



등록특허 10-2453679



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월11일
(11) 등록번호 10-2453679
(24) 등록일자 2022년10월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/196* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) *A61K 31/4188* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01) *A61K 31/69* (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/196 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7034110(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년09월12일
 심사청구일자 2021년11월17일
- (85) 번역문제출일자 2021년10월21일
- (65) 공개번호 10-2021-0129280
- (43) 공개일자 2021년10월27일
- (62) 원출원 특허 10-2016-7015829
 원출원일자(국제) 2014년09월12일
 심사청구일자 2019년09월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/055373
- (87) 국제공개번호 WO 2015/073109
 국제공개일자 2015년05월21일
- (30) 우선권주장
 61/904,718 2013년11월15일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
 Joshua Edward Allen, Efficacy and mechanistic evaluation of Tic10, A novel antitumor agent, University of Pennsylvania, Degree of Doctor of Philosophy, 2012

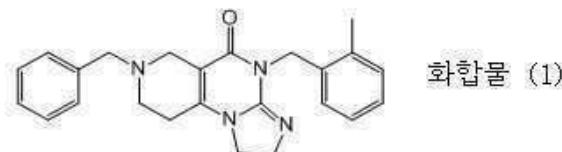
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 7-벤질-4-(2-메틸벤질)-2,4,6,7,8,9-헥사하이드로이미다조[1,2-a]페리도[3,4-e]페리미딘-5(1H)-온, 이의 염 및 이의 용도

(57) 요 약

본 발명은 적어도 치료 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 치료 방법은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제1 치료제를 제2 화합물과 조합하여 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 제1 치료제와 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/415 (2013.01)

A61K 31/4188 (2013.01)

A61K 31/44 (2013.01)

A61K 31/4412 (2013.01)

A61K 31/555 (2013.01)

A61K 31/69 (2013.01)

A61K 31/706 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

포토르프 리처드 에스.

미국 46526 인디애나주 인디애나폴리스 프레리 뷰
드라이브 7550

날라간추 바스카라 라오

미국 08852 뉴저지주 헬스버러 노스트란드 로드 99

올슨 게리 엘.

미국 08852 뉴저지주 먼마우스 정션 스위트 디 디
어 파크 드라이브 7

(30) 우선권주장

14/208,657 2014년03월13일 미국(US)

14/341,392 2014년07월25일 미국(US)

PCT/US2014/048241 2014년07월25일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식:



(2)

을 갖는 화합물(2).

청구항 2

제1항에 따른 화합물(2), 및 약학적으로 허용되는 담체

를 포함하는, 인간 개체에서 종양 괴사 인자(TNF)-관련 세포자살을 유도하여 암의 예방, 치료 또는 진단에 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 추가의 항암제를 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 4

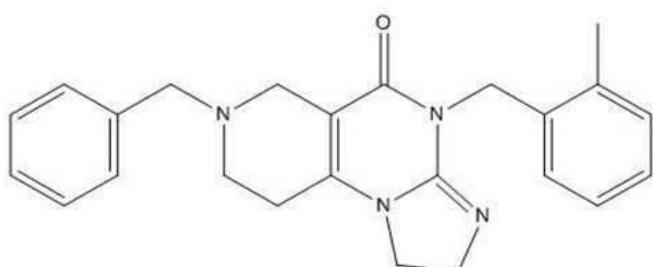
약제로서 사용하기 위한, 제1항에 따른 화합물(2).

청구항 5

암 치료에 사용하기 위한, 제1항에 따른 화합물(2).

청구항 6

하기 화학식:



(1)

을 갖는 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및

약제학적으로 허용되는 담체

을 포함하는, 인간 개체에서 종양 괴사 인자(TNF)-관련 세포자살을 유도하여 암의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물로서,

상기 약학적 조성물은 경구 투여용인,
약학적 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서, 상기 암은 유방암, 중추신경계(CNS) 암, 결장암, 난소암, 전립선암, 백혈병, 폐암 및 림프종 중에서 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 암은 유방암, 중추신경계(CNS) 암, 결장암, 난소암, 전립선암, 백혈병, 폐암 및 림프종으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 9

제2항에 있어서, 상기 암이 뇌암인, 약학적 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서, 상기 암이 뇌암인, 약학적 조성물.

청구항 11

제2항에 있어서, 상기 암이 다형성 교모세포종(glioblastoma multiforme)인, 약학적 조성물.

청구항 12

제6항에 있어서, 상기 암이 다형성 교모세포종인, 약학적 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 7월 25일자 미국 특허 출원번호 14/341,392와 2014년 7월 25일자 국제 특허 출원번호 PCT/US2014/048241의 일부 계속 출원으로서, 이들 출원 각각은 2014년 3월 13일자 미국 가출원 번호 61/779,828과 2013년 11월 15일자 미국 가출원 번호 61/904,718에 대해 우선권을 주장하는 2014년 3월 13일자 미국 특허 출원 14/208,657의 일부 계속 출원이며, 이들 모두 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 또한, 본 출원은 2014년 3월 13일자 미국 특허 출원번호 14/208,657의 일부 계속 출원이며, 2013년 11월 15일자

미국 가출원 번호 61/904,718에 대해 우선권을 주장한다.

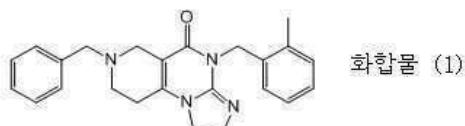
배경기술

[0002] TNF-관련된 세포자살을 유도하는 리간드(TRAIL; Apo2L)는 암 세포에서 세포자살을 선택적으로 유도하는 내인성 단백질이다. TRAIL은 외적인 또는 고유한 세포자살 경로의 확장을 통해 세포 표면에서 전구-세포자살성 사멸 수용체(pro-apoptotic death receptor) 4(DR4; TRAIL-R1) 및 사멸 수용체 5(DR5; TRAIL-R2)를 통해 광범위한 인간 암 세포주에서 세포자살을 유도하는 강력한 유도인자이다. TRAIL은 면역 감시시 종양 억제에 직접적인 역할을 담당하지만 이러한 항-종양 메카니즘은 질병이 진행되는 동안에 사라진다. TRAIL이 암 세포에서 세포자살을 선택적으로 개시하는 능력으로 인해 이의 2개의 전구-세포자살성 사멸 수용체 중 어느 것을 타겟팅하는 재조합 TRAIL과 긴-수명의 TRAIL-작용체 항체를 투여하는 진행중인 임상 시험이 이루어졌다.

[0003] 이의 효능에도 불구하고, 재조합 TRAIL은 짧은 혈청 반감기, 안정성, 비용 및 전달과 같이 효능을 제한하는 특성을 갖는다. 뇌로의 재조합 TRAIL 또는 TRAIL-작용체 항체의 전달은, 재조합 TRAIL 및 TRAIL-작용체 항체(agonist antibody)가 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 통과할 수 없는 능력으로 인해 제한된다. 따라서, 항암 조성물 및 방법에 대해 지속적인 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0004] 일 측면에서, 본 발명은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:



[0005]

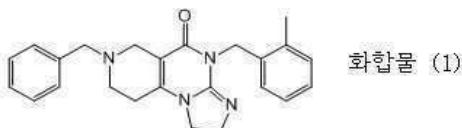
[0006] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물 (1)을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 모노-염 형태로 화합물 (1)을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 다이-염 형태로 화합물 (1)을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로겐설페이트, 설페이트, 포스페이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 옥살레이트 및 락테이트, 바이설페이트, 하이드록실, 타르트레이트, 나이트레이트, 사이트레이트, 바이타르트레이트, 카보네이트, 말레이트, 말리에이트, 푸마레이트 설포네이트, 메틸설포네이트, 포르메이트, 아세테이트 및 카르복실레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염 형태로 화합물 (1)을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 p-톨루엔-설포네이트, 벤젠설포네이트, 메탄설포네이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 사이트레이트, 푸마레이트, 글루쿠로네이트, 아스코르베이트 및 말리에이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물 (1)을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 염 형태이거나, 및/또는 메틸아미노, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노 및 트리에틸아미노 반대-이온(counter-ion) 등의 기타 반대-이온을 가진 형태로 화합물 (1)을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하이드로클로라이드 다이-염 또는 하이드로브로마이드 다이-염 형태로 화합물 (1)을 포함한다.

[0007] 일 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

[0008] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 제2 치료제를 포함한다. 이에 대한 일 구현예에서, 제2 치료제는 항암제이다. 일 구현예에서, 항암제는 유사분열 저해제이다. 일 구현예에서, 항암제는 파클리탁셀, 도세탁셀 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 제2 치료제는 항-혈관신생제이다. 일 구현예에서, 항-혈관신생제는 베박시주맙(bevacizumab)이다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 조합 요법의 일부로서 환자를 치료하기 위해 투여된다. 일 구현예에서, 조합 치료에 대한 상세한 설명이 화합물 (1)에 대한 패키지 인서트에 포함된다.

[0009] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다.

[0010] 다른 측면에서, 본 발명은 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 치료 방법은 개체에게 약제학적 유효량의 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다:



[0011]

일 구현예에서, 치료 방법은 개체에게 약제학적 유효량의 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 방법은 개체에게 약제학적 유효량의 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0013]

일부 구현예에서, 치료 방법은 추가의 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일 구현예에서, 추가의 치료제는 항암제를 포함한다. 일 구현예에서, 추가의 항암제는 유사분열 저해제를 포함한다. 일 구현예에서, 추가의 항암제는 파클리탁셀, 도세탁셀, 베박시주맙 또는 이들의 임의 조합을 포함한다.

[0014]

일 구현예에서, 치료 방법은 치료 중인 개체로부터 수득된 시료에서 종양 괴사 인자(TNF)-관련된 세포자살-유도 리간드를 검출하는 단계를 더 포함한다. 일 구현예에서, TNF-관련된 세포자살-유도 리간드는 개체로부터 수득된 혈액 시료에서 검출한다.

[0015]

본 발명에 따른 치료 방법에 대한 일 구현예에서, 치료 중인 개체는 암에 걸렸거나 또는 걸릴 위험이 있다. 일 구현예에서, 암은 결장암, 유방암, 다형성 교모세포종(glioblastoma multiforme), 멘틀세포 림프종(Mantle cell lymphoma), 및 결장직장 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0016]

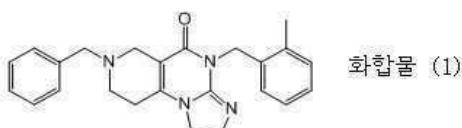
본 발명에 따른 치료 방법에 대한 일 구현예에서, 개체는 암 발병 위험성이 있는 개체이다. 일 구현예에서, 암은 광선 각화증, 바렛 식도(Barrett's esophagus), 위축성 위염, 선천성 이상각화증, 철부족성 연하곤란증, 편평태선, 구강 점막하 섬유증, 일광 탄력섬유증, 자궁경부 이형성증, 백반증 및 홍반증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0017]

본 발명에 따른 치료 방법에 대한 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여 경로를 통해 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 직장, 비강, 폐, 경막외, 안구, 귀, 동맥내, 심장내, 뇌실내(intracerebroventricular), 진피내, 정맥내, 근육내, 복강내, 골내, 척추강내, 방광내, 피하, 국소, 경피, 경점막, 설하, 볼, 질 및 흡입 투여 경로로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여 경로를 통해 투여된다.

[0018]

일 구현예에서, 본 발명은 개체에게 약제학적 유효량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 뇌암에 걸렸거나 또는 걸린 위험이 있는 개체를 치료하는 방법을 제공한다:

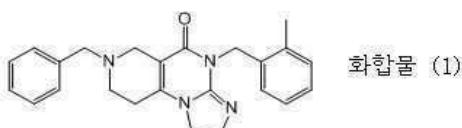


[0019]

일 구현예에서, 뇌암에 걸렸거나 또는 걸린 위험이 있는 개체를 치료하는 방법은 개체에게 약제학적 유효량의 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0021]

일 구현예에서, 본 발명은 개체에게 약제학적 유효량의 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다:

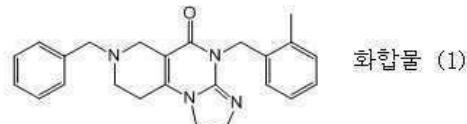


[0022]

앞서의 요약, 및 상기 조성물 및 치료 방법에 대한 구현예의 하기 상세한 설명은, 첨부된 특허청구범위와 함께 읽을 때 보다 잘 이해될 것이다. 그러나, 본 발명은 본원에 기술된 정확한 배열 및 수단으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0024] 다른 측면에서, 본 발명은:

[0025] (i) 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 제1 치료제를 투여하는 단계;



[0026]

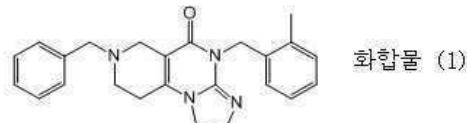
[0027] (ii) 제1 치료제를 개체에게 투여한 후 소정의 대기 시간이 경과할 때까지 기다리는 단계; 및

[0028] (iii) 개체에서 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 소정의 대기 시간은, 제1 치료제와 제2 치료제의 가능한 조합 독성 효과의 위험성을 증가시키지 않거나 또는 위험성을 감소시키면서 제1 치료제의 자연된 치료 효과를 달성하도록 선택되는 것을 포함하는,

[0029] 화합물 (1)을 포함하는 제1 치료제와 제2 치료제의 조합물을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0030] 다른 측면에서, 본 발명은:

[0031] (i) 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 제1 치료제를 투여하는 단계;



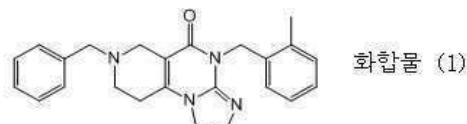
[0032]

[0033] (ii) 약동학적 프로파일링(pharmacokinetic profiling)을 이용해 개체에서 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 대사산물의 수준을 모니터링하는 단계; 및

[0034] (iii) 개체에서 제1 치료제의 수준 하에 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함하는, 제1 치료제와 제2 치료제의 조합을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0035] 다른 측면에서, 본 발명은:

[0036] (i) 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 제1 치료제를 투여하는 단계;

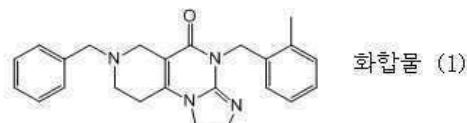


[0037]

[0038] (iii) 치료중인 개체에서 예시적인 화합물 (1)의 예상 반감기가 약 3 내지 약 8시간이라는 전제 하에 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함하는, 제1 치료제와 제2 치료제의 조합을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 예시적인 화합물 (1)의 예상 반감기는 치료 중인 개체에서 약 3 시간 내지 약 24시간이다.

[0039] 다른 측면에서, 본 발명은:

[0040] (i) 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 제1 치료제를 투여하는 단계;



[0041]

[0042] (iii) 제1 치료제로부터 유래되는 부작용이 해소되거나 또는 해소 중인 상태에서 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함하는, 제1 치료제와 제2 치료제의 조합을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 제1 치료제로부터 발생되는 부작용은 치료 중인 개체에서 제1 치료제 또는 이의 대사산물의 혈중 농도와 관련있다.

[0043] 다른 측면에서, 본 발명은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물로 치료받은 개체에서 약동학적 프로파일링을 이용해, 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 모니터링하기 위한 키트를 제공하며, 이 키트는 2 이상의 시료에서 약물을 정량할 수 있는 복수의 현장 진단 장치(point-of-care device) 또는 현장 사용 장치, 또는 실험실에서 정량화하기 전에 2 이상의 샘플을 저장하는데 적합한 매트릭스를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 키트는 적어도 2개의 샘플을 수집하고/하거나 저장하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0044] 전술한 발명의 내용과 후술한 본 발명의 구현예들에 대한 상세한 설명은 예시적인 구현예에 대해 첨부된 도면과 함께 읽는 경우 보다 잘 이해될 것이다. 그러나, 본 발명은 본원에 도시된 실제 배열과 수단으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

도면에서:

도 1은 본 발명의 예시적인 화합물, 화합물 (1)이 다양한 농도에서 종양 및 정상 세포의 생존성에 미치는 효과를 보여주는 용량 반응 관련성을 예시한 것이고;

도 2는 본 발명의 예시적인 화합물, 화합물 (1)을 이용해 72시간 처리한 이후의 인간 태아 폐 섬유모세포(MRC-5) 세포에 대한 세포 생존성 분석 결과를 나타낸 것이다.

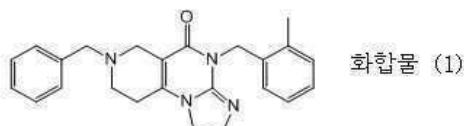
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 본원에서 사용되는 과학 용어와 기술 용어들은 당해 기술 분야의 당업자들에게 일반적으로 이해되는 의미를 가지는 것으로 의도된다. 이러한 용어는 예를 들어 J. Sambrook and D. W. Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F. M. Ausubel, Ed., Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols; 5th Ed., 2002; B. Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 4th Ed., Garland, 2002; D. L. Nelson and M. M. Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D. R., RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology, DNA Press LLC, Eagleville, Pa., 2003; Herdewijn, P. (Ed.), Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol. 2002; 185, Humana Press; Current Protocols in Stem Cell Biology, ISBN: 9780470151808, 및 미국 특허 출원 공개번호 20120276088 등의 다양한 일반 문헌들에서 정의되고 사용된다. 이들 참조문헌의 각 내용은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0046] 단수 용어("a," "an," 및 "the")는 제한하고자 하는 것이 아니며, 명확하게 언급되거나 또는 내용상 그렇지 않은 것으로 명시되지 않은 한 복수의 언급들을 포함한다.

I. 조성물

[0048] 일 측면에서, 본 발명은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.



[0049]

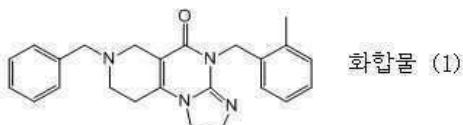
[0050] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 모노-염(mono-salt)을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 다이-염(di-salt)을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은, 화합물 (1), 또는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로겐설페이트, 설페이트, 포스페이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 옥살레이트 및 락테이트, 바이설페이트, 하이드록실, 타르트레이트, 나이트레이트, 사이트레이트, 바이타르트레이트, 카보네이트, 말레이트, 말리에이트, 푸마레이트 설포네이트, 메틸설포네이트, 포르메이트 및 카르복실레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 이의 약제학적으로 허용되는 모노- 또는 멀티-염(예를 들면, 다이-염 또는 트리-염, 여기서 본원 전체에서 다이-염은 멀

티-염 또는 트리-염을 망라하는 것으로 이해됨)을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은, 화합물 (1), 또는 p-톨루엔-설포네이트, 벤젠설포네이트, 메탄설포네이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 사이트레이트, 푸마레이트 및 말리에이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 및/또는 메틸아미노, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노 및 트리에틸아미노 반대-이온 등의 반대-이온을 가진 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 (1), 이의 하이드로클로라이드 다이-염(예를 들면, 다이-하이드로클로라이드 염) 또는 이의 하이드로브로마이드 다이-염(예를 들면, 다이-하이드로브로마이드 염)을 포함한다.

[0051] 화합물 (1)은 국립 암 센터의 Developmental Therapeutics Program Repository로부터 입수가능한 화합물 NSC 350625의 구조 분석 (예, NMR, X선 회절)을 통해 확인되는 동일한 화학적 구조를 가진다.

[0052] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1)의 다이-염(예를 들면, 다이-하이드로클로라이드 염)을 포함한다.

[0053] 화합물 (1)의 염(예, 다이-염 또는 트리-염)은 화합물 (1)로부터 제조될 수 있으며, 이는 상업적으로 구입하거나, 또는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 표준 화학 합성 방법을 사용하여 합성에 의해 수득할 수 있다:



[0054]

[0055] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 적절한 약제학적으로 허용되는 담체는 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th Edition, edited by Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London; 및 이전 편집 버전에서 확인되는 것을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0056] 예시적인 약제학적으로 허용되는 담체, 약제학적 조성물의 제조 방법 및 다양한 투약 형태 뿐 아니라 투여 방식은 예를 들면, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, edited by Larry L. Augsburger and Stephen W. Hoag., London: Informa Healthcare, 2008; L. V. Allen, Jr. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th Ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A. R. Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed., 2005, 특히 chapter 89; 및 J. G. Hardman et al., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001에 상세히 기술된 바와 같이, 당해 기술 분야에 잘 공지되어 있다.

[0057] 일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 눈 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 국소 눈 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은, 연고, 점적제 또는 액체로서 제형화된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 약학 조성물은 수성, 분말성 또는 오일성 베이스와 같은 통상적인 약제학적 담체 또는 증점제 등을 포함할 수 있다.

[0058] 일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 정맥내 제형으로 제형화된다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 용매에 용해된 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일 구현예에서, 용매는 물을 포함한다. 이러한 일 구현예에서, 정맥내 제형은 물에 25 mg/ml의 농도로 용해된 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 더 높거나 낮은 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 5 mg/ml 내지 약 100 mg/ml의 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 50 mg/ml의 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 5 mg/ml의 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 0.5% 내지 약 10%로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 5%로 포함한다.

[0059] 일부 구현예에서, 정맥내 제형은, pH가 약 3이다. 일 구현예에서, 정맥내 제형의 pH는 포스페이트 완충액으로 pH 3으로 조절한다. 일부 구현예에서, 정맥내 제형은 텍스트로스 또는 염화나트륨을 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 5 mg/ml의 농도로 포함하는 pH 3의 정맥내 제형은 안정한

용액을 형성한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 5 mg/ml의 농도로 포함하고 pH < 5이며, 안정한 용액을 형성한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 하나 이상의 항산화제를 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1)의 모노-하이드로클로라이드 염과 다이-하이드로클로라이드 염의 혼합물을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 10 mg/ml의 농도인 1% 용액으로서 포함한다. 이러한 일 구현예에서, 정맥내 제형은 pH가 약 3.3인 용액이다. 일 구현예에서, pH는 4.0 미만이다.

[0060] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 0.1 내지 99%로 포함한다. 이러한 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 오일을 포함한다. 일 구현예에서, 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 멀균수를 포함한다. 일 구현예에서, 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 수성 담체를 포함한다.

[0061] 일부 구현예에서, 정맥내 제형은 텍스트로스 및/또는 나트륨을 포함한다.

[0062] 일 구현예에서, 정맥내 제형은 물에 25 mg/ml로 용해된 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 다이-하이드로클로라이드 염을 포함한다. 이에 대한 일 구현예에서, 정맥내 제형은 포스페이트 완충액을 사용하여 pH 3으로 조절된다. 이에 대한 일 구현예에서, 정맥내 제형은 텍스트로스 또는 염화나트륨을 포함한다. 이에 대한 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1)의 다이-하이드로클로라이드 염을 높은 농도로 또는 낮은 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 다이-하이드로클로라이드 염을 약 5 mg/ml의 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 다이-하이드로클로라이드 염을 약 5 mg/ml의 농도로, pH 3으로 포함하는 정맥내 제형은 안정한 용액을 형성한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 다이-하이드로클로라이드 염을 약 5 mg/ml의 농도와 pH < 5로 포함하며, 안정한 용액을 형성한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 다이-하이드로클로라이드 염 및 하나 이상의 항산화제를 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1)의 모노-하이드로클로라이드 염과 다이-하이드로클로라이드 염의 혼합물을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 다이-하이드로클로라이드 염을 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 다이-하이드로클로라이드 염의 농도가 약 10 mg/ml인 1% 용액으로서 포함한다. 이에 대한 일 구현예에서, 정맥내 제형은, pH가 약 3.33인 용액이다. 일 구현예에서, pH는 4.0 미만이다.

[0063] 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 다이-염을 약 0.5% 내지 약 10%(또는 약 5 mg/ml 내지 약 100 mg/ml)로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 다이-염을 약 5%(또는 약 50 mg/ml)로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 주입 속도는 화합물 (1) 또는 화합물 (1)의 다이-염의 부작용을 줄이기 위해 느리게 할 수 있다.

[0064] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1)의 염 약 0.1 내지 99%; 및 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들면, 오일 또는 멀균수 또는 다른 수성 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구 투약 형태인 경우 화합물 (1)의 모노- 또는 다이-염을 약 5% 내지 약 50% 범위로 포함한다.

