



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0087058
(43) 공개일자 2013년08월05일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61K 31/436</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7018172(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2006년07월19일
 심사청구일자 없음
 (62) 원출원 특허 10-2012-7013855
 원출원일자(국제) 2006년07월19일
 심사청구일자 2012년06월28일
 (85) 번역문제출일자 2013년07월11일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2006/064429
 (87) 국제공개번호 WO 2007/010012
 국제공개일자 2007년01월25일
 (30) 우선권주장
 60/701,104 2005년07월20일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35
 (72) 발명자
 만리, 폴, 더블유.
 스위스 체하-4144 알레사임 브룩베크 12
 라네, 하이디
 스위스 체하-4105 비엘-벤켄 야콥스베크 22
 (74) 대리인
 위혜숙, 양영준</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 피리미딜아미노벤즈아미드와 MTOR 키나제 억제제의 조합물

(57) 요약

본 발명은

- a) 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물, 및
- b) mTOR 키나제 억제제

를 포함하는 제약 조합물, 및 상기 조합물을 사용하여 증식성 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

증식성 질환의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 치료 유효량의 하나 이상의 mTOR 억제제 및 화학식 1의 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물을, 동시에 또는 순차적으로 공동-투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 치료 하거나 예방하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물 및 mTOR 억제제를 포함하는 제약 조합물, 및 예를 들어 증식성 질환, 예컨대 종양, 골수종, 백혈병, 건선, 재협착, 피부경화증 (sclerodermitis) 및 섬유증에서의 상기 조합물의 용도에 관한 것이다.

발명의 내용

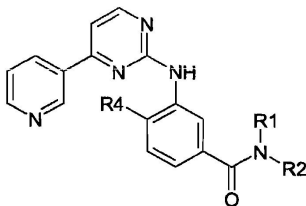
[0002] 증식성 질환 환자에 대한 수많은 치료 선택방안이 있음에도 불구하고, 효과적이고 안전한 항증식성 제제, 및 조합 요법에서의 그의 우선적 사용에 대한 요구가 남아있다.

[0003] 본원에서, 하나 이상의 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물 및 mTOR 억제제를 포함하는 조합물 (예를 들어, 하기에 정의됨)이 증식성 질환, 예를 들어 종양, 골수종, 백혈병, 건선, 재협착, 피부경화증 및 섬유증에 대해 유익한 효과를 갖는다는 것이 밝혀졌다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0004] 본 발명은 키나제 의존성 질환 치료용 제약 조성물의 제조를 위한 하기 화학식 1의 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물, 및 그의 N-옥시드 또는 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

화학식 1



[0005]

[0006] (식 중,

[0007] R₁은 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 아실옥시-저급 알킬, 카르복시-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 또는 페닐-저급 알킬을 나타내고;

[0008] R₂는 수소; 하나 이상의 동일하거나 상이한 라디칼 R₃으로 임의로 치환된 저급 알킬; 시클로알킬; 벤즈시클로알킬; 헤테로시클릴; 아릴기; 또는 0, 1, 2 또는 3개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 산소 원자 및 0 또는 1개의 황 원자를 포함하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴기 (각 경우에서, 이들 기는 치환되지 않거나, 또는 일치환 또는 다중치환됨)를 나타내고;

[0009] R₃은 히드록시; 저급 알콕시; 아실옥시; 카르복시; 저급 알콕시카르보닐; 카르바모일; N-일치환 또는 N,N-이치환된 카르바모일; 아미노; 일치환 또는 이치환된 아미노; 시클로알킬; 헤테로시클릴; 아릴기; 또는 0, 1, 2 또는 3개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 산소 원자 및 0 또는 1개의 황 원자를 포함하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴기 (각 경우에서, 이들 기는 치환되지 않거나, 또는 일치환 또는 다중치환됨)를 나타내거나; 또는

[0010] R₁ 및 R₂는 함께 저급 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐, 히드록시, 저급 알콕시, 아미노, 일치환 또는 이

치환된 아미노, 옥소, 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐로 임의로 일치환 또는 이치환된, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌; 4 또는 5개의 탄소 원자를 갖는 벤즈알킬렌; 1개의 산소 및 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 옥사알킬렌; 또는 1개의 질소 및 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 아자알킬렌 (여기서, 질소는 치환되지 않거나, 또는 저급 알킬, 페닐-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 카르복시-저급 알킬, 카르바모일-저급 알킬, N-일치환 또는 N,N-이치환된 카르바모일-저급 알킬, 시클로알킬, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 페닐, 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피라지닐로 치환됨)을 나타내고;

[0011] R₄는 수소, 저급 알킬 또는 할로젠을 나타냄).

[0012] 이전 및 이후에 사용된 일반 용어들은 달리 나타내지 않는다면 본 개시내용의 문맥 내에서 하기 의미를 갖는다.

[0013] 접두어 "저급"은 최대 7개 이하, 특히 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 나타내고, 당해 라디칼은 직쇄형이거나, 또는 단일 또는 다중 분지를 갖는 분지쇄형이다.

