
	(19) 대한민국특허청(KR)	(11) 공개번호 10-2014-0053836
	(12) 공개특허공보(A)	(43) 공개일자 2014년05월08일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 31/4155</i> (2006.01) <i>C07D 409/04</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)	(71) 출원인 글락소스미스클라인 엘엘씨 미국 엘라웨어 카운티 오브 뉴 캐슬 월밍턴 스위트 400 센터빌 로드 2711 코포레이션 서비스 컴파니 (우: 19808)	
(21) 출원번호 10-2013-7021098	(72) 발명자 쿠마, 라케쉬 미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지빌 로드 1250	
(22) 출원일자(국제) 2012년01월11일 심사청구일자 없음	(74) 대리인 심미성, 장수길, 양영환	
(85) 번역문제출일자 2013년08월09일		
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/020863		
(87) 국제공개번호 WO 2012/097021 국제공개일자 2012년07월19일		
(30) 우선권주장 61/431,508 2011년01월11일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **조합물****(57) 요 약**

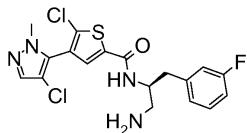
본 발명은 인간에서 암을 치료하는 방법 및 그러한 치료에 유용한 제약 조합물에 관한 것이다. 특히, 상기 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 프로테아좀 억제 화합물, 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의적인 추가 항신생물제를 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

- (i) 프로테아좀 억제 화합물; 및
- (ii) 하기 구조식 II의 화합물

<구조식 II>



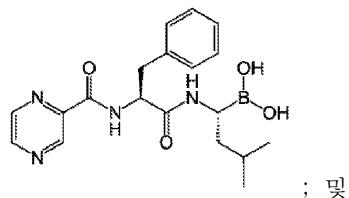
또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

(iii) 임의적인 추가 항신생물제를 포함하는 조합물.

청구항 2

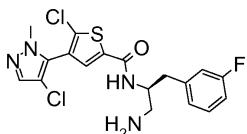
(i) 하기 구조식 I의 화합물

<구조식 I>



(ii) 모노히드로클로라이드 염 형태의 하기 구조식 II의 화합물

<구조식 II>



을 포함하는 조합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 따른 조합물을 제약상 허용되는 단체(들)과 함께 포함하는 조합물 키트.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 구조식 II의 화합물의 양이 5 mg 내지 500 mg으로부터 선택된 양이고, 상기 양이 1일 1회 투여되는 것인 조합물.

청구항 5

암을 치료하기 위한 의약(들)의 제조에 있어서의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

청구항 6

암의 치료를 필요로 하는 인간에게 보르테조 mip (bortezomib) 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서

조합물은 특정 기간 이내에 투여되고 지속 기간 동안 투여되는 것인, 암의 치료를 필요로 하는 인간에서 암을 치료하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 50 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되며, 상기 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 60 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되며, 상기 양이 1일 1회 투여되고, 보르테조립이 0.5 내지 1.3 mg/m²로부터 선택된 양으로 주 1회 또는 2회 정맥내 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 보르테조립 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드가 7일 기간 중에 1 또는 2일 동안 서로 12시간 이내에 투여되고, N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드가 7일 기간의 나머지 날 동안 단독 투여되고, 임의로 한 사이를 이상의 반복 투여가 이어지는 것인 방법.

청구항 10

뇌암 (신경교종), 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군(Bannayan-Zonana syndrome), 코우덴병(Cowden disease), 레르미트-두클로스병(Lhermitte-Duclos disease), 유방암, 염증성 유방암, 월름 종양(Wilm's tumor), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골거대세포종양, 갑상선암,

림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거핵구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병,

악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 여포성 림프종,

신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 삭도암, 타액선암, 간세포암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장관 기질 종양) 및 고환암

으로부터 선택된 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 보르테조립 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합물은 특정 기간 이내에 투여되고 지속 기간 동안 투여되는 것인, 상기 암의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 암을 치료하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 50 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되며, 상기 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 60 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되며,

상기 양이 1일 1회 투여되고, 보르테조닙이 0.5 mg/ m^2 로부터 선택된 양으로 주 1회 또는 2회 정맥내 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 보르테조닙 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드가 7일 기간 중에 1 또는 2일 동안 서로 12시간 이내에 투여되고, N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드가 7일 기간의 나머지 날 동안 단독 투여되고, 임의로 한 사이클 이상의 반복 투여가 이어지는 것인 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 암이 다발성 골수종인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 암이 다발성 골수종인 방법.

청구항 16

제12항에 있어서, 암이 다발성 골수종인 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 암이 다발성 골수종인 방법.

청구항 18

뇌암 (신경교종), 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군, 코우덴병, 레르미트-두클로스병, 유방암, 염증성 유방암, 월름 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골거대세포종양, 갑상선암,

림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거핵구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병,

악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 벼킷 림프종, 여포성 림프종,

신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 타액선 암, 간세포암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장관 기질 종양) 및 고환암

으로부터 선택된 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 보르테조닙 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합물의 화합물들은 순차적으로 투여되는 것인, 상기 암의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 암을 치료하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 50 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되며, 상기 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 60 mg 내지 약 300 mg으로부터 선택되며, 상기 양이 1일 1회 투여되고, 보르테조닙이 0.5 mg/ m^2 로부터 선택된 양으로 주 1회 또는 2회 정맥내

투여되는 것인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 보르테조밉이 연속해서 1 내지 30일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 임의적인 휴약기를 가진 후에, N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드가 1 내지 30일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 암이 다발성 골수종인 방법.

청구항 23

제19항에 있어서, 암이 다발성 골수종인 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, 암이 다발성 골수종인 방법.

청구항 25

제21항에 있어서, 암이 다발성 골수종인 방법.

청구항 26

제21항에 있어서, 보르테조밉이 연속해서 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기를 가진 후에, N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드가 1 내지 21일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 암이 다발성 골수종인 방법.

청구항 28

제8항에 있어서, 보르테조밉 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드가 7일 기간에 걸쳐 2일 동안 서로 12시간 이내에 투여되고, 7일 기간의 다른 날 동안 보르테조밉이 단독 투여되고, 임의로 한 사이클 이상의 반복 투여가 이어지는 것인 방법.

청구항 29

제12항에 있어서, 보르테조밉 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드가 7일 기간에 걸쳐 2일 동안 서로 12시간 이내에 투여되고, 7일 기간의 다른 날 동안 보르테조밉이 단독 투여되고, 임의로 한 사이클 이상의 반복 투여가 이어지는 것인 방법.

청구항 30

제8항에 있어서, 보르테조밉 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드가 연속해서 5일 동안 서로 12시간 이내에 투여된 후에, 보르테조밉이 연속해서 2일 동안 투여되고, 임의로 한 사이클 이상의 반복 투여가 이어지는 것인 방법.

청구항 31

제12항에 있어서, 보르테조밉 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드가 연속해서 5일 동안 서로 12시간 이내에 투여된 후에, 보르테조밉이 연속해서 2일 동안 투여되고, 임의로 한 사이클 이상의 반복 투여가 이어지는 것인 방법.

청구항 32

제21항에 있어서, 보르테조밉 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드가 연속해서 5일 동안 서로 12시간 이내에 투여된 후에, 보르테조밉이 주 1회 투여되고, 임의로 한 사이를 이상의 반복 투여가 이어지는 것인 방법.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 포유동물에서 암을 치료하는 방법 및 그러한 치료에 유용한 조합물에 관한 것이다. 특히, 상기 방법은 프로테아좀 억제 화합물, 및 Akt 억제제인 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의적인 추가 항신 생물체를 포함하는 신규 조합물; 그를 포함하는 제약 조성물; 및 암의 치료에서 상기 조합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

일반적으로, 암은 세포 분열, 분화 및 아폽토시스성 세포 사멸을 제어하는 정상적인 과정의 조절이상에 의해 초래된다. 아폽토시스 (프로그램화된 세포 사멸)는 배아 발생 및 다양한 질환, 예컨대 퇴행성 신경 질환, 심혈관 질환 및 암의 발병기전에서 필수적인 역할을 한다. 아폽토시스의 키나제 조절이 관련된 가장 많이 연구된 경로 중 하나는, 세포 표면의 성장 인자 수용체로부터 핵으로의 세포 신호전달이다 (문헌 [Crews and Erikson, Cell, 74:215-17, 1993]).

