



등록특허 10-2618971



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월27일
(11) 등록번호 10-2618971
(24) 등록일자 2023년12월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/14 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07D 487/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/14 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7022405
- (22) 출원일자(국제) 2016년01월29일
심사청구일자 2021년01월25일
- (85) 번역문제출일자 2017년08월10일
- (65) 공개번호 10-2017-0109583
- (43) 공개일자 2017년09월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/015817
- (87) 국제공개번호 WO 2016/123571
국제공개일자 2016년08월04일
- (30) 우선권주장
62/109,737 2015년01월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
KR20160138513 A*
US20140335048 A1*

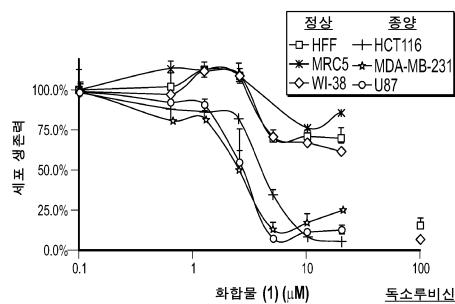
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

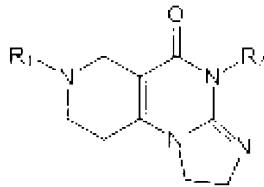
전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 조한솔

(54) 발명의 명칭 7-벤질-4-(2-메틸벤질)-2,4,6,7,8,9-헥사하이드로이미다조 [1,2-A]피리도[3,4-E]
피리미딘-5(1H)-온, 그것의 유사체, 및 그것의 염파 치료에서의 그것의 사용 방법**(57) 요약**

본 개시내용은 화합물 (1) 또는 그것의 유사체, 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 치료 방법에
(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



(10)

관한 것이다. 본 명세서에서 정의된 식 (10)의 화합물:

및 그것의 약제학적으로 허용가

능한 염, 뿐만 아니라 이들을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 개시된다. 예컨대 암의 치료 방법이 제공되고, 상기 방법은 상기 화합물 및 그것의 염을 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

C07D 487/14 (2013.01)

(72) 발명자

포토르프 리챠드 에스.

미국 46526 인디애나주 인디애나폴리스 프레리 뷰
드라이브 7550

날라간추 바스카라 라오

미국 08852 뉴저지주 힐스버러 노스트란드 로드 99

올슨 게리 엘.

미국 08852 뉴저지주 몬마우쓰 정션 스윗 디 디어
파크 드라이브 7

순 얀준

미국 08824 뉴저지주 켄달 파크 그레이하운드 코트
14

(30) 우선권주장

62/148,844 2015년04월17일 미국(US)

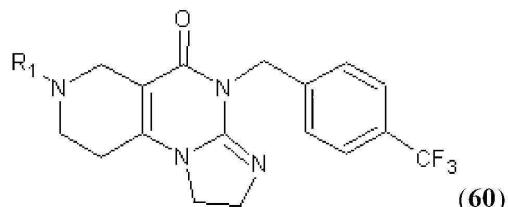
62/233,757 2015년09월28일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

식 (60)을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



식 중, R₁ 은 H, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, C₁₋₄벤질-피페라진, C₁₋₄알킬티에닐, C₁₋₄알킬피리디닐, C₁₋₄알킬이속사졸리디닐, C₁₋₄알킬모폴리닐, C₁₋₄알킬티아졸릴, 및 C₁₋₄알킬피라지닐로 이루어진 군에서 선택되고,

상기 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, C₁₋₄벤질-피페라진, C₁₋₄알킬티에닐, C₁₋₄알킬피리디닐, C₁₋₄알킬이속사졸리디닐, C₁₋₄알킬모폴리닐, C₁₋₄알킬티아졸릴, 및 C₁₋₄알킬피라지닐은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C₁₋₄알킬, 또는 할로겐으로 선택적으로 치환됨.

청구항 2

제1항에 있어서,

R₁ 은 벤질인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항의 화합물의 염을 포함하는, 암 치료용 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 염이 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로전설페이트, 설페이트, 포스페이트, 푸마레이트, 석시네이트, 옥살레이트, 락테이트, 바이설레이트, 하이드록실, 타르트레이트, 니트레이트, 시트레이트, 바이타르트레이트, 카보네이트, 말레이트, 말레이트, 푸마레이트 설포네이트, 메틸설포네이트, 포르메이트, 아세테이트, 카복실레이트, p-톨루엔-설포네이트, 벤젠설포네이트, 메탄설포네이트, 글루쿠로네이트, 아스코르베이트, 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 및 트리에틸아미노로 이루어진 군에서 선택되는 반대이온을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 염이 이-염인, 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 이-염이 하이드로클로라이드 이-염인, 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 이-염이 하이드로브로마이드 이-염인, 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항의 화합물을 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는,

암 치료용 약제학적 조성물.

청구항 9

제2항의 화합물을 포함하는, 암 치료용 약제학적 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

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

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

발명의 설명

기술 분야

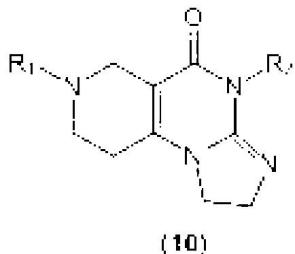
배경 기술

[0001] TNF-관련된 세포자멸사-유도 리간드(TRAIL; Apo2L)는 암 세포에서 세포자멸사를 선택적으로 유도하는 내인성 단백질이다. TRAIL은 외인성 또는 내인성 세포자멸적 경로의 연대를 통한 세포 표면에서 세포자멸유도 사멸 수용체 4(DR4; TRAIL-R1) 및 사멸 수용체 5(DR5; TRAIL-R2)를 통해 광범위한 인간 암 세포주에서 세포자멸사의 강력한 유발제이다. TRAIL은 면역 감시 동안 종양 억제에서 직접적인 역할을 하지만 이 항종양 기전은 질환 진행 동안에는 소실한다. 암 세포에서 선택적으로 세포자멸사를 개시하는 TRAIL의 능력은 그것의 두 세포자멸유도 사멸 수용체 중 어느 하나를 표적으로 하는 재조합 TRAIL 및 보다 장기 생존 TRAIL-효능제 항체의 투여로 진행 중인 임상시험으로 이어졌다.

[0002] 그것의 효력에도 불구하고, 재조합 TRAIL은 짧은 혈청 반감기, 안정성, 비용, 및 전달과 같은 효능 제한 특성을 가진다. 뇌에 재조합 TRAIL 또는 TRAIL-효능제 항체의 전달은 재조합 TRAIL 및 TRAIL-효능제 항체가 혈액-뇌 장벽을 가로지를 수 없는 불능에 의해 제한된다. 따라서, 항암 조성물 및 방법에 대한 지속적인 요구가 있다.

[0003] 발명의 간략한 요약

일 측면에서, 식 (10)의 화합물이 본 명세서에서 제공된다:

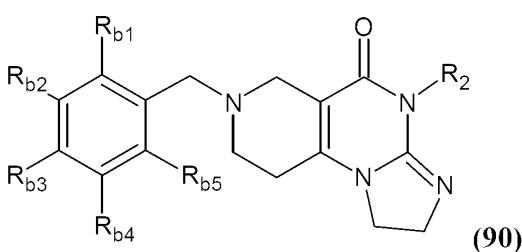


식 중, R_1 및 R_2 는 독립적으로 하기를 나타낸다: 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 및 아실, 라디칼, 여기서 R_1 이 CH_2Ph 를 나타낼 때, R_2 는 $\text{CH}_2-((2-\text{CH}_3)\text{-Ph})$ 를 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2 은 하기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다: H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, C_{1-4} 벤질-피페라진, C_{1-4} 알킬티에닐, C_{1-4} 알킬파리디닐, C_{1-4} 알킬이속사졸리디닐, C_{1-4} 알킬모폴리닐, C_{1-4} 알킬티아졸릴, 및 C_{1-4} 알킬파리라지닐이고, 여기서 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, C_{1-4} 벤질-피페라진, C_{1-4} 알킬티에닐, C_{1-4} 알킬파리디닐, C_{1-4} 알킬이속사졸리디닐, C_{1-4} 알킬모폴리닐, C_{1-4} 알킬티아졸릴, 및 C_{1-4} 알킬파리라지닐은 로 선택적으로 치환된다 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로. 일부 구현예에서, R_1 및/또는 R_2 은 치환된 또는 비치환된, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴알킬은 하기로부터 선택된다: C_{1-4} 알킬파리를, C_{1-4} 알킬퓨릴, C_{1-4} 알킬파리딜, C_{1-4} 알킬-1,2,4-티아디아졸릴, C_{1-4} 알킬파리미딜, C_{1-4} 알킬티에닐, C_{1-4} 알킬이소티아졸릴, C_{1-4} 알킬이미다졸릴, C_{1-4} 알킬테트라졸릴, C_{1-4} 알킬파라지닐, C_{1-4} 알킬파리미딜, C_{1-4} 알킬퀴놀릴, C_{1-4} 알킬이소퀴놀릴, C_{1-4} 알킬티오페닐, C_{1-4} 알킬벤조티에닐, C_{1-4} 알킬이소벤조퓨릴, C_{1-4} 알킬파라졸릴, C_{1-4} 알킬인돌릴, C_{1-4} 알킬퓨리닐, C_{1-4} 알킬카바졸릴, C_{1-4} 알킬벤즈이미다졸릴, 및 C_{1-4} 알킬이속사졸릴. 일부 구현예에서, R_1 및/또는 R_2 은 치환된 또는 비치환된, 벤질 또는 페닐에틸이다. 일부 구현예에서, R_1 및/또는 R_2 은 벤질 고리 상의 하기 치환체 중 하나 이상의 선택적으로 치환된 벤질이고: X, $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ 및 $\text{C}(\text{O})\text{QR}^m$.

R^m 및 R^n 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬로부터 돌립적으로 선택되고;

여기서 p 는 2 내지 20의 정수이고 그리고 X 는 학로계을 나타낸다

일 구현 예에서 화학물 (10)는 화합물 (90)의 구조를 갖는다.

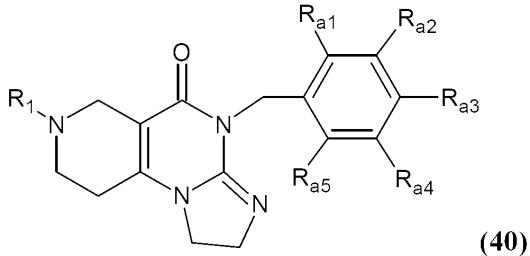


식 중, R_2 은 상기에 정의된 바와 같고, 그리고 여기서 R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} , 및 R_{b5} 각각은 수소, X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 알킬, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$, 및 $C(O)OR^m$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0012] R^m 및 R^n 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0013] 여기서 p는 2 내지 20의 정수이고 그리고 X는 할로겐을 나타낸다.

[0014] 일 구현예에서, 화합물 (10)는 화합물 (40)의 구조를 갖는다:



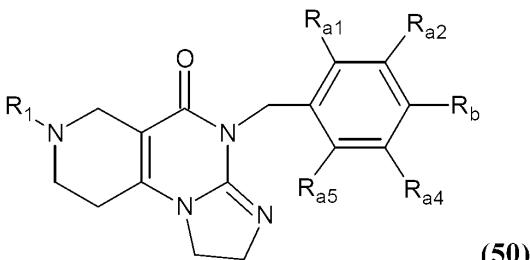
[0015]

식 중, R_1 은 상기에 정의된 바와 같고, 그리고 여기서 R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , 및 R_{a5} 각각은 수소, X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C_2-C_4 알킬, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, 및 C(O)OR^m로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] R^m 및 R^n 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0018] 여기서 p는 2 내지 20의 정수이고 그리고 X는 할로겐을 나타낸다.

[0019] 일 구현예에서, 화합물 (10)는 화합물 (50)의 구조를 갖는다:



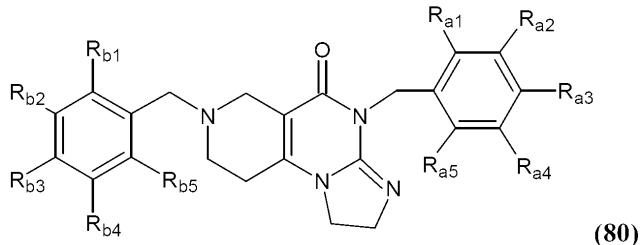
[0020]

식 중, R_1 은 상기에 정의된 바와 같고, 그리고 여기서 R_b 은 X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C_2-C_4 알킬, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, 및 C(O)OR^m로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고 여기서 R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , 및 R_{a5} 각각은 수소, X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C_2-C_4 알킬, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, 및 C(O)OR^m로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0022] R^m 및 R^n 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0023] 여기서 p는 2 내지 20의 정수이고 그리고 X는 할로겐을 나타낸다.

[0024] 일 구현예에서, 화합물 (10)는 화합물 (80)의 구조를 갖는다:



[0025]

[0026] 식 중, R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} , 및 R_{b5} 각각은 수소, X, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 알킬, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^m , $NR^{m^n}R^n$, $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$, 및 $C(O)OR^m$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0027] R^m 및 R^n 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0028] 여기서 p는 2 내지 20의 정수이고 그리고 X는 할로겐을 나타낸다.

[0029] 또 다른 측면에서, 본 발명은 식 (10)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 식 (10)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 일-염이다. 일 구현예에서, 염은 식 (10)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 이-염이다. 일 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로전설페이트, 설페이트, 포스페이트, 푸마레이트, 석시네이트, 옥살레이트 및 락테이트, 바이설페이트, 하이드록실, 타르트레이트, 니트레이트, 시트레이트, 바이타르트레이트, 카보네이트, 말레이트, 말레이트, 푸마레이트 설포네이트, 메틸설포네이트, 포르메이트, 아세테이트, 및 카복실레이트. 일 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: p-톨루엔-설포네이트, 벤젠설포네이트, 메탄설포네이트, 옥살레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루쿠로네이트, 아스코르베이트 및 말레이트. 일 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 하기로부터 선택된다: 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬, 및/또는 다른 반대 이온 예컨대 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 및 트리에틸아미노 반대 이온. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 식 (10)의 화합물의 하이드로클로라이드 이-염 또는 하이드로브로마이드 이-염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0030] 일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 제2 치료제를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 항암제이다. 일 구현예에서, 항암제는 유사분열 억제제이다. 일 구현예에서, 항암제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 파클리탁셀, 도세탁셀 및 이들의 조합. 대안적인 구현예에서, 상기 제2 치료제는 항-헬관형성제. 일 구현예에서, 항-헬관형성제는 베바시주맙이다. 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 환자를 치료하기 위해 병용 요법의 일부로서 투여된다 환자. 일 구현예에서, 병용 요법의 세부사항은 식 (10)의 화합물의 포장 삽입물 내에 포함된다.

