

(72) 발명자

치아오, 주디 에이치.

미국 뉴저지주 07922 버클리 하이츠 세더 그린 래
인 110

켈리, 더블유. 케빈

미국 코네티컷주 06437 구일포드 앤드류스 라인
420

특허청구의 범위

청구항 1

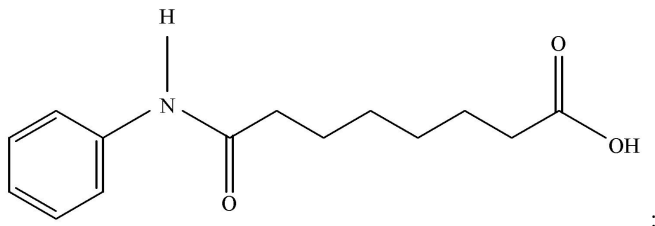
메탄올 및 물의 혼합물로부터 수베로일아닐리드 히드록삼산(suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA)의 조질 제조물을 재결정화하는 단계를 포함하는, 수베로일아닐리드 히드록삼산(SAHA)의 제조 방법.

청구항 2

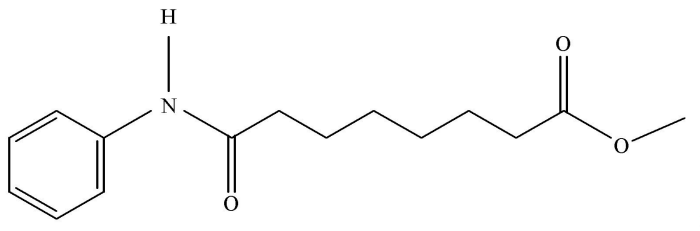
제1항에 있어서, 메탄올 및 물의 혼합물이 메탄올/물의 2:1 부피비의 혼합물인 방법.

청구항 3

a. 수베르산을 아닐린과 반응시켜 하기 구조를 갖는 수베르아닐산(suberanilic acid) 또는 그의 염을 형성하는 단계:



b. 상기 수베르아닐산을 메탄올과 반응시켜 하기 구조를 갖는 메틸 수베르아닐레이트를 형성하는 단계:



c. 상기 메틸 수베르아닐레이트를 히드록실아민 히드록로라이드와 반응시켜 반응 혼합물 중에 조질 수베로일아닐리드 히드록삼산(SAHA)을 형성하는 단계; 및

d. 상기 SAHA의 조질 제조물을 메탄올 및 물의 혼합물로부터 재결정화하는 단계를 포함하는, 수베로일아닐리드 히드록삼산(SAHA)의 합성 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 메탄올 및 물의 혼합물이 메탄올/물의 2:1 부피비의 혼합물인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 단계 c가,

- (1) 소듐 메톡사이드를 반응 혼합물에 첨가하여 용액을 얻는 단계; 및
- (2) 상기 용액에 빙초산을 첨가하여 조질 수베로일아닐리드 히드록삼산을 포함하는 침전물을 형성하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

관련 출원의 참조

<1>

<2> 본 출원은 2002. 3. 4. 출원된 미국 가출원번호 60/361,759를 우선권 주장하며, 상기 가출원의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함한다.

<3> **정부 관련 진술**

<4> 본 출원은 미국 국립암연구소에 의해 정부보조(1R21 CA 096228-1)를 받았으며, 미국 정부는 본 발명의 일정한 권리를 가진다.

<5> **발명의 기술분야**

<6> 본 발명은 강력한 HDAC 저해제를 함유하는 약학적 조성물을 투여함으로써 신생(neoplastic) 세포의 말단 분화, 세포 성장 중단 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도하고, 및/또는 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 저해하는 방법을 제공한다. 본 발명의 약학적 조성물의 경구 제제는 높은 생체이용률(bioavailability)과 같은 양호한 약동학적 프로파일을 가지며, 놀랍게도 연장된 시간에 걸쳐 활성 화합물의 높은 혈중 농도를 가져온다.

배 경 기 술

<7> 본 명세서에 걸쳐 다양한 문헌들이 괄호안의 아라비아 숫자로 참조되었다. 이들 문헌의 전체 인용은 명세서 청구범위 앞에서 찾을 수 있다. 이들 문헌의 기재 내용은 본 발명에 속한 업계의 종래기술을 더 자세히 기술하기 위해 본 발명의 참조문헌으로 포함된다.

<8> 암(cancer)는 세포의 집단이 정상적으로 증식과 분화를 지배하는 제어 메커니즘에 다양한 정도로 반응하지 않게 되는 질병이다. 수년동안 다음과 같이 암의 화학요법 치료를 위한 두가지 전략이 있어 왔다: a) 성 호르몬의 생성 또는 주변 작용을 방해함으로써 호르몬-의존성 종양 세포 증식을 차단하고; 및 b) 신생(neoplastic) 및 정상 세포 집단 둘다에 해를 주는 세포독성 물질에 직접 노출시킴으로써 암세포를 사멸한다.

<9> 또한, 암 요법은 신생 세포의 말단 분화를 유도함으로써 시도될 수 있다(1). 세포 배양 모델에서, 분화는 환경 AMP 및 레티노산(2,3), 아플라투비신 및 다른 안트라사이클린(4)을 포함하는 다양한 자극에 세포를 노출시킬 때 기록되었다.

<10> 종양학 분야의 많은 발전에도 불구하고, 대부분의 고형암은 진행된 단계에서 치료불가능으로 남아있다. 대부분의 경우에 세포독성 요법이 사용되고 있으나, 큰 임상적 이점도 없이 환자에게 심각한 사망율을 종종 유발한다. 진행된 악성종양을 치료하고 제어하기 위해 좀더 덜 독성이고 더 특이적인 약제가 개발되고 있다.

<11> 신생적(neoplastic) 형질전환(transformation)이 필연적으로 암세포의 분화능을 파괴하지는 않는다는 많은 증거들이 있다(1,5,6). 증식의 정상적 조절인자에 응답하지 않고 분화 프로그램의 발현이 차단된 것으로 보여진 종양 세포들이 아직 복제를 중단하고 분화가 유도될 수 있는 많은 예들이 있다. 몇몇 비교적 단순한 극성 화합물(5,7-9), 비타민 D 및 레티노산의 유도체들(10-12), 스테로이드 호르몬(13), 성장 호르몬(6,14), 프로테아제(15,16), 종양 프로모터(17,18), 및 DNA 또는 RNA 합성 저해제(4,19-24)를 포함하는 다양한 약제들이 다양한 형질전환 세포주 및 1차 인간 종양 이식편이 더욱 분화된 특성을 발현하도록 유도할 수 있다.

<12> 초기 연구들은 다수의 형질전환 세포주에서 유효한 분화 유도인자인 일련의 극성 화합물을 동정하였다(8,9). 이들 중에서, 가장 효과적인 유도인자는 하이브리드 극성/비극성 화합물 N,N'-헥사메틸렌 비스아세타미드(HMBA)이었다(9). 쥐과 적백혈병 세포(MELC)가 암유발성을 억제하여 적혈구 분화를 거치도록 유도하기 위한 극성/비극성 화합물의 사용은 형질전환 세포의 유도인자-매개된 분화를 연구하는 유용한 모델을 제공하였다(5,7-9). HMBA-유도된 MELC 말단 적혈구 분화는 다단계 프로세스이다. 배양에서 MELC(745A-DS19)에 HMBA를 첨가시, 10-12시간의 잠복기후에 말단 분화의 개시가 검출되었다. 상기 개시는 세포가 유도인자의 제거에도 불구하고 말단 분화를 발현할 수 있는 세포의 능력을 의미한다(25). HMBA에 계속적 노출시, 분화하는 세포의 계속적 소집이 가능하다. 본 발명자들은 비교적 낮은 레벨의 빈크리스틴에 내성이된 MELC 세포주가 HMBA의 유도 작용에 현저하게 더 민감하게 되고 거의 잠속기 없이 분화될 수 있다는 것을 보고하였다(26).

<13> HMBA는 다양한 세포주에서 분화와 일치하는 표현형의 변화를 유도할 수 있다(5). 약물-유도된 효과의 특성들은 쥐과 적백혈병 세포 시스템(MELC)에서 광범위하게 연구되었다(5,25,27,28). 분화의 MELC 유도는 시간 및 농도 둘다에 의존적이다. 대부분의 균주에서 시험관내(in vitro) 효과를 나타내는 데 필요한 최소 농도는 2 내지 2 mM이고, 계속된 약물 노출 없이 실질적 비율(>20%)의 집단에서 분화를 유도하는 데 일반적으로 필요한 연속노출의 최소기간은 약 36시간이다.

<14> HMBA 작용의 주요 표적은 알려지지 않았다. 단백질 카이네이즈 C가 유도인자-매개된 분화의 패스웨이에 관여한

다는 증거가 있다(29). 시험관내 연구는 인간 암의 치료에 세포분화(cytodifferentiation) 약제로서 HMBA의 능력을 평가하는 기초를 제공하였다(30). HMBA를 가지고 한 여러 임상 I상 시험이 완료되었다(31-36). 임상시험은 이 화합물이 암 환자에서 치료적 응답을 유도할 수 있다는 것을 보여주었다(35,36). 그러나, 이들 임상 I상 시험은 또한 HMBA의 잠재적 효능이 최적 혈중 농도의 성취를 방해하는 투여량-관련 독성과 연장된 기간에 걸쳐 다량의 약제의 정맥내 투여의 필요성에 의해 일부 제한된다는 것을 증명하였다.

<15> 비극성 연결에 의해 분리된 극성 기를 갖는 HMBA 관련된 다수의 화합물이 물 기초로 HMBA 만큼 활성이거나(37) 100배 더 활성이라는 것(38)이 보고되었다. 그러나, HMBA와 관련 화합물과 같은 대칭적 이중체는 최고의 세포 분화 약제는 아니라고 밝혀졌다.

<16> 예기치 않게 가장 좋은 화합물은 메틸렌 기의 유연성 사슬에 의해 분리된 두개의 극성 말단기를 가지고 극성 말단기중 하나 또는 둘다가 큰 소수성 기라는 것이 밝혀졌다. 바람직하게는, 극성 말단기는 서로 다르고 하나만 이 큰 소수성 기이다. 이들 화합물은 예기치 않게 HMBA보다 천배 더 활성이고 HMBA 관련 화합물보다 수십배 더 활성이다.

<17> 이 클래스의 약제에 속하는 수베로일아닐리드 하이드록시아미드 산(SAHA)과 같은 히스톤 디아세틸라제 저해제는 종양 세포의 성장 정지, 분화 및/또는 아파토시스를 유도하는 능력을 가진다(39). 이들 화합물은 동물에서 종양 성장의 저해에 유효한 투여량에서 독성을 나타내지 않는 것으로 보아, 신생 세포가 악성이 되는 능력에 고유한 메커니즘을 표적으로 한다(40). 히스틴 아세틸화 및 탈아세틸화가 세포내 전사 조절이 달성되는 메커니즘이라는 여러 증거가 있다(41). 이들 효과는 뉴클레오솜에서 코일된 DNA에 대한 히스톤 단백질의 친화도를 변화시키는 크로마틴의 구조 변화를 통해 일어나는 것으로 생각된다. 뉴클레오솜에는 확인된 5가지 유형의 히스톤이 있다(H1, H2A, H2B, H3 및 H4로 명명). 각 뉴클레오솜은 그 코어안에 각각 두개씩의 히스톤 유형을 가지고 있는데, 단지 H1은 뉴클레오솜 구조의 바깥 부분에 홀로 존재한다. 히스톤 단백질이 저아세틸화되었을때, DNA 포스페이트 골격에 대한 히스톤이 더 큰 친화성이 있다고 믿어진다. 이 친화성은 DNA가 히스톤에 의해 단단히 결합되게 하여, DNA에 전사 조절 요소 및 기계가 접근할 수 없도록 한다. 아세틸화 상태의 조절은 두가지 효소 복합체, 히스톤 아세틸 트랜스퍼라제(HAT)와 히스톤 디아세틸라제(HDAC)사이의 활성의 균형에 의하여 일어난다. 저아세틸화된 상태는 관련 DNA의 전사를 저해한다고 생각된다. 이 저아세틸화된 상태는 HDAC 효소를 포함하는 큰 다중단백질 복합체에 의해 촉매된다. 구체적으로, HDAC은 크로마틴 코어 히스톤으로부터 아세틸 기의 제거를 촉매한다고 보여진다.

<18> SAHA에 의한 HDAC의 저해는 X-레이 결정학 연구에 의해 증명된 바에 따르면 효소의 촉매부위와의 직접적 상호작용을 통해 일어난다고 생각된다(42). HDAC 저해의 결과는 계놈에 대한 일반화된 효과를 가진다고 생각되지 않고, 단지 계놈의 작은 서브세트에 영향을 준다고 믿어진다(43). HDAC 저해제와 함께 배양된 악성 세포주를 이용한 DNA 마이크로어레이에 의해 제공된 증거는 그 생산물이 바뀌는 소수의(1-2%)의 유전자가 있다는 것을 보여준다. 예컨대, 배양시 HDAC 저해제로 처리된 세포는 사이클린-의존성 카이네이즈 저해제 p21의 일관된 유도를 보여준다(44). 이 단백질은 세포 사이클 중지에 중요한 역할을 한다. HDAC 저해제는 p21 유전자의 영역에 시스톤의 고아세틸화된 상태의 증폭과 그로 인한 유전자에 전사 기계가 접근가능하게 되어 p21의 전사율이 증가된다고 생각된다. HDAC 저해제에 의해 발현이 영향받지 않는 유전자들은 지역적으로 연합된 히스톤의 아세틸화에 변화를 나타내지 않는다(45).

<19> HAT 또는 HDAC 활성의 파괴가 악성 표현형의 발달에 관여한다는 여러 예시가 보여진다. 예컨대, 급성 전골수구 백혈병에서, PML 및 RAR 알파의 융합에 의해 생성된 종양단백질이 HDAC의 소집을 통해 특정 유전자 전사를 억제한다고 나타난다(46). 이 방식에서, 신생 세포는 분화를 완료할 수 없고 백혈병 세포주의 과대 증식을 초래한다.

<20> 본 발명자들의 일부에 부여된 미국 특허번호 5,369,108, 5,932,616, 5,700,811, 6,087,367 및 6,511,990는 신생 세포의 말단 분화를 선택적으로 유도하는데 유용한 화합물들을 개시하고 있는데, 그 화합물들은 메틸렌 기의 유연성 사슬 또는 견고한 페닐 기에 의해 분리된 두개의 극성 말단기를 가지며 그 극성 말단기중 하나 또는 둘다는 큰 소수성 기이다. 일부 화합물은 제1 소수성 기와 같은 분자 말단에 추가적 큰 소수성 기를 가지고 있으며, 이는 효소적 측정에서 약 100배, 세포 분화 측정에서 약 50배 분화 활성을 증가시킨다. 본 발명의 방법 및 약학적 조성물에서 사용된 화합물을 합성하는 방법은 상기 특허들에 전부 기재되어 있으며, 그 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

<21> 상기 특허들은 HDAC 저해제의 특정 경구 제제 또는 인용된 화합물의 특정 투여량 및 투여 스케줄을 개시하고 있지 않다. 중요하게, 상기 특허들은 연장된 시간에 걸쳐서 활성 화합물의 높은 혈중 농도를 가져오는 고 생체이

용물과 같은 바람직한 약동학적 프로파일을 개시하고 있지 않다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <22> 본 발명의 화합물들은 신생 세포의 말단 분화를 선택적으로 유도하여 환자의 종양 치료를 돕는데 유용할 것이다. 따라서, 이들 화합물의 적합한 투여량과 투여 스케줄을 개발하고, 연장된 시간에 걸쳐 활성 화합물의 안정되고 치료적으로 유효한 혈중 농도를 일으킬 수 있는 제제, 바람직하게는 경구 제제를 개발할 필요성이 절실하다.

과제 해결수단

<23> 발명의 요약

- <24> 본 발명은 HDAC 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 개체에게 유효한 양만큼 투여하는 것을 포함하는, 개체의 생체내 (in vivo)에서 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 방법을 제공한다.
- <25> 본 발명은 또한 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도함으로써, 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법, 그리고 HDAC 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 개체에게 유효한 양만큼 투여함으로써 개체의 생체내에서 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시킴으로써 종양세포의 분화를 유도하는 방법을 제공한다.
- <26> 본 발명은 SAHA 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 개체에게 유효한 양만큼 투여하는 것을 포함하는, 개체의 생체내에서 수베로일아닐라이드 히드록삼산(SAHA)의 평균 혈장 농도를 약 10 nM 이상으로 투여 후에 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 방법을 제공한다.
- <27> 본 발명은 또한 SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 개체에게 유효한 양만큼 투여함으로써 개체의 생체내에서 수베로일아닐라이드 히드록삼산(SAHA)의 평균 혈장 농도를 약 10 nM 이상으로 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시킴으로써, 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도하여 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법 및 종양세포의 분화를 유도하는 방법을 제공한다.
- <28> 본 발명은 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도하는데 유용한 화합물, 및/또는 히스톤 디아세틸라제(HDAC)의 강력한 억제제인 화합물을 포함하는, 경구투여에 적절한 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 미정질 (microcrystalline) 셀룰로오즈, 크로스카멜로오즈 소듐 (croscarmellose sodium), 및 스테아린산 마그네슘을 더 포함한다. 본 발명은 또한 SAHA, 미정질 셀룰로오즈, 크로스카멜로오즈 소듐, 및 스테아린산 마그네슘을 포함하는 경구투여용 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 제제의 활성 화합물의 경구 생체이용률은 매우 높다. 또한, 본 제제는 놀랍게도 연장된 시간동안 높고, 치료학적으로 유효한 혈중 농도를 생성시킨다. 본 발명은 또한 충실하게 따라하기 용이한 이러한 제제의 안전한 매일 투여 요법을 제공한다.
- <29> 본원에서 증명된 바와 같이, HDAC 저해제, 특히 수베로일아닐라이드 히드록삼산(SAHA)을 포함하는 경구 제제가 생체내에서 활성 화합물의 매우 높은 총 경구 생체이용률을 갖는다는 점이 놀랍게도 예기치 않게 밝혀졌다. 또한, 상기 제제는 연장된 기간, 예를 들어 10 내지 12시간에 걸쳐 예기치 못하게 높게 유지되는 활성 화합물의 높은 혈중 농도를 일으킨다. 본 발명의 경구 제제는, 한 측면으로는 HDAC 저해제의 높고 안정하며 지속되는 치료적으로 유효한 혈중 농도를 제공하고, 다른 한 측면으로는 경구 투여의 임의의 편리한 방식으로 환자에게 투여하기 쉬우므로, 특히 비경구 제제에 비해 많은 이점을 갖는다.
- <30> 따라서, 본 발명은 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 경구투여용 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직한 구현예에서, 투여 후 10 시간 이상의 시간동안 HDAC 억제제의 농도는 HDAC를 억

제하는데 효과적이다.

- <31> 바람직한 구현예에서, 본 발명은 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 SAHA의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 경구투여용 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직한 구현예에서, SAHA의 농도는 투여 후 10 시간 이상동안 HDAC를 억제하는데 효과적이다.
- <32> 본 발명이 제제는 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도하는데 유용하며, 따라서 환자의 종양 치료에 도움이 된다.
- <33> 따라서, 본 발명은 또한, 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 경구투여용 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 신생 세포의 최종 분화를 선택적으로 유도함으로써 개체의 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- <34> 또한, 본 발명은 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 경구투여용 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 신생 세포의 세포 성장 억제를 선택적으로 유도함으로써 개체의 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- <35> 또한, 본 발명은 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 경구투여용 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 신생 세포의 아포토시스를 선택적으로 유도함으로써 개체의 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- <36> 또한, 본 발명은 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 종양을 갖는 개체에게 종양세포의 분화를 유도하는 방법을 제공한다.
- <37> 또한, 본 발명은 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 히스톤 디아세틸라제의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- <38> 또한, 본 발명은 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 SAHA의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물을 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도함으로써 개체에서의 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- <39> 또한, 본 발명은 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 SAHA의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물을 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 종양을 갖고 있는 개체에서 종양 세포의 분화를 유도하는 방법을 제공한다.
- <40> 또한, 본 발명은 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 SAHA의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 경구투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- <41> 바람직한 구현예에서, SAHA 또는 HDAC 억제제를 환자에게 25-4000 mg/m²의 하루 총 투여량으로 투여한다. 또

다른 바람직한 구현예에서, SAHA 또는 임의의 HDAC 억제제를 200 mg의 하루 총투여량으로 투여한다. SAHA 또는 임의의 HDAC 억제제를 400 mg의 하루 총투여량으로 투여한다.

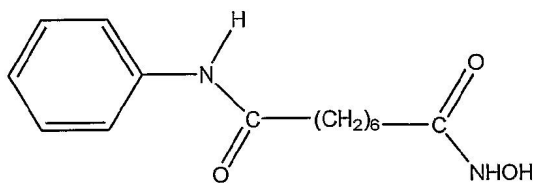
<42> 바람직한 한 구현예에서, 본 조성물은 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 HDAC 억제제(예: SAHA)의 평균 혈장 농도, 바람직하게는 약 10 nM 이상의 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 제공한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 약 10 nM 이상의 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 10 시간 이상의 시간동안 제공한다.

<43> 바람직한 한 구현예에서, 본 조성물은 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도할 수 있는, 또는 종양의 종양세포의 분화를 유도할 수 있는 HDAC 억제제(예: SAHA)의 평균 혈장 농도, 바람직하게는 약 2.5 μ M 이상의 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 제공한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 약 2.5 μ M 이상의 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 10 시간 이상의 시간동안 제공한다.

<44> 본 발명의 조성물은 경구투여에 적절한 임의의 단위 제형(액체 또는 고체)으로 제제화 할 수 있으며, 그러한 단위 제형으로는 예를 들어 펠렛, 정제, 코팅 정제, 캡슐, 젤라틴 캡슐, 액제, 현탁제, 또는 분산제가 있다. 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 젤라틴 캡슐의 형태이다.

<45> 담체 또는 희석제로서 통상적으로 사용되는 임의의 불활성 부형제를 본 발명의 제제화에 사용할 수 있으며, 예를 들어 검, 전분, 설탕, 셀룰로오스 물질, 아크릴레이트, 또는 그 혼합물이 있다. 바람직한 희석제는 미정질 셀룰로오스이다. 본 조성물은 또한 붕해제(예: 소듐 크로스카멜로오스) 및 활택제(예: 스테아린산 마그네슘)를 더 포함할 수 있고, 또한 결합제, 완충제, 프로테아제 억제제, 계면활성제, 가용화제, 가소제, 유화제, 안정화제, 증점제, 감미제, 필름형성제, 또는 그들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 제어방출 제제 또는 속방성 제제의 형태일 수 있다.

