



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0034209  
(43) 공개일자 2015년04월02일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <b>A61K 31/336</b> (2006.01) <b>A61K 31/047</b> (2006.01)<br/> <b>A61K 38/12</b> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <b>A61K 31/336</b> (2013.01)<br/> <b>A61K 31/047</b> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7002161<br/> (22) 출원일자(국제) 2013년06월24일<br/> 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년01월26일<br/> (86) 국제출원번호 PCT/US2013/047320<br/> (87) 국제공개번호 WO 2014/004376<br/> 국제공개일자 2014년01월03일</p> <p>(30) 우선권주장<br/> 61/664,279 2012년06월26일 미국(US)<br/> 61/824,672 2013년05월17일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>텔 마 파마슈티컬스 인코포레이티드</b><br/> 캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이5제트 1케이5 밴쿠버 웨스트 브로드웨이 999 스위트 720</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>브라운, 데니스 엠.</b><br/> 미국 캘리포니아 94025 멘로 파크 스위트 알 에디슨 웨이 3475<br/> <b>바차, 제프리 에이.</b><br/> 캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이5티 4티5 밴쿠버 스위트 115 텔 마 파마슈티컬스 씨/오<br/> <b>가너, 윌리엄 제이.</b><br/> 미국 캘리포니아 94109 샌프란시스코 #102 잭슨 스트리트 1701</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>박장원</b></p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 209 항

(54) 발명의 명칭 **디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디브로모둘시톨, 또는 그의 유사체 또는 유도체를 이용하여 유전학적 다형성이 있는 환자에 있어서 티로신-키나아제-억제제 내성 악성종양, AHI1 조절곤란 또는 돌연변이를 치료하는 방법**

(57) 요약

티미딘키나아제 억제제의 활성을 차단하는 생식세포 결실 다형성을 갖는 대상자에서 종양 세포의 세포자멸사를 촉발하거나 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란을 갖는 대상자의 악성종양의 치료에 적합한 방법 및 조성물이 개시된다. 이 방법들은 알킬화 핵시톨 유도체 예컨대 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체를 이용한다. 조성물은 그러한 알킬화 핵시톨 유도체들을 포함할 수 있다. 이 방법은 또한 BH3 미메틱의 투여를 더 포함할 수 있으며, 조성물은 BH3 미메틱을 더 포함할 수 있다. *AHI1* 유전자의 조절곤란을 겪는 대상자에서, 이 방법은, *AHI1* 유전자 또는 AHI1 단백질의 발현 또는 활성을 조절하는 물질을 투여하는 것을 더 포함할 수 있으며, 조성물은 그러한 물질을 더 포함할 수 있다.

(52) CPC특허분류

**A61K 38/12** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(1) 적어도 하나의 티로신 키나아제 억제제 (TKI)의 표적인 단백질을 코딩하는 유전자에서의 적어도 하나의 돌연변이; 또는 (2) 적어도 하나의 TKI의 치료적 효과에 대해 내성을 부여하는 생성물을 코딩하는 야생형 또는 돌연변이 상태의 적어도 하나의 부가적인 유전자의 존재에 기인하는, 적어도 하나의 티로신 키나아제 억제제에 대한 내성으로 특징지어지는 악성 종양의 치료방법으로서, 상기 방법은 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어지는 것인 악성종양의 치료방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 적어도 하나의 TKI의 치료 효과에 내성을 부여하는 야생형 또는 돌연변이 상태의 부가적인 유전자는 *AHI-1*인 것인 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, *AHI-1* 유전자는 프로바이러스 삽입의 결과로 돌연변이된 것인 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 적어도 하나의 TKI에 대한 내성은 TKIs의 표적인 BCR-ABL 융합 단백질의 일부인 ABL1 단백질의 키나아제 도메인에서의 돌연변이에 기인하는 것인 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 알킬화 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 알킬화 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨 및 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 알킬화 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨인 방법.

#### 청구항 8

제5항에 있어서, 알킬화 핵시톨 유도체는 디아세틸디안하이드로갈락티톨 및 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 알킬화 핵시톨 유도체는 디아세틸디안하이드로갈락티톨인 것인 방법.

#### 청구항 10

제5항에 있어서, 알킬화 핵시톨 유도체는 디브로모둘시톨 및 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 알킬화 핵시톨 유도체는 디브로모둘시톨인 것인 방법.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, BH3 미메틱은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (a) 펩타이드;
- (b) 변형된 펩타이드;
- (c) 터피리딘계 펩티도미메틱;
- (d) 테레프탈아미드계 펩티도미메틱;
- (e) 벤조일우레아계 펩티도미메틱;
- (f) 오바토클락스;
- (g) TW37;
- (h) TW37의 유사체 또는 유도체;
- (i) (-) 고시폴;
- (j) 고시폴 유도체;
- (k) 이속사졸리딘 유도체;
- (l) A-385358;
- (m) A-385358의 유사체 또는 유도체;
- (n) ABT-737;
- (o) ABT-737의 유사체 또는 유도체;
- (p) ABT-263;
- (q) ABT-263의 유사체 또는 유도체;
- (r) TM-1206; 및
- (s) TM-1206의 유사체 또는 유도체.

#### 청구항 14

제12항에 있어서, BH3 미메틱은 BH3 미메틱과 BH3에 대한 결합 파트너 상의 소수성 그루브 간에 결합이 일어나는 BH3 미메틱인 것인 방법.

#### 청구항 15

제12항에 있어서, BH3 미메틱은 나선 구조 또는 결합 파트너 상에 위치하는 소수성 그루브에 대한 결합 시 결합 파트너에 의해 나선 구조와 동등한 것으로 보이는 보이는 구조를 채택하는 BH3 미메틱인 것인 방법.

#### 청구항 16

제12항에 있어서, BH3 미메틱은 BH3에 대한 결합 파트너 상의 4개의 소수성 포켓에서 상호반응하는 i, i + 3, i + 7, 및 i + 11의 간격을 갖는 소수성 아미노산 잔기들을 갖는 BH3 미메틱인 것인 방법.

#### 청구항 17

제1항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 티로신 키나아제 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 JAK2 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 티로신 키나아제 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 21**

제19항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 22**

제1항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 STAT5 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 티로신 키나아제 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 24**

제22항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 25**

제1항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 Src 키나아제 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 티로신 키나아제 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 27**

제25항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 28**

제1항에 있어서, 악성종양의 치료를 위해 대상자에게 치료적 유효량의 키나아제 억제제들의 조합을 투여하는 단계를 더 포함하는 방법으로서: 상기 키나아제 억제제의 조합은 (1) JAK2 억제제와 STAT5 억제제; (2) JAK2 억제제와 Src 억제제; (3) STAT5 억제제와 Src 억제제; 및 (4) JAK2 억제제, STAT5 억제제, 및 Src 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 조합인 것인 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 티로신 키나아제 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 30**

제28항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 31**

티미딘키나아제 억제제 (TKIs)에 대해 내성을 부여하는 생식세포 결실 다형성이 있는, 악성종양을 앓는 대상자에 있어서 악성종양을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 악성종양 치료를 위해 대상자에게 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하

이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 악성종양은 만성 골수성 백혈병(CML)인 방법.

**청구항 33**

제31항에 있어서, 악성종양은 비소세포 폐암종(NSCLC)인 방법.

**청구항 34**

제31항에 있어서, 악성종양 삼중-음성 유방암인 방법.

**청구항 35**

제3항에 있어서, 치료제는 디안하이드로갈락티톨 및 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 치료제는 디안하이드로갈락티톨인 방법.

**청구항 37**

제35항에 있어서, 치료제는 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체인 방법.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체는: (i) 디안하이드로갈락티톨의 2개의 히드록실기들의 1개 또는 2개 모두의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디안하이드로갈락티톨의 유도체; (ii) 2개의 에폭사이드 고리에 부착된 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디안하이드로갈락티톨의 유도체; (iii) 디안하이드로갈락티톨 내에 존재하며 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 메틸기가  $C_2-C_6$  저급 알킬에 의해 대체된 디안하이드로갈락티톨의 유도체; (iv) 디안하이드로갈락티톨 내에 존재하는 메틸기를 하나 또는 두 개 모두 가지며 상기 메틸기는 메틸기의 수소를 할로기로 대체함으로써 할로기에 의해 치환된 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 것인 디안하이드로갈락티톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 디안하이드로갈락티톨의 유도체인 것인 방법.

**청구항 39**

제31항에 있어서, 치료제는 디아세틸디안하이드로갈락티톨 및 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 치료제는 디아세틸디안하이드로갈락티톨인 방법.

**청구항 41**

제38항에 있어서, 치료제는 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체인 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체는: (i) 아세틸 모이어티의 일부인 하나 또는 두개 모두의 메틸기가  $C_2-C_6$  저급 알킬에 의해 대체된 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체; (ii) 에폭사이드 고리에 부착된 1개 또는 2개 모두의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체; (iii)  $C_2-C_6$  저급 알킬에 의해 대체된 아세틸기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 메틸기를 하나 또는 두 개 모두 갖는 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체; 및 (iv) 메틸기의 수소가 할로기에 의해 대체됨으로써 할로기에 의해 치환된 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 메틸기를 하나 또는 두개 모두

갖는 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 43**

제31항에 있어서, 치료제는 디브로모둘시톨 및 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 치료제는 디브로모둘시톨인 방법.

**청구항 45**

제43항에 있어서, 치료제는 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체인 방법.

**청구항 46**

제45항에 있어서, 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체는: (i) 하나 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디브로모둘시톨의 유도체; 및 (ii) 하나 또는 두개 모두의 브로모기가 클로로, 플루오로, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 다른 할로기에 의해 대체된 것인 디브로모둘시톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 47**

제31항에 있어서, 악성종양에 걸린 대상자가 TKIs에 내성을 부여하는 생식세포 결실 다형성을 갖는지 여부를 확인하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 악성종양에 걸린 대상자가 TKIs에 내성을 부여하는 생식세포 결실 다형성을 갖는지 여부를 확인하는 단계는 DNA-페어드 엔드 태그(DNA-PET) 분석법에 의해 수행되는 것인 방법.

**청구항 49**

제31항에 있어서, 생식세포 DNA 결실 다형성은 *BIM* 유전자 내에 위치하는 2903 bp의 생식세포 DNA 결실 다형성인 것인 방법.

**청구항 50**

제49항에 있어서, 생식세포 DNA 결실 다형성은 BH3 도메인을 결여하는 BIM 단백질의 이소폼들의 발현을 유도하고 이에 따라 세포자멸사의 유도가 억제되는 스플라이싱 변이를 일으키는 것인 방법.

**청구항 51**

제31항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 52**

제51항에 있어서, BH3 미메틱은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (a) 펩타이드;
- (b) 변형된 펩타이드;
- (c) 터피리딘계 펩티도미메틱;
- (d) 테레프탈아미드계 펩티도미메틱;
- (e) 벤조일우레아계 펩티도미메틱;
- (f) 오바토클락스;
- (g) TW37;

- (h) TW37의 유사체 또는 유도체;
- (i) (-) 고시폴;
- (j) 고시폴 유도체;
- (k) 이속사졸리딘 유도체;
- (l) A-385358;
- (m) A-385358의 유사체 또는 유도체;
- (n) ABT-737;
- (o) ABT-737의 유사체 또는 유도체;
- (p) ABT-263;
- (q) ABT-263의 유사체 또는 유도체;
- (r) TM-1206; 및
- (s) TM-1206의 유사체 또는 유도체.

#### 청구항 53

제51항에 있어서, BH3 미메틱은 BH3 미메틱과 BH3에 대한 결합 파트너 상의 소수성 그루브 간에 결합이 일어나는 BH3 미메틱인 것인 방법.

#### 청구항 54

제51항에 있어서, BH3 미메틱은 나선 구조 또는 결합 파트너 상에 위치하는 소수성 그루브에 대한 결합 시 결합 파트너에 의해 나선 구조와 동등한 것으로 보이는 보이는 구조를 채택하는 BH3 미메틱인 것인 방법.

#### 청구항 55

제51항에 있어서, BH3 미메틱은 BH3에 대한 결합 파트너 상의 4개의 소수성 포켓에서 상호반응하는  $i$ ,  $i + 3$ ,  $i + 7$ , 및  $i + 11$ 의 간격을 갖는 소수성 아미노산 잔기들을 갖는 BH3 미메틱인 것인 방법.

#### 청구항 56

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 펩타이드인 방법.

#### 청구항 57

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 변형된 펩타이드인 방법.

#### 청구항 58

제57항에 있어서, 변형된 펩타이드는 스테이플형 BID BH3 헬릭스인 방법.

#### 청구항 59

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 is 터피리딘계 펩티도미메틱인 방법.

#### 청구항 60

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 테레프탈아미드계 펩티도미메틱인 방법.

#### 청구항 61

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 벤조일우레아계 펩티도미메틱인 방법.

#### 청구항 62



제52항에 있어서, BH3 미메틱은 오바토클락스인 방법.

**청구항 63**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 TW37인 방법.

**청구항 64**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 TW-37의 유사체 또는 유도체인 방법.

**청구항 65**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 (-) 고시폴인 방법.

**청구항 66**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 고시폴 유도체인 방법.

**청구항 67**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 A-385358인 방법.

**청구항 68**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 A-385358의 유사체 또는 유도체인 방법.

**청구항 69**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 ABT-737인 방법.

**청구항 70**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 ABT-737의 유사체 또는 유도체인 방법.

**청구항 71**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 ABT-263인 방법.

**청구항 72**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 ABT-737의 유사체 또는 유도체인 방법.

**청구항 73**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 TM-1206인 방법.

**청구항 74**

제52항에 있어서, BH3 미메틱은 TM-1206의 유사체 또는 유도체인 방법.

**청구항 75**

제51항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 티로신 키나아제 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 76**

제75항에 있어서, 티로신 키나아제 억제제는 이마티닙, 보수티닙, 닐로티닙, 및 다사티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 77**

제76항에 있어서, 티로신 키나아제 억제제는 이마티닙인 방법.

#### 청구항 78

제76항에 있어서, 티로신 키나아제 억제제는 엘로티닙, 아파티닙, 및 다코미티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 79

제51항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 JAK2 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 80

제79항에 있어서, JAK2 억제제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법: (E)-N-벤질-2-시아노-3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴아미드 (AG490), 록소티닙, 토파시티닙, 토파시티닙 시트레이트, N-3차-부틸-3-(5-메틸-2-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤젠술폰아미드 (TG-101348), (S)-5-클로로-N-2-(1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸)-N-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민 (AZD1480), N-(시아노메틸)-4-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)피리미딘-4-일)벤즈아미드 (CYT387), 바리시티닙, (S,E)-3-(6-브로모피리딘-2-일)-2-시아노-N-(1-페닐에틸)아크릴아미드 (WP1066), S-록솔리티닙, N-3차-부틸-3-(5-메틸-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤젠술폰아미드 (TG101209), N-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)페닐]-8-[4-(메틸술폰)페닐]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-아민 (CEP33779), 8-(3,5-디플루오로-4-(모르폴리노메틸)페닐)-2-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴놀살린 (NVP-BSK805), (S)-5-플루오로-2-(1-(4-플루오로페닐)에틸아미노)-6-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)니코티노니트릴 (AZ 960), 3-(4-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-N-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)-8-(모르폴리노메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (LY2784544), 1-시클로프로필-3-(3-(5-(모르폴리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)우레아 (AT9283), 파크리티닙(SB1518), (S)-N-(4-(2-((4-모르폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)페닐)피롤리딘-2-카르복사미드 (XL019), 및 N-3차-부틸-3-(5-메틸-2-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤젠술폰아미드 (TG101348).

#### 청구항 81

제51항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 STAT5 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 82

제81항에 있어서, STAT5 억제제는 N'-((4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸렌)니코티노히드라지드 및 피모자이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 83

제51항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 Src 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 84

제83항에 있어서, Src 억제제는 다사티닙, 사라카티닙, 보수티닙, N-벤질-2-(5-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피리딘-2-일)아세트아미드 (KX2-391), CGP76030, 및 4-메틸-3-(1-메틸-6-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드 (NVP-BHG712)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 85

제51항에 있어서, 대상자에게, 1) JAK2 억제제와 STAT5 억제제; (2) JAK2 억제제와 Src 억제제; (3) STAT5 억제제와 Src 억제제; 및 (4) JAK2 억제제, STAT5 억제제, 및 Src 억제제의 치료적 유효량의 조합을 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 86

TKI 치료에 내성을 부여하는 생식세포 결실 다형성에 대한 조합 스크리닝 방법으로서, 만일 생식세포 결실 다형성이 존재하는 것으로 밝혀지면, 대상자에 있어서 TKI에 내성인 악성종양의 치료는:

- (a) 악성종양을 앓는 대상자에 있어서 생식세포 결실 다형성에 대해 스크리닝하는 단계;

및

(b) 만일 악성종양을 앓는 대상자에서 생식세포 결실 다형성이 존재하면, 악성종양 치료를 위해 대상자에게 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료제의 치료적 유효량을 투여하는 단계

를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 87

제86항에 있어서, TKI 치료에 내성을 부여하는 생식세포 결실 다형성은 *BIM* 유전자 내에 위치하는 2903 bp의 결실인 것인 방법.

#### 청구항 88

제86항에 있어서, 생식세포 생식세포 다형성은 BH3 도메인을 결여하는 BIM 단백질의 이소폼들의 발현을 유도하고 이에 따라 세포자멸사의 유도가 억제되는 스플라이싱 변이를 일으키는 것인 방법.

#### 청구항 89

제86항에 있어서, 악성종양에 걸린 대상자에 있어서 생식세포 결실 다형성을 갖는지 여부를 스크리닝하는 단계는 DNA-페어드 엔드 태그(DNA-PET) 분석법에 의해 수행되는 것인 방법.

#### 청구항 90

제86항에 있어서, 악성종양은 만성 골수성 백혈병 (CML)인 방법.

#### 청구항 91

제86항에 있어서, 악성종양은 비소세포 폐암종 (NSCLC)인 방법.

#### 청구항 92

제86항에 있어서, 악성종양은 삼중-음성 유방암인 방법.

#### 청구항 93

제86항에 있어서, 치료제는 디안하이드로갈락티톨 및 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 94

제93항에 있어서, 치료제는 디안하이드로갈락티톨인 방법.

#### 청구항 95

제86항에 있어서, 치료제는디아세틸디안하이드로갈락티톨 및 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 96

제95항에 있어서, 치료제는 디아세틸디안하이드로갈락티톨인 방법.

#### 청구항 97

제86항에 있어서, 치료제는 디브로모둘시톨 및 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 98

제97항에 있어서, 치료제는 디브로모둘시톨인 방법.

**청구항 99**

제86항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 100**

제99항에 있어서, BH3 미메틱은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (a) 펩타이드;
- (b) 변형된 펩타이드;
- (c) 터피리딘계 펩티도미메틱;
- (d) 테레프탈아미드계 펩티도미메틱;
- (e) 벤조일우레아계 펩티도미메틱;
- (f) 오바토클락스;
- (g) TW37;
- (h) TW37의 유사체 또는 유도체;
- (i) (-) 고시폴;
- (j) 고시폴 유도체;
- (k) 이속사졸리딘 유도체;
- (l) A-385358;
- (m) A-385358의 유사체 또는 유도체;
- (n) ABT-737;
- (o) ABT-737의 유사체 또는 유도체;
- (p) ABT-263;
- (q) ABT-263의 유사체 또는 유도체;
- (r) TM-1206; 및
- (s) TM-1206의 유사체 또는 유도체.

**청구항 101**

제99항에 있어서, BH3 미메틱은 BH3 미메틱과 BH3에 대한 결합 파트너 상의 소수성 그루브 간에 결합이 일어나는 BH3 미메틱인 것인 방법.

**청구항 102**

제99항에 있어서, BH3 미메틱은 나선 구조 또는 결합 파트너 상에 위치하는 소수성 그루브에 대한 결합 시 결합 파트너에 의해 나선 구조와 동등한 것으로 보이는 보이는 구조를 채택하는 BH3 미메틱인 것인 방법.

**청구항 103**

제99항에 있어서, BH3 미메틱은 BH3에 대한 결합 파트너 상의 4개의 소수성 포켓에서 상호반응하는  $i$ ,  $i + 3$ ,  $i + 7$ , 및  $i + 11$ 의 간격을 갖는 소수성 아미노산 잔기들을 갖는 BH3 미메틱인 것인 방법.

**청구항 104**

제100항에 있어서, BH3 미메틱은 ABT-737인 방법.

**청구항 105**

제86항에 있어서, 대상자에게 치료적 유효량의 티로신 키나아제 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 106**

제105항에 있어서, 티로신 키나아제 억제제는 이마티닙, 보수티닙, 닐로티닙, 및 다사티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 107**

제106항에 있어서, 티로신 키나아제 억제제는 이마티닙인 방법.

**청구항 108**

제105항에 있어서, 티로신 키나아제 억제제는 엘로티닙, 아파티닙, 및 다코미티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 109**

*AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성질환을 앓는 대상자에서 악성종양을 치료하기 위한 치료방법으로서, 상기 방법은 악성종양의 치료를 위해 대상자에게 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모돌시톨, 및 디브로모돌시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어지는 군으로부터 선택된 치료제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 110**

제109항에 있어서, 악성종양은 만성 골수성 백혈병인 방법.

**청구항 111**

제109항에 있어서, 치료제는 디안하이드로갈락티톨 및 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 112**

제111항에 있어서, 치료제는 디안하이드로갈락티톨인 방법.

**청구항 113**

제109항에 있어서, 치료제는 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체인 방법.

**청구항 114**

제113항에 있어서, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체는: (i) 디안하이드로갈락티톨의 2개의 히드록실기들의 1개 또는 2개 모두의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디안하이드로갈락티톨의 유도체; (ii) 2개의 에폭사이드 고리에 부착된 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디안하이드로갈락티톨의 유도체; (iii) 디안하이드로갈락티톨 내에 존재하며 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 메틸기가 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 저급 알킬에 의해 대체된 디안하이드로갈락티톨의 유도체; (iv) 디안하이드로갈락티톨 내에 존재하는 메틸기를 하나 또는 두 개 모두 가지며 상기 메틸기는 메틸기의 수소를 할로기로 대체함으로써 할로기에 의해 치환된 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 것인 디안하이드로갈락티톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 디안하이드로갈락티톨의 유도체인 것인 방법.

**청구항 115**

제109항에 있어서, 치료제는 디아세틸디안하이드로갈락티톨 및 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 116**

제115항에 있어서, 치료제는 디아세틸디안하이드로갈락티톨인 방법.

#### 청구항 117

제115항에 있어서, 치료제는 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체인 방법.

#### 청구항 118

제117항에 있어서, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체는: (i) 아세틸 모이어티의 일 부인 하나 또는 두개 모두의 메틸기가  $C_2-C_6$  저급 알킬에 의해 대체된 디아세틸디안하이드로갈 락티톨의 유도체; (ii) 에폭사이드 고리에 부착된 1개 또는 2개 모두의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디아세틸디안하이드로갈 락티톨의 유도체; (iii)  $C_2-C_6$  저급 알킬에 의해 대체된 아세틸기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 메틸기를 하 나 또는 두 개 모두 갖는 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체; 및 (iv) 메틸기의 수소가 할로기에 의해 대 체됨으로써 할로기에 의해 치환된 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 메틸기를 하나 또는 두개 모두 갖는 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 119

제109항에 있어서, 치료제는 디브로모둘시톨 및 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으 로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 120

제119항에 있어서, 치료제는 디브로모둘시톨인 방법.

#### 청구항 121

제119항에 있어서, 치료제는 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체인 방법.

#### 청구항 122

제121항에 있어서, 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체는: (i) 하나 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디브로모둘시톨의 유도체; 및 (ii) 하나 또는 두개 모두의 브로모기가 클로로, 플루오로, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 다른 할로기에 의해 대체된 것인 디브로모둘시톨의 유도체로 이루어진 군으 로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 123

제109항에 있어서, *AHI1* 유전자 또는 *AHI1* 단백질의 발현 또는 활성을 조절하는 물질의 치료적 유효량 을 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 124

제123항에 있어서, *AHI1* 유전자 또는 *AHI1* 단백질의 발현 또는 활성을 조절하는 물질은 *AHI1* 유 전자의 발현을 조절하는 물질인 방법.

#### 청구항 125

제124항에 있어서, *AHI1* 유전자의 발현을 조절하는 물질은 전사 수준에서 *AHI1* 유전자의 발현을 조절하 는 것인 방법.

#### 청구항 126

제124항에 있어서, *AHI1* 유전자의 발현을 조절하는 물질은 번역 수준에서 *AHI1* 유전자의 발현을 조절하 는 것인 방법.

#### 청구항 127

제125항에 있어서, 전사 수준에서 *AHI1* 유전자의 발현을 조절하는 물질은 짧은 간섭 RNA (siRNA), 마이 크로RNA (miRNA), 및 합성 헤어핀 RNA (shRNA), 안티센스 핵산, 및 상보적 DNA (cDNA)로 이루어진 군으로부터

선택되는 것인 방법.

#### 청구항 128

제127항에 있어서, 전사 수준에서 *AHI1* 유전자의 발현을 조절하는 물질은 siRNA인 방법.

#### 청구항 129

제123항에 있어서, *AHI1* 유전자 또는 AHI1 단백질의 발현 또는 활성을 조절하는 물질은 AHI1 단백질의 활성을 억제하는 물질인 것인 방법.

#### 청구항 130

제129항에 있어서, AHI1 단백질의 활성을 억제하는 물질은 AHI1 단백질에 특이적으로 결합하는 항체인 것인 방법.

#### 청구항 131

제129항에 있어서, AHI1 단백질의 활성을 억제하는 물질은 AHI1 단백질에 대한 수용체에 결합하는 항체인 것인 방법.

#### 청구항 132

제129항에 있어서, AHI1 단백질의 활성을 억제하는 물질은 AHI1 단백질에 특이적으로 결합하는 수용체의 길항제인 것인 방법.

#### 청구항 133

제129항에 있어서, *AHI1* 유전자 또는 AHI1 단백질의 발현 또는 활성을 조절하는 물질은 *AHI1* 유전자 프로모터 내에 결합 자리를 갖는 전사 인자를 억제하는 물질인 것인 방법.

#### 청구항 134

제133항에 있어서, *AHI1* 유전자 프로모터 내에 결합 자리를 갖는 전사 인자는 RFX1, POU2F1, POU2F1a, Nkx2-5, Evi-1, 및 RSRFC4로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 135

TKI-내성 악성종양의 치료 및 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양으로부터 선택된 악성종양의 치료에 있어서 알킬화 핵시톨 유도체의 투여 효능을 증가시키고 및/또는 부작용을 경감시키는 방법으로서 상기 방법은:

(1) TKI-내성 악성종양의 치료 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료를 위해 알킬화 핵시톨 유도체의 투여 효능 개선 및/또는 부작용 발생과 연관된 적어도 하나의 인자 또는 변수를 동정하는 단계; 및

(2) TKI-내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 투여 효능 개선 및/또는 부작용을 경감시키기 위한 인자 또는 변수를 변형시키는 단계

를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 136

제135항에 있어서, 악성종양은 TKI-내성 악성종양인 방법.

#### 청구항 137

제135항에 있어서, 악성종양은 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 연관이 있는 악성종양인 방법.

#### 청구항 138

제135항에 있어서, 인자 또는 변수는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (1) 투여량 변경;
- (2) 투여 경로;
- (3) 투여 스케줄;
- (4) 효능효과;
- (5) 질병 단계의 선택;
- (6) 기타 효능;
- (7) 환자 선택;
- (8) 환자/질병 표현형;
- (9) 환자/질병 유전형;
- (10) 치료전/치료후 준비
- (11) 독성 관리;
- (12) 약동학/약력학 모니터링;
- (13) 약물 조합;
- (14) 화학감작화;
- (15) 화학상승작용;
- (16) 치료후 환자 관리;
- (17) 대체 의학/보조 치료;
- (18) 벌크 의약 완제품 개선;
- (19) 회식제;
- (20) 용매제;
- (21) 부형제;
- (22) 제형;
- (23) 투여 키트 및 패키징;
- (24) 약물 전달계;
- (25) 약물 권주게이트 형태;
- (26) 화합물 유사체;
- (27) 전구약물;
- (28) 다중약물계;
- (29) 생물치료 증강;
- (30) 생물치료 내성 조절;
- (31) 방사능 치료 개선;
- (32) 신규 작용 메카니즘;
- (33) 선택적 표적 세포 집단 치료법; 및
- (34) 그의 활성을 증강시키는 물질과의 사용.



### 청구항 139

제138항에 있어서, 개선은 투여량 변경에 의해 이루어지고 투여량 변경은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 투여량 변경인 것인 방법:

- (a) 수시간 내지 수일에 걸친 연속적인 정맥 주입;
- (b) 주2회(biweekly) 투여;
- (c)  $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 을 초과하는 투여량;
- (d) 환자 관용성에 기초하여  $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 로부터 투여량을 점증시킴;
- (e) 대사 조절을 위해 카페인 사용;
- (f) 대사 조절을 위해 이소나지드 사용;
- (g) 투여량의 선택적이고도 간헐적인 부스팅;
- (h) 볼루스를 통해  $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 로부터 단일 및 다회 투여량을 점증시킴;
- (i)  $30 \text{ mg/m}^2$  미만의 경구 투여량;
- (j)  $130 \text{ mg/m}^2$  초과와 경구 투여량;
- (k) 3일간 최대  $40 \text{ mg/m}^2$  경구 투여한 다음 18-21일의 최저/회복 기간;
- (l) 장기간(예컨대, 21 일) 동안 낮은 수준의 투여량;
- (m) 고 수준 투여;
- (n) 최저량 투여/21일 초과와 회복 기간;
- (o) 단일 세포독성제로서 알킬화 헥시톨 유도체의 사용;
- (p) 속방성 투여;
- (q) 서방성 투여; 및
- (r) 조절 방출 투여.

### 청구항 140

제138항에 있어서, 개선은 투여 경로에 의한 것이고 투여 경로는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 투여 경로인 것인 방법:

- (a) 국소 투여;
- (b) 경구 투여;
- (c) 서방성 경구 전달;
- (d) 경막내 투여;
- (e) 동맥내 투여;
- (f) 연속 주입;
- (g) 간헐적 주입;
- (h) 정맥내 투여, 예컨대 30분간 정맥내 투여;
- (i) 장기간 주입을 통한 투여;
- (j) IV 푸쉬를 통한 투여; 및

- (k) 복강내 투여.

#### 청구항 141

제138항에 있어서, 개선은 투여 스케줄에 의한 것이고 투여 스케줄은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 투여 스케줄인 방법:

- (a) 매일 투여;
- (b) 주1회 투여;
- (c) 3주일간 주1회 투여;
- (d) 주2회(biweekly) 투여;
- (e) 1-2주일의 휴지기를 두고 3주일간 주2회 투여;
- (f) 간헐적 부스트 투여량 투여; 및
- (g) 수주일 동안 1주일에 매일 투여.

#### 청구항 142

제138항에 있어서, 개선은 질병 단계의 선택에 의한 것이고 질병 단계의 선택은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 질병 단계의 선택인 것인 방법:

- (a) TKI-내성 악성종양에 있어서 적절한 질병 단계에서의 사용;
- (b) 새로 진단된 질병을 위한 사용;
- (c) 재발 질환을 위한 사용;
- (d) 내성 또는 난치성 질환을 위한 사용;
- (e) AHI1-관련 악성종양의 치료를 위한 사용;
- (f) 삼중-음성 유방암의 치료를 위한 사용; 및
- (g) 전이 질환의 치료를 위한 사용.

#### 청구항 143

제138항에 있어서, 개선은 환자 선택에 의한 것이고 환자 선택은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 기준에 의해 수행되는 것인 방법:

- (a) 히스톤 데아세틸라제 및 오르니틴 데카르복실라제로 이루어진 군으로부터 선택된 고수준의 대사성 효소에 의해 특징지어지는 질병 상채를 갖는 환자의 선택;
- (b) 혈소판감소증 및 중성구감소증으로 이루어지는 군으로부터 선택도 상태에 대해 낮거나 높은 감수성을 갖는 환자의 선택;
- (c) GI 독성에 불내성인 환자의 선택;
- (d) c-Jun, GPCR, 시그널 형질도입 단백질, VEGF, 전립선-특이 유전자, 및 단백질 키나아제로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자의 과발현 또는 저발현으로 특징지어지는 환자의 선택;
- (e) BIM 동시 제거(co-deletion)에 기반한 환자의 선택; 및
- (f) AHI1의 돌연변이 또는 조절곤란의 존재에 기반한 환자의 선택.

#### 청구항 144

제138항에 있어서, 개선은 환자 또는 질병 표현형의 분석에 의한 것이고 환자 또는 질병 표현형의 분석은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 수행되는 것인 방법:

- (a) 환자의 특정 표현형을 확인하기 위한 진단 도구, 진단 기술, 진단 키트, 또는 진단 분석법

의 사용;

(b) 히스톤 데아세틸라제, 오르니틴 데카르복실라제, VEGF, 전립선 특이 유전자의 유전자 산물인 단백질, jun의 유전자 산물인 단백질 및 단백질 키나아제, 데스모글레인-3 및 카스파제-유래된 네오-에피토프;

(c) 대체 화합물 투여; 및

(d) 효소 상태에 대한 저투여량 예비 검사.

#### 청구항 145

제138항에 있어서, 개선은 환자 또는 질병 유전형의 분석에 의한 것이고 환자 또는 질병 유전형의 분석은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 수행되는 것인 방법:

(a) 환자의 특정 유전형을 확인하기 위한 진단 도구, 진단 기술, 진단 키트, 또는 진단 분석법의 사용;

(b) 유전자 칩의 사용;

(c) 유전자 발현 분석의 사용;

(d) 단일염기다형성 (SNP) 분석; 및

(e) 대사산물 또는 대사 유전자 수준의 측정.

#### 청구항 146

제138항에 있어서, 개선은 치료전/치료후 준비에 의한 것이고 치료전/치료후 준비 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료전/치료후 준비 방법인 것인 방법:

(a) 콜히친 또는 그의 유사체의 사용;

(b) 요산뇨 촉진제의 사용;

(c) 유리카제의 사용;

(d) 니코틴아미드의 비경구 사용;

(e) 니코틴아미드의 서방형 사용;

(f) 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 억제제의 사용;

(g) 카페인 사용;

(h) 류코보린 레스큐의 사용

(i) 감염 조절; 및

(j) 항고혈압제의 사용.

#### 청구항 147

제138항에 있어서, 개선은 독성 관리에 의한 것이고 독성 관리는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 독성 관리 방법인 것인 방법:

(a) 콜히친 또는 그의 유사체의 사용;

(b) 요산뇨 촉진제의 사용;

(c) 유리카제의 사용;

(d) 니코틴아미드의 비경구 사용;

(e) 니코틴아미드의 서방형 사용;

(f) 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 억제제의 사용;

(g) 카페인의 사용의 사용;

- (h) 류코보린 레스큐의 사용;
- (i) 서방형 알로푸리놀의 사용;
- (j) 알로푸리놀의 비경구 사용;
- (k) 골수 이식의 사용;
- (l) 혈액 세포 자극제의 사용;
- (m) 혈액 또는 혈소판 주입의 사용;
- (n) 필그라스티م(뉴포젠®), G-CSF, 및 GM-CSF로 이루어지는 군으로부터 선택된 물질의 투여;
- (o) 통증 관리 기술의 적용;
- (p) 소염제의 투여;
- (q) 플루이드의 투여;
- (r) 코르티코스테로이드;
- (s) 인슐린 대조 약물의 투여;
- (t) 해열제의 투여;
- (u) 오심방지 치료
- (v) 항설사 치료;
- (w) N-아세틸시스테인의 투여;
- (x) 항히스타민의 투여; 및
- (y) 위장 독소의 감소를 위한 물질의 투여.

#### 청구항 148

제138항에 있어서, 개선은 약동학/약력학 모니터링에 의한 것이고 약동학/약력학 모니터링은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (a) 혈장 농도의 다회 측정; 및
- (b) 혈액 또는 소변 중 적어도 1종의 대사산물의 다회 측정.

#### 청구항 149

제138항에 있어서, 개선은 약물 조합에 의한 것이고 약물 조합은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (c) 티미딜레이트 합성효소 억제제와의 혼용;
- (d) 시그널 형질도입 억제제와의 혼용;
- (e) 시스플라틴 또는 백금 유사체와의 혼용;
- (f) 알킬화제와의 혼용;
- (g) 항튜불린제와의 혼용;
- (i) 항대사물질과의 혼용;
- (i) 베르베린과의 혼용;
- (j) 아피게닌과의 혼용;
- (k) 콜히친 또는 그의 유사체와의 혼용;

- (l) 게니스테인과의 혼용;
- (m) 에토포사이드와의 혼용;
- (n) 시타라빈과의 혼용;
- (o) 캄토테신과의 혼용;
- (p) 빈카 알칼로이드와의 혼용;
- (q) 토포이소머라제 억제제와의 혼용;
- (r) 5-플루오로우라실과의 혼용;
- (s) 쿠르쿠민과의 혼용;
- (t) NF- $\kappa$ B 억제제와의 혼용;
- (u) 로즈마린산과의 혼용;
- (v) 미토구아존3;
- (w) 메이소인디고2;
- (x) 이마티닙과의 혼용;
- (y) 다사티닙과의 혼용;
- (z) 닐로티닙과의 혼용;
- (aa) 후성 조절제와의 혼용;
- (ab) 전사 인자 억제제와의 혼용;
- (ac) 탁솔과의 혼용;
- (ad) 호모해링토닌과의 혼용;
- (ae) 피리독살과의 혼용;
- (af) 스피로게르마늄과의 혼용;
- (ag) 카페인과의 혼용;
- (ah) 니코틴아미드와의 혼용;
- (ai) 메틸글리옥살비스구아닐히드라존과의 혼용;
- (aj) Rho 키나아제 억제제와의 혼용;
- (ak) 1,2,4-벤조트리아진 옥사이드와의 혼용;
- (al) 알킬글리세롤과의 혼용;
- (am) Mer, Ax1, 또는 Tyro-3 수용체 키나아제의 억제제와의 혼용;
- (an) ATR 키나아제의 억제제와의 혼용;
- (ao) Fms 키나아제, Kit 키나아제, MAP4K4 키나아제, TrkA 키나아제, 또는 TrkB 키나아제의 조절제와의 혼용;
- (ap) 엔독시펜;
- (aq) mTOR 억제제;
- (ar) Mnk1a 키나아제, Mkn1b 키나아제, Mnk2a 키나아제, 또는 Mnk2b 키나아제의 억제제와의 혼용;
- (as) 피루베이트 키나아제 M2의 조절제와의 혼용;
- (at) 포스포이노시타이드 3-키나아제의 조절제와의 혼용;

- (au) 시스테인 프로테아제 억제제와의 혼용;
- (av) 펜포르민과의 혼용;
- (aw) 신드비스 바이러스계 벡터와의 혼용;
- (ax) Smac의 미메틱으로서 작용하고 세포자멸사를 촉진하는 IAPs를 억제하는 펩티도미메틱과의 혼용;
- (ay) Raf 키나아제 억제제와의 혼용;
- (az) 핵전달 조절제와의 혼용;
- (ba) 산 세라미다제 억제제 및 콜린 키나아제 억제제와의 혼용;
- (bb) 티로신 키나아제 억제제와의 혼용;
- (bc) 항CS1 항체와의 혼용;
- (bd) 단백질 키나아제 CK2와의 혼용;
- (be) 항구아닐릴 사이클라제 C (GCC) 항체와의 혼용;
- (bf) 히스톤 데아세틸라제 억제제와의 혼용;
- (bg) 칸나비노이드와의 혼용;
- (bh) 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 수용체 작용제와의 혼용;
- (bi) Bcl-2 또는 Bcl-xL의 억제제와의 혼용;
- (bj) Stat3 경로 억제제와의 혼용;
- (bk) 폴로-유사 키나아제 1 (Plk1)의 억제제와의 혼용;
- (bl) GPAR1 활성화제와의 혼용;
- (bm) 세린-쓰레오닌 단백질 키나아제 및 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP)의 조절제와의 혼용
- (bn) 탄산과의 혼용;
- (bo) 디히드로폴레이트 리덕타제의 억제제와의 혼용;
- (bp) 아로마타제의 억제제와의 혼용;
- (bq) 벤즈이미다졸계 항신생물질 약물과의 혼용;
- (br) O6-메틸구아닌-DNA-메틸트랜스퍼라제 (MGMT) 억제제와의 혼용;
- (bs) CCR9 억제제와의 혼용;
- (bt) 산 스펅고미엘리나제 억제제와의 혼용;
- (bu) 펩티도미메틱 마크로사이클과의 혼용;
- (bv) 콜란산 아미드와의 혼용;
- (bw) 치환된 옥사자포스포린과의 혼용;
- (bx) 항TWEAK 수용체 항체와의 혼용;
- (by) ErbB3 결합 단백질와의 혼용;
- (bz) 글루타치온 S-트랜스퍼라제-활성화된 항신생물 화합물과의 혼용;
- (ca) 치환된 포스포로디아미테이트와의 혼용;
- (cb) MEKK 단백질 키나아제의 억제제와의 혼용;
- (cd) COX-2 억제제와의 혼용;
- (ce) 시메티딘 및 시스테인 유도체와의 혼용;

- (cf) 항IL-6 수용체 항체와의 혼용;
- (cg) 항산화제와의 혼용;
- (ch) 튜블린 중합의 이속사졸 억제제와의 혼용;
- (ci) PARP 억제제와의 혼용;
- (cj) Aurora 단백질 키나아제 억제제와의 혼용;
- (ck) 전립선-특이 막 항원에 대한 펩타이드 결합과의 혼용;
- (cl) CD19 결합제와의 혼용;
- (cm) 벤조디아제핀과의 혼용;
- (cn) Toll-유사 수용체 (TLR) 작용제와의 혼용;
- (co) 브릿지형 바이시클릭 술폰미드와의 혼용;
- (cp) 표피 성장인자 수용체 키나아제의 억제제와의 혼용;
- (cq) 액틴-결합 활성을 갖는 T2 패밀리의 리보뉴클리아제와의 혼용;
- (cr) 미르신산 또는 그의 유사체와의 혼용;
- (cs) 사이클린-의존성 키나아제의 억제제와의 혼용;
- (ct) p53 및 MDM2 간의 상호반응의 억제제와의 혼용;
- (cu) 수용체 티로신 키나아제 MET의 억제제와의 혼용;
- (cv) 라르가졸 또는 라르가졸 유사체와의 혼용;
- (cw) AKT 단백질 키나아제의 억제제와의 혼용;
- (cx) 2'-플루오로-5-메틸-β-L-아라비노푸라노실우리딘 또는 L-데옥시티미딘과의 혼용;
- (cy) HSP90 조절제와의 혼용;
- (cz) JAK 키나아제의 억제제와의 혼용;
- (da) PDK1 단백질 키나아제의 억제제와의 혼용;
- (db) PDE4 억제제와의 혼용;
- (de) 프로토-종양유전자 c-Met 티로신 키나아제의 억제제와의 혼용;
- (df) 인돌아민 2,3-디옥시게나제의 억제제와의 혼용;
- (dg) ATDC의 발현을 억제하는 물질 (TRIM29)과의 혼용
- (dh) 공활성화제 펩타이드를 이용한 핵 수용체의 상호작용의 프로테오미메틱 억제제와의 혼용;
- (di) XIAP 패밀리 단백질의 길항제와의 혼용;
- (dj) 종양-표적화 수퍼 항원과의 혼용;
- (dk) Pim 키나아제의 억제제와의 혼용;
- (dl) CHK1 또는 CHK2 키나아제와의 혼용의 억제제;
- (dm) 안지오프리에틴-유사 4 단백질의 억제제와의 혼용;
- (dn) Smo 길항제와의 혼용;
- (do) 니코틴 아세틸콜린 수용체 길항제와의 혼용;
- (dp) 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제와의 혼용;
- (dq) 아데노신 A3 수용체 길항제와의 혼용;

- (dr) 암 백신과의 혼용;
- (ds) JAK2 억제제와의 혼용; 및
- (dt) Src 억제제와의 혼용.

#### 청구항 150

제138항에 있어서, 개선은 약물 조합에 의한 것이고 약물 조합은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 약물 조합인 것인 방법:

- (i) ACE 억제제와의 혼용;
- (ii) 아테노신 키나아제 억제제와의 혼용;
- (iii) 부신피질 길항제와의 혼용;
- (iv) AKT 경로 억제제와의 혼용;
- (v) 혈관신생 억제제와의 혼용;
- (vi) 안지오테닌 스테로이드와의 혼용;
- (vii) 항안드로겐과의 혼용;
- (viii) 항에스트로겐과의 혼용;
- (ix) 항고칼슘제와의 혼용;
- (x) 세포자멸사 억제제와의 혼용;
- (xi) ATI 수용체 길항제와의 혼용;
- (xii) 오토라 키나아제 억제제와의 혼용;
- (xiii) 아로마타제 억제제와의 혼용;
- (xiv) 비스포스포네이트와의 혼용;
- (xv) Bruton's 티로신 키나아제 억제제와의 혼용;
- (xvi) 칼시뉴린 억제제와의 혼용;
- (xvii) CaM 키나아제 II 억제제와의 혼용;
- (xviii) CD45 티로신 포스파타제 억제제와의 혼용;
- (xix) CDC25 포스파타제 억제제와의 혼용;
- (xx) CHK 키나아제 억제제와의 혼용;
- (xxi) 단백질 또는 지질 키나아제 활성을 표적화/감소시키는 화합물과의 혼용;
- (xxii) 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물과의 혼용;
- (xxiii) 세포분화 과정을 유도하는 화합물과의 혼용;
- (xxiv) cRAF 키나아제 억제제와의 혼용;
- (xxv) 사이클린 의존성 키나아제 억제제와의 혼용;
- (xxvi) 시스테인 프로테아제 억제제와의 혼용;
- (xxvii) DNA 인터칼레이터와의 혼용;
- (xxviii) DNA 스트랜드 파괴제와의 혼용;
- (xxix) E3 리가제 억제제와의 혼용;



- (xxx) EDG 바인더와의 혼용;
- (xxxi) 내분비 호르몬과의 혼용;
- (xxxii) 파르네실트랜스퍼라제 억제제와의 혼용;
- (xxxiii) Flk-1 키나아제 억제제와의 혼용;
- (xxxiv) Flt-3 억제제와의 혼용;
- (xxxv) 고나도렐린 작용제와의 혼용;
- (xxxvi) 헤파라나제 억제제와의 혼용;
- (xxxvii) 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제와의 혼용;
- (xxxviii) HSP90 억제제와의 혼용;
- (xxxix) I $\kappa$ B $\alpha$  억제제와의 혼용;
- (xl) 인슐린 수용체 티로신 키나아제 억제제와의 혼용;
- (xli) c-Jun N-말단 키나아제 억제제와의 혼용;
- (xlii) 마이크로튜블 결합제와의 혼용;
- (xliii) 미토겐-단백질 (MAP) 키나아제 억제제와의 혼용;
- (xliv) MDM2 억제제와의 혼용;
- (xlv) MEK 억제제와의 혼용;
- (xlvi) 메티오닌 아미노펩티다제 억제제와의 혼용;
- (xlvii) MMP 억제제;
- (xlviii) NGFR 티로신 키나아제 억제제;
- (xlix) p38 MAP 키나아제 억제제;
- (l) p56 티로신 키나아제 억제제;
- (li) PDGFR 티로신 키나아제 억제제;
- (lii) 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 억제제와의 혼용;
- (liii) 포스파타제 억제제와의 혼용;
- (liv) 백금 제제와의 혼용;
- (lv) 단백질 포스파타제 억제제와의 혼용;
- (lvi) PKC 억제제와의 혼용;
- (lvii) PKC 델타 키나아제 억제제와의 혼용;
- (lviii) 폴리아민 합성효소 억제제와의 혼용;
- (lix) 프로테오솜 억제제와의 혼용;
- (lx) PTP1B 억제제;
- (lxi) 단백질 티로신 키나아제 억제제;
- (lxii) SRC 패밀리 티로신 키나아제 억제제;
- (lxiii) Syk 티로신 키나아제 억제제;
- (lxiv) Janus (JAK-2 및/또는 JAK-3) 티로신 키나아제 억제제와의 혼용;
- (lxv) 종양유전자 이소폼의 억제제와의 혼용;

- (lxvi) 레티노이드와의 혼용;
- (lxvii) 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제와의 혼용;
- (lxviii) RNA 폴리머라제 II 연장 억제제와의 혼용;
- (lxix) S-아데노실메티오닌 데카르복실라제 억제제와의 혼용;
- (lxx) 세린/쓰레오닌 키나아제 억제제와의 혼용;
- (lxxi) 세린/쓰레오닌 mTOR 키나아제의 활성 또는 기능을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물과의 혼용;
- (lxxii) 소마토스타틴 수용체 길항제와의 혼용;
- (lxxiii) 텔로머라제 억제제와의 혼용;
- (lxxiv) 토포이소머라제 억제제와의 혼용;
- (lxxv) VEGFR 티로신 키나아제 억제제와의 혼용; 및
- (lxxvi) RANKL 억제제와의 혼용.

#### 청구항 151

제138항에 있어서, 개선은 화학감작화에 의한 것이고 화학감작화는 화학감작화제로서 알킬화 핵시톨 유도체를, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질과 조합하여 사용하는 것인 방법:

- (a) 토포이소머라제 억제제;
- (b) 허구 뉴클레오사이드;
- (c) 허구 뉴클레오타이드;
- (d) 티미딜레이트 합성효소 억제제;
- (e) 시그널 형질도입 억제제;
- (f) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
- (g) 알킬화제;
- (h) 힝튜블린제;
- (i) 항대사산물;
- (j) 베르베린;
- (k) 아피게닌;
- (l) 콜히친 또는 콜히친의 유사체;
- (m) 게니스테인;
- (n) 에토포사이드;
- (o) 시타라빈;
- (p) 캄토테신;
- (q) 빈카 알칼로이드;
- (r) 5-플루오로우라실;
- (s) 쿠르쿠민;
- (t) NF- $\kappa$ B 억제제;
- (u) 로즈마린산; 및

- (v) 미토구아존.

#### 청구항 152

제138항에 있어서, 개선은 화학상승작용에 의한 것이고, 화학상승작용은 화학상승제로서 알킬화 헥시톨 유도체를, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질과 조합하여 사용하는 것을 포함하는 것인 방법:

- (a) 허구 뉴클레오사이드;
- (b) 허구 뉴클레오타이드;
- (c) 티미딜레이트 합성효소 억제제;
- (d) 시그널 형질도입 억제제;
- (e) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
- (f) 알킬화제;
- (g) 헥스플린제;
- (h) 항대사산물;
- (i) 베르베린;
- (j) 아피게닌;
- (k) 콜히친 또는 콜히친의 유사체;
- (l) 게니스테인;
- (m) 에토포사이드;
- (n) 시타라빈;
- (o) 캄토테신;
- (p) 빈카 알칼로이드;
- (q) 토포이소머라제 억제제;
- (r) 5-플루오로우라실;
- (s) 쿠르쿠민;
- (t) NF- $\kappa$ B 억제제;
- (u) 로즈마린산;
- (v) 미토구아존; 및
- (w) 생물치료제.

#### 청구항 153

제138항에 있어서, 개선은 치료후 관리에 의한 것이고 치료후 관리는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법인 것인 방법:

- (a) 통증 관리와 연계된 치료법;
- (b) 영양 보충;
- (c) 구토방지제의 투여;
- (d) 오심방지 치료;
- (e) 소염제의 투여;
- (f) 해열제의 투여; 및

- (g) 면역 자극제의 투여.

#### 청구항 154

제138항에 있어서, 개선은 대체 의학/치료후 서포트에 의한 것일 경우, 대체 의학/치료후 서포트는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- (a) 최면술;
- (b) 침술;
- (c) 명상;
- (d) 합성 또는 추출에 의해 얻은 약초 치료; 및
- (e) 응용 운동학.

#### 청구항 155

제154항에 있어서, 대체 의학/치료후 서포트가 합성 또는 추출에 의해 얻은 약초 치료에 의한 것일 경우, 상기 합성 또는 추출에 의해 생성된 약초 약제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (a) NF- $\kappa$ B 억제제;
- (b) 천연 소염제;
- (c) 면역자극제;
- (d) 항미생물제; 및
- (e) 플라보노이드, 이소플라본, 또는 플라본.

#### 청구항 156

제155항에 있어서, 합성 또는 추출에 의해 만들어진 약초를 이용한 약제는 NF- $\kappa$ B 억제제이고, NF- $\kappa$ B 억제제는 파르테놀리드, 커커민, 및 로즈마린산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 157

제155항에 있어서, 합성 또는 추출에 의해 만들어진 약초를 이용한 약제는 천연 소염제이고, 천연 소염제는 레인 및 파르테놀리드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 158

제155항에 있어서, 합성 또는 추출에 의해 만들어진 약초를 이용한 약제는 면역자극제이고, 면역자극제는 에시나세아(Echinacea)에서 발견되거나 이로부터 분리되는 생성물인 것인 방법.

#### 청구항 159

제155항에 있어서, 합성 또는 추출에 의해 만들어진 약초를 이용한 약제는 항미생물제이고, 항미생물제는 베르베린인 것인 방법.

#### 청구항 160

제155항에 있어서, 합성 또는 추출에 의해 만들어진 약초를 이용한 약제는 플라보노이드, 이소플라본, 또는 플라본이고, 플라보노이드, 이소플라본 또는 플라본은 아피게닌, 제니스테인, 아피게네닌, 제니스테인, 제니스테인, 6"-0-말로닐제니스테인, 6"-0-아세틸 제니스테인, 다이드제인, 다이드진, 6"-0-말로닐다이드진, 6"-0-아세틸 제니스테인, 글리시테인, 글리시틴, 6"-0-말로닐글리시틴, 및 6-0-아세틸글리시틴으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 161

제138항에 있어서, 개선은 벌크 의약 완제품 개선에 의한 것이고 벌크 의약 완제품 개선은 다음으로 이

루어진 군으로부터 선택되는 벌크 의약 완제품 개선인 것인 방법:

- (a) 염 형성;
- (b) 균일한 결정 구조의 제조;
- (c) 순수한 이성질체의 제조;
- (d) 증가된 순도;
- (e) 잔류 용매 함량이 낮도록 제조; 및
- (f) 잔류 중금속 함량이 낮도록 제조.

#### 청구항 162

제138항에 있어서, 개선은 회석제의 사용에 의한 것이고 회석제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 의석제인 것인 방법:

- (a) 에멀전;
- (b) 디메틸설폭사이드 (DMSO);
- (c) N-메틸포름아미드 (NMF)
- (d) 디메틸포름아미드 (DMF)
- (e) 디메틸아세트아미드 (DMA);
- (f) 에탄올;
- (g) 벤질 알코올;
- (h) 텍스트로스-함유 주사용수;
- (i) 크레모포어;
- (j) 시클로텍스트린; 및
- (k) PEG.

#### 청구항 163

제138항에 있어서, 개선은 용매계의 사용에 의한 것이고 용매계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매계인 것인 방법:

- (a) 에멀전;
- (b) DMSO;
- (c) NMF;
- (d) DMF;
- (e) DMA;
- (f) 에탄올;
- (g) 벤질 알코올;
- (h) 텍스트로스-함유 주사용수;
- (i) 크레모포어;
- (j) PEG; 및
- (k) 염 시스템.

#### 청구항 164

제138항에 있어서, 개선은 부형제의 사용에 의한 것이고 부형제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부형제인 것인 방법:

- (a) 만니톨;
- (b) 알부민;
- (c) EDTA;
- (d) 소듐 바이술팜이트;
- (e) 벤질 알코올;
- (f) 카르보네이트 완충액;
- (g) 포스페이트 완충액;
- (h) PEG;
- (i) 비타민 A;
- (j) 비타민 D;
- (k) 비타민 E;
- (l) 에스테라제 억제제;
- (m) 시토크롬 P450 억제제;
- (n) 다제 내성 (MDR) 억제제;
- (o) 유기 수지;
- (p) 세제;
- (q) 페릴릴 알코올 또는 그의 유사체; 및
- (r) 채널-형성 수용체의 활성화제.

#### 청구항 165

제138항에 있어서, 개선은 투여 제형의 사용에 의한 것이고 투여 제형의 사용은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여 제형인 것인 방법:

- (a) 정제;
- (b) 캡슐;
- (c) 국소용 겔;
- (d) 국소용 크림;
- (e) 팻치;
- (f) 좌약;
- (g) 동결건조제형 알약;
- (h) 속방성 포물레이션;
- (i) 서방성 포물레이션;
- (j) 조절방출 포물레이션; 및
- (k) 캡슐 내 액제.

#### 청구항 166

제138항에 있어서, 개선은 투여 키트 및 패키징에 의한 것이고 투여 키트 및 패키징은 광선으로부터의

보호를 위한 갈색 유리병의 사용 및 보관 안정성 개선을 위한 특수 코팅이 사용된 스토퍼로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 167

제138항에 있어서, 개선은 약물 전달계의 사용에 의한 것이고 약물 전달계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 전달계인 것인 방법:

- (a) 경구 투여제형;
- (b) 나노크리스탈;
- (c) 나노입자;
- (d) 공용매;
- (e) 슬러리;
- (f) 시럽;
- (g) 생체내분해성 폴리머;
- (h) 리포솜;
- (i) 서방성 주사가능 겔;
- (j) 마이크로스피어; 및
- (k) 표피 성장인자 수용체-결합 펩타이드와의 표적화 조성물.

#### 청구항 168

제138항에 있어서, 개선은 약물 컨쥬게이트 형태의 사용에 의한 것이고, 약물 컨쥬게이트 형태는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 컨쥬게이트 형태인 것인 방법:

- (a) 폴리머계;
- (b) 폴리락티드;
- (c) 폴리글리콜라이드;
- (d) 아미노산;
- (e) 펩타이드;
- (f) 다가 링커;
- (g) 면역글로불린;
- (h) 시클로덱스트린 폴리머;
- (i) 변형된 트랜스페린;
- (j) 소수성 또는 소수성-친수성 폴리머;
- (k) 포스포노포름산 부분 에스테르와의 컨쥬게이트;
- (l) 하전된 크로스-링커를 포함하는 세포-결합제와의 컨쥬게이트; 및
- (m) 링커를 통한 베타-글루쿠로나이드와의 컨쥬게이트.

#### 청구항 169

제138항에 있어서, 개선은 화합물 유사체의 사용에 의한 것이고 화합물 유사체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (a) 친지성을 증가 또는 감소시키기 위하여 측쇄를 변경;

(b) 반응성, 전자친화도 및 결합능으로 이루어진 군으로부터 선택된 특성을 변경시키기 위해 추가적인 화학 관능기를 부가; 및

(c) 염 형태의 변경.

#### 청구항 170

제138항에 있어서, 개선은 전구약물계의 사용에 의한 것이고 전구약물계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (a) 효소 민감성 에스테르의 사용 ;
- (b) 이합체의 사용;
- (c) 슈프(Schiff) 염기의 사용;
- (d) 피리독살 복합체의 사용; 및
- (e) 카페인 복합체의 사용.
- (f) 니트릭 옥사이드-방출 전구약물의 사용;
- (g) 섬유모세포 활성화 단백질 α-절단가능한 올리고펩타이드를 갖는 전구약물의 사용;
- (h) 아세틸화제 또는 카르바밀제와의 반응 생성물인 전구약물의 사용;
- (i) 헥사노에이트 컨쥬게이트인 전구약물의 사용;
- (j) 폴리머-물질 컨쥬게이트인 전구약물의 사용; 및
- (k) 산화환원 활성화 처리되는 전구약물의 사용.

#### 청구항 171

제138항에 있어서, 개선은 다중약물계의 사용에 의한 것이고 다중약물계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (a) 다제 내성 억제제;
- (b) 특이적 약물 내성 억제제;
- (c) 선택적 효소의 특이적 억제제;
- (d) 시그널 형질도입 억제제;
- (e) 메이소인디고;
- (f) 이마티닙;
- (g) 히드록시우레아;
- (h) 다사티닙;
- (i) 카페시타빈;
- (j) 닐로티닙;
- (k) 복구 억제제; 및
- (l) 중복 부작용이 없는 토포이소머라제 억제제

#### 청구항 172

제138항에 있어서, 개선은 생물치료 증강에 의한 것이고, 생물치료 증강은 감작화제/상승제를, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제 또는 기술과 조합 사용함으로써 수행되는 것인 방법:



- (a) 생물학적 반응 변형제;
- (b) 시토카인;
- (c) 림포카인;
- (d) 치료용 항체;
- (e) 안티센스 치료법;
- (f) 유전자 치료법;
- (g) 리보자임; 및
- (h) RNA 간섭.

#### 청구항 173

제138항에 있어서, 개선은 생물치료 내성 조절에 의한 것이고 생물치료 내성 조절은 생물치료 내성 조절은 비제한적인 예로서 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제 또는 치료기술에도 내성이 있는 TKI-내성 악성종양에 대한 사용을 포함하는 것인 방법:

- (a) 생물학적 반응 변형제;
- (b) 시토카인;
- (c) 림포카인;
- (d) 치료용 항체;
- (e) 안티센스 치료법;
- (f) 유전자 치료법;
- (g) 리보자임; 및
- (h) RNA 간섭.

#### 청구항 174

제138항에 있어서, 개선은 생물치료 내성 조절에 의한 것이고 생물치료 내성 조절은 생물치료 내성 조절은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제 또는 기술에 대해서도 내성인 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절 곤란과 연관된 악성종양에 대한 사용인 것인 방법:

- (a) 생물학적 반응 변형제;
- (b) 시토카인;
- (c) 림포카인;
- (d) 치료용 항체;
- (e) 안티센스 치료법;
- (f) 유전자 치료법;
- (g) 리보자임; 및
- (h) RNA 간섭.

#### 청구항 175

제138항에 있어서, 개선은 방사능 치료 개선에 의한 것이고 방사능 치료 개선은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (a) 저산소 세포 감작화제;

- (b) 방사능 감작화제/보호제;
- (c) 감광제;
- (d) 방사능 복구 억제제;
- (e) 티올 고갈제;
- (f) 혈관-표적제;
- (g) DNA 복구 억제제;
- (h) 방사능 활성화중;
- (i) 라디오뉴클라이드;
- (j) 방사능표지된 항체; 및
- (k) 근접치료.

#### 청구항 176

제138항에 있어서, 개선은 신규 작용 메카니즘의 사용에 의한 것이고, 신규한 작용 메카니즘은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 메카니즘 또는 표적을 이용한 치료적 상호반응인 것인 방법:

- (a) 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 억제제;
- (b) 혈관구조에 영향을 미치는 물질;
- (c) 혈관확장을 촉진하는 물질;
- (d) 종양유전자 표적화 물질;
- (e) 시그널 형질도입 억제제;
- (f) EGFR 억제를 유도하는 물질;
- (g) 단백질 키나아제 C 억제를 유도하는 물질;
- (h) 포스포리파제 C 하향조절을 유도하는 물질;
- (i) jun 하향조절을 포함하는 물질;
- (j) 히스톤 유전자의 발현을 조절하는 물질;
- (k) VEGF의 발현을 조절하는 물질;
- (l) 오르니틴 데카르복실라제의 발현을 조절하는 물질;
- (m) jun D의 발현을 조절하는 물질;
- (n) v-jun의 발현을 조절하는 물질;
- (o) GPCRs의 발현을 조절하는 물질;
- (p) 단백질 키나아제 A의 발현을 조절하는 물질;
- (q) 단백질 키나아제 A 이외의 단백질 키나아제의 발현을 조절하는 물질;
- (r) 텔로머라제의 발현을 조절하는 물질;;
- (s) 전립선 특이 유전자의 발현을 조절하는 물질;; 및
- (t) 히스톤 데아세틸라제의 발현을 조절하는 물질.

#### 청구항 177

제138항에 있어서, 개선은 선택적 표적 세포 집단 치료법에 의한 것이고 선택적 표적 세포 집단 치료법의 사용은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (a) 방사능 민감 세포에 대한 사용;
- (b) 방사능 내성 세포에 대한 사용; 및
- (c) 에너지 고갈된 세포에 대한 사용.

#### 청구항 178

제138항에 있어서, 개선은 알킬화 핵시톨 유도체의 활성을 개선시키기 위한 물질의 사용에 의한 것이고 알킬화 핵시톨 유도체의 활성을 개선시키기 위한 물질은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법:

- (a) 니코틴아미드;
- (b) 카페인;
- (c) 테탄드린; 및
- (d) 베르베린.

#### 청구항 179

TKI 내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료를 위해 알킬화 핵시톨 유도체를 사용하는 준최적하게(suboptimally) 투여되는 약물 치료법의 효능 개선 및/또는 부작용 경감을 위한 조성물에 관한 것으로, 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 대체물(alternative)을 포함하는 것인 조성물:

(a) 변형된 알킬화 핵시톨 유도체 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물의 치료적 유효량 - 여기서 상기 변형된 알킬화 핵시톨 유도체 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 변형되지 않은 알킬화 핵시톨 유도체에 비해, TKI-내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는다;

(b) 다음을 포함하는 조성물:

(i) 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물의 치료적 유효량; 및

(ii) 적어도 1종의 부가적인 치료제, 화학감작화되는 치료제, 화학상승작용되는 치료제, 희석제, 부형제, 용매제, 또는 약물전달체 - 여기서, 상기 조성물은 변형되지 않은 알킬화 핵시톨 유도체에 비해, TKI-내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는다;

(c) 투여 제형 내로 혼입되는 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물의 치료적 유효량 - 여기서 상기 투여 제형 내로 혼입되는 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 변형되지 않은 알킬화 핵시톨 유도체에 비해, TKI-내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는다;

(d) 투여 키트 및 패키징 내로 혼입되는 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물의 치료적 유효량 - 여기서 상기 투여 키트 및 패키징 내로 혼입되는 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 변형되지 않은 알킬화 핵시톨 유도체에 비해, TKI-내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는다; 및

(e) 벌크 의약 완제품 개선 처리되는 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물의 치료적 유효량으로

여기서 상기 벌크 의약 완제품 개선 처리되는 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또

는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 변형되지 않은 알킬화 헥시톨 유도체에 비해, TKI-내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것인 조성물.

#### 청구항 180

제179항에 있어서, 조성물은 TKI-내성 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것인 조성물.

#### 청구항 181

제179항에 있어서, 조성물은 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련되니 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것인 조성물.

#### 청구항 182

제179항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하는 약물 조합을 포함하는 것인 조성물:

(i) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물; 및

(ii) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제:

- (a) 토포이소머라제 억제제;
- (b) 허구 뉴클레오사이드;
- (c) 허구 뉴클레오타이드;
- (d) 티미딜레이트 합성효소 억제제;
- (e) 시그널 형질도입 억제제;
- (f) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
- (g) 알킬화제;
- (h) 항튜블린제;
- (i) 항대사산물;
- (j) 베르베린;
- (k) 아피게닌;
- (l) 아모나파이드;
- (m) 빈카 알칼로이드;
- (n) 5-플루오로우라실;
- (o) 쿠르쿠민;
- (p) NF- $\kappa$ B 억제제;
- (q) 로즈마린산;
- (r) 미토구아존;
- (s) 테트란드린;
- (t) JAK2 억제제;
- (u) STAT5 억제제; 및
- (v) Src 억제제.

**청구항 183**

제179항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하는 약물 조합을 포함하는 것인 조성물:

- (a) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물; 및
- (b) BH3 미메틱.

**청구항 184**

제183항에 있어서, BH3 미메틱은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 BH3 미메틱인 것인 조성물:

- (i) 펩타이드;
- (ii) 변형된 펩타이드;
- (iii) 터피리딘계 펩티도미메틱;
- (iv) 테레프탈아미드계 펩티도미메틱;
- (v) 벤조일우레아계 펩티도미메틱;
- (vi) 오바토클락스;
- (vii) TW37;
- (viii) TW37의 유사체 또는 유도체;
- (ix) (-) 고시폴;
- (x) 고시폴 유도체;
- (xi) 이속사졸리딘 유도체;
- (xii) A-385358;
- (xiii) A-385358의 유사체 또는 유도체;
- (xiv) ABT-737;
- (xv) ABT-737의 유사체 또는 유도체;
- (xvi) ABT-263;
- (xvii) ABT-263의 유사체 또는 유도체;
- (xviii) TM-1206; 및
- (xix) TM-1206의 유사체 또는 유도체.

**청구항 185**

제179항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하는 약물 조합을 포함하는 것인 조성물:

- (a) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물; 및
- (b) *AHI1* 유전자의 발현을 조절하거나 또는 *AHI1* 단백질의 활성을 조절하는 물질.

**청구항 186**

제17항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하는 약물 조합을 포함하는 것인 조성물:

- (a) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물;
- (b) *AHI1* 유전자의 발현을 조절하거나 또는 *AHI1* 단백질의 활성을 조절하는 물질; 및

- (c) BH3 미메틱.

#### 청구항 187

제179항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하는 것인 조성물:

- (a) 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물; 및
- (b) 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학감작화되는 치료제:
  - (i) 토포이소머라제 억제제;
  - (ii) 허구 뉴클레오사이드;
  - (iii) 허구 뉴클레오타이드;
  - (iv) 티미딜레이트 합성효소 억제제;
  - (v) 시그널 형질도입 억제제;
  - (vi) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
  - (vii) 알킬화제;
  - (viii) 힝튜블린제;
  - (ix) 항대사산물;
  - (x) 베르베린;
  - (xi) 아피게닌;
  - (xii) 콜히친 또는 콜히친의 유사체;
  - (xiii) 게니스테인;
  - (xiv) 에토포사이드;
  - (xv) 시타라빈;
  - (xvi) 캄토테신;
  - (xvii) 빈카 알칼로이드;
  - (xviii) 5-플루오로우라실;
  - (xix) 쿠르쿠민;
  - (xx) NF- $\kappa$ B 억제제;
  - (xxi) 로즈마린산; 및
  - (xxii) 미토구아존;

여기서 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 화학감작화제로서 작용한다.

#### 청구항 188

제179항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하는 것인 조성물:

- (a) 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물; 및
- (b) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학상승처리되는 치료제:
  - (i) 토포이소머라제 억제제;

- (ii) 허구 뉴클레오사이드;
- (iii) 허구 뉴클레오타이드;
- (iv) 티미딜레이트 합성효소 억제제;
- (v) 시그널 형질도입 억제제;
- (vi) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
- (vii) 알킬화제;
- (viii) 히트불린제;
- (ix) 항대사산물;
- (x) 베르베린;
- (xi) 아피게닌;
- (xii) 아모나파이드;
- (xiii) 빈카 알칼로이드;
- (xiv) 5-플루오로우라실;
- (xv) 쿠르쿠민;
- (xvi) NF- $\kappa$ B 억제제;
- (xvii) 로즈마린산;
- (xviii) 미토구아존; 및
- (xix) 테트라드린;

여기서 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 화학상승제로서 작용한다.

