(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0107962
(43) 공개일자 2012년10월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/436 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7015545
(22) 출원일자(국제) 2010년11월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년06월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/056942
(87) 국제공개번호 WO 2011/062939
국제공개일자 2011년05월26일
(30) 우선권주장
61/262,342 2009년11월18일 미국(US)
61/292,032 2010년01월04일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
부오나미치, 실비아
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 메사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치 인크.
도르쉬, 마리온
미국 02130 메사추세츠주 자메이카 플레인 닐리언 크레센트 17
가르시아-에체베리아, 까를로스
프랑스 에프-92210 세인트-클라우드 불르바흐 데라 헤뿌블리끄 11
(74) 대리인
위혜숙, 양영준

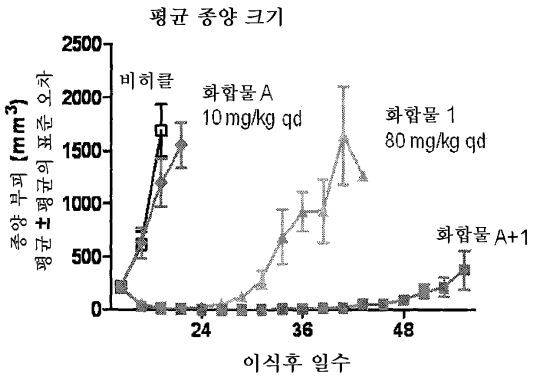
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **고형 종양 및 다른 악성종양의 치료를 위한 방법 및 조성물**

(57) 요 약

암의 치료를 위한, mTOR 및 하류 이펙터의 키나제 억제제 및 헷지호그 경로 억제제의 조합물.

대 표 도 - 도1

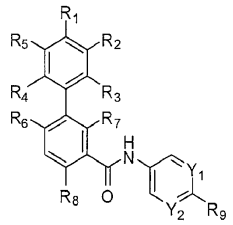


특허청구의 범위

청구항 1

스무슨드(Smoothened) 억제제인 제1 작용제 및 mTOR 억제제인 제2 작용제를 포함하며, 여기서 제1 작용제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조합물.

<화학식 I>



(상기 식에서,

Y_1 및 Y_2는 독립적으로 N 및 CR_{10}으로부터 선택되고; 여기서 R_{10}은 수소, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시 및 -$OXNR_{10a}R_{10b}$로부터 선택되고; 여기서 R_{10a} 및 R_{10b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-6}알킬로부터 선택되고;

R_1은 시아노, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시, C_{6-10}아릴, 디메틸-아미노, C_{1-6}알킬-술파닐 및 C_{3-8}헤테로시클로알킬 (2개 이하의 C_{1-6}알킬 라디칼로 임의로 치환됨)로부터 선택되고;

R_2 및 R_5는 독립적으로 수소, 시아노, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시 및 디메틸아미노로부터 선택되고;

R_3 및 R_4는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 및 할로치환된-C_{1-6}알콕시로부터 선택되거나; 또는 R_1과 R_2 또는 R_1과 R_5는 이들 둘 다가 부착되어 있는 페닐과 함께 C_{5-10}헤테로아릴을 형성하고;

R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 및 할로치환된-C_{1-6}알콕시로부터 선택되고; 단, R_6 및 R_7은 둘 다 수소는 아니고;

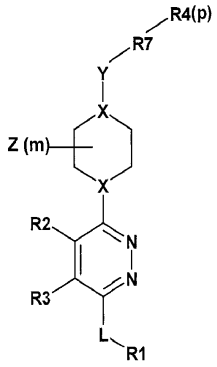
R_8은 수소, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 및 할로치환된-C_{1-6}알콕시로부터 선택되고;

R_9는 -$S(O)_2R_{11}$, -$C(O)R_{11}$, -OR_{11}, -$NR_{12a}R_{12b}$ 및 -R_{11}로부터 선택되고; 여기서 R_{11}은 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고; R_{12a} 및 R_{12b}는 독립적으로 C_{1-6}알킬 및 히드록시-치환된-C_{1-6}알킬로부터 선택되고;

여기서, 상기 R_9의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시, C_{6-10}아릴-C_{0-4}알킬, C_{5-10}헤테로아릴-C_{0-4}알킬, C_{3-12}시클로알킬 및 C_{3-8}헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환될 수 있고;

여기서, 상기 R_9의 아릴-알킬 치환기는 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시 및 메틸-피페라지닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환됨);

<화학식 II>



(상기 식에서,

R1은 비치환 또는 치환될 수 있는 C_{6-14} 아릴 기 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 기이고;

R2 및 R3은 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알킬OH이거나, 또는 R2 및 R3은 융합된 C_{3-14} 시클로알킬 기를 형성하고;

L은 결합, C_{1-8} 알킬렌, -C(O)O-, -C(O)NR9-, -C_{1-8} 알킬OH-, -C_{1-8} 할로알킬-, -C(O)-, -NH- 또는 -O-이고;

X 및 W는 독립적으로 N 또는 CR5이고, X 또는 W 중 적어도 1개는 N이고;

R7은 C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기 또는 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기이고;

R4는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8} 알콕시, 할로, NR6R8, C(O)OR6, C(O)NR6R8, C_{1-8}할로알킬, 포르밀, 카르브알콕시, C_{1-8}알킬OH, C(O)R6, SO_2R6, C(O)NHC$_{1-8}$알킬R6, NR6R8, SO_2NR6R8, OCF_3, NHC(O)R6, CH_2OC(O)NR6R8, CH_2NR6R8, NHC(O)OR6, NHC(O)NR6R8, CH_2NHSO_2R6, CH_2NHC(O)OR6, OC(O)R6 또는 NHC(O)R6이고, 이는 치환 또는 비치환될 수 있고;

Z는 C_{1-8} 알킬, CN, OH 또는 할로겐이고;

m 및 p는 독립적으로 0 내지 3이고;

Y는 결합, C_{1-8} 알킬렌, -C(O)-, -C(O)O-, -CH(OH)- 또는 -C(O)NR10이고;

R5는 H, 할로겐, CN, 저급 알킬, OH, OCH_3 또는 OCF_3이고;

여기서, R1은 C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴 기, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 할로, NH_2, CN, OCF_3, OH, C(O)NR6R8, C(O)R6, NR6R8, NHC(O)R6, SO_2R6, SO_2NR6R8 중 1개 이상에 의해 치환될 수 있고;

R9 및 R10은 독립적으로 C_{1-8} 알킬 또는 H이고;

R6 및 R8은 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8}할로알킬, C_{1-8} 알킬OH, C_{1-8}알콕시이거나, 또는 1개의 원자 상의 2개의 R6은 헤테로원자 함유 고리를 형성할 수 있고;

여기서, R4, R6 및 R8은 비치환되거나, 또는 C_{1-8} 알킬, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8} 알킬OH, OH, 옥소, C_{1-8} 할로알킬, 카르복시C_{1-8} 알킬 또는 SO_2C_{1-8}알킬, 할로, -OCH_3, -OCF_3, -OH, -NH_2 중 1개 이상에 의해 치환될 수 있음).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 작용제가 2-메틸-4'-트리플루오로메톡시-비페닐-3-카르복실산 [6-(시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 제1 작용제가 2-[(R)-4-(6-벤질-4,5-디메틸-피리다진-3-일)-2-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일]-프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 제2 작용제가 mTORC1 복합체에 대해 활성인 mTOR 알로스테릭 억제제 또는 mTORC1 및 mTORC2 복합체에 대해 활성인 ATP 경쟁적 mTOR 억제제인 조합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 제2 작용제가 AY-22989, 에베롤리무스, CCI-779, AP-23573, MK-8669, AZD-8055, Ku-0063794, OSI-027, WYE-125132로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 제2 작용제가 에베롤리무스인 조합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 제1 작용제가 2-메틸-4'-트리플루오로메톡시-비페닐-3-카르복실산 [6-(시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조합물.

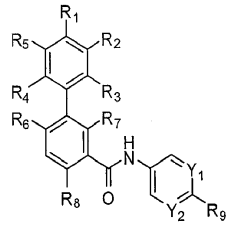
청구항 8

제6항에 있어서, 제1 작용제가 2-[(R)-4-(6-벤질-4,5-디메틸-피리다진-3-일)-2-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일]-프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조합물.

청구항 9

스무슨드 억제제인 제1 작용제 및 mTOR 억제제인 제2 작용제를 포함하며, 여기서 제1 작용제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.

<화학식 I>



(상기 식에서,

Y_1 및 Y_2는 독립적으로 N 및 CR_{10}으로부터 선택되고; 여기서 R_{10}은 수소, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시 및 -$OXNR_{10a}R_{10b}$로부터 선택되고; 여기서 R_{10a} 및 R_{10b}는 수소 및 C_{1-6}알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R_1은 시아노, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시, C_{6-10}아릴, 디메틸-아미노, C_{1-6}알킬-술파닐 및 C_{3-8}헤테로시클로알킬 (2개 이하의 C_{1-6}알킬 라디칼로 임의로 치환됨)로부터 선택되고;

R_2 및 R_5는 독립적으로 수소, 시아노, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시 및 디메틸아미노로부터 선택되고;

R_3 및 R_4는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 및 할로치환된-C_{1-6}알콕시로부터 선택되거나; 또는 R_1과 R_2 또는 R_1과 R_5는 이들 둘 다가 부착되어 있는 페닐과 함께 C_{5-10}헤테로아릴을 형

성하고;

R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 및 할로치환된-C_{1-6}알콕시로부터 선택되고; 단, R_6 및 R_7은 둘 다 수소는 아니고;

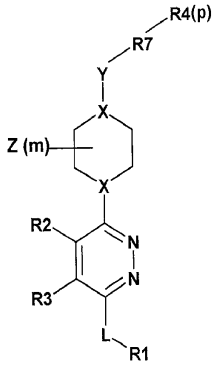
R_8은 수소, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 및 할로치환된-C_{1-6}알콕시로부터 선택되고;

R_9는 $-S(O)_2R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-OR_{11}$, $-NR_{12a}R_{12b}$ 및 $-R_{11}$로부터 선택되고; 여기서 R_{11}은 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고; R_{12a} 및 R_{12b}는 독립적으로 C_{1-6}알킬 및 히드록시-치환된-C_{1-6}알킬로부터 선택되고;

여기서, 상기 R_9의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시, C_{6-10}아릴-C_{0-4}알킬, C_{5-10}헤테로아릴-C_{0-4}알킬, C_{3-12}시클로알킬 및 C_{3-8}헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환될 수 있고;

여기서, 상기 R_9의 아릴-알킬 치환기는 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시 및 메틸-피페라지닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환됨);

<화학식 II>



(상기 식에서,

R1은 비치환 또는 치환될 수 있는 C_{6-14} 아릴 기 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 기이고;

R2 및 R3은 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알킬OH이거나, 또는 R2 및 R3은 융합된 C_{3-14} 시클로알킬 기를 형성하고;

L은 결합, C_{1-8} 알킬렌, -C(O)O-, -C(O)NR9-, $-C_{1-8}$ 알킬OH-, $-C_{1-8}$ 할로알킬-, -C(O)-, -NH- 또는 -O-이고;

X 및 W는 독립적으로 N 또는 CR5이고, X 또는 W 중 적어도 1개는 N이고;

R7은 C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기 또는 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기이고;

R4는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8} 알콕시, 할로, NR6R8, C(O)OR6, C(O)NR6R8, C_{1-8}할로알킬, 포르밀, 카르브알콕시, C_{1-8}알킬OH, C(O)R6, SO_2R6, $C(O)NHC_{1-8}$알킬R6, NR6R8, SO_2NR6R8, OCF_3, NHC(O)R6, $CH_2OC(O)NR6R8$, CH_2NR6R8, NHC(O)OR6, NHC(O)NR6R8, CH_2NHSO_2R6, $CH_2NHC(O)OR6$, OC(O)R6 또는 NHC(O)R6이고, 이는 치환 또는 비치환될 수 있고;

Z는 C_{1-8} 알킬, CN, OH 또는 할로겐이고;

m 및 p는 독립적으로 0 내지 3이고;

Y는 결합, C_{1-8} 알킬렌, -C(O)-, -C(O)O-, -CH(OH)- 또는 -C(O)NR10이고;

R5는 H, 할로겐, CN, 저급 알킬, OH, OCH_3 또는 OCF_3이고;

여기서, R1은 C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴 기, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 할로, NH_2, CN, OCF_3, OH, C(O)NR6R8, C(O)R6, NR6R8, NHC(O)R6, SO_2R6, SO_2NR6R8 중 1개 이상에 의해 치환될 수 있고;

R9 및 R10은 독립적으로 C_{1-8} 알킬 또는 H이고;

R6 및 R8은 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8}할로알킬, C_{1-8} 알킬OH, C_{1-8}알콕시이거나, 또는 1개의 원자 상의 2개의 R6은 헤테로원자 함유 고리를 형성할 수 있고;

여기서, R4, R6 및 R8은 비치환되거나, 또는 C_{1-8} 알킬, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8} 알킬OH, OH, 옥소, C_{1-8} 할로알킬, 카르복시C_{1-8} 알킬 또는 SO_2C_{1-8}알킬, 할로, $-OCH_3$, $-OCF_3$, -OH, $-NH_2$ 중 1개 이상에 의해 치환될 수 있음)

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 제2 작용제가 AY-22989, 에베롤리무스, CCI-779, AP-23573, MK-8669, AZD-8055, Ku-0063794, OSI-027, WYE-125132로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 제2 작용제가 에베롤리무스인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 제1 작용제가 2-메틸-4'-트리플루오로메톡시-비페닐-3-카르복실산 [6-(시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 제1 작용제가 2-[(R)-4-(6-벤질-4,5-디메틸-피리다진-3-일)-2-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일]-프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조성물.