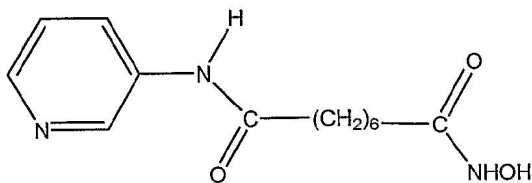
<46> 매우 다양한 HDAC 억제제가 본 발명의 조성물에 사용하기에 적절하다. 바람직한 구현예에서, HDAC 억제제는 수베로일아닐라이드 히드록삼산(SAHA)이다.



<47>

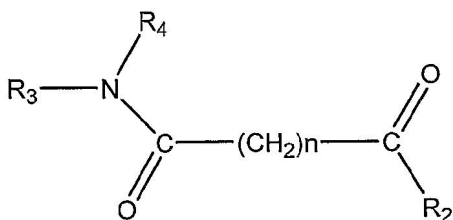
<48> 본 발명의 조성물에 사용하기에 적절한 HDAC 억제제의 다른 비제한적 예는 다음과 같다.

<49> 하기 화학식의 피록사미드(pyroxamide):



<50>

<51> 하기 화학식의 화합물:

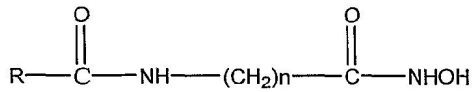


<52>

<53> 상기 화학식에서, R₃ 및 R₄는 독립적으로 치환 또는 비치환된, 분지 또는 비분지의 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 또는 피리딘기, 시클로알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 또는 피

리딘기이거나, R_3 및 R_4 는 함께 결합하여 피페리딘기를 형성하고; R_2 는 히들고시아미노기이며; n 은 5 내지 약 8의 정수이다.

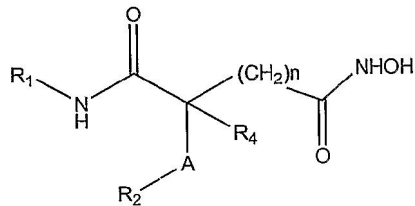
<54> 하기 화학식을 갖는 화합물:



<55>

<56> 상기에서, R 은 치환 또는 비치환된 페닐, 피페리딘, 티아졸, 2-피리딘, 3-피리딘, 또는 4-피리딘이며, n 은 약 4 내지 약 8의 정수이다.

<57> 하기 화학식을 갖는 화합물:



<58>

<59> 상기에서, A 는 아마이드 모이어티이고, R_1 및 R_2 는 각각 치환 또는 비치환된 아릴(예: 페닐), 아릴알킬(예: 벤질), 나프틸, 피리딘아미노, 9-퓨린-6-아미노, 티아졸아미노, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 피리딜, 퀴놀리닐, 또는 이소퀴놀리닐이고; R_4 는 수소, 할로젠, 페닐, 또는 시클로알킬 모이어티이며, n 은 3 내지 10의 정수이다.

<60> 또한, 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 생체내에서 히스톤 디아세틸라제를 억제하는데 효과적인 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물; 담체 또는 희석제로서 미정질 셀룰로오즈; 붕해제로서 크로스카멜로오즈; 및 활택제로서 스테아린산 마그네슘을 포함하는 경구투여용 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직한 구현예에서, HDAC 억제제는 수베로일아닐라이드 히드록삼산(SAHA)이다.

<61> 또한, 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 생체내에서 히스톤 디아세틸라제를 억제하는데 효과적인 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, 수베로일아닐라이드 히드록삼산(SAHA) 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물; 담체 또는 희석제로서 미정질 셀룰로오즈; 붕해제로서 크로스카멜로오즈 소듐; 및 활택제로서 스테아린산 마그네슘을 포함하는 경구투여용 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물 50-70 중량%; 담체 또는 희석제로서 미정질 셀룰로오즈 20-40%; 붕해제로서 크로스카멜로오즈 소듐 5-15%; 및 활택제로서 스테아린산 마그네슘 0.1-5%를 포함한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 SAHA를 약 50-200 mg 포함한다. 특히 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 젤라틴 캡슐의 형태를 갖는다.

<62> 본 발명은 또한 충실하게 따라하기 용이한 이러한 제제의 안전한 매일 투여 요법을 제공한다. 본 발명이 제제는 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도하는데 유용하다.

<63> 발명의 상세한 설명

<64> 본 발명은 HDAC 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 개체에게 유효한 양만큼 투여하는 것을 포함하는, 개체의 생체내에서 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 방법을 제공한다.

<65> 본 발명은 또한 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도함으로써, 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법, 그리고 HDAC 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 개체에게 유효한 양만큼 제공함으로써 개체의 생체내에서 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시킴으로써 종양세포의 분화를 유도하는 방법을 제공한다.

<66> 본 발명은 또한 SAHA 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능

한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 개체에게 유효한 양만큼 투여하는 것을 포함하는, 개체의 생체내에서 수베로일아닐라이드 히드록삼산(SAHA)의 평균 혈장 농도를 약 10 nM 이상으로 투여 후에 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 방법을 제공한다.

<67> 본 발명은 또한 SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 개체에게 유효한 양만큼 투여함으로써 개체의 생체내에서 수베로일아닐라이드 히드록삼산(SAHA)의 평균 혈장 농도를 약 10 nM 이상으로 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시킴으로써, 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아폽토시스를 선택적으로 유도하여 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법 및 종양세포의 분화를 유도하는 방법을 제공한다.

<68> 본 발명은 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아폽토시스를 선택적으로 유도하는데 유용한 화합물, 및/또는 히스톤 디아세틸라제(HDAC)의 강력한 억제제인 화합물을 포함하는, 경구투여에 적절한 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 미정질 셀룰로오즈, 크로스카멜로오즈 소듐(croscarmellose sodium), 및 스테아린산 마그네슘을 더 포함한다. 본 발명은 또한 SAHA, 미정질 셀룰로오즈, 크로스카멜로오즈 소듐, 및 스테아린산 마그네슘을 포함하는 경구투여용 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 제제의 활성 화합물의 경구 생체이용률은 매우 높다. 또한, 본 제제는 놀랍게도 연장된 시간동안 높고 치료학적으로 유효한 혈중 농도를 생성시킨다. 본 발명은 또한 충실하게 따라하기 용이한 이러한 제제의 안전한 매일 투여 요법을 제공한다.

<69> 본 발명의 제제에서의 활성 화합물의 경구 생체이용률은 매우 높다. 또한, 본 제제는 연장된 시간동안 활성 화합물의 높고 치료학적으로 유효한 혈중 농도를 예상치 않게 생성시킨다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 생체내에서 치료학적으로 유효한 양만큼 생성시키는, 충실하게 따라하기 용이한 이러한 제제의 안전한 매일 투여 요법을 제공한다. 본 발명의 제제는 또한 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아폽토시스를 선택적으로 유도하는데 유용하며, 따라서 환자의 종양 치료에 도움이 된다.

<70> 여기에서 입증된 바와 같이, 본 발명이 제공하는 약제학적 조성물은 개시 평균 혈장 농도(즉, 제제의 투여 직후 획득된 농도)를 생성시키며, 그 개시 평균 혈장 농도는 연장된 기간동안 예상치 않게 높은 농도를 유지한다. 활성성분이 거의 즉시 제거되는, 동일한 투여량을 갖는 비경구 제제(예: IV 제제)와 비교할 때, 경구 조성물은 활성 화합물의 평균 혈장 농도를 연장된 시간, 약 2 시간 이상, 보다 전형적으로는 10 시간 또는 12 시간 이상에 걸쳐 높게 유지한다. 전형적으로, 경구 투여 제제의 평균 혈장 농도는 12 시간 이상의 시간동안 개시 평균 혈장 농도의 50% 아래로 떨어지지 않는다.

<71> 본 발명이 발견되기 전까지, 여기 기재된 HDAC 억제제의 정맥 투여가 가장 효과적인 것으로 입증되었다. 화합물의 정맥 투여는 연속적으로, 즉 3 일 이상, 바람직하게는 5 일 이상과 같이 연장된 시간동안 수행되어야 한다. 이것은 이러한 치료를 받는 환자에게 매우 큰 부담이 된다는 것이 자명하다. 본 발명의 기대치 않은 놀라운 발견은 약물을 IV 주입에 의해 연속적으로 투여할 필요 없이 활성 화합물을 생체내에서 높고 지속적인 농도로 생성키는 경구 제형으로 제제화 하는 것을 가능하게 하며, 이는 치료를 받는 환자에게 현저한 이점을 제공하는 것이다.

<72> 따라서, 본 발명은 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 경구투여용 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직한 구현예에서, 투여 후 8 시간 이상의 시간동안 HDAC 억제제의 농도는 HDAC를 억제하는데 효과적이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 투여 후 10 시간 이상의 시간동안 HDAC 억제제의 농도는 HDAC를 억제하는데 효과적이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 투여 후 12 시간 이상의 시간동안 HDAC 억제제의 농도는 HDAC를 억제하는데 효과적이다.

<73> 바람직한 구현예에서, 본 발명은 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제하는데 효과적인 SAHA의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는, SAHA 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 경구투여용 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직한 구현예에서, 투여 후 8 시간 이상동안 SAHA의 농도는 HDAC를 억제하는데 효과적이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 투여 후 10 시간 이상의 시간동안 SAHA의 농도는 HDAC를 억제하는데 효과적이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 투여 후 12 시간 이상의 시간동안 SAHA의 농도는 HDAC를 억제하는데 효과적이다.

<74> 본 발명의 제제는 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아폽토시스를 선택적으로 유도하는데 유용하

며, 따라서 환자의 종양 치료에 도움이 된다.

- <75> 따라서, 본 발명은 또한, HDAC 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여함으로써, 생체내에서 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 것을 포함하는, 개체의 신생 세포의 최종 분화를 선택적으로 유도함으로써 개체의 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- <76> 본 발명은 또한, HDAC 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여함으로써, 생체내에서 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 것을 포함하는, 개체의 신생 세포의 세포 증식 억제를 선택적으로 유도함으로써 개체의 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- <77> 또한, 본 발명은 HDAC 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여함으로써, 생체내에서 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 것을 포함하는, 개체의 신생 세포의 아포토시스를 선택적으로 유도함으로써 개체의 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- <78> 또한, 본 발명은 HDAC 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여함으로써, 생체내에서 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서의 종양세포의 분화를 유도하는 방법을 제공한다.
- <79> 또한, 본 발명은 HDAC 억제제 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여함으로써, 생체내에서 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 것을 포함하는, 개체에서 히스톤 디아세틸라제의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- <80> 또한, 본 발명은 SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여함으로써, 생체내에서 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 SAHA 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 것을 포함하는, 개체의 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도함으로써 개체에서의 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- <81> 또한, 본 발명은 SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여함으로써, 생체내에서 SAHA 억제제의 평균 혈장 농도를 10 nM 이상으로 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 것을 포함하는, 개체의 신생 세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도함으로써 개체에서의 그러한 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- <82> 또한, 본 발명은 SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여함으로써, 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제할 수 있는 SAHA 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 것을 포함하는, 종양을 갖고 있는 개체에서 종양 세포의 분화를 유도하는 방법을 제공한다.
- <83> 또한, 본 발명은 SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여함으로써, 생체내에서 SAHA 억제제의 평균 혈장 농도를 10 nM 이상으로 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 것을 포함하는, 종양을 갖고 있는 개체에서 종양 세포의 분화를 유도하는 방법을 제공한다.
- <84> 또한, 본 발명은 SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여함으로써, 생체내에서 히스톤 디아세틸라제(HDAC)를 억제할 수 있는 SAHA 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 것을 포함하는, 개체의 히스톤 디아세틸라제의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

- <85> 또한, 본 발명은 SAHA 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 수화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 유효한 양만큼 개체에게 투여함으로써, 생체내에서 SAHA 억제제의 평균 혈장 농도를 10 nM 이상으로 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 생성시키는 것을 포함하는, 개체의 히스톤 디아세틸라제의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- <86> 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 HDAC 억제제(예: SAHA)의 평균 혈장 농도, 바람직하게는 약 10 nM 이상의 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 약 10 nM 이상의 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 8 시간 이상의 시간동안 제공한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 약 10 nM 이상의 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 10 시간 이상의 시간동안 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 약 10 nM 이상의 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 12 시간 이상의 시간동안 제공한다. 평균 혈장 농도의 비제한적 예는 약 10 nM, 25 nM, 40 nM, 45 nM, 50 nM, 100 nM, 1 μ M, 2 μ M, 2.5 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 25 μ M, 50 μ M, 100 μ M 등이 있다. 이러한 것들이 본 발명의 범위를 제한하지 않으며, 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 임의의 평균 혈장 농도가 적절하다는 것은 당업자에게 자명하다.
- <87> 하나의 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도할 수 있는 HDAC 억제제(예: SAHA)의 평균 혈장 농도, 바람직하게는 약 2.5 μ M 이상의 농도를 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 약 2.5 μ M 이상의 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 8 시간 이상의 시간동안 제공한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 약 2.5 μ M 이상의 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 10 시간 이상의 시간동안 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 약 2.5 μ M 이상의 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 투여 후 12 시간 이상의 시간동안 제공한다. 평균 혈장 농도의 비제한적 예는 약 10 nM, 25 nM, 40 nM, 45 nM, 50 nM, 100 nM, 1 μ M, 2 μ M, 2.5 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 25 μ M, 50 μ M, 100 μ M 등이 있다. 이러한 것들이 본 발명의 범위를 제한하지 않으며, 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 유도할 수 있는 임의의 평균 혈장 농도가 적절하다는 것은 당업자에게 자명하다.
- <88> 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 종양을 갖는 개체의 종양세포의 분화를 유도하는데 효과적인 HDAC 억제제(예: SAHA)의 평균 혈장 농도를 개체에게 투여 후 2 시간 이상의 시간동안 제공한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 종양을 갖는 개체의 종양세포의 분화를 유도하는데 효과적인 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 개체에게 투여 후 8 시간 이상의 시간동안 제공한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 종양을 갖는 개체의 종양세포의 분화를 유도하는데 효과적인 HDAC 억제제의 평균 혈장 농도를 개체에게 투여 후 약 10 시간 이상의 시간동안 제공한다. 평균 혈장 농도의 비제한적 예는 약 10 nM, 25 nM, 40 nM, 45 nM, 50 nM, 100 nM, 1 μ M, 2 μ M, 2.5 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 25 μ M, 50 μ M, 100 μ M 등이 있다. 이러한 것들이 본 발명의 범위를 제한하지 않으며, 종양에서 종양세포의 분화를 유도할 수 있는 임의의 평균 혈장 농도가 적절하다는 것은 당업자에게 자명하다.
- <89> 본 발명의 방법은 인 비트로 및 생체내에서 실시하기에 적절하다. 본 방법을 인 비트로에서 실시한다면, 세포를 화합물과 함께 배양함으로써 세포를 화합물과 접촉시킬 수 있다. 세포와 접촉하는 화합물의 농도는 약 1 nM 내지 25 mM이어야 하며, 예를 들어 약 10 nM 내지 약 1 mM, 약 40 nM 내지 약 0.5 mM 이어야 한다. 특정 투여량의 비제한적 예는 약 10 nM, 25 nM, 40 nM, 45 nM, 50 nM, 100 nM, 1 μ M, 2 μ M, 2.5 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 25 μ M, 50 μ M, 100 μ M 등이 있다. 이러한 농도는 개별적인 화합물 및 신생세포의 상태에 의존한다.
- <90> 본 발명의 방법을 인 비트로에서 실시할 수 있다고 하더라도, 신생세포의 최종 분화, 세포 성장 억제, 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도할 수 있는 방법의 바람직한 구현예는, 세포를 생체내로 화합물과 접촉시키는 것 즉, 치료가 필요한 신생세포 또는 종양세포를 갖고 있는 환자에게 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- <91> 본 발명의 방법은 또한 개체의 신생세포에게 항종양제에 대한 내성을 부여하기 위해 개체에게 항종양제를 우선 투여한 다음, 그러한 세포의 최종 분화, 세포 성장 억제 및/또는 아포토시스를 선택적으로 유도하는데 효과적인 본 발명의 임의의 조성물을 유효한 양만큼 투여하는 것을 포함한다.
- <92> 항종양제는 알킬화제, 대사길항제, 호르몬제, 항생제, 콜키친, 빈카 알칼로이드, L-아스파라기나제, 프로카르바진, 히드록시우레아, 미토탄, 니트로소우레아, 또는 이미다졸 카르복사미드와 같은 수많은 화학요법제 중의 하나일 수 있다. 적절한 약물은 튜블린의 탈분극을 촉진하는 약물이다. 바람직하게는, 항종양제는 콜키친 또는 빈카 알칼로이드이며; 특히 바람직하게는 빈블라스틴 및 빈크리스틴이다. 항종양제가 빈크리스틴인 구현예에서, 세포는 바람직하게는 약 5 mg/ml의 농도에서 내성을 갖도록 처리한다. 세포를 항종양제에 내성을

갖도록 처리하는 것은 세포를 약 3일 내지 5일간 약물과 접촉시킴으로써 이루어질 수 있다. 세포를 상기 임의의 화합물과 접촉시키는 것은 앞서 기재한 바와 같이 수행한다. 상기 화학요법제 이외에, 상기 화합물을 방사선 치료와 함께 투여할 수 있다.

<93> 본 발명은 또한 환자에게 상기 본 발명의 임의의 조성물을 신생세포의 최종 분화를 선택적으로 유도하는데 효과적인 유효한 양만큼 투여하는 것을 포함하는, 신생세포의 증식이 특징인 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

<94> 본 발명의 방법은 인간 환자의 치료를 위한 것이다. 그러나, 본 발명의 방법은 다른 포유류의 종양을 치료하는데 효과적일 것이다. 용어 종양은, 폐암, 급성 림프양 골수종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 방광 흑색종, 신장암, 유방암, 전립선암, 난소암, 또는 결정직장암과 같은 신생세포의 증식에 의해 유발되는 임의의 암을 포함한다.

<95> 약제학적 조성물의 투여는 경구로 하루에 1회, 하루에 2회, 하루에 3회 등으로 투여할 수 있는 단위 제형으로 수행할 수 있다. 현재 바람직한 구현에는 하루에 1회, 하루에 2회, 및 하루에 3회 투여하는 것이다.

<96> 히스톤 디아세틸라제 및 히스톤 디아세틸라제 억제제

<97> 여기에 사용된 용어, 히스톤 디아세틸라제(HDACs)는 뉴클레오솜 핵 히스톤의 아미노 말단에 있는 라이신 잔기로부터 아세틸기의 제거를 촉진하는 효소이다. 그와 같이, HDACs는 히스톤 아세틸 트랜스퍼라제(HATs)와 함께 히스톤의 아세틸화 상태를 조절한다. 히스톤의 아세틸화는 유전자 발현에 영향을 주며, 히드록삼산계 하이브리드 극성 화합물인 수베로일아닐라이드 히드록삼산(SAHA)과 같은 HDACs 억제제는 인 비트로에서 형질전환 세포의 증식 억제, 분화, 및/또는 아포토시스를 유도하고 생체내에서 종양의 증식을 억제한다. HDACs는 구조 상동성에 기초하여 세 개의 클래스로 분류될 수 있다. 클래스 I HDACs(HDACs 1, 2, 3 및 8)은 효모 RPD3 단백질과 유사하고, 핵에 위치하며, 전사 억제보조인자(co-repressor)와 결합된 복합체에서 발견된다. 클래스 II HDACs(HDACs 4, 5, 6, 7, 및 9)은 효모 HDA1 단백질과 유사하고, 핵 및 세포질 하부세포기관에 위치한다. 클래스 I 및 II HDACs 모두는 SAHA와 같은 히드록삼산계 HDAC 억제제에 의해 억제된다. 클래스 III HDACs는 효모 SIR2 단백질과 관련이 있는 구조적으로 거리가 있는 클래스인 NAD 의존 효소를 형성하며, 히드록삼산계 HDAC 억제제에 의해 억제되지 않는다.

<98> 여기에 사용된 용어 히스톤 디아세틸라제 억제제 또는 HDAC 억제제는 생체내, 인 비트로, 또는 양쪽 모두에서 히스톤의 탈아세틸화를 억제할 수 있는 화합물이다. 그와 같이, HDAC 억제제는 하나 이상의 히스톤 디아세틸라제의 활성을 억제한다. 하나 이상의 히스톤의 탈아세틸화를 억제한 결과로서, 아세틸화 히스톤의 증가가 일어나며 아세틸화 히스톤의 축적은 HDAC 억제제의 활성을 평가하기 위한 적절한 생물학적 마커이다. 그러므로, 아세틸화 히스톤의 축적을 억제할 수 있는 방법은 관심이 있는 화합물의 HDAC 억제 활성을 결정하는데 이용될 수 있다. 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 화합물은 또한 다른 물질과 결합할 수 있으며, 그것만으로 효소와 같이 다른 생물학적으로 활성이 있는 분자를 억제할 수 있다고 해석된다. 본 발명의 화합물은 상기 나타낸 임의의 히스톤 디아세틸라제 또는 임의의 다른 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있다고 해석된다.

<99> 예를 들어, HDAC 억제제를 투여받는 환자에서, HDAC 억제제로 치료된 조직에서만 아니라 말초 단핵 세포에서 아세틸화 히스톤의 축적은 적절한 대조군에 대해서 결정할 수 있다.

<100> 특정 화합물의 HDAC 억제 활성은 예를 들어, 하나 이상의 히스톤 디아세틸라제의 억제를 나타내는 효소 어세이를 이용하여 인 비트로에서 결정할 수 있다. 또한, 특정 조성물로 치료된 세포에서 아세틸화 히스톤 축적의 결정은 화합물의 HDAC 억제 활성에 결정적일 수 있다.

<101> 아세틸화 히스톤의 축적에 대한 어세이는 문헌에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Marks, P.A. 등, J. Natl. Cancer Inst., 92:1210-1215, 2000, Butler, L.M. et al., Cancer Res. 60:5165-5170(2000), Richon, V.M. 등, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 95:3003-3007, 1998, 및 Yoshida, M. 등, J. Biol. Chem., 265:17174-17179, 1990을 참조하면 된다.