[0003]

아폽토시스 (프로그램화된 세포 사멸)는 배아 발생 및 다양한 질환, 예컨대 퇴행성 신경 질환, 심혈관 질환 및 암의 발병기전에서 필수적인 역할을 한다. 최근의 연구로 프로그램화된 세포 사멸의 조절 또는 실행에 관여하는 다양한 아폽토시스 유도성 및 항아폽토시스성 유전자 산물을 확인하기에 이르렀다. 항아폽토시스성 유전자, 예컨대 Bcl12 또는 Bcl-x_L의 발현은 다양한 자극에 의해 유도된 아폽토시스성 세포 사멸을 억제한다. 반면에, 아폽토시스 유도성 유전자, 예컨대 Bax 또는 Bad의 발현은 프로그램화된 세포 사멸을 유도한다 (문헌 [Adams et al. Science, 281:1322-1326 (1998)]). 프로그램화된 세포 사멸의 실행은 카스파제(caspase)-3, 카스파제-7, 카스파제-8 및 카스파제-9 등을 비롯한 카스파제-1 관련 프로테이나제에 의해 매개된다 (문헌 [Thornberry et al. Science, 281:1312-1316 (1998)]).

[0004]

포스파티딜이노시톨 3'-OH 키나제 (PI3K)/Akt/PKB 경로는 세포 생존/세포 사멸의 조절에 있어서 중요해 보인다 (문헌 [Kulik et al. Mol.Cell.Biol. 17:1595-1606 (1997)]; [Franke et al, Cell, 88:435-437 (1997)]; [Kauffmann-Zeh et al. Nature 385:544-548 (1997)]; [Hemmings Science, 275:628-630 (1997)]; [Dudek et al., Science, 275:661-665 (1997)]). 생존 인자, 예컨대 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF), 신경 성장 인자 (NGF) 및 인슐린-유사 성장 인자-1 (IGF-1)은 PI3K의 활성을 유도함으로써 다양한 조건하에서 세포 생존을 촉진 한다 (Kulik et al. 1997, Hemmings 1997). 활성화된 PI3K는 포스파티딜이노시톨 (3,4,5)-트리포스페이트 (PtdIns (3,4,5)-P3)의 생성을 유도하고, 이는 이어서 플렉스트린 상동 (PH)-도메인을 함유하는 세린/트레오닌 키나제 Akt에 결합하고 그의 활성화를 촉진한다 (문헌 [Franke et al, Cell, 81:727-736 (1995)]; [Hemmings Science, 277:534 (1997)]; [Downward, Curr. Opin. Cell Biol. 10:262-267 (1998)]; [Alessi et al., EMBO J. 15: 6541-6551 (1996)]). PI3K의 특정 억제제 또는 우성 음성 Akt/PKB 돌연변이체는 이들 성장 인자 또는 시토카인의 생존-촉진 활성을 무력화한다. PI3K의 억제제 (LY294002 또는 보르트만닌)가 상위 키나제에 의해 Akt/PKB의 활성화를 차단한다는 것은 이미 개시되었다. 또한, 구성적 활성 PI3K 또는 Akt/PKB 돌연변이체의 도입이 세포가 아폽토시스성 세포 사멸을 정상적으로 진행하는 조건하에서의 세포 생존을 촉진한다 (Kulik et al. 1997, Dudek et al. 1997).

[0005]

인간 종양에서의 Akt 수준의 분석을 통해 Akt2가 상당수의 난소암 (문헌 [J. Q. Cheung et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:9267-9271(1992)]) 및 혀장암 (문헌 [J. Q. Cheung et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93:3636-3641 (1996)])에서 과발현된다는 것이 확인되었다. 마찬가지로, Akt3도 유방암 및 전립선암 세포주에서 과발현되는 것으로 확인되었다 (문헌 [Nakatani et al. J. Biol.Chem. 274:21528-21532 (1999)]). Akt-2가 난소 암종의 12%에서 과발현되고, 또한 Akt의 증폭이 특히 미분화 종양의 50%에서 흔히 나타나는 것으로 입증되었으며, 이는 Akt가 또한 종양 공격성과 관련있을 수 있음을 시사한다 (문헌 [Bellacosa, et al.,

Int. J. Cancer, 64, pp. 280-285, 1995]). Akt1 키나제 활성의 증가가 유방암, 난소암 및 전립선암에서 보고되었다 (문헌 [Sun et al. Am. J. Pathol. 159: 431-7 (2001)]).

[0006] 종양 억제인자 PTEN (PtdIns(3,4,5)-P3의 3' 포스페이트를 특이적으로 제거하는 단백질 및 지질 포스파타제)은 PI3K/Akt 경로의 음성 조절인자이다 (문헌 [Li et al. Science 275:1943-1947 (1997)], [Stambolic et al. Cell 95:29-39 (1998)], [Sun et al. Proc. Nati. Acad. Sci. U.S.A. 96:6199-6204 (1999)]). PTEN의 생식세포 계열 돌연변이는 인간 암 종후군, 예컨대 코우덴병(Cowden disease)의 원인이 된다 (문헌 [Liaw et al. Nature Genetics 16:64-67 (1997)]). PTEN은 높은 비율의 인간 종양 및 종양 세포주에서 결실되고, 기능성 PTEN이 없으면 활성화된 Akt의 수준 상승이 나타난다 (상기 Li et al. 문헌, 문헌 [Guldberg et al. Cancer Research 57:3660-3663 (1997)], [Risinger et al. Cancer Research 57:4736-4738 (1997)]).

[0007] 이러한 결과는 PI3K/Akt 경로가 종양형성 및/또는 암에서 세포 생존 또는 아폽토시스를 조절하는데 중요한 역할을 한다는 것을 입증한다.

[0008] 프로테아좀 억제제는 p53 단백질과 같은 단백질을 분해하는 세포 복합체인 프로테아좀의 작용을 차단하는 약물이다. 다수의 프로테아좀 억제제가 판매되거나 암의 치료에서 연구되고 있다.

[0009] 암의 영향하에 있는 개체의 보다 효과적이고/거나 증대된 치료를 제공하는 신규 요법을 제공한다면 유용할 것이다.

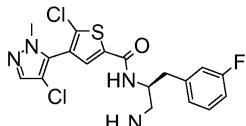
발명의 내용

[0010] 본 발명의 한 실시양태는

[0011] (i) 프로테아좀 억제 화합물;

[0012] (ii) 하기 구조식 II의 화합물

[0013] <구조식 II>



[0014]

[0015] 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

[0016] (iii) 임의적인 추가 항신생물제

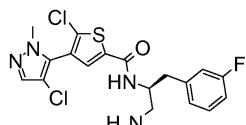
[0017] 를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0018] 본 발명의 한 실시양태는

[0019] (i) 프로테아좀 억제 화합물; 및

[0020] (ii) 하기 구조식 II의 화합물

[0021] <구조식 II>



[0022]

[0023] 또는 그의 제약상 허용되는 염

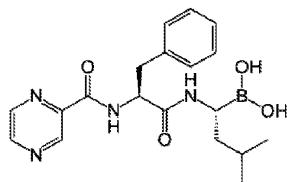
[0024] 을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0025] 본 발명의 한 실시양태는

[0026] (i) 하기 구조식 I의 화합물

[0027]

<구조식 I>

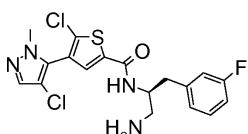


[0028]

또는 그의 제약상 허용되는 염;

[0030] (ii) 하기 구조식 II의 화합물

[0031] <구조식 II>



[0032]

