



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0058716  
 (43) 공개일자 2018년06월01일

- |   |  |
|---|--|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br><br><i>A61K 31/498</i> (2006.01) <i>A61K 31/435</i> (2006.01)<br><i>A61K 31/438</i> (2006.01) <i>A61K 31/4409</i> (2006.01)<br><i>A61K 31/495</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)<br><i>A61P 35/00</i> (2006.01) | (71) 출원인<br><br><b>레드힐 바이오파마 엘티디</b><br>이스라엘, 64739 텔 아비브, 21 혜' 알바' 아 스<br>트리트  |
| (52) CPC특허분류<br><br><i>A61K 31/498</i> (2013.01)<br><i>A61K 31/435</i> (2013.01)  | (72) 벌명자<br><br><b>파티 페자</b><br>미국 07649 뉴저지주 오라델 포레스트 에비뉴 260<br><b>벤-에셔 드로어</b><br>이스라엘 텔아비브 하아르바아 스트리트 21<br><b>아브람손 다니엘</b><br>미국 07082 뉴저지주 토와코 포레스트 플레이스<br>18에이 |
| (21) 출원번호 10-2018-7007757   | (74) 대리인<br><br><b>김진희, 김태홍</b>  |
| (22) 출원일자(국제) 2016년10월06일<br>심사청구일자 없음  |  |
| (85) 번역문제출일자 2018년03월19일  |  |
| (86) 국제출원번호 PCT/IB2016/001526   |  |
| (87) 국제공개번호 WO 2017/060771<br>국제공개일자 2017년04월13일  |  |
| (30) 우선권주장<br>62/237,925 2015년10월06일 미국(US)   |  |

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 암을 치료하기 위한 병용 요법

### (57) 요약

클로파자민, 리파부틴 및 클래리스로마이신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항생제를 아릴아다만坦 화합물과 병용하여 투여하여 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만坦 화합물은 [3-(4-클로로페닐)-아다만坦-1-카복실산 (페리딘-4-일메틸)아미드], 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/438* (2013.01)

*A61K 31/4409* (2013.01)

*A61K 31/495* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

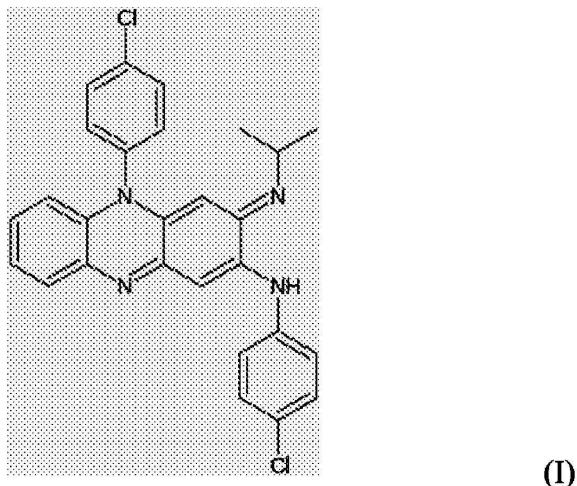
---

## 명세서

### 청구범위

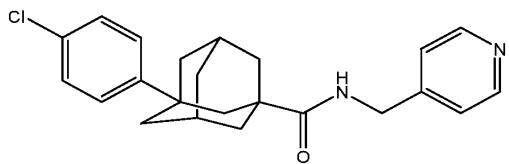
#### 청구항 1

(i) 하기 화학식 (I)의 화합물



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 및

(ii) 하기 구조의 화합물

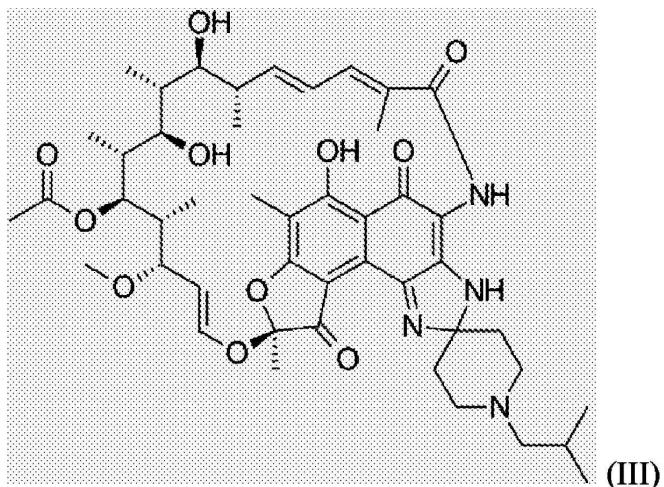


3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드 (II)

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 배합물.

#### 청구항 2

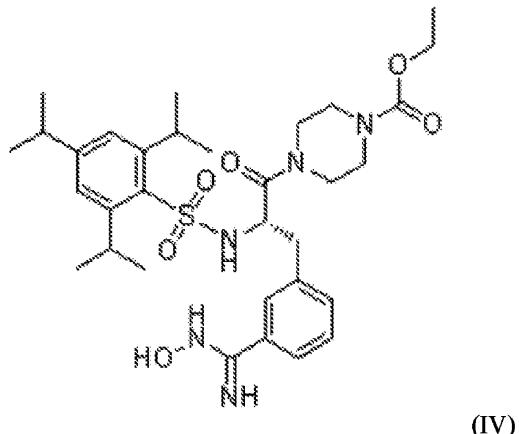
제1항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는 배합물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는 배합물.

**청구항 4**

암을 치료하거나 암의 재발 또는 진행의 예방을 필요로 하는 인간에서 암을 치료하거나 암의 재발 또는 진행을 예방하는 방법으로서, 상기 방법은

- (i) 적어도 하나의 항생제; 및
- (ii) 아릴아다만탄 화합물의 치료적 유효량을 인간에게 동시에 또는 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 적어도 하나의 항생제 및 아릴아다만탄 화합물을 동시에 투여하는 방법.

**청구항 6**

제4항에 있어서, 적어도 하나의 항생제 및 아릴아다만탄 화합물을 순차적으로 투여하는 방법.

**청구항 7**

제4항에 있어서, 적어도 하나의 항생제는 클로파자민, 클래리스로마이신 및 리파부틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 8**

제4항에 있어서, 상기 아릴아다만탄 화합물이 [3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카복실산 (페리딘-4-일메틸)아미드]인 방법.

**청구항 9**

제4항에 있어서, 상기 암이 고형 종양인 방법.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 상기 고형 종양이 폐 암종, 폐 전이, 결장 암종 및 췌장 관 선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 11**

제4항에 있어서, 항신생물제를 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 12**

제4항에 있어서, 면역조절제를 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 13**

제4항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제를 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 14**

제4항에 있어서, 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제를 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 15**

암에서 암 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 암 세포를 적어도 하나의 항생제의 유효량 및 아릴아다만탄 화합물의 유효량과 접촉시켜 암 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 단계를 포함하는 하는 방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 암 세포가 췌장암 세포인 방법.

**청구항 17**

제15항에 있어서, 적어도 하나의 항생제가 클로파자민, 클레리스로마이신 및 리파부틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 18**

제15항에 있어서, 상기 아릴아다만탄 화합물이 [3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카복실산 (페리딘-4-일메틸)아미드]인 방법.

**청구항 19**

제15항에 있어서, 시험관 내 세포 증식 분석을 사용하여 암 세포의 대사 활성을 측정하는 방법.

**발명의 설명****기술 분야****[0001] 관련 출원**

본 출원은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된, 2015년 10월 6일자로 출원된 미국 가출원 제62/237,925호의 이익 및 우선권을 주장한다.

**배경 기술**

[0003] 암은 통제되지 않는 성장 및 비정상 세포의 확산을 특징으로 하는 질환의 군이다. 종래의 요법(예컨대, 수술, 화학요법 및 방사선요법), 새로운 형태의 치료(표적 치료) 및 보완-대체 요법을 포함하는 다수의 상이한 종류의 암 치료가 존재한다. 암이 다수의 변경된 분자 경로에 의존하여 단일 제제를 사용한 요법에 대한 다양한 내성 기전을 개발할 수 있다는 것이 점점 더 분명해진다. 따라서, 병용 치료 계획이 지속적인 효과가 있는 효과적인 요법을 위한 최선의 희망을 제공할 수 있다.

**발명의 내용**

[0004] 암을 치료하기 위한 병용 요법이 본 명세서에 개시되어 있다.

[0005] 일 실시 형태에서, 본 발명의 암을 치료하기 위한 병용 요법은 배합물의 단일 화합물을 투여하는 것만을 포함하는 요법과 비교하여 암 세포에 대한 항침윤 효과가 향상되는 이점을 제공한다.

[0006] 일 실시 형태에서, 본 발명의 암을 치료하기 위한 병용 요법은 배합물의 단일 화합물을 투여하는 것만을 포함하

는 요법과 비교하여 암 세포에 대한 이동 방지(anti-migration) 효과가 향상되는 이점을 제공한다.

[0007] 일 실시 형태에서, 본 발명의 암을 치료하기 위한 병용 요법은 배합물의 단일 화합물을 투여하는 것만을 포함하는 요법과 비교하여 암 세포에 대한 항전이 효과가 향상되는 이점을 제공한다.

[0008] 일 실시 형태에서, 본 발명의 암을 치료하기 위한 병용 요법은 배합물의 단일 화합물을 투여하는 것만을 포함하는 요법과 비교하여 암 세포에 대한 항증식 효과가 향상되는 이점을 제공한다. 일 실시 형태에서, 암 세포에 대한 항증식 효과의 향상은 종양 세포, 기질 세포 또는 둘 모두에서 사이토카인의 생성 또는 과발현을 감소시키거나 중지시키는 하나 이상의 화합물의 능력의 결과이다. 일 실시 형태에서, 화합물에 의해 영향을 받는 사이토카인은 인터루킨-6(IL-6)이다.

[0009] 일 실시 형태에서, 본 발명의 각 제제는 단독으로 항침윤 효과, 이동 방지 효과, 항전이 효과, 항증식 효과 및 아포토시스(apoptosis) 중 적어도 하나를 수행할 수 있으며, 본 발명의 둘 이상의 제제의 배합물은 세포 성장을 상승적으로 억제하고 아포토시스를 증가시킨다.

[0010] 본 발명의 병용 요법은 세포독성에서 상승 효과를 제공할 수 있는 것으로 간주된다. 예를 들어, 병용 치료의 세포독성은 단독으로 투여되는 화합물의 개별 치료의 부가 효과보다 우수할 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 본 발명의 병용 요법은 화합물 단독의 개별 치료를 감소한 투여량으로, 허용가능한 세포독성을 제공할 수 있다. 이는 치료 프로토콜 동안 부작용이 적지만, 치료되는 암에 대한 효능은 같거나 더 좋게 할 수 있다.

[0011] 일 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 표 1의 제제 또는 이의 유사체로부터 선택되는 적어도 하나의 제2 제제와 배합하여 제1 제제, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함한다. 항암제의 잠재적인 배합물은 표준 치료(예를 들어, 화학요법, 표적화 제제 및 면역조절제)를 포함하거나 포함하지 않는, 표 1로부터 선택되는 제제의 다양한 치환을 포함한다.

[0012] 본 발명의 방법은 표 1의 제제 또는 이의 유사체로부터 선택되는 제2 제제와 배합하여 제1 제제를 환자를 치료하기에 유효한 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 방법은 표 1의 제제로부터 선택되는 제3 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 방법은 표 1의 제제로부터 선택되는 제4 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 방법은 표 1의 제제로부터 선택되는 제5 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 방법은 표 1의 제제로부터 선택되는 제6 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 표 1의 제제 또는 이의 유사체로부터 선택되는 2개의 제제를 환자를 치료하기에 유효한 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 표 1의 제제 또는 이의 유사체로부터 선택되는 3개의 제제를 환자를 치료하기에 유효한 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 표 1의 제제 또는 이의 유사체로부터 선택되는 4개의 제제를 환자를 치료하기에 유효한 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 표 1의 제제 또는 이의 유사체로부터 선택되는 5개의 제제를 환자를 치료하기에 유효한 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 표 1의 제제 또는 이의 유사체로부터 선택되는 6개의 제제를 환자를 치료하기에 유효한 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명에서, 본 발명자들은 표 1에 열거된 둘 이상의 제제의 임상적 배합물이 단일 약물 단독보다 더 강력한 버전으로 작용할 수 있다는 것을 발견하였다. 일부 실시 형태에서, 표 1로부터 선택되는 제제의 다양한 치환을 포함하는 표 1에 열거된 항암제 배합물의 원하는 효과(들)는 단독으로 투여되는 각각의 단일 제제의 효과보다 상당히 높다. 본 발명의 병용 요법은 두 가지 일반적인 방식으로 상호작용하는 것으로 가정될 수 있다: (a) 한 제제가 다른 제제의 작용을 강화하거나 (b) 두 약물이 배합되어 각각의 화합물과 다른 효과를 발휘할 수 있다.

[0013] 일 실시 형태에서, 체장암에 걸리거나 걸린 것으로 의심되는 환자에서 체장암의 성장 및 증식을 제한하는 방법은 2개 이상의 표 1의 약물을 환자에게 병용하는 약물의 양이 암 세포의 성장 및 증식을 제한하기에 유효한 양으로 병용 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 투여는 동시적이다. 일 실시 형태에서, 투여는 순차적이다.

[0014] 본 명세서에 예시된 측면에 따라, 리파부틴(rifabutin), 클로파자민(clofazamine) 및 클래리스로마이신(clarithromycin) 중 둘 이상의 유효량을 암 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 병용 암 요법이 개시되어 있다. 일 실시 형태에서, 리파부틴, 클로파자민 및 클래리스로마이신의 유효량을 이들의 혈청에서 정상 수준보다 높은 수준의 IL-6을 발현하는 암 환자에게 투여하면, 리파부틴, 클로파자민 및 클래리스로마이신을 사용하여 유효한 치료 기간 후, 환자에서 IL-6의 혈청 농도가 초기 수준에서 감소하여, 암 진행을 낫

추거나 제거한다.

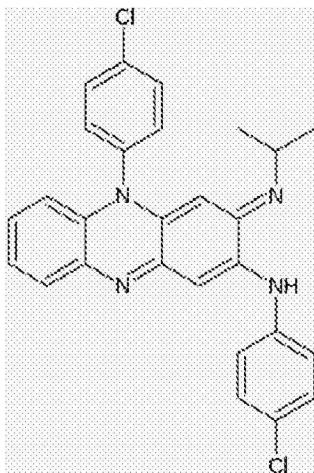
[0015]

본 명세서에 예시된 측면에 따라, 세린 프로테아제 억제제, 뉴클레오시드 유사체 또는 스팽고신 키나제 억제제 중 적어도 하나 이상과 함께, 리파부틴, 클로파자민 및 클래리스로마이신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항생제를 포함하는 병용 암 요법이 개시되어 있다. 일 실시 형태에서, 세린 프로테아제 억제제는 우파모스타트(upamostat)이다. 일 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 브리부딘(brivudine)이다. 일 실시 형태에서, 스팽고신 키나제 억제제는 아릴아다만탄 화합물이다.

[0016]

본 명세서에 예시된 측면에 따라, 암 환자를 치료하는 방법은 우파모스타트, 브리부딘 또는 아릴아다만탄 화합물 중 적어도 하나와 병용하여 클로파지민, 리파부틴 또는 클래리스로마이신 중 적어도 하나를 암 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 투여 방법은 치료적 효과가 있는 투여량(therapeutic efficacy dosage)에 도달하도록 제제의 치료적 유효량을 환자에게 1일 다회 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 클래리스로마이신의 치료적 유효량은 1일 약 95 mg 내지 약 1000 mg이다. 일 실시 형태에서, 클래리스로마이신의 치료적 유효량은 성인의 경우 1일 1 g 이하이다. 일 실시 형태에서, 약 2 mg/ml의 용액 농도를 사용하여 2회 용량의 500 mg의 클래리스로마이신이 IV 주입으로 투여된다. 1일 1 g의 클래리스로마이신이 2일 내지 5일의 기간 동안 IV 주입으로 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 1일 1 g의 클래리스로마이신이 3일의 기간 동안 IV 주입으로 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 리파부틴의 치료적 유효량은 1일 약 45 mg 내지 약 450 mg이다. 일 실시 형태에서, 리파부틴은 고체 제형으로 1일 1회 이상 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 클로파지민의 치료적 유효량은 1일 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다. 일 실시 형태에서, 클로파지민은 고체 제형으로 1일 1회 이상 경구 투여된다. 브리부딘은 활성 대사물, 염으로서, 또는 보호되거나 프로드러그 형태로서 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, BVDU의 치료적 유효량은 600 mg/일 이하이다. 일 실시 형태에서, 600 mg은 단일 경구 제형으로 1일 1회 투여된다. 일 실시 형태에서, 600 mg은 1일 4회 투여되는 150 mg의 단일 경구 제형으로 투여된다. 일 실시 형태에서, BVDU의 치료적 유효량은 성인의 경우 500 mg/일 이하이다. 일 실시 형태에서, 500 mg은 단일 경구 제형으로 1일 1회 투여된다. 일 실시 형태에서, 500 mg은 1일 4회 투여되는 125 mg의 단일 경구 제형으로 투여된다. 본 발명의 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 0.5 mg/kg 내지 약 1.1 mg/kg의 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 200 mg 내지 400 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 150 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 200 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 250 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 300 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 350 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 400 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 450 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 500 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 500 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 200 mg 내지 300 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 200 mg 내지 250 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 500 mg 내지 1000 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 750 mg 내지 1000 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 500 mg 내지 750 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물의 치료적 유효량은 1일 약 0.5 mg 내지 약 3.5 mg이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 1일 1.5 g의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 1일 2.0 g의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 1일 2.5 g의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 1일 3.0 g의 1일 투여량으로 경구 투여된다.

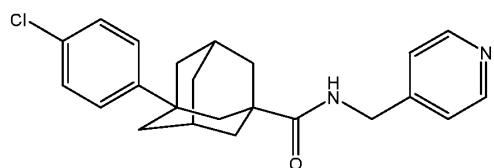
[0017] 일 실시 형태에서, 본 발명의 배합물은 화학식 (I)의 화합물:



(I)

[0018]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 화학식 (II)의 화합물:

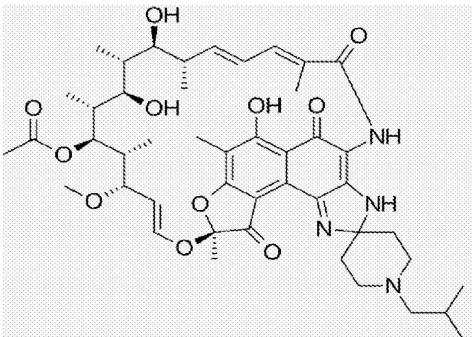


[0020]

3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드 (II)

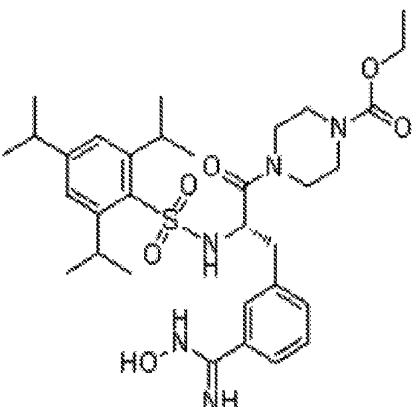
[0022]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일 실시 형태에서, 배합물은 화학식 (III)의 화합물:



(III) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함한다.

일 실시 형태에서, 배합물은 화학식 (IV)의 화합물:



[0024]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함한다.

[0026]

일 실시 형태에서, 암을 치료하거나 암의 재발 또는 진행의 예방을 필요로 하는 인간에서 암을 치료하거나 암의 재발 또는 진행을 예방하는 방법은 적어도 하나의 항생제 및 아릴아다만틴 화합물의 치료적 유효량을 인간에게 동시에 또는 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0027]

도 1은 4개의 종양 모델에서 단일요법에서 RHB-104의 효능을 나타낸다. 모든 실험에 대한 최소 T/C 값이 나타나 있다. 전환점으로, 최소 T/C 값의 65%(경계성(borderline) 항종양 효능에 대한 상한)를 선택하였다.

도 2a 및 도 2b는 단일요법에서 RHB-104의 항종양 효능을 나타낸다 (PDX: PAXF 546). 도 2a는 시간의 함수로서 상대 종양 부피의 중앙값을 나타내며; 도 2b는 28일 째에 개별적인 상대 종양 부피를 나타낸다(일의 최소 T/C 값)(LOCF 값을 포함).

도 3a 및 3b는 단일요법에서 RHB-104의 항종양 효능을 나타낸다(PDX: PAXF 736). 도 3a는 시간의 함수로서 상대 종양 부피의 중앙값을 나타내며; 도 3b는 28일 째에 개별적인 상대 종양 부피를 나타낸다(일의 최소 T/C 값) (LOCF 값을 포함).

도 4a 및 4b는 단일요법에서 RHB-104의 항종양 효능을 나타낸다(PDX: PAXF 1872). 도 4a는 시간의 함수로서 상대 종양 부피의 중앙값을 나타내며; 도 4b는 28일 째에 개별적인 상대 종양 부피를 나타낸다(일의 최소 T/C 값) (LOCF 값을 포함).

도 5a 및 5b는 단일요법에서 RHB-104의 항종양 효능을 나타낸다(PDX: PAXF 1998). 도 5a는 시간의 함수로서 상대 종양 부피의 중앙값을 나타내며; 도 5b는 28일 째에 개별적인 상대 종양 부피를 나타낸다(일의 최소 T/C 값) (LOCF 값을 포함).

도 6a 내지 도 6e는 치료가 마우스의 체중에 미치는 영향을 나타낸다. 모든 실험(도 6a)의 시간에 따른 그룹의 상대 체중의 중앙값 및 각각의 4개의 상이한 환자 유래 퀘장암 종양 이종 이식편(도 6b 내지 도 6e)에 대한 시간에 따른 그룹의 상대 체중의 중앙값이 나타나 있다.

도 7은 암컷 C57BL/6 마리의 마우스에게 비히클(음성 대조군), 텍사메타손(양성 대조군) 또는 RHB-104를 투여한 다음, LPS를 주사한 후, 마우스 혈청의 IL-6 농도를 나타내는 막대 그래프이다.

도 8은 암컷 C57BL/6 마리의 마우스에게 비히클(음성 대조군), 텍사메타손(양성 대조군) 또는 RHB-104를 투여한 다음, LPS를 주사한 후, 마우스 혈청의 TNF 농도를 나타내는 막대 그래프이다.

도 9은 암컷 C57BL/6 마리의 마우스에게 비히클(음성 대조군), 텍사메타손(양성 대조군) 또는 RHB-104를 투여한 다음, LPS를 주사한 후, 마우스 혈청의 IL-10 농도를 나타내는 막대 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "제제"는 환자에 대한 약리학적 활성 또는 작용을 갖는 화합물을 말한다. 용어 "제제", "활성 성분", "화합물" 및 "약물"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.

[0029]

용어 "투여" 또는 "투여하는"은 본 발명의 화합물의 의도된 기능을 수행하도록 이들을 대상에게 도입하는 경로를 포함한다. 사용될 수 있는 투여 경로의 예에는 주사(피하, 정맥 내, 비경구, 복강 내, 척추강 내) 경구, 흡입, 직장 및 경피가 포함된다. 약제학적 제제는 각 투여 경로에 적합한 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 이러한 제제는 정제 또는 캡슐 형태로, 주사에 의해, 및 좌제에 의해 직장으로 투여된다. 경구 투여가 바람직하다. 주사는 볼루스 주사이거나 연속 주입일 수 있다. 투여 경로에 따라, 본 발명의 화합물을 선택된 재료로 코팅하거나 그 안에 배치하여, 의도된 기능을 수행하는 능력에 유해한 영향을 미칠 수 있는 자연 조건으로부터 보호할 수 있다. 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여될 수 있다. 게다가, 본 발명의 화합물은 생체 내에서(*in vivo*) 활성 대사물 또는 더욱 활성인 대사물로 전환되는 프로드러그 형태로도 투여될 수 있다.

[0030]

"아포토시스"(세포예정사)는 비정상 암 세포의 아포토시스를 유도하는 제제를 사용하여 암 예방 및 암 치료에 중요한 역할을 하는 과정이다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 개체에서 아포토시스를 유도하는 능력이 있다. 원형질 막, 미토콘드리아, 카스파제, 핵 아포토시스 및 다중파라미터 아포토시스 중 하나로부터 선택되는 유세포 분석; 카스파제 활성, DNA 단편화 및 모풀로지, 아넥신 V 염색, 막 전위 및 다른 미토콘드리아 분석 중 하나로부터 선택되는 현미경 관찰; 고집적 분석; 및 마이크로플레이트 분석, 예컨대 카스파제

활성을 측정하기 위한 집단 기반 분석을 포함하나, 이에 한정되지 않는 몇 가지 시험관 내(*in vitro*) 검정을 사용하여 본 발명의 제제의 아포토시스를 유도하는 효능을 시험할 수 있다.

[0031] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "항침윤 효과"는 개체에서 암 침윤을 예방하거나 종양 침윤의 발생률을 감소시키는 본 발명의 제제 또는 제제들의 능력을 의미한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항침윤 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 침윤의 발생률을 약 1% 내지 약 99.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항침윤 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 침윤의 발생률을 약 5% 내지 약 95.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항침윤 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 침윤의 발생률을 약 10% 내지 약 90.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항침윤 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 침윤의 발생률을 약 20% 내지 약 80.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항침윤 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 침윤의 발생률을 약 30% 내지 약 70.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항침윤 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 침윤의 발생률을 약 40% 내지 약 60.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항침윤 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 침윤의 발생률을 약 50% 만큼 감소시킨다.

[0032] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "이동 방지 효과"는 개체에서 암 세포 이동을 예방하거나 종양 세포 이동의 발생률을 감소시키는 본 발명의 제제 또는 제제들의 능력을 의미한다. 일단 종양 세포가 주변 조직에 침투할 수 있는 능력을 갖게 되면, 침윤 과정은 이러한 움직이는 세포가 기저막 및 세포외 기질을 통과함에 따라 촉진되어, 림프액 또는 혈액 순환에 침투함에 따라 혈관내 침입이 진행된다. 이어서, 전이성 세포는 혈관외 유출의 과정에서 혈관 기저막 및 세포외 기질을 침입하는 순환계를 통과한다. 결국, 이러한 세포는 새로운 위치에 부착하고 증식하여, 이차 종양을 생성한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 이동 방지 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 세포 이동의 발생률을 약 1% 내지 약 99.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 이동 방지 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 세포 이동의 발생률을 약 5% 내지 약 95.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 이동 방지 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 세포 이동의 발생률을 약 10% 내지 약 90.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 이동 방지 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 세포 이동의 발생률을 약 20% 내지 약 80.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 이동 방지 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 세포 이동의 발생률을 약 30% 내지 약 70.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 이동 방지 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 세포 이동의 발생률을 약 40% 내지 약 60.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 이동 방지 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 종양 세포 이동의 발생률을 약 50% 만큼 감소시킨다.