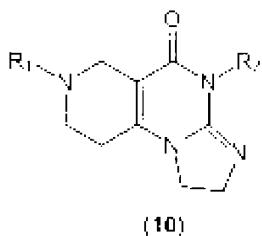
[0031] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여를 위해 제형화된다.

[0032] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 약제학적 유효량의 식 (10)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

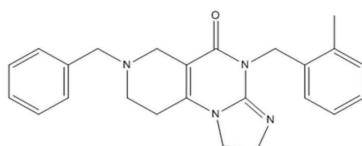
[0033] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 상기 대상체에게 약제학적 유효량의 식 (10)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 상기 대상체에게 약제학적 유효량의 식 (10)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0034] 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 추가의 치료제는 항암제를 포함한다. 일 구현예에서, 추가의 항암제는 항-유사분열 제제를 포함한다. 일 구현예에서, 추가의 항암제는 comprise 파클리탁셀, 도세탁셀, 베바시주맙 또는 이들의 조합을 포함한다.

- [0035] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 치료를 받은 상기 대상체로부터 수득된 샘플에서 종양細胞인자(TNF)-관련된 세포자멸사-유도 리간드(TRAIL)를 검정하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 샘플은 혈액 샘플이다.
- [0036] 치료 방법의 일 구현예에서, 치료를 받은 상기 대상체는 암을 가지고 있는 그 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 암은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 결장암, 유방암, 교모세포종 다형성, 외투 세포 림프종, 및 결장직장암. 일 구현예에서, 상기 암은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 광선각화증, 바렛 식도, 위축성 위염, 이상각화증 선천성, 철결핍 연하곤란, 편평 태선, 경구 점막하 섬유증, 일광 탄력섬유증, 자궁경부 형성이상, 백반증, 및 홍색판.
- [0037] 치료 방법의 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여 경로를 통해 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 투여 경로를 통해 투여된다: 정맥내, 직장, 비강, 폐, 경막외, 안구, 귀, 동맥내, 국소, 심장내, 뇌심실내, 진피내, 근육내, 복강내, 골내, 척추강내, 방광내, 피하, 경피, 경점막, 설하, 구강, 질, 및 흡입 투여 경로.
- [0038] 일 구현예에서, 본 발명은 뇌함을 가지고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 약제학적으로 유효한 양의 식(10)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.
- [0039] 일 구현예에서, 본 발명은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공하고, 약제학적 조성물은 약제학적 유효량의 식(10)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.
- [0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 그와 같은 치료가 필요한 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 하기를 포함한다:
- [0041] (i) 상기 대상체에게 식(10)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제를 투여하는 단계;
- [0042] (ii) 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여의 시간 후에 예정된 대기 시간이 경과할 때까지 대기하는 단계; 및
- [0043] (iii) 제2 치료제를 상기 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 예정된 대기 시간은 상기 제1 및 제2 치료제의 가능한 배합된 독성 효과의 증가된 위험이 없거나 그것의 감소된 위험과 함께 상기 제1 치료제의 지연된 치료효과를 얻도록 선택되는 단계.
- [0044] 또 다른 측면에서, 본 발명은 그와 같은 치료가 필요한 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 하기를 포함한다:
- [0045] (i) 상기 대상체에게 식(10)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제를 투여하는 단계;
- [0046] (ii) 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 식(10)의 화합물 또는 그것의 염 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계; 및
- [0047] (iii) 상기 대상체의 제1 치료제의 수준을 조건부로 제2 치료제를 투여하는 단계.
- [0048] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는 방법을 제공한다:
- [0049] (i) 상기 대상체에게 식(10)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제를 투여하는 단계; 및
- [0050] (ii) 치료를 받은 상기 대상체에서 식(10)의 화합물의 예상된 반감기를 조건부로 제2 치료제를 투여하는 단계.



[0051] 또 다른 측면에서, 식 (10):



화합물의 유사체: (1) 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 뿐만 아니라 상기 화합물을 제조하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 측면에서, 본 치료 방법에 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 조성물은 약제학적 유효량의 식 (10) 또는 식 (1)의 화합물 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 치료를 받은 상기 대상체는 암을 가지고 있는 그 위험에 있다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0052] 또 다른 측면에서, 본 발명은 그와 같은 치료가 필요한 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 하기 를 포함한다:

[0053] (i) 상기 대상체에게 화합물 (1)의 유사체 (예를 들면, 식 (10)의 화합물) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제를 투여하는 단계; 및

[0054] (ii) 분할되거나 분해되는 제1 치료제로부터의 유해 사례를 조건부로 제2 치료제를 투여하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 제1 치료제로부터의 유해 사례는 치료를 받은 상기 대상체에서 제제 또는 그것의 대사물의 혈중 농도와 관련된다.

[0055] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약력학적 프로파일링을 사용하여 화합물 (1) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 유사체 또는 그것의 대사물로 치료된 개체에서 화합물 (1)의 유사체 (예를 들면, 식 (10)의 화합물) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그것의 대사물을 모니터링하기 위한 키트를 제공하고, 키트는 실험 실에 의한 정량화 전에 샘플들의 보관에 적합한 적어도 2종의 샘플 또는 매트릭스에서 약물을 정량화할 수 있는 복수의 현장 진단 장치 또는 사용현장 장치를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 적어도 2종의 샘플을 수집 및 /또는 보관하는 지침을 추가로 포함한다.

[0056] 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 약제학적 유효량의 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고; (ii) 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 상기 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계로서, 상기 화합물 또는 그것의 염의 투약은 치료 기간 동안에 4 시간 후치료 내에 적어도 약 400 ng/mL로, 상기 대상체의 전혈, 혈장, 혈청, 또는 뇌척수액에서 화합물 또는 그것의 대사물의 농도를 유지하도록 선택된다. 일부 구현예에서, 치료를 받은 상기 대상체는 암을 가지고 있는 그 위험에 있다. 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 단계 (i)의 1개 이상의 반복 사이에 예정된 대기 시간 (예를 들면, 대기 시간은 첫 번째 시간 간격과 동일한 길이이다)을 대기하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0057] 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 약제학적 유효량의 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고; (ii) 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 상기 화합물 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계로서, 상기 화합물 또는 그것의 염의 투약은 2, 6, 12, 24, 48, 72 또는 72 시간 초과의 후치료 또는 무한대로 외삽된 기간으로 적어도 약 3,500 hr-ng/mL의, 상기 대상체의 전혈, 혈장, 혈청, 또는 뇌척수액 중 상기 화합물 또는 그것의 대사물의 AUC를 얻도록 선택된다.

[0058] 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 약제학적 유효량의 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고; 그리고 (ii) 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 화합물 (1), 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계로서, 상기 화합물 또는 그것의 염의 투약은 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 또는 7 일 후치료에서 상기 대상체의 전혈, 혈장, 혈청, 또는 뇌척수액 중 검출불가능한 화합물 또는 그것의 대사물의 농도를 초래하도록 선택된다.

- [0059] 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 하기를 포함한다: (i) 첫 번째 시간 간격 (예를 들면, 7 일)에 걸쳐, 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 용량의 치료제를 투여하는 단계로서, 상기 복수의 용량은 첫 번째 시간 간격 내에 두 번째 시간 간격 (예를 들면, 한 주의 첫 번째 시간 간격 동안에 2 내지 5일 연속)에 걸쳐 투여되는 단계; 및 (ii) 단계 (i)을 1종 이상의 추가의 시간에 반복하는 단계. 일부 구현예에서, 치료를 받은 상기 대상체는 암을 가지고 있는 그 위험에 있다. 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 단계 (i)의 1개 이상의 반복 사이에 예정된 대기 시간 (예를 들면, 대기 시간은 첫 번째 시간 간격과 동일한 길이이다) 동안에 대기 시간을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.
- [0060] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 드문 투약 레지멘에 따라 투여된다 (예를 들면, 투여된 주당 1회 또는 덜 빈번하게 투여된다). 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 빈번한 투약 레지멘에 따라 투여된다 (예를 들면, 주당 1회 초과 투여된다). 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매 4주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매주 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매주 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매주 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매 2주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매 3주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 매주 1회, 매 2주 1회, 매 3주 1회, 매 4주 1회 또는 이들의 조합의 반복된 주기로 대상체에게 투여된다.
- [0061] 일 측면에서, 병태를 가지고 있는 대상체가 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 확인하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 하기를 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 샘플에서 표 1 및 3의 단백질 중 하나 이상의 RNA 변형 수준 및/또는 발현 또는 활성 수준 및/또는 표 1 및 3의 1종 이상의 단백질을 인코딩하는 적어도 1종의 유전자 중 1종 이상의 돌연변이의 존재 또는 부재를 측정하는 단계; (iii) 측정 수준 및/또는 상기 샘플에서 발견된 돌연변이를 사전-결정된 표준과 비교하는 단계; 및 (iv) 상기 사전-결정된 표준에 대한 것에 대한 측정 수준 및/또는 샘플에서 발견된 돌연변이를 기준으로, 상기 대상체가 상기 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 결정하는 단계. 일 측면에서, 병태를 가지고 있는 대상체에 대한 예측을 제공하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 하기를 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 샘플에서 표 1 및 3의 단백질 중 하나 이상의 RNA 변형 수준 및/또는 발현 또는 활성 수준 및/또는 표 1 및 3의 1종 이상의 단백질을 인코딩하는 적어도 1종의 유전자 중 1종 이상의 돌연변이의 존재 또는 부재를 측정하는 단계; (iii) 측정 수준 및/또는 상기 샘플에서 발견된 돌연변이를 사전-결정된 표준과 비교하는 단계; 및 (iv) 상기 사전-결정된 표준에 대한 것에 대한 측정 수준 및/또는 샘플에서 발견된 돌연변이를 기준으로 대상체에 대한 예측을 제공하는 단계.
- [0062] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있는 그 위험에 있다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1) 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, RNA는 mRNA이다. 일 구현예에서, RNA는 miRNA이다. 일 구현예에서, RNA 변형은 메틸화이다. 일 구현예에서, RNA 변형은 N^6 -메틸아데노신 (m^6A)이다. 일 구현예에서, RNA 변형은 m^6A mRNA 메틸화이다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 가정 애완동물, 예컨대 고양이 또는 개. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 판독기, 예를 들면, YTHDF3이다. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 라이터이다. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 이레이저이다.
- [0063] 일 측면에서, 병태를 가지고 있고 본 명세서에서 기재된 치료 레지멘에 반응할 것 같은 대상체를 확인 및 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 하기를 포함한다: (i) 병태를 가지고 있는 대상체가 본 명세서에서 기재된 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 확인하는 단계; 및 (ii) 치료 레지멘으로, 상기 치료 레지멘에 반응할 것으로 결정된 대상체를 치료하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있는 그 위험에 있다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1) 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다.
- [0064] 일 측면에서, 병태를 가지고 있고 본 명세서에서 기재된 치료 레지멘에 따라 치료를 받은 대상체의 유효성을 평가하거나 그 대상체를 모니터링하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 하기를 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 샘플에서 표 1 및 3의 단백질 중 하나 이상의 RNA 변형 수준 및/또는 발현 또는 활성 수준 및/또는 표 1 및 3의 1종 이상의 단백질을 인코딩하는 적어도 1종의 유전자 중 1종 이상의 돌연변이의 존재 또는 부재를 측정하는 단계; (iii) 측정 수준 및/또는 상기 샘플에서 발견된 돌연변이를 사전-결정된 표준과 비교하는 단계; 및 (iv) 상기 사전-결정된 표준에 대한 것에 대한 측정

수준 및/또는 샘플에서 발견된 돌연변이를 기준으로, 상기 대상체가 치료 레지면에 반응하는지를 결정하는 단계.

[0065] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있는 그 위험에 있다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1) 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, RNA는 mRNA이다. 일 구현예에서, RNA는 miRNA이다. 일 구현예에서, RNA 변형은 메틸화이다. 일 구현예에서, RNA 변형은 N^6 -메틸아데노신 (m^6A)이다. 일 구현예에서, RNA 변형은 m^6A mRNA 메틸화이다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 가정 애완동물, 예컨대 고양이 또는 개. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 판독기, 예를 들면, YTHDF3이다. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 라이터이다. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 이레이저이다.

[0066] 일 측면에서, 병태의 잠재적인 치료를 선별하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 하기를 포함한다: (i) 표 1 및 3의 단백질을 병태의 치료제로 의심되는 시험 화합물과 접촉시키는 단계; (ii) 상기 단백질에 대한 상기 시험 화합물의 결합 친화도 또는 상호작용을 측정하는 단계; 및 (iii) 상기 시험 화합물의 결합 친화도 또는 상호작용을 사전-결정된 역치와 비교하는 단계로서, 상기 역치와 비교할만하거나 더 큰 상기 시험 화합물의 친화도 또는 상호작용은 병태의 치료제를 나타내는 단계. 일부 구현예에서, 병태는 암이다. 일부 구현예에서, 사전-결정된 역치는 상기 단백질에 대한 화합물 (1) 또는 그것의 유사체의 친화도 또는 상호작용이다. 일부 구현예에서, 사전-결정된 역치는 상기 단백질에 대한 화합물 (1)의 친화도 또는 상호작용이다. 일부 구현예에서, 단백질은 RNA 판독기, 예를 들면, YTHDF3이다. 일부 구현예에서, 단백질은 RNA 라이터이다. 일부 구현예에서, 단백질은 RNA 이레이저이다.

[0067] 일 측면에서, 병태의 잠재적인 치료를 선별하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 하기를 포함한다: (i) 참조 화합물이 단백질에 결합하거나 그것과 상호작용하는 조건 하에서 표 1 및 3의 단백질을 참조 화합물과 접촉시키는 단계; (ii) 상기 표 1 및 3의 단백질을 병태의 치료제로 의심되는 시험 화합물과 접촉시키는 단계; (iii) 상기 단백질에 대한 상기 참조 및 시험 화합물의 결합 친화도 또는 상호작용을 측정하는 단계; 및 (iv) 상기 참조 및 시험 화합물의 결합 친화도 또는 상호작용을 비교하는 단계로서, 상기 참조 화합물에 대한 비교할만한 또는 더 강한 상기 시험 화합물의 친화도 또는 상호작용은 병태의 치료제를 나타내는 단계. 일 구현예에서, 참조 화합물은 화합물 (1) 또는 그것의 유사체. 일 구현예에서, 참조 화합물은 화합물 (1)이다. 일 구현예에서, 병태는 암이다. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 판독기, 예를 들면, YTHDF3이다. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 라이터이다. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 이레이저이다.

