



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0031980
(43) 공개일자 2011년03월29일

(51) Int. Cl.

A61K 31/404 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7003661

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월16일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년02월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/050768

(87) 국제공개번호 WO 2010/009280

국제공개일자 2010년01월21일

(30) 우선권주장

61/081,805 2008년07월18일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35

(72) 발명자

아타자, 피터, 위즈덤

미국 01720 메사추세츠주 액톤 리브 스트리트 9

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

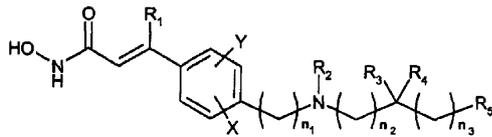
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 호지킨병의 치료를 위한 HDAC 억제제의 용도

(57) 요약

본 발명은 호지킨병 치료용 의약의 제조를 위한 HDAC 억제제, 특히 하기 화학식 I의 HDAC 억제제의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서, 라디칼 및 기호는 본 명세서에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

특허청구의 범위

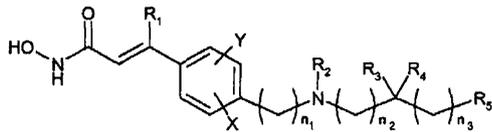
청구항 1

호지킨병(Hodgkins disease) 치료용 의약의 제조를 위한 HDAC 억제제의 용도.

청구항 2

제1항에 있어서, HDAC 억제제가 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 용도.

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁은 H, 할로 또는 직쇄 C₁-C₆알킬 (특히, 메틸, 에틸 또는 n-프로필이며, 상기 메틸, 에틸 및 n-프로필 치환기는 알킬 치환기에 대해 하기 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않음)이고;

R₂는 H, C₁-C₁₀알킬, 바람직하게는 C₁-C₆알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸 또는 -CH₂CH₂-OH), C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬 (예를 들어, 시클로프로필메틸), 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), -(CH₂)_nC(O)R₆, -(CH₂)_nOC(O)R₆, 아미노 아실, HON-C(O)-CH=C(R₁)-아릴-알킬- 및 -(CH₂)_nR₇로부터 선택되고;

R₃ 및 R₄는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 아실 또는 아실아미노이거나; 또는

R₃ 및 R₄는 이들이 결합한 탄소와 함께 C=O, C=S 또는 C=NR₈을 나타내거나; 또는

R₂는 자신이 결합한 질소와 함께, 그리고 R₃은 자신이 결합한 탄소와 함께 C₄-C₉헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 폴리헤테로아릴, 비-방향족 폴리헤테로사이클 또는 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클의 혼합 고리를 형성할 수 있고;

R₅는 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), 방향족 폴리사이클, 비-방향족 폴리사이클, 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리사이클, 폴리헤테로아릴, 비-방향족 폴리헤테로사이클 및 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클로부터 선택되고;

n, n₁, n₂ 및 n₃은 동일하거나 상이하며, 0 내지 6으로부터 독립적으로 선택되고, n₁이 1 내지 6인 경우에 각각의 탄소 원자는 독립적으로 R₃ 및/또는 R₄로 임의로 치환될 수 있고;

X 및 Y는 동일하거나 상이하며, H, 할로, C₁-C₄알킬, 예컨대 CH₃ 및 CF₃, NO₂, C(O)R₁, OR₉, SR₉, CN 및 NR₁₀R₁₁로부터 독립적으로 선택되고;

R₆은 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬 (예를 들어, 시클로프로필메틸), 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질 및 2-페닐에테닐), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), OR₁₂ 및 NR₁₃R₁₄로부터 선택되고;

R₇은 OR₁₅, SR₁₅, S(O)R₁₆, SO₂R₁₇, NR₁₃R₁₄ 및 NR₁₂SO₂R₆으로부터 선택되고;

R₈은 H, OR₁₅, NR₁₃R₁₄, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질) 및 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸)로부터 선택되고;

R₉는 C₁-C₄알킬, 예를 들어 CH₃ 및 CF₃, C(O)-알킬, 예를 들어 C(O)CH₃, 및 C(O)CF₃으로부터 선택되고;

R₁₀ 및 R₁₁은 동일하거나 상이하며, H, C₁-C₄알킬 및 -C(O)-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R₁₂는 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리사이클, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질) 및 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸)로부터 선택되고;

R₁₃ 및 R₁₄는 동일하거나 상이하며, H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), 아미노 아실로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R₁₃ 및 R₁₄는 이들이 결합한 질소와 함께 C₄-C₉헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 폴리헤테로아릴, 비-방향족 폴리헤테로사이클 또는 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클이고;

R₁₅는 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 (CH₂)_mZR₁₂로부터 선택되고;

R₁₆은 C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 폴리헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 (CH₂)_mZR₁₂로부터 선택되고;

R₁₇은 C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 방향족 폴리사이클, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 폴리헤테로아릴 및 NR₁₃R₁₄로부터 선택되고;

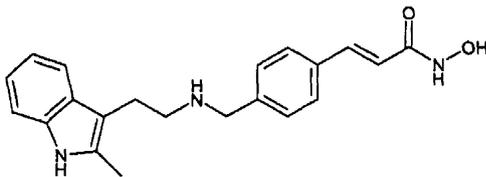
m은 0 내지 6으로부터 선택된 정수이고;

Z는 O, NR₁₃, S 및 S(O)로부터 선택된다.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 III을 갖는 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염인 용도.

<화학식 III>



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 호지킨병이, 질환이 한 림프절 군으로부터 또다른 림프절 군으로 규칙적으로 퍼지는 것과, 진행된 질환을 갖는 전신성 증상이 발병하는 것을 임상적 특징으로 하는 림프구증식성 질환인 용도.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 온혈 동물이 인간인 용도.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 호지킨병인 용도.

청구항 7

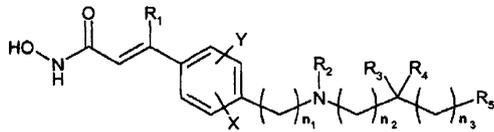
치료적 유효량의 HDAC 억제제를 이를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 호지킨병의 치료 방

법.

청구항 8

제7항에 있어서, 치료적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁은 H, 할로 또는 직쇄 C₁-C₆알킬 (특히, 메틸, 에틸 또는 n-프로필이며, 상기 메틸, 에틸 및 n-프로필 치환기는 알킬 치환기에 대해 하기 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않음)이고;

R₂는 H, C₁-C₁₀알킬, 바람직하게는 C₁-C₆알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸 또는 -CH₂CH₂-OH), C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬 (예를 들어, 시클로프로필메틸), 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), -(CH₂)_nC(O)R₆, -(CH₂)_nOC(O)R₆, 아미노 아실, HON-C(O)-CH=C(R₁)-아릴-알킬- 및 -(CH₂)_nR₇로부터 선택되고;

R₃ 및 R₄는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 아실 또는 아실아미노이거나; 또는

R₃ 및 R₄는 이들이 결합한 탄소와 함께 C=O, C=S 또는 C=NR₈을 나타내거나; 또는

R₂는 자신이 결합한 질소와 함께, 그리고 R₃은 자신이 결합한 탄소와 함께 C₄-C₉헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 폴리헤테로아릴, 비-방향족 폴리헤테로사이클 또는 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클의 혼합 고리를 형성할 수 있고;

R₅는 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), 방향족 폴리사이클, 비-방향족 폴리사이클, 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리사이클, 폴리헤테로아릴, 비-방향족 폴리헤테로사이클 및 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클로부터 선택되고;

n, n₁, n₂ 및 n₃은 동일하거나 상이하며, 0 내지 6으로부터 독립적으로 선택되고, n₁이 1 내지 6인 경우에 각각의 탄소 원자는 독립적으로 R₃ 및/또는 R₄로 임의로 치환될 수 있고;

X 및 Y는 동일하거나 상이하며, H, 할로, C₁-C₄알킬, 예컨대 CH₃ 및 CF₃, NO₂, C(O)R₁, OR₉, SR₉, CN 및 NR₁₀R₁₁로부터 독립적으로 선택되고;

R₆은 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬 (예를 들어, 시클로프로필메틸), 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질 및 2-페닐에테닐), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), OR₁₂ 및 NR₁₃R₁₄로부터 선택되고;

R₇은 OR₁₅, SR₁₅, S(O)R₁₆, SO₂R₁₇, NR₁₃R₁₄ 및 NR₁₂SO₂R₆으로부터 선택되고;

R₈은 H, OR₁₅, NR₁₃R₁₄, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질) 및 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸)로부터 선택되고;

R₉는 C₁-C₄알킬, 예를 들어 CH₃ 및 CF₃, C(O)-알킬, 예를 들어 C(O)CH₃, 및 C(O)CF₃으로부터 선택되고;

R₁₀ 및 R₁₁은 동일하거나 상이하며, H, C₁-C₄알킬 및 -C(O)-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R₁₂는 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리사이클, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질) 및 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸)로부터 선택되고;

R₁₃ 및 R₁₄는 동일하거나 상이하며, H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), 아미노 아실로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R₁₃ 및 R₁₄는 이들이 결합한 질소와 함께 C₄-C₉헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 폴리헤테로아릴, 비-방향족 폴리헤테로사이클 또는 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클이고;

R₁₅는 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 (CH₂)_mZR₁₂로부터 선택되고;

R₁₆는 C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 폴리헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 (CH₂)_mZR₁₂로부터 선택되고;

R₁₇는 C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 방향족 폴리사이클, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 폴리헤테로아릴 및 NR₁₃R₁₄로부터 선택되고;

m은 0 내지 6으로부터 선택된 정수이고;

Z는 0, NR₁₃, S 및 S(0)로부터 선택된다.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 호지킨병(Hodgkins disease) 치료용 의약의 제조를 위한 HDAC 억제제의 용도; 호지킨병을 갖는 온혈 동물, 특히 인간에게 치료적 유효량의 HDAC 억제제, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 동물의 치료 방법; 및 상기 조합물을 포함하는 제약 조성물 및 상업용 패키지에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본원에 사용된 용어 "호지킨병" (호지킨 림프종으로도 또한 공지됨)은 토마스 호지킨(Thomas Hodgkin)에 의해 1832년에 처음으로 기재된 림프종 유형이다. 호지킨 림프종은 질환이 한 림프절 군으로부터 또다른 림프절 군으로 규칙적으로 퍼지는 것과, 진행된 질환을 갖는 전신성 증상이 발병하는 것을 임상적 특징으로 한다.