청구항 14

헷지호그(Hedgehog) 경로 또는 mTOR과 관련된 암 치료용 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조합물의 용도.

청구항 15

제14항에 있어서, 암이 수모세포종인 용도.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 고형 종양 및 혈액 악성종양의 치료를 위한, mTOR 억제제 및 헷지호그 경로 억제제의 조합물.

배 경 기 술

[0002] 관련 배경 기술

[0003] 헷지호그(Hedgehog) 신호전달 경로는 당업계에 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Nybakken et al., Curr. Opin. Genet. Dev. 2002, 12:503-511]; 및 [Lum et al., Science 2003, 299: 2039-2045] 참조). 간략하게, 헷지호그 리간드 부재 하에서는 막횡단 수용체인 패치드(Patched) (Ptch)가 스무슨드(Smoothened) (Smo)에 결합하여 Smo의 기능을 차단한다. 리간드의 존재 하에서는 이러한 억제가 완화되어 Smo가 신호전달 캐스케이드를 개시할 수 있도록 함으로써, 세포질 단백질인 퓨즈드(fused) (Fu) 및 퓨즈드 억제인자(Suppressor of Fused) (SuFu)로부터 전사 인자인 Gli가 방출된다. 불활성 상태에서 SuFu는 Gli가 핵으로 전위되지 못하도록 막는다. 활성 상태에서는 Fu가 SuFu를 억제시켜 Gli가 방출된다. Gli 단백질은 핵으로 전위되고, 표적 유전자 전사를

제어한다.

[0004] 통상적으로, Hh 신호전달은 세포 증식, 분화 및 배아 패턴 형성 동안에 엄격하게 제어된다. 그러나, 예를 들어 경로를 구성적으로 활성화시키는 돌연변이로 인한 헷지호그 신호전달 경로의 비정상적인 활성은 병리학적 결과를 가질 수 있다. 예로서, 패치드의 기능 상실 돌연변이는 골린(Gorlin) 증후군 (기저 세포 모반 증후군(BCNS)으로도 공지된, 피부 및 뇌 암의 위험이 큰 유전성 증후군) 및 산발성 BCC에서 발견되며, Smo 및 Gli의 기능 획득 돌연변이는 기저 세포 암종, 수모세포종 및 교모세포종과 관련되어 있다. 기저 세포 암종 (BCC)은 피부암의 가장 흔한 형태이며, 매년 90,000명이 넘는 미국인에서 발병한다.

[0005] Hh의 구성적 활성화는 BCC, 수모세포종 (가장 흔한 소아 뇌 종양), 횡문근육종, 췌장암, 소세포 폐암, 전립선암 및 유방암에서 종양형성을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다. 종양형성에서의 역할 이외에, Hh 신호전달은 또한 전립선암의 전이와 관련되어 있다. Hh 신호전달은 다수의 추가 유형의 종양 유형과 관련있을 수 있고, 이러한 관련은 지속적으로 발견될 것으로 예상되며; 이는 전세계 다수의 암 센터에서의 활발한 연구 분야이다.

[0006] 이와 같은 암 세포의 증식은 Hh 경로 활성화를 필요로 하며, Hh 신호전달 경로를 차단하는 것은 종종 암 세포 증식을 억제한다. 실제로, Hh 길항제 시클로파민 및 항-Gli1 siRNA는 이들 암 세포의 증식을 효과적으로 차단할 수 있으며, 이종이식 모델에서 종양 크기를 감소시킬 수 있는데, 이는 Hh 길항제가 단독으로 또는 다른 작용제와 조합되어 이들 암의 치료에 대한 신규 화학 치료 요법을 제공할 수 있다는 것을 시사한다. Hh 길항제 시클로파민은 동물 모델에서 전립선암의 전이를 억제하는 것으로 밝혀졌다.

[0007] Smo의 구성적 활성화가 암 (예를 들어, BCC)을 초래하고, Smo가 Ptch에 의한 억제로부터 풀려날 때 종양원성이 될 수 있다는 증거는 이러한 장애의 치료에서의 치료제로서 단독 또는 조합물인 Smo 길항제의 유용성을 시사한다. (문헌 [Stone et al. (1996) Nature 384: 129]). 따라서, 헷지호그 신호전달 경로의 활성을 조절하는, 예를 들어 Smo 활성을 조절하는 분자가 치료적으로 유용하다.

[0008] mTOR (라파마이신의 포유동물 표적)은 세포의 세포질에서 우세하게 발견되는 키나제 단백질이다. 이는 세포 증식, 혈관신생 및 세포 대사와 관련된 수많은 생물학적 과정의 중추적 조절자로서의 역할을 한다. mTOR은 주로 리보솜을 포함하는 세포의 번역 장치를 켜고 끔으로써 영향을 미치고, 단백질 합성을 담당한다. mTOR은 수많은 세포 신호전달 경로를 위한 수렴의 주요한 세포내 지점이다. mTOR은 세포에서 mTOR로부터 상류에 위치한 이러한 경로를 통해 전송된 활성화 또는 억제 신호에 반응하여 그의 조절 기능을 수행한다. 이러한 다양한 신호전달 경로는 다양한 성장 인자 (혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF), 표피 성장 인자 (EGF), 인슐린-유사 성장 인자 1 (IGF-1) 포함), 호르몬 (에스트로겐, 프로게스테론), 및 영양소 (글루코스, 아미노산) 또는 산소의 존재 또는 부재에 의해 활성화된다. 이러한 신호전달 경로 중 하나 이상은 많은 상이한 유형의 암을 갖는 환자에서 비정상적으로 활성화될 수 있어, 탈조절된 세포 증식, 종양 혈관신생 및 비정상 세포 대사를 초래한다.

발명의 내용

[0009] 발명의 간단한 요약

[0010] 본 발명은 헷지호그 신호전달 경로를 억제하는 제1 작용제, 및 mTOR, 즉 mTOR 및 그의 하류 이펙터의 키나제 활성을 억제하는 제2 작용제를 포함하는 조합물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 헷지호그 신호전달 경로를 억제하는 제1 작용제, mTOR 및 하류 이펙터의 키나제 활성을 억제하는 제2 작용제, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0011] 이와 관련하여, 인간 조직에서 헷지호그 경로의 활성화는 건선과 같은 질환, 및 악성 림프종 (LM), 다발성 골수종 (MM), 뇌, 근육 및 피부, 전립선의 암, 수모세포종, 췌장 선암종 및 소세포 폐 암종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 특정 유형의 암을 초래할 수 있다. 헷지호그 신호전달 경로의 개선된 활성화는 수많은 질환의 병리상태 및/또는 증상학에 기여한다. 따라서, 헷지호그 신호전달 경로의 활성을 조절하는 분자는 이러한 질환의 치료에서 치료제로서 유용하다.

[0012] 또한, 본 발명은 세포 증식성 장애, 특히 암 치료용 의약의 제조에서의, 치료 유효량의 헷지호그 신호전달 경로를 억제하는 제1 작용제 및 mTOR 및 하류 이펙터의 키나제 활성을 억제하는 제2 작용제 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물 또는 그의 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0013] 본 발명의 상기 조성물 및 조성물의 사용 방법에 있어서, 본 발명의 조성물의 제1 작용제는 Smo에 결합할 수 있고 본 발명의 조성물의 제2 작용제는 mTOR의 키나제 활성의 억제제이다.

[0014] 본 발명의 상기 조합물, 조성물, 및 조성물의 사용 방법에 있어서, 본 발명의 조성물은 세포 또는 조직을 포함하는 시스템에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 인간 환자 또는 동물 대상체에 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 Ptch+/-Hic+/- 동종이식 수모세포종 모델에 대한 화합물 A 및 화합물 1의 조합물의 효과를 보여주며, 조합물이 화합물 1의 항종양 활성에 대한 내성을 방지하거나 지연시킴을 종양 부피의 감소에 의해 증명한다.

도 2는 Ptch+/-Hic+/- 동종이식 수모세포종 모델에서 화합물 A 및 화합물 1의 조합물의 효과를 종료까지 시간에 따라 보여주며, 화합물 1의 항종양 활성에 대한 내성을 방지하거나 또는 지연시킴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

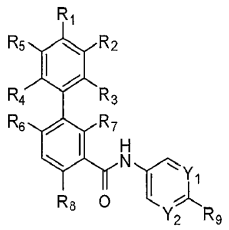
[0016] 발명의 상세한 설명

[0017] 본 발명은 비제한적으로 하기 대표적인 예에 의해 추가로 예시되고, 이는 본 발명을 예시하려는 의도이며, 이들로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0018] 화학식 I에 대한 화합물 - 스무슨드 억제제

[0019] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물; 및 그의 N-옥시드 유도체, 전구약물 유도체, 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이성질체의 혼합물; 및 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염 및 용매화물 (예를 들어, 수화물)을 제공한다.

[0020] <화학식 I>

[0021] 

[0022] 상기 식에서,

[0023] Y_1 및 Y_2는 독립적으로 N 및 CR_{10}으로부터 선택되고; 여기서 R_{10}은 수소, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시 및 $-OXNR_{10a}R_{10b}$로부터 선택되고; 여기서 R_{10a} 및 R_{10b}는 독립적으로 수소 및 C_{1-6}알킬로부터 선택되고;

[0024] R_1은 시아노, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시, C_{6-10}아릴, 디메틸-아미노, C_{1-6}알킬-술파닐 및 C_{3-8}헤테로시클로알킬 (2개 이하의 C_{1-6}알킬 라디칼로 임의로 치환됨)로부터 선택되고;

[0025] R_2 및 R_5는 독립적으로 수소, 시아노, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시 및 디메틸아미노로부터 선택되고;

[0026] R_3 및 R_4는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 및 할로치환된-C_{1-6}알콕시로부터 선택되거나; 또는 R_1과 R_2 또는 R_1과 R_5는 이들 둘 다가 부착되어 있는 페닐과 함께 C_{5-10}헤테로아릴을 형성하고;

[0027] R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 및 할로치환된-C_{1-6}알콕시로부터 선택되고; 단, R_6 및 R_7은 둘 다 수소는 아니고;

[0028] R_8은 수소, 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 및 할로치환된-C_{1-6}알콕시로부터 선택되고;

[0029] R_9는 $-S(O)_2R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-OR_{11}$, $-NR_{12a}R_{12b}$ 및 $-R_{11}$로부터 선택되고; 여기서 R_{11}은 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬

및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고; R_{12a} 및 R_{12b}는 독립적으로 C_{1-6}알킬 및 히드록시-치환된-C_{1-6}알킬로부터 선택되고;

[0030] 여기서, 상기 R_9의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시, C_{6-10}아릴-C_{0-4}알킬, C_{5-10}헤테로아릴-C_{0-4}알킬, C_{3-12}시클로알킬 및 C_{3-8}헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환될 수 있고;

[0031] 여기서, 상기 R_9의 아릴-알킬 치환기는 할로, C_{1-6}알킬, 할로치환된-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로치환된-C_{1-6}알콕시 및 메틸-피페라지닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환된다.

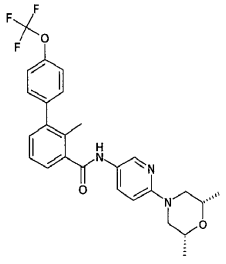
[0032] 제2 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 N-옥시드 유도체, 개별 이성질체 및 이성질체의 혼합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 적합한 부형제와의 혼합물로 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

[0033] 화학식 I의 화합물은 헷지호그 경로 억제제이다.

