(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0029580
(43) 공개일자 2017년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61K 31/475* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4985 (2013.01)
A61K 31/475 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7003609
(22) 출원일자(국제) 2015년07월10일
심사청구일자 2017년02월09일
(85) 번역문제출일자 2017년02월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/040029
(87) 국제공개번호 WO 2016/010862
국제공개일자 2016년01월21일
(30) 우선권주장
62/024,424 2014년07월14일 미국(US)

(71) 출원인
길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
디 파올로, 줄리
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
클라크, 아스트리드
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
(74) 대리인
양영준, 김영

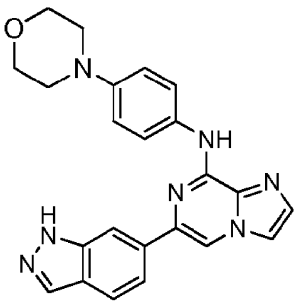
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **암을 치료하기 위한 조합물**

(57) 요 약

치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에서 암을 치료하기 위한 조합물이 개시된다. 대상체는 암에 대해 초고위험 또는 고위험일 수 있으며 단독 요법으로서 투여되는 작용제에 대해 반응하지 않을 수 있다. 암을 갖는 대상체는 또한 적어도 1종의 화학요법 치료에 대해 불응성이거나, 또는 화학요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 둘 다일 수 있다. 암은 혈액 악성종양, 예컨대 백혈병 또는 림프종, 또는 고형 종양 암, 예컨대 췌장암, 폐암 및 결장암일 수 있다.

<화학식 I>



(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

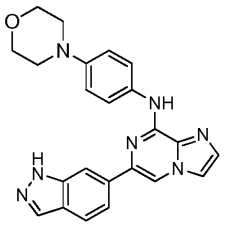
명 세 서

청구범위

청구항 1

암의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 암을 치료하는 방법.

<화학식 I>



청구항 2

제1항에 있어서, 빈카-알칼로이드가 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈, 데스옥시빈카미놀, 빈카미놀, 빈부르닌, 빈카마진 및 비네리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 빈카-알칼로이드가 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 빈카-알칼로이드가 빈크리스틴인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 빈카-알칼로이드가 빈블라스틴인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 화학식 I의 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물 중에 존재하는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 빈카 알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 동시에 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 각각의 화학식 I의 화합물 및 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 독립적으로 투

여되며, 여기서 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여되고, 추가로 빈카-알칼로이드는 1주 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 100 mg 내지 800 mg의 용량으로 투여되고, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 약 0.1 mg-M^2 내지 1.5 mg-M^2의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 200 mg 내지 400 mg의 용량으로 투여되고, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 0.25 mg-M^2 내지 1.0 mg-M^2의 용량으로 투여되며, 여기서 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴 및 빈블라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 암을 갖는 인간이 (i) 적어도 1종의 화학요법 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 화학요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 그의 조합인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 인간이 이전에 암에 대해 치료된 적이 없는 것인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 인간이 17p 결실, TP53 돌연변이 또는 그의 조합을 갖는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 인간이 추가로 NOTCH1, SF3B1 돌연변이, 11q 결실 또는 그의 임의의 조합을 갖는 것인 방법.

청구항 17

제1항에 있어서,

빈카-알칼로이드가 빈크리스틴 및 빈블라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

인간이 (i) 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 그의 조합인

방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 인간이 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않은 것인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 인간이 1종 이상의 PI3K 억제제를 사용하는 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않은 것인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 인간이 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성인 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 인간이 적어도 1종의 항암 치료를 사용한 치료한 후에 재발 상태인 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 약 200 mg 내지 약 800 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 인간에게 1

일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 100-400 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 인간에게 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제18항에 있어서, 인간이 17p 결실, TP53 돌연변이 또는 그의 조합을 갖고, 약 400 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 인간에게 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 암이 혈액 악성종양인 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 암이 백혈병인 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 백혈병이 만성 림프구성 백혈병 (CLL)인 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 암이 림프종인 방법.

청구항 29

제1항에 있어서, 림프종이 비-호지킨 림프종 (NHL)인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, NHL이 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 소림프구성 림프종 (SLL), 림프형질세포성 림프종 (LPL) 및 변연부 림프종 (MZL)인 방법.

청구항 31

제1항에 있어서, 암이 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 버킷 림프종 (BL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 질환 (MPD), 만성 골수성 백혈병 (CML), 다발성 골수종 (MM), 비-호지킨 림프종 (NHL), 무통성 비-호지킨 림프종 (iNHL), 불응성 iNHL, 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), T-세포 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 림프형질세포성 림프종 (LPL) 및 변연부 림프종 (MZL)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 32

제1항에 있어서, 암이 고형 종양인 방법.

청구항 33

제1항에 있어서, 암이 고형 종양이며 비장 티로신 키나제 (Syk) 활성을 발현하는 것인 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 고형 종양 암이 췌장암, 폐암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 식도암, 선암종 및 간세포성암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 35

제1항에 있어서, 각각의 화학식 I의 화합물 및 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 독립적으로 투

여되며, 여기서 화학식 I의 화합물은 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 36

제1항에 있어서, 각각의 화학식 I의 화합물 및 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 독립적으로 투여되며, 여기서 화학식 I의 화합물은 1일 1회 투여되고, 추가로 빈카-알칼로이드는 1주 1회 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 분야

[0002] 본 개시내용은 일반적으로 치료제 및 의약 화학의 분야, 보다 구체적으로, 예를 들어 백혈병, 림프종 및 고형-세포 종양을 포함한 암의 치료에 있어서 특정 빈카-알칼로이드의 용도와 조합된 특정 비장 티로신 키나제 (Syk) 억제제의 용도에 관한 것이다.

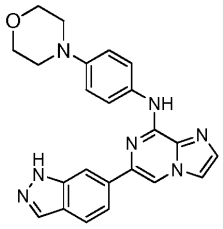
배 경 기 술

[0003] 수많은 이미다조피라진 화합물이 비장 티로신 키나제 (Syk) 활성을 억제하는 것에 대해 조사 중에 있다. Syk는 B-세포, 대식세포, 단핵구, 비만 세포, 호산구, 호염기구, 호중구, 수지상 세포, T-세포, 자연 킬러 세포, 혈소판 및 파골세포를 포함한 다양한 세포 유형에서의 면역수용체- 및 인테그린-매개 신호전달에서 중요한 역할을 하는 비-수용체 티로신 키나제이다.

[0004] Syk는 B-세포에서 중요한 생존 신호인 것으로 공지되어 있는 B-세포 수용체를 통한 신호전달에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다. 이에 따라, Syk 활성의 억제는 특정 유형의 혈액 악성종양을 치료하는데 유용할 수 있다. 이러한 혈액 악성종양의 예는 암, 예컨대 B-세포 림프종 및 백혈병을 포함한다. 또한, 특정 고형 암 (종양) 세포주에서의 Syk 발현에 대한 보고가 존재한다. 이러한 고형 암 종양의 예는 췌장암, 폐암, 결장암 및 결장직장암, 난소암 및 간세포성암을 포함한다. 추가로, Syk 활성의 억제는 염증성 질환 (예를 들어, 류마티스 관절염), 알레르기성 장애 및 자가면역 질환을 포함한 다른 질환 및 상태를 치료하는데 유용한 것으로 여겨진다.

[0005] Syk 활성을 억제하는 것으로 밝혀진 1종의 이러한 화합물은 화학식 I에 의해 나타내어지거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

[0006] <화학식 I>

[0007] 

[0008] 상기 화학식의 화합물은 화학 명칭 6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민을 갖는다. 이러한 화합물 및 그의 합성은 미국 특허 번호 8,450,321 및 8,455,493에 기재되었으며, 이는 그 전문이, 구체적으로는 이러한 화합물을 제조하는 방법에 관하여 본원에 참조로 포함된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 8,450,321, 실시예 1 및 2를 참조한다.

[0009] 빈카-알칼로이드는 1950년대에 발견된 마다가스카르 페리윙클 식물로부터 유래된 약물의 하위세트이며, 당뇨병, 고혈압 및 암을 치료하는 것으로부터 다양한 용도를 갖는다. 임상 종양학 용도에서 4종의 주요 빈카-알칼로이드: 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈크리스틴 및 빈데신을 포함한, 상기 적응증에 대한 사용 또는 개발에 있어서 현재 대략 10종의 빈카-알칼로이드가 존재한다. 각각의 이들 주요 빈카-알칼로이드는 심각한 부작용, 가장 주목할 만하게는 신경병증을 유발하는 것으로 보고되었다. 보다 통상적으로 공지된 빈카-알칼로이드 중 1종은 류로크리스틴으로도 또한 공지되어 있으며 온코빈으로 시판되는 빈크리스틴 (VCR)이다. 다른 빈카-알칼로이드와 같이, 빈크리스틴은 암 화학요법에서 유사분열 억제제로서 유용하며, 비-호지킨병에 대한 표준 관리 요법 CHOP

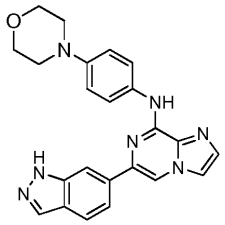
(시클로포스파미드, 히드록시다우노루비신 (독소루비신으로도 또한 공지됨), 온코빈 (빈크리스틴) 및 프레드니손) 또는 B-세포 림프종에 대한 R-CHOP (리툭산(Rituxan)® (리툭시맙으로도 또한 공지됨)과 조합된 CHOP)에서 통상적으로 사용된다. 그러나, 빈크리스틴은 또한 다른 빈카-알칼로이드와 여러 심각한 부작용을 공유하며, 이 중 가장 심각한 것은 진행성, 지속성, 종종 비가역적 신경병증인 화학요법-유발 말초 신경병증이다. 이러한 신경병증은 빈크리스틴 사용의 감소 또는 심지어 중지를 유발할 정도로 중증일 수 있다.

[0010] 목적하는 것은 Syk의 억제에 대해 반응성인 질환에 대한 위험이 있는 것으로 간주될 수 있고/거나, 표준 치료에 대해 불응성이고/거나, 표준 치료 후에 재발 상태인 대상체를 포함한, 이러한 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이러한 질환을 치료하는 방법이며, 여기서 Syk 억제제 단독의 치료 요법은, 특히 표준 투여 수준의 빈크리스틴 또는 빈카-알칼로이드 함유 치료 요법에 속발성인 신경병증에 감수성일 수 있는 대상체에 대해 세포 활성의 억제를 유발하지 않는다.

발명의 내용

[0011] 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0012] <화학식 I>

[0013] 

[0014] 일부 실시양태에서, 대상체는 Syk 활성에 대해 반응성인 암을 갖는 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 Syk를 발현하는 고형 암 종양을 갖는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 17p 결실, TP53 돌연변이, NOTCH1, SF3B1 돌연변이, 11q 결실 또는 그의 임의의 조합을 갖는 인간이다. 한 실시양태에서, 대상체는 17p 결실, TP53 돌연변이 또는 그의 조합을 갖는 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 NOTCH1, SF3B1 돌연변이, 11q 결실 또는 그의 임의의 조합을 갖는 인간이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈, 데스옥시빈카미놀, 빈카미놀, 빈부르닌, 빈카마진 및 비네리딘, 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 적어도 1종의 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈, 데스옥시빈카미놀, 빈카미놀, 빈부르닌, 빈카마진 및 비네리딘, 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈, 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴 및 빈블라스틴, 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴 및 그의 제약상 허용되는 염이다. 또 다른 실시양태에서, 빈카-알칼로이드는 빈블라스틴 및 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0016] 또한, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

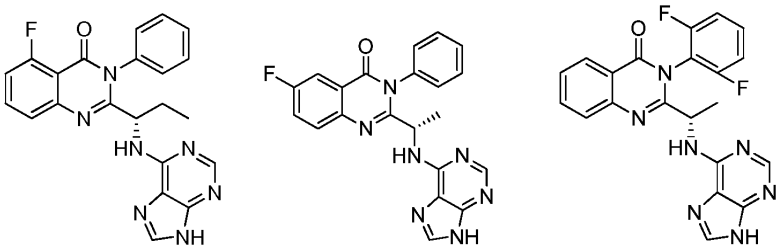
[0017] 또한, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않은 인간이고; 대상체는 (i) 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 그의 조합인, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0018] 또한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 그에 대한 제약상 허용되는 염의 조합이 특정 암 및 그의 각 세포주의 치료에 있어서 단독요법으로 또는 단독 작용제로 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 빈카-알칼로이드 단독의 효과에 비해 예상밖의 개선을 갖는다는 것을 예시하는 도

면 및 실시예가 본원에 제공된다.

[0019] 일부 실시양태에서, 대상체는 1종 이상의 PI3K 억제제를 사용하는 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않다. 이러한 PI3K 억제제는 특정 실시양태에서, 화합물 A, B 및 C를 포함할 수 있으며, 이들 구조는 하기에 제공된다.

화합물 A 화합물 B 화합물 C

[0020] 

[0021] 화합물 A는 화학 명칭 (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온을 갖고, 화합물 B는 (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)에틸)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온으로 명명되고, 화합물 C는 (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)에틸)-3-(2,6-디플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온이다.

[0022] 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 적어도 1종의 항암 치료를 사용한 치료 후에 재발 상태이다.

[0023] 일부 실시양태에서, 약 100 mg 내지 800 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 대상체에게 1일 2회 투여된다. 다른 실시양태에서, 약 200 mg 내지 400 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 대상체에게 1일 2회 투여된다. 한 실시양태에서, 약 400 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 대상체에게 1일 2회 투여된다.

[0024] 한 변형에서, 대상체는 17p 결실, TP53 돌연변이 또는 그의 조합을 갖는 인간이고; 약 100 mg 내지 800 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 대상체에게 1일 2회 투여된다. 또 다른 변형에서, 대상체는 17p 결실, TP53 돌연변이 또는 그의 조합을 갖는 인간이고; 약 200 mg 내지 400 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 대상체에게 1일 2회 투여된다. 또 다른 변형에서, 대상체는 17p 결실, TP53 돌연변이 또는 그의 조합을 갖는 인간이고; 약 400 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 대상체에게 1일 2회 투여된다.

[0025] 다른 실시양태에서, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 임상 승인된 또는 준임상 승인된 양으로 대상체에게 1주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 빈카-알칼로이드의 양은 준임상 승인된 양으로 대상체에게 1주 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴이고, 빈크리스틴 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 0.1 mg-M^2 내지 1.5 mg-M^2의 용량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 빈카-알칼로이드는 0.25 mg-M^2 내지 1.0 mg-M^2의 용량으로 대상체에게 1주 1회 투여되고, 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴 및 빈블라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 빈카-알칼로이드는 0.1 mg-M^2 내지 0.2 mg-M^2의 용량으로 대상체에게 1일 1회 투여되고, 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴 및 빈블라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0026] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 전에 투여된다. 다른 실시양태에서, 빈카 알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 전에 투여된다.

[0027] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 동시에 투여되며, 빈카-알칼로이드는 IV를 통해 투여되고, 화학식 I의 화합물은 정제를 통해 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 적어도 1종의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 독립적으로 1일 2회 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1주 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 2회 투여되고, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약

상 허용되는 염은 1주 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 1회 투여되고, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1주 1회 투여된다.

[0028] 일부 실시양태에서, 암은 혈액 악성종양이다. 특정 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 한 실시양태에서, 백혈병은 만성 림프구성 백혈병 (CLL)이다. 특정 실시양태에서, 암은 림프종이다. 한 실시양태에서, 림프종은 비-호지킨 림프종 (NHL)이다. 한 변형에서, NHL은 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 소림프구성 림프종 (SLL), 림프형질세포성 림프종 (LPL) 및/또는 변연부 림프종 (MZL)이다. 따라서, 한 측면에서, 대상체는 혈액 악성종양, 예컨대 백혈병 또는 림프종을 갖는 인간인 것으로 이해된다.

[0029] 특정 실시양태에서, 암은 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 질환 (MPD), 만성 골수성 백혈병 (CML), 다발성 골수종 (MM), 비-호지킨 림프종 (NHL), 무통성 비-호지킨 림프종 (iNHL), 불응성 iNHL, 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), T-세포 림프종, B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 림프형질세포성 림프종 (LPL) 및 변연부 림프종 (MZL)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0030] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양 암 (또는 고형 암 종양)이다. 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양이며 비장 티로신 키나제 (Syk) 활성을 발현한다. 다른 실시양태에서, 고형 종양 암은 췌장암, 폐암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 식도암, 선암종 및 간세포성암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 화학식 I의 화합물의 화학 구조를 도시한다.

도 2는 4종의 혈액암 유형: DLBCL, MM, FL 및 MCL을 나타내는, 열일곱종 (17종)의 악성 B-세포주에서 빈크리스틴 단독과 비교하여 화학식 I의 화합물 및 빈크리스틴의 조합의 억제 효과를 상술한다. (도 2(a) - 2(q)).

도 3은 A) 화학식 I의 화합물 및 콤브레타스타틴 A4의 조합, B) 화학식 I의 화합물 및 콜키신의 조합, C) 화학식 I의 화합물 및 독소루비신의 조합, 및 D) 화학식 I의 화합물 및 탁솔의 조합에 비해 화학식 I의 화합물 및 빈크리스틴의 조합의 효과를 요약한다.

도 4는 DLBCL 세포주 DHL-10에서 도 1의 화합물 및 2종의 빈카-알칼로이드인 빈크리스틴 및 빈블라스틴 중 1종의 각각의 조합의 억제 효과 (화합물들이 공-투여되었을 때)를 도시 및 요약한다.

도 5는 Syk-발현 악성 결장 세포주 MiaPaca (도 5a) 및 비-Syk 발현 악성 결장 세포주 HepG2 (도 5b)에서 화학식 I의 화합물 및 빈크리스틴의 조합에 의한 세포 생존율의 억제를 요약한다.

도 6은 MiaPaca 및 HepG2 악성 결장 세포주에서 Syk 발현의 수준을 도시한다.

