
CI
0
0
0.5
1
Fa

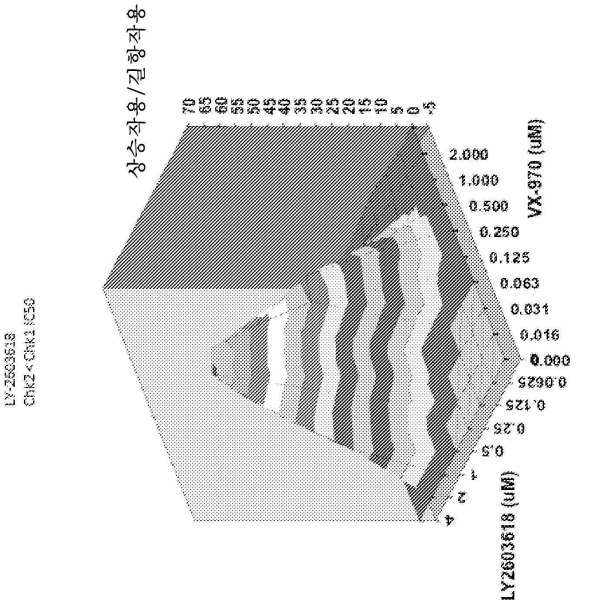
도면9


15
10
5
0
% 세포
γH2AX 병소
53 BP1 병소
Pan 핵 γH2AX
γH2AX + 53 BP1
공발생 병소
(foci collocalized)
VE-821 - - - 10 10 10 μM
AZD7762 - 30 60 - 30 60 nM

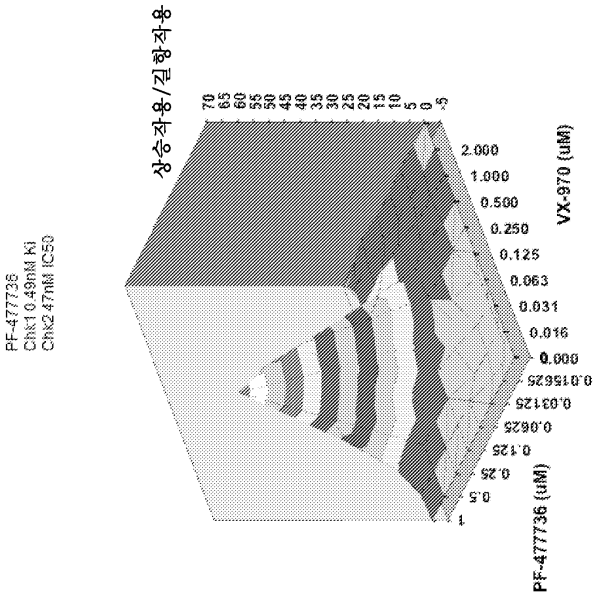
도면10a


상승작용/길항작용
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
2.000
1.000
0.500
0.250
0.125
0.063
0.031
0.016
0.000
0.015625
0.03125
0.0625
0.125
0.25
0.5
1
VX-970 (uM)
AZD-7762 (uM)
AZD-7762
Chk1 5nM IC50
Chk2 < 10 nM IC50

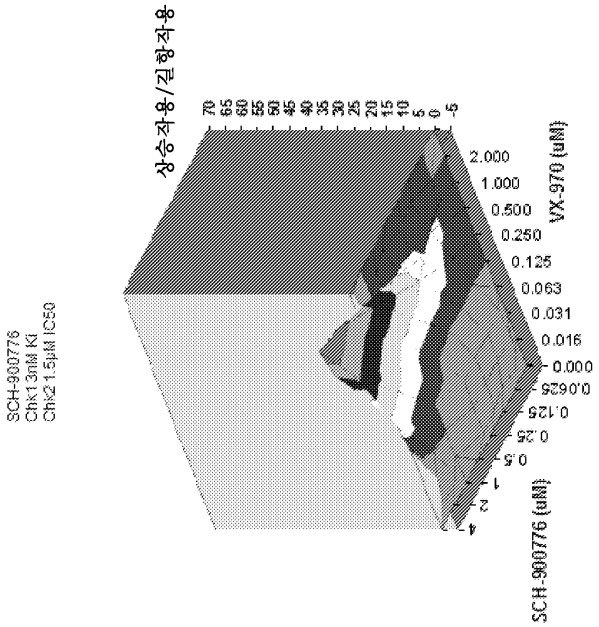
도면10b


상승작용/길항작용
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
2.000
1.000
0.500
0.250
0.125
0.063
0.031
0.016
0.000
0.0625
0.125
0.25
0.5
1
2
4
VX-970 (uM)
LY2603618 (uM)
LY-2603618
Chk2 < Chk1 IC50

도면10c


상승작용/길항작용
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
VX-970 (uM)
2.000
1.000
0.500
0.250
0.125
0.063
0.031
0.016
0.000
PF-477736 (uM)
0.0156Z5
0.03125
0.0625
0.125
0.25
0.5
1
PF-477736
Chk1 0.49nM Ki
Chk2 47nM IC50

도면10d


상승작용/길항작용
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
VX-970 (uM)
2.000
1.000
0.500
0.250
0.125
0.063
0.031
0.016
0.000
SCH-900776 (uM)
0.0625
0.125
0.25
0.5
1
2
4
SCH-900776
Chk1 3nM Ki
Chk2 1.5μM IC50