[0068] 일 측면에서, 병태의 잠재적인 치료를 선별하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 하기를 포함한다: (i) 프로세스를 사용하여, 있다면, 표 1 및 3의 단백질의 3-차원 구조에 대한 병태의 치료제로 의심되는 시험 화합물의 3-차원 구조의 결합 또는 상호작용을 모델링하는 단계; (ii) 상기 프로세스를 사용하여, 상기 단백질 구조에 대한 상기 시험 화합물 구조의 결합 친화도 또는 상호작용을 결정하는 단계; 및 (iii) 상기 프로세스를 사용하여, 상기 시험 화합물의 결합 친화도 또는 상호작용을 사전-결정된 역치와 비교하는 단계로서, 상기 역치와 비교할만하거나 더 큰 상기 시험 화합물의 친화도 또는 상호작용은 병태의 치료제를 나타내는 단계. 일 구현예에서, 사전-결정된 역치는 상기 단백질에 대한 화합물 (1) 또는 그것의 유사체의 친화도 또는 상호작용이다. 일 구현예에서, 사전-결정된 역치는 상기 단백질에 대한 화합물 (1)의 친화도 또는 상호작용이다. 일부 구현예에서, 병태는 암이다. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 판독기, 예를 들면, YTHDF3이다. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 라이터이다. 일 구현예에서, 단백질은 RNA 이레이저이다.

[0069] 일 측면에서, 병태의 잠재적인 치료를 선별하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 하기를 포함한다: (i) 프로세스를 사용하여, 표 1 및 3의 단백질의 3-차원 구조에 대한 참조 화합물의 3-차원 구조의 결합 또는 상호작용을 모델링하는 단계; (ii) 상기 프로세스를 사용하여, 있다면, 상기 단백질의 3-차원 구조에 대한 병태의 치료제로 의심되는 시험 화합물의 3-차원 구조의 결합 또는 상호작용을 모델링하는 단계; (iii) 상기 프로세스를 사용하여, 상기 단백질에 대한 상기 참조 및 시험 화합물의 결합 친화도 또는 상호작용을 결정하는 단계; 및 (iv) 상기 프로세스를 사용하여, 상기 참조 및 시험 화합물의 결합 친화도 또는 상호작용 구조를 비교하는 단계로서, 상기 참조 화합물에 대한 비교할만한 또는 더 강한 상기 시험 화합물의 친화도 또는 상호작용은 병태의 치료제를 나타내는 단계. 일 구현예에서, 참조 화합물 구조는, 그 구조가 화합물 (1) 또는 그것의 유사체인 것이다. 일부 구현예에서, 참조 화합물 구조는, 그 구조가 화합물 (1)인 것이다. 일부 구현예에서, 병태는 암이다. 일부 구현예에서, 단백질은 RNA 판독기, 예를 들면, YTHDF3이다. 일부 구현예에서, 단백질은 RNA 라이터이다. 일부 구현예에서, 단백질은 RNA 이레이저이다.

[0070] 일 측면에서, 표 1 및 3의 YTHDF3 또는 다른 단백질 또는 이를 단백질을 인코딩하는 핵산의 전사, 번역, 또는

생물학적 활성을 조절하는 제제를 투여하여 병태, 예컨대 암을 가지고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 상기 제제는, 비제한적으로 siRNA, 안티센스 핵산, 리보자임, 삼중-나선-형성제, 항체, 및 폴리펩타이드, 뿐만 아니라 소분자 화합물을 포함한다. 바람직하게는, siRNA, 안티센스 핵산, 리보자임, 삼중-나선-형성제는 표 1 및 3 중 1종 이상의 유전자의 번역 또는 전사를 억제한다. 이것을 달성하기 위해, 사용된 올리고뉴클레오타이드는 표적 유전자에 독특한 관련된 서열을 기반으로 설계된다. 다양한 유전자 요법 접근법은 표 1 및 3의 유전자의 발현을 조절하기 위해 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 예를 들면, 안티센스 DNA 분자는 조작되고 사용되어 생체내 YTHDF3 mRNA의 번역을 차단할 수 있다. 대안적으로, 리보자임 분자는 생체내 YTHDF3 mRNA를 절단 및 파괴하도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 올리고뉴클레오타이드는 YTHDF3 유전자의 5' 영역 (코딩 서열의 영역 업스트림 포함)에 혼성화하고 삼중 나선 구조 블록을 형성하거나 YTHDF3 유전자의 전사를 감소시키도록 설계된다. 또 다른 대안적인 것에서, 전장 야생형 YTHDF3 메신저를 인코딩하는 핵산은 야생형 YTHDF3 유전자 생성물을 충분한 양으로 또는 전혀 생산할 수 없는 세포 내로 생체내 도입될 수 있다.

[0071]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있는 그 위험에 있다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 바이러스가 감염되거나 그 위험이 있다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 화합물 (1) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 용량은 약 125 mg 내지 약 625 mg의 범위이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체로부터 수득된 샘플은 절단된 및/또는 총 사이토케라틴-18에 대해 분석된다. 치료 레지멘이 절단된 및/또는 총 사이토케라틴-18 검정의 결과를 기반으로 계속되어야 하는지를 결정한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 치료 레지멘은 제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 여기서 화합물 (1), 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체는 상기 제2 치료제 전에, 동시에 또는 그 후에 투여된다.

[0072]

일 측면에서, 병태를 가지고 있는 대상체가 본 명세서에서 기재된 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 확인하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 하기를 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 상기 샘플에서 eIF2-알파, ATF4, CHOP, 또는 DR5의 발현, 번역후 변형, 또는 활성 수준, 또는 그것에서의 돌연변이를 측정하는 단계; (iii) 측정 수준 및/또는 상기 샘플에서 발견된 돌연변이를 사전-결정된 표준과 비교하는 단계; 및 (iv) 상기 사전-결정된 표준에 대한 것에 대한 측정 수준 및/또는 샘플에서 발견된 돌연변이를 기준으로, 상기 대상체가 상기 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 결정하는 단계. 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 기재된 치료 레지멘의 유효성을 평가하고, 병태가 있는 대상체에 대한 예측을 모니터링하거나 제공하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 하기를 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 상기 샘플에서 eIF2-알파, ATF4, CHOP, 또는 DR5의 발현, 번역후 변형, 또는 활성 수준, 또는 그것에서의 돌연변이를 측정하는 단계; (iii) 측정 수준 및/또는 상기 샘플에서 발견된 돌연변이를 사전-결정된 표준과 비교하는 단계; 및 (iv) 상기 사전-결정된 표준에 대한 것에 대한 측정 수준 및/또는 샘플에서 발견된 돌연변이를 기준으로, 상기 대상체가 상기 치료 레지멘에 반응하는지를 예측 또는 결정하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있는 그 위험에 있다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있는 그 위험에 있다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1), 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다.

[0073]

일 측면에서, 병태를 가지고 있는 대상체가 본 명세서에서 기재된 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 확인하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 하기를 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 상기 샘플 중 적어도 1종의 도파민 수용체에서 발현, 번역후 변형, 또는 활성 수준, 또는 상기 수용체에서 돌연변이를 측정하는 단계; (iii) 측정 수준 및/또는 상기 샘플에서 발견된 돌연변이를 사전-결정된 표준과 비교하는 단계; 및 (iv) 상기 사전-결정된 표준에 대한 것에 대한 측정 수준 및/또는 샘플에서 발견된 돌연변이를 기준으로, 상기 대상체가 상기 치료 레지멘에 반응할 것 같은지를 결정하는 단계. 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 기재된 치료 레지멘의 유효성을 평가하고, 병태가 있는 대상체에 대한 예측을 모니터링하거나 제공하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 하기를 포함한다: (i) 생물학적 샘플을 상기 대상체로부터 얻는 단계; (ii) 상기 샘플 중 적어도 1종의 도파민 수용체에서 발현, 번역후 변형, 또는 활성 수준, 또는 상기 수용체에서 돌연변이를 측정하는 단계; (iii) 측정 수준 및/또는 상기 샘플에서 발견된 돌연변이를 사전-결정된 표준과 비교하는 단계; 및 (iv) 상기 사전-결정된 표준에 대한 것에 대한 측정 수준 및/또는 샘플에서 발견된 돌연변이를 기준으로, 상기 대상체가 상기 치료 레지멘에 반응하는지를 예측 또는 결정하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있는 그 위험에 있다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1), 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 도파민 수용체

는 DRD2, DRD2S, DRD2L, 및 DRD3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 도파민 수용체는 도파민 수용체의 D2-유사 계열로부터 유래한다.

[0074] 일 측면에서, 병태의 잠재적인 치료를 선별하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 하기를 포함한다: (i) 적어도 1종의 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR)를 병태의 치료제로 의심되는 시험 화합물을 접촉시키는 단계; (ii) 상기 GPCR에 대한 상기 시험 화합물의 결합 친화도, 상호작용 또는 GPCR 신호전달을 측정하는 단계; 및 (iii) 상기 시험 화합물의 결합 친화도 또는 상호작용을 사전-결정된 역치와 비교하는 단계로서, 상기 역치와 비교할만하거나 더 큰 시험 화합물의 GPCR 길항작용 또는 GPCR 신호전달 길항작용은 병태의 치료제를 나타내는 단계. 일부 구현예에서, 병태는 암이다. 일부 구현예에서, 사전-결정된 역치는 화합물 (1) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체의 GPCR 길항작용 또는 GPCR 신호전달 길항작용이다.

[0075] 일 측면에서, 병태의 잠재적인 치료를 선별하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 하기를 포함한다: (i) 적어도 1종의 도파민 수용체를 병태의 치료제로 의심되는 시험 화합물과 접촉시키는 단계; (ii) 적어도 1종의 도파민 수용체에 대한 상기 시험 화합물의 결합 친화도 또는 상호작용을 측정하는 단계; 및 (iii) 시험 화합물의 결합 친화도 또는 상호작용을 사전-결정된 역치와 비교하는 단계로서, 상기 역치와 비교할만하거나 더 큰 시험 화합물에 의한 적어도 1종의 도파민 수용체의 억제는 병태의 치료제를 나타내는 단계. 일부 구현예에서, 병태는 암이다. 일부 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD2, DRD2S, DRD2L, 및 DRD3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 도파민 수용체의 D2-유사 계열의 억제는 병태의 치료제를 나타낸다. 일부 구현예에서, DRD2 및 DRD3 도파민 수용체 둘 모두의 억제는 병태의 치료제를 나타낸다. 일부 구현예에서, 사전-결정된 역치는 도파민 수용체에 대한 화합물 (1) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체에 의한 적어도 1종의 도파민 수용체의 억제이다.

[0076] 일 측면에서, 병태의 잠재적인 치료를 선별하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 하기를 포함한다: (i) 프로세스를 사용하여, 있다면, 적어도 1종의 도파민 수용체의 3-차원 구조에 대한 병태의 치료제로 의심되는 시험 화합물의 3-차원 구조의 결합 또는 상호작용을 모델링하는 단계; (ii) 상기 프로세스를 사용하여, 상기 적어도 1종의 도파민 수용체의 구조에 대한 상기 시험 화합물 구조의 결합 친화도 또는 상호작용을 결정하는 단계; 및 (iii) 상기 프로세스를 사용하여, 상기 시험 화합물의 결합 친화도 또는 상호작용을 사전-결정된 역치와 비교하는 단계로서, 상기 역치와 비교할만하거나 더 큰 시험 화합물에 의한 적어도 1종의 도파민 수용체의 억제는 병태의 치료제를 나타내는 단계. 일부 구현예에서, 병태는 암이다. 일부 구현예에서, 도파민 수용체는 DRD2, DRD2S, DRD2L, 및 DRD3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 도파민 수용체의 D2-유사 계열의 억제는 병태의 치료제를 나타낸다. 일부 구현예에서, DRD2 및 DRD3 도파민 수용체 둘 모두의 억제는 병태의 치료제를 나타낸다. 일부 구현예에서, 사전-결정된 역치는 도파민 수용체에 대한 화합물 (1) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체에 의한 적어도 1종의 도파민 수용체의 억제이다.

[0077] 일 측면에서, 증상이 있는 대상체에서 치료의 유효성을 평가하고 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 (i) 본 명세서에서 기재된 치료 방법에 따라 상기 대상체를 치료하는 것 (ii) 본 명세서에 기재된 바와 같이 치료의 유효성을 평가하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나 가질 위험이 있다. 일부 구현예에서, 치료 계획은 유효량의 화합물 (1) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다.

[0078] 전술한 요약, 뿐만 아니라 치료의 조성물 및 방법의 구현예의 하기 상세한 설명은 첨부된 청구항들과 관련하여 읽을 때 더 잘 이해될 것이다. 그러나, 본 발명은 여기에 기재된 정확한 배열 및 수단에 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

[0079] 전술한 요약, 뿐만 아니라 본 발명의 구현예의 하기 상세한 설명은 예시적인 구현예의 첨부된 도면과 관련하여 읽을 때 더 잘 이해될 것이다. 그러나, 본 발명은 도시된 정확한 배열 및 수단에 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

도면에서:

도 1은 종양 및 정상 세포의 생존력에 대한 다양한 농도의 화합물 (1)의 효과를 나타내는 용량 반응 관계를 도시하고; 그리고

도 2는 화합물 (1)로 72시간 치료에 따른 인간 태아 폐 섬유아세포 (MRC-5) 세포에서의 세포 생존력 검정을 도시한다.

도 3은 도파민 수용체 (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4, 및 DRD5)의 ONC201에 의한 길항작용을 도시한다.

도 4는 기준선에서 그리고 단일 ONC201 용량 (PO 125-625mg)에 따른 진전된 고령 종양 환자의 말초 혈액에서 ELISA 검정에 의해 검출된 가용성 프로락틴을 도시한다. 처리-후 샘플링 시점은 처리-후 6시간, 1, 2, 7, 및 21 일을 포함한다.

도 5는 ONC201의 제1 복용에 따른 평균 ONC201 혈장 농도 대 시간을 도시한다. 농도는 (A) 각 용량 집단에 대한 평균, 또는 (B) 625mg로 처리된 개인에 대한 평균으로 도시되었다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다.

도 6은 ONC201 (A) AUC 및 (B) Cmax 대 용량의 개별적인 측정을 도시한다. *625mg 용량 기에 대한 남성에 기반한 기대된 용량 비례선.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0080]

본 명세서에서 사용된 과학적 및 기술 용어들은 당해 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 그와 같은 용어들은 예시적으로 문헌 [J. Sambrook 및 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 등, Molecular Biology of the Cell, 4th Ed., Garland, 2002; D. L. Nelson 및 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] 뿐만 아니라 미국 특허 번호 8,673,923을 포함하는 다양한 표준 참조 문헌에서 정의되고 사용됨을 알 수 있다. 전술한 참조 문헌 각각의 내용은 이로써 그 전체가 참고로 편입된다.