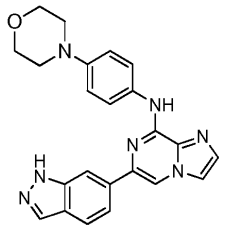
도 7은 폐, 췌장 및 결장으로부터의 악성 세포주에서 Syk 발현의 수준을 요약한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 하기 설명은 예시적인 조성물 및 방법을 제시한다. 그러나, 이러한 설명은 본 개시내용의 범주에 대한 제한으로서 의도되는 것이 아니라, 대신 예시적 실시양태의 설명으로서 제공되는 것임을 인식하여야 한다.

[0033] 암의 치료를 필요로 하는 특정 집단의 대상체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0034] <화학식 I>

[0035] 

[0036] 또한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 그에 대한 제약상 허용되는 염의 조합이 특정 암 및 그의 각 세포주의 치료에 있어서 단독요법으로 또는 단독 작용제로 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 빈카-알칼로이드 단독의 효과에 비해 예상밖의 개선을 갖는다는 것을 예시하는 도면 및 실시예가 본원에 제공된다.

[0037] 화학식 I의 화합물은 또한 그의 화합물 명칭: 6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민에 의해 지칭될 수 있다. 제공된 화합물 명칭은 켐바이오드로우 울트라(ChemBioDraw Ultra) 12.0을 사용하여 명명되고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화합물 구조가 CAS 및 IUPAC를 포함한 다른 통상적으로 인식되는 명명 시스템 및 기호를 사용하여 명명되거나 확인될 수 있음을 이해한다. 화학식 I의 화합물을 합성하는 한 방법은, 예를 들어 미국 특허 번호 8,450,321에 이전에 기재되었다.

[0038] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한, 본원에 제공된 임의의 화학식 또는 구조는 또한 비표지된 형태, 뿐만 아니라 화합물 또는 그의 염의 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물 또는 그의 염은 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 개시내용의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로 ^{2}H (중수소, D), ^{3}H (삼중수소), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl 및 ^{125}I를 포함한다. 본 개시내용의 다양한 동위원소 표지된 화합물 또는 그의 염은, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^{3}H, ^{13}C 및 ^{14}C가 혼입된 것이 있다. 이러한 동위원소 표지된 화합물 또는 그의 염은 대사 연구, 반응 동역학적 연구, 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 포함한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT) 또는 대상체 (예를 들어 인간)의 방사성 치료에 유용할 수 있다.

[0039] 개시내용은 또한 탄소 원자에 부착된 1 내지 n개의 수소가 중수소에 의해 대체된, 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며, 여기서 n은 분자 내의 수소의 수이다. 이러한 화합물은 대사에 대해 증가된 저항성을 나타낼 수 있으며, 따라서 포유동물에게 투여되는 경우에 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 반감기를 증가시키는데 유용하다. 예를 들어 문헌 [Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 이러한 화합물은 관련 기술분야에 널리 공지된 수단에 의해, 예를 들어 1개 이상의 수소가 중수소에 의해 대체된 출발 물질을 사용함으로써 합성된다.

[0040] 개시내용의 중수소 표지된 또는 치환된 치료 화합물은 분포, 대사 및 배출 (ADME)과 관련하여 DMPK (약물 대사 및 약동학) 특성을 개선시켰을 수 있다. 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기, 감소된 투여량 요건 및/또는 치료 지수의 개선으로부터 유발되는 특정의 치료 이점을 제공할 수 있다. ^{18}F 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다. 본 개시내용의 동위원소 표지된 화합물 및 그의 전구약물은 일반적으로, 동위원소 표지되지 않은 시약을 용이하게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 이와 관련하여, 중수소는 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에서 치환기로 간주되는 것으로 이해된다.

[0041] 이러한 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본 개시내용의 화합물에서 특정한 동위원소로 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 그 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것으로 의도된다. 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로 구체적으로 지정되어 있는 경우에, 위치는 수소를 그의 천연 존재비 동위원소 조성으로 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 염에서 중수소 (D)로 구체적으로 지정된 임의의 원자는 중수소를 나타내는 것으로 의도된다.

[0042] 빈카 알칼로이드 및 그의 제약상 허용되는 염은 마다가스카르 페리윙클 식물로부터 유래되며 당뇨병, 고혈압 및 다양한 암을 치료하는데 사용되었다. 빈카-알칼로이드의 예는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈, 데스옥시빈카미놀, 빈카미놀, 빈부르닌, 빈카마진 및 비네리딘을 포함한다. 전형적으로, 임상 용도에서 다음 4종의 주요 빈카 알칼로이드가 존재하였다: 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈크리스틴 및 빈데신. 모든 빈카 알칼로이드는 정맥내로 (IV) 투여된다.

[0043] 본 개시내용의 빈카-알칼로이드 및 그의 제약상 허용되는 염은 세포독성이다 - 이들은 세포 분열을 중단시키고 세포 사멸을 유발한다. 세포 분열 동안, 빈카 알칼로이드 분자는 튜불린으로 불리는 단백질의 빌딩 블록에 결

합하여 그의 형성을 억제한다. 튜불린 단백질은 정상적으로는 세포에서 미세관을 생성하도록 작용한다. 이들 미세관은 세포에, 이들이 분열 및 복제하는데 필요한 구조 및 가요성을 둘 다 제공한다. 미세관 없이는, 세포는 분열할 수 없다. 따라서, 비장 티로신 키나제를 억제하는 Syk 억제제와는 대조적으로, 튜불린의 빌딩 블록 구조를 점유하는 빈카-알칼로이드 메카니즘은 이론상 미세관의 형성을 방지하고 따라서 암 세포가 분열하는 능력을 방해한다.

[0044] 본 개시내용의 빈카-알칼로이드 중 하나인 빈블라스틴은 혈관신생 또는 새로운 혈관이 기존의 혈관으로부터 성장하는 과정을 억제한다. 혈관신생은 종양의 악성종양으로의 전이에 있어서 필수 단계이다. 빈블라스틴은 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 유방암 및 배세포 종양을 치료하는데 일반적으로 적용된다. 빈블라스틴의 부작용은 다음을 포함한다: 백혈구에 대한 독성, 오심, 구토, 변비, 호흡곤란, 흉부 또는 종양 통증, 천명 및 열. 빈블라스틴은 또한 때때로 항이뇨 호르몬 분비 및 협심증과 연관된다.

[0045] 본 개시내용의 또 다른 빈카 알칼로이드는 빈블라스틴과 효과가 유사한 비노렐빈이다. 비노렐빈은 유방암을 갖는 환자에서 유의한 항종양 활성을 나타냈으며, 골육종 (골 종양 세포)에 대한 항증식 효과를 나타냈다. 비노렐빈 치료는 감염, 타박상 또는 출혈에 대한 저항성 감소, 빈혈, 변비, 설사, 오심, 손 및 발에서의 무감각 또는 자통, 피로 (또한 말초 신경병증으로 불림) 및 주사 부위에서의 염증을 포함한 부작용을 유발할 수 있다. 보다 덜 통상적인 부작용은 탈모 및 알레르기 반응을 포함한다.

[0046] 본 개시내용의 빈카 알칼로이드의 또 다른 예 또는 실시양태는 빈크리스틴 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 빈크리스틴은 튜불린 이량체 (이량체는 단지 2개 블록 길이의 단백질의 빌딩 블록임)에 대한 고친화도를 가지며, 상이한 부위에서 신속히 부착 및 재부착될 수 있어서, 이론상 세관을 재조립 (구축)하는 이량체의 능력을 방지하고, 따라서 튜불린을 탈안정화시키고 미세관 형성을 억제한다. 빈크리스틴은 급성 백혈병, 횡문근육종, 신경모세포종, 윌름스 종양, 호지킨병 및 다른 림프종을 치료하기 위한 것으로 FDA 승인을 받았다. 빈크리스틴의 가장 통상적인 부작용은 말초 신경병증, 골수 활성의 억제, 변비, 신경계 독성, 오심 및 구토이며, 여기서 신경병증이 가장 통상적이고 심각한 부작용이다. 그 결과, 종양학에서 빈크리스틴으로 치료된 일부 대상체는 빈크리스틴 치료를 정지해야 한다는 보고가 존재한다.

[0047] 네번째로 통상적인 빈카-알칼로이드는 빈데신 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 빈데신은 단지 24시간의 혈청 반감기를 갖지만, 빈블라스틴의 경우와 유사한 효과 (의도된 효과 및 부작용)를 갖는다. 빈데신은 통상적으로 흑색종, 폐암 및 자궁암 (다른 약물과 조합됨)의 치료 동안 신체 표면 제곱 미터당 3 밀리그램의 용량으로 투여된다. 빈데신으로부터의 추가의 부작용은 다음을 포함한다: 빈혈, 혈액 세포 독성, 피로, 피부에서의 자통각 또는 침통각, 및 피부 독성.

[0048] 제약상 허용되는 염

[0049] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염이 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여된다.

[0050] 본원에 사용된 "제약상 허용되는"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 지칭하고, 예를 들어 물질은 임의의 유의한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않으면서 또는 그가 함유되는 조성물의 다른 성분 중 어느 것과도 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 환자에게 투여되는 제약 조성물 내로 혼입될 수 있다. 제약상 허용되는 비히클 (예를 들어, 담체, 아주반트 및/또는 다른 부형제)은 바람직하게는 독성학 및 제조 시험의 요구되는 표준을 충족시키고/거나 미국 식품 의약품국에 의해 제조된 불활성 성분 안내서에 포함된다.

[0051] "제약상 허용되는 염"은, 예를 들어 무기 산과의 염 및 유기 산과의 염을 포함한다. 염의 예는 히드로클로레이트, 포스페이트, 디포스페이트, 히드로브로메이트, 술페이트, 술피네이트, 니트레이트, 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 메실레이트, p-톨루엔술포네이트, 2-히드록시에틸술포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 스테아레이트 및 알카노에이트 (예컨대 아세테이트, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ (여기서 n은 0-4임))를 포함할 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 화합물이 산 부가염으로서 수득되는 경우에, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기성화함으로써 수득될 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우에, 부가염, 특히 제약상 허용되는 부가염은 염기 화합물로부터 산 부가염을 제조하기 위한 통상적인 절차에 따라, 유리 염기를 적합한 유기 용매 중에 용해시키고, 용액을 산으로 처리함으로써 생산될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 비독성 제약상 허용되는 부가염을 제조하는데 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인식할 것이다.

[0052] 용어 "유효량", "제약 유효량" 및 "치료 유효량"은 목적하는 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는데 유효할 수 있는 양, 예컨대 질환을 치료하기 위해 대상체에게 투여될 때 질환에 대한 이러한 치료를 실시하는데 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 유효량은 화합물, 질환 및 그의 중증도, 및 치료될 대상체의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다. 유효량은 소정 범위의 양을 포함할 수 있다. 제약 유효량은 다른 작용제와 조합될 때 유효한 작용제의 양을 포함한다.

[0053] 개시내용의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 비스-메실레이트 염이다. 개시내용의 일부 실시양태에서, 빈카-알칼로이드의 제약상 허용되는 염은 술페이트 염이다. 개시내용의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 비스-메실레이트 염이고, 빈카-알칼로이드의 제약상 허용되는 염은 술페이트 염이다. 개시내용의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 비스-메실레이트 염이고, 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴이며, 여기서 제약상 허용되는 염은 빈크리스틴 술페이트이다.

[0054] 제약 조성물

[0055] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염은 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 비히클을 포함하는 제약 조성물 중에 존재한다. 제약상 허용되는 비히클은 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및/또는 다른 부형제를 포함할 수 있고, 다른 성분은 이들이 제제의 다른 성분과 상용성이며 그의 수용자에게 유해하지 않은 한 제약상 허용되는 것으로 간주될 수 있다.

[0056] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 제약 조성물은 임의의 통상적인 방법, 예를 들어 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획, 용융-방사, 분무-건조 또는 동결건조 공정을 사용하여 제조될 수 있다. 최적의 제약 제제는 투여 경로 및 목적하는 투여량에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 이러한 제제는 투여되는 작용제의 물리적 상태, 안정성, 생체내 방출 비율 및 생체내 클리어런스 비율에 영향을 미칠 수 있다. 치료될 상태에 따라, 이들 제약 조성물은 제제화되고 전신으로 또는 국부로 투여될 수 있다.

[0057] 용어 "담체"는 화합물과 함께 투여되는 희석제, 붕해제, 침전 억제제, 계면활성제, 활택제, 결합제, 윤활제, 및 다른 부형제 및 비히클을 지칭한다. 담체는 일반적으로 본원에 기재되고 또한 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin]에 기재되어 있다. 담체의 예는 알루미늄 모노스테아레이트, 스테아르산알루미늄, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 크로스포비돈, 글리세릴 이소스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시옥타코사닐 히드록시스테아레이트, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 락토스 1수화물, 스테아르산마그네슘, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 폴록사머 124, 폴록사머 181, 폴록사머 182, 폴록사머 188, 폴록사머 237, 폴록사머 407, 포비돈, 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 실리콘, 실리콘 접착제 4102 및 실리콘 에멀젼을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 그러나, 제약 조성물을 위해 선택되는 담체, 및 조성물 중 이러한 담체의 양은 제제화 방법 (예를 들어, 건식 과립화 제제화, 고체 분산액 제제화)에 따라 달라질 수 있음이 이해되어야 한다.

[0058] 용어 "희석제"는 일반적으로 관심 화합물을 전달 전에 희석하는데 사용되는 물질을 지칭한다. 희석제는 또한 화합물을 안정화시키는 역할을 할 수 있다. 희석제의 예는 전분, 사카라이드, 디사카라이드, 수크로스, 락토스, 폴리사카라이드, 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 히드록시프로필 셀룰로스, 당 알콜, 크실리톨, 소르비톨, 말티톨, 미세결정질 셀룰로스, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 락토스 1수화물, 인산이칼슘, 셀룰로스, 압축 당, 이염기성 인산칼슘 탈수화물, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스 및 삼염기성 인산칼슘을 포함할 수 있다.

[0059] 용어 "붕해제"는 일반적으로 고체 제제에 첨가 시에, 투여 후 그의 파괴 또는 붕해를 용이하게 하고, 활성 성분의 급속 용해가 가능하도록 가능한 한 효율적으로 활성 성분의 방출을 허용하는 물질을 지칭한다. 붕해제의 예는 옥수수 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로스, 개질된 옥수수 전분, 소듐 카르복시메틸 전분, 포비돈, 예비젤라틴화 전분 및 알긴산을 포함할 수 있다.

[0060] 용어 "침전 억제제"는 일반적으로 과포화 용액으로부터의 활성제의 침전을 방지하거나 억제하는 물질을 지칭한다. 침전 억제제의 한 예는 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC)를 포함한다.

[0061] 용어 "계면활성제"는 일반적으로 활성제의 습윤을 개선시키거나 활성제의 용해도를 개선시킬 수 있는, 액체와 고체 사이의 표면 장력을 낮추는 물질을 지칭한다. 계면활성제의 예는 폴록사머 및 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다.

[0062] 용어 "활택제"는 일반적으로 정제 압축 동안 유동-특성을 개선시키고 케이킹방지 효과를 생성하기 위해 정제 및 캡슐 제제에 사용되는 물질을 지칭한다. 활택제의 예는 콜로이드성 이산화규소, 활석, 발연 실리카, 전분, 전분 유도체 및 벤토나이트를 포함할 수 있다.

[0063] 용어 "결합제"는 일반적으로 응집 및 이산 부분을 함께 유지하기 위해 담체의 활성 및 불활성 성분에 함께 결합시키는데 사용될 수 있는 임의의 제약상 허용되는 필름을 지칭한다. 결합제의 예는 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈, 코포비돈 및 에틸 셀룰로스를 포함할 수 있다.

[0064] 용어 "윤활제"는 일반적으로 압착된 분말 덩이가 정제화 또는 캡슐화 공정 동안 장비에 점착되는 것을 방지하기 위해 분말 블렌드에 첨가되는 물질을 지칭한다. 윤활제는 다이로부터 정제 형태의 사출을 보조할 수 있고, 분말 유동을 개선시킬 수 있다. 윤활제의 예는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 실리카, 지방, 스테아르산칼슘, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 스테아릴 푸마레이트 또는 활석; 가용화제, 예컨대 라우르산, 올레산 및 C_8/C_{10} 지방산을 포함한 지방산을 포함할 수 있다.

[0065] 치료 방법

[0066] 치료적으로 또는 예방적으로 Syk 활성을 선택적으로 또는 특이적으로 억제하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료적으로 또는 예방적으로 튜불린 또는 미세관 형성을 선택적으로 또는 특이적으로 억제하기 위한 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물을, 빈카 알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여, 이를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에게, Syk 활성을 억제하고/거나 튜불린 또는 미세관 형성을 억제하기에 충분한 양으로 투여하는 것을 포함한다. 방법은, 증상 또는 병리상태가 Syk 발현 또는 활성에 의해 매개되는 상태를 앓고 있거나 또는 앓게 될 대상체 (예를 들어, 인간)를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0067] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함한 유익한 또는 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

[0068] (i) 질환으로부터 유발되는 1종 이상의 증상을 감소시킴;

[0069] (ii) 질환의 정도를 저하시키고/거나 질환을 안정화시킴 (예를 들어, 질환의 악화를 지연시킴);

[0070] (iii) 질환의 확산 (예를 들어, 전이)을 지연시킴;

[0071] (iv) 질환의 재발 및/또는 질환의 진행을 지연 또는 둔화시킴;

[0072] (v) 질환 상태를 호전시키고/거나 질환의 완화 (부분적이든 전체적이든)를 제공하고/거나 질환을 치료하는데 요구되는 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시킴;

[0073] (vi) 삶의 질을 증가시킴, 및/또는

[0074] (vii) 생존을 연장시킴.

