



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0020981
 (43) 공개일자 2010년02월23일

(51) Int. Cl.
A61K 31/4535 (2006.01) *A61K 31/502* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7026995
 (22) 출원일자 2008년05월23일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2009년12월24일
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2008/050372
 (87) 국제공개번호 WO 2008/146035
 국제공개일자 2008년12월04일
 (30) 우선권주장
 60/940,203 2007년05월25일 미국(US)

(71) 출원인
아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
 (72) 발명자
오'코너, 마크, 제임스
 영국 씨비4 0피이 캄브릿지셔 캄브릿지 밀턴 로드
 캄브릿지 사이언스 파크 410 쿠도스 파마슈티컬스
 엘티디
스미스, 그레이엄, 카메론, 머레이
 영국 씨비4 0피이 캄브릿지셔 캄브릿지 밀턴 로드
 캄브릿지 사이언스 파크 410 쿠도스 파마슈티컬스
 엘티디
자블루도프, 소냐
 미국 02451 매사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라
 이브 35 아스트라제네카 알 앤드 디 보스턴
 (74) 대리인
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 암 치료를 위한 CHK 및 PARP 억제제의 조합물

(57) 요약

체크포인트 키나제 (CHK) 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 폴리(ADP-리보스)폴리머라제 (PARP) 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조합물이 기재되어 있다.

특허청구의 범위

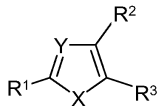
청구항 1

체크포인트 키나제 (CHK) 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 PARP 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 체크포인트 키나제 (CHK) 억제제가 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염으로부터 선택되는 것인 조합물:

<화학식 I>



식 중,

X는 NH, S 및 O로부터 선택되고;

Y는 CH 또는 N으로부터 선택되고;

R¹은 시아노, 이소시아노, C₁₋₆알킬, -NR¹¹R¹², C₁₋₆알콕시, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되되, 단, R¹은 티에닐이 아니고; 여기서 R¹은 1개 이상의 탄소 원자 상에서 1개 이상의 R⁹로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 R¹이 -NH- 잔기를 함유하는 경우, 상기 잔기의 질소는 R¹⁰으로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 -C(=O)NR⁶R⁷, -SO₂NR¹⁶R¹⁷, -NHC(=O)NHR⁴ 및 -NHC(=NR⁸)NH₂로부터 선택되고;

R⁴는 H, OH, -NR¹¹R¹², 벤질, C₁₋₆알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴, 머캅토, CHO, -CO아릴, -CO(C₁₋₆알킬), -CONR³⁰R³¹, -CO₂(C₁₋₆알킬), -CO₂아릴, -CO₂NR³⁰R³¹, -S알킬, -SO(C₁₋₆알킬), -SO₂(C₁₋₆알킬), -S아릴, -SO아릴, -SO₂아릴, -SO₂NR³⁰R³¹ 및 -(C₁₋₆알킬)SO₂NR³⁰R³¹로부터 선택되고, 여기서 R⁴는 1개 이상의 탄소 원자 상에서 1개 이상의 R¹⁵로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유하는 경우, 질소는 R¹⁴로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있고;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, OH, OCH₃, C₁₋₆알콕시, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, (C₁₋₃알킬)NR¹¹R¹², -CH₂CH₂OH, 시클로알킬, 및 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 5원, 6원 또는 7원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되되, 단, R⁶ 및 R⁷은 둘 다 H가 아니고; 다르게는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R⁶ 및 R⁷은 서로 독립적으로 1개 이상의 탄소 원자 상에서 1개 이상의 R¹⁸로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유하는 경우, 상기 잔기의 질소는 R¹⁹로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있고;

R⁸은 시아노, 이소시아노, -SO₂(C₁₋₆알킬), -SO₂-아릴; -SO₂시클로알킬, -SO₂시클로알케닐, -SO₂헤테로시클릴 및 CF₃으로부터 선택되고; 여기서 R⁸은 1개 이상의 탄소 원자 상에서 1개 이상의 R²³로 임의로 치환될 수 있고;

R⁹, R¹⁵, R¹⁸, R²³, R²⁴ 및 R³³은 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, -NR³⁰R³¹, 시아노, 이소시아노, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), -O(C₁₋₆알킬), -O아릴, -OCO알킬,

-NHCHO, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CHO$, $-NHCONR^{30,31}$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CONR^{30,31}$, $-NHCO\text{알킬}$, $-NHCO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CO(C_{1-6}\text{알킬})$, $-NHSO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, 카르복시, -아미디노, -CHO, $-CONR^{30,31}$, $-CO(C_{1-6}\text{알킬})$, -CO헤테로시클릴, -CO시클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-CO_2(\text{아릴})$, $-CO_2(NR^{30,31})$, 머캅토, $-S(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO_2NR^{30,31}$ 로부터 선택되고; 여기서 R^9 , R^{15} , R^{18} , R^{23} , R^{24} 및 R^{33} 은 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R^{20} 으로 및 NH 또는 NH_2 를 함유하는 임의의 잔기의 질소 상에서 R^{21} 로 임의로 치환될 수 있고;

R^{10} , R^{14} , R^{19} , R^{25} 및 R^{34} 는 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, $-NR^{30,31}$, 시아노, 이소시아노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), $-O(C_{1-6}\text{알킬})$, -O아릴, -OCO알킬, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CHO$, $-NHCONR^{30,31}$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CONR^{30,31}$, $-NHCO\text{알킬}$, $-NHCO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CO(C_{1-6}\text{알킬})$, $-NHSO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, 카르복시, -아미디노, -CHO, $-CONR^{30,31}$, $-CO(C_{1-6}\text{알킬})$, -CO헤테로시클릴, -CO시클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-CO_2(\text{아릴})$, $-CO_2(NR^{30,31})$, 머캅토, $-S(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO_2NR^{30,31}$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{10} , R^{14} , R^{19} , R^{25} 및 R^{34} 는 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R^{22} 로 및 NH 또는 NH_2 를 함유하는 임의의 잔기의 질소 상에서 R^{23} 으로 임의로 치환될 수 있고;

R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴로부터 선택되고; 다르게는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^{11} 및 R^{12} 는 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R^{33} 으로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유하는 경우, 상기 잔기의 질소는 R^{34} 로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있고;

R^{16} 및 R^{17} 은 각각 독립적으로 H, OH, OCH_3 , C_{1-6} 알콕시, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $(C_{1-3}\text{알킬})NR^{11,12}$, $-CH_2CH_2OH$, 시클로알킬, 아릴, 또는 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 5원, 6원 또는 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되되, 단, R^{16} 및 R^{17} 은 둘 다 H가 아니고; 다르게는 R^{16} 및 R^{17} 은 이들이 부착되어 있는 N과 함께 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^{16} 및 R^{17} 은 서로 독립적으로 1개 이상의 탄소 원자 상에서 1개 이상의 R^{24} 로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유하는 경우, 상기 잔기의 질소는 R^{25} 로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있고;

R^{20} , R^{22} 및 R^{32} 는 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, $-NR^{30,31}$, 시아노, 이소시아노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), $-O(C_{1-6}\text{알킬})$, -O아릴, -OCO알킬, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CHO$, $-NHCONR^{30,31}$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CONR^{30,31}$, $-NHCO\text{알킬}$, $-NHCO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CO(C_{1-6}\text{알킬})$, $-NHSO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, 카르복시, -아미디노, -CHO, $-CONR^{30,31}$, $-CO(C_{1-6}\text{알킬})$, -CO헤테로시클릴, -CO시클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-CO_2(\text{아릴})$, $-CO_2(NR^{30,31})$, 머캅토, $-S(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO_2NR^{30,31}$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{20} , R^{21} 및 R^{32} 는 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R^{26} 으로 및 NH 또는 NH_2 를 함유하는 임의의 잔기의 질소 상에서 R^{27} 로 임의로 치환될 수 있고;

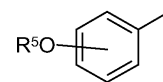
R^{21} , R^{23} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, $-NR^{30,31}$, 시아노, 이소시아노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), $-O(C_{1-6}\text{알킬})$, -O아릴, -OCO알킬, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CHO$, $-NHCONR^{30,31}$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CONR^{30,31}$, $-NHCO\text{알킬}$, $-NHCO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})CO(C_{1-6}\text{알킬})$,

-NHSO₂(C₁₋₆알킬), 카르복시, -아미디노, -CHO, -CONR^{30,31}, -CO(C₁₋₆알킬), -CO헤테로시클릴, -CO시클로알킬, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆알킬), -CO₂(아릴), -CO₂(NR^{30,31}), 머캅토, -S(C₁₋₆알킬), -SO(C₁₋₆알킬), -SO₂(C₁₋₆알킬), -SO₂NR^{30,31}로부터 선택되고; 여기서 R²¹, R²³ 및 R³⁵는 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R²⁸로 및 NH를 함유하는 임의의 잔기의 질소 상에서 R²⁹로 임의로 치환될 수 있고;

R²⁶ 및 R²⁸은 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, -NR^{30,31}, 시아노, 이소시아노, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), -O(C₁₋₆알킬), -O아릴, -OCO알킬, -NHCHO, -N(C₁₋₆알킬)CHO, -NHCONR^{30,31}, -N(C₁₋₆알킬)CONR^{30,31}, -NHCO알킬, -NHCO₂(C₁₋₆알킬), -NHCO₂H, -N(C₁₋₆알킬)CO(C₁₋₆알킬), -NHSO₂(C₁₋₆알킬), 카르복시, -아미디노, -CHO, -CONR^{30,31}, -CO(C₁₋₆알킬), -CO헤테로시클릴, -CO시클로알킬, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆알킬), -CO₂(아릴), -CO₂(NR^{30,31}), 머캅토, -S(C₁₋₆알킬), -SO(C₁₋₆알킬), -SO₂(C₁₋₆알킬), -SO₂NR^{30,31}로부터 선택되고;

R²⁷ 및 R²⁹는 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, -NR^{30,31}, 시아노, 이소시아노, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), -O(C₁₋₆알킬), -O아릴, -OCO알킬, -NHCHO, -N(C₁₋₆알킬)CHO, -NHCONR^{30,31}, -N(C₁₋₆알킬)CONR^{30,31}, -NHCO알킬, -NHCO₂(C₁₋₆알킬), -NHCO₂H, -N(C₁₋₆알킬)CO(C₁₋₆알킬), -NHSO₂(C₁₋₆알킬), 카르복시, -아미디노, -CHO, -CONR^{30,31}, -CO(C₁₋₆알킬), -CO헤테로시클릴, -CO시클로알킬, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆알킬), -CO₂(아릴), -CO₂(NR^{30,31}), 머캅토, -S(C₁₋₆알킬), -SO(C₁₋₆알킬), -SO₂(C₁₋₆알킬), -SO₂NR^{30,31}로부터 선택되고;

R³⁰ 및 R³¹은 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, -NH₂, 시아노, 이소시아노, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), -O(C₁₋₆알킬), -O아릴, -OCO알킬, -NHCHO, -N(C₁₋₆알킬)CHO, -NHCONR^{11,12}, -N(C₁₋₆알킬)CONR^{11,12}, -NHCO알킬, -NHCO₂(C₁₋₆알킬), -NHCO₂H, -N(C₁₋₆알킬)CO(C₁₋₆알킬), -NHSO₂(C₁₋₆알킬), 카르복시, -아미디노, -CHO, -CONR^{30,31}, -CO(C₁₋₆알킬), -CO헤테로시클릴, -CO시클로알킬, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆알킬), -CO₂(아릴), -CO₂(NR^{30,31}), 머캅토, -S(C₁₋₆알킬), -SO(C₁₋₆알킬), -SO₂(C₁₋₆알킬), -SO₂NR^{11,12}로부터 선택되고; 여기서 R³⁰ 및 R³¹은 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R³²로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 헤테로시클릴이 -NH- 또는 NH₂ 잔기를 함유하는 경우, 상기 잔기의 질소는 R³⁵로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있다; 단,



X가 S이고; Y가 CH이고; R²가 C(=O)NR^{6,7}이며; R³이 NHC(=O)NHR⁴인 경우, R¹은 일 수 없고, 여기서 R⁵는 H, 임의로 치환된 카르보시클릴 또는 임의로 치환된 C₁₋₆알킬로부터 선택되고; 추가로 단,

상기 화합물은

5-메틸-2-우레이도-티오펜-3-카르복실산(1-에틸-피페리딘-3-일)-아미드;

[3-((S)-3-아미노-아제판-1-카르보닐)-5-에틸-티오펜-2-일]-우레아;

2-모르폴린-4-일-4-우레이도-티아졸-5-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;

2-메틸-5-우레이도-옥사졸-4-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;

5-(4-클로로-페닐)-3-{3-[(R)-1-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-피페리딘-3-일]-우레이도}-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드; 또는

N-(3-[(3S)-3-아미노아제판-1-일]카르보닐)-5-피리딘-2-일-2-티에닐)우레아; 또는

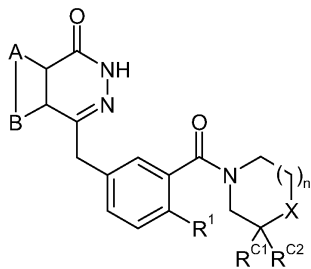
이들의 제약상 허용가능한 염

이 아니다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, PARP가 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염으로부터 선택되는 것인 조합물:

<화학식 Ib>



식 중,

A 및 B는 함께 임의로 치환된 융합 방향족 고리를 나타내고;

X는 NR^X 또는 CR^XR^Y일 수 있고;

X가 NR^X인 경우에 n은 1 또는 2이고, X가 CR^XR^Y인 경우에 n은 1이고;

R^X는 H, 임의로 치환된 C₁₋₂₀알킬, C₅₋₂₀아릴, C₃₋₂₀헤테로시클릴, 아미도, 티오아미도, 에스테르, 아실 및 술포닐 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^Y는 H, 히드록시, 아미노로부터 선택되거나; 또는

R^X 및 R^Y는 함께 스피로-C₃₋₇시클로알킬 또는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고;

R^{C1} 및 R^{C2}는 둘 다 수소가거나, 또는 X가 CR^XR^Y인 경우, R^{C1}, R^{C2}, R^X 및 R^Y는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 융합 방향족 고리를 형성할 수 있고;

R¹은 H 및 할로로부터 선택된다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 조합물을 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 조합물을 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 암을 치료하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 조합물.

청구항 7

온혈 동물, 예컨대 인간의 암 치료에서 사용하기 위한 의약 제조에서 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 조합물을 포함하는, 암 치료에서 사용하기 위한 조합물.

청구항 9

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 식도암, 골수종, 간세포암, 췌장암, 자궁경부암, 유잉(ewings) 종양, 신경아세포종, 카포시(kaposi) 육종, 난소암, 유방암, 결장직장암, 전립선암, 방광암, 흑색종, 폐암, 비-소세포 폐암 (NSCLC) 및 소세포 폐암 (SCLC), 위암, 두경부암, 뇌암, 신장암, 갑상선암, 림프종, 및 백혈병인 방법 또는 용도 또는 조합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 암이 전이성 상태의 암인 방법 또는 용도 또는 조합물.