[0033] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "항전이 효과"는 전이 과정의 다음 단계 중 적어도 하나를 예방하거나 이의 발생률을 감소시키는 본 발명의 제제 또는 제제들의 능력을 의미한다: (1) 원발 부위로부터 암 세포의 분리, (2) 새로운 혈관 내로의 유도 및 침윤, (3) 혈액 순환으로부터의 이탈 및 (4) 원거리 부위에 새로운 콜로니 형성. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항전이 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 전이 과정의 다음 단계 중 적어도 하나의 발생률을 약 1% 내지 약 99.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항전이 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 전이 과정의 다음 단계 중 적어도 하나의 발생률을 약 5% 내지 약 95.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항전이 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 전이 과정의 다음 단계 중 적어도 하나의 발생률을 약 10% 내지 약 90.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항전이 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 전이 과정의 다음 단계 중 적어도 하나의 발생률을 약 20% 내지 약 80.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항전이 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 전이 과정의 다음 단계 중 적어도 하나의 발생률을 약 30% 내지 약 70.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항전이 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 전이 과정의 다음 단계 중 적어도 하나의 발생률을 약 40% 내지 약 60.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항전이 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 전이 과정의 다음 단계 중 적어도 하나의 발생률을 약 50% 만큼 감소시킨다. 칠과상 또는 상처 치유 분석, 막관통 이동 분석(변형된 보이든 챔버

(Modified Boyden chamber)), 갭-클로저(gap-closure) 또는 출입 금지 구역(exclusion zone) 분석 및 미세유체 디바이스(MFD)를 사용한 이동 분석을 포함하나, 이에 한정되지 않는 몇 가지 시험관 내 검정을 사용하여 전이 진행을 예방하거나 지연시키는 본 발명의 제제의 효능을 시험할 수 있다.

[0034] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "신생물"은 세포 또는 조직의 비정상적인 성장을 말하며, 비암성 성장인 양성 및 암성 성장인 악성을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "신생물성"은 신생물을 의미하거나 이에 관련됨을 의미한다. 용어 "항신생물제"는 조직, 체계(system), 동물, 포유류, 사람 또는 다른 대상에서 항신생물 효과를 생성하는 물질을 의미하는 것으로 이해된다.

[0035] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "항증식 효과"는 개체에서 암 세포 성장 및 세포 분열을 억제하거나 암 세포 성장 및 세포 분열의 발생률을 감소시키는 본 발명의 제제 또는 제제들의 능력을 의미한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제는 사이토카인 생성에 영향을 줌으로써 항증식 효과를 일으킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항증식 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 암 세포 성장 및 세포 분열의 발생률을 약 1% 내지 약 99.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항증식 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 암 세포 성장 및 세포 분열의 발생률을 약 5% 내지 약 95.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항증식 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 암 세포 성장 및 세포 분열의 발생률을 약 10% 내지 약 90.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항증식 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 암 세포 성장 및 세포 분열의 발생률을 약 20% 내지 약 80.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항증식 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 암 세포 성장 및 세포 분열의 발생률을 약 30% 내지 약 70.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항증식 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 암 세포 성장 및 세포 분열의 발생률을 약 40% 내지 약 60.0% 만큼 감소시킨다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 제제 또는 제제들은 항증식 효과를 갖는 것으로 알려진 기존의 약물과 비교하여 개체에서 암 세포 성장 및 세포 분열의 발생률을 약 50% 만큼 감소시킨다. DNA 합성을 측정하는 세포 증식 분석, 대사 활성을 측정하는 세포 증식 분석, 세포 증식과 관련된 항원을 측정하는 세포 증식 분석 및 ATP 농도를 측정하는 세포 증식 분석을 포함하나, 이에 한정되지 않는 몇 가지 시험관 내 검정을 사용하여 세포 성장 및 세포 분열을 예방하거나 지연시키는 본 발명의 제제의 효능을 시험할 수 있다.

[0036] 용어 "사이토카인"은 생리학적 조건 하에서 다양한 신체 조직 내의 세포 간 정보전달을 제어하는 작은 기능성 펩티드를 말한다. 사이토카인은 또한 인터루킨, 모노카인, 림포카인, 케모카인 및 성장 인자로 불린다. 많은 암에서 국소 조직의 순환 사이토카인 수준이 변경되는 것이 관찰되었는데, 이는 발생/진행, 치료 및 예후에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 상승된 사이토카인 수준은 다양한 치료의 항암 활성을 감소시키는 것과 관련되어 있다. 사이토카인은 또한 화학요법의 독성 효과를 악화시키고 약물 대사에 영향을 주는 것으로 입증되어 왔다. 종양 미세환경에서 생성되는 염증성 사이토카인, 예컨대 인터페론 및 인터루킨은 질환 진행을 자극하거나 억제하는 역할을 한다.

[0037] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 질환에는 암, 예컨대 암성 종양이 포함되나, 이에 한정되지 않는다. "암"은 부적절하게 높은 수준의 세포 분열, 부적절하게 낮은 수준의 아포토시스 또는 둘 모두에 의해 야기되거나 이를 초래하는 임의의 질환을 말하고자 한다. 일 실시 형태에서, 암은 감염성 질환, 예컨대 바이러스 감염의 결과이다. 일 실시 형태에서, 암은 감염성 질환, 예컨대 박테리아 또는 기생충 감염의 결과이다. 일 실시 형태에서, 암은 유전자 돌연변이에 의해 발생한다. 치료할 수 있는 암에는 유방암, 췌장암, 신장암, 결장암, 직장암, 난소암, 위암, 자궁암, 상피내암 및 백혈병이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0038] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "췌장암"은 췌장 세포에서 유래된 임의의 암을 말하며, 전이성 및 국소형 췌장암을 포함한다. 2012년에, 모든 유형의 췌장암은 암으로 인한 사망 중 7번째로 흔한 원인으로 전세계적으로 330,000명이 사망하였다. 미국에서는 췌장암이 암으로 인한 사망 원인 중 4번째로 흔한 원인이다. 소정 실시 형태에서, 췌장암 환자의 특정 아집단을 본 발명의 병용 요법에 따라 치료할 수 있다. 본 발명의 제제의 배합물을 사용하여 효능을 향상시키고, 효능을 달성하기 위해 어느 하나의 제제의 필요한 양을 감소시킬 수 있다.

[0039] "환자"는 영장류, 예컨대, 인간과 같은 임의의 동물을 말한다. 본 발명의 방법 및 조성물을 사용하여 임의의 동물을 치료할 수 있다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "적합한 기간"은 대상이 본 발명의 방법을 사용하여 암 진단에 대한 치료를 시작할 때 시작하여, 치료 전체에 걸쳐, 대상이 치료를 중단할 때까지의 기간을 말한다. 일 실시 형태에서,

적합한 기간은 1주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 1주 내지 2주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 2주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 2주 내지 3주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 3주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 3주 내지 4주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 4주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 4주 내지 5주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 5주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 5주 내지 6주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 6주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 6주 내지 7주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 7주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 7주 내지 8주이다. 일 실시 형태에서, 적합한 기간은 8주이다.

[0041] 용어 "치료적으로 허용가능한"은 과도한 독성, 자극성 및 알레르기 반응 없이 환자의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 유익성/위험성 비를 가지며, 의도된 용도에 효과적인 화합물(또는 염, 프로드러그, 호변 이성체, 양쪽이온 형태 등)을 말한다.

[0042] "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 단독으로 또는 다른 치료 계획과 병용하여 임상학적으로 관련된 방식으로 암 환자를 치료하는 데 필요한 화합물의 양을 의미한다. 이러한 양으로 질환 또는 장애를 감소시키거나 제거하는 목표를 달성할 것이다. 암에 의한 상태의 치료적 치료를 위해 본 발명을 실시하는 데 사용되는 활성 화합물의 충분한 양은 투여 방식, 환자의 나이, 체중 및 전반적인 건강에 따라 달라진다. 결국, 처방의가 적절한 양 및 투여 계획을 결정할 것이다. 본 발명의 병용 요법에서, 제제의 유효량은 제제가 병용하여 투여되지 않는(단일-제제) 요법으로 투여되는 경우의 유효량보다 적을 수 있다. 추가로, 유효량은 각각의 제제 단독에 대한 규제 기관(예컨대, 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration))에 의해 결정되고 승인된, 암 환자의 치료에 안전하고 효능이 있는 본 발명의 병용 요법에서의 제제의 양일 수 있다.

[0043] "보다 효과적인"은 치료가 비교 대상인 다른 치료보다 더 우수한 효과를 나타내거나, 독성이 적거나, 더 안전하거나, 더 편리하거나, 덜 비싼 것을 의미한다. 주어진 증상에 적절한 임의의 표준 방법을 사용하여 숙련자에 의해 효능을 측정할 수 있다.

[0044] 용어 "최소화하다" 또는 "감소시키다" 또는 이들의 파생어는 특정 생물학적 효과의 완전하거나 부분적인 억제를 포함한다(이는 용어 "최소화하다"가 사용된 문맥에서 명백함).

[0045] 용어 "조절하다"는 예를 들어, 본 발명의 화합물에 대한 노출에 반응하여 증식하는 세포의 능력을 증가시키거나 감소시키는 것을 말하는데, 예를 들어, 원하는 최종 결과, 예를 들어, 치료적 결과를 얻도록 동물에서 세포의 아집단 중 적어도 하나의 증식을 억제하는 것을 말한다. 일 실시 형태에서, 조절은 억제이다. 용어 "억제"는 표적 활성, 예를 들어, 세포 증식을 감소시키거나, 억제하거나, 약화시키거나, 줄이거나, 정지 또는 안정화시키는 것을 의미한다.

[0046] 용어 "병용 요법"은 암을 치료하기 위해 본 발명의 둘 이상의 제제의 투여를 의미한다. 일 실시 형태에서, 각 제제는 암 세포의 신호전달 경로의 상이한 부분을 표적으로 한다. 일 실시 형태에서, 각 제제는 조직 환경과 암 세포의 관계를 표적으로 한다. 일 실시 형태에서, 하나의 제제는 암 세포의 신호전달 경로를 표적으로 하고, 하나의 제제는 조직 환경과 암 세포의 관계를 표적으로 한다. 이러한 투여는, 예컨대 활성 성분의 고정 비율("고정 용량")을 갖는 단일 캡슐에서, 또는 각 활성 성분에 대한 다수의 분리된 캡슐 또는 정제에서와 같이 이러한 제제를 실질적으로 동시에 병용 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 투여는 각 유형의 제제를 연속적으로 사용하는 것을 또한 포함한다. 어느 경우든지, 상기 치료 계획은 본 명세서에 기재된 상태 또는 장애를 치료하는 데 유익한 효과인 약물 배합물을 제공할 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 요법은 둘 이상의 제제의 고정 용량 병용물의 적어도 하나를 포함한다. 고정 용량은 처방전의 수 및 관리 비용을 줄이면서 병용 요법의 이점을 제공한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 요법은 상승 또는 부가 효과로 인해 각 약물을 낮은 농도로 사용한다. 일 실시 형태에서, 각 약물의 농도를 낮은 농도로 사용하면(약물 단일요법 접근법과 비교하여), 이상 사례가 감소되고, 치료적 비율 또는 지수가 높아진다.

[0047] "동시에"는 (1) 동일한 시점에 또는 (2) 일반적인 치료 일정의 과정 중 상이한 시점에 있음을 의미한다.

[0048] "순차적으로"는 상기 방법에서 사용되는 하나의 활성 제제를 투여한 다음, 다른 활성 제제를 투여하는 것을 말한다. 하나의 활성 제제를 투여한 후, 실질적으로 바로 두 번째 활성 제제가 투여될 수 있거나, 첫 번째 활성 제제 투여 후 유효 시간 후에 두 번째 활성 제제가 투여될 수 있으며; 여기서 유효 시간은 첫 번째 활성 제제가 최대 이익을 실현하기 위해 주어지는 시간의 양이다.

[0049] 병용 요법은 "상승효과"를 제공하고, "상승적"으로 입증되었는데, 즉 활성 성분을 함께 사용할 때 얻는 효과가 화합물을 개별적으로 사용하여 얻는 효과의 합보다 크다. 상승 효과는 활성 성분을 (1) 배합된 단위 투여 제형

으로 공동 제형화하고 동시에 투여되거나 전달하거나; (2) 별개의 제형으로 교대로 또는 동시에 전달하거나; (3) 몇몇 다른 치료 계획에 의해 얻을 수 있다. 교대 요법(alternation therapy)으로 전달되는 경우, 화합물을, 예를 들어 별개의 주사기로 상이한 주사에 의해, 개별 환약 또는 캡슐의 투여에 의해 또는 개별 주입에 의해 순차적으로 투여하거나 전달할 때 상승 효과를 얻을 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안, 각 활성 성분의 유효 투여량을 순차적으로, 즉 일련으로 투여하는 반면, 병용 요법에서는, 둘 이상의 활성 성분의 유효 투여량을 함께 투여한다.

[0050] 본 발명의 제제는 암 치료를 위한 기준의 표준 치료와의 병용 요법의 일부로서 특히 유용할 것으로 기대된다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 요법은 2개 이상의 본 발명의 제제를 투여하는 단계 및 본 발명의 제제를 표준 치료 화학치료제와 병용 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 요법은 감염된 조직의 수술적 제거, 2개 이상의 본 발명의 제제를 투여하는 단계 및 본 발명의 제제를 표준 치료 화학요법 또는 방사선치료와 병용 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 현재 표준 치료 화학치료제에는 항혈관신생제; 세포증식억제제; 및 항증식제/항신생물제 및 이들의 배합물이 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 췌장암종을 관리하는 데 사용되는 항신생물제 및 제제의 배합물에는 단독으로 또는 병용한 켐시타빈(gemcitabine), 켐시타빈/도세탁셀(docetaxel)/카페시타빈(capecitabine), 켐시타빈/카페시타빈, 켐시타빈/아브락산주(albumin-bound paclitaxel), 5-플루오로우라실 (5-FU), LV5-FU/옥살리플라틴(oxaliplatin)/이리노테칸(irinotecan), 파클리탁셀/켐시타빈, 에를로티닙(erlotinib), 에를로티닙/켐시타빈 및 카페시타빈이 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 제제는 췌장암에서 생존을 연장하는 것으로 나타났다. 일 실시 형태에서, 2개 이상의 본 발명의 제제는 하나 이상의 이러한 표준 치료 화학치료제와 추가로 병용 투여된다.

[0051] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 요법은 2개 이상의 본 발명의 제제를 투여하는 단계 및 본 발명의 제제를 면역조절제와 병용 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 면역계의 면역 반응을 조절하는 면역조절제는 면역요법에서 사용되는 활성제이며, 다양한 어레이의 재조합, 합성 및 천연 제제를 포함할 수 있다. 면역조절제의 예에는 인터루킨, 사이토카인, 케모카인 및 면역조절 이미드 약물이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0052] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 요법은 2개 이상의 본 발명의 제제를 투여하는 단계 및 본 발명의 제제를 면역 체크포인트 억제제(immune checkpoint inhibitor)와 병용 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 억제 체크포인트 분자를 억제/차단하는 약물 또는 약물 후보는 면역 체크포인트 억제제로 알려져 있다.

[0053] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 요법은 2개 이상의 본 발명의 제제를 투여하는 단계 및 본 발명의 제제를 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제(MMPI)와 병용 투여하는 단계를 추가로 포함한다. MMPI는 세포 이동을 억제하고, 잠재적인 항혈관신생 효과를 갖는다. MMPI의 예에는 타노마스타트(tanomastat), 프리노마스타트(prinomastat), 바티마스타트(batimastat) 및 마리마스타트(marimastat)를 포함하나, 이에 한정되지 않는 외인성 MMPI가 포함된다.

[0054] 용어 "병용 투여하는" 또는 "병용 투여"는 동시 또는 순차 투여 요법을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 병용 투여는 본 발명의 뉴클레오시드 유사체 및 세린 프로테아제 억제제를 단일 조성물로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 또한 복수의 이러한 조성물의 동시 투여를 포함할 수 있다. 대안적으로, 병용 투여는 동일한 기간 동안 상이한 시간에 복수의 이러한 조성물의 투여를 포함할 수 있다.

[0055] 제제 또는 다른 화학적 모이어티의 "유사체"라는 용어는 상기 제제와 구조적으로 유사하거나 동일한 일반 화학 클래스의 화합물이 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 제제의 유사체는 상기 제제와 유사한 화학 및/또는 물리적 특성(예를 들어, 작용기를 포함)을 보유한다.

[0056] 어구 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 활성제 또는 활성제들을 하나의 장기 또는 신체의 일부로부터 다른 장기 또는 신체의 일부로 운반하거나 수송하는 데 관여하는 약제학적으로 허용가능한 재료, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료를 포함한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고, 환자에게 손상을 주지 않는다는 의미에서 "허용가능"하다. 약제학적으로 허용가능한 담체로 작용할 수 있는 재료의 일부 예에는 (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 카복시메틸셀룰로스나트륨, 에틸 셀룰로스 및 아세트산셀룰로스; (4) 분말화 트래거캔스(tragacanth); (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 쟽약 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 기름, 면실유, 흥화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 콩기름; (10) 글리콜류, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올류, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르류, 예컨대 올레산에틸 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화 마그네슘 및 수산화알루미늄; 계면활성제; (15) 알긴산; (16) 발열성 물질이 없는 물; (17) 등장액; (18) 링거

액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충용액; 및 (21) 약제에서 사용되는 다른 비독성의 상용성 물질이 포함된다.

[0057] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "암을 치료하는", "치료하는" 및 "치료"는 암 발생의 예방 또는 감소, 암 증상의 감소, 자리 잡은 암 성장의 방지 또는 억제, 기존의 암의 전이 및/또는 침윤의 예방, 암의 퇴행 촉진 또는 유도, 암 세포의 증식의 억제 또는 방지, 혈관신생 감소, 악성 또는 암성 종양 세포의 사멸 또는 아포토시스 암 세포의 양의 증가를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물을 암 발생 위험을 감소시키기 위해 암이 발생할 위험이 있는 대상에게 투여한다. 어구 암 세포의 "성장 억제" 또는 "증식 억제"는 이의 성장 및 전이를 문화, 방해, 정지 또는 중지시키는 것을 말하며, 반드시 신생 성장의 완벽한 제거를 가르키는 것은 아니다.

[0058] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료가 필요한 환자"는 치료가 필요한 것으로 확인된 환자를 의미한다. 예를 들어, 암 치료가 필요한 환자는 암에 걸리거나 암에 걸릴 위험이 있다고 확인된 환자이다. 환자는 의료 전문가에 의해 및/또는 하나 이상의 진단 검사를 수행하여 치료가 필요하다고 진단될 수 있다. 예를 들어, 암 치료가 필요한 환자는 의료 전문가에 의해 암으로 진단되거나 암에 걸릴 위험이 있는 것으로 진단되 환자일 수 있다. 환자가 암에 걸리거나 암에 걸릴 위험이 있는지를 평가하는 진단 검사가 본 기술 분야에 알려져 있다.

[0059] 상기 방법이 하나 초과의 활성 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 경우, 제제는 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 일 이내에; 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 이내에, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5 또는 1분 이내에; 또는 실질적으로 동시에 투여될 수 있다. 본 발명의 방법은 하나 이상의 제제를 환자에게 경구, 전신, 비경구, 국소, 정맥 내, 흡입 또는 근육 내 투여에 의해 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0060] 본 발명의 방법은 표 1의 제제 또는 이의 유사체로부터 선택되는 제2 제제와 배합하여 제1 제제를 환자에게 환자를 치료하기에 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 방법은 표 1의 제제로부터 선택되는 제3 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명에서, 본 발명자들은 표 1에 열거된 제제가 임상적 배합물로 함께 작용하여 단일 제제 단독보다 더 강력한 버전으로 작용할 수 있다는 것을 발견하였다. 본 발명의 병용 요법은 두 가지 일반적인 방식으로 상호작용하는 것으로 가정될 수 있다: (a) 한 제제가 다른 제제의 작용을 강화하거나 (b) 두 제제가 배합하여 각각의 화합물과 다른 효과를 발휘할 수 있다.

[표 1]

클로파자민 (항염증성)	살세균성 항생제 (예를 들어, 리파부틴)	마크롤라이드 항생제 (예를 들어, 클래리스로마이신)
5' 치환된 뉴클레오시드 (예를 들어, 브리부딘)	스윙고신 키나제 억제제 (예를 들어, ABC294640)	유로키나제 억제제(예를 들어, 우파모스타트)

[0062]

[0063] 표 1의 제제는 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 일 이내에; 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 이내에, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5 또는 1분 이내에; 또는 실질적으로 동시에 투여될 수 있다. 본 발명의 방법은 표 1의 제제를 환자에게 경구, 전신, 비경구, 국소, 정맥 내, 흡입 또는 근육 내 투여에 의해 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 표 1의 제제를 환자에게 경구 투여에 의해 투여하는 단계를 포함한다.

[0064] 일 실시 형태에서, 본 발명은 표 1의 제제로부터 선택되는 둘 이상의 제제를 포함하는 암 병용 요법을 기재한다. 일 실시 형태에서, 둘 이상의 제제는 암 환자에게 함께 투여되는 경우 환자를 치료하는 데 효과적인 양으로 존재한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 활성 성분 및 부형제로 이루어지고, 활성 성분은 표 1의 제제로부터 선택되는 둘 이상의 제제로 이루어진다.

[0065] 본 발명에 유용한 활성 성분 또는 제제는 이들의 이성질체, 염, 용매화물 및 다형체뿐만 아니라 라세미 혼합물 및 프로드러그를 포함하는 이들의 약제학적으로 허용가능한 형태로 본 명세서에 기재된 것들을 포함한다.

[0066] 일 실시 형태에서, 본 발명의 암을 치료하기 위한 병용 요법은 배합물의 단일 화합물만을 투여하는 요법과 비교하여 암 세포에 대한 항침윤 효과가 향상되는 이점을 제공한다.

[0067] 일 실시 형태에서, 본 발명의 암을 치료하기 위한 병용 요법은 배합물의 단일 화합물만을 투여하는 요법과 비교하여 암 세포에 대한 이동 방지 효과가 향상되는 이점을 제공한다.

- [0068] 일 실시 형태에서, 본 발명의 암을 치료하기 위한 병용 요법은 배합물의 단일 화합물만을 투여하는 요법과 비교하여 암 세포에 대한 항전이 효과가 향상되는 이점을 제공한다.
- [0069] 일 실시 형태에서, 본 발명의 암을 치료하기 위한 병용 요법은 배합물의 단일 화합물만을 투여하는 요법과 비교하여 암 세포에 대한 항증식 효과가 향상되는 이점을 제공한다. 일 실시 형태에서, 암 세포에 대한 항증식 효과의 향상은 종양 세포, 기질 세포 또는 둘 모두에서 사이토카인의 생성 또는 과발현을 감소시키거나 증진시키는 하나 이상의 화합물의 능력의 결과이다. 일 실시 형태에서, 화합물에 의해 영향을 받는 사이토카인은 인터루킨-6(IL-6)이다. IL-6은 다양한 악성 종양 세포의 증식 및 분화에 관여하는 것으로 나타났다. 또한, 다양한 암에서 IL-6 및 이의 수용체(IL-6R 및 sIL-6R)의 과발현이 발견되었다. 다중약물 내성 세포주의 배양 상정액에서 IL-6의 상승된 수준이 발견되었고, 암 환자의 혈청에서의 상승된 IL-6 수준은 좋지 않은 임상 결과와 관련되어 있다.
- [0070] 일 실시 형태에서, 본 발명의 각 제제는 단독으로 항침윤 효과, 이동 방지 효과, 항전이 효과, 항증식 효과 및 아포토시스 유도 중 적어도 하나를 수행할 수 있으며, 본 발명의 둘 이상의 제제의 배합물을 세포 성장을 상승적으로 억제하고 아포토시스를 증가시킨다.
- [0071] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 클래리스로마이신의 치료적 유효량 및 세린 프로테아제 억제제의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서, 세린 프로테아제 억제제는 우파모스타트이다.
- [0072] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 클래리스로마이신의 치료적 유효량 및 뉴클레오시드 유사체의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 브리부딘이다.
- [0073] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 클래리스로마이신의 치료적 유효량 및 스팽고신 키나제 1(SK1) 또는 스팽고신 키나제 2(SK2)인 스팽고신 키나제의 억제제인 아릴아다만탄 화합물의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 "ABC294640"로도 알려진 [3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카복실산 (피리딘-4-일메틸)아미드]이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 ABC294735이다.
- [0074] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 클래리스로마이신의 치료적 유효량; 세린 프로테아제 억제제의 치료적 유효량; 및 뉴클레오시드 유사체의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서, 세린 프로테아제 억제제는 우파모스타트이다. 일 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 브리부딘이다.
- [0075] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 클래리스로마이신의 치료적 유효량; 세린 프로테아제 억제제의 치료적 유효량; 및 스팽고신 키나제 1(SK1) 또는 스팽고신 키나제 2(SK2)인 스팽고신 키나제의 억제제인 아릴아다만탄 화합물의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서, 세린 프로테아제 억제제는 우파모스타트이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 "ABC294640"로도 알려진 [3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카복실산 (피리딘-4-일메틸)아미드]이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 ABC294735이다.
- [0076] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 클래리스로마이신의 치료적 유효량; 세린 프로테아제 억제제의 치료적 유효량; 뉴클레오시드 유사체의 치료적 유효량; 및 스팽고신 키나제 1(SK1) 또는 스팽고신 키나제 2(SK2)인 스팽고신 키나제의 억제제인 아릴아다만탄 화합물의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서, 세린 프로테아제 억제제는 우파모스타트이다. 일 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 브리부딘이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 "ABC294640"로도 알려진 [3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카복실산 (피리딘-4-일메틸)아미드]이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 ABC294735이다.
- [0077] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 세린 프로테아제 억제제의 치료적 유효량 및 뉴클레오시드 유사체의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서, 세린 프로테아제 억제제는 우파모스타트이다. 일 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 브리부딘이다.
- [0078] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 세린 프로테아제 억제제의 치료적 유효량 및 스팽고신 키나제 1(SK1) 또는 스팽고신 키나제 2(SK2)인 스팽고신 키나제의 억제제인 아릴아다만탄 화합물의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서, 세린 프로테아제 억제제는 우파모스타트이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 "ABC294640"로도 알려진 [3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카복실산 (피리딘-4-일메틸)아미드]이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 ABC294735이다.
- [0079] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 뉴클레오시드 유사체의 치료적 유효량 및 스팽고신 키나제 1(SK1) 또는 스팽고신 키나제 2(SK2)인 스팽고신 키나제의 억제제인 아릴아다만탄 화합물의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 브리부딘이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은

"ABC294640"로도 알려진 [3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카복실산 (피리딘-4-일메틸)아미드]이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 ABC294735이다.

[0080] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 뉴클레오시드 유사체의 치료적 유효량; 세린 프로테아제 억제제의 치료적 유효량; 및 스팽고신 키나제 1(SK1) 또는 스팽고신 키나제 2(SK2)인 스팽고신 키나제의 억제제인 아릴아다만탄 화합물의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 브리부딘이다. 일 실시 형태에서, 세린 프로테아제 억제제는 우파모스타트이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 "ABC294640"로도 알려진 [3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카복실산 (피리딘-4-일메틸)아미드]이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 ABC294735이다.

