



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0117779  
(43) 공개일자 2012년10월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/397* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7015509
- (22) 출원일자(국제) 2010년11월17일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년06월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/056931
- (87) 국제공개번호 WO 2011/062930  
국제공개일자 2011년05월26일
- (30) 우선권주장  
61/261,813 2009년11월17일 미국(US)

- (71) 출원인  
글락소스미스클라인 엘엘씨  
미국 엘라웨어 카운티 오브 뉴 캐슬 월밍턴 스위트 400 센터빌 로드 2711 코포레이션 서비스 컴파니 (우: 19808)
- (72) 발명자  
길며, 토나  
미국 27709 노쓰 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 파이브 무어 드라이브  
쿠마르, 라케쉬  
미국 19426 웨슬리아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지빌 로드 1250  
라퀴레, 실비에  
미국 19406 웨슬리아주 킹 오브 프러시아 스웨델란드 로드 709
- (74) 대리인  
심미성, 장수길, 양영환

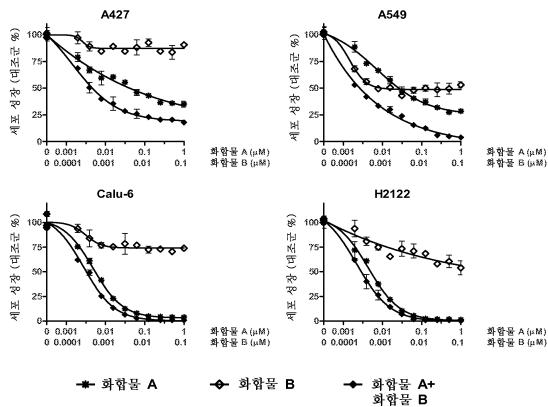
전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 조합물

**(57) 요 약**

본 발명은 MEK 억제제 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 mTOR 억제제와 함께 포함하는 신규 조합물, 이를 포함하는 제약 조성물, 및 MEK 및/또는 mTOR의 억제가 유익한 상태, 예를 들어 암의 치료에서 이러한 조합물 및 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

**대 표 도 - 도1**

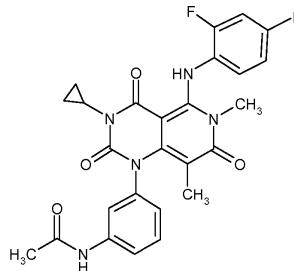


## 특허청구의 범위

### 청구항 1

(i) 하기 구조식 I의 화합물:

<구조식 I>



또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물; 및

(ii) mTOR 억제제

를 포함하는 조합물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 구조식 I의 화합물이 디메틸 술폭시드 용매화물의 형태인 조합물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 따른 조합물을 제약상 허용되는 담체 또는 담체들과 함께 포함하는 조합 키트.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 구조식 I의 화합물의 양이 0.125 mg 내지 10 mg으로부터 선택되는 양인 조합물.

### 청구항 5

암 치료용 의약 또는 의약들의 제조에서의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

### 청구항 6

N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 및 mTOR 억제제의 조합물의 치료 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

여기서 상기 조합물은 특정 기간 이내에 투여되며,

상기 조합물은 지속 기간 동안 투여되는 것인,

상기 인간에서의 암의 치료 방법.

### 청구항 7

제6항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드의 양이 약 0.125 mg 내지 약 10 mg으로부터 선택되고, mTOR 억제제가 약 2.5 mg 내지 약 20 mg으로부터 선택되는 양으로 투여되는 애베롤리무스인 방법.

**청구항 8**

제7항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드의 양이 약 0.25 mg 내지 약 9 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되며, 에베롤리무스의 양이 약 3 mg 내지 약 15 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 9**

제8항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 및 에베롤리무스가 연속 1 내지 3일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드가 연속 3 내지 7일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

**청구항 10**

N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 및 mTOR 억제제의 조합물의 치료 유효량을 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군, 코우덴병, 레르미트-두크로스병, 유방암, 염증성 유방암, 월름 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골거대세포종, 갑상선암, 림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거대모구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병, 악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 벼킷 림프종, 여포성 림프종, 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 종괴종, 식도암, 타액선암, 간세포암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장 기질 종양) 및 고환암으로부터 선택되는 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 조합물을 특정 기간 이내에 투여되며, 상기 조합물은 지속 기간 동안 투여되는 것인, 상기 인간에서의 상기 암의 치료 방법.

**청구항 11**

제10항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드의 양이 약 0.125 mg 내지 약 10 mg으로부터 선택되고, mTOR 억제제가 약 2.5 mg 내지 약 20 mg으로부터 선택되는 양으로 투여되는 에베롤리무스인 방법.

**청구항 12**

제11항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드의 양이 약 0.25 mg 내지 약 9 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되며, 에베롤리무스의 양이 약 3 mg 내지 약 15 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-

3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드 및 에베롤리무스가 연속 1 내지 3일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드가 연속 3 내지 7일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

#### 청구항 14

제10항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 15

제11항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 16

제12항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 17

제13항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 18

N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드 및 mTOR 억제제의 조합물의 치료 유효량을 Ras/Raf에 대한 야생형 또는 돌연변이형 및 PI3K/PTEN에 대한 야생형 또는 돌연변이형인 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

여기서 상기 조합물이 특정 기간 이내에 투여되며,

또한, 상기 조합물이 일정 지속 기간 동안 투여되는 것인,

상기 인간에서의 상기 암의 치료 방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드의 양이 약 0.125 mg 내지 약 10 mg으로부터 선택되고, mTOR 억제제가 약 2.5 mg 내지 약 20 mg으로부터 선택되는 양으로 투여되는 에베롤리무스인 방법.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드의 양이 약 0.25 mg 내지 약 9 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되며, 에베롤리무스의 양이 약 2.5 mg 내지 약 15 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드 및 에베롤리무스가 연속 1 내지 3일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드가 연속 3 내지 7일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

#### 청구항 22

제18항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

### 청구항 23

제19항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

### 청구항 24

제20항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

### 청구항 25

제21항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

### 청구항 26

N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드 및 mTOR 억제제의 조합물의 치료 유효량을

뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군, 코우덴병, 레르미트-두크로스병, 유방암, 염증성 유방암, 월름 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골거대세포종, 갑상선암,

림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거대모구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병,

악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 베켓 림프종, 여포성 림프종,

신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장 기질 종양) 및 고환암

으로부터 선택되는 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

여기서 상기 조합물의 화합물이 순차적으로 투여되는 것인,

상기 인간에서의 상기 암의 치료 방법.

### 청구항 27

제26항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드의 양이 약 0.125 mg 내지 약 10 mg으로부터 선택되고, mTOR 억제제가 약 2.5 mg 내지 약 20 mg으로부터 선택되는 양으로 투여되는 에베롤리무스인 방법.

### 청구항 28

제27항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드의 양이 약 0.25 mg 내지 약 9 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되며, 에베롤리무스의 양이 약 3 mg 내지 약 15 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

### 청구항 29

제28항에 있어서, 에베롤리무스가 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드가 1 내지 21일 동안 투여되는 것인 방법.

### 청구항 30

제26항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 31

제27항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 32

제28항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 33

제29항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 34

N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드 및 mTOR 억제제의 조합물의 치료 유효량을 Ras/Raf에 대한 암생형 또는 돌연변이형 및 PI3K/PTEN에 대한 암생형 또는 돌연변이형인 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 생체내 투여하는 것을 포함하며,

여기서 상기 조합물의 화합물이 순차적으로 투여되는 것인,

상기 인간에서의 상기 암의 치료 방법.

#### 청구항 35

제34항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드의 양이 약 0.125 mg 내지 약 10 mg으로부터 선택되고, mTOR 억제제가 약 2.5 mg 내지 약 20 mg으로부터 선택되는 양으로 투여되는 에베롤리무스인 방법.

#### 청구항 36

제35항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드의 양이 약 1 mg 내지 약 9 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되며, 에베롤리무스의 양이 약 3 mg 내지 약 15 mg으로부터 선택되고, 이 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 37

제36항에 있어서, 에베롤리무스가 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 임의적 휴약기가 후속되고, 이어서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드가 1 내지 21일 동안 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 38

제34항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 39

제35항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 40

제36항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 41

제37항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 42**

제37항에 있어서, 에베롤리무스가 연속 2 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기가 후속되고, 이어서 N-[3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-파리도[4,3-d]파리미딘-1-일]페닐]아세트아미드 디메틸 술폭시드가 2 내지 21일 동안 투여되는 것인 방법.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 44**

제29항에 있어서, 에베롤리무스가 연속 2 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기가 후속되고, 이어서 N-[3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-파리도[4,3-d]파리미딘-1-일]페닐]아세트아미드 디메틸 술폭시드가 2 내지 21일 동안 투여되는 것인 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 46**

제9항에 있어서, N-[3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-파리도[4,3-d]파리미딘-1-일]페닐]아세트아미드 디메틸 술폭시드 및 에베롤리무스가 연속 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-[3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-파리도[4,3-d]파리미딘-1-일]페닐]아세트아미드 디메틸 술폭시드가 연속 4 내지 6일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

**청구항 47**

제8항에 있어서, N-[3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-파리도[4,3-d]파리미딘-1-일]페닐]아세트아미드 디메틸 술폭시드 및 에베롤리무스가 7 일 기간 동안에 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 7일 기간의 다른 날 동안 N-[3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-파리도[4,3-d]파리미딘-1-일]페닐]아세트아미드 디메틸 술폭시드가 단독 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

**청구항 48**

제13항에 있어서, N-[3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-파리도[4,3-d]파리미딘-1-일]페닐]아세트아미드 디메틸 술폭시드 및 에베롤리무스가 연속 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-[3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-파리도[4,3-d]파리미딘-1-일]페닐]아세트아미드 디메틸 술폭시드가 연속 4 내지 6일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

**청구항 49**

제12항에 있어서, N-[3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-파리도[4,3-d]파리미딘-1-일]페닐]아세트아미드 디메틸 술폭시드 및 에베롤리무스가 7 일 기간 동안에 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 7일 기간의 다른 날 동안 N-[3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-파리도[4,3-d]파리미딘-1-일]페닐]아세트아미드 디메틸 술폭시드가 단독 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

**청구항 50**

제21항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 및 에베롤리무스가 연속 2일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드가 연속 4 내지 6일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

**청구항 51**

제20항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 및 에베롤리무스가 7일 기간 동안에 1 내지 3일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 7일 기간의 다른 날 동안 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드가 단독 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

**청구항 52**

제8항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 및 에베롤리무스가 연속 5일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드가 연속 2일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

**청구항 53**

제12항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폶시드 및 에베롤리무스가 연속 5일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폶시드가 연속 2일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

**청구항 54**

제20항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폶시드 및 에베롤리무스가 연속 5일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 이어서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폶시드가 연속 2일 동안 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

**청구항 55**

제20항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폶시드 및 mTOR 억제제 에베롤리무스가 14일 기간 동안에 2 내지 5일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 14일 기간의 다른 날 동안 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폶시드가 단독 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

**청구항 56**

제20항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-피리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폶시드 및 에베롤리무스가 7일 기간 동안에 1 내지 3일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 7일 기간의 다른 날 동안 에베롤리무스

가 단독 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

### 청구항 57

제20항에 있어서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드 및 에베롤리무스가 14일 기간 동안에 2 내지 5일 동안 서로에 대해 12시간 이내에 투여되고, 14일 기간의 다른 날 동안 에베롤리무스가 단독 투여되고, 임의로 1회 이상의 반복 투여 사이클이 후속되는 것인 방법.

### 청구항 58

제20항에 있어서, 화합물 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드가 1 내지 3일 동안 부하 용량으로 먼저 투여되고, 이어서 이 화합물의 유지 용량 투여가 후속되는 것인 방법.

### 청구항 59

제20항에 있어서, 에베롤리무스가 1 내지 3일 동안 부하 용량으로 먼저 투여되고, 이어서 이 화합물의 유지 용량 투여가 후속되는 것인 방법.

## 명세서

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 포유동물에서 암을 치료하는 방법, 및 이러한 치료에 유용한 조합물에 관한 것이다. 특히, 상기 방법은 MEK 억제제: N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 mTOR 억제제와 함께 포함하는 신규 조합물, 이를 포함하는 제약 조성물, 및 암의 치료에서 이러한 조합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002]

암을 비롯한 과증식성 장애의 효과적 치료는 종양학 분야에서 지속적인 목표이다. 일반적으로, 암은 세포 분열, 분화, 및 아폽토시스성 세포 사멸을 제어하는 정상적인 과정의 조절이상에 의해 초래된다. 아폽토시스(예정된 세포 사멸)는 배아 발생 및 다양한 질병, 예컨대, 퇴행성 신경 질환, 심혈관 질환 및 암의 발병기전에서 필수적인 역할을 수행한다. 아폽토시스의 키나제 조절이 관련된 가장 많이 연구된 경로 중 하나는, 세포 표면의 성장 인자 수용체로부터 핵으로의 세포 신호전달이다 (문헌 [Crews and Erikson, Cell, 74:215-17, 1993]).

[0003]

미토겐-활성화 단백질 (MAP) 키나제/세포외 신호-조절 키나제 (ERK) 키나제 (이후 MEK로 지칭됨)는 Raf-MEK-ERK 신호 전달 경로를 조정하는 키나제로서 세포 증식의 조절에 관여하는 것으로 공지되어 있고, Raf 패밀리 (B-Raf, C-Raf 등)는 MEK 패밀리 (MEK-1, MEK-2 등)를 활성화시키고, MEK 패밀리는 ERK 패밀리 (ERK-1 및 ERK-2)를 활성화시킨다.

[0004]

암, 특히 결장직장암, 췌장암, 폐암, 유방암 등에서 Raf-MEK-ERK 신호 전달 경로의 활성화가 빈번히 관찰되어 왔다.

[0005]

또한, 신호 분자, 예컨대 성장 인자, 시토카인 등에 의해 생성된 신호가 MEK-ERK의 활성화로 수렴하기 때문에, 이들 기능의 억제제는 상류 키나제, 예컨대 RTK, Ras 및 Raf의 기능의 억제보다 더 효과적으로 Raf-MEK-ERK 신호 전달을 억제하는 것으로 간주된다.

[0006]

더욱이, MEK 억제 활성을 갖는 화합물은 ERK1/2 활성의 억제 및 세포 증식의 억제를 효과적으로 유도하는 것으로 공지되어 있으며 (문헌 [The Journal of Biological Chemistry, vol. 276, No. 4, pp. 2686-2692, 2001]), 상기 화합물은 바람직하지 않은 세포 증식에 의해 유발되는 질환, 예컨대 종양 발생 및/또는 암에 효과를 보일 것으로 기대된다.

[0007]

FK506 결합 단백질 12 라파마이신 관련 단백질 q (FRAP1)로도 또한 공지되어 있는 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR)은 인간에서 FRAP1 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. mTOR은 세포 성장, 세포 증식, 세포 운동, 세포

생존, 단백질 합성, 및 전사를 조절하는 세린/트레오닌 단백질 키나제이다.

[0008] 현재의 연구는 mTOR이 인슐린, 성장 인자 (예컨대, IGF-1 및 IGF-2) 및 미토겐을 비롯한 다종 상류 경로로부터의 입력을 통합하는 것을 나타낸다. mTOR은 또한 세포 영양소 및 에너지 수준 및 산화환원 상태의 센서로서 기능한다. mTOR 경로의 조절이상은 다양한 인간 질환 과정, 특히 여러가지 유형의 암에 기여 인자로서 영향을 미친다. 라파마이신은 그의 세포내 수용체 FKBP12와의 회합을 통해 mTOR을 억제할 수 있는 박테리아 천연 생성물이다. FKBP12-라파마이신 복합체는 mTOR의 FKBP12-라파마이신 결합 (FRB) 도메인에 직접 결합한다.

[0009] mTOR은 세포 내의 두 별개의 분자 복합체인 mTORC1 및 mTORC2의 촉매 서브유닛으로서 기능하는 것으로 나타난 바 있다. mTOR 억제제는 이미 이식 거부의 치료에 사용되고 있다. 이들은 또한 암의 치료에 사용되기 시작했다. mTOR 억제제는 또한 여러 연령-관련 질환을 치료하기에 유용할 수 있다.

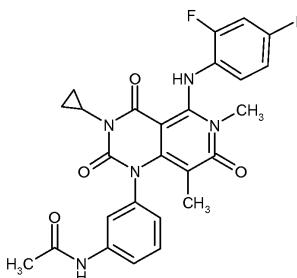
[0010] 이는 암의 영향으로 고생하는 개체에 대한 보다 효과적이고/하거나 증강된 치료를 제공하는 신규 요법을 제공하는데 유용할 것이다.

### **발명의 내용**

#### 발명의 개요

[0012] 본 발명자들은 단독요법을 통해 증가된 활성을 제공하는 화학요법제의 조합물을 확인했다. 특히, MEK 억제제: N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물인 하기 구조식 I의 화합물을 mTOR 억제제와 조합하여 포함하는 약물 조합물을 확인했다.

[0013] <구조식 I>

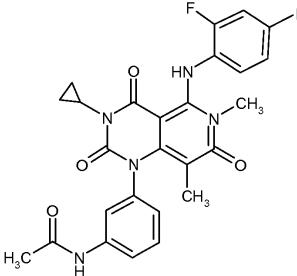


[0014]

[0015] 본 발명의 제1 측면에서,

[0016] (i) N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 (구조식 I의 화합물):

[0017] <구조식 I>



[0018]

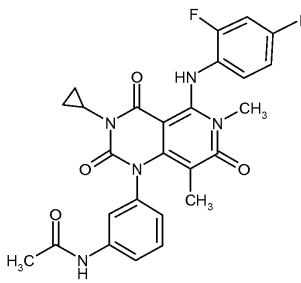
[0019] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술록시드 용매화물 (이후 구조식 I의 화합물의 디메틸 술록시드 용매화물은 화합물 A로도 또한 지칭되고, 구조식 I의 화합물의 유리 또는 비-용매화 형태는 화합물 C로도 또한 지칭됨); 및 mTOR 억제제를 포함하는 조합물이 제공된다.