[0081]

단수 용어들 부정관사 및 정관사는 명백하게 언급되지 않거나 맥락상 달리 명확히 지시되지 않는 한 제한되는 것으로 의도되지 않고 복수의 지시대상을 포함한다.

[0082]

본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "치환된"은 지정된 원자의 정상 원자가가 초과되지 않고 그리고 치환이 안정적인 화합물을 초래하는 한, 지정된 원자 상의 임의의 하나 또는 그 이상의 수소가 제시된 군으로부터의 선택으로 대체되는 것을 의미한다. 치환체가 케토 (즉, =O)일 때, 그러면 원자 상의 2 수소가 대체된다. 케토 치환체는 방향족 모이어티에는 존재하지 않는다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 고리 이중 결합은 두 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합이다 (예를 들면, C=C, C=N, 또는 N=N).

[0083]

임의의 변수 (예를 들면, R⁴)가 화합물에 대한 임의의 구성요소 또는 구조식에서 한 번 초과로 발생할 때, 각 경우에 그의 정의는 모든 다른 경우에서 그것의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들면, 단일 기가 0-3개의 R⁴ 잔기로 치환된 것으로 나타난다면, 그러면 기는 최대 3개 R⁴ 모이어티로 선택적으로 치환될 수 있고 각 경우에 R⁴는 R⁴의 정의와 독립적으로 선택된다. 또한, 치환체 및/또는 변수의 조합은 허용될 수 있지만, 그러한 조합이 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용될 수 있다.

[0084]

원자 또는 화학 모이어티가 하첨자의 수치 범위 (예를 들면, C₁₋₆)에 따른 때, 이것은 범위 내의 각 수뿐만 아니라 모든 중간 범위를 포함하는 것으로 의미될 수 있다고 인정될 것이다. 예를 들면, "C₁₋₆ 알킬"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5, 및 5-6개의 탄소를 갖는 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0085]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, "알킬"은 지정된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 분지쇄 및 직쇄 포화된 지방 족 탄화수소 기 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면, C₁₋₆ 알킬은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, 및 C₆ 알킬 기

를 포함하는 것으로 의도된다. 알킬의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, 이소부틸 s-부틸, t-부틸, n-펜틸, s-펜틸, 네오펜틸 및 n-헥실. 특정 구현예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 그것의 골격 (예를 들면, 직쇄에 대해 C₁-C₆, 분지쇄에 대해 C₃-C₆)에서 6개 이하의 탄소 원자를 가지며, 및 또 다른 구현예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 마찬가지로, 사이클로알킬은 3 내지 8개의 탄소 원자를 그것의 고리 구조 내에 가지며, 및 다른 구현예에서, 사이클로알킬은 5 또는 6개의 탄소를 고리 구조 내에 갖는다. 가장 바람직한 것은 (C₁-C₆)알킬, 특히 에틸, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, n-펜틸, n-헥실 및 사이클로프로필메틸이다.

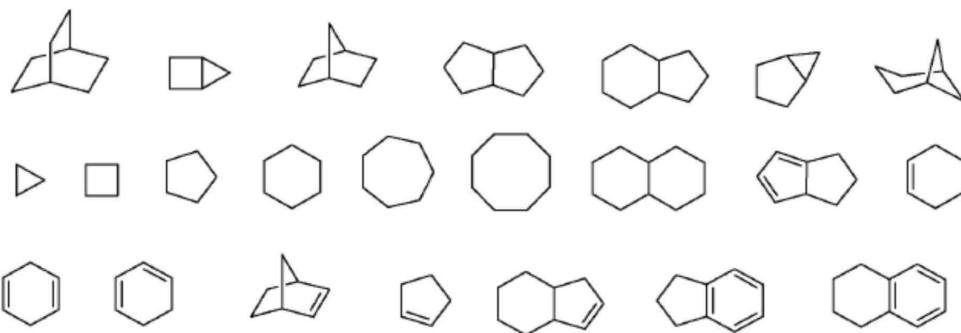
[0086] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된 알킬"은 상기에서 정의된 알킬을 의미하고, 이 알킬은 하기된다: 할로겐, -OH, 알콕시, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(=O)OH, 트리플루오로메틸, -C≡N, -C(=O)O(C₁-C₄)알킬, -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, 및 -NO₂로 구성된 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고, 이 치환체는 바람직하게는 할로겐, -OH, 알콕시, -NH₂, 트리플루오로메틸, -N(CH₃)₂, 및 -C(=O)OH로부터 선택된, 더 바람직하게는 할로겐, 알콕시 및 -OH로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체를 함유한다. 치환된 알킬의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 2,2-디플루오로프로필, 2-카복시사이클로펜틸 및 3-클로로프로필.

[0087] 탄소의 수가 달리 지정되지 않으면, "저급 알킬"은 상기에서 정의된 바와 같지만, 1 내지 6개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 4개를 그것의 골격 구조 내에 갖는 알킬 기를 포함한다. "저급 알케닐" 및 "저급 알키닐"은 2-6개의 탄소 원자 및 바람직하게는 2-4개의 탄소 원자의 가슬 길이를 갖는다.

[0088] "알케닐"은 상기에 기재된 알킬에 대해 길이가 유사하고 치환이 가능하지만 적어도 1종의 이중 결합을 함유하는 불포화된 지방족 기를 포함한다. 예를 들면, 용어 "알케닐"은 하기를 포함한다: 직쇄 알케닐 기 (예를 들면, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐), 분지형-사슬 알케닐 기, 사이클로알케닐 (예를 들면, 지방족) 기 (예를 들면, 사이클로프로페닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐), 알킬 또는 알케닐 치환된 사이클로알케닐 기, 및 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 치환된 알케닐 기. 특정 구현예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기는 6개 이하의 탄소 원자를 그것의 골격 (예를 들면, 직쇄에 대해 C₂-C₆, 분지쇄에 대해 C₃-C₆) 내에 갖는다. 마찬가지로, 사이클로알케닐기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 그것의 고리 구조 내에 가질 수 있고, 그리고 일부 구현예에서, 사이클로알케닐기는 5 또는 6개의 탄소를 고리 구조 내에 갖는다. 용어 "C₂-C₆"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다. 용어 "C₃-C₆"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다.

[0089] "알키닐"은 상기에 기재된 알킬에 대해 길이가 유사하고 치환이 가능하지만 적어도 1종의 삼중 결합을 함유하는 불포화된 지방족 기를 포함한다. 예를 들면, "알키닐"은 직쇄 알키닐 기 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐), 분지형-사슬 알키닐 기, 및 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 치환된 알키닐 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기는 6개 이하의 탄소 원자를 그것의 골격 (예를 들면, 직쇄에 대해 C₂-C₆, 분지쇄에 대해 C₃-C₆) 내에 갖는다. 용어 "C₂-C₆"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 포함한다. 용어 "C₃-C₆"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 포함한다.

[0090] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬"은 단환식 또는 다환식 비-방향족 라디칼을 지칭하고, 여기서 고리를 형성하는 각각의 원자 (즉 골격 원자)은 탄소 원자이다. 일 구현예에서, 사이클로알킬기는 포화되거나 부분적으로 불포화된다. 또 다른 구현예에서, 사이클로알킬기는 방향족 고리과 융합된다. 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 사이클로알킬기의 예시적인 예는, 비제한적으로, 하기 모이어티를 포함한다:



[0091]

[0092]

단환식 사이클로알킬은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥이실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸. 이환식 사이클로알킬은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 및 테트라하이드로펜탈렌. 다환식 사이클로알킬은 아다만틴 및 노르보르난을 포함한다. 용어 사이클로알킬은 "불포화된 비방향족 카보사이클릴" 또는 "비방향족 불포화된 카보사이클릴" 기를 포함하고, 이 둘 모두는 적어도 1개의 탄소 탄소 이중 결합 또는 1개의 탄소 탄소 삼중 결합을 함유하는, 본 명세서에서 정의된 비방향족 카보사이클을 지칭한다.

[0093]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬알킬"은 사이클로알킬 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 사이클로알킬알킬 기의 예는 사이클로프로필알킬, 사이클로헥실알킬, 등을 포함한다.

[0094]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬"은 비-방향족 복소환을 지칭하고, 여기서 고리-형성 원자 중 하나 이상은 혜테로원자 예컨대 O, N, 또는 S 원자일 수 있다. 사이클로알킬 기는 모노- 또는 다환식 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 고리를 가짐) 고리계뿐만 아니라 스피로사이클을 포함할 수 있다. 사이클로알킬 기의 예는 모폴리노, 티오모폴리노, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 2,3-디하이드로벤조퓨릴, 1,3-벤조디옥솔, 벤조-1,4-디옥산, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 등을 포함한다. 비방향족 복소환식 고리, 예를 들면 복소환의 프탈이미딜, 나프탈이미딜, 및 벤조 유도체에 융합된 (즉, 그것과 함께 결합을 갖는) 1종 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티가 사이클로알킬의 정의 내에 또한 포함될 수 있다. 1개 이상의 융합된 방향족 고리를 갖는 사이클로알킬 기는 방향족 또는 비-방향족 부분을 통해 부착된다. 1종 이상의 고리-형성 원자가 1 또는 2개의 육소 또는 설피도 기에 의해 치환될 수 있는 모이어티가 사이클로알킬의 정의 내에 또한 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 및 추가 구현예에서 약 3 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 약 20, 3 내지 약 14, 3 내지 약 7, 또는 5 내지 6 개의 고리-형성 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 1 내지 약 4, 1 내지 약 3, 또는 1 내지 2개의 혜테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 0 내지 2개의 삼중 결합을 함유한다.

[0095]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬알킬"은 사이클로알킬 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 사이클로알킬알킬 기의 예는 모폴리노알킬 및 피페라지닐알킬, 등을 포함한다.

[0096]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, "아릴"은 단환식 또는 다환식 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 고리를 가짐) 방향족 탄화수소 예를 들면, 폐닐, 나프틸, 안트라세닐, 펜안트레닐, 등을 지칭한다. 일부 구현예에서, 아릴 기는 6 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는다.

[0097]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, "아릴알킬"은 아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 아릴알킬 기의 예는 벤질 및 폐닐에틸을 포함한다.

[0098]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, "혜테로아릴" 기는 적어도 1개의 혜테로원자 고리 멤버 예컨대 황, 산소, 또는 질소를 갖는 방향족 복소환을 지칭한다. 혜테로아릴 기는 단환식 및 다환식 (예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 고리를 가짐) 시스템을 포함한다. 혜테로아릴 기 중 임의의 고리-형성 N 원자는 또한 산화되어 N-육소 모이어티를 형성할 수 있다. 혜테로아릴 기의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 피리딜, N-옥소피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퓨릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 벤조퓨릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티에닐, 퓨리닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 등. 일부 구현예에서, 혜테로아릴 기는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 및 추가 구현예에서 약 3 내지 약 20개의 탄소 원자

를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 기는 3 내지 약 14, 3 내지 약 7, 또는 5 내지 6 고리-형성 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 헤�테로아릴 기는 1 내지 약 4, 1 내지 약 3, 또는 1 내지 2개의 헤�테로원자를 갖는다.

[0099] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "헤테로아릴알킬" 기는 헤�테로아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 헤�테로아릴알킬 기의 예는 피리딜메틸이다.

[0100] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "할로" 또는 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자, 바람직하게는, 불소, 염소, 또는 브롬, 더 바람직하게는, 불소 또는 염소를 지칭한다. 용어 "퍼할로겐화된"은, 모든 수소가 할로겐 원자에 의해 치환된 모이어티를 지칭한다.

[0101] 용어 "할로알킬"은 탄화수소 골격의 1개 이상의 탄소 상의 수소 원자를 대체하는 할로겐 원자를 갖는 알킬 모이어티를 지칭한다. C₁-C₆ 할로알킬은 6개 이하의 탄소 원자를 그것의 골격 내에 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 및 탄화수소 골격의 1개 이상의 탄소 상의 수소 원자를 대체하는 할로겐 원자를 포함하는 것으로 의도된다.

[0102] 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 산소 원자에 공유결합된, 치환된 및 비치환된 알킬, 알케닐, 및 알키닐 기를 포함한다. C₁-C₆ 알콕시는 몇 개의 탄소 원자 중 6개를 탄화수소 골격 내에 갖는 모이어티를 지칭한다. 알콕시 기(또는 알콕실 라디칼)의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로폭시, 부톡시, 및 펜톡시 기를 포함한다. 바람직한 것은 (C₁-C₃) 알콕시, 특히 에톡시 및 메톡시이다. 치환된 알콕시 기의 예는 할로겐화된 알콕시 기를 포함한다.

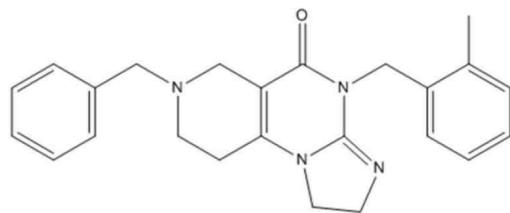
[0103] 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 또는 -O⁻를 갖는 기를 포함한다.

[0104] 본 발명은 또한 본 명세서에서 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 염"은 개시된 화합물의 유도체를 지칭하고, 상기 모 화합물은 현존하는 산 또는 염기 모이어티를 그것의 염 형태로 전환시킴으로써 변형된다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 염기성 잔기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산성 염; 산성 잔기 예컨대 카복실산의 알칼리 또는 유기 염; 등. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 예를 들면, 무독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 종래의 무독성 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 종래의 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성된다. 일반적으로, 그와 같은 염은 유리 산 또는 염기성 형태의 이들 화합물을 화학양론적 양의 적절한 염기 또는 산과, 물 또는 유기 용매에서, 또는 이들의 혼합물에서 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 아래에 발견될 수 있다: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), 및 P. H. Stahl 및 C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2nd Revised edition, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA (2011) (이들 각각은 그 전체가 참조로 본 명세서에 편입되어 있음).

[0105] 적합한 무기 산의 예는 염산, 황산, 인산, 또는 브롬화수소산을 포함하고, 한편 적합한 유기 산의 예는 하기를 포함할 수 있다: 카복실산, 설포산, 또는 설폰산, 예컨대 아세트산, 타르타르산, 락트산, 프로페온산, 글라이콜산, 말론산, 말레산, 푸마르산, 탄닌산, 석신산, 알긴산, 벤조산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산, 신남산, 만델산, 시트르산, 말레산, 살리실산, 트리플루오로아세트산, 3-아미노살리실 산, 아스코르브산, 엠분산, 니코틴산, 이소니코틴산, 옥살산, 글루콘산, 아미노산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 에탄-1,2-디설폰산, 벤젠설폰산, 4-메틸벤젠설폰산 또는 나프탈렌-2-설폰산. 적합한 무기 염기의 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 암모니아를 포함하고, 한편, 적합한 유기 염기는 아민, 예를 들면, 3차 아민, 예컨대 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, α-피콜린, β-피콜린, γ-피콜린, 퀴날린, 또는 피리미딘이다.