<102> 예를 들어, 히스톤 디아세틸라제 억제 화합물의 활성을 결정하는 효소 어세이는 다음과 같이 수행할 수 있다. 간단하게, 친화도 정제된 인간 에피토프-표지된 (flag) HDAC1에 대한 HDAC 억제제 화합물의 효과를 약 20 분간 얼음 상에서 기질의 부존재 하에서 정해진 양의 억제제 화합물과 함께 효소 제제를 배양함으로써 어세이할 수 있다. 기질 ($[^3\text{H}]$ 아세틸-라벨링된 설치류 적백혈병 세포-유래 히스톤)을 부가하고 그 샘플을 총 부피 30 μl 중에서 20 분간 37°C에서 배양할 수 있다. 그런 다음 반응을 정지시키고, 방출된 아세테이트를 추출하고, 방사성

방출량을 섬광 계수법에 의해 결정할 수 있다. 히스톤 디아세틸라제 억제제 화합물의 활성을 결정하는데 유용한 또 다른 어세이는 BIOMOL[®] Research Laboratories, Inc.로부터 입수 가능한 "HDAC Fluorescent Activity Assay: Drug Discovery Kit-AK-500"이다.

<103> 생체내 연구는 다음과 같이 수행할 수 있다. 동물, 예를 들어 마우스는 복강으로 HDAC 억제 화합물을 주사할 수 있다. 선택된 조직, 예를 들어 뇌, 비장, 간 등은 투여 후 기결정된 시간에 분리할 수 있다. 히스톤은 Yoshida et al., J. Biol. Chem. 265:17174-17179, 1990에 기재된 바와 같이 필수적으로 조직으로부터 분리할 수 있다. 동일한 양의 히스톤(약 1 μ g)을 15% SDS-폴리아크릴아미드 겔 상에서 전기영동할 수 있으며, Hybond-P 필터(Amersham)로부터 구입 가능)로 옮길 수 있다. 필터는 3% 우유로 차단될 수 있으며 토끼의 정제된 폴리클로날 항-아세틸화 히스톤 H4 항체(α Ac-H4) 및 항-아세틸화 히스톤 H3 항체(α Ac-H3)(Upstate Biotechnology, Inc)로 조사할 수 있다. 아세틸화 히스톤의 농도는 서양 고추냉이 퍼옥시다제-접합 염소 항-토끼 항체(1:5000) 및 SuperSignal 화학발광 기질(Pierce)을 이용하여 가시화할 수 있다. 히스톤 단백질의 로딩 대조군으로서, 평행한 겔을 작동시키고 쿠마시 블루(CB)로 염색할 수 있다.

<104> 또한, 히드록삼산계 HDAC 억제제는 p21^{WAF1} 유전자의 발현을 상향조절하는 것으로 밝혀졌다. p21^{WAF1} 단백질은 표준 방법을 이용하여 다양한 형질전환된 세포에서 HDAC 억제제와 함께 배양한지 2 시간 이내에 유도된다. p21^{WAF1} 유전자의 유도는 이 유전자의 크로마틴 부위의 아세틸화 히스톤의 축적과 관련이 있다. 그러므로, p21^{WAF1}의 유도는 형질전환된 세포에서 HDAC 억제제에 의해 유도된 G1 세포 주기 정지에 연루된 것으로 인식될 수 있다.

<105> 전형적으로, HDAC 억제제는 다섯 개의 클래스: 1) 히드록삼산 유도제; 2) 단쇄-지방산(SCFAs); 3) 시클릭 테트라펩티드; 4) 벤즈아미드; 및 5)친전자성 케톤으로 분류된다.

<106> 따라서, 본 발명은 광범위하게는, 1) 히드록삼산 유도제; 2) 단쇄-지방산(SCFAs); 3) 시클릭 테트라펩티드; 4) 벤즈아미드; 5)친전자성 케톤 및/또는 히스톤 디아세틸라제를 억제할 수 있는 임의의 다른 클래스의 화합물을 포함하는, 히스톤 디아세틸라제를 억제하고, 신생세포의 최종 분화를 유도하고, 및/또는 종양에서의 종양세포의 분화를 유도하는데 사용하기 위한 HDAC 억제제 조성물을 포함한다.

<107> HDAC 억제제의 예로는 다음과 같은 것이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다:

<108> **A. 히드록삼산 유도제:**

<109> 수베로일아닐라이드 히드록삼산(SAHA)(Richon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 3003-3007 (1998)); m-카르복시닌산 비스히드록사미드(CBHA)(Richon et al., 상기); 피록사미드; 트리코스타틴 A(TSA) 및 트리코스타틴 C와 같은 트리코스타틴 유사체(Koghe et al. 1998. Biochem. Pharmacol. 56: 1359-1364); 살리실히드록삼산(SBHA)(Andrews et al., International J. Parasitology 30, 761-768 (2000)); 수베로일 비스히드록삼산(SBHA)(US 5,608,108); 아젤라익 비스히드록삼산(ABHA)(Andrews et al., 상기); 아젤라익-1-히드록사메이트-9-아닐라이드(AAHA)(Qiu et al., Mol. Biol. Cell 11, 2069-2083 (2000)); 6-(3-클로로페닐유레이도)카프로익 히드록삼산(3C1-UCHA); 옥삼플라틴[(2E)-5-[3-[(페닐술폰)아미노]페닐]-펜트-2-엔-4-이노히드록삼산](Kim et al. Oncogene, 18:2461-2470 (1999)); A-161906, 스크립타이드(Sciptaid)(Su et al. 2000 Cancer Research, 60: 3137-3142); PXD-101(Prolifix); LAQ-824; CHAP; MW2796 (Andrews et al., 상기); MW2996(Andrews et al., 상기); 또는 US 5,369,108, US 5,932,616, US 5,700,811, US 6,087,367 및 US 6,511,990에 개시되어 있는 임의의 히드록삼산.

<110> **B. 시클릭 테트라펩티드**

<111> 트라프신 A (TPX)-시클릭 테트라펩티드(시클로-(L-페닐알라닐-L-페닐알라닐-D-피페콜리닐-L-2-아미노-8-옥소-9,10-에폭시 테카놀))(Kijima et al., J Biol. Chem. 268, 22429-22435 (1993)); FR901228 (FK 228, 텡시펩티드)(Nakajima et al., Ex. Cell Res. 241, 126-133 (1998)); FR225497 시클릭 테트라펩티드 (H. Mori et al., PCT Application WO 00/08048 (17 February 2000)); 아피시딘 시클릭테트라펩티드[시클로 (N-O-메틸-L-트립토판-L-이소류시닐-D-피페콜리닐-L-2-아미노-8-옥소테카노일)] (Darkin-Rattray et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93,1314313147 (1996)); 아피시딘 1a, 아피시딘1b, 아피시딘1c, 아피시딘IIa, 및 아피시딘IIb(P. Dulski et al., WO 97/11366); CHAP, HC-톡신 시클릭 테트라펩티드(Bosch et al., Plant Cell 7, 1941-1950 (1995)); WF27082 시클릭 테트라펩티드(WO 98/48825); 및 클라미도신(Bosch et al., 상기).

<112> C. 단쇄 지방산(SCFA) 유도체

<113> 소듐 부티레이트(Cousens et al., J. Biol. Chem. 254,1716-1723 (1979)); 이소발레레이트(McBain et al., Biochem. Pharm. 53: 1357-1368 (1997)); 발레레이트(McBain et al., 상기); 4-페닐부티레이트(4-PBA)(Lea and Tulsyan, Anticancer Research, 15, 879-873 (1995)); 페닐부티레이트(PB)(Wang et al., Cancer Research, 59, 2766-2799 (1999)); 프로피오네이트(McBain et al., 상기); 부티르아미드(Lea and Tulsyan, 상기); 이소부티르아미드(Lea and Tulsyan, 상기); 페닐아세테이트(Lea and Tulsyan, 상기); 3-브로모프로피오네이트(Lea and Tulsyan, 상기); 트리부티린(Guan et al., Cancer Research, 60, 749-755 (2000)); 발프로산 및 발프로에이트.

<114> D. 벤즈아미드 유도체

<115> CI-994; MS-27-275 [N-(2-아미노페닐)-4-[N-(피리딘-3-일 메톡시카보닐)아미노메틸]벤즈아미드](Saito et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 4592-4597 (1999)); 및 MS-27-275의 3'-아미노 유도체(Saito et al., 상기).

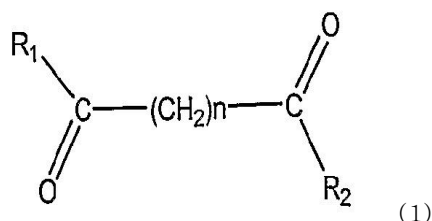
<116> E. 트리플루오로메틸 케톤과 같은 친전자성 케톤 유도체 (Frey et al., Bioorganic & Med. Chem. Lett. (2002), 12,3443-3447 ; 미국특허 제6,511, 990호) 및 N-메틸- α -케토아미드와 같은 α -케토 아미드.

<117> F. 테푸테신과 같은 다른 HDAC 저해제 (Kwon 등 1998. PNAS 95: 3356- 3361.

<118> HDAC 저해제에 근거한 바람직한 히드록사민산 (hydroxamic acid)은 수베로일아닐리드 히드록사민산 (SAHA), m-카르복시시나민산 비스히드록사메이트 (CBHA) 및 피록사미드. SAHA는 히스톤 디아세틸라제 효소의 촉매 포켓에 직접적으로 결합하는 것이 밝혀져 있다. SAHA는 배양물에서 형질전환된 세포의 세포주기 정지, 분화 및/또는 세포자살을 유도하고, 설치류에서 종양성장을 저해한다. SAHA는 고형암 및 혈액암 모두에서 이들 효과를 유도하는데 효과적이다. SAHA는 동물에게 독성을 가하지 않으면서 상기 동물에서의 종양 성장을 저해하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 상기 종양 성장의 SAHA-유도된 저해는 상기 종양에서 아세틸화된 히스톤의 축적과 연관되어 있다. SAHA는 랫트에서 발암물질-유도된 (N-메틸니트로소우레아) 유방 종양의 발생 및 지속된 성장을 저해하는데 효과적이다. SAHA는 130일 동안의 연구기간에 걸쳐서 랫트의 음식물에 포함되어 투여되었다. 따라서, SAHA는 작용 기작이 히스톤 디아세틸라제 활성의 저해와 관련이 있는 비독성, 경구 활성 항암제이다.

<119> 바람직한 HDAC 저해제는 본 발명의 일부 발명자들에게 허용된 미국특허 제5,369,108호, 제5,932,616호, 제5,700,811호, 제6,087,367호 및 제6,511,990호에 개시된 것들이며, 그 전체 내용은 참조에 의하여 본 명세서에 포함되어지며, 개시된 화합물의 예는 하기하는 바와 같으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.

<120> 따라서, 일 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

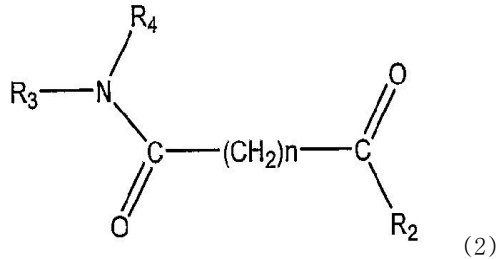


<121> 식 중 R1 및 R2는 같거나 다를 수 있으며, R1 및 R2가 같은 경우 각각은 치환 또는 치환되지 않은 아릴아미노, 시클로알킬아미노, 피리딘아미노, 피페리디노, 9-퓨린-6-아민 또는 티아졸아미노 기이고; R1 및 R2가 다른 경우 R1 = R3-N-R4이고, 식 중 각 R3 및 R4는 독립적으로 서로 같거나 다를 수 있으며, 수소 원자, 히드록실 기, 치환 또는 치환되지 않은, 분지 또는 분지되지 않은 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴 알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시 또는 피리딘 기이거나, R3 및 R4는 함께 결합되어 피페리딘 기를 형성하고, R2는 히드록실아미노, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 알킬옥시 기이고, n는 약 4 내지 약 8의 정수이다.

<122> 식 I의 특정한 구체예에서, R1 및 R2는 같으며, 치환 또는 치환되지 않은 티아졸아미노 기이고; 및 n는 약 4 내지 약 8의 정수이다.

<123> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 II의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한

그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



<125>

<126>

식 중 R3 및 R4 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 수소 원자, 히드록실 기, 치환 또는 치환되지 않은, 분지 또는 분지되지 않은 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴알킬옥시, 아틸옥시, 아릴알킬옥시 또는 피리딘 기이고, 또는 R3 및 R4 함께 결합되어 피페리딘 기를 형성하고 있고, R2는 히드록실아미노, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 알킬옥시 기이고, n은 약 4 내지 약 8의 정수이다.

<127>

식 2의 특정한 구체예에서, R3 및 R4의 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 수소 원자, 히드록실 기, 치환 또는 치환되지 않은, 분지 또는 분지되지 않은 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아틸, 알킬옥시, 아틸옥시, 아릴알킬옥시, 또는 피리딘 기이고, 또는 R3 및 R4는 함께 결합되어 피페리딘 기를 형성하고 있고; R2는 히드록실아미노, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 또는 알킬옥시 기이고; n은 5 내지 7의 정수이고, R3-N-R4 및 R2는 다르다.

<128>

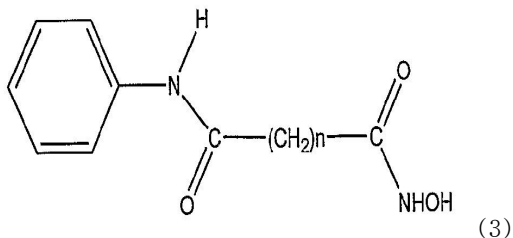
식 2의 또다른 특정한 구체예에서, n은 6이다. 식 II의 또다른 구체예에서, R4는 수소 원자이고, R3은 치환 또는 치환되지 않은 페닐이고, n은 6이다. 식 II의 또다른 특정한 구체예에서, R4는 수소 원자이고, R3은 치환된 페닐이고, n은 6이고, 상기 페닐 치환체는 메틸, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노카르보닐, 메틸시아노, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 2,3-디플루오로, 2,4-디플루오로, 2,5-디플루오로, 3,4-디플루오로, 3,5-디플루오로, 2,6- 디플루오로, 1,2,3-트리플루오로, 2,3, 6-트리플루오로, 2,4,6-트리플루오로, 3,4,5-트리플루오로, 2,3,5,6-테트라플루오로, 2,3, 4,5,6-펜타플루오로, 아지도, 헥실, t-부틸, 페닐, 카르복실, 히드록실, 메톡시, 페닐옥시, 벤질옥시, 페닐아미노옥시, 페닐아미노카르보닐, 메톡시카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 디메틸아미노, 디메틸아미노카르보닐, 또는 히드록실아미노카르보닐 기로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<129>

식 2의 또다른 구체예에서, n은 6이고, R4는 수소 원자이고, R3은 시클로헥실기이다. 식 2의 또다른 구체예에서, n은 6이고, R4는 수소 원자이고, R3은 메톡시기이다. 식 2의 또다른 구체예에서, n은 6이고 R3 및 R4는 함께 결합하여 피페리딘 기를 형성하고 있다. 식 2의 또다른 구체예에서, n은 6이고, R4는 수소 원자이고, R3은 벤질옥시 기이다. 식 2의 또다른 구체예에서, R4는 수소 원자이고 R3은 γ-피리딘 기이다. 식 2의 또다른 구체예에서, R4는 수소 원자이고, R3은 β-피리딘 기이다. 식 2의 또다른 구체예에서, R4는 수소 원자이고, R3은 α-피리딘 기이다. 식 2의 또다른 구체예에서, n은 6이고, R3 및 R4는 둘 모두 메틸 기이다. 식 II의 또다른 구체예에서, n은 6이고, R4는 메틸기이고, R3은 페닐 기이다.

<130>

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 3의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



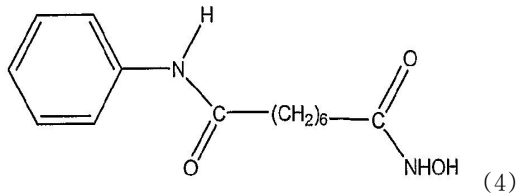
<131>

<132>

식 중 n은 5 내지 약 8의 정수이다.

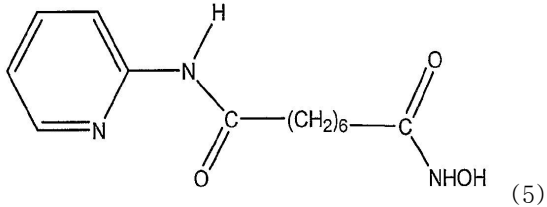
<133>

식 3의 바람직한 구체예에서, n은 6이다. 이 구체예에 따르면, 본 발명은 SAHA (4), 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. SAHA는 하기 구조의 식에 의하여 나타내어질 수 있다.



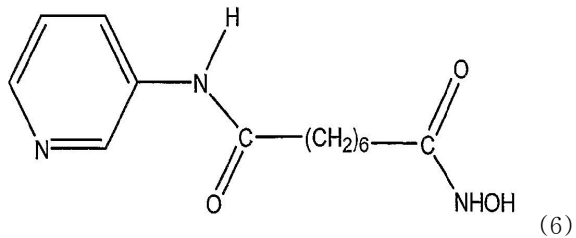
<134>

<135> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 5의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



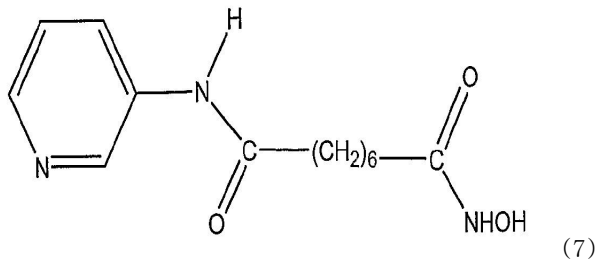
<136>

<137> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 6의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물 (피록사미드), 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



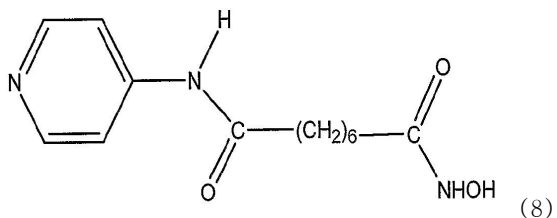
<138>

<139> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 7의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



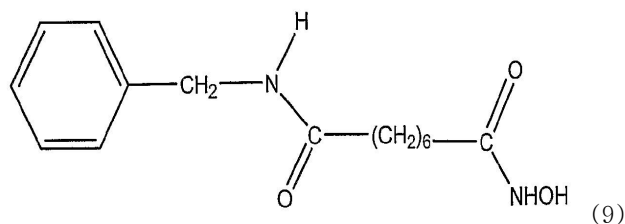
<140>

<141> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 8의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



<142>

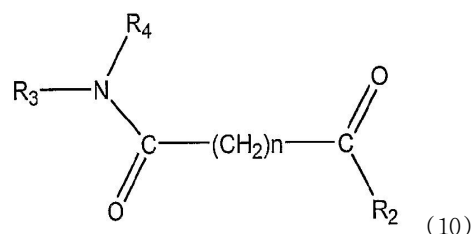
<143> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 9의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



<144>

<145>

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 10의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



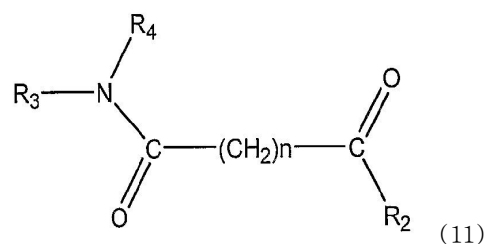
<146>

<147>

식 중 R3은 수소이고, R4는 시클로알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 또는 피리딘 기이고, 또는 R3 및 R4는 함께 결합하여 피페리딘 기를 형성하고 있고; R2는 히드록실아미노 기이고; n은 5 내지 약 8의 정수이다.

<148>

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 11의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



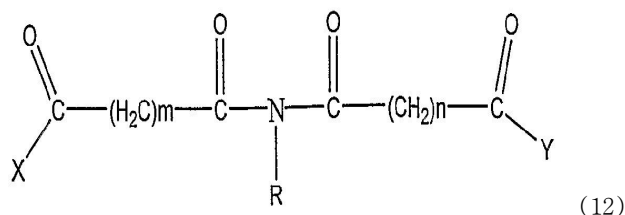
<149>

<150>

식 중 R3 및 R4는 독립적으로 치환 또는 치환되지 않은, 분지 또는 분지되지 않은 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 또는 피리딘 기, 시클로알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 또는 피리딘 기이고, 또는 R3 및 R4는 함께 결합되어 피페리딘 기를 형성하고 있고; R2는 히드록실아미노 기이고, n은 5 내지 약 8의 정수이다.

<151>

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 12의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



<152>

<153>

식 중 X 및 Y 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 히드록실, 아미노 또는 히드록실아미노 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬옥시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬옥시아미노, 아릴옥시아미노, 알킬옥시알킬아미노, 또는 아릴옥시알킬아미노 기이고; R은 수소 원자, 히드록실 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬, 아릴알킬옥시, 또는 아릴옥시 기이고; m 및 n 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 각각 약 0 내지 약 8의 정수이다.

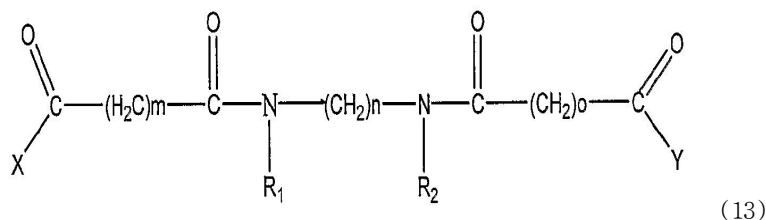
<154>

특정한 구체예에서, 상기 HDAC 저해제는 식 XI의 화합물이고, 식 중 X, Y 및 R은 각각 히드록실이고, m 및 n은 모두 5이다.

<155>

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 13의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한

그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



<156>

<157>

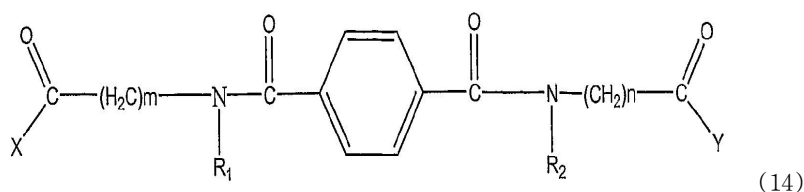
식 중 X 및 Y 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 히드록실, 아미노 또는 히드록시아미노 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬옥시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬옥시아미노, 아릴옥시아미노, 알킬옥시알킬아미노 또는 아릴옥시알킬아미노 기이고; R1 및 R2 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 수소 원자, 히드록실 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬, 아릴, 알킬옥시, 또는 아릴옥시 기이고; m, n 및 o 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 각각 약 0 내지 약 8의 정수이다.

<158>

식 13의 특정한 구체예에서, X 및 Y 각각은 히드록실 기이고, R1 및 R2는 메틸기이다. 식 13의 또다른 특정한 구체예에서, X 및 Y 각각은 히드록실 기이고, R1 및 R2 각각은 메틸기이고, n 및 o 각각은 6이고, m은 2이다.