또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

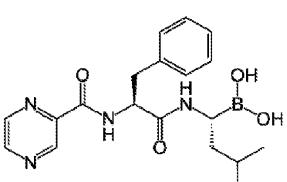
[0034] (iii) 임의적인 추가 항신생물제

[0035] 를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0036] 본 발명의 한 실시양태는

[0037] (i) 하기 구조식 I의 화합물

[0038] <구조식 I>

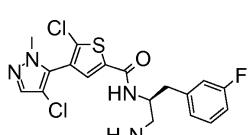


[0039]

또는 그의 제약상 허용되는 염;

[0041] (ii) 하기 구조식 II의 화합물

[0042] <구조식 II>



[0043]

또는 그의 제약상 허용되는 염

[0045] 을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0046] 본 발명의 한 실시양태는 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 프로테아좀 억제 화합물, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염, 및 임의적인 추가 항신생물제의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 인간에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0047]

본 발명의 한 실시양태는 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 프로테아좀 억제 화합물 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하

며, 여기서 조합물은 특정 기간 이내에 투여되고 지속 기간 동안 투여되는 것인, 암의 치료를 필요로 하는 인간에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0048] 본 발명의 한 실시양태는 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 프로테아좀 억제 화합물 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합물의 화합물들은 순차적으로 투여되는 것인, 암의 치료를 필요로 하는 인간에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

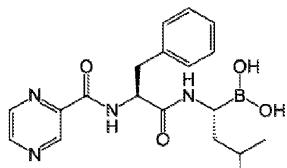
[0049] 도 1은 다발성 골수종 세포주에서의 보르테조립(bortezomib)과 화합물 C의 조합물을 보여준다.

도 2는 NCI-H929 다발성 골수종 세포 이종이식편에서의 보르테조립과 화합물 C의 조합물을 보여준다.

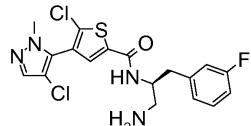
도 3은 RPMI-8226 다발성 골수종 세포 이종이식편에서의 보르테조립과 화합물 C의 조합물을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] 본 발명은 항증식 활성을 보이는 조합물에 관한 것이다. 적합하게는, 상기 방법은 프로테아좀 억제 화합물, 적합하게는 보르테조립 (벨케이드(Velcade)®) (이하, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이 화합물은 구조



식 I: (로 표시됨); 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염 (이하, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염, 이 화합물은



구조식 II: (로 표시됨)의 공동-투여에 의한 암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0051] 화합물 A는 암 치료용으로 시판되고 있다. 화합물 A는 보르테조립이라는 일반명 및 벨케이드®라는 상표명으로 공지되어 있다.

[0052] 화합물 B는 그의 제약상 허용되는 염과 함께, 국제 출원일이 2008년 2월 7일이고, 국제 공개 번호가 WO 2008/098104이고, 국제 공개일이 2008년 8월 14일인 국제 출원 번호 PCT/US2008/053269 (이의 전문은 본원에 참고로 포함됨)에, 특히 암의 치료에서, AKT 활성의 억제제로서 유용한 것으로 개시되고 청구되었으며, 화합물 B는 실시예 96의 화합물이다. 화합물 B는 국제 출원 번호 PCT/US2008/053269에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0053] 화합물 B는 히드로클로라이드 염의 형태인 것이 적합하다. 염 형태는 2010년 1월 28일에 출원되었고 공개일이 2010년 8월 5일인 미국 특허 출원 공보 US 2010/0197754 A1의 개시내용으로부터 당업자가 제조할 수 있다.

[0054] 본원에서 사용된 용어 "화합물 C"는 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드를 의미한다.

[0055] 본 발명의 조합물의 치료 유효량의 투여는, 조합물이 성분 화합물의 치료 유효량의 개별 투여와 비교했을 때 하기 개선된 특성 중 하나 이상을 제공한다는 점에서 개별 성분 화합물에 비해 유리하다: i) 가장 활성인 단일 작용제보다 큰 항암 효과, ii) 상승작용적 또는 고도의 상승작용적 항암 활성, iii) 감소된 부작용 프로파일과 함께 증대된 항암 활성을 제공하는 투여 프로토콜, iv) 독성 효과 프로파일의 감소, v) 치료 범위(therapeutic window)의 확대, 또는 vi) 성분 화합물 중 어느 하나 또는 둘 모두의 생체이용률의 증가.

[0056] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 키랄 원자를 함유할 수 있거나, 또는 2종의 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물에 거울상이성질체의 혼합물 및 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적

으로 풍부한 혼합물이 포함된다. 또한, 모든 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물이 프로테아좀 억제 화합물, 적합하게는 화합물 A 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의적인 추가 항신생물제의 범주에 포함되는 것으로 이해된다.

[0057] 본 발명의 화합물은, 용질(본 발명에서는, 화합물 A 또는 그의 염 및/또는 화합물 B 또는 그의 염 및 임의적인 추가 항신생물제) 및 용매에 의해 형성된 가변적 화학량론의 복합체인 것으로 이해되는 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 목적상 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않는 것일 수 있다. 적합한 용매의 예에는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 사용되는 용매가 제약상 허용되는 용매인 것이 적합하다. 사용되는 용매가 물인 것이 적합하다.

[0058] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0059] 또한, 본원에서는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 임의적인 추가 항신생물제가 전구-약물로서 투여되는, 본 발명의 조합물을 사용하는 암의 치료 방법이 고려된다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 전구-약물은 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0060] 투여 프로토콜을 언급할 때, 용어 "일", "1일 당" 등은 자정에서 시작하여 다음날 자정에 끝나는 달력상 하루의 시간을 말한다.

[0061] 본원에서 사용된 용어 "치료하는" 및 그의 파생어는, 치료학적 요법을 의미한다. 특정 상태와 관련하여, 치료는 다음을 의미한다: (1) 상태의 생물학적 징후중 하나 이상의 상태를 완화 또는 예방함, (2) (a) 상태를 야기하거나 그의 원인이 되는 생물학적 캐스케이드에서의 하나 이상의 지점 또는 (b) 상태의 하나 이상의 생물학적 징후를 방해함, (3) 상태 또는 그의 치료와 관련된 하나 이상의 증상, 효과 또는 부작용을 완화함, 또는 (4) 상태 또는 상태의 하나 이상의 생물학적 징후의 진행 속도를 늦춤. 상기 용어에 의해 예방학적 요법이 또한 고려된다. 당업자는 "예방"이 절대적인 용어가 아님을 인지할 것이다. 의학에서, "예방"은 상태 또는 그의 생물학적 징후의 가능성 또는 중증도를 실질적으로 감소시키기 위한, 또는 그러한 상태 또는 그의 생물학적 징후의 개시를 지연시키기 위한 약물의 예방학적 투여를 말하는 것으로 이해된다. 예방학적 요법은 예를 들어, 대상체가 암 발병 위험이 높은 것으로 간주될 때, 예컨대 대상체가 강력한 암 가족력을 지니거나 대상체가 발암물질에 노출되었을 때 적절하다.

[0062] 본원에서 사용된 용어 "유효량"은, 예를 들어 연구원 또는 임상의에 의해 모색되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 제약 작용제 또는 조합물의 양을 의미한다. 또한, 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체에 비해, 질환, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 완화를 초래하거나, 질환 또는 장애의 진행 속도 감소를 초래하는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어의 범주 내에는 또한 정상적인 생리적 기능을 증강시키는데 유효한 양이 포함된다.

[0063] 용어 "조합물" 및 그의 파생어는, 달리 정의하지 않는 한, 치료 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의적인 추가 항신생물제의 동시 투여 또는 임의의 방식의 별도의 순차적인 투여를 의미한다. 바람직하게는, 투여가 동시에 이루어지지 않으면, 화합물은 서로 매우 짧은 시차를 두고 투여된다. 나아가, 화합물을 동일한 투여 형태로 투여하는지의 여부는 중요하지 않으며, 예를 들어, 한 화합물은 국소 투여할 수 있고, 다른 화합물은 경구 투여할 수 있다. 적합하게는, 두 화합물은 경구 투여된다. 적합하게는, 화합물 A는 정맥내 투여되고 화합물 B는 경구 투여된다.