[0034] 화학식 I의 바람직한 화합물은 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [4-(모르폴린-4-술포닐)-페닐]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-2-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-메톡시-2-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-메톡시-2-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-시클로헥실-페닐)-아미드, 4'-메톡시-2-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(2-메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-디메틸아미노-2-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-시클로헥실-페닐)-아미드, 4'-디메틸아미노-2-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 6-클로로-4'-디메틸아미노-비페닐-3-카르복실산 (6-[1,4]옥사제판-4-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-클로로-4'-디메틸아미노-비페닐-3-카르복실산 (6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-클로로-4'-디메틸아미노-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-클로로-4'-메톡시-비페닐-3-카르복실산 [6-(2-메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 6-클로로-4'-메톡시-비페닐-3-카르복실산 (6-[1,4]옥사제판-4-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-클로로-4'-메톡시-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-클로로-4'-메톡시-비페닐-3-카르복실산 (6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-메톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-메톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-[1,4]옥사제판-4-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-메톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(2-메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-디메틸아미노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(2-메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-디메틸아미노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-[1,4]옥사제판-4-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-디메틸아미노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-메톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-에톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-메틸-4'-메틸술파닐-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-디메틸아미노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-메틸-[1,1';4',1"]터페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 3'-클로로-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 2',4'-디클로로-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 2'-클로로-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 3'-클로로-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 3',4'-디클로로-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 3'-클로로-6-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6,4'-디메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-에틸-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-tert-부틸-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-메틸-4'-프로필-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-이소부틸-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-이소프로필-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6,2',6'-트리메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6,2',3'-트리메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-메틸-3'-트리플루오로메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-메틸-3',5'-비스트리플루오로메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 3'-이소프로폭시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 3'-에톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 2',6'-디메톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-메틸-4'-트리플루오로메톡시-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-메틸-3'-트리플루오로메톡시-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 4'-메톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페

닐)-아미드, 3'-메톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 4'-(2-디메틸아미노-에톡시)-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 3'-디메틸아미노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 4'-플루오로-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 3'-플루오로-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 2'-플루오로-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 4-메틸-N-(4-모르폴린-4-일-페닐)-3-퀴녹살린-6-일-벤즈아미드, 6-메틸-4'-(4-메틸-피페라진-1-일)-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 2'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 3'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-[1,4]옥사제판-4-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(2-메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-5'-일)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (3-플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (3-클로로-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (3-브로모-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (3-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-모르폴린-4-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4-시클로헥실-페닐)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 비페닐-4-일아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (4'-메톡시-비페닐-4-일)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [4-(4-벤질-피페라진-1-일)-페닐]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [4-(피페리딘-1-술포닐)-페닐]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [4-(피롤리딘-1-술포닐)-페닐]-아미드, 4'-시아노-6-메톡시-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-시아노-2-메톡시-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-시아노-2-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 3'-플루오로-4'-메톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-이소프로폭시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-부톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 3'-클로로-4'-메톡시-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-메톡시-6,3'-디메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-아제판-1-일-피리딘-3-일)-아미드, 4'-시아노-2-메틸-비페닐-3-카르복실산 [4-(피페리딘-1-술포닐)-페닐]-아미드, 4'-시아노-6-플루오로-비페닐-3-카르복실산 [4-(피페리딘-1-술포닐)-페닐]-아미드, 6-브로모-4'-시아노-비페닐-3-카르복실산 [4-(피페리딘-1-술포닐)-페닐]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-벤질-[1,4]디아제판-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-티오펜-3-일메틸-[1,4]디아제판-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-2-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-메톡시-2-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 2-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 2-메틸-4'-트리플루오로메톡시-비페닐-3-카르복실산 [6-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-2-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(2-메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-2-플루오로-비페닐-3-카르복실산 [4-(피페리딘-1-술포닐)-페닐]-아미드, 4'-시아노-6-트리플루오로메틸-비페닐-3-카르복실산 [4-(피페리딘-1-술포닐)-페닐]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-피리딘-4-일메틸-[1,4]디아제판-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-피리딘-3-일메틸-[1,4]디아제판-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(2,6-디메톡시-벤질)-[1,4]디아제판-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(2-에톡시-벤질)-[1,4]디아제판-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 (6-{4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤질]-[1,4]디아제판-1-일}-피리딘-3-일)-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(4-메톡시-2,3-디메틸-벤질)-[1,4]디아제판-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-[1,4]디아제판-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-피리딘-2-일메틸-[1,4]디아제판-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-벤조[1,3]디옥솔-4-일메틸-[1,4]디아제판-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-[1,4]디아제판-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(2-디메틸아미노-벤질)-[1,4]디아제판-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤질)-[1,4]디아제판-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(2,3-디플루오로-벤질)-[1,4]디아제판-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비

페닐-3-카르복실산 {6-[4-(2-클로로-4-플루오로-벤질)-[1,4]디아제판-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(2,6-디플루오로-벤질)-[1,4]디아제판-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 2-클로로-4'-시아노-비페닐-3-카르복실산 [4-(피페리딘-1-술포닐)-페닐]-아미드, 4'-시아노-6-트리플루오로메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 2-클로로-4'-시아노-비페닐-3-카르복실산 [6-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-에틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(3-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-피페라진-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(3-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(4-이소부틸-벤질)-피페라진-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(4-tert-부틸-벤질)-피페라진-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(7-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-피페라진-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-벤질-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-피리딘-3-일메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(4-디플루오로메톡시-벤질)-피페라진-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(4-시아노-벤질)-피페라진-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-퀴놀린-5-일메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-피리딘-4-일메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-피리딘-2-일메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(4-이미다졸-1-일-벤질)-피페라진-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 {6-[4-(3-시아노-벤질)-피페라진-1-일]-피리딘-3-일}-아미드, 4'-시아노-6-메틸-비페닐-3-카르복실산 [6-(4-이소퀴놀린-5-일메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-아미드, (R)-2-메틸-N-(6-(2-메틸모르폴리노)피리딘-3-일)-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드, 4'-시아노-2-메틸-N-(6-술포닐모르폴리노피리딘-3-일)비페닐-3-카르복스아미드, (S)-4'-시아노-2-메틸-N-(6-(2-메틸모르폴리노)피리딘-3-일)비페닐-3-카르복스아미드, (R)-6-클로로-N-(6-(2-메틸모르폴리노)피리딘-3-일)-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드, 4'-시아노-2-메틸-N-(6-술피닐모르폴리노피리딘-3-일)비페닐-3-카르복스아미드, 4'-시아노-N-(6-(디이소부틸아미노)피리딘-3-일)-2-메틸비페닐-3-카르복스아미드, 4'-시아노-N-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-5-일)-2-메틸비페닐-3-카르복스아미드, N-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-5-일)-2-메틸-4'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-카르복스아미드,
N-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-5-일)-2-메틸-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드,
N-(2-(비스(2-히드록시에틸)아미노)피리미딘-5-일)-2-메틸-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드,
2-메틸-N-(6-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)피리딘-3-일)-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드,
N-(5-클로로-6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-3-일)-2-메틸-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드, N-(6-((2R,6S)-2,6-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-2-메틸-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드, N-(6-(4-에틸피페라진-1-카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드, 2-메틸-N-(6-(2-옥소피페라진-1-일)피리딘-3-일)-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드, 2-메틸-N-(6-(1-(피리딘-4-일메틸)피페리딘-4-일)피리딘-3-일)-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드, 2-메틸-N-(6-(2-옥소-4-(피리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드, 2-메틸-N-(6-(1-(피리딘-4-일메틸)피페리딘-3-일)피리딘-3-일)-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드, N-(6-(1-에틸피페리딘-3-일)피리딘-3-일)-2-메틸-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드 및 N-(6-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-3-일)-2-메틸-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-카르복스아미드 및 하기 화학식을 갖는 2-메틸-4'-트리플루오로메톡시-비페닐-3-카르복실산 [6-(시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일]-아미드 (또한 본원에서 화합물 1로서 식별됨):



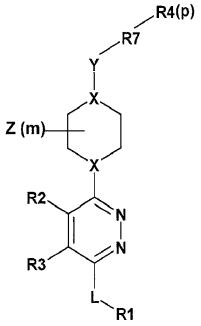
[0035] 화합물 1 로부터 선택된다.

[0036] 상기 화학식 I의 화합물은 추가로 WO 2007/131201에 기재되어 있다.

[0037] 화학식 II의 화합물 - 스무슨드 억제제

[0038] 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0039] <화학식 II>



[0040]

[0041] 상기 식에서,

[0042] R1은 비치환 또는 치환될 수 있는 C_{6-14} 아릴 기 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 기이고;

[0043] R2 및 R3은 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알킬OH이거나, 또는 R2 및 R3은 융합된 C_{3-14} 시클로알킬 기를 형성하고;

[0044] L은 결합, C_{1-8} 알킬렌, -C(O)O-, -C(O)NR9-, -C_{1-8} 알킬OH-, -C_{1-8} 할로알킬-, -C(O)-, -NH- 또는 -O-이고;

[0045] X 및 W는 독립적으로 N 또는 CR5이고, X 또는 W 중 적어도 1개는 N이고;

[0046] R7은 C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기 또는 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기이고;

[0047] R4는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8} 알콕시, 할로, NR6R8, C(O)OR6, C(O)NR6R8, C_{1-8}할로알킬, 포르밀, 카르브알콕시, C_{1-8}알킬OH, C(O)R6, SO_2R6, C(O)NHC$_{1-8}$알킬R6, NR6R8, SO_2NR6R8, OCF_3, NHC(O)R6, CH_2OC(O)NR6R8, CH_2NR6R8, NHC(O)OR6, NHC(O)NR6R8, CH_2NHSO_2R6, CH_2NHC(O)OR6, OC(O)R6 또는 NHC(O)R6이고, 이는 치환 또는 비치환될 수 있고;

[0048] Z는 C_{1-8} 알킬, CN, OH 또는 할로겐이고;

[0049] m 및 p는 독립적으로 0 내지 3이고;

[0050] Y는 결합, C_{1-8} 알킬렌, -C(O)-, -C(O)O-, -CH(OH)- 또는 -C(O)NR10이고;

[0051] R5는 H, 할로겐, CN, 저급 알킬, OH, OCH_3 또는 OCF_3이고;

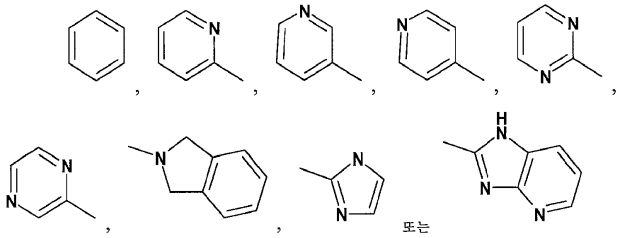
[0052] 여기서, R1은 C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴 기, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 할로, NH_2, CN, OCF_3, OH, C(O)NR6R8, C(O)R6, NR6R8, NHC(O)R6, SO_2R6, SO_2NR6R8 중 1개 이상에 의해 치환될 수 있고;

[0053] R9 및 R10은 독립적으로 C_{1-8} 알킬 또는 H이고;

[0054] R6 및 R8은 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8}할로알킬, C_{1-8} 알킬OH, C_{1-8}알콕시이거나, 또는 1개의 원자 상의 2개의 R6은 헤테로원자 함유 고리를 형성할 수 있고;

[0055] 여기서, R4, R6 및 R8은 비치환되거나, 또는 C_{1-8} 알킬, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8} 알킬OH, OH, 옥소, C_{1-8} 할로알킬, 카르복스C_{1-8} 알킬 또는 SO_2C_{1-8}알킬, 할로, -OCH_3, -OCF_3, -OH, -NH_2 중 1개 이상에 의해 치환될 수 있다.

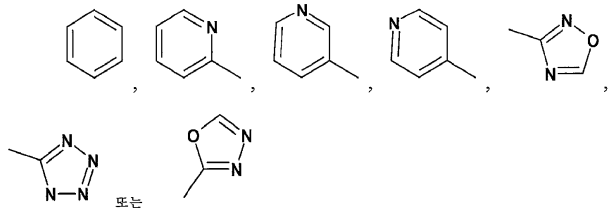
[0056] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R7이



[0057]

[0058] 인 화학식 II의 화합물을 포함한다.