[0065] 일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제로는 아스코르브산 유도체, 예를 들어, 아스코르브산, 에리토르브산, 소듐 아스코르베이트, 티올 유도체, 예를 들어, 티오플리세롤, 시스테인, 아세틸시스테인, 시스틴, 다이티오에리트레이톨, 다이티오토레이톨, 글루타티온, 토코페롤, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 항산 염, 예를 들어, 소듐 세페이트, 소듐 바이설플아트, 아세톤 소듐 바이설플아트, 소듐 메타바이설플아트, 소듐 세파이트, 소듐 포름알데하이드 세포실레이트 및 소듐 티오설플아트, 노르다이하이드로구아이아레트산을 포함한다. 수성 제형에 사용되는 항산화제는 전형적으로 소듐 세파이트, 소듐 메타바이설플아트, 소듐 포름알데하이드 세포실레이트, 아스코르브산 및 이들의 조합을 포함하며, 오일성 요액, 유기 용매에 사용되는 항산화제로는 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트 및 이들의 조합을 포함한다는 것에 유념하여야 한다. 또 다른 구현예에서, 항산화제는 플라마노이드, 이소플라본, 모노티오플리세롤, L-시스테인, 티오플리콜산, α-토코페롤, 아스코르브산 6-팔미테이트, 다이하이드로리폰산, 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 비타민 E, 프로필 갈레이트, β-카로텐, 아스코르브산 중 하나 이상일 수 있다. 항산화제는 전형적으로 약 0.1 중량% 내지 1.0 중량%, 보다 전형적으로 약 0.2 중량%로 사용될 수 있다.

[0066] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 하나 이상의 다른 치료

제를 포함한다. 이러한 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제로는 호르몬 유사체 및 항호르몬, 아로마타제 저해제, LHRH 작용제 및 길항제, 성장 인자의 저해제, 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체, 티로신 키나제 저해제; 항-대사산물제; 항종양성 항생제; 백금 유도체; 알킬화제; 유사분열 저해제; 튜불린 저해제; PARP 저해제, 토포이소미라제 저해제, 세린/트레오닌 키나제 저해제, 티로신 키나제 저해제, 단백질 단백질 상호작용 저해제, RAF 저해제, MEK 저해제, ERK 저해제, IGF-1R 저해제, ErbB 수용체 저해제, 라파마이신 유사체, BTK 저해제, CRM1 저해제(예를 들면, KPT185), P53 조절인자(예를 들면, Nutlin), 항혈관형성제(예를 들면, 악시티닙, 아플리베르셉트, 소라페닙, 및 레고라페닙), 아미포스틴, 아나그렐리드, 클로드로나트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론 알파, 류코보린, 리툭시맙, 프로카르바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 파미드로네이트 및 포르피며, 2-클로로데스옥시아데노신, 2-플루오로데스옥시-시티딘, 2-메톡시에스트라디올, 2C4,3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 아비라테론, 알데스루킨, 알리트레티노인, 알로벡틴-7, 알트레타민, 알보시닙, 아모나피드, 안트라피라졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠온, 아포민, 아라노스, 아르글라빈, 아르족시펜, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, AVL8, AZ 10992, ABX-EGF, AMG-479(가니투맙), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244(셀루메티닙), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026(프리마세르팁), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나피드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베박시주맙, BEZ-235, 비리코다르 다이사이트레이트, BCX-1777, BKM-120, 블레오신, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992(아파티닙, 톰토보크), BIBF 1120(바르가테프), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리바닙, 브리오스타틴-1, 보르테조닙, 브로스탈리신, 부설판, BYL-719, CA-4 전구약물, CA-4, 캡셀(CapCell), 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파미드, 카팩시타빈, 카르복시프탈라토플라틴, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세픽심, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀렉톱, 셀모루킨, 세마도틴, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌기티드, 시클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜히친, 콤브레타스타틴 A4, COT 저해제, CHS-828, CH-5132799, CLL-테라, CMT-3 크립토피신 52, CTP-37, CTLA-4 단일클론 항체, CP-461, CV-247, 시아노모르폴리노독소루비신, 시타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시루비신, 데옥시코포르마이신, 텁시펩타이드, 테스옥시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스라족사넷, 다이에틸스틸베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라니다졸, DS-7423, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오티드, 에파프록시랄, 에플로르니틴, EGFR 저해제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타미드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 에를로티닙, ET-18-0CH3, 에티닐시티딘, 에티닐로에스트라디올, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시술린드, 펜레트니드, 피기투무맙, 플록스우리딘, 폴릭산, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, 포르메스탄, 포테무스탄, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 게피니닙, 겹투주맙, 기마테칸, 글루포스파미드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941(픽트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 이뮤노젠, GMK, GPX-100, gp100-펩타이드 백신, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212(트라메티닙), GSK-2118436(다브라페닙), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, 그라니세트론, 헤르셉틴, 헥사메틸멜라민, 히스타민, 호모하링토닌, 히알루론산, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브루티닙, 이브리투모맙, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IGF-1R 저해제, IMC-1C11, IMC-A12(시수투무맙), 임뮤놀, 인디설람, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터루킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무맙, 이프로풀라틴, 이로풀벤, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 이사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바플라틴, 레플루노미드, 레노그라스팀, 루프롤라이드, 루포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸리드, 루테튬 텍사피린, 로메트렉솔, 로속산트론, LU 223651, 루르토테칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파미드, 마리마스타트, 메클로로에타민, MEK 저해제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646(달로투주맙), MLN518, 모텍사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 넥사바르, 네오바스타트, 닐로티닙, 니메술리드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, 06-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파지, onco VEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁셀, OX44 항체, OSI-027, OSI-906(린시티닙), 4-IBB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무맙, 파투필론, 페그필그라스팀, PCK-3145, 페그필그라스팀, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, PD-1 항체, PEG-파클리탁셀, 알부민-안정화된 파클리탁셀, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜트릭스, 페리포신, 페릴릴알코올, 페르투주맙, PI3K 저해제, PI3K/mTOR 저해제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426(베무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866,

피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 꽈산트론, 꽈녹소디올 0, PKI166, 플레비트렉세드, 폴리카마이신, 폴리프렌산, 포르피로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 쿼나메드, 쿼누프리스틴, R115777, RAF-265, 라모세트론, 란피르나제, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, 레베카마이신 유사체, 수용체 티로신 키나제(RTK) 저해제, 레고라페닙, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, 리족신, rhu-MAb, 런파베이트, 리세드로네이트, 리툭시맙, 로바투무맙, 로페록십, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다존, 루비테칸, R-플루르비프로펜, RX-0201, S-9788, 사라루비신, SAHA, 사르그라모스팀, 사트라플라틴, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, 세무스틴, 세오칼시톨, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, 소라페닙, 스피로플라틴, 스쿠알라민, 수베라닐로하이드록산, 수텐트, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타르세바, 타리퀴타르, 타시술람, 탁소테레, 탁소프레신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라미드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄록스, 테라루비신, 티말파신, 타이메타신, 티아조푸린, 티피파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토무덱스, 토레모핀, 트라벡테딘, 트란스MID-107, 트랜스레틴산, 트라스주투맵, 트레멜리무바브, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, 우로시딘, 발루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빙플루닌, 비룰리진, WX-UK1, WX-554, 베티빅스, 크셀로다, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD 1839, ZSTK-474, 콜레드로네이트, 조수퀴다르 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0067]

일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 하나 이상의 호르몬 유사체를 포함하고/하거나, 항-호르몬제는 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 폴베스트란트, 메게스트롤 아세테이트, 폴루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 아미노글루테티미드, 사이프로테론 아세테이트, 피나스테라이드, 부세렐린 아세테이트, 폴루드로코르티손, 폴루옥시메스테론, 메드록시-프로게스테론, 옥트레오타이드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 하나 이상의 LHRH 작용제 및/또는 고세렐린 아세테이트, 루프롤라이드 아세테이트, 트립토렐린 파모에이트 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 길항제를 포함하고, 여기서 LHRH 길항제는 데가렐릭스, 세트로렐릭스, 아바렐릭스, 오자렐릭스, 테가렐릭스 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 혈소판 기원 성장 인자(PDGF), 섬유모세포 성장 인자(FGF), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 상피 성장 인자(EGF), 인슐린-유사 성장 인자(IGF), 인간 상피 성장 인자(HER) 및 간세포 성장 인자(HGF)의 저해제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성장 인자 저해제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 HER2, HER3, 및 HER4로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 상피 성장 인자의 하나 이상의 저해제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 세툭시맙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙 및 트라스투주맵 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 티로신 키나제 저해제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 아나스트로졸, 레트로졸, 리아로졸, 보로졸, 엑세메스탄, 아타메스탄 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아로마타제 저해제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 메토트렉세이트, 랄티트렉세드, 및 피리미딘 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-폴리에이트제인 하나 이상의 항-대사산물제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 5-플루오로우라실, 카페시타빈 및 켐시타빈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 피리미딘 유사체인 하나 이상의 항-대사산물제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 머캅토푸린, 티오구아닌, 클라드리빈 및 펜토스타틴, 시타라빈, 플루다라빈 및 이의 조합물로부터 선택된 푸린 및/또는 아데노신 유사체인 하나 이상의 항-대사산물제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 안트라사이클린, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 블레오마이신, 닥티노마이신, 폴리카마이신, 스트렙토조신 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 항종양성 항생제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 백금 유도체를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 에스트라무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 다카르바진, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 테모졸로마이드, 니트로소우레아 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 알킬화제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 카르무스틴, 로무스틴, 티오테파 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 니트로소우레아를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 빈카 알칼로이드 및 탁산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유사분열 저해제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 파클리탁셀, 도세탁셀 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 탁산을 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 빙블라스틴, 빈데신, 비노렐빈, 빙크리스틴 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 빈카 알칼로이드를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이

상의 다른 치료제는 에피포도필로톡신인 하나 이상의 토포이소머라제 저해제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 에토포시드 및 에토포포스, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸, 미톡산트론 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 에피포도필로톡신을 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 PDK 1 저해제, B-Raf 저해제, mTOR 저해제, mTORC1 저해제, PI3K 저해제, 이중 mTOR/PI3K 저해제, STK 33 저해제, AKT 저해제, PLK 1 저해제, CDK의 저해제, 아우로라 키나제 저해제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 세린/트레오닌 키나제 저해제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 PTK2/FAK 저해제인 하나 이상의 티로신 키나제 저해제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX 및 이이 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질 단백질 상호작용 저해제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 에베롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 라파마이신 유사체를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 아미포스틴, 아나그렐리드, 클로드로나트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론 알파, 류코보린, 리툭시맙, 프로카르바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 파미드로네이트 및 포르피며 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 2-클로로데스옥시아데노신, 2-플루오로데스옥시-시티딘, 2-메톡시에스트라디올, 2C4, 3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토데신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 아비라테론, 알데스루킨, 알리트레티노인, 알로벡틴-7, 알트레타민, 알보시덤, 아모나피드, 안트라피라졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠온, 아포민, 아라노스, 아르글라빈, 아르족시펜, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, AVLΒ, AZ 10992, ABX-EGF, AMG-479(가니투맙), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244(셀루메티닙), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (프리마세르팁), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나피드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베박시주맙, BEZ-235, 비리코다르 사이트레이트, BCX-1777, BKM-120, 블레오신, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992(아파티닙, 톰토보크), BIBF 1120(바르가테프), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리바닙, 브리오스타틴-1, 보르테조닙, 브로스탈리신, 부설판, BYL-719, CA-4 전구약물, CA-4, 캡셀(CapCell), 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파미드, 카페시타빈, 카르복시프탈라토플라틴, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세파심, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀레콕십, 셀모루킨, 세마도틴, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌기티드, 시클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜히친, 콤브레타스타틴 A4, COT 저해제, CHS-828, CH-5132799, CLL-테라, CMT-3 크립토파신 52, CTP-37, CTLA-4 단일클론 항체, CP-461, CV-247, 시아노모르폴리노독소루비신, 시타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시코포르마이신, 템시펩타이드, 데스옥시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스라족사넷, 다이에틸스틸베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라니다졸, DS-7423, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오티드, 에파프록시랄, 에플로르니틴, EGFR 저해제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타미드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 에를로티닙, ET-18-0CH3, 에티닐시티딘, 에티닐로에스트라디올, 엑사테칸, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시슬린드, 펜레티니드, 피기투무맙, 플록스우리딘, 폴리산, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, 포르메스탄, 포테무스틴, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 게피티닙, 쟈투주맙, 기마테칸, 글루포스파미드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941(픽트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 이뮤노젠, GMK, GPX-100, gp100-펩타이드 백신, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212(트라메티닙), GSK-2118436(다브라페닙), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, 그라니세트론, 헤르셉틴, 혼사메틸멜라민, 히스타민, 호모하링토닌, 히알루론산, 하이드록시우레아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브루티닙, 이브리투모맙, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IGF-1R 저해제, IMC-1C11, IMC-A12(시숙투무맙), 임뮤놀, 인디솔람, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 페길화된 인터페론 알파-2b, 인터루킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무맙, 이프로풀라틴, 이로풀렌, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 이사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바플라틴, 레플루노마이드, 레노그라스팀, 루프롤라이드, 루포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸리드, 루테튬 텍사피린, 로메트렉솔, 로속산트론, LU 223651, 루르토테칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파미드, 마리마스타트, 메클로로에타민, MEK 저해제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646(달로투주맙), MLN518, 모택사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 넥사바르(Nexavar), 네오바스타트, 널로티닙, 니메술리드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스

테인, 06-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파지, onco VEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁셀, OX44 항체, OSI-027, OSI-906(린시티닙), 4-1BB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무맙, 파투필론, 페그필그라스 팀, PCK-3145, 페그필그라스팀, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, PD-1 항체, PEG-파클리탁셀, 알부민-안정화 된 파클리탁셀, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리 티닙, 페메트렉세드, 펜트릭스, 페리포신, 페릴릴알코올, 페르투주맙, PI3K 저해제, PI3K/mTOR 저해제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (베무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 피산트론, 페녹소디올 O, PKI166, 플레비트렉세드, 폴리카마이신, 폴리프렌산, 포르피로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스틴, R115777, RAF-265, 라모세트론, 란페르나제, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, 레베카마이신 유사체, 수용체 티로신 키나제(RTK) 저해제, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG7440, 리죽신, rhu-MAb, 린파베이트, 리세드로네이트, 리툭시맙, 로바투무맙, 로페록십, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다존, 루비테칸, R-플루르비프로펜, RX-0201, S-9788, 사바루비신, SAHA, 사르그라모스팀, 사트라플라틴, SB408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, 세무스틴, 세오칼시톨, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, 소라페닙, 스피로플라틴, 스쿠알라민, 수베라닐로하이드록산, 수텐트, T900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타르세바, 타리퀴타르, 타시술람, 탁소테레, 탁소프레신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라미드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로파이오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄록스, 테라루비신, 티말파신, 티멕타신, 티아조푸린, 티피파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토무덱스, 토레모핀, 트라벡테딘, 트랜스MID-107, 트랜스레틴산, 트라스주투맙, 트레멜리무맙, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD258, tykerb/tyverb, 우로시딘, 발루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빈풀루닌, 비롤리진, WX-UK1, WX-554, 벡티비스, 크셀로다, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, 졸레드로네이트, 조수퀴다르 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함한다.

[0068]

일부 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 스테로이드제를 포함한다. 스테로이드제로는 텍사메타손, 프레드니솔론, 메틸 프레드니솔론, 프레드니손, 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 베타메타손 및 코르티바졸을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 항-구토제를 포함한다. 항-구토제로는, 5-HT3 수용체 작용제 (예, 돌라세트론(dolasetron), 그라니세트론(granisetron), 온단세트론(ondansetron), 트로피세트론(tropisetron), 팔로노세트론(palonosetron) 및 미르타자핀(mirtazapine)), 도파민 작용제 (예, 돔페리돈(domperidone), 올란자핀(olanzapine), 드로페리돌(droperidol), 할로페리돌(haloperidol), 클로르프로마진(chlorpromazine), 프로클로로페라진(prochlorperazine), 알리자프리드(alizapride), 프로클로로페라진(prochlorperazine) 및 메토클로프라미드(metoclopramide)), NK1 수용체 길항제 (예, 어프레피탄(aprepitant) 및 카소피탄(casopitant)), 항-히스타민제 (예, 사이클리진(cyclizine), 다이펜하이드라민(diphenhydramine), 다이멘하이드리네이트(dimenhydrinate), 독실라민(doxylamine), 메클리진(meclizine), 프로메타진(promethazine), 하이드록시진(hydroxyzine)), 카나비노이드(cannabinoid) (예, 카나비스(cannabis), 드로나비놀(dronabinol), 나빌론(nabilone) 및 사티벡스(sativex)), 벤조디아제핀(benzodiazepine) (예, 미다졸람(midazolam) 및 로라제팜(lorazepam)), 항-콜린제(anticholinergic) (예, 히오신(hyoscine)), 트리메토벤즈아미드(trimethobenzamide), 진저(ginger), 에메트롤(emetrol), 프로포폴(propofol), 페퍼민트(peppermint), 뮤시몰(muscimol) 및 아지웨인(ajwain)을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0069]

일부 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 유사분열 저해제를 포함하는 항암제를 포함한다. 일부 구현예에서, 유사분열 저해제는 탁산을 포함한다. 일부 구현예에서, 유사분열 저해제는 파클리탁셀 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택되는 탁산을 포함한다.

[0070]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 적어도 하나의 항암제를 포함하며, 여기서 항암제는 하나 이상의 악시비신, 아클라루비신, 아코다졸, 아크로닌, 아도젤레신, 알데스루킨, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 알트레타민, 암보마이신, 아메탄트론, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 안트라마이신, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 아스페를린, 아자시티딘, 아제테파, 아조토마이신, 바티마스타트, 벤조데파, 베박시주맙, 비칼루타마이드, 비산트伦, 비스나피드 다이메실레이트, 비겔레신, 블레오마이신, 브레퀴나르, 브로피리민, 부설판, 캐티노마이신, 칼루스테론, 카페시타빈, 카라세미드, 카르베티며, 카르보플라틴, 카르무스틴, 카루비신, 카르겔레신, 세데핀글, 셀레록십, 클로람부실, 시롤레마이신, 시스플라틴, 클라드리빈, 크리스나톨 메실레이트, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진,

닥티노마이신, 다우노루비신, 테시타빈, 텍소르마플라틴, 테자구아닌, 테자구아닌 메실레이트, 디아지쿠온, 도세탁셀, 독소루비신, 드롤록시펜, 드로모스타놀론, 두아조마이신, 에다트렉사트, 애플로미틴, 엘사미트루신, 엔로플라틴, 엔프로메이트, 에피프로피딘, 에피루비신, 에르불로졸, 에소루비신, 에스트라무스틴, 에타니다졸, 에토포시드, 에토프린, 파드로졸, 파자라빈, 펜레티니드, 플록스우리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루로시타빈, 포스퀴돈, 포스트리에신, 풀베스트란트, 캠시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 일모포신, 인터루킨 II(IL-2, 재조합 인터루킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-Ia, 인터페론 감마-Ib, 이프로플라틴, 이리노테칸, 란레오타이드, 레트로졸, 루프롤라이드, 리아로졸, 로메트렉솔, 로무스틴, 로속산트론, 마소프로콜, 마이탄신, 메클로레타민 하이드로클로라이드, 메게스트롤, 멜렌게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메노가릴, 머캡토푸린, 메토트렉세이트, 메토프린, 메투레데파, 미틴도마이드, 미토카르신, 미토크로민, 미토길린, 미토말신, 미토마이신, 미토스페르, 미토탄, 미톡산트론, 마이코페놀산, 벨라라빈, 노코다졸, 노갈라마이신, 오름나플라틴, 옥시수란, 파클리탁셀, 페가스파르가제, 펠리오마이신, 펜타무스틴, 페플로마이신, 페르포스파미드, 피포브로만, 피포설판, 피록산트론 하이드로클로라이드, 플리카마이신, 플로메스탄, 포르피며, 포르피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카르바진, 푸로마이신, 피라조푸린, 리보프린, 로글레티마이드, 사핀글, 세무스틴, 심트라젠, 스파르포세이트, 스파르소마이신, 스피로게르마늄, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 술로페누르, 탈리소마이신, 타목시펜, 테코갈란, 테가푸르, 텔록산트론, 테모포르핀, 테니포사이드, 테록시론, 테스토락톤, 티아미프린, 티오구아닌, 티오텐파, 티아조푸린, 티라파자민, 토포테칸, 토레미펜, 트레스톨론, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, 트립토렐린, 투불로졸, 우라실 무스타드, 우레데파, 바프레오타이드, 베르테포르핀, 빈블라스틴, 빙크리스틴 설페이트, 빈데신, 비네피딘, 빙글리시네이트, 빈루로신, 비노렐빈, 빈로시딘, 빙줄리딘, 보로졸, 제니플라틴, 지노스타틴, 콜레드로네이트, 조루비신 및 이의 조합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0071] 적합한 항암제의 예는 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., edited by Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010에 기술된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0072] 일부 예시적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 (1)의 염(예를 들면, 모노- 또는 다이-염) 및 하나 이상의 다른 치료제를 포함하며, 여기서 하나 이상의 다른 치료제는 항-혈관신생제를 포함한다. 이에 대한 일 구현예에서, 항-혈관신생제는 베박시주맙이다. 일 구현예에서, 항-혈관신생제는 아플리베르셉트, 악시티닙, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 16kDa 프롤락틴 단편, 라미닌 웨타이드, 피브로넥틴 웨타이드, 조직 메탈로프로테이나제 저해제(TIMP 1, 2, 3, 4), 플라스미노겐 활성화제 저해제 (PAI-1, -2), 종양 피사 인자 α (고 투여량, 시험관내), TGF- β 1, 인터페론(IFN- α , - β , - γ), ELR-CXC 캐모카인; IL-12; SDF-1; MIG; 혈소판 인자 4(PF-4); IP-10, 트롬보스폰딘(TSP), SPARC, 2-메톡시에스트라디올, 프롤리페린-관련 단백질, 수라민, 소라페닙, 레고라페닙, 탈리도마이드, 코르티손, 리노마이드, 푸마길린(AGM-1470; TNP-470), 타목시펜, 레티노이드, CM101, 텍사메타손, 백혈병 억제 인자(LIF), 헤지호그(hedgehog) 저해제 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0073] 본 발명에 따른 약제학적 조합물은, 상승 효과 또는 협동 효과가 여전히 발생하는 한 어떠한 원하는 비율로 제1 치료제와 제2 치료제를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 상승적인 약제 조합은 바람직하게는 제1 치료제와 제2 치료제를 약 1:9 내지 약 9:1의 비율로 함유한다. 일 구현예에서, 상승적인 약제 조합은 제1 치료제와 제2 치료제를 약 1:8 내지 약 8:1의 비율로 포함한다. 일 구현예에서, 상승적인 약제 조합은 제1 치료제와 제2 치료제를 약 1:7 내지 약 7:1의 비율로 포함한다. 일 구현예에서, 상승적인 약제 조합은 제1 치료제와 제2 치료제를 약 1:6 내지 약 6:1의 비율로 포함한다. 일 구현예에서, 상승적인 약제 조합은 제1 치료제와 제2 치료제를 약 1:5 내지 약 5:1의 비율로 포함한다. 일 구현예에서, 상승적인 약제 조합은 제1 치료제와 제2 치료제를 약 1:4 내지 약 4:1의 비율로 포함한다. 일 구현예에서, 상승적인 약제 조합은 제1 치료제와 제2 치료제를 약 1:3 내지 약 3:1의 비율로 포함한다. 일 구현예에서, 상승적인 약제 조합은 제1 치료제와 제2 치료제를 약 1:2 내지 약 2:1의 비율로 포함한다. 일 구현예에서, 상승적인 약제 조합은 제1 치료제와 제2 치료제를 약 1:1의 비율로 포함한다.

