



등록특허 10-2634247



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년02월05일
(11) 등록번호 10-2634247
(24) 등록일자 2024년02월01일

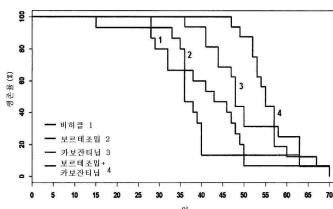
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/47 (2006.01) *A61K 31/194* (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01) *A61K 38/05* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/47 (2013.01)
A61K 31/194 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7006288
- (22) 출원일자(국제) 2015년08월05일
심사청구일자 2020년08월04일
- (85) 번역문제출일자 2017년03월06일
- (65) 공개번호 10-2017-0031786
- (43) 공개일자 2017년03월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/043825
- (87) 국제공개번호 WO 2016/022697
국제공개일자 2016년02월11일
- (30) 우선권주장
62/033,386 2014년08월05일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
Que, W. 등, "Knockdown of c-Met enhances sensitivity to bortezomib in human multiple myeloma U266 cells via inhibiting Akt/mTOR activity", APMIS, 제120권, 제195-203면, 2011년 공개*
Zhao, Z. 등, "Exploration of type II binding mode: a privileged approach for kinase inhibitor focused drug discovery?", ACS Chem. Biol., 제9권, 제1230-1241면, 2014. 4. 14. 공개*
Fostier, K. 등, "Carfilzomib: a novel treatment in relapsed and refractory multiple myeloma", OncoTargets and Therapy, 제5권, 제237-244면, 2012년 공개*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
엑셀리시스, 인코포레이티드
미국 94502 캘리포니아주 앤더미디 하버 베이 파크웨이 1851
- (72) 발명자
아프랩, 다나, 티.
미국 94903 캘리포니아 샌 라파엘 타마라크 드라이브 736
램브, 피터
미국 94610 캘리포니아 오클랜드 만다나 블러바드 814
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 **다발성 골수종을 치료하기 위한 약물 병용물****(57) 요약**

본 발명은 암, 특히 다발성 골수종을 치료하기 위한 C-Met 저해제와 프로테아좀 저해제의 병용물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 31/4965 (2013.01)

A61K 31/517 (2013.01)

A61K 31/69 (2013.01)

A61K 38/05 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

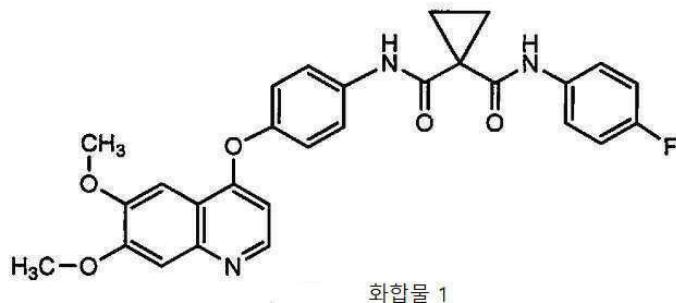
삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

대상체에서 다발성 골수종을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 프로테아좀 저해제 및 하기 화합물 1에 따른 C-Met의 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 상기 프로테아좀 저해제는 보르테조립인, 약제학적 조성물:



청구항 4

청구항 3에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 L-말산염, D-말산염, DL 말산염 또는 이들의 혼합물인, 약제학적 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

청구항 3에 있어서, 상기 다발성 골수종은 재발성(relapsed) 또는 불응성(refractory)인, 약제학적 조성물.

청구항 14

청구항 3에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 약제학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

대상체에서 다발성 골수종을 치료하기 위한 약제학적 병용물로서, 프로테아좀 저해제 및 하기 화합물 1에 따른 C-Met의 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 상기 프로테아좀 저해제는 보르테조닙인, 약제학적 병용물:



청구항 19

청구항 18에 있어서, 완전 혈청 반응이 상기 병용물로 치료 중인 환자에서 관찰되는, 약제학적 병용물.

청구항 20

청구항 18에 있어서, 혈청 부분 반응이 상기 병용물로 치료 중인 환자에서 관찰되는, 약제학적 병용물.

청구항 21

청구항 18에 있어서, 안정적인 질환이 상기 병용물로 치료 중인 환자에서 관찰되는, 약제학적 병용물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

우선권 주장

[0002]

본 출원은 미국 특허 출원 제62/033,386호(출원일: 2014년 8월 5일)에 대한 우선권을 주장한다. 상기 출원의 전체 내용은 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0003]

발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 암, 특히 다발성 골수종을 치료하기 위한 카보잔티닙과 프로테아좀 저해제의 병용물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 다발성 골수종(MM)을 지닌 환자에서 전반적인 생존 및 관해 기간의 상당한 개선은 프로테아좀 저해제(PI)와 같은 새로운 치료제의 개발에 상당히 많이 기인한다. 프로테아좀은 비정상적인 또는 돌연변이 단백질의 제거를 가능하게 하는 중요한 세포 기능을 한다. 종양 세포는 이 제거 기전에 크게 의존하므로 프로테아좀 저해에 민감하다. 프로테아좀 저해는 소포체 스트레스(endoplasmic reticulum stress)의 유도, 카스파제의 활성화 및 반응성 산소종의 유도를 통해 매개되는 항증식성 및 세포자멸사 유발 효과를 최고점에 달하게 한다.

[0006] 다년간, 보르테조닙(벨케이드(Velcade))은 PI 부류의 약물에서 유일하게 입수 가능한 제제였다. 보르테조닙은 정맥내로 또는 피하로 투여되는 다이펩타이드 보로네이트 화합물이다. 보르테조닙은 20S 포유류 프로테아좀의 $\beta 5$ 소단위의 키모트립신-유사 촉매 활성의 가역적 저해제이다. 불응성 다발성 골수종의 치료를 위하여 2003년에 FDA에서 승인된 보르테조닙은, 후속적으로 전형적으로 텍사메타손과 또는 벨케이드-레블리미드-텍사메타손(VRD) 또는 벨케이드-사이클로포스파마이드-텍사메타손(VCD 또는 CyBorD/Cyborg) 등과 같은 3-약 병용물의 일부로서 최우량의 조합 이용을 위하여 확대되었다.

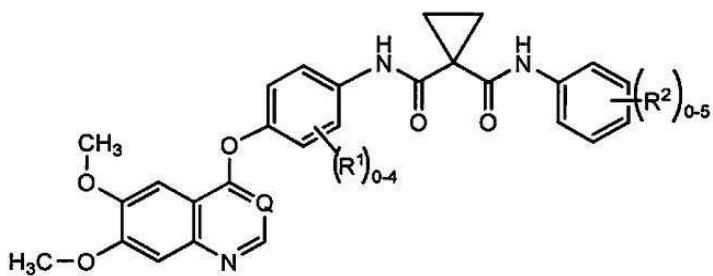
[0007] 보르테조닙으로 치료 중인 환자는, $\beta 5$ 소단위의 과발현의 결과로서의 말초 신경병증 및 결과적인 약물 내성, 활성적인 약물 결합 부위의 돌연변이 또는 생존 경로의 하류 상향 조절을 전개시키는 것으로 판명되었다.

[0008] 그 결과, 기존의 보르테조닙 치료의 단점을 회피하기 위하여, 다발성 골수종의 치료를 위한 새로운 제제 및 병용물에 대한 지속적인 요구가 있다.

발명의 내용

[0009] 이제 C-Met 저해제와 병용되는 소정의 프로테아좀 저해제가 다발성 골수종 등과 같은 특정 암의 치료에서 놀랍게도 효과적인 것으로 판명되었다. 이 새로운 병용물은, 단일 제제 치료에 비해서 이 병용물의 항암 프로파일에서의 개량; 단일 제제 치료에 비해서 이 병용물의 유사한 혹은 저감된 부작용 프로파일; 및 단일 제제 요법에 비해서 이 병용물에 대한 유사한 또는 저감된 투약 부하(dosing load)를 포함하는 하나 이상의 속성을 지닌다.

[0010] 따라서, 일 양상에 있어서, 본 개시내용은 프로테아좀 저해제 및 하기 화학식 I에 따른 C-Met의 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 병용물 또는 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다:



[0011]

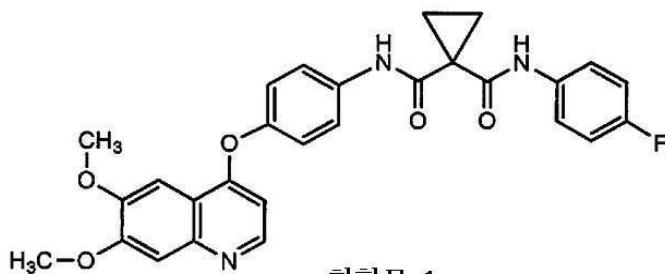
식 중,

[0013] R^1 은 할로이고;

[0014] R^2 는 할로이며; 그리고

[0015] Q는 CH 또는 N이다.

[0016] 이 양상의 일 실시형태에 있어서, C-Met 저해제는 아래에 나타낸 구조인 카보잔티닙(화합물 1)이다.



화합물 1

[0017]

[0018]

화합물 1은 N-(4-{{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-다이카복스아마이드라는 화학명으로 그리고 카보잔티닙(코메트릭(COMETRIQ)(상표명))이라는 명칭으로 알려져 있다. 카보잔티닙은 N-(4-{{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-다이카복스아마이드의 L-말산염으로서 제제화된다. WO 2005/030140(전체 내용이 참고로 본 명세서에 편입됨)은, 화합물 1을 개시하고, 그의 제조 방법을 기재하며, 또한 키나제의 신호 전달을 저해, 조정 및/또는 조절하기 위한 이 화합물의 치료적 활성을 개시한다(검정, 표 4, 항목 289). 2012년 11월에, 카보잔티닙은 진행성 전이 수질 갑상선암의 치료를 위하여 미국에서 규제 승인을 받았다. WO 2005/030140은 카보잔티닙의 합성을 기재하고(실시 예 48), 또한 키나제의 신호 전달을 저해, 조정 및/또는 조절하기 위한 이 분자의 치료적 활성을 개시한다(검정, 표 4, 항목 289). 실시예 48은 WO 2005/030140에서 단락 [0353]에서 시작한다. 화합물 1에 대한 투약 정보는 accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails(2014년 8월 3일에 최종 방문함)에서 FDA로부터 입수 가능하다.

[0019]

이 양상의 다른 실시형태에 있어서, 프로테아좀 저해제는 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, 카필조립, 보르테조립, 오프로조립, 익사조립, 마리조립 또는 멜란조립으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0020]

또한 암, 특히 다발성 골수종의 치료에서 약제학적 병용물을 사용하는 방법뿐만 아니라 약제학적 병용물의 투여 용의 키트가 개시되어 있다. 키트는 전형적으로 C-Met 저해제 및 프로테아좀 저해제를 함유하는 개별의 약제학적 조성물을 포함한다. 대안적으로, 키트는 동일 조성물 내에 C-Met 저해제와 프로테아좀 저해제를 둘 다 함유하는 하나의 약제학적 조성물을 수용한다. 이를 실시형태의 어느 하나에 있어서, 각 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 혜용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다.

[0021]

소정의 실시형태에 있어서, 이 치료는, 대상체에서 다제내성 암성 세포의 발달을 부분적으로 또는 완전히 저지하거나 저감하는 것을 돋기 위하여 C-Met 저해제 및 프로테아좀 저해제를 이용한다. 이 실시형태에 있어서, 이 병용물은 대상체에게 저감된 효능량의 프로테아좀 저해제를 부여 가능하게 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022]

도 1은 비히를, 보르테조닙, 카보잔티닙 및 카보잔티닙+보르테조닙에 대한 젖과 마우스 골수종 모델에서의 중앙 생존 기간(median survival time)을 도시한 도면.