청구항 11

제9항에 있어서, 암이 비-전이성 상태의 암인 방법 또는 용도 또는 조합물.

청구항 12

제9항에 있어서, 암이 신장암, 갑상선암, 폐암, 유방암 또는 전립선암인 방법 또는 용도 또는 조합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 암 치료를 위한 요법을 개시한다.

배경기술

[0002] 현재 암 치료를 위해 화학요법 및 방사선 노출이 주로 선택되고 있으나, 이들 두 접근법의 치료 유용성은 정상 조직에 대한 심한 부작용과 잦은 종양 세포 내성의 발생으로 인해 크게 제한받고 있다. 따라서, 관련 독성을 증가시키지 않는 방식으로 암 치료 효능을 개선시키는 것이 매우 바람직하다. 일부 경우, 효능을 향상시키는 한 방식은 각각의 약물이 단독으로 나타내는 치료 효능보다 양호한 치료 효능을 유발하도록 항암제를 조합하여 사용하는 것이다.

[0003] 조합 치료 요법은 암으로 고생하는 환자에게 이용가능한 요법에 부가적일 것이다. 예를 들어, 하나의 가능한 시나리오에서, 한 약물은 조합 요법의 다른 약물에 대한 악성 세포의 민감도를 증가시키는 작용을 할 수 있다. 다른 시나리오에서, 항암제의 조합은 치료 효과에 부가적이거나, 또는 심지어는 상승 작용을 가질 수 있다.

[0004] 암에 대한 임상 실험에서 시험된 치료제의 한 특정 부류는 포유동물 효소 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1 (폴리(ADP-리보스)신타제 및 폴리 ADP-리보실트랜스퍼라제로도 공지되며, 통상 PARP-1로 지칭됨)의 억제제이다. PARP-1은 18종의 관련 효소족의 기초적인 구성원이다. PARP-1은 DNA 단일 또는 이중 가닥 브레이크를 인지하고 이에 신속히 결합하는 그의 능력을 통해 DNA 손상의 신호전달과 관련된 바 있다 (문헌 [D'Amours et al, 1999, Biochem. J. 342: 249-268]). 여러 관찰 결과, PARP가 유전자 증폭, 세포 분열, 분화, 아팍토시스, DNA 염기 절제 수복을 포함한 다양한 DNA-관련 기능에 참여하고, 또한 텔로미어 길이 및 염색체 안정성에 영향을 미친다는 결론에 이르렀다. PARP-1은 또한 악성 형질전환과 관련되어 있었다. 예를 들어, 백혈병 세포 및 결장암 세포 모두가 동등한 정상 백혈구 및 결장 점막보다 높은 효소 활성을 나타내지만, PARP 활성은 SV40-형질전환된 섬유모세포의 단리된 핵에서 더 높다 (문헌 [Miwa et al, 1977, Arch. Biochem. Biophys. 181: 313-321; Burzio et al, 1975, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149: 933-938; and Hirai et al, 1983, Cancer Res. 43: 3441-3446]). 암의 전임상 모델에서, PARP 억제제는 광범위한 화학요법 및 전리 방사선의 효과를 증가시키는 것으로 나타난 바 있다. 보다 최근, 단일 작용제로서 PARP 억제제는 상동 재조합, 예컨대 BRCA1 또는 BRCA2 돌

연변이체 세포의 DNA 수복 과정에서 손상된 세포의 사멸에 효과적인 것으로 나타난 바 있다. 여러 PARP 억제제가 임상 실험을 착수한 일부와 함께 기재된 바 있다.

[0005] 암 치료 가능성이 있는 또다른 특정 부류의 치료제는 체크포인트 키나제 (CHK), 예컨대 체크포인트 1 키나제 (CHK1)의 억제제이다. CHK1은 세포 주기의 중요한 조절 성분이다 (예를 들어, 문헌 [Prudhomme, Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2006, 1:55] 참조). 개별 세포는 그의 염색체의 정확한 카피(copy)를 만든 후, 이를 별도의 세포로 분리함으로써 복제된다. 이러한 DNA 복제, 염색체 분리 및 분열의 주기는, 상기 단계의 순서를 유지하고 각 단계를 정확히 수행되게 하는 세포내 메카니즘에 의해 조절된다. 이들 과정의 핵심은, 세포 주기를 통해 유사분열로 계속 진행되기 전에 DNA 복구 메카니즘이 작용할 시간을 갖도록 세포를 정지시킬 수 있는 세포 주기 체크포인트이다 (문헌 [Hartwell et al., Science, Nov 3, 1989, 246(4930):629-34]). 세포 주기의 조절에서 핵심이 되는 체크포인트의 예는 체크포인트 키나제 2 (CHK2) 및 p53에 의해 조절되는 G1/S 체크포인트, 및 Ser/Thr 키나제 체크포인트 키나제 1 (CHK1)에 의해 모니터링되는 인트라-S 및 G2/M 체크포인트이다. 이들 체크포인트에 의해 유도된 세포 주기 정지는 세포가 방사선요법 또는 화학요법으로 인한 손상을 극복할 수 있게 하는 결정적인 메카니즘이므로, 신규 작용제에 의한 이들의 폐기는 DNA 손상 요법에 대한 종양 세포의 민감도를 증가시킨다. G2/M 체크포인트를 폐기하는 화합물을 고안하는 한 접근법은 핵심 G2/M 조절 키나제 CHK1의 억제제를 개발하는 것이며, 이러한 접근법은 여러 개념 연구의 시험에서 진행되는 것으로 밝혀진 바 있다 (문헌 [Koniaras et al., Oncogene, 2001, 20:7453; Luo et al., Neoplasia, 2001, 3:411; Busby et al., Cancer Res., 2000, 60:2108; Jackson et al., Cancer Res., 2000, 60:566]).

[0006] 여러 CHK 억제제가 확인된 바 있다. 이들 화합물로는 아미노피라졸, 인다졸, 트리스클릭 화합물, 우레아, 카르바메이트, 디아제피논, 피리미딘, 벤즈이미다졸 퀴놀론 및 매크로시클릭 화합물을 들 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Prudhomme, Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2006, 1:55 Janetka et al., Curr Opin Drug Discovery Dev 2007, 10(4)] 참조). 2-우레이도티오펜 화합물 및 3-우레이도티오펜 화합물이 각각 W003029241 및 W003028731에서 CHK 억제제로 기재되어 있다. 또한, 융합된 트리아졸론이 W02004/081008에서 CHK 억제제로 기재되어 있다. CHK 억제제로는 또한 W02005/016909에 개시된 티오펜 카르복스아미드; W02005/066163에 개시된 티오펜 카르복스아미드; 및 W02006/106326에 기재된 치환된 헤테로사이클을 들 수 있다.

[0007] <본 발명의 개요>

[0008] 본 발명은 체크포인트 키나제 (CHK) 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 폴리(ADP-리보스)폴리머라제 (PARP) 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조합물에 관한 것이다. 상기 조합은 그의 항증식 (예컨대, 항암) 활성에 대해 유용한 것으로 밝혀진 바 있으므로, 인간체 또는 동물체의 치료 방법에서 유용하다. 암은 전이성 상태 또는 비-전이성 상태일 수 있다. 암의 예로는 식도암, 골수종, 간세포암, 췌장암, 자궁경부암, 유잉(ewings) 종양, 신경아세포종, 카포시(kaposis) 육종, 난소암, 유방암, 결장직장암, 전립선암, 방광암, 흑색종, 폐암, 비-소세포 폐암 (NSCLC) 및 소세포 폐암 (SCLC), 위암, 두경부암, 뇌암, 신장암, 갑상선암, 림프종, 및 백혈병을 들 수 있다.

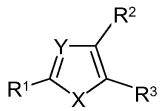
발명의 상세한 설명

[0015] 본 발명은 CHK 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 PARP 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조합물에 관한 것이다. 상기 조합물은 암의 치료 또는 예방에 유용하다.

CHK 억제제

[0017] "CHK 억제제"는 체크포인트 1 키나제 (CHK)의 활성 및/또는 체크포인트 2 키나제 (CHK2)의 활성을 억제할 수 있는 임의의 화합물 또는 물질을 지칭한다. CHK 억제제는 당업계에 공지되어 있고, 예로는 아미노피라졸, 인다졸, 트리스클릭 화합물, 우레아, 카르바메이트, 디아제피논, 피리미딘, 벤즈이미다졸 퀴놀론 및 매크로시클릭 화합물을 들 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 CHK 억제제는 유리 형태의 화합물, 또는 화합물의 제약상 허용가능한 염 형태의 화합물, 또는 화합물 또는 염의 제약상 허용가능한 용매화물 형태의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 특히, CHK 억제제로는 W02005/066163에 개시된 티오펜 카르복스아미드를 들 수 있다 (이들 CHK 억제제는 CHK1 및 CHK2의 활성을 억제한다). 상기 CHK 억제제는, 이들로 한정되지는 않지만, W02005/066163 (그의 전문이 참조로 포함됨)의 상세한 설명에 기재된 합성 방법을 비롯하여 유기 합성 분야의 당업자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. CHK 억제제로서 중요한 티오펜 카르복스아미드로는 하기 화학식 I로 나타낸 바와 같은 상술한 W02005/066163의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 들 수 있다.

화학식 I



- [0018]
- [0019] 식 중,
- [0020] X는 NH, S 및 O로부터 선택되고;
- [0021] Y는 CH 또는 N으로부터 선택되고;
- [0022] R¹은 시아노, 이소시아노, C₁₋₆알킬, -NR¹¹R¹², C₁₋₆알콕시, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되며, 단, R¹은 티에닐이 아니고; 여기서 R¹은 1개 이상의 탄소 원자 상에서 1개 이상의 R⁹로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 R¹이 -NH- 잔기를 함유하는 경우, 상기 잔기의 질소는 R¹⁰으로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0023] R² 및 R³은 각각 독립적으로 -C(=O)NR⁶R⁷, -SO₂NR¹⁶R¹⁷, -NHC(=O)NHR⁴ 및 -NHC(=NR⁸)NH₂로부터 선택되고;
- [0024] R⁴는 H, OH, -NR¹¹R¹², 벤질, C₁₋₆알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴, 머캅토, CHO, -CO아릴, -CO(C₁₋₆알킬), -CONR³⁰R³¹, -CO₂(C₁₋₆알킬), -CO₂아릴, -CO₂NR³⁰R³¹, -S알킬, -SO(C₁₋₆알킬), -SO₂(C₁₋₆알킬), -S아릴, -SO아릴, -SO₂아릴, -SO₂NR³⁰R³¹ 및 -(C₁₋₆알킬)SO₂NR³⁰R³¹로부터 선택되고, 여기서 R⁴는 1개 이상의 탄소 원자 상에서 1개 이상의 R¹⁵로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유하는 경우, 질소는 R¹⁴로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0025] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, OH, OCH₃, C₁₋₆알콕시, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, (C₁₋₃알킬)NR¹¹R¹², -CH₂CH₂OH, 시클로알킬, 및 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 5원, 6원 또는 7원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되며, 단, R⁶ 및 R⁷은 둘 다 H가 아니고; 다르게는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R⁶ 및 R⁷은 서로 독립적으로 1개 이상의 탄소 원자 상에서 1개 이상의 R¹⁸로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유하는 경우, 상기 잔기의 질소는 R¹⁹로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0026] R⁸은 시아노, 이소시아노, -SO₂(C₁₋₆알킬), -SO₂-아릴; -SO₂시클로알킬, -SO₂시클로알케닐, -SO₂헤테로시클릴 및 CF₃으로부터 선택되고; 여기서 R⁸은 1개 이상의 탄소 원자 상에서 1개 이상의 R²³로 임의로 치환될 수 있고;
- [0027] R⁹, R¹⁵, R¹⁸, R²³, R²⁴ 및 R³³은 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, -NR³⁰R³¹, 시아노, 이소시아노, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), -O(C₁₋₆알킬), -O아릴, -OCO알킬, -NHCHO, -N(C₁₋₆알킬)CHO, -NHCONR³⁰R³¹, -N(C₁₋₆알킬)CONR³⁰R³¹, -NHCO알킬, -NHCO₂(C₁₋₆알킬), -NHCO₂H, -N(C₁₋₆알킬)CO(C₁₋₆알킬), -NHSO₂(C₁₋₆알킬), 카르복시, -아미디노, -CHO, -CONR³⁰R³¹, -CO(C₁₋₆알킬), -CO헤테로시클릴, -CO시클로알킬, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆알킬), -CO₂(아릴), -CO₂(NR³⁰R³¹), 머캅토, -S(C₁₋₆알킬), -SO(C₁₋₆알킬), -SO₂(C₁₋₆알킬), -SO₂NR³⁰R³¹로부터 선택되고; 여기서 R⁹, R¹⁵, R¹⁸, R²³, R²⁴ 및 R³³은 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R²⁰로 및 NH 또는 NH₂를 함유하는 임의의 잔기의 질소 상에서 R²¹로 임의로 치환될 수 있고;

[0028] R^{10} , R^{14} , R^{19} , R^{25} 및 R^{34} 는 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, $-NR^{30}R^{31}$, 시아노, 이소시아노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), $-O(C_{1-6}$ 알킬), $-O$ 아릴, $-OCO$ 알킬, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6}$ 알킬)CHO, $-NHCONR^{30}R^{31}$, $-N(C_{1-6}$ 알킬)CONR^{30,31}, $-NHCO$ 알킬, $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6}$ 알킬)CO(C_{1-6} 알킬), $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬), 카르복시, $-아미디노$, $-CHO$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-CO(C_{1-6}$ 알킬), $-CO$ 헤테로시클릴, $-CO$ 시클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-CO_2(아릴)$, $-CO_2(NR^{30}R^{31})$, 머캡토, $-S(C_{1-6}$ 알킬), $-SO(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2NR^{30}R^{31}$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{10} , R^{14} , R^{19} , R^{25} 및 R^{34} 는 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R^{22} 로 및 NH 또는 NH_2 를 함유하는 임의의 잔기의 질소 상에서 R^{23} 으로 임의로 치환될 수 있고;

[0029] R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴로부터 선택되고; 다르게는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^{11} 및 R^{12} 는 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R^{33} 으로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유하는 경우, 상기 잔기의 질소는 R^{34} 로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있고;

[0030] R^{16} 및 R^{17} 은 각각 독립적으로 H, OH, OCH_3 , C_{1-6} 알콕시, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $(C_{1-3}$ 알킬) $NR^{11}R^{12}$, $-CH_2CH_2OH$, 시클로알킬, 아릴, 또는 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 5원, 6원 또는 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되되, 단, R^{16} 및 R^{17} 은 둘 다 H가 아니고; 다르게는 R^{16} 및 R^{17} 은 이들이 부착되어 있는 N과 함께 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^{16} 및 R^{17} 은 서로 독립적으로 1개 이상의 탄소 원자 상에서 1개 이상의 R^{24} 로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유하는 경우, 상기 잔기의 질소는 R^{25} 로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있고;