I. 화합물 (1), 그것의 염 및 그것의 합성

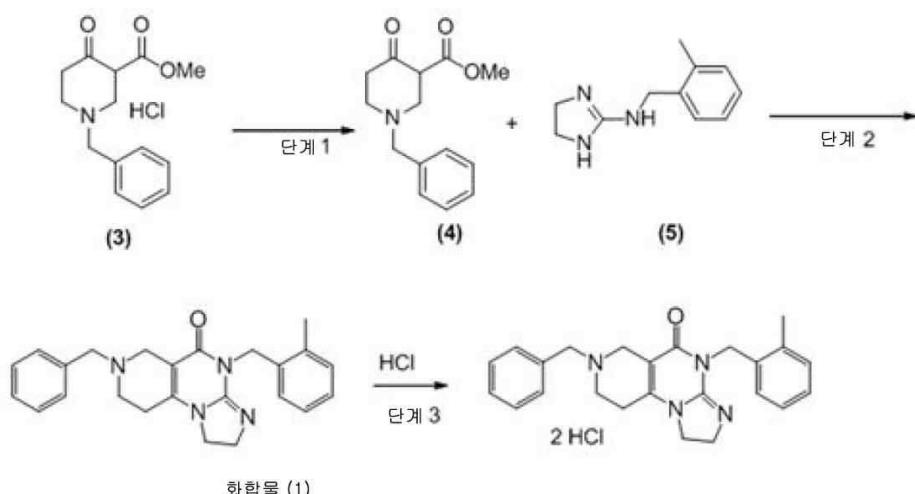
[0106] [0107] 발명자들은 ONC201 (화합물 (1))이 넓은 항암 활성, 없지만 만일 있다면, 역효과인 낮은 유전독성을 포함하는 저독성 및 경구 생체이용률을 포함하는 높은 생체이용률을 가지는 것이 시험관내 모델에서, 동물 모델에서, 및 인간 임상시험에서 발견하였다. 이들 특징은 ONC 201 및 다양한 유사체가 다양한 적용에 특히 매우 적합하게 되도록 한다.



[0108] 일 측면에서, 본 발명은 화합물 (1):

, 그것의 유사체, 및 그

것의 약제학적으로 허용가능한 염, 뿐만 아니라 상기 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 화합물 (1)은 아래 반응식 1에 도시된 합성 공정에 의해 제조될 수 있다.



[0109]

반응식 1

[0110]

일 구현예에서, 화합물 (1)의 디하이드로클로라이드 염의 합성은 상업적으로 입수가능한 중간체인 N-벤질-3-카보메톡시-4-피페리돈 하이드로클로라이드인 화합물 (3)으로부터 출발한다. 일 구현예에서, 합성 공정은 유리 염 기인 화합물 (4)를 생산하기 위해 염기로 중간체 화합물 (3)을 중화하는 것 (단계 1)을 포함한다. 일 구현예에서, 합성 공정은 화합물 (4)를 생산하기 위해 무기 염기로 중간체 화합물 (3)을 중화하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 합성 공정은 화합물 (4)를 생산하기 위해 유기 염기로 중간체 화합물 (3)을 중화하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 중간체 화합물 (3)은 알코올의 존재에서 중화된다. 예를 들면, 중간체 화합물 (3)은 n-부탄올의 존재에서 중화된다. 일 구현예에서, 중간체 화합물 (3)은 적어도 1종의 유기 용매의 존재에서 중화된다. 예를 들면, 중간체 화합물 (3)은 n-부탄올 및 에틸 아세테이트의 존재에서 중화된다. 일 구현예에서, 중간체 화합물 (3)은 NaHCO₃ 및 n-부탄올의 존재에서 중화된다. 일 구현예에서, 중간체 화합물 (3)은 n-부탄올 및 트리에틸 아민 (Et₃N)의 존재에서 중화된다.

[0111]

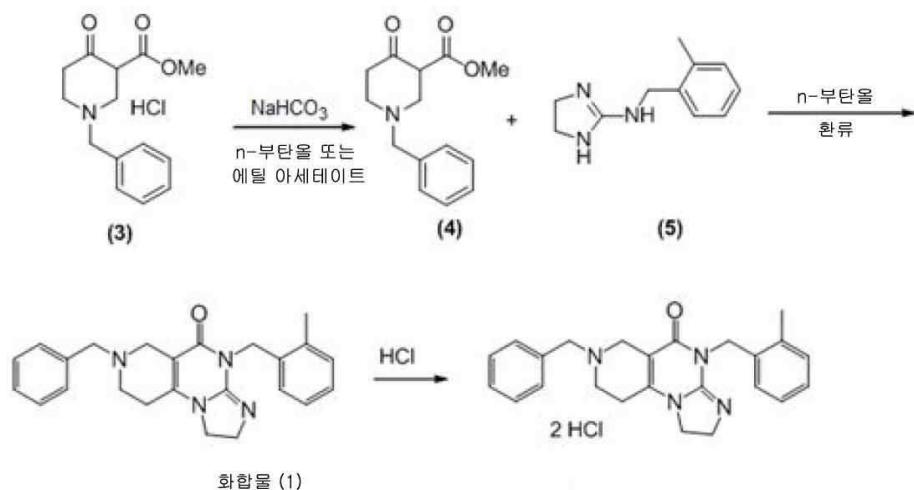
일 구현예에서, 합성 공정은 (1)의 중간체 화합물을 생산하기 위해 화합물 (4)를 화합물 (5)와 반응시키는 것 (단계 2)을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 2에서의 반응은 화합물 (5)로 화합물 (4)를 가열하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 2에서의 반응은 용매의 존재에서 화합물 (4) 및 화합물 (5)를 환류 가열하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 2에서의 반응은 반응에서 형성된 물 및/또는 메탄올 (MeOH)을 제거하기 위해 딘-스타크 트랩의 사용을 포함한다.

[0112]

일 구현예에서, 합성 공정은 화합물 (1)의 디하이드로클로라이드 염을 형성하는 것을 포함한다 (단계 3). 일 구현예에서, 단계 3에서의 반응은 디옥산에서 화합물 (1)을 HCl으로 처리하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 3에서의 반응은 디옥산에서 화합물 (3)을 4N HCl으로 처리하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 합성 공정은 선택적으로 화합물 (1)의 이-염의 재결정화를 포함한다.

[0113]

하나의 바람직한 구현예에서, 화합물 (1)의 이-하이드로클로라이드 염의 제조를 위한 합성 방법은 하기 반응식 2에 예시된 바와 같다.



[0115]

반응식 2

II. TNF-관련된 세포자멸사-유도 리간드 ("TRAIL")

TRAIL 단백질은 대상체로부터 수득된 시험 샘플에서 분석될 수 있어 본 명세서에 기재된 화합물 및 그것의 염에 의해 유도된 TRAIL 발현을 검출한다. 비제한적으로, 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA), 효소-결합 면역여과 검정 (ELIFA), 유세포측정, 면역블랏, 면역침강, 면역조직화학, 면역세포화학, 발광성 면역검정 (LIA), 형광 면역검정 (FIA), 및 방사선면역검정을 포함하는 면역검정이 샘플에서 TRAIL을 검정하기 위해 사용될 수 있다. 검정 방법은 정성적 및/또는 정량적 결과를 얻기 위해 사용될 수 있다. 샘플의 정성적 및 정량적 검정 양자에 대한 적합한 검정 방법의 특정한 세부사항은 예시적으로 문헌 [E. Harlow & D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling & S. Diibel, *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 등, 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, 및 J. Sambrook 및 D. W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd ed., 2001]을 포함하는 표준 참조에 기재된다.

[0119]

약제학적 조성물의 효과 검출의 목적을 위해 TRAIL에 대한 샘플을 검정 및 분석하기 위한 프로토콜의 예는 Wafik S. El-deiry 등의 미국 특허 8,673,923에 기재되어 있고, 이것은 그 전체가 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0120]

일 구현예에서, TRAIL 검정은 대상체를 모니터하기 위해 사용된다. 따라서, 예를 들면, 시험 샘플은 치료의 유효성을 평가하기 위해 약제학적 조성물로 치료 전 및 치료 동안 및/또는 치료 후 1회 이상에서 상기 대상체로부터 수득된다. 추가 예에서, 시험 샘플은 질환 또는 치유의 경과 또는 과정을 평가하기 위해 다양한 시간에 상기 대상체로부터 수득된다. 일 구현예에서, 사멸 수용체가 또한 순환하는 종양 세포로부터 분석될 수 있어 본 명세서에 기재된 화합물 또는 그것의 염의 투여가 사멸 수용체의 양 또는 유형을 증가시키는지를 알 수 있다.

[0121]

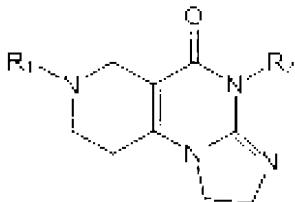
본 명세서에 기재된 방법 및 조성물을 사용하여 치료된 암은, 비제한적으로, 전-신생물성 과증식, 그 자리의 암, 신생물 및 전이를 포함하는 비정상 세포 증식으로 특성화된다. 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물은 암의 징후 및/또는 증상의 예방 뿐만 아니라 완화를 위해 사용될 수 있다. 대상체에서 암의 치료를 지칭하기 위해 사용된 용어들 "치료하는" 및 "치료"는 하기를 포함한다: 상기 대상체에서 암을 예방하는 것, 억제하는 것 또는

완화하는 것, 예컨대 암의 진행을 늦추는 것 및/또는 암의 정후 또는 증상을 감소 또는 완화하는 것. 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물을 사용하여 치료된 암의 예는, 비제한적으로, 유방암, CNS 암, 결장암, 난소암, 전립선암, 백혈병, 폐암, 및 럼프종을 포함한다.

[0122] III. 화합물 (10) 및 그것의 염

[0123] 일 측면에서, 화합물 및 화합물 (10)의 관련된 염 및 상기 화합물을 제조하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 당해 분야의 숙련가는, 방법 및 약제학적 조성물과 관련된 원리 및 개념을 포함하는, 화합물 (1) 및 그것의 염과 함께 상기에 기재된 일반적인 원리 및 개념이 식 (10)의 화합물 및 그것의 염에 동등한 힘으로 적용되는 것으로 이해될 것이다.

[0124] 일부 구현예에서, 식 (10)로 나타낸 화합물이 본 명세서에서 제공된다:



(10)

[0125]

[0126] 식 중, R₁ 및 R₂는 독립적으로, 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 및 아실라디칼을 나타내고, 여기서 R₁이 CH₂Ph를 나타낼 때, R₂는 CH₂-((2-CH₃)-Ph를 나타내지 않는다.

[0127] 일부 구현예에서, R₁ 및 R₂은 하기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다: H, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, C₁₋₄벤질-피페라진, C₁₋₄알킬티에닐, C₁₋₄알킬피리디닐, C₁₋₄알킬이속사졸리디닐, C₁₋₄알킬모폴리닐, C₁₋₄알킬티아졸릴, 및 C₁₋₄알킬피라지닐이고, 여기서 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, C₁₋₄벤질-피페라진, C₁₋₄알킬티에닐, C₁₋₄알킬피리디닐, C₁₋₄알킬이속사졸리디닐, C₁₋₄알킬모폴리닐, C₁₋₄알킬티아졸릴, 및 C₁₋₄알킬피라지닐은 로 선택적으로 치환된다 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C₁₋₄알킬, 또는 할로. 일부 구현예에서, R₁ 및/또는 R₂은 치환된 또는 비치환된, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴알킬은 하기로부터 선택된다: C₁₋₄알킬피롤릴, C₁₋₄알킬퓨릴, C₁₋₄알킬피리딜, C₁₋₄알킬-1,2,4-티아디아졸릴, C₁₋₄알킬피리미딜, C₁₋₄알킬티에닐, C₁₋₄알킬이소티아졸릴, C₁₋₄알킬이미다졸릴, C₁₋₄알킬테트라졸릴, C₁₋₄알킬피라지닐, C₁₋₄알킬피리미딜, C₁₋₄알킬퀴놀릴, C₁₋₄알킬이소퀴놀릴, C₁₋₄알킬티오페닐, C₁₋₄알킬벤조티에닐, C₁₋₄알킬이소벤조퓨릴, C₁₋₄알킬피라졸릴, C₁₋₄알킬인돌릴, C₁₋₄알킬퓨리닐, C₁₋₄알킬카바졸릴, C₁₋₄알킬벤즈이미다졸릴, 및 C₁₋₄알킬이속사졸릴.

[0128] 일부 구현예에서, R₁ 및/또는 R₂은 벤질 고리 상의 하기 치환체 중 하나 이상의 선택적으로 치환된 벤질이고: X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ 알킬, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SR^m, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, 및 C(O)OR^m; R^m 및 Rⁿ은 수소 또는 C_{1-C₄} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 여기서 p는 2 내지 20의 정수이고 그리고 X는 할로겐을 나타내고, 이 할로겐은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자, 바람직하게는, 불소, 염소, 또는 브롬, 더 바람직하게는, 불소 또는 염소를 포함한다.

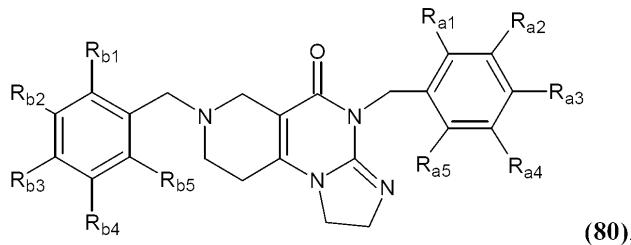
[0129] 일부 구현예에서, R₁은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-(4-CF₃-Ph), CH₂-(4-F-Ph), CH₂-(4-Cl-Ph), CH₂-(OCH₃-Ph), CH₂-((2-Cl)-Ph), CH₂-(2-티에닐), CH₂-(3-티에닐), CH₂-2-피리디닐, CH₂-4-메틸-2-티아졸릴, CH₂-2-피라지닐, CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-벤질-피페라진), CH₂-(2,4-디 F-Ph), CH₂-(3,4-디 Cl-Ph), CH₂-(3,4-디 F-Ph), CH₂-(3,5-디 F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CH(OH)Ph, (4-F-Ph)-4-옥소부틸, CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, 및 CD₂C₆D₅. 일부 구현예에서, R₂은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: H,

CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2-(4-\text{CF}_3\text{-Ph})$, $\text{CH}_2-((2-\text{Cl})\text{-Ph})$, $\text{CH}_2-((2-\text{F})\text{-Ph})$, $\text{CH}_2-(2-\text{티에닐})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4-\text{N-벤질-페페라진})$, $\text{CH}_2-(2,4-\text{디 F-Ph})$, $\text{CH}_2-(2,4-\text{디 F-Ph})$, $\text{CH}_2-(2,4-\text{디 Cl-Ph})$, $\text{CH}_2-(3,4-\text{디 Cl-Ph})$, $\text{CH}_2-(3,4-\text{디 F-Ph})$, $\text{CH}_2-(3,5-\text{디 F-Ph})$, $\text{CH}_2-((2-\text{CH}_3)\text{-Ph})$, $\text{CH}_2(2-\text{CH}_3, 4-\text{F-Ph})$, $\text{CH}_2-((4-\text{OCH}_3)\text{-Ph})$, $\text{CH}_2-(3-\text{피리디닐})$, $\text{CH}_2-(3-\text{이속사졸리디닐})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{모폴리닐})$, $\text{CH}_2-(2-\text{F}, 4-\text{CF}_3\text{-Ph})$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$, $(\text{CH}_2)_3\text{CO}-4\text{F-Ph}$, $(4-\text{F-Ph})-4-\text{옥소부틸}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, 및 $\text{CD}_2\text{C}_6\text{D}_5$.