[0003] 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물은 히스톤 데아세틸라제 억제제 (HDAC 억제제)이다. 히스톤의 가역적인 아세틸화는, 전사 인자가 DNA로 접근하는 것을 변경시킴으로써 작용하는, 유전자 발현의 주요 조절인자이다. 정상 세포에서, 히스톤 데아세틸라제 (HDA) 및 히스톤 아세틸트랜스퍼라제는 함께, 히스톤의 아세틸화 수준이 균형을 유지하도록 제어한다. HDA를 억제하면, 과아세틸화된 히스톤이 축적되고, 그 결과 다양한 세포 반응이 유발된다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0004] 놀랍게도, 본 발명에 이르러 HDAC 억제제, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물이 호지킨병의 치료에 유용하다는 것이 밝혀졌다.

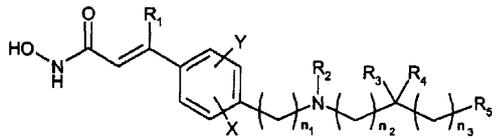
[0005] 따라서, 본 발명은 호지킨병 치료용 의약의 제조를 위한 HDAC 억제제의 용도에 관한 것이다.

[0006] HDAC 억제제 화합물

[0007] 본 발명의 조합물에서 사용하기 위한, 특히 관심의 대상이 되는 HDAC 억제제 화합물로는, 하기 화학식 I에 의해

기재된 히드록사메이트 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 있다.

[0008] <화학식 I>



[0009] 상기 식에서,

[0010] R₁은 H, 할로 또는 직쇄 C₁-C₆알킬 (특히, 메틸, 에틸 또는 n-프로필이며, 상기 메틸, 에틸 및 n-프로필 치환기는 알킬 치환기에 대해 하기 기재된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않음)이고;

[0011] R₂는 H, C₁-C₁₀알킬, 바람직하게는 C₁-C₆알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸 또는 -CH₂CH₂-OH), C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬 (예를 들어, 시클로프로필메틸), 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), -(CH₂)_nC(O)R₆, -(CH₂)_nOC(O)R₆, 아미노 아실, HON-C(O)-CH=C(R₁)-아릴-알킬- 및 -(CH₂)_nR₇로부터 선택되고;

[0012] R₃ 및 R₄는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 아실 또는 아실아미노이거나; 또는

[0013] R₃ 및 R₄는 이들이 결합한 탄소와 함께 C=O, C=S 또는 C=NR₈을 나타내거나; 또는

[0014] R₂는 자신이 결합한 질소와 함께, 그리고 R₃은 자신이 결합한 탄소와 함께 C₄-C₉헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 폴리헤테로아릴, 비-방향족 폴리헤테로사이클 또는 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클의 혼합 고리를 형성할 수 있고;

[0015] R₅는 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), 방향족 폴리사이클, 비-방향족 폴리사이클, 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리사이클, 폴리헤테로아릴, 비-방향족 폴리헤테로사이클 및 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클로부터 선택되고;

[0016] n, n₁, n₂ 및 n₃은 동일하거나 상이하며, 0 내지 6으로부터 독립적으로 선택되고, n₁이 1 내지 6인 경우에 각각의 탄소 원자는 독립적으로 R₃ 및/또는 R₄로 임의로 치환될 수 있고;

[0017] X 및 Y는 동일하거나 상이하며, H, 할로, C₁-C₄알킬, 예컨대 CH₃ 및 CF₃, NO₂, C(O)R₁, OR₉, SR₉, CN 및 NR₁₀R₁₁로부터 독립적으로 선택되고;

[0018] R₆은 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬 (예를 들어, 시클로프로필메틸), 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질 및 2-페닐에테닐), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), OR₁₂ 및 NR₁₃R₁₄로부터 선택되고;

[0019] R₇은 OR₁₅, SR₁₅, S(O)R₁₆, SO₂R₁₇, NR₁₃R₁₄ 및 NR₁₂SO₂R₆으로부터 선택되고;

[0020] R₈은 H, OR₁₅, NR₁₃R₁₄, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질) 및 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸)로부터 선택되고;

[0021] R₉는 C₁-C₄알킬, 예를 들어 CH₃ 및 CF₃, C(O)-알킬, 예를 들어 C(O)CH₃, 및 C(O)CF₃으로부터 선택되고;

[0022] R₁₀ 및 R₁₁은 동일하거나 상이하며, H, C₁-C₄알킬 및 -C(O)-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0023] R₁₂는 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리사이클, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질) 및 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸)로부터 선택되고;

- [0025] R₁₃ 및 R₁₄는 동일하거나 상이하며, H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예를 들어, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸), 아미노 아실로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0026] R₁₃ 및 R₁₄는 이들이 결합한 질소와 함께 C₄-C₉헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 폴리헤테로아릴, 비-방향족 폴리헤테로사이클 또는 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클이고;
- [0027] R₁₅는 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 (CH₂)_mZR₁₂로부터 선택되고;
- [0028] R₁₆은 C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 폴리헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 (CH₂)_mZR₁₂로부터 선택되고;
- [0029] R₁₇은 C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 방향족 폴리사이클, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 폴리헤테로아릴 및 NR₁₃R₁₄로부터 선택되고;
- [0030] m은 0 내지 6으로부터 선택된 정수이고;
- [0031] Z는 O, NR₁₃, S 및 S(O)로부터 선택된다.
- [0032] 적절하게, "치환되지 않은"은 치환기가 존재하지 않는 것, 또는 유일한 치환기가 수소인 것을 의미한다.
- [0033] 할로 치환기는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드로부터 선택되며, 바람직하게는 플루오로 또는 클로로이다.
- [0034] 달리 언급하지 않는 한, 알킬 치환기로는 직쇄 및 분지쇄 C₁-C₆알킬이 포함된다. 적합한 직쇄 및 분지쇄 C₁-C₆알킬 치환기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 2-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸 등이 있다. 달리 언급하지 않는 한, 알킬 치환기는 치환되지 않은 알킬기와, 불포화 (즉, 하나 이상의 이중 또는 삼중 C-C 결합이 존재함)를 비롯하여 하나 이상의 적합한 치환기 (아실, 시클로알킬, 할로, 옥시알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, 아실아미노, 및 OR₁₅, 예컨대 알콕시)에 의해 치환된 알킬기 둘 모두를 포함한다. 알킬기에 대해 바람직한 치환기로는 할로, 히드록시, 알콕시, 옥시알킬, 알킬아미노 및 아미노알킬이 있다.
- [0035] 달리 특정하지 않는 한, 시클로알킬 치환기로는 C₃-C₉시클로알킬기, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이 포함된다. 달리 언급하지 않는 한, 시클로알킬 치환기는 치환되지 않은 시클로알킬기와, C₁-C₆알킬, 할로, 히드록시, 아미노알킬, 옥시알킬, 알킬아미노 및 OR₁₅ (예컨대, 알콕시)를 비롯한 하나 이상의 적합한 치환기에 의해 치환된 시클로알킬기 둘 모두를 포함한다. 시클로알킬기에 대해 바람직한 치환기로는 할로, 히드록시, 알콕시, 옥시알킬, 알킬아미노 및 아미노알킬이 있다.
- [0036] 알킬 및 시클로알킬 치환기에 대한 상기 논의는 또한, 알콕시, 알킬 아민, 알킬 케톤, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬술폰 및 알킬 에스테르 치환기 등을 비롯한 다른 치환기의 알킬 부분에도 적용된다.
- [0037] 헤테로시클로알킬 치환기로는 질소, 황, 산소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 9-원 지방족 고리, 예컨대 4- 내지 7-원 지방족 고리가 포함된다. 적합한 헤테로시클로알킬 치환기의 예로는 피롤리딘, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티오프라닐, 피페리딘, 피페라질, 테트라히드로피라닐, 모르폴리노, 1,3-디아자판, 1,4-디아자판, 1,4-옥사제판 및 1,4-옥사티아판이 있다. 달리 언급하지 않는 한, 상기 고리는 탄소 원자 상에서 C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예컨대, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예컨대, 피리딜메틸), 할로, 아미노, 알킬 아미노 및 OR₁₅ (예컨대, 알콕시)를 비롯한 하나 이상의 적합한 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다. 달리 언급하지 않는 한, 질소 헤테로원자는 H, C₁-C₄알킬, 아릴알킬 (예컨대, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예컨대, 피리딜메틸), 아실, 아미노아실, 알킬술폰 및 아릴술폰에 의해 치환되거나 치환되지 않는다.
- [0038] 시클로알킬알킬 치환기로는 화학식 -(CH₂)_{n5}-시클로알킬 (여기서, n5는 1 내지 6의 수임)의 화합물이 포함된다. 적합한 알킬시클로알킬 치환기로는 시클로펜틸메틸, 시클로펜틸에틸, 시클로헥실메틸 등이 있다. 상기 치환기는 알킬 부분 또는 시클로알킬 부분에서, 알킬 및 시클로알킬에 대해 상기 나열된 것들을 비롯한 적합한 치환기

에 의해 치환되거나 치환되지 않는다.