#### 청구항 189

제179항에 있어서, 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 벌크 의약 완제품 개선 처리되고, 여기서 벌크 의약 완제품 개선 처리는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물.:

- (i) 염 형성;
- (ii) 균일한 결정 구조의 제조;
- (iii) 순수한 이성질체의 제조;
- (iv) 증가된 순도;
- (v) 잔류 용매 함량이 낮도록 제조; 및
- (vi) 잔류 중금속 함량이 낮도록 제조.

#### 청구항 190

제179항에 있어서, 조성물은 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물 및 희석제를 포함하고, 희석제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물:

- (i) 에틸렌;
- (ii) 디메틸설폭사이드 (DMSO);
- (iii) N-메틸포름아미드 (NMF)

- (iv) 디메틸포름아미드 (DMF)
- (v) 디메틸아세트아미드 (DMA);
- (vi) 에탄올;
- (vii) 벤질 알코올;
- (viii) 텍스트로스-함유 주사용수;
- (ix) 크레모포어;
- (x) 시클로텍스트린; 및
- (xi) PEG.

#### 청구항 191

제179항에 있어서, 조성물은 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물 및 용매계를 포함하고, 상기 용매계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물:

- (i) 에틸렌;
- (ii) DMSO;
- (iii) NMF;
- (iv) DMF;
- (v) DMA;
- (vi) 에탄올;
- (vii) 벤질 알코올;
- (viii) 텍스트로스-함유 주사용수;
- (ix) 크레모포어;
- (x) PEG; 및
- (xi) 염 시스템.

#### 청구항 192

제179항에 있어서, 조성물은 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물 및 부형제를 포함하고, 여기서 상기 부형제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물:

- (i) 만니톨;
- (ii) 알부민;
- (iii) EDTA;
- (iv) 소듐 바이술파이트;
- (v) 벤질 알코올;
- (vi) 카르보네이트 완충액;
- (vii) 포스페이트 완충액;
- (viii) PEG;
- (ix) 비타민 A;



- (x) 비타민 D;
- (xi) 비타민 E;
- (xii) 에스테라제 억제제;
- (xiii) 시토크롬 P450 억제제;
- (xiv) 다제 내성 (MDR) 억제제;
- (xv) 유기 수지;
- (xvi) 세제;
- (xvii) 페틸릴 알코올 또는 그의 유사체 thereof; 및
- (xviii) 채널-형성 수용체의 활성화제.

#### 청구항 193

제179항에 있어서, 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 유도체, 유사체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 전구약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여 제형 내로 혼입되는 것인 조성물:

- (i) 정제;
- (ii) 캡슐;
- (iii) 국소용 겔;
- (iv) 국소용 크림;
- (v) 팻치;
- (vi) 좌약;
- (vii) 동결건조제형 알약;
- (viii) 속방성 포물레이션;
- (ix) 서방성 포물레이션;
- (x) 조절방출 포물레이션; 및
- (xi) 캡슐 내 액제.

#### 청구항 194

제179항에 있어서, 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 유도체, 유사체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 전구약물은 광선으로부터의 보호를 위한 갈색 유리 병 및 보관안정성 개선을 위해 특수 코팅된 스토퍼로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여 키트 및 패키징 내로 혼입되는 것인 조성물.

#### 청구항 195

제179항에 있어서, 다음을 포함하는 조성물:

- (a) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 유도체, 유사체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 전구약물; 및
- (b) 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약물 전달계:
  - (i) 경구 투여제형;
  - (ii) 나노크리스탈;
  - (iii) 나노입자;

- (iv) 공용매;
- (v) 슬러리;
- (vi) 시럽;
- (vii) 생체내분해성 폴리머;
- (viii)리포솜;
- (ix) 서방성 주사가능 겔;
- (x) 마이크로스피어; 및
- (xi) 표피 성장인자 수용체-결합 펩타이드와의 표적화 조성물.

#### 청구항 196

제179항에 있어서, 치료제는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체이고 변형은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물:

- (a) 친지성을 증가 또는 감소시키기 위하여 측쇄를 변경;
- (b) 반응성, 전자친화도 및 결합능으로 이루어진 군으로부터 선택된 특성을 변경시키기 위해 추가적인 화학 관능기를 부가; 및
- (c) 염 형태의 변경.

#### 청구항 197

제179항에 있어서, 치료제는 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 유도체, 유사체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 전구약물이고 치료제는 조성물 중에 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 컨쥬게이트 형태로 존재하는 것인 조성물:

- (i) 폴리머계;
- (ii) 폴리락티드;
- (iii) 폴리글리콜라이드;
- (iv) 아미노산;
- (v) 펩타이드;
- (vi) 다가 링커;
- (vii) 면역글로불린;
- (viii) 시클로텍스트린 폴리머;
- (ix) 변형된 트랜스페린;
- (x) 소수성 또는 소수성-친수성 폴리머;
- (xi) 포스포노포름산 부분 에스테르와의 컨쥬게이트;
- (xii) 하전된 크로스-링커를 포함하는 세포-결합제와의 컨쥬게이트; 및
- (xiii) 링커를 통한 베타-글루쿠로나이드와의 컨쥬게이트.

#### 청구항 198

제179항에 있어서, 치료제는 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체 또는 유사체이고 치료제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 전구약물계 형태인 것인 조성물:

- (i) 효소 민감성 에스테르;

- (ii) 다이며;
- (iii) 쉬프 염기;
- (iv) 피리독살 복합체;
- (v) 카페인 복합체;
- (vi) 니트릭 옥사이드-방출 전구약물;
- (vii) 섬유모세포 활성화 단백질  $\alpha$ -절단가능한 올리고펩타이드를 갖는 전구약물의 사용;
- (viii) 아세틸화제 또는 카르바밀제와의 반응 생성물인 전구약물의 사용;
- (ix) 헥사노에이트 컨쥬게이트;
- (x) 폴리머-약물 컨쥬게이트; 및
- (xi) 산화환원 활성화 처리되는 전구약물.

#### 청구항 199

제179항에 있어서, 치료제는 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 유도체, 유사체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 전구약물이고 조성물은 적어도 1종의 부가적인 치료제를 포함하여 다중약물계를 형성하며 여기서 적어도 1종의 부가적인 치료제는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물:

- (i) 다제 내성 억제제;
- (ii) 특이적 약물 내성 억제제;
- (iii) 선택적 효소의 특이적 억제제;
- (iv) 시그널 형질도입 억제제;
- (v) 복구 효소의 억제제; 및
- (vi) 중복 부작용이 없는 토포이소머라제 억제제.

#### 청구항 200

제179항에 있어서, 알킬화 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물..

#### 청구항 201

제200항에 있어서, 알킬화 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨인 조성물.

#### 청구항 202

제200항에 있어서, 알킬화 헥시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체인 조성물.

#### 청구항 203

제202항에 있어서, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체는: (i) 디안하이드로갈락티톨의 2개의 히드록실기의 1개 또는 2개 모두의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디안하이드로갈락티톨의 유도체; (ii) 2개의 에폭사이드 고리에 부착된 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디안하이드로갈락티톨의 유도체; (iii) 디안하이드로갈락티톨 내에 존재하며 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 메틸기가 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 저급 알킬에 의해 대체된 디안하이드로갈락티톨의 유도체; (iv) 디안하이드로갈락티톨 내에 존재하는 메틸기를 하나 또는 두 개 모두 가지며 상기 메틸기는 메틸기의 수소를 할로기로 대체함으로써 할로기에 의해 치환된 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 것인 디안하이드로갈락티톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 디안

히드로갈락티톨의 유도체인 것인 조성물.

#### 청구항 204

제202항에 있어서, 알킬화 헥시톨 유도체는 디아세틸디안하이드로갈락티톨인 조성물.

#### 청구항 205

제200항에 있어서, 알킬화 헥시톨 유도체는 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체인 조성물.

#### 청구항 206

제205항에 있어서, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체는: (i) 아세틸 모이어티의 일 부인 하나 또는 두개 모두의 메틸기가  $C_2-C_6$  저급 알킬에 의해 대체된 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체; (ii) 에폭사이드 고리에 부착된 1개 또는 2개 모두의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디아세틸디안하이드로갈 락티톨의 유도체; (iii)  $C_2-C_6$  저급 알킬에 의해 대체된 아세틸기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 메틸기를 하 나 또는 두 개 모두 갖는 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체; 및 (iv) 메틸기의 수소가 할로기에 의해 대 체됨으로써 할로기에 의해 치환된 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 메틸기를 하나 또는 두개 모두 갖는 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 207

제200항에 있어서, 알킬화 헥시톨 유도체는 디브로모둘시톨인 조성물.

#### 청구항 208

제200항에 있어서, 알킬화 헥시톨 유도체는 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체인 조성물.

#### 청구항 209

제208항에 있어서, 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체는: (i) 하나 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 디브로모둘시톨의 유도체; 및 (ii) 하나 또는 두개 모두의 브로모기가 클로로, 플루오로, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 다른 할로기에 의해 대체된 것인 디브로모둘시톨의 유도체로 이루어진 군으 로부터 선택되는 것인 조성물.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

[0001] 본 발명은 2013년 5월 17일 출원된 D.M. Brown 등의 미국 가특허출원 No. 61/824,672 "디안하이드로갈 락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디브로모둘시톨 또는 그의 유사체 또는 유도체를 이용하여 유전학적 다 형성을 갖는 환자들의 티로신-키나아제-억제제-내성 악성종양을 치료하는 방법" 및 2012년 6월 26일 출원된 D.M. Brown 등의 미국 가특허출원 No. 61/664,279 "디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디브 로모둘시톨 또는 그의 유사체 또는 유도체를 이용하여 유전학적 다형성을 갖는 환자들의 티로신-키나아제-억제 제-내성 악성종양을 치료하는 방법"에 기초한 우선권 주장 출원으로서 상기 출원들의 내용은 본 발명에 참조 병 합된다.

[0002]

### 발명의 분야

[0003]

[0002] 본 발명은 디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디브로모둘시톨, 또는 그의 유사체 또는 유도체를 이용함으로써, 유전학적 다형성이 있는 환자에 있어서 티로신-키나아제-억제제 내성 악성 종양을 치료하는 방법, *AHI1* 유전자의 발현에 의하여 내성이 매개되는 것인 악성 종양을 치료하는 방법, 또는 삼중-음성(triple-negative) 유방암을 치료하는 방법 및 유전학적 다형성이 있는 환자에 있어서 티로신-키나아 제-억제제 내성 악성종양, *AHI1* 유전자의 발현에 의하여 내성이 매개되는 것인 악성 종양, 또는 삼중-음성 유방 암을 치료하기 위한 의약 조성물에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0004]

발명의 배경

[0005]

[0003] 티로신 키나아제 억제제 (TKIs: tyrosine kinase inhibitors)는 발암성 키나아제의 활성화에 의해 구동되는 것으로 믿어지는 일련의 악성종양을 나타내는 환자들에 있어서 효과적인 치료적인 응답으로서 사용되어 왔다 (P.A. Janne 등, "Factors Underlying Sensitivity of Cancers to Small-Molecule Kinase Inhibitors," Nat. Rev. Drug Discov. 8: 709-723 (2009), 본 발명에 참조 병합됨). 그러나, TKIs의 사용 전, 이러한 악성종양은 일반적으로, 절단위치 클러스터 영역(breakpoint cluster region) (BCR)-c-abl 종양유전자 1, 비-수용체 티로신 키나아제 (ABL1) 키나아제-구동 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 EGFR 종비소세포 폐암 (NSCLC) 등에 의해 예시되는 바와 같이, 고도로 화학내성인 것으로 간주되었었다 (A.M. Carella 등, "New Insights in Biology and Current Therapeutic Options for Patients with Chronic Myelogenous Leukemia," Haematologica 82: 478-495 (1997) 및 J.H. Schiller 등, "Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer," New Engl. J. Med. 346: 92-98 (2002), 두 가지 문헌 모두 본 발명에 참조 병합됨). TKIs의 출현 및 임상 사용 이래, 이들 두 가지 모두의 악성종양에 있어서 치료 응답성은 일반적으로 80%에 육박하였다 (V.L. Keady 등, "American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Testing for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Considering First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy," J. Clin. Oncol. 29: 2121-2127 (2011) 및 M. Baccarani 등, "Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts 및 Management Recommendations of European LeukemiaNet," J. Clin. Oncol. 27: 6041-6051 (2009), 두 가지 문헌 모두 본 발명에 참조 병합됨).

[0006]

[0004] 그러나, 종래 화학요법으로는 치료가 불가능하였던 것으로 여겨졌던 몇몇 유형의 악성종양을 치료하는데 TKIs가 효과적인 것으로 입증된 만큼, TKI 화학요법에 내성인 환자들의 비율도 유의적으로 높다. 이들 환자들의 다수는 선조가 동아시아인데, 이는 TKI 화학요법에 내성을 일으킬 수 있는 유전적 다양성이 존재함을 시사하는 것이다.

[0007]

[0005] 따라서, TKI 화학요법에 내성인 환자들에 있어서 악성종양을 치료할 수 있는 치료방법 및 의약 조성물이 시급한 실정이다.

[0008]

[0006] 이에 더해, 다른 악성종양들도 있는데, 이의 비제한적인 예로는 *AHI1* 유전자와 관련된, 특히 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 만성 림프구 백혈병을 들 수 있다. *AHI1* 유전자는 WD40 반복체(repeat) 및 SH3 도메인을 갖는 모듈 단백질을 코딩하는 유전자이다. 이 유전자의 게놈 위치의 프로바이러스삽입은 악성종양의 발달과 연관이 있는데, 아마도 이 유전자의 둔단형(truncated forms)의 발현에 의한 것일 수 있다 (X. Jiang 등, "*Ahi-1*, a Novel Gene Encoding a Modular Protein with WD40-Repeat 및 SH3 Domains, Is Targeted by the *Ahi-1* and *Mis-2* Provirus Insertions," J. Virol. 76: 9046-9059 (2002), 본 발명에 참조 병합됨). 필라델피아 염색체-양성( $Ph^+$ )인 인간 백혈병 역시 *AHI1* 유전자의 조절곤란을 나타낸다 (X. Jiang 등, "Deregulated Expression in  $Ph^+$  Human Leukemias of *AHI-1*, a Gene Activated by Insertional Mutagenesis in Mouse Models of Leukemia," Blood 103: 3897-3904 (2004), 본 발명에 참조 병합됨).

[0009]

[0007] 따라서, *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 연관된 악성종양, 특히 백혈병을 치료하는 개선된 방법이 시급히 요청되고 있다.

[0010]

[0008] 한편, 삼중-음성 유방암은 에스트로겐 수용체 (ER), 프로게스테론 수용체 (PR), 또는 HER-2 유전자를 발현하지 않는 종양으로 특징지어지는 유방암의 한 가지 유형이다. 이 유형의 유방암은 중요한 임상 과제의 하나인데 이는 이 암들이 내분비 치료법이나 몇몇 표적화제에 대해 반응하지 않기 때문이다. 삼중-음성 유방암에 대한 현행 치료 전략은 안트라사이클린, 타산, 역사베필론 및 백금 제제와 같은 많은 화학요법제, 및 선택된 생물학적 제제 및 가능하게는 항-EGFR 약물을 사용하는 것을 포함하고 있다.

[0011]

[0009] 그러나, 삼중-음성 유방암을 치료하기 위한 개선된 방법 역시 시급히 요구되고 있다.

## 발명의 내용

## 해결하려는 과제

[0012] [0010] 본 발명은 TKI 화학요법에 내성이 있는 환자에 있어서 악성종양을 치료하기 위한 대체 치료 경로를 제공하는 방법 및 의약 조성물에 관한 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0013] [0011] 본 발명의 일 측면은: (1) 적어도 하나의 티로신 키나아제 억제제 (TKI)의 표적인 단백질을 코딩하는 유전자에서의 적어도 하나의 돌연변이; 또는 (2) 적어도 하나의 TKI의 치료적 효과에 대해 내성을 부여하는 생성물을 코딩하는 야생형 또는 돌연변이 상태의 적어도 하나의 부가적인 유전자의 존재에 기인하는, 적어도 하나의 티로신 키나아제 억제제에 대한 내성으로 특징지어지는 악성 종양의 치료방법으로서, 이 방법은 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어진다. 한 가지 별법에서, 적어도 하나의 TKI의 치료적 효과에 대해 내성을 부여하는 생성물을 코딩하는 야생형 또는 돌연변이 상태의 부가적인 유전자는 *AHI-1*이다. 또 다른 별법에서, 적어도 하나의 TKI에 대한 내성은 TKIs의 표적인 BCR-ABL 융합 단백질의 일부인 ABL1 단백질의 키나아제 도메인의 돌연변이에 기인한다. 이 방법은 또한 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱(mimetic)을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 별법으로, 이 방법은 치료적 유효량의 STAT5 억제제, JAK2 억제제, Src 억제제, 또는 2종 이상의 키나아제 억제제의 조합을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0014] [0012] 본 발명의 또 다른 측면은 TKIs에 대한 내성을 부여하는 생식세포 결실 다형성(germline deletion polymorphism)을 갖는, 악성종양으로 고통받는 대상자에 있어서 악성종양을 치료하는 방법으로서, 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모돌시톨, 및 디브로모돌시톨의 유도체 또는 유사체로부터 선택된 치료제의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하여 악성종양을 치료하는 단계를 포함하여 이루어진다.

[0015] [0013] 악성종양은 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 비소세포 폐암종 (NSCLC)일 수 있다. 또 다른 별법에서, 악성종양은 삼중-음성 유방암일 수 있다.

[0016] [0014] 본 발명의 또 다른 측면은 method for the treatment of 악성종양 in subject suffering from 악성종양 associated with mutation 또는 dysregulation of the *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절관과 관련된 악성종양으로 고통받는 대상자에 있어서 악성 악성종양을 치료하는 방법으로서, 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모돌시톨, 및 디브로모돌시톨의 유도체 또는 유사체로부터 선택된 치료제의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하여 악성종양을 치료하는 단계를 포함하여 이루어진다. 이 별법에서, 악성종양은 만성 골수성 백혈병일 수 있다. 이 방법은 *AHI1* 유전자 또는 AHI1 단백질의 발현 또는 활성을 조절하는 제제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 더 포함할 수 있다..

[0017] [0015] 본 발명의 또 다른 측면은 대상자에 있어서 생식세포 결실 다형성의 스크리닝과, 만일 생식세포 결실 다형성이 존재하는 것으로 밝혀질 경우, TKIs에 내성인 악성종양을 치료하는 것을 조합한 방법이다.

[0018] [0016] 일반적으로, 이 방법은 다음 단계, 즉:

[0019] (1) 악성종양을 앓는 대상자에 있어서 생식세포 결실 다형성을 스크리닝하는 단계; 및

[0020] (2) 만일 생식세포 결실 다형성이 그 대상자에 존재하는 것으로 밝혀질 경우, 악성종양의 치료를 위해, 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모돌시톨, 및 디브로모돌시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제의 치료학적 유효량을 대상자에게 투여하는 단계

[0021] 를 포함한다.

[0022] [0017] 이들 방법들은: (1) BH3 미메틱; 또는 (2) BH3 미메틱 및 티로신 키나아제 억제제 치료제 양방의 치료적 유효량을 생식세포 결실 다형성이 존재하는 악성종양으로 고통받는 대상자에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0023] [0018] 적절한 BH3 미메틱의 비제한적인 예에는 다음이 포함된다:

[0024] (1) 캅타이드;

[0025] (2) 변형된 캅타이드;

[0026] (3) 터피리딘계 캅티도미메틱;

- [0027] (4) 테레프탈아미드계 펩티도미메틱;
- [0028] (5) 벤조일우레아계 펩티도미메틱;
- [0029] (6) 오바토클락스(obatoclax);
- [0030] (7) TW37;
- [0031] (8) TW37의 유사체 또는 유도체;
- [0032] (9) (-) 고시폴;
- [0033] (10) 고시폴 유도체;
- [0034] (11) 이속사졸리딘 유도체;
- [0035] (12) A-385358;
- [0036] (13) A-385358의 유사체 또는 유도체;
- [0037] (14) ABT-737;
- [0038] (15) ABT-737의 유사체 또는 유도체;
- [0039] (16) ABT-263;
- [0040] (17) ABT-263의 유사체 또는 유도체;
- [0041] (18) TM-1206; 및
- [0042] (19) TM-1206의 유사체 또는 유도체.

[0043] [0019] 특히 바람직한 BH3 미메틱은 ABT-737이다.

[0044] [0020] 티로신 키나아제 억제제는 이마티닙, 보수티닙, 닐로티닙, 또는 다사티닙일 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직한 티로신 키나아제 억제제는 이마티닙이다. 또 다른 별법에서, 티로신 키나아제 억제제는 엘로티닙, 아파티닙, 또는 다코미티닙일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0045] [0021] 본 발명의 또 다른 측면은 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 투여의 효능을 개선 및/또는 부작용을 경감시키는 방법으로서, 이 방법은 다음 단계, 즉:

[0046] (1) TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체 투여의 효능을 개선 및/또는 부작용을 경감시키는 것과 연관된 적어도 하나의 인자 또는 변수를 동정하는 단계; 및

[0047] (2) TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체 투여의 효능을 개선 및/또는 부작용을 경감시키기 위한 인자 또는 변수를 변형시키는 단계

[0048] 를 포함한다.

[0049] [0022] 일반적으로, 이 방법에서, 상기 인자 또는 변수는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

- [0050] (1) 투여량 변경;
- [0051] (2) 투여 경로;
- [0052] (3) 투여 스케줄;
- [0053] (4) 효능효과;
- [0054] (5) 질병 단계의 선택;
- [0055] (6) 기타 효능;
- [0056] (7) 환자 선택;
- [0057] (8) 환자/질병 표현형;

- [0058] (9) 환자/질병 유전형;
- [0059] (10) 치료전/치료후 준비
- [0060] (11) 독성 관리;
- [0061] (12) 약동학/약력학 모니터링;
- [0062] (13) 약물 조합;
- [0063] (14) 화학감작화;
- [0064] (15) 화학상승작용;
- [0065] (16) 치료후 환자 관리;
- [0066] (17) 대체 의학/보조 치료;
- [0067] (18) 벌크 의약 완제품 개선;
- [0068] (19) 회석제;
- [0069] (20) 용매제;
- [0070] (21) 부형제;
- [0071] (22) 제형;
- [0072] (23) 투여 키트 및 패키징;
- [0073] (24) 약물 전달제;
- [0074] (25) 약물 컨쥬게이트 형태;
- [0075] (26) 화합물 유사체;
- [0076] (27) 전구약물;
- [0077] (28) 다중약물제;
- [0078] (29) 생물치료 증강;
- [0079] (30) 생물치료 내성 조절;
- [0080] (31) 방사능 치료 개선;
- [0081] (32) 신규 작용 메카니즘;
- [0082] (33) 선택적 표적 세포 집단 치료법; 및
- [0083] (34) 그의 활성을 증강시키는 물질과의 사용.

[0084] **[0023]** 본 발명의 또 다른 측면은 TKI 내성 악성종양의 치료를 위해 알킬화 헥시톨 유도체를 사용하는 준최적하게(suboptimally) 투여되는 약물 치료법의 효능 개선 및/또는 부작용 경감을 위한 조성물에 관한 것으로, 이 조성물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 대체물(alternative)을 포함한다:

- [0085] (i) 변형된 알킬화 헥시톨 유도체 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물의 치료적 유효량 - 여기서 상기 변형된 알킬화 헥시톨 유도체 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 변형되지 않은 알킬화 헥시톨 유도체에 비해, TKI-내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는다;
- [0086] (ii) 다음을 포함하는 조성물:
  - [0087] (a) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물의 치료적 유효량; 및
  - [0088] (b) 적어도 1종의 부가적인 치료제, 화학감작화되는 치료제, 화학상승작용되는 치



료제, 희석제, 부형제, 용매제, 또는 약물전달제 - 여기서, 상기 조성물은 변형되지 않은 알킬화 헥시톨 유도체에 비해, TKI-내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는다;

[0089]

(iii) 투여 제형 내로 혼입되는 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물의 치료적 유효량 - 여기서 상기 투여 제형 내로 혼입되는 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 변형되지 않은 알킬화 헥시톨 유도체에 비해, TKI-내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는다;

[0090]

(iv) 투여 키트 및 패키징 내로 혼입되는 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물의 치료적 유효량 - 여기서 상기 투여 키트 및 패키징 내로 혼입되는 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 변형되지 않은 알킬화 헥시톨 유도체에 비해, TKI-내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는다; 및

[0091]

(v) 벌크 의약 완제품 개선 처리되는 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물의 치료적 유효량 - 여기서 상기 벌크 의약 완제품 개선 처리되는 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 변형되지 않은 알킬화 헥시톨 유도체에 비해, TKI-내성 악성종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양의 치료에 있어서 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는다.

[0092]

[0024] 상기 조성물은 에센스 : 약물 조합, 특히 다른 대체물 중에서도 BH3 미메틱; 화학감작화되는 치료제; 화학상승작용되는 치료제; 벌크 의약 완제품 개선 제품 ; 희석제; 용매제; 부형제; 투여 제형; 투여 키트 및 패키징; 약물 전달제; 치료제의 변형; 전구약물제; 또는 다중약물제를 포함하는 약물 조합을 포함할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0093]

[0025] 본 발명의 이러한 그리고 다른 특징, 측면 및 장점들은 이하의 상세한 설명, 첨부된 청구범위 및 도면을 참조하면 더욱 잘 이해될 것이다. 도면에 관한 설명은 다음과 같다:

[0026] 도 1은 MDA-MB-231 암 세포의 성장에 미치는 디안하이드로갈락티톨의 효과를 나타낸 그래프로, 디안하이드로갈락티톨은 0.1 내지 100  $\mu$ M의 농도로, 3000 세포/웰을 이용하여 72 시간 동안 사용되었다 (2회 반복).

[0027] 도 2는 MDA-MB-231 암 세포의 성장에 미치는 디안하이드로갈락티톨의 효과를 나타낸 그래프로, 디안하이드로갈락티톨은 0.1 내지 100  $\mu$ M의 농도로, 3000 세포/웰을 이용하여 72 시간 동안 사용되었다 (2회 반복).

[0028] 도 3은 K562 암 세포의 성장에 미치는 디안하이드로갈락티톨의 효과를 나타낸 그래프로, 디안하이드로갈락티톨은 0.1 내지 100  $\mu$ M의 농도로, 3000 세포/웰을 이용하여 72 시간 동안 사용되었다 (2회 반복).

[0029] 도 4는 K562-Ahi-1 암 세포 세포의 성장에 미치는 디안하이드로갈락티톨의 효과를 나타낸 그래프로, 디안하이드로갈락티톨은 0.1 내지 100  $\mu$ M의 농도로, 3000 세포/웰을 이용하여 72 시간 동안 사용되었다 (2회 반복).

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094]

발명의 상세한 설명

[0095]

[0030] 본 발명은 TKI 화학요법에 대해 내성을 갖는 환자 특히 그 내성이 유전학적 다형성에 기초하는 것인 환자에 있어서 악성종양을 치료할 수 있는 방법 및 의약 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 관련된 악성종양, 특히 백혈병을 치료할 수 있는 방법 및 의약 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 삼중-음성 유방암을 치료할 수 있는 방법 및 의약 조성물을 제공한다.

[0096]

[0031] 최근의 연구 결과 TKI 화학요법에 대한 내성은 적어도 부분적으로는 TKI에 대한 세포자멸사성

(apoptotic) 반응에 영향을 미치는 유전학적 다형성에 기인하는 것으로 확립되었다.

[0097]

**[0032]** 특히, 이러한 다형성에는 BCL-2 패밀리의 BH3-단독(only) 단백질을 코딩하는, 유전자 *BCL2L11*(*BIM*이라고도 알려져 있음)이 포함되나 이에 한정되지 않는다. BH3-단독 단백질은 BCL2 패밀리의 BCL2, BCL2-유사 1 (BCL-XL, BCL2L1이라고도 알려짐)의 전구생존(prosurvival) 멤버, 골수성 세포 백혈병 계열 1 (MCL1) 및 BCL2-관련 단백질 A1 (BCL2A1))에 반대작용을 하거나 또는 전구-세포자멸사성 BCL2 패밀리의 멤버 (BCL2-관련 X 단백질 (BAX) 및 BCL2-길항제/킬러 1 (BAK1))에 결합하여 그들의 전구-세포자멸사성 기능을 직접 활성화시킴으로써 세포 사멸을 활성화시킨다; 전구-세포자멸사성 기능의 활성화는 세포 사멸을 야기하게 된다 (R.J. Youle & A. Strasser, "The BCL-2 Protein Family: Opposing Activities that Mediate Cell Death" *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 9: 47-59 (2008), 본 발명에 참조 병합됨).

[0098]

**[0033]** 또한 이전부터 몇몇 키나아제-구동되는 암, 예컨대 CML 및 EGFR NSCLC는, 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 1 (MAPK-1)-의존성 포스포틸화를 통한 프로테오좀성 분해를 위한 BIM 단백질을 표적화함으로써 유리하게 생존을 유지할 수 있다는 것이 알려져 있다. 이들 모든 악성종양에서, BIM 상향조절은 TKIs가 암 세포의 세포자멸사를 유도하는데 요구되며, TKIs에 대한 시험관내 내성을 부여하는 데는 BIM 발현의 억제로 충분하다 (J. Kuroda 등, "Bim 및 Bad Mediate Imatinib -Induced Killing of Bcr/Abl<sup>+</sup> Leukemic Cells, and Resistance Due to Their Loss is Overcome by BH3 미메틱" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 14907-14912 (2006); K.J. Aichberger 등, "Low-Level Expression of Proapoptotic Bcl-2-Interacting Mediator in Leukemic Cells in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: Role of BCR/ABL, Characterization of Underlying Signaling Pathways, and Reexpression by Novel Pharmacologic Compounds" *Cancer Res.* 65: 9436-9444 (2005); R. Kuribara 등, "Roles of Bim in Apoptosis of Normal and Bcl-Abr-Expressing Hematopoietic Progenitors" *Mol. Cell. Biol.* 24: 6172-6183 (2004); M.S. Cragg 등, "Gefitinib-Induced Killing of NSCLC Cell Lines Expressing Mutant EGFR Requires BIM and Can Be Enhanced by BH3 미메틱" *PLoS Med.* 4: 1681-1689 (2007); Y. Gong 등, "Induction of BIM Is Essential for Apoptosis Triggered by EGFR Kinase Inhibitors in Mutant EGFR-Dependent Lung Adenocarcinomas" *PLoS Med.* 4: e294 (2007); D.B. Costa 등, "BIM Mediates EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Apoptosis in Lung Cancers with Oncogenic EGFR Mutations" *PLoS Med.* 4: 1669-1679 (2007), 상기 문헌들 모두는 본 발명에 참조 병합됨).

[0099]

**[0034]** 최근의 한 가지 연구 결과, 세포자멸사의 촉진과 연관된 중요한 BH3 도메인을 결여하는, BIM의 교대로 스플라이스된 이소폼(isoforms)을 생성시키는, *BIM* 유전자 내 결실 다형성(deletion polymorphism)이 발견되었다. 이 다형성은 CML 및 EGFR NSCLC 세포의 TKI 민감성에 크나큰 효과를 가짐으로써 해서, 결실된 대립유전자(allele)의 하나의 카피만으로도 세포를 내재적으로 TKI 내성으로 만드는데 충분하다. 이 다형성은 따라서 그러한 세포들을 TKI 화학요법에 대해 내성을 갖도록 하는 주요 방법으로서 기능한다. 이 발견은 또한 다형성을 갖는 개체들이 다형성을 갖지 않는 개체들에 비해 TKI에 대해 현저히 낮은 응답성을 갖는다는 결과도 포함한다. 특히, 다형성의 존재는 CML에 있어서 이마티닙, TKI에 대한 보다 낮은 정도의 응답성과 결부되었을 뿐 아니라, EGFR NSCLC에 있어서 EGFR TKI 요법에 있어서 보다 단기간의 무진행 생존(progression-free survival: PFS)과도 결부되었다 (K.P. Ng 등, "A Common *BIM* Deletion Polymorphism Mediates Intrinsic Resistance and Inferior Responses to Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer" *Nature Med.* doi 10.138/nm.2713 (March 18, 2012), 본 발명에 참조 병합됨).

[0100]

**[0035]** CML에 있어서 이들 새로운 TKI-내성 메커니즘을 동정하기 위해, TKIs 치료에 대해 민감하거나 또는 내성을 갖는 대상자들로부터 얻은 5 가지 CML 샘플의 게놈을 연구 조사하기 위해, 페어드-엔드 다이택(paired-end ditags)의 대규모 패럴렐 DNA 시퀀싱이 실시되었다. 모든 CML 샘플에서 BCR-ABL1 전좌가 동정되었지만, 완전 완화된 환자들로부터 획득된 대조군 샘플에서는 그렇지 않았다.

[0101]

**[0036]** 비록 모든 TKI-내성 샘플에 대해 공통적인 여러 가지 구조적 변이가 발견되었지만, 그 중에서도 특히 한 가지 변이가 유의적인 것으로 고려되었다. 이 변이는 *BIM* 유전자의 인트론 2에서 발생하였는데, 내성 환자들로부터 획득된 세 가지 샘플 모두에서 공통적인 동일한 2903-bp 결실이 그것이다; 이 변이가 이들 세 명의 환자 모두에서 동일하였다는 사실은 이것이 생식세포주(germline)이고 다형성임을 시사하였다. 스크리닝 결과 이 다형성은 동아시아 선조를 둔 환자들에서 유의적인 빈도로 나타났으나, 아프리카나 유럽계 선조를 둔 개체에서는 전무한 것으로 밝혀졌다.

[0102]

**[0037]** *BIM* 유전자에 대한 구조 검사 결과, 엑손 3의 스플라이싱과 엑손 4의 스플라이싱은 상호배타적인 방식으로 발생하는데, 이는 엑손 3 내에 폴리아데닐화 시그널과 정지 코돈이 존재하는 때문인 것으로 여겨졌

다. CML 세포 내 동정가능한 모든 *BIM* 전사체들에 대한 시퀀싱 결과 엑손 3 및 4는 동일한 전사체 내에서는 발생하지 않는 것으로 확인되었다. 엑손 3의 5'말단에서의 인트론-엑손 바운더리의 밀접성(107 bp)으로 인해, 상기 설명된 결실 다형성은 엑손 4보다 엑손 3의 스플라이싱을 더 많이 결과시킬 것으로 가정되었다. 이러한 결실의 존재가 엑손 4보다 엑손 3의 우선적인 포함을 이끌어낼 것인지를 평가하기 위해 미니유전자를 구축하였다; 그 결과 이 모델 시스템에서는 엑손 4에 비해 엑손 3의 우선적인 포함이 적어도 5배 더 많은 것으로 나타났다. 이 모델 시스템의 결과는 원발성 CML 세포들의 연구에 의해 확인되었는데; 다형성-함유 CML 세포들에 있어서도 동일한 선호도가 나타난 반면, 일반적인 *BIM* 전사는 다형성에 의해 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 유사한 결과가, 정상적이고 건강한 HapMap 개체들로부터 수득된 림프아구 세포주에서 얻어졌는데, 이는 이 다형성이 세포-계통-독립적인 효과를 가짐을 가리키는 것이다. 이러한 결과들은 따라서 이 2.9-kb 결실된 영역이 세포 내에서 상기 결실을 발생하여, 엑손 4에 비해 엑손 3의 우선적인 스플라이싱을 결과시키는, *BIM* 엑손 3의 스플라이싱을 억제하는 *cis* 요소들을 함유함을 시사하는 것이다.

[0103]

[0038] 전구-세포자멸사성 BH3 도메인은 *BIM*의 엑손 4에 의해서만 독점적으로 코딩된다 (M. Adachi 등, "Nomenclature of Dynein Light Chain-Linked BH3-Only Protein Bim Isoforms" Cell Death Different. 12: 192-193 (2005), 본 발명에 참조 병합됨). 이 도메인은 *BIM*의 세포자멸사성 기능에 필요하다 (E.H Cheng 등, "BCL-2, BCL-X(L) Sequester BH3 Domain-Only Molecules Preventing BAX- 및 BAK-Mediated Apoptosis" Mol. Cell. 8: 705-711 (2001); D.C. Huang & A. Strasser, "BH3-Only Proteins: Essential Initiators of Apoptotic Cell Death" Cell 103: 839-842 (2000), 상기 문헌 전부는 본 발명에 참조 병합됨). 이러한 관찰은 이전에는 동정되지 않았던 TKI 내성 메커니즘을 제안하는 것이다. 이 메커니즘에서는, TKI 노출 후, 다형성-함유 CML 세포, 및, 아마도, *BIM*의 스플라이싱을 변형시키는 다른 다형성을 갖는 악성종양 세포들이 엑손-4-함유 *BIM* 전사체 보다 엑손-3 함유 전사체의 발현을 더 선호하여, BH3-함유 BIM 이소폼의 발현 감소를 초래하고, 그 결과, 손상된 BH3-도메인-의존성 세포자멸사가 야기되는 듯하다. 이를 확인하기 위해, 상기 2.9-kb 결실을 함유한 일본 세포주, KCL22 (I. Kubonishi & I. Miyoshi, "Establishment of Ph1 Chromosome-Positive Cell Line from Chronic Myelogenous Leukemia in Blast Crisis" Int. J. Cell Cloning 1: 105-117 (1983), 본 발명에 참조 병합됨)을 시험하였다; 그 결과 그 세포주로부터의 세포주들은 결실이 없는 세포들에 비해 엑손 3 전사체를 엑손 4 전사체보다 증가된 비율로 발현하는 것으로 확인되었다. 이들 KCL22 세포들은 또한 TKI 노출 후 엑손-4-함유 전사체의 감소된 유도를 나타내었을 뿐 아니라, 주요 BH3-함유 BIM 이소폼인 BIMEL 단백질의 감소된 농도를 결과시키는 것으로 나타났다 (M. Adachi 등 (2005), 상기문헌).

[0104]

[0039] 이러한 발견과 일치되게, KCL22 세포들은 이마티닙-유도된 세포자멸사에 내성적이었고, 효과적인 BCR-ABL1 억제에도 불구하고 이마티닙 노출 후 손상된 세포자멸사 시그널링을 나타내었는데, 이는 BCR-ABL1-의존성 시그널링의 감소로 확인되었다. KCL22 세포들은 또한 엑손-4 함유 및 따라서 BH3-코딩 (그러나 엑손 3은 함유하지 않는) *BIM* 이소폼의 증가된 발현 후 세포자멸사의 유도에 대해 고도로 민감하였다. 이것은 다시, KCL22 세포에 있어서 손상된 이마티닙-유도된 세포자멸사가, 전구-생존성 BCL2 패밀리의 멤버의 결합 및 억제에 의해 BH3-단독 단백질을 기능적으로 모방하는, BH3-미메틱 약물의 부가에 의해 복구될 수 있음을 시사하는 것이다 (M.S. Cragg 등, "Unleashing the Power of Inhibitors of Oncogenic Kinases Through BH3 Mimetics" Nat. Rev. Cancer 9: 321-326 (2009), 본 발명에 참조 병합됨).

[0105]

[0040] 이들 BH3 미메틱 중 한 가지는 ABT-737이다. ABT-737은 4-[4-[(4'-클로로[1,1'-바이페닐]-2-일)메틸]-1-피페라지닐]-N-[[4-[[[(1R)-3-디메틸아미노]-1-[(페닐티오)메틸]프로필]아미노]-3-니트로페닐]술포닐]벤즈아미드이다. ABT-737의 구조를 하기 화학식 (I)에 나타내었다. ABT-737의 활성은 M.F. van Delft 등, "The BH3 Mimetic ABT-737 Targets Selective Bcl-2 Proteins 및 Efficiently Induces Apoptosis via Bak/Bax if Mcl-1 Is Neutralized" Cancer Cell 10: 398-399 (2006) 및 M.F. Bruncko 등, "Studies Leading to Potent, Dual Inhibitors of Bcl-2 and Bcl-xL" J. Med. Chem. 50: 641-662 (2007)에 설명되어 있으며 상기 두 문헌 모두 본 발명에 참조 병합되었다.





(retrospective) 분석을 실시하였다. 이 분석은 싱가포르, 말레이시아 또는 일본인 코호트로부터 CML이 만성 폐이츠인 새로이 진단된 환자들 그룹에 대해 수행되었다. 이 환자들이 있어서, 그 임상 반응을 결실 다형성이 있거나 없는 개체에 있어서 표준 투여량의 이마티닙 (400 mg/일) 과 1차 요법으로서 비교하였다. 임상 반응을 유럽 백혈병(ELN) 기준에 따라 분류하였다; ELN 기준에 따라 내성 개체들을 "준최적 응답자 " 또는 "실패자"로 규정하고 (완전한 세포생성(cytogenic) 반응을 결코 달성하지 못하거나 또는 BCR-ABL1 전사체 수준이 3-log 감소된 대상자들이 이에 포함됨), 반면에, 민감한 개체들은 ELN-규정된 "optimal responders"에 대응하였다. 두 가지 지리적 코호트 모두에서, 결실 다형성이 있는 대상자들이 대조군에 비해 민감한 질환보다 내성 질병을 더 갖는 듯하였다; 결실 다형성이 없는 환자에 대한 결실 다형성이 있는 환자에서의 내성 질환의 전체적인 승산은 2.94였는데, 이는 유의적인 결과를 의미한다. 이와 대조적으로, 진단부터 이마티닙 처리 개시까지의 메디안 시간, 진단시 또는 인터페론 치료 전 Sokal 점수를 비롯한, 다른 잠재적인 예후 인자 또는 교락 인자들과 관련하여 이들 두 가지 그룹에서는 별다른 유의적인 차이가 없었다. 결실 다형성이 있는 내성 대상자들 대다수는 나중에

[0113] 보수티닙, 닐로티닙, 또는 다사티닙에 의한 2세대 TKI 요법에 반응하지 않은 것으로 나타났는데, 이는 세포주에서 관찰된 내재적 내성과 일치하는 발견이고 또한 결실 다형성에 의해 부여된 내성이 이마티닙으로 한정되는 것이 아니라 다른 TKI 치료제까지도 확장된다는 발견이기도 하다.

[0114] [0048] CML에 있어서 TKI 내성은 *BCR-ABL1* 키나아제 도메인에 있어서 체세포 돌연변이의 획득과 가장 흔히 연관되는데, 이것은 만성 폐이츠 질환 단계의 내성 개체들의 최대 50%에서 발견될 수 있다 (P. La Rosee & A. Hochhaus, "Resistance to Imatinib in Chronic Myelogenous Leukemia: Mechanisms and Clinical Implications" *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 3: 72-79 (2008), 본 발명에 참조 병합됨). 그러나, 전술한 결실 다형성은 생식세포계이며 시험관내에서 내재적 TKI 내성을 생식세포 결실 다형성이 있는 개체들은 심지어 키나아제-도메인 돌연변이 부재하에서도 TKI 요법에 내성을 나타낼 것으로 예상되었다. 이 가설을 입증하기 위한 연구에서, 대상자들은 다음의 3가지 임상 그룹으로 나뉘었다: (1) *BCR-ABL1* 돌연변이 없이 내성; (2) *BCR-ABL1* 돌연변이 있는 내성; 및 (3) 민감성. 결실 다형성이 있는 개체들은 그렇지 않은 개체들에 비해 그룹 (2)와 (3)을 합한 것보다 그룹 (1)에 더 많이 속하는 듯 했다. 이것은 결실 다형성이 TKI 요법에 대한 내성을 생성한다는 시험관내 효과의 강력한 증거가 된다.

[0115] [0049] 다른 키나아제-구동된 암, 즉 EGFR NSCLC에서도 *BIM* 바이오마커의 역할이 검정되었는데, 여기서 EGFR의 감작화 돌연변이는 EGFR 억제제로 처리된 환자들이 있어서 높은 반응률을 예측하게 하며 (J.G. Paez 등, "EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy" *Science* 304: 1497-1500 (2004); T.J. Lynch 등, "Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptros Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib" *N. Engl. J. Med.* 350: 2129-2139 (2004), 두 문헌 모두 본 발명에 참조 병합됨) 및 여기서 *BIM* 발현은 TKI 민감성에 필요하다. EGFR 억제제의 비제한적인 예로는 게피티닙, 엘로티닙, 세톡시맙, 라파티닙, 파니투무맙, 및 반테타닙을 들 수 있다. 비소세포 폐암종의 부가적이고도 관련있는 측면은 이것이 동아시아 국가에서 특히 흔하며, 여기서 활성화 *EGFR* 돌연변이가 최대 50%의 NSCLCs (서구 국가의 15%가 대비됨)에서 발견될 수 있고 특히 동아시아의 비흡연 여성에서 특히 풍부하다.

[0116] [0050] 따라서, TKI-감작화 *EGFR* 돌연변이는 생성하지만 불가해하게 TKI 내성(공지의 2차-내성 부여 돌연변이를 모두 결여하는 것으로 정의됨)인 NSCLC 세포주에 대한 검색이 실시되었다. 그리하여 이러한 세포주의 한가지인, HCC2279가 동정되었는데 이것은 효과적인 EGFR 억제에도 불구하고 세포자멸사를 활성화시키는데는 크게 실패하였다. 결실 다형성의 존재가 HCC2279 세포에서 확인되었다; *BIM* 기능에 미치는 다형성의 존재 효과를 검사하였다. 이 결실은 다형성이 없는 세포에 비해 엑손-3-함유 *BIM* 이소폼을 엑손-4-함유 (및 따라서 BH3-함유) *BIM* 이소폼보다 더 많이 발현시키는 결과를 초래하였다. 주목할 것은, EGFR NSCLC을 앓고 결실 다형성이 있거나 없는 대상자로부터의 1차 말초혈액 단구 세포들 역시도, 동일한 결과를 나타내었다는 것이다(다형성이 있는 엑손-3-함유 *BIM* 이소폼의 증가된 발현). HCC2279 세포들 역시 TKI 노출 후 엑손-4-함유 전사체 및 BIMEL 단백질의 유도가 감소되었고, 폴리 (ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 절단에 의해 측정되는 바와 같이 세포자멸사 시그널링의 활성이 손상되었다. TKI 내성이 BH3-함유 *BIM* 단백질의 감소된 농도의 결과라는 개념과 일치되게, 전술한 바와 같은 BH3-미메틱 약물 ABT-737의 첨가에 의해 TKI-유도된 세포자멸사성 시그널링 및 세포사멸이 증가되었다. EGFR NSCLC에 있어서 TKI 내성을 일으키는데 결실 다형성이 충분하였음을 확인하기 위해, 결실 다형성을 TKI-민감성 PC9 세포에 도입하였다. K562-*BIM*<sup>j2-/-</sup> 세포들과 관련된 발견과 유사하게, PC9-*BIM*<sup>j2+/+</sup>

에 비해 PC9-*BIM*<sup>+/+</sup> 세포들은 엑손-4-함유 및 BH3-함유 BIM 전사체 및 단백질의 발현이 각각 감소되었으며, 내재적으로 TKI 내성적이었고, BH3 미메틱 ABT-737에 의해 TKIs에 대해 재감작화된 것으로 밝혀졌다..

[0117] [0051] 결실 다형성의 존재가 활성화 EGFR 돌연변이를 갖는 NSCLC 환자에 있어서, EGFR TKIs에 대한 반응 기간과 연관되어 있는지를 알아보기 위한 연구도 수행되었다. 결실 다형성이 있거나 없는 개체들은 병기를 비롯한 공지의 예후 인자 측면에서 차이가 없었다 (85%가 넘는 대상자가 IV기였다). 그럼에도 불구하고, 다형성의 존재는 유의적으로 더 짧은 무진행 생존 (PFS)을 예측할 수 있도록 했는데, 결실 다형성이 있는 개체의 경우 메디안 PFS는 6.6개월인 반면 결실 다형성이 없는 개체에서는 상기 기간이 11.9 개월이었다. Cox 회귀 모델을 이용하는 다변량 분석에서, 결실 다형성 및 TKI-내성 엑손 20 돌연변이의 존재 (J. Wu 등, "Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Exon 20 Mutations Is Associated with Poor Gefitinib Treatment Response" Clin. Cancer Res. 14: 4877-4882 (2008); H. Sasaki 등, "EGFR Exon 20 Insertion Mutation in Japanese Lung Cancer" Lung Cancer 58: 324-328 (2007), 두 문헌 모두 본 발명에 참조 병합됨)는 보다 짧은 RFS에 대한 독립적인 예후 인자로서 나타났다.

[0118] [0052] 이 결과들은 비록 암이 그들의 체세포적으로 획득된 드라이버 돌연변이에 따라 분류되어야 하지만, 생식세포계 다형성이 이러한 암의 표적화 요법에 대한 반응을 직접 조절할 수 있고 임상 결과에 큰 영향을 미칠 수 있음을 입증하는 것이다. 특히, 이들 결과는 공통적인 *BIM* 결실 다형성이 표적화 요법으로 치료된, 특정 종류의 암에 걸린 분자적으로 정의된 환자들 가운데 관찰되는 반응들의 이질성에 기여함을 입증한다. 이 결과들은 또한 어떻게 단일 생식세포 다형성이 공통적인 또는 실제로 공통적인 생물학을 공유하는 서로 다른 암들에 있어서 임상 결과에 강한 영향을 미칠 수 있는지 그리고 어떻게 그들 악성종양에서 TKI 민감성을 매개하는데 있어서 아마도 중심 역할을 하는지도 강조하는 것이다. 이것은 TKI 민감성에 대한 BIM 발현에도 의존하는 다른 악성종양도 포함할 것이다 (P.M. Gordon & D.E. Fisher, "Role for the Proapoptotic Factor BIM in Mediating Imatinib-Induced 유도된 Apoptosis in c-KIT-Dependent Gastrointestinal Stromal Tumor Cell Line" J. Biol. Chem. 285: 14109-14114 (2010); B. Will 등, "Apoptosis Induced by JAK2 Inhibition is Mediated by Bim and Enhanced by the BH3 Mimetic ABT-737 in JAK2 Mutant Human Erythroid Cells" Blood 115: 2901-2909 (2010), both of which are 본 발명에 참조 병합됨).

[0119] [0053] BIM 결실 다형성은 오로지 동아시아인 후손들에서만 발견되었다. 따라서 CML에 있어서, 이마티닙에 대한 보다 높은 비율의 불완전한 세포생성 반응이 유럽 및 북구(26%)에서보다 동아시아(~50%)에서 보고되었다는 것은 흥미로운 일이다. 결실 다형성은 동아시아인 환자들의 ~21%의 내성에 나타나는데; 이것은 이들 2개 인구 집단들 간에 관찰된 완전한 세포생성 반응률의 차이를 부분적으로 설명해주는 것일 수 있다.

[0120] [0054] TKI 내성에 대한 생식세포 바이오마커로서, *BIM* 결실 다형성은 또한 후천성(즉, 체세포의) 돌연변이를 포함하는 바이오마커에 비해 몇가지 장점을 제공한다. 우선, *BIM* 결실 다형성은 어떤 개체가 TKI 내성을 발달시킬 위험이 큰지를 예측하는데 있어 초기에 이용될 수 있다. 두 번째로 어떤 개체의 다형성 상태의 평가는 종양-특이적 DNA의 분석을 필요로 하지 않는데 이는 결실 다형성이 특정 종양이나 종양 부류의 DNA와 연관되어 있지 않기 때문이다. 환자의 초기 프레젠테이션 단계에서 이러한 결실 다형성을 스크리닝하는 능력은 초기 프레젠테이션 단계에서 BH3-미메틱 약물의 투여와 같은, 치료적 수단 또는 1 이상의 TKI 치료약물에 대한 내성의 첫 번째 징후에 의한 TKI 내성의 출현 예방 가능성을 부여한다. 결실 다형성이 특정 종양이나 종양 부류의 DNA와 연관되어 있지 않은 생식세포 다형성이라는 사실은, 종종 종양-특이적 조직에 대한 2차 생검이 침습적 과정을 필요로 하고 그러한 과정이 감염과 같은 위험성을 수반할 수 있는, EGFR NSCLC와 같은 고형 종양 상황에서 특히 유리하다. 이들 진단적 측정법은 TKI 반응성을 예측하기 위한 처치에 앞서 종양에서 *BIM* RNA 수준을 함께 측정함으로써 수행될 수 있다 (A. Faber 등, "BIM Expression in Treatment Naive Cancers Predicts Responsiveness to Kinase Inhibitors" Cancer Discov. 1: 352-365 (2011)); 그러나, 전술한 결실 다형성의 발견은 TKI 노출 후 BIM의 기능적 이소폼들의 유도 역시도 예측할 수 있는 바이오마커의 중요성을 강조하는 것이기도 하다.

[0121] [0055] BIM 기능에 미치는 결실 다형성의 효과를 규명하는 전술한 결과들은 다형성이 어떻게 CML 및 EGFR-구동된 NSCLC에 있어서 약물 내성에 기여하는지에 관한 신규한 스플라이싱 메커니즘도 설명해주었다. 이것은 BIM 기능의 약리학적 복구가 두 가지 암 모두에 있어서 TKI 내성의 이 특정 형태를 극복할 수 있음을 시사하는 것이다. 이들 결과는 또한 인간 질병에 있어서 유전자의 스플라이싱 패턴에 있어서의 변경의 점점 더 많이 인식되는 역할을 뒷받침하는 것이기도 하고 (L. Cartegni 등, "Listening to Silence and Understanding Nonsense: Exonic Mutations That Affect Splicing" Nat. Rev. Genet. 3: 285-298 (2002); N. Lopez-Bigas 등, "Are

Splicing Mutations the Most Frequent Cause of Hereditary Disease?" *FEBS Lett.* 579: 1900-1903 (2005), 두 문헌 모두 본 발명에 참조 병합됨) 표적화된 암 치료법에 대한 내성에 기여하는 유전된 생식세포 돌연변이의 새로운 예를 제공하는 것이다. 비록 결실 다형성의 존재가 임상적 TKI 내성 및 보다 짧은 PFS와 강하게 관련이 있기는 하지만, 어떤 개체 환자에서든, 후천성 및 유전된 두 가지 모두의 다른 유전학적 인자들이 아마도 TKI 요법에 대한 최종 반응을 지시할 것이다. 몇 가지 다른 EGFR-독립적 내성이 설명되었는데 여기에는

[0122] 상향조절된 간세포 성장인자-의존성 시그널링 (S. Yano 등, "Hepatocyte Growth Factor Induces Gefitinib Resistance of Lung Adenocarcinoma with Epidermal Growth Factor Receptor-Activating Mutations" *Cancer Res.* 68: 9479-9487 (2008), 본 발명에 참조 병합됨), 활성화된 B 세포(NF- $\kappa$ B)-의존성 시그널링의 핵 인자  $\kappa$ -경쇄 인핸서 (T.G. Bivona 등, "FAS and NF- $\kappa$ B Signalling Modulate Dependence of Lung Cancers on Mutant EGFR" *Nature* 471: 523-526 (2011), 본 발명에 참조 병합됨) 및 v-Ki-ras2 Kirsten 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체 (KRAS) 돌연변이 (M. Takeda 등, "De Novo Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutation-Positive Patients with Non-Small Cell Lung Cancer" *J. Thorac. Oncol.* 5: 399-400 (2010), 본 발명에 참조 병합됨)이 포함된다.

[0123] [0056] TKIs에 대한 임상적 내성은 흔히 일차 또는 이차로 분류되는데 후자는 TKI 치료법에 대해 초기 반응을 경험한 다음 나중에 내성을 나타내는 개체들에서 발생하는 것으로서 정의된다. 일반적으로 이차 내성은 TKI 치료법의 선택적인 압력 하에 출현하는 후천성 체세포 돌연변이에 의해 매개되는 반면, 생식세포 다형성을 비롯한, 내성의 내재적 메커니즘은 일차 내성에서 더 많이 나타나고 어떠한 솔직한 반응을 결여하는 것으로 추정된다. 이러한 추론은 내성을 부여하는 생식세포 다형성이 TKI에 대한 상대적 내성에 반대되는 절대적 내성을 야기한다는 추정에 근거한다. 그러나, 전술한 결과들은 결실 다형성이 있는 CML 및 EGFR NSCLC 세포 두 가지 모두를 생성함으로써,

[0124] BIM 다형성이 상대적인 TKI 내성을 결과시킴을 보여준다. 이것은 암 세포들이 BIM 단백질 농도의 사소한 변화에도 민감하다는 것과 일치한다

[0125] (Kuroda 등 (2006), *샹기문헌*; Egle 등, "Bim Is Suppressor of Myc-Induced Mouse B Cell Leukemia" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 6164-6169 (2004), 본 발명에 참조 병합됨). 이것은 결실 다형성을 지니는 세포들이 TKIs에 대해 전적으로 내성을 나타내는 것은 아니며 어떤 일면에서는 어느 정도 반응을 나타낼 수 있음을 의미하는 것이다.

[0126] [0057] 이들 결과들은 또한 다른 다형성들이 암 생물학의 다른 측면에서도 이질성을 설명해줄 수 있음을 시사한다. 또한 이들 다형성은 특정 집단, 특히 실제로 족내혼(endogamic)을 하는 것으로 알려진 집단에서 더 높은 빈도로 발생할 수도 있다. 이러한 몇몇 집단들이 알려져 있는데, 어떤 경우, 이들 집단들은 특정 종류의 암의 발병 위험이 큰 것으로 나타났다. 특히, 후술하는 바와 같이, 본 발명에 설명된 알킬화 핵시톨 유도체를 이용한 치료법이 생식세포 돌연변이 또는 체세포 돌연변이를 지니는 환자들에 있어서 유용하다.

[0127] [0058] BH3 도메인은 전구-세포자멸사성 및 항세포자멸사성 활성의 두가지를 모두 갖는 BCL-2 패밀리로서 알려진 패밀리의 몇몇 단백질들에 의해 공유되는 도메인이다. 이들 단백질에는 BIM 외에도 BAK, BAX, BIK, BID, 및 HRK이 포함된다. BH3 도메인은 전구-세포자멸사성 및 항세포자멸사성 BCL-2 패밀리의 단백질 두 가지 모두에서 보존된다. 전구-세포자멸사성 단백질의 BH3 도메인은 이중 기능을 한다. 이것은 그들의 세포 사멸 활성 및 항세포자멸사 단백질과의 헤테로다이머화를 매개하는데 필수적이다.

[0128] .

[0129] [0059] BIM의 가장 혼한 형태인 천연 인간 BIMEL의 서열은 다음과 같다:  
MAKQPSDVSSECDREGRLQPAERPPQLRPGAPTSLSQTEPQGNPEGNHGGEGDSCPHGSPQGFLAPPASPGPFATRSPLFI  
FMRRSSLLSRSSSGYFSFDTDRSPAPMSCDKSTQTPSPQCQAFNHLSAMASMRQAEPADMRPEIWIQAQLRRIGDEFN AYYARRVFLN  
NYQAAEDHPRMVILRLRLRYIVRLVVRMH (SEQ ID NO: 1).

[0130] [0060] 이 단백질 내의 BH3 도메인은 잔기 148-162 (15 아미노산)로서, 서열 IAQLRRIGDEFNAY (SEQ ID NO: 2)을 갖는다. BIMEL에서 BH3과 유사한 부분의 서열은 다른 단백질에서 발견되는데, 여기에는 BIK의 LACIGDEMD (SEQ ID NO: 3), HRK의 LKALGDELD (SEQ ID NO: 4), BAK의 LAIIGDDIN (SEQ ID NO: 5), BID의 LAQVGDSMD (SEQ ID NO: 6), BAX의 LKRIGDELD (SEQ ID NO: 7), BNIP3의 LKKNSDWIW (SEQ ID NO: 8), BAD의 LRRMSDEFE (SEQ ID NO: 9), BCL-2의 LRQAGDDFS (SEQ ID NO: 10), 및 BCL-X<sub>L</sub>의 LREAGDEFE (SEQ ID NO: 11)이 포함된다. 이 서열들은 BIMEL 내 BH3 도메인의 5번째 아미노산에 대응하는 초기 류신 (L), 및 BIMEL 내 BH3 도메

인의 10번째 아미노산에 대응하는 아스파르트산 (D)을 비롯하여 몇몇 아미노산들을 공통적으로 갖는다. 이 서열들에서는 그 밖에 동일하거나 보존적으로 치환된 아미노산들이 일어난다. 이들 상동성은 본 발명에 참조 병합된 M. Yasuda 등, "Adenovirus E1B-19K/BCL-2 Interacting Protein BNIP3 Contains BH3 Domain and Mitochondrial Targeting Sequence" *J. Biol. Chem.* 273: 12415-12421 (1998)에 설명되어 있다.

[0131] [0061] 전술한 바와 같이, ABT-737을 비롯한 몇가지 BH3 미메틱이 발견되었다. BH3 미메틱은 본 발명에 참조 병합된 G. Lessene 등, "BCL-2 Family Antagonists for Cancer Therapy" *Nature Rev. Drug Discovery* 7: 989-1000 (2007)에 설명되어 있다.

[0132] [0062] 포유동물 세포에서, 세포자멸사의 출현 또는 비출현은 전구-생존과 전구-세포자멸사성 단백질, 특히 이 단백질의 BCL-2 패밀리 멤버들 간의 상호반응에 의해 좌우된다. 포유동물 세포에서는 5종의 전구-생존 단백질, BCL-2, BCL-X<sub>L</sub>, BCL-w, MCL1, 및 A1이 BAK 및 BAX의 전구-세포자멸사성 기능을 길항한다. BAK 및 BAX의 사멸 활성화는 미토콘드리아 외막에 국소화되는데, 이것은 사멸 시그널에 응답하여 투과성으로 된다. 그 결과, 시토크롬 c가 미토콘드리아로부터 세포질 내로 방출되어, 카스파제 캐스케이드의 활성화 및 세포자멸사 유도로 이어지게 된다.

[0133] [0063] BAK 및 BAX 및 5종의 전구-생존 단백질 모두는 BCL-2 상동성 1 (BH1), BH2, BH3, 및 BH4라고 알려진 4개의 서열 상동성 도메인을 공유한다. 이들은 또한 카르복시-말단 막-앵커링 서열 및 유사한 3차 구조를 갖는다. 그러나, 세포자멸사를 지휘하는 다른 단백질 역시 존재한다. 전구-세포자멸사성 기능을 갖는 이들 부가적인 단백질은 BH1, BH2, 및 BH4 도메인을 결여한 탓에 BH-3 단독 단백질로 명명되었다. 8종의 BH3-단독 단백질들이 포유동물에서 알려져 있는데, 이들은 BIM, BID, PUMA, NOXA, BAD, BMF, HRK, 및 BIK이다; 이들 단백질들은 스트레스 시그널에 응답하여 전사 또는 번역후 프로세싱에 의해 상향조절된다.

[0134] [0064] 전구-세포자멸사성 단백질의 BH3 도메인은 항세포자멸사성 (전구-생존) 패밀리 멤버들과의 상호반응의 일차 매개자이다. 예컨대, 전구-생존 단백질, BCL-X<sub>L</sub>은 BAK 또는 BAX를 길항하는데 이들은 두 가지 모두 그들의 BH3 도메인, 및 BH3-단독 단백질에 결합한 다음 BCL-X<sub>L</sub>에 유사하게 결합함으로써 이 길항성을 해제한다; 이것은 경쟁에 의한 길항성을 방지한다. 또한 특정 BH3-단독 단백질 및 BAX 사이에는 직접적인 상호반응이 존재할 수 있다. 그러나, 어떤 모델이건 전구-생존 단백질에 결합하는 BH3 미메틱이 세포자멸사를 촉발하거나 촉진한다는 것을 강력히 시사해준다.

[0135] [0065] BH3-단독 단백질과 전구-생존 단백질 간에는 선택적 상호반응이 존재한다. BIM 및 PUMA는 5 가지 전구-생존 단백질 모두에 결합하는 반면, BAD 및 NOXA는 상보적인 결합 프로파일을 나타낸다. 변경된 선택성 패턴을 갖는 돌연변이된 BH3 서열들이 발견되었으며 이하에 후술하는 바와 같다.

[0136] [0066] 잠재적인 BH3 미메틱에는 다음이 포함된다:

- [0137] (1) 펩타이드;
- [0138] (2) 변형된 펩타이드;
- [0139] (3) 터피리딘계 펩티도미메틱;
- [0140] (4) 테레프탈아미드계 펩티도미메틱;
- [0141] (5) 벤조일우레아계 펩티도미메틱;
- [0142] (6) 오바토클락스;
- [0143] (7) TW37;
- [0144] (8) (-) 고시폴;
- [0145] (9) 고시폴 유도체;
- [0146] (10) 이속사줄리딘 유도체;
- [0147] (11) A-385358;
- [0148] (12) ABT-737;
- [0149] (13) ABT-263; 및



[0150]

(14) TM-1206.

[0151]

[0067] BH3 미메틱의 디자인에 적용가능한 일반 원리에는 다음이 포함된다: (1) 결합은 예컨대 BAD와 같은 BH3 도메인과 Bcl-X<sub>L</sub> 상에 위치하는 소수성 그루브 사이에서 일어난다; (2) BH3-단독 단백질 BAD는 Bcl-X<sub>L</sub> 상에 위치하는 소수성 그루브에 대한 결합에 나선 구조를 채택한다; 및 (3) Bad의 Bcl-X<sub>L</sub>에 대한 결합에는 위치  $i + 3$ ,  $i + 7$ , 및  $i + 11$ 의 BH3 도메인에 위치하는 4가지 소수성 아미노산들이 필수적이며 Bcl-X<sub>L</sub> 결합 그루브 내에 위치하는 4개의 소수성 포켓 내에서 상호반응하고; BH3 도메인 내의 소수성 잔기들은 고도로 보존적이다.

[0152]

[0068] 이들 BH3 미메틱을 이하에 상세히 설명한다.

[0153]

[0069] 변형된 펩타이드는 L.D. Walensky 등 "A Stapled BID BH3 헬릭스 Directly Binds and Activates BAX" *Mol. Cell* 24: 199-210 (2006) 및 L. D. Walensky 등, "Activation of Apoptosis *in Vivo* by Hydrocarbon-Stapled BH3 헬릭스" *Science* 305: 1466-1470 (2004) (이들 두 문헌 모두 본 발명에 참조 병합됨)에 설명된 바와 같이 스테이플형 BID BH3 헬릭스들을 포함한다. 이들 스테이플형 헬릭스들은 2 위치에서 BH3 헬릭스 내로 S-펜테닐알라닌 유도체의 치환 및 인접 위치에서 메티오닌을 노르류신으로 치환시킴으로써 생산된다. 이어서 루테늄-촉매된 올레핀 병부전위에 의해 탄화수소 가교가 생성되어, 이중 결합이 하나 있는 브릿지형 구조가 생긴다.

[0154]

[0070] 변형된 펩타이드 BH3 미메틱의 또 다른 대체에는 J.D. Sadowsky 등, "( $\alpha/\beta + \alpha$ ) Peptide Antagonists of BH3 Domain/Bcl-X<sub>L</sub> Recognition: Toward general Strategies for Foldamer-Based Inhibition of Protein-Protein Interactions" *J. Am. Chem. Soc.* 129: 139-154 (2007) (본 발명에 참조 병합됨)에 설명된 헬릭스형 펩타이드계 폴다머(foldamers)가 포함된다.

[0155]

[0071] 터피리딘계 펩티도미메틱은 J.M. Davis 등, "Synthesis of 2,3':6',3''-Terpyridine Scaffold as an  $\alpha$ -헬릭스 Mimetic" *Org. Letters* 7: 5404-5408 (2005)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).

[0156]

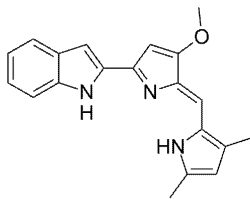
[0072] 테레프탈아미드계 펩티도미메틱은 H. Yin & A.D. Hamilton, "Terephthalamide Derivatives as Mimetics of the Helical Region of Bak Peptide Target Bcl-xL Protein" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14: 1375-1379 (2004)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).

[0157]

[0073] 벤조일우레아계 BH3 미메틱은 Lyssene 등의 미국특허 출원 공개공보 No. 2008/0153802에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).

[0158]

[0074] 오바토클락스(Obatoclox)는 2-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-1H-인돌이며 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는다.

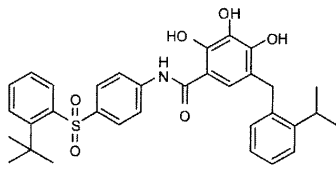


(II)

[0159]

[0160]

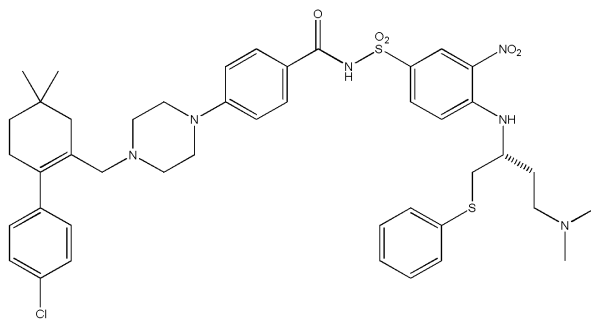
[0075] TW37은 N-[(2-3차-부틸-벤젠술포닐)-페닐]-2,3,4-트리히드록시-5-(2-이소프로필-벤질)-벤즈아미드이며 하기 화학식 (III)의 구조를 갖고 G.P. Wang 등, "Structure-Based Design of Potent Small Molecule Inhibitors of the Anti-Apoptotic Bcl-2 Proteins" *J. Med. Chem.* 50: 3163-3166 (2006) 및 M.A. Verhaegen 등, "A Novel BH3 Mimetic Reveals Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent Mechanism of Melanoma Cell Death Controlled by p53 및 Reactive Oxygen Species" *Cancer Res.* 66: 11348-11359 (2006)에 설명되어 있는데 이들 두 문헌 모두 본 발명에 참조 병합되었다.



(III)

[0076] 부가적인 BH3 미메틱의 비제한적인 예로는 다음을 포함하는 TW37의 유사체 및 유도체를 들 수 있다: (1) 벤젠 고리의 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 TW37의 유사체; 및 (2) 트리히드록시페닐 모이어티의 히드록실기 내의 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 TW37의 유사체.