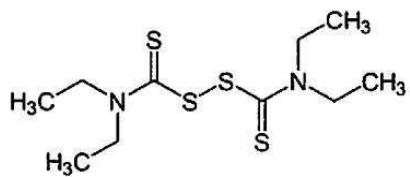
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023]

위에서 나타낸 바와 같이, 본 개시내용은 암, 특히 다발성 골수종의 치료를 위하여 프로테아좀 저해제 및 C-Met 저해제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

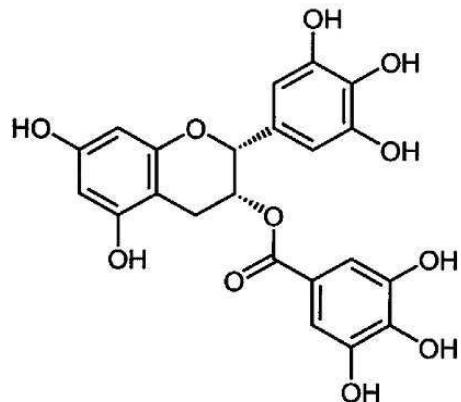
[0024]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이 용어 "프로테아좀 저해제"는 프로테아좀에 작용하는 화합물의 부류를 지칭한다. 이들 화합물은 세포자멸사 촉진 인자(pro-apoptotic factor)의 열화를 방지하여, 세포자멸사 촉진 경로의 억제에 좌우되는 신생물 세포의 프로그래밍된 세포사의 활성화를 가능하게 한다. 통상의 세포에서, 프로테아좀은 유비퀴틴일화된 단백질의 분해에 의해 단백질 발현 및 기능을 조절하고, 또한 비정상 또는 미스폴딩된 단백질의 세포를 변화시킨다. 프로테아좀 저해제는 다이설피람(CAS 번호 97-77-8), 에피갈로카테킨-3-갈레이트(CAS 번호 989-51-5), 살리노스포라마이드 A(마리조립), 카필조립(CAS 번호 868540-17-4), 보르테조립(CAS 번호 179324-69-7), 오프로조립(CAS 번호 935888-69-0), 익사조립, 및 멜란조립을 포함하고, 각각의 구조는 이하에 표시되어 있다.



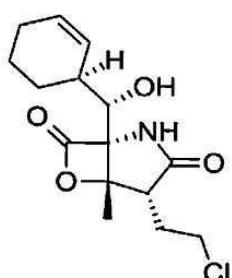
[0025]

다이설피람



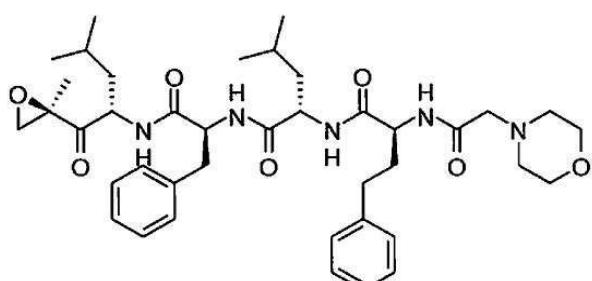
[0026]

에피갈로카테킨-3-갈레이트



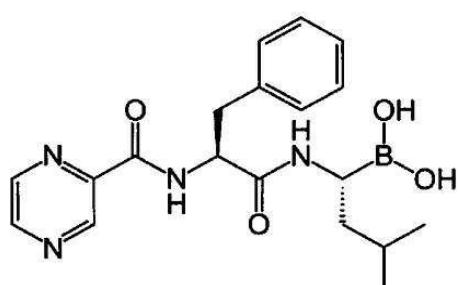
[0027]

실리노스포라마이드 A



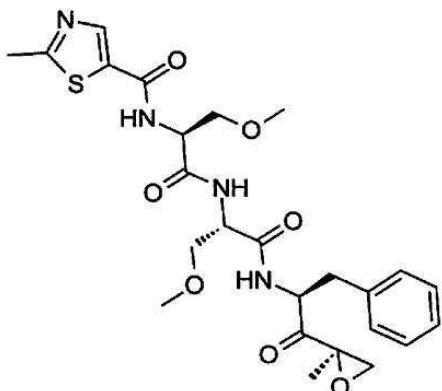
[0028]

카필조립



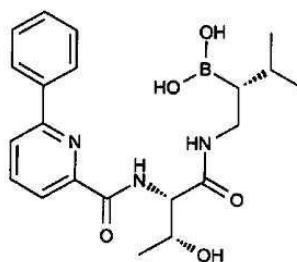
[0029]

보르테조립



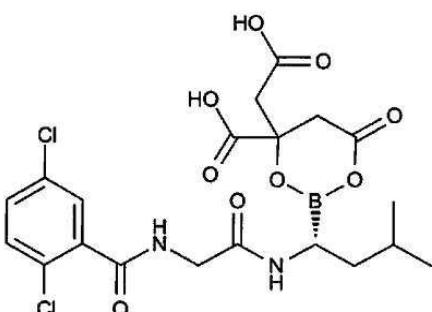
[0030]

오프로조립



[0031]

의사조립



[0032]

텔란조립

본 명세서에서 이용되는 바와 같이 "증식성 장애" 또는 "과증식성 장애" 및 기타 등가의 용어는, 세포의 병리학적 성장을 포함하는 질환 또는 의학적 병태를 의미한다. 증식성 장애는 암, 평활근 세포 증식, 전신 경화증, 간경화, 성인 호흡 곤란 증후군, 특발성 심근병증, 홍반성 루푸스, 망막병증(예컨대, 당뇨성 망막병증 또는 다른 망막병증), 심장 과다형성, 양성 전립선 비대증 및 난소 낭포 등과 같은 생식기 관련 장애, 폐 섬유증, 자궁 내막증, 섬유종증, 과오종, 림프관종증, 유육종증 및 데스모이드 종양을 포함한다. 비암성 증식성 장애는 또한 피부에서의 세포의 과다증식, 예컨대, 건선 및 그의 다양한 임상 형태, 라이터 증후군, 모공성 홍색비강진, 각질화 장애의 과증식 변이체(예를 들어, 광선 각화증, 노인 각화증), 경피증 등을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 증식성 장애는 골수 증식성 장애이다. 일 양상에 있어서, 골수 증식성 장애는 진성 적혈구 증가증, 특발성 골수섬유증, 골수이형성 증후군, 건선 또는 본태성 혈소판 증가증이다. 일 실시형태에 있어서, 증식성 장애는 JAK2의 JAK2V617F 돌연변이를 발현한다. 본 실시형태의 일 양상에 있어서, 증식성 장애는 진성 적혈구 증가증, 특발성 골수섬유증 또는 본태성 혈소판 증가증이다. 일 양상에 있어서, 증식성 장애는 진성 적혈구 증가증이다.

[0034]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 화학식 I, IA의 화합물, 또는 화합물 1 및 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 적절한 산은 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등뿐만 아니라, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 바람직하게는, 산은 말산이다.

[0035]

약제학적으로 허용 가능한 담체는 본 명세서에 기재된 화합물(들)의 생물학적 활성을 과도하게 저해하지 않는 불활성 성분을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 생체적합성, 즉, 비독성, 비염증성, 비면역원성이어야 하고 그리고 대상체에게 투여 시 기타 바람직하지 않은 반응이 없어야 한다. 문헌[REMINGTON, J. P.,

REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., 17th ed., 1985)]에 기재된 것들과 같은 표준 약제학적 제형 수법이 이용될 수 있다. 비경구 투여용의 적절한 약제학적 담체는, 예를 들어, 멸균수, 생리 식염수, 정균 식염수(약 0.9% mg/ml 벤질 알콜을 함유하는 식염수), 인산염 완충 식염수, 햄크 용액, 링거-락테이트 등을 포함한다. 경질 젤라틴 또는 사이클로덱스트린의 코팅 등에 조성물을 캡슐화하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 이에 대해서는 문헌[BAKER, ET AL., CONTROLLED RELEASE OF BIOLOGICAL ACTIVE AGENTS, (John Wiley and Sons, 1986)]을 참조하면 된다.

[0036]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은, 질환 또는 장애의 중증도, 지속기간, 진행 또는 개시를 감소 또는 개선시키거나, 질환 또는 장애의 개시를 지연시키거나, 질환 또는 장애의 진전을 지연 또는 중지시키거나, 질병 또는 장애의 퇴행을 야기시키거나, 질병 또는 장애와 관련된 증상의 재발, 발병, 개시 또는 진행을 예방 또는 지연시키거나, 또는 다른 요법의 치료 효과(들)를 향상 또는 개선시키기에 충분한 본 명세서에 기재된 화합물의 양을 지칭한다. 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 증식성 장애이다. 대상체에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 투여 방식, 질환 또는 병태의 유형 및 중증도, 그리고 대상체의 특성, 예컨대, 일반적 건강, 연령, 성별, 체중 및 약물 내성에 좌우될 것이다. 예를 들어, 증식성 질환 또는 장애를 위하여, 유효량의 결정은 또한 세포 증식의 정도, 중증도 및 유형에 좌우될 것이다. 당업자라면 이들 및 기타 인자에 따라서 적절한 용량을 결정할 수 있을 것이다. 다른 치료제와 공동 투여될 경우, 예컨대, 항암제와 공동 투여될 경우, 임의의 추가의 치료제(들)의 "유효량"은 사용되는 약물의 유형에 따라 좌우될 것이다. 적절한 용량은 승인된 치료제에 대해서 공지되어 있고, 대상체의 상태, 치료 중인 병태(들)의 종류 및 이용되고 있는 화합물의 양에 따라서 당업자에 의해 조절될 수 있다. 그 양이 명백하게 언급되지 않은 경우에, 유효량이 가정되어야 한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 유효량의 비제한적인 예는 본 명세서에서 이하에 제공된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 발명은 질환 또는 장애, 예컨대, 증식성 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상을 치료, 관리 또는 개선하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 하기와 같은 화학식 I, IA의 화합물, 또는 화합물 1의 용량을 투여하는 단계를 포함한다: 95mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 90mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 85mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 80mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 75mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 70mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 65mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 60mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 55mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 50mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 45mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 40mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 35mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 30mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 25mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 20mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 15mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 10mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 5mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 2회 투여된다.

[0037]

본 명세서에서 이용되는 개별의 프로테아좀 저해제의 용량은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상을 치료, 관리 또는 개선하기 위하여 개별적으로 부여될 경우 개별의 치료제의 용량 이하일 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 병용 요법으로 치료 중인 질환 또는 장애는 증식성 장애이다. 다른 실시형태에 있어서, 증식성 장애는 암이다. 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 치료, 관리 또는 개선에 현재 사용되는 치료제의 권장 용량은 당업계에서 어떠한 기준으로부터 얻어질 수 있다. 이에 대해서는, 예컨대, 문헌[GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 9TH ED, (Hardman, et al., Eds., NY:Mc-Graw-Hill (1996)); PHYSICIAN'S DESK REFERENCE 57TH ED. (Medical Economics Co., Inc., Montvale, N.J. (2003))]을 참조하면 된다.

[0038]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 하나 이상의 요법의 투여(예컨대, 본 발명의 화합물 등과 같은 1종 이상의 치료제)의 투여에 기인하는, 질환 또는 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속 기간의 저감 또는 개선, 질환 또는 장애의 개시의 지연, 또는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상(바람직하게는 하나 이상의 식별 가능한 증상)의 개선을 지칭한다. 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 또한 질환 또는 장애를 발병할 위험의 저감 및 질환 또는 장애의 재발의 지연 또는 저해를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 치료 중인 질환 또는 장애는 암 등과 같은 증식성 장애이다. 구체적인 실시형태에 있어서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 반드시 환자에 의해 식별 가능하지 않지만, 종양의 성장 등과 같은 질환 또는 장애의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터의 개선을 지칭한다. 다른 실시형태에 있어서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 물리학적으로 식별 가능한 증상의 안정화에 의한, 생리학적으로 물리

적 파라미터의 안정화에 의한, 또는 둘 다에 의한, 질환 또는 장애, 예컨대, 증식성 장애의 진행의 저해를 지칭한다. 다른 실시형태에 있어서, 증식성 질환 또는 장애의 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이란 용어는 종양 크기 또는 암성 세포 계수치의 저감 또는 안정화, 및/또는 종양 형성의 저연을 지칭한다. 다른 실시형태에 있어서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 질환 또는 장애에 대한 (유전적 또는 환경적) 소인을 가진 환자에 대한 예방적 척도로서 본 명세서에 기재된 화합물의 투여를 포함한다.