- [0039] 아릴 치환기로는 치환되지 않은 페닐, 및 C₁-C₆알킬, 시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로프로필메틸), 0(CO)알킬, 옥시알킬, 할로, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬 케톤, 니트릴, 카르복시알킬, 알킬술포닐, 아미노술포닐, 아릴술포닐 및 OR₁₅ (예컨대, 알콕시)를 비롯한 하나 이상의 적합한 치환기에 의해 치환된 페닐이 포함된다. 바람직한 치환기로는 C₁-C₆알킬, 시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필메틸), 알콕시, 옥시알킬, 할로, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬 케톤, 니트릴, 카르복시알킬, 알킬술포닐, 아릴술포닐 및 아미노술포닐이 있다. 적합한 아릴기의 예로는 C₁-C₄알킬페닐, C₁-C₄알콕시페닐, 트리플루오로메틸페닐, 메톡시페닐, 히드록시에틸페닐, 디메틸아미노페닐, 아미노프로필페닐, 카르브에톡시페닐, 메탄술포닐페닐 및 톨릴술포닐페닐이 있다.
- [0040] 방향족 폴리사이클로는 나프틸, 및 C₁-C₆알킬, 알킬시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필메틸), 옥시알킬, 할로, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬 케톤, 니트릴, 카르복시알킬, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아미노술포닐 및 OR₁₅ (예컨대, 알콕시)를 비롯한 하나 이상의 적합한 치환기에 의해 치환된 나프틸이 포함된다.
- [0041] 헤테로아릴 치환기로는 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 1 내지 4개의 헤테로원자)를 함유하는 5- 내지 7-원 방향족 고리를 갖는 화합물이 포함된다. 전형적인 헤테로아릴 치환기로는 푸릴, 티에닐, 피롤, 피라졸, 트리아졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피리미딘, 이속사졸릴, 피라진 등이 있다. 달리 언급하지 않는 한, 헤테로아릴 치환기는 탄소 원자 상에서 알킬, 상기 알킬 치환기 및 또다른 헤테로아릴 치환기를 비롯한 하나 이상의 적합한 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다. 질소 원자는, 예를 들어 R₁₃에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, 특히 유용한 N 치환기로는 H, C₁-C₄알킬, 아실, 아미노아실 및 술포닐이 있다.
- [0042] 아릴알킬 치환기로는 화학식 -(CH₂)_{n5}-아릴, -(CH₂)_{n5-1}-(CH-아릴)-(CH₂)_{n5}-아릴 또는 -(CH₂)_{n5-1}-CH(아릴)(아릴) [여기서, 아릴 및 n5는 상기 정의된 바와 같음]의 기가 포함된다. 상기 아릴알킬 치환기로는 벤질, 2-페닐에틸, 1-페닐에틸, 톨릴-3-프로필, 2-페닐프로필, 디페닐메틸, 2-디페닐에틸, 5,5-디메틸-3-페닐펜틸 등이 있다. 아릴알킬 치환기는 알킬 부분 또는 아릴 부분, 또는 둘 모두에서, 알킬 및 아릴 치환기에 대해 상기 기재된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않는다.
- [0043] 헤테로아릴알킬 치환기로는 화학식 -(CH₂)_{n5}-헤테로아릴 (여기서, 헤테로아릴 및 n5는 상기 정의된 바와 같고, 가교기는 헤테로아릴 부분의 탄소 또는 질소에 연결됨)의 기가 포함되며, 그 예로는 2-, 3- 또는 4-피리딜메틸, 이미다졸릴메틸, 퀴놀릴에틸, 및 피롤릴부틸이 있다. 헤테로아릴 치환기는 헤테로아릴 및 알킬 치환기에 대해 상기 논의된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않는다.
- [0044] 아미노 아실 치환기로는 화학식 -C(O)-(CH₂)_n-C(H)(NR₁₃R₁₄)-(CH₂)_n-R₅ (여기서, n, R₁₃, R₁₄ 및 R₅는 상기 기재된 바와 같음)의 기가 포함된다. 적합한 아미노아실 치환기로는 천연 및 비-천연 아미노산, 예를 들어 글리시닐, D-트립토판, L-리시닐, D- 또는 L-호모세리닐, 4-아미노부티르산 아실, ±-3-아민-4-헥세노일이 있다.
- [0045] 비-방향족 폴리사이클 치환기로는, 각 고리가 4- 내지 9-원일 수 있으며 0개 또는 1개 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 함유할 수 있는 것인 비시클릭 및 트리시클릭의 융합 고리계가 포함된다. 비-방향족 폴리사이클의 적합한 예로는 데칼린, 옥타히드로인덴, 퍼히드로벤조시클로헥센, 퍼히드로벤조-[f]-아졸렌이 있다. 상기 치환기는 시클로알킬기에 대해 상기 기재된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않는다.
- [0046] 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리사이클 치환기로는, 각 고리가 4- 내지 9-원일 수 있으며 하나 이상의 고리가 방향족인 비시클릭 및 트리시클릭의 융합 고리계가 포함된다. 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리사이클의 적합한 예로는 메틸렌디옥시페닐, 비스-메틸렌디옥시페닐, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌, 디벤조수베란, 디히드로안트라센, 9H-플루오렌이 있다. 상기 치환기는 니트로에 의해, 또는 시클로알킬기에 대해 상기 기재된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않는다.
- [0047] 폴리헤테로아릴 치환기로는, 각 고리가 독립적으로 5- 또는 6-원일 수 있으며, 융합 고리계가 방향족이도록 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 함유할 수 있는 것인 비시클릭 및 트리시클릭의 융합 고리계가 포함된다. 폴리헤테로아릴 고리계의 적합한 예로는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 피리도피라진, 피롤로피리딘, 푸로피리딘, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오푸란, 벤즈인돌, 벤즈옥사졸, 피롤로퀴놀린 등이 있다. 달리 언급하지 않는 한, 폴리헤테로아릴 치환기는 탄소 원자 상에서 알킬, 상기 알킬

치환기, 및 화학식 $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$ 의 치환기를 비롯한 하나 이상의 적합한 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다. 질소 원자는, 예를 들어 R_{13} 에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, 특히 유용한 N 치환기로는 H, C_1-C_4 알킬, 아실, 아미노아실 및 술폰일이 있다.

[0048] 비-방향족 폴리헤테로시클릭 치환기로는, 각 고리가 4- 내지 9-원일 수 있고, 0, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 (예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 함유할 수 있으며, 0개 또는 1개 이상의 C-C 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있는 것인 비시클릭 및 트리시클릭의 융합 고리계가 포함된다. 비-방향족 폴리헤테로사이클의 적합한 예로는 헥시톨, 시스-퍼히드로-시클로헵타[b]피리디닐, 데카히드로-벤조[f][1,4]옥사제피닐, 2,8-디옥사비시클로[3.3.0]옥탄, 헥사히드로-티에노[3,2-b]티오펜, 퍼히드로피롤로[3,2-b]피롤, 퍼히드로나프티리딘, 퍼히드로-1H-디시클로펜타[b,e]피란이 있다. 달리 언급하지 않는 한, 비-방향족 폴리헤테로시클릭 치환기는 탄소 원자 상에서 알킬 및 상기 알킬 치환기를 비롯한 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다. 질소 원자는, 예를 들어 R_{13} 에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, 특히 유용한 N 치환기로는 H, C_1-C_4 알킬, 아실, 아미노아실 및 술폰일이 있다.

[0049] 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클 치환기로는, 각 고리가 4- 내지 9-원일 수 있고, 0, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있으며, 하나 이상의 고리가 반드시 방향족인 비시클릭 및 트리시클릭의 융합 고리계가 포함된다. 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클의 적합한 예로는 2,3-디히드로인돌, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린, 5,11-디히드로-10H-디벤즈[b,e][1,4]디아제핀, 5H-디벤조[b,e][1,4]디아제핀, 1,2-디히드로피롤로[3,4-b][1,5]벤조디아제핀, 1,5-디히드로-피리도[2,3-b][1,4]디아제핀-4-온, 1,2,3,4,6,11-헥사히드로-벤조[b]피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-5-온이 있다. 달리 언급하지 않는 한, 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리헤테로시클릭 치환기는 탄소 원자 상에서 $-N-OH$, $=N-OH$, 알킬, 및 상기 알킬 치환기를 비롯한 하나 이상의 적합한 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다. 질소 원자는, 예를 들어 R_{13} 에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, 특히 유용한 N 치환기로는 H, C_1-C_4 알킬, 아실, 아미노아실 및 술폰일이 있다.

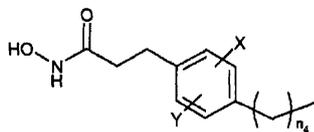
[0050] 아미노 치환기로는 1급, 2급 및 3급 아민, 및 염 형태의 4급 아민이 포함된다. 아미노 치환기의 예로는 모노- 및 디-알킬아미노, 모노- 및 디-아릴 아미노, 모노- 및 디-아릴알킬 아미노, 아릴-아릴알킬아미노, 알킬-아릴아미노, 알킬-아릴알킬아미노 등이 있다.

[0051] 술폰닐 치환기로는 알킬술폰닐 및 아릴술폰닐이 포함되며, 그 예로는 메탄 술폰닐, 벤젠 술폰닐, 토실 등이 있다.

[0052] 아실 치환기로는 화학식 $-C(O)-W$, $-OC(O)-W$, $-C(O)-O-W$ 또는 $-C(O)NR_{13}R_{14}$ (여기서, W는 R_{16} , H 또는 시클로알킬알킬임)의 기가 포함된다.