[0074] 일부 바람직한 구현예에서, 제2 치료제는 알로푸리놀, 삼산화 비소, 아자시티딘, 보르테조립, 베박시주맙, 카페시타빈, 카르보플라틴, 셀레콕십, 클로람부실, 클로파라빈, 시타라빈, 다카르바진, 다우노루비신 HCl, 도세탁셀, 독소루비신 HCl, 플록스우리딘, 캠시타빈 HCl, 하이드록시우레아, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 이사베필론, 레날리도마이드, 메게스트롤 아세테이트, 메토트렉세이트, 미토탄, 미톡산트론 HCl, 옥살리플

라틴, 파클리탁셀, 프랄라트렉세이트, 로미뎁신, 소라페닙, 스트렙토조신, 타목시펜 사이트레이트, 토포테칸 HC1, 트레티노인, 반데타닙, 비스모데깁, 보리노스타트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0075] 일부 바람직한 구현예에서, 제2 치료제는 소 분자 다중-키나제 저해제를 포함한다. 일부 구현예에서, 소 분자 다중-키나제 저해제는 소라페닙 또는 레고라페닙을 포함한다. 일부 바람직한 구현예에서, 제2 치료제는 헤지호그 경로 저해제(Hedgehog Pathway Inhibitor)를 포함한다. 바람직한 일부 구현예에서, 헤지호그 경로 저해제는 비스모데깁을 포함한다.

[0076] 일부 바람직한 구현예에서, 제2 치료제는 다음의 표 1에 나열된 부류의 약물을 포함한다.

표 1: 입증된 상승작용을 갖는 약물의 부류

표 1

약물 부류	예
푸린 유사체	비-제한적인 예, 알로퓨리놀 (allopurinol), 옥시푸리놀 (oxypurinol), 클로파라빈 (clofarabine) 및 티소푸린 (tisopurine)
피리미딘 유사체	비-제한적인 예, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘 (FUDR), 카페시타빈 (capecitabine), 시타라빈, 6-아자우라실 (6-AU), 및 겜시타빈 (Gemzar).
프로테아좀 저해제	비-제한적인 예, 보르테조닙 (Bortezomib), 카르필조닙 (carfilzomib), 세디라닙 (cediranib), 디설피람 (disulfiram), 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라미드 A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, 에폭소미신 (epoxomycin) 및 MG132.
항-혈관신생제	비-제한적인 예, 베박시주맙 (bevacizumab), 어플리베르셉트 (afibbercept), 서니티닙 (Sunitinib), 소라페닙 (Sorafenib), 파조파닙 (pazopanib), 반데타닙 (vandetanib), 카보잔티닙 (cabozantinib), 액시티닙 (axitinib), 포나티닙 (ponatinib), 레고라페닙 (regorafenib), 라니비주맙 (ranibizumab), 라파티닙 (lapatinib) 및 반데타닙 (vandetanib).
백금-기반의 항신생물제	비-제한적인 예, 시스플라틴 (cisplatin), 카보플라틴 (carboplatin), 옥살리플라틴 (Oxaliplatin), 사트라플라틴 (satraplatin), 피코플라틴 (picoplatin), 네다플라틴 (nedaplatin) 및 트리플라틴 (triplatin).
COX-2 저해제	비-제한적인 예, 셀레콕십 (celecoxib), 발데콕십 (valdecoxib) (Bextra), 파레콕십 (parecoxib) (Dynastat), 루미라콕십 (lumiracoxib), 에토리콕십 (etoricoxib) 및 로페콕십 (rofecoxib).
니트로겐 머스타드	비-제한적인 예, 사이클로포스파미드, 클로람부실 (chlorambucil), 우라mustine, 이포스파미드, 멜팔란 (melphalan), 벤다무스틴 (bendamustine) 및 무스틴 (mustine).
알킬화제	비-제한적인 예, 사이클로포스파미드, 메클로르에타민 (mechlorethamine) 또는 무스틴 (HN2) (상품명 Mustardgen), 우라mustine 또는 우라실 머스타드, 멜팔란, 클로람부실 (chlorambucil), 이포스파미드, 벤다무스틴, 카르무스틴 (carmustine), 로무스틴 (lomustine), 스트렙토죽신 (streptozocin) 및 부설판 (busulfan).
안트라사이클린	비-제한적인 예, 다우노루비신 (daunorubicin) (다우로마이신), 다우노루비신 (리포솜 (liposomal)), 독소루비신 (아드리아마이신 (adriamycin)), 독소루비신 (리포솜), 에피루비신 (epirubicin), 이다루비신 (idarubicin), 발루비신 (valrubicin) 및 미토산트론 (mitoxantrone).
탁산	비-제한적인 예, 파클리탁셀 (탁솔 (taxol)), 도세탁셀 (Taxotere) 및 알부민-결합형 파클리탁셀 (Abraxane).
뉴클레오티드 합성 저해제	비-제한적인 예, 메토트렉세이트 (methotrexate), 프랄라트렉세이트 (pralatrexate), 하이드록시우레아 및 5-플루오로데옥시우리딘, 3,4-다이하이드록시벤질아민.
Bcr-abl 저해제	비-제한적인 예, 이마티닙 (imatinib), 닐로티닙 (nilotinib), 다사티닙 (dasatinib), 보수티닙 (bosutinib) 및 포나티닙 (ponatinib).
기타	비-제한적인 예, 삼산화 비소, 탈리도미드 (thalidomide), 레블리미드 (revlimid) 및 미토탄 (mitotane).
토포이소모라제 저해제	비-제한적인 예, 암사크린 (amsacrine), 에토포시드 (etoposide), 에토포시드 포스페이트, 테니포시드 (teniposide), 독소루비신, 토포테칸 (topotecan) (Hycamtin), 이리노테칸 (Irinotecan) (CPT-11, Camptosar), 엑사테칸 (Exatecan), 루르토테칸 (Lurtotecan), ST 1481, CKD 602, ICRF-193 및 게니스테인 (genistein).
HDAC 저해제	비-제한적인 예, 보리노스타트 (Vorinostat) (SAHA), 로미뎁신 (Romidepsin) (Istodax), 파노비노스타트 (Panobinostat) (LBH589), 발프로이산 (Valproic acid) (Mg 발프로테이트), 벨리노스타트 (Belinostat) (PXD101), 모세티노스타트 (Mocetinostat) (MGCD0103), 아벡시노스타트 (Abexinostat) (PCI-24781), 엔티노스타트 (Entinostat) (MS-275), SB939, 레스미노스타트 (Resminostat) (4SC-201), 기비노스타트 (Givinostat), 퀴시노스타트 (Quisinostat) (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, 셀포라판, 케베트린 (Kevetrin) 및 ATRA.
멀티-키나제 저해제	비-제한적인 예, 소라페닙 (Sorafenib), 레고라페닙 (regorafenib) 및 반데타닙.

호르몬 치료제	비-제한적인 예, 타목시펜 (tamoxifen), 토레미펜 (toremifene), 아리미덱스 (Arimidex) (아나스트로졸 (anastrozole)), 아로마신 (Aromasin) (엑세메스탄 (exemestane)), 페마라 (Femara) (레트로졸 (Letrozole)) 및 풀베스트란트 (Fulvestrant) (Faslodex).
헤지호그 신호 전달 저해제	비-제한적인 예, 비스모데깁 (vismodegib), BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506, 및 TAK-441.

[0079] 일부 구현예에서, 제2 치료제는 종양 과사 인자-관련 세포자살-유도 리간드(TRAIL) 수용체를 표적화하는 약물을 포함한다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 재조합 TRAIL 또는 하나 이상의 TRAIL 수용체를 활성화하는 작용제 항체를 포함한다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 하나 이상의 항체 또는, DR4 및/또는 DR5에 의한 시그널링을 활성화하는 재조합 TRAIL을 포함한다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 하나 이상의 마파투무맙, 렉사투무맙, 아포맙, AMG-655, LBY-135 및 rhApo2L/TRAIL을 포함한다. 일 구현예에서, 제2 치료제는 캄프토데신, 5-FU, 카펙시타빈, 시스플라틴, 독소루비신, 이리노테칸, 파클리탁셀, 시스플라틴, 보르테조닙, BH3I-2, 리툭시맙, 라디아티온, 트리테르페노이드, 소라페닙, 켐시타빈, HDAC 저해제, 카르보플라틴, T-101(고십풀 유도체), ABT-263, ABT-737, 및 GX-15-070(오바토클락스), 보리노스타트, 세툭시맙, 파니투무맙, 베박시주맙, 가니투맙, 인터페론 감마, 소라페닙, XIAP 길항제, Bcl-2 길항제, 및 Smac 모방체로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제를 포함한다.

II. 투여량

[0081] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 100mg 내지 약 2000mg의 투여량으로 포함하며, 상기 중량은, 소정의 구현예에서 유리 염기 형태의 화합물 (1)을 기준으로 할 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 40mg 내지 약 2000mg의 투여량으로 포함하며, 상기 중량은, 소정의 구현예에서 유리 염기 형태의 화합물 (1)을 기준으로 할 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 50mg 내지 약 2000mg의 투여량으로 포함하며, 상기 중량은, 소정의 구현예에서 유리 염기 형태의 화합물 (1)을 기준으로 할 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 60mg 내지 약 2000mg의 투여량으로 포함하며, 상기 중량은, 소정의 구현예에서 유리 염기 형태의 화합물 (1)을 기준으로 할 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 50mg 내지 약 200mg, 약 50mg 내지 약 300mg, 약 50mg 내지 약 400mg, 약 50mg 내지 약 500mg, 약 50mg 내지 약 600mg, 약 50mg 내지 약 700mg, 약 50mg 내지 약 800mg, 약 50mg 내지 약 900mg, 약 50mg 내지 약 1000mg, 약 50mg 내지 약 1100mg, 약 50mg 내지 약 1200mg, 약 50mg 내지 약 1300mg, 약 50mg 내지 약 1400mg, 약 50mg 내지 약 1500mg, 약 50mg 내지 약 1600mg, 약 50mg 내지 약 1700mg, 약 50mg 내지 약 1800mg, 및 약 50mg 내지 약 1900mg, 40mg 내지 2000mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 40mg 내지 약 200mg, 약 40mg 내지 약 300mg, 약 40mg 내지 약 400mg, 약 40mg 내지 약 500mg, 약 40mg 내지 약 600mg, 약 40mg 내지 약 700mg, 약 40mg 내지 약 800mg, 약 40mg 내지 약 900mg, 약 40mg 내지 약 1000mg, 약 40mg 내지 약 1100mg, 약 40mg 내지 약 1200mg, 약 40mg 내지 약 1300mg, 약 40mg 내지 약 1400mg, 약 40mg 내지 약 1500mg, 약 40mg 내지 약 1600mg, 약 40mg 내지 약 1700mg, 약 40mg 내지 약 1800mg, 및 약 40mg 내지 약 1900mg, 40mg 내지 2000mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 60mg 내지 약 200mg, 약 60mg 내지 약 300mg, 약 60mg 내지 약 400mg, 약 60mg 내지 약 500mg, 약 60mg 내지 약 600mg, 약 60mg 내지 약 700mg, 약 60mg 내지 약 800mg, 약 60mg 내지 약 900mg, 약 60mg 내지 약 1000mg, 약 60mg 내지 약 1100mg, 약 60mg 내지 약 1200mg, 약 60mg 내지 약 1300mg, 약 60mg 내지 약 1400mg, 약 60mg 내지 약 1500mg, 약 60mg 내지 약 1600mg, 약 60mg 내지 약 1700mg, 약 60mg 내지 약 1800mg, 및 약 60mg 내지 약 1900mg, 60mg 내지 2000mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 100mg 내지 약 200mg, 약 100mg 내지 약 300mg, 약 100mg 내지 약 400mg, 약 100mg 내지 약 500mg, 약 100mg 내지 약 600mg, 약 100mg 내지 약 700mg, 약 100mg 내지 약 800mg, 약 100mg 내지 약 900mg, 약 100mg 내지 약 1000mg, 약 100mg 내지 약 1100mg, 약 100mg 내지 약 1200mg, 약 100mg 내지 약 1300mg, 약 100mg 내지 약 1400mg, 약 100mg 내지 약 1500mg, 약 100mg 내지 약 1600mg, 약 100mg 내지 약 1700mg, 약 100mg 내지 약 1800mg, 및 약 100mg 내지 약 1900mg, 50mg 내지 2000mg 및 40mg 내지 200mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 유리 염기 형태의 화합물 (1)을 기준으로 약 200mg 내지 약

300mg, 약 200mg 내지 약 400mg, 약 200mg 내지 약 500mg, 약 200mg 내지 약 600mg, 약 200mg 내지 약 700mg, 약 200mg 내지 약 800mg, 약 200mg 내지 약 900mg, 약 200mg 내지 약 1000mg, 약 200mg 내지 약 1100mg, 약 200mg 내지 약 1200mg, 약 200mg 내지 약 1300mg, 약 200mg 내지 약 1400mg, 약 200mg 내지 약 1500mg, 약 200mg 내지 약 1600mg, 약 200mg 내지 약 1700mg, 약 200mg 내지 약 1800mg, 및 약 200mg 내지 약 1900mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 유리 염기 형태의 화합물 (1)을 기준으로 약 400mg 내지 약 500mg, 약 400mg 내지 약 600mg, 약 400mg 내지 약 700mg, 약 400mg 내지 약 800mg, 약 400mg 내지 약 900mg, 약 400mg 내지 약 1000mg, 약 400mg 내지 약 1100mg, 약 400mg 내지 약 1200mg, 약 400mg 내지 약 1300mg, 약 400mg 내지 약 1400mg, 약 400mg 내지 약 1500mg, 약 400mg 내지 약 1600mg, 약 400mg 내지 약 1700mg, 약 400mg 내지 약 1800mg, 및 약 400mg 내지 약 1900mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 50mg 내지 약 60mg, 약 50mg 내지 약 70mg, 약 50mg 내지 약 80mg, 약 50mg 내지 약 90mg, 약 50mg 내지 약 100mg, 약 60mg 내지 약 70mg, 약 60mg 내지 약 80mg, 약 60mg 내지 약 90mg, 약 60mg 내지 약 100mg, 약 70mg 내지 약 80mg, 약 70mg 내지 약 90mg, 약 70mg 내지 약 100mg, 약 80mg 내지 약 90mg, 약 80mg 내지 약 100mg, 및 약 90mg 내지 약 100mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량 수준으로 포함한다.

[0082]

일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg의 범위의 투여량으로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 1 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 2 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 3 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 4 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 5 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 6 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 7 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 8 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 9 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 10 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 11 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 12 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 13 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 14 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 15 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 16 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 17 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 18 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 19 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 20 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 21 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 22 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 23 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 24 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 25 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 26 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 27 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 28 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 29 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 30 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 31 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 32 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 33 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 34 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 35 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 36 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 37 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 약 38 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg, 및 약 39 mg/Kg 내지 약 40 mg/Kg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량 수준으로 포함한다.

[0083]

일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 1 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 2 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 3 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 4 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 5 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 6 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 7 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 8 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 9 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 10 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 11 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 12 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 13 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 14 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 15 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 16 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 17 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 18 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 19 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 20 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 21 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 22 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 23 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 24 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 25 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 26 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 27 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 약 28 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg, 및 약 29 mg/Kg 내지 약 30 mg/Kg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량 수준으로 포함한다.

[0084]

일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 1 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 2 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 3 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 4 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 5 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 6 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 7 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 8 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 9 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 10 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 11 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 12 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 13 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 14 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 15 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 16 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 17 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 약 18 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg, 및 약 19 mg/Kg 내지 약 20 mg/Kg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량 수준으로 포함한다.

[0085]

일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 1 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg, 약 2 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg, 약 3 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg, 약 4 mg/Kg 내지 약 10

mg/Kg, 약 5 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg, 약 6 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg, 약 7 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg, 약 8 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg, 및 약 9 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg으로 이루어진 군으로 부터 선택된 투여량 수준으로 포함한다.

[0086]

일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 37.5 mg/m² 내지 약 1500 mg/m² 범위의 투여량 수준으로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약 40 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 45 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 50 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 55 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 60 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 65 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 70 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 75 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 80 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 85 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 90 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 95 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 100 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 105 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 110 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 115 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 120 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 125 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 130 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 135 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 140 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 145 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 150 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 155 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 160 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 165 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 170 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 175 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 180 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 185 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 190 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 195 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 200 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 205 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 210 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 215 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 220 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 225 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 230 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 235 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 240 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 245 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 250 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 255 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 260 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 265 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 270 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 275 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 280 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 285 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 290 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 295 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 300 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 305 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 310 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 315 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 320 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 325 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 330 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 335 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 340 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 345 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 350 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 355 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 360 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 365 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 370 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 375 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 380 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 385 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 390 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 395 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 400 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 405 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 410 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 415 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 420 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 425 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 430 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 435 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 440 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 445 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 450 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 455 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 460 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 465 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 470 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 475 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 480 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 485 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 490 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 495 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 500 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 505 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 510 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 515 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 520 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 525 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 530 mg/m² 내지 약 1500 mg/m², 약 535 mg/m² 내지 약 1500 mg/m²

mg/m^2 , 약 1095 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1100 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1105 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1110 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1115 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1120 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1125 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1130 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1135 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1140 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1145 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1150 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1155 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1160 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1165 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1170 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1175 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1180 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1185 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1190 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1195 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1200 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1205 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1210 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1215 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1220 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1225 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1230 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1235 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1240 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1245 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1250 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1255 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1260 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1265 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1270 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1275 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1280 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1285 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1290 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1295 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1300 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1305 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1310 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1315 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1320 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1325 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1330 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1335 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1340 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1345 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1350 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1355 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1360 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1365 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1370 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1375 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1380 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1385 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1390 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1395 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1400 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1405 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1410 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1415 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1420 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1425 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1430 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1435 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1440 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1445 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1450 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1455 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1460 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1465 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1470 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1475 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1480 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1485 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1490 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 1495 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량 수준으로 포함한다.

III. 투여 형태

본 발명의 방법과 함께 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 환자에게 투여될 수 있는 어떠한 투약 형태로도 제형화될 수 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 단위 용량(oral dosage unit) 또는 비경구 단위 용량(parenteral dosage unit)의 형태이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 단위 용량의 형태이다. 일부 구현예에서, 경구 단위 용량은 수개의 보다 작은 투여량으로 분할되어, 이는 투여 중인 치료제의 독성을 낮추기 위해 개체에게 소정의 기간에 걸쳐 투여된다. 일 구현예에서, 경구 투여 형태는 입제(particles), 과립제, 펠렛제, 미니정제 또는 정제를 복수개로 포함할 수 있는 방출 제어형 제형을 포함하는 정제 또는 캡슐제로 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 비경구 단위 용량의 형태이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 비경구 단위 용량의 형태이며, 여기서 비경구 단위 용량은 정맥내(IV), 피하(SC), 및 근육내(M), 직장(PR) 및 경피 단위 용량로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 멀균 액제, 혼탁제, 좌제, 정제 및 캡슐제로 이루어진 군으로부터 선택되는 투약 형태이다. 일 구현예에서, 조성물은 정제, 카플렛(caplet), 캡슐제, 로젠지제(lozenge), 시럽제, 액제, 혼탁제 및 엘릭서르제(elixir)로 이루어진 군으로부터 선

택되는 경구 투약 형태이다. 일 구현예에서, 조성물은 정제, 경질 셀 캡슐제(hard shell capsule), 연질 젤라틴 캡슐제, 비드제(bead), 과립제, 응집제, 산제, 젤제, 고체 및 반-고체로 이루어진 군으로부터 선택되는 경구 투약 형태이다.

[0089]

일부 구현예에서, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 약제학적 조성물의 적합한 형태는 피부 국소 투여용으로 설계된 피부학적 조성물을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 피부학적 조성물은 미용학적 또는 약제학적으로 허용되는 매질을 포함한다. 일부 구현예에서, 국소 투여용 피부학적 조성물은 연고제, 로션제, 크림제, 젤제, 점액제, 좌제, 스프레이제, 액제 및 산제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 통상의 약제학적 담체, 수성, 분말성 또는 오일성 베이스, 중점제, 피부 인핸서 등이 필요하거나 바람직할 수 있으며, 따라서 사용될 수 있다. 적합한 인핸서의 예로는, 비제한적으로, 에테르, 예를 들어 다이에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol®) 및 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르; 계면활성제, 예를 들어 소듐 라우레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 벤즈알코늄 클로라이드, Poloxamer (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) 및 레시틴 (미국 특허 제 4,783,450); 알코올, 예를 들어 에탄올, 프로판올, 옥타놀, 벤질 알코올, 등; 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 에스테르, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트; 아미드 및 기타 질소 화합물, 예를 들어 우레아, 다이메틸아세트아미드 (DMA), 다이메틸포름아미드 (DMF), 2-피롤리돈, 1-메틸-2-피롤리돈, 에탄올아민, 다이에탄올아민 및 트리에탄올아민; 테르펜; 알카논; 및 유기 산, 특히 시트르산과 숙신산을 포함한다. Azone®과 셀록사이드, 예를 들어 DMSO 및 C1OMSO도 사용될 수 있지만, 덜 바람직하다.

[0090]

일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 서방형 형태, 방출 제어형 형태, 지연 방출형 형태 및 응답 방출형 형태로 이루어진 군으로부터 선택되는 투약 형태이다.

[0091]

IV. 사용 방법

[0092]

본 발명의 조성물 및 방법은 암(예를 들면, 결장직장, 뇌 및 교아세포종)을 포함하는, 많은 질병 상태를 치료하는데 있어서의 유용성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법을 사용하여 안구 흑색종, 원형 세포종양, 연골 육종, 연수막 질병, 미만성 거대 B-세포 림프종, 급성 림프모구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 부신 피질 암종, AIDS-관련 암, AIDS-관련 림프종, 항문 또는 직장 암, 충수암, 별아교세포종, 및 비정형 유기형/간상 종양 (Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor)을 치료한다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법을 사용하여 기저 세포 암종, 기저 세포 모반증후군, 고린-모반 증후군, 담관 암, 방광암, 골암, 골육종 및 악성 섬유성 조직구종, 뇌암, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종(Burkitt Lymphoma), 및 척추 종양과 같은 질병을 치료한다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 유암 종양, 미확인 원발성 종양, 중추신경계 비정형 유기형/간상 종양, 연수막 종양, 중추 신경계 배아성 종양, 중추 신경계 림프종, 자궁경부암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수증식성 질병, 대장암, 결장직장암, 두개인두종, 및 피부 T-세포 림프종(비제한적인 예로, 세자리 증후군 및 균상식육종 (MF)을 포함함)과 같은 질병을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 중추신경계의 배아성 종양, 자궁내막 암, 뇌실상의모세포종, 상의세포종, 식도 암, 유잉 육종계 종양 (Ewing Sarcoma Family of Tumor), 두개외 생식세포 종양(Extracranial Germ Cell Tumor), 성선외생식세포 종양, 간외 담도암, 및 안구 암과 같은 질병을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 담낭암, 위(위장) 암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양(GIST), 배아 세포 종양, 임신성 융모성 종양 및 신경교종을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 모발 세포 백혈병, 두부 및 경부 암, 간세포(간) 암, 조직구증, 호지킨 림프종 및 식도암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 카포시 육종, 및 신장(신세포) 암과 같은 질병을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 랑게르ハン스 세포 조직구증, 후두 암, 입술 및 구강 암, 간 암, 폐 암, 비-호지킨 림프종, 및 원발성 중추 신경계 림프종과 같은 질병을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 발렌스트롬 마크로글로불린혈증 (Waldenstrom's macroglobulinemia)(림프구형질세포의 림프종), 골의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 머켈 세포 암종(Merkel Cell Carcinoma), 중피종, 잠복 원발성 전이 편평 세포 경부 암(Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary), 복합내분비선신생물 증후군, 구강 암, 다발성 흑색종/형질세포 종양 신생물, 군상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물 (Myeloproliferative Neoplasm), 다발성 골수종, 및 골수증식성 질환과 같은 질병을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 암을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 비강 및 부비동 암, 비인두 암, 및 신경모세포종과 같은 질병을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 구강 암, 입술 및 구강 암, 구인두암, 골육종 및 골의 악성 섬유성 조직구종, 난소 암, 난소 생식 세포 종양, 난소 상피성 암, 및 난소의 저 악성 잠재성 암과 같은 질병을 치료하는데 사용된다. 일

구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 체장 암, 유두종증, 부비강 및 비강 암, 부갑상선 암, 음경 암, 인두 암, 중간 분화의 송파체 조직실질 종양(Pineal Parenchymal Tumor), 송파체아세포종 및 천막상 원발성 신경외배엽 종양(Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor), 뇌하수체종, 흉막과 폐의 모세포종(Pleuropulmonary 모세포종), 임신성 유방 암(Pregnancy and Breast Cancer), 원발성 중추신경계 림프종, 및 전립선암과 같은 질병을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 직장 암, 신장 세포(신장) 암, 신우 및 수뇨관, 15번 염색체 상의 NUT 유전자를 포함하는 호흡관 암종, 망막모세포종, 및 횡문근육 종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 고 등급의 전립선 암을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 중등 등급의 전립선 암을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 저 등급의 전립선 암을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 거세-내성 전립선 암(castration-resistant prostate cancer)을 치료하는데 사용된다.