[0039] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 용어 "치료제" 및 "치료제들"은 질환 또는 장애, 예컨대, 증식성 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 치료에 이용될 수 있는 임의의 제제(들)를 지칭한다. 소정의 실시형태에 있어서, 용어 "치료제"는 본 명세서에 기재된 화합물을 지칭한다. 소정의 다른 실시형태들에 있어서, 용어 "치료제"는 본 명세서에 기재된 화합물을 지칭하는 것은 아니다. 바람직하게는, 치료제는, 질환 또는 장애, 예컨대, 증식성 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 치료에 유용하거나, 치료에 이용되었거나, 또는 현재 이용되고 있는 공지된 제제이다.

[0040] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 용어 "상승작용적"이란, 함께 취해진 경우, 개별의 요법의 첨가제 효과보다 더 효과적인, 본 명세서에 기재된 화합물과 다른 치료제의 병용을 지칭한다. 병용 요법(예컨대, 치료제의 병용)의 상승작용적 효과는 질환 또는 장애, 예컨대, 증식성 장애를 지닌 대상체에게 1종 이상의 치료제(들)의 더 낮은 용량의 사용 및/또는 제제(들)의 덜 빈번한 투여를 허용한다. 1종 이상의 치료제의 더 낮은 용량을 이용하고/하거나 치료제를 덜 빈번하게 투여하는 능력은 질환 또는 장애의 치료에서 요법의 효능을 저감시키는 일 없이 대상체에게 제제의 투여와 연관된 독성을 저감시킨다. 또한, 상승작용적 효과는 질환 또는 장애, 예컨대, 증식성 장애의 예방, 관리 또는 치료에서 제제의 향상된 효능을 유발할 수 있다. 최종적으로, 요법의 병용의 상승작용적 효과는 어느 하나의 치료제 단독의 사용과 연관된 역효과 또는 원치 않는 부작용을 회피하거나 저감시킬 수 있다.

[0041] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 어구 "부작용"은 치료제의 원치 않는 역효과를 포함한다. 부작용은 항상 원하지 않지만, 부작용은 반드시 부정적인 것은 아니다. 치료제로부터의 역효과는 대상체에게 해롭거나 불편하거나 위험할 수도 있다. 부작용은 발열, 오한, 혼수, 위장관 독성(위장 케양 및 미란을 포함함), 메스꺼움, 구토, 신경독성, 신독성(nephrotoxicity), 신장 독성(유두 괴사 및 만성 간질 신염과 같은 병태를 포함함), 간 독성(상승된 혈청 간 효소 수준을 포함함), 골수독성(백혈구 감소증, 골수 억제, 혈소판 감소증 및 빈혈을 포함함), 구강 건조, 금속성 미각, 임신 기간 연장, 허약, 졸립, 통증(근육통, 뼈 통증 및 두통을 포함함), 탈모, 무력증, 현기증, 추체외로 증상, 좌불안석증, 심혈관 교란 및 성기능 장애를 포함한다.

[0042] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 용어 "병용하여"(혹은 조합하여)는 1종 초과의 치료제의 사용을 지칭한다. 용어 "병용하여"의 사용은 치료제가 질환 또는 장애, 예컨대, 증식성 장애를 지닌 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 본 명세서에 기재된 화합물과 같은 제1 치료제는, 질환 또는 장애, 예컨대, 증식성 장애, 예를 들어, 암을 지닌 대상체에게 항암제와 같은 제2 치료제의 투여 전에(예컨대, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전에), 동시에 또는 후에(예컨대, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 후에) 투여될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I, IA의 화합물, 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 프로테아좀 저해제는 독립적인 스케줄로 투약된다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I, IA의 화합물, 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 프로테아좀 저해제는 대략 동일 스케줄로 투약된다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I, IA의 화합물, 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 프로테아좀 저해제는 동일 일자에 동시에 또는 순차로 투약된다.

[0043] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 용어 "요법들" 및 "요법"은 질환 또는 장애, 예컨대, 증식성 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 개선에서 사용될 수 있는 임의의 프로토콜(들), 방법(들), 및/또는 제제(들)를 지칭할 수 있다.

[0044] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "프로토콜"은 투약 스케줄 및 투약 섭생을 포함한다. 본 명세서에서의 프로토콜은 사용 방법이고 치료 프로토콜을 포함한다.

[0045] 화합물을 "실질적으로" 포함하는 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 조성물은, 해당 조성물이 약 80중량% 초과, 더 바람직하게는 약 90중량% 초과, 더욱더 바람직하게는 약 95중량% 초과, 가장 바람직하게는 약 97중량% 초과의 화합물을 함유하는 것을 의미한다.

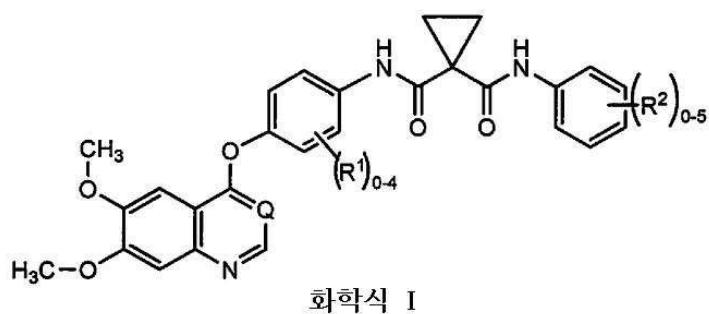
[0046] 본 명세서에 기재된 화합물들은 그들의 화학 구조 및/또는 화학명에 의해 정의된다. 화합물이 화학 구조 및 화학명 둘 다로 지칭되고, 그 화학 구조와 화학명이 모순될 경우, 그 화학 구조가 화합물의 동질성을 결정한다.

[0047] 대상체에게(예를 들어, 수의학 용도의 비인간 동물 또는 가축의 개선 또는 임상 용도의 인간에게) 투여될 경우, 본 명세서에 기재된 화합물은 단리된 형태로, 또는 약제학적 조성물 중에 단리된 형태로서 투여된다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 "단리된"은 본 명세서에 기재된 화합물이 (a) 식물 또는 세포, 바람직하게는 박테리아 배양물과 같은 천연 공급원 또는 (b) 합성 유기 화학 반응 혼합물 중 어느 하나의 다른 성분으로부터 분리된 것을 의미한다. 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 화합물은 통상적인 수법을 통해 정제된다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "정제된"은, 단리된 경우, 단리체가 입체이성질체들의 혼합물로서 또는 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체적으로 순수한 형태로서 단리체의 중량으로 95% 이상, 바람직하게는 98% 이상의 본 명세서에 기재된 화합물을 함유한다는 것을 의미한다.

[0048] 안정한 구조를 초래하는 치환체의 선택 및 조합만이 상정된다. 그러한 선택 및 조합은 당업자에게 명백할 것이며, 과도한 실험없이 결정될 수 있다.

[0049] 본 발명은 이하의 상세한 설명 및 예시적인 실시예를 참조함으로써 더욱 완전하게 이해될 수 있으며, 이는 본 발명의 비제한적인 실시형태를 예시하기 위한 것이다.

[0050] 병용물에서의 C-Met 저해제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화학식 I의 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다:



[0051]

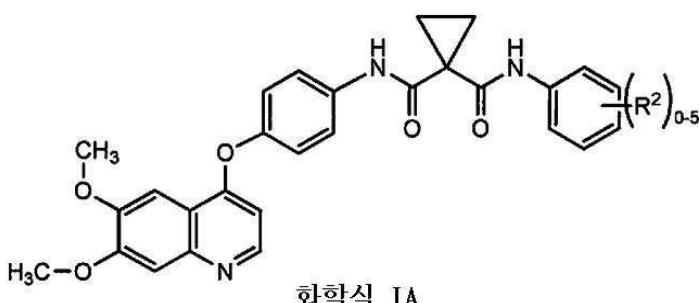
[0052] 식 중,

[0053] R¹은 할로이고;

[0054] R²는 할로이며; 그리고

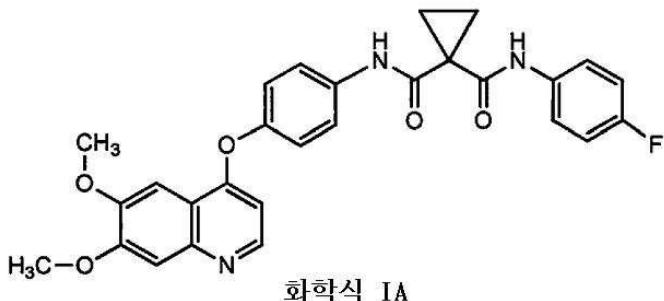
[0055] Q는 CH 또는 N이다.

[0056] 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 C-Met 저해제는 하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0057]

[0058] 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 C-Met 저해제는 하기 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0059]

[0060] 이들 및 기타 실시형태에 있어서, 화학식 I, IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 약제학적 조성물로서 투여되되, 여기서 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물은 화합물 1이다.

[0061]

본 명세서에서 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1은, 인용된 화합물뿐만 아니라 개별의 이성질체 및 이성질체들의 혼합물을 모두 포함한다. 각 경우에, 화학식 I의 화합물은 인용된 화합물 및 이의 임의의 개별의 이성질체 또는 이성질체들의 혼합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물을 포함한다.

[0062]

다른 실시형태들에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 화합물 1은 말산염일 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 화합물 1의 말산염은 PCT/US2010/021194 및 미국 특허 출원 제61/325095호에 개시되고, 이들의 전체 내용은 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0063]

다른 실시형태들에 있어서, 화학식 I의 화합물은 말산염일 수 있다.

[0064]

다른 실시형태들에 있어서, 화학식 I의 화합물은 (D)-말산염일 수 있다.

[0065]

다른 실시형태들에 있어서, 화학식 I의 화합물은 (L)-말산염일 수 있다.

[0066]

다른 실시형태들에 있어서, 화학식 IA의 화합물은 말산염일 수 있다.

[0067]

다른 실시형태들에 있어서, 화학식 IA의 화합물은 (D)-말산염일 수 있다.

[0068]

다른 실시형태들에 있어서, 화학식 IA의 화합물은 (L)-말산염일 수 있다.

[0069]

다른 실시형태들에 있어서, 화합물 1은 말산염일 수 있다.

[0070]

다른 실시형태들에 있어서, 화합물 1은 (D)-말산염일 수 있다.

[0071]

다른 실시형태들에 있어서, 화합물 1은 (L)-말산염일 수 있다.

[0072]

다른 실시형태에 있어서, 화합물 1의 말산염은 (L) 말산염 및/또는 (D) 말산염의 결정질 N-2 또는 N-1 형태이다. 다른 실시형태들에 있어서, 화합물 1은 결정질 말산염 형태의 혼합물이다. 결정질 거울상이성질체의 특성은, 화합물 1의 말산염의 N-1 및/또는 N-2 결정질 형태를 포함한다. 이러한 형태를 제조하고 특성 규명하는 방법은 PCT/US10/21194에 충분히 기재되어 있으며, 이것은 그의 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0073]

일 실시형태에 있어서, 화학식 I, IA의 화합물, 또는 화합물 1은 프로테아좀 저해제와 함께(동시에) 또는 순차적으로(하나 뒤에 다른 하나) 투여된다. 추가의 실시형태에 있어서, 화합물 1과 프로테아좀 저해제는 1일 1회 투여된다. 추가의 실시형태에 있어서, 화합물 1과 프로테아좀 저해제는 투여 전 대략 2시간 그리고 투여 후 1시간 동안 절식하고(즉, 먹지 않고) 투여된다.

[0074]

다른 실시형태에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 또는 말산염으로서의 캡슐 또는 정제로서 1일 1회 경구 투여된다.

[0075]

투여되는 화학식 I, IA의 화합물, 또는 화합물 1 및 프로테아좀 저해제의 양은 변할 것이다.

[0076]

이들 및 기타 실시형태에 있어서, 화합물 1은 캡슐 또는 정제로서 그의 유리 염기로서 또는 말산염으로서 1일 1회 경구 투여된다. 추가의 실시형태에 있어서, 화합물 1은 L-말산염으로서 투여된다. 추가의 실시형태에 있어서:

- [0077] • 100mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0078] • 95mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0079] • 90mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0080] • 85mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0081] • 80mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0082] • 75mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0083] • 70mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0084] • 65mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0085] • 60mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0086] • 55mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0087] • 50mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0088] • 45mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0089] • 40mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0090] • 35mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0091] • 30mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0092] • 25mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0093] • 20mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0094] • 15mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고;
- [0095] • 10mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 또는
- [0096] • 5mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여된다.