[0053] 아실아미노 치환기로는 화학식 $-N(R_{12})C(O)-W$, $-N(R_{12})C(O)-O-W$ 및 $-N(R_{12})C(O)-NHOH$ (R_{12} 및 W는 상기 정의된 바와 같음)의 치환기가 포함된다.

[0054] R_2 치환기인 $HON-C(O)-CH=C(R_1)-아릴-알킬-온$ 하기 화학식의 기이다.



[0055]

[0056] 각 치환기에 대해,

[0057] R_1 이 H, 할로 또는 직쇄 C_1-C_4 알킬이고;

[0058] R_2 가 H, C_1-C_6 알킬, C_4-C_9 시클로알킬, C_4-C_9 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, 아미노 아실 및 $-(CH_2)_nR_7$ 로부터 선택되고;

[0059] R_3 및 R_4 가 동일하거나 상이하며, H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0060] R_3 및 R_4 가 이들이 결합한 탄소와 함께 $C=O$, $C=S$ 또는 $C=NR_8$ 을 나타내고;

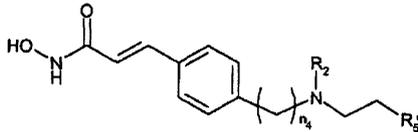
- [0061] R₅가 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 방향족 폴리사이클, 비-방향족 폴리사이클, 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리사이클, 폴리헤테로아릴, 비-방향족 폴리헤테로사이클, 및 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클로부터 선택되고;
- [0062] n, n₁, n₂ 및 n₃이 동일하거나 상이하며, 0 내지 6으로부터 독립적으로 선택되고, n₁이 1 내지 6인 경우에 각각의 탄소 원자는 독립적으로 R₃ 및/또는 R₄로 치환되거나 치환되지 않고;
- [0063] X 및 Y가 동일하거나 상이하며, H, 할로, C₁-C₄알킬, CF₃, NO₂, C(O)R₁, OR₉, SR₉, CN 및 NR₁₀R₁₁로부터 독립적으로 선택되고;
- [0064] R₆이 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 알킬시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, OR₁₂ 및 NR₁₃R₁₄로부터 선택되고;
- [0065] R₇이 OR₁₅, SR₁₅, S(O)R₁₆, SO₂R₁₇, NR₁₃R₁₄ 및 NR₁₂SO₂R₆으로부터 선택되고;
- [0066] R₈이 H, OR₁₅, NR₁₃R₁₄, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;
- [0067] R₉가 C₁-C₄알킬 및 C(O)-알킬로부터 선택되고;
- [0068] R₁₀ 및 R₁₁이 동일하거나 상이하며, H, C₁-C₄알킬 및 -C(O)-알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0069] R₁₂가 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;
- [0070] R₁₃ 및 R₁₄가 동일하거나 상이하며, H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아미노 아실로부터 독립적으로 선택되고;
- [0071] R₁₅가 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 (CH₂)_mZR₁₂로부터 선택되고;
- [0072] R₁₆이 C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 (CH₂)_mZR₁₂로부터 선택되고;
- [0073] R₁₇이 C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 NR₁₃R₁₄로부터 선택되고;
- [0074] m이 0 내지 6으로부터 선택된 정수이고;
- [0075] Z가 O, NR₁₃, S 및 S(O)으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- [0076] 유용한 화학식 I의 화합물로는 n₂ 및 n₃ 중 하나가 0이고 다른 하나가 1인 화합물, 특히 R₂가 H 또는 -CH₂-CH₂-OH 인 것을 비롯하여, R₁, X, Y, R₃ 및 R₄가 각각 H인 화합물이 포함된다.
- [0077] 히드록사메이트 화합물의 한 적합한 부류는 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0078] <화학식 Ia>
-
- [0079] 상기 식에서,
- [0081] n₄는 0 내지 3이고;

[0082] R_2 는 H, C_1-C_6 알킬, C_4-C_9 시클로알킬, C_4-C_9 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, 아미노 아실 및 $-(CH_2)_nR_7$ 로부터 선택되고;

[0083] R_5' 는 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 (예컨대, 피리딜메틸), 방향족 폴리사이클, 비-방향족 폴리사이클, 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리사이클, 폴리헤테로아릴, 또는 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리헤테로사이클이다.

[0084] 히드록사메이트 화합물의 또다른 적합한 부류는 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0085] <화학식 Ia>



[0086]

[0087] 상기 식에서,

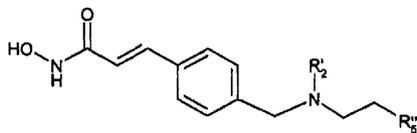
[0088] n_4 는 0 내지 3이고;

[0089] R_2 는 H, C_1-C_6 알킬, C_4-C_9 시클로알킬, C_4-C_9 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, 아미노 아실 및 $-(CH_2)_nR_7$ 로부터 선택되고;

[0090] R_5' 는 아릴, 아릴알킬, 방향족 폴리사이클, 비-방향족 폴리사이클 및 혼합된 아릴과 비-아릴 폴리사이클, 특히 아릴, 예를 들어 p-플루오로페닐, p-클로로페닐, p-O- C_1-C_4 알킬페닐, 예를 들어 p-메톡시페닐, 및 p- C_1-C_4 알킬페닐, 및 아릴알킬, 예를 들어 벤질, 오르토-, 메타- 또는 파라-플루오로벤질, 오르토-, 메타- 또는 파라-클로로벤질, 오르토-, 메타- 또는 파라-모노-, 디- 또는 트리-O- C_1-C_4 알킬벤질, 예컨대 오르토-, 메타- 또는 파라-메톡시벤질, m,p-디에톡시벤질, o,m,p-트리메톡시벤질, 및 오르토-, 메타- 또는 파라-모노-, 디- 또는 트리- C_1-C_4 알킬페닐, 예컨대 p-메틸, m,m-디에틸페닐이다.

[0091] 관심의 대상이 되는 또다른 부류는 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0092] <화학식 Ib>



[0093]

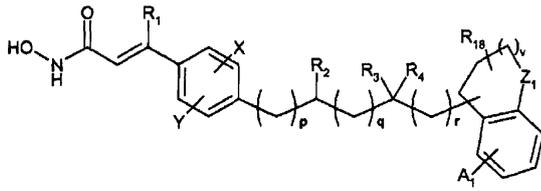
[0094] 상기 식에서,

[0095] R_2' 는 H, C_1-C_6 알킬, C_4-C_6 시클로알킬, 시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로프로필메틸), $(CH_2)_{2-4}OR_{21}$ (여기서, R_{21} 은 H, 메틸, 에틸, 프로필 및 i-프로필임)로부터 선택되고;

[0096] R_5'' 는 치환되지 않은 1H-인돌-3-일, 벤조푸란-3-일 또는 퀴놀린-3-일, 또는 치환된 1H-인돌-3-일, 예를 들어 5-플루오로-1H-인돌-3-일 또는 5-메톡시-1H-인돌-3-일, 벤조푸란-3-일 또는 퀴놀린-3-일이다.

[0097] 관심의 대상이 되는 또다른 히드록사메이트 화합물의 부류는 하기 화학식 Ic의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0098] <화학식 Ic>



[0099]

[0100]

[0101]

[0102]

[0103]

[0104]

[0105]

[0106]

[0107]

[0108]

[0109]

[0110]

[0111]

[0112]

[0113]

[0114]

[0115]

[0116]

상기 식에서,

Z₁을 함유하는 고리는 방향족 또는 비-방향족이며, 상기 비-방향족 고리는 포화되거나 불포화되어 있고;

Z₁은 O, S 또는 N-R₂₀이고;

R₁₈은 H, 할로, C₁-C₆알킬 (메틸, 에틸, t-부틸), C₃-C₇시클로알킬, 아릴 (예컨대, 치환되지 않은 페닐, 또는 4-OCH₃ 또는 4-CF₃에 의해 치환된 페닐), 또는 헤테로아릴 (예컨대, 2-푸라닐, 2-티오펜일, 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜)이고;

R₂₀은 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬-C₃-C₉시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필메틸), 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예컨대, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예컨대, 피리딜메틸), 아실 (예컨대, 아세틸, 프로피오닐, 벤조일) 또는 술포닐 (예컨대, 메탄술포닐, 에탄술포닐, 벤젠술포닐 및 톨루엔술포닐)이고;

A₁은 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, -OR₁₉, 할로, 알킬아미노, 아미노알킬, 할로 또는 헤테로아릴알킬 (예컨대, 피리딜메틸)인 1, 2 또는 3개의 치환기이고;

R₁₉은 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예컨대, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예컨대, 피리딜메틸) 및 -(CH₂CH=CH(CH₃)(CH₂))₁₋₃H로부터 선택되고;

R₂는 H, C₁-C₆알킬, C₄-C₉시클로알킬, C₄-C₉헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, -(CH₂)_nC(O)R₆, 아미노 아실 및 -(CH₂)_nR₇로부터 선택되고;

v는 0, 1 또는 2이고;

p는 0 내지 3이고;

q는 1 내지 5이고, r은 0이거나; 또는

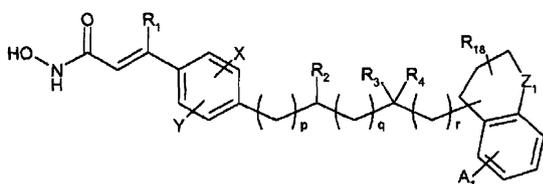
q는 0이고, r은 1 내지 5이며;

여타 가변 치환기는 상기 정의된 바와 같다.

특히 유용한 화학식 Ic의 화합물은 R₂가 H 또는 -(CH₂)_pCH₂OH (여기서, p는 1 내지 3임)인 화합물, 특히 R₁이 H인 화합물, 예를 들어 R₁이 H이고, X 및 Y가 각각 H이고, q가 1 내지 3이고 r이 0이거나, 또는 q가 0이고 r이 1 내지 3인 화합물, 특히 Z₁이 N-R₂₀인 화합물이다. 이들 화합물 중, R₂가 H 또는 -CH₂-CH₂-OH인 것이 바람직하고, q와 r의 합이 1인 것이 바람직하다.

