(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월22일
(11) 등록번호 10-2687556
(24) 등록일자 2024년07월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/422 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/422 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7017233
(22) 출원일자(국제) 2018년11월29일
심사청구일자 2021년11월24일
(85) 번역문제출일자 2020년06월16일
(65) 공개번호 10-2020-0093575
(43) 공개일자 2020년08월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/062967
(87) 국제공개번호 WO 2019/108736
국제공개일자 2019년06월06일
(30) 우선권주장
62/592,365 2017년11월29일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
Cancer Research 72(8):3445(2012)
Cardiovascular drug reviews 19(2):97-115(2001)
US05100889 A

(73) 특허권자
반더빌트유니버시티
미국 37240 테네시주 내쉬빌 웨스트 엔드 애비뉴 2201 커클랜드 홀 305
(72) 발명자
풀리, 질, 엠.
미국 37215 테네시주 내쉬빌 우드먼트 레인 3805-비
라비에리, 로버트, 알.
미국 37221 테네시주 내쉬빌 카먼웰쓰 서클 7160
(74) 대리인
양영준, 이상남

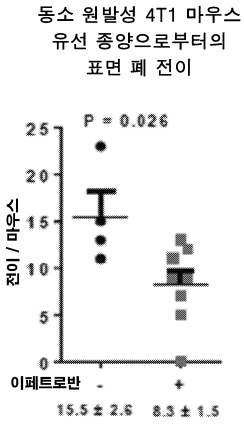
전체 청구항 수 : 총 14 항 심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **종양 전이를 억제하는 방법**

(57) 요 약

트롬복산 A2 수용체 길항제, 예컨대 이페트로반은 고형 종양 전이를 억제한다. 표면 폐 전이 및 미시적 폐 전이의 형성이 억제된다. 트롬복산 A2 수용체 길항제는 원발성 종양의 성장 또는 발달에 영향을 미치지 않으면서 종양 전이 과정을 억제할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/381 (2013.01)
A61K 31/403 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)
A61P 35/04 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

유방암, 췌장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암의 원발성 고형 종양의 고형 종양 전이를 억제하는 방법에 사용하기 위한, 이페트로반 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물이며, 상기 방법은 상기 고형 종양 전이의 억제를 필요로 하는 대상체에게, 대상체에서 원발성 고형 종양의 전이를 억제하는 데 효과적인 양의 상기 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물의 양은 순환 종양 세포 클러스터의 형성을 억제하는 데 효과적인, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물의 양은 순환 종양 세포 클러스터의 이동을 억제하는 데 효과적인, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물의 양은 혈소판에 의한 순환 종양 세포 클러스터의 응집을 억제하는 데 효과적인, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물의 양은 인테그린-매개된 및/또는 셀렉틴-매개된 세포 생존 신호전달을 억제하는 데 효과적인, 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물의 양은 전이 재발 속도를 감소시키는 데 효과적인, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이페트로반 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양은 0.01 내지 10 mg/kg(체중)/일인, 약학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이페트로반 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양은 0.01 내지 1 mg/kg(체중)/일인, 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이페트로반 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양은 250 mg인, 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물의 양은 원발성 고형 종양의 성장 또는 발달을 억제하지 않으면서 대상체에서 원발성 고형 종양의 전이를 억제하는 데 효과적인, 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 알킬화제, 항대사물질제, 항종양 항생제, 항세포골격제, 토포아이소머라제 억제제, 항호르몬제, 표적화된 치료제, 면역치료제, 및 이들의 조합으로부터

선택된 적어도 하나의 화학치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 화학요법 치료 섭생 후 투여되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 트롬복산 A2 수용체의 T399A 기능 획득 돌연변이를 갖는 것인, 약학적 조성물.

청구항 14

대상체에서의 유방암, 췌장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암의 원발성 고형 종양의 고형 종양 전이의 억제를 위한 약제의 제조에, 이페트로반 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 조성물을 사용하는 방법.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2017년 11월 29일에 출원된 미국 가출원 제62/592,365호에 대한 우선권을 주장하며, 이것은 그 전문이 본원에 참조로 편입된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 트롬복산 A2 수용체 길항제로 고형 종양 전이를 억제하는 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 암은 여전히 세계적으로 이환율 및 사망률의 주요 원인이다. 대부분의 암의 경우, 세포독성 화학요법은 수십 년간 치료 표준이지만, 표적화된 요법 및 면역요법 전략에서 최근 생겨난 진전은 일부 암에 있어 화학요법의 의존

성을 변경하고 있다. 일부 암이 치료되는 방법에 있어서의 진전에도 불구하고, 암 전이 및 재발은 초기 단계에 진단된 모든 고형 암에 걸쳐 보편적 우려 사항이다.

[0006] 대개 전이성 암 진단이 일반적으로 초기 사망과 연관되므로, 이 진단은 환자 개개인의 삶의 질에 영향을 미치는 상당한 정서적 부담, 사회적 부담 및 경제적 부담을 지운다. 암이 관해(임상적으로 침묵인 상태)에 있을 때에도, 미시적 전이, 심지어 단일 암 세포는 암 유형에 따라 일정치 않게 긴 기간 동안 신체에 걸쳐 임상적으로 검출 불가능하게 잠재할 수 있다. 이 잠재적으로 위험한 세포는 임상적으로 명확해지는 수준으로 성장할 때까지는 심지어 가장 민감한 영상 기법으로도 보이지 않는다.

[0007] 몇몇 요법은 종양 세포 침윤 및/또는 전이를 직접 표적화하며, 현재 이 적응증에 대해 FDA 허가된 임상 사용중인 것은 없다. 종양 세포의 문제적 분산을 중화시키거나 좌절시킴으로써 전이를 특이적으로 막는 신중한 접근법이 중요할 것이고, 하기 다수의 상이한 형태로 나타날 수 있다: 원발성 부위로의 세포의 구속, 순환에서 암 세포 생존의 불능, 면역 감시의 회피 감소, 혈소판/종양 세포 응집체의 방지, 속발성 부위에서의 혈관외유출 방지, 및/또는 속발성 부위를 전이성 시딩에 부적합하게 만들기. 따라서, 암들 전체에 걸쳐 전이 과정에 특이적으로 영향을 미치는 제제는 충족되지 않는 의학적 필요성을 해결하여 암 관리에 있어서의 새로운 패러다임을 나타내고, 원발성 종양 이외에도 초점을 맞춰 궁극적으로는 암 전파를 차단하는 것을 목표로 한다.

[0008] 전이의 차단은 또한 추가적인 간접 이익을 가질 수 있다. 예를 들어, 암의 확산을 좌절시키는 제제는 종래의 화학요법이 감소된 용량으로 또는 더 짧은 기간 동안 사용되는 것을 가능하게 한다. 화학요법이 대개 빠르게 성장하는 종양 세포 이외에 빠르게 성장하는 건강한 세포를 표적화하여 치료 관련 독성, 조직 손상 및 이환율을 야기하므로, 이는 중요한 고려사항이다. 추가로, 전이성 전파를 방지하는 것을 목표로 하는 치료는 분자 표적화된 항종양제와 조합되어 사용될 것이다. 이 시나리오에서, 대개 전이 재발 부위에서 분자 표적화된 제제에 대한 후천성 내성이 생긴다는 것에 유의해야 한다. 따라서, 전이성 전파의 억제는 후천성 내성의 발생 및/또는 발생률을 감소시켜 정밀 암 치료제(precision cancer therapeutics)의 임상적 성공을 개선할 수 있다.

[0009] 고형 암으로 진단된 환자는 수술, 방사선, 화학요법, 백신, 호르몬 조절제, 면역요법 또는 분자 표적화된 요법을 포함하여 임의의 하나의 치료 또는 치료들의 조합을 제공받을 것이다. 아쥬반트 전신 요법을 이용한 임의의 미세 전이 질병의 치료를 포함하는 치료 과정 후에, 환자는 남아있는 어떠한 임상적 증거도 갖지 않을 수 있다. 이 경우에, 암은 '관해 중'인 것으로 고려된다. 이들 환자, 이들의 가족 및 이들의 의사는 암의 임상적 증거가 다시 나타날 때까지 감시대기요법(watchful waiting)에 의존한다. 전이 과정 자체를 표적화함으로써 임의의 남아있는 종양 세포의 초기 또는 속발성 전이 확산을 예방하면 감시대기요법을 사전 예방으로 대체할 수 있다.

[0010] 따라서, 원발성 종양 부위로부터 고형 종양의 확산 또는 전이를 차단하거나 억제하는 효과적인 요법이 필요하다.

발명의 내용

[0011] 일 양태에서, 본 발명은 고형 종양 전이의 억제를 필요로 하는 대상체에게, 대상체에서 고형 종양의 전이를 억제하는 데 효과적인 양의 트롬복산 A2 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 고형 종양 전이를 억제하는 방법을 제공한다.

[0012] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 고형 종양 전이를 치료하거나 억제하는 데 사용하기 위한 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 제공한다.

[0013] 다른 양태에서, 본 발명은 고형 종양 전이를 치료하거나 억제하는 방법에 사용하기 위한 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 제공하고, 본 방법은 트롬복산 A2 수용체 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서의 고형 종양 전이의 치료 또는 억제를 위한 약제의 제조를 위한 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 마우스에서 동소 원발성 4T1 종양으로부터 표면 폐 전이를 감소시키는 이페트로반의 효과를 도시한다.

도 2는 마우스에서 동소 원발성 4T1 종양으로부터 미시적 폐 전이를 감소시키는 이페트로반의 효과를 도시한다.

도 3은 전이의 4T1 마우스 모델에서 전이를 감소시키는 이페트로반 및 아스피린의 효과를 도시한다.

도 4는 MDA-MB-231 마우스에서 폐 전이를 감소시키는 이페트로반의 효과를 도시한다.

도 5a는 이페트로반이 시험관내 4T1 세포 성장 및 생존능력에 대해 효과를 갖지 않는다는 것을 도시한다.

도 5b는 4T1 마우스 모델에서의 원발성 종양 용적이 이페트로반에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 도시한다.

도 5c는 총 마우스 체중이 이페트로반에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 도시한다.

도 6은 제안된 고형 종양 전이 과정의 개념적 렌더링을 도시한다.

도 7은 트롬복산 A2 수용체의 기능 획득 변이체 T399A를 갖는 환자에서 전이 확산을 초래하는 원발성 종양 부위를 도시한다.

도 8은 이페트로반의 투여 이후에 유방암 세포, 췌장암 세포 및 폐암 세포의 감소된 혈행 전이를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] *암 전이*

[0017] 암들은 상이한 속도로 확산되고, 다른 환자와 비교하여 한 환자에서 구별되는 분자 및 세포 경로를 사용할 수 있다. 이 변동성의 일부는 전이 확산에 다소 도움이 되는 숙주 환경에 기인할 수 있다. 암 세포에 의한 국소 조직 침윤과는 대조적으로, 전이는 혈액 및/또는 림프계를 통해 먼 부위로의 암 세포의 이동을 필요로 하고; 신경주위 침윤은 또한 다수의 암에서 중요한 역할을 할 수 있다. 암 전이는 종양 세포 응집체의 탈착 및 색전화를 수반할 수 있고, 이는 순환 내의 조혈 세포와의 상호작용을 통해 크기가 증가할 수 있다. 전이의 다른 양태는 맥관구조(혈액 및 림프 둘 모두) 내의 종양 색전의 순환, 순환을 통해 이동한 종양 세포의 생존 및 모세관 층에서의 정지, 및 초기 조직 침윤에 관여된 것과 유사한 기전에 의한 종양 색전의 혈관외유출을 포함한다.