[0014] 화합물, 염 등에 대해 복수의 형태가 사용되는 경우, 이는 단일 화합물, 염 등 또한 의미하도록 여겨진다.

[0015] 임의의 비대칭 탄소 원자는 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배열, 바람직하게는 (R)- 또는 (S)-배열로 존재할 수 있다. 따라서, 화합물은 이성질체의 혼합물 또는 순수한 이성질체, 바람직하게는 거울상이성질체-순수한 부분입체이성질체로 존재할 수 있다.

[0016] 본 발명은 또한 화학식 1의 화합물의 가능한 호변이성질체에 관한 것이다.

[0017] 저급 알킬은 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬이 바람직하고, 직쇄형 또는 분지쇄형이며; 저급 알킬은 부틸, 예컨대 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 프로필, 예컨대 n-프로필 또는 이소프로필, 에틸 또는 메틸이 바람직하다. 저급 알킬은 메틸, 프로필 또는 tert-부틸이 바람직하다.

[0018] 저급 아실은 포르밀 또는 저급 알킬카르보닐, 특히 아세틸이 바람직하다.

[0019] 아릴기는 라디칼의 방향족 고리 탄소 원자에 위치한 결합을 통해 분자에 결합된 방향족 라디칼이다. 바람직한 실시양태에서, 아릴은 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 라디칼, 특히 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 플루오레닐 또는 페난트레닐이고; 치환되지 않거나, 또는 특히 아미노, 일치환 또는 이치환된 아미노, 할로젠, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 페닐, 히드록시, 에테르화된 또는 에스테르화된 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화된 카르복시, 알카노일, 벤조일, 카르바모일, N-일치환 또는 N,N-이치환된 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 술포, 저급 알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 저급 알킬페닐티오, 저급 알킬술피닐, 페닐술피닐, 페닐-저급 알킬술피닐, 저급 알킬페닐술피닐, 저급 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페닐-저급 알킬술포닐, 저급 알킬페닐술포닐, 할로젠-저급 알킬 머캅토, 할로젠-저급 알킬술포닐, 예컨대 특히 트리플루오로메탄술포닐, 디히드록시보라 (-B(OH)₂), 헤테로시클릴, 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴기, 및 고리의 인접한 C-원자에 결합된 저급 알킬렌 디옥시, 예컨대 메틸렌 디옥시로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 3개 이하, 특히 1 또는 2개의 치환체로 치환된다. 아릴은 페닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸이 보다 바람직하며, 각 경우에서, 이들은 치환되지 않거나, 또는 할로젠, 특히 불소, 염소 또는 브롬; 히드록시; 저급 알킬, 예를 들어 메틸, 할로젠-저급 알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸, 또는 페닐에 의해 에테르화된 히드록시; 2개의 인접한 C-원자에 결합된 저급 알킬렌 디옥시, 예를 들어 메틸렌 디옥시, 저급 알킬, 예를 들어 메틸 또는 프로필; 할로젠-저급 알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸; 히드록시-저급 알킬, 예를 들어 히드록시메틸 또는 2-히드록시-2-프로필; 저급 알콕시-저급 알킬, 예를 들어 메톡시메틸 또는 2-메톡시에틸; 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 예를 들어 메톡시카르보닐메틸; 저급 알키닐, 예컨대 1-프로피닐; 에스테르화된 카르복시, 특히 저급 알콕시카르보닐, 예를 들어 메톡시카르보닐, n-프로폭시 카르보닐 또는 이소-프로폭시 카르보닐; N-일치환된 카르바모일, 특히 저급 알킬, 예를 들어 메틸, n-프로필 또는 이소-프로필로 일치환된 카르바모일; 아미노; 저급 알킬아미노, 예를 들어 메틸아미노; 디-저급 알킬아미노, 예를 들어 디메틸아미노 또는 디에틸아미노; 저급 알킬렌-아미노, 예를 들어 피롤리디노 또는 피페리디노; 저급 옥사알킬렌-아미노, 예를 들어 모르폴리노, 저급 아자알킬렌-아미노, 예를 들어 피페라지노, 아실아미노, 예를 들어 아세틸아미노 또는 벤조일아미노; 저급 알킬술포닐, 예를 들어 메틸술포닐; 술포아미노; 또는 페닐술포닐을 포함하는 기로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 독립적으로 치환된다.

[0020] 시클로알킬기는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이 바람직하고; 치환되지 않거나, 또는 아릴에 대한 치환체로서 상기 정의된 기로부터 선택된 1개 이상, 특히 1 또는 2개의 치환체로, 가장 바람직하게는 저급 알킬, 예컨대 메틸, 저급 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시, 또는 히드록시로, 그리고 추가로 옥소로

치환될 수 있거나, 또는 벤조 고리에 융합되어, 예컨대 벤즈시클로펜틸 또는 벤즈시클로헥실일 수 있다.

[0021] 치환된 알킬은 할로겐, 특히 불소, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 및 페닐-저급 알콕시카르보닐로부터 선택된 1개 이상, 특히 3개 이하의 치환체로 1차적으로 치환될 수 있는 알킬, 특히 저급 알킬, 바람직하게는 메틸이다. 트리플루오로메틸이 특히 바람직하다.