[0093] 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 중식성 피부 질환을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 중식성 피부 질환을 치료하는데 사용되며, 상기 중식성 피부 질환은 건선이다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 티액선 암, 육종, 세자리 증후군(Sezary syndrome), 피부 암, 안구 암, 피부 암종, 소장 암, 연 조직 육종, 편평 세포 암종, 잠재적 원발성의 편평세포 경부 암(Squamous Neck Cancer with Occult Primary), 및 천막위 미분화 신경외배엽성 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 방광의 이행세포 암(Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter) 및 임신성 용모성 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 알려지지 않은 원발성 부위의 암종, 알려지지 않은 원발성 부위의 암, 어린이의 특수 암, 신우 및 방광의 이행 세포 암, 요도 암 및 자궁육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 질 암, 및 외음부 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 윌리스 종양(Wilms Tumor) 및 여성 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는데 사용된다.

[0094] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 제1선 치료법(1차 치료법이라고도 함)으로서 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 제2선 치료법으로서 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 제3선 치료법으로서 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 구제 요법(salvage therapy)으로서 사용된다. 본원에 사용된 것으로서 용어 "구제 요법"은, 개체가 초기 치료 용법에 실패하거나 또는 개체의 증상이 초기 치료에 반응하지 않은 경우 어떠한 요법과 함께 취할 수 있는 치료제를 의미한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 구조 치료법(rescue therapy)으로서 사용된다. 구조 치료법에 대한 일 구현예에서, 본 발명의 조성물은 초기 치료의 작용에 반대로 작용하기 위한 구조제로서 사용된다. 구조 치료법에 대한 일 구현예에서, 본 발명의 조성물은 표준 또는 초기 치료에 대해 내성이 진행된 개체에게 투여되는 구조제로서 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 신생물보조제 치료법으로서 사용된다. 일 구현예에서, 신생물보조제 치료법(neoadjuvant therapy)은 본 발명의 하나 이상의 치료제를 주류 또는 제1선 치료를 수행하기 전에 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 신생물보조제 치료법은 주 또는 제1선 치료를 치료 중인 개체에게 투여하기 전에 치료할 암의 크기 또는 정도를 줄여준다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 보조 치료법으로 사용된다. 일 구현예에서, 보조 치료법은 본 발명의 하나 이상의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 하나 이상의 치료제는 개체에게 이미 투여되었거나 또는 개체에게 동시 투여되거나 또는 개체에게 후속적으로 투여되는 다른 치료제의 효과를 변형시킨다.

[0095] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 약물-약물 상호작용의 기회를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법, 화합물 (1) 및/또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은, 이것이 다른 약제학적 물질과의 조합을 촉진시키는 긴장성 수준(tonicity level)을 나타낸다.

[0096] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법, 화합물 (1) 및/또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 다른 약제학적 물질과의 조합을 촉진시키는 긴장성 수준(tonicity level)을 나타낸다.

[0097] 본 발명의 방법 및 조성물의 활용도는 어떠한 특수 동물 종으로 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 따라, 그리고 본 발명의 조성물을 사용하여 치료받는 개체는 포유류 또는 비-포유류일 수 있다. 일 구현예에서, 포유류 개체는 인간; 인간을 제외한 영장류; 마우스, 랙, 또는 기니아 피그와 같은 설치류; 고양이 또는 개와 같은 애완동물; 말, 암소, 돼지, 양 염소, 또는 토끼 등의 모든 포유류일 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 일 구현예에서, 비-포유류 개체는 오리, 거위, 닭, 또는 칠면조와 같은 조류 등의 임의의 비-포유류

일 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 일 구현예에서, 개체는 성별에 상관없을 수 있으며, 모든 연령일 수 있다. 조성물 및 방법은 또한 암을 예방하기 위해 사용할 수 있다. 조성물 및 방법은 또한 면역계를 자극하기 위해 사용할 수 있다.

[0098] 본 발명의 방법 및 조성물의 사용은 어떤 특정 연령의 개체로 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 따라, 그리고 본 발명의 조성물을 이용하여 치료하는 개체는 50세 이상, 55세 이상, 60세 이상 또는 65세 이상일 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 방법으로, 그리고 본 발명의 조성물을 이용해 치료하는 개체는 50세 미만, 55세 미만, 60세 미만, 또는 65세 미만일 수 있다.

[0099] 일 구현예에서, 개체는 한가지 이상의 기준 치료제(prior therapeutic agent)를 제공받은 적이 있다. 일 구현예에서, 2 이상, 3 이상 또는 4가지 이상의 기준 치료제를 받은 적 있다. 일 구현예에서, 기준 치료제는 이브루티닙, 보르테조닙, 카르필조닙, 테모졸로미드, 베박시주맙, 사이클로포스파미드, 하이드록시다우노루비신, 빙크리스틴, 프레드니손, 시타라빈, 시스플라틴, 리툭시맙, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴, 류코보린 또는 레날리도미드이다.

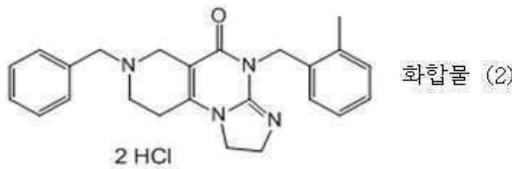
[0100] 일 구현예에서, 개체는 방사선 치료를 받은 적이 있다. 일 구현예에서, 개체는 수술받은 적이 있다.

[0101] 암 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 암은 이브루티닙, 보르테조닙, 카르필조닙, 테모졸로미드, 베카시주맙, 사이클로포스파미드, 하이드록시다우노루비신, 빙크리스틴, 프레드니손, 시타라빈, 시스플라틴, 리툭시맙, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴, 류코보린, 레날리도미드, 방사선 치료, 수술 또는 이들의 조합을 이용한 치료에 더 이상 반응하지 않는 암이다.

[0102] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 정상 세포에서 동일한 조성물 및 방법과 관련된 용량 반응 상관성과는 상이한, 용량 반응 상관성을 암 세포에서 가진다. 예를 들면, 도 1은 정상 세포와 종양 세포에서 중식 및 세포 사멸에 대한 예시적인 화합물 (1)의 효능인 용량 반응 상관성을 예시한다. 도 1은 72시간 동안 지정된 농도에서 예시적인 화합물 (1)을 사용한 치료 후 세포 생존성을 보여준다. 시험한 종양은 인간 결장 암 세포주(HCT116), 유방 종양 세포주(MDA-MB-231), 인간 원발성 교모세포종 세포주(U87)를 포함하였다. 또한 시험한 정상 세포는 인간 표피 섬유모세포(HFF), 인간 태아 폐 섬유모세포(MRC-5) 세포, 및 인간 폐 섬유모세포주(WI-38)를 포함하였다. 독소루비신은 양성 대조군으로서 정상 섬유모세포에 1 μ g/mL로 사용하였다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 시험한 정상 세포의 세포 생존성은 예시적인 화합물 (1) 약 1 내지 5 mg/mL 농도에서 약 75% 이상인 반면, 종양 세포의 생존성은 동일한 농도의 예시적인 화합물 (1)에서 현저하게 낮다 (예, 50% 이하). 더욱이, 예시적인 화합물 (1)의 농도가 약 5 mg/mL를 넘어서 증가함에 따라, 종양 세포의 생존성은 25% 미만으로 떨어지는데 반해 정상 세포의 생존성은 약 75%로 유지된다.

[0103] 도 2는 예시적인 화합물 (1)(5 μ M) 또는 DMSO를 72시간 처리하고 처리 후 완전히 약물이 제거된 배지에서 지정된 회복 기간을 거친 후, 인간 태아 폐 섬유모세포(MRC-5)에 대한 세포 생존성 분석 결과를 보여준다. 시간대는 72시간 처리 후 예시적인 화합물 (1)을 제거한 이후의 시간으로 나타낸다. 도 2에 나타낸 바와 같이, 세포 회복은 예시적인 화합물 (1) 처리시 관찰되었지만, DMSO으로 처리한 경우에는 관찰되지 않았다.

[0104] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 개체에서 암을 치료하는데 있어 용도를 가진다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 인간 개체에서 암을 치료하는데 있어 용도를 가진다. 일 구현예에서, 치료 방법은 (i) 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 제1 치료제를 (ii) 제2 치료와 조합하여 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 치료제 및 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 제2 치료제는 본 명세서에 기술된 약제학적으로 활성인 물질들 중 임의의 것을 포함하는, 임의의 적정 치료제일 수 있다. 일 구현예에서, 화합물 (1)의 약제학적으로 허용되는 염은 화합물 (2)의 구조를 가지는 디아이-하이드로클로라이드 염을 포함한다:



[0105]

[0106] 본원의 교시로부터 명백한, 화합물 (2), 또는 이의 대안적인 디아이-염은 본원에 기술된 조성물 또는 투약 용법들 중 어느 것에서도 화합물 (1)을 대체할 수 있는 것으로 이해된다.

[0107] 일부 구현예에서, 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게, 약제학적 유효량의 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용

되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 투여하는 것을 포함한다.

[0108] 일부 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 상승 작용하는 약제학적 조합을 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하며, 상승 작용하는 약제학적 조합물은 (i) 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 제1 치료제; 및 (ii) 제2 치료제를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 치료학적으로 상승 작용하는데 유효한 양의 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 제1 치료제를 제2 치료제와 조합하여 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 유효량의 제1 치료제를 유효량의 제2 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 이때 조합은 이 조합에 민감한 암을 생체내에서 치료하는데 상승적인 효과를 제공하며, 제1 치료제와 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일 구현예에서, 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 유효량의 제1 치료제를 유효량의 제2 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 이 조합은 조합에 민감한 최소 잔류 질병을 생체내에서 치료하는데 상승적인 효과를 제공하며, 제1 치료제와 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0109] 일부 구현예에서, 제2 치료제는 화합물 (1)에 앞서 또는 이전에 제공될 수 있다.

[0110] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 고형 종양, 액체형 종양 (liquid tumor), 림프종, 백혈병 또는 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 타겟팅한다.

[0111] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 자궁경부암, 자궁내막암, 두개외 생식세포 종양; 성선외생식세포 종양; 생식세포 종양; 임신성 음모상피성 종양; 난소암, 난소 생식세포 종양, 난소 상피암, 및 난소의 저 악성 잠재 종양 (Ovarian Low Malignant Potential Tumor); 음경암, 전립선 암; 임신성 유방암 (Pregnancy and Breast Cancer); 고 등급 전립선 암; 중등 등급의 전립선 암; 저 등급 전립선 암; 거세-저항성 전립선 암; 유방암; 담관암; 간외 담관암; 담낭암; 간세포성 (간) 암; 신장 (신장 세포) 암; 간암, 신장 세포 (신장) 암, 신우 및 요관; 기저 세포 암종; 기저 세포 모반 증후군, 고린-모반 증후군, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 유두종증, 다발성 내분비 신생물 증후군; 췌장암, 부갑상선암, 눈 흑색종; 안구암; 망막모세포종; 악성 섬유성 조직구종; 유잉 육종계 종양; 결합조직형성 원형 세포 종양 (desmoplastic round cell tumor); 연골육종, 카포시 육종, 횡문근육종; 척추 종양, 연수막 질환, 중추 신경계 배아성 종양, 척색종, 중추 신경계의 배아성 종양, 뇌실상의모세포종 (Ependymoblastoma), 상의세포종, 신경모세포종; 중등도 분화형 송과체 종양 (Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation), 송과체모세포종; 부신피질암; 골암, 골육종; 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종; 뼈의 골육종 및 악성 섬유성 조직구종; 유암종 종양, 미확인 원발성 암종 (Carcinoma of Unknown Primary), 기관지 종양, 폐암, 흉막폐 모세포종; 15번 염색체의 NUT 유전자와 관련된 호흡기 암종, 성상세포종, 비정형 유기형/간상 종양; 중추 신경계 비정형 유기형/간상 종양, 두개인두종, 신경교종, 뇌암, 수모세포종, 수질상피종, 천막상 원시 신경외배엽성 종양; 뇌하수체 종양; 위 (Gastric, Stomach) 암, 위장 유암종 종양, 위장관 기질종양 (GIST), 방광암, 항문 또는 직장 암, 충수암, 식도암, 하인두암; 후두암, 입술 및 구강 암, 잠복원발성 전이성 편평 목암, 입암 (Mouth Cancer), 비강 및 부비동 암, 비인두암, 입암 (Oral Cancer), 입술 및 구강 암, 구인두암, 부비동 및 비강 암, 인두암; 두경부암 및 중피종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 고형암을 타겟팅한다.

[0112] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 미만성 거대 B-세포 림프종, AIDS-관련 림프종, 피부 T 세포 림프종, 세자리 증후군, 균상 식육종 (MF); 조직구종; 베켓 림프종 및 중추 신경계 림프종; 비-호지킨 림프종, 및 원발성 중추 신경계 림프종, 호지킨 림프종, 발덴스트룀 마크로글로불린혈증; 균상 식육종; 원발성 중추 신경계 림프종; 림프형질세포성 림프종 및 원발성 중추 신경계 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 림프종을 타겟팅한다.

[0113] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 소형 림프구성 림프종, 림프형질세포성 NHL, 발데스트룀 마크로글로불린혈증 및 피부 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 비-호지킨 림프종 (NHL)을 타겟팅한다.

[0114] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수증식성 장애; 모상세포 백혈병; 급성 골수성 백혈병 (AML); 만성 골수성 백혈병 (CML); 및 랑게르란스 세포 조직구종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 백혈병을 타겟팅한다.

[0115] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프모구성 백혈병,

만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 또는 골수증식성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 급성 백혈병을 타겟팅한다.

- [0116] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, IgA 골수종; IgG 골수종; IgM 골수종; IgD 골수종; IgE 골수종; 경쇄 골수종; 비-분비형 골수종; 다발성 골수종/형질세포 종양, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수 증식성 신생물, 골수증식성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 골수종을 타겟팅한다.
- [0117] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, AIDS-관련 암, AIDS-관련 림프종, 항문 또는 직장 암, 충수암, 성상세포종, 및 비정형 유기형/간상 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 타겟팅한다.
- [0118] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 기저 세포 암종, 기저 세포 모반 증후군, 고린-모반 증후군, 담관암, 방광암, 골암, 골육종 및 악성 섬유성 조직구종, 뇌 종양, 유방암, 기관지 종양, 베켓 림프종 및 척추 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 타겟팅한다.
- [0119] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 유암종 종양, 미확인 원발성 암종, 중추신경계 비정형 유기형/간상 종양, 중추신경계 배아성 종양, 중추 신경계 림프종, 자궁경부암, 척색종, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 대장암, 결장직장암, 두개인두종, 및 피부 T-세포성 림프종 (비제한적인 예로, 세자리 증후군 및 균상 식육종을 포함함)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 타겟팅한다.
- [0120] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 중추신경계의 배아성 종양, 자궁내막 암, 뇌실상의모세포종, 상의세포종, 식도암, 유잉 육종계 종양, 결합조직형성 원형 세포 종양, 연골육종, 두개외 배아 세포종, 성선외생식세포종양, 간외담관암, 및 안내 흑색종 및 망막모세포종 등의 눈의 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 타겟팅한다.
- [0121] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 담낭암, 위(Gastric 또는 Stomach) 암, 위장 유암종 종양, 위장 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신성 용모상피성 종양 및 신경교종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 타겟팅한다.
- [0122] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 모상세포 백혈병, 두경부암, 간세포성 (간) 암, 조직구증, 호지킨 림프종 및 하인두암으로부터 선택되는 암을 타겟팅한다.
- [0123] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 카포시 육종 및 신장 (신장 세포) 암으로부터 선택되는 암을 타겟팅한다.
- [0124] 청구항 1항의 암 치료 방법에서, 암은 랑게르란스 세포 조직구증, 후두암, 입술 및 구강 암, 간암, 비-소세포성 폐암 및 소 세포성 폐암 등의 폐암, 비-호지킨 림프종 및 원발성 중추 신경계 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0125] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 발데스트롬 마크로글로불린혈증(림프구형질세포성 림프종), 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 메르켈 세포 암종 (Merkel Cell Carcinoma), 중피종, 잠재 원발성 전이성 편평 세포 목암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 입 암, 다발성 골수종/형질세포 종양, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종 및 골수증식성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 타겟팅한다.
- [0126] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 비강암, 부비동암, 비인두암 및 신경모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는데 유용하다.
- [0127] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 입 암, 입술 및 구강 암, 구인두암, 골육종 및 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 난소암, 난소 생식세포 종양, 난소 상피암 및 난소의 저 악성 잠재성 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 유용하다.
- [0128] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 췌장암, 유두종, 부비동 및 비강 암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 중등도 분화형 송과체 종양, 송과체모세포종 및 천막상 원시 신경외배엽성 종양, 뇌하수체 종양, 흉막폐 모세포종, 임신성 유방암, 원발성 중추 신경계 림프종, 및 전립선 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 유용하다.
- [0129] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 직장암, 신장 세포(신장) 암, 신우 및 요관, 15번 염색체의 NUT가 관련된 호흡기 암종, 망막모세포종, 및 횡문근육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 유용하다.

- [0130] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 침샘암, 육종, 세자리 증후군, 피부암, 피부 암종, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 잠재 원발성 편평 목암 및 천막상 원시 신경외배엽성 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 유용하다.
- [0131] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 T-세포 럼프종, 고환암, 인후암, 흉선종과 흉선암, 갑상선암, 신우와 요관의 이행 세포암 및 임신성 음모상피성 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 유용하다.
- [0132] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 미확인 원발부성 암종, 미확인 원발부성 암, 소아 희귀암, 신우와 요관의 이행 세포암, 요도암 및 자궁 육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 유용하다.
- [0133] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 질암 및 외음부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 유용하다.
- [0134] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 월름 종양 및 여성 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 유용하다.
- [0135] 일부 구현예에서, 암의 치료 방법은 암 개체에서 종양 증식의 예방을 포함한다. 일부 구현예에서, 암의 치료는 암 개체에서 암 전이 발생의 예방을 포함한다. 일부 구현예에서, 암의 치료는 암에서 최소 잔존 질환에 걸린 것으로 알려진 암 개체 또는 최소 잔존 질환에 걸릴 위험이 있는 개체에서 최소 잔존 질환에 대한 타겟화된 치료를 포함한다.
- [0136] 이는 수술에 의한 원발성 종양의 치료 후 및/또는 화학요법(예를 들면, 방사선 치료)이 개시되거나 효과적인 것으로 확인된 이후에 치방될 수 있다. 과종성 종양 세포는 잠복 상태일 수 있으며, 대개 화학치료(방사선 치료법)에 공격받지 않을 수 있다. 따라서, 치료받는 환자는 겉보기에 치유된 상태로 보이며, 또한 "최소 잔존 질병"으로 기술된다. 그럼에도 불구하고, 잠복 종양 세포는, 이들이 긴 잠복 상태를 거친 후에도 증식 자극으로 인하여 전이성 세포로 되는 경우, 전이를 발생시킬 가능성을 가진다.
- [0137] 본원에서, "최소 잔존 질병"은, 치료 중에 또는 개체가 관해된 경우(질병의 증상 또는 신호가 나타나지 않음) 치료 이후에, 개체에 잔류하는 암 세포 수가 적은 것을 의미한다. 본원에 기술된 방법은 바람직하게는 성인 및 어린이에서 나타나는 질환 형태를 비롯하여, 본원에 열거된 질병의 어떠한 형태에도 적용된다.
- [0138] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 자가면역 질환을 치료하는데 사용가능하다. 자가면역 질환으로는, 비체 한적으로, 원형 탈모증, 항인지질, 자가면역 간염, 셀리악병, 1형 당뇨병, 그레이브스 질환, 궤랑 바레 증후군, 하시모토 질환, 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 염증성 장 질환, 염증성 근병증, 다발성 경화증, 원발성 담즙성 간경변, 건선, 류마티스 관절염, 경피증, 쇼그伦 증후군, 전신성 홍반성 낭창 및 백반증을 포함한다.
- [0139] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은, 당뇨병을 포함하는 대사성 장애, B12 및 폴레이트 비타민 결핍, 화학치료 약물요법 및 HIV 치료를 위해 사용되는 약물, 말초 신경 손상을 야기하는 독소, 말초 신경병증을 발생시키는 암 뿐만 아니라, 부종양성 증후군, 알코올 중독, 만성 신장 질환, 신경 및 기타 병소에 압박을 야기하는 손상, 감염증, 예를 들어, 라임 질환, 길랑 바레 증후군, 결합 조직 질환, 류마티스 관절염, 쇼그伦 증후군, 전신성 홍반성 낭창, 유육종증과 같은 특정 염증성 병태, 소화 장애, 유전성 질환, 예를 들어 샤리코 마리 투스 증후군, 프레드리히 운동실조, 및/또는 구체적인 요인은 밝혀지지 않았지만 염증성 및/또는 자가면역 기전이 발생 요인인 특발성 질환과 같은 다양한 요인에 기반하는, 근위축성 측삭 경화증 (루 게릭 질환) 등의 말초 신경계의 자가 면역 및 염증성 장애를 치료하는데 사용가능하다.
- [0140] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 눈 증상을 가진 자가면역 및 염증성 장애를 치료하는데 사용가능하다. 이러한 눈 증상으로는, 비체 한적으로, 눈 반흔성 유천포창, 무렌 각막 케양, 다양한 형태의 포도막염, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 결절성 다발 동맥염, 재발성 다발연골염, 베게너 육아종증, 경피증, 베체트 질환, 라이터 질환, 염증성 장 질환 (케양성 대장염 및 크론 질환) 및 강직성 척추염, 망막 색소 변성증, 황반 변성, 건성 각결막염, 공막염, 상공막염, 각막염, 주변부 각막 케양, 및 맥락막염, 망막 혈관염, 상공막 결절 (episcleral nodules), 망막 박리 및/또는 황반 부종과 같은 희귀 질환을 포함한다.
- [0141] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 이식 환자에서 급성 동종이식 거부 반응을 치료하는데 유용하다. 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 허혈성 발작을 치료하는데 사용가능하다. 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 염증성 질환의 치료에 사용가능하다. 염증성 질환으로는, 비체 한적으로, 관절염, 건선, 천식 및 대장염을 포함한다.

[0142]

일 구현예에서, 제1 치료제는 화학식 1의 약제학적으로 허용되는 모노-염을 포함한다. 일 구현예에서, 제1 치료제는 화합물 (1)의 약제학적으로 허용되는 다이-염을 포함한다. 본원에 설명된 바와 같이, 본원에 기술된 유사체 중 일부는 트리-염일 수 있다. 일 구현예에서, 제1 치료제는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로젠페이트, 셀페이트, 포스페이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 옥살레이트 및 락테이트, 바이설페이트, 하이드록실, 타르트레이트, 니트레이트, 사이트레이트, 바이타르트레이트, 카보네이트, 말레이트, 말리에이트, 푸마레이트 셀포네이트, 메틸셀포네이트, 포르메이트 및 카르복실레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 모노- 및 다이-염의 형태로 화합물 (1)을 포함한다. 일 구현예에서, 제1 치료제는 p-톨루엔-설폰네이트, 벤젠설포네이트, 메탄설포네이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 사이트레이트, 푸마레이트 및 말리에이트로부터 선택된 약제학적으로 허용되는 모노- 또는 다-염의 형태로 화합물 (1)을 포함한다. 일 구현예에서, 제1 치료제는 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬으로 이루어진 군으로부터 선택되는 반대-이온 및/또는 메틸아미노, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노, 트리에틸아미노 반대-이온과 같은 반대-이온 및 이의 조합을 가지는, 약제학적으로 허용되는 모노- 또는 다이-염의 형태로 화합물 (1)을 포함한다. 일 구현예에서, 제1 치료제는 하이드로클로라이드 다이-염(즉, 다이-하이드로클로라이드 염) 또는 하이드로브로마이드 다이-염의 형태로 화합물 (1)을 포함한다.

