



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0031926
(43) 공개일자 2023년03월07일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7003587</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년07월14일
심사청구일자 2023년01월31일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년01월31일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/026462</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/014640
국제공개일자 2022년01월20일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2020-121733 2020년07월15일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
다이호야쿠힌교교 가부시키키가이샤
일본국 도쿄도 지요다쿠 간다니시키키초 1초메 27반
치</p> <p>(72) 발명자
오구치 게이
일본 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이호야쿠힌
교교 가부시키키가이샤 나이
시카타 유키
일본 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이호야쿠힌
교교 가부시키키가이샤 나이
이와사키 준야
일본 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이호야쿠힌
교교 가부시키키가이샤 나이</p> <p>(74) 대리인
특허법인코리아나</p> |
|--|---|

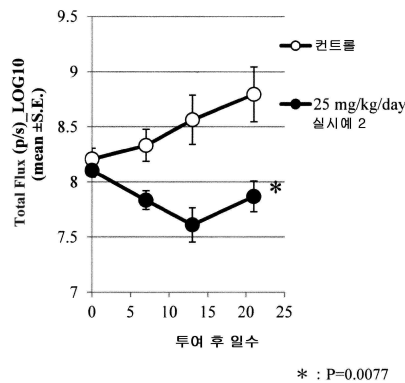
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **종양의 치료에 사용되는 피리미딘 화합물을 포함하는 조합**

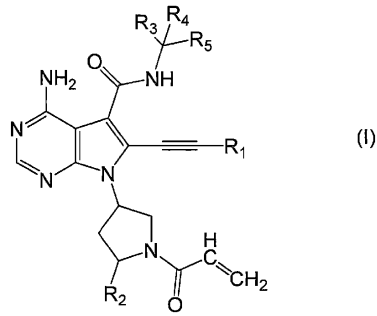
(57) 요약

피리미딘 화합물 또는 그 염을 사용한 종양의 치료 방법을 제공한다. 일반식 (I) 로 나타내는 피리미딘 화합물 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



물 또는 그 염을 포함하는 항중양제로서, 다른 항중양제와 병용 투여되기 위한, 항중양제이다.



(식 중, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ; R_2 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ; R_3 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ; R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ; R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

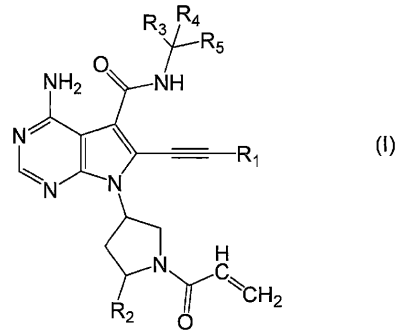
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반식 (I)



(식 중, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

R_2 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

R_3 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

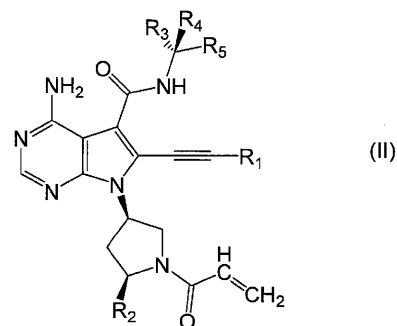
R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염을 포함하는 항종양제로서, 다른 항종양제와 병용 투여되기 위한, 항종양제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 피리미딘 화합물이 하기 일반식 (II)



(식 중, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

R_2 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

R₃ 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R₄ 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R₅ 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

로 나타내는 화합물인, 항종양제.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 피리미딘 화합물이, 일반식 (I) 또는 (II) 중,

R₁ 은, 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, tert-부틸기, 1-메틸-1-메톡시에틸기, 또는 시클로프로필기이고,

R₂ 는, 메틸기, 에틸기, 메톡시메틸기, 또는 에톡시메틸기이고,

R₃ 은, 메틸기, 에틸기, 또는 트리플루오로메틸기이고,

R₄ 는, 수소 원자, 또는 메틸기이고,

R₅ 는, 페닐기, 2-플루오로페닐기, 3-클로로페닐기, 2,3-디플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 또는 3,5-디플루오로페닐기인, 항종양제.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피리미딘 화합물이, 일반식 (I) 또는 (II) 중,

R₁ 은, 메틸기, tert-부틸기, 또는 시클로프로필기이고,

R₂ 는, 메틸기, 에틸기, 또는 메톡시메틸기이고,

R₃ 은, 메틸기이고,

R₄ 는, 수소 원자이고,

R₅ 는, 페닐기인, 항종양제.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피리미딘 화합물이, 이하의 (1) ~ (3) 에서 선택되는 화합물인, 항종양제.

(1) 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-페닐에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

(2) 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

(3) 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(3,3-디메틸부티-1-인-1-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

다른 항종양제가, 대사 길항제, 분자 표적약, 플래티나계 약제 및 알칼로이드계 약제에서 선택되는 적어도 1 종인, 항종양제.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

다른 항종양제가, 5-플루오로우라실 (5-FU), 트리플루리딘, 젬시타빈, 카페시타빈, 트라스투주맙, 퍼투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, AZD8055, 에베로리무스, 닥톨리십, 부팔리십, 타셀리십, 팔보시클립, 폴베스트란트, 시스플라틴 및 파클리탁셀에서 선택되는 적어도 1 종인, 항종양제.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

종양을 치료하기 위한, 항종양제.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

다른 항종양제가 투여된 종양 환자 또는 다른 항종양제가 투여될 종양 환자에게 상기 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여되는, 항종양제.

청구항 10

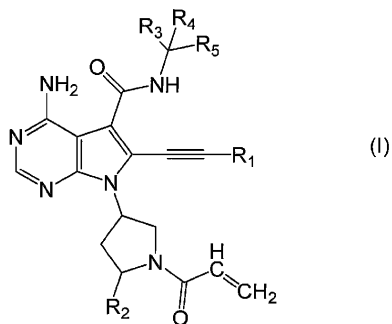
제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

경구 투여를 위한, 항종양제.

청구항 11

피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 의약으로서,

상기 피리미딘 화합물이, 하기 일반식 (I)



(식 중, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

R_2 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

R_3 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

로 나타내는 화합물인, 조합 의약.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

종양의 치료에 있어서 사용하기 위한, 조합 의약으로서, 상기 피리미딘 화합물 또는 그 염 및 상기 다른 항종양제가, 동시에, 축차적으로, 또는 간격을 두고 투여되는, 조합 의약.

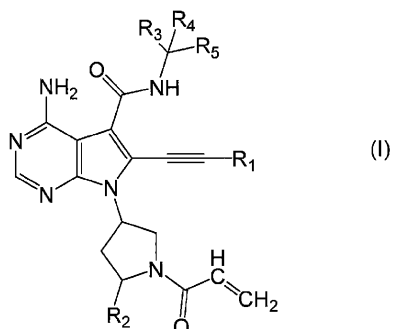
청구항 13

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 기재된 항종양제 또는 제 11 항 또는 제 12 항에 기재된 조합 의약과, 상기 피리미딘 화합물 또는 그 염 및 상기 다른 항종양제가 병용 투여되는 것이 기재되어 있는 설명서를 포함하는 키트 제제.

청구항 14

종양의 치료에 있어서, 다른 항종양제와 조합하여 사용되는 의약의 제조를 위한, 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용으로서,

상기 피리미딘 화합물이, 하기 일반식 (I)



(식 중, R₁ 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

R₂ 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

R₃ 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R₄ 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

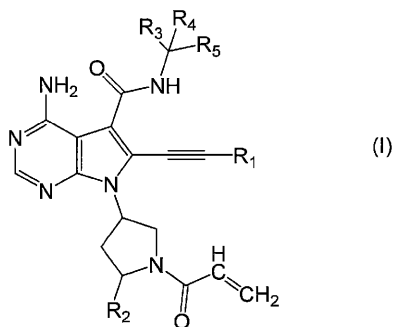
R₅ 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

로 나타내는 화합물인, 사용.

청구항 15

다른 항종양제의 항종양 효과를 증강하기 위한 항종양 효과 증강제로서,

하기 일반식 (I)



(식 중, R₁ 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고

;

R_2 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

R_3 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염을 포함하는, 항종양 효과 증강제.

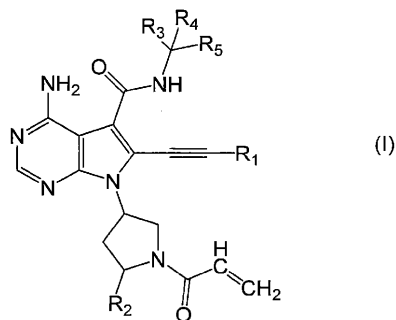
청구항 16

종양을 치료하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 환자에게, 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 기재된 항종양제와 다른 항종양제, 또는 제 11 항 또는 제 12 항에 기재된 조합 의약의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 17

다른 항종양제와 병용하여 종양을 치료하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 환자에게, 피리미딘 화합물 또는 그 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하고,

상기 피리미딘 화합물이, 하기 일반식 (I)



(식 중, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

R_2 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

R_3 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

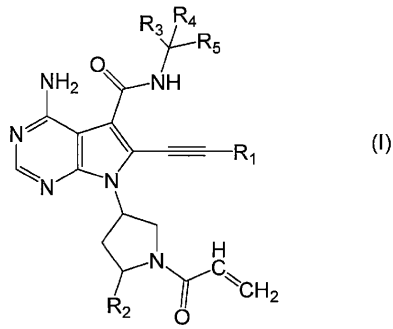
R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

로 나타내는 화합물인, 방법.

청구항 18

다른 항종양제와 병용한 종양의 치료에 사용하기 위한, 피리미딘 화합물 또는 그 염으로서, 상기 피리미딘 화합물이, 하기 일반식 (I)



(식 중, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

R_2 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

R_3 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

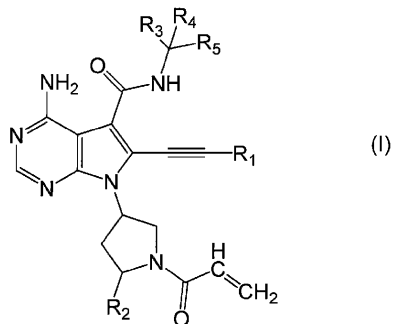
R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

로 나타내는 화합물인, 피리미딘 화합물 또는 그 염.

청구항 19

다른 항종양제와 병용한 종양의 치료를 위한, 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용으로서, 상기 피리미딘 화합물이, 하기 일반식 (I)



(식 중, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

R_2 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

R_3 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

로 나타내는 화합물인, 사용.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 종양의 치료에 사용되는 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합, 및 다른 항종양제의 항종양 효과 증강제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] HER2 (ErbB2 라고도 불린다) 는, ErbB 패밀리에 속하는 수용체형 티로신 키나아제이다.

[0003] HER2 는, 암 원인 유전자로서 생각되며, HER2 의 유전자 증폭이나 과잉 발현, 변이 등이 다양한 암에서 보고되어 있다. 비임상·임상 연구 데이터로부터, 이들 HER2 의 유전자 이상·과잉 발현 등을 수반하는 암세포에 있어서, HER2 및 하류 시그널의 활성화가, 암세포의 생존·증식 등에 있어서 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 생각되고 있다 (비특허문헌 1).

[0004] 따라서, HER2 의 키나아제 활성을 제어할 수 있는 저해제는, HER2 의 유전자 증폭이나 과잉 발현, 변이를 갖는 암세포에 있어서, HER2 및 하류 시그널 전달을 저해함으로써 항종양 효과를 발휘하는 것이 상정되기 때문에, 암 환자의 치료, 연명이나 QOL 향상에 유용한 것으로 생각된다.

[0005] 폐암에서는 약 25 - 40 %, 유방암에서는 약 15 - 30 %, 그 밖의 복수의 암에 있어서도 일정한 비율로 뇌 전이를 발생시킨다는 보고가 있다 (비특허문헌 2, 3). 실제로, HER2 양성 유방암에서는, 약 20 - 30 % 가 뇌 전이를 발생시킨다는 보고가 있다 (비특허문헌 4).

[0006] HER2 저해 활성을 갖는 화합물로는, 라파티닙 (Lapatinib), 네라티닙 (Neratinib) 등이 HER2 양성 유방암에 대한 치료제로서 승인되어 있다. 그러나, 모두 p-gp, Bcrp 의 기질인 점에서, 비임상 시험에서는 뇌 이행성은 한정적이라는 보고가 있다 (비특허문헌 5). 실제로, 라파티닙나 네라티닙의 임상 시험에 있어서, 뇌 전이암에 대한 충분한 효과는 얻어지고 있지 않다 (비특허문헌 6, 7, 8, 9).

[0007] 뇌 전이소 (巢) 도 포함한 병태의 컨트롤이라는 관점에서, HER2 에 대하여 저해 활성을 갖고, 또한 뇌 이행성도 갖는 HER2 저해제가 요망되고 있다.

[0008] HER2 변이 중 하나인 HER2ex20ins 변이는, 폐암 등에서 활성화 변이로서 보고되어 있으며 (비특허문헌 10), 복수의 시험 (治驗) 이 실시되고 있지만, 아직 치료법은 확립되어 있지 않은 상황이다. 따라서, HER2ex20ins 변이에 대하여 저해 활성을 갖는 HER2 저해제가 요구되고 있다.

[0009] HER2 저해제와 다른 항종양제의 조합에 의한 항종양 효과는 다수 보고되어 있다. 예를 들어, 트라스투주맙은, 파클리탁셀 (비특허문헌 11) 이나 파클리탁셀/백금 화합물 (비특허문헌 12) 등과의 병용이 보고되어 있다. 또, 라파티닙은, 카페시타빈 (비특허문헌 13), 5-FU (비특허문헌 14) 나 S-1 (비특허문헌 15) 등과의 병용이 보고되어 있다.

[0010] EGFR (「ErbB1」이라고도 불린다) 은, ErbB 패밀리에 속하는 수용체형 티로신 키나아제로서, 정상 조직에 있어서는 주로 상피 조직에 있어서 Epidermal Growth Factor (「EGF」라고도 불린다) 와 결합하여 세포 증식이나 아포토시스 저해에 기여한다는 보고가 있다 (비특허문헌 16).

[0011] EGFR 은, 암 원인 유전자로서 생각되며, EGFR 의 유전자 증폭이나 과잉 발현, 변이 등이 다양한 암에서 보고되어 있다. 비임상·임상 연구 데이터로부터, 이들 EGFR 의 유전자 이상·과잉 발현 등을 수반하는 암세포에 있어서, EGFR 및 하류 시그널의 활성화가, 암세포의 생존·증식 등에 있어서 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 생각되고 있다. 예를 들어 EGFR 의 엑손 19 영역의 746 ~ 750 번 아미노산이 결실된 변이 (「엑손 19 결실 변이」라고도 불린다), 엑손 21 영역의 858 번 아미노산이 류신에서 아르기닌으로 변이된 것 (「L858R 변이」라고도 불린다) 에 대해서는, EGF 비의존적으로 EGFR 을 자기 인산화함으로써 키나아제 활성을 유도하고, 암세포의 생존·증식에 기여하는 것으로 생각되고 있다 (비특허문헌 17). 이들 변이에 대해서는, 동아시아에서는 비소세포 폐암의 약 30 ~ 50 %, 구미에서는 비소세포 폐암의 약 10 % 에 존재한다는 보고가 있다 (비특허문헌 18).

[0012] 따라서, EGFR 의 키나아제 활성을 제어할 수 있는 저해제는, EGFR 의 유전자 증폭, 과잉 발현 및/또는 변이를 갖는 암세포에 있어서, EGFR 및 하류 시그널 전달을 저해함으로써 항종양 효과를 발휘하는 것이 상정되기 때문에, 암 환자의 치료, 연명, 및 QOL 향상에 유용한 것으로 생각된다.

[0013] 그 때문에, EGFR 저해제는, 항암제로서의 연구 개발이 종래부터 복수 실시되고, EGFR 변이 양성 종양에 대한 치료에 사용되고 있다. 예를 들어, 아파티닙, 게피티닙, 엘로티닙과 같은 약제가 엑손 19 결실 변이나 L858R 변이를 갖는 EGFR 변이 양성 폐암에 대한 치료제로서 승인되어 있다. 또, 오시머티닙에 대해서는, 엑손 19

결실 변이나 L858R 변이에 추가하여, 엑손 20 영역의 790 번 아미노산이 트레오닌에서 메티오닌으로 변이된 것 (「T790M 변이」라고도 불린다) 을 갖는 EGFR 변이 양성 폐암에 대한 치료제로서 승인되어 있다.

[0014] 엑손 20 영역에 1 개 이상의 아미노산이 삽입된 변이 (「엑손 20 삽입 변이」라고도 불린다) 도, 폐암 등에서 활성화 변이로 생각되고 있지만 (비특허문헌 19), 이들 변이를 갖는 암에 대해서는, 복수의 기존의 EGFR 저해제에 저감수성인 경향이 보고되어 있다. 예를 들어 아파티닙의 EGFR 변이 양성 폐암에 대한 임상 효과로서, 엑손 19 결실 변이나 L858R 변이에 대한 효과와 비교하여, 엑손 20 삽입 변이에 대한 효과는, 현저하게 낮은 경향이 보고되어 있다 (비특허문헌 20). EGFR 의 엑손 20 삽입 변이를 갖는 폐암에 대해 복수의 치험이 실시되고 있지만, 아직 치료법은 확립되어 있지 않은 상황이다. 따라서, 엑손 20 삽입 변이에 대하여 저해 활성을 갖는 EGFR 저해제가 요구되고 있다.

[0015] 또, EGFR 의 변이의 대부분은 폐암에서 보고되어 있지만, 그 약 25 ~ 40 % 에서 뇌 전이를 발생시킨다는 보고가 있다.

[0016] 뇌 전이소도 포함한 병태의 컨트롤이라는 관점에서, EGFR 변이에 대하여 저해 활성을 갖고, 또한 뇌 이행성도 갖는 EGFR 저해제가 요망되고 있다.

[0017] EGFR 저해제와 다른 항종양제의 조합에 의한 항종양 효과에 대해서도 보고가 있다. 예를 들어, EGFR 저해제인 Erlotinib 과 CDDP 의 조합에 관하여, 병용 효과가 인정되어 있다 (비특허문헌 21). 또, Erlotinib 과 RAD001 의 조합에 관해서도, 병용 효과의 보고가 있다 (비특허문헌 22).

선행기술문헌

특허문헌

[0018] (특허문헌 0001) 국제공개 제2017/146116호
(특허문헌 0002) 국제공개 제2017/038838호

비특허문헌

[0019] (비특허문헌 0001) Cancer Treatment Reviews, 40, p.770-780 (2014)
(비특허문헌 0002) Current Oncology, 25, p.S103-S114 (2018)
(비특허문헌 0003) Breast Cancer Research, 18 (1), 8, p.1-9 (2016)
(비특허문헌 0004) Journal of Clinical Oncology, 28, p3271-3277 (2010)
(비특허문헌 0005) Journal of Medicinal Chemistry, 59, p10030-10066 (2016)
(비특허문헌 0006) Journal of Medicinal Chemistry, 26, p2999-3005 (2008)
(비특허문헌 0007) Journal of Clinical Oncology, 26, p1993-1999 (2008)
(비특허문헌 0008) Journal of Clinical Oncology, 28, p1301-1307 (2010)
(비특허문헌 0009) Journal of Clinical Oncology, 34, p945-952 (2016)
(비특허문헌 0010) Proc Natl Acad Sci USA., 106, p474-479 (2009)
(비특허문헌 0011) N. Engl. J. Med., vol.344, pp783-792 (2001)
(비특허문헌 0012) J. Natl. Cancer Inst., 96, pp739-749 (2004)
(비특허문헌 0013) Biologics., vol.2, pp61-65 (2008)
(비특허문헌 0014) Oncol. Rep., vol.27, pp1639-1645 (2012)
(비특허문헌 0015) Mol. Cancer Ther., vol.9, pp1198-1207 (2010)
(비특허문헌 0016) Nat. Rev. Cancer., vol.6, pp803-812 (2006)

- (비특허문헌 0017) Nature Medicine., vol.19, pp1389-1400 (2013)
- (비특허문헌 0018) Nat. Rev. Cancer., vol.7, pp169-181 (2007)
- (비특허문헌 0019) Signal Transduct Target Ther., vol.4 : 5, pp.1-10 (2019)
- (비특허문헌 0020) Lancet Oncol. vol.16, pp830-838 (2015)
- (비특허문헌 0021) Neoplasia. vol.17, pp190-200 (2015)
- (비특허문헌 0022) Clin Cancer Res., vol.13, ppS4628-4631 (2007)

발명의 내용

해결하려는 과제

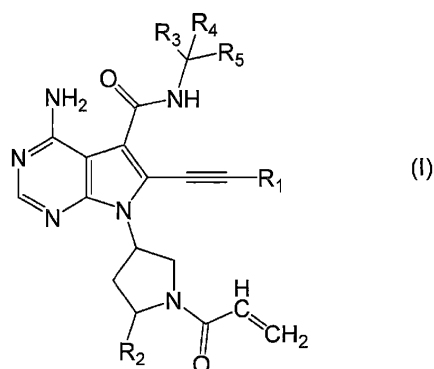
[0020] 본 발명의 과제는, 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제를 사용한 종양의 치료 방법을 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

[0021] 즉, 본 발명의 일 양태는, 다음의 [1] ~ [17] 을 제공한다.

[0022] [1] 하기 일반식 (I)

[0023] [화학식 1]



[0024]

[0025] (식 중, R₁ 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

[0026] R₂ 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

[0027] R₃ 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

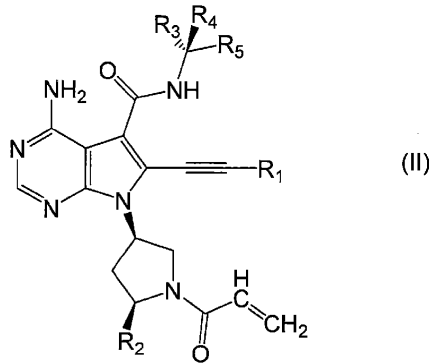
[0028] R₄ 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

[0029] R₅ 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

[0030] 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염을 포함하는 항종양제로서, 다른 항종양제와 병용 투여되기 위한, 항종양제.

[0031] [2] 상기 피리미딘 화합물이 하기 일반식 (II)

[0032] [화학식 2]



[0033]

[0034] (식 중, R₁ 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

[0035] R₂ 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

[0036] R₃ 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

[0037] R₄ 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

[0038] R₅ 는, 불소 원자 및 염소 원자로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

[0039] 로 나타내는 화합물인, [1] 에 기재된 항종양제.

[0040] [3] 상기 피리미딘 화합물이, 일반식 (I) 또는 (II) 중,

[0041] R₁ 은, 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, tert-부틸기, 1-메틸-1-메톡시에틸기, 또는 시클로프로필기이고,

[0042] R₂ 는, 메틸기, 에틸기, 메톡시메틸기, 또는 에톡시메틸기이고,

[0043] R₃ 은, 메틸기, 에틸기, 또는 트리플루오로메틸기이고,

[0044] R₄ 는, 수소 원자, 또는 메틸기이고,

[0045] R₅ 는, 페닐기, 2-플루오로페닐기, 3-클로로페닐기, 2,3-디플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 또는 3,5-디플루오로페닐기인, [1] 또는 [2] 에 기재된 항종양제.

[0046] [4] 상기 피리미딘 화합물이, 일반식 (I) 또는 (II) 중,

[0047] R₁ 은, 메틸기, tert-부틸기, 또는 시클로프로필기이고,

[0048] R₂ 는, 메틸기, 에틸기, 또는 메톡시메틸기이고,

[0049] R₃ 은, 메틸기이고,

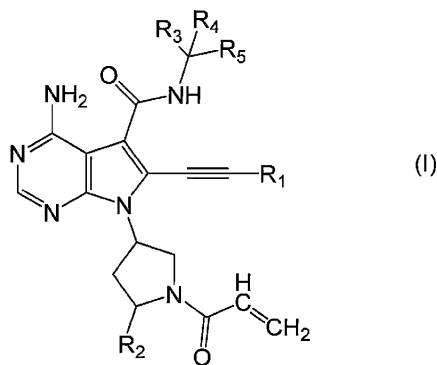
[0050] R₄ 는, 수소 원자이고,

[0051] R₅ 는, 페닐기인, [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.

[0052] [5] 상기 피리미딘 화합물이, 이하의 (1) ~ (3) 에서 선택되는 화합물인, [1] ~ [4] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.

[0053] (1) 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-페닐에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

- [0054] (2) 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0055] (3) 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(3,3-디메틸부티-1-인-1-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0056] [6] 다른 항종양제가, 대사 길항제, 분자 표적약, 플래티나계 약제 및 알칼로이드계 약제에서 선택되는 적어도 1 종인, [1] ~ [5] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0057] [7] 다른 항종양제가, 5-플루오로우라실 (5-FU), 트리플루리딘, 켄시타빈, 카페시타빈, 트라스투주맙, 퍼투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, AZD8055, 에베로리무스, 닥톨리십, 부팔리십, 타셀리십, 팔보시클립, 폴베스트란트, 시스플라틴 및 파클리탁셀에서 선택되는 적어도 1 종인, [1] ~ [6] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0058] [8] 종양을 치료하기 위한, [1] ~ [7] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0059] [9] 다른 항종양제가 투여된 종양 환자 또는 다른 항종양제가 투여될 종양 환자에게 상기 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여되는, [1] ~ [8] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0060] [10] 경구 투여를 위한, [1] ~ [9] 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0061] [11] 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 의약으로서,
- [0062] 상기 피리미딘 화합물이, 하기 일반식 (I)
- [0063] [화학식 3]



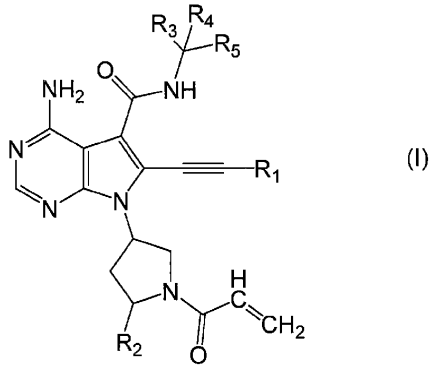
- [0064]
- [0065] (식 중, R₁ 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;
- [0066] R₂ 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;
- [0067] R₃ 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;
- [0068] R₄ 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;
- [0069] R₅ 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)
- [0070] 로 나타내는 화합물인, 조합 의약.
- [0071] [12] 종양의 치료에 있어서 사용하기 위한, [11] 에 기재된 조합 의약으로서, 상기 피리미딘 화합물 또는 그 염 및 상기 다른 항종양제가, 동시에, 축차적으로, 또는 간격을 두고 투여되는, 조합 의약.
- [0072] [12a] 상기 피리미딘 화합물은, [2] ~ [5] 중 어느 하나에 기재된 화합물인, [11] 또는 [12] 에 기재된 조합 의약.
- [0073] [12b] 상기 다른 항종양제는, [6] 또는 [7] 에 기재되는 것인, [11], [12], 또는 [12a] 에 기재된 조합 의약.
- [0074] [12c] 상기 피리미딘 화합물 또는 그 염은 경구 투여되는, [11], [12], [12a] 또는 [12b] 에 기재된 조합 의약.

[0075] [13] [1] ~ [10] 중 어느 하나에 기재된 항종양제 또는 [11] 또는 [12] 에 기재된 조합 의약품, 상기 피리미딘 화합물 또는 그 염 및 상기 다른 항종양제가 병용 투여되는 것이 기재되어 있는 설명서를 포함하는 키트 제제.

[0076] [14] 종양의 치료에 있어서, 다른 항종양제와 조합하여 사용되는 의약품의 제조를 위한, 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용으로서,

[0077] 상기 피리미딘 화합물이, 하기 일반식 (I)

[0078] [화학식 4]



[0079] (식 중, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

[0081] R_2 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

[0082] R_3 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

[0083] R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

[0084] R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

[0085] 로 나타내는 화합물인, 사용.

[0086] [14a] 상기 피리미딘 화합물은, [2] ~ [5] 중 어느 하나에 기재된 화합물인, [14] 에 기재된 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용.

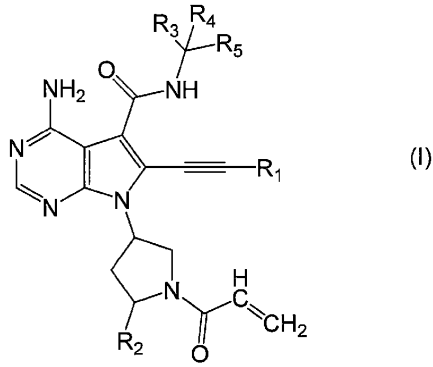
[0087] [14b] 상기 다른 항종양제는, [6] 또는 [7] 에 기재되는 것인, [14] 또는 [14a] 에 기재된 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용.

[0088] [14c] 상기 피리미딘 화합물 또는 그 염은 경구 투여되는, [14], [14a] 또는 [14b] 에 기재된 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용.

[0089] [15] 다른 항종양제의 항종양 효과를 증강하기 위한 항종양 효과 증강제로서,

[0090] 하기 일반식 (I)

[0091] [화학식 5]



[0092]

[0093] (식 중, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

[0094] R_2 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

[0095] R_3 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

[0096] R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

[0097] R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

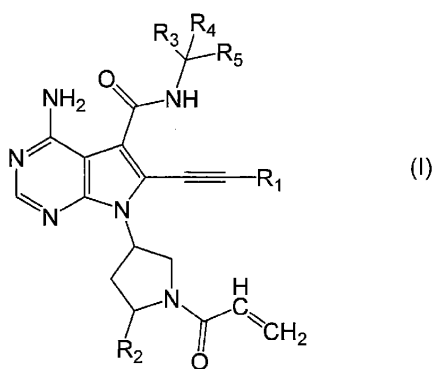
[0098] 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염을 포함하는, 항종양 효과 증강제.

[0099] [16] 종양을 치료하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 환자에게, [1] ~ [10] 중 어느 하나에 기재된 항종양제와 다른 항종양제, 또는 [11] 또는 [12] 에 기재된 조합 의약의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0100] [17] 다른 항종양제와 병용하여 종양을 치료하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 환자에게, 피리미딘 화합물 또는 그 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하고,

[0101] 상기 피리미딘 화합물이, 하기 일반식 (I)

[0102] [화학식 6]



[0103]

[0104] (식 중, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

[0105] R_2 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

[0106] R_3 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

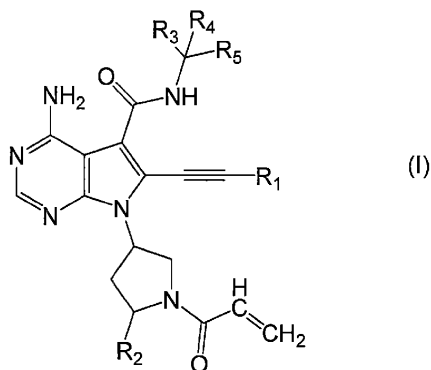
[0107] R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

[0108] R₅ 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

[0109] 로 나타내는 화합물인, 방법.

[0110] [18] 다른 항종양제와 병용한 종양의 치료에 사용하기 위한, 피리미딘 화합물 또는 그 염으로서, 상기 피리미딘 화합물이, 하기 일반식 (I)

[0111] [화학식 7]



[0112]

[0113] (식 중, R₁ 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

[0114] R₂ 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

[0115] R₃ 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

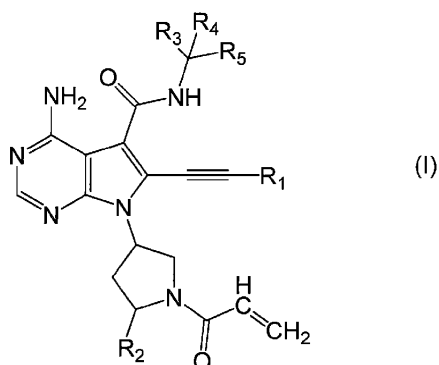
[0116] R₄ 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

[0117] R₅ 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)

[0118] 로 나타내는 화합물인, 피리미딘 화합물 또는 그 염.

[0119] [19] 다른 항종양제와 병용한 종양의 치료를 위한, 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용으로서, 상기 피리미딘 화합물이, 하기 일반식 (I)

[0120] [화학식 8]



[0121]

[0122] (식 중, R₁ 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기를 나타내고 ;

[0123] R₂ 는, 수소 원자, 할로겐 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기를 나타내고 ;

[0124] R₃ 은, 수소 원자, 또는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;

- [0125] R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기를 나타내고 ;
- [0126] R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기를 나타낸다.)
- [0127] 로 나타내는 화합물인, 사용.
- [0128] [20] 상기 피리미딘 화합물은, [2] ~ [5] 중 어느 하나에 기재된 화합물인, [14] 또는 [19] 에 기재된 사용, [15] 에 기재된 항종양 효과 증강제, [17] 에 기재된 방법, 또는 [18] 에 기재된 피리미딘 화합물 또는 그 염.
- [0129] [21] 상기 다른 항종양제는, [6] 또는 [7] 에 기재되는 것인, [14], [19] 또는 [20] 에 기재된 사용, [15] 또는 [20] 에 기재된 항종양 효과 증강제, [17] 또는 [20] 에 기재된 방법, 또는 [18] 또는 [20] 에 기재된 피리미딘 화합물 또는 그 염.
- [0130] [22] 상기 피리미딘 화합물 또는 그 염은 경구 투여되는, [14], [19], [20] 또는 [21] 에 기재된 사용, [15], [20] 또는 [21] 에 기재된 항종양 효과 증강제, 또는 [17], [20], 또는 [21] 에 기재된 방법, 또는 [18], [20], 또는 [21] 에 기재된 피리미딘 화합물 또는 그 염.
- [0131] 본 발명은, 이하의 양태에도 관한 것이다.
- [0132] · 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제를 포함하는 종양의 치료를 위한 의약 조성물.
- [0133] · 다른 항종양제와 병용한 종양의 치료에 사용하기 위한, 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염.
- [0134] · 다른 항종양제와 병용한 종양의 치료를 위한, 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용.
- [0135] · 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염과 병용한 종양의 치료에 사용하기 위한, 다른 항종양제.
- [0136] · 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염과 병용한 종양의 치료를 위한, 다른 항종양제의 사용.
- [0137] · 종양의 치료에 있어서, 피리미딘 화합물 또는 그 염과 조합하여 사용되는 의약의 제조를 위한, 다른 항종양제의 사용.
- [0138] · 종양의 치료에 있어서의 의약의 제조를 위한, 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합의 사용.
- [0139] · 다른 항종양제의 항종양 효과를 증강하기 위한, 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염.
- [0140] · 다른 항종양제의 항종양 효과를 증강하기 위한, 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용.
- [0141] · 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염의 항종양 효과를 증강하기 위한, 다른 항종양제.
- [0142] · 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염의 항종양 효과를 증강하기 위한, 다른 항종양제의 사용.
- [0143] · 다른 항종양제의 항종양 효과 증강제를 제조하기 위한, 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용.
- [0144] · 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염의 항종양 효과 증강제를 제조하기 위한, 다른 항종양제의 사용.
- [0145] · 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제를 조합하여, 치료에 유효한 양을 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법.
- [0146] · 치료에 유효한 양의 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염을, 다른 항종양제가 투여된 종양 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법.

- [0147] · 치료에 유효한 양의 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염을, 다른 항종양제가 투여될 (투여될 예정인) 종양 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법.
- [0148] · 치료에 유효한 양의 다른 항종양제를, 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여된 종양 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법 또는 항종양 효과 증강 방법.
- [0149] · 치료에 유효한 양의 다른 항종양제를, 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여될 (투여될 예정인) 종양 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법, 또는 항종양 효과 증강 방법.
- [0150] · 치료에 유효한 양의 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염을, 다른 항종양제가 투여된 종양 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 항종양 효과 증강 방법.
- [0151] · 종양을 치료할 때에 동시에, 축차적으로, 또는 간격을 두고 사용하기 위한 조합 제품으로서의, 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제를 포함하는 제품.
- [0152] · 종양의 치료에 있어서, 동시에, 축차적으로, 또는 간격을 두고 사용하기 위한, 상기 일반식 (I) 또는 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합.
- [0153] 상기 서술한 양태의 일 실시형태에 있어서, 상기 종양은, HER2 과잉 발현, HER2 유전자 증폭, 또는 HER2 변이를 갖는 악성 종양으로서, 상기 다른 항종양제는, 대사 길항제, Her2 저해약, PI3K/AKT/mTOR 저해약, CDK4/6 저해약, 에스트로겐 수용체 길항약, 플레티나계 약제, 및 식물 알칼로이드계 약제에서 선택되는 적어도 1 종이다.
- [0154] 상기 서술한 양태의 일 실시형태에 있어서, 상기 종양은, EGFR 과잉 발현, EGFR 유전자 증폭, 또는 EGFR 변이를 갖는 악성 종양으로서, 상기 다른 항종양제는, 대사 길항제, PI3K/AKT/mTOR 저해약, CDK4/6 저해약, 에스트로겐 수용체 길항약, 플레티나계 약제, 및 식물 알칼로이드계 약제에서 선택되는 적어도 1 종이다.
- [0155] 상기 서술한 양태의 일 실시형태에 있어서, 상기 종양은, HER2 양성 종양으로서, 상기 다른 항종양제는, 대사 길항제, Her2 저해약, PI3K/AKT/mTOR 저해약, CDK4/6 저해약, 에스트로겐 수용체 길항약, 플레티나계 약제, 및 식물 알칼로이드계 약제에서 선택되는 적어도 1 종이다.
- [0156] 상기 서술한 양태의 일 실시형태에 있어서, 상기 종양은, EGFR 양성 종양으로서, 상기 다른 항종양제는, 대사 길항제, PI3K/AKT/mTOR 저해약, CDK4/6 저해약, 에스트로겐 수용체 길항약, 플레티나계 약제, 및 식물 알칼로이드계 약제에서 선택되는 적어도 1 종이다.

발명의 효과

- [0157] 본 발명에 의하면, 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제를 사용한 새로운 종양의 치료 방법이 제공된다.
- [0158] 본 발명의 항종양제는, 부작용의 발증을 억제하면서, 높은 항종양 효과 (특히, 종양 축소 효과, 종양 증식 지연 효과 (연명 효과)) 를 발휘하는 종양의 치료를 실시하는 것이 가능하다.

도면의 간단한 설명

- [0159] 도 1 은, 실시예 2 의 화합물의 Luciferase 유전자 도입 HER2 발현 세포주 (NCI-N87-luc) 의 뇌 직접 이식 모델에 대한 항종양 효과를 나타낸다.
- 도 2 는, 실시예 11 의 화합물의 Luciferase 유전자 도입 HER2 발현 세포주 (NCI-N87-luc) 의 뇌 직접 이식 모델에 대한 항종양 효과를 나타낸다.
- 도 3 은, 실시예 12 의 화합물의 Luciferase 유전자 도입 HER2 발현 세포주 (NCI-N87-luc) 의 뇌 직접 이식 모델에 대한 항종양 효과를 나타낸다.
- 도 4 는, 실시예 2 의 화합물의 Luciferase 유전자 도입 HER2 발현 세포주 (NCI-N87-luc) 의 뇌 직접 이식 모델에 대한 체중 증감률을 나타낸다.
- 도 5 는, 실시예 11 의 화합물의 Luciferase 유전자 도입 HER2 발현 세포주 (NCI-N87-luc) 의 뇌 직접 이식 모델에 대한 체중 증감률을 나타낸다.
- 도 6 은, 실시예 12 의 화합물의 Luciferase 유전자 도입 HER2 발현 세포주 (NCI-N87-luc) 의 뇌 직접 이식 모

텔에 대한 체중 증감률을 나타낸다.

도 7 은, H1975-EGFRinsSVD 세포주의 피하 이식 모델에 대한 실시예 2, 11 및 12 의 화합물의 항종양 효과를 나타낸다.

도 8 은, H1975-EGFRinsSVD 세포주의 피하 이식 모델에 대하여 실시예 2, 11 및 12 의 화합물을 투여하였을 때의 마우스의 체중 변화율을 나타낸다.

도 9 는, 실시예 11 의 화합물의 Luciferase 유전자 도입 엑손 20 삽입 변이형 EGFR 발현 세포주 (H1975-EGFRinsSVD-Luc) 의 뇌 직접 이식 모델에 대한 항종양 효과를 나타낸다.

도 10 은, Luciferase 유전자 도입 엑손 20 삽입 변이형 EGFR 발현 세포주 (H1975-EGFRinsSVD-Luc) 의 뇌 직접 이식 모델에 대하여 실시예 11 의 화합물을 투여하였을 때의 마우스의 생존율을 나타낸다.

도 11 은, 실시예 11 의 화합물 (Example 11) 과 트라스투주맙 (Trastuzumab) 의 조합의 인간 위암 유래의 종양 세포에 대한 치료 효과를 나타낸다.

도 12 는, 실시예 11 의 화합물 (Example 11) 과 트라스투주맙 (Trastuzumab, T-mab) 과 퍼투주맙 (Pertuzumab, P-mab) 의 조합의 인간 위암 유래의 종양 세포에 대한 치료 효과를 나타낸다.

도 13 은, 실시예 11 의 화합물 (Example 11) 과 트라스투주맙 엠탄신 (Trastuzumab emtansine) 의 조합의 인간 위암 유래의 종양 세포에 대한 치료 효과를 나타낸다.

도 14 는, 실시예 11 의 화합물 (Example 11) 과 카페시타빈 (Capecitabine) 의 조합의 인간 위암 유래의 종양 세포에 대한 치료 효과를 나타낸다.

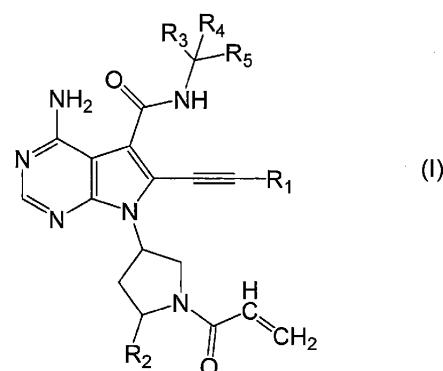
도 15 는, 실시예 11 의 화합물 (Example 11) 과 카페시타빈 (Capecitabine) 의 조합의 인간 위암 유래의 종양 세포에 대한 치료 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0160] 본 발명의 일 형태는, 피리미딘을 기본 골격으로 하는 식 (I) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염과, 다른 항종양 효과를 갖는 화합물 (다른 항종양제) 의 조합에 관한 것이다. 양자를 병용하면, 각각을 단독으로 사용하는 것보다도 항종양 효과가 증강될 수 있고, 또한, 독성의 증강이 억제되어 부작용의 발생이 억제될 수 있다. 따라서, 당해 조합에 의하면, 부작용의 발생을 억제하면서, 우수한 항종양 효과를 발휘하는 종양의 치료를 실시하는 것이 가능해진다.

[0161] 본 발명에 있어서 다른 항종양제와 조합해서 사용하여 우수한 상승 작용을 가져오는 화합물은, 하기 일반식 (I) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염이다.

[0162] [화학식 9]



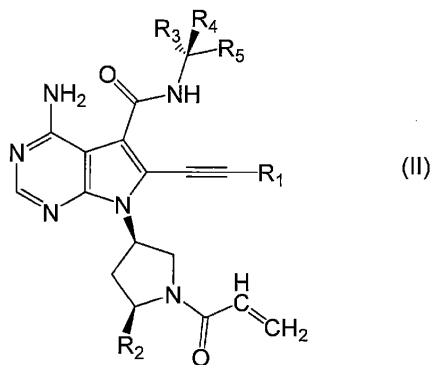
[0163]

(식 중, R₁ ~ R₅ 는 상기 정의와 같다.)

[0164]

[0165] 본 발명의 바람직한 일 형태는, 다른 항종양제와 조합하여 우수한 상승 작용을 가져오는 화합물이, 하기 일반식 (II) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염이다.

[0166] [화학식 10]



[0167]

[0168] (식 중, $R_1 \sim R_5$ 는 상기 정의와 같다.)

[0169] 본 발명의 상기 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 로 나타내는 화합물은, 피롤로[2,3-d]피리미딘을 기본 구조로 하는 화합물이며, 상기 어느 선행 기술 문헌 등에도 기재되어 있지 않은 신규한 화합물이다. 이하, 상기 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 로 나타내는 화합물 또는 그 염을 「본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염」이라고도 한다.

[0170] 본 명세서에 있어서, 「할로겐 원자」로는, 구체적으로는 염소 원자, 브롬 원자, 불소 원자, 요오드 원자를 들 수 있고, 바람직하게는 염소 원자, 불소 원자이고, 보다 바람직하게는 불소 원자이다.

[0171] 본 명세서에 있어서, 「알킬기」란, 직사슬형 혹은 분지형의 포화 탄화수소기를 나타내며, 구체적으로는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 헥실기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 탄소수 1 ~ 4 의 직사슬형 혹은 분지형의 알킬기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, tert-부틸기이다.

[0172] 본 명세서에 있어서, 「할로알킬기」란, 직사슬형 혹은 분지형의 포화 탄화수소기 중, 1 개 ~ 모든 수소 원자가 상기 할로겐 원자로 치환된 기를 나타내며, 구체적으로는 모노플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 1-플루오로에틸기, 2-플루오로에틸기, 1,1-디플루오로에틸기, 1,2-디플루오로에틸기, 2,2-디플루오로에틸기, 2,2,2-트리플루오로에틸기, 모노클로로메틸기, 디클로로메틸기, 트리클로로메틸기, 1-클로로에틸기, 2-클로로에틸기, 1,1-디클로로에틸기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬형 혹은 분지형의 포화 탄화수소기 중, 1 개 ~ 3 개의 수소 원자가 상기 할로겐 원자로 치환된 기이고, 보다 바람직하게는 모노플루오로메틸기이다.

[0173] 본 명세서에 있어서, 「시클로알킬기」란, 탄소수 3 ~ 7 의 단고리형 혹은 다고리형의 포화 탄화수소기를 나타내며, 구체적으로는 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 시클로프로필기, 시클로부틸기이다.

[0174] 본 명세서에 있어서, 「방향족 탄화수소기」란, 불포화 결합을 갖는 탄소 및 수소로 이루어지는 고리형의 치환기로서, 고리형의 π 전자계에 $4e + 2$ 개 (e 는 1 이상의 정수) 의 전자가 포함되는 치환기를 나타낸다.

[0175] 본 명세서에 있어서, 「C6-C14 방향족 탄화수소기」란, 탄소수 6 ~ 14 의 단고리형 혹은 다고리형의 방향족 탄화수소기를 나타내며, 구체적으로는 페닐기, 나프틸기, 테트라하이드로나프틸기, 안트라세닐기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 페닐기이다.

[0176] 본 명세서에 있어서, 「아르알킬기」란, 상기 방향족 탄화수소기로 치환된 상기 알킬기를 나타내며, 구체적으로는 벤질기, 페닐에틸기, 페닐프로필기, 나프틸메틸기, 나프틸에틸기 등의 C7-C16 아르알킬기를 들 수 있고, 바람직하게는 벤질기이다.

[0177] 본 명세서에 있어서, 「불포화 탄화수소기」란, 적어도 1 개의 탄소-탄소 이중 결합 혹은 삼중 결합을 포함하는 탄소수 2 ~ 6 의 직사슬형 혹은 분지형의 탄화수소기를 나타내며, 구체적으로는 비닐기, 알릴기, 메틸비닐기, 프로페닐기, 부테닐기, 펜테닐기, 헥세닐기, 에틸닐기, 2-프로피닐기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기이다.

[0178] 본 명세서에 있어서, 「알케닐기」란, 적어도 1 개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 탄소수 2 ~ 6 의 직사슬

형 혹은 분지형의 탄화수소기를 나타내며, 구체적으로는 비닐기, 알릴기, 2-메틸-2-프로페닐기, 이소프로페닐기, 1-, 2- 혹은 3-부테닐기, 2-, 3- 혹은 4-펜테닐기, 2-메틸-2-부테닐기, 3-메틸-2-부테닐기, 5-헥세닐기 등의 C2-C6 알케닐기를 들 수 있고, 바람직하게는 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 2-메틸-2-프로페닐기이다.

[0179] 본 명세서에 있어서 「알킬닐기」로는, 삼중 결합을 적어도 1 개 (예를 들어, 1 ~ 2 개, 바람직하게는 1 개) 갖는, 직사슬형 또는 분지사슬형의 불포화 탄화수소기를 나타내며, 구체적으로는 에틸닐기, 1- 혹은 2-프로피닐기, 1-, 2- 혹은 3-부티닐기, 1-메틸-2-프로피닐기 등의 C2-C6 알킬닐기를 들 수 있고, 바람직하게는 에틸닐기, 2-프로피닐기이다.

[0180] 본 명세서에 있어서, 「C3-C10 고리형 불포화 탄화수소기」란, 적어도 1 개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 탄소수 3 ~ 10 의 단고리형 혹은 다고리형의 탄화수소기를 나타내며, 구체적으로는 시클로프로페닐기, 시클로부테닐기, 시클로펜테닐기, 시클로헥세닐기, 시클로헵테닐기, 시클로옥테닐기, 시클로노닐기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 적어도 1 개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 탄소수 3 ~ 7 의 단고리형 혹은 다고리형의 탄화수소기이고, 보다 바람직하게는 시클로프로페닐기이다.

[0181] 본 명세서에 있어서, 「알콕시기」란, 상기 알킬기를 갖는 옥시기를 나타내며, 구체적으로는 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, 펜틸옥시기, 이소펜틸옥시기 및 헥실옥시기 등의 C1-C6 알콕시기를 들 수 있고, 바람직하게는 메톡시기, 에톡시기이고, 보다 바람직하게는 메톡시기이다.

[0182] 본 명세서에 있어서 「할로알콕시기」로는, 할로겐 원자를 적어도 1 개 (바람직하게는 1 ~ 13 개, 보다 바람직하게는 1 ~ 3 개) 갖는 상기 알콕시기를 나타내며, 구체적으로는 플루오로메톡시기, 디플루오로메톡시기, 트리플루오로메톡시기, 트리클로로메톡시기, 플루오로에톡시기, 1,1,1-트리플루오로에톡시기, 모노플루오로-n-프로폭시기, 디플루오로-n-프로폭시기, 디플루오로-이소프로폭시기 등의 C1-C6 할로알콕시기를 들 수 있다.

[0183] 본 명세서에 있어서 「시클로알콕시기」로는, 상기 시클로알킬기를 갖는 옥시기를 나타내며, 구체적으로는 시클로프로폭시기, 시클로부톡시기, 시클로펜틸옥시기, 시클로헥실옥시기 및 시클로헵틸옥시기 등의 C3-C7 시클로알콕시기를 들 수 있고, 바람직하게는 시클로부톡시기, 시클로펜틸옥시기, 시클로헥실옥시기이다.

[0184] 본 명세서에 있어서 「아르알킬옥시기」로는, 상기 아르알킬기를 갖는 옥시기를 나타내며, 구체적으로는 벤질옥시기, 페네틸옥시기, 나프틸메틸옥시기, 플루오레닐메틸옥시기 등의 C7-C20 아르알킬옥시기를 들 수 있고, 바람직하게는 벤질옥시기이다.

[0185] 본 명세서에 있어서 「알킬티오기」로는, 상기 알킬기를 갖는 티옥시기를 나타내며, 구체적으로는 메틸티오기, 에틸티오기, n-프로필티오기, 이소프로필티오기, n-부틸티오기, 이소부틸티오기, tert-부틸티오기, n-펜틸티오기, 이소펜틸티오기, 헥실티오기 등의 C1-C6 알킬티오기를 들 수 있고, 바람직하게는 메틸티오기, 에틸티오기, n-프로필티오기이다.

[0186] 본 명세서에 있어서 「알콕시알킬기」로는, 상기 알콕시기를 적어도 1 개 갖는 상기 알킬기를 나타내며, 구체적으로는 메톡시메틸기, 에톡시에틸기, 메톡시에틸기, 메톡시프로필기 등의 C1-C6 알콕시-C1-C6 알킬기를 들 수 있다.

[0187] 본 명세서에 있어서, 「알킬아미노기」란, 1 개 또는 2 개의 수소 원자 대신에 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬형 혹은 분지형의 탄화수소기로 치환된 아미노기를 나타내며, 구체적으로는 메틸아미노기, 에틸아미노기, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 에틸메틸아미노기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 1 개 또는 2 개의 수소 원자 대신에 탄소수 1 ~ 3 의 직사슬형 혹은 분지형의 탄화수소기로 치환된 아미노기이다.

[0188] 본 명세서에 있어서, 「모노알킬아미노기」란, 1 개의 수소 원자 대신에 직사슬형 혹은 분지형의 탄화수소기로 치환된 아미노기를 나타내며, 구체적으로는 메틸아미노기, 에틸아미노기, n-프로필아미노기, 이소프로필아미노기, n-부틸아미노기, 이소부틸아미노기, sec-부틸아미노기, tert-부틸아미노기, 펜틸아미노기, 헥실아미노기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 1 개의 수소 원자 대신에 탄소수 1 ~ 3 의 직사슬형 혹은 분지형의 탄화수소기로 치환된 아미노기이다.

[0189] 본 명세서에 있어서, 「디알킬아미노기」란, 2 개의 수소 원자 대신에 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬형 혹은 분지형의 탄화수소기로 치환된 아미노기를 나타내며, 구체적으로는 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 에틸메틸아미노기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 2 개의 수소 원자 대신에 탄소수 1 ~ 3 의 직사슬형 혹은 분지형의 탄화수소기

로 치환된 아미노기이고, 보다 바람직하게는 디메틸아미노기이다.

- [0190] 본 명세서에 있어서, 「아실기」란, 수소 원자 대신에 직사슬형 혹은 분지형의 탄화수소기로 치환된 포르밀기를 나타내며, 구체적으로는 아세틸기, n-프로파노일기, 이소프로파노일기, n-부티로일기, tert-부티로일기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 포르밀기의 수소 원자 대신에 탄소수 1 ~ 3 의 직사슬형 혹은 분지형의 탄화수소기로 치환된 기이고, 보다 바람직하게는 아세틸기이다.
- [0191] 본 명세서에 있어서 「아실옥시기」는, 상기 아실기를 갖는 옥시기를 나타내며, 구체적으로는 알킬카르보닐옥시기 또는 아릴카르보닐옥시기를 들 수 있고, 바람직하게는 포르밀기의 수소 원자 대신에 탄소수 1 ~ 3 의 직사슬형 혹은 분지형의 탄화수소기로 치환된 옥시기이고, 바람직하게는 알킬카르보닐옥시기이다.
- [0192] 본 명세서에 있어서 「알콕시카르보닐기」로는, 상기 알콕시기를 갖는 카르보닐기를 나타내며, 구체적으로는 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로폭시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기, 부톡시카르보닐기, 이소부톡시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기, 펜틸옥시카르보닐기, 이소펜틸옥시카르보닐기 및 헥실옥시카르보닐기 등의 (C1-C6 알콕시)카르보닐기를 들 수 있고, 바람직하게는 tert-부톡시카르보닐기이다.
- [0193] 본 명세서에 있어서 「아르알킬옥시카르보닐기」로는, 상기 아르알킬옥시기를 갖는 카르보닐기를 나타내며, 구체적으로는 벤질옥시카르보닐기, 페네틸옥시카르보닐기, 나프틸메틸옥시카르보닐기, 플루오레닐메틸옥시카르보닐기 등의 (C6-C20 아르알킬)옥시카르보닐기를 들 수 있고, 바람직하게는 벤질옥시카르보닐기이다.
- [0194] 본 명세서에 있어서 「포화 복소 고리기」로는, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 헤테로 원자를 적어도 1 개 (바람직하게는 1 ~ 5 개, 보다 바람직하게는 1 ~ 3 개) 갖는 단고리형 혹은 다고리형의 포화의 복소 고리기를 나타내며, 구체적으로는 아지리디닐기, 아제티디닐기, 이미다졸리디닐기, 모르폴리노기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 테트라하이드로푸라닐기, 테트라하이드로피라닐기, 테트라하이드로티오펜닐기, 티아졸리디닐기, 옥사졸리디닐기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 아제티디닐기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기이고, 보다 바람직하게는 아제티디닐기, 피롤리디닐기이다.
- [0195] 본 명세서에 있어서 「불포화 복소 고리기」로는, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 헤테로 원자를 적어도 1 개 (바람직하게는 1 ~ 5 개, 보다 바람직하게는 1 ~ 3 개) 갖는 단고리형 혹은 다고리형의 완전 불포화 또는 부분 불포화의 복소 고리기를 나타내며, 구체적으로는 이미다졸릴기, 티에닐기, 피롤릴기, 옥사졸릴기, 이소옥사졸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 티아디아졸릴기, 옥사디아졸릴기, 피라졸릴기, 트리아졸릴기, 테트라졸릴기, 피리디닐기, 피라질기, 피리미디닐기, 피리다지닐기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 인다졸릴기, 트리아졸로피리디닐기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조티에닐기, 푸라닐기, 벤조푸라닐기, 푸리닐기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 퀴나졸리닐기, 퀴녹살릴기, 메틸렌디옥시페닐기, 에틸렌디옥시페닐기, 디하이드로벤조푸라닐기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 이미다졸릴기, 피라졸릴기, 티아졸릴기, 이소옥사졸릴기, 푸라닐기이고, 보다 바람직하게는 이미다졸릴기, 피라졸릴기, 티아졸릴기이고, 가장 바람직하게는 이미다졸릴기이다.
- [0196] 본 명세서에 있어서 「포화 복소 고리 옥시기」로는, 상기 포화 복소 고리기를 갖는 옥시기를 나타내며, 구체적으로는 모르폴리닐옥시기, 1-피롤리디닐옥시기, 피페리디노옥시기, 피페라지닐옥시기, 4-메틸-1-피페라지닐옥시기, 테트라하이드로푸라닐옥시기, 테트라하이드로피라닐옥시기, 테트라하이드로티오펜닐옥시기, 티아졸리디닐옥시기, 옥사졸리디닐옥시기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 1-피롤리디닐옥시기, 피페리디노옥시기, 피페라지닐옥시기이다.
- [0197] 본 발명의 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 로 나타내는 화합물에 있어서, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 사이클로알킬기이다.
- [0198] R_1 로 나타내는 「치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기」에 있어서의 「C1-C4 알콕시기」로는, 바람직하게는 메톡시기, 또는 에톡시기이고, 가장 바람직하게는 메톡시기이다. 여기서 치환기의 개수는, 바람직하게는 1 내지 3 개이고, 가장 바람직하게는 1 개이다. 치환기가 2 개 이상인 경우, 치환기는 동일 또는 상이해도 된다.
- [0199] R_1 로 나타내는 「치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기」에 있어서의 「C1-C4 알킬기」로는, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기이고, 가장 바람직하게는 메틸기, 또는 tert-부틸기이다.