[0130] 일부 구현예에서, R_1 은 수소이다. 일부 구현예에서, R_1 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다.

[0131] 일 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 할로, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{OCH}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 할로, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{OCH}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

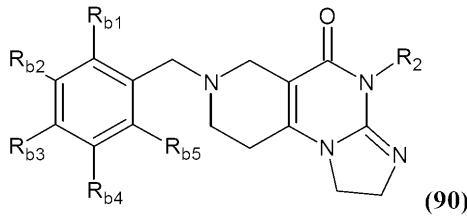
[0132] 일 구현예에서, 화합물 (10)는 화합물 (80)의 구조를 갖는다:



[0133]

[0134] 식 중, R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{a5} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} , 및 R_{b5} 각각은 X , $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, C_{2-C_4} 알킬, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C(O)R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , C(O)R^m , 및 C(O)OR^m 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^m 및 R^n 은 수소 또는 C_{1-C_4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 여기서 p 는 2 내지 20의 정수이고 그리고 X 는 할로겐을 나타낸다.

[0135] 일 구현예에서, 화합물 (10)는 화합물 (90)의 구조를 갖는다:

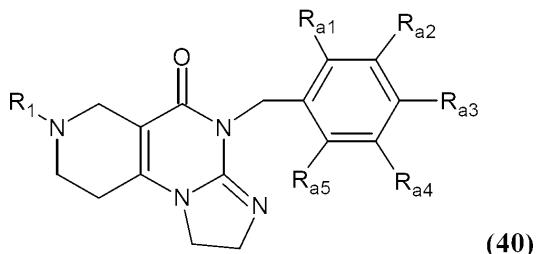


[0136]

[0137] 식 중, R_2 은 상기에 정의된 바와 같고, 그리고 여기서 R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} , 및 R_{b5} 각각은 X , $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, C_{2-C_4} 알킬, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)$, $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, $-\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$, $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, OR^m , SR^m , NR^mR^n , $\text{NR}^m\text{C(O)R}^n$, SOR^m , SO_2R^m , C(O)R^m , 및 C(O)OR^m 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^m 및 R^n 은 수소 또는 C_{1-C_4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 여기서 p 는 2 내지 20의 정수이고 그리고 X 는 할로겐

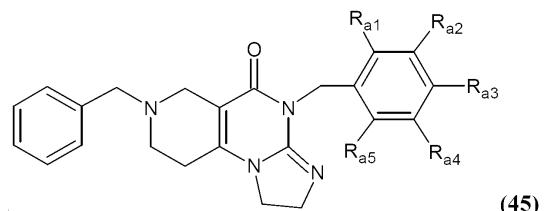
을 나타낸다.

[0138] 일 구현예에서, 화합물 (10)는 화합물 (40)의 구조를 갖는다:



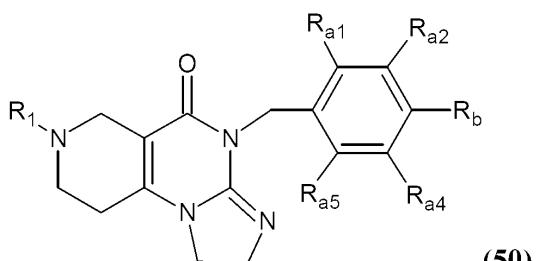
[0140] 식 중, R_1 은 상기에 정의된 바와 같고, 그리고 여기서 R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , 및 R_{a5} 각각은 수소, X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 알킬, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^n , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$, 및 $C(O)OR^m$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^m 및 R^n 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 여기서 p 는 2 내지 20의 정수이고 그리고 X 는 할로겐을 나타낸다. 일 구현예에서, R_1 은 수소이다. 일 구현예에서, R_1 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 폐닐에틸 기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 1개 이상의 할로겐으로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 할로, $-CH_3$, $-CF_3$, 및 $-OCH_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 하나의 할로겐 치환체, 예를 들면, 불소 치환체로 오르토 또는 파라 위치에서 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 2개의 할로겐 치환체, 예를 들면, 불소 치환체로 메타 위치 둘 모두에서 치환된다.

[0141] 일 구현예에서, 화합물 (40)는 화합물 (45)의 구조를 갖는다:



[0142] 식 중, R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , 및 R_{a5} 은 상기에 정의된 바와 같다. 일 구현예에서, 벤질은 1개 이상의 할로겐으로 치환된다. 일부 구현예에서, 벤질은 할로, $-CH_3$, $-CF_3$, 및 $-OCH_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, R_{a1} 또는 R_{a5} 은 할로겐, 예를 들면, 불소이다. 일 구현예에서, R_{a2} 또는 R_{a3} 둘 모두는 할로겐, 예를 들면, 불소, 치환체이다.

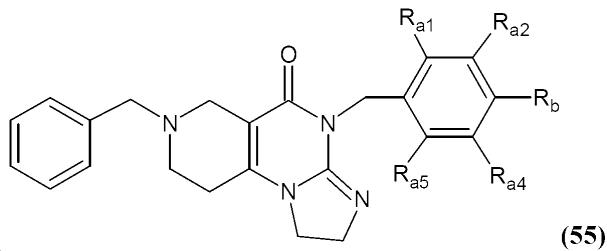
[0144] 일 구현예에서, 화합물 (10)는 화합물 (50)의 구조를 갖는다:



[0145] 식 중, R_1 은 상기에 정의된 바와 같고, 그리고 여기서 R_b 은 X , $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, C_2-C_4 알킬, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, $-OC_pH_{2p+1}$, $-OC_pX_{2p+1}$, OR^m , SR^n , NR^mR^n , $NR^mC(O)R^n$, SOR^m , SO_2R^m , $C(O)R^m$, 및 $C(O)OR^m$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; R^m 및 R^n 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬로부터 독립적

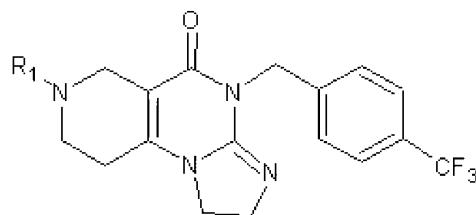
으로 선택되고; 그리고 여기서 p는 2 내지 20의 정수이고 그리고 X는 할로겐을 나타내고, 그리고 여기서 R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, 및 R_{a5} 각각은 수소, X, -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CN, -CXH₂, -CX₂H, C₂-C₄ 알킬, -CX₃, -CH₂(CX₃), -CH(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, -OC_pH_{2p+1}, -OC_pX_{2p+1}, OR^m, SRⁿ, NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, SOR^m, SO₂R^m, C(O)R^m, 및 C(O)OR^m로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^m 및 Rⁿ은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 여기서 p는 2 내지 20의 정수이고 그리고 X는 할로겐을 나타낸다. 일 구현예에서, R₁은 수소이다. 일 구현예에서, R₁은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C₁₋₄알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, R_b는 할로, -CH₃, -CF₃, 및 -OCH₃로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, 및 R_{a5} 중 하나 이상은 할로, -CH₃, -CF₃, 및 -OCH₃로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, 및 R_{a5}은 수소이고, 그리고 R_b는 할로, -CH₃, -CF₃, 및 -OCH₃로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, R_b은 할로겐, 예를 들면, 불소이고, 그리고 R_{a1}은 메틸이다. 일 구현예에서, R_b은 불소 또는 염소이고, 그리고 R_{a2}은 불소 또는 염소이다. 일 구현예에서, R_b는 CF₃이다. 일 구현예에서, R_b는 -OCH₃이다. 일 구현예에서, R_b은 염소이고, 그리고 R_{a1}은 염소이다.

[0147] 일 구현예에서, 화합물 (50)는 화합물 (55)의 구조를 갖는다:



[0148]

식 중, R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, R_{a5}, 및 R_b은 상기와 정의된 바와 같다. 일 구현예에서, R_b는 할로, -CH₃, -CF₃, 및 -OCH₃로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, 및 R_{a5} 중 하나 이상은 할로, -CH₃, -CF₃, 및 -OCH₃로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, R_{a1}, R_{a2}, R_{a4}, 및 R_{a5}은 수소이고, 그리고 R_b는 할로, -CH₃, -CF₃, 및 -OCH₃로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, R_b은 할로겐, 예를 들면, 불소이고, 그리고 R_{a1}은 메틸이다. 일 구현예에서, R_b은 불소 또는 염소이고, 그리고 R_{a2}은 불소 또는 염소이다. 일 구현예에서, R_b는 CF₃이다. 일 구현예에서, R_b는 OCH₃이다. 일 구현예에서, R_b은 염소이고, 그리고 R_{a1}은 염소이다.



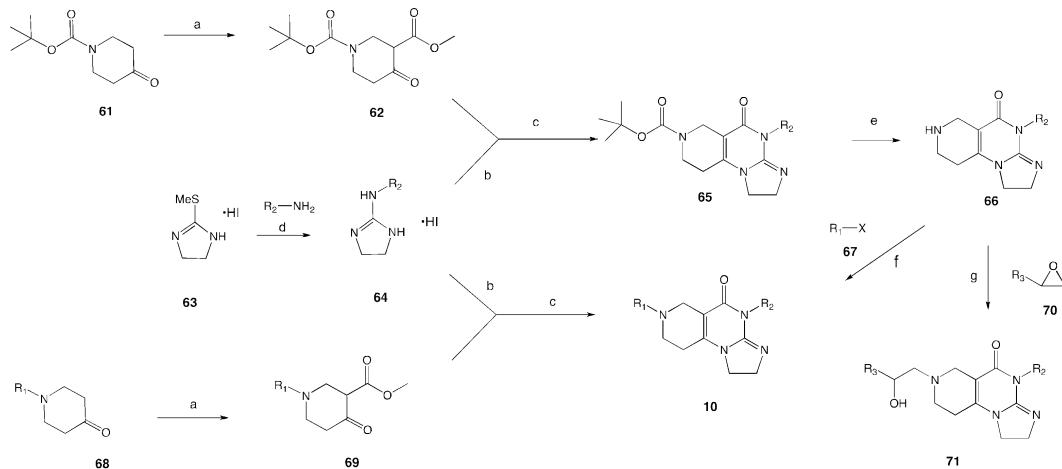
[0150]

일 구현예에서, 화합물 (10)는 화합물 (60)의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, R₁은 수소이다. 일부 구현예에서, R₁은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, R₁은 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 CH₂-(2-티에닐), CH₂-(3-티에닐), CH₂-2-페리디닐, CH₂-3-페리디닐, CH₂-4-메틸-2-티아졸릴, CH₂-2-페라지닐, CH₂CH₂(4-N-벤질-페페라진), CH₂-(3-이속사졸리디닐), 및 CH₂CH₂-(4-모폴리닐)이다. 일 구현예에서, 아릴알킬은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C₁₋₄알킬, 또는 할로로 치환된다. 일 구현예에서, 벤질은 1개 이상의 할로겐으로 치환된다. 일부 구현예에서, 벤질은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다: 할로 (예를 들면, 불소) -CH₃, -CF₃, 및 -OCH₃. 일 구현예에서, 벤질은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 치환체로 파라 위치에서 치환된다: 할로, -CH₃, -CF₃, 및 -OCH₃. 일 구현예에서, R₁은 플

루오로페닐옥소부틸 또는 하이드록시페닐에틸이다.

[0151]

반응식 3은 식 (10)의 화합물의 합성을 설명한다:



[0152]

[0153]

방법: a. NaH, 디메틸 카보네이트, 툴루엔, 80 °C 4h; b. 1N NaOH/CH₂Cl₂ 유리 염기로 전환시키고, 그 다음 디옥산에서 가열 70 °C; c. 1-부탄올/환류 3-6 h (딘-스탁 트랩) PPTS; 디옥산 70 °C; e. 디옥산 중 HCl -25 °C - RT HCl 염을 얻음; f. Na₂CO₃, DIEA 80 °C; g. NaOH/CH₂Cl₂ 유리 염기를 얻고, 그 다음 MeOH 환류, 3.5 h.

[0154]

반응식 3

[0155]

식 (10)의 화합물은, 치환된 아미노이미다졸린과의 반응에 의해 전환되어 코어 화합물 (10)을 생성하는 치환된 피페리돈으로부터 출발하여 합성된다. 여기에는 두 경로가 있는데, 그 하나는 R₁ 치환체가 피페리돈 (예를 들면, 68)에 존재한다. 그 경로에서, (68)은 80에서 툴루엔에서 수소화나트륨을 사용하여 디메틸 카보네이트로 아실화되어 피페리돈 에스테르 (69)를 형성한다. 상업적으로 입수 가능한 메틸티오이미다졸린 HI 염 (63)은 70에서 디옥산에서 아민과 반응되어 그것의 HI 염으로 R₂-치환된 아미노이미다졸린 (64)을 얻는다. 3-6시간에 걸친 딘-스타크 트랩을 통한 물의 제거로 환류에서 1-부탄올에서 피페리돈 에스테르 (69)와 (64)의 직접적인 반응은 삼환식 화합물 (10)을 제공한다. 이 반응식의 변이형에서, N-BOC 보호된 피페리돈 (61)은 BOC 보호된 화합물 (65)로 동일한 방법에 의해 전환되어, 이것은 디옥산에서 HCl으로 처리되어 BOC 기를 제거하고 그 다음 메틸렌 염화물로의 추출로 1N NaOH로 (66)의 유리 염기로 전환된다. 할라이드 (67) 또는 에폭사이드 (70)로 (66)의 연속적 처리로 원하는 화합물 (10)을 얻는다.