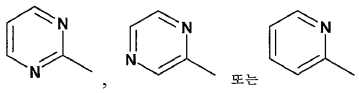
[0059] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이

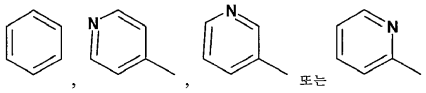


[0060]

[0061] 인 제1항에 따른 화학식 II의 화합물을 포함한다.

[0062] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

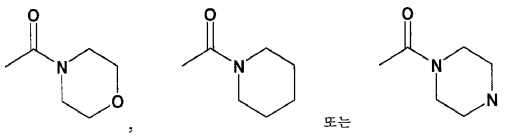
[0063] R7이  이고,

[0064] R1이  인 화학식 II의 화합물을 포함한다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R4가 $C(O)OC_{1-8}$ 알킬, CF_3, C(O)OR6, C(O)NR6R8, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알킬OH, C(O)R6, SO_2R6, $C(O)NHC_{1-8}$ 알킬R6, $C(CH_3)(CH_3)(OH)$, $C(O)CH_3$, $C(CH_2)CH_3$ 또는 $C(CH_3)(CH_2OH)OH$이고;

[0066] R6 및 R8이 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알케닐, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기 또는 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기인 화학식 II의 화합물을 포함한다.

[0067] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R4가 비치환 또는 치환될 수 있는

[0068]  인 화학식 II의 화합물을 포함한다.

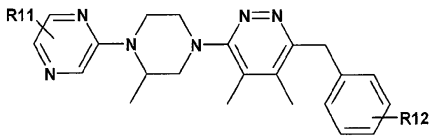
[0069] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R2 및 R3이 C_{1-8} 알킬인 화학식 II의 화합물을 포함한다.

[0070] 추가 실시양태에서, 본 발명은 R2 및 R3이 CH_3인 화학식 II의 화합물을 포함한다.

[0071] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 L이 -O-, -NH-, -C(O)-, -CH(OH)-, $-CH_2-$, $-CF_2-$, -CHF-, -COH- 또는 결합인 화학식 II의 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 L이 $-CH_2-$인 화학식 I의 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 두 X가 모두 N이고, Z가 CH_3인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0072] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IIa의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0073] <화학식 IIa>



[0074]

[0075] 상기 식에서,

[0076] R11은 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8} 알콕시, 할로, NR13R14, C(O)OR13, C(O)NR13R14, C_{1-8}할로알킬, 포르밀, 카르브알콕시, C_{1-8}알킬OH, C(O)R13, SO_2R13, C(O)NHC$_{1-8}$알킬R13, NR13R14, SO_2NR13R14, OCF_3, NHC(O)R13, CH_2OC(O)NR13R14, CH_2NR13R14, NHC(O)OR13, NHC(O)NR13R14, CH_2NHSO_2R13, CH_2NHC(O)OR13, OC(O)R13 또는 NHC(O)R13이고, 이는 치환 또는 비치환될 수 있고;

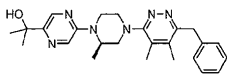
[0077] R12는 H, C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴 기, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 할로, NH_2, CN, OCF_3, OH, C(O)NR13R14, C(O)R13, NR13R14, NHC(O)R13, SO_2R13, SO_2NR13R14이고;

[0078] R13 및 R14는 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8}할로알킬, C_{1-8} 알킬OH, C_{1-8}알콕시이거나, 또는 1개의 원자 상의 R13 및 R14는 헤테로원자 함유 고리를 형성할 수 있고;

[0079] 여기서, R11, R13 및 R14는 비치환되거나, 또는 C_{1-8} 알킬, C_{3-14} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴 기, 5 내지 14원 헤테로아릴 기, 3 내지 14원 시클로헤테로알킬 기, C_{1-8} 알킬OH, OH, 옥소, C_{1-8} 할로알킬, 카르복스C_{1-8} 알킬, 또는 SO_2C_{1-8}알킬, 할로, $-OCH_3$, $-OCF_3$, -OH, $-NH_2$ 중 1개 이상에 의해 치환될 수 있다.

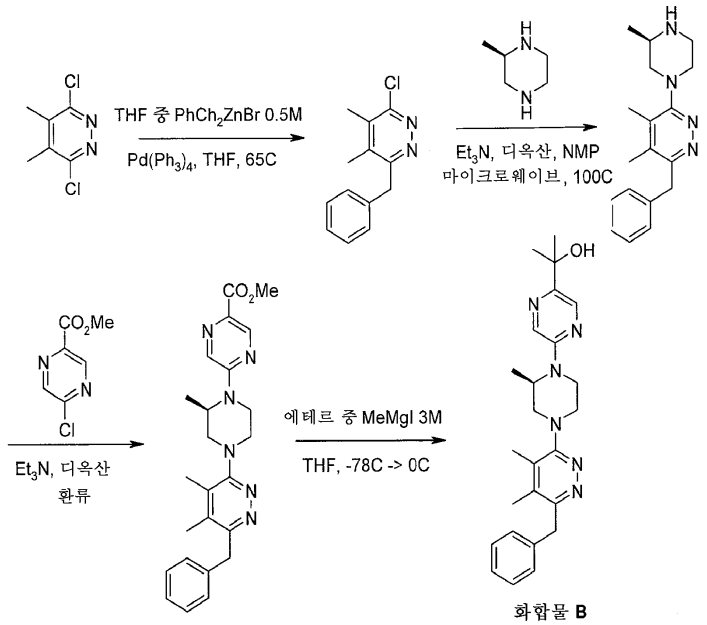
[0080] 화학식 II 및 IIa의 화합물은 추가로 대응 국제 출원 번호 PCT/EP09/059138을 갖는 미국 특허 출원 12/503,565의 내용에 기재되어 있다.

[0081] 화학식 II의 바람직한 화합물은 하기 화학식의 2-[(R)-4-(6-벤질-4,5-디메틸-피리다진-3-일)-2-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일]-프로판-2-올 (또한 본원에서 화합물 B로서 식별됨):

[0082] 

화합물 B 이다.

[0083] 2-[(R)-4-(6-벤질-4,5-디메틸-피리다진-3-일)-2-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일]-프로판-2-올은 하기 반응식 1에 따라 제조될 수 있다:



[0084]

[0085] 제1 단계:

[0086] 4,5-디메틸-1,4-디클로로-피리다진 (10 g, 56.5 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (3.3 g, 2.80 mmol) 및 THF (200 mL)의 혼합물을 탈기시킨 다음, 벤질아연 브로마이드 (147 mL, THF 중 0.5 M, 73.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 밤새 65℃로 가열하였다. 용매를 제거하였다. 물을 첨가하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 상 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄: 0% ~ 50%)에 의해 정제하여 3-벤질-6-클로로-4,5-디메틸-피리다진 (9.5 g, 67%)을 수득하였다.

[0087] 제2 단계:

[0088] 마이크로웨이브 바이알 내에서 3-클로로-4,5-디메틸-6-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-피리다진 (400 mg, 1.66 mmol, 1 eq)을 벤질아연 브로마이드 (12.3 mL, THF 중 0.5 M, 6.64 mmol, 4 eq) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (100 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq)의 용액에 첨가하였다. 바이알을 밀봉시키고, 100℃ (고흡수 설정)에서 40분 동안 마이크로웨이브에서 조사하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (5 - 20% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 3-벤질-4,5-디메틸-6-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-피리다진 (324 mg, 66%)을 수득하였다.

[0089] 제3 단계:

[0090] 상기 화합물 (6.0 g, 20.27 mmol), 5-클로로피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (5.3 g, 30.30 mmol), Et_3N (6.2 g, 60.60 mmol) 및 디옥산 (100 mL)의 혼합물을 밤새 환류로 가열하였다. 용매를 제거하였다. 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 상 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄: 50% ~ 100%)에 의해 정제하여 (R)-4-(6-벤질-4,5-디메틸-피리다진-3-일)-2-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-카르복실산 메틸 에스테르 (6.6 g, 76%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0091] 최종 단계:

[0092] -78℃에서, THF (12 mL) 중 (R)-4-(6-벤질-4,5-디메틸-피리다진-3-일)-2-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-카르복실산 메틸 에스테르 (840 mg, 1.85 mmol)의 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드 (5 mL, 15 mmol, 에테르 중 3M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, NH_4Cl 및 물로 세척하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 220 nm 파장 검출에서 물 중 아세토니트릴 (10% → 95%, 3% 1-프로판올 함유)을 사용하여 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 B (400 mg, 50%), 이어서 소량의 상응하는 메틸 케톤을 수득하였다. 용매를 동결건조기로 제거하여, 생성물을 백색 분말로서 수득하였다.

[0093] mTOR 억제제

[0094] 본 발명을 실행하는데 사용될 수 있는 예시적 mTOR 억제제는 다음을 포함한다. mTORC1 복합체에 대해 활성인 mTOR 알로스테릭 억제제, 예컨대 시롤리무스(Sirolimus) (AY-22989, 와이어쓰(Wyeth)), 에베롤리무스(Everolimus) (RAD001, 노파르티스(Novartis)), 템시롤리무스(Temsirolimus) (CCI-779, 와이어쓰) 및 데페롤리무스(Deferolimus) (AP-23573/MK-8669, 아리아드/머크 & 캄파니(Ariad/Merck & Co). mTORC1 및 mTORC2 복합체에 대해 활성인 ATP 경쟁적 mTOR 억제제, 예컨대 AZD-8055 (아스트라제네카(AstraZeneca)), Ku-0063794 (아스트라제네카), OSI-027 (OSI 파마슈티칼스(OSI Pharmaceuticals)) 및 WYE-125132 (와이어쓰). 본 발명에 유용한 기타 mTOR 억제제는 그 내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 출원 공보 번호 2008/0194546 및 2008/0081809에 개시된 것을 포함한다. 본 발명에 유용한 추가의 mTOR ATP-경쟁적 억제제는 INK-128 (인텔리킨(Intellikine)) 및 EX2044, EX3855 및 EX7518 (엑셀리시스(Exelisis))을 포함한다.

[0095] 화합물 A인 에베롤리무스는 화학 명칭((1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-디히드록시-12-{(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-히드록시에톡시)-3-메톡시시클로헥실]-1-메틸에틸}-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-11,36-디옥사-4-아자-트리시클로[30.3.1.04,9] 헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-2,3,10,14,20-펜타온)을 갖는다. 에베롤리무스 및 그것은 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 5,665,772, 칼럼 1 라인 39 내지 칼럼 3 라인 11에 기재되어 있다.

[0096] 정의

[0097] 기로서, 및 다른 기, 예를 들어 할로-치환된-알킬 및 알콕시의 구조 요소로서의 "알킬"은 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. C_{1-4}-알콕시는 메톡시, 에톡시 등을 포함한다. 할로-치환된 알킬은 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함한다.

[0098] "아릴"은 6 내지 10개의 고리 탄소 원자를 함유하는 모노시클릭 또는 융합된 비시클릭 방향족 고리 어셈블리를 의미한다. 예를 들어, 아릴은 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐일 수 있다. "아릴렌"은 아릴 기로부터 유래된 2가 라디칼을 의미한다.

[0099] "헤테로아릴"은 고리원 중 1개 이상이 헤테로원자인, 상기 정의된 바와 같은 아릴이다. 예를 들어, C_5-C_{10}헤테로아릴은 탄소 원자로 명시되는 구성원이 최소 5개이지만, 이들 탄소 원자는 헤테로원자에 의해 대체될 수 있다. 결과적으로, C_5-C_{10}헤테로아릴은 피리딜, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조[1,3]디옥솔, 이미다졸릴, 벤조-이미다졸릴, 피리미디닐, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 티에닐 등을 포함한다.

[0100] "시클로알킬"은 명시된 개수의 고리 원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화, 모노시클릭, 융합된 비시클릭 또는 가교된 폴리시클릭 고리 어셈블리를 의미한다. 예를 들어, C_{3-10}시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함한다.

[0101] "헤테로시클로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬을 의미하고, 단 명시된 고리 탄소 중 1개 이상이 -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$ (여기서, R은 수소, C_{1-4}알킬 또는 질소 보호기임)로부터 선택된 모이어티에 의해 치환된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물을 기재하기 위해 본원에 사용된 바와 같은 C_{3-8}헤테로시클로알킬은 모르폴리노, 피롤리디닐, 피롤리디닐-2-온, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리디닐온, 1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데스-8-일, 티오모르폴리노, 술파노모르폴리노, 술포노모르폴리노 등을 포함한다.

[0102] 예시적인 모노시클릭 헤테로시클릭 기는 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐 등을 포함한다.