[0097] 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 말산염으로서 이하의 표에 제공된 바와 같이 정제로서 1일 1회 경구 투여된다.

성분	(% w/w)
화합물 1	31.68
미세결정질 셀룰로스	38.85
락토스 무수물	19.42
하이드록시프로필 셀룰로스	3.00
크로스카멜로스 나트륨	3.00
과립내 합계	95.95
콜로이드성 이산화규소	0.30
크로스카멜로스 나트륨	3.00
스테아르산마그네슘	0.75
합계	100.00

[0098] 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 이하의 표에 제공된 바와 같이 정제로서 1일 1회 말산염으로서 경구 투여된다.

[0099] 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 이하의 표에 제공된 바와 같이 정제로서 1일 1회 말산염으로서 경구 투여된다.

된다.

성분	(% w/w)
화합물 1	25.0-33.3
미세결정질 셀룰로스	충분량
하이드록시프로필 셀룰로스	3
폴록사머(Poloxamer)	0-3
크로스카멜로스 나트륨	6.0
콜로이드성 이산화규소	0.5
스테아르산마그네슘	0.5-1.0
합계	100

[0100]

[0101] 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 이하의 표에 제공된 바와 같이 정제로서 1일 1회 말산염으로서 경구 투여된다.

성분	이론적 양 (mg/단위용량)
화합물 1	100.0
미세결정질 셀룰로스 PH-102	155.4
락토스 무수물 60M	77.7
하이드록시프로필 셀룰로스, EXF	12.0
크로스카멜로스 나트륨	24
콜로이드성 이산화규소	1.2
스테아르산마그네슘(소 유래 아님)	3.0
오파드라이 황색(Opadry Yellow)	16.0
합계	416

[0102]

[0103] 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 다음 표에서 제공된 바와 같이 정제로서 1일 1회 말산염으로서 경구 투여된다.

성분	기능	% w/w
카보잔티닙 약물 물질 (유리 염기로서의 25% 약물 부하)	활성 성분	31.7
미세결정질 셀룰로스 (아비셀(Avicel) PH-102)	충전제	38.9
락토스 무수물 (60M)	충전제	19.4
하이드록시프로필 셀룰로스 (EXF)	결합제	3.0
크로스카멜로스 나트륨 (Ac-Di-Sol)	붕해제	6.0
콜로이드성 이산화규소,	활택제	0.3
스테아르산마그네슘	윤활제	0.75
하기를 포함하는 오파드라이 황색 필름 코팅:		
- HPMC 2910 /하이프로멜로스(Hypromellose) 6 cp	필름 코팅	4.00
- 이산화티타늄		
- 트라이아세틴		
- 산화철 황색		

[0104]

[0105] 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 다음 표 중 하나에서 제공된 바와 같이 캡슐로서 1일 1회 말산염으로서 경구 투여된다.

성분	% w/w
화합물 1 L-말산염 (유리 염기로서의 10% 약물 부하)	12.67
MCC	51.52
락토스	25.76
하이드록시프로필 셀룰로스	3.0
크로스카멜로스 나트륨	6.0
콜로이드성 이산화규소	0.3
스테아르산마그네슘	0.75
합계	100

[0106]

성분	mg/단위 용량
화합물 1 L-말산염 (유리 염기로서의 10% 약물 부하)	25
규화 미세결정질 셀룰로스	196.75
크로스카멜로스 나트륨	12.5
글리콜산나트륨 전분	12.5
발연 실리카	0.75
스테아르산	2.5
합계 총전 중량	250

[0107]

성분	mg/단위 용량
화합물 1 L-말산염 (유리 염기로서의 50% 약물 부하)	100
규화 미세결정질 셀룰로스	75.40
크로스카멜로스 나트륨	10.00
글리콜산나트륨 전분	10.00
발연 실리카	0.6
스테아르산	4.0
합계 총전 중량	200

[0108]

성분	mg/단위 용량
화합물 1 L-말산염 (유리 염기로서의 10% 약물 부하)	63.35
미세결정질 셀룰로스	95.39
크로스카멜로스 나트륨	9.05
글리콜산나트륨 전분	9.05
발연 실리카	0.54
스테아르산	3.62
합계 총전 중량	181.00

[0109]

성분	mg/단위 용량
화합물 1 L-말산염	60mg
미세결정질 셀룰로스	73.95
크로스카멜로스 나트륨	114.36
글리콜산나트륨 전분	10.85
발연 실리카	10.85
스테아르산	0.65
합계 총전 중량	4.34
	217.00

[0110]

[0111] 위에서 제공된 제형 중 어느 하나가 목적으로 하는 화합물 1의 용량에 따라서 조절될 수 있다. 따라서, 제형 성분의 각각의 양은 앞서의 단락에서 제공된 바와 같은 각종 양의 화합물 1을 함유하는 정제 제형을 제공하도록 비례적으로 조절될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 제형은 20, 40, 60 또는 80mg의 화합물 1을 함유할 수 있다.

[0112]

[0112] 일 실시형태에 있어서, 병용물은 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 프로테아zym 저해제 둘 다를 함유하는 약제학적 조성물 또는 단일 단위 투약 형태를 포함한다. 본 명세서에 기재된 약제학적 병용물 및 투약 형태는, 상대적인 양으로 2종의 활성 성분을 포함하고, 주어진 약제학적 병용물 또는 투약 형태가 암과 같은 증식성 장애를 치료하도록 이용될 수 있는 방식으로 제형화된다. 다른 실시 형태들에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1과 프로테아zym 저해제는, 투약 스케줄, 바람직한 투여 경로, 및 2종의 저해제의 입수 가능한 제형에 따라서, 개별적 또는 분리된 약제학적 조성물일 수 있다. 임의로, 이들 실시형태는 또한 1종 이상의 추가의 치료제를 함유할 수 있다.

[0113]

[0113] 본 명세서에 기재된 약제학적 병용물은 그의 의도된 투여 경로에 조화를 이루도록 제형화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예컨대, 정맥내, 피부내, 피하, 경구, 비강내(예컨대, 흡입), 경피(국소), 경첨막, 및 직장 투여를 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 병용물은 인간에게 정맥내, 피하, 근육내, 경구, 비강내 또는 국소 투여하기에 적합한 약제학적 조성물로서 통상적인 절차에 따라서 제형화된다. 일 실시형태에 있어서, 병용물은 인간에게 피하 투여하기 위하여 통상적인 절차에 따라서 제형화된다.

[0114]

[0114] 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 병용 요법은 1종 이상의 화합물 및 해당 화합물과 같은 작용 기전을 가진 적어도 하나의 다른 요법을 포함한다. 다른 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 병용 요법은 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물 및 해당 화합물과는 상이한 작용 기전을 가진 적어도 하나의 다른 요법을 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 병용 요법은 부가적인 또는 상승작용적 효과를 지니도록 프로테아zym 저해제와 함께 기능함으로써 본 명세서에 기재된 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 치료 효과를 개선시킨다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 병용 요법은 요법들과 연관된 부작용을 저감시킨다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 병용 요법은 요법들 중 하나 이상의 유효 용량을 저감시킨다.

[0115]

[0115] 구체적인 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 병용물은, 암 또는 이의 한 가지 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 개선하기 위하여, 대상체, 바람직하게는, 인간에게 투여된다. 본 발명에 따르면, 본 명세서에 기재된 약제학적 병용물은 또한 암, 특히 결장직장암, 결장암, 두경부암, 유방암, 비소세포 폐암, 전립선암, 신장세포 암종, 혀장암, 난소암, 복막암, 직장암, 신장암, 호지킨 림프종, 방광암, 간세포암, 위암, 편평세포암종, 자궁경부암, 자궁암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 위장관 간질 종양(GIST), 고형 종양, 혈액 종양 또는 다발성 골수종의 치료 또는 개선에 유용한 것으로 알려지거나 이용되었거나 또는 이용 중인 1종 이상의 다른 제제를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 약제학적 병용물은 1종 이상의 부형제를 포함하는 약제학적 조성물 및 투약 형태를 이용한다. 적절한 부형제는 약제학 분야에서 숙련자에게 잘 알려져 있다.

[0116]

[0116] 본 발명은 또한 대상체에서 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은, 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화학식 I, IA의 화합물, 또는 화합물 1, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염과, 프로테아zym 저해제의 병용물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 증식성 장애는 암이다. 이 실시형태의 일 양상에 있어서, 암은 결장직장암, 결장암, 두경부암, 유방암, 비소세포 폐암, 전립선암, 신장세포 암종, 혀장암, 난소암, 복막암, 직장암, 신장암, 호지킨 림프종, 방광암, 간세포암, 위암, 편평세포암종, 자궁

경부암, 자궁암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 위장관 간질 종양(GIST) 또는 다발성 골수종이다. 이 실시형태의 다른 양상에 있어서, 암은 비소세포 폐암, 결장암, 두경부암, 고형 종양, 혈액 종양 또는 다발성 골수종이다.

[0117] 평활근 세포 증식은 혈관 내 세포의 과다 증식, 예를 들어, 내막 평활근 세포 과형성, 재협착 및 혈관 폐쇄, 특히 생물학적- 또는 기계적-매개 혈관 손상, 예컨대, 혈관 성형술과 관련된 혈관 손상 후의 협착을 포함한다. 또한, 내막 평활근 세포 과형성은 혈관계 이외의 평활근, 예컨대, 담관 막힘, 천식 환자의 폐의 기관지기도, 신장 간질 섬유증 환자의 신장 등의 증식을 포함할 수 있다.

[0118] 일 실시형태에 있어서, 개시된 방법은 다발성 골수종과 같은 비고형 종양을 지닌 대상체를 치료하는데 유효한 것으로 여겨진다. 다른 실시형태에 있어서, 개시된 방법은, 예컨대, 주르카트(Jurkat) 및 CEM 세포주로서 예시되는 바와 같은 T-세포 백혈병; 예컨대, SB 세포주로 예시되는 바와 같은 B-세포 백혈병; 예컨대, HL-60 세포주로 예시되는 바와 같은 전골수구; 예컨대, MES-SA 세포주로 예시되는 바와 같은 자궁육종; THP-1(급성) 세포주로 예시되는 바와 같은 단구성 백혈병; 및 예컨대, U937 세포주로 예시되는 바와 같은 림프종에 대해서 유효한 것으로 여겨진다.

[0119] 개시된 방법들 중 몇몇은 또한 "약물 내성" 또는 "다제 내성"으로 되는 암을 지닌 대상체를 치료하는데 유효할 수 있다. 항암 약물에 초기에 반응한 암은 항암 약물이 암을 지닌 대상체를 치료하는데 더 이상 유효하지 않은 경우 항암 약물에 대해서 내성으로 된다. 예를 들어, 많은 종양은, 단지 약물에 대해서 내성을 전개시키기 위하여 크기를 감소시키거나 또는 심지어 차도를 보이게 됨으로써 항암 약물에 의한 치료에 초기에 반응할 것이다. "약물 내성" 종양은, 항암 약물의 증가된 용량에도 불구하고, 차도를 보이는 것 같은 후에 그들의 성장의 재개 및/또는 재현을 특징으로 한다. 2종 이상의 항암 약물에 대한 내성이 발달된 암은 "다제내성"이라 일컬어진다. 예를 들어, 암은, 3종 이상의 항암제, 흔히 5종 이상의 항암제, 때로는 10종 이상의 항암제에 대해서 내성으로 되는 것은 공통적이다.

[0120] 기타 항증식성 또는 항암 요법은 증식성 질환 및 암을 치료하기 위하여 본 명세서에 기재된 화합물과 병용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 항암제와 병용하여 이용될 수 있는 기타 요법 또는 항암제는 수술, 방사선요법(감마-방사선, 중성자빔 방사선요법, 전자빔 방사선요법, 양성자 요법, 브라키테라피(brachytherapy), 및 전신 방사성 동위원소를 포함함), 내분비 요법, 생물학적 반응 조절제(인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자(TNF)를 포함함), 열치료법 및 한냉요법, 임의의 역효과를 감쇄시키는 제제(예컨대, 제토제), 및 기타 승인된 화학요법 약물을 포함한다.