[0075] 질환 또는 상태의 발병을 "지연시키는 것"은 질환 또는 상태의 발병을 저지, 방해, 둔화, 지체, 안정화 및/또는 연기시키는 것을 의미한다. 이러한 지연은 질환 또는 상태의 병력 및/또는 치료될 대상체에 따라 다양한 시간 길이일 수 있다. 질환 또는 상태의 발병을 "지연시키는" 방법은, 방법을 사용하지 않는 것과 비교하여, 주어진 시간 프레임에서 질환 또는 상태 발병의 확률을 감소시키고/거나 주어진 시간 프레임에서 질환 또는 상태의 정도를 감소시키는 방법이다. 이러한 비교는 전형적으로 통계적으로 유의한 대상체 수를 사용하는 임상 연구에 기반한다. 질환 또는 상태 발병은 표준 방법, 예컨대 상용 진찰, 유방촬영, 영상화 또는 생검을 사용하여 검출 가능할 수 있다. 발병은 또한 초기에 검출불가능할 수 있는 질환 또는 상태 진행을 지칭할 수 있으며, 발생, 재발 및 개시를 포함한다.

[0076] 빈카 알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태의 위험이 있거나 그의 가족력을 갖는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다.

[0077] 용어 "억제"는 생물학적 활성 또는 과정의 기준선 활성에서의 감소를 나타낸다. "Syk 활성의 활성 억제"는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 부재 하에서의 Syk의 활성에 비해, 이러한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 존재에 대한 직접 또는 간접 반응으로서의 Syk 활성의 감소를 지칭한다. 일부 실시양태

에서, Syk 활성의 억제는 치료 전에 동일한 대상체에서, 또는 치료를 받지 않는 다른 대상체에서 비교될 수 있다. "튜불린 형성의 활성 억제"는 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 부재 하에서의 튜불린 형성의 활성에 비해, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 존재에 대한 직접 또는 간접 반응으로서의 튜불린 형성의 감소를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 튜불린 형성의 억제는 치료 전에 동일한 대상체에서, 또는 치료를 받지 않는 다른 대상체에서 비교될 수 있다.

[0078] 질환

[0079] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물은, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어, 암의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어, 혈액 악성종양의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어, 조혈 기원의 암 세포의 성장 또는 증식을 억제한다. 일부 실시양태에서, 암 세포는 림프 기원이고, 특정 실시양태에서, 암 세포는 B 림프구 또는 B 림프구 전구세포와 관련되거나 이들로부터 유래된다.

[0080] 본 개시내용에 개시된 방법을 사용하여 치료할 수 있는 혈액 악성종양은 림프종 (예를 들어, 림프 및 세망내피 조직의 악성 신생물, 예컨대 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프구성 림프종); 다발성 골수종; 백혈병 (예를 들어, 림프구성 백혈병, 만성 골수성 (골수) 백혈병)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 조혈 기원의, 또는 다르게는 Syk를 발현하는 다른 암 세포는 본원에 기재된 다형체 및 그의 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있다.

[0081] 특정한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 백혈병 또는 림프종이다. 특정 실시양태에서, 혈액 악성종양은 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 질환 (MPD), 만성 골수성 백혈병 (CML), 다발성 골수종 (MM), 비-호지킨 림프종 (NHL), 무통성 비-호지킨 림프종 (iNHL), 불응성 iNHL, 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), T-세포 림프종, B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 림프형질세포성 림프종 (LPL) 및 변연부 림프종 (MZL)이다.

[0082] 한 실시양태에서, 암은 T-세포 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL) 또는 B-세포 급성 림프모구성 백혈병 (B-ALL)이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 만성 림프구성 백혈병 (CLL)이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 비-호지킨 림프종 (NHL)이다. 한 실시양태에서, NHL은 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 소림프구성 림프종 (SLL), 림프형질세포성 림프종 (LPL) 및 변연부 림프종 (MZL)이다. 한 실시양태에서, 암은 무통성 비-호지킨 림프종 (iNHL)이다.

[0083] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물은, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어, 고형 종양 암의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어, 특정 고형 종양 암, 예컨대 췌장암, 폐암, 결장암, 결장직장암, 유방암, 간세포성암의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어, Syk 활성의 발현을 갖거나 Syk가 발현된 특정 고형 종양 암의 치료에 사용된다. 또한 Syk를 발현하는 다른 고형 종양 암 세포는 본원에 기재된 다형체 및 그의 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있다.

[0084] 또 다른 측면에서, Syk-매개 장애를 갖는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물을, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 투여하는 것에 의해, 상기 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물을, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 투여하는 것에 의해, 상기 대상체에서 Syk를 조정하는 방법이 제공된다.

[0085] 본원에 기재된 임의의 방법에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 정제 형태로 단위 투여량으로 개체에게 투여될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법에서, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 IV (정맥내) 전달을 통해 개체에게 투여될 수 있다.

[0086] 본원에 제공된 임의의 치료 방법은 진행 병기의 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 치료 방법은 국부 진행 병기의 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 치료 방법은 초기 단계 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 치료 방법은 완화 상태의 암을 치료하는데 사용될 수 있다.

본원에 제공된 임의의 치료 방법의 일부 실시양태에서, 암은 완화 후에 재발되었다. 본원에 제공된 임의의 치료 방법의 일부 실시양태에서, 암은 진행성 암이다.

[0087] 대상체

[0088] 제공된 임의의 치료 방법은 암을 갖는 것으로 진단되었거나 이로 의심되는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되었거나 될 동물, 예컨대 포유동물 (인간을 포함함)을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 인간 요법 및/또는 수의학적 적용에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0089] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 암이 발병할 위험이 있는 인간 (예를 들어, 암 발병에 대해 유전적 또는 다른 소인이 있는 인간) 및 암을 갖는 것으로 진단되거나 진단되지 않은 인간이다. 본원에 사용된 "위험이 있는" 대상체는 암 (예를 들어, 혈액 악성종양 또는 고형 종양 암)이 발병할 위험이 있는 대상체이다. 대상체는 본원에 기재된 치료 방법 전에 검출가능한 질환을 갖거나 갖지 않을 수 있고, 검출가능한 질환을 나타내거나 나타내지 않을 수 있다. 위험이 있는 대상체는 본원에 기재된 것과 같은 암의 발병과 상관관계가 있는 측정가능한 파라미터인 1종 이상의 소위 위험 인자를 가질 수 있다. 이들 위험 인자 중 1종 이상을 갖는 대상체는 이들 위험 인자(들)를 갖지 않는 개체보다 암이 발병할 확률이 더 높다.

[0090] 이들 위험 인자는, 예를 들어 연령, 성별, 인종, 식이, 이전 질환의 병력, 전구 질환의 존재, 유전적 (예를 들어, 유전성) 고려사항 및 환경적 노출을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 암에 대한 위험이 있는 대상체는, 예를 들어 그의 친척이 이 질환을 경험한 적이 있고, 그의 위험이 유전적 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 결정된 대상체를 포함한다. 암을 가졌던 이전 병력은 또한 암 재발의 경우에 대한 위험 인자일 수 있다.

[0091] 암 (예를 들어, 혈액 악성종양)에 대한 "초고위험" 또는 "고위험"이 있는 대상체 (예를 들어, 인간)를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 이러한 대상체는 특정 유전자 결실 및/또는 돌연변이의 존재에 의해 확인될 수 있다. 한 측면에서, 초고위험 대상체는 17p 결실, TP53 돌연변이 또는 그의 조합을 갖는 인간이다. 한 측면에서, 고위험 대상체는 NOTCH1, SF3B1 돌연변이, 11q 결실 또는 그의 임의의 조합을 갖는 인간이다. 따라서, 본원에 상술된 바와 같은 치료 방법은, 일부 경우에 1종 이상의 17p 결실, TP53 돌연변이, NOTCH1, SF3B1 돌연변이, 11q 결실 또는 그의 임의의 조합의 존재 또는 부재를 검출함으로써 암에 대한 초고위험 또는 고위험이 있는 대상체를 선택하는 것을 사용함이 이해된다.

[0092] 암 (예를 들어, 혈액 악성종양 또는 고형 종양 암)과 연관된 1종 이상의 증상을 나타내는 대상체 (예를 들어, 인간)를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 암의 초기 병기에 있다. 다른 실시양태에서, 대상체는 암의 진행 병기에 있다.

[0093] 암 (예를 들어, 혈액 악성종양 또는 고형 종양 암)을 치료하기 위한 1종 이상의 표준 요법, 예컨대 화학요법, 방사선요법, 면역요법 및/또는 수술을 받고 있는 대상체 (예를 들어, 인간)를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 따라서, 일부 상기 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어 화학요법, 방사선요법, 면역요법의 투여 및/또는 수술 전에, 그동안 또는 그 후에 투여된다.

[0094] 특정 실시양태에서, 대상체는 (i) 적어도 1종의 항암 요법에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후 재발 상태이거나, 또는 (i) 및 (ii) 둘 다인 인간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 2종, 적어도 3종 또는 적어도 4종의 항암 요법 (예를 들어 표준 또는 실험 화학요법을 포함함)에 대해 불응성이다.

[0095] 특정 실시양태에서, 대상체는 플루다라빈, 리툭시맙, 오비누투주맙, 알킬화제, 알렘투주맙 및 다른 화학요법 치료, 예컨대 CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손); R-CHOP (리툭시맙-CHOP); 하이퍼CVAD (과다분할 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 덱사메타손, 메토트렉세이트, 시타라빈); R-하이퍼CVAD (리툭시맙-하이퍼CVAD); FCM (플루다라빈, 시클로포스파미드, 미톡산트론); R-FCM (리툭시맙, 플루다라빈, 시클로포스파미드, 미톡산트론); 보르테조밉 및 리툭시맙; 템시롤리무스 및 리툭시맙; 템시롤리무스 및 벨케이드(Velcade)®; 아이오딘-131 토시투모맙 (벡사르(Bexxar)®) 및 CHOP; CVP (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손); R-CVP (리툭시맙-CVP); ICE (이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포시드); R-ICE (리툭시맙-ICE); FCR (플루다라빈, 시클로포스파미드, 리툭시맙); FR (플루다라빈, 리툭시맙); 및 D.T. PACE (덱사메타손, 탈리도미드, 시스플라틴, 아드리아마이신(Adriamycin)®, 시클로포스파미드, 에토포시드)로부터 선택된 적어도 1종,

적어도 2종, 적어도 3종 또는 적어도 4종의 항암 요법 (예를 들어 표준 또는 실험 화학요법을 포함함)에 대해 불응성이다.

[0096] 화학요법 치료의 다른 예 (표준 또는 실험 화학요법을 포함함)는 하기 기재된다. 추가로, 특정 림프종의 치료가 문헌 [Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" The New England Journal of Medicine 2008, 359(6), p. 613-626; 및 Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" Hematology 2006, p. 285-294]에 검토되어 있다. 미국에서의 림프종 발생 패턴이 문헌 [Morton, L.M., et al. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" Blood 2006, 107(1), p. 265-276]에 개요되어 있다.

[0097] 예를 들어, 특히 B-세포 기원의 비-호지킨 림프종 (NHL)의 치료는 모노클로날 항체의 사용, 표준 화학요법 접근법 (예를 들어, CHOP, CVP, FCM, MCP 등), 방사선면역요법, 및 그의 조합, 특히 항체 요법과 화학요법과의 통합을 포함한다. 비-호지킨 림프종/B-세포 암을 위한 비접합 모노클로날 항체의 예는 리툭시맙, 알렘투주맙, 인간 또는 인간화 항-CD20 항체, 루밀릭시맙, 항-TRAIL, 베바시주맙, 갈릭시맙, 에프라투주맙, SGN-40, 및 항-CD74를 포함한다. 비-호지킨 림프종/B-세포 암의 치료에 사용되는 실험 항체 작용제의 예는 오파투무맙, ha20, PRO131921, 알렘투주맙, 갈릭시맙, SGN-40, CHIR-12.12, 에프라투주맙, 루밀릭시맙, 아폴리주맙, 밀라투주맙, 및 베바시주맙을 포함한다. 비-호지킨 림프종/B-세포 암을 위한 화학요법의 표준 요법의 예는 CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손), FCM (플루다라빈, 시클로포스파미드, 미톡산트론), CVP (시클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손), MCP (미톡산트론, 클로람부실, 및 프레드니솔론), R-CHOP (리툭시맙 + CHOP), R-FCM (리툭시맙 + FCM), R-CVP (리툭시맙 + CVP), 및 R-MCP (R-MCP)를 포함한다. 비-호지킨 림프종/B-세포 암을 위한 방사선면역요법의 예는 이트륨-90-표지된 이브리투모맙 티욱세탄, 및 아이오딘-131-표지된 토시투모맙을 포함한다.

[0098] 또 다른 예에서, 외투 세포 림프종 (MCL)을 위한 치유적 치료는 조합 화학요법, 예컨대 CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손), 하이퍼CVAD (과다분할 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 덱사메타손, 메토트렉세이트, 시타라빈) 및 FCM (플루다라빈, 시클로포스파미드, 미톡산트론)을 포함한다. 추가로, 이들 요법은 모노클로날 항체 리툭시맙 (리툭산(Rituxan))으로 보충되어, 조합 요법 R-CHOP, 하이퍼CVAD-R, 및 R-FCM을 형성할 수 있다. 다른 접근법은 임의의 상기 언급된 요법을 줄기 세포 이식 또는 ICE (이포스파미드, 카르보플라틴 및 에토포시드)를 사용하는 치료와 조합하는 것을 포함한다. 외투 세포 림프종을 치료하기 위한 다른 접근법은 면역요법, 예컨대 리툭시맙 (리툭산)과 같은 모노클로날 항체를 사용하는 것을 포함한다. 리툭시맙은 번연부 림프종, WM, CLL 및 소림프구성 림프종을 포함한 무통성 B-세포 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 리툭시맙 및 화학요법제의 조합이 특히 효과적이다. 변형된 접근법은 모노클로날 항체가 방사성동위원소 입자와 조합된 방사성면역요법, 예컨대 아이오딘-131 토시투모맙 (벡사르®) 및 이트륨-90 이브리투모맙 티욱세탄 (제발린(Zevalin)®)이다. 또 다른 예에서, 벡사르®가 CHOP와의 순차적 치료에서 사용된다. 또 다른 면역요법 예는 개별 환자의 종양의 유전적 구성에 기반한 암 백신의 사용을 포함한다. 림프종 백신의 예는 GTOP-99 (마이박스(MyVax)®)이다. 외투 세포 림프종을 치료하는 것에 대한 또 다른 접근법은 고-용량 화학요법과 커플링된 자가 줄기 세포 이식을 포함하거나, 외투 세포 림프종을 치료하는 것은 프로테아솜 억제제, 예컨대 벨케이드® (보르테조밉 또는 PS-341), 또는 항혈관신생제, 예컨대 탈리도미드를, 특히 리툭산과 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 치료 접근법은 다른 화학요법제와 조합된, Bcl-2 단백질의 분해를 일으키고 화학요법에 대한 암 세포 감수성을 증가시키는 약물, 예컨대 오블리메르센 (게나센스(Genasense))을 투여하는 것이다. 또 다른 치료 접근법은 세포 성장의 억제 및 심지어 세포 사멸을 일으킬 수 있는 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함하고; 비제한적 예는 템시롤리무스 (CCI-779), 및 템시롤리무스와 리툭산®, 벨케이드® 또는 다른 화학요법제와의 조합이다.

[0099] MCL을 위한 다른 최근 요법이 개시되었다 (Nature Reviews; Jares, P. 2007). 이러한 예는 플라보피리돌, PD0332991, R-로스코비틴 (셀리시클립, CYC202), 스티릴 술폰, 오바토클락스 (GX15-070), TRAIL, 항-TRAIL DR4 및 DR5 항체, 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD001), BMS-345541, 쿠르쿠민, 보리노스타트 (SAHA), 탈리도미드, 레날리도미드 (레블리미드(Revlimid)®, CC-5013), 및 겔다나마이신 (17-AAG)을 포함한다.

[0100] 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM)을 치료하는데 사용되는 다른 치료제의 예는 페리포신, 보르테조밉 (벨케이드®), 리툭시맙, 실데나필 시트레이트 (비아그라(Viagra)®), CC-5103, 탈리도미드, 에프라투주맙 (hLL2- 항-CD22 인간화 항체), 심바스타틴, 엔자스타우린, 캄파트-1H, 덱사메타손, DT PACE, 오블리메르센, 안티네오플라스톤 A10, 안티네오플라스톤 AS2-1, 알렘투주맙, 베타 알레틴, 시클로포스파미드, 독소루비신 히드로클로라이드, 프레드니손, 빈크리스틴 술페이트, 플루다라빈, 필그라스팀, 멜팔란, 재조합 인터페론 알파,

카르무스틴, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 시타라빈, 에토포시드, 멜팔란, 돌라스타틴 10, 인듐 In 111 모노클로날 항체 MN-14, 이트륨 Y 90 인간화 에프라투주맙, 항흉선세포 글로불린, 부술판, 시클로스포린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 치료 동종 림프구, 이트륨 Y 90 이브리투모맙 티욱세탄, 시롤리무스, 타크롤리무스, 카르보플라틴, 티오테파, 파클리탁셀, 알데스류킨, 재조합 인터페론 알파, 도세탁셀, 이포스파미드, 메스나, 재조합 인터류킨-12, 재조합 인터류킨-11, Bcl-2 패밀리 단백질 억제제 ABT-263, 데니류킨 디프티톡스, 타네스피마이신, 에베롤리무스, 페그필그라스팀, 보리노스타트, 알보시딥, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 림포카인-활성화된 킬러 세포, 아미포스틴 3수화물, 아미노캄프토테신, 이리노테칸 히드로클로라이드, 카스포펀진 아세테이트, 클로파라빈, 에포에틴 알파, 넬라라빈, 펜토스타틴, 사르그라모스팀, 비노렐빈 디타르트레이트, WT-1 유사체 펩티드 백신, WT1 126-134 펩티드 백신, 펜레티니드, 익사베필론, 옥살리플라틴, 모노클로날 항체 CD19, 모노클로날 항체 CD20, 오메가-3 지방산, 미톡산트론 히드로클로라이드, 옥트레오티드 아세테이트, 토시투모맙 및 아이오딘 I-131 토시투모맙, 모텍사핀 가돌리늄, 삼산화비소, 티피파르닙, 자가 인간 종양-유도된 HSPPC-96, 벨투주맙, 브리오스타틴 1, 및 PEG화 리포솜 독소루비신 히드로클로라이드, 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0101] WM 치료에 사용되는 치료 절차의 예는 말초 혈액 줄기 세포 이식, 자가 조혈 줄기 세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 요법, 생물학적 요법, 효소 억제제 요법, 전신 방사선 조사, 줄기 세포의 주입, 줄기 세포 지지체를 사용한 골수 절제, 시험관내-처리된 말초 혈액 줄기 세포 이식, 제대 혈액 이식, 면역효소 기술, 약리학적 연구, 저-LET 코발트-60 감마선 요법, 블레오마이신, 통상적인 수술, 방사선 요법, 및 비골수절제 동종 조혈 줄기 세포 이식을 포함한다.