[0020] 본 발명의 제2 측면에서,

[0021] (i) 하기 구조식 I의 화합물:

[0022]

&lt;구조식 I&gt;



[0023]

[0024]

또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술폭시드 용매화물; 및 mTOR 억제제를 포함하는, 요법에서 사용하기 위한 조합물이 제공된다.

[0025]

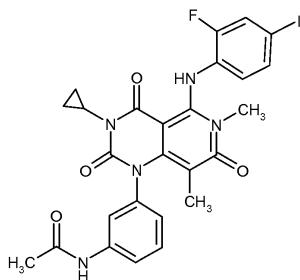
본 발명의 제3 측면에서,

[0026]

(i) 하기 구조식 I의 화합물:

[0027]

&lt;구조식 I&gt;



[0028]

또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술폭시드 용매화물; 및 mTOR 억제제를 포함하는, 암의 치료에 사용하기 위한 조합물이 제공된다.

[0030]

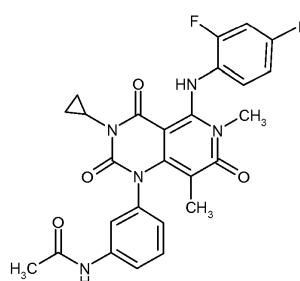
본 발명의 제4 측면에서,

[0031]

(i) 하기 구조식 I의 화합물:

[0032]

&lt;구조식 I&gt;



[0033]

또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술폭시드 용매화물; 및 mTOR 억제제를 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0035]

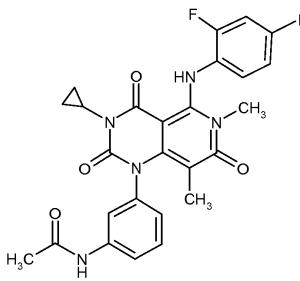
제5 측면에서,

[0036]

i) 하기 화학식 I의 화합물

[0037]

&lt;화학식 I&gt;



[0038]

[0039] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술폭시드 용매화물; 및 mTOR 억제제를 포함하는 조합물의, 암 치료용 의약의 제조에서의 용도가 제공된다.

[0040]

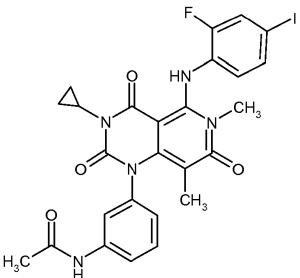
제6 측면에서,

[0041]

(i) 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물

[0042]

&lt;화학식 I&gt;



[0043]

[0044] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술폭시드 용매화물; 및 mTOR 억제제를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 암의 치료 방법이 제공된다.

[0045]

본 발명의 추가 측면에서, 본 발명의 조합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 조합물의 화합물은 특정 기간 이내에, 그리고 지속 기간 동안 투여되는 것인, 암의 치료를 필요로 하는 포유동물에서의 암의 치료 방법이 제공된다.

[0046]

본 발명의 추가 측면에서, 본 발명의 조합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 조합물의 화합물은 순차적으로 투여되는 것인, 암의 치료를 필요로 하는 포유동물에서의 암의 치료 방법이 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

[0047]

도 - 1 도 1은 A427, A549, Calu6 및 H2122 세포주에 있어서의 세포 성장 억제-용량 반응 곡선을 나타낸다.

도 - 2 도 2는 A427, A549, Calu6 및 H2122 세포주에 있어서의 카스파제 3/7 활성 곡선을 나타낸다.

도 - 3 도 3은 암 세포주에 대한 MEK 및 mTOR 억제제 (단독 및 조합물)의 성장 IC50 (gIC50)을 나타낸다.

도 - 4 도 4는 암 세포주 상에서의 MEK와 mTOR 억제제의 조합 지수의 로그 값을 나타낸다.

도 - 5 도 5는 A549 폐암 세포주 성장에 대한 MEK 억제제, mTOR 억제제 및 이들의 조합물의 효과를 나타낸다.

도 - 6 도 6은 암 세포주 상에서의 MEK 억제제, mTOR 억제제 및 이들의 조합물에 대한 세포 반응을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048]

#### 발명의 상세한 설명

[0049]

본 발명은 항증식성 활성을 나타내는 조합물에 관한 것이다. 적합하게는, 상기 방법은

[0050]

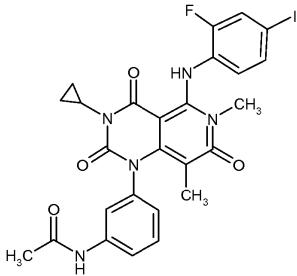
mTOR 억제제; 및

[0051]

N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로

-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 적합하게는 디메틸 술폭시드 용매화물 (이 화합물은 하기 구조식 I로 표시됨:

[0052] <구조식 I>



[0053] )

[0054] 을 공동-투여하여 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0055] 화합물 C는 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물과 함께, 국제 출원일이 2005년 6월 10일이고, 국제 공보 번호가 WO 2005/121142이고, 국제 공개일이 2005년 12월 22일인 국제 출원 번호 PCT/JP2005/011082 (이의 전문은 본원에 참고로 포함됨)에, 특히 암의 치료에서, MEK 활성의 억제제로서 유용한 것으로 개시되고 청구되었으며, 화합물 B는 실시예 4-1의 화합물이다. 화합물 C는 국제 출원 번호 PCT/JP2005/011082에 기재된 대로 제조할 수 있다. 화합물 C는 2006년 1월 19일 공개된 미국 특허 공개공보 번호 US 2006/0014768 (그 전체 개시내용이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 대로 제조할 수 있다.

[0056] 적합하게는, 화합물 C는 디메틸 술폭시드 용매화물 형태이고, 이는 화합물 A이다. 적합하게는, 화합물 C는 나트륨 염 형태이다. 적합하게는, 화합물 C는 다음으로부터 선택된 수화물 또는 용매화물 형태이다: 아세트산, 에탄올, 니트로메탄, 클로로벤젠, 1-펜тан올, 이소프로필 알콜, 에틸렌 글리콜 및 3-메틸-1-부탄올. 이들 용매화물 및 염 형태는 국제 출원 번호 PCT/JP2005/011082 또는 미국 특허 공개공보 번호 US 2006/0014768의 기재내용으로부터 당업자가 제조할 수 있다.

[0057] 본원에 사용시 용어 mTOR 억제제, mTOR 및 그의 유도체는, 달리 정의되지 않는 한, 라파마이신 및 그의 유사체, RAD001 또는 에베롤리무스 (아피니토르), CCI-779 또는 템시롤리무스, AP23573, AZD8055, WYE-354, WYE-600, WYE-687 및 Pp121을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합하게는, mTOR 억제제는 라파마이신, 에베롤리무스 (아피니토르) 및 템시롤리무스로부터 선택된다. 적합하게는, mTOR 억제제는 라파마이신 및 에베롤리무스 (아피니토르)로부터 선택된다. 적합하게는, mTOR 억제제는 에베롤리무스이다.

[0058] 본 발명의 조합물의 치료 유효량의 투여는, 조합물이 구성요소 화합물의 치료 유효량의 개별적 투여와 비교했을 때 하기 개선된 특성 중 하나 이상을 제공할 것이라는 점에서 개별 구성요소 화합물에 비해 유리하다: i) 가장 활성인 단일 작용제보다 큰 항암 효과, ii) 상승작용적 또는 고도로 상승작용적 항암 활성, iii) 감소된 부작용 프로파일을 갖는 증강된 항암 활성을 제공하는 투여 프로토콜, iv) 독성 효과 프로파일의 감소, v) 치료 범위 (therapeutic window)의 증가, vi) 구성요소 화합물 중 하나 또는 둘 모두의 생체이용률의 증가, 또는 vii) 개별 구성요소 화합물에 비한 아폽토시스의 증가.

[0059] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 원자를 함유할 수 있거나, 다르게는 두 거울이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물에는 거울이성질체의 혼합물 및 또한 정제된 거울이성질체 또는 거울이성질체적으로 풍부한 혼합물이 포함된다. 또한, 모든 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물이 화합물 A 및 그의 제약상 허용되는 용매화물 및/또는 염, 및 mTOR 억제 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 범위에 포함되는 것으로 이해된다.

[0060] 본 발명의 화합물은, 용질 (본 발명에서는, 화합물 A 또는 그의 염 또는 용매화물, 및/또는 mTOR 억제제 또는 그의 염) 및 용매에 의해 형성된 가변적 화학량론의 복합체인 것으로 이해되는 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 목적상 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않는 것일 수 있다. 적합한 용매의 예에는, 비제한적으로, 물, 메탄올, 디메틸 술폭시드, 에탄올 및 아세트산이 포함된다. 적합하게는 사용되는 용매는 제약상 허용되는 용매이다. 적합하게는 사용되는 용매는 물이 아니다.

[0061] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0062] 또한, 본원에서는 mTOR 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염

또는 용매화물이 전구-약물로서 투여되는, 본 발명의 조합물을 사용하는 암의 치료 방법이 고려된다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 전구-약물은 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0063] 투여 프로토콜을 참고할 때, 용어 "일", "1일 당" 등은 자정에서 시작하여 다음날 자정에 끝나는 달력상 하루의 시간을 지칭한다.

[0064] 본원에 사용시 용어 "치료하는" 및 그의 파생어는, 치료적 요법을 의미한다. 특정 상태와 관련하여, 치료는 다음과을 의미한다: (1) 상태의 생물학적 징후의 하나 이상의 상태를 완화 또는 예방함, (2) (a) 상태를 야기하거나 그의 원인이 되는 생물학적 캐스케이드에서의 하나 이상의 지점 또는 (b) 상태의 하나 이상의 생물학적 징후를 방해함, (3) 상태 또는 그의 치료와 관련된 하나 이상의 증상, 효과 또는 부작용을 완화함, 또는 (4) 상태 또는 상태의 하나 이상의 생물학적 징후의 진행 속도를 늦춤. 본원에서는 예방적 요법 또한 고려된다. 당업자는 "예방"이 절대적인 용어가 아님을 인지할 것이다. 의학에서, "예방"은 상태 또는 그의 생물학적 징후의 가능성 또는 중증도를 실질적으로 감소시키기 위한, 또는 그러한 상태 또는 그의 생물학적 징후의 개시를 지연시키기 위한 약물의 예방적 투여를 지칭하는 것으로 이해된다. 예방적 요법은 예를 들어, 대상체가 암 발병 위험에 높은 것으로 고려될 때, 예컨대, 대상체가 강한 암 가족력을 지니거나 대상체가 발암물질에 노출되었을 때 적절하다.

[0065] 본원에 사용시, 용어 "유효량"은 예를 들어, 연구자 또는 임상의에 의해 모색되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 약물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다. 또한, 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체에 비해, 질환, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 완화를 초래하거나, 질환 또는 장애의 진행 속도 감소를 초래하는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어의 범위 내에는 또한 정상적인 생리적 기능을 증강시키는데 유효한 양이 포함된다.

[0066] 본원에 사용시 용어 "조합물" 및 그의 파생어는, 치료 유효량의 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 동시 투여 또는 임의의 방식의 개별적 순차적 투여를 의미한다. 바람직하게는, 투여가 동시에 이루어지지 않으면, 화합물은 서로 매우 짧은 시차를 두고 투여된다. 나아가, 화합물을 동일한 투여 형태로 투여하는지는 중요하지 않으며, 예를 들어, 한 화합물은 국소 투여할 수 있고, 다른 화합물은 경구 투여할 수 있다. 적합하게는 두 화합물은 경구 투여된다.

[0067] 본원에 사용시 용어 "조합 키트"는 본 발명에 따른 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는데 사용되는 제약 조성물 또는 조성물들을 의미한다. 두 화합물을 동시에 투여하는 경우, 조합 키트는 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 제약 조성물, 예컨대, 정제, 또는 별개의 제약 조성물 중에 함유할 수 있다. 화합물을 동시에 투여하지 않는 경우, 조합 키트는 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 별개의 제약 조성물 중에 함유할 것이다. 조합 키트는 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 패키지 내 별개의 제약 조성물 중에 또는 별개의 패키지 내 별개의 제약 조성물 중에 포함할 수 있다.

[0068] 한 측면에서, 하기 구성요소를 포함하는 조합 키트가 제공된다:

[0069] 제약상 허용되는 담체와 함께, mTOR 억제 화합물; 및

[0070] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

[0071] 본 발명의 한 실시양태에서, 조합 키트는 하기 구성요소를 포함하며:

[0072] 제약상 허용되는 담체와 함께, mTOR 억제 화합물; 및

[0073] 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물,

[0074] 여기서 구성요소는 순차적, 개별적 및/또는 동시 투여에 적합한 형태로 제공된다.

[0075] 한 실시양태에서, 조합 키트는 하기를 포함한다:

[0076] mTOR 억제 화합물을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제1 용기; 및

[0077] 화합물 C 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제2 용기, 및 상기 제1 및 제2 용기를 수용하기 위한 용기 수단.

[0078] "조합 키트"는 또한 지침, 예컨대, 투여량 및 투여 지침에 따라 제공될 수 있다. 이러한 투여량 및 투여 지침은 의사에게 예를 들어, 약품 라벨에 의해 제공되는 유형일 수 있고, 또는 의사가 예컨대 환자에게 제공하는 지

침 유형일 수 있다.

[0079] 본원에 사용시 용어 "신생물"은 세포 또는 조직의 비정상적 성장을 지칭하며, 양성, 즉 비-암성 성장 및 악성, 즉 암성 성장을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "신생물성"은 신생물을 의미하거나 또는 그에 관한 것이다.

[0080] 본원에 사용시 용어 "작용제"는 조직, 계통, 동물, 포유동물, 인간 또는 다른 대상체에서 바람직한 효과를 생성하는 물질을 의미하는 것으로 이해된다. 따라서, 용어 "항신생물제"는 조직, 계통, 동물, 포유동물, 인간 또는 다른 대상체에서 항신생물성 효과를 생성하는 물질을 의미하는 것으로 이해된다. "작용제"가 단일 화합물 또는 둘 이상의 화합물의 조합물 또는 조성물일 수 있다는 것이 또한 이해되어야 한다.

[0081] 본 발명의 조합물의 화합물은 하나 초과의 형태, 특징으로 결정화하는 능력 (다형성으로 공지되어 있음)을 가질 수 있으며, 이러한 다형체 형태 ("다형체")가 본 발명의 조합물의 화합물의 범주 내에 있다는 것이 이해된다. 다형성은 일반적으로 온도 또는 압력의 또는 둘 다의 변화에 대한 반응으로서 발생할 수 있고, 또한 결정화 과정에서의 변화로부터 일어날 수 있다. 다형체는 당업계에 공지된 다양한 물리적 특징, 예컨대 X선 회절 패턴, 용해도 및 용점에 의해 구별될 수 있다.

[0082] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 기재된 모든 투여 프로토콜에서, 투여되는 화합물의 계획은 치료 시작시 개시될 필요가 없고 치료가 끝날 때 종료될 필요가 없으며, 단지, 두 화합물이 투여되는 연속 일수 및 오직 하나의 구성요소 화합물이 투여되는 임의적 연속 일수, 또는 투여되는 화합물의 양을 포함한 지시된 투여 프로토콜이 치료 도중 일정 시점에 이루어지는 것이 요구된다.

[0083] 본원에 사용시 용어 "화합물 C<sup>2</sup>"는 ---화합물 C, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 의미한다.

[0084] 본원에 사용시 용어 "부하 용량"은 약물의 혈중 농도 수준을 빠르게 증가시키기 위해, 대상체에게 투여되는 유지 용량보다 높은 투여량을 갖는 mTOR 억제 화합물 또는 화합물 C<sup>2</sup>의 단일 용량 또는 단기간 계획을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 적합하게는, 본원에 사용하기 위한 단기간 계획은 1 내지 14일; 적합하게는 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 3일; 적합하게는 2일; 적합하게는 1일일 것이다. 일부 실시양태에서, "부하 용량"은 치료 유효 수준으로 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, "부하 용량"은 1일 1회, 또는 1일 1회 초과 (예를 들어, 1일 4회 이하) 투여할 수 있다. 적합하게는 "부하 용량"은 1일 1회 투여될 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 유지 용량의 2 내지 100배; 적합하게는 2 내지 10배; 적합하게는 2 내지 5배; 적합하게는 2배; 적합하게는 3배; 적합하게는 4배; 적합하게는 5배의 양일 것이다. 적합하게는 부하 용량은 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 5일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 1일; 적합하게는 2일; 적합하게는 3일 동안 투여된 후, 유지 투여 프로토콜이 후속될 것이다.

[0085] 본원에 사용시 용어 "유지 용량"은 연속적으로 투여 (예를 들어, 2회 이상)되고, 치료 유효 수준으로 화합물의 혈중 농도를 천천히 증가시키는 것 또는 그러한 치료 유효 수준을 유지하는 것을 의도한 용량을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 유지 용량은 일반적으로 1일 1회 투여되고, 유지 용량의 1일 용량은 부하 용량의 1일 총 용량보다 적다.

[0086] 적합하게는 본 발명의 조합물은 "특정 기간" 이내에 투여된다.

[0087] 본원에 사용시 용어 "특정 기간" 및 그의 파생어는 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 하나와 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 다른 하나를 투여하는 사이의 시간 간격을 의미한다. 달리 정의되지 않는 한, 특정 기간은 동시에 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물 둘 모두를 1일 1회 투여하는 경우, 특정 기간은 하루 동안의 mTOR 억제 및 화합물 C<sup>2</sup>의 투여의 시기를 지칭한다. 본 발명의 화합물 중 하나 또는 둘 모두를 1일 1회 초과하여 투여하는 경우, 특정 기간은 특정 일에 각각의 화합물의 첫 번째 투여를 기준으로 계산한다. 특정 일 동안에 첫 번째에 후속되는 본 발명의 화합물의 모든 투여는 특정 기간을 계산할 때 고려되지 않는다.