[0143]

치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 항암제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 악시비신, 아클라루비신, 아코다졸, 아크로닌, 아도젤레신, 알데스루킨, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 알트레타민, 암보마이신, 아메坦트론, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 안트라마이신, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 아스페를린, 아자시티딘, 아제테파, 아조토마이신, 바티마스타트, 벤조데파, 베박시주맙, 비칼루타마이드, 비산트렌, 비스나피드 다이메실레이트, 비젤헤신, 블레오마이신, 브레퀴나르, 브로피리민, 부설판, 캐티노마이신, 칼루스테론, 카헥시타빈, 카라세미드, 카르베티머, 카르보플라틴, 카르무스틴, 카루비신, 카르젤헤신, 세데핀글, 셀레콕십, 클로람부실, 시롤레마이신, 시스플라틴, 클라드리빈, 크리스나톨 메실레이트, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닉티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈, 덱소르마플라틴, 데자구아닌, 데자구아닌 메실레이트, 디아지쿠온, 도세탁셀, 독소루비신, 드롤록시펜, 드로모스타놀론, 두아조마이신, 에다트렉사트, 에플로미틴, 엘사미트루신, 엔로플라틴, 엔프로메이트, 에피프로페딘, 에피루비신, 에르불로졸, 에소루비신, 에스트라무스틴, 에타니다졸, 에토포시드, 에토프린, 파드로졸, 파자라빈, 펜레티니드, 플록스우리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루로시타빈, 포스퀴돈, 포스트리에신, 폴베스트란트, 캡시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 일모포신, 인터루킨 II(IL-2, 재조합 인터루킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-1a, 인터페론 감마-1b, 이프로플라틴, 이리노테칸, 란레오타이드, 레트로졸, 루프롤라이드, 리아로졸, 로메트렉솔, 로무스틴, 로속산트론, 마소프로콜, 마이탄신, 메클로레타민 하이드로클로라이드, 메게스트롤, 멜렌게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메노가릴, 머캅토푸린, 메토트렉세이트, 메토프린, 메투레데파, 미틴도마이드, 미토카르신, 미토크로민, 미토길린, 미토말신, 미토마이신, 미토스페르, 미토탄, 미톡산트론, 마이코페놀산, 넬라라빈, 노코다졸, 노갈라마이신, 오름나플라틴, 옥시수란, 파클리탁셀, 페가스파르가제, 펠리오마이신, 웬타무스틴, 폐플로마이신, 폐르포스파미드, 피포브로만, 피포설판, 피록산트론 하이드로클로라이드, 폴리카마이신, 플로메스탄, 포르피며, 포르피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카르바진, 푸로마이신, 피라조푸린, 리보프린, 로글레티마이드, 사핀글, 세무스틴, 심트라젠, 스파르포세이트, 스파르소마이신, 스피로게르마늄, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 술로페누르, 탈리소마이신, 타목시펜, 테코갈란, 테가푸르, 텔록산트론, 테모포르핀, 테니포사이드, 테록시론, 테스토락톤, 티아미프린, 티오구아닌, 티오테파, 티아조푸린, 티라파자민, 토포테칸, 토레미펜, 트레스톨론, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, 트립토렐린, 투불로졸, 우라실 무스타르드, 우레데파, 바프레오타이드, 베르테포르핀, 빈블라스틴, 빈크리스틴 셀페이트, 빈데신, 비네피딘, 빈글리시네이트, 빈루로신, 비노렐빈, 빈로시딘, 빈졸리딘, 보로졸, 제니플라틴, 지노스타틴, 졸레드로네이트, 조루비신 및 이의 조합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0144]

치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 호르몬 유사체 및 항호르몬제, 아로마타제 저해제, LHRH 작용제 및 길항제, 성장 인자의 저해제, 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체, 티로신 키나제 저해제; 항대사산물제; 항종양성 항생제; 백금 유도체; 알킬화제; 유사분열 저해제; 투불린 저해제; PARP 저해제, 토포이소머라제 저해제, 세린/트레오닌 키나제 저해제, 티로신 키나제 저해제, 단백질 단백질 상호작용 저해제, MEK 저해제, ERK 저해제, IGF-1R 저해제, ErbB 수용체 저해제, 라파마이신 유사체, 아미포스틴, 아나그렐리드, 클로드로나트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론 알파, 류코보린, 리툭시맙, 프로카르바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 파미드로네이트 및 포르피며, 2-클로로데스옥시아데노신, 2-플루오로데스옥시-시티딘, 2-메톡시에스트라디올, 2C4,3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972,

A 204197, 아비라테론, 알데스루킨, 알리트레티노인, 알로벡틴-7, 알트레타민, 알보시닙, 아모나피드, 안트라피라졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠온, 아포민, 아라노스, 아르글라빈, 아르족시펜, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479(가니투맙), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244(셀루메티닙), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026(프리마세르팁), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나피드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베박시주맙, BEZ-235, 비리코다르 다이사이트레이트, BCX-1777, BKM-120, 블레오신, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992(아파티닙, 톰토보크), BIBF 1120(바르가테프), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리바닙, 브리오스타틴-1, 보르테조닙, 브로스탈리신, 부설판, BYL-719, CA-4 전구약물, CA-4, 캡셀(CapCell), 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파미드, 카亵시타빈, 카르복시프탈라토플라틴, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세픽심, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀레콕십, 셀모루킨, 세마도린, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌기티드, 시클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜히친, 콤브레타스타틴 A4, COT 저해제, CHS-828, CH-5132799, CLL-테라, CMT-3 크립토피신 52, CTP-37, CTLA-4 단일클론 항체, CP-461, CV-247, 시아노모르폴리노독소루비신, 시타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시루비신, 데옥시코프로마이신, 템시펩타이드, 테스옥시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스라족사넷, 다이에틸스틸베스트론, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라니다졸, DS-7423, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오티드, 에파프록시랄, 에플로르니틴, EGFR 저해제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타미드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 에를로티닙, ET-18-OCH3, 에티닐시티딘, 에티닐로에스트라디올, 엑사테칸, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시술린드, 펜트리드, 피기투무맙, 플록스우리딘, 폴릭산, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, 포르메스탄, 포테무스탄, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 게피니팁, 캡투주맙, 기마테칸, 글루포스파미드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941(픽트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 이뮤노겐, GMK, GPX-100, gp100-펩타이드 백신, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212(트라메티닙), GSK-2118436(다브라페닙), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, 그라니세트론, 헤르셉틴, 헥사메틸멜라민, 히스타민, 호모하링토닌, 히알루론산, 하이드록시우레아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브리투모펩, 이다트렉세이트, 이데네스트론, IDN-5109, IGF-1R 저해제, IMC-1C11, IMC-A12(시수투무펩), 임뮤놀, 인디설람, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터루킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무펩, 이필리무펩, 이프로풀라틴, 이로풀벤, 이소호모할리콘드린-B, 이소풀라본, 이소트레티노인, 이사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바플라틴, 레플루노미드, 레노그라스팀, 루프롤라이드, 루포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸리드, 루테튬텍사피린, 로메트렉솔, 로속산트론, LU 223651, 루르토테칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파미드, 마리마스트트, 메클로로에타민, MEK 저해제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646(달로투주펩), MLN518, 모텍사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 넥사바르, 네오바스타트, 널로티닙, 니메술리드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, 06-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파지, onco VEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁셀, OX44 항체, OSI-027, OSI-906(린시티닙), 4-1BB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무펩, 파투필론, 페그필그라스팀, PCK-3145, 페그필그라스팀, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, PD-1 항체, PEG-파클리탁셀, 알부민-안정화된 파클리탁셀, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜트릭스, 페리포신, 페릴릴알코올, 페르투주펩, PI3K 저해제, PI3K/mTOR 저해제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426(베무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 픽산트론, 페녹소디올 O, PKI166, 플레비트렉세드, 폴리카마이신, 폴리프렌산, 포르피로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스틴, R115777, RAF-265, 라모세트론, 란피르나제, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, 레베카마이신 유사체, 수용체 티로신 키나제(RTK) 저해제, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, 리족신, rhu-MAb, 린파베이트, 리세드로네이트, 리토시펩, 로바투무펩, 로페콕십, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다존, 루비테칸, R-플루르비프로펜, RX-0201, S-9788, 사라루비신, SAHA, 사르그라모스팀, 사트라플라틴, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, 세무스틴, 세오칼시톨, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, 소라페닙, 스피로플라틴, 스쿠알라민, 수베라닐로하이드록산, 수텐트, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타르세바, 타리퀴타르, 타시술람, 탁소테레, 탁소프레신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라미드, 테스밀리

펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테릴룩스, 테라루비신, 티말파신, 타이메타신, 티아조푸린, 티피파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토무넥스, 토레모핀, 트라벡테딘, 트란스MID-107, 트랜스레틴산, 트라스주투맵, 트레멜리무바브, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, 우로시딘, 발루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빙플루닌, 비룰리진, WX-UK1, WX-554, 벡티빅스, 크셀로다, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD 1839, ZSTK-474, 콜레드로네이트, 조수퀴다르 및 이들의 조합으로부터 선택되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0145] 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 풀베스트란트, 메게스트를 아세테이트, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 아미노글루테티미드, 사이프로테론 아세테이트, 피나스테라이드, 부세렐린 아세테이트, 풀루드로코르티손, 풀루옥시메스테론, 메드록시-프로게스테론, 옥트레오타이드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 LHRH 작용제 및 LHRH 길항제로 이루어진 군으로부터 선택되며 이에 한정되지 않는다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 고세렐린 아세테이트, 루프롤라이드 아세테이트, 트립토렐린 파모에이트 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 LHRH 작용제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는, LHRH 길항제가 테가렐릭스, 세트로렐릭스, 아바렐릭스, 오자렐릭스, 데가렐릭스 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 LHRH 길항제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 성장 인자의 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제 중, 성장 인자의 저해제는 혈소판 기원 성장 인자(PDGF)의 저해제, 섬유모세포 성장 인자(FGF)의 저해제, 혈관 내피 성장 인자(VEGF)의 저해제, 상피 성장 인자(EGF)의 저해제, 인슐린-유사 성장 인자(IGF)의 저해제, 인간 상피 성장 인자(HER)의 저해제, 간세포 성장 인자(HGF)의 저해제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 본원에 기술된 것을 포함한다.

[0146] 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 성장 인자의 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 인간 상피 성장 인자(HER)의 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 혈소판 기원 성장 인자(PDGF), 섬유모세포 성장 인자(FGF), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 상피 성장 인자(EGF), 인슐린-유사 성장 인자(IGF), 인간 상피 성장 인자(HER) 및 간세포 성장 인자(HGF)에 대한 저해제들로 이루어진 군으로부터 선택되는 성장 인자의 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 인간 상피 성장 인자(HER)의 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 HER2, HER3, 및 HER4로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 상피 성장 인자(HER)의 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 티로신 키나제 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 아로마타제 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 아나스트로졸, 레트로졸, 리아로졸, 보로졸, 엑세메스탄, 아타메스탄 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아로마타제 저해제를 포함한다.

[0147] 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 항-대사물제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 항-폴리산제를 포함하는 항-대사산물제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 메토트렉세이트, 랄티트렉세드, 피리미딘 유사체 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-폴리산제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 피리미딘 유사체인 항-대사산물제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 켐시타빈 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 피리미딘 유사체를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 푸린 유사체 또는 아데노신 유사체인 항-대사산물제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 머캅토푸린, 티오구아닌, 클라드리빈, 펜토스타틴, 시타라빈, 플루다라빈 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 푸린 유사체 또는 아데노신 유사체를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 항종양성 항생제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 항종양성 항생제는 안트라사이클린, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 블레오마이신, 닉티노마이신, 플리카마이신, 스트렙토조신 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 백금 유도체를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 백금 유도체는 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 알킬화제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 에스트라무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 다카르바진, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 테모졸로마이드,

니트로소우레아 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 알킬화제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 제2 치료제는 니트로소우레아를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 카르무스틴, 로무스틴, 티오텐파 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 니트로소우레아를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 유사분열 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 빙카 알칼로이드 및 탁산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유사분열 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 파클리탁셀, 도세탁셀 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 탁산을 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 빙블라스틴, 빙데신, 비노렐빈, 빙크리스틴 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 빙카 알카로이드를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 토포이소머라제 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 에피포도필로톡신인 토포이소머라제 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 에토포시드 및 에토포포스, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸, 미톡산트론 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 에피포도필로톡신인, 토포이소머라제 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 세린/트레오닌 키나제 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 PDK 1 저해제, B-Raf 저해제, mTOR 저해제, mTORC1 저해제, PI3K 저해제, 이중 mTOR/PI3K 저해제, STK 33 저해제, AKT 저해제, PLK 1 저해제, CDK의 저해제, 아우로라 키나제 저해제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 세린/트레오닌 키나제 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 티로신 키나제 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 PTK2/FAK 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 단백질 단백질 상호작용 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 IAP, Mc1-1, MDM2/MDMX 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질 단백질 상호작용 저해제를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 라파마이신 유사체를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 에베롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 라파마이신 유사체를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 아미포스틴, 아나그렐리드, 클로드로나트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론 알파, 류코보린, 리툭시맙, 프로카르바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 파미드로네이트 및 포르피며 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제2 치료제는 2-클로로데스옥시아데노신, 2-풀루오로데스옥시-시티딘, 2-메톡시에스트라디올, 2C4,3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 아비라테론, 알데스루킨, 알리트레티노인, 알로벡틴-7, 알트레타민, 알보시닙, 아모나피드, 안트라피라졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠온, 아포민, 아라노스, 아르글라빈, 아르족시펜, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479(가니투맙), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244(셀루메티닙), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026(프리마세르닙), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나피드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베박시주맙, BEZ-235, 비리코다르 디아사이트레이트, BCX-1777, BKM-120, 블레오신, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992(아파티닙, 톰토보크), BIBF 1120(바르가테프), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리바닙, 브리오스타틴-1, 보르테조닙, 브로스탈리신, 부설판, BYL-719, CA-4 전구약물, CA-4, 캡셀, 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파미드, 카헥시타빈, 카르복시프탈리토플라틴, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세픽심, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀레콕십, 셀모루킨, 세마도틴, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌기티드, 시클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜히친, 콤브레타스타틴 A4, COT 저해제, CHS-828, CH-5132799, CLL-테라, CMT-3 크립토피신 52, CTP-37, CTLA-4 단일클론 항체, CP-461, CV-247, 시아노모르폴리노도소루비신, 시타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시루비신, 데옥시코포르마이신, 템시펩타이드, 테스옥시에포틸론 B, 엑사메타손, 엑스라족사넷, 다이에틸스틸베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 둘라스타틴 10, 도라나디졸, DS-7423, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오티드, 에파프로시랄, 에플로르니틴, EGFR 저해제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타미드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 에를로토리닙, ET-18-0CH3, 에티닐시티딘, 에티닐로에스트라디올, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시술린드, 웬레티니드, 피기투무맙, 플록스우리딘, 폴릭산, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, 포르메스탄, 포테무스틴, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 계피티닙, 쟈투주맙, 기마테칸, 글루포스파미드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941(픽트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 아뮤노겐, GMK, GPX-100, gp100-펩타이드 백신, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212(트라메티닙), GSK-2118436(다브라페닙), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795,

GW2016, 그라니세트론, 헤르셉틴, 헥사메틸멜라민, 히스타민, 호모하링토닌, 히알루론산, 하이드록시우레아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브루티닙, 이브리투모맵, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IGF-1R 저해제, IMC-1C11, IMC-A12(시숙투무맵), 임뮤놀, 인디슬람, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터루킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무맵, 이프로플라틴, 이로풀벤, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 이사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바플라틴, 레플루노마이드, 레노그라스팀, 루프롤라이드, 루포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸리드, 루테튬 텍사피린, 로메트렉솔, 로속산트론, LU 223651, 루르토데칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파미드, 마리마스타트, 메클로로에타민, MEK 저해제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646(달로투주맵), MLN518, 모텍사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 넥사바르(Nexavar), 네오바스타트, 널로티닙, 니메솔리드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, 06-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파지, onco VEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁셀, OX44 항체, OSI-027, OSI-906(린시티닙), 4-1BB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무맵, 파투필론, 페그필그라스팀, PCK-3145, 페그필그라스팀, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, PD-1 항체, PEG-파클리탁셀, 일부민-안정화된 파클리탁셀, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜트릭스, 페리포신, 페릴릴알코올, 페르투주맵, PI3K 저해제, PI3K/mTOR 저해제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (베무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 픽산트론, 폐녹소디올 0, PKI166, 플레비트렉세드, 플리카마이신, 폴리프렌산, 포르파로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스틴, RI15777, RAF-265, 라모세트론, 란피르나제, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, 레베카마이신 유사체, 수용체 티로신 키나제(RTK) 저해제, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG7440, 리족신, rhu-MAb, 린파베이트, 리세드로네이트, 리툭시맙, 로바투무맵, 로페콕심, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다존, 루비테칸, R-플루르비프로펜, RX-0201, S-9788, 사바루비신, SAHA, 사르그라모스팀, 사트라플라틴, SB408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, 세무스틴, 세오칼시톨, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, 소라페닙, 스피로플라틴, 스쿠알라민, 수베라닐로하이드록산, 수텐트, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타르세바, 타리퀴타르, 타시술람, 탁소테레, 탁소프레신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라미드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄룩스, 테라루비신, 티말파신, 티멕타신, 티아조푸린, 티피파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토무넥스, 토레모핀, 트라베테딘, 트랜스MID-107, 트랜스레틴산, 트라스주투맵, 트레멜리무맵, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD258, tykerb/tyverb, 우로시딘, 빌루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빈플루닌, 비룰리진, WX-UK1, WX-554, 베티빅스, 크셀로다, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, 졸레드로네이트, 조수퀴다르 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0148] 일부 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 스테로이드제를 포함한다. 스테로이드제로는 텍사메타손, 프레드니솔론, 메틸 프레드니솔론, 프레드니손, 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 베타메타손 및 코르티바졸을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 항-구토제를 포함한다. 항-구토제로는, 5-HT3 수용체 작용제 (예, 돌라세트론(dolasetron), 그라니세트론(granisetron), 온단세트론(ondansetron), 트로피세트론(tropisetron), 팔로노세트론(palonosetron) 및 미르타자핀(mirtazapine)), 도파민 작용제 (예, 돔페리돈(domperidone), 올란자핀(olanzapine), 드로페리돌(droperidol), 할로페리돌(haloperidol), 클로르프로마진(chlorpromazine), 프로클로로페라진(prochlorperazine), 알리자프리드(alizapride), 프로클로로페라진(prochlorperazine) 및 메토클로프라미드(metoclopramide)), NK1 수용체 길항제 (예, 어프레피탄(aprepitant) 및 카소피탄(casopitant)), 항-히스타민제 (예, 사이클리진(cyclizine), 다이펜하이드록시아민(diphenhydramine), 다이멘하이드린네이트(dimenhydrinate), 독실라민(doxylamine), 메클리진(meclizine), 프로메타진(promethazine), 하이드록시진(hydroxyzine)), 카나비노이드(cannabinoid) (예, 카나비스(cannabis), 드로나비놀(dronabinol), 나빌론(nabilone) 및 사티벡스(sativex)), 벤조디아제핀(benzodiazepine) (예, 미다졸람(midazolam) 및 로라제팜(lorazepam)), 항-콜린제(anticholinergic) (예, 히오신(hyoscine)), 트리메토벤즈아미드(trimethobenzamide), 진저(ginger), 에메트롤(emetrol), 프로포폴(propofol), 페퍼민트(peppermint), 뮤시몰(muscimol) 및 아지웨인(ajwain)을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0149]

본 발명의 약제학적 조성물은 임의의 적절한 투여 경로를 통해 개체에게 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 개체에게, 경구로, 비경구로, 경피로 또는 경점막으로 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 개체에게 비경구 투약 형태으로 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 개체에게 비경구로 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 개체에게 정맥내(IV), 피하(SC) 및 근육내(IM)로 이루어진 군으로부터 선택되는 비경구 투여 경로를 통해 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 개체에게 직장(PR) 및 경피로부터 선택되는 투여 경로를 통해 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 개체에게 멸균 액체, 혼탁제, 좌제, 정제 및 캡슐제로 이루어진 군으로부터 선택되는 투약 형태으로 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 개체에게 정제, 캐플렛, 캡슐제, 로젠제, 시럽, 액체, 혼탁제 및 엘리셔제로 이루어진 군으로부터 선택되는 경구 투약 형태로 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 정제, 경질 셀 캡슐제, 연질 젤라틴 캡슐제, 비드, 과립제, 응집제, 산제, 젤제, 고체 및 반-고체로 이루어진 군으로부터 선택되는 경구 투약 형태로 개체에게 투여된다.

[0150]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 개체에게 서방형, 방출 제어형, 지연 방출형 및 응답 방출형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투약 형태으로서 투여된다.

[0151]

일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 개체에게 매일 1회로 투여된다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 개체에게 간헐적 투약 용법 (예, 주당 1회 이하)에 따라 투여된다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 개체에게 잦은 투약 용법(예, 주당 1회 보다 잦은 빈도로 투여됨)으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 개체에게 주당 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 개체에게 매 4주당 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 개체에게 매 격주당 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 개체에게 매 3주당 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 개체에게 주당 1회, 매 격주당 1회, 매 3주당 1회, 매 4주당 1회 또는 이의 조합으로 구성된 반복 주기로 투여된다.

[0152]

일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 이러한 치료가 필요한 개체에게, (i) 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제1 치료제를 (ii) 제2 치료제와 조합하여 투여하는 단계, 및 추가적으로 생물 샘플에서 소포체 (ER) 스트레스 반응 유전자의 발현을 분석하는 단계를 포함하며, 제1 치료제와 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 소포체 스트레스 반응 유전자는 C/EBP-상동 단백질 (CHOP), 활성 전사 인자 3 (ATF3) 및 CHOP와 ATF3를 포함하는 군으로부터 선택되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 생물 샘플은 종양, 말초혈 단핵구 세포 또는 피부 생검일 수 있다. 생물 샘플은 약물의 투여 전, 투여 중 또는 투여 후에 입수할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 하나 이상의 ER 스트레스 유전자(들)를 약 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 325%, 350%, 375%, 400%, 425%, 450%, 475%, 500%, 525%, 550%, 575%, 600% 보다 높은 수준으로의 유도를 달성하도록 화합물 (1)의 투여량을 조정하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 ER 스트레스 유전자를 약 50% - 약 100%, 약 100% - 약 150%, 약 150% - 약 200%, 약 200% - 약 250%, 약 250% - 약 300%, 약 300% - 약 350%, 약 350% - 약 400%, 약 400% - 약 450%, 약 450% - 약 500%, 약 500% - 약 550%, 약 550% - 약 600% 또는 600% 이상으로의 유도를 달성하도록 화합물 (1)의 투여량을 조정하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 약 50% - 약 100%, 약 100% - 약 200%, 약 200% - 약 300%, 약 300% - 약 400%, 약 400% - 약 500%, 약 500% - 약 600% 또는 600% 이상으로 ER 스트레스 유전자의 유도를 달성하도록 화합물 (1)의 투여량을 조정하는 단계를 더 포함한다.

[0153]

일 구현예에서, 치료 방법은, 이러한 치료가 필요한 개체에게, (i) 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제1 치료제를 (ii) 제2 치료제와 조합하여 투여하는 단계, 및 추가적으로 생물 샘플에서 프로테아좀 활성의 발현을 분석하는 단계를 포함하며, 제1 치료제와 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 프로테아좀 활성은 키모트립신-유사 활성, 트립신-유사 활성 및/또는 카스파제-유사 활성일 수 있다. 일부 구현예에서, 생물 샘플은 종양, 말초혈 단핵구 세포 또는 피부 생검일 수 있다. 생물 샘플은 약물의 투여 전, 투여 중 또는 투여 후에 입수할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%으로 프로테아좀 활성의 저해를 달성하도록 투여량을 조정하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 이상으로 프로테아좀 활성의 저해를 달성하도록 투여량을 조정하는 단계를 더 포함한다.

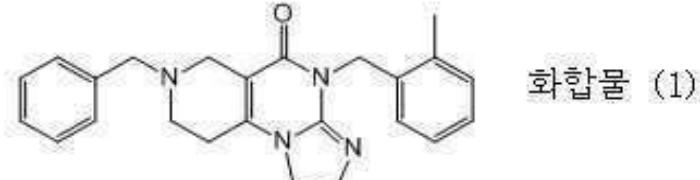
일부 구현예에서, 치료 방법은 약 20% - 약 30%, 약 30% - 약 40%, 약 40% - 약 50%, 약 50% - 약 60%, 약 60% - 약 70%, 약 70% - 약 80%, 약 80% - 약 90% 또는 90% 이상으로 프로테아좀 활성의 저해를 달성하도록 투여량을 조정하는 단계를 더 포함한다.