[0081] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 뉴클레오시드 유사체의 치료적 유효량 및 스팽고신 키나제 1(SK1) 또는 스팽고신 키나제 2(SK2)인 스팽고신 키나제의 억제제인 아릴아다만탄 화합물의 치료적 유효량의 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 브리부딘이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 "ABC294640"로도 알려진 [3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카복실산 (피리딘-4-일메틸)아미드]이다. 일 실시 형태에서, 아릴아다만탄 화합물은 ABC294735이다.

[0082] 일 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 둘 이상의 제제와 함께 하나 이상의 이들의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료 성분을 포함한다. 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 이의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 잘 알려진 기술, 담체 및 부형제 중 임의의 것을 적합하게 본 기술 분야에서, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 이해되는 바와 같이 사용할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은, 그 자체가 알려진 방식으로, 예를 들어 종래의 혼합, 용해, 과립화, 분말화(levigating), 유화(emulsifying), 캡슐화, 포집화(entraping) 또는 압축 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0083] 일 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 단위 제형으로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 본 발명의 제제 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 유사체, 프로드러그 또는 용매화물("활성 성분")을 하나 이상의 부성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분화 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 단단히 결합시킨 후, 필요한 경우, 생성물을 원하는 조성물로 성형함으로써 제조된다.

[0084] 일 실시 형태에서, 경구 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 별개의 단위, 예컨대 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 교갑제(cachet) 또는 정제로; 분말형 또는 과립형으로; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액으로; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로 제공될 수 있다.

[0085] 경구용으로 사용될 수 있는 약제학적 제제에는 정제, 젤라틴으로 만들어진 끼워 맞추는(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대, 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질 밀봉형 캡슐이 포함된다. 정제는 임의로 하나 이상의 부성분과 함께 압축 또는 사출 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 임의로 결합제, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성 또는 분산제와 혼합하여 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 사출 성형한 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 분말화 화합물을 사출 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제를 임의로 코팅하거나 금을 그을 수 있고, 그 안의 활성 성분의 서방 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화할 수 있다. 모든 경구 투여용 조성물은 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다. 끼워 맞추는 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 활석 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제 및 임의로 안정화제와 혼합하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대, 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 적합한 코팅에 의해 당의정 코어가 제공된다. 이러한 목적으로, 임의로 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커(lacquer) 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축 당용액을 사용할 수 있다. 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량이 상이한 배합물임을 특징화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 염료 또는 안료를 첨가할 수 있다.

[0086] 본 발명의 제제

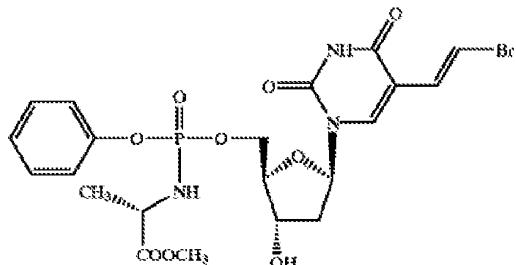
#### 5' 치환된 뉴클레오시드

[0088] 하기는 본 발명의 5' 치환된 뉴클레오시드의 비제한적인 예로서 제공된다: 5-(2-브로모비닐-2'-데옥시우리딘(BVDU), (E)-5-(2-브로모비닐)-1-.베타.-D-아라비노푸라노실우라실, (E)-5-(2-브로모비닐-2'-데옥시-4'-티오우

리딘, 5-요오도-2'-데옥시시티딘, 5-요오도-2'-데옥시우리딘 및 2'-데옥시-5-트라이플루오로메틸우리딘. 브리부딘 (BVDU) 및 (E)-5-(2-브로모비닐-) 우라실 (BVU)이 특히 바람직하다. BVDU는 이의 염 형태, 보호된 형태 또는 프로드러그 형태로 사용될 수 있다.

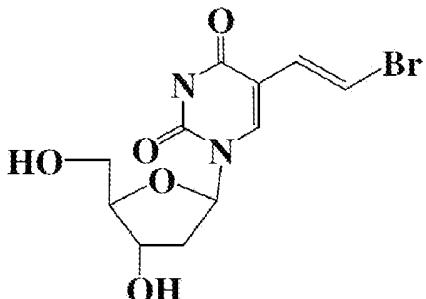
[0089] 브리부딘(브로모비닐데옥시우리딘 또는 축약하여 BVDU)은 HspB1의 N-말단 도메인의 2개의 페닐알라닌 잔기 (Phe29 및 Phe33)와 상호작용하는 뉴클레오시드 유사체이다 상기 약물의 전체 화학적 기술은 (E)-5-(2-브로모비닐)-2-데옥시우리딘이다. 브리부딘은 세포증식억제제를 사용한 치료에 대해 내성이 형성되는 것을 예방하거나 감소시키기 효과적인 물질로 밝혀졌다. "약물 내성"의 발생은 암 화학요법 실패의 주요 원인이다. 초기에 세포증식억제제에 민감하게 반응하는 종양은 특정 치료 기간 후에 매우 빈번히 회복된 후, 다양한 종류의 항신생물 약물의 효과에 내성을 나타낸다.

[0090] BVDU의 프로드러그 형태의 비제한적인 예가 하기에 표시된다:



[0091]

브리부딘은 하기에 표시된다:



[0093]

[0094] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 표 1로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 제제와 함께, 알칼로이드, 알킬화제, 항대사물, 항생제 또는 시스플라틴 중 하나 이상으로부터 선택되는 적어도 하나의 세포증식억제제와 병용하여, 브리부딘, 이의 염 또는 보호되거나 프로드러그 형태의 BVDU를 암 환자 및 암 치료가 필요한 환자에게 병용 투여하는 단계를 포함한다. BVDU를 포함하는 병용 요법을 사용하는 암 치료 방법 동안, BVDU를 혈액 중에 0.02 µg/mL 내지 10.0 µg/mL의 농도를 생성하기 위한 유효량으로 투여할 수 있다. BVDU를 포함하는 병용 요법을 사용하는 암 치료 방법 동안, BVDU를 혈액 중에 0.05 µg/mL 내지 5 µg/mL의 농도를 생성하기 위한 유효량으로 투여할 수 있다.

[0095]

일 실시 형태에서, 세포증식억제 치료에서 내성을 감소시키기 위한 본 발명의 병용 암 요법은 적어도 하나의 세포증식억제제의 치료적 유효량, BVDU, 이의 염 또는 보호된 형태 또는 프로드러그 형태의 BVDU의 치료적 유효량 및 표 1로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 제제의 치료적 유효량을 환자에게 전달하는 단계를 포함한다.

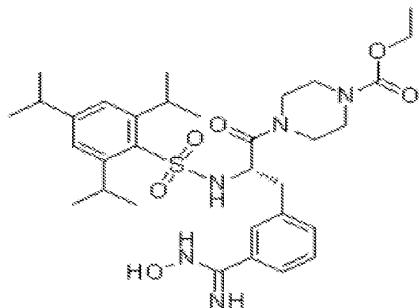
[0096]

일 실시 형태에서, 화학요법 후 세포증식억제제의 아포토시스 효과를 증가시키기 위한 본 발명의 병용 암 요법은 (E)-5-(2-브로모비닐)-2'-데옥시우리딘(BVDU), BVDU 염 또는 BVDU 프로드러그, 또는 이들의 혼합물을 투여하는 단계를 포함하며, 이때 투여는 (a) BVDU, 화학식 I의 프로드러그 또는 BVDU 염, 또는 이들의 혼합물 (b) 표 1로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 제제; 및 (c) 세포증식억제의 투여를 포함하는 세포증식억제 화학요법 사이클 후 회복기 동안 세포증식억제제 없이 투여된다. 일 실시 형태에서, 세포증식억제 화학요법 사이클을 동안, 투여된 세포증식억제의 양은 세포증식억제 화학요법 사이클의 기간에 걸쳐 증가되며, 투여된 BVDU, BVDU 염 또는 프로드러그, 또는 이들의 혼합물의 양은 일정하다. 일 실시 형태에서, 세포증식억제 화학요법 사이클의 지속 기간은 7 내지 60 일이다. 일 실시 형태에서, 회복기의 지속 기간은 3 내지 10 일이다.

[0097] 유로키나제 억제제

[0098] 우파모스타트("WX-671" 또는 "메수프론(Mesupron)")가 유로키나제 유형 플라스미노겐 활성인자(uPA) 시스템을 억제하는 것으로 나타났다. 우파모스타트는 세린 프로테아제 억제제이다. 경구 투여 후, 세린 프로테아제 억제제 WX-671은 활성 N α-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐설포닐)-3-아미디노-(L)-페닐알라닌-4-에톡시카보닐페페라지드("WX-UK1")로 전환되어, 몇몇 세린 프로테아제, 특히 uPA를 억제한다. 상기 약물의 전체 화학적 기술은 (S)-에틸 4-(3-(3-(N-하이드록시카르바미미도일)페닐)-2-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐설폰아미도)프로파노일)피페라진-1-카복실레이트이다.

[0099] 우파모스타트는 하기 화학식으로 표시된다:

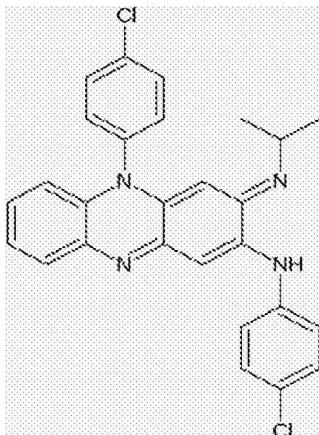


[0100]

[0101] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 표 1로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 제제와 함께 우파모스타트를 암 환자 및 암 치료가 필요한 환자에게 병용 투여하는 단계를 포함한다. 우파모스타트를 포함하는 병용 요법을 사용하는 암 치료 방법 동안, 우파모스타트를 약 0.5 mg/kg 내지 약 1.1 mg/kg의 투여량으로 경구 투여 할 수 있다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 200 mg 내지 400 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 150 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 200 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 250 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 300 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 350 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 400 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 450 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 500 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 200 mg 내지 550 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 200 mg 내지 450 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 200 mg 내지 350 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 200 mg 내지 300 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 200 mg 내지 250 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 500 mg 내지 1000 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 750 mg 내지 1000 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 우파모스타트는 약 500 mg 내지 750 mg의 1일 투여량으로 경구 투여된다.

[0102] 클로파지민

[0103] 항한센병 약물인 클로파지민은 호흡 기능 및 이로 인해 효모 및 형질전환된 섬유아세포에서 에너지 대사를 억제하는 것으로 알려져 있다. 클로파지민이 하기 화학식으로 표시된다:

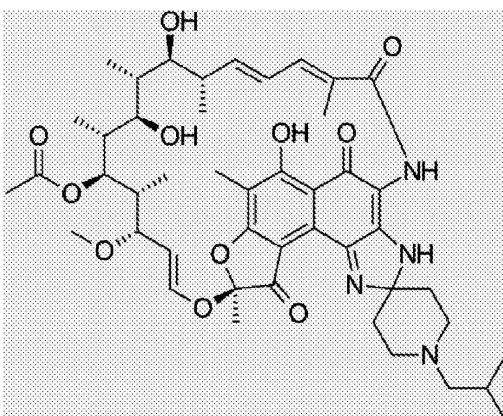


[0104]

[0105] 클로파지민은 시험관 내 및 생체 내에서 종양 세포의 성장 속도를 억제하는 것으로 나타났다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 표 1로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 제제와 함께 클로파자민을 암 환자 및 암 치료가 필요한 환자에게 병용 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 클로파자민은 고체 경구 제형의 성분으로서 환자에게 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 클로파자민의 1일 투여량은 약 50 mg/일 내지 약 580 mg/일이다. 일 실시 형태에서, 클로파자민의 최대 투여량은 회복될 때까지 100 mg/일이다.

[0106] 리파부틴

[0107] 리파부틴은 하기 화학식으로 표시된다:



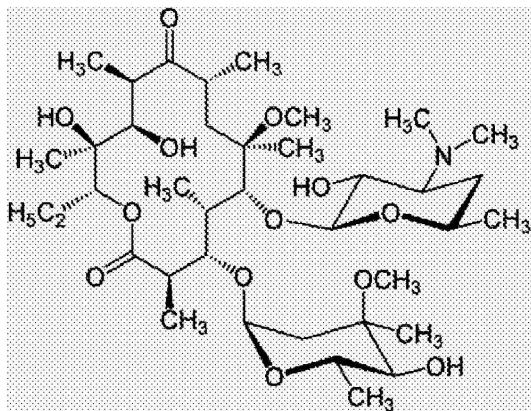
[0108]

[0109] 일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 표 1로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 제제와 함께 리파부틴을 암 환자 및 암 치료가 필요한 환자에게 병용 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 리파부틴은 고체 경구 제형의 성분으로서 환자에게 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 리파부틴의 1일 투여량은 약 80 mg/일 내지 약 480 mg/일이다. 일 실시 형태에서, 리파부틴의 최대 투여량은 회복될 때까지 480 mg/일이다. 일 실시 형태에서, 리파부틴은 150 mg 정제로서 1일 2회 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 리파부틴은 300 mg 정제로서 1일 1회 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 리파부틴은 제형당 45 mg 내지 60 mg의 리파부틴을 포함하는 고체 경구 제형의 성분으로서 1일 6회 이하로 투여된다.

[0110] 클래리스로마이신

[0111]

클래리스로마이신은 하기 화학식으로 표시된다:



[0112]

[0113]

일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 표 1로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 제제와 함께 클래리스로마이신을 암 환자 및 암 치료가 필요한 환자에게 병용 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 클래리스로마이신은 고체 경구 제형의 성분으로서 환자에게 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 클래리스로마이신은 정맥 내 주입으로 환자에게 투여된다.

[0114]

일 실시 형태에서, 클래리스로마이신의 1일 투여량은 회복될 때까지 약 180 mg/일 내지 약 1000 mg/일이다. 일 실시 형태에서, 클래리스로마이신의 최대 투여량은 회복될 때까지 980 내지 1000 mg/일이다. 일 실시 형태에서, 약 2 mg/ml의 용액 농도를 사용하여, 2회 용량의 500 mg의 클래리스로마이신이 정맥 내(IV) 주입으로 투여된다. 일 실시 형태에서, 1일 1 g의 클래리스로마이신이 2일 내지 5일의 기간 동안 정맥 내(IV) 주입으로 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 1일 1 g의 클래리스로마이신이 3일 동안 정맥 내(IV) 주입으로 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 클래리스로마이신은 500 mg 정제로서 1일 2회 경구 투여된다. 일 실시 형태에서, 클래리스로마이신은 제형당 95 mg 내지 125 mg의 클래리스로마이신을 포함하는 고체 경구 제형의 성분으로서 투여된다.

[0115]

일 실시 형태에서, 본 발명의 병용 암 요법은 단일 고체 경구 제형으로 리파부틴, 클래리스로마이신 및 클로파지민을 암 환자 및 암 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 고체 경구 제형은 리파부틴, 클래리스로마이신, 클로파지민 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하며, 이때 클로파지민의 양은 클래리스로마이신에 대해 5 내지 18% w/w(예컨대, 7 내지 16%, 9 내지 14%, 9 내지 12%, 10 내지 15% 또는 0 내지 11% w/w) 및 리파부틴에 대해 10 내지 25% w/w(예컨대, 12 내지 25%, 12 내지 23%, 15 내지 25%, 15 내지 23%, 18 내지 25%, 18 내지 23%, 20 내지 25%, 20 내지 23% 또는 21 내지 23% w/w)이다.

[0116]

일 실시 형태에서, 본 발명의 고체 경구 제형은 리파부틴, 클래리스로마이신 및 클로파지민을 8 내지 10:18 내지 20:1 내지 2.5 w/w/w 비로 포함한다(예를 들어, 8.5 내지 9.5:18.5 내지 19.5:1.5 내지 2.5 w/w/w 비 또는 9:19:2 비이며, 이때 각각의 변수는  $\pm 0.5$  또는 0.25로 자유롭게 변화할 수 있음). 일 실시 형태에서, 본 발명의 고체 경구 제형은 리파부틴, 클래리스로마이신 및 클로파지민을 약 9:19:2 w/w/w 비로 포함하며, 이때 각각의 변수는  $\pm 2$ , 1, 0.5 또는 0.25(예를 들어,  $9 \pm 0.5:19 \pm 2 \pm 0.5$ )로 자유롭게 변화할 수 있다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 본 발명의 고체 경구 제형은 90 mg의 리파부틴( $\pm 30$ , 20, 10, 5, 2 또는 1 mg), 190 mg의 클래리스로마이신( $\pm 60$ , 40, 20, 10, 5, 2 또는 1 mg) 및 20 mg의 클로파지민( $\pm 10$ , 7, 5, 2 또는 1 mg)을 포함한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 고체 경구 제형은 45 mg의 리파부틴( $\pm 15$ , 10, 7, 5, 2 또는 1 mg), 95 mg의 클래리스로마이신( $\pm 30$ , 20, 10, 5, 2 또는 1 mg) 및 10 mg의 클로파지민 ( $\pm 6$ , 5, 2 또는 1 mg)을 포함한다.

[0117]

실시 형태에서, 리파부틴, 클래리스로마이신 및 클로파자민을 포함하는 본 발명의 고체 경구 제형은 하나 이상의 활성 성분의 생체이용률을 향상시킬 수 있는 흡수 인핸서를 추가로 포함한다. 흡수 인핸서의 양은 클로파지민의 양에 대해 300 내지 700% w/w일 수 있는데, 예를 들어 400 내지 600%, 450 내지 550% 또는 475 내지 525%를 포함한다. 소정 실시 형태에서, 흡수 인핸서는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 예를 들어, 평균 분자량이 200 내지 20,000, 예를 들어, 1000 내지 15000, 5000 내지 12000, 7000 내지 9000 또는 7500 내지 8500을 포함하는 폴리에틸렌 글리콜이며, 예를 들어 PEG 8000이다.

[0118]

실시 형태에서, 리파부틴, 클래리스로마이신 및 클로파자민을 포함하는 본 발명의 고체 경구 제형은 하나 이상

의 추가의 부형제, 예컨대, MCC-타불로스(Tabulose) 유형 200, 스테아린산마그네슘, SLS-Emal 10Pwd HD, 폴리소르베이트(예컨대, 폴리소르베이트 80) 또는 이들 모두를 포함하는 이들의 배합물을 추가로 포함한다. 일부 경우에는, 본 발명의 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리소르베이트, 예컨대, 폴리소르베이트 80을 포함하며, 이때 폴리소르베이트의 양은 클로파지민의 양에 대해 30 내지 120% w/w(예컨대, 50 내지 100%, 50 내지 85% 또는 60 내지 75%)이다.

[0119] 일 실시 형태에서, 리파부틴, 클래리스로마이신 및 클로파자민을 포함하는 본 발명의 고체 경구 제형은 하나 이상의 추가의 부형제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스(MCC) 타불로스® SC 200, 스테아린산마그네슘, 소듐 라우릴 설페이트(SLS) EMAL® 10Pwd HD, 폴리소르베이트(예컨대, 폴리소르베이트 80) 또는 이들 모두를 포함하는 이들의 배합물을 추가로 포함한다. 일부 경우에는, 본 발명의 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 80을 포함하며, 이때 폴리소르베이트의 양은 클로파지민의 양에 대해 30 내지 120% w/w(예컨대, 50 내지 100%, 50 내지 85% 또는 60 내지 75%)이다.

[0120] 일 실시 형태에서, RHB-104로 알려져 있는 본 발명의 약제학적 조성물은 다양한 부형제와 함께 10 mg의 클로파자민, 95 mg의 클래리스로마이신 및 45 mg의 리파부틴을 포함하는 캡슐을 포함한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 RHB-104 캡슐은 하기 성분을 포함한다:

#### RHB-104 캡슐의 구성

성분(등급)	기능		
		캡슐당 mg	%
클로파지민 (미국약전/유럽약전).	활성	10.00	3.23
리파부틴 (미국약전/유럽약전)	활성	45.00	14.53
클래리스로마이신 (미국약전/유럽약전)	활성	95.00	30.67
		50.00	16.14
폴리에틸렌 글리콜 8000 (NF/유럽약전)	분산제		
폴리소르베이트 80 (NF/유럽약전)	습윤제	6.66	2.15
	회석제	28.00	9.04
미세결정질 셀룰로스 200 (NF/유럽약전)			
스테아르산마그네슘, 식물성 등급 (NF/유럽약전)	윤활제	4.68	1.51
	습윤제	10.00	3.23
소듐 라우릴 설페이트 (NF/유럽약전)			
미세결정질 셀룰로스 200	회석제	60.42	19.51
경질 젤라틴 캡슐 (제조 기준(Mfg.Std))	-	1 단위	-
<b>총</b>		<b>309.76</b>	<b>100</b>

[0122]

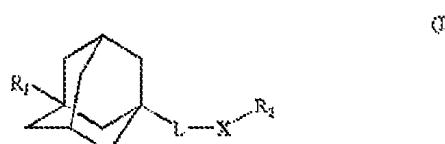
일 실시 형태에서, 본 발명의 고체 경구 제형은 분말 형태의 활성제를 함유하는 정제 또는 캡슐 형태로 입수가능하다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 고체 경구 제형은 미세캡슐화된 형태의 활성제를 함유하는 정제 또는 캡슐 형태로 입수가능하다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 고체 경구 제형은 미세과립화된 형태의 활성제를 함유하는 정제 또는 캡슐 형태로 입수가능하다.

[0124]

#### 스핑고신 키나제 억제제

[0125]

본 발명의 아릴아다만탄 화합물은 시험관 내에서 SK2 활성을 선택적으로 억제할 수 있는 것으로 나타났다. 본 발명의 아릴아다만탄 화합물 및 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 예는 일반적으로 하기 화학식으로 표시된다:



[0126]

상기 식에서,

[0127]

L은 결합(bond) 또는  $-C(R_3R_4)-$ 이고,

[0128]

X는  $-C(R_3R_4)N(R_5)-$ ,  $-C(O)N(R_4)-$ ,  $-N(R_4)C(O)-$ ,  $-C(R_4R_5)-$ ,  $-N(R_4)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-$

[0129]

$S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R_4)-$  또는  $-N(R_4)S(O)_2-$ ]이며;

[0130]  $R_1$ 은 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 아릴, 알킬아릴, 알케닐아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아실, 아로일, 할로겐, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 알카노일,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-S-$ 알킬,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO_2$ (알킬),  $-OC(O)$ 알킬, 카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노카르바모일, 모노 또는 다이알킬카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이알킬아미노알킬, 티오카르바모일 또는 모노 또는 다이알킬티오카르바모일이고;

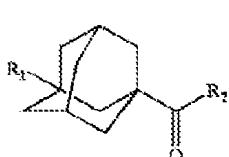
[0131]  $R_2$ 는 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 알킬아릴, 알케닐아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아실, 아로일, 할로겐, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 알카노일,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-S-$ 알킬,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO_2$ (알킬),  $-OC(O)$ 알킬, 카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노카르바모일, 모노 또는 다이알킬카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이알킬아미노알킬, 티오카르바모일, 모노 또는 다이알킬티오카르바모일, 알킬-S-알킬, -헤테로아릴-아릴, -알킬-헤테로아릴-아릴,  $-C(O)-NH-$ 아릴, -알케닐-헤테로아릴,  $-C(O)-$ 헤테로아릴 또는 -알케닐-헤테로아릴-아릴이며;

[0132]  $R_3$ 은 H, 알킬, 사이클로알킬 사이클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 알킬아릴, 알케닐아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아실, 아로일, 할로겐, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 알카노일, 옥소(=O),  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-S-$ 알킬,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO_2$ (알킬),  $-OC(O)$ 알킬, 카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노카르바모일, 모노 또는 다이알킬카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이알킬아미노알킬, 티오카르바모일 또는 모노 또는 다이알킬티오카르바모일이고;

[0133] 이때, 알킬 및 상기  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$  기 각각의 고리 부분은 독립적으로 ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 할로겐, 할로알킬,  $-OC(O)(C_1-C_6)$  알킬,  $C(O)O(C_1-C_6)$  알킬,  $CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $NR'C(O)R''$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OH$ ,  $C_1-C_6$  알콕시, 하이드록시알킬,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-SH$ ,  $-S-$ 알킬,  $-SOR'R''$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-NO_2$  또는  $NR'R''$ (여기서,  $R'$  및  $R''$ 은 독립적으로 H 또는 ( $C_1-C_6$ ) 알킬이고, 치환기의 각각의 알킬 부분은 할로겐, CN, OH 및 NH<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 추가로 치환됨)인 5개 이하의 기로 임의로 치환되며;

[0134]  $R_4$  및  $R_5$ 는 독립적으로 H 또는 알킬이되, 단,  $R_3$  및  $R_4$ 가 동일한 탄소 상에 있고,  $R_3$ 이 옥소인 경우,  $R_4$ 는 부재한다.

[0135] 아릴아다만탄 화합물은 하기 화학식 (I-1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



(I-1)

[0136]

상기 식에서,

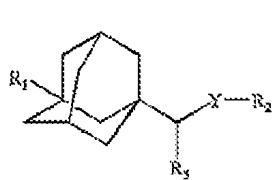
[0138]  $R_1$ 은 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 아릴, 알킬아릴, 알케닐아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아실, 아로일, 할로겐, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 알카노일,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-S-$ 알킬,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO_2$ (알킬),  $-OC(O)$ 알킬, 카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노카르바모일, 모노 또는 다이알킬카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이알킬아미노알킬, 티오카르바모일 또는 모노 또는 다이알킬티오카르바모일이고;

[0139]  $R_2$ 는 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 아릴, 알킬아릴, 알케닐아릴, 헤

테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아실, 아로일, 할로겐, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 알카노일,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-S-$ 알킬,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO_2$ (알킬),  $-OC(O)$ 알킬, 카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노카르바모일, 모노 또는 다이알킬카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이알킬아미노알킬, 티오카르바모일, 모노 또는 다이알킬티오카르바모일, 알킬-S-알킬, -헤테로아릴-아릴, -알킬-헤테로아릴-아릴, NH-아릴, -알케닐-헤테로아릴, -헤테로아릴,  $-NH-$ 알킬,  $-NH-$ 사이클로알킬 또는 -알케닐-헤테로아릴-아릴이며,

[0140] 이때, 알킬 및 상기  $R_1$  및  $R_2$  기 각각의 고리 부분은 독립적으로 ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 할로겐, 할로알킬,  $-OC(O)(C_1-C_6)$  알킬,  $-C(O)O(C_1-C_6)$  알킬,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR'C(O)R''$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OH$ ,  $C_1-C_6$  알콕시, 하이드록시알킬,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-SH$ ,  $-S-$ 알킬,  $-SOR'R'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-NO_2$  또는  $NR'R''$ (여기서,  $R'$  및  $R''$ 은 독립적으로 H 또는 ( $C_1-C_6$ ) 알킬이고, 치환기의 각각의 알킬 부분은 할로겐, CN, OH 및 NH<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 추가로 치환됨)인 5개 이하의 기로 임의로 치환된다.