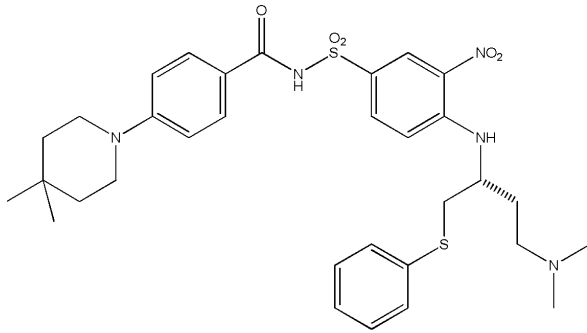
[0077] ABT-263은 (R)-4-(4-((4'-클로로-4,4-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-바이페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트리플루오로메틸)술포닐)페닐)술포닐)벤즈아미드이며 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖는다. ABT-263의 활성은 C. Tse 등, "ABT-263: Potent and Orally Bioavailable Bcl-2 Family Inhibitor" *Cancer Res.* 68: 3421-3428 (2008) 및 A.R. Shoemaker 등, "Activity of the Bcl-2 Family Inhibitor ABT-263 in Panel of Small Cell Lung Cancer Xenograft Models" *Clin. Cancer Res.* 14: 3268-3277 (2008)에 설명되어 있다.



(IV)

[0078] 부가적인 BH3 미메틱의 비제한적인 예로는 다음을 포함하는 ABT-263의 유사체 또는 유도체를 들 수 있다: (1) 벤젠 고리에 결합된 염소가 불소, 브롬, 또는 요오드에 의해 대체된 ABT-263의 유사체; (2) 벤젠 고리의 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 ABT-263의 유사체; (3) 피페라지닐 모이어티의 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 ABT-263의 유사체; 및 (4) 디메틸아미노 모이어티가 디에틸아미노 모이어티의 아미노기에 결합된 1 또는 2개의 저급 알킬기를 비롯한 다른 모이어티에 의해 대체된 ABT-263의 유사체.

[0079] ABT-737와 부분적인 구조적 상동성을 갖는 화합물은 A-385358이다. A-385358은 [(R)-4-(3-디메틸아미노-1-페닐술포닐메틸-프로필아미노)-N-[4-(4,4-디메틸-피페리딘-1-일)-벤조일]-3-니트로-벤젠술포나미드]이며 하기 화학식 (V)의 구조를 갖는다. A-385358의 활성은 A.R. Shoemaker 등, "A Small Molecule Inhibitor of Bcl-XL Potentiates the Activity of Cytotoxic Drugs *in Vitro* and *in Vivo*" *Cancer Res.* 66: 8731-8739 (2006)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).



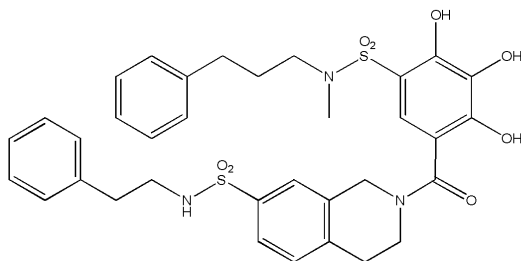
(V)

유사체 또는 유도체를 들 수 있다: (1) 벤젠 고리의 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 A-385358의 유사체; 및 (2) 디메틸아미노 모이어티가 디에틸아미노 모이어티의 아미노기에 결합된 1 또는 2개의 저급 알킬기를 비롯한 다른 모이어티에 의해 대체된 A-385358의 유사체.

[0081] 고시폴(gossypol)의 (-) 광학이성질체는 BH3 미메틱 활성을 갖는 것으로 나타났는데; 이 광학이성질체의 BH3 미메틱 활성은 J.P. Qiu 등, "Different Pathways of Cell Killing by Gossypol Enantiomers" *Exp. Biol. Med.* 227: 398-401 (2002)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).

[0082] BH3 미메틱 활성 관점에서의 고시폴 유도체 및 유사체의 활성은 G.Z. Tang 등, "Acylpyrogallols as Inhibitors of Antiapoptotic Bcl-2 Proteins" *J. Med. Chem.* 51: 717-720 (2008) (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 특히 유의적인 한 가지 고시폴 유도체는 아포고시폴론인데; 아포고시폴론의 BH3 미메틱 활성은 A.A. Arnold 등, "Preclinical Studies of Apogossypolone: New Nonpeptidic Pan Small-Molecule Inhibitor of Bcl-2, Bcl-X-L and Mcl-1 Proteins in Follicular Small Cleaved Cell Lymphoma Model" *Mol. Cancer* 7: 20-30 (2008)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).

[0083] TM-1206은 하기 화학식 (VI)의 구조를 갖는다. TM-1206의 BH3 미메틱 활성은 G.Z. Tang 등 (2007), 상기문헌에 설명되어 있다.



(VI)

[0084] 부가적인 BH3 미메틱의 비제한적인 예로는 다음을 포함하는 TM-1206의 유사체 또는 유도체를 들 수 있다: (1) 벤젠 고리의 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 TM-1206의 유사체; 및 (2) 트리히드록시페닐 모이어티의 히드록실기 내의 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체된 TM-1206의 유사체.

[0085] 다른 BH3 미메틱들이 기술 분야에 알려져 있다.

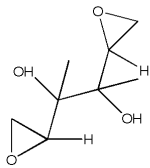
[0086] 다른 치료 방법론을 제공하고 알킬화제로서 작용하는 일련의 물질들이 전술한 생식세포 결실 다형성을 갖는 환자들에 있어서 TKI-내성 악성종양을 치료할 수 있다. 이들 대체물질들의 TKI-내성 악성종양의 치료 효능은 문제의 크기를 고려할 때 유의적이다. 전술한 바와 같이, 전술한 생식세포 결실 다형성은 동아시아인 선조를 둔 사람들에게 있어서 글리벡(Gleevec)과 같은 TKIs에 대한 내성을 설명하는 것으로 여겨진다(사례의 약 15%). 이것은 그 카테고리의 대략 552,000명의 환자들 가운데 생식세포 결실 다형성을 지니는 환자들에서 연간 적어도 약 78,000명의 폐암 사례가 존재하고 따라서 글리벡과 같은 TKIs에 내성을 나타냄을 의미하는 것이다. 이에 더해, 인구 100,000명 당 적어도 1명 또는 연간 약 2,500 사례에서 약물-내성 만성 골수성 백혈병 (CML)이 나타나는 것으로 평가되는데; 이것은 매우 보수적인 평가이며, 생식세포 결실 다형성을 지니는 집단 중 약물-내성 CML의 경우의 수는 이보다 훨씬 많을 수 있다.

[0176] [0087] 후술하는 바와 같이, 이들 물질들은 생식세포 돌연변이이전 체세포 돌연변이이전 한 가지 이상의 돌연변이가 특정 세포 또는 조직 유형에 영향을 미침으로 해서 그의 포스포틸화가 TKI-개시된 세포자멸사에 필요한 BIM 단백질 또는 다른 단백질의 포스포틸화를 방지하는 것인 다른 TKI-내성 악성종양을 치료하는데도 이용될 수 있다.

[0177] [0088] 생식세포 결실 다형성을 지니는 환자들에 있어서 성공적으로 사용될 수 있는 치료제의 한 부류는 디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디브로모둘시톨, 및 그의 유도체 및 유사체를 비롯한, 갈락티톨, 치환된 갈락티톨, 둘시톨 및 치환된 둘시톨이다.

[0178] [0089] 이들 갈락티톨, 치환된 갈락티톨, 둘시톨, 및 치환된 둘시톨은 후술하는 바와 같이 알킬화제 또는 알킬화제의 전구약물이다.

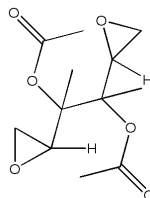
[0179] [0090] 디안하이드로갈락티톨의 구조를 하기 화학식 (VII)에 나타내었다.



[0180] (VII)

[0181] [0091] 본 발명의 범위에는 예컨대 디안하이드로갈락티톨의 2개의 히드록실기들의 1개 또는 2개 모두의 수소가 저급 알킬에 의해 대체되거나, 2개의 에폭사이드 고리에 부착된 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체되거나 또는 디안하이드로갈락티톨 내에 존재하며 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 부착된 메틸기가 저급 알킬에 의해 대체되거나 또는 예컨대 메틸기의 수소가 예컨대 할로기에 의해 대체됨으로써, 할로기에 의해 치환된, 디안하이드로갈락티톨의 유도체도 포함된다. 본 발명에서, "할로기" 라는 용어는 비제한적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도 중 어느 하나를 가리킨다. 본 발명에서, "저급 알킬"이라는 용어는 비제한적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 기를 포함하며 메틸이 이에 포함된다. 용어 "저급 알킬"은 "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 저급 알킬"과 같이 추가로 한정될 수 있으며 이 경우 메틸이 배제된다. 용어 "저급 알킬",은 달리 한정되지 않는 한, 직쇄 및 분지상 알킬기를 모두 칭하는 것이다.

[0182] [0092] 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 구조를 하기 화학식 (VIII)에 나타내었다.

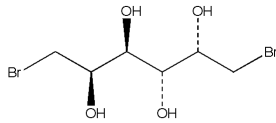


[0183] (VIII)

[0184] [0093] 본 발명의 범위에는 예컨대 아세틸 모이어티의 일부분인 하나 또는 두 개 모두의 메틸기가 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>저급 알킬에 의해 대체되거나, 에폭사이드 고리에 부착된 하나 또는 두 개 모두의 수소가 저급 알킬에 의해 대체되거나, 또는 아세틸기를 산생하는 것과 동일한 탄소에 부착된 메틸기가 저급 알킬에 의해 대체되거나 또는 예컨대 할로기에 의해 수소가 대체됨으로써 할로기에 의해 치환된 것인 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체도 포함된다.

[0185] [0094] 디브로모둘시톨의 구조를 하기화학식 (IX)에 나타내었다. 디브로모둘시톨은 고온에서 둘시톨을 히드로브롬산과 반응시킨 다음, 디브로모둘시톨을 결정화시킴으로써 생산할 수 있다. 디브로모둘시톨의 몇몇 특징들이 N.E. Mischler 등, "Dibromoducitol" *Cancer Treat. Rev.* 6: 191-204 (1979) (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 특히, α, ω-이브롬화 헥시톨로서의 디브로모둘시톨은 디브로모만니톨 및 만니톨 밀레란과 같은 유사 약물과 많은 생화학적 및 생물학적 특성을 공유한다. 디브로모둘시톨의 디에폭사이드 디안하이드로갈락티톨로의 활성화는 생체내에서 일어나며, 디안하이드로갈락티톨은 이 약물의 주요 활성 형태를 나타내는 것일 수 있다; 이는 디브로모갈락티톨이 전구약물의 많은 특성을 가짐을 의미한다. 경구 경로에 의한 디브로모둘시톨의 흡수는 신속하고도 매우 완전하다. 디브로모둘시톨은 흑색증, 유방 림프종(호지킨 및 비호지킨 성 양방), 결

장암, 급성 림프모구성 백혈병에 활성을 갖는 것으로 알려졌으며, 중추신경계 백혈병, 비소세포 폐암, 자궁경부암, 방광 암종 및 전이성 혈관주위세포종의 발병을 저감시키는 것으로 나타났다.



(IX)

[0095] 본 발명에는 히드록실기의 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체되거나, 또는 1 이상의 브로모기가 클로로, 플루오로 또는 요오도와 같은 다른 할로기에 의해 대체된 디브로모물시톨의 유도체도 포함된다.

[0096] 전술한 바와 같이, 그리고 이하에 개괄되는 바와 같이, 본 발명의 방법 또는 조성물에 사용되는 알킬화 핵시톨 유도체, BH3 미메틱의 유도체 및 유사체, 및 기타 치료제들은 그 유도체 또는 유사체의 약리학적 활성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 1 이상의 기에 의해 임의 치환될 수도 있다. 이들 기들은 기술 분야에 일반적으로 알려진 것들이다. 임의 치환기들로서 사용가능한 몇몇 기들에 대하여 이하에 정의하였다: 그러나, 이들 정의로부터 그 정의가 누락되었다고 해서 그러한 기가 사용될 수 없다는 것을 의미하는 것은 아니며, 임의 치환기에 대한 화학적 및 약학적 요구사항이 만족되는 한 얼마든지 사용될 수 있다.

[0097] 본 발명에서, 용어 "알킬"은 임의 치환가능한 1 내지 12개의 탄소 원자의 비분지상, 분지상, 또는 시클릭 포화 히드رو카르빌 잔기, 또는 그의 조합을 가리킨다; 알킬 잔기들은 비치환될 경우 오직 C와 H만을 함유한다. 일반적으로, 비분지상 또는 분지상의 포화 히드رو카르빌 잔기는 1 내지 6 탄소 원자의 것이며, 본 발명에서 "저급 알킬"로 명명된다. 알킬 잔기가 시클릭이고 고리를 포함하면, 히드로카르빌잔기가 고리를 형성하는 최소의 수인 적어도 3개의 탄소 원자를 포함하는 것으로 이해된다. 본 발명에서, 용어 "알케닐"은 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 비분지상, 분지상 또는 시클릭 히드رو카르빌 잔기를 의미한다. 본 발명에서, 용어 "알키닐"은 1 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 비분지상, 분지상 또는 시클릭 히드رو카르빌 잔기를 의미한다; 이 잔기는 또한 1 이상의 이중 결합을 포함할 수도 있다. "알케닐" 또는 "알키닐"의 사용과 관련하여 이중 결합이 복수개 존재하면 방향족 고리가 생산되지 못한다. 본 발명에서, 용어 "히드록시알킬" "히드록시알케닐" 및 "히드록시알키닐"은 각각, 치환기로서 1 이상의 히드록실기를 포함하는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기를 가리킨다; 후술하는 바와 같이, 추가 치환기를 임의로 포함할 수 있다. 본 발명에서, 용어 "아릴"은 잘 알려진 방향 특성을 갖는 모노시클릭 또는 융합된 바이시클릭 모이어티를 가리킨다; 그 예로는 페닐 및 나프틸을 들 수 있으며 이들은 임의 치환될 수 있다. 본 발명에서, 용어 "히드록시아릴"은 치환기로서 1 이상의 히드록실기를 포함하는 아릴기를 나타낸다; 후술되는 바와 같이, 추가 치환기는 임의로 포함될 수 있다. 본 발명에서, 용어 "헤테로아릴"은 방향 특성을 갖는 모노시클릭 또는 융합된 바이시클릭 고리계를 가리키며 O, S, 및 N로부터 선택된 1 이상의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로원자의 포함에 의해 6원 고리는 물론 5원 고리에도 방향성이 부여된다. 전형적인 헤테로방향족 계에는 모노시클릭 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로방향족기 예컨대 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티에닐, 퓨라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, , 테트라졸릴, 테트라지닐, 및 이미다졸릴, 그리고 이들 모노시클릭 헤테로방향족기와 페닐 고리 또는 헤테로방향족 모노시클릭 기와의 융합에 의해 C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> 바이시클릭 예컨대 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤조퓨라닐, 피라졸릴피리딜, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 및 기타 공지의 고리계를 형성하는 융합된 바이시클릭 모이어티가 포함된다. 비편재화(delocalized) 전자 분포 관점에서 방향족 특징을 갖는 여하한 모노시클릭 또는 융합된 고리 바이시클릭계가 이 정의에 포함된다. 이 정의는 또한 바이시클릭 기도 포함하는데 이 경우 분자의 잔부에 직접 부착되는 고리만틈은 특징적인 방향성을 부여하는 비편재화된 전자 분포를 포함하여, 방향성 특징을 갖는다. 일반적으로, 고리계는 5 내지 12개의 고리 멤버 원자를 함유하며 헤테로원자는 최대 4개를 포함하는데, 여기서 헤테로원자는

N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 종종, 모노시클릭 헤테로아릴은 5 내지 6개의 고리 멤버들 및 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로원자들을 최대 3개 함유한다; 종종 바이시클릭 헤테로아릴은 헤테로아릴은 8 내지 10개의 고리 멤버들 및 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로원자들을 최대 4개 함유한다 헤테로아릴 고리 구조의 헤테로원자의 수와 위치는 방향성과 안정성과 관련하여 공지된 한정사항에 따르며, 안정성은 헤테로방향족기가 급속히 분해됨이 없이 생리적 온도에서 물에 노출되도 충분히 안정한 것이다. 본 발명에서, 용어 "히드록스헤테로아릴"은 치환기로서 1 이상의 히드록실기를 갖는 헤테로아릴기를 가리키는데; 후술되는 바와 같이, 추가의 치환기가 임의로 포함될 수 있다. 본 발명에서, 용어 "할로아릴" 및 "할로

헤테로아릴"은 적어도 하나의 할로기에 의해 치환된 아릴 및 헤테로아릴기를 각각 나타내며, 여기서 "할로"는 일반적으로 불소, 염소, 브롬, 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택된 할로젠을 가리키며, 일반적으로, 할로젠은 염소, 브롬, 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택된다; 후술되는 바와 같이, 추가 치환기들이 임의로 포함될 수 있다. 본 발명에서, 용어 "할로알킬" "할로알케닐" 및 "할로알키닐"은 적어도 하나의 할로기에 의해 치환된 알킬, 알케닐, 및 알키닐기를 각각 나타내며, 여기서 "할로"는 일반적으로 불소, 염소, 브롬, 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택된 할로젠을 가리키며, 일반적으로, 할로젠은 염소, 브롬, 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택된다; 후술되는 바와 같이, 추가 치환기들이 임의로 포함될 수 있다

[0191]

[0098] 본 발명에서, 용어 "임의 치환된"은 임의 치환된 것으로 칭해진 특정기 또는 기들이 비수소 치환기를 갖거나 또는 그 기 또는 기들이 결과적인 분자의 화학 및 약리학적 활성과 일치되는 1 이상의 비수소 치환기들을 가질 수 있음을 가리킨다. 달리 명시되지 않는 한, 존재가능한 이러한 치환기들의 총 개수는 설명되는 해당 기의 비치환 형태에 존재하는 수소 원자의 총 개수와 동일하다; 이러한 치환기는 최대 개수보다 작은 수로 존재할 수도 있다. 임의 치환기가 예컨대 카르보닐 산소 (C=O)와 같은 이중 결합을 통해 부착될 경우, 그 기는 임의 치환기가 부착된 탄소 원자 상에 2개의 이용가능한 원자가를 가짐으로 해서, 포함가능한 치환기의 최대 개수는 이용가능한 원자가의 수만큼 감소된다. 본 발명에서, 용어 "치환된"은 "임의 치환된"의 일부로 사용되건 또는 다른 용례로 사용되건 간에, 특정 기, 모이어티 또는 래디칼을 변형시키도록 사용될 경우, 1 이상의 수소 원자가 각각 상호 독립적으로 같거나 다른 치환기 또는 치환기들에 의해 대체됨을 의미한다.

[0192]

[0099] 특정 기, 모이어티 또는 래디칼 중의 포화된 탄소 원자들을 치환하는데 유용한 치환기의 비제한적인 예로는,  $-Z^a$ ,  $=O$ ,  $-OZ^b$ ,  $-SZ^b$ ,

[0193]

$=S^-$ ,  $-NZ^cZ^c$ ,  $=NZ^b$ ,  $=N-OZ^b$ , 트리할로메틸,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2Z^b$ ,  $-S(O)_2NZ^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OZ^b$ ,  $-OS(O)_2OZ^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2OZ^b$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ ,  $-C(O)Z^b$ ,  $-C(S)Z^b$ ,  $-C(NZ^b)Z^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(O)OZ^b$ ,  $-C(S)OZ^b$ ,  $-C(O)NZ^cZ^c$ ,  $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ ,  $-OC(O)Z^b$ ,  $-OC(S)Z^b$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OZ^b$ ,  $-OC(S)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(O)Z^b$ ,  $-NZ^bC(S)Z^b$ ,  $-NZ^bC(O)O^-$ ,  $-NZ^bC(O)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(S)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ ,  $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ ,  $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ ,

[0194]

를 들 수 있으며, 여기서  $Z^a$ 는 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 시클로헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의  $Z^b$ 는 독립적으로 수소 또는  $Z^a$ 이고; 및 각각의  $Z^c$ 는 독립적으로  $Z^b$ 이거나, 별법으로, 2개의  $Z^c$ 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 같거나 다른 헤테로원자들을 임의로 1 내지 4개 포함할 수 있는 4-, 5-, 6-, 또는 7원 시클로헤테로알킬 고리 구조를 형성한다. 특정 예로서,  $-NZ^cZ^c$ 는  $-NH_2$ ,  $-NH$ -알킬,  $-N$ -피롤리디닐, 및  $-N$ -모르폴리닐을 포함하는 것으로 의도되지만, 이들 특정 예로 한정되지 않으며, 기술 분야에 알려진 다른 대체물도 포함한다. 마찬가지로, 또 다른 특정 예로서, 치환된 알킬은  $-알킬렌-O$ -알킬,  $-알킬렌$ -헤테로아릴,  $-알킬렌$ -시클로헤테로아릴,  $-알킬렌-C(O)OZ^b$ ,  $-알킬렌-C(O)NZ^bZ^b$ , 및  $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$ 을 포함하는 것으로 의도되지만, 이들 특정 예로 한정되지 않으며, 기술 분야에 알려진 다른 대체물도 포함한다. 1 이상의 치환기들은 이들과 결합된 원자들과 함께 비제한적인 예로서 시클로알킬 및 시클로헤테로알킬을 비롯한 시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0195]

[0100] 마찬가지로, 특정 기, 모이어티 또는 래디칼 내의 불포화 탄소 원자들을 치환하는데 유용한 치환기의 비제한적인 예로는,  $-Z^a$ , 할로,  $-O^-$ ,  $-OZ^b$ ,  $-SZ^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NZ^cZ^c$ , 트리할로메틸,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2Z^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OZ^b$ ,  $-OS(O)_2OZ^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ ,  $-C(O)Z^b$ ,  $-C(S)Z^b$ ,  $-C(NZ^b)Z^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(O)OZ^b$ ,  $-C(S)OZ^b$ ,  $-C(O)NZ^cZ^c$ ,  $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ ,  $-OC(O)Z^b$ ,  $-OC(S)Z^b$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OZ^b$ ,  $-OC(S)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(O)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(S)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ ,  $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ , 및  $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$

[0196]

를 들 수 있고 여기서  $Z^a$ ,  $Z^b$ , 및  $Z^c$ 는 상기 정의한 바와 같다.



[0197] [0101] 마찬가지로, 헤테로알킬 및 시클로헤테로알킬기 내의 질소 원자들을 치환하는데 유용한 치환기의 비제한적인 예로는,  $-Z^a$ , 할로,  $-O^-$ ,  $-OZ^b$ ,  $-SZ^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NZ^cZ^c$ , 트리할로메틸,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2Z^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OZ^b$ ,  $-OS(O)_2OZ^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ ,  $-C(O)Z^b$ ,  $-C(S)Z^b$ ,  $-C(NZ^b)Z^b$ ,  $-C(O)OZ^b$ ,  $-C(S)OZ^b$ ,  $-C(O)NZ^cZ^c$ ,  $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ ,  $-OC(O)Z^b$ ,  $-OC(S)Z^b$ ,  $-OC(O)OZ^b$ ,  $-OC(S)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(O)Z^b$ ,  $-NZ^bC(S)Z^b$ ,  $-NZ^bC(O)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(S)OZ^b$ ,  $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ ,  $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ , 및  $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ 를 들 수 있고, 여기서  $Z^a$ ,  $Z^b$ , 및  $Z^c$ 는 상기 정의한 바와 같다.

[0199] [0102] 본 발명에 설명된 화합물들은 1 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있으며, 따라서, 입체이성질체 예컨대 이중결합 이성질체(즉, E 및 Z와 같은 기하이성질체), 광학이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 각각 분리된 입체이성질체 형태(예컨대 광학이성질적으로 순수한 이성질체, E 및 Z 이성질체, 및 입체이성질체의 다른 대체물) 및 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 및 E 및 Z 이성질체의 혼합물을 비롯하여, 키랄 순도나 E 및 Z의 백분율을 달리하는 입체이성질체들의 혼합물도 포괄한다. 따라서, 본 발명에 설명된 화학 구조는 설명된 화합물의 가능한 모든 광학이성질체 및 입체이성질체를 포괄하며 여기에는 입체이성질적으로 순수한 형태(예컨대, 기하이성질적으로 순수하거나, 광학이성질적으로 순수하거나 또는 부분입체이성질적으로 순수한) 및 광학이성질체 및 입체이성질체의 혼합물이 포함된다. 광학이성질체 및 입체이성질체의 혼합물은 통상의 기술자에게 잘 알려진 분리 기술 또는 키랄 합성 기술을 이용함으로써 그들의 대응하는 광학이성질체 또는 입체이성질체 성분으로 분할될 수 있다. 본 발명은 각각의 분리된 입체이성질체 형태 뿐만 아니라 라세미 혼합물을 비롯하여, 키랄 순도가 다양한 입체이성질체의 혼합물도 포괄한다. 본 발명은 또한 다양한 부분입체이성질체도 포괄한다. 다른 구조들이 특정 이성질체를 묘사하는 것으로 보일수도 있지만, 그것은 어디까지나 편의적인 측면일 뿐 본 발명이 설명된 올레핀 이성질체로 한정되는 것은 아니다. 화학명칭이 화합물의 이성질체 형태를 명시하지 않을 경우, 그 명칭은 화합물의 가능한 모든 이성질체 형태 또는 그 화합물의 이들 이성질체 형태들의 혼합물을 통칭하는 것이다.

[0200] [0103] 화합물은 또한 몇몇 호변이성질체 형태로서 존재할 수 있으며, 본 발명에서 한가지 호변이성질체에 대하여 설명할 경우 편의 측면에서 행하여진 것일 뿐, 표시된 형태와 다른 호변이성질체도 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명에 설명된 화학 구조는 설명된 그 화합물의 가능한 모든 호변이성질체 형태를 포괄한다. 본 발명에서 용어 "호변이성질체"는 매우 용이하게 상호간으로 변화하여, 함께 평형상태로 존재할 수 있는 이성질체를 가리키는데 이용된다; 이러한 평형은 안정성 측면에 따라 하나의 호변이성질체를 강력하게 선호할 수 있다. 예컨대, 케톤 및 에놀은 하나의 화합물의 2가지 호변이성질체 형태이다.

[0201] [0104] 본 발명에서, 용어 "용매화물"은 용매화 에 의해 형성되는 화합물(용매 분자와 용질 분자 또는 이온과의 조합) 또는 용질 이온 또는 분자, 즉 본 발명의 화합물과 1 이상의 용매 분자로 이루어진 응집체를 의미한다. 물이 용매일 경우, 대응하는 용매화물은 "수화물"이다. 수화물의 비제한적인 예로는 만수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 육수화물 및 기타 물-함유종을 들 수 있다. 통상의 기술자라면 본 발명 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 전구약물 역시 용매화물 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 용매화물은 일반적으로 본 발명 화합물 프레퍼레이션의 형성된다.

[0202] [0105] 본 발명에서, 용어 "에스테르"는 분자의 여하한  $-COOH$  관능기가  $-COOR$  관능기에 의해 대체된 본 발명 화합물의 에스테르를 의미하는 것으로 여기서 에스테르의 R 모이어티는 안정한 에스테르 모이어티를 형성하는 여하한 탄소-함유기이며, 이의 예로는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬 및 그의 치환된 유도체를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 본 발명 화합물의 가수분해가능한 에스테르들은 그의 카르복실이 가수분해가능한 에스테르기 형태로 존재하는 화합물이다. 즉, 이 에스테르들은 약학적으로 허용가능하고, 생체내에서 대응하는 카르복실산으로 가수분해될 수 있다.

[0203] [0106] 전술한 치환기들에 더해, 알킬, 알케닐 및 알키닐기들은 대체적으로 또는 부가적으로  $C_1-C_8$  아실,  $C_2-C_8$  헤테로아실,  $C_6-C_{10}$  아릴,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_3-C_8$  헤테로시클릴, 또는  $C_5-C_{10}$  헤테로아릴에 의해 치환될 수 있는데, 이들 각각은 다시 임의의 치환될 수 있다. 또한, 이에 더해, 5 내지 8개의 고리 멤버들을 갖는 고리를 형성할 수 있는 2개의 기들이 같거나 인접한 원자들 상에 존재할 경우, 이들 2개의 기들은 이들이 결합된 치환기들 내의 원자 또는 원자들과 함께 임의로 취해져서 그러한 고리를 형성할 수 있다.

[0204] [0107] "헤테로알킬", "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐" 등은 대응하는 히드로카르빌(알킬, 알케닐

및 알킬닐) 기들과 유사하게 정의되나, 용어 'hetero'는 백본 잔기 내에서 1-3개의 O, S 또는 N 헤테로원자 또는 그의 조합을 가리킨다; 따라서 대응하는 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐기의 적어도 1개의 탄소 원자는 명시된 헤테로원자들 중 하나에 의해 대체되어 각각 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알킬닐기를 형성한다. 화학적 안정성 상의 이유로, 달리 명시되지 않는 한, 이러한 기들은 니트로 또는 술포기에서처럼 N 또는 S 상에 옥소기가 존재하는 경우를 제외하고는, 세계 이상의 인접한 헤테로원자들은 포함하지 않는 것으로 이해된다.

[0205]

[0108] 본 발명에서 사용된 "알킬"이라는 용어가 시클로알킬 및 시클로알킬알킬기를 포함하는 반면, 용어 "시클로알킬"은 본 발명에서 고리 탄소 원자를 통해 연결된 카르보시클릭 비방향족기를 설명하는데 이용될 수 있고, "시클로알킬알킬"은 알킬 링커를 통해 분자에 연결된 카르보시클릭 비방향족 기를 설명하는데 이용될 수 있다.

[0206]

[0109] 마찬가지로, "헤테로시클릴"은 고리 멤버로서 적어도 하나의 헤테로원자(일반적으로 N, O 및 S로부터 선택됨)를 함유하고 C (탄소-링크) 또는 N (질소-링크)일 수 있는, 고리 원자를 공유하여 그 분자에 연결된 비방향족 시클릭기를 설명하는데 이용될 수 있다; 그리고 "헤테로시클릴알킬"은 링커를 통해 다른 분자에 연결된 그러한 기를 설명하는데 이용될 수 있다. 헤테로시클릴은 완전히 또는 부분적으로 포화될 수 있지만 비방향족이다. 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬기에 적합한 크기 및 치환기들은 알킬기와 관련하여 전술된 것과 동일하다. 헤테로시클릴기는 전형적으로 고리 멤버들로서 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하며; N 또는 S는 헤테로시클릭 계에서 이들 원자들 상에서 흔히 발견되는 기들에 의해 치환될 수 있다. 본 발명에서, 이들 용어들은 또한 결합된 고리가 방향족이 아닌 한, 하나 또는 두 개의 이중 결합을 함유하는 고리도 포괄한다. 치환된 시클로알킬 및 헤테로시클릴기는 또한 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리에 융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리 역시 포함하는데, 단, 그 기의 결합점이 방향족/헤테로방향족 고리에 대해서가 아니라 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리에 대한 것임을 전제로 한다.

[0207]

[0110] 본 발명에서, "아실"은 카르보닐 탄소 원자의 이용가능한 2개의 원자가 위치 중 하나에 결합된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴 또는 아릴알킬 래디칼을 포함하는 기들을 포괄하며, 헤테로아실은 카르보닐 탄소가 아닌 적어도 하나의 탄소가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체된 대응하는 기를 가리킨다.

[0208]

[0111] 아실 및 헤테로아실기는 카르보닐 탄소 원자의 오픈 원자가를 통해 이들이 결합된 여하한 기 또는 분자에 결합된다. 일반적으로, 이들은 포르밀, 아세틸, 피발로일, 및 벤조일을 포함하는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 아실기, 및 메톡시아세틸, 에톡시카르보닐, 및 4-피리디노일을 포함하는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아실기이다.

[0209]

[0112] 마찬가지로, "아릴알킬" 및 "헤테로아릴알킬"은 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된, 시클릭 또는 시클릭 링커를 비롯하여, 알킬렌과 같은 링킹기를 통해 그의 결합점에 결합되는 방향족 및 헤테로방향족 고리계를 가리킨다. 일반적으로 링커는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬이다. 이들 링커들은 또한 카르보닐기를 포함함으로써, 아실 또는 헤테로아실 모이어티로서 치환기를 제공할 수 있게 해준다. 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬기 내의 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 아릴기에 대해 전술된 것과 동일한 치환기들에 의해 치환될 수 있다. 종기로는, 아릴알킬기는 1 또는 2개의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기 또는 헤테로알킬기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌 및 아릴기에 대해 상기 정의된 기들에 의해 임의 치환된 페닐 고리를 포함하며, 여기서 상기 알킬 또는 헤테로알킬기는 임의로 고리화하여 시클로프로판, 디옥솔란, 또는 옥사시클로펜탄과 같은 고리를 형성할 수 있다. 마찬가지로, 헤테로아릴알킬기는 종기로는 치환기로서 아릴알킬기는 1 또는 2개의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기 또는 헤테로알킬기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌 및 아릴기 상에 일반적인 기들에 의해 임의 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 모노시클릭 헤테로아릴기를 함유하는 것이 좋으며 또는 이것은 임의 치환된 페닐 고리 또는 1 또는 2개의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬기 또는 헤테로알킬기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 모노시클릭 헤테로아릴 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 헤테로알킬렌을 포함하는데, 여기서 상기 알킬 또는 헤테로알킬기는 임의로 고리화하여 시클로프로판, 디옥솔란, 또는 옥사시클로펜탄과 같은 고리를 형성할 수 있다.

[0210]

[0113] 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬기가 임의 치환된 것으로 설명될 경우, 그 치환기들은 알킬 또는 헤테로알킬 부분 상에 있거나 또는 그 기의 아릴 또는 헤테로아릴 부분 상에 있을 수 있다. 알킬 또는 헤테로알킬 부분 상에 임의로 존재하는 치환기들은 일반적으로 알킬기에 대해 전술된 것과 동일하다; 아릴 또는 헤테로아릴 부분 상에 임의로 존재하는 치환기들은 일반적으로 아릴기에 대해 전술된 것과 동일하다.

[0211]

[0114] 본 발명에서 "아릴알킬" 기들은 그들이 비치환된 경우 히드로카르빌기이고, 고리와 알킬렌 또는 유사한 링크 내의 탄소 원자의 총 개수에 의해 설명된다. 따라서, 벤질기는 C7-아릴알킬기이고 및 페닐에틸은



C8-아릴알킬이다.

[0212] [0115] 본 발명에서 "헤테로아릴알킬"은 링킹기를 통해 결합된 아릴기를 포함하는 모이어티를 가리키는 데, 아릴 모이어티의 적어도 하나의 고리 원자 또는 링킹 기 내의 하나의 원자가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자라는 점에서 "아릴알킬"과 구별된다. 헤테로아릴알킬기는 본 발명에서 고리내 원자들의 총 개수 및 결합된 링커에 따라 설명되며, 이들은 헤테로알킬 링커를 통해 링크된 아릴기; 알킬렌과 같은 히드로카르빌 링커를 통해 링크된 헤테로아릴기; 및 헤테로알킬 링커를 통해 링크된 헤테로아릴기를 포함한다. 따라서, 예컨대, C7-헤테로아릴알킬에는 피리딜메틸, 페녹시, 및 N-피롤릴메톡시가 포함된다.

[0213] [0116] 본 발명에서 "알킬렌"은 2가 히드로카르빌기를 나타내는데; 이는 이것이 2가임으로 해서, 2개의 다른 기들과 함께 링크될 수 있기 때문이다. 일반적으로 이것은  $-(CH_2)_n-$  로 표시되며 여기서 n은 1-8, 종기로는 1-4이지만, 명시될 경우, 알킬렌은 다른 기에 의해 치환될 수 있고, 다른 길이일 수 있으며, 오픈 원자가가 사슬의 반대 양단에 위치할 필요는 없다.

[0214] [0117] 일반적으로, 치환기에 함유되는 여하한 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 또는 아릴 또는 아릴알킬기는 그 자체로 부가적인 치환기들에 의해 임의 치환될 수 있다. 이들 치환기들의 특징은 그 치환기들에 대해 달리 설명되지 않는 한, 일차 치환기 자체에 대해 설명된 것과 유사하다.

[0215] [0118] 본 발명에서 "아미노"는  $-NH_2$ 를 나타내지만, 아미노가 "치환된" 또는 "임의 치환된"으로 설명될 경우, 이 용어는  $NR'R''$ 을 포함하며 여기서 각각의 R' 및 R''은 독립적으로 H이거나, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 아릴, 또는 아릴알킬기이고 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 아릴, 또는 아릴알킬기는 대응하는 기에 대해 적합한 것으로 설명된 바 있는 치환기들에 의해 임의 치환될 수 있다; R' 및 R'' 기들 및 이들이 결합된 질소 원자는 포화, 불포화되거나 또는 방향족일 수 있는 3-내지 8원 고리를 임의로 형성할 수 있으며 이것은 고리 멤버로서 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자들을 함유하며, 알킬기에 대해 적합한 것으로 설명된 치환기들에 의해 임의치환되거나, 또는 만일  $NR'R''$ 이 방향족기이면, 이것은 헤테로아릴기에 대해 일반적으로 설명된 치환기에 의해 임의 치환된다.

[0216] [0119] 본 발명에서, 용어 "카르보사이클" "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 고리 내에 오직 탄소 원자만을 함유하는 시클릭 고리를 칭하는 반면, 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"은 헤테로원자를 포함하는 고리를 칭한다. 카르보시클릴은 완전히 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있지만 방향족이 아니다. 예컨대, 카르보시클릴은 시클로알킬을 포함한다. 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 구조는 모노시클릭, 바이시클릭 또는 복수개의 고리계를 갖는 화합물을 포함하며; 이러한 시스템은 방향족, 헤테로시클릭, 및 카르보시클릭 고리를 혼합할 수 있다. 혼합된 고리계는 설명되는 화합물의 나머지 부분에 결합된 고리에 따라 설명된다.

[0217] [0120] 본 발명에서, 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소 또는 황처럼 탄소나 수소가 아닌 여하한 원자를 가리킨다. 이것이 사슬 또는 고리의 백본 또는 골격의 일부이면, 헤테로원자는 적어도 2가여야만 하고, 일반적으로 N, O, P, 및 S로부터 선택될 것이다.

[0218] [0121] 본 발명에서, 용어 "알카노일"은 카르보닐 ( $C=O$ ) 기에 공유적으로 링크된 알킬기를 가리킨다. 용어 "저급 알카노일"은 알카노일기의 알킬 부분이  $C_1$ - $C_6$ 인 알카노일기를 가리킨다. 알카노일기의 알킬 부분은 전술한 바와 같이 임의 치환될 수 있다. 마찬가지로, 용어 "알케닐카르보닐" 및 "알키닐카르보닐"은 카르보닐기에 링크된 알케닐 또는 알키닐기를 각각 가리킨다.

[0219] [0122] 본 발명에서, 용어 "알콕시"는 산소 원자에 공유적으로 링크된 알킬기를 가리키며; 이 알킬기는 히드록실기의 수소 원자를 대체하는 것으로 간주될 수 있다. 용어 "저급 알콕시"는 알콕시기의 알킬 부분이  $C_1$ - $C_6$ 인 알콕시기를 가리킨다. 알콕시기의 알킬 부분은 전술한 바와 같이 임의 치환될 수 있다. 본 발명에서, 용어 "할로알콕시"는 알킬 부분이 1 이상의 할로기에 의해 치환된 알콕시기를 가리킨다.

[0220] [0123] 본 발명에서, 용어 "술포"는 술폰산 ( $-SO_3H$ ) 치환기를 가리킨다.

[0221] [0124] 본 발명에서, 용어 "술포모일"은  $-S(O_2)NH_2$ 의 구조를 갖는 치환기를 가리키는데, 여기서 상기 기의  $NH_2$  부분의 질소는 전술한 바와 같이 임의 치환될 수 있다.

[0222] [0125] 본 발명에서, 용어 "카르복실"은  $-C(O_2)H$ 의 구조를 갖는 기이다.

- [0223] [0126] 본 발명에서, 용어 "카르바밀"은  $-C(O_2)NH_2$ 의 구조를 갖는 기로서, 여기서  $NH_2$  부분의 질소는 전술한 바와 같이 임의 치환될 수 있다.
- [0224] [0127] 본 발명에서, 용어 "모노알킬아미노알킬" 및 "디알킬아미노알킬"은
- [0225] refer to groups of the structure  $-Alk_1-NH-Alk_2$  및  $-Alk_1-N(Alk_2)(Alk_3)$ 의 구조를 갖는 기들을 가리키는데, 여기서  $Alk_1$ ,  $Alk_2$ , 및  $Alk_3$ 는 전술한 알킬기를 나타낸다.
- [0226] [0128] 본 발명에서, 용어 "알킬술포닐"은  $-S(O)_2-Alk$ 의 구조를 갖는 기를 가리키는데 여기서  $Alk$ 는 전술한 바와 같은 알킬기를 나타낸다. 용어 "알케닐술포닐" 및 "알키닐술포닐"은 마찬가지로, 각각 알케닐과 알키닐기들에 공유적으로 결합된 술포기들을 가리킨다. 용어 "아릴술포닐"은  $-S(O)_2-Ar$ 의 구조를 갖는 기를 가리키는데 여기서  $Ar$ 는 전술한 바와 같은 아릴기를 가리킨다. 용어 "아릴옥시알킬술포닐"은  $-S(O)_2-Alk-O-Ar$ 의 구조를 갖는 기를 나타내는데, 여기서  $Alk$ 는 전술한 바와 같은 알킬기이고  $Ar$ 는 전술한 바와 같은 아릴기이다. 용어 "아릴알킬술포닐"은  $-S(O)_2-AlkAr$ 의 구조를 갖는 기를 가리키는데, 여기서  $Alk$ 는 전술한 바와 같은 알킬기이고  $Ar$ 는 전술한 바와 같은 아릴기이다.
- [0227] [0129] 본 발명에서, 용어 "알킬옥시카르보닐"은 알킬기를 포함하는 에스테르 치환기를 가리키는데 여기서 카르보닐 탄소가 그 분자에 대한 결합 지점이다. 일례로 구조가  $CH_3CH_2OC(O)-$ 인 에톡시카르보닐을 들 수 있다. 마찬가지로, 용어 "알케닐옥시카르보닐", "알키닐옥시카르보닐" 및 "시클로알킬카르보닐"은 각각 알케닐기, 알케닐기, 또는 시클로알킬기를 포함하는 유사한 에스테르 치환기들을 가리킨다. 마찬가지로, 용어 "아릴옥시카르보닐"은 아릴기를 포함하는 에스테르 치환기를 가리키는데 여기서 카르보닐 탄소가 그 분자에 대한 결합 지점이다. 마찬가지로, 용어 "아릴옥시알킬카르보닐"은 알킬기를 포함하는 에스테르 치환기를 가리키는데 여기서는 알킬기 자체가 아릴옥시기에 의해 치환된다.
- [0228] [0130] 치환기들의 기타 조합이 기술 분야에 알려져 있으며, 예컨대 Jung 등의 미국특허 No. 8,344,162 to Jung 등 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 예컨대, 용어 "티오키카르보닐" 및 "티오키카르보닐"을 포함하는 치환기들의 조합은 이중결합된 황이 그 기 내의 정상적인 이중 결합된 산소를 대체하는 카르보닐기를 포함한다. 용어 "알킬리덴" 및 유사한 명칭은 명시된 바와 같이, 단일 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자들이 제거되어, 그 기가 해당 구조의 잔부에 대해 이중-결합된, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 또는 시클로알킬기를 가리킨다.
- [0229] [0131] 디안하이드로갈락티톨 및 기타 치환된 헥시톨들은 TKI-내성 비소세포 폐암종 (NSCLC) 및 만성 골수성 백혈병 (CML)의 치료에 사용되는데 있어서 몇 가지 장점을 갖는다. 이들 물질들은 암 줄기세포 (CSC)의 성장을 억제하고  $O^6$ -메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제 (MGMT)에 의한 약물 불활성화에 내성적이다. 디안하이드로갈락티톨은  $N^7$ 에서 DNA의 가교를 일으키는 신규한 알킬화제이다.
- [0230] [0132] 후술되는 바와 같이, 디안하이드로갈락티톨 및 다른 치환된 헥시톨들을 이용하여 TKIs에 대해 내성을 갖는 환자들에 있어서 악성종양을 치료할 수 있다.
- [0231] [0133] 본 발명의 일 측면은 TKIs에 대한 내성을 부여하는 생식세포 결실 다형성을 갖는 악성종양을 앓는 대상자에 있어서 악성종양을 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 악성종양의 치료를 위해 상기 대상자에게 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모돌시톨, 및 디브로모돌시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0232] [0134] 상술한 바와 같이, 악성종양은 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 비소세포 폐암종 (NSCLC)일 수 있으나, 후술하는 바와 같이, 상기 치료제는 삼중-음성 유방암을 비롯한 다른 악성종양을 치료하는데 이용될 수도 있다.
- [0233] [0135] 일반적으로, 악성종양을 앓는 특정 대상자가 TKIs에 대한 내성을 부여하는 생식세포 결실 다형성을 갖는지에 대한 확인은 DNA-페어드 엔드 태그 (DNA-PET: DNA-paired end tag) 분석에 의해 수행된다. PET 서열의 연결성은 결실의 검출을 가능케 한다. 예컨대, 모든 단편들을 특정 크기를 갖도록 선택할 수 있다. 매핑 후, 따라서 PET 서열들은 서로에 대해 일정하게 특정 거리로 이격될 것으로 예측된다. 이 거리에 차이가 있을 경우 그것은 PET 서열들 간의 구조적 변형을 가리키는 것이다. 예컨대, 시퀀싱된 게놈에 결실이 있을 경우 레퍼

런스 계놈에서 예측되는 것보다 더 멀리 떨어진 맵이 임혀질 것인데 이는 레퍼런스 계놈은 시퀀싱된 계놈에는 존재하지 않는 DNA 세그먼트를 갖기 때문이다. 이를 이용하여 전술한 바와 같은 2903 bp의 생식세포 결실 다형성 또는 TKIs에 대해 내성을 부여하는 효과를 갖는 다른 결실과 같은 결실의 존재를 알아낼 수 있다. 일반적으로, 생식세포 DNA 결실 다형성은 BH3 도메인을 결여하는 BIM 단백질의 이소폼의 발현을 이끌어 냄으로써 해서 세포자멸사의 유도를 억제하는 스플라이싱 변이를 일으킨다.

[0234] [0136] 본 발명의 또 다른 측면은 대상자에 있어서 생식세포 결실 다형성의 스크리닝과, 만일 생식세포 결실 다형성이 존재하는 것으로 밝혀질 경우, 대상자에 있어서 TKIs에 내성인 악성종양을 치료하는 것을 조합한 방법이다.

[0235] [0137] 일반적으로, 이 방법은 다음 단계, 즉:

[0236] (1) 악성종양을 앓는 대상자에 있어서 생식세포 결실 다형성을 스크리닝하는 단계; 및

[0237] (2) 만일 생식세포 결실 다형성이 그 대상자에 존재하는 것으로 밝혀질 경우, 악성종양의 치료를 위해, 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모돌시톨, 및 디브로모돌시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제의 치료학적 유효량을 대상자에게 투여하는 단계

[0238] 를 포함한다.

[0239] [0138] 전술한 바와 같이, 악성종양은 만성 골수성 백혈병 (CML), 비소세포 폐암종 (NSCLC), 또는 삼중-음성 유방암일 수 있다. 그러나, 티로신 키나아제 활성이 비정상적이거나 제어되지 않는 세포 증식과 연관된 다른 악성 종양이 유사한 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0240] [0139] 이 방법들은: (1) BH3 미메틱; 또는 (2) BH3 미메틱 및 티로신 키나아제 억제제 치료제 양방의 치료적 유효량을 생식세포 결실 다형성이 존재하는 악성종양으로 고통받는 대상자에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0241] [0140] 적절한 BH3 미메틱은 전술한 바와 같이, 특히 바람직한 BH3 미메틱은 ABT-737이다.

[0242] [0141] 적절한 치료제로는 이마티닙, 보수티닙, 닐로티닙, 및 다사티닙을 들 수 있는 이들 모두 Bcr-Ab1 수용체 티로신 키나아제를 표적화한다. 일반적으로, 이마티닙이 바람직하다. 부가적인 TKI 치료제로는 엘로티닙, 아파티닙, 및 다코미티닙을 들 수 있는데, 이들은 야생형 또는 돌연변이된 EGFR에 대해 활성적인 EGFR 억제제 (가역적 또는 비가역적)로서; 이들 물질은 EGFR 티로신 키나아제를 특이적으로 표적화한다.

[0243] [0142] TKI-내성 악성종양을 치료하기 위해 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모돌시톨, 또는 디브로모돌시톨의 유도체 또는 유사체 (본 명세서에서 일반적으로 "알킬화 핵시톨 유도체"라 칭한다)를 투여하는 것은 1 이상의 이들 핵시톨 유도체의 투여를 위해 개선된 치료 결과를 달성하기 위한 다음 원리에 따라 수행 가능하다.

[0244] [0143] 따라서, 본 발명의 일 측면은: (1) 적어도 하나의 티로신 키나아제 억제제 (TKI)의 표적인 단백질질을 코딩하는 유전자에서의 적어도 하나의 돌연변이; 또는 (2) 적어도 하나의 TKI의 치료적 효과에 대해 내성을 부여하는 생성물을 코딩하는 야생형 또는 돌연변이 상태의 적어도 하나의 부가적인 유전자의 존재에 기인하는, 적어도 하나의 티로신 키나아제 억제제에 대한 내성으로 특징지어지는 악성 종양의 치료방법으로서, 이 방법은 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어진다. 전형적으로, 알킬화 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모돌시톨, 또는 디브로모돌시톨의 유도체 또는 유사체이다.

[0245] [0144] 한 가지 별법에서, 적어도 1종의 TKI의 치료 효과에 대해 내성을 부여하는 생성물을 코딩하는 야생형 또는 돌연변이 상태의 부가적인 유전자는 AHI-1이다.

[0246] [0145] 후술되는 바와 같이, 이 방법들은 추가로: (1) 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 투여하는 단계; (2) 대상자에게 치료적 유효량의 TKI를 투여하는 단계; (3) 대상자에게 치료적 유효량의 JAK2 억제제를 투여하는 단계; (4) 대상자에게 치료적 유효량의 STAT5 억제제를 투여하는 단계; (5) 대상자에게 치료적 유효량의 Src 키나아제 억제제를 투여하는 단계; 또는 (6) 대상자에게 치료적 유효량의 키나아제 억제제의 조합

을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있는데; 여기서 키나아제 억제제의 조합은: (a) JAK2 억제제 및 STAT5 억제제; (b) JAK2 억제제 및 Src 억제제; (c) STAT5 억제제 및 Src 억제제; 및 (d) JAK2 억제제, STAT5 억제제, 및 Src 억제제로부터 선택된. 이에 더해, 이 방법이 치료적 유효량의 JAK2 억제제, STAT5 억제제, Src 억제제, 또는 2종 이상의 JAK2 억제제, STAT5 억제제, 및 Src 억제제를 대상자에게 투여하는 단계를 포함할 경우, 이 방법은 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱 또는 TKI를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이 방법에 사용가능한 적절한 BH3 미메틱, TKIs, JAK2 억제제, STAT5 억제제, 및 Src 억제제에 대하여는 후술한다.

[0247]

[0146] 본 발명의 또 다른 측면은 화합물의 투여 시간, 화합물의 대사율을 조절하는 투여량 조절제의 사용, 정상조직 보호제 및 기타 변형에 의해 만들어진, TKI- 내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용의 개선 방법이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 주입 스케줄의 변경 (예컨대, 볼루스 정맥 대 지속 주입), 면역반응 증진을 위해 백혈구 수를 늘리거나 또는 골수억제제에 의해 야기되는 빈혈을 방지하기 위해 림포카인 (예컨대, G-CSF, GM-CSF, EPO)의 사용, 또는 5-FU에 대해 류코보린 또는 시스플라틴 치료에 대해 티오설페이트와 같은 레스큐 물질의 사용. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 특징한 본 발명의 예로는: 수시간 내지 수일에 걸친 연속 정맥 주입; 주2회 투여;  $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$  초과 투여; 환자의 관용성에 기초해서  $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 로부터 투여량 점증; 14일 초과 기간 동안  $1 \text{ mg/m}^2$  미만의 투여량; 대사 조절을 위해 카페인 사용; 대사 조절을 위해 이소니아지드 사용; 선택적이고도 간헐적인 간헐적 추가량 투여;  $5 \text{ mg/m}^2$ 로부터 점증시키는 단일 및 다회 볼루스 투여, 또는 30 미만 또는  $130 \text{ mg/m}^2$ 의 경구 투여량.

[0248]

[0147] 본 발명의 또 다른 측면은 화합물의 투여 경로에 변경을 가함으로써 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 경구로부터 정맥 투여로의 경로 변경 및 그 반대; 또는 피하, 근육내, 동맥내, 복강내, 병변내, 림프구내, 종양내, 경막내, 방광내, 두개내와 같은 특별한 경로의 사용. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 특이인 본 발명의 예로는 다음을 들 수 있다: 매일; 3주일간 주1회(weekly), 2주일간 주1회, 주2회(biweekly); 3주일간 1-2주 휴지기를 두고 주2회; 간헐적 부스트 투여량 투여; 일주일 동안 매일 이어서 수주 동안 주1회; 3일 동안 최대  $40 \text{ mg/m}^2$  투여 후 이어서 18-21일의 최저(nadir)/회복 기간; 장기간(예컨대, 21일) 동안 저수준 투여; 고수준 투여; 21일 넘는 최저/회복 기간 투여; 및 단일 치료제로서 알킬화 핵시톨 유도체의 사용.

[0249]

[0148] 본 발명의 또 다른 측면은 화합물이 투여되는 진단/진행의 질병 단계에 변경을 가함으로써 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 비절제성 국소 질환을 위한 화학요법의 사용, 전이 확산의 예방 또는 질환의 진행이나 보다 악성 단계로의 전환을 방지하기 위한 예방적 사용. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 특별한 본 발명의 예로는 다음을 들 수 있다: 전이 확산, 특히 중추신경계 전이 확산을 예방 또는 한정하기 위해, 아바스틴, VEGF 억제제와 같은 혈관신생 억제제와 함께 알킬화 핵시톨 유도체의 사용, 새롭게 진단된 질환에 대한 알킬화 핵시톨 유도체의 사용, 재발성 질환에 대한 알킬화 핵시톨 유도체의 사용, 및 내성 또는 난치성 질환에 대한 알킬화 핵시톨 유도체의 사용.

[0250]

[0149] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명 화합물의 사용을 가장 잘 관용하거나 혜택을 보게될 환자의 유형에 변경을 가함으로써 얻어지는 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다.. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 노인 환자에게 소아용 투여량의 사용, 비만 환자에 대한 변경된 투여량; 당뇨병, 간경변 또는 본 발명의 화합물의 특징을 독보적으로 이용할 수 있는 기타 질환과 같은 동시이환성 질환 상태의 이용. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 특별한 본 발명의 예로는 다음을 들 수 있다: 대사성 효소, 히스톤 데아세틸라제, 단백질 키나아제, 오르니틴 데카르복실라제 수준이 높은 질병 상태의 환자; 대사성 효소, 히스톤 데아세틸라제, 단백질 키나아제, 오르니틴 데카르복실라제의 수준이 낮은 질병 상태의 환자; 혈소판감소증, 중성구감소증에 대해 낮거나 높은 감수성을 나타내는 환자; GI 독성에 불내성인 환자; jun, GPCR's 및 시그널 형질도입 단백질, VEGF, 전립선-특이 유전자, 단백질 키나아제, 또는 텔로머라제의 과발현 또는 저발현.

[0251]

[0150] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명 화합물을 관용, 대사 및 이용하는 환자의 능력의 보다 정밀한 동정에 의해 얻어지는, TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 유전자 표적에 대한 특정 약물의 사용을 특이적으로 맞춤화 또는 모니터링하기 위해 사용 및 분석할 수 있는 종양 또는 정상 조직(예컨대 중추신경계의 아교세포 또는 기타



세포)의 생검 샘플; 독특한 유전자 발현 패턴의 연구; 또는 특정 약물에 감수성인 정상 조직 독성을 회피하거나 효능을 증강시키기 위한, SNP(단일염기 다형성)의 분석. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 특별한 본 발명의 예로는 다음을 들 수 있다: 환자의 특정 유전형을 확인하기 위한 진단 도구, 기술, 키트 및 분석법; 유전자/단백질 발현 칩 및 분석법; 단일염기 다형성((SNPs) 평가; 히스톤 데아세틸라제, 오르니틴 데카르복실라제, GPCR's, 단백질 키나아제, 텔로머라제, 또는 jun에 대한 SNP; 및 대사성 효소 및 대사산물의 동정 및 측정.

[0252]

[0151] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학요법제의 사용전 또는 사용 후에 환자에 대한 특화된 제제에 의해 만들어진, TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 대사 효소의 유도 또는 억제, 민감한 정상적 조직 또는 장기의 특이적 보호. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 특이적인 본 발명의 예로는 다음을 들 수 있다: 콜히친 또는 유사체의 사용; 이노제 또는 요산노 촉진제 예컨대 프로베네시드의 사용; 유리카제의 사용; 니코틴아미드의 비경구 사용; 니코틴아미드의 서방형; 폴리ADP 리보스 폴리머라제의 억제제 사용; 카페인의 사용; 류코보린 레스큐; 감염 조절; 항고혈압제.

[0253]

[0152] 본 발명의 또 다른 측면은, 잠재적인 부작용 또는 독성의 예방이나 경감 또는 경감을 위한 부가적인 약물 또는 과정의 사용에 의해 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 구토방지제, 오심방지제, 중성구감소증을 제한 또는 예방하기 위한 혈액학적 지지제, 빈혈, 혈소판감소증, 비타민, 항우울증제, 성기능 장애 치료, 및 기타 보조 기술의 사용. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 콜히친 또는 유사체의 사용; 이노제 또는 요산노 촉진제 예컨대 프로베네시드의 사용; 유리카제의 사용; 니코틴아미드의 서방형; 폴리ADP 리보스 폴리머라제의 억제제 사용; 카페인의 사용; 류코보린 레스큐; 서방형 알로푸리놀의 사용; 알로푸리놀의 비경구 사용; 골수 이식 자극제, 혈액, 혈소판 주입, 뉴포젠, G-CSF; GM-CSF; 통증 관리; 소염제; 플루이드; 코르티코스테로이드; 인슐린 조절약; 해열제; 오심방지 치료; 설사방지 치료; N-아세틸시스테인; 항히스타민.

[0254]

[0153] 본 발명의 또 다른 측면은 환자의 약물 혈장수준을 극대화하고 독성 대사산물의 발생여부를 모니터링하며, 약물-약물 상호반응 관점에서 이롭거나 해로울 수 있는 보조면역약물을 모니터링하기 위한 노력의 일환으로, 투여 후 약물 수준을 모니터링함으로써 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는: 약물 혈장 단백질 결합의 모니터링, 그 밖의 약동학 또는 약력학 변수 모니터링을 들 수 있다. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 약물 혈장 수준의 다회 측정; 혈액 또는 소변 중의 대사산물의 다회 측정.

[0255]

[0154] 본 발명의 또 다른 측면은 효능 또는 부작용 관리에 있어서 단순한 부가적 또는 상승적 개선을 넘어선 개선을 제공할 수 있는 약물 조합을 이용함으로써 얻어지는

[0256]

TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 토포이소머라제 억제제와의 병용; 허구 뉴클레오사이드와의 병용; 허구 뉴클레오타이드와의 병용; 티미딜레이트 합성효소 억제제와의 병용; 시그널 형질도입 억제제와의 병용; 시스플라틴 또는 백금 유사체와의 병용; 알킬화제 예컨대 니트로소우레아 (BCNU, Gliadel 웨이퍼, CCNU) 벤다무스틴 (Treanda)와의 병용; 디안하이드로갈락티톨 또는 기타 알킬화 핵시톨 유도체와는 다른 위치에서 DNA에 손상을 가하는 알킬화제와의 병용 (TMZ, BCNU, CCNU, 및 기타 알킬화제 모두는 구아닌의  $O^6$ 에서 DNA에 손상을 가하는 반면, 디안하이드로갈락티톨은  $N^7$ 에서 가교한다); 단관능성 알킬화제와의 병용; 이관능성 알킬화제와의 병용; 항튜블린제와의 병용; 항대사제와의 병용; 베르베린과의 병용; 아피게닌과의 병용; 아모나피드와의 병용; 콜히친 또는 유사체와의 병용; 제니스테인과의 병용; 에토포사이드와의 병용; 시타라빈과의 병용; 캄토테신과의 병용; 빈카 알칼로이드와의 병용; 토포이소머라제 억제제와의 병용; 5-플루오로우라실과의 병용; 커커민과의 병용; NF- $\kappa$ B 억제제와의 병용; 로즈마린산과의 병용; 미토구아존과의 병용; 테트라드린과의 병용; 테모졸로마이드 (TMZ)와의 병용; 아바스틴 (VEGF 억제제), 리톡산, 허셉틴, 에르비투스 등의 항체와 같은 생물학적 치료법과의 병용; 암 백신 치료법과의 병용; 후성 조절제(epigenetic modulators)와의 병용; 전사 인자 억제제와의 병용; 탁솔과의 병용; 호모해링토닌(homoharringtonine)과의 병용; 피리독살과의 병용; 스피로게르마늄과의 병용; 카페인의 병용; 니코틴아미드와의 병용; 메틸글리옥살비스구아닐히드라존과의 병용; Rho 키나아제 억제제와의 병용; 1,2,4-벤조트리아진 옥사이드와의 병용; 알킬글리

세룰과의 병용; Mer, Ax1, 또는 Tyro-3 수용체 키나아제의 억제제와의 병용; ATR 키나아제와의 병용; Fms 키나아제, Kit 키나아제, MAP4K4 키나아제, TrkA 키나아제, 또는 TrkB 키나아제의 조절제와의 병용; 엔독시펜과의 병용; mTOR 억제제와의 병용; Mnk1a 키나아제, Mnk1b 키나아제, Mnk2a 키나아제, 또는 Mnk2b 키나아제의 억제제와의 병용; 피루베이트 키나아제 M2의 조절제와의 병용; 포스포이노시타이드 3-키나아제의 조절제와의 병용; 시스테인 프로테아제 억제제와의 병용; 펜포르민과의 병용; 신드비스 바이러스계 벡터와의 병용; Smac의 미메틱으로서 작용하여 세포자멸사를 촉진하는 IAPs를 억제하는 펩티도미메틱과의 병용; Raf 키나아제 억제제와의 병용; 핵전달 조절제와의 병용; 산 세라미다제 억제제 및 콜린 키나아제 억제제와의 병용; 티로신 키나아제 억제제와의 병용; 항CS1 항체와의 병용; 단백질 키나아제 CK2의 억제제와의 병용; 항구아닐릴 사이클라제 C (GCC) 항체와의 병용; 히스톤 데아세틸라제 억제제와의 병용; 칸나비노이드와의 병용; 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 수용체 작용제와의 병용; Bcl-2 또는 Bcl-xL의 억제제와의 병용; Stat3 경로 억제제와의 병용; 폴로-유사 키나아제 1 (Plk1)의 억제제와의 병용; GBPAR1 활성화제와의 병용; 세린-쓰레오닌 단백질 키나아제 및 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 활성의 조절제와의 병용; 타산과의 병용; 디히드로폴레이트 리덕타제의 억제제와의 병용; 아로마타제의 억제제와의 병용; 벤즈이미다졸계 항신생물질 약물과의 병용; O6-메틸구아닌-DNA-메틸트랜스퍼라제 (MGMT) 억제제와의 병용; CCR9 억제제와의 병용; 산 스펅고미엘리나제 억제제와의 병용; 펩티도미메틱 마크로사이클과의 병용; 콜란산 아마이드와의 병용; 치환된 옥사자포스포딘과의 병용; 항TWEAK 수용체 항체와의 병용; ErbB3 결합 단백질과의 병용; 글루타치온 S-트랜스퍼라제-활성화된 항신생물 화합물과의 병용; 치환된 포스포로디아미테이트와의 병용; MEKK 단백질 키나아제의 억제제와의 병용; COX-2 억제제와의 병용; 시메티딘 및 시스테인 유도체와의 병용; 항IL-6 수용체 항체와의 병용; 항산화제와의 병용; 튜블린 중합의 이속사졸 억제제와의 병용; PARP 억제제와의 병용; Aurora 단백질 키나아제 억제제와의 병용; 전립선-특이 막 항원에 대한 펩타이드 결합과의 병용; CD19 결합제와의 병용; 벤조디아제핀과의 병용; Toll-유사 수용체 (TLR) 작용제와의 병용; 브릿지형 바이시클릭 술폰아미드와의 병용; 표피 성장인자 수용체 키나아제의 억제제와의 병용; 액틴-결합 활성을 갖는 T2 패밀리의 리보뉴클리아제와의 병용; 미르신산 또는 그의 유사체와의 병용; 사이클린-의존성 키나아제의 억제제와의 병용; p53 및 MDM2 간의 상호작용의 억제제와의 병용; 수용체 티로신 키나아제 MET의 억제제와의 병용; 라르가졸 또는 라르가졸 유사체와의 병용; AKT 단백질 키나아제의 억제제와의 병용; 2'-플루오로-5-메틸-β-L-아라비노푸라노실우리딘 또는 L-데옥시티미딘과의 병용; HSP90 조절제와의 병용; JAK 키나아제의 억제제와의 병용; PDK1 단백질 키나아제의 억제제와의 병용; PDE4 억제제와의 병용; 프로토-종양유전자 c-Met 티로신 키나아제의 억제제와의 병용; 인돌아민 2,3-디옥시게나제의 억제제와의 병용; ATDC의 발현을 억제하는 물질 (TRIM29)과의 병용; 공활성화제 펩타이드를 이용한 핵 수용체의 상호작용의 프로테오미메틱 억제제와의 병용; XIAP 패밀리 단백질의 길항제와의 병용; 종양-표적화 수퍼 항원과의 병용; Pim 키나아제의 억제제와의 병용; CHK1 또는 CH2 키나아제의 억제제와의 병용; 안지오프로테틴-유사 4 단백질의 억제제와의 병용; Smo 길항제와의 병용; 니코틴 아세틸콜린 수용체 길항제와의 병용; 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제와의 병용; 아데노신 A3 수용체 길항제와의 병용; 암 백신과의 병용; JAK2 억제제와의 병용; 또는 Src 억제제와의 병용.

[0257] [0155] 본 발명의 또 다른 측면은 단독으로 사용시 측정가능한 활성이 관찰되지 않지만 다른 치료제와 병용시 효능의 단순한 부가 또는 상승 이상의 치료 효과 개선이 관찰되는, 화학감작화제로서 알킬화 핵시톨 유도체의 이용에 의해 얻어지는,

[0258] TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 화학감작화제로서 토포이소머라제 억제제와의 조합; 화학감작화제로서 허구 뉴클레오사이드와의 조합; 화학감작화제로서 허구 뉴클레오타이드와의 조합; 화학감작화제로서 티미딜레이트 합성효소 억제제와의 조합; 화학감작화제로서 시그널 형질도입 억제제와의 조합; 화학감작화제로서 시스플라틴 또는 백금 유사체와의 조합; 화학감작화제로서 알킬화제 예컨대 BCNU, 글리아탈 웨이퍼, CCNU, 벤다무스틴 (Treanda), 또는 테모졸로마이드 (Temodar)와의 조합; 화학감작화제로서 히트불린제와의 조합; 화학감작화제로서 항대사산물과의 조합; 화학감작화제로서 베르베린과의 조합; 화학감작화제로서 아피게닌과의 조합; 화학감작화제로서 아모나파이드와의 조합; 화학감작화제로서 콜히친 또는 그의 유사체와의 조합; 화학감작화제로서 게니스테인과의 조합; 화학감작화제로서 에토포사이드와의 조합; 화학감작화제로서 시타라빈과의 조합; 화학감작화제로서 캄토테신과의 조합; 화학감작화제로서 빈카 알칼로이드와의 조합; 화학감작화제로서 토포이소머라제 억제제와의 조합; 화학감작화제로서 5-플루오로우라실과의 조합; 화학감작화제로서 쿠르쿠민의 조합; 화학감작화제로서 NF-κB 억제제와의 조합; 화학감작화제로서 로즈마린산과의 조합; 화학감작화제로서 미토구아존; 또는 화학감작화제로서 테트라드린과의 조합.

[0259] [0156] 본 발명의 또 다른 측면은 단독으로 사용시 최소한도의 치료 활성만이 관찰되지만 다른 치료제와 병용시 효능의 단순한 부가 또는 상승 이상의 독특한 약물치료 효과 개선이 관찰되는, 화학상승제로서 알킬

화 핵시톨 유도체의 이용에 의해 얻어지는, TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: as chemopotentiator in combination with 토포이소머라제 억제제와의 조합: 화학상승제로서 허구 뉴클레오사이드와의 조합: 화학상승제로서 티미딜레이트 합성효소 억제제와의 조합: 화학상승제로서 시그널 형질도입 억제제와의 조합: 화학상승제로서 시스플라틴 또는 백금 유사체와의 조합: 화학상승제로서 알킬화제 예컨대 BCNU, BCNU 웨이퍼, 글리아텔, 또는 벤다무스틴 (Treanda)와의 조합: 화학상승제로서 힝 튜블린제와의 조합: 화학상승제로서 항대사산물과의 조합: 화학상승제로서베르베린과의 조합: 화학상승제로서 아피게닌과의 조합: 화학상승제로서 아모나파이드와의 조합: 화학상승제로서 콜히친 또는 그의 유사체와의 조합: 화학상승제로서 게니스테인과의 조합: 화학상승제로서 에토포사이드와의 조합: 화학상승제로서 시타라빈과의 조합: 화학상승제로서 캅토테신과의 조합: 화학상승제로서 빈카 알칼로이드와의 조합: 화학상승제로서 토포 이소머라제 억제제와의 조합: 화학상승제로서 5-플루오로우라실과의 조합: 화학상승제로서 쿠르쿠민과의 조합: 화학상승제로서 NF- $\kappa$ B 억제제와의 조합: 화학상승제로서 로즈마린산과의 조합: 화학상승제로서 미토구아존; 또는 화학상승제로서 테트란드린과의 조합.

[0260] [0157] 본 발명의 또 다른 측면은 화합물 치료에 의해 환자가 최대의 혜택을 받을 수 있게 해주는 약물, 치료법 및 진단법에 의해 얻어지는, TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 통증 관리, 영양 보충, 구토방지제, 오심방지 치료, 항빈혈 치료, 소염제. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 통증 관리와 연관된 치료법의 사용; 영양 보충의 사용; 구토방지제의 사용; 오심방지 치료의 사용; 항빈혈 치료의 사용; 소염제: 해열제 의 사용; 면역자극제의 사용.