[0064] 본원에서 사용된 용어 "조합물 키트"는 본 발명에 따른 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의적인 추가 항신생물제를 투여하는데 사용되는 제약 조성물 또는 조성물들을 의미한다. 두 화합물을 동시에 투여하는 경우에, 조합물 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단일 제약 조성물, 예컨대 정제, 또는 별개의 제약 조성물 중에 함유할 수 있다. 화합물을 동시에 투여하지 않는 경우에, 조합물 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의적인 추가 항신생물제를 별개의 제약 조성물 중에 함유할 것이다. 조합물 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단일 패키지 내 별개의 제약 조성물 중에 또는 별개의 패키지 내 별개의 제약 조성물 중에 포함할 수 있다.

[0065] 한 측면에서, 하기 성분을 포함하는 조합물 키트가 제공된다.

[0066] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

[0067] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0068] 본 발명의 한 실시양태에서, 조합물 키트는 하기 성분을 포함하며, 여기서 성분은 순차적, 독립적 및/또는 동시 투여에 적합한 형태로 제공된다.

[0069] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

[0070] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0071] 한 실시양태에서, 조합물 키트는 하기를 포함한다.

[0072] 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제1 용기; 및

[0073] 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제2 용기, 및

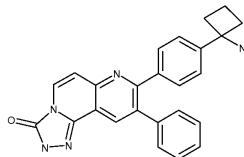
[0074] 상기 제1 및 제2 용기를 수용하기 위한 용기 수단.

[0075] "조합물 키트"는 또한 지침, 예컨대 투여량 및 투여 지침에 따라 제공될 수 있다. 이러한 투여량 및 투여 지침은 의사에게, 예를 들어 약품 라벨에 의해 제공되는 유형일 수 있거나, 또는 의사가, 예컨대 환자에게 제공하는 지침 유형일 수 있다.

[0076] 본원에서 사용된 용어 "화합물 A²"는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에서 정의된 또 다른 프로테아좀 억제제, 적합하게는 화합물 A를 의미한다.

[0077] 본원에서 사용된 용어 "화합물 B²"는 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 의미한다.

[0078] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물 B는 하기 구조식 (클로라이드 염으로 표시됨)을 갖는 8-[4-(1-아미노시클로부틸)페닐]-9-페닐[1,2,4]트리아졸로[3,4-f]-1,6-나프티리딘-3(2H)-온으로 대체된다.



[0079] Cl

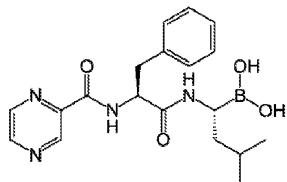
[0080] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물 B²는 8-[4-(1-아미노시클로부틸)페닐]-9-페닐[1,2,4]트리아졸로[3,4-f]-1,6-나프티리딘-3(2H)-온 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 대체된다.

[0081] 화합물 8-[4-(1-아미노시클로부틸)페닐]-9-페닐[1,2,4]트리아졸로[3,4-f]-1,6-나프티리딘-3(2H)-온은 그의 제약상 허용되는 염과 함께, 2009년 8월 18일에 허여된 미국 특허 7,576,209에, 특히 암의 치료에서, AKT 활성의 억제제로서 유용한 것으로 개시되고 청구되었다. 8-[4-(1-아미노시클로부틸)페닐]-9-페닐[1,2,4]트리아졸로[3,4-f]-1,6-나프티리딘-3(2H)-온은 미국 특허 7,576,209에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0082] 본원에서 사용된 용어 "프로테아좀 억제 화합물", "프로테아좀 억제제" 및 이들의 파생어는, 달리 정의하지 않는 한, p53 단백질과 같은 단백질을 분해하는 세포 복합체인 프로테아좀의 작용을 차단하는 화합물 부류를 의미한다. 다수의 프로테아좀 억제제가 판매되거나 암의 치료에서 연구되고 있다. 본원에서 사용하기에 적합한 프로테아좀 억제제에는 하기가 포함된다.

[0083] 1. 보르테조립 (벨케이드®) (그의 제약상 허용되는 염 포함) (문헌 [Adams J, Kauffman M (2004), Cancer Invest 22 (2): 304-11]).

[0084] 보르테조맙은 하기 화학 구조식 및 명칭을 갖는다.

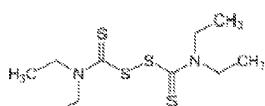


[0085]

[0086] [(1R)-3-메틸-1-((2S)-3-페닐-2-[(파라진-2-일카르보닐)아미노]프로파노일)아미노]부틸]보론산

[0087] 2. 디술피람 (그의 제약상 허용되는 염 포함) (문헌 [Bouma et al. (1998). J. Antimicrob. Chemother. 42 (6): 817-20]).

[0088] 디술피람은 하기 화학 구조식 및 명칭을 갖는다.

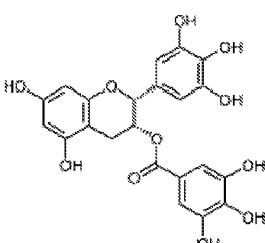


[0089]

[0090] 1,1',1'',1'''-[디술판디일비스(카르보노티오일니트릴로)]테트라에탄

[0091] 3. 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG) (그의 제약상 허용되는 염 포함) (문헌 [Williamson et al., (December 2006), The Journal of Allergy and Clinical Immunology 118 (6): 1369-74]).

[0092] 에피갈로카테킨 갈레이트는 하기 화학 구조식 및 명칭을 갖는다.

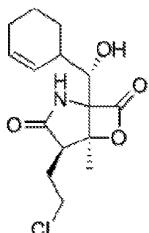


[0093]

[0094] [(2R,3R)-5,7-디히드록시-2-(3,4,5-트리히드록시페닐)크로만-3-일]3,4,5-트리히드록시벤조에이트

[0095] 4. 살리노스포라미드 A (그의 제약상 허용되는 염 포함) (문헌 [Feling et al., (2003), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 42 (3): 355-7]).

[0096] 살리노스포라미드 A는 하기 화학 구조식 및 명칭을 갖는다.



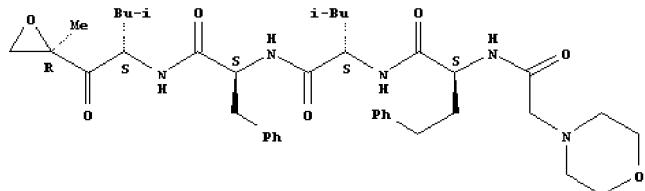
[0097]

[0098] (4R,5S)-4-(2-클로로에틸)-1-((1S)-시클로헥스-2-에닐(히드록시)메틸)-5-메틸-6-옥사-2-아자비시클로3.2.0헵탄-3,7-디온

[0099] 5. 카르필조맙 (그의 제약상 허용되는 염 포함) (문헌 [Kuhn DJ, et al, Blood, 2007, 110:3281-3290]).

[0100]

카르필조립은 하기 화학 구조식 및 명칭을 갖는다.



[0101]

[0102]

(aS)-a-[(4-모르폴리닐아세틸)아미노]벤젠부타노일-L-류실-N-[(1S)-3-메틸-1-[(2R)-2-메틸옥시라닐]카르보닐]부틸]-L-페닐알라닌아미드

[0103]

본원에서 사용된 용어 "추가 항신생물제(들)" 및 그의 파생어는, 달리 정의하지 않는 한, 암을 치료하거나, 또는 암을 치료하는 것으로 공지된 화합물 또는 화합물들과 함께 투여하였을 때 유용한 것으로 공지된 추가 화합물을 의미한다. 적합하게는, 본원에서 사용하기 위한 추가 항신생물제에는 켐시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 시타라빈, 탈리도미드, 레브리미드(Revlimid)® (레날리도미드), 데시타빈, 멜파란(알케란(Alkeran)), 시클로포스파미드(시톡산(Cytosan)), 빙크리스틴(온코빈(Oncovin)), 독소루비신(아드리아마이신(Adriamycin)), 리포조말 독소루비신(독실(Doxil)), 프레드니손, 텍사메타손(데카드론(Decadron)) 및 엘트롬보페그(프로맥타(Promacta)®)가 포함된다. 적합하게는, 추가 항신생물제는 다발성 골수종의 치료에서 유용한 작용제이다.