[0141] 아릴아다만탄 화합물은 화학식 (II)의 것들 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



(II)

[0142]

[0143] 상기 식에서,

[0144]  $Y$ 는  $-C(R_4R_5)$  -,  $-N(R_4)-$ ,  $-O-$  또는  $-C(O)-$ 이며;

[0145]  $R_1$ 은 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 아릴, 알킬아릴, 알케닐아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 알킬-헤�ete로사이클로알킬, 아실, 아로일, 할로겐, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 알카노일,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-S-$ 알킬,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO_2$ (알킬),  $-OC(O)$ 알킬, 카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노카르바모일, 모노 또는 다이알킬카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이알킬아미노알킬, 티오카르바모일 또는 모노 또는 다이알킬티오카르바모일이고;

[0146]  $R_2$ 는 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤�ete로알킬, 아릴, 알킬아릴, 알케닐아릴, 헤테로사이클릴, 헤�ete로아릴, 알킬헤�ete로아릴, 헤테로사이클로알킬, 알킬-헤�ete로사이클로알킬, 아실, 아로일, 할로겐, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시 알킬, 알카노일,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-S-$ 알킬,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO_2$ (알킬),  $-OC(O)$ 알킬, 카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노카르바모일, 모노 또는 다이알킬카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이알킬아미노알킬, 티오카르바모일, 모노 또는 다이알킬티오카르바모일이고, -알킬-S-알킬, -헤�ete로아릴-아릴, -알킬-헤�ete로아릴-아릴,  $-C(O)-NH-$ 아릴, -알케닐-헤�ete로아릴,  $-C(O)-$ 헤�ete로아릴 또는 -알케닐-헤�ete로아릴-아릴이며;

[0147]  $R_3$ 은 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤�ete로알킬, 아릴, 알킬아릴, 알케닐아릴, 헤테로사이클릴, 헤�ete로아릴, 알킬헤�ete로아릴, 헤테로사이클로알킬, 알킬-헤�ete로사이클로알킬, 아실, 아로일, 할로겐, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시 알킬, 알카노일, 옥소 (=O),  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-S-$ 알킬,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO_2$ (알킬),  $-OC(O)$ 알킬, 카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노카르바모일, 모노 또는 다이알킬카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이알킬아미노알킬, 티오카르바모일 또는 모노 또는 다이알킬티오카르바모일이고;

[0148] 이때, 알킬 및 상기  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$  기 각각의 고리 부분은 독립적으로 ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 할로겐, 할로알킬,  $-OC(O)(C_1-C_6)$  알킬,  $-C(O)O(C_1-C_6)$  알킬,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR'C(O)R''$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OH$ ,  $C_1-C_6$  알콕시, 하이드록시알킬,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-SH$ ,  $-S-$ 알킬,  $-SOR'R'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-NO_2$  또는  $NR'R''$ (여기서,  $R'$  및

R"은 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬이고, 치환기의 각각의 알킬 부분은 할로겐, CN, OH, NH<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 추가로 치환됨)인 5개 이하의 기로 임의로 치환되며;

[0149] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0150] 상기 화학식 (II)의 화합물은 하기의 것들이 포함한다:

[0151] Y는 -C(R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>) 또는 -N(R<sub>4</sub>)-이며;

[0152] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 아릴, 알킬아릴, 알케닐아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아실, 아로일, 할로겐, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시 알킬, 알카노일, -COOH, -OH, -SH, S-알킬, -CN, -NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>(알킬), -OC(O)알킬, 카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노카르바모일, 모노 또는 다이알킬카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이알킬아미노알킬, 티오카르바모일 또는 모노 또는 다이알킬티오카르바모일이고;

[0153] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 아릴, 알킬아릴, 알케닐아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아실, 아로일, 할로겐, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시 알킬, 알카노일, -COOH, -OH, -SH, -S-알킬, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>(알킬), -OC(O)알킬, 카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노카르바모일, 모노 또는 다이알킬카르바모일, 모노 또는 다이알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이알킬아미노알킬, 티오카르바모일, 모노 또는 다이알킬티오카르바모일, 알킬-S-알킬, -헤테로아릴-아릴, -알킬-헤테로아릴-아릴, -C(O)-NH-아릴, -알케닐-헤테로아릴, -C(O)-헤테로아릴 또는 -알케닐-헤테로아릴이며;

[0154] 이때, 알킬 및 상기 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 기 각각의 고리 부분은 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 할로겐, 할로알킬, OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -CONR<sub>4</sub>R<sub>s</sub>, -OC(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 하이드록시 알킬, -CN, -CO<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -SH, -S-알킬, -SOR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub> 또는 NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>인 5개 이하의 기로 임의로 치환되고(여기서, 치환기의 각각의 알킬 부분은 할로겐, CN, OH, NH<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 추가로 치환됨);

[0155] R<sub>3</sub>은 H, 알킬 또는 옥소 (=O)이며;

[0156] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬임.

[0157]

대표적인 화학식 (II)의 화합물은 하기를 포함한다:

화합물	화학명	Y	R3	R1	R2
1	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산아이소프로 필아미드	NH	=O		
2	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산사이클로프 로필아미드	NH	=O		
3	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(2-에틸설파 닐-에틸)-아미드	NH	=O		
4	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산페닐아미드	NH	=O		
5	아다만탄-1-카복실산(4-하 이드록시-페닐)-아미드	NH	=O	H	
6	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(4-하이드록 시-페닐)-아미드	NH	=O		
7	아세트산 4-[3-(4-클로로-페닐)-아 다만탄-1-카보닐]-아미노} -페닐 에스테르	NH	=O		
8	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(2,4-다이하 이드록시-페닐)-아미드	NH	=O		
9	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(3-하이드록 시메틸-페닐)-아미드	NH	=O		

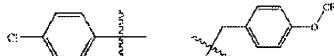
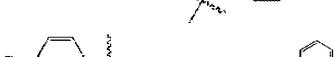
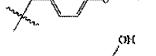
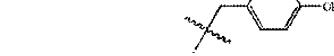
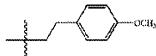
[0158]

10	아다만탄-1-카복실산(4-시아노메틸-페닐)-아미드	NH	=O	H	
11	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산(4-시아노메틸-페닐)-아미드	NH	=O		
12	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산벤질아미드	NH	=O		
13	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산 4-tert-부틸-벤질아미드	NH	=O		
14	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산 4-메틸설파닐-벤질아미드	NH	=O		
15	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산 3-트라이플루오로메틸-벤질아미드	NH	=O		
16	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산 4-트라이플루오로메틸-벤질아미드	NH	=O		
17	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산 3,5-비스-트라이플루오로메틸-벤질아미드	NH	=O		
18	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산 3-플루오로-5-트라이플루오로메틸-벤질아미드	NH	=O		
19	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산 2-플루오로-4-트라이플루오로메틸-벤질아미드	NH	=O		
20	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산 3,5-다이플루오로-벤질아미드	NH	=O		

[0159]

21	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 3,4-다이플 루오로-벤질아미드	NH      =O				
22	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 3,4,5-트라 이플루오로-벤질아미드	NH      =O				
23	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 3-클로로-4- 플루오로-벤질아미드	NH      =O				
24	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 4-플루오로- -3-트라이플루오로메틸-벤 질아미드	NH      =O				
25	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 2-클로로-4- 플루오로-벤질아미드	NH      =O				
26	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 4-클로로-3- 트라이플루오로메틸-벤질 아미드	NH      =O				
27	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 3-아미노메 틸-2,4,5,6-테트라클로로- 벤질아미드	NH      =O				
28	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산[1-(4-클로로 -페닐)-에틸]-아미드	NH      =O				
29	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산[1-(4-브로모 -페닐)-에틸]-아미드	NH      =O				

[0160]

32	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 4-트라이플 루오로메톡시-벤질아미드	NH	=O		
33	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 3-트라이플 루오로메톡시-벤질아미드	NH	=O		
34	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 4-페녹시- 벤질아미드	NH	=O		
35	아다만탄-1 -카복실산 3,4-다이하이드 록시-벤질아미드	NH	=O	H	
36	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 3,4-다이하 이드록시-벤질아미드	NH	=O		
37	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산페네틸-아미 드	NH	=O		
38	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산[2-(4-플루오 로-페닐)-에틸]-아미드	NH	=O		
39	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산[2-(4-브로모 -페닐)-에틸]-아미드	NH	=O		
40	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산[2-(4-하이드 록시-페닐)-에틸]-아미드	NH	=O		
41	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 4-페녹시- 벤질아미드	NH	=O		
42	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산[2-(3-브로모 -4-메톡시-페닐)-에틸]-아 미드	NH	=O		
43	아다만탄-1-카복실산[2-(3, 4-다이하이드록시-페닐)- 에틸]-아미드	NH	=O	H	

[0161]

44	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산[2-(3,4-다이 하이드록시-페닐)-에틸]- 아미드	NH	=O		
45	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(2-벤조[1,3] 다이옥솔-5-일-에틸)-아미 드	NH	=O		
46	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산[2-(3-페녹시 -페닐)-에틸]-아미드	NH	=O		
47	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산[2-(4-페녹시 -페닐)-에틸]-아미드	NH	=O		
48	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(3-페닐-프 로필)-아미드	NH	=O		
49	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(바이페닐-4 -일 메틸)-아미드	NH	=O		
50	아다만탄-1-카복실산(1-메 틸-피페리딘-4-일)-아미드	NH	=O	H	
51	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(1-메틸-피 페리딘-4-일)-아미드	NH	=O		
52	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(4-메틸-피 페라진-1-일)-아미드	NH	=O		
53	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(3-tert-부틸 아미노-프로필)-아미드	NH	=O		
54	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(3-파롤리딘 -1-일-프로필)-아미드	NH	=O		
55	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산[3-(2-옥소- 파롤리딘-1-일)-프로필]-아 미드	NH	=O		

[0162]

56	아다만탄-1-카복실산[2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-에틸]-아미드	NH	=O	H	
57	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산[2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-에틸]-아미드	NH	=O		
58	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드	NH	=O		
59	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산(2-피페라진-1-일-에틸)-아미드	NH	=O		
60	아다만탄-1-카복실산(페리딘-4-일메틸)-아미드	NH	=O	H	
61	3-(4-플루오로-페닐)-아다만탄-1-카복실산(페리딘-4-일메틸)-아미드	NH	=O		
62	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산(페리딘-4-일메틸)-아미드	NH	=O		
63	아다만탄-1-카복실산(페리딘-4-일메틸)-아미드	NH	=O	H	
64	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산(2-페리딘-4-일-에틸)-아미드	NH	=O		
65	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산(3-이미다졸-1-일-프로필)-아미드	NH	=O		
66	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산(2-메틸-1H-인돌-5-일)-아미드	NH	=O		

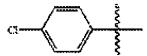
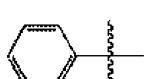
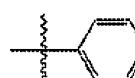
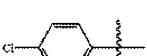
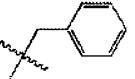
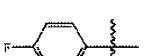
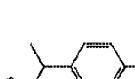
[0163]

67	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(1H-테트라 졸-5-일)-아미드	NH	=O		
68	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산 (9-에틸-9H-카르바졸-3-일 )-아미드	NH	=O		
69	아다만탄-1-카복실산[4-(4- 클로로-페닐)-티아졸-2-일] 아미드	NH	=O	H	
70	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산[4-(4-클로로 -페닐)-티아졸-2-일]-아미 드	NH	=O		
71	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산벤조티아졸- 2-일아미드	NH	=O		
72	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(5-클로로- 벤즈옥사졸-2-일)-아미드	NH	=O		
73	3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-카복실산(9H-퓨린-6- 일)-아미드	NH	=O		
75	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일메틸]-아이소프로 필-아민	NH	H		
76	4-및 -페닐	NH	H		
77	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일메틸]-[4-(트라이플 루오로메틸-벤질)-아민	NH	H		
78	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일메틸]-[2-(플루오로- 4-트라이플루오로메틸-벤 질)-아민	NH	H		

[0164]

79	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일 메틸]-[4-플루오로- 3-트라이플루오로메틸-벤 질]-아민	NH	H	
80	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일 메틸]-[4-트라이플 루오로메톡시-벤질]-아민	NH	H	
81	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일 메틸]-[2-(3-페녹시- 페닐)-에틸]-아민	NH	H	
82	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일 메틸]-[1-메틸-피페 리딘-4-일]-아민	NH	H	
83	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일 메틸]-[4-메틸-피페 리진-1-일]-아민	NH	H	
84	N-tert-부틸-N'-[3-(4-클로 로-페닐)-아다만탄-1-일 메 틸]-프로판-1,3-다이아민	NH	H	
85	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일 메틸]-[3-피롤리딘- 1-일]-프로필]-아민	NH	H	
86	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일 메틸]-[2-(1-메틸-피 롤리딘-2-일)-에틸]-아민	NH	H	
87	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일 메틸]-[2-모르폴린- 4-일]-에틸]-아민	NH	H	
88	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일 메틸]-피리딘-4-일 메틸-아민	NH	H	
89	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일 메틸]-[9-에틸-9H- 카르바졸-3-일]-아민	NH	H	
90	[3-(4-클로로-페닐)-아다만 탄-1-일 메틸]-[5-(4-클로로- 페닐)-티아졸-2-일]-아민	NH	H	

[0165]

91	1-[3-(4-클로로-페닐)-아다 만탄-1-일]-에틸아민	NH	CH3		H
92	{1-[3-(4-클로로-페닐)-아 다만탄-1-일]-에틸}-아이 소프로필-아민	NH	CH3		
93	페닐-[1-(3-페닐-아다만탄- 1-일)에틸]-아민	NH	CH3		
94	{1-[3-(4-플루오로-페닐)- 아다만탄-1-일]-에틸}-페 닐-아민	NH	CH3		
95	{1-[3-(4-클로로-페닐)-아 다만탄-1-일]-에틸}-페 닐-아민	NH	CH3		
96	(1-아다만탄-1-일-에틸)-벤 질-아민	NH	CH3	H	
97	벤질-[1-(3-페닐-아다만탄- 1-일)-에틸]-아민	NH	CH3		
98	벤질-{1-[3-(4-플루오로-페 닐)-아다만탄-1-일]-에틸}- 아민	NH	CH3		
99	벤질-{1-[3-(4-클로로-페닐 )-아다만탄-1-일]-에틸}-아 민	NH	CH3		
100	(4-tert-부틸-벤질)-{1-[3-(4- 클로로-페닐)-아다만탄-1- 일]-에틸}-아민	NH	CH3		
101	[1-(4-브로모-페닐)-에틸]-{ 1-[3-(4-클로로-페닐)-아다 만탄-1-일]-에틸}-아민	NH	CH3		

[0166]

102	(1-아다만탄-1-일-에틸)-[2-(4-브로모-페닐)-에틸]아민	NH	CH3	H	
103	[2-(4-브로모-페닐)-에틸]-{1-[3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-일]-에틸}아민	NH	CH3		
104	(1-아다만탄-1-일-에틸)-(1-메틸-페페리딘-4-일)-아민	NH	CH3	H	
105	(1-메틸-페페리딘-4-일)-[1-(3-페닐-아다만탄-1-일)-에틸]	NH	CH3		
106	{1-[3-(4-플루오로-페닐)-아다만탄-1-일]-에틸}-[1-메틸-페페리딘-4-일]-아민	NH	CH3		
107	{1-[3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-일]-에틸}-[1-메틸-페페리딘-4-일]-아민	NH	CH3		
108	{1-[3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-일]-에틸}-[4-메틸-페페라진-1-일]-아민	NH	CH3		
109	{1-[3-(페닐)-아다만탄-1-일]-에틸}-페페리딘-4-일 메틸-아민	NH	CH3		
110	{1-[3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-일]-에틸}-[6-클로로-페페리딘-3-일 메틸]-아민	NH	CH3		
111	{1-[3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-일]-에틸}-[2-페페리딘-4-일-에틸]-아민	NH	CH3		
112	{1-[3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-일]-에틸}-[3H-이미다졸-4-일 메틸]-아민	NH	CH3		
113	{1-[3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-일]-에틸}-[2-메틸-1H-인돌-5-일]-아민	NH	CH3		

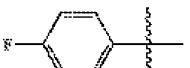
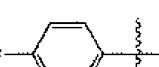
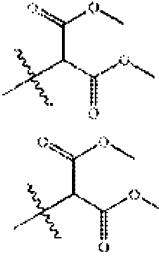
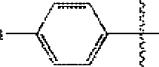
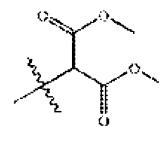
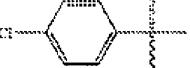
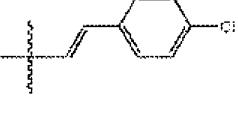
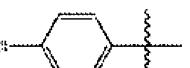
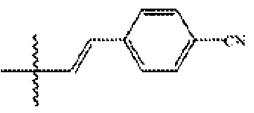
[0167]

114	{1-[3-(4-클로로-페닐)-아 다만탄-1-일]-에틸}-(9-에 틸-9H-카르바졸-3-일)-아 민	NH	CH3		
115	{1-[3-(4-클로로-페닐)-아 다만탄-1-일]-에틸}-(9-에 틸-9H-카르바졸-3-일 메틸) -아민	NH	CH3		
116	9-에틸-9H-카르바졸-3-카 복실산{1-[3-(4-클로로-페 닐)-아다만탄-1-일]-에틸}- 아미드	NH	CH3		
117	1-{1-[3-(4-클로로-페닐)-아 다만탄-1-일]-에틸}-3-(4- 클로로-3-트라이플루오로 메틸-페닐)-우레아	NH	CH3		
118	1-{1-[3-(4-클로로-페닐)-아 다만탄-1-일]-에틸}-3-(4- 클로로-3-트라이플루오로 메틸-페닐)-우레아	NH	CH3		
119	(4-브로모-티오펜-2-일 메 틸)-{1-[3-(4-클로로-페닐)- 아다만탄-1-일]-에틸}-아 민	NH	CH3		
120	{1-[3-(4-클로로-페닐)-아 다만탄-1-일]-에틸}-(4-페 닐-티오펜-2-일 메틸)-아민	NH	CH3		

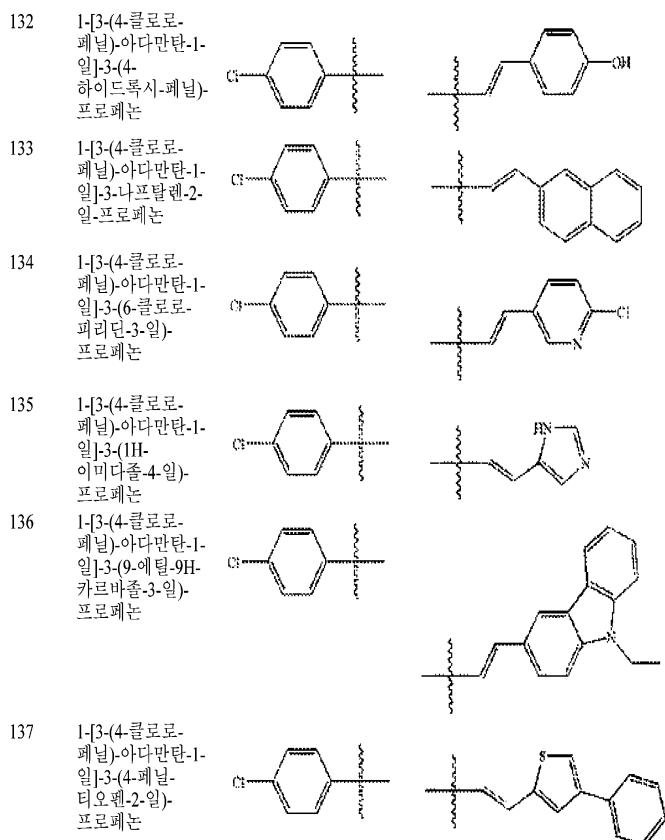
[0168]

[0169]

대표적인 화학식 (I-1)의 화합물은 하기를 포함한다:

화합물	화학명	R1	R2
121	3-페닐-아다만탄-1-카복실산		OH
122	3-(4-플루오로-페닐)-아다만탄-1-카복실산		OH
123	3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카복실산		OH
124	1-아다만탄-1-일-에탄온	H	CH3
125	1-(3-페닐-아다만탄-1-일)-에탄온		CH3
126	1-[3-(4-플루오로-페닐)-아다만탄-1-일]-에탄온		CH3
127	1-[3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-일]-에탄온		CH3
128	2-(아다만탄-1-카보닐)-말론산 다이메틸에스테르	H	
129	2-[3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-카보닐]-말론산 다이메틸에스테르		
130	3-(4-클로로-페닐)-1-[3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-일]-프로페논		
131	4-{3-[3-(4-클로로-페닐)-아다만탄-1-일]-3-옥소-프로페닐}-벤조니트릴		

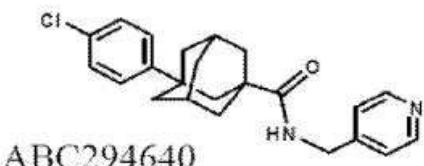
[0170]



[0171]

[0172]

특히 바람직한 본 발명의 아릴아다만탄 화합물이 하기에 예시되며, ABC294640 [3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카복실산 (피리딘-4-일메틸)아미드]로 불린다:



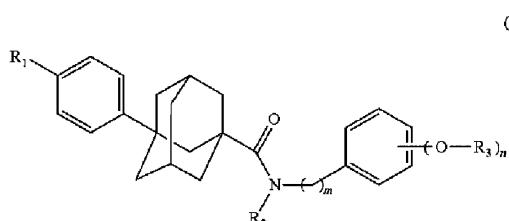
[0173]

[0174]

일 실시 형태에서, 본 발명의 아릴아다만탄 화합물은 화학식 8의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다:

[0175]

[화학식 8]



[0176]

상기 식에서,

[0177]

o R<sub>1</sub>은 H, Cl 또는 F이고;

[0178]

o R<sub>2</sub>는 H 또는 알킬이며;

[0179]

o m은 0, 1 또는 2이고;

[0180]

[0181] o n은 1, 2, 3, 4 또는 5이며;

[0182] o 각각의 R<sub>3</sub>은 독립적으로 H, -C(O)알킬, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH, R<sub>4</sub>, -C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -P(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub> 또는 글루코실이되며, 단 R<sub>3</sub> 중 적어도 하나는 H가 아니고,

[0183] o 여기서,

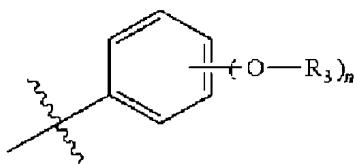
[0184] • R<sub>4</sub>는 에스테르로서 카복실 모이어티를 통해 결합된 천연 또는 비천연 아미노산이며,

[0185] • R<sub>5</sub>는 H 또는 알킬이고,

[0186] • R<sub>6</sub>은 H 또는 알킬이며,

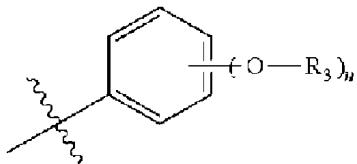
[0187] 각각의 R<sub>7</sub>은 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0188] 상술한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 소정 실시 형태에서,



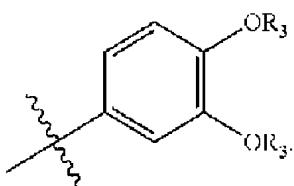
[0189]

[0190] 모이어티는 적어도 하나의 카테콜-OH가 치환된 카테콜이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서,



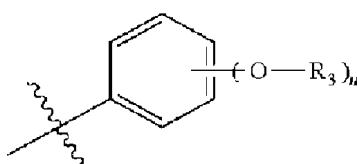
[0191]

[0192] 모이어티는 구조를 갖는다.



[0193]

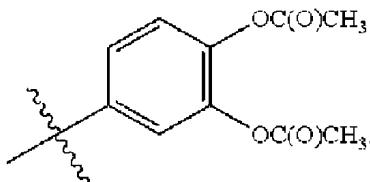
[0194] 상술한 바와 같은 특히 바람직한 화학식 (I)의 화합물의 일 실시 형태에서,



[0195]

[0196]

모이어티는 하기 구조를 갖는다.



[0197]

[0198]

특히 바람직한 본 발명의 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은  $R_1=Cl$ ,  $R_2=H$ ,  $m=2$ ,  $n=2$ 이며, 각각의  $R_3=-C(O)alkyl$ , 특히  $-C(O)CH_3$ 이다.

[0199]

예를 들어, 본 발명의 화합물은 하기를 포함한다.

[0200]

- 아세트산 2-아세톡시-5-(2-{[3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카보닐]-아미노}에틸)페닐 에스테르;

[0201]

- 프로피온산 2-프로피오닐옥시-5-(2-{[3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카보닐]-아미노}에틸)페닐 에스테르;

[0202]

- 부티르산 2-부티릴옥시-5-(2-{[3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카보닐]-아미노}에틸)페닐 에스테르;

[0203]

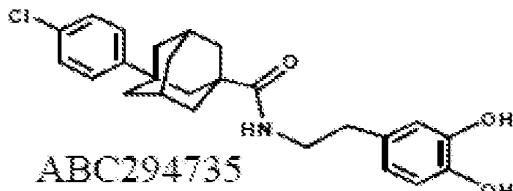
- 아이소부티르산 5-(2-{[3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카보닐]-아미노}에틸)-2-하이드록시페닐에스테르; 및

[0204]

2-아미노-3-메틸-부티르산	5-(2-{[3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카보닐]-아미노}에틸)-2-하이드록시페닐
	에스테르.

[0205]

특히 바람직한 본 발명의 아릴아다만탄 화합물이 하기에 예시되며, ABC294735로 불린다:



[0206]

[0207]

경구 투여용 고체 제형은 약제학적으로 허용가능한 결합제, 감미제, 봉해제, 희석제, 향미제, 코팅제, 방부제, 윤활제 및/또는 시간 지연제를 함유할 수 있다. 적합한 결합제에는 아카시아 검, 젤라틴, 옥수수 전분, 트래거 캔스 검, 알긴산나트륨, 카복시메틸셀룰로스 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 포함된다. 적합한 감미제에는 수크로스, 락토스, 글루코스, 아스파탐 또는 사카린이 포함된다. 적합한 봉해제에는 옥수수 전분, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 잔탄 검, 벤토나이트, 알긴산 또는 한천이 포함된다. 적합한 희석제에는 락토스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트로스, 카올린, 셀룰로스, 탄산칼슘, 규산칼슘 또는 인산이칼슘이 포함된다. 적합한 향미제에는 페퍼민트 오일, 윈터그린 오일, 체리, 오렌지 또는 라즈베리 향미제가 포함된다. 적합한 코팅제에는 아크릴산 및/또는 메타크릴산의 폴리머 또는 코폴리머 및/또는 이들의 에스테르, 왁스, 지방 알코올, 제인, 셀락 또는 글루텐이 포함된다. 적합한 방부제에는 벤조산나트륨, 비타민 E, 알파-토코페롤, 아스코르브산, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 또는 중아황산나트륨이 포함된다. 적합한 윤활제에는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 올레산나트륨, 염화나트륨 또는 활석이 포함된다. 적합한 시간 지연제에는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디아스테아레이트가 포함된다.