[0018] 본원에 사용된 바와 같은 "종양/암 세포의 전이"는 원래의 부위로부터 신체 내 어딘가의 하나 이상의 비인접한 부위로의, 예를 들어 하나의 장기 또는 부분으로부터, 예를 들어 혈관 또는 림프관에 의해 그와 직접 연결되지 않은 다른 장기 또는 부분으로의 종양/암 세포의 전파/전염을 지칭한다. 종양/암 세포의 전이는 예를 들어 원발성 종양의 위치가 아닌 부위에서 속발성 또는 후속 종양의 형성으로 이어질 수 있다. 본 발명의 방법의 종양/암 세포는 임의의 고형 종양/암의 세포, 예컨대 본원에 기재된 것일 수 있다.

[0019] 속발성 부위에서의 전이 종양/암의 성장은 전이 과정(즉, 전파/전염)과 구별되고, 이 성장은 장기 실질 내의 종양 세포의 증식을 수반하여 전이 병소, 혈관신생 확립 및 숙주 면역 반응에 대한 방어를 발생시킬 수 있다.

[0020] 약물학적 제제를 통해 표적화 가능할 수 있는 전이에서의 선택된 혈소판-매개된 단계는 혈소판 함유 종양 세포 응집체의 탈착 및 색전화; 응집된 혈소판에 의한 숙주 면역 반응으로부터 보호된 순환 종양 세포; 및 P-셀렉틴-매개된 종양 세포-혈소판 상호작용에 의해 촉진된 종양 색전 콜로니화를 포함한다.

[0021] 다수의 조사가 암 전이에 대한 경로에서 혈소판의 관여를 나타내지만(도 6 참조), 전이 질병을 예방하거나 중단시키려는 의도적인 목표로 혈소판 활성화를 억제하도록 이들 연결의 조작을 탐구하는 조사는 여전히 매우 초기 단계에 있다. 그러한 입증된 요법은 아직 존재하지 않는다. 혈소판이 종양 세포와 상호작용하는 다양한 방식 및 그 효과들의 복잡한 지향성은 아직 불완전하게 이해되며, 도 6은 이 분야의 배타적인 묘사를 의미하지 않고; 예를 들어, 혈소판과 종양 세포 사이의 상호작용, 다른 인자가 전체 질병 과정에서 할 수 있는 역할, 및 미토콘드리아 DNA의 세포간 이동 및 다양한 관찰된 후성적 변화와 같은 인자를 포함하는 항혈소판 치료제의 잠재적인 이익과 관련하여 많은 것이 여전히 조사되지 않았다.

[0022] 트롬복산 A2 수용체 길항제는 다수의 종양/암 유형에 걸쳐 고형 종양 전이 억제 또는 예방에서 폭넓은 유용성을 가질 수 있다. 특정 이론에 결부되지 않고, 트롬복산 A2 수용체 길항제는 혈소판 응집을 감소시키고, 혈관 내피로부터 탈착되고 혈소판에 부착되는 종양 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 종양 세포에 의한 혈소판 응집의 차단을 통해, 트롬복산 A2 수용체 길항제는 감소된 인테그린-매개된 및/또는 셀렉틴-매개된 세포 생존 신호전달을 통해 순환 종양 세포 생존을 감소시킬 수 있다. 트롬복산 A2 수용체 길항제는 P-셀렉틴-매개된 상호작용에 영향을 미쳐 콜로니화를 방지할 수 있다. 혈소판은 숙주 면역 반응으로부터 순환 종양 세포 클러스터를 보호할 수 있다. 종양 세포에 의한 혈소판 응집의 차단을 통해, 트롬복산 A2 수용체 길항제는 혈소판과 종양 세포 클러스터 사이의 상호작용을 방해함으로써, 숙주 면역 반응에 대한 순환 종양 세포의 노출을 증가시키고 전이를 억제할 수 있다. 트롬복산 A2 수용체 길항제는 순환 종양 세포 클러스터의 형성, 순환 종양 세포 클러스터의 이동, 및/또는 혈소판에 의한 순환 종양 세포 클러스터의 응집을 억제할 수 있다.

[0023] *종양 전이를 억제하는 방법*

[0024] 본 발명의 일 양태는 대상체에서 종양 세포 전이를 억제하는 방법을 포괄한다. 본 방법은 대상체에서 고형 종양의 전이를 억제하는 데 효과적인 양의 트롬복산 A2 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] 본 발명은 또한 대상체에서 고형 종양 전이를 치료하거나 억제하는 데 사용하기 위한 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 고형 종양 전이를 치료하거나 억제하는 방법에 사용하기 위한 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 제공하고, 본 방법은 트롬복산 A2 수용체 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 고형 종양 전이의 치료 또는 억제는 대상체에서 고형 종양의 전이를 억제하는 데 효과적인 양의 트롬복산 A2 수용체 길항제의 용도를 포함한다.

[0026] 본 발명은 또한 대상체에서 고형 종양 전이의 치료 또는 억제에서의 약제의 제조를 위한 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 고형 종양 전이를 치료하거나 억제하는 방법에서의 약제의 제조를 위한 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 용도를 제공하고, 본 방법은 트롬복산 A2 수용체 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 고형 종양 전이의 치료 또는 억제는 대상체에서 고형 종양의 전이를 억제하는 데 효과적인 양의 트롬복산 A2 수용체 길항제의 용도를 포함한다.

[0027] 종양 세포 전이의 억제는 비치료된 대상체에 비해 치료된 대상체에서 전이 종양의 수, 분포 또는 용적과 같은 전체 전이 부담의 감소로 나타날 수 있다. 일 구현예에서, 전이 종양의 수는 적어도 2배 감소할 수 있다. 다른 구현예에서, 전이 종양의 수는 적어도 10배 감소할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 전이 종양의 수는 적어도 50배 감소할 수 있다. 보다 다른 구현예에서, 전이 종양의 수는 적어도 200배 감소할 수 있다. 추가의 구현예에서, 전이 종양의 수는 전이 종양이 검출될 수 없는 정도로 감소할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 전이 종양은 2개 이상의 장기 또는 조직에 확산되기 보다는 하나의 장기 또는 조직에 제한될 수 있다.

[0028] 전이의 억제는 본 발명에 따라 많은 매개변수에 의해 측정될 수 있고, 예를 들어, 특히 지연된 속발성 종양 출현, 느려진 속발성 종양 발달, 감소된 속발성 종양 발생, 질병의 부차적 영향의 느려지거나 감소된 중증도, 정지된 종양 성장, 감소된 전이 재발 속도 및 종양 감퇴에 의해 평가될 수 있다. 극단적으로는, 완전한 억제는 본원에서 예방이라 지칭된다. 또한, 전이 억제는 동물에 존재하는 전이 병소의 감소에 의해 확인될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 전이 억제는 치료된 대상체에서 무전이 생존 기간으로 나타날 수 있다. 일부 실시형태에서, 트롬복산 A2 수용체 길항제는 전이 재발 속도를 감소시키는 데 효과적인 효과적인 양으로 투여된다.

[0029] 일부 실시형태에서, 트롬복산 A2 수용체 길항제는 고형 종양 자체의 성장/발달을 억제하지 않으면서 대상체에서, 즉 원발성/속발성 부위에서 고형 종양의 전이를 억제하는 데 효과적인 양으로 투여된다. 따라서, 트롬복산 A2 수용체 길항제는 원발성/속발성 종양의 성장 또는 발달에 영향을 미치지 않으면서 전이 과정을 억제할 수 있다.

[0030] 대상체는 포유류, 예컨대 인간 환자일 수 있다. 비인간 동물은 반려 동물, 예컨대 개, 고양이 및 말을 포함한다. 본 방법에 따른 치료를 위해 상정되는 다른 유형의 비인간 동물에는 양, 돼지, 소 등을 포함하는 상업적으로 중요한 동물이 포함된다.

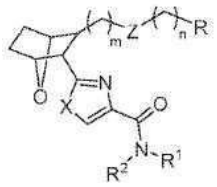
[0031] 원발성 암은 상피 기원의 암일 수 있다. 원발성 암 유형은 폐암, 비소세포 폐암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 흑색종, 육종, 자궁경부암, 자궁내막암, 간암, 자궁암, 신장암(신암), 위식도암, 결장암, 방광암, 구강암 또는 목암일 수 있다.

[0032] 억제되고/되거나 제거될 수 있는 전이의 유형은 폐 및/또는 골(예컨대, 척추)로의 전이를 포함한다. 본 방법 및 제제는 제한이 아닌 예로서 난소, 간, 뇌, 신장, 비장, 장, 부신, 또는 임의의 다른 조직 및/또는 장기, 또는 조직들 및/또는 장기들의 조합과 같은 다른 장기로의 종양/암 세포의 전이를 감소시키고/시키거나 방지하는 데 또한 유용할 것으로 상정된다.

[0033] 개시된 방법에 사용하기에 적합한 트롬복산 A2 수용체 길항제는 이페트로반, GR32191, SQ29548, 술로트로반, 달트로반, 리노트로반, 라마트로반, 세라트로다스트, 테루트로반, Z-235, LCB-2853, SQ28668, ICI 192605, AH23848, ONO3708, CPI-211 또는 피난 TXA_2를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 트롬복산 A2 수용체 길항제는 또한 미국 특허 제5,100,889호(본원에 참고로 편입됨)에 기재되어 있다.

[0034] 예를 들어, 트롬복산 A2 수용체 길항제는 화학식 I(이의 모든 입체이성질체를 포함함)를 가질 수 있다:

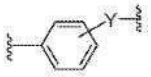
[0035] [화학식 I]

[0036] 

[0037] (상기 식에서,

[0038] m은 1, 2 또는 3이고;

[0039] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0040] Z은 $-(CH_2)_2-$, -CH=CH- 또는  이고;

[0041] Y는 O, 단일 결합 또는 -CH=CH-이고;

[0042] R은 CO_2H, CO_2C_{1-6}알킬, CH_2OH, $-CONHSO_2R^3$, $-CONHR^{3a}$ 또는 $-CH_2$-테트라졸-5-일이고;

[0043] R^3은 C_{1-6}알킬, 6원 내지 10원 아릴, 또는 $-L^1$-(6원 내지 10원 아릴)이고;

[0044] R^{3a}는 C_{1-6}알킬, 6원 내지 10원 아릴, 또는 $-L^1$-(6원 내지 10원 아릴)이고;

[0045] X는 O, S 또는 NH이고;

[0046] R^1은 수소, C_{1-8}알킬, C_{2-8}알케닐, C_{2-8}알키닐, G^1, $-L^1-G^1$, $-(CH_2)_t-C(O)-NHR^{1a}$ 또는 $-(CH_2)_t-NH-C(O)R^{1a}$이고;

[0047] G^1은 6원 내지 10원 아릴, C_{3-12}사이클로알킬, 5원 내지 12원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴이고;

[0048] L^1은 C_{1-6}알킬렌이고;

[0049] t는 1 내지 12이고;

[0050] R^{1a}는 C_{1-6}알킬, C_{3-12}사이클로알킬, $-L^1-C_{3-12}$사이클로알킬, 또는 6원 내지 10원 아릴이고;

[0051] R^2는 수소, C_{1-6}알킬, 6원 내지 10원 아릴, 또는 $-L^1$-(6원 내지 10원 아릴)이거나;

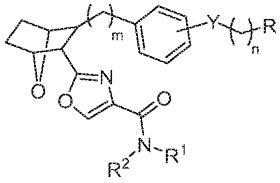
[0052] R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 질소와 함께 4원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0053] 여기서 각각의 아릴은 독립적으로 및 선택적으로 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, OH, $-OC_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$할로알킬, $-SC_{1-6}$알킬, $-S(O)C_{1-6}$알킬, $-S(O)_2C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬렌-페닐, -S-페닐, -S(O)-페닐 및 $-S(O)_2$-페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되고;

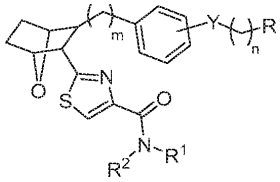
[0054] 여기서 각각의 사이클로알킬은 독립적으로 및 선택적으로 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, OH 및 $-OC_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환기로 치환됨).