[0031] R^{20} , R^{22} 및 R^{32} 는 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, $-NR^{30}R^{31}$, 시아노, 이소시아노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), $-O(C_{1-6}$ 알킬), $-O$ 아릴, $-OCO$ 알킬, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6}$ 알킬)CHO, $-NHCONR^{30}R^{31}$, $-N(C_{1-6}$ 알킬)CONR^{30,31}, $-NHCO$ 알킬, $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6}$ 알킬)CO(C_{1-6} 알킬), $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬), 카르복시, $-아미디노$, $-CHO$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-CO(C_{1-6}$ 알킬), $-CO$ 헤테로시클릴, $-CO$ 시클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-CO_2(아릴)$, $-CO_2(NR^{30}R^{31})$, 머캡토, $-S(C_{1-6}$ 알킬), $-SO(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2NR^{30}R^{31}$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{20} , R^{21} 및 R^{32} 는 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R^{26} 으로 및 NH 또는 NH_2 를 함유하는 임의의 잔기의 질소 상에서 R^{27} 으로 임의로 치환될 수 있고;

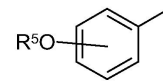
[0032] R^{21} , R^{23} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, $-NR^{30}R^{31}$, 시아노, 이소시아노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), $-O(C_{1-6}$ 알킬), $-O$ 아릴, $-OCO$ 알킬, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6}$ 알킬)CHO, $-NHCONR^{30}R^{31}$, $-N(C_{1-6}$ 알킬)CONR^{30,31}, $-NHCO$ 알킬, $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6}$ 알킬)CO(C_{1-6} 알킬), $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬), 카르복시, $-아미디노$, $-CHO$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-CO(C_{1-6}$ 알킬), $-CO$ 헤테로시클릴, $-CO$ 시클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-CO_2(아릴)$, $-CO_2(NR^{30}R^{31})$, 머캡토, $-S(C_{1-6}$ 알킬), $-SO(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2NR^{30}R^{31}$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{21} , R^{23} 및 R^{35} 는 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R^{28} 로 및 NH를 함유하는 임의의 잔기의 질소 상에서 R^{29} 으로 임의로 치환될 수 있고;

[0033] R^{26} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, $-NR^{30}R^{31}$, 시아노, 이소시아노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐,

아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), -O(C₁₋₆알킬), -O아릴, -OCO알킬, -NHCHO, -N(C₁₋₆알킬)CHO, -NHCONR^{30,31}, -N(C₁₋₆알킬)CONR^{30,31}, -NHCO알킬, -NHCO₂(C₁₋₆알킬), -NHCO₂H, -N(C₁₋₆알킬)CO(C₁₋₆알킬), -NHSO₂(C₁₋₆알킬), 카르복시, -아미디노, -CHO, -CONR^{30,31}, -CO(C₁₋₆알킬), -CO헤테로시클릴, -CO시클로알킬, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆알킬), -CO₂(아릴), -CO₂(NR^{30,31}), 머캡토, -S(C₁₋₆알킬), -SO(C₁₋₆알킬), -SO₂(C₁₋₆알킬), -SO₂NR^{30,31}로부터 선택되고;

[0034] R²⁷ 및 R²⁹는 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, -NR^{30,31}, 시아노, 이소시아노, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), -O(C₁₋₆알킬), -O아릴, -OCO알킬, -NHCHO, -N(C₁₋₆알킬)CHO, -NHCONR^{30,31}, -N(C₁₋₆알킬)CONR^{30,31}, -NHCO알킬, -NHCO₂(C₁₋₆알킬), -NHCO₂H, -N(C₁₋₆알킬)CO(C₁₋₆알킬), -NHSO₂(C₁₋₆알킬), 카르복시, -아미디노, -CHO, -CONR^{30,31}, -CO(C₁₋₆알킬), -CO헤테로시클릴, -CO시클로알킬, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆알킬), -CO₂(아릴), -CO₂(NR^{30,31}), 머캡토, -S(C₁₋₆알킬), -SO(C₁₋₆알킬), -SO₂(C₁₋₆알킬), -SO₂NR^{30,31}로부터 선택되고;

[0035] R³⁰ 및 R³¹은 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, -NH₂, 시아노, 이소시아노, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 케토(=O), -O(C₁₋₆알킬), -O아릴, -OCO알킬, -NHCHO, -N(C₁₋₆알킬)CHO, -NHCONR^{11,12}, -N(C₁₋₆알킬)CONR^{11,12}, -NHCO알킬, -NHCO₂(C₁₋₆알킬), -NHCO₂H, -N(C₁₋₆알킬)CO(C₁₋₆알킬), -NHSO₂(C₁₋₆알킬), 카르복시, -아미디노, -CHO, -CONR^{30,31}, -CO(C₁₋₆알킬), -CO헤테로시클릴, -CO시클로알킬, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆알킬), -CO₂(아릴), -CO₂(NR^{30,31}), 머캡토, -S(C₁₋₆알킬), -SO(C₁₋₆알킬), -SO₂(C₁₋₆알킬), -SO₂NR^{11,12}로부터 선택되고; 여기서 R³⁰ 및 R³¹은 서로 독립적으로 탄소 상에서 1개 이상의 R³²로 임의로 치환될 수 있으며; 상기 헤테로시클릴이 -NH- 또는 NH₂ 잔기를 함유하는 경우, 상기 잔기의 질소는 R³⁵로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있되; 단,



[0036] X가 S이고; Y가 CH이고; R²가 C(=O)NR^{6,7}이며; R³이 NHC(=O)NHR⁴인 경우, R¹은 일 수 없고, 여기서 R⁵는 H, 임의로 치환된 카르보시클릴 또는 임의로 치환된 C₁₋₆알킬로부터 선택되고; 추가로 단,

[0037] 상기 화합물은

[0038] 5-메틸-2-우레이도-티오펜-3-카르복실산(1-에틸-피페리딘-3-일)-아미드;

[0039] [3-((S)-3-아미노-아제판-1-카르보닐)-5-에틸-티오펜-2-일]-우레아;

[0040] 2-모르폴린-4-일-4-우레이도-티아졸-5-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;

[0041] 2-메틸-5-우레이도-옥사졸-4-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;

[0042] 5-(4-클로로-페닐)-3-{3-[(R)-1-(2,2-트리플루오로-아세틸)-피페리딘-3-일]-우레이도}-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드; 또는

[0043] N-(3-[(3S)-3-아미노아제판-1-일]카르보닐)-5-피리딘-2-일-2-티에닐)우레아

[0044] 가 아니다.

[0045] 특히 중요한 화학식 I의 화합물로는 다음을 들 수 있다:

[0046] 5-(3-플루오로-페닐)-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;

- [0047] 5-페닐-2-우레이도-티오펜-3-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0048] 5-(3,5-디플루오로-페닐)-2-우레이도-티오펜-3-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0049] 5-(4-플루오로-페닐)-2-우레이도-티오펜-3-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0050] 5-(4-클로로-페닐)-2-우레이도-티오펜-3-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0051] 5-(3-클로로-페닐)-2-우레이도-티오펜-3-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0052] 5-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-페닐]-2-우레이도-티오펜-3-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0053] 5-(4-시아노-페닐)-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0054] 5-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-페닐]-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0055] 5-(3,4-디플루오로-페닐)-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0056] 5-(3-클로로-페닐)-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0057] 5-(2,3-디플루오로-페닐)-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0058] 5-(2,4-디플루오로-페닐)-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0059] 5-(3,5-디플루오로-페닐)-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0060] 5-페닐-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드;
- [0061] 5-(4-클로로-페닐)-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드.
- [0062] 추가의 CHK 억제제로는 본원에 참조로 포함된 WO2006/106326에 개시된 치환된 헤테로사이클을 들 수 있다.
- [0063] 본 출원에서 달리 상술하지 않는 한, 본 출원에서 사용된 명명법은 일반적으로 문헌 [Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979]에서 언급된 예 및 규칙에 따르며, 상기 문헌은 그의 예시적인 화학 구조명 및 화학 구조 명명에 대한 규칙에 대해 본원에 참조로 포함된다.
- [0064] 상기 화학식 I의 CHK 억제제와 함께 사용하기 위한 정의. 본 출원에서 사용된 용어 "임의로 치환된"은 치환이 임의적이므로 지정된 원자가 비치환될 수 있음을 의미한다. 치환을 목적하는 경우, 이러한 치환은, 지정된 원자 상의 임의의 수의 수소를 명시된 군으로부터 선택되는 것으로 대체하되, 단, 지정된 원자의 정상 원자수를 초과하지 않고, 치환으로 안정한 화합물이 생성되는 것을 의미한다. 예를 들어, 치환기가 케토 (즉, =O)인 경우, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 어느 한 기를 "임의로 치환된" 또는 "치환된" 것으로 나타내는 경우, 달리 명백히 언급하지 않는 한, 적합한 치환기의 예로는 할로젠, 니트로, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 메틸, 에틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 알킬히드록시, 카르보닐, 케토, -CH(OH)CH₃, -CH₂NH-알킬-OH, 알킬-(OH)CH₃, -O알킬, -OCO알킬, -NHCHO, -N-(알킬)-CHO, -NH-CO-아미노, -N-(알킬)-CO-아미노, -NH-CO알킬, -N-(알킬)-CO알킬, -카르복시, -아미디노, -CO-아미노, -CO-알킬, -CO₂알킬, 머캅토, -S알킬, -SO(알킬), -SO₂(알킬), -SO₂-아미노, -알킬술폰닐아미노, 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릭 및 헤테로아릴, -알킬-NH-시클로알킬, -알킬-NH-임의로 치환된 헤테로시클릭, -알킬-NH-알킬-OH, -C(=O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -알킬-NH-알킬-임의로 치환된 헤테로시클릭, 알킬-아릴, 알킬-폴리시클릭, 알킬-아미노, 알킬-히드록시, -CH₂NH-알킬-헤테로시클릭, -CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂를 들 수 있다. 또한, 치환될 기가 고리인 경우 임의의 치환기는 인접 -O(알킬)O-, 인접 -OC(할로알킬)O-, 인접 -CH₂O(알킬)O-, 인접 -S(알킬)S- 및 -O(알킬)S-로부터 선택될 수 있다. 이들 치환기 각각은 그 자체로 추가 치환될 수 있다. 이러한 추가 치환의 적합한 예로는 상기 적합한 치환기 중 임의의 것을 들 수 있다.
- [0065] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "탄화수소"는 탄소 및 수소 원자만을 포함하며 최대 14개의 탄소 원자를 갖는 임의의 구조를 지칭한다.
- [0066] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "탄화수소 라디칼" 또는 "히드로카르빌"은 탄화수소로부터 1개 이상의 수소를 제거함으로써 생성된 임의의 구조를 지칭한다.
- [0067] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 1가 직쇄

또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 달리 상술되지 않는 한, "알킬"은 일반적으로 포화 알킬 및 불포화 알킬 모두를 포함한다.

- [0068] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "알케닐"은, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 2개 이상 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0069] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "알킬렌"은 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 2개의 구조를 서로 연결하는 역할을 한다.
- [0070] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "알키닐"은, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 2개 이상 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0071] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "시클로알킬"은 3개 이상 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가 고리-함유 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 시클로알킬이 1개 초과인 고리를 함유하는 경우, 이 고리는 융합되거나 융합되지 않을 수 있으며, 바이시클로 라디칼을 포함한다. 융합된 고리는 일반적으로 그 사이에 2개의 원자를 공유하는 2개 이상의 고리를 지칭한다.
- [0072] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "시클로알케닐"은, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 3개 이상 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가 고리-함유 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 시클로알케닐이 1개 초과인 고리를 함유하는 경우, 이 고리는 융합되거나 융합되지 않을 수 있으며, 바이시클로 라디칼을 포함한다.
- [0073] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "아릴"은, 방향족 특성 (예를 들어, $4n + 2$ 비편재화된 전자)를 갖고 5개 이상 약 14개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1개 이상의 다중 불포화 탄소 고리를 갖는 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 라디칼은 방향족 고리의 탄소 상에 위치한다.
- [0074] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "알콕시"는 화학식 $-O-R$ (식 중, $-R$ 은 탄화수소 라디칼로부터 선택됨)의 라디칼을 지칭한다. 알콕시의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, *t*-부톡시, 이소부톡시, 시클로프로필메톡시, 알릴옥시 및 프로파르길옥시를 들 수 있다.
- [0075] 용어 "카르보시클릴"은 폐환이 탄소 원자로 이루어진 지환족 및 방향족 고리 구조 모두를 포함한다. 이들은 융합된 또는 가교된 폴리시클릭계를 포함할 수 있다. 카르보시클릴은 그의 고리 구조 내에 3 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 종종 고리 구조 내에 3, 4, 5, 6 및 7개의 탄소 원자를 갖는다. 예를 들어, " C_{3-7} 카르보시클릴"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로헵타디엔 또는 페닐과 같은 기를 나타낸다.
- [0076] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 고리 내 14개의 원자와 독립적으로 1개 이상의 다가 헤테로원자를 갖는 고리-함유 구조 또는 분자를 지칭한다. 헤테로시클릴은 포화 또는 불포화 (1개 이상의 이중 결합 함유)될 수 있고, 헤테로시클릴은 1개 초과인 고리를 함유할 수 있다. 헤테로시클릴이 1개 초과인 고리를 함유하는 경우, 상기 고리는 융합되거나 융합되지 않을 수 있다. 융합된 고리는 일반적으로 그 사이에 2개의 원자를 공유하는 2개 이상의 고리를 지칭한다. 헤테로시클릴은 방향족 특성을 갖거나 갖지 않을 수 있다.
- [0077] 헤테로시클릴의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 1H-인다졸릴, 2-피롤리도닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 2H-피롤릴, 3H-인돌릴, 4-피페리도닐, 4aH-카르바졸, 4H-퀴놀리진닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 아크리디닐, 아제파닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오페닐, , 벤조디옥솔릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티오페닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다잘로닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, b-카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디옥솔라닐, 푸릴, 2,3-디히드로푸라닐, 2,5-디히드로푸라닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 호모피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 옥사졸리디닐페리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나르사지닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도

닐, 퓨리닐, 피라닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, N-옥시드-피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 카르볼리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 티오팜닐, 티오테트라히드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜닐, 티이라닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐을 들 수 있다.

[0078] 접두사로서 사용된 용어 "7원", "6원" 및 "5원"은 각각 7개, 6개 및 5개의 고리 원자를 함유하는 고리를 갖는 기를 지칭한다.

[0079] 제1 구조, 분자 또는 기의 접미사로서 사용되고, 이어서 하나 이상의 화학기의 명칭이 기재되는 용어 "치환된"은 제1 구조, 분자 또는 기의 1개 이상의 수소를 1개 이상의 명명된 화학기로 대체하여 생성되는 제2 구조, 분자 또는 기를 지칭한다. 예를 들어, "니트로로 치환된 페닐"은 니트로페닐을 지칭한다.

[0080] 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로서 사용된 용어 "아민" 또는 "아미노"는 화학식 -NRR' (식 중, R 및 R'은 수소 또는 탄화수소 라디칼로부터 독립적으로 선택됨)의 라디칼을 지칭한다.

[0081] 용어 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.


[0082] 기의 접두사로서 사용된 "할로겐화된"은 해당 기 상의 1개 이상의 수소가 1개 이상의 할로젠으로 대체되었음을 의미한다.