[0156]

조 생성물은 유리 염기 또는 TFA 염으로 최종 생성물을 생산하기 위해 아세토니트릴:TFA:H₂O를 사용하여 HPLC에 의해 또는 메틸렌 염화물:메탄올으로 칼럼 크로마토그래피 용출함에 의해 정제될 수 있다. 디옥산에서 HCl로 유리 염기의 처리 또는 TFA 염의 동결건조는 HCl 또는 TFA 염으로 생성물 (10)을 생성한다. 대안적으로, 유리 염기는 일반적으로 약제학적으로 허용가능한 염으로 공지된 것들로부터 선택된 다른 염을 형성하기 위해 또 다른 무기 또는 유기 산으로 처리될 수 있다. 화합물 (10)의 염은 보통 고체이고 예는 에탄올 또는 다른 용매로부터 결정화되어 높은 품질 결정을 제공한다. X-선 결정 구조 및 NMR에 의해 화합물 (1)의 경우에서 삼환식 구조가 결정적으로 확인되었다.

[0157]

본 명세서에서 기재된 화합물은 세포질 상황에서 이들과 상호작용하는 분자 (예를 들면, 단백질)를 동정하기 위해 아미노알킬 링커 (예를 들면, 화합물 (33)) 유무에 관계없이 사용될 수 있다. 이를 결합 표적의 발현은 화합물 (1) (ONC201) 또는 그의 유사체 (즉, 바이오마커로서 작용하는 것)에 대한 반응을 예측하는데 사용될 수 있다. 또한, 이들 화합물은 보다 높은 친화도로 표적 상호 작용을 능가할 수 있는 약물을 동정하기 위해 당해 기술에 공지된 경쟁 분석을 사용하여 구조적으로 관련없는 항암 화합물을 스크리닝하는데 사용될 수 있다. 또한, 이들 분자는 비제한적으로 약동학, 효력, 안전성, 생체분포, 또는 대사를 포함하는 약물 특성을 변경함에 의해 치료 개선을 일으키거나 추가의 치료 적용을 허용하는 약물 특성을 가질 수 있다.

화합물 (10)의 예

번호	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-Cl)-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-파페라진)
18	ONC906	CH ₂ Ph	CH ₂ -2,4-Cl 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-파페라진)	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	CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
33	ONC911	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
41	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -3,5-Cl F-Ph)
51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -3,4-Cl Cl-Ph)
52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)
53	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -3,4-Cl F-Ph)
54	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
43	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ -2-F-Ph)
55	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph)
56	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -2,4-Cl Cl-Ph)
57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -((4-OCH ₃)-Ph)
34	ONC226	CH ₂ Ph	CH ₂ -3-파리디닐
35	ONC222	CH ₂ Ph	CH ₂ -3-ο 속사졸리다닐
36	ONC224	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -4-모폴리닐
37	ONC223	CH ₂ Ph	CH ₂ -4-CH ₃ -Ph)
38	ONC221	H	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)
73	ONC227	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)
72	ONC225	CH ₂ Ph	CH ₂ -2-F, 4-CF ₃ -Ph)
74	ONC228	CH ₂ -4-F-Ph)	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)
75	ONC229	CH ₂ -OCH ₃ -Ph)	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)

[0158]

번호	ONC 번호	R ₁	R ₂
76	ONC230	(4-F-Ph)-4-ω ₁ 소부틸	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)
77	ONC231	CH ₂ -3-파리딜	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)
78	ONC232	CH ₂ -4-메틸-2-티아졸릴	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)
79	ONC233	CH ₂ -2-파라지닐	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)
81	ONC234	CH ₂ -3,4-Cl Cl-Ph)	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)
82	ONC235	CH ₂ -4-Cl-Ph)	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)
83	ONC236	CH ₂ -3-티에닐	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)
84	ONC237	CH ₂ CH(OH)Ph	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph)

[0159]

아래 실시예 12에 기재된 바와 같이, 아미노알킬 링커 (즉, 화합물 (33))를 갖는 화합물 (1)이 화합물 (1)과 상

호작용하는 단백질을 동정하기 위해 사용되었다. 화합물 (1)은 N6-메틸-아데노신 (m^6A) mRNA 메틸화에 관여된 단백질과 상호작용한다는 것이 밝혀졌다. m^6A mRNA 후생유전자 변형에 관여된 단백질은 표 1의 것들을 포함한다. 이들 단백질은 메틸레이트 mRNA (RNA 라이터), 예컨대 METTL3, METTL14, WTAP, 및 KIAA1429의 것들; 데메틸레이트 m^6A mRNA (RNA 이레이저), 예컨대 FTO 및 ALKBH5의 것들; 뿐만 아니라 구체적으로 m^6A RNA (RNA 리더), 예컨대 YTHDF3, YTHDF2, YTHDF1, YTHDC1, 및 YTHDC2를 인식하는 것들을 포함한다.

표 1: m^6A mRNA 메틸화 단백질

RNA 판독기

YTHDF3

YTHDF2

YTHDF1

YTHDC1

YTHDC2

RNA 라이터

METTL3

METTL14

WTAP

KIAA1429

RNA 이레이저

FTO

ALKBH5

[0161]

IV. 치료 레지멘의 감수성 및 효능 평가

[0163]

eIF2-알파, ATF4, CHOP, DR5, 또는 절단된 또는 총 사이토케라틴 18개의 발현, 번역후 변형, 또는 활성 수준 또는 이들에서 돌연변이를 측정하는 것은 화합물 (1), 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 유사체로의 치료와 같은, 본 명세서에서 기재된 치료 방법에 대한 반응 또는 감수성을 예측하기 위해 그리고 본 명세서에서 기재된 치료 방법에 반응하기 쉬운 대상체를 동정하기 위해 사용될 수 있다. 또한, eIF2-알파, ATF4, CHOP, DR5, 또는 절단된 또는 총 사이토케라틴 18개의 발현, 번역후 변형, 또는 활성 수준 또는 이들에서 돌연변이를 측정하는 것은 본 명세서에서 기재된 치료 방법의 유효성을 평가하거나 이를 모니터하기 위해 사용될 수 있다. 더욱이, eIF2-알파, ATF4, CHOP, DR5, 또는 절단된 또는 총 사이토케라틴 18개의 발현, 번역후 변형, 또는 활성 수준 또는 이들에서 돌연변이를 측정하는 것은 구조적으로 관련없는 항암 화합물에 대해서 생체내, 시험관내, 또는 인실리코에서 선별을 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 당해 기술에 공지된 경쟁 및 다른 검정이 화합물 (1) 또는 그의 유사체에 의해 생성된 각각의 변화에 대한 이들 수준에서의 변화를 비교하기 위해 보다 높은 친화도로 표적 상호작용을 능가할 수 있는 약물을 동정하는데 사용될 수 있다. 검정은 또한 체내에서 약물의 특정한 혈청 수준의 효과에 보다 밀접하게 가까운 살아있는 포유동물 세포에서 또는 배양 세포주로부터 제조된 마이크로솜 추출물에서 수행될 수 있다.

[0164]

일부 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나 가질 위험에 있다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 식 (10)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (40)의 화합물, 예를 들면, 식 (45)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (50)의 화합물, 예를 들면, 식 (55) 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (80)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (90)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (60)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물 (1)의 유사체는

화합물 (25), 화합물 (26), 화합물 (27), 화합물 (28), 화합물 (29), 화합물 (30), 또는 화합물 (31)의 구조로부터 선택된 구조를 갖는다.

[0165]

사전-결정된 표준에 대한 수준은, 예를 들면, 대상체로부터의 샘플에서 측정된 평균 또는 중앙 수준일 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 대상체로부터의 샘플을 측정할 때와 동일하거나 실질적으로 유사한 실험 조건에서 측정될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그의 유사체로의 치료에 대한 반응성인 대상체로부터 수득될 수 있다. 일 구현예에서, 사전-결정된 표준은 화합물로 치료에 반응성인 대상체로부터 수득되며, 상기 대상체로부터의 샘플 수준이 표준에서의 수준과 유사하면 상기 대상체는 치료에 반응성일 가능성이 있다고 분류될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 화합물로 치료에 반응성이 없는 대상체로부터 수득될 수 있다. 일 구현예에서, 사전-결정된 표준은 화합물로 치료에 반응성이 없는 대상체로부터 수득되며, 상기 대상체로부터의 샘플에서 수준이 사전-결정된 표준에서의 수준과 상이하면 (예를 들면, 업- 또는 다운-조절되며) 상기 대상체는 치료에 반응성일 가능성이 있다고 분류될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 정상의 건강한 대상체에서 수득될 수 있다.

[0166]

비제한적으로, 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA), 효소-결합 면역여과 검정 (ELIFA), 유세포측정, 면역블랏, 면역침강, 면역조직화학, 면역세포화학, 발광성 면역검정 (LIA), 형광 면역검정 (FIA), 및 방사선면역검정을 포함하는 면역검정이 샘플에서 단백질 또는 메틸화 수준을 측정하기 위해 사용될 수 있다. 샘플에서 m^6A mRNA 메틸화 수준은 메틸레이트화된 RNA 면역침강 (Me-RIP) 또는 당해 기술에 공지된 다른 정량적 생화학적 검정에 의해 수득될 수 있다.

[0167]

핵산 돌연변이는 임의의 수의 공지된 절차에 의해 결정될 수 있다. 예를 들면, 개체로부터 생물학적 샘플이 먼저 수득될 수 있다. 그와 같은 생물학적 샘플은, 비제한적으로, 체액 (예컨대 소변, 타액, 혈장, 또는 혈청) 또는 조직 샘플 (예컨대 구강 조직 샘플 또는 구강 세포)을 포함한다. 상기 생물학적 샘플은 그런 다음 공지된 방법을 사용하여 서열분석 또는 스캐닝될 수 있다. 예를 들면, DNA 배열은 대상체의 유전자 서열의 적어도 일부를 분석하는 데 사용될 수 있다. 더욱이, 전체의 또는 부분 게놈 서열 정보가 사용될 수 있다. 그와 같은 서열은 사슬-종료 (생거 디데옥시뉴클레오타이드), 염료-종결자 서열분석, 및 고형™ 서열분석 (어플라이드 바이오시스 템스 사)을 포함한 표준 서열분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 전체의 게놈 서열은 제한 효소에 의해 절단될 수 있거나 서열분석을 위해 짧은 단편으로 (기계적으로) 전단될 수 있다. DNA 서열은 또한 PCR 및 벡터-기반 클로닝 방법 (예를 들면, 에스케리치아 콜라이)과 같은 공지된 방법을 사용하여 증폭될 수 있다. 일 구현예에서, 대상체의 유전 물질 (예를 들면, DNA, RNA, mRNA, cDNA, 다른 뉴클레오타이드 염기 또는 이들의 유도체)의 적어도 일부분이 돌연변이의 존재 또는 부재 또는 복제수 변동을 동정하기 위해 예를 들면, 종래의 DNA 시퀀서 또는 칩-기반 기술을 사용하여 스캐닝되거나 서열분석된다.

[0168]

일 측면에서, 병태를 갖는 몇 본 명세서에 기재된 치료 레지멘에 반응성이기 쉬운 대상체를 동정하고 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 (i) 병태를 갖는 대상체가 본 명세서에 기재된 치료 레지멘에 반응성이기 쉬운지 여부를 동정하는 것; 및 (ii) 그 치료 레지멘에 반응성이기 쉬운 것으로 결정된 대상체를 상기 치료 레지멘으로 치료하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나 가질 위험에 있다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 식 (10)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (40)의 화합물, 예를 들면, 식 (45)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (50)의 화합물, 예를 들면, 식 (55) 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (80)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (90)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (60)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물 (1)의 유사체는 화합물 (25), 화합물 (26), 화합물 (27), 화합물 (28), 화합물 (29), 화합물 (30), 또는 화합물 (31)의 구조로부터 선택된 구조를 갖는다.

[0169]

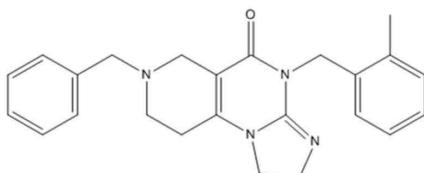
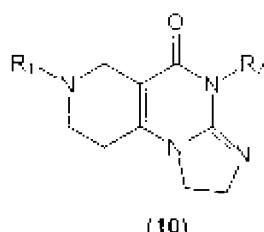
사전-결정된 표준에 대한 수준은, 예를 들면, 대상체로부터의 샘플에서 측정된 평균 또는 중앙 수준일 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 대상체로부터의 샘플을 측정할 때와 동일하거나 실질적으로 유사한 실험 조건에서 측정될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그의 유사체로의 치료에 대한 반응성인 대상체로부터 수득될 수 있다. 일 구현예에서, 사전-결정된 표준은 화합물로 치료에 반응성인 대상체로부터 수득되며, 상기 대상체로부터의 샘플 수준이 표준에서의 수준과 유사하면 상기 대상체는 치료에 반응성일 가능성이 있다고 분류될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 화합물로 치료에 반응성이 없는 대상체로부터 수득될 수 있다. 일 구현예에서, 사전-결정된 표준은 화합물로 치료에 반응성이 없는 대상체로부터

터 수득되며, 상기 대상체로부터의 샘플에서 수준이 사전-결정된 표준에서의 수준과 상이하면 (예를 들면, 업- 또는 다운-조절되면) 상기 대상체는 치료에 반응성일 가능성이 있다고 분류될 수 있다. 사전-결정된 표준에 대한 수준은 정상의 건강한 대상체에서 수득될 수 있다. 면역검정은 샘플에서 단백질 수준을 검정하기 위해 사용될 수 있다.

[0170] 일 측면에서, 병태를 갖는 대상체에서 치료의 유효성을 치료하고 평가하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 (i) 본 명세서에서 기재된 치료 방법에 따라 상기 대상체를 치료하는 것 (ii) 치료의 유효성을 본 명세서에서 기술된 바와 같이 평가하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 암을 가지고 있거나 가질 위험에 있다. 일 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 레지멘은 유효량의 식 (10)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (40)의 화합물, 예를 들면, 식 (45)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (50)의 화합물, 예를 들면, 식 (55) 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (80)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (90)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (10)의 화합물은 식 (60)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물 (1)의 유사체는 화합물 (25), 화합물 (26), 화합물 (27), 화합물 (28), 화합물 (29), 화합물 (30), 또는 화합물 (31)의 구조로부터 선택된 구조를 갖는다.

[0171] 본 명세서에서 기재된 방법에 적합할 수 있는 다른 병태는, 비제한적으로, 주의력 결핍 장애; 중독; 간질; 바이러스성 감염; 염증; 신경퇴행성 질환 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증; 심혈관 질환 예컨대 관상동맥 질환, 심근병증, 고혈압 심장병, 심부전, 폐 심장병, 심장 울동부정, 염증성 심장병, 심내막염, 염증성 심장비대, 심근염, 심장판막증, 뇌혈관 질환, 말초 동맥 질환, 선천 심장병, 류마티스성 심장병; 당뇨병; 및 경쇄 아밀로이드증을 포함한다.