[0121] 본 명세서에 기재된 병용 요법의 치료제는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 프로테아좀 저해제의 투여는 동시에 수행된다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 프로테아좀 저해제의 투여는 개별적으로 수행된다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1 및 프로테아좀 저해제의 투여는 순차적으로 수행된다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 프로테아좀 저해제의 투여는 암이 치유되거나 안정화되거나 또는 개선될 때까지 수행된다.

[0122] 하나의 구체적인 실시형태에 있어서, 본 방법은 암, 또는 이의 하나 이상의 증상을 치료, 관리 또는 개선하는 것을 포함하되, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, 카필조립, 보르테조립, 오프로지오립, 익사조립, 마리조립 또는 멜란조립 등과 같은 프로테아좀 저해제와 병용하여 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 암은 결장직장암, 결장암, 두경부암, 유방암, 비소세포 폐암, 전립선암, 신장세포 암종, 췌장암, 난소암, 복막암, 직장암, 신장암, 호지킨 림프종, 방광암, 간세포암, 위암, 편평세포암종, 자궁경부암, 자궁암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 위장관 간질 종양(GIST), 고형 종양, 혈액 종양 또는 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0123] 다른 실시형태에 있어서, 암을 지닌 대상체를 치료하는 방법은 유효량의 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 유효량의 프로테아좀 저해제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 프로테아좀 저해제는 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, 카필조립, 보르테조립, 오프로조립, 익사조립, 마리조립 또는 멜란조립으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에 있어서, 암은 유방암, 결장직장암, 결장암, 비소세포 폐암, 두경부암, 고형암, 혈액암 또는 다발성 골수종이다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1의 양은, 약 100mg 내지 약 5mg이 투여된다.

일 실시형태에 있어서, 투여되는 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 100mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 95mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 90mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 85mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 80mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 75mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 70mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 65mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 60mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 55mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 50mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 45mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 40mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 35mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 30mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 25mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 20mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 15mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 10mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 또는 5mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 2회 투여된다.

다른 실시형태에 있어서, 암을 지닌 대상체를 치료하는 방법은 유효량의 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 유효량의 프로테아좀 저해제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 프로테아좀 저해제는 에피갈로카테킨-3-갈레이트이다. 일 실시형태에 있어서, 암은 유방암, 결장직장암, 결장암, 비소세포 폐암, 두경부암, 고형암, 혈액암 또는 다발성 골수종이다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1의 양은 약 100mg 내지 약 5mg이 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 투여되는 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 약 100mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 95mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 90mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 85mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 80mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 75mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 70mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 65mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 60mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 55mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 50mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 45mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 40mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 35mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 30mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 25mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 20mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 15mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 10mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 또는 5mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 2회 투여된다.

다른 실시형태에 있어서, 암을 지닌 대상체를 치료하는 방법은 유효량의 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 유효량의 프로테아좀 저해제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 프로테아좀 저해제는 살리노스포라마이드 A이다. 일 실시형태에 있어서, 암은 유방암, 결장직장암, 결장암, 비소세포 폐암, 두경부암, 고형암, 혈액암 또는 다발성 골수종이다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1의 양은, 약 100mg 내지 약 5mg이 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 투여되는 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 약 100mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 95mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 90mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 85mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 80mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 75mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 70mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 65mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 60mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 55mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 50mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 45mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 40mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 35mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 30mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 25mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 20mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 15mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 10mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 또는 5mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 2회 투여된다.

포함하는 화합물 1이 투여되고; 20mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 15mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 10mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 또는 5mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 2회 투여된다.

[0130] 다른 실시형태에 있어서, 암을 지닌 대상체를 치료하는 방법은 유효량의 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효량의 프로테아좀 저해제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 프로테아좀 저해제는 마리조밉이다. 일 실시형태에 있어서, 암은 유방암, 결장직장암, 결장암, 비소세포 폐암, 두경부암, 고형암, 혈액암 또는 다발성 골수종이다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1의 양은, 약 100mg 내지 약 5mg이 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 투여되는 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 약 100mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 95mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 90mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 85mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 80mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 75mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 70mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 65mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 60mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 55mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 50mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 45mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 40mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 35mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 30mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 25mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 20mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 15mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 10mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 또는 5mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 2회 투여된다.

[0131] 다른 실시형태에 있어서, 암을 지닌 대상체를 치료하는 방법은 유효량의 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효량의 프로테아좀 저해제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 프로테아좀 저해제는 멜란조밉이다. 일 실시형태에 있어서, 암은 유방암, 결장직장암, 결장암, 비소세포 폐암, 두경부암, 고형암, 혈액암 또는 다발성 골수종이다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1의 양은, 약 100mg 내지 약 5mg이 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 투여되는 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 약 100mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 95mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 90mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 85mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 80mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 75mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 70mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 65mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 60mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 55mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 50mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 45mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 40mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 35mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 30mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 25mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 20mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 15mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 10mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여되고; 또는 5mg까지를 포함하는 화합물 1이 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화합물 1은 1일 2회 투여된다.

[0132] 또 다른 실시형태에 있어서, 암을 지닌 대상체를 치료하는 방법(여기서 대상체는 화학요법제로 치료 중이거나 치료되었음)은, 유효량의 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, 카필조밉, 보르테조밉, 오프로조밉, 익사조밉, 마리조밉 또는 멜란조밉으로 이루어진 군으로부터 선택된 프로테아좀 저해제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0133] 일 실시형태에 있어서, 암을 지닌 대상체를 치료하는 방법(여기서, 대상체는 화학요법제로 치료 중이거나 치료되었음)은, 유효량의 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, 카필조밉, 보르테조밉, 오프로조밉, 익사조밉, 마리조밉 또는 멜란조밉으로 이루어진 군으로부터 선택된 프로테아좀 저해제와 병용하여 대상체에게 투여되는 단계를 포함하되, 여기서 암은 결장직장암, 결장암, 두경부암, 유방암, 비소세포 폐암, 전립선암, 신장세포 암종, 혀장암, 난소암, 복막암, 직장암, 신장암, 호지킨 림프종, 방광암, 간세포암, 위암, 편평세포암종, 자궁경부암, 자궁암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 위장관 간질 종양(GIST), 고형 종양, 혈액 종양 또는 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0134] 일 실시형태에 있어서, 암을 지닌 대상체를 치료하는 방법은, 대상체가 다른 요법에 대해서 불응성인 것으로 입증되어, 더 이상 이들 요법에 작용하지 않으며, 유효량의 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, 카필조밉, 보르테조밉, 오

프로조립, 익사조립, 마리조립 또는 델란조립으로 이루어진 군으로부터 선택된 프로테아좀 저해제와 병용하여 대상체에게 투여되는 단계를 포함하는 방법을 포함하되, 여기서 암은 결장직장암, 결장암, 두경부암, 유방암, 비소세포 폐암, 전립선암, 신장세포 암종, 췌장암, 난소암, 복막암, 직장암, 신장암, 호지킨 림프종, 방광암, 간세포암, 위암, 편평세포암종, 자궁경부암, 자궁암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 위장관 간질 종양 (GIST), 고형 종양, 혈액 종양 또는 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0135] 다른 실시형태에 있어서, 방법은 또한 유효량의 프로테아좀 저해제와 유효량의 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 지닌 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 프로테아좀 저해제는 보르테조립이다. 일 실시형태에 있어서, 프로테아좀 저해제는 카필조립이다.

[0136] 일 실시형태에 있어서, 방법은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 지닌 대상체를 치료하는 것을 포함하되, 해당 방법은 유효량의 프로테아좀 저해제와 유효량의 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 프로테아좀 저해제는 보르테조립이다. 일 실시형태에 있어서, 프로테아좀 저해제는 카필조립이다.

[0137] 하나의 추가의 실시형태에 있어서, 방법은, 암 또는 종양 세포의 성장을 저해하는 것을 포함하되, 이 방법은 (a) 세포를 유효량의 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계; 및 (b) 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, 카필조립, 보르테조립, 오프로조립, 익사조립, 마리조립 또는 델란조립으로 이루어진 군으로부터 선택된 유효량의 프로테아좀 저해제를 세포에 노출시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 프로테아좀 저해제는 보르테조립이다. 다른 실시형태에 있어서, 프로테아좀 저해제는 카필조립이다.

[0138] 상이한 치료적 유효량이 당업자가 용이하게 알게 될 것인 바와 같이 상이한 암에 대해서 적용 가능 할 수 있다. 마찬가지로, 이러한 암을 예방, 관리, 치료 또는 개선하지만 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 연관된 역효과를 초래하기에 불충분하고 이러한 역효과를 저감시키기에 불충분한 양이 또한 위에서 기재된 투약량 및 용량 빈도 스케줄에 의해 포함된다. 또한, 환자에게 본 명세서에 기재된 화학식 I, IA의 화합물, 또는 화합물 1의 다회 용량이 투여될 경우, 용량이 모두 동일할 필요는 없다. 예를 들어, 환자에게 투여되는 용량은 화합물의 예방 또는 치료 효과를 개선하기 위하여 증가될 수 있거나, 또는 특정 환자가 경험하고 있는 하나 이상의 부작용을 저감시키기 위하여 감소될 수 있다.

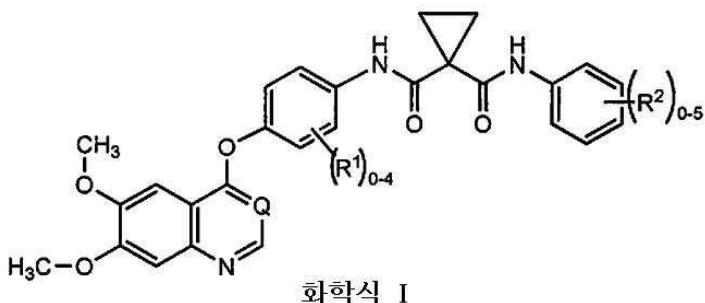
[0139] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 IA의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 프로테아좀 저해제와 병용하여 투여될 경우, 요법들은 5분 미만 떨어져서, 30분 미만 떨어져서, 1시간 떨어져서, 약 1시간 떨어져서, 약 1 내지 약 2시간 떨어져서, 약 2시간 내지 약 3시간 떨어져서, 약 3시간 내지 약 4시간 떨어져서, 약 4시간 내지 약 5시간 떨어져서, 약 5시간 내지 약 6시간 떨어져서, 약 6시간 내지 약 7시간 떨어져서, 약 7시간 내지 약 8시간 떨어져서, 약 8시간 내지 약 9시간 떨어져서, 약 9시간 내지 약 10시간 떨어져서, 약 10시간 내지 약 11시간 떨어져서, 약 11시간 내지 약 12시간 떨어져서, 약 12시간 내지 18시간 떨어져서, 18시간 내지 24시간 떨어져서, 24시간 내지 36시간 떨어져서, 36시간 내지 48시간 떨어져서, 48시간 내지 52시간 떨어져서, 52시간 내지 60시간 떨어져서, 60시간 내지 72시간 떨어져서, 72시간 내지 84시간 떨어져서, 84시간 내지 96시간 떨어져서, 또는 96시간 내지 120시간 떨어져서 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 2 이상의 요법은 동일 환자 방문 내에 투여된다.

[0140] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물 및 1종 이상의 다른 요법(예컨대, 치료제)은 주기적으로 투여된다. 주기적 요법은 소정 시간 기간 동안 제1 요법(예컨대, 제1 예방 또는 치료제)의 투여에 이어서, 소정 시간 기간 동안 제2 요법(예컨대, 제2 예방 또는 치료제)의 투여에 이어서, 소정 시간 기간 동안 제3 요법(예컨대, 제3 예방 또는 치료제)의 투여 등을 포함하고, 이 순차적 투여를, 즉, 제제들 중 하나에 대한 내성의 발달을 저감시키고, 제제들 중 하나의 부작용을 회피 또는 저감시키고 그리고/또는 치료 효능을 개선하기 위한 주기를 반복하는 것을 포함한다.

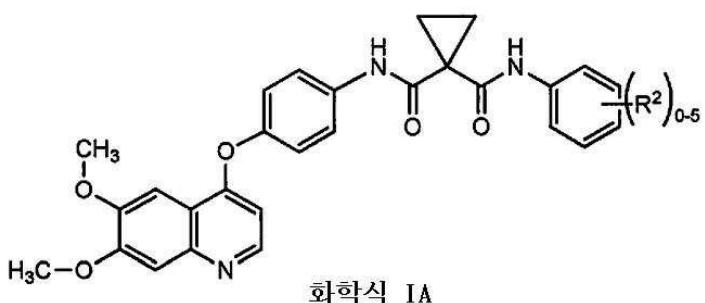
[0141] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 동일한 화합물의 투여는 반복될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월만큼 이격될 수 있다. 다른 실시형태들에 있어서, 동일한 예방 또는 치료제의 투여는 반복될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일만큼 이격될 수 있다.