[0055] 트롬복산 A2 수용체 길항제는 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e 및 I-f의 화합물을 포함하고, 여기서 Z^1은 $-(CH_2)_2-$ 또는 -CH=CH-이다:

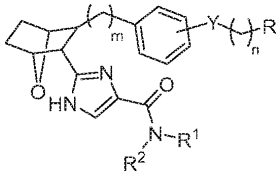
[0056] [화학식 I-a]

[0057] 

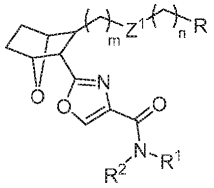
[0058] [화학식 I-b]

[0059] 

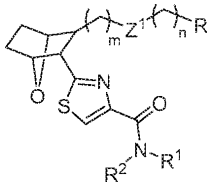
[0060] [화학식 I-c]

[0061] 

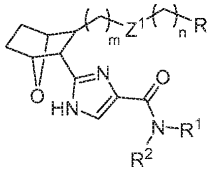
[0062] [화학식 I-d]

[0063] 

[0064] [화학식 I-e]

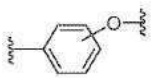
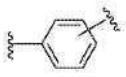
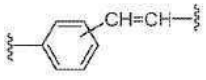
[0065] 

[0066] [화학식 I-f]

[0067] 

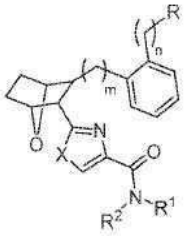
.

[0068] 일부 실시형태에서 Z^1은 -CH=CH-이다. 추가의 구현예에서, Z^1은 -CH=CH-이고, m은 1이고, n은 2이다. 다른 추가의 구현예에서, Z^1은 -CH=CH-이고, R은 CO_2H이다.

[0069] 화학식 I에서, Z는 ,  또는  일 수 있다.

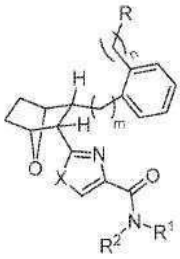
[0070] 일부 실시형태에서, 화학식 I는 화학식 I-g를 갖고, 여기서 R, R^1, R^2, X, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다:

[0071] [화학식 I-g]

[0072]  .

[0073] 일부 실시형태에서, 화학식 I는 화학식 I-h를 갖고, 여기서 R, R^1, R^2, X, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다:

[0074] [화학식 I-h]

[0075]  .

[0076] m이 1이고, n이 2이고, R이 CO_2H이고, R^2가 수소이고, R^1이 C_{1-8}알킬인 화합물은 화학식 I 및 화학식 I-a 내지 화학식 I-h에 포함된다. 화학식 I, 화학식 I-g 또는 화학식 I-h의 임의의 화합물에 따라 X가 O인 화합물이 있다.

[0077] 트롬복산 A2 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 예를 들어, 화학식 I 및 화학식 I-a 내지 화학식 I-h에서, R에서의 기 CO_2H는 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨염(즉, R = CO_2Na)의 형태일 수 있다.

[0078] 화합물은 비대칭 중심 또는 키랄 중심이 존재하는 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 입체이성질체는 키랄 탄소 원자 주위의 치환기의 입체배치에 따라 "*R*" 또는 "*S*"이다. 본원에 사용된 용어 "*R*" 및 "*S*"는 문헌[IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30]에 정의된 바와 같은 입체배치이다. 본 개시내용은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 고려하고, 이들은 구체적으로 본 발명의 범위 내에 포함된다. 입체이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 화합물의 개별 입체이성질체는 비대칭 중심 또는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수 가능한 출발 재료로부터 합성으로 제조되거나, 라세미 혼합물의 제조, 이어서 당업자에게 널리 공지된 분해 방법에 의해 제조될 수 있다. 이 분해 방법은 (1) 문헌[Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry," 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England]에 의해 기재된 바와 같이 키랄 보조제에 거울상이성질체 혼합물을 부착하는 것, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해 생성된 부분입체이성질체 혼합물을 분리하는 것, 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물을 선택적으로 방출시키는 것, 또는 (2) 키랄 크로마토그래피 칼럼에서 광학 거울상이성질체 혼합물을 직접 분리하는 것 또는 (3) 분별 재결정화 방법에 의해 예시된다.

[0079] 본 개시내용은, 하나 이상의 원자가 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는, 화학식 I에 열거된 것과 동일한, 동위원소-표지된 화합물을 또한 포함한다. 본 발명의 화합물에 포함하기에 적합한 동위원소의 예는 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}Cl과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소이지만, 이들로 제한되지는 않는다. 중수소, 즉 ^{2}H와 같은 더 무거운 동위원소로 치환하는 것은 더욱 큰 대사 안정성, 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 투약량 감소에 기인한 소정의 치료 장점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 화합물은 수용체 분포를 결정하기 위한 의학 화상 및 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구를 위해 양전자 방출 동위원소를 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물에 포함될 수 있는 적합한 양성자 방출 동위원소는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O 및 ^{18}F이다. 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 종래의 기법에 의해 제조되거나, 동위원소-표지되지 않은 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 첨부된 실시

예에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다. 용어 "저급 알킬" 또는 "C_{1-6}알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 용어 "C_{1-4}알킬"은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 이소-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, *n*-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, *n*-헵틸, *n*-옥틸, *n*-노닐 및 *n*-데실을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0081] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다.

[0082] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬렌"은 예를 들어 1개 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유도된 2가 기를 지칭한다. 알킬렌의 대표적인 예는 $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0083] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아릴"은 페닐, 또는 모 분자 모이어티에 부착되고 사이클로알킬 기(예를 들어, 인다닐), 페닐 기(즉, 나프틸), 또는 비방향족 헤테로사이클(예를 들어, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에 융합된 페닐을 지칭한다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사이클로알킬"은 고리 구성원으로서 모든 탄소 원자를 함유하고 이중 결합을 함유하지 않는 포화 고리 시스템을 지칭한다. 사이클로알킬은 모노사이클릭 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필), 융합된 바이사이클릭 사이클로알킬(예를 들어, 데카하이드로나프탈레닐), 또는 2개의 인접하지 않은 고리 원자가 1개, 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자의 알킬렌 브릿지에 의해 연결된 브릿징된 사이클로알킬(예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐)일 수 있다. 사이클로알킬의 대표적인 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 아다만틸 및 바이사이클로[1.1.1]펜타닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 Cl, Br, I 또는 F를 의미한다.

[0086] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "할로알킬"은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개의 수소 원자가 할로겐으로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.

[0087] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴"은 방향족 모노사이클릭 헤테로원자 함유 고리(모노사이클릭 헤테로아릴), 또는 적어도 하나의 모노사이클릭 헤테로아릴을 함유하는 바이사이클릭 고리 시스템(바이사이클릭 헤테로아릴)을 지칭한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자)를 함유하는 5원 또는 6원 고리이다. 5원 방향족 모노사이클릭 고리는 2개의 이중 결합을 갖고, 6원 6원 방향족 모노사이클릭 고리는 3개의 이중 결합을 갖는다. 바이사이클릭 헤테로아릴은 모노사이클릭 방향족 또는 카르보사이클릭 고리, 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴 고리를 갖는 8원 내지 12원 고리 시스템이다. 바이사이클릭 헤테로아릴은 방향족 고리 원자에서 모 분자 모이어티에 부착된다. 헤테로아릴의 대표적인 예는 인돌릴(예를 들어, 인돌-1-일, 인돌-2-일, 인돌-4-일), 피리디닐(피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 포함), 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴(예를 들어, 피라졸-4-일), 피롤릴, 벤조피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴(예를 들어, 트리아졸-4-일), 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴(예를 들어, 티아졸-4-일), 이소티아졸릴, 티에닐, 벤즈이미다졸릴(예를 들어, 벤즈이미다졸-5-일), 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 푸리닐, 이소인돌릴, 퀴녹살리닐, 인다졸릴(예를 들어, 인다졸-4-일, 인다졸-5-일), 퀴나졸리닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 6,7-디하이드로-1,3-벤조티아졸릴, 이미다조[1,2-*a*]피리디닐(예를 들어, 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일), 나프티리디닐, 피리도이미다졸릴, 티아졸로[5,4-*b*]피리딘-2-일, 티아졸로[5,4-*d*]피리미딘-2-일을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0088] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 모노사이클릭 헤테로사이클, 바이사이클릭 헤테로사이클 또는 트리사이클릭 헤테로사이클을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로사이클은 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 3원, 4원, 5원, 6원, 7원 또는 8원

고리이다. 3원 또는 4원 고리는 0개 또는 1개의 이중 결합, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유한다. 5원 고리는 0개 또는 1개의 이중 결합, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 6원 고리는 0개, 1개 또는 2개의 이중 결합, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 7원 및 8원 고리는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 모노사이클릭 헤테로사이클의 대표적인 예는 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제파닐, 1,3-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디티올라닐, 1,3-디티아닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이소옥사졸리닐, 이소옥사졸리디닐, 모르폴리닐, 2-옥소-3-피페리디닐, 2-옥소아제판-3-일, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 옥세타닐, 옥세파닐, 옥소카닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티에닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 1,2-티아지나닐, 1,3-티아지나닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴린 설폰), 티오피라닐 및 트리티아닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 바이사이클릭 헤테로사이클은 페닐 기에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이클로알케닐에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 모노사이클릭 헤테로아릴에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 스피로 헤테로사이클기, 또는 2개의 인접하지 않은 고리 원자가 1개, 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자의 알킬렌 브릿지, 또는 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자의 알케닐렌 브릿지에 의해 연결된 브릿징된 모노사이클릭 헤테로사이클 고리 시스템이다. 바이사이클릭 헤테로사이클은 비방향족 고리 원자에서 모 분자 모이어티에 부착된다(예를 들어, 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일, 인돌린-1-일, 헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-일). 바이사이클릭 헤테로사이클의 대표적인 예는 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 크로마닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 2,3-디하이드로벤조티에닐, 2,3-디하이드로이소퀴놀린, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 아자바이사이클로[2.2.1]헵틸(2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일 포함), 아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일 포함), 2,3-디하이드로-1*H*-인돌릴, 이소인돌리닐, 옥타하이드로사이클로펜타[*c*]피롤릴, 옥타하이드로피롤로피리디닐 및 테트라하이드로이소퀴놀리닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 트리사이클릭 헤테로사이클은 페닐 기에 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이클로알케닐에 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클, 또는 2개의 인접하지 않은 바이사이클릭 고리 원자가 1개, 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자의 알킬렌 브릿지, 또는 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자의 알케닐렌 브릿지에 의해 연결된 바이사이클릭 헤테로사이클에 의해 예시된다. 트리사이클릭 헤테로사이클의 예는 옥타하이드로-2,5-에폭시펜탈렌, 헥사하이드로-2*H*-2,5-메타노사이클로펜타[*b*]푸란, 헥사하이드로-1*H*-1,4-메타노사이클로펜타[*c*]푸란, 아자-아다만탄(1-아자트리사이클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데칸) 및 옥사-아다만탄(2-옥사트리사이클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데칸)을 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 헤테로사이클은 비방향족 고리 원자에서 모 분자 모이어티에 연결될 수 있다.