[0088] 적합하게는, 화합물이 동시에 투여되지 않는다면, 이들은 둘 다 서로에 대해 24시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 24시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 12시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 12시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 약 11시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 11시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 10시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 10시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 9시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 9시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 8시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정

기간은 8시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 7시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 7시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 6시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 6시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 5시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 5시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 4시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 4시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 3시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 3시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 2시간 이내에 투여될 것이고 (이 경우, 특정 기간은 2시간일 것임); 적합하게는 이들은 둘 다 서로에 대해 1시간 이내에 투여될 것이다 (이 경우, 특정 기간은 약 1시간일 것임). 본원에 사용시, 약 45분 미만 간격인 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup>의 투여는 동시 투여로 간주된다.

적합하게는, 본 발명의 조합물이 "특정 기간" 동안 투여되면, 화합물은 "지속 기간" 동안 공동-투여될 것이다.

본원에 사용시 용어 "지속 기간" 및 그의 파생어는, 본 발명의 두 화합물이 지시된 연속 일수 동안 "특정 기간" 이내에 투여됨을 의미하며, 임의로 후속하여 구성요소 화합물 중 하나만 연속 일수 동안 투여될 수 있다.

"특정 기간" 투여에 관하여:

또한 "특정 기간" 투여에 관하여:

적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 1일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 2일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 2일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 3일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 3일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 4일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 4일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 5일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 5일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 6일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 6일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 7일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 1일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 7일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 8일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 2일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적



속 5일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 연속 10일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 7일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 연속 2일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 연속 9일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 14일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 연속 7일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이고 (이 경우 지속 기간은 적어도 연속 21일일 것임); 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 30일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 적어도 연속 7일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이다 (이 경우 지속 기간은 적어도 연속 37일일 것임). 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 연속 1 내지 3일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 연속 3 내지 7일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 연속 3 내지 6일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 연속 1 내지 4일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 연속 5일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 연속 2일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이다. 적합하게는, 치료 과정 동안, 두 화합물은 적어도 연속 2일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 이어서 연속 3 내지 7일 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독 투여될 것이다.

[0095] 또한 "특정 기간" 투여에 관하여:

[0096] 적합하게는, 치료 과정 동안, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup>는 7일 기간 동안에 1 내지 3일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안 mTOR 억제 화합물이 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0097] 적합하게는, 치료 과정 동안, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup>는 7일 기간 동안에 1 내지 3일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안 화합물 C<sup>2</sup>가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0098] 적합하게는, 치료 과정 동안, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup>는 7일 기간 동안에 3일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에는 mTOR 억제 화합물이 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0099] 적합하게는, 치료 과정 동안, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup>는 7일 기간 동안에 3일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에는 화합물 C<sup>2</sup>가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0100] 적합하게는, 치료 과정 동안, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup>는 7일 기간 동안에 2일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에는 mTOR 억제 화합물이 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0101] 적합하게는, 치료 과정 동안, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup>는 7일 기간 동안에 2일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에는 화합물 C<sup>2</sup>가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0102] 적합하게는, 치료 과정 동안, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup>는 7일 기간 동안에 1일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에는 mTOR 억제 화합물이 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동

안 반복된다.

[0103] 적합하게는, 치료 과정 동안, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup>는 7일 기간 동안에 1일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 7일 기간의 다른 날 동안에는 화합물 C<sup>2</sup>가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 7일 프로토콜은 2회 사이클 또는 14일 동안; 적합하게는 4회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0104] 적합하게는, 치료 과정 동안, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup>는 14일 기간 동안에 1 내지 5일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 14일 기간의 다른 날 동안에는 mTOR 억제 화합물이 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 14일 프로토콜은 2회 사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0105] 적합하게는, 치료 과정 동안, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup>는 14일 기간 동안에 1 내지 5일 동안 특정 기간 이내에 투여될 것이고, 14일 기간의 다른 날 동안에는 화합물 C<sup>2</sup>가 단독으로 투여될 것이다. 적합하게는, 이러한 14일 프로토콜은 2사이클 또는 28일 동안; 적합하게는 연속 투여 동안 반복된다.

[0106] 적합하게는, 화합물이 "특정 기간" 동안 투여되지 않는다면, 이들은 순차적으로 투여된다. 본원에 사용시 용어 "순차적 투여" 및 그의 파생어는 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 하나가 연속 1일 이상 동안 투여되고, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 다른 하나가 후속하여 연속 1일 이상 동안 투여되는 것을 의미한다. 또한, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 하나와 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 다른 하나의 순차적 투여 사이에 휴약기를 이용하는 것이 본원에서 고려된다. 본원에 사용시, 휴약기는 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 하나의 순차적 투여 이후, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 다른 하나의 투여 전, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 어느 것도 투여하지 않는 일수의 기간이다. 적합하게는 휴약기는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 및 14일로부터 선택되는 일수의 지속 기간일 것이다.

[0107] 순차적 투여와 관련하여:

[0108] 적합하게는, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 하나가 연속 1 내지 30일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 다른 하나가 연속 1 내지 30일 동안 투여된다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 하나가 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 다른 하나가 연속 1 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 하나가 연속 1 내지 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 다른 하나가 연속 1 내지 14일 동안 투여된다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 하나가 연속 2 내지 7일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 10일의 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물 및 화합물 C<sup>2</sup> 중 다른 하나가 연속 2 내지 7일 동안 투여된다.

[0109] 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 순차에서 첫 번째로 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 연속 1 내지 21일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 연속 3 내지 21일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 연속 3 내지 21일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 연속 14일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 연속 14일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 7일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 연속 7일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 3일

동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 연속 7일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 휴약기를 갖고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 연속 3일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 7일 동안 투여되고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 1일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 6일 동안 투여되고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 1일 동안 투여될 것이다.

[0110] 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 연속 2일 동안 투여되고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 3 내지 7일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 연속 2일 동안 투여되고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 5일 동안 투여될 것이다.

[0111] 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 순차에서 첫 번째로 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 투여될 것이다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 연속 1 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 1 내지 21일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 연속 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 3 내지 21일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 연속 3 내지 21일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 3 내지 21일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 연속 21일 동안 투여되고, 이어서 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 14일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 연속 14일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 14일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 연속 7일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 10일의 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 7일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 연속 3일 동안 투여되고, 이어서 3 내지 14일의 임의적 휴약기를 갖고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 7일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 연속 7일 동안 투여되고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 1일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, mTOR 억제 화합물이 연속 6일 동안 투여되고, 이어서 화합물 C<sup>2</sup>가 1일 동안 투여될 것이다.

[0112] 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 2일 동안 투여되고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 연속 3 내지 7일 동안 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>가 연속 2일 동안 투여되고, 이어서 mTOR 억제 화합물이 연속 5일 동안 투여될 것이다.

[0113] "특정 기간" 투여 및 "순차적" 투여에 이어서 반복된 투여가 후속될 수 있거나, 이어서 교대 투여 프로토콜이 후속될 수 있고, 반복 투여 또는 교대 투여 프로토콜에 앞서 휴약기를 가질 수 있는 것으로 이해된다.

[0114] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 C<sup>2</sup>의 양은 약 0.125 mg 내지 약 10 mg으로부터 선택되는 양일 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 0.25 mg 내지 약 9 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 0.25 mg 내지 약 8 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 0.5 mg 내지 약 8 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 0.5 mg 내지 약 7 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 1 mg 내지 약 7 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 5 mg일 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 C<sup>2</sup>의 양은 약 0.125 mg 내지 약 10 mg으로부터 선택되는 양일 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 화합물 C<sup>2</sup>의 양은 0.125 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 3.5 mg, 4 mg, 4.5 mg, 5 mg, 5.5 mg, 6 mg, 6.5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 8 mg, 8.5 mg, 9 mg, 9.5 mg, 10 mg일 수 있다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 C<sup>2</sup>는 1일 2회 투여된다. 적합하게는, 선택된 양의 화합물 C<sup>2</sup>는 1일 1회 투여된다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup>의 투여는 부하 용량으로서 시작될 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 유지 용량의 2 내지 100배; 적합하게는 2 내지 10배; 적합하게는 2 내지 5배; 적합하게는 2배; 적합하게는 3배; 적합하게는 4배; 적합하게는 5배의 양일 것이다. 적합하게는, 부하 용

량은 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 5일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 1일; 적합하게는 2일; 적합하게는 3일 동안 투여되고, 이어서 유지 투여 프로토콜이 후속될 것이다.

[0115] mTOR 억제제의 양은 궁극적으로 사용되는 특정 작용제에 좌우될 것이다.

[0116] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 에베롤리무스의 양은 약 1.25 mg 내지 약 20 mg으로부터 선택되는 양일 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 2 mg 내지 약 15 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 2.5 mg 내지 약 10 mg으로부터 선택될 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 에베롤리무스의 양은 약 1.25 mg 내지 약 20 mg으로부터 선택되는 양일 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 에베롤리무스의 양은 1.25 mg, 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 3.5 mg, 4 mg, 4.5 mg, 5 mg, 5.5 mg, 6 mg, 6.5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 8 mg, 8.5 mg, 9 mg, 9.5 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg일 수 있다. 적합하게는, 선택된 양의 에베롤리무스는 1일 2회 투여된다. 적합하게는, 선택된 양의 에베롤리무스는 1일 1회 투여된다. 적합하게는, 에베롤리무스의 투여는 부하 용량으로서 시작될 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 유지 용량의 2 내지 100배; 적합하게는 2 내지 10배; 적합하게는 2 내지 5배; 적합하게는 2배; 적합하게는 3배; 적합하게는 4배; 적합하게는 5배의 양일 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 5일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 1일; 적합하게는 2일; 적합하게는 3일 동안 투여되고, 이어서 유지 투여 프로토콜이 후속될 것이다.

[0117] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 템시롤리무스의 양은 30 내지 60분 기간 동안에 주입되는 양일 것이고, 여기서 그 양은 약 5 mg 내지 약 50 mg으로부터 선택되는 양일 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 10 mg 내지 약 40 mg으로부터 선택될 것이고; 적합하게는, 그 양은 약 15 mg 내지 약 35 mg으로부터 선택될 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 템시롤리무스의 양은 약 5 mg 내지 약 50 mg으로부터 선택되는 양일 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조합물의 일부로서 투여되는 템시롤리무스의 양은 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg일 수 있다. 적합하게는, 선택된 양의 템시롤리무스는 1일 2회 투여된다. 적합하게는, 선택된 양의 템시롤리무스는 1일 1회 투여된다. 적합하게는, 템시롤리무스의 투여는 부하 용량으로서 시작될 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 유지 용량의 2 내지 100배; 적합하게는 2 내지 10배; 적합하게는 2 내지 5배; 적합하게는 2배; 적합하게는 3배; 적합하게는 4배; 적합하게는 5배의 양일 것이다. 적합하게는, 부하 용량은 1 내지 7일; 적합하게는 1 내지 5일; 적합하게는 1 내지 3일; 적합하게는 1일; 적합하게는 2일; 적합하게는 3일 동안 투여되고, 이어서 유지 투여 프로토콜이 후속될 것이다.

[0118] 본원에 사용시, 본 발명의 조합물의 화합물, 적합하게는 화합물 C<sup>2</sup>에 대해 특정된 모든 양은 유리된 또는 비염화, 비용매화 화합물의 양으로 제시된다.

#### 치료 방법

[0120] 본 발명의 조합물은 MEK 및/또는 mTOR의 억제가 유익한 장애에서 유용성을 갖는 것으로 여겨진다.

[0121] 본 발명의 방법은 또한 암 치료의 다른 치료 방법과 함께 이용될 수 있다.

[0122] 본 발명의 조합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명은 따라서 추가 측면에서, 본 발명의 조합물을 추가의 치료제 또는 치료제들과 함께 포함하는 추가의 조합물, 상기 조합물을 포함하는 조성물 및 의약, 및 요법에서, 특히 MEK 및/또는 mTOR의 억제에 영향받기 쉬운 질환의 치료에서의 상기 추가의 조합물, 조성물 및 의약의 용도를 제공한다.

[0123] 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 암 치료의 다른 치료 방법과 함께 이용될 수 있다. 특히, 항신생물 요법에서, 상기 언급된 것들이 아닌 다른 화학요법제, 호르몬제, 항체 작용제, 뿐만 아니라 외과적 및/또는 방사선 치료와의 조합 요법이 고려된다. 본 발명에 따른 조합 요법은 따라서 화합물 C<sup>2</sup> 및 mTOR 억제 화합물의 투여, 뿐만 아니라 다른 항신생물제를 비롯한 다른 치료제의 임의적 사용을 포함한다. 이러한 작용제의 조합물은 함께 또는 개별적으로 투여될 수 있고, 개별적으로 투여되는 경우에 이 투여는 동시에 또는 임의의 순서로 (가까운 기간 및 먼 기간을 두고) 순차적으로 일어날 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 조합물은 화합물 C<sup>2</sup> 및 mTOR 억제 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가적인 항신생물제를 포함한다.

[0124] 제시된 바와 같이, 화합물 C<sup>2</sup> 및 mTOR 억제 화합물의 치료 유효량은 상기 논의되어 있다. 본 발명의 추가의 치료제의 치료 유효량은, 예를 들어 포유동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 상태, 상태의 중증도, 제제의 성질 및 투여 경로를 비롯한 다수의 인자에 좌우될 것이다. 궁극적으로, 치료 유효량은 담당 의사 또는 수

의사의 재량일 것이다. 바람직한 조합 치료 효과를 달성하기 위해 투여의 상대적 시점이 선택될 것이다.

[0125] 한 실시양태에서, 추가의 항암 요법은 외과적 및/또는 방사선요법이다.

[0126] 한 실시양태에서, 추가의 항암 요법은 하나 이상의 추가의 항신생물제이다.

[0127] 치료할 감수성 종양에 대한 활성을 갖는 임의의 항신생물제가 조합에 사용될 수 있다. 유용한 전형적인 항신생물제는 항미소관제, 예컨대 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드; 백금 배위 쳉물; 알킬화제, 예컨대 질소 머스터드, 옥사자포스포린, 알킬술포네이트, 니트로소우레이 및 트리아젠; 항생제, 예컨대 안트라시클린, 악티노마이신 및 블레오마이신; 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에피포도필로톡신; 항대사물, 예컨대 퓨린 및 피리미딘 유사체, 및 항-폴레이트 화합물; 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 캄프토데신; 호르몬 및 호르몬 유사체; 신호 전달 경로 억제제; 비-수용체 티로신 혈관신생 억제제; 면역요법제; 아폽토시스 촉진제; 및 세포 주기 신호전달 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0128] 항미소관제 또는 항유사분열제:

[0129] 항미소관제 또는 항유사분열제는 세포 주기의 M기 또는 유사분열기 동안 종양 세포의 미세소관에 대해 활성인 단계 특이적 작용제이다. 항미소관제의 예는 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0130] 천연 공급원에서 유래된 디테르페노이드는 세포 주기의 G<sub>2</sub>/M기에서 작동하는 단계 특이적 항암제이다. 디테르페노이드는 미세소관과 결합하여 이 단백질의 β-튜불린 서브유닛을 안정화시킨다고 여겨진다. 이후, 상기 단백질의 분해가 억제되어 유사분열이 정지되고 세포 사멸이 일어난다고 여겨진다. 디테르페노이드의 예는 파클리탁셀 및 그의 유사체 도세탁셀을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0131] 파클리탁셀 ((2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린파의 5β,20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사-히드록시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-에스테르)은 태평양주목 탁수스 브레비폴리아 (Taxus brevifolia)로부터 단리된 천연 디테르펜 생성물이고, 탁솔 (TAXOL)®이라는 주사가능한 용액으로서 상업적으로 입수 가능하다. 이것은 테르펜의 탁산 패밀리의 구성원이다. 파클리탁셀은 미국에서 불응성 난소암 치료에서의 임상 용도 (문헌 [Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991]; [McGuire et al., Ann. Intem. Med., 111:273, 1989]) 및 유방암의 치료 (문헌 [Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991])에 대해 승인되었다. 이것은 피부의 신생물 (문헌 [Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46]) 및 두경부 암종 (문헌 [Forastire et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990])의 치료를 위한 잠재적인 후보이다. 상기 화합물은 또한 다낭성 신장 질환 (문헌 [Woo et al., Nature, 368:750, 1994]), 폐암 및 말라리아의 치료에 대한 잠재성을 보여준다. 파클리탁셀을 사용한 환자의 치료는 역치 농도 (50 nM)를 초과하는 용량의 지속시간과 관련된 골수 억제 (다중 세포 계통, 문헌 [Ignoff, R.J. et al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998])를 일으킨다 (문헌 [Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995]).

[0132] 도세탁셀 (5β-20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사히드록시탁스-11-엔-9-온 4-아세테이트 2-벤조에이트와의 (2R,3S)-N-카르복시-3-페닐이소세린, N-tert-부틸 에스테르, 13-에스테르 (3수화물))은 탁소테레 (TAXOTERE)®라는 주사가능한 용액으로서 상업적으로 입수 가능하다. 도세탁셀은 유방암 치료용으로 처방된다. 도세탁셀은 유럽 주목의 침엽으로부터 추출된 천연 전구체인 10-데아세틸-바카틴 III를 사용하여 제조된, 파클리탁셀 q.v.의 반합성 유도체이다.