- [0200] R_1 로 나타내는 「치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기」로는, 바람직하게는 치환기로서 메톡시기를 1 내지 3 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, tert-부틸기, 또는 1-메틸-1-메톡시에틸기이고, 가장 바람직하게는 메틸기, 또는 tert-부틸기이다.
- [0201] R_1 로 나타내는 「C3-C4 시클로알킬기」로는, 바람직하게는 시클로프로필기, 또는 시클로부틸기이고, 가장 바람직하게는 시클로프로필기이다.
- [0202] R_1 은, 바람직하게는 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 1 내지 3 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기이다.
- [0203] R_1 은, 보다 바람직하게는 치환기로서 메톡시기를 1 내지 3 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기이다.
- [0204] R_1 은, 보다 바람직하게는 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, tert-부틸기, 1-메틸-1-메톡시에틸기, 또는 시클로프로필기이다.
- [0205] R_1 은, 가장 바람직하게는 메틸기, tert-부틸기, 또는 시클로프로필기이다.
- [0206] 본 발명의 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 로 나타내는 화합물에 있어서, R_2 는, 수소 원자, 할로젠 원자, 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기, 또는 C1-C6 알콕시기이다.
- [0207] R_2 로 나타내는 「할로젠 원자」로는, 바람직하게는 불소 원자 또는 염소 원자이다.
- [0208] R_2 로 나타내는 「치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기」의 「C1-C4 알콕시기」로는, 바람직하게는 메톡시기, 에톡시기이고, 가장 바람직하게는 메톡시기이다.
- [0209] R_2 로 나타내는 「치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기」의 「C1-C6 알킬기」로는, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기이고, 가장 바람직하게는 메틸기이다.
- [0210] R_2 로 나타내는 「치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기」로는, 바람직하게는 치환기로서 메톡시기, 에톡시기 또는 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기 (구체적으로는, 메틸기, 메톡시메틸기, 에톡시메틸기, 메톡시에틸기, 에톡시에틸기, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기 등) 이고, 보다 바람직하게는 C1-C6 알킬기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기이고, 가장 바람직하게는 메틸기이다.
- [0211] R_2 로 나타내는 「C1-C6 알콕시기」로는, 바람직하게는 메톡시기, 또는 에톡시기이고, 가장 바람직하게는 메톡시기이다.
- [0212] R_2 는, 바람직하게는 치환기로서 C1-C4 알콕시기 혹은 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기이다.
일 실시형태에 있어서, R_2 는, 치환기로서 메톡시기, 에톡시기 또는 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기이다. 추가적인 실시형태에 있어서, R_2 는, 치환기로서 메톡시기, 에톡시기 또는 불소 원자를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기 (바람직하게는 메틸기 또는 에틸기, 보다 바람직하게는 메틸기) 이다.
- [0213] R_2 는, 보다 바람직하게는 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기이다. 일 실시형태에 있어서, R_2 는, 치환기로서 메톡시기, 에톡시기를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기이다.
추가적인 실시형태에 있어서, R_2 는, 치환기로서 메톡시기 또는 에톡시기를 각각 1 내지 5 개 가져도 되는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기 (바람직하게는 메틸기 또는 에틸기, 보다 바람직하게는 메틸기) 이다. 추가적인 실시형태에 있어서, R_2 는, 메틸기, 에틸기, 메톡시메틸기, 또는 에톡시메틸기이다.
- [0214] R_2 는, 보다 한층 바람직하게는 C1-C6 알킬기이다.

- [0215] R_2 는, 더욱 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기이다.
- [0216] R_2 는, 특히 바람직하게는 메틸기 또는 에틸기이다.
- [0217] R_2 는, 가장 바람직하게는 메틸기이다.
- [0218] 본 발명의 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 로 나타내는 화합물에 있어서, R_3 은, 수소 원자, 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기이다.
- [0219] R_3 으로 나타내는 「치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기」의 「C1-C4 알킬기」로는, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 또는 에틸기이고, 가장 바람직하게는 메틸기이다.
- [0220] R_3 으로 나타내는 「치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기」로는, 바람직하게는 메틸기, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 또는 에틸기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 트리플루오로메틸기, 또는 에틸기이고, 가장 바람직하게는 메틸기이다.
- [0221] R_3 은, 바람직하게는 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기이다.
- [0222] R_3 은, 보다 바람직하게는 메틸기, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 에틸기, 플루오로에틸기, 디플루오로에틸기, 트리플루오로에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기이다.
- [0223] R_3 은, 보다 바람직하게는 메틸기, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 또는 에틸기이다.
- [0224] R_3 은, 더욱 바람직하게는 메틸기, 트리플루오로메틸기, 또는 에틸기이다.
- [0225] R_3 은, 특히 바람직하게는 메틸기, 또는 에틸기이다.
- [0226] R_3 은, 가장 바람직하게는 메틸기이다.
- [0227] 본 발명의 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 로 나타내는 화합물에 있어서, R_4 는 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기이다.
- [0228] R_4 로 나타내는 「C1-C4 알킬기」로는, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 또는 에틸기이고, 가장 바람직하게는 메틸기이다.
- [0229] R_4 는, 바람직하게는 수소 원자, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기이다.
- [0230] R_4 는, 보다 바람직하게는 수소 원자, 메틸기, 또는 에틸기이다.
- [0231] R_4 는, 더욱 바람직하게는 수소 원자, 또는 메틸기이다.
- [0232] R_4 는, 가장 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0233] 본 발명의 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 로 나타내는 화합물에 있어서, R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가져도 되는 페닐기이다.
- [0234] R_5 는, 바람직하게는 불소 원자 및 염소 원자로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기를 1 또는 2 개 가져도 되는 페닐기이다.
- [0235] R_5 는, 더욱 바람직하게는 페닐기, 2-플루오로페닐기, 3-클로로페닐기, 2,3-디플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 또는 3,5-디플루오로페닐기이다.
- [0236] R_5 는, 가장 바람직하게는 페닐기이다.
- [0237] 본 발명의 피리미딘 화합물은, 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 중, R_1 은, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 가져도 되는 C1-C4 알킬기, 또는 C3-C4 시클로알킬기이고,

- [0238] R_2 는, 치환기로서 C1-C4 알콕시기를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C6 알킬기이고,
- [0239] R_3 은, 치환기로서 불소 원자를 1 내지 5 개 가져도 되는 C1-C4 알킬기이고,
- [0240] R_4 는, 수소 원자, 또는 C1-C4 알킬기이고,
- [0241] R_5 는, 불소 원자 및 염소 원자로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기를 1 또는 2 개 가져도 되는 페닐기인, 화합물 또는 그 염이 바람직하다.
- [0242] 보다 바람직하게는 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 중, R_1 은, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, tert-부틸기, 1-메틸-1-메톡시에틸기, 시클로프로필기, 또는 시클로부틸기이고,
- [0243] R_2 는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, tert-부틸기, 메톡시메틸기, 또는 에톡시메틸기이고,
- [0244] R_3 은, 메틸기, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 에틸기, 플루오로에틸기, 디플루오로에틸기, 트리플루오로에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 또는 tert-부틸기이고,
- [0245] R_4 는, 수소 원자, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, tert-부틸기이고,
- [0246] R_5 는, 페닐기, 2-플루오로페닐기, 3-플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 2,3-디플루오로페닐기, 3,5-디플루오로페닐기, 2-클로로페닐기, 3-클로로페닐기, 2,4-디클로로페닐기, 또는 3,5-디클로로페닐기인, 화합물 또는 그 염이다.
- [0247] 보다 바람직하게는 일반식 (II) 중, R_1 은, 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, tert-부틸기, 1-메틸-1-메톡시에틸기, 또는 시클로프로필기이고,
- [0248] R_2 는, 메틸기, 에틸기, 메톡시메틸기, 또는 에톡시메틸기이고,
- [0249] R_3 은, 메틸기, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 또는 에틸기이고,
- [0250] R_4 는, 수소 원자, 메틸기, 또는 에틸기이고,
- [0251] R_5 는, 페닐기, 2-플루오로페닐기, 3-클로로페닐기, 2,3-디플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 또는 3,5-디플루오로페닐기인, 화합물 또는 그 염이다.
- [0252] 더욱 바람직하게는 일반식 (II) 중, R_1 은, 메틸기, tert-부틸기, 또는 시클로프로필기이고,
- [0253] R_2 는, 메틸기, 에틸기, 메톡시메틸기, 또는 에톡시메틸기이고,
- [0254] R_3 은, 메틸기, 트리플루오로메틸기, 또는 에틸기이고,
- [0255] R_4 는, 수소 원자, 또는 메틸기이고,
- [0256] R_5 는, 페닐기인, 화합물 또는 그 염이다.
- [0257] 더욱 바람직하게는 일반식 (II) 중, R_1 은, 메틸기, tert-부틸기, 또는 시클로프로필기이고,
- [0258] R_2 는, 메틸기, 에틸기, 또는 메톡시메틸기이고,
- [0259] R_3 은, 메틸기이고,
- [0260] R_4 는, 수소 원자이고,
- [0261] R_5 는, 페닐기인, 화합물 또는 그 염이다.
- [0262] 특히 바람직하게는 일반식 (II) 중, R_1 은, 메틸기, tert-부틸기, 또는 시클로프로필기이고,
- [0263] R_2 는, 메틸기이고,

- [0264] R₃ 은, 메틸기이고,
- [0265] R₄ 는, 수소 원자이고,
- [0266] R₅ 는, 페닐기인, 화합물 또는 그 염이다.
- [0267] 구체적인 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 중의 화합물로는, 이하의 실시예에서 제조되는 화합물을 예시할 수 있지만, 이것들에는 한정되지 않는다.
- [0268] 본 발명의 일 실시형태는, 이하의 (1) ~ (19) 에서 선택되는 화합물, 또는 그 염이다. 본 발명의 일 실시 형태는, 하기의 (1) ~ (15) 에서 선택되는 화합물, 또는 그 염이다.
- [0269] (1) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-페닐에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0270] (2) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0271] (3) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(3,3-디메틸부티-1-인-1-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0272] (4) 7-(R)-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0273] (5) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-(2-페닐프로판-2-일)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0274] (6) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-페닐프로필)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0275] (7) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-(2-(2-플루오로페닐)프로판-2-일)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0276] (8) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-(3-클로로페닐)에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0277] (9) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-(2,4-디플루오로페닐)에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0278] (10) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(프로프-1-인-1-일)-N-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0279] (11) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-(2-페닐프로판-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0280] (12) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-(2,3-디플루오로페닐)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0281] (13) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(3-메톡시-3-메틸부티-1-인-1-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0282] (14) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(부티-1-인-1-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0283] (15) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-(2-(2-플루오로페닐)프로판-2-일)-6-(3-메틸부티-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0284] (16) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-페닐에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드
- [0285] (17) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0286] (18) 7-((3R,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸닐)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0287] (19) 7-((3R,5R)-1-아크릴로일-5-(에톡시메틸)피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸닐)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0288] 바람직한 일반식 (I) 또는 일반식 (II) 중의 화합물로는 이하의 (1) ~ (3) 에서 선택되는 화합물, 또는 그 염을 예시할 수 있다.

[0289] (1) 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-페닐에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0290] (2) 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸닐)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0291] (3) 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(3,3-디메틸부티-1-인-1-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0292] 본 발명에 있어서의 가장 바람직한 피리미딘 화합물은, 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸닐)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드이다.

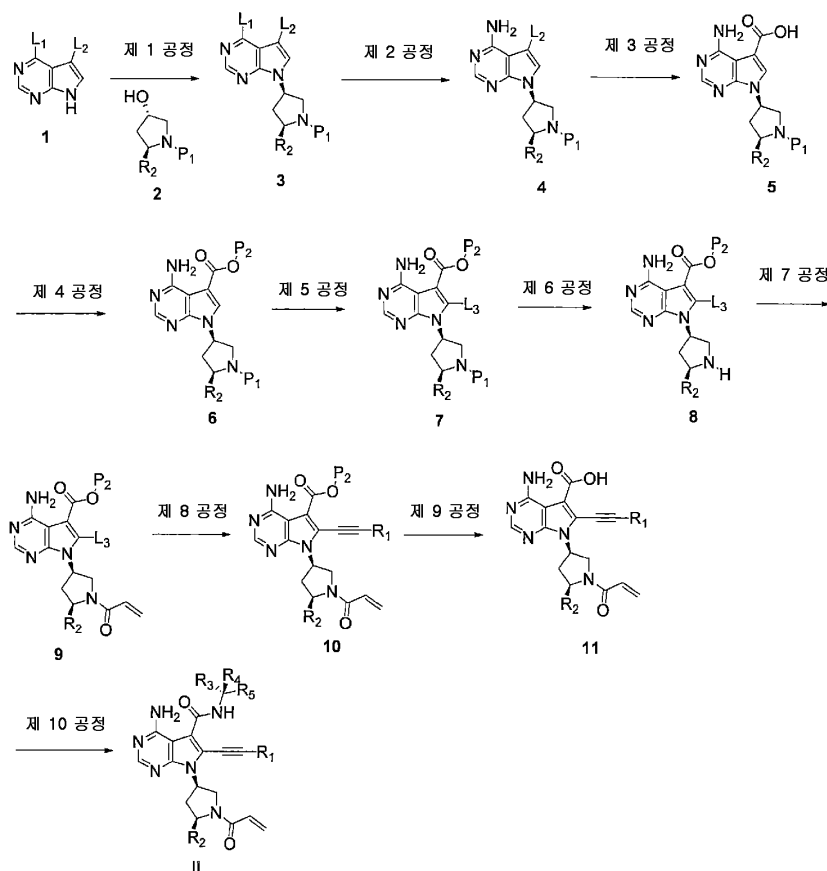
[0293] < 식 (I) 로 나타내는 화합물의 제조 방법 >

[0294] 본 발명에 관련된 화합물은, 예를 들어 하기의 제조 방법 또는 실시예에 나타내는 방법에 의해 제조할 수 있다. 단, 본 발명에 관련된 화합물의 제조 방법은 이들 예에 한정되는 것은 아니다.

[0295] 본 발명의 피리미딘 화합물 (I) 및 (II) 는, 예를 들어 하기 제조 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0296] < 제조 방법 >

[0297] [화학식 11]



[0298]

[0299] [식 중, L₁, L₂, L₃ 은, 동일 또는 상이하며 탈리기를 나타내고, P₁, P₂ 는 동일 또는 상이하며 보호기를 나타내

고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미이다]

[0300] <제 1 공정>

[0301] 본 공정은, 식 1 로 나타내는 화합물과, 시판되거나 또는 공지된 방법에 의해 제조할 수 있는 식 2 로 나타내는 화합물의 미츠노부 반응에 의해, 식 3 으로 나타내는 화합물을 얻는 방법이다. 미츠노부 반응은, 통상적으로 미츠노부 시약 및 포스핀 시약의 존재하에서 실시된다.

[0302] 식 2 로 나타내는 화합물 (식 2 중 P_1 은 아미노기의 보호기를 나타낸다) 의 사용량은, 식 1 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 1 ~ 10 당량 사용할 수 있고, 바람직하게는 1 ~ 3 당량이다.

[0303] 「아미노기의 보호기」로는, 그 기능을 갖는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 벤질기, p-메톡시벤질기, 3,4-디메톡시벤질기, o-니트로벤질기, p-니트로벤질기, 벤즈히드릴기, 트리틸기, 쿠밀기 등의 아르알킬기 ; 예를 들어 포르밀기, 아세틸기, 프로피오닐기, 부티릴기, 피발로일기, 트리플루오로아세틸기, 트리클로로아세틸기 등의 저급 알카노일기 ; 예를 들어 벤조일기 ; 예를 들어 페닐아세틸기, 페녹시아세틸기 등의 알릴알카노일기 ; 예를 들어 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로필옥시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기 등의 저급 알콕시카르보닐기 ; 예를 들어 p-니트로벤질옥시카르보닐기, 페네틸옥시카르보닐기 등의 아르알킬옥시카르보닐기 ; 예를 들어 트리메틸실릴기, tert-부틸디메틸실릴기 등의 저급 알킬실릴기 ; 예를 들어 테트라하이드로피라닐기 ; 예를 들어 트리메틸실릴에톡시메틸기 ; 예를 들어 메틸술폰닐기, 에틸술폰닐기, tert-부틸술폰닐기 등의 저급 알킬술폰닐기 등 ; 예를 들어 tert-부틸술폰닐기 등의 저급 알킬술폰닐기 등 ; 예를 들어 벤젠술폰닐기, 톨루엔술폰닐기 등의 아릴술폰닐기 등, 예를 들어 프탈이미드기 등의 이미드기를 들 수 있고, 특히 트리플루오로아세틸기, 아세틸기, tert-부톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, 트리메틸실릴에톡시메틸기, 또는 쿠밀기가 바람직하다.

[0304] 미츠노부 시약으로는, 디에틸아조디카르복실레이트, 디이소프로필아조디카르복실레이트 등이 사용된다. 미츠노부 시약의 사용량은, 식 1 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 통상적으로 약 1 ~ 100 몰, 바람직하게는 약 1 ~ 10 몰 정도이다.

[0305] 포스핀 시약으로는, 트리페닐포스핀, 트리부틸포스핀, 트리플루오로포스핀 등이 사용된다. 포스핀 시약의 사용량은, 식 1 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 통상적으로 약 1 ~ 100 몰, 바람직하게는 약 1 ~ 10 몰 정도이다.

[0306] 용매로는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되며, 예를 들어, 탄화수소류 (예, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 할로젠화 탄화수소류 (예, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등), 니트릴류 (예, 아세토니트릴 등), 에테르류 (예, 디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란 등), 알코올류 (예, 메탄올, 에탄올 등), 비프로톤성 극성 용매 (예, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰사이드, 헥사메틸포스포르아미드 등), 물 혹은 그것들의 혼합물 등을 들 수 있다. 반응 시간은 0.1 ~ 100 시간이고, 바람직하게는 0.5 ~ 24 시간이다. 반응 온도로는 0 °C ~ 용매가 비등하는 온도이고, 바람직하게는 0 °C ~ 100 °C 이다.

[0307] 이와 같이 하여 얻어지는 식 3 으로 나타내는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단에 의해 단리 정제하거나 또는 단리 정제하지 않고 다음 공정에 제공할 수 있다.

[0308] <제 2 공정>

[0309] 본 공정은, 식 3 으로 나타내는 화합물을, 암모니아 또는 그 염과 반응시킴으로써, 식 4 로 나타내는 화합물을 얻는 방법이다.

[0310] 암모니아 또는 그 염으로는, 그 사용량은, 식 3 으로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 1 ~ 1000 당량 사용할 수 있고, 바람직하게는 1 ~ 100 당량이다.

[0311] 용매로는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되며, 예를 들어, 탄화수소류 (예, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 할로젠화 탄화수소류 (예, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등), 니트릴류 (예, 아세토니트릴 등), 에테르류 (예, 디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란 등), 알코올류 (예, 메탄올, 에탄올 등), 비프로톤성 극성 용매 (예, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰사이드, 헥사메틸포스포르아미드 등), 물 혹은 그것들의 혼합물 등을 들 수 있다. 반응 시간은 0.1 ~ 100 시간이고, 바람직하게는 0.5 ~ 24 시간이다. 반응 온도로는 0 °C ~ 용매가 비등하는 온도이고, 바람직하게는 0 °C ~ 150 °C 이다.

[0312] 이와 같이 하여 얻어지는 식 4 로 나타내는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단에 의해 단리 정제하거나 또는 단

리 정제하지 않고 다음 공정에 제공할 수 있다.

[0313] <제 3 공정>

[0314] 본 공정은, 식 4 로 나타내는 화합물을 일산화탄소 분위기하, 예를 들어, 천이 금속 촉매, 염기 및 알코올 존재 하, 식 5 로 나타내는 화합물을 얻는 방법이다.

[0315] 본 공정에 있어서, 일산화탄소의 압력은, 통상적으로 1 기압 내지 20 기압이고, 바람직하게는 1 기압 내지 10 기압이다.

[0316] 알코올로는, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 디에틸아미노에탄올, 이소부탄올, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 3-모르폴리노프로판올, 디에틸아미노프로판올 등을 들 수 있다.

[0317] 알코올의 사용량은, 식 4 로 나타내는 화합물 (1 몰) 대하여, 통상적으로 1 ~ 100 몰, 바람직하게는 약 1 ~ 50 몰 정도이다.

[0318] 천이 금속 촉매로는, 예를 들어, 팔라듐 촉매 (예, 아세트산팔라듐, 염화팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐, 팔라듐탄소 등) 등이 사용되고, 필요에 따라, 리간드 (예, 트리페닐포스핀, 트리-tert-부틸포스핀 등) 를 첨가하여 사용해도 된다. 천이 금속 촉매의 사용량은, 촉매의 종류에 따라 상이한데, 화합물 4 (1 몰) 에 대하여, 통상적으로 약 0.0001 ~ 1 몰, 바람직하게는 약 0.01 ~ 0.5 몰 정도, 리간드의 사용량은, 식 4 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 통상적으로 약 0.0001 ~ 4 몰, 바람직하게는 약 0.01 ~ 2 몰 정도이다.

[0319] 염기로는, 예를 들어, 유기 아민류 (예, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데카-7-엔, 피리딘, N,N-디메틸아닐린 등), 알칼리 금속염 (예, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 인산나트륨, 인산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등), 금속 수소화물 (예, 수소화칼륨, 수소화나트륨 등), 알칼리 금속 알콕사이드 (예, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 나트륨-tert-부톡사이드, 칼륨-tert-부톡사이드 등), 알칼리 금속 디실라지드 (예 ; 리튬디실라지드, 나트륨디실라지드, 칼륨디실라지드 등) 등을 들 수 있다. 그 중에서도, 탄산칼륨, 탄산세슘, 인산나트륨, 인산칼륨 등의 알칼리 금속염, 나트륨-tert-부톡사이드, 칼륨-tert-부톡사이드 등의 알칼리 금속 알콕사이드, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등의 유기 아민류 등이 바람직하다. 염기의 사용량은, 식 4 로 나타내는 화합물 (1 몰) 대하여, 통상적으로 0.1 ~ 50 몰, 바람직하게는 약 1 ~ 20 몰 정도이다.

[0320] 용매로는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되며, 예를 들어, 탄화수소류 (예, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 할로젠화 탄화수소류 (예, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등), 니트릴류 (예, 아세토니트릴 등), 에테르류 (예, 디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란 등), 알코올류 (예, 메탄올, 에탄올 등), 비프로톤성 극성 용매 (예, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰사이드, 헥사메틸포스포르아미드, N-메틸피롤리돈 등), 물 혹은 그것들의 혼합물 등을 들 수 있다. 반응 시간은 0.1 ~ 100 시간이고, 바람직하게는 0.5 ~ 24 시간이다. 반응 온도로는 0 °C ~ 용매가 비등하는 온도이고, 바람직하게는 0 °C ~ 150 °C 이다.

[0321] 이 반응 후, 사용한 알코올에 대응한 에스테르체, 또는, 에스테르체와 식 5 로 나타내는 화합물의 혼합물에 대하여 가수 분해 반응을 실시함으로써 식 5 로 나타내는 화합물로 변환 처리를 실시할 수 있다.

[0322] 염기로는 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등을 사용하는 것이 바람직하고, 사용량은, 식 4 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 통상적으로 0.5 ~ 100 몰, 바람직하게는 약 1 ~ 10 몰 정도이다.

[0323] 용매로는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되며, 예를 들어 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, N,N-디메틸포름아미드 등을 단일 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 시간은 0.1 ~ 100 시간이고, 바람직하게는 0.5 ~ 24 시간이다. 반응 온도로는 0 °C ~ 용매가 비등하는 온도이고, 바람직하게는 0 °C ~ 100 °C 이다.

[0324] 이와 같이 하여 얻어지는 식 5 로 나타내는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단에 의해 단리 정제하거나 또는 단리 정제하지 않고 다음 공정에 제공할 수 있다.

[0325] <제 4 공정>

[0326] 본 공정은, 식 5 로 나타내는 화합물의 카르복실기에 보호기를 도입하여, 식 6 으로 나타내는 화합물 (식 6 중 P₂ 가 카르복실기의 보호기를 나타낸다) 을 얻는 방법이다. 보호의 방법으로는, 통상적으로 공지된 방법, 예를 들어 Protective Groups in Organic Synthesis third edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John

Wiley & Sons (1999년) 에 기재된 방법, 또는 그것에 준하는 방법에 의해 실시할 수 있다.

[0327] 「카르복실기의 보호기」로는, 그 기능을 갖는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, tert-부틸기 등의 저급 알킬기 ; 예를 들어 2,2,2-트리클로로에틸기 등의 할로 저급 알킬기 ; 예를 들어 알릴기 등의 저급 알케닐기 ; 예를 들어 트리메틸실릴에톡시메틸기 ; 예를 들어 벤질기, p-메톡시벤질기, p-니트로벤질기, 벤즈히드릴기, 트리틸기 등의 아르알킬기 등을 들 수 있고, 특히 메틸기, 에틸기, tert-부틸기, 알릴기, 벤질기, p-메톡시벤질기, 또는 트리메틸실릴에톡시메틸기가 바람직하다.

[0328] 본 반응에 있어서는, 예를 들어 tert-부틸에스테르기, 메틸에스테르기, 에틸에스테르기 등의 보호기를 도입하는 것이 바람직하다.

[0329] 본 반응의 보호기화제는, 예를 들어, 2-tert-부틸-1,3-디이소프로필이소우레아 등을 들 수 있다. 이들 보호기화제의 사용량은, 식 5 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 통상적으로 1 ~ 50 몰, 바람직하게는 약 1 ~ 10 몰 정도이다.

[0330] 용매로는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되며, 예를 들어, 탄화수소류 (예, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 할로겐화 탄화수소류 (예, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등), 니트릴류 (예, 아세토니트릴 등), 에테르류 (예, 디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란, tert-부틸메틸에테르 등), 알코올류 (예, 메탄올, 에탄올 등), 비프로톤성 극성 용매 (예, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰사이드, 헥사메틸포스포르아미드 등), 물 혹은 그것들의 혼합물 등을 들 수 있다. 반응 시간은 0.1 ~ 100 시간이고, 바람직하게는 0.5 ~ 24 시간이다. 반응 온도로는 0 °C ~ 용매가 비등하는 온도이고, 바람직하게는 0 °C ~ 100 °C 이다.

[0331] 이와 같이 하여 얻어지는 식 6 으로 나타내는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단에 의해 단리 정제하거나 또는 단리 정제하지 않고 다음 공정에 제공할 수 있다.

[0332] <제 5 공정>

[0333] 본 공정은, 식 6 으로 나타내는 화합물을 할로겐화하여, 식 7 로 나타내는 화합물 (식 7 중 L₃ 이 할로겐 원자를 나타낸다) 을 얻는 방법이다. 할로겐화는, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등을 사용하는 방법, N-클로로숙신이미드, N-브로모숙신이미드, N-요오드숙신이미드 등을 사용하는 방법에 의해 실시할 수 있다. 본 반응에 있어서는, N-클로로숙신이미드, N-브로모숙신이미드, N-요오드숙신이미드 등을 사용하는 방법이 바람직하다.

[0334] N-클로로숙신이미드, N-브로모숙신이미드, N-요오드숙신이미드 등은 식 6 으로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여 1 ~ 10 당량 사용할 수 있고, 바람직하게는 1 ~ 3 당량이다.

[0335] 용매로는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되며, 예를 들어, 탄화수소류 (예, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 할로겐화 탄화수소류 (예, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등), 니트릴류 (예, 아세토니트릴 등), 에테르류 (예, 디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란 등), 알코올류 (예, 메탄올, 에탄올 등), 비프로톤성 극성 용매 (예, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰사이드, 헥사메틸포스포르아미드 등), 물 혹은 그것들의 혼합물 등을 들 수 있다. 반응 시간은 0.1 ~ 100 시간이고, 바람직하게는 0.5 ~ 24 시간이다. 반응 온도로는 0 °C ~ 용매가 비등하는 온도이고, 바람직하게는 0 °C ~ 100 °C 이다.

[0336] 이와 같이 하여 얻어지는 식 7 로 나타내는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단에 의해 단리 정제하거나 또는 단리 정제하지 않고 다음 공정에 제공할 수 있다.

[0337] <제 6 공정>

[0338] 본 공정은, 식 7 로 나타내는 화합물의 아미노기의 보호기 (식 7 중의 P₁) 를 탈보호하여 식 8 로 나타내는 화합물을 얻는 방법이다. 탈보호의 방법으로는, 통상적으로 공지된 방법, 예를 들어 Protective Groups in Organic Synthesis third edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons (1999년) 에 기재된 방법, 또는 그것에 준하는 방법에 의해 실시할 수 있다.

[0339] 보호기로는 tert-부틸옥시카르보닐 등이 예시된다. 예를 들어, 보호기로서 tert-부틸옥시카르보닐기를 사용한 경우, 산성 조건하에서의 탈보호가 바람직하고, 산으로는 염산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 황산, 토실산 등을 들 수 있다.

[0340] 산의 사용량은, 식 7 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 바람직하게는 약 1 ~ 100 당량이다.

- [0341] 반응에 사용하는 용매로는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되며, 예를 들어, 알코올류 (예, 메탄올 등), 탄화수소류 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 할로젠화 탄화수소류 (예를 들어, 염화메틸렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등), 니트릴류 (예를 들어, 아세토니트릴 등), 에테르류 (예를 들어, 디메톡시에탄, 테트라하이드로퓨란 등), 비프로톤성 극성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰사이드, 헥사메틸포스포르아미드 등), 혹은 그것들의 혼합물이 사용된다. 반응 시간은 0.1 ~ 100 시간이고, 바람직하게는 0.5 ~ 24 시간이다. 반응 온도로는 0 ~ 100 °C 이며, 바람직하게는 0 ~ 50 °C 이다.
- [0342] 이와 같이 하여 얻어지는 식 8 로 나타내는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단에 의해 단리 정제하거나 또는 단리 정제하지 않고 다음 공정에 제공할 수 있다.
- [0343] <제 7 공정>
- [0344] 본 공정은, 식 8 로 나타내는 화합물의 아미노기와 아크릴산 할라이드, 또는 아크릴산 무수물의 아미드화 반응에 의해, 식 9 로 나타내는 화합물을 얻는 방법이다.
- [0345] 아크릴산 할라이드 또는 아크릴산 무수물을 사용하는 경우, 식 8 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 아크릴산 할라이드 또는 아크릴산 무수물을 통상적으로 0.5 ~ 10 몰, 바람직하게는 약 1 ~ 5 몰 정도이다. 또한, 당해 아크릴산 할라이드 또는 아크릴산 무수물은, 시판품, 또는 공지된 방법에 준하여 제조할 수 있다.
- [0346] 또, 필요에 따라 염기를 첨가할 수 있다. 염기로는, 예를 들어, 유기 아민류 (예, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 이소프로필에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데카-7-엔, 피리딘, N,N-디메틸아닐린 등), 알칼리 금속염 (예, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 인산나트륨, 인산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등), 금속 수소화물 (예, 수소화칼륨, 수소화나트륨 등), 알칼리 금속 알콕사이드 (예, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 나트륨-tert-부톡사이드, 칼륨-tert-부톡사이드 등) 등을 들 수 있다. 염기의 사용량은, 식 8 로 나타내는 화합물 (1 몰) 대하여, 통상적으로 1 ~ 100 몰, 바람직하게는 약 1 ~ 10 몰 정도이다.
- [0347] 반응에 사용하는 용매로는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되며, 예를 들어, 알코올류 (예, 메탄올 등), 탄화수소류 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 할로젠화 탄화수소류 (예를 들어, 염화메틸렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등), 니트릴류 (예를 들어, 아세토니트릴 등), 에테르류 (예를 들어, 디메톡시에탄, 테트라하이드로퓨란 등), 비프로톤성 극성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰사이드, 헥사메틸포스포르아미드 등) 혹은 그것들의 혼합물이 사용된다. 반응 시간은 0.1 ~ 100 시간이고, 바람직하게는 0.5 ~ 24 시간이다. 반응 온도로는 0 °C ~ 용매가 비등하는 온도이고, 바람직하게는 0 °C ~ 100 °C 이다.
- [0348] 이와 같이 하여 얻어지는 식 9 로 나타내는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단에 의해 단리 정제하거나 또는 단리 정제하지 않고 다음 공정에 제공할 수 있다.
- [0349] <제 8 공정>
- [0350] 본 공정은, 식 9 로 나타내는 화합물을, 시판품 또는, 공지된 방법에 의해 제조할 수 있는 아세틸렌 유도체와 소노가시라 반응시킴으로써, 식 10 으로 나타내는 화합물을 얻는 방법이다.
- [0351] 아세틸렌 유도체로는, 그 사용량은, 식 9 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 1 ~ 50 당량 사용할 수 있고, 바람직하게는 1 ~ 10 당량이다.
- [0352] 천이 금속 촉매로는, 예를 들어, 팔라듐 촉매 (예, 아세트산팔라듐, 염화팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐, 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 등), 니켈 촉매 (예, 염화니켈 등) 등이 사용되고, 필요에 따라, 리간드 (예, 트리페닐포스핀, 트리-tert-부틸포스핀 등) 를 첨가하고, 구리 촉매 (예, 요오드화구리, 브롬화구리, 염화구리) 등을 공촉매로서 사용해도 된다. 천이 금속 촉매의 사용량은, 촉매의 종류에 따라 상이한데, 식 9 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 통상적으로 약 0.0001 ~ 1 몰, 바람직하게는 약 0.01 ~ 0.5 몰 정도, 리간드의 사용량은, 식 9 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 통상적으로 약 0.0001 ~ 4 몰, 바람직하게는 약 0.01 ~ 2 몰 정도, 구리 촉매의 사용량은, 식 9 로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 통상적으로 약 0.0001 ~ 4 몰, 바람직하게는 약 0.010 ~ 2 몰 정도이다.
- [0353] 염기로는, 예를 들어, 유기 아민류 (예, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데카-7-엔, 피리딘, N,N-디메틸아닐린 등), 알칼리 금속염 (예, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 인산나트륨, 인산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등), 금속 수소화물 (예, 수소화칼륨, 수소화나트륨 등), 알칼리 금속 알콕사이드 (예, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드,

나트륨-tert-부톡시드, 칼륨-tert-부톡시드 등), 알칼리 금속 디실라지드 (예, 리튬디실라지드, 나트륨디실라지드, 칼륨디실라지드 등) 등을 들 수 있다. 그 중에서도, 탄산칼륨, 탄산세슘, 인산나트륨, 인산칼륨 등의 알칼리 금속염, 나트륨-tert-부톡시드, 칼륨-tert-부톡시드 등의 알칼리 금속 알콕시드, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등의 유기 아민류 등이 바람직하다. 염기의 사용량은, 식 9 로 나타내는 화합물 (1 몰) 대하여, 통상적으로 0.1 ~ 10 몰, 바람직하게는 약 1 ~ 5 몰 정도이다.

[0354] 용매로는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되며, 예를 들어, 탄화수소류 (예, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 할로젠화 탄화수소류 (예, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등), 니트릴류 (예, 아세토니트릴 등), 에테르류 (예, 디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란 등), 알코올류 (예, 메탄올, 에탄올 등), 비프로톤성 극성 용매 (예, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰사이드, 헥사메틸포스포르아미드 등), 물 혹은 그것들의 혼합물 등을 들 수 있다. 반응 시간은 0.1 ~ 100 시간이고, 바람직하게는 0.5 ~ 24 시간이다. 반응 온도로는 0 °C ~ 용매가 비등하는 온도이고, 바람직하게는 0 °C ~ 150 °C 이다.

[0355] 이와 같이 하여 얻어지는 식 10 으로 나타내는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단에 의해 단리 정제하거나 또는 단리 정제하지 않고 다음 공정에 제공할 수 있다.

[0356] <제 9 공정>

[0357] 본 공정은, 식 10 으로 나타내는 화합물의 카르복실기의 보호기 (식 10 중의 P₂) 를 탈보호하여 식 11 로 나타내는 화합물을 얻는 방법이다. 탈보호의 방법으로는, 통상적으로 공지된 방법, 예를 들어 Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons (1981년) 에 기재된 방법, 또는 그것에 준하는 방법에 의해 실시할 수 있다.

[0358] 보호기로는 tert-부틸에스테르 등이 예시된다. 예를 들어, 보호기로서 tert-부틸에스테르기를 사용한 경우, 산성 조건하에서의 탈보호가 바람직하고, 산으로는 염산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 황산, 토실산 등을 들 수 있다.

[0359] 산의 사용량은, 식 10 으로 나타내는 화합물 (1 몰) 에 대하여, 바람직하게는 약 1 ~ 100 당량이다.

[0360] 반응에 사용하는 용매로는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되며, 예를 들어, 알코올류 (예, 메탄올 등), 탄화수소류 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 할로젠화 탄화수소류 (예를 들어, 염화메틸렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등), 니트릴류 (예를 들어, 아세토니트릴 등), 에테르류 (예를 들어, 디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란 등), 비프로톤성 극성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰사이드, 헥사메틸포스포르아미드 등) 혹은 그것들의 혼합물이 사용된다. 반응 시간은 0.1 ~ 100 시간이고, 바람직하게는 0.5 ~ 24 시간이다. 반응 온도로는 0 ~ 100 °C 이며, 바람직하게는 0 ~ 50 °C 이다.

[0361] 이와 같이 하여 얻어지는 식 11 로 나타내는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단에 의해 단리 정제하거나 또는 단리 정제하지 않고 다음 공정에 제공할 수 있다.

[0362] <제 10 공정>

[0363] 본 공정은, 식 11 로 나타내는 화합물의 카르복실기와, 시판품 또는, 공지된 방법에 의해 제조할 수 있는 아민의 아미드화 반응에 의해, 식 (I) 로 나타내는 화합물을 얻는 방법이다.

[0364] 아미드화의 방법은, 종래 공지된 방법에 의해 실시하는 것이 가능하고, 축합제의 존재하에서 반응시키는 방법, 또 카르복실산 부분을 종래 공지된 방법에 의해 활성화시켜 반응성 유도체로 하고, 이어서 그 유도체와 아민을 아미드화하는 방법이 예시된다 (어느 방법도, 「펩티드 합성의 기초와 실험」 (이즈미야 노부오 외, 마루젠 주식회사, 1983년) 을 참조).

[0365] 축합제로는, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (DIC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염 (WSC), 디페닐포스포릴아지드 (DPPA), 벤조트리아졸-1-일-옥시트리스디메틸아미노포스포늄헥사플루오로포스페이트 (BOP), 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 7-아자벤조트리아졸-1-일옥시트리스피롤리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyAOP), 브로모트리스피롤리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트 (BroP), 클로로트리스(피롤리딘-1-일)포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyCroP), 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온 (DEPBT), 0-(아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄헥사플루오로포스페이트 (HATU), 4-(5,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴린염산염 (DMTMM) 등을 들 수 있고, 그 때의 첨가제로서 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBt), 1-하이드록시-

7-아자벤조트리아졸 (HOAt), N-하이드록시숙신이미드 (HOSu) 등을 들 수 있다. 이것들의 사용량은, 식 11로 나타내는 화합물 (1 몰) 대하여, 통상적으로 1 ~ 100 몰, 바람직하게는 약 1 ~ 10 몰 정도이다.

[0366] 또, 필요에 따라 염기를 첨가할 수 있다. 염기로는, 예를 들어, 유기 아민류 (예, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데카-7-엔, 피리딘, N,N-디메틸아닐린 등), 알칼리 금속염 (예, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 인산나트륨, 인산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등), 금속 수소화물 (예, 수소화칼륨, 수소화나트륨 등), 알칼리 금속 알콕사이드 (예, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 나트륨-tert-부톡사이드, 칼륨-tert-부톡사이드 등) 등을 들 수 있다. 염기의 사용량은, 식 11로 나타내는 화합물 (1 몰) 대하여, 통상적으로 1 ~ 100 몰, 바람직하게는 약 1 ~ 10 몰 정도이다.

[0367] 반응에 사용하는 용매로는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되며, 예를 들어, 알코올류 (예, 메탄올 등), 탄화수소류 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 할로젠화 탄화수소류 (예를 들어, 염화메틸렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등), 니트릴류 (예를 들어, 아세트니트릴 등), 에테르류 (예를 들어, 디메톡시에탄, 테트라하이드로퓨란 등), 비프로톤성 극성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰, 헥사메틸포스포르아미드 등) 혹은 그것들의 혼합물이 사용된다. 반응 시간은 0.1 ~ 100 시간이고, 바람직하게는 0.5 ~ 24 시간이다. 반응 온도로는 0 °C ~ 용매가 비등하는 온도이고, 바람직하게는 0 °C ~ 100 °C 이다.

[0368] 이와 같이 하여 얻어지는 화합물 (I) 및 (II) 는, 공지된 분리 정제 수단, 예를 들어, 농축, 감압 농축, 결정화, 용매 추출, 재침전, 크로마토그래피 등에 의해 분리 정제할 수 있다.

[0369] 상기 제조 방법에서는, 「식 5로 나타내는 화합물의 카르복실기에 보호기를 도입」(제 4 공정)에서부터 「식 11로 나타내는 화합물의 카르복실기와, 시판품 또는, 공지된 방법에 의해 제조할 수 있는 아민의 아미드화 반응」(제 10 공정)을 차례대로 실시하고 있지만, 이 차례를 바꿔 넣을 수 있다. 또, 「식 5로 나타내는 화합물의 카르복실기에 보호기를 도입」(제 4 공정) 및 「식 10으로 나타내는 화합물의 카르복실기의 보호기의 탈보호」(제 9 공정)를 생략할 수 있다.

[0370] 구체적으로는, 「식 11로 나타내는 화합물의 카르복실기와, 시판품 또는, 공지된 방법에 의해 제조할 수 있는 아민의 아미드화 반응」(제 10 공정), 「식 6으로 나타내는 화합물을 할로젠화」(제 5 공정), 「식 7로 나타내는 화합물의 아미노기의 보호기의 탈보호」(제 6 공정), 「식 8로 나타내는 화합물의 아미노기와 아크릴산 할라이드, 또는 아크릴산 무수물의 아미드화 반응」(제 7 공정), 「식 9로 나타내는 화합물의 L₃이 할로젠 등의 탈리기를 갖는 경우, 시판품 또는, 공지된 방법에 의해 제조할 수 있는 아세틸렌 유도체와의 소노가시라 반응」(제 8 공정)의 순서로 각 공정을 거쳐, 식 (I) 및 (II)로 나타내는 화합물로 유도할 수 있다. 각 공정의 조건은 상기 조건과 동일하다.

[0371] 본 발명의 피리미딘 화합물이, 광학 이성체, 입체 이성체, 회전 이성체, 호변 이성체 등의 이성체를 갖는 경우에는, 특별히 명기하지 않는 한, 어느 이성체도 혼합물도 본 발명의 피리미딘 화합물에 포함된다. 예를 들어, 본 발명의 피리미딘 화합물에 광학 이성체가 존재하는 경우에는, 특별히 명기하지 않는 한, 라세미체 및 라세미체로부터 분할된 광학 이성체도 본 발명의 피리미딘 화합물에 포함된다.

[0372] 본 발명의 피리미딘 화합물의 염이란, 약학적으로 허용되는 염을 의미하며, 염기 부가염 또는 산 부가염을 들 수 있다.

[0373] 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염에는, 그 프로드러그도 포함된다. 프로드러그는, 생체 내에 있어서의 생리 조건하에서 효소나 위산 등에 의한 반응에 의해 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염으로 변환되는 화합물, 즉 효소적으로 산화, 환원, 가수 분해 등을 일으켜 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염으로 변화하는 화합물, 위산 등에 의해 가수 분해 등을 일으켜 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염으로 변화하는 화합물을 말한다. 또, 히로카와 서점 1990년 간행 「의약품의 개발」 제 7 권 분자 설계 163 페이지 내지 198 페이지에 기재되어 있는 생리적 조건에서 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염으로 변화하는 것이어도 된다.

[0374] 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염은, 아모르퍼스여도 되고, 결정이어도 되며, 결정형이 단일이어도 다형 혼합물이어도 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염에 포함된다. 결정은, 공지된 결정화법을 적용하여, 결정화함으로써 제조할 수 있다. 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염은, 용매화물 (예를 들어, 수화물 등)이어도 되고, 무용매화물이어도 되며, 모두 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염에 포함된다. 동위 원소 (예를 들어, ³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵I 등) 등으로 표지된 화합물도, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염에 포함된다.

- [0375] 다른 항종양제로는, 특별히 제한은 되지 않지만, 예를 들어, 대사 길항제, 분자 표적약, 플래티나계 약제, 식물 알칼로이드계 약제 등을 들 수 있다. 다른 항종양제는 1 종을 단독으로 또는 복수 종을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0376] 대사 길항제로는, 특별히 제한되지 않지만, 5-플루오로우라실 (5-FU), 5-플루오로-2'-데옥시우리딘 (FdUrd), 테가푸르, 테가푸르·우라실 배합제 (예 : 유에프티 (등록 상표), 테가푸르·기메라실·오테라실 배합제 (예 : 티에스원 (등록 상표), 트리플루리딘 (FTD), 트리플루리딘·티피라실염산염 배합제 (예 : 론서프 (등록 상표), 켄시타빈, 카페시타빈, 시타라빈 등을 들 수 있고, 바람직하게는 5-플루오로우라실 (5-FU), 트리플루리딘 (FTD), 켄시타빈, 또는 카페시타빈이다. 대사 길항제는 1 종을 단독으로 또는 복수 종을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0377] 분자 표적약으로는, 예를 들어, ErbB 패밀리 (EGFR, Her2, Her3, Her4) 저해약, PI3K/AKT/mTOR 저해약, CDK4/6 저해약, 에스트로겐 수용체 길항약 등을 들 수 있다. 분자 표적약은 1 종을 단독으로 또는 복수 종을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0378] ErbB 패밀리 (EGFR, Her2, Her3, Her4) 저해약으로서, 바람직하게는 Her2 저해약이고, 보다 바람직하게는 트라스투주맙, 퍼투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 트라스투주맙 데록스테칸, 트라스투주맙 듀오카마진 등의 항 Her2 항체이고, 보다 바람직하게는 트라스투주맙, 퍼투주맙, 또는 트라스투주맙 엠탄신이다. ErbB 패밀리 저해약은 1 종을 단독으로 또는 복수 종을 조합하여 사용할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, ErbB 패밀리 저해약은 트라스투주맙 및 퍼투주맙이다.
- [0379] PI3K/AKT/mTOR 저해약으로는, PI3K/AKT/mTOR 의 시그널 경로를 저해하는 화합물이며, 예를 들어, AZD5363, AZD8055, 에베로리무스 (RAD001), 닥톨리십 (BEZ235), 부팔리십 (BKM120), 타셀리십 (GDC-0032), MK2206, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-[4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐]-시클로부탄올 등을 들 수 있고, 바람직하게는 AZD8055, 에베로리무스, 닥톨리십, 부팔리십, 타셀리십, 또는 MK2206 이다. PI3K/AKT/mTOR 저해약은 1 종을 단독으로 또는 복수 종을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0380] CDK4/6 저해약으로는, 예를 들어, 팔보시클립, 아베마시클립 등을 들 수 있고, 바람직하게는 팔보시클립이다. CDK4/6 저해약은 1 종을 단독으로 또는 복수 종을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0381] 에스트로겐 수용체 길항약으로는, 예를 들어, 풀베스트란트, 타목시펜, 메피티오스탄 등을 들 수 있고, 바람직하게는 풀베스트란트이다. 에스트로겐 수용체 길항약은 1 종을 단독으로 또는 복수 종을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0382] 플래티나계 약제로는, 예를 들어, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴 등을 들 수 있고, 바람직하게는 시스플라틴이다. 플래티나계 약제는 1 종을 단독으로 또는 복수 종을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0383] 식물 알칼로이드계 약제로는, 예를 들어, 파클리탁셀, 도세탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 에리블린 등의 미소관 저해약, 이리노테칸, 노기테칸, 에토포시드 등의 토포이소메라아제 저해약을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 파클리탁셀, 도세탁셀 등의 탁산계 미소관 저해약, 이리노테칸, 노기테칸 등의 토포이소메라아제 I 저해약이고, 보다 바람직하게는 파클리탁셀, 또는 이리노테칸이다. 식물 알칼로이드계 약제는 1 종을 단독으로 또는 복수 종을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0384] 다른 항종양제로서, 바람직하게는 대사 길항제, 분자 표적약, 플래티나계 약제, 또는 식물 알칼로이드계 약제 중 적어도 1 개이고, 보다 바람직하게는 대사 길항제, ErbB 패밀리 (EGFR, Her2, Her3, Her4) 저해약, PI3K/AKT/mTOR 저해약, CDK4/6 저해약, 에스트로겐 수용체 길항약, 플래티나계 약제, 또는 식물 알칼로이드계 약제 중 적어도 1 개이고, 보다 바람직하게는 대사 길항제, Her2 저해약, PI3K/AKT/mTOR 저해약, CDK4/6 저해약, 에스트로겐 수용체 길항약, 플래티나계 약제, 또는 식물 알칼로이드계 약제 중 적어도 1 개이고, 보다 바람직하게는 대사 길항제, Her2 저해약, PI3K/AKT/mTOR 저해약, CDK4/6 저해약, 에스트로겐 수용체 길항약, 플래티나계 약제, 미소관 저해약, 또는 토포이소메라아제 I 저해약 중 적어도 1 개이고, 보다 바람직하게는 대사 길항제, Her2 저해약, PI3K/AKT/mTOR 저해약, CDK4/6 저해약, 에스트로겐 수용체 길항약, 플래티나계 약제, 탁산계 미소관 저해약, 또는 토포이소메라아제 I 저해약 중 적어도 1 개이고, 보다 바람직하게는 5-플루오로우라실 (5-FU), 5-플루오로-2'-데옥시우리딘 (FdUrd), 테가푸르, 테가푸르·우라실 배합제 (예 : 유에프티 (등록 상표), 테가푸르·기메라실·오테라실 배합제 (예 : 티에스원 (등록 상표), 트리플루리딘, 트리플루리딘·티피라실염산염 배합제 (예 : 론서프 (등록 상표), 켄시타빈, 카페시타빈, 시타라빈, 트라스투주맙, 퍼투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 트라스투주맙 데록스테칸, 트라스투주맙 듀오카마진, AZD5363, AZD8055, 에베로리무스, 닥톨리십, 부팔리십, 타셀리십, MK2206, 트랜스-3-아미노-1-메틸-3-[4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-

e)[1,3]옥사진-2-일)페닐]-시클로부탄올, 팔보시클립, 아베마시클립, 폴베스트란트, 타목시펜, 메피티오스탄, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴, 파클리탁셀, 또는 도세탁셀 중 적어도 1 개이고, 보다 바람직하게는 5-플루오로우라실 (5-FU), 트리플루리딘, 젬시타빈, 카페시타빈, 트라스투주맙, 퍼투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, AZD8055, 에베로리무스, 닥톨리십, 부팔리십, 타셀리십, 팔보시클립, 폴베스트란트, 시스플라틴, 또는 파클리탁셀 중 적어도 1 개이고, 특히 바람직하게는 카페시타빈, 트라스투주맙, 퍼투주맙 또는 트라스투주맙 엠탄신 중 적어도 1 개이다.

[0385] 또한, 다른 항종양제에는, 그것들의 DDS 제제도 포함되며, 예를 들어, 「파클리탁셀」은 알부민 현탁형 파클리탁셀 (예 : 아브라산 (등록 상표) 및 파클리탁셀 미셀 (예 : NK105) 등, 「시스플라틴」은 시스플라틴 미셀 (예 : NC-6004) 등을 포함한다.

[0386] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 다른 항종양제의 예에는, 화학 요법제 (예를 들어, 세포 독성제), 면역 요법제, 호르몬제 및 항호르몬제, 표적 치료약, 및 항혈관 신생제가 포함된다. 대부분의 항종양제는, 이들 군의 1 개 이상 중으로 분류할 수 있다. 어느 종의 항종양제는, 본 명세서 중의 특정한 그룹 또는 서브그룹 내로 분류되어 있지만, 이들 약제의 대부분은, 현재 당해 기술 분야에서 이해되고 있는 바와 같이, 1 개 또는 복수의 다른 그룹 또는 서브그룹 내에도 기재할 수 있다. 항종양제는 특별히 한정되는 것은 아니며, 화학 요법제, 유사 (有絲) 분열 저해제, 식물 알칼로이드, 알킬화제, 플래티나 제제 아날로그, 효소, 대사 길항제, 토포이소메라아제 저해제, 레티노이드, 아지리딘, 항생 물질, 호르몬제, 항호르몬제, 항에스트로겐제, 항안드로겐제, 항부신제, 안드로겐, 표적 치료약, 면역 요법제, 생물학적 응답 조절제, 사이토카인 저해제, 종양 백신, 모노클로날 항체, 면역 체크 포인트 저해제, 항 PD-1 제, 항 PD-L1 제, 콜로니 자극 인자, 면역 조절제, 면역 조절성 이미드 (IMiDs), 항 CTLA4 제, 항 LAG1 제, 항 OX40 제, GITR 아고니스트, CAR-T 세포, 이중 특이성 T 세포 유도 (BiTE), 시그널 전달 저해제, 증식 인자 저해제, 티로신 키나아제 저해제, EGFR 저해제, HER2 저해제, 히스톤 디아세틸라제 (HDAC) 저해제, 프로테아솜 저해제, 세포 주기 저해제, 항혈관 신생제, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP) 저해제, 간세포 증식 인자 저해제, TOR 저해제, KDR 저해제, VEGF 저해제, HIF-1 α 저해제, HIF-2 α 저해제, 섬유아세포 증식 인자 (FGF) 저해제, RAF 저해제, MEK 저해제, ERK 저해제, PI3K 저해제, AKT 저해제, MCL-1 저해제, BCL-2 저해제, SHP2 저해제, BRAF 저해제, RAS 저해제, 유전자 발현 조절약, 오토파지 저해제, 아포토시스 유도약, 항증식약, 해당제 저해제를 들 수 있다.

[0387] 화학 요법제의 비한정적인 예로는, 유사 분열 저해제 및 식물 알칼로이드, 알킬화제, 대사 길항제, 플래티나 제제 아날로그, 효소, 토포이소메라아제 저해제, 레티노이드, 아지리딘, 및 항생 물질을 들 수 있다.

[0388] 유사 분열 저해제 및 식물 알칼로이드의 비한정적인 예에는, 타산, 예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, 라로탁셀, 오르타탁셀, 파클리탁셀, 및 테세탁셀 ; 데메콜신 ; 에포틸론 ; 에리볼린 ; 에토포시드 (VP16) ; 에토포시드인산염 ; 나벨린 ; 노스카핀 ; 테니포시드 ; 탈리블라스틴 ; 빈블라스틴 ; 빈크리스틴 ; 빈데신 ; 빈플루닌 ; 및 비노렐빈을 들 수 있다.

[0389] 알킬화제의 비한정적인 예로는, 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 사이토포스판, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 만노무스틴, 메클로레타민, 메클로레타민옥사이드염산염, 멜팔란, 노벤비킨, 프레드니무스틴, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트로포스파미드, 및 우라실 머스터드 등의 나이트로젠 머스터드 ; 부술판, 임프로술판, 및 피포술판 등의 알킬술포네이트 ; 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조토신, 및 TA-07 등의 니트로소우레아 ; 알트레타민, 티오테파, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라미드, 트리에틸렌포스포라미드, 트리메틸올멜라민 등의 에틸렌이민, 및 메틸아멜라민 ; 암바무스틴 ; 벤다무스틴 ; 다카르바진 ; 시클로포스파미드 ; 에토글루시드 ; 이로풀벤 ; 마포스파미드 ; 미토브로니톨 ; 미토락톨 ; 피포브로만 ; 프로카르바진 ; 데모줄로마이드 ; 트레오술판 ; 및 트리아지콘을 들 수 있다.

[0390] 대사 길항제의 비한정적인 예로는, 아미노프테린, 데노프테린, 에다트렉세이트, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 랄티트렉시드, 및 트라이메트렉세이트 등의 엽산 아날로그 ; 6-메르캅토프린, 6-티오구아닌, 플루다라빈, 포로데신, 티아미프린, 및 티오구아닌 등의 푸린 아날로그 ; 5-플루오로우라실 (5-FU), 테가푸르/기메라실/오테라실 칼륨, 테가푸르/우라실, 트리플루리딘, 트리플루리딘/티피라실염산염, 6-아자우리딘, 안시타빈, 아자시티딘, 카페시타빈, 카모푸르, 시타라빈, 데시타빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘, 갈로시타빈, 젬시타빈, 및 사파시타빈 등의 피리미딘 아날로그 ; 3-아미노피리딘-2-카르복시알데히드티오세미카르바존 ; 브록스우리딘 ; 클라드리빈 ; 시클로포스파미드 ; 시타라빈 ; 에미테푸르 ; 하이드록시우레아 ; 메르캅토프린 ; 넬라라빈 ; 페메트렉시드 ; 펜토스타틴 ; 테가푸르 ; 및 트록사시타빈을 들 수 있다.

[0391] 플래티나 제제 아날로그의 비한정적인 예로는, 카보플라틴, 시스플라틴, 디시클로플라틴, 헵타플라틴, 로바플라

틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 및 트리플라틴사질산염을 들 수 있다.