[0261] [0158] 본 발명의 또 다른 측면은, 보충 치료 또는 효능을 증가시키거나 부작용을 경감시키는 방법의 사용에 의해 얻어지는, TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 최면술; 침술; 명상; NF- $\kappa$ B 억제제 (예컨대 파르테놀라이드, 쿠르쿠민, 로즈마린산)를 비롯한 합성 또는 추출에 의해 얻은 약초 치료; 천연 소염제 (레인, 파르테놀라이드를 포함함); 면역자극제 (예컨대 에키나세아에서 발견되는 것들); 항미생물제 (예컨대 베르베린); 플라보노이드, 이소플라본, 및 플라본 (예컨대 아피게넨, 게니스테인, 게니스틴, 6''-O-말로닐게니스틴, 6''-O-아세틸게니스틴, 다이드제인, 다이드진, 6''-O-말로닐다이 드진, 6''-O-아세틸게니스틴, 글리시테인, 글리시틴, 6''-O-말로닐글리시틴, 및 6-O-아세틸글리시틴); 응용 운 동학.

[0262] [0159] 본 발명의 또 다른 측면은, 약학적 벌크 물질에 변경을 가함으로써 얻어지는, TKI-내성 악성종 양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있 다: 염 형성, 균일한 결정 구조, 순수한 이성질체. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 염 형성; 균일한 결정 구조; 순수한 이성질체; 증가된 순도; 잔류 용매 및 중금속 저감.

[0263] [0160] 본 발명의 또 다른 측면은, 투여를 위해 화합물을 가용화 및 전달/제시하는데 사용되는 희석제 에 대해 변경을 가함으로써 얻어지는, TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 수용성이 저조한 화합물용의 크레모포어-EL, 시클로텍 스트. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 에틸전; 디메틸 술폰사이드 (DMSO); N-메틸포름아미드 (NMF); 디메틸포름아미드 (DMF); 디메틸아세트아미 드 (DMA); 에탄올; 벤질 알코올; 주사용수를 함유하는 텍스트로스; 크레모포어; 시클로텍스트린; PEG의 사용.

[0264] [0161] 본 발명의 또 다른 측면은, 화합물의 투여 또는 추가 희석을 위해 사용되거나 필요한 용매에 대해 변경 을 가함으로써 얻어지는, 화합물을 가용화 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사 용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 에탄올, 디메틸아세트아미드 (DMA). TKI-내성 악 성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 에틸전; 디메 틸술폰사이드 (DMSO); N-메틸포름아미드 (NMF); 디메틸포름아미드 (DMF); 디메틸아세트아미드 (DMA); 에탄올; 벤질 알코올; 주사용수를 함유하는 텍스트로스; 크레모포어; PEG; 또는 염 시스템의 사용.

[0265] [0162] 본 발명의 또 다른 측면은, 적절한 투여를 위해 화합물을 안정화 및 제시하는데 필요한 물질/부 형제, 완충제, 또는 보존제에 대하여 변경을 가함으로써 얻어지는, TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 만니톨, 알부민,

EDTA, 소듐 바이술파이트, 벤질 알코올. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다 만니톨의 사용; 알부민의 사용; EDTA의 사용; 소듐 바이술파이트의 사용; 벤질 알코올의 사용; 카르보네이트 완충액의 사용; 포스페이트 완충액의 사용; 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)의 사용; 비타민 A의 사용; 비타민 D의 사용; 비타민 E의 사용; 에스테라제 억제제의 사용; 시토크롬 P450 억제제의 사용; 다제 내성 (MDR) 억제제의 사용; 유기 수지의 사용; 세제(detergents)의 사용; 페릴릴 알코올 또는 그의 유사체; 또는 채널-형성 수용체의 활성화제의 사용.

[0266]

[0163] 본 발명의 또 다른 측면은, 투여 경로, 효능 기간, 필요한 혈장 수준, 대사 효소 및 정상 조직의 부작용에 대한 노출에 따라 화합물의 잠재적인 제형에 변경을 가함으로써 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 정제, 캡슐, 국소용 겔, 크림, 팻치, 좌약. 알킬화 핵시톨 유도체의 사용을 위한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 정제; 캡슐; 국소용 겔; 국소용 크림; 팻치; 좌약; 동결건조제형 알약의 사용; 서방성 포물레이션의 사용; 서방성 포물레이션의 사용; 조절방출 포물레이션의 사용; 또는 캡슐 내 액제의 사용.

[0267]

[0164] 본 발명의 또 다른 측면은, 제형, 용기/밀폐 시스템, 혼합 정밀성 및 투여량 제조 및 제시에 변경을 가함으로써 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 광선으로부터의 보호를 위한 갈색 바이알, 특수 코팅된 스토퍼. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 광선으로부터의 보호를 위한 갈색 바이알의 사용; 보관 안정성을 개선시키기 위해 특수 코팅된 스토퍼의 사용.

[0268]

[0165] 본 발명의 또 다른 측면은, 편의성, 효능 기간, 독성 감소와 같이 약제품의 잠재 효능을 개선시키기 위한 전달계의 사용에 의해 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 나노크리스탈, 생체내분해성(bioerodible) 폴리머, 리포솜, 서방형 주사용 겔, 마이크로스피어. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 경구 투여제형의 사용; 나노크리스탈의 사용; 나노입자의 사용; 공용매의 사용; 슬러리의 사용; 시럽의 사용, of 생체내분해성 폴리머의 사용; 리포솜의 사용; 서방형 주사용 겔의 사용; 마이크로스피어의 사용; 또는 표피 성장인자 수용체-결합 펩타이드를 이용한 표적화 조성물의 사용.

[0269]

[0166] 본 발명의 또 다른 측면은, 효능, 독성, 약동학, 대사 또는 투여경로 변경을 위해 공유결합, 이온결합 또는 수소결합된 모이어티에 의해 모(parent) 알킬화 핵시톨 유도체에 변경을 가함으로써 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 폴리머 시스템 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락티드, 폴리글리콜라이드, 아미노산, 펩타이드, 또는 다가 링커. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 폴리머 시스템 예컨대 폴리에틸렌 글리콜의 사용; 폴리락티드의 사용; 폴리글리콜라이드의 사용; 아미노산의 사용; 펩타이드의 사용; 다가 링커의 사용; 면역글로불린의 사용; 시클로텍스트린 폴리머의 사용; 변형된 트랜스페린의 사용; 소수성 또는 소수성-친수성 폴리머의 사용; 포스포노포름산 부분 에스테르와의 컨쥬게이트의 사용; 하전된 크로스-링커를 포함하는 세포-결합제와의 컨쥬게이트의 사용; 또는 링커를 통한 베타-글루쿠로나이드와의 컨쥬게이트의 사용.

[0270]

[0167] 본 발명의 또 다른 측면은, 효능을 변경시키고, 독성을 감소시키며, 약학적 성능을 개선시키고, 특정 투여경로와 병용가능하거나 또는 치료제의 대사를 변경시킬 수 있는 부가적인 화학 관능기에 의해 분자의 모 구조에 변경을 가함으로써 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 친지성의 증가 또는 감소를 위한 측쇄 변경, 반응성, 전자 친화도, 결합 용량을 변경시키기 위한 부가적인 화학 관능성; 염 형태. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 친지성의 증가 또는 감소를 위한 측쇄 변경, 반응성, 전자 친화도, 결합 용량을 변경시키기 위한 부가적인 화학 관능성; 염 형태.

[0271]

[0168] 본 발명의 또 다른 측면은, 체내 도입 후 분자의 일부가 절단되어 바람직한 활성 분자를 나타내도록 활성 분자의 변형에 의해 달성되는 개선된 약학적 성능과 같이 분자에 변경을 가함으로써 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 효소 민감성 에스테르, 다이머, 쉬프 염기. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 효소 민감성 에스테르의 사용; 다이머의 사용; 쉬프 염



기의 사용; 피리독살 복합체의 사용; 카페인 복합체의 사용; 니트릭 옥사이드방출 전구약물의 사용; 섬유모세포 활성화 단백질 α-절단성 올리고펩타이드를 갖는 전구약물의 사용; 아세틸화 또는 카르바미드화제와의 반응 산물인 전구약물의 사용; 핵사노에이트 컨쥬게이트인 전구약물의 사용; 폴리머-물질 컨쥬게이트인 전구약물의 사용; 또는 산화환원 활성화 처리되는 전구약물의 사용.

[0272]

[0169] 본 발명의 또 다른 측면은, 적절한 방식으로 투여될 경우 독특하고 이로운 효과가 실현될 수 있는, 부가적인 화합물, 생물학적 물질의 사용에 의해 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 다제 내성 억제제, 특이적 약물 내성 억제제, 선택적 효소의 특이적 억제제, 시그널 형질도입 억제제, 복구 억제제. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 다제 내성 억제제의 사용; 특이적 약물 내성 억제제의 사용; 선택적 효소의 특이적 억제제의 사용; 시그널 형질도입 억제제의 사용; 복구 억제제의 사용; 또는 중복 부작용 없이, 토포이소머라제 억제제의 사용

[0273]

[0170] 본 발명의 또 다른 측면은, 알킬화 핵시톨을 생물학적 반응 변형제와 함께 감작화제/상승제로서 조합 사용함으로써 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 생물학적 반응 변형제, 시토키인, 림포카인, 치료용 항체, 안티센스 치료법, 유전자 치료법과의 감작화제/상승제로서의 조합 사용. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 감작화제/상승제 생물학적 반응 변형제와의 감작화제/상승제로서의 조합 사용; 시토키인과의 감작화제/상승제로서의 조합 사용; 림포카인과의 감작화제/상승제로서의 조합 사용; 치료용 항체와의 감작화제/상승제로서의 조합 사용; 안티센스 치료제 예컨대 아바스틴, 허셉틴, 리톡산, 및 에르비투스와 감작화제/상승제로서의 조합 사용; 유전자 치료제 와의 감작화제/상승제로서의 조합 사용; 리보자임과의 감작화제/상승제로서의 조합 사용; 또는 RNA 간섭과의 감작화제/상승제로서의 조합 사용.

[0274]

[0171] 본 발명의 또 다른 측면은 생물치료제의 효과적인 사용에 대한 내성 발달 또는 완전한 내성을 극복하기 위해 알킬화 핵시톨 유도체의 선택적 사용을 이용함으로써 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 생물학적 반응 변형제, 시토키인, 림포카인, 치료용 항체, 안티센스 치료법, 유전자 요법의 효과에 내성인 종양. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: use against tumors resistant to the effects of 생물학적 반응 변형제의 효과에 내성을 나타내는 종양에 대한 사용; 시토키인의 효과에 내성을 나타내는 종양에 대한 사용; 림포카인의 효과에 내성을 나타내는 종양에 대한 사용; 치료용 항체의 효과에 내성을 나타내는 종양에 대한 사용; 안티센스 치료법의 효과에 내성을 나타내는 종양에 대한 사용; 아바스틴, 리톡산, 허셉틴, 또는 에르비투스와 같은 치료제의 효과에 내성을 나타내는 종양에 대한 사용; 유전자 치료의 효과에 내성을 나타내는 종양에 대한 사용; 리보자임의 효과에 내성을 나타내는 종양에 대한 사용; 또는 RNA 간섭의 효과에 내성을 나타내는 종양에 대한 사용.

[0275]

[0172] 본 발명의 또 다른 측면은, 이온화 조사, 광조사요법, 온열요법 또는 방사능 생성 요법과 알킬화 핵시톨 유도체와의 조합 사용에 의해 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 저산소 세포 감작화제, 방사능 감작화제/보호제, 감광제, 방사능 복구 억제제. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 이온화 조사와의 조합 사용; 저산소 세포 감작화제와의 조합 사용; 방사능 감작화제/보호제와의 조합 사용; 감광제와의 조합 사용; 방사능 복구 억제제와의 조합 사용; 티올 고갈과의 조합 사용; 혈관-표적제와의 조합 사용; 방사능 활성화제의 조합 사용; 라디오뉴클라이드와의 조합 사용; 방사능표지된 항체; 또는 근접치료(brachytherapy)와의 조합 사용. 이러한 조사요법의 개선 또는 알킬화 핵시톨 유도체 투여와 조사 요법을 조합함으로써 상승 효과를 발휘하는 능력의 개선은 유의적이다.

[0276]

[0173] 본 발명의 또 다른 측면은, 당해 분자에 대한 보다 나은 이해 및 그 유용성의 보다 나은 이용 정밀성을 위해 다양한 작용 메커니즘, 화합물의 생물학적 표적을 알아냄으로써 그 유용성을 최적화하여 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: use with 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 억제제와의 병용; 혈관구조에 영향을 미치는 물질과의 병용; 혈관확장을 촉진하는 물질과의 병용; 종양유전자 표적화 물질과의 병용; 시그널 형질도입 억제제와의 병용; EGFR 억제를 유도하는 물질과의 병용; 단백질 키나아제 C 억제제를 유도하는 물질과의 병용; 포스포리파제 C 하향조절을 유도하는 물질과의 병용; jun 하향조절을 유도하는 물질과의 병용; 히스톤 유전자의 발현을 조절하는 물질과의 병용; VEGF의 발현을 조절

하는 물질과의 병용; 오르니틴 데카르복실라제의 발현을 조절하는 물질과의 병용; jun D의 발현을 조절하는 물질과의 병용; v-jun의 발현을 조절하는 물질과의 병용; GPCRs의 발현을 조절하는 물질과의 병용; 단백질 키나아제 A의 발현을 조절하는 물질과의 병용; 텔로머라제의 발현을 조절하는 물질과의 병용, 전립선 특이적 유전자의 발현을 조절하는 물질과의 병용; 단백질 키나아제 이외의 단백질 키나아제의 발현을 조절하는 물질과의 병용; 히스톤 데아세틸라제의 발현을 조절하는 물질과의 병용.

[0277] [0174] 본 발명의 또 다른 측면은, 화합물의 보다 정확한 동정 및 화합물의 효과가 최대로 이용될 수 있는 선택된 세포 집단에서 화합물의 노출을 이용함으로써 얻어지는

[0278] TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 조사 민감성 세포에 대한 사용; 조사 내성 세포에 대한 사용; 또는 에너지 고갈된 세포에 대한 사용.

[0279] [0175] 본 발명의 또 다른 측면은 알킬화 핵시톨 유도체의 활성을 증가시키는 물질의 사용에 의해 얻어지는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 개선이다. 일반적인 예로는 다음을 들 수 있다: 니코틴아미드, 카페인, 테탄드린, 또는베르베린과의 병용. TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체에 대한 본 발명의 특별한 예로는 다음을 들 수 있다: 니코틴아미드; 카페인; 테탄드린과의 병용; 또는 베르베린과의 병용

[0280] [0176] 알킬화 핵시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서의 이러한 개선사항들은: (1) AHI의 돌연변이 또는 조절곤란에 의해 특징지어지는 악성종양과 같은 AHI-관련 악성종양의 치료; 및 (2) 삼중-음성 유방암의 치료에도 이용될 수 있다.

[0281] [0177] 본 발명의 또 다른 측면은 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체의 투여의 효능을 개선 및/또는 부작용을 경감시키는 방법으로서, 이 방법은 다음 단계, 즉:

[0282] (1) TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체 투여의 효능을 개선 및/또는 부작용을 경감시키는 것과 연관된 적어도 하나의 인자 또는 변수를 동정하는 단계; 및

[0283] (2) TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체 투여의 효능을 개선 및/또는 부작용을 경감시키기 위한 인자 또는 변수를 변형시키는 단계

[0284] 를 포함한다.

[0285] [0178] 일반적으로, 이 방법에서, 상기 인자 또는 변수는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

[0286] (1) 투여량 변경;

[0287] (2) 투여 경로;

[0288] (3) 투여 스케줄;

[0289] (4) 효능효과;

[0290] (5) 질병 단계의 선택;

[0291] (6) 기타 효능;

[0292] (7) 환자 선택;

[0293] (8) 환자/질병 표현형;

[0294] (9) 환자/질병 유전형;

[0295] (10) 치료전/치료후 준비

[0296] (11) 독성 관리;

[0297] (12) 약동학/약력학 모니터링;

[0298] (13) 약물 조합;

[0299] (14) 화학감작화;

- [0300] (15) 화학상승작용;
- [0301] (16) 치료후 환자 관리;
- [0302] (17) 대체 의학/보조 치료;
- [0303] (18) 벌크 의약 완제품 개선;
- [0304] (19) 회석계;
- [0305] (20) 용매계;
- [0306] (21) 부형제;
- [0307] (22) 제형;
- [0308] (23) 투여 키트 및 패키징;
- [0309] (24) 약물 전달계;
- [0310] (25) 약물 컨주게이트 형태;
- [0311] (26) 화합물 유사체;
- [0312] (27) 전구약물;
- [0313] (28) 다중약물계;
- [0314] (29) 생물치료 증강;
- [0315] (30) 생물치료 내성 조절;
- [0316] (31) 방사능 치료 개선;
- [0317] (32) 신규 작용 메카니즘;
- [0318] (33) 선택적 표적 세포 집단 치료법.
- [0319] (34) 그의 활성을 증강시키는 물질과의 사용.
- [0320] [0179] 전술한 바와 같이, 알킬화 헥시톨 유도체의 치료적 사용에 있어서 이러한 개선은 또한: (1) *AHII*-관련 악성 종양, 예컨대 *AHI*의 돌연변이 또는 조절곤란으로 특징지어지는 악성종양의 치료; 및 (2) 삼중-음성 유방암의 치료에도 이용가능하다. *AHII*-관련 악성종양의 치료 및 삼중-음성 유방암의 치료에 있어서 알킬화 헥시톨 유도체들의 사용에 관한 추가 상세를 이하에 제공한다.
- [0321] [0180] 전술한 바와 같이, 알킬화 헥시톨 유도체는 일반적으로 갈락티톨, 치환된 갈락티톨, 들시톨, 또는 치환된 들시톨, 예컨대 디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디브로모들시톨, 및 그의 유도체 및 유사체이지만 이에 한정되지 않는다. 이들 화합물은 알킬화제 또는 알킬화제의 전구약물이다.
- [0322] [0181] 이들 알킬화 헥시톨 유도체의 비제한적인 예로는 다음을 들 수 있다: (1) 디안하이드로갈락티톨; (2) 예컨대 히드록실기의 수소가 저급 알킬에 의해 대체되거나, 에폭사이드 고리에 결합된 수소가 저급 알킬에 의해 대체되거나 또는 히드록실기를 산생하는 동일한 탄소에 결합된 메틸기가 저급 알킬에 의해 대체되거나 또는 예컨대, 할로기에 의해 치환된 디안하이드로갈락티톨의 유도체; (3) 디아세틸디안하이드로갈락티톨; (4) 아세틸 모이어티의 일부인 메틸기가 저급 알킬에 의해 대체되거나, 에폭사이드 고리에 결합된 수소가 저급 알킬에 의해 대체되거나 또는 아세탈을 산생하는 동일한 탄소에 결합된 메틸기가 저급 알킬에 의해 대체되거나 또는 예컨대 할로기에 의해 치환된 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체; (5) 디브로모들시톨; 및 (6) 예컨대 히드록실기의 1 이상의 수소가 저급 알킬에 의해 대체되거나 또는 1 또는 2개 모두의 브로모기가 클로로 또는 플루오르와 같은 다른 할로기에 의해 치환된 것인 디브로모들시톨의 유도체.
- [0323] [0182] 개선이 투여량 변경에 의한 것일 경우, 투여량 변경은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 투여량 변경일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0324] (a) 수시간 내지 수일에 걸친 연속적인 정맥 주입;
- [0325] (b) 주2회(biweekly) 투여;

- [0326] (c)  $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$  초과량으로 투여;
- [0327] (d) 환자의 관용성에 기초해서  $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 로부터 시작하여 투여량을 점증시킴;
- [0328] (e) 대사 조절을 위해 카페인 사용;
- [0329] (f) 대사 조절을 위해 이소나지드 사용;
- [0330] (g) 투여량의 선택적이고도 간헐적인 부스팅;
- [0331] (h) 볼루스를 통하여  $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 로부터 점증되는 단회 또는 다회 투여량의 투여;
- [0332] (i)  $30 \text{ mg/m}^2$  미만의 경구 투여량
- [0333] (j)  $130 \text{ mg/m}^2$  초과와 경구 투여량
- [0334] (k) 3일간 최대  $40 \text{ mg/m}^2$  의 경구 투여량 및 18-21일의 최저(nadir)/회복 기간;
- [0335] (l) 장기간(예컨대, 21 일) 동안 낮은 수준의 투여량;
- [0336] (m) 고 수준 투여;
- [0337] (n) 최저량 투여/21일 초과와 회복 기간;
- [0338] (o) 단일 세포독성제로서 알킬화 핵시톨 유도체의 사용;
- [0339] (p) 속방성 투여;
- [0340] (q) 서방성 투여; 및
- [0341] (r) 조절 방출 투여.
- [0342] **[0183]** 속방성 투여의 사용은 미국특허 No. 8,299,052에 설명되어 있다(Flanner 등: 본 발명에 참조 병합됨). 서방성 투여의 사용은 미국특허 No. 8,303,986 (Vergnault 등: 본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 조절 방출 투여의 사용은 Dzierba 등의 미국특허 No. 8,304,577에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 조절 방출 투여는 생분해성 폴리의 사용에 의해 달성될 수 있는데 이의 비제한적인 예로서, 폴리락트산, 폴리엠폰 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 하이드로겔의 가교되거나 양쪽성 블록 코폴리머.
- [0343] **[0184]** 개선이 투여 경로에 의한 것일 경우, 투여 경로는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 투여 경로일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0344] (a) 국소 투여;
- [0345] (b) 경구 투여;
- [0346] (c) 서방성 경구 전달;
- [0347] (d) 정맥내 투여;
- [0348] (e) 동맥내 투여;
- [0349] (f) 연속 주입;
- [0350] (g) 간헐적 주입;
- [0351] (h) 정맥내 투여, 예컨대 30분간 정맥내 투여;
- [0352] (i) 장기간 주입을 통한 투여;
- [0353] (j) IV 푸쉬를 통한 투여; 및
- [0354] (k) 복강내 투여.
- [0355] **[0185]** 개선이 투여 스케줄에 의한 것일 경우, 투여 스케줄은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적

어도 하나의 투여 스케줄일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- [0356] (a) 매일 투여;
- [0357] (b) 주1회 투여;
- [0358] (c) 3주일간 주1회 투여;
- [0359] (d) 주2회(biweekly) 투여;
- [0360] (e) 1-2주일의 휴지기를 두고 3주일간 주2회 투여;
- [0361] (f) 간헐적 부스트 투여량 투여; 및
- [0362] (g) 수주일 동안 1주일에 매일 투여.

[0363] [0186] 개선이 질병 단계의 선택에 의한 것일 경우, 질병 단계의 선택은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 질병 단계의 선택일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- [0364] (a) TKI-내성 악성종양에 있어서 적절한 질병 단계에서의 사용;
- [0365] (b) 새로 진단된 질병을 위한 사용;
- [0366] (c) 재발 질환을 위한 사용;
- [0367] (d) 내성 또는 난치성 질환을 위한 사용;
- [0368] (e) AHI1-관련 악성종양의 치료를 위한 사용;
- [0369] (f) 삼중-음성 유방암의 치료를 위한 사용; 및
- [0370] (g) 전이 질환의 치료를 위한 사용.

[0371] [0187] 개선이 환자 선택에 의한 것일 경우, 환자 선택은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 기준에 의해 수행될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- [0372] (a) 히스톤 데아세틸라제 및 오르니틴 데카르복실라제로 이루어진 군으로부터 선택된 고수준의 대사성 효소에 의해 특징지어지는 질병 상채를 갖는 환자의 선택;
- [0373] (b) 혈소판감소증 및 중성구감소증으로 이루어지는 군으로부터 선택도 상태에 대해 낮거나 높은 감수성을 갖는 환자의 선택;
- [0374] (c) GI 독성에 불내성인 환자의 선택;
- [0375] (d) c-Jun, GPCR, 시그널 형질도입 단백질, VEGF, 전립선-특이 유전자, 및 단백질 키나아제로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자의 과발현 또는 저발현으로 특징지어지는 환자의 선택;
- [0376] (e) BIM 동시 제거(co-deletion)에 기반한 환자의 선택; 및
- [0377] (f) AHI1의 돌연변이 또는 조절곤란의 존재에 기반한 환자의 선택

[0378] [0188] 세포의 원종양유전자(proto-oncogene) c-Jun은 c-Fos와 함께 AP-1 조기반응 전사인자를 형성하는 단백질을 코드한다. 이 원종양유전자는 전사에 있어서 핵심적인 역할을 하며 전사 및 유전자 발현에 영향을 미치는 다수의 단백질들과 상호작용한다. 이것은 또한 자궁내막 및 선상피세포를 비롯한 여러 세포 및 조직의 일부를 형성하는 세포들의 증식 및 세포자멸사에도 관여한다. G-단백질 커플형 수용체 (GPCRs)는 중요한 시그널 형질도입 수용체이다. G 단백질 커플형 수용체의 수퍼패밀리는 다수의 수용체를 포함한다. 이들 수용체들은 이 단백질의 막투과 스페닝영역을 나타내는 것으로 추정되는 7개의 소수성 도메인을 함유하는 아미노산 서열을 특징으로 한다. 이들은 광범위한 생물에서 발견되며 헤테로트리머형 G 단백질과 이들의 상호작용 결과로서, 시그널을 세포 내부로 전달하는데 관여한다. 이들은 다양한 물질, 예컨대 지질 유사체, 아미노산 유도체, 소세포 예컨대 에피네프린 및 도파민, 및 다양한 감각 자극에 반응한다. 알려진 많은 GPCR의 특성은 S. Watson & S. Arkinstall, "The G-Protein Linked Receptor Facts Book" (Academic Press, London, 1994)에 요약되어 있으며, 이 문헌은 본 발명에 참조 병합되었다. GPCR 수용체에는, 아세틸콜린 수용체,  $\beta$ -아드레날린 수용체, P3-아드레날린 수용체, 세로토닌 (5- 히드록시트립타민) 수용체, 도파민 수용체, 아데노신 수용체, 안지오텐신 II형



수용체, 브래디키닌 수용체, 칼시토닌 수용체, 칼시토닌 유전자-관련 수용체, 칸나비노이드 수용체, 콜레시스토키닌 수용체, 케모카인 수용체, 시토키인 수용체, 가스트린 수용체, 엔도셀린 수용체,  $\gamma$ -아미노부티르산 (GABA) 수용체, 갈라닌 수용체, 글루카곤 수용체, 글루타메이트 수용체, 황체화호르몬 수용체, 코리오나도트로핀 수용체, 난포자극 호르몬 수용체, 갑상선-자극 호르몬 수용체, 고나도트로핀-분비 호르몬 수용체, 류코트리엔 수용체, 뉴로펩타이드Y 수용체, 오피오이드 수용체, 부갑상선 호르몬 수용체, 혈소판 활성인자 수용체, 프로스타노이드 (프로스타글란딘) 수용체, 소마토스타틴 수용체, 티로트로핀-분비 호르몬 수용체, 바소프레신 및 옥시토신 수용체가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0379]

**[0189]** *AHI1* (Abelson Helper Integration Site-1)은 CML (만성 골수성 백혈병)을 비롯한 몇몇 백혈병 세포주에 있어서 탈조절되는 것으로 밝혀진 신규한 종양유전자이다. *AHI1*은 생체 내에서 BCR-ABL1의 효과를 증강시키고 몇 가지 키나아제, 예컨대 JAK2, STAT5, 및 Src 패밀리의 키나아제를 유도하여, 중국에는 티미딘키나아제 억제제 (TKIs)에 대한 반응성 또는 내성을 매개한다. 몇 가지 연구결과 원발 조혈세포에 있어서 *AHI1* 과발현은 그러한 세포에 대한 시험관 내 성장 장점을 부여하고, 생체 내에서 백혈병을 유도할 수 있으며 BCR-ABL1의 효과를 증가시키는 것으로 나타났다.

[0380]

CML을 앓는 환자들로부터의 세포를 이용한 연구 결과 *AHI1*은 또한 TKI 내성을 매개함으로써 BCR-ABL-1- 유도된 악성종양 형질전환에도 기여하는 것으로 나타났다. 이에 더해, ABL1 단백질의 키나아제 도메인 내의 돌연변이는 또한 이마티닙 및 기타 TKIs에 대해 내성을 부여할 수 있으며; 가장 흔히 발견되는 돌연변이는 단일 아미노산 치환과 관련된 점 돌연변이, T315I이다 (T.B. Balci 등, "*AHI1* Gene Expression Levels and BCR-ABL1 T315I Mutations in Chronic Myeloid Leukemia Patients" *Hematology* 16: 357-360 (2011), 본 발명에 참조 병합됨). *AHI1* 위치는 처음에 아벨슨 프리-B-세포 림프종(Abelson pre-B-cell lymphomas) 내 공통의 헬퍼 프로바이러스 결합 부위로 밝혀졌으며, *c-myc* 프로토-온코진과 밀접하게 연결된 것으로 나타났다. 그 어떠한 현저한 *c-myc* 발현의 변화도 *AHI1* 위치 내에 삽입된 아벨슨 유전 백혈병 바이러스-유도된 프리-B-림프종 잠복 프로바이러스 내에서 발견되지 않았기 때문에, 이는 조절장애가 종양 형성과 관련된 적어도 하나의 다른 유전자가 이 위치에 포함된다는 것을 제시한다. 이 위치에서의 이 유전자는 *AHI1* 유전자이다. 프로바이러스 삽입은 역전사 방향 내 유전자의 3'-말단에서 발견되었는데, 대부분의 프로바이러스 삽입은 유전자의 마지막 엑손의 주변 또는 다운스트림에 위치하였고; 또 다른 삽입은 유전자의 인트론 22 내에서 발견되었다. 또한, 또 다른 종전에 밝혀진 프로바이러스 삽입 부위인 Mis-2는 *AHI1* 유전자의 인트론 16 내에 위치하는 것으로 발견되었다. *AHI1* cDNA는 1047개의 아미노산 잔기의 단백질을 인코딩한다. 예측된 *AHI1* 단백질은 하나의 SH3 모티프와 7개의 WD-40 반복을 포함하는 모듈 단백질이다. *AHI1* 유전자는 포유동물 내 고도로 보존되어 있고, 5 및 4.2 kb의 2개의 주요 RNA 종과 몇몇 다른, 더 짧은 스플라이싱 변이체들을 인코딩한다. *AHI1* 유전자는 마우스 배아 내, 그리고 마우스 및 래트의 몇몇 기관 내에서 발현된다; 특히, 발현은 뇌 및 고환 내에서 높은 레벨로 발생한다. 종양 세포가 잠복하는 *AHI1* 내의 삽입 변이에 있어서, SH3 도메인의 삭제와 함께 몇몇 스플라이싱 변이체를 포함하여, 끝이 잘려진 *AHI1*/바이러스 융합된 전사체가 밝혀졌다. *AHI1*은 신호전달 분자의 몇 가지 특징을 나타내고, 정상 세포 중 신호 전달에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. *AHI1*은 또한 가능성 있게는 다른 온코진 (예컨대 *v-abl* 및 *c-myc*)과 함께 또는 종양 억제 유전자 (*Nf1*)와 함께, 종양 발전에도 관여하는 것 같은데, 왜냐하면 *AHI1* 삽입 부위가 종양 잠복 *v-abl* 결여 레트로바이러스 또는 *c-myc* 이식 유전자 또는 *Nf1*의 결실을 나타내는 종양 내에서 발견되었기 때문이다. 전장 인간 *AHI1* 유전자는 29개의 엑손으로 이루어진다 (즉, 엑손 24, 28, 29 및 32을 제외한 엑손 1 내지 33); 종결 코돈은 엑손 33 내에 위치한다. 그러나, SH3 도메인이 결여되고, 24개의 엑손으로 만들어지며 (오직 엑손 1 내지 24), 엑손 24 내에 인프레임 종결 코돈을 포함하는 절단된(truncated) 이소 형태가 존재한다. 32개의 엑손 (엑손 24를 제외한 엑손 1 내지 33)으로 이루어지나, 엑손 28 내 종결 코돈을 가지는 제2의 절단된 이소 형태도 존재한다. 프로바이러스 삽입으로부터 유래하는 몇몇 3'-말단 삽입 변이는 정상 스플라이싱 장치들을 변경시키고, 그들과 근접한 바이러스 또는 인트론 서열 내 선택적 스플라이싱을 강제하여, *AHI1* 단백질의 키복시-말단 영역을 정상적으로 코딩하는 엑손을 삭제할 수 있다. 유전적 증거는 *AHI1* 유전자의 프로바이러스 삽입 변이가 다수의 다른 세포 계통 내 종양 형성에 기여한다는 것을 제시한다. *AHI1* 위치는 처음에는 아벨슨 (*v-abl*-유도된) 프리-B 림프종 내의, 나중에는 MMTV<sup>D</sup>/myc Tg 마우스 내 *c-myc* 유도된 T-세포 림프종 내의 공통의 프로바이러스 결합 부위로 밝혀졌는데, 이는 종양 형성을 유도하기 위하여 이러한 온코진들과 함께 몇몇 방식으로 협력할 수 있음을 제시한다. 이들 위치는 또한 다른 종류의 종양, 즉 E $\mu$ /myc Tg 마우스의 프리 B-세포 종양 내 및 *Nf1* 이형접합 마우스 내 급성 골수성 백혈병 내에서의 프로바이러스 삽입에 의하여 재배열되는 것으로 발견되었다. 유사하게, *Mis-2* 위치는 몰로니 MuLV-유도된 래트 T-세포 림프종 (홍선종) 내 공통의 프로바이러스 삽입 부위로 밝혀졌다. 이러한 프로바이러스 삽입 변이가 임의의 것이 아니고, 종양의 상대적으로 높은 비율에서 동정 되었다는 사실은, 변이가 온코진 과정 중에 선별된 것이며, 온코진 과정과 관련된

어 있다는 것을 제시한다. 온코진 과정 중의 삽입 변이의 역할은, 무결함 레트로바이러스-유도된 종양 중의 프로토-온코진을 활성화하는 것으로 발견된 공통의 프로바이러스 삽입 부위의 수개의 예시들에 의하여 뒷받침된다. *AHI1* 유전자 중 종양 잠복 변이 내 RNA 분석은, 이러한 삽입 변이가 *AHI1* 유전자의 발암 잠재력을 촉진하는 메커니즘이, 절단된 *AHI1* 단백질을 코딩하는 능력을 가진 *AHI1* RNA의 절단된 형태의 발생을 통해서라는 것을 제시한다. 이러한 절단된 RNA들은 분석된 종양에 대하여 특이적이고, 재배열되지 않은 종양 중에서는 발견되지 않았다. 이는 변형 과정과 관련될 가능성이 높다. SH3 도메인을 포함하여 단백질의 카복시-말단을 코딩하는 서열의 삭제는, 가능성 있게는 이 분자를 우성-음성 변이체로 변환시키면서, *AHI1*의 다른 단백질과의 상호작용에 현저한 영향을 끼칠 수 있다. 그렇지 않으면, SH3 도메인이 분자내에서 결합하는 경우, 또는 SH3 도메인이 억제제에 결합하는 경우에, 절단된 *AHI1* 단백질은 비정상 (aberrant) 기능 획득 (gain-of-function) 변종을 나타낼 수도 있다. 프로토-온코진 *c-src* 또는 *c-abl*와 같은 비수용체 타이로신 키나아제 중에서, 그들의 SH3 도메인의 삭제 또는 변이는 일반적으로 그들의 타이로신 키나아제의 발암성 활성을 야기하는데, 이는 SH3 도메인이 키나아제 활성의 억제제에 결합한다는 것을 제시한다. 따라서, *AHI1* 내 SH3 삭제는 몇몇 도메인을 노출시키고, 새로운 단백질 상호작용을 허용하거나 또는 억제제의 결합을 예방할 수도 있다. 종양 내에서 탐지된 것들과 매우 유사한 절단된 단백질을 인코딩하는 잠재력을 가진 *AHI1* cDNA가 정상 조직으로부터 분리되었다는 사실은 절단된 *AHI1* 단백질이 각각의 조직 내에서 필수적으로 발암성이지 않을 수 있음을 제시한다. 오히려, 몇몇 특이적 세포 타입 내 절단된 *AHI1* 단백질의 비적절한, 조절 장애의, 증가된 발현이 변형 과정에 기여할 수 있다(X. Jiang et al. "Ahi-1, a Novel Gene Encoding a Modular Protein with WD40-Repeat and SH3 Domains, Is Targeted by the Ahi-1 and Mis-2 Provirus Integrations," *J. Virol.* 76: 9046-9059 (2002), 본 명세서에 참조 병합됨). *AHI1* 위치는 또한, *NF-1* 이형접합 마우스 및 몰로니 뮤린 백혈병 바이러스 (Mo-MuLV)-유도된 랫 T-세포 림프종 내에서 발생하는 급성 골수성 백혈병 (AML)의 발전과 관련이 있다. 비록 *AHI1* 단백질의 기능이 완전히 결정된 것이 아니지만, 이는 신호전달에 있어 수개의 경로를 통하여 명백한 역할을 수행한다. *AHI1* 단백질은 다수의 Src 상동 3 (SH3) 결합 부위, SH3 도메인, 및 다수의 트립토판-아스파르트산 40 (WD40)-반복 도메인을 갖는 것으로 알려져 있다. 이 단백질의 적어도 3개의 인간 이소 형태가 있다. 더 짧은 인간 이소 형태 II는 SH3 도메인을 결여하고, 인간 이소 형태 III는 또한 전장 이소 형태 I 보다 더 짧지만, 이소 형태 I 또는 이소 형태 II에 존재하지 않는 추가적인 코딩 서열을 포함한다. 그러므로, *AHI1* 유전자는 심지어 정상 세포 중에서도 선택적 스플라이싱에 처해진다. 그러나, *AHI1*의 변이 형태는, 특히 인간 조혈 암의 발전에 있어서, 협력적 온코진으로서의 역할을 수행할 수 있다. *AHI1*의 전사는 정상 조혈 세포 대부분의 원시형태 중에서 가장 활성이 있는 것으로 발견되었고, 그들의 초기 분화 중에 하향 조절되는 것으로 발견되었다. *AHI1* 발현의 뚜렷한 탈조절은, 발현의 현저하게 증가된 레벨과 함께 인간 백혈병 세포주의 넓은 스펙트럼 내에서 관찰되었고, 필라델피아 염색체-양성( $Ph^+$ )으로부터 직접 얻어진 세포 내에서 관찰되었지만,  $Ph^-$  백혈병에서는 그러하지 아니하였다. 이는 *AHI1*의 발현에서의 변화가  $Ph^+$  백혈병의 발전에 있어 중요하다는 것을 강하게 제시한다. 정상 인간 조혈세포 분화 과정 중에, 가장 원시적인  $lin^-CD34^+CD38^-$  서브세트로부터 가장 성숙한  $lin^+CD34^-$  세포까지, 총 6-폴드의 *AHI1* 발현 감소가 있었다. 이소 형태 I 및 II의 상대적인 상향 조절을 포함하여, 스플라이싱 동요 (perturbations)가 또한 관찰되었다. 이소 형태 II는 SH3 도메인을 결여하고, 가능성 있게는 기능 획득 (gain-of-function) 활성들을 포함하는 구별된 특성을 갖는 절단된 단백질이다; SH3 도메인의 결실은 *AHI1* 단백질의 정상적인 신호 전달 기능에 지장을 줄 수 있다 (X. Jiang et al., "Deregulated Expression in  $Ph^+$  Human Leukemias of AHI-1, a Gene Activated by Insertional Mutagenesis in Mouse Models of Leukemia," *Blood* 103: 3897-3904 (2004), 본 명세서에 참조 병합됨).

[0381]

**[0190]** 추가적으로, *AHI1* 단백질은 BCR-ABL 융합 단백질 및 조혈 및 조혈의 조절에 관련된 다른 단백질과 상호작용한다. 이러한 상호작용은 문헌에 기술되어 있다 (L. L. Zhou et al. "AHI-1 Interacts with BCR-ABL and Modulates BCR-ABL Transforming Activity and Imatinib Response to CML Stem/Progenitor Cells," *J. Exp. Med.* 11: 2657-2671 (2005), 본 명세서에 참조 병합됨). 특히 만성 골수성 백혈병 (CML)은 BCR-ABL 융합 유전자를 획득한 CML 줄기 세포의 드문 군집에 의하여 개시되어 전파되는데, BCR-ABL 융합 유전자는 CML 발병을 유도하는 상승된 타이로신 키나아제 활성을 본질적으로 나타내는 키메라 발암성 단백질 (BCR-ABL)을 인코딩한다. 이는 다른 효과들 중에서, 라스, 포스페티딜이노시톨 3-키나아제 (PI3K), JAK-STAT 및 NF- $\kappa$ B 경로를 포함하는 다수의 신호 전달 경로에의 영향을 통한 세포 증식의 탈조절 및 아포토시스 조절과 관련된다. 위에서 상술한 바와 같이, CML의 치료에 빈번하게 사용되는 BCR-ABL 타이로신 키나아제 억제제인 이마티닙 메실레이트를, 타이로신 키나아제 억제제에 대한 저항성 발전에 처하게 하여, 재발 또는 치료 실패를 야기하였다. 다사티닙 (dasatinib) 및 닐로티닙 (nilotinib)과 같은 다른 타이로신 키나아제 억제제가, 이마티닙에 대한 저항성이 발전

하였거나 또는 발전할 것 같은 경우에 유용할 수 있다 해도, 타이로신 키나아제 억제제 및 BCR-ABL 타이로신 키나아제 사이의 특이적 상호작용에 의존하지 않는 메카니즘에 의하여 저항성을 발전시키는 것을 예방할 필요성이 여전히 존재한다.

[0382] [0191] 최근 연구는, 만성적 단계의 환자 중의 CML 줄기/간 세포가 IM 및 다른 타이로신 키나아제 억제제들에 덜 반응성이고, 이마티닙 메실레이트에 대한 저항성 발전에 있어 중요한 타겟 군집이라는 것을 기술하였다. 그와 같은 CML 줄기/간 세포는 유전적인 불안정성 특성을 가지고, 빈번하게 인 비트로 이마티닙 메실레이트 저항성 변이체를 생기게 한다.

[0383] [0192] 앞서 상술한 바와 같이, *Ahi-1* 유전자 (마우스 중) 또는 그것의 보존된 인간 상동체 (*AHI-1*)는 협동적 온코진의 후보로서 v-abl-유도된 마우스 프리-B 세포 림프종 내 프로바이러스 삽입 돌연변이 생성에 의하여 밝혀진 신규한 유전자이다. 마우스 *Ahi-1* 유전자는 전부가 단백질-단백질 상호작용의 중요한 매개자로서 알려져 있는 SH3 도메인, 다수 SH3 결합 부위, 및 WD40-반복 도메인을 갖는 독특한 단백질을 인코딩하는데, 이는 정상 *Ahi-1* 단백질 (마우스 중) 또는 인간 상동체 *AHI-1* 단백질이 신규한 신호 전달 활성을 가지며, 그것의 탈조절이 특이적 세포 신호 전달 경로에 영향을 미칠 수 있다는 것을 제시한다. 보존된 인간 상동체 *AHI-1*는 그것의 아미노 말단 영역에 추가적인 코일-코일 도메인을 갖는다. *Ahi-1* 유전자 (마우스 중) 또는 *Ahi-1* 유전자 (인간 중)의 발현은 마우스와 인간 사이에 고도로 보존된 방식에 의하여 조혈의 다양한 단계에서 조절되는 것으로 기술되었다. 일반적으로 이러한 유전자는, 마우스 및 인간 둘 모두에서, 가장 원시적인 조혈 세포 중에서 그들의 가장 높은 레벨로서 발현되고, 세포가 분화되기 시작함에 따라 급속하게 하향 조절된다. 일반적으로 *AHI-1* 발현의 탈조절은 다수의 인간 백혈병 세포주, 특히 CML 세포주 (K562) 및 필라델피아 크로모솜-양성 (Ph<sup>+</sup>BCR-ABL<sup>+</sup>) 일차 백혈병 세포 중에서 관찰되었지만, Ph<sup>-</sup> 세포들, 특히 CML을 앓고 있는 환자로부터 유래한 고도로 농축된 백혈병 줄기세포 중에서는 그러하지 아니하였다. 또한 *BCR-ABL* 전사체의 레벨은 동일한 CML 줄기 세포 군집 중에서 크게 상승하였는데, 이는 백혈병 발전의 초기 단계에서 탈조절된 줄기 세포의 영원히 팽창하는 클론을 발생시키기 위하여 *AHI-1* 및 *BCR-ABL*의 협동적 활성이 중요하다는 것을 제시한다.

[0384] [0193] 원시 조혈 세포에서 마우스 유전자 *Ahi-1* 단독 과발현은 시험관 내 (in vitro) 증식상의 이점을 부여하고, 생체 내 (in vivo)에서는 치명적인 백혈병을 유도하는 것으로 밝혀졌다; 이들 효과들은 *BCR-ABL*에 의하여 강화되었다. CML 환자들로부터의 *BCR-ABL*-형질도입된 원시 인간 제대혈 세포 및 원시 백혈병 세포에서의 작은 간섭 RNA (siRNA)에 의한 상동성 인간 유전자 *AHI-1*의 안정적인 억제체는 시험관 내에서 그들의 성장 자율성을 저감시키고, 그러므로 이들 세포들을 덜 백혈병 유발성으로 유도할 것이 예상된다. siRNA에 대한 한 가지 대체물은 문헌 [A. Ringrose et al., "Evidence for Oncogenic Role of AHI-1 in Sezary Syndrome, Leukemic Variant of Human Cutaneous T-Cell Lymphoma" *Leukemia* 20: 1593-1601 (2006) (본 발명에 참조 병합됨)]에 개시된 siRNA 분자이다. 이들 siRNAs를 코딩하는 올리고뉴클레오티드는 5'-GATCCCCGTGATGATCCCGACACTATTTCAGAGAATAGTGTGGGATCATCACTTTTAA-3' (SEQ ID NO: 12) 및 5'-AGCTTAAAGTGATGATCCCGACACTATTCTCTGAAATAGTGTGGGATCATCAGGG-3' (SEQ ID NO: 13)이다. 또한, (마우스에서) *Ahi-1*의 과발현은 이상 분화 (예컨대, 계열 변환 (lineage switching))를 유도한다. 따라서, IL-3-의존성 조혈 세포에 대하여 마우스에서 *Ahi-1* 단독 과발현은 시험관 내 및 생체 내 양자 모두에서 강력한 형질전환 활성을 이끌어내고, 이것이 *BCR-ABL*의 효과에 부가된다. *Ahi-1*의 과발현은 마우스 조혈 줄기세포/자손세포에 있어서 성장상 이점을 부여하고, *BCR-ABL*의 효과를 강화한다. 상기 과발현은 mRNA 전사체에 대한 Q-RT-PCR 분석에 의하여 모니터링되었다. 또한, 증가된 *Ahi-1* 발현은, 비록 그 발현 수준이 *Ahi-1*로 형질도입된 세포보다 적을지라도, *Ahi-1* 자체가 형질도입되지 않고 *BCR-ABL* 단독으로만 형질도입된 세포에서도 관찰되었다.

[0385] [0194] 또한, CML 환자로부터 유래하고 *AHI-1* 발현이 크게 증가되는 것을 특징으로 하는, K562 세포에서의 인간 상동성 *AHI-1*의 억제 또는 과발현 둘 중 하나의 효과를 조사하였는데, *AHI-1* 발현 억제에 의하여는 성장 제어가 어느 정도 회복되고, 성장-인자-의존성 증식, 형성되는 콜로니의 크기, 및 하나의 세포로부터 클론을 형성하는 능력이 감소되었다. 반면, *AHI-1* 과발현은 대조군 세포들에 비하여 콜로니-형성 능력을 현저히 증가시키는 결과를 낳았고; *AHI-1* 억제가 원인이 된 siRNA 간섭 역전된 성장 결핍이었던 세포들에서 *AHI-1* 유전자 또는 *AHI-1* 단백질의 발현이 회복되었다. 다양한 *AHI-1* 발현에 있어서, 유사한 결과가 생체 내에서 관찰되었다.

[0386] [0195] 유사하게, 생체 내에서, *BCR-ABL*-형질도입된 인간 CB 세포 및 원시 CML 줄기세포/자손세포들에서의 *AHI-1* 발현 억제는 그들의 성장 자율성을 감소시켰다. 상기 억제는 렌티바이러스 RNA 간섭 (lentiviral RNA interference)을 이용하여 수행되었다. 그 결과는 *AHI-1*이 CML에서 골수 세포의 과형성에 어떤 역할을 할 수 있음을 시사한다.



- [0387] [0196] 또한, CML 만성 단계 환자들로서 후속하는 이마티닙 메실레이트 요법에 대한 임상적 반응을 지켜본 환자들 (반응자 및 비반응자 양자 모두) 및 아구악화 환자들로부터의 전처리  $\text{lin}^{-}\text{CD34}^{+}$  세포에서의 *AHI-1* 전사체 수준이 평가되었다.  $\text{lin}^{-}\text{CD34}^{+}$  정상 BM 세포에 비하여, 모든 환자 시료들로부터의  $\text{lin}^{-}\text{CD34}^{+}$  줄기세포/자손세포들에서 *AHI-1* 발현 수준의 증가가 관찰되었다. 이마티닙 메실레이트 비반응자로부터의 세포들은 반응자들로부터의 세포들보다 더 높은 수준의 *AHI-1* 전사체를 발현하였다. 상기 과발현은 렌티바이러스 RNA 간섭에 의하여 억제될 수 있었다. 이마티닙 메실레이트에 대한 반응자들로부터의 그것보다 비반응자 또는 아구악화 환자들로부터의 형질도입된 원시 CML 세포들에서의 렌티바이러스 RNA 간섭에 의하여 유도되는 콜로니-형성 세포의 감소가 더욱 컸다.
- [0388] [0197] 독시사이클린에 노출시킴으로써 그  $\text{p210}^{\text{BCR-ABL}}$ 의 발현 수준을 다양하게 하향 조절할 수 있는 *BCR-ABL*-형질도입된 BaF3 세포주에서 *Ahi-1*의 협조 효과를 조사하였다. 독시사이클린의 존재 하에서 BCR-ABL 단백질 발현 감소는 시험관 내 액체 현탁 배양체 및 반고체 배양체 양자 모두의 BaF3 세포의 성장-인자 독립성에 있어서 대응되는 감소라는 결과를 낳았는데; 이는 BCR-ABL 단백질 발현 감소가 종양 발생 잠재능의 감소와 연관된다는 것을 시사한다. 유사하게, *BCR-ABL* 발현의 하향 조절은 IL-3의 부존재 하에서 반고체 배양체의 콜로니-형성 세포 형성을 완전히 억제하였다. 그러나, *Ahi-1* 도입은, *BCR-ABL* 단독으로 형질도입된 세포들에 비하여, 액체 현탁 배양체에서 계속적으로 세포가 성장할 수 있도록 하였고, Annexin V<sup>+</sup> 세포자멸사 세포를 감소시키고, 인자-독립적 콜로니-형성 세포를 더욱 많이 생성하도록 하였다. 이것은 이들 세포에서 *Ahi-1* 발현으로 야기되는 종양 발생 잠재능 증가와 일치하는 것이다. 요약하자면, 이들 결과는 *BCR-ABL*의 하향 조절로부터 결과하는 시험관 내 성장 결핍을 역전시키는 *Ahi-1*의 능력을 입증하고 *BCR-ABL*-매개된 형질전환에 있어서 *Ahi-1*의 조절 역할에 대한 증거를 제공한다.
- [0389] [0198] 또한, *BCR-ABL*-유도 세포에서 *Ahi-1*의 공발현이 BCR-ABL의 티로신 인산화를 유지시키고 JAK2 및 STAT5의 활성화를 강화한다는 것 역시 입증되었다. 구체적으로, 독시사이클린이 존재한 경우에도 *Ahi-1* 및 *BCR-ABL* 양자 모두로 함께 형질도입된 세포에서  $\text{p210}^{\text{BCR-ABL}}$ 의 티로신 인산화가 유의하게 억제되지 않았다. 유사하게, *BCR-ABL* 만으로 형질도입된 세포에서보다 공(共)형질도입된 세포에서 BCR-ABL 단백질 발현이 더 낮게 억제되었고, *BCR-ABL* 만으로 형질도입된 세포에서보다 공형질도입된 세포들에서 *Ahi-1* 단백질 발현이 더 높음이 밝혀졌다. 또한, 대조군 BaF3에 비하여, *BCR-ABL*-유도 세포 및 *Ahi-1*-공형질도입된 *BCR-ABL*-유도 세포들에서 JAK2, STAT5, NF- $\kappa$ B p65 (Ser-563 및 Ser-468 위치), 및 Src (Tyr-416 위치)의 인산화 수준이 증가하였다. 또한, 대부분의 하류 단백질들의 인산화는 BCR-ABL 발현이 독시사이클린에 의하여 억제되었을 때 하향 조절되었지만, 공형질도입된 세포에서는 IL-3 및 독시사이클린의 존재 하에서 JAK2 및 STAT5의 인산화 유지가 꾸준히 관찰되었다. IL-3가 없는 경우, 공형질도입된 세포에서 JAK2 및 STAT5의 인산화는 BCR-ABL 발현이 억제되었을 때는 감소하였다. 덜 뚜렷하기는 하지만, 유사한 Src 인산화 유지가 관찰되었고, 특히 IL-3의 존재 하에서 *Ahi-1*<sup>+</sup> BCR-ABL 세포에서 그러하였다. 이들 결과는 IL-3 신호전달 경로를 통한 JAK2 및 STAT5의 활성화 강화와 연관된 BCR-ABL-활성 매개에 있어서 *Ahi-1*가 조절적 역할을 할 수 있음을 시사하며, Src의 활성화에 대하여도 마찬가지로이다.
- [0390] [0199] 또한, 공(共)면역침전에 의하여 CML 세포에서 AHI-1 및 ABL 간의 물리적 상호작용이 감지되었다. 티로신 인산화된  $\text{p210}^{\text{BCR-ABL}}$ 이 항인산티로신 항체를 이용하여 K562 세포에서 검출될 수 있었다. 또한, 이 단백질 복합체는 티로신-인산화된 JAK2와 결합한다. AHI-1 서열로부터 유래하는 항원성 펩타이드는 특이적으로 AHI-1 항체가 티로신-인산화된 BCR-ABL 및 JAK2 양자 모두를 침전시키는 능력을 봉쇄하며; 무관한 펩타이드는 어떠한 효과도 없다. 이러한 상호작용 복합체는 또한 BCR-ABL의 티로신 키나아제 활성화에 의하여 조절될 수 있음이 밝혀졌는데, 세포들을 이마티닙 메실레이트를 처리하면 티로신-인산화된 BCR-ABL 및 JAK2 양자 모두를 검출하는 능력이 없는 결과를 낳기 때문이다. 이들 결과는 AHI-1 및 BCR-ABL이 티로신-인산화된 JAK2를 포함하여 상호작용하고 복합체를 형성할 수 있음을 나타낸다.
- [0391] [0200] JAK2와 함께, BCR-ABL 및 AHI-1의 상호작용은 BCR-ABL<sup>+</sup> 세포들의 이마티닙 메실레이트 감수성/내성을 매개한다. *BCR-ABL*-형질도입된 BaF3 세포 및 *Ahi-1*으로 공형질도입된 세포를 다양한 투여량으로 이마티닙 메실레이트 처리한 실험에서, *BCR-ABL*-형질도입된 세포들은 IL-3의 존재 또는 부존재 하에서 이마티닙 메실레이트 처리에 대한 반응시 콜로니-형성 세포의 현저한 감소라는 결과를 보여주었다. 그러나, *BCR-ABL* 및 *Ahi-1* 양자 모두로 공형질도입된 BaF3 세포는 이마티닙 메실레이트에 대하여 어떠한 반응도 나타내지 않았고, IL-3의 존재

하에서 이마티닙 메실레이트로 처리하지 않은 동일한 세포들에 의하여 생성되는 것만큼 많은 콜로니-형성 세포를 생성하였다. 또한, 공형질도입된 세포들은, 비록 이들 세포들이 IL-3의 존재하 세포들보다 이마티닙 메실레이트에 대하여 더욱 민감할지언정 IL-3의 부재하 콜로니-형성 세포 생성이라는 관점에서 있어 이마티닙 메실레이트에 더 큰 내성을 나타내었다. 이러한 결과는, 이들 세포들에서 IL-3 신호전달이 활성화되는 경우, *Ahi-1*이 BCR-ABL<sup>+</sup> 세포의 IM-유도된 성장 억제를 극복할 수 있다는 것을 나타낸다. *AHI-1*의 과발현 또는 억제에 관하여, 인간 K562 세포에서도 유사한 결과가 나타났다. 과발현은 이마티닙 메실레이트 처리에 대하여 더 큰 내성이라는 결과를 낳은 반면, 렌티바이러스 RNA 간섭에 의한 억제는 이마티닙 메실레이트에 대한 감수성을 증가시키는 결과를 낳았다. 그러나, 렌티바이러스 RNA 간섭이 있는 경우일지라도, 과발현은 이마티닙 메실레이트에 대한 내성을 회복시켰다. 웨스턴 블롯 분석은 *AHI-1* 과발현된 세포에서 BCR-ABL, JAK2, 및 STAT5의 티로신 인산화 증가 및 *AHI-1* 발현 억제된 세포에서 이들 인산화된 단백질들의 수준 감소를 보여주었고; 렌티바이러스 RNA 간섭이 수행되었던 세포로 AHI-1 컨스트럭트를 재도입하자, BCR-ABL, JAK2, 및 STAT5의 인산화가 증가함을 보여주었다. 또한, AHI-1 발현은 BCR-ABL<sup>+</sup> K562 세포에서 BCR-ABL, JAK2, 및 STAT5의 인산화를 조절할 뿐 아니라 이들 유전자의 단백질 발현을 조절하는데, 이는 이들 단백질들이 *AHI-1*가 과발현되는 경우 현저히 발현 증가되고, *AHI-1*가 억제되는 경우 발현 감소되며, AHI-1 컨스트럭트의 도입으로 의하여 *AHI-1* 발현이 복구되는 경우 AHI-1-억제 세포에서 발현이 회복되는 것으로부터 입증되는 것이다.

[0392]

**[0201]** 이들 관찰 결과와 상응하게, lin<sup>-</sup>CD34<sup>+</sup> CML 줄기세포/자손세포의 이마티닙 메실레이트, 다사티닙, 및 닐로티닙에 대한 민감성이 관찰되었다. *AHI-1* 발현 억제는 모든 3종의 티로신 키나아제 억제제에 대한 민감성을 증가시켰으나; 모든 조건에서, 세포들은 다른 두 가지 티로신 키나아제 억제제에 대하여보다 다사티닙에 대하여 더욱 민감하였다. 이들 결과는 BCR-ABL<sup>+</sup> CML 세포에서 *AHI-1*이 이마티닙 메실레이트 및 기타 선택적인 BCR-ABL 티로신 키나아제 억제제에 대한 민감성을 조절하는데 있어서 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다.

[0393]

**[0202]** 중요한 것은 BCR-ABL-유도 세포에서 *Ahi-1*의 공발현이 BCR-ABL의 하향 조절에 의하여 억제되는 성장 인자-독립적 세포 성장을 구제할 수 있다는 것이다. 흥미롭게도, *Ahi-1*의 도입으로 인한 이러한 재생된 GF 독립성은 BCR-ABL의 끊임없는 발현보다는 그 인산화 유지에 의하여 조절되는 것으로 보이는데, 이는 이러한 효과들이 시험관 내에서 BCR-ABL 발현이 유도적으로 억제된 경우 공형질도입된 세포들에서 관찰되었기 때문이다. 이들 결과는, Ahi-1 (마우스에서) 또는 AHI-1 (인간에서)과 BCR-ABL 간의 물리적 상호작용이, 구성적으로 활성인 BCR-ABL 티로신 키나아제 활성을 가능케하는 단백질-단백질 상호작용 복합체를 안정화시킬 수 있고, 나아가 세포 증식을 하향조절하고 세포자멸사를 제어하는 특이적 하류 BCR-ABL 신호전달 경로를 변경한다는 것을 시사한다. 이것은 이러한 상호작용 복합체에서 회합되는 단백질로서 JAK2를 동정하고, IL-3를 이용한 GF 자극의 존재하에서 *Ahi-1*이 공형질도입된 BCR-ABL-유도 세포에서 JAK2-STAT5 경로의 활성 강화가 관찰됨으로부터 또한 뒷받침된다. BCR-ABL 신호전달이 사이토카인 수용체의 신호전달 경로를 매우 유사하게 모방하고, IL-3/GM-CSF 수용체 활성화 및 BCR-ABL 발암단백질 양자 모두가, JAK2 및 STAT5를 비롯한 다수의 단백질들이 통상적인 기질인 티로신 인산화 캐스케이드를 유도할 수 있다는 것이 알려져 있다. 흥미롭게도, BCR-ABL-발현 세포들은 IL-3에 의하여 유도되는 세포들 또는 강제 IL-3 과발현 세포들과 많은 유사성을 갖는다. BCR-ABL이 IL-3/GM-CSF 수용체의 일반적인 β 체인과 상호작용할 수 있고 JAK2를 구성적으로 활성화시킬 수 있다는 것이 밝혀졌다. 특히, STAT5의 인산화 증가는, 이는 종전에는 BCR-ABL 발암단백질의 즉각적인 기능으로 여겨졌으나, 현재는 대부분 원시 CML CD34<sup>+</sup> 자손 세포에서 IL-3 자가자극의 BCR-ABL-유도 활성화의 결과로서 발생하는 것으로 밝혀졌고, STAT5의 활성화를 이끌게 된다. 표적화되는 *STAT5A* 및 *STAT5B* 유전자들의 교란은 골수 자손세포 수를 감소시키는 것으로 보고되었고, 이는 원시적 정상 조혈에 있어서 STAT5에 대한 비다중적 (nonredundant) 역할을 시사한다. GM-CSF의 자기분비적 생성이, JAK2 및 STAT5 경로의 활성화를 통하여 BCR-ABL<sup>+</sup> 자손세포들에서 IM 및 NL-내성에 기여할 수 있고, shRNA 접근법을 이용한 *STAT5* 발현 억제가 시험관 내에서 CD34<sup>+</sup> CML 자손세포들의 콜로니 형성을 현저히 감소시켰음이 더 시사되었다. 또한, JAK2는 BCR-ABL의 C-말단 영역과 상호작용함이 알려져 있고, 최근의 연구는 또한 BCR-ABL의 T315I 돌연변이에 의하여 형질전환된 마우스 조혈 세포들이 JAK2 억제제, (E)-N-벤질-2-시아노-3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴아미드 (AG490)에 의한 세포자멸사를 수행하기 위하여 도입될 수 있음을 보여준다. 종합적으로, 이들 결과는, CML 줄기세포/자손세포에서 JAK2-STAT5 경로의 활성화가 BCR-ABL-표적화 요법에 대한 반응에 기여하는 중요한 메커니즘일 수 있으며, 이 경로에 관여하는 신규한 매개자로서 Ahi-1/AHI-1의 동정은 잠재적인 추가 치료적 표적으로서 AHI-1 단독 또는 JAK2 및 STAT5와 조합한 AHI-1을 시사한다는 것을 나타낸다. Ahi-1/AHI-1와 BCR-ABL 간의 물리적 상호작용에 대한 가능한 메커니즘은 그들의 분자적 구조에 근

거하여 밝혀지고, 이는 특이적 단백질-단백질 상호작용과 양립되는 것이다. Ahi-1은 그 SH3 도메인 또는 SH3 결합 부위 (즉, 다른 단백질의 SH3 결합 부위와 상호작용하는 한 단백질의 SH3 도메인)를 통하여 BCR-ABL과 상호작용할 수 있고, 또는 Ahi-1이 티로신 인산화되었다면 (Ahi-1은 2개의 티로신 인산화 가능 부위를 함유함) SH2 도메인을 통하여 BCR-ABL과 상호작용할 수 있다. 또한, Ahi-1은 BCR-ABL의 기질인 SH2-함유 단백질에 결합할 수 있어, 복합체를 형성하는데, 이는 BCR-ABL이 광범위하게 티로신 인산화되어 SH2 도메인-함유 단백질에 대한 다수의 잠재적 접합 부위를 제공하는 것으로 알려져 있기 때문이다. 게다가, 다른 BCR-ABL-상호작용 단백질들에 의하여 입증된 바와 같이, Ahi-1은 BCR-ABL의 다수의 도메인들과 상호작용할 수 있다. 이들 결과는, 이름하여 BCR-ABL-형질도입된 세포에서 *Ahi-1*의 공발현이 IL-3의 존재하에서 이마티닙 메실레이트-유도된 세포 성장 억제를 완전히 구제할 수 있다는 이들 결과는 Ahi-1이 BCR-ABL 티로신 키나아제의 직접적인 기질이라기보다는, 오히려 IL-3-의존성 BCR-ABL 및 JAK2-STAT5 활성을 매개하는 다른 티로신 인산화된 단백질들과 안정한 단백질 상호작용 복합체를 형성하는 조절 단백질이라는 것을 시사한다. 또한, 이러한 단백질 상호작용 복합체는 이마티닙 메실레이트에 의하여 BCR-ABL의 티로신 인산화를 억제함으로써 교란되는 것으로 보인다. 또한, IL-3의 존재하 *Ahi-1* 공발현된 BCR-ABL-유도 세포에서 Src의 인산화 증가가 관찰되는데, 이는 BCR-ABL 및 AHI-1가 공발현되는 경우에 다른 키나아제들 역시 IL-3의 자극으로 활성화된다는 것을 시사한다. 또한, 이러한 발견은, *AHI-1* 억제된 CML 자손세포들이, Sac 활성도 억제하는 보다 강력한 티미딘 키나아제 억제제인 다사티닙에 대한 반응에 있어서 콜로니-형성 세포 생성 억제를 더욱 강하게 나타낸다는 관찰을 설명해 준다.