관심의 대상이 되는 또다른 히드록사메이트 화합물의 부류는 하기 화학식 Id의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

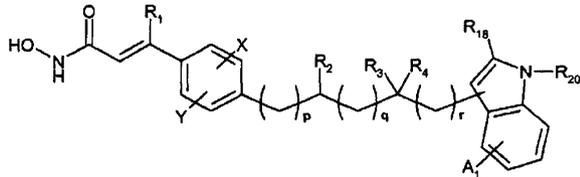
<화학식 Id>



- [0117] 상기 식에서,
- [0118] Z_1 은 O, S 또는 N- R_{20} 이고;
- [0119] R_{18} 은 H, 할로, C_1 - C_6 알킬 (메틸, 에틸, t-부틸), C_3 - C_7 시클로알킬, 아릴 (예컨대, 치환되지 않은 페닐, 또는 4- OCH_3 또는 4- CF_3 에 의해 치환된 페닐) 또는 헤테로아릴이고;
- [0120] R_{20} 은 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬- C_3 - C_9 시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필메틸), 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예컨대, 벤질), 헤테로아릴알킬 (예컨대, 피리딜메틸), 아실 (예컨대, 아세틸, 프로피오닐 및 벤조일) 또는 술포닐 (예컨대, 메탄술포닐, 에탄술포닐, 벤젠술포닐, 톨루엔술포닐)이고;
- [0121] A_1 은 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, $-OR_{19}$ 또는 할로인 1, 2 또는 3개의 치환기이고;
- [0122] R_{19} 은 H, C_1 - C_6 알킬, C_4 - C_9 시클로알킬, C_4 - C_9 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 (예컨대, 벤질) 및 헤테로아릴알킬 (예컨대, 피리딜메틸)로부터 선택되고;
- [0123] p는 0 내지 3이고;
- [0124] q는 1 내지 5이고, r은 0이거나; 또는
- [0125] q는 0이고, r은 1 내지 5이며;
- [0126] 여타 가변 치환기는 상기 정의된 바와 같다.
- [0127] 특히 유용한 화학식 Id의 화합물은 R_2 가 H 또는 $-(CH_2)_pCH_2OH$ (여기서, p는 1 내지 3임)인 화합물, 특히 R_1 이 H인 화합물, 예를 들어 R_1 이 H이고, X 및 Y가 각각 H이고, q가 1 내지 3이고 r이 0이거나, 또는 q가 0이고 r이 1 내지 3인 화합물이다. 이들 화합물 중, R_2 가 H 또는 $-CH_2-CH_2-OH$ 인 것이 바람직하고, q와 r의 합이 1인 것이 바람직하다.

[0128] 추가로, 본 발명은 하기 화학식 Ie의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0129] <화학식 Ie>



- [0130]
- [0131] 상기 식에서, 가변 치환기는 상기 정의된 바와 같다.
- [0132] 특히 유용한 화학식 Ie의 화합물은 R_{18} 이 H, 플루오로, 클로로, 브로모, C_1 - C_4 알킬기, 치환된 C_1 - C_4 알킬기, C_3 - C_7 시클로알킬기, 치환되지 않은 페닐, 파라-위치에서 치환된 페닐, 또는 헤테로아릴 (예컨대, 피리딜) 고리인 화합물이다.
- [0133] 유용한 화학식 Ie의 화합물의 또다른 군은 R_2 가 H 또는 $-(CH_2)_pCH_2OH$ (여기서, p는 1 내지 3임)인 화합물, 특히 R_1 이 H인 화합물, 예를 들어 R_1 이 H이고, X 및 Y가 각각 H이고, q가 1 내지 3이고 r이 0이거나, 또는 q가 0이고 r이 1 내지 3인 화합물이다. 이들 화합물 중, R_2 가 H 또는 $-CH_2-CH_2-OH$ 인 것이 바람직하고, q와 r의 합이 1인 것이 바람직하다. 이들 화합물 중, p가 1인 것이 바람직하고, R_3 과 R_4 가 H인 것이 바람직하다.
- [0134] 유용한 화학식 Ie의 화합물의 또다른 군은 R_{18} 이 H, 메틸, 에틸, t-부틸, 트리플루오로메틸, 시클로헥실, 페닐, 4-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-푸라닐, 2-티오펜, 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜 (여기서, 2-푸라닐, 2-티오펜, 및 2-, 3- 또는 4-피리딜 치환기는 헤테로아릴 고리에 대해 상기 기재된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않음)이고, R_2 가 H 또는 $-(CH_2)_pCH_2OH$ (여기서, p는 1 내지 3임)인 화합물, 특히 R_1 이 H이고, X 및 Y가 각각 H이고, q가 1 내지 3이고 r이 0이거나, 또는 q가 0이고 r이 1 내지 3인 화합물이다. 이들 화합물 중, R_2

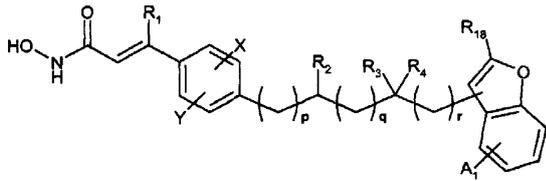
가 H 또는 -CH₂-CH₂-OH인 것이 바람직하고, q와 r의 합이 1인 것이 바람직하다.

[0135] R₂₀이 H 또는 C₁-C₆알킬 (특히, H)인 화학식 Ie의 화합물은 상기 기재된 화학식 Ie의 화합물의 하위 부류 각각의 중요한 구성원이다.

[0136] N-히드록시-3-[4-[(2-히드록시에틸){2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노}메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, N-히드록시-3-[4-[[[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노}메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 및 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노}메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이, 중요한 화학식 Ie의 화합물이다.

[0137] 추가로, 본 발명은 하기 화학식 If의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0138] <화학식 If>



[0139]

[0140] 상기 식에서, 가변 치환기는 상기 정의된 바와 같다.

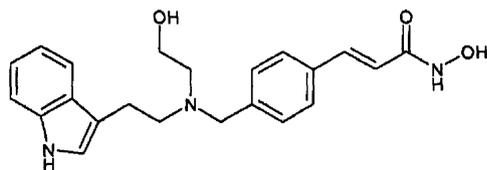
[0141] 유용한 화학식 If의 화합물은 R₂가 H 또는 -(CH₂)_pCH₂OH (여기서, p는 1 내지 3임)인 화합물, 특히 R₁이 H인 화합물, 예를 들어 R₁이 H이고, X 및 Y가 각각 H이고, q가 1 내지 3이고 r이 0이거나, 또는 q가 0이고 r이 1 내지 3인 화합물이다. 이들 화합물 중, R₂가 H 또는 -CH₂-CH₂-OH인 것이 바람직하고, q와 r의 합이 1인 것이 바람직하다.

[0142] N-히드록시-3-[4-[[[2-(벤조푸르-3-일)-에틸]-아미노}메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이, 중요한 화학식 If의 화합물이다.

[0143] 상기 기재된 화합물은 대체로 제약상 허용되는 염의 형태로 사용된다. 제약상 허용되는 염으로는, 적절한 경우에 제약상 허용되는 염기 부가염 및 산 부가염, 예를 들어 금속염, 예컨대 알칼리 금속염 및 알칼리 토금속염, 암모늄 염, 유기 아민 부가염, 및 아미노산 부가염 및 술포네이트 염이 포함된다. 산 부가염으로는 무기산 부가염 (예컨대, 히드록로라이드, 술페이트 및 포스페이트) 및 유기산 부가염 (예컨대, 알킬 술포네이트, 아릴 술포네이트, 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 시트레이트 및 락테이트)이 포함된다. 금속염의 예로 알칼리 금속염 (예컨대, 리튬염, 나트륨염 및 칼륨염), 알칼리 토금속염 (예컨대, 마그네슘염 및 칼슘염), 알루미늄염 및 아연염이 있다. 암모늄염의 예로는 암모늄염 및 테트라메틸암모늄염이 있다. 유기 아민 부가염의 예로는 모르폴린 및 피페리딘과의 염이 있다. 아미노산 부가염의 예로는 글리신, 페닐알라닌, 글루탐산 및 리신과의 염이 있다. 술포네이트 염으로는 메실레이트, 토실레이트 및 벤젠 술포산 염이 있다.

[0144] 화학식 I의 범위 내의 추가의 HDAC 화합물 및 그의 합성 방법은, 2002년 3월 21일에 공개된 WO 02/22577 (이 거명에 의해 온전히 본원에 포함됨)에 개시되어 있다. WO 02/22577의 범위 내의 두 바람직한 화합물은,

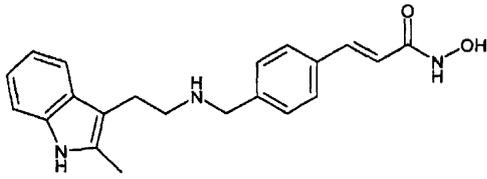
[0145] <화학식 II>



[0146]

[0147] N-히드록시-3-[4-[(2-히드록시에틸){2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노}메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

[0148] <화학식 III>



[0149]

[0150] N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0151] 더욱이, 본 발명은 치료적 유효량의 HDAC 억제제를 이를 필요로 하는 온혈 동물, 특히 인간에게 투여하는 것, 바람직하게는 치료적 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 하나 이상의 염-형성 기를 갖는 이러한 화합물의 염을 이를 필요로 하는 온혈 동물, 바람직하게는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 호지킨병의 치료 방법에 관한 것이다.