[0083] "RT" 또는 "rt"는 실온을 의미한다.

[0084] 임의의 변수 (예를 들어, R¹, R⁴, R^a, R^o 등)가 화학물에 대한 임의의 구성요소 또는 화학식에 1회 초과하여 나타나는 경우, 각 경우에서의 그의 정의는 다른 모든 경우에 있어서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어 어느 한 기가 0 내지 3개의 R¹로 치환된 것으로 나타난 경우, 상기 기는 0, 1, 2 또는 3개의 R¹기로 임의로 치환될 수 있고, 각 경우에 R¹은 R¹의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0085] 본 발명의 다양한 화합물은 특히 기하이성질체 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 시스- 및 트랜스-이성질체, R- 및 S-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이들의 라세믹 혼합물 및 이들의 다른 혼합물을 포함한 이러한 모든 화합물이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 고려한다. 추가의 비대칭 탄소 원자가 알킬기와 같은 치환기 내에 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명에 포함된다. 본원에 기재된 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있다. 비대칭 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세믹 형태로 단리될 수 있다. 예컨대, 라세믹 형태의 분할 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 필요에 따라, 라세믹 물질은 당업계에 공지된 방법으로 분리될 수 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 다수의 기하이성질체도 또한 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 이러한 모든 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하이성질체가 기재되어 있으며, 이들은 이성질체의 혼합물로서 또는 개별 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 특정한 입체화학 또는 이성질체 형태를 구체적으로 나타내지 않는 한, 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세믹 형태 및 모든 기하이성질체 형태가 의도된다.

[0086] 치환기와 결합을 고리내 2개의 원자를 연결하는 결합에 교차하여 나타내는 경우, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기를 주어진 화학식의 화합물의 나머지와 결합시키는 원자를 나타내지 않고 치환기를 열거하는 경우, 상기 치환기는 이러한 치환기 중 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0087] 고리 구조 내에 원을 나타내는 경우, 즉,  인 경우, 이는 고리계가 아릴 또는 헤테로아릴임을 나타낸다.

[0088] 본원에서 사용된 어구 "보호기"는 바람직하지 않은 화학적 변형으로부터 잠재적으로 반응성인 관능기를 보호하는 임시 치환기를 의미한다. 이러한 보호기의 예로는 카르복실산의 에스테르, 알코올의 실릴 에테르, 알데히드의 아세탈 및 케톤의 케탈을 들 수 있다. 보호기 화학 분야는 검토된 바 있다 (문헌 [Greene, T.W.; Wuts,

P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999]).

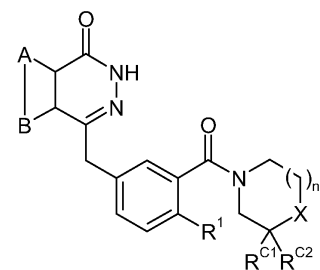
- [0089] 본원에서 사용된 "제약상 허용가능한"은 정상적인 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제 및 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 유익/유해 비가 균형을 이룬 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.
- [0090] 본원에서 사용된 "제약상 허용가능한 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용가능한 염의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 염기성 잔기, 예컨대 아민의 광산 또는 유기산 염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 들 수 있다. 제약상 허용가능한 염으로는, 예를 들어 비독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비독성 염 또는 4급 암모늄 염을 들 수 있다. 예를 들어, 이러한 통상의 비독성 염으로는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로부터 유도된 염; 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술폰산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산 등으로부터 제조된 염을 들 수 있다.
- [0091] 본 발명의 제약상 허용가능한 염은 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 통상의 화학적 방법으로 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합물 (일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직함) 중에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조될 수 있다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418] (그의 개시내용은 참조로 포함됨)에 나타나 있다.
- [0092] 이들 화합물의 제조 방법은 본원에 참조로 포함된 WO2005/066163에 기재되어 있는 바와 같이 당업계에 공지되어 있다.
- [0093] PARP 억제제
- [0094] "PARP 억제제"는 PARP, 예를 들어 PARP 1-18 중 임의의 하나 이상의 활성을 억제할 수 있는 임의의 작용제를 지칭한다. 바람직하게는, 상기 작용제는 소분자 억제제이다. 일 실시양태에서, PARP 억제제는 PARP1 및/또는 PARP2의 활성을 억제한다. PARP 억제제는 당업계에 공지되어 있고, 예로는 다음을 들 수 있다: 니코틴아미드, 예컨대 5-메틸 니코틴아미드 및 0-(2-히드록시-3-피페리디노-프로필)-3-카르복실산 아미도실, 및 이들의 유사체 및 유도체; 벤즈아미드, 예를 들어 3-치환된 벤즈아미드, 예컨대 3-아미노벤즈아미드, 3-히드록시벤즈아미드 3-니트로벤즈아미드, 3-메톡시벤즈아미드 및 3-클로로프로카인아미드, 및 4-아미노벤즈아미드, 1,5-디[(3-카르바모일페닐)아미노카르보닐옥시]펜탄, 및 이들의 유사체 및 유도체; 이소퀴놀린 및 디히드로이소퀴놀린, 예를 들어 2H-이소퀴놀린-1-온, 3H-퀴나졸린-4-온, 5-치환된 디히드로이소퀴놀린, 예컨대 5-히드록시 디히드로이소퀴놀린, 5-메틸 디히드로이소퀴놀린, 및 5-히드록시 이소퀴놀린, 5-아미노 이소퀴놀린-1-온, 5-디히드록시이소퀴놀린, 3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온, 예컨대 3,4-디히드로-5-메톡시-이소퀴놀린-1(2H)-온 및 3,4-디히드로-5-메틸-1(2H)이소퀴놀린, 이소퀴놀린-1(2H)-온, 4,5-디히드로-이미다조[4,5,1-ij]퀴놀린-6-온, 1,6-나프티리딘-5(6H)-온, 1,8-나프탈리미드, 예컨대 4-아미노-1,8-나프탈리미드, 이소퀴놀린, 3,4-디히드로-5-[4-1(1-피페리디닐)부톡시]-1(2H)-이소퀴놀린, 2,3-디히드로벤조[de]이소퀴놀린-1-온, 1-11b-디히드로-[2H]벤조피라노[4,3,2-de]이소퀴놀린-3-온, 및 테트라시클릭 락탐, 예를 들어 벤즈피라노이소퀴놀린, 예컨대 벤조피라노[4,3,2-de]이소퀴놀린, 및 이들의 유사체 및 유도체; 벤즈이미다졸 및 인돌, 예를 들어 벤즈옥사졸-4-카르복사미드, 벤즈이미다졸-4-카르복사미드, 예컨대 2-치환된 벤즈옥사졸-4-카르복사미드 및 2-치환된 벤즈이미다졸-4-카르복사미드, 예컨대 2-아릴 벤즈이미다졸-4-카르복사미드 및 2-시클로알킬벤즈이미다졸-4-카르복사미드, 예를 들어 2-(4-히드록시페닐)벤즈이미다졸-4-카르복사미드, 퀴놀살린카르복사미드, 이미다조피리딘카르복사미드, 2-페닐인돌, 2-치환된 벤즈옥사졸, 예컨대 2-페닐 벤즈옥사졸 및 2-(3-메톡시페닐)벤즈옥사졸, 2-치환된 벤즈이미다졸, 예컨대 2-페닐 벤즈이미다졸 및 2-(3-메톡시페닐)벤즈이미다졸, 1,3,4,5-테트라히드로-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온, 아제피노인돌 및 아제피노인돌론, 예컨대 1,5-디히드로-아제피노[4,5,6-cd]인돌린-6-온 및 디히드로디아자피노인돌린, 3-치환된 디히드로디아자피노인돌린, 예컨대 3-(4-트리플루오로메틸페닐)-디히드로디아자피노인돌린, 테트라히드로디아자피노인돌린 및 5,6-디히드로이미다조[4,5,1-j,k][1,4]벤조디아조핀-7(4H)-온, 2-페닐-5,6-디히드로-이미다조[4,5,1-jk][1,4]벤조디아제핀-7(4H)-온 및 2,3-디히드로-이소인돌-1-온, 및 이들의 유사체 및 유도체; 프탈라진-1(2H)-온 및 퀴나졸린, 예컨대 4-히드록시퀴나졸린, 프탈라진, 5-메톡시-4-메틸-1(2) 프탈라진, 4-치환된 프탈라진, 4-(1-피페라지

닐)-1(2H)-프탈라지논, 테트라시클릭 벤조피라노[4,3,2-de]프탈라지논 및 테트라시클릭 인데노[1,2,3-de]프탈라지논 및 2-치환된 퀴나졸린, 예컨대 8-히드록시-2-메틸퀴나졸린-4-(3H)-온, 트리시클릭 프탈라지논 및 2-아미노프탈히드라이드, 및 이들의 유사체 및 유도체; 이소인돌리논, 및 그의 유사체 및 유도체; 페난트리딘 및 페난트리디논, 예컨대 5[H]페난트리딘-6-온, 치환된 5[H]페난트리딘-6-온, 특히 2-, 3-치환된 5[H]페난트리딘-6-온, 및 6(5H)페난트리디논의 술폰아미드/카르바미드 유도체, 티에노[2,3-c]이소퀴놀론, 예컨대 9-아미노 티에노[2,3-c]이소퀴놀론 및 9-히드록시티에노[2,3-c]이소퀴놀론, 9-메톡시티에노[2,3-c]이소퀴놀론, 및 N-(6-옥소-5,6-디히드로페난트리딘-2-일)-2-(N,N-디메틸아미노)아세트아미드, 치환된 4,9-디히드로시클로펜타[1mn]페난트리딘-5-온, 및 이들의 유사체 및 유도체; 벤조피론, 예컨대 1,2-벤조피론 6-니트로소벤조피론, 6-니트로소 1,2-벤조피론 및 5-요오도-6-아미노벤조피론, 및 이들의 유사체 및 유도체; 불포화 히드록심산 유도체, 예컨대 O-(3-피페리디노-2-히드록시-1-프로필)니코티닉 아미독심, 및 이들의 유사체 및 유도체; 피리다진, 예를 들어 융합된 피리다진 및 그의 유사체 및 유도체; 기타 화합물, 예컨대 카페인, 테오필린 및 티미딘, 및 이들의 유사체 및 유도체.

[0095] 추가의 PARP 억제제는, 예를 들어 US060229351, US7041675, W007041357, W02003057699, US06444676; US20060229289; US20060063926; W02006033006; W02006033007; W003051879; W02004108723; W02006066172; W02006078503; US20070032489; W02005023246; W02005097750; W02005123687; W02005097750; US7087637; US6903101; W020070011962; US20070015814; W02006135873; UA20070072912; W02006065392; W02005012305; W02005012305; EP412848; EP453210; EP454831; EP879820; EP879820; W0030805; W003007959; US6989388; US20060094746; EP1212328; W02006078711; US06426415; US06514983; EP1212328; US2004 0254372; US2005 0148575; US2006 0003987; US06635642; W0200116137; W02004105700; W003057145A2; W02006078711; W02002044157; US2005 6924284; W02005112935; US2004 6828319; W02005054201; W02005054209; W02005054210; W02005058843; W02006003146; W02006003147; W02006003148; W02006 003150; W02006003146; W02006003147; UA20070072842; US05587384; US2006 0094743; W02002094790; W02004048339; EP1582520; US20060004028; W02005108400; US6964960; W020050080096; W02006137510; UA20070072841; W02004087713; W02006046035; W02006008119; W006008118; W02006042638; US20060229289; US20060229351; W02005023800; W01991007404; W02000042025; W02004096779; US06426415; W002068407; US06476048; W02001090077; W02001085687; W02001085686; W02001079184; W02001057038; W02001023390; W001021615A1; W02001016136; W02001012199; W095024379, W0200236576; W02004080976, 문헌 [Banasik et al. J. Biol. Chem., 267:3, 1569-75 (1992), Banasik et al. Molec. Cell. Biochem. 138:185-97 (1994)], Cosi (2002) Expert Opin. Ther. Patents 12 (7), and Southan & Szabo (2003) Curr Med Chem 10 321-340] 및 상기 문헌 내 참조문헌에 기재되어 있다.

[0096] 본 발명의 일 측면에서, PARP 억제제는 하기 화학식 Ib의 화합물, 및 그의 이성질체, 염, 용매화물, 화학적으로 보호된 형태 및 전구약물로부터 선택될 수 있다:

화학식 Ib



[0097]

식 중,

[0098]

A 및 B는 함께 임의로 치환된 융합 방향족 고리를 나타내고;

[0099]

X는 NR^X 또는 CR^XR^Y일 수 있고;

[0100]

X가 NR^X인 경우에 n은 1 또는 2이고, X가 CR^XR^Y인 경우에 n은 1이고;

[0101]

R^X는 H, 임의로 치환된 C₁₋₂₀알킬, C₅₋₂₀아릴, C₃₋₂₀헤테로시클릴, 아미도, 티오아미도, 에스테르, 아실 및 술폰닐

[0102]

기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0103] R^Y 는 H, 히드록시, 아미노로부터 선택되거나; 또는

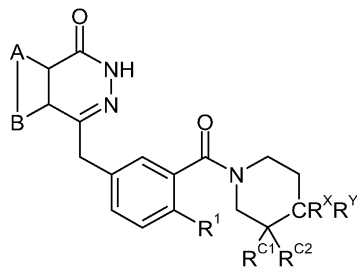
[0104] R^X 및 R^Y 는 함께 스피로-C₃₋₇시클로알킬 또는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고;

[0105] R^{C1} 및 R^{C2} 는 둘 다 수소가거나, 또는 X가 $CR^X R^Y$ 인 경우, R^{C1} , R^{C2} , R^X 및 R^Y 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 융합 방향족 고리를 형성할 수 있고;

[0106] R^1 은 H 및 할로로부터 선택된다.

[0107] 따라서, X가 $CR^X R^Y$ 이고, n이 1인 경우, 화합물은 하기 화학식 Aa의 화합물이다.

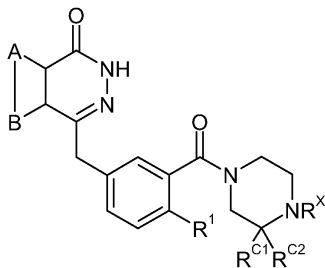
화학식 Aa



[0108]

[0109] X가 NR^X 이고, n이 1인 경우, 화합물은 하기 화학식 Ab의 화합물이다.

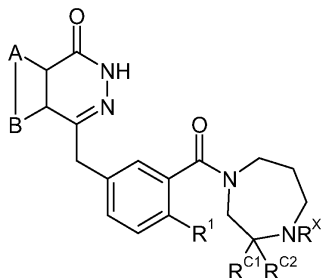
화학식 Ab



[0110]

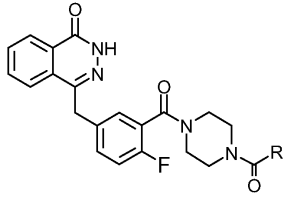
[0111] X가 NR^X 이고, n이 2인 경우, 화합물은 하기 화학식 Ac의 화합물이다.