[0392] 효소의 비한정적인 예로는, 아스파라기나아제 및 페그아스파라기나아제를 들 수 있다.

[0393] 토포이소메라아제 저해제의 비한정적인 예로는, 아크리딘카르복사미드, 아모나파이드, 암사크린, 벨로테칸, 아세트산엘립티늄, 엑사테칸, 인돌로카르바졸, 이리노테칸, 루토테칸, 미톡산트론, 라족산, 루비테칸, SN-38, 소부족산, 및 토포테칸을 들 수 있다.

[0394] 레티노이드의 비한정적인 예로는, 알리트레티노인, 백사로텐, 펜레티니드, 이소트레티노인, 리아로졸, RII 레틴아미드, 및 트레티노인을 들 수 있다.

[0395] 아지리딘의 비한정적인 예로는, 벤조도파, 카르보콘, 메투레도파, 및 우레도파를 들 수 있다.

[0396] 항생 물질의 비한정적인 예로는, 삽입 (intercalating) 항생 물질 ; 안트라센디온 ; 아클라루비신, 암루비신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 메노가릴, 노갈라마이신, 피라루비신, 및 발루비신 등의 안트라사이클린계 항생 물질 ; 6-디아조-5-옥소-L-노르류신 ; 아클라시노마이신 ; 악티노마이신 ; 아우트라마이신 ; 아자세린 ; 블레오마이신 ; 각티노마이신 ; 칼리키아마이신 ; 카라비신 ; 카르미노마이신 ; 카르치노필린 ; 크로모마이신 ; 닥티노마이신 ; 데토루비신 ; 에소루비신 ; 에스페라마이신 ; 겔라나마이신 ; 마르셀로마이신 ; 미토마이신 ; 미토마이신 C ; 미코페놀산 ; 올리보마이신 ; 노반트론 ; 페플로마이신 ; 포르피로마이신 ; 포트피로마이신 ; 푸로마이신 ; 쿠엘라마이신 ; 레베카마이신 ; 로도루비신 ; 스트렙토니그린 ; 스트렙토조신 ; 타네스피마이신 ; 튜베르시딘 ; 우베니멕스 ; 지노스타틴 ; 지노스타틴 스티말라머 ; 및 조루비신을 들 수 있다.

[0397] 호르몬 및 항호르몬제의 비한정적인 예로는, 아비라테론, 아팔루타미드, 비칼루타미드, 다플루타미드, 엔잘루타미드, 플루타미드, 고세렐린, 류프로라이드, 및 닐루타미드 등의 항안드로겐제 ; 4-하이드록시타목시펜, 아로마타아제 저해 4 (5)-이미다졸, EM-800, 포스페스트롤, 폴베스트란트, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤, 라록시펜, 타목시펜, 토레미펜, 및 트리옥시펜 등의 항에스트로겐제 ; 아미노글루테티미드, 텍사미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄 등의 항부신제 ; 칼루스테론, 프로피온산드로모스타놀론, 에피티오스타놀, 페피티오스탄, 및 테스토라톤 등의 안드로겐 ; 아바렐릭스 ; 아나스트로졸 ; 세트로렐릭스 ; 데스로렐린 ; 엑스메스탄 ; 파드로졸 ; 피나스테리드 ; 포르메스탄 ; 히스트렐린 (RL 903) ; 인간 융모성 고나도트로핀 ; 란레오티드 ; LDI 200 (Milkhaus) ; 레트로졸 ; 류프로렐린 ; 미페프리스톤 ; 나파렐린 ; 나폭시딘 ; 오사테론 ; 프레드니손 ; 티로트로핀 알파 ; 및 트립토텔린을 들 수 있다.

[0398] 면역 요법제 (즉, 면역 요법) 의 비한정적인 예로는, 생물학적 응답 조절제, 사이토카인 저해제, 종양 백신, 모노클로날 항체, 면역 체크 포인트 저해제, 콜로니 자극 인자, 및 면역 조절제를 들 수 있다.

[0399] 인터페론 및 인터류킨 등의 사이토카인 저해제 (사이토카인) 를 포함하는 생물학적 응답 조절제의 비한정적 예로는, 인터페론 알파-2, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 알파콘-1, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 및 백혈구 알파 인터페론 등의 인터페론 알파 ; 인터페론 베타-1a, 및 인터페론 베타-1b 등의 인터페론 베타 ; 천연 인터페론 γ -1a, 및 인터페론 γ -1b 등의 인터페론 γ ; 알데스류킨 ; 인터류킨-1 베타 ; 인터류킨-2 ; 오프렐베킨 ; 소네르민 ; 타소네르민 ; 및 빌리루빈을 들 수 있다.

[0400] 종양 백신의 비한정적인 예는, APC 8015, AVICINE, 방광암 백신, 암 백신 (Biomira), 가스트린 17 면역원, 마루야마 백신, 멜라노마 용해물 백신, 멜라노마 종양 용해물 백신 (New York Medical College), 멜라노마 백신 (New York University), 멜라노마 백신 (Sloan Kettering Institute), TICE (등록 상표) BCG (Bacillus Calmette-Guerin), 및 바이러스 멜라노마 세포 용해물 백신 (Royal Newcastle Hospital) 을 들 수 있다.

[0401] 모노클로날 항체의 비한정적인 예로는, 아가고보맙, 아데카투무맙, 애플리버셉트, 알렘투주맙, 블리나투모맙, 브렌투시맙 베도틴, CA 125 Mab (Biomira), cancer Mab (Japan Pharmaceutical Development), 다클리주맙, 다라투무맙, 데노수맙, 에드레콜로맙, 젠투주맙 오조가마이신, HER- 2 and Fc Mab (Medarex), 이브리투모맙 튜세탄, 이디오타이프 105AD7 Mab (CRC Technology), 이디오타이프 CEA Mab (Trilex), 이필리루맙, 린투주맙, LYM-1-요오드 131 Mab (Techni clone), 미투모맙, 목세투모맙, 오파투무맙, polymorphic epithelial mucin-yttrium 90 Mab (Antisoma), 라니비주맙, 리툽시맙, 벨투주맙, 및 트라스투주맙을 들 수 있다.

[0402] 면역 체크 포인트 저해제의 비한정적인 예에는, 세미플리맙, 니볼루맙, 및 펌브롤리주맙 등의 항 PD-1 제 또는 항 PD-1 항체 ; 아테졸리주맙, 아벨루맙, 및 더발루맙 등의 항 PD-L1 제 또는 항 PD-L1 항체 ; 이필리루맙 및

트레멜리무맙 등의 항 CTLA-4 제 또는 항 CTLA-4 항체 ; 항 LAG1 제 ; 및 항 OX40 제를 들 수 있다.

- [0403] 콜로니 자극 인자의 비한정적인 예로는, 다베포에틴 알파, 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 필그라스티뮴, 과립구 매크로파지 콜로니 자극 인자, 레노그라스티뮴, 레리디스티뮴, 미리모스티뮴, 몰그라모스티뮴, 나르토그라스티뮴, 페그필그라스티뮴, 및 살그라모스티뮴을 들 수 있다.
- [0404] 추가적인 면역 치료약의 비한정적인 예로는, BiTE, CAR-T 세포, G1TR 아고니스트, 이미퀴모드, 면역 조절성 이미드 (IMiDs), 미스매치 2 본쇄 RNA (Ampligen), 레시퀴모드, SRL 172, 및 티말파신을 들 수 있다.
- [0405] 표적 치료약에는, 예를 들어, 모노클로날 항체 및 저분자 약물이 포함된다. 표적 치료제의 비한정적인 예로는, 시그널 전달 저해제, 증식 인자 저해제, 티로신 키나아제 저해제, EGFR 저해제, HER2 저해제, 히스톤 디아세틸라제 (HDAC) 저해제, 프로테아솜 저해제, 세포 주기 저해제, 혈관 신생 저해제, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP) 저해제, 간세포 증식 인자 저해제, TOR 저해제, KDR 저해제, VEGF 저해제, 섬유아세포 증식 인자 (FGF) 저해제, RAF 저해제, MEK 저해제, ERK 저해제, PI3K 저해제, AKT 저해제, MCL-1 저해제, BCL-2 저해제, SHP2 저해제, BRAF 저해제, RAS 저해제, 유전자 발현 조절약, 오토파지 저해제, 아포토시스 유도약, 항증식약, 및 해당 저해제를 들 수 있다.
- [0406] 시그널 전달 저해제의 비한정적인 예에는, 티로신 키나아제 저해제, 멀티 키나아제 저해제, 안로티닙, 아바프리티닙, 엑시티닙, 다사티닙, 도비티닙, 이매티닙, 렌바티닙, 로니다민, 닐로티닙, 파조파닙, 페그비소만트, 포나티닙, 반데타닙, 및 EGFR 및/또는 HER2 저해제 (즉, 일반식 (I) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염 이외)를 들 수 있다.
- [0407] EGFR 저해제의 비한정적 예로는, 아파티닙, 브리가티닙, 엘로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 네라티닙, 다코미티닙, 반데타닙, 및 오시메티닙 등의 EGFR 의 저분자 안타고니스트 ; 그 천연 리간드에 의한 EGFR 활성화를 부분적으로 또는 완전히 차단할 수 있는 임의의 항 EGFR 항체 또는 항체 프래그먼트를 포함하는 항체 베이스의 EGFR 저해제 ; 및 특이적 안티센스 뉴클레오타이드 또는 siRNA 를 들 수 있다. 항체 베이스의 EGFR 저해제에는, 예를 들어, Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67 : 247-253 ; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77 : 639-645 ; Goldstein et al, 1995, Clin. Cancer Res. 1 : 1311-1318 ; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 15 : 59 (8) : 1935-40 ; 및 Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59 : 1236-1243 에 기재되어 있는 저해제 ; monoclonal antibody Mab E7.6.3 (Yang, 1999 supra) ; Mab C225 (ATCC Accession No. HB-8508), 또는 그 결합 특이성을 갖는 항체 혹은 항체 ; 세투시맙 ; 마투주맙 ; 네시투주맙 ; 니모투주맙 ; 파니투주맙 ; 및 잘루투주맙을 들 수 있다.
- [0408] HER2 저해제의 비제한 예로는, 아파티닙, 라파티닙, 네라티닙, 및 투카티닙 등의 HER2 티로신 키나아제 저해제 ; 및 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신 (T-DM1), 퍼투주맙, 마르게톡시맙, 트라스투주맙 데록스테칸 (DS-8201a), 트라스투주맙 듀오카마진 등의 항 HER2 항체 또는 그 약물 복합체를 들 수 있다.
- [0409] 히스톤 디아세틸라제 (HDAC) 저해제의 비한정적인 예로는, 벨리노스탁, 파노비노스탁, 로미렙신, 및 보리노스탁을 들 수 있다.
- [0410] 프로테아솜 저해제의 비한정적인 예로는, 보르테조밍, 카필조밍, 익사조밍, 마리조밍 (살리노스포라미드 a), 및 오프로조밍을 들 수 있다.
- [0411] CDK 저해제를 포함하는 세포 주기 저해제의 비한정적인 예로는, 아베마시클립, 알보시딕, 팔보시클립, 및 리보시클립을 들 수 있다.
- [0412] 항혈관 신생제 (또는 혈관 신생 저해제) 의 비한정적인 예로는, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP) 저해제 ; VEGF 저해제 ; EGFR 저해제 ; 에베로리무스나 템시롤리무스 등의 TOR 저해제 ; 크레놀라닙 등의 PDGFR 키나아제 저해제 ; PX 478 등의 HIF-1 α 저해제 ; 벨주티판, 및 W02015/035223 에 기재되어 있는 HIF-2 α 저해제 등의 HIF-2 α 저해제 ; B-FGF 나 RG 13577 등의 FGF 또는 FGFR 저해제 ; 간세포 증식 인자 저해제 ; KDR 저해제 ; 항 Ang1 이나 항 Ang2 저해제 ; Tie2 키나아제 저해제 ; Tek 안타고니스트 (US2003/0162712 ; US6,413,932) ; 항 TWEAK 제 (US6,727,225) ; 리간드와의 결합에 대하여 인테그린과 길항하는 ADAM 디스인테그린 도메인 (US2002/0042368) ; 항 eph 수용체 및/또는 항 eph 항체 또는 항원 결합 영역 (US5,981,245 ; 5,96,110 ; 6,596,852 ; 6,232,447 ; 및 6,057,124) ; 및 PDGF-BB 리간드에 특이적으로 결합하는 항 PDGF-BB 안타고니스트, 항체 또는 항원 결합 영역을 들 수 있지만, 이것들에 한정되지 않는다.
- [0413] 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP) 저해제의 비한정적인 예로는, MMP-2 (매트릭스 메탈로프로테아제 2) 저해제,

MMP-9 (매트릭스 메탈로프로테아제 9) 저해제, 프리노마스탐, RO 32-3555, 및 RS 13-0830 을 들 수 있다. 유용한 매트릭스 메탈로프로테아제 저해제는, 예를 들어, W096/33172, W098/27583, EP1004578, W098/07697, W098/34918, W098/33768, W098/30566, EP0606046, EP093178, W0099/52889, W099/29667, W01999/007675, EP178675, EP11817, US2009/0012085, US5,863,949, US5,861,510, 및 EP0780386 에 기재된 것을 들 수 있다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 저해제는, MMP-1 을 저해하는 활성이 거의 또는 전혀 없는 것이다. 보다 바람직한 것은, 다른 매트릭스 메탈로프로테아제 (즉, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP7, MMP8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, 및 MMP-13) 에 대하여 MMP-2 및/또는 MMP-9 를 선택적으로 저해하는 것이다.

[0414] VEGF 및 VEGFR 저해제의 비한정적 예로는, 베마시주맙, 세디라닙, CEP 7055, CP 547632, KRN 633, 오란티닙, 파조파닙, 폐갑타닙, 폐갑타닙옥타소듐, 세막사닙, 소라페닙, 수니티닙, VEGF 안타고니스트 (Boreau, Denmark), 및 VEGF-TRAP™ 을 들 수 있다.

[0415] 다른 항혈관 신생제로는, 2-메톡시에스트라디올, AE 941, 알렘투주맙, 알파-D148 Mab (Amgen, US), 알파스타틴, 아네코르타브아세트산에스테르, 안지오시딘, 혈관 신생 저해제 (SUGEN, US), 안지오스타틴, 항 Vn Mab (Crucell, Netherlands), 아티프리모드, 액시타닙, AZD 9935, BAY RES 2690 (Bayer, Germany), BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italy), 벨로라닙, 베네핀 (Lane Labs, US), 카보잔티닙, CDP 791 (Celltech Group, UK), 콘드로이티나아제 AC, 실렌기티드, 콰레타스타틴 A4 프로드러그, CP 564959 (OSI, US), CV247, CYC 381 (Harvard University, US), E 7820, EHT 0101, 엔도스타틴, 엔자스타우린염산염, ER-68203-00 (IVAX, US), 피브리노겐-E 프래그먼트, Flk-1 (ImClone Systems, US), forms of FLT 1 (VEGFR1), FR-111142, GCS-100, GW 2286 (GlaxoSmithKline, UK), IL-8, 일로마스탐, IM-862, 이르소글라딘, KM-2550 (Kyowa Hakko, Japan), 레날리도마이드, 렌바티닙, Mab 알파 5 베타 3 인테그린, VEGF (Xenova, UK), 마리마스탐, 마스핀 (Sosei, Japan), 메타스타틴, 모투포라민 C, M-PGA, 옴브라브린, OXI4503, PI 88, 혈소판 제 4 인자, PPI 2458, 라무시루맙, rBPI 21 and BPI-derived antiangiogenic (XOMA, US), 레고라페닙, SC-236, SDX-7784 (Pfizer, US), SDX 103 (University of California at San Diego, US), SG 292 (Telios, US), SU-0879 (Pfizer, US), TAN-1120, TBC-1635, 테세바티닙, 테트라티오몰리브데이트, 탈리도마이드, 트롬보스폰딘 1 저해제, Tie-2 리간드 (Regeneron, US), 조직 인자 경로 저해제 (EntreMed, US), 중앙 피사 인자 α 저해제, 톱스타틴, TZ 93, 우로키나아제 플라스미노겐 활성화 인자 저해제, 바디메잔, 반데타닙, 바소스타틴, 바탈라닙, VE-카드헤린-2 안타고니스트, 잔토리졸, XL 784 (Exelixis, US), 애플리버셉트 (ziv-aflibercept), 및 ZD 6126 을 들 수 있지만, 이것들에 한정되지 않는다.

[0416] 다른 항종양제는 또, RAS-RAF-ERK 또는 PI3K-AKT-TOR 시그널 전달 경로를 파괴 또는 저해하는 활성제여도 되고, 또는 PD-1 및/또는 PD-L1 안타고니스트여도 된다. 이들 예에는, RAF 저해제, EGFR 저해제, MEK 저해제, ERK 저해제, PI3K 저해제, AKT 저해제, TOR 저해제, MCL-1 저해제, BCL-2 저해제, SHP2 저해제, 프로테아솜 저해제, 또는 모노클로날 항체, 면역 조절 이미드 (IMiDs), 항 PD-1, 항 PD-L1, 항 CTLA4, 항 LAG1, 및 항 OX40 제, GITR 아고니스트, CAR-T 세포, 및 BiTE 를 포함하는 면역 요법이 포함되지만, 이것들에 한정되지 않는다.

[0417] RAF 저해제의 비한정적인 예로는, 다브라페닙, 엔코라페닙, 레고라페닙, 소라페닙, 및 베무라페닙을 들 수 있다.

[0418] MEK 저해제의 비한정적인 예로는, 비니메티닙, CI-1040, 코비메티닙, PD318088, PD325901, PD334581, PD98059, 레파메티닙, 셀루메티닙, 및 트라메티닙을 들 수 있다.

[0419] ERK 저해제의 비한정적인 예로는, LY3214996, LTT462, MK-8353, SCH772984, 라복세르티닙, 울릭세르티닙, 및 ASTX029 를 들 수 있다.

[0420] PI3K 저해제의 비한정적인 예로는, 17-하이드록시보르트만닌 아날로그 (예를 들어, W006/044453) ; AEZS-136 ; 알렐리십 ; AS-252424 ; 부팔리십 ; CAL263 ; 코판리십 ; CUDC-907 ; 닥톨리십 (W006/122806) ; 디메톡시비리딘 ; 두벨리십 ; GNE-477 ; GSK1059615 ; IC87114 ; 이텔라리십 ; INK1117 ; LY294002 ; 팔로미드529 ; 팍살리십 ; 페리포신 ; PI-103 염산염 ; 픽틸리십 (예를 들어, W009/036,082 ; W009/055,730) ; PIK 90 ; PWT33597 ; SF1126 ; 소놀리십 ; TGI 00-115 ; TGX-221 ; XL 147 ; XL-765 ; 보르트만닌, 타셀리십 (GDC-0032) ; 및 ZSTK474 를 들 수 있다.

[0421] AKT 저해제의 비한정적인 예로는, Akt-1-1 (Akt1 을 저해한다) (Barnett et al. (2005) Biochem. J., 385 (Pt. 2) ; Akt-1-1,2 (Barnett et al. (2005) Biochem. J. 385 (Pt. 2), 399-408) ; API-59CJ-Ome (e.g., Jin et al. (2004) Br. J. Cancer 91, 1808-12) ; 1-H-이미다조[4,5-c]피리디닐 화합물 (예를 들어, W005/011700) ;

인돌-3-카르비놀 및 그 유도체 (예를 들어, U.S. Patent No.6,656,963 ; Sarkar and Li (2004) J Nutr. 134 (12 Suppl), 3493S-3498S) ; 페리포신 (Dasmahapatra et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10 (15), 5242-52, 2004) ; 포스파티딜이노시톨에테르 지질 아날로그 (예를 들어, Gills and Dennis (2004) Expert. Opin. Investig. Drugs 13, 787-97) ; 트리시리빈 (Yang et al. (2004) Cancer Res. 64, 4394-9) ; 4394-9) ; trans-3-아미노-1-메틸-3-[4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐]-시클로부탄올 염산염을 포함하는 이미다조옥사진 화합물 (W02012/137870) ; 아푸레세르티프 ; 카피바세르티프 ; 8-[4-(1-아미노시클로부틸)페닐]-9-페닐-1,2,4-트리아졸로[3,4-f][1,6]나프티리딘-3(2H)-온 (MK2206) 및 그 약학적으로 허용되는 염 ; AZD5363 ; trans-3-아미노-1-메틸-3-(4-(3-페닐-5H-이미다조[1,2-c]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2-일)페닐)시클로부탄올 (TAS-117) 및 그 약학적으로 허용되는 염 ; 및 이파타세르티프를 들 수 있다.

[0422] TOR 저해제의 비한정적인 예로는, 테포로리무스 ; PI-103, PP242, PP30, 및 Torin 1 을 포함하는 ATP 경합 TORC1/TORC2 저해제 ; 템시롤리무스, 에베로리무스, W09409010 을 포함하는 라파마이신 및 그 유도체 ; 예를 들어, W098/02441 및 W0001/14387, 예를 들어, AP23573, AP23464, 또는 AP23841 에 개시되는 라팔로그 ; 40-(2-하이드록시에틸)라파마이신 ; 40-에피-(테트라졸릴)-라파마이신 (ABT578 이라고도 불린다) ; AZD8055 ; 32-테옥소라파마이신 ; 16-펜틸옥시-32(S)-디하이드로라파마이신 ; 및 W005/005434 에 기재된 다른 유도체 ; US5,258,389, W0094/090101, W092/05179, US5,118,677, US5,118,678, US5,100,883, US5,151,413, US5,120,842, W093/111130, W094/02136, W094/02485, W095/14023, W094/02136, W0095/16691, W096/41807 및 US5,256,790 에 기재된 유도체 ; 및 인 함유 라파마이신 유도체 (예를 들어, W005/016252) 를 들 수 있다.

[0423] MCL-1 저해제의 비한정적인 예로는, AMG-176, MIK665, 및 S63845 를 들 수 있다.

[0424] SHP2 저해제의 비한정적인 예로는, JAB-3068, RMC-4630, TN0155, SHP-099, RMC-4550, 및 W02019/167000, W02020/022323 및 W02021/033153 에 기재되어 있는 SHP2 저해제를 들 수 있다.

[0425] RAS 저해제의 비한정적인 예는, AMG510, MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157 (ARS-3248), ARS-1620, ARS-853, RM-007, 및 RM-008 을 들 수 있다.

[0426] 또 다른 항종양제의 비한정적인 예로는, 2-에틸히드라지드, 2',2'-트리클로로트리메틸아민, ABVD, 아세글라톤, 에이스만난, 알도포스파미드글리코시드, 알파라딘, 아미포스틴, 아미노레볼린산, 아나그렐리드, ANGER, 안세스틴, 항 CD22 이뮤노톡신, 항종양성 허브, 아파지퀸, 아르글라빈, 삼산화비소, 아자티오프린, BAM 002 (Novelos), bcl-2 (Genta), 베스트라부실, 비리코다르, 비산트렌, 브로모크립틴, 브로스타리신, 브리오스타틴, 부티오닌술폭시민, 칼리쿨린, 세포 주기 비특이적 항종양제, 셀모류킨, 클로드로네이트, 클로트리마졸, 시타라빈옥스포스페이트, DA 3030 (Dong-A), 데포파민, 데닐류킨·디피톡스, 텍스라죽산, 디아지퀸, 디클로로아세트산, 딜라제프, 디스코테르몰라이드, 도코사놀, 독세르칼시페롤, 에텔포신, 에플로르니틴, EL532 (E1an), 엘포미틴, 엘사미트루신, 에닐우라실, 에타니다졸, 엑시술린드, 페루기놀, 염산 등의 염산 보충제, 가시토신, 질산갈륨, 기메라실/오테라실/테가푸르 배합제 (S-1), 글리코핀, 히스타민염산염, HIT 디클로페낙, HLA-B7 유전자 치료 (Vical), 인간 태아 α 페토프로테인, 이반드론산, ICE 화학 요법, 이맥손, 이오벤구안, IT-101 (CRLX101), 라니퀴다르, LC 9018 (Yakult), 레플루노마이드, 렌티난, 레바미솔 + 플루오로우라실, 로바스타틴, 루칸톤, 마소프로콜, 멜라르소프롤, 메토클로프라미드, 미프록시펜, 미토구아존, 미토졸로미드, 모피다몰, 모텍사핀가돌리늄, MX6 (Galderma), 날록손 + 펜타조신, 니트라크린, 놀라트렉시드, NSC 631570 옥트레오타이드 (Ukrain), 올라파립, P-30 단백, PAC-1, 팔리페르민, 파미드론산, 펜토산다황산나트륨, 페나멧, 피시바닐, 픽산트론, 플라티나, 포도필린산, 포르피머나트륨, PSK (폴리사카라이드-K), 토끼 항종선 세포 폴리클로날 항체, 라스부리 엠보디먼트, 레틴산, 레늄 186 에티드론산, 로무르티드, 사마륨 (153 Sm) 렉시드르남, 시조필란, 페닐아세트산나트륨, 스파르포신산, 스피로게르마늄, 염화스트론튬-89, 수라민, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다르, 타자로텐, 테가푸르-우라실, 테모포르핀, 테누아존산, 테트라클로로데카옥사이드, 트롬보포이에틴, 에틸에티오프루핀주석, 티라파자민, TLC ELL-12, 토시투모맙-요오드 131, 트리플루리딘 및 티피라실 배합제, 트로폰인 I (Harvard University, US), 우레탄, 발스포다르, 베르테포르핀, 졸레드론산, 및 조수퀴다르를 들 수 있다.

[0427] 본 명세서에 있어서 「HER2」란, 인간 또는 비인간 포유 동물의 HER2 를 포함하고, 바람직하게는 인간 HER2 이다. 인간 HER2 의 NCBI Gene ID 는 2064 이다. 또, 「HER2」의 말에는 아이소폼이 포함된다.

[0428] 본 명세서에 있어서 「EGFR」란, 인간 또는 비인간 포유 동물의 EGFR 을 포함하고, 바람직하게는 인간 EGFR 이다. 인간 EGFR 의 NCBI Gene ID 는 1956 이다. 또, 「EGFR」의 말에는 아이소폼이 포함된다.

- [0429] 본 발명에 있어서 대상이 되는 종양은, 항종양제의 항종양 효과를 발휘하는 범위이면 특별히 제한되지 않지만, 바람직하게는 일반식 (I) 로 나타내는 피리미딘 화합물 또는 그 염이 항종양 효과를 발휘하는 종양이고, 보다 바람직하게는 HER2 가 관여하는 악성 종양 또는 EGFR 이 관여하는 악성 종양이다. 여기서 「HER2 가 관여하는 악성 종양」이란, HER2 의 기능을 결실, 억제 및/또는 저해함으로써, 발증률의 저하, 증상의 관해, 완화 및/또는 완치하는 악성 종양을 들 수 있다. 이와 같은 악성 종양으로서, 바람직하게는 HER2 과잉 발현, HER2 유전자 증폭, 또는 HER2 변이를 갖는 악성 종양이다. 일 실시형태에 있어서, 「HER2 가 관여하는 악성 종양」은, HER2 양성 종양이다. 또, 「EGFR 이 관여하는 악성 종양」이란, EGFR 의 기능을 결실, 억제 및/또는 저해함으로써, 발증률의 저하, 증상의 관해, 완화 및/또는 완치하는 악성 종양을 들 수 있다. 이와 같은 악성 종양으로서, 바람직하게는 EGFR 과잉 발현, EGFR 유전자 증폭, 또는 EGFR 변이를 갖는 악성 종양이다. 일 실시형태에 있어서, 「EGFR 이 관여하는 악성 종양」은, EGFR 양성 종양이다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명에 있어서 대상이 되는 종양은, HER2 과잉 발현, HER2 유전자 증폭, 혹은 HER2 변이를 갖는 악성 종양, 또는 EGFR 과잉 발현, EGFR 유전자 증폭, 혹은 EGFR 변이를 갖는 악성 종양이다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명에 있어서 대상이 되는 종양은, HER2 양성 종양 또는 EGFR 양성 종양이다.
- [0430] 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염을 포함하는 항종양제로서, 다른 항종양제와 병용 투여되기 위한, 항종양제를 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제를 병용 투여하는 항종양제를 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 (조합 의약, 조합 방법, 조합 제품, 또는 치료적 조합) 을 제공한다.
- [0431] 본 발명의 일 실시형태는, 종양을 치료하기 위한, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염을 포함하는 항종양제로서, 다른 항종양제와 병용 투여되기 위한, 항종양제를 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 종양을 치료하기 위한, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 (조합 의약, 조합 방법, 조합 제품, 또는 치료적 조합) 을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 종양을 치료하기 위한, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 (조합 의약, 조합 방법, 조합 제품, 또는 치료적 조합) 의 사용을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 다른 항종양제가 투여된 종양 환자 또는 다른 항종양제가 투여될 (투여되는 것이 예정되어 있는) 종양 환자에게 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여되는, 항종양제를 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여된 종양 환자 또는 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여될 (투여되는 것이 예정되어 있는) 종양 환자에게 다른 항종양제가 투여되는, 항종양제를 제공한다.
- [0432] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 항종양제는 경구 투여된다.
- [0433] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 종양의 치료에 있어서, 다른 항종양제와 조합하여 사용되는 의약의 제조를 위한, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 종양의 치료에 있어서, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 조합하여 사용되는 의약의 제조를 위한, 다른 항종양제의 사용을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 종양의 치료에 있어서의 의약의 제조를 위한, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합의 사용을 제공한다.
- [0434] 또, 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염을 함유하는, 다른 항종양제의 항종양 효과를 증강하기 위한 항종양 효과 증강제를 제공한다.
- [0435] 또, 본 발명의 일 실시형태는, 다른 항종양제와 병용한 종양의 치료에 사용하기 위한, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염, 또는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 병용한 종양의 치료에 사용하기 위한, 다른 항종양제, 또는, 다른 항종양제의 사용을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 다른 항종양제가 투여된 종양 환자 또는 다른 항종양제가 투여될 (투여가 예정되어 있는) 종양 환자를 치료하기 위한, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염, 또는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용이 제공된다. 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여된 종양 환자 또는 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여될 (투여가 예정되어 있는) 종양 환자를 치료하기 위한, 다른 항종양제, 또는, 다른 항종양제의 사용이 제공된다.
- [0436] 또, 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제를 병용 투여하는, 조합하여 이루어지는 항종양제를 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 (조합 의약, 조합 방법, 조합 제품, 또는 치료적 조합) 으로서, 상기 피리미딘 화합물 또는 그 염 및 상기 다른 항종양제가, 종양의 치료에 있어서 동시에, 축차적으로, 또는 간격을 두고 투여되는, 조

합이 제공된다.

- [0437] 또, 본 발명의 일 실시형태는, 다른 항종양제의 항종양 효과를 증강하기 위한 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염이 제공된다. 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 다른 항종양제의 항종양 효과를 증강하기 위한 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염의 사용이 제공된다.
- [0438] 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제를 조합하여, 치료에 유효한 양을 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염 및 다른 항종양제의 유효량을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 종양을 치료하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 환자에게, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 (조합 의약, 또는 조합 제품)의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 치료에 유효한 양의 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염을, 다른 항종양제가 투여된 종양 환자 또는 다른 항종양제가 투여될 (투여가 예정되어 있는) 종양 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 다른 항종양제와 병용하여 종양을 치료하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 환자에게, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0439] 본 발명의 일 실시형태는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제를 포함하는 종양의 치료를 위한 의약 조성물을 제공한다.
- [0440] 본 발명의 일 실시형태는, 치료에 유효한 양의 다른 항종양제를, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여된 종양 환자 또는 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여될 (투여될 예정인) 종양 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법, 또는 항종양 효과 증강 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 치료에 유효한 양의 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염을, 다른 항종양제가 투여된 종양 환자 또는 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염이 투여될 (투여될 예정인) 종양 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 항종양 효과 증강 방법을 제공한다.
- [0441] 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염을 포함하는 항종양제로서, 다른 항종양제와 병용 투여되기 위한, 항종양제를 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 다른 항종양제를 병용 투여하는 항종양제를 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 (조합 의약, 조합 방법, 조합 제품, 또는 치료적 조합)을 제공한다.
- [0442] 본 발명의 일 실시형태는, 종양을 치료하기 위한, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염을 포함하는 항종양제로서, 다른 항종양제와 병용 투여되기 위한, 항종양제를 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 종양을 치료하기 위한, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 (조합 의약, 조합 방법, 조합 제품, 또는 치료적 조합)을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 종양을 치료하기 위한, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 (조합 의약, 조합 방법, 조합 제품, 또는 치료적 조합)의 사용을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 다른 항종양제가 투여된 종양 환자 또는 다른 항종양제가 투여될 (투여되는 것이 예정되어 있는) 종양 환자에게 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염이 투여되는, 항종양제를 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염이 투여된 종양 환자 또는 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염이 투여될 (투여되는 것이 예정되어 있는) 종양 환자에게 다른 항종양제가 투여되는, 항종양제를 제공한다.
- [0443] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 항종양제는 경구 투여된다.

- [0444] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 종양의 치료에 있어서, 다른 항종양제와 조합하여 사용되는 의약의 제조를 위한, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염의 사용을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 종양의 치료에 있어서, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 조합하여 사용되는 의약의 제조를 위한, 다른 항종양제의 사용을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 종양의 치료에 있어서의 의약의 제조를 위한, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합의 사용을 제공한다.
- [0445] 또, 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염을 함유하는, 다른 항종양제의 항종양 효과를 증강하기 위한 항종양 효과 증강제를 제공한다.
- [0446] 또, 본 발명의 일 실시형태는, 다른 항종양제와 병용한 종양의 치료를 위한, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염, 또는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염의 사용을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 병용한 종양의 치료를 위한, 다른 항종양제, 또는, 다른 항종양제의 사용을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 다른 항종양제가 투여된 종양 환자 또는 다른 항종양제가 투여될 (투여가 예정되어 있는) 종양 환자를 치료하기 위한, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염, 또는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염의 사용이 제공된다. 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염이 투여된 종양 환자 또는 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염이 투여될 (투여가 예정되어 있는) 종양 환자를 치료하기 위한, 다른 항종양제, 또는, 다른 항종양제의 사용이 제공된다.
- [0447] 또, 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 다른 항종양제를 병용 투여하는, 조합하여 이루어지는 항종양제를 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 (조합 의약, 조합 방법, 조합 제품, 또는 치료적 조합) 으로서, 상기 화합물 또는 그 염 및 상기 다른 항종양제가, 종양의 치료에 있어서 동시에, 축차적으로, 또는 간격을 두고 투여되는, 조합이 제공된다.
- [0448] 또, 본 발명의 일 실시형태는, 다른 항종양제의 항종양 효과를 증강하기 위한 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염이 제공된다. 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 다른 항종양제의 항종양 효과를 증강하기 위한 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염의 사용이 제공된다. 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 다른 항종양제의 항종양 효과를 증강하기 위한 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염의 사용이 제공된다.
- [0449] 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 다른 항종양제를 조합하여, 치료에 유효한 양을 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염 및 다른 항종양제의 유효량을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 종양을 치료하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 환자에게, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에

티닐)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 다른 항종양제의 조합 (조합 의약, 또는 조합 제품) 의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 치료에 유효한 양의 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염을, 다른 항종양제가 투여된 종양 환자 또는 다른 항종양제가 투여될 (투여가 예정되어 있는) 종양 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 다른 항종양제와 병용하여 종양을 치료하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 환자에게, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0450] 본 발명의 일 실시형태는, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염과 다른 항종양제를 포함하는 종양의 치료를 위한 의약 조성물을 제공한다.

[0451] 본 발명의 일 실시형태는, 치료에 유효한 양의 다른 항종양제를, 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염이 투여된 종양 환자 또는 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염이 투여될 (투여될 예정인) 종양 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 종양의 치료 방법, 또는 항종양 효과 증강 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태는, 치료에 유효한 양의 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드 또는 그 염을, 다른 항종양제가 투여된 종양 환자 또는 다른 항종양제가 투여될 (투여될 예정인) 종양 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, 항종양 효과 증강 방법을 제공한다.

[0452] 본 발명의 일 실시형태는, HER2 가 관여하는 악성 종양의 치료에 사용되는 항종양제로서, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 조합하여 사용되는 다른 항종양제는, 대사 길항제, Her2 저해약, PI3K/AKT/mTOR 저해약, CDK4/6 저해약, 에스트로겐 수용체 길항약, 플래티나계 약제, 또는 식물 알칼로이드계 약제 중 적어도 1 개이다.

[0453] 본 발명의 일 실시형태는, EGFR 이 관여하는 악성 종양의 치료에 사용되는 항종양제로서, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 조합하여 사용되는 다른 항종양제는, 대사 길항제, PI3K/AKT/mTOR 저해약, CDK4/6 저해약, 에스트로겐 수용체 길항약, 플래티나계 약제, 또는 식물 알칼로이드계 약제 중 적어도 1 개이다.

[0454] 본 발명의 항종양제는, 종양을 외과적으로 적출한 후에 재발 방지를 위해 실시되는 수술후 보조 화학 요법에 사용하는 것이어도 되고, 종양을 외과적으로 적출하기 위해 사전 실시되는 수술전 보조 화학 요법이어도 된다.

[0455] 인간 야생형 HER2 유전자는, 예를 들어 서열 번호 1 에 나타내는 것이고, 인간 야생형 HER2 단백질은, 예를 들어 서열 번호 2 에 나타내는 아미노산 서열로 이루어진다. 인간 야생형 HER2 유전자의 염기 서열 정보는, NCBI Reference Sequence : NM_004448, 인간 야생형 HER2 단백질의 아미노산 서열 정보는, NCBI Reference Sequence : NP_004439 등에 의해 얻을 수 있다.

[0456] 몇 가지의 실시형태에 있어서, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염은, 서열 번호 2 에 나타내는 아미노산 서열을 기준으로 하여, G309A, S310F, R678Q, L755S, L755_T759del, D769H, A775_G776insYVMA, V777L, V842I, R896C 중 1 개 이상의 삽입 변이, 점 변이, 또는 결실 변이 등을 포함하는 변이형 HER2 에 대한 저해 활성을 나타낸다. 다른 실시형태에서는, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염은, 서열 번호 2 에 나타내는 아미노산 서열을 기준으로 하여, A775_G776insYVMA 를 포함하는 변이형 HER2 에 대한 저해 활성을 나타낸다.

[0457] 또, 몇 가지의 실시형태에 있어서, 어느 HER2 아이소폼에 있어서의 변이에 있어서, 아미노산의 결실이나 삽입에 의해, 서열 번호 2 로 나타내는 아미노산의 위치와는 상이한 경우라도 서열 번호 2 로 나타내는 아미노산의 위치에 상당하는 위치의 변이와 동일한 것으로 해석된다. 그 때문에, 예를 들어, 서열 번호 2 로 나타내는 HER2 에 있어서의 309 번째의 글리신은, 서열 번호 4 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 HER2 에 있어서는, 294 번째의 글리신에 상당한다. 그 때문에, 예를 들어, 「G309A」 는, 서열 번호 2 로 나타내는 HER2 의 309 번째의 글리신이 알라닌으로 변이되어 있는 것을 의미하지만, 서열 번호 4 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 HER2 에 있어서는, 294 번째의 아미노산에 상당하는 위치이기 때문에, 서열 번호 4 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 HER2 에 있어서의 「G294A」 는 서열 번호 2 로 나타내는 HER2 에 있어서의 「G309A」 에

상당한다. 또한, 어느 HER2 아이소폼의 어느 아미노산이, 서열 번호 2 로 나타내는 아미노산의 어느 위치에 상당하는 아미노산인지의 여부는, 예를 들어, BLAST 의 Multiple Alignment 에 의해 확인할 수 있다.

[0458] 서열 리스트

[0459] [표 A]

서열 번호 1	
엑세션 번호:NM__004448	
CDS:262..4029	
1	gcttgctccc aatcacagga gaaggaggag gtggaggagg agggctgctt gaggaagtat
61	aagaatgaag ttgtgaagct gagattcccc tccattggga ccggagaaac caggggagcc
121	ccccgggcag ccgcgcgcgc cttccacggt ggccctttac tgcgcgcgcg gcccgcccc
181	caccctcgc agcacccgcg gcccgcgcc cttccagcgg ggtccagcgg gagccatggg
241	gccggagccg cagtgaacac catggagctg gcggccttgt gccgctgggg gctcctcctc
301	gccctcttgc ccccgaggag cgcgagcacc caagtgtgca ccggcacaga catgaagctg
361	cggctccctg ccagtcccca gaccacacct gacatgctcc gccacctcta ccagggctgc
421	caggtgggtg agggaaacct ggaactcacc tacctgcccc ccaatgccag cctgtccttc
481	ctgcaggata tccaggaggt gcagggctac gtgctcatcg ctcaacaacca agtgaggcag
541	gtccactgc agaggctgcg gattgtgcga ggcaccacgc tctttgagga caactatgcc
601	ctggcctgtc tagacaatgg agaccgctg aacaatacca cccctgtcac aggggcctcc
661	ccaggaggcc tgcgggagct gcagcttcga agcctcacag agatcttgaa aggaggggtc
721	ttgatccagc ggaaccccca gctctgctac caggacacga ttttgtgaa ggacatcttc
781	cacaagaaca accagctggc tctcacactg atagacacca accgctctcg ggctgccac
841	ccctgttctc cgatgtgtaa gggctccgcg tgctggggag agagtctga ggattgtcag
901	agcctgacgc gcaactgtctg tgccggtggc tgtgcccgct gcaaggggcc actgcccact
961	gactgctgcc atgagcagtg tgctgccggc tgcacgggcc ccaagcactc tgactgcctg
1021	gcctgcctcc acttcaacca cagtggcctc tgtgagctgc actgcccagc cctgggtcac
1081	tacaacacag acacgttttg gtccatgccc aatcccaggg gcgggtatac attcggcgcc
1141	agctgtgtga ctgcctgtcc ctacaactac ctttctacgg acgtgggacg ctgcaccctc
1201	gtctgcccc tgcacaacca agaggtgaca gcagaggatg gaacacagcg gtgtgagaag
1261	tgcagcaagc cctgtgcccc agtgtgtctat ggtctgggca tggagcactt gcgagaggtg
1321	agggcagtta ccagtgccaa tatccaggag tttgtcggct gcaagaagat ctttgggagc
1381	ctggcatttc tgcgggagag ctttgatggg gaccacgcct ccaacactgc cccgctccag
1441	ccagagcagc tccaagtgtt tgagactctg gaagagatca caggttacct atacatctca
1501	gcattggccg acagcctgcc tgacctcagc gtcttcaga acctgcaagt aatccgggga
1561	cgaattctgc acaatggcgc ctactcgtg accctgcaag ggctgggcat cagctggctg
1621	gggtgcgcgt cactgaggga actgggcagt ggactggccc tcatccacca taacaccac

[0460]

```

1681 ctctgcttcg tgcacacggt gccctgggac cagctctttc ggaacccgca ccaagctctg
1741 ctccacactg ccaaccggcc agaggacgag tgtgtgggcg agggcctggc ctgccaccag
1801 ctgtgcgccc gagggcaactg ctgggggtcca gggcccaccc agtgtgtcaa ctgcagccag
1861 ttccctcggg gccaggagtg cgtggaggaa tgccgagtag tgcaggggct cccaggggag
1921 tatgtgaatg ccaggcactg tttgccgtgc caccctgagt gtcagcccca gaatggctca
1981 gtgacctgtt ttggaccgga ggctgaccag tgtgtggcct gtgcccacta taaggaccct
2041 cccttctgcg tggcccgctg cccagcggt gtgaaacctg acctctccta catgccatc
2101 tggaaagtto cagatgagga gggcgcatgc cagccttgcc ccatcaactg caccactcc
2161 tgtgtggacc tggatgacaa gggctgcccc gccgagcaga gagccagccc tctgacgtcc
2221 atcatctctg cgtgtgttgg cattctgctg gtcgtgtct tgggggtggt ctttgggac
2281 ctcacaaagc gacggcagca gaagatccgg aagtacacga tgcggagact gctgcaggaa
2341 acggagctgg tggagccgct gacacctagc ggagcgatgc ccaaccaggc gcagatgcgg
2401 atcctgaaag agacggagct gaggaagggt aaggtgcttg gatctggcgc ttttggcaca
2461 gtctacaagg gcactctggat ccctgatggg gagaatgtga aaattocagt ggccatcaaa
2521 gtgttgaggg aaaacacatc ccccaaagcc aacaaagaaa tcttagacga agcatactg
2581 atggctgggt tgggtccccc atatgtctcc cgccttctgg gcactctgct gacatccacg
2641 gtgcagctgg tgacacagct tatgccctat ggctgcctct tagaccatgt cgggaaaaac
2701 cgcggacgcc tgggtcccca ggacctgctg aactgggtga tgcagattgc caaggggatg
2761 agctacctgg aggatgtgct gctcgtacac agggacttgg ccgctcgaa cgtgctggtc
2821 aagatcccca accatgtcaa aattacagac ttcgggctgg ctggctgct ggacattgac
2881 gagacagagt accatgcaga tgggggcaag gtgcccatca agtggatggc gctggagtcc
2941 attctccgcc ggcggttca cccacagagt gatgtgtgga gttatggtgt gactgtgtgg
3001 gagctgatga cttttggggc caaaccttac gatgggatcc cagcccgga gatccctgac
3061 ctgctggaaa agggggagcg gctgccccag ccccccactc gcaccattga tgtctacatg
3121 atcatggtca aatgttggat gattgactct gaatgtcggc caagattccg ggagtgtgtg
3181 tctgaattct ccgcgatggc cagggaaccc cagcgctttg tggtcateca gaatgaggac
3241 ttggggccag ccagtccttt ggacagcacc ttctaccgct cactgctgga ggacgatgac
3301 atgggggacc tgggtgatgc tgaggagtat ctggtacccc agcagggtct cttctgtcca
3361 gaccctgccc cgggcgctgg gggcatggtc caccacaggc accgcagctc atctaccagg
3421 agtggcgggt gggacctgac actagggtcg gagccctctg aagaggaggc cccaggtct
3481 ccactggcac cctccgaagg ggctggctcc gatgtatttg atggtgacct gggaatgggg
3541 gcagccaagg ggctgcaaag cctccccaca catgacccca gccctctaca gcggtacagt
3601 gaggacccca cagtaccct gccctctgag actgatggct acgttgcccc cctgacctgc
3661 agccccccag ctgaatatgt gaaccagcca gatgttcggc ccagccccc ttcccccca

```

[0461]

3721	gagggccctc	tgctgctgc	ccgacctgct	ggtgccactc	tggaaggcc	caagactctc
3781	tccccagga	agaatgggt	cgtcaaagac	gtttttgcct	ttgggggtgc	cgtggagaac
3841	cccagtgact	tgacaccca	gggaggagct	gcccctcagc	cccacctcc	tcctgccttc
3901	agcccagcct	tcgacaacct	ctattactgg	gaccaggacc	caccagagcg	gggggctcca
3961	cccagcacct	tcaaaggac	acctacggca	gagaaccag	agtacctggg	tctggacgtg
4021	ccagtgtgaa	ccagaaggcc	aagtccgag	aagccctgat	gtgtcctcag	ggagcaggga
4081	aggcctgact	tctgctggca	tcaagagggtg	ggagggccct	ccgaccactt	ccaggggaac
4141	ctgccatgcc	aggaacctgt	cctaaggaac	cttccttcct	gcttgagttc	ccagatggct
4201	ggaaggggtc	cagcctcggt	ggaagaggaa	cagcactggg	gagtctttgt	ggattctgag
4261	gccctgccca	atgagactct	agggctcagt	ggatgccaca	gccagcttg	gccctttcct
4321	tcagatcct	gggtactgaa	agccttaggg	aagctggcct	gagaggggaa	gcggccctaa
4381	gggagtgtct	aagaacaaa	gcgaccatt	cagagactgt	ccctgaaacc	tagtactgcc
4441	ccccatgagg	aaggaacagc	aatggtgtca	gtatccaggc	tttgtacaga	gtgcttttct
4501	gtttagtttt	tacttttttt	gtttgtttt	tttaagatg	aaataaagac	ccagggggag
4561	aatgggtgtt	gtatggggag	gcaagtgtgg	ggggtccttc	tcacaccca	ctttgtccat
4621	ttgcaaatat	attttgga	acagctaaa	aaaaaaaa	aaaa	
서열 번호 2						
엑세션 번호 : NM_004448						
MELAALCRWG	LLALPPGA	ASTQVCTGTD	MKLRLPASPE	THLDMLRHLY	QGCQVVQGNL	60
ELTYLPTNAS	LSFLQDIQEV	QGYVLIHNP	VRQVPLQRLR	IVRGIQLFED	NYALAVLDNG	120
DPLNNTTPVT	GASPGGLREL	QLRSLTEILK	GGVLIQRNPQ	LCYQDTILWK	DIFHKNNQLA	180
LTLIDTNRSR	ACHPCSPMCK	GSRCWGESSE	DCQSLTRTVC	AGGCARCKGP	LPTDCHEQC	240
AAGCTGPKHS	DCLACLHFNH	SGICELHCPA	LVTYNTDTFE	SMPNPEGRYT	FGASCVTACP	300
YNYLSTDVGS	CTLVCPHNPQ	EVTAEDEGTQR	CEKCSKPCAR	VCYGLGMEHL	REVRAVTSAN	360
IQEFAGCKKI	FGSLAFLPES	FDGDPASNTA	PLQPEQLQVF	ETLEEITGYL	YISAWPDSLP	420
DLSVFQNLQV	IRGRILHNGA	YSLTLQGLGI	SWLGLRSLRE	LGSLALIIHH	NTHLCFVHTV	480
PWDQIFRNPH	QAIJHTANRP	EDECVGEGLA	CHQLCARGHC	WGPGETQCVN	CSQFLRGQEC	540
VEECRVLQGL	PREYVNARHC	LPCEPECQPQ	NGSVTCFGPE	ADQCVAHAHY	KDEPFCVARC	600
PSGVKPDLSY	MPIWKFPDEE	GACQPCPINC	THSCVDLDDK	GCPAEQRASP	LTSIISAVVG	660
ILLVVVLGVV	FGILIKRRQQ	KIRKYTMRR	LQETELVEPL	TPSGAMPNQA	QMRILKETEL	720
RKVKVLGSGA	FGTVYKGIWI	PDGENVKIPV	AIKVLRENTS	PKANKEILDE	AYVMAGVGSP	780
YVSRLLGICL	TSTVQLVTQL	MPYGCLLDHV	RENRRGLGSQ	DLLNWCMIQA	KGMSYLEDVR	840

[0462]

LVHRDLAARN VLVKSPNHVK ITDFGLARLL DIDETEHAD GSKVPIKWMA LESILRRRFT 900
 HQSDVMSYGV TVWELMTFGA KPYDGIPARE IPDLLEKGER LPQPPICTID VYMIMVKCWM 960
 IDSECRPRFR EIVSEFSRMA RDPQRFVVIQ NEDLGPASPL DSTFYRSILE DDDMGDLVDA 1020
 EYLVLPQQGF FCPDPAPGAG GMVHHRHRS STRSGGGDLT LGLEPSEEEA PRSPLAPSEG 1080
 AGSDVFDGDL GMGAAGLQS LPTHDPSPLO RYSEDPTVPL PSETDGYVAP LTCSPQPEYV 1140
 NQPDVRPQPP SPREGPLPAA RPAGATLERP KTLSPGKNGV VKDVFAFGGA VENPEYLTPQ 1200
 GGAAPQPHPP PAFSPAFDNL YYWDQDPPER GAPSTFKGT PTAENPEYLG LDVPV 1255

서열 번호 3

엑세션 번호 : NM_001289936

CDS:583..4305

1 aagttcctgt gttctttatt ctactctccg ctgaagtcca cacagttaa attaaagttc
 61 ccggaatttt gtggcgccct gcccccccc tegtccctct gctgtgtcca tatatcgagg
 121 cgatagggtt aaggggaagg ggacgcctga tgggttaatg agcaactga agtggtttcc
 181 atgactcttt ttgagtcgca attgaagtac cactcccca ggggtgattg tccccatgc
 241 ggggtagaac cttgtctgtc ctgttcacca ctctacctcc agcacagaat ttggcttatg
 301 cctactcaat gtgaagatga tgaggatgaa aacctttgtg atgacctact tccactaat
 361 gaattgggtggc aaagcaaaagc tatattcaag accacatgca aagctactcc ctgagcaaag
 421 agtcacagat aaaacggggg caccagtaga atggccagga caaacgcagt gcagcacaga
 481 gactcagacc ctggcagcca tgcctgcgca ggcagtgtg agagtgcac gtactgttgt
 541 ggacatgcac aaaagtgaag tacttcaaag attccagaag atatgccccg ggggtcctgg
 601 aagccacaag tgtgcaccgg cacagacatg aagctgcgac tccctgcagc tcccagagcc
 661 cacttggaac tgctccgcca cctctaccag ggctgccagg ttgtgcaggg aaacctggaa
 721 ctacactacc tgcccaccaa tgccagcctg tccttctctg aggatattcca ggaggtgcag
 781 ggctacgtgc tcatcgctca caaccaagtg aggcaggtcc cactgcagag gctgcggatt
 841 gtgcgaggca ccagctcttt tgaggacaac tatgccctgg ccgtgctaga caatggagac
 901 ccgtgaaca ataccacccc tgtcacaggg gcctccccag gaggcctgog ggagctgcag
 961 cttcgaagcc tcacagagat cttgaaagga ggggtcttga tccagcggaa cccccagtc
 1021 tgctaccagg acacgatatt gtggaaggac atcttccaca agaacaacca gctggctctc
 1081 acactgatag acaccaaccg ctctcgggcc tgccaccctt gttctccgat gtgtaagggc
 1141 tcccgtgtgt ggggagagag ttcagaggat tgcagagcc tgacgcgac tgtctgtgcc
 1201 ggtggctgtg ccgctgcaa ggggccactg cccactgact gctgccatga gcagtgtgct
 1261 gccggctgca cgggccccaa gcactctgac tgctggcct gcctccactt caaccacagt

[0463]

```

1321 ggcatctgtg agctgcaactg cccagccctg gtcacctaca acacagacac gtttgagtcc
1381 atgccaacat cagaggggcg gtatacatte ggccgagct gtgtgactgc ctgtccctac
1441 aactaccttt ctacggacgt gggatcctgc accctcgtct gccccctgca caaccaagag
1501 gtgacagcag aggatggaac acagcgggtg gagaagtgca gcaagccctg tgcccagatg
1561 tgctatggtc tgggcatgga gcaactgcga gaggtgaggg cagttaccag tgccaatatt
1621 caggagtttg ctggctgcaa gaagatcttt gggagcctgg catttctgcc ggagagcttt
1681 gatggggacc cagccctcaa cactgccccg ctccagccag agcagctcca agtggttgag
1741 actctggaag agatcacagg ttacctatac atctcagcat ggccggacag cctgcctgac
1801 ctacagctct tccagaacct gcaagtaac cggggacgaa ttctgcacaa tggcgctac
1861 tcgctgacct tgcaagggtc gggcatcagc tggctggggc tgcgctcact gagggaaactg
1921 ggcagtggac tggccctcat ccaccataac acccacctct gcttctgca cacggtgccc
1981 tgggaccagc tctttcgaa cccgaccaa gctctgctcc aactgcca ccggccagag
2041 gacgagtgtg tgggagaggg cctggcctgc caccagctgt gcgcccagg gcaactgtg
2101 ggtccaggcg ccaaccagtg tgtcaactgc agccagtcc ttggggcca ggagtgcgtg
2161 gaggaatgcc gactactgca ggggctcccc agggagtatg tgaatgccag gcaactgtt
2221 ccgtgccacc ctgagtgtca gcccagaat ggctcagtga cctgttttg accggaggct
2281 gaccagtgtg tggcctgtgc ccactataag gacctccct tctcgtggc ccgctgccc
2341 agcgtgtgta aacctgacct ctctacatg cccatctgga agtttccaga tgaggaggcg
2401 gcatgccagc cttgccccat caactgcacc cactcctgtg tggacctgga tgacaaggcg
2461 tgcccggcg agcagagagc cagccctctg acgtccatca tctctcggt ggttgccatt
2521 ctgctggtcg tggctctggg ggtggtcttt gggatcctca tcaagcgacg gcagcagaag
2581 atccggaagt acacgatcg gactgctg caggaaacgg agctggtgga gccgctgaca
2641 cctagcggag cgatgccccaa ccaggcgag atgcggatcc tgaagagac ggagctgagg
2701 aaggtgaagg tgcttggtac tggcgctttt ggcacagtct acaaggcat ctggatccct
2761 gatggggaga atgtgaaaat tccagtggcc atcaaagtgt tgagggaaaa cacatcccc
2821 aaagccaaca aagaaatctt agacgaagca tacgtgatgg ctggtgtggg ctccccatat
2881 gtctcccgcc ttctgggcat ctgctgaca tccacgtgac agctggtgac acagcttatg
2941 ccctatggct gectcttaga ccatgtccgg gaaaaccgag gacgcctggg ctcccaggac
3001 ctgctgaact ggtgtatgca gatgccaag gggatgagct acctggagga tgtgcggctc
3061 gtacacaggg acttgcccg tcggaacgtg ctggtcaaga gtcccaacca tgtcaaaatt
3121 acagacttgc ggtggctcg gctgctggac attgacgaga cagagtacca tgcagatggg
3181 ggcaagggtc ccatcaagt gatggcgctg gactccattc tccgcccggg gttcaccac
3241 cagagtgatg tgtggagtta tgggtgact gtgtgggagc tgatgacttt tggggccaaa
3301 ccttacgatg ggtaccagc ccgggagatc cctgacctgc tggaaaagg ggagcggctg

```

[0464]

3361	ccccagcccc	ccatctgcac	cattgatgtc	tacatgatca	tggcacaatg	ttggatgatt
3421	gactctgaat	gtcggccaag	attccgggag	ttggtgtctg	aattctcccg	catggccaagg
3481	gacccccago	gctttgtggt	catccagaat	gaggacttgg	gcccagccag	tcccttggac
3541	agcaccttct	accgctcact	gctggaggac	gatgacatgg	gggacctggt	ggatgctgag
3601	gagtatctgg	taccccagca	gggcttcttc	tgtccagacc	ctgccccggg	cgctgggggc
3661	atggtccacc	acaggcaccg	cagctcatct	accaggagtg	gcggtgggga	cctgacacta
3721	gggctggagc	cctctgaaga	ggaggccccc	aggtctccac	tggcacccctc	cgaaggggct
3781	ggctccgatg	tatttgatgg	tgacctggga	atggggggcag	ccaaggggct	gcaaagcctc
3841	cccacacatg	accccagccc	tctacagcgg	tacagtgagg	accccacagt	acccctgccc
3901	tctgagactg	atggetacgt	tgcccccttg	acctgcagcc	cccagcctga	atatgtgaac
3961	cagccagatg	ttcggcccca	gcccccttcg	ccccgagagg	gcctcttgcc	tgctgcccga
4021	cctgtcgttg	ccactctgga	aaggcccaag	actctctccc	caggaagaa	tggggtcgtc
4081	aaagacgttt	ttgccttttg	gggtgccgtg	gagaaccccg	agtacttgac	accccaggga
4141	ggagctgccc	ctcagcccca	ccctcctcct	gccttcagcc	cagccttcga	caacctctat
4201	tactgggacc	aggaccaccc	agagcggggg	gtccaccca	gcaccttcaa	agggacacct
4261	acggcagaga	accagagta	cctgggtctg	gacgtgccag	tgtgaaccag	aaggccaagt
4321	ccgcagaagc	cctgatgtgt	cctcagggag	caggaaggc	ctgacttctg	ctggcatcaa
4381	gaggtgggag	ggccctccga	ccacttcag	gggaacctgc	catgccagga	acctgtccta
4441	aggaaccttc	cttctgctt	gagttccag	atggctggaa	gggtccagc	ctcgttggaa
4501	gaggaacagc	actggggagt	ctttgtggat	totgaggccc	tgccaatga	gactctaggg
4561	tccagtggat	gccacagccc	agcttgccc	ttccttcca	gatcctgggt	actgaaagcc
4621	ttagggaagc	tggcctgaga	ggggaagcgg	ccctaaggga	gtgtctaaga	acaaaagcga
4681	cccattcaga	gactgtccct	gaaacctagt	actgcccccc	atgaggaagg	aacagcaatg
4741	gtgtcagtat	ccaggctttg	tacagagtgc	ttttctgttt	agtttttact	ttttttgttt
4801	tgttttttta	aagatgaaat	aaagaccoag	ggggagaatg	ggtgttgtat	ggggaggcaa
4861	gtgtgggggg	tccttctcca	caccactttt	gtccatttgc	aaatatattt	tggaaacag
4921	ctaaaaaaaa	aaaaaaaaaa				
서열 번호 4						
엑세션 번호 :NM__001289936						
MPRGSWKPV CTGDMKRLR PASPETHLDM LRHLYQGCQV VQGNLELTYL PTNASLSFLQ 60						
DIQEVQGYVL IAHNQVRQVP LQRLRIVRGT QLFEDNYALA VLDNGDPLNN TTPVTGASFG 120						
GLRELQLRSL TEILKGGVLI QRNPQLCYQD TILWKDIFHK NNQLALTLD TNRSRACHPC 180						

[0465]

SPMCKGSRGW	GESSEDCQSL	TRTVCAAGCA	RCKGPLPTDC	CHEQCAAGCT	GPKHSDCLAC	240
LHFNHSGICE	LHCPALVTYN	TDTFESMPNP	EGRYTFGASC	VTACFYNILS	TDVGSCTLVC	300
PLHNQEVTAE	DGTQRCEKCS	KPCARVCYGL	GMEHLREVRA	VTSANIQEFA	GCKKIFGSLA	360
FLPESFDGDP	ASNTAPLQPE	QLQVFETLEE	ITGYLYISAW	PDSLPLDSVF	QNLQVIRGRI	420
LHNGAYSLTL	QGLGISWLGL	RSLRELGSGL	ALIHNNTHLC	FVHTVPWDQL	FRNPHQALLH	480
TANRPEDECV	GEGLACHQLC	ARGHCWGKCP	TQCVNCSQFL	RGQECVEECR	VLQGLPREYV	540
NARHCLPCHP	ECQPQNGSVT	CFGPEADQCV	ACAHYKDPPF	CVARCPGSKV	PDLSYMPIWK	600
FPDEEGACQP	CPINCTHSCV	DLDDKGCPE	QRASPLTSII	SAVVGILLVV	VLGVVFGILI	660
KRRQQKIRKY	TMRRLQETE	LVEPLTPSGA	MPNQAQMRIL	KETELRKVKV	LGSGAFGTIV	720
KGIWIPDGEN	VKIPVAIKVL	RENTSPKANK	EILDEAYVMA	GVGSPYVSRL	LGICLTSTVQ	780
LVTQLMPYGC	LLDHVRENRG	RLGSQDLNWL	CMQIAKMSY	LEDVRLVHRD	LAARNVLVKS	840
PNHVKITDFG	LARLLDIDET	EYHADGGKVP	IKWMALESIL	RRRFTHQSDV	WSYGVTVWEL	900
MTFGAKPYDG	IPAREIPDLL	EKGERLPQPP	ICTIDVYMIM	VKCMWIDSEC	RPRFRELVSE	960
FSRMARDPQR	FVVIQNEDLG	PASPLDSTFY	RSLLLEDDMG	DLVDAEEYLV	PQQGFFCPDP	1020
APGAGGMVHH	RHRSSSTRSG	GGDLTLGLEP	SEEEAPRSPL	APSEGAGSDV	FDGDLGMGAA	1080
KGLQSLPETH	PSPLQRYSED	PTVPLPSETD	GYVAPLTCSP	QPEYVNQPDV	RPQPPSPREG	1140
PLPAARPAGA	TLERPKTLSP	GKNGVVKDVF	AFGGAVENPE	YLTTPQGAAP	QPHPPPAFSP	1200
AFDNLYYWDQ	DPPERGAPPS	TFKGTPTAEN	PEYLGLDVPV			1240

[0466]

[0467]

인간 야생형 EGFR 유전자는, 예를 들어 서열 번호 5 에 나타내는 것이고, 인간 야생형 EGFR 단백질은, 예를 들어 서열 번호 6 에 나타내는 아미노산 서열로 이루어진다. 인간 야생형 EGFR 유전자의 염기 서열 정보는, NCBI Reference Sequence : NM_005228, 인간 야생형 EGFR 단백질의 아미노산 서열 정보는, NCBI Reference Sequence : NP_005219 등에 의해 얻을 수 있다.