[0208]

경구 투여용 고체 제형은 약제학적으로 허용가능한 결합제, 감미제, 봉해제, 희석제, 향미제, 코팅제, 방부제, 윤활제 및/또는 시간 지연제를 함유할 수 있다. 적합한 결합제에는 아카시아 검, 젤라틴, 옥수수 전분, 트래거 캔스 검, 알긴산나트륨, 카복시메틸셀룰로스 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 포함된다. 적합한 감미제에는 수크로스, 락토스, 글루코스, 아스파탐 또는 사카린이 포함된다. 적합한 봉해제에는 옥수수 전분, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 잔탄 검, 벤토나이트, 알긴산 또는 한천이 포함된다. 적합한 희석제에는 락토스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트로스, 카올린, 셀룰로스, 탄산칼슘, 규산칼슘 또는 인산이칼슘이 포함된다. 적합한 향미제에는 페퍼민트 오일, 윈터그린 오일, 체리, 오렌지 또는 라즈베리 향미제가 포함된다. 적합한 코팅제에는 아크릴산 및/또는 메타크릴산의 폴리머 또는 코폴리머 및/또는 이들의 에스테르, 왁스, 지방 알코올, 제인, 셀락 또는 글루텐이 포함된다. 적합한 방부제에는 벤조산나트륨, 비타민 E, 알파-토코페롤, 아스코르브산, 메틸 파라벤, 프

로필 파라벤 또는 중아황산나트륨이 포함된다. 적합한 윤활제에는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 올레산나트륨, 염화나트륨 또는 활석이 포함된다. 적합한 시간 지연제에는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디아이스테아레이트가 포함된다.

[0209] 동물, 예를 들어, 설치류, 개 및 원숭이의 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 효과적인 것으로 확인된 본 발명의 화합물은 또한 인간의 종양 치료에 유용할 수 있다. 인간의 종양 치료 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 동물 연구에서 얻은 데이터에 기초하여 인간에 대한 화합물의 투여량 및 투여 경로를 알 것이다. 일반적으로, 인간에서의 투여량 및 투여 경로는 동물의 것과 유사할 것으로 예상된다.

[0210] 대상에서 치료의 효능을 평가하는 방법은 본 기술 분야에서 잘 알려진 방법(예를 들어, 종양 크기의 측정 또는 암 마커에 대해 스크리닝)에 의해 암의 치료전 정도를 측정한 후 본 발명의 암 요법을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 병용 요법의 투여 후 유효한 치료 기간 후에(예를 들어, 1 일, 1주, 2주, 1개월, 6개월), 암의 정도를 다시 측정한다. 일 실시 형태에서, 암의 침윤성 정도의 조절(예를 들어, 감소)은 치료의 효능을 나타낸다. 암의 침윤성 정도를 치료 전반에 걸쳐 주기적으로 측정할 수 있다. 예를 들어, 암의 침윤성 정도를 몇 시간, 일 또는 주마다 확인하여 추가로 치료의 효능을 평가할 수 있다. 암의 침윤성 정도의 감소는 치료가 효과적임을 나타낸다.

[0211] 실시예

[0212] 리파부틴, 클래리스로마이신 및 클로파자민을 포함하는 본 발명의 병용 암 요법에 대한 민감성에 대한 4개의 선택된 환자 유래 혼장암 이종 이식편의 생체 내 스크리닝

[0213] RHB-104는 3 가지 항생제(리파부틴, 클로파자민 및 클래리스로마이신)로 구성된 약물 배합물 캡슐(레드힐 바이 오파마 리미티드(RedHill Biopharma Ltd))로 상술되어 있다. 이러한 연구에서, RHB-104의 항종양 효능 및 내약성을 4개의 상이한 환자 유래 혼장암 종양 이종 이식편이 피하 이식된 누드 마우스의 생체 내에서 스크리닝하였다(환자 유래 종양 이종 이식편인 PDX). 4개의 PAXF 모델을 IL6 및 IL8 발현, 및 표준 치료(SoC) 화합물인 켐시타빈에 대한 민감성에 기초하여 선택하였다. 무종양 마우스에서의 용량 조사(dose-finding) 연구가 4개의 효능 실험을 선행하였다.

[0214] 효능 연구의 목적은 4개의 상이한 종양 모델에서 단일요법으로 RHB-104를 사용한 치료에 대한 종양 민감성을 스크리닝하는 것이다. 선택된 종양 모델은 PAXF 546, PAXF 736, PAXF 1872 및 PAXF 199이었다. 각각의 실험은 RHB-104 또는 RHB-104의 비히클로 경구 치료를 받은 3가지 동물의 두 가지 군으로 이루어진다. 치료제를 2주 동안 1일 2회 경구 투여한 후, 2주의 관찰 기간을 가졌다. 대조군(C) 및 치료군(T) 마우스의 상대 종양 부피(RTV)를 계산하였다. 각 연구에 대한 대조군 및 치료군 마우스의 평균 RTV를 계산하고, RTV 및 비히클로 군에 기초한 최소 T/C 값을 사용하여 최소 T/C 일의 항종양 효능을 평가하였다. 실험의 마지막에, 종양을 수집하고, 추가 분석을 위해 급속 동결시켰다. 이러한 실험으로 종양 성장 지연을 계산할 수 있다.

[0215] 용량 조사 실험을 위한 연구 설계:

그룹 번호	요법	1 일 총 투여량 [mg/kg/일]	일정 [투여 일수]	적용 경로	동물의 수
1	비히클	10 ml/kg/일	1-21 (h:0)	경구(p.o.)	3
2	RHB-104	36	1-21 (h:0)	경구	3
3	RHB-104	36/2*36/36 (72 mg/kg/일)	0(h: 12)/1-20(h:0+12)/21 (h:0)	경구	3
4	RHB-104	54/2*54/54 (108 mg/kg/일)	0(h: 12)/1-20(h:0+12)/21 (h:0)	경구	3

RHB-104의 비히클: ORA-플러스®.

[0216]

[0217]

효능 실험을 위한 연구 설계:

그룹 번호	요법	1 일 총 투여량 [mg kg/일]	일정 [투여 일수]	적용 경로	동물 수
1	비 히클	10/2*10/10 ml/kg/일	0(h: 12)/1 -13(h:0+12)/14 (h:0)	경구	3
2	RHB-104	36/2*36/36 (72 mg/kg/일)	0(h:12)/1-13(h:0+12)/14 (h:0)	경구	3

RHB-104 의 비 히클: ORA-플러스®.

[0218]

수집 샘플의 세부사항:

그룹 번호	샘플이 되는 동물의 수	샘플 유형, 고정	마지막 치료 후 시간 또는 시간 프레임	샘플의 양
모두	모두	종양, SF	관찰 기간의 종료시	전체 종양

[0220]

[0221] ORA-플러스®(경구 혼탁 비히클): 페리고, 하바리(Perrigo, Habari)로부터 용액으로서 제공되며; 주위 온도에서 운송되고 저장된다.

[0222]

[0222] RHB-104: 코레알리스 파마(Corealis Pharma)로부터 환약으로 제공되고; 주위 온도에서 운송되는데, 상기 환약을 막자사발 및 막자로 분쇄하여, 분말을 사용 전에 주위 온도에서 배합하고 저장하였다.

[0223]

[0223] RHB-104 (효능 연구): 2.4ml의 ORA-플러스®에 26.27 mg의 건조 물질(8.64 mg의 API에 상응)을 용해시켜 36 mg/kg/용량으로 RHB-104를 투여하기 위한 3.6 mg/ml의 농도의 투여 용액을 매일 제조하고, 실온에서 5분 동안 교반한(와동) 후, 균질한 혼탁액을 얻을 때까지 초음파 처리하였다. 투여 용액을 주위 온도에서 저장하고, 빛으로부터 보호하여, 투여한 날에 사용하였다(두번 째 적용하기 전에 다시 와동시킴).

[0224]

[0224] RHB-104 (용량 결정 연구): 3.6 ml의 ORA-플러스®에 39.4 mg의 건조 물질(12.96 mg의 API에 상응)을 용해시켜 36 mg/kg/용량으로 RHB-104를 투여하기 위한 3.6 mg/ml의 농도의 투여 용액을 매일 제조하고, 실온에서 5분 동안 교반한(와동) 후, 균질한 혼탁액을 얻을 때까지 초음파 처리하였다. 투여 용액을 주위 온도에서 저장하고, 빛으로부터 보호하여, 투여한 날에 사용하였다(두번 째 적용하기 전에 다시 와동시킴).

[0225]

[0225] RHB-104 (용량 결정 연구): 2.4 ml의 ORA-플러스®에 39.4 mg의 건조 물질(12.96 mg의 API에 상응)을 용해시켜 54 mg/kg/용량으로 RHB-104를 투여하기 위한 5.4 mg/ml의 농도의 투여 용액을 매일 제조하고, 실온에서 5분 동안 교반한(와동) 후, 균질한 혼탁액을 얻을 때까지 초음파 처리하였다. 투여 용액을 주위 온도에서 저장하고, 빛으로부터 보호하여, 투여한 날에 사용하였다(2차 적용 전에 다시 와동시킴).

[0226]

[0226] 모든 투여 용액을 10 ml/kg의 투여 부피로 투여하였다.

[0227]

[0227] 면역결핍 설치류는 인간 종양의 이종이식 및 성장을 가능하게 한다. 피하 종양 이식은 종양 성장의 시각화 및 정량화를 가능하게 하는 잘 설명된 방법이다. 보통, 암컷 면역결핍 NMRI-Foxn1<sup>nu</sup> 마우스를 사용한다. 종양 모델(예를 들어 전립선암)에 의해 필요한 경우 또는 다른 과학적 이유로 필요한 경우에만 수컷 동물을 사용한다. 동물은 4 내지 6주령에 전달되며, 적어도 1주의 격리 기간 후에 이식에 사용된다. 이의 없이 건강한 동물 만을 선택하여 시험 절차에 사용한다. 사용된 동물은 NMRI nu/nu이었다.

[0228]

[0228] 종양 이종 이식편은 암 환자의 수술적 시편으로부터 유래되었다. 수술로 절제한 후, 종양 조각을 면역결핍 마우스에 피하 이식하며, 이에 따라 누드 마우스로 피하 계대된 환자 종양 외식편으로 또는 환자 유래 종양 이종 이식편(PDX)으로 불린다. 면역결핍 마우스로 1차 이식(계대 1)한 후, PDX의 확립 및 특성화를 수행한다. 종양 이종 이식편은 안정한 성장 패턴이 확립될 때까지 계대된다. 이 시점에, 초기 계대 PDX의 마스터 스톡을 액체 질소 중에 동결시킨다. 보통, 특정 스톡 배치는 제한된 수의 추가 계대에만 사용된다.

[0229]

[0229] 종양 단편을 누드 마우스에서 연속 계대한 이종 이식편으로부터 얻었다. 공여 마우스에서 제거한 후, 종양을 단편(3 내지 4 mm 에지 길이)으로 절단하여 10% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 PBS에 넣었다. 수용 동물

을 아이소플루란의 흡입으로 마취시키고, 단측성(unilateral) 또는 양측성 종양 이식편을 측면에 피하 투여하였다. 이식률(take rate) < 65%인 종양 이종 이식편(표 2)을 마우스 당 하나 또는 두 개의 종양으로 이식하였고, 양측성 이식의 경우, 둘 중 하나의 종양을 무작위배정 전에 체외 이식하였다.

[0230] [표 2]

#### 실험 개요

종양 명칭/ 계대 <sup>1</sup>	동물의 수(성별)	동물 당 이식된 종양	동물의 수	그룹의 종양 부피의 중앙값 <sup>2</sup>
-	12(암컷)	0	12	-
PAXF 546 / 8N4	12(암컷)	1	6	133.5-153.5
PAXF 736 / 9N2	12(암컷)	1	6	100.1-102.7
PAXF 1872 / 6N2	12(암컷)	1	6	105.0-107.6
PAXF 1998 / 5N2	12(암컷)	1	6	116.5-120.3

<sup>1</sup> N 앞의 숫자는 계대 총수를 나타내며, N 뒤의 숫자는 마지막 동결/해동 사이클 후의 계대 수를 나타낸다.

<sup>2</sup> 무작위배정 시 범위 [mm<sup>3</sup>]

[0231] [0232] 동물 및 종양 이식편을 충분한 수의 동물에서 고형 종양의 성장이 시작된 징후가 검출될 때까지 매일 모니터링하였다. 무작위배정시, 성장하는 종양의 부피를 측정하였다. 이어서, 무작위배정 기준을 충족하는 동물(즉, 50 내지 250 mm<sup>3</sup>, 바람직하게는 80 내지 200 mm<sup>3</sup>의 종양을 보유)을 그룹의 종양 부피의 중앙값 및 평균이 약 100 내지 120 mm<sup>3</sup>에 비견되게 겨냥하여, 실험군으로 분배하였다. 무작위로 배정되지 않은 동물은 안락사시켰다. 무작위배정 일을 실험 0일로 지정하였다.

[0233] 표준 부피에서 무작위배정에 적합한 모든 종양 이식편의 백분율을 하기 식에 따라 이식률로 정의하였다:

$$\text{이식률 } [\%] = \frac{\text{무작위배정에 적합한 종양 수}}{\text{이식된 단편의 총수}} \times 100$$

[0234]

[0235] 특성화 목적으로 이식률의 중앙값을 계산하였다(본 발명의 연구에 사용된 PDX의 이식률의 중앙값은 표 3을 참조). 이식률의 중앙값을 고려하여, 이식에 필요한 동물의 수 및 종양 단편을 계산하였다.

[0236] 표준 종양 부피에서 이식부터 무작위배정까지의 시간을 "유도 시간(IT)"으로 일 단위로 표시한다. IT의 중앙값을 특성화 목적으로 계산하였다(본 발명의 연구에 사용된 PDX의 IT의 중앙값은 표 2를 참조).

[0237] [표 3]

#### 인간 종양 이종 이식편의 특징

종양 명칭	조직학 / 분화	기원	병기	환자 연령 (성별)	TR [%]	IT [일]	Td [일]
PAXF 546	선편평상피암 양호	전이	M1 간, 복막	70(수컷)	75	18	6.5
PAXF 736	선텀 좋지 않음	재발	M1	65(수컷)	77	18	8.5
PAXF 1872	선텀 중간 정도	1차	pT1pN1pMx	39(암컷)	80	20	6.1
PAXF 1998	선텀 중간 정도	1차	pT3pN1pM1 (ADR)	74(수컷)	80	22	5.6

[0238] TR, 이식률; IT, 유도 시간; Td, 종양 부피 배가 시간: 전형적인 값(중앙값)

[0239] 동물을 주 2회 또는 체중 감소가 15%를 넘는 경우 매일 칭량하였다. X일에 개별 체중(BW<sub>x</sub>)을 0일에 개별 체중(BW<sub>0</sub>)으로 나누고 100%를 곱하여 개별 동물의 상대 체중을 계산하였다.

$$[0240] RBW_x [\%] = \frac{BW_x [g]}{BW_0 [g]} \times 100$$

[0241] 논의가 되고 있는 날에 살아있는 동물 만을 고려하여, 그룹의 상대 체중의 중앙값을 또한 계산하였다.

[0242] 무작위배정 일에, 이어서 주 2회 캘리퍼를 사용한 2차원 측정에 의해 절대 종양 부피(ATV)를 측정하였다. 하기 식에 따라 종양 부피를 계산하였다:

$$[0243] 종양 부피 = (a \times b^2) \times 0.5$$

[0244] 상기 식에서, a는 가장 큰 것을 b는 이상화된 타원형을 보이는 종양의 수직 종양 직경을 나타낸다.

[0245] x일에 절대 개별 종양 부피( $T_x$ )를 0일에 동일 종양의 절대 개별 종양 부피( $T_0$ )로 나누고 100%를 곱하여 x일의 개별 종양(개별 RTV)의 상대 부피를 계산하였다:

$$[0246] RTV_x [\%] = \frac{T_x}{T_0} \times 100$$

[0247] 그룹의 50% 이상 동물 또는 최소 3 마리의 동물이 살아 있는 한 그룹의 RTV 값의 중앙값을 사용하여 치료를 평가하고, 성장 곡선을 그렸다.

[0248] 논의가 되는 날에 살아 있는 동물로부터의 값을 고려하여, 그룹의 종양 부피의 중앙값을 계산하였다. 또한, 종양 부하로 인해 안락사된 동물의 종양 부피를 그룹의 종양 부피의 중앙값이 증가하는 한 이전 관찰치 적용 분석(Last-Observation-Carried-Forward; LOCF) 방법을 사용하여 이월시켰다.

[0249] 본 발명의 연구에서 표 4에 기재된 바와 같이 투약을 수행하였다. 표 4에서 알 수 있는 바와 같이, 무작위배정 일(0일, 상기 참조) 또는 다음날(1일, 무작위배정 후 24시간 이내)이 투약 첫째날이다.

[0250] 투약 일의 첫 번째 투여 시간을 h:0으로 표기한다. 동일 시약의 다회의 1일 투여를 요법 사이의 시간 간격, 예를 들어, h:0+12로 나타낸다. 적용가능한 경우, 다른 시약을 사용한 요법은 제1 1일 투여량에 대하여, 예를 들어 h:8로 나타낸다.

[0251]

[표 4]

## 항종양 효능

요법 <sup>1</sup>	투여량 수준 [mg/kg/일]	일정 [일]	경로	최소 T/C [%] (일) <sup>2</sup>	효능 평가	Td [일]	Tq [일]
<b>종양 모델 PAXF 546 - 실험 Q255</b>							
비히클 대조군	10/2*10/10 ml/kg/일	0(h: 12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	경구	n/a	n/a	5.1	18.5
RHB-104	36/2*36/36	0(h: 12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	경구	67.7 (28)	-	6.4	20.8
<b>종양 모델 PAXF 736 - 실험 Q256</b>							
비히클 대조군	10/2*10/10 ml/kg/일	0(h: 12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	경구	n/a	n/a	4.5	8.6
RHB-104	36/2*36/36	0(h: 12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	경구	71.1 (10)	-	5.9	11.2
<b>종양 모델 PAXF 1872 - 실험 Q257</b>							
비히클 대조군	10/2*10/10 ml/kg/일	0(h: 12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	경구	n/a	n/a	3.7	8.2
RHB-104	36/2*36/36	0(h: 12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	경구	58.3 (14)	+/-	6.0	10.4
<b>종양 모델 PAXF 1998 - 실험 Q258</b>							
비히클 대조군	10/2*10/10 ml/kg/일	0(h: 12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	경구	n/a	n/a	3.5	9.3
RHB-104	36/2*36/36	0(h: 12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	경구	86.4 (16)	-	3.4	8.9

n/a, 해당 없음; n.r., 도달하지 않음(즉, 그룹의 RTV 의 중앙값이 항상 &lt; 200% / 400%)

효능 평가: +++, T/C &lt; 5%, ++, T/C 5 -&lt; 10%; +, T/C 10 -&lt;25%; +, T/C 25 -&lt;50%; +/-, T/C : 50-65%; -, T/C ≥ 65%

1 RHB-104 비히클: ORA-플러스®.

2 최소 T/C 값을 중앙값에 기초하여 계산한다.

[0252]

효능 연구에서 상당한 체중 손실이 기록되면 다음과 같은 조치를 취한다:

[0253]

체중 손실 &gt; 20%인 개별 동물은 치료를 하지 않음

[0254]

체중 손실 &gt; 15%인 개별 동물은 매일 체중 측정

[0255]

체중 손실 &gt; 20%인 동물을 위한 사료 및 물 공급 촉진

[0256]

개별 동물의 상대 체중이 85% 이상 회복됐을 경우 투약 재개

[0257]

일반적으로 치료 종류 후 2주의 표준 관찰 기간을 포함하는 투약 시작 후 첫 4주에 효능 실험을 종료한다.

[0258]

최대 허용 용량(MTD)은 본 명세서에서 용량 조정 또는 종결 기준을 적용하지 않고 의도한 일정에 따라 각각의 화합물을 동물에게 중단없이 처리할 수 있는 용량으로 정의된다. 이러한 정의는 병용 요법 치료 계획에도 적용될 수 있다. 용량 결정 연구를 무종양 동물에서 수행한다.

[0259]

실험 마지막날 이후 생존했을 각 그룹의 동물 수를 계수하여 그룹의 전체 동물 수로 나눔으로써 전체 생존율(표 5)을 계산하였다. 그룹의 샘플 수집 또는 종료 이외의 다른 이유로 그룹의 마지막 날에 사망하거나 안락사시킨 동물은 생존자로 간주되지 않았다. 종양 관련 이유로 안락사시킨 것들을 포함하는 모든 생존한 동물을 계수하고, 그룹의 총 동물 수로 나누어 표 6의 조정된 생존율을 계산한다. 다음과 같은 안락사의 이유가 종양 관련된 것으로 분류된다: 1) 부수 종양(accessory tumor)을 포함하는 부피 관련 종결 기준을 충족시키는 종양 및 2) 궤양성 종양. 종양에 의한 악액질의 증상으로 인한 동물의 안락사는 종양과 관련이 없는 것으로 간주한다.

[0261]

[표 5]

## 체중 손실 및 생존율

요법	투여량 수준 [mg/kg/일]	일정 [일]	그룹의 마지막 날	최대 BWL 의 중앙값 [%] (일) <sup>1</sup>	전체 생존율 <sup>2</sup>
비 히클 대조군	10 ml/kg/일 <sup>3</sup>	0-21 (h:0)	28	n.r.	3/3 (100%)
RHB-104	36	0-21 (h:0)	28	2.4(1)	3/3 (100%)
RHB-104	36/2*36/36	0(h: 12)/1- 20(h:0+12)/21 (h:0)	28	n.r.	3/3 (100%)
RHB-104	54/2*54/54	0(h: 12)/1- 20(h:0+12)/21 (h:0)	28	n.r.	3/3 (100%)

RHB-104 의 비 히클: ORA-플러스®.

1 체중의 최소 중앙값이 기록된 날; n.r., 관련 없음, 체중 손실 없음(즉, 그룹의 RBW 의 중앙값은 항상 &gt;100%).

2 실험 마지막 날 이후 생존했을 동물 수/그룹의 총 동물 수.

3 종양 관련 이유로 안락사시킨 모든 동물에 대해 조정된(즉, 포함시키지 않음) 생존율.

[0262]

[표 6]

## 체중 손실의 중앙값 및 조정된 생존율

요법	투여량 수준 [mg/kg/일]	일정 [일]	그룹의 마지막 날	최대 BWL 의 중앙값 [%] (일) <sup>1</sup>	전체 생존율 <sup>2</sup>	종양 관련 이유로 인한 안락사 (일)	조정된 생존율 <sup>3</sup>
<b>종양 모델 PAXF 546* -실험 Q255</b>							
비 히클 대조군	10/2*10/10 ml/kg/일	0(h:12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	28	6.8 (28)	2/3 (67%)	lx TV>2000 mm <sup>3</sup> (28)	100%
RHB-104	36/2*36/36	0(h:12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	28	0.7 (21)	2/3 (67%)	lx TV>2000 mm <sup>3</sup> (28)	100%
<b>종양 모델 PAXF 736 -실험 Q256</b>							
비 히클 대조군	10/2*10/10 ml/kg/일	0(h:12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	28	n.r.	1/3 (33%)	2x TV>2000 mm <sup>3</sup> (24,24)	100%
RHB-104	36/2*36/36	0(h:12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	28	n.r.	2/3 (67%)	lx TV>2000 mm <sup>3</sup> (21)	100%
<b>종양 모델 PAXF 1872 -실험 Q257</b>							
비 히클 대조군	10/2*10/10 ml/kg/일	0(h:12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	28	1.0 (7)	1/3 (33%)	2x TV>2000 mm <sup>3</sup> (21,21)	100%
RHB-104	36/2*36/36	0(h:12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	28	n.r.	2/3 (67%)	lx TV>2000 mm <sup>3</sup> (25)	100%
<b>종양 모델 PAXF 1998 -실험 Q258</b>							
비 히클 대조군	10/2*10/10 ml/kg/일 <sup>3</sup>	0(h:12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	27	2.3 (13)	1/3 (33%)	2x TV>2000 mm <sup>3</sup> (20,20)	100%
RHB-104	36/2*36/36	0(h:12)/1- 13(h:0+12)/14 (h:0)	27	n.r.	1/3 (33%)	2x TV>2000 mm <sup>3</sup> (20,20)	100%

RHB-104 의 비 히클: ORA-플러스®.

1 체중의 최소 중앙값이 기록된 날; n.r., 관련 없음, 체중 손실 없음(즉, 그룹의 RBW 의 중앙값은 항상 &gt;100%).

2 실험 마지막 날 이후 생존했을 동물 수/그룹의 총 동물 수.

3 종양 관련 이유로 안락사시킨 모든 동물에 대해 조정된(즉, 포함시키지 않음) 생존율.

[0264]

시험군 및 대조군의 종양 부피 배가 시간/4배 증가 시간( $T_d/T_q$ )은 그룹의 RTV의 중앙값이 200%/ 400%에 도달하는 데 필요한 시간 간격(일 단위)으로 정의된다. 데이터를 표 4에 나타내었다.

[0265]

특정날 ( $T/C \%$ )의 시험 값 대 대조 값을  $x$ 일의 시험군 대 대조군의 RTV 값의 중앙값의 비에 100%를 곱하여 계산 한다.

$$T/C_x [\%] = \frac{\text{치료군의 } RTV_x \text{ 의 중앙값}}{\text{대조군의 } RTV_x \text{ 의 중앙값}} \times 100$$

[0267]

[0268] 실험 동안 기록한 특정 시험군의 최소 T/C 값은 각 치료의 최대 항종양 효능을 나타낸다. 시험군 및 대조군의 무작위배정된 동물 중 50% 이상 및 적어도 3 마리가 논의가 되는 날 살아있는 경우 최소 T/C 값을 계산한다. 최소 T/C 값은 항상 LOCF 방법을 사용하지 않고 계산된다.

[0269]

그룹의 최소 T/C 값을 다음과 같은 효능 평가에 사용한다:

-	비활성	T/C ≥ 65%
+/-	경계 효능	50% ≤ T/C < 65%
+	중간 효능	25% ≤ T/C < 50%
++	높은 효능	10% ≤ T/C < 25%
+++	매우 높은 효능	5% ≤ T/C < 10%
++++	완전 관해율	T/C < 5%

[0270]

[0271] 비모수 크루스칼-왈리스 검정(Kruskal-Wallis test), 이어서 던의 사후검정(Dunn's posttest)으로 항종양 효능의 통계학적 유의성을 평가하였다. 시험군 및 대조군의 각각의 RTV를 해당 시험군에서 최소 T/C 값을 얻은 날에 비교한다. 보통, 통계학적 분석을 해당 그룹에서 초기에 무작위배정된 동물의 50% 이상(및 4 마리 이상의 동물)이 살아있는 경우에만 수행하며, 이러한 연구에서 그룹의 크기는 무작위배정시 단지 3 마리의 동물이어서, 통계학적 평가의 결과는 더 큰 그룹 사이즈의 연구에서 보다 신뢰도가 낮다. 관례상, p-값 ≤ 0.05는 종양 억제의 중요성을 나타낸다.

[0272]

실험 개요가 표 3에 주어진다. 그 결과가 표 4 및 도 1 내지 도 5에 요약되어 있다.