화학식 Ac



[0112]

[0113] 일 실시양태에서, PARP 억제제는 다음의 PARP 억제제로부터 선택된다.



화합물	R
166	*
167	*
168	*
169	*
170	*
171	*
172	*
173	*

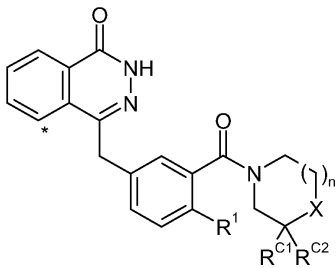
[0114]

[0115] 추가 선호도

[0116] 다음의 선호도를 적절한 경우 PARP 억제제의 각 측면에 적용할 수 있다.

[0117] 본 발명에서, -A-B-로 나타낸 융합된 방향족 고리는 탄소 고리 원자만으로 이루어져 있으므로, 벤젠, 나프탈렌 일 수 있고, 보다 바람직하게는 벤젠이다. 상기 기재된 바와 같이, 이들 고리는 치환될 수 있지만, 몇몇 실시양태에서 바람직하게는 비치환된다.

[0118] -A-B-로 나타낸 융합된 방향족 고리가 치환기를 갖는 경우, 이는 바람직하게는 카르보닐기에 대해 메타 위치의 중심 고리에 그 자체로 부착된 원자에 부착된다. 따라서, 융합된 방향족 고리가 벤젠 고리인 경우, 치환의 바람직한 위치를 하기 화학식에서 *로 나타내며, 이를 통상 프탈라지는 잔기의 5-위치라 칭한다.



[0119]

[0120] R¹은 바람직하게는 H, Cl 및 F로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 F이다.

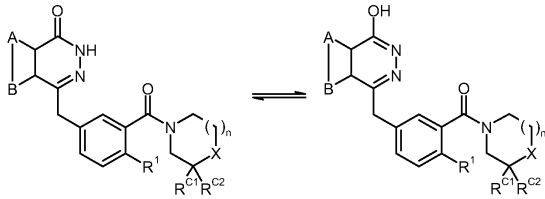
[0121] R^{C1} 및 R^{C2}가 둘 다 수소인 것이 바람직하다.

[0122] n이 2인 경우, X는 NR^X이다. 이들 실시양태에서, R^X는 바람직하게는 H; 임의로 치환된 C₁₋₂₀알킬; 임의로 치환된 C₅₋₂₀아릴; 임의로 치환된 에스테르기 (여기서, 에스테르 치환기는 바람직하게는 C₁₋₂₀알킬임); 임의로 치환된 아실기; 임의로 치환된 아미도기; 임의로 치환된 티오아미도기; 및 임의로 치환된 술폰닐기로 이루어진 군으로부터 선택된다. R^X는 보다 바람직하게는 H; 임의로 치환된 C₁₋₂₀알킬; 임의로 치환된 C₅₋₂₀아릴; 및 임의로 치환된

에스테르기 (여기서, 에스테르 치환기는 바람직하게는 C₁₋₂₀알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0123] n이 1인 경우, X는 NR^X 또는 CR^XCR^Y일 수 있다.
- [0124] X가 NR^X인 실시양태에서, R^X는 바람직하게는 H; 임의로 치환된 C₁₋₂₀알킬; 임의로 치환된 C₅₋₂₀아릴; 임의로 치환된 아실; 임의로 치환된 술폰닐; 임의로 치환된 아미도; 및 임의로 치환된 티오아미도 기로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0125] X가 CR^XR^Y인 실시양태에서, R^Y는 바람직하게는 H이다. R^X는 바람직하게는 H; 임의로 치환된 C₁₋₂₀알킬; 임의로 치환된 C₅₋₂₀아릴; 임의로 치환된 C₃₋₂₀헥테로시클릴; 임의로 치환된 아실 (여기서, 아실 치환기는 바람직하게는 C₅₋₂₀아릴 및 C₃₋₂₀헥테로시클릴 (예를 들어, 피페라지닐)로부터 선택됨); 임의로 치환된 아미도 (여기서, 아미도기는 바람직하게는 H 및 C₁₋₂₀알킬로부터 선택되거나, 또는 질소 원자와 함께 C₅₋₂₀헥테로시클릴기를 형성함); 및 임의로 치환된 에스테르 기 (여기서, 에스테르 치환기는 바람직하게는 C₁₋₂₀알킬기로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0126] 특히 바람직한 화합물은 1, 2, 3, 4, 10, 21, 74, 97, 152, 153, 163, 167, 169, 173, 185, 232, 233, 250, 251, 252, 260 및 263을 포함한다.
- [0127] 적절한 경우, 상기 선호도를 서로 조합하여 취할 수 있다.
- [0128] 기타 형태 포함
- [0129] 상기 치환기의 널리 공지된 이온성 형태, 염 형태, 용매화물 형태 및 보호된 형태가 상기에 포함된다. 예를 들어, 카르복실산 (-COOH)에 대한 언급은 또한 그의 음이온성 (카르복실레이트) 형태 (-COO⁻), 염 또는 용매화물, 및 또한 통상의 보호된 형태를 포함한다. 유사하게 아미노기에 대한 언급은 아미노기의 양성자화된 형태 (-NH⁺HR¹R²), 염 또는 용매화물 (예를 들어, 히드록로라이드 염), 및 또한 아미노기의 통상의 보호된 형태를 포함한다. 유사하게, 히드록실기에 대한 언급은 또한 그의 음이온성 형태 (-O⁻), 염 또는 용매화물, 및 또한 그의 통상의 보호된 형태를 포함한다.
- [0130] 이성질체, 염, 용매화물, 보호된 형태 및 전구약물
- [0131] 일부 화합물은, 이들로 한정되지는 않지만, 시스- 및 트랜스-형태; E- 및 Z-형태; c-, t- 및 r-형태; 엔도- 및 엑소-형태; R-, S- 및 메조-형태; D- 및 L-형태; d- 및 l-형태; (+) 및 (-) 형태; 케토-, 엔올- 및 에놀레이트-형태; syn- 및 anti-형태; 향사(synclinal)- 및 배사(anticlinal)-형태; α- 및 β-형태; 축 및 수평 형태; 보트-, 체어-, 트위스트-, 엔빌롭- 및 하프체어-형태; 및 이들의 조합을 비롯한 하나 이상의 특정한 기하이성질체, 광학이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 위치이성질체, 입체이성질체, 호변이성질체, 형태이성질체 또는 아노머 형태로 존재할 수 있고, 이 후 이들을 집합적으로 "이성질체" (또는 "이성질체 형태")라 지칭한다.
- [0132] 화합물이 결정성 형태인 경우, 다수의 다양한 다형체 형태로 존재할 수 있다.
- [0133] 호변이성질체 형태에 대해 하기에서 논의된 바를 제외하고는, 구조 (또는 구성) 이성질체 (즉, 단지 공간 내 원자 위치에 의해서라기 보다는 원자 사이의 연결이 상이한 이성질체)는 본원에서 사용된 용어 "이성질체"로부터 명확히 배제됨에 주의한다. 예를 들어, 메톡시기, -OCH₃에 대한 언급은 그의 구조이성질체인 히드록시메틸기, -CH₂OH에 대한 언급으로 해석되어서는 안된다. 유사하게, 오르토-클로로페닐에 대한 언급은 그의 구조이성질체인 메타-클로로페닐에 대한 언급으로 해석되어서는 안된다. 그러나, 구조의 부류에 대한 언급은 그 부류 내에 포함되는 구조이성질체 형태를 포함할 수 있다 (예를 들어, C₁₋₇알킬은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고; 부틸은 n-, 이소-, sec- 및 tert-부틸을 포함하며; 메톡시페닐은 오르토-, 메타- 및 파라-메톡시페닐을 포함함).
- [0134] 이러한 배제는, 예를 들어 다음의 호변이성질체 쌍: 케토/엔올, 이민/에나민, 아미드/이미노 알코올, 아미딘/아미던, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔티올, N-니트로소/히록시아조 및 니트로/aci-니트로에서와 같이 호변이성질체 형태, 예컨대 케토-, 엔올- 및 에놀레이트-형태와는 관련되지 않는다.

[0135] 하기에 예시된 호변이성질체 쌍이 특히 본 발명과 관련된다.



[0136]

[0137] 용어 "이성질체"에는 하나 이상의 동위원소 치환을 갖는 화합물이 명확히 포함된다는 점에 주의한다. 예를 들어, H는 ¹H, ²H (D) 및 ³H (T)를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ¹²C, ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고; O는 ¹⁶O 및 ¹⁸O를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있다.

[0138] 달리 상술하지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 그의 (전체 또는 부분) 라세믹 및 다른 혼합물을 비롯한 이러한 모든 이성질체 형태를 포함한다. 이러한 이성질체 형태의 제조 (예를 들어, 비대칭 합성) 및 분리 (예를 들어, 분별 결정화 및 크로마토그래피 방법) 방법은 당업계에 공지되어 있거나, 또는 본원에 교시된 방법 또는 공지된 방법을 변형하거나, 공지된 방식으로 용이하게 수득한다.

[0139] 달리 상술하지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 또한, 예를 들어 하기에 논의된 바와 같이 그의 이온성 형태, 염 형태, 용매화물 형태 및 보호된 형태, 및 또한 그의 다양한 다형체 형태를 포함한다.

[0140] 활성 화합물의 상응하는 염, 예를 들어 제약상 허용가능한 염을 제조, 정제 및/또는 조작하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 제약상 허용가능한 염의 예는 문헌 [Berge, et al., "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)]에서 논의된다.

[0141] 예를 들어, 화합물이 음이온성이거나 또는 음이온성일 수 있는 관능기를 갖는 경우 (예를 들어, -COOH는 -COO⁻일 수 있음), 염은 적합한 양이온을 사용하여 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 알칼리 금속 이온, 예컨대 Na⁺ 및 K⁺, 알칼리 토금속 양이온, 예컨대 Ca²⁺ 및 Mg²⁺, 및 기타 양이온, 예컨대 Al³⁺을 들 수 있다. 적합한 유기 양이온의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 암모늄 이온 (즉, NH₄⁺) 및 치환된 암모늄 이온 (예를 들어, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺)을 들 수 있다. 일부 적합한 치환된 암모늄 이온의 예로는 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민 및 트로메타민, 및 또한 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 유도된 염이 있다. 통상의 4급 암모늄 이온의 예는 N(CH₃)₄⁺이다.

[0142] 화합물이 양이온성이거나 또는 양이온성일 수 있는 관능기를 갖는 경우 (예를 들어, -NH₂는 -NH₃⁺일 수 있음), 염은 적합한 음이온을 사용하여 형성될 수 있다. 적합한 무기 음이온의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 및 아인산과 같은 무기산으로부터 유도된 것들을 들 수 있다. 적합한 유기 음이온의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 팔미트산, 락트산, 말산, 파모산, 타르타르산, 시트르산, 글루콘산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 아스파르트산, 벤조산, 신남산, 피루브산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세틸옥시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 에탄디술폰산, 옥살산, 이세티온산, 발레르산 및 글루콘산과 같은 유기산으로부터 유도된 것들을 들 수 있다. 적합한 중합체 음이온의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 타닌산, 카르복시메틸 셀룰로스 및 같은 중합체 산으로부터 유도된 것들을 들 수 있다.

[0143] 활성 화합물의 상응하는 용매화물을 제조, 정제 및/또는 조작하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "용매화물"은 본원에서 통상의 의미로 용질 (예를 들어, 활성 화합물, 활성 화합물의 염) 및 용매의 착체를 언급하는 데 사용된다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 편리하게 수화물, 예를 들어 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등으로 언급될 수 있다.

[0144] 활성 화합물을 화학적으로 보호된 형태로 제조, 정제 및/또는 조작하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "화학적으로 보호된 형태"는 하나 이상의 반응성 관능기가 바람직하지 않은 화학적 반응으

로부터 보호된, 즉, 보호되거나 보호하는 기 (또한, 차폐되거나 차폐하는 기 또는 차단되거나 차단하는 기로도 공지됨)의 형태인 화합물에 관한 것이다. 반응성 관능기를 보호함으로써 보호된 기에 영향을 미치지 않으면서 다른 비-보호된 반응성 관능기를 포함한 반응을 수행할 수 있고; 통상적으로 후속 단계에서 분자의 나머지에 실질적으로 영향을 미치지 않으면서 보호기를 제거할 수 있다. 예를 들어, 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis" (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)]을 참조한다.

[0145] 예를 들어, 히드록시기는 에테르 (-OR) 또는 에스테르 (-OC(=O)R), 예를 들어 t-부틸 에테르; 벤질, 벤즈히드릴 (디페닐메틸) 또는 트리틸 (트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르 (-OC(=O)CH₃, -OAc)로서 보호될 수 있다.

[0146] 예를 들어, 알데히드 또는 케톤 기는 각각 아세탈 또는 케탈로서 보호될 수 있고, 여기서 카르보닐기 (>C=O)는, 예를 들어 1급 알코올과의 반응으로 디에테르 (>C(OR)₂)로 전환된다. 알데히드 또는 케톤 기는 산의 존재하에 과량의 물을 사용하는 가수분해로 용이하게 재생된다.

[0147] 예를 들어, 아민기는, 예컨대 아미드 또는 우레탄, 예를 들어 메틸 아미드 (-NHCO-CH₃); 벤질옥시 아미드 (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); t-부톡시 아미드 (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); 2-바이페닐-2-프로폭시 아미드 (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), 9-플루오레닐메톡시 아미드 (-NH-Fmoc), 6-니트로베라트릴옥시 아미드 (-NH-Nvoc), 2-트리메틸실릴에틸옥시 아미드 (-NH-Teoc), 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아미드 (-NH-Troc), 알릴옥시 아미드 (-NH-Alloc), 2-(페닐술폴닐)에틸옥시 아미드 (-NH-Psec); 또는 적합한 경우 N-옥시드 (>NO·)로서 보호될 수 있다.

[0148] 예를 들어, 카르복실산기는 에스테르, 예컨대 C₁₋₇알킬 에스테르 (예를 들어, 메틸 에스테르; t-부틸 에스테르); C₁₋₇할로알킬 에스테르 (예를 들어, C₁₋₇트리할로알킬 에스테르); 트리C₁₋₇알킬실릴-C₁₋₇알킬 에스테르; 또는 C₅₋₂₀아릴-C₁₋₇알킬 에스테르 (예를 들어, 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르); 또는 아미드, 예를 들어 메틸 아미드로서 보호될 수 있다.

[0149] 예를 들어, 티올기는 티오에테르 (-SR), 예컨대 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르 (-SCH₂NHC(=O)CH₃)로서 보호될 수 있다.

[0150] 활성 화합물을 전구약물의 형태로 제조, 정제 및/또는 조작하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "전구약물"은 대사시 (예를 들어, 생체내에서) 목적하는 활성 화합물을 생성하는 화합물에 관한 것이다. 전형적으로, 전구약물은 불활성이거나 또는 활성 화합물보다 덜 활성이지만, 유리한 조작, 투여 또는 대사 특성을 제공할 수 있다.