실시형태

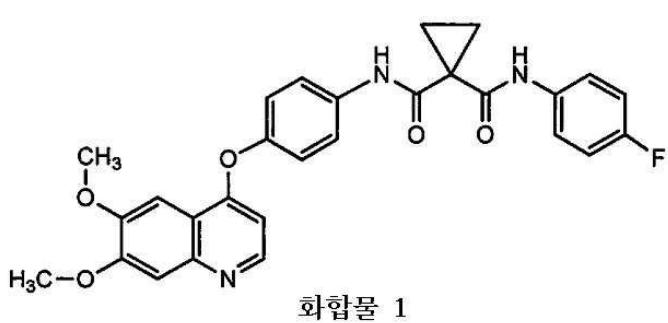
- [0143] 본 발명은 이하의 비제한적인 실시형태들에 의해 더욱 규정된다.
- [0144] 실시형태 1. 프로테아좀 저해제 및 하기 화학식 I에 따른 C-Met의 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 병용물 또는 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물:



- [0145]
- [0146] 식 중,
- [0147] R^1 은 할로이고;
- [0148] R^2 는 할로이며; 그리고
- [0149] Q는 CH 또는 N이다.
- [0150] 실시형태 2. 화학식 I의 C-Met 저해제가 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 청구항 1의 병용물:



- [0151]
- [0152] 실시형태 3. 화학식 I의 C-Met 저해제가 하기 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 청구항 2의 병용물:



- [0153]
- [0154] 실시형태 4. 화합물 1이 약제학적으로 허용 가능한 L-말산염, D-말산염, DL 말산염 또는 이들의 혼합물인, 청구항 1 내지 3의 병용물.
- [0155] 실시형태 5. 프로테아좀 저해제가 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, 카필조립, 보르테조립, 오프로지오립, 익사조립, 마리조립 또는 텔란조립인, 청구항 1 내지 3의 병용물.
- [0156] 실시형태 6. C-Met 저해제가 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 그리고 프로테아좀 저해제

가 보르테조밉인, 청구항 1 내지 3의 병용물.

[0157] 실시형태 7. C-Met 저해제가 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 그리고 프로테아좀 저해제가 카필조밉인, 청구항 1 내지 3의 병용물.

[0158] 실시형태 8. 유효량의 청구항 1 내지 3의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 증식성 장애를 치료하는 방법.

[0159] 실시형태 9. 증식성 장애가 암인, 청구항 10의 방법.

[0160] 실시형태 10. 암이 결장직장암, 결장암, 두경부암, 유방암, 비소세포 폐암, 전립선암, 신장세포 암종, 췌장암, 난소암, 복막암, 직장암, 신장암, 호지킨 림프종, 방광암, 간세포암, 위암, 편평세포암종, 자궁경부암, 자궁암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 다발성 골수종, 고형 종양, 혈액 종양 또는 위장관 간질 종양(GIST)인, 청구항 11의 방법.

[0161] 실시형태 11. 암이 비소세포 폐암, 결장암, 다발성 골수종 또는 두경부암인, 청구항 10의 방법.

[0162] 실시형태 12. 암이 다발성 골수종인, 청구항 11의 방법.

[0163] 실시형태 13. 다발성 골수종이 재발성(relapsed) 또는 불응성(refractory)인, 청구항 12의 방법.

[0164] 실시형태 14. 대상체가 인간인, 청구항 10 내지 13 중 어느 한 항의 방법.

[0165] 실시형태 15. 암을 지닌 대상체를 치료하는 방법으로서, 유효량의 프로테아좀 저해제 및 유효량의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 암은 결장직장암, 결장암, 두경부암, 유방암, 비소세포 폐암, 전립선암, 신장세포 암종, 췌장암, 난소암, 복막암, 직장암, 신장암, 호지킨 림프종, 방광암, 간세포암, 위암, 편평세포암종, 자궁경부암, 자궁암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 다발성 골수종, 고형 종양, 혈액 종양 또는 위장관 간질 종양(GIST)인, 방법.

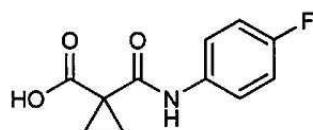
[0166] 실시형태 16. 프로테아좀 저해제가 보르테조밉 또는 카필조밉인, 청구항 15의 방법.

[0167] 실시형태 17. 대상체에서 암 또는 종양 세포의 성장을 저해하는 방법으로서, (a) 상기 세포를 유효량의 청구항 1 및 3에서 규정된 바와 같은 화학식 I, IA의 화합물 또는 화합물 1과 접촉시키는 단계, 및 (b) 상기 세포를 유효량의 프로테아좀 저해제에 노출시키는 단계를 포함하되, 상기 프로테아좀 저해제는 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, 카필조밉, 보르테조밉, 오프로지오밉, 익사조밉, 마리조밉 또는 멜란조밉으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0168] 실시형태 18. 화합물이 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 그리고 프로테아좀 저해제가 보르테조밉 또는 카필조밉인, 청구항 17의 방법.

화합물 1의 제조

[0169] 1-(4-플루오로페닐카바모일)사이클로프로판카복실산(화합물 A-1)의 제조



[0170] 출발하는 1,1-사이클로프로판다이카복실산을 대략 8 용적의 아이소프로필 아세테이트 중 티오닐 클로라이드 (1.05 당량)로 25°C에서 5시간 동안 처리하였다. 얻어진 혼합물을 이어서 아이소프로필 아세테이트(2 용적) 중 4-플루오로아닐린(1.1 당량) 및 트라이에틸아민(1.1 당량)의 용액으로 1시간에 걸쳐서 처리하였다. 생성물 슬러리를 5N NaOH 용액(5 용적)으로 반응 정지시키고, 수성 상을 따라버렸다. 유기 상을 0.5N NaOH 용액(10 용적)으로 추출하고, 염기성 추출물을 헵坦(5 용적)으로 세척하고, 이어서 30% HCl 용액으로 산성화시켜 슬러리를 얻었다. 화합물 A-1을 여과에 의해 단리시켰다.

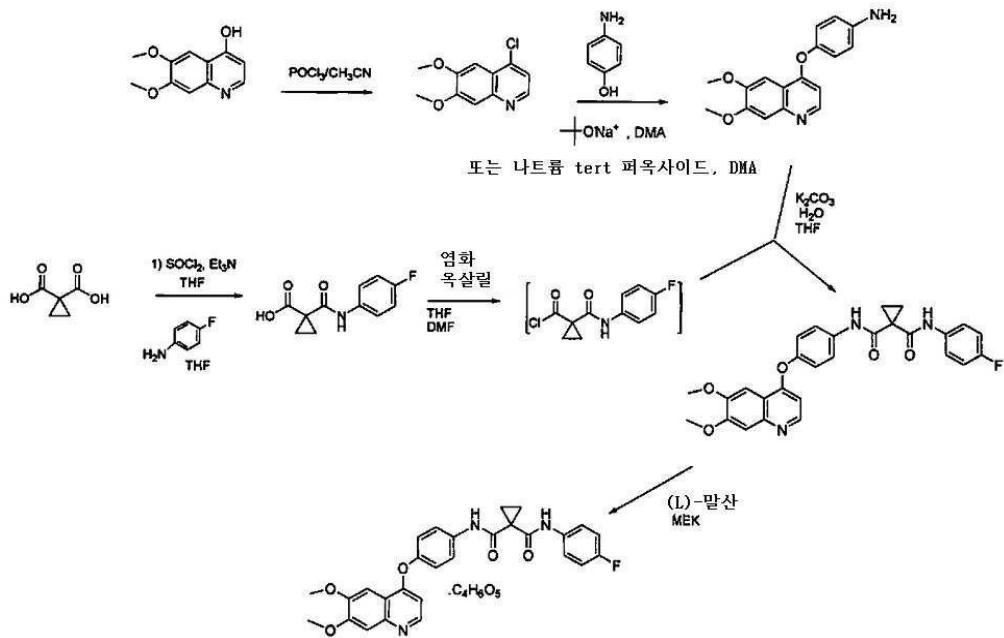
[0171] 화합물 A-1은 1,1-사이클로프로판다이카복실산을 제한 시약으로서 1.00 kg 규모로 제조하여 99.92% 순도(HPLC) 및 100.3% 검정으로 1.32 kg의 화합물 A-1(77% 단리 수율; 84% 질량 밸런스)을 제공하였다.

[0172] N-(4-{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-다이카복스아마이드(화합물 1) 및 이의 (L)-말산염의 제조

[0175] N-(4-{{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-다이카복스아마이드 및 이의 (L)-말산염의 제조를 위하여 이용될 수 있는 합성 경로는 하기 반응식 1에 표시되어 있다.

[0176]

반응식 1

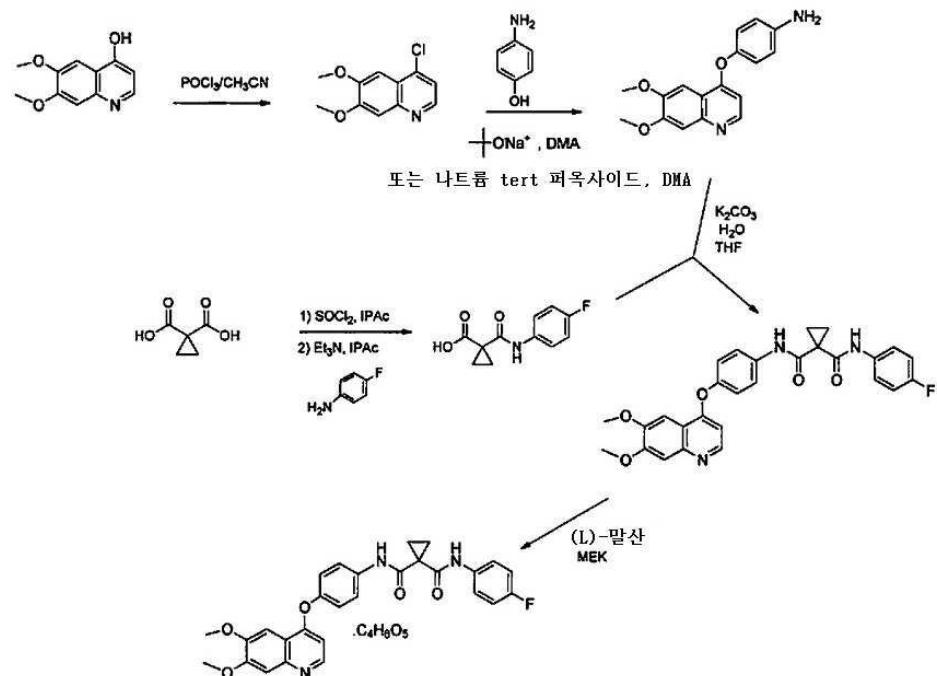


[0177]

[0178] N-(4-{{[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-다이카복스아마이드 및 이의 (L)-말산염의 제조를 위하여 이용될 수 있는 다른 합성 경로는 하기 반응식 2에 표시되어 있다.