[0103] 예시적인 비시클릭 헤테로시클릭 기는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 퀴누클리디닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로모닐, 쿠마리닐, 엔조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리디닐 (예컨대 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,2-b]피리디닐] 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디히드로이소인돌릴, 디히드로퀴나졸리닐 (예컨

대 3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐) 등을 포함한다.

[0104] 예시적인 트리시클릭 헤테로시클릭 기는 카르바졸릴, 벤지돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 크산테닐 등을 포함한다.

[0105] "할로겐" (또는 할로)은 바람직하게는 클로로 또는 플루오로를 나타내지만, 또한 브로모 또는 아이오도일 수 있다.

[0106] 용어 "알콕시"는 산소 원자에 의해 주쇄에 연결된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 예는 메톡시, 에톡시 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0107] 용어 "카르브알콕시"는 카르보닐 기 (C(O))를 통해 주쇄에 부착된 알콕시카르보닐 기를 지칭한다. 예는 메톡시카르보닐, 에톡시 카르보닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0108] 본원에 사용된 바와 같은 "옥소"는 이중-결합된 산소 (즉, =O)를 지칭한다. 또한, 용어 C(O)가 케톤, 알데히드 또는 산 또는 산 유도체이든지 -C=O 기를 지칭하는 것으로 이해해야 한다. 유사하게, S(O)는 -S=O 기를 지칭한다.

[0109] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬렌"은 탄소 및 수소만으로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄를 지칭한다. "알킬렌" 기의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 및 3-메틸펜틸렌을 포함한다.

[0110] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알케닐렌"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는, 탄소 및 수소만으로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄를 지칭한다. "알케닐렌" 기의 예는 에테닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌, 3,3,-디메틸부트-1-에닐렌, 3-메틸부트-1-에닐렌, 펜테닐렌, 3-메틸펜테닐렌 및 부타디엔을 포함한다.

[0111] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "술파닐"은 티오 기를 지칭한다.

[0112] 용어 "카르보닐" 또는 "카르복시"는 산소 원자에 이중 결합으로 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 모이어티, 및 그의 호변이성질체 형태를 포함한다. 카르보닐을 함유하는 모이어티의 예는 알데히드, 케톤, 카르복실산, 아미드, 에스테르, 무수물 등을 포함한다.

[0113] 용어 "치환된"은 분자의 1개 이상의 원자, 예를 들어 C, O 또는 N 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 기재하기 위한 것이다. 이러한 치환기는 예를 들어 옥소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노 (알킬 아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이토, 술파모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 모르폴리노, 페놀, 벤질, 페닐, 피페리진, 시클로펜탄, 시클로헥산, 피리딘, 5H-테트라졸, 트리아졸, 피페리딘 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티 및 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0114] 본 발명의 임의의 산성 화합물의 제약상 허용되는 염은 염기와 함께 형성된 염, 즉 양이온 염, 예컨대 알칼리 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 뿐만 아니라 암모늄 염, 예컨대 암모늄, 트리메틸암모늄, 디에틸암모늄 및 트리스-(히드록시메틸)-메틸암모늄 염이다.

[0115] 유사하게, 염기성 기, 예컨대 아미노 또는 피리딜이 구조의 일부를 구성하는 경우에, 산 부가염, 예컨대 무기산, 유기 카르복실산 및 유기 술폰산, 예를 들어 염산, 메탄술폰산, 말레산의 염이 가능하다.

[0116] 본 발명의 방법에 사용된 화합물은 치환기의 성질에 따라 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 가지며, 따라서 라세미체 및 그의 (R) 및 (S) 거울상이성질체로서 존재하고, 두 거울상이성질체는 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0117] 용어 "작용제" 또는 "시험 작용제"는 임의의 물질, 분자, 원소, 화합물, 실체물 또는 그의 조합물을 포함한다. 이는 예를 들어 단백질, 폴리펩티드, 유기 소분자, 폴리사카라이드, 폴리뉴클레오티드 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이는 천연 생성물, 합성 화합물, 또는 화학적 화합물, 또는 둘 이상의 물질의 조합물일 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "작용제", "물질" 및 "화합물"은 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0118] 본원에 사용된 바와 같은 "접촉하는"은 그의 통상적인 의미를 가지며, 둘 이상의 분자 (예를 들어, 소분자 유기 화합물 및 폴리펩티드)를 조합하거나 분자 및 세포 (예컨대, 화합물 및 세포)를 조합하는 것을 지칭한다. 접촉

은 시험관내에서, 예를 들어 시험 튜브 또는 다른 용기에서 둘 이상의 작용제를 조합하거나 화합물 및 세포 또는 세포 용해물을 조합하여 일어날 수 있다. 접촉은 또한 세포에서 또는 계내에서, 예를 들어 2개의 폴리펩티드를 코딩하는 재조합 폴리뉴클레오티드의 세포에서, 또는 세포 용해물에서 공발현에 의해 세포에서 2개의 폴리펩티드를 접촉시켜 일어날 수 있다.

[0119] 용어 "헷지호그"는 총칭적으로 소닉, 인디안, 데저트 및 티기 윈클을 비롯한 헷지호그 패밀리의 임의의 구성원을 지칭하는데 사용된다. 상기 용어는 단백질 또는 유전자를 나타내는데 사용될 수 있다. 또한, 상기 용어는 상이한 동물 종에서의 호모로그/오르토로그 서열을 기재하는데 사용된다.

[0120] 용어 "헷지호그 (Hh) 신호전달 경로" 및 "헷지호그 (Hh) 신호전달"은 상호교환적으로 사용되며, 통상적으로 헷지호그, 패치드 (Ptch), 스무슨드 (Smo) 및 Gli와 같은 신호전달 캐스케이드의 다양한 구성원에 의해 매개되는 일련의 사건들을 지칭한다. 헷지호그 경로는 하류 성분을 활성화시킴으로써 헷지호그 단백질의 부재 하에서도 활성화될 수 있다. 예를 들어, Smo의 과다발현은 헷지호그의 부재 하에 경로를 활성화시킬 것이다.

[0121] Hh 신호전달 경로의 Hh 신호전달 성분 또는 구성원은 Hh 신호전달 경로에 참여하는 유전자 산물을 지칭한다. Hh 신호전달 성분은 세포/조직에서 Hh 신호의 전송에 빈번하게 영향을 미치고, 전형적으로 하류 유전자 발현 수준 정도의 변화 및/또는 표현형 변화를 초래한다. Hh 신호전달 성분은, 하류 유전자 활성화/발현의 최종 결과에 대한 그의 생물학적 기능 및 효과에 따라 양성 및 음성 조절자로 나뉠 수 있다. 양성 조절자는 Hh 신호의 전송에 양성적으로 영향을 미치는, 즉 Hh가 존재하는 경우에 하류의 생물학적 사건을 자극하는 Hh 신호전달 성분이다. 예는 헷지호그, Smo 및 Gli를 포함한다. 음성 조절자는 Hh 신호의 전송에 음성적으로 영향을 미치는, 즉 Hh가 존재하는 경우에 하류의 생물학적 사건을 억제하는 Hh 신호전달 성분이다. 예는 Ptch 및 SuFu를 포함한다 (이에 제한되지는 않음). Smo는 Hh 신호전달 경로의 필수 성분이다.

[0122] 헷지호그 신호전달 길항제, Hh 신호전달 길항제 또는 Hh 신호전달 경로 억제제는 양성 Hh 신호전달 성분 (예컨대 헷지호그, Ptch, 또는 Gli)의 생물활성을 억제하거나 Hh 신호전달 성분의 발현을 하향조절하는 작용제를 지칭한다. 이들은 또한 Hh 신호전달 성분의 음성 조절자를 상향조절하는 작용제를 포함한다. 헷지호그 신호전달 길항제는 소닉, 인디안 또는 데저트 헷지호그, 스무슨드, ptch-1, ptch-2, gli-1, gli-2, gli-3 등을 비롯한 (이에 제한되지는 않음), 헷지호그 경로에서 임의의 유전자에 의해 코딩되는 단백질과 관련될 수 있다.

[0123] 효소 활성 조절과 관련하여, 용어 "억제하다", "억제하는" 또는 "억제"는 경쟁적, 비경쟁적 및 무경쟁적 억제를 비롯한 효소 활성의 가역적 억제 또는 저하에 관한 것이다. 이는 효소의 반응 동력학에 대한 억제제의 효과에 의해 실험적으로 식별할 수 있으며, 이는 기본적인 미카엘리스-멘텐(Michaelis-Menten) 속도식에 의해 분석할 수 있다. 경쟁적 억제는 억제제가 활성 부위에서의 결합에 대해 정상 기질과 경쟁하는 방식으로 유리 효소와 조합될 수 있는 경우에 발생한다. 경쟁적 억제제는 효소와 가역적으로 반응하여 효소-기질 복합체와 유사한 효소-억제제 복합체 [EI]를 형성한다.

[0124] 용어 "대상체"는 포유동물, 특히 인간을 포함한다. 이는 또한 기타 비인간 동물, 예컨대 소, 말, 양, 돼지, 고양이, 개, 마우스, 래트, 토끼, 기니아 피그, 원숭이를 포함한다. 용어 "환자"는 인간 환자를 지칭한다.

[0125] 용어 "치료하는"은 화합물 또는 작용제를 투여하여 질환의 증상, 합병증, 또는 생화학적 징후의 개시를 예방 또는 지연시키거나, 증상을 완화시키거나, 또는 질환, 상태 또는 장애의 추가 발병을 저지 또는 억제하는 것을 포함한다. 치료는 질환의 징후 후에 증상의 치료적 억제 또는 완화를 포함할 수 있다.

[0126] 어구 "제약상 허용되는"은 인간에게 투여시 생리학상 허용되고, 전형적으로 알레르기 또는 유사한 부작용, 예컨대 위장 전도, 어지러움증 등을 발생시키지 않는 분자 개체 및 조성물을 지칭한다. 바람직하게는, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "제약상 허용되는"은 연방 정부 또는 주 정부의 감독 기관에 의하여 승인되거나, 또는 미국 약전, 또는 동물 및 보다 특히 인간에게 사용하기 위해 일반적으로 인정된 기타 약전에 기재된 것을 의미한다.

[0127] 용어 "담체"는 화합물과 함께 투여되는 희석제, 아주반트, 부형제 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 제약 담체는 멸균 액체, 예컨대 물, 및 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예컨대 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등을 비롯한 오일일 수 있다. 물 또는 수용액 염수 용액, 및 수성 덱스트로스 및 글리세롤 용액이 바람직하게는 담체, 특히 주사가능한 용액으로서 사용된다. 적합한 제약 담체는 문헌 [E. W. Martin, "Remington's Pharmaceutical Sciences"]에 기재되어 있다.

[0128] 어구 "치료 유효량"은 본원에서 숙주의 활성, 기능 및 반응에서의 임상적으로 유의한 결함을 약 15% 이상, 바람직하게는 50% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상만큼 감소시키기에 충분한 양, 가장 바람직하게는 예방하기에 충분한 양을 의미하는데 사용된다. 다르게는, 치료 유효량은 숙주에서 임상적으로 유의한 상태/증상의 개선을

야기하기에 충분하다.

[0129] 본원에 사용된 바와 같은 "암"은 고형 포유동물 종양 뿐만 아니라 혈액 악성종양을 포함한다. "고형 포유동물 종양"은 하기의 암: 두경부, 폐 (소세포 폐 및 비소세포 폐암 중피종 포함), 종격, 식도, 위, 췌장, 간담즙계, 소장, 결장, 결장직장, 직장, 항문, 신장, 요도, 방광, 전립선, 요도, 음경, 고환, 부인과 기관, 난소, 유방, 내분비계, 피부, 근육, 뇌를 비롯한 중추 신경계, 수모세포종, 기저 세포 암종, 췌장; 연부 조직 및 골의 육종; 및 피부 및 안내 기원의 흑색종을 포함한다. "혈액 악성종양"은 소아 백혈병 및 림프종, 호지킨병, 림프구성 림프종 및 피부 기원의 림프종, 급성 및 만성 백혈병, 형질 세포 신생물 및 AIDS 연관 암을 포함한다. 또한 진행의 임의의 단계에서의 암은 원발성, 전이성 및 재발성 암과 같이 취급될 수 있다.