[0089] "알킬", "사이클로알킬", "알킬렌" 등과 같은 용어는 특정 경우에 그 기에 존재하는 원자의 수를 나타내는 지칭이 앞에 있을 수 있다(예를 들어, "C_{1-4}알킬", "C_{3-6}사이클로알킬", "C_{1-4}알킬렌"). 이 지칭은 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같이 사용된다. 예를 들어, 표시 "C"에 뒤따르는 아래첨자 숫자는 뒤따르는 기에 존재하는 탄소 원자의 수를 나타낸다. 따라서, "C_3알킬"은 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기(즉, n-프로필, 이소프로필)이다. "C_{1-4}"에서처럼 범위가 주어지는 경우, 뒤따르는 기의 구성원은 기재된 범위 내에 속하는 임의의 수의 탄소 원자를 가질 수 있다. "C_{1-4}알킬"은, 예를 들어 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖지만 배열되는(즉, 직쇄 또는 분지쇄임) 알킬 기이다.

[0090] 일부 실시형태에서, 고형 종양 전이를 억제하는 방법은 하나 이상의 화학치료제와 조합되어 전이를 억제하는 데 효과적인 양의 트롬복산 A2 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 화학치료제는 암 치료에 유용한 화학 화합물을 지칭한다. 화합물은 일반적으로 빠르게 분열하는 세포에 영향을 미치는 세포독성제일 수 있거나, 암 세포의 하향조절된 단백질에 영향을 미치는 표적화된 치료제일 수 있다. 화학치료제는 알킬화제, 항대사물질제, 항종양 항생제, 항세포골격제, 토포아이소머라제 억제제, 항호르몬제, 표적화된 치료제, 면역치료제, 또는 이들의 조합일 수 있다. 알킬화제의 비제한적인 예는 알트레타민, 벤조도파, 부설판, 카르보플라틴, 카르보퀀, 카르무스틴, 클로르암부실, 클로마파진, 콜로포스파미드, 클로로조토신, 시스플라틴, 사이클로스포스파미드, 다카르

바진(DTIC), 에스트라무스틴, 포테무스틴, 이포스파미드, 임프로설판, 로무스틴, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 메투레도파, 니무스틴, 노벰비킨, 페네스테린, 피포설판, 프레드니무스틴, 라니무스틴; 테모졸로마이드, 티오테파, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스파오르아미드, 트리메틸롤로멜라민, 트로포스파미드, 우라실 머스타드 및 우레도파를 포함한다. 적합한 항대사물질제는 아미노프테린, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카페시타빈, 카르모푸르, 사이타라빈 또는 사이토신 아라비노사이드(Ara-C), 디데옥시우리딘, 데노프테린, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 5-플루오로우라실(5-FU), 겜세타빈, 류코보린(폴리닌산), 6-메르캅토푸린, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 프테롭-테린, 티아미프린, 트리메트렉세이트 및 티오구아닌을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 항종양 항생제의 비제한적인 예는 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아드리아마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴 및 조루비신을 포함한다. 적합한 항세포골격제의 비제한적인 예는 콜키신, 도세탁셀, 마크로마이신, 파클리탁셀(탁솔), 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈을 포함한다. 적합한 토포아이소머라제 억제제는 암사크린, 에토포사이드(VP-16), 이리노테칸, RFS 2000, 테니포사이드 및 토포테칸을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 항호르몬제의 비제한적인 예, 예컨대 아미노글루테티미드, 아로마타제 억제4(5)이미다졸, 비칼루타미드, 피나스테라이드, 플루타미드, 고세렐린, 4-하이드록시타목시펜, 케옥시펜, 류프롤라이드, LY1 17018, 미토탄, 닐루타미드, 오나프리스톤, 랄록시펜, 타목시펜, 토레미펜 및 트릴로스탄. 표적화된 치료제의 비제한적인 예는 단일클론 항체, 예컨대 알렘투주맙, 베바시주맙, 카페시타빈, 세툭시맙, 겜투주맙, 히레큘린, 리툭시맙, 트라스투주맙; 티로신 키나제 억제제, 예컨대 이마티닙 메실레이트; 및 성장 억제 폴리펩타이드, 예컨대 에리트로포이에틴, 인터류킨(예를 들어, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6), 백혈병 억제 인자, 인터페론, 트롬보포이에틴, TNF-α, CD30 리간드, 4-1 BB 리간드 및 Apo-1 리간드를 포함한다. 임의의 상기 기재된 제제의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체가 또한 포함된다. 화학치료제의 투여 방식은 제제, 및 종양 또는 신생물의 유형에 따라 변할 수 있고 변할 것이다. 숙련된 실행자는 화학치료제의 적절한 용량을 결정할 수 있을 것이다.

[0091] 개시된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 수용성 또는 유용성 또는 분산성이고, 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응이 없이 장애의 치료에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하며 목표로 하는 용도에 효과적인 화합물의 염 또는 양쪽성 이온을 지칭한다. 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안, 또는 화합물의 아미노기를 적합한 산과 반응시킴으로써 별도로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 메탄올 및 물과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 적합한 용매에 용해될 수 있으며, 염산과 같은 적어도 1 당량의 산으로 처리될 수 있다. 생성된 염은 침전하여 여과에 의해 단리되고 감압 하에 건조될 수 있다. 대안적으로, 용매 및 과량의 산이 감압 하에 제거되어 염을 제공할 수 있다. 대표적인 염은 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 이세티오네이트, 푸마레이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 옥살레이트, 말레에이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 파라-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 하이드로클로릭, 하이드로브로믹, 설푸릭, 포스포릭 등을 포함한다. 화합물의 아미노기는 또한 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 라우릴, 미리스틸, 스테아릴 등과 같은 알킬 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드로 4차화(quaternize)될 수 있다.

[0092] 염기 부가염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 알루미늄과 같은 금속 양이온, 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적합한 염기와 카르복실기의 반응에 의해 개시된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있다. 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, *N,N*-디메틸아닐린, *N*-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디사이클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, *N,N*-디벤질페네틸아민, 1-에페나민 및 *N,N'*-디벤질에틸렌디아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 피페라진 등으로부터 유도된 것과 같은 4차 아민 염이 제조될 수 있다.

[0093] *용량 및 투여*

[0094] 본 발명에 사용되는 조성물은 경구, 에어로졸, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 초내, 복막내, 비강, 직장, 국소 또는 질내 투여를 위한 약학적 조성물 또는 제형으로 제형화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액막내, 흉골하, 초내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 바람직하게는, 이 조성물은 경구로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다.

[0095] 약학적 조성물 및 제형은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 임의의 유형의 비독성, 불활성의 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 제형 보조제를 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 담체로 사용할 수 있는 물질의 일부 예는 비제한적인 예로서 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당류; 비제한적인 예로서 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 비제한적인 예로서 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스 및 이의 유도체; 비제한적인 예로서 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; 비제한적인 예로서 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 기름; 프로필렌 글리콜과 같은; 글리콜; 비제한적인 예로서 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 비제한적인 예로서 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 발열원 없는 물; 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충 용액, 및 비제한적인 예로서 황산 라우릴 나트륨 및 스테아르산마그네슘과 같은 다른 비독성의 상용성 활택제일 뿐만 아니라, 제형 제조자의 판단에 따라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미료 및 방향제, 보존제 및 산화방지제가 이 조성물에 또한 존재할 수 있다.

[0096] 따라서, 화합물 및 이의 생리학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 고형 투여, 점안제, 국소 유성 제형, 주사제, 흡입제(입 또는 코를 통해), 임플란트, 또는 경구, 협측(buccal), 비경구 또는 직장 투여에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 기술 및 제형은 일반적으로 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences," (Meade Publishing Co., Easton, Pa.)]에서 찾을 수 있다. 치료학적 조성물은 통상적으로 제조 및 보관 조건 하에서 멸균이고 안정해야 한다.

[0097] 개시된 화합물이 투여되는 경로 및 조성물의 형태는 사용될 담체의 유형을 결정할 것이다. 이 조성물은 예를 들어 전신 투여(예를 들어, 경구, 직장, 코, 설하, 협측, 임플란트 또는 비경구) 또는 국소 투여(예를 들어, 피부, 폐, 코, 귀, 안구, 리포좀 전달 시스템 또는 이온도입법)에 적합한 다양한 형태일 수 있다.

[0098] 전신 투여용 담체는 통상적으로 희석제, 활택제, 결합제, 붕해제, 착색제, 향미료, 감미제, 산화방지제, 보존제, 유동화제, 용매, 현탁제, 습윤제, 계면활성제, 이들의 조합 및 기타 중 적어도 하나를 포함한다.

[0099] 경구 투여에 적합한 제형은 (a) 액체 액제; (b) 각각 고체 또는 과립으로서 사전에 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 사셰, 정제, 로젠지 및 트로키; (c) 분말; (d) 적절한 액체 중의 현탁제; 및 (e) 적합한 에멀션으로 이루어질 수 있다. 액체 제형은 약학적으로 허용 가능한 계면활성제의 첨가와 함께, 또는 첨가 없이 희석제, 예컨대 물 및 알코올, 예를 들어 에탄올, 벤질 알코올 및 폴리에틸렌 알코올을 포함할 수 있다. 캡슐 형태는 예를 들어, 계면활성제, 윤활제 및 불활성 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 인산칼슘 및 옥수수 전분을 함유하는 보통의 경질 또는 연질 쉘의 젤라틴 유형일 수 있다. 정제 형태는 락토스, 수크로스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산, 미정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 구아 검, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 나트륨, 탈크, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 붕해제, 습윤제, 보존제, 향료, 및 다른 약물학적 상용성 부형제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 향, 대개 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 중의 치료제(들)뿐만 아니라, 불활성 기제, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아에 치료제(들)를 포함하는 향정, 당해 분야에 공지된 부형제를 추가로 함유하는 에멀션, 겔 등을 포함할 수 있다.