[0151] 예를 들어, 일부 전구약물은 활성 화합물의 에스테르 (예를 들어, 생리학상 허용가능한 대사 불안정성 에스테르)이다. 대사 중에 에스테르기 (-C(=O)OR)가 절단되어 활성 화합물을 생성한다. 이러한 에스테르는, 예를 들어 모 화합물 내 임의의 카르복실산기 (-C(=O)OH)를, 적절한 경우 모 화합물에 존재하는 임의의 다른 반응성 기를 먼저 보호한 후, 필요에 따라 탈보호하면서 에스테르화하여 형성할 수 있다. 이러한 대사 불안정성 에스테르의 예로는 R이 C₁₋₂₀알킬 (예를 들어, -Me, -Et); C₁₋₇아미노알킬 (예를 들어, 아미노에틸; 2-(N,N-디에틸아미노)에틸; 2-(4-모르폴리노)에틸); 및 아실옥시-C₁₋₇알킬 (예를 들어, 아실옥시메틸; 아실옥시에틸; 예를 들어 피발로일옥시메틸; 아세톡시메틸; 1-아세톡시에틸; 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸-카르복실옥시에틸; 1-(벤조일옥시)에틸; 이소프로폭시-카르보닐옥시메틸; 1-이소프로폭시-카르보닐옥시메틸; 시클로헥실-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실-카르보닐옥시메틸; 시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; (4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시메틸; 1-(4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시메틸; (4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸; 및 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸)인 에스테르를 들 수 있다.

[0152] 추가의 적합한 전구약물 형태로는 포스포네이트 및 글리콜레이트 염을 들 수 있다. 특히, 히드록시기 (-OH)는 클로로디벤질포스파이트와의 반응, 및 이어서 수소화로 포스포네이트기 -O-P(=O)(OH)₂를 형성함으로써 포스포네이트 전구약물로 제조될 수 있다. 이러한 기를 대사 중에 포스포타제 효소로 절단하여 히드록시기를 갖는 활성 약물을 수득할 수 있다.

[0153] 또한, 일부 전구약물은 효소상 활성화하여 활성 화합물을 수득하거나, 또는 추가의 화학적 반응 후에 활성 화합물이 수득되는 화합물을 수득한다. 예를 들어, 전구약물은 당 유도체 또는 다른 글리코시드 접합체일 수 있거

나, 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

- [0154] 이들 화합물의 제조 방법은, 예를 들어 본원에 참조로 포함된 W02004/080976에 기재되어 있는 바와 같이 당업계에 공지되어 있다.
- [0155] 상기 화학식 Ib의 PARP 억제제에 대해 사용하기 위한 정의:
- [0156] 용어 "방향족 고리"는 본원에서 통상의 의미로 시클릭 방향족 구조, 즉, 비편재화된 π -전자 오비탈을 갖는 시클릭 구조를 지칭하는 데 사용된다.
- [0157] 주요 코어에 융합된 방향족 고리, 즉, -A-B-로 형성된 고리는 추가의 융합된 방향족 고리를 가질 수 있다 (예를 들어, 나프틸 또는 안트라세닐 기를 생성함). 방향족 고리는 탄소 원자만을 포함할 수 있거나, 또는 탄소 원자, 및 이들로 한정되지는 않지만 질소, 산소, 및 황 원자를 포함한 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 방향족 고리는 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다.
- [0158] 방향족 고리는 임의로 치환될 수 있다. 치환기 그 자체가 아릴기를 포함하는 경우, 상기 아릴기는 부착된 아릴기의 일부인 것으로 고려되지 않는다. 예를 들어, 바이페닐기는 본원에서 페닐기로 치환된 페닐기 (단일 방향족 고리를 포함하는 아릴기)인 것으로 고려된다. 유사하게, 벤질페닐기는 벤질기로 치환된 페닐기 (단일 방향족 고리를 포함하는 아릴기)인 것으로 고려된다.
- [0159] 바람직한 실시양태의 한 군에서, 방향족기는 단일 방향족 고리를 포함하고, 이는 5 또는 6개의 고리 원자를 가지며, 상기 고리 원자는 탄소, 질소, 산소 및 황으로부터 선택되고, 상기 고리는 임의로 치환된다. 이들 기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 벤젠, 피라진, 피롤, 티아졸, 이속사졸 및 옥사졸을 들 수 있다. 2-피론도 또한 방향족 고리인 것으로 고려될 수 있지만, 덜 바람직하다.
- [0160] 방향족 고리가 6개의 원자를 갖는 경우, 바람직하게는 4개 이상 또는 심지어는 5개 또는 모든 고리 원자가 탄소이다. 다른 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되고, 여기서 질소 및 산소가 바람직하다. 적합한 기로는 헤테로원자를 갖지 않는 고리 (벤젠); 1개의 질소 고리 원자를 갖는 고리 (피리딘); 2개의 질소 고리 원자를 갖는 고리 (피라진, 피리미딘 및 피리다진); 1개의 산소 고리 원자를 갖는 고리 (피론); 및 1개의 산소 및 1개의 질소 고리 원자를 갖는 고리 (옥사진)를 들 수 있다.
- [0161] 방향족 고리가 5개의 고리 원자를 갖는 경우, 바람직하게는 3개 이상의 고리 원자가 탄소이다. 나머지 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다. 적합한 고리로는 1개의 질소 고리 원자를 갖는 고리 (피롤); 2개의 질소 고리 원자를 갖는 고리 (이미다졸, 피라졸); 1개의 산소 고리 원자를 갖는 고리 (푸란); 1개의 황 고리 원자를 갖는 고리 (티오펜); 1개의 질소 및 1개의 황 고리 원자를 갖는 고리 (이소티아졸, 티아졸); 및 1개의 질소 및 1개의 산소 고리 원자를 갖는 고리 (이속사졸 또는 옥사졸)를 들 수 있다.
- [0162] 방향족 고리는 임의의 이용가능한 고리 위치에 1개 이상의 치환기를 가질 수 있다. 이들 치환기는 할로, 니트로, 히드록시, 에테르, 티올, 티오에테르, 아미노, C_{1-7} 알킬, C_{3-20} 헤테로시클릭 및 C_{5-20} 아릴로부터 선택된다. 방향족 고리는 또한 함께 고리를 형성하는 1개 이상의 치환기를 가질 수 있다. 특히, 이들은 화학식 $-(CH_2)_m-$ 또는 $-O-(CH_2)_p-O-$ (식 중, m은 2, 3, 4 또는 5이고, p는 1, 2 또는 3임)의 치환기일 수 있다.
- [0163] 알킬: 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 화합물의 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻어진 1가 잔기에 관한 것으로, 이들은 지방족 또는 지환족일 수 있고, 포화 또는 불포화 (예를 들어, 부분 불포화, 완전 불포화)될 수 있다. 따라서, 용어 "알킬"은 하기에서 논의될 하위-부류 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐 등을 포함한다.
- [0164] 알킬기와 관련하여, 접두사 (예를 들어, C_{1-4} , C_{1-7} , C_{1-20} , C_{2-7} , C_{3-7} 등)는 탄소 원자의 수 또는 탄소 원자의 수의 범위를 나타낸다. 예를 들어, 본원에서 사용된 용어 " C_{1-4} 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기에 관한 것이다. 알킬기의 예로는 C_{1-4} 알킬 ("저급 알킬"), C_{1-7} 알킬 및 C_{1-20} 알킬을 들 수 있다. 제1 접두사는 다른 제한에 따라 변경될 수 있음에 주의한다; 예를 들어, 불포화 알킬기의 경우 제1 접두사는 2 이상이어야 하고; 시클릭 알킬기의 경우 제1 접두사는 3 이상이어야 한다.
- [0165] (비치환된) 포화 알킬기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸 (C_1), 에틸 (C_2), 프로필 (C_3), 부틸 (C_4), 펜틸 (C_5), 헥실 (C_6), 헵틸 (C_7), 옥틸 (C_8), 노닐 (C_9), 데실 (C_{10}), 운데실 (C_{11}), 도데실 (C_{12}), 트리데실

(C₁₃), 테트라데실 (C₁₄), 펜타데실 (C₁₅) 및 에이코데실 (C₂₀)을 들 수 있다.

- [0166] (비치환된) 포화 선형 알킬기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸 (C₁), 에틸 (C₂), n-프로필 (C₃), n-부틸 (C₄), n-펜틸 (아밀) (C₅), n-헥실 (C₆) 및 n-헵틸 (C₇)을 들 수 있다.
- [0167] (비치환된) 포화 분지 알킬기의 예로는 이소-프로필 (C₃), 이소-부틸 (C₄), sec-부틸 (C₄), tert-부틸 (C₄), 이소-펜틸 (C₅) 및 네오-펜틸 (C₅)을 들 수 있다.
- [0168] 알케닐: 본원에서 사용된 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알킬기에 관한 것이다. 알케닐기의 예로는 C₂₋₄알케닐, C₂₋₇알케닐, C₂₋₂₀알케닐을 들 수 있다.
- [0169] (비치환된) 불포화 알케닐기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 에테닐 (비닐, -CH=CH₂), 1-프로페닐 (-CH=CH-CH₃), 2-프로페닐 (알릴, -CH₂-CH=CH₂), 이소프로페닐 (1-메틸비닐, -C(CH₃)=CH₂), 부테닐 (C₄), 펜테닐 (C₅) 및 헥세닐 (C₆)을 들 수 있다.
- [0170] 알키닐: 본원에서 사용된 용어 "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 알킬기에 관한 것이다. 알키닐기의 예로는 C₂₋₄알키닐, C₂₋₇알키닐, C₂₋₂₀알키닐을 들 수 있다.
- [0171] (비치환된) 불포화 알키닐기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 에티닐 (에티닐, -C≡CH) 및 2-프로피닐 (프로파르길, -CH₂-C≡CH)을 들 수 있다.
- [0172] 시클로알킬: 본원에서 사용된 용어 "시클로알킬"은 또한 시클릴기인 알킬기, 즉, 카르보시클릭 화합물의 카르보시클릭 고리의 지환족 고리 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻어진 1가 잔기에 관한 것으로, 상기 카르보시클릭 고리는 포화 또는 불포화 (예를 들어, 부분 불포화, 완전 불포화)될 수 있고, 상기 잔기는 (달리 상술하지 않는 한) 3 내지 20개의 고리 원자를 포함한 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다. 따라서, 용어 "시클로알킬"은 하위-부류 시클로알케닐 및 시클로알키닐을 포함한다. 바람직하게는, 각각의 고리는 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는다. 시클로알킬기의 예로는 C₃₋₂₀시클로알킬, C₃₋₁₅시클로알킬, C₃₋₁₀시클로알킬, C₃₋₇시클로알킬을 들 수 있다.
- [0173] 시클로알킬기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 다음으로부터 유도된 것들을 들 수 있다:
- [0174] 포화 모노시클릭 탄화수소 화합물:
- [0175] 시클로프로판 (C₃), 시클로부탄 (C₄), 시클로펜탄 (C₅), 시클로헥산 (C₆), 시클로헵탄 (C₇), 메틸시클로프로판 (C₄), 디메틸시클로프로판 (C₅), 메틸시클로부탄 (C₅), 디메틸시클로부탄 (C₆), 메틸시클로펜탄 (C₆), 디메틸시클로펜탄 (C₇), 메틸시클로헥산 (C₇), 디메틸시클로헥산 (C₈), 멘탄 (C₁₀);
- [0176] 불포화 모노시클릭 탄화수소 화합물:
- [0177] 시클로프로펜 (C₃), 시클로부텐 (C₄), 시클로펜텐 (C₅), 시클로헥센 (C₆), 메틸시클로프로펜 (C₄), 디메틸시클로프로펜 (C₅), 메틸시클로부텐 (C₅), 디메틸시클로부텐 (C₆), 메틸시클로펜텐 (C₆), 디메틸시클로펜텐 (C₇), 메틸시클로헥센 (C₇), 디메틸시클로헥센 (C₈);
- [0178] 포화 폴리시클릭 탄화수소 화합물:
- [0179] 투잔 (C₁₀), 카란 (C₁₀), 피난 (C₁₀), 보르난 (C₁₀), 노르카란 (C₇), 노르피난 (C₇), 노르보르난 (C₇), 아다만탄 (C₁₀), 데칼린 (데카히드로나프탈렌) (C₁₀);
- [0180] 불포화 폴리시클릭 탄화수소 화합물:
- [0181] 캄펜 (C₁₀), 리모넨 (C₁₀), 피넨 (C₁₀);
- [0182] 방향족 고리를 갖는 폴리시클릭 탄화수소 화합물:
- [0183] 인덴 (C₉), 인단 (예를 들어, 2,3-디히드로-1H-인덴) (C₉), 테트라린 (1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌) (C₁₀), 아

세나프텐 (C₁₂), 플루오렌 (C₁₃), 페날렌 (C₁₃), 아세페난트렌 (C₁₅), 아세안트렌 (C₁₆), 콜란트렌 (C₂₀).