[0273]

이러한 연구에서, RHB-104의 항종양 효능을 4개의 상이한 체장 PDX가 피하 이식된 면역결핍 마우스에서 단일요법으로 평가하였다. 3 마리의 마우스 그룹에 화합물을 2주 동안 1일 2회 경구 투여한 후 2주의 관찰 기간을 가졌다. 실험 종료시 모든 동물의 종양을 수집하고, 추가 분석을 위해 급속 동결시켰다. 항종양 효능을 최소 T/C 값으로 평가하고, RHB-104의 비히클(ORA-플러스)를 투여한 대조군과 비교하여 치료군에서 그룹의 상대 종양 부피의 중앙값(RTV)을 계산하였다. 최소 T/C 일에 상대 종양 부피의 크루스칼-왈리스 검정, 이어서 던의 사후 검정으로 종양 성장 억제의 통계학적 유의성을 평가하였다. 3 마리의 마우스의 그룹에 RHB-104를 3 가지 상이한 치료 계획으로 3주 동안 경구 투여하는 무종양 마우스에서의 용량 결정 연구가 효능 실험을 수행하였다. 36 mg/kg의 투여량 수준을 1일 1회 투여하거나, 36 mg/kg 또는 54 mg/kg의 투여량 수준을 1일 2회 투여하였다. 추가로, 하나의 그룹은 RHB-104의 비히클인 ORA-플러스®로 처리하였다 (그룹 1). 도 6a 내지 도 6e에 도시된 바와 같이, RHB-104는 무종양 마우스에서 체중 손실 및 생존율과 관련하여 내약성이 우수하다. 도 6a에 나타낸 바와 같이, 연구 1일에 36 mg/kg의 투여량 수준으로 1일 1회 처리된 그룹(그룹 2)의 경우 2.4%의 작은 BWL이 관찰되었고, 다른 그룹에서는 BWL이 관찰되지 않았으며, 모든 4개의 그룹에서 생존율은 100%이었다. 이러한 관찰에 기초하여, 종양 보유 마우스를 사용한 효능 실험에서 RHB-104를 36 mg/kg의 투여량 수준으로 1일 2회 투여하기로 결정하였다.

[0274]

치료 마지막날에 최소 T/C 값이 58.3%이며, 항종양 효능이 있는 것으로 평가된 PAXF 1872 종양 모델에서 RHB-104로 치료에 대해 가장 높은 민감성이 관찰되었다. 다른 3개의 종양 모델에서 RHB-104로 치료한 결과 PAXF 546, PAXF 736 및 PAXF 1998 종양 모델의 최소 T/C 값은 각각 67.7%, 71.1% 및 86.4%이었다.

[0275]

표 4 및 도 6a 내지 도 6e에 체중 변화, 생존율 및 관찰 결과가 요약되어 있다. RHB-104를 사용한 치료는 모든 4개의 종양 모델에서 BWL ≤ 0.7%이고 조정된 생존율 100%로 내약성이 우수하였다. PAXF 546 종양 모델은 악애 질을 유도하는 것으로 알려져 있고, 여기서 비히클 대조군에서는 6.8%의 중간 정도의 BWL이 관찰되었다.

[0276]

RHB-104를 사용한 치료는 모든 4개의 종양 모델에서 BWL < 0.7%이고 조정된 생존율 100%로 내약성이 우수하였다.

[0277]

RHB-104를 3 마리의 마우스의 그룹에서 1일 2회 36 mg/kg의 투여량 수준으로 경구 시험하였고, 항종양 효능을 그룹의 상대 종양 부피(RTV)의 중앙값에 기초하여 최소 T/C 값으로 평가하였다. 통계학적 유의성을 RHB-104의 비히클을 받은 대조군과 비교하여 최소 T/C 일에 RTV의 크루스칼-왈리스 검정으로 평가하였다. 치료 기간은 효

능 실험이 2주간 지속되고, 2주의 관찰 기간이 이어진 후, 종양을 수집하고 추가 분석을 위해 급속 동결시켰다. 용량 조사 실험에서, 치료는 3주간 지속되고, 1주의 관찰 기간이 이어졌다. RHB-104를 세 가지 상이한 치료 계획으로 3 마리의 마우스의 그룹에서, 추가로, RHB-104의 비히클인 ORA-플러스®를 투여한 3 마리 마우스의 하나의 그룹에서 시험한 용량 결정 연구에서 RHB-104의 양호한 내약성이 관찰되었다. 모든 4개의 그룹은 BWL ≤ 2.4% 및 100%의 조정된 생존율을 보였다.

#### [0278] C57BL/6 마리의 마우스에서 LPS-유도 사이토카인 생성에 대한 RHB-104의 효과

이러한 연구를 수행하여 마우스에서 지질다당류(LPS)-유도 사이토카인 생성에 대한 (상기 상세히 설명한 바와 같은) 108 mg/kg로 경구 투여된 RHB-104의 효과를 평가하였다. 마우스에서 LPS-유도 사이토카인 생성 모델을 통상적으로 사용하여 생체 내에서 전염증성 사이토카인 TNF 및 IL-6의 생성을 억제하는 화합물의 능력을 시험하였다.

이러한 모델에서, LPS를 마우스에 복강 내( i.p.) 또는 정맥 내 주사한다. LPS 주사 2시간 후, IL-6 및 TNF의 농도는 주사한 마우스의 혈청에서 피크 수준에 도달한다. 그 시점에서, 항염증성 사이토카인 IL-10의 농도도 증가하지만, IL-10의 혈청 농도는 LPS 투여 약 6시간 후에 피크에 도달한다.

11주된 30개의 암컷 C57BL/6 마리의 마우스에 RHB-104를 한번에 투여한 후, 1시간 후 LPS를 주사하였다. LPS 주사 2시간 후, 마우스에서 채혈하고 혈청을 단리하였다. 혈청 중의 사이토카인의 농도를 측정하였다. 5 mg/kg으로 복강 내 투여한 텍사메타손을 면역 반응의 억제에 대한 양성 대조군으로 사용하였다. 텍사메타손은 전염증성 사이토카인 TNF의 생성을 억제하고, IL-6은 항염증성 사이토카인 IL-10의 생성을 증가시킨다.

하기 표 7에 따라 연구에는 세 가지 그룹이 존재한다.

#### [표 7]

##### 연구 설계

그룹	# 마우스	치료제	투여량	경로	빈도	부피	용도
1	10	비히클 (Ora-플러스)	-	경구	1회	15 mL/kg	음성 대조군
2	10	텍사메타손	5 mg/kg	복강 내	1회	10 mL/kg	양성 대조군
3	10	RHB-104	108 mg/kg	경구	1회	15 mL/kg	시험군

사이토카인 비드 분석(CBA) Th1/Th2/Th17 키트(베톤 디킨슨(Becton Dickinson))를 사용하여 IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-γ 및 TNF의 혈청 농도를 측정하였다. 양측 스튜던트의 T 검정(2-tailed Student's t-test)을 사용하여 그룹 사이의 혈청 중 사이토카인의 농도를 비교하였다.

이러한 모델에 대해 예상한 바와 같이 IL-2, IL-4, IL-17 및 IFN-γ의 혈청 농도는 모든 그룹에서 검출 수준 미만이었다. IL-6, TNF 및 IL-10의 혈청 농도를 하기 표 8 및 도 7, 도 8 및 도 9에 나타낸다.

#### [표 8]

##### 사이토카인의 혈청 농도

그룹	체중 (g)± SD	P 값	IL-6 (pg/mL) ± SD	P 값	TNF (pg/mL) ± SD	P 값	IL-10 (pg/mL) ± SD	P 값
1	20.07± 0.89		5092± 1515		332 ± 148		76 ±72	
2	20.19± 0.84	0.7610	1259 ± 295	0.0000*	35 ± 10	0.0000*	106 ± 66	0.3451
3	20.09± 0.96	0.9620	2618 ± 962	0.0004*	154 ± 62	0.0025*	63 ±40	0.6133

p<0.05

[0289] 비히를 처리된 마우스의 혈청에서, IL-6, TNF 및 IL-10의 농도는 이러한 모델에 대해 예상한 바와 같다(도 7 내지 도 9).

[0290] 텍사메타손 처리된 그룹에서, 전염증성 사이토카인 IL-6 및 TNF의 혈청 농도가 예상한 바와 같이 비히를 처리된 그룹보다 현저히 낮았다(도 7 및 도 8). IL-10 농도는 비히를 그룹보다 높았지만, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(도 9). 이러한 결과는 텍사메타손이 양성 대조군으로 작용함을 확인해준다.

[0291] RHB-104 처리된 마우스의 IL-6 및 TNF의 혈청 농도는 비히를 처리된 그룹보다 현저히 낮았다(도 7 및 도 8). IL-10의 농도는 비히를 대조군의 마우스와 유의한 차이가 없었다(도 9).

## 시험관 내 세포독성 분석

[0293] 하기 실험을 수행하여, 췌장암 세포를 단독으로 및 배합한 제제의 유효량과 접촉시켜, 췌장암 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 단계를 포함하는, 췌장암 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 본 발명의 제제의 잠재적인 배합물의 능력을 평가하였다.

[0294] 본 발명의 연구는 MIA PaCa-2, PANC-1 및 Hs 766T 췌장암 세포주에 대해 클래리스로마이신 + 리파부틴 + 클로파자민 ("콤보(combo)")이 [3-(4-클로로페닐)-아다만탄-1-카복실산 (피리딘-4-일메틸)아미드]("ABC2640")와 상승 작용하는지 조사하였다. Hs 766T는 췌장암에 걸린 64세 남성의 림프절 전이로부터 유래된 세포주이다. MIA PaCa-2는 6개월간 복통 및 감지할 수 있는 상복부 종괴를 보인 65세 남성의 췌장 선암으로부터 유래된 세포주이다. 췌장의 두부(head)에 (십이지장 벽을 침입한) 선암이 있는 56세 남성의 PANC-1을 배양하였다.

[0295] 통상적으로 MTT 분석을 사용하여 잠재적인 약제의 세포독성을 측정하였는데, 이러한 종류의 물질이 세포 생존력 및 성장을 자극하거나 억제하는 것으로 예상되기 때문이다. 요약하면, 3,000개의 세포/웰(100 μL/웰)로 플레이팅하였다. 하룻밤 후에, 50 μL의 상청액을 각 웰에서 제거한 후 분석하였다. 각 약물을 (50 μL 중의) 최종 농도의 4X로 첨가하였다. 각 웰의 총 부피는 200 μL이었다. 4개의 웰을 대조군으로 사용하였고, 이는 세포를 전혀 함유하지 않았다. 플레이트를 3일 동안 37°C에서 인큐베이션한 후 현상하였다. 20 μL의 프로메가서브스트레이트 셀 타이터 96 어큐어스 원 솔루션 시약(Promega Substrate Cell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent)을 각각의 웰에 첨가하고, 37°C에서 인큐베이션하여, 490 nm에서 OD를 판독하였다. MTT 시험은 살아있는 대사 활성 세포에서 테트라졸륨 염 MTT [3-(4,5-다이메틸티아졸-2-일)-2,5-다이페닐-테트라졸륨브로마이드+++]의 효소 환원에 기초하지만, 죽은 세포에서는 그렇지 않다. 반응을 다중웰 플레이트에서 원위치(*in situ*)에서 수행하고, 다중웰 플레이트 판독기를 사용하여 다이메틸설록사이드에 용해성인 반응 생성물, 즉 보라색 포마잔을 비색분석법으로 측정한다.

## Hs 766T에 대한 결과

제제	농도 (μM)	독성 (%)
클래리스로마이신	100	29
리파부틴	70	20
클로파자민	5	62
콤보	초과	59
ABC640	25	17
ABC640	50	72
UK-1	5	35
UK-1	10	28
UK-1	20	19
콤보 + ABC <sub>25</sub>	초과	96
콤보 + ABC <sub>50</sub>	초과	95
콤보 + UK-1 <sub>5</sub>	초과	81
콤보 + UK-1 <sub>10</sub>	초과	93
콤보 + UK-1 <sub>20</sub>	초과	96
콤보+ UK-1 <sub>10</sub> +ABC <sub>25</sub>	초과	96
콤보 + UK-1 <sub>10</sub> + ABC <sub>50</sub>	초과	95

[0297]

[0298]

## MIA PaCa-2에 대한 결과

제제	농도 ( $\mu\text{M}$ )	독성 (%)
클래리스로마이신	100	0
리파부틴	35	8
클로파자민	5	4
콤보	초과	64
ABC640	25	11
ABC640	50	92
UK-1	5	33
UK-1	10	0
UK-1	20	0
콤보 + ABC <sub>25</sub>	초과	96
콤보 + ABC <sub>50</sub>	초과	96
콤보 + UK-1 <sub>5</sub>	초과	95
콤보 + UK-1 <sub>10</sub>	초과	97
콤보 + UK-1 <sub>20</sub>	초과	97
콤보 + UK-1 <sub>10</sub> + ABC <sub>25</sub>	초과	96
콤보 + UK-1 <sub>10</sub> + ABC <sub>50</sub>	초과	97

[0299]

## PANC-1에 대한 결과

제제	농도 ( $\mu\text{M}$ )	독성 (%)
클래리스로마이신	100	7
리파부틴	70	0
클로파자민	5	41
콤보	초과	79
ABC640	25	0
ABC640	50	68
UK-1	5	0
UK-1	10	0
UK-1	20	14
콤보 + ABC <sub>25</sub>	초과	86
콤보 + ABC <sub>50</sub>	초과	96
콤보 + UK-1 <sub>5</sub>	초과	70
콤보 + UK-1 <sub>10</sub>	초과	80
콤보 + UK-1 <sub>20</sub>	초과	97
콤보 + UK-1 <sub>10</sub> + ABC <sub>25</sub>	초과	94
콤보 + UK-1 <sub>10</sub> + ABC <sub>50</sub>	초과	92

[0301]

본 발명자들은 MTT 분석에 의해 세 가지 세포주 모두에서 시험한 제제의 항종양 상호작용을 상승작용하는 첨가제를 발견하였다. 이러한 제제를 사용하는 병용 요법은 상이한 암과 이러한 약물의 반응 속도를 향상시킬 수 있고, 더 낮은 치료 용량을 투여함으로써 부작용을 상당히 감소시킬 수 있다. 이러한 신규한 배합물은 개별 약물에 비해 독성 프로파일을 증가시키지 않으면서 암 세포 성장을 상승적으로 감소시킨다.

[0302]

## 쥐에서 종양 확산, 종양 성장 및 전이에 대한 uPA 억제제 프로드러그 WX-671의 생체 내 분석

## 유방암 모델

공여자 동물로부터의 10 내지 25 mm<sup>2</sup>의 BN472 유방암 단편(문헌[Kort et al., J. Natl. Cancer Inst 72, 709-713, 1984])을 7 내지 8주령의 암컷 갈색 노르웨이 쥐로 이루어진 그룹(그룹 당 n=15)의 유방의 지방 조직(fatty body) 아래에 이식하였다. 치료를 종양 이식 72시간 후 시작하여, 30일 후 동물을 희생시킬 때까지 매일 반복하였다. 대조군 (A)에 수증 5% 에탄올, 5% D-만니톨 및 5% 트윈(Tween) 20으로 이루어진, 물질이 없는

물질 담체 용액(substance-free substance carrier solution) 0.75 mL를 경구 위관영양법(gavage)으로 투여하였다. 치료군 (B 및 C)에 0.75 mL 부피의 물질 담체 용액 중의 1 mg/kg(그룹 B) 또는 5 mg/kg(그룹 C)의 WX-671을 경구 위관영양법으로 투여하였다. 비교군 D에는 5% D-만니톨에 용해된 1 mg/kg의 WX-UK1을 복강 내 주사로 투여하였다.

[0306] 슬라이드 게이지를 사용하여 접종된 종양의 성장을 길이 및 폭 치수로 주 2회 측정하였다. 동물을 희생시킨 후, 요법 종료 시점, 종양 중량, 액와 및 복강 내 림프절의 중량, 및 거시적인 폐 전이 수도 측정하였다.

[0307] 모든 실험에서, WX-671 치료는 대조군과 비교하여 각각 종양의 크기, 종양의 중량 및 수, 종괴 전이(mass of metastase)를 상당히 감소시켰다. 유방 종양 모델에서, 치료 종료시 평균 종양 중량은, 비교용 억제 물질 WX-UK1의 복강 내 치료에서 약 5%만 감소한 반면에 WX-671이 경구 처리된 그룹에서 대조군에 비해 66% 보다 많이 감소되었다. 억제제 프로드러그가 경구 처리된 그룹에서, 폐 병소(foci)의 수가 42% 보다 많이 감소되었고, (경구의 경우) 액와 림프절의 평균 중량이 63% 보다 많이 감소되었다.

[0308] 몸무게 증가의 발생 및 억제제-처리된 그룹과 비히클-처리된 그룹 사이의 기관 중량의 비교는 기재된 조건 하에서 고려해야 할 억제제의 독성의 가능성성이 없는 것으로 나타났다.

[0309] 예비 실시예 - 쥐에서 종양 확산, 종양 성장 및 전이에 대한 SK2 억제제 ABC294640 및 uPA 억제제 프로드러그 WX-671의 생체 내 분석

#### 0310] 유방암 모델

공여자 동물로부터의 10 내지 25 mm<sup>3</sup>의 BN472 유방암 단편(문헌[Kort et al., J. Natl. Cancer Inst 72, 709-713, 1984])을 7 내지 8주령의 암컷 갈색 노르웨이 쥐로 이루어진 그룹(그룹 당 n=15)의 유방의 지방 조직 아래에 이식한다. 치료를 종양 이식 72시간 후 시작하여, 30일 후 동물을 희생시킬 때까지 매일 반복한다. 대조군 (A)에 수중 5% 에탄올, 5% D-만니톨 및 5% 트윈 20으로 이루어진, 물질이 없는 물질 담체 용액 0.75 mL를 경구 위관영양법으로 투여한다. 치료군 (B 및 C)에 0.75 mL 부피의 물질 담체 용액 중의 50 mg/kg(그룹 B) 또는 100 mg/kg(그룹 C)의 ABC294640을 경구 위관영양법으로 투여한다. 치료군 (D 및 E)에 0.75 mL 부피의 물질 담체 용액 중의 1 mg/kg(그룹 D) 또는 5 mg/kg(그룹 E)의 WX-671을 경구 위관영양법으로 투여한다. 치료군 (F 및 G)에 50 mg/kg의 ABC294640과 함께 0.75 mL 부피의 물질 담체 용액 중의 1 mg/kg의 WX-671(그룹 F)을 또는 100 mg/kg ABC294640과 함께 0.75 mL 부피의 물질 담체 용액 중의 5 mg/kg의 WX-671(그룹 G)을 경구 위관영양법으로 투여한다.

[0312] 슬라이드 게이지를 사용하여 접종된 종양의 성장을 길이 및 폭 치수로 주 2회 측정한다. 동물을 희생시킨 후, 요법 종료 시점, 종양 중량, 액와 및 복강 내 림프절의 중량, 및 거시적인 폐 전이 수도 측정한다.

[0313] WX-671과 ABC294640의 병용물 치료는 둘 중 하나의 제제를 단독으로 투여한 치료군과 비교하여 각각 종양의 크기, 종양의 중량 및 수, 종괴 전이를 상당히 감소시킬 것으로 믿어진다. 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 둘 중 하나의 제제를 단독으로 투여한 치료군과 비교하여 각각 종양의 크기, 종양의 중량 및 수, 종괴 전이를 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 99% 이상 감소시킨다.

[0314] 예비 실시예 - 쥐에서 종양 확산, 종양 성장 및 전이에 대한 uPA 억제제 프로드러그 WX-671 및 클래리스로마이신의 생체 내 분석

#### 0315] 유방암 모델

공여자 동물로부터의 10 내지 25 mm<sup>3</sup>의 BN472 유방암 단편(문헌[Kort et al., J. Natl. Cancer Inst 72, 709-713, 1984])을 7 내지 8주령의 암컷 갈색 노르웨이 쥐로 이루어진 그룹(그룹 당 n=15)의 유방의 지방 조직 아래에 이식한다. 치료를 종양 이식 72시간 후 시작하여, 30일 후 동물을 희생시킬 때까지 매일 반복한다. 대조군 (A)에 수중 5% 에탄올, 5% D-만니톨 및 5% 트윈 20으로 이루어진, 물질이 없는 물질 담체 용액 0.75 mL를 경구 위관영양법으로 투여한다. 치료군(B 및 C)에 0.75 mL 부피의 물질 담체 용액 중의 1 mg/kg(그룹 B) 또는 5 mg/kg(그룹 C)의 WX-671을 경구 위관영양법으로 투여한다. 치료군(D 및 E)에 10 mg/kg/일(그룹 D) 또는 50 mg/kg/일(그룹 E)의 CAM을 경구 위관영양법으로 투여한다. 치료군(F 및 G)에 10 mg/kg/일의 CAM과 함께 0.75 mL 부피의 물질 담체 용액 중의 1 mg/kg의 WX-671(그룹 F)을 또는 50 mg/kg/일의 CAM과 함께 0.75 mL 부피의 물질 담체 용액 중의 5 mg/kg의 WX-671(그룹 G)을 경구 위관영양법으로 투여한다.

[0317] 슬라이드 게이지를 사용하여 접종된 종양의 성장을 길이 및 폭 치수로 주 2회 측정한다. 동물을 희생시킨 후,

요법 종료 시점, 종양 중량, 액와 및 복강 내 림프절의 중량, 및 거시적인 폐 전이 수도 측정한다.

- [0318] WX-671과 CAM의 병용물 치료는 둘 중 하나의 제제를 단독으로 투여한 치료군과 비교하여 각각 종양의 크기, 종양의 중량 및 수, 종괴 전이를 상당히 감소시킬 것으로 믿어진다.
- [0319] 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 둘 중 하나의 제제를 단독으로 투여한 치료군과 비교하여 각각 종양의 크기, 종양의 중량 및 수, 종괴 전이를 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 99% 이상 감소시킨다.
- [0320] 예비 실시예 - 쥐에서 종양 확산, 종양 성장 및 전이에 대한 SK2 억제제 ABC294640 및 클래리스로마이신의 생체 내 분석
- [0321] 유방암 모델
- [0322] 공여자 동물로부터의 10 내지 25 mm<sup>2</sup>의 BN472 유방암 단편(문헌[Kort et al., J. Natl. Cancer Inst 72, 709-713, 1984])을 7 내지 8주령의 암컷 갈색 노르웨이 쥐로 이루어진 그룹(그룹 당 n=15)의 유방의 지방 조직 아래에 이식한다. 치료를 종양 이식 72시간 후 시작하여, 30일 후 동물을 희생시킬 때까지 매일 반복한다. 대조군 (A)에 수중 5% 에탄올, 5% D-만니톨 및 5% 트윈 20으로 이루어진, 물질이 없는 물질 담체 용액 0.75 mL를 경구 위관영양법으로 투여한다. 치료군 (B 및 C)에 0.75 mL 부피의 물질 담체 용액 중의 50mg/kg(그룹 B) 또는 100 mg/kg(그룹 C)의 ABC294640을 경구 위관영양법으로 투여한다. 치료군(D 및 E)에 10 mg/kg/일(그룹 D) 또는 50 mg/kg/일(그룹 E)의 CAM을 경구 위관영양법으로 투여한다. 치료군(F 및 G)에 10 mg/kg/일의 CAM과 함께 50 mg/kg의 ABC294640(그룹 F) 또는 50 mg/kg/일의 CAM과 함께 100 mg/kg의 ABC294640(그룹 G)을 경구 위관영양법으로 투여한다.
- [0323] 슬라이드 게이지를 사용하여 접종된 종양의 성장을 길이 및 폭 치수로 주 2회 측정한다. 동물을 희생시킨 후, 요법 종료 시점, 종양 중량, 액와 및 복강 내 림프절의 중량, 및 거시적인 폐 전이 수도 측정한다.
- [0324] ABC294640과 CAM의 병용물 치료는 둘 중 하나의 제제를 단독으로 투여한 치료군과 비교하여 각각 종양의 크기, 종양의 중량 및 수, 종괴 전이를 상당히 감소시킬 것으로 믿어진다.
- [0325] 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 둘 중 하나의 제제를 단독으로 투여한 치료군과 비교하여 각각 종양의 크기, 종양의 중량 및 수, 종괴 전이를 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 99% 이상 감소시킨다.
- [0326] 결장 암종 모델 CC531에서 WX-671의 유효성에 대한 생체 내 시험
- [0327] WX-671의 항종양 효능을 이식가능한 쥐 결장 암종 CC531을 사용하여 입증하였다. 6 내지 7주령 암컷(그룹 당 n=18, 체중 범위 100 내지 130 g)에 종양 접종 후 3일째부터 계속 0.03, 0.3 또는 3.0 mg/kg의 WX-671을 투여하였다. 대조군의 동물에 비히클(수중 5% 에탄올, 5% 트윈 20, 5% D-만니톨)을 투여하였다. 종양 이식 7주 후, 동물을 죽여 1차 종양 중량 및 전이 종점(metastatic endpoint)에 대해 평가하였다.
- [0328] 치료군 대 비히클군에서 최종 종양 중량의 중앙값은 WX-671을 0.03 mg/kg으로 투여한 그룹에서는 변하지 않았고, WX-671을 0.3 mg/kg으로 투여한 그룹에서는 6%로 유의미하지 않게 감소하였으며, 3 mg/kg으로 투여한 그룹에서는 15% 정도 크게 ( $p=0.015$ ) 감소하였다. 그러나, 0.3 mg/kg 그룹 및 3.0 mg/kg 그룹 사이에서의 말단 종양 크기의 차이는 유의미하지 않았다. 전이 종점에 관련하여, 거시적인 폐 병소 수의 중앙값이 대조군에 비해 0.03, 0.3 및 3.0 mg/kg을 투여한 치료군에서 각각 37%, 64% 및 57%로 상당히 감소하였다( $P<0.0001$ ). 복강 내 림프절 중량의 중앙값이 대조군에 비해 세 가지 치료군에서 31%, 41% 및 46% 만큼 감소하였는데, 후자의 두 감소는 통계학적으로 유의미하다( $P<0.001$ ).
- [0329] 거시적인 폐 병소 수의 매우 큰 감소가 모든 치료군에서 명백하였으며, 최저 투여량(0.03 mg/kg, 37% 감소)이 가장 효과적이지 않다. 0.3 mg/kg에서 효과가 최대(64% 감소)이고, WX-671를 투여한 10배 용량, 즉 3.0 mg/kg으로 한 그룹에서 개선되지 않았다(57% 감소). 복강 내 림프절의 중량에 관해서도 유사한 패턴이 나타났다. 중량 감소의 중앙값이 0.03 mg/kg(유의미하지 않음)에서 31%이고, 중간 및 높은 투여량 수준에서 각각 41% 및 46% 이었다.
- [0330] 췌장 선암 모델 CA20948에서 WX-671의 유효성에 대한 생체 내 시험
- [0331] 전이성 쥐 췌장 종양 모델 CA20948에서 WX-671의 항종양 효능을 분석하였다. 18 마리의 쥐로 이루어진 그룹에 공여 쥐에서 채취한 고형 종양으로부터 제조된 종양 세포 혼탁액의 복강 내 주사에 의해 종양을 접종하였다.