[0130] 본 발명의 방법에 의한 치료에 특히 적합한 암은 신경교종, 수모세포종 (예를 들어, 소뇌 수모세포종), 주피세포종, 원시 신경외배엽 종양 (PNETS), 기저 세포 암종 (BCC), 소세포 폐암, 대세포 폐암, 위장관 종양, 횡문근육종, 유방암, 연부 조직 육종, 췌장 종양, 방광 종양 및 전립선 종양을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0131] 본원에 사용된 "헷지호그 관련 장애(들)"는 헷지호그 경로의 방해 또는 이탈과 연관된 장애, 뿐만 아니라 헷지호그 경로의 활성화와 관련된 정상적이기는 하나 원치않는 성장 상태와 연관된 장애를 포함한다. "헷지호그-관련 장애(들)"는 종양 형성, 암, 신생물, 악성 과다증식성 장애 및 비-악성 과다증식성 장애를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. "헷지호그-관련 장애(들)"는 또한 양성 전립선 비대증, 건선, 습성 황반 변성, 골화석증 및 원치않는 모발 성장을 포함한다.

[0132] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "암"은 고형 포유동물 종양 뿐만 아니라 혈액 악성종양을 포함한다. "고형 포유동물 종양"은 두경부, 폐, 중피종, 종격, 식도, 위, 췌장, 간담즙계, 소장, 결장, 결장직장, 직장, 항문, 신장, 요도, 방광, 전립선, 요도, 음경, 고환, 부인과 기관, 난소, 유방, 내분비계, 피부, 뇌를 비롯한 중추신경계의 암; 연부 조직 및 골의 육종; 및 피부 및 안내 기원의 흑색종을 포함한다. 용어 "혈액 악성종양"은 소아 백혈병 및 림프종, 호지킨병, 림프구성 림프종 및 피부 기원의 림프종, 급성 및 만성 백혈병, 형질 세포 신생물 및 AIDS 연관 암을 포함한다. 또한, 진행의 임의의 단계에서의 암은 원발성, 전이성 및 재발성 암과 같이 취급될 수 있다. 수많은 유형의 암에 관한 정보는 예를 들어 미국 암 학회 또는 문헌 [Wilson et al. (1991) Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition, McGraw-Hill, Inc.]으로부터 찾을 수 있다. 인간 및 수의학적 용도 둘 다가 고려된다.

[0133] 본 발명의 방법에 의한 치료에 특히 적합한 암은 신경교종, 수모세포종 (예를 들어, 소뇌 수모세포종), 주피세포종, 원시 신경외배엽 종양 (PNETS), 기저 세포 암종 (BCC), 소세포 폐암, 대세포 폐암, 위장관 종양, 횡문근육종, 유방암, 연조직 육종, 췌장 종양, 방광 종양 및 전립선 종양을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0134] 본원에 사용된 바와 같은 "감수성 종양"은 헷지호그 경로 활성화로 인해 스무슨드 억제제 항암 요법으로의 치료에 반응하는 종양 (예를 들어, 수모세포종)을 의미한다.

[0135] 본원에 사용된 바와 같은 "내성 종양"은 smo 억제제의 연속적 존재 하에 치료로 인해 수축한 후 재성장하였거나 치료로 인해 일시적으로 제거된 후 다시 나타난 이전의 감수성 종양 (예를 들어, 수모세포종)을 의미한다. 내성 종양은 스무슨드 억제에 대해 감소된 감도를 나타내거나 전혀 반응을 나타내지 않는다. 내성 종양의 성공적인 치료는 예를 들어 신규한 또는 이전에 시도된 항암 요법 및/또는 화학요법제에 대한 종양 세포의 감도를 증가시킬 수 있고, 예를 들어 후속적인 종양 세포 사멸 및 전이의 예방을 가져올 수 있다.

[0136] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "악성 과다증식성 장애(들)"는 암, 뉴런 증식성 장애, 골수 증식성 질환 및 백혈병을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0137] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비-악성 과다증식성 장애(들)"는 비-악성 및 비-신생물성 증식성 장애, 예컨대 혈관에서의 평활근 증식증, 피부 반흔형성 및 폐 섬유증을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0138] 약리학 및 유용성

[0139] 본 발명의 조합물은 다양한 암을 치료하는데 이용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 mTOR 및 하류 이펙터의 키나제 활성을 억제하는 작용제와 조합하여 헷지호그 신호전달 경로를 억제하는 작용제를 제공한다.

[0140] 수많은 유형의 암에 관한 정보는 예를 들어 미국 암 학회 또는 문헌 [Wilson et al. (1991) Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition, McGraw-Hill, Inc.]으로부터 찾을 수 있다. 인간 및 수의학적 용도 둘 다가 고려된다. 본 발명의 화합물 및 방법에 의한 치료에 특히 적합한 암은 신경교종, 수모세포종, 원시 신경외배엽 종양 (PNETS), 기저 세포 암종 (BCC), 소세포 폐암, 대세포 폐암, 위장관 종양, 횡문근육종,

연부 조직 육종, 췌장 종양, 방광 종양 및 전립선 종양을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "악성 과다증식성 장애(들)"는 암, 뉴런 증식성 장애, 골수 증식성 질환 및 백혈병을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비-악성 과다증식성 장애(들)"는 비-악성 및 비-신생물성 증식성 장애, 예컨대 혈관에서의 평활근 증식증, 피부 반흔형성 및 폐 섬유증을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0141] 증가된 수준의 헷지호그 신호전달은 암 형성을 개시하기에 충분하며, 종양 생존을 위해 요구된다. 이러한 암은 전립선암 (문헌 (["Hedgehog signalling in prostate regenration, neoplasia and metastasis", Karhadkar SS, Bova GS, Abdallah N, Dhara S, Gardner D, Maitra A, Isaacs JT, Berman DM, Beachy PA., Nature. 2004 Oct 7;431(7009):707-12]; ["Inhibition of prostate cancer proliferation by interference with SONIC HEDGEHOG-GLI1 signaling", Sanchez P, Hernandez AM, Stecca B, Kahler AJ, DeGueme AM, Barrett A, Beyna M, Datta MW, Datta S, Ruiz i Altaba A., Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Aug 24;101(34):12561-6]), (["Cytotoxic effects induced by a combination of cyclopamine and gefitinib, the selective hedgehog and epidermal growth factor receptor signaling inhibitors, in prostate cancer cells," Mimeault M, Moore E, Moniaux N, et al. (2006), International Journal of Cancer; 118 (4):1022-31])), 유방암 (문헌 (["Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer", Kubo M, Nakamura M, Tasaki A, Yamanaka N, Nakashima H, Nomura M, Kuroki S, Katano M., Cancer Res. 2004 Sep 1;64(17):6071-4]), (["Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells," Liu S, Dontu G, Mantle ID, et al. (2006) Cancer Res; 66 (12):6063-71]), (["Constitutive activation of smoothened (SMO) in mammary glands of transgenic mice leads to increased proliferation, altered differentiation and ductal dysplasia," Moraes RC, Zhang XM, Harrington N, et al. (2007), Development; 134 (6):1231-42])), 수모세포종 (문헌 (["Medullobalstoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade", Berman DM, Karhadkar SS, Hallahan AR, Pritchard JI, Eberhart CG, Watkins DN, Chen JK, Cooper MK, Taipale J, Olson JM, Beachy PA., Science. 2002 Aug 30;297(5586):1559-61])), 비-흑색종 피부암, 즉, 편평 세포 암종 (SCC) 및 기저 세포 암종 (BCC) (문헌 (["Identification of a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway: effects on basal cell carcinoma-like lesions", Williams JA, Guicherit OM, Zaharian BI, Xu Y, Chai L, Wichterle H, Kon C, Gatchalian C, Porter JA, Rubin LL, Wang FY., Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 15;100(8):4616-21]; ["Activating Smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma", Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang C, Bonifas JM, Lam CW, Hynes M, Goddard A, Rosenthal A, Epstein EH Jr, de Sauvage FJ., Nature. 1998 Jan 1;391(6662):90-2])), 췌장암, 식도암, 위암 및 담도암 (문헌 (["Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis", Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernandez-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M., Nature. 2003 Oct 23;425(6960):851-6]; ["Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours", Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA., Nature. 2003 Oct 23;425(6960):846-51]), (["Nuclear factor-kappa B contributes to hedgehog signaling pathway activation through sonic hedgehog induction in pancreatic cancer," Nakashima H, Nakamura M, Yamaguchi H, et al. (2006), Cancer Research; 66 (14):7041-9]), (["Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases: A new paradigm for combination therapy in solid cancers," Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, et al. (2007) Cancer Research; 67 (5):2187-96]), (["Oncogenic KRAS suppresses Gli1 degradation and activates Hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer cells," Ji Z, Mei FC, Xie J, et al. (2007), J Biol Chem; 282 (19):14048-55])) 및 소세포 폐암 (문헌 (["Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer", Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang B, Beachy PA, Baylin SB., Nature. 2003 Mar 20;422(6929):313-7]), (["Hedgehog signaling in small-cell lung cancer: Frequent in vivo but a rare event in vitro," Vestergaard J, Pedersen MW, Pedersen N, et al. (2006), Lung Cancer; 52 (3):281-90]))을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0142] 증가된 수준의 헷지호그 신호전달이 암 형성을 개시하기에 충분하며 종양 생존을 위해 요구되는 추가의 암은 결장암 (문헌 (["Sonic Hedgehog-dependent proliferation in a series of patients with colorectal cancer," Douard R, Moutereau S, Pernet P, et al. (2006) Surgery; 139 (5):665-70]), (["Hedgehog signalling in colorectal tumour cells: Induction of apoptosis with cyclopamine treatment," Qualtrough D, Buda A,

Gaffield W, et al. (2004), International Journal of Cancer; 110 (6):831-7])), 신경교종 (문헌 (["Cyclopamine-mediated Hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma," Bar EE, Chaudhry A, Lin A, et al., Neuro-Oncology; 2007, 9 (4):594]), (["HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self -renewal, and tumorigenicity," Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, et al., (2007) Current Biology 17 (2): 165-72]), (["Ligand-dependent activation of the hedgehog pathway in glioma progenitor cells," Ehteshan M, Sarangi A, Valadez JG, et al. (2007) Oncogene; March12, 2007, Epub ahead of print])), 흑색종 (문헌 (["Melanomas require HEDGEHOG-GLI signaling reaulated by interactions between GLI1 and the RAS-MEK/ AKT pathways," Stecca B, Mas C, Clement V, et al. (2007), Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 104 (14):5895-900])), 비소세포 폐암 (NSCLC) (문헌 (["Frequent requirement of hedgehog signaling in non-small cell lung carcinoma," Yuan Z, Goetz JA, Singh S, et al. (2007), Oncogene; 26 (7): 1046-55])), 난소암 (문헌 (["Hedgehog signal pathway is activated in ovarian carcinomas, correlating with cell proliferation: It's inhibition leads to growth suppression and apoptosis," Chen XJ, Horiuchi A, Kikuchi N, et al., Cancer Science; (2007) 98 (1):68-76])), 간암 (문헌 (["Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas," Huang SH, He J, Zhang XL, et al. (2006), Carcinogenesis; 27 (7):1334-40]), (["Dysregulation of the Hedgehog pathway in human hepatocarcinogenesis," Sicklick JK, Li YX, Jayaraman A, et al. (2006), Carcinogenesis; 27 (4):748-57])), 신암 (문헌 (["Clear cell sarcoma of the kidney: Up-regulation of neural markers with activation of the sonic hedgehog and Akt pathways," Cutcliffe C, Kersey D, Huang CC, et al. (2005), Clinical Cancer Research; 11 (22):7986-94])), 횡문근육종 (문헌 (["Rhabdomyosarcomas and radiation hypersensitivity in a mouse model of Gorlin syndrome," Hahn H, Wojnowski L, Zimmer AM, et al. (1998), Nature Medicine; 4 (5):619-22]), (["Deregulation of the hedgehog signalling pathway: a possible role for the PTCH and SUFU genes in human rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma development," Tostar U, Malm CJ, Meis-Kindblom JM, et al. (2006), Journal of Pathology; 208 (1): 17-25])) 및 연골육종 (문헌 (["Constitutive hedgehog signaling in chondrosarcoma up-regulates tumor cell proliferation," Tiet TD, Hopyan S, Nadesan P, et al. (2006), American Journal of Pathology; 168 (1):321-30]))을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0143] 악성 림프종 (ML)은 림프계의 세포와 관련되고, 미국에서 다섯 번째로 가장 흔한 암이다. ML은 링프성 증식성 질환의 이질적 군인 호지킨병 및 비-호지킨병을 포함한다. 호지킨병은 전체 악성 림프종의 대략 14%를 차지한다. 비-호지킨 림프종은 대체로 B-세포 기원인 다양한 군의 악성종양이다. 실용 공식 (Working Formulation) 분류 도식에서, 이들 림프종은 그들 본래의 병력에 따라 저급, 중급 및 고급 카테고리로 분류되어 있다 (문헌 ["The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project," Cancer 49:2112-2135, 1982] 참조). 저급 림프종은 무통성이고, 5 내지 10년의 중간 생존기간을 갖는다 (문헌 [Horning and Rosenberg, N. Engl. J. Med. 311:1471-1475, 1984]). 화학요법이 대다수의 무통 림프종에서 완화를 유도할 수 있지만, 치유는 드물고, 대부분의 환자는 결과적으로 재발되어 추가의 요법이 필요하다. 중급 및 고급 림프종은 보다 공격성인 종양이지만, 이들은 화학요법을 이용해 보다 더 치유되기 쉽다. 그러나, 이들 환자 중 상당 비율은 재발되어 추가의 치료가 필요할 것이다.