- [0184] 헤테로시클릴: 본원에서 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 헤테로시클릭 화합물의 고리 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻어진 1가 잔기에 관한 것으로, 상기 잔기는 (달리 상술하지 않는 한) 3 내지 20개의 고리 원자를 갖고, 이들 중 1 내지 10개는 고리 헤테로원자이다. 바람직하게는, 각각의 고리는 3 내지 7개의 고리 원자를 갖고, 이들 중 1 내지 4개는 고리 헤테로원자이다.
- [0185] 상기 맥락에서, 접두사 (예를 들어, C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆ 등)는 탄소 원자인지 또는 헤테로원자인지 여부에 상관 없이 고리 원자의 수 또는 고리 원자의 수의 범위를 나타낸다. 예를 들어, 본원에서 사용된 용어 "C₅₋₆헤테로시클릴"은 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴기에 관한 것이다. 헤테로시클릴기의 균의 예로는 C₃₋₂₀헤테로시클릴, C₅₋₂₀헤테로시클릴, C₃₋₁₅헤테로시클릴, C₅₋₁₅헤테로시클릴, C₃₋₁₂헤테로시클릴, C₅₋₁₂헤테로시클릴, C₃₋₁₀헤테로시클릴, C₅₋₁₀헤테로시클릴, C₃₋₇헤테로시클릴, C₅₋₇헤테로시클릴 및 C₅₋₆헤테로시클릴을 들 수 있다.
- [0186] 모노시클릭 헤테로시클릴기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 다음으로부터 유도된 것들을 들 수 있다:
- [0187] N₁: 아지리딘 (C₃), 아제티딘 (C₄), 피롤리딘 (테트라히드로피롤) (C₅), 피롤린 (예를 들어, 3-피롤린, 2,5-디히드로피롤) (C₅), 2H-피롤 또는 3H-피롤 (이소피롤, 이소아졸) (C₅), 피페리딘 (C₆), 디히드로피리딘 (C₆), 테트라히드로피리딘 (C₆), 아제핀 (C₇);
- [0188] O₁: 옥시란 (C₃), 옥세탄 (C₄), 옥솔란 (테트라히드로푸란) (C₅), 옥솔 (디히드로푸란) (C₅), 옥산 (테트라히드로피란) (C₆), 디히드로피란 (C₆), 피란 (C₆), 옥세핀 (C₇);
- [0189] S₁: 티이란 (C₃), 티에탄 (C₄), 티올란 (테트라히드로티오펜) (C₅), 티안 (테트라히드로티오피란) (C₆), 티에관 (C₇);
- [0190] O₂: 디옥솔란 (C₅), 디옥산 (C₆) 및 디옥세관 (C₇);
- [0191] O₃: 트리옥산 (C₆);
- [0192] N₂: 이미다졸리딘 (C₅), 피라졸리딘 (디아졸리딘) (C₅), 이미다졸린 (C₅), 피라졸린 (디히드로피라졸) (C₅), 피페라진 (C₆);
- [0193] N₁O₁: 테트라히드로옥사졸 (C₅), 디히드로옥사졸 (C₅), 테트라히드로이속사졸 (C₅), 디히드로이속사졸 (C₅), 모르폴린 (C₆), 테트라히드로옥사진 (C₆), 디히드로옥사진 (C₆), 옥사진 (C₆);
- [0194] N₁S₁: 티아졸린 (C₅), 티아졸리딘 (C₅), 티오모르폴린 (C₆);
- [0195] N₂O₁: 옥사디아진 (C₆);
- [0196] O₁S₁: 옥사티올 (C₅) 및 옥사티안 (티옥산) (C₆); 및
- [0197] N₁O₁S₁: 옥사티아진 (C₆).
- [0198] 치환된 (비-방향족) 모노시클릭 헤테로시클릴기의 예로는 시클릭 형태의 당류, 예를 들어 푸라노스 (C₅), 예컨대 아라비노푸라노스, 릭소푸라노스, 리보푸라노스 및 자일로푸라노스, 및 피라노스 (C₆), 예컨대 알로피라노스, 알트로피라노스, 글루코피라노스, 만노피라노스, 갈로피라노스, 이도피라노스, 갈락토피라노스 및 탈로피라노스로부터 유도된 것들을 들 수 있다.
- [0199] 스피로-C₃₋₇시클로알킬 또는 헤테로시클릴: 본원에서 사용된 용어 "스피로 C₃₋₇시클로알킬 또는 헤테로시클릴"은 두 고리에 공통인 단일 원자에 의해 또다른 고리에 연결된 C₃₋₇시클로알킬 또는 C₃₋₇헤테로시클릴 고리를 지칭한다.
- [0200] C₅₋₂₀아릴: 본원에서 사용된 용어 "C₅₋₂₀아릴"은 C₅₋₂₀ 방향족 화합물의 방향족 고리 원자로부터 수소를 제거하여

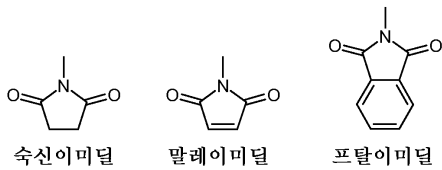
언어진 1가 잔기에 관한 것으로, 상기 화합물은 1개의 고리 또는 2개 이상의 고리를 갖고 (예를 들어, 융합 고리), 5 내지 20개의 고리 원자를 가지며, 상기 고리 중 하나 이상은 방향족 고리이다. 바람직하게는, 각각의 고리는 5 내지 7개의 고리 원자를 갖는다.

- [0201] "카르보아릴기"의 경우에서와 같이 고리 원자가 모두 탄소 원자일 수 있고, 여기서 상기 기는 편리하게는 " C_{5-20} 카르보아릴"기로 지칭될 수 있다.
- [0202] 고리 헤테로원자를 갖지 않는 C_{5-20} 아릴기 (즉, C_{5-20} 카르보아릴기)의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 벤젠 (즉, 페닐) (C_6), 나프탈렌 (C_{10}), 안트라센 (C_{14}), 페난트렌 (C_{14}) 및 피렌 (C_{16})으로부터 유도된 것들을 들 수 있다.
- [0203] 다르게는, "헤테로아릴기"에서와 같이 고리 원자가, 이들로 한정되지는 않지만, 산소, 질소 및 황을 포함한 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 이러한 경우, 상기 기는 편리하게는 " C_{5-20} 헤테로아릴"기로 지칭될 수 있고, 여기서 " C_{5-20} "은 탄소 원자인지 또는 헤테로원자인지 여부에 관계 없이 고리 원자를 나타낸다. 바람직하게는, 각각의 고리는 5 내지 7개의 고리 원자를 갖고, 이들 중 0 내지 4개는 고리 헤테로원자이다.
- [0204] C_{5-20} 헤테로아릴기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 푸란 (옥솔), 티오펜 (티올), 피롤 (아졸), 이미다졸 (1,3-디아졸), 피라졸 (1,2-디아졸), 트리아졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 테트라졸 및 옥사트리아졸로부터 유도된 C_5 헤테로아릴기; 및 이속사진, 피리딘 (아진), 피리다진 (1,2-디아진), 피리미딘 (1,3-디아진; 예를 들어, 시토신, 티민, 우라실), 피라진 (1,4-디아진) 및 트리아진으로부터 유도된 C_6 헤테로아릴기를 들 수 있다.
- [0205] 헤테로아릴기는 탄소 또는 헤테로 고리 원자를 통해 결합될 수 있다.
- [0206] 융합 고리를 포함하는 C_{5-20} 헤테로아릴기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 인돌, 이소인돌로부터 유도된 C_9 헤테로아릴기; 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤조디아진, 피리도피리딘으로부터 유도된 C_{10} 헤테로아릴기; 아크리딘 및 크산텐으로부터 유도된 C_{14} 헤테로아릴기를 들 수 있다.
- [0207] 상기 알킬, 헤테로시클릴 및 아릴 기는 단독이든지 또는 또다른 치환기의 일부이든지 여부에 관계 없이 그 자체는 하기에 열거된 치환기 그 자체 및 추가 치환기로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환될 수 있다.
- [0208] 할로: -F, -Cl, -Br 및 -I.
- [0209] 히드록시: -OH.
- [0210] 에테르: -OR (여기서, R은 에테르 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기 (C_{1-7} 알콕시기로도 지칭됨), C_{3-20} 헤테로시클릴기 (C_{3-20} 헤테로시클릴옥시기로도 지칭됨) 또는 C_{5-20} 아릴기 (C_{5-20} 아릴옥시기로도 지칭됨), 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임).
- [0211] 니트로: $-NO_2$.
- [0212] 시아노 (니트릴, 카르보니트릴): -CN.
- [0213] 아실 (케토): $-C(=O)R$ (여기서, R은 아실 치환기, 예를 들어 H, C_{1-7} 알킬기 (C_{1-7} 알킬아실 또는 C_{1-7} 알카노일로도 지칭됨), C_{3-20} 헤테로시클릴기 (C_{3-20} 헤테로시클릴아실로도 지칭됨) 또는 C_{5-20} 아릴기 (C_{5-20} 아릴아실로도 지칭됨), 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임). 아실기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-C(=O)CH_3$ (아세틸), $-C(=O)CH_2CH_3$ (프로피오닐), $-C(=O)C(CH_3)_3$ (부티릴) 및 $-C(=O)Ph$ (벤조일, 페논)를 들 수 있다.
- [0214] 카르복시 (카르복실산): $-COOH$.
- [0215] 에스테르 (카르복실레이트, 카르복실산 에스테르, 옥시카르보닐): $-C(=O)OR$ (여기서, R은 에스테르 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임). 에스테르기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 및 $-C(=O)OPh$ 를 들 수 있다.

[0216] 아미도 (카르바모일, 카르바밀, 아미노카르보닐, 카르복스아미드): $-C(=O)NR^1R^2$ (여기서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노기에 대해 정의된 바와 같은 아미노 치환기임). 아미도기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 및 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, 및 또한 R^1 및 R^2 가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 구조를 형성하는 아미도기, 예를 들어 피페리디노카르보닐, 모르폴리노카르보닐, 티오모르폴리노카르보닐 및 피페라지닐카르보닐을 들 수 있다.

[0217] 아미노: $-NR^1R^2$ (여기서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노 치환기, 예를 들어 수소, C_{1-7} 알킬기 (C_{1-7} 알킬아미노 또는 디- C_{1-7} 알킬아미노로도 지칭됨), C_{3-20} 헤테로시클릭기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 H 또는 C_{1-7} 알킬기이거나, 또는 "시클릭" 아미노기의 경우, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4 내지 8개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릭 고리를 형성함). 아미노기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$ 및 $-NHPh$ 를 들 수 있다. 시클릭 아미노기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디노, 피페라지닐, 피히드로디아제피닐, 모르폴리노 및 티오모르폴리노를 들 수 있다. 시클릭 아미노기는 본원에서 정의된 임의의 치환기, 예를 들어 카르복시, 카르복실레이트 및 아미도로 그의 고리 상에서 치환될 수 있다.

[0218] 아실아미도 (아실아미노): $-NR^1C(=O)R^2$ (여기서, R^1 은 아미드 치환기, 예를 들어 수소, C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릭기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 H 또는 C_{1-7} 알킬기, 가장 바람직하게는 H이고, R^2 는 아실 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릭기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임). 아실아미드기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 및 $-NHC(=O)Ph$ 를 들 수 있다. R^1 및 R^2 는 함께 시클릭 구조, 예를 들어 숙신이미딜, 말레이미딜 및 프탈이미딜을 형성할 수 있다:



[0219]

[0220] 우레이도: $-N(R^1)CONR^2R^3$ (여기서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 아미노기에 대해 정의된 바와 같은 아미노 치환기이고, R^1 은 우레이도 치환기, 예를 들어 수소, C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릭기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 수소 또는 C_{1-7} 알킬기임). 우레이도기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-NHCONH_2$, $-NHCONHMe$, $-NHCONHEt$, $-NHCONMe_2$, $-NHCONEt_2$, $-NMeCONH_2$, $-NMeCONHMe$, $-NMeCONHEt$, $-NMeCONMe_2$, $-NMeCONEt_2$ 및 $-NHC(=O)NHPh$ 를 들 수 있다.

[0221] 아실옥시 (역 에스테르): $-OC(=O)R$ (여기서, R은 아실옥시 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릭기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임). 아실옥시기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-OC(=O)CH_3$ (아세톡시), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, $-OC(=O)C_6H_4F$ 및 $-OC(=O)CH_2Ph$ 를 들 수 있다.

[0222] 티올: $-SH$.

[0223] 티오에테르 (술폰드): $-SR$ (여기서, R은 티오에테르 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기 (C_{1-7} 알킬티오기로도 지칭됨), C_{3-20} 헤테로시클릭기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임). C_{1-7} 알킬티오기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-SCH_3$ 및 $-SCH_2CH_3$ 을 들 수 있다.

[0224] 술폰사이드 (술폰닐): $-S(=O)R$ (여기서, R은 술폰사이드 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릭기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임). 술폰사이드기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-S(=O)CH_3$ 및 $-S(=O)CH_2CH_3$ 을 들 수 있다.

- [0225] 술폰닐 (술폰): $-S(=O)_2R$ (여기서, R은 술폰 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임). 술폰기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-S(=O)_2CH_3$ (메탄술폰닐, 메실), $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$ 및 4-메틸페닐술폰닐 (토실)을 들 수 있다.
- [0226] 티오아미도 (티오카르바밀): $-C(=S)NR^1R^2$ (여기서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노기에 대해 정의된 바와 같은 아미노 치환기임). 아미도기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $C(=S)N(CH_3)_2$ 및 $-C(=S)NHCH_2CH_3$ 을 들 수 있다.
- [0227] 술폰아미노: $-NR^1S(=O)_2R$ (여기서, R^1 은 아미노기에 대해 정의된 바와 같은 아미노 치환기이고, R은 술폰아미노 치환기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임). 술폰아미노기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2Ph$ 및 $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ 를 들 수 있다.
- [0228] 상술한 바와 같이, 상기 열거된 치환기를 형성하는 기, 예를 들어 C_{1-7} 알킬, C_{3-20} 헤테로시클릴 및 C_{5-20} 아릴은 그 자체로 치환될 수 있다. 따라서, 상기 정의는 치환된 치환기를 포함한다.
- [0229] CHK 및 PARP 조합
- [0230] 용어 "조합"은 동시, 개별 또는 순차적 투여를 지칭한다. 본 발명의 일 측면에서, "조합"은 동시 투여를 지칭한다. 본 발명의 또다른 측면에서, "조합"은 개별 투여를 지칭한다. 본 발명의 추가 측면에서 "조합"은 순차적 투여를 지칭한다. 투여가 순차적이거나 개별적인 경우, 제2 성분을 투여하는 데 있어서의 지연으로, 예컨대 조합의 상승적 및/또는 부가적 효과의 이점을 잃어서는 안된다.
- [0231] 치료
- [0232] 암을 언급하는 경우, 식도암, 골수종, 간세포암, 췌장암, 자궁경부암, 유방 종양, 신경아세포종, 카포시 육종, 난소암, 유방암, 결장직장암, 전립선암, 방광암, 흑색종, 폐암, 비-소세포 폐암 (NSCLC) 및 소세포 폐암 (SCLC), 위암, 두경부암, 뇌암, 예컨대 교아세포종, 신장암, 림프종, 및 백혈병의 치료를 언급할 수 있다.
- [0233] 암의 치료는 또한 정립된 원발성 종양 또는 종양들 및 개발중인 원발성 종양 또는 종양들의 치료를 지칭한다. 본 발명의 일 측면에서, 암의 치료는 전이의 치료에 관한 것이다. 본 발명의 또다른 측면에서, 암의 치료는 정립된 원발성 종양 또는 종양들 및 개발중인 원발성 종양 또는 종양들의 치료에 관한 것이다.
- [0234] 따라서, 본 발명에 따라, 유효량의 CHK 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 유효량의 PARP 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 조합하여 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0235] 본 발명의 일 측면에 따라, 암 치료에서 사용하기 위한, PARP 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물과 조합한 CHK 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0236] 본 발명의 또다른 특징에 따라, 온혈 동물, 예컨대 인간의 암 치료용 의약 제조에서 PARP 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 조합한 CHK 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0237] 본 발명의 또다른 측면은, 암 요법에서 보조제로 사용하기 위한 또는 전리 방사선 또는 화학요법제를 이용한 치료에 대해 종양 세포의 효능을 증가시키기 위한 의약 제조에서 PARP 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 조합한 CHK 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0238] 본 발명의 다른 추가 측면은 CHK 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 PARP 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, PARP 또는 CHK 활성의 억제를 제공한다.
- [0239] 본 발명의 다른 추가 측면은 CHK 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 PARP 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 세포 증식의 억제를 제공한다.
- [0240] 본 발명의 추가 측면에서, CHK/PARP 조합은 상동 재조합 (HR) 의존적인 DNA DSB 수복 활성이 결여된 암 치료용 의약 제조에서 또는 HR 의존성 DNA DSB 수복 활성이 결여된 암 환자의 치료에서 사용될 수 있다.
- [0241] 또다른 실시양태에서, 암세포는 BRCA1 및/또는 BRCA2 결여된 표현형을 가질 수 있고, 즉, BRCA1 및/또는 BRCA2 활성이 암 세포에서 감소 또는 파괴된다. 상기 표현형을 갖는 암세포는 BRCA1 및/또는 BRCA2가 결여될 수

있고, 즉, BRCA1 및/또는 BRCA2의 발현 및/또는 활성이, 예를 들어 코딩 핵산에서의 돌연변이 또는 다형체화에 의해 또는 조절 인자를 코딩하는 유전자 (예를 들어, BRCA2 조절 인자를 코딩하는 EMSY 유전자 (문헌 [Hughes-Davies, et al., Cell, 115, 523-535]))의 증폭, 돌연변이 또는 다형체화에 의해 암세포에서 감소 또는 파괴될 수 있다. 일 실시양태에서, 개체는 BRCA1 및/또는 BRCA2 또는 그의 조절 인자에서 1종 이상의 변이, 예컨대 돌연변이 및 다형체화에 대해 이형접합성이다. BRCA1 및 BRCA2에서의 변이의 검출은 당업계에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 EP 699 754, EP 705 903, 문헌 [Neuhausen, S.L. and Ostrander, E.A., Genet. Test, 1, 75-83 (1992); Chappnis, P.O. and Foulkes, W.D., Cancer Treat Res, 107, 29-59 (2002); Janatova M., et al., Neoplasma, 50(4), 246-50 (2003); Jancarkova, N., Ceska Gynekol., 68(1), 11-6 (2003)]에 기재되어 있다. BRCA2 결합 인자인 EMSY의 증폭의 측정은 문헌 [Hughes-Davies, et al., Cell, 115, 523-535]에 기재되어 있다.