[0133] 빈카 알칼로이드는 폐리윙클 식물로부터 유래된 단계 특이적 항신생물제이다. 빈카 알칼로이드는 튜불린에 특이적으로 결합함으로써 세포 주기의 M기 (유사분열)에서 작용한다. 그 결과, 결합된 튜불린 분자는 미세소관으로 중합될 수 없다. 유사분열은 중기에서 정지되어 이후에 세포 사멸이 일어난다고 여겨진다. 빈카 알칼로이드의 예는 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0134] 빈블라스틴 (빈카류코블라스틴 슬페이트)은 벨반 (VELBAN)®이라는 주사가능한 용액으로서 상업적으로 입수 가능하다. 이것이 다양한 고형 종양의 2차 요법으로서 가능한 적응증을 가짐에도 불구하고, 고환암 및 다양한 림프종, 예컨대 호지킨병; 및 림프구성 및 조직구성 림프종의 치료를 위해 주로 처방된다. 골수억제가 빈블라스틴의 용량 제한 부작용이다.

[0135] 빈크리스틴 (빈카류코블라스틴, 22-옥소-, 슬페이트)은 온코빈 (ONCOVIN)®이라는 주사가능한 용액으로서 상업

적으로 입수 가능하다. 빙크리스틴은 급성 백혈병의 치료용으로 처방되며, 또한 호지킨 및 비호지킨 악성 림프 종에 대한 치료 요법에서의 용도도 발견되었다. 탈모증 및 신경학적 효과는 빙크리스틴의 가장 흔한 부작용이며, 그보다 덜한 정도의 골수억제 및 위장 점막염 효과가 발생한다.

[0136] 비노렐빈 타르트레이트의 주사 가능한 용액 (나벨빈 (NAVELBINE)®)으로서 상업적으로 입수 가능한 비노렐빈 ( $3',4'-디데히드로-4'-데옥시-C'-노르빈카류코블라스틴 [R-(R*,R*)-2,3-디히드록시부탄디오에이트 (1:2)(염)]$ )은 반합성 빙카 알칼로이드이다. 비노렐빈은 다양한 고형 종양, 특히 비소세포 폐암, 진행성 유방암 및 호르몬 불응성 전립선암의 치료시에 단일 작용제로서 처방되거나 다른 화학요법제, 예컨대 시스플라틴과 조합되어 처방된다. 골수억제가 비노렐빈의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

[0137] 백금 배위 착물:

[0138] 백금 배위 착물은 DNA와 상호작용하는 단계 비-특이적 항암제이다. 백금 착물은 종양 세포에 유입되고 수화되어 DNA와 가닥내 및 가닥간 가교를 형성하여 종양에 대한 유해한 생물학적 효과를 야기한다. 백금 배위 착물의 예는 옥살리플라틴, 시스플라틴 및 카르보플라틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0139] 시스플라틴 (시스-디암민디클로로백금)은 플라티놀 (PLATINOL)®이라는 주사 가능한 용액으로서 상업적으로 입수 가능하다. 시스플라틴은 주로 전이성 고환암 및 난소암 및 진행성 방광암의 치료시에 처방된다.

[0140] 카르보플라틴 (백금, 디암민 [ $1,1\text{-시클로부탄-디카르복실레이트}(2-)-0,0'$ ])은 파라플라틴 (PARAPLATIN)®이라는 주사 가능한 용액으로서 상업적으로 입수 가능하다. 카르보플라틴은 주로 진행성 난소 암종의 1차 및 2차 치료시에 처방된다.

[0141] 알킬화제:

[0142] 알킬화제는 단계 비-특이적 항암제 및 강력한 친전자체이다. 전형적으로, 알킬화제는 DNA 분자의 친핵성 모이어티, 예컨대 포스페이트, 아미노, 술프히드릴, 히드록실, 카르복실 및 이미다졸 기를 통해 DNA에 대한 공유 연결을 알킬화에 의해 형성한다. 이러한 알킬화는 핵산 기능을 파괴하여 세포 사멸을 유도한다. 알킬화제의 예는 질소 머스타드, 예컨대 시클로포스파미드, 멜팔란 및 클로람부실; 알킬 술프네이트, 예컨대 부술판; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴; 및 트리아진, 예컨대 다카르바진을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0143] 시클로포스파미드 ( $2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라히드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 1수화물$ )는 시톡산 (CYTOXAN)®이라는 주사 가능한 용액 또는 정제로서 상업적으로 입수 가능하다. 시클로포스파미드는 악성 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병의 치료시에 단일 작용제로서 처방되거나 다른 화학요법제와 조합되어 처방된다.

[0144] 멜팔란 ( $4-[비스(2-클로로에틸)아미노]-L-페닐알라닌$ )은 알케란 (ALKERAN)®이라는 주사 가능한 용액 또는 정제로서 상업적으로 입수 가능하다. 멜팔란은 다발성 골수종 및 난소의 절제가능하지 않은 상피 암종의 고식적 치료용으로 처방된다. 골수 저해가 멜팔란의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

[0145] 클로람부실 ( $4-[비스(2-클로로에틸)아미노]벤젠부탄산$ )은 류케란 (LEUKERAN)® 정제로서 상업적으로 입수 가능하다. 클로람부실은 만성 림프 백혈병, 및 악성 림프종, 예컨대 림프육종, 거대 여포성 림프종 및 호지킨병의 고식적 치료용으로 처방된다.

[0146] 부술판 ( $1,4\text{-부탄디올 디메탄술포네이트}$ )은 밀레란 (MYLERAN)® 정제로서 상업적으로 입수 가능하다. 부술판은 만성 골수성 백혈병의 고식적 치료용으로 처방된다.

[0147] 카르무스틴 ( $1,3-[비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아]$ )은 BiCNU®라는 동결건조된 물질의 단일 바이알로서 상업적으로 입수 가능하다. 카르무스틴은 단일 작용제로서 또는 기타 작용제와 함께 뇌 종양, 다발성 골수종, 호지킨병 및 비-호지킨 림프종에 대한 고식적 치료용으로 처방된다.

[0148] 다카르바진 ( $5-(3,3\text{-디메틸-1-트리아제노})-이미다졸-4-카르복스아미드$ )은 DTIC-돔 (DTIC-Dome)®이라는 물질의 단일 바이알로서 상업적으로 입수 가능하다. 다카르바진은 전이성 악성 흑색종의 치료용으로, 및 다른 작용제와 조합되어 호지킨병의 2차 치료용으로 처방된다.

[0149] 항생제성 항신생물제:

- [0150] 항생제성 항신생물제는 DNA에 결합하거나 이에 삽입되는 단계-비특이적 작용제이다. 전형적으로, 이러한 작용은 안정적인 DNA 복합체 또는 가닥 파괴를 유도하고, 이로 인해 핵산의 통상적인 기능이 파괴되어 세포 사멸에 이르게 된다. 항생제성 항신생물제의 예는 악티노마이신, 예컨대 닉티노마이신, 안트로시클린, 예컨대 다우노루비신 및 독소루비신; 및 블레오마이신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0151] 닉티노마이신 (악티노마이신 D로도 또한 공지되어 있음)은 코스메겐 (COSMEGEN)®이라는 주사가능한 형태로 상업적으로 입수가능하다. 닉티노마이신은 월류 종양 및 횡문근육종의 치료용으로 처방된다.
- [0152] 다우노루비신 ((8S-시스)-8-아세틸-10-[3-아미노-2,3,6-트리데옥시- $\alpha$ -L-락소-헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라하드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드)은 다우녹솜 (DAUNOXOME)®이라는 리포솜 주사가능한 형태로 또는 세루비딘 (CERUBIDINE)®이라는 주사가능한 형태로 상업적으로 입수가능하다. 다우노루비신은 급성 비-림프구성 백혈병 및 진행성 HIV 관련 카포시 육종의 치료에서 관해 유도를 위해 처방된다.
- [0153] 독소루비신 ((8S,10S)-10-[3-아미노-2,3,6-트리데옥시- $\alpha$ -L-락소-헥소피라노실)옥시]-8-글리콜로일, 7,8,9,10-테트라하드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드)은 루벡스 (RUBEX)® 또는 아드리아마이신 (ADRIAMYCIN) RDF®라는 주사가능한 형태로서 상업적으로 입수가능하다. 독소루비신은 급성 림프모구성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병의 치료를 위해 주로 처방되나, 몇몇 고형 종양 및 림프종의 치료에서의 유용한 성분이기도 하다.
- [0154] 블레오마이신 (스트렙토미세스 베르티실루스 (Streptomyces verticillus)의 균주로부터 단리된 세포독성 글리코펩티드 항생제의 혼합물)은 블레녹산 (BLENOXANE®)으로서 상업적으로 입수가능하다. 블레오마이신은 편평 세포 암종, 림프종, 및 고환암종의 고식적 치료용으로 단일 작용제로서 처방되거나 다른 작용제와 조합되어 처방된다.
- [0155] 토포이소머라제 II 억제제:
- [0156] 토포이소머라제 II 억제제는 에피포도필로톡신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0157] 에피포도필로톡신은 맨드레이크 식물로부터 유래된 단계 특이적 항신생물제이다. 피포도필로톡신은 전형적으로 토포이소머라제 II 및 DNA와 함께 3원 복합체를 형성하여 DNA 가닥을 파괴함으로써 세포 주기 중 S 및 G<sub>2</sub>기에 있는 세포에 영향을 미친다. 가닥 파괴가 축적된 후에 세포 사멸이 일어난다. 에피포도필로톡신의 예는 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0158] 에토포시드 (4'-데메틸-에피포도필로톡신 9[4,6-0-(R)-에틸리덴- $\beta$ -D-글루코피라노시드])는 베페시드 (VePESID)®라는 주사가능한 용액 또는 캡슐로서 상업적으로 입수가능하며, 통상적으로 VP-16으로 공지되어 있다. 에토포시드는 고환암 및 비소세포 폐암의 치료시에 단일 작용제로서 처방되거나 다른 화학요법제와 조합되어 처방된다.
- [0159] 테니포시드 (4'-데메틸-에피포도필로톡신 9[4,6-0-(R)-티에닐리덴- $\beta$ -D-글루코피라노시드])는 부몬 (VUMON)®이라는 주사가능한 용액제로서 상업적으로 입수가능하며, 통상적으로 VM-26으로서 공지되어 있다. 테니포시드는 소아의 급성 백혈병 치료시에 단일 작용제로서 처방되거나 다른 화학요법제와 조합되어 처방된다.
- [0160] 항대사물 신생물제:
- [0161] 항대사물 신생물제는 DNA 합성을 억제하거나 또는 퓨린 또는 피리미딘 염기 합성을 억제하여 DNA 합성을 제한함으로써 세포 주기의 S기 (DNA 합성)에 작용하는 단계 특이적 항신생물제이다. 따라서, S기가 진행되지 않고 세포 사멸이 일어난다. 항대사물 신생물제의 예는 플루오로우라실, 메토트렉세이트, 시타라빈, 메르캅토퓨린, 티오구아닌 및 캡시타빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0162] 5-플루오로우라실 (5-플루오로-2,4-(1H,3H)피리미딘디온)은 플루오로우라실로서 상업적으로 입수가능하다. 5-플루오로우라실의 투여는 티미딜레이트 합성의 억제를 유도하고, 또한 RNA와 DNA 둘 다에 혼입된다. 이 결과는 전형적으로 세포 사멸이다. 5-플루오로우라실은 유방, 결장, 직장, 위 및 췌장의 암종 치료시에 단일 작용제로서 처방되거나 다른 화학요법제와 조합되어 처방된다. 다른 플루오로피리미딘 유사체는 5-플루오로 데옥시우리딘 (플록수리딘) 및 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트를 포함한다.

- [0163] 시타라빈 (4-아미노-1- $\beta$ -D-아라비노푸라노실-2(1H)-피리미디논)은 시토사르-U (CYTOSAR-U)®로서 상업적으로 입수 가능하며, 통상적으로 Ara-C로 공지되어 있다. 시타라빈은, 이것을 성장하는 DNA 쇄 내로 말단 혼입시켜서 DNA 쇄 연장을 억제함으로써 S기에서 세포 단계 특이성을 나타낸다고 여겨진다. 시타라빈은 급성 백혈병의 치료시에 단일 작용제로서 처방되거나 다른 화학요법제와 조합되어 처방된다. 다른 시티딘 유사체는 5-아자시티딘 및 2',2'-디플루오로데옥시시티딘 (겜시타빈)을 포함한다.
- [0164] 메르캅토퓨린 (1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온 1수화물)은 퓨린톨 (PURINETHOL)®로서 상업적으로 입수 가능하다. 메르캅토퓨린은 아직 규명되지 않은 메카니즘을 통해 DNA 합성을 억제함으로써 S기에서 세포 단계 특이성을 나타낸다. 메르캅토퓨린은 급성 백혈병의 치료시에 단일 작용제로서 처방되거나 다른 화학요법제와 조합되어 처방된다. 유용한 메르캅토퓨린 유사체는 아자티오프린이다.
- [0165] 티오구아닌 (2-아미노-1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온)은 타블로이드 (TABLOID)®로서 상업적으로 입수 가능하다. 티오구아닌은 아직 규명되지 않은 메카니즘을 통해 DNA 합성을 억제함으로써 S기에서 세포 단계 특이성을 나타낸다. 티오구아닌은 급성 백혈병의 치료시에 단일 작용제로서 처방되거나 다른 화학요법제와 조합되어 처방된다. 다른 퓨린 유사체는 펜토스타틴, 에리트로히드록시노닐아데닌, 플루다라빈 포스페이트 및 클라드리빈을 포함한다.
- [0166] 켐시타빈 (2'-데옥시-2',2'-디플루오로사이티딘 모노히드로클로라이드 ( $\beta$ -이성질체))은 켐자르 (GEMZAR)®로서 상업적으로 입수 가능하다. 켐시타빈은 G1/S 경계를 통한 세포의 진행을 차단함으로써 S기에서 세포 단계 특이성을 나타낸다. 켐시타빈은 국소 진행성 비소세포 폐암의 치료시에 시스플라틴과 조합되어 처방되고, 국소 진행성 췌장암의 치료시에 단독으로 처방된다.
- [0167] 메토트렉세이트 (N-[4[((2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노]벤조일]-L-글루탐산)는 메토트렉세이트 나트륨으로서 상업적으로 입수 가능하다. 메토트렉세이트는 퓨린 뉴클레오티드 및 티미딜레이트의 합성에 필요한 디히드로폴산 리덕타제의 억제를 통해 DNA 합성, 복구 및/또는 복제를 억제함으로써 S기에서 특이적으로 세포 단계 효과를 나타낸다. 메토트렉세이트는 융모막암종, 수막성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 및 유방, 두부, 경부, 난소 및 방광의 암종의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 처방된다.
- [0168] 토포이소머라제 I 억제제:
- [0169] 캄프토테신 (캄프토테신 및 캄프토테신 유도체 포함)이 토포이소머라제 I 억제제로서 이용 가능하거나 개발 중에 있다. 캄프토테신 세포독성 활성은 그의 토포이소머라제 I 억제 활성과 관련이 있다고 여겨진다. 캄프토테신의 예는 이리노테칸, 토포테칸, 및 하기 기재된 7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20-캄프토테신의 다양한 광학 형태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0170] 이리노테칸 HCl ((4S)-4,11-디에틸-4-히드록시-9-[(4-피페리디노피페리디노) 카르보닐옥시]-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 히드로클로라이드)은 주사 가능한 용액 캄프토사르 (CAMPTOSAR)®로서 상업적으로 입수 가능하다. 이리노테칸은 그의 활성 대사물 SN-38과 함께 토포이소머라제 I-DNA 복합체에 결합하는 캄프토테신의 유도체이다. 세포독성은 토포이소머라제 I:DNA:이리노테칸 또는 SN-38의 3원 복합체와 복제 효소의 상호작용에 의해 초래되는, 회복할 수 없는 이중 가닥 파괴의 결과로서 발생한다고 여겨진다. 이리노테칸은 결장 또는 직장의 전이성 암의 치료용으로 처방된다.
- [0171] 토포테칸 HCl ((S)-10-[(디메틸아미노)메틸]-4-에틸-4,9-디히드록시-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14-(4H,12H)-디온 모노히드로클로라이드)은 주사 가능한 용액 하이캄틴 (HYCAMTIN)®으로서 상업적으로 입수 가능하다. 토포테칸은 토포이소머라제 I-DNA 복합체에 결합하고, DNA 분자의 비틀림 변형에 대한 반응으로 토포이소머라제 I에 의해 유발되는 단일 가닥 파괴가 다시 라이게이션되는 것을 저해하는 캄프토테신의 유도체이다. 토포테칸은 난소암 및 소세포 폐암의 전이성 암종의 2차 치료용으로 처방된다.
- [0172] 호르몬 및 호르몬 유사체:
- [0173] 호르몬 및 호르몬 유사체는 호르몬(들)과 암의 성장 및/또는 성장의 결여 사이에 관계가 있는 암을 치료하는데 유용한 화합물이다. 암 치료에 유용한 호르몬 및 호르몬 유사체의 예는 아드레노코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손 및 프레드니솔론 (소아에서의 악성 림프종 및 급성 백혈병 치료에 유용함); 아미노글루테티미드 및 기타 아로마타제 억제제, 예컨대 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸 및 엑세메스탄 (부신피질 암종, 및 에스트로

겐 수용체 함유 호르몬 의존성 유방 암종의 치료에 유용함); 프로게스터론, 예컨대 메게스트를 아세테이트 (호르몬 의존성 유방암 및 자궁내막 암종의 치료에 유용함); 에스트로겐, 안드로겐, 및 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 시프로테론 아세테이트 및 5 $\alpha$ -리덕타제, 예컨대 피나스테리드 및 두타스테리드 (전립선 암종 및 양성 전립선 비대증의 치료에 유용함); 항에스트로겐, 예컨대 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 드롤록시펜, 이오도시펜, 뿐만 아니라 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 예컨대 미국 특허 번호 5,681,835, 5,877,219, 및 6,207,716에 기재된 것들 (호르몬 의존성 유방 암종 및 기타 감수성 암의 치료에 유용함); 및 전립선 암종의 치료를 위한 황체형성 호르몬 (LH) 및/또는 여포 자극 호르몬 (FSH)의 방출을 자극하는 고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 및 그의 유사체, 예를 들어 LHRH 효능제 및 길항제, 예컨대 고세렐린 아세테이트 및 루프롤리드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0174] 신호 전달 경로 억제제:

[0175] 신호 전달 경로 억제제는 세포내 변화를 일으키는 화학적 과정을 차단하거나 억제하는 억제제이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 이러한 변화는 세포 증식 또는 분화이다. 본 발명에 유용한 신호 전달 억제제는 수용체 티로신 키나제, 비-수용체 티로신 키나제, SH2/S3 도메인 차단제, 세린/트레오닌 키나제, 포스포티딜 이노시톨-3-키나제, myo-이노시톨 신호전달, 및 Ras 종양유전자의 억제제를 포함한다.