[0152] 본원에 사용된 용어 "치료"는 호지킨병을 갖는 환자, 또는 상기 질환의 진단계(pre-stage)에 있는 환자를 치료하여 상기 환자에서 질환의 진행 지연 효과를 일으키는 것을 포함한다.

[0153] 본 발명은, HDAC 억제제를 호지킨병에 대해 치료적으로 유효한 양으로 이를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 호지킨병의 치료 방법을 제공한다.

[0154] 당업자는 상기 및 하기 언급된, HDAC 활성을 억제하는 화합물의 호지킨병에 대한 유익한 효과를 증명하기 위해 관련된 시험 모델을 선택할 충분한 능력이 있다. HDAC 활성을 억제하는 화합물의 약리학적 활성은, 예를 들어 적합한 임상 연구에서, 또는 하기 기재된 실시예에 의해 입증될 수 있다.

[0155] 본 발명은 또한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도, 및 호지킨병 치료용 의약의 제조를 위한 "본 발명의 조합물"의 용도를 제공한다.

[0156] 조합 파트너로는 항증식성 화합물이 포함된다. 이러한 항증식성 화합물로는 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 토포이소머라제 I 억제제; 토포이소머라제 II 억제제; 미세소관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 데아세틸라제 억제제; 세포 분화 과정을 유도하는 화합물; 시클로옥시게나제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제; 항신생물성 항대사물질; 플라틴 화합물; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적으로 하고/하거나 감소시키는 화합물 및 추가의 항혈관신생(anti-angiogenic) 화합물; 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 고나도렐린 효능제; 항안드로겐; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 비스포스포네이트; 생물학적 반응 변형제; 항증식성 항제; 헤파라나제 억제제; Ras 종양원성 이소형의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아좀 억제제; 악성 혈액 종양의 치료에 사용되는 화합물; Flt-3의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; Hsp90 억제제, 예컨대 17-AAG (17-알릴아미노겔다나마이신, NSC330507), 17-DMAG (17-디메틸아미노에틸아미노-17-데메톡시-겔다나마이신, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 (콘포마 테라퓨틱스; Conforma Therapeutics); 테모졸로미드 (테모달(TEMODAL; 등록상표)); 키네신 방추사 단백질 억제제, 예컨대 SB715992 또는 SB743921 (글락소스미스클라인; GlaxoSmithKline), 또는 펜타미딘/클로르프로마진 (콤비네이토알렉스; CombinatoRx); MEK 억제제, 예컨대 ARRY142886 (어레이 피오파마; Array PioPharma), AZD6244 (아스트라제네카; AstraZeneca), PD181461 (화이자; Pfizer) 및 류코보린이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

[0157] 본원에 사용된 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로겐의 생성, 즉 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론이 각각 에스트론 및 에스트라디올로 전환되는 것을 억제하는 화합물을 나타낸다. 상기 용어는 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄, 특히 비-스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스톨락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 예를 들면, 엑세메스탄은 예를 들어 상표명 아로마신(AROMASIN)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 포르메스탄은 예를 들어 상표명 렌타론(LENTARON)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 파드로졸은 예를 들어 상표명 아페마(AFEMA)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 아나스트로졸은 예를 들어 상표명 아리미덱스(ARIMIDEX)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 레트로졸은 예를 들어 상표명 페마라(FEMARA) 또는 페마르(FEMAR)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 아미노글루테티미드는 예를 들어 상표명 오리메넨

(ORIMETEN)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 아로마타제 억제제인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 특히 호르몬 수용체 양성 종양, 예를 들면 유방 종양의 치료에 유용하다.

[0158] 본원에 사용된 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과를 길항하는 화합물을 나타낸다. 상기 용어는 타목시펜, 풀베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 히드로클로라이드를 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 예를 들면, 타목시펜은 예를 들어 상표명 놀바덱스(NOLVADEX)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 랄록시펜 히드로클로라이드는 예를 들어 상표명 에비스타(EVISTA)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 풀베스트란트는 US 4,659,516에 기재된 바와 같이 제제화될 수 있거나, 또는 예를 들면 예를 들어 상표명 파슬로덱스(FASLODEX)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 항에스트로겐인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 특히 에스트로겐 수용체 양성 종양, 예를 들면 유방 종양의 치료에 유용하다.

[0159] 본원에 사용된 용어 "항안드로겐"은 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 억제할 수 있는 임의의 물질을 나타내며, 예를 들면 US 4,636,505에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있는 비칼루타미드 (카소덱스; CASODEX)를 포함하나 이들로 한정되지는 않는다.

[0160] 본원에 사용된 용어 "고나도렐린 효능제"는 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 고세렐린은 US 4,100,274에 개시되어 있으며, 예를 들면 예를 들어 상표명 졸라덱스(ZOLADEX)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 아바렐릭스는 예를 들면 US 5,843,901에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있다.

[0161] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 I 억제제"는 토포테칸, 지마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 그의 유사체인 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148 (WO 99/17804의 화합물 A1)을 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 예를 들면, 이리노테칸은 예를 들어 상표명 캄프토사르(CAMPTOSAR)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 토포테칸은 예를 들어 상표명 하이캄틴(HYCANTIN)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0162] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 II 억제제"는 안트라사이클린, 예컨대 독소루비신 (리포솜 제제, 예를 들면 카엘릭스(CAELYX) 포함), 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논, 예컨대 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신, 예컨대 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 예를 들면, 에토포시드는 예를 들어 상표명 에토포포스(ETOPOPHOS)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 테니포시드는 예를 들어 상표명 VM 26-브리스톨(VM 26-BRISTOL)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 독소루비신은 예를 들어 상표명 아드리블라스틴(ADRIBLASTIN) 또는 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 에피루비신은 예를 들어 상표명 파르모루비신(FARMORUBICIN)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 이다루비신은 예를 들어 상표명 자베도스(ZAVEDOS)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 미톡산트론은 예를 들어 상표명 노반트론(NOVANTRON)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0163] 용어 "미세소관 활성제"는 미세소관 안정화 화합물 및 미세소관 탈안정화 화합물, 및 마이크로튜블린 중합 억제제를 나타내며, 탁산, 예를 들면 파클리탁셀 및 도세탁셀, 빈카 알칼로이드, 예를 들면 빈블라스틴, 특히 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴, 특히 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈, 디스코데르몰리드, 코히친 및 에포틸론 및 그의 유도체, 예를 들면 에포틸론 B 또는 D 또는 이들의 유도체를 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 예를 들면, 파클리탁셀은 예를 들어 탁솔(TAXOL)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 도세탁셀은 예를 들어 상표명 탁소텔(TAXOTERE)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 빈블라스틴 술페이트는 예를 들어 상표명 빈블라스틴 R.P.(VINBLASTIN R.P.)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 빈크리스틴 술페이트는 예를 들어 상표명 파르미스틴(FARMISTIN)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 디스코데르몰리드는 예를 들면 US 5,010,099에 개시된 바와 같이 수득할 수 있다. 또한, WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 및 WO 00/31247에 개시된 에포틸론 유도체가 포함된다. 에포틸론 A 및/또는 B가 특히 바람직하다.

[0164] 본원에 사용된 용어 "알킬화제"는 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소우레아 (BCNU 또는 글리아델(Gliadel))를 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 예를 들면, 시클로포스파미드는 예를 들어 상표명 시클로스티(CYCLOSTIN)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 이포스파미드는 예를 들어 상표명 홀록산(HOLOXAN)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.

- [0165] 본원에 사용된 용어 "플라틴 화합물"은 카르보플라틴, 시스플라틴, 시스플라티늄 및 옥살리플라틴을 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 예를 들면, 카르보플라틴은 예를 들어 상표명 카르보플랫(CARBOPLAT)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 옥살리플라틴은 예를 들어 상표명 엘록사틴(ELOXATIN)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0166] 본원에 사용된 용어 "단백질 또는 지질 키나제 활성화, 또는 단백질 또는 지질 포스파타제 활성을 표적으로 하고/하거나 감소시키는 화합물; 또는 추가의 항혈관신생 화합물"은 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제, 예를 들면
- [0167] a) 혈소판-유래의 성장 인자-수용체 (PDGFR)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 PDGFR의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 PDGF 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들면 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들면 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111;
- [0168] b) 섬유아세포 성장 인자-수용체 (FGFR)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물;
- [0169] c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I (IGF-IR)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 IGF-IR의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 IGF-I 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 예컨대 WO 02/092599에 개시된 화합물, 또는 IGF-I 수용체의 세포외 도메인을 표적으로 하는 항체 또는 그의 성장 인자의 세포외 도메인을 표적으로 하는 항체;
- [0170] d) Trk 수용체 티로신 키나제 족의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 또는 예프린 B4 억제제;
- [0171] e) Axl 수용체 티로신 키나제 족의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물;
- [0172] f) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물;
- [0173] g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 이마티닙;
- [0174] h) C-Kit 수용체 티로신 키나제 - (PDGFR 족의 일부)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Kit 수용체 티로신 키나제 족의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들면 이마티닙;
- [0175] i) c-Abl 족의 구성원, 이들의 유전자-융합 산물 (예를 들면, BCR-Abl 키나제) 및 돌연변이의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Abl 족의 구성원 및 이들의 유전자-융합 산물의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들면 이마티닙 또는 닐로티닙 (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 (파크-데이비스; Parke-Davis); 또는 다사티닙 (BMS-354825);
- [0176] j) 단백질 키나제 C (PKC) 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 족의 구성원, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt의 구성원 및 Ras/MAPK 족의 구성원, 및/또는 시클린-의존성 키나제 (CDK) 족의 구성원의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 US 5,093,330에 개시된 스타우로스포린 유도체, 예를 들면 미도스타우린; 예를 들면 UCN-01, 사핀글, BAY 43-9006, 브리오스타틴(Bryostatins) 1, 페리포신(Perifosine); 일모포신(Imofosine); RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; 아이시스(Isis) 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물, 예컨대 WO 00/09495에 개시된 화합물; FTI; PD184352 또는 QAN697 (P13K 억제제) 또는 AT7519 (CDK 억제제)를 포함하는 추가의 화합물의 예;
- [0177] k) 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙 메실레이트 (글리벡; GLEEVEC) 또는 티르포스틴(tyrphostin)을 포함하는 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물 (티르포스틴은 바람직하게는 저분자량 (Mr < 1500)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 특히 화합물의 벤질리덴말로니트릴 군 또는 S-아릴벤젠말로니트릴 또는 이중기질 퀴놀린 군으로부터 선택된 화합물, 보다 특히 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 거울상이성질체; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG 957 및 아다포스틴 (4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노)-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 화합물임);
- [0178] l) 수용체 티로신 키나제의 상피 성장 인자 족 (동종이량체 또는 이종이량체로서의 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4)