[0104]

본원에서 사용된 용어 "특정 기간"은 화합물 A² 및 화합물 B² 중 어느 하나와 화합물 A² 및 화합물 B² 중 나머지 다른 하나를 투여하는 사이의 시간 간격을 의미한다. 달리 정의하지 않는 한, 특정 기간은 동시에 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물 둘 모두를 1일 1회 투여하는 경우에, 특정 기간은 하루 동안의 화합물 A² 및 화합물 B²의 투여 시기를 말한다. 본 발명의 화합물 중 어느 하나 또는 둘 모두를 1일 1회를 초과하여 투여하는 경우에, 특정 기간은 특정 일에 각각의 화합물의 첫 번째 투여를 기준으로 계산한다. 특정 일 동안에 첫 번째에 후속되는 본 발명의 화합물의 모든 투여는 특정 기간을 계산할 때 고려되지 않는다.

[0105]

적합하게는, 화합물이 "특정 기간" 이내에 투여되고 동시에 투여되지 않는다면, 이들은 둘다 서로 약 24시간 이내에 투여되고 (이 경우, 특정 기간은 약 24시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 12시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 12시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 11시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 11시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 10시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 10시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 9시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 9시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 8시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 8시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 7시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 7시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 6시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 6시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 5시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 5시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 4시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 4시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 3시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 3시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 2시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 약 2시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘다 서로 약 1시간 이내에 투여될 것이다 (이 경우, 특정 기간은 약 1시간일 것임). 본원에서 사용되는 바와 같이, 약 45분 미만 간격의 화합물 A² 및 화합물 B²의 투여가 동시 투여로 간주된다.

[0106]

적합하게는, 본 발명의 조합물이 "특정 기간" 동안 투여되면, 화합물은 "지속 기간" 동안 공동-투여될 것이다.

[0107]

본원에서 사용된 용어 "지속 기간" 및 그의 파생어는, 본 발명의 두 화합물이 지시된 연속 일수 동안 "특정 기간" 이내에 투여되고, 임의로 후속적으로 성분 화합물 중 하나만 연속 일수 동안 투여되는 것을 의미한다. 달리 정의하지 않는 한, "지속 기간" 및 본원에 기재된 모든 투여 프로토콜이 치료의 시작과 함께 시작되고 치료의 종료와 함께 종료될 필요는 없으며, 단지 두 화합물이 투여되는 연속 일수 및 성분 화합물 중 하나만이 투여되는 임의적인 연속 일수, 또는 지시된 투여 프로토콜이 치료 과정 중 어느 시점에 발생하기만 하면 된다.

[0108]

"특정 기간" 투여에 관하여:

[0109]

적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 지속 기간은 적어도 1일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물은 적어도 연속해서 2일 동안 특정 기간 이내

에 투여될 것이고 (이 경우, 지속 기간은 적어도 2일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물은 적어도 연속해서 3일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 지속 기간은 적어도 3일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물은 적어도 연속해서 5일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 지속 기간은 적어도 5일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물은 적어도 연속해서 7일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 지속 기간은 적어도 7일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물은 적어도 연속해서 14일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 지속 기간은 적어도 14일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물은 적어도 연속해서 30일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 30일일 것임). 치료 과정 중에, 두 화합물이 30일 초과 동안 특정 기간 이내에 투여되면, 치료는 장기 치료로 간주되고, 변화 사건, 예컨대 암 상태의 재평가 또는 환자 상태의 변화가 프로토콜의 변화를 요할 때까지 계속될 것이다.

[0110] 추가로 "특정 기간" 투여에 관하여:

[0111] 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 1일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이고 (이 경우, 지속 기간은 적어도 2일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 2일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 3일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 3일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 4일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 4일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 5일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 5일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 6일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 6일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 7일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 7일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 8일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 연속해서 2일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 1일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 3일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 연속해서 2일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 연속해서 2일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 4일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 연속해서 2일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 연속해서 3일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 5일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 연속해서 2일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 연속해서 4일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 6일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 연속해서 2일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 연속해서 5일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 7일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 연속해서 2일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 연속해서 6일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 8일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 연속해서 2일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 연속해서 7일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 9일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 연속해서 3일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 1일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 4일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 연속해서 3일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 연속해서 2일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 5일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 연속해서 3일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 6일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 6일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 적어도 연속해서 3일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 7일 동안 화합물 A²가 단독 투여될 것이다 (이 경우, 지속 기간은 적어도 7일일 것임);

적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 7일 기간에 걸쳐 2일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에는 화합물 B²가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 중에, 두 화합물이 7일 기간에 걸쳐 1일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에는 화합물 B²가 단독으로 투여될 것이다.

[0112] 추가로 "특정 기간" 투여와 관련하여, 화합물 A² 및 화합물 B²가 특정 기간 동안에 투여되는 경우에, 임의적인 추가 항신생물제는 치료 과정 중에 또는 본원에서 지시된 지속 기간 중에 언제라도 투여될 수 있다.

[0113] 적합하게는, 화합물이 "특정 기간" 동안에 투여되지 않는다면, 이들은 순차적으로 투여된다. 본원에서 사용된 용어 "순차적 투여" 및 그의 파생어는 화합물 A² 및 화합물 B² 중 어느 하나가 연속해서 1일 이상 동안 투여되고, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 나머지 다른 하나가 연속해서 1일 이상 동안 후속 투여되는 것을 의미한다. 또한, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 어느 하나와 화합물 A² 및 화합물 B² 중 나머지 다른 하나의 순차적 투여 사이에 휴약기를 이용하는 것이 본원에서 고려된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 휴약기는 화합물 A² 및 화합물 B² 중 어느 하나의 순차적 투여 이후와, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 나머지 다른 하나의 투여 전에, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 어느 것도 투여하지 않는 날의 기간이다. 적합하게는, 휴약기는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 및 14일로부터 선택되는 일수의 기간일 것이다.

[0114] 순차적 투여에 관하여:

[0115] 적합하게는, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 어느 하나가 연속해서 1 내지 30일 동안 투여되고, 이어서 임의적인 휴약기를 가진 후에, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 나머지 다른 하나가 연속해서 1 내지 30일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 어느 하나가 연속해서 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적인 휴약기를 가진 후에, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 나머지 다른 하나가 연속해서 1 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 어느 하나가 연속해서 1 내지 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 나머지 다른 하나가 연속해서 1 내지 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 어느 하나가 연속해서 2 내지 7일 동안 투여되고, 이어서 2 내지 10일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 A² 및 화합물 B² 중 나머지 다른 하나가 연속해서 2 내지 7일 동안 투여된다.

[0116] 적합하게는, 화합물 B²가 순차에서 첫 번째로 투여되고, 이어서 임의적인 휴약기를 가진 후에, 화합물 A²가 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 B²가 연속해서 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적인 휴약기를 가진 후에, 화합물 A²가 연속해서 1 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B²가 연속해서 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 A²가 연속해서 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B²가 연속해서 3 내지 14일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 A²가 연속해서 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B²가 연속해서 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적인 휴약기를 가진 후에, 화합물 A²가 연속해서 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 A²가 연속해서 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B²가 연속해서 7일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 A²가 연속해서 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B²가 연속해서 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 A²가 연속해서 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B²가 연속해서 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 A²가 연속해서 3일 동안 투여된다.

[0117] 적합하게는, 화합물 A²가 순차에서 첫 번째로 투여되고, 이어서 임의적인 휴약기를 가진 후에, 화합물 B²가 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 A²가 연속해서 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적인 휴약기를 가진 후

예, 화합물 B²가 연속해서 1 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²가 연속해서 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 B²가 연속해서 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²가 연속해서 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 B²가 연속해서 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²가 연속해서 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적인 휴약기를 가진 후에, 화합물 B²가 연속해서 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²가 연속해서 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 B²가 연속해서 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²가 연속해서 7일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 B²가 연속해서 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²가 연속해서 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 B²가 연속해서 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²가 연속해서 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기를 가진 후에, 화합물 B²가 연속해서 3일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²가 연속해서 7일 동안 투여되고, 이어서 화합물 B²가 1일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²가 연속해서 6일 동안 투여되고, 이어서 화합물 B²가 1일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B²가 1일 동안 투여되고, 이어서 화합물 A²가 연속해서 7일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B²가 1일 동안 투여되고, 이어서 화합물 A²가 연속해서 6일 동안 투여된다.