[0394]

[0203] 따라서, 본 발명의 또 다른 양상은 티미딘 키나아제 억제제 (TKIs)에 대한 내성을 부여하는, 생식세포 결실 다형성을 갖는 악성종양을 앓고 있는 대상체에서 악성종양을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 (1) 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모돌시톨, 및 디브로모돌시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치료적 유효량의 치료 제제를 악성종양을 치료하기 위한 대상체에게 투여; 및 (2) 치료적 유효량의 JAK2 억제제를 악성종양을 치료하기 위한 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0395]

[0204] JAK2 억제제는 비제한적인 예로서, (E)-N-벤질-2-시아노-3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴아미드 (AG490), 루소티닙, 토파시티닙, 토파시티닙 시트레이트, N-3차-부틸-3-(5-메틸-2-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤젠술폰아미드 (TG-101348), (S)-5-클로로-N2-(1-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸)-N4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민 (AZD1480), N-(시아노메틸)-4-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)피리미딘-4-일)벤즈아미드 (CYT387), 바리시티닙, (S,E)-3-(6-브로모피리딘-2-일)-2-시아노-N-(1-페닐에틸)아크릴아미드 (WP1066), S-루소티닙, N-3차-부틸-3-(5-메틸-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤젠술폰아미드 (TG101209), N-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)페닐]-8-[4-(메틸술폰)페닐]-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-아민 (CEP33779), 8-(3,5-디플루오로-4-(모르폴리노메틸)페닐)-2-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴녹살린 (NVP-BSK805), (S)-5-플루오로-2-(1-(4-플루오로페닐)에틸아미노)-6-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)니코티노니트릴 (AZ 960), 3-(4-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-N-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)-8-(모르폴리노메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민 (LY2784544), 1-시클로프로필-3-(3-(5-(모르폴리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)우레아 (AT9283), 파크리티닙(SB1518), (S)-N-(4-(2-(4-모르폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)페닐)피롤리딘-2-카복사미드 (XL019), 및 N-3차-부틸-3-(5-메틸-2-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤젠술폰아미드 (TG101348)일 수 있다. 기타 JAK2 억제제가 기술분야에 공지이며, 본 발명에 참조 병합된 Sayeski 등의 미국특허 No. 8,367,078에 2-메틸-1-페닐-4-피리딘-2-일-2-(2-피리딘-2-일에틸)부탄-1-온; 3-[5-[(4-옥소-4-페닐-부탄-2-일리덴)아미노]펜틸아미노]-1-페닐-부탄-1-온; 2-(디에틸아미노메틸)-4-[4-[3-(디에틸아미노메틸)-4-히드록시-페닐]헥-3-엔-3-일]페놀; 2-디부톡시 포스포릴옥시펜탄니트릴; 이테르븀(+3) 양이온 트리히드록사이드; 및 4-[(1S)-6,7-디에톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤조니트릴을 비롯한 설명이 개시되어 있다. 또 다른 JAK2 억제제가 Bourke 등의 미국특허 No. 8,354,408(본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있으며 여기에는 다음이 포함된다: 7-요오도-N-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-(4-아미노페닐)-N-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(4-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)아크릴아미드; 7-(3-아미노페닐)-N-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)아크릴아미드; 메틸 2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-카복실레이트; 7-(4-아미노-3-메톡시페닐)-N-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 4-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; N,N-디메틸-3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; 1-에틸-3-(2-메톡시-4-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)우레아; N-(4-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘

-7-일) 페닐)메탄술폰아미드; 2-메톡시-4-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페놀; 2-시아노-N-(3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)아세트아미드; N-(시아노메틸)-2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)아세트아미드; N-(3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)메탄술폰아미드; 1-에틸-3-(4-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)-2-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아; N-(3-니트로페닐)-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-요오도-N-(3-니트로페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N1-(7-(2-에틸페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-일) 벤젠-1,3-디아민; 3차-부틸-3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; N1-(7-요오도티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)벤젠-1,3-디아민; 7-(4-아미노-3-(트리플루오로메톡시)페닐)-N-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-(2-에틸페닐)-N-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)아세트아미드; N-(시아노메틸)-N-(3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)메탄술폰아미드; N-(시아노메틸)-N-(4-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)메탄술폰아미드; N-(3-(5-메틸-2-(4-모르폴리노페닐아미노)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)메탄술폰아미드; 4-(5-메틸-2-(4-모르폴리노페닐아미노)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; N-(4-(5-메틸-2-(4-모르폴리노페닐아미노)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)메탄술폰아미드; 7-요오도-N-(4-모르폴리노페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-(2-이소프로필페닐)-N-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-브로모-N-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N7-(2-이소프로필페닐)-N2-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2,7-디아민; N7-(4-이소프로필페닐)-N2-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2,7-디아민; 7-(5-아미노-2-메틸페닐)-N-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(시아노메틸)-4-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤즈아미드; 7-요오도-N-(3-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-(4-아미노-3-니트로페닐)-N-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-(2-메톡시피리딘-3-일)-N-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; (3-(7-요오도티에노[3,2-d]피리미딘-2-일아미노)페닐)메탄올; N-3차-부틸-3-(2-(3-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; N-3차-부틸-3-(2-(3-(히드록시메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; N-(4-모르폴리노페닐)-7-(4-니트로페닐티오)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-3차-부틸-3-(2-(3,4,5-트리메톡시페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; 7-(4-아미노-3-니트로페닐)-N-(3,4-디메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(3,4-디메톡시페닐)-7-(2-메톡시피리딘-3-일)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-3차-부틸-3-(2-(3,4-디메톡시페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; 7-(2-아미노피리미딘-5-일)-N-(3,4-디메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(3,4-디메톡시페닐)-7-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(3,4-디메톡시페닐)-7-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-요오도-N-(4-(모르폴리노메틸)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-3차-부틸-3-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; 2-시아노-N-(4-메틸-3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)아세트아미드; 에틸 3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤조에이트; 7-브로모-N-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(3-(2-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)아세트아미드; N-(시아노메틸)-3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤즈아미드; N-3차-부틸-3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤즈아미드; N-3차-부틸-3-(2-(4-(1-에틸피페리딘-4-일옥시)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; 3차-부틸 4-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트; 7-브로모-N-(4-(4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-3차-부틸-3-(2-(4-(4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; N-(4-(4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-7-(1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(시아노메틸)-3-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤즈아미드; N-3차-부틸-3-(2-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; 3차-부틸 피롤리딘-1-일)에톡시)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤질카르바메이트; 3-(2-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤젠술폰아미드; 7-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 3차-부틸 4-(2-(4-(1-에틸피페리딘-4-일옥시)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트; 7-(벤조[d][1,3]디옥소-5-일)-N-(4-(모르폴리노메틸)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 3차-부틸 5-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)-1H-인돌-1-카복실레이트; 7-(2-아미노피리미딘-5-일)-N-(4-(모르폴리노메틸)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 3차-부틸 4-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)-5,6-디-히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트; 3차-부틸 4-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤질카르바메이트; N-(3-(2-(4-(모르폴



리노메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)아세트아미드; N-(4-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)아세트아미드; N-(3-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)메탄술폰아미드; 7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(4-(모르폴리노메틸)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(2-메톡시-4-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)아세트아미드; 7-브로모-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; (3-(2-(3,4,5-트리메톡시페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)메탄올; (4-(2-(3,4,5-트리메톡시페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)메탄올; (3-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)메탄올; (4-(2-(4-모르폴리노페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)페닐)메탄올; N-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤질)메탄술폰아미드; 3차-부틸 3-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-7-일)벤질카르바메이트; N-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-7-(3-(피페라진-1-일)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-(6-(2-모르폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-(2-에틸페닐)-N-(4-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-(2-이소프로필페닐)-N-(4-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐(티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-(4-(아미노메틸)페닐)-N-(4-(모르폴리노메틸)페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(4-(1-에틸피페리딘-4-일옥시)페닐)-7-(1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; N-(2,4-디메톡시페닐)-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 7-브로모-N-(3,4-디메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민; 또는 N-(3,4-디메톡시페닐)-7-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-2-아민. 또 다른 JAK2 키나아제 억제제가 Li 등의 미국특허 No. 8,309,718 to Li 등 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있으며 여기에는 4-피라졸릴-N-아릴피리미딘-2-아민 및 4-피라졸릴-N-헤테로아릴피리미딘-2-아민이 포함된다. 또 다른 JAK2 키나아제 억제제가 Menet 등의 미국특허 No. 8,242,274 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있는데 여기에는 [1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘이 포함된다. 또 다른 JAK2 키나아제 억제제가 Rodgers 등의 미국특허 No. 8,158,616 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있으며, 여기에는 아제티딘 및 시클로부탄이 포함된다; 바람직한 화합물은 1-(에틸술폰)로[3,4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일]아세트나이트릴이다. 또 다른 JAK2 키나아제 억제제가 Noronha 등의 미국특허 No. 8,138,199 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있는데 여기에는 바이아릴 메타-피리미딘 화합물이 포함된다. 또 다른 JAK2 키나아제 억제제가 Rodgers 등의 미국특허 No. 8,053,433 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있으며, 피롤로[2,3-b]피리딘-4-일-아민 및 피롤로[2,3-b]피리미딘-5-일-아민이 이에 포함된다. 또 다른 JAK2 키나아제 억제제는 Burkholder 등의 미국특허 No. 7,897,600 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있는데, 여기에는 3-(4-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(모르폴리노메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민이 포함된다. 또 다른 JAK2 키나아제 억제제가 Rodgers 등의 미국특허 No. 7,598,257에 설명되어 있으며 (본 발명에 참조 병합됨) 여기에는 헤테로아릴 치환된 피롤로[2,3-b]피리딘 및 헤테로아릴 치환된 피롤로[2,3-b]피리미딘이 포함된다. 또 다른 JAK2 키나아제 억제제가 Rodgers 등의 미국특허 No. 7,355,677 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있는데, 여기에는 피롤로[2,3-b]피리딘-4-일 아민 및 피롤로[2,3-b]피리미딘-4-일 아민이 포함된다. 기타 JAK2 키나아제 억제제가 기술분야에 공지이다.

[0396] [0205] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 대상자에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 별법으로 본 발명의 방법은 치료적 유효량의 티로신 키나아제 억제제를 대상자에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0397] [0206] 본 발명의 또 다른 측면은 티미딘키나아제 억제제 (TKIs)에 대한 내성을 부여하는 생식세포 결실 다형성을 갖는, 악성종양을 앓는 대상자에 있어서 악성종양을 치료하는 방법에 관한 것으로 이 방법은: (1) 악성종양의 치료를 위해 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모돌시톨, 및 디브로모돌시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하고; 및 (2) 악성종양의 치료를 위해 치료적 유효량의 STAT5 억제제를 대상자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0398] [0207] STAT5 억제제의 비제한적인 예에는, N'-((4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸렌)니코티노히드라지드 및 피모자이드가 포함된다. 기타 STAT 5 억제제가 Frank의 미국특허 출원 공개공보 No. 2011/0144043 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있으며 여기에는 피리메타민, 구아나벤즈 아세테이트, 알프레놀론 히드로클로라이드, 니푸록사자이드, 솔라닌 알파, 플루옥세틴 히드로클로라이드, 이포스파미드, 피르비늄 파모에이트, 모리시진 히드로클로라이드, 3,3'-옥시비스[테트라히드로티오펜, 1,1,1',1'-테트라옥사이드], 2-(1,8-나프티리딘-2-일)페놀, 및 3-(2-히드록시페닐)-3-페닐-N,N-디프로필프로판아미드가 포함된다.

[0399] [0208] 이 방법은 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 대상자에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 별법으로,

이 방법은 치료적 유효량의 티로신 키나아제 억제제를 대상자에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0400]

[0209] 본 발명의 또 다른 측면은 티미딘키나아제 억제제 (TKIs)에 대한 내성을 부여하는 생식세포 결실 다형성을 갖는 악성종양을 앓는 대상자에 있어서 악성종양을 치료하는 방법으로서 이 방법은: (1) 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제의 치료적 유효량을 악성종양 치료를 위해 대상자에게 투여하는 단계; 및 (2) 치료적 유효량의 Src 억제제를 악성종양 치료를 위해 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0401]

[0210] Src 억제제는 다사티닙, 사라카티닙, 보수티닙, N-벤질-2-(5-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피리딘-2-일)아세트아미드 (KX2-391), CGP76030, 및 4-메틸-3-(1-메틸-6-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드 (NVP-BHG712)을 포함한다. Src 키나아제 억제제는 M. Missbach 등, "Substitued 5,7-diphenyl-pyrrolo [2,3-d]pyrimidines: Potent Inhibitors of the Tyrosine Kinase c-Src" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10: 945-949 (2000) (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 기타 Src 억제제가 기술 분야에 알려져 있으며 Desai 등의 미국특허 No. 8,389,525 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있는데 여기에는 a-[[6-(4-브로모페닐)-3-시아노-4-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]티오]-벤젠아세트산, 1,4-디히드로-2-[[[4-(메톡시카르보닐)페닐]메틸]티오]-5-메틸-4-옥소-티에노-[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산, 6-히드록시-7-옥소-7H-벤조[e]페리미딘-4-술폰산, 7-에톡시-11H-인데노[1,2-b]퀴놀살린-11-온, 5-브로모-1,3-디히드로-3-히드록시-3-[2-옥소-2-(5,6,7,8-테트라히드로-2-나프탈레닐)에틸]-2H-인돌-2-온, 1-(4-플루오로페닐)-2-(9H-티오잔텐-9-일)-1,3-부탄디온, 2-[[[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]티오]-3-(3-피리디닐)-4(3H)-퀴나졸리논, 2,7-디니트로-옥심-9H-플루오렌-9-온, 및 3-(9H-플루오렌-9-일메틸) 에스테르-3,4-티아졸리딘디카르복실산이 포함된다. Xie 등의 미국특허 No. 8,283,441 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 키나아제 도메인에 결합하는 헬릭스또는 헬릭스-유사 구조에 대해 개시하고 있다. Hangauer, Jr.의 미국특허 No. 8,236,799는(본 발명에 참조 병합됨) Src 키나아제의 억제제인 바이아릴 화합물에 대해 설명한다. Hangauer, Jr., 등의 미국특허 No. 8,088,768 (본 발명에 참조 병합됨)은 나프탈렌계 Src 억제제 스캐폴드, 이소퀴놀린계 Src 억제제 스캐폴드, 및 인돌계 Src 억제제 스캐폴드에 대해 설명한다. Byzova 등의 미국특허 No. 8,080,252(본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 3-(4,5,6,7-테트라히드로인돌-2-일메틸리덴)-2-인돌리논 유도체를 설명하며, 여기에는, 2-옥소-3(4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-일메틸렌)-2,3-디히드로-1H-인돌-5-술폰산 디메틸아미드 및 2-옥소-3(4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-일메틸렌)-2,3-디히드로-1H-인돌-5-술폰산 아미드가 포함된다. Honold 등의 미국특허 No. 8,058,283 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 7H-피리도[3,4-d]피리미딘-8-온을 설명한다. Bebbington 등의 미국특허 No. 7,982,037 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 키나아제 억제제로서 피라졸 화합물을 설명한다. Bebbington 등의 미국특허 No. 7,951,820 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 키나아제 억제제로서 트리아졸 화합물을 설명한다. Boschelli 등의 미국특허 No. 7,919,625 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 4-아닐리노-3-퀴놀린카르보니트릴을 설명하며, 여기에는, 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르보니트릴이 포함된다. Aronov 등의 미국특허 No. 7,842,712 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 인다졸리논을 설명한다. Fukumoto 등의 미국특허 No. 7,842,701 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피라졸로퀴놀론 유도체를 설명하며, 여기에는, 3-아미노-2-(2-클로로-5-히드록시페닐)-7-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-4-온, 3-아미노-2-(2-클로로-5-히드록시페닐)-7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-4-온, 3-아미노-2-(5-히드록시-2-메틸페닐)-7-(3-모르폴린-4-2,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-4-온, 3-아미노-2-(5-히드록시-2-일프로폭시) 메틸페닐)-7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2,5-디히드로-4H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-4-온이 포함된다. Honold 등의 미국특허 No. 7,786,113 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 헤테로시클릭 카르바메이트 유도체를 설명하며, 여기에는, (2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-카르바산 이소프로필 에스테르; {2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 이소프로필 에스테르; (2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-카르바산 2,2-디메틸-프로필 에스테르; {2-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 에틸 에스테르; {2-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 알릴 에스테르; {2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 에틸 에스테르; {2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 알릴 에스테르; (2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-카르바산 벤질 에스테르; {2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 이소부틸 에스테르; {2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 2-클로로-벤질 에스테르; (2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-카르바산 에틸 에스테르; (2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-카르바산 알릴 에스테르; (2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-카르바산

에스테르; (2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-카르바산 이소부틸 에스테르; {2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 2,2-디메틸-프로필 에스테르; {2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 벤질 에스테르; {2-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 이소프로필 에스테르; {2-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 벤질 에스테르; {2-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-카르바산 이소부틸 에스테르; [2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(4-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-카르바산 알릴 에스테르; [2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-카르바산 2-클로로-벤질 에스테르; [2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-카르바산 벤질 에스테르; [2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-카르바산 2,2-디메틸-프로필 에스테르; [2-(4-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-카르바산 2,2-디메틸-프로필 에스테르; [2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-카르바산 에틸 에스테르; [2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-카르바산 알릴 에스테르; [2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-카르바산 이소부틸 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 1-메틸-알릴 에스테르; (2-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 이소프로필 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 시클로헥실 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 이소부틸 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 알릴 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 3차-부틸 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 시클로펜틸 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 에틸 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 2차-부틸 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 1-에틸-프로필 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 2,2-디메틸-프로필 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 1-페닐-에틸 에스테르; (2-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 프로필 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 1-메틸-프로-2-피닐에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 1-메틸-부-2-티닐에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 시클로부틸 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 1,3-디메틸-부틸 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 1,2-디메틸-프로필 에스테르; {2-[3-(3-메톡시-프로피오닐아미노)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-카르바산 이소프로필 에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 (E)-1-메틸-부-2-테닐에스테르; (2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 1,2-디메틸-알릴 에스테르; {2-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-카르바산 이소프로필 에스테르; 2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-카르바산 이소프로필 에스테르; {2-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(3-니트로-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(4-모르폴린-4-일-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-아민산이소프로필 에스테르; {2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-카르바산 이소프로필 에스테르; {2-[3-(2-히드록시-에틸)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(4-니트로-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(4-술포모일-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(4-메틸술포닐-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(3-아미노-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(4-아미노-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(3-아세틸아미노-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(3-메탄술폰닐아미노-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(3-메틸술폰피닐-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(4-메탄술폰피닐-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(3,4-디플루오로-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; (2-{4-[비스-(2-메톡시-에틸)-아미노]-3-플루오로-페닐}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 이소프로필 에스테르; 3-(6-이소프로폭시카르보닐아미노-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-벤조산; {2-[3-(2-메톡시-일-메톡시메틸-에틸카르바모일)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-카르바산 이소프로필 에스테르; {2-[3-(3-메톡시-프로필카르바모일)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-카르바산 이소프로필 에스테르; (2-티오펜-2-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 이소프로필 에스테르; (2-티오펜-3-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(2-메틸-피리딘-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(6-메틸-피리딘-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이

소프로필 에스테르; [2-(1H-벤조이미다졸-5-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; [2-(2-클로로-피리딘-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-카르바산 이소프로필 에스테르; 및 {2-[2-(3-메톡시-프로필아미노)-피리딘-4-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-카르바산 이소프로필 에스테르가 포함된다. Boyd 등의 미국특허 No. 7,776,878 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 헤테로시클릭 벤질아미노 유도체를 설명하며, 여기에는, (1-페닐-에틸)-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-아민; 벤질-{2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-아민; {2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-(2-메틸-벤질)-아민; 벤질-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-아민; (2-메틸-벤질)-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-아민; N-[3-(5-벤질아미노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일)-페닐]-아세트아미드; N-[3-[5-(2-메틸-벤질아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일]-페닐]-아세트아미드; N-[4-(5-벤질아미노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일)-페닐]-아세트아미드; 및 N-[4-[5-(2-메틸-벤질아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일]-페닐]-아세트아미드가 포함된다. Bebbington 등의 미국특허 No. 7,691,853 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 키나아제 억제제로서 피라졸 화합물을 설명한다. Engh 등의 미국특허 No. 7,655,601 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 키나아제 억제제로서 3-페닐 디히드로피리미도[4,5-d]피리미딘온의 아미드 유도체를 개시한다. Bebbington 등의 미국특허 No. 7,625,913 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 키나아제 억제제로서 피라졸 화합물을 설명하며, 여기에는, (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(6-페닐-2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(6-페닐-2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메틸페닐아미노)-6-페닐-피리미딘-4-일]-아민; [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-페닐-2-(피리딘-3-일메틸아미노)-피리미딘-4-일]-아민; [2-(3-클로로페닐)아미노-6-(3-니트로페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3-클로로페닐)아미노-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-술파오일페닐아미노)-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-피리미딘-4-일]-아민; [2-(벤즈이미다졸-2-일아미노)-6-에틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-클로로페닐)아미노-6-에틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-3차-부틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-클로로페닐)아미노-6-(3-니트로페닐)-피리미딘-4-일]-아민; [2-(3-클로로페닐)아미노-6-(3-니트로페닐)-피리미딘-4-일]-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민; [5-(퓨란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-(6-페닐-2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-아민; [2-(4-클로로페닐)아미노-5,6-디메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5,6-디메틸-2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-클로로페닐)아미노-6-메톡시메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(벤즈이미다졸-2-일아미노)-6-메톡시메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; 및 (6-메톡시메틸-2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민이 포함된다. Lee의 미국특허 No. 7,622,472 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제를 개시하며, 여기에는, N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-[6-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]-2-메틸-4-피리미딘]아미노-5-티아졸카르복사미드가 포함된다. Honold 등의 미국특허 No. 7,618,964 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 키나아제 억제제로서 벤즈아미드 유도체를 설명하며, 여기에는 2-클로로-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-벤즈아미드; 2-클로로-N-{2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤즈아미드; 2-메톡시-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-벤즈아미드; 2,4-디클로로-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-벤즈아미드; 2-클로로-6-메틸-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-벤즈아미드; N-[2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-4-메톡시-벤즈아미드; 2-메틸-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-벤즈아미드; 2-클로로-5-메톡시-N-{2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤즈아미드; 2,4-디클로로-N-{2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤즈아미드; 4-메톡시-N-{2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤즈아미드; 3,5-디메톡시-N-(2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-벤즈아미드; 3,5-디메톡시-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-벤즈아미드; N-{2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-2-메틸-벤즈아미드; 2-메톡시-N-{2-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤즈아미드; N-[2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-클로로-벤즈아미드; N-[2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2,4-디클로로-벤즈아미드; N-[2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-메톡시-벤즈아미드; N-[2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-클로로-6-메틸-벤즈아미드; N-[2-(3-아세틸아미노-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-클로로-5-메톡시-벤즈아미드; 2-클로로-N-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 2-클로로-6-메틸-N-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 2-브로모-N-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 2-페닐-5-니트로-N-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 2-클로로-5-니트로-N-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; N-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 2-클로로-N-(2-[3-(3-메톡시-프로피오닐아미노)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈



아미드; 5-아미노-2-페닐-N-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 5-아미노-2-클로로-N-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 2-클로로-N-(2-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 2-클로로-N-{2-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-벤즈아미드; 2-클로로-N-[2-(3-니트로-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드;

2-클로로-N-[2-(4-모르폴린-4-일-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드; 2-클로로-N-(2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 2-클로로-N-(2-[3-(2-히드록시-에틸)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 3-[6-(2-클로로-벤조일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]-벤조산; 3-(6-(2-클로로벤조일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-N-(3-메톡시-프로필)-벤즈아미드.

3-(6-(2-클로로벤조일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-N-이소프로필-벤즈아미드; 2-클로로-N-(2-{3-[2-메톡시-1-메톡시메틸-에틸카르바모일]-페닐}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 2-클로로-N-[2-(3-메틸술폰닐-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드; 2-클로로-N-[2-(4-술파모일-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드; 2-클로로-N-[2-(4-니트로-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드; 2-클로로-N-[2-(4-메틸술폰닐-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드; 2-클로로-N-[2-(3-메탄술폰닐-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드; 2-클로로-N-[2-(4-메탄술폰닐-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드; N-[2-(3-아미노-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-2-클로로-벤즈아미드; N-[2-(3-아세틸아미노-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-2-클로로-벤즈아미드; N-(2-{4-[비스-(2-메톡시-에틸)-아미노]-3-플루오로-페닐}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-2-클로로-벤즈아미드; 2-클로로-N-(2-티오펜-2-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 2-클로로-N-(2-티오펜-3-일-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-벤즈아미드; 2-클로로-N-[2-(2-메틸-피리딘-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드; 2-클로로-N-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드; N-[2-(1H-벤조이미다졸-5-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-2-클로로-벤즈아미드; 2-클로로-N-[2-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드; 및 2-클로로-N-{2-[2-(3-메톡시-프로필아미노)-피리딘-4-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일]-벤즈아미드가 포함된다. Xiao 등의 미국특허 No. 7,583,767 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 치환된 피라졸 화합물을 설명한다. Honold 등의 미국특허 No. 7,550,589 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 6-(2-알킬-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘을 설명하며, 여기에는 2-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (피롤리딘-2-일메틸)-아미드; 2-(3-아세틸아미노)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (피롤리딘-2-일메틸)-아미드; 2-(3-메탄술폰닐아미노)-페닐아미노)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (피롤리딘-2-일메틸)-아미드; 2-(4,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-4람다\*6\*-벤조[1,4]옥사티인-6-일아미노)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (피롤리딘-2-일메틸)-아미드; 2-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 2-(3-아세틸아미노)-페닐아미노)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 2-(3-메탄술폰닐아미노)-페닐아미노)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 및 2-(4,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-4람다\*6\*-벤조[1,4]옥사티인-6-일아미노)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드가 포함된다. Bebbington 등의 미국특허 No. 7,531,536 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 키나아제 억제제로서 피라졸 화합물을 설명한다. Engh 등의 미국특허 No. 7,494,993 (본 발명에 참조 병합됨)은 7-아미노-3-페닐-디히드로피리미도[4,5-d]피리미딘의 아미드 유도체를 개시한다. Boschelli 등의 미국특허 No. 7,479,561 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 4-(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노-6-메톡시-7-{[5-치환된-아미노)메틸]-3-퓨릴}-3-퀴놀린카르보니트릴을 설명하며, 여기에는, 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-퓨릴}-3-퀴놀린카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-퓨릴}-3-퀴놀린카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-{5-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]-3-퓨릴}-3-퀴놀린카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-{5-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]-3-퓨릴}-3-퀴놀린카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-{5-[(4-디메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸]-3-퓨릴}-3-퀴놀린카르보니트릴;

4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-{5-[(피롤리딘-1-일메틸)-3-퓨릴]퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-{5-[(피페리딘-1-일메틸)-3-퓨릴]퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-{5-[(디에틸아미노)메틸]-3-퓨릴}-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-{5-[(4-ethvi 피페라진-1-일)메틸]-3-퓨릴}-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴;

트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{[4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{[4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]메틸}-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트릴; 7-(5-{[4-(부틸피페라진-1-일)메틸]-3-퓨릴}-4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{[4-(2-모르폴린-4-일)에틸]피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트릴; 7-(5-{[4-(벤질피페라진-1-일)메틸]-3-퓨릴}-4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{[4-(2-페닐에틸)피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-(5-{[4-(디프로필아미노)메틸]-3-퓨릴}-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-(5-{(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸}-3-퓨릴)-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{(1-옥시도티오모르폴린-4-일)메틸}-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트라이트; 7-(5-{[4-(시클로헥실피페라진-1-일)메틸]-3-퓨릴}-4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{[4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{[4-(4-메틸페닐)피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트릴; 7-(5-{[4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)-4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-(5-{[4-(4-히드록시페닐)피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{[4-(4-트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{[4-(티오모르폴린-4-일)메틸]-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸}아미노)메틸]-3-퓨릴)-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-(5-{[4-(이소프로필피페라진-1-일)메틸]-3-퓨릴}-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{[4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-(5-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-(5-{[4-(2,6-디메틸페닐)피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-(5-{[4-(3-(디에틸아미노)프로필)피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-(5-{[4-(피리딘-4-일)메틸]피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)퀴놀린-3-카르보니트릴; 및 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-(5-{[4-(2,6-디메틸페닐)피페라진-1-일]메틸}-3-퓨릴)-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴이 포함된다. Davies 등의 미국특허 No. 7,473,691 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명한다. Boschelli 등의 미국특허 No. 7,417,148 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 4-아닐리노-3-퀴놀린카르보니트릴을 개시하며, 여기에는, 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[3-(4-에틸-1-피페라지닐)프로폭시]-6-메톡시-3-퀴놀린카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에톡시]-3-퀴놀린카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[2-(4-에틸-1-피페라지닐)에톡시]-6-메톡시-3-퀴놀린카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]-3-퀴놀린카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]-3-퀴놀린카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로폭시]퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-7-[(1-에틸피페리딘-4-일)메톡시]-6-메톡시퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로폭시]퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(4-메틸-1-피페라지닐)에톡시]퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-프로필-1-피페라지닐)프로폭시]-3-퀴놀린카르보니트릴; 4-[(2,4-디클로로페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]-3-퀴놀린카르보니트릴; 6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]-4-[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2-클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-3-카르보니트릴; 6-메톡시-4-[(5-메톡시-2-메

틸페닐)아미노]-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-3-카르보니트릴; 4-[(2,4-디메틸페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-3-카르보니트릴; 6-메톡시-4-[(5-메톡시-2,4-디메틸페닐)아미노]-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-3-카르보니트릴; 및 4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-3-카르보니트릴이 포함된다. Davies 등의 미국특허 No. 7,390,815 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명한다. Benish 등의 미국특허 No. 7,285,556 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 티에노피리딘 화합물을 설명하며, 여기에는 2-티아졸카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 1-H-이미다졸-4-카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 2-클로로벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-브로모벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-플루오로벤즈알데하이드(6,7-디메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 1-(3-피리디닐)에탄온(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-메틸-2-티오펜카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-프로폭시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-프로폭시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 1H-인돌-5-카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 에탄알(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-(메틸티오)벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 프로판알(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 부탄알(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 펜탄알(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 테트라히드로-3-푸란카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-시클로헥센-1-카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; E-2-부텐알(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 벤젠아세트알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(6-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(6-(3-티에닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 2-티오펜카르복스알데하이드(피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-카르복시벤즈알데하이드(피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데하이드(피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-카르복시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-피리딘카르복스알데하이드(6-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(6-(4-플루오로페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-카르복시벤즈알데하이드(6-(4-플루오로페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(6-(4-메탄술폰닐페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-카르복시벤즈알데하이드(6-(4-메탄술폰닐페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(6-(3-클로로페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-카르복시벤즈알데하이드(6-(3-클로로페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(6-(4-클로로페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-카르복시벤즈알데하이드(6-(4-클로로페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(6-(2-클로로페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 2-티오펜카르복스알데하이드(6-(2-클로로페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데하이드(6-(2-클로로페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(7-메틸-6-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-카르복시벤즈알데하이드(7-메틸-6-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 2-티오펜카르복스알데하이드(7-메틸-6-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데하이드(7-메틸-6-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(6-요오도-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-카르복시벤즈알데하이드(6-요오도-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 2-티오펜카르복스알데하이드(6-요오도-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데하이드(6-요오도-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(7-메틸-6-(3-티에닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-카르복시벤즈알데하이드(7-메틸-6-(3-티에닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데하이드(7-메틸-6-(3-티에닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(6-(2-클로로페닐)7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 2-티오펜카르복스알데하이드(6-(2-클로로페닐)7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(6-요오도티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-카르복시벤즈알데하이드(6-요오도티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 2-티오펜카르복스알데하이드(6-요오도티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데하이드(6-요오도티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(6-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-카르복시벤즈알데하이드(6-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 2-티오펜카르복스알데하이드(6-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-히드록시-4-메톡시벤즈



딜))메틸-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존;

2-티오펜카르복스알데하이드(6-(1-히드록시-1-[3-피리딜])메틸-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데하이드(6-(1-히드록시-1-[3-피리딜])메틸-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존;

3-피리딘카르복스알데하이드(6-(1-히드록시-1-[2-티에닐])메틸-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-카르복시벤즈알데하이드(6-(1-히드록시-1-[2-티에닐])메틸-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 2-티오펜카르복스알데하이드(6-(1-히드록시-1-[2-티에닐])메틸-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 및 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데하이드(6-(1-히드록시-1-[2-티에닐])메틸-7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존이 포함된다. Boscheili 등의 미국특허 No. 7,276,519 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴 및 티에노[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴을 설명하며, 여기에는 3-브로모-7-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴; 7-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-3-(4-formyl페닐)티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴;

7-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-3-{4-[(디메틸아미노)메틸]페닐}티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴;

7-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-3-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴; 및 7-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-3-{4-(모르폴린-4-일메틸)페닐}티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴이 포함된다. Aronov 등의 미국특허 No. 7,262,200 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 인다졸린 화합물을 설명한다. Arnost 등의 미국특허 No. 7,226,920 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 아미노트리아졸 화합물을 설명한다. Honold 등의 미국특허 No. 7,189,732 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 피리도[2,3-d]피리미딘 디클로로-페닐 유도체를 설명하며, 여기에는 6-(2,6-디클로로-페닐)-2-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 6-(2,6-디클로로-페닐)-2-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 6-(2,6-디클로로-페닐)-2-(3-메탄술폰닐아미노-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 6-(2,6-디클로로-페닐)-2-[3-(2-히드록시-에틸술폰)페닐]-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 6-(2,6-디클로로-페닐)-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 및 6-(2,6-디클로로-페닐)-2-(3-메틸술폰-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드가 포함된다. Honold 등의 미국특허 No. 7,169,781 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 이미다졸 유도체를 설명하며, 여기에는 2-(2,6-디클로로페닐)-4-(3-브로모페닐)-5-(2-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)페닐아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로페닐)-4-(3-클로로페닐)-5-(2-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)페닐아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로페닐)-4-(3-클로로페닐)-5-(2-[4-(2-히드록시에톡시)페닐아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸;

2-(2,6-디클로로페닐)-4-(3-클로로페닐)-5-(2-[4-디메틸아미노페닐-아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로페닐)-4-(3-클로로페닐)-5-(2-[4-(N-(2-히드록시에틸)-술폰아미노]페닐아미노)-피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로-4-히드록시메틸페닐)-4-(3-클로로페닐)-5-(2-[4-(2-디에틸아미노에톡시)-페닐아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로-4-히드록시메틸페닐)-4-(3-클로로페닐)-5-(2-[4-(2-히드록시에톡시)-페닐아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로-4-[2-히드록시에톡시]페닐)-4-(3-클로로페닐)-5-(2-[4-(2-디에틸아미노에톡시)-페닐아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로-4-[2-히드록시에톡시]페닐)-4-(3-클로로페닐)-5-(2-[4-(N-(2-히드록시에틸)-술폰아미노]페닐아미노)피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸;

2-(2,6-디클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-(2-[4-(2-디에틸아미노에톡시)페닐아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-(2-[4-히드록시페닐-아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-(2-[4-메톡시페닐-아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-(2-[4-에톡시페닐-아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로페닐)-4-(3-에틸페닐)-5-(2-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)페닐아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 2-(2,6-디클로로페닐)-4-(3-에틸페닐)-5-(2-[4-(2-히드록시에톡시)-페닐아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸; 및 2-(2,6-디클로로-4-[2-히드록시에톡시]페닐)-4-(3-에틸페닐)-5-(2-[4-(2-디에틸아미노에톡시)-페닐아미노]피리미딘-4-일)-N-H-이미다졸이 포함된다. Honold 등의 미국특허 No. 7,163,941 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산을 설명하며, 여기에는 6-(2-브로모-페닐)-2-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [2-(3H-이미다졸-4-일)-에틸]-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (S)-피페리딘-3-일아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-

[illegible]

(1-아자-바이시클로[2.2.2]oct-3-일)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4-플루오로-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-피라졸-3-일)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4-플루오로-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메틸-2H-피라졸-3-일)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4-플루오로-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (4-카르바모일-1H-피라졸-3-일)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-메틸술폰피닐-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4-술파모일-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-메틸술폰피닐-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-[3-(2-히드록시-에탄술폰닐)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-메탄술폰닐-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-메탄술폰닐-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르보니트릴; 6-(2-브로모-페닐)-2-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르보니트릴; 6-(2-브로모-페닐)-2-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르보니트릴; 6-(2-브로모-페닐)-2-[4-(2-에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르보니트릴; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-메탄술폰닐-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르보니트릴; 및 6-(2-브로모-페닐)-2-[3-(2-히드록시-에탄술폰닐)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르보니트릴; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-메탄술폰닐아미노-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-[4-(4-메틸-피페리딘-1-일)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-메톡시-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 2-(3-아세틸아미노-페닐아미노)-6-(2-브로모-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-4라다\*6\*-벤조[1,4]옥사티인-6-일아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-[3-(2-히드록시-에틸술폰닐)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-히드록시메틸-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-메탄술폰닐-아미노-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4-플루오로-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (피페리딘-2-일메틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4-메탄술폰닐-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-히드록시-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-메탄술폰닐-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-히드록시-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-[3-(2-히드록시-에틸술폰피닐)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-히드록시-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-[4-(2-히드록시-에틸술폰피닐)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-히드록시-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-4라다\*6\*-벤조[1,4]옥사티인-6-일아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-술파모일-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-메탄술폰닐-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-술파모일-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐아미노]-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-술파모일-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-메탄술폰닐-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-술파모일-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-히드록시메틸-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-히드록시-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-히드록시메틸-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-술파모일-에틸)-아미드; 6-(2-브로모-페닐)-2-(4,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-4라다\*6\*-벤조[1,4]옥사티인-6-일아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (피롤리딘-2-일메틸)-아미드 HCl 염; 6-(2-브로모-페닐)-2-(3-메탄술폰닐아미노-페닐아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (피롤리딘-2-일메틸)-아미드 HCl 염; 및 2-(3-아세틸아미노-페닐아미노)-6-(2-브로모-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (피롤리딘-2-일메틸)-아미드 HCl 염이 포함된다. Luk 등의 미국특허 No. 7,129,351 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피리미도 화합물을 설명하며, 여기에는, (+)-3-(2-브로모-페닐)-7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-온 및 (-)-3-(2-브로모-페닐)-7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-온이 포함된다. Bebbington 등의 미국특허 No. 7,115,739 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 트리아졸 화합물을 설명한다. Bebbington 등의 미국특허 No. 7,098,330 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피라졸릴아민-치환된 퀴놀론 화합물을 설명한다. Cai 등의 미국특허 No. 7,091,345 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 아미노-치환된 디히드로피리미도[4,5-d]피리미딘은 유도체를 설명한다. Bebbington 등의

미국특허 No. 7,087,603 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명한다. Bebbington 등의 미국특허 No. 7,008,948 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 융합된 피리미딜 피라졸 화합물을 설명한다. Bebbington 등의 미국특허 No. 6,989,385 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명하며, 여기에는 {2-[(2-히드록시에틸)페닐아미노]-퀴나졸린-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-{2-[N-메틸-N-(피리딘-3-일메틸)아미노]-퀴나졸린-4-일}-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐아미노-퀴나졸린-4-일)-아민; (2-벤질아미노-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (2-시클로헥실아미노-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (2-시클로헥실메틸아미노-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(1H-인다졸-6-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(피리딘-3-일메틸아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; [2-(3-클로로페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-클로로페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-플루오로벤질아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; {2-[2-(2-히드록시에틸)페닐아미노]-퀴나졸린-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3-히드록시메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3-히드록시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐아미노-퀴나졸린-4-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(인단-5-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(1H-인돌-6-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; [2-(4-아세트아미도-3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-클로로-3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-에틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-프로필페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-[4-(2-히드록시에틸)페닐아미노]-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐아미노-퀴나졸린-4-일)-아민; [2-(2-시클로헥실에틸아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-카르복시메톡시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(벤조티아졸-6-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3,4-디메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-페녹시에틸아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(티오펜-2-메틸아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; [2-(4-카르복시메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(1H-인다졸-5-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(피리딘-3-일메틸아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메톡시카르보닐페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; [2-(3-카르복시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-에틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(2,3-디메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3,4-디메톡시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메톡시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐아미노-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-아민; [2-(바이페닐-3-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-페닐프로프-1-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; [2-(4-아세트아미도-3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라조-일-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(인단-2-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; [2-(3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(2-클로로-5-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-[4-(모르폴린-1-일)페닐아미노]-퀴나졸린-4-일]-아민; [2-(벤조티아졸-6-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3,4-디메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3-메톡시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-3-시아노페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(2-메톡시바이페닐-5-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-3차-부톡시카르보닐아미노-페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-시아노페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(6-옥소-6,10-디히드로-4aH-벤조[c]크로멘-2-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; [2-(바이페닐-3-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-메톡시카르보닐메틸-3-메틸페닐아



미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-카르복시메틸-3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아미노페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-브로모페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-이소부틸릴아미노-페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-에틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(5-에틸-2H-피라졸-3-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (1H-인다졸-3-일)-(2-페닐아미노-퀴나졸린-4-일)-아민; (1H-인다졸-3-일)-[2-(3-트리플루오로메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; (1H-인다졸-3-일)-[2-(4-트리플루오로메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; [2-(아다만탄-2-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민; (1H-인다졸-3-일)-(2-메틸-페닐아미노-퀴나졸린-4-일)-아민; [2-(2-클로로-페닐)-아미노-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민; (1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민; [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민; [2-(4-클로로페닐아미노)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸리닌-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐아미노-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헥사피리미딘-4-일)-아민; [2-(벤즈이미다졸-2-일아미노)-7-벤질-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;

(7-벤질-2-페닐아미노-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-벤질-2-(4-클로로페닐아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(벤즈이미다졸-2-일아미노)-6-벤질-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (6-벤질-2-페닐아미노-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐아미노-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-아민; [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-아민; [2-(4-시아노벤질아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-아민; [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민; [2-(4-시아노페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민; 및 [2-(4-시아노벤질아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민이 포함된다. Boschelli 등의 미국특허 No. 6,987,116 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 티에노[3,2-b]피리딘-6-카르보니트릴 및 티에노[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴을 설명한다. Davies 등의 미국특허 No. 6,696,452 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명한다. Bebbington 등의 미국특허 No. 6,664,247 (본 발명에 참조 병합됨) Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명하며, 여기에는, (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일술폰)-6-페닐피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메톡시카르보닐-페닐술폰)-6-페닐피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일술폰)-피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[5,6-디메틸-2-(나프탈렌-2-일술폰)-피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[5-메틸-2-(나프탈렌-2-일술폰)-피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-메틸-2-(나프탈렌-2-일술폰)-피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-(모르폴린-4-일)-2-(나프탈렌-2-일술폰)-피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-(1-메틸피페라진-4-일)-2-(나프탈렌-2-일술폰)-피리미딘-4-일]-아민; [6-(2,6-디메틸페닐)-2-(나프탈렌-2-일-술폰)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-(2-메틸페닐)-2-(나프탈렌-2-일술폰)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-페닐술폰)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일술폰)-6-페닐-피리미딘-4-일]-아민; [2-(4-이소부틸릴아미노-페닐술폰)-6-페닐피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-메틸술폰-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[6-페닐-2-(4-프로피오닐아미노-페닐술폰)-피리미딘-4-일]-아민; [2-(4-시클로프로판카르보닐아미노-페닐술폰)-6-페닐피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[6-페닐-2-(4-프로판-1-술폰아미노)-페닐술폰]-피리미딘-4-일]-아민; [2-(4-에탄술폰아미노-페닐술폰)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도페닐-술폰)-6-(2-메틸페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;

[2-(4-이소부탄카르보닐아미노-페닐-술폰)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-페닐-술폰)-5-메틸-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-페닐-술폰)-6-(4-메톡시페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-(3-아세트아미도페닐)-2-(4-아세트아미도-페닐-술폰)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-이소프로판술폰아미노-페닐-술폰)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;

{2-[4-(2-디메틸아미노-아세트아미노)-페닐술폰]-6-페닐-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3-클로로-벤질술폰)-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3-클로로-벤질술폰)-6-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-벤질술폰-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-벤질술폰-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메

틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3-클로로-벤질술팜)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-메톡시-벤질술팜)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-페닐-술팜)-6-3차-부틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-페닐-2-(4-프로피오닐아미노-페닐-술팜)-피리미딘-4-일]-아민; [2-(3-클로로-벤질술팜)-6-(피페리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-(모르폴린술팜)-벤질술팜)-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-아민; {6-(2-메톡시-에틸아미노)-2-[4-(모르폴린술팜)-벤질술팜]-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; {6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-[4-(모르폴린술팜)-벤질술팜]-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-메톡시메틸-2-(4-프로피오닐아미노-페닐-술팜)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-메톡시카르보닐-페닐-술팜)-6-메톡시메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;

[2-(3,5-디메톡시-벤질술팜)-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3,5-디메톡시-벤질술팜)-6-피롤리딘-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[6-모르폴린-4-일-2-(나프탈렌-2-일-메틸술팜)-피리미딘-4-일]-아민; {2-(4-아세트아미도-페닐-술팜)-6-[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)페닐]-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;

[2-(4-아세트아미도페닐술팜)-6-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-히드록시메틸-2-(4-프로피오닐아미노-페닐-술팜)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-페닐-술팜)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-(1-부톡시카르보닐)-2-(4-프로피오닐아미노-페닐-술팜)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; 및 [6-메톡시카르보닐-2-(4-프로피오닐아미노-페닐-술팜)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민이 포함된다. Bebbington 등의 미국특허 No. 6,660,731 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명한다. Bebbington 등의 미국특허 No. 6,653,301 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명하며, 여기에는 (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일술팜)-6-페닐피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메톡시카르보닐-페닐술팜)-6-페닐피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일술팜)-피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[5,6-디메틸-2-(나프탈렌-2-일술팜)-피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[5-메틸-2-(나프탈렌-2-일술팜)-피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-메틸-2-(나프탈렌-2-일술팜)-피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-(모르폴린-4-일)-2-(나프탈렌-2-일술팜)-피리미딘-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-(1-메틸피페라진-4-일)-2-(나프탈렌-2-일술팜)-피리미딘-4-일]-아민; [6-(2,6-디메틸페닐)-2-(나프탈렌-2-일술팜)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-(2-메틸페닐)-2-(나프탈렌-2-일술팜)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-페닐술팜)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일술팜)-6-페닐-피리미딘-4-일]-아민; [2-(4-이소부틸아미노-페닐술팜)-6-페닐피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-메틸술팜-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[6-페닐-2-(4-프로피오닐아미노-페닐술팜)-피리미딘-4-일]-아민; [2-(4-시클로프로판카르보닐아미노-페닐술팜)-6-페닐피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[6-페닐-2-[4-(프로판-1-술팜아미노)-페닐술팜]-피리미딘-4-일]-아민; [2-(4-에탄술팜아미노-페닐술팜)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-페닐-술팜)-6-(2-메틸페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-이소부탄카르보닐아미노-페닐-술팜)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-페닐-술팜)-5-메틸-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-페닐-술팜)-6-(4-메톡시페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-(3-아세트아미도페닐)-2-(4-아세트아미도-페닐-술팜)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-이소프로판술팜아미노-페닐-술팜)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; {2-[4-(2-디메틸아미노-아세틸아미노)-페닐술팜]-6-페닐-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3-클로로-벤질술팜)-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3-클로로-벤질술팜)-6-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-벤질술팜-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-벤질술팜-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3-클로로-벤질술팜)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-메톡시-벤질술팜)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-페닐-술팜)-6-3차-부틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-페닐-2-(4-프로피오닐아미노-페닐-술팜)-피리미딘-4-일]-아민; [2-(3-클로로-벤질술팜)-6-(피페리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-(모르폴린술팜)-벤

질술폰닐]-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-아민;

{6-(2-메톡시-에틸아미노)-2-[4-(모르폴린술폰닐)-벤질술폰닐]-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;

{6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-[4-(모르폴린술폰닐)-벤질술폰닐]-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;

[6-메톡시메틸-2-(4-프로피오닐아미노-페닐-술폰닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-메톡시카르보닐-페닐-술폰닐)-6-메톡시메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3,5-디메톡시-벤질술폰닐)-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3,5-디메톡시-벤질술폰닐)-6-피롤리딘-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[6-모르폴린-4-일-2-(나프탈렌-2-일-메틸술폰닐)-피리미딘-4-일]-아민;

{2-(4-아세트아미도-페닐-술폰닐)-6-[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)페닐]-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도페닐술폰닐)-6-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;

[6-히드록시메틸-2-(4-프로피오닐아미노-페닐-술폰닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-아세트아미도-페닐-술폰닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-(1-부톡시카르보닐)-2-(4-프로피오닐아미노-페닐-술폰닐)피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; 및 [6-메톡시카르보닐-2-(4-프로피오닐아미노-페닐-술폰닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민이 포함된다. Bebbington 등의 미국특허 No. 6,653,300 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명하며, 여기에는, (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일옥시)-퀴나졸린-4-일]-아민;

(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페녹시-퀴나졸린-4-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일옥시)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메틸페녹시)-퀴나졸린-4-일]-아민; [2-(3-메톡시페녹시)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3,4-디메톡시페녹시)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(3-메톡시카르보닐페녹시)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페녹시메틸-퀴나졸린-4-일)-아민; (2-벤질옥시메틸-퀴나졸린-4-일)-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; (2-벤질-퀴나졸린-4-일)-(5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-시클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-메틸-퀴나졸린-4-일)-아민; [2-(4-클로로페녹시메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-클로로페녹시메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(2-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(2-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-(퓨란-2-일)-2H-피라졸-3-일)-아민; (6-메틸-2-페녹시메틸-피리미딘-4-일)-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민; [5-(퓨란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-(6-메틸-2-페녹시메틸-피리미딘-4-일)-아민; [5-(퓨란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-(6-메틸-2-페닐술폰닐메틸-피리미딘-4-일)-아민; [6-메틸-2-(4-메틸-페닐술폰닐메틸)-피리미딘-4-일]-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민; [5-(퓨란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-(6-메틸-2-(4-메틸-페닐술폰닐메틸)-피리미딘-4-일)-아민; [2-(4-플루오로-페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-플루오로-페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-(퓨란-2-일)-2H-피라졸-3-일)-아민; (6-에틸-2-페닐술폰닐메틸-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (6-에틸-2-페녹시메틸-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-에틸-2-(4-플루오로페녹시메틸)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-에틸-2-(1-메틸-1-페닐-에틸)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-클로로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-클로로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-클로로로페녹시메틸)-6-메톡시메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-클로로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-(퓨란-2-일)-2H-피라졸-3-일)-아민; (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐술폰닐메틸-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-4-일)-아민; [2-(4-메틸페닐술폰닐메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(1-메틸-1-페닐-에틸)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(2,6-디클로로벤질)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [7-벤질-2-(2,6-디클로로벤질)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [6-벤질-2-(4-클로로페녹시메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(4-클로로페녹시메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(2,6-디클로로벤질)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; [2-(2,6-디클로로벤질)-5,6-디메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민; (1H-인다졸-3-일)-[2-(2-페닐-시클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민; (7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-페닐-시클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-페닐-시클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민; (5-메틸-1H-피라졸-3-일)-[2-(2-페닐-시클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민; [6-에틸-2-(1-메틸-1-페닐-에틸)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민; [6-메틸-2-(1-메틸-1-페닐-에틸)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민; [6-메틸-2-(1-페닐-시클로프로필)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-

1H-피라졸-3-일)-아민; 및 [6-에틸-2-(1-메틸-1-페닐-프로필)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민이 포함된다. Davies 등의 미국특허 No. 6,638,926 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명한다. Knegtel 등의 미국특허 No. 6,613,736 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명한다. Davies 등의 미국특허 No. 6,610,677 (본 발명에 참조 병합됨)은 Src 억제제로서 피라졸 화합물을 설명한다. Benish 등의 미국특허 No. 6,503,914 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 티에노피리미딘 화합물을 설명하며, 여기에는 벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-메톡시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3,4-디메톡시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3,5-디메톡시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-클로로벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3,4-디히드록시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 2-티오펜카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 1H-피롤-2-카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 2-퓨란카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-히드록시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-티오펜카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 1H-이미다졸-2-카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-에톡시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-히드록시-3-니트로벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-에톡시-4-히드록시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-플루오로벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-히드록시-3-메톡시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-클로로-4-히드록시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-플루오로벤즈알데하이드(6-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 5-메틸-1H-이미다졸-4-카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 5-메틸-2-티오펜카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 4-시아노벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-시아노벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-메톡시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-에톡시벤즈알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 시클로프로판카르복스알데하이드(7-메틸티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 3-피리딘카르복스알데하이드(7-브로모티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존; 및 3-피리딘카르복스알데하이드(6-페닐티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)히드라존이 포함된다. Budde 등의 미국특허 No. 6,100,254 (본 발명에 참조 병합됨)는 Src 억제제로서 1,4-벤조디아제핀-2-온 핵에 기반한 화합물을 설명한다.

[0402] [0211] 본 발명은 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 대상자에게 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 별법으로, 이 방법은 대상자에게 치료적 유효량의 티로신 키나아제 억제제를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0403] [0212]본 발명의 또 다른 측면은 악성종양 티미딘키나아제 억제제 (TKIs)에 대해 내성을 부여하는 생식 세포 결실 다형성이 있는, 악성종양을 앓는 대상자에 있어서 악성종양을 치료하는 방법으로서, 이 방법은 : (1) 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모둘시톨, 및 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체로 이루어지는 군으로부터 선택된 치료제의 치료적 유효량을 악성종양 치료를 위해 대상자에게 투여하고; 및 (2) 악성종양의 치료를 위해 대상자에게 키나아제 억제제의 조합의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며; 여기서 키나아제 억제제의 조합은: (1) JAK2 억제제 및 STAT5 억제제; (2) JAK2 억제제 및 Src 억제제; (3) STAT5 억제제 및 Src 억제제; 및 (4) JAK2 억제제, STAT5 억제제, 및 Src 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 조합이다.

[0404] [0213] 이 방법은 대상자에게 치료적 유효량의 BH3 미메틱을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 별법으로, 이 방법은 대상자에게 치료적 유효량의 티로신 키나아제 억제제를 포함하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0405] [0214] JAK2 억제제, STAT5 억제제, 또는 Src 억제제로서의 특정 키나아제 억제제에 관한 설명은 다른 키나아제들, 예컨대 1종 이상의 JAK2, STAT5, Src, 또는 BCR-ABL 융합 단백질과 연관된 키나아제 활성을 설명하거나 참조하는데 이용될 수 있다.

[0406] [0215] 환자 또는 질환 표현형의 분석에 의한 개선일 경우, 환자 또는 질환 표현형의 분석은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 수행되는 환자 또는 질환의 표현형의 분석방법일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- [0407] 될 수 있다:
- [0408] (a) 환자의 특정 표현형을 확인하기 위한 진단 도구, 진단 기술, 진단 키트, 또는 진단 분석법의 사용;
- [0409] (b) 히스톤 데아세틸라제, 오르니틴 데카르복실라제, VEGF, 전립선 특이 유전자의 유전자 산물인 단백질, jun의 유전자 산물인 단백질 및 단백질 키나아제, 데스모글레인-3 및 카스파제-유래된 네오-에피토프;
- [0410] (c) 대체 화합물 투여; 및
- [0411] (d) 효소 상태에 대한 저투여량 예비 검사.
- [0412] **[0216]** 림프절로의 종양 전이의 마커로서 단백질 데스모글레인-3을 측정하고 대상자로부터의 샘플 중 데스모글레인-3의 양에 기초하여 적절한 치료법을 선택하는 것이 Gutkind 등의 미국특허 출원 공개공보 No. 2012/0087892에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).
- [0413] **[0217]** 항신생물질 약물에 의해 유도되는 세포자멸사를 비롯하여 세포자멸사의 지시자로서 카스파제-유래된 네오-에피토프를 측정하는 것에 관한 설명이 Wells 등의 미국특허 출원 공개공보 No. 2012/0028266에 개시되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).
- [0414] **[0218]** 환자 또는 질환 표현형의 분석에 의한 개선일 경우, 환자 또는 질환 유전형의 분석은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 수행되는 환자 또는 질환의 유전형의 분석방법일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0415] (a) 환자의 특정 유전형을 확인하기 위한 진단 도구, 진단 기술, 진단 키트, 또는 진단 분석법의 사용;
- [0416] (b) 유전자 칩의 사용;
- [0417] (c) 유전자 발현 분석의 사용;
- [0418] (d) 단일염기다형성 (SNP) 분석; 및
- [0419] (e) 대사산물 또는 대사 유전자 수준의 측정.
- [0420] **[0219]** 유전자 칩의 사용에 관하여는 문헌 [A.J. Lee & S. Ramaswamy, "DNA Microarrays in Biological Discovery and Patient Care" in *Essentials of Genomic and Personalized Medicine* (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 7, pp. 73-88]을 참조할 수 있으며 이 문헌은 본 발명에 참조 병합되었다.
- [0421] **[0220]** 단일염기다형성 (SNP) 분석을 이용할 경우, SNP 분석은 히스톤 데아세틸라제, 오르니틴 데카르복실라제, VEGF, 전립선 특이 유전자, c-Jun, 및 단백질 키나아제로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자에 대하여 수행될 수 있다. SNP 분석의 이용에 관하여는 문헌 [S. Levy 및 Y.-H. Rogers, "DNA Sequencing for the Detection of Human Genome Variation" in *Essentials of Genomic 및 Personalized Medicine* (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 3, pp. 27-37]을 참조할 수 있으며, 이 문헌은 본 발명에 참조되었다.
- [0422] **[0221]** Still other genomic techniques such as copy number variation analysis 및 analysis of DNA 메틸ation can be employed. Copy number variation analysis is described in C. Lee 등, "Copy Number Variation 및 Human Health" inEssentials of Genomic 및 Personalized Medicine (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 5, pp. 46-59 (본 발명에 참조 병합됨). DNA 메틸ation analysis is described in S. Cottrell 등, "DNA 메틸ation Analysis: Providing New Insight into Human Disease" inEssentials of Genomic 및 Personalized Medicine (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 6, pp. 60-72 (본 발명에 참조 병합됨).
- [0423] **[0222]** 치료전/치료후 준비(pre/post treatment preparation)에 의한 개선일 경우, 치료전/치료후 준비 방법은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0424] (a) 콜히친 또는 그의 유사체의 사용;
- [0425] (b) 요산뇨 촉진제의 사용;
- [0426] (c) 유리카제의 사용;

- [0427] (d) 니코틴아미드의 비경구 사용;
- [0428] (e) 니코틴아미드의 서방형 사용;
- [0429] (f) 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 억제제의 사용;
- [0430] (g) 카페인의 사용;
- [0431] (h) 류코보린 레스큐의 사용
- [0432] (i) 감염 조절; 및
- [0433] (j) 항고혈압제의 사용.
- [0434] [0223] 요산뇨 촉진제의 비제한적인 예로는 프로벤시드, 벤즈브로마론, 및 숄핀피라존을 들 수 있다. 특히 바람직한 요산뇨 촉진제는 프로벤시드이다. 프로벤시드를 비롯한 요산뇨 촉진제는 또한 이노 활성도 가질 수 있다.
- [0435] [0224] 폴리-ADP 리보스 폴리머라제 억제제는 G.J. Southan & C. Szabo "Poly(ADP-Ribose) Inhibitors" Curr. Med. Chem. 10: 321-240 (2003) (본 발명에 참조 병합됨) 에 설명되어 있으며 니코틴아미드, 3-아미노벤즈아미드, 치환된 3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온 및 이소퀴놀린-1(2H)-온, 벤즈이미다졸, 인돌, 프탈라진-1(2H)-온, 퀴나졸리논, 이소인돌리논, 페난트리딘 및 기타 화합물이 이에 포함된다.
- [0436] [0225] 류코보린 레스큐는 메토타렉세이트가 투여된 바 있는 환자에게 폴린산(류코보린)을 투여하는 것을 포함한다. 류코보린은 디히드로폴레이트 리덕타제를 우회하여 조혈기능을 복구하는 엽산의 환원된 형태이다. 류코보린은 정맥내 또는 경구 투여될 수 있다.
- [0437] [0226] 전처리/후처리가 요산뇨 촉진제의 사용인 한 가지 방법에서, 요산뇨 촉진제는 프로벤시드 또는 그의 유사체이다.
- [0438] [0227] 개선이 독성 관리에 의한 것일 경우, 독성 관리는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 독성 관리 방법일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0439] (a) 콜히친 또는 그의 유사체의 사용;
- [0440] (b) 요산뇨 촉진제의 사용;
- [0441] (c) 유리카제의 사용;
- [0442] (d) 니코틴아미드의 비경구 사용;
- [0443] (e) 니코틴아미드의 서방형 사용;
- [0444] (f) 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 억제제의 사용;
- [0445] (g) 카페인의 사용의 사용;
- [0446] (h) 류코보린 레스큐의 사용;
- [0447] (i) 서방형 알로푸리놀의 사용;
- [0448] (j) 알로푸리놀의 비경구 사용;
- [0449] (k) 골수 이식의 사용;
- [0450] (l) 혈액 세포 자극제의 사용;
- [0451] (m) 혈액 또는 혈소판 주입의 사용;
- [0452] (n) 필그라스티(뉴포젠<sup>®</sup>), G-CSF, 및 GM-CSF로 이루어지는 군으로부터 선택된 물질의 투여;
- [0453] (o) 통증 관리 기술의 적용;
- [0454] (p) 소염제의 투여;



- [0455] (q) 플루이드의 투여;
- [0456] (r) 코르티코스테로이드;
- [0457] (s) 인슐린 대조 약물의 투여;
- [0458] (t) 해열제의 투여;
- [0459] (u) 오심방지 치료
- [0460] (v) 항설사 치료;
- [0461] (w) N-아세틸시스테인의 투여;
- [0462] (x) 항히스타민의 투여; 및
- [0463] (y) 위장 독소의 감소를 위한 물질의 투여.

[0464] **[0228]** 펩티다스틸은 증식의 자극 및 과립구의 분화에 사용되고 중성구감소증을 치료하는데 사용되는 재조합 DNA 기술에 의해 생성되는 과립구-집락 자극인자(G-CSF) 유사체이다; G-CSF는 유사한 방식으로 사용가능하다. GM-CSF는 과립구 대식세포 집락-자극 인자로서 줄기세포를 자극하여 과립구(호산구, 호중구, 호염기구) 및 단구를 생성한다; 그의 투여는 감염을 예방 또는 치료하는데 유용하다.

[0465] **[0229]** 소염제는 기술 분야에 잘 알려져 있으며 코르티코스테로이드 및 비스테로이드계소염제 (NSAID s)가 포함된다. 소염 활성이 있는 코르티코스테로이드의 비제한적인 예로는, 히드로코르티손, 코르티손, 베클로 메타손 디프로피오네이트, 베타메타손, 텍사메타손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론, 플루오시놀론, 아세트나이드 및 플루드로코르티손을 들 수 있다. 비스테로이드계 소염제의 비제한적인 예로는, 아세틸살리 실산(아스피린), 소듐 살리실레이트, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 살살레이트, 디플루니살, 술폰살라진, 울살라진, 아세트아미노펜, 인도메타신, 숀린, 톨메틴, 디클로페날, 케토롤락, 이부프로펜, 나프록센, 플루비 프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜, 옥사프로진, 메페남산, 메클로페남산, 피록시캄, 멜록시캄, 나부메톤, 로페콕 십, 셀레콕십, 에토돌락, 니메슬라이드 아세클로페나, 알클로페나, 알미노프로펜, 암페나, 암피록시캄, 아파존, 아라프로펜, 아자프로파존, 벤다작, 베녹사프로펜, 벤지다민, 베르모프로펜, 벤지피페릴론, 브롬페나, 부클록스 산, 부마디존, 부티부펜, 카르프로펜, 시미콕십, 신메타신, 신록시캄, 클리다나, 클로페존, 클로닉신, 클로피락, 다르부펜론, 데라콕십, 드록시캄, 엘테나, 엔페남산, 에피리졸, 에스플루비프로펜, 에텐자미드, 에토 페나메이트, 에토리콕십, 펠비나, 펜부펜, 펜클로페나, 펜클로즈산, 펜클로진, 펜도살, 펜티아작, 페프라존, 필 레나돌, 플로부펜, 플로리페닌, 플로술라이드, 플루비친 메탄술폰에이트, 플루페남산, 플루페니살, 플루닉신, 플루녹사프로펜, 플루프로펜, 플루프로파존, 플루로페나, 이부페나, 임레콕십, 인도프로펜, 이소페졸락, 이속세 파, 이속시캄, 리코켈론, 로부프로펜, 로목시캄, 로나졸락, 록사프로펜, 루마리콕십, 마부프로펜, 미로프로펜, 모페부타존, 모페졸락, 모라존, 네파파나, 니플롬산, 니트로페나, 니트로플루비프로펜, 니트로나프록센, 또는 파녹신, 옥사세프롤, 옥스인다나, 옥스피나, 옥시펜부타존, 파미코그렐, 파르세타살, 파레콕십, 파라살미드, 펠 루비프로펜, 페메돌락, 페닐부타존, 피라조그리락, 퍼프로펜, 프라노프로펜, 살리신, 살리실아미드, 살리실살리 실산, 사티그렐, 수독시캄, 수프로펜, 탈메타신, 탈니플루메이트, 타조켈론, 테부펜론, 테니담, 테녹시캄, 테폭 살린, 티아프로펜산, 티아라미드, 티마콕십, 티노리딘, 티오피나, 티옥사프로펜, 톨페남산, 트리플루살, 트로페 신, 우르술산, 발데콕십, 시모프로펜, 잘토프로펜, 지도메타신 및 조메피락, 및 그의 염, 용매화물, 유사체, 동 류물, 생물학적동등체, 가수분해산물, 대사산물, 전구체 및 전구약물을 들 수 있다.

[0466] **[0230]** 코르티코스테로이드의 임상 용도는 본 발명에 참조 병합된 문헌 [B. Schimmer & K.L. Parker, "Adrenocorticotrophic Hormones; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones" in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (L.L. Brunton, ed., 11<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, New York, 2006), ch. 59, pp. 1587-1612]에 설명 되어 있다.

[0467] **[0231]** 오심방지 치료의 예로는 온단세트론, 메토클로라미드, 프로메타진, 시클리진, 히오신, 드로나비 놀, 디멘히드리네이트, 디멘히드라민, 히드록시진, 메디진, 둘라세트론, 그라니세트론, 팔론세트론, 라모세트론, 돔페리돈, 할로페리돌, 클로르프로마진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진,  $\beta$  메타손, 텍 사메타손, 로라제팜 및 티에틸페라진을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0468] **[0232]** 지사제 치료제의 예로는 디페녹실레이트, 디페녹신, 로페라미드, 코데인, 라세카도트릴, 옥트레

오시드 및 베르베린을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

- [0469] [0233] N-아세틸시스테인은 항산화제 및 점액용해제로서 생물학적으로 허용가능한 황을 제공하기도 한다.
- [0470] [0234] 위장 독성 저감 물질의 예로는 페루기놀을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다 (C. Areche 등, "Gastroprotective Activity of Ferruginol in Mice and Rats: Effects on Gastric Secretion, Endogenous Prostaglandins and Non-Protein Sulfhydryls" J. Pharm. Pharmacol. 60: 245-251 (2008)) (본 발명에 참조 병합됨).
- [0471] [0235] 약동학/약력학 모니터링에 의한 개선일 경우, 약동학/약력학 모니터링은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 수행될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0472] (a) 혈장 농도의 다회 측정; 및
- [0473] (b) 혈액 또는 소변 중 적어도 1종의 대사산물의 다회 측정.
- [0474] [0236] 일반적으로, 혈장수준의 측정 또는 혈액 또는 소변 중 적어도 1종의 대사산물의 측정은 면역분석법에 의해 수행된다. 면역분석을 수행하는 방법은 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 여기에는 방사능면역분석법, ELISA (효소결합 면역흡수분석법), 경쟁적 면역분석법, 측류검사스트립을 이용한 면역분석법 및 기타 분석법이 포함된다.
- [0475] [0237] 약물 조합에 의한 개선일 경우, 약물 조합은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0476] a) 허구 뉴클레오사이드와의 혼용;
- [0477] (b) 허구 뉴클레오타이드와의 혼용;
- [0478] (c) 티미딜레이트 합성효소 억제제와의 혼용;
- [0479] (d) 시그널 형질도입 억제제와의 혼용;
- [0480] (e) 시스플라틴 또는 백금 유사체와의 혼용;
- [0481] (f) 알킬화제와의 혼용;
- [0482] (g) 항튜블린제와의 혼용;
- [0483] (i) 항대사물질과의 혼용;
- [0484] (i) 베르베린과의 혼용;
- [0485] (j) 아피게닌과의 혼용;
- [0486] (k) 콜히친 또는 그의 유사체와의 혼용;
- [0487] (l) 게니스테인과의 혼용;
- [0488] (m) 에토포사이드와의 혼용;
- [0489] (n) 시타라빈과의 혼용;
- [0490] (o) 캅토테신과의 혼용;
- [0491] (p) 빈카 알칼로이드와의 혼용;
- [0492] (q) 토포이소머라제 억제제와의 혼용;
- [0493] (r) 5-플루오로우라실과의 혼용;
- [0494] (s) 쿠르쿠민과의 혼용;
- [0495] (t) NF- $\kappa$ B 억제제와의 혼용;
- [0496] (u) 로즈마린산과의 혼용;



[0497]	(v) 미토구아존3;
[0498]	(w) 메이소인디고2;
[0499]	(x) 이마티닙과의 혼용;
[0500]	(y) 다사티닙과의 혼용;
[0501]	(z) 닐로티닙과의 혼용;
[0502]	(aa) 후성 조절제와의 혼용;
[0503]	(ab) 전사 인자 억제제와의 혼용;
[0504]	(ac) 탁솔과의 혼용;
[0505]	(ad) 호모해링토닌과의 혼용;
[0506]	(ae) 피리독살과의 혼용;
[0507]	(af) 스피로게르마늄과의 혼용;
[0508]	(ag) 카페인과의 혼용;
[0509]	(ah) 니코틴아미드와의 혼용;
[0510]	(ai) 메틸글리옥살비스구아닐히드라존과의 혼용;
[0511]	(aj) Rho 키나아제 억제제와의 혼용;
[0512]	(ak) 1,2,4-벤조트리아진 옥사이드와의 혼용;
[0513]	(al) 알킬글리세롤과의 혼용;
[0514]	(am) Mer, Ax1, 또는 Tyro-3 수용체 키나아제의 억제제와의 혼용;
[0515]	(an) ATR 키나아제의 억제제와의 혼용;
[0516]	(ao) Fms 키나아제, Kit 키나아제, MAP4K4 키나아제, TrkA 키나아제, 또는 TrkB 키나아제의 조절제와의 혼용;
[0517]	(ap) 엔독시펜;
[0518]	(aq) mTOR 억제제;
[0519]	(ar) Mnk1a 키나아제, Mkn1b 키나아제, Mnk2a 키나아제, 또는 Mnk2b 키나아제의 억제제와의 혼용;
[0520]	(as) 피루베이트 키나아제 M2의 조절제와의 혼용;
[0521]	(at) 포스포이노시타이드 3-키나아제의 조절제와의 혼용;
[0522]	(au) 시스테인 프로테아제 억제제와의 혼용;
[0523]	(av) 펜포르민과의 혼용;
[0524]	(aw) 신드비스 바이러스계 벡터와의 혼용;
[0525]	(ax) Smac의 미메틱으로서 작용하고 세포자멸사를 촉진하는 IAPs를 억제하는 펩티도미메틱과의 혼용;
[0526]	(ay) Raf 키나아제 억제제와의 혼용;
[0527]	(az) 핵전달 조절제와의 혼용;
[0528]	(ba) 산 세라미다제 억제제 및 콜린 키나아제 억제제와의 혼용;
[0529]	(bb) 티로신 키나아제 억제제와의 혼용;
[0530]	(bc) 항CS1 항체와의 혼용;
[0531]	(bd) 단백질 키나아제 CK2와의 혼용;

- [0532] (be) 항구아닐릴 사이클라제 C (GCC) 항체와의 혼용;
- [0533] (bf) 히스톤 데아세틸라제 억제제와의 혼용;
- [0534] (bg) 칸나비노이드와의 혼용;
- [0535] (bh) 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 수용체 작용제와의 혼용;
- [0536] (bi) Bcl-2 또는 Bcl-xL의 억제제와의 혼용;
- [0537] (bj) Stat3 경로 억제제와의 혼용;
- [0538] (bk) 폴로-유사 키나아제 1 (Plk1)의 억제제와의 혼용;
- [0539] (bl) GPAR1 활성화제와의 혼용;
- [0540] (bm) 세린-쓰레오닌 단백질 키나아제 및 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP)의 조절제와의 혼용
- [0541] (bn) 타산과의 혼용;
- [0542] (bo) 디히드로폴레이트 리덕타제의 억제제와의 혼용;
- [0543] (bp) 아로마타제의 억제제와의 혼용;
- [0544] (bq) 벤즈이미다졸계 항신생물질 약물와의 혼용;
- [0545] (br) O6-메틸구아닌-DNA-메틸트랜스퍼라제 (MGMT) 억제제와의 혼용;
- [0546] (bs) CCR9 억제제와의 혼용;
- [0547] (bt) 산 스펅고미엘리나제 억제제와의 혼용;
- [0548] (bu) 펩티도미메틱 마크로사이클와의 혼용;
- [0549] (bv) 콜란산 아마이드와의 혼용;
- [0550] (bw) 치환된 옥사자포스포린과의 혼용;
- [0551] (bx) 항TWEAK 수용체 항체와의 혼용;
- [0552] (by) ErbB3 결합 단백질와의 혼용;
- [0553] (bz) 글루타치온 S-트랜스퍼라제-활성화된 항신생물 화합물과의 혼용;
- [0554] (ca) 치환된 포스포로디아미데이트와의 혼용;
- [0555] (cb) MEKK 단백질 키나아제의 억제제와의 혼용;
- [0556] (cd) COX-2 억제제와의 혼용;
- [0557] (ce) 시메티딘 및 시스테인 유도체와의 혼용;
- [0558] (cf) 항IL-6 수용체 항체와의 혼용;
- [0559] (cg) 항산화제와의 혼용;
- [0560] (ch) 튜블린 중합의 이속사졸 억제제와의 혼용;
- [0561] (ci) PARP 억제제와의 혼용;
- [0562] (cj) Aurora 단백질 키나아제 억제제와의 혼용;
- [0563] (ck) 전립선-특이 막 항원에 대한 펩타이드 결합와의 혼용;
- [0564] (cl) CD19 결합제와의 혼용;
- [0565] (cm) 벤조디아제핀과의 혼용;
- [0566] (cn) Toll-유사 수용체 (TLR) 작용제와의 혼용;
- [0567] (co) 브릿지형 바이시클릭 술파미드와의 혼용;

- [0568] (cp) 표피 성장인자 수용체 키나아제의 억제제와의 혼용;
- [0569] (cq) 액틴-결합 활성을 갖는 T2 패밀리의 리보뉴클리아제와의 혼용;
- [0570] (cr) 미르신산 또는 그의 유사체와의 혼용;
- [0571] (cs) 사이클린-의존성 키나아제의 억제제와의 혼용;
- [0572] (ct) p53 및 MDM2 간의 상호반응의 억제제와의 혼용;
- [0573] (cu) 수용체 티로신 키나아제 MET의 억제제와의 혼용;
- [0574] (cv) 라르가졸 또는 라르가졸 유사체와의 혼용;
- [0575] (cw) AKT 단백질 키나아제의 억제제와의 혼용;
- [0576] (cx) 2'-플루오로-5-메틸-β-L-아라비노퓨라노실우리딘 또는 L-데옥시티미딘과의 혼용;
- [0577] (cy) HSP90 조절제와의 혼용;
- [0578] (cz) JAK 키나아제의 억제제와의 혼용;
- [0579] (da) PDK1 단백질 키나아제의 억제제와의 혼용;
- [0580] (db) PDE4 억제제와의 혼용;
- [0581] (de) 프로토-종양유전자 c-Met 티로신 키나아제의 억제제와의 혼용;
- [0582] (df) 인돌아민 2,3-디옥시게나제의 억제제와의 혼용;
- [0583] (dg) ATDC의 발현을 억제하는 물질 (TRIM29)과의 혼용
- [0584] (dh) 공활성화제 펩타이드를 이용한 핵 수용체의 상호작용의 프로테오미메틱 억제제와의 혼용;
- [0585] (di) XIAP 패밀리의 단백질의 길항제와의 혼용;
- [0586] (dj) 종양-표적화 수퍼 항원과의 혼용;
- [0587] (dk) Pim 키나아제의 억제제와의 혼용;
- [0588] (dl) CHK1 또는 CHK2 키나아제와의 혼용의 억제제;
- [0589] (dm) 안지오프로테틴-유사 4 단백질의 억제제와의 혼용;
- [0590] (dn) Smo 길항제와의 혼용;
- [0591] (do) 니코틴 아세틸콜린 수용체 길항제와의 혼용;
- [0592] (dp) 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제와의 혼용;
- [0593] (dq) 아데노신 A3 수용체 길항제와의 혼용;
- [0594] (dr) 암 백신과의 혼용;
- [0595] (ds) JAK2 억제제와의 혼용; 및
- [0596] (dt) Src 억제제와의 혼용.
- [0597] **[0238]** 이들 약물 조합은 전술한 알킬화 핵시틀 유도체와 BH3 미메틱의 사용에 더하여 추가적인 것이다.
- [0598] **[0239]** 이에 더해 전술한 바와 같이, 알킬화 핵시틀 유도체는 can be used together with agent modulating the expression of the *AHI1* 유전자의 발현을 조절하거나 AHI1 단백질의 활성을 변형시키는 물질과 함께 사용가능하다.
- [0599] **[0240]** 토포이소머라제 억제제의 비제한적인 예로는 이리노테칸, 토포테칸, 캄토테신, 라멜라린 D, 암 사크린, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 독소루비신, 및 4-[2-(3,5-디옥소-1-피페라지닐)-1-메틸프로필]피페라진-2,6-디온 (ICRF-193)을 들 수 있다.