[0154]

일 측면에서, 본 발명은,

[0155]

(i) 치료가 필요한 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염(예를 들면, 다이-염 또는 트리-염)을 포함하는 제1 치료제를 투여하는 단계:



[0156]

[0157]

(ii) 제1 치료제를 개체에게 투여한 후 소정의 대기 시간이 경과할 때까지; 및/또는 부작용이 해소되거나 또는 해소 중일 때까지 기다리는 단계; 및

[0158]

(iii) 제2 치료제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하며,

[0159]

소정의 대기 시간은 제1 치료제와 제2 치료제의 가능한 조합 독성 효과의 위험성을 증가시키지 않으면서 제1 치료제의 지연된 치료 효과를 달성하도록 선택되는, 화합물 (1)을 포함하는 제1 치료제와 제2 치료제의 조합물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 소거율(clearance rate)을 근거로 결정된다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 신장 기능과 신장 파라미터에 대한 정량적인 평가로 결정된다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 신장 기능을 측정하는 분석에 의해 결정되는데, 이 분석은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 혈청 수준; 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 소거율; 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물의 24-시간 농 배출로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0160]

치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 개체의 신체로부터 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 전신적으로 없어지는데 필요한 시간과 실질적으로 동일하다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 개체의 신체에서 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 대한 신장 클리어런스(renal clearance)에 요구되는 시간과 실질적으로 동일하다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 개체의 신체에서 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 간 클리어런스되는데 요구되는 시간과 실질적으로 동일하다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 개체의 신체에서 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 완전한 소거(total clearance)가 이루어지는데 요구되는 시간과 실질적으로 동일하다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 약 4시간이다. 다른 구현예에서, 대기 시간은 1일이다. 일부 구현예에서, 대기 시간은, 화합물 (1)의 C_{max} 가 지날 때까지이다. 다른 구현예에서, 대기 시간은, 대부분의 부작용이 해결된 이후거나 또는 해결 중일 때이다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 약 2일이다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 약 3일이다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 약 4일이다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 약 5일이다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 약 6일이다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 약 7일이다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 약 1 내지 7일이다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 약 1 내지 5일이다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 약 1 내지 3일이다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 소정의 대기 시간은 약 1 내지 2일이다. 일부 구현예에서, 대기 시간은 3주 이하이다. 앞서 기간은 "치료 기간"으로 고려된다.

[0161]

투여 순서를 바꾸는 경우, 화합물 (1)의 투여 시기는, 일차 투여된 약물의 C_{max} 가 지난 이후일 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (1)의 투여는 일차 투여된 약물 대부분 또는 실질적으로 전체가 신체로부터 제거되었거나 또는 일차 투여된 약물에 대한 독성 효과가 해소되거나 또는 해소 중일 때이다.

[0162]

일부 구현예에서, 치료 방법은 개체에서 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물의 수

준을 약동학적 프로파일링을 이용해 모니터링하는 단계를 더 포함한다. 이러한 일부 구현예에서, 약동학적 프로파일링을 이용해 개체에서 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물의 수준의 수준을 모니터링하는 것은, 약동학적 프로파일을 제작하기에 적합한 시점에 개체로부터 입수한 2 이상의 샘플에서 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물의 농도를 이용해, 개체에 대한 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물의 약동학적 프로파일을 제작하는 것을 포함한다. 약동학적 프로파일링을 이용해 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물의 수준을 모니터링하는 것을 포함하는 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 현장 진단 장치 또는 현장 사용 장치로 또는 실험실에서 정량하기 전에 2 이상의 샘플을 보관하기에 적합한 매트릭스로 샘플링 또는 자가-샘플링함으로써, 현장 진단시 또는 사용시 2 이상의 샘플을 개체로부터 채집한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 각각의 현장 진단 장치 또는 현장 사용 장치는 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 정량화할 수 있다. 개체에서 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물의 수준을 모니터링함을 포함하는, 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 현장 진단시 또는 현장 사용시 분석하거나 또는 실험실에서 분석하기 전에 보관하기 위해 생검 장치에 의해 현장 진단시 또는 사용시 개체로부터 하나 이상의 샘플을 수집한다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 생검은 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 개체에게 투여한 후 3 내지 8시간의 시간 간격을 두고 취해진다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 생검은 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 개체에게 투여한 후 3 내지 24시간의 시간 간격을 두고 취해진다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 생검은 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 개체에게 투여한 후 8 내지 24시간의 시간 간격을 두고 취해진다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 생검은 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 개체에게 투여한 후 2일의 시간 간격을 두고 취해진다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 생검은 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 개체에게 투여한 후 3일의 시간 간격을 두고 취해진다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 생검은 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 개체에게 투여한 후 4일의 시간 간격을 두고 취해진다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 생검은 화합물 (1), 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 개체에게 투여한 후 1 내지 7일의 시간 간격을 두고 취해진다.

[0163] 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 약동학적 프로파일은 치료 중인 개체에 대한 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 투여를 안내하기에 적합한 약동학적 파라미터를 포함한다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제1 치료제의 개체로의 투여 후 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 최고 농도 (" C_{max} ")는 치료 기간 동안 약 1000 ng/dl 내지 1500 ng/dl이다. 일부 구현예에서, C_{max} 는 치료 기간 동안 85 ng/dl 초과 내지 1500 ng/dl 미만이다. 치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 제1 치료제의 개체로의 투여 후 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 최고 농도 (" C_{max} ")는 치료 기간 동안 약 1000 ng/ml 내지 1500 ng/ml 범위이다. 일부 구현예에서, C_{max} 는 치료 기간 동안 85 ng/dl 초과 내지 1500 ng/dl 미만이다.

[0164] 일부 구현예에서, 개체에게 투여 후 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 제1 치료제의 최고 농도 (" C_{max} ")는 약 1000 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1010 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1020 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1030 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1040 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1050 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1060 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1070 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1080 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1090 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1100 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1110 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1120 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1130 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1140 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1150 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1160 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1170 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1180 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1190 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1200 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1210 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1220 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1230 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1240 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1250 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1260 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1270 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1280 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1290 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1300 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1310 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1320 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1330 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1340 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1350 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1360 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1370 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1380 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1390 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1400 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1410 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1420 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1430 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1440 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1450 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1460 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약 1470 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 약

1480 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl, 또는 약 1490 ng/dl 내지 약 1500 ng/dl의 C_{max} 범위이다.

[0165] 일부 구현예들에서, 개체에게 투여한 후 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 제1 치료제의 최고 농도 (" C_{max} ")는 C_{max} 약 1000 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1010 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1020 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1030 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1040 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1050 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1060 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1070 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1080 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1090 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1100 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1110 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1120 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1130 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1140 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1150 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1160 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1170 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1180 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1190 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1200 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1210 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1220 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1230 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1240 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1250 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1260 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1270 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1280 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1290 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1300 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1310 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1320 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1330 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1340 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1350 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1360 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1370 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1380 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1390 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1400 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1410 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1420 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1430 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1440 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1450 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1460 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1470 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1480 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 또는 약 1490 ng/ml - 약 1500 ng/ml이다.

[0166] 일부 구현예들에서, 개체에게 투여한 후 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 제1 치료제의 최고 농도 (" C_{max} ")는 1000 ng/dl, 약 1010 ng/dl, 약 1020 ng/dl, 약 1030 ng/dl, 약 1040 ng/dl, 약 1050 ng/dl, 약 1060 ng/dl, 약 1070 ng/dl, 약 1080 ng/dl, 약 1090 ng/dl, 약 1100 ng/dl, 약 1110 ng/dl, 약 1120 ng/dl, 약 1130 ng/dl, 약 1140 ng/dl, 약 1150 ng/dl, 약 1160 ng/dl, 약 1170 ng/dl, 약 1180 ng/dl, 약 1190 ng/dl, 약 1200 ng/dl, 약 1210 ng/dl, 약 1220 ng/dl, 약 1230 ng/dl, 약 1240 ng/dl, 약 1250 ng/dl, 약 1260 ng/dl, 약 1270 ng/dl, 약 1280 ng/dl, 약 1290 ng/dl, 약 1300 ng/dl, 약 1310 ng/dl, 약 1320 ng/dl, 약 1330 ng/dl, 약 1340 ng/dl, 약 1350 ng/dl, 약 1360 ng/dl, 약 1370 ng/dl, 약 1380 ng/dl, 약 1390 ng/dl, 약 1400 ng/dl, 약 1410 ng/dl, 약 1420 ng/dl, 약 1430 ng/dl, 약 1440 ng/dl, 약 1450 ng/dl, 약 1460 ng/dl, 약 1470 ng/dl, 약 1480 ng/dl 및 약 1490 ng/dl로부터 선택된다.

[0167] 일부 구현예들에서, 개체에게 투여한 후 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 제1 치료제의 최고 농도 (" C_{max} ")는 1000 ng/ml, 약 1010 ng/ml, 약 1020 ng/ml, 약 1030 ng/ml, 약 1040 ng/ml, 약 1050 ng/ml, 약 1060 ng/ml, 약 1070 ng/ml, 약 1080 ng/ml, 약 1090 ng/ml, 약 1100 ng/ml, 약 1110 ng/ml, 약 1120 ng/ml, 약 1130 ng/ml, 약 1140 ng/ml, 약 1150 ng/ml, 약 1160 ng/ml, 약 1170 ng/ml, 약 1180 ng/ml, 약 1190 ng/ml, 약 1200 ng/ml, 약 1210 ng/ml, 약 1220 ng/ml, 약 1230 ng/ml, 약 1240 ng/ml, 약 1250 ng/ml, 약 1260 ng/ml, 약 1270 ng/ml, 약 1280 ng/ml, 약 1290 ng/ml, 약 1300 ng/ml, 약 1310 ng/ml, 약 1320 ng/ml, 약 1330 ng/ml, 약 1340 ng/ml, 약 1350 ng/ml, 약 1360 ng/ml, 약 1370 ng/ml, 약 1380 ng/ml, 약 1390 ng/ml, 약 1400 ng/ml, 약 1410 ng/ml, 약 1420 ng/ml, 약 1430 ng/ml, 약 1440 ng/ml, 약 1450 ng/ml, 약 1460 ng/ml, 약 1470 ng/ml, 약 1480 ng/ml 및 약 1490 ng/ml로부터 선택된다.

[0168] 일부 구현예들에서, 개체에게 투여한 후 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 제1 치료제의 최고 농도 (" C_{max} ")는 약 85 ng/dl, 약 95 ng/dl, 약 105 ng/dl, 약 115 ng/dl, 약 125 ng/dl, 약 135 ng/dl, 약 145 ng/dl, 약 155 ng/dl, 약 165 ng/dl, 약 175 ng/dl, 약 185 ng/dl, 약 195 ng/dl, 약 205 ng/dl, 약 215 ng/dl, 약 225 ng/dl, 약 235 ng/dl, 약 245 ng/dl, 약 255 ng/dl, 약 265 ng/dl, 약 275 ng/dl, 약 285 ng/dl, 약 295 ng/dl, 약 305 ng/dl, 약 315 ng/dl, 약 325 ng/dl, 약 335 ng/dl, 약 345 ng/dl, 약 355 ng/dl, 약 365 ng/dl, 약 375 ng/dl, 약 385 ng/dl, 약 395 ng/dl, 약 405 ng/dl, 약 415 ng/dl, 약 425 ng/dl, 약 435 ng/dl, 약 445 ng/dl, 약 455 ng/dl, 약 465 ng/dl, 약 475 ng/dl, 약 485 ng/dl, 약 495 ng/dl, 약 505 ng/dl, 약 515 ng/dl, 약 525 ng/dl, 약 535 ng/dl, 약 545 ng/dl, 약 555 ng/dl, 약 565 ng/dl, 약 575 ng/dl, 약 585 ng/dl, 약 595 ng/dl, 약 605 ng/dl, 약 615 ng/dl, 약 625 ng/dl, 약 635 ng/dl, 약 645 ng/dl, 약 655 ng/dl, 약 665 ng/dl, 약 675 ng/dl, 약 685 ng/dl, 약 695 ng/dl, 약 705 ng/dl, 약 715 ng/dl, 약 725 ng/dl, 약 735 ng/dl, 약 745 ng/dl, 약 755 ng/dl, 약 765 ng/dl, 약 775 ng/dl, 약 785 ng/dl, 약 795 ng/dl, 약 805 ng/dl, 약 815 ng/dl, 약 825 ng/dl, 약 835 ng/dl, 약 845 ng/dl, 약 855

ng/dl, 약 865 ng/dl, 약 875 ng/dl, 약 885 ng/dl, 약 895 ng/dl, 약 905 ng/dl, 약 915 ng/dl, 약 925 ng/dl, 약 935 ng/dl, 약 945 ng/dl, 약 955 ng/dl, 약 965 ng/dl, 약 975 ng/dl, 약 985 ng/dl, 약 995 ng/dl, 약 1005 ng/dl, 약 1015 ng/dl, 약 1025 ng/dl, 약 1035 ng/dl, 약 1045 ng/dl, 약 1055 ng/dl, 약 1065 ng/dl, 약 1075 ng/dl, 약 1085 ng/dl, 약 1095 ng/dl, 약 1105 ng/dl, 약 1115 ng/dl, 약 1125 ng/dl, 약 1135 ng/dl, 약 1145 ng/dl, 약 1155 ng/dl, 약 1165 ng/dl, 약 1175 ng/dl, 약 1185 ng/dl, 약 1195 ng/dl, 약 1205 ng/dl, 약 1215 ng/dl, 약 1225 ng/dl, 약 1235 ng/dl, 약 1245 ng/dl, 약 1255 ng/dl, 약 1265 ng/dl, 약 1275 ng/dl, 약 1285 ng/dl, 약 1295 ng/dl, 약 1305 ng/dl, 약 1315 ng/dl, 약 1325 ng/dl, 약 1335 ng/dl, 약 1345 ng/dl, 약 1355 ng/dl, 약 1365 ng/dl, 약 1375 ng/dl, 약 1385 ng/dl, 약 1395 ng/dl, 약 1405 ng/dl, 약 1415 ng/dl, 약 1425 ng/dl, 약 1435 ng/dl, 약 1445 ng/dl, 약 1455 ng/dl, 약 1465 ng/dl, 약 1475 ng/dl, 약 1485 ng/dl, 약 1495 ng/dl 및 약 1500 ng/dl로부터 선택된다.

[0169]

일부 구현예들에서, 개체에게 투여한 후 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 제1 치료제의 최고 농도("Cmax")는 약 85 ng/ml, 약 95 ng/ml, 약 105 ng/ml, 약 115 ng/ml, 약 125 ng/ml, 약 135 ng/ml, 약 145 ng/ml, 약 155 ng/ml, 약 165 ng/ml, 약 175 ng/ml, 약 185 ng/ml, 약 195 ng/ml, 약 205 ng/ml, 약 215 ng/ml, 약 225 ng/ml, 약 235 ng/ml, 약 245 ng/ml, 약 255 ng/ml, 약 265 ng/ml, 약 275 ng/ml, 약 285 ng/ml, 약 295 ng/ml, 약 305 ng/ml, 약 315 ng/ml, 약 325 ng/ml, 약 335 ng/ml, 약 345 ng/ml, 약 355 ng/ml, 약 365 ng/ml, 약 375 ng/ml, 약 385 ng/ml, 약 395 ng/ml, 약 405 ng/ml, 약 415 ng/ml, 약 425 ng/ml, 약 435 ng/ml, 약 445 ng/ml, 약 455 ng/ml, 약 465 ng/ml, 약 475 ng/ml, 약 485 ng/ml, 약 495 ng/ml, 약 505 ng/ml, 약 515 ng/ml, 약 525 ng/ml, 약 535 ng/ml, 약 545 ng/ml, 약 555 ng/ml, 약 565 ng/ml, 약 575 ng/ml, 약 585 ng/ml, 약 595 ng/ml, 약 605 ng/ml, 약 615 ng/ml, 약 625 ng/ml, 약 635 ng/ml, 약 645 ng/ml, 약 655 ng/ml, 약 665 ng/ml, 약 675 ng/ml, 약 685 ng/ml, 약 695 ng/ml, 약 705 ng/ml, 약 715 ng/ml, 약 725 ng/ml, 약 735 ng/ml, 약 745 ng/ml, 약 755 ng/ml, 약 765 ng/ml, 약 775 ng/ml, 약 785 ng/ml, 약 795 ng/ml, 약 805 ng/ml, 약 815 ng/ml, 약 825 ng/ml, 약 835 ng/ml, 약 845 ng/ml, 약 855 ng/ml, 약 865 ng/ml, 약 875 ng/ml, 약 885 ng/ml, 약 895 ng/ml, 약 905 ng/ml, 약 915 ng/ml, 약 925 ng/ml, 약 935 ng/ml, 약 945 ng/ml, 약 955 ng/ml, 약 965 ng/ml, 약 975 ng/ml, 약 985 ng/ml, 약 995 ng/ml, 약 1005 ng/ml, 약 1015 ng/ml, 약 1025 ng/ml, 약 1035 ng/ml, 약 1045 ng/ml, 약 1055 ng/ml, 약 1065 ng/ml, 약 1075 ng/ml, 약 1085 ng/ml, 약 1095 ng/ml, 약 1105 ng/ml, 약 1115 ng/ml, 약 1125 ng/ml, 약 1135 ng/ml, 약 1145 ng/ml, 약 1155 ng/ml, 약 1165 ng/ml, 약 1175 ng/ml, 약 1185 ng/ml, 약 1195 ng/ml, 약 1205 ng/ml, 약 1215 ng/ml, 약 1225 ng/ml, 약 1235 ng/ml, 약 1245 ng/ml, 약 1255 ng/ml, 약 1265 ng/ml, 약 1275 ng/ml, 약 1285 ng/ml, 약 1295 ng/ml, 약 1305 ng/ml, 약 1315 ng/ml, 약 1325 ng/ml, 약 1335 ng/ml, 약 1345 ng/ml, 약 1355 ng/ml, 약 1365 ng/ml, 약 1375 ng/ml, 약 1385 ng/ml, 약 1395 ng/ml, 약 1405 ng/ml, 약 1415 ng/ml, 약 1425 ng/ml, 약 1435 ng/ml, 약 1445 ng/ml, 약 1455 ng/ml, 약 1465 ng/ml, 약 1475 ng/ml, 약 1485 ng/ml, 약 1495 ng/ml 및 약 1500 ng/ml로부터 선택된다.

[0170]

치료 방법에 대한 일부 구현예에서, 개체에게 투여한 후 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 제1 치료제의 최고 농도("Cmax")는 약 85 ng/dl 내지 1500 ng/dl의 범위이다. 일부 구현예들에서, 개체에게 투여한 후 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 제1 치료제의 최고 농도("Cmax")는 약 85 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 95 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 105 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 115 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 125 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 135 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 145 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 155 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 165 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 175 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 185 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 195 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 205 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 215 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 225 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 235 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 245 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 255 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 265 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 275 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 285 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 295 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 305 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 315 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 325 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 335 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 345 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 355 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 365 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 375 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 385 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 395 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 405 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 415 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 425 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 435 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 445 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 455 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 465 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 475 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 485 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 495 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 505 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 515 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 525 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 535 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 545 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 555 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 565 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 575 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 585 ng/dl - 약 1500 ng/dl, 약 595 ng/dl -

ng/ml, 약 735 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 745 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 755 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 765 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 775 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 785 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 795 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 805 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 815 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 825 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 835 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 845 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 855 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 865 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 875 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 885 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 895 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 905 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 915 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 925 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 935 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 945 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 955 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 965 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 975 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 985 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 995 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1005 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1015 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1025 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1035 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1045 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1055 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1065 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1075 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1085 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1095 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1105 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1115 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1125 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1135 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1145 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1155 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1165 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1175 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1185 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1195 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1205 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1215 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1225 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1235 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1245 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1255 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1265 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1275 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1285 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1295 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1305 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1315 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1325 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1335 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1345 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1355 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1365 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1375 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1385 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1395 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1405 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1415 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1425 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1435 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1445 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1455 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1465 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1475 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1485 ng/ml - 약 1500 ng/ml, 약 1495 ng/ml - 약 1500 ng/ml 및 약 1500 ng/ml - 약 1500 ng/ml로부터 선택된다.

[0172] 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 약물을 투여한 후 시간 대비 약물을 투여한 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 약물 농도 그래프의 곡선 하 면적 ("AUC")으로 측정되는, 시간에 따른 전체 약물 노출 수준은 약 150 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml의 범위이다. 일부 구현예들에서, AUC는 8000 ng hr/ml 미만이며, 150 ng hr/ml 이상이다.

[0173] 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 약물 투여 후 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 약물의 농도 그래프에서 곡선 하 면적 ("AUC")으로 측정되는, 시간 경과에 따른 전체 약물 노출 수준은 AUC 약 100 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 200 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 400 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 600 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 800 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 1000 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 1200 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 1400 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 1600 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 1800 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 2000 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 2200 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 2400 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 2600 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 2800 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 3000 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 3200 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 3400 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 3600 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 3800 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 4000 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 4200 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 4400 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 4600 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 4800 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 5000 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 5200 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 5400 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 5600 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 5800 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 6000 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 6200 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 6400 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 6600 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 6800 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 7000 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 7200 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 7400 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 7600 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 또는 약 7800 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml이다.

[0174] 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 약물 투여 후 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 약물의 농도 그래프에서 곡선 하 면적 ("AUC")으로 측정되는, 시간 경과에 따른 전체 약물 노출 수준은 AUC 약 100 ng hr/ml - 약 8000 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 7800 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 7600 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 7400 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 7200 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 7000 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 6800 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 6600 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 6400 ng hr/ml, 약 150 ng

hr/ml - 약 6200 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 6000 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 5800 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 5600 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 5400 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 5200 ng hr/ml, 약 1500 ng hr/ml - 약 5000 ng hr/ml, 약 1500 ng hr/ml - 약 4800 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 4600 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 4400 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 4200 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 4000 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 3800 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 3600 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 3400 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 3200 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 3000 ng hr/ml, 약 1500 ng hr/ml - 약 2800 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 2600 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 2400 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 2200 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 2000 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 1800 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 1600 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 1400 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 1200 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 1000 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 800 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 600 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 400 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml - 약 200 ng hr/ml, 또는 약 100 ng hr/ml - 약 200 ng hr/ml이다.

[0175]

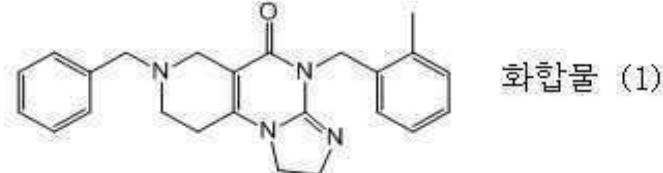
본 방법에 대한 일부 구현예에서, 약물 투여 후 개체의 혈중 (전혈, 혈장 또는 혈청) 약물의 농도 그래프에서 곡선 하 면적 ("AUC")으로 측정되는, 시간 경과에 따른 전체 약물 노출 수준은 약 100 ng hr/ml, 약 150 ng hr/ml, 약 200 ng hr/ml, 약 400 ng hr/ml, 약 600 ng hr/ml, 약 800 ng hr/ml, 약 1000 ng hr/ml, 약 1200 ng hr/ml, 약 1400 ng hr/ml, 약 1600 ng hr/ml, 약 1800 ng hr/ml, 약 2000 ng hr/ml, 약 2200 ng hr/ml, 약 2400 ng hr/ml, 약 2600 ng hr/ml, 약 2800, 약 3000 ng hr/ml, 약 3200 ng hr/ml, 약 3400 ng hr/ml, 약 3600 ng hr/ml, 약 3800 ng hr/ml, 약 4000 ng hr/ml, 약 4200 ng hr/ml, 약 4400 ng hr/ml, 약 46000 ng hr/ml, 약 4800 ng hr/ml, 약 5000 ng hr/ml, 약 5200 ng hr/ml, 약 5400 ng hr/ml, 약 5600 ng hr/ml, 약 5800 ng hr/ml, 약 6000 ng hr/ml, 약 6200 ng hr/ml, 약 6400 ng hr/ml, 약 6600 ng hr/ml, 약 6800 ng hr/ml, 약 7000 ng hr/ml, 약 7200 ng hr/ml, 약 7400 ng hr/ml, 약 7600 ng hr/ml, 약 7800 ng hr/ml 및 약 8000 ng hr/ml로부터 선택된다.