[0022] 일치환 또는 이치환된 아미노는 특히, 저급 알킬, 예컨대 메틸; 히드록시-저급 알킬, 예컨대 2-히드록시에틸; 저급 알콕시 저급 알킬, 예컨대 메톡시 에틸; 페닐-저급 알킬, 예컨대 벤질 또는 2-페닐에틸; 저급 알카노일, 예컨대 아세틸; 벤조일; 치환된 벤조일 (여기서, 페닐 라디칼은 특히 니트로, 아미노, 할로겐, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일 및 카르바모일로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체로 치환됨); 및 페닐-저급 알콕시카르보닐 (여기서, 페닐 라디칼은 치환되지 않거나, 또는 특히 니트로, 아미노, 할로겐, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일 및 카르바모일로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체로 치환됨)로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 라디칼로 치환된 아미노이고; N-저급 알킬아미노, 예컨대 N-메틸아미노, 히드록시-저급 알킬아미노, 예컨대 2-히드록시에틸아미노 또는 2-히드록시프로필, 저급 알콕시 저급 알킬, 예컨대 메톡시 에틸, 페닐-저급 알킬아미노, 예컨대 벤질아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-페닐-저급 알킬-N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬페닐아미노, 저급 알카노일아미노, 예컨대 아세틸아미노, 또는 벤조일아미노 및 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노를 포함하는 기로부터 선택된 치환체 (여기서, 각 경우에서의 페닐 라디칼은 치환되지 않거나, 또는 특히 니트로 또는 아미노, 또는 또한 할로겐, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일, 카르바모일 또는 아미노카르보닐아미노로 치환됨)가 바람직하다. 이치환된 아미노는 또한 저급 알킬렌-아미노, 예를 들어 피롤리디노, 2-옥소피롤리디노 또는 피페리디노; 저급 옥사알킬렌-아미노, 예를 들어 모르폴리노, 또는 저급 아자알킬렌-아미노, 예를 들어 피페라지노 또는 N-치환된 피페라지노, 예컨대 N-메틸피페라지노 또는 N-메톡시카르보닐피페라지노이다.

[0023] 할로겐은 특히 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이고, 특히 불소, 염소 또는 브롬이다.

[0024] 에테르화된 히드록시는 특히 C₈-C₂₀알킬옥시, 예컨대 n-데실옥시, 저급 알콕시 (바람직함), 예컨대 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시 또는 tert-부틸옥시, 페닐-저급 알콕시, 예컨대 벤질옥시, 페닐옥시, 할로겐-저급 알콕시, 예컨대 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시, 또는 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴로 치환된 저급 알콕시, 바람직하게는 이미다졸릴, 예컨대 1H-이미다졸-1-일, 피롤릴, 벤즈이미다졸릴, 예컨대 1-벤즈이미다졸릴, 피리딜, 특히 2-, 3- 또는 4-피리딜, 피리미디닐, 특히 2-피리미디닐, 피라지닐, 이소퀴놀리닐, 특히 3-이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 인돌릴 또는 티아졸릴로 치환된 저급 알콕시이다.

[0025] 에스테르화된 히드록시는 특히 저급 알카노일옥시, 벤조일옥시, 저급 알콕시카르보닐옥시, 예컨대 tert-부톡시카르보닐옥시, 또는 페닐-저급 알콕시카르보닐옥시, 예컨대 벤질옥시카르보닐옥시이다.

[0026] 에스테르화된 카르복시는 특히 저급 알콕시카르보닐, 예컨대 tert-부톡시카르보닐, 이소-프로폭시카르보닐, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐, 페닐-저급 알콕시카르보닐, 또는 페닐옥시카르보닐이다.

[0027] 알카노일은 1차적으로 알킬카르보닐, 특히 저급 알카노일, 예를 들어 아세틸이다.

[0028] N-일치환 또는 N,N-이치환된 카르바모일은 특히 저급 알킬, 페닐-저급 알킬 및 히드록시-저급 알킬, 또는 저급 알킬렌, 옥사-저급 알킬렌 또는 아자-저급 알킬렌 (말단 질소 원자에서 임의로 치환됨)으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된다.

[0029] 0, 1, 2 또는 3개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 산소 원자 및 0 또는 1개의 황 원자를 포함하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴기 (각 경우에서, 이들 기는 치환되지 않거나, 또는 일치환 또는 다중치환됨)는 헤테로아릴 라디칼을 화학식 1의 분자의 나머지에 결합시키는 고리에서 불포화되고, 바람직하게는 고리인 헤테로시클릭 잔기를 나타내고 (여기서, 결합 고리에서, 임의로 또한 임의의 어닐링된 (annealed) 고리에서, 1개 이상의 탄소 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체되고, 여기서 결합 고리는 바람직하게는 5 내지 12개, 보다 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 가짐); 이는 치환되지 않거나, 또는 아릴에 대한 치환체로 상기 정의된 기로부터 선택된 1개 이상, 특히 1 또는 2개의 치환체로, 가장 바람직하게는 저급 알킬, 예컨대 메틸, 저급 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시, 또는 히드록시로 치환될 수 있다. 모