- [0600] [0241] 허구 뉴클레오사이드의 비제한적인 예로는 시토신, 아라비노사이드, 겐시타빈, 및 플루다라빈을 들 수 있으며; 기타의 허구 뉴클레오사이드들도 기술 분야에 공지이다.
- [0601] [0242] 허구 뉴클레오타이드의 비제한적인 예로는, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 및 아데포비어 디피복실을 들 수 있고; 기타 허구 뉴클레오타이드들도 기술 분야에 알려져 있다.
- [0602] [0243] 티미딜레이트 합성효소 억제제의 비제한적인 예로는 랄티트렉세드, 페메트렉세드, 놀라트렉세드, ZD9331, GS7094L, 플루오로우라실, 및 BGC 945를 들 수 있다.
- [0603] [0244] 시그널 형질도입 억제제는 본 발명에 참조 병합된 문헌 [A.V. Lee et al., "New Mechanisms of Signal Transduction Inhibitor Action: Receptor Tyrosine Kinase Down-Regulation and Blockade of Signal Transactivation," *Clin. Cancer Res.* 9: 516s (2003)]에 설명되어 있다.
- [0604] [0245] 알킬화제의 비제한적인 예로는 Shionogi 254-S, 알도-포스파미드 유사체, 알트레타민, 아낙시론, 비링거 만하임 BBR-2207, 벤다무스틴, 베스트라부실, 부도티탄, Wakunaga CA-102, 카보플라틴, 카르무스틴, Chinoïn-139, Chinoïn-153, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 아메리칸 사이아나미드 CL-286558, Sanofi CY-233, 시플라테이트, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(My<sub>2</sub>), 디페닐스피로무스틴, 디플라티눔 세포증식억제제, Erba 디스타마이신 유도체, Chugai DWA-2114R, ITI E09, 엘무스틴, Erbamont FCE-24517, 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨, 포테무스틴, Unimed G-6-M, 티노인 GYKI-17230, 헬팜, 이포스파미드, 이프로플라틴, 로무스틴, 마포스파미드, 멜팔란, 미토락툴, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, 옥살리플라틴, Upjohn PCNU, 프레드니무스틴, Proter PTT-119, 라니무스틴, 세무스틴, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, 스피로무스틴, Tanabe Seiyaku TA-077, 타우로무스틴, 테모졸로미드, 테록시론, 테트라플라틴 및 트리멜라몰을 들 수 있으며, 이들은 본 발명에 참조 병합된 Chao 등의 미국특허 No. 7,446,122에 설명되어 있다.
- [0605] [0246] 항류불린제의 비제한적인 예로는 빈카 알칼로이드, 탁산, 포도필로톡신, 할리콘드린 B, 및 호모 할리콘드린 B를 들 수 있다.
- [0606] [0247] 항대사제의 비제한적인 예로는: 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 겐시타빈, 6-메트캅토포린 및 펜토스타틴, 알라노신, AG2037 (Pfizer), 5-FU-피브리노젠, 아칸티업산, 아미노티아디아졸, 브레퀴나르 나트륨, 카르모푸르, Ciba-Geigy CGP-30694, 시클로펜틸 시토신, 시타라빈 포스페이트 스테아레이트, 시타라빈 컨주게이트, Lilly DATHF, Merrill-Dow DDFC, 데아자구아닌, 디데옥시시티딘, 디데옥시구아노신, 디독스, Yoshitomi DMDC, 독시플루리딘, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, 파자라빈, 플록스우리딘, 플루다라빈 포스페이트, N-(2'-푸라닐)-5-플루오로우라실, Daiichi Seiyaku FO-152, 이소프로필 피롤리진, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, 메토벤자프린, 메토트렉세이트, Wellcome MZPES, 노르스피리딘, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, 피리트렉심, 플리카마이신, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, 티오구아닌, 티아조푸린, Erbamont TIF, 트리메트렉세이트, 티로신 키나아제 억제제, 티로신 단백질 키나아제 억제제, Taiho UFT 및 유리시틴.
- [0607] [0248] 베르베린은 항생제 활성을 지니며 전염증성 시토카인 및 E-셀렉틴의 발현을 억제할 뿐 아니라 아디포넥틴의 발현을 증가시킨다.
- [0608] [0249] 아피게닌은 단독으로 또는 당에 의해 유도체화될 경우, 시클로스포린의 부작용을 가역화시킬 수 있고 화학보호 활성을 갖는 플라본이다.
- [0609] [0250] 콜히친은 단백질 튜블린에 결합함으로써 활성을 발휘하는 트리시클릭 알칼로이드이다. 콜히친의 유사체의 비제한적인 예로는, 콜히세인아미드, N-테스아세틸티오콜히친, 램테메콜신, N-아세틸요도콜히놀, 트리메틸콜히신산 (TMCA) 메틸 에테르, N-아세틸콜히놀, TMCA 에틸 에테르, 이소콜히친, 이소콜히세인아미드, 이소-TMCA 메틸 에테르, 콜히세인, TMCA, N-벤조일 TMCA, 콜히코스아미드, 콜히코사이드, 콜히놀 및 콜히산을 들 수 있다 (M.H. Zweig & C.F. Chignell, "Interaction of Some Colchicine Analogs, Vinblastine and Podophyllotoxin with Rat Brain Microtubule Protein" *Biochem. Pharmacol.* 22: 2141-2150 (1973) 및 B. Yang 등, "Syntheses 및 Biological Evaluation of Ring C-Modified 콜히친 유사체" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20: 3831-3833 (2010)), 두 문헌 모두 발명에 참조 병합됨.
- [0610] [0251] 게니스테인은 시스템 명칭이 5,7-디히드록시-3-(4-히드록시페닐)크로멘-4-온인 이소플라본이다. 게니스테인은 PPARs의 활성화, 몇몇 티로신 키나아제의 억제, 토포이소머라제의 억제, 항산화 활성, Nrf2 항산

화 반응의 활성화, 에스트로겐 수용체 베타의 활성화, 및 포유동물의 헥소스 전달자 GLUT2의 억제를 비롯한 몇 가지 생물학적 활성을 갖는다.

- [0611] [0252] 에토포사이드는 토포이소머라제 II 억제제로서 주로 작용하는 항암제이다. 에토포사이드는 DNA 및 the 토포이소머라제 II 효소와 함께 삼원 복합체를 형성하며, DNA 스트랜드의 재접합을 방지함으로 해서, DNA 스트랜드의 파괴를 유도하고 암세포의 세포자멸사를 촉진한다.
- [0612] [0253] 시타라빈은 리보스를 아라비노스로 대체하는 뉴클레오사이드 유사체이다. 이것은 DNA 내로 혼입될 수 있고 DNA 및 RNA 폴리머라제와 뉴클레오타이드 환원효소 모두를 억제한다. 이것은 급성 골수성 백혈병 및 급성 림프구성 백혈병을 치료하는데 특히 유용하다.
- [0613] [0254] 캄토테신에는 캄토테신, 호모캄토테신, 토포테칸, 이리노테칸, DB 67, BNP 1350, 엑사테칸, 루르토테칸, ST 1481, 및 CKD 602이 포함된다. 이 화합물들은 토포이소머라제 I 억제제로서 작용하여 암 세포 내에서 DNA 합성을 차단한다.
- [0614] [0255] 빈카 알칼로이드는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈을 포함한다
- [0615] [0256] 토포이소머라제 억제제에는 토포이소머라제 I 억제제 및 토포이소머라제 II 억제제가 포함된다. 토포이소머라제 I 억제제는 캄토테신 및 라멜라린 D를 포함한다. 토포이소머라제 II 억제제는 아모나파이드 및 그의 유도체 및 유사체에 더해, 에토포사이드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미토잔트론, 암사크린, 엘립티신, 및 아우린트리카르복실산을 포함한다. 게니스테인, 케르세틴, 및 레스베라트롤과 같은 몇몇 식물-유래의 자연발생 페놀 화합물은 토포이소머라제 I 및 토포이소머라제 II 두 가지 모두에 대해 억제 활성을 나타낸다.
- [0616] [0257] 5-플루오로우라실은 티미딜레이트 합성효소 억제제로서 작용함으로 해서 DNA 합성을 억제하는 염기 유사체이다. 티미딘의 충분한 공급이 고갈되면, 급속히 분열하는 암세포가 무티민 사멸(thymineless death)라 불리는 과정에 의해 사멸한다.
- [0617] [0258] 쿠르쿠민은 항산화제, 소염, 항산화제, 항허혈, 항관절염 및 항아밀로이드 특성 그리고 간보호 활성을 갖는 것으로 믿어진다.
- [0618] [0259] NF- $\kappa$ B 억제제의 비제한적인 예로는 보르테조미드를 들 수 있다.
- [0619] [0260] 로즈마린산은 소염 활성 역시 지니는 천연발생적인 페놀계 항산화제이다.
- [0620] [0261] 미토구아존은 S-아데노실메티오닌 데카르복실라제의 경쟁적 억제제를 한 폴리아민 생합성의 억제제이다.
- [0621] [0262] 메이소인디고는 몇가지 가능하게는 신규 작용 메커니즘을 경유하여 활성을 나타낸다. 이것은 세포주기 특이적인 효과를 나타내는데, 예를 들어 AML 세포주의 경우 G(0)/G1에서 어레스트를 나타내고 HT-29 결장 세포주에서는 G2/M 어레스트를 나타낸다. 이것은 또한 몇가지 메커니즘을 통해 세포자멸사를 촉진하기도 하는데 이러한 메커니즘에는 원발성 AML 세포에 있어서 p21 및 p27의 상향조절 및 Bcl-2의 하향조절, 그리고 AML 세포에서 Bak 및 Bax의 상향조절(화학요법에 둔감한 DKO), 및 K562 세포에 있어서 신규한 카스파제-의존성 경로가 포함된다. 메이소인디고는 또한 미토콘드리아에 효과를 나타내지만, Bcl-2, Bax, 및 Bid 단백질 발현에는 아무 영향을 미치지 않는다. 메이소인디고는 또한 HL-60 미엘로이드 세포에서 프로-카스파제 3, 8, 9 및 PARP를 자극한다. 메이소인디고는 또한 상승적이고 보충적일 수 있는, 복수개의 세포 표적에 지향된다. 예컨대, 이것은 c-myc 유전자 발현의 하향조절을 수반하는 인간 골수모구 백혈병 세포의 분화를 촉진한다. 이것은 또한 W256 세포 내에서의 DNA 및 RNA 합성의 저해, 마이크로튜블 어셈블리, 글리코겐 신타아제 키나아제-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) (5-50 nM에서), CDK1/사이클린 B, 및 CDK5/p25 (tau 마이크로튜블 단백질 인산화)를 촉진한다. 이에 더해, 메이소인디고는  $\beta$ -카테닌 및 c-myc (HL-60 세포임, K562에서가 아니라)을 감소시켜, GSK-3 $\beta$ 의 억제 및  $\beta$ -카테닌 및 c-myc 단백질 발현의 하향조절을 통해 Wnt 경로에 영향을 미친다. 메이소인디고는 또한 CD11b의 상향조절을 촉진하고, 미엘로이드 분화를 촉진하며, Jurkat 세포 내에서 Ahi-1의 상향조절을 촉진한다 (c-Myb의 포스포릴화 유도). 뿐만 아니라, 메이소인디고는 항혈관생성 효과를 나타내기도 하는데, 여기에는 감소된 VEGF 보호, VCAM-1, HUVEC에서 튜블 형성 및 ECV304 세포자멸사가 포함된다.
- [0622] [0263] 이마티닙은 수용체 티로신 키나아제 효소 ABL의 억제제로서 만성 골수성 백혈병, 위장 기질성 종양, 및 기타 고증식성 질환을 치료하는데 사용된다.

- [0623] [0264] 다사티닙은 BCR/ABL 및 Src 패밀리의 티로신 키나아제 억제제이며 만성 골수성 백혈병 및 급성 림프모구성 백혈병을 치료하는데 이용된다.
- [0624] [0265] 닐로티닙은 만성 골수성 백혈병 치료에 승인된 또 다른 티로신 키나아제 억제제이다; 이것은 키나아제 BCR/ABL, KIT, LCK, EphA3, 및 몇가지 다른 키나아제들을 억제한다. 닐로티닙의 사용에 관해서는 Aloyz 등의 미국특허 출원 공개공보 No. 2011/0028422에 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨).
- [0625] [0266] 후성 조절제(Epigenetic modulators)에는 폴리아민계 후성 조절제, 예컨대 폴리아민계 후성 조절제가 포함되는데 이에 관하여는 S.K. Sharma 등, "Polyamine-Based Small Molecule Epigenetic Regulation Modulators" Med. Chem. Commun. 3: 14-21 (2012), 및 L.G. Wang & J.W. Chiao, "Prostate Cancer Chemopreventive Activity of Phenethyl Isothiocyanate Through Epigenetic Regulation (Review), Int. J. Oncol. 37: 533-539 (2010) 설명되어 있으며 상기 두 문헌 모두 본 발명에 참조 통합되었다.
- [0626] [0267] 전사 인자 억제제에는 1-(4-헥사페닐)-2-프로판-1-온, 3-플루오로-4-[[2-히드록시-2-(5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2-나프탈레닐)아세틸]아미노]-벤조산 (BMS 961), 4-[5-[8-(1-메틸에틸)-4-페닐-2-퀴놀리닐]-1H-피롤로-2-벤조산 (ER-50891), 7-에테닐-2-(3-플루오로-4-히드록시페닐)-5-벤조사졸롤 (ERB 041), 및 기타 화합물이 포함된다. 전사 인자 억제제는 T. Berg, "Inhibition of Transcription Factors with Small Organic Molecules" Curr. Opin. Chem. Biol. 12: 464-471 (2008)에 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨).
- [0627] [0268] 테트라란딘은 화학 구조 6,6',7,12-테트라메톡시-2,2'-디메틸-1 β-베르바만을 가지며 소염, 면역 및 항알레르기 효과 뿐 아니라 퀴니딘과 유사한 항부정맥 효과를 갖는 칼슘 채널 차단제이다. 이것은 스테파니아 테트라다(*Stephania Tetrandra*) 및 기타 아시아의 약초로부터 분리되었다.
- [0628] [0269] VEGF 억제제는 VEGF에 대한 모노클로날 항체인 베바시주맙(bevacizumab) (아바스틴), 이트라코나졸(itraconazole), 및 수라민, 뿐 아니라 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제인 바티마스타트 및 마리마스타트(marimastat), 및 칸나비노이드 및 이의 유도체를 포함한다.
- [0629] [0270] 암 백신이 개발 중에 있다. 전형적으로, 암 백신은 정상 세포에서는 일어나지 않는 암 세포에서 일어나는 단백질 또는 단백질들에 대한 면역 반응에 기반한다. 암 백신은 전이성 호르몬-불응성 전립선 암에 대한 프로벤지(Provenge), 신장암에 대한 온코파지(Oncophage), 폐암에 대한 시마백스(CimaVax)-EGF, 모빌란(MOBILAN), 유방암, 대장암, 방광암, 및 난소암 등의 암에서 발현하는 Her2/neu에 대한 뉴벤지(Neuvenge), 유방암에 대한 스티무백스(Stimuvax), 등등을 포함한다. 암 백신은 S. Pejawar-Gaddy & O. Finn, "Cancer Vaccines: Accomplishments 및 Challenges," Crit. Rev. Oncol. Hematol. 67: 93-102 (2008) (본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.
- [0630] [0271] 암 치료법에서 메틸글리옥살비스구아닐히드라존의 사용은 D.D. Von Hoff, "MGBG: Teaching Old Drug New Tricks," Ann. Oncol. 5: 487-493 (1994) (본 발명에 참조 병합됨)에 기재되었다.
- [0631] [0272] Fujii 등의 미국특허 제6,930,115호에 기재된 대로, (R)-(+)-N-(4-피리딜)-4-(1-아미노에틸)벤즈아미드, 에타크린산, 4-[2(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)아크릴로일]신남산, (+)-트랜스-4-(1-아미노에틸)-1-(4-피리딜카르바모일)시클로헥산, (+)-10 트랜스-N-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-4-(1-아미노에틸)시클로헥산카르복사미드, 및 (R)-(+)-N-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-4-(1-아미노에틸)벤즈아미드 같은 Rho 키나아제 억제제의 사용이 본 발명에 참조 병합된다.
- [0632] [0273] Brown에 의한 미국특허 제6,277,835호에 기재된 대로, 3-히드록시-1,2,4-벤조트리아진 1,4-디옥사이드, 3-아미노-7-트리플루오로메틸-1,2,4-벤조트리아진 1-옥사이드, 3-아미노-7-카르바미-1,2,4-벤조트리아진 1-옥사이드, 7-아세틸-3-아미노-1,2,4-벤조트리아진 1-옥사이드 옥심, 3-아미노-6(7)데실-1,2,4-벤조트리아진 1,4-디옥사이드, 1,2,4-벤조트리아진 디옥사이드, 7-클로로-3-히드록시-1,2,4-벤조트리아진 1,4-디옥사이드, 7-니트로-3-아미노-1,2,4-벤조트리아진 1,4-디옥사이드, 3-(3-N,N-디에틸아미노프로필아미노)-1,2,4-벤조트리아진 1,4-디옥사이드, 7-니트로-3-(2-N,N-디에틸아미노에틸아미노)-1,2,4-벤조트리아진 1,4-디옥사이드, 7-알릴옥시-1,2,4-벤조트리아진 1,4-디옥사이드, 7-(3-N-에틸아세트아미도-2-아세톡시프로폭시) 1,2,4-벤조트리아진 1,4-디옥사이드, 7-니트로-1,2,4-벤조트리아진 1,4-디옥사이드, 3-프로필-1,2,4-벤조트리아진 1,4-디옥사이드, 및 3-(1-히드록시에틸)-1,2,4-벤조트리아진 1,4-디옥사이드 같은 1,2,4-벤조트리아진 옥사이드의 사용이 본 발명에 참조 병합된다.
- [0633] [0274] Firshein의 미국특허 제6,121,245호에 기재된 대로, 알킬글리세롤의 사용이 본 발명에 참조 병합된다.



- [0634] [0275] Mer, Ax1, 또는 Tyro-3 수용체 티로신 키나아제 억제제의 사용은 Graham 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2012/0230991호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 억제제는 모노클로날 항체, 또는 용합 단백질을 포함하는 항체일 수 있다.
- [0635] [0276] ATR 키나아제 억제제의 사용은 Charrier 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2012/0177748호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. ATR 키나아제에 대한 상술한 억제제는 2-아미노-N-페닐-5-(3-피리딜)피리딘-3-카르복사미드, 5-(4-(메틸술포닐)페닐-3-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-아민, 및 5-(1-에틸술포닐-3,6-디히드로-2H-피리딘-4-일)-3-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-아민 같은 치환된 피리딘 화합물이다.
- [0636] [0277] 하나 이상의 Fms 키나아제, Kit 키나아제, MAP4K4 키나아제, TrkA 키나아제, 또는 TrkB 키나아제의 활성을 조절하는 화합물의 사용은 Ibrahim 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2012/0165329호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 화합물은 (6-메톡시-피리딘-3-일메틸)[5-(7H-피롤로 [2,3-d] 피리미딘-5-일메틸)-피리미딘-2-일]-아민, (5-플루오로-2-메톡시-피리딘-3-일메틸)-[5-(7H-피롤로 [2,3-d] 피리미딘-5-일메틸)-피리미딘-2-일]-아민, 및 (5-플루오로-6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-[5-(7H-피롤로 [2,3-d] 피리미딘-5-일메틸)-피리미딘-2-일]-아민을 포함한다. Trk 키나아제, 특히 TrkA를 억제하는 화합물은 Wu 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0301133호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.
- [0637] [0278] 엔독시펜(endoxifen)의 사용은 Ahmad 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제 2012/0164075호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.
- [0638] [0279] mTOR 억제제의 사용은 Burke 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2012/0129881호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 적합한 mTOR 억제제는 40-O-(2-히드록시에틸)라파미신을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 상술한 mTOR 억제제는 Lane에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0301184호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재된 대로 Raf 키나아제 억제제와 함께 이용될 수 있다. Raf 키나아제 억제제도 본 발명에 참조 병합된 Ibrahim 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0286178호에 기재되어 있다; 상술한 화합물은 프로판-1-술포산 {2,4-디플루오로-3-[5-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐]-페닐}-아미드, 프로판-1-술포산 [3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-아미드, 프로판-1-술포산 [3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2-플루오로-페닐]-아미드, N-[3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-2,5-디플루오로-벤젠술포아미드, N-[3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-3-플루오로-벤젠술포아미드, 피롤리딘-1-술포산 [3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-아미드, 및 N,N-디메틸아미노-술포산 [3-(5-시아노-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐)-2,4-디플루오로-페닐]-아미드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 상술한 mTOR 억제제는 또한 Bhagwat 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2009/0274698호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재된 대로 악성 세포에서 pAkt 레벨을 증가시키는 화합물과 함께 사용될 수 있다. pAkt 레벨을 증가시키는 많은 화합물들은 화학치료제, 라파미신의 유사체, 및 다른 제제들을 포함하여 기재되어 있다. mTOR 억제제의 사용도 Jin 등의 미국특허 제8,268,819호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 mTOR 억제제는 헥사히드로옥사지놉테린 화합물이다.
- [0639] [0280] Mnk1a 키나아제, Mnk1b 키나아제, Mnk2a 키나아제, 또는 Mnk2b 키나아제에 대한 억제제의 사용은 Austen 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2012/0128686호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 화합물은 티에노피리미딘을 포함한다. 하나 이상의 상술한 키나아제에 대한 추가적인 티에노피리미딘 억제제는 Heckel 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제 2011/0212103호 및 Lehmann-Lintz 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0212102호에 기재되어 있고, 모두 본 발명에 참조 병합된다.
- [0640] [0281] 피루베이트 키나아제 M2에 대한 조절제(modulator)의 사용은 Salituro 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2012/0122885호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 피루베이트 키나아제 M2의 적합한 조절제는 1-(3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(3,5-디메틸페닐)-1H-이미다졸-5-술포아미드; 1-(3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(5-메톡시페닐)-1H-이미다졸-5-술포아미드; 및 N-(4-메톡시페닐)-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-H-이미다졸-5-술포아미드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0641] [0282] 포스포이노시타이드 3-키나아제에 대한 조절제의 사용은 Ren 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제 2012/0122838호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 포스포이노시타이드 3-키나아제 억제제는 또한 Lamb 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0209420호(본 발명에 참조 병합됨) 및 Buhr 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2009/0209340호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 억제제는 피리도피리미돈

(pyridopyrimidones)을 포함한다. 포스포이노시타이드 3-키나아제 억제제는 또한 Blaquiere 등의 미국특허 제 8,242,104호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 억제제는 벤조사제핀(benzoxazepines)을 포함한다. 포스포이노시타이드 3-키나아제 억제제는 또한 Ren 등의 미국특허 제8,193,182호에 기재되어 있다; 상술한 억제제는 이소퀴놀린-1(2H)-온을 포함한다. 포스포이노시타이드 3-키나아제 억제제는 또한 Do 등의 미국특허 제 7,928,428호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 억제제는 벤조피란 및 벤조사제핀을 포함한다.

[0642] [0283] 시스테인 프로테아제 억제제의 사용은 Cao 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2012/0114765호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 적합한 시스테인 프로테아제 억제제는 1-[5-(2,4-디클로로페닐술파닐)-4-니트로-2-티에닐]에탄온, 1-[5-(2,4-디플루오로페닐술파닐)-4-니트로-2-티에닐]에탄온, 및 1-{4-니트로-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐술파닐]-2-티에닐}에탄온을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0643] [0284] 펜포르민 사용은 Thompson 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2012/0114676호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0644] [0285] 신드비스게 바이러스 벡터의 사용은 Meruelo 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0318430호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 벡터는 더 높은 레벨의 고친화도 라미닌 수용체를 발현하는 고품종 양에 결합할 수 있다.

[0645] [0286] Smac의 모방체로서 기능하고 세포자멸사를 촉진하는 IAPs를 억제하는 펩티도미메틱의 사용은 Condon 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0305777호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0646] [0287] 핵전달 조절제, 특히 Crm1 억제제의 사용은 Shacham 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제 2011/0275607호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 Crm1 억제제는 (Z)-3-[3-(3-클로로페닐)[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 에틸 에스테르, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 에틸 에스테르, (Z)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 이소프로필 에스테르, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 이소프로필 에스테르, (Z)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 *t*-부틸 에스테르, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴산 *t*-부틸 에스테르, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-N-페닐-아크릴아미드, (E)-N-(2-클로로페닐)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴아미드, (4-[(E)-3-[3-(3-클로로페닐)[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴로일아미노]-페닐)-카르바산 *t*-부틸 에스테르, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-N-(4-메톡시페닐)-아크릴아미드, (E)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-N-메틸-N-페닐-아크릴아미드, 및 (E)-N-(4-아미노페닐)-3-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-트리아졸-1-일]-아크릴아미드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0647] [0288] 티로신 키나아제 억제제의 사용은 티로신 키나아제의 트리메톡시페닐 억제제에 관한 Zhang 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0206661호, 및 티로신 키나아제의 퀴놀린 억제제에 관한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0195066호에 기재되어 있으며, 모두 본 발명에 참조 병합된다. 티로신 키나아제 억제제의 사용은 또한 티로신 키나아제의 아미노피리딘 억제제에 관한 Zhang 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/053968호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 티로신 키나아제 억제제의 사용은 또한 티로신 키나아제의 인다졸 억제제에 관한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0291025호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 티로신 키나아제 억제제의 사용은 또한 Ren 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0190749호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 티로신 키나아제 억제제는 벤조사졸 화합물이다; 이러한 클래스의 화합물은 또한 mTOR 및 포스포이노시타이드 3-키나아제 같은 지질 키나아제를 억제할 수 있다. 티로신 키나아제 억제제의 사용은 또한 Lajeunesse 등에 의한 미국특허 제8,242,270호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 티로신 키나아제 억제제는 2-아미노티아졸-5-아로마틱 카르복사미드이다.

[0648] [0289] 산 세라미다제 억제제 및 콜린 키나아제 억제제의 사용은 Ramirez de Molina 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0256241호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0649] [0290] 항CS1 항체의 사용은 Afar에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0165154호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0650] [0291] 단백질 키나아제 CK2 억제제의 사용은 Haddach 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0152240호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 단백질 키나아제 CK2 억제제는 피라졸로피리미딘을 포함한다. 트리시클릭 화합물을 포함하는 추가적인 단백질 키나아제 CK2 억제제는 Haddach 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제 2011/0071136호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 단백질 키나아제 CK2 억제제는 Pim 키



나아제 또는 다른 키나아제를 억제할 수도 있다. 헤테로사이클-치환된 락탐을 포함하는 추가적인 단백질 키나아제 CK2 억제제는 또한 Haddach 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0071115호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 단백질 키나아제 CK2 억제제는 Pim 키나아제 또는 다른 키나아제를 억제할 수도 있다.

[0651] [0292] 항구아닐릴 사이클라제 C (GCC) 항체는 사용은 Nam 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0110936호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0652] [0293] 히스톤 데아세틸라제 억제제의 사용은 Thaler 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제 2011/0105474호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 히스톤 데아세틸라제 억제제는 (E)-N-히드록시-3-(4-[(E)-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-페닐)-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-(3-[(E)-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-페닐)-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-(3-[(E)-3-옥소-3-(4-페닐-피페라진-1-일)-프로페닐]-페닐)-아크릴아미드; (E)-3-[3-((E)-3-[1,4']-바이피페리디닐-1'-일-3-옥소-프로페닐)-페닐]-N-히드록시-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-(3-[(E)-3-옥소-3-(시스-3,4,5-트리메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-페닐)-아크릴아미드; (E)-3-[3-[(E)-3-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자-바이시클로[2.2.1]헵트-2-일)-3-옥소-프로페닐]-페닐]-N-히드록시-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-(4-[(E)-3-옥소-3-(4-페닐-피페라진-1-일)-프로페닐]-페닐)-아크릴아미드; (E)-3-[4-((E)-3-[1,4']-바이피페리디닐-1'-일-3-옥소-프로페닐)-페닐]-N-히드록시-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-(4-[(E)-3-옥소-3-(시스-3,4,5-트리메틸-피페라진-1-일)-프로페닐]-페닐)-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-(4-[(E)-3-옥소-3-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자-바이시클로[2.2.1]헵트-2-일)-프로페닐]-페닐)-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-(5-[(E)-3-옥소-3-(4-페닐-피페라진-1-일)-프로페닐]-피리딘-2-일)-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-(5-[(E)-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-피리딘-2-일)-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-(6-[(E)-3-옥소-3-(4-페닐-피페라진-1-일)-프로페닐]-피리딘-2-일)-아크릴아미드; (E)-N-히드록시-3-(6-[(E)-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-피리딘-2-일)-아크릴아미드; (E)-3-(6-[(E)-3-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-피리딘-2-일)-N-히드록시-아크릴아미드; (E)-3-(6-[(E)-3-(4-벤조일-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-피리딘-2-일)-N-히드록시-아크릴아미드 히드로클로라이드; (E)-3-(6-[(E)-3-[4-(2-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-피리딘-2-일)-N-히드록시-아크릴아미드 히드로클로라이드; (E)-N-히드록시-3-(6-[(E)-3-옥소-3-(4-페닐-피페라진-1-일)-프로페닐]-피리딘-2-일)-아크릴아미드 히드로클로라이드; (E)-N-히드록시-3-(6-[(E)-3-옥소-3-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-프로페닐]-피리딘-2-일)-아크릴아미드 히드로클로라이드; (E)-3-(6-[(E)-3-[4-(4-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-피리딘-2-일)-N-히드록시-아크릴아미드 히드로클로라이드; 및 (E)-3-(6-[(E)-3-(4-벤질-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-피리딘-2-일)-N-히드록시-아크릴아미드 히드로클로라이드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 스피로시클릭 유도체를 포함하는 추가적인 히스톤 데아세틸라제 억제제는 Varasi 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/039840호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 히스톤 데아세틸라제 억제제의 전구약물은 Miller 등의 미국특허 제 8,227,636호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 히스톤 데아세틸라제 억제제는 Kozikowski 등의 미국특허 제8,222,451호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 이중치환된(disubstituted) 아닐린 화합물을 포함하는 히스톤 데아세틸라제 억제제도 Heidebrecht 등의 미국특허 제 8,119,685호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 아릴-융합된 스피로시클릭 화합물을 포함하는 히스톤 데아세틸라제 억제제도 Hamblett 등의 미국특허 제 8,119,852호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0653] [0294] 칸나비노이드의 사용은 Velasco Diez 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0086113호(본 발명에 참조 병합됨)에 개시되어 있다. 적합한 칸나비노이드는 테트라히드로칸나비놀 및 칸나비디올을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0654] [0295] 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 수용체 작용제의 사용은 Karasik 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0046071호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 적합한 GLP-1 수용체 아고니스트는 엑센딘(exendin)-4이다.

[0655] [0296] 항세포자멸사성 단백질 Bcl-2 또는 Bcl-xL에 대한 억제제 사용은 Martin 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2011/0021440호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0656] [0297] Stat3 경로 억제제의 사용은 Li 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0310503호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 Stat3 경로 억제제는 2-(1-히드록시에틸)-나프토[2,3-b]퓨란-4,9-디온, 2-아세틸-7-클로로-나프토[2,3-b]퓨란-4,9-디온, 2-아세틸-7-플루오로-나프토[2,3-b]퓨란-4,9-디온, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-디온, 및 2-에틸-나프토[2,3-b]퓨란-4,9-디온을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0657] [0298] 폴로-유사 키나아제 1 (Plk1)에 대한 억제제 사용은 Stengel 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제

2010/0278833호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 억제제는 5-(6-클로로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 5-(1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 5-(3H-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일)-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 1-(5-카르바모일-4-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)-2-티에닐)-N-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복사미드, 1-(5-카르바모일-4-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)-2-티에닐)-N-(2-모르폴린-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복사미드, 5-{6-[디에틸아미노)메틸]-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일}-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 5-{6-[(시클로프로필아미노)메틸]-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일}-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 5-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일}-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드, 및 5-{6-(히드록시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일}-3-([2-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)티오펜-2-카르복사미드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 티오펜-이미다조피리딘을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0658]

**[0299]** GBPARI 활성화제의 사용은 Arista 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0261758호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 GBPARI 활성화제는 헤테로시클릭 아미드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 상술한 화합물은 N-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-N-나프탈렌-2-일메틸-이소니코틴아미드, (3,5-디클로로페닐)-N-(2-메톡시벤질)-3-메틸-이소니코틴아미드, 3-메틸-N-페닐-N-피리딘-3-일메틸-이소니코틴아미드, N-나프탈렌-2-일메틸-1-옥시-N-페닐-이소니코틴아미드, N-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-N-(2-트리플루오로메톡시벤질)-이소니코틴아미드, 4-메틸-옥사졸-5-카르복실산 벤질-페닐아미드, N-벤질-N-페닐이소니코틴아미드, N-벤질-N-*p*-톨릴리소니코틴아미드, N-벤질-2-플루오로-N-페닐이소니코틴아미드, N-벤질-3,5-디클로로-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-2-클로로-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-2-클로로-6-메틸-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-3-메틸-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-3-클로로-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-2,5-디클로로-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-2-메틸-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-2-시아노-N-페닐-이소니코틴아미드, N-벤질-N-펜에틸-이소니코틴아미드, N-벤질-N-(2-플루오로메톡시-페닐)-이소니코틴아미드, 및 N-벤질-N-(4-클로로페닐)-이소니코틴아미드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 추가적인 GBPARI 활성화제는 피리다진, 피리딘, 및 피란 유도체를 포함하는 Arista에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0048579호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0659]

**[0300]** 세린-쓰레오닌 단백질 키나아제 및 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 활성화에 대한 조절제의 사용은 Chua 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2009/0105233호 및 Drygin 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0173013호에 기재되어 있고, 모두 본 발명에 참조 병합된다. 세린-쓰레오닌 단백질 키나아제는 CK2, CK2알파2, Pim-1, CDK1/cyclinB, c-RAF, Mer, MELK, DYRK2, Flt3, Flt3 (D835Y), Flt4, HIPK3, HIPK2, 및 ZIPK을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0660]

**[0301]** 탁산의 사용은 Singh 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0166872호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 탁산은 파클리탁셀 또는 도시탁셀을 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0661]

**[0302]** 디히드로폴레이트 리덕타제에 대한 억제제 사용은 Gant 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0150896호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 디히드로폴레이트 리덕타제에 대한 상술한 억제제는 디아미노퀴나졸린을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0662]

**[0303]** 아로마타제에 대한 억제제의 사용은 Gant 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0111901호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 아로마타제 억제제는 트리아졸을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0663]

**[0304]** 벤즈이미다졸계 항신생물질 약물의 사용은 Goh 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0098691호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 벤즈이미다졸계 항신생물 약물은 (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소프로필-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부틸-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2-메틸술팜닐-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-에톡시메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소부틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부틸-1-(2-디메틸아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부-3-티닐-1-

(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부-3-테닐-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부-3-테닐-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-부-3-티닐1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (E)-3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-에톡시메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-N-히드록시-3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-아크릴아미드, (E)-3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-헥-3-세닐-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-시클로헥실-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-바이지클로[2.2.1]헵트-5-en-2-일-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-헥-3-세닐-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-헥-3-세닐-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-헥-3-세닐-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[2-헥-3-세닐-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥-3-세닐-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-N-히드록시-3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-아크릴아미드, (E)-3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, (E)-3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드, 및 (E)-N-히드록시-3-[2-이소부틸-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-아크릴아미드를 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0664]

**[0305]** 06-메틸구아닌-DNA-메틸트랜스퍼라제 (MGMT) 억제제의 사용은 Liu 등에 의한 미국특허 출원 제 2010/0093647호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 적합한 MGMT 억제제는 0<sup>6</sup>-벤질구아닌, 0<sup>6</sup>-플루오로 피리딘메틸구아닌, 0<sup>6</sup>-3-요오도벤질 구아닌, 0<sup>6</sup>-4-브로모페닐구아닌, 0<sup>6</sup>-5-요오도페닐구아닌 0<sup>6</sup>-벤질-8-옥소구아닌, 0<sup>6</sup>-(*p*-클로로벤질)구아닌, 0<sup>6</sup>-(*p*-메틸벤질)구아닌, 0<sup>6</sup>-(*p*-브로모벤질)구아닌, 0<sup>6</sup>-(*p*-이소프로필벤질)구아닌, 0<sup>6</sup>-(3,5-디메틸벤질)구아닌, 0<sup>6</sup>-(*p*-*n*-부틸벤질)구아닌, 0<sup>6</sup>-(*p*-히드록시메틸벤질)구아닌, 0<sup>6</sup>-벤질하이포잔틴, N<sup>2</sup>-아세틸-0<sup>6</sup>-벤질구아닌, N<sup>2</sup>-아세틸-0<sup>6</sup>-벤질-8-옥소-구아닌, 2-아미노-6-(*p*-메틸-벤질-티오)퓨린, 2-아미노-6-(벤질옥시)-9-[(에톡시카르보닐)메틸]퓨린, 2-아미노-6-(벤질옥시)-9-(피발로일옥시메틸)퓨린, 2-아미노-6-(벤질-티오)퓨린, 0<sup>6</sup>-벤질-7,8-디히드로-8-옥소구아닌, 2,4,5-트리아미노-6-벤질옥시프리미딘, 0<sup>6</sup>-벤질-9-[(3-옥소-5알파-안드로스탄-17베타-일옥시카르보닐메틸)구아닌, 0<sup>6</sup>-벤질-9-[(3-옥소-4-안드로스텐-17베타-일옥시카르보닐)메틸(구아닌, 8-아미노-0<sup>6</sup>-벤질구아닌 (8-아미노-BG), 2,4-디아미노-6-벤질옥시-5-니트로소피리미딘, 2,4-디아미노-6-벤질옥시-5-니트로피리미딘, 및 2-아미노-4-벤질옥시-5-니트로피리미딘을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0665]

**[0306]** CCR9 억제제의 사용은 Lehr 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0075963호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 CCR9 억제제는 벤질술폰닐인돌을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0666]

**[0307]** 산 스펙고미엘리나제 억제제의 사용은 Baumann 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0022482호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 전형적으로, 상술한 화합물은 바이페닐 유도체이다.

[0667]

**[0308]** 펩티도미메틱 마크로사이클(macrocycles)의 사용은 Nash 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제 2009/0275519호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0668]

**[0309]** 콜란산(cholanic acid) 아미드의 사용은 Schreiner 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2009/0258847

호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 콜란산 아미드는 치환된 4-(3-히드록시-10,13-히드록시메틸-헥사데카히드로-시클로펜타(a)-페난트렌-17-일)펜타노익산 아미드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0669] [0310] 치환된 옥사자포스포린의 사용은 미국특허 출원 공개공보 제2009/0202540호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 옥사자포스포린은 이포스파미드(iphosphosphamide) 및 시클로포스파미드를 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0670] [0311] 항TWEAK 수용체 항체의 사용은 Culp에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2009/0074762호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. TWEAK 수용체는 중앙 피사 수용체 수퍼패밀리의 멤버이고 많은 고형 종양들의 암 세포의 표면에서 발현한다.

[0671] [0312] ErbB3 결합 단백질의 사용은 Zhang 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2008/0269133호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0672] [0313] 글루타치온 S-트랜스퍼라제-활성화된 (GST-activated) 항신생물 화합물의 사용은 Brown 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2008/0166428호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 선호되는 GST-활성화된 항신생물 화합물은 칸포스파미드(canfosfamide)이다.

[0673] [0314] 치환된 포스포로디아미데이트의 사용은 2-([2-(치환된 아미노)에틸]술폰닐)에틸 N,N,N',N'-테트라키스(2-클로로에틸)-포스포로디아미데이트를 기재하는 Ma 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2008/0125398호(본 발명에 참조 병합됨), 및 2-([2-옥소-2-([피리딘-3-일메틸]아미노)에틸]술폰닐)에틸 N,N,N',N'-테트라키스(2-클로로에틸)포스포로디아미데이트를 기재하는 Lui 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2008/0125397호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 치환된 포스포로디아미데이트의 사용은 또한 술폰닐에틸 및 티오에틸 포스포로디아미데이트를 기재하는 Allen 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2008/0039429호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0674] [0315] MEKK 단백질 키나아제에 대한 억제제의 사용은 Sikorski 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2006/0100226호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 억제제는 2-[3-(3,4-디클로로-벤질아미노)-벤질술폰닐]-4-(3-메톡시-페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-5-카르보니트릴, 2-[3-(3,4-디클로로-벤질아미노)-벤질술폰닐]-4-(3,4-디메톡시-페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-5-카르보니트릴, 및 2-[3-(3,4-디클로로-벤질아미노)-벤질술폰닐]-4-(4-메톡시-3-티오펜-2-일-페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-5-카르보니트릴 같은 2-티오피리미딘온을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0675] [0316] COX-2 억제제의 사용은 Masferrer 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2004/0072889호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 적합한 COX-2 억제제는 셀레콕싯, 파레콕싯, 데라콕싯, 로페콕싯, 에토리콕싯, 발데콕싯, 및 멜록시캄을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0676] [0317] 시메티딘 및 N-아세틸시스테인의 사용은 Weidner에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2003/0158118호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 시메티딘 또는 N-아세틸시스테인의 유도체도 이용될 수 있다.

[0677] [0318] 항IL-6 수용체 항체의 사용은 Nakamura 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2002/0131967호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상기 항체는 인간화된 항체일 수 있다.

[0678] [0319] 항산화제의 사용은 Chinery 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2001/0049349호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 적합한 항산화제는 피롤리딘디티오카르바메이트, 프로부콜 (4,4'-(이소프로필리데네디티오)비스(2,6-디-*t*-부틸페놀), 비타민 C, 비타민 E, 및 6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-카르복실산을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0679] [0320] 튜블린 중합의 이속사졸 억제제의 사용은 Sun 등에 의한 미국특허 제8,269,017호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 적합한 튜블린 중합의 이속사졸 억제제는 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)-이속사졸-4-일]-페닐)아세트아미드 히드로클로라이드; 2-아미노-3-히드록시-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐)프로판아미드 히드로클로라이드; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일]-페닐)프로판아미드; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)-이속사졸-4-일]-페닐)-4-(메틸티오)부탄아미드 히드로클로라이드; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)-이속사졸-4-일]-페닐)부탄아미드; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)-이속사졸-4-일]-페닐)-3-페닐프로판아미드 히드로클로라이드; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)-이속사졸



-4-일)-페닐)-4-메틸펜탄아미드 히드로클로라이드; 2-아미노-N-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로판아미드 히드로클로라이드; 1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-2-메틸-프로필-암모늄 클로라이드; 1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-2-메틸-부틸-암모늄 클로라이드; 2-히드록시-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-프로필-암모늄 클로라이드; 2-(4-히드록시-페닐)-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드; C-(2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일)-C-페닐-메틸-암모늄 클로라이드; 2-(1H-인돌-2-일)-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드; 2-벤조퓨란-2-일-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드; 2-카르복실-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드; 3-카르복실-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-프로필-암모늄 클로라이드; 3-카르바모일-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-프로필-암모늄 클로라이드; 2-카르바모일-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드; 및 2-(3H-이미다졸-4-일)-1-{2-메톡시-5-[5-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-이속사졸-4-일]-페닐카르바모일}-에틸-암모늄 클로라이드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0680] [0321] 피리다진은 PARP 억제제의 사용은 Branca 등에 의한 미국특허 제8,268,827호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 피리다진은 PARP 억제제는 6-{4-플루오로-3-[(3-옥소-4-페닐피페라진-1-일)카르보닐]벤질}-4,5-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다지-1-옴 트리플루오로아세테이트; 6-{3-[(4-시클로헥실-3-옥소피페라진-1-일)카르보닐]-4-플루오로벤질}-4,5-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다지-1-옴 트리플루오로아세테이트; 6-{3-[(4-시클로헥실-3-옥소피페라진-1-일)카르보닐]-4-플루오로벤질}-4,5-디메틸피리다진-3(2H)-온; 6-{4-플루오로-3-[(3-옥소-4-페닐피페라진-1-일)카르보닐]벤질}-4,5-디메틸피리다진-3(2H)-온 히드로클로라이드; 4-에틸-6-{4-플루오로-3-[(3-옥소-4-페닐피페라진-1-일)카르보닐]벤질}피리다진-3(2H)-온 트리플루오로아세테이트; 6-{3-[(4-시클로헥실-3-옥소피페라진-1-일)카르보닐]-4-플루오로벤질}-4-에틸피리다진-3(2H)-온 트리플루오로아세테이트; 3-{4-플루오로-3-[(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)카르보닐]벤질}-4,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다지-1-옴 트리플루오로아세테이트; 3-(4-플루오로-3-{[4-(4-플루오로벤질)-3-옥소피페라진-1-일]카르보닐}벤질)-4,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다지-1-옴트리플루오로아세테이트; 6-(3-{[4-(2-클로로페닐)-3-옥소피페라진-1-일]카르보닐}-4-플루오로벤질)-4,5-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다지-1-옴 트리플루오로아세테이트; 6-(3-{[4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-옥소피페라진-1-일]카르보닐}-4-플루오로벤질)-4,5-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다지-1-옴 트리플루오로아세테이트; 및 6-(3-{[4-(3,4-디플루오로페닐)-3-옥소피페라진-1-일]카르보닐}-4-플루오로벤질)-4,5-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다지-1-옴 트리플루오로아세테이트를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 PARP 억제제는 Moore 등에 의한 미국특허 제8,143,447호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 화합물은 니트로벤즈아미드 유도체를 포함한다.

[0681] [0322] Aurora 단백질 키나아제 억제제의 사용은 Mortimore 등의 미국특허 제8,268,811호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상기 Aurora 단백질 키나아제 억제제는 티아졸 및 피라졸을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. Aurora 단백질 키나아제 억제제의 사용은 또한 Binch 등의 미국특허 제8,129,399호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 Aurora 단백질 키나아제 억제제는 아미노피리딘을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0682] [0323] 전립선-특이 막 항원에 대한 펩타이드 결합 (PSMA)의 사용은 Denmeade 등의 미국특허 제8,258,256호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0683] [0324] CD19 결합제의 사용은 McDonagh 등의 미국특허 제8,242,252호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 CD19 결합제는 항CD19 항체를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0684] [0325] 벤조디아제핀의 사용은 Glick의 미국특허 제8,242,109호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

[0685] [0326] Toll-유사 수용체 (TLR) 작용제의 사용은 Howbert 등의 미국특허 제8,242,106호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 적합한 TLR 작용제는 (1E, 4E)-2-아미노-N,N-디프로필-8-(4-(피롤리딘-1-카르보닐)페닐)-3H-벤조[b]아제핀-4-카르복사미드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0686] [0327] 브릿지형 바이시클릭 술폰아미드의 사용은 Lewis 등의 미국특허 제8,242,103호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.

- [0687] [0328] 표피 성장인자 수용체 (EGFR) 키나아제에 대한 억제제의 사용은 Kuriyan 등의 미국특허 제8,242,080호 (본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 전형적으로, EGFR 키나아제의 상술한 억제제는 비대칭적 활성화 다이며 인터페이스를 타겟팅한다.
- [0688] [0329] 액틴-결합 활성을 가지는 T2 패밀리의 리보뉴클레아제의 사용은 Roiz 등의 미국특허 제8,236,543호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 전형적으로, 상기 리보뉴클레아제는 활성 또는 비활성 리보뉴클레아제 형태(ribonucleolytic form) 중 어느 하나로 액틴에 결합한다.
- [0689] [0330] 미르시논산(myrsinoic acid) A 또는 그의 유사체의 사용은 Lee 등의 미국특허 제8,232,318호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.
- [0690] [0331] 사이클린-의존성 키나아제의 억제제의 사용은 Shipps 등의 미국특허 제8,227,605호에 기재되어 있다; 상술한 억제제는 2-아미노티아졸-4-카르복실릭 아미드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 사이클린-의존성 키나아제의 억제제의 사용은 또한 Mallams 등의 미국특허 제7,700,773호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 억제제는 피라졸로[1,5-a]피리딘, 피라졸로[1,5-c]피리미딘, 및 2H-인다졸 화합물의 4-시아노, 4-아미노, 및 4-아미노메틸 유도체, 및 이미다조[1,2-a]피리딘 및 이미다조[1,5-a]피라진 화합물의 5-시아노, 5-아미노, 및 5-아미노메틸 유도체를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0691] [0332] p53 및 MDM2 간의 상호반응 억제제의 사용은 Wang 등의 미국특허 제8,222,288호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.
- [0692] [0333] 수용체 티로신 키나아제 MET의 억제제의 사용은 Dinsmore 등의 미국특허 제8,222,269호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 수용체 티로신 키나아제 MET의 억제제는 5H-벤조[4,5]시클로헥타[1,2-b]피리딘 유도체를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 수용체 티로신 키나아제 MET의 억제제는 또한 Jewell 등의 미국특허 제8,207,186호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 화합물은 5H-벤조[4,5]시클로헥타[1,2-b]피리딘 유도체를 포함하는 벤조시클로헥타피리딘을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0693] [0334] 라르가졸 또는 라르가졸 유사체의 사용은 Williams 등의 미국특허 제8,217,076호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.
- [0694] [0335] 단백질 키나아제 AKT에 대한 억제제의 사용은 Furuyama 등의 미국특허 제8,207,169호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 억제제는 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4',3':1,6]피리도[2,3-b]피라진을 포함하는 트리아졸로피리도피리딘을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0695] [0336] 2'-플루오로-5-메틸-베타-L-아라비노푸라노실우리딘 또는 L-테옥시티미딘의 사용은 Cheng의 미국특허 제8,207,143호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.
- [0696] [0337] HSP90 활성을 조절하는 화합물의 사용은 Ying 등의 미국특허 제8,188,075호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 화합물은 3-(2-히드록시페닐)-4-(나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-[4-(2-메톡시에톡시)-나프탈렌-1-일]-5-메르캅토포리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2-메틸-4-브로모페닐)-5-메르캅토포리아졸; 3-(3,4-디히드록시페닐)-4-(6-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포리아졸; 3-(3,4-디히드록시페닐)-4-(6-에톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포리아졸; 3-(3,4-디히드록시페닐)-4-(6-프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포리아졸; 3-(2,4-디히드록시-5-에틸-페닐)-4-(5-메톡시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포리아졸; 3-(3,4-디히드록시페닐)-4-(6-이소프로폭시-나프탈렌-1-일)-5-메르캅토포리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,6-디에틸페닐)-5-메르캅토포리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2-메틸-6-에틸페닐)-5-메르캅토포리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,6-디이소프로필페닐)-5-메르캅토포리아졸; 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(1-에틸-인돌-4-일)-5-메르캅토포리아졸; 및 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-5-메르캅토포리아졸을 포함하는 치환된 트리아졸을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0697] [0338] JAK 키나아제 또는 PDK 키나아제에 대한 억제제의 사용은 Guerin 등의 미국특허 제8,183,245호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. JAK 키나아제는 JAK1, JAK2, JAK3, 및 TYK2를 포함한다. 상술한 클래스의 억제제의 적합한 억제제는 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(6-피페라진-1-일피라진-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-[6-(피페리딘-4-일옥시)피라진-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 3-[6-(시클로헥실옥시)피라진-2-일]-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘; N-메틸-6-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-N-피페리딘-4-일피라진-2-아민; 3-[6-(피페리딘-4-일옥시)피라진-2-일]-5-(1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 3-[6-[(3R)-피페리딘-3-일옥시]피라진-2-일]-5-(1H-피라졸-4-일)-

1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 및 3-(6-[(3S)-피페리딘-3-일옥시]피라진-2-일)-5-(1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0698] [0339] 포스포디에스테라제 타입 IV (PDE4)에 대한 억제제의 사용은 Muller 등의 미국특허 제8,158,672호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. PDE4의 억제제는 플루오로알콕시-치환된 1,3-디히드로이소인돌릴 화합물을 포함한다.
- [0699] [0340] c-Met 원발암유전자(proto-oncogene) 수용체 티로신 키나아제에 대한 억제제의 사용은 Zhuo 등의 미국특허 제8,143,251호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 억제제는 [1,2,4]트리아졸로[4,3-b][1,2,4]트리아진을 포함하는 트리아졸로트리아진을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. c-Met 원발암유전자 수용체 티로신 키나아제의 억제제는 또한 Cui 등의 미국특허 제8,106,197호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 억제제는 아미노헤테로아릴 화합물을 포함한다.
- [0700] [0341] 인돌아민 2,3-디옥시게나제에 대한 억제제의 사용은 Combs 등의 미국특허 제8,088,803호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다; 상술한 억제제는 1,2,5-옥사디아졸 유도체를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0701] [0342] ATDC (TRIM29) 발현을 억제하는 약물의 사용은 Simeone 등의 미국특허 제8,088,749호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 약물은 RNA 간섭을 통해 기능하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0702] [0343] 공활성화제 펩타이드를 이용한 핵 수용체의 상호작용의 프로테오미메틱 억제제의 사용은 Hamilton 등의 미국특허 제8,084,471호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 억제제는 2,3',3''-트리치환된 테르페닐을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0703] [0344] XIAP 패밀리 단백질의 길항제의 사용은 Chen 등의 미국특허 제7,910,621호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 길항제는 엠벨린(embellin)을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0704] [0345] 종양-표적화 수퍼 항원의 사용은 Hedlund 등의 미국특허 제7,763,253호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다.
- [0705] [0346] Pim 키나아제의 억제제의 사용은 Bearss 등의 미국특허 제7,750,007호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 억제제는 이미다조[1,2-b]피리다진 및 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0706] [0347] CHK1 또는 CHK2 키나아제에 대한 억제제의 사용은 Tepe의 미국특허 제7,732,436호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 억제제는 인돌로아제핀 및 이의 산 아민 염을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0707] [0348] 안지오프로에틴-유사 4 단백질의 억제제의 사용은 Gerber 등의 미국특허 제7,740,846호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 억제제는 모노클로날 항체를 포함하는 항체를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0708] [0349] Smo에 대한 억제제의 사용은 Balkovec 등의 미국특허 제7,691,997호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. Smo, 또는 Smoothened는 헤지호그(hedgehog) 단백질에 의한 시그널링의 매개인자이다. 적합한 억제제는 5-(1,1-디플루오로에틸)-3-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로[2.2.2]옥-1-틸)-1,2,4-옥사디아졸; 5-(3,3-디플루오로시클로부틸)-3-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로[2.2.2]옥-1-틸)-1,2,4-옥사디아졸; 5-(1-플루오로-1-메틸에틸)-3-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로[2.2.2]옥-1-틸)-1,2,4-옥사디아졸; 2-(1,1-디플루오로에틸)-5-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로[2.2.2]옥-1-틸)-1,3,4-옥사디아졸; 2-(3,3-디플루오로시클로부틸)-5-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로[2.2.2]옥-1-틸)-1,3,4-옥사디아졸; 및 2-(1-플루오로-1-메틸에틸)-5-(4-{4-메틸-5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}바이시클로[2.2.2]옥-1-틸)-1,3,4-옥사디아졸을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0709] [0350] 니코틴 아세틸콜린 수용체 길항제의 사용은 Cooke 등의 미국특허 제7,652,038호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 니코틴 아세틸콜린 수용체 길항제는 메카밀아민, 헥사메토늄, 디히드로-β-에리트로이딘, d-투보쿠라린(tubocurarine), 펌피딘(pempidine), 클로리손다민(chlorisondamine), 에리소딘, 트리메타판 캄실레이트, 펜톨리늄, 분가로톡신, 숙시닐콜린, 테트라에틸암모늄, 트리메타판 클로리손다민, 및 트리메티디늄을

포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0710] [0351] 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제의 사용은 Zhu 등의 미국특허 제7,557,107호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제는 트리시클릭 화합물을 포함한다.
- [0711] [0352] 아데노신 A3 수용체 길항제의 사용은 Leung 등의 미국특허 제6,326,390호(본 발명에 참조 병합됨)에 기재되어 있다. 상술한 아데노신 A3 수용체 길항제는 트리시클릭 비-크산틴 길항제 및 트리아졸로퀴나졸린을 포함한다.
- [0712] [0353] Atadja 등에 의한 미국특허 출원 공개공보 제2010/0069458호(본 발명에 참조 병합됨)는 상술한 대로 알킬화 핵시톨 유도체와 함께 이용될 수 있는 하기의 추가적인 치료제의 용도를 개시한다:
- [0713] (1) 베나제프릴, 에나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 페린도프릴 및 트란돌라프릴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 ACE 억제제;
- [0714] (2) 5-요오도투베리시딘을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 아데노신 키나아제 억제제;
- [0715] (3) 미토탄을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 부신 피질 길항제;
- [0716] (4) 데구엘린 및 1,5-디히드로-5-메틸-1-베타-D-리보푸라노실-1,4,5,6,8-펜타아자세나프틸렌(pentaazaacenaphthylen)-3-아민을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 AKT 경로 억제제 (단백질 키나아제 B 억제제);
- [0717] (5) 푸마길린, 쉬코닌(Shikonin), 트라닐라스트, 우르솔릭산; 수라민; 탈리도마이드, 레날리도마이드; 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-메틸아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-아닐리노-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-벤질아미노-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-메톡시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-벤질옥시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-메톡시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(2-메톡시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-트리플루오로메틸아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-플루오로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-히드록시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-히드록시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-아미노아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3,4-디클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-브로모아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-클로로-4-메톡시아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(4-시아노아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 1-(3-메틸아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진, 및 Bold 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 제WO 98/035958호(본 발명에 전문으로 참조 병합됨)에 개시된 다른 프탈라진을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 프탈라진, 1-(3,5-디메틸아닐리노)-4-(피리딘-4-일메틸)-이소퀴놀린을 포함하는 Altmann 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 제WO 00/09495호(본 발명에 전문으로 참조 병합됨)에 개시된 이소퀴놀린; E-1-(3-메틸아닐리노)-4-[(2-(피리딘-3-일)비닐)프탈라진, Z-1-(3-메틸아닐리노)-4-[(2-(피리딘-3-일)비닐)프탈라진, 1-(3-메틸아닐리노)-4-[(2-(피리딘-3-일)에틸)프탈라진, 1-(3-메틸아닐리노)-4-[(2-(피리딘-4-일)비닐)프탈라진, 1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐리노)-4-[(2-(피리딘-3-일)에틸)프탈라진, 1-(4-클로로아닐리노)-4-[(2-(피리딘-3-일)에틸)프탈라진, 1-(3-클로로벤질아미노)-4-[(2-(피리딘-3-일)에틸)프탈라진, 1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐리노)-4-[3-(피리딘-3-일)프로필]프탈라진, 1-(4-클로로아닐리노)-4-[3-(피리딘-3-일)프로필]프탈라진, 1-(3-클로로-5-트리플루오로메틸아닐리노)-4-[3-(피리딘-3-일)프로필]프탈라진, 및 1-(4-3차-부틸아닐리노)-4-[3-(피리딘-3-일)프로필]프탈라진을 포함하는 Bold 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 제WO 00/59509호에 개시된 프탈라진; 및 모노클로날 항체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 혈관신생(angiogenesis) 억제제;
- [0718] (6) 아네코르타베(anecortave), 트리암시놀론, 히드로코르티손, 11알파-에피히드로코티솔, 코르텍솔론, 17알파-히드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 테스옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론, 및 텍사메타손을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 혈관신생 스테로이드;
- [0719] (7) 닐루타미드(nilutamide) 및 비칼루타미드(bicalutamide)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 항안드로젠;
- [0720] (8) 토레미펜, 레트로졸, 테스톨락톤, 아나스트로졸, 비칼루타미드, 플루타미드, 엑세메스탄(exemestane), 타목시펜, 풀베스트란트, 및 랄록시펜을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 항에스트로젠;
- [0721] (9) 갈륨(III) 니트레이트 수화물 및 파미드로네이트 디소듐을 포함하지만, 이에 한정되지 않



는 항고칼슘혈증 약물;

- [0722] (10) 2-[[3-(2,3-디클로로페녹시)프로필]아미노]-에탄올, 감보그산, 엠벨린, 및 3산화 비소를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 세포자멸사 유도인자;
- [0723] (11) 발사르탄을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 ATI 수용체 길항제;
- [0724] (12) 비누클레인 2를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 aurora 키나아제 억제제;
- [0725] (13) (a) 아타메스탄, 엑세메스탄, 및 포르메스탄을 포함하는 스테로이드; 및 (b) 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스톨락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸, 및 레트로졸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 비-스테로이드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 아로마타제 억제제;
- [0726] (14) 에트리돈산(etridonic acid), 클로드론산(clodronic acid), 틸루드론산(tiludronic acid), 알렌드론산(alendronic acid), 이반드론산(ibandronic acid), 리세드론산(risedronic acid), 및 졸레드론산(zoledronic acid)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 비스포스포네이트;
- [0727] (15) 테레산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 Bruton's 티로신 키나아제 억제제;
- [0728] (16) 시페르메트린, 델타메트린, 펜발레레이트(fenvalerate), 및 티르포스틴 8을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 칼시뉴린 억제제;
- [0729] (17) 5-이소퀴놀린술폰산 4-[(2S)-2-[(5-이소퀴놀리닐술폰)메틸아미노]-3-옥소-3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로필]페닐 에스테르, 및 N-[2-[[[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]메틸]아미노]메틸]페닐]-N-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-벤젠술폰아미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 CaM 키나아제 II 억제제;
- [0730] (18) [[2-(4-브로모페녹시)-5-니트로페닐]히드록시메틸]-포스포산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 CD45 티로신 포스파타제 억제제;
- [0731] (19) 2,3-비스[(2-히드로이에틸)티오]-1,4-나프탈렌디온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 CDC25 포스파타제 억제제;
- [0732] (20) 테브로모히메니알디신을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 CHK 키나아제 억제제;
- [0733] (21) 단백질 또는 지질 키나아제 활성; 또는 단백질 또는 지질 포스파타제 활성을 타겟팅/감소시키는 화합물; 또는
- [0734] (a) [6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘피리미딘-4-일]-(R)-1-페닐-에틸)-아민 (AEE788로 알려짐), BAY 43-9006을 포함하는 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체; 및 (4-3차-부틸-페닐)-94-피리딘-4-일메틸-이소퀴놀린-1-일)-아민 같은 PCT 특허출원 공개공보 제WO 00/09495호에 개시된 이소퀴놀린 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 혈관내피성장인자 수용체(VEGFR) 또는 혈관내피성장인자(VEGF)의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- [0735] (b) N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예컨대, 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 혈소판유래성장인자-수용체(PDGFR)의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- [0736] (c) 섬유아세포 성장인자-수용체(FGFR)의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- [0737] (d) 4-아미노-5-페닐-7-시클로부틸-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체의 WO 02/092599에 개시된 화합물 및 이의 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 인슐린-유사 성장인자 수용체 1(IGF-1R)의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- [0738] (e) Trk 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- [0739] (f) Ax1 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- [0740] (g) c-Met 수용체의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;

- [0741] (h) Ret 수용체 티로신 키나아제의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- [0742] (i) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나아제의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- [0743] (j) 이마티닙을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 C-kit 수용체 티로신 키나아제의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- [0744] (k) 이마티닙, 6-(2,6-디클로로페닐)-2-[(4-플루오로-3-메틸페닐)아미노]-8-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (PD180970), 메틸-4-[N-(2',5'-디히드록시벤질)아미노]벤조에이트 (티르포스틴 AG957), 4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노]벤조산 트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]텍-1-일 에스테르 (아다포스틴 또는 NSC 680410), 6-(2,6-디클로로페닐)-8-메틸-2-(3-메틸술팜닐아닐리노)피리도[2,3-d]피리미딘-7-온 (PD173955), 및 데사티닙을 포함하지만 이에 한정되지 않는 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체 같은 c-Ab1 패밀리의 멤버들 및 이들 유전자-융합 산물, 예를 들어 BCR-Ab1 키나아제의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- [0745] (l) 단백질 키나아제 C (PKC)의 멤버들 및 세린/쓰레오닌 키나아제의 Raf 패밀리의 멤버들, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK 및 Ras/MAPK 패밀리의 멤버들, 또는 PI(3) 키나아제 패밀리의 멤버들, 또는 PI(3)-키나아제-관련 키나아제 패밀리의 멤버들, 및/또는 사이클린-의존성 키나아제 패밀리의 (CDK)의 멤버들의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물 및 특히 미도스타우린 같은 미국특허 제5,093,330호에 개시된 스타우로스포린 유도체들이지만 이에 한정되는 것은 아니다; 추가적인 화합물의 예들은, 예컨대 UCN-01; 사핀골, 소라페닙, 브리오스타틴 1; 페리포신; 일모포신; 3-[3-[2,5-디히드로-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-1-일]프로필 카르바미도티오산 에스테르 (RO 318220), 3-[(8S)-8-[(디메틸아미노)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-10-일]-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1H-피롤-2,5-디온 (RO 320432), 12-(2-시아노에틸)-6,7,12,13-테트라히드로-13-메틸-5-옥소-5H-인돌[2,3-a]피롤로[3,4-c]카르바졸 (GO 6976); 이시스(Isis) 3521; (S)-13-[(디메틸아미노)메틸]-10,11,14,15-테트라히드로-4,9:16, 21-디메테노-1H, 13H-디벤조[e,k]피롤로[3,4-h][1,4,13]옥사디아자시클로헥사데센-1,3(2H)-디온 (LY333531), LY379196; PCT 특허출원 공개공보 제WO 00/09495호에 개시된 화합물들 같은 이소퀴놀린 화합물; 티피파르닙 및 로나파르닙을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 파르네실트랜스퍼라제 억제제; 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드 (PD184352); 및 QAN697, PI3K 억제제를 포함한다;
- [0746] (m) 이마티닙 메실레이트, 티르포스틴, 피리미딜아미노벤즈아미드 및 이의 유도체 같지만, 이에 한정되지 않는 단백질-티로신 키나아제의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물; 티르포스틴은 종게는 저분자량 ( $M_r < 1500$ ) 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 특이적으로는 벤질리덴말로티르틸 클래스 또는 S-아릴벤젠말로니릴 또는 이중 기질(bisubstrate) 퀴놀린 클래스의 화합물로부터 선택되거나, 보다 특이적으로는 티르포스틴 A23/RG-50810, 티르포스틴 AG 99, 티르포스틴 AG 213, 티르포스틴 AG 1748, 티르포스틴 AG 490, 티르포스틴 B44, 티르포스틴 B44 (+) 광학이성질체, 티르포스틴 AG 555, AG 494, 티르포스틴 AG 556; 티르포스틴 AG957, 및 아다포스틴 (4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노)-벤조산 아다만틸 에스테르 또는 NSC 680410)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어떠한 화합물이다;
- [0747] (n) (R)-6-(4-히드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)-아미노]-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 같은 Traxler 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 제WO 97/02266호, Zimmermann에 의한 유럽 특허출원 공개공보 제EP 0564409호, Zimmermann 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 제WO 99/03854호, Barker 등에 의한 유럽 특허출원 공개공보 제EP 0520722호, Barker 등에 의한 유럽 특허출원 공개공보 제EP 0566226호, Wissner 등에 의한 유럽 특허출원 공개공보 EP 0787722, Arnold 등에 의한 유럽 특허출원 공개공보 EP 0837063, Schnur 등에 의한 미국특허 제5,747,498호, McMahon 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 WO 98/10767, Barker에 의한 PCT 특허출원 공개공보 WO 97/30034, Schnur에 의한 PCT 특허출원 공개공보 WO 97/49688, Bridges 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 WO 97/38983, N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민 (CP 358774 또는 엘로티닙)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 Schnur 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 WO 96/30347, N-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (게피티닙)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 Gibson 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 WO 96/33980; 및 화합물 6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린 (ZM105180)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 Barker 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 WO 95/03283; 트라스투주맵 및 세톡시막을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 모노클로날 항체; 및 카네르티닙(canertinib), 펠리