[0100] 치료제(들)는 단독으로 또는 다른 적합한 성분과 조합되어 흡입을 통해 투여되는 에어로졸 제형으로 제조될 수 있다. 이 에어로졸 제형은 가압된 허용 가능한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등에 배치될 수 있다. 이것은 또한 예컨대 분무기 또는 무화기에서 비가압된 제제에 대한 의약품으로 제형화될 수 있다. 이러한 스프레이 제형은 또한 점막에 스프레이하도록 사용될 수 있다.

[0101] 비경구 투여에 적합한 제형은 항산화제, 완충제, 박테리오스탯, 및 제형이 의도된 수혜자의 혈액과 등장성이게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성, 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 치료제는 약학적으로 허용 가능한 계면활성제, 예컨대 비누 또는 세제, 현탁제, 예컨대 펙틴, 카르보머, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 또는 카르복시메틸셀룰로스, 또는 유화제 및 다른 약학적 아쥬반트의 첨가와 함께 또는 첨가 없이 물, 식염수, 수성 덱스트로스 및 관련된 당 용액, 알코올, 예컨대 에탄올 또는 헥사데실 알코올, 글리콜, 예컨대 프로필렌

글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 디메틸설폭사이드, 글리세롤, 케탈, 예컨대 2,2-디메틸-1,3-디-옥솔란-4-메탄올, 에테르, 폴리(에틸렌글리콜) 400, 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 글리세라이드, 또는 아세틸화 지방산 글리세라이드를 포함하는 멸균 액체 또는 액체 혼합물과 같은 약학적 담체 중의 생리학적으로 허용 가능한 희석제 중에 투여될 수 있다.

[0102] 비경구 제형에 사용될 수 있는 오일은 임의의 완하성 고정유, 예를 들어 석유, 동물, 식물, 합성 오일, 또는 합성 모노-글리세라이드 또는 디-글리세라이드를 포함한다. 지방산, 예컨대 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 특히 폴리옥시에틸화 버전의 약학적으로 허용 가능한 천연 오일, 예컨대 올리브유 또는 피마자유와 마찬가지로 주사제의 제조에서 유용하다. 오일의 특정 예는 땅콩, 대두, 참깨, 면실, 옥수수, 올리브, 바셀린 및 미네랄을 포함한다. 비경구 제형에 사용하기에 적합한 지방산은 올레산, 스테아르산 및 이소스테아르산을 포함한다. 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트는 적합한 지방산 에스테르의 예이다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스 또는 에멀션 및 현탁액을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 투여형의 제형에 흔히 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다.

[0103] 비경구 제형에 사용하기에 적합한 비누는 지방 알칼리 금속, 암모늄 및 트리에탄올아민 염을 포함하고, 적합한 세제는 (a) 예를 들어 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드 및 알킬 피리디늄 할라이드와 같은 양이온성 세제, (b) 예를 들어 알킬, 아릴 및 올레핀 설포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르, 및 모노 글리세라이드 설페이트 및 설포석시네이트와 같은 음이온성 세제, (c) 예를 들어 지방 아민 옥사이드, 지방산 알칸올아미드, 및 폴리옥시에틸렌 폴리프로필렌 공중합체와 같은 비이온성 세제, (d) 예를 들어 알킬-β-아미노프로피오네이트, 및 2-알킬-이미다졸린 4차 암모늄 염과 같은 양쪽성 세제, 및 (e) 이들의 혼합물을 포함한다.

[0104] 비경구 제형은 통상적으로 용액 중에 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의 치료제(들)를 함유할 것이다. 보존제 및 완충제가 사용될 수 있다. 주사 부위에서 자극을 최소화하거나 제거하기 위해, 이러한 조성물은 친수-친유기 평형(HLB)이 약 12 내지 약 17인 하나 이상의 비이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 이러한 제형에서의 계면활성제의 분량은 통상적으로 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 범위일 것이다. 적합한 계면활성제는, 프로필렌 옥사이드와 프로필렌 글리콜의 축합에 의해 형성된, 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트 및 에틸렌 옥사이드와 소수성 기제의 고분자량 부가물을 포함한다. 비경구 제형은 단회 용량 또는 다중 용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알에 주어질 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조(freeze-dried)(동결건조(lyophilized)) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0105] 추가로, 치료제(들), 또는 치료제를 포함하는 조성물은 다양한 기제, 예컨대 유화 기제 또는 수용성 기제와 혼합하여 좌제로 제조될 수 있다. 질내 투여에 적합한 제형은 활성 성분 이외에, 당해 분야에서 적절한 것으로 공지된 담체를 함유하는 패서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제제로 주어질 수 있다.

[0106] 국소 적용을 위해, 제공된 약학적으로 허용 가능한 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고에 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 미네랄 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 대안적으로, 제공된 약학적으로 허용 가능한 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림에 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0107] 본 방법의 모든 목적을 위해, 치료제(들)의 투여된 양 또는 용량은 합당한 기간에 걸쳐 대상체 또는 동물에서 치료학적 반응을 가져오기에 충분해야 한다. 예를 들어, 치료제(들)의 용량은 투여 시간으로부터 약 2시간 이상, 예를 들어 12시간 내지 24시간 이상의 기간 동안 전이를 예방하거나 억제하기에 충분해야 한다. 소정의 구현예에서, 기간은 심지어 더 길 수 있다. 그 용량은 특정 치료제 또는 제제의 효율, 및 동물(예를 들어, 인간)의 질환뿐만 아니라 치료될 동물(예를 들어, 인간)의 체중에 의해 결정될 것이다. 투여된 용량을 결정하기 위한 많은 검정은 당해 분야에 공지되어 있다. 본 발명의 목적을 위해, 주어진 용량의 치료제를 포유류에게 투여할 시 암 세포의 전이가 억제되는 정도를 각각 상이한 용량의 치료제를 제공받는 일련의 포유류들 사이에서 비교하는 것을 포함하는 검정은 포유류에게 투여될 출발 용량을 결정하도록 사용될 수 있다. 암 세포의 전이가 억제되거나 소정의 용량의 투여 시 종양 성장이 억제되는 정도는 당해 분야에 공지된 방법에 의해 검정될 수 있다.

[0108] 치료제의 용량은 또한 특정 치료제의 투여를 동반할 수 있는 임의의 불리한 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의

해 결정될 것이다. 통상적으로, 주치의는 연령, 체중, 일반 건강, 식이, 성별, 투여될 치료제, 투여 경로, 및 치료되는 질환의 중증도와 같은 다양한 인자를 고려하여 각 개별 환자를 치료하는 치료제의 투약량을 결정할 것이다. 예로서 본 발명을 제한하려 하지 않으면서, 치료제의 용량은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg(치료되는 대상체의 체중)/일, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg(체중)/일, 약 0.01 mg 내지 약 1 mg/kg(체중)/일, 약 1 내지 약 100 mg/kg(체중)/일, 약 10 내지 약 90 mg/kg(체중)/일, 약 20 내지 약 80 mg/kg(체중)/일, 약 30 내지 약 70 mg/kg(체중)/일, 약 40 내지 약 60 mg/kg(체중)/일, 약 50 mg/kg(체중)/일, 약 100 내지 약 400 mg/kg(체중)/일, 약 200 내지 약 300 mg/kg(체중)/일, 또는 약 250 mg/kg(체중)/일일 수 있다.

[0109] *실시예*

[0110] **트롬복산 A2 수용체 기능 획득과 전이 사이의 연관**

[0111] 전장 표현체 연관성 연구(PheWAS: Phenome Wide Association Study)로부터의 데이터는 유전자 *TBXA2R*에서의 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP: single nucleotide polymorphism)이, 증가된 종양 전이와 강하게 연관되는 트롬복산 A2 수용체에서의 기능 획득 변이체(T399A)를 야기한다는 것을 보여준다(N = 32; P = 0.003)(표 1). 도 7은 기능 획득 변이체 T399A를 갖는 환자에서 전이 확산을 초래하는 원발성 종양 부위를 보여준다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 T399A 변이체를 갖는 대상체에게, 대상체에서 고형 종양의 전이를 억제하는 데 효과적인 양의 트롬복산 A2 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 고형 종양 전이를 억제하는 방법을 제공한다.

표 1

[0112]

질환	코드	P-값	교차비	사례 보유자	총 사례	대조군
속발성 악성 신생물	198	3.8E-03	1.95	32	3568	20663
호흡 기관의 속발성 악성종양	198.2	6.5E-03	2.42	13	1190	20663
림프절의 속발성 악성종양	198.1	7.0E-03	2.2	17	1698	20663
소화계의 속발성 악성 신생물	198.3	1.2E-02	2.85	7	520	20663
뇌/척추의 속발성 악성종양	198.5	2.1E-02	2.68	7	587	20663

[0113] **이페트로반은 전이의 4T1 마우스 모델에서 거대 전이 및 미시전이 둘 모두를 감소시킨다**

[0114] 1 x 10^5개의 4T1-RFP-루시퍼라제 세포를 하기 프로토콜을 사용하여 6주령, 버진 WT Balb/C 암컷 마우스의 왼쪽 서혜부 유선 지방체에 이식하였다. 유선 종양 세포(4T1-RFP-루시퍼라제 세포)를 트립신화에 의해 수집하고 계수하고 100 마이크로리터의 총 용적에 대해 50 마이크로리터의 무혈청 배지 + 50 마이크로리터의 성장 인자-환원된 마트리겔에 재현탁시켰다. 세포를 26-g 니들을 이용하여 시린지로 로딩하였다. 세포를 피부 바로 아래에 있는(그리고 그에 부착된) 서혜부 유선에 주사하였다. 전체 주사 절차는 마우스마다 약 10초가 걸린다. 이페트로반 치료군의 8마리의 마우스, 대조군의 4마리의 마우스, 및 비히클에 대해 물 중 4% 수크로스를 사용하여 평균 종양 용적이 200 mm^3에 도달할 때 마우스를 이페트로반(매일 50 mg/kg) 또는 비히클 대조군으로 입위관 영양법(orogastric gavage)에 의해 치료하였다. 종양, 폐 및 혈장을 대략 3주 후에 수확하였다. 표면 전이(거대 전이)를 예거하기 위해 폐를 온조직 표본고정 헤마톡실린 염색(whole mount hematoxylin staining)에 의해 평가하였다(도 1). 폐를 절편화하고, 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하여 헤마톡실린 염색된 결절이 전이성 병변인지를 확인하고, 미시적 전이를 예거하였다(도 2).

[0115] **이페트로반은 전이의 4T1 마우스 모델에서 거대 전이를 감소시킨다(제2 실험)**

[0116] 1 x 10^5개의 4T1-RFP-루시퍼라제 세포를 상기한 바와 같이 6주령, 버진 WT Balb/C 암컷 마우스의 왼쪽 서혜부 유선 지방체에 이식하였다. 상기한 바와 같이 평균 종양 용적이 50 mm^3에 도달할 때 마우스를 이페트로반(매일 50 mg/kg) 또는 비히클 대조군으로 입위관 영양법에 의해 치료하였다. 추가로, 제3 그룹을 아스피린(매일 12 mg/kg)으로 치료하였다. 폐를 대략 4주 후에 수확하였다. 표면 전이(거대 전이)를 예거하기 위해 폐를 온조직 표본고정 헤마톡실린 염색에 의해 평가하였다(도 3).