노- 또는 비시클릭 헤테로아릴기는 2H-피롤릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 프테리디닐, 인돌리지닐, 3H-인돌릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라자닐, 벤조[d]피라졸릴, 티에닐 및 푸라닐로부터 선택되는 것이 바람직하다. 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴기는 피롤릴, 이미다졸릴, 예컨대 1H-이미다졸-1-일, 벤즈이미다졸릴, 예컨대 1-벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 특히 5-인다졸릴, 피리딜, 특히 2-, 3- 또는 4-피리딜, 피리미디닐, 특히 2-피리미디닐, 피라지닐, 이소퀴놀리닐, 특히 3-이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 특히 4- 또는 8-퀴놀리닐, 인돌릴, 특히 3-인돌릴, 티아졸릴, 벤조[d]피라졸릴, 티에닐 및 푸라닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 보다 바람직하다. 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 피리딜 라디칼은 질소 원자에 대해 오르토 위치에서 히드록시로 치환되고, 따라서 피리딘-(1H)2-온인 상응하는 호변이성질체의 형태로 적어도 부분적으로 존재한다. 다른 바람직한 실시양태에서, 피리미디닐 라디칼은 위치 2 및 4에서 모두 히드록시로 치환되고, 따라서 여러 호변이성질체 형태, 예를 들어 피리미딘-(1H,3H)2,4-디온으로 존재한다.

[0030] 헤테로시클릴은 특히 질소, 산소 및 황을 포함하는 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5, 6 또는 7원 헤테로시클릭계 (불포화되거나, 또는 완전히 또는 부분적으로 포화될 수 있음)이고; 치환되지 않거나, 또는 특히 저급 알킬, 예컨대 메틸, 페닐-저급 알킬, 예컨대 벤질, 옥소, 또는 헤테로아릴, 예컨대 2-피페라지닐로 치환되고; 헤테로시클릴은 특히 2- 또는 3-피롤리디닐, 2-옥소-5-피롤리디닐, 피페리디닐, N-벤질-4-피페리디닐, N-저급 알킬-4-피페리디닐, N-저급 알킬-피페라지닐, 모르폴리닐, 예를 들어 2- 또는 3-모르폴리닐, 2-옥소-1H-아제핀-3-일, 2-테트라히드로푸라닐, 또는 2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일이다.

[0031] 염은 특히 화학식 1의 화합물의 제약상 허용되는 염이다.

[0032] 상기 염은, 예를 들어 염기성 질소 원자를 갖는 화학식 1의 화합물로부터 바람직하게는 유기산 또는 무기산과 함께 산 부가염, 특히 제약상 허용되는 염으로 형성된다. 적합한 무기산은, 예를 들어 할로젠 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산이다. 적합한 유기산은, 예를 들어 카르복실산, 포스폰산, 술폰산 또는 술팜산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 글리콜산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 피멜산, 수베르산, 아젤라산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아미노산, 예컨대 글루탐산 또는 아스파르트산, 말레산, 히드록시말레산, 메틸말레산, 시클로헥산카르복실산, 아다만탄카르복실산, 벤조산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 만델산, 신남산, 메탄- 또는 에탄-술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 1,5-나프탈렌-디술폰산, 2-, 3- 또는 4-메틸벤젠술폰산, 메틸황산, 에틸황산, 도데실황산, N-시클로헥실술팜산, N-메틸-, N-에틸- 또는 N-프로필-술팜산, 또는 여타 유기 양성자산, 예컨대 아스코르브산이다.

[0033] 음으로 하전된 라디칼, 예컨대 카르복시 또는 술포의 존재하에, 염은 또한 염기와 함께, 예를 들어 금속 또는 암모늄 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염으로, 또는 암모니아와 함께 암모늄 염으로, 또는 적합한 유기 아민, 예컨대 3급 모노아민, 예를 들어 트리에틸아민 또는 트리(2-히드록시에틸)아민, 또는 헤테로시클릭 염기, 예를 들어 N-에틸-피페리딘 또는 N,N'-디메틸피페라진과의 염으로 형성될 수 있다.

[0034] 염기성 기 및 산기가 동일한 분자에 존재하는 경우, 화학식 1의 화합물은 또한 내부 염을 형성할 수 있다.

[0035] 단리 또는 정제 목적으로, 제약상 허용가능하지 않은 염, 예를 들어 피크레이트 또는 퍼클로레이트를 사용하는 것 또한 가능하다. 치료 용도에 대해, 오직 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물만이 이용되고 (제약 제제의 형태로 이용가능한 경우), 따라서 이들이 바람직하다.

[0036] 유리 형태의 신규 화합물과 염 형태의 신규 화합물 (예를 들어, 신규 화합물의 정제 또는 동정에서 중간체로 사용될 수 있는 염 포함) 간의 밀접한 관계를 고려하면, 상기 및 하기에서 유리 화합물에 대해 언급된 경우 필요에 따라 유리하게는 상응하는 염도 또한 나타낸다고 이해해야 한다.