[0144] 다발성 골수종 (MM)은 보통 골수에서 발견되는 유형의 형질 세포로 이루어진 악성 종양이다. 이들 악성 형질 세포는 골수에 축적되어, 전형적으로는 모노클로날 IgG 또는 IgA 분자를 생성한다. 악성 형질 세포는 골수로 돌아가고 골수에서 팽창하여 정상적 조혈의 손실로 인한 빈혈 및 면역억제를 일으킨다. 다발성 골수종을 앓는 개체는 종종 빈혈, 골용해성 병변, 신부전, 고칼슘혈증 및 재발성 박테리아 감염을 경험한다. MM은 두 번째로 가장 흔한 조혈성 악성종양이다.

[0145] "헷지호그 관련 장애"는 추가로 림프종, 백혈병 및 골수종을 비롯한 혈액 및 림프계 암을 포함한다. 본 발명의 방법 및 조합물은 헷지호그 신호전달 경로의 하나 이상의 성분을 길항시켜, 림프종 세포, 백혈병 세포 또는 골수종 세포의 성장 및 증식을 억제한다. 림프종은 B 림프구로부터 유래된 림프모구의 악성 종양이다. 골수종은 골수에서 보통 발견되는 유형의 형질 세포로 이루어진 악성 종양이다. 백혈병은 혈액 형성 기관과 관련된 급성 또는 만성 질환이다. NHL은 순환 혈액에서의 백혈구 수의 상응하는 증가와 함께 또는 이러한 증가 없이 신체 조직에서 백혈구의 수가 비정상적으로 증가하는 것을 특징으로 하며, 가장 우세하게 관련된 백혈구의 유형에 따라 분류된다.

[0146] 또한, 본 발명의 조합물은 하기의 암종을 비롯한 암종: 방광 (가속성 및 전이성 방광암 포함), 유방, 결장 (결장직장암 포함), 신장, 간, 폐 (소세포 및 비소세포 폐암 및 폐 선암종 포함), 난소, 전립선, 고환, 비뇨생식관, 림프계, 직장, 후두, 췌장 (외분비 및 내분비 췌장 암종 포함), 식도, 위, 담낭, 자궁경부, 갑상선 및 피부 (편평 세포 암종 포함); 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종, 수모세포종 및 슈반세포종을 비롯한 중추 및 말초 신경계의 종양; 섬유육종, 횡문근육종 및 골육종을 비롯한 중간엽 기원의 종양; 및 흑색종, 메르켈 (Merkel) 세포 암종, 색소성 건피증, 각화극세포종, 정상피종, 갑상선 여포암 및 기형암종을 비롯한 기타 종양을 치료하는데 사용될 수 있을 것으로 예상된다. 또한, 본 발명의 조합물은 비만세포증, 배세포 종양, 소아 육종 및 기타 다른 암을 치료하는데 사용될 수 있을 것으로 예상된다.

[0147] mTOR 및 하류 이펙터의 키나제 활성의 억제제는 (임의의 곳에 위치된) 암성 종양 및/또는 전이, 예를 들어 뇌 및 다른 중추 신경계 종양 (예를 들어, 수막, 뇌, 척수, 두개 신경, 및 중추 신경계의 다른 부분의 종양, 예를 들어 교모세포종 또는 수질 모세포종); 두부 및/또는 경부 암; 유방 종양; 순환계 종양 (예를 들어, 심장, 종격 및 흉막, 및 다른 흉곽내 기관, 혈관 종양 및 종양-관련 혈관 조직); 배설계 종양 (예를 들어, 신장, 신우, 요관, 방광, 기타 및 불특정 비뇨 기관); 위장관 종양 (예를 들어, 식도, 위, 소장, 결장, 결장직장, 직장S상결장 이행부, 직장, 항문 및 항문관), 간 및 간내 담관, 담낭, 기타 및 불특정 담관 부분, 췌장, 및 기타 및 소화 기관 연관 종양; 두경부; 구강 (입술, 혀, 잇몸, 구저, 구개, 및 입의 다른 부분, 이하선, 및 타액선의 다른 부분, 편도, 구인두, 비인두, 이상동, 하인두, 및 입술, 구강 및 인두의 다른 부위); 생식기계 종양 (예를 들어, 외음부, 질, 자궁경부, 자궁체부, 자궁, 난소, 및 여성 생식 기관과 연관된 다른 부위, 태반, 음경, 전립선, 고환, 및 남성 생식 기관과 연관된 다른 기관); 기도 종양 (예를 들어, 비강 및 중이, 부비동, 후두, 기관, 기관지 및 폐, 예를 들어 소세포 폐암 또는 비소세포 폐암); 골격계 종양 (예를 들어, 골, 및 사지의 관절 연골, 골 관절 연골 및 다른 부위); 피부 종양 (예를 들어 피부의 악성 흑색종, 비-흑색종 피부암, 피부의 기저세포 암종, 피부의 편평 세포 암종, 중피종, 카포시 육종); 및 말초 신경 및 자율 신경계, 결합 및 연부 조직, 후복막 및 복막, 눈 및 부속기, 갑상선, 부신 및 다른 내분비샘, 및 관련된 구조를 비롯한 다른 조직과 관련된 종양, 림프절의 속발성 및 상세불명의 악성 신생물, 호흡계 및 소화기계의 속발성 악성 신생물 및 다른 부위의 속발성 악성 신생물을 치료하는데 유용하다.

[0148] 본원에 기재된 치료 방법은 기타 다른 암 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, mTOR의 키나제 억제제와 조합된 Hh 길항제는 보조적으로 화학요법, 방사선, 및/또는 수술과 같은 치료 기법들 중 임의의 기법과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 이는 하나 이상의 화학요법제 또는 면역요법제와 조합하여 사용될 수 있고; 기타 다른 치료 요법(들)을 종료한 후에 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용할 수 있는 화학요법제의 예는 안트라시클린, 알킬화제 (예를 들어, 미토마이신 C), 알킬 술포네이트, 아지리딘, 에틸렌이민, 메틸멜라민, 질소 머스타드, 니트로소우레아, 항생제, 항대사물, 폴산 유사체 (예를 들어, 디히드로폴레이트 리덕타제 억제제, 예컨대 메토트렉세이트), 퓨린 유사체, 피리미딘 유사체, 효소, 포도필로톡신, 백금-함유 작용제, 인터페론 및 인터류킨을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0149] 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있는 공지된 화학요법제의 특정한 예는 부술판, 임프로술판, 피포술판, 벤조데파, 카르보쿠온, 메투레데파, 우레데파, 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드, 트리메틸올로멜라민, 클로람부실, 클로르나파진, 시클로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 다카르바진, 만노무스틴, 미토브로니톨, 미토락톨, 피포브로만, 아클라시노마이신, 악티노마이신 F(1), 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 카루비신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 다우노마이신, 6-디아조-5-옥소-1-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 플리카마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신, 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트, 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 플루오로우라실, 테가푸르, L-아스파라기나제, 풀모자임, 아세글라톤, 알도포스파미드 글리코시드, 아미노레불린산, 암사크린, 베스트라부실, 비산트렌, 카르보플라틴, 시스플라틴, 데포파미드, 데메콜신, 디아지쿠온, 엘포르니틴, 엘리프티늄 아세테이트, 에토글루시드, 에토포시드, 플루타미드, 갈륨 니트레이트, 히드록시우레아, 인터페론-알파, 인터페론-베타, 인터페론-감마, 인터류킨-2, 렌티난, 로니다민, 프레드니손, 덱사메타손, 류코보린, 미토구아존, 미톡산트론, 모피다몰, 니트라크린, 펜토스타틴, 페나메트, 피라루비신, 포도필린산, 2-에틸히드라지드, 프로카

르바진, 라족산, 시조피란, 스피로게르마늄, 파클리탁셀, 타목시펜, 테니포시드, 테누아존산, 트리아지쿠온, 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민, 우레탄, 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 빈데신을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0150] 전술한 바에 따라, 본 발명은 또한, 상기 기재된 질환 또는 장애 중 임의의 것의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량 (하기 "투여 및 제약 조성물" 참조)의 제약 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료가 필요한 상기 대상체에서 상기 기재된 질환 또는 장애 중 임의의 것을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 상기 용도 중 임의의 것을 위해, 필요한 투여량은 투여 방식, 치료할 특정 상태 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다.

[0151] 투여 및 제약 조성물:

[0152] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 임의의 통상적이고 허용되는 방식을 통해 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 함께 치료 유효량으로 투여될 것이다. 본 발명의 조합물은 동시적 투여 뿐만 아니라 순차적 투여를 포함한다. 치료 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 사용된 화합물의 효능 및 기타의 요인에 따라 폭넓게 달라질 수 있다. 보다 큰 포유동물, 예를 들어 인간에서 제시되는 1일 투여량은 약 5 mg 내지 약 2,500 mg, 보다 바람직하게는 약 100 mg 내지 3000 mg의 범위, 예컨대 100 mg, 200 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg 및 1000 mg의 투여량이다. 상기 투여량은, 예를 들어 1일 4회 이하의 분할 용량으로 또는 지연 형태로 편리하게 투여될 수 있다. 경구 투여에 적합한 단위 투여 형태는 약 1 내지 50 mg의 활성 성분을 포함한다.

[0153] 본 발명의 화합물은 제약 조성물로서 임의의 통상의 경로로, 특히 경장으로, 예를 들어 경구로, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 비경구로, 예를 들어 주사가능한 용액 또는 현탁액의 형태로, 국소적으로, 예를 들어 로션, 겔, 연고 또는 크림의 형태로, 또는 비강 또는 좌제 형태로 투여될 수 있다. 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물은 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의한 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 조성물은 활성 성분을 a) 희석제, 예를 들어 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 또한 정제의 경우 c) 결합제, 예를 들어 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및 또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우에 d) 붕해제, 예를 들어 전분, 아가, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 또는 발포성 혼합물; 및/또는 e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐일 수 있다. 주사가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액일 수 있고, 좌제는 지방 에멀젼 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있다. 조성물은 멸균되고/되거나, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 뿐만 아니라, 이들은 또한 다른 치료상 유익한 물질을 함유할 수 있다. 경피 적용에 적합한 제제는 유효량의 본 발명의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 담체는 숙주의 피부를 통과하는 것을 돕기 위하여 흡수가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 임의로 담체와 함께 화합물을 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어된 예정 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 붕대 형태이다. 매트릭스 경피 제제를 또한 사용할 수 있다. 예를 들어, 피부 및 눈으로의 국소 적용에 적합한 제제는, 바람직하게는 당업계에 널리 공지된 수용액, 연고, 크림 또는 겔이다. 이들은 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0154] 본 발명의 화합물은 치료 유효량으로 하나 이상의 치료제와 함께 투여될 수 있다 (제약 조합물). 예를 들어, 면역조절 또는 항염증성 물질 또는 기타 항종양 치료제와 함께 상승작용 효과가 발생할 수 있다. 본 발명의 화합물이 다른 치료제와 함께 투여되는 경우, 공동-투여된 화합물의 투여량은 물론 사용된 공동-약물의 유형, 사용된 특정 약물, 치료할 상태 등에 따라 달라질 것이다.

[0155] 본 발명은 또한 a) 본원에 개시된 바와 같은 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 화합물인 제1 작용제 및 b) 하나 이상의 공동-작용제를 포함하는 제약 조합물, 예를 들어 키트를 제공한다. 키트는 그의 투여에 대한 지침서를 포함할 수 있다.

[0156] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "공동-투여" 또는 "조합 투여" 등은 단일 환자에 대한 선택된 치료제의 투여를 포함하도록 의도되며, 작용제를 반드시 동일한 투여 경로로 또는 동시에 투여하는 것은 아닌 치료 요법을 포함하도록 의도된다.