[0176]

다른 측면에서, 본 발명은

[0177]

(i) 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 제1 치료제를 투여하는 단계;



[0178]

(ii) 약동학적 프로파일링을 사용하여 개체에서 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물의 수준을 모니터링하는 단계; 및

[0179]

(iii) 개체에 제1 치료제의 일정 수준 하에 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함하는, 제1 치료제 및 제2 치료제의 조합을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 질병 상태를 치료하기 위한 치료 방법, 또는 조성물의 용도를 제공한다. 방법에 대한 일부 구현예에서, 모니터링 단계는 약동학적 프로파일링을 구축하는데 적합한 시점에 개체로부터 입수한 2 이상의 샘플에서 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물의 농도를 이용해, 개체에 대한 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물의 약동학적 프로파일을 구축하는 것을 포함한다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 2 이상의 샘플은, 현장 진단 장치나 현장 사용 장치로, 또는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 실험실에서 정량하기 전에 2 이상의 샘플을 저장하는데 적합한 매트릭스에, 샘플링하거나 또는 자가-샘플링함으로써, 현장 진단 시 또는 사용시 수집된다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 각 현장 진단 장치 또는 현장 사용 장치는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 정량할 수 있다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 약동학적 프로파일은 개체에 대한 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 투약을 가이드하는데 적합한 약동학적 파라미터를 포함한다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 2 이상의 샘플은 2 내지 12개의 샘플을 포함한다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 2 이상의 샘플은 8시간 이하, 24시간 이하, 48시간 이하, 또는 72 시간 이하의 기간에 걸쳐 수집된다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 약동학적 파라미터는 AUC, AUC_{inf}, T_{max}, C_{max}, 역치 전까지의 시간(time above threshold), 항정 상태 농도 (steady state concentration), 흡수율, 소거율, 분포율, 말단 T-1/2 또는 생리학적 모델-기반의 구획 PK 분석 등의 구획성 약

동학적(PK) 분석 또는 비-구획적 PK 분석으로 추론되는 파라미터로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터를 포함한다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 치료 방법은 개체의 약동학적 프로파일 등의 보고서를 작성하는 것을 추가로 포함한다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 보고서는 개체의 약동학적 프로파일을 근거로 투여량에 대한 권고치를 포함한다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용량 감소는 하나 이상의 약동학적 파라미터를 근거로 독성 위험성의 감소를 의미한다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용량 감소는 역치(여기서 역치는, 그 이상의 농도에서는 독성이 발생하는 약물의 농도임)되기 전까지의 시간 또는 AUC, AUCinf, 평균 잔류 시간 (MRT), 약동학적 프로파일을 정의하는 엑스포텐셜(exponentials defining the pharmacokinetic profile), 항정 상태에서의 분포 용적(V_{ss} , volume of distribution at steady state), 말기 분포 용적(V_z , volume of distribution during the terminal phase) 또는 약동학적 프로파일을 적절하게 기술하기 위한 약동학적 변수 그룹의 조합 중 하나 이상을 근거로 하여, 나타낸다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 투여량 적정은 하나 이상의 약동학적 파라미터를 근거로 효능을 높이기 위한 것이다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용량 증가는 AUC, AUCinf, MRT, 약동학적 프로파일링을 정의하는 엑스포텐셜, 항정 상태에서의 분포 용적(V_{ss}), 말기 분포 용적 (V_z) 또는 약동학적 프로파일을 적절히 기술하기 위한 약동학적 변수 그룹의 조합 중 하나 이상을 기반으로 표시된다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 투여량은 바람직한 표적 값에서 5% 내지 25% 이내로 조절된다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 2 이상의 샘플 각각은 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 대사산물을 측정하기 위해 현장 진단 장치 또는 현장 사용 장치에 적용되며, 현장 진단 장치 또는 현장 사용 장치는 구조물과 조성물을 구비한 측류 스트립(lateral flow strip)을 포함하는데, 측류 스트립에 2 이상의 샘플 중 하나 이상이 적용되면 샘플내 약물의 일부가 측류 스트립의 성분과 결합하게 됨으로써, 적용된 샘플내 약물의 농도에 비례하여 검출가능한 신호가 발생된다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 2 이상의 샘플은 실험실에서 정량하기 전에 2 이상의 샘플을 보관하기에 적합한 매트릭스로 적용된다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 2 이상의 샘플은 건조된 혈액 스팟으로서 보관된다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 약물 농도는 ELISA, LC MS MS, LC UV 또는 LCMS로 측정한다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 약동학적 파라미터는 항정 상태 농도, 흡수, 및 말기 $T_{1/2}$ 중 하나 이상을 포함한다. 본 방법에 대한 일부 구현예에서, 2 이상의 샘플은 전혈이다.

[0181] V. TNF-관련된 세포자살-유도 리간드("TRAIL")

TRAIL 단백질은 개체로부터 수득된 테스트 샘플에서 분석하여, 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 의해 유도되는 TRAIL 발현을 검출할 수 있다. 면역분석 방법을 이용해 샘플에서 TRAIL을 분석할 수 있으며, 그 예로는, 비제한적으로 효소-결합된 면역흡착 검정(ELIFA), 효소-결합된 면역여과 검정(ELISA), 유세포 분석, 면역불륨, 면역침강, 면역조직화학, 면역세포화학, 발광 면역분석(LIA), 형광 면역분석(FIA) 및 방사성 면역분석을 포함한다. 분석 방법을 이용해, 정성적 및/또는 정량적 결과를 수득할 수 있다. 시료에 대한 정성적 및 정량적 분석 둘다에 적합한 검정 방법의 세부 사항은, 예를 들어, E. Harlow and D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling and S. Dibbel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, *Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench*, BIOS Scientific Publishers, 2000; B. K. C. Lo, *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, *Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 2003; F. M. Ausubel et al., Eds., *Short Protocols in Molecular Biology*, *Current Protocols*, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications*, Wiley, 2006; Ormerod, M. G., *Flow Cytometry: a practical approach*, Oxford University Press, 2000; Givan, A. L., *Flow Cytometry: first principles*, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation*, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J. R., *The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press, 2000; Wild, D., *The Immunoassay Handbook*, 3rd Edition, Elsevier Science, 2005. and J. Sambrook and D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd Ed., 2001 등의 일반적인 참조문헌에 기술되어 있다.

[0183] 본 발명의 약제학적 조성물의 효과를 검출하기 위한 목적으로 샘플에서 TRAIL를 평가 및 분석하기 위한 프로토콜의 예는 Wafik S. El-deiry 등의 미국 특허 출원번호 2012/0276088호에 기술되어 있으며, 이 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0184] 본 발명의 일부 구현예에서, TRAIL 분석을 이용해 개체를 모니터링한다. 따라서, 예를 들면, 본 발명의 약제학적 조성물로 치료하기 전과, 치료하는 중에, 및/또는 치료 효능을 평가하기 위해 치료한 이후에, 개체로부터 테스트 샘플을 수득한다. 추가적인 예에서, 테스트 샘플은 질병의 과정 또는 진행을 평가하거나 또는 치유를 평가하기 위해, 다양한 시기에 개체로부터 수득한다. 일 구현예에서, 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 투여가 사망자를 수적으로 증가시키거나 또는 유형을 높이는지를 알아보기 위해 사망자는 순환성 종양 세포로부터 분석할 수도 있다.

[0185] 본원에 기술된 방법 및 조성물을 사용하여 치료되는 암은, 비체한적인 예로, 예비-신생물성 과다증식, 암 인-시추, 신생물 및 전이 등의, 비정상적인 세포 증식이 특징적이다. 본 발명의 방법 및 조성물은 예방 뿐만 아니라 암의 신호 및/또는 증상의 완화를 위해 사용될 수 있다. 개체에서 암의 치료를 언급하는데 사용되는 용어 "치료하는" 및 "치료"는 암의 진행을 자연시키고/시키거나 암의 신호 또는 증상을 감소시키거나 완화시키는 것과 같은, 개체에서 암을 예방하거나, 억제하거나 완화시키는 것을 포함한다. 본 발명의 방법 및 조성물을 사용하여 치료되는 암의 예로는 유방 암, CNS 암, 결장 암, 난소 암, 전립선 암, 백혈병, 폐암 및 림프종이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

VI. 다중모드형 치료 방법

[0187] 일 측면에서, 본 발명은, 치료가 요구되는 개체에 대한 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 투여가 다른 치료학적 양식 (other therapeutic modality)에 의해 보충되는, 다중모드형 치료 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명의 다중모드형 치료 방법은 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을, 방사선 치료와 조합하여, 또는 방사선이 효과가 없는 것으로 판단된 이후에 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 다중모드형 치료 방법은, 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 방사선 치료와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물과 방사선 치료는 동시에 또는 어떠한 순서로도 순차적으로 투여된다. 일 구현예에서, 다중모드형 치료 방법은 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 방사선 치료와 순차적인 방식으로 조합 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 다중모드형 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 방사선 치료와 동시에 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 다중모드형 치료 방법은 암을 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 다중모드형 치료 방법은 치료가 필요한 암 환자에게 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계 및 암 세포를 방사선으로 조사(irradiating)하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 다중모드형 치료 방법은 암 개체에게 처방된 선량체적표(dose volume histogram: DVH)를 전달하기 위한 공초점 방사선치료법(CRT)의 기술을 사용한다. 일 구현예에서, 다중모드형 치료 방법은 암 세포에 방사선을 전달하기 위해 강도 조절형 방사선 치료(IMRT) 기법을 사용한다. 일 구현예에서, 다중모드형 치료 방법은 치료 동안 (예를 들면, 방사선의 선량은 환자의 호흡에 따라 이동하는 흉과 종양에 투여하여야하는 경우) 개체에서 종양의 모션을 운동을 보상하는 기법을 사용한다. 일 구현예에서, 다중모드형 치료 방법은 4차원 컴퓨터 단층촬영(4D CT) 주사 기법을 이용해, 호흡 사이클에 따른 종양 모션을 보상하기 위해 전달되는 방사선 장(radiation field)을 적절한다.

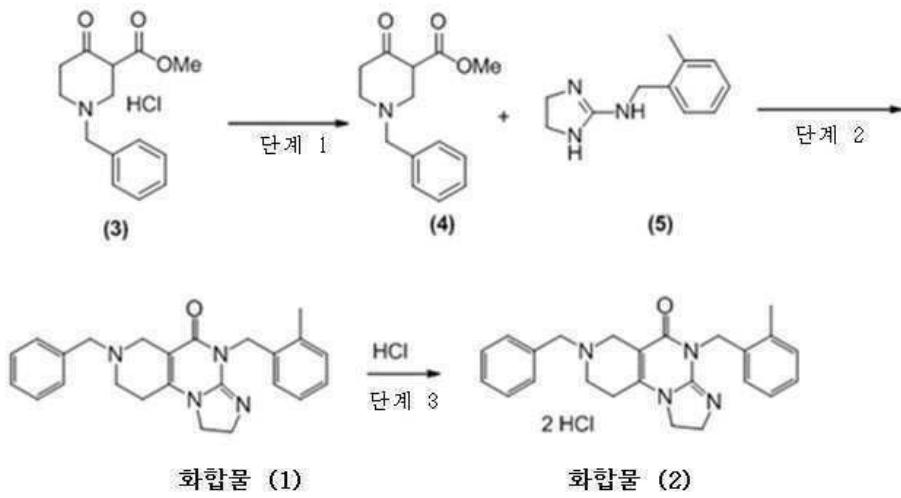
[0188] 분할된, IMRT(강도 조절형 방사선 치료), 감마 나이프(gamma knife), 양성자 치료법 및 근접치료로 제공되는 감마 방사선을 포함하여, 모든 적절한 유형의 방사선이 본 발명의 다중모드형 치료 방법과 함께 사용될 수 있다. 방사선 치료 및 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 사용하여, 교모세포종과 같은 뇌 종양 또는 폐 암으로부터 뇌로 전이된 질병을 치료할 수 있다. 본 발명의 다중모드형 치료 방법을 사용하여, 폐 암, 퀘장암, 직장암, 유방암, 육종, 전립선암, 부인과 악성종양 및 림프종을 치료할 수 있다. 감마 나이프는, 흔히 뇌 전이를 치료하는데 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 다중모드형 치료 방법은 뇌 종양, 전립선 암 및, 근처 정상 조직에 대한 독성의 최소화가 매우 중요한 경우 중요 장기에 인접한 모든 종양 등의, 암을 치료하기 위한 양성자 치료법의 사용을 포함한다.

[0189] 일 구현예에서, 본 발명의 다중모드형 치료 방법은 치료 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로부터 초래되는 어떠한 독성 부가 없이도 최소 잔류 질병을 제거한다. 일 구현예에서, 본 발명의 다중모드형 치료 방법은 치료 중인 개체에서 예후를 개선시키고/시키거나 질병 상태 또는 증상과 관련된 유해한 부작용을 감소시킨다.

VII. 화합물 (1)의 염 및 관련 유사체의 합성

[0191]

상기 화합물 (1)로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1에 예시된 합성 공정에 의해 제조할 수 있다.



[0192]

[0193]

반응식 1

[0194]

일 구현예에서, 화합물 (1)의 다이클로라이드 염을 제조하는 방법은 시판되는, N-벤질-3-카보메톡시-4-페리돈 하이드로클로라이드로도 알려진 중간 화합물(3)로 개시한다. 일 구현예에서, 합성 공정은 중간 화합물(3)을 염기로 중화시켜(단계 1) 화합물(4), 유리 염기를 생산하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 합성 공정은 중간 화합물(3)을 무기 염기로 중화시켜 화합물(4)을 생산하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 합성 공정은 중간 화합물(3)을 유기 염기로 중화시켜 화합물(4)을 생산하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 중간 화합물(3)을 알코올 존재 하에 중화시킨다. 이에 대한 일 구현예에서, 화합물(3)을 n-부탄올의 존재 하에 중화시킨다. 일 구현예에서, 중간 화합물(3)은 한 이상의 유기 용매의 존재 하에 중화시킨다. 이에 대한 일 구현예에서, 중간 화합물(3)은 n-부탄올 및/또는 에틸 아세테이트의 존재 하에 중화시킨다. 일 구현예에서, 중간 화합물(3)은 염기와 하나 이상의 유기 용매의 존재 하에 중화시킨다. 이에 대한 일 구현예에서, 중간 화합물(3)은 NaHCO₃ 및 n-부탄올의 존재 하에 중화시킨다. 일 구현예에서, 중간 화합물(3)은 n-부탄올 및 트리에틸 아민(Et₃N)의 존재 하에 중화시킨다.

[0195]

일 구현예에서, 합성 공정은 화합물(4)를 화합물(5)과 반응시켜(단계 2) 중간 화합물(1)을 생산하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 2의 반응에서는 화합물(4)를 화합물(5)과 함께 가열한다. 일 구현예에서, 단계 2에서 반응은 화합물(4)과 화합물(5)을 용매의 존재 하에 환류 가열하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 2의 반응은 딘-스탁 트랩(Dean-stark trap)을 사용하여 반응 중에 생성되는 물 및/또는 메탄올(MeOH)을 제거하는 것을 포함한다.

[0196]

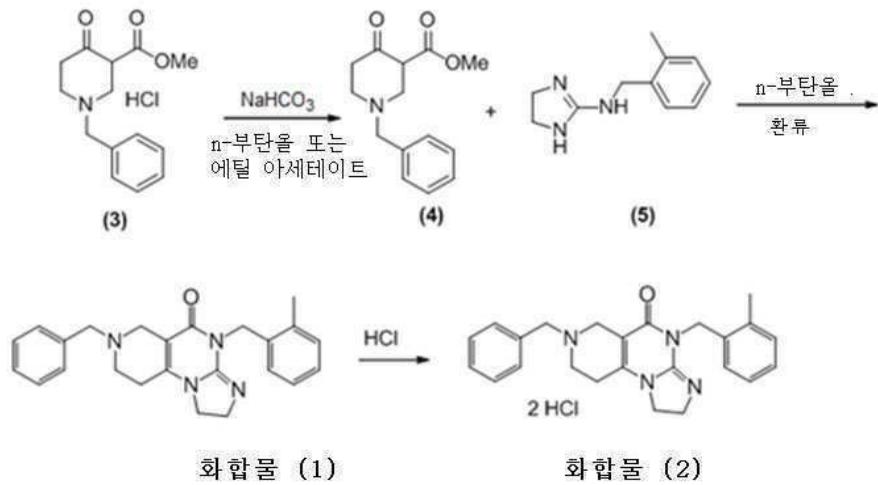
일 구현예에서, 합성 공정은 화합물(1)의 다이하이드로클로라이드를 생성하는 단계(단계 3)를 포함한다. 일 구현예에서, 단계 3의 반응은 화합물(1)에 HCl/디다이옥산으로 처리하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 3의 반응은 화합물(3)을 4N HCl/다이옥산으로 처리하는 것을 포함한다.

[0197]

일 구현예에서, 합성 공정은 선택적으로 화합물 (1)의 다이-염의 재결정화를 포함한다.

[0198]

바람직한 일 구현예에서, 화합물 (1)의 다이-하이드로클로라이드 염을 제조하는 합성 방법은 하기 반응식 2로 예시된다.



[0199]

[0200]

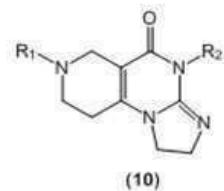
반응식 2

[0201] VIII. 화합물 (1) 및 관련 화합물에 대한 유도체, 유사체 및 염

일 측면에서, 본 발명은 화합물 (1)의 유사체 및 관련 염과 이의 제조 방법을 제공한다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 방법 및 약학 조성물과 관련된 원칙 및 개념을 비롯하여, 전술한 동일한 일반 원칙과 개념을 화합물 (1) 및 이의 염과 조합하여, 화합물 (1) 및 이의 염에 대한 유도체, 유사체 및 염에 동일하게 적용됨을 이해할 것이다.

[0203]

일 구현예에서, 화합물 (1)과 관련된 화합물은 화합물 (10)의 구조를 가지며:

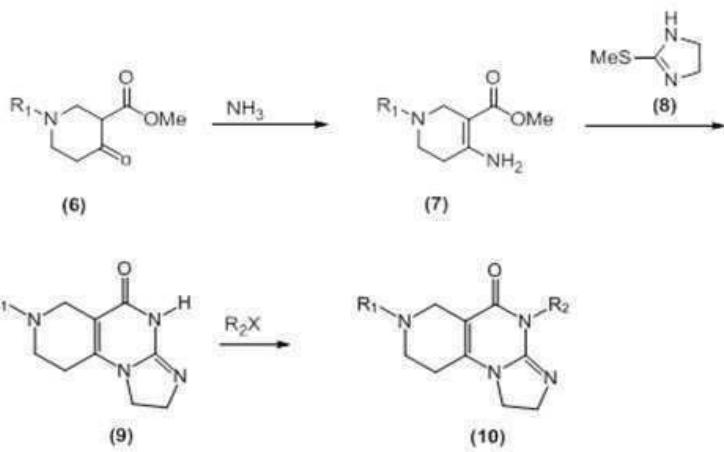


[0204]

식에서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카르복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 아랄콕시, 아랄킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실 및 헤테로사이클 라디칼이다. 다른 구현예에서, 화합물 (1)과 관련된 화합물은, R₁ 및 R₂가 독립적으로 H, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, C₁₋₄벤질-피페라진 및 C₁₋₄알킬티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되며 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤 및 C₁₋₄벤질-피페라진이 선택적으로 C₁₋₄알킬, 하이드록시 또는 할로로 치환되는, 화합물 (10)의 구조를 가진다. 또 다른 구현예에서, 화합물 (1)과 관련된 화합물은, R₁ 및 R₂가 독립적으로 H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-C1)-Ph), CH₂-(2-티에닐), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-벤질-피페라진), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh 및 (CH₂)₃CO-4F-Ph로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 (10)의 구조를 가진다. 일부 구현예들에서, R₁이 CH₂Ph인 경우, R₂는 CH₂-((2-CH₃)-Ph)가 아니다.

[0206]

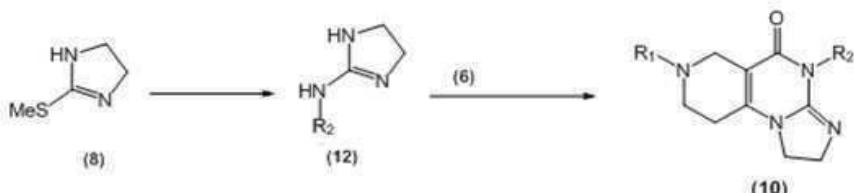
반응식 3과 4에 예시된 바와 같이, 화합물 (10)은 메틸 1-R₁-4-옥소-3-피페리딘카르복실레이트 (6)를 출발 물질로 이용하여 합성하거나, 또는 화합물 (12)를 화합물 (6)과 반응시켜 합성할 수 있다.



[0207]

[0208] 반응식 3

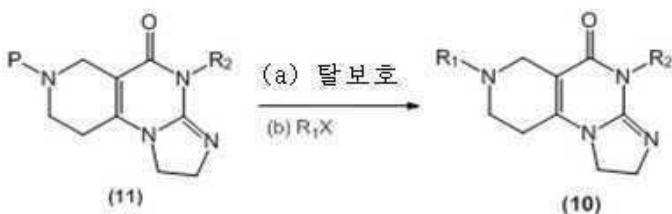
[0209] 반응식 3은 화합물 (6)을 출발 물질로 사용하여 화합물 (10)을 합성하는 과정을 예시한다. 일 구현예에서, 반응식 3에 예시된 바와 같이, 화합물 (6)은 암모니아와 반응시켜 4-아미노-3-피리딘카르복시산 에스테르 메틸 에스테르 (7) (또는 메틸 4-아미노-1-R₁-1,2,5,6-테트라하이드로-3-피리딘카르복실레이트)로 변환하였다. 일 구현예에서, 화합물 (7) (또는 4-아미노-3-피리딘카르복시산 에스테르 메틸 에스테르 (7))에 2-(메틸설플파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸 (8)을 처리하여, 화합물 9를 제조하고, R₂X (R₂는 전술한 바와 같이 정의되며, X는 할로겐 또는 등가의 이탈기임)로 알킬화하여, 다양한 R₂ 치환기를 가진 화합물 (10)을 제조한다.



[0210]

[0211] 반응식 4

[0212] 반응식 4는 화합물 (6)과 화합물 (12)을 출발 물질로하여 화합물 (10)을 합성하는 과정을 예시한다. 일 구현예에서, 반응식 4에 예시된 바와 같이, 화합물 (12)은 화합물 (8)으로부터 제조된다. 일 구현예에서, 화합물 (12)에 화합물 (6)을 처리하여, 다양한 R₂ 치환기를 가진 화합물 (10)을 제조한다.



[0213]

[0214] 반응식 5

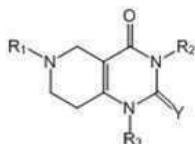
[0215] 반응식 5는 화합물 (11)을 출발 물질로 한 화합물 (10)의 합성 과정을 예시한다. 일 구현예에서, 반응식 5에 예시된 바와 같이, 고리 7번 위치의 N 원자에 질소 보호기 (P)를 가진 화합물 (11)을 먼저 탈보호화한 다음, R₁X (R₁은 전술한 바와 같이 정의되며, X는 할로겐 또는 등가의 이탈기임)로 알킬화하여 다양한 R₁ 치환기를 가진 화합물 (10)을 제조한다. 일부 구현예에서, 화합물 (10)은 염으로서, 예를 들어 2TFA 염 또는 2HCl 염으로서 제조할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (10)은 전술한 반응식 2와 유사한 반응을 수행함으로써, 2HCl 염으로 제조할 수 있다.