[0332] 이러한 모델에서, 복강 내 이식 세포가 췌장으로 이동하여, 췌장과 단단히 결합한 췌장 종양을 형성한다. 3주 내에 종양은 전형적으로 간으로 퍼져, 계수할 수 있는 전이성 병변을 형성한다. 치료를 1일 1회 0.03, 0.3 및 3.0 mg/kg의 투여량 수준으로 3일째부터 매일 경구 적용하였다. 하나의 그룹에는 대조군으로서 비히클을 투여하고, 하나의 그룹에는 0.3 mg/kg의 WX-UK1을 복강 내 주사에 의해 투여하였다.

[0333] 하기 표는 대조군과 비교하여 각각의 종양 종점의 중앙값의 % 감소를 열거한다. 모든 치료 일정은 대조군과 비교하여 최종 복강 내 이식된 종양 + 췌장 종괴 및 거시적인 간 병소의 수에 매우 큰 영향을 미쳤다. 간 전이의 감소는 투여량에 의존적인 것으로 보였다.

[0334] 평가할 수 있다 치료가 간 병소의 수 뿐만 아니라 전이성 병변의 성장 속도에도 영향을 주는지 여부를 평가하기 위해, 다양한 그룹에서 거대 전이(>2 mm)의 상대 빈도(abundance)를 평가하였다. 거대 병변 수를 간에서 검출된 병변의 수로 나누어, 거대 간 병소 백분율을 측정하였다. 결과가 하기 표에 열거되어 있다. 비히클군에서, 거대 전이 백분율은 30.7%인 반면에, 치료군에서 거대 간 병변 백분율은 균일하게 더 작았다. 이는 WX-671(및 WX-UK1) 치료가 간 병소 수를 감소시킬뿐만 아니라 전이성 병변의 성장 속도에 대한 억제 활성을 가질 수도 있음을 나타낸다.

#### 다양한 치료군에서 간 병변의 총수 중 거대(>2mm) 전이성 간 병변의 비율

CA20948 췌장 종양	거대 전이 백분율
비히클 대조군	30.7%
WX-671 0.03 mg/kg	12.4%
WX-671 0.3 mg/kg	16.2%
WX-671 3.0 mg/kg	20.4%
WX-UK1 0.3 mg/kg	13.4%

[0335]

[0336] 0.3 mg/kg에서 복강 내 WX-UK1의 항종양 효능은 동일하거나 그 보다 큰 투여량에서 경구 WX-671의 효능과 유사하였다.

[0337]

#### ABC294640의 세포독성 프로파일

[0338] 원상태 세포에서 ABC294640의 생물학적 효능을 평가하기 위해, 인간 암 세포주를 사용하여 ABC294640의 세포독성을 평가하였다. 이러한 실험은 광범위하게 사용되는 방법을 따랐다. 시험한 세포주는 MCF-7 인간 유방 선암 세포 및 MCF-10A 형질전환되지 않은 인간 유방 상피 세포를 포함하였다. 나타낸 세포주를 다양한 용량의 ABC294640로 48시간 동안 처리하였다. 이어서, SRB 결합 분석(문헌[Skehan et al., 1990, J Natl Cancer Inst 82: 1107])을 사용하여 세포 생존율을 측정하고, 증식을 50% 억제하는 ABC294640의 농도( $IC_{50}$ )를 계산하였다. MCF-7 인간 유방 선암 세포에서,  $IC_{50}$ 은 17  $\mu M$ 이었다(반복 시험의 평균  $\pm$ sd를 나타냄). MCF-10A 형질전환되지 않은 인간 유방 상피 세포에서,  $IC_{50}$ 은 21  $\mu M$ 이었다(반복 시험의 평균  $\pm$ sd를 나타냄). ABC294640은 마이크로몰 미만 범위(sub-to-low-micromolar)에서 항증식성이었다. 형질전환된 MCF-7 세포는 형질전환되지 않은 MCF-10A 세포보다 훨씬 더 민감하다. 이는 ABC294640이 환자 내 정상 세포에 독성을 유발하지 않으면서 종양 세포의 성장을 억제할 것임을 나타낸다. 전반적으로, 데이터는 ABC294640이 원상태 세포에 들어가 이들의 증식을 예방할 수 있음을 보여주었다.

[0339]

#### ABC294640의 항암 활성 조사

[0340] 상기 제공된 데이터는 인간 유방 암종 세포의 증식을 억제하는 ABC294640의 능력을 입증한다. 항암제의 범위를 조사하기 위해, 몇몇 주요 종양 유형을 나타내는 다양한 인간 종양 세포주의 패널에 대한 ABC294640의 화학요법 효력(potency)을 측정하였다. 데이터가 후술되어 있으며, 광범위한 암에 대한 ABC294640의 항암 활성을 보여준다.

### 인간 종양 세포주에 대한 SK 억제제의 효력

세포주	조직	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) 화합물 62
1025LU	흑색종	<b>33.7 ± 2.7</b>
A-498	신장	<b>12.2 ± 6.0</b>
Caco-2	결장	<b>11.8 ± 5.6</b>
DU145	전립선	<b>21.9 ± 1.5</b>
Hep-G2	간	<b>6.0 ± 2.6</b>
HT-29	결장	<b>48.1 ± 7.6</b>
MCF-7	유방, ER+	<b>18.4 ± 7.4</b>
MDA-MB-231	유방, ER-	<b>29.1 ± 11.1</b>
Pane-1	췌장	<b>32.8 ± 0.1</b>
SK-OV-3	난소	<b>10.3 ± 2.6</b>
T24	방광	<b>39.4 ± 7.4</b>

낮은 밀도로(sparsely) 플레이팅한 세포를 48 시간 동안 SK 억제제로 처리하고, 술포로다민 B 염색을 사용하여 세포 생존력을 측정하여, 비히클-(DMSO) 처리된 세포와 비교하였다.

상기 값은 적어도 세 가지 개별적인 실험의 평균  $\pm$  sd 이다.

[0341]

#### ABC294640의 생체 내 독성

[0343]

ABC294640는 복강 내 (IP) 투여를 위해 또는 경구 용량용 PEG400의 경우 DMSO:PBS 중 15 mg/ml (약 30 내지 40 mM) 이상 용해되어야 하는 것으로 밝혀졌다. IP 투여를 사용한 급성 독성 연구는 최대 50 mg/kg 이상의 ABC294640으로 처리된 암컷 스위스-웹스터(Swiss-Webster) 마우스에서 즉각적이거나 지연된 독성을 나타내지 않았다. 동일 마우스에 15일에 걸쳐 격일로 반복 주사하면 유사한 독성 부족이 나타났다. ABC294640은 또한 뚜렷한 독성 없이 최대 100 mg/kg 이상의 투여량으로 마우스에 경구 투여될 수 있다.

[0344]

#### ABC294640의 항종양 활성

[0345]

면역적격(immunocompetent) Balb/c 마우스에서 피하 성장하는 마우스 JC 유방 선암 세포주를 사용하는 동계 종양 모델을 사용하여 ABC294640의 항종양 활성을 평가하였다(문헌[Lee et al., 2003, Oncol Res 14: 49]). 이러한 세포는 형질전환되지 않은 세포에 비해 상승된 수준의 SK 활성 및 P-당단백질 활성으로 인한 다중약물 내성 표현형을 빌현한다.

[0346]

6 내지 8주령의 Balb/c 마우스에 인산 완충 식염수에 혼탁된 10<sup>6</sup> JC 세포를 피하 주사하였다. ABC294640을 PEG400에 용해시켜, 마우스에 100 mg/kg의 투여량으로 격일 투여하였다. 체중 및 종양 부피를 매일 모니터링하였다. ABC294640 처리한 동물에서의 종양 성장은 대조군 동물에서 종양 성장보다 유의미하게 낮았다(16일에 >70% 감소) ABC294640은 대조군에 비해 종양 성장을 69% 억제한다. ABC294640을 상요한 용량-반응 연구는 화합물이 35 mg/kg 이상의 용량으로 경구 투여되는 경우 항종양 활성을 가짐을 나타내었다.

[0347]

BVDU의 동시 투여에 의한 세포증식억제제 치료에 대한 인간 및 동물 종양 세포에서의 "다중약물 내성" (MDR)의 형성 예방

[0348]

인간 종양 세포주 K562-WT 및 마우스 종양 세포주 F46-WT(WT= 야생형= 세포증식억제 치료에 민감= MDR-유전자의

증폭 없음)을 단계적으로 증가하는 아드리아마이신 농도로 수주에 걸쳐 처리하였다. 치료 동안 세포는 이러한 치료에 내성이 생겼다. 내성이 없는 세포의 경우, 4일의 치료 시간에 20 ng/ml의 아드리아마이신은 심한 독성 효과를 가지는데, 단계적으로 증가하는 농도로 장기 치료 후에 세포는 20 ng/ml의 아드리아마이신에 완전히 민감하지 않게 된다. 내성 형성은 MDR 유전자 증폭에 기초한다. 0.5 또는 1 µg/ml의 BVDU를 병용 투여한 아드리아마이신의 병행 실험에서(BVDU는 인간 종양 세포에서 약 10 µg/ml부터만 및 마우스 세포에서 약 8 µg/ml부터 독성 방식으로 작용함), BVDU는 아드리아마이신에 대한 내성 형성을 예방한다. 종양 세포는 세포증식억제 치료에 계속 민감성이다가 소멸된다. BVDU의 효과는 매우 강해서 치료를 휴식기(물질 없이 성장)로 중단해야 하므로, 실험은 6 내지 8주에 걸쳐 연장된다.

[0349] BVDU+아드리아마이신 치료는 아드리아마이신 단독 치료보다 MDR 유전자의 증폭을 상당히 약하게 한다. 치료 종료시, 아드리아마이신 치료에 대한 내성이 적어도 어느 정도 생긴 세포만이 남는다. BVDU 치료의 결과로 여전히 내성이 없는 세포는 이미 이전에 사멸하였다.

[0350] 인간종양에서 세포증식억제 치료에 대한 내성이 형성은 마찬가지로 MDR 유전자 증폭에 기초하므로, 선택적인 세포증식억제제와 BVDU의 배합물을 사용하면 저용량으로 이전보다 더 오랜 기간 치료할 수 있다.

[0351] 항재조합 유전자 BVDU의 동시 투여에 의한 세포증식억제 치료에 대한 종양 세포에서의 "다중 약물 내성(MDR)" 형성의 예방

[0352] 마우스의 종양 세포주 F4-6-WT(WT=야생형=민감 세포증식억제 치료=MDR 유전자의 증폭 없음)을 단계적으로 증가하는 아드리아마이신 농도로 수주에 걸쳐 처리하였다. 치료 동안 세포는 이러한 치료에 내성이 생겼다. 4일의 치료 시간에 20 ng/mL의 아드리아마이신은 내성이 없는 세포에 심한 독성 효과를 가지는 반면, 단계적으로 증가하는 농도로 장기 치료한 후의 세포는 20 ng/ml의 아드리아마이신에 완전히 민감하지 않게 된다. 내성 형성은 MDR 유전자 증폭에 기초한다. β-액틴 mRNA의 수준을 마찬가지로 비교를 위해 분석하고, β-액틴을 RNA 양에 대한 내부 대조군으로 사용하였다.

[0353] 병행 실험에서, 아드리아마이신을 1 µg/mL의 BVDU과 함께 투여하여, 아드리아마이신에 대한 내성 형성을 예방한다. 종양 세포는 세포증식억제 치료에 계속 민감성이다가 소멸된다. BVDU의 효과는 매우 강해서 치료를 휴식기(물질 없이 성장)로 중단해야 하므로, 실험은 6 내지 8주에 걸쳐 연장된다.

[0354] BVDU 치료는 화학요법 유도 아포토시스에 대한 AH13r 육종 세포의 민감성을 증가시킨다. 이러한 효과는 세포증식억제제를 중단한 소위 회복기 후에도 유지된다.

[0355] AH13r 세포에 세포증식억제제인 미토마이신 C(MMC)의 용량을 증가시키며 처리하였다. BVDU의 단독 투여는 독성 효과를 보이지 않았다. 3회의 치료 사이클 후 MMC+BVDU 치료는 MMC 단독 치료와 비교하여 세포 수를 감소시켰다. 이러한 억제 효과가 세포증식억제제를 중단한 소위 회복기 후에도 유지되었다. MMC 및 BVDU가 없는 세포는 억제 없이 계속 성장하였다. 그러나, BVDU를 계속 투여한 것들의 성장은 크게 억제되었다. 메토트렉세이트(MTX), 독소로비신(DOX) 및 미톡산트론(MXA)으로 상응하는 결과를 얻었다. 세포수의 감소는 아포토시스에 기초한다는 지표는 훼히스트(Hoechst) 33258/프로파디움 요오다이드(Hopi) 이중 염색 방법으로 검출하였다.

[0356] 예비 실시예: 세포 주기 및 세포 생존력에 대한 효과를 측정하기 위한 본 발명의 화합물의 스크리닝

[0357] 이러한 연구는 인간 암 세포주에서 세포 주기 및 세포 생존력에 대한 본 발명의 제제의 효과를 측정하기 위한 것이다. 인간 암 세포주에 개별적으로 각 제제를 다양한 농도로 48, 72 및 96시간 동안 처리한다. 본 기술 분야에 알려진 기술을 사용하여 세포 생존력을 모니터링한다. 예를 들어, 세포 생존력을 모니터링하기 위한 균질한 형광-기반 방법을 제공하는 셀타이터-블루(Blue)® 세포 생존력 분석(#G8081, 프로메가, 독일 만하임 소재)을 사용하여 세포 생존력을 측정할 수 있다. 유세포 분석법을 사용하여 세포 주기를 분석할 수 있고, 말단 데옥시뉴클레오티딜 트랜스페라제-매개 dUTP 닉 표지(TUNEL; terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick labelling) 및 DAPI로 아포토시스 세포를 확인할 수 있다.

[0358] 예비 실시예: 사이토카인 생성에 대한 효과를 측정하기 위한 본 발명의 화합물의 스크리닝

[0359] 이러한 실험에서, 적어도 IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-23 및 TNF $\alpha$  중 일부를 포함하는 광범위한 사이토카인의 페널의 수준을 인간 암 세포주 상청액에서 시판되는 ELISA 키트를 사용하여 모니터링한다. 더욱 특히, 임의의 인간 암 세포주가 다양한 농도의 본 발명의 제제와 인큐베이션된 후 사이토카인을 생성하는 이들의 능력을 하향조절하는지를 확인한다.

- [0360] 약물의 배합물에 기초한 암 환자의 치료를 위한 신규한 전략이 본 명세서에 개시되어 있다.
- [0361] 암 치료에 사용하기 위한 5' 치환된 뉴클레오시드와 적어도 하나의 항생제의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 5' 치환된 뉴클레오시드를 환자에게 1회 이상의 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 항생제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, (c) a) 및 b)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 5' 치환된 뉴클레오시드는 브리부딘이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일 실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.
- [0362] 암 치료에 사용하기 위한 5' 치환된 뉴클레오시드와 클로파자민의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 5' 치환된 뉴클레오시드를 환자에게 1회 이상의 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 클로파자민을 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, (c) a) 및 b)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 5' 치환된 뉴클레오시드는 브리부딘이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일 실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.
- [0363] 암 치료에 사용하기 위한 5' 치환된 뉴클레오시드, 클로파자민 및 적어도 하나의 항생제의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 5' 치환된 뉴클레오시드를 환자에게 1회 이상의 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 클로파자민을 환자에게 1회 이상 투여로 투여하며, (c) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 항생제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, (d) a), b) 및 c)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 5' 치환된 뉴클레오시드는 브리부딘이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일 실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.
- [0364] 암 치료에 사용하기 위한 5' 치환된 뉴클레오시드, 스팽고신 키나제 억제제 및 적어도 하나의 항생제의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 5' 치환된 뉴클레오시드를 환자에게 1회 이상의 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 스팽고신 키나제 억제제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하며, (c) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 항생제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, (d) a), b) 및 c)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 5' 치환된 뉴클레오시드는 브리부딘이다. 일 실시 형태에서, 스팽고신 키나제 억제제는 ABC294640이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일 실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.
- [0365] 암 치료에 사용하기 위한 5' 치환된 뉴클레오시드, 스팽고신 키나제 억제제, 유로키나제 억제제 및 적어도 하나의 항생제의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 5' 치환된 뉴클레오시드를 환자에게 1회 이상의 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 스팽고신 키나제 억제제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하며, (c) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 유로키나제 억제제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하고, (d) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 항생제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, (e) 상기 a), b), c) 및 d)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 5' 치환된 뉴클레오시드는 브리부딘이다. 일 실시 형태에서, 스팽고신 키나제 억제제는 ABC294640이다. 일 실시 형태에서, 유로키나제 억제제는 우파모스타트이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시

형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일 실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.

[0366] 암 치료에 사용하기 위한 스팽고신 키나제 억제제 및 적어도 하나의 항생제의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 스팽고신 키나제 억제제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 항생제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, (c) 상기 a) 및 b)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 스팽고신 키나제 억제제는 ABC294640이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일 실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.

[0367] 암 치료에 사용하기 위한 유로키나제 억제제 및 적어도 하나의 항생제의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 스팽고신 키나제 억제제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 항생제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, (c) 상기 a) 및 b)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 유로키나제 억제제는 우파모스타트이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일 실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.

[0368] 암 치료에 사용하기 위한 스팽고신 키나제 억제제, 클로파자민 및 적어도 하나의 항생제의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 스팽고신 키나제 억제제를 환자에게 1회 이상의 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 클로파자민을 환자에게 1회 이상 투여로 투여하며, (c) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 항생제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, (d) a), b) 및 c)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 스팽고신 키나제 억제제는 ABC294640이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일 실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.

[0369] 암 치료에 사용하기 위한 스팽고신 키나아제 억제제와 클로파자민의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 스팽고신 키나아제 억제제를 환자에게 1회 이상의 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 클로파자민을 환자에게 1회 이상 투여하여, (c) a) 및 b)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 스팽고신 키나제 억제제는 ABC294640이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일 실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.

[0370] 암 치료에 사용하기 위한 스팽고신 키나제 억제제, 유로키나제 억제제 및 적어도 하나의 항생제의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 스팽고신 키나제 억제제를 환자에게 1회 이상의 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 유로키나제 억제제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하며, (c) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 항생제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, 상기 (d) a), b) 및 c)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 스팽고신 키나제 억제제는 ABC294640이다. 일 실시 형태에서, 유로키나제 억제제는 우파모스타트이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일

실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.

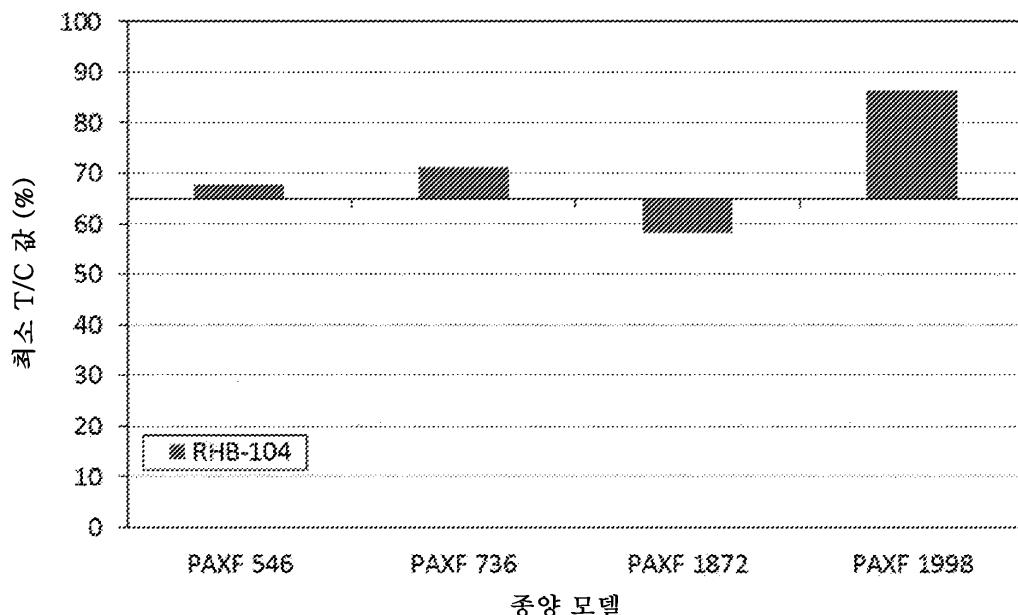
[0371] 암 치료에 사용하기 위한 유로키나제 억제제 및 클로파자민의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 유로키나제 억제제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 클로파자민을 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, (c) 상기 a) 및 b)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 유로키나제 억제제는 우파모스타트이다.

[0372] 암 치료에 사용하기 위한 유로키나제 억제제, 적어도 하나의 항생제 및 클로파자민의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 유로키나제 억제제를 환자에게 1회 이상의 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 적어도 하나의 항생제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하며, (c) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 클로파자민을 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, 상기 (d) a), b) 및 c)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 유로키나제 억제제는 우파모스타트이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일 실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.

[0373] 암 치료에 사용하기 위한 유로키나제 억제제 및 적어도 하나의 항생제의 배합물로서, 여기서 (a) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 스팽고신 키나제 억제제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하고, (b) 치료적으로 유효한 혈장 수준을 적어도 1주 동안 확립하기 위해 항생제를 환자에게 1회 이상 투여로 투여하여, (c) 상기 a) 및 b)의 기간을 중첩시킨다. 일 실시 형태에서, 유로키나제 억제제는 우파모스타트이다. 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 항생제는 살세균성 또는 마크롤라이드 항생제 중 하나로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 살세균성 항생제는 리파부틴이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드 항생제는 클래리스로마이신이다. 일 실시 형태에서, 조성물은 클로파자민을 추가로 포함한다. 일 실시 형태에서, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 세포증식억제제, 면역독성제 및 방사선요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항암제를 추가로 포함한다.