[0157] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "제약 조합물"은 하나 초과의 활성 성분을 혼합 또는 조합하여 얻은 생성물을 의미하며, 활성 성분들의 고정 및 비-고정 조합물을 모두 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분 모두가 단일 개체 또는 용량의 형태로 동시에 환자에게 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분 모두가 별도의 개체로서 동시에, 함께, 또는 구체적 시간 제한 없이 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 상기 투여는 환자 체내에서 2종 화합물의 치료적 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 칵테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다.

[0158] 본 발명의 화합물은 유리 염기 형태의 화합물을 제약상 허용되는 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 제약상 허용되는 산 부가염으로 제조할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염기 부가염은 유리 산 형태의 화합물을 제약상 허용되는 무기 또는 유기 염기와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0159] 대안적으로, 본 발명의 화합물의 염 형태는 출발 물질 또는 중간체의 염을 사용하여 제조할 수 있다.

[0160] 본 발명의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태는 각각 상응하는 염기 부가염 또는 산 부가염 형태로부터 제조할 수 있다. 예를 들어, 산 부가염 형태의 본 발명의 화합물은 적합한 염기 (예컨대, 수산화암모늄 용액, 수산화나트륨 등)로 처리하여 상응하는 유리 염기로 전환할 수 있다. 염기 부가염 형태의 본 발명의 화합물은 적합한 산 (예컨대, 염산 등)으로 처리하여 상응하는 유리 산으로 전환할 수 있다.

[0161] 산화되지 않은 형태의 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 N-옥시드로부터 0 내지 80℃에서 적합한 불활성 유기 용매 (예를 들어, 아세토니트릴, 에탄올, 수성 디옥산 등) 중에서 환원제 (예를 들어, 황, 이산화황, 트리페닐 포스핀, 수소화붕소리튬, 수소화붕소나트륨, 삼염화인, 삼브로민화물 등)로 처리하여 제조할 수 있다.

[0162] 본 발명의 화합물의 전구약물 유도체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다 (예를 들어, 추가의 상세한 설명은 문헌 [Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985] 참조). 예를 들어, 적절한 전구약물은 본 발명의 비-유도체화된 화합물을 적합한 카르바밀화제 (예를 들어, 1,1-아실옥시알킬카르바노클로리데이트, 파라-니트로페닐 카르보네이트 등)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0163] 본 발명의 화합물의 보호된 유도체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 보호기의 생성 및 그의 제거에 적용될 수 있는 기술에 대한 상세한 설명은 문헌 [T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999]에서 찾아볼 수 있다.

[0164] 본 발명의 화합물은 편리하게 제조될 수 있거나, 또는 본 발명의 방법 동안 용매화물 (예컨대, 수화물)로서 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 수화물은 유기 용매, 예컨대 디옥신, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터의 재결정화에 의해 편리하게 제조될 수 있다.

[0165] 본 발명의 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제와 반응시켜 한쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 그의 개별 입체이성질체로서 제조될 수 있다. 거울상이성질체의 분할은 본 발명의 화합물의 공유 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 수행할 수 있으나, 분리가능한 복합체 (예를 들어, 결정질 부분입체이성질체 염)가 바람직하다. 부분입체이성질체는 뚜렷한 물리적 특성 (예를 들어, 융점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 가지며, 이들의 차이를 이용하여 용이하게 분리될 수 있다. 부분입체이성질체는 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있거나, 또는 바람직하게는, 용해도차에 기초한 분리/분할 기술에 의해 분리할 수 있다. 이어서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는, 라세미화를 일으키지 않는 임의의 실시 수단에 의해 분할제와 함께 회수된다. 화합물의 입체이성질체를 그의 라세미 혼합물로부터 분할하는데 적용가능한 기술의 보다 상세한 설명은 문헌 [Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]에서 찾아볼 수 있다.

[0166] 당업자는, 상기 변형이 본 발명의 화합물의 제조 방법을 대표할 뿐이며, 다른 널리 공지된 방법이 유사하게 이용될 수 있다는 것을 알 것이다.

[0167] 실시예 1

[0168] 피하 수모세포종 동종이식 모델의 설명

[0169] 원래 Ptch+/-Hic+/- 마우스에서 자발적으로 발생하는 수모세포종으로부터 유래된 종양 단편으로부터 직접 분리된, 마우스 수모세포종 세포 (1.0 - 5.0 x 10^6개)를 하를란(Harlan) nu/nu 마우스의 우측 옆구리로 피하 접종하

였다. 이식한지 대략 7-10일 후에 치료를 시작하였다. 동물을 대략 250-300 mm3 범위의 유사한 평균 종양 부피를 갖는 치료군으로 무작위화하였다. 종양 부피 (mm3) 및 체중 (g)은 분석을 위해 모든 군으로부터 주당 2회 또는 3회 기록하였다. 용량은 투여 시점에 체중에 따라 조정되었다. 치료군들 사이의 비교는 비모수적 크루스칼-왈리스/윌콕슨 등급 합계 시험(non-parametric Kruskal-Wallis/Wilcoxon Rank Sum Test)을 이용하여 수행하였다.

[0170] 실시예 2

[0171] 동종이식 모델 데이터 분석

[0172] 종양을 2차원적으로 캘리퍼스로 재고, 부피를 식: (길이 x 폭2)/2 (식 중, 길이는 두 측정 중 보다 긴 것이고, 폭은 보다 짧은 것임)을 이용하여 계산하였다. 치료군/대조군 백분율 (% T/C) 값을 하기 화학식을 이용하여 계산하였다: ΔTf-i > 0인 경우 % T/C = 100 x ΔTf-i/ΔCf-i, ΔTf-i < 0인 경우 % T/T0 = 100 x ΔTf-i/T0 (퇴행). 부분적 반응자 (PR)는 종양이 연구의 종료시까지 초기 종양 부피의 50% 미만인 동물로서 정의하였다. 연구의 종료시까지 감지할 수 있는 종양을 전혀 갖지 않는 동물은 완전 반응자 (CR)로서 정의하였다.

[0173] Ptch+/- 마우스는 자발적으로 수모세포종을 발생시켰다 (문헌 [Romer, et al., Cancer Cell, Volume 6, Issue 3, pages 229-24, 2004]). 이전에 Smo-의존성이라고 나타난 종양을 Hh 경로를 억제하는 시험 화합물에 대한 모델로서 사용하였다. Hic의 이형접합 손실은 보다 이른 개시를 초래하고, 수모세포종의 발생률을 증가시켰다 (문헌 [Briggs et al., Genes & Dev., 22: pages 770-785 2008]). 화합물 1의 생체내 효능을, 상응하는 트랜스제닉 마우스로부터 유래된 Ptch+/-Hic+/- 마우스 수모세포종 동종이식 모델을 사용하여, 생체내 통과시키고, 장기간 지속적으로 투여하여 평가하였다. 하기 실험은 mTor 억제제가 단독으로 또는 조합으로 사용될 경우에 내성 종양을 치료하거나 Smo 길항제에 대한 내성의 발달을 극복하는지를 평가하기 위해 수행되었다.

[0174] 실시예 3

[0175] mTor 억제제 및 smo 길항제로의 치료

[0176] 에베롤리무스 (mTor (PI3K 경로의 하류 신호전달 분자)의 알로스테릭 억제제)로서 또한 공지된 화합물 A를 수모세포종에서 PI3 키나제 경로에서의 역할을 평가하는데 사용하였다.

[0177] 감수성 및 내성 수모세포종 종양으로부터 유래된 수모세포종 세포의 증식에 대한 mTor 억제제 (예를 들어, 화합물 A와 같은 화합물)의 효과를 "생체외 수모세포종 증식 검정"을 이용하여 평가하였다. 감수성 종양은 헷지호그 경로 활성화로 인해 스무슨드 억제제 항암 요법으로의 치료에 반응하는 종양 (예를 들어, 수모세포종)을 의미한다. 내성 종양은 smo 억제제의 연속적 존재 하에 치료로 인해 수축한 후 재성장하였거나 치료로 인해 일시적으로 제거된 후 다시 나타난 이전의 감수성 종양 (예를 들어, 수모세포종)을 의미한다. 내성 종양은 스무슨드 억제에 대해 감소된 감도를 나타내거나 전혀 반응을 나타내지 않는다.

[0178] 동종이식된 누드 마우스로부터 새로 수거된 Ptch+/-Hic+/- 수모세포종 종양을 이용하여, 본 발명자들은 Smo 억제제의 시험관내 효능의 평가를 가능하게 하는 단기간 48시간 증식 검정을 개발하였다. 증식에 대한 판독을 위해 3H 티미딘의 도입을 이용하였다. 상기 검정은 화합물 1에 대한 종양 세포의 생체내 감수성을 반영한다.

[0179] 표 1에 화합물 1 (Smo 억제제) 및 화합물 A (mTor 억제제) 또는 그의 조합물로의 배양물 중 수모세포종 세포의 치료 결과를 요약하였다. 표 1에 나타낸 바와 같이, 감수성 세포는 화합물 1에 의해 8 nM의 IC50으로 억제된 반면, 내성 종양에서는 IC50이 9 μM이었다. 그러나, mTor 억제제 화합물 A는 감수성 및 내성 종양 둘 다 유사한 IC50으로 억제하였다. 내성 종양에서의 화합물 A의 효능은 5 및 20 uM의 화합물 1의 존재 하에 증가하였다.

[0180] <표 1>

종양 유형	화합물 1 (uM)	화합물 A(uM)	화합물 1+A (uM)
감수성	0.008	0.009	0.002
내성	9.08	0.002	0.0002(5uM 225) <7.62e-005(20uM 225)

[0181]

[0182] 실시예 4

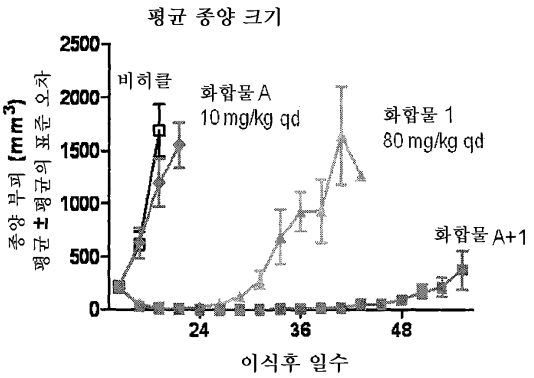
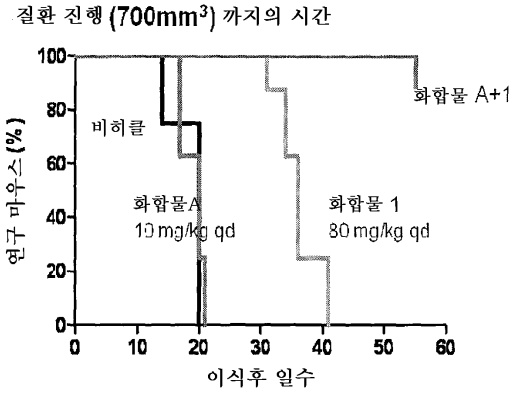
[0183] 다음으로, 화합물 1 및 화합물 A의 조합물을 Ptch+/-Hic+/- 수모세포종 동종이식 모델에서 연구하였다. 도 1에

나타낸 바와 같이, 종양-보유 동물에게 80 mg/kg qd의 화합물 1, 10 mg/kg qd의 화합물 A, 및 화합물 1 및 화합물 A의 조합물을 po 투여하였다. 화합물 A가 비히클 대조군과 비교해서 종양 성장에 대해 중간 정도의 효과만을 갖는 반면에, 화합물 1은 초기에 퇴행을 유도하였으나 종양이 재성장하기 시작하였다. 화합물 1 및 화합물 B의 조합물로 처리된 동물에서는 종양 재성장이 상당히 지연되었다.

[0184] 도 2에 나타낸 바와 같이, 조합물 치료에 의해 종점 (종양 부피 > 700 mm3)까지의 시간이 연장되었다. 비히클 대조군 및 화합물 A로 처리된 동물은 각각 약 20일에 종점에 도달하였으며, 이는 그의 종양 부피가 700 mm3에 달했기 때문이다. 종점까지의 시간은 화합물 1로 처리된 동물에서 유의하게 연장되었다. 조합물 치료군에서 연구에 남아있는 마우스의 대부분은 수모세포종 모델에서 내성의 진행을 유의하게 지연시키거나 방지할 수 있었다.

도면

도면1



도면2