티닙, 라파티닙, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 작은 분자 억제제를 개시하고 있는 Bold 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 WO 03/013541에 일반적 및 특이적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체이지만, 이에 한정되지 않는 수용체 티로신 키나아제의 표적 성장인자 패밀리(호모다이머 또는 헤테로다이머로서의 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4)의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물

[0748] 을 포함하지만 이에 한정되지 않는 단백질 티로신 키나아제 및/또는 세린 및/또는 쓰레오닌 키나아제 억제제 또는 지질 키나아제 억제제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 항혈관신생 화합물;

[0749] (22) 오카다산(okadaic acid) 또는 이의 유도체이지만, 이에 한정되지 않는 포스파타제 1, 포스파타제 2A, PTEN 또는 CDC25의 억제제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;

[0750] (23) 레티노산, 알파-토코페롤, 감마-토코페롤, d-토코페롤, 알파-토코트리엔올, 감마토코트리엔올, 및 d-토코트리엔올을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 세포 분화 과정을 유도하는 화합물;

[0751] (24) 3-(3,5-디브로모-4-히드록시벤질리덴)-5-요오도-1,3-디히드로인돌-2-온 및 3-(디메틸아미노)-N-[3-[(4-히드록시벤조일)아미노]-4-메틸페닐]-벤즈아미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 cRAF 키나아제 억제제;

[0752] (25) N9-이소프로필-올로뮤신(olomoucine); 푸르발라놀 B, 로아스코비틴, 켄파울론(kenpaulone), 및 푸르발라놀 A를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 사이클린 의존성 키나아제 억제제;

[0753] (26) N-[(1S)-3-플루오로-2-옥소-1-(2-페닐)에틸]프로필]아미노]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]-4-모르폴린카르복사미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 시스테인 프로테아제 억제제;

[0754] (27) 플리카미신 및 닥티노미신을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 DNA 인터칼레이터 (intercalators);

[0755] (28) 블레오미신을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 DNA 가닥 파괴제(strand breakers);

[0756] (29) N-((3,3,3-트리플루오로-2-트리플루오로메틸)프로피오닐)술파닐아미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 E3 리가제 억제제;

[0757] (30) FTY720를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 EDG 결합제(binders);

[0758] (31) 류프롤리드 및 메게스트롤(megestrol) 아세테이트를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 내분비 호르몬;

[0759] (32) 알파-히드록시파르네실포스폰산, 2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-아미노-3-메르캅토프로필]아미노]-3-메틸펜틸]옥시]-1-옥소-3-페닐프로필]아미노]-4-(메틸술포닐)-1-메틸에틸 부탄산 에스테르 (2S), 및 마누미신 A를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 파르네실트랜스퍼라제 억제제;

[0760] (33) 2-시아노-3-[4-히드록시-3,5-비스(1-메틸에틸)페닐]-N-(3-페닐프로필)-(2-E)-2-프로펜아미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 Flk-1 키나아제 억제제;

[0761] (34) N-벤조일-스타우로스포린, 미도스타우린, 및 N-(2-디에틸아미노에틸)-5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복사미드 (수니티닙)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 Flt-3 억제제;

[0762] (35) 아바텔릭스, 고세렐린, 및 고세렐린 아세테이트를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 고나도렐린 아고니스트;

[0763] (36) 포스포만노펜타오스 술페이트 (PI-88)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 헤파라나제 억제제;

[0764] (37) N-히드록시-3-[4-[[[(2-히드록시에틸)[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 수베로일아닐리드 히드록사믹산, 4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질]-카르바미산 피리딘-3-일메틸 에스테르 및 이의 유도체, 부티르산, 피록사미드, 트리코스타틴 A, 옥삼플라틴, 아피시딘, 렘시펩타이드, 데푸데신, 트라프록신, HC 독신, 및 나트륨 페닐부티레이트를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 Bair 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 제WO 02/22577호에 개시된 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 히스톤 데아세틸라제

(HDAC) 억제제;

- [0765] (38) 17-알릴아미노, 17-테메톡시 젤다나미신 (17AAG); 젤다나미신 유도체; 다른 젤다나미신-관련 화합물; 라디시콜; 및 5-(2,4-디히드록시-5-이소프로필-페닐)-4-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-이속사졸-3-카르복실산 에틸아미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 HSP90 억제제;
- [0766] (39) 3-[(4-메틸페닐)술포닐]-(2E)-2-프로펜니트릴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 IκB알파 억제제 (IKKs);
- [0767] (40) 히드록시-2-나프탈레닐메틸포스포산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 인슐린 수용체 티로신 키나아제 억제제;
- [0768] (41) 피라졸안트론(pyrazoleanthrone) 및 에피갈로카테킨(epigallocatechin) 갈레이트를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 c-Jun N-말단성 키나아제 억제제;
- [0769] (42) 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데신; 비노렐빈; 도세탁셀; 파클리탁셀; 디스코데르몰리드; 콜히친; 및 에포틸론 및 이의 유도체, 예컨대 에포틸론 B 또는 이의 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 마이크로튜블 결합제;
- [0770] (43) N-[2-[[[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]메틸]아미노]메틸]페닐]-N-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-벤젠술포아미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 미토겐(mitogen)-활성화된 단백질 (MAP) 키나아제 억제제;
- [0771] (44) 트랜스-4-요오도, 4'-보라닐-찰콘을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 MDM2 억제제;
- [0772] (45) 비스[아미노[2-아미노페닐]티오]메틸렌]-부탄디니트릴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 MEK 억제제;
- [0773] (46) 벤가미드 및 이의 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 메티오닌 아미노펩티다제 억제제;
- [0774] (47) 액티노닌; 에피갈로카테킨 갈레이트; 콜라겐 펩티도미메틱 및 비-펩티도미메틱 억제제; 히드록사메이트, 바티마스타트, 마리마스타트, 프리모마스타트, TAA211, N-히드록시-2(R)-[[[4-메톡시페닐]술포닐](3-피콜릴)아미노]-3-메틸부탄아미드 히드로클로라이드 (MMI270B), 및 AAJ996 같은 테트라사이클린 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 MMP 억제제;
- [0775] (48) 티르포스틴 AG 879를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 NGFR 티로신 키나아제 억제제;
- [0776] (49) 3-(디메틸아미노)-N-[3-[(4-히드록시벤조일)아미노]-4-메틸페닐]-벤즈아미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 p38 MAP 키나아제 억제제;
- [0777] (50) 9,10-디히드로-3-히드록시-1-메톡시-9,10-디옥소-2-안트라센카르복시알데하이드 및 티르포스틴 46을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 p56 티로신 키나아제 억제제;
- [0778] (51) 티르포스틴 AG 1296; 티르포스틴 9, 2-아미노-4-(1H-인돌-5-일)-1,3-부타디엔-1,1,3-트리카르보니트릴, 및 이마티닙을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 PDGFR 티로신 키나아제 억제제;
- [0779] (52) 보르트만닌(wortmannin) 및 퀘르세틴 2수화물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 포스포티딜이노시톨 3-키나아제 억제제;
- [0780] (53) 칸타리딕산(cantharidic acid), 칸타리딘, 및 (E)-N-[4-(2-카르복시에테닐)벤조일]글리실-L-알파-글루타밀-L-류신아미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 포스포타제 억제제;
- [0781] (54) 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 및 ZD0473을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 백금 제제;
- [0782] (55) (a) 칸타리딕산 및 칸타리딘을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 PP1 및 PP2A 억제제;
- [0783] (b) L-P-브로모테트라미솔 옥살레이트, 벤질포스포산, 및 (5R)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)-3-(1-옥소헥사데실)-2(5H)-퓨란온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 티로신 포스포타제 억제제
- [0784] 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 단백질 포스포타제 억제제;

- [0785] (56) -[1-[3-(디메틸아미노)프로필]-1H-인돌-3-일]-4-(1H-인돌-3-일)-1H-피롤로-2,5-디온, 스펅고신, 스타우로스포린, 티르포스틴 51, 및 히페리신(hypericin)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 PKC 억제제;
- [0786] (57) 로틀레린(rottlerin)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 PKC 델타 키나아제 억제제;
- [0787] (58) (RS)-2,5-디아미노-2-(디플루오로메틸)펜탄산 (DMFO)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 폴리아민 합성 억제제;
- [0788] (59) 아클라시노미신 A, 글리오톡신, 및 보르테조밐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 프로테아좀 억제제;
- [0789] (60) (E)-N-[4-(2-카르복시에테닐)벤조일]글리실-L-알파-글루타밀-L-류신아미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 PTP1B 억제제;
- [0790] (61) 티르포스틴 AG 126; 티르포스틴 AG 1288; 티르포스틴 AG 1295; 젤다나미신; 및 게니스테인을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 단백질 티로신 키나아제 억제제;
- [0791] (62) 1-(1,1-디메틸에틸)-3-(1-나프탈레닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 및 3-(4-클로로페닐)-1-(1,1-디메틸에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 포함하지만, 이에 한정되는 않는 SRC 패밀리티로신 키나아제 억제제;
- [0792] (63) 피세아타놀(piceatannol)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 Syk 티로신 키나아제 억제제;
- [0793] (64) 티르포스틴 AG 490, 및 2-나프틸 비닐 케톤을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 Janus (JAK-2 및/또는 JAK-3) 티로신 키나아제 억제제;
- [0794] (65)  
(2S)-2-[[[(2S)-2-[(2S,3S)-2-[(2R)-2-아미노-3-메르캅토프로필]아미노]-3-메틸헨틸]옥시]-1-옥소-3-페닐프로필]아미노]-4-(메틸술포닐)-부탄산 1-메틸에틸 에스테르 (L-744832), DK8G557, 및 티피파르넵을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 Ras 발암성 이소형에 대한 억제제;
- [0795] (66) 이소트레티노인 및 트레티노인을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 레티노이드;
- [0796] (67) 히드록시우레아 및 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제;
- [0797] (68) 5,6-디클로로-1-베타-D-리보푸라노실벤즈이미다졸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 RNA 폴리머라제 II 연장 억제제;
- [0798] (69) Stanek 등의 미국특허 제5,461,076호(본 발명에 참조 병합됨)에 개시된 5-아미디노-1-테트라론-2'-아미디노히드라존 및 다른 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 S-아데노실메티오닌 데카르복실라제 억제제;
- [0799] (70) 소라페넵 및 2-아미노퓨린을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 세린/쓰레오닌 키나아제 억제제;
- [0800] (71) 에베롤리무스(everolimus), 템시롤리무스(temsirolimus), 조타롤리무스(zotarolimus), 라파미신, 라파미신, 데포롤리무스, AP23841, 시롤리무스 및 에베롤리무스의 유도체 및 유사체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 세린/쓰레오닌 mTOR 키나아제의 활성 또는 기능을 타겟팅, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- [0801] (72) 옥트레오타이드 및 파시레오타이드 (SOM230)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 소마토스타틴 수용체 길항제;
- [0802] (73) 테르비나딘을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 스테롤 생합성 억제제;
- [0803] (74) 텔로메스타틴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 텔로머라제 억제제; 및
- [0804] (75) (a) 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄토테신 및 이의 유사체, 9-니트로캄토테신 및 거대분자성 캄토테신 컨쥬게이트인 PNU-16614, Angelucci 등에 의한 PCT 특허출원 공개공보 제WO 99/17804호에 기재된 거대분자성 캄토테신 컨쥬게이트, 10-히드록시캄토테신 아세테이트 염, 에토포사이드 이다루비신 히드로



클로라이드, 테니포사이드, 독소루비신; 에피루비신 히드로클로라이드, 미톡산트론 히드로클로라이드, 및 다우노루비신 히드로클로라이드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 토포이소머라제 I 억제제; 및

[0805] (b) 리포솜 제형을 포함하는 독소루비신, 리포솜 제형을 포함하는 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 네모루비신, 미톡산트론(mitoxantrone), 로속산트론(losoxantrone), 에토포사이드, 및 에니포사이드 같은 안트라사이클린을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 토포이소머라제 II 억제제

[0806] 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 토포이소머라제 억제제;

[0807] (76) 3-(4-디메틸아미노벤질리데닐)-2-인돌리논을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 VEGFR 티로신 키나아제 억제제; 및

[0808] (77) 데노수맵(denosumab)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 RANKL 억제제.

[0809] **[0354]** 개선이 화학감작화에 의한 것일 경우, 화학감작화는 화학감작화제로서 알킬화 헥시톨 유도체를, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질과 조합하여 사용하는 것을 포함할 수 있으며, 이에 한정되지 않는다:

- [0810] (a) 토포이소머라제 억제제;
- [0811] (b) 허구 뉴클레오사이드;
- [0812] (c) 허구 뉴클레오타이드;
- [0813] (d) 티미딜레이트 합성효소 억제제;
- [0814] (e) 시그널 형질도입 억제제;
- [0815] (f) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
- [0816] (g) 알킬화제;
- [0817] (h) 히트불린제;
- [0818] (i) 항대사산물;
- [0819] (j) 베르베린;
- [0820] (k) 아피게닌;
- [0821] (l) 콜히친 또는 콜히친의 유사체;
- [0822] (m) 게니스테인;
- [0823] (n) 에토포사이드;
- [0824] (o) 시타라빈;
- [0825] (p) 캄토테신;
- [0826] (q) 빈카 알칼로이드;
- [0827] (r) 5-플루오로우라실;
- [0828] (s) 쿠르쿠민;
- [0829] (t) NF- $\kappa$ B 억제제;
- [0830] (u) 로즈마린산; 및
- [0831] (v) 미토구아존.

[0832] **[0355]** 개선이 화학상승작용에 의한 것일 경우, 화학상승작용은 화학상승제로서 알킬화 헥시톨 유도체를, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질과 조합하여 사용하는 것을 포함할 수 있으며, 이에 한정되지 않는다:

- [0833] (a) 허구 뉴클레오사이드;
- [0834] (b) 허구 뉴클레오타이드;

- [0835] (c) 티미딜레이트 합성효소 억제제;
- [0836] (d) 시그널 형질도입 억제제;
- [0837] (e) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
- [0838] (f) 알킬화제;
- [0839] (g) 힙튜블린제;
- [0840] (h) 항대사산물;
- [0841] (i) 베르베린;
- [0842] (j) 아피게닌;
- [0843] (k) 콜히친 또는 콜히친의 유사체;
- [0844] (l) 게니스테인;
- [0845] (m) 에토포사이드;
- [0846] (n) 시타라빈;
- [0847] (o) 캄토테신;
- [0848] (p) 빈카 알칼로이드;
- [0849] (q) 토포이소머라제 억제제;
- [0850] (r) 5-플루오로우라실;
- [0851] (s) 쿠르쿠민;
- [0852] (t) NF- $\kappa$ B 억제제;
- [0853] (u) 로즈마린산;
- [0854] (v) 미토구아존; 및
- [0855] (w) 생물치료제.
- [0856] **[0356]** 한 가지 별법에서, 화학상승작용이 알킬화 핵시톨 유도체의 활성화에 의한 알킬화제의 화학상승작용과 연관되는 경우, 그 알킬화제는 BCNU, BCNU 웨이퍼 (Gliadel), CCNU, 벤다무스틴 (Treanda), 로무스틴, ACNU, 및 테모졸리마이드(Temodar)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0857] **[0357]** 화학상승작용되는 물질이 생물치료제이면, 그 생물치료제는 아바스틴, 허셉틴, 리툭산, 및 에르비투스로 이루어진 군으로부터 선택되거나 생물치료제일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0858] **[0358]** 개선이 치료후 관리에 의한 것일 경우, 치료후 관리는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
  - [0859] (a) 통증 관리와 연관된 치료법;
  - [0860] (b) 영양 보충;
  - [0861] (c) 구토방지제의 투여;
  - [0862] (d) 오심방지 치료;
  - [0863] (e) 소염제의 투여;
  - [0864] (f) 해열제의 투여; 및
  - [0865] (g) 면역자극제의 투여.
- [0866] **[0359]** 개선이 대체 의학/치료후 서포트에 의한 것일 경우, 대체 의학/치료후 서포트는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- [0867] (a) 최면술;
- [0868] (b) 침술;
- [0869] (c) 명상;
- [0870] (d) 합성 또는 추출에 의해 얻은 약초 치료; 및
- [0871] (e) 응용 운동학.

[0872] **[0360]** 한 가지 별법에서, 방법이 합성 또는 추출에 의해 얻은 약초 치료에 의한 것일 경우, 상기 합성 또는 추출에 의해 생성된 약초 약제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

- [0873] (a) NF- $\kappa$ B 억제제;
- [0874] (b) 천연 소염제;
- [0875] (c) 면역자극제;
- [0876] (d) 항미생물제; 및
- [0877] (e) 플라보노이드, 이소플라본, 또는 플라본.

[0878] **[0361]** 합성 또는 추출에 의해 만들어진 약초를 이용한 약제가 NF- $\kappa$ B 억제제인 경우, NF- $\kappa$ B 억제제는 파르테놀리드, 커커민, 및 로즈마린산으로부터 선택될 수 있다. 합성 또는 추출에 의해 만들어진 약초를 이용한 약제가 천연 소염제이면, 이 천연 소염제는 레인 및 파르테놀리드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 합성 또는 추출에 의해 만들어진 약초를 이용한 약제가 면역자극제이면, 이 면역자극제는 에시나세아(Echinacea)에서 발견되거나 이로부터 분리되는 생성물일 수 있다. 합성 또는 추출에 의해 만들어진 약초를 이용한 약제가 항미생물제이면, 이 항미생물제는 베르베린일 수 있다. 합성 또는 추출에 의해 만들어진 약초를 이용한 약제가 플라보노이드 또는 플라본이면, 플라보노이드, 이소플라본 또는 플라본은 아피게닌, 제니스테인, 아피게넨, 제니스테인, 제니스테인, 6"-0-말로닐제니스테인, 6"-0-아세틸 제니스테인, 다이드제인, 다이드진, 6"-0-말로닐다이드진, 6"-0-아세틸 제니스테인, 글리시테인, 글리시틴, 6"-0-말로닐글리시틴, 및 6-0-아세틸글리시틴으로부터 선택될 수 있다.

[0879] **[0362]** 벌크 의약 완제품(bulk drug product)의 개선에 의한 개선일 경우, 벌크 의약 완제품의 개선은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 개선일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- [0880] (a) 염 형성;
- [0881] (b) 균질한 결정 구조로서 제조;
- [0882] (c) 순수한 이성질체로서 제조;
- [0883] (d) 증가된 순도;
- [0884] (e) 용매의 잔류 함량이 낮도록 제조; 및
- [0885] (f) 중금속 함량이 낮도록 제조.

[0886] **[0363]** 개선이 희석제의 사용에 의한 것일 경우, 희석제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

- [0887] (a) 에멀전;
- [0888] (b) 디메틸설폭사이드 (DMSO);
- [0889] (c) N-메틸포름아미드 (NMF)
- [0890] (d) 디메틸포름아미드 (DMF)
- [0891] (e) 디메틸아세트아미드 (DMA);
- [0892] (f) 에탄올;
- [0893] (g) 벤질 알코올;



- [0894] (h) 텍스트로스-함유 주사용수;
- [0895] (i) 크레모포어;
- [0896] (j) 시클로텍스트린; 및
- [0897] (k) PEG.
- [0898] **[0364]** 개선이 용매계에 의한 것일 경우, 용매계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0899] (a) 에멀전;
- [0900] (b) DMSO;
- [0901] (c) NMF;
- [0902] (d) DMF;
- [0903] (e) DMA;
- [0904] (f) 에탄올;
- [0905] (g) 벤질 알코올;
- [0906] (h) 텍스트로스-함유 주사용수;
- [0907] (i) 크레모포어;
- [0908] (j) PEG; 및
- [0909] (k) 염 시스템.
- [0910] **[0365]** 개선이 부형제에 의한 것일 경우, 부형제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0911] (a) 만니톨;
- [0912] (b) 알부민;
- [0913] (c) EDTA;
- [0914] (d) 소듐 바이술파이트;
- [0915] (e) 벤질 알코올;
- [0916] (f) 카르보네이트 완충액;
- [0917] (g) 포스페이트 완충액;
- [0918] (h) PEG;
- [0919] (i) 비타민 A;
- [0920] (j) 비타민 D;
- [0921] (k) 비타민 E;
- [0922] (l) 에스테라제 억제제;
- [0923] (m) 시토크롬 P450 억제제;
- [0924] (n) 다제 내성 (MDR) 억제제;
- [0925] (o) 유기 수지;
- [0926] (p) 세제;
- [0927] (q) 페릴릴 알코올 또는 그의 유사체; 및

- [0928] (r) 채널-형성 수용체의 활성화제.
- [0929] [0366] 적절한 에스테라제 억제제의 비제한적인 예로는 에벨락톤 및 에벨락톤 B를 들 수 있다.
- [0930] [0367] 적절한 시토크롬 P450 억제제의 비제한적인 예로는 1-아미노벤조트리아졸, N-히드록시-N'-(4-부틸-2-메틸페닐)포름아미딘, 케토코나졸, 메톡살렌, 메티라폰, 로케포르틴 C, 프로아디펜, 2,3',4,5'-테트라메틸스틸벤, 및 트롤레안도마이신을 들 수 있다.
- [0931] [0368] 적절한 MDR 억제제의 비제한적인 예로는, 5'-메톡시히드노카르핀, INF 240, INF 271, INF 277, INF 392, INF 55, 레세르핀 및 GG918을 들 수 있다. MDR 억제제는 M. Zloh & S. Gibbons, "Molecular Similarity of MDR9 Inhibitors" *Int. J. Mol. Sci.* 5: 37-47 (2004)에 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨).
- [0932] [0369] 적절한 유기 수지의 비제한적인 예로는 부분 중화된 폴리아크릴산을 들 수 있는데 이것은 Rodgers 등의 미국특허 No. 8,158,616에 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨).
- [0933] [0370] 적절한 세제의 비제한적인 예로는 비이온계 세제 예컨대 폴리소르베이트 또는 폴록사머를 들 수 있으며 Bjoern 등의 PCT 특허출원 공개공보 No. WO/1997/039768에 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨).
- [0934] [0371] 항신생물질 약물의 전달을 개선시키기 위해 페릴릴 알코올 또는 그의 유사체를 사용하는 것에 관해 Chen 등의 미국특허 Application 2012/0219541에 설명이 개시되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).
- [0935] [0372] 채널-형성 수용체의 활성화제의 사용에 관해서는 Bean 등의 미국특허 출원 공개공보 No. 2010/0311678에 설명이 있다(본 발명에 참조 병합됨). 이러한 채널-형성 수용체의 활성화제의 비제한적인 예로는 캡사이신, 리도카인, 유게놀, 아르바닐 (N-아라키도노일바닐라민), 아난다미드, 2-아미노에톡시디페닐 보레이트, 레시니페라톡신, 포르볼 12-페닐아세테이트 13-아세테이트 20-호모바닐레이트 (PPAHV), 올바닐, N-올레오일도파민, N-아라키도닐도파민, 6'-요오도레시니페라톡신(6'-IRTX), C<sub>18</sub> N-아실에탄올아민, 리폭시게나제유도체 예컨대 12-히드로퍼옥시에이코사테트라엔산, 억제제 시스테인 노트(Inhibitor cystein know:ICK) 펩타이드 (바닐로톡신), 피페린, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-2-[4-(2-아미노에톡시)-3-메톡시페닐]아세트아미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N'-(4-히드록시-3-메톡시벤질)티오우레아, SU200 N-(4-*t*-부틸벤질)-N'-(4-히드록시-3-메톡시벤질)티오우레아), 트란사신, 신남알데하이드, 알릴-이소티시아네이트, 디알릴 디술파이드, 이실린, 시나몬 오일, 윈터그린 오일, 클로브 오일, 아크롤레인, 머스타드 오일, ATP, 2-메틸티오-ATP, 2' 및 3'-O-(4-벤조일벤조일)-ATP, ATP-5'-O-(3-티오텐리포스페이트), 멘톨, 유칼립톨, 리날룰, 게라니올 및 히드록시시트로넬랄을 들 수 있다.
- [0936] [0373] 개선이 투여 제형의 사용에 의한 것일 경우, 그 투여 제형은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0937] (a) 정제;
- [0938] (b) 캡슐;
- [0939] (c) 국소용 겔;
- [0940] (d) 국소용 크림;
- [0941] (e) 팻치;
- [0942] (f) 좌약;
- [0943] (g) 동결건조제형 알약;
- [0944] (h) 속방성 포물레이션;
- [0945] (i) 서방성 포물레이션;
- [0946] (j) 조절방출 포물레이션; 및
- [0947] (k) 캡슐 내 액제.
- [0948] [0374] 정제, 캡슐, 및 국소용 겔, 국소용 크림 또는 좌약 형태의 의약 조성물의 포물레이션은 기술분야에 잘 알려져 있으며 본 발명에 참조병합된, 예컨대 Griffin 등의 미국특허출원공개 No. 2004/0023290호에 잘 설명되어 있다.

- [0949] [0375] 경피용 패치와 같은 패치로서의 의약 조성물의 포물레이션은 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 본 발명에 참조병합된, 예컨대 Eros 등의 미국특허 No. 7,728,042에 잘 설명되어 있다.
- [0950] [0376] 동결건조된 투여 형태의 알약 역시도 기술분야에 잘 알려져 있다. 이러한 동결건조된 투여 형태의 알약을 제조하기 위한, 디브로모돌시톨 및 그의 유도체에 적용가능한 한가지 일반적인 방법은 다음의 단계들을 포함한다:
- [0951] (1) 10℃ 미만으로 예냉시킨 주사용수에 약물을 용해시킨다. 주사용 냉수로 최종 부피가 되도록 희석하여 40 mg/mL 용액을 얻는다.
- [0952] (2) 벌크 용액을 무균 조건 하에서 0.2- $\mu$ m 필터를 통해 여과하여 접수 용기에 모은다. 포물레이션 및 여과는 1 시간 이내에 완결하여야 한다.
- [0953] (3) 명목(nominal) 1.0 mL 여과 용액을 무균 조건 하에 제어된 표적 범위로 살균된 유리 바이알에 충전시킨다.
- [0954] (4) 충전 완료 후, 모든 바이알들을 "동결건조 위치"로 고무 스톱퍼로 밀봉하고 예냉시킨 냉각실에 넣는다. 냉각기의 경우, 온도는 +5℃에서 1시간으로 설정하며; 보관 온도는 그 후에 -5℃에서 1시간으로 하며, 콘텐서는 -60℃로 설정한다.
- [0955] (5) 이어서 바이알을 30℃ 이하로 냉각시키고 3시간 이상, 대개 4시간 동안 보관한다.
- [0956] (6) 이어서 진공을 걸고, 보관 온도를 -5℃로 조정하며, 1차 건조를 8시간 수행하고; 보관 온도를 다시 -5℃로 조정하고 적어도 5시간 건조시킨다.
- [0957] (7) 2차 건조는 콘텐서 (-60℃로 설정됨)와 진공을 켜 후에 시작한다. 2차 건조시, 보관 온도는 +5℃에서 1 내지 3시간으로, 일반적으로 1.5 시간으로 한 다음 25℃에서 1 내지 3 시간, 대체로 1.5 시간으로 하며, 마지막으로 35-40℃에서 적어도 5시간, 대체로 9시간 수행하거나 또는 생성물이 완전 건조될 때까지 수행한다.
- [0958] (8) 여과된 불활성 가스 (예컨대 질소)를 이용하여 진공을 파괴한다. 냉각기 중 바이알의 스톱퍼
- [0959] (9) 바이알들을 냉각실로부터 꺼내고 알루미늄 플립-오프 셸을 이용하여 밀봉한다. 모든 바이알을 육안 검사하고 승인 표시 라벨을 붙인다.
- [0960] [0377] van Dalen 등의 미국특허 No. 8,148,393에는 속방성 포물레이션에 관하여 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨). 속방성 포물레이션은 예컨대 통상적인 필름-코팅 정제를 포함할 수 있다.
- [0961] [0378] Wen 등의 미국특허 No. 8,178,125 에는 서방성 포물레이션에 관하여 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨). 서방성 포물레이션은 예컨대, 마이크로에멀전 또는 액정을 포함할 수 있다.
- [0962] [0379] Oshlack 등의 미국특허 No. 8,231,898에는 조절방출 포물레이션에 대하여 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨). 조절방출 포물레이션은 예컨대 조절-방출 물질을 포함하는 매트릭스를 포함할 수 있다. 이러한 조절-방출 물질은 친수성 및/또는 소수성 물질, 예컨대 검, 셀룰로스 에테르, 아크릴 수지, 단백질 유래 물질, 왁스, 셀락, 및 오일 예컨대 수소첨가된 카스터 오일 또는 수소첨가된 식물성 오일을 포함할 수 있다. 그러나, 머스타드계 알킬화제의 조절-방출을 가능케 할 수 있는 약학적으로 허용가능한 소수성 또는 친수성 조절-방출 물질을 본 발명에 따라 이용할 수 있다. 바람직한 조절-방출 폴리머에는 알킬셀룰로스 예컨대 에틸셀룰로스, 아크릴산 및 메타크릴산 폴리머 및 코폴리머, 및 셀룰로스 에테르, 특히 히드록시알킬셀룰로스 (예컨대, 히드록시프로필메틸셀룰로스) 및 카르복시알킬셀룰로스가 포함된다. 바람직한 아크릴산 및 메타크릴산 폴리머 및 코폴리머에는 메틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 코폴리머, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아민 코폴리머, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산) (안하이드라이드), 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리(메타크릴산 안하이드라이드), 및 글리시딜 메타크릴레이트 코폴리머가 포함된다.
- [0963] [0380] 개선이 투여 키트 및 패키징에 의한 것일 경우, 투여 키트 및 패키징은 광선으로부터의 보호를 위한 갈색 유리병 및 보관 안정성 개선을 위해 특수한 코팅이 구비된 스톱퍼의 사용으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0964] [0381] 개선이 약물 전달계에 의한 것일 경우, 약물 전달계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0965] (a) 경구 투여제형;

- [0966] (b) 나노크리스탈;
- [0967] (c) 나노입자;
- [0968] (d) 공용매;
- [0969] (e) 슬러리;
- [0970] (f) 시럽;
- [0971] (g) 생체내분해성(bioerodible) 폴리머;
- [0972] (h) 리포솜;
- [0973] (i) 서방성 주사가능 겔;
- [0974] (j) 마이크로스피어; 및
- [0975] (k) 표피 성장인자 수용체-결합 펩타이드와의 표적화 조성물.

[0976] [0382] Hovey 등의 미국특허 No. 7,101,576에는 나노크리스탈이 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).

[0977] [0383] Bosch 등의 미국특허 No. 8,258,132에는 약물 전달용 나노입자가 설명되어 있다. 일반적으로, 이러한 나노입자는 활성성분의 평균 입도가 약 1000 nm 미만, 더욱 좋기로는 약 400 nm 미만, 가장 좋기로는 약 250 nm인 것이 바람직하다. 나노입자는 표면 안정화제, 예컨대 젤라틴, 카제인, 레시틴(포스파타이드), 텍스트란, 검 아카시아, 콜레스테롤, 트라가칸트, 스테아르산, 벤잘코늄 클로라이드, 칼슘 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로콜 유화 왁스, 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 (예컨대, 마크로콜 에테르 예컨대 세토마크로콜 1000), 폴리옥시에틸렌 카스터 오일 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 (예컨대, 시판되는 Tween<sup>®</sup> 예컨대, Tween 20<sup>®</sup> 및 Tween 80<sup>®</sup>(ICI Speciality Chemicals)); 폴리에틸렌 글리콜 (예컨대, Carbowaxes 3550<sup>®</sup> 및 934<sup>®</sup>(Union Carbide)), 폴리옥시에틸렌 스테아레이트,  $\gamma$ -코폴로이달 실리콘 디옥사이드, 포스페이트, 소듐도데실술포에이트, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스 프탈레이트, 비정질 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리 에탄올아민, 폴리비닐 알코올 (PVA), 에틸렌 옥사이드 및 포름알데히드와의 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 폴리머 (틸록사폴, 수페리온 및 트리톤이라고도 알려짐), 폴록사머(예컨대, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드와의 블록 코폴리머인 Pluronic F68<sup>®</sup> 및 F108<sup>®</sup>); 폴록사민 (예컨대, Tetronic 908<sup>®</sup>, 프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드를 에틸렌디아민에 순차 첨가함으로써 유도된 사관능성 블록 코폴리머인 폴록사민 908<sup>®</sup>이라고도 알려짐)(BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.); 테트로닉 1508<sup>®</sup> (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), 소듐 술포숙신산의 디알킬에스테르(예컨대, 소듐 술포숙신산의 디옥틸 에스테르인 Aerosol OT<sup>®</sup> (American Cyanamid)), 디옥틸 소듐 술포숙시네이트(DOSS), 도큐세이트 소듐 (Ashland Chem. Co., Columbus, Ohio); 소듐 라우릴 술포에이트인 Duponol P<sup>®</sup> (DuPont); 알킬 아릴 폴리에테르 술포네이트인 Triton X-200<sup>®</sup> (Rohm 및 Haas); 수크로스 스테아레이트와 수크로스 디스테아레이트와의 혼합물인 Crodestas F-110<sup>®</sup> (Croda Inc.); Olin-IOG<sup>®</sup> 또는 Surfactant 10-G<sup>®</sup>으로도 알려진 p-이소노닐페녹시-폴리-(글리시돌), (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40<sup>®</sup> (Croda, Inc.); 및  $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-OCH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ 인 SA90HCO, (Eastman Kodak Co.); 데카노일-N-메틸글루카미드; *n*-데실  $\beta$ -D-글루코피라노사이드; *n*-데실  $\beta$ -D-말토피라노사이드; *n*-도데실  $\beta$ -D-글루코피라노사이드; *n*-도데실  $\beta$ -D-말토사이드; 헵타노일-N-메틸-글루카미드; *n*-헵틸- $\beta$ -D-글루코피라노사이드; *n*-헵틸  $\beta$ -D-티오글루코사이드; *n*-헵실  $\beta$ -D-글루코피라노사이드; 노나노일-N-메틸글루카미드; *n*-노나노일  $\beta$ -D-글루코피라노사이드; 옥타노일-N-메틸글루카미드; *n*-옥틸  $\beta$ -D-글루코피라노사이드; 및 옥틸  $\beta$ -D-티오글루코피라노사이드일 수 있다. 약물전달용 나노입자는 Carroll 등의 미국특허 출원 공개공보 No. 2010/209479에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 이들 나노입자는 탄소 나노튜브와 같은 탄소 나노입자를 포함한다.

- [0978] [0384] Navratil 등의 미국특허 No. 8,207,195에는 약학적으로 허용가능한 공용매가 설명되어 있는데 (본 발명에 참조 병합됨) 및 이 공용매의 비제한적인 예로는 물, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 이소프로판올, 1-부탄올, 이소부탄올, *t*-부탄올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 벤젠, 톨루엔, 자일렌(s), 에틸렌 글리콜, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, N-메틸포름아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸아세트아미드, 피리딘, 디옥산, 및 디에틸 에테르를 들 수 있다.
- [0979] [0385] 약학적 포플레이션에 사용되기 위한 슬러리에 대한 설명은 Laxminarayan의 미국특허 출원 공개 공보 No. 2006/0229277에 제시되어 있다(본 발명에 참조 병합됨).
- [0980] [0386] 약학적 포플레이션에 사용되기 위한 시럽에 대한 설명은 Stoit 등의
- [0981] 미국특허 No. 8,252,930에 제시되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 이러한 시럽은 활성성분 및 시럽-형성 성분 예컨대 당 또는 당 알코올 및 에탄올, 물, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물일 수 있다. 원하는 경우, 이러한 액상 제제는 색소, 풍미제, 보존제, 사카린 및 카르복시메틸 셀룰로스 또는 기타 농후제를 포함할 수 있다.
- [0982] [0387] 생물침식성(bioerodible) 폴리머는 본 발명에 참조 병합된 Okumu 등의 미국특허 No. 7,318,931에 설명되어 있다. 생물침식성(bierodible) 폴리머는 생물체내에서는, 경시적으로 폴리머의 분자량 저하로 측정되는 바와 같이, 분해된다. 폴리머 분자량은 여러가지 방법으로 측정가능한데, 예를 들면 크기배제 크로마토그래피 (SEC)를 들 수 있으며, 일반적으로 중량평균 또는 수평균으로서 표현한다. pH 7.4 의 포스페이트 완충염수 (PBS)에서 37℃의 온도에서, 놓아둘 경우 중량평균 분자량이 SEC로 측정시 6개월에 걸쳐 적어도 25% 감소한다면 그 폴리머는 생물침식성이다. 유용한 생물침식성 폴리머의 예로는 폴리에스테르, 예컨대 폴리(카프로락톤), 폴리(글리콜산), 폴리(락트산) 및 폴리(히드록시부티레이트); 폴리아나하이드라이드, 예컨대 폴리(무수아디프산) 및 폴리(무수말레산); 폴리디옥산온; 폴리아민; 폴리아미드; 폴리우레탄; 폴리에스테라미드; 폴리오르토에스테르; 폴리아세탈; 폴리케탈; 폴리카보네이트; 폴리오르토카보네이트; 폴리포스파젠; 폴리(말산); 폴리(아미노산); 폴리비닐피롤리돈; 폴리(메틸 비닐 에테르); 폴리(알킬렌 옥살레이트); 폴리(알킬렌 숙시네이트); 폴리히드록시셀룰로스; 키틴; 키토산; 및 이들의 코폴리머 및 혼합물을 들 수 있다.
- [0983] [0388] 리포솜은 약물전달용 비히클로서 널리 알려져 있다. 리포솜 제조는 본 발명에 참조 병합된 Weng 등의 유럽특허출원공개 No. EP 1332755에 설명되어 있다. 리포솜은 Huang 등의 미국특허 출원 공개공보 2012/0213844 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명된 바와 같이 EGFR 수용체를 표적화할 수 있는 짧은 올리고펩타이드 서열을 포함할 수 있다. 별법으로, 리포솜은 핵 국소화 시그널/융합생성 펩타이드 컨쥬게이트를 포함할 수 있고 표적화 리포솜 복합체를 형성할 수 있다. Boulikas 등의 미국특허 출원 공개공보 2012/0183596에 설명된 바와 같음(본 발명에 참조 병합됨).
- [0984] [0389] 서방형 주사용 겔은 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 예컨대 문헌 [B. Jeong et al., "Drug Release from Biodegradable Injectable Thermosensitive Hydrogel of PEG-PLGA-PEG Triblock Copolymer," *J. Controlled Release* 63: 155-163 (2000)]에 설명되어 있다.
- [0985] [0390] 약물 전달에 마이크로스피어를 사용하는 것은 잘 알려져 있으며, 본 발명에 참조 병합된 문헌, 예컨대 [H. Okada & H. Taguchi, "Biodegradable Microspheres in Drug Delivery," *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys.* 12: 1-99 (1995)]에 설명되어 있다.
- [0986] [0391] 표적화 조성물에 표피 성장인자 수용체-결합 펩타이드를 함께 사용하는 것인 Trikha 등의 미국 특허 출원 공개공보 No. 2010/0151003에 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨).
- [0987] [0392] 약물 컨쥬게이트 형태의 사용에 의한 개선일 경우, 약물 컨쥬게이트 형태는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [0988] (a) 폴리머계;
- [0989] (b) 폴리락티드;
- [0990] (c) 폴리글리콜라이드;
- [0991] (d) 아미노산;
- [0992] (e) 펩타이드;

- [0993] (f) 다가 링커;
- [0994] (g) 면역글로불린;
- [0995] (h) 시클로텍스트린 폴리머;
- [0996] (i) 변형된 트랜스페린;
- [0997] (j) 소수성 또는 소수성-친수성 폴리머;
- [0998] (k) 포스포노포름산 부분 에스테르와의 컨주게이트;
- [0999] (l) 하전된 크로스-링커를 포함하는 세포-결합제와의 컨주게이트; 및
- [1000] (m) 링커를 통한 베타-글루쿠로나이드와의 컨주게이트.
- [1001] **[0393]** 폴리락티드 컨주게이트는 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 예컨대 본 발명에 참조 병합된 문헌 [R. Tong & C. Cheng, "Controlled Synthesis of Camptothecin-Polylactide Conjugates and Nanoconjugates," *Bioconjugate Chem.* 21 : 111-121 (2010)]에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).
- [1002] **[0394]** 폴리글리콜라이드 컨주게이트 역시 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 본 발명에 참조 병합된 엘말레 등의 PCT 특허출원공개 No. WO 2003/070823에 설명되어 있다.
- [1003] **[0395]** 다가 링커는 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 예컨대 본 발명에 참조 병합된 Silva 등의 미국특허출원공개 No. 2007/0207952에 설명되어 있다. 예컨대, 다가 링커는 반응성 시스테인과의 반응을 위한 친티올기, 및 복수개의 생물학적 활성 부분을 링커에 결합시켜주는 복수개의 친핵성기 (예컨대 NH 또는 OH) 또는 친전자기 (예컨대 활성화 에스테르)를 함유할 수 있다.
- [1004] **[0396]** Oguchi 등의 미국특허 No. 4,925,662에는 면역글로불린과의 컨주게이트가 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨). 이 컨주게이트는 카르보디이미드, 글루타르알데히드 또는 디에틸 말론이미데이트와 같은 가교제의 사용에 의해 제조된다.
- [1005] **[0397]** 시클로텍스트린 폴리머, 치료적 활성물질과의 이들의 컨주게이트 및 입자들과의 이들의 투여에 대해서 Fetzer의 미국특허 출원 공개공보 No. 2012/0213854에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).
- [1006] **[0398]** 변형된 트랜스페린과의 컨주게이트에 대해서는 Kamei 등의 미국특허 출원 공개공보 Serial No. 2011/0288023에 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨).
- [1007] **[0399]** 소수성 또는 소수성-친수성 폴리머와의 컨주게이트는 Crawford 등의 미국특허 출원 공개공보 No. 2011/0268658에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 이들 폴리머는 모노-, 디-, 또는 트리펩타이드를 포함할 수 있다. 이 폴리머들은 또한 폴리락트산 (PLA), 폴리글리콜산 (PGA), 폴리 (락틱-코-글리콜)산 (PLGA), 폴리카프로락톤 (PCL), 폴리디옥산온 (PDO), 폴리안하이드라이드, 폴리오르토에스테르, 또는 키토산을 포함할 수 있다.
- [1008] **[0400]** Saha 등의 미국특허 출원 공개공보 No. 2010/227831에는 포스포노포름산 부분 에스테르와의 컨주게이트가 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).
- [1009] **[0401]** Chari 등의 미국특허 No. 8,236,319에는 하전된 크로스-링커를 포함하는 세포-결합제와의 컨주게이트가 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨).
- [1010] **[0402]** Jeffrey의 미국특허 No. 8,039,273에는 링커를 통한 베타-글루쿠로나이드와의 컨주게이트가 설명되어 있다(본 발명에 참조 병합됨).
- [1011] **[0403]** 많은 관능성기의 조합을 교차결합시키는데 적합한 시약은 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예컨대, 친전자성기는 단백질 또는 폴리펩타이드에 존재하는 많은 관능기와 반응할 수 있다. 반응성 아미노산과 친전자성의 조합은 기술 분야에 잘 알려져 있으며 사용되고 있다. 예컨대, 티올기를 함유하는 N-말단 시스테인은 할로젠 또는 말레이미드와 반응할 수 있다. 티올기는 알킬 할라이드, 할로아세틸 유도체, 말레이미드, 아지리딘, 아크릴로일 유도체, 아릴화제 예컨대 아릴 할라이드 및 기타 물질과 같은 다수의 커플링제와 반응성을 갖는다. 이들은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [G. T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 146-150]에 설명되어 있다. 시스테인 잔기의 반응성은 이웃하는 아미노산 잔기를 적절히 선택함으로써 최적화할 수 있다. 예컨대, 시스테인 잔기에 인접하는 히스티딘 잔기는 시스테인 잔기의 반응성을 증대시킨



다. 기술분야에는 반응성 아미노산과 친전자 시약과의 다른 조합들도 알려져 있다. 예컨대, 말레이미드는 특히 높은 pH 범위에서 예컨대 리신 측쇄의  $\epsilon$ -아미노기와 같은 아미노기와 반응할 수 있다. 아릴 할라이드 역시 아미노기와 반응할 수 있다. 할로아세틸 유도체는 히스티딘의 이미다졸릴 측쇄 질소, 메티오닌 측쇄의 티오에테르기 및 리신 측쇄의 엡실론-아미노기와 반응할 수 있다. 리신 측쇄의  $\epsilon$ -아미노기와 반응하는 것으로 알려진 그 밖의 많은 친전자성 반응물의 예로는 이소티오시아네이트, 이소시아네이트, 아실 아자이드, N-히드로시숙신이미드 에스테르, 술폰릴 클로라이드, 에폭사이드, 옥시란, 카보네이트, 이미도에스테르, 카르보다이미드 및 무수물을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 이들은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [G.T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 137-146]에 설명되어 있다. 이에 더해, 친전자 시약은 카르복실레이트 측쇄 예컨대 아스파테이트 및 글루타메이트의 그것들, 예컨대 디아조알칸 및 디아조아세틸 화합물, 카르보닐다이미다졸 및 카르보다이미드와 반응하는 것으로 알려져 있다. 이들은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [G. T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 152-154]에 설명되어 있다. 뿐만 아니라, 히드록실기, 예컨대 세린 및 트레오닌의 측쇄의 그것과 반응하는 친전자 시약도 알려져 있으며 반응성 할로알칸 유도체가 이에 속한다. 이들은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [G. T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 154-158]에 설명되어 있다. 또 다른 별법 구체예에서는 단백질이 친핵체와 반응성이고 그 내부에 친핵체가 있는 표적 분자와 반응하는 친전자기가 있는 아미노산 잔기를 갖도록, 친전자체와 친핵체 (즉 친전자체와 반응성인 분자)의 상대적 위치가 역전된다. 여기에는 전술한 히드록실아민(친핵체)과 알데하이드(친전자체)와의 반응이 포함되나, 다른 반응보다 더 일반적이다; 다른 기들은 친전자체 또는 친핵체로서 사용할 수 있다. 적절한 기들은 유기화학분야에 잘 알려져 있으므로 본 발명에서는 이 이상의 설명을 생략한다.

- [1012] [0404] 기술 분야에는 교차반응을 위한 반응성기들의 또 다른 조합이 알려져 있다. 예컨대, 아미노기는 이소티오시아네이트, 이소시아네이트, 아실 아지드, N-히드록시숙신이미드 (NHS) 에스테르, 설폰릴 클로라이드, 알데하이드, 글리옥살, 에폭사이드, 옥시란, 카보네이트, 알킬화제, 이미도에스테르, 카르보다이미드 및 무수물과 반응할 수 있다. 티올기는 할로아세틸 또는 알킬 할라이드 유도체, 말레이미드, 아지리딘, 아크릴로일 유도체, 아크릴화제 또는 기타 티올기와 산화에 의거 반응할 수 있으며 혼합 디설파이드를 형성한다. 카르복시기는 디아조알칸, 디아조아세틸 화합물, 카르보닐다이미다졸, 카르보다이미드와 반응할 수 있다. 히드록실기는 에폭사이드, 옥시란, 카르보닐다이미다졸, N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트, N-히드록시숙신이미딜 클로로포르메이트, 페레오에이트 (산화를 위해), 알킬 할로젠 또는 이소시아네이트와 반응할 수 있다. 알데하이드 및 케톤기는 히드라진, 슈프 염기 형성 시약 및 환원성 아민화 반응 또는 만니히 축합 반응에서 다른 기들과 반응할 수 있다. 그 밖에도 교차 결합 반응에 적합한 다른 많은 반응들이 기술분야에 알려져 있다. 이러한 가교 시약 및 반응은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [G.T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996)]에 설명되어 있다.
- [1013] [0405] 화합물 유사체의 사용에 의한 개선일 경우, 화합물 유사체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [1014] (a) 친지성을 증가 또는 감소시키기 위하여 측쇄를 변경;
- [1015] (b) 반응성, 전자친화도 및 결합능으로 이루어진 군으로부터 선택된 특성을 변경시키기 위해 추가적인 화학 관능기를 추가; 및
- [1016] (c) 염 형태의 변경.
- [1017] [0406] 전구약물계 (prodrug system)의 사용에 의한 개선일 경우, 전구약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [1018] (a) 효소 민감성 에스테르의 사용 ;
- [1019] (b) 이합체의 사용;
- [1020] (c) 슈프(Schiff) 염기의 사용;
- [1021] (d) 피리독살 복합체의 사용; 및
- [1022] (e) 카페인 복합체의 사용.
- [1023] (f) 니트릭 옥사이드-방출 전구약물의 사용;



- [1024] (g) 섬유모세포 활성화 단백질 α-절단가능한 올리고펩타이드를 갖는 전구약물의 사용;
- [1025] (h) 아세틸화제 또는 카르바미드와의 반응 생성물인 전구약물의 사용;
- [1026] (i) 헥사노이트 컨쥬게이트인 전구약물의 사용;
- [1027] (j) 폴리머-물질 컨쥬게이트인 전구약물의 사용; 및
- [1028] (k) 산화환원 활성화 처리되는 전구약물의 사용.
- [1029] [0407] 본 발명에서, 용어 "전구약물"은 그 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태 또는 개시된 화합물을 생성하도록 생체내 변형되는 화합물을 가리킨다. 몇몇 구체예에서, 전구약물은 설명된 바와 같이 생리적 조건하 또는 가용매분해에 의해
- [1030] 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물이다. 따라서, 용어 "전구약물"은 약학적으로 허용가능한 생물학적 활성 화합물의 전구체라 칭한다. 전구약물은 대상자에게 투여될 때 불활성일 수 있으나 예컨대 가수분해(예컨대 혈액 또는 조직 내 가수분해)에 의해 생체내에서 활성 화합물로 전환된다. 특정 사례에서, 전구약물은 전구약물이 유도되는 모화합물보다 물리적 및/또는 전달 특성면에서 더 개선된 특성을 갖는다. 전구약물은 종종 포유동물 장기에서 용해도, 조직 혼화성 또는 지연방출 측면에서 더 유리하다(H. Bundgard, *Design of Prodrugs* (Elsevier, Amsterdam, 1988), pp. 7-9, 21-24) (본 발명에 참조 병합됨). 전구약물에 대한 논의가 T. Higuchi 등, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems" *ACS Symposium Series*, Vol. 14 및 in E.B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (American Pharmaceutical Association & Pergamon Press, 1987)에 제시되어 있는데 상기 두 문헌 모두 본 발명에 참조 병합되었다. 전구약물의 예시적인 장점의 비제한적인 예로는 물리적 특성, 예컨대 모화합물에 비해 생리적 pH에서 비경구 투여용으로 개선된 수용성을 갖거나, 소화관으로부터 더 잘 흡수된다거나 또는 장기간 보관시 증가된 약물 안정성을 갖는 다는 것을 들 수 있다.
- [1031] [0408] 용어 "전구약물"은 그 전구약물이 대상자에게 투여될 경우 생체내에서 활성 화합물을 방출하는 공유결합된 장벽을 포함하는 것으로 의미되기도 한다. 전술한 바와 같은 치료적 활성 화합물의 전구약물은 치료적 활성 화합물 내에 존재하는 하나 이상의 관능기를 변형시킴으로써 제조될 수 있는데 여기서 상기 변형은 통상적인 조작으로 생체내에서 절단이 이루어지도록 하여 치료적 활성 모화합물을 생성하도록 하는 것이다. 전구약물은 히드록시, 아미노, 또는 메르캅토기가 여하한 기에 공유 결합되어, 활성 화합물의 전구약물이 대상자에게 투여될 경우, 각각 히드록시, 유리 아미노 또는 유리 메르캅토기로부터 절단되는 화합물을 포함한다. 전구약물의 비제한적인 예로는 알코올 또는 아세트아미드의 포르메이트 또는 벤조에이트 유도체, 반응에 이용가능한 아민 관능기를 지니는 치료적 활성 물질의 포름아미드 또는 벤즈아미드 유도체 등을 들 수 있다.
- [1032] [0409] 예컨대, 만일 치료적 활성물질 또는 치료적 활성물질의 약학적으로 허용가능한 염이 카르복실산 관능기를 함유할 경우, 전구약물은 카르복실산기의 수소 원자가 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-12</sub>알카노일옥시메틸, 4-9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알카노일옥시)에틸, 5-10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)에틸, 3-6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐옥시메틸, 4-7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 5-8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 3-9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 4-10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, γ-부티로락탄-4-일, 디-N,N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬아미노(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 (예컨대 (3-디메틸아미노)에틸), 카르바모일-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬, N,N-디 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬카르바모일-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노-, 또는 모르폴리노(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)알킬에 의해 대체됨으로써 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.
- [1033] [0410] 마찬가지로, 만일 개시된 화합물 또는 그 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태가 알코올 관능기를 함유할 경우, 전구약물은 알코올기의 수소 원자를 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알카노일옥시메틸, 1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알카노일옥시)에틸 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카르보닐옥시메틸, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시카르보닐아미노메틸, 숙시노일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알카노일, α-아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알카노일, 아릴아실 및 α-아미노아실, 또는 α-아미노아실-α-아미노아실과 같은 기로 대체시킴으로써 형성될 수 있는데 여기서 각각의 α-아미노아실기는 자연발생적인 L-아미노산, P(O)(OH)<sub>2</sub>, P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub> 또는 글리코실(카르보 수화물의 헤미아세탈 형태의 히드록실기의 제거에 의해 결과된 래디칼)의 대체에 의해 형성될 수 있다.
- [1034] [0411] 만일 개시된 화합물 또는 그 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태가 아민 관능기를 포함할 경

우, 전구약물은 아민기 내의 수소 원자를 R-카르보닐, RO-카르보닐, NRR'-카르보닐 (여기서 R 및 R'은 각각 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)시클로알킬, 벤질임), 또는 R-카르보닐이 자연적이면 α-아미노아실 또는 천연 α-아미노아실-α-아미노아실, C(OH)C(O)OY<sup>1</sup> 여기서 Y<sup>1</sup>은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 벤질, C(OY<sup>2</sup>)Y<sup>3</sup> 여기서 Y<sup>2</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이고 Y<sup>3</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 카르복시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 모노-N 또는 디-N,N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, C(Y<sup>4</sup>)Y<sup>5</sup>이며 여기서 Y<sup>4</sup>는 H 또는 메틸이고 Y<sup>5</sup>는 모노-N 또는 디-N,N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 모르폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일이다.

[1035]

[0412] 전구약물계의 사용은 T. Jaavinen 등, "Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs" in Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch. 17, pp. 733-796에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 이 집단은 효소 민감성 에스테르를 전구약물로서 사용하는 것을 설명하고 있다. 전구약물로서 다이머의 사용은 Allegretti 등의 미국특허 No. 7,879,896에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 전구약물에 펩타이드를 사용하는 것은 S. Prasad 등, "Delivering Multiple Anticancer Peptide as Single Prodrug Using Lysyl-Lysine as Facile 링커" J. 펩타이드 Sci. 13: 458-467 (2007)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 쉬프 염기를 전구약물로서 사용하는 것은 미국특허 No. 7,619,005를 Epstein 등 (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 전구약물로서 카페인 복합체를 사용하는 것은 Unger 등의 미국특허 No. 6,443,898에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 니트릭 옥사이드-방출 전구약물의 용례는 N. Nath 등, "JS-K, Nitric Oxide-Releasing Prodrug, Modulates β-Catenin /TCF Signaling in Leukemic Jurkat Cells: Evidence of S-Nitrosylated Mechanism" Biochem. Pharmacol. 80: 1641-1649 (2010) (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 섬유아세포 활성화와 단백질 α-절단가능한 올리고펩타이드와 전구약물의 사용은 Garin-Chesa 등의 미국특허 출원 공개공보 No. 2002/0155565에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 아세틸화 또는 카르바미late화제의 반응 산물인 전구약물의 용례는 J.H. Lin & J.Y.H. Lu, "Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development" Pharmacol. Rev. 4: 403-449 (1997)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 핵사노에이트 컨쥬게이트의 용례는 Mickle의 미국특허 No. 8,101,661에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 폴리머-약물 컨쥬게이트의 용례는 R. Satchi 등, "PDEPT: Polymer-Directed Enzyme Prodrug Therapy" Br. J. Cancer 85: 1070-1076 (2001)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). 산화환원 활성화 처리되는 전구약물의 용례는 S.H. van Rijt & P.J. Sadler, "Current Applications and Future Potential for Bioinorganic Chemistry in the Development of Anticancer Drugs" Drug Discov. Today 14: 1089-1097 (2009)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).

[1036]

[0413] 개선이 다중약물계에 의한 것일 경우, 다중약물계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

[1037]

(a) 다제 내성 억제제;

[1038]

(b) 특이적 약물 내성 억제제;

[1039]

(c) 선택적 효소의 특이적 억제제;

[1040]

(d) 시그널 형질도입 억제제;

[1041]

(e) 메이소인디고;

[1042]

(f) 이마티닙;

[1043]

(g) 히드록시우레아;

[1044]

(h) 다사티닙;

[1045]

(i) 카페시타빈;

[1046]

(j) 닐로티닙;

[1047]

(k) 복구 억제제; 및

[1048]

(l) 중복 부작용이 없는 토포이소머라제 억제제.

[1049]

[0414] 다제 내성 억제제는 Inomata 등의 미국특허 No. 6,011,069에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병

합됨).

- [1050] [0415] 특이적 약물 내성 억제제는 T. Hideshima 등, "The Proteasome Inhibitor PS-341 Inhibits Growth, Induces Apoptosis, and Overcomes Drug Resistance in Human Multiple Myeloma Cells" Cancer Res. 61: 3071-3076 (2001)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).
- [1051] [0416] 선택적 효소의 특이적 억제제는 D. Leung 등 "Discovering Potent and Selective Reversible Inhibitor of Enzymes in Complex Proteomes" Nature Biotechnol. 21: 687-691 (2003)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).
- [1052] [0417] 복구 억제제는 N.M. Martin, "DNA Repair Inhibition and Cancer Therapy" J. Photochem. Photobiol. B 63: 162-170 (2001)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).
- [1053] [0418] 개선이 생물치료 증강에 의한 것일 경우, 생물치료 증강은 감각화제/상승제를, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제 또는 기술과 조합 사용함으로써 수행될 수 있으나 이에 한정되지 않는다:
- [1054] (a) 생물학적 반응 변형제;
- [1055] (b) 시토키인;
- [1056] (c) 림포카인;
- [1057] (d) 치료용 항체;
- [1058] (e) 안티센스 치료법;
- [1059] (f) 유전자 치료법;
- [1060] (g) 리보자임; 및
- [1061] (h) RNA 간섭.
- [1062] [0419] 생물학적 반응 변형제는 T.E.G.K. Murthy 등, "Biological Response Modifiers" Int. J. Pharmtech Res. 2: 2152-2160 (2010)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨).
- [1063] [0420] 안티센스 치료법은 예컨대 본 발명에 참조 병합된 문헌 [B. Weiss et al., "Antisense RNA Gene Therapy for Studying and Modulating Biological Processes," Cell-Mol. Life Sci. 55: 334-358 (1999)]에 설명되어 있다.
- [1064] [0421] 리보자임은 예컨대 본 발명에 참조 병합된 문헌 [S. Pascolo, "RNA-Based Therapies" in Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch.27, pp. 1273-1278]에 설명되어 있다.
- [1065] [0422] RNA 간섭은 예컨대 본 발명에 참조 병합된 문헌 [S. Pascolo, "RNA-Based Therapies" in Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch.27, pp. 1278-1283]에 설명되어 있다.
- [1066] [0423] 생물치료 증강을 감각화제/증강제로서 치료 항체와 함께 병용할 경우, 치료 항체의 비제한적인 예로는 베바시주맵 (아바스틴), 리톡시맵 (리톡산), 트라스투주맵(허셉틴), 및 세톡시맵(에르비투스)을 들 수 있다.
- [1067] [0424] 생물치료 내성 조절에 의한 개선일 경우, 생물치료 내성 조절은 비제한적인 예로서 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제 또는 치료기술에 내성이 있는 TKI-내성 악성종양에 대한 사용을 포함할 수 있다:
- [1068] (a) 생물학적 반응 변형제;
- [1069] (b) 시토키인;
- [1070] (c) 림포카인;
- [1071] (d) 치료용 항체;
- [1072] (e) 안티센스 치료법;

(f) 유전자 치료법;

(g) 리보자임; 및

(h) RNA 간섭.

**[0425]** 또 다른 별법에서, 개선이 생물치료 내성 조절에 의한 것일 경우, 생물치료 내성 조절은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제 또는 기술에 대해서도 내성인 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 조절곤란과 연관된 악성종양에 대한 사용일 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

(a) 생물학적 반응 변형제;

(b) 시토카인;

(c) 림포카인;

(d) 치료용 항체;

(e) 안티센스 치료법;

(f) 유전자 치료법;

(g) 리보자임; 및

(h) RNA 간섭.

**[0426]** 생물치료 내성 조절이 치료 항체에 내성인 종양에 대한 사용인 경우, 치료 항체의 비제한적인 예로는 베바시주맵 (아바스틴), 리툭시맵 (리툭산), 트라스투주맵(허셉틴), 및 세툭시맵 (에르비투스)일 수 있다.

**[0427]** 방사능 치료법 증강의 사용에 의한 개선일 경우, 방사능 치료법 증강은 비제한적인 예로서 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질 또는 기술의 사용에 의해 수행될 수 있다:

(a) 저산소 세포 감작화제의 사용;

(b) 방사능 감작화제/보호제의 사용;

(c) 감광제의 사용;

(d) 방사능 복구 억제제의 사용;

(e) 티올 고갈제의 사용;

(f) 혈관-표적제의 사용;

(g) DNA 복구 억제제의 사용;

(h) 방사능 활성종의 사용;

(i) 라디오뉴클라이드의 사용;

(j) 방사능표지된 항체의 사용; 및

(k) 근접치료의 사용.

**[0428]** 알킬화 핵시틀 유도체는 TKI-내성 악성종양의 치료를 위한 광조사 요법과 조합 사용될 수 있다.

**[0429]** 저산소 세포 감작화제는 본 발명에 참조 병합된 문헌 [C.C. Ling et al., "The Effect of Hypoxic Cell Sensitizers at Different Irradiation Dose Rates," Radiation Res. 109: 396-406 (1987)]에 설명되어 있다. 방사능 감작화제는 본 발명에 참조 병합된 문헌 [T.S. Lawrence, "Radiation Sensitizers and Targeted Therapies," Oncology 17 (Supl. 13) 23-28 (2003)]에 설명되어 있다. 방사능 보호제는 본 발명에 참조 병합된 문헌 [S.B. Vuyyuri et al., "Evaluation of D-Methionine as a Novel Oral Radiation Protector for Prevention of Mucositis," Clin. Cancer Res. 14: 2161-2170 (2008)]에 설명되어 있다. 감광제는 본 발명에 참조 병합된 문헌 [R.R. Allison & C.H. Sibata, "Oncologic Photodynamic Therapy Photosensitizers: A Clinical Review," Photodiagnosis Photodynamic Ther. 7: 61-75 (2010)]에 설명되어 있다. 방사능 복구 억제제 및 DNA 복구 억제제는 본 발명에 참조 병합된 문헌 [M. Hingorani et al., "Evaluation of Repair of

Radiation-Induced DNA Damage Enhances Expression from Replication-Defective Adenoviral Vectors," Cancer Res. 68: 9771-9778 (2008)]에 설명되어 있다. 티올 고갈제는 본 발명에 참조 병합된 문헌 [K.D. Held et al., "Postirradiation Sensitization of Mammalian Cells by the Thiol-Depleting Agent Di메틸 Fumarate," Radiation Res. 127: 75-80 (1991)]에 설명되어 있다. 혈관-표적제는 본 발명에 참조 병합된 문헌 [A.L. Seynhaeve et al., "Tumor Necrosis Factor a Mediates Homogeneous Distribution of Liposomes in Murine Melanoma that Contributes to a Better Tumor Response," Cancer Res. 67: 9455-9462 (2007)]에 설명되어 있다.

[1100] [0430] 신규 작용 메카니즘의 사용에 의한 개선일 경우, 신규한 작용 메카니즘은 비제한적인 예로서 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 메카니즘 또는 표적을 이용한 치료적 상호반응일 수 있다.:

- [1101] (a) 폴리-ADP 리보스 폴리머라제의 억제제;
- [1102] (b) 혈관구조에 영향을 미치는 물질;
- [1103] (c) 혈관확장을 촉진하는 물질;
- [1104] (d) 종양유전자 표적화 물질;
- [1105] (e) 시그널 형질도입 억제제;
- [1106] (f) EGFR 억제를 유도하는 물질;
- [1107] (g) 단백질 키나아제 C 억제를 유도하는 물질;
- [1108] (h) 포스포리파제 C 하향조절을 유도하는 물질;
- [1109] (i) jun 하향조절을 포함하는 물질;
- [1110] (j) 히스톤 유전자의 발현을 조절하는 물질;
- [1111] (k) VEGF의 발현을 조절하는 물질;
- [1112] (l) 오르니틴 데카르복실라제의 발현을 조절하는 물질;
- [1113] (m) jun D의 발현을 조절하는 물질;
- [1114] (n) v-jun의 발현을 조절하는 물질;
- [1115] (o) GPCRs의 발현을 조절하는 물질;
- [1116] (p) 단백질 키나아제 A의 발현을 조절하는 물질;
- [1117] (q) 단백질 키나아제 A 이외의 단백질 키나아제의 발현을 조절하는 물질;
- [1118] (r) 텔로머라제의 발현을 조절하는 물질;;
- [1119] (s) 전립선 특이 유전자의 발현을 조절하는 물질;; 및
- [1120] (t) 히스톤 데아세틸라제의 발현을 조절하는 물질.

[1121] [0431] 폴리 ADP-리보스 폴리머라제의 억제제는 벨리파립(ABT-888), AGO14699, 이니파립 (BSI-201), 카르보플라틴, 겐시타빈, INO-1001, MK4827, 니코틴아미드, 올라파립, 파클리탁셀, 테모졸로마이드, 및 토포테칸을 포함하며, E.A. Comen & M. Robson, "Inhibition of Poly(ADP)-Ribose Polymerase as Therapeutic Strategy for Breast Cancer" Oncology 24: 55-62 (2010) (본 발명에 참조 병합됨)에 설명되어 있다. 혈관확장을 촉진하는 물질은 레보시멘단을 포함하며, W.G. Toller 등, "Levosimendan, New Inotropic and Vasodilator Agent" Anesthesiology 104: 556-569 (2006)에 설명되어 있다 (본 발명에 참조 병합됨). EGFR 억제는 본 발명에 참조 병합된 문헌 [G. Giaccone & J.A. Rodriguez, "EGFR Inhibitors: What Have We Learned from the Treatment of 폐 Cancer," Nat. Clin. Pract. Oncol. 11: 554-561 (2005)]에 설명되어 있다. 단백질 키나아제 C 억제는 본 발명에 참조 병합된 문헌 [H.C. Swannie & S.B. Kaye, "Protein Kinase C Inhibitors," Curr. Oncol. Rep. 4: 37-46 (2002)]에 설명되어 있다. 포스포리파제 C 하향조절은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [A.M. Martelli et al., "Phosphoinositide Signaling in Nuclei of Friend Cells: Phospholipase C beta Downregulation Is Related to Cell Differentiation," Cancer Res. 54: 2536-2540 (1994)]에 설명되어 있다. Jun (특히, c-Jun)의 하향조절은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [A. A. P. Zada et al., "Downregulation of c-Jun Expression

and Cell Cycle Regulatory Molecules in Acute Myeloid Leukemia Cells Upon CD44 Ligation," *Oncogene* 22: 2296-2308 (2003)]에 설명되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 히스톤 유전자의 역할은 [B. Calabretta et al., "Altered Expression of Gl-Specific Genes in Human Malignant Myeloid Cells," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 1495-1498 (1986)]에 설명되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 VEGF의 역할은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [A. Zielke et al., "VEGF-Mediated Angiogenesis of Human Pheochromocytomas Is Associated to Malignancy and Inhibited by anti-VEGF Antibodies in Experimental Tumors," *Surgery* 132: 1056-1063 (2002)]에 설명되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 오르니틴 데카르복실라제의 역할은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [J. A. Nilsson et al., "Targeting Ornithine Decarboxylase in Myc-Induced Lymphomagenesis Prevents Tumor Formation," *Cancer Cell* 7: 433-444 (2005)]에 설명되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서 유비퀴틴 C의 역할은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [C. Aghajanian et al., "A Phase I Trial of the Novel Proteasome Inhibitor PS341 in Advanced Solid Tumor Malignancies," *Clin. Cancer Res.* 8: 2505-2511 (2002)]에 설명되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서 Jun D의 역할은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [M.M. Caffarel et al., "JunD Is Involved in the Antiproliferative Effect of A<sup>9</sup>-Tetrahydrocannabinol on Human Breast Cancer Cells," *Oncogene* 27: 5033-5044 (2008)]에 설명되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 v-Jun의 역할은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [M. Gao et al., "Differential and Antagonistic Effects of v-Jun and c-Jun," *Cancer Res.* 56: 4229-4235 (1996)]에 설명되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 단백질 키나아제의 역할은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [P.C. Gorge et al., "Elevation of Protein Kinase A and Protein Kinase C in Malignant as Compared With Normal Breast Tissue," *Eur. J. Cancer* 12: 2120-2126 (1996)]에 설명되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 텔로머라제의 역할은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [E.K. Parkinson et al., "Telomerase as a Novel and Potentially Selective Target for Cancer Chemotherapy," *Ann. Med.* 35: 466-475 (2003)]에 설명되어 있다. 치료적 개재를 위한 표적으로서의 히스톤 데아세틸라제의 역할은 본 발명에 참조 병합된 문헌 [A. Melnick & J.D. Licht, "Histon Deacetylases as Therapeutic Targets in Hematologic Malignancies," *Curr. Opin. Hematol.* 9: 322-332 (2002)]에 설명되어 있다.