[0179]

반응식 2



[0180]

4-클로로-6,7-다이메톡시-퀴놀린의 제조

[0182]

반응기에 6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-올(47.0kg) 및 아세토나이트릴(318.8kg)을 순차 주입하였다. 얻어진 혼합물을 대략 60°C로 가열하고, 옥시염화인(POCl_3 , 130.6kg)을 첨가하였다. POCl_3 의 첨가 후, 반응 혼합물의 온도를 대략 77°C로 승온시켰다. 공정 중 고성능 액체 크로마토그래피[HPLC] 분석에 의해 측정된 바와 같이 3% 미만의 출발 물질이 잔류하는 경우, 이 반응은 완결된 것으로 간주하였다(대략 13시간). 이 반응 혼합물을 대략 2 내지

7°C로 냉각시키고 나서 다이클로로메탄(DCM, 482.8kg), 26% NH₄OH(251.3kg) 및 물(900 ℥)의 냉각 용액으로 반응 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 대략 20 내지 25°C로 가온시키고, 상들을 분액시켰다. 유기 상을 AW 하이플로 수퍼-셀(hyflo super-cel) NF(셀라이트(Celite); 5.4kg)의 층을 통해서 여과시키고, 여과층을 DCM(118.9kg)으로 세척하였다. 유기 상을 합하여 염수(282.9kg)로 세척하고 물(120 ℥)과 혼합하였다. 상들을 분액시키고, 유기 상을 진공 증류에 의해 농축시켜 용매(대략 95 ℥의 잔여 용적)를 제거하였다. DCM(686.5kg)을 유기 상을 수용하는 반응기에 주입하고 진공 증류에 의해 농축시켜 용매(대략 90 ℥의 잔여 용적)를 제거하였다. 메틸 t-부틸 에터(MTBE, 226.0kg)를 이어서 주입하고 이 혼합물의 온도를 -20 내지 -25°C로 조정하고, 2.5시간 동안 유지시켜 고체 석출을 유발하고, 이 석출물을 이어서 여과시키고 n-헵탄(92.0kg)으로 세척하고 필터 상에서 대략 25°C에서 질소 하에 건조시켜 표제의 화합물을(35.6kg)을 제공하였다.

[0183] 4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민의 제조

N,N-다이메틸아세트아마이드(DMA, 184.3kg)에 용해된 4-아미노페놀(24.4kg)을 20 내지 25°C에서 4-클로로-6,7-다이메톡시퀴놀린(35.3kg), 나트륨 t-뷰톡사이드(21.4kg) 및 DMA(167.2kg)를 수용하고 있는 반응기에 주입하였다. 이 혼합물을 이어서 100 내지 105°C로 대략 13시간 동안 가열하였다. 공정 중 HPLC 분석을 이용해서 결정된 바와 같이(2% 미만의 출발 물질이 잔류) 반응이 완결된 것으로 간주된 후에, 반응기 내용물을 15 내지 20°C에서 냉각시키고, 물(사전-냉각됨, 2 내지 7°C, 587 ℥)을 15 내지 30°C 온도를 유지하는 속도로 주입하였다. 얻어진 고체 석출물을 여과시키고, 물(47 ℥)과 DMA(89.1kg)의 혼합물로 세척하고 마지막으로 물(214 ℥)로 세척하였다. 필터 케이크를 이어서 필터 상에서 대략 25°C에서 건조시켜 조질의 4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민(LOD에 기초하여 계산된 59.4kg 습윤품, 검출 한계(이하 "LOD")를 기준으로 계산된 41.6kg 건조품)을 수득하였다. 조질의 4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민을 테트라하이드로퓨란(THF, 211.4kg)과 DMA(108.8kg)의 혼합물 중에서 대략 1시간 동안 환류시키고(대략 75°C) 나서 0 내지 5°C로 냉각시키고, 대략 1시간 동안 숙성시키고, 그 후 고체를 여과시키고, THF(147.6kg)로 세척하고 필터 상에서 대략 25°C에서 진공 하에 건조시켜 4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민(34.0kg)을 수득하였다.

[0185] 4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민의 대안적인 제조

4-클로로-6,7-다이메톡시퀴놀린(34.8kg) 및 4-아미노페놀(30.8kg) 및 나트륨 tert-펜톡사이드(1.8 당량)(88.7kg, THF 중 35 중량 퍼센트)를 반응기에 주입하고 나서 N,N-다이메틸아세트아마이드(DMA, 293.3kg)를 주입하였다. 이 혼합물을 이어서 105 내지 115°C로 대략 9시간 동안 가열하였다. 공정 중 HPLC 분석을 이용해서 결정된 바와 같이(2 퍼센트 미만의 출발 물질 잔류) 반응이 완결된 것으로 간주된 후에, 반응기 내용물을 15 내지 25°C에서 냉각시키고, 온도를 20 내지 30°C로 유지하면서 물(315kg)을 2시간의 기간에 걸쳐서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 20 내지 25°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 조질의 생성물을 여과에 의해 수집하고 88kg의 물과 82.1kg의 DMA의 혼합물로 세척하고 나서 175kg의 물로 세척하였다. 생성물을 필터 드라이어 상에서 53시간 동안 건조시켰다. LOD는 1 퍼센트 w/w 미만을 나타내었다.

[0187] 대안적인 절차에서, 1.6 당량의 나트륨 tert-펜톡사이드를 이용하고, 이 반응 온도를 110 내지 120°C로 상승시켰다. 또한, 냉각 온도를 35 내지 40°C로 상승시키고, 물 첨가의 개시 온도를 35 내지 40°C로 조정하였으며, 이것은 45°C로의 허용된 발열 반응이었다.

[0188] 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카보닐 클로라이드의 제조

염화옥살릴(12.6kg)을 배취 온도가 25°C를 초과하지 않는 속도에서 THF(96.1kg)와 N,N-다이메틸폼아마이드(DMF; 0.23kg)의 혼합물 중 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카복실산(22.8kg)의 용액에 첨가하였다. 이 용액은 추가의 가공처리 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0190] 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카보닐 클로라이드의 대안적인 제조

반응기에 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카복실산(35kg), DMF(344g) 및 THF(175kg)를 주입하였다. 이 반응 혼합물을 12 내지 17°C로 조정하고 나서 이 반응 혼합물에 19.9kg의 염화옥살릴을 1시간의 기간에 걸쳐서 주입하였다. 반응 혼합물을 12 내지 17°C에서 3 내지 8시간 동안 교반하였다. 이 용액은 추가의 가공처리 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0192] 사이클로프로판-1,1-다이카복실산 [4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아마이드 (4-플루오로-페닐)-아마이드의 제조

- [0193] 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카보닐 클로라이드를 함유하는 이전의 단계로부터의 용액을 배취 온도가 30°C를 초과하지 않도록 하는 속도로 THF(245.7kg) 및 물(116ℓ) 중 화합물 4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민(23.5kg) 및 탄산칼륨(31.9kg)의 혼합물에 첨가하였다. 반응이 완결된 경우(대략 20분), 물(653ℓ)을 첨가하였다. 이 혼합물을 20 내지 25°C에서 대략 10시간 동안 교반하여, 생성물의 석출을 유발하였다. 생성물을 여과에 의해 회수하고, THF(68.6kg) 및 물(256ℓ)의 사전 제작된 용액으로 세척하고, 대략 25°C에서 질소 하에 필터 상에서 우선 건조시키고, 진공 하에 대략 45°C에서 건조시켜 표제의 화합물(41.0kg, 38.1kg, LOD에 기초하여 계산됨)을 제공하였다.
- [0194] 사이클로프로판-1,1-다이카복실산 [4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아마이드 (4-플루오로-페닐)-아마이드의 대안적인 제조
- [0195] 반응기에 4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민(35.7kg, 1 당량)에 이어서 THF(412.9kg)를 주입하였다. 이 반응 혼합물에 물(169kg) 중 K_2CO_3 (48.3kg)의 용액을 주입하였다. 위에서 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-사이클로프로판카보닐 클로라이드의 대안적인 제조에서 기재된 산 염화물 용액을 온도를 최소 2시간에 걸쳐서 20 내지 30°C에서 유지하면서 4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐아민을 수용하고 있는 반응기로 옮겼다. 이 반응 혼합물을 최소 3시간 동안 20 내지 25°C에서 교반하였다. 이어서 반응 온도를 30 내지 25°C로 조정하고, 이 혼합물을 교반하였다. 교반을 정지하고, 혼합물의 상들을 분액시켰다. 하부의 수상을 제거하여 따라내었다. 나머지 상부의 유기 상에 물(804kg)을 첨가하였다. 이 반응물을 최소 16시간 동안 15 내지 25°C에서 교반하였다.
- [0196] 생성물이 석출되었고, 여과시키고 물(179kg)과 THF(157.9kg)의 혼합물로 2부분으로 나누어 세척하였다. 조질의 생성물을 진공 하에 적어도 2시간 동안 건조시켰다. 이어서 건조된 생성물을 THF(285.1kg)에 장입하였다. 얻어진 혼탁액을 반응 용기에 옮기고, 이 혼탁액이 맑은(용해된) 용액이 될 때까지(이를 위하여 대략 30분 동안 30 내지 35°C로 가열을 필요로 함) 교반하였다. 이어서 이 용액에 물(456kg)뿐만 아니라, SDAG-1 에탄올(20kg, 에탄올은 2시간에 걸쳐서 메탄올로 변성되었음)을 첨가하였다. 이 혼합물은 적어도 16시간 동안 15 내지 25°C에서 교반하였다. 이 생성물을 여과시키고 물(143kg)과 126.7kg THF(143kg)의 혼합물로 2부분으로 나누어서 세척하였다. 이 생성물을 40°C의 최고 온도 설정점에서 건조시켰다.
- [0197] 대안적인 절차에서, 산 염화물 형성 동안의 반응 온도를 10 내지 15°C로 조정하였다. 재결정화 온도는 15 내지 25°C에서 45 내지 50°C로 1시간 동안 변화시키고, 2시간에 걸쳐서 15 내지 25°C로 냉각시켰다.
- [0198] 사이클로프로판-1,1-다이카복실산 [4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아마이드 (4-플루오로-페닐)-아마이드, 카보잔티닙 (L) 말산염의 제조
- [0199] 사이클로프로판-1,1-다이카복실산 [4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아마이드 (4-플루오로-페닐)-아마이드(13.3kg), L-말산(4.96kg), 메틸 에틸 케톤(MEK; 188.6kg) 및 물(37.3kg)을 반응기에 주입하고, 이 혼합물을 대략 2시간 동안 가열 환류시켰다(대략 74°C). 반응기 온도를 50 내지 55°C로 감소시키고, 이 반응기 내용물을 여과시켰다. 위에서 기재된 이를 순차적인 단계를 사이클로프로판-1,1-다이카복실산 [4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아마이드 (4-플루오로-페닐)-아마이드(13.3kg), L-말산(4.96kg), MEK(198.6kg) 및 물(37.2kg)에서 시작하여 2회 초과로 반복하였다. 합한 여과액을 대략 74°C에서 MEK(1133.2kg)(대략 잔여 용적 711ℓ; $KF \leq 0.5\% w/w$)를 이용해서 대기압에서 공비혼합 방식으로 건조시켰다. 반응기 내용물의 온도는 20 내지 25°C로 저감시키고, 대략 4시간 동안 유지하여 고체 석출을 유발하였으며, 이 석출물을 여과시키고 MEK(448kg)로 세척하고 진공 하에 50°C에서 건조시켜 표제의 화합물(45.5kg)을 제공하였다.
- [0200] 사이클로프로판-1,1-다이카복실산 [4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아마이드 (4-플루오로-페닐)-아마이드, (L) 말산염의 대안적인 제조
- [0201] 사이클로프로판-1,1-다이카복실산 [4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아마이드 (4-플루오로-페닐)-아마이드(47.9kg), L-말산(17.2kg), 메틸 에틸 케톤(658.2kg) 및 물(129.1kg)을 반응기에 주입하고, 이 혼합물을 대략 1 내지 3시간 동안 50 내지 55°C로 가열하고 나서 추가로 4 내지 5시간 동안 55 내지 60°C에서 가열하였다. 이 혼합물은 1mm 카트리지를 통한 여과에 의해 투명하게 되었다. 반응기 온도를 20 내지 25°C로 조정하고 55°C의 최대 재킷 온도에서 558 내지 731ℓ의 용적 범위로 150 내지 200 mm Hg의 진공으로 진공 증발시켰다.
- [0202] 진공 증류를 각각 380kg 및 380.2kg의 메틸 에틸 케톤의 주입으로 2회 초과로 수행하였다. 제3회 증류 후, 메틸 에틸 케톤(159.9kg)을 주입함으로써 배취의 용적을 18 v/w의 사이클로프로판-1,1-다이카복실산 [4-(6,7-다이메

톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아마이드 (4-플루오로-페닐)-아마이드로 조정하여 880 μ 의 총 용적을 제공하였다. 메틸 에틸 케톤(245.7kg)을 조정함으로써 추가의 진공 증류를 수행하였다. 반응 혼합물을 적어도 24시간 동안 20 내지 25°C에서 적절한 교반을 행하였다. 생성물을 여과시키고 메틸 에틸 케톤(415.1kg)으로 3부분으로 나누어서 세척하였다. 생성물을 45°C에서 재킷 온도 설정점으로 진공 하에 건조시켰다.