[0117] **이페트로반은 MDA-MB-231 마우스에서 전이를 감소시킨다.** 이페트로반 및 대조군 둘 모두의 10마리의 마우스, 및

비히클에 대해 물 중 4% 수크로스를 사용하여 이페트로반(매일 50 mg/kg) 또는 비히클로 입위관 영양법에 의해 치료를 받는 군으로 마우스를 무작위화하였다. 마우스를 꼬리 정맥 주사에 의해 MDA-MB-231 세포(1×10^5개의 세포)의 혈행 전달 48시간 전에 치료하고, 이페트로반 치료를 이후 3주 동안 계속한 후, 이 시점에 폐를 각각의 마우스로부터 수집하고, 나안으로 보이는 폐 전이성 병변을 계수하였다(도 4).

[0118] **이페트로반 치료는 배양에서 4T1 세포의 원발성 종양 용적, 마우스 체중 또는 생존에 영향을 미치지 않는다**

[0119] 이페트로반으로 96시간 동안 치료된 4T1 세포를 사용하여 수행된 세포 배양 실험(삼중으로, 3회 반복)은 4T1 세포수(자동화 세포 계수), 또는 아폽토시스 4T1 세포수(Annexin V 염색)의 이페트로반-매개된 변화가 없음을 밝혀냈다(도 5a). 세포 배양 실험을 위한 비히클은 PBS이다.

[0120] 1 x 10^5개의 4T1-RFP-루시퍼라제 세포를 6주령, 버진 WT Balb/C 암컷 마우스의 왼쪽 서혜부 유선 지방체에 이식하였다. 평균 종양 용적이 200 mm^3에 도달할 때 마우스를 이페트로반(매일 50 mg/kg; N = 8) 또는 비히클 대조군(N = 4)으로 입위관 영양법에 의해 치료하였다. 3주 동안의 이페트로반 치료(매일 50 mg/kg)는 원발성 종양 용적에 영향을 미치지 않았다(도 5b). 마우스 총 체중은 3주 동안의 이페트로반 치료(매일 50 mg/kg)에 의해 영향을 받지 않았다(도 5c).

[0121] **이페트로반은 유방암, 췌장암 및 폐암 세포의 혈행 전이를 감소시킨다.** MDA-MB-231(유방), MiaPaca2(췌장) 및 A549(폐) 암 세포는 이페트로반(50 mg/kg; 그룹마다 N = 10) 또는 비히클(N = 10)로 입위관 영양법에 의해 24시간 예비치료된 nu/nu 마우스에 꼬리 정맥 주사에 의해 전달되었다. 마우스는 추가 21일 동안 매일 치료를 계속했다. 21일차에, 폐를 수확하고 전이에 대해 평가하였다. N = 9, P 값, 스튜던트 t-시험. 결과는 도 8에 도시되어 있다.

[0122] **전이 재발의 고위험에서 악성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 데 있어서의 이페트로반(예언적 실시예).**

[0123] **요약**

[0124] 치료 후 되살아나고 신체에 걸쳐 확산될 위험이 높은 악성 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 데 있어서의 이페트로반의 부작용을 파일럿 실험을 통해 연구하였다. 혈소판은 응고를 돕는 혈액 세포의 유형이다. 암 세포는 혈소판에 달라붙으며, 혈소판에 올라타 신체의 다른 부분으로 간다. 이페트로반과 같은 약물은 이 혈소판이 덜 "점착성"이 되도록 돕고, 신체에서 다른 장소로 암 세포가 확산될 가능성을 감소시킬 수 있다.

[0125] **상세한 연구 설명**

[0126] 일차 목적: 모든 계획된 (신생)아쥬반트 국소영역 요법 및 전신 요법의 완료 후 전이 재발의 위험이 높은 악성 고형 종양을 갖는 환자에서 이페트로반 나트륨(이페트로반) 투여의 안전성 및 타당성을 평가하는 것.

[0127] 이차 목적: 악성 고형 종양을 갖는 환자에서 이페트로반의 완료 후 전이 재발률을 평가하는 것.

[0128] 탐색적 목적: 이페트로반 효과의 약력학적 마커를 정량화하는 것.

[0129] 개요: 60명의 환자는 2개 그룹 중 1개로 무작위화된다. 그룹 1(이페트로반): 환자는 1일 1회(QD) 경구로(PO) 250 mg의 이페트로반 나트륨 캡슐을 제공받는다. 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성 없이 12달 동안 28일마다 과정을 반복한다. 그룹 2 (위약): 환자는 250 mg의 위약 캡슐을 PO QD 제공받는다. 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성 없이 12달 동안 28일마다 과정을 반복한다. 연구 치료의 완료 후, 환자는 30일째에, 이후 12달째까지 추적관찰된다.

[0130] **결과 측정치**. 일차 결과 측정치는 (1) 유해 사건 발생(치료를 완료한 후 30일째까지의 기간); (2) 치료 고수(참가자는 그들이 약제를 섭취할 때 기록하는 복약 일지(pill diary)를 제공받을 것이다; 연구 직원은 참가자들의 임상 방문 시 그들로부터 알약 다이어리를 수집할 것이다)(12달째까지의 기간); 및 (3) 요약된 FACT-G 점수(척도 = 0 내지 4) 변화(12달째까지의 기간)이다. 이차 결과 측정치는 (1) (각각의 코호트 내에서) 전이 재발 내의 환자의 백분율(12달째의 기간); 및 (2) (각각의 코호트 내에서) 무사건 생존(12달째까지의 기간)이다.

[0131] **적격성 기준**

[0132] ● 18세 이상의 모든 성인.

[0133] *포함 기준:*

[0134] ● 서면 사전 동의서에 서명하고 날짜를 기입함.

[0135] ● 미국 동부 종양학 협력 그룹(ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태 0, 1 또는 2.

[0136] ● 하기 현재 진단 중 하나:

[0137] ○ 제IIa 병기 내지 제III 병기의 삼중 음성 유방암(TNBC).

[0138] ○ 제I 병기 내지 제II 병기의 췌장 선암.

[0139] ○ 폐암: 제IIa 병기 내지 제III 병기의 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 제한 병기의 소세포 폐암(SCLC).

[0140] ○ 제IIa 병기 내지 제III 병기의 식도 또는 위식도(GE) 연접부 암(편평 세포 암종[SCCA: squamous cell carcinoma] 또는 선암).

[0141] ○ 제IIa 병기 내지 제III 병기의 위암.

[0142] ● 환자는 자신의 암에 대해 모든 표준 국소영역 요법 및 전신 요법을 완료했어야 함.

[0143] ● 등록 전에 조사용 제제(investigational agent)를 투여하는 것은 적어도 등록 30일전에 완료되어야 함.

[0144] ● 환자는 국소 치료(수술, 방사선) 또는 전신 치료의 효과로부터 회복되었어야 함(1등급 이하의 독성).

[0145] ● 혈액 1 mL당 100,000개 이상의 혈소판 수.

[0146] ● 9/g/dL 이상의 헤모글로빈(수혈되었을 수도 있음).

[0147] ● 정상 상한(ULN)의 1.5배 이하의 혈청 크레아티닌 또는 Cockcroft-Gault(CG) 식을 사용하여 계산된 바와 같이 50 mL/분 이상의 예상된 크레아티닌 청소율.

[0148] ● 정상 상한(ULN)의 1.5배 이하의 총 혈청 빌리루빈.

[0149] ● ULN의 2.5배 이하의 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST/혈청 글루탐산 옥살로아세트산 트랜스아미나제[SGOT]) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT/혈청 글루타메이트-피루베이트 아미노트랜스아미나제[SGPT]).

[0150] ● 정상 상한(ULN) 미만의 국제 표준화 비율(INR: International normalized ratio).

[0151] ● 가임 여성 환자 및 불임이 아닌 남성은 제1 실험 치료 시행 15일 전부터 연구 약물의 연구 참가자의 최종 용량 후 적어도 5달째까지, 적어도 2가지의 허용 가능한 피임 방법을 사용하는 것에 동의해야 한다. 가임 여성은 수술로 인한 불임 여성이 아니거나 폐경후가 아닌 여성으로 정의된다(즉, 환자는 양측 난관 결찰술, 양측 난소절제술 또는 전체 자궁절제술을 받은 적이 없거나; 대안적인 의학적 이유 없이 12달 동안 무월경이 아님). 55세 미만인 여성에서의 폐경후 상태는 폐경후 여성에 대한 실험실 기준 범위 내에 혈청 난포 자극 호르몬(FSH) 수준으로 확인되어야 한다. 불임이 아닌 남성은 사정액에 정자가 부재한다는 기록을 가지며 정관절제술을 받은 적이 없는 남성이다.

[0152] ● 영어를 읽을/쓸 수 없는 환자는 전체 연구에 참가하는 데 적격이지만 실험 전체에 걸쳐 환자 보고 결과(Patient-Reported Outcome) 설문에는 참가하지 않을 것이다.

[0153] ● 전치료 스크리닝 실패와 같이 연구를 중단한 대상체(즉, 연구 약물을 제공받지 않았던 동의한 환자)의 재등록이 허용된다. 재등록할 경우, 대상체는 재동의해야 한다. 프로토콜 규정 시기 이외에 수행된 스크리닝 절차만이 반복되어야 한다.

[0154] *배제 기준:*

[0155] ● 표준 치료의 완료 후 잔존 질병(residual disease) 또는 원격 질병(distant disease)의 임상적 증거.

[0156] ● 항-혈소판 약물(아세틸살리실산[ASA], 비스테로이드성 소염 약물[NSAID], 클로피도그렐, 아가트로반 등) 또는 항응고제(와파린, 헤파린 제품 등)의 현재의 사용.

[0157] ● 매우 높은 치료율을 갖는 상피내 질병 또는 암(즉, 고환암 등)을 제외하고 현재의 진단 전 5년 내 활성 악성상태.

[0158] ● 조사자의 견해로 치료학적 안전성을 위태롭게 할 수 있는 제어되지 않는 동반이환 중증 전신 병환.

[0159] ● 공존하는 항암 요법 없음. 요법 전부터 휴약 필요:

[0160] ○ 화학요법: 21일.

[0161] ○ 대수술: 14일(상처 치유가 적절하다는 전제 하).

[0162] ○ 방사선: 7일.

[0163] ○ 조사용/생물학적 요법: 30일.

[0164] ● 현재의 증후성 울혈성 심부전(New York Heart Association 클래스 II 초과), 요법(예를 들어, 약제 또는 심박 조율기)를 필요로 하는 불안정 심장 부정맥, 불안정 협심증(예를 들어, 새로운, 악화되는 또는 지속되는 흉부 불편감), 또는 제어되지 않는 고혈압(160 mmHg 초과의 수축기 또는 100 mmHg 미만의 이완기). 또는 연구 약물의 제1 용량 전 6달(180일) 내에 발생하는 하기 중 어느 하나: 심근경색, 관상동맥/말초 동맥 우회 그래프트, 뇌혈관 사고 또는 일과성 허혈성 발작. (혈압을 조절하기 위한 혈압강하 약제의 사용이 허용된다.)