[0468]

몇 가지의 실시형태에 있어서, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염은, 변이형 EGFR 에 대한 저해 활성을 나타낸다. 본 명세서에 있어서 「변이형 EGFR」이란, 인간 야생형 EGFR 의 엑손 18 영역, 엑손 19 영역, 엑손 20 영역, 엑손 21 영역 등에 삽입 변이, 점 변이, 또는 결실 변이 등의 1 개 이상의 활성화 변이 또는 내성 획득 변이를 갖는 EGFR 이다.

[0469]

본 명세서에 있어서 「엑손 18」이란, 인간 야생형 EGFR 단백질 (예를 들어, 서열 번호 6 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 단백질)의 아미노산 서열에 있어서의 688-728 의 영역을 나타낸다.

[0470]

본 발명에 있어서 「엑손 18 변이」란, 인간 야생형 EGFR 단백질 (예를 들어, 서열 번호 6 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 단백질)의 엑손 18 영역에 있어서의 아미노산의 점 변이, 또는 결실 변이를 가리킨다.

엑손 18 의 점 변이로는, 예를 들어, 엑손 18 영역의 709 번째의 글루탐산 또는 719 번째의 글리신이 임의의 아미노산으로 치환된 점 변이인 E709X 또는 G719X 를 들 수 있다. E709X 로는, 예를 들어, 엑손 18 영역의 709 번째의 글루탐산이 리신으로 치환된 점 변이인 E709K, 알라닌으로 치환된 점 변이인 E709A 를 들 수 있다.

G719X 로는, 예를 들어, 엑손 18 영역의 719 번째의 글리신이 알라닌으로 치환된 점 변이인 G719A, 세린으로 치환된 점 변이인 G719S, 시스테인으로 치환된 점 변이인 G719C 를 들 수 있다. 또, 엑손 18 영역의 결실 변이로는, 엑손 18 영역의 일부의 아미노산의 결실에 의한 변이 뿐만 아니라, 당해 아미노산 결실에 추가하여 1 또는 복수의 임의의 아미노산이 삽입된 변이도 포함한다. 엑손 18 의 결실 변이로는, 예를 들어, 엑손 18 영역의 709 번째의 글루탐산과 710 번째의 트레오닌이 결실 후에 아스파르트산이 삽입된 변이 (Del E709-T710insD) 를 들 수 있다.

[0471]

본 명세서에 있어서 「엑손 19」란, 인간 야생형 EGFR 단백질 (예를 들어, 서열 번호 6 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 단백질)의 아미노산 서열에 있어서의 729-761 의 영역을 나타낸다.

[0472]

본 명세서에 있어서 「엑손 19 변이」란, 인간 야생형 EGFR 단백질 (예를 들어, 서열 번호 6 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 단백질)의 엑손 19 영역에 있어서 1 개 이상의 아미노산을 결실한 변이를 가리킨다.

엑손 19 영역의 결실 변이로는, 엑손 19 영역의 일부의 아미노산의 결실에 의한 변이 뿐만 아니라, 당해 아미노산 결실에 추가하여 1 또는 복수의 임의의 아미노산이 삽입된 변이도 포함한다. 엑손 19 결실 변이로는, 예를 들어, 엑손 19 영역의 746 번째의 글루탐산에서부터 750 번째의 알라닌까지의 5 아미노산이 결

실된 변이 (Del E746-A750 (또는 d746-750 이라고도 칭한다)), 엑손 19 영역의 747 번째의 류신에서부터 753 번째의 프롤린까지의 7 아미노산이 결실 후에 세린이 삽입된 변이 (Del L747-P753insS), 엑손 19 영역의 747 번

제의 류신에서부터 751 번째의 트레오닌까지의 5 아미노산이 결실된 변이 (Del L747-T751), 엑손 19 영역의 747 번째의 류신에서부터 750 번째의 알라닌까지의 4 아미노산이 결실 후에 프롤린이 삽입된 변이 (Del L747-A750insP) 등을 들 수 있다. 본 발명의 바람직한 일 실시형태에 있어서, 엑손 19 결실 변이는, 엑손 19 영역의 746 번째의 글루탐산에서부터 750 번째의 알라닌의 5 아미노산이 결실된 변이 (Del E746-A750) 이다.

[0473] 본 명세서에 있어서 「엑손 20」 이란, 인간 야생형 EGFR 단백질 (예를 들어, 서열 번호 6 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 단백질) 의 아미노산 서열에 있어서의 762-823 의 영역을 나타낸다.

[0474] 본 발명에 있어서 「엑손 20 변이」 란, 인간 야생형 EGFR 단백질 (예를 들어, 서열 번호 6 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 단백질) 의 엑손 20 영역에 있어서의 아미노산의 점 변이, 삽입 변이, 결실 변이 등을 가리킨다. 엑손 20 변이로는, 예를 들어, A763insFQEA, A767insASV, S768dupSVD, V769insASV, D770insNPG, D770insSVD, D773insNPH 등을 들 수 있다 (Nature medicine, 24, p638-646, 2018). 본 발명의 바람직한 일 실시형태에 있어서, 엑손 20 변이는, V769_D770insASV, D770_N771insNPG, D770_N771insSVD, H773_V774insNPH, 및 T790M 에서 선택되는 1 개 이상의 삽입 변이 또는 점 변이이다.

[0475] 본 명세서에 있어서 「엑손 21」 이란, 인간 야생형 EGFR 단백질 (예를 들어, 서열 번호 6 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 단백질) 의 아미노산 서열에 있어서의 824-875 의 영역을 나타낸다.

[0476] 본 발명에 있어서 「엑손 21 변이」 란, 인간 야생형 EGFR 단백질 (예를 들어, 서열 번호 6 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 단백질) 의 엑손 21 영역의 아미노산에 있어서의 점 변이를 가리킨다. 엑손 21 의 점 변이로는, 예를 들어, 엑손 21 영역의 1 아미노산이 치환된 점 변이를 들 수 있고, 바람직하게는 엑손 21 영역의 858 번째의 류신 또는 861 번째의 류신이 임의의 아미노산으로 치환된 점 변이인 L858X 또는 L861X 를 들 수 있다. L858X 로는, 예를 들어, 엑손 21 영역의 858 번째의 류신이 아르기닌으로 치환된 점 변이인 L858R 을 들 수 있다. L861X 로는, 예를 들어, 엑손 21 영역의 861 번째의 류신이 글루타민으로 치환된 점 변이인 L861Q 를 들 수 있다. 본 발명의 바람직한 일 실시형태에 있어서, 엑손 21 의 점 변이는, L858R 이다.

[0477] 또, 몇 가지의 실시형태에 있어서, 어느 EGFR 아이소폼에 있어서의 변이에 있어서, 아미노산의 결실이나 삽입에 의해 서열 번호 6 으로 나타내는 아미노산의 위치와는 상이한 경우라도, 서열 번호 6 으로 나타내는 아미노산의 위치에 상당하는 위치의 변이와 동일한 것으로 해석된다. 그 때문에, 예를 들어, 서열 번호 6 으로 나타내는 EGFR 에 있어서의 790 번째의 트레오닌은, 서열 번호 8 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 EGFR 에 있어서는, 745 번째의 트레오닌에 상당한다. 그 때문에, 예를 들어, 「T790M」 은, 서열 번호 6 으로 나타내는 EGFR 의 790 번째의 트레오닌이 메티오닌으로 변이되어 있는 것을 의미하지만, 서열 번호 8 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 EGFR 에 있어서는, 745 번째의 아미노산에 상당하는 위치이기 때문에, 서열 번호 8 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 EGFR 에 있어서의 「T745M」 은 서열 번호 6 으로 나타내는 EGFR 에 있어서의 「T790M」 에 상당한다. 또, 예를 들어, 서열 번호 6 으로 나타내는 EGFR 에 있어서의 790 번째의 트레오닌은, 서열 번호 10 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 EGFR 에 있어서는, 523 번째의 트레오닌에 상당한다. 그 때문에, 예를 들어, 「T790M」 은, 서열 번호 6 으로 나타내는 EGFR 의 790 번째의 트레오닌이 메티오닌으로 변이되어 있는 것을 의미하지만, 서열 번호 10 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 EGFR 에 있어서는, 523 번째의 아미노산에 상당하는 위치이기 때문에, 서열 번호 10 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 EGFR 에 있어서의 「T523M」 은 서열 번호 6 으로 나타내는 EGFR 에 있어서의 「T790M」 에 상당한다. 또한, 어느 EGFR 아이소폼의 어느 아미노산이, 서열 번호 6 으로 나타내는 아미노산의 어느 위치에 상당하는 아미노산인지의 여부는, 예를 들어, BLAST 의 Multiple Alignment 에 의해 확인할 수 있다.

[0478]

[표 B]

EGFR variant 1

염기 서열 (서열 번호 5)

ATGCGACCCCTCCGGGACGG
 CCGGGGACGCTCCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGT
 TTGCCAAGGCACGAGTAACAAGCTCACGCAGTTGGGCACCTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCTCCAGAGG
 ATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCCTTGGGAATTTGGAAATTACCTATGTGCAGAGGAATTATGATCTTT
 CCTTCTTAAGACCATCCAGGAGGTGGCTGGTTATGTCCTCATTGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCC
 TTTGGAACCTGCAGATCATCAGAGGAAATATGTAACGAAAATTCCTATGCCTTAGCAGTCTTATCT
 AACTATGATGCAATAAAACCGGACTGAAGGAGCTGCCCATGAGAAATTTACAGGAAATCCTGCATGGCG
 CCGTGGGTTTCAACAACAACCTGCCCTGTGCAACGTGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACATAGTCAGCAG
 TGACTTTCTCAGAACATGTCGATGGACTTCAGAACCACTGGGCAGCTGCCAAAAGTGTGATCCAAGC
 TGTCCAATGGGAGCTGCTGGGTGCAGGAGAGGAGAACTGCCAGAACTGACCAAAATCATCTGTGCC
 AGCAGTGCTCCGGGCGCTGCCGTGGCAAGTCCCCAGTGACTGCTGCCACAACCAAGTGTGCTGCAGGCTG
 CACAGGCCCCCGGAGAGCGACTGCCTGGTCTGCCGCAAATTCGAGACGAAGCCACGTGCAAGGACACC
 TGCCCCCGCACTCATGCTCTACAACCCACACGTACCAGATGGATGTGAACCCGAGGGGCAAATACAGCT
 TTGGTGGCACTCGCTGAAGAAGTGTCCCGTAATTATGTGGTGACAGATCACGGCTCGTGCCTCCGAGC
 CTGTGGGCGGACAGCTATGAGATGGAGGAAGACGGCTCCGCAAGTGTGAAGAAGTGCAGAGGGCTTGC
 CGCAAAGTGTGAACGGAATAGGTATTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATAATGCTACGAATATTA
 AACACTTCAAAAAGTGCACCTCCATCAGTGGCGATCTCCACATCCTGCCGTGGCATTAGGGGTGACTC
 CTTACACATACTCCTCTCTGGATCCACAGGAAGTGGATATTCTGAAAACCGTAAAGGAAATCACAGGG
 TTTTGTGATTGAGGCTTGGCCTGAAAACAGGACGGACCTCCATGCCTTTGAGAACCTAGAAATCATAC
 GCGGCAGGACCAAGCAACATGGTCAGTTTTCTCTTGCAGTCGTCAGCCTGAACATAACATCCTTGGGATT
 ACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTGATGGAGATGTGATAATTTAGGAAACAAAAATTTGTGCTATGCAAT
 ACAATAAACTGGAAAAAAGTGTGGGACCTCCGGTCAGAAAACCAAAATTTATAAGCAACAGAGGTGAAA
 ACAGCTGCAAGGCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCCCTTGTGCTCCCCGAGGGCTGCTGGGGCCCCGAGCC
 CAGGGAGTGCCTCTTGGCGGAATGTGAGCCGAGGCAGGGAATGCGTGGACAAGTGAACCTTCTGGAG
 GGTGAGCCAAGGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCCACCCAGAGTGCTGCCTCAGGCCA
 TGAACATCACCTGCACAGGACGGGACCAACAACCTGTATCCAGTGTGCCACTACATTGACGGCCCCCA
 CTGCGTCAAGACCTGCCCGGCAGGAGTCATGGGAGAAAACAACCCCTGGTCTGGAAGTACGCAGACGCC
 GGCCATGTGTCCACCTGTGCCATCCAACTGCACCTACGGATGCACTGGGCCAGGTCTTGAAGGCTGTC
 CAACGAATGGGCCTAAGATCCCGTCCATCGCCACTGGGATGGTGGGGGCCCTCCTTGTGCTGCTGGTGGT

[0479]

GGCCCTGGGGATCGGCCTCTTCATGCGAAGGCCACATCGTTGCGAAGCGCACGCTGCGGAGGCTGCTG
CAGGAGAGGGAGCTTGTGGAGCCTCTTACACCCAGTGGAGAAGCTCCCAACCAAGCTCTCTTGAGGATCT
TGAAGGAACTGAATTCAAAAAGATCAAAGTGTGGGCTCCGGTGCCTTCGGCAGGTGTATAAGGGACT
CTGGATCCCAGAGGTGAGAAAGTTAAATTCCTGCTATCAAGGAATTAAGAGAAGCAACATCTCCG
AAAGCCAACAAGGAAATCCTCGATGAAGCCTACGTGATGGCCAGCGTGGACAACCCACGTTGCCGCC
TGCTGGGCATCTGCCTCACCTCCACCGTGCAGCTCATCACGCAGCTCATGCCCTTCGGCTGCCTCCTGGA
CTATGTCCGGGAACACAAGACAATATTGGCTCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCAGATCGCAAAG
GGCATGAACACTTGGAGGACCGTGCCTTGGTGCACCGCGACCTGGCAGCCAGAACGTAAGTGGTAAAA
CACCGCAGCATGTCAAGATCACAGATTTTGGGCTGGCCAACTGCTGGGTGCGGAAGAGAAAGAAATACCA
TGCAGAAGGAGGCAAGTGCCTATCAAGTGGATGGCATTGGAATCAATTTACACAGAATCTATACCCAC
CAGAGTGATGTCTGGAGCTACGGGGTACTGTTTGGGAGTTGATGACCTTTGGATCCAAGCCATATGACG
GAATCCCTGCCAGCGAGATCTCCTCATCTCTGGAGAAAGGAGAACGCTCCCTCAGCCACCCATATGTAC
CATCGATGTCTACATGATCATGGTCAAGTGTGGATGATAGACGAGATAGTCCGCCAAAGTTCCGTGAG
TTGATCATCGAATTCTCCAAATGGCCGAGACCCCGACGCTACCTTGTCATTAGGGGGATGAAAGAA
TGCATTTGCCAAGTCTACAGACTCCAATTTACCGTGCCTGATGGATGAAGAAGACATGGACGACGT
GGTGGATGCCGACGAGTACCTCATCCACAGCAGGGCTTCTTACGAGCCCTCCACGTCACGGACTCCC
CTCCTGAGCTCTCTGAGTGCAACCAGCAACAATCCACCGTGGCTTGCAATTGATAGAAATGGGCTGCAAA
GCTGTCCCATCAAGGAAGACAGCTTCTTGACGCGATACAGCTCAGACCCACAGGCGCTTGACTGAGGA
CAGCATAGACGACACCTTCTCCAGTGCCTGAATACATAAACCAAGTCCGTTCCCAAAGGCCCGTGGC
TCTGTGAGAATCCTGTCTATCACAATCAGCCTCTGAACCCGCGCCAGCAGAGACCCAGCTACCAGG
ACCCCCACAGCACTGCAGTGGGCAACCCGAGTATCTCAACACTGTCCAGCCACCTGTGTCAACAGCAC
ATTGACAGCCCTGCCACTGGGCCAGAAAGGCAGCCACCAATTAGCCTGGACAACCTGACTACCAG
CAGGACTTCTTTCCAAGGAAGCCAAGCCAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAAATGCAGAAT
ACCTAAGGGTCGCGCCACAAAGCAGTGAATTTATTGGAGCATGA

아미노산 서열 (서열 번호 6)

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCGTSNKLTLQGTGFEDHFLSLQRMFNCEVVLGNLEITYV
QRNYDLNFLKTIQEVAGYVIALNTVERIPLNLQIRGNMYENSALAVLSNYDANKTGLKELPMRNL
QEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNLHLSGCKQCDPSCPNWSCWAGEENCQKL
TKIICAQCSGRGRGKSPSDCHNQCAAGCTGPRESCLVCRKFRDEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVN
PEGKYSFGATCVKKCPRNYVVDHGSVCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSL
INATNIKHFNKTSISGDLHILPVAFRGDSFHTPPDPQLDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAF
ENLEIIRGRTKHQHGFSLAVSLNITSLGLRSLKEISDGDVILSGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKI
ISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHP

[0480]

ECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCGAGVMGENTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTG
 PGLGCGPTNGPKIPSIATGMVGLLLLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRLQLQERELVEPLTPSGEAPN
 QALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVD
 NPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCQIAKGMNYLEDRRLVHRDLAA
 RNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEKEYHAEGGKVPKWMALLESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTF
 GSKPYDGIPIASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYIMVVKCWMIDADSRPKFRELIEFSKMARDPORYLV
 IQGDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDDVDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLATSNNSTVACI
 DRNGLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINGSVKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPS
 RDPHYQDPHSTAVGNPEYLVNTVQPTCVNSTFDSPAHWAGKGSQIISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGS
 TAENAEYLRVAPQSSEFIGA

EGFR variant 5

염기 서열 (서열 번호 7)

ATGCGACCTCCGGGACGG
 CCGGGGACGCTCCTGGCGTGGCTGGCTGGCTGCCCCGGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGT
 TTGCCAAGGCACGAGTAACAAGCTCACGCAGTTGGGCACCTTTGAAGATCATTTCTCAGCCTCCAGAGG
 ATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCTTGGGAATTTGGAAATTACCTATGTGCAGAGGAATTATGATCTTT
 CCTTCTTAAGACCATCCAGGAGTGGCTGGTTATGTCCTCATTGCCCTCAACACAGTGAGCGAATTCC
 TTTGGAAACCTGCAGATCATCAGAGGAAATATGTACTACGAAAATTCCTATGCCTTAGCAGTCTTATCT
 AACTATGATGCAATAAAACCGGACTGAAGGAGCTGCCCATGAGAAATACAGGGCCAAAAGTGATC
 CAAGCTGTCCCAATGGGAGCTGCTGGGGTGACAGGAGGAGAACTGCCAGAACTGACCAAAATCATCTG
 TGCCACAGCAGTGCTCCGGGCGCTGCGGTGGCAAGTCCCCAGTGACTGCTGCCACAACCAGTGCTGCA
 GGCTGCACAGGCCCGGGAGAGCGACTGCCTGGTCTGCCGCAAATTCGAGACGAAGCCACGTGCAAGG
 ACACCTGCCCCCACTCATGCTCTACAACCCACCACGTACCAGATGGATGTGAACCCGAGGGCAAATA
 CAGCTTTGGTGCCACCTGCGTGAAGAAGTGCCCGTAATTATGTGGTGACAGATCACGGCTCGTGCCTC
 CGAGCCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGGAGGAAGACGGCGTCCGCAAGTGAAGAAGTGCGAAGGGC
 CTTGCCGCAAAGTGTTAACGGAATAGGTATTGGTGAATTTAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACGAA
 TATTAACACTTCAAAAATGCACCTCCATCAGTGGCGATCTCCACATCCTGCCGTTGGCATTAGGGGT
 GACTCCTTACACATACTCCTCCTGGATCCACAGGAAGTGGATATTCTGAAAACCGTAAAGGAAATCA
 CAGGGTTTTTGCTGATTGAGGCTGGCCTGAAAACAGGACGGACCTCCATGCCTTTGAGAACCTAGAAAT
 CATACGCGGCAGGACCAAGCAACATGGTCAGTTTTCTCTTGAGTCGTCAGCCTGAACATAACATCCTTG
 GGATTACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTGATGGAGATGTGATAATTTAGGAAACAAAATTTGTGCTATG
 CAAATACAATAAACTGGAAAAAAGTGTGGGACCTCCGGTCAGAAAACAAAATTATAAGCAACAGAGG

[0481]

TGAAAACAGCTGCAAGGCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCCTTGTGCTCCCGAGGGCTGCTGGGGCCCG
GAGCCCGAGGACTGCGTCTCTTGCCGGAATGTGAGCCGAGGCAGGGAATGCGTGGACAAGTGCAACCTTC
TGGAGGGTGAGCCAAAGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGATACAGTGCCACCCAGAGTGCCTGCCTCA
GGCCATGAACATCACCTGCACAGGACGGGACGACAACTGTATCCAGTGTGCCACTACATTGACGGC
CCCCACTGCGTCAAGACCTGCCCGGCAGGAGTCATGGGAGAAAACAACCCCTGGTCTGGAAGTACGCAG
ACGCCGGCCATGTGTGCCACCTGTGCCATCCAACTGCACCTACGGATGCAGTGGGCCAGGTCTTGAAGG
CTGTCCAACGAATGGGCTAAGATCCCGTCCATCGCCACTGGGATGGTGGGGCCCTCCTCTTGCTGCTG
GTGGTGGCCCTGGGGATCGGCCTCTTCATGCGAAGGCGCCACATCGTTGGAAGCGCACGCTGCGGAGGC
TGCTGCAGGAGAGGGAGCTTGTGGAGCCTTTACACCCAGTGGAGAAGCTCCCAACCAAGCTCTTTGAG
GATCTTGAAGGAACTGAATCAAAAAGATCAAAGTGTGGGCTCCGGTGCGTTGCGCACGGTGTATAAG
GGACTCTGGATCCGAGAAGGTGAGAAAGTTAAATTCGGTCCGTATCAAGGAATTAAGAGAAGCAACAT
CTCCGAAAGCCAACAAGGAAATCCTCGATGAAGCCTACGTGATGGCCAGCGTGGACAACCCCAAGTGTG
CGCGCTGCTGGGATCTGCCTCACCTCCACCGTGACGTATCACGAGCTCATGCCCTTCGGCTGCCTC
CTGGACTATGTCCGGGAACACAAGACAATATTGGCTCCCACTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCAGATCG
CAAGGGGCATGAACACTTGTGAGGACCGTGCCTTGGTGACCCGCGACCTGGCAGCCAGGAACGTACTGGT
GAAAACCCGACGATGTCAAGATCACAGATTTTGGGCTGGCCAACTGCTGGGTGCGGAAGAGAAAGAA
TACCATGCAGAAGGAGGCAAGTGCCTATCAAGTGGATGGCATTGGAATCAATTTACACAGAATCTATA
CCCACCAGAGTGTCTGGAGCTACGGGGTGAAGTTTGGGAGTTGATGACCTTTGGATCCAAGCCATA
TGACGGAATCCCTGCCAGCGAGATCTCCTCCATCCTGGAGAAAGGAGAACGCCCTCCCTCAGCCACCCATA
TGTAACATCGATGTCTACATGATCATGGTCAAGTGTGGATGATAGACGAGATAGTGCCTCAAGTTCC
GTGAGTTGATCATCGAATCTCCAAAATGGCCGAGACCCCAAGCGCTACCTTGTATTGAGGGGATGA
AAGAATGCATTTGCCAAGTCTACAGACTCCAACCTTACCGTGCCCTGATGGATGAAGAAGACATGGAC
GACGTGGTGGATGCCAGCAGTACCTCATCCACAGCAGGGCTTCTCAGCAGCCCTCCACGTACGGA
CTCCCTCCTGAGCTCTCTGAGTGCAACCAGCAACAATTCACCGTGGCTTGCAATTGATAGAAATGGGCT
GCAAAGCTGTCCCATCAAGGAAGACAGCTTCTTGACAGCGATACAGCTCAGACCCACAGGCGCCTTGACT
GAGGACAGCATAGACGACACCTTCTCCAGTGCCTGGTGAAGTGGCTTGTCTGGAACAGTCTGCTCCT
CAACCTCCTCGACCCACTCAGCAGCAGCCAGTCTCCAGTGTCCAAGCCAGGTGCTCCTCCAGCATCTCC
AGAGGGGGAACAGTGGCAGATTTGCAGACACAGTGA

아미노산 서열 (서열 번호 8)

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNCEVVLGNLEITYV
QRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPLNLQIIRGNMYEYSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNL
QGQKCDPSCPNWSCWGAGEENCQKLTKIIICAQCSGRRCRGKSPSDCHNQCAAGCTGPRESCLVCRKFR
DEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVNPPEGKYSFGATCVKKCPRNYVVDHGSQVRACGADSYEMEEDGVRK

[0482]

CKKCEGPORKVONGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTISGDLHILPVAFRGDSFHTHTPPLDPQELDIL
KTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIIISG
NKNLCYANTINWKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCGWPEPRDCVSCRNVSRGREG
VDKCNLLEGEPRFVENSECQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAGVMGNNNT
LVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGTGPGLEGCPNGPKIPSIATGMVGALLLLVVALGIGLFMRRRHIVR
KRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIK
ELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLL
NWCQVIAKGMNYLEDRLVHRDLAARNVLVKTPOHVKITDFGLAKLLGAEKEYHAEGGKVPKWMALLES
ILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICITIDVYMIWVKCWMIDA
DSRPKFRELIIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDDVVDADAYLIPQGGFFS
SPSTSRTPLSSLSATSNNSTVACIDRNLQSCPICKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPGEWL
WKQSCSSTSSTHSAASLQCPQVLPPASPEGETVADLQTO

EGFR vIII

염기 서열 (서열 번호 9)

ATGGGACCCCTCCGGGACGG
CCGGGGCAGCGCTCCTGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGG
TAATTATGTGGTGACAGATCACGGCTCGTGCGTCCGAGCCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGGAGGAA
GACGGCGTCCGCAAGTGTAAGAAAGTGCAAGGGCCTTGCCGCAAAGTGTAACGGAATAGGTATTGGTG
AATTTAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACGAATATTAACACTTCAAAACTGCACCTCCATCAGTGG
CGATCTCCACATCCTGCCGGTGGCATTAGGGGTGACTCCTTCACACATACTCCTCTGGATCCACAG
GAACTGGATATTCTGAAACCGTAAAGGAAATCACAGGGTTTTTGTGATTGAGGCTTGGCCTGAAAACA
GGACGGACCTCCATGCCTTTGAGAACCTAGAAATCATACGGCGCAGGACCAAGCAACATGGTCAGTTTTCT
TCTTGAGTGTGAGCCTGAACATAACATCCTTGGGATTACGCTCCTCAAGGAGATAAGTGATGGAGAT
GTGATAATTTAGGAAACAAAAATTTGTGCTATGCAAAACAATAAACTGGAAAAAACTGTTTGGGACCT
CCGGTCAGAAAACCAAAATTATAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAGGCCACAGGCCAGGTCTGCCA
TGCTTGTGCTCCCCGAGGGCTGCTGGGGCCCGAGGCCAGGGACTGCGTCTTGGCGGAATGTGAGC
CGAGGCAGGGAATGCGTGGACAAGTGCAACCTTCTGGAGGGTGAGCCAAGGGAGTTTGTGGAGAACTCTG
AGTGATACAGTGCCACCCAGAGTGCCTGCCTCAGGCCATGAACATCACCTGCACAGGACGGGGACCGAGA
CAACTGTATCCAGTGTGCCACTACATTGACGGCCCCACTGCGTCAAGACCTGCCGGCAGGAGTCATG
GGAGAAAACAACCCCTGGTCTGGAAGTACGCAGACGCCGCCATGTGTGCCACCTGTGCCATCCAACT
GCACCTACGGATGCACTGGGCCAGGTCTTGAAGGCTGTCCAACGAATGGGCCTAAGATCCCGTCCATCGC
CACTGGGATGGTGGGGGCCCTCCTTGTGCTGTGGTGGCCCTGGGGATCGGCCTCTCATGCCAAGG

[0483]

CGCCACATCGTTCCGAAGCGCAGCTGCGGAGGCTGCTGCAGGAGAGGGAGCTTGTGGAGCCTTTACAC
CCAGTGGAGAAGCTCCCAACCAAGCTCTCTTGAGGATCTTGAAGGAACTGAATTCAAAAGATCAAAGT
GCTGGGCTCCGGTGCCTTCCGACGGGTATAGGGACTCTGGATCCAGAAGGTGAGAAAGTTAAATTT
CCCGTCGCTATCAAGGAATTAAGAGAAGCAACATCTCGAAAGCCAACAAGGAAATCCTCGATGAAGCCT
ACGTGATGGCCAGCGTGGACAACCCCAAGTGTGCCGCTGCTGGGCATCTGCCTCACCTCCACCGTGCA
GCTCATCAGCAGCTCATGCCCTTCCGGCTGCCTCCTGGACTATGTCGGGAACACAAAGACAATATTGGC
TCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCAGATCGCAAAGGGCATGAACACTTTGGAGGACCGTCCGTTGG
TGCACCGCGACCTGGCAGCCAGGAACGTACTGGTGAACACCGCAGCATGTCAAGATCACAGATTTTGG
GCTGGCCAACTGCTGGGTGCGGAAGAGAAAGAAATACCATGCAGAAGGAGGCAAGTGCCTATCAAGTGG
ATGGCATTGGAATCAATTTTACACAGAATCTATACCCACCAGAGTGATGTCTGGAGCTACGGGGTGACTG
TTTGGGAGTTGATGACCTTTGGATCCAAGCCATATGACGGAATCCCTGCCAGCGAGATCTCCTCCATCCT
GGAGAAAGGAGAAGCGCTCCCTCAGCCACCCATATGTACCATCGATGTCTACATGATCATGGTCAAGTGC
TGGATGATAGACGAGATAGTGCCCAAAGTTCGGTGAGTTGATCATCGAATTTCTCAAATGGCCGAG
ACCCCGCAGCGTACCTTGTATTGAGGGGATGAAAGAATGCATTTGCCAAGTCTACAGACTCCAATT
CTACCGTGCCCTGATGGATGAAGAAGACATGGACGAGTGGTGGATGCCGACGAGTACCTCATCCACAG
CAGGGCTTCTTCCAGCGCCCTCCAGCTCAGGACTCCCTCCTGAGCTCTCTGAGTCAACAGCAACA
ATTCCACCGTGGCTTGATTGATAGAAATGGGCTGCAAAGCTGTCCCATCAAGGAAGACAGCTTCTTGCA
GCGATACAGCTCAGACCCACAGCGCCTTGACTGAGGACAGCATAGACGACACCTTCTCCAGTGCCT
GAATACATAAACAGTCCGTTCCCAAAAGGCCGCTGGCTCTGTGCAGAACTCCTGTCTATCACAATCAGC
CTCTGAACCCCGCGCCAGAGAGCCACACTACCAGGACCCACAGCACTGCAGTGGGCAACCCGGA
GTATCTCAACACTGTCCAGCCACCTGTGTCAACAGCACATTGCAGCGCCTGCCACTGGGCCAGAAA
GGCAGCCACCAATTAGCTGGACAACCTGACTACCAGCAGGACTTCTTTCCAAGGAAGCCAAGCCAA
ATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAAATGCAGAATACCTAAGGGTGCGCCACAAAGCAGTGAATT
TATTGGAGCATGA

아미노산 서열 (서열 번호 10)

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKGNVYVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPRKVC
NGIGIGEFKDSLINATNIKHFNKNTSISGDLHILPVAFRGDSFHTPLDPQLDILKTVEITGFLLI
QAWPENRDLHAFENLEIRGRTKQHGGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANTINW
KKLFGTSGQKTIISNRGENSKATGQVCHALCSPEGCGWPEPRDCVSCRNVSRGRECVKCNLLEGEPR
EFVENSECICQHPCEPLQAMNITCTGRPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAPAGVMGENTNLVWKYADAGHVC
HLCHPNCTYGTGTPGLEGCPNTGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRLQLERE
LVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANK
EILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCQVIKGMNY
LEDRLVHRDLAARNLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEKEYHAEGGKVPKWMMALESILHRIYTHQSDV
WSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYIMVKKWMIDASRPKPRELIE
FSKMARDPQRYLVIQGDERRMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDDVDAEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSS
LSATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQN
PVYHNPPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNVTQPTCVNSTFDSPAHWAGKSHQISLDNPDYQQDFF
PKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA

[0484]

[0485]

본 발명에 있어서, 「HER2 양성 종양」이란, HER2 단백질 또는 HER2 유전자가 검출되는 종양이다. HER2 단백 질 및 HER2 유전자에는, 점 변이, 삽입 변이, 또는 결실 변이 등의 변이형 HER2 단백질 및 변이형 HER2 유전자 도 포함된다.

[0486]

HER2 단백질의 검출 방법은, 예를 들어, HER2 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 사용한 ELISA 법, 웨스턴 블로팅법, 또는 면역 염색법 등, 통상 관용의 검출법을 들 수 있다. HER2 단백질에 특이적으로 결합하는 항 체는, 시판품을 사용하는 것, 또는 통상 관용의 방법으로 제조하는 것이 가능하다.

[0487]

또, HER2 유전자의 검출 방법은, 예를 들어, 노던 블로팅법, 서던 블로팅법, RT-PCR 법, 리얼타임 PCR 법, 디지 털 PCR 법, DNA 마이크로어레이법, in situ 하이브리다이제이션법, 시퀀스 해석법 등, 통상 관용의 검출법을 들 수 있다.

[0488]

본 발명에 있어서, 「EGFR 양성 종양」이란, EGFR 단백질 또는 EGFR 유전자가 검출되는 종양이다. EGFR 단백 질 및 EGFR 유전자에는, 점 변이, 삽입 변이, 또는 결실 변이 등의 변이형 EGFR 단백질 및 변이형 EGFR 유전자

도 포함된다.

- [0489] EGFR 단백질의 검출 방법은, 예를 들어, EGFR 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 사용한 ELISA 법, 웨스턴 블로팅법, 또는 면역 염색법 등, 통상 관용의 검출법을 들 수 있다. EGFR 단백질에 특이적으로 결합하는 항체는, 시판품을 사용하는 것, 또는 통상 관용의 방법으로 제조하는 것이 가능하다.
- [0490] 또, EGFR 유전자의 검출 방법은, 예를 들어, 노던 블로팅법, 서던 블로팅법, RT-PCR 법, 리얼타임 PCR 법, 디지털 PCR 법, DNA 마이크로어레이법, in situ 하이브리다이제이션법, 시퀀스 해석법 등, 통상 관용의 검출법을 들 수 있다. 또, 시판되는 EGFR 유전자 변이 검출 키트인 코바스 EGFR 변이 검출 키트 (로슈·다이아그노스틱스) 등을 사용한 검출 방법도 들 수 있다.
- [0491] 본 명세서에 있어서, 본 발명의 피리미딘 화합물 및 다른 항종양제의 「유효량」이라는 용어는, 대상의 생물학적 또는 의학적 응답, 예를 들어, 효소나 단백질 활성의 감소 혹은 저해를 일으키거나, 또는 증상을 개선하고, 상태를 완화시키고, 질환의 진행을 늦추거나 또는 지연시키는 등의, 본 발명의 피리미딘 화합물 및 다른 항종양제의 양 (치료 유효량) 을 가리킨다.
- [0492] 본 명세서에 있어서, 「대상」이라는 용어는, 포유 동물 및 비포유 동물을 포함한다. 포유 동물의 예로는, 한정되지 않지만, 인간, 침팬지, 유인원, 원숭이, 소, 말, 양, 염소, 돼지, 토끼, 개, 고양이, 래트, 마우스, 모르모트, 고슴도치, 캥거루, 두더지, 멧돼지, 곰, 호랑이, 라이온 등을 들 수 있다. 비포유 동물의 예로는, 한정되지 않지만, 조류, 어류, 파충류 등을 들 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 대상은 인간이고, 본 명세서에서 개시되는 증상, 상태, 또는 질환을 위한 처치를 필요로 하는 것으로 진단된 인간이어도 된다.
- [0493] 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염 및 다른 항종양제를 의약으로서 사용하는 데에 있어서는, 필요에 따라 약학적으로 허용되는 담체를 배합하고, 치료 목적에 따라 각종 투여 형태를 채용 가능하며, 그 형태로는, 예를 들어, 경구제, 주사제, 좌제, 연고제, 첩부제 등 중 어느 것이어도 되고, 바람직하게는 경구제가 채용된다. 이들 투여 형태는, 각각 당업자에게 공지 관용의 제제 방법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제는 동일한 제형으로 투여되어도 되고, 상이한 제형으로 투여되어도 된다.
- [0494] 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염 및 다른 항종양제의 투여 스케줄은, 각 유효 성분이 항종양 효과를 발휘하는 범위에서 적절히 선택되고, 각 유효 성분은 동시 또는 간격을 두고 따로 따로 투여된다. 따로 따로 투여되는 경우에는, 어느 쪽을 먼저 투여해도 상관없다.
- [0495] 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염 및 다른 항종양제는, 각 유효 성분의 투여 형태나 투여 스케줄에 기초하여, 각 유효 성분을 복수의 제형으로 나눠 제제화해도 되고, 1 개의 제형으로 합쳐서 제제화해도 된다. 또, 각 제제를 병용에 적합한 1 개의 패키지로 합쳐서 제조 판매해도 되고, 또 각 제제를 별개의 패키지로 나눠 제조 판매해도 된다.
- [0496] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제는, 동일한 제제 중에 있다. 예를 들어, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제와, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물로 해도 된다.
- [0497] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 다른 항종양제는, 개별의 제제 중에 있다. 예를 들어, 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염과 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물과, 다른 항종양제와 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물의 조합이어도 된다.
- [0498] 본 발명의 일 실시형태는, 상기 서술한 항종양제 또는 조합 의약과, 상기 피리미딘 화합물 또는 그 염 및 상기 다른 항종양제가 병용 투여되는 것이 기재되어 있는 설명서를 포함하는 키트 제제이다.
- [0499] 약학적으로 허용되는 담체로는, 제제 소재로서 관용의 각종 유기 혹은 무기 담체 물질이 사용되고, 고형 제제에 있어서의 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 코팅제, 착색제, 액상 제제에 있어서의 용제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 무통화제 등으로서 배합된다. 또, 필요에 따라 방부제, 항산화제, 감미제, 안정화제 등의 제제 첨가물을 사용할 수도 있다.
- [0500] 경구용 고형 제제를 조제하는 경우에는, 본 발명의 피리미딘 화합물에 부형제, 필요에 따라, 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 교미·교취제 등을 첨가한 후, 통상적인 방법에 의해 정제, 피복 정제, 과립제, 산제, 캡슐제 등을 제조할 수 있다.
- [0501] 주사제를 조제하는 경우에는, 본 발명의 피리미딘 화합물에 pH 조절제, 완충제, 안정화제, 등장화제, 국소 마취

제 등을 첨가하고, 통상적인 방법에 의해 피하, 근육 내 및 정맥 내용 주사제를 제조할 수 있다.

- [0502] 상기 각 투여 단위 형태 중에 배합되어야 할 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 그 염의 양은, 이것을 적용해야 할 대상의 증상, 그 제형 등에 따라 일정하지는 않지만, 일반적으로 투여 단위 형태당, 피리미딘 화합물로서, 경구제에서는 0.05 ~ 1000 mg, 주사제에서는 0.01 ~ 500 mg, 좌제에서는 1 ~ 1000 mg 으로 하는 것이 바람직하다.
- [0503] 상기 각 투여 단위 형태 중에 배합되어야 할 다른 항종양제의 양은, 이것을 적용해야 할 대상의 증상, 그 제형, 항종양제의 종류 등에 따라 일정하지는 않지만, 일반적으로 투여 단위 형태당, 경구제에서는 0.05 ~ 1000 mg, 주사제에서는 0.01 ~ 500 mg, 좌제에서는 1 ~ 1000 mg 으로 하는 것이 바람직하다.
- [0504] 또, 상기 투여 형태를 갖는 약제의 1 일당의 투여량은, 대상의 증상, 체중, 연령, 성별 등에 따라 상이하며 일률적으로는 결정할 수 없지만, 본 발명의 피리미딘 화합물로서 통상적으로 성인 (체중 50 kg) 1 일당 0.05 ~ 5000 mg, 바람직하게는 0.1 ~ 1000 mg 으로 하면 된다. 또, 다른 항종양제의 양도, 대상의 증상, 체중, 연령, 성별, 항종양제의 종류 등에 따라 상이하며 일률적으로는 결정할 수 없지만, 일례를 들면, 통상적으로 성인 (체중 50 kg) 1 일당 0.05 ~ 5000 mg, 바람직하게는 0.1 ~ 1000 mg 으로 하면 된다.
- [0505] 또한, 본 발명에 있어서, 피리미딘 화합물 또는 그 염 및 다른 항종양제의 1 일당의 투여량은, 임상 시험 등에 의해 결정된, 위중한 부작용을 발증시키지 않고 안전하게 사용할 수 있는 범위에서, 최대의 치료 효과를 가져오는 투여량일 수 있다. 구체적으로는, 일본 독립 행정 법인 의약품 의료 기기 종합 기구 (PMDA ; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), 미국 식품 의약품국 (FDA ; Food and Drug Administration), 유럽 의약품청 (EMA ; European Medicines Agency) 등의 공적 기관이나 단체에 의해 승인·추장·권고되고, 첨부 문서·인터뷰 폼·치료 가이드 라인 등에 기재된 투여량을 들 수 있으며, PMDA, FDA 또는 EMA 중 어느 공적 기관에 의해 승인된 투여량이 바람직하다.
- [0506] 본 발명의 대상이 되는 악성 종양은 특별히 제한은 되지 않지만, 예를 들어, 뇌종양, 두경부암, 소화기암 (식도암, 위암, 십이지장암, 간장암, 담도암 (담낭·담관암 등), 췌장암, 결장 직장암 (결장암, 직장암 등) 등), 폐암 (비소세포 폐암, 소세포 폐암, 중피종 등), 유방암, 생식기암 (난소암, 자궁암 (자궁 경부암, 자궁체암 등) 등), 비뇨기암 (신암 (腎癌), 방광암, 전립선암, 정소 종양 등), 조혈기 종양 (백혈병, 악성 림프종, 다발성 골수종 등), 골·연부 종양, 피부암 등을 들 수 있고, 바람직하게는 뇌종양, 폐암, 유방암, 위암, 결장 직장암, 방광암, 담도암, 또는 자궁암이고, 보다 바람직하게는 뇌종양, 폐암, 유방암, 위암, 결장 직장암, 방광암, 또는 담도암이다.
- [0507] 일 실시양태에 있어서, 본 발명의 대상이 되는 종양은, HER2 과잉 발현, HER2 유전자 증폭, 또는 HER2 변이를 갖는 악성 종양이며, 구체적인 악성 종양은, 뇌종양, 두경부암, 소화기암 (식도암, 위암, 십이지장암, 간장암, 담도암 (담낭·담관암 등), 췌장암, 결장 직장암 (결장암, 직장암 등) 등), 폐암 (비소세포 폐암, 소세포 폐암, 중피종 등), 유방암, 생식기암 (난소암, 자궁암 (자궁 경부암, 자궁체암 등) 등), 비뇨기암 (신암, 방광암, 전립선암, 정소 종양 등), 조혈기 종양 (백혈병, 악성 림프종, 다발성 골수종 등), 골·연부 종양, 피부암 등을 들 수 있고, 바람직하게는 뇌종양, 폐암, 유방암, 위암, 결장 직장암, 방광암, 담도암, 또는 자궁암, 보다 바람직하게는 뇌종양, 폐암, 유방암, 위암, 방광암, 또는 담도암이다.
- [0508] 일 실시양태에 있어서, 본 발명의 대상이 되는 종양은, HER2 양성 종양이며, 구체적인 종양은, 뇌종양, 두경부암, 소화기암 (식도암, 위암, 십이지장암, 간장암, 담도암 (담낭·담관암 등), 췌장암, 결장 직장암 (결장암, 직장암 등) 등), 폐암 (비소세포 폐암, 소세포 폐암, 중피종 등), 유방암, 생식기암 (난소암, 자궁암 (자궁 경부암, 자궁체암 등) 등), 비뇨기암 (신암, 방광암, 전립선암, 정소 종양 등), 조혈기 종양 (백혈병, 악성 림프종, 다발성 골수종 등), 골·연부 종양, 피부암 등을 들 수 있고, 바람직하게는 뇌종양, 폐암, 유방암, 위암, 결장 직장암, 방광암, 담도암, 또는 자궁암, 보다 바람직하게는 뇌종양, 폐암, 유방암, 위암, 방광암, 또는 담도암이다.
- [0509] 일 실시양태에 있어서, 본 발명의 대상이 되는 종양은, EGFR 과잉 발현, EGFR 유전자 증폭, 또는 EGFR 변이를 갖는 악성 종양이며, 구체적인 악성 종양은, 뇌종양, 두경부암, 소화기암 (식도암, 위암, 십이지장암, 간장암, 담도암 (담낭·담관암 등), 췌장암, 결장 직장암 (결장암, 직장암 등) 등), 폐암 (비소세포 폐암, 소세포 폐암, 중피종 등), 유방암, 생식기암 (난소암, 자궁암 (자궁 경부암, 자궁체암 등) 등), 비뇨기암 (신암, 방광암, 전립선암, 정소 종양 등), 조혈기 종양 (백혈병, 악성 림프종, 다발성 골수종 등), 골·연부 종양, 피부암 등을 들 수 있고, 바람직하게는 뇌종양, 두경부암, 폐암, 유방암, 위암, 결장 직장암, 방광암, 담도암, 또는 자궁암

이고, 보다 바람직하게는 뇌종양, 폐암, 유방암, 또는 결장 직장암이다.

[0510] 일 실시양태에 있어서, 본 발명의 대상이 되는 종양은, EGFR 양성 종양이며, 구체적인 종양은, 뇌종양, 두경부암, 소화기암 (식도암, 위암, 십이지장암, 간장암, 담도암 (담낭·담관암 등), 췌장암, 결장 직장암 (결장암, 직장암 등) 등), 폐암 (비소세포 폐암, 소세포 폐암, 중피종 등), 유방암, 생식기암 (난소암, 자궁암 (자궁 경부암, 자궁체암 등) 등), 비뇨기암 (신암, 방광암, 전립선암, 정소 종양 등), 조혈기 종양 (백혈병, 악성 림프종, 다발성 골수종 등), 골·연부 종양, 피부암 등을 들 수 있고, 바람직하게는 뇌종양, 두경부암, 폐암, 유방암, 위암, 결장 직장암, 방광암, 담도암, 또는 자궁암이고, 보다 바람직하게는 뇌종양, 폐암, 유방암, 또는 결장 직장암이다.

[0511] 일 실시양태에 있어서, 종양은 뇌종양이다. 본 발명의 피리미딘 화합물은, 혈액 뇌 관문의 통과를 필요로 하는 뇌의 증상의 치료에 유용할 수 있다. 일 실시양태의 피리미딘 화합물은, 뇌로의 송달을 위한 혈액 뇌 관문의 바람직한 통과성, 즉 우수한 뇌 이행을 갖는다. 화합물의 뇌로의 이행성의 지표로는, 뇌 내의 화합물 농도, K_p 값 (뇌 대 (對) 혈장 중 약물 농도비) 이 있다.

[0512] 본 발명에 있어서 치료되는 뇌종양은, 전이성 뇌종양 및 원발성 뇌종양을 포함한다.

[0513] 뇌종양은 특별히 제한은 없지만, 예를 들어, 전이성 뇌종양 (예를 들어, 폐암, 유방암, 위암, 결장 직장암, 방광암, 담도암, 자궁암 등 (바람직하게는 폐암, 유방암 또는 위암) 의 뇌 전이), 모양 세포성 성상 세포종, 미만성 성 (星) 세포종, 핍돌기 교종·핑돌기 성세포종, 퇴형성성 성세포종·퇴형성성 핍돌기 교종, 퇴형성성 핍돌기 성세포종, 교아종, 상의종, 퇴형성성 상의종, 신경절 교종, 중추성 신경 세포종, 수아종, 배아종 (germinoma), 중추 신경계 악성 림프종, 수막종, 신경초종, GH 산생 하수체 선종, PRL 산생 하수체 선종, ACTH 산생 하수체 선종, 비기능성 하수체 선종, 두개인두종, 척삭종, 혈관아종, 유상피종 등을 들 수 있다.

[0514] 실시예

[0515] 이하에 실시예를 들어 본 발명을 상세하게 설명하지만, 본 발명은 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0516] 본 명세서에 있어서, 「실온」은 통상적으로 약 10 °C 내지 약 35 °C 를 나타낸다. 또 이하의 화합물의 실시예에 있어서, % 는 특기하지 않는 한 중량퍼센트를 나타낸다.

[0517] 실시예에서 사용한 각종 시약은, 특별히 기재가 없는 한 시판품을 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에는, 바이오타지사 제조의 바이오타지 SNAP 카트리지 Ultra 또는 염기성 실리카 겔 크로마토그래피에는 바이오타지사 제조의 바이오타지 SNAP 카트리지 Isolute Flash-NH₂ 를 사용하였다.

[0518] 분리 채취용 박층 크로마토그래피에는 머크사 제조의 KieselgelTM60F254, Art. 5744 또는 후지 필름 와코 순약 주식회사 제조의 NH₂ 실리카 겔 60F254 플레이트 와코를 사용하였다.

[0519] ¹H-NMR 은 JEOL 사 제조의 AL400 (400 Mhz), Varian 사 제조의 Mercury (400 Mhz) 또는 Varian 사 제조의 Inova (400 Mhz) 를 사용하고, 테트라메틸실란을 표준 물질로 하여 측정하였다. 또 매스 스펙트럼은, Waters 사 제조의 MicromassZQ 또는 SQD 를 사용하고, 일렉트로스프레이 이온화법 (ESI) 혹은 대기압 화학 이온화법 (APCI) 으로 측정하였다. 마이크로웨이브 반응은, 바이오타지사 제조의 Initiator 을 사용하여 실시하였다.

[0520] 약호의 의미를 이하에 나타낸다.