<159>

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 14의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



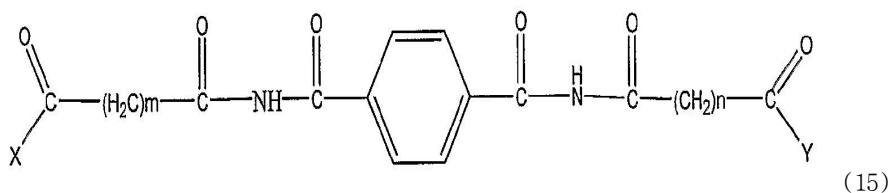
<160>

<161>

식 중 X 및 Y 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 히드록실, 아미노 또는 히드록시아미노 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬옥시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬옥시아미노, 아릴옥시아미노, 알킬옥시알킬아미노 또는 아릴옥시알킬아미노 기이고; R1 및 R2 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 수소 원자, 히드록실 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬, 아릴, 알킬옥시, 또는 아릴옥시 기이고; m 및 n 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 각각 약 0 내지 약 8의 정수이다.

<162>

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 15의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



<163>

<164>

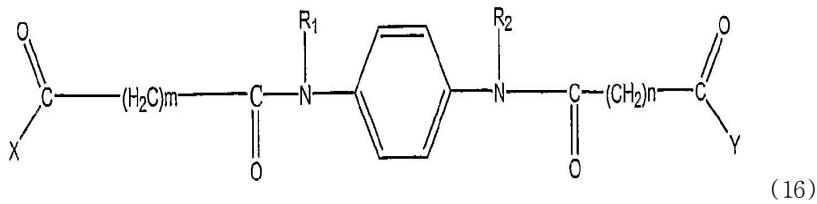
식 중 X 및 Y 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 히드록실, 아미노 또는 히드록시아미노 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬옥시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬옥시아미노, 아릴옥시아미노, 알킬옥시알킬아미노 또는 아릴옥시알킬아미노 기이고; m 및 n 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 각각 약 0 내지 약 8의 정수이다.

<165>

식 15의 특정한 구체예에서, X 및 Y 각각은 히드록실 기이고, m 및 n 각각은 5이다.

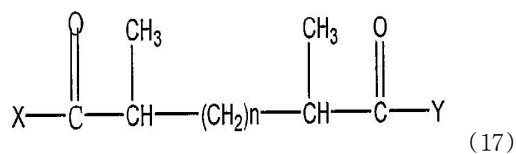
<166>

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 16의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



식 중 X 및 Y 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 히드록실, 아미노 또는 히드록실아미노 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬옥시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬옥시아미노, 아릴옥시아미노, 알킬옥시알킬아미노 또는 아릴옥시알킬아미노 기이고; R1 및 R2는 독립적으로 서로 같거나 다르며, 수소 원자, 히드록실 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬, 아릴알킬옥시 또는 아릴옥시 기이고; m 및 n 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 각각 약 0 내지 약 8의 정수이다.

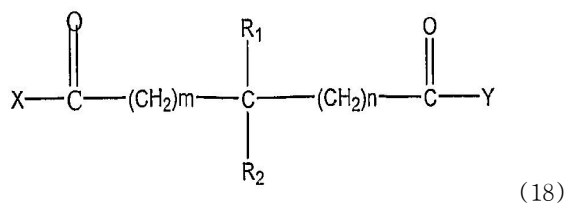
또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 17의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



식 중 X 및 Y 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 히드록실, 아미노 또는 히드록실아미노 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬옥시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아릴아미노, 또는 아릴옥시알킬아미노 기이고; n은 약 0 내지 약 8의 정수이다.

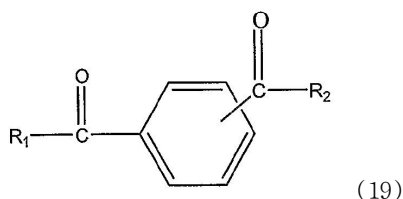
식 17의 특정한 구체예에서, X 및 Y 각각은 히드록실아미노 기이고; R1은 메틸기이고, R2는 수소 원자이고; m 및 n 각각은 2이다. 식 17의 또다른 특정한 구체예에서, X 및 Y 각각은 히드록실아미노 기이고; R1은 카르보닐 히드록실아미노 기이고, R2는 수소 원자이고; m 및 n 각각은 5이다. 식 17의 또다른 특정한 구체예에서, X 및 Y 각각은 히드록실아미노 기이고; R1 및 R2 각각은 플루오로 기이고; m 및 n 각각은 2이다.

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 18의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



식 중 X 및 Y 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 히드록실, 아미노 또는 히드록실아미노 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬옥시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬옥시아미노, 아릴옥시아미노, 알킬옥시알킬아미노 또는 아릴옥시알킬아미노 기이고; R1 및 R2 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 수소 원자, 히드록실 기, 치환 또는 치환되지 않은 알킬, 아릴, 알킬옥시, 아릴옥시, 카르보닐히드록실아미노 또는 플루오로 기이고; m 및 n 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 각각 약 0 내지 약 8의 정수이다.

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 19의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

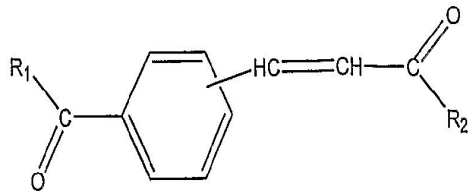


식 중 R1 및 R2 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 히드록실, 알킬옥시, 아미노, 히드록실아미노, 알킬아

미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬옥시아미노, 아릴옥시아미노, 알킬옥시알킬아미노, 또는 아릴옥시알킬아미노 기이다. 특정한 구체예에서, 상기 HDAC 저해제는 구조식 X의 화합물이고, 식 중 R1 및 R2는 모두 히드록실아미노이다.

<179> 식 19의 특정한 구체예에서, R1은 페닐아미노 기이고, R2는 히드록실아미노 기이다.

<180> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 20의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

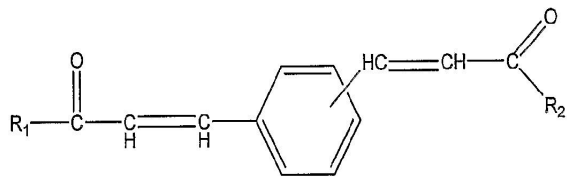


<181> (20)

<182> 식 중 R1 및 R2 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 히드록실, 알킬옥시, 아미노, 히드록실아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬옥시아미노, 아릴옥시아미노, 알킬옥시알킬아미노, 또는 아릴옥시알킬아미노 기이다. 특정한 구체예에서, 상기 HDAC 저해제는 구조식 XI의 화합물이고, 식 중 R1 및 R2는 모두 히드록실아미노이다.

<183> 식 XVIII의 특정한 구체예에서, R1은 히드록실아미노 기이다. 식 21의 또다른 특정한 구체예에서, R2는 히드록실아미노 기이다.

<184> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 22의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

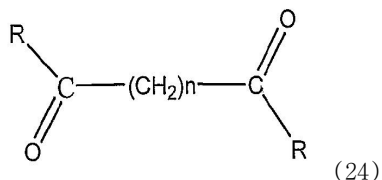


<185> (22)

<186> 식 중 R1 및 R2 각각은 독립적으로 서로 같거나 다르며, 히드록실, 알킬옥시, 아미노, 히드록실아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬옥시아미노, 아릴옥시아미노, 알킬옥시알킬아미노, 또는 아릴옥시알킬아미노 기이다. 특정한 구체예에서, 상기 HDAC 저해제는 구조식 XII의 화합물이고, 식 중 R1 및 R2는 모두 히드록실아미노이다.

<187> 식 23의 특정한 구체예에서, R1은 페닐아미노 기이고, R2는 히드록실아미노 기이다.

<188> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 24의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

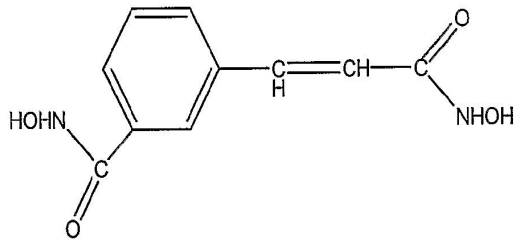


<189> (24)

<190> 식 중 R은 시아노, 메틸시아노, 니트로, 카르복실, 아미노카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 디메틸아미노카르보닐, 트리플루오로메틸, 히드록실아미노카르보닐, N-히드록실아미노카르보닐, 메톡시카르보닐, 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시, 2,3-디플루오로, 2,4-디플루오로, 2,5-디플루오로, 2,6-디플루오로, 3,5-디플루오로, 2,3,6- 트리플루오로, 2,4,6-트리플루오로, 1,2,3-트리플루오로, 3,4,5-트리플루오로, 2,3,4,5-테트라플루오로, 또는 2,3,4,5,6-펜타플루오로 기로 치환된 페닐아미노 기이고; n은 4 내지 8의 정수이다.

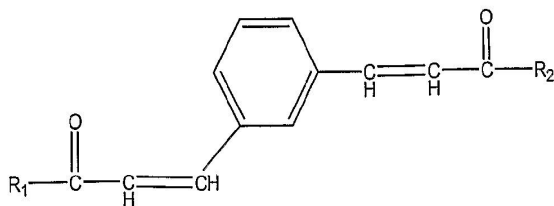
<191> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 25 (CBHA)의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을

제공한다.



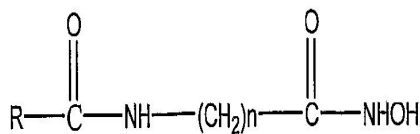
(25)

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 26의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



(26)

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 27의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



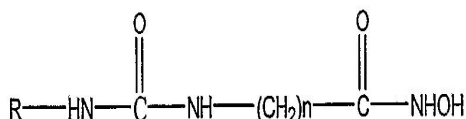
(27)

식 중 R은 치환 또는 치환되지 않은 페닐, 피페리딘, 티아졸, 2-피리딘, 3- 피리딘 또는 4-피리딘이고, n은 약 4 내지 약 8의 정수이다.

식 27의 특정한 구체예에서, R은 치환된 페닐 기이다. 식 27의 또다른 특정한 구체예에서, R은 치환된 페닐 기이고, 상기 치환체는 메틸, 시아노, 니트로, 티오, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노카르보닐, 메틸시아노, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 2,3-디플루오로, 2,4-디플루오로, 2,5-디플루오로, 3,4-디플루오로, 3,5-디플루오로, 2,6-디플루오로, 1,2,3-트리플루오로, 2,3,6-트리플루오로, 2,4,6-트리플루오로, 3,4,5-트리플루오로, 2,3,5,6-테트라플루오로, 2,3,4,5,6-펜타플루오로, 아지도, 헥실, t-부틸, 페닐, 카르복실, 히드록실, 메틸옥시, 페닐옥시, 벤질옥시, 페닐아미노옥시, 페닐아미노카르보닐, 메틸옥시카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 디메틸아미노, 디메틸아미노카르보닐, 또는 히드록실아미노카르보닐 기이다.

식 27의 또다른 특정한 구체예에서, R은 치환 또는 치환되지 않은 2-피리딘, 3-피리딘 또는 4-피리딘이고, n은 약 4 내지 약 8의 정수이다.

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 28의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



(28)

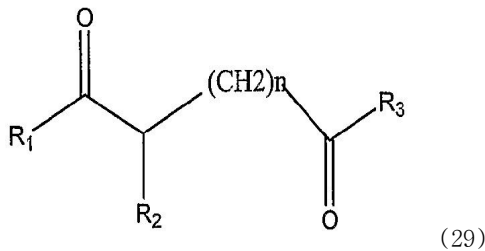
식 중 R은 치환 또는 치환되지 않은 페닐, 피리딘, 피페리딘 또는 티아졸 기이고, n은 약 4 내지 약 8의 정수이다.

식 28의 특정한 구체예에서, R은 치환된 페닐 기이다. 식 28의 또다른 특정한 구체예에서, R은 치환된 페닐 기이고 상기 치환체는 메틸, 시아노, 니트로, 티오, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노카르보닐, 메틸시아노, 클

로, 플루오로, 브로모, 요오도, 2,3-디플루오로, 2,4-디플루오로, 2,5-디플루오로, 3,4-디플루오로, 3,5-디플루오로, 2,6-디플루오로, 1,2,3-트리플루오로, 2,3,6-트리플루오로, 2,4,6-트리플루오로, 3,4,5-트리플루오로, 2,3,5,6-테트라플루오로, 2,3,4,5,6-펜타플루오로, 아지도, 헥실, t-부틸, 페닐, 카르복실, 히드록실, 메틸옥시, 페닐옥시, 벤질옥시, 페닐아미노옥시, 페닐아미노카르보닐, 메틸옥시카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 디메틸아미노, 디메틸아미노카르보닐, 또는 히드록실아미노카르보닐 기이다.

<204> 식 28의 또다른 특정한 구체예에서, R은 페닐이고, n은 5이다. 또다른 구체예에서, n은 5이고, R은 3-클로로페닐이다.

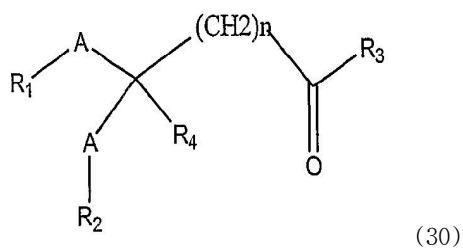
<205> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 29의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



<206> 식 중 R1 및 R2 각각은 직접적으로 또는 링커를 통하여 부착되어 있고, 치환 또는 치환되지 않은, 아릴 (예, 페닐), 아릴알킬 (예, 벤질), 나프틸, 시클로알킬, 시클로알킬아미노, 피리딘아미노, 피페리디노, 9-퓨린-6-아미노, 티아졸아미노, 히드록실, 분지 또는 분지되지 않은 알킬, 알케닐, 알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 피리딜, 또는 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이고; n은 약 3 내지 약 10의 정수이고, R3은 히드록사민산, 히드록실아미노, 히드록실, 아미노, 알킬아미노 또는 알킬옥시 기이다. 상기 링커는 아마이드 부위 (아미드 부위), O-, -S-, -NH-, NR5-, -CH2-, -(CH2)m-, -(CH=CH)-, 페닐렌, 시클로알킬렌, 또는 그의 조합물이고, 상기 R은 치환 또는 치환되지 않은 C1-C5 알킬이다.

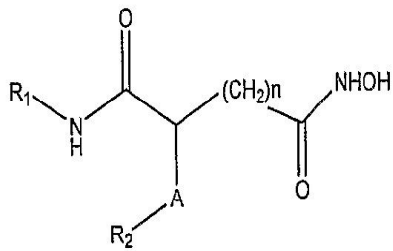
<208> 식 29의 특정한 구체예에서, R1은 -NH-R4이고 상기 R4는 치환 또는 치환되지 않은, 아릴 (예, 페닐), 아릴알킬 (예, 벤질), 나프틸, 시클로알킬, 시클로알킬아미노, 피리딘아미노, 피페리디노, 9-퓨린-6-아미노, 티아졸아미노, 히드록실, 분지 또는 분지되지 않은 알킬, 알케닐, 알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이다.

<209> 또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 30의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



<210> 식 중 R1 및 R2 각각은 치환 또는 치환되지 않은, 아릴 (예, 페닐), 아릴알킬 (예, 벤질), 나프틸, 시클로알킬, 시클로알킬아미노, 피리딘아미노, 피페리디노, 9-퓨린-6-아미노, 티아졸아미노, 히드록실, 분지 또는 분지되지 않은 알킬, 알케닐, 알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이고; R3은 히드록사민산, 히드록실아미노, 히드록실, 아미노, 알킬아미노 또는 알킬옥시 기이고; R4는 수소, 할로젠, 페닐 또는 시클로알킬 부위이고, A는 같거나 다를 수 있으며, 아마이드 부위, O-, -S-, -NH-, NRs-, -CH2-, -(CH2)m-, -(CH=CH)-, 페닐렌, 시클로알킬렌, 또는 그의 조합물이고, 상기 R5는 치환 또는 치환되지 않은 C1-C5알킬이고; n 및 m은 각각 3 내지 10의 정수이다.

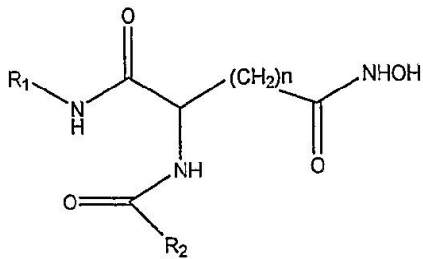
<212> 추가의 특정한 구체예에서, 화합물 29 또는 30의 범위 내에 있는 더 특이적 구조를 갖는 화합물은: 식 31의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물이다:



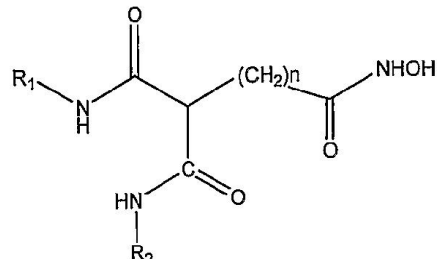
(31)

식 중 A는 아마이드 부위이고, R1 및 R2 은 치환 또는 치환되지 않은 아릴 (예, 페닐), 아릴알킬 (예, 벤질), 나프틸, 피리딘아미노, 9-퓨린-6-아미노, 티아졸아미노, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 각각 선택되고; n은 3 내지 10의 정수이다.

예를 들면, 식 30의 상기 화합물은 구조 31 또는 32를 갖는 화합물:



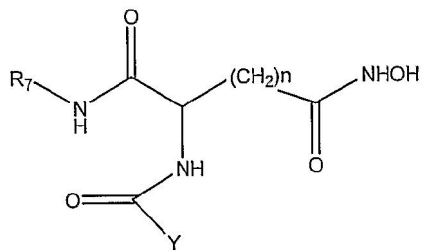
(31)



(32)

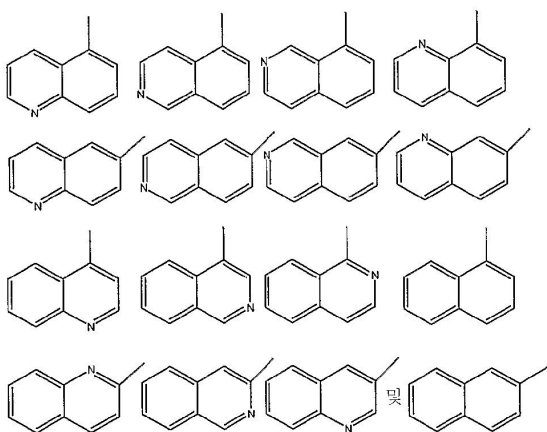
식 중 R1,R2 및 n는 식 30의 상기 의미를 갖는다.

식 33의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물:

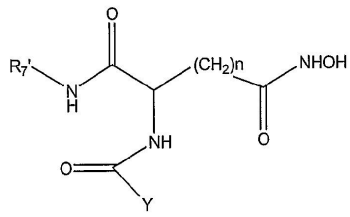


(33)

식 중 R7은 치환 또는 치환되지 않은 아릴 (예, 페닐), 아릴알킬 (예, 벤질), 나프틸, 피리딘아미노, 9-퓨린-6-아미노, 티아졸아미노, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 선택되고; n은 3 내지 10의 정수이고, Y는 아래의 화합물로부터 선택된다:

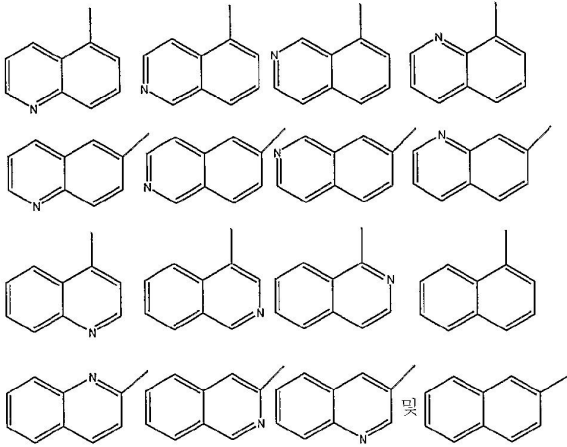


식 34의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물:

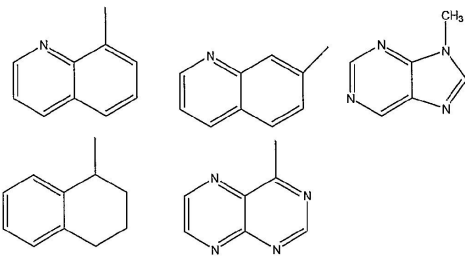


(34)

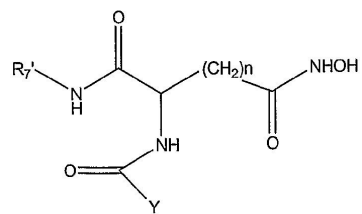
식 중 n은 3 내지 10의 정수이고, Y는 아래의 화합물로부터 선택되고,



R7'는 아래의 화합물로부터 선택된다.

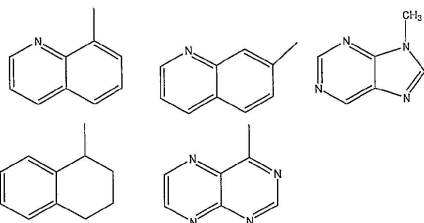


식 35의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물:

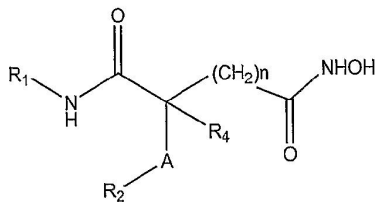


(35)

아릴 (예, 페닐), 아릴알킬 (예, 벤질), 나프틸, 피리딘아미노, 9-퓨린-6-아미노, 티아졸아미노, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이고; n은 3 내지 10의 정수이고, R7'은 하기 화합물로부터 선택된다.



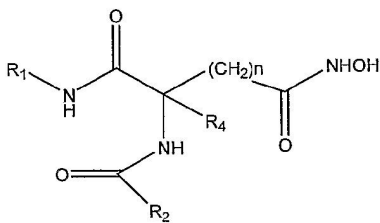
식 36의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물:



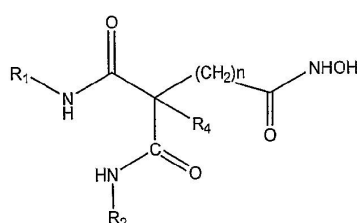
(36)

식 중 A는 아마이드 부위이고, R1 및 R2는 치환 또는 치환되지 않은 아릴 (예, 페닐), 아릴알킬 (예, 벤질), 나프틸, 피리딘아미노, 9-퓨린-6-아미노, 티아졸아미노, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 각각 선택되고; R4는 수소, 할로젠, 페닐 또는 시클로알킬 부위이고, n은 3 내지 10의 정수이다.