[0102] 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 치료하는데 사용되는 다른 치료제 약물 요법의 예 (Blood 2005 Abramson, J.)는 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 항-CD20 모노클로날 항체, 에토포시드, 블레오마이신, 발덴스트롬에 대해 열거된 많은 작용제, 및 그의 임의의 조합, 예컨대 ICE 및 R-ICE를 포함한다.

[0103] 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 치료하는데 사용되는 다른 치료제의 예 (Spectrum, 2006, Fernandes, D.)는 클로람부실 (류케란), 시클로포스파미드 (시톡산, 엔독산, 엔독사나, 시클로스틴), 플루다라빈 (플루다라), 펜토스타틴 (니펜트), 클라드리빈 (류스타틴), 독소루비신 (아드리아마이신®, 아드리블라스틴), 빈크리스틴 (온코빈), 프레드니손, 프레드니솔론, 알렘투주맙 (캄파트, 맙캄파트), 발덴스트롬에 대해 열거된 많은 작용제, 및 통상의 조합 요법을 포함한 조합 화학요법 및 화학면역요법: CVP (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손); R-CVP (리툭시맙-CVP); ICE (이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포시드); R-ICE (리툭시맙- ICE); FCR (플루다라빈, 시클로포스파미드, 리툭시맙); 및 FR (플루다라빈, 리툭시맙)을 포함한다.

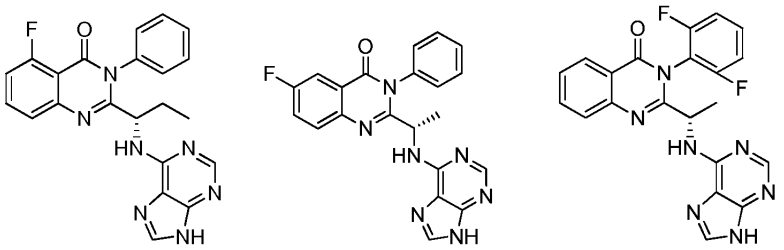
[0104] 또 다른 측면에서, (i) 적어도 1종의 화학요법 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 화학요법을 사용한 치료 후 재발 상태이거나, 또는 (i) 및 (ii) 둘 다인 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물을 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 감수성화시키는 방법이 제공된다. 감수성화된 대상체는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 수반하는 치료에 대해 반응성이거나 또는 이러한 치료에 대한 저항성이 발생하지 않은 대상체이다. 개시내용의 한 실시양태에서, 감수성화된 대상체는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 수반하는 치료에 대해 반응성이거나 또는 이러한 치료에 대한 저항성이 발생하지 않은 대상체이다.

[0105] 단독요법 및 조합 요법

[0106] 단독요법

[0107] 한 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어 대상체 (예를 들어, 인간)에게 단독요법 (즉, 유일한 치료 요법)으로서 투여된다. 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여되는, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이, 대상체에게 투여되는 유일한 항암 치료 요법인 치료 방법이 본원에 제공된다. 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않은 대상체 (예를 들어, 인간)에게 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되는 치료 방법이 본원에 제공된다. 한 변형에서, 대상체는 1종 이상의 PI3K 억제제를 사용하는 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않다. 이러한 PI3K 억제제는 특정 실시양태에서, 화합물 A, B 및 C를 포함할 수 있으며, 이들 구조는 하기에 제공된다.

화합물 A 화합물 B 화합물 C



[0108]

[0109] 한 변형에서, 대상체는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하는 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않다. 또 다른 변형에서, 대상체는 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하는 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않다. 또 다른 변형에서, 대상체는 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하는 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않다.

[0110] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어 단독요법 치료 요법으로서 대상체에게 투여되는 경우에, 대상체는 (i) 적어도 1종의 항암 요법에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 (i) 및 (ii) 둘 다인 인간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 2종, 적어도 3종 또는 적어도 4종의 항암 요법 (예를 들어 표준 또는 실험 화학요법을 포함함)에 대해 불응성이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 대상체는 (i) 항-CD20 항체, 알킬화제 (예를 들어, 벤다무스틴), 퓨린 유사체 (예를 들어, 플루다라빈), 안트라시클린, 또는 그의 임의의 조합을 사용하는 요법에 대해 불응성이거나; (ii) 항-CD20 항체, 알킬화제 (예를 들어, 벤다무스틴), 퓨린 유사체 (예를 들어, 플루다라빈), 안트라시클린, 또는 그의 임의의 조합을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 (i) 및 (ii) 둘 다인 인간일 수 있다.

[0111] 상기 기재된 바와 같이, 적어도 1종의 항암 요법에 대해 불응성이고/거나 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태인 인간 대상체는 1종 이상의 선행 요법을 격었을 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 대상체는, 본원에 기재된 방법을 사용한 치료 전에 (예를 들어, 단독요법으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 전에) 1, 2, 3 또는 4종, 또는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4 또는 적어도 5종, 또는 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5 또는 1 내지 4종의 항암 요법을 받은 적이 있다.

[0112] 대상체 (예를 들어 인간)가 본 개시내용에 의해 기재된 바와 같은 단독요법 치료 요법으로서 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 치료되는 경우에, 대상체는 또한 항암 요법이 아닌 1종 이상의 다른 요법을 받을 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 빈블라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 대상체는 (i) 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 그의 조합인 인간인, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 특정의 다른 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 빈블라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 추가로 대상체는 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않은 인간이고, 대상체는 (i) 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 그의 조합인, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0114] 일부 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴 및 빈블라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 대상체는 (i) 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 그의 조합인 인간인, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 특정의 다른 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼

로이드 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴 및 빈블라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 추가로 대상체는 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않은 인간이고, 대상체는 (i) 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 그의 조합인, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0115] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴이고, 대상체는 (i) 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 그의 조합인 인간인, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴이고, 추가로 대상체는 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않은 인간이고, 대상체는 (i) 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 그의 조합인, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0116] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 빈카-알칼로이드는 빈블라스틴이고, 대상체는 (i) 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 그의 조합인 인간인, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 빈카-알칼로이드는 빈블라스틴이고, 추가로 대상체는 임의의 다른 항암 치료를 받고 있지 않은 인간이고, 대상체는 (i) 적어도 1종의 항암 치료에 대해 불응성이거나, 또는 (ii) 적어도 1종의 항암 요법을 사용한 치료 후에 재발 상태이거나, 또는 그의 조합인, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0117] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어 대상체에게 단독요법 치료 요법으로서 투여되는 경우에, 대상체는 17p 결실, TP53 돌연변이, NOTCH1, SF3B1 돌연변이, 11q 결실 또는 그의 임의의 조합을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어 대상체에게 단독요법 치료 요법으로서 투여되는 경우에, 대상체는 17p 결실, TP53 돌연변이, 또는 그의 임의의 조합을 가질 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어 대상체에게 단독요법 치료 요법으로서 투여되는 경우에, 대상체는 NOTCH1, SF3B1 돌연변이, 11q 결실 또는 그의 임의의 조합을 가질 수 있다.

[0118] 추가의 조합 요법

[0119] 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여되는, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이, 상기 기재된 1종 이상의 항암 요법을 포함한 1종 이상의 추가의 요법과 추가로 조합되어 상기 대상체 (예를 들어, 인간)에게 주어지는 치료 방법이 또한 본원에 제공된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에서 암을 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료 유효량의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물을, 암을 치료하는데 유용할 수 있는 1종 이상의 추가의 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다. 1종 이상의 추가의 요법은 1종 이상의 치료제의 투여를 수반할 수 있다.

[0120] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 요법은, 예를 들어 화합물 A, B 및 C, 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제의 사용을 수반한다.

[0121] 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되고 1종 이상의 추가의 요법과 추가로 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용을 수반하는 상기 기재된 방법의 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 요법은 화합물 A, 화합물 B 또는 화합물 C, 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염을 사용하는 요법 이외의 것이다. 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되고 1종 이상의 추가의 요법과 추가로 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용을 수반하는 상기 기재된 방법의 한 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 요법은 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하는 요법 이외의 것이다. 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되고 1종 이상의 추가의 요법과 추가로 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용을 수반하는 상기 기재된 방법의 또 다른 실시양태에서, 1종 이

상의 추가의 요법은 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하는 요법 이외의 것이다. 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되고 1종 이상의 추가의 요법과 추가로 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용을 수반하는 상기 기재된 방법의 또 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 요법은 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하는 요법 이외의 것이다.

[0122] 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 리실 옥시다제-유사 2 (LOXL2)의 억제제 및 LOXL2에 결합하는 물질, 예컨대, 예를 들어 인간 LOXL2에 대하여 지시되는 이뮤노글로불린 IgG4 이소형을 갖는 인간화 모노클로날 항체 (mAb)일 수 있다.

[0123] 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 항염증제일 수 있다. 1종 이상의 추가의 치료제를 사용한 치료는, 본원에 기재된 제약 조성물을 사용한 치료 전에, 그와 병용하여 또는 그 후에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 단일 투여 형태로 또 다른 치료제와 조합되며, 이는 이어서 본 개시내용의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 전에, 그와 병용하여 또는 그에 후속하여 투여된다. 본원에 기재된 적어도 1종의 화학 물질과 조합되어 사용될 수 있는 적합한 항종양 치료제는, 화학요법제, 예를 들어 미토마이신 C, 카르보플라틴, 탁솔, 시스플라틴, 파클리탁셀, 에토포시드, 독소루비신, 또는 상기 화학요법제 중 적어도 1종을 포함하는 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 방사선치료 항종양제는 또한 단독으로 또는 화학요법제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0124] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화학감작제로서 유용할 수 있고, 따라서 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되어 사용되는 경우에, 다른 화학요법 약물, 특히 아폽토시스를 유도하는 약물과의 조합에 유용할 수 있다.

[0125] 화학요법을 받고 있는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학요법제를 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물과 함께 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여, 화학요법제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키기에 충분한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 화학요법제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 방법이 또한 본원에 제공된다. 본원에 기재된 화학 물질과 조합되어 사용될 수 있는 다른 화학요법 약물의 예는 토포이소머라제 I 억제제 (캄프토테신 또는 토포테칸), 토포이소머라제 II 억제제 (예를 들어 다우노마이신 및 에토포시드), 알킬화제 (예를 들어 시클로포스파미드, 멜팔란 및 BCNU), 튜불린 지정 작용제 (예를 들어 탁솔 및 빈블라스틴, 또는 다른 빈카-알칼로이드), 및 생물학적 작용제 (예를 들어 항체, 예컨대 항 CD20 항체, IDEC 8, 면역독소, 및 시토카인)를 포함한다. 화학요법에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 방법의 한 실시양태에서, 화학요법제는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염 이외의 것이다. 화학요법에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 방법의 또 다른 실시양태에서, 화학요법제는 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 이외의 것이다. 화학요법에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 방법의 또 다른 실시양태에서, 화학요법제는 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염 이외의 것이다.

[0126] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물은 리툭산® (리툭시맙) 또는 CD20+ B-세포를 선택적으로 고갈시킴으로써 작용하는 다른 작용제와 조합되어 사용된다.

[0127] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물이 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합되고 항염증제와 조합되어 투여되는 치료 방법이 본원에 포함된다. 항염증제는 NSAID, 비-특이적 및 COX-2 특이적 시클로옥시게나제 효소 억제제, 금 화합물, 코르티코스테로이드, 메토트렉세이트, 종양 괴사 인자 수용체 (TNF) 수용체 길항제, 면역억제제 및 메토트렉세이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. NSAID의 예는 이부프로펜, 플루르비프로펜, 나프록센 및 나프록센 소듐, 디클로페낙, 디클로페낙 소듐 및 미소프로스톨의 조합, 술린닥, 옥사프로진, 디플루니살, 피록시캄, 인도메타신, 에토돌락, 페노프로펜 칼슘, 케토프로펜, 소듐 나부메톤, 술파살라진, 톨메틴 소듐, 및 히드록시클로로퀸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. NSAID의 예는 또한 COX-2 특이적 억제제 (즉, COX-1에 대한 IC50보다 적어도 50배 더 낮은 IC50으로 COX-2를 억제하는 화합물), 예컨대 셀레콕시브, 발데콕시브, 루미라콕시브, 에토리콕시브 및/또는 로페콕시브를 포함한다.

[0128] 추가 실시양태에서, 항염증제는 살리실레이트이다. 살리실레이트는 아세틸살리실산 또는 아스피린, 소듐 살리실레이트, 및 콜린 및 마그네슘 살리실레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 항염증제는 또한 코르티코스테로이드일 수 있다. 예를 들어, 코르티코스테로이드는 코르티손, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 및 프레드니손으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항염증 치료제는 금 화합물, 예컨대 골드 소듐 티오말레이트 또는 아우라노핀이다. 일부 실시양태에서, 항염증제는 대사 억제제, 예컨대 디히드로폴레이트 리덕타제 억제제, 예컨대 메토트렉세이트 또는 디히드로오로테이트 데히드로

게나제 억제제, 예컨대 레플루노미드이다.

[0129] 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 항염증 화합물이 항-C5 모노클로날 항체 (예컨대 에쿨리주맙 또는 펙셀리주맙), TNF 길항제, 예컨대 에타네르셉트, 또는 항-TNF 알파 모노클로날 항체인 인플릭시맙인 조합이 사용된다.

[0130] 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 치료제가 면역억제제 화합물, 예컨대 메토트렉세이트, 레플루노미드, 시클로스포린, 타크롤리무스, 아자티오프린, 또는 미코페놀레이트 모페틸인 조합이 사용된다.

[0131] 상기에 기재된 추가의 치료제의 임의의 조합은, 각각의 및 모든 조합이 개별적으로 열거된 것처럼 사용될 수 있음이 이해되어야 한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 PI3K 억제제 및 LOXL2 억제제, 예컨대 심투주맙을 포함한다.

[0132] 투여 요법 및 투여 방식

[0133] 본원에 제공된 방법에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물은 그의 의도된 목적을 달성하기 위한 치료 유효량으로 투여된다. 본원에 사용된, 화학식 I의 화합물을 지칭하는 경우의 "치료 유효량"은 Syk 발현 또는 활성을 조정하고, 이에 의해 적응증을 앓고 있는 대상체 (예를 들어, 인간)를 치료하거나, 적응증의 기존 증상을 호전 또는 완화시키기에 충분한 양이다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량은 Syk 활성의 억제에 대해 반응성인 질환 또는 상태의 증상을 감소시키기에 충분한 양일 수 있다.

[0134] 본원에 제공된 방법에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물은 그의 의도된 목적을 달성하기 위한 치료 유효량으로 투여된다. 본원에 사용된, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 지칭하는 경우의 "치료 유효량"은 튜불린 성장 또는 형성을 억제하거나, 또는 미세관 형성을 억제 또는 감소시키거나, 또는 스핀들 형성을 방해하고, 이에 의해 적응증을 앓고 있는 대상체 (예를 들어 인간)를 치료하거나, 또는 적응증의 기존 증상을 호전 또는 완화시키기에 충분한 양이다. 예를 들어, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량은 튜불린 활성 및/또는 형성을 억제하는데 반응성인 질환 또는 상태의 증상을 감소시키기에 충분한 양일 수 있다.

[0135] 치료 유효량의 결정은, 특히 본원에 제공된 상세한 개시내용에 비추어 충분히 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 (i) 암 세포의 수를 감소시키고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시키고/거나; (iii) 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제, 지체, 어느 정도 둔화, 및 바람직하게는 정지시키고/거나; (iv) 종양 전이를 억제 (예를 들어, 어느 정도 둔화 및 바람직하게는 정지)시키고/거나; (v) 종양 성장을 억제시키고/거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 지연시키고/거나; (vii) 암과 연관된 증상 중 1종 이상을 어느 정도로 경감시킬 수 있다. 다양한 실시양태에서, 양은 암의 증상 중 1종 이상을 호전, 완화, 감소 및/또는 지연시키기에 충분하다.

[0136] 치료 유효량은 치료될 대상체 및 질환 또는 상태, 대상체의 체중 및 연령, 질환 또는 상태의 중증도, 및 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0137] 본원에 제공된 방법에서, 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 요법은, 예를 들어 적응증, 투여 경로 및 상태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 투여 경로에 따라, 적합한 용량이 체중, 체표면적 또는 기관 크기에 따라 계산될 수 있다. 최종 투여 요법은 약물의 작용을 변형시키는 다양한 인자, 예를 들어 화합물의 비활성, 질환 상태의 정체 및 중증도, 환자의 반응성, 환자의 연령, 상태, 체중, 성별 및 식이, 및 임의의 감염의 중증도를 고려하여, 양호한 의료 행위의 관점에서 담당 의사에 의해 결정된다. 고려될 수 있는 추가의 인자는 투여 시간 및 빈도, 약물 조합, 반응 감수성, 및 요법에 대한 내약성/반응을 포함한다. 본원에 언급된 임의의 제제를 수반하는 치료에 적절한 용량의 추가의 정밀화는 특히 개시된 투여 정보 및 검정, 뿐만 아니라 인간 임상 시험에서 관찰되는 약동학적 데이터에 비추어, 과도한 실험 없이 숙련된 진료의에 의해 상용적으로 수행된다. 적절한 용량은 용량 반응 데이터와 함께 체액 또는 다른 샘플에서의 작용제의 농도를 결정하기 위한 확립된 검정의 사용을 통해 확인될 수 있다.