[0521] s : 싱글렛

[0522] d : 더블렛

[0523] t : 트리플렛

[0524] q : 콰르텟

[0525] dd : 더블 더블렛

[0526] dt : 더블 트리플렛

[0527] td : 트리플 더블렛

[0528] tt : 트리플 트리플렛

[0529] ddd : 더블 더블 더블렛

- [0530] ddt : 더블 더블 트리플렛
- [0531] dtd : 더블 트리플 더블렛
- [0532] tdd : 트리플 더블 더블렛
- [0533] m : 멀티플렛
- [0534] br : 브로드
- [0535] ATP : 아데노신삼인산
- [0536] DMSO-d₆ : 중디메틸설폭사이드
- [0537] CDCl₃ : 중클로로포름
- [0538] EDTA : 에틸렌디아민사아세트산
- [0539] THF : 테트라하이드로푸란
- [0540] DMF : N,N-디메틸포름아미드
- [0541] DMSO : 디메틸설폭사이드
- [0542] NMP : N-메틸피롤리돈
- [0543] HATU : O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸유로늄헥사플루오로포스페이트
- [0544] HPMC : 히프로멜로오스
- [0545] PdCl₂(PPh₃)₂ : 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II)
- [0546] po : 경구 투여
- [0547] iv : 정맥 내 투여
- [0548] T-mab : 트라스투주맙 (Trastuzumab)
- [0549] P-mab : 퍼투주맙 (Pertuzumab)
- [0550] 참고예 1
- [0551] 참고예 1(1) tert-부틸(2S,4R)-4-(4-아미노-5-요오드-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트
- [0552] tert-부틸(2S,4S)-4-하이드록시-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (19.0 g) 와 4-클로로-5-요오드-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (13.1 g) 을 THF (190 mL) 에 용해시켜, 0 °C 로 냉각 후, 트리페닐포스핀 (37.2 g) 과 디이소프로필아조디카르복실레이트 (28.1 mL) 를 첨가하고, 실온으로 승온시켜 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시킨 후, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸) 로 정제하여, 대응하는 커플링체를 얻었다. 얻어진 화합물은 추가로 정제하지 않고 다음의 반응에 사용하였다.
- [0553] 내압관 중에, 얻어진 커플링체와 THF (114 mL) 와 암모니아수 (114 mL) 를 첨가하고, 100 °C 에서 14 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 물 (285 mL) 에 주입하고, 실온에서 5 시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 채취하여, 물로 세정하고, 건조시킴으로써 목적물 (34.5 g) 을 얻었다.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.27 (s, 1H) 7.15 (s, 1H) 5.55-5.73 (m, 2H) 5.12-5.25 (m, 1H) 3.86-4.18 (m, 2H) 3.43-3.57 (m, 1H) 2.59-2.69 (m, 1H) 1.92-2.03 (m, 1H) 1.48 (s, 9H) 1.30-1.40 (m, 3H)
- [0554] ESI-MS m/z 444 (MH⁺)

[0555] 참고예 1(2) 4-아미노-7-((3R,5S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5-메틸피롤리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산

[0556] 내압관에, 참고예 1(1)의 화합물 (28.0 g), 10 % 팔라듐탄소 촉매 (720 mg), NMP (84 mL), 메탄올 (26 mL), 트리에틸아민 (17.6 mL)을 첨가한 후, 일산화탄소 치환시켜, 100 °C에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2 M 수산화나트륨 수용액 (79 mL)을 첨가하고, 80 °C에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 여과하고, 메탄올로 세정하고, 여과액의 메탄올을 감압 농축시켰다. 추가로 물을 첨가한 후, 수층을 tert-부틸메틸에테르로 세정하였다. 수층에 1 M 황산수소칼륨 수용액을 첨가하여 pH를 약 3으로 조정하고, 석출된 고체를 여과 채취하여, 물로 세정하고, 건조시킴으로써 목적물 (23.4 g)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.14 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 5.16–4.93 (m, 1H) 4.07–3.79 (m, 2H) 3.61–3.45 (m, 1H) 2.53 (m, 1H) 2.33–2.02 (m, 1H) 1.42 (s, 9H) 1.29 (d, J=6.1 Hz, 3H) ESI-MS m/z 362 (MH⁺)

[0557]

[0558] 실시예

[0559] 실시예 1(1) tert-부틸-4-아미노-6-브로모-7-((3R,5S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5-메틸피롤리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실레이트

[0560] 질소 분위기하, 참고예 1(2)의 화합물 (15.0 g)을 클로로포름 (150 mL)에 용해시키고, 2-tert-부틸-1,3-디이소프로필이소우레아 (25 mL)를 첨가하고 60 °C로 승온시켜 2시간 교반하였다. 추가로 2-tert-부틸-1,3-디이소프로필이소우레아 (25 mL)를 첨가하고 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물에 tert-부틸메틸에테르를 첨가하고, 석출된 고체를 여과 채취하고, tert-부틸메틸에테르로 세정하였다. 추가로 여과액을 감압 농축시키고, 얻어진 잔류물에 tert-부틸메틸에테르를 첨가하고, 석출된 고체를 여과 채취하고, tert-부틸메틸에테르로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (핵산 : 아세트산에틸)로 정제하여, tert-부틸에스테르체를 얻었다. 얻어진 화합물은 추가로 정제하지 않고 다음의 할로젠화 반응에 사용하였다.

[0561] 얻어진 tert-부틸에스테르체를 클로로포름 (140 mL)에 용해시키고, N-브로모숙신이미드 (11.8 g)를 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물에 순차적으로 클로로포름, 10 % 아황산수소나트륨 수용액을 첨가한 후, 클로로포름으로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (핵산 : 아세트산에틸)로 정제하여, 목적물 (13.8 g)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.02 (s, 1H) 5.74–5.13 (m, 2H) 4.07–3.64 (m, 2H) 2.43–2.29 (m, 1H) 2.07–1.97 (m, 1H) 1.63 (s, 9H) 1.48 (m, 12H)

ESI-MS m/z 496, 498 (MH⁺)

[0562]

[0563] 실시예 1(2) tert-부틸-7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-브로모-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실레이트

[0564] 실시예 1(1)의 화합물 (11.4 g)을 THF (57 mL)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시킨 후, 4 M 염화수소 1,4-디옥산 용액 (114 mL)을 첨가하고, 0 °C에서 10시간 교반하였다. 반응 혼합물에 5 M 수산화나트륨 수용액 (92 mL), 아세트니트릴 (57 mL), 디이소프로필에틸아민 (20 mL), 염화아크릴 (2.0 mL)을 첨가하고 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고, 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (핵산 : 아세톤)로 정제하

여, 목적물 (7.72 g) 을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.26–8.16 (m, 1H) 6.62–6.30 (m, 2H) 5.81–5.64 (m, 1H) 5.33–5.14 (m, 1H) 4.81–3.75 (m, 3H) 3.07–2.86 (m, 1H) 2.67–2.33 (m, 1H) 1.69–1.61 (m, 9H) 1.60–1.51 (m, 3H)

ESI-MS m/z 450, 452 (MH+)

[0566] 실시예 1(3) tert-부틸-7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실레이트

[0567] 실시예 1(2) 의 화합물 (7.72 g), 아세트니트릴 (154 mL), 트리에틸아민 (7.2 mL), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.2 g), 요오드화구리 (I) (330 mg) 에 1.0 M 프로핀의 DMF 용액 (85.7 mL) 을 첨가하고, 질소 치환시킨 후, 70 °C 에서 4 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 아세트산에틸과 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하고, 합친 유기층을 물, 이어서 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세톤) 로 정제하여, 목적물 (4.06 g) 을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.29–8.17 (m, 1H) 6.63–6.30 (m, 2H) 5.81–5.63 (m, 1H) 5.42–5.15 (m, 1H) 4.66–3.81 (m, 3H) 3.01–2.82 (m, 1H) 2.65–2.32 (m, 1H) 2.92–2.13 (m, 3H) 1.65–1.59 (m, 9H) 1.57–1.49 (m, 3H)

ESI-MS m/z 410 (MH+)

[0568] 실시예 1(4) 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산

[0570] 실시예 1(3) 의 화합물 (1.52 g) 을 클로로포름 (5 mL) 에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산 (5 mL) 을 첨가하고, 실온에서 2 시간 교반하고, 반응 혼합물을 감압 농축시켰다. 잔류물에 클로로포름을 첨가하고, 다시 감압 농축시켰다. 잔류물을 감압 건조시킴으로써 목적물 (1.25 g) 을 얻었다.

ESI-MS m/z 354 (MH+)

[0572] 실시예 1(5) 7-(R)-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0573] 실시예 1(4) 의 화합물 (100 mg) 의 DMF (1.0 mL) 용액에, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 (89.0 mg), 디이소프로필에틸아민 (0.25 mL), HATU (215 mg) 를 첨가하고, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세톤) 로 정제하여, 표제 화합물 (60 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.51 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H)
8.16 (s, 1H) 7.25–7.07 (m, 3H) 6.74–6.47 (m, 1H) 6.25–6.08 (m, 1H) 5.78–5.58 (m, 1H)
5.41–5.21 (m, 1H) 5.21–5.06 (m, 1H) 4.45–4.29 (m, 1H) 4.24–3.91 (m, 2H) 2.78–2.58 (m, 1H) 2.52–2.41 (m, 1H) 2.23 (s, 3H) 1.48 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H) 1.39 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 3H)

ESI-MS m/z 493 (MH⁺)

[0574]

[0575]

실시예 2 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-페닐에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0576]

실시예 1(5) 에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, (R)-1-페닐에탄-1-아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.35 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H)
8.17–8.13 (m, 1H) 7.48–7.23 (m, 5H) 6.76–6.46 (m, 1H) 6.28–6.06 (m, 1H) 5.81–5.58 (m, 1H) 5.43–5.02 (m, 2H) 4.42–4.28 (m, 1H) 4.21–3.96 (m, 2H) 2.74–2.59 (m, 1H) 2.54–2.41 (m, 1H) 2.17 (s, 3H) 1.50 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H) 1.42–1.33 (m, 3H)

ESI-MS m/z 457 (MH⁺)

[0577]

[0578]

실시예 3 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-(2-페닐프로판-2-일)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0579]

실시예 1(5) 에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, 2-페닐프로판-2-아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.26 (s, 1H) 8.16–8.08 (m, 1H) 7.44 (dd, $J=8.8, 1.2\text{ Hz}$, 2H) 7.38–7.28 (m, 2H) 7.21 (tt, $J=7.3, 1.27\text{ Hz}$, 1H) 6.76–6.50 (m, 1H) 6.25–6.10 (m, 1H) 5.79–5.62 (m, 1H) 5.45–5.19 (m, 1H) 4.45–4.30 (m, 1H) 4.26–4.01 (m, 2H) 2.79–2.42 (m, 2H) 2.29–2.22 (m, 3H) 1.71 (s, 6H) 1.43–1.36 (m, 3H)

ESI-MS m/z 471 (MH⁺)

[0580]

[0581]

실시예

7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-페닐프로필)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0582] 실시예 1(5) 에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, (R)-1-페닐프로판-1-아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.35 (brd, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H) 8.17-8.11 (m, 1H) 7.46-7.22 (m, 5H) 6.74-6.50 (m, 1H) 6.26-6.08 (m, 1H) 5.79-5.60 (m, 1H) 5.40-5.21 (m, 1H) 4.99-4.87 (m, 1H) 4.43-4.30 (m, 1H) 4.23-3.94 (m, 2H) 2.76-2.42 (m, 2H) 2.21 (s, 3H) 1.95-1.74 (m, 2H) 1.44-1.34 (m, 3H) 0.91 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

[0583] ESI-MS m/z 471 (MH $^+$)

[0584] 실시예 5 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-(2-(2-플루오로페닐)프로판-2-일)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0585] 실시예 1(5) 에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, 2-(2-플루오로페닐)프로판-2-아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 8.28 (s, 1H) 8.11 (d, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H) 8.02 (s, 1H) 7.47-7.42 (m, 1H) 7.29-7.23 (m, 1H) 7.15 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H) 7.02 (ddd, $J=12.5, 8.1, 1.1\text{ Hz}$, 1H) 6.58-6.35 (m, 2H) 5.79-5.70 (m, 1H) 5.30-5.19 (m, 1H) 4.53 (t, $J=10.1\text{ Hz}$, 0.7H) 4.38-4.25 (m, 1.6H) 3.92 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 0.7H) 2.91-2.78 (m, 1H) 2.70-2.60 (m, 0.3H) 2.54-2.43 (m, 0.7H) 2.28 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H) 1.88 (dt, $J=10.0, 5.0\text{ Hz}$, 6H) 1.53 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 3H)

[0586] ESI-MS m/z 489 (MH $^+$)

[0587] 실시예 6 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-(3-클로로페닐)에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0588] 실시예 1(5) 에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, (R)-(+)-1-(3-클로로페닐)에틸아민염 산염을 사용한 것 이외에는 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H) 7.75 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H) 7.38 (s, 1H) 7.35–7.27 (m, 3H) 6.58–6.33 (m, 2H) 5.78–5.66 (m, 1H) 5.29–5.19 (m, 2H) 4.56 (t, $J=10.3\text{ Hz}$, 0.7H) 4.39–4.20 (m, 1.6H) 3.89 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 0.7H) 2.94–2.82 (m, 1H) 2.66–2.58 (m, 0.3H) 2.46 (dt, $J=14.5, 6.1\text{ Hz}$, 0.7H) 2.18 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 3H) 1.60 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H) 1.55–1.51 (m, 3H)

ESI-MS m/z 491, 493 (MH⁺)

[0589]

[0590]

실시예 7 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-(2,4-디플루오로페닐)에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0591]

실시예 1(5) 에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, (R)-(+)-1-(2,4-디플루오로페닐)에틸아민염산염을 사용한 것 이외에는 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.20 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H) 7.98 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H) 7.37–7.31 (m, 1H) 6.90–6.81 (m, 2H) 6.58–6.35 (m, 2H) 5.78–5.65 (m, 1H) 5.44–5.37 (m, 1H) 5.30–5.19 (m, 1H) 4.56 (t, $J=10.1\text{ Hz}$, 0.7H) 4.38–4.23 (m, 1.6H) 3.88 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 0.7H) 2.94–2.83 (m, 1H) 2.66–2.57 (m, 0.3H) 2.51–2.42 (m, 0.7H) 2.27 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 3H) 1.61 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H) 1.56–1.51 (m, 3H)

ESI-MS m/z 493 (MH⁺)

[0592]

[0593]

실시예 8 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(프로프-1-인-1-일)-N-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0594]

실시예 1(5) 에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, (S)-2,2,2-트리플루오로-1-페닐에탄-1-아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H) 8.16 (s, 1H) 7.44 (s, 5H) 6.58–6.38 (m, 2H) 5.92–5.84 (m, 1H) 5.81–5.69 (m, 1H) 5.29–5.19 (m, 1H) 4.55 (t, $J=10.3\text{ Hz}$, 0.7H) 4.41–4.24 (m, 1.6H) 3.91 (t, $J=8.6\text{ Hz}$, 0.7H) 2.92–2.80 (m, 1H) 2.70–2.61 (m, 0.3H) 2.54–2.46 (m, 0.7H) 2.35 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 3H) 1.54 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)
ESI-MS m/z 511 (MH⁺)

[0595]

[0596] 실시예 9 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸닐)-N-(2-페닐프로판-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0597] 실시예 1(3)에 있어서, 1.0 M 프로핀의 DMF 용액 대신에, 시클로프로필아세틸렌을 사용하고, 실시예 1(5)에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, 2-페닐프로판-2-아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.44 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H) 7.37 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H) 7.32–7.27 (m, 1H) 6.66–6.30 (m, 2H) 5.81–5.69 (m, 1H) 5.38–5.24 (m, 1H) 4.48 (t, $J=9.9\text{ Hz}$, 0.7H) 4.42–4.29 (m, 1.6H) 4.22 (t, $J=10.4\text{ Hz}$, 0.7H) 2.77–2.68 (m, 1H) 2.67–2.60 (m, 0.3H) 2.59–2.52 (m, 0.7H) 1.83 (s, 6H) 1.60–1.52 (m, 4H) 1.08–1.01 (m, 2H) 0.92–0.88 (m, 2H)
ESI-MS m/z 497 (MH⁺)

[0598]

[0599] 실시예 10 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸닐)-N-((R)-1-(2,3-디플루오로페닐)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0600] 실시예 1(3)에 있어서, 1.0 M 프로핀의 DMF 용액 대신에, 시클로프로필아세틸렌을 사용하고, 실시예 1(5)에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, (R)-(+)-1-(2,3-디플루오로페닐)에틸아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H) 8.04 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H) 7.15–7.05 (m, 3H) 6.58–6.36 (m, 2H) 5.80–5.68 (m, 1H) 5.49–5.42 (m, 1H) 5.34–5.24 (m, 1H) 4.52 (t, $J=10.1\text{ Hz}$, 0.7H) 4.37–4.23 (m, 1.6H) 3.92 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 0.7H) 2.86–2.76 (m, 1H) 2.69–2.63 (m, 0.3H) 2.52–2.46 (m, 0.7H) 1.73–1.63 (m, 4H) 1.55 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 3H) 1.14–1.07 (m, 2H) 1.01–0.92 (m, 2H)

ESI-MS m/z 519 (MH⁺)

[0601]

[0602] 실시예 11

[0603] 실시예 11(1) tert-부틸(2S,4R)-4-(4-아미노-6-브로모-5-(((R)-1-페닐에틸)카르바모일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트

[0604] 참고예 1(2)의 화합물 (1.00 g), (R)-(+)-1-페닐에틸아민 (0.503 g), 디이소프로필에틸아민 (1.79 g), N,N-디메틸포름아미드 (10 mL)를 첨가하고, 계속해서 HATU (1.58 g)를 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하고, 합친 유기층을 물, 이어서 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세톤)로 정제하여, 아마이드체 (1.53 g)를 얻었다. 얻어진 화합물은 추가로 정제하지 않고 다음의 반응에 사용하였다.

[0605] 아마이드체 (1.53 g)에 클로로포름 (15 mL)을 첨가하고, 0 °C로 냉각시킨 후, N-브로모모숙신이미드 (0.88 g)를 첨가하고, 0 °C에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시키고, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸)로 정제하여, 목적물 (1.39 g)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.21 (s, 1H) 7.42–7.28 (m, 5H) 6.97 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H) 5.36–5.29 (m, 1H) 5.20–5.07 (m, 1H) 4.30 (t, $J=10.3\text{ Hz}$, 1H) 4.04–3.72 (m, 2H) 3.00–2.86 (m, 1H) 2.38 (dt, $J=14.3, 6.0\text{ Hz}$, 1H) 1.63 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H) 1.53–1.43 (m, 12H)

ESI-MS m/z 543, 545 (MH⁺)

[0606]

[0607] 실시예 11(2) 7-(((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-브로모-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0608] 실시예 11(1)의 화합물 (600 mg)에 클로로포름 (3 mL)을 첨가하고, 0 °C로 냉각시킨 후, 트리플루오로아세트산 (4.44 g)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시키고, 잔류물에 아세토니트릴 (5 mL)을 첨가하고 다시 감압 농축시켜, 아민체를 얻었다. 얻어진 화합물은 추가로 정제하지 않고 다음의 반응에 사용하였다.

[0609] 얻어진 아민체에 아세토니트릴 (3 mL)을 첨가하고, 0 °C로 냉각시킨 후, 염화아크릴 (99.9 mg), 디이소프로필에틸아민 (713 mg)을 첨가하고, 0 °C에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시키고, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세트산에틸 : 메탄올)로 정제하여, 목적물 (281 mg)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.20 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H) 7.42–7.36 (m, 4H) 7.32–7.28 (m, 1H) 7.00–6.94 (m, 1H) 6.57–6.33 (m, 2H) 5.76–5.66 (m, 1H) 5.36–5.29 (m, 1H) 5.14–5.08 (m, 1H) 4.71 (t, $J=9.9\text{ Hz}$, 0.7H) 4.42–4.23 (m, 1.6H) 3.83 (t, $J=8.6\text{ Hz}$, 0.7H) 3.03–2.92 (m, 1H) 2.60–2.57 (m, 0.3H) 2.44–2.40 (m, 0.7H) 1.64 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H) 1.56 (dd, $J=11.7, 6.2\text{ Hz}$, 3H)

ESI-MS m/z 497, 499 (MH⁺)

[0610]

[0611] 실시예 11(3) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0612] 실시예 11(2)의 화합물 (65 mg), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (9.2 mg), 요오드화구리 (I) (5.0 mg), 시클로프로필아세틸렌 (13.0 mg), 트리에틸아민 (39.7 mg), N,N-디메틸포름아미드 (1.3 mL)를 첨가하고, 계내를 질소 치환시킨 후, 70 °C에서 2.5 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하고, 합친 유기층을 물, 이어서 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (클로로포름 : 메탄올)로 정제하여, 목적물 (50 mg)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H) 7.82 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H) 7.43–7.35 (m, 4H) 7.30 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H) 6.58–6.34 (m, 2H) 5.77–5.66 (m, 1H) 5.35–5.20 (m, 2H) 4.54 (t, $J=10.1\text{ Hz}$, 0.7H) 4.35–4.25 (m, 1.6H) 3.88 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 0.7H) 2.90–2.78 (m, 1H) 2.65–2.56 (m, 0.3H) 2.49–2.40 (m, 0.7H) 1.63 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H) 1.56–1.45 (m, 4H) 1.03–0.91 (m, 2H) 0.84–0.69 (m, 2H)

ESI-MS m/z 483 (MH⁺)

[0613]

[0614] 실시예 12 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(3,3-디메틸부티-1-인-1-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0615] 실시예 11(3)에 있어서, 시클로프로필아세틸렌 대신에, 3,3-디메틸-1-부틴을 사용한 것 이외에는 실시예 11과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22(d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H) 7.75(d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H) 7.38(dt, $J=15.5$, 7.1 Hz, 4H) 7.31–7.25(m, 1H) 6.57–6.34(m, 2H) 5.77–5.65(m, 1H) 5.44–5.35(m, 1H) 5.33–5.15(m, 1H) 4.63(t, $J=10.1\text{ Hz}$, 0.7H) 4.40–4.20(m, 1.6H) 3.89(t, $J=8.8\text{ Hz}$, 0.7H) 2.90–2.76(m, 1H) 2.65–2.55(m, 0.3H) 2.49–2.40(m, 0.7H) 1.85(s, 1H) 1.64(d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H) 1.55(d, $J=5.9\text{ Hz}$, 3H) 1.26(s, 9H)

ESI-MS m/z 499 (MH⁺)

[0616]

[0617]

실시예 13 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(3-메톡시-3-메틸부티-1-인-1-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0618]

실시예 11(3)에 있어서, 시클로프로필아세틸렌 대신에, 3-메톡시-3-메틸-1-부틴을 사용한 것 이외에는 실시예 11과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17(s, 1H) 7.61(d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H) 7.43–7.35(m, 4H) 7.30(d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H) 6.57–6.33(m, 2H) 5.81–5.68(m, 1H) 5.43–5.33(m, 1H) 5.29–5.12(m, 1H) 4.59(t, $J=10.1\text{ Hz}$, 0.7H) 4.38–4.22(m, 1.6H) 3.92(t, $J=8.6\text{ Hz}$, 0.7H) 3.30(s, 3H) 2.86–2.72(m, 1H) 2.70–2.60(m, 1.3H) 2.52–2.44(m, 0.7H) 1.64(d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H) 1.55(t, $J=5.5\text{ Hz}$, 3H) 1.46(d, $J=2.2\text{ Hz}$, 6H)

ESI-MS m/z 515 (MH⁺)

[0619]

[0620]

실시예 14 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(부티-1-인-1-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0621]

실시예 11(3)에 있어서, 시클로프로필아세틸렌 대신에, 1-트리메틸실릴-1-부틴, 및 불화테트라-n-부틸암모늄을 사용한 것 이외에는 실시예 11과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.26–8.25(m, 1H) 7.79(d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H) 7.42–7.36(m, 4H) 7.32–7.30(m, 1H) 6.57–6.37(m, 2H) 5.76–5.66(m, 1H) 5.33–5.20(m, 2H) 4.57(t, $J=10.3\text{ Hz}$, 0.7H) 4.36–4.22(m, 1.6H) 3.88(t, $J=8.8\text{ Hz}$, 0.7H) 2.92–2.81(m, 1H) 2.65–2.57(m, 0.3H) 2.48–2.38(m, 2.7H) 1.63(d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H) 1.54–1.51(m, 3H) 1.17–1.12(m, 3H)

ESI-MS m/z 471 (MH⁺)

[0622]

[0623] 실시예 15 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-(2-(2-플루오로페닐)프로판-2-일)-6-(3-메틸부티-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0624] 실시예 11(1)에 있어서, (R)-(+)-1-페닐에틸아민 대신에, 2-(2-플루오로페닐)프로판-2-아민을 사용하고, 실시예 11(3)에 있어서, 시클로프로필아세틸렌 대신에, 3-메틸-1-부틴을 사용한 것 이외에는 실시예 11과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.92(s, 1H) 7.44(t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H) 7.30–7.23(m, 1H) 7.14(t, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H) 7.02(dd, $J=12.6, 8.2\text{ Hz}$, 1H) 6.58–6.35(m, 2H) 5.80–5.69(m, 1H) 5.33–5.16(m, 1H) 4.58(t, $J=9.9\text{ Hz}$, 0.7H) 4.38–4.23(m, 1.6H) 3.91(t, $J=8.4\text{ Hz}$, 0.7H) 3.03–2.93(m, 1H) 2.89–2.75(m, 1H) 2.69–2.60(m, 0.3H) 2.53–2.43(m, 0.7H) 1.88(s, 6H) 1.55(d, $J=5.1\text{ Hz}$, 3H) 1.36(d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H)

ESI-MS m/z 517 (MH⁺)

[0625]

[0626] 실시예 16

[0627] 실시예 16(1) tert-부틸(2R,4S)-4-(벤질옥시)-2-((토실옥시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0628] tert-부틸(2R,4S)-4-(벤질옥시)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.0 g)를 염화메틸렌 (20 mL)에 용해시켜, 0 °C로 냉각 후, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (2.2 g)과 염화토실레이트 (1.9 g)를 첨가하고, 실온으로 승온시켜 4시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸)로 정제하여, 목적물 (4.32 g)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.78 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.42–7.29 (m, 7H), 4.57–4.41 (m, 2H), 4.39–3.96 (m, 4H), 3.61–3.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27–2.02 (m, 2H), 1.48–1.31 (m, 9H)

ESI-MS m/z 462 (MH^+)

[0629]

실시예 16(2) tert-부틸(2S,4S)-4-(벤질옥시)-2-에틸피롤리딘-1-카르복실레이트

[0630]

실시예 16(2)의 화합물 (1.98 g)의 염화메틸렌 (4.0 mL) 용액을 첨가하고, 실온으로 승온시켜 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C 로 냉각 후, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸) 로 정제하여, 목적물 (707 mg) 을 얻었다.

[0631]

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42–7.25 (m, 5H), 4.66–4.40 (m, 2H), 4.17–4.03 (m, 1H), 4.00–3.26 (m, 3H), 2.24–2.09 (m, 1H), 1.96–1.71 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45–1.31 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H)

ESI-MS m/z 306 (MH^+)

[0632]

실시예 16(3) tert-부틸(2S,4S)-2-에틸-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트

[0633]

실시예 16(2)의 화합물 (1.06 g), 10 % 수산화팔라듐탄소 촉매 (160 mg) 를 에탄올 (11 mL) 과 THF (11 mL) 에 현탁시킨 후, 수소 치환시켜, 실온에서 20 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 에탄올로 세정하고, 여과액을 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸) 로 정제하여, 목적물 (709 mg) 을 얻었다.

[0634]

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.46–4.36 (m, 1H), 4.02–3.81 (m, 1H), 3.71–3.35 (m, 2H), 2.15–1.99 (m, 1H), 1.95–1.72 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.46–1.35 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H)

ESI-MS m/z 216 (MH^+)

[0635]

실시예 16(4) tert-부틸(2S,4R)-4-(4-클로로-5-요오드-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-에틸피롤리딘-1-카르복실레이트

[0636]

실시예 16(3)의 화합물 (709 mg) 과 4-클로로-5-요오드-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.11 g) 을 THF (7.1 mL) 에 용해시켜, 0 °C 로 냉각 후, 트리페닐포스핀 (1.3 g) 과 디이소프로필아조디카르복실레이트 (1.00 mL) 를 첨가하고, 실온으로 승온시켜 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시킨 후, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸) 로 정제하여, 대응하는 커플링체를 얻었다. 얻어진 화합물은 추가로 정제하지 않고 다음의 반응에 사용하였다. 내압관 중에, 얻어진 커플링체와 THF (5.4 mL) 와 암모니아수 (5.4 mL) 를 첨가하고, 100 °C 에서 14 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 물 (12.8 mL) 에 주입하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나

[0637]

트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세톤) 로 정제하여, 목적물 (797 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.67 (br s, 2H), 5.32–5.09 (m, 1H), 4.24–4.08 (m, 1H), 3.95–3.79 (m, 1H), 3.46 (dd, $J=9.3, 11.0\text{ Hz}$, 1H), 2.70–2.55 (m, 1H), 2.06–1.95 (m, 1H), 1.59–1.51 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.91 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H)
ESI-MS m/z 458 (MH^+)

[0638]

[0639] 실시예 16(5) tert-부틸(2S,4R)-4-(4-아미노-6-브로모-5-((R)-1-페닐에틸)카르바모일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-에틸피롤리딘-1-카복실레이트

[0640] 실시예 16(4) 의 화합물 (797 mg), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (25 mg), (R)-(+)-1-페닐에틸아민 (0.55 mL) 을 DMF (8.0 mL) 에 현탁시킨 후, 일산화탄소 치환시켜, 80 °C 에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세톤) 로 정제하여, 대응하는 아미드체를 얻었다. 얻어진 화합물은 추가로 정제하지 않고 다음의 반응에 사용하였다. 얻어진 아미드체를 아세트니트릴 (8.2 mL) 에 용해시켜, -10 °C 로 냉각 후, N-브로모숙신이미드 (457 mg) 의 아세트니트릴 (8.2 mL) 용액을 천천히 적하하여, 반응 혼합물에 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 아황산나트륨 수용액, 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세톤) 로 정제하여, 목적물 (650 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.49–7.29 (m, 5H), 6.98 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 5.41–5.28 (m, 1H), 5.24–5.04 (m, 1H), 4.38–4.22 (m, 1H), 4.07–3.68 (m, 1H), 3.19–2.83 (m, 1H), 2.43–2.29 (m, 1H), 2.25–1.67 (m, 3H), 1.66 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.51 (s, 9H), 0.98 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H)
ESI-MS m/z 557, 559 (MH^+)

[0641]

[0642] 실시예 16(6) 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-에틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-브로모-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카복사미드

[0643] 실시예 16(5) 의 화합물 (650 mg) 에 아세트니트릴 (9.7 mL) 을 첨가하고, 0 °C 로 냉각시킨 후, 요오드화나트륨 (1.05 g) 과 염화트리메틸실릴 (0.89 mL) 을 첨가하고, 0 °C 에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 순차적으로 에탄올 (9.7 mL), 이소프로필에틸아민 (2.0 mL) 과 아크릴산 무수물 (0.16 mL) 을 첨가하고, 0 °C 에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 암모니아수와 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 : 아세톤) 로 정제하여, 목적물 (256 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.27–8.16 (m, 1H), 7.47–7.29 (m, 5H), 6.98 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 6.61–6.29 (m, 2H), 5.84–5.63 (m, 1H), 5.43–5.26 (m, 1H), 5.22–5.01 (m, 1H), 4.80–3.82 (m, 3H), 3.23–2.92 (m, 1H), 2.58–2.30 (m, 1H), 2.22–1.79 (m, 2H), 1.66 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.07–0.96 (m, 3H)

ESI-MS m/z 511, 513 (MH^+)

[0644]

[0645]

실시예 16(7) 7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-에틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-((R)-1-페닐에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0646]

실시예 16(6)의 화합물 (120 mg), 아세트니트릴 (1.2 mL), 트리에틸아민 (0.10 mL), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8.2 mg), 요오드화구리 (I) (0.4 mg)에 1.0 M 프로핀의 DMF 용액 (0.70 mL)을 첨가하고, 질소 치환시킨 후, 60 °C에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 아세트산에틸과 포화 염화암모늄 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하고, 합친 유기층을 물, 이어서 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세트산에틸 : 메탄올)로 정제하여, 목적물 (102 mg)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.26 (s, 1H), 7.79 (br d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.46–7.30 (m, 5H), 6.58–6.31 (m, 2H), 5.80–5.65 (m, 1H), 5.33–5.15 (m, 2H), 4.59–3.85 (m, 3H), 3.03–2.33 (m, 2H), 2.25–1.70 (m, 5H), 1.65 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H), 1.09–0.91 (m, 3H)

ESI-MS m/z 471 (MH^+)

[0647]

[0648]

실시예 17
7-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-에틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0649]

실시예 16(7)에 있어서, 1.0 M 프로핀의 DMF 용액 대신에, 시클로프로필아세틸렌을 사용한 것 이외에는 실시예 16과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.31–8.16 (m, 1H), 7.84 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.46–7.30 (m, 5H), 6.64–6.32 (m, 2H), 5.82–5.67 (m, 1H), 5.39–5.17 (m, 2H), 4.67–3.81 (m, 3H), 3.02–2.80 (m, 1H), 2.62–1.71 (m, 3H), 1.65 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.58–1.47 (m, 1H), 1.06–0.92 (m, 5H), 0.85–0.70 (m, 2H)

ESI-MS m/z 497 (MH^+)

[0650]

[0651]

실시예 18 7-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-

페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0652] 실시예 16(4)에 있어서, 실시예 16(3)의 화합물 대신에, tert-부틸(2R,4S)-4-하이드록시-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 실시예 16(7)에 있어서, 1.0 M 프로판의 DMF 용액 대신에, 시클로프로필아세틸렌을 사용한 것 이외에는 실시예 16과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.29–8.22 (m, 1H), 7.86–7.80 (m, 1H), 7.36–7.44 (m, 4H), 7.34–7.28 (m, 1H), 6.48–6.37 (m, 2H), 5.78–5.69 (m, 1H), 5.29–5.15 (m, 2H), 4.55–4.30 (m, 2H), 3.96–3.65 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.18–3.06 (m, 0.3H), 2.90–2.80 (m, 0.3H), 2.64–2.58 (m, 0.3H), 2.47–2.35 (m, 0.7H), 1.64 (d, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.58–1.47 (m, 1H), 1.04–0.94 (m, 2H), 0.87–0.69 (m, 2H)

[0653] ESI-MS m/z 513 (MH^+)

[0654] 실시예 19 7-((3R,5R)-1-아크릴로일-5-(에톡시메틸)피롤리딘-3-일)-4-아미노-6-(시클로프로필에틸)-N-((R)-1-페닐에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0655] 실시예 16(4)에 있어서, 실시예 16(3)의 화합물 대신에, tert-부틸(2R,4S)-2-(에톡시메틸)-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복사미드를 사용하고, 실시예 16(7)에 있어서, 1.0 M 프로판의 DMF 용액 대신에, 시클로프로필아세틸렌을 사용한 것 이외에는 실시예 16과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28–8.18 (m, 1H), 7.84 (b r d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.47–7.29 (m, 5H), 6.82–6.35 (m, 2H), 5.79–5.68 (m, 1H), 5.40–5.14 (m, 2H), 4.63–3.53 (m, 7H), 3.20–2.79 (m, 1H), 2.69–2.40 (m, 1H), 1.67–1.63 (m, 3H), 1.59–1.47 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.05–0.92 (m, 2H), 0.87–0.72 (m, 2H)

[0656] ESI-MS m/z 527 (MH^+)

[0657] 비교예 1 4-아미노-N-(4-(메톡시메틸)페닐)-7-(1-메틸시클로프로필)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0658] 국제공개 제2017/146116호의 실시예 95에 기재된 방법에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[0659] ESI-MS m/z 390 (MH^+)

[0660] 비교예 2 1-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-(4-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-2,3-디메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-카르복사미드

[0661] 국제공개 제2017/038838호의 실시예 79 에 기재된 방법에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[0662] ESI-MS m/z 505 (MH⁺)

[0663] 비교예 3 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-(시클로헥실메틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0664] 실시예 1(5) 에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, 시클로헥실메탄아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.68-8.31(m, 1H) 8.20-8.10(m, 1H) 8.09-7.97(m, 1H) 7.59-7.20(m, 1H) 6.74-6.49(m, 1H) 6.25-6.09(m, 1H) 5.78-5.60(m, 1H) 5.40-5.20(m, 1H) 4.44-4.29(m, 1H) 4.23-3.92(m, 2H) 3.25-3.12(m, 2H) 2.76-2.40(m, 2H) 2.25(1.81-1.45(m, 5H) 1.43-1.34(m, 3H) 1.30-0.90(m, 6H)

[0665] ESI-MS m/z 449 (MH⁺)

[0666] 비교예 4 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-(2-메틸벤질)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0667] 실시예 1(5) 에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, o-톨릴메탄아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.37-8.27(m, 1H) 8.19-8.09(m, 1H) 7.39-7.30(m, 1H) 7.26-7.11(m, 4H) 6.68-6.48(m, 1H) 6.24-6.07(m, 1H) 5.80-5.60(m, 1H) 5.36-5.17(m, 1H) 4.52(d, J=5.7 Hz, 2H) 4.42-4.28(m, 1H) 4.22-3.92(m, 2H) 2.73-2.42(m, 2H) 2.33(s, 3H) 2.02(s, 3H) 1.43-1.32(m, 3H)

[0668] ESI-MS m/z 457 (MH⁺)

[0669] 비교예 5 7-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메틸피롤리딘-3-일)-4-아미노-N-메틸-N-((R)-1-페닐에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0670] 실시예 1(5) 에 있어서, (R)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 대신에, (R)-N-메틸-1-페닐에탄-1-아민을 사용한 것 이외에는 실시예 1 과 동일하게 하여, 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.23 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H) 7.50–7.28 (m, 4H) 7.09–6.88 (m, 1H) 6.57–6.34 (m, 2H) 5.79–5.64 (m, 1H) 5.22 (t, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H) 4.48 (t, $J=9.7\text{ Hz}$, 0.6H) 4.39–4.20 (m, 1.9H) 3.90 (t, $J=8.6\text{ Hz}$, 0.5H) 2.85 (s, 4H) 2.66–2.63 (m, 0.4H) 2.51–2.44 (m, 0.6H) 2.07 (s, 2H) 1.66 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 3H) 1.52 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 3H)

ESI-MS m/z 471 (MH⁺)

[0671]

[0672]

비교예 6(1) tert-부틸(2S,4R)-4-(4-아미노-5-((R)-1-페닐에틸)카르바모일)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트

[0673]

실시예 11(1) (230 mg), 아세트니트릴 (4.6 mL), 트리에틸아민 (0.29 mL), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.9 mg), 요오드화구리 (I) (1.6 mg) 에 1.0 M 프로핀의 DMF 용액 (2.1 mL) 을 첨가하고, 질소 치환시킨 후, 70 °C 에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 아세트산에틸과 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하고, 합친 유기층을 물, 이어서 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (핵산 : 아세트산에틸) 로 정제하여, 목적물 (193 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.23 (s, 1H) 7.79 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H) 7.46–7.27 (m, 5H) 5.40–5.17 (m, 2H) 4.28–3.64 (m, 3H) 2.85–2.68 (m, 1H) 2.46–2.36 (m, 1H) 2.15–1.97 (m, 3H) 1.62 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H) 1.56–1.32 (m, 12H)

ESI-MS m/z 503 (MH⁺)

[0674]

[0675]

비교예 6(2) 4-아미노-7-((3R,5S)-5-메틸피롤리딘-3-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드염산염

[0676]

비교예 6(1) (530 mg) 에 4 M 염산의 1,4-디옥산 용액 (5 mL) 을 첨가하고, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시켜, 목적물 (420 mg) 을 얻었다.

ESI-MS m/z 403 (MH⁺)

[0677]

[0678]

비교예 6(3) 4-아미노-7-((3R,5S)-1-((E)-부츠-2-에노일)-5-메틸피롤리딘-3-일)-N-((R)-1-페닐에틸)-6-(프로프-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복사미드

[0679]

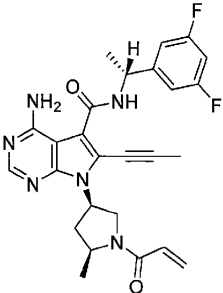
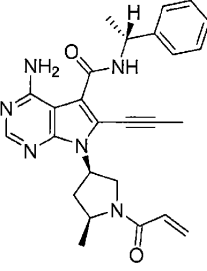
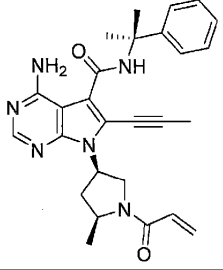
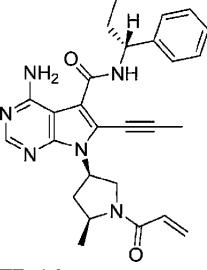
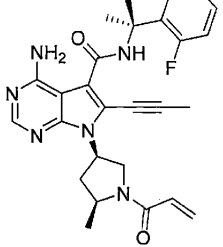
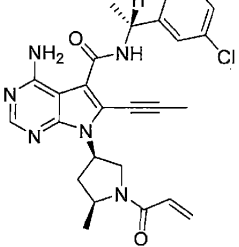
비교예 6(2) (18 mg) 에 아세트니트릴 (0.5 mL) 을 첨가하고, 0 °C 로 냉각시킨 후, 염화아크릴 (0.004 mL), 디이소프로필에틸아민 (0.036 mL) 을 첨가하고, 0 °C 에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시키고, 역상 분리 채취 HPLC (물 : 아세트니트릴 (0.1 % 포름산)) 로 정제하여, 목적물 (8.7 mg) 을 얻었다.

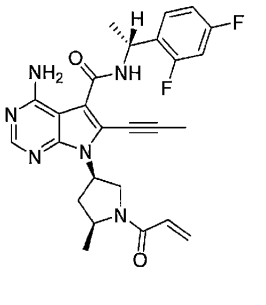
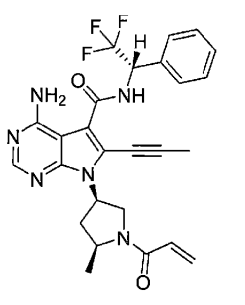
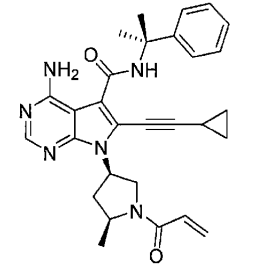
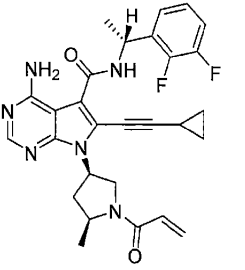
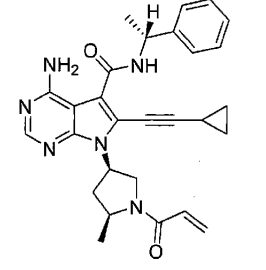
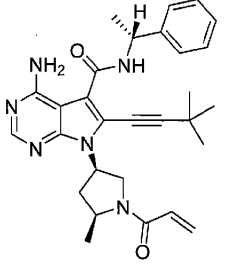
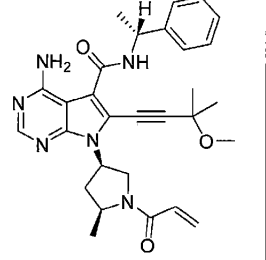
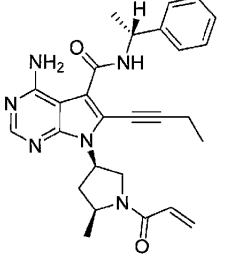
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.31 (s, 1H) 8.14 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H) 7.77 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H) 7.39–7.36 (m, 4H) 7.33–7.31 (m, 1H) 7.03–6.90 (m, 1H) 6.06 (dd, $J=14.3\text{ Hz}$, 1H) 5.28–5.17 (m, 2H) 4.48 (t, $J=10.1\text{ Hz}$, 1H) 4.35–4.20 (m, 2H) 3.88 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H) 2.84–2.76 (m, 1H) 2.64–2.40 (m, 1H) 2.05 (d, $J=10.6\text{ Hz}$, 3H) 1.92 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H) 1.85 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H) 1.62 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H) 1.55 (dd, $J=9.0, 5.7\text{ Hz}$, 3H)

ESI-MS m/z 471 (MH^+)

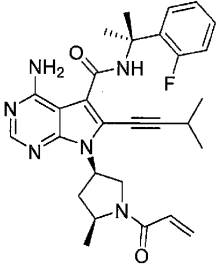
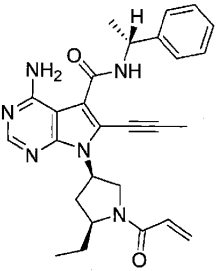
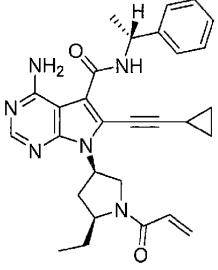
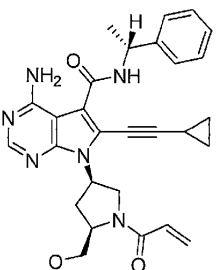
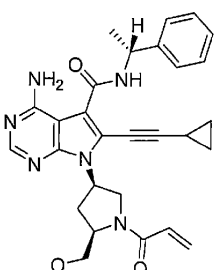
이하에, 상기 실시예 및 비교예에서 합성한 화합물을 나타낸다.

[표 1]

실시예 번호	구조식	실시예 번호	구조식
1		2	
3		4	
5		6	

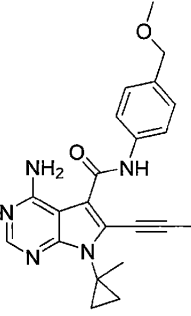
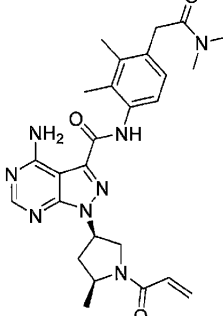
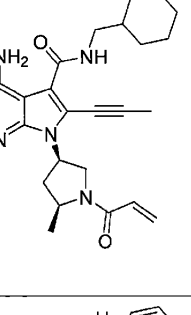
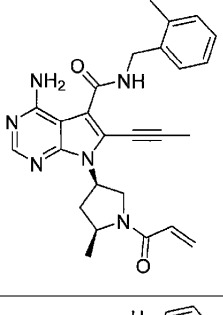
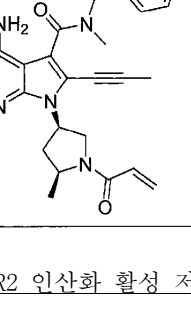
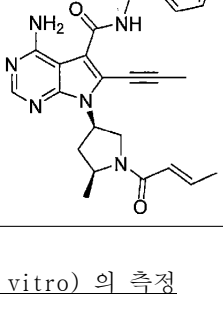
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

[0684]

15		16	
17		18	
19			

[0685]

[0686] [표 2]

비교예 번호	구조식	비교예 번호	구조식
1		2	
3		4	
5		6	

[0687]

[0688] 시험예 1 HER2 인산화 활성 저해 작용 (in vitro) 의 측정

[0689]

HER2 인산화 활성에 대한 화합물의 인비트로에서의 저해 활성 측정법의 조건 설정에 있어서, 퍼킨엘머사의 ProfilerPro Peptide 22 와 동일 서열 (5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-CONH₂) 의 펩티드를 기질로서 사용한 HER2 키나아제 반응의 보고 (Xie H et al., PLoS One. 2011 ; 6 (7) : e21487) 에 기초하여, ProfilerPro Peptide 22 를 기질에 사용하였다. 시험에 사용한 정제 리콤비넨트 인간 HER2 단백질은 카르나 바이오사이언스사로부터 구입하였다. 화합물의 저해 활성 측정에 있어서는, 먼저, 본 발명의 피리미딘 화합물을 디메틸설폭사이드 (DMSO) 로 단계 희석시켰다. 다음으로, 키나아제 반응용 완충액 (13.5 mM Tris (pH 7.5), 2 mM 디티오프라이트, 0.009 % Tween20) 중에 HER2 단백질, 기질 펩티드 (종 (終) 농도는 1 μ M), 염화망간 (중농도는 10 mM), ATP (중농도는 5 μ M) 와 본 발명의 피리미딘 화합물의 DMSO 용액 (DMSO 의 중농도는 5 %) 을 첨가하고 25 $^{\circ}$ C 에서 30 분간 인큐베이션하여 키나아제 반응을 실시하였다. 거기에 중농도 30 mM 이 되도록 EDTA 를 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. 마지막으로, LabChip (등록 상표) EZ Reader II (퍼킨엘머사) 로, 인산화 되지 않았던 기질 펩티드 (S) 와 인산화된 펩티드 (P) 를 마이크로 유로 캐필러리 전기 영동에 의해 분리 · 검출 하였다. S 와 P 각각의 피크의 높이로부터 인산화 반응량을 구하고, 인산화 반응을 50 % 억제할 수 있는 화합물 농도를 IC₅₀ 값 (nM) 으로 정의하여 이하의 표 3 에 나타냈다.

[0690]

시험예 2 엑손 20 삽입 변이형 HER2 (HER2ex20insYVMA) 인산화 활성 저해 작용 (in vitro) 의 측정

[0691]

엑손 20 삽입 변이형 HER2 인산화 활성에 대한 화합물의 인비트로에서의 저해 활성 측정법의 조건 설정에 있어서, HER2 와 동일하게 ProfilerPro Peptide 22 를 기질에 사용하였다. 시험에 사용한 정제 리콤비넨트 인간 엑손 20 삽입 변이형 HER2 (A775_G776insYVMA) 단백질은 SignalChem 사로부터 구입하였다. 화합물의 저해 활성 측정에 있어서는, 먼저, 본 발명의 피리미딘 화합물을 디메틸설폭사이드 (DMSO) 로 단계 희석시켰다.

다음으로, 키나아제 반응용 완충액 (13.5 mM Tris (pH 7.5), 2 mM 디티오프레이트, 0.009 % Tween20) 중에 엑손 20 삽입 변이형 HER2 단백질과 본 발명의 피리미딘 화합물 DMSO 용액 (DMSO 의 농도는 5 %) 을 첨가하고 25 °C 에서 30 분간 프리인큐베이션하였다. 그 후, 기질 펩티드 (농도는 1 μM), 염화망간 (농도는 25 mM), 염화마그네슘 (농도는 20 mM), ATP (농도는 200 μM) 를 첨가하고 25 °C 에서 220 분간 인큐베이션하여 키나아제 반응을 실시하였다. 거기에 농도 30 mM 이 되도록 EDTA 를 첨가함으로써 반응을 정지시켰다.

마지막으로, LabChip (등록 상표) EZ Reader II (피킨엘머사) 로, 인산화되지 않았던 기질 펩티드 (S) 와 인산화된 펩티드 (P) 를 마이크로 유로 캐필러리 전기 영동에 의해 분리·검출하였다. S 와 P 각각의 피크의 높이로부터 인산화 반응량을 구하고, 인산화 반응을 50 % 억제할 수 있는 화합물 농도를 IC50 값 (nM) 으로 정의하여 이하의 표 3 에 나타냈다.

[표 3]

실시에 번호	HER2 저해 활성 IC50 값 (nM)	HER2ex20insYVMA 저해 활성 IC50 값 (nM)
1	2.7	0.34
2	2.5	<0.30
3	5.8	<0.30
4	3.9	0.37
5	7.7	0.38
6	2.8	<0.30
7	4.9	0.39
8	10	<0.30
9	5.6	0.32
10	2.2	<0.30
11	3.2	<0.30
12	3.4	0.39
13	5.2	0.44
14	2.2	<0.30
15	4.6	0.42
16	3.3	0.44
17	2.9	0.54
18	2.3	<0.30
19	4.4	1.1
비교예 1	>10000	>10000
비교예 2	19	4.4
비교예 3	630	380
비교예 4	54	11
비교예 5	130	14
비교예 6	390	>10000

이상의 결과로부터, 본 발명의 피리미딘 화합물은, HER2 인산화의 우수한 저해 활성 및 엑손 20 삽입 변이형 HER2 인산화에 대하여, 우수한 저해 활성을 갖는 것이 분명해졌다.

시험예 3 HER2 발현 세포주에 대한 증식 저해 활성의 측정

HER2 과잉 발현 인간 유방암 세포주인 SK-BR-3 세포를, 10 % 소 태아 혈청을 포함하는 McCoy's 5a 배지 (라이프 테크놀로지스사 제조) 중에 현탁시켰다. 세포 현탁액을, 384 웰 평저 (平底) 마이크로플레이트의 각 웰에 파종하고, 5 % 탄산 가스 함유의 배양기 중 37 °C 에서 1 일 배양하였다. 본 발명의 피리미딘 화합물을 DMSO 에 용해시키고, DMSO 를 사용하여 화합물을 농도의 500 배의 농도가 되도록 희석시켰다. 화합물의 DMSO 용액을 세포의 현탁에 사용한 배지로 희석시키고, 이것을 세포의 배양 플레이트의 각 웰에 DMSO 의 최종 농도가 0.2 % 가 되도록 첨가하고, 5 % 탄산 가스 함유의 배양기 중 37 °C 에서 추가로 3 일 배양하였다. 화합물 존재하에서 3 일간 배양 후의 세포수 계측을 CellTiter-Glo2.0 (프로메가사 제조) 을 사용하여 실시하고, 이하의 식으로부터 증식 저해율을 산출하였다. 증식을 50 % 저해할 수 있는 화합물 농도를 IC50 (nM) 으로 정의하였다.

- [0697] 증식 저해율 (%) = $(C - T)/(C) \times 100$
- [0698] T : 피검 화합물을 첨가한 웰의 발광 강도
- [0699] C : 피검 화합물을 첨가하지 않았던 웰의 발광 강도
- [0700] 결과를 이하의 표 4 에 나타냈다.
- [0701] 시험예 4 엑손 20 삽입 변이형 HER2 발현 세포주에 대한 증식 저해 활성의 측정
- [0702] 엑손 20 삽입 변이형 HER2 에 대한 증식 저해 활성은, 인간 엑손 20 삽입 변이형 HER2 유전자를 도입한 마우스 B 림프구 전구 세포주인 Ba/F3 세포를 사용하여 실시하였다. Ba/F3 세포는 10 % 소 태아 혈청 (FBS), 100 U/mL 페니실린, 100 µg/mL 스트렙토마이신 (써모피셔 사이언티픽) 및 1 ng/mL 마우스 인터류킨-3 (mIL-3) (CST) 을 포함하는 RPMI-1640 배지 (써모피셔 사이언티픽) 에서 유지하고, 인간 엑손 20 삽입 변이형 HER2 유전자 (A775_G776insYVMA (HER2ex20insYVMA)), Internal Ribosome Binding Sequence (IRES) 및 쿠사비라 오렌지 유전자를 삽입한 pCDNA3.1-hyg (+) 벡터를 Amaxa (등록 상표) Cell Line Nucleofector (등록 상표) Kit V 에 의한 전기 천공법에 의해 도입하였다. 하이그로마이신 B (나칼라이 테스크) 로 선택한 엑손 20 삽입 변이형 HER2 를 발현한 Ba/F3 세포 (Ba/F3-HER2insYVMA) 는 mIL-3 비의존적인 증식을 나타냈다.
- [0703] 세포 증식 저해 활성의 평가시에, Ba/F3-HER2insYVMA 세포를 10 % FBS, 100 U/mL 페니실린, 100 µg/mL 스트렙토마이신을 포함하는 RPMI-1640 배지에서 현탁시키고, 세포 현탁액을 96 웰 평저 마이크로플레이트의 각 웰에 파종하고, 5 % 탄산 가스 함유의 배양기 중 37 °C 에서 1 일 배양하였다. 본 발명의 피리미딘 화합물을 DMSO 에 용해시키고, DMSO 혹은 세포의 현탁에 사용한 배지를 사용하여 희석시키고, 이것을 세포의 배양 플레이트의 각 웰에 DMSO 의 최종 농도가 0.2 % 가 되도록 첨가하고, 5 % 탄산 가스 함유의 배양기 중 37 °C 에서 추가로 3 일 배양하였다. 화합물 존재하에서 3 일간 배양 후의 세포수 계측은 CellTiter-Glo (프로메가사 제조) 를 사용하고, 이하의 식으로부터 증식 저해율을 산출하였다. 증식을 50 % 저해할 수 있는 화합물 농도를 IC50 (nM) 으로 정의하였다.
- [0704] 증식 저해율 (%) = $(C - T)/(C) \times 100$
- [0705] T : 피검 화합물을 첨가한 웰의 발광 강도
- [0706] C : 피검 화합물을 첨가하지 않았던 웰의 발광 강도
- [0707] 결과를 이하의 표 4 에 나타냈다.

[0708] [표 4]

실시에 번호	SK-BR-3 세포 증식 저해 활성 IC50 값 (nM)	HER2ex20insYVMA 세포 증식 저해 활성 IC50 값 (nM)
1	9.3	17
2	2.8	12
3	4.5	25
4	5.6	20
5	4.0	14
6	10	28
7	12	40
8	14	26
9	4.2	24
10	13	29
11	6.6	29
12	17	43
13	14	23
14	8.1	27
15	7.0	40
16	1.4	9.7
17	4.0	20
18	3.4	14
19	17	50
비교예 1	>10000	>10000
비교예 2	25	1900
비교예 3	4300	3400
비교예 4	340	900
비교예 5	400	1300
비교예 6	3000	4100

[0709]

[0710] 이상의 결과로부터, 본 발명의 피리미딘 화합물군은, HER2 발현 세포주 (SK-BR-3) 및 엑손 20 삽입 변이형 HER2 발현 세포주 (Ba/F3-HER2insYVMA) 에 있어서도 우수한 세포 증식 억제 활성을 갖는 것이 분명해졌다.

[0711] 시험예 5 HER2 발현 세포주 (NCI-N87) 에 대한 증식 저해 활성의 측정

[0712] HER2 과잉 발현 인간 위암 세포주인 NCI-N87 세포 (American Type Culture Collection, Cat No. ATCC (등록 상표) CRL-5822) 를, 10 % 소 태아 혈청을 포함하는 RPMI1640 배지 (후지 필름 와코 순약 주식회사) 중에 현탁시켰다. 이어서, 세포 현탁액을, 96 웰 평저 마이크로플레이트의 각 웰에 파종하고, 5 % 탄산 가스 함유의 배양기 중 37 °C 에서 1 일 배양하였다. 본 발명의 피리미딘 화합물을 DMSO 에 용해시키고, DMSO 를 사용하여 피검 화합물을 중농도의 1000 배의 농도가 되도록 희석시켰다. 피검 화합물의 DMSO 용액을 세포의 현탁에 사용한 배지로 희석시키고, 이것을 세포의 배양 플레이트의 각 웰에 DMSO 의 최종 농도가 0.1 % 가 되도록 첨가하였다. 컨트롤 (Control) 용 웰에는, DMSO 를 세포의 현탁에 사용한 배지로 희석시키고, 이것을 세포의 배양 플레이트의 각 웰에 DMSO 의 최종 농도가 0.1 % 가 되도록 첨가하였다. 약액을 첨가 후, 5 % 탄산 가스 함유의 배양기 중 37 °C 에서 추가로 3 일 배양하였다. 화합물 존재하에서 3 일간 배양 후의 세포 수 계측은 CellTiter-Glo2.0 (프로메가사 제조) 을 사용하고, 프로메가사가 주장하는 프로토콜에 준하여 실시하였다. 이하의 식으로부터 증식 저해율을 산출하고, 증식을 50 % 저해할 수 있는 피검 화합물의 농도를 IC50 값 (nM) 으로 정의하였다.