예를 들면, 식 36의 상기 화합물은 구조 37 또는 38를 가질 수 있다:



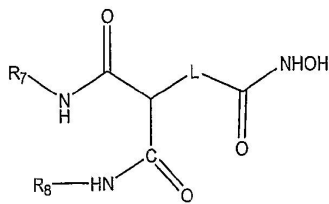
(37)



(38)

식 중 R1, R2, R4 및 n은 식 36의 상기 의미를 갖는다.

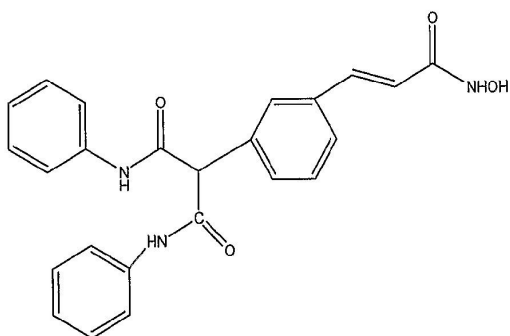
식 39의 구조에 의하여 나타내어지는 화합물:



(39)

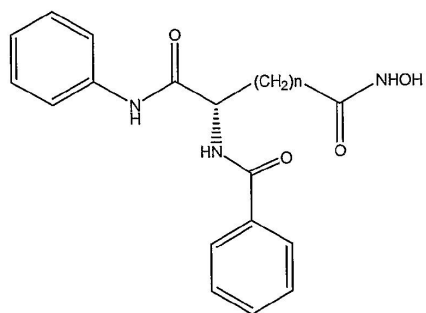
식 중 L은 아마이드 부위, O-, -S-, -NH-, NR5-, -CH2-, -(CH2)m-, -(CH=CH)-, 페닐렌, 시클로알킬렌, 또는 그의 조합물로부터 선택되는 링커이고, 상기 R5는 치환 또는 치환되지 않은 C1-C5 알킬이고; 상기 R7 및 R8 각각은 독립적으로 치환 또는 치환되지 않은 아릴 (예, 페닐), 아릴알킬 (예, 벤질), 나프틸, 피리딘아미노, 9-퓨린-6-아미노, 티아졸아미노, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이고; n은 3 내지 10의 정수이고, m은 0-10의 정수이다.

예를 들면, 식 39의 화합물은 하기 화합물일 수 있다:



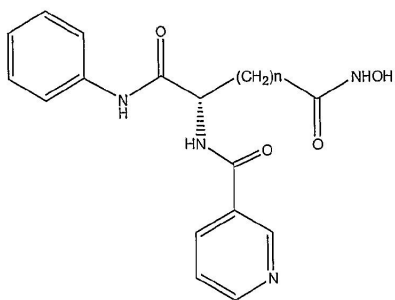
(40)

본 발명에서의 사용에 적합한 다른 HDAC 저해제는 하기의 더 특이적 식에 나타난 화합물이 포함된다:



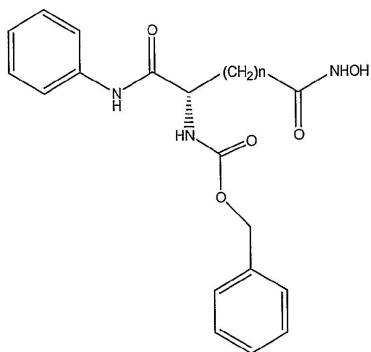
(41)

식 중 n은 3 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 41의 일 특정한 구체예에서, n=5이다.



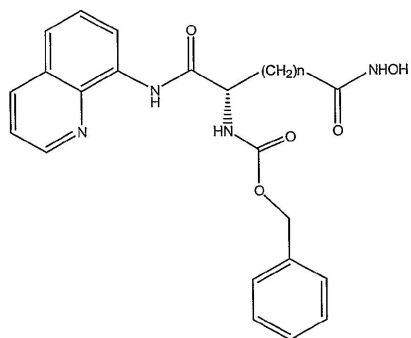
(42)

식 중 n은 3 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 42의 일 특정한 구체예에서, n=5이다.



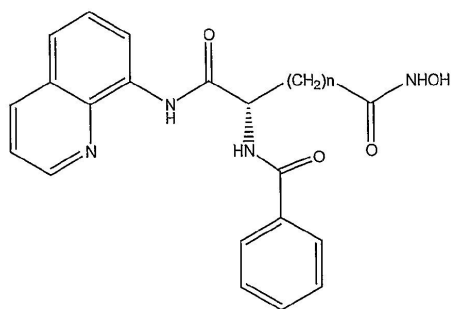
(43)

식 중 n은 3 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 43의 일 특정한 구체예에서, n=5이다.



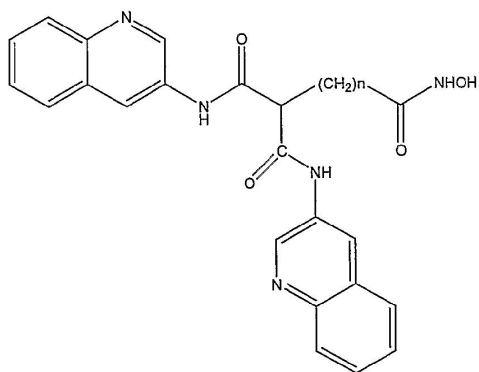
(44)

식 중 n은 3 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 44의 일 특정한 구체예에서, n=5이다.



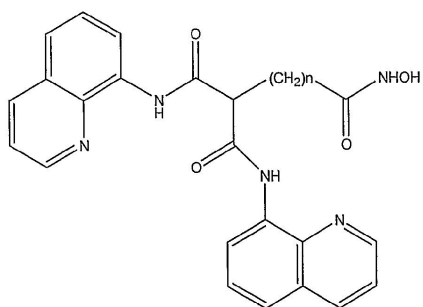
(45)

식 중 n은 3 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 45의 일 특정한 구체예에서, n=5이다.



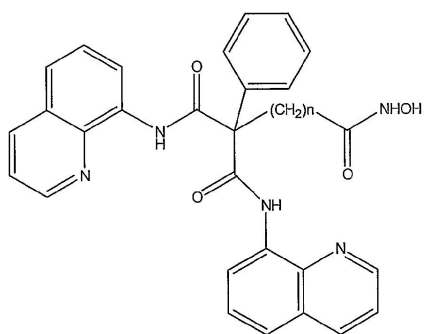
(46)

식 중 n은 10 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 46의 일 특정한 구체예에서, n=5이다.



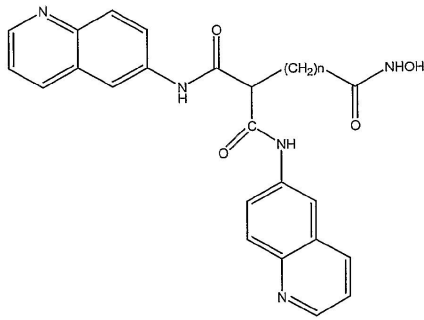
(47)

식 중 n은 3 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 47의 일 특정한 구체예에서, n=5이다.



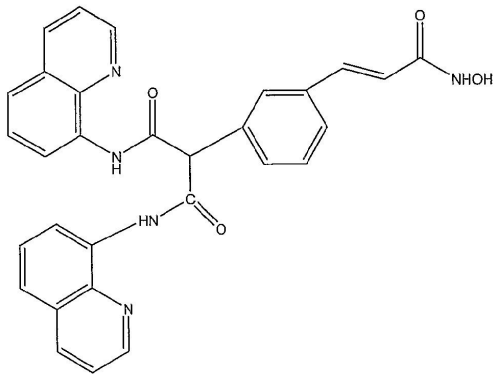
(48)

식 중 n은 3 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 48의 일 특정한 구체예에서, n=5이다.



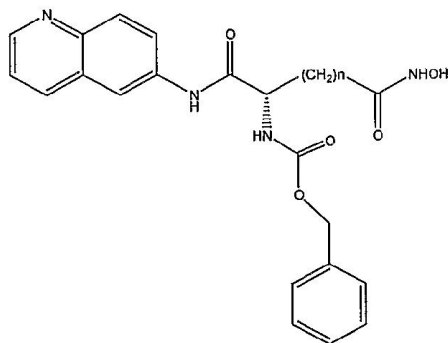
(49)

식 중 n은 3 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 49의 특정한 구체예에서, n=5이다.



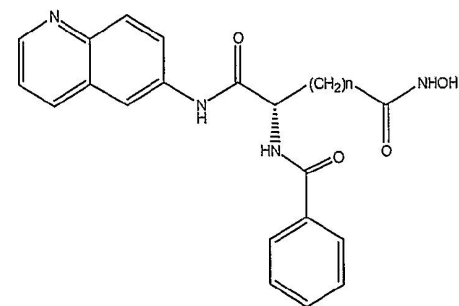
(50)

식 중 n은 3 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 50의 일 특정한 구체예에서, n=5이다.



(51)

식 중 n은 3 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 51의 일 특정한 구체예에서, n=5이다.



(52)

식 중 n은 3 내지 10의 정수인 화합물 또는 에난시오머. 식 52의 일 특정한 구체예에서, n=5이다.

그러한 화합물 및 다른 HDAC 저해제의 다른 예는 모두 Breslowet 등에게 허여된, 1994년 11월 29일 허여된 미국 특허 제5,369,108호, 1997년 12월 23일 허여된 미국특허 제5,700, 811호, 1998년 6월 30일 허여된 미국특허 제 5,773,474호, 1999년 8월 3일 허여된 미국특허 제5,932,616호, 2003년 1월 28일 허여된 미국특허 제6,511,990 호; Marks 등에 모두 허여된, 1991년 10월 8일 허여된 미국특허 제5,055,608호, 1992년 12월 29일 허여된 미국 특허 제5,175,191호, 및 1997년 3월 4일에 허여된 미국특허 제5,608,108호; Yoshida, M. 등, Bioassays

17,423-430 (1995); Saito, A. 등, PNAS USA 96,4592-4597, (1999); Furamai R. 등, PNAS USA 98 (1), 87-92 (2001); Komatsu, Y., 등, Cancer Res. 61 (11), 4459-4466 (2001); Su, G. H., 등, Cancer Res. 60,3137-3142 (2000); Lee, B. I. 등, Cancer Res. 61 (3), 931-934; Suzuki, T., 등, J. Med. Chem. 42 (15), 3001-3003 (1999); Sloan- Kettering Institute for Cancer Research and The Trustees of Columbia University의 2001년 3월 15일 공개된 PCR 출원 W001/18171; Hoffmann-La Roche의 공개된 PCR 출원 W002/246144; Novartis의 공개된 PCT 출원 W002/22577; Prolifix의 공개된 PCR 출원 W002/30879; 모두 Methylgene, Inc.의 공개된 PCR 출원 W001/38322 (2001.3.31 공개), W001/70675 (2001.9.27 공개) 및 W000/71703 (2000.11.30 공개); Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.의 1999년 10월 8일 공개된 PCR 출원 W000/21979; Beacon Laboratories, L. L. C.의 1998. 3.11 공개된 PCR 출원 W098/40080; 및 Curtin M. (히스톤 디아세틸라제 저해제 *Expert Opin. Ther. Patents* (2002) 12(9): 1375-1384의 현재 특허 상태 및 상기 문헌에 인용된 참고문헌)에서 발견할 수 있다.

<271> SAHA 또는 임의의 다른 HDAC 저해제는 그 내용은 원용에 의하여 본 명세서에 포함되어지는, the Experimental Details Section에 개괄된 방법, 또는 미국특허 제5,369,108호, 제5,700,811호, 제5,932,616호 및 제6,511,990호에 개시된 방법, 또는 당업자에게 알려진 임의의 다른 방법에 따라 합성될 수 있다.

<272> 상기 나열한 화합물에 더하여, 본 발명은 그러한 화합물의 상동체 및 유사체의 용도를 포함하는 의도이다. 본 문맥에 있어서, 상동체는 상기한 화합물과 상당한 구조적 유사성을 갖는 분자이고, 유사체는 구조적 유사성과는 무관하게 상당한 생물학적 유사성을 갖는 분자이다.

<273> 본 발명은 또한 유기 및 무기산, 예를 들면, 염산, 황산, 메타술폰산, 푸마르산, 말레산 (maleic acid), 숙신산, 아세트산, 벤조산, 옥살산, 시트르산, 타르타르산, 탄산, 인산 등과 함께 상기 HDAC 저해제의 약제학적 으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 예를 들면, 소듐, 포타슘, 암모늄, 칼슘, 또는 수산화제2철(ferric hydroxide)과 같은 무기 염기 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염기로 처리함으로써 제조될 수 있다.

<274> 본 발명은 또한 상기 HDAC 저해제의 수화물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. "수화물 (hydrate)"이라는 용어는 헤미히드레이트, 모노히드레이트, 디히드레이트, 트리히드레이트 등을 포함하나 이들 예에 한정되는 것은 아니다.

<275> 본 발명은 또한 SAHA 또는 임의의 다른 HDAC 저해제의 고체 또는 액체 물리적 형태를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 예를 들면, 상기 HDAC 저해제는 결정형, 무정형일 수 있고, 임의의 입자 크기를 가질 수 있다. 상기 HDAC 저해제 입자는 미크론화되거나, 응집되거나, 입자성 과립, 분말, 오일, 오일상 현탁액 또는 임의의 다른 형태의 고체 또는 액체 물리적 형태가 될 수 있다.

<276> **약제학적 조성물**

<277> 본 발명의 상기 화합물, 유도체, 단편, 유사체, 상동체, 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 수화물은 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물로 형성될 수 있다. 그러한 조성물에는 일반적으로 치료학적으로 효과적인 양의 임의의 상기 화합물, 및 약제학적 허용가능한 담체를 포함한다. 바람직하게는, 상기 효과적인 양은 적합한 신생 세포 (neoplastic cell)의 말단 분화를 선택적으로 유도 하기에 효과적인 양이고 환자에게서 독성을 야기하는 양보다 적은 양이다.

<278> 예를 들면, 검, 전분, 당, 셀룰로즈 물질, 아크릴레이트, 또는 그의 혼합물과 같은, 담체 또는 희석제로서 통상 적으로 사용되는 임의의 불활성 부형제가 본 발명의 제제 (formulation)에 사용될 수 있다. 바람직한 희석제는 마이크로결정형 셀룰로즈이다. 상기 조성물은 봉해제 (예, 크로스카르멜로즈 소듐) 및 윤활제 (예, 마그네슘 스테아레이트)를 더 포함할 수 있고, 여기에 더하여 결합제, 버퍼, 프로테아제 저해제, 계면활성제, 가용화제, 가소제, 유화제, 안정화제, 점증제, 감미료(sweetener), 필름형성제, 또는 임의의 그의 조합물로부터 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있다. 더욱이, 본 발명의 상기 조성물은 제어된 방출 또는 즉시 방출 제제의 형태일 수 있다.

<279> 일 구체에는 HDAC 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물, 마이크로결정형 셀룰로즈, 크로스 카르멜로즈 소듐 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물이다. 또다른 구체에는 HDAC 저해제로서 SAHA를 갖는다. 또다른 구체에는 50-70 중량%의 HDAC 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가 능한 염 또는 수화물, 20-40 중량%의 마이크로결정형 셀룰로즈, 5-15 중량%의 크로스카르멜로즈 소듐 및 0.1-5 중량%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물이다. 또다른 구체에는 약 50-200 mg의

HDAC 저해제를 포함한다.

- <280> 일 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 경구로 투여되고, 따라서 경구 투여에 적합한 형태 즉 고체 또는 액체 조제물과 같은 형태로 제제화된다. 적합한 고체 경구 제제는 정, 캡슐, 알약, 과립, 펠렛 등을 포함한다. 적합한 액체 경구 제제는 용액, 현탁액, 분산물, 유화액, 오일 등을 포함한다. 본 발명의 일 구체예에서, 상기 조성물은 캡슐로 제제화된다. 이 구체예에 따르면, 본 발명의 상기 조성물은 상기 HDAC 저해제 활성 화합물 및 불활성 담체 또는 희석제에 더하여, 젤라틴 캡슐을 포함한다.
- <281> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 담체 (pharmaceutically acceptable carrier)"는 멸균 무발열물질 수와 같은, 약제학적 투여와 양립할 수 있는, 임의의 및 모든 용매, 분산매, 코팅, 항박테리아 및 항균제, 등장 및 흡수 지연제 등을 포함하는 의도이다. 적합한 담체는 원용에 의하여 본 명세서에 포함되어 지는, 당업계에서 표준 참고문헌인 최신판의 Remington's Pharmaceutical Sciences에 개시되어 있다. 그러한 담체 또는 희석제의 바람직한 예는 물, 염수, 핑거 액 (finger's solutions), 텍스트로즈 용액, 및 5 % 인간 알부민을 포함하나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다. 리포솜 및 고정된 오일과 같은 비수성 전달매체가 또한 사용될 수 있다. 약제학적으로 활성인 물질을 위하여 그러한 매질 및 약제를 사용하는 것은 당업계에 잘 알려져 있다. 종래의 임의의 매질 또는 약제가 상기 활성 화합물과 양립가능하지 않은 경우를 제외하고, 상기 조성물에 그들을 사용하는 것은 고려된다. 보조적인 활성 화합물이 또한 상기 조성물에 포함될 수 있다.
- <282> 고체 담체/희석제에는 검, 전분 (예, 옥수수 전분, 예비젤라틴화된 전분), 당 (예, 유당, 마니톨, 자당, 텍스트로즈), 셀룰로즈 물질 (예, 마이크로결정형 셀룰로즈), 아크릴레이트 (예, 폴리메틸아크릴레이트), 칼슘 카르보네이트, 마그네슘 옥사이드, 탈크, 또는 그들의 혼합물이 포함되나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.
- <283> 액체 제제에 대하여, 약제학적으로 허용가능한 담체 수성 또는 비수성 용액, 현탁액, 유화액 또는 오일일 수 있다. 비수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 에틸 올리에이트의 주사가능한 유기 에스테르이다. 수성 담체는 염수 및 버퍼화된 매질을 포함한, 물질, 알콜성/수성 용액, 유화액 또는 현탁액을 포함한다. 오일의 예는 석유, 동물, 채소, 또는 합성 기원의 오일, 예를 들면, 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 올리브 오일, 해바라기 오일, 및 어류 간 오일이다. 용액 또는 현탁액은 또한 하기 성분을 포함할 수 있다: 주사를 위한 물과 같은 멸균 희석제, 염수 용액, 고정된 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤과 같은 항박테리아제; 아스코르브산 또는 소듐 비설파이트와 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA)와 같은 킬레이트화제; 아세테이트, 스트레이트 또는 포스페이트와 같은 버퍼 및 소듐 클로라이드 또는 텍스트로즈와 같은 긴장성 (tonicity)을 조절하기 위한 약제. pH는 염산 또는 소듐 히드록사이드와 같은 염기로 조절될 수 있다.
- <284> 더욱이, 상기 조성물은 결합제 (예, 아카시아, 옥수수전분, 젤라틴, 카르보머, 에틸 셀룰로즈, 구아 검, 히드록시프로필 셀룰로즈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 프로비돈), 붕해제 (예, 옥수수전분, 감자 전분, 알긴산, 실리콘 디옥사이드, 크로스카르멜로즈 소듐, 크로스프로비돈, 구아 검, 소듐 전분 글리콜레이트, 프리모겔), 다양한 pH 및 이온강도의 버퍼 (예, 트리스-HCl, 아세테이트, 포스페이트), 표면의 흡수를 방지하기 위한 알부민 또는 젤라틴과 같은 첨가제, 계면활성제 (예, 트윈 20, 트윈 80, 플루로닉 F68, 담즙산 염), 프로테아제 저해제, 계면활성제 (예, 소듐 라우릴 설페이트), 투과 증강제, 가용화제 (예, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리세롤), 유동화제 (예, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드), 항산화제 (예, 아스코르브산, 소듐 메타비설파이트, 부틸레이트드 히드록시아니솔), 안정화제 (예, 히드록시프로필 셀룰로즈, 히드록시프로필메틸 셀룰로즈), 점증제 (예, 카르보머, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 에틸 셀룰로즈, 구아 검), 감미료 (예, 자당, 아스파탐, 시트르산), 풍미제 (예, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 풍미), 보존제 (예, 티메로살, 벤질 알콜, 파라벤), 윤활제 (예, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트), 흐름 보조제 (flow-aids) (예, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드), 가소제 (예, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트), 유화제 (예, 카르보머, 히드록시프로필 셀룰로즈, 소듐 라우릴 설페이트), 중합체 코팅 (예, 폴록사머 또는 폴록사민), 코팅 및 필름 형성제 (예, 에틸 셀룰로즈, 아크릴레이트, 폴리메타아크릴레이트) 및/또는 보조제.
- <285> 일 구체예에서, 상기 활성 화합물은 임플란트 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함한, 제어된 방출 제제와 같은, 상기 화합물이 신체로부터 빠르게 제거되는 것을 방지하는 담체와 함께 준비될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안히드ريد, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락티산과 같은 생분해성, 생물 적합성 중합체가 사용될 수 있다. 그러한 제제를 제조하는 방법은 당업자에게 자명하다. 상기 물질은 또한 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc로부터 상업적으로 구입할 수 있다. 리포솜 현탁액 (바이러스 항원에 대한 단일클론항체를 갖는 감염된 세포에 대하여 표적화된 리포솜을 포함한)이 또한 약제학적으로 허용

가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 당업계에 알려진 방법, 예를 들면, 미국특허 제 4,522,811호에 개시된 바에 따라 제조될 수 있다.