[0176] 여러 단백질 티로신 키나제는 세포 성장의 조절에 관여하는 다양한 단백질 내의 특정 티로신 잔기의 인산화를 촉매화한다. 이러한 단백질 티로신 키나제는 수용체 또는 비-수용체 키나제로 넓게 분류될 수 있다.

[0177] 수용체 티로신 키나제는 세포외 리간드 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 티로신 키나제 도메인을 갖는 막횡단 단백질이다. 수용체 티로신 키나제는 세포 성장의 조절에 관여하며, 일반적으로 성장 인자 수용체라 불린다. 예를 들어 과다발현 또는 돌연변이에 의한 다수의 이들 키나제의 부적절하거나 제어되지 않는 활성화, 즉 이상 키나제 성장 인자 수용체 활성은 제어되지 않는 세포 성장을 초래하는 것으로 나타났다. 따라서, 이러한 키나제의 이상 활성은 악성 조직 성장과 관련이 있었다. 따라서, 이러한 키나제의 억제제는 암 치료 방법을 제공할 수 있다. 성장 인자 수용체는 예를 들어 표피 성장 인자 수용체 (EGFr), 혈소판 유래 성장 인자 수용체 (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFr), 이뮤노글로불린-유사 및 표피 성장 인자 상동 도메인을 갖는 티로신 키나제 (TIE-2), 인슐린 성장 인자-I (IGFI) 수용체, 대식세포 콜로니 자극 인자 (cfms), BTK, ckit, cmet, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체, Trk 수용체 (TrkA, TrkB 및 TrkC), 에프린 (eph) 수용체, 및 RET 원종양유전자를 포함한다. 여러가지 성장 수용체 억제제가 개발 중에 있고, 리간드 길항제, 항체, 티로신 키나제 억제제 및 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 성장 인자 수용체 및 성장 인자 수용체 기능 억제제는, 예를 들어 문헌 [Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818]; [Shawver et al. DDT Vol 2, No. 2 February 1997]; 및 [Lofts, F. J. et al., "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London]에 기재되어 있다.

[0178] 성장 인자 수용체 키나제가 아닌 티로신 키나제는 비-수용체 티로신 키나제라고 명명된다. 본 발명에 유용한 비-수용체 티로신 키나제는 항암 약물의 표적 또는 잠재적 표적이고, cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAb1, FAK (국소 접합 키나제), 브루톤스(Brutons) 티로신 키나제, 및 Bcr-Ab1을 포함한다. 비-수용체 티로신 키나제 기능을 억제하는 이러한 비-수용체 키나제 및 작용제는 문헌 [Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematology and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80]; 및 [Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404]에 기재되어 있다.

[0179] SH2/S3 도메인 차단제는, PI3-K p85 서브유닛, Src 패밀리 키나제, 어댑터 분자 (Shc, Crk, Nck, Grb2) 및 Ras-GAP를 비롯한 다양한 효소 또는 어댑터 단백질에서의 SH2 또는 SH3 도메인 결합을 파괴하는 작용제이다. 항암 약물용 표적으로서의 SH2/S3 도메인은 문헌 [Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32]에 논의되어 있다.

[0180] 세린/트레오닌 키나제의 억제제는 Raf 키나제 (rafk), 미토겐 또는 세포외 조절 키나제 (MEK), 및 세포외 조절 키나제 (ERK)의 차단제를 비롯한 MAP 키나제 캐스케이드 차단제; 및 PKC (알파, 베타, 감마, 엡실론, 뮤, 람다, 이오타, 제타)의 차단제를 비롯한 단백질 키나제 C 패밀리 구성원 차단제를 포함한다. IKB 키나제 패밀리 (IKKa, IKKb), PKB 패밀리 키나제, akt 키나제 패밀리 구성원 및 TGF 베타 수용체 키나제가 포함된다. 이러한 세린/트레오닌 키나제 및 그의 억제제는 문헌 [Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803]; [Brodt, P., Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107]; [Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64]; [Philip, P.A., and

Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27]; [Lackey, K. et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226]; 미국 특허 번호 6,268,391; 및 [Martinez-Iacaci, L., et al., Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52]에 기재되어 있다.

[0181] 포스포티딜 이노시톨-3 키나제 패밀리 구성원의 억제제, 예를 들어 PI3-키나제, ATM, DNA-PK 및 Ku의 차단제 역시 본 발명에 유용하다. 이러한 키나제는 문헌 [Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8]; [Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308]; [Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8]; 및 [Zhong, H. et al., Cancer res., (2000) 60(6), 1541-1545]에 기재되어 있다.

[0182] 또한, Myo-이노시톨 신호전달 억제제, 예컨대 포스포리파제 C 차단제 및 Myo-이노시톨 유사체 역시 본 발명에 유용하다. 이러한 신호 억제제는 문헌 [Powis, G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London]에 기재되어 있다.

[0183] 신호 전달 경로 억제제의 또 다른 군은 Ras 종양유전자의 억제제이다. 이러한 억제제는 파르네실트랜스퍼라제, 게라닐-게라닐 트랜스퍼라제 및 CAAX 프로테아제의 억제제, 뿐만 아니라 안티센스 올리고뉴클레오티드, 리보자임 및 면역요법을 포함한다. 이러한 억제제는 암생형 돌연변이형 ras를 함유하는 세포에서 ras 활성화를 차단함으로써 항증식제로서 작용하는 것으로 밝혀졌다. Ras 종양유전자 억제는 문헌 [Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8]; [Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 - 102]; 및 [BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30]에 논의되어 있다.

[0184] 상기 언급된 바와 같이, 수용체 키나제 리간드 결합에 대한 항체 길항제도 신호 전달 억제제로서 작용할 수 있다. 상기 군의 신호 전달 경로 억제제는 수용체 티로신 키나제의 세포외 리간드 결합 도메인으로 인간화된 항체를 사용하는 것을 포함한다. 예를 들어, 임클론 (Imclone) C225 EGFR 특이적 항체 (문헌 [Green, M.C. et al., Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286] 참조); 헤르셉틴 (Herceptin)® erbB2 항체 (문헌 [Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183] 참조); 및 2CB VEGFR2 특이적 항체 (문헌 [Brekken, R.A. et al., Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124] 참조)이 있다.

#### 항혈관신생제:

[0185] 항혈관신생제, 예를 들어 비-수용체 MEK 혈관신생 억제제가 또한 유용할 수 있다. 항혈관신생제의 예는 혈관내피 성장 인자의 효과를 억제하는 것들 (예를 들어, 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맙 [아바스틴 (Avastin)<sup>TM</sup>], 및 기타 메카니즘으로 작용하는 화합물 (예를 들어, 리노미드, 인테그린 αvβ3 기능의 억제제, 엔도스타틴 및 안지오스타틴))이다.

#### 면역요법제:

[0186] 면역치료 요법에서 사용되는 작용제 역시 화학식 I의 화합물과 조합되어 유용할 수 있다. 면역요법 접근법의 예는 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키는 생체외 및 생체내 접근법, 예컨대 시토카인, 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자를 사용한 형질감염, T-세포 무반응을 감소시키는 접근법, 형질감염된 면역 세포, 예컨대 시토카인-형질감염된 수지상 세포를 사용한 접근법, 시토카인-형질감염된 종양 세포주를 사용한 접근법, 및 항-이디오타입 항체를 사용한 접근법을 포함한다.

#### 아폽토시스 촉진제:

[0187] 아폽토시스 촉진 요법에 사용되는 작용제 (예를 들어, bcl-2 안티센스 올리고뉴클레오티드) 역시 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다.

#### 세포 주기 신호전달 억제제

[0188] 세포 주기 신호전달 억제제는 세포 주기의 제어에 관여하는 분자를 억제한다. 시클린 의존성 키나제 (CDK)라 불리는 단백질 키나제 패밀리, 및 이들과 시클린이라 불리는 단백질 패밀리와의 상호작용은 진핵 세포 주기를 통한 진행을 제어한다. 여러가지 시클린/CDK 복합체의 조화된 활성화 및 불활성화는 세포 주기를 통한 정상적인 진행에 필요하다. 세포 주기 신호전달의 몇 가지 억제제가 개발 중에 있다. 예를 들어, CDK2, CDK4 및

CDK6을 포함하는 시클린 의존성 키나제 및 이들에 대한 억제제의 예는 예를 들어 문헌 [Rosania et al., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230]에 기재되어 있다.

- [0193] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물, 및 항미소관제, 백금 배위착물, 알킬화제, 항생제성 작용제, 토포이소미라제 II 억제제, 항대사물, 토포이소미라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사제, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 MEK 혈관신생 억제제, 면역요법제, 아폽토시스 촉진제 및 세포 주기 신호전달 억제제로부터 선택된 하나 이상의 항신생물제를 포함한다.
- [0194] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물, 및 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드로부터 선택된 항미소관제인 하나 이상의 항신생물제를 포함한다.
- [0195] 추가 실시양태에서, 하나 이상의 항신생물제는 디테르페노이드이다.
- [0196] 추가 실시양태에서, 하나 이상의 항신생물제는 빈카 알칼로이드이다.
- [0197] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물, 및 백금 배위착물인 하나 이상의 항신생물제를 포함한다.
- [0198] 추가 실시양태에서, 하나 이상의 항신생물제는 파클리탁셀, 카르보플라틴 또는 비노렐빈이다.
- [0199] 추가 실시양태에서, 하나 이상의 항신생물제는 카르보플라틴이다.
- [0200] 추가 실시양태에서, 하나 이상의 항신생물제는 비노렐빈이다.
- [0201] 추가 실시양태에서, 하나 이상의 항신생물제는 파클리탁셀이다.
- [0202] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물, 및 신호 전달 경로 억제제인 하나 이상의 항신생물제를 포함한다.
- [0203] 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 성장 인자 수용체 키나제 VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFr, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC 또는 c-fms의 억제제이다.
- [0204] 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 세린/트레오닌 키나제 rafk, akt 또는 PKC-제타의 억제제이다.
- [0205] 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 키나제의 src 패밀리로부터 선택된 비-수용체 티로신 키나제의 억제제이다.
- [0206] 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 c-src의 억제제이다.
- [0207] 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 파르네실 트랜스퍼라제 및 게라닐게라닐 트랜스퍼라제의 억제제로부터 선택된 Ras 종양유전자의 억제제이다.
- [0208] 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 PI3K로 이루어진 군으로부터 선택된 세린/트레오닌 키나제의 억제제이다.
- [0209] 추가 실시양태에서, 신호 전달 경로 억제제는 이중 EGFr/erbB2 억제제, 예를 들어 N-{3-클로로-4-[3-(플루오로벤질)옥시]페닐}-6-[5-({[2-(메탄솔포닐)에틸]아미노}메틸)-2-푸릴]-4-퀴나졸린아민 (하기 구조)이다:
- 
- [0210]
- [0211] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물, 및 세포 주기 신호전달 억제제인 하나 이상의 항신생물제를 포함한다.
- [0212] 추가 실시양태에서, 세포 주기 신호전달 억제제는 CDK2, CDK4 또는 CDK6의 억제제이다.
- [0213] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 용도에서의 포유동물은 인간이다.
- [0214] 요법에 사용하기 위해, 본 발명의 조합물의 치료 유효량을 원 화학물질로서 투여하는 것이 가능할 수 있지만,

조합물을 제약 조성물 또는 조성물들로 제공하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 화합물 C<sup>2</sup> 및/또는 mTOR 억제 화합물, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 본 발명의 조합물은 상기 기재된 바와 같다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 허용가능해야 하고, 제약 제제화가 가능해야 하며, 그의 수령자에게 유해하지 않아야 한다. 본 발명의 또 다른 측면에 따라 화합물 C<sup>2</sup> 및/또는 mTOR 억제 화합물과 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 부가혼합하는 것을 포함하는, 제약 제제의 제조 방법이 또한 제공된다. 상기된 바와 같이, 사용되는 제약 조합물의 이러한 요소는 별개의 제약 조성물로 제공될 수 있거나, 하나의 제약 제제로 함께 제제화될 수 있다.

[0215] 제약 제제는 단위 용량 당 소정량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량 형태로 제공될 수 있다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 용량 당 활성 성분의 양은 치료될 상태, 투여 경로 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 좌우될 것이다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분의 1일 용량 또는 분할-용량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다. 또한, 이러한 제약 제제는 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다.

[0216] 화합물 C<sup>2</sup> 및 mTOR 억제 화합물은 임의의 적합한 경로로 투여될 수 있다. 적합한 경로에는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 질 및 비경구 (폐하, 근육내, 정맥내, 피내, 척추관내 및 경막외 포함)가 포함된다. 예를 들어, 조합물의 수령자의 상태 및 치료될 암에 따라 바람직한 경로는 달라질 수 있음이 인지될 것이다. 또한 투여되는 각각의 작용제는 동일 또는 상이한 경로로 투여될 수 있고, 화합물 C<sup>2</sup> 및 mTOR 억제 화합물이 제약 조성물/제제 내에서 함께 배합될 수 있음이 인지될 것이다. 적합하게는, 화합물 C<sup>2</sup> 및 mTOR 억제 화합물은 별개의 경구 제약 조성물로 투여된다.

[0217] 본 발명의 화합물 또는 조합물은 캡슐, 정제, 또는 주사가능 제제와 같은 편리한 투여 형태 내로 도입된다. 고체 또는 액체 제약 담체가 사용된다. 고체 담체에는 전분, 락토스, 황산칼슘 2수화물, 테라 알바, 수크로스, 활석, 젤라틴, 한천, 베텐, 아카시아, 스테아르산마그네슘 및 스테아르산이 포함된다. 액체 담체에는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 염수 및 물이 포함된다. 유사하게는, 담체에는 서방형 재료, 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 단독으로 또는 왁스와 함께 포함될 수 있다. 고체 담체의 양은 크게 가변적이나, 바람직하게는 투여 단위 당 약 25 mg 내지 약 1 g일 것이다. 액체 담체가 사용되는 경우, 제제는 적합하게는 시럽, 엘릭시르, 에멀젼, 연질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사가능 액체, 예컨대, 앰플, 또는 수성 또는 비수성 액체 혼탁액의 형태일 것이다.

[0218] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로 경구 투여하는 경우, 활성 약물 구성요소는 경구 비독성 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대, 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고 유사하게 분쇄된 제약 담체, 예컨대, 식용 탄수화물, 예를 들어, 전분 또는 만니톨과 혼합하여 제조된다. 향미제, 보존제, 분산제 및 착색제 또한 존재할 수 있다.

[0219] 상기 언급된 성분에 부가적으로 제제는, 해당 제제의 유형과 관련된 분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있음이 이해되어야 하며, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 것으로는 향미제가 포함될 수 있다.

[0220] 상기된 바와 같이, 본 발명의 조합물 (mTOR 억제 화합물과 조합된 화합물 C<sup>2</sup>)의 치료 유효량이 인간에게 투여된다. 통상적으로, 본 발명의 투여되는 작용제의 치료 유효량은 예를 들어, 대상체의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 상태, 상태의 중증도, 제제의 성질 및 투여 경로를 비롯한 다수의 인자에 좌우될 것이다. 최종적으로, 치료 유효량은 담당 의사의 재량일 것이다.

[0221] 본 발명의 조합물을 공지된 절차에 따라 효능, 유리한 특성 및 상승작용적인 특성에 대해 시험한다.

[0222] 적합하게는, 본 발명의 조합물을 일반적으로 하기 조합 세포 증식 검정에 따라 효능, 유리한 특성 및 상승작용적인 특성에 대해 시험한다. 세포를 384-웰 플레이트에 10% FBS 및 1% 폐니실린/스트렙토마이신으로 보충한, 각각의 세포 유형에 적합한 배양 배지 중에 500개 세포/웰로 플레이팅하고, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 인큐베이션 했다. 세포를 384-웰 플레이트 상에서 왼쪽에서 오른쪽으로 희석된 화합물 A<sup>2</sup> (화합물에 따라 1-20 μM로부터 출발한 2배 희석물의 20개 희석물 (무 화합물 포함))로 격자 방식으로 처리하고, 또한 384-웰 플레이트 상에서 위에서 아래쪽으로 화합물 B<sup>2</sup> (화합물에 따라 1-20 μM로부터 출발한 2배 희석물의 20개 희석물 (무 화합물 포함))로 처리하고, 상기한 바와 같이 추가 72시간 동안 인큐베이션했다. 일부 예에서, 화합물을 시차를 두는 방식으로 첨가하고, 인큐베이션 시간을 7일까지 연장할 수 있다. 세포 성장을 셀타이터-글로 (CellTiter-

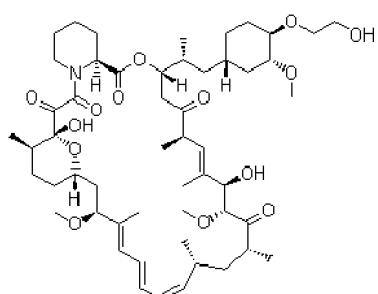
Glo)® 시약을 사용하여 생산자의 프로토콜에 따라 측정하고, 신호를 퍼킨엘머 (PerkinElmer) 엔비전 (EnVision)™ 판독기 세트 상에서 0.5-초 판독 발광 모드로 판독했다. 데이터를 하기한 바와 같이 분석했다.