[0037] 화학식 1의 범주내의 화합물 및 그들의 제조 방법은 2004년 1월 15일 공개된 WO 04/005281에 개시되어 있고, 이는 본 출원에 참고문헌으로서 포함된다. 바람직한 화합물은 4-메틸-3-[[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-N-[5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드이다.

[0038] 본 발명의 조합물로는 세린/트레오닌 mTOR 키나제의 활성/기능을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물이 있다. 상기 화합물은 "mTOR 억제제"로 지칭될 것이고, 이들로는 mTOR 키나제 군의 구성원을 표적화/억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 RAD, 라파마이신 (시롤리무스 (sirolimus)) 및 그의 유도체/유사

체, 예컨대 에베롤리무스 (everolimus) 또는 RAD001이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 시롤리무스는 RAPAMUNE이란 명칭으로, 그리고 에베롤리무스 또는 RAD001은 CERTICAN이라는 명칭으로 공지되어 있다. mTOR 키나제 군의 구성원을 표적화/억제하는 여타 화합물, 단백질 또는 항체로는 CCI-779, ABT578, SAR543, 및 FK506의 에틸 유사체인 아스코마이신이 있다. 또한, AP23573 및 AP23841 (아리아드 (Ariad))도 포함된다.

[0039] 적합한 mTOR 억제제로는, 예를 들어 다음과 같은 것들이 있다.

[0040] I. *Streptomyces hygroscopicus*에 의해 제조되는 천연억제성 락탐 마크롤라이드 (macrolide)인 라파마이신.

[0041] II. 라파마이신 유도체, 예컨대

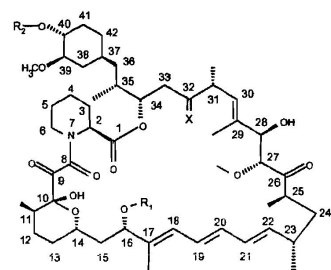
[0042] a. 치환된 라파마이신, 예를 들어 40-O-치환된 라파마이신 (예를 들어, US 5,258,389, WO 94/09010, WO 92/05179, US 5,118,677, US 5,118,678, US 5,100,883, US 5,151,413, US 5,120,842, WO 93/11130, WO 94/02136, WO 94/02485 및 WO 95/14023에 기재됨, 이들 모두는 본원에 참고문헌으로 포함됨);

[0043] b. 16-O-치환된 라파마이신 (예를 들어, WO 94/02136, WO 95/16691 및 WO 96/41807에 기재됨, 이들의 내용은 본원에 참고문헌으로 포함됨);

[0044] c. 32-수소화된 라파마이신 (예를 들어, WO 96/41807 및 US 5,256,790에 기재됨, 본원에 참고문헌으로 포함됨).

[0045] d. 바람직한 라파마이신 유도체는 하기 화학식 2의 화합물, 또는 R_2 가 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 인 경우 그의 전구약물, 예를 들어 그의 생리학상 가수분해가능한 에테르이다.

화학식 2



[0047] (식 중,

[0048] R_1 은 CH_3 또는 C_{3-6} 알킬닐이고,

[0049] R_2 는 H 또는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸-프로파노일 또는 테트라졸릴이고,

[0050] X는 =O, (H,H) 또는 (H,OH)이고,

[0051] 단, X가 =O이고 R_1 이 CH_3 인 경우, R_2 는 H가 아님)

[0052] 화학식 1의 화합물은, 예를 들어 WO 94/09010, WO 95/16691 또는 WO 96/41807 (이들은 본원에 참고문헌으로 포함됨)에 개시되어 있다. 상기 화합물은 이들 참고문헌에 개시된 바와 같이, 또는 이들 참고문헌에 기재된 절차와 유사하게 제조될 수 있다.

[0053] 바람직한 화합물은 32-데옥소라파마이신, 16-펜트-2-이닐옥시-32-데옥소라파마이신, 16-펜트-2-이닐옥시-32(S)-디히드로-라파마이신, 16-펜트-2-이닐옥시-32(S)-디히드로-40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신이고, 보다 바람직하게는 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신 (WO 94/09010에서 실시예 8로 개시됨)이다.

[0054] 특히 바람직한 화학식 1의 라파마이신 유도체는 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 40-[3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로파노에이트]-라파마이신 (CCI779로도 명명됨), 40-에피-(테트라졸릴)-라파마이신 (ABT578로도 명명됨), 32-데옥소라파마이신, 16-펜트-2-이닐옥시-32(S)-디히드로 라파마이신, 또는 TAFA-93이다.

[0055] f. 라파마이신 유도체로는 또한 소위 라팔로그 (예를 들어, WO 98/02441 및 WO 01/14387에 개시됨), 예

를 들어 AP23573, AP23464 또는 AP23841이 있다.