- <286> 투여의 용이 및 투여량의 균일성을 위하여 투여량 단위 형태로 경구 조성물을 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 투여량 단위 형태는 치료될 개체에 대하여 단위 투여량으로 적합화된 물리적으로 구별되는 단위체를 의미한다; 설정된 양의 활성 화합물을 함유하는 각 단위체는 필요로 하는 약제학적 담체와 연관된 원하는 치료학적 효과를 생성하도록 계산되었다. 본 발명의 투여량 단위 형태에 대한 사양은 상기 활성 화합물의 독특한 특징, 달성되어야 할 특정한 치료학적 효과, 개체의 치료를 위하여 그러한 활성 화합물을 혼합하는 기술 분야에서 내재되어 있는 한계에 의하여 결정되고 직접적으로 의존된다.
- <287> 상기 약제학적 조성물은 투여에 대한 설명서와 함께 용기, 팩 또는 분배기에 포함되어 있을 수 있다.
- <288> 다음으로, 일별 투여는 여러 일 내지 수년의 기간 동안 계속하여 반복된다. 경구 치료는 일주일 및 환자의 평생 동안 계속될 수 있다. 바람직하게는 상기 투여는 5 연속일 동안 이루어지고, 그 후 환자는 평가되어 추가의 투여가 필요한지가 결정될 수 있다. 상기 투여는 계속 또는 간헐적 즉, 많은 계속 일 동안의 치료 후 휴식기를 갖는 것일 수 있다.
- <289> 본 발명의 상기 화합물은 치료의 첫째 날에는 정맥 내 투여되고, 두번째날 및 그 후의 연속일에는 경구 투여될 수 있다.
- <290> 본 발명의 상기 화합물은 질병 진행 또는 종양 성장의 안정화를 방지하기 위하여 투여될 수 있다.
- <291> 활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 제조는 예를 들면, 혼합, 과립화, 또는 정제 형성 공정에 의하는 것과 같은, 당업계에 잘 이해되어 있다. 상기 활성 치료학적 성분은 종종 약제학적 허용가능하고 상기 활성 성분과 양립가능한 부형제와 혼합되어진다. 경구 투여를 위하여, 상기 활성제는 전달담체, 안정화제, 또는 불활성 희석제와 같은 이 목적을 위하여 통상적인 첨가제와 혼합되고, 통상적인 방법에 의하여 상기한 바와 같은 정제, 코팅된 정제, 하드 또는 소프트 젤라틴 캡슐, 수성, 알콜성 또는 오일성 용액 등과 같은 투여를 위한 적합한 형태로 전환될 수 있다.
- <292> 본 발명의 상기 화합물은 25 내지 4000 mg/m², 예를 들면, 약 25 내지 1000 mg, 50-1000 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, 1000 mg 등의 총 일일 용량으로 경구적으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 상기 화합물은 상기 환자에게 400 mg까지를 투여하는 경우 단일 용량으로 투여된다. 더 많은 총 투여량(즉, 400 mg 이상)에 대하여는, 총량은 복수의 투여량, 예를 들면, 일일 2회, 일일 3회 등으로 분리되고, 바람직하게는 일일 동안 동일한 기간에 걸쳐서 분리된다. 예를 들면, 2 용량 즉 각 500 mg이 일일 총 투여량 1000 mg을 달성하기 위하여 12 시간 분리되어 투여될 수 있다.
- <293> 일 현재 바람직한 구체예에서, SAHA 또는 임의의 상기 HDAC 저해제는 일일 총 투여량 200 mg으로 환자에 투여될 수 있다. 또다른 현재 바람직한 구체예에서, SAHA 또는 임의의 상기 HDAC 저해제는 일일 총 투여량 400 mg으로 환자에 투여될 수 있다. SAHA 또는 임의의 상기 HDAC 저해제는 일일 총 투여량 600 mg으로 환자에 투여될 수 있다.
- <294> 상기 환자에게 투여되는 상기 화합물의 양은 상기 환자에서 독성을 유발하는 양 보다 적다. 특정한 구체예에서, 상기 환자에게 투여되는 상기 화합물의 환자의 혈장 내의 상기 화합물의 농도가 상기 화합물의 독성 수준 이상의 농도가 되도록 하는 양 보다 적다. 바람직하게는, 상기 환자 혈장 내에서의 상기 화합물의 농도는 약 10 nM에서 유지된다. 또다른 구체예에서, 상기 환자 혈장 내에서의 상기 화합물의 농도는 약 50 nM에서 유지된다. 또다른 구체예에서, 상기 환자 혈장 내에서의 상기 화합물의 농도는 약 100 nM에서 유지된다. 또다른 구체예에서, 상기 환자 혈장 내에서의 상기 화합물의 농도는 약 500 nM에서 유지된다. 또다른 구체예에서, 상기 환자 혈장 내에서의 상기 화합물의 농도는 약 1000 nM에서 유지된다. 또다른 구체예에서, 상기 환자 혈장 내에서의 상기 화합물의 농도는 약 2500 nM에서 유지된다. 또다른 구체예에서, 상기 환자 혈장 내에서의 상기 화합물의 농도는 약 5000 nM에서 유지된다. 약 5gm/m²/일 내지 약 30gm/m²/일, 특히 약 20gm/m²/일의 양으로 상기 화합물을 투여하는 것은 상기 환자에서 독성을 유발하지 않으면서 효과적인 것으로 HMBA와 함께 밝혀졌다. 본 발명의 실시예에 있어서 상기 환자에게 투여되어야 할 상기 화합물의 최적 양은 사용되는 특정한 화합물 및 치료될 암의 형태에 달려 있다.
- <295> 본 발명의 현재 바람직한 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 히스톤 디아세틸라제 (HDAC) 저해제; 담체 또는 희석제로서 마이크로결정형 셀룰로즈; 붕해제로서 크로스카르멜로스 소듐; 및 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트

를 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 HDAC 저해제는 수베로일아닐리드 히드록사민산 (SAHA)이다.

- <296> 상기 제제 내의 상기 활성 성분 및 다양한 부형제의 백분율은 변할 수 있다. 예를 들면, 상기 조성물은 20 내지 90 중량%, 바람직하게는 50-70 중량%의 히스톤 디아세틸라제 (HDAC)를 포함할 수 있다. 더욱이, 상기 조성물은 담체 또는 희석제로서 10 내지 70 중량%, 바람직하게는 20-40 중량%의 마이크로결정형 셀룰로스를 포함할 수 있다. 더욱이, 상기 조성물은 봉해제로서 1 내지 30 중량%, 바람직하게는 5-15 중량%의 크로스카르멜로즈 소듐을 포함할 수 있다. 더욱이, 상기 조성물은 윤활제로서 0.1-5 중량%의 마그네슘 스테아레이트를 포함할 수 있다. 또다른 바람직한 구체예에서, 상기 조성물은 약 50-200 mg의 상기 HDAC 저해제 (예, 상기 HDAC 저해제, 예를 들면, SAHA에 대하여 50 mg, 100 mg 및 200 mg)를 포함할 수 있다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 조성물은 젤라틴 캡슐의 형태이다.
- <297> 본 발명의 현재의 바람직한 구체예는 젤라틴 캡슐 중에 포함된 마이크로결정형 셀룰로즈, NF (Avicel Ph 101), 소듐 크로스카르멜로즈, NF (AC-Di-Sol) 및 마그네슘 스테아레이트, NF를 갖는 SAHA의 고형 제제이다. 추가의 바람직한 구체예는 젤라틴 캡슐 중에 포함된 89.5 mg의 마이크로결정형 셀룰로즈, 9 mg의 소듐 크로스카르멜로즈 및 1.5 mg의 마그네슘 스테아레이트를 갖는 200 mg의 고형 SAHA이다.
- <298> 본 발명의 상기 약제학적 조성물은 신생세포 유도의 증식을 저해하고 암의 치료에 유용할 뿐만 아니라, 이들 화합물이 HDAC 저해제가 유용한 것으로 밝혀진 다양한 범위의 질병을 치료하는데 유용하다는 것은 당업자에게 명확하다.
- <299> 예를 들면, HDAC 저해제, 특히 SAHA는 다양한 급성 및 만성 염증성 질환, 자가면역 질환, 알레르기 질환, 산화 스트레스와 관련된 질환, 세포성 과증식의 특징이 있는 질환의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다. 비제한적인 예는 류마티스 관절염(RA) 및 건선 관절염을 포함하는 관절의 염증 상태; 염증성 장 질환, 예를 들면, 크론스 병 및 궤양결장염; 척추관절염; 피부경화증; 건선 (T-세포 매개 건선 포함) 및 염증성 피부염, 예를 들면, 피부염, 습진, 아토피 피부염, 알레르기 접촉 피부염, 두드러기; 혈관염 (예, 피사침샘화생, 피부, 및 과민성 혈관염); 호산구성 근육염, 호산구성 근막염; 피부 또는 기관의 백혈구 침투를 갖는 암, 대뇌허혈을 포함하는 허혈성 상처 (예, 외상, 간질, 출혈 또는 중풍의 결과 뇌 상처, 이의 각각은 신경퇴화를 초래할 수 있다); HIV, 심장부전, 만성, 급성 또는 악성 간 질환, 자가면역 갑상샘염; 전신 홍반 루프스, 소그렌 증후군(Sjorgren's syndrome), 폐 질환 (예, ARDS); 급성 체장염; 근육위축가쪽경화증 (ALS); 알츠하이머 질환; 악액질/식욕부진; 천식; 죽상경화증; 만성피로증후군, 열; 당뇨병 (예, 인슐린 당뇨병 또는 유아 초기 당뇨병); 사구체신염; 숙주이식 거부 (예, 이식); 출혈성 쇼크; 통각과민; 염증성 장 질환; 다발경화증; 근육병증 (예, 근육 단백질 대사, 특히 폐혈증); 골다공증; 파킨슨씨병; 통증; 조기산통; 건선; 재관류 상처; 시토카인 유도 독성(예, 폐혈쇼크, 내독성 쇼크); 방사성 치료의 부작용, 임시 턱뼈 관절염, 중앙 전이; 또는 과도긴장, 염좌, 연골 상처에 기인한 염증 상태, 외상, 예를 들면, 화상, 정형외과 수술, 감염 또는 기타 질병. 알레르기 질환 및 상태는 천식과 같은 호흡기 알레르기 질환에 제한되지 않고, 하기를 포함한다: 알레르기 비염, 과민성 폐 질환, 과민성 폐렴, 호산구성 폐렴 (예, 로플러 증후군(Loeffler's syndrome), 만성 호산구성 폐렴), 지연형 과민성, 사이질 폐 질환 (ILD) (예, 특발성 폐 섬유증, 또는 류마티스 관절염 관련 ILD, 전신성 홍반루프스, 강직척추염, 전신피부경화증, 소그렌 증후군, 다발근육염 또는 피부근육염); 전신성 아나필락시스 또는 과민성 반응, 약물 알레르기 (예, 페니실린, 세팔로스포린에 대한), 곤충쏘임 알레르기 등.
- <300> 예를 들면, HDAC 저해제, 특히 SAHA는 다양한 신경퇴화 질환의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌으며, 비한정적인 예는 다음과 같다.
- <301> I. 다른 두드러진 신경학적 징후가 없는 진행성 치매가 특징인 질환: 예- 알츠하이머병; 알츠하이머형의 노인성 치매; 및 Pick 질병(엽 위축)
- <302> II. 진행성 치매 및 다른 두드러진 신경학적 이상이 복합적인 증후군: 예- A) 주로 성인에게 나타나는 증후군 (예: 허턴톤 무도병, 치매가 조화운동불능 및/또는 파킨슨병의 오르마니페스테이션(ormanifestation)과 함께 복합적으로 나타나는 다발성 시스템 위축, 진행성 핵상 마비(Steel-Richardson-Olszewski), 광범위 루이 소체 질환, 및 코르티코텐타토니그랄 퇴행); 및 B) 아이들 또는 젊은 어른에게 주로 나타나는 증후군(예: Hallervorden-Spatz 및 진행성 간대성 근경련 간질).
- <303> III. 정지 및 운동의 이상을 서서히 나타내는 증후군: 예- 진전마비(파킨슨병), 줄무늬체 흑질변성, 진행성 핵상마비, 염전근이긴장증(비틀림 연축; 변형근육긴장이상증, 연축기운목, 및 운동이상증, 본태떨림, 및 Gilles 뚜렛 증후군.

- <304> IV. 진행성 조화운동불능: 예- 소뇌 변성(예: 소뇌 피질 변성 및 올리브다리소뇌위축(OPCA)); 및 척수소뇌 변성(Friedreich's ataxia 및 관련 질환).
- <305> V. 중추 장류 신경계 이상 증후군(샤이-드래거 증후군).
- <306> VI. 감각의 변화가 없는 근육 약화 및 소모 증후군
- <307> (근육위축측삭경화증, 척수근육위축(예: 유아 척수근육위축(Werdnig-Hoffman), 청소년 척수근육위축(Wohlfart-Kugelberg-Welander) 및 그 이외의 형태의 본태성 척수근육위축과 같은 운동뉴런 질환), 원발성 측삭경화증, 및 유전성 연속성 대마비.
- <308> VII. 비골근 위축증 (Charcot-Marie-Tooth), B. 비대사이질다발신경병증 (Dejerine-Sottas), 및 기타 형태의 만성 진행성 신경병증과 같은 (진행성 신경성 근위축; 만성 본태성 다발신경병증)과 같은 감각의 변화가 있는 근육 약화 및 소모 증후군.
- <309> VIII. 망막의 색소퇴화와 같은 진행성 시각상실증 (망막색소변성 (retinitis pigmentosa)), 및 유전성 시신경 위축 (Leber's disease).

효 과

- <310> 본 발명의 약학적 조성물의 경구 제제는 높은 생체이용률(bioavailability)과 같은 양호한 약동학적 프로파일을 가지며, 놀랍게도 연장된 시간에 걸쳐 활성 화합물의 높은 혈중 농도를 가져온다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <311> 본 발명을 하기하는 Experimental Details Section에서 실시예로 상세하게 설명한다. 이 절은 본 발명의 이해를 위하여 개시하는 것이며, 청구범위에 개시된 본 발명을 상기 실시예에 한정하거나 어떠한 방식으로도 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

- <312> 실험 세부내용 섹션 (Experimental details section)

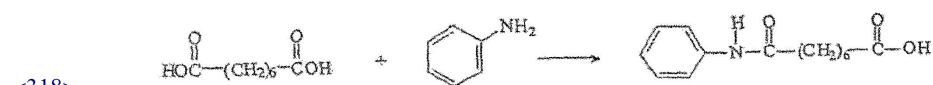
- <313> 실시예 1

- <314> SAHA 의 합성

- <315> SAHA 는 하기 요약된 방법 또는 이의 내용이 전체적으로 참고로 포함된 미국 특허 제 5,396,108 호에 설명된 방법, 또는 임의의 다른 방법에 따라 합성될 수 있다.

- <316> SAHA 의 합성

- <317> 1 단계- 수베르아닐산의 합성



- <319> 22L 플라스크내에 3,500 g (20.09 몰)의 수베르산을 위치하고, 상기 산을 열로 용융하였다. 온도를 175℃ 로 올리고 난 후, 2,040 g (21.92 몰)의 아닐린을 첨가하였다. 온도를 190℃로 올리고, 20분 동안 상기 온도에서 유지하였다. 용융물을 50L의 물에 용해된 4,017 g 의 수산화칼륨을 포함하는 날진 탱크내로 쏟았다. 용융물의 첨가에 이어 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 반응을 동일한 규모로 반복하고, 두번째 용융물을 동일한 수산화칼륨 용액내로 쏟았다. 혼합물을 철저히 교반 후에, 교반기의 전원을 끄고, 혼합물을 가라앉게 하였다. 혼합물을 쉐라이트 패드(4,200g)를 통해 여과하였다 (생성물을 여과하여 수베르산의 양 말단에 아닐린에 의한 공격으로부터 중성 부산물을 제거하였다). 여과액은 생성물 염, 및 미반응 수베르산염을 포함하였다. 여과는 매우 느리고, 몇일이 소요되었기 때문에, 혼합물을 가라앉게 하였다. 여과액을 5L의 진한 염산을 이용하여 산성화시키고; 혼합물을 1시간 동안 교반하고 난 후, 밤새 가라앉게 하였다. 생성물을 여과로 모으고, 탈이온수로 (4 x 5 L) 갈매기 상에서 세척하였다. 젖은 필터 케이크를 44L의 탈이온수가 있는 72L 플라스크내에 위치시키고, 혼합물을 50℃로 가열하고, 고체를 열 여과에 의해 단리하였다 (원하는 생성물은 뜨거운 물에 매우 높은 용해도를 갖는 수베르산으로 오염되었다. 수베르산을 제거하기 위해 몇 번의 뜨거운 적정을 하였다. 생성물을 NMR[D₆DMSO]로 검사하여 수베르산의 제거를 모니터링하였다). 뜨거운 적정을 50℃에서 44L 의 물로 반복하였다. 생성물을 여과로 재단리하고, 4L의 뜨거운 물로 세정하였다. 진공 공급원으로서 내시(Nash) 펌프

(내시 펌프는 수봉식 펌프(liquid ring pump)(물)이며, 약 29인치의 수은의 진공을 당긴다. 간헐적인 아르곤 퍼지를 사용하여 물을 제거하는 것을 돕는다)를 사용하여 65℃에서 진공 오븐에서 주말에 걸쳐 건조시키고; 4,182.8g 의 수베르아닐산을 수득하였다.

<320> 생성물은 여전히 소량의 수베르산을 함유하였으므로; 한 번에 약 300g의 생성물을 사용하여, 65℃에서 조금씩 뜨거운 적정을 수행하였다. 각각의 부분을 여과하고, 부가적인 뜨거운 물(총량이 약 6L)로 철저히 세정하였다. 이를 반복하여 전체 배취를 정제하였다. 이것은 생성물로부터 수베르산을 완전히 제거하였다. 고체 생성물을 플라스크내에서 합하고, 6L의 메탄올/물(1:2)로 교반한 후, 여과로 분리하고, 주말에 걸쳐 필터 상에서 풍건하였다. 이를 쟁반에 위치하고, 내시 펌프 및 아르곤 블리드(bleed)를 사용하여 45시간 동안 65℃에서 진공 오븐에서 건조시켰다. 최종 생성물의 중량은 3,278.4g (수율 32.7%)이었다.

<321> 2단계- 메틸 수베르아닐레이트의 합성

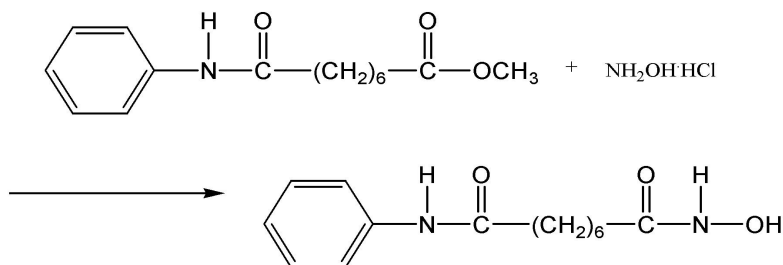


<322>

<323> 교반기 및 응축기가 장착된 50L 플라스크에, 이전 단계의 3,229g의 수베르아닐산, 20L의 메탄올, 및 398.7g의 도덱스 5WX2-400 수지를 위치하였다. 혼합물을 환류로 가열하고, 18시간 동안 환류하에 유지하였다. 혼합물을 여과하여 수지 비드를 제거하고, 여과액을 회전농축기 상에서 잔류물로 취하였다.

<324> 회전농축기로부터의 잔류물을 응축기 및 교반기가 장착된 50L 플라스크로 옮겼다. 플라스크에 6L의 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 가열하여 용액을 만들었다. 그리고 나서, 2L의 탈이온수를 첨가하고, 열 전원을 끄다. 교반된 혼합물을 냉각시키고 난 후, 플라스크를 얼음 수조에 위치하고, 혼합물을 냉각하였다. 고체 생성물을 여과로 분리하고, 필터 케이크를 4L의 냉각 메탄올/물(1:1)로 세정하였다. 생성물을 총 64시간 동안 내시 펌프를 이용하여 진공 오븐에서 45℃에서 건조하여 2,850.2g (수율 84%)의 메틸 수베르아닐레이트 (CSL Lot #98-794-92-3 1)를 수득하였다.

<325> 3단계- 조(crude) SAHA의 합성



<326>

<327> 교반기, 열전쌍, 및 불활성 대기 흡입구를 갖는 50L 플라스크에, 1,451.9g의 히드록실아민 히드로클로라이드, 19L의 무수 메탄올, 및 3.93L의 메탄올 중의 30% 소듐 메톡시드 용액을 첨가하였다. 플라스크를 2,748.0g의 메틸 수베르아닐레이트에 이어, 1.9L의 메탄올 중의 30% 소듐 메톡시드 용액을 충전하였다. 혼합물을 16시간 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 대략 반을 반응 플라스크 (플라스크 1)에서 교반기로 장착된 50L 플라스크 (플라스크 2)로 옮겼다. 이어서, 27L의 탈이온수를 플라스크 1에 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. pH 를 pH 미터를 이용하여 측정하였는데, pH 는 11.56 이었다. 혼합물의 pH 를 100ml 의 메탄올 중의 30% 소듐 메톡시드 용액의 첨가에 의해 12.02로 조절하였고; 이로써 투명한 용액을 수득하였다 (이 때에 반응 혼합물은 소량의 고체를 포함하였다. pH 는 생성물이 침전되는 침전물로부터 투명한 용액을 제거하도록 조절되었다). 플라스크 2에서의 반응 혼합물을 동일한 방식으로 희석하고; 27L의 탈이온수를 첨가하고, 혼합물에 100ml 의 30% 소듐 메톡시드 용액의 첨가에 의해 pH 를 조절하여 pH 가 12.01 이 되었다 (투명 용액).

<328> 각 플라스크 내의 반응 혼합물을 빙초산의 첨가로 산성화시켜 생성물을 침전시켰다. 플라스크 1 은 최종 pH 가 8.98 이었고, 플라스크 2의 최종 pH 는 8.70 이었다. 두 개의 플라스크로부터의 생성물을 부크너 깔때기 및 여과천을 이용하여 여과로 분리하였다. 필터 케이크를 15L의 탈이온수로 세척하고, 깔때기를 덮고, 생성물을 15.5시간 동안 진공하에 깔때기 상에서 부분 건조하였다. 생성물을 제거하고, 5개의 유리 쟁반에 위치하였다. 쟁반을 진공 오븐에 위치하고, 생성물을 일정한 중량으로 건조하였다. 최초 건조 기간은 아르곤 블리드를 갖는

진공 공급원으로서 내시 펌프를 이용하여 60℃에서 22시간이었다. 쟁반을 진공 오븐으로부터 제거하고 무게를 달았다. 쟁반을 오븐에 넣고, 생성물을 아르곤 블리드가 없는 진공 공급원으로서 오일 펌프를 사용하여 추가로 4시간 10분 동안 건조하였다. 물질을 이중 4-밀(mi11) 폴리에틸렌 백에 포장하고, 플라스틱 외부 용기에 위치하였다. 샘플링 후의 최종 중량은 2633.4g (95.6%)이었다.