[0138] 선택된 제제 및 투여 경로는 개별 대상체, 대상체에서 치료될 상태의 성질, 및 일반적으로 담당 진료의의 판단에 맞춰질 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 지수는 그러한 암 세포를 확인하는 마커를 발현하는 암 세포로의 표적화 전달을 위해 화합물을 변형시키거나 유도체화함으로써 증진될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 암 세포에 대해 선택적 또는 특이적인 마커를 인식하는 항체에 연결될 수 있고, 그에 따라 화합물은 이전에 기재된 바와 같이, 세포의 부근에 도입되어, 그의 효과를 국부적으로 발휘한다.

예를 들어, 문헌 [Pietersz et al., Immunol. Rev., 129:57 (1992); Trail et al., Science, 261:212 (1993); 및 Rowlinson-Busza et al., Curr. Opin. Oncol., 4:1142 (1992)]을 참조한다. 유사한 분석이 본 개시내용의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용한 치료 및 본원의 방법에 적용될 수 있다.

[0139] 투여 요법

[0140] 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 목적하는 치료 종점을 달성하기 위한 단일 용량 또는 다중 용량으로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 "용량"은 대상체 (예를 들어, 인간)에게 매회 제공되는 활성 성분 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 총량을 지칭한다.

[0141] 인간 대상체를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 예시적인 용량은 약 0.01 mg 내지 약 1800 mg, 또는 약 0.01 mg 내지 약 1500 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 1500 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 1300 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 350 mg, 또는 약 250 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 600 mg 또는 약 800 mg, 또는 약 800 mg 내지 약 1200 mg, 또는 약 1200 mg 내지 약 1600, 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 또는 약 150 mg, 또는 약 175 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 또는 약 750 mg, 또는 약 800 mg, 또는 약 850 mg, 또는 약 900 mg, 또는 약 950 mg, 또는 약 1000 mg, 또는 약 1100 mg, 또는 약 1200 mg, 또는 약 1300 mg, 또는 약 1400 mg, 또는 약 1500 mg, 또는 약 1600 mg, 또는 약 1800 mg일 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량은 약 400 mg이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 대상체에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량은 약 800 mg이다.

[0142] 다른 실시양태에서, 제공된 방법은 임상 효능이 달성되는 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 대상체 (예를 들어, 인간)를 계속 치료하는 것, 또는 용량을 효능이 유지될 수 있는 수준으로 증분에 의해 감소시키는 것을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 제공된 방법은 대상체 (예를 들어, 인간)에게 초기 1일 용량 100 mg 내지 1000 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것, 및 후속 1일 용량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 적어도 6일에 걸쳐 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 후속 1일 용량은 50 mg 내지 400 mg만큼 증가된다. 따라서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량은 임상 효능이 달성될 때까지 증분에 의해 증가될 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 또는 약 125mg, 또는 약 150 mg, 또는 약 200 mg, 또는 약 250 mg, 또는 약 300 mg의 증분이 용량을 증가시키는데 사용될 수 있다. 용량은 매일, 격일, 1주에 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회, 또는 1주에 1회 증가될 수 있다.

[0143] 투여 빈도는 투여되는 화합물의 약동학적 파라미터, 투여 경로, 및 치료되는 특정한 질환에 좌우될 것이다. 용량 및 투여 빈도는 또한 약동학 및 약역학, 뿐만 아니라 독성 및 치료 효율 데이터에 좌우될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 약동학 및 약역학 정보는 전임상 시험관내 및 생체내 연구를 통해 수집될 수 있으며, 나중에 임상 시험의 과정 동안 인간에서 확인될 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 방법에 사용된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 경우, 치료 유효 용량은 초기에 생화학적 및/또는 세포-기반 검정으로부터 추정될 수 있다. 이어서, 투여량은 Syk 발현 또는 활성을 조정하는 바람직한 순환 농도 범위를 달성하도록 동물 모델에서 만들어질 수 있다. 인간 연구가 수행되고 있으므로, 다양한 질환 및 상태에 대한 적절한 투여량 수준 및 치료 지속기간에 관한 추가의 정보가 나타날 것이다.

[0144] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 독성 및 치료 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물에서, 예를 들어 LD_{50} (집단의 50%에 대한 치사 용량) 및 ED_{50} (집단의 50%에서의 치료 유효 용량)을 결정하기 위한 표준 제약 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비는 "치료 지수"이며, 이는 전형적으로 LD_{50}/ED_{50} 비로 표현된다. 큰 치료 지수를 나타내는, 즉 독성 용량이 유효 용량보다 실질적으로 더 높은 화합물이 바람직하다. 이러한 세포 배양 검정 및 추가의 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간 사용을 위한 투여량 범위를 만들어내는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 용량은 바람직하게는 독성이 거의 또는 전혀 없는 ED_{50}을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다.

[0145] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여는 섭식 조건 하에 투여될 수 있다. 용어 석십 조건 또는 그의 변형은 화합물 또는 그의 제약 조성물이 투여되기 전에 또는 그와 동시에 고체 또는 액체 형태의 식품, 또는 임의의 적합한 형태의 칼로리의 소모 또는 섭취를 지칭한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 칼로리 (예를 들어, 식사) 소모의 수분 또는 수시간 이내에 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 칼로리 소모 5-10분, 약 30분 또는 약 60분 이내에 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다.

[0146] 본 개시내용의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량은 목적하는 치료 종점을 달성하기 위한 단일 용량 또는 다중 용량으로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 "용량"은 대상체 (예를 들어, 인간)에게 매회 제공되는 활성 성분 (예를 들어, 빈크리스틴 또는 빈블라스틴 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 총량을 지칭한다.

[0147] 인간 대상체를 위한 본 개시내용의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 예시적인 용량은 빈카-알칼로이드의 정체에 따라 약 0.01 mg-M^2 내지 약 3.0 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 2.5 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 2.0 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 1.9 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 1.8 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 1.7 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 1.6 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 1.5 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 1.4 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 1.3 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 1.2 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 1.1 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 1.0 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.9 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.8 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.7 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.6 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.5 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.45 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.4 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.35 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.33 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.3 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.25 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.2 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.15 mg-M^2, 또는 약 0.01 mg-M^2 내지 약 0.01 mg-M^2, 또는 약 0.1 mg-M^2 내지 약 1.8 mg-M^2, 또는 약 0.15 mg-M^2 내지 약 1.7 mg-M^2, 또는 약 0.2 mg-M^2 내지 약 1.6 mg-M^2, 또는 약 0.25 mg-M^2 내지 약 1.5 mg-M^2, 또는 약 0.3 mg-M^2 내지 약 1.4 mg-M^2, 또는 약 0.33 mg-M^2 내지 약 1.3 mg-M^2, 또는 약 0.35 mg-M^2 내지 약 1.2 mg-M^2, 또는 약 0.4 mg-M^2 내지 약 1.1 mg-M^2, 또는 약 0.45 mg-M^2 내지 약 1.0 mg-M^2, 또는 약 0.5 mg-M^2 내지 약 0.9 mg-M^2, 또는 약 0.6 mg-M^2 내지 약 0.8 mg-M^2일 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 대상체에게 투여되는 본 개시내용의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량은 약 1.5 mg-M^2이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 대상체에게 투여되는 본 개시내용의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량은 약 1.0 mg-M^2이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 대상체에게 투여되는 본 개시내용의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량은 약 0.5 mg-M^2이다.

[0148] 다른 실시양태에서, 제공된 방법은 임상 효능이 달성되는 용량의 본 개시내용의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 대상체 (예를 들어, 인간)를 계속 치료하는 것, 또는 용량을 효능이 유지될 수 있는 수준으로 증분에 의해 감소시키는 것을 포함한다. 투여 빈도는 투여되는 화합물의 약동학적 파라미터, 투여 경로, 및 치료되는 특정한 질환에 좌우될 것이다. 용량 및 투여 빈도는 또한 약동학 및 약역학, 뿐만 아니라 독성 및 치료 효능 데이터에 좌우될 수 있다.

[0149] 투여 방식

[0150] 화학식 I의 화합물의 제약 조성물은, 예를 들어 참조로 포함된 환자 및 환자 적용에 기재된 바와 같이, 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로를 포함한 유사한 유용성을 갖는 작용제의 허용되는 투여 방식 중 어느 것에 의해, 동맥내 주사에 의해, 정맥내로, 복강내로, 비경구로, 근육내로, 피하로, 경구로, 국소로, 흡입제로서, 또는 함침 또는 코팅된 장치, 예컨대 스텐트를 통해, 또는 동맥-삽입된 원통형 중합체를 통해 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.

[0151] 투여를 위한 한 방식은 비경구, 특히 주사에 의한 것이다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이

주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태는 참깨 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일 또는 땅콩 오일, 뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 덱스트로스 또는 멸균 수용액, 및 유사한 제약 비히클과의 수성 또는 오일 현탁액, 또는 에멀젼을 포함한다. 염수 중 수용액은 또한 통상적으로 주사에 사용될 수 있다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 그의 적합한 혼합물), 시클로덱스트린 유도체, 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 이루어질 수 있다.

[0152] 멸균 주사가능한 용액은 적절한 용매 중에 요구량의 본 개시내용에 따른 화합물을, 필요에 따라, 상기 열거된 바와 같은 다양한 다른 성분과 함께 혼입한 다음 여과 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 다양한 멸균된 활성 성분을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은, 활성 성분 플러스 그의 이전 멸균 여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공-건조 및 동결-건조 기술이다. 특정 실시양태에서, 비경구 투여를 위해, 치료 유효량, 예를 들어 0.1 내지 1000 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 멸균 주사가능한 용액이 제조된다. 하지만, 실제 투여되는 화합물의 양은 통상적으로 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물 및 그의 상대 활성, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다.

[0153] 경구 투여는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 위한 또 다른 경로이다. 투여는 캡슐 또는 장용 코팅 정제 등을 통한 것일 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제조하는데 있어서, 활성 성분은 통상적으로 부형제에 의해 희석되고/거나, 캡슐, 사쉐, 종이 또는 다른 용기의 형태로 존재할 수 있는 이러한 담체 내에 봉입된다. 부형제가 희석제로서 작용할 경우에, 이는 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질 (상기와 같음)의 형태일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사쉐, 카쉐, 엘릭시르, 현탁액, 에멀젼, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중에), 예를 들어 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사가능한 용액 및 멸균 포장된 분말의 형태로 존재할 수 있다.

[0154] 경구 제제 중 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제제는 추가로 다음을 포함할 수 있다: 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산마그네슘 및 미네랄 오일; 습윤제; 유화제 및 현탁화제; 보존제, 예컨대 메틸 및 프로필히드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제.

[0155] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제약 조성물은 관련 기술분야에 공지된 절차를 사용함으로써 환자에게 투여한 후에 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 경구 투여를 위한 제어 방출 약물 전달 시스템은 중합체-코팅된 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제제를 함유하는 삼투 펌프 시스템 및 용해 시스템을 포함한다. 제어 방출 시스템의 예는 미국 특허 번호 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514 및 5,616,345에 제공되어 있다. 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 또 다른 제제는 경피 전달 장치 (패치)를 사용한다. 이러한 경피 패치는 제어된 양으로의 본 개시내용의 화합물의 연속 또는 불연속 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 제약 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,023,252, 4,992,445 및 5,001,139를 참조한다. 이러한 패치는 제약 작용제의 연속, 펄스형 또는 온 디맨드 전달을 위해 구축될 수 있다.

[0156] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 조성물은 단위 투여 형태로 제제화된다. 용어 "단위 투여 형태"는, 각각의 단위가 적합한 제약 부형제 (예를 들어, 정제, 캡슐, 앰플)와 함께, 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유하는 것인, 인간 대상체를 위한 단일 투여형으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭한다.

[0157] 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물은 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 약 1500 mg, 또는 약 1600 mg, 약 1700 mg, 또는 약 1800 mg의 단위 투여량으로 경구로 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 200 mg, 약 600 mg, 또는 약 800 mg, 또

는 약 900 mg, 또는 약 1200 mg의 단위 투여량으로 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물은 약 200 mg, 또는 약 800 mg의 단위 투여량으로 경구로 투여된다.

[0158] 화학식 I의 화합물에 대한 상기 기재된 경구 투여를 위한 투여량은 1일 1회 또는 1일 2회 (BID)로 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물은 약 50 mg BID, 약 100 mg BID, 약 150 mg BID, 약 200 mg BID, 약 250 mg BID, 약 300 mg BID, 약 350 mg BID, 약 400 mg BID, 약 450 mg BID, 약 500 mg BID, 약 550 mg BID, 약 600 mg BID, 약 650 mg BID, 약 700 mg BID, 약 800 mg BID, 약 900 mg BID, 약 1100 mg BID, 약 1200 mg BID, 약 1300 mg BID, 약 1400 mg BID, 약 1500 mg BID, 또는 약 1600 mg BID, 약 1700 mg BID, 또는 약 1800 mg BID의 단위 투여량으로 경구로 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물은 약 200 mg BID, 약 400 mg BID, 또는 약 600 mg BID, 또는 약 800 mg BID, 또는 약 1000 mg BID의 단위 투여량으로 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물은 약 200 mg BID, 또는 약 800 mg BID의 단위 투여량으로 경구로 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물은 약 800 mg BID의 단위 투여량으로 경구로 투여된다.

[0159] 개시내용의 빈카-알칼로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 IV를 통해 투여된다. 한 실시양태에서, 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴 술페이트이고, 바이알의 양은 1mg/1ml이다. 일부 실시양태에서, 빈카-알칼로이드는 빈크리스틴 술페이트이고, 바이알은 1mg 또는 2mg의 빈크리스틴 술페이트를 함유하는 2ml이다. 또 다른 실시양태에서, "빈크리스틴 술페이트", USP는 백색 내지 회백색 분말이다. 이는 메탄올 중에 가용성이며, 물 중에 매우 가용성이지만, 95% 에탄올 중에는 약간 가용성이다. 98% 에탄올 중에서, 빈크리스틴 술페이트, USP는 221 nm (∈+47,100)에서 최대인 자외선 스펙트럼을 갖는다.

[0160] "빈크리스틴 술페이트 주사", USP는 2 mL (1 mg 및 2 mg) 바이알 내에서 정맥내 사용에 이용가능한 멸균 무-보존제의 단지 단일 사용의 용액이다. 각각의 mL는 1 mg 빈크리스틴 술페이트, USP, 100 mg 만니톨 및 주사용수, USP를 함유한다. Q.S. 황산 또는 수산화나트륨이 pH 제어를 위해 첨가되었다. 빈크리스틴 술페이트 주사, USP의 pH는 4.0 내지 5.0이다.

[0161] 제조 물품 및 키트

[0162] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물 (예를 들어, 제제 및 단위 투여형을 포함함)은 제조되고, 적절한 용기에 놓이고, 나타낸 상태의 치료에 대해 라벨링될 수 있다. 따라서, 제조 물품, 예컨대 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단위 투여 형태를 포함하는 용기, 및 화합물의 사용 지침서를 함유하는 라벨이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 제조 물품은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단위 투여 형태 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 비히클을 포함하는 용기이다. 또 다른 실시양태에서, 제조 물품은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단위 투여 형태, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 비히클, 및 빈카-알칼로이드 또는 제약상 허용되는 염을 함유하는 바이알을 포함하는 용기이다.

[0163] 키트가 또한 고려된다. 예를 들어, 키트는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단위 투여 형태, 및 의학적 상태의 치료에서의 조성물의 사용 지침서를 함유하는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단위 투여 형태, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 비히클, 및 빈카-알칼로이드 또는 제약상 허용되는 염의 용액을 함유하는 바이알을 포함한다.

[0164] 키트에서의 사용 지침서는, 예를 들어 혈액 악성종양 또는 고형 종양 암 악성종양을 포함한 암을 치료하기 위한 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트에서의 사용 지침서는 암, 예컨대 재발성 및 불응성 백혈병 또는 림프종을 포함한 백혈병 또는 림프종의 치료를 위한 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트에서의 사용 지침서는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 질환 (MPD), 만성 골수성 백혈병 (CML), 다발성 골수종 (MM), 비-호지킨 림프종 (NHL), 무통성 비-호지킨 림프종 (iNHL), 불응성 iNHL, 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), T-세포 림프종, B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 림프형질세포성 림프종 (LPL) 또는 변연부 림프종 (MZL)을 치료하기 위한 것일 수 있다. 한 실시양태에서, 키트에서의 사용 지침서는 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 또는 비-호지킨 림프종 (NHL)을 치료하기 위한 것일 수 있다. 한 실시양태에서, NHL은 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL),

소림프구성 림프종 (SLL), 림프형질세포성 림프종 (LPL) 및 변연부 림프종 (MZL)이다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 무통성 비-호지킨 림프종 (iNHL)이다. 특정 실시양태에서, 라벨 상에 나타낸 질환 또는 상태는, 예를 들어 암의 치료를 포함할 수 있다.

[0165] 제조 물품 또는 키트의 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에 대한 단위 투여형은 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 약 1500 mg, 또는 약 1600 mg, 약 1700 mg, 또는 약 1800 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다. 한 실시양태에서, 단위 투여형은 약 400 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다. 제조 물품 또는 키트의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단위 투여형은 정제이다.