- [0056] 라파마이신 및 그의 유도체가, 예를 들어 마크로필린-12 (FK-506 결합 단백질 또는 FKBP-12로도 공지됨)에 결합하는 관측된 활성에 근간하여 (예를 들어, WO 94/09010, WO 95/16691 또는 WO 96/41807에 기재됨), 예를 들어 급성 동종이식 거부반응의 치료에 있어서 면역억제제로 유용하다는 것이 밝혀졌다.
- [0057] III. FK506의 에틸 유사체인 아스코마이신.
- [0058] 상기에서 특허 출원이 인용된 각 경우에, 상기 화합물에 관한 사항은 본원에 참고문헌으로 포함된다. 마찬가지로 그의 제약상 허용되는 염, 상응하는 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 호변이성질체, 및 존재하는 경우 상기 개시된 화합물의 상응하는 결정 변형체, 예를 들어 본원에 개시된 용매화물, 수화물 및 다형체도 포함된다. 본 발명의 조합물 중에 활성 성분으로 사용된 화합물들은 각각 인용 문헌에 기재된 바와 같이 제조 및 투여될 수 있다. 상기 설명된 2종이 넘는 개별 활성 성분들의 조합물 또한 본 발명의 범주내에 있으며, 즉 본 발명의 범주내에 있는 제약 조합물은 3종 이상의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0059] 본 발명의 특정한 발견에 따라, 다음을 제공한다.
- [0060] 1. a) 화학식 1의 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물; 및
- [0061] b) 하나 이상의 mTOR 억제제를 포함하는 제약 조합물.
- [0062] 2. 증식성 질환의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게, 예를 들어 상기 개시된 치료 유효량의 화학식 1의 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물 및 mTOR 억제제를, 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 공동-투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 치료하거나 예방하는 방법.
- [0063] 증식성 질환의 예로는, 예를 들어 종양, 백혈병, 건선, 재협착, 피부경화증 및 섬유증이 있다. 특히 백혈병, 예컨대 CML, 및 이마티닙 (글리벡 (Gleevec, 등록상표) 또는 STI571) 내성 백혈병의 치료에 바람직하다.
- [0064] 3. 예를 들어, 상기 2) 하에 정의된 방법에 사용하기 위한 상기 1) 하에 정의된 제약 조합물.
- [0065] 4. 상기 2) 하에 정의된 방법에 사용하기 위한 의약 제조용 상기 1) 하에 정의된 제약 조합물.
- [0066] 상기 구체화된 방법에서의 본 발명의 조합물의 유용성은, 예를 들어 하기 기재된 방법에 따라 동물 시험뿐만 아니라 임상 시험에서도 입증될 수 있다.
- [0067] A. 조합 치료
- [0068] 적합한 임상 연구는, 예를 들어 증식성 질환을 갖는 환자에서의 개방-표지 용량 점증 연구이다. 상기 연구들은 특히 본 발명의 조합물의 활성 성분의 상승효과를 입증한다. 건선 또는 다발성 경화증에 대한 유익한 효과는 당업자에게 그대로 공지된 이들 연구의 결과를 통해 바로 결정될 수 있다. 상기 연구들은 특히 본 발명의 조합물의 활성 성분을 사용한 단일요법의 효과와 비교하기에 적합하다. 제제 (a)의 용량은 최대 내약 용량에 도달될 때까지 점증시키고, 제제 (b)는 고정된 용량으로 투여하는 것이 바람직하다. 별법으로, 제제 (a)는 고정된 용량으로 투여하고, 제제 (b)의 용량은 점증시킨다. 각 환자에게 제제 (a)의 투여량을 매일 또는 간헐적으로 투여한다. 치료의 효능은 상기 연구에서, 예를 들어 매 6주 마다 증상 스코어를 평가하여 12, 18 또는 24주 후에 결정될 수 있다.
- [0069] 본 발명의 제약 조합물의 투여는, 예를 들어 증상을 완화시키거나, 진행을 지연시키거나 또는 억제하는 것에 대한 유익한 효과, 예를 들어 상승적 치료 효과를 나타낼 뿐만 아니라, 또한 본 발명의 조합물 중에 사용된 단 하나의 제약상 활성 성분을 적용한 단일요법과 비교하여 추가의 놀라운 유익한 효과, 예를 들어 보다 적은 부작용, 개선된 삶의 질 또는 감소된 이환율을 나타낸다.
- [0070] 추가의 이점은 본 발명의 조합물의 활성 성분이 보다 낮은 용량으로 사용될 수 있다는 것이고, 예를 들어 투여량은 종종 보다 적게 필요할 뿐만 아니라, 또한 보다 낮은 빈도로 적용되고, 이는 부작용의 발생률 또는 중증도를 감소시킬 수 있다. 이는 치료되는 환자의 기대 및 요구에 부합하는 것이다.
- [0071] 용어 "공동-투여" 또는 "조합 투여" 또는 본원에 이용된 이와 유사한 것들은 단일 환자에 대한 선택된 치료제의 투여를 포함하도록 의미하고, 상기 치료제가 반드시 동일한 투여 경로에 의하거나 또는 동시에 투여될 필요가 없는 치료 요법을 포함하도록 의도된다.
- [0072] 본 발명의 조합물을 증식성 질환을 표적화하거나 예방하는데 공동으로 치료상 유효한 양으로 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것이 본 발명의 한 목적이다. 상기 조성물에서, 제제 (a) 및 제제 (b)는 1개의 조합된 단위

투여형 또는 2개의 개별 단위 투여형으로 함께, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 단위 투여형은 또한 고정된 조합물일 수 있다.