[0118] 추가로 "순차적 투여"와 관련하여, 화합물 A² 및 화합물 B²가 순차적으로 투여되는 경우에, 임의적인 추가 항신생물체는 치료 과정 중에 언제라도 투여될 수 있다.

[0119] "특정 기간" 투여 및 "순차적" 투여 후에 반복 투여가 이어질 수 있거나, 교대 투여 프로토콜이 이어질 수 있고, 반복 투여 또는 교대 투여 프로토콜에 앞서 휴약기를 가질 수 있는 것으로 이해된다.

[0120] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 A²의 양은 1일 1 내지 4회 투여되는 효과적이고 비독성인 양일 것이다. 적합하게는, 화합물 A²의 선택량은 1일 2회 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²의 선택량은 1일 1회 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²의 선택량은 주 1회 정맥내 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²의 선택량은 주 2회 정맥내 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²는 벨케이드®이고, 주 1회 또는 2회 정맥내 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²는 벨케이드®이고, 0.5 내지 1.3 mg/m²로부터 선택된 양으로 주 1회 또는 2회 정맥내 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²는 벨케이드®이고, 1 mg/m²의 양으로 주 1회 또는 2회 정맥내 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²는 벨케이드®이고, 1.3 mg/m²의 양으로 주 1회 또는 2회 정맥내 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²는 벨케이드®이고, 0.6 mg/m²의 양으로 주 1회 또는 2회 정맥내 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²는 벨케이드®이고, 0.7 mg/m²의 양으로 주 1회 또는 2회 정맥내 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²는 벨케이드®이고, 0.8 mg/m²의 양으로 주 1회 또는 2회 정맥내 투여된다. 적합하게는, 화합물 A²는 벨케이드®이고, 0.9 mg/m²의 양으로 주 1회 또는 2회 정맥내 투여된다.

[0121] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B²의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg으로부터 선택되는 양일 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 25 mg 내지 약 400 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 30 mg 내지 약 375 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 35 mg 내지 약 350 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 45 mg 내지 약 275 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 50 mg 내지 약 250 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 55 mg 내지 약 225 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 60 mg 내지 약 200 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 65 mg 내지 약 175 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 70 mg 내지 약 150 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 75 mg 내지 약 150 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 상기 양은 약 100 mg일 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서

투여되는 화합물 B²의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg으로부터 선택되는 양일 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 B²의 양은 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg 또는 500 mg일 수 있다. 적합하게는, 화합물 B²의 선택량은 1일 2회 투여된다. 적합하게는, 화합물 B²의 선택량은 1일 1회 투여된다.

[0122] 본원에서 사용되는, 화합물 A² 및 화합물 B²에 대하여 특정된 모든 양은 용량 당 유리 또는 비염화 화합물의 투여량으로 나타낸다.

[0123] 본 발명의 방법은 또한 암 치료의 다른 치료학적 방법과 함께 이용될 수 있다.

[0124] 요법에 사용하기 위해, 본 발명의 조합물의 치료 유효량을 미가공 화학물질로서 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 조합물을 제약 조성물 또는 조성물들로 제공하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 화합물 A² 및/또는 화합물 B², 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 본 발명의 조합물은 상기 기재된 바와 같다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 허용가능해야 하고, 제약 제제화가 가능해야 하며, 그의 수용자에게 유해하지 않아야 한다. 본 발명의 또 다른 측면에 따라서, 화합물 A² 및/또는 화합물 B²와 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 제약 제제의 제조 방법이 또한 제공된다. 상기된 바와 같이, 사용되는 제약 조합물의 이러한 요소는 별개의 제약 조성물로 제공될 수 있거나, 하나의 제약 제제로 함께 제제화될 수 있다.

[0125] 제약 제제는 단위 용량 당 소정량의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 용량 당 활성 성분의 양은 치료되는 상태, 투여 경로 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 좌우될 것이다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분의 1일 용량 또는 분할-용량, 또는 그의 적절한 분획량을 함유하는 것이다. 또한, 이러한 제약 제제는 약학 분야에서 널리 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다.

[0126] 화합물 A² 및 화합물 B²는 임의의 적절한 경로로 투여될 수 있다. 적합한 경로에는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척추관내 및 경막외 포함)가 포함된다. 예를 들어, 조합물 수용자의 상태 및 치료될 암에 따라 바람직한 경로가 달라질 수 있음이 인지될 것이다. 또한, 투여되는 각각의 작용제는 동일하거나 상이한 경로로 투여될 수 있고, 화합물 A² 및 화합물 B²가 제약 조성물/제제 내에서 함께 배합될 수 있음이 인지될 것이다. 적합하게는, 화합물 A² 및 화합물 B²는 별개의 제약 조성물로 투여된다.

[0127] 본 발명의 화합물 또는 조합물은 캡슐제, 정제, 또는 주사제와 같은 편리한 투여 형태로 혼입된다. 고체 또는 액체 제약 담체가 사용된다. 고체 담체에는 전분, 락토스, 황산칼슘 이수화물, 테라 알바(terra alba), 수크로스, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산이 포함된다. 액체 담체에는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 식염수 및 물이 포함된다. 유사하게, 담체는 서방형 재료, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께 포함할 수 있다. 고체 담체의 양은 크게 가변적이나, 적합하게는 투여 단위 당 약 25 mg 내지 약 1 g일 수 있다. 액체 담체가 사용되는 경우에, 제제는 적합하게는 시럽제, 엘릭시르제, 에멀젼제, 연질 젤라틴 캡슐제, 멸균 주사액제, 예컨대 앰플, 또는 수성 또는 비수성 액체 혼탁액제의 형태일 것이다.

[0128] 예를 들어, 정제 또는 캡슐제 형태로 경구 투여하는 경우에, 활성 약물 성분은 경구 비독성의 제약상 허용되는 비활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말제는 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고 유사하게 분쇄된 제약 담체, 예컨대 식용 탄수화물, 예를 들어 전분 또는 만니톨과 혼합함으로써 제조된다. 향미제, 보존제, 분산제 및 착색제 또한 존재할 수 있다.

[0129] 상기 언급된 성분 이외에도, 제제가 해당 제제의 유형과 관련된 분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있다는 것을 알아야 하며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다.

[0130] 상기된 바와 같이, 본 발명의 조합물 (화합물 B²와 조합된 화합물 A²)의 치료 유효량이 인간에게 투여된다. 통상적으로, 본 발명의 투여되는 작용제의 치료 유효량은, 예를 들어 대상체의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확

한 상태, 상태의 중증도, 제제의 성질 및 투여 경로를 비롯한 다수의 인자에 좌우될 것이다. 궁극적으로, 치료 유효량은 담당 의사의 재량일 것이다.

[0131] 본 발명의 조합물을 일반적으로 공지된 절차에 따라서 효능, 유리한 특성 및 상승작용 특성에 대하여 시험한다. 예를 들어 하기와 같다.