[0166] 실시예

[0167] 하기 실시예는 개시내용의 실시양태를 예시하기 위해 포함되고, 개시내용의 범주를 제한하도록 의도되지는 않는다. 본원에 개시된 기술은 개시내용의 실시에 적용되는 기술을 대표한다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 인지되어야 한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 본 개시내용에 비추어, 개시내용의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 본원의 실시예에 변화가 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0168] 실시예 1

[0169] 10종의 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주, 4종의 다발성 골수종 (MM) 세포주, 2종의 여포성 림프종 (FL) 세포주 및 1종의 외투 세포 림프종 (MCL) 세포주에서 독소루비신, 빈크리스틴 및 시클로포스파미드와 비교한 화학식 I의 화합물의 효과

[0170] 본 실시예는 10종의 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주, 4종의 다발성 골수종 (MM) 세포주, 2종의 여포성 림프종 (FL) 세포주 및 1종의 외투 세포 림프종 (MCL) 세포주에서 악성 B-세포 생존율을 억제하는, 화학식 I의 화합물 (도 1) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 효능을 평가한다. 본 실시예는 또한 동일한 10종의 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주, 4종의 다발성 골수종 (MM) 세포주, 2종의 여포성 림프종 (FL) 세포주 및 1종의 외투 세포 림프종 (MCL) 세포주에서 악성 B-세포 생존율을 억제하는, 독소루비신, 빈크리스틴 및 시클로포스파미드의 효능을 평가하고, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 효능과 비교한다.

[0171] 셀 타이터 글로우(Cell Titer Glo) 생존율 검정: 모든 절차를 브랜포드 소재 길리아드 사이언시스, 인크.(Gilead Sciences, Inc.)에서 수행하였다. 화학식 I의 화합물, 시클로포스파미드, 독소루비신 및 빈크리스틴 술페이트를 DMSO 중에 용해시켜 원액을 제조하고, 이를 1000X로 96 웰 플레이트 포맷에서 DMSO 중에 3배 연속으로 희석하여, 시험되는 최종 시작 검정 농도가 각각의 화합물에 대해 각각 10 μM, 200 μM, 10 μM 및 1 μM이도록 하였다. 화합물 플레이트를 혈청 또는 첨가제가 없는 RPMI 중에 1:100 희석하여 10X 원액을 생성하였다. 세포를 96-웰 플레이트 내로, 100 U/L 페니실린-스트렙토마이신이 보충된, 세포주에 적절한 성장 배지 100 μl 중에 웰당 10,000 - 20,000개 세포로 시딩하였다. OCI-Ly3, OCI-Ly4 및 OCI-Ly7을 이스코브(Iscove) + 20% FBS 중에서 성장시키고, OCI-Ly19를 알파MEM + 20% FBS 중에서 성장시키고, 다른 모든 세포주를 RPMI + 10% FBS 중에서 성장시켰다. 각 웰에, 10X 화합물 11 μl를 0.1% DMSO의 최종 농도로 첨가하고, 세포를 72시간 동안 5% CO_2 하에 37℃에서 인큐베이션하였다. 세포 생존율을 셀 타이터 글로우 (프로메가(Promega), 위스콘신주 매디슨)에 의해 제조업체의 프로토콜에 따라 평가하고, 엔비전(Envision) 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 매사추세츠주 월섬) 상에서 판독하였다. EC_{50} 값을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 6.0 소프트웨어에 의해 4 파라미터 가변 기울기 모델을 사용하여 결정하였다. 모든 EC_{50} 값은 이중 용량 반응 곡선으로부터의 평균 값을 나타낸다. 결과는 하기 표 1에 보고되어 있다.

[0172] 표 1은 각각의 세포주에 대한 셀 타이터 글로우 검정에서 개별적으로 시험된 4종의 화합물의 효능을 요약한다. 화학식 I의 화합물에 대한 시험 결과 및 시클로포스파미드에 대한 시험 결과는 시험된 어떤 세포주에서도 각각 농도 <3000 nM 및 <10000 nM에서 세포 생존율 억제를 나타내지 않았다. 세포 생존율을 억제하는 독소루비신 및 빈크리스틴 EC_{50} 값을 계산하였으며, 표 1에 제시된 바와 같이, 각각 3.1 - 557 nM 및 < 1 nM - 103 nM의 범위였다.

[0173] <표 1>

세포주	질환	생존율의 억제, EC_{50} (nM)			
		화학식 I의 화합물	빈크리스틴	독소루비신	시클로포스파미드
SU-DHL-2	DLBCL	>3000	65	216	>10000
SU-DHL-4	DLBCL	>3000	75	215	>10000
SU-DHL-6	DLBCL	>3000	12	125	>10000
SU-DHL-10	DLBCL	>3000	45	195	>10000
Karpas 422	DLBCL	>3000	62	305	>10000
OCI-LY3	DLBCL	>3000	12	26	>10000
OCI-LY4	DLBCL	>3000	< 1	37	>10000
OCI-LY7	DLBCL	>3000	4.6	199	>10000
OCI-LY19	DLBCL	>3000	1.2	3.1	>10000
Pfeiffer	DLBCL	>3000	4.0	198	>10000
Mino	MCL	>3000	42	114	>10000
KMS-11	MM	>3000	103	469	>10000
MM1.S	MM	>3000	59	66	>10000
OPM-2	MM	>3000	97	557	>10000
RPMI-8266	MM	>3000	67	176	>10000
WSU-FSCCL	FL	>3000	58	52	>10000
WSU-NHL	FL	>3000	39	128	>10000

[0174]

[0175] 실시예 2

[0176] 10종의 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주, 4종의 다발성 골수종 (MM) 세포주, 2종의 여포성 림프종 (FL) 세포주 및 1종의 외투 세포 림프종 (MCL) 세포주에서 빈크리스틴 단독의 효과에 대한 빈크리스틴과 조합된 화학식 I의 화합물의 효과의 비교

[0177] 본 실시예는 10종의 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주, 4종의 다발성 골수종 (MM) 세포주, 2종의 여포성 림프종 (FL) 세포주 및 1종의 외투 세포 림프종 (MCL) 세포주에서 악성 B-세포 생존율을 억제하는, 빈크리스틴과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 효능을 평가한다. 본 실시예는 또한 동일한 10종의 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주, 4종의 다발성 골수종 (MM) 세포주, 2종의 여포성 림프종 (FL) 세포주 및 1종의 외투 세포 림프종 (MCL) 세포주에서 악성 B-세포 생존율을 억제하는, 단일 작용제로서의 빈크리스틴의 효능을 평가하고, 빈크리스틴과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 효능과 비교한다.

[0178] 셀 타이터 글로우 생존율 검정: 모든 절차를 코네티컷주 브랜포드 소재 길리아드 사이언시스, 인크.에서 수행하였다. 빈크리스틴을 단일 작용제로서 단독으로, 또는 300nM의 화학식 I의 화합물과 조합하여, 단일 작용제로서의 세포 생존율에 대한 < EC_{50}인 것으로 제시된 0.03 - 10 nM 범위 내의 4가지 농도에서 시험하였다. 화학식 I의 화합물 및 빈크리스틴 술페이트를 DMSO 중에 용해시켜 각각의 화합물에 대해 1000X로 개별 96 웰 플레이트에 원액을 제조하여, 시험되는 최종 시작 검정 농도가 화학식 I의 화합물에 대해 300 nM 및 빈크리스틴에 대해 10 nM, 3 nM, 1 nM 및 0.3 nM이도록 하였다. 화합물 플레이트를 혈청 또는 첨가제가 없는 RPMI 중에 1:100으로 희석하고 함께 순차적으로 혼합하여 조합물 또는 단일 작용제의 2% DMSO 중의 10X 원액을 생성하였다. 세포를 96-웰 플레이트 내로, 100 U/L 페니실린-스트렙토마이신이 보충된, 세포주에 적절한 성장 배지 100 μl 중에 웰당 10,000 - 20,000개 세포로 시딩하였다. OCI-Ly3, OCI-Ly4 및 OCI-Ly7을 이스코브 + 20% FBS 중에서 성장시키고, OCI-Ly19를 알파MEM + 20% FBS 중에서 성장시키고, 다른 모든 세포주를 RPMI + 10% FBS 중에서 성장시켰다. 세포를 함유하는 각 웰에, 무혈청 배지 중 10X 화합물 혼합물 11 μl를 0.2% DMSO의 최종 농도로 첨가하고, 세포를 72시간 동안 5% CO_2 하에 37℃에서 인큐베이션하였다. 세포 생존율을 셀 타이터 글로우 (CTG, 프로메가, 위스콘신주 매디슨)에 의해 제조업체의 프로토콜에 따라 평가하고, 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머, 매사추세츠주 월섬) 상에서 판독하였다. CTG 신호를 개별 화합물 처리 및 조합에 대해

기록하였다. 결과는 하기 도 2에 제시되어 있다.

[0179] 도 2는 4종의 혈액암 유형: DLBCL, MM, FL 및 MCL을 나타내는, 17종의 악성 B-세포주에서 빈크리스틴 단독과 비교하여 화학식 I의 화합물 (도 1) 및 빈크리스틴의 조합의 억제 효과를 상술한다 (도 2).

[0180] 실시예 3

[0181] 악성 DLBCL B-세포주 DHL-10에서 화학식 I의 화합물과 A) 콤브레타스타틴 A4, B) 콜키신, C) 독소루비신 및 D) 탁솔과의 조합의 효과에 대한 화학식 I의 화합물과 빈크리스틴과의 조합의 효과 비교

[0182] 본 실시예는 악성 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주 DHL-10에서 악성 B-세포 생존율을 억제하는, 빈크리스틴과 조합된 화학식 I의 화합물 (도 1) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 효능을 평가한다. 본 실시예는 또한 악성 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주 DHL-10에서 악성 B-세포 생존율을 억제하는, A) 콤브레타스타틴 A4, B) 콜키신, C) 독소루비신 및 D) 탁솔과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 효능을 평가하고, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 빈크리스틴과의 조합의 효능과 비교한다.

[0183] 셀 타이터 글로우 생존율 검정: 모든 절차를 코네티컷주 브랜포드 소재 길리아드 사이언시스, 인크.에서 수행하였다. 빈크리스틴, 콤브레타스타틴 A4, 콜키신, 독소루비신 및 탁솔을 DMSO 중에 용해시켜 원액을 제조하고, 이를 1000X로 96 웰 플레이트 포맷에서 DMSO 중에 3배 연속으로 희석하여, 시험되는 최종 시작 검정 농도가 모든 화합물에 대해 1 μM이도록 하되, 독소루비신은 10 μM에서 시작되도록 하였다. 화합물 플레이트를 혈청 또는 첨가제가 없지만 1% DMSO 또는 3 μM의 화학식 I의 화합물을 함유하는 RPMI 중에 1:100 희석하여 10X 원액을 생성하였다. DLBCL 세포주 DHL-10을 10% FBS 및 100 U/L 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI에 웰당 10,000개 세포로 플레이팅하였다. 세포를 함유하는 각 웰에, 무혈청 배지 중 10X 화합물 혼합물 11 μl를 0.2% DMSO의 최종 농도로 첨가하고, 세포를 72시간 동안 5% CO_2 하에 37℃에서 인큐베이션하였다. 세포 생존율을 셀 타이터 글로우 (CTG, 프로메가, 위스콘신주 매디슨)를 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 평가하고, 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머, 매사추세츠주 월섬) 상에서 판독하였다. CTG 신호를 개별 화합물 처리 및 조합에 대해 기록하였다. EC_{50} 값을 그래프패드 프리즘 6.0 소프트웨어에 의해 4 파라미터 가변 기울기 모델을 사용하여 결정하였다. 결과는 도 2에 제시되어 있다. 화합물 단독 또는 300 nM의 화학식 I의 화합물과의 조합에 대한 생존 DHL-10 세포의 억제에 대한 EC_{50} 값에서의 이동이 표 2에 제시되어 있다.

[0184] 도 3은 화학식 I의 화합물 및 콤브레타스타틴 A4의 조합, 화학식 I의 화합물 및 콜키신의 조합, 화학식 I의 화합물 및 독소루비신의 조합, 및 화학식 I의 화합물 및 탁솔의 조합에 비해 화학식 I의 화합물 및 빈크리스틴의 조합의 효과를 요약한다.

[0185] <표 2>

화합물	세포 생존율의 억제 EC_{50} (nM)		배수 이동
	화학식 I의 화합물 부재	+ 300 nM 화학식 I의 화합물	
빈크리스틴	14.1	3.5	4.0
콜키신	13.5	14.2	1.0
콤브레타스타틴 A4	5.9	4.8	1.2
독소루비신	152	161	0.9
탁솔	7.1	5.6	1.3

[0186]

[0187] 실시예 4

[0188] 악성 DLBCL B-세포주 DHL-10에서 화학식 I의 화합물과 빈블라스틴과의 조합의 효과에 대한 화학식 I의 화합물과 빈크리스틴과의 조합의 효과의 비교

[0189] 본 실시예는 악성 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주 DHL-10에서 악성 B-세포 생존율을 억제하는, 빈크리스틴과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 효능을 평가한다. 본 실시예는 또한 악성 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주 DHL-10에서 악성 B-세포 생존율을 억제하는, 빈블라스틴과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 효능을 평가하고 비교한다.

[0190] 셀 타이터 글로우 생존율 검정: 빈크리스틴 및 빈블라스틴을 3 nM로 단독으로 또는 100nM의 화학식 I의 화합물과 조합하여 시험하였다. 화학식 I의 화합물, 빈블라스틴 술페이트 및 빈크리스틴 술페이트를 DMSO 중에 용해시켜 각각의 화합물에 대해 1000X로 개별 96 웰 플레이트에 원액을 제조하여, 시험되는 최종 시작 검정 농도가 화학식 I의 화합물에 대해 100 nM 및 빈블라스틴 및 빈크리스틴에 대해 3 nM이도록 하였다. 화합물 플레이트를 혈청 또는 첨가제가 없는 RPMI 중에 1:100으로 희석하고 함께 순차적으로 혼합하여 조합물 또는 단일 작용제의 2% DMSO 중의 10X 원액을 생성하였다. DHL-10 세포를 96-웰 플레이트 내로, 100 U/L 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI + 10% FBS 100 μl 중에 웰당 10,000개 세포로 시딩하였다. 세포를 함유하는 각 웰에, 무혈청 배지 중 10X 화합물 혼합물 11 μl를 0.2% DMSO의 최종 농도로 첨가하고, 세포를 72시간 동안 5% CO_2 하에 37℃에서 인큐베이션하였다. 세포 생존율을 셀 타이터 글로우 (CTG, 프로메가, 위스콘신주 매디슨)를 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 평가하고, 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머, 매사추세츠주 월섬) 상에서 판독하였다. CTG 신호를 개별 화합물 처리 및 조합에 대해 기록하였다. 결과는 도 4에 제시되어 있다.

[0191] 도 4는 DLBCL 세포주 DHL-10에서 도 1의 화합물 (화학식 I의 화합물) 및 2종의 빈카 알칼로이드인 빈크리스틴 및 빈블라스틴 중 1종의 각각의 조합의 억제 효과 (화합물들이 공-투여되었을 때)를 도시 및 요약한다 (도 4).

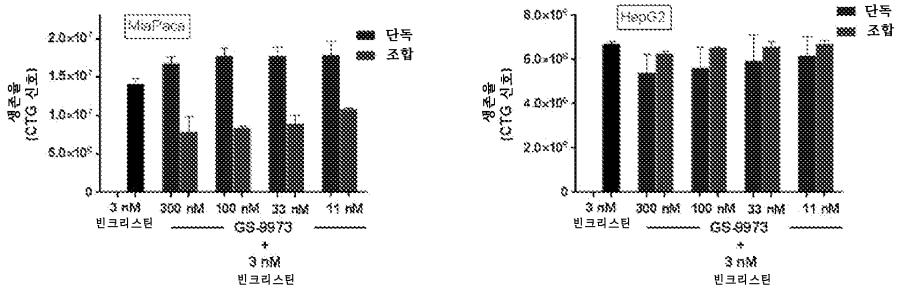
[0192] 실시예 5

[0193] 비 Syk-발현 고형 종양 세포주에서의 빈크리스틴과 조합된 화학식 I의 화합물의 효과에 대한 Syk-발현 고형 종양 세포주에서의 빈크리스틴과 조합된 화학식 I의 화합물의 효과의 비교

[0194] 본 실시예는 Syk-발현 췌장 세포주 MIA PaCa-2에서 세포 생존율을 억제하는, 빈크리스틴과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 효능을 평가한다. 본 실시예는 또한 비-Syk 발현 세포주 HepG2에서 세포 생존율을 억제하는, 화학식 I의 화합물 및 빈크리스틴의 조합의 효능을 평가한다.

[0195] 셀 타이터 글로우 생존율 검정: 빈크리스틴을 악성 췌장 세포주 MIA PaCa-2 및 간세포성 암종 HepG2 세포주에서 단독으로 또는 4가지 농도의 화학식 I의 화합물 (300, 100, 33 및 11 nM)과 조합하여 시험하였다. 화학식 I의 화합물 및 빈크리스틴 술페이트를 DMSO 중에 용해시켜 각각의 화합물에 대해 1000X로 개별 96 웰 플레이트에 원액을 제조하여, 시험되는 최종 시작 검정 농도가 화학식 I의 화합물에 대해 300 - 11 nM 및 빈크리스틴에 대해 3 nM이도록 하였다. 화합물 플레이트를 혈청 또는 첨가제가 없는 RPMI 중에 1:100으로 희석하고 함께 순차적으로 혼합하여 조합물 또는 단일 작용제의 2% DMSO 중의 10X 원액을 생성하였다. MIA PaCa-2 및 HepG2 세포를 96-웰 플레이트 내로, 100 U/L 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI + 10% FBS 100 μl 중에 웰당 5,000개 세포로 시딩하였다. 세포를 함유하는 각 웰에, 무혈청 배지 중 10X 화합물 혼합물 11 μl를 0.2% DMSO의 최종 농도로 첨가하고, 세포를 72시간 동안 5% CO_2 하에 37℃에서 인큐베이션하였다. 세포 생존율을 셀 타이터 글로우 (CTG, 프로메가, 위스콘신주 매디슨)를 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 평가하고, 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머, 매사추세츠주 월섬) 상에서 판독하였다. CTG 신호를 개별 화합물 처리 및 조합에 대해 기록하였다. 결과는 도 5에 제시되어 있다.