및 이들의 돌연변이의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 상피 성장 인자 수용체 족의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 EGF 수용체 티로신 키나제 족의 구성원, 예를 들면 EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 억제하거나 또는 EGF 또는 EGF 관련 리간드에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체, 및 특히 WO 97/02266 (예를 들면, 실시예 39의 화합물) 또는 EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, 및 특히 WO 96/30347 (예를 들면, CP 358774로 공지된 화합물), WO 96/33980 (예를 들면, 화합물 ZD 1839) 및 WO 95/03283 (예를 들면, 화합물 ZM105180)에 일반적으로 및 구체적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체; 예를 들면 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin; 상표명)), 세톡시맙 (에르비투스(Erbix; 상표명)), 이레사(Iressa), 타르세바(Tarceva), OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체 (WO 03/013541에 개시되어 있음); 및

- [0179] m) c-Met 수용체의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Met의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 또는 c-Met의 세포외 도메인을 표적으로 하거나 또는 HGF에 결합하는 항체
- [0180] 를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0181] 추가의 항혈관신생 화합물은 이들의 활성에 대해 다른 기전을 갖는 화합물, 예를 들면 단백질 또는 지질 키나제 억제와 관련이 없는 화합물, 예를 들면 탈리도미드 (탈로미드; THALOMID) 및 TNP-470을 포함한다.
- [0182] 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 예를 들면 포스파타제 1, 포스파타제 2A 또는 CDC25의 억제제, 예를 들면 오키다산(okadaic acid) 또는 이들의 유도체이다.
- [0183] 세포 분화 과정을 유도하는 화합물은, 예를 들면 레티노산, α -토코페롤, γ -토코페롤 또는 δ -토코페롤 또는 α -토코트리엔놀, γ -토코트리엔놀 또는 δ -토코트리엔놀이다.
- [0184] 본원에 사용된 용어 시클로옥시게나제 억제제는, 예를 들면 Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕시브 (셀레브렉스; CELEBREX), 로페콕시브 (비옥스; VIOXX), 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들면 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕시브를 포함하나 이들로 한정되지는 않는다.
- [0185] 본원에 사용된 용어 "비스포스포네이트"는 에트리돈산, 클로드론산, 티루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 예를 들면, "에트리돈산"은 예를 들어 상표명 디드로넬(DIDRONEL)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, "클로드론산"은 예를 들어 상표명 보네포스(BONEFOS)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, "티루드론산"은 예를 들어 상표명 스킨리드(SKELID)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, "파미드론산"은 예를 들어 상표명 아레디아(AREDIA)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, "알렌드론산"은 예를 들어 상표명 포사맥스(FOSAMAX)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, "이반드론산"은 예를 들어 상표명 본드라넛(BONDRANAT)으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, "리세드론산"은 예를 들어 상표명 악토넬(ACTONEL)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, "졸레드론산"은 예를 들어 상표명 조메타(ZOMETA)로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0186] 용어 "mTOR 억제제"는 포유동물의 라파마이신 표적 (mTOR)을 억제하며 항증식성 활성을 보유하는 화합물을 나타내며, 예컨대 시롤리무스 (라파문 (Rapamune; 등록상표)), 에베롤리무스 (세르티칸(Certican; 상표명)), CCI-779 및 ABT578이 있다.
- [0187] 본원에 사용된 용어 "헤파라나제 억제제"는 헤파린 술페이트 분해를 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 나타낸다. 상기 용어는 PI-88을 포함하나 이것으로 한정되지는 않는다.
- [0188] 본원에 사용된 용어 "생물학적 반응 조절제"는 림포카인 또는 인터페론, 예를 들면 인터페론 γ 를 나타낸다.
- [0189] 본원에 사용된 용어 "Ras 종양원성 이소형 (예를 들면, H-Ras, K-Ras 또는 N-Ras) 억제제"는 Ras의 종양원성 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 나타내며, 예를 들면 "파르네실 트랜스퍼라제 억제제", 예를 들면 L-744832, DK8G557 또는 R115777 (자르네스트라; Zarnestra)이 있다.
- [0190] 본원에 사용된 용어 "텔로머라제 억제제"는 텔로머라제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 나타낸다. 텔로머라제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 텔로머

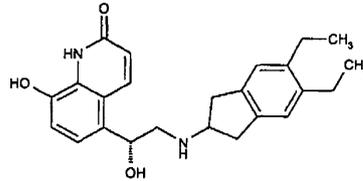
라제 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들면 텔로메스타틴이다.

- [0191] 본원에 사용된 용어 "메티오닌 아미노펩티다제 억제제"는 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 나타낸다. 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 예를 들면 벤가미드 또는 이들의 유도체이다.
- [0192] 본원에 사용된 용어 "프로테아좀 억제제"는 프로테아좀의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 나타낸다. 프로테아좀의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물로는, 예를 들어 보르테조미드(Bortezomid) (벨케이드(Velcade; 상표명)) 및 MLN 341이 있다.
- [0193] 본원에 사용된 용어 "매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제" 또는 ("MMP" 억제제)는 콜라겐 펩티도유사 및 비-펩티도유사 억제제, 테트라사이클린 유도체, 예를 들면 히드록사메이트 펩티도유사 억제제 바티마스타트 및 그의 경구 생체이용가능한 유사체 마리마스타트 (BB-2516), 프리노마스타트 (AG3340), 메타스타트 (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996을 포함하나 이들로 한정되지는 않는다.
- [0194] 본원에 사용된 용어 "악성 혈액 종양의 치료에 사용되는 화합물"은 FMS-유사 티로신 키나제 억제제, 예를 들면 FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (F1t-3R)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 인터페론, 1-b-D-아라비노푸란실시토신 (ara-c) 및 비술판; 및 ALK 억제제, 예를 들면 역형성(anaplastic) 림프종 키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 포함하나 이들로 한정되지는 않는다.
- [0195] FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (F1t-3R)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 F1t-3R 수용체 키나제 족을 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들면 PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518이다.
- [0196] 본원에 사용된 용어 "HSP90 억제제"는 HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 유비퀴틴 프로테아좀 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해하거나, 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들면 17-알릴아미노, 17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 겔다나마이신 유도체; 다른 겔다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제제이다.
- [0197] 본원에 사용된 용어 "항증식성 항체"는 트라스투주맙 (헤르셉틴; 상표명), 트라스투주맙-DM1, 에르비투스, 베바시주맙 (아바스틴(Avastin; 상표명)), 리투시맙 (리투산(Rituxan; 등록상표)), PR064553 (항-CD40) 및 2C4 항체를 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 항체는, 예를 들면 무손상 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 2 가지 이상의 무손상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체, 및 바람직한 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편을 의미한다.
- [0198] 용어 "항백혈병 화합물"은, 예를 들면 피리미딘 유사체 Ara-C (데옥시시티딘의 2'-알파-히드록시 리보스 (아라비노시드) 유도체임)를 포함한다. 또한, 히폭산틴의 퓨린 유사체, 6-머캅토피린 (6-MP) 및 플루다라빈 포스페이트가 포함된다.
- [0199] 본원에 사용된 "소마토스타틴 수용체 길항제"는 소마토스타틴 수용체를 표적으로 하거나, 처치하거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 옥트레오티드 및 SOM230을 나타낸다.
- [0200] 종양 세포 파괴 접근법은 전리 방사선과 같은 접근법을 나타낸다. 이상 및 이하에서 언급된 용어 "전리 방사선"은 전자기선 (예컨대, X-선 및 감마-선) 또는 입자 (예컨대, 알파 및 베타 입자)로 나타나는 전리 방사선을 의미한다. 전리 방사선은 방사선 요법 등에서 제공되며, 당업계에서 공지되어 있다 (문헌 [Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)] 참조).
- [0201] 본원에 사용된 용어 EDG 결합제는 림프구 재순환을 조절하는 면역억제제 군, 예컨대 FTY720을 나타낸다.
- [0202] 용어 리보뉴클레오티드 환원효소 억제제는 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오시드 유사체를 나타내며, 플루다라빈 및/또는 시토신 아라비노시드 (ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-머캅토피린 (특히, ALL에 대해 ara-C와 함께 사용됨) 및/또는 펜토스타틴을 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 리보뉴클레오티드 환원효소 억제제는 특히 히드록시우레아 또는 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체, 예컨대 PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 또는 PL-8 (문헌 [Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961

(1994)]에 언급되어 있음)이다.