[0073] 본 발명에 따른 제제 (a) 및 제제 (b)의 개별 투여를 위한 제약 조성물, 또는 고정된 조합물 (즉, 둘 이상의 조합물 파트너 (a) 및 (b)를 포함하는 단일 생약 조성물)로의 투여를 위한 제약 조성물은 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 상기 제약 조성물은 인간을 비롯한 포유동물 (온혈 동물)에게 소화관내, 예컨대 경구 또는 직장내, 및 비경구 투여하기에 적합한 것들이고, 이들은 치료 유효량의 하나 이상의 약리학상 활성 조합물 파트너를 단독으로 (예를 들어, 상기 나타낸 바와 같이), 또는 특히 소화관내 또는 비경구 적용에 적합한 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함한다.

[0074] 적합한 제약 조성물은, 예를 들어 약 0.1% 내지 약 99.9%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 60%의 활성 성분(들)을 함유한다. 소화관내 또는 비경구 투여를 위한 조합 요법에 대한 제약 제제는, 예를 들어 단위 투여형의 제제, 예컨대 당-코팅 정제, 정제, 캡슐제 또는 좌약, 또는 앰플이다. 달리 나타내지 않는다면, 이들은 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 당-코팅, 용해 또는 동결건조 과정을 통해 제조된다. 각 투여형의 개별 용량 중에 함유된 조합물 파트너의 단위 함량은 그 자체로 유효량을 나타낼 필요는 없는데, 그 이유는 필요한 유효량이 복수의 투여 단위의 투여에 의해 도달될 수 있기 때문이다.

[0075] 특히, 치료 유효량의 본 발명의 조합물의 각 조합물 파트너는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있고, 성분들은 개별적으로 또는 고정된 조합물로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 증식성 질환을 예방하거나 치료하는 방법은, 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 공동 치료 유효량, 바람직하게는 상승적 유효량, 예를 들어 본원에 기재된 양에 상응하는 일일 또는 간헐적 투여량으로의 (i) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1 제제 (a)의 투여, 및 (ii) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제제 (b)의 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 조합물의 개별 조합물 파트너는 치료 도중 서로 다른 시간에 개별적으로 투여되거나, 또는 분할된 또는 단일 조합물 형태로 동시에 투여될 수 있다. 또한, 용어 투여는 생체내에서 조합물 파트너 그 자체로 전환되는 조합물 파트너의 전구약물의 사용도 포함한다. 따라서, 본 발명은 해당하는 모든 동시 또는 교대 치료 요법을 포함하는 것으로 이해해야 하고, 용어 "투여"는 그에 따라 해석되어야 한다.

[0076] 본 발명의 조합물 중에 이용된 각 조합물 파트너의 유효 투여량은 이용된 특정 화합물 또는 제약 조성물, 투여 방식, 치료되는 증상, 치료되는 증상의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 발명의 조합물의 투여 요법은 투여 경로, 및 환자의 신장 및 간 기능을 비롯한 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상의 기술을 가진 임상의 또는 의사는 증상의 진행을 완화시키거나, 저지하거나 또는 억제하기 위해 요구되는 유효량의 단일 활성 성분을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 독성 없는 효능을 산출하는 범위 내의 활성 성분의 농도를 달성하는데 있어서의 최적 정밀도를 위해 표적 부위에 대한 활성 성분의 이용가능성의 역학에 기반한 요법이 요구된다.

[0077] 제제 (a) 또는 (b)에 대한 일일 투여량은 물론 다양한 인자, 예를 들어 선택된 화합물, 치료되는 특정 증상, 및 원하는 효과에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로 만족스러운 결과는 단일 용량 또는 분할된 용량으로서 1일 당 약 0.03 내지 5 mg/kg, 특히 1일 당 0.1 내지 5 mg/kg, 예를 들어 1일 당 0.1 내지 2.5 mg/kg의 일일 투여량 순으로 제제 (a)를 투여하여 달성될 수 있다. 제제 (a) 및 제제 (b)는 임의의 통상적인 경로, 특히 소화관내, 예를 들어 경구로, 예를 들어 정제, 캡슐제, 마시는 용액제의 형태로, 또는 비경구로, 예를 들어 주사 용 용액제 또는 현탁액제의 형태로 투여될 수 있다. 경구 투여에 대한 적합한 단위 투여형은 약 0.02 내지 50 mg, 일반적으로 0.1 내지 30 mg의 활성 성분, 예를 들어 제제 (a) 또는 (b)를 하나 이상의 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함한다.

[0078] 제제 (b)는 인간에게 0.5 내지 1000 mg 범위의 일일 투여량으로 투여될 수 있다. 경구 투여에 대한 적합한 단위 투여형은 약 0.1 내지 500 mg의 활성 성분을 하나 이상의 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함한다.