[0196] 도 5는 Syk-발현 악성 췌장 세포주 MiaPaca (도 5a) 및 비-Syk 발현 악성 결장 세포주 HepG2 (도 5b)에서 화학식 I의 화합물 및 빈크리스틴의 조합에 의한 세포 생존율의 억제를 요약한다.

[0197] 

[0198] Syk 단백질 검정: 세포주를 10% FBS 및 100U/L 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI에서 밤새 대수적으로 성장시켰다. 1 x 10^7개를 50 mL 튜브 내에서 실온에서 8분 동안 300 x g로 원심분리하여 수집하였다. 세포 펠릿을 얼음 상에서 프로테아제 (로슈(Roche), 캘리포니아주 팔로 알토) 및 포스파타제 억제제 (시그마(Sigma), 미주리주 세인트 루이스; 산타 크루즈 테크놀로지스(Santa Cruz Technologies), 텍사스주 달라스)를 함유하는 1X RIPA 완충제 (셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology), 매사추세츠주 댄버스) 200 uL 중에서 15분

동안 용해시켰다. 세포 용해물을 96-웰 V형-바닥 플레이트로 옮기고, 바로 사용하거나 또는 다음 날 사용을 위해 -80℃에서 동결시켰다. 단백질을 4-12% SDS-비스/트리스 겔에 의해 분리하고, 니트로셀룰로스 상에 블롯팅하였다. 블롯을 록랜드 오디세이(Rockland Odyssey) 차단 완충제 중에서 차단시키고, 총 Syk 항체, 4D10 (산타 크루즈) 및 pSyk-$Y_{525/6}$ (셀 시그널링 테크놀로지스)과 함께 인큐베이션하였다. 1차 항체를 1:1000 희석하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 블롯을 1.0% 트윈(Tween)을 함유하는 트리스-완충 염수 (TBS-T) 중에서 5분간 3회 세척하였다. 이어서, 블롯을 염소 α마우스 IgG (H + L), 알렉사플루오르(AlexaFluor) 680 (라이프 사이언시스, 인크(Life Sciences, Inc)) 및 염소 α토끼 IgG (H + L), 다이라이트(DyLight) 800 (써모 사이언티픽(Thermo Scientific)) (각각 차단 완충제 중에서 1:20,000 희석됨)과 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 블롯을 TBS-T 중에서 5분간 3회 세척하고, 오디세이 겔 이미저 (LI-COR) 상에서 분석하였다.

[0199] 도 6은 MiaPaca 및 HepG2 악성 결장 세포주에서 Syk 발현의 수준을 도시한다 (도 6).

[0200] 실시예 6

[0201] 특정 악성 고형 종양 세포주에서의 Syk 발현의 결정 (도 7)

[0202] Syk 단백질 검정: 세포주를 밤새 대수적으로 성장시키고, 1 x 10^7개 세포를 50 mL 튜브 내에서 실온에서 8분 동안 300 x g로 원심분리하여 수집하였다. 세포 펠릿을 얼음 상에서 프로테아제 (로슈, 캘리포니아주 팔로 알토) 및 포스파타제 억제제 (시그마, 미주리주 세인트 루이스; 산타 크루즈 테크놀로지스, 텍사스주 달라스)를 함유하는 1X RIPA 완충제 (셀 시그널링 테크놀로지, 매사추세츠주 댄버스) 200 uL 중에서 15분 동안 용해시켰다. 세포 용해물을 96-웰 V형-바닥 플레이트로 옮기고, 바로 사용하거나 또는 다음 날 사용을 위해 -80℃에서 동결시켰다. 단백질을 4-12% SDS-비스/트리스 겔에 의해 분리하고, 니트로셀룰로스 상에 블롯팅하였다. 블롯을 록랜드 오디세이 차단 완충제 중에서 차단시키고, 총 Syk 항체, 4D10 (산타 크루즈)과 함께 인큐베이션하였다. 1차 항체를 1:1000 희석하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 블롯을 1.0% 트윈을 함유하는 트리스-완충 염수 (TBS-T) 중에서 5분간 3회 세척하였다. 이어서, 블롯을 염소 α마우스 IgG (H + L), 알렉사플루오르 680 (라이프 사이언시스, 인크) (차단 완충제 중에서 1:20,000 희석됨)과 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 블롯을 TBS-T 중에서 5분간 3회 세척하고, 오디세이 겔 이미저 (LI-COR) 상에서 분석하였다. 도 7을 참조한다.

[0203] 실시예 7

[0204] 미만성 대 B 세포 림프종의 SU-DHL-10 마우스 이종이식편 모델에서 엔토스플레티닙 및 빈크리스틴 개별 및 조합의 효능 평가

[0205] 인간 미만성 대 B-세포 림프종 세포주 SU-DHL-10을 사용하는 수컷 SCID 베이지 마우스 내의 피하 세포주 종양 이종이식편 모델에서, 엔토스플레티닙을 단일 작용제로서 및 빈크리스틴과의 조합으로 엔토스플레티닙 및 빈크리스틴의 2 x 2 용량 수준 매트릭스에서 생체내 효능에 대해 평가하였다.

[0206] 제제화 - 엔토스플레티닙을 0.5% HPMC-0.2% 트윈 80의 완전한 비히클 (pH 3.5 50 mM 아세테이트 완충제, 보다 낮은 용량은 직접 희석에 의해 제조함) 중에 제제화하였다. 고용량 제제를 교반 막대 (및 필요에 따라 화합물 괴를 부수기 위해 간단히 폴리트론 처리함)를 사용하여 혼합하여 황색 용액 (pH=1.8)을 형성하였으며, 이는 30분 이내에 불투명한 현탁액이 되었다. 투여 현탁액을 매일 새로 제조하고, 처리 사이에 광으로부터 보호하면서 4℃에서 보관하였다.

[0207] 빈크리스틴의 최고용량 군에 대한 제제는 원액을 0.9% 멸균 염수에 의해 희석하여 제조하고, 보다 낮은 용량은 상기 원액을 염수로 직접 희석하여 제조하였다. 고용량 제제는 7.08의 pH 값을 가졌다. 투여 제제를 각각의 처리 직전에 제조하였다.

[0208] 동물 - 수컷 하를란 SCID 베이지 마우스 (C.B-17/IcrHsd-*Prkdc*^{scid}*Lyst*$^{bg-J}$)를 이 연구에 사용하였다. 이들은 실험 제1일에 6-7주령이었으며, 조사된 하를란 2918.15 설치류 식이 및 임의로 물을 섭식시켰다. 동물을 정적 케이지에 수용하였으며, 여기에는 H.E.P.A 여과된 공기를 버블 환경 내에 시간당 100회의 완전한 공기 교체로 제공하는 바이오버블(Biobubble)® 클린 룸 내부에 베드-오'콥스(Bed-O'Cobs)™ 베딩 (더 앤더슨 랩 베딩 프로덕츠(The Andersons Lab Bedding Products))이 구비되어 있었다. 모든 처리, 체중 결정 및 종양 측정은 버블 환경에서 수행하였다. 환경을 70° ±2°F의 온도 범위 및 30-70%의 습도 범위에서 제어하였다.

[0209] 세포 - SU-DHL-10 세포를 라이프니츠 인스티튜트 DSMZ-저먼 콜렉션 오브 마이크로오가니즘스 앤드 셀 컬쳐스

(DSMZ)로부터 입수하였다. 이들을 1% 100mM Na 피루베이트, 1% 1M HEPES 완충제, 1%의 45% 글루코스 용액으로 개질되고 10% 비-열-불활성화 태아 소 혈청 (FBS) 및 1% 100X 페니실린/스트렙토마이신/L-글루타민 (PSG)이 보충된 RPMI 1640 배지에서 성장시켰다. 성장 환경을 37℃에서 5% CO_2 분위기 하의 인큐베이터에서 유지하였다.

세포를 8℃에서 8분 동안 200rcf로 원심분리하고, 상청액을 흡인하고, 펠릿을 피펫팅하여 차가운 둘베코 포스페이트 완충 염수 (DPBS) 중에 재현탁시켰다. 균질한 세포 현탁액의 분취물을 트리판 블루 용액으로 희석하고, 루나(Luna) 자동화 세포 계수기를 사용하여 계수하였다. 이식전 세포 생존율은 91%였다. 세포 현탁액을 8℃에서 8분 동안 200rcf로 원심분리하였다. 상청액을 흡인하고, 세포 펠릿을 차가운 50% 무혈청 배지:50% 매트리겔(Matrigel)® 매트릭스 (코닝(Corning))에 재현탁시켜 2.5E+07개 세포/ml의 최종 농도를 생성하였다. 세포 현탁액을 이식 동안 습윤 얼음 상에서 유지하였다. 이식 후에, 남아있는 세포의 분취물을 트리판 블루 용액으로 희석하고, 계수하여 이식후 세포 생존율 (91%)을 결정하였다. 시험 동물에게 27-게이지 바늘 및 시린지를 사용하여 0.2ml의 50% 무혈청 배지:50% 매트리겔® 매트릭스 중 5.0 x 10^6개 세포를 제0일에 액와 상단 (앞다리 바로 아래)에 피하로 이식하였다.

[0210] 모든 마우스를 종양 부담 (캘리퍼 측정으로부터 추정함)에 기반하여 연구군으로 분류하였다. 효능을 처리 동안 및 그 후에 모니터링한 종양 부피/중량에 의해 평가하였다. 종양 부담 (mg)을 캘리퍼 측정을 사용하여 매주 3회 측정하고, 다음과 같은 단위 밀도 가정되는 장구형 타원체의 부피에 대한 식에 의해 종양 덩이로 전환시켰다:

[0211] 종양 부담 (mg) = $(L \times W^2)/2$

[0212] 여기서 L 및 W는 각 직교 종양 길이 및 폭 측정치 (mm)이다.

[0213] 이 연구에서 성공적인 분포에 사용된 기준은 $197mm^3$의 전체 평균 종양 부담에서 제16일에 시작된 연구 집단 처리에 대한 전체 평균 종양 부담의 10% 내에 있는 모든 군에 대한 평균 종양 부담이었다.

[0214] 군 1: 50mM 아세테이트 완충제, pH 3.5 중 0.2% 트윈 80 중 비히클 대조군 (엔토스플레티닙) 0.5% HPMC를 19일 (제16일-제32일) 동안 12시간마다 경구로 투여하고, 비히클 대조군 (빈크리스틴) 0.9% 염수를 경구 투여로부터 제3일째에 시작하여 7일마다 (제18일, 제25일 및 제32일) 정맥내로 투여하였다.

[0215] 군 2: 엔토스플레티닙을 6.5일 (제16일-제22일) 동안 12시간마다 75mg/kg으로 경구로 투여하고; 이어서 10.5일 (제22일-제32일) 동안 12시간마다 50mg/kg으로 낮추면서, 경구 투여로부터 제3일째에 시작하여 7일마다 (제18일, 제25일 및 제32일) 염수를 정맥내로 조합하여 투여하였다.

[0216] 군 3: 엔토스플레티닙을 19일 (제16일-제32일) 동안 12시간마다 25mg/kg으로 경구로 투여하면서, 경구 투여로부터 제3일째에 시작하여 7일마다 (제18일, 제25일 및 제32일) 염수를 정맥내로 조합하여 투여하였다.

[0217] 군 4: 엔토스플레티닙에 대한 비히클을 19일 (제16일-제32일) 동안 12시간마다 경구로 투여하면서, 경구 투여로부터 제3일째에 시작하여 7일마다 (제18일, 제25일 및 제32일) 빈크리스틴을 0.5mg/kg으로 정맥내로 조합하여 투여하였다.

[0218] 군 5: 엔토스플레티닙에 대한 비히클을 19일 (제16일-제32일) 동안 12시간마다 경구로 투여하면서, 경구 투여로부터 제3일째에 시작하여 7일마다 (제18일, 제25일 및 제32일) 빈크리스틴을 0.15mg/kg으로 정맥내로 조합하여 투여하였다.

[0219] 군 6: 엔토스플레티닙을 6.5일 (제16일-제22일) 동안 12시간마다 75mg/kg으로 경구로 투여하고; 이어서 체중 감소로 인해 10.5일 (제22일-제32일) 동안 12시간마다 50mg/kg으로 낮추면서, 경구 투여로부터 제3일째에 시작하여 7일마다 (제18일, 제25일 및 제32일) 빈크리스틴을 0.5mg/kg으로 정맥내로 조합하여 투여하였다.

[0220] 군 7: 엔토스플레티닙을 19일 (제16일-제32일) 동안 12시간마다 25mg/kg으로 경구로 투여하면서, 경구 투여로부터 제3일째에 시작하여 7일마다 (제18일, 제25일 및 제32일) 빈크리스틴을 0.5mg/kg으로 정맥내로 조합하여 투여하였다.

[0221] 군 8: 엔토스플레티닙을 6.5일 (제16일-제22일) 동안 12시간마다 75mg/kg으로 경구로 투여하고; 이어서 10.5일 (제22일-제32일) 동안 12시간마다 50mg/kg으로 낮추면서, 경구 투여로부터 제3일째에 시작하여 7일마다 (제18일, 제25일 및 제32일) 빈크리스틴을 0.15mg/kg으로 정맥내로 조합하여 투여하였다.

[0222] 군 9: 엔토스플레티닙을 19일 (제16일-제32일) 동안 12시간마다 25mg/kg으로 경구로 투여하면서, 경구 투여로부

터 제3일째에 시작하여 7일마다 (제18일, 제25일 및 제32일) 빈크리스틴을 0.15mg/kg으로 정맥내로 조합하여 투여하였다.

[0223] 모든 마우스를 처리 당일에 개별 체중에 따라 투여하였다 (0.1ml/20g).

[0224] 종양 이식후 제16일에, 확립된 종양을 갖는 동물 (군당 n=9마리 동물)에 비히클 또는 엔토스플레티닙을 75mg/kg 또는 25 mg/kg으로 3일 동안 1일 2회 (BID) 경구 위관영양에 의해 처리하였다. 제3일째에, 동물은 염수 또는 빈크리스틴의 정맥내 투여를 받았고, 투여후 0.5, 2 또는 12시간에 혈장 및 종양 샘플을 수집하였다. 군당 추가의 12마리 동물에 비히클 또는 엔토스플레티닙을 계획된 용량 수준의 25 mg/kg 및 75 mg/kg BID로 19일 (연구 제16일에 시작하여) 동안 경구 위관영양에 의해 처리하고, 엔토스플레티닙 시작 후 제3일째 (연구 제19일)에 시작하여 3회 용량의 염수 또는 빈크리스틴 (0.5 mg/kg 및 0.15 mg/kg 7일마다 (Q7D))을 정맥내 투여하였다. 75 mg/kg BID 용량 수준의 엔토스플레티닙을 6.5일 동안 투여하고, 이어서 투여로부터 제3일째에 수집한 혈장 샘플에서 측정된, 계획된 것보다 더 높은 혈장 농도 및 0.5 mg/kg 빈크리스틴으로 공처리한 군에서의 체중 감소로 인해 50 mg/kg BID로 감소시켰다. 이 용량 수준은 75/50 mg/kg으로 지정된다.

[0225] 효능을 종양 부피 측정에 의해 평가하였다. 엔토스플레티닙 및 빈크리스틴의 혈장 수준을 엔토스플레티닙 투여로부터 제3일째 (제19일) 및 투여 마지막 날 (제32일)에 평가하였다. 내약성을 매일의 관찰, 체중 (1주에 3회) 및 연구 종료 시의 순환 혈액 세포 계수에 의해 평가하였다.

[0226] 평가된 모든 용량 수준 및 조합은 75 mg/kg 엔토스플레티닙의 50 mg/kg으로의 용량 감소 후에 허용되었다. 25 및 50 mg/kg BID 엔토스플레티닙의 투여는 연구 종료 시의 혈장 농도가 C_{min} (최저)에서, 각각 SYK 억제에 대한 시험관내 퍼바나데이트-자극된 마우스 전혈 EC_{50} 및 EC_{80} 값을 초과하도록 하였다. 0.15 및 0.5 mg/kg 둘 다로 투여된 빈크리스틴은 종양 성장의 유의한 억제를 가져왔다. 25 또는 75/50 mg/kg으로 단독 투여된 엔토스플레티닙은 종양 성장을 억제하였지만 빈크리스틴에 의해 관찰된 경우보다 더 적은 정도로 억제하였다.

[0227] 75/50 mg/kg 수준의 엔토스플레티닙의 추가는 빈크리스틴 단독에 비해 종양 성장 억제의 유의한 개선을 가져왔으며, 여기서 % 종양 성장 억제 (TGI)는 0.5 mg/kg 빈크리스틴에 대해 85%에서 96%로, %TGI는 0.15 mg/kg 빈크리스틴에 대해 42%에서 71%로 증가하였다. 빈크리스틴의 용량에 25 mg/kg 엔토스플레티닙의 추가는 종양 성장 억제를 유의하게 증가시키지 않았다. 엔토스플레티닙 또는 빈크리스틴을 단일 작용제로서 받은 군은 완전 또는 부분 퇴행을 나타내지 않았지만, 75/50 mg/kg 엔토스플레티닙과 0.5 mg/kg 빈크리스틴과의 조합을 받은 마우스의 50%는 부분 반응을 나타냈고 8%는 완전 퇴행을 나타냈고 8%는 연구 종료 시에 종양이 없었다. 엔토스플레티닙 및 빈크리스틴 단독 및 조합의 종양 성장 억제 및 내약성이 하기 표에 요약되어 있다.