- [1122] [0432] 선택적 표적 세포 집단 치료법의 사용에 의한 개선일 경우, 선택적 표적 세포 집단 치료법의 사용은 비제한적인 예로서 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:
- [1123] (a) 방사능 민감 세포에 대한 사용;
- [1124] (b) 방사능 내성 세포에 대한 사용; 및
- [1125] (c) 에너지 고갈된 세포에 대한 사용.
- [1126] [0433] 상기 개선은 전리 방사선과 알킬화의 조합을 사용함으로써 이루어질 수도 있다.
- [1127] [0434] 상기 개선이 알킬화 핵시톨 유도체의 활성을 강화시키는 제제의 사용에 의해 이루어질 경우, 알킬화 핵시톨 유도체의 활성을 강화시키는 제제는 비제한적으로 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다:
- [1128] (a) 니코틴아미드;
- [1129] (b) 카페인;
- [1130] (c) 테탄드린; 및
- [1131] (d) 베르베린.
- [1132] [0435] 전술한 바와 같이, *AHI1* 유전자의 과발현 또는 발현 이상 (dysregulation) 에서의 돌연변이가 만성 골수성 백혈병을 포함하는 다수의 악성 종양과 관련이 있다는 발견에 비추어, 알킬화 핵시톨 유도체는 *AHI1* 유전자 또는 *AHI1* 단백질 중 하나의 발현 또는 활성을 조절하는 제제와 같이 사용될 수도 있다. 이 방법에서, 상기 방법은 *AHI1* 유전자 또는 *AHI1* 단백질 중 하나의 발현 또는 활성을 조절하는 제제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 더 포함한다.
- [1133] [0436] 한 가지 방법에서, *AHI1* 유전자 또는 *AHI1* 단백질 중 하나의 발현 또는 활성을 조절하는 제제는 *AHI1* 유전자의 발현을 조절하는 제제이다. *AHI1*의 발현 조절은 *AHI1* 유전자 전사의 수준 또는 *AHI1* 유전자 번역의 수준에서 이루어질 수 있다.



- [1134] [0437] 일 구체예에서, 억제 뉴클레오타이드는 *AHI1* 발현을 조절하기 위해 사용된다. 이들은 짧은 간섭 RNA (siRNA), 마이크로 RNA (miRNA) 및 합성 헤어핀 RNA (shRNA), 안티센스 핵산 또는 상보적 DNA (cDNA)을 포함한다. 일 구체예에서, siRNA 타겟팅 *AHI1* 발현이 사용된다. siRNA 와 같은 이중나선 RNA에 의한 내인성 유전자의 기능과 발현의 간섭은 다양한 조직에서 관찰된다. 예를 들면, siRNAs는 자가상보적 서열 또는 이중 나선 서열을 포함하는 헤어핀 루프를 포함할 수 있다. siRNAs는 전형적으로 100개 미만의 염기쌍을 가질 수 있고, 예를 들면 약 300 개 이하의 염기쌍을 가질 수 있고, 또한 상보적 DNA 나선의 사용을 포함하는 이 기술분야에서 공지된 방법 또는 합성 방법에 의해 만들어질 수 있다. 그와 같은 이중나선 RNA는 템플레이트의 양 방향으로부터의 단일 나선 RNA 리드의 인비트로 전사와 RNA 센스 및 안티센스의 인비트로 어닐링에 의해 합성될 수 있다. 이중나선 RNA 타겟팅 *AHI1*은 *AHI1* 유전자가 역전 반복부에 의해 분리된 반대 방향으로 클로닝되는 cDNA 벡터 구조체로부터 합성될 수도 있다. 유전자 주입 후에, RNA는 전사되고 상보적 나선 재어닐링된다. 이중 나선 RNA 타겟팅 *AHI1*유전자는 적절한 구조체의 주입에 의해 세포 (예를 들면 백혈병 세포 또는 다른 종양 세포) 안으로 도입될 수 있다. 전형적으로, RNA interference mediated by siRNA, miRNA, or shRNA 에 의해 매개되는 RNA 간섭은 번역 수준에서 매개된다; 즉, 이들 간섭 RNA 분자는 해당 mRNA 분자의 번역을 저해하고, 이들을 저해하도록 한다. RNA 간섭은 이들 간섭 RNA 분자의 해당 게놈 영역의 전사, 전사 차단 수준에서 이루어질 수도 있다. 이들 간섭 RNA 분자의 구조와 기능은 이 기술 분야에 잘 알려져 있고, 예를 들면 본 명세서에 참고로 인용되는 R.F. Gesteland et al., eds, "The RNA World"(3<sup>rd</sup> ed, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2006), pp. 535-565에 기술되어 있다.
- [1135] [0438] 이들 접근방법에 대해, 벡터로의 클로닝과 주입 방법 역시 이 기술 분야에서 잘 알려져 있으며, 예를 들면, 본 명세서에 참고로 인용되는 J. Sambrook & D.R. Russell, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual"(3<sup>rd</sup> ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 2001)에 기술되어 있다.
- [1136] [0439] 이중 나선 RNA 외에, 다른 핵산 제제 타겟팅 *AHI1*, 예를 들면 안티센스 핵산 역시 본 발명의 방법에 이용될 수 있다. 안티센스 핵산은 특정 타겟 mRNA 분자의 적어도 일부에 상보하는 DNA 또는 RNA 분자이다. 세포에서, 단일 나선 안티센스 분자는 그 mRNA에 혼화되어 이중 나선 분자를 형성한다. 상기 세포는 이 이중 나선 형태에서 mRNA를 번역하지 않는다. 그러므로 안티센스 핵산은 mRNA의 단백질로의 번역을 저해하고, 따라서 mRNA로 전사되는 유전자의 발현을 저해한다. 안티센스 방법은 인 비트로에서 다수의 유전자의 발현을 저해하는데 이용된다. 예를 들면, C.J. Marcus-Sekura, "Techniques for Using Antisense Oligodeoxyribonucleotides to Study Gene Expression" Anal. Biochem. 172:289-295 (1988); J.E. Hambor et al., "Use of an Epstein-Barr Virus Episomal Replicon for Anti-Sense RNA-Mediated Gene Inhibition in a Human Cytotoxic T-Cell Clone" Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:4010-4014 (1988); H Arima et al., "Specific Inhibition of Interleukin-10 Production in Murine Macrophage-Like Cells by Phosphorothioate Antisense Oligonucleotides" Antisense Nucl. Acid Drug Dev. 8:319-327 (1998); 및 W.-F. Hou et al., "Effect of Antisense Oligodeoxynucleotides Directed to Individual Calmodulin Gene Transcripts on the Proliferation and Differentiation of PC12 Cells" Antisense Nucl. Acid Drug Dev. 8:295-308 (1998)를 참조할 수 있고, 이들은 모두 참고로서 본 명세서에 인용된다.
- [1137] [0440] *AHI1* 뉴클레오타이드 서열, 예컨대 RNA로부터 유래하는 서열들은 이 기술 분야에 잘 알려져 있고, GenBank에 NM\_001134830.1, NM\_001134831.1, NM\_001134832.1, 및 NM\_017651.4로 보고된 유전자 서열을 포함하며; 이들 서열들은 전사 변이체를 나타낸다. 공지의 서열들에 의해, 억제 뉴클레오타이드 (예를 들면 siRNA, miRNA, 또는 shRNA) 타겟팅 PAR1은 이 기술분야에서 공지된 방법을 이용하여 용이하게 합성될 수 있다. 본 발명에 의한 예시적인 siRNA는 29 bps, 25 bps, 22 bps, 21 bps, 20 bps, 15 bps, 10 bps, 5 bps 까지의 염기쌍 또는 이들 숫자들 사이의 어떤 정수의 염기쌍을 가질 수 있다. 최적의 억제 siRNA를 설계하기 위한 도구는 DNAengine Inc. (Seattle, WA) 및 Ambion, Inc. (Austin, TX)으로부터 이용가능한 것을 포함한다. .
- [1138] [0441] 다른 별법으로서, *AHI1* 유전자 또는 *AHI1* 단백질의 발현 또는 활성을 억제하는 제제는 *AHI1*의 단백질의 활성을 억제하는 제제일 수 있다. 예를 들면, 그와 같은 제제는 *AHI1* 단백질 또는 *AHI1* 단백질에 특정하게 결합하는 하나 이상의 리셉터 중 하나와 결합하는 항체일 수 있다. 그와 같은 항체의 제조는 이 기술 분야에서 잘 알려져 있고, 따라서 추가의 설명을 필요로 하지 않는다. 일반적으로, 본 발명에 의한 항체들은 예컨대, IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, 또는 IgY와 같은 종류의 것일 수 있지만, IgG 항체가 전형적으로 바람직하다. 항체들은 인간, 쥐과 동물 (마우스 또는 래트), 당나귀, 양, 염소, 토끼, 낙타, 말 또는 닭을 포함하는 포유 동물 또는 조류 유래의 것일 수 있다. 별법에서, 상기 항체들은 이중특이성일 수 있다. 상기 항체



들은 항체에 대한 어떤 종류의 분자의 공유 접착에 의해 변형될 수 있다. 예를 들면, 비제한적으로, 항체 유도체들은 글리코실화, 아세틸화, 페길화, 포스포릴화, 아마이드화, 공지의 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질 가수 분해, 세포 리간드 또는 다른 단백질에의 연결, 또는 이 기술 분야에서 공지된 다른 변형에 의해 변형될 수 있는 항체를 포함한다. 모노클로날 항체는 하이브리도마, 제조합 및 상 파아지 발현 기술 또는 이들의 조합의 사용을 포함하는 이 기술 분야에서 공지된 광범위한 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 모노클로날 항체는 이 기술 분야에 공지되고, 예를 들면 Harlow et al., "Antibodies: A Laboratory Manual" (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling, et al.: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)에서 교시하는, 또는 이 기술 분야에서 공지된 다른 표준 방법을 포함하는 하이브리도마 기술을 이용하여 만들어질 수 있다. 여기서 이용되는 "모노클로날 항체"라는 용어는 하이브리도마 기술에 의해 제조되는 항체로 제한되는 것은 아니다. "모노클로날 항체"라는 용어는 진핵, 원핵 또는 파아지 클론을 포함하는 단일 클론으로부터 유래되는 항체를 나타내며, 그것이 제조된 방법에 의해 제한되지 않는다. 예를 들면, 적절한 항체들은 파아지 발현 또는 다른 기술에 의해 제조될 수 있다. 또한, 비제한적으로, 인간 항체들은 인간 면역 글로불린 서열 복합체로부터 유래하는 항체 라이브러리를 이용한 파아지 발현 방법을 포함하는 다양한 기술과, 기능성 내인성 면역 글로불린을 발현하지는 못하지만 인간 면역 글로불린 유전자는 발현할 수 있는 형질 변형 마우스를 이용하여 만들어질 수 있다. 예를 들면, 인간 중쇄 및 경쇄 면역 글로불린 유전자 복합체는 랜덤하게 또는 상동 재조합에 의해 마우스 배아 줄기 세포에 도입될 수 있다. 항체는 또한 이들 항체의 인코딩의 발현에 의해 제조될 수 있다. 또한, 본 발명에 의한 항체들은 예컨대 정제를 가능하게 하는 펩타이드 태그와 같은 마커 서열에 융합될 수 있고, 적절한 태그는 핵사히스티딘 태그이다. 항체는 또한 공지된 방법에 의해 진단 또는 치료 제제와 컨쥬게이트 될 수도 있다. 이와 같은 컨쥬게이트를 제조하는 방법은 이 기술 분야에서 잘 알려져 있다.

- [1139] [0442] 이들 모노클로날 항체와, 키메릭 항체, 인간화 항체, 단일쇄 항체의 다른 제조 방법은 이 기술 분야에 공지되어 있다. 일반적으로 인간 환자에게 투여되기 위해, 인간 항체, 키메릭 항체 또는 인간화 항체가 바람직하다.
- [1140] [0443] 별법에서, AHI1 단백질의 활성을 조정하는 제제는 비제한적으로 세로토닌 수용체 2C를 포함하는, AHI1 단백질에 특정하게 결합하는 수용체의 안타고니스트이다.
- [1141] [0444] 또 다른 별법에서, AHI1 단백질의 활성을 조정하는 제제는 비제한적으로 세로토닌 수용체 2C를 포함하는, AHI1 단백질에 대한 수용체에 특정하는 결합하는 항체이다.
- [1142] [0445] 또 다른 별법에서, AHI1 단백질의 활성을 조정하는 제제는 비제한적으로 RFX1, POU2F1, POU2F1a, Nkx2-5, Evi-1, 및 RSRFC4를 포함하는 AHI1 유전자 프로모터 내에 결합 위치를 갖는 전자 인자를 지해하는 제제이다.
- [1143] [0446] 본 발명의 다른 측면은 TKI 내성 악성 종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 발현 이상과 관련된 악성 종양의 치료를 위한 알킬화 핵시톨 유도체를 사용하는 준최적 투여된 약물 치료의 효능 개선 및/또는 부작용의 감소를 위한 조성물로서, 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 별법을 포함한다:
- [1144] (i) 치료적 유효량의 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 아날로그 또는 전구약물로서, 상기 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 아날로그 또는 전구약물은 TKI 내성 악성 종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 발현 이상과 관련된 악성 종양의 치료에 있어서 비변형된 알킬화 핵시톨 유도체와 비교하여 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것이고; ;
- [1145] (ii) 조성물로서,
- [1146] (a) 치료적 유효량의 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 아날로그, 또는 전구약물; 및
- [1147] (b) 적어도 하나의 부가 치료제, 화학감작화된 치료제, 화학상승작용화된 치료제, 희석제, 부형제, 용매제 또는 약물 전달 시스템을 포함하며,
- [1148] 상기 조성물은 TKI 내성 악성 종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 발현 이상과 관련된 악성 종양의 치료에 있어서 비변형된 알킬화 핵시톨 유도체와 비교하여 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것이고;
- [1149] (iii) 제형 내에 포함되는 치료적 유효량의 알킬화 핵시톨 유도체, 변형 알킬화 핵시톨 유도체

체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 아날로그 또는 전구 약물로서, 상기 제형 내에 포함되는 알킬화 핵시톨 유도체, 변형 알킬화 핵시톨 유도체 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 아날로그 또는 전구 약물은 KI 내성 악성 종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 발현 이상과 관련된 악성 종양의 치료에 있어서 비변형된 알킬화 핵시톨 유도체와 비교하여 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것;

[1150] (iv) 제형 키트와 패키징 내에 포함되는 치료적 유효량의 알킬화 핵시톨 유도체, 변형 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 아날로그 또는 전구 약물로서, 상기 제형 키트 또는 패키징 내에 포함되는 알킬화 핵시톨 유도체, 변형 알킬화 핵시톨 유도체 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 아날로그 또는 전구 약물은 KI 내성 악성 종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 발현 이상과 관련된 악성 종양의 치료에 있어서 비변형된 알킬화 핵시톨 유도체와 비교하여 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것; 및

[1151] (v) 벌크 의약 완제품 개선 제품화된 치료적 유효량의 알킬화 핵시톨 유도체, 변형 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 아날로그 또는 전구 약물로서, 상기 벌크 의약 완제품 개선 제품화된 알킬화 핵시톨 유도체, 변형 알킬화 핵시톨 유도체 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 아날로그 또는 전구 약물은 KI 내성 악성 종양 또는 *AHI1* 유전자의 돌연변이 또는 발현 이상과 관련된 악성 종양의 치료에 있어서 비변형된 알킬화 핵시톨 유도체와 비교하여 증가된 치료 효능 또는 감소된 부작용을 갖는 것인 것.

[1152] [0447] 전술한 바와 같이, 알킬화 핵시톨 유도체는 디안하이드로갈락티톨, 디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디아세틸디안하이드로갈락티톨, 디아세틸디안하이드로갈락티톨의 유도체 또는 유사체, 디브로모둘시톨, 또는 디브로모둘시톨의 유도체 또는 유사체일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[1153] [0448] 한 가지 별법에서, 조성물은 TKI-내성 악성종양의 치료에 있어 증가된 치료효능 또는 감소된 부작용을 갖는 조성물이다.

[1154] [0449] 한 가지 별법에서, 조성물은 *AHI1* 유전자의 조절곤란 또는 돌연변이와 관련된 악성종양의 치료에 있어 증가된 치료효능 또는 감소된 부작용을 갖는 조성물이다.

[1155] [0450] 한 가지 별법에서, 조성물은 다음을 포함하는 약물을 포함한다:

[1156] (i) 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물; 및

[1157] (ii) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 부가적인 치료제:

[1158] (a) 토포이소머라제 억제제;

[1159] (b) 허구 뉴클레오사이드;

[1160] (c) 허구 뉴클레오타이드;

[1161] (d) 티미딜레이트 합성효소 억제제;

[1162] (e) 시그널 형질도입 억제제;

[1163] (f) 시스플라틴 또는 백금 유사체;

[1164] (g) 알킬화제;

[1165] (h) 히트불린제;

[1166] (i) 항대사산물;

[1167] (j) 베르베린;

[1168] (k) 아피게닌;

[1169] (l) 아모나파이드;

[1170] (m) 빈카 알칼로이드;

- [1171] (n) 5-플루오로우라실;
- [1172] (o) 쿠르쿠민;
- [1173] (p) NF- $\kappa$ B 억제제;
- [1174] (q) 로즈마린산;
- [1175] (r) 미토구아존;
- [1176] (s) 테트라드린;
- [1177] (t) JAK2 억제제;
- [1178] (u) STAT5 억제제; 및
- [1179] (v) Src 억제제.

[1180] [0451] 이들 별법에서, 부가적인 치료제가 알킬화제이면, 알킬화제는 BCNU, BCNU 웨이퍼, CCNU, 벤다무스틴 (Treanda), 및 테모졸리마이드(Temodar)로 이루어진 군으로부터 선택된 알킬화제일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[1181] [0452] 또 다른 별법에서, 조성물은 다음을 포함하는 약물 조합을 포함한다:

- [1182] (i) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물; 및
- [1183] (ii) BH3 미메틱.

[1184] [0453] 또 다른 별법에서, 조성물은 다음을 포함하는 약물 조합을 포함한다:

- [1185] (i) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물; 및
- [1186] (ii) AHI1 유전자의 발현을 조절하거나 AHI1 단백질 단백질의 활성을 조절하는 물질.

[1187] [0454] 또 다른 구체예에서, 조성물은 다음을 포함하는 약물 조합을 포함한다:

- [1188] (i) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물;
- [1189] (ii) AHI1 유전자의 발현을 조절하거나 AHI1 단백질 단백질의 활성을 조절하는 물질; 및
- [1190] (iii) BH3 미메틱.

[1191] [0455] 또 다른 별법에서, 조성물은 다음을 포함한다:

- [1192] (i) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물; 및
- [1193] (ii) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학감작화되는 치료제:
  - [1194] (a) 토포이소머라제 억제제;
  - [1195] (b) 허구 뉴클레오사이드;
  - [1196] (c) 허구 뉴클레오타이드;
  - [1197] (d) 티미딜레이트 합성효소 억제제;
  - [1198] (e) 시그널 형질도입 억제제;
  - [1199] (f) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
  - [1200] (g) 알킬화제;
  - [1201] (h) 히투불린제;

- [1202] (i) 항대사산물;
- [1203] (j) 베르베린;
- [1204] (k) 아피게닌;
- [1205] (l) 콜히친 또는 콜히친의 유사체;
- [1206] (m) 게니스테인;
- [1207] (n) 에토포사이드;
- [1208] (o) 시타라빈;
- [1209] (p) 캄토테신;
- [1210] (q) 빈카 알칼로이드;
- [1211] (r) 5-플루오로우라실;
- [1212] (s) 쿠르쿠민;
- [1213] (t) NF- $\kappa$ B 억제제;
- [1214] (u) 로즈마린산; 및
- [1215] (v) 미토구아존;

[1216] 여기서 상기 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 화학감작화제로 작용한다.

[1217] **[0456]** 또 다른 별법에서, 조성물은 다음을 포함한다:

[1218] (i) 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물; 및

[1219] (ii) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학상승되는 치료제:

- [1220] (a) 허구 뉴클레오사이드;
- [1221] (b) 허구 뉴클레오타이드;
- [1222] (c) 티미딜레이트 합성효소 억제제;
- [1223] (d) 시그널 형질도입 억제제;
- [1224] (e) 시스플라틴 또는 백금 유사체;
- [1225] (f) 알킬화제;
- [1226] (g) 히트불린제;
- [1227] (h) 항대사산물;
- [1228] (i) 베르베린;
- [1229] (j) 아피게닌;
- [1230] (k) 콜히친 또는 콜히친의 유사체;
- [1231] (l) 게니스테인;
- [1232] (m) 에토포사이드;
- [1233] (n) 시타라빈;
- [1234] (o) 캄토테신;
- [1235] (p) 빈카 알칼로이드;

- [1236] (q) 토포이소머라제 억제제;
- [1237] (r) 5-플루오로우라실;
- [1238] (s) 쿠르쿠민;
- [1239] (t) NF- $\kappa$ B 억제제;
- [1240] (u) 로즈마린산;
- [1241] (v) 미토구아존; 및
- [1242] (w) 생물치료제.

[1243] 여기서 상기 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 화학상승제로서 작용한다.

[1244] [0457] 이들 별법에서, 부가적인 치료제가 생물치료제이면, 그 생물치료제는 아바스틴, 허셉틴, 리톡산, 및 에르비투스로 이루어진 군으로부터 선택되는 생물치료제일 수 있다.

[1245] [0458] 또 다른 별법에서, 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물은 벌크 의약 완제품 개선 처리되며, 여기서 벌크 의약 완제품 개선은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [1246] (a) 염 형성;
- [1247] (b) 균일한 결정 구조의 제조;
- [1248] (c) 순수한 이성질체의 제조;
- [1249] (d) 증가된 순도;
- [1250] (e) 잔류 용매 함량이 낮도록 제조; 및
- [1251] (f) 잔류 중금속 함량이 낮도록 제조.

[1252] [0459] 또 다른 별법에서, 조성물은 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물 및 희석제를 포함하는데, 여기서 희석제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [1253] (a) 에틸렌;
- [1254] (b) 디메틸설폭사이드 (DMSO);
- [1255] (c) N-메틸포름아미드 (NMF)
- [1256] (d) 디메틸포름아미드 (DMF)
- [1257] (e) 디메틸아세트아미드 (DMA);
- [1258] (f) 에탄올;
- [1259] (g) 벤질 알코올;
- [1260] (h) 텍스트로스-함유 주사용수;
- [1261] (i) 크레모포어;
- [1262] (j) 시클로텍스트린; 및
- [1263] (k) PEG.

[1264] [0460] 또 다른 별법에서, 조성물은 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물 및 용매계를 포함하는데, 여기서 용매계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [1265] (a) 에틸렌;

- [1266] (b) DMSO;
- [1267] (c) NMF;
- [1268] (d) DMF;
- [1269] (e) DMA;
- [1270] (f) 에탄올;
- [1271] (g) 벤질 알코올;
- [1272] (h) 텍스트로스-함유 주사용수;
- [1273] (i) 크레모포어;
- [1274] (j) PEG; 및
- [1275] (k) 염 시스템.

[1276] **[0461]** 또 다른 별법에서, 조성물은 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체, 유사체 또는 전구약물 및 부형제를 함유하는데, 여기서 부형제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [1277] (a) 만니톨;
- [1278] (b) 알부민;
- [1279] (c) EDTA;
- [1280] (d) 소듐 바이술파이트;
- [1281] (e) 벤질 알코올;
- [1282] (f) 카르보네이트 완충액;
- [1283] (g) 포스페이트 완충액;
- [1284] (h) PEG;
- [1285] (i) 비타민 A;
- [1286] (j) 비타민 D;
- [1287] (k) 비타민 E;
- [1288] (l) 에스테라제 억제제;
- [1289] (m) 시토크롬 P450 억제제;
- [1290] (n) 다제 내성 (MDR) 억제제;
- [1291] (o) 유기 수지;
- [1292] (p) 세제;
- [1293] (q) 페틸릴 알코올 또는 그의 유사체; 및
- [1294] (r) 채널-형성 수용체의 활성화제.

[1295] **[0462]** 또 다른 별법에서, 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 유도체, 유사체, 또는 prodrug of 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 제형 내로 혼입된다:

- [1296] (a) 정제;
- [1297] (b) 캡슐;
- [1298] (c) 국소용 겔;

- [1299] (d) 국소용 크림;
- [1300] (e) 패치;
- [1301] (f) 좌약;
- [1302] (g) 동결건조제형 알약;
- [1303] (h) 속방성 포물레이션;
- [1304] (i) 서방성 포물레이션;
- [1305] (j) 조절방출 포물레이션; 및
- [1306] (k) 캡슐 내 액제.

[1307] **[0463]** 또 다른 별법에서, 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 유도체, 유사체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 전구약물은 광선으로부터의 보호를 위한 갈색 유리병 및 보관 안정성 개선을 위해 특수 코팅된 스토퍼로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여 키트 및 패키징 내로 혼입된다.

[1308] **[0464]** 또 다른 별법에서, 조성물은: (i) 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 유도체, 유사체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 전구약물; 및 (ii) 약물 전달 계를 포함하며, 여기서 약물 전달계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [1309] (a) 경구 투여제형;
- [1310] (b) 나노크리스탈;
- [1311] (c) 나노입자;
- [1312] (d) 공용매;
- [1313] (e) 슬러리;
- [1314] (f) 시럽;
- [1315] (g) 생체내분해성 폴리머;
- [1316] (h) 리포솜;
- [1317] (i) 서방성 주사가능 겔;
- [1318] (j) 마이크로스피어; 및
- [1319] (k) 표피 성장인자 수용체-결합 펩타이드와의 표적화 조성물.

[1320] **[0465]** 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 별법에서, 치료제는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체이고, 변형은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [1321] (a) 친지성의 증가 또는 감소를 위한 측쇄 변경;
- [1322] (b) 반응성, 전자 친화도 및 결합 용량으로 이루어진 군으로부터 선택된 특성의 변경을 위해 부가적인 화학 관능기를 부가; 및
- [1323] (c) 염 형태의 변경.

[1324] **[0466]** 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 별법에서, 치료제는 알킬화 헥시톨 유도체, 변형된 알킬화 헥시톨 유도체, 또는 알킬화 헥시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 헥시톨 유도체의 유도체 또는 유사체이고 치료제는 약물 컨쥬게이트 형태로 조성물 내에 존재하고, 여기서 약물 컨쥬게이트 형태는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 약물 컨쥬게이트 형태이다:

- [1325] (a) 폴리머계;
- [1326] (b) 폴리락티드;
- [1327] (c) 폴리글리콜라이드;



- [1328] (d) 아미노산;
- [1329] (e) 펩타이드;
- [1330] (f) 다가 링커;
- [1331] (g) 면역글로불린;
- [1332] (h) 시클로텍스트린 폴리머;
- [1333] (i) 변형된 트랜스페린;
- [1334] (j) 소수성 또는 소수성-친수성 폴리머;
- [1335] (k) 포스포노포름산 부분 에스테르와의 컨주게이트;
- [1336] (l) 하전된 크로스-링커를 포함하는 세포-결합제와의 컨주게이트; 및
- [1337] (m) 링커를 통한 베타-글루쿠로나이드와의 컨주게이트.

[1338] **[0467]** 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 별법에서, 치료제는 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체 또는 유사체이고 치료제는 전구약물계 형태이며, 여기서 전구약물계는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [1339] (a) 효소 민감성 에스테르;
- [1340] (b) 다이머;
- [1341] (c) 쉬프 염기;
- [1342] (d) 피리독살 복합체;
- [1343] (e) 카페인 복합체;
- [1344] (f) 니트릭 옥사이드-방출 전구약물;
- [1345] (g) 섬유아세포 활성화 단백질  $\alpha$ -절단가능한 올리고펩타이드와의 전구약물;
- [1346] (h) 아실화제 또는 카르바미드와의 반응 산물;
- [1347] (i) 핵사노에이트 컨주게이트;
- [1348] (j) 폴리머-약물 컨주게이트; 및
- [1349] (k) 산화환원 활성화 처리되는 전구약물.

[1350] **[0468]** 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 별법에서, 치료제는 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 유도체, 유사체, 또는 전구약물이고 상기 조성물은 적어도 1종의 부가적인 치료제를 더 포함하여 다중약물계를 형성하며, 여기서 상기 적어도 1종의 부가적인 치료제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [1351] (a) 다제 내성 억제제;
- [1352] (b) 특이적 약물 내성 억제제;
- [1353] (c) 선택적 효소의 특이적 억제제;
- [1354] (d) 시그널 형질도입 억제제;
- [1355] (e) 복구 효소의 억제제; 및
- [1356] (f) 중복 부작용이 없는 토포이소머라제 억제제.

[1357] **[0469]** 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 별법에서, 조성물은 알킬화 핵시톨 유도체, 변형된 알킬화 핵시톨 유도체, 또는 유도체, 유사체, 또는 알킬화 핵시톨 유도체 또는 변형된 알킬화 핵시톨 유도체의 전구약물 및 전술한 바와 같은 BH3 미메틱은 치료제를 포함한다.

[1358] **[0470]** 본 발명에 따른 의약 조성물이 전구약물을 포함하는 경우, 전구약물과 화합물의 활성 대사산물

은 기술 분야에 공지인 일상적인 기술을 이용하여 동정할 수 있다. 예컨대 문헌 [Bertolini et al., J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shan et al., J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995); Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984); Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design 및 Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear et al., J. Chromatogr. B, 748, 281-293 (2000); Spraul et al., J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 10, 601-605 (1992); 및 Prox et al., Xenobiol., 3, 103-112 (1992)] 참조.

[1359]

**[0471]** 본 발명에 따른 의약 조성물 중의 약학적 활성 화합물이 충분히 산성 관능기, 충분히 염기성 관능기, 또는 충분히 산성 관능기와 충분히 염기성 관능기를 모두 가질 경우, 이들 기 또는 기들은 따라서 여하한 수의 무기 또는 유기 염기 및 무기 및 유기 산과 반응하여 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 예시적인 약학적으로 허용가능한 염에는 예컨대 설페이트, 파이로설페이트, 비설페이트, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 일수소포스페이트, 이수소포스페이트, 메타포스페이트, 파이로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바세이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 핵신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 자일렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\beta$ -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄-설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 및 만델레이트를 포함하는 염과 같은 무기 또는 유기산 또는 무기 염기와 약학적 활성 화합물의 반응에 의해 제조되는 염들이 포함된다. 만일 약학적 활성 화합물이 1개 이상의 염기성 관능기를 가질 경우, 목적하는 약학적으로 허용가능한 염은 공지의 적절한 방법으로 제조될 수 있을 것이다. 예컨대, 유리 염기를 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 처리하거나, 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, p-히드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 술폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산 또는 에탄술폰산 등으로 처리함으로써 얻을 수 있다. 만일 약학적 활성 화합물이 1개 이상의 산성 관능기를 가질 경우, 목적하는 약학적으로 허용가능한 염은 적절한 공지의 방법으로 얻을 수 있을 것으로, 예컨대, 유리산을 무기 또는 유기염기, 예컨대 아민 (1차, 2차 또는 3차), 알칼리금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 등으로 처리함으로써 취득할 수 있다. 적절한 염기의 예로는 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 1차, 2차 및 3차 아민, 및 시클릭 아민, 예컨대 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진로부터 유래된 유기 염 및 나트륨, 칼슘, 포타슘, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기 염을 들 수 있다.

[1360]

**[0472]** 물질이 고체인 경우, 당업자라면 본 발명의 화합물과 염이 서로 다른 결정 또는 다형으로 존재할 수 있음을 이해할 것이며, 이들 모두 본 발명의 범위 및 특정 포물라에 포괄된다.

[1361]

**[0473]** 본 발명에 따른 의약 조성물의 단위 투여량에 포함된 약학적으로 활성인 물질, 예컨대 디안하이드로갈락티톨 또는 전술한 바와 같은 디안하이드로갈락티톨의 유사체 또는 유도체의 양은 특정 화합물, 질병 병태 및 그의 위중도, 치료를 필요로 하는 대상자의 개별 특성 (예컨대 체중)과 같은 인자에 따라 달라질 수 있으나, 그럼에도 불구하고, 당업자라면 대략적인 양을 추정할 수 있다. 일반적으로, 이러한 의약 조성물은 치료적 유효량의 약학적 활성물질 및 불활성인 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함한다. 일반적으로, 이들 조성물들은 선택된 투여 경로, 예컨대 경구 투여 또는 비경구 투여에 적합한 단위 투여 제형으로 제조된다. 전술한 약학적 활성 물질은 통상적인 공정에 따라 유효성분으로서 치료적 유효량의 그러한 약학적 활성물질을 적절한 약학적 담체 또는 희석제와 조합시켜 제조한다. 이러한 공정은 목적하는 제제에 적절하게 성분들을 혼합, 과립화 및 압착 또는 용해시키는 것을 포함할 수 있다. 사용되는 약학적 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 담체의 예로는 락토스, 수크로스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등으로 들 수 있다. 액상 담체의 예로는 시럽, 낙화생유, 올리브유, 물 등을 들 수 있다. 마찬가지로, 담체 또는 희석제는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 공지의 지연형 또는 서방형 물질을 단독으로 밀랍, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸메타크릴레이트 등과 함께 포함할 수 있다.

[1362]

**[0474]** 다양한 약학적 형태를 사용할 수 있다. 따라서, 만일 고체 담체가 사용될 경우, 제제는 타정되어, 경질 젤라틴 캡슐 내에 분말 또는 펠렛 형태로, 또는 트로키 또는 로젠지 형태로 제형화될 수 있다. 고체 담체의 양은 다양할 수 있으나, 일반적으로 약 25 mg 내지 약 1 g의 양이 될 것이다. 만일 액상 담체가 사용될

경우, 제제는 앰플 또는 바이알 중 또는 비수성 액체 현탁액 중 멸균 주사용액 또는 현탁액, 시럽, 에멀전, 연질 젤라틴 캡슐의 형태가 될 것이다.

[1363]

[0475] 안정한 수용성 투여 형태를 수득하기 위해, 전술한 약학적 활성물질의 약학적으로 허용가능한 염을 유기산 또는 무기산의 수용액, 예컨대 숙신산 또는 시트르산의 0.3 M 용액에 용해시킨다. 가용성 염 형태를 이용할 수 없을 경우, 활성 물질을 적절한 공용매 또는 공용매들의 조합에 용해시킬 수 있다. 적절한 공용매의 비제한적인 예로는 알코올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리소르베이트 80, 글리세린 등을 들 수 있으며 이들은 총부피의 0-60%의 농도로 사용된다. 예시적인 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 DMSO에 용해되어 물로 희석된다. 조성물은 물이나 등장염수 또는 텍스트로스 용액과 같은 적절한 수성 비시클 중에 활성 성분의 염 형태의 용액 형태로 제공될 수도 있다.

[1364]

[0476] 본 발명의 조성물에서 사용되는 제제의 실제 투여량은 사용되는 특정 복합제, 조성되는 특정 조성물, 투여 방식 및 치료되는 특정 부위, 숙주 및 질환 및/또는 병태에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 의약 조성물 중의 활성성분의 실제 투여량 수준은 특정 환자에 있어서 목적하는 치료적 반응, 조성물, 및 투여 방식을, 환자에게 유해하지 않는 범위내에서 달성하는데 유효한 활성성분의 양이 얻어질 수 있도록 변경될 수 있다. 선택된 투여량 수준은 특정 치료제의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용된 특정 화합물의 배설률, 병태의 위중도, 환자에게 영향을 미치는 기타 건강 상태, 및 대상자의 간기능 및 신장기능에 따라 달라질 수 있다. 이것은 또한 치료 기간, 사용된 특정 치료제와 조합 사용되는 기타 약물, 화합물 및/또는 물질, 및 치료되는 대상자의 연령, 체중, 상태, 일반적인 건강상황 및 이전의 의료 전력 등의 인자에 따라서도 달라질 수 있다. 최적 투여량을 결정하는 방법은 기술분야에 공지이며, 예컨대 문헌 [Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20<sup>th</sup> ed., 2000]을 참조할 수 있다. 당업자라면 약제의 실험 데이터를 참조로 통상적인 투여량-결정 테스트를 이용하여, 주어진 일련의 조건을 감안한 최적 투여량을 확정할 수 있을 것이다. 경구 투여의 경우, 일반적으로 사용되는 예시적인 1일 투여량은 약 0.001 내지 약 3000 mg/kg 체중이며, 적절한 간격을 두고 반복적으로 치료된다. 몇몇 구체예에서, 1일 투여량은 약 1 내지 3000 mg/kg 체중이다.

[1365]

[0477] 환자에 있어서 전형적인 1일 투여량은 1일 1회 또는 2회 투여되는 것을 전제로 약 500 mg 내지 약 3000 mg 범위의 어느 양이어도 무방하며, 예컨대 3000 mg을 1일 2회 투여하여 총 6000 mg이 투여되도록 할 수 있다. 일 구체예에서, 투여량은 약 1000 내지 약 3000 mg이다. 또 다른 구체예에서, 투여량은 약 1500 내지 약 2800 mg이다. 또 다른 구체예에서, 투여량은 약 2000 내지 약 3000 mg이다.

[1366]

[0478] 대상자에 있어서 혈장 농도는 약 100  $\mu$ M 내지 약 1000  $\mu$ M이다. 몇몇 구체예에서, 혈장 농도는 약 200  $\mu$ M 내지 약 800  $\mu$ M이다. 다른 구체예에서, 농도는 약 300  $\mu$ M 내지 약 600  $\mu$ M이다. 또 다른 구체예에서 혈장 농도는 약 400 내지 약 800  $\mu$ M이다. 전구약물dms 일반적으로 완전히 활성인 형태의 중량 수준과 화학적으로 동등한 중량 수준으로 투여된다.

[1367]

[0479] 본 발명의 조성물은 의약 조성물의 널리 알려진 제조 기술을 이용하여 제조될 수 있으며, 예컨대 혼합, 용해, 과립화, 당과제조(dragee-making), 분말화, 유화, 캡슐화, 포집화 또는 동결건조와 같은 통상적인 기술이 이용될 수 있다. 의약 조성물은 활성 화합물의 제제화를 용이하게 해주는, 약학적으로 사용가능한 부형제 및 보조제로부터 선택될 수 있는 생리적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 이용하여 통상적인 방식으로 만들 수 있다.

[1368]

[0480] 적절한 포물레이션은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 주사의 경우, 본 발명의 약제는 수용액, 종기로는 행크 용액, 링거 용액 또는 생리식염 완충액과 같은 생리적으로 적합한 완충액 중에 조성될 수 있다. 점막내 투여의 경우, 투과될 장벽에 적절한 침투제를 포물레이션에 포함시킬 수 있다. 이러한 침투제는 일반적으로 기술 분야에 공지이다.

[1369]

[0481] 경구 투여의 경우, 화합물은 활서어 화합물을 공지의 약학적으로 허용가능한 담체와 결합시킴으로써 쉽게 제조할 수 있다. 이러한 담체를 이용하여 본 발명의 화합물을 치료될 환자가 경구섭취할 수 있도록 정제, 알약, 당과, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 용액, 현탁액 등의 형태로 만들 수 있다. 경구용 의약 제제는 활성성분(물질)을 고형 부형제와 혼합하여 수득할 수 있으며, 임의로 얻어진 혼합물을 분쇄하고, 소망될 경우, 적절한 보조제 첨가 후에 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 당과용 코어를 얻을 수 있다. 적절한 부형제의 예로는: 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 비롯한 당과 같은 충전제; 및 셀룰로스 제제, 예컨대 옥수수전분, 밀전분, 쌀전분, 감자전분, 젤라틴, 검, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 들 수 있다. 소망되는 경우, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는

알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산 나트륨과 같은 붕괴제를 첨가할 수도 있다.

[1370] [0482] 당과 코어에는 적절한 코팅이 제공된다. 이를 위하여, 농축된 당 용액을 사용할 수 있으며, 이는 임의로 아라비아검, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 라커 용액, 및 적절한 유기용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 활성 성분의 여러가지 조합들을 특징화하고 구별하기 위해 정제나 당과 코팅에 안료 또는 염료를 첨가할 수 있다.

[1371] [0483] 경구 사용될 수 있는 약학적 제제에는 젤라틴 및 가소제 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질의 밀봉된 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴으로 만들어진 밀어맞추기식(push-fit) 캡슐도 포함된다. 이러한 밀어맞추기식 캡슐은 활성성분들을 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크나 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제, 및 임의로 안정화제와 혼합적으로 함유한다. 연질 캡슐에서, 활성물질은 지방 오일, 액상 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 액체 중에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제를 첨가할 수도 있다. 경구 투여용의 모든 포물레이션은 이러한 투여에 적합한 투여 형태여야 한다. 구강내 투여(buccal administration)의 경우, 조성물은 통상적인 방식으로 제조된 정제 또는 로젠지 형태일 수 있다.

[1372] [0484] 비경구 투여용 의약 포물레이션은 수용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일 예컨대 참기름이나 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트 또는 트리글리세라이드를 포함한다. 주사용 수성 현탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 조성물의 용해도 또는 분산도를 증가시켜 고농축 용액을 제조하거나 또는 현탁제 또는 분산제를 함유할 수 있도록 적절한 안정화제나 조절제를 함유할 수도 있다. 경구용 의약 제제는 약학적 활성 물질을 고체 부형제와 조합하여 수득될 수 있는데, 얻어진 혼합물을 임의로 분쇄한 다음 과립 혼합물을 가공하고, 소망될 경우 적절한 보조제를 첨가하여 정제 또는 당과 코어를 만들 수 있다. 적절한 부형제는 특히 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 비롯한 당과 같은 충전제; 예컨대 옥수수 전분, 밀전분, 쌀전분, 감자전분, 젤라틴, 트라가칸트검, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)과 같은 셀룰로스 제제이다. 소망될 경우, 가공된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 알긴산나트륨과 같은 그의 염과 같은 붕괴제를 첨가할 수도 있다.

[1373] [0485] 다른 성분들, 예컨대 안정화제, 예컨대, 소듐 시트레이트, 아스코르빌 팔미테이트, 프로필 갈레이트, 환원제, 아스코르브산, 비타민 E, 소듐 바이셀파이트, 부틸화된 히드록시톨루엔, BHA, 아세틸시스테인, 모노티오글리세롤, 페닐-p-나프틸아민 또는 레시틴을 사용할 수 있다. 또한, EDTA와 같은 킬레이터도 사용할 수 있다. 정제 또는 알약 중의 윤활제, 착색제, 또는 향료와 같이, 의약 조성물 및 포물레이션 분야에 통상적으로 사용되는 기타 성분들도 이용가능하다. 또한, 통상적인 의약품 부형제 또는 담체도 사용할 수 있다. 의약 부형제의 비제한적인 예로는 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 당류 또는 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜 및 생리적으로 적합한 용매를 들 수 있다. 기타 의약 부형제는 기술분야에 잘 알려져 있다. 예시적인 약학적으로 허용가능한 담체의 비제한적인 예로는 용매, 예컨대 수성 및 비수성 용매, 분사나 매질, 코팅, 향균제 및/또는 항진균제, 등장화제 및/또는 흡수지연제 등을 들 수 있다. 이러한 매질 및/또는 약학적 활성 물질에 사용되는 각종 제제들은 기술 분야에 공지이다. 통상적인 매질, 담체 또는 물질이 활성 성분 또는 성분들과 혼용할 수 없는 경우를 제외하고, 본 발명에 따른 조성물에 이들을 사용하는 것이 모두 포괄된다. 보조 활성 성분 역시도 조성물, 특히 진술한 조성물 내로 혼입될 수 있다. 본 발명에 사용되는 화합물의 투여를 위해, 제제는 생물학적 표준과 관련한 FDA 당국 또는 그 밖의 약물 규제와 관련한 규제기관이 요구하는 살균도, 발열성, 일반적 안전성, 및 순도 표준을 준수하여야 한다.

[1374] [0486] 코를 통해 또는 흡입에 의해 투여되는 경우, 본 발명에 따라 사용되는 화합물은 가압 압축 펌프 또는 분무기로부터, 적절한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 기체의 사용에 의하여, 에어로졸 분무 형태로 간편하게 전달될 수 있다. 가압형 에어로졸의 경우, 투여 단위는 소정의 계량된 양을 전달하도록 고안된 밸브를 제공함으로써 측정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용되는 젤라틴 캡슐 및 카트리지는 화합물의 분말 믹스와 락토스 또는 전분과 같은 적절한 파우더 기체를 함유하도록 조성될 수 있다.

[1375] [0487] 화합물은 예컨대 볼루스 조사 또는 연속 주입에 의해 주사에 의해 비경구 투여되도록 조성될 수 있다. 주사용 포물레이션은 보존제 첨가와 함께, 예컨대 앰플 또는 다회 투여용 용기 중에 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중에 현탁액, 용액 또는 에멀전 형태를 할 수 있으며 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 조성 물질을 함유할 수 있다.



- [1376] [0488] 비경구 투여용 의약 포물레이션은 수용성 형태 중 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성제의 현탁액은 적절한 유성 주사용 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클은 참기름, 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트 또는 트리글리세라이드 또는 리포솜과 같은 지방 오일을 포함한다. 수성 주사용 현탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 고농축 용액의 제조를 가능케 하는 화합물의 용해도를 증가시키는 적절한 안정화제나 물질을 함유할 수도 있다.
- [1377] [0489] 별법으로, 활성 성분은 사용 전, 예컨대 멸균된 무발열수(sterile pyrogen-free water)와 같은 적절한 비히클로 조성시키도록 분말 형태로 조제될 수 있다. 화합물은 또한 예컨대 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약용 기제를 함유하는 좌제 또는 정제 관장제와 같은 직장용 조성물로서 조성될 수도 있다.
- [1378] [0490] 전술한 포물레이션에 더해, 화합물은 데포 (depot) 제제로서도 조성될 수 있다. 이러한 장기간 작용 포물레이션은 이식 (예컨대 피하 또는 근육내)에 의해 투여되거나 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예컨대 화합물은 적절한 폴리머 물질 또는 소수성 물질 (예컨대, 적절한 오일 중 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 조성되거나 또는 예컨대 난용성 염과 같은 난용성 유도체로서 조성될 수 있다.
- [1379] [0491] 소수성 화합물을 위한 예시적인 약학 담체는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수산화성 유기 폴리머 및 수성상을 포함하는 공용매계이다. 공용매계는 VPD 공용매계일 수 있다. VPD는 3% w/v 벤질 알코올, 8% w/v의 비극성 계면활성제 폴리소르베이트 80, 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300의 용액으로서 무수 에탄올 중에 상기 부피가 되도록 조성된다. VPD 공용매계 (VPD:5W)는 수용액 중 1:1로 희석된 VPD를 5% 텍스트로스와 함께 함유한다. 이 공용매계는 소수성 화합물을 잘 용해시키며 그 자체로 전신 투여시 낮은 독성을 낸다. 천연적으로, 공용매계의 비율은 그의 용해도와 독성 특성을 파괴시킴이 없이 상당히 많이 변동될 수 있다. 뿐만 아니라, 공용매 성분 각각도 변화될 수 있다: 예컨대, 다른 저독성 비극성 계면활성제를 폴리소르베이트 80 대신 사용할 수 있으며; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기도 변할 수 있다; 예컨대 폴리비닐 피롤리돈과 같은 다른 생체적합성 폴리머를 폴리에틸렌 글리콜 대신 사용할 수 있고; 다른 당류나 다당류를 텍스트로스 대신 사용할 수도 있다.
- [1380] [0492] 별법으로, 소수성인 약학적 화합물의 다른 전달계를 사용할 수 있다. 리포솜 및 에멀전은 소수성 약물의 전달을 위한 비히클 또는 담체의 공지 예이다. 비록 독성이 더 크기는 하지만, 디메틸설폭사이드와 같은 어떤 유기 용매들 역시 사용할 수 있다. 이에 더해, 치료제를 함유하는 고형 소수성 폴리머의 반투과 매트릭스와 같이, 지속방출계이용하여 화합물을 전달할 수도 있다. 다양한 지속방출형 물질이 확립된 바 있으며 당업자에게 익히 알려져 있다. 지속방출형 캡슐은 화학 특성에 따라, 화합물을 수주일 내지 100일까지 방출시킨다. 치료제의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 부가적인 전략을 함께 사용할 수 있다.
- [1381] [0493] 의약 조성물은 또한 적절한 고체-또는 겔상 담체 또는 부형제를 함유할 수도 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예로는 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리머를 들 수 있다.
- [1382] [0494] 의약 조성물은 공지의 다양한 방법으로 투여될 수 있다. 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 변경될 수 있다. 투여 경로에 따라, 약학적 활성 물질을 어떤 재료 내에 코팅시킴으로써, 표적 조성물 또는 기타 치료제를, 상기 물질을 불활성화시킬 수 있는 산이나 기타 화합물의 작용으로부터 보호할 수 있다. 통상적인 제약 실무를 이용하여 이러한 의약 조성물을 환자에게 투여하는데 적합한 포물레이션 또는 조성물을 제공할 수 있다. 적절한 투여 경로의 비제한적인 예로는 정맥내, 비경구, 복강내, 정맥내, 경피, 피하, 근육내, 요도내 또는 경구 투여를 들 수 있다. 치료하고자 하는 악성 종양 또는 기타 질환, 장애 또는 병태의 위중도 및 치료될 대상자에 영향을 미치는 기타 병태의 위중도에 따라, 치료 과정에서 의약 조성물의 전신 또는 국소화 전달을 이용할 수 있다. 전술한 의약 조성물은, 당해 의약 조성물을 이용하여 치료하고자 하는 질환이나 병태와 같거나 다를 수 있고, 관련된 질환 또는 병태일 수도 있고 무관한 병태나 질환일 수도 있는 특정한 질환이나 병태를 치료하도록 의도된 부가적인 치료제와 함께 투여될 수도 있다.
- [1383] [0495] 본 발명에 따른 의약 조성물은 공지 문헌 및 기술 분야에서 일상적으로 실시되는 방법에 따라 제조될 수 있다. 예컨대 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20<sup>th</sup> ed., 2000; 및 *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson, ed., Marcel

Dekker, Inc., New York, 1978] 참조. 의약 조성물은 GMP 조건 하에 제조되는 것이 바람직하다. 비경구 투여용 포플레이션은 예컨대 특정 부형제, 멸균수, 또는 염수, 폴리알킬렌 글리콜 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 식물 기원의 오일 또는 수소첨가된 나프탈렌을 함유할 수 있다. 생체적합성, 생물분해성 락티드 폴리머, 락티드/글리콜리드 코폴리머, 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머를 이용하여 화합물의 방출을 제어할 수 있다. 본 발명의 분자에 사용가능한 기타의 잠재적으로 유용한 비경구 전달계로는 에틸렌-비닐 아세테이트 코폴리머 입자, 삼투압 펌프 및 이식가능한 주입계를 들 수 있다. 흡입용 포플레이션은 부형제, 예컨대 락토스를 함유할 수 있으며, 또는 예컨대 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 글리콜레이트 및 데옥시콜레이트를 함유하는 수용액일 수도 있고 또는, 투여를 위한 유성 용액 또는 젤일 수 있다.

[1384] [0496] 본 발명에 따른 의약 조성물은 대개 수회에 걸쳐 대상자에게 투여된다. 단일 투여 간의 간격은 주일, 개월 또는 연 단위일 수 있다. 이러한 간격은 기술 분야에 공지인 치료 반응 또는 기타 변수에 의해 나타나는 바와 같이 불규칙할 수도 있다. 별법으로, 의약 조성물은 서방형 조성물로서 투여될 수도 있는데, 이 경우에는 투여 횟수가 줄어든다. 투여량 및 빈도는 의약 조성물에 포함된 약학적 활성 물질의 대상자 체내에서의 반감기에 따라 달라진다. 투여량 및 투여 빈도는 치료가 예방적인지 또는 치료용인지에 따라서도 달라질 수 있다. 예방 용도에서는, 비교적 소량을 장기간 동안 비교적 덜 자주 투여한다. 몇몇 대상자들은 남아있는 생애 내내 계속 치료되기도 한다. 치료 용도의 경우, 질병의 진행이 둔화 또는 종결될 때까지, 그리고 종기로는 대상자에서 당해 질환의 증상이 부분적으로 또는 완전히 완화될 때까지, 비교적 높은 투여량이 비교적 단기간 동안 요구된다. 그 후, 대상자에게 예방 스케줄로 투여할 수 있다.

[1385] [0497] 본 발명의 목적상, 전술한 바와 같이 치료되는 질병, 장애 또는 병태와 연관된 1가지 이상의 증상 개선을 관찰하거나 또는 치료되는 질병, 장애 또는 병태와 관련된 1가지 이상의 임상 변수의 개선을 관찰함으로써 치료 과정을 모니터링할 수 있다.

[1386] [0498] 서방형 포플레이션 또는 조절방출형 포플레이션은 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예컨대, 서방형 또는 조절 방출형 포플레이션은 (1) 경구 매트릭스형 서방형 포플레이션 또는 조절 방출형 포플레이션; (2) 경구 다층형 서방형 또는 조절 방출형 정제 포플레이션; (3) 경구 다립자형 서방형 또는 조절 방출형 포플레이션; (4) 경구 삼투압 서방형 또는 조절 방출형 포플레이션; (5) 경구의 씹을 수 있는 서방형 또는 조절 방출형 포플레이션; 또는 (6) 경피용 서방형 또는 조절 방출형 패치 포플레이션일 수 있다.

[1387] [0499] 제어된 약물전달의 약동학적 원리는 예컨대, 본 발명에 참조 병합된 문헌 [B.M. Silber et al., "Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Basis of Controlled Drug Delivery" in Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications (J.R. Robinson & V.H.L. Lee, eds, 2d ed., Marcel Dekker, New York, 1987), ch. 5, pp. 213-251]에 설명되어 있다.

[1388] [0500] 당업자라면 예컨대 본 발명에 참조된 문헌 [V.H.K. Li et al, "Influence of Drug Properties and Routes of Drug Administration on the Design of Sustained 및 Controlled Release Systems" in Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications (J.R. Robinson & V.H.L. Lee, eds, 2d ed., Marcel Dekker, New York, 1987), ch. 1, pp. 3-94]에 개시된 이론에 따라, 전술한 포플레이션을 변형함으로써 본 발명에 따른 약학적 활성 물질을 포함하는 서방형 또는 조절방출형 포플레이션을 쉽게 만들 수 있을 것이다. 이러한 제조 공정은 일반적으로 수용성, 분배계수, 분자크기, 안정성, 단백질 및 기타 생물학적 거대 분자에 대한 비특이적 결합 등과 같은, 약학적 활성 물질의 이화학적 특성을 고려하여 수행한다. 이러한 제조 공정은 또한 생물학적 인자, 예컨대 약학적 활성 물질의 흡수, 분포, 대사, 작용 기간, 가능한 부작용 및 안정성 마진 역시도 고려하여 수행된다. 따라서, 당업자라면 특정 응용을 위해 전술한 바람직한 특성을 갖는 포플레이션이 되도록 포플레이션을 조절할 수 있을 것이다.

[1389] [0501] Nardella 등의 미국특허 No. 6,573,292, Nardella 등의 미국특허 No. 6,921,722, Chao 등의 미국특허 No. 7,314,886 및 Chao 등의 미국특허 No. 7,446,122에는 다양한 약학적 활성 물질 및 의약 조성물의 암을 비롯한 몇몇 질환 및 병태의 치료 용도와, 이러한 약학적 활성 물질 및 의약 조성물의 치료 효능을 측정하는 방법이 개시되어 있으며, 상기 문헌 모두 본 발명에 참조 병합되었다.

[1390] [0502] 일반적으로, 디안하이드로갈락티톨의 치료적 유효량은 약 40 mg/m<sup>2</sup>이다. 디아세틸디안하이드로갈락티톨 또는 디브로모둘시톨의 치료적 유효량은 분자량 차이를 고려할 때 유사하다.

[1391] [0503] 일반적으로, 디안하이드로갈락티톨은 정맥내 및 경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로에 의해 투여된다. 종기로는, 디안하이드로갈락티톨은 정맥내 투여되는 것이 좋다. 유사한 경로를 디아세틸디안하이드로갈락티톨에 투여할 수 있다.

드로갈락티톨 또는 디브로모돌시톨에 대해 사용할 수 있다.

[1392] [0504] 본 발명의 방법은 또한 이온화 조사의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[1393] [0505] 본 발명을 이하에 실시예를 들어 설명한다. 이들 실시예는 설명 목적을 위한 것일 뿐, 본 발명을 한정하려는 의도로 제시되는 것이 아니다.

[1394] 실시예

[1395] 종양 세포의 성장을 억제하기 위한 디안하이드로갈락티톨

[1396] [0506] 재료 및 방법:

[1397] [0507] 세포주 및 배양 조건: 모든 세포들을 5% CO<sub>2</sub>, 37℃에서 10% FBS (소 태아 혈청; Invitrogen/Gibco)과 함께 DMEM (Dulbecco's 변형 Eagle's 배지: Invitrogen/Gibco)에서 배양하고, 실험 기간 동안 주2회 서브컬처하였다.

[1398] [0508] 약물: 사용 전 100 mM의 스탁 용액을 -20℃에서 보관하였다. 디안하이드로갈락티톨 (DAG; DAG에 대한 결과는 도면에서 "VAL"로 표시되었다)은 Del Mar Pharmaceuticals Ltd에 의해 제공되었다. 주사용 바이알 내 동결건조 분말을 멸균 포스페이스트 완충 염수(PBS)에 용해시키고 사용전 20℃로 유지시킴으로써 100 mM의 스탁 용액을 제조하였다.

[1399] [0509] 성장 분석: 사용된 각 세포주를 96-웰 플레이트(BD Falcon) 중 100 µL 배지에서 3000 세포/웰로 접종하고 밤새 인큐베이션시켰다. 이어서 세포들을 신선한 배지에서 72 시간 동안 0.1-100 µM의 농도의 DAG로 처리하였다. 세포들을

[1400] The 핵 염료 Hoechst 33342 (1 µg/mL) (Sigma-Aldrich)를 이용하여 2% 파라포름알데히드(Sigma-Aldrich)에 고정시켰다. PBS로 가볍게 세척한 후, 세포들을 신선한 PBS에서 유지시키고 플레이트를 HCS(고함량 스크리닝) (ThermoFisher Scientific) 분석에 앞서서, 4℃ 암실에서 유지시켰다. 웰 당 20개의 뷰 필드를 스캐닝 및 분석하였다. 성장 억제를 용매와 약물 없는 대조군의 백분율로서 계산하였다; 용매 단독으로 처리된 샘플을 레퍼런스로 삼았다. 각각의 치료에 3회의 복제물이 있었고 실험에는 한번만 반복하였다.

[1401] [0510] 결과

[1402] [0511] 도 1은 디안하이드로갈락티톨의 0.1 µM 내지 100 µM 범위에서의 세포주 MDA-MB-231에 대한 효과를 나타낸 도면이다. 이것은 에스트로겐-독립성 인간 유방암 세포주이다(T. Hiraga 등, "The Bisphosphonate Ibandronate Promotes Apoptosis in MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells in Bone Metastases" *Cancer Res.* 61: 4418-4424 (2001), 본 발명에 참조 병합됨).

[1403] [0512] 도 2는 디안하이드로갈락티톨의 0.1 µM 내지 100 µM 범위에서의 세포주 HCC1143에 대한 효과를 나타낸 도면이다. HCC1143은 PARP 또는 TKIs에 대해 둔감하고 공격적인 전이자로 알려진 (D. Tryfonopoulos 등, "Src: Potential Target for the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer" *Ann. Oncol.* 22: 2234-2240 (2011), 본 발명에 참조 병합됨).

[1404] [0513] 도 3은 디안하이드로갈락티톨의 0.1 µM 내지 100 µM 범위에서의 세포주 K562에 대한 효과를 나타낸 도면이다. K562는 골수성 백혈병 세포주이다 (C.B. Lozzio & B.B. Lozzio, "Human Chronic Myelogenous Leukemia Cell-Line with Positive Philadelphia Chromosome" *Blood* 45: 321-224 (1975), 본 발명에 참조 병합됨); 야생형 K562 자체는 *BIM* 결실 다형성이 없으며 TKIs (K.P. Ng 등, "A Common *BIM* Deletion Polymorphism Mediates Intrinsic Resistance and Inferior Responses to Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer" *Nat. Med.* 18: 521-528 (2012)에 대한 민감성을 유지한다 (본 발명에 참조 병합됨).

[1405] [0514] 도 4는 디안하이드로갈락티톨의 0.1 µM 내지 100 µM의 범위에서의 세포주 K562-AHI-1에 대한 효과를 나타낸 도면이다. 세포주 K562-AHI-1은 *AHI1*의 발현이 조절곤란한 돌연변이를 산생한다. AHI-1 돌연변이는 K562 세포에 TKI 이마티닙에 대한 내성을 부여한다.

[1406] [0515] 결과

[1407] [0516] 디안하이드로갈락티톨은 시험된 모든 세포에 대해 높은 정도의 세포독성을 나타내었다. 주목할 것은, K562에 대한 디안하이드로갈락티톨의 세포독성 효과가 K562-AHI-1 내 *AHI1*에 도입한 경우에도 인지가 가능하게 감소하지 않았다는 것이다. 이에 더해, 디안하이드로갈락티톨은 PARP 또는 TKIs에 둔감하고 공격적인 전이자



로 알려진 삼중-음성 유방암 세포주 HCC1143에 대해서 높은 정도로 세포독성을 나타내었다.

[1408] 발명의 특징점

[1409] [0517] 본 발명은 특히 세포자멸사의 촉진에 관련된 중요한 BH3 도메인을 결여하는 BIM의 교대로 스플라이싱된 이소폼들의 생성을 야기하는 BIM 유전자의 교대 스플라이싱을 일으키는 생식세포 다형성을 지니는 대상자에 있어서 TKI-내성 악성종양을 치료하는 효과적인 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 AHI1 유전자의 조절곤란 또는 돌연변이를 갖는 세포들과 연관된 악성종양의 효과적인 치료 방법 및 조성물을 제공한다. 이들 방법과 조성물은 티미딘키나아제의 억제에 의존하지 않고도 이러한 악성종양을 치료할 수 있다. 이들은 잘 관용되며 유의적인 부작용을 일으키지 않는다.

[1410] [0518] 본 발명의 조성물과 방법은 티로신 키나아제 억제제의 효능을 차단하는 생식세포 다형성을 지니는 대상자 또는 AHI1 유전자의 조절곤란 또는 돌연변이를 갖는 세포와 연관된 악성종양을 앓는 대상자에 있어서 몇몇 질병, 특히 고증식성 질병의 치료를 위한 의약 제조를 위한 산업적 이용가능성을 가지며, 의약 조성물로서 산업적 이용가능성을 있다.

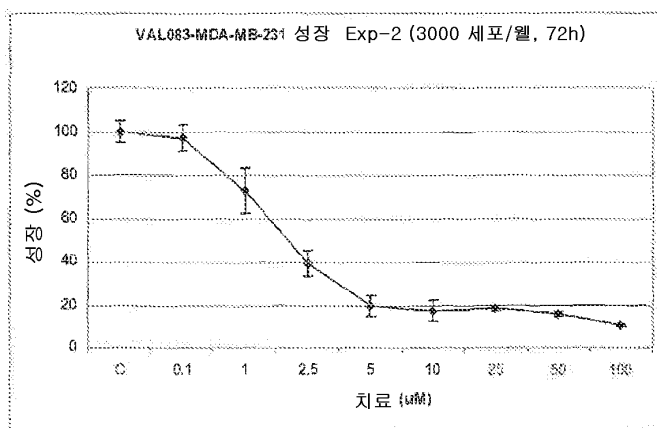
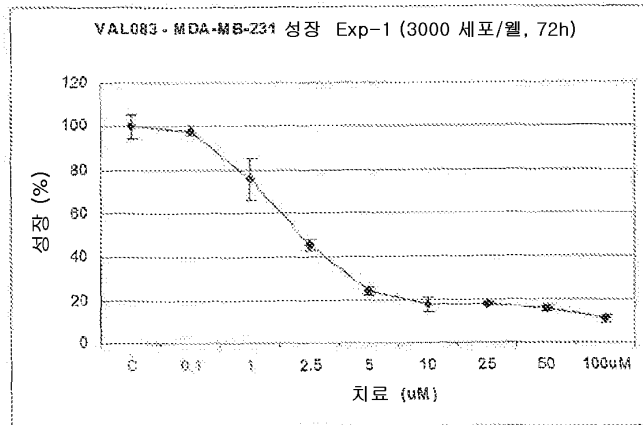
[1411] [0519] 본 발명의 방법 청구항은 단순한 자연법칙의 일반 적용을 뛰어넘고, 공지의 통상적인 것과는 다른 단계들을 사용할 것을 필요로 하며, 청구범위에 인용 또는 시사된 특정 자연법칙의 적용에 더해, 그리고 그에 따라, 그에 명시된 특정 용례로 청구범위를 한정한 것이다. 몇 가지 문맥상, 이 청구항들은 기존 약물의 새로운 이용 방법에 관한 것이다.

[1412] [0520] 본 명세서에 예시적으로 설명된 본 발명은 본 발명에 특정하게 명시적으로 기재된 요소 또는 요소들, 제한사항 또는 제한사항들이 없이도 적절히 실시될 수 있다. 따라서, 예컨대, "포함하다", "포함하는", "함유하는" 등의 표현은 광범하게, 그리고 제한없이 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서에 사용된 용어와 표현들은 제한이 아니라 설명 목적을 위하여 사용된 것이며, 이러한 용어와 표현을 사용함으로써 장래 나타나거나 설명되는 균등물 또는 그의 일부가 배제되는 것으로 해석되어서는 아니된다. 또한 다양한 변형이 본 발명의 범위에 포괄되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 비록 바람직한 구체에 및 임의적 특징들을 이용하여 본 발명을 특정하게 기재하였으나, 당업자들은 본 명세서에 설명된 본 발명의 변형 및 변화시킬 수 있으며, 이러한 변형 및 변화 역시도 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 광범하고도 일반적으로 본 명세서에 설명되어 있다. 이보다 좁은 각각의 종 및 하부 속에 속하는 그루핑 역시 본 발명의 일반 개시 범위에 속하며 이들 역시 본 발명의 일부를 구성하는 것이다. 여기에는 제외된 물질들이 그에 특별히 내재하는지 불문하고, 속으로부터 여하한 주제를 배제하는 단서 또는 부정적 제한과 함께 각 발명의 일반적 설명이 포함된다.

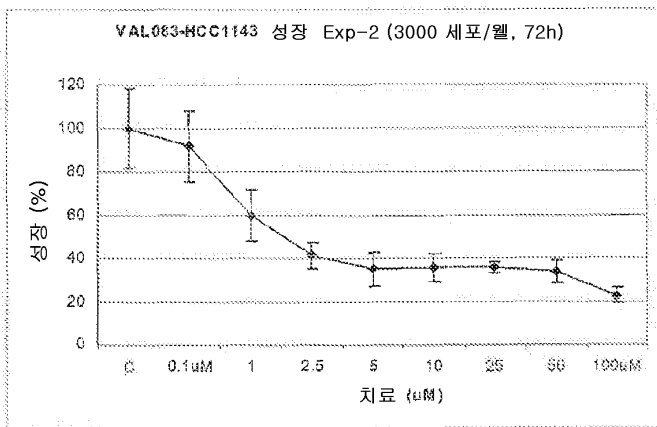
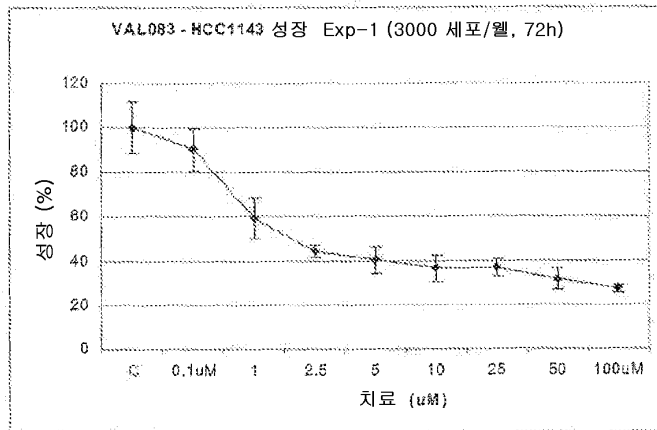
[1413] [0521] 또한, 본 발명의 특성 또는 측면들이 마쿠쉬 그룹 방식으로 설명되어 있으며, 따라서 당업자라면 마쿠쉬 그룹의 일원의 서브그룹 또는 개별적인 일원의 관점에서 설명됨을 인식할 것이다. 또한, 전술한 설명은 어디까지나 설명 목적을 위해 제공된 것으로서 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것이 아님도 이해되어야 한다. 전술한 설명을 참조하면 많은 구체예들이 명확히 이해될 것이다. 따라서 본 발명의 범위는 전술한 설명에 기초할 것이 아니라, 첨부된 특허청구범위를 참조로 결정되되, 이러한 청구범위와 완전히 동등한 범위도 모두 포괄되는 것으로 이해되어야 한다. 특허문헌을 비롯하여 본 명세서에 인용된 모든 논문 및 참조문헌들은 본 발명에 참조 병합되었다.

도면

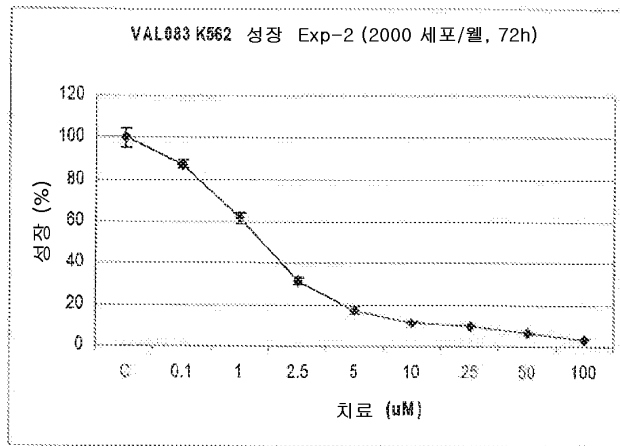
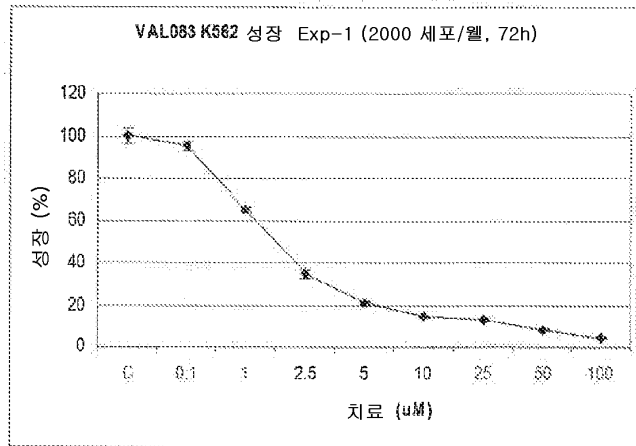
도면1



도면2



도면3



도면4