[0223] 결과를  $t=0$  값의 백분율로 표현하고 화합물(들) 농도에 대해 플로팅했다.  $t=0$  값을 100%으로 정규화했고, 이는 화합물 첨가시 존재하는 세포의 수를 나타낸다. 마이크로소프트 엑셀 (Microsoft Excel) 소프트웨어용 IDBS XL피트 플러그-인 (IDBS XLfit plug-in)을 사용하여 농도에 대해 세포 생존력의 4- 또는 6-파라미터 곡선 피트를 이용하고, 세포 성장의 50% 억제에 요구되는 농도 ( $\text{gIC}_{50}$ )를 측정하여, 각각의 화합물 및/또는 화합물 조합물에 대한 세포 반응을 측정했다. 세포를 함유하지 않는 웰로부터의 값을 차감하여 배경 보정을 했다. 각각의 약물 조합물에 대해, 조합 지수 (CI), 최고 단일 작용제에 대한 초과량 (Excess Over Highest Single Agent; EOHSAs) 및 블리스에 대한 초과량 (Excess Over Bliss; EOBliss)을, 공지된 방법, 예컨대 문헌 [Chou and Talalay (1984) Advances in Enzyme Regulation, 22, 37 to 55]; 및 문헌 [Berenbaum, MC (1981) Adv. Cancer Research, 35, 269-335]에 기재된 방법에 따라 계산했다.

[0224] 검정 1

[0225] 검정 1 및 상응하는 도 1 및 2에서, 사용된 MEK 억제 화합물은 본원에 정의된 바와 같은 화합물 A이고, 사용된 mTOR 억제 화합물은 에베롤리무스이며, 이는 하기 제시된 구조를 갖고, 검정 1에서 화합물 B이다.

[0226] 에베롤리무스:



[0227]

[0228] 폐널 폐 종양 세포주에서의 화합물 A & 화합물 B (에베롤리무스)에 의한 시험관내 세포 성장 억제 및 아폽토시스 유도

[0229] 방법

[0230] 세포주 및 성장 조건

[0231] 폐암으로부터의 인간 종양 세포주인 A427, A549, Calu1, Calu3, Calu6, COR-L23, HOP62, MV522, NCI-H1155, NCI-H1299, NCI-H1355, NCI-H1395, NCI-H157, NCI-H1573, NCI-H1666, NCI-1755, NCI-H1792, NCI-2009, NCI-H2030, NCI-H2122, NCI-H2291, NCI-H23, NCI-H2347, NCI-H358, NCI-H441, NCI-H460, NCI-H650, NCI-H727, SW1573 및 SW900을 10% 소태아혈청 (FBS)을 함유하는 RPMI 1640 배지 중에서 배양했다. RAS 및 RAF 유전자에 대한 상태에 대해 세포주 돌연변이 데이터를 대조했다. 데이터 소스는 암 데이터베이스 (COSMIC)에서 체세포 돌연변이의 카탈로그의 일부로서 발표된 암 세포주 돌연변이 스크리닝 데이터 (문헌 [Bamford S. et al. Br. J. Cancer. 2004. 91:355-58]) 및/또는 실험실내 DNA 서열분석이었다.

[0232] 세포 성장 억제 검정 및 조합물 데이터 분석.

[0233] 세포를 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지의 96-웰 조직 배양 플레이트 (NUNC 136102)에 웰당 500-2,000개 세포로 시딩했다. 플레이팅 대략 24시간 후, 세포를 화합물 A 또는 B 또는 10:1 몰비의 두 작용제 (각각 화합물 A 및 B)의 조합물의 10개의, 2배 또는 3배 연속 희석물에 노출시켰다. 화합물 A에 대한 최종 투여 농도 범위는 2 내지 1000 nM이고, 화합물 B에 대한 최종 투여 농도 범위는 0.2 내지 100 nM이었다. 세포를 화합물의 존재 하에 3일 동안 인큐베이션했다. ATP 수준을, 제조업체의 프로토콜에 따라 셀 타이터 글로® (프로메가 (Promega))를 첨가함으로써 측정했다. 간략하게, 셀 타이터 글로®를 각각의 플레이트에 첨가하고, 20분 동안 인큐베이션한 다음, 발광 신호를 스펙트라맥스 (SpectraMax) L 플레이트 판독기 상에서 0.5초 통합 시간으로 판독했다. 모든 검정은 적어도 2중으로 실행했다.

[0234] 화합물 또는 화합물의 조합물로 3일 동안 처리하고, 신호를 비히클 (DMSO)로 처리한 세포와 비교하여 세포 성장

의 억제를 추정했다. 세포 성장을, 비히클 (DMSO) 처리된 대조군 웰과 비교하여 계산했다. 다음과 같은 방정식으로 비선형 회귀를 이용하여  $y = DMSO$  처리된 대조군 웰의 50%일 때 대조군 세포 성장의 50%를 억제하는 화합물의 농도 ( $IC_{50}$ )를 역-내삽했다:

$$y = \frac{A + (B - A)}{1 + \left(\frac{C}{x}\right)^D}$$

[0235]

[0236] 상기 식에서, A는 최소 반응 ( $y_{min}$ )이고, B는 최대 반응 ( $y_{max}$ )이고, C는 곡선의 변곡점 ( $EC_{50}$ )이고, D는 힐 (Hill) 계수이다.

[0237]

효능에 대한 조합 효과를, 역-내삽된  $IC_{50}$  값, 및 추(Chou) 및 탈랄레이(Talalay)에 의해 유도된 다음과 같은 상호 비배타적 방정식 (문헌 [Chou TC, Talalay P. Adv Enzyme Regul. 1984;22:27-55])을 이용하여 계산한 조합 지수 (CI)를 이용하여 평가했다:

[0238]

$$CI = Da/IC_{50}(a) + Db/IC_{50}(b) + (Da \times Db)/(IC_{50}(a) \times IC_{50}(b))$$

[0239]

상기 식에서,  $IC_{50}(a)$ 는 화합물 A의  $IC_{50}$ 이고;  $IC_{50}(b)$ 는 화합물 B의  $IC_{50}$ 이고; Da는 세포 성장의 50%를 억제하는 화합물 B와 조합된 화합물 A의 농도이고; Db는 세포 성장의 50%를 억제하는 화합물 A와 조합된 화합물 B의 농도이다. 일반적으로, CI 값 <0.9, 0.9 내지 1.1 또는 >1.1은 각각 상승작용, 상가작용 및 길항작용을 나타낸다. 일반적으로, CI 숫자가 작을수록 상승작용의 강도가 더 크다.

[0240]

반응 규모에 대한 조합 효과는 EOHSATD 및 전체 용량의 최고 단일 작용제에 대한 초과량 (EOHSATD)에 의해 정량화했다. 후자는 이전에 상세히 기재된 바와 같이 비선형 블렌딩의 개념을 기초로 한다 (문헌 [Peterson & Novick SJ. J Recept Signal Transduct Res 2007. 27:125-46]; [Peterson J. Frontiers of Bioscience S2, 483-503. 2010]). 본 연구에서, EOHSATD 및 EOHSATD 값은 조합물에 관하여 각각 성분 용량 수준의, 및 동일한 전체 용량의 최고 단일 약물에 비해 조합물에 의해 생성된 개선 ['퍼센트 포인트' (ppt) 차이로서 측정됨]의 증가로서 정의된다. 따라서, EOHSATD는 조합물을 전체 용량이 아닌 그의 (단일 약물) 성분 용량과 비교하는 EOHSATD보다 더 강력한 "상승작용" 측정이다. EOHSATD를 계산하는 구체적인 방법은 앞서 기재되어 있다. (전체 용량 D에서) 주어진 조합물에 대해, EOHSATD 상승작용은 전체 용량 D에서의 조합물에 대한 평균 반응이 용량 D에서의 약물 1 또는 용량 D에서의 약물 2보다 유의하게 더 우수한 경우에 달성된다. EOHSATD 비교에 관하여, EOHSATD 비교를 고정-용량-비율 및 단일 화합물 곡선에 피팅된 용량 반응 곡선을 이용하여 수행했다. 화합물 A & B 사이의 상호작용은 EOHSATD > 0인 경우에 상승작용적인 것으로 간주했다.

[0241]

본 연구에서, 화합물 A & B의 공동-투여는 CI <0.9 또는 EOHSATD >0 ppt인 경우에, 특정 세포주에서 효능 또는 반응 규모에 대해 상승작용적 상호작용을 나타냈다.

[0242]

#### 세포 아폽토시스 검정- 카스파제-3/7 활성화

[0243]

아폽토시스의 유도를 조사하기 위해, 세포주를 96-웰 조직 배양 플레이트에 웰당 5,000개 세포로 플레이팅하고, 대략 24시간 동안 부착되도록 했다. 이어서, 세포를 상기 기재된 바와 같은 화합물로 처리했다. 화합물 처리 24시간 후, 활성 카스파제 3 및 카스파제 7의 수준을 카스파제 글로 (Caspase Glo)<sup>TM</sup> 3/7 (프로메가, cat G8093)을 사용하여 제조업체가 제공한 지침에 따라 측정했다.

[0244]

#### 결과

[0245]

화합물 A 및 화합물 B 조합물에 의한 폐 종양 세포주에 대한 세포 성장 억제 및 아폽토시스의 효과

[0246]

미토겐 활성화 단백질/ERK-키나제 (MEK) 억제제 화합물 A, mTOR 억제제 화합물 B (에베롤리무스) 및 이들의 조합물에 의한 세포 성장 억제의 효과를 29개의 인간 폐 종양 세포주의 패널에서 측정했다. (2개 이상의 독립 실험으로부터의) 평균  $IC_{50}$ , 및  $IC_{50}$ 에서의 조합 효과를 RAS 및 RAF 돌연변이 상태와 함께 표 1에 요약했다.

[0247]

표 1을 참조하면, 29개 중 17개 세포주가 화합물 A에 대한 민감도를  $IC_{50} < 100$  nM로 나타낸 반면에, 29개 중 2개 세포주가 에베롤리무스에 민감했다 ( $IC_{50} < 100$  nM). 화합물 A와 화합물 B의 조합물은 각각 A549 및 H2122 세포주에서 0.19 및 0.62의 CI 값으로 상승작용적이었고, 29개 중 27개 세포주에서 4 내지 25 ppt의 EOHSATD 값으로 상승작용적이었다. 또한, 화합물 A와 화합물 B의 조합물은 또한 29개 세포주 모두에서 5 내지 40 ppt의

EOHSA 값으로 세포 성장 억제의 증강을 보여주었다. 단일 작용제 값이 시험된 범위를 벗어난 경우에는 CI 값을 계산할 수 없고 따라서 이용불가능하다는 것에 주목하여야 한다. 관심대상의, 폐 종양 세포주에서 화합물 A와 화합물 B의 조합 투여는 CI 값 <0.9 및 EOHSATD >0에 의해 입증된 상승작용 효과를 보여주거나, 또는 단독으로 투여된 화합물 A 또는 화합물 B의 IC50 값과 비교하여 훨씬 감소된 IC50 값 (29개 중 25개 세포주에서 화합물 A에 대해 1-22 nM 및 화합물 B에 대해 0.1-2 nM)을 생성했고, 여기서 단일 작용제 중 적어도 하나는 시험된 범위 내에서 50% 억제를 일으키지 않았다. 화합물 A 및 화합물 B 단일 작용제 및 이들의 조합물에 의한 세포 성장 억제의 대표적인 용량 반응 곡선을 A427, A549, Calu6 및 H2122 세포주에 대해 도 1에 나타내었다.

[0248] 이들 폐 종양 세포주를, 카스파제 3/7 활성에 의해 결정되는, 화합물 A, 화합물 B, 또는 화합물 A와 화합물 B의 조합물의 아폽토시스 유도 능력에 대해 추가로 평가했다. 카스파제 3의 활성화는 아폽토시스 유도의 특징이다. 세포주 A427, A549, Calu6, H2122, H1755, H2347, H727 및 SW900은 화합물 A와 화합물 B로의 조합 치료에 의해 화합물 A 또는 화합물 B로의 단일 작용제 처리와 비교하여 아폽토시스의 증강을 보여주었다. A427, A549, Calu6 및 H2122 세포주에 대한 대표적인 카스파제 3/7 활성 곡선이 도 2에 제공되어 있다.

[0249] <표 1>

인간 폐 종양 세포주에서 화합물 A, 화합물 B 및 이들의 조합물에 의한 세포 성장 억제.

종양 세포주	RAS/RAF 돌연변이 상태	$\mu\text{M}$ 로 나타낸 $\text{IC}_{50}$ 값 (평균 $\pm$ 표준편차)				$\text{IC}_{50}$ 에서의 조합 효과	
		단일 작용제		화합물 A:B = 10:1 몰비		EOHSATD (ppt)	EOHSA (ppt)
		화합물 A	화합물 B	화합물 A	화합물 B		
MV522	BRAF_V600E	0.001 $\pm$ 0.000	>0.1	0.001 $\pm$ 0.000	0.00001 $\pm$ 0.0000	NA	5 $\pm$ 1
NCI-H727	KRAS_G12V	0.003 $\pm$ 0.001	>0.1	0.002 $\pm$ 0.000	0.0002 $\pm$ 0.0000	9 $\pm$ 8	12 $\pm$ 8
NCI-H650	KRAS_Q61L	0.004 $\pm$ 0.002	>0.1	0.002 $\pm$ 0.001	0.0002 $\pm$ 0.0001	20 $\pm$ 0	23 $\pm$ 0
NCI-H2291	KRAS_G12F	0.004 $\pm$ 0.000	>0.1	0.002 $\pm$ 0.001	0.0002 $\pm$ 0.0001	11 $\pm$ 5	14 $\pm$ 5
NCI-H2122*	KRAS_G12C	0.005 $\pm$ 0.001	0.097 $\pm$ 0.037	0.003 $\pm$ 0.000	0.0003 $\pm$ 0.0000	13 $\pm$ 5	15 $\pm$ 5
Calu6	KRAS_Q61K	0.005 $\pm$ 0.000	>0.1	0.003 $\pm$ 0.001	0.0003 $\pm$ 0.0001	9 $\pm$ 3	11 $\pm$ 3
NCI-H2347	RAS_H_N_Q61R	0.007 $\pm$ 0.002	>0.1	0.002 $\pm$ 0.000	0.0002 $\pm$ 0.0000	10 $\pm$ 4	17 $\pm$ 4
NCI-H23	KRAS_G12C	0.031 $\pm$ 0.002	>0.1	0.005 $\pm$ 0.001	0.0005 $\pm$ 0.0001	18 $\pm$ 4	18 $\pm$ 2
NCI-H358	KRAS_G12C	0.031 $\pm$ 0.010	>0.1	0.008 $\pm$ 0.001	0.0008 $\pm$ 0.0001	16 $\pm$ 0	18 $\pm$ 2
A549*	KRAS_G12S	0.032 $\pm$ 0.009	0.003 $\pm$ 0.003	0.002 $\pm$ 0.000	0.0002 $\pm$ 0.0000	NA	14 $\pm$ 27
NCI-H460	KRAS_Q61H	0.037 $\pm$ 0.011	>0.07	0.002 $\pm$ 0.002	0.0002 $\pm$ 0.0002	5 $\pm$ 3	40 $\pm$ 4
NCI-H1666	BRAF_G466V	0.044 $\pm$ 0.046	>0.1	0.014 $\pm$ 0.008	0.0014 $\pm$ 0.0008	8 $\pm$ 5	10 $\pm$ 2
NCI-H1755	BRAF_G469A	0.045 $\pm$ 0.006	>0.1	0.006 $\pm$ 0.000	0.0006 $\pm$ 0.0000	11 $\pm$ 0	22 $\pm$ 3
NCI-H1792	KRAS_G12C	0.059 $\pm$ 0.023	>0.1	0.014 $\pm$ 0.002	0.0014 $\pm$ 0.0002	13 $\pm$ 1	15 $\pm$ 2
NCI-H1355	KRAS_G13C	0.067 $\pm$ 0.024	>0.1	0.004 $\pm$ 0.000	0.0004 $\pm$ 0.0000	7 $\pm$ 2	16 $\pm$ 5
NCI-H1573	KRAS_G12A	0.082 $\pm$ 0.011	>0.1	0.012 $\pm$ 0.003	0.0012 $\pm$ 0.0003	14 $\pm$ 5	15 $\pm$ 6
A427	KRAS_G12D	0.095 $\pm$ 0.068	>0.1	0.005 $\pm$ 0.001	0.0005 $\pm$ 0.0001	22 $\pm$ 5	23 $\pm$ 4
SW900	KRAS_G12V	0.141 $\pm$ 0.002	>0.1	0.022 $\pm$ 0.002	0.0022 $\pm$ 0.0002	20 $\pm$ 5	20 $\pm$ 2
NCI-H2009	KRAS-G12A	0.204 $\pm$ 0.078	>0.1	0.020 $\pm$ 0.003	0.0020 $\pm$ 0.0003	21 $\pm$ 7	21 $\pm$ 1
NCI-H1299	NRAS_Q61K	0.277 $\pm$ 0.092	>0.1	0.015 $\pm$ 0.002	0.0015 $\pm$ 0.0002	16 $\pm$ 1	17 $\pm$ 2
CORL23	KRAS_G12V	0.989 $\pm$ 0.086	>0.1	0.019 $\pm$ 0.008	0.0019 $\pm$ 0.0008	12 $\pm$ 5	12 $\pm$ 17
NCI-H2030	KRAS_G12C	>1	>0.01	0.006 $\pm$ 0.001	0.0006 $\pm$ 0.0001	4 $\pm$ 3	14 $\pm$ 2
NCI-H157	KRAS_G12R	>1	>0.1	0.006 $\pm$ 0.000	0.0006 $\pm$ 0.0000	12 $\pm$ 3	16 $\pm$ 1
NCI-H1155	KRAS_Q61H	>1	>0.1	0.012 $\pm$ 0.001	0.0012 $\pm$ 0.0001	15 $\pm$ 1	21 $\pm$ 6
HOP62	KRAS_G12C	>1	>0.1	0.014 $\pm$ 0.004	0.0014 $\pm$ 0.0004	25 $\pm$ 3	25 $\pm$ 8
NCI-H1395	BRAF_G469A	>1	>0.1	0.085 $\pm$ 0.075	0.0085 $\pm$ 0.0075	14 $\pm$ 8	17 $\pm$ 1
NCI-H441	KRAS_G12V	>1	>0.1	0.177 $\pm$ 0.073	0.0177 $\pm$ 0.0073	14 $\pm$ #	24 $\pm$ 6
SW1573	KRAS_G12C	>1	>0.1	0.255 $\pm$ 0.350	0.0255 $\pm$ 0.0350	20 $\pm$ #	21 $\pm$ 8
Calu1	KRAS_G12C	>1	>0.1	0.890 $\pm$ 1.226	0.0890 $\pm$ 0.1226	21 $\pm$ 5	23 $\pm$ 5

표 주:

$\text{IC}_{50}$ : 세포 성장을 50%만큼 감소시키는 화합물(들)의 농도;

\*조합 지수 (CI) 값, H2122에서의 CI = 0.62  $\pm$  0.11; A549에서의 CI = 0.19  $\pm$  0.11

NA = 달성되지 않음

EOHSATD: 백분율로 측정된, 전체 용량에서의 최고 단일 작용제에 대한 초과량

EOHSA: 백분율로 측정된, 최고 단일 작용제에 대한 초과량

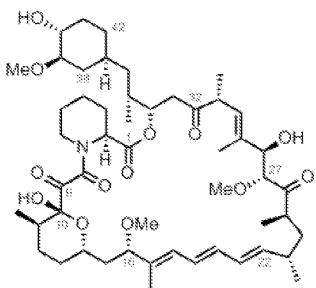
[0250]

검정 2

검정 2에서, 사용된 MEK 억제 화합물은 본원에 정의된 바와 같은 화합물 A이고, 사용된 mTOR 억제 화합물은 하기 나타낸 구조를 갖는 라파마이신이다.