[0713] 증식 저해율 (%) = $(C - T) / (C) \times 100$

[0714] T : 피검 화합물을 첨가한 웰의 발광 강도

[0715] C : 피검 화합물을 첨가하지 않았던 웰의 발광 강도

[0716] 결과를 이하의 표 5 에 나타냈다.

[0717] [표 5]

실시에 번호	NCI-N87 세포 증식 저해 활성 IC50 값 (nM)
1	10.7
2	3.0
3	4.7
4	5.6
5	7.0
6	8.5
7	11.1
8	9.7
9	6.2
10	10.5
11	9.9
12	15.0
13	11.7
14	9.1
15	11.6
16	0.9
17	2.2
18	2.6
19	7.9

[0718]

[0719] 이상의 결과로부터, 본 발명의 피리미딘 화합물은, HER2 과잉 발현 세포주 (NCI-N87) 에 있어서도 우수한 세포 증식 억제 활성을 갖는 것이 분명해졌다.

[0720] 시험예 6 야생형 및 변이형 EGFR 에 대한 인산화 활성 저해 작용 (in vitro) 의 측정

[0721] 야생형 및 변이형 EGFR 에 대한 화합물의 in vitro 에서의 저해 활성 측정은 카르나 바이오사이언스 주식회사에 위탁하여 실시하였다 (Kinase Profiling Book, <https://www.carnabio.com/japanese/product/search.cgi?mode=profiling>).

[0722] 구체적으로는, 먼저, 본 발명의 피리미딘 화합물을 디메틸설폭사이드 (DMSO) 로 단계 희석시켰다. 다음으로, 키나아제 반응용 완충액 (20 mM HEPES (pH 7.5), 1 mM 디티오프레이톨, 0.01 % Triton X-100) 중에 EGFR 단백질, 기질 펩티드 (Src tide, 종농도는 1 μ M), 염화마그네슘 (종농도는 5 mM), 염화망간 (종농도는 1 mM), ATP (종농도는 각 EGFR 의 Km 부근), 및 본 발명의 피리미딘 화합물의 DMSO 용액 (DMSO 의 종농도는 1 %) 을 첨가하고 실온에서 1 시간 인큐베이션하여 키나아제 반응을 실시하였다. 거기에 Termination Buffer 를 첨가하고, 키나아제 반응을 정지시켰다. 마지막으로, LabChipTM EZ Reader II (퍼킨엘머사) 를 사용하여, 인산화되지 않았던 기질 펩티드 (S) 와 인산화된 펩티드 (P) 를 마이크로 유로 캐필러리 전기 영동에 의해 분리·검출하였다. S 와 P 각각의 피크의 높이로부터 인산화 반응량을 구하고, 인산화 반응을 50 % 억제할 수 있는 화합물 농도를 IC50 값 (nM) 으로 정의하여, 이하의 표 6 에 나타냈다.

[0723] 또한, 본 발명의 피리미딘 화합물로는, 실시예 11 의 화합물 (실시예 화합물 11) 을 사용하였다.

[0724] [표 6]

	IC50 (nmol/L)
키나아제	실시예 화합물 11
EGFR	0.47
EGFR [d746-750]	0.25
EGFR [d746-750/T790M]	6.8
EGFR [L858R]	0.36
EGFR [T790M/L858R]	6.6
EGFR [D770_N771insNPG]	0.55

[0725]

- [0726] 이상의 결과로부터, 본 발명의 피리미딘 화합물은, 야생형 및 변이형 EGFR 에 대하여, 우수한 저해 활성을 갖는 것이 분명해졌다.
- [0727] 시험예 7 EGFR 과잉 발현 세포주 및 엑손 20 삽입 변이형 EGFR 발현 세포주에 대한 증식 저해 활성의 측정
- [0728] EGFR 과잉 발현 세포주 및 엑손 20 삽입 변이형 EGFR 발현 세포주에 대한 증식 저해 활성은, EGFR 과잉 발현 인간 유방암 세포주인 MDA-MB-468 세포 (ATCC), L858R 및 T790M 변이형 EGFR 양성 인간 폐암 세포인 NCI-H1975 세포 (ATCC), 인간 정상 유선 세포인 MCF10A 세포에 대하여 EGFR 유전자 (WT, D769_N770insASV 변이형, D770_N771insSVD 변이형, H773_V774insNPH 변이형) 를 도입한 세포인 MCF10A_EGFR 세포, MCF10A_EGFR/V769_D770insASV 세포, MCF10A_EGFR/D770_N771insSVD 세포, MCF10A_EGFR/H773_V774insNPH 세포 (공립 대학 법인 후쿠시마 현립 의과 대학) 를 사용하여 평가하였다.
- [0729] MDA-MB-468 세포는, 비동화된 10 % 소 태아 혈청을 포함하는 Leibovitz's L-15 배지 중에 현탁시켰다. NCI-H1975 세포는, 비동화된 10 % 소 태아 혈청을 포함하는 RPMI-1640 배지 중에 현탁시켰다. MCF10A_EGFR 세포, MCF10A_EGFR/V769_D770insASV 세포, MCF10A_EGFR/D770_N771insSVD 세포, MCF10A_EGFR/H773_V774insNPH 세포는, 중농도가 10 µg/mL insulin, 500 ng/mL hydrocortisone, 5 µmol/L forskolin, 및 비동화된 5 % 말 혈청을 포함하는 DMEM/Ham's F-12 배지 (L-글루타민, 페놀 레드, HEPES, 피루브산나트륨 함유) 에서 현탁시켰다. 세포 현탁액을 96 웰 평저 플레이트의 각 웰에 1 웰당의 세포수가 500 개가 되도록 과종하고, MDA-MB-468 세포는 탄산 가스 불합의 배양기에서, 그 밖의 세포는 5 % 탄산 가스 함유의 배양기에서, 37 °C 에서 1 일간 배양하였다. 본 발명의 피리미딘 화합물에 대해, DMSO 으로 1 mM 이 되도록 조제 후, 배지로 1/200 로 희석시켜 5 µM 용액을 조제하였다. 그 후, 본 발명의 피리미딘 화합물의 DMSO 용액을 세포의 현탁액에 사용한 배지로 희석시키고, 시험 화합물의 최고 농도의 중농도가 1000 nM 이 되도록 첨가하고, MDA-MB-468 세포는 탄산 가스 불합의 배양기에서, 그 밖의 세포는 5 % 탄산 가스 함유의 배양기에서, 37 °C 에서 추가로 3 일간 배양하였다.
- [0730] 배양 개시시 (day0) 및 배양 후 (day3) 의 세포수의 측정은 CellTiter-Glo (등록 상표) 2.0 Reagent (프로메가) 를 사용하여, 메이커가 주장하는 프로토콜에 기초하여 실시하였다. 이하의 식으로부터 증식 저해율을 산출하고, 50 % 저해하는 시험 화합물의 농도 (GI50 (nM)) 를 구하였다. 결과를 표 7 에 나타낸다. 또한, 본 발명의 피리미딘 화합물로는, 실시예 2, 11, 12 의 화합물 (실시예 화합물 2, 11, 12) 을 사용하였다.
- [0731] 1) $T_{day3} \geq C_{day0}$ 의 경우
- [0732] 증식률 (%) = $(T_{day3} - C_{day0}) / (C_{day3} - C_{day0}) \times 100$
- [0733] T : 시험 화합물을 첨가한 웰의 발광 강도
- [0734] C : 시험 화합물을 첨가하지 않았던 웰의 발광 강도
- [0735] day0 : 시험 화합물을 첨가하는 날
- [0736] day3 : 평가일
- [0737] 2) $T_{day3} < C_{day0}$ 의 경우
- [0738] 증식률 (%) = $(T_{day3} - C_{day0}) / (C_{day0}) \times 100$
- [0739] T : 시험 화합물을 첨가한 웰의 발광 강도
- [0740] C : 시험 화합물을 첨가하지 않았던 웰의 발광 강도
- [0741] day0 : 시험 화합물을 첨가하는 날
- [0742] day3 : 평가일

[0743] [표 7]

	세포 증식 저해 활성 GI50값(nM)					
	MDA-MB-468	NCI-H1975	MCF10A_EGFR 세포 (EGFR-WT)	MCF10A_EGFR/V769_D770insASV 세포	MCF10A_EGFR/D770_N771insSVD 세포	MCF10A_EGFR/H773_V774insNPH 세포
실시에 화합물 2	81	77	55	6.7	8.2	16
실시에 화합물 11	99	87	81	7.3	10	18
실시에 화합물 12	221	153	206	24	27	50

[0744]

[0745] 이상의 결과로부터, 본 발명의 피리미딘 화합물군은, 야생형 EGFR 과잉 발현주인 MDA-MB-468 세포, 야생형 EGFR 을 유전자 도입하여 발현시킨 MCF10A_EGFR 세포, L858R 및 T790M 변이형 EGFR 양성 세포인 NCI-H1975 세포, 엑손 20 삽입 변이형 EGFR 발현 세포주 (MCF10A_EGFR/V769_D770insASV 세포, MCF10A_EGFR/D770_N771insSVD 세포, MCF10A_EGFR/H773_V774insNPH 세포) 에 있어서도 우수한 세포 증식 억제 활성을 갖는 것이 분명해졌다.

[0746] 시험에 8 엑손 20 삽입 변이형 EGFR 발현 세포주에 대한 증식 저해 활성의 측정

[0747] 엑손 20 삽입 변이형 EGFR 에 대한 증식 저해 활성은, NCI-H1975 세포를 사용하여, 유전자 개변에 의해 D770_N771insSVD 변이형 EGFR 을 발현시키고, 또한 내재성 EGFR (T790M/L858R) 을 녹아웃한 H1975-EGFRinsSVD 세포, 및 V769_D770insASV 변이형 EGFR 양성 인간 폐암 환자 유래 종양인 LXF 2478 세포 (Charles river) 를 사용하여 평가하였다.

[0748] H1975-EGFRinsSVD 세포는, NCI-H1975 세포에 D770_N771insSVD (insSVD) 를 코딩한 PB-CMV-MCS-EF1-RFP+Puro 벡터를 Super PiggyBacTransposase 발현 벡터와 함께 Amaxa (등록 상표) Cell Line Nucleofector (등록 상표) Kit R 에 의한 전기 천공법에 의해 도입한 후 푸로마이신 (SIGMA) 으로 선택한 후, XTN (등록 상표) TALENs Site-Specific Nucleases (Transposagen) 를 Amaxa (등록 상표) Cell Line Nucleofector (등록 상표) Kit R 에 의한 전기 천공법에 의해 도입하고, 내재성 EGFR (T790M/L858R) 이 녹아웃된 세포를 시퀀스에 의해 선택하였다.

[0749] 세포 증식 억제 효과의 평가시에, 각각의 세포를 RPMI-1640 배지 중에 현탁시켰다. 세포 현탁액을 96 웰 평저 플레이트의 각 웰에 1 웰당의 세포수가 3,000 개가 되도록 파종하고, 5 % 탄산 가스 함유의 배양기 중 37 °C 에서 1 일 배양하였다. 본 발명의 실시예 1 ~ 15 에서 얻은 피리미딘 화합물 (실시에 화합물 1 ~ 15) 및 비교예 1, 2 에서 얻은 화합물 (비교예 화합물 1 ~ 2) 에 대해, DMSO 으로 1 mM 이 되도록 용해 후, 시험 화합물의 최고 농도의 종농도가 1000 nM, 공비가 3 이 되도록 Tecan D300e 디지털 디스펜서 (Tecan) 를 사용하여 첨가하고, 5 % 탄산 가스 함유의 배양기 중 37 °C 에서 3 일 배양하였다. 배양 개시시 (day0) 및 배양 후 (day3) 의 세포수의 측정은 CellTiter-Glo (등록 상표) 2.0 Reagent (프로메가) 를 사용하여, 메이커가 추천하는 프로토콜에 기초하여 실시하였다. 이하의 식으로부터 증식 저해율을 산출하고, 50 % 저해하는 시험 화합물의 농도 (GI50 (nM)) 를 구하였다. 결과를 표 8 에 나타낸다.

[0750] 1) $T_{day3} \geq C_{day0}$ 의 경우

[0751] 증식률 (%) = $(T_{day3} - C_{day0}) / (C_{day3} - C_{day0}) \times 100$

[0752] T : 시험 화합물을 첨가한 웰의 발광 강도

[0753] C : 시험 화합물을 첨가하지 않았던 웰의 발광 강도

[0754] day0 : 시험 화합물을 첨가하는 날

[0755] day3 : 평가일

[0756] 2) $T_{day3} < C_{day0}$ 의 경우

[0757] 증식률 (%) = $(T_{day3} - C_{day0}) / (C_{day0}) \times 100$

[0758] T : 시험 화합물을 첨가한 웰의 발광 강도

[0759] C : 시험 화합물을 첨가하지 않았던 웰의 발광 강도

[0760] day0 : 시험 화합물을 첨가하는 날

day3 : 평가일.

[표 8]

	세포 증식 저해 활성 GI50값(nM)	
	H1975-EGFRinsSVD 세포	LXF 2478 세포
실시에 화합물 1	44	29
실시에 화합물 2	9.5	11
실시에 화합물 3	77	24
실시에 화합물 4	13	15
실시에 화합물 5	33	24
실시에 화합물 6	29	29
실시에 화합물 7	33	33
실시에 화합물 8	25	26
실시에 화합물 9	65	34
실시에 화합물 10	39	40
실시에 화합물 11	17	19
실시에 화합물 12	52	48
실시에 화합물 13	48	46
실시에 화합물 14	30	27
실시에 화합물 15	101	58
비교예 1	>1000	>1000
비교예 2	>1000	>1000

이상의 결과로부터, 본 발명의 피리미딘 화합물군은, 엑손 20 삽입 변이형 EGFR 발현 세포주 (H1975-EGFRinsSVD 및 LXF 2478) 에 있어서도 우수한 세포 증식 억제 활성을 갖는 것이 분명해졌다.

시험예 9 경구 흡수성의 평가

본 발명의 피리미딘 화합물을 0.5 % HPMC 수용액, 0.1 N 염산에 현탁 또는 용해시키고, BALB/cA 마우스 (니혼 클레아 주식회사) 에 50 mg/kg/day 의 용량으로 경구 투여하였다. 경구 투여 후, 0.5, 1, 2, 4 및 6 시간 후에 안면 정맥으로부터 시간 경과적으로 채혈하여 혈장을 얻었다. 얻어진 혈장 중의 화합물 농도를 LC-MS/MS 에 의해 측정하고, 경구 흡수성의 평가를 실시하였다.

결과를 이하의 표 9 에 나타냈다.

[표 9]

실시에 번호	AUC 0-6hr ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$)	실시에 번호	AUC 0-6hr ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$)
1	50	2	15
3	24	4	12
5	20	6	17
7	15	8	15
9	51	10	50
11	31	12	36
13	18	14	27
15	34	16	15
17	21	18	15
19	6.1	비교예 2	1.5

이상의 결과로부터, 본 발명의 피리미딘 화합물은 충분한 혈장 중 농도가 관측되어, 양호한 경구 흡수성을 나타냈다. 그 반면, 비교예 2 는 경구 흡수성이 본 발명의 피리미딘 화합물과 비교하여 4 배 이상 감약하였다.

시험예 10 뇌 이행성의 평가

본 발명의 피리미딘 화합물을 0.5 % HPMC 수용액, 0.1 N 염산에 현탁 또는 용해시키고, BALB/cA 마우스 (니혼 클레아 주식회사) 에 50 mg/kg/day 의 용량으로 경구 투여하였다. 경구 투여 후, 0.5 시간 후에 안면 정맥으로부터 채혈 후, 전체 뇌를 적출하여 혈장 및 뇌 샘플을 얻었다. 얻어진 뇌 샘플에 3 배량의 물을 첨가

후, 초음파 호모게나이저를 사용하여 호모게나이즈하여, 뇌 호모게네이트를 얻었다. 얻어진 혈장 중 및 뇌 호모게네이트 중의 화합물 농도를 LC-MS/MS 에 의해 측정하고, 뇌/혈장 중 화합물 농도로부터 뇌 이행성을 평가하였다.

[0773] 결과를 이하의 표 10 에 나타냈다.

[0774] [표 10]

실시에 번호	혈장 중 화합물 농도 (μM)	뇌 중 화합물 농도 (μM)	K _p 값 (뇌/혈장 중 화합물 농도)
1	9.1	1.4	0.15
2	6.6	1.8	0.27
3	11	1.4	0.13
4	8.3	2.8	0.34
5	15	2.2	0.15
6	7.5	1.3	0.17
7	7.9	1.1	0.14
8	9.9	3.3	0.33
9	13	2.4	0.18
10	13	2.4	0.18
11	12	2.7	0.23
12	11	3.2	0.29
13	13	2.8	0.22
14	9.9	2.1	0.21
15	8.1	1.2	0.15
16	12	4.4	0.35
17	17	6.5	0.39
18	7.7	1.6	0.22
19	4.9	0.7	0.14
비교예 2	1.6	0.008	0.005

[0775]

[0776] 이상의 결과로부터, 본 발명의 피리미딘 화합물은 비교예 2 와 비교하여 뇌/혈장 중 화합물 농도 (K_p 값) 가 높아, 양호한 뇌 이행성을 나타냈다. 또, 비교예 2 는 뇌 중 화합물 농도가, 본 발명의 피리미딘 화합물과 비교하여 80 배 이상 감약하고 있었다.

[0777] 시험예 11 Luciferase 유전자 도입 HER2 발현 세포주 (NCI-N87-luc) 의 뇌 직접 이식 모델에 대한 항종양 효과 확인 시험 (in vivo)

[0778] 뇌 직접 이식 모델에 의한 피검 화합물의 항종양 효과는, American Type Culture Collection 로부터 구입한 인간 위암 종양 세포인 NCI-N87 에 Luciferase 유전자를 도입한 NCI-N87-Luc 를 사용하였다. NCI-N87-Luc 는, 10 % 소 태아 혈청 (FBS) 을 포함하는 RPMI-1640 (4.5 g/L 글루코오스, 10 mM HEPES 및 1 mM 피루브산나트륨 함유) (후지 필름 와코 순약 주식회사) 배지에 있어서, 5 % CO₂ 인큐베이터 중에 있어서 37 °C 에서 세포주를 배양하였다.

[0779] NCI-N87-Luc 세포를 PBS 중에 6.25×10^7 세포/mL 의 농도로 재현탁시켰다.

[0780] 마우스용 이어 바를 사용하여 약 6 ~ 7 주령의 누드 마우스 (BALB/cAJcl-nu/nu, 니혼 클레아 주식회사) 를 고정위 고정 장치에 고정시키고, 뇌 상부의 피부를 알코올면으로 소독 후, 메스로 절개하였다.

[0781] 마이크로드릴을 사용하여, 두개골에 구멍을 뚫고, 칩, 매니플레이터, 시린지 펌프를 사용하여, 세포 현탁액 4 μL 를 0.8 μL /분의 조건에서 뇌 내에 이식하였다.

[0782] 뇌 내 종양량의 기준으로서, 이식 약 3 주일 후에 생존예 전체예에 대해, IVIS (PerkinElmer, Inc., 형식 : Lumina II) 를 사용하여 Total Flux (Photon/sec) 를 측정하였다. 그 결과로부터, MiSTAT (Ver.2.00) 의 군 분류 프로그램을 사용하여, 각 군 6 마리씩의 동물을 할당하였다.

- [0783] 피검 화합물은 1 일 1 회, 군 분류 다음날부터 21 일간 (Day1-21) 연일 경구 투여하였다.
- [0784] 효과 유무의 판단에는, 판정일 (Day22) 의 Total Flux 를 대수 변환 (Log10) 한 값을 사용하였다. 실시예 2 (Example 2), 및 실시예 11 (Example 11) 은 25 mg/kg/day, 실시예 12 (Example 12) 는 50 mg/kg/day 의 용량으로 투여하였다.
- [0785] 종축에 각 군의 평균 Total Flux 를 대수 변환 (Log10) 한 값, 횡축에 이식 후의 일수 (Day) 를 설정한 그래프를 작성하고, 약제 투여 기간 중의 Total Flux 의 시간 경과적 추이를 관찰하였다.
- [0786] 피검 화합물로는, 실시예 2, 실시예 11, 및 실시예 12 의 화합물을 사용하고, 컨트롤 (Control) 로는 0.1 N HCl, 0.5 % HPMC 수용액을 사용하였다.
- [0787] 결과를 이하의 도 1 내지 도 6 에 나타냈다. 각 군의 Day22 의 Total Flux 를 대수 변환 (Log10) 한 값을 Dunnett 검정, 혹은 Student-t 검정으로 해석한 결과, 피검 화합물군은 컨트롤군에 비하여, 통계학적으로 유의 (유의 수준 양측 5 %) 하게 낮은 것이 나타났다 (도 1 : 실시예 2 의 화합물을 사용, $P = 0.0077$; 도 2 : 실시예 11 의 화합물을 사용, $P = 0.0007$; 도 3 : 실시예 12 의 화합물을 사용, $P = 0.0012$). 또, 체중의 측정에는 동물용 전자 천칭을 사용하였다. n 일째의 체중 (BWn) 으로부터 n 일째 체중 변화율 (Body Weight Change ; BWCn) 을 하기의 식에 의해 산출하였다.
- [0788]
$$BWCn (\%) = [(n \text{ 일째의 체중}) - (\text{군 분류일의 체중})]/(\text{군 분류일의 체중}) \times 100$$
- [0789] 이 시험 결과로부터, 본 발명의 피리미딘 화합물은, 누드 마우스 뇌 내에 이식한 HER2 과잉 발현 세포주 (NCI-N87-luc) 에 대하여, 우수한 항종양 효과를 갖는 것이 분명해졌다. 또, 실시예 2 (Example 2), 실시예 11 (Example 11) 을 투여한 마우스는, 모든 개체에서 -20 % 이상의 체중 감소는 보이지 않았기 때문에, 위중한 부작용은 없는 것이 분명해졌다 (도 4 ~ 도 6).
- [0790] 시험예 12 H1975-EGFRinsSVD 세포주의 피하 이식 모델에 대한 항종양 효과 확인 시험 (in vivo)
- [0791] H1975-EGFRinsSVD 세포주는, 비동화된 10 % 소 태아 혈청 (FBS) 을 포함하는 RPMI-1640 (4.5 g/L 글루코오스, 10 mM HEPES 및 1 mM 피루브산나트륨 함유) (후지 필름 와코 순약 주식회사) 배지에 있어서, 5 % CO₂ 인큐베이터 중에 있어서 37 °C 에서 세포주를 배양하였다.
- [0792] H1975-EGFRinsSVD 세포를 PBS 중에 8×10^7 세포/mL 의 농도로 재현탁시켰다. 1 mL 투베르쿨린용 시린지와 25 G 의 주사침을 사용하여, 6 주령의 누드 마우스 (BALB/cAJcl-nu/nu, 니혼 클레아 주식회사) 의 우측 흉부의 피하에 8×10^6 세포/0.1 mL 씩 세포 현탁액을 이식하였다.
- [0793] 종양이 생착된 누드 마우스의 종양 체적이 100 - 200 mm³ 정도가 된 시점에서, 각 군의 종양 체적의 평균이 균일해지도록 무작위 층별화에 의해 1 군 6 마리를 할당하였다.
- [0794] 피험 화합물로는, 실시예 2, 11, 12 (Example 2, 11, 12) 를 사용하고, 컨트롤 (Control) 로는 0.5 % HPMC 수용액을 사용하였다. 실시예 2, 11 및 12 (Example 2, 11 및 12) 는 각각 25 mg/kg/day, 25 mg/kg/day 및 50 mg/kg/day 의 용량으로 경구 투여하였다.
- [0795] 피험 화합물 또는 컨트롤은 1 일 1 회, 군 분류 다음날부터 14 일간 (Day1-14) 연일 경구 투여하였다.
- [0796] 각 피험 화합물의 투여에 있어서의 종양의 시간 경과적 증식 추이를 비교하기 위해, 시간 경과적으로 주 2 회의 빈도로 종양 체적 (Tumor volume, 이하 「TV」 라고도 칭한다) 을 측정하였다. 또, 체중의 측정에는 동물용 전자 천칭을 사용하였다. 체중 변화율 (Body Weight Change) 은, 이하 「BWC」 라고도 칭한다. n 일째의 체중 (BWn) 으로부터 n 일째의 체중 변화율 (BWCn) 을 하기의 식에 의해 산출하였다. 각 개체의 TV 및 BWC 의 평균값의 추이를 도 7 및 도 8 에 나타냈다.
- [0797]
$$BWCn (\%) = [(n \text{ 일째의 체중}) - (\text{군 분류일의 체중})]/(\text{군 분류일의 체중}) \times 100$$
- [0798] 최종 평가일 (Day15) 의 화합물 투여군의 평균 TV 값이, 컨트롤군의 평균 TV 값보다 작고, 또한 통계적 유의차 (Dunnett type 다중 비교 검정) 를 나타낸 경우, 화합물은, 유효한 것 ($P < 0.001$) 으로 판정하고, 도면 중에 * 표시로 나타낸다. 결과를 도 7 에 나타냈다.
- [0799] Dunnett type 다중 비교 검정으로 해석한 결과, 본 발명의 피리미딘 화합물은 모두, 컨트롤군에 비하여 통계학적으로 유의하게 낮은 ($P < 0.001$) 것이 나타났다. 이 시험 결과로부터, 실시예 2, 11, 12 (Example 2,

11, 12) 의 화합물은, 누드 마우스 뇌 내에 이식한 엑손 20 삽입 변이형 EGFR 발현 세포주 (H1975-EGFRinsSVD) 에 대하여, 우수한 항종양 효과를 갖는 것이 분명해졌다. 또, 각 화합물을 투여한 마우스는, 모든 개체에서 20 % 이상의 체중 감소는 보이지 않았다.

- [0800] 시험예 13 Luciferase 유전자 도입 엑손 20 삽입 변이형 EGFR 발현 세포주 (H1975-EGFRinsSVD-Luc) 의 뇌 직접 이식 모델에 대한 항종양 효과 확인 시험 (in vivo)
- [0801] 뇌 직접 이식 모델에 의한 본 발명의 피리미딘 화합물의 항종양 효과 및 연명 효과는, 인간 변이형 EGFR 도입 세포주인 H1975-EGFRinsSVD 에 Luciferase 를 도입한 H1975-EGFRinsSVD-Luc 주를 사용하여 평가하였다.
- [0802] H1975-EGFRinsSVD-Luc 세포는, NCI-H1975-EGFRinsSVD 세포에 Luciferase 를 코드한 pJTI (등록 상표) FAST DEST 벡터를 pJTI (등록 상표) PhiC31 Integrase 발현 벡터와 함께 Amara (등록 상표) Cell Line Nucleofector (등록 상표) Kit R 에 의한 전기 천공법에 의해 도입한 후, 하이그로마이신 B (나칼라이 테스크 주식회사) 로 선택한 것을 사용하였다.
- [0803] H1975-EGFRinsSVD-Luc 주는, 비동화된 10 % 소 태아 혈청 (FBS) 을 포함하는 RPMI-1640 (4.5 g/L 글루코오스, 10 mM HEPES 및 1 mM 피루브산나트륨 함유) (후지 필름 와코 순약 주식회사) 배지에 있어서, 5 % CO₂ 인큐베이터 중에 있어서 37 °C 에서 세포주를 배양하였다.
- [0804] H1975-EGFRinsSVD-Luc 세포를 PBS 중에 12.5×10^7 세포/mL 의 농도로 재현탁시켰다.
- [0805] 마우스용 이어 바를 사용하여 약 6 ~ 7 주령의 누드 마우스 (BALB/cAJcl-nu/nu, 니혼 클레아 주식회사) 를 뇌 정위 고정 장치에 고정시키고, 두정부의 피부에 멸균 면봉을 사용하여 이소딘 함유 소독액을 도포함으로써 소독 후, 메스로 절개하였다.
- [0806] 마이크로드릴을 사용하여, 두개골에 구멍을 뚫고, 칩, 매니플레이터, 및 시린지 펌프를 사용하여, 세포 현탁액 2 μ L 를 0.8 μ L/분의 조건에서 뇌 내에 이식하였다.
- [0807] 뇌 내 종양량의 기준으로서, 이식 26 일 후에 생존에 전체예에 대해, IVIS (PerkinElmer, Inc., 형식 : Lumina II) 를 사용하여 Total Flux (Photon/sec) 를 측정하였다. 그 결과로부터, 각 군의 Total Flux 의 평균이 균일해지도록 무작위 층별화에 의해 1 군 10 마리를 할당하였다.
- [0808] 시험 화합물로는, 실시예 11 의 화합물을 사용하고, 컨트롤 (Control) 로는 0.5 % HPMC 수용액을 사용하였다. 실시예 11 (Example 11) 은 12.5 mg/kg/day, 또는 25 mg/kg/day 의 용량으로 투여하였다.
- [0809] 본 발명의 피리미딘 화합물 또는 컨트롤은 1 일 1 회, 군 분류 다음날부터 38 일간 (Day27-64) 연일 경구 투여 하였다.
- [0810] 항종양 효과 유무의 판단에는, 군 분류일 다음날 (Day27) 로부터 약제 3 주일 투여 후가 되는 항종양 효과의 관정일 (Day47) 의 Total Flux 를 대수 변환 (Log10) 한 값을 사용하였다.
- [0811] 종축에 각 군의 평균 Total Flux 의 값, 횡축에 이식 후의 일수 (Day) 를 설정한 그래프를 작성하고, 약제 투여 기간 중의 Total Flux 의 시간 경과적 추이를 관찰하였다.
- [0812] 연명 효과 유무의 판단을 위해, 컨트롤군과 비교한 시험 화합물군의 세포 이식 후부터 연명 효과의 최종 평가일 (Day0-65) 까지의 생존 일수에 대해, Log-Rank 검정을 사용하여 해석하였다.
- [0813] 결과를 이하의 도 9 및 도 10 에 나타냈다. 각 군의 Day47 의 Total Flux 를 대수 변환 (Log10) 한 값을 Dunnett type 다중 비교 검정으로 해석한 결과, 시험 화합물군은 컨트롤군에 비하여, 통계학적으로 유의 (유의 수준 양측 5 %) 하게 낮은 것이 나타났다 ($P < 0.001$). 이 시험 결과로부터, 본 발명의 피리미딘 화합물은, 누드 마우스 뇌 내에 이식한 엑손 20 삽입 변이형 EGFR 발현 세포주 (H1975-EGFRinsSVD-Luc) 에 대하여, 항종양 효과를 갖는 것이 분명해졌다.
- [0814] 추가로, 컨트롤군과 비교한 시험 화합물군의 세포 이식 후부터 연명 효과의 최종 평가일 (Day0-65) 까지의 생존 일수에 대해, Log-Rank 검정을 사용하여 해석한 결과, 컨트롤군에 비하여 통계학적으로 유의한 연명 효과가 확인되었다 ($P < 0.05$).
- [0815] 시험예 14 피리미딘 화합물과 다른 항종양제의 병용에 의한 항종양 효과 (in vitro)
- [0816] 각 시약의 입수원, 종양 세포주의 입수원, 사용 배지, 세포 파종수를 이하의 표에 나타냈다.

[0817] [표 11]

시약	입수원
소 태아 혈청 (FBS)	GIBCO또는SIGMA-ALDRICH Co. LCC
McCoy's 5A배지	Thermo Fisher Scientific, Inc.
Dulbecco's Modified Eagle 배지 (DMEM)	후지 필름 와코 순약 주식회사
RPMI-1640 배지	후지 필름 와코 순약 주식회사
AZD8055	Cayman Chemical Company
에베로리무스	Cayman Chemical Company
닥틀리십	Cayman Chemical Company
부팔리십	Cayman Chemical Company
타셀리십	Selleck Chemicals
팔보시글립	Cayman Chemical Company
폴베스트란트	MedChemExpress
MK-2206	Sun-shine Chemical
5-플루오로우라실	후지 필름 와코 순약 주식회사
파클리탁셀	후지 필름 와코 순약 주식회사
시스플라틴	SIGMA-ALDRICH Co. LCC
트리플루리딘 (트리플루오로티미딘)	유기 합성약품공업 주식회사
젤시타빈	후지 필름 와코 순약 주식회사
SN-38 (이리노테칸 활성 대사물)	도쿄 화학공업 주식회사

[0818]

[0819] [표 12]

종양 세포주 (유래)	세포주의 입수원	배지	1 월당의 파종 세포수 (개)
BT-474 (인간 유방암)	ATCC	10%FBS를 포함하는 Dulbecco's Modified Eagle 배지	250
SK-BR-3 (인간 유방암)	다이닛폰 제약 주식회사 (현: 다이닛폰 스미토모 제약 주식회사)	10%FBS를 포함하는 McCoy's 5A 배지	125
HCC827 (인간 폐암)	ATCC	10%FBS를 포함하는 RPMI-1640배지	250

[0820]

[0821] HER2 양성 인간 유방암 유래인 SK-BR-3 세포 [다이닛폰 제약 주식회사 (현) 다이닛폰 스미토모 제약 주식회사] 는, 비동화된 10 % 소 태아 혈청을 포함하는 McCoy's 5A 배지 중에 현탁시켰다. 동일하게 HER2 양성 인간 유방암 유래인 BT-474 세포 [American Type Culture Collection (ATCC)] 는, 비동화된 10 % 소 태아 혈청을 포함하는 Dulbecco's Modified Eagle 배지 중에 현탁시켰다. 엑손 19 변이 (del E746-A750) 양성 인간 폐암 유래 HCC827 세포 (ATCC) 는, 비동화된 10 % 소 태아 혈청을 포함하는 RPMI-1640 배지 중에 현탁시켰다. 각각의 세포 현탁액을 384 웰 배양 평저 플레이트에 25 μ L/웰로 파종하였다. 세포를 파종한 플레이트는 5 % 탄산 가스 함유의 배양기 중 37 $^{\circ}$ C 에서 배양하였다.

[0822] 파종 다음날에, 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 다른 항종양제를 다양한 농도의 조합으로 혼합한 약액을 세포에 첨가하였다.

[0823] 파종 다음날에, 본 발명의 피리미딘 화합물 및 다른 항종양제를 DMSO 로 용해 후, 표 13 에 기재된 최대 농도의 종농도 및 공비가 되도록 첨가하였다. 구체적으로는, 본 발명의 피리미딘 화합물로서 실시예 11 (Example 11) 의 화합물의 8 농도 (0 nM 을 포함한다), 및 다른 항종양제의 10 농도 (0 nM 을 포함한다) 를, 라운드 로빈 조합으로 합계 80 가지를 설정하고, Tecan D300e 디지털 디스펜서 (Tecan) 를 사용하여 첨가하고, 5 % 탄산 가스 함유의 배양기 중 37 $^{\circ}$ C 에서 3 일 배양하였다.

[0824] 3 일 후에 CellTiter-Glo™ 2.0 Reagent (Promega Corporation) 를 25 μ L/웰 첨가하고, 화학 발광을 플레이트 리더 (EnSpire (R) Multimode Plate Reader, PerkinElmer Japan Co., Ltd.) 로 측정하였다.

[0825] [표 13]

다른 항종양제	종양 세포주	다른 항종양제		실시예 11	
		최대 농도 (nM)	공비	최대 농도 (nM)	공비
젬시타빈	BT-474	30000	3	100	3
	SK-BR-3	30000	3	100	3
	HCC827	30000	3	100	3
파클리탁셀	BT-474	1000	3	100	3
	SK-BR-3	1000	3	100	3
	HCC827	100	3	100	3
5-플루오로우라실	BT-474	1000000	3	100	3
	SK-BR-3	1000000	3	100	3
트리플루리딘	BT-474	1000000	3	100	3
	SK-BR-3	1000000	3	100	3
	HCC827	1000000	3	100	3
부팔리신	BT-474	30000	3	100	3
	SK-BR-3	30000	3	100	3
	HCC827	30000	3	100	3
타셀리신	BT-474	100	3	100	3
	SK-BR-3	100	3	100	3
	HCC827	100	3	100	3
닥틀리신	BT-474	300	3	100	3
	SK-BR-3	300	3	100	3
에베로리무스	BT-474	30000	3	100	3
	SK-BR-3	30000	3	100	3
	HCC827	30000	3	100	3
AZD8055	BT-474	1000	3	100	3
	SK-BR-3	1000	3	100	3
	HCC827	1000	3	100	3
MK-2206	BT-474	10000	3	100	3
	SK-BR-3	10000	3	100	3
	HCC827	10000	3	100	3
팔보시클립	BT-474	20000	3	100	3
	SK-BR-3	20000	3	100	3
	HCC827	20000	3	100	3
플베스트란트	BT-474	100000	3	100	3
	SK-BR-3	100000	3	100	3
	HCC827	100000	3	100	3
시스플라틴	HCC827	10000	3	100	3
SN-38	HCC827	100	3	100	3

[0826]

[0827] 약제의 병용에 의한 효과 증강에 대해서는, Chou-Talalay 법 (Adv. Enzyme Regul. 22 : 27-55, 1984) 에 준하여 평가하였다.

[0828] 얻어진 데이터로부터 각 조합의 4 웰의 평균값을 산출하고, Vehicle 를 포함하는 배지를 첨가한 컨트롤에 대하여 표준화된 세포 생존율을 계산하였다. 세포 생존율을 1로부터 감소함으로써, Fa (Fraction of Affect) 값을 산출하였다. 병용 지수 Combination Index (CI) 는, Median Effect 방정식을 실험 데이터에 적용함으로써 산출하였다.

[0829] CI 를 산출하기 위한 양 약제의 농도의 조합은, Fa 값이 1 에 가까우면 일방의 약제의 효과가 지나치게 강한 농도역이고, 0 에 가까우면 어느 약제의 효과가 지나치게 약한 농도역인 것으로 생각되어, 상승 효과를 논의하기에 적당하지는 않기 때문에, 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 다른 항종양제의 각 농도의 조합에 의해 산출된 Fa 값으로부터, $0.2 \leq Fa \leq 0.8$ 이 되는 조합을 추출하였다.

[0830] 병용 효과는 이하의 표와 같이 판정하였다 (Pharmacol Rev., 58 (3), 621-81, 2006).

[0831] [표 14]

CI 의 범위 (상한)	설명
0. 1	매우 강력한 상승 작용
0. 3	강력한 상승 작용
0. 7	상승 작용
0. 8 5	중간 정도의 상승 작용
0. 9	약간의 상승 작용
1. 0	대략 상가적
1. 2	약간의 길항 작용
1. 4 5	중간 정도의 길항 작용
3. 3	길항 작용
1 0	강력한 길항 작용
> 1 0	매우 강력한 길항 작용

[0832]

[0833] 결과를 이하의 표에 나타냈다.

[0834] 표 중, 「병용 ratio」는, 실시예 11 (Example 11) 의 화합물을 1 로 한 경우의 다른 항종양제의 물비를 나타낸다.

[0835] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 겐시타빈 (Gemcitabine) 의 병용

[0836] [표 15]

세포주 :	BT-474			
병용 ratio	겐시타빈 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
8100	30000	3. 70	0. 331	0. 890
2700	30000	11. 1	0. 497	0. 844
900	3333	3. 70	0. 279	0. 726
900	10000	11. 1	0. 476	0. 784
300	3333	11. 1	0. 454	0. 821
100	1111	11. 1	0. 444	0. 843
1. 2	13. 7	11. 1	0. 446	0. 828
0. 412	4. 57	11. 1	0. 468	0. 740
0. 137	4. 57	33. 3	0. 671	0. 796

[0837]

[0838] [표 16]

세포주 :	SK-BR-3			
병용 ratio	젬시타빈 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	CI
218700	30000	0.137	0.546	0.514
72900	10000	0.137	0.485	0.633
24300	3333	0.137	0.542	0.065
24300	10000	0.412	0.478	0.740
8100	1111	0.137	0.463	0.117
8100	3333	0.412	0.488	0.208
8100	30000	3.70	0.529	0.824
2700	370	0.137	0.473	0.035
2700	1111	0.412	0.438	0.211
2700	3333	1.23	0.456	0.444
2700	10000	3.70	0.513	0.459
2700	30000	11.1	0.555	0.674
900	123	0.137	0.440	0.027
900	370	0.412	0.503	0.029
900	1111	1.23	0.411	0.421
900	3333	3.70	0.431	0.865
900	10000	11.1	0.596	0.248
900	30000	33.3	0.695	0.294
300	41.2	0.137	0.386	0.032
300	123	0.412	0.475	0.026
300	370	1.23	0.442	0.117
300	1111	3.70	0.471	0.242
300	3333	11.1	0.515	0.438
300	10000	33.3	0.641	0.434
100	13.7	0.137	0.366	0.023
100	41.2	0.412	0.367	0.068
100	123	1.235	0.458	0.068
100	370	3.704	0.484	0.159
100	1111	11.1	0.532	0.320
100	3333	33.3	0.612	0.524

[0839]

100	10000	100	0.796	0.338
33.3	13.7	0.412	0.314	0.091
33.3	41.2	1.23	0.455	0.060
33.3	123	3.70	0.505	0.122
33.3	370	11.1	0.522	0.326
33.3	1111	33.3	0.666	0.345
33.3	3333	100	0.772	0.426
11.1	13.7	1.23	0.327	0.165
11.1	41.2	3.70	0.445	0.182
11.1	123	11.1	0.479	0.429
11.1	370	33.3	0.650	0.388
11.1	1111	100.0	0.795	0.341
3.70	4.57	1.23	0.232	0.422
3.70	13.7	3.70	0.294	0.592
3.70	41.2	11.11	0.498	0.372
3.70	123	33.33	0.653	0.381
3.70	370	100.00	0.745	0.545
1.23	4.57	3.70	0.245	0.886
1.23	13.7	11.11	0.427	0.598
1.23	41.2	33.33	0.595	0.574
1.23	123	100.00	0.757	0.490
0.412	4.57	11.11	0.377	0.849
0.412	13.7	33.33	0.604	0.539
0.412	41.2	100.00	0.749	0.527
0.137	4.57	33.33	0.564	0.712
0.137	13.7	100.00	0.738	0.582
0.0457	4.57	100.00	0.748	0.532

[0840]

[0841] [표 17]

세포주 :	HCC827			
병용 ratio	젬시타빈 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
24300	3333	0.137	0.519	0.018
8100	1111	0.137	0.474	0.030
2700	370	0.137	0.379	0.313
2700	1111	0.412	0.468	0.047
2700	3333	1.23	0.420	0.618
2700	10000	3.70	0.522	0.150
900	123	0.137	0.377	0.117
900	370	0.412	0.371	0.441
900	1111	1.23	0.471	0.075
900	3333	3.70	0.529	0.119
900	10000	11.1	0.551	0.310
900	30000	33.3	0.680	0.459
300	123	0.412	0.353	0.323
300	370	1.23	0.456	0.068
300	1111	3.70	0.536	0.109
300	3333	11.1	0.527	0.345
300	10000	33.3	0.673	0.478
100	123	1.23	0.336	0.676
100	370	3.70	0.526	0.113
100	1111	11.1	0.684	0.150
100	3333	33.3	0.719	0.368
33.3	123	3.70	0.387	0.297
33.3	370	11.1	0.598	0.236
33.3	1111	33.3	0.738	0.326
11.1	123	11.1	0.368	0.891
11.1	370	33.3	0.700	0.409
11.1	1111	100	0.783	0.723
3.70	123	33.3	0.695	0.422
3.70	370	100	0.760	0.849

[0842]

[0843] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 파클리탁셀 (Paclitaxel) 의 병용

[0844] [표 18]

세포주 :	BT-474			
병용 ratio	파클리탁셀 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
810	111	0.137	0.692	0.619
270	37.0	0.137	0.702	0.186
270	111	0.412	0.695	0.605
90	12.3	0.137	0.580	0.235
90	37.0	0.412	0.738	0.132
90	111	1.23	0.711	0.542
30	12.3	0.412	0.637	0.150
30	37.0	1.23	0.703	0.235
30	111	3.70	0.685	0.845
10	12.3	1.23	0.652	0.176
10	37.0	3.70	0.713	0.316
3.33	4.12	1.23	0.419	0.563
3.33	12.3	3.70	0.694	0.238
1.11	4.12	3.70	0.599	0.331
1.11	12.3	11.1	0.780	0.344
0.370	1.37	3.70	0.449	0.604
0.370	4.12	11.1	0.752	0.392
0.123	0.152	1.23	0.240	0.574
0.123	0.457	3.70	0.469	0.495
0.123	1.37	11.1	0.662	0.616
0.0412	0.152	3.70	0.458	0.502
0.0412	0.457	11.1	0.669	0.587
0.0137	0.152	11.1	0.678	0.561

[0845]

[0846] [표 19]

세포주 :	SK-BR-3			
병용 ratio	파클리탁셀 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
30.0	4.12	0.137	0.452	0.671
10.0	4.12	0.412	0.497	0.525
10.0	12.3	1.23	0.778	0.208
10.0	37.0	3.70	0.769	0.677
3.33	4.12	1.23	0.442	0.847
3.33	12.3	3.70	0.761	0.312
1.11	4.12	3.70	0.526	0.713
1.11	12.3	11.1	0.787	0.427
0.370	4.12	11.1	0.681	0.605
0.123	1.37	11.1	0.567	0.888
0.041	0.457	11.1	0.630	0.619
0.0137	0.152	11.1	0.619	0.635
0.0137	0.457	33.3	0.791	0.776

[0847]

[0848] [표 20]

세포주 :	HCC827			
병용 ratio	파클리탁셀 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
27	11.1	0.412	0.785	0.620
9	11.1	1.23	0.787	0.614
3	0.412	0.137	0.288	0.675
3	11.1	3.70	0.779	0.664
0.333	0.0457	0.137	0.242	0.118
0.333	3.70	11.1	0.707	0.420
0.0370	1.23	33.3	0.699	0.231
0.0123	0.41	33.3	0.681	0.159
0.0123	1.23	100	0.792	0.183
0.00412	0.137	33.3	0.581	0.261
0.00412	0.412	100	0.743	0.224
0.00137	0.0152	11.1	0.277	0.737
0.00137	0.0457	33.3	0.502	0.413
0.00137	0.137	100	0.748	0.192
0.000457	0.0152	33.3	0.486	0.450
0.000457	0.0457	100	0.675	0.345
0.000152	0.0152	100	0.702	0.274

[0849]

[0850] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 5-플루오로우라실 (5-FU) 의 병용

[0851] [표 21]

세포주 :	BT-474			
병용 ratio	5-FU (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
7290000	1000000	0.137	0.650	0.602
2430000	333333	0.137	0.497	0.760
2430000	1000000	0.412	0.626	0.756
810000	111111	0.137	0.373	0.744
810000	1000000	1.23	0.635	0.725
270000	37037	0.137	0.259	0.771
270000	333333	1.23	0.501	0.800
270000	1000000	3.70	0.651	0.703
90000	333333	3.70	0.510	0.874
90000	1000000	11.1	0.727	0.505
30000	111111	3.70	0.428	0.733
30000	333333	11.1	0.629	0.600
30000	1000000	33.3	0.794	0.585
10000	37037	3.70	0.350	0.693
10000	111111	11.1	0.574	0.584
10000	333333	33.3	0.730	0.750
3333	37037	11.1	0.525	0.625
3333	111111	33.3	0.699	0.816
1111	12346	11.1	0.544	0.533
1111	37037	33.3	0.681	0.862
370	1372	3.70	0.254	0.664
370	4115	11.1	0.501	0.625
370	12346	33.3	0.671	0.891
123	1372	11.1	0.508	0.601
123	4115	33.3	0.676	0.868
41.2	457	11.1	0.498	0.625
13.7	152	11.1	0.480	0.674
13.7	457	33.3	0.676	0.866

[0852]

[0853] [표 22]

세포주 :	SK-BR-3			
병용 ratio	5-FU (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
810000	111111	0.137	0.502	0.772
270000	37037	0.137	0.390	0.571
90000	12346	0.137	0.242	0.662
90000	37037	0.412	0.352	0.801
30000	12346	0.412	0.311	0.438
30000	37037	1.23	0.412	0.612
10000	37037	3.70	0.417	0.856
3333	4115	1.23	0.250	0.740
1111	1372	1.23	0.236	0.704
1111	37037	33.3	0.627	0.842
1111	111111	100	0.764	0.754
370	12346	33.3	0.642	0.685
370	37037	100	0.775	0.610
123	4115	33.3	0.641	0.667
123	12346	100	0.757	0.714
41.2	1372	33.3	0.617	0.796
41.2	4115	100	0.750	0.752
13.7	457	33.3	0.608	0.854
13.7	1372	100	0.759	0.684

[0854]

[0855] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 트리플루리딘 (FTD) 의 병용

[0856] [표 23]

세포주 :	BT-474			
병용 ratio	FTD (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
7290000	1000000	0.137	0.363	0.107
2430000	1000000	0.412	0.384	0.113
810000	1000000	1.23	0.398	0.176
270000	1000000	3.70	0.477	0.256
90000	333333	3.70	0.275	0.777
90000	1000000	11.1	0.642	0.302
30000	333333	11.1	0.530	0.534
30000	1000000	33.3	0.760	0.440
10000	111111	11.1	0.432	0.870
10000	333333	33.3	0.707	0.617
370	12346	33.3	0.661	0.805
13.7	152	11.1	0.425	0.898
13.7	457	33.3	0.642	0.893

[0857]

[0858] [표 24]

세포주 :	SK-BR-3			
병용 ratio	FTD (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
2430000	333333	0.137	0.510	0.712
810000	111111	0.137	0.456	0.332
810000	333333	0.412	0.555	0.545
270000	37037	0.137	0.225	0.581
270000	111111	0.412	0.440	0.378
270000	333333	1.23	0.504	0.767
90000	111111	1.23	0.364	0.679
90000	333333	3.70	0.540	0.664
30000	37037	1.23	0.269	0.602
30000	111111	3.70	0.381	0.775
30000	333333	11.1	0.553	0.747
30000	1000000	33.3	0.703	0.785
10000	111111	11.1	0.459	0.736
10000	333333	33.3	0.660	0.530
3333	37037	11.1	0.405	0.781
3333	111111	33.3	0.639	0.411
3333	333333	100	0.796	0.296
1111	37037	33.3	0.624	0.383
1111	111111	100	0.769	0.313
370	12346	33.3	0.526	0.765
370	37037	100	0.739	0.387
123	4115	33.3	0.573	0.523
123	12346	100	0.726	0.427
41.2	1372	33.3	0.539	0.673
41.2	4115	100	0.701	0.537
13.7	457	33.3	0.533	0.707
13.7	1372	100	0.715	0.470
4.57	152	33.3	0.592	0.444
4.57	457	100	0.688	0.599
1.52	152	100	0.702	0.527

[0859]

[0860] [표 25]

세포주 :	HCC827			
병용 ratio	FTD (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
7290000	1000000	0.137	0.478	0.789
2430000	333333	0.137	0.306	0.610
2430000	1000000	0.412	0.466	0.845
810000	1000000	1.23	0.469	0.864
30000	111111	3.70	0.233	0.717
30000	1000000	33.3	0.703	0.747
10000	37037	3.70	0.231	0.520
3333	37037	11.1	0.335	0.805
1111	12346	11.1	0.323	0.809
1111	37037	33.3	0.578	0.844
123	4115	33.3	0.569	0.859

[0861]

[0862] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 부팔리십 (BKM120) 의 병용

[0863] [표 26]

세포주 :	BT-474			
병용 ratio	BKM120 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
24300	3333	0.137	0.712	0.478
24300	10000	0.412	0.789	0.861
8100	1111	0.137	0.498	0.497
8100	3333	0.412	0.741	0.409
2700	1111	0.412	0.538	0.428
2700	3333	1.23	0.760	0.387
900	370	0.412	0.238	0.760
900	1111	1.23	0.601	0.361
300	370	1.23	0.334	0.557
300	1111	3.70	0.718	0.287
100	123	1.23	0.226	0.530
100	370	3.70	0.537	0.400
33.3	123	3.70	0.428	0.464
33.3	370	11.1	0.749	0.398
11.1	41.2	3.70	0.420	0.424
11.1	123	11.1	0.696	0.465
3.70	13.7	3.70	0.426	0.398
3.70	41.2	11.1	0.697	0.451
1.23	4.57	3.70	0.380	0.463
1.23	13.7	11.1	0.666	0.505
0.412	4.57	11.1	0.687	0.464

[0864]

[0865] [표 27]

세포주 :	SK-BR-3			
병용 ratio	BKM120 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
8100	1111	0.137	0.744	0.318
2700	370	0.137	0.473	0.389
2700	1111	0.412	0.737	0.341
900	370	0.412	0.368	0.671
900	1111	1.23	0.753	0.337
300	370	1.23	0.505	0.449
300	1111	3.70	0.770	0.380
100	370	3.70	0.580	0.506
33.3	41.2	1.23	0.271	0.454
33.3	123	3.70	0.358	0.897
33.3	370	11.1	0.790	0.373
11.1	41.2	3.70	0.437	0.539
11.1	123	11.1	0.720	0.472
3.70	13.7	3.70	0.396	0.602
3.70	41.2	11.1	0.629	0.685
1.23	4.57	3.70	0.317	0.838
1.23	13.7	11.1	0.627	0.676
0.412	4.57	11.1	0.637	0.642
0.412	13.7	33.3	0.799	0.837
0.137	4.57	33.3	0.798	0.838

[0866]

[0867] [표 28]

세포주 :	HCC827			
병용 ratio	BKM120 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
2700	30000	11.1	0.769	0.081
300	10000	33.3	0.751	0.077
100	13.7	0.137	0.538	0.089
100	1111	11.1	0.672	0.125
100	3333	33.3	0.748	0.046
33.3	13.7	0.412	0.471	0.663
33.3	1111	33.3	0.775	0.021
11.1	41.2	3.70	0.536	0.307
11.1	123	11.1	0.643	0.058
11.1	370	33.3	0.768	0.021
3.70	4.57	1.23	0.489	0.140
3.70	41.2	11.1	0.637	0.043
3.70	123	33.3	0.768	0.021
1.23	4.57	3.70	0.544	0.049
1.23	13.7	11.1	0.604	0.053
1.23	41.2	33.3	0.734	0.032
0.412	4.57	11.1	0.621	0.038
0.412	13.7	33.3	0.754	0.025
0.137	4.57	33.3	0.730	0.033
0.0457	4.57	100	0.791	0.045

[0868]

[0869] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 타셀리십 (GDC-0032) 의 병용

[0870] [표 29]

세포주 :	BT-474			
병용 ratio	GDC-0032 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
81	11.1	0.137	0.239	0.875
81	33.3	0.412	0.444	0.893
27	11.1	0.412	0.257	0.821
27	33.3	1.23	0.485	0.776
9	11.1	1.23	0.361	0.530
9	33.3	3.70	0.550	0.659
3	11.1	3.70	0.415	0.566
3	33.3	11.1	0.650	0.579
1	3.70	3.70	0.233	0.864
1	11.1	11.1	0.573	0.513
1	33.3	33.3	0.774	0.555
0.333	3.70	11.1	0.484	0.599
0.333	11.1	33.3	0.713	0.633
0.111	1.23	11.1	0.452	0.624
0.111	3.70	33.3	0.662	0.747
0.0370	0.412	11.1	0.435	0.649
0.0370	1.23	33.3	0.643	0.793
0.0123	0.137	11.1	0.390	0.779
0.0123	0.412	33.3	0.625	0.852
0.00412	0.0457	11.1	0.409	0.714
0.00412	0.137	33.3	0.643	0.780
0.00137	0.0152	11.1	0.392	0.769
0.000457	0.0152	33.3	0.618	0.872

[0871]

[0872] [표 30]

세포주 :	SK-BR-3			
병용 ratio	GDC-0032 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
729	100	0.137	0.505	0.239
243	33.3	0.137	0.408	0.230
243	100	0.412	0.559	0.140
81	11.1	0.137	0.277	0.373
81	33.3	0.412	0.358	0.420
81	100	1.23	0.531	0.210
27	11.1	0.412	0.376	0.135
27	33.3	1.23	0.519	0.101
27	100	3.70	0.566	0.195
9	3.70	0.412	0.291	0.155
9	11.1	1.23	0.317	0.349
9	33.33	3.70	0.460	0.277
9	100	11.1	0.680	0.130
3	11.1	3.70	0.396	0.318
3	33.3	11.1	0.574	0.245
3	100	33.3	0.759	0.159
1	11.1	11.1	0.501	0.370
1	33.3	33.3	0.664	0.340
1	100	100	0.800	0.304
0.333	3.70	11.1	0.440	0.535
0.333	11.1	33.3	0.560	0.699
0.333	33.3	100	0.752	0.481
0.111	1.23	11.1	0.392	0.729
0.111	3.70	33.3	0.632	0.415
0.111	11.1	100	0.746	0.501
0.0370	1.23	33.3	0.604	0.505
0.0370	3.70	100	0.688	0.813
0.0123	0.137	11.1	0.383	0.770
0.0123	0.412	33.3	0.652	0.357
0.0123	1.23	100	0.691	0.792

[0873]

0.00412	0.137	33.3	0.555	0.709
0.00412	0.412	100	0.708	0.695
0.00137	0.046	33.3	0.578	0.607
0.00137	0.137	100	0.735	0.550
0.000457	0.0152	33.3	0.545	0.759
0.000457	0.0457	100	0.717	0.641
0.000152	0.0152	100	0.699	0.746

[0874]

[0875] [표 31]

세포주 :	HCC827			
병용 ratio	GDC-0032 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
243	33.3	0.137	0.448	0.733
81	11.1	0.137	0.281	0.867
27	3.70	0.137	0.294	0.265
27	11.1	0.412	0.328	0.607
27	33.3	1.235	0.456	0.726
9	100	11.1	0.719	0.404
3	11.1	3.70	0.414	0.451
1	11.1	11.1	0.383	0.871
1	33.3	33.3	0.678	0.533
0.333	3.70	11.1	0.445	0.453
0.333	11.1	33.3	0.606	0.631
0.111	1.23	11.1	0.314	0.748
0.111	3.70	33.3	0.545	0.761
0.111	11.1	100	0.761	0.774
0.0370	3.70	100	0.739	0.866
0.0123	0.412	33.3	0.528	0.778
0.00412	0.0457	11.1	0.262	0.894
0.000457	0.0152	33.3	0.593	0.582