[0165] ● 치료를 필요로 하는 계속 진행중인 소화성 궤양 질병. 위장관 출혈의 병력. 치료를 필요로 하는 심각한 위식도 역류 질병.

[0166] ● 출혈 체질의 병력.

[0167] ● 이페트로반을 섭취하는 동안, 계획되어 있는 선택적인 주요한 외과적 처치.

[0168] ● 임신한 또는 모유수유 중인 여성.

[0169] ● 재소자 또는 비자발적으로 감금된 대상체.

[0170] ● 연구 참가의 위험을 허용 불가능하게 증가시키거나; 사전 동의서의 이해 또는 제시, 또는 예정된 방문, 치료 일정, 실험실 시험 및 기타 연구 요건의 기대되는 준수를 제한하는, 환자의 연구의(study physician)에 의해 합리적으로 판단된, 공지된 정신의학적 조건, 사회적 환경, 또는 기타 의학적 조건.

[0171] 본 발명의 몇몇 구현예가 본원에 기재되고 예시되어 있지만, 당업자는 기능을 수행하고/하거나 본원에 기재된 결과 및/또는 하나 이상의 이점을 얻기 위한 다양한 다른 수단 및/또는 구조를 용이하게 상정할 것이고, 각각의 이러한 변경 및/또는 변형은 본 발명의 범위 내에 있다고 간주된다. 보다 일반적으로, 당업자는 본원에 기재된 모든 매개변수, 치수, 재료 및 구성이 예시적인 것임을 의미하고, 실제 매개변수, 치수, 재료, 및/또는 구성이 본 발명의 교시내용이 이용되는 특정 응용 또는 응용들에 의해 좌우될 것이라는 점을 용이하게 이해할 것이다. 당업자는 단지 일상적 실험을 이용하여 본원에 기재된 발명의 구체적인 구현예에 대한 많은 균등물을 인식하거나 알아낼 수 있다. 따라서, 상기 구현예는 오직 예로서 제시되고, 첨부된 청구항 및 이의 균등물의 범위 내에서 본 발명은 구체적으로 기재되고 청구된 것과 달리 실행될 수 있다고 이해되어야 한다. 본 발명은 본원에 기재된 각각의 개별 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트, 및/또는 방법에 관한 것이다. 또한, 이러한 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트, 및/또는 방법이 상호 불일치하지 않는 경우 2개 이상의 이러한 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트, 및/또는 방법의 임의의 조합은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0172] 완전성의 이유로, 본 발명의 다양한 양태는 하기 번호가 매겨진 항에 제시된다:

[0173] 제1항. 고형 종양 전이를 억제하는 방법으로서, 고형 종양 전이의 억제를 필요로 하는 대상체에게, 대상체에서 고형 종양의 전이를 억제하는 데 효과적인 양의 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0174] 제2항. 제1항에 있어서, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 양은 순환 종양 세포 클러스터의 형성을 억제하는 데 효과적인, 방법.

[0175] 제3항. 제1항 또는 제2항에 있어서, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 양은 순환 종양 세포 클러스터의 이동을 억제하는 데 효과적인, 방법.

[0176] 제4항. 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 양은 혈소판에 의한 순환 종양 세포 클러스터의 응집을 억제하는 데 효과적인, 방법.

[0177] 제5항. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 양은 인테그린-매개된 및/또는 셀렉틴-매개된 세포 생존 신호전달을 억제하는 데 효과적인, 방법.

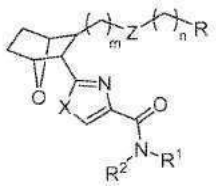
[0178] 제6항. 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 양은 전이 재발 속도를 감소시키는 데 효과적인, 방법.

[0179] 제7항. 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 트롬복산 수용체 길항제는 이페트로반, GR32191, SQ29548, 술로트로반, 달트로반, 리노트로반, 라마트로반, 세라트로다스트, 테루트로반, Z-235, LCB-2853, SQ28668, ICI 192605, AH23848, ONO3708, CPI-211 또는 피난 TXA_2인, 방법.

[0180] 제8항. 제7항에 있어서, 트롬복산 수용체 길항제는 이페트로반인, 방법.

[0181] 제9항. 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 트롬복산 수용체 길항제는 화학식 I의 화합물(이의 모든 입체이성질체를 포함함)인, 방법:

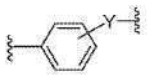
[0182] [화학식 I]

[0183] 

[0184] (상기 식에서,

[0185] m은 1, 2 또는 3이고;

[0186] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0187] Z는 $-(CH_2)_2-$, -CH=CH- 또는  이고;

[0188] Y는 O, 단일 결합 또는 -CH=CH-이고;

[0189] R은 CO_2H, $-CO_2C_{1-6}$알킬, CH_2OH, $-CONHSO_2R^3$, $-CONHR^{3a}$ 또는 $-CH_2$-테트라졸-5-일이고;

[0190] R^3은 C_{1-6}알킬, 6원 내지 10원 아릴, 또는 $-L^1$-(6원 내지 10원 아릴)이고;

[0191] R^{3a}는 C_{1-6}알킬, 6원 내지 10원 아릴, 또는 $-L^1$-(6원 내지 10원 아릴)이고;

[0192] X는 O, S 또는 NH이고;

[0193] R^1은 수소, C_{1-8}알킬, C_{2-8}알케닐, C_{2-8}알키닐, G^1, $-L^1-G^1$, $-(CH_2)_t-C(O)-NHR^{1a}$ 또는 $-(CH_2)_t-NH-C(O)R^{1a}$이고;

[0194] G^1은 6원 내지 10원 아릴, C_{3-12}사이클로알킬, 5원 내지 12원 헤테로아릴, 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴이고;

[0195] L^1은 C_{1-6}알킬렌이고;

[0196] t는 1 내지 12이고;

[0197] R^{1a}는 C_{1-6}알킬, C_{3-12}사이클로알킬, $-L^1-C_{3-12}$사이클로알킬, 또는 6원 내지 10원 아릴이고;

[0198] R^2는 수소, C_{1-6}알킬, 6원 내지 10원 아릴, 또는 $-L^1$-(6원 내지 10원 아릴)이거나;

[0199] R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 질소와 함께 4원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

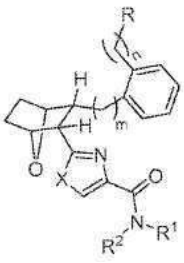
[0200] 각각의 아릴은 독립적으로 및 선택적으로 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, OH, $-OC_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$할로알킬, $-SC_{1-6}$알킬, $-S(O)C_{1-6}$알킬, $-S(O)_2C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬렌-페닐, -S-페닐, -S(O)-페닐 및 $-S(O)_2$-페닐로 이루

어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되고;

[0201] 각각의 사이클로알킬은 독립적으로 및 선택적으로 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, OH 및 $-OC_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환기로 치환됨).

[0202] 제10항. 제9항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-h를 갖는 방법:

[0203] [화학식 I-h]

[0204] 

.

[0205] 제11항. 제9항 또는 제10항에 있어서, R은 CO_2H, 또는 이의 알칼리 금속 염인, 방법.

[0206] 제12항. 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1이고, n은 2이고, R^2는 수소이고, R^1은 C_{1-8}알킬인, 방법.

[0207] 제13항. 제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X는 O인, 방법.

[0208] 제14항. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 폐암, 비소세포 폐암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 흑색종, 육종, 자궁경부암, 자궁내막암, 간암, 자궁암, 신장암, 위식도암, 결장암, 방광암, 구강암 및 목암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암의 원발성 종양을 갖는, 방법.

[0209] 제15항. 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 양은 고형 종양의 성장 또는 발달을 억제하지 않으면서 대상체에서 고형 종양의 전이를 억제하는 데 효과적인, 방법.

[0210] 제16항. 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬화제, 항대사물질제, 항종양 항생제, 항세포골격제, 토포아이소머라제 억제제, 항호르몬제, 표적화된 치료제, 면역치료제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 화학치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0211] 제17항. 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물은 화학요법 치료 섭생 후 투여되는, 방법.

[0212] 제18항. 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 트롬복산 A2 수용체의 T399A 기능 획득 돌연변이를 갖는, 방법.

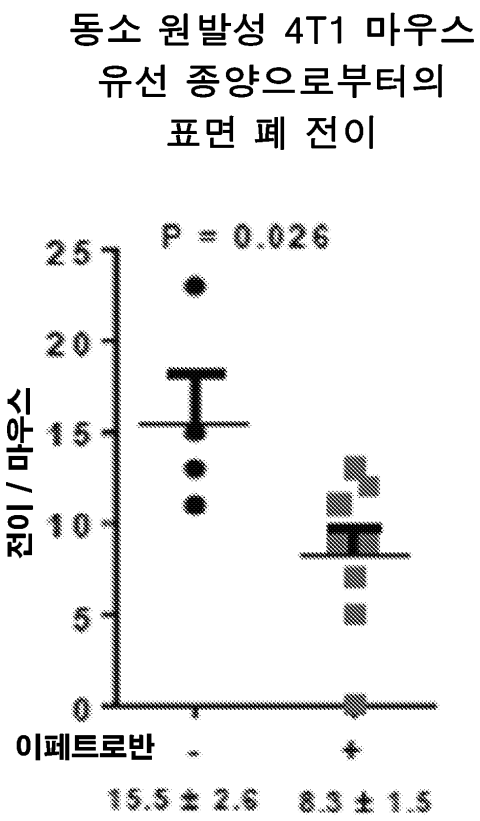
[0213] 제19항. 대상체에서의 고형 종양 전이의 치료 또는 억제에 사용하기 위한, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물.

[0214] 제20항. 고형 종양 전이를 치료하거나 억제하는 방법에 사용하기 위한, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물로서, 상기 방법은 트롬복산 A2 수용체 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물.

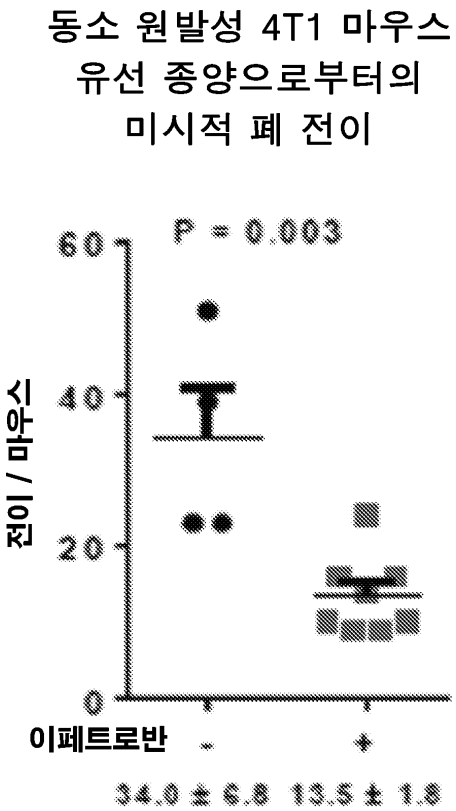
[0215] 제21항. 대상체에서의 고형 종양 전이의 치료 또는 억제를 위한 약제의 제조를 위한, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 용도.