[0216] 화합물 (10)에 대한 예

표 2

No.	ONC 번호	R ₁	R ₂
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
13		CH ₂ Ph	CH ₃
14	ONC902	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-C1)-Ph)
15	ONC903	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-티에닐)
16	ONC904	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph
17	ONC905	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-벤질-피페라진)
18	ONC906	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di F-Ph)
19	ONC907	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
20	ONC908	CH ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
21	ONC909	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
22		CH ₂ CH ₂ -(4-N-벤질-피페리진)	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
23		CH ₂ CHOHPh	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
24		(CH ₂) ₃ CO-4F-Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
32	ONC910 (PV 03171)	CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
33	ONC911 (PV 03172)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)

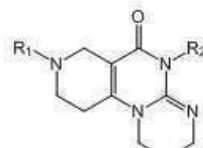
[0218] 일 구현예에서, 유사체는 화합물 (25)의 구조를 가지며:



(25)

[0220] 식에서 Y는 NR₄ 또는 O이며, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카르복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 아랄콕시, 아랄킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실 및 헤테로사이클 라디칼이다. 일부 구현예들에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 선택적으로 치환된다. 일부 구현예들에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄에서 일부 또는 모든 수소는 중수소로 치환될 수 있다. 다른 구현예에서, 유사체는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 독립적으로 H, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, C₁₋₄벤질-피페라진 및 C₁₋₄알킬티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되어 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤 및 C₁₋₄벤질-피페라진이 선택적으로 C₁₋₄알킬, 하이드록실 또는 할로로 치환되는, 화합물 (25)의 구조를 가진다. 또 다른 구현예에서, 유사체는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 독립적으로 H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-C1)-Ph), CH₂-(2-티에닐), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-벤질-피페라진), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh 및 (CH₂)₃CO-4F-Ph로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 (25)의 구조를 가진다.

[0221] 일 구현예에서, 유사체는 화합물 (26)의 구조를 가지며:



(26)

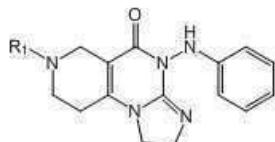
[0222]

[0223]

식에서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카르복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 아랄콕시, 아랄킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실 및 헤�테로사이클 라디칼이다. 일부 구현예들에서, R_1 및 R_2 는 선택적으로 치환된다. 일부 구현예들에서, R_1 및 R_2 에서 일부 수소 또는 모든 수소는 중수소로 치환될 수 있다. 다른 구현예들에서, 유사체는, R_1 및 R_2 가 독립적으로 H , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, C_{1-4} 벤질-피페라진 및 C_{1-4} 알킬티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되어 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤 및 C_{1-4} 벤질-피페라진이 선택적으로 C_{1-4} 알킬, 하이드록실 또는 할로로 치환되는, 화합물 (26)의 구조를 가진다. 또 다른 구현예에서, 유사체는, R_1 및 R_2 가 독립적으로 H , CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-C_1)-Ph)$, $CH_2-(2-티에닐)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-벤질-피페라진)$, $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-(2,3,4-tri F-Ph)$, $CH_2-(2,3,4,5-quadra F-Ph)$, $CH_2-(펜타 F-Ph)$ $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$ 및 $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 (26)의 구조를 가진다. 또 다른 구현예에서, 유사체는, R_1 및 R_2 가 독립적으로 $C_6H_4(CH_3)$, $C_6H_3(CH_3)_2$, $C_6H_2(CH_3)_3$, $C_6H(CH_3)_4$, $C_6(CH_3)_5$, $CH_2-C_6H_4(CH_3)$, $CH_2-C_6H_3(CH_3)_2$, $CH_2-C_6H_2(CH_3)_3$, $CH_2-C_6H(CH_3)_4$, $CH_2-C_6(CH_3)_5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 (26)의 구조를 가진다. 또 다른 구현예에서, 유사체는, R_1 및 R_2 가 독립적으로 $C_6H_4(OH)$, $C_6H_3(OH)_2$, $C_6H_2(OH)_3$, $C_6H(OH)_4$, $C_6(OH)_5$, $CH_2-C_6H_4(OH)$, $CH_2-C_6H_3(OH)_2$, $CH_2-C_6H_2(OH)_3$, $CH_2-C_6H(OH)_4$, $CH_2-C_6(OH)_5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 (26)의 구조를 가진다.

[0224]

일 구현예에서, 유사체는 화합물 (27)의 구조를 가지며:



(27)

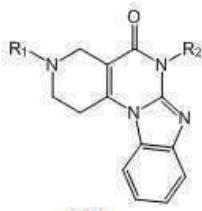
[0225]

[0226]

식에서 R_1 은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카르복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 아랄콕시, 아랄킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤�테로아릴, 아실 및 헤�테로사이클 라디칼이다. 일부 구현예들에서, R_1 은 선택적으로 치환된다. 일부 구현예들에서, R_1 의 일부 또는 모든 수소는 중수소로 치환될 수 있다. 다른 구현예들에서, 유사체는, R_1 이 H , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, C_{1-4} 벤질-피페라진 및 C_{1-4} 알킬티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되어 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤 및 C_{1-4} 벤질-피페라진이 선택적으로 C_{1-4} 알킬, 하이드록실 또는 할로로 치환되는, 화합물 (27)의 구조를 가진다. 또 다른 구현예에서, 유사체는, R_1 이 H , CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-C_1)-Ph)$, $CH_2-(2-티에닐)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-벤질-피페라진)$, $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$ 및 $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 (27)의 구조를 가진다.

[0227]

일 구현예에서, 유사체는 화합물 (28)의 구조를 가지며:



(28)

[0228]

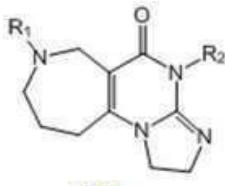
[0229]

식에서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카르복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐,

아랄콕시, 아랄킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실 및 헤테로사이클 라디칼이다. 일부 구현예들에서, R₁ 및 R₂는 선택적으로 치환된다. 일부 구현예들에서, R₁ 및 R₂의 일부 또는 모든 수소는 중수소로 치환될 수 있다. 다른 구현예들에서, 유사체는, R₁ 및 R₂가 H, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, C₁₋₄벤질-피페라진 및 C₁₋₄알킬티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되어 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤 및 C₁₋₄벤질-피페라진이 선택적으로 C₁₋₄알킬, 하이드록실 또는 할로로 치환되는, 화합물 (28)의 구조를 가진다. 또 다른 구현예에서, 유사체는, R₁ 및 R₂가 H, CH₃, CH₂Ph, CH₂((2-C1)-Ph), CH₂-(2-티에닐), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-벤질-피페라진), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh 및 (CH₂)₃CO-4F-Ph로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 (28)의 구조를 가진다.

[0230]

일 구현예에서, 유사체는 화합물 (29)의 구조를 가지며:

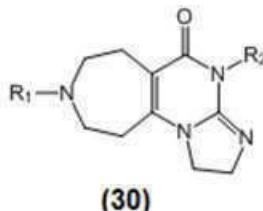


[0231]

식에서 R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카르복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 아랄콕시, 아랄킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실 및 헤테로사이클 라디칼이다. 일부 구현예들에서, R₁ 및 R₂는 선택적으로 치환된다. 일부 구현예들에서, R₁ 및 R₂의 일부 또는 모든 수소는 중수소로 치환될 수 있다. 다른 구현예들에서, 유사체는, R₁ 및 R₂가 H, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, C₁₋₄벤질-피페라진 및 C₁₋₄알킬티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되어 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤 및 C₁₋₄벤질-피페라진이 선택적으로 C₁₋₄알킬, 하이드록실 또는 할로로 치환되는, 화합물 (29)의 구조를 가진다. 또 다른 구현예에서, 유사체는, R₁ 및 R₂가 H, CH₃, CH₂Ph, CH₂((2-C1)-Ph), CH₂-(2-티에닐), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-벤질-피페라진), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh 및 (CH₂)₃CO-4F-Ph로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 (29)의 구조를 가진다.

[0233]

일 구현예에서, 유사체는 화합물 (30)의 구조를 가지며:

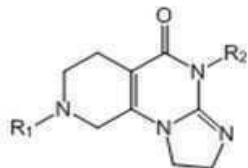


[0234]

식에서 R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카르복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 아랄콕시, 아랄킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실 및 헤테로사이클 라디칼이다. 일부 구현예들에서, R₁ 및 R₂는 선택적으로 치환된다. 일부 구현예들에서, R₁ 및 R₂의 일부 또는 모든 수소는 중수소로 치환될 수 있다. 다른 구현예들에서, 유사체는, R₁ 및 R₂가 독립적으로 H, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, C₁₋₄벤질-피페라진 및 C₁₋₄알킬티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되어 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤 및 C₁₋₄벤질-피페라진이 선택적으로 C₁₋₄알킬, 하이드록실 또는 할로로 치환되는, 화합물 (30)의 구조를 가진다. 또 다른 구현예에서, 유사체는, R₁ 및 R₂가 독립적으로 H, CH₃, CH₂Ph, CH₂((2-C1)-Ph), CH₂-(2-티에닐), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-벤질-피페라진), CH₂-(2,4-di F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh 및 (CH₂)₃CO-4F-Ph로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 (30)의 구조를

가진다.

[0236] 일 구현예에서, 유사체는 화합물 (31)의 구조를 가지며:



(31)

[0237]

[0238] 식에서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카르복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알케닐, 아릴, 아랄킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 아랄콕시, 아랄킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실 및 헤테로사이클 라디칼이다. 일부 구현예들에서, R_1 및 R_2 는 선택적으로 치환된다. 일부 구현예들에서, R_1 및 R_2 의 일부 또는 모든 수소는 중수소로 치환될 수 있다. 다른 구현예들에서, 유사체는, R_1 및 R_2 가 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, C_{1-4} 벤질-피페라진 및 C_{1-4} 알킬티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되며 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤 및 C_{1-4} 벤질-피페라진이 선택적으로 C_{1-4} 알킬, 하이드록실 또는 할로로 치환되는, 화합물 (31)의 구조를 가진다. 또 다른 구현예에서, 유사체는, R_1 및 R_2 가 독립적으로 H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-C_1)-Ph)$, $CH_2-(2-티에닐)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-벤질-피페라진)$, $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$ 및 $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 (31)의 구조를 가진다.

IX. 실시예

[0239]

[0240] 하기 제공된 설명 및 구체적인 실시예는 단지 예시의 목적일 뿐 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 실시예 1 및 2는 화합물 (1)을 출발 물질로부터 화합물 (1)의 다이하이드로클로라이드 염을 합성하는 방법을 설명한다. 이들 실시예와 명세서 전역에서, 화합물 (1)의 다이클로라이드 염은 화합물 (2)로서 언급된다. 하기 실시예들은 기술된 구현예들을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 이로 제한되는 것으로 해석되지 않아야 한다. 후술한 그 이외의 추가의 화합물들을 전술한 반응식을 이용하거나, 또는 적절하게 변형 및 수정하여 제조할 수 있다.

실시예 1. 2-클로로벤질아미노-2-이미다졸린 하이드로아이오다이드의 합성

[0241]

[0242] 드라이 다이옥산 (2.0 mL) 중에 교반한 2-메틸티오-2-이미다졸린 하이드로아이오다이드 (244 mg, 1.00 mMol) 용액에, 2-클로로벤질아민 (141 mg, 1.0 mMol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 90분간 아르곤 분위기 하에 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 소결 깔때기에서 여과한 다음 차가운 다이옥산 (2 mL)으로 세척하여 진공 건조하였다. 백색 고형 화합물 $4 \cdot HI$ ($R_2=2$ -클로로벤질)를 수득하였고 (242 mg, 72%), 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

실시예 2. 2-클로로벤질아미노-2-이미다졸린의 합성

[0243]

[0244] 교반한 2-클로로벤질아미노-2-이미다졸린 하이드로아이오다이드 (242 mg, 0.72 mMol) 수용액 (3 mL)에, 1.0 N 소듐 하이드록사이드 (2 mL)를 7°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 7°C에서 30분간 교반하였다. 그런 후, 메틸렌 클로라이드 (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 다시 5분간 교반하였다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (2x 2.5 mL)로 추출하고, 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조, 여과 및 증발시켰다. 제조되는 유리 염기 (150 mg, 100%)는 점성의 액체로서 수득되었고, 추가로 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다. MS(ESI) 210($M+H$).

실시예 3. 메틸-1-벤질 4-옥소-3-피페리딘 카르복실레이트 (화합물 (6))의 합성

[0245]

[0246] 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 교반한 메틸-1-벤질 4-옥소-3-피페리딘 카르복실레이트 하이드로클로라이드 (5.7 g, 20 mMol) 용액에 트리에틸아민 (6 mL)을 7°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 7°C에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x50 mL)로 추출하여 물 (50 mL)로 헹구었다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에 건조, 여과 및 증발시켰다. 점성의 오일로서 수득되는 유리 염기 잔류물 (5, $R_1=$ 벤질)은 추가로 정

제하지 않고 다음 반응에 사용하였다. MS(ESI) 248(M+H)

[0247] 실시예 4. ONC902 (화합물 (14))의 합성

1-부탄올 (2 mL) 중의 2-클로로벤질아미노-2-이미다졸린 (150 mg, 0.72 mMol), 메틸 1-벤질 4-옥소-3-피페리딘 카르복실레이트 (5, R₁=벤질) (195 mg, 0.79 mMol) 용액에, PPTS (10 mg)를 첨가하고, 이 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 125 - 130°C에서 2시간 환류하였다. 용매를 진공 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출한 다음 소듐 바이카보네이트 포화 용액 (2 x 10 mL)과 물 (10 mL)로 헹구었다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과 및 증발시켰다. 조산물 유리 염기를 RP HPLC (10%-40% 아세토니트릴/물)로 정제하여, ONC902 TFA 염을 백색 고형물로서 수득하였다 (228 mg, 50% yield). MS(ESI) 407 (M+H).

[0249] 여러가지 벤질아민을 출발물질로 하여 동일한 방법으로 다양한 유사체, 예를 들어, ONC903, 904, 905 및 906를 제조하였다.

[0250] 실시예 5. ONC907 (화합물 (19))의 합성

드라이 틀루엔 (50 mL) 중의 60% 소듐 하이드라이드 (3.5 g, 88 mMol) 혼탁물에, 다이메틸 카보네이트 (4.32 g, 48.0 mMol)를 질소 분위기 하에 실온에서 0.5시간 동안 점적 첨가하였다. 메탄올 몇 방울을 첨가한 후, 드라이 틀루엔 (20 mL)에 용해한 1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리돈 (4.8 g, 24 mMol) 용액을, 1시간 동안 80°C에서 교반하면서, 상기 반응 혼합물에 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 3시간 교반한 다음 0°C (얼음조)로 냉각 후 아세트산으로 pH 6-6.5로 적정하였다. 수득되는 차가운 혼합물을 물 (10mL)로 희석하고, 5% 소듐 하이드록사이드 용액으로 pH 8로 적정하였다. 틀루엔 층을 분리하고, 수 층을 틀루엔 (20 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 소듐 살레이트 상에서 건조하고, 감압하 농축하였다. 화합물을 진공 건조하여, 메틸-1-tert-부톡시카르보닐-4-옥소-3-피페리딘 카르복실레이트 (5.0 g, 80%)를 수득하였다. 수득되는 화합물은 추가로 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[0252] 1-부탄올 (2 mL) 중의 2-메틸벤질아미노-2-이미다졸린 (190 mg, 1 mMol), 메틸 1-tert-부톡시카르보닐-4-옥소-3-피페리딘 카르복실레이트 (315 mg, 1.1 mMol)에 PPTS (10.0 mg)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 48시간 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 125-130°C에서 2시간 환류하였다. 용매를 진공 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출한 다음 소듐 바이카보네이트 포화 용액 (2x10 mL)과 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과 및 증발시켰다. 조산물 유리 염기를, 다이클로로메탄 중의 10% 트리플루오로아세트산 용액으로 분해하고, RP HPLC (10%-40% 아세토니트릴/물)에 의해 정제하여, ONC907 (262 mg, 50%) TFA 염을 백색 고형물로서 수득하였다 MS(ESI) 297 (M+H).

[0253] 실시예 6. ONC909 (화합물 21)의 합성

[0254] N,N-다이메틸포름아미드 (3 mL) 중의 ONC907 (100 mg, 0.2 mMol), 페닐에틸 브로마이드 (55.0 mg, 0.28mMol) 및 포타슘 카보네이트 (150 mg, 1.0 mMol) 혼합물을 12시간 동안 70°C까지 가열하였다. 용매를 진공 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출한 다음 물 (5 mL)로 헹구었다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과 및 증발시켰다. 조산물 유리 염기를 RP HPLC (10%-40% 아세토니트릴/물)로 정제하여 ONC909 (62 mg, 50%) TFA 염을 백색 고형물로서 수득하였다 MS(ESI) 401 (M+H).

[0255] 실시예 7. ONC908 (화합물 20)의 합성

[0256] 1-부탄올 (2.0 mL) 중의 2-메틸벤질아미노-2-이미다졸린 (190.0 mg, 1.0 mmol), 메틸 1-메틸 4-옥소-3-피페리딘 카르복실레이트 (185.0 mg, 1.0 mMol) 용액에 PPTS (10.0 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 125 - 130°C에서 2시간 환류하였다. 용매를 진공 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출한 다음 소듐 바이카보네이트 포화 용액 (2 x 10 mL)과 물 (10 mL)로 헹구었다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과 및 증발시켰다. 조산물 유리 염기를 HPLC에 의해 10%-40% 아세토니트릴 및 물을 사용해 정제하여, ONC908 (270.0 mg., 50%) TFA 염을 백색 고형물로서 수득하였다 MS(ESI) 311 (M+H).

[0257] 실시예 8. ONC201 (화합물 1)의 합성

[0258] 2L의 등근 바닥 플라스크에서 교반한 포화 NaHCO₃ 800 mL 용액에, 화합물(3) (239.7 g, 0.845 mol, 1.6 equiv)을 나누어 첨가하였다. 제조한 혼합물을 n-부탄올 (500 mL)을 첨가하여, 혼합물을 30분간 교반한 다음 분리깔때기로 이동시켰다. 화합물 (4)가 함유된 유기 층을 분리하여, 기계 교반기, N₂ 유입구, 온도조절기, 콘덴서

및 Dean-Stark 트랩이 장착된 2L의 3구 둑근 바닥 플라스크로 이동시켰다. 화합물 (5) (100 g, 0.528 mol, 1 equiv)과 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (PPTS) (6.63 gm 0.026 mol, 5 mol%)를 플라스크 안 내용물에 첨가하였다. 제조된 혼합물을 6시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물내 물을 Dean-Stark 트랩으로 필요에 따라 분리시켰다. 환류 온도를 93°C에서 118°C로 높냈다. 반응 공정은 HPLC로 모니터링하였다. HPLC에서 화합물 (1)의 피크 면적이 반응 시간에 따라 일정하게 유지되면, 반응을 중지하였다.

[0259] 실시예 9. ONC201의 다이-염 (화합물 (2))의 합성

화합물 (1)을 분리하지 않고, 실시예 8의 반응 혼합물을 물 500 mL로 헹군 다음 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE) (800 mL)로 희석하였다. 유기 상을 물 (500 mL x 2)로 헹구고, 기계 교반기, N₂ 유입구, 온도조절기, 콘덴서 및 Dean-Stark 트랩이 장착된 3L의 3구 둑근 바닥 플라스크로 이동시켰다. 반응 혼합물을 교반하면서, 다이옥산-MTBE 용액 중의 1 N HCl (다이옥산 중의 4 N HCl: 300 mL, 1.2 mol, 2.27 equiv; MTBE: 1200 mL)을, HCl 첨가시 반응 혼합물의 고형물이 더 이상 석출되지 않을 때까지, 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 60-65°C에서 환류 가열하였다. 물을 필요에 따라 Dean-Stark 트랩으로 분리시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 고형 석출물을 소결 유리 깔때기를 통해 여과한 다음 n-부탄올-MTBE (1: 2, 600 mL)와 MTBE (600 mL)로 각각 헹구었다. 고형물을 65°C에서 밤새 (16시간) 진공 건조하여, 노란색 고형물 200 g을 수득하였다.

[0260] 기계 교반기, N₂ 유입구, 온도조절기 및 콘덴서가 장착된 2L의 3구 둑근 바닥 플라스크에, 상기 고형물 (200 g)을 첨가한 다음 에탄올 (1000 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 78°C에서 환류 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고형물을 소결 유리 깔때기를 통해 여과한 다음 에탄올 (200 mL x 3)로 헹구었다. 젖은 고형물을, 잔류 용매가 조건을 충족시킬 때까지 3일간 진공 오븐에서 85°C에서 건조시켰다. 화합물 (2) 120 g을 백색 고형물로 49% 수율로 수득하였으며, HPLC 순도는 99.7%였다.

[0261] [0262] 당해 기술 분야의 당업자라면, 본 발명의 광의한 개념으로부터 이탈되지 않으면서 상기에서 설명되고 나타낸 예시적인 구현예들에 대해 변형이 가능할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명은 기술되고 나타낸 예시적인 구현예들로 한정되지 않으며, 청구항에 의해 규정되는 본 발명의 사상과 범위 내에서 이루어지는 변화를 망라하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 예시적인 구현예에 대한 구체적인 특징들은 청구된 발명의 일부이거나 아닐 수 있으며, 기술된 구현예들의 특징들이 조합될 수 있다. 본원에 구체적으로 언급되지 않은 한, 용어("a", "an" 및 "the")는 하나의 성분에 한정되지 않으며 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

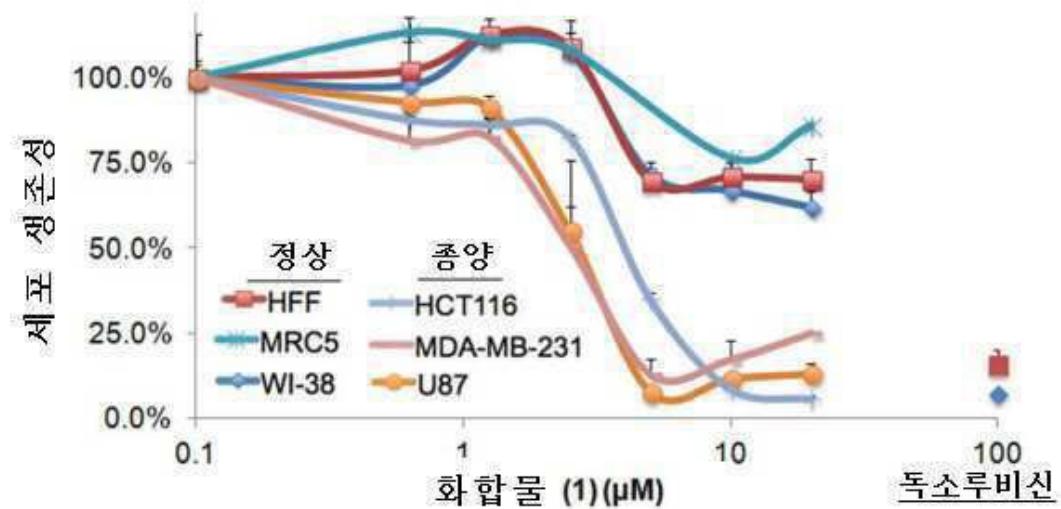
[0263] 본 발명의 도면과 설명들에서 적어도 일부는 본 발명에 대한 명확한 이해를 위해 관련 요소들에 초점을 맞추기 위해 단순화되었지만, 명확하게 하기 위한 목적에서 생략되는, 당해 기술 분야의 당업자가 인지하는 기타 요소들 역시 본 발명의 일부를 구성할 수 있다. 그러나, 이러한 요소는 당해 기술 분야에 널리 공지되어 있고, 본 발명에 대한 나은 이해를 위해 필수적인 것은 아니므로, 본원에는 이를 요소에 대한 내용이 제공되지 않는다.

[0264] 또한, 방법이 본원에 기술된 단계들의 구체적인 순서에 의존하지 않는 한, 단계들의 구체적인 순서는 청구항에서 한정되는 바로 해석되어서는 안된다. 본 발명의 방법에 대한 청구항들은 기재된 순서로 단계들을 수행하는 것으로 한정되지 않으며, 당해 기술 분야의 당업자라면 단계들을 변형시킬 수 있으며 본 발명의 사상 및 범위내에 여전히 포함됨을 쉽게 알 수 있을 것이다.

[0265] 본원에 인용된, 간행물, 특허 출원 및 특허 등의 모든 참조문헌들은, 각 참조문헌들이 원용에 의해 포함되는 것으로 개별적이고 구체적으로 나타내고 그 전체 내용이 언급되는 바와 동일한 수준으로 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

도면

도면1



도면2