[0876]

[0877] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 닥톨리십 (BEZ235) 의 병용

[0878] [표 32]

세포주 :	BT-474			
병용 ratio	BEZ235 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	CI
729	100	0.137	0.531	0.821
243	33.3	0.137	0.441	0.599
243	100	0.412	0.543	0.749
81	33.3	0.412	0.434	0.652
81	100	1.23	0.530	0.869
27	33.3	1.23	0.484	0.466
27	100	3.70	0.559	0.766
9	33.3	3.70	0.482	0.589
9	100	11.1	0.607	0.728
9	300	33.3	0.776	0.627
3	33.3	11.1	0.552	0.617
3	100	33.3	0.748	0.577
1	11.1	11.1	0.522	0.543
1	33.3	33.3	0.699	0.671
0.333	3.7	11.1	0.426	0.739
0.333	11.1	33.3	0.654	0.789
0.111	1.23	11.1	0.386	0.824
0.111	3.70	33.3	0.641	0.817
0.0370	0.412	11.1	0.393	0.774
0.0370	1.23	33.3	0.633	0.839
0.0123	0.137	11.1	0.374	0.836
0.0123	0.412	33.3	0.635	0.828
0.00412	0.0457	11.1	0.403	0.734
0.00412	0.137	33.3	0.632	0.839
0.00137	0.0457	33.3	0.626	0.860

[0879]

[0880] [표 33]

세포주 :	SK-BR-3			
병용 ratio	BEZ235 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
729	100	0.137	0.727	0.786
243	33.3	0.137	0.646	0.443
243	100	0.412	0.725	0.801
81	11.1	0.137	0.462	0.427
81	33.3	0.412	0.653	0.428
81	100	1.235	0.785	0.511
27	3.70	0.137	0.205	0.780
27	33.3	1.23	0.641	0.473
27	100	3.70	0.777	0.557
9	3.70	0.412	0.216	0.756
9	11.1	1.23	0.352	0.883
9	33.3	3.70	0.644	0.497
9	100	11.1	0.790	0.540
3	3.70	1.23	0.289	0.528
3	11.1	3.70	0.391	0.838
3	33.3	11.1	0.675	0.493
1	11.1	11.1	0.569	0.461
1	33.3	33.3	0.753	0.433
0.333	3.70	11.1	0.487	0.486
0.333	11.1	33.3	0.620	0.688
0.111	3.70	33.3	0.634	0.528
0.111	11.1	100	0.739	0.802
0.037	0.412	11.1	0.341	0.873
0.0370	1.23	33.3	0.578	0.683
0.0123	0.412	33.3	0.623	0.512
0.00412	0.412	100	0.710	0.889
0.000457	0.0457	100	0.708	0.895

[0881]

[0882] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 에베로리무스 (RAD001) 의 병용

[0883] [표 34]

세포주 :	BT-474			
병용 ratio	RAD001 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	CI
2700	10000	3.70	0.658	0.289
900	123	0.137	0.422	0.768
900	3333	3.70	0.584	0.534
300	41.2	0.137	0.410	0.378
300	123	0.412	0.438	0.550
300	1111	3.70	0.586	0.366
300	3333	11.1	0.768	0.321
100	13.7	0.137	0.404	0.166
100	41.2	0.412	0.428	0.280
100	123	1.23	0.444	0.597
100	370	3.70	0.533	0.484
100	1111	11.1	0.736	0.394
33.3	4.57	0.137	0.402	0.074
33.3	13.7	0.412	0.419	0.163
33.3	41.2	1.23	0.447	0.314
33.3	123	3.70	0.544	0.381
33.3	370	11.1	0.717	0.440
11.1	4.57	0.412	0.439	0.083
11.1	13.7	1.23	0.460	0.206
11.1	41.2	3.70	0.520	0.414
11.1	123	11.1	0.723	0.424
3.70	4.57	1.23	0.460	0.186
3.70	13.7	3.70	0.534	0.376
3.70	41.2	11.1	0.705	0.470
1.23	4.57	3.70	0.545	0.355
1.23	13.7	11.1	0.718	0.436
0.412	4.57	11.1	0.709	0.461
0.412	13.7	33.3	0.796	0.795

[0884]

[0885] [표 35]

세포주 :	SK-BR-3			
병용 ratio	RAD001 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
72900	10000	0.137	0.669	0.444
24300	30000	1.23	0.795	0.039
2700	370	0.137	0.546	0.655
2700	3333	1.23	0.623	0.689
2700	10000	3.70	0.730	0.173
900	123	0.137	0.500	0.815
900	3333	3.70	0.644	0.501
300	41.2	0.137	0.533	0.117
300	123	0.412	0.550	0.224
300	370	1.23	0.579	0.330
300	1111	3.70	0.665	0.219
300	3333	11.1	0.798	0.235
100	13.7	0.137	0.462	0.276
100	41.2	0.412	0.512	0.228
100	123	1.23	0.554	0.261
100	370	3.70	0.596	0.377
100	1111	11.1	0.798	0.235
33.3	4.57	0.137	0.484	0.060
33.3	13.7	0.412	0.516	0.092
33.3	41.2	1.23	0.527	0.224
33.3	123	3.70	0.579	0.323
33.3	370	11.1	0.778	0.266
11.1	4.57	0.412	0.509	0.059
11.1	13.7	1.23	0.476	0.303
11.1	41.2	3.70	0.619	0.210
3.70	4.57	1.23	0.529	0.113
3.70	13.7	3.70	0.604	0.220
3.70	41.2	11.1	0.745	0.323
1.23	4.57	3.70	0.588	0.234
1.23	13.7	11.1	0.764	0.290
0.412	4.57	11.1	0.771	0.278

[0886]

[0887] [표 36]

세포주 :	HCC827			
병용 ratio	RAD001 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	CI
24300	3333	0.137	0.217	0.619
2700	370	0.137	0.258	0.049
900	30000	33.3	0.636	0.196
300	1111	3.70	0.303	0.232
300	3333	11.1	0.329	0.554
300	10000	33.3	0.599	0.194
300	30000	100	0.771	0.126
100	370	3.70	0.270	0.252
100	3333	33.3	0.607	0.159
100	10000	100	0.686	0.253
33.3	123	3.70	0.245	0.290
33.3	370	11.1	0.395	0.242
33.3	1111	33.3	0.522	0.284
33.3	3333	100	0.720	0.180
11.1	123	11.1	0.418	0.198
11.1	370	33.3	0.588	0.172
11.1	1111	100	0.669	0.274
3.70	4.57	1.23	0.200	0.147
3.70	41.2	11.1	0.238	0.888
3.70	123	33.3	0.528	0.265
3.70	370	100	0.691	0.227
1.23	13.7	11.1	0.292	0.533
1.23	41.2	33.3	0.532	0.257
1.23	123	100	0.693	0.223
0.412	4.57	11.1	0.282	0.584
0.412	13.7	33.3	0.532	0.258
0.412	41.2	100	0.710	0.193
0.137	4.57	33.3	0.479	0.378
0.137	13.7	100	0.693	0.223
0.0457	4.57	100	0.706	0.199

[0888]

[0889] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 AZD8055 의 병용

[0890] [표 37]

세포주 :	BT-474			
병용 ratio	AZD8055 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	CI
2430	333	0.137	0.599	0.678
810	111	0.137	0.480	0.515
810	333	0.412	0.569	0.844
270	37.0	0.137	0.345	0.454
270	111	0.412	0.502	0.456
270	333	1.23	0.584	0.786
90	37.0	0.412	0.269	0.858
90	111	1.23	0.503	0.484
90	333	3.70	0.578	0.889
30	37.0	1.23	0.399	0.368
30	111	3.70	0.477	0.678
30	333	11.1	0.624	0.843
10	37.0	3.70	0.365	0.616
10	111	11.1	0.599	0.529
10	333	33.3	0.744	0.728
3.33	12.3	3.70	0.251	0.694
3.33	37.0	11.1	0.514	0.549
3.33	111	33.3	0.718	0.666
1.11	12.3	11.1	0.435	0.624
1.11	37.0	33.3	0.674	0.733
0.370	4.12	11.1	0.378	0.708
0.370	12.3	33.3	0.625	0.854
0.123	1.37	11.1	0.332	0.818
0.123	4.12	33.3	0.632	0.817
0.0412	0.457	11.1	0.365	0.710
0.0412	1.37	33.3	0.610	0.884
0.0137	0.152	11.1	0.429	0.558
0.0137	0.457	33.3	0.624	0.836
0.00457	0.152	33.3	0.614	0.868

[0891]

[0892] [표 38]

세포주 :	SK-BR-3			
병용 ratio	AZD8055 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	CI
810	111	0.137	0.746	0.529
270	37.0	0.137	0.603	0.379
270	111	0.412	0.765	0.469
90	12.3	0.137	0.332	0.466
90	37.0	0.412	0.564	0.457
90	111	1.23	0.772	0.448
30	12.3	0.412	0.351	0.431
30	37.0	1.23	0.626	0.341
30	111	3.70	0.752	0.512
10	12.3	1.23	0.440	0.286
10	37.0	3.70	0.636	0.328
3.33	4.12	1.23	0.381	0.148
3.33	12.3	3.70	0.438	0.319
3.33	37.0	11.1	0.690	0.253
1.11	0.457	0.412	0.224	0.090
1.11	4.12	3.70	0.217	0.875
1.11	12.3	11.1	0.531	0.233
1.11	37.0	33.3	0.793	0.137
0.370	0.152	0.412	0.211	0.082
0.370	4.12	11.1	0.358	0.443
0.370	12.35	33.3	0.653	0.145
0.123	1.37	11.1	0.286	0.769
0.123	4.12	33.3	0.608	0.117
0.041	0.457	11.1	0.276	0.817
0.0412	1.37	33.3	0.500	0.245
0.0412	4.12	100	0.746	0.067
0.0137	0.152	11.1	0.268	0.883
0.0137	0.457	33.3	0.485	0.265
0.0137	1.37	100	0.728	0.066
0.00457	0.152	33.3	0.500	0.225
0.00457	0.457	100	0.736	0.056
0.00152	0.152	100	0.720	0.066

[0893]

[0894] [표 39]

세포주 :	HCC827			
병용 ratio	AZD8055 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
2430	333	0.137	0.794	0.815
810	111	0.137	0.684	0.637
270	37.0	0.137	0.512	0.621
270	111	0.412	0.660	0.749
90	12.3	0.137	0.392	0.434
90	37.0	0.412	0.477	0.776
90	111	1.23	0.741	0.432
30	12.3	0.412	0.313	0.764
30	37.0	1.23	0.540	0.564
30	111	3.70	0.792	0.297
10	12.3	1.23	0.331	0.794
10	37.0	3.70	0.659	0.309
3.33	12.3	3.70	0.456	0.510
3.33	37.0	11.1	0.760	0.204
1.11	4.12	3.70	0.380	0.518
1.11	12.3	11.1	0.593	0.409
0.370	1.37	3.70	0.358	0.483
0.370	4.12	11.1	0.506	0.564
0.370	12.3	33.3	0.773	0.259
0.123	0.457	3.70	0.368	0.417
0.123	1.37	11.1	0.550	0.390
0.123	4.12	33.3	0.735	0.323
0.123	12.3	100	0.796	0.570
0.0412	0.152	3.70	0.380	0.373
0.0412	0.457	11.1	0.448	0.720
0.0412	1.37	33.3	0.675	0.491
0.0137	0.152	11.1	0.466	0.635
0.0137	0.457	33.3	0.642	0.614
0.00457	0.152	33.3	0.637	0.633

[0895]

[0896] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 MK-2206 의 병용

[0897] [표 40]

세포주 :	BT-474			
병용 ratio	MK-2206 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	CI
8100	1111	0.137	0.509	0.551
2700	370	0.137	0.443	0.346
2700	1111	0.412	0.489	0.679
900	123	0.137	0.321	0.395
900	370	0.412	0.389	0.597
900	1111	1.23	0.529	0.494
900	10000	11.1	0.739	0.590
300	123	0.412	0.290	0.588
300	370	1.23	0.430	0.449
300	1111	3.70	0.550	0.483
300	3333	11.1	0.684	0.459
100	123	1.23	0.301	0.608
100	370	3.70	0.473	0.419
100	1111	11.1	0.630	0.391
100	3333	33.3	0.776	0.372
33.3	41.2	1.23	0.228	0.596
33.3	123	3.70	0.411	0.375
33.3	370	11.1	0.592	0.352
33.3	1111	33.3	0.752	0.368
11.1	41.2	3.70	0.281	0.651
11.1	123	11.1	0.567	0.341
11.1	370	33.3	0.723	0.412
3.70	41.2	11.1	0.496	0.459
3.70	123	33.3	0.699	0.462
1.23	13.7	11.1	0.476	0.489
1.23	41.2	33.3	0.701	0.449
1.23	123	100	0.793	0.730
0.412	4.57	11.1	0.460	0.523
0.412	13.7	33.3	0.674	0.521
0.137	1.52	11.1	0.453	0.539
0.137	4.57	33.3	0.663	0.555
0.137	13.7	100	0.792	0.734
0.0457	1.52	33.3	0.641	0.623
0.0457	4.57	100	0.775	0.833
0.0152	1.52	100	0.770	0.861

[0898]

[0899] [표 41]

세포주 :	SK-BR-3			
병용 ratio	MK-2206 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
24300	3333	0.137	0.591	0.880
8100	1111	0.137	0.550	0.524
8100	3333	0.412	0.601	0.767
2700	370	0.137	0.522	0.261
2700	1111	0.412	0.577	0.362
900	123	0.137	0.380	0.656
900	370	0.412	0.459	0.639
900	1111	1.23	0.626	0.193
900	10000	11.1	0.697	0.632
300	370	1.23	0.507	0.355
300	1111	3.70	0.596	0.337
300	3333	11.1	0.663	0.437
300	10000	33.3	0.720	0.662
100	123	1.23	0.393	0.598
100	370	3.70	0.562	0.225
100	1111	11.1	0.732	0.128
100	3333	33.3	0.730	0.392
100	10000	100	0.782	0.743
33.3	123	3.70	0.462	0.327
33.3	370	11.1	0.676	0.159
33.3	1111	33.3	0.744	0.295
33.3	3333	100	0.786	0.650
11.1	41.2	3.70	0.365	0.473
11.1	123	11.1	0.543	0.321
11.1	370	33.3	0.740	0.286
3.70	41.2	11.1	0.510	0.334
3.70	123	33.3	0.717	0.322
1.23	13.7	11.1	0.374	0.654
1.23	41.2	33.3	0.635	0.499
1.23	123	100	0.763	0.719
0.412	13.7	33.3	0.627	0.516
0.412	41.2	100	0.736	0.853
0.137	4.57	33.3	0.555	0.728
0.0457	1.52	33.3	0.544	0.765

[0900]

[0901] [표 42]

세포주 :	HCC827			
병용 ratio	MK-2206 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
8100	1111	0.137	0.299	0.710
8100	3333	0.412	0.389	0.847
2700	1111	0.412	0.311	0.639
900	123	0.137	0.265	0.131
900	3333	3.70	0.446	0.549
900	10000	11.1	0.593	0.420
300	370	1.23	0.298	0.334
300	1111	3.70	0.420	0.292
300	3333	11.1	0.561	0.236
100	370	3.70	0.338	0.346
100	1111	11.1	0.529	0.168
100	3333	33.3	0.769	0.040
33.3	370	11.1	0.573	0.078
33.3	1111	33.3	0.739	0.041
33.3	3333	100	0.782	0.072
11.1	123	11.1	0.507	0.124
11.1	370	33.3	0.700	0.055
11.1	1111	100	0.790	0.055
3.70	41.2	11.1	0.377	0.400
3.70	123	33.3	0.718	0.043
1.23	41.2	33.3	0.634	0.103
1.23	123	100	0.790	0.051
0.412	13.7	33.3	0.510	0.334
0.412	41.2	100	0.744	0.092
0.137	4.57	33.3	0.519	0.304
0.137	13.7	100	0.702	0.149
0.0457	1.52	33.3	0.427	0.717
0.0457	4.57	100	0.690	0.171
0.0152	1.52	100	0.611	0.381

[0902]

[0903] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 팔보시클립 (Palbociclib) 의 병용

[0904]

[표 43]

세포주 :	BT-474			
병용 ratio	팔보시클립 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	CI
145800	20000	0.137	0.298	0.016
48600	20000	0.412	0.231	0.076
16200	20000	1.235	0.283	0.158
5400	20000	3.704	0.272	0.510
1800	20000	11.1	0.433	0.568
600	20000	33.3	0.664	0.458
200	6667	33.3	0.593	0.698
66.7	2222	33.3	0.563	0.827
66.7	6667	100	0.785	0.589
22.2	741	33.3	0.602	0.664
22.2	2222	100	0.752	0.759
7.41	247	33.3	0.611	0.631
2.47	82.3	33.3	0.588	0.719
2.47	247	100	0.776	0.634
0.823	27.4	33.3	0.608	0.642
0.823	82.3	100	0.777	0.627
0.274	3.05	11.1	0.363	0.852
0.274	9.14	33.3	0.582	0.744
0.274	27.4	100	0.756	0.740
0.0914	3.05	33.3	0.618	0.605
0.0914	9.14	100	0.753	0.753
0.0305	3.05	100	0.783	0.599

[0905]

[0906]

[표 44]

세포주 :	SK-BR-3			
병용 ratio	팔보시클립 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	CI
145800	20000	0.137	0.685	0.039
48600	20000	0.412	0.679	0.046
16200	20000	1.23	0.693	0.048
5400	20000	3.70	0.710	0.065
1800	20000	11.1	0.759	0.101
600	20000	33.3	0.790	0.227
66.7	6667	100	0.742	0.888
7.41	247	33.3	0.523	0.841
2.47	27.4	11.1	0.310	0.741
2.47	82.3	33.3	0.510	0.885
0.274	9.14	33.3	0.510	0.886
0.0914	3.05	33.3	0.558	0.718

[0907]

[0908] [표 45]

세포주 :	HCC827			
병용 ratio	팔보시클립 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
16200	2222	0.137	0.214	0.820
600	741	1.23	0.217	0.393
200	247	1.23	0.243	0.187
66.7	82.3	1.23	0.239	0.139
66.7	741	11.1	0.382	0.604
22.2	247	11.1	0.433	0.411
22.2	741	33.3	0.615	0.550
7.41	82.3	11.1	0.470	0.328
7.41	247	33.3	0.673	0.388
7.41	741	100	0.732	0.850
2.47	27.4	11.1	0.341	0.584
2.47	82.3	33.3	0.516	0.787
0.823	9.14	11.1	0.259	0.899
0.274	3.05	11.1	0.350	0.557
0.274	9.14	33.3	0.516	0.778
0.0914	3.05	33.3	0.490	0.872

[0909]

[0910] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 풀베스트란트 (Fulvestrant) 의 병용

[0911] [표 46]

세포주:	BT-474			
병용 ratio	폴베스트란트 (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
729000	100000	0.137	0.283	0.654
243000	33333	0.137	0.206	0.773
81000	11111	0.137	0.205	0.281
81000	33333	0.412	0.231	0.549
81000	100000	1.23	0.293	0.699
27000	11111	0.412	0.227	0.241
27000	33333	1.23	0.232	0.677
27000	100000	3.70	0.326	0.741
9000	11111	1.23	0.268	0.261
9000	33333	3.70	0.317	0.540
9000	100000	11.1	0.496	0.618
3000	3704	1.23	0.227	0.273
3000	11111	3.70	0.273	0.587
3000	33333	11.1	0.540	0.491
3000	100000	33.3	0.690	0.765
1000	3704	3.70	0.275	0.527
1000	11111	11.1	0.531	0.503
1000	33333	33.3	0.761	0.531
333	3704	11.1	0.555	0.456
333	11111	33.3	0.787	0.459
111	1235	11.1	0.453	0.686
111	3704	33.3	0.769	0.508
37.0	412	11.1	0.458	0.673
37.0	1235	33.3	0.734	0.614
12.3	137	11.1	0.447	0.703
12.3	412	33.3	0.707	0.702
4.12	45.7	11.1	0.430	0.754
4.12	137	33.3	0.710	0.693
1.37	15.2	11.1	0.460	0.667
1.37	45.7	33.3	0.674	0.820
0.457	15.2	33.3	0.708	0.700

[0912]

[0913] [표 47]

세포주:	SK-BR-3			
병용 ratio	폴베스트란트 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	CI
729000	100000	0.137	0.283	0.706
243000	33333	0.137	0.242	0.451
81000	33333	0.412	0.273	0.314
81000	100000	1.23	0.295	0.705
27000	11111	0.412	0.357	0.056
27000	100000	3.70	0.402	0.344
9000	11111	1.23	0.350	0.118
9000	33333	3.70	0.335	0.400
9000	100000	11.1	0.470	0.474
3000	11111	3.70	0.254	0.596
3000	33333	11.1	0.489	0.385
3000	100000	33.3	0.616	0.571
1000	11111	11.1	0.467	0.421
1000	33333	33.3	0.646	0.476
333	1235	3.70	0.210	0.689
333	3704	11.1	0.482	0.385
333	11111	33.3	0.690	0.364
333	33333	100	0.753	0.720
111	412	3.7	0.241	0.529
111	1235	11.1	0.406	0.574
111	3704	33.3	0.637	0.498
111	11111	100	0.746	0.756
37.0	412	11.1	0.342	0.823
37.0	1235	33.3	0.615	0.563
37.0	3704	100	0.753	0.723
12.3	137	11.1	0.343	0.817
12.3	412	33.3	0.604	0.599
12.3	1235	100	0.746	0.756
4.12	137	33.3	0.594	0.631
4.12	412	100	0.726	0.868
1.37	15.2	11.1	0.329	0.886
1.37	45.7	33.3	0.565	0.740
1.37	137	100	0.738	0.802
0.457	15.2	33.3	0.605	0.596
0.457	45.7	100	0.732	0.833
0.152	15.2	100	0.748	0.746

[0914]

[0915] [표 48]

세포주:	HCC827			
병용 ratio	폴베스트란트 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	CI
243000	33333	0.137	0.248	0.754
81000	11111	0.137	0.301	0.128
27000	11111	0.412	0.299	0.162
9000	11111	1.23	0.245	0.475
9000	33333	3.7	0.460	0.181
9000	100000	11	0.474	0.484
3000	11111	3.70	0.398	0.236
3000	33333	11.1	0.420	0.600
3000	100000	33.3	0.693	0.252
1000	3704	3.70	0.240	0.774
1000	11111	11.1	0.386	0.696
1000	33333	33.3	0.682	0.269
1000	100000	100	0.797	0.299
333	3704	11.1	0.392	0.648
333	11111	33.3	0.635	0.376
333	33333	100	0.725	0.573
111	412	3.70	0.227	0.778
111	1235	11.1	0.354	0.835
111	3704	33.3	0.600	0.480
111	11111	100	0.736	0.520
37.0	412	11.1	0.394	0.627
37.0	1235	33.3	0.522	0.806
37.0	3704	100	0.715	0.616
12.3	412	33.3	0.627	0.396
12.3	1235	100	0.675	0.842
4.12	45.7	11.1	0.362	0.784
4.12	137	33.3	0.553	0.653
4.12	412	100	0.677	0.828
1.37	45.7	33.3	0.600	0.476
0.457	15.2	33.3	0.588	0.519
0.152	15.2	100	0.678	0.824

[0916]

[0917] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 시스플라틴 (CDDP) 의 병용

[0918] [표 49]

세포주 :	HCC827			
병용 ratio	CDDP (nM)	실시예 11 (nM)	Fa	CI
24300	3333	0.137	0.744	0.685
8100	1111	0.137	0.576	0.775
8100	3333	0.412	0.726	0.793
2700	1111	0.412	0.589	0.714
900	370	0.412	0.393	0.865
900	1111	1.23	0.626	0.560
900	3333	3.70	0.750	0.662
300	1111	3.70	0.659	0.459
300	3333	11.1	0.785	0.496
100	370	3.70	0.466	0.593
100	1111	11.1	0.673	0.448
33.3	1111	33.3	0.762	0.270
11.1	370	33.3	0.623	0.407
3.70	41.2	11.1	0.346	0.597
3.70	123	33.3	0.616	0.296
3.70	370	100	0.763	0.288
1.23	13.7	11.1	0.368	0.436
1.23	41.2	33.3	0.589	0.302
1.23	123	100	0.767	0.236
0.412	13.7	33.3	0.534	0.409
0.412	41.2	100	0.746	0.267
0.137	4.57	33.3	0.523	0.430
0.137	13.7	100	0.716	0.335
0.0457	1.52	33.3	0.497	0.507
0.0457	4.57	100	0.696	0.388
0.0152	1.52	100	0.672	0.465

[0919]

[0920] 실시예 11 (Example 11) 의 화합물과 SN-38 의 병용

[0921] [표 50]

세포주 :	HCC827			
병용 ratio	SN-38 (nM)	실시에 11 (nM)	Fa	GI
81	11.1	0.137	0.562	0.441
27	3.70	0.137	0.302	0.401
27	11.1	0.412	0.501	0.556
9	3.70	0.412	0.299	0.422
9	11.1	1.23	0.496	0.582
3	3.70	1.23	0.369	0.344
3	11.1	3.70	0.517	0.579
1	3.70	3.70	0.275	0.680
1	11.1	11.1	0.588	0.528
0.333	3.70	11.1	0.401	0.606
0.333	11.1	33.3	0.686	0.496
0.111	3.70	33.3	0.546	0.641
0.0370	1.23	33.3	0.491	0.704
0.0370	3.70	100	0.748	0.530
0.0123	0.412	33.3	0.497	0.644
0.0123	1.23	100	0.664	0.809
0.00412	0.137	33.3	0.550	0.482
0.00412	0.412	100	0.674	0.743
0.00137	0.137	100	0.665	0.773
0.000457	0.0152	33.3	0.455	0.773
0.000457	0.0457	100	0.663	0.782
0.000152	0.0152	100	0.651	0.834

[0922]

[0923]

이 결과로부터, 본 발명의 피리미딘 화합물인 실시예 11 (Example 11)의 화합물과, 대사 길항제인 켄시타빈, 5-플루오로우라실, 트리플루리딘, 플래티나계 약제인 시스플라틴, 알칼로이드계 약제인 파클리탁셀, 토포이소메라아제 저해제인 SN-38, 에스트로겐 수용체 억제제인 폴베스트란트, PI3K/AKT/mTOR 시그널 경로 저해제인 AZD8055, 에베로리무스, 탁톨리십, 부팔리십, 타셀리십, MK-2206, 또는 CDK4/6 저해제인 팔보시클립을 병용함으로써, 항종양 효과가 상승적으로 증강되는 것이 나타났다.

[0924]

시험예 15 피리미딘 화합물과 트라스투주맙 (Trastuzumab)의 조합 (in vivo)

[0925]

인간 위암 유래의 종양 세포인 4-1ST는 실험 동물 종양 연구소로부터 프래그먼트 종양으로서 얻었다. 6 주령의 웅성 누드 마우스 (BALB/cAJcl-nu/nu, 니혼 클레아 주식회사)의 피하에서 이식 계대 후 약 1개월의 종양을 적출하고, 가로 세로 약 2 mm의 프래그먼트를 제조하였다. 프래그먼트 1개를 이식침에 채워넣고, 누드 마우스의 우측 최후위 늑골 부근으로부터 피하에 찔러, 우측 배부 (背部)까지 진입시키고 내통 (內筒)을 눌러 종양을 압출하여 이식하였다. 종양 직경의 측정에는 전자 노기스를 사용하고, 1마리씩 종양의 장경 및 단경을 전자 노기스의 측정면 사이에 놓고 측정하였다 (Day0, 5, 8, 12 및 15). 이 장경 및 단경으로부터 종양 체적 (tumor volume, TV)을 산출하였다. 산출된 종양 체적으로부터 상대 종양 체적 변화율 (T/C)을 산출하였다. TV 및 T/C는 이하의 식으로부터 산출하였다.

[0926]

종양 체적 (TV) (mm³) = (장경, mm) × (단경, mm) × (단경, mm)/2

[0927]

상대 종양 체적 변화율 (T/C) (%) = (투여군의 평균 TV)/(컨트롤군의 평균 TV) × 100

[0928]

또, 체중의 측정에는 동물용 전자 천칭을 사용하였다. 0일째의 체중 (BW0)과 n일째의 체중 (BWn)으로부터 n일째 체중 변화율 (BWCn)을 이하의 식에 의해 산출하였다.

[0929]

체중 변화율 BWCn (%) = (BWn - BW0)/BW0 × 100

[0930]

TV가 50 ~ 300 mm³가 된 누드 마우스를 선별하고, 각 군의 TV의 평균값이 균등해지도록 등수법 [MiSTAT (ver.2.1)]에 의해, 각 군 6마리의 동물을 할당하였다. 트라스투주맙 (Trastuzumab, 허셉틴, Roche)은

1 일 1 회, 1 일째 및 8 일째 (Day1, 8) 에 미정맥으로부터 투여하였다. 실시예 11 의 화합물 (Example 11) 은 1 일 1 회, 14 일간 (Day1-14) 연일 경구 투여하였다. 각 투여량 (Dose) 은 이하의 표에 나타내는 용량으로 하였다. 컨트롤 (Control) 로는 무처치군을 사용하였다.

병용 효과 및 독성의 유무의 판정은, 군 분류일 (Day0) 및 판정일 (Day15) 에 있어서의 종양 직경 및 체중에 의해 실시하였다. 또한, 투여 기간 중에는, 투여액량 산출을 위해, 매일 체중을 측정하였다.

결과를 이하의 표 및 도 11 에 나타냈다.

[표 51]

군	투여량 (mg/kg/day)	처리	마우스 수	사망수	TV (mm ³ , mean ± SE)
컨트롤 (무처치)	—	—	6	0	2041.3 ± 94.7
실시예 11	6.25	Days 1-14, po	6	0	448.7 ± 79.0
실시예 11	12.5	Days 1-14, po	6	0	62.0 ± 6.9
트라스투주맙	20	Days 1, 8, iv	6	0	1621.4 ± 273.5
트라스투주맙	40	Days 1, 8, iv	6	0	1518.8 ± 204.2
실시예 11 + 트라스투주맙	6.25 + 20	Days 1-14, po + Days 1, 8, iv	6	0	149.5 ± 62.6
실시예 11 + 트라스투주맙	12.5 + 20	Days 1-14, po + Days 1, 8, iv	6	0	7.4 ± 3.5
실시예 11 + 트라스투주맙	6.25 + 40	Days 1-14, po + Days 1, 8, iv	6	0	39.6 ± 8.6
실시예 11 + 트라스투주맙	12.5 + 40	Days 1-14, po + Days 1, 8, iv	6	0	17.3 ± 3.6

군	Dunnett test vs 컨트롤	Aspin-Welch t-test vs 실시예 11, Tmab	T/C (%)	BWC (%, Mean ± SE)
컨트롤 (무처치)	—	—	100.0	8.43 ± 1.38
실시예 11	***	—	22.0	3.69 ± 0.75
실시예 11	***	—	3.0	3.79 ± 1.07
트라스투주맙	ns	—	79.4	10.82 ± 0.90
트라스투주맙	*	—	74.4	9.22 ± 1.00
실시예 11 + 트라스투주맙	***	*, **	7.3	6.43 ± 1.11
실시예 11 + 트라스투주맙	***	***, **	0.4	3.03 ± 1.09
실시예 11 + 트라스투주맙	***	*, ***	1.9	5.76 ± 0.50
실시예 11 + 트라스투주맙	***	***, ***	0.8	4.81 ± 0.99

Abbreviations: Tmab, trastuzumab; po, per os; iv, intravenous; SE, standard error; ns, not significant; *, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001

각 군의 15 일째 (Day15) 의 TV 를 Dunnett 검정으로 해석한 결과 (Dunnett test vs 컨트롤), 트라스투주맙 (20 mg/kg/day 투여군을 제외한다) 또는 실시예 11 의 단독 투여군, 및 트라스투주맙/실시예 11 투여군 (Example 11 + Trastuzumab) 의 병용 투여군은 컨트롤군에 비하여, TV 가 유의하게 낮은 것이 나타났다. 또한 Aspin-Welch 의 t 검정으로 해석한 결과, 트라스투주맙/실시예 11 (Example 11 + Trastuzumab) 의 병용 투여군의 TV 는, 트라스투주맙군 또는 실시예 11 의 단독 투여군에 비하여, 유의하게 낮은 것이 나타났다. 또, 판정일에 있어서의 병용 투여군의 평균 체중 변화율 (BWC) 은, 트라스투주맙군 또는 실시예 11 군의 단독 투여군과 비교하여, 독성의 증강을 수반하지 않는 것이었다.

시험예 16 피리미딘 화합물과 트라스투주맙 (Trastuzumab) 과 퍼투주맙 (Pertuzumab) 의 조합 (in vivo)

인간 위암 유래의 종양 세포인 4-1ST 는 실험 동물 종양 연구소로부터 프래그먼트 종양으로서 얻었다. 6 주령의 웅성 누드 마우스 (BALB/cAJcl-nu/nu, 니혼 클레아 주식회사) 의 피하에서 이식 개체 후 약 1 개월의 종양을 적출하고, 가로 세로 약 2 mm 의 프래그먼트를 제조하였다. 프래그먼트 1 개를 이식침에 채워넣고, 누드

마우스의 우측 최후위 늑골 부근으로부터 피하에 찔러, 우측 배부까지 진입시키고 내통을 눌러 종양을 압출하여 이식하였다. 종양 직경의 측정에는 전자 노기스를 사용하고, 1 마리씩 종양의 장경 및 단경을 전자 노기스의 측정면 사이에 놓고 측정하였다 (Day0, 5, 8, 12 및 15). 이 장경 및 단경으로부터 종양 체적 (tumor volume, TV) 을 산출하였다. 산출된 종양 체적으로부터 상대 종양 체적 변화율 (T/C) 을 산출하였다. TV 및 T/C 는 이하의 식으로부터 산출하였다.

[0938] 종양 체적 (TV) (mm^3) = (장경, mm) $\times$ (단경, mm) $\times$ (단경, mm)/2

[0939] 상대 종양 체적 변화율 (T/C) (%) = (투여군의 평균 TV)/(컨트롤군의 평균 TV) $\times$ 100

[0940] 또, 체중의 측정에는 동물용 전자 천칭을 사용하였다. 0 일째의 체중 (BW0) 과 n 일째의 체중 (BWn) 으로부터 n 일째 체중 변화율 (BWCn) 을 이하의 식에 의해 산출하였다.

[0941] 체중 변화율 BWCn (%) = (BWn - BW0)/BW0 $\times$ 100

[0942] TV 가 100 ~ 300 mm^3 가 된 누드 마우스를 선별하고, 각 군의 TV 의 평균값이 균등해지도록 등수법 [MiSTAT (ver.2.0)] 에 의해, 각 군 6 마리의 동물을 할당하였다. 트라스투주맵 (T-mab, 허셉틴, Roche) 및 퍼투주맵 (P-mab, 퍼제타, Roche) 는 1 일 1 회, 1 일째 (Day1) 에 미정맥으로부터 투여하였다. 실시예 11 은 1 일 1 회, 14 일간 (Day1-14) 연일 경구 투여하였다. 각 투여량 (Dose) 은 이하의 표에 나타내는 용량으로 하였다. 컨트롤 (Control) 로는 무처리군을 사용하였다.

[0943] 병용 효과 및 독성의 유무의 판정은, 군 분류일 (Day0) 및 판정일 (Day15) 에 있어서의 종양 직경 및 체중에 의해 실시하였다. 또한, 투여 기간 중에는, 투여액량 산출을 위해, 매일 체중을 측정하였다.

[0944] TV = 0 의 개체가 확인된 경우에는, Complete Response (이하 CR) 룰도 평가 항목으로서 설정하였다. 또한, CR 의 판정에는 TV = 0 을 기준으로 한 Clinical CR (cCR) 과 병리학적 검사에 기초한 Pathological CR (pCR) 을 사용하였다. 트라스투주맵/퍼투주맵/실시예 11 의 3 제 병용 투여군 (Example 11 + T-mab/P-mab) 의 CR 룰과 대응하는 동일 용량의 실시예 11 단독 투여군 및 트라스투주맵/퍼투주맵 병용 투여군의 CR 룰의 차의 유의성을 Fisher 의 직접 검정으로 해석하였다.

[0945] CR 룰 = (CR 이 확인된 군의 CR 개체수)/(CR 이 확인된 군의 전체 개체수) $\times$ 100

[0946] 결과를 이하의 표 및 도 12 에 나타냈다.

[0947] [표 52]

군	투여량 (mg/kg/day)	처리	동물 수	사망 수	TV (mm ³ , mean ± SE)	Dunnett's test vs 컨트롤	Aspin-Welch's t- test vs 실시에 11, T-mab/P-mab
컨트롤	—	—	6	0	1714.1 ± 175.9	—	—
실시에 11	6.25	Days 1-14, po	6	0	295.9 ± 67.3	***	—
실시에 11	12.5	Days 1-14, po	6	0	31.9 ± 10.7	***	—
T-mab/P-mab	10/20	Day 1, iv / Day 1, iv	6	0	52.8 ± 13.0	***	—
실시에 11 + T-mab/P-mab	6.25 + 10/20	Days 1-14, po + Day 1, iv / Day 1, iv	6	0	0.0 ± 0.0	***	***
실시에 11 + T-mab/P-mab	12.5 + 10/20	Days 1-14, po + Day 1, iv / Day 1, iv	6	0	0.0 ± 0.0	***	***

군	T/C (%)	eCR (%)	Fisher's exact test vs 실시에 11, T-mab/P-mab	pCR (%)	Fisher's exact test vs 실시에 11, T-mab/P-mab	BWC (%, Mean ± SE)
컨트롤	100.0	—	—	—	—	9.71 ± 2.18
실시에 11	17.3	0 (0)	—	0 (0)	—	5.93 ± 0.25
실시에 11	1.9	33 (2)	—	33 (2)	—	4.77 ± 1.14
T-mab/P-mab	3.1	17 (1)	—	17 (1)	—	8.70 ± 1.50
실시에 11 + T-mab/P-mab	0.0	100 (6)	***, *	33 (2)	ns, ns	6.68 ± 2.11
실시에 11 + T-mab/P-mab	0.0	100 (6)	ns, *	100 (6)	ns, *	5.20 ± 0.85

Abbreviations: T-mab, Trastuzumab; P-mab, Pertuzumab; po, per os; iv, intravenous; SE, standard error; eCR, clinical CR; pCR, pathological CR; ns, not significant; *, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001

[0948]

[0949]

각 군의 15 일째 (Day15)의 TV를 Dunnett 검정으로 해석한 결과 (Dunnett test vs 컨트롤), 실시에 11의 단독 투여군, 트라스투주맙/퍼투주맙의 2 제 병용 투여군 (T-mab/P-mab), 및 트라스투주맙/퍼투주맙/실시에 11의 3 제 병용 투여군 (실시에 11 + T-mab/P-mab)은 컨트롤군에 비하여, TV가 유의하게 낮은 것이 나타났다. 또한 Aspin-Welch의 t 검정으로 해석한 결과, 트라스투주맙/퍼투주맙/실시에 11의 3 제 병용 투여군의 TV는, 실시에 11의 단독 투여군, 및 트라스투주맙/퍼투주맙의 2 제 병용 투여군에 비하여, 유의하게 낮은 것이 나타났다. 또, 판정일에 있어서의 트라스투주맙/퍼투주맙/실시에 11의 3 제 병용 투여군의 평균 체중 변화율 (BWC)은, 실시에 11의 단독 투여군, 및 트라스투주맙/퍼투주맙의 2 제 병용 투여군과 비교하여, 독성의 증상을 수반하지 않는 것이었다.

[0950]

시험예 17 피리미딘 화합물과 트라스투주맙 엠탄신 (Trastuzumab emtansine)의 조합 (in vivo)

[0951]

트라스투주맙 (Trastuzumab) 대신에 트라스투주맙 엠탄신 (Trastuzumab emtansine, 캐사일라, Roche)을 사용하고, 트라스투주맙 엠탄신을 1 일 1 회, 1 일째 (Day1)에 미정맥으로부터 투여한 것 이외에는, 시험예 15와 동일한 방법으로 실시하였다. 각 투여량 (Dose)은 이하의 표에 나타내는 용량으로 하였다. 컨트롤 (Control)로는 무처리군을 사용하였다.

[0952]

결과를 이하의 표 및 도 13에 나타냈다.

[0953] [표 53]

약물	투여량 (mg/kg/day)	처리	동물 수	시망 수	TV (mm ³ , Mean ± SE)
컨트롤 (무처리)	—	—	6	0	1609.5 ± 138.9
실시에 11	6.25	Days 1-14, po	6	0	233.6 ± 42.6
트라스투주맙 엠탄신	1.88	Day 1, iv	6	0	1183.2 ± 229.0
실시에 11 + 트라스투주맙 엠탄신	6.25 + 1.88	Days 1-14, po + Day 1, iv	6	0	115.9 ± 11.2

약물	<i>p</i> -값 (Dunnett's test) vs 컨트롤	<i>p</i> -값 (Aspin-Welch's <i>t</i> -test) vs 실시에 11 단일 요법	<i>p</i> -값 (Aspin-Welch's <i>t</i> -test) vs 트라스투주맙 엠탄신 단일 요법	T/C (%)	BWC (%, Mean ± SE)
컨트롤 (무처리)	—	—	—	100.0	10.4 ± 2.2
실시에 11	***	—	—	14.5	4.0 ± 0.7
트라스투주맙 엠탄신	*	—	—	73.5	8.2 ± 1.1
실시에 11 + 트라스투주맙 엠탄신	***	*	**	7.2	7.4 ± 1.1

Abbreviations: po, per os; iv, intravenous; SE, standard error; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

[0954]

[0955]

각 군의 15 일째 (Day15) 의 TV 를 Dunnett 검정으로 해석한 결과, 트라스투주맙 엠탄신군 또는 실시에 11 군의 단독 투여군, 및 트라스투주맙 엠탄신/실시에 11 군의 병용 투여군 (트라스투주맙 엠탄신 + 실시에 11) 은, 컨트롤군에 비하여, TV 가 유의하게 낮은 것이 나타났다. 또한 Aspin-Welch 의 *t* 검정으로 해석한 결과, 트라스투주맙 엠탄신/실시에 11 군의 병용 투여군의 TV 는, 트라스투주맙 엠탄신군 또는 실시에 11 군의 단독 투여군에 비하여, 유의하게 낮은 것이 나타났다. 또, 판정일에 있어서의 병용 투여군의 평균 체중 변화율 (BWC) 은, 트라스투주맙 엠탄신군 또는 실시에 11 군의 단독 투여군과 비교하여, 독성의 증강을 수반하지 않는 것이었다.

[0956]

시험예 18 피리미딘 화합물과 카페시타빈 (Capecitabine) 의 조합 (in vivo)

[0957]

인간 위암 세포주인 NCI-N87 은 American Type Culture Collection (ATCC) 으로부터 얻었다. 10 % 소 태아 혈청 (FBS) 을 포함하는 RPMI-1640 (4.5 g/L 글루코오스, 10 mM HEPES 및 1 mM 피루브산나트륨 함유) (후지 필름 와코 순약 주식회사) 배지에 있어서, 5 % CO₂ 인큐베이터 중에 있어서 37 °C 에서 세포주를 배양하였다.

[0958]

NCI-N87 세포를 PBS 중에 8×10^7 세포/mL 의 농도로 재현탁시켰다.

[0959]

1 mL 투베르쿨린용 시린지와 25 G 의 주사침을 사용하여, 6 주령의 누드 마우스 (BALB/cAJcl-nu/nu, 니혼 클레아 주식회사) 의 우측 흉부의 피하에 8×10^6 세포/0.1 mL 씩 세포 현탁액을 이식하였다.

[0960]

종양 직경의 측정에는 전자 노기스를 사용하고, 종양의 장경 및 단경을 측정하여, 전술한 식으로부터 TV, T/C 를 산출하였다.

[0961] 또, 체중의 측정에는 동물용 전자 천칭을 사용하였다. 0 일째의 체중 (BW0) 과 n 일째의 체중 (BWn) 으로부터 n 일째 체중 변화율 (BWCn) 을 전술한 식에 의해 산출하였다.

[0962] TV 가 100 ~ 300 mm³ 가 된 누드 마우스를 선별하고, 각 군의 TV 의 평균값이 균등해지도록 등수법 [MiSTAT (ver.2.0)] 에 의해, 각 군 6 마리의 동물을 할당하였다. 카페시타빈 (도쿄 화학 공업 주식회사) 및 실시예 11 의 화합물 (Example 11) 은 1 일 1 회, 14 일간 (Day1-14) 연일 경구 투여하였다. 각 투여량 (Dose) 은 이하의 표에 나타내는 용량으로 하였다. 컨트롤 (Control) 로서 0.1 N HCl, 0.5 % HPMC 수용액을 사용하였다.

[0963] 병용 효과 및 독성의 유무의 판정은, 군 분류일 (Day0) 및 판정일 (Day15) 에 있어서의 종양 직경 및 체중에 의해 실시하였다. 또한, 투여 기간 중에는, 투여액량 산출을 위해, 매일 체중을 측정하였다.

[0964] 결과를 이하의 표 및 도 14, 도 15 에 나타냈다.

[0965] [표 54]

군	투여량 (mg/kg/day)	스케줄 (day)	루트	동물수		사망수	
						종양 체적 (mm ³)	
						day 15	
Mean ± S.E.							
컨트롤	-	1-14	p.o.	6	0	581.47 ± 44.61	
실시에 11	6.25	1-14	p.o.	6	0	272.43 ± 22.22	
카페시타빈	359	1-14	p.o.	6	0	250.52 ± 18.71	
카페시타빈	809	1-14	p.o.	6	2	224.76 ± 27.37	
실시에 11 + 카페시타빈	6.25+359	1-14	p.o.	6	0	121.93 ± 13.68	
실시에 11 + 카페시타빈	6.25+809	1-14	p.o.	6	0	101.34 ± 6.74	

P-값						
군	Dunnett	Aspin-Welch test			T/C (%)	BWC(%) Mean ± S.E.
		v.s. 컨트롤	v.s. 실시예			
			11 6.25 mg/kg/day	v.s. Cape 359 mg/kg/day		
컨트롤	-	-	-	-	100	6.7 ± 1.8
실시에 11	***	-	ns	ns	47	6.3 ± 0.9
카페시타빈	***	ns	-	ns	43	5.7 ± 1.3
카페시타빈	***	ns	ns	-	39	3.5 ± 4.5
실시에 11 + 카페시타빈	***	***	***	*	21	3.6 ± 1.3
실시에 11 + 카페시타빈	***	***	***	*	17	-5.4 ± 4.9

*: p<0.05 **; p<0.01 ***; p<0.001, ns: not significant (p>0.05)

[0966]

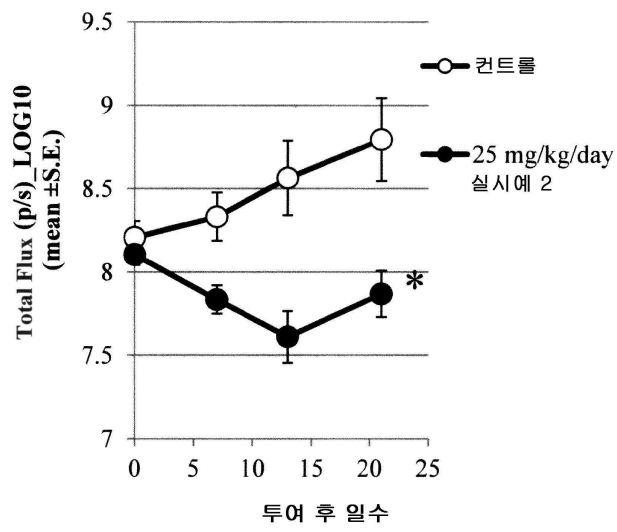
[0967] 각 군의 Day15 의 TV 를 Dunnett 검정으로 해석한 결과, 카페시타빈군 또는 Example 11 군의 단독 투여군, 및 실시예 11/카페시타빈군의 병용 투여군 (Example 11 + Capecitabine) 은 컨트롤군에 비하여, TV 가 유의하게 낮은 것이 나타났다. 또한 실시예 11/카페시타빈군의 병용 투여군의 TV 는, 카페시타빈군 또는 Example 11 군의 단독 투여군에 비하여, 유의하게 낮은 것이 나타났다. 또, 판정일에 있어서의 병용 투여군의 평균 체중 변화율 (BWC) 은, 카페시타빈군 또는 Example 11 군의 단독 투여군과 비교하여, 독성의 증강을 수반하지 않는 것이었다.

[0968] 또한, 본 명세서에 기재한 모든 문헌 및 간행물은, 그 목적에 상관없이 참조에 의해 그 전체를 본 명세서에 편입하는 것으로 한다. 또, 본 명세서는, 본원의 우선권 주장의 기초가 되는 일본 특허출원인 일본 특허출원 2020-121733호 (2020년 7월 15일 출원) 의 특허 청구의 범위, 명세서, 및 도면의 개시 내용을 포함한다.

[0969] 본 발명의 몇 가지의 실시형태를 설명하였지만, 이들 실시형태는, 예로서 제시한 것이며, 발명의 범위를 한정하는 것은 의도하고 있지 않다. 이들 신규한 실시형태는, 그 밖의 다양한 형태로 실시되는 것이 가능하며, 발명의 요지를 일탈하지 않는 범위에서, 다양한 생략, 치환, 변경을 실시할 수 있다. 이들 실시형태나 그 변형은, 발명의 범위나 요지에 포함됨과 함께, 특허 청구의 범위에 기재된 발명과 그 균등한 범위에 포함된다.