[0253]

라파마이신:



[0254]

라파마이신

[0255]

암 세포주에 대한 MEK 억제제 (화합물 A) 및 mTOR 억제제 (라파마이신)의 조합물.

[0256]

95개의 암 세포주를 MEK 억제제 (화합물 A) 또는 mTOR 억제제 (mTORi, 라파마이신) 단독으로 또는 두 작용제의 1:2 (MEKi:mTORi) 비율의 조합물로 처리하고, 세포 증식/사멸을 약물 노출 3일 후에 측정했다. 간략하게, 세포를 각각의 세포형에 적절한 배양 배지 (10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충됨) 중에서 384-웰 플레이트에 500개 세포/웰로 플레이팅하고, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 인큐베이션했다. 세포를 MEK 억제제 (7.3 uM - 0.014 nM 범위의 2배 희석물)로, 또는 mTOR 억제제 (14.6 uM - 0.112 nM 범위의 2배 희석물)로, 또는 두 화합물을 조합하여 처리하고, 72시간 동안 인큐베이션했다. 세포 성장을 셀타이터글로 (CTG) 시약 (프로메가)을 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 측정했다. 데이터를 마이크로소프트 엑셀용 XL피트 (IDBS 리미티드 (IDBS Ltd.)) 곡선-피팅 도구를 이용하여 분석했다. 성장 IC<sub>50</sub> (gIC<sub>50</sub>) 및 Y<sub>min</sub> 값을 4-파라미터 곡선 피트 알고리즘 (XL피트 알고리즘 #205)을 이용하여 생성했다.

[0257]

결과를 t=0에서의 백분율(%)로 나타내고, 화합물 농도에 대해 플로팅했다. T=0 값을 100%로 정규화했고, 이는 화합물 첨가 시점에서의 세포의 개수를 나타내었다. XL피트 소프트웨어를 이용하여 4 또는 6 파라미터 곡선 피트로 농도 반응을 피팅시키고, 세포 성장의 50%를 억제하는 농도 (gIC<sub>50</sub>), 뿐만 아니라 임의의 화합물 농도에서의 보다 낮은 Y 값 (Y<sub>min</sub>)을 결정함으로써 각각의 화합물에 대해 세포 반응을 결정했다. 하기 식을 이용하여 상호 배타적 조합 지수 (CI)를 계산했다. 데이터를 logCI로 기록했고, 여기서 CI의 로그 값을 계산했다.

[0258]

$$CI = a+b \text{의 } IC_{50} / a \text{의 } IC_{50} + b+a \text{의 } IC_{50} / b \text{의 } IC_{50}$$

[0259]

상기 식에서, a=MEKi이고, b=mTORi이다.

[0260]

상승작용은 CI<1로, 상가작용은 CI=1로, 길항작용은 CI>1로 정의된다. 이를 증식 검정의 가변성을 고려하여, 본 발명자들은 자의적으로 logCI>0.1을 길항작용으로, -0.1 내지 0.1을 유의한 효과가 없는 것으로, <-0.1을 상승작용으로 정의했다.

[0261]

gIC<sub>50</sub>의 분석은 대부분의 세포주의 경우에, 두 억제제의 조합물이 측정된 gIC<sub>50</sub>을 각각의 억제제 단독의 그것과 비교하여 낮춤으로써 유익하다는 것을 입증했다. 암 세포주에 대해 단독으로 및 조합으로 MEK 및 mTOR 억제제의 성장 IC<sub>50</sub> (gIC<sub>50</sub>)을 도 3에 도표로 나타내었다. 도표로 나타내기 위해, MEKi에 대한 gIC<sub>50</sub>>7.3 uM 및 mTORi에 대한 >14.6 uM을 각각 7.3 uM 및 14.6 uM로서 도표로 나타내었다. 조합 지수 (CI)를 상기 기재된 바와 같이 계산하고, 그의 로그 값을 플로팅하여 도 4에 나타내었다. 이를 데이터는 MEKi와 mTORi 사이의 조합물이 대부분의 시험된 세포주에 대해 상승작용적 (74/95 세포주, 77.9%)인 반면에, 상기 조합물이 소수의 시험된 세포주에 대해 길항작용적 (8/95 세포주, 8.4%)임을 입증했다.

[0262]

도 5는 일부 세포주의 경우에, MEK 억제제 및 mTOR 억제제의 조합물이 gIC<sub>50</sub>에 약간 영향을 미치는 반면에, 관찰된 주요 차이는 임의의 화합물 농도에서의 보다 낮은 Y 값으로 정의된 Y<sub>min</sub> (관찰된 최대 억제)에 있음을 입증한다. 본 실시예에서, mTOR 억제제 단독, MEK 억제제 단독, 및 두 약물의 조합물의 Y<sub>min</sub>은 각각 487%, 257 % 및 -73%였다. 유사한 분석을 모든 세포주에 대해 수행했고, Y<sub>min</sub> 결과를 도 6에 도시했다. 이를 데이터는 두 약물의 조합물이 각각의 약물 단독 (mTORi= 9.5% 및 MEKi= 20%)보다 더 큰 백분율의 사멸을 겪는 세포 (청색 선 아래, 세포독성, 44.2%)의 원인이 되었음을 입증했다.

[0263]

세포를 KRAS 및 PI3K에 기반한 돌연변이 상태에 의해 군을 나누어 유사한 분석을 수행했다. 표 2에 도시된 데이터는 mTORi 단독이 KRAS 또는 PI3K 돌연변이 상태와 무관하게, 단지 시험된 암 세포주 집단의 작은 하위세트

에 대해서만 세포 사멸 (세포독성)을 유발하고 있는 것을 입증했다. 그러나, MEKi는 KRAS 상태와 무관하게 상당한 수의 세포주가 사멸을 겪도록 한 반면에 (>20%), PI3K 돌연변이형에 대해서는 PI3K 야생형 (WT) 세포주와 비교하여 더 낮은 활성을 보였다. 두 약물의 조합물은 단일 작용제와 비교하여, 모든 돌연변이 하위군에서 더 많은 세포주에서 활성이었다.

[0264] <표 2>

KRAS 또는 PI3K 돌연변이 상태에 기반한 사멸을 겪는, MEK 및 mTOR 억제제의 조합물로 처리된 암 세포주의 백분율.

	세포독성 반응을 갖는 세포의 %			
	KRAS WT	KRAS 돌연변이형	PI3K WT	PI3K 돌연변이형
mTORi 단독	10	8	8	12
MEKi 단독	23	21	29	4
mTORi + MEKi	45	46	51	25

[0265]

단독의 또는 조합된 각각의 화합물이 KRAS 및 PI3K 돌연변이 상태에 기반한 세포 사멸을 유발하는 능력의 분석을 표 3에 동시에 도시했다. 단일 작용제로서의 mTORi가 소수의 세포주가 사멸을 겪도록 한 반면에 ( $\leq 11\%$ ), MEKi 단독은 KRAS 돌연변이형/PI3K WT 유전자형을 갖는 세포주의 30%에서 세포 사멸을 유도했다. 사멸을 겪는 세포주의 전체 개수에 있어 우수한 것 외에도, 두 작용제의 조합물은 KRAS 돌연변이형/PI3K WT 집단에 대해서뿐만 아니라 야생형 KRAS를 갖는 세포 및 돌연변이형 PI3K를 코딩하는 세포에 대해 활성이었다.

[0266] <표 3>

KRAS 및 PI3K 돌연변이 상태에 기반한 사멸을 겪는, MEK 및 mTOR 억제제의 조합물로 처리된 암 세포주의 백분율.

		세포독성 반응을 갖는 세포의 %	
		PI3K WT	PI3K 돌연변이형
mTORi	KRAS WT	10	5
	KRAS 돌연변이형	11	6
MEKi	KRAS WT	7	6
	KRAS 돌연변이형	30	0
combo	KRAS WT	50	33
	KRAS 돌연변이형	46	0

[0267]

요약하면, MEKi와 mTORi의 조합물은 시험된 암 세포주의 77.9%에 대해 상승작용 효과를 일으켜, 50% 성장 억제를 유발하는 각각의 화합물의 농도를 감소시키는데 있어 유리하다. 더욱이, 상기 조합물은 각각의 작용제 단독보다 더 많은 암 세포주에서, T=0에서의 초기 세포 개수와 비교하여 Y<sub>min</sub> 값에 의해 측정시 세포 사멸을 유발했다. 이들 작용제의 조합물은 PI3K 돌연변이 상태와 무관하게 KRAS WT 암 세포주에서, 및 야생형 PI3K를 갖는 KRAS 돌연변이형 세포주 상에서 유리한 것으로 나타났다.

[0268]

본 발명의 조합물이 상기 검정에서 활성이기 때문에, 이들은 암을 치료함에 있어 유리한 치료적 유용성을 나타낸다.

[0269]

적합하게는, 본 발명은 다음으로부터 선택된 암의 치료 또는 중증도 감소 방법에 관한 것이다: 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다행성 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군, 코우덴병, 레르미트-두크로스병, 유방암, 염증성 유방암, 월름 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골의 거대세포 종양, 갑상선암,

[0270]

림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포 성 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종 거대핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거핵구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병,

[0271]

악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 베킷 림프종, 여포성 림프종,

[0272]

신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 폐암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장 기질 종양) 및 고환암.

- [0275] 적합하게는, 본 발명은 다음으로부터 선택된 암의 치료 또는 중증도 감소 방법에 관한 것이다: 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군, 코우텐병, 레르미트-두크로스병, 유방암, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종 및 갑상선암.
- [0276] 적합하게는, 본 발명은 난소암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택된 암의 치료 또는 중증도 감소 방법에 관한 것이다.
- [0277] 적합하게는, 본 발명은 Ras/Raf에 대한 야생형 또는 돌연변이형 및 PI3K/Pten에 대한 야생형 또는 돌연변이형인 암의 치료 또는 중증도 감소 방법에 관한 것이다. 이는 Ras/Raf 및 PI3K/PTEN 둘 다에 대한 야생형, Ras/Raf 및 PI3K/PTEN 둘 다에 대한 돌연변이형, Ras/Raf에 대한 돌연변이형 및 PI3K/PTEN에 대한 야생형, 및 Ras/Raf에 대한 야생형 및 PI3K/PTEN에 대한 돌연변이형을 갖는 환자를 포함한다.
- [0278] 한 실시양태에서, 종양 세포는 또한 하나 이상의 Braf 돌연변이를 갖는다. Braf 돌연변이는 다음을 포함한다: R462I, I463S, G464V, G464E, G466A, G466E, G466V, G469A, G469E, D594V, F595L, G596R, L597V, L597R, T599I, V600E, V600D, V600K, V600R, T119S, 및 K601E.
- [0279] 당업계에서 이해되는 용어 "야생형"은 유전자 변형이 되지 않은 본래의 개체군에서 나타나는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 또한 당업계에서 이해되는 "돌연변이형"은, 각각 야생형 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드에서 발견되는 상응하는 아미노산 또는 핵산과 비교하여 아미노산 또는 핵산에 적어도 하나의 변형이 있는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다. 돌연변이형이라는 용어에는, 가장 일반적으로 발견되는 (야생형) 핵산 가닥과 비교하여 핵산 가닥의 서열에 단일 염기쌍 차이가 존재하는 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP)이 포함된다.
- [0280] Ras/Raf에 대한 야생형 또는 돌연변이형 및 PI3K/Pten에 대한 야생형 또는 돌연변이형인 암은 공지된 방법으로 식별된다.
- [0281] 예를 들어, 야생형 또는 돌연변이형 Ras/Raf 또는 PI3K/PTEN 종양 세포는, DNA 증폭 및 서열분석 기술, 비제한적으로, 각각 노던 (Northern) 및 서던 (Southern) 블롯을 비롯한 DNA 및 RNA 검출 기술 및/또는 다양한 바이오칩 및 어레이 기술로 식별할 수 있다. 야생형 및 돌연변이형 폴리펩티드는, 비제한적으로, 면역진단 기술, 예컨대, ELISA, 웨스턴 (Western) 블롯 또는 면역세포 화학을 비롯한 다양한 기술로 검출할 수 있다.
- [0282] 세린/트레오닌 키나제 11 (STK11, 또한 LKB1로도 불림)의 배선 돌연변이는 장 과오종, 및 상피암의 증가된 발생률을 특징으로 하는 포이츠-예거스 (Peutz-Jeghers) 증후군을 일으킨다. (문헌 [Hongbin, et al. Nature (2007) 448:807-810] 및 [Hearle, et al. Clin. Cancer Res. (2006) 12:3209-3215]). 체성 LKB1 돌연변이는 일부 원발성 인간 폐 선암종에서 보고되어 왔으며, Kras 돌연변이된 폐암에서 세포 분화 및 전이를 조절하는 것으로 나타난 바 있다 (문헌 [Hongbin, et al.]).
- [0283] 본원에 사용시 "LKB1"은 세린/트레오닌 키나제 11 (STK11)과 동의어이다. 인간 LKB 유전자 (공식 HUGO 기호, STK11)는 포이츠-예거스 증후군 (PJS)을 갖는 환자에서 결함이 있는 세린/트레오닌 단백질 키나제를 코딩한다. PJS는 위장관의 과오종성 폴립증 및 점막피부 색소침착을 특징으로 하는 상염색체 우성 유전 증후군이다. 현재 까지, 145개의 다양한 배선 LKB1 돌연변이가 보고되었다. 돌연변이의 대부분은 말단절단된 단백질 생성물을 야기한다. 1개의 돌연변이 핫스팟이 관찰되었다. 코돈 279-281 사이의 모노뉴클레오티드 반복부 (C6 반복부, c.837-c.842)에서의 1-bp 결실 및 1-bp 삽입이 각각 6개 및 7개의 관련이 없는 PJS 패밀리에서 발견되었다. 그러나, 이들 돌연변이는 PJS 패밀리 (13/193)에서 확인된 모든 돌연변이의 대략 7%만을 차지한다. 문헌의 재검토는 41개의 산발성 종양 및 7개의 암 세포주에서 40개의 다양한 체성 LKB1 돌연변이를 제공한다. 돌연변이는 특히 폐암 및 결장직장암에서 발생한다. 대부분의 체성 LKB1 돌연변이는 단백질의 말단절단을 일으킨다. 돌연변이 핫스팟은 모든 체세포 돌연변이의 12.5% (6/48)를 차지하는 C6 반복인 것으로 보인다. 이들 결과는 배선 돌연변이 스펙트럼과 일치한다. 그러나, 과오 돌연변이의 비율은 배선 돌연변이 중에서 (21%)보다 체세포 돌연변이 중에서 (45%) 더 높은 것으로 보이며, 돌연변이 중 단지 7개만이 돌연변이 유형 둘 다에서 정확하게 동일하다. 문헌 [Hum Mutat 26(4), 291-297, 2005]. [Launonen. Human Mutation. 26(4), 291-297, 2005].
- [0284] 본원에 사용시 용어 "Ras 단백질"은 세포 신호전달에 관여하는 GTPase의 서브페밀리인 ras 서브페밀리의 구성원인 임의의 단백질을 의미한다. 당업계에 공지된 바와 같이, Ras의 활성화는 세포 성장, 분화 및 생존을 유발한다. Ras 단백질은 H-ras, K-ras와 N-ras를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0285] 한 측면에서, 종양 세포는 하나 이상의 Ras 단백질에 하나 이상의 돌연변이를 가지고 있거나, 또는 하나 이상의

Ras 단백질을 코딩하는 유전자는 K-ras, N-ras 또는 H-ras에 있다. 하나 이상의 Ras 단백질을 코딩하는 하나 이상의 유전자 내의 Ras 돌연변이는 액손 2 및/또는 3에 있을 수 있다. 일부 경우에, 하나 이상의 Ras 단백질을 코딩하는 유전자는 다음으로부터 선택된 ras 코돈 중 적어도 하나에 돌연변이를 갖는다: 코돈 12, 13, 14, 60, 74 및 76. 일부 실시양태에서, Ras 돌연변이는 다음으로부터 선택된다: G12S, G12V, G12D, G12A, G12C, G12R, G13A, G13D, V14I, G60E, T74P, E76G, E76K 및 E76Q.