도면

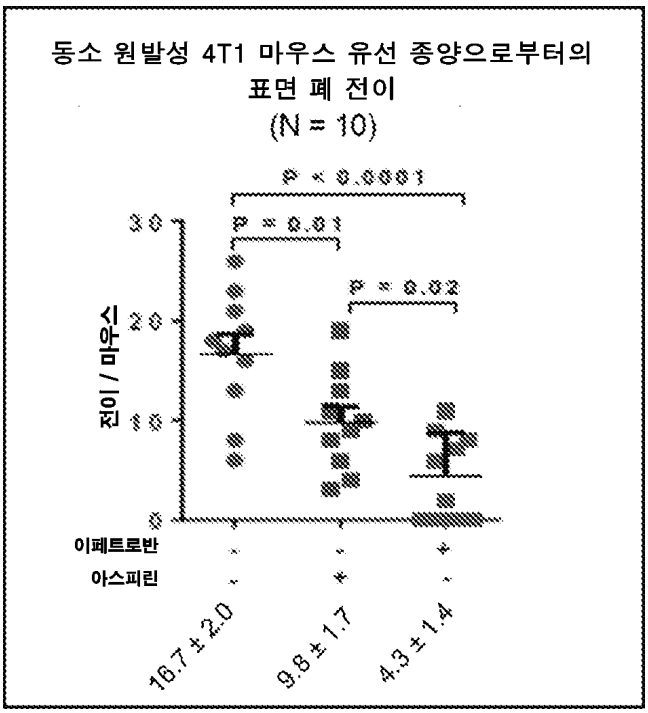
도면1


동소 원발성 4T1 마우스
유선 종양으로부터의
표면 폐 전이
P = 0.026
25
20
15
10
5
0
전이 / 마우스
이페트로반
-
+
15.5 ± 2.6
8.3 ± 1.5

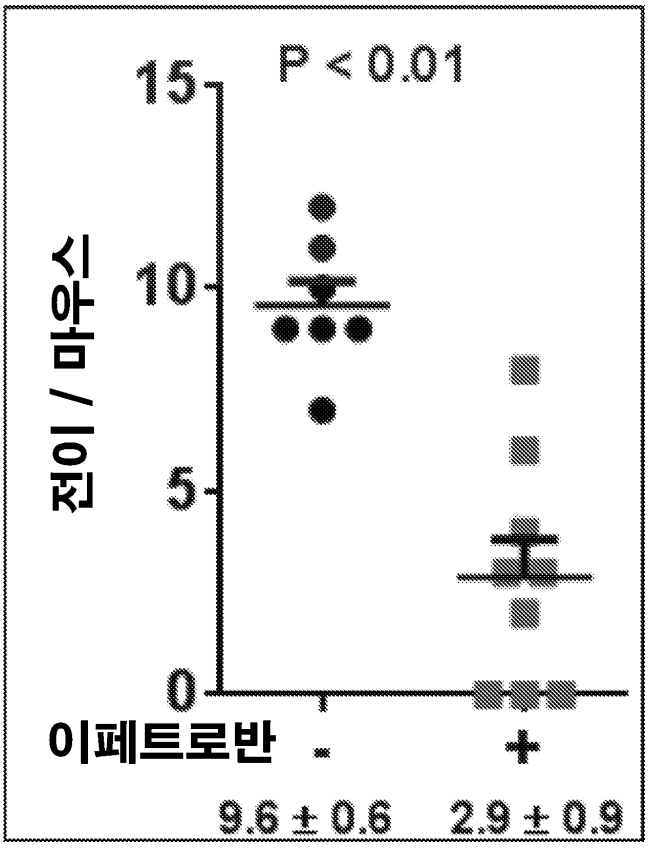
도면2


동소 원발성 4T1 마우스
유선 종양으로부터의
미시적 폐 전이
P = 0.003
60
40
20
0
전이 / 마우스
이페트로반
-
+
34.0 ± 6.8
13.5 ± 1.8

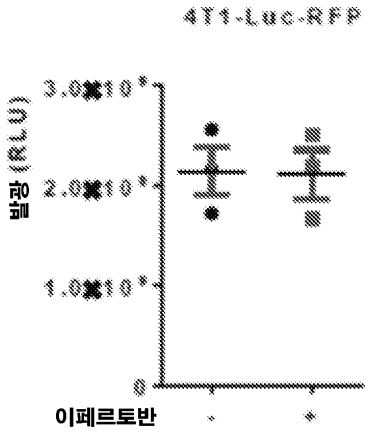
도면3


동소 원발성 4T1 마우스 유선 종양으로부터의
표면 폐 전이
(N = 10)
P < 0.0001
P = 0.01
P = 0.02
30
20
10
0
전이 / 마우스
이페트로반
아스피린
16.7 ± 2.0
9.8 ± 1.7
4.3 ± 1.4

도면4

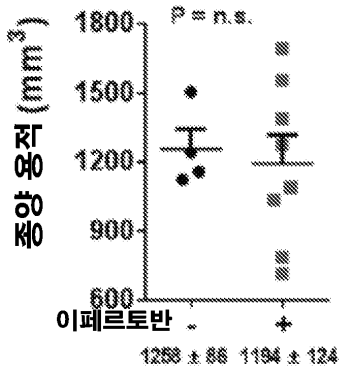

P < 0.01
15
10
5
0
전이 / 마우스
이페트로반
-
+
9.6 ± 0.6
2.9 ± 0.9

도면5a


4T1-Luc-RFP
발광 (RLU)
3.0✖10⁶
2.0✖10⁶
1.0✖10⁶
0
이페르토반
-
+

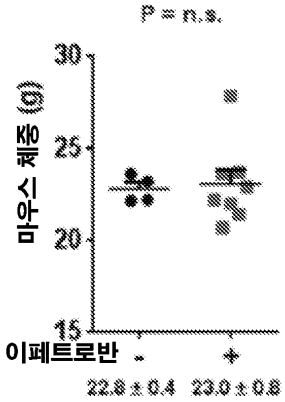
도면5b

원발성 4T1 유선 종양 용적

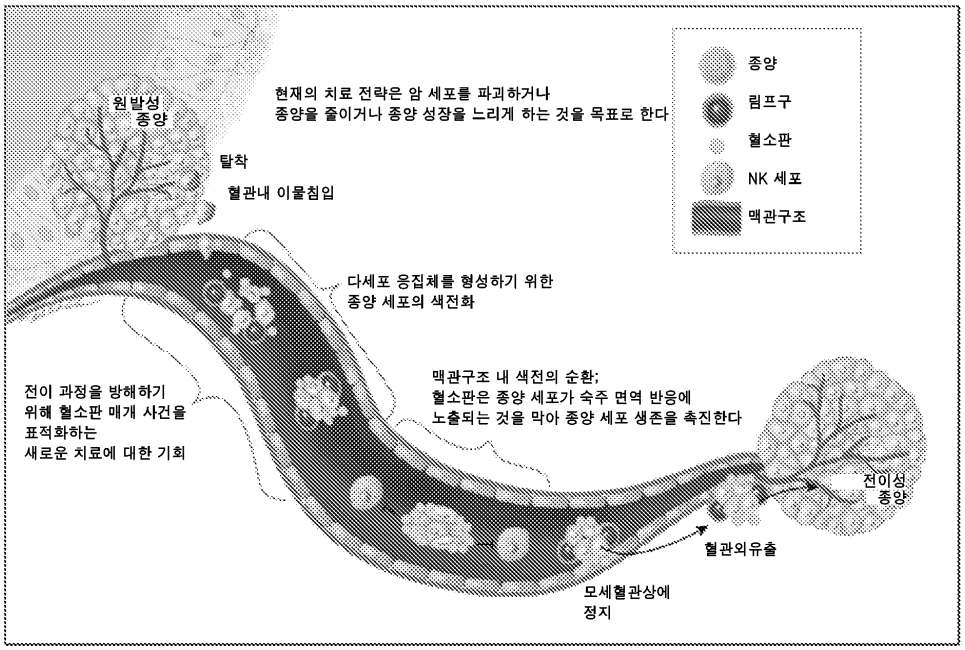


도면5c

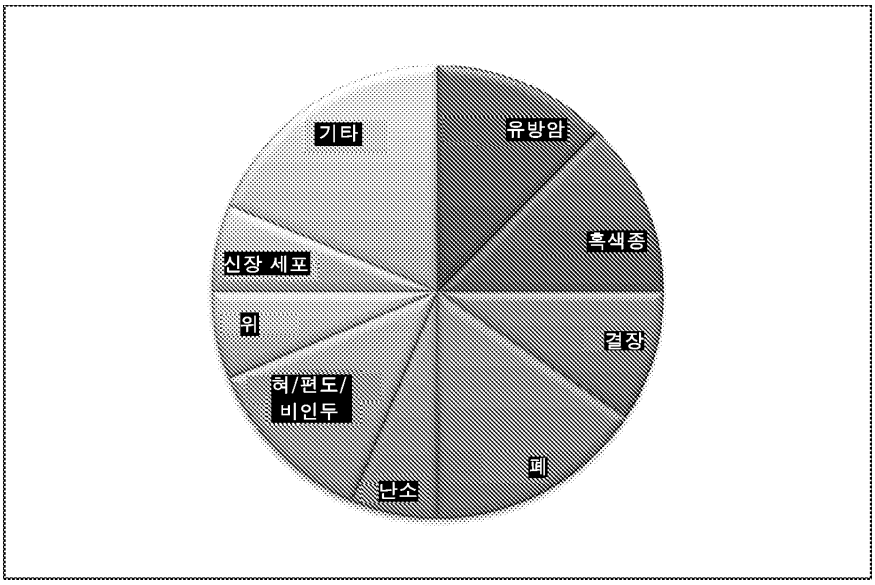
이페트로반으로 치료된 종양 보유 마우스



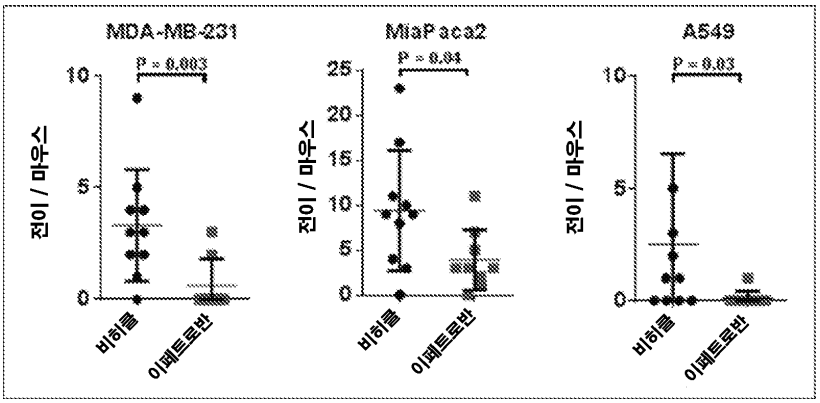
도면6



도면7


기타
유방암
흑색종
신장 세포
위
결장
혀/편도/
비인두
폐
난소

도면8


MDA-MB-231
P = 0.003
전이 / 마우스
10
5
0
비히클
이페트로반
MiaPaca2
P = 0.01
25
20
15
10
5
0
A549
P = 0.03