[0132] **방법:**

[0133] 암컷 SCID 마우스에 1×10^6 개의 NCI-H929 세포 또는 RPMI-8226 세포로부터 발생하는 작은 종양 단편 (둘다 인간 다발성 골수종)을 피하 이식하였다. 종양 부피가 200-300 mm³가 되면, 마우스를 상이한 치료군 (n = 8마리 마우스/군)으로 무작위 배정하였다. 마우스는 AKT 억제제 화합물 B (본 분석법에서, 화합물 B는 히드로클로라이드 염의 형태로 사용됨)를, 물 중의 1% DMSO, 20% PEG-400과 함께 경구 위관영양법(oral gavage)에 의해 연구 기간 동안에 1일 1회 (SID) 30 또는 100 mg/kg, 또는 연구 기간 동안에 1일 2회 (BID) 30 mg/kg 투여받았다. 화합물 A²는 단독으로 또는 화합물 B와 함께 연구 기간 동안에 주 2회 0.5 또는 1.0 mg/kg 복강내 투여되었다. 임의적인 추가 항신생물제 또한 추가될 수 있다. 마우스의 체중을 측정하고, 캘리퍼(caliper)로 종양을 주 2회 측정하였다. 종양 부피는 다음 공식을 사용하여 계산하였다: 종양 부피 = (길이 x 너비²)/2. 종양 성장 억제율 (%)은 다음 공식을 사용하여 종양을 측정하는 날마다 계산하였다: 100 x [1 - (화합물-치료 종양의 평균 성장 / 비히클-처리 대조군 종양의 평균 성장)]. 각각의 군에서 종양 부피에 대한 데이터를 평균 ± sem으로서 플로팅하고 하기 도 1 내지 3에 기록하였다.

[0134] 일반적으로, 본 발명의 조합물을 하기에 기재된 바와 같이 공지된 절차에 따라서 효능, 유리한 특성 및 상승작용 특성에 대하여 시험하였다.

[0135] 적합하게는, 본 발명의 조합물을 일반적으로 하기 조합 세포 증식 분석법에 따라 효능, 유리한 특성 및 상승작용 특성에 대하여 시험하였다. 세포를 96 또는 384-웰 플레이트에서 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충한, 각각의 세포 유형에 적절한 배양 배지 중에 500-5000개 세포/웰로 플레이팅하고, 37°C, 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션하였다. 세포를 96-웰 플레이트 상에서 희석된 화합물 A² (조합물에 따라 0.1-30 μM로부터 출발하여 3배 희석물의 8개 희석물 (화합물 포함되지 않음))로 좌측에서 우측으로의 격자 방식으로 처리하고, 또한 96-웰 플레이트 상에서 화합물 B² (조합물에 따라 1-30 μM로부터 출발하여 3배 희석물의 8개 희석물 (화합물 포함되지 않음))로 위쪽에서 아래쪽으로 처리하고, 상기한 바와 같이 추가로 72시간 동안 인큐베이션하였다. 임의적인 추가 항신생물제 또한 추가될 수 있다. 일부 예에서, 화합물을 시차를 두는 방식으로 첨가하고, 인큐베이션 시간을 7일까지 연장할 수 있었다. 세포 성장을 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)® 시약을 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 측정하고, 신호를 발광 모드에 대하여 퍼킨엘머(PerkinElmer) 엔비전 (EnVision)™ 판독기 세트에서 0.5-초 판독으로 판독하였다. 데이터를 하기한 바와 같이 분석하였다.

[0136] 결과는 대조군 (미처리 세포)에 대한 백분율로 표시되고, 다양한 농도의 각각의 단일 작용제의 신호의 감소를 각각의 단일 작용제 농도의 조합물 처리와 비교하였다. 별법으로, 결과는 t=0 값에 대한 백분율로 표시되고, 화합물(들) 농도에 대하여 플로팅하였다. t=0 값을 100%로 정규화하였고, 이는 화합물 첨가시에 존재하는 세포의 개수를 나타낸다. 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel) 소프트웨어를 위한 IDBS XL핏 플러그-인(IDBS XLfit plug-in)을 사용하여 농도에 대한 세포 생존율의 4- 또는 6-파라미터 곡선 피트(curve fit)를 이용하고, 세포 성장의 50% 억제에 요구되는 농도 (gIC₅₀)를 측정하여, 각각의 화합물 및/또는 화합물 조합물에 대한 세포 반응을 측정하였다. 세포를 함유하지 않는 웰로부터의 값을 차감하여 배경 보정을 했다. 각각의 약물 조합물에 대하여, 조합 지수 (CI), 최고 단일 작용제에 대한 초과량 (Excess Over Highest Single Agent; EOHS) 및 블리스에 대한 초과량 (Excess Over Bliss; EOBliss)을, 공지된 방법, 예컨대 문헌 [Chou and Talalay (1984) Advances in Enzyme Regulation, 22, 37 to 55]; 및 [Berenbaum, MC (1981) Adv. Cancer Research, 35, 269-335]에 개시된 방법에 따라 계산하였다.

[0137] 본 발명의 조합물이 상기 분석법에서 활성이므로, 이는 암의 치료에서 유리한 치료 유용성을 지닌다.

[0138] 적합하게는, 본 발명은 다음으로부터 선택되는 암의 치료 또는 그의 중증도 감소 방법에 관한 것이다: 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군(Bannayan-Zonana syndrome), 코우텐병, 레르미트-두클로스병 (Lhermitte-Duclos disease), 유방암, 염증성 유방암, 윌름 종양(Wilm's tumor), 유잉 육종(Ewing's sarcoma),

횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골거대세포종양, 갑상선암,

[0139] 램프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 램프구성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 램프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 램프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거핵구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병,

[0140] 악성 램프종, 호지킨 램프종, 비-호지킨 램프종, 램프모구성 T 세포 램프종, 버킷 램프종(Burkitt's lymphoma), 여포성 램프종,

[0141] 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장관 기질 종양) 및 고환암.

[0142] 적합하게는, 본 발명은 다음으로부터 선택되는 암의 치료 또는 그의 중증도 감소 방법에 관한 것이다: 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 바나얀-조나나 중후군, 코우덴병, 레르미트-두클로스병, 유방암, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종 및 갑상선암.

[0143] 적합하게는, 본 발명은 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 암의 치료 또는 그의 중증도 감소 방법에 관한 것이다.

[0144] 적합하게는, 본 발명은 다발성 골수종의 치료 또는 그의 중증도 감소 방법에 관한 것이다.

[0145] 본 발명은 프로테아좀 억제 화합물, 적합하게는 보르테조립, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염, 및 임의적인 추가 항신생물제를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0146] 본 발명은 또한 보르테조립, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0147] 본 발명은 또한 암의 치료에 사용하기 위한, 보르테조립, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0148] 본 발명은 또한 보르테조립, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염의 조합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0149] 본 발명은 또한 프로테아좀 억제 화합물, 적합하게는 보르테조립, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염, 및 임의적인 추가 항신생물제를 포함하는 조합물 키트를 제공한다.

[0150] 본 발명은 또한 의약의 제조에 있어서의, 프로테아좀 억제 화합물, 적합하게는 보르테조립, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다.

[0151] 본 발명은 또한 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 프로테아좀 억제 화합물, 적합하게는 보르테조립, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다.

[0152] 본 발명은 또한 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 프로테아좀 억제 화합물, 적합하게는 보르테조립, 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염, 및 임의적인 추가 항신생물제의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다.

[0153] 하기 실시예는 본 발명을 단지 설명하기 위한 것이고, 어떤 식으로든 본 발명의 범주를 제한하려는 것은 아니다.

[0154] 실험 상세사항[0155] 실시예 1 - 캡슐제 조성물

하기 표 I에 나타낸 비율의 성분을 표준 2 조각 경질 젤라틴 캡슐에 채워 본 발명의 조합물을 투여하기 위한 경구 투여 형태를 제조하였다.

[0157] <표 I>

성분	양
(화합물 A ²) N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로- 4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-2- 티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드	3.5mg 72mg
(화합물 B의 히드로클로라이드 염) 만니톨	250 mg
활석	125 mg
마그네슘 스테아레이트	8 mg

[0158]

[0159] 실시예 2 - 캡슐제 조성물

하기 표 II에 나타낸 비율의 성분을 표준 2 조각 경질 젤라틴 캡슐에 채워 본 발명의 화합물 중 하나를 투여하기 위한 경구 투여 형태를 제조하였다.

[0161] <표 II>

성분	양
(화합물 A ²)	4mg
만니톨	150mg
활석	16mg
마그네슘 스테아레이트	4mg

[0163] 실시예 3 - 캡슐제 조성물

하기 표 III에 나타낸 비율의 성분을 표준 2 조각 경질 젤라틴 캡슐에 채워 본 발명의 화합물 중 하나를 투여하기 위한 경구 투여 형태를 제조하였다.