[0286] 종양 세포는 LKB1에 돌연변이, 결실 또는 삽입을 가질 수 있다. LKB1에서의 하나 이상의 과오 돌연변이는 다음으로부터 선택될 수 있다: 아미노산 변화 D194V를 유발하는 581A>T; 아미노산 변화 P281L을 유발하는 842C>T; 아미노산 변화 E199Q를 유발하는 595G>C; 아미노산 변화 F354L을 유발하는 1062C>G; 아미노산 변화 H174R을 유발하는 521A>G; 아미노산 변화 D176Y를 유발하는 526G>T; 아미노산 변화 D194Y를 유발하는 580G>T; 아미노산 변화 D194N을 유발하는 580G>A; 아미노산 변화 G56W를 유발하는 166G>T; 아미노산 변화 G56V를 유발하는 167G>T; 아미노산 변화 G196Y를 유발하는 587G>T; 아미노산 변화 K78E를 유발하는 232A>G; 아미노산 변화 G242R을 유발하는 724G>C; 아미노산 변화 G242V를 유발하는 725G>T; 아미노산 변화 D237Y를 유발하는 709G>T; 아미노산 변화 R304G를 유발하는 910C>G; 아미노산 변화 D277Y를 유발하는 829G>T; 아미노산 변화 W308L을 유발하는 923G>T; 아미노산 변화 L285Q를 유발하는 854T>A; 아미노산 변화 R409W를 유발하는 1225C>T; 아미노산 변화 R86G를 유발하는 256C>G; 아미노산 변화 F354L을 유발하는 1062C>G; 아미노산 변화 Y272Y를 유발하는 816C>T; 아미노산 변화 G163C를 유발하는 487G>T; 아미노산 변화 Q123R을 유발하는 368A>G, 및/또는 아미노산 변화 R426W를 유발하는 1276C>T.

[0287] 또 다른 실시양태에서, LKB1에서의 하나 이상의 무의미 돌연변이는 다음으로부터 선택된다: 아미노산 변화 Q37X를 유발하는 109C>T; 아미노산 변화 Q170X를 유발하는 508C>T; 아미노산 변화 S69X를 유발하는 206C>A; 아미노산 변화 E120X를 유발하는 358G>T; 아미노산 변화 Y60X를 유발하는 180C>G; 아미노산 변화 Y60X를 유발하는 180C>A; 아미노산 변화 E199X를 유발하는 595G>T; 아미노산 변화 Q137X를 유발하는 409C>T; 아미노산 변화 E165X를 유발하는 493G>T; 아미노산 변화 K191X를 유발하는 571A>T; 아미노산 변화 Q220X를 유발하는 658C>T; 아미노산 변화 E65X를 유발하는 193G>T; 아미노산 변화 K44X를 유발하는 130A>T; 아미노산 변화 C210X를 유발하는 630C>A; 아미노산 변화 E223X를 유발하는 667G>T; 아미노산 변화 E70X를 유발하는 208G>T; 아미노산 변화 W332X를 유발하는 996G>A; 아미노산 변화 E317X를 유발하는 949G>T; 아미노산 변화 W332X를 유발하는 996G>A; 아미노산 변화 Q220X를 유발하는 658C>T, 및/또는 아미노산 변화 Q159X를 유발하는 475C>T.

[0288] 또 다른 실시양태에서, LKB1에서의 하나 이상의 결실, 삽입, 치환 또는 복합 돌연변이는 다음으로부터 선택된다: 120\_130de111; 153de1G; 126\_149de124; 291\_464de1174; 291\_597de1307; 465\_597de1133; 842de1C; 735\_862de1128; 166\_178de113; 431de1C; 579de1C; 157de1G; 810de1G; 598\_13de122; 544\_546de1CTG; 827de1G; 169de1G; 291\_378de188; 598de1G; 842de1C; 465\_862de1398; 633de1G; 1302de11302; 379\_433de155; 128\_129de1C; 142\_143de1A; 180de1C; 209de1A; 227\_228de1C; 47\_651de1605; 153\_536de1384; 엑손 2-3de1; 엑손 2-3de1; 엑손 2-4de1; 562\_563de1G; 엑손 4del; 엑손 4del; 엑손 4del; 610\_623de114; 837de1C; 464\_465de12GGinsTTGCT; 75\_76de12&insT; 125\_127insGG; 584\_585insT; 704\_705insA; 152\_153insCT; 842\_843insC; 649\_650insG; 127\_128insGG; 979\_980insAG; 165\_166insT; 엑손 6del; 및/또는 1039\_1040insG; 735-2A>T; 5982AT; 465-1G>A; 465-1G>T; 291-2A>T; 921-1G>A 및/또는 597+1G>T; 143\_144>T; 841\_842>T 및/또는 271\_272GG>TT.

[0289] 또 다른 실시양태에서, LKB1의 결실, 삽입 또는 돌연변이는 촉매 키나제 도메인에 있다. LKB1의 결실, 삽입 또는 돌연변이는 코돈 50-337에 있을 수 있다.

[0290] 본 발명은 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 mTOR 억제 화합물, 적합하게는 에베롤리무스를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0291] 본 발명은 또한 요법에서 사용하기 위한, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 mTOR 억제 화합물, 적합하게는 에베롤리무스를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0292] 본 발명은 또한 암 치료에 사용하기 위한, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 mTOR 억제 화합물, 적합하게는 에베롤리무스를 포함하는 조합물을 제공한다.

- [0293] 본 발명은 또한 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 mTOR 억제 화합물, 적합하게는 에베롤리무스의 조합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0294] 본 발명은 또한 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 mTOR 억제 화합물, 적합하게는 에베롤리무스를 포함하는 조합 키트를 제공한다.
- [0295] 본 발명은 또한 의약의 제조에서의, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 mTOR 억제 화합물, 적합하게는 에베롤리무스를 포함하는 조합물의 용도를 제공한다.
- [0296] 본 발명은 또한 암 치료용 의약의 제조에서의, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 mTOR 억제 화합물, 적합하게는 에베롤리무스를 포함하는 조합물의 용도를 제공한다.
- [0297] 본 발명은 또한 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페닐}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 mTOR 억제 화합물, 적합하게는 에베롤리무스의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다.
- [0298] 하기 실시예는 오직 예시를 위한 것이며, 본 발명의 범주를 어떠한 방식으로도 제한하고자 하는 것이 아니다.
- [0299] 실시예
- [0300] 실시예 1 - 캡슐 조성물
- [0301] 하기 표 4에 나타낸 비율의 성분을 표준 2-조각 경질 젤라틴 캡슐에 채워, 본 발명의 조합물을 투여하기 위한 경구 투여 형태를 제조했다.
- [0302] <표 4>
- | 성분   | 양      |
|--|--------|
| N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드(화합물 A의 디메틸 술폴시드 용매화물) | 5 mg   |
| 에베롤리무스   | 5 mg   |
| 만니톨  | 250 mg |
| 활석   | 125 mg |
| 스테아르산마그네슘  | 8 mg   |
- [0303]
- [0304] 실시예 2 - 캡슐 조성물
- [0305] 하기 표 5에 나타낸 비율의 성분을 표준 2-조각 경질 젤라틴 캡슐에 채워, 본 발명의 화합물 중 하나를 투여하기 위한 경구 투여 형태를 제조했다.
- [0306] <표 5>
- | 성분   | 양     |
|--|-------|
| N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폴시드(화합물 A의 디메틸 술폴시드 용매화물) | 5 mg  |
| 만니톨  | 55 mg |
| 활석   | 16 mg |
| 스테아르산마그네슘  | 4 mg  |
- [0307]

[0308] 실시예 3 - 캡슐 조성물

[0309] 하기 표 6에 나타낸 비율의 성분을 표준 2-조각 경질 젤라틴 캡슐에 채워, 본 발명의 조합물을 중 하나를 투여하기 위한 경구 투여 형태를 제조했다.

[0310] <표 6>

성분	양
에베롤리무스	5 mg
만니톨	250 mg
활석	125 mg
스테아르산마그네슘	8 mg

[0311]

[0312] 실시예 4 - 정제 조성물

[0313] 하기 표 7에 나타낸 바와 같은 수크로스, 미세결정질 셀룰로스 및 본 발명의 조합물을, 나타낸 비율로 10% 젤라틴 용액과 혼합하고 과립화시켰다. 습윤 파립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 혼합한 다음, 스크리닝하고, 정제로 압착시켰다.

[0314]

<표 7>

성분	양
N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드(화합물 A의 디메틸 술폭시드 용매화물)	5 mg
에베롤리무스	5 mg
미세결정질 셀룰로스	300 mg
수크로스	10 mg
전분	40 mg
활석	20 mg
스테아르산	5 mg

[0315]

[0316] 실시예 5 - 정제 조성물

[0317] 하기 표 8에 나타낸 바와 같은 수크로스, 미세결정질 셀룰로스 및 본 발명의 조합물을 중 하나를, 나타낸 비율로 10% 젤라틴 용액과 혼합하고 과립화시켰다. 습윤 파립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 혼합한 다음, 스크리닝하고, 정제로 압착시켰다.

[0318]

<표 8>

성분	양
N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로-2H-페리도[4,3-d]페리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드(화합물 A의 디메틸 술폭시드 용매화물)	5 mg
미세결정질 셀룰로스	30 mg
수크로스	4 mg
전분	2 mg
활석	1 mg
스테아르산	0.5 mg

[0319]

[0320] 실시예 6 - 정제 조성물

[0321] 하기 표 9에 나타낸 바와 같은 수크로스, 미세결정질 셀룰로스 및 본 발명의 조합물을 중 하나를, 나타낸 비율로 10% 젤라틴 용액과 혼합하고 과립화시켰다. 습윤 파립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 혼합한 다음, 스크리닝하고, 정제로 압착시켰다.

[0322]

&lt;표 9&gt;

성분	양
에베롤리무스	5 mg
미세결정질 셀룰로스	300 mg
수크로스	40 mg
천분	20 mg
활석	10 mg
스테아르산	5 mg

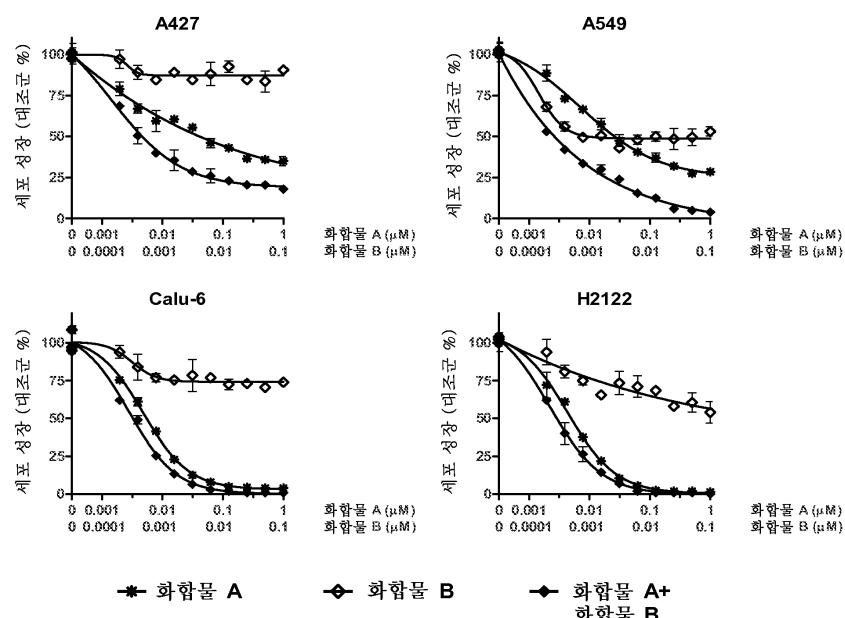
[0323]

[0324]

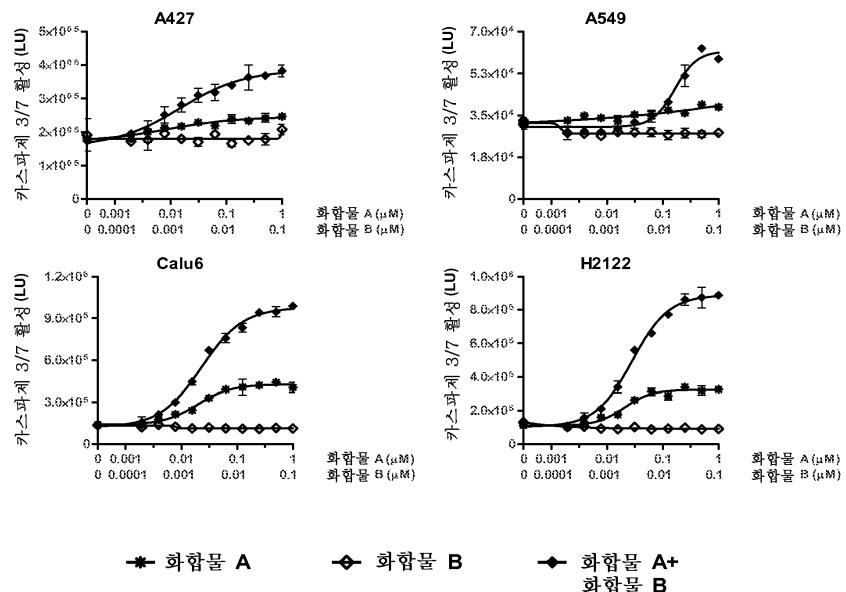
본 발명의 바람직한 실시양태를 상기 예시했지만, 본 발명은 본원에 개시된 정확한 지침에 한정되는 것이 아니며, 후속되는 청구범위의 범주 내에 들어가는 모든 변형에 대한 권리가 보호된다는 것이 이해되어야 한다.

## 도면

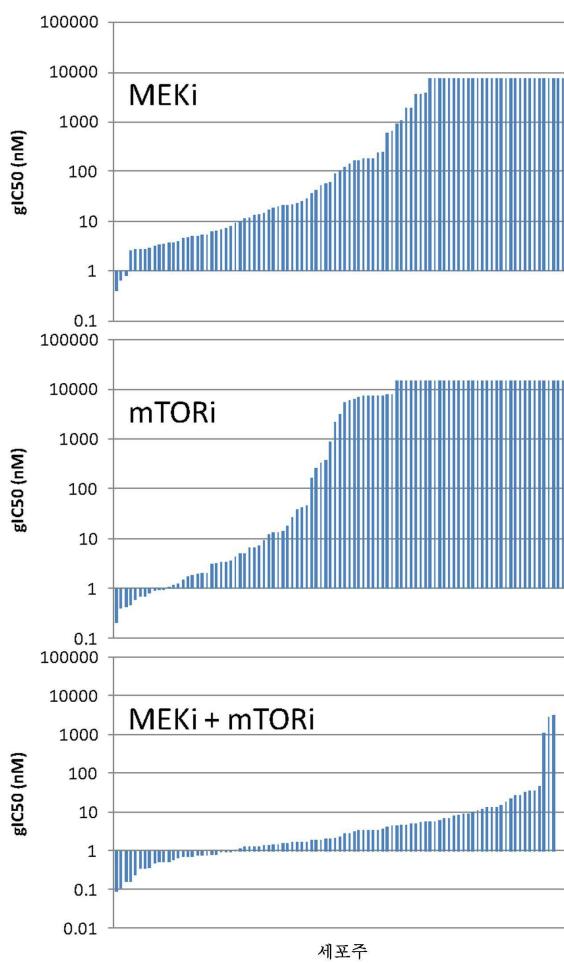
### 도면1



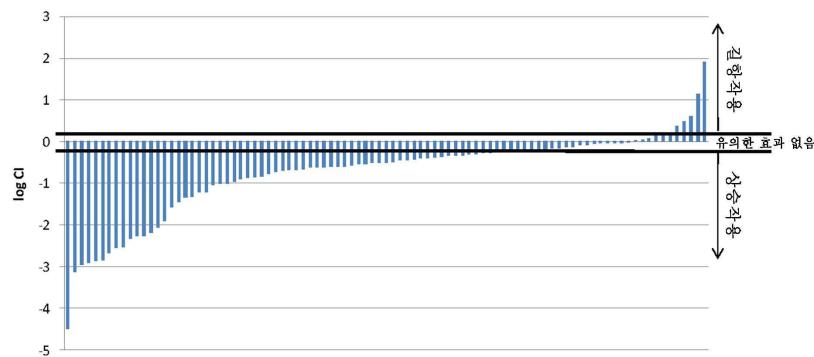
## 도면2



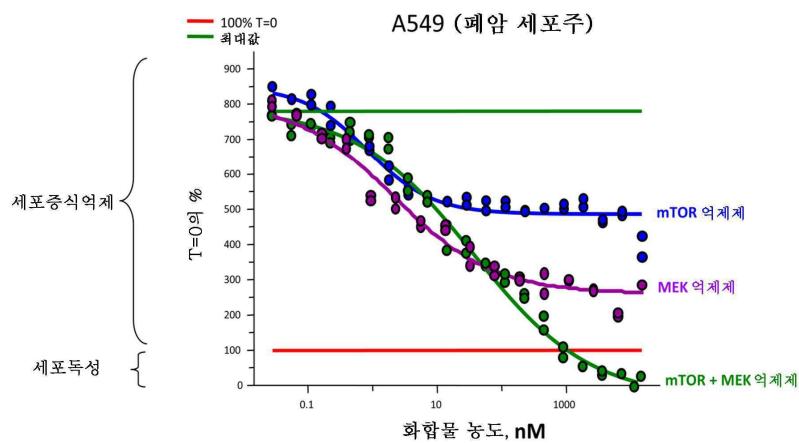
## 도면3



## 도면4



## 도면5



## 도면6