<329> 4단계- 조 SAHA의 재결정화

<330> 조 SAHA를 메탄올/물로부터 재결정화하였다. 교반기, 열전쌍, 응축기 및 불활성 대기 흡입구를 갖는 50L 플라스크에, 결정화될 조 SAHA (2,525.7g)에 이어, 2,625ml의 탈이온수 및 15,755ml의 메탄올로 충전하였다. 물질을 환류로 가열하여 용액을 수득하였다. 이어서, 5,250ml의 탈이온수를 반응 혼합물에 첨가하였다. 열의 전원을 끄고, 혼합물을 냉각시켰다. 혼합물이 플라스크가 안전하게 취급될 수 있도록 충분히 냉각되었을 때(28℃), 플라스크를 가열망으로부터 제거하고, 냉각조로서 사용하기 위한 통에 위치하였다. 얼음/물을 통에 첨가하여 혼합물을 -5℃로 냉각하였다. 혼합물을 2시간 동안 상기 온도 이하로 유지하였다. 생성물을 여과로 분리하고, 필터 케이크를 1.5L의 냉각 메탄올/물(2:1)로 세척하였다. 깔때기를 덮고, 생성물을 1.75시간 동안 진공하에 부분 건조하였다. 생성물을 깔때기로부터 제거하고, 6 개의 유리 쟁반에 위치하였다. 쟁반을 진공 오븐에 위치하고, 생성물을 진공 공급원으로서 내시 펌프를 이용하고, 아르곤 블리드를 이용하여 60℃에서 64.75시간 동안 건조하였다. 쟁반을 무게를 달기 위해 제거한 후, 오븐에 넣고, 추가로 60℃에서 4시간 동안 건조하여 일정한 중량을 수득하였다. 두번째 건조 기간 동안 진공 공급원은 오일 펌프이며, 아르곤 블리드를 사용하지 않았다. 물질을 이중 4-밀 폴리에틸렌 백에 포장하고, 플라스틱 외부 용기에 위치하였다. 샘플링 후의 최종 중량은 2,540.9g (92.5%)이었다.

<331> 실시예 2

<332> 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)의 경구 투여

<333> 배경: 하이브리드 극성 세포 분화물질을 이용한 치료는 인간 고형 종양 유도 세포주의 성장 및 이중이식의 저해를 초래하였다. 상기 효과는 히스톤 탈아세틸화효소의 저해에 의해 부분적으로 매개된다. SAHA 는 실험실 및 예비임상 연구에서 종양세포 성장 정지, 분화 및 아포토시스를 유도하는 능력을 가지는 것으로 알려진 강력한 히스톤 탈아세틸화효소 저해제이다.

<334> 목적: 임상 2단계 연구에 사용될 수 있는 SAHA 의 안전한 매일 경구 계획을 명확히 하는 것. 또한, SAHA 의 경구 제형물의 약물동력학 프로필을 평가하였다. 단식 대 비단식 상태의 인간에서 SAHA의 경구 생체이용률 및 치료의 항종양 효과를 또한 모니터링하였다. 부가적으로, 정상 조직 및 종양 세포에 대한 SAHA 의 생물학적 효과를 평가하고, 히스톤 아세틸화에 대한 반응을 증명하였다.

<335> 환자: 표준 치료에 무반응이거나 의약 표준 치료가 존재하지 않는 조직학적으로 증명된 진전된 단계의, 일차 또는 전이성 성인 고형 종양을 갖는 환자. 환자는 70% 이상의 카르노프스키 수행 상태(Karnofsky Performance Status), 및 적절한 혈액, 간 및 신장 기능을 가져야 한다. 환자는 임의의 선행 화학요법, 방사성요법 또는 다른 조사 항암약물로부터 4주 이상이어야 한다.

<336> 투여 계획: 첫날에, 환자를 먼저 200mg 의 정맥내 투여된 SAHA를 이용하여 치료하였다. 둘째날에, 환자를 표 1에 따른 경구 SAHA의 1일 투여량으로 치료하였다. 각각의 코호트는 상이한 투여량의 SAHA 를 받았다. "QD"는 1일 1회 투여를 나타내며; "Q12시간"은 1일 2회 투여를 나타낸다. 예를 들면, 코호트 IV 의 환자는 하루에 두 번의 800mg 투여량의 SAHA 를 받았다. 환자에게 매일 연속적으로 투여하였다. 혈액 시료를 경구 치료의 1일 및 21일에 채취하였다. 환자는 질병 진전, 종양 퇴행, 허용될 수 없는 부작용에 기인한 경구 SAHA 치료, 또는 다른 치료법을 이용한 치료를 벗어났다.

표 1

<337> 경구 SAHA 투여 계획

코호트	경구 투여(mg)	일수	매일 투여 계획
I	200	연속	QD
II	400	연속	QD
III	400	연속	Q12시간
IV	800	연속	Q12시간

V	1200	연속	Q12시간
VI	1600	연속	Q12시간
VII	2000	연속	Q12시간

<338> 결과: 혈청 혈장 수준의 비교는 정맥내 투여된 SAHA (IV SAHA)와 비교하여, 환자가 단식했을 때 및 환자가 단식하지 않았을 때, 경구 투여된 SAHA 의 높은 생체이용률을 보여준다. "AUC"는 (ng/ml)분으로 SAHA 의 생체이용률의 평가인데, 660ng/ml 은 2.5 μ M SAHA 와 같다. 반감기($t_{1/2}$)와 함께 선택된 AUC 는 경구 SAHA 의 전체적인 생체이용률이 IV SAHA 의 것보다 양호하다는 것을 보여준다. C_{max} 는 투여후에 관찰되는 SAHA 의 최대 농도이다. IV SAHA 는 2시간에 걸쳐 주입된 200mg 으로 투여되었다. 경구 SAHA 는 200mg으로 단일 캡슐로 투여되었다. 표 2 및 3 은 마커로서 아세틸화된 히스톤-4 (α -AcH4)를 이용하여, 시간에 대해 환자의 혈장내의 SAHA 의 양을 정량화하는 HPLC 평가(중수소화 표준물질을 이용한 LCMS)의 결과를 요약한다.

표 2

<339> 경구 SAHA의 혈청 혈장 수준- 환자 #1

	IV	경구(단식)	경구(비단식)
C_{max} (ng/ml)	1329	225	328
$t_{1/2}$ (분)	20	80	64
AUC(ng/ml)분	153,000	25,000	59,000

표 3

<340> 경구 SAHA의 혈청 혈장 수준- 환자 #2

	IV	경구(단식)	경구(비단식)
C_{max} (ng/ml)	1003	362	302
$t_{1/2}$ (분)	21	82	93
AUC(ng/ml)분	108,130	63,114	59,874

<341> 도 1 내지 8은 SAHA를 정맥내 투여했을 때 α -AcH4 수준과 비교하여, 경구 투여 후 10시간 이내에 측정된, 코호트 I 및 II에서 환자의 α -AcH4 의 양을 보여주는 HPLC 슬라이드이다. 도 9는 투여에 따른 지정된 시간 포인트에서 SAHA (ng/ml)의 평균 혈장 농도를 보여준다. 도 9A: 8일 단식하에 경구 투여 (200mg 및 400 mg). 도 9b: 9일에 음식으로 경구 투여. 도 9C: 1일에 IV 투여. 도 10은 8, 9 및 22일에 SAHA 200mg 및 400 mg 경구 투여의 겔보기 반감기를 보여준다. 도 11은 8, 9 및 22일에 SAHA 200mg 및 400 mg 경구 투여의 AUC(ng/ml/시간)를 보여준다. 도 12는 8, 9 및 22일에 200mg 및 400 mg 경구 투여 후에 SAHA의 생체이용률을 보여준다.

<342> 실시예 3

<343> 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)의 경구 투여- 투여량 확대

<344> 또 다른 실험에서, 표 4에 보여주는 바와 같이, 고형 종양을 가진 25명의 환자를 암(arm) A로 기록하고, 호킨스 또는 비호킨스 림프종을 가진 13명의 환자를 암 B 로 기록하고, 급성 백혈병을 가진 1명의 환자 및 골수형성이 상증후군을 가진 1명의 환자를 암 C 로 기록하였다.

표 4

<345> 투여량 확대표 및 각 투여 수준에서 환자의 수

코호트	투여량 (mg/일)	투여 계획	투여일수	휴식기	기록된 환자수(암 A/암 B/암 C)*
I	200	1일 1회	연속	없음	6/0/0

II	400	1일 1회	연속	없음	5/4/2
III	400	q 12 시간	연속	없음	6/3/0
IV	600	1일 1회	연속	없음	4/3/0
V	200	q 12 시간	연속	없음	4/3/0
VI	300	q 12 시간	연속	없음	-/-/-
					소계:25/13/2
					총계 = 40
*암 A = 고형 종양, 암 B = 림프종, 암 C = 백혈병					

<346> 결과:

<347> 코호트 II 에서 치료된 11명의 환자 중에서, 1명의 환자는 첫번째 치료 사이클 동안 3 등급 설사 및 3 등급 탈수의 DLT를 경험하였다. 9명의 환자는 코호트 III 로 진입하였다. 2명의 환자는 질병의 급속 진전으로 인한 초기 연구 종료로 인해 28 일 독성 평가를 할 수 없었다. 7명의 잔존 환자 중에서, 5명은 첫번째 치료 사이클 동안 DLT 를 경험하였다: 설사/탈수(n=1), 피로/탈수(n=1), 식욕부진(n=1), 탈수(n=1) 및 식욕부진/탈수(n=1). 상기 5명의 환자는 연구 약물을 복용 후 대략 1주에 회복되었다. 이들은 이어서 잘 허용되는 것으로 보이는 400mg QD로 투여량을 줄였다. 코호트 III 에서 모든 환자에 대한 400mg BID의 중간일은 21 일이었다. 상기 발견에 기초하여, 400mg q12 시간 투여 계획은 최대 허용량을 초과하는 것으로 판단되었다. 프로토콜 수정에 따라, 1일 1회 600mg 의 투여로 코호트 IV에서 증가를 계속하였다. 코호트 IV 로 기록된 7명의 환자 중에서, 2명의 환자는 질병의 급속 진전으로 인한 초기 연구 종료로 인해 28 일 독성 평가를 할 수 없었다. 3명의 환자는 첫번째 치료 사이클 동안 DLT 를 경험하였다: 식욕부진/탈수/피로(n=1) 및 설사/탈수(n=2). 600mg 투여는 최대 허용량을 초과하는 것으로 판단되었고, 1일 1회 400mg 투여는 1일 1회 경구 투여에 대한 최대 허용량으로서 정의되었다. 프로토콜을 수정하여 연속적으로 투여된 200mg BID 및 300mg BID 에서 1일 2회 투여 계획의 추가적인 투여 수준을 평가하였다.

<348> 임시 약물동력 분석은 200mg QD, 400mg QD, 및 400mg BID의 투여 수준으로 치료된 18명의 환자에 기초하였다. 일반적으로, 단식 조건 또는 음식이 경구로 투여된 SAHA의 C_{max} 및 AUC_{inf} 의 평균값은 200mg 에서 400mg 투여 범위에서 투여량에 따라 비례적으로 증가하였다. 전반적으로, 외삽으로 인한 AUC_{inf} 의 분획은 1% 이하이었다. 겔보기 반감기의 평균값은 61 내지 114 분의 범위를 보이면서, 단식 조건 또는 음식 조건하에 투여군에 따라 가변적이었다. C_{max} 의 평균값은 233ng/ml ($0.88 \mu M$)에서 570ng/ml ($2.3 \mu M$)로 변하였다. IV 주입 및 경구 경로 후의 AUC_{inf} 로부터 계산된 SAHA의 생체이용률 분획은 대략 0.48 이었다.

<349> 말초혈 단핵세포를 정상 숙주 세포에서 히스톤 아세틸화의 정도에 SAHA 의 효과를 평가하기 위해 치료전, SAHA 캡슐의 주입 직후 및 경구 흡입 후 2 내지 10 시간에 모았다. 히스톤을 단리하고, 항 아세틸화 히스톤 (H3) 항체에 이은 HRP-이차 항체로 프로빙하였다. 예비 분석은 1일 투여 수준당 400mg으로 SAHA 캡슐의 흡입 후 10시간까지 검출될 수 있는 말초혈 단핵세포에서 아세틸화 히스톤의 축적의 증가를 증명하였다.

<350> 13명의 환자는 반응하는 또는 안정한 질환으로 3-12 개월 동안 치료를 계속하였다: 갑상선(n=3), 땀샘(n=1), 신장(n=2), 후두(n=1), 전립선(n=1), 호킨스 림프종(n=2), 비호킨스 림프종(n=2) 및 백혈병(n=1).

<351> 6명의 환자는 CT 스캔에 대해 종양 축소를 보였다. 상기 6명의 환자 중에서 3명은 부분 반응의 기준을 만족시킨다 (전이성 후두암을 가진 1명의 환자 및 비호킨스 림프종을 가진 2명의 환자). 상기 부분 반응은 400mg BID(n=2) 및 600 mg QD(n=1)의 투여 수준에서 일어났다.

<352> 실시예 4

<353> SAHA의 정맥내 투여

<354> 표 5는 SAHA를 정맥내로 받는 환자에 대한 투여 계획을 보여준다. 환자는 코호트 I에서 시작하며, 1500 mg/m^2 의 총 투여량에 대해 1 주 동안 1 주 내에 연속 5일 동안 SAHA 300 mg/m^2 을 받는다. 이어서, 환자를 2 주 기간 동안 관찰하고, 코호트 II 로 계속하며, 치료가 질환 진전, 종양 퇴행, 허용할 수 없는 부작용으로 인해 종료되지 않는다면 코호트를 통해 진전되거나 또는 환자는 다른 치료를 받았다.

표 5

정맥내 투여된 SAHA에 대한 표준 투여량 확대

코호트	투여량 (mg/m ²)	주당 일수	연속 주일 수	관찰 기간 (주)	총 투여량 (mg/m ²)
I	300	5	1	2	1500
II	300	5	2	2	3000
III	300	5	3	1*	4500
IV	600	5	3	1*	9000
V	800	5	3	1*	13500
VI	1200	5	3	1*	18000
VII	1500	5	3	1*	22500
*투여 수준 III에서 시작된 혈액 환자					

본 발명은 이의 바람직한 구현예에 관하여 특히 제시되고, 기재되지만, 형태 및 상세한 것에서 다양한 변화가 기재된 발명의 의미를 벗어나지 않고 행해질 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 오히려, 본 발명의 영역은 하기 청구범위에 의해 정의된다.

참고문헌

1. Sporn, M. B., Roberts, A. B., and Driscoll, J. S. (1985) in Cancer: Principles and Practice of Oncology, eds. Hellman, S., Rosenberg, S. A., and DeVita, V. T., Jr., Ed. 2, (J. B. Lippincott, Philadelphia), P. 49.
2. Breitman, T. R., Selonick, S. E., and Collins, S. J. (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 2936-2940.
3. Olsson, L. L. and Breitman, T. R. (1982) Cancer Res. 42: 3924-3927.
4. Schwartz, E. L. and Sartorelli, A. C. (1982) Cancer Res. 42: 2651-2655.
5. Marks, P. A., Sheffery, M., and Rifkind, R. A. (1987) Cancer Res. 47:659.
6. Sachs, L. (1978) Nature (Lond.) 274: 535.
7. Friend, C., Scher, W., Holland, J. W., and Sato, T. (1971) Proc. Natl. Acad. Sci.(USA) 68:378-382.
8. Tanaka, M., Levy, J., Terada, M., Breslow, R., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1975) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 72 : 1003-1006.
9. Reuben, R. C., Wife, R. L., Breslow, R., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1976) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 73: 862-866.
10. Abe, E., Miyaura, C., Sakagami, H., Takeda, M., Konno, K., Yamazaki, T., Yoshika, S., and Suda, T. (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 78: 4990-4994.
11. Schwartz, E. L., Snoddy, J. R., Kreutter, D., Rasmussen, H., and Sartorelli, A. C. (1983) Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 24: 18.
12. Tanenaga, K., Hozumi, M., and Sakagami, Y. (1980) Cancer Res. 40: 914-919.
13. Lotem, J. and Sachs, L. (1975) Int. J. Cancer 15: 731-740.
14. Metcalf, D. (1985) Science, 229: 16-22.
15. Scher, W., Scher, B. M., and Waxman, S. (1983) Exp. Hematol. 11: 490-498.
16. Scher, W., Scher, B. M., and Waxman, S. (1982) Biochem. & Biophys. Res. Comm 109: 348-354.

- <373> 17. Huberman, E. and Callahan, M. F. (1979) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 76: 1293-1297.
- <374> 18. Lottem, J. and Sachs, L. (1979) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 76: 5158-5162.
- <375> 19. Terada, M., Epner, E., Nudel, U., Salmon, J., Fibach, E., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1978) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 75: 2795-2799.
- <376> 20. Morin, M. J. and Sartorelli, A. C. (1984) Cancer Res. 44:2807-2812. 21. Schwartz, E. L., Brown, B. J., Nierenberg, M., Marsh, J. C., and Sartorelli, A. C. (1983) Cancer Res. 43: 2725-2730.
- <377> 22. Sugano, H., Furusawa, M., Kawaguchi, T., and Ikawa, Y. (1973) Bibl. Hematol. 39: 943-954.
- <378> 23. Ebert, P. S., Wars, I., and Buell, D. N. (1976) Cancer Res. 36 : 1809-1813.
- <379> 24. Hayashi, M., Okabe, J., and Hozumi, M. (1979) Gann 70: 235-238.
- <380> 25. Fibach, E., Reuben, R. C., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1977) Cancer Res. 37: 440-444.
- <381> 26. Melloni, E., Pontremoli, S., Damiani, G., Viotti, P., Weich, N., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 85: 3835-3839.
- <382> 27. Reuben, R., Khanna, P. L., Gazitt, Y., Breslow, R., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1978) J. Biol. Chem. 253: 4214-4218.
- <383> 28. Marks, P. A. and Rifkind, R. A. (1988) International Journal of Cell Cloning 6: 230- 240.
- <384> 29. Melloni, E., Pontremoli, S., Michetti, M., Sacco, O., Cakiroglu, A. G., Jackson, J. F., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1987) Proc. Natl. Acad. Sciences (USA) 84: 5282-5286.
- <385> 30. Marks, P. A. and Rifkind, R. A. (1984) Cancer 54: 2766-2769.
- <386> 31. Egorin, M. J., Sigman, L. M., Van Echo, D. A., Forrest, A., Whitacre, M. Y., and Aisner, J. (1987) Cancer. Res. 47: 617-623.
- <387> 32. Rowinsky, E. W., Ettinger, D. S., Grochow, L. B., Brundrett, R. B., Cates, A. E., and Donehower, R. C. (1986) J. Clin. Oncol. 4:1835-1844. 33. Rowinsky, E. L., Ettinger, D. S., McGuire, W. P., Noe, D. A., Grochow, L. B., and Donehower, R. C. (1987) Cancer Res. 47:5788-5795.
- <388> 34. Callery, P. S., Egorin, M. J., Geelhaar, L. A., and Nayer, M. S. B. (1986) Cancer Res. 46: 4900-4903.
- <389> 35. Young, C. W., Fanucchi, M. P., Walsh, T. B., Blatzer, L., Yaldaie, S., Stevens, Y. W., Gordon, C., Tong, W., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1988) Cancer Res. 48 : 7304- 7309.
- <390> 36. Andreeff, M., Young, C., Clarkson, B., Fettes, J., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1988) Blood 72: 186a.
- <391> 37. Marks, P. A., Breslow, R., Rifkind, R. A., Ngo, L., and Singh, R. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 86 : 6358-6362.
- <392> 38. Breslow, R., Jursic, B., Yan, Z. F., Friedman, E., Leng, L., Ngo, L., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 88: 5542-5546.
- <393> 39. Richon, V. M., Webb, Y., Merger, R., et al. (1996) PNAS 93: 5705-8.
- <394> 40. Cohen, L. A., Amin, S., Marks, P. A., Rifkind, R. A., Desai, D., and Richon, V. M. (1999) Anticancer Research 19: 4999-5006.
- <395> 41. Grunstein, M. (1997) Nature 389: 349-52.
- <396> 42. Finnin, M. S., Donigian, J. R., Cohen, A., et al. (1999) Nature 401:188-193.

- <397> 43. Van Lint, C., Emiliani, S., Verdin, E. (1996) Gene Expression 5: 245-53.
- <398> 44. Archer, S. Shufen, M. Shei, A., Hodin, R. (1998) PNAS 95: 6791-96.
- <399> 45. Dressel, U., Renkawitz, R., Baniahmad, A. (2000) Anticancer Research 20 (2A):1017-22.
- <400> 46. Lin, R. J., Nagy, L., Inoue, S., et al. (1998) Nature 391: 811-14.