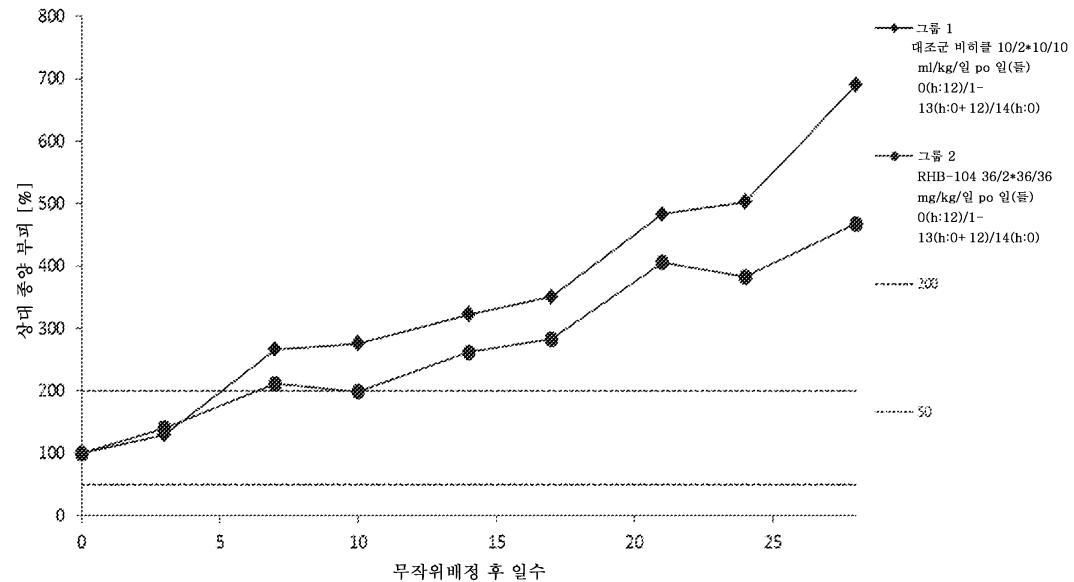
## 도면

### 도면1



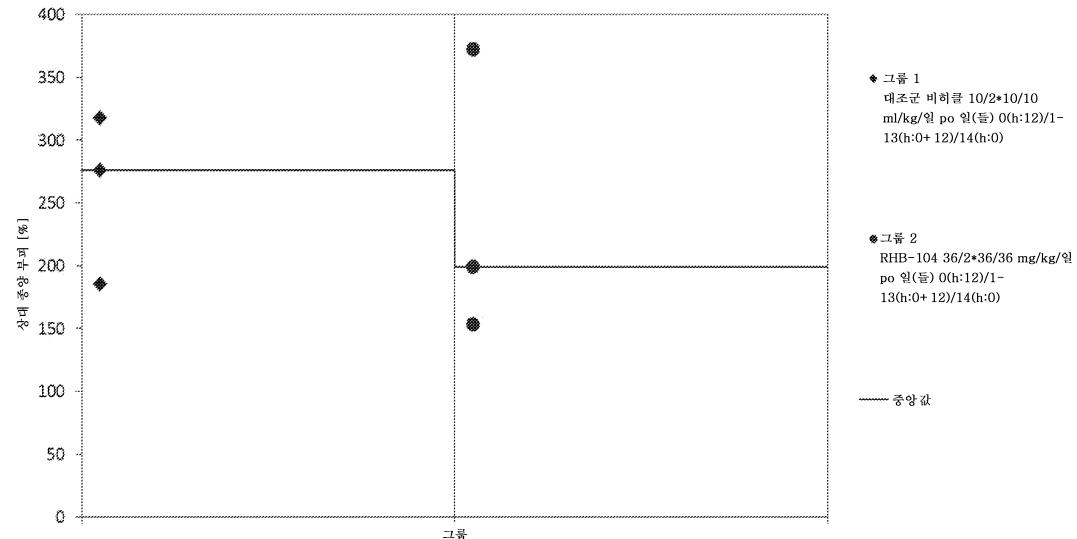
## 도면2a

시간에 따른 그룹의 RTV의 중앙값  
PAXF 546, 실험 Q255, 유도 시간 26일



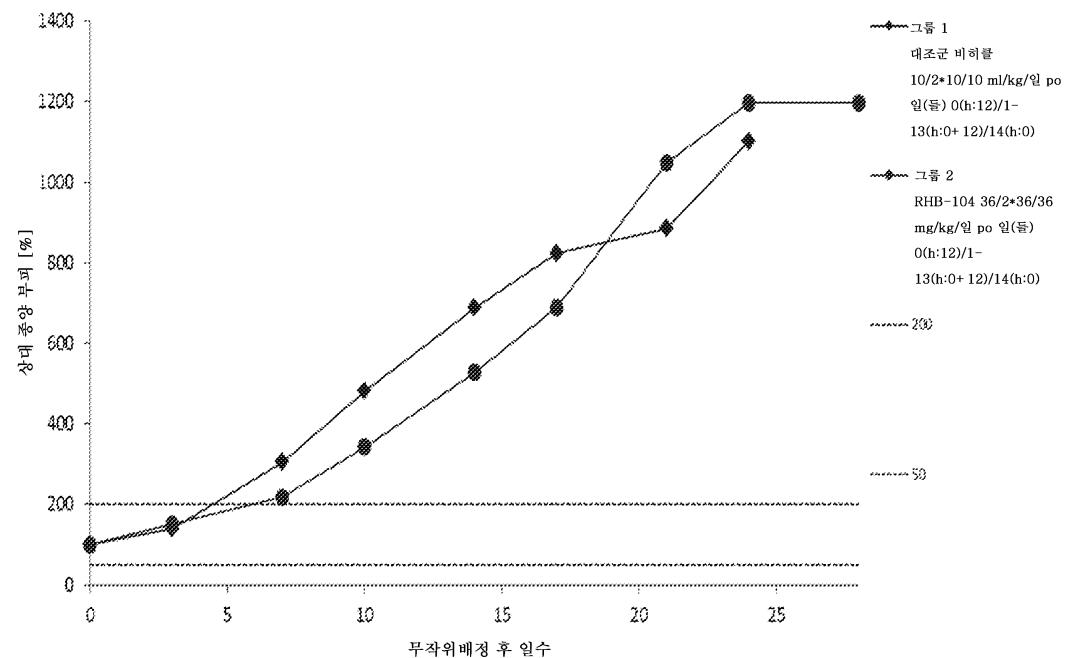
## 도면2b

10일째 개개의 RTV  
PAXF 546, 실험 Q255, 유도 시간 26 일



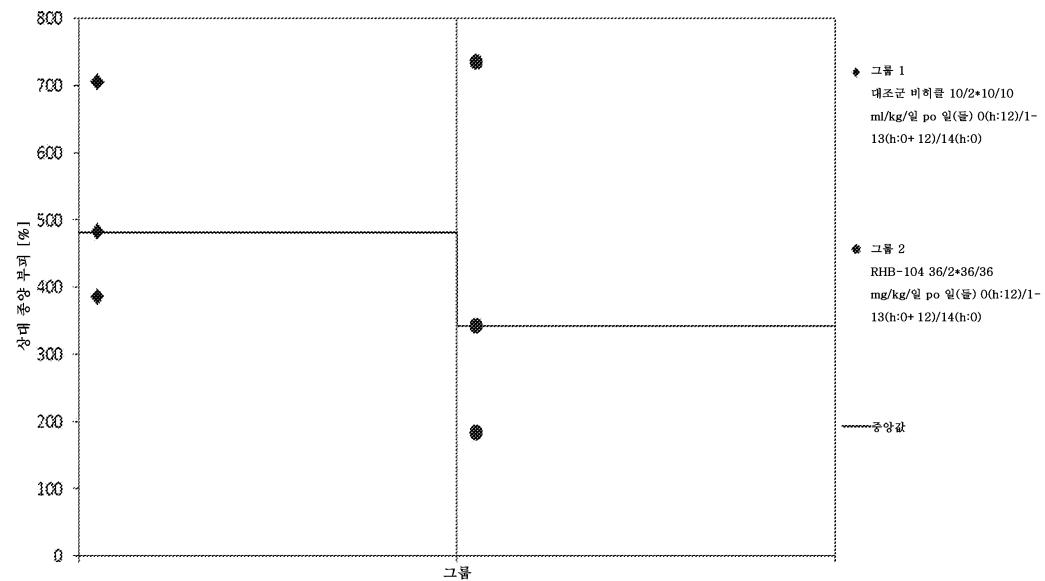
## 도면3a

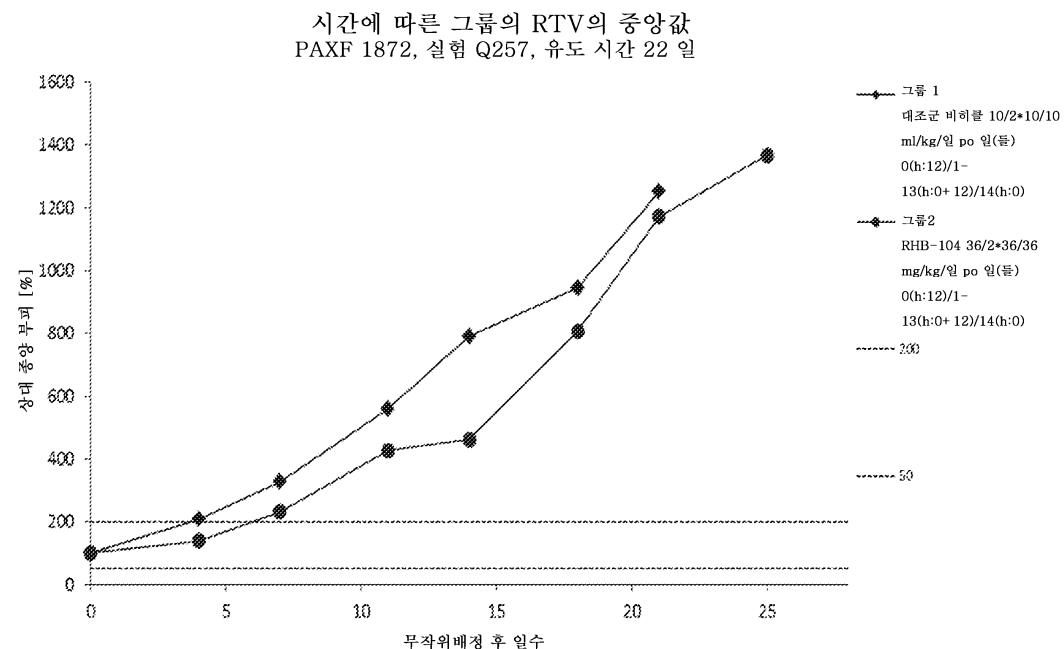
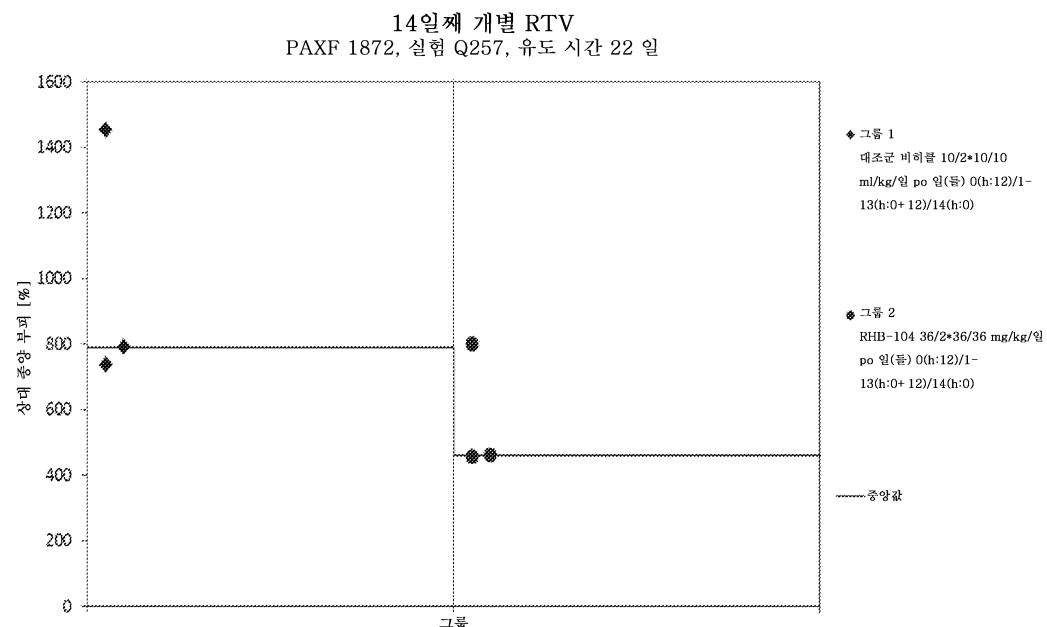
시간에 따른 그룹의 RTV의 중앙값  
PAXF 736, 실험 Q256, 유도 시간 19 일



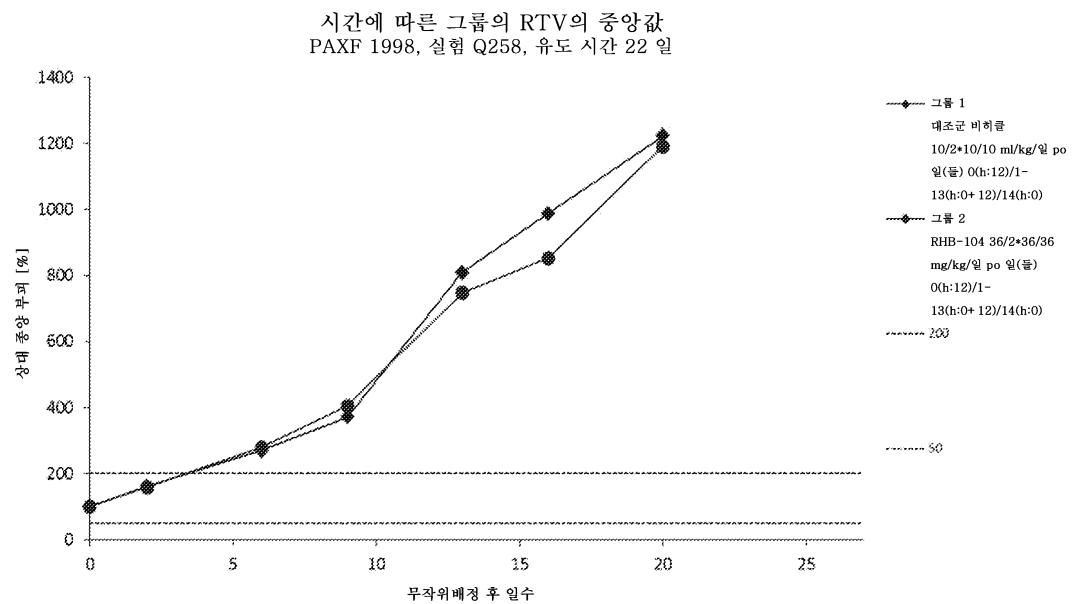
## 도면3b

10일째 개개의 RTV  
PAXF 736, 실험 Q256, 유도 시간 19 일

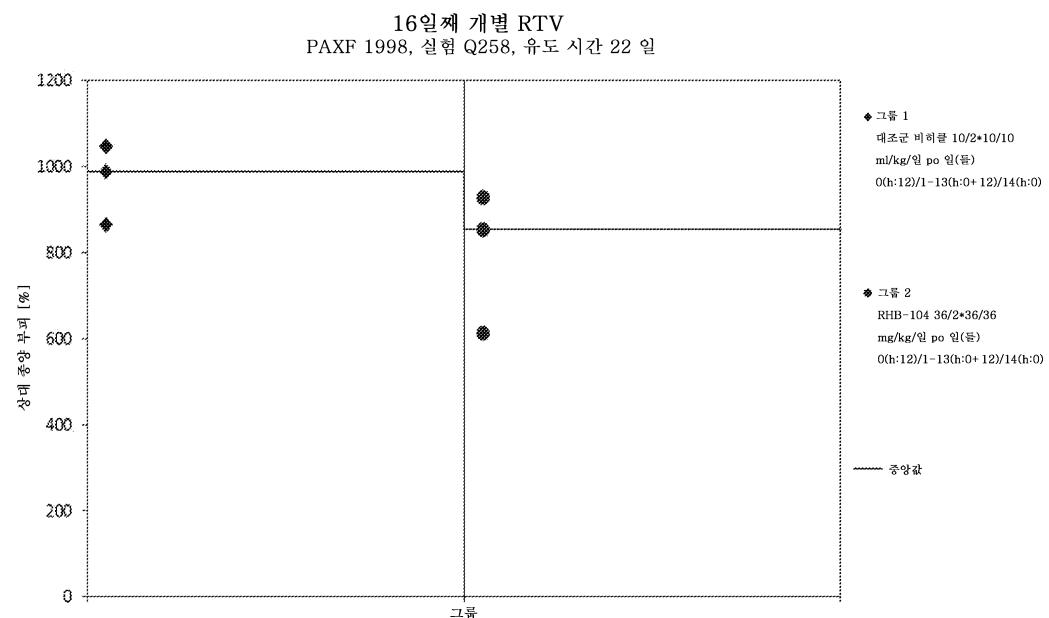


**도면4a****도면4b**

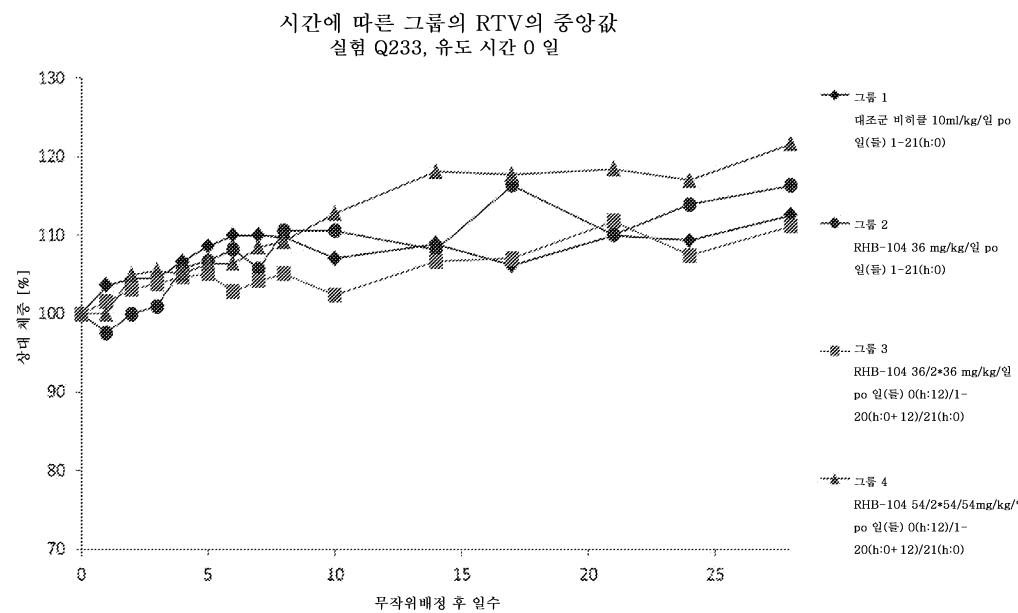
## 도면5a



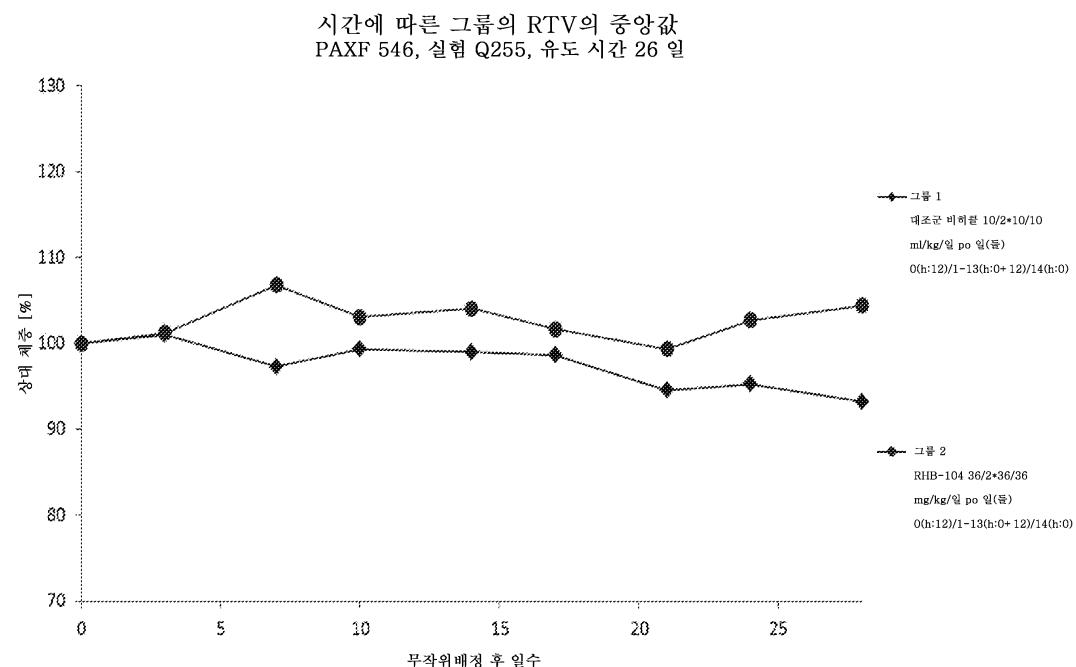
## 도면5b



## 도면6a

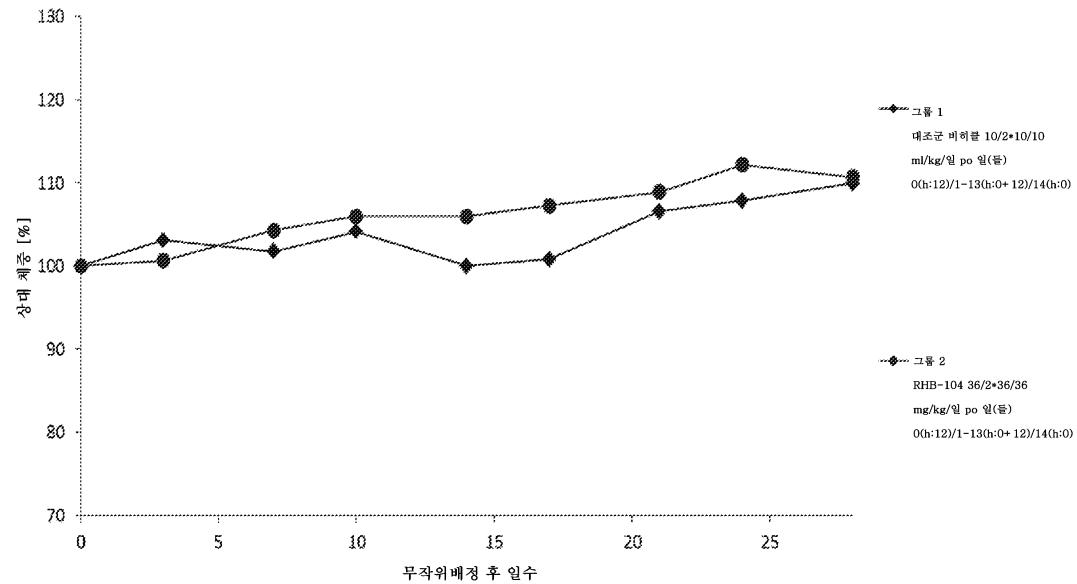


## 도면6b



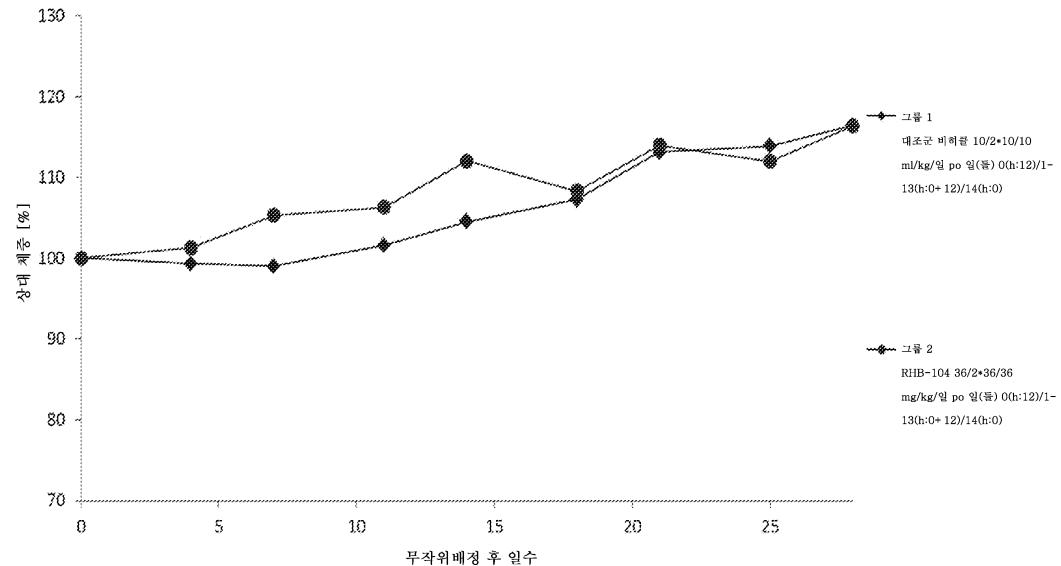
## 도면6c

시간에 따른 그룹의 RTV의 중앙값  
PAXF 736, 실험 Q256, 유도 시간 19 일

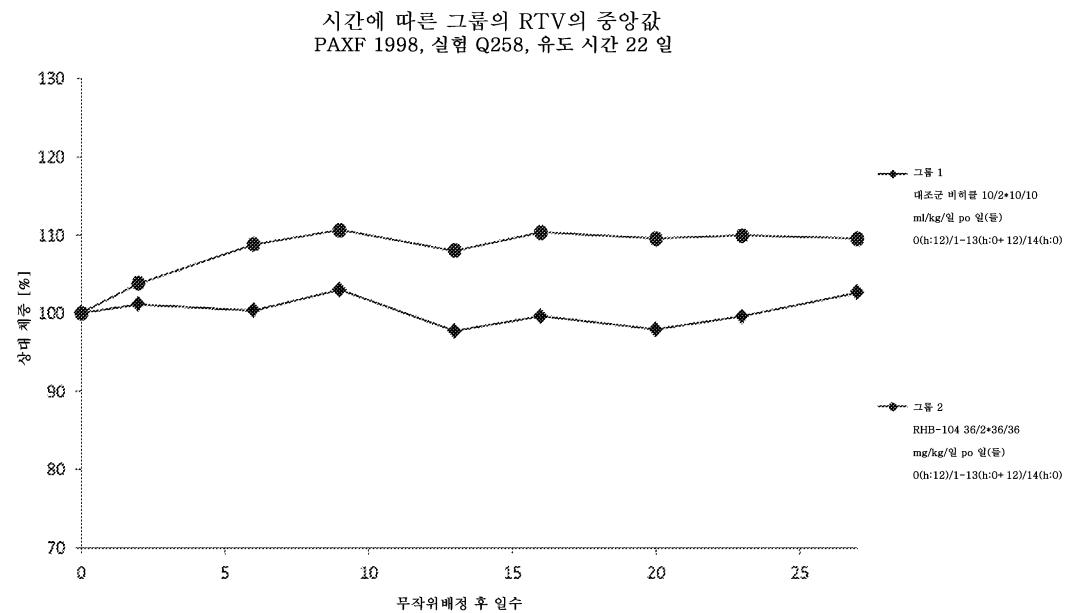


## 도면6d

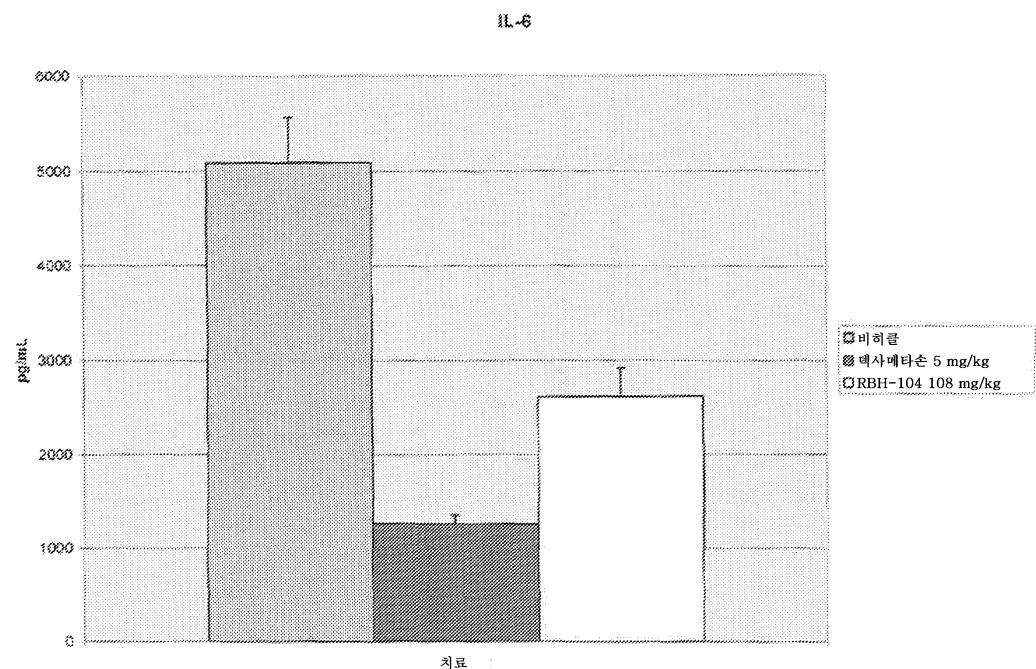
시간에 따른 그룹의 RTV의 중앙값  
PAXF 1872, 실험 Q257, 유도 시간 22 일



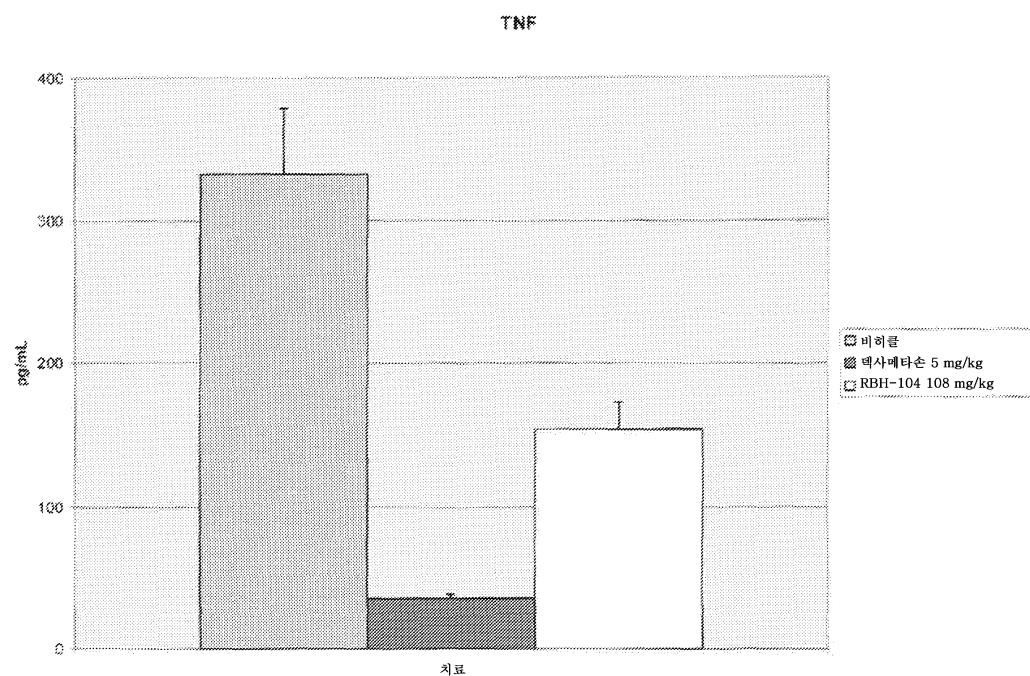
## 도면6e



## 도면7



## 도면8



## 도면9