[0079] 본 발명의 제약 조합물의 투여는, 예를 들어 혈액 줄기 세포의 비조절성 증식을 억제하거나, 또는 백혈병, 예컨대 CML 또는 AML의 진행 또는 종양의 성장을 늦추는 것에 대한 유익한 효과, 예를 들어 상승적 치료 효과뿐만 아니라, 본 발명의 조합물 중에 사용된 단 하나의 제약상 활성 성분만을 적용한 단일요법에 비해 추가의 놀라운 유익한 효과, 예를 들어 보다 적은 부작용, 개선된 삶의 질 또는 감소된 이환율을 얻게 해준다.

[0080] 추가의 이점은 본 발명의 조합물의 활성 성분이 보다 낮은 용량으로 사용될 수 있거나, 예를 들어 투여량이 종종 보다 적게 필요할 뿐만 아니라, 또한 보다 낮은 빈도로 적용되거나, 또는 부작용의 발생률을 줄이기 위해 사용될 수 있다는 것이다. 이는 치료되는 환자의 기대 및 요구에 부합하는 것이다.

- [0081] B. 치료되는 질환
- [0082] 용어 "증식성 질환"은 종양, 건선, 재협착, 피부경화증 및 섬유증을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0083] 용어 "혈액암"은 특히 백혈병, 특히 Bcr-Abl, c-Kit 또는 Flt-3을 발현하는 백혈병을 나타내고, 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 급성 림프구 백혈병 (ALL), 특히 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구 백혈병 (Ph+ALL)뿐만 아니라 STI571-내성 백혈병, 및 이마티닙 내성 Bcr-abl 돌연변이, 예컨대 Bcr-Abl^{T315I}을 발현하는 세포를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0084] 용어 "충실성 종양 질환"은 특히 난소암, 유방암, 결장암 및 일반적으로 위장관암, 자궁경부암, 폐암, 예를 들어 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암, 두부 암 및 경부 암, 방광암, 전립선암 또는 카포시 육종을 의미한다.
- [0085] 따라서, 언급된 단백질 키나제 활성, 특히 상기 및 하기에 언급된 티로신 단백질 키나제를 억제하는 본 발명에 따른 조합물은 단백질 키나제 의존성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 단백질 키나제 의존성 질환은 특히 증식성 질환, 바람직하게는 양성 또는 특히 악성 종양 (예를 들어, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 난소, 대장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질 또는 갑상선의 암종, 육종, 교모세포종, 및 경부 및 두부의 무수한 종양, 및 백혈병)이다. 상기 조합물은 종양을 퇴행시킬 수 있고, 종양 전이의 형성 및 종양 (또한 미세종양)의 성장을 막을 수 있다. 또한, 이들은 상피세포 과다증식 (예를 들어, 건선), 전립선 과다증식, 및 종양, 특히 상피성 특징을 갖는 종양, 예를 들어 유선 암종의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 여러 또는 특히 개별 티로신 단백질 키나제가 관여하는 한 면역계의 질환을 치료하는데 본 발명의 조합물을 사용하는 것이 가능하고, 또한, 본 발명의 조합물은 특히 구체적으로 언급된 것으로부터 선택된 하나 이상의 티로신 단백질 키나제에 의한 신호 전송이 관여하는 중추 또는 말초 신경계 질환의 치료에도 사용될 수 있다.
- [0086] 만성 골수성 백혈병 (CML)에서는, 조혈 줄기 세포 (HSC)에서의 상호 평형 염색체 전위에 의해 Bcr-Abl 하이브리드 유전자가 생산된다. 상기 유전자는 종양유전자 Bcr-Abl 융합 단백질을 코딩한다. ABL이 세포 증식, 부착 및 아폽토시스를 조절하는 기본 역할을 수행하는 정확하게 조절된 단백질 티로신 키나제를 코딩하는 반면, Bcr-Abl 융합 유전자는 구조적으로 활성화된 (constitutively activated) 키나제를 코딩하고, 상기 키나제에 의해 HSC가 형질전환되어, 비조절성 클론 증식, 골수 기질에 부착하는 능력의 감소, 및 돌연변이유발 자극에 반응하는 아폽토시스의 감소를 나타내는 표현형이 생산되며, 이는 점진적으로 더 많은 악성 형질전환이 누적되게 한다. 생성된 과립구는 성숙한 림프구로 발달하지 못하고, 방출되어 순환되고, 성숙한 세포의 결핍과 감염 감수성의 증가를 초래한다. Bcr-Abl의 ATP-경쟁적 억제제는 키나제가 유사분열촉진 및 항-아폽토시스 경로 (예를 들어, P-3 키나제 및 STAT5)를 활성화시키는 것을 막고, Bcr-Abl 표현형 세포사를 유도하여, 그에 의해 CML에 대한 유효한 요법을 제공한다고 설명되어 왔다. 따라서, 본 발명의 조합물은 과다발현과 관련된 질환, 특히 백혈병, 예컨대 CML 또는 ALL과 같은 백혈병의 치료에 특히 적절하다.