- [0242] 제약 조성물은, 예를 들어 정제 또는 캡슐로서 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 액체, 현탁액 또는 에멀전으로서 비경구 주사 (정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함)에 적합한 형태, 연고 또는 크림으로서 국소 투여에 적합한 형태, 또는 좌제로서 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다.
- [0243] 바람직하게는, 조합물은 따로 순차적으로 투여된다.
- [0244] 일 실시양태에서, PARP 억제제는 경구 투여되고, CHK 억제제는 정맥내 투여된다. 또다른 실시양태에서, PARP 억제제 및 CHK 억제제는 모두 경구 투여된다.
- [0245] CHK 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 통상 일일 1 g 이하 2.5 mg 초과와 단위 투여량으로 온혈 동물에게 투여될 것이며, 이는 치료 유효 투여량을 제공할 것으로 예상된다. 그러나, 일일 투여량은 치료받을 수용자, 특정 투여 경로 및 치료할 질병의 중증도에 따라 불가피하게 변경될 것이다. 따라서, 최적의 투여량은 임의의 특정 환자를 치료하는 진료의에 의해 결정될 수 있다. 특히, CHK 억제제는 일일 250 mg 미만의 단위 투여량으로 온혈 동물에게 투여될 수 있다. 본 발명의 또다른 측면에서, CHK 억제제는 일일 130 mg 미만의 단위 투여량으로 온혈 동물에게 투여될 수 있다. 본 발명의 추가 측면에서, CHK 억제제는 일일 50 mg 미만의 단위 투여량으로 온혈 동물에게 투여될 수 있다.
- [0246] PARP 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염은, 예를 들어 약 20 mg 내지 1 g의 활성 성분의 단위 투여량으로 온혈 동물에게 통상 투여될 것이다. PARP는 50 mg, 100 mg, 250 mg 또는 500 mg의 활성 성분을 함유하는 통상의 경구 투여용 정제로 제제화될 수 있다. 편리하게는, 일일 경구 투여량은 150 mg 초과, 예를 들어 150 내지 750 mg의 범위, 바람직하게는 200 내지 500 mg의 범위이다. 단일 투여 형태의 경우, 활성 성분을, 총 조성물의 약 5 중량%에서 약 98 중량%까지 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 함께 혼합할 수 있다. 투여량 단위 형태는 일반적으로 각각의 활성 성분을 약 20 mg 내지 약 500 mg 함유할 것이다. 그러나, 일일 투여량은 치료받을 수용자, 특정 투여 경로 및 치료할 질병의 중증도에 따라 불가피하게 변경될 것이다. 따라서, 최적의 투여량은 임의의 특정 환자를 치료하는 진료의에 의해 결정될 수 있다.
- [0247] 본 발명의 추가 측면에 따라, 상기 기재된 바와 같은 CHK 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 상기 기재된 바와 같은 PARP 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 임의로 사용 설명서와 함께 포함한, 암 치료에서 사용하기 위한 키트가 제공된다.
- [0248] 본 발명의 추가 측면에 따라,
- [0249] a) 제1 단위 투여 형태로 CHK 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염;
- [0250] b) 제2 단위 투여 형태로 PARP 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염; 및
- [0251] c) 상기 제1 및 제2 투여 형태를 함유하는 용기 매체; 및 임의로
- [0252] d) 사용 설명서
- [0253] 를 포함한, 암 치료에서 사용하기 위한 키트가 제공된다.

실시예

- [0254] CHK-PARP 조합
- [0255] 세포 생존력 증점을 이용한 조합 실험을 수행하여 PARP 억제제, 즉, 4-[3-(4-시클로프로판카르보닐-피페라진-1-카르보닐)-4-플루오로-벤질]-2H-프탈라진-1-온에 대해 세포를 민감하게 하는 CHK 억제제, 즉, 5-(3-플루오로-페

닐)-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드의 능력을 평가하였다.

[0256] 상기 연구에서 사용된 세포주는 돌연변이체 p53을 내인성 발현하는 SW620, 및 안정적으로 형질감염되어 우성 음성 p53을 발현하는 NCI-H460 우성 음성 p53 (NCI-H460dnp53)이었다. 세포를 제0일에 96-웰 플레이트에 시딩하고, 단일 약물로 또는 동시에 두 약물로 제1일에 시작하여 4일 동안 처리하였다.

[0257] 순차적 첨가의 경우, CHK 억제제, 즉, 5-(3-플루오로-페닐)-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드, 또는 PARP 억제제, 즉, 4-[3-(4-시클로프로판카르보닐-피페라진-1-카르보닐)-4-플루오로-벤질]-2H-프탈라진-1-온을 제1일에 시작하여 24시간 동안 세포에 첨가한 후, 제2일에 다른 약물을 첨가하고, 추가 72시간 동안 두 약물에 대한 노출을 계속하였다. CHK 억제제는, 단일 작용제로서 활성이 거의 또는 전혀 없는 것으로 사전 측정된 일정 농도로 사용되었다. 세포에 PARP 억제제를 투여하여 전체 투여-반응 곡선을 생성하였다. 각각의 세포주에서 사용된 약물 농도의 예에 대해 하기 표 1을 참조한다.

표 1

사용된 화합물 농도 (uM)		
세포주	CHK 억제제	이용된 최고 농도, PARP 억제제
SW620	0.28	30
NCI-H460dnp53	0.33	30

[0259] 제5일에 비색 분석을 이용하여 세포 생존력을 측정하였다. '투여량 (사용된 약물의 농도, uM)' 대 'PARP 단독 대 조합에 대해 영향을 받지 않은 분획 (Fu)'을 플롯팅하였다. 또한, CHK 억제제의 일정 농도에 대한 반복 지점을 플롯팅하였다. 단일 작용제의 투여량-반응 곡선과 조합물의 투여량-반응 곡선을 비교하여 데이터를 분석하였다.

[0260] 결과는, 단일 작용제로서 사용시 세포가 어느 한 화합물에 대해 상대적으로 둔감한 것으로 밝혀졌다. 야생형 p53을 발현하는 세포보다 CHK 억제에 대해 보다 민감한 것으로 사전 측정된 불활성 p53을 갖는 2종의 세포주를 사용하였다. 화합물의 동시 첨가 및 노출의 효과 대 화합물의 순차적인 첨가 후 동시 노출의 효과를 조사하였다 (표 2 및 도 1-6 참조).

표 2

단일 작용제 대 CHK 억제제와의 조합물로 사용시 PARP 억제제 (uM)의 대표적인 IC ₅₀ *				
세포주 또는 실험 번호	PARP 억제제 단독	CHK 억제제 + PARP 억제제 동시 투여	CHK 억제제, 및 이어서 PARP 억제제 투여	PARP 억제제, 및 이어서 CHK 억제제 투여
NCI-H460dnp53	17.6	1.9	4.1	3.6
실험 번호	3	3	1	1
SW620	19.4	5.8**	데이터 없음	데이터 없음
실험 번호	3	2	1	0

* IC = 억제 농도
 ** 2개의 독립적인 실험으로부터 결과를 얻어, 값들을 서로 직접 비교할 수 없었다.

[0262] 생체내 연구:

[0263] 문헌 [Chapter 31 "In vivo Tumor response End Points" by B. A. Teicher (see "Tumor Models in Cancer Research" edited by Beverly A. Teicher, p596. Published by Humana Press Inc. 2002)]에 기재된 바와 같이, SW620 종양을 암컷 누드 마우스에서 계획하였다. 종양이 약 170 mm³에 도달하였을 때 치료를 시작하였다. 상기 연구에서 n=10/군으로 6개의 군이 있었다. PARP 억제제 4-[3-(4-시클로프로판카르보닐-피페라진-1-카르보닐)-4-플루오로-벤질]-2H-프탈라진-1-온 50 mg/kg을 경구 투여(PO)로 일주일에 5회 제공하였다. CHK 억제제 5-(3-플루오로-페닐)-3-우레이도-티오펜-2-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드 12.5 mg/kg 및 25 mg/kg을 정맥 주사(IV)로 일주일에 2회 제공하였다. 조합물 군은 PARP 억제제 50 mg/kg을 수여받고 (일주일에 5회), 2시간 후에 CHK 억제제 12.5 또는 25 mg/kg을 수여받았다 (일주일에 2회). 마우스는 3주간 치료받았다. 전반적으로,

CHK 억제제 25 mg/kg을 수여받은 마우스 군이 종점을 연구하기 전에 사망한 것으로 밝혀진 한 사례를 제외하고는, 치료를 잘 견뎠다. 최대 체중 손실%를 나타내는 결과를 하기 표 3에 나타내고, 효능 결과는 하기 표 4에 나타내었다.

표 3

[0264]

억제제	체중 손실
비히클 (대조군)	1%
CHK 억제제 12.5 mg/kg	2%
CHK 억제제 25 mg/kg	1%
PARP 억제제 50 mg/kg	3%
CHK 억제제 12.5 mg/kg + PARP 억제제 50 mg/kg	n.a.
CHK 억제제 25 mg/kg + PARP 억제제 50 mg/kg	n.a.

표 4

[0265]

억제제	종양 성장 억제%
비히클 (대조군)	
AZD 7762 12.5 mg/kg	15% p>0.05
AZD 7762 25 mg/kg	22% p>0.05
AZD 2281 50 mg/kg	22% p>0.1
CHK 억제제 12.5 mg/kg + PARP 억제제 50 mg/kg	60% p<0.001
CHK 억제제 25 mg/kg + PARP 억제제 50 mg/kg	64% p<0.001

[0266]

상기 결과는, CHK 억제제 및 PARP 억제제를 수여받은 조합 군에서의 통계학상 유의한 종양 성장 억제를 제시한다. 어느 한 작용제만을 단독으로 수여받은 군에서는 통계학상 유의한 활성이 관찰되지 않았다.

도면의 간단한 설명

[0009]

도 1은 NCI-H460 우성 음성 (dn) p53 세포주에서 동시 첨가 및 노출된 CHK 억제제 및 PARP 억제제의 조합의 IC₅₀ 플롯을 나타낸다.

[0010]

도 2는 NCI-H460dnp53 세포주에서 동시 첨가 및 노출된 CHK 억제제 및 PARP 억제제의 조합의 IC₅₀ 플롯을 나타낸다.

[0011]

도 3은 NCI-H460dnp53 세포주에서 동시 첨가 및 노출된 PARP 억제제 및 CHK 억제제의 조합의 IC₅₀ 플롯을 나타낸다.

[0012]

도 4는 NCI-H460dnp53 세포주에서 CHK 억제제 및 이어서 PARP 억제제의 조합의 IC₅₀ 플롯을 나타낸다.

[0013]

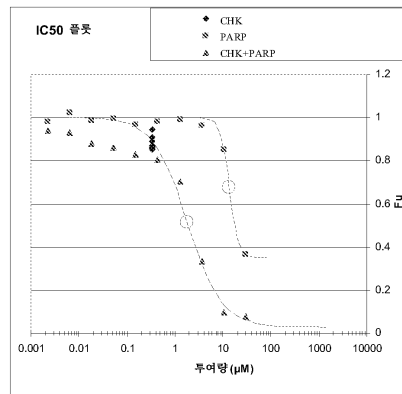
도 5는 NCI-H460dnp53 세포주에서 PARP 억제제 및 이어서 CHK 억제제의 조합의 IC₅₀ 플롯을 나타낸다.

[0014]

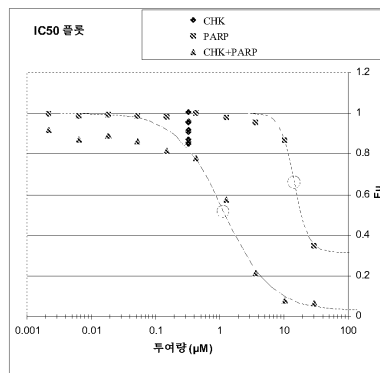
도 6은 SW620 세포주에서 동시 첨가 및 노출된 CHK 및 PARP 억제제의 조합의 IC₅₀ 플롯을 나타낸다.

도면

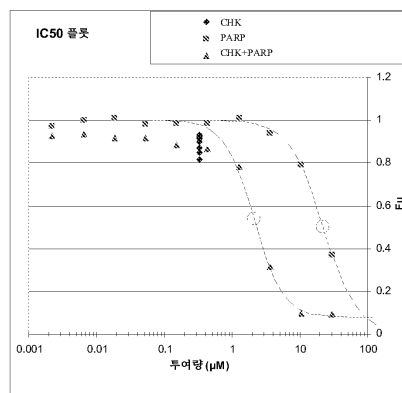
도면1



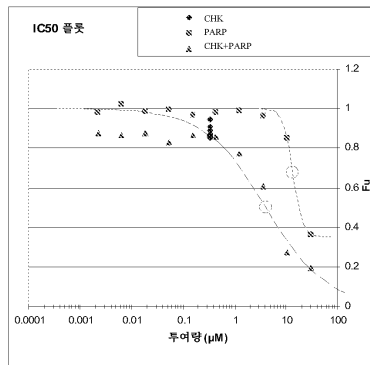
도면2



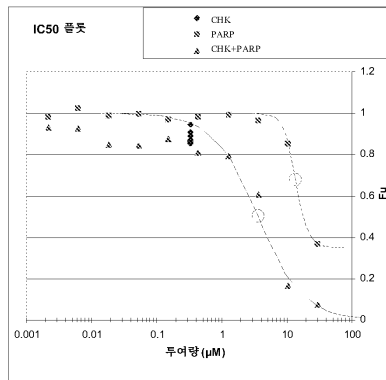
도면3



도면4



도면5



도면6