[0228] 허용 용량의 엔토스플레티닙 및 빈크리스틴에 의한 효능의 개요

처리 (군 번호)	제 31 일 % 종양 성장 억제 [a]	유의도 (P 값)
ENTO 에 대한 비히클 BID + VCR 에 대한 비히클 Q7Dx3 (1)	NA[b]	
ENTO 75/50 mg/kg BID + VCR 에 대한 비히클 Q7Dx3 (2)	39	비히클에 대해 <0.00001
ENTO 25 mg/kg BID + VCR 에 대한 비히클 Q7Dx3 (3)	20	비히클에 대해 0.0455
ENTO 에 대한 비히클 + VCR 0.5 mg/kg Q7Dx3 (4)	85	비히클에 대해 <0.00001
ENTO 에 대한 비히클 + VCR 0.15 mg/kg Q7Dx3 (5)	42	비히클에 대해 <0.00001
ENTO 75/50 mg/kg BID + VCR 0.5 mg/kg Q7Dx3 (6)	96	VCR 0.5 mg/kg 에 대해 0.001
ENTO 25 mg/kg BID + VCR 0.5 mg/kg Q7Dx3 (7)	90	VCR 0.5 mg/kg 에 대해 0.3866
ENTO 75/50 mg/kg BID + VCR 0.15 mg/kg Q7Dx3 (8)	71	VCR 0.15 mg/kg 에 대해 <0.00001
ENTO 25 mg/kg BID + VCR 0.15 mg/kg Q7Dx3 (9)	58	VCR 0.15 mg/kg 에 대해 0.0754

[0229]

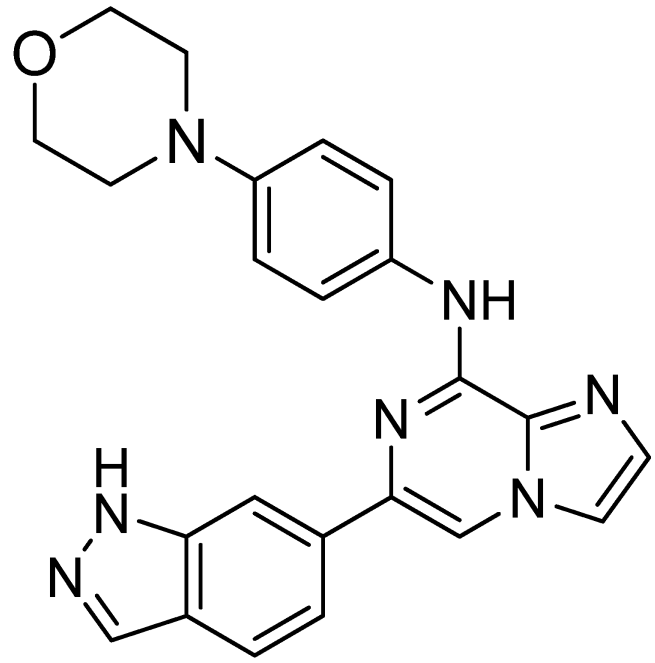
[0230] a 종양 성장 억제의 백분율 (%TGI)은 평균 처리군 종양 값의 델타를 평균 대조군 종양 값의 델타로 나눈 다음 (백분율로 표현됨) 100%에서 차감한 것을 사용하여 계산되었다.

[0231] b NA는 이것이 대조군이기 때문에 적용되지 않는다.

[0232] SU-DHL-10 피하 이종이식편을 보유하는 동물에게 엔토스플레티닙과 빈크리스틴과의 조합을 투여한 것은, SYK의 EC_{80} 최저 커버리지 계산치를 가져오는 용량의 엔토스플레티닙이 종양 성장 억제의 유의한 증가, 뿐만 아니라 엔토스플레티닙 또는 빈크리스틴 처리 단독을 사용한 경우의 0% 부분 종양 퇴행과 비교하여 50% 부분 종양 퇴행으로의 증가와 8% 완전 퇴행을 유발하였다는 것을 입증하였다.

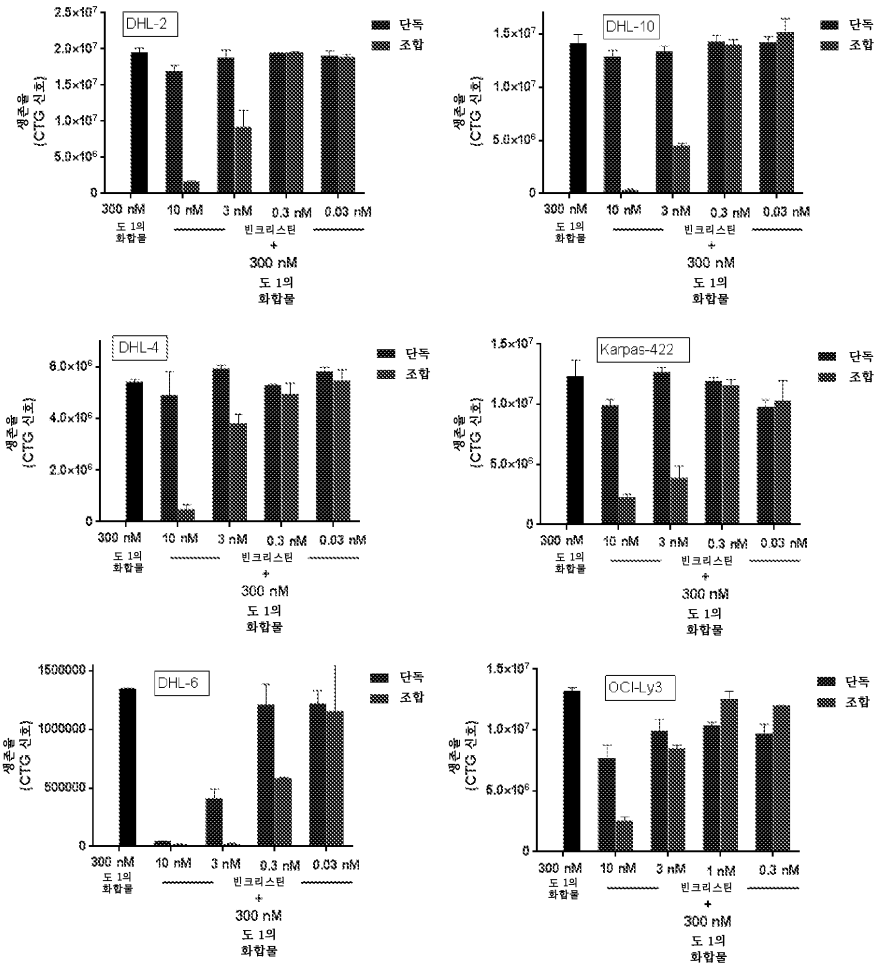
도면

도면1



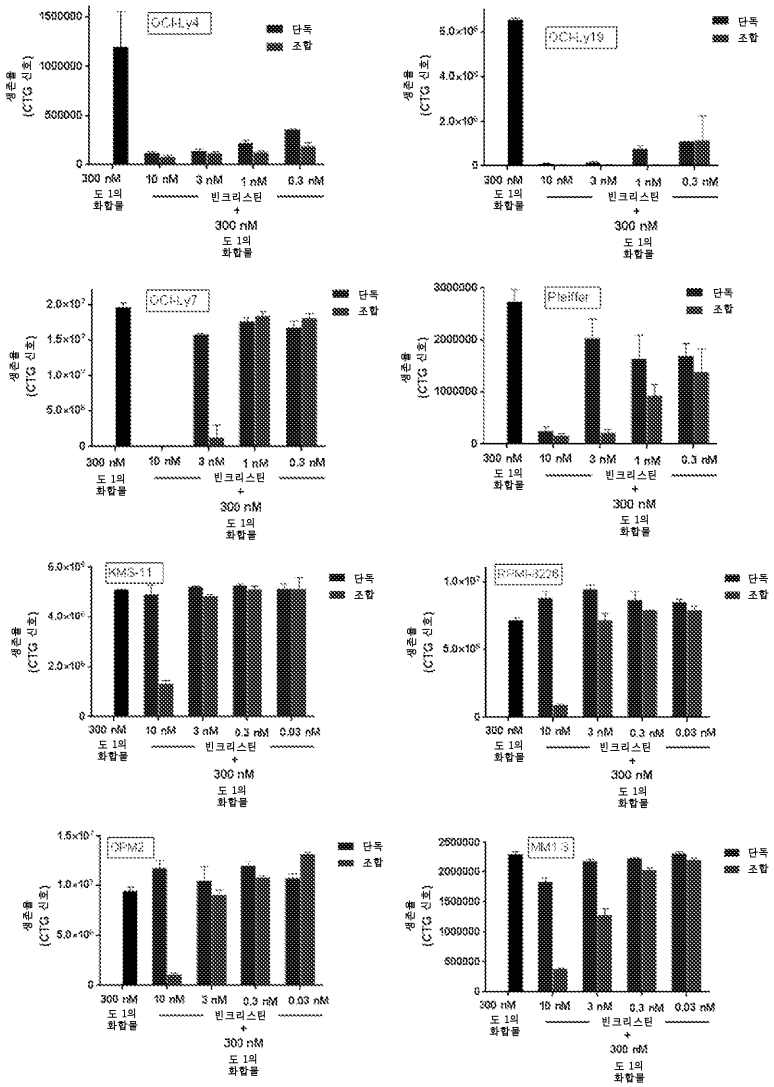
도면2i

도 2 (a) – 2(f)


DHL-2
DHL-10
DHL-4
Karpas-422
DHL-6
OCI-Ly3
단독
조합
생존율 (CTG 신호)
300 nM 도 1의 화합물
10 nM
3 nM
1 nM
0.3 nM
0.03 nM
빈크리스틴 + 300 nM 도 1의 화합물

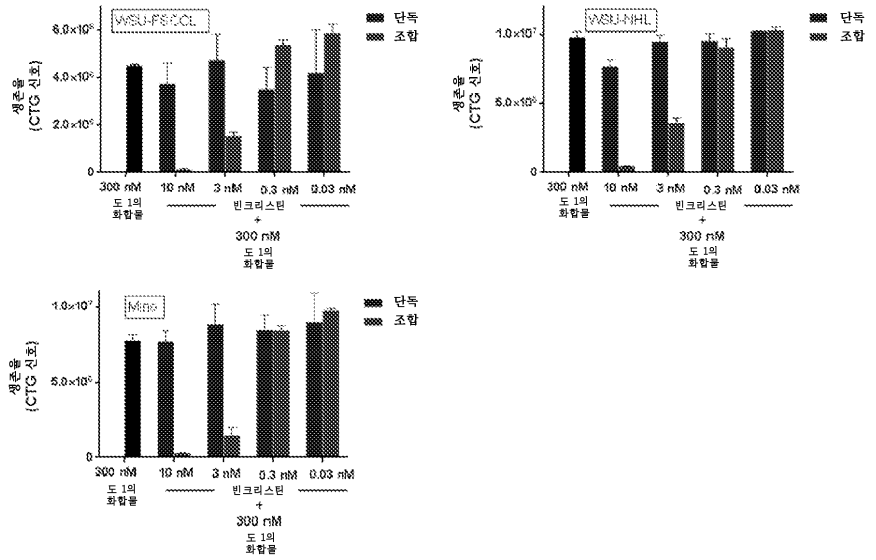
도면2ii

도 2(g)- 2(n)

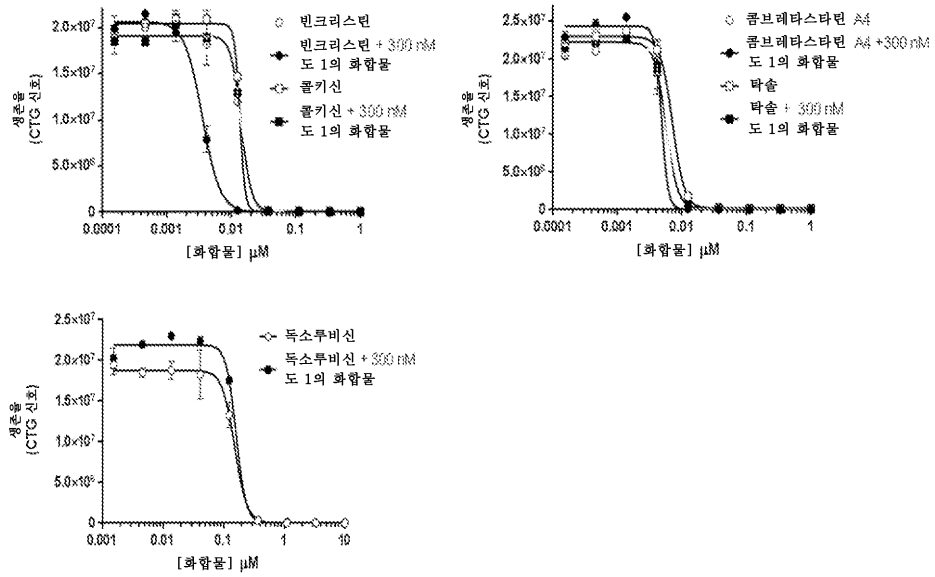

OCI-Ly4
OCI-Ly19
OCI-Ly7
Pfeiffer
KMS-11
RPMI-8226
OPM2
MM1.S
단독
조합
생존율 (CTG 신호)
300 nM 도 1의 화합물
10 nM
3 nM
1 nM
0.3 nM
0.03 nM
빈크리스틴 + 300 nM 도 1의 화합물

도면2iii

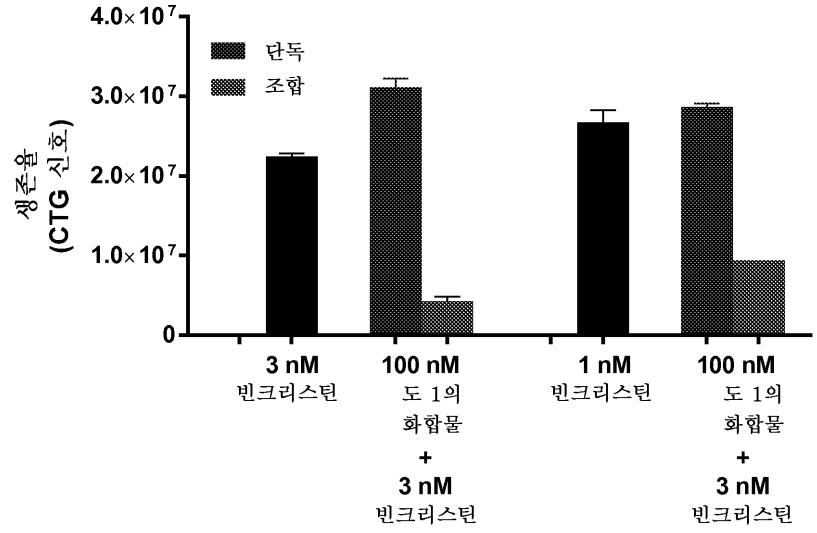
도 2(o) – 2(q)



도면3

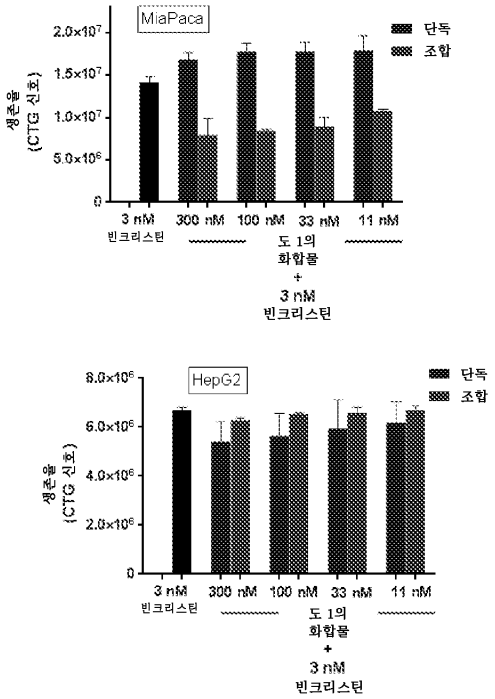


도면4

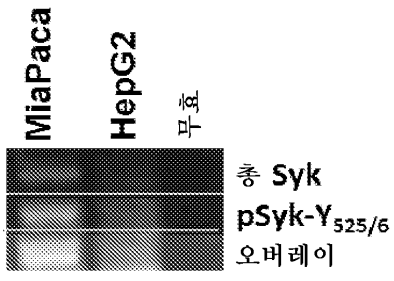


도면5

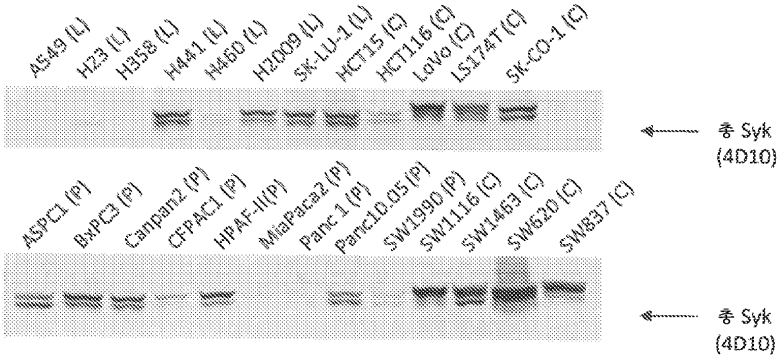
도 5(a) – 5(b)



도면6



도면7


A549 (L)
H23 (L)
H358 (L)
H441 (L)
H460 (L)
H2009 (L)
SK-LU-1 (L)
HCT15 (C)
HCT116 (C)
LoVo (C)
LS174T (C)
SK-CO-1 (C)
총 Syk
(4D10)
ASPC1 (P)
BxPC3 (P)
Capan2 (P)
CFPAC1 (P)
HPAF-II(P)
MiaPaCa2 (P)
Panc 1 (P)
Panc10.05 (P)
SW1990 (P)
SW1116 (C)
SW1463 (C)
SW620 (C)
SW837 (C)
총 Syk
(4D10)