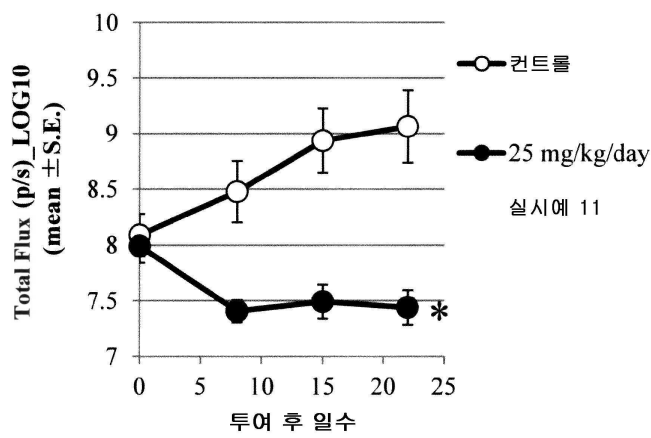
도면

도면1



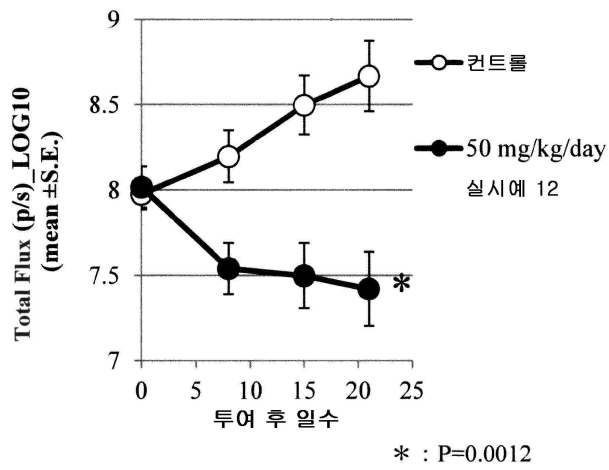
* : P=0.0077

도면2

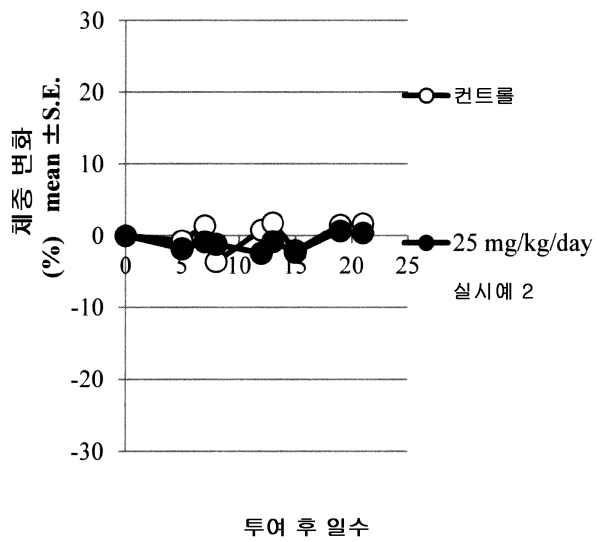


* : P=0.0007

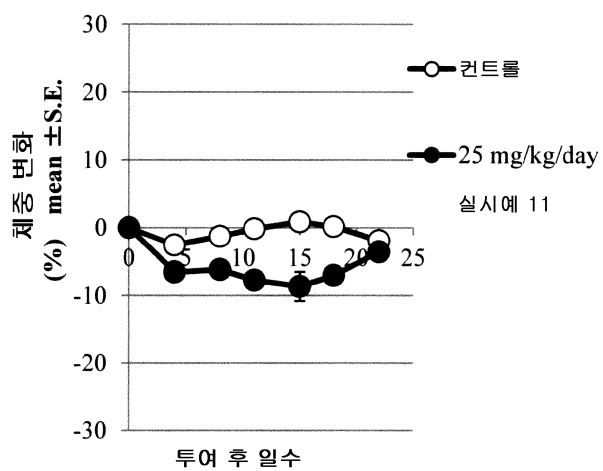
도면3



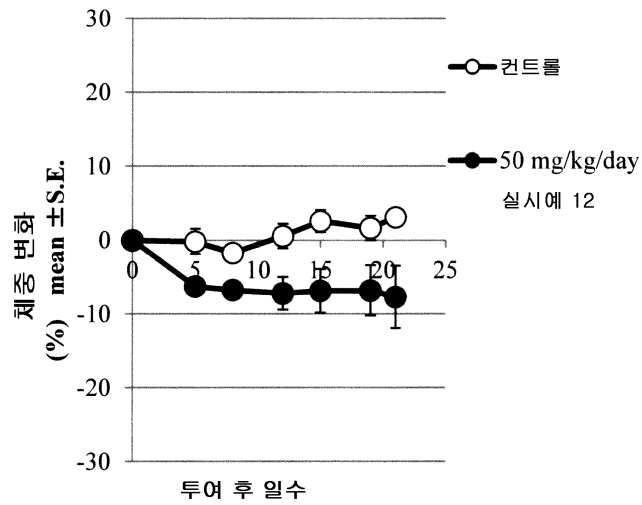
도면4



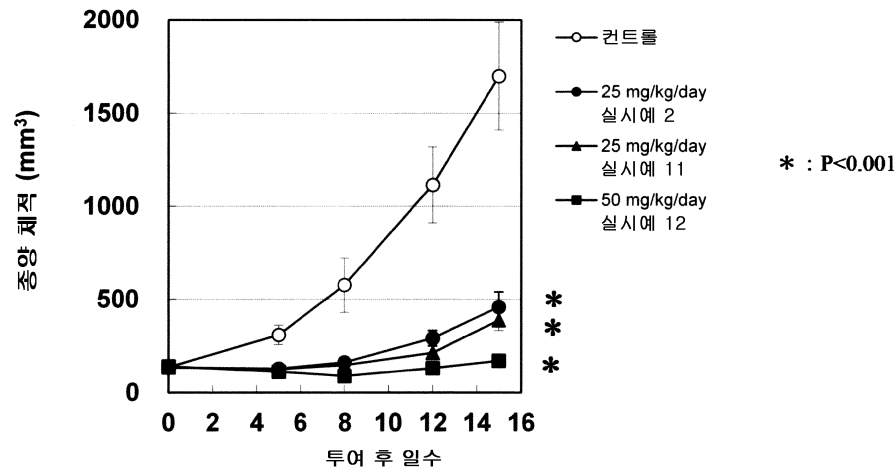
도면5



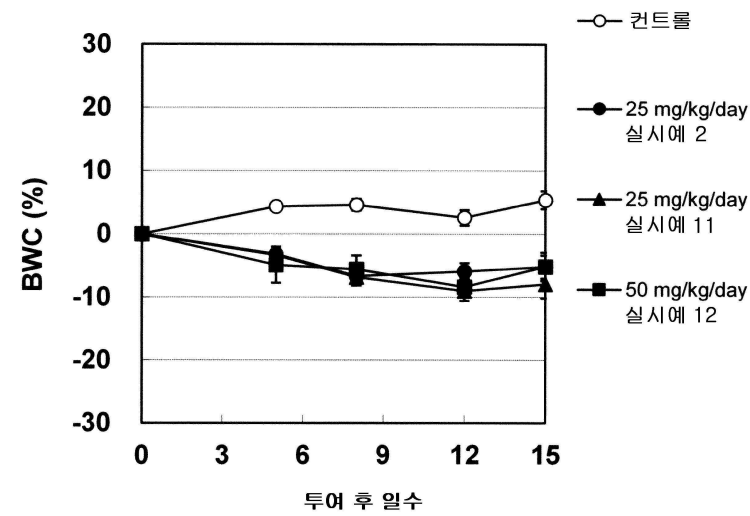
도면6



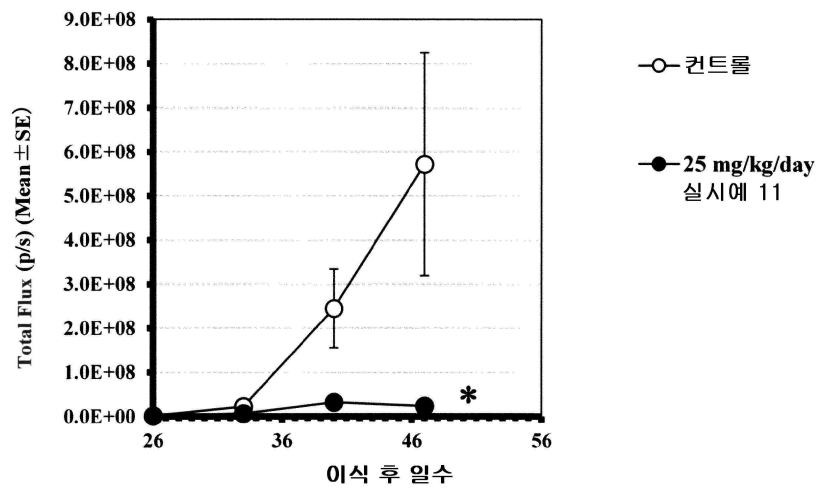
도면7



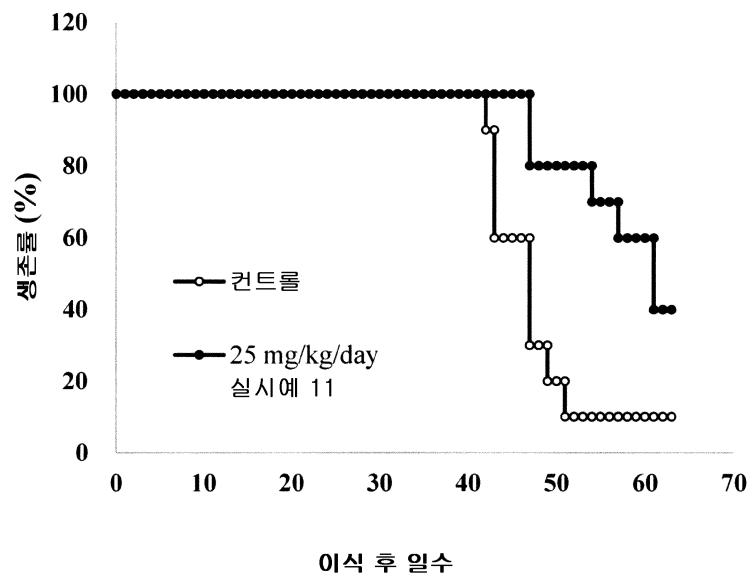
도면8



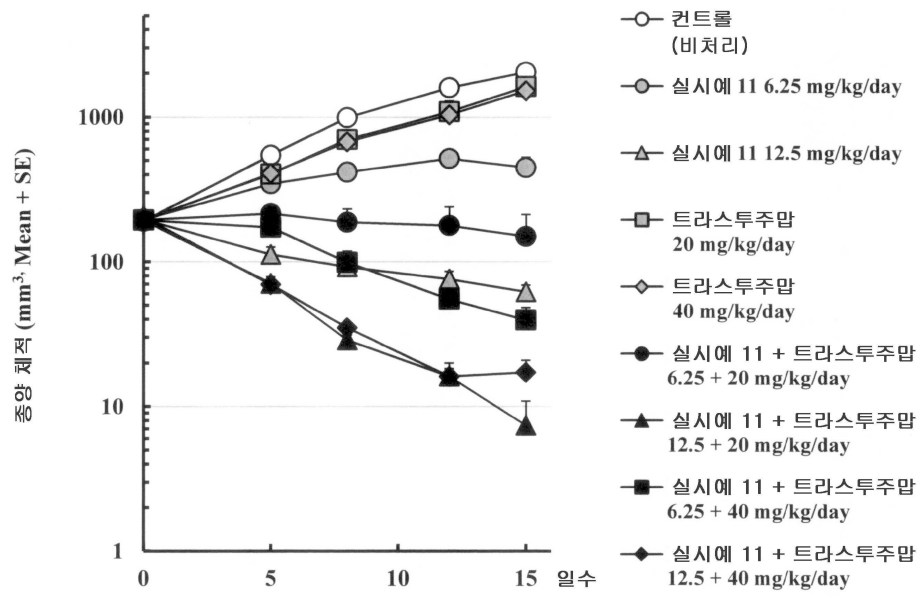
도면9



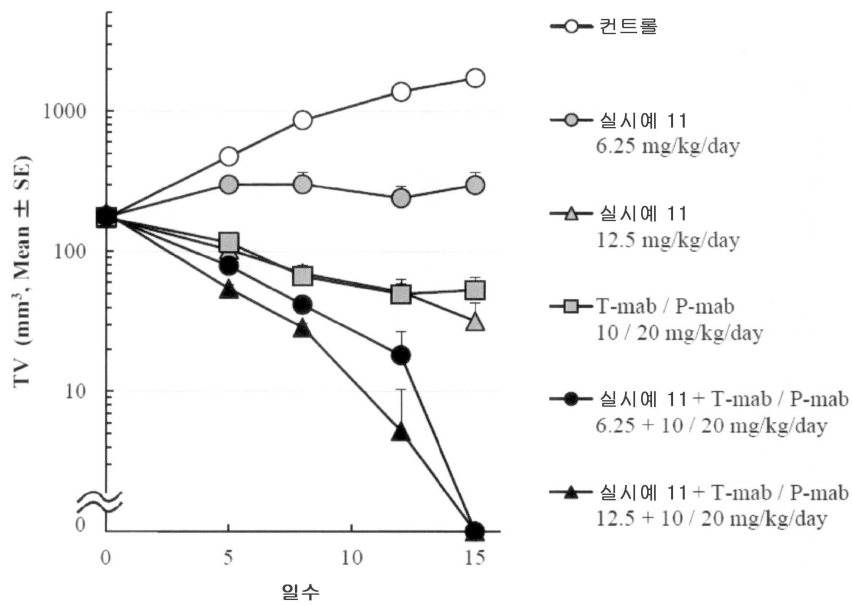
도면10



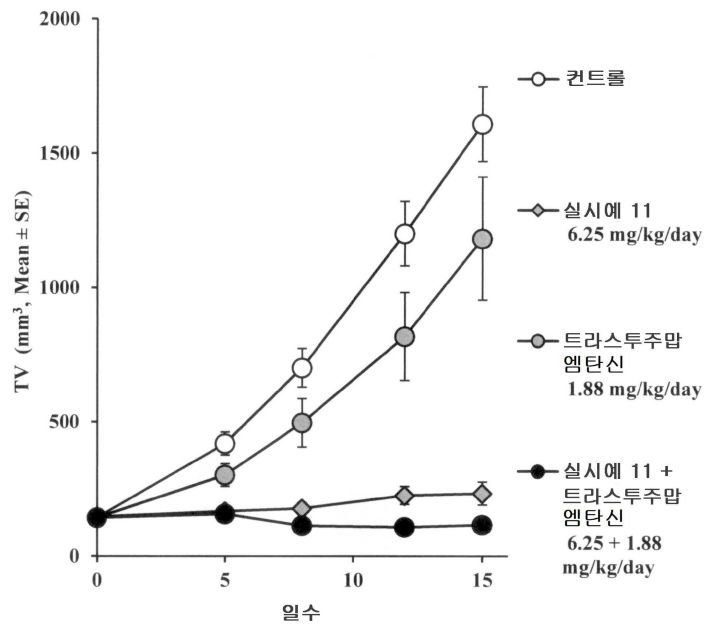
도면11



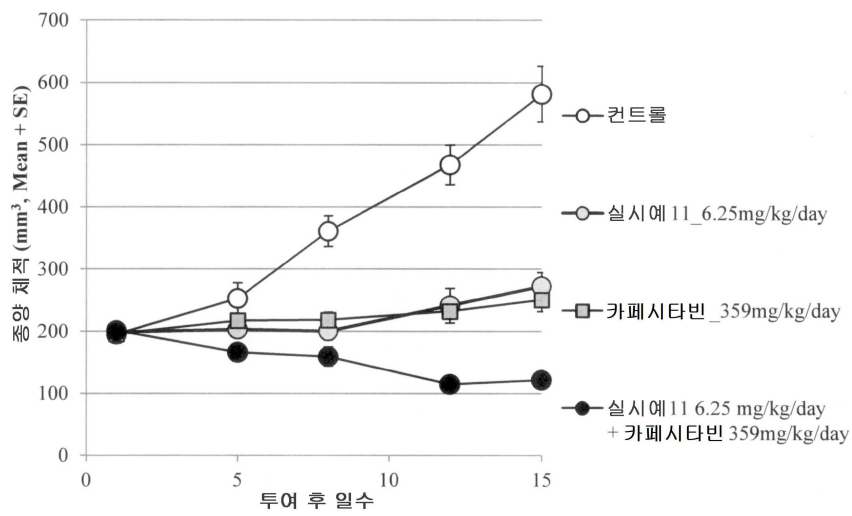
도면12



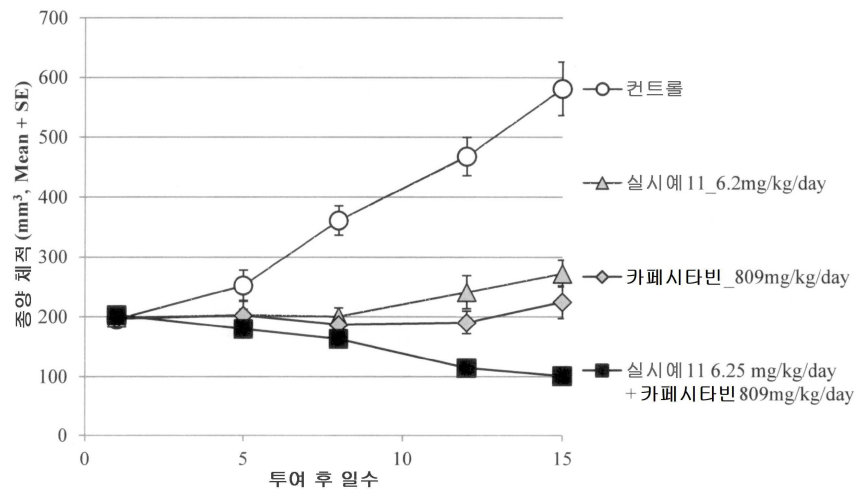
도면13



도면14



도면15



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Combination comprising a pyrimidine compound for use in treatment of tumors

<130> G2655

<150> JP 2020-121733

<151> 2020-07-15

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4664

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

gcttgcctccc aatcacagga gaaggaggag gtggaggagg agggctgctt gaggaagtat 60

aagaatgaag ttgtgaagct gagattcccc tcattggga ccggagaaac caggggagcc 120

ccccgggcag ccgcgcgccc ctccacacgg ggccctttac tgcgccgcgc gcccgcccc 180

caccctcgc agcaccgcc gccccgcgc ctccagccg ggtccagccg gagccatggg 240

gccggagccg cagtgcagc catggagctg gcggccttgt gccgtgggg gctcctctc 300

gccctcttgc cccccggagc cgcgagcacc caagtgtgca ccggcacaga catgaagctg 360

cggtccctg ccagtccga gaccacctg gacatgctcc gccaccta ccagggtgc 420

caggtgggtgc agggaaacct ggaactcacc tacctgcccc ccaatgccag cctgtccttc	480
ctgcaggata tccaggaggt gcagggttac gtgctcatcg ctcaacca agtgaggcag	540
gtcccactgc agaggctgcg gattgtgcga ggcaccacgc tctttgagga caactatgcc	600
ctggccgtgc tagacaatgg agaccgcctg aacaatacca cccctgtcac aggggcctcc	660
ccaggaggcc tgcgggagct gcagcttcga agcctcacag agatcttgaa aggaggggtc	720
ttgatccagc ggaaccccca gctctgtctac caggacacga ttttggaa ggacatcttc	780
cacaagaaca accagctggc tctcacactg atagacacca accgctctcg ggctgccac	840
ccctgttctc cgatgtgtaa gggctccgc tgctggggag agagtctga ggattgtcag	900
agcctgacgc gcactgtctg tgccgtggc tgtgcccgct gcaaggggcc actgccact	960
gactgtgcc atgagcagtg tgctgccgc tgacgggcc ccaagcactc tgactgcctg	1020
gcctgcctcc acttcaacca cagtggcatc tgtgagctgc actgccacg cctggtcacc	1080
tacaacacag acacgtttga gtccatgcc aatcccagg gccgtatc attcggcgcc	1140
agctgtgtga ctgcctgtcc ctacaactac ctttctacgg acgtgggac ctgcaccctc	1200
gtctgcccc tgcacaacca agaggtgaca gcagaggatg gaacacagcg gtgtgagaag	1260
tgcagcaagc cctgtgcccc agtgtgtctat ggtctgggca tggagcactt gcgagaggtg	1320
agggcagtta ccagtgcaa tatccaggag tttgtggct gcaagaagat ctttgggagc	1380
ctggcatctc tgccggagag ctttgatggg gaccagcct ccaacactgc cccgtccag	1440
ccagagcagc tccaagtgtt tgagactctg gaagagatca caggttacct atacatctca	1500
gcatggccgg acagcctgcc tgacctcagc gtcttcaga acctgcaagt aatccgggga	1560
cgaattctgc acaatggcgc ctactcgctg acctgcaag ggctgggcat cagctggctg	1620
gggctgcgt cactgaggga actgggcagt ggactggccc tcatccacca taacaccac	1680
ctctgcttcg tgcacacggt gccctgggac cagctcttc ggaaccgca ccaagctctg	1740
ctccactg ccaaccggcc agaggacgag tgtgtggcg agggcctggc ctgccaccag	1800
ctgtgcgcc gagggcactg ctggggcca gggccacc agtgtgtcaa ctgcagccag	1860
ttccttcggg gccaggagtg cgtggaggaa tgccagtagc tgcaggggt cccaggag	1920
tatgtgaatg ccaggcactg tttccgtgc caccctgagt gtcagccca gaatggctca	1980
gtacctgtt ttggaccgga ggctgaccag tgtgtggcct gtgcccacta taaggacct	2040
cccttctgcg tggcccgtg cccagcgggt gtgaaacctg acctctcta catgccatc	2100
tggaagtctc cagatgagga gggcgcatgc cagccttgc ccatcaactg caccactcc	2160
tgtgtggacc tggatgaaa gggctgcccc gccagacaga gagccagccc tctgacgtcc	2220

atcatctctg cggtggttgg cattctgctg gtcgtggtct tgggggtggt ctttgggatc	2280
ctcatcaagc gacggcagca gaagatccgg aagtacacga tgcggagact gctgcaggaa	2340
acggagctgg tggagccgct gacacctagc ggagcgatgc ccaaccaggc gcagatgcgg	2400
atcctgaaag agacggagct gaggaagggt aaggtgcttg gatctggcgc ttttggcaca	2460
gtctacaagg gcatctggat ccctgatggg gagaatgtga aaattccagt ggccatcaaa	2520
gtgttgaggg aaaacacatc ccccaaagcc aacaaagaaa tcttagacga agcatacgtg	2580
atggctgggt tgggctcccc atatgtctcc cgcttcttgg gcatctgcct gacatccacg	2640
gtgcagctgg tgacacagct tatgcctat ggctgcctct tagaccatgt ccgggaaaac	2700
cgcgagcgc tgggctccca ggacctgctg aactggtgta tgcagattgc caaggggatg	2760
agctacctgg aggatgtgcg gctcgtacac agggacttgg ccgctcggaa cgtgctggtc	2820
aagagtccca accatgtcaa aattacagac ttcgggctgg ctcggtgct ggacattgac	2880
gagacagagt accatgcaga tgggggcaag gtcccatca agtggatggc gctggagtcc	2940
attctccgcc ggcggttcac ccaccagagt gatgtgtgga gttatggtgt gactgtgtgg	3000
gagctgatga cttttggggc caaaccttac gatgggatcc cagcccgga gatccctgac	3060
ctgctggaaa agggggagcg gctgccccag cccccatct gcaccattga tgtctacatg	3120
atcatggtca aatgttggat gattgactct gaatgtcggc caagattccg ggagtgggtg	3180
tctgaattct cccgcatggc cagggacccc cagcgctttg tggcatcca gaatgaggac	3240
ttgggcccag ccagtcctt ggacagcacc ttctaccgt cactgctgga ggacgatgac	3300
atgggggacc tggatggatgc tgaggagtat ctggtacccc agcagggtt cttctgtcca	3360
gacctgccc cgggcgctgg gggcatggtc caccacaggc accgcagctc atctaccagg	3420
agtggcggtg gggacctgac actagggtg gagccctctg aagaggagcg ccccaggtct	3480
ccactggcac cctccgaagg ggctggctcc gatgtatttg atggtgacct gggaatgggg	3540
gcagccaagg ggctgcaaag cctccccaca catgaccca gccctctaca gcggtacagt	3600
gaggaccca cagtacctt gccctctgag actgatggct acgttgcccc cctgacctgc	3660
agccccagc ctgaatatgt gaaccagcca gatgttcggc ccagcccc ttcgccccga	3720
gagggccctc tgctgtctgc ccgacctgct ggtgccactc tggaaaggcc caagactctc	3780
tccccaggga agaattgggt cgtcaaagac gttttgcct ttgggggtgc cgtggagaac	3840
cccagtgact tgacaccca gggaggagct gccctcagc cccacctcc tctgccttc	3900
agcccagcct tcgacaacct ctattactgg gaccaggacc caccagagcg gggggctcca	3960

cccagcacct tcaaaggac acctacggca gagaaccag agtacctggg tctggacgtg 4020
ccagtgtgaa ccagaaggcc aagtcgcag aagccctgat gtgtcctcag ggagcagga 4080
aggcctgact tctgttgga tcaagagtg ggaggccct ccgaccactt ccagggaac 4140
ctgccaatgcc aggaacctgt cctaaggaac ctcccttctt gcttgagttc ccagatggct 4200
ggaaggggtc cagcctcgtt ggaagaggaa cagcactggg gactctttgt ggattctgag 4260
gccctgcccc atgagactct aggggccagt ggatgccaca gccagcttg gccctttcct 4320
tccagatcct gggctactgaa agccttaggg aagctggcct gagaggggaa gcggccctaa 4380

gggagtgtct aagaacaaaa gcgaccatt cagagactgt ccctgaaacc tagtactgcc 4440
ccccatgagg aaggaacagc aatggtgtca gtatccaggc tttgtacaga gtgcttttct 4500
gtttagtttt tacttttttt gttttgtttt tttaaagatg aaataaagac ccagggggag 4560
aatgggtgtt gtatggggag gcaagtgtgg ggggtccttc tccacacca ctttgtccat 4620
ttgcaaatat attttgaaa acagctaaaa aaaaaaaaaa aaaa 4664

<210> 2

<211> 1255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu

1	5	10	15
Pro	Pro	Gly	Ala
Ala	Ser	Thr	Gln
Val	Cys	Thr	Gly
Thr	Asp	Met	Lys
20	25	30	
Leu	Arg	Leu	Pro
Ala	Ser	Pro	Glu
Thr	His	Leu	Asp
Met	Leu	Arg	His
35	40	45	
Leu	Tyr	Gln	Gly
Cys	Gln	Val	Val
Gln	Gly	Asn	Leu
Glu	Leu	Thr	Tyr
50	55	60	
Leu	Pro	Thr	Asn
Ala	Ser	Leu	Ser
Phe	Leu	Gln	Asp
Ile	Gln	Glu	Val
65	70	75	80
Gln	Gly	Tyr	Val
Leu	Ile	Ala	His
Asn	Gln	Val	Arg
Gln	Val	Pro	Leu
85	90	95	
Gln	Arg	Leu	Arg
Ile	Val	Arg	Gly
Thr	Gln	Leu	Phe
Glu	Asp	Asn	Tyr
100	105	110	
Ala	Leu	Ala	Val
Leu	Asp	Asn	Gly
Asp	Pro	Leu	Asn
Asn	Thr	Thr	Pro

115 120 125
Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser

130 135 140
Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln

145 150 155 160
Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn

165 170 175
Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys

180 185 190
His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser

195 200 205
Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys

210 215 220
Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys

225 230 235 240
Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu

245 250 255
His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val

260 265 270
Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg

275 280 285
Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu

290 295 300
Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln

305 310 315 320
Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys

325 330 335
Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu

340 345 350
Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys

355 360 365

Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp
 370 375 380
 Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe
 385 390 395 400
 Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro
 405 410 415
 Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg
 420 425 430
 Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu
 435 440 445
 Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly
 450 455 460
 Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val
 465 470 475 480
 Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr
 485 490 495
 Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His
 500 505 510
 Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
 515 520 525
 Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
 530 535 540
 Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
 545 550 555 560
 Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys
 565 570 575
 Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp
 580 585 590
 Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu
 595 600 605
 Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln

610 615 620
 Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys
 625 630 635 640
 Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser

 645 650 655
 Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly
 660 665 670
 Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
 675 680 685
 Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly
 690 695 700
 Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu

 705 710 715 720
 Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
 725 730 735
 Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
 740 745 750
 Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu
 755 760 765
 Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg

 770 775 780
 Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu
 785 790 795 800
 Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
 805 810 815
 Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly
 820 825 830
 Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala

 835 840 845
 Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe
 850 855 860

Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
 865 870 875 880
 Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg
 885 890 895
 Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
 900 905 910
 Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala
 915 920 925
 Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
 930 935 940
 Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met
 945 950 955 960
 Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe
 965 970 975
 Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu
 980 985 990
 Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu
 995 1000 1005
 Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr
 1010 1015 1020
 Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly
 1025 1030 1035
 Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg
 1040 1045 1050
 Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu
 1055 1060 1065
 Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser
 1070 1075 1080
 Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu
 1085 1090 1095
 Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser

1100 1105 1110
 Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val
 1115 1120 1125
 Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro
 1130 1135 1140
 Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro

1145 1150 1155
 Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu
 1160 1165 1170
 Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly
 1175 1180 1185
 Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala
 1190 1195 1200
 Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp

1205 1210 1215
 Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro
 1220 1225 1230
 Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr
 1235 1240 1245
 Leu Gly Leu Asp Val Pro Val
 1250 1255

<210> 3

<211> 4940

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

aagttcctgt gttcttttatt ctactctccg ctgaagtcca cacagtttaa attaaagttc 60

ccggattttt gtgggcgcct gccccgcccc tcgtccccct gctgtgtcca tatatcgagg 120

cgatagggtt aagggaaggc ggacgcctga tgggttaatg agcaaactga agtgttttcc 180

atgatctttt ttgagtcgca attgaagtac cacctcccga gggtgattgc ttcccattgc 240

ggggtagaac ctttgcgtgc ctgttcacca ctctacctcc agcacagaat ttggcttatg 300

cctactcaat gtgaagatga tgaggatgaa aacctttgtg atgatccact tccacttaat 360

gaatggtggc aaagcaaagc tatattcaag accacatgca aagctactcc ctgagcaaag 420
 agtcacagat aaaacggggg caccagtaga atggccagga caaacgcagt gcagcacaga 480

gactcagacc ctggcagcca tgcctgcgca ggcagtgatg agagtgacat gtactgttgt 540
 ggacatgcac aaaagtgaga tacttcaaag attccagaag atatgccccg ggggtcctgg 600
 aagccacaag tgtgcaccgg cacagacatg aagctgcggc tccctgccag tcccagagacc 660
 cacctggaca tgctccgcca cctctaccag ggctgccagg tggcgcagg aaacctggaa 720
 ctacactacc tgcccacaa tgccagcctg tccttctgc aggatatcca ggaggtgcag 780
 ggctactgac tcctcgtca caaccaagtg aggcaggtcc cactgcagag gctgcggatt 840
 gtgcgaggca cccagctctt tgaggacaac tatgccctgg ccgtgctaga caatggagac 900

ccgtgaaca ataccacccc tgtcacaggg gcctccccag gaggcctgcg ggagctgcag 960
 ctctgaagcc tcacagagat ctgaaagga ggggtcttga tccagcggaa ccccagctc 1020
 tgctaccagg acacgatctt gtggaaggac atcttcaca agaacaacca gctggctctc 1080
 aactgatag acaccaaccg ctctcgggcc tgccaccct gttctccgat gtgtaagggc 1140
 tcccgtgct ggggagagag ttctgaggat tgcagagcc tgacgcgcac tgtctgtgcc 1200
 ggtggctgtg cccgtgcaa ggggccactg cccactgact gctgccatga gcagtgtgct 1260
 gccggtgca cgggccccaa gcactctgac tgctggcct gcctccactt caaccacagt 1320

ggcatctgtg agctgcactg cccagccctg gtcacctaca acacagacac gtttgagtc 1380
 atgccaate ccgagggcgg gtatacttc ggcgccagct gtgtgactgc ctgtccctac 1440
 aactaccttt ctacggacgt gggatcctgc accctcgtct gcccctgca caaccaagag 1500
 gtgacagcag aggatggaac acagcgggtg gagaagtga gcaagccctg tgcccagtg 1560
 tgctatggtc tgggcatgga gcacttgcga gaggtgaggg cagttaccag tgccaatac 1620
 caggagtttg ctggctgcaa gaagatcttt gggagcctgg catttctgcc ggagagcttt 1680
 gatggggacc cagcctcaa cactgccccg ctccagccag agcagctcca agtgtttag 1740

actctggaag agatcacagg ttacctatac atctcagcat ggccggacag cctgcctgac 1800
 ctacgcgtct tccagaacct gcaagtaac cggggacgaa ttctgcacaa tggcgctac 1860
 tcgtgaccc tgcaagggtc gggcatcagc tggtggggc tgcgtcact gagggaaactg 1920
 ggcagtggac tggccctcat ccaccataac acccactct gcttcgtgca cagggtgcc 1980
 tgggaccagc tctttcgaa cccgcacaa gctctgctcc aactgcca cggccagag 2040
 gacgagtgtg tgggcgaggg cctggcctgc caccagctgt gcgccgagg gcactgctgg 2100

ggtccagggc ccaccagtg tgtcaactgc agccagttcc ttcggggcca ggagtgcgtg 2160

 gaggaatgcc gagiactgca ggggctcccc agggagtatg tgaatgccag gcactgtttg 2220
 ccgtgccacc ctgagtgtca gccccagaat ggctcagtga cctgttttgg accggagget 2280
 gaccagtgtg tggcctgtgc ccactataag gaccctccct tctgcgtggc ccgtgcccc 2340
 agcgggtgtg aacctgacct ctctcatatg cccatctgga agtttccaga tgaggagggc 2400
 gcatgccagc cttgccccat caactgcacc cactcctgtg tggacctgga tgacaagggc 2460
 tgccccgcg agcagagagc cagccctctg acgtccatca tctctgcggt ggttggcatt 2520
 ctgctggtcg tggctcttggg ggtggtcttt gggatcctca tcaagcgacg gcagcagaag 2580

 atccggaagt acacgatcg gagactgctg caggaaacgg agctgggtgga gccgctgaca 2640
 cctagcggag cgatgccaa ccaggcgcag atgcggatcc tgaaagagac ggagctgagg 2700
 aaggtgaagg tgcctggatc tggcgctttt ggcacagtct acaaggcat ctggatccct 2760
 gatggggaga atgtgaaaat tccagtggcc atcaaagtgt tgagggaaaa cacatcccc 2820
 aaagccaaca aagaaatctt agacgaagca tacgtgatgg ctggtgtggg ctccccatat 2880
 gtctccgcc ttctggcat ctgctgaca tccacgtgc agctgggtgac acagcttatg 2940
 ccctatggct gcctcttaga ccatgtccgg gaaaaccgag gacgcctggg ctcccaggac 3000

 ctgctgaact ggtgtatgca gattgccaag gggatgagct acctggagga tgtgcggctc 3060
 gtacacaggg acttggccgc tcggaacgtg ctggtcaaga gtccaacca tgtcaaaatt 3120
 acagacttcg ggctggctcg gctgctggac attgacgaga cagagtacca tgcagatggg 3180
 ggcaagggtc ccatcaagtg gatggcgtg gattccattc tccgccggcg gttcacccac 3240
 cagagtgatg tgtggagtta tgggtgtgact gtgtgggagc tgatgacttt tggggccaaa 3300
 ccttacgatg ggtatccagc ccgggagatc cctgacctgc tggaaaaggg ggagcggctg 3360
 ccccagcccc ccatctgcac cattgatgtc tacatgatca tgggtcaaag ttggatgatt 3420

 gactctgaat gtcggccaag attccgggag ttggtgtctg aattctccg catggccagg 3480
 gacccccagc gctttgttgt catccagaat gaggacttgg gccagccag tcccttggac 3540
 agcaccttct accgctcact gctggaggac gatgacatgg gggacctggt ggatgctgag 3600
 gagtatctgg taccccagca gggcttcttc tgtccagacc ctgccccggg cgctgggggc 3660
 atggtccacc acaggcaccg cagctcatct accaggagtg gcggtgggga cctgacacta 3720
 gggctggagc cctctgaaga ggaggcccc aggtctccac tggcacctc cgaaggggct 3780
 ggctccgatg tatttgatgg tgacctggga atgggggcag ccaaggggct gcaaagcctc 3840

cccacacatg accccagccc tctacagcgg tacagtgagg accccacagt acccctgccc 3900
tctgagactg atggctacgt tgccccctg acctgcagcc ccagcctga atatgtgaac 3960
cagccagatg ttcgccccca gcccccttcg ccccgagagg gccctctgcc tgctgcccga 4020
cctgctggtg ccactctgga aaggcccaag actctctccc cagggaagaa tggggtcgtc 4080
aaagacgttt ttgcctttgg gggcgccgtg gagaaccccg agtacttgac accccagga 4140
ggagctgccc ctgagcccca ccctcctcct gccttcagcc cagccttcga caacctctat 4200
tactgggacc aggaccacc agagcggggg gctccacca gcacattcaa agggacacct 4260

acggcagaga acccagagta cctgggtctg gacgtgccag tgtgaaccag aaggccaagt 4320
ccgcagaagc cctgatgtgt cctcaggag cagggaaggc ctgacttctg ctggcatcaa 4380
gaggtgggag ggcctccga ccacttcag gggaacctgc catgccagga acctgtccta 4440
aggaaccttc cttcctgctt gagttccag atggctggaa ggggtccagc ctggttgaa 4500
gaggaacagc actggggagt ctttgtgat tctgaggccc tgccaatga gactctaggg 4560
tccagtggat gccacagccc agcttgccc tttcctcca gatcctgggt actgaaagcc 4620
ttagggaagc tggcctgaga ggggaagcgg ccctaaggga gtgtctaaga acaaaagcga 4680

ccattcaga gactgtccct gaaacctagt actgcccc atgaggaagg aacagcaatg 4740
gtgtcagtat ccaggctttg tacagagtgc ttttctgttt agtttttact tttttgttt 4800
tgttttttta aagatgaaat aaagaccag ggggagaatg ggtgttgat ggggaggcaa 4860
gtgtggggg tccttctcca caccacttt gtccatttgc aaatatattt tggaaaacag 4920
ctaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4940

<210> 4

<211> 1240

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Pro Arg Gly Ser Trp Lys Pro Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met

1	5	10	15
Lys	Leu	Arg	Leu
Pro	Ala	Ser	Pro
Glu	Thr	His	Leu
Asp	Met	Leu	Arg
20	25	30	
His	Leu	Tyr	Gln
Gly	Cys	Gln	Val
Val	Gln	Gly	Asn
Leu	Glu	Leu	Thr
35	40	45	
Tyr	Leu	Pro	Thr
Asn	Ala	Ser	Leu
Ser	Phe	Leu	Gln
Asp	Ile	Gln	Glu
50	55	60	

Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro

65 70 75 80

Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn

85 90 95

Tyr Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr

100 105 110

Pro Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg

115 120 125

Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro

130 135 140

Gln Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys

145 150 155 160

Asn Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala

165 170 175

Cys His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu

180 185 190

Ser Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly

195 200 205

Cys Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln

210 215 220

Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys

225 230 235 240

Leu His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu

245 250 255

Val Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly

260 265 270

Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr

275 280 285

Leu Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn

290 295 300

Gln Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser

305 310 315 320
 Lys Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg

 325 330 335
 Glu Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys
 340 345 350
 Lys Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly
 355 360 365
 Asp Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val
 370 375 380
 Phe Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp

 385 390 395 400
 Pro Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile
 405 410 415
 Arg Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly
 420 425 430
 Leu Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser
 435 440 445
 Gly Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr

 450 455 460
 Val Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His
 465 470 475 480
 Thr Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys
 485 490 495
 His Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln
 500 505 510
 Cys Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu

 515 520 525
 Cys Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His
 530 535 540
 Cys Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr
 545 550 555 560

Cys Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys
 565 570 575
 Asp Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp
 580 585 590
 Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys
 595 600 605
 Gln Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp
 610 615 620
 Lys Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile
 625 630 635 640
 Ser Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe
 645 650 655
 Gly Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met
 660 665 670
 Arg Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser
 675 680 685
 Gly Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu
 690 695 700
 Leu Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr
 705 710 715 720
 Lys Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala
 725 730 735
 Ile Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile
 740 745 750
 Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser
 755 760 765
 Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln
 770 775 780
 Leu Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly
 785 790 795 800
 Arg Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys

805 810 815
 Gly Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala
 820 825 830
 Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp

 835 840 845
 Phe Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala
 850 855 860
 Asp Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu
 865 870 875 880
 Arg Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr
 885 890 895
 Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro

 900 905 910
 Ala Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln
 915 920 925
 Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp
 930 935 940
 Met Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu
 945 950 955 960
 Phe Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn

 965 970 975
 Glu Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser
 980 985 990
 Leu Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr
 995 1000 1005
 Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly
 1010 1015 1020
 Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg

 1025 1030 1035
 Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu
 1040 1045 1050

Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser

1055 1060 1065

Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu

1070 1075 1080

Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser

1085 1090 1095

Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val

1100 1105 1110

Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro

1115 1120 1125

Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro

1130 1135 1140

Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu

1145 1150 1155

Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly

1160 1165 1170

Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala

1175 1180 1185

Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp

1190 1195 1200

Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro

1205 1210 1215

Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr

1220 1225 1230

Leu Gly Leu Asp Val Pro Val

1235 1240

<210> 5

<211> 3633

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

atgcgaccct ccgggacggc cggggcagcg ctcttggcgc tgctggctgc gctctgcccg

60

gcgagtcggg ctctggagga aaagaaagt ttgccaaggca cgagtaacaa gctcacgcag 120
 ttgggcactt ttgaagatca ttttctcagc ctccagagga tgttcaataa ctgtgaggtg 180

gtccttggga atttggaat tacctatgtg cagaggaatt atgatcttc cttcttaaag 240
 accatccagg aggtggctgg ttatgtctc attgccctca acacagtgga gcgaattcct 300
 ttggaaaacc tgcagatcat cagaggaaat atgtactacg aaaattccta tgccttagca 360
 gtcttatcta actatgatgc aaataaaacc ggactgaagg agctgcccat gagaaattta 420
 caggaaatcc tgcattggcg cgtgcgggtc agcaacaacc ctgccctgtg caacgtggag 480
 agcatccagt ggccggacat agtcagcagt gactttctca gcaacatgtc gatggacttc 540
 cagaaccacc tgggcagctg ccaaaagtgt gatccaagct gtccaatgg gagctgctgg 600

ggtgcaggag aggagaactg ccagaaactg accaaaatca tctgtgccca gcagtgtcc 660
 gggcgctgcc gtggcaagtc cccagtgac tctgtccaca accagtgtgc tgcaggctgc 720
 acaggcccc ggagagcgca ctgcctgggtc tgccgcaaat tccgagacga agccacgtgc 780
 aaggacacct gccccact catgtcttac aacccacca cgtaccagat ggatgtgaac 840
 cccgagggca aatacagctt tgggtgccacc tgcgtgaaga agtgtccccg taattatgtg 900
 gtgacagatc acggctcgtg cgtccgagcc tgtggggccg acagctatga gatggaggaa 960
 gacggcgtcc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggccttgcc gcaaagtgtg taacggaata 1020

ggtattggtg aatttaaaga ctactctcc ataatgcta cgaatattaa acacttcaaa 1080
 aactgcacct ccatcagtg gcgtctccac atcctgccg tggcatttag gggtgactcc 1140
 ttcacacata ctctctctt ggatccacag gaactggata ttctgaaaac cgtaaaggaa 1200
 atcacagggt ttttctgat tcaggcttgg cctgaaaaca ggacggacct ccatgccttt 1260
 gagaacctag aaatcatag cggcaggacc aagcaacatg gtcagttttc tcttcagtc 1320
 gtcagcctga acataacatc cttgggatta cgtccctca aggagataag tgatggagat 1380
 gtgataattt caggaaacaa aaatttgtgc tatgcaata caataaactg gaaaaaactg 1440

tttgggacct ccggtcagaa aacaaaatt ataagcaaca gagtgaaaa cagctgcaag 1500
 gccacaggcc aggtctgcca tgccttgtgc tccccgagg gctgctgggg cccggagccc 1560
 agggactcgc tctcttgccg gaatgtcagc cgaggcaggg aatgcgtgga caagtgcac 1620
 cttctggagg gtgagccaag ggagtttgtg gagaactctg agtgcatata gtgccacca 1680
 gagtgcctgc ctaggccat gaacatcacc tgcacaggac ggggaccaga caactgtatc 1740
 cagtgtgcc actacattga cggccccac tgcgtcaaga cctgcccgc aggagtcag 1800

ggagaaaaca acaccctggt ctggaagtac gcagacgccg gccatgtgtg ccacctgtgc 1860

 catccaaact gcacctacgg atgcactggg ccaggtcttg aaggctgtcc aacgaatggg 1920
 cctaagatcc cgtccatcgc cactgggatg gtgggggccc tctctttgct gctgggtggtg 1980
 gccctgggga tcggcctctt catgcgaagg cgccacatcg ttcggaagcg cacgctgcgg 2040
 aggctgtgc aggagaggga gcttgtggag cctcttacac ccagtggaga agctcccaac 2100
 caagctctct tgaggatctt gaaggaaact gaattcaaaa agatcaaagt gctgggctcc 2160
 ggtgcgttcg gcacggtgta taagggactc tggatcccag aaggtgagaa agttaaatt 2220
 cccgtcgcta tcaaggaatt aagagaagca acatctccga aagccaacaa ggaaatcctc 2280

 gatgaagcct acgtgatggc cagcgtggac aacccccacg tgtgccgct gctgggcatc 2340
 tgctcacct ccaccgtgca gctcatcacg cagctcatgc ccttcggctg cctcctggac 2400
 tatgtccggg aacacaaaga caatatggc tcccagtacc tgcacaactg gtgtgtgcag 2460
 atcgcaaagg gcatgaacta cttggaggac cgtcgcttgg tgcaccgca cctggcagcc 2520
 aggaacgtac tggtagaaac accgcagcat gtcaagatca cagatttttg gctggccaaa 2580
 ctgctgggtg cggaagagaa agaataccat gcagaaggag gcaaagtgcc tatcaagtgg 2640
 atggcatttg aatcaatttt acacagaatc tatacccacc agagtgtgt ctggagctac 2700

 ggggtgactg tttgggagtt gatgaccttt ggatccaagc catatgacgg aatccctgcc 2760
 agcgagatct cctccatcct ggagaaagga gaacgcctcc ctacgccacc catatgtacc 2820
 atcgatgtct acatgatcat ggtcaagtgc tggatgatag acgcagatag tcgccccaaag 2880
 ttccgtgagt tgatcatcga attctccaaa atggcccagag acccccagcg ctacctgtc 2940
 attcaggggg atgaaagaat gcatttgcca agtcttacag actccaactt ctaccgtgcc 3000
 ctgatggatg aagaagacat ggacgacgtg gtggatgccg acgagtacct catcccacag 3060
 cagggttctt tcagcagccc ctccacgtca cggactcccc tctgagctc tetgagtgea 3120

 accagcaaca attccaccgt ggcttgcatl gatagaaatg ggctgcaaag ctgtcccatc 3180
 aaggaagaca gcttcttgca gcgatacagc tcagacccca caggcgctt gactgaggac 3240
 agcatagacg acaccttctt cccagtgcct gaatacataa accagtccgt tccccaaagg 3300
 cccgtgggt ctgtgcagaa tctgtctat cacaatcagc ctctgaacct cgcgcccagc 3360
 agagaccac actaccagga cccccacagc actgcagtgg gcaaccccg gtatctcaac 3420
 actgtccagc ccacctgtgt caacagcaca ttcgacagcc ctgcccactg ggcccagaaa 3480
 ggcagccacc aaattagcct ggacaacct gactaccagc aggacttctt tccaaggaa 3540

gccaagccaa atggcatctt taagggtcc acagtgaaa atgcagaata cctaagggtc 3600
 gcgccacaaa gcagtgaatt tattggagca tga 3633

<210> 6
 <211> 1210
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala
 1 5 10 15
 Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln
 20 25 30
 Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe
 35 40 45
 Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn
 50 55 60
 Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys
 65 70 75 80
 Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val
 85 90 95
 Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr
 100 105 110
 Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn
 115 120 125
 Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu
 130 135 140
 His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu
 145 150 155 160
 Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met
 165 170 175
 Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro
 180 185 190
 Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln

195 200 205
 Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg
 210 215 220
 Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys

 225 230 235 240
 Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp
 245 250 255
 Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro
 260 265 270
 Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly
 275 280 285
 Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His

 290 295 300
 Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu
 305 310 315 320
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val
 325 330 335
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn
 340 345 350
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp

 355 360 365
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr
 370 375 380
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu
 385 390 395 400
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp
 405 410 415
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln

 420 425 430
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu
 435 440 445

Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser
 450 455 460
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu
 465 470 475 480
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu
 485 490 495
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro
 500 505 510
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn
 515 520 525
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly
 530 535 540
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro
 545 550 555 560
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro
 565 570 575
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val
 580 585 590
 Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp
 595 600 605
 Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys
 610 615 620
 Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly
 625 630 635 640
 Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu
 645 650 655
 Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His
 660 665 670
 Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu
 675 680 685
 Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu

690 695 700
 Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser
 705 710 715 720
 Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu
 725 730 735
 Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser

 740 745 750
 Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser
 755 760 765
 Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser
 770 775 780
 Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp
 785 790 795 800
 Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn

 805 810 815
 Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg
 820 825 830
 Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro
 835 840 845
 Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala
 850 855 860
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp

865 870 875 880
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp
 885 890 895
 Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser
 900 905 910
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu
 915 920 925
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr

930 935 940

Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys
945 950 955 960
Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln
965 970 975
Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro
980 985 990
Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp
995 1000 1005
Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe
1010 1015 1020
Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu
1025 1030 1035
Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn
1040 1045 1050
Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg
1055 1060 1065
Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp
1070 1075 1080
Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro
1085 1090 1095
Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln
1100 1105 1110
Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro
1115 1120 1125
His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln
1130 1135 1140
Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala
1145 1150 1155
Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln
1160 1165 1170
Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys

1175	1180	1185	
Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala	Glu Tyr Leu Arg Val	Ala Pro Gln	
1190	1195	1200	
Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala			
1205	1210		
<210> 7			
<211> 3276			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 7			
atgcgacct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc tgctggctgc gctctgcccg 60
gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca cgagtaacaa gctcacgcag 120
ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga tgttcaataa ctgtgaggtg 180
gtccttggga	atttggaat	tacctatgtg	cagaggaatt atgatcttc cttcttaaag 240
accatccagg	aggctggctg	ttatgtcctc	attgccctca acacagtga gcgaattcct 300
ttggaaaacc	tcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg aaaattccta tgccttagca 360
gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg agctgcccat gagaaattta 420
cagggccaaa	agtgatgcc	aagctgtccc	aatgggagct gctggggtgc aggagaggag 480
aactgccaga	aactgaccaa	aatcatctgt	gccagcagc gctccgggcg ctgccgtggc 540
aagtcccca	gtgactgtg	ccacaaccag	tgtgtctcag gctgcacagg cccccgggag 600
agcgactgcc	tggtctgccg	caaattccga	gacgaagcca cgtgcaagga cacctgcccc 660
ccactcatgc	tctacaacc	caccacgtac	cagatggatg tgaacccga gggcaaatac 720
agctttgggt	ccacctgcgt	gaagaagtgt	ccccgtaatt atgtgggtgac agatcacggc 780
tcgtgcgtcc	gagcctgtgg	ggccgacagc	tafgagatgg aggaagacgg cgtccgcaag 840
tgtagaagt	gcgaagggcc	ttgccgcaaa	gtgtgtaacg gaataggtat tggatgaattt 900
aaagactcac	tctccataaa	tgctacgaat	attaaacact tcaaaaactg cacctccatc 960
agtggcgatc	tccacatcct	gccgtggca	tttaggggtg actccttcac acatactcct 1020
cctctggatc	cacaggaact	ggatatcttg	aaaaccgtaa aggaaatcac agggtttttg 1080
ctgattcagg	cttggcctga	aaacaggacg	gacctccatg cctttgagaa cctagaaatc 1140
atacgcggca	ggaccaagca	acatggtcag	ttttctcttg cagtcgtcag cctgaacata 1200
acatccttgg	gattacgtc	cctcaaggag	ataagtgatg gagatgtgat aatttcagga 1260
aacaaaaatt	tgtgctatgc	aaatacaata	aactggaaaa aactgttttg gacctccggt 1320

cagaaaaacca aaattataag caacagaggt gaaaacagct gcaaggccac aggccaggtc	1380
tgccatgcct tgtgctcccc cgagggtctgc tggggcccgg agcccaggga ctgcgtctct	1440
tgccggaatg tcagccgagg cagggaatgc gtggacaagt gcaaccttct ggagggtgag	1500
ccaagggagt ttgtggagaa ctctgagtgc atacagtgcc acccagagtg cctgcctcag	1560
gccatgaaca tcacctgcac aggacgggga ccagacaact gtatccagtg tgcccactac	1620
attgacggcc ccactgcgt caagacctgc ccggcaggag tcatgggaga aaacaacacc	1680
ctggtctgga agtacgcaga cgccggccat gtgtgccacc tgtgcatcc aaactgcacc	1740
tacggatgca ctgggccagg tcttgaaggc tgtccaacga atgggcctaa gatcccgtcc	1800
atcgccactg ggatggtggg ggccctcttc ttgctgctgg tgggtggcct ggggatcggc	1860
ctcttcatgc gaaggcgcca catcgttcgg aagcgcacgc tgcggaggct gctgcaggag	1920
agggagcttg tggagcctct tacacccagt ggagaagctc ccaaccaagc tctcttgagg	1980
atcttgaagg aaactgaatt caaaaagatc aaagtgtctg gctccggtgc gttcggcacg	2040
gtgtataagg gactctggat ccagaagggt gagaaagtta aaattccgt cgctatcaag	2100
gaattaagag aagcaacatc tccgaaagcc aacaaggaaa tcctcgatga agcctacgtg	2160
atggccacg tggacaacct ccacgtgtgc cgctgtctgg gcatctgcct cacctccacc	2220
gtgcagctca tcacgcagct catgcccttc ggctgcctcc tggactatgt ccgggaacac	2280
aaagacaata ttggctccca gtacctgttc aactggtgtg tgcagatcgc aaagggcatg	2340
aactacttgg aggaccgtcg cttggtgcac cgcgacctgg cagccaggaa cgtactggtg	2400
aaaacaccgc agcatgtcaa gatcacagat ttgggctgg ccaaactgct ggggtcggaa	2460
gagaaagaat accatgcaga aggaggcaaa gtgcctatca agtggatggc attggaatca	2520
attttacaca gaatctatac ccaccagagt gatgtctgga gctacggggt gactgtttgg	2580
gagttgatga ctttggatc caagccatat gacggaatcc ctgccagcga gatctcctcc	2640
atcctggaga aaggagaacg cctccctcag ccaccatat gtaccatcga tgtctacatg	2700
atcatggtca agtgtctggat gatagacgca gatagtcgcc caaagttccg tgagttgatc	2760
atcgaattct ccaaaatggc ccgagacccc cagcgctacc ttgtcattca gggggatgaa	2820
agaatgcatt tgccaagtcc tacagactcc aacttctacc gtgccctgat ggatgaagaa	2880
gacatggacg acgtggtgga tgccgacgag tacctcatcc cacagcaggg ctctctcagc	2940
agccctccca cgtcacggac tccctcctg agctctctga gtgcaaccag caacaattcc	3000
accgtggctt gcattgatag aaatgggctg caaagctgtc ccatcaagga agacagcttc	3060

ttgcagcgat acagctcaga cccacaggc gccttgactg aggacagcat agacgacacc 3120

ttctcccag tgcttggtga gtggttgtc tggaaacagt cctgtctctc aacctctctg 3180

accactcag cagcagccag tctccagtgt ccaagccagg tgcctcctcc agcatctcca 3240

gagggggaaa cagtggcaga ttgcagaca cagtga 3276

<210> 8

<211> 1091

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala

1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln

20 25 30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe

35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn

50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys

65 70 75 80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val

85 90 95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr

100 105 110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn

115 120 125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Gly Gln Lys

130 135 140

Cys Asp Pro Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu

145 150 155 160

Asn Cys Gln Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly

165 170 175

Arg Cys Arg Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala
180 185 190

Ala Gly Cys Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys
195 200 205

Phe Arg Asp Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu
210 215 220

Tyr Asn Pro Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr
225 230 235 240

Ser Phe Gly Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val
245 250 255

Thr Asp His Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu
260 265 270

Met Glu Glu Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys
275 280 285

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
290 295 300

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
305 310 315 320

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
325 330 335

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr
340 345 350

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
355 360 365

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
370 375 380

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
385 390 395 400

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
405 410 415

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp

420 425 430
 Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
 435 440 445
 Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
 450 455 460
 Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
 465 470 475 480

 Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
 485 490 495
 Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
 500 505 510
 Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
 515 520 525
 Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
 530 535 540

 His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr
 545 550 555 560
 Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His
 565 570 575
 Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro
 580 585 590
 Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala
 595 600 605

 Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg
 610 615 620
 Arg Arg His Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu
 625 630 635 640
 Arg Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln
 645 650 655
 Ala Leu Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val
 660 665 670

Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro
 675 680 685
 Glu Gly Glu Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu
 690 695 700
 Ala Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val
 705 710 715 720
 Met Ala Ser Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys
 725 730 735

 Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys
 740 745 750
 Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr
 755 760 765
 Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu
 770 775 780
 Asp Arg Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val
 785 790 795 800

 Lys Thr Pro Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu
 805 810 815
 Leu Gly Ala Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro
 820 825 830
 Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His
 835 840 845
 Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr
 850 855 860

 Phe Gly Ser Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser
 865 870 875 880
 Ile Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile
 885 890 895
 Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser
 900 905 910
 Arg Pro Lys Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg

915	920	925	
Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu			
930	935	940	
Pro Ser Pro Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu			
945	950	955	960
Asp Met Asp Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln			
	965	970	975
Gly Phe Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser			
	980	985	990
Leu Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn			
	995	1000	1005
Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg			
	1010	1015	1020
Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp			
	1025	1030	1035
Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Gly Glu Trp Leu Val Trp Lys Gln			
	1040	1045	1050
Ser Cys Ser Ser Thr Ser Ser Thr His Ser Ala Ala Ala Ser Leu			
	1055	1060	1065
Gln Cys Pro Ser Gln Val Leu Pro Pro Ala Ser Pro Glu Gly Glu			
	1070	1075	1080
Thr Val Ala Asp Leu Gln Thr Gln			
	1085	1090	
<210> 9			
<211> 2832			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 9			
atgcgaccct ccgggacggc cggggcagcg ctcttggcgc tgctggctgc gctctgcccc			60
gcgagtcggg ctctggagga aaagaaaggt aattatgtgg tgacagatca cggctcgtgc			120
gtccgagcct gtggggccga cagctatgag atggaggaag acggcgtccg caagtgtgaa			180

aagtgcgaag ggcccttgccg caaagtgtgt aacggaatag gtattggtga atttaaagac 240
tcactctcca taaatgtctac gaatatataa cacttcaaaa actgcacctc catcagtggc 300
gatctccaca tcttgccggt ggcatcttagg ggtgactcct tcacacatac tctctctctg 360
gatccacagg aactggatat tctgaaaacc gtaaaggaaa tcacagggtt ttgctgatt 420
caggcttgcc ctgaaaacag gacggacctc catgcctttg agaacctaga aatcatacgc 480
ggcaggacca agcaacatgg tcagttttct cttgcagtcg tcagcctgaa cataacatcc 540

ttgggattac gctccctcaa ggagataagt gatggagatg tgataatttc aggaaacaaa 600
aatattgtct atgcaaatac aataaactgg aaaaaactgt ttgggacctc cggtcagaaa 660
accaaaaatta taagcaacag aggtgaaaac agctgcaagg ccacaggcca ggtctgcat 720
gcctttgtct cccccagggt ctgctggggc ccggagccca gggactgcgt ctcttgccgg 780
aatgtcagcc gaggcaggga atgcgtggac aagtgaacc ttctggaggg tgagccaagg 840
gagtttgtgg agaactctga gtgcatacag tgccaccag agtgcctgcc tcaggccatg 900
aacatcacct gcacaggacg gggaccagac aactgtatcc agtgtgcca ctacattgac 960

ggccccact gcgtcaagac ctgcccggca ggagtcattg gagaaaacaa caccctggtc 1020
tggaagtacg cagacgccgg ccatgtgtgc cacctgtgcc atccaaactg cacctacgga 1080
tgactgggc caggtcttga aggtgtcca acgaatgggc ctaagatccc gtccatcgcc 1140
actgggatgg tgggggccct cctcttgctg ctggtggtgg ccctggggat cggcctcttc 1200
atgcgaaggc gccacatcgt tcggaagcgc acgctgcgga ggctgctgca ggagaggag 1260
cttgtggagc ctcttacacc cagtggagaa gctcccaacc aagctctctt gaggatcttg 1320
aaggaaactg aattcaaaaa gatcaaagtg ctgggctccg gtgcgttcgg cacggtgtat 1380

aagggactct ggatccaga aggtgagaaa gttaaaattc ccgtcgctat caaggaatta 1440
agagaagcaa catctccgaa agccaacaag gaaatcctcg atgaagccta cgtgatggcc 1500
agcgtggaca acccccacgt gtgccgcctg ctgggcatct gcctcacctc caccgtgcag 1560
ctcatcacgc agctcatgcc ctctggctgc ctctggact atgtccggga acacaaagac 1620
aatattggct ccagtagct gctcaactgg tgtgtgcaga tcgcaaaggg catgaactac 1680
ttggaggacc gtcgcttggc gcaccgcgac ctggcagcca ggaacgtact ggtgaaaaca 1740
ccgcagcatg tcaagatcac agattttggg ctggccaaac tgctgggtgc ggaagagaaa 1800

gaataccatg cagaaggagg caaagtgcct atcaagtgga tggcattgga atcaatttta 1860
cacagaatct ataccacca gactgatgtc tggagctacg gggtgactgt ttgggagttg 1920
atgacctttg gatccaagcc atatgacgga atccctgcca gcgagatctc ctccatcctg 1980
gagaaaggag aacgcctccc tcagccaccc atatgtacca tcgatgtcta catgatcatg 2040

gtcaagtgtt ggatgataga cgcagatagt cgcccaaagt tccgtgagtt gatcatcgaa 2100
 ttctccaaaa tggccccgaga cccccagcgc taccttgatc ttccaggggga tgaagaatg 2160
 catttgccaa gtcctacaga ctccaacttc tacctgcccc tgatggatga agaagacatg 2220

gacgacgtgg tggatgccga cgagtacctc atcccacagc agggcttctt cagcagcccc 2280
 tccacgtcac ggactccctt cctgagctct ctgagtgaac ccagcaacaa ttccaccgtg 2340
 gcttgcatgg atagaaatgg gctgcaaagc tgcctcatca aggaagacag cttcttgcatg 2400
 cgatacagct cagacccac aggcgccttg actgaggaca gcatagacga caccttcctc 2460
 ccagtgcctg aatacataaa ccagtccgtt cccaaaaggc ccgtggctc tgtgcagaat 2520
 cctgtctatc acaatcagcc tctgaacccc gcgcccagca gagaccaca ctaccaggac 2580
 cccacagca ctgagctggg caaccccgag tatctcaaca ctgtccagcc cacctgtgtc 2640

aacagcacat tcgacagccc tgccactgg gccagaaag gcagccacca aattagcctg 2700
 gacaaccctg actaccagca ggacttcttt cccaaggaag ccaagccaaa tggcatcttt 2760
 aagggtcca cagctgaaaa tgcagaatac ctaagggtcg cgccacaaag cagtgaattt 2820
 attggagcat ga 2832

<210> 10

<211> 943

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala

1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr

20 25 30

Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser

35 40 45

Tyr Glu Met Glu Glu Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly

50 55 60

Pro Cys Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp

65 70 75 80

Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr

85 90 95

Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp
100 105 110

Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu
115 120 125

Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro
130 135 140

Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg
145 150 155 160

Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu
165 170 175

Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly
180 185 190

Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile
195 200 205

Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile
210 215 220

Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His
225 230 235 240

Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys
245 250 255

Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys
260 265 270

Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys
275 280 285

Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys
290 295 300

Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp
305 310 315 320

Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn
325 330 335

Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu

340 345 350
 Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly
 355 360 365
 Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val
 370 375 380
 Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe
 385 390 395 400

 Met Arg Arg Arg His Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu
 405 410 415
 Gln Glu Arg Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro
 420 425 430
 Asn Gln Ala Leu Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile
 435 440 445
 Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp
 450 455 460

 Ile Pro Glu Gly Glu Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu
 465 470 475 480
 Arg Glu Ala Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala
 485 490 495
 Tyr Val Met Ala Ser Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly
 500 505 510
 Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe
 515 520 525

 Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser
 530 535 540
 Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr
 545 550 555 560
 Leu Glu Asp Arg Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val
 565 570 575
 Leu Val Lys Thr Pro Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala
 580 585 590

Lys Leu Leu Gly Ala Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys
 595 600 605
 Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr
 610 615 620
 Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu
 625 630 635 640
 Met Thr Phe Gly Ser Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile
 645 650 655

 Ser Ser Ile Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys
 660 665 670
 Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala
 675 680 685
 Asp Ser Arg Pro Lys Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met
 690 695 700
 Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met
 705 710 715 720

 His Leu Pro Ser Pro Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp
 725 730 735
 Glu Glu Asp Met Asp Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro
 740 745 750
 Gln Gln Gly Phe Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu
 755 760 765
 Ser Ser Leu Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp
 770 775 780

 Arg Asn Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln
 785 790 795 800
 Arg Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp
 805 810 815
 Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys
 820 825 830
 Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln Pro Leu

835	840	845
Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro His Ser Thr		
850	855	860
Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln Pro Thr Cys Val		
865	870	875
Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala Gln Lys Gly Ser His		
885	890	895
Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys		
900	905	910
Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala		
915	920	925
Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala		
930	935	940