- [0203] 본원에 사용된 용어 "S-아테노실메티오닌 데카르복실라제 억제제"는 US 5,461,076에 개시된 화합물을 포함하나 이들로 한정되지는 않는다.
- [0204] 또한, 특히 WO 98/35958에 개시된 VEGF의 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예를 들면 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들면 숙시네이트, 또는 WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 및 EP 0 769 947에 개시된 것; 문헌 [Prewett et al., Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999)]; [Yuan et al., Proc Natl Acad Sci USA, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996)]; [Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998)] 및 [Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)], WO 00/37502 및 WO 94/10202에 기재된 것; 안지오스타틴 (ANGIOSTATIN) (문헌 [O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994)]에 기재되어 있음); 엔도스타틴 (ENDOSTATIN) (문헌 [O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)]에 기재되어 있음); 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주맵; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예를 들면 rhuMAb 및 RHUFab, VEGF 압타머, 예를 들면 마쿠곤(Macugon); FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgG1 항체, 안지오자임(Angiozyme) (RPI 4610) 및 베바시주맵 (아바스틴; 상표명)이 포함된다.
- [0205] 본원에 사용된 광역학 요법은 암을 치료 또는 예방하기 위해 감광성 화합물로 공지된 특정 화합물을 사용하는 요법을 나타낸다. 광역학 요법의 예로는, 예를 들어 비쥬다인(VISUDYNE) 및 포르피머(porphimer) 나트륨과 같은 화합물로의 치료가 있다.
- [0206] 본원에 사용된 혈관신생억제(angiostatic) 스테로이드는 혈관신생을 차단하거나 억제하는 화합물을 나타내며, 예를 들면 아네코르타브, 트리암시놀론, 히드로코르티손, 11- α -에피히드로코티졸, 코르텍솔론, 17 α -히드록시 프로그스테론, 코르티코스테론, 데스옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 텍사메타손 등이 있다.
- [0207] 코르티코스테로이드를 함유하는 이식물은, 예를 들면 플루오시놀론, 텍사메타손과 같은 화합물을 나타낸다.
- [0208] 다른 화학요법 화합물로는 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 조절제, 바람직하게는 림포카인 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 유도체; shRNA 또는 siRNA; 또는 부수적 화합물 또는 상이하거나 알려지지 않은 작용 기전을 갖는 화합물이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.
- [0209] 본 발명의 화합물은 또한 특히 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 예컨대 상기 언급된 질환의 치료에서, 예를 들면 약물의 치료 활성 증강제 또는 약물의 필요 투여량 또는 잠재적 부작용을 감소시키는 수단으로서, 다른 약물 물질, 예컨대 소염 약물, 기관지확장 약물 또는 항히스타민 약물 물질과 함께 사용되는 동시-치료 화합물로 유용하다. 본 발명의 화합물은 고정된 제약 조성물로 다른 약물 물질과 함께 혼합될 수 있거나, 또는 다른 약물 물질 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 개별적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물과 소염 약물, 기관지확장 약물, 항히스타민 약물 또는 진해성 약물 물질의 조합물을 포함하며, 상기 본 발명의 화합물 및 상기 약물 물질은 동일한 제약 조성물에 포함되거나 또는 상이한 제약 조성물에 포함될 수 있다.
- [0210] 적합한 소염 약물로는 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 부데소니드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 푸로에이트, 또는 WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (특히, 실시예 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 및 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592에 기재되어 있는 스테로이드, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229에 기재되어 있는 것과 같은 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제; LTB4 길항제, 예컨대 LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 및 US 5451700에 기재된 것; LTD4 길항제, 예컨대 몬테루카스트 및 자피르루카스트; PDE4 억제제, 예컨대 실로밀라스트 (아리플로(Ariflo; 등록상표, 글락소스미스클라인), 로플루밀라스트 (바이크 굴덴; Byk Gulden), V-11294A (나프; Napp), BAY19-8004 (바이엘; Bayer), SCH-351591 (쉐링-플로; Schering-Plough), 아로필린 (알미랄 프로테스파마; Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (파크-데이비스), AWD-12-281 (아스타 메디카; Asta Medica), CDC-801 (셀진; Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (셀진), VM554/UM565 (베르날리스; Vernalis), T-440 (다나베; Tanabe), KW-4490 (교와하코 고교; Kyowa Hakko Kogyo), 및 WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO

WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 및 WO 04/037805에 개시된 것; A2a 효능제, 예컨대 EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 및 WO 04/046083에 개시된 것; A2b 길항제, 예컨대 WO 02/42298에 기재된 것; 및 베타-2 아드레날린수용체 효능제, 예컨대 알부테롤 (살부타몰), 메타프로테레놀, 테르부탈린, 살메테롤, 페노테롤, 프로카테롤, 및 특히 포르모테롤 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 WO 0075114 (상기 문헌은 본원에 포함됨)의 화학식 I의 화합물 (유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태), 바람직하게는 상



기 문헌의 실시예의 화합물, 특히 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 뿐만 아니라 WO 04/16601의 화학식 I의 화합물 (유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태), 및 또한 WO 04/033412의 화합물이 있다.

[0211] 적합한 기관지확장 약물로는 항콜린성 또는 항무스카린성 화합물, 특히 이프라트로퓜 브로마이드, 옥시트로퓜 브로마이드, 티오토로퓜 염 및 CHF 4226 (키에시; Chiesi), 및 글리코피롤레이트 뿐만 아니라 WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 및 WO 04/018422에 개시된 화합물이 있다.

[0212] 적합한 항히스타민 약물 물질로는 세티리진 히드록로라이드, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마레이트, 프로메타진, 로라티딘, 데솔로라티딘, 디펜히드라민 및 펙소페나딘 히드록로라이드, 악티바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 에바스틴, 에피나스틴, 미졸라스틴 및 테페나딘, 뿐만 아니라 WO 03/099807, WO 04/026841 및 JP 2004107299에 개시된 것이 있다.

[0213] 본 발명의 화합물과 소염 약물의 다른 유용한 조합물은 케모카인 수용체, 예를 들면 CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5의 길항제, 특히 CCR-5 길항제, 예컨대 웨링-플로 길항제 SC-351125, SCH-55700 및 SCH-D, 다케다(Takeda) 길항제, 예컨대 N-[[4-[[[6,7-디히드로-2-(4-메틸페닐)-5H-벤조-시클로헵텐-8-일]카르보닐]아미노]페닐]-메틸]테트라히드로-N,N-디메틸-2H-피란-4-아미늄 클로라이드 (TAK-770), 및 US 6166037 (특히, 특허청구범위 제18항 및 제19항), WO 00/66558 (특히, 특허청구범위 제8항), WO 00/66559 (특히, 특허청구범위 제9항), WO 04/018425 및 WO 04/026873에 기재된 CCR-5 길항제와의 조합물이다.

[0214] 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인되는 활성 화합물의 구조는 표준 목록 "머크 인덱스(The Merck Index)" 최신판 또는 데이터베이스, 예를 들면 페이턴츠 인터내셔널(Patents International) (예를 들면, IMS 월드 퍼블리케이션즈 (IMS World Publications)에서 찾아볼 수 있다.

[0215] 화학식 I의 화합물과 함께 사용될 수 있는 상기 언급된 화합물은 당업계의 문헌, 예컨대 상기 인용된 문헌에 기재된 바와 같이 제조하고 투여할 수 있다.

[0216] 또한, 화학식 I의 화합물은 공지된 치료 방법 (예를 들어, 호르몬 또는 특히 방사선의 투여)과 함께 유리하게 사용될 수 있다.

[0217] 화학식 I의 화합물은 특히 방사선감작화제로서, 특히 방사선요법에 불량한 민감도를 나타내는 종양의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0218] "조합물"은 하나의 투여량 단위 형태의 고정된 조합물을 의미하거나, 또는 화학식 I의 화합물과 조합 파트너가 독립적으로 동시에 또는 특히 상기 조합 파트너가 협동 효과, 예를 들면 상승 효과를 나타내도록 시간 간격을 두고 개별적으로 투여될 수 있는, 조합 투여에 사용되는 부분품들의 키트를 의미한다.

[0219] **실시예**

[0220] ● LBH589의 전임상 활성을 3종의 호지킨 림프종 세포주인 RPMI6666, HD-MY-Z 및 L428의 증식 및 생존능에 대해 시험하였다.

- [0221] ● HL 세포주는 LBH589에 극도의 민감성을 나타내었다 (IC₅₀ 값이 200 pM 내지 50 nM임).
- [0222] ● 외투세포 림프종 및 소포 림프종의 세포주는 LBH589에 극도의 민감성을 표시하였다.
- [0223] ● 이들 농도는 인간 연구에서 안전하게 투여될 수 있는 용량에 의해 용이하게 달성될 수 있었다.
- [0224] ● CTCL 세포주는 LBH589에 극도로 민감성이었다. pan-DAC 억제제는 CTCL 마우스 모델에서 충분한 종양 퇴행을 초래하였다.
- [0225] ● LBH589는 E μ -myc 마우스 림프종 모델의 퇴행을 초래하고, 생존을 연장시켰다.
- [0226] ● B-세포 림프종 단백질-2 (Bcl2)는 E μ -myc 마우스 종양에서의 LBH589에 대한 저항성을 매개하였다. Bcl2는 환자 계층화 표지자가 될 수 있다.
- [0227] 시험관내에서 호지킨 림프종 세포주에서의 LBH589의 단일 제제 항종양 활성을 하기 표 1에 요약하였다.
- [0228] <표 1>

세포주	질환 유형	IC50	LD50	LD90
RPMI 6666	호지킨 림프종	0.2	6.7	274.7
HD-MY-Z	호지킨 림프종	50.8	239.5	>10,000
L-428	호지킨 림프종	10.5	26.1	57.5

- [0229]
- [0230] IC50: 세포주의 성장을 50% 억제하는 데 요구되는 LBH589 농도
- [0231] LD50: 세포주 집단을 50% 사멸시키는 데 요구되는 LBH589 농도
- [0232] LD90: 세포주 집단을 90% 사멸시키는 데 요구되는 LBH589 농도