도면의 간단한 설명

- <401> 본 발명이 상기 및 다른 목적, 특징, 및 장점은, 동일한 참조 번호는 서로 다른 도면 전체에 걸쳐 동일한 부분을 가리키는 첨부된 도면에 나타난 바와 같이, 본 발명의 바람직한 구현예의 다음의 보다 상세한 설명으로부터 명백할 것이다. 도면들은 반드시 참작할 필요는 없으나, 본 발명의 원리를 설명할 때에는 강조된다.
- <402> 도 1은 SAHA의 경구 또는 정맥내(IV) 투여 후에 환자의 혈장에서의 아세틸화 히스톤-4(α -AcH4)의 양을 나타내는 웨스턴 블랏(상부 패널)의 그림이다. IV SAHA는 2 시간에 걸쳐 200 mg 주입하였다. 경구 SAHA는 200 mg의 단일 캡셀을 투여하였다. α -AcH4의 양을 지시된 시간 점에서 나타내었다. 하부 패널: 쿠마시 블루 염색.
- <403> 도 2는 SAHA의 경구 또는 정맥내(IV) 투여 후에 고형 종양을 갖는 환자의 혈장에서의 아세틸화 히스톤-4(α -AcH4)의 양을 나타내는 웨스턴 블랏(상부 패널)의 그림이다. IV 및 경구 SAHA를 도 1에서와 같이 투여하였다. α -AcH4의 양을 지시된 시간 점에서 나타내었다. 실험을 이중으로(in duplicate) 나타내었다(도 2a 및 도 2b). 하부 패널: 쿠마시 블루 염색.
- <404> 도 3은 1 일 및 21 일에서, SAHA의 경구 또는 정맥내(IV) 투여 후에 환자의 혈장에서의 아세틸화 히스톤-4(α -AcH4)의 양(도 3a) 및 아세틸화 히스톤-3(α -AcH3)의 양(도 3b-e)을 나타내는 웨스턴 블랏(상부 패널)의 그림이다. IV 및 경구 SAHA를 도 1에서와 같이 투여하였다. α -AcH4 및 α -AcH3의 양을 지시된 시간 점에서 나타내었다. 하부 패널: 쿠마시 블루 염색.
- <405> 도 4는 SAHA의 경구 또는 정맥내(IV) 투여 후에 고형 종양을 갖는 환자의 혈장에서의 아세틸화 히스톤-3(α -AcH3)의 양을 나타내는 웨스턴 블랏(상부 패널)의 그림이다. IV 및 경구 SAHA를 도 1에서와 같이 투여하였다. α -AcH3의 양을 지시된 시간 점에서 나타내었다. 하부 패널: 쿠마시 블루 염색.
- <406> 도 5는 SAHA의 경구 또는 정맥내(IV) 투여 후에 환자의 혈장에서의 아세틸화 히스톤-3(α -AcH3)의 양을 나타내는 웨스턴 블랏(상부 패널)의 그림이다. IV SAHA는 2 시간에 걸쳐 400 mg 주입하였다. 경구 SAHA는 400 mg의 단일 캡셀로 투여하였다. α -AcH4의 양을 지시된 시간 점에서 나타내었다. 하부 패널: 쿠마시 블루 염색.
- <407> 도 6은 SAHA의 경구 또는 정맥내(IV) 투여 후에 고형 종양을 갖는 환자의 혈장에서의 아세틸화 히스톤-3(α -AcH3)의 양을 나타내는 웨스턴 블랏(상부 패널)의 그림이다. IV 및 경구 SAHA를 도 5에서와 같이 투여하였다. α -AcH3의 양을 지시된 시간 점에서 나타내었다. 하부 패널: 쿠마시 블루 염색.
- <408> 도 7은 1일 및 21일에, SAHA의 경구 또는 정맥내(IV) 투여 후에 환자의 혈장에서의 아세틸화 히스톤-3(α -AcH3)의 양을 나타내는 웨스턴 블랏(상부 패널)의 그림이다. IV 및 경구 SAHA를 도 4에서와 같이 투여하였다. α -AcH4 또는 α -AcH3의 양을 지시된 시간 점에서 나타내었다. 실험을 삼중으로(in triplicate) 나타내었다(도 7a-c). 하부 패널: 쿠마시 블루 염색.
- <409> 도 8은 SAHA의 경구 또는 정맥내(IV) 투여 후에 환자의 혈장에서의 아세틸화 히스톤-3(α -AcH3)의 양을 나타내는 웨스턴 블랏(상부 패널)의 그림이다. IV 및 경구 SAHA를 도 5에서와 같이 투여하였다. α -AcH3의 양을 지시된 시간 점에서 나타내었다. 하부 패널: 쿠마시 블루 염색.
- <410> 도 9a-c는 투여 후 지시된 시간 점에서의 SAHA의 평균 혈장 농도를 나타내는 그래프이다. 도 9a: 8 일째 금식 하에서 경구 투여량(200 mg 및 400 mg). 도 9b: 9 일째 음식을 공급하면서 경구 투여. 도 9c: 1 일째의 IV 투여량.
- <411> 도 10은 8 일, 9 일, 및 22 일에서 SAHA 200 mg 및 400 mg 경구 투여량의 명백한 반감기를 나타낸다.
- <412> 도 11은 8 일, 9 일, 및 22 일에서 SAHA 200 mg 및 400 mg 경구투여량의 AUC(ng/ml/시간)를 나타낸다.
- <413> 도 12는 8 일, 9 일, 및 22 일에서 SAHA 200 mg 및 400 mg 경구투여량의 생체이용률을 나타낸다.

도면

도면1

SAHA 환자 : 정맥내 대 경구 (200 mg/용량)

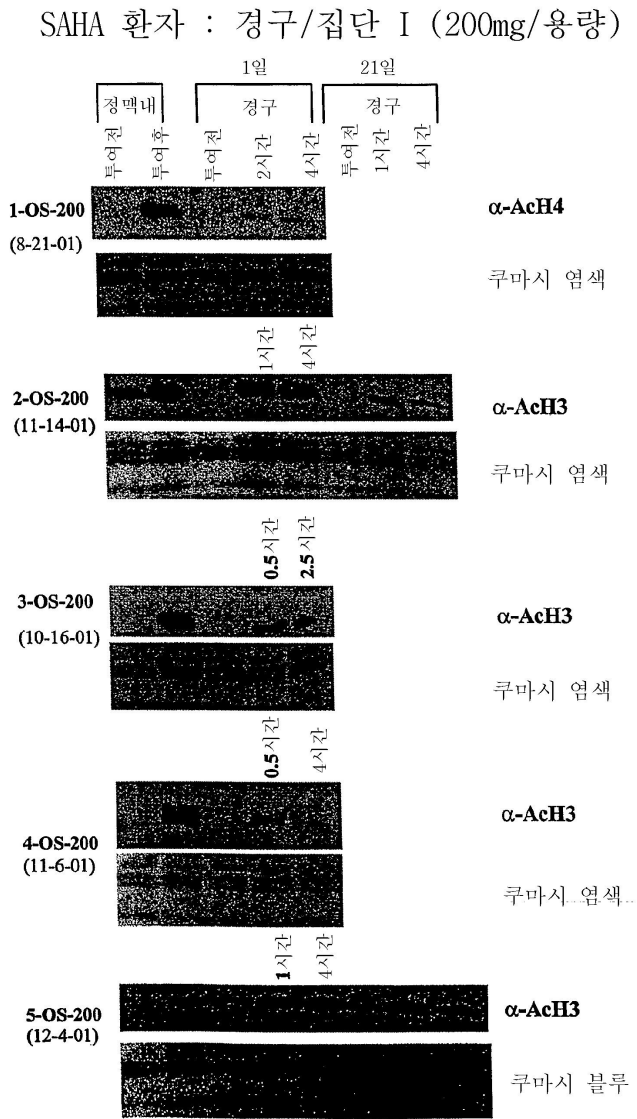
환자 #	1 주				2 주			
1-OS-200	정맥내				경구			
	-	+	마커	투여 전	투여 후	투여 전	투여 후	투여 후
				투여	투여	투여	투여	2시간
								24시간
								
								

도면2

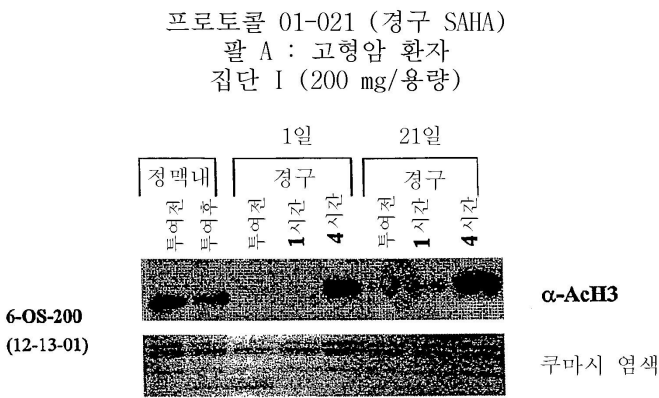
프로토콜 01-021 (경구 SAHA) 팔 A : 고체
종양 환자 집단 I (200mg/용량)

환자 #	정맥내		경구			
	Pre	Post	Pre	2hrs	4hrs	
1-OS-200 (8-21-01)						α -ACh4
						쿠마시 염색
2-OS-200 (10-16-01)						α -ACh3
						쿠마시 염색

도면3

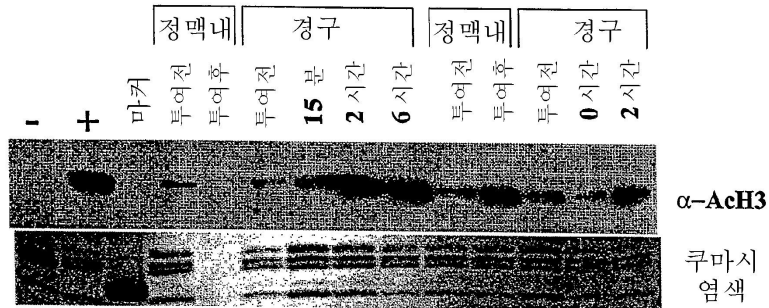


도면4



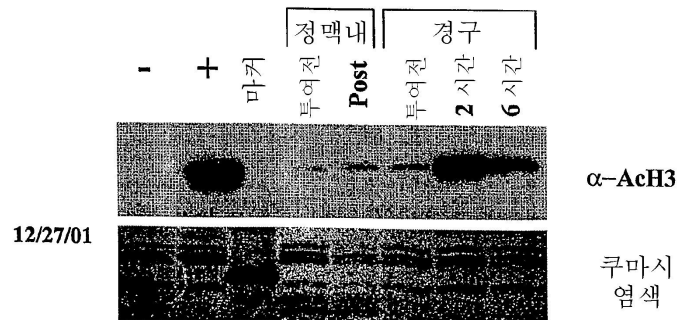
도면5

프로토콜 01-021 (경구 SAHA)
 팔 A: 고형암 환자 집단 IIa (400mg/용량)
 7-OS-400 8-OS-400



12/19/01

9-OS-400

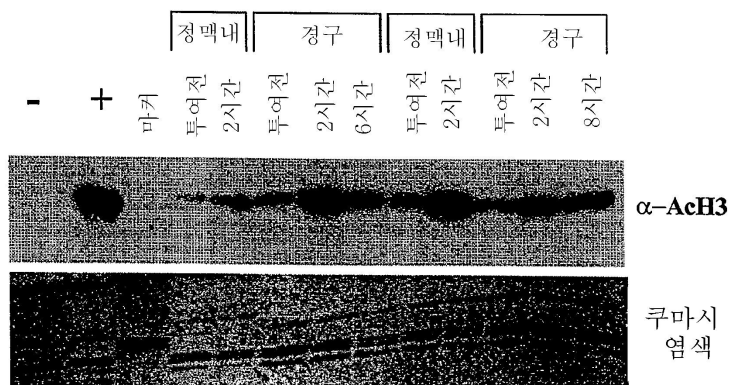


12/27/01

도면6

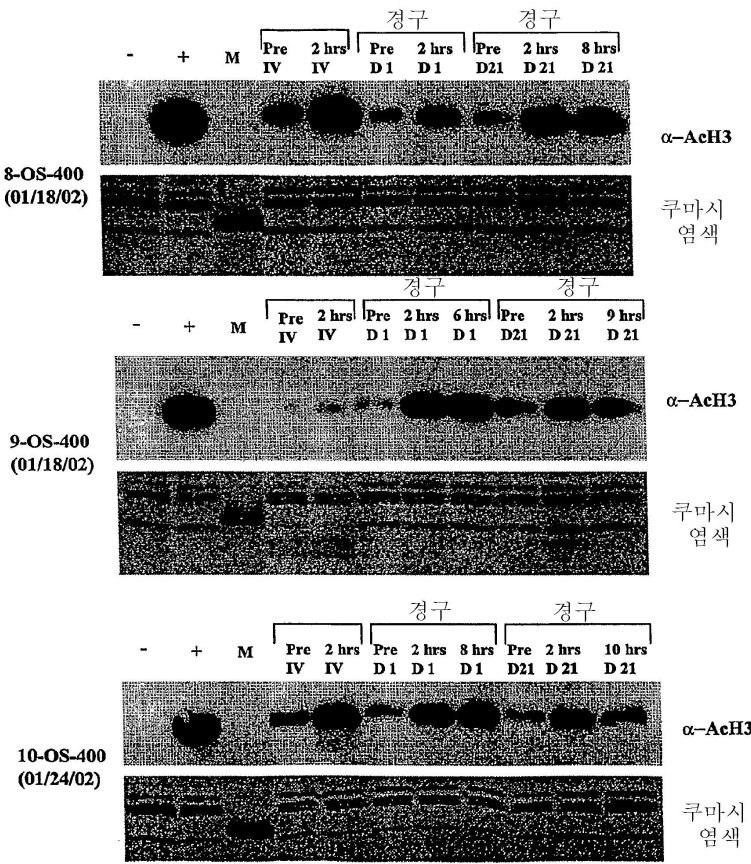
SAHA 환자: 경구/집단 II (400mg/용량)

01/05/02 9-OS-400 10-OS-400



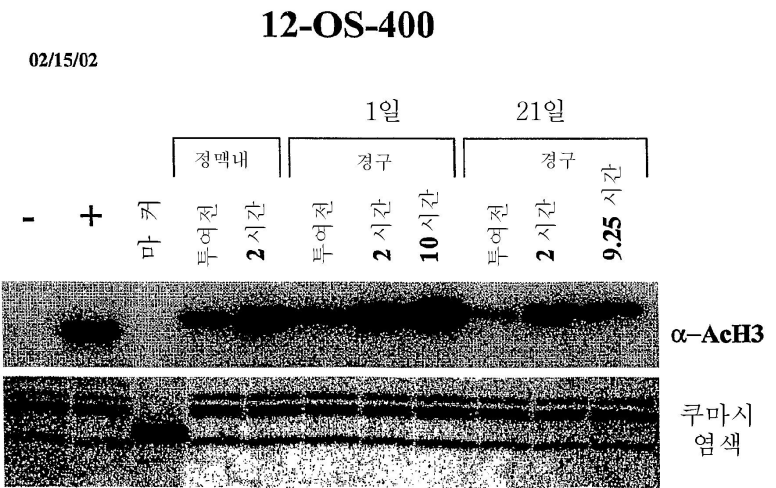
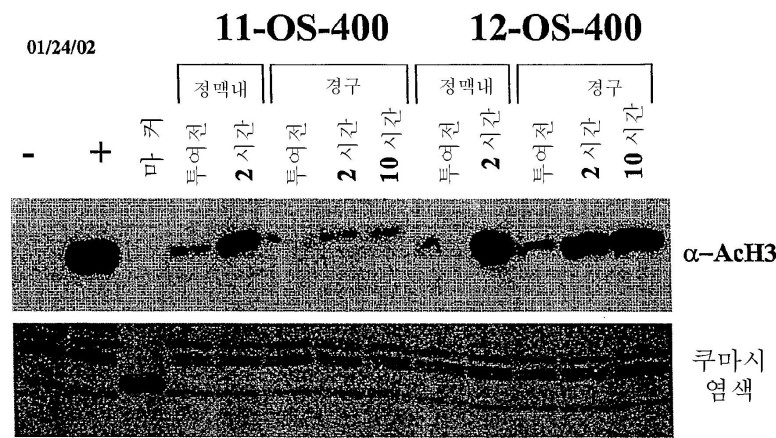
도면7

프로토콜 01-021 (경구 SAHA)
팔 A: 고형암 환자 집단 IIa (400mg/용량)



도면8

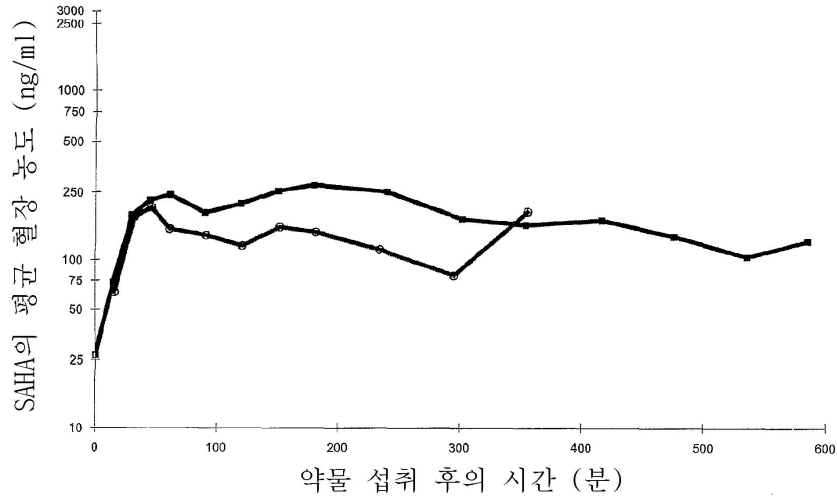
SAHA 환자: 경구/집단II(400mg/용량)



도면9a

경구 200mg 대 400mg (공복)

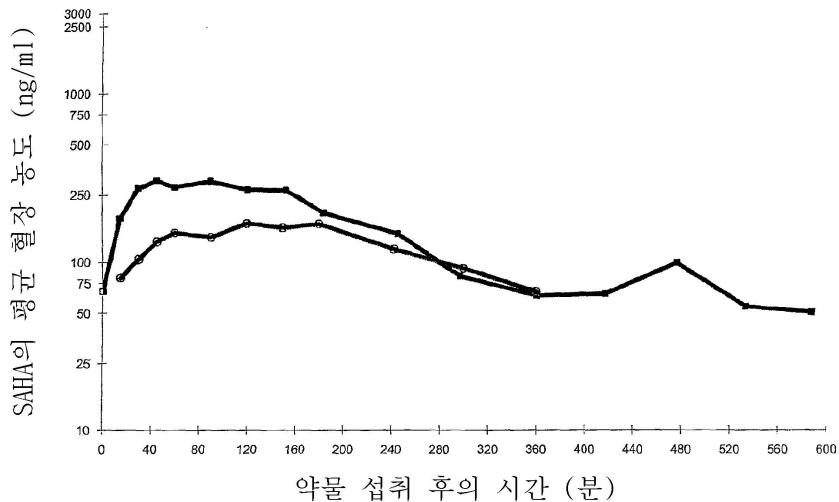
1회 8일의 경구 용량



도면9b

경구 200mg 대 400mg (비공복)

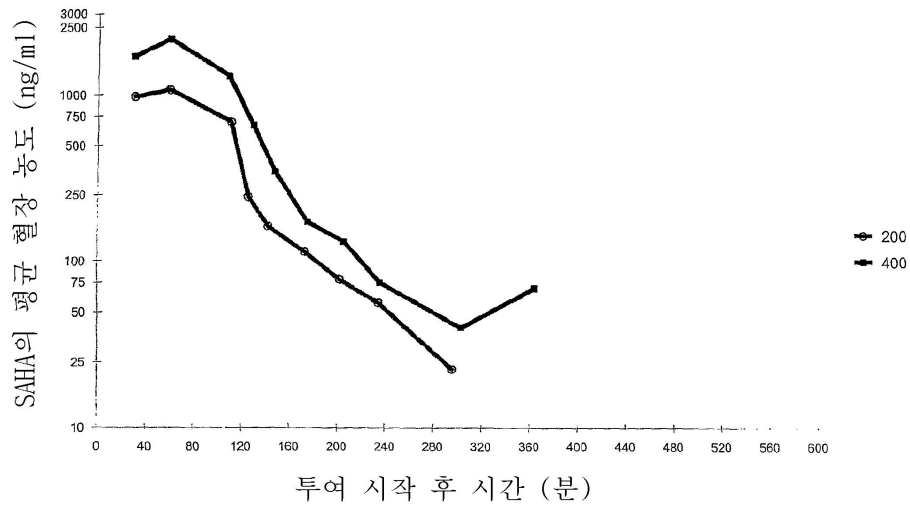
1회 9일의 경구 용량



도면9c

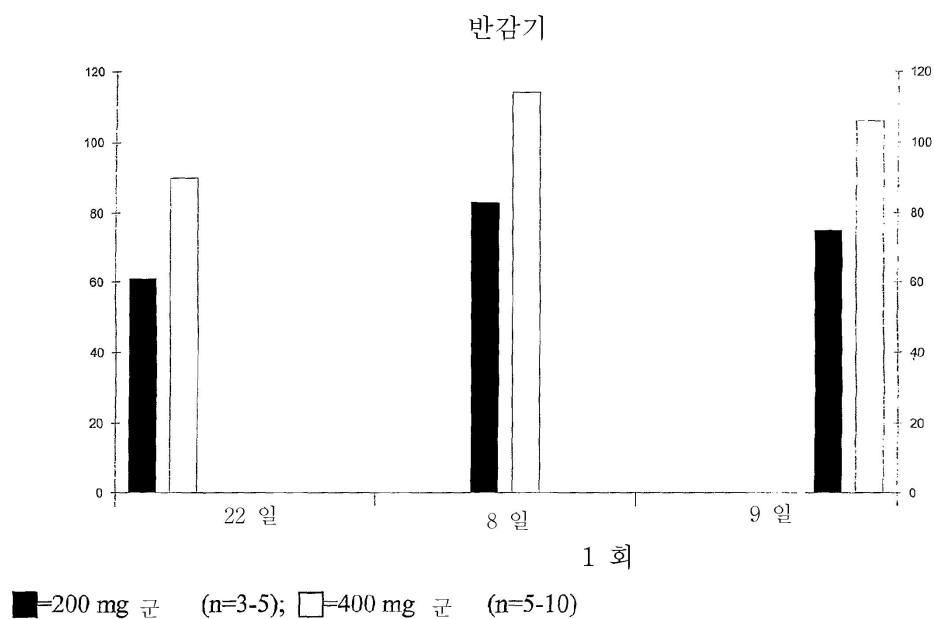
정맥내 200mg 대 400 mg

1회 1일 정맥내 용량



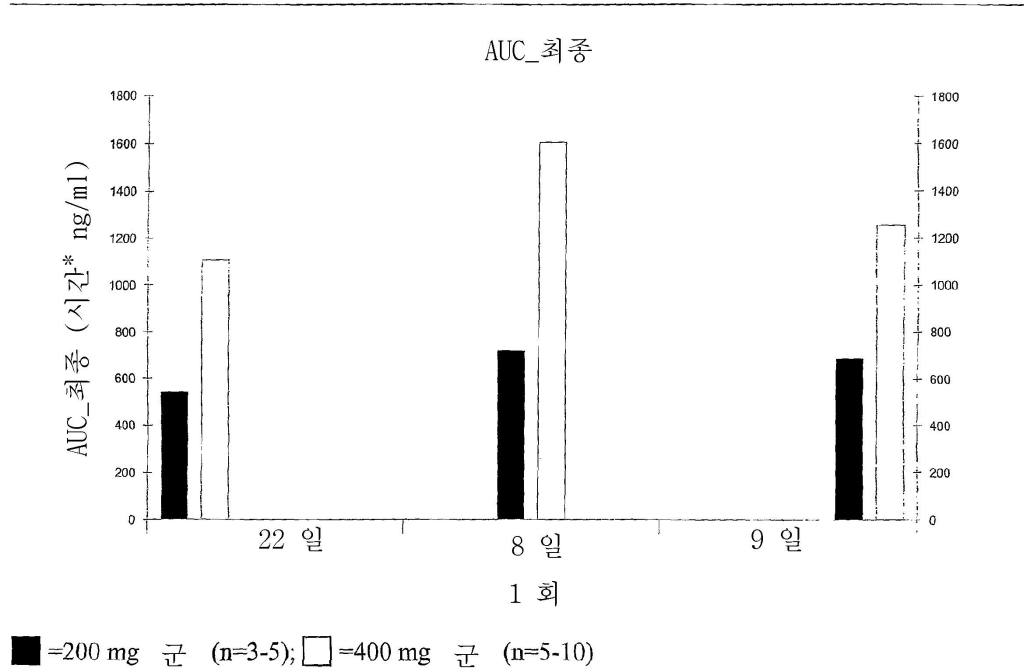
도면10

경구 용량의 외견 반감기



도면11

경구 투여의 AUC



도면12

생체 이용률