[0203] 대안적인 절차에서, 물(129.9kg)에 용해시킨 L-밀산(17.7kg)의 용액이 메틸 에틸 케톤(673.3kg) 중 사이클로프로판-1,1-다이카복실산 [4-(6,7-다이메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-페닐]-아마이드 (4-플루오로-페닐)-아마이드(48.7 kg)에 첨가되도록 첨가 수순을 변경하였다.

5TGM1 젖파 다발성 골수종 모델에서의 카보잔티닙 및 보르테조맙에 의한 병용 치료의 효과

카보잔티닙은 MET, VEGFR2, RET, 및 TAM 패밀리 키나제 TYRO3, AXL, 및 MER를 포함하는 티로신 키나제의 저해제이다. 카보잔티닙은 거세-저항성 전립선암 및 골 전이를 가진 기타 고형 종양을 지닌 환자에서 임상적 활성을 보였다. 다발성 골수종(MM)은 두번째로 가장 통상적인 혈액 종양이고 대략 암 사망의 대략 2%를 나타낸다. MM은 골 통증, 복통 및 고칼슘증을 유발하는 다중 용골성 병변의 임상적 홀마크를 가진 단클론성 B-세포(형질세포) 신생물이다. HGF 및 VEGF의 순환 수준은 MM 환자에서 상향조절되고, HGF-MET 신호전달 경로에 의한 형질세포-조글세포 전염의 조절은 이를 환자에서 용해 골질환의 발달에 연루되었다. 따라서 이 연구의 주 목적은 A): 공통유전자성 5TGM1 마우스 MM 모델에서 골병변 및 종양 부하에 대한 카보의 활성을 결정하고(연구 1), 그리고 B): 단독으로 또는 보르테조맙과 병용하여 투약된 경우 이를 마우스의 전체 생존 기간에 대한 카보잔티닙의 영향을 연구하기 위한 것이다(연구 2).

[0206] **시험 화합물 및 비히클.** 카보잔티닙(XL184)은 분말 형태로 엑셀리시스사(Exelixis)로부터 얻는다. 이것은 멸균수에 10 mg/kg 또는 30mg/kg에서 투약을 위하여 1 mg/ml의 농도로 용해시킨다. 투약 용액은 투약 전 1시간 이내에 매일 제조한다. 미용해된 시험 화합물은 데시케이터 내 등과 같은 건조 환경 내에서 주위 온도 또는 실온에서 보관될 것이다. 시험 화합물은 경구 섭식에 의해 매일 투여된다.

[0207] 보르테조맙은 분말 형태로 LC 라보라토리즈사(LC Laboratories)(미국 매사추세츠주의 보스톤사에 소재)로부터 얻었고, EtOH에 용해시킨다. 스톡 용액은 -20°C에서 보존한다. 보르테조맙 투약 용액은 다음과 같은 매일 투약 동안 신선하게 제조한다: EtOH 중 25 mg/ml의 보르테조맙(LC 라보라토리즈사, 미국 매사추세츠주의 보스톤사에 소재)의 25 μ l의 스톡 용액, 그리고 25 μ l의 EtOH를 3.61ml 0.9% NaCl 중에 희석시켜 0.17 mg/ml의 농도를 얻는다. 투약 용적은 3 ml/kg이고, 0.5 mg/kg의 용량이 얻어진다. 보르테조맙은 주 2회 복강내로 투여된다.

[0208] 카보잔티닙 비히클(비히클 1)은 멸균수이고 보르테조맙 비히클(비히클 2)은 0.9% NaCl 중 0.7% EtOH이다.

[0209] **세포 배양액.** 5TGM1 마우스 다발성 골수종 세포는 샌 안토니오에서 텍사스 건강과학센터 대학(Texas Health Science Center)의 분자 의학과로부터 얻었다. 세포 배양은 표준 절차에 따라서 수행한다. 5TGM1 마우스 골수종 세포(PBS 0.1ml 중 2x106개 세포)를 0일째에 마우스의 꼬리 정맥에 접종한다. 세포의 생존성은 접종 전후에 결정될 것이다. 암 세포 접종은 마우스에서 다발성 골수종에 전형적인 골 질환을 발생시킬 것이다.

[0210] **혈액 샘플링.** 혈액 샘플은 암 세포의 접종 전에, 15일, 22일, 35일째에 및 희생 시에 복제 정맥으로 수집될 것이다. 혈청 샘플은 샘플링 1시간 이내에 제작되어 -70°C에서 보관될 것이다. 혈청 파라단백질 IgG2b는 마우스 IgG2b ELISA 정량화 키트(베틸 래보래토리즈사(Bethyl Laboratories Inc.), 미국 텍사스주의 몽고메리시에 소재)를 사용해서 분석될 것이다. 혈청 TRACP 5b 활성 및 PINP 농도는 마우스 TRAP 및 마우스 PINP 키트(IDS, 영국 볼든에 소재)를 사용해서 분석될 것이다.

[0211] **X-선 투과시험.** 골수종 골 질환의 발병은 35일째에 X-선 투과시험에 의해 모니터링된다. 동물은 아이소퓨으로 마취시키고, 픽시트론 디콤 3.0-소프트웨어(Faxitron Dicom 3.0-software)를 사용해서 픽시트론 스페시멘 라디오그라피 시스템(Specimen Radiographic System) MX-20 D12(픽시트론사(Faxitron Corp.), 미국 일리노이주에 소재)으로 복와위에서 x-레이를 찍는다. 동물 당 적어도 하나의 방사선 투파사진(두 뒷다리)을 각 x-레이 사례마다 찍을 것이다(31 kV, 10초, 2배 확대). 뒷다리에서의 병변수 및 병변 면적은 메타모르프(MetaMorph) 이미지 분석 소프트웨어로 이미지로부터 결정되 것이다.

[0212] **통계학적 분석.** 통계학적 분석은 통계 소프트웨어 R(버전 2.14.0 또는 보다 최신, www.r-project.org) 또는 오리진프로(OriginPro)(버전 8.6 또는 보다 최신, 오리진랩사(OriginLab), 미국 매사추세츠주의 노샘프턴시에 소재)로 수행될 것이다. 각 파라미터의 평균 및 표준 편차가 결정될 것이다. 모든 통계학적 분석은 양측 검정(two-sided tests)으로서 수행될 것이다. 변량의 통상의 분포 및 균질성은 추가의 분석 전에 확인될 것이다. 이를 가정을 위배할 경우에, 로그 변환 또는 기타 적절한 변환(예컨대, 제곱근, 역수)이 적용될 것이다. 가정이

그대로 또는 변환 후에 충족된다면, 군 간에 얻어진 값들이 통계학적으로 다른지($p<0.05$)의 여부를 평가하기 위하여 일원배치 분산분석(One-way ANOVA)이 종말점 파라미터에 대해서 사용되고 나서, 대조군에 대한 비교용의 터키 시험을 수행할 것이다. 가정이 위에서 기재된 변환 후에도 충족되지 않으면, 랭크-변환이 적용될 것이고, 비모수 크루카이-발리스 시험(Kruskal-Wallis test)에 이어서 만-위트니 U-시험(Mann-Whitney U-test)이 사용될 것이다. 선형 혼합 효과 모델이 생화학 마커와 같은 반복된 측정을 위하여 사용될 것이다.

[0213] **방법.** 암컷 C57BL/KaLwRij 마우스를 등가 평균 체중을 가진 치료군($n =$ 군당 15)에 할당하였다. 4개의 실험군이 2가지 연구의 각각에서 사용되었다: 비히를 대조군, 및 단일 제제인 보르테조 mip(0.5 mg/kg ip 1주 2회) 또는 카보잔티닙(10 mg/kg, PO QD)을 입수받는 군. 연구 1은 또한 더 높은 용량의 카보잔티닙군(30 mg/kg, PO QD)을 포함하고, 연구 2는 병용군, 즉, 보르테조 mip(0.5 mg/kg ip 1주 2회) + 카보잔티닙(10 mg/kg, PO QD)을 포함하였다. 연구 2에서, 각 단일 제제군은 또한 적절한 경로 및 스케줄을 통해서 교호 단일-제제군으로부터 비히를 입수하였다.

[0214] 0일째에, 동물에게는 5TGM1 마우스 골수종 세포를 IV 투여에 의해 접종한다. 투약은 1일째에 시작하였고, 35일(연구 1) 또는 70일(연구 2)에 안락사시킬 때까지 계속되었다. 체중은 1주 2회 결정되고, 혈액 샘플은 파라단백질(IgG2b) 및 TRACP 5b의 분석을 위하여 -1, 15, 22 및 34일째에 수집하였다. 연구 1에서, 용골 병변의 발병이 연구의 말기에 방사선촬영에 의해 검출되었다. 동물은 인도적 종료 시점(즉, 대마비)에 대한 실험의 종료 전에 안락사시켰다. 동물은 연구 1에서의 실험의 종료 4일 이내에 안락사시킨 동물이 분석에 포함되었다.

[0215] **결과.** 연구 1에서, 보르테조 mip은 혈청 IgG2b 수준을 저감시켰고, 연조직 병변의 빈도를 감소시켰지만, 골 보호 특성을 보이지 않는다. 카보잔티닙은 골 보호 효과를 나타내었다: 용골성 병변의 평균 및 합계 면적은 30 mg/kg 용량에서 저감되었고, 혈청 TRACP 5b 값 및 종양-골 계면에서의 과골 세포 계수치가 10 및 30 mg/kg 용량 둘 다에서 저감되었다. 상대적 골 면적은 조직형태계측에 따라서 대조군과 다르지 않았다. 혈청 IgG2b의 상승은 두 카보잔티닙-치료군에서 비히를 대조군보다 조기에 시작되었지만, 희생 시에 상대 IgG2b에서 유의차는 관찰되지 않았다. 카보잔티닙은 골에서 고저성 종양 면적을 용량 의존적으로 증가시켰으며, 이는 IgG2b의 상승이 형질 세포의 용해에 기인될 수 있었을 가능성을 나타낸다. 카보잔티닙의 두 용량은 연조직 병변의 빈도를 감소시켰다.

[0216] 연구 2에서, 중앙 생존 기간은 도 1에 나타낸 바와 같이 36일(비히), 43일(보르테조 mip), 48일(카보잔티닙), 및 55일(카보잔티닙+보르테조 mip)이었다. 비히를과 비교된 전체 생존기간(overall survival: OS)의 연장은 카보잔티닙 군에 대해서 통계학적으로 유의하였지만, 보르테조 mip 군에 대해서는 그렇지 않았다. 병용 군에서의 OS의 연장은 보르테조 mip 단독에 비해서 유의하였지만, 카보잔티닙 단독과 비교할 경우에는 그렇지 않았다.

[0217] **결론.** 카보잔티닙은 MM의 이 젖과 모델에서의 골-보호 효과와 항종양 효과 둘 다를 나타내었다. 또한, 전체 생존기간의 통계학적으로-유의한 연장이 단일 제제인 카보잔티닙에서 그리고 카보잔티닙+보르테조 mip의 조합에서 관찰되었다. 이상의 결과에 기초하여, 다발성 골수종에서의 카보잔티닙의 단독 또는 다른 제제와 조합한 추가의 연구가 보장된다.

[0218] 앞서 언급한 개시내용은 명확성 및 이해의 목적을 위해 예시 및 예로서 일부 상세하게 기재되었다. 본 발명은 다양한 구체적이고 바람직한 실시형태 및 기법을 참조로 하여 기재되었다. 그러나, 본 발명의 정신과 범주 내에 유지된 상태에서 다수의 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 변화 및 변형은 첨부하는 청구범위의 범주 내에서 실행될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 상기 기재는 예시적이며, 제한적이지 않은 것으로 의도된다는 것이 이해되어야 한다. 그러므로, 본 발명의 범위는 상기 기재를 참조하지 않고 결정되어야 하지만, 대신에 이러한 청구범위에 부여되는 등가물의 전체 범위와 함께 이하에 첨부하는 청구범위를 참조로 하여 결정되어야 한다.

도면

도면1