[0165] <표 III>

성분	양
N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5- 클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-2- 티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드	72mg
(화합물 B의 히드로클로라이드 염) 만니톨	150mg
활석	12mg
마그네슘 스테아레이트	8mg

[0167] 실시예 4 - 정제 조성물

하기 표 IV에 나타낸 수크로스, 미세결정질 셀룰로스 및 본 발명의 조합물의 화합물을, 나타낸 비율로 10% 젤라틴 용액과 혼합하고 과립화하였다. 습윤 과립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 혼합하고, 이어서 스크리닝하고 정제로 압착시켰다.

[0169] <표 IV>

성분	양
(화합물 A ²)	3mg
N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5- 클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-2- 티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드	72mg
(화합물 B의 히드로클로라이드 염) 미세결정질 셀룰로스	300mg
수크로스	10mg
전분	40mg
활석	20mg
스테아르산	5mg

[0171] 실시예 5 - 정제 조성물

하기 표 V에 나타낸 수크로스, 미세결정질 셀룰로스 및 본 발명의 조합물의 화합물 중 하나를, 나타낸 비율로

10% 젤라틴 용액과 혼합하고 과립화하였다. 습윤 과립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 혼합하고, 이어서 스크리닝하고 정제로 압착시켰다.

[0173] <표 V>

성분	양
(화합물 A ²)	4mg
미세결정질 셀룰로스	200mg
수크로스	4mg
전분	2mg
활석	1mg
스테아르산	0.5mg

[0174]

실시예 6 - 정제 조성물

하기 표 VI에 나타낸 수크로스, 미세결정질 셀룰로스 및 본 발명의 조합물의 화합물 중 하나를, 나타낸 비율로 10% 젤라틴 용액과 혼합하고 과립화하였다. 습윤 과립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 혼합하고, 이어서 스크리닝하고 정제로 압착시켰다.

[0177] <표 VI>

성분	양
N-(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드 (화합물 B의 히드로클로라이드 염)	72mg
미세결정질 셀룰로스	300mg
수크로스	40mg
전분	20mg
활석	10mg
스테아르산	5mg

실시예 7 - 주사가능한 비경구 조성물

수중 10 부피%의 프로필렌 글리콜 중에서 1.5 중량%의 (화합물 A²) 및 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드 (화합물 B의 히드로클로라이드 염)를 교반함으로써 본 발명의 조합물을 투여하기 위한 주사가능한 형태를 제조하였다.

실시예 8 - 주사가능한 비경구 조성물

수중 10 부피%의 프로필렌 글리콜 중에서 1.5 중량%의 (화합물 A²)를 교반함으로써 본 발명의 조합물의 화합물을 투여하기 위한 주사가능한 형태를 제조하였다.

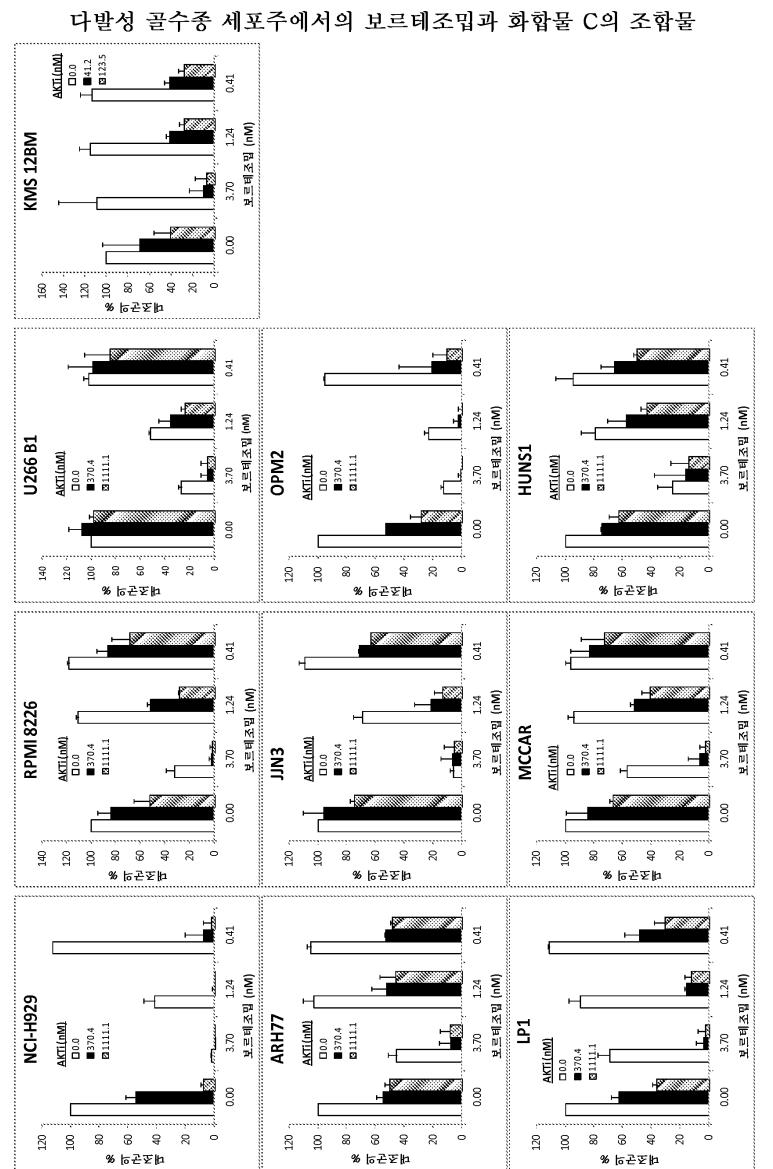
실시예 9 - 주사가능한 비경구 조성물

수중 10 부피%의 프로필렌 글리콜 중에서 1.5 중량%의 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드 (화합물 B의 히드로클로라이드 염)를 교반함으로써 본 발명의 조합물의 화합물을 투여하기 위한 주사가능한 형태를 제조하였다.

본 발명의 바람직한 실시양태가 상기와 같이 설명되었지만, 본 발명은 본원에 기재된 지침 그대로 제한되지 않으며, 또한 하기 특허청구범위의 범주 내에 속하는 모든 수정에 대한 권리가 보호된다는 것을 알아야 한다.

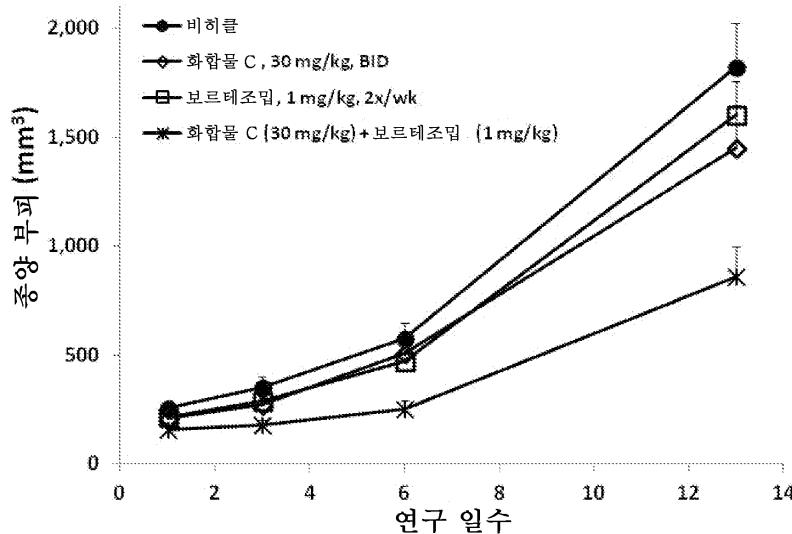
도면

도면1



도면2

NCI-H929 MM 세포 이종이식편에서의 보르테조립과 화합물 C의 조합물



도면3

RPMI-8226 MM 세포 이종이식편에서의 보르테조립과 화합물 C의 조합물