V. 조성물



(1)의

[0173] 일 측면에서, 식 (10):

또는 식 (1):

화합물: 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일 구현예에서, 염은 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 일-염이다. 일 구현예에서, 염은 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 이-염이다. 일 구현예에서, 염은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 그것의 약제학적으로 허용가능한 모노- 또는 다중-염 (예를 들면, 이-염 또는 삼-염)이다: 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로전설페이트, 설페이트, 포스페이트, 푸마레이트, 석시네이트, 옥살레이트 및 락테이트, 바이설페이트, 하이드록실, 타르트레이트, 니트레이트, 시트레이트, 바이타르트레이트, 카보네이트, 말레이트, 말레이트, 푸마레이트 설포네이트, 메틸설포네이트, 포르메이트, 아세테이트, 및 카복실레이트. 일 구현예에서 일 구현예에서, 염은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 염이다: p-톨루엔-설포네이트, 벤젠설포네이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 옥살레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 푸마레이트 및 말레이트. 일 구현예에서, 염은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 염이다: 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬, 및/또는 반대 이온 예컨대 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 및 트리에틸아미노 반대 이온. 일 구현예에서, 염은 상기 화합물의 디-하이드로클로라이드 염 또는 디-하이드로브로마이드 염이다.

[0174] 화합물 (1)은 화합물 NSC 350625의 구조적 분석 (예를 들면, NMR, X-선 회절)에 의해 드러난 동일한 화학 구조를 갖는다 (National Cancer Institute's Developmental Therapeutics Program Repository로부터 입수가능).

[0175] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 그것의 유사체 (예를 들면, 식 (10)의 화합물)의 이-염 (예를 들면, 디-하이드로클로라이드 염)을 포함한다. 화합물 (1)의 유사체의 염 (예를 들면, 이-염 또는 삼-염)은 본원에서 기재된 바와 같이 합성된 화합물 (1)의 유사체로부터, 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 표준 화학 합성 방법을 사용하여 제조된다.

- [0176] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는, 비제한적으로, 하기에 발견된 것을 포함한다: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th edition, edited by Raymond C. Rowe 등, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London; 및 초판. 예시적인 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적 조성물 및 다양한 투약 형태를 제조하는 방법, 뿐만 아니라 투여 방식은 당해 기술, 예를 들면 하기에서 상술된 것에서 공지된다: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, edited by Larry L. Augsburger & Stephen W. Hoag., London: Informa Healthcare, 2008; 및 in L. V. Allen, Jr. 등, *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, particularly chapter 89; 및 J. G. Hardman 등, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001.
- [0177] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 안구 투여용으로 제형화된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 국소 투여용으로 제형화된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 드롭스, 연고, 또는 액형으로서 제형화된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 종래의 약제학적 캐리어 예컨대 수성, 분말성 또는 오일성 베이스, 증점제 등을 포함한다.
- [0178] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여용 제형이다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 용매에서 용해된 식 (10)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일 구현예에서, 용매는 물을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 또는 그것의 염을 약 0.05, 약 0.25, 약 0.5, 약 2.5, 약 5, 약 25, 또는 약 50 mg/mL의 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 또는 그것의 염을 약 0.05, 0.5, 또는 5 mg/mL 내지 약 1, 10, 또는 100 mg/mL의 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 약 0.005% 0.05%, 또는 0.5 % 내지 약 0.1 %, 1 %, 또는 10 %의 화합물 또는 그것의 염을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 약 0.05%, 0.5 %, 또는 5 %의 화합물 또는 그것의 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 정맥내 제형은 높은 또는 낮은 농도의 화합물 또는 그것의 염을 포함한다.
- [0179] 일부 구현예에서, 정맥내 제형은 약 3의 pH를 갖는다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 포스페이트 버퍼로 pH 3으로 조정된다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 텍스트로오스 또는 염화나트륨을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 또는 그것의 염을 약 5 mg/mL의 농도 및 pH 3으로 포함하고 안정적인 용액을 형성한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 또는 그것의 염을 약 5 mg/mL의 농도 및 pH < 5로 포함하고 안정적인 용액을 형성한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 또는 그것의 염 및 1종 이상의 항산화제를 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물의 모노- 및 디-하이드로클로라이드 염의 혼합물을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 약 10 mg/mL의 농도로 1 % 용액으로서 화합물 또는 그것의 염을 포함한다. 예를 들면, 정맥내 제형은 약 3.3의 pH를 갖는 용액이다. 일 구현예에서, pH은 4.0 미만이다.
- [0180] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 추가로, 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 오일을 포함한다. 일 구현예에서, 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 멸균수를 포함한다. 일 구현예에서, 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 수성 캐리어를 포함한다. 일부 구현예에서, 정맥내 제형은 텍스트로오스 및/또는 나트륨을 포함한다.
- [0181] 일 구현예에서, 정맥내 제형은 물에 용해된 화합물 (1) 또는 그것의 유사체 또는 디-하이드로클로라이드 그것의 염을 25 mg/mL로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 포스페이트 버퍼로 pH 3으로 조정된다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 텍스트로오스 또는 염화나트륨을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 낮은 또는 높은 농도의 디-하이드로클로라이드 화합물 (1) 또는 그것의 유사체의 염을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 그것의 유사체 또는 디-하이드로클로라이드 그것의 염을 약 5 mg/mL의 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 그것의 유사체 또는 디-하이드로클로라이드 그것의 염을 약 5 mg/mL의 농도 그리고 pH 3으로 포함하고, 안정적인 용액을 형성한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 그것의 유사체 또는 디-하이드로클로라이드 그것의 염을 약 5 mg/mL의 농도 그리고 pH < 5로 포함하고, 안정적인 용액을 형성한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 그것의 유사체 또는 디-하이드로클로라이드 그것의 염 및 1종 이상의 항산화제를 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 모노- 및 디-하이드로클로라이드 화합물 (1) 또는 그것의 유사체의 염의 혼합물을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 화합물 (1) 또는 그것의 유사체 또는 디-하이드로클로라이드 그것의 염을 1 % 용액의 용액으로서 약 10 mg/mL의 농도로 포함한다. 예를 들면, 정맥내 제형은 약 3.3의 pH를 갖는 용액이다. 일 구현예에서, pH은 4.0 미만이다

- [0182] 일 구현예에서, 정맥내 제형은 약 0.5 % 내지 약 10 % (또는 약 5 mg/mL 내지 약 100 mg/mL)의 화합물 (1) 또는 그것의 유사체 또는 디-그것의 염을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 제형은 약 5 % (또는 약 50 mg/mL)의 화합물 (1) 또는 그것의 유사체 또는 디-그것의 염을 포함한다. 일 구현예에서, 정맥내 주입 속도는 화합물 (1) 또는 그것의 유사체 또는 디-그것의 염의 부작용을 감소시키기 위해 느려질 수 있다.
- [0183] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 0.1-99%의 화합물 (1) 또는 그것의 유사체의 염; 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 예를 들면, 오일 또는 멸균수 또는 다른 수성 캐리어를 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투약 형태에 대해 모노 또는 이-화합물 (1) 또는 그것의 유사체의 염을 약 5% 내지 약 50%의 범위로 포함한다.
- [0184] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제는 하기를 포함한다: 아스코르브산 유도체 예컨대 아스코르브산, 에리소르브산, 나트륨 아스코르베이트, 티올 유도체 예컨대 티오글리세롤, 시스테인, 아세틸시스테인, 시스틴, 디티오에리트레이톨, 디티오토레이톨, 글루타티온, 토코페롤, 부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 아황산성 염 예컨대 황산나트륨, 아황산수소나트륨, 아세톤 아황산수소나트륨, 나트륨 메타바이설파이트, 아황산나트륨, 나트륨 포름알데하이드 설포실레이트, 및 티오펙산나트륨, 노르디하이드로구아이아레트산. 수성 제형에 사용된 항산화제가 전형적으로 하기를 포함한다는 것에 유의한다: 나트륨 설파이트, 나트륨 메타바이설파이트, 나트륨 포름알데하이드 설포실레이트 및 아스코르브산 및 이들의 조합, 반면에 오일 기재 용액, 유기 용매에서 사용된 항산화제는, 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA) 및 프로필 갈레이트 및 이들의 조합을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항산화제는 플라바노이드, 이소플라본, 모노티오글리세롤, L-시스테인, 티오글리콜 산, α-토코페롤, 아스코르브산 6-팔미테이트, 디하이드로리포산, 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 비타민 E, 프로필 갈레이트, β-카로텐, 아스코르브산 중 하나 이상일 수 있다. 항산화제는 전형적으로 약 0.1% 내지 1.0 중량 %, 더욱 전형적으로 약 0.2%로 사용될 수 있다.
- [0185] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 다른 치료제를 포함한다. 예를 들면, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 호르몬 유사체 및 항호르몬체, 방향화효소 억제제, LHRH 효능제 및 길항제, 성장 인자의 억제제, 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체, 티로신 키나제 억제제; 항대사물질; 항종양 항생제; 백금 유도체; 알킬화 제제; 세포분열저지성 제제; 튜볼린 억제제; PARP 억제제, 토포이소머라제 억제제, 세린/트레오닌 키나제 억제제, 티로신 키나제 억제제, 단백질 단백질 상호작용 억제제, RAF 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, IGF-1R 억제제, ErbB 수용체 억제제, 라파마이신 유사체, BTK 억제제, CRM1 억제제 (예를 들면, KPT185), P53 조절물질 (예를 들면, Nutlins), 항콜혈관형성제 (예를 들면, 악시티닙, 아플리베르셉트, 소라페닙, 및 레고라페닙), 아미포스틴, 아나그렐라이드, 클로드로네이트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론 알파, 류코보린, 리툭시맙, 프로카바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 팔미드로네이트 및 포르피미, 2-클로로데스옥시아데노신, 2-플루오로데스옥시-시티딘, 2-메톡시오에스트라디올, 2C4, 3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 아비라테론, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로베틴-7, 알트레타민, 알보시닙, 아모나파이드, 안트라피라졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠온, 아포민, 아라노스, 아르글라빈, 아르족시펜, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, AVL8, 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 (피마세르팁), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나파이드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베바시주맙, BEZ-235, 비리코더 디시트레이트, 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, 톰토복), BIBF 1120 (바가테프), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리바닙, 브리오스타틴-1, 보르테조맙, 브로스탈리신, 부설판, BYL-719, CA-4 프로드러그, CA-4, CapCe11, 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파마이드, 카페시타빈, 카복시프탈라토플라틴, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세핀, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀레콕십, 셀모류킨, 세마도린, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌지타이드, 사이클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜히친, 콤브레타스타틴 A4, COT 억제제, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 크립토파이신 52, CTP-37, CTLA-4 단클론성 항체, CP-461, CV-247, 시아노모폴리노독소루비신, 사이타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시루비신, 데옥시코포르마이신, 템시펩타이드, 테스옥시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스락산, 디에틸스틸베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라니다졸, DS-7423, E7010, E-6201,

에다트렉사트, 에도트레오타이드, 에파프록시랄, 에플로니틴, EGFR 억제제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타마이드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 애를로티닙, ET-18-0CH3, 에티닐시티딘, 에티닐오에스트라디올, 엑사테칸, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시서린드, 펜레티나이드, 피지투무맙, 플록수리딘, 엽산, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, 포르메스탄, 포테무스틴, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 게피티닙, 쟁투주맙, 지마테칸, 글루포스파마이드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (픽트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 면역원, 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, 하이알루론산, 하이드록시우레아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브루티닙, 이브리투모맙, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IGF-1R 억제제, IMC-1C11, IMC-A12 (식수투무맙), 이뮤놀, 인디설람, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터류킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무맙, 이프로풀라틴, 이로풀벤, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 익사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바풀라틴, 레플루노마이드, 레노그라스팀, 름프롤라이드, 름포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸라이드, 루테튬 텍사파이린, 로메트렉솔, 로소크산트론, LU 223651, 루르토데칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파마이드, 마리마스타트, 메클로로에타민, MEK 억제제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, ME디-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646 (달로투주맙), MLN518, 모엑사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 넥사바르, 네오바스타트, 널로티닙, 니메셀라이드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, O6-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파아지, oncoVEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁센, OX44 항체, OSI-027, OSI-906 (린시티닙), 4-1BB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무맙, 파투필론, 페그필그라스팀, PCK-3145, 페그필그라스팀, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, PD-1 항체, PEG-파클리탁센, 알부민-안정화된 파클리탁센, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리티닙, 페메트렉세드, 웬트릭스, 페리포신, 페릴릴알코올, 페르투주맙, PI3K 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (배무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 핏산트론, 펜옥소디올 0, PKI166, 플레비트렉세드, 폴리카마이신, 폴리프렌산, 포르파로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스탄, R115777, RAF-265, 라모세트론, 란피르나제, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, 레베카마이신 유사체, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 레고라페닙, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, 라이족신, rhu-MAb, 림파베이트, 리센드로네이트, 리툭시맙, 로바투무맙, 로페콕심, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다존, 루비테칸, R-플루르바이프로펜, RX-0201, S-9788, 사바루비신, 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, 수베라닐로하이드록삼산, 수텐트, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타르세바, 타리퀴타, 타시술람, 탁소테르, 탁소프렉신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라마이드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄룩스, 테라루비신, 티말파신, 티맥타신, 티아조퓨린, 티피파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토뮤덱스, 토레모핀, 트라벡테딘, TransMID-107, 트랜스레틴산, 트라스투주맙, 트래멜리무맙, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, 타이커브/타이버브, 유로시딘, 발루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빙플루닌, 빌루리진, WX-UK1, WX-554, 베티빅스, 젤로다, 크셀록스, 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, 콜레드로네이트, 조수퀴다르, 및 이들의 조합.

[0186]

일 구현예에서, 다른 치료제는 호르몬 유사체, 항호르몬 또는 불 모두를 포함하고, 이것은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 플베스트란트, 메게스트롤 아세테이트, 플루타미드, 널루타마이드, 바이칼루타마이드, 아미노글루테티미드, 사이프로테론 아세테이트, 피나스테라이드, 부세렐린 아세테이트, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 메드록시-프로게스테론, 옥트레오타이드, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 1종 이상의 LHRH 효능제 및/또는 길항제를 포함하고, 이것은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 고세렐린 아세테이트, 루프롤라이드 아세테이트, 트립토렐린 파모에이트 및 이들의 조합 및 상기 LHRH 길항제는 로 구성된 군으로부터 선택되고 데가렐릭스, 세트로렐릭스, 아바렐릭스, 오자렐릭스, 데가렐릭스 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 1종 이상의 성장 인자 억제제를 포함하고, 이것은 하기로

구성된 군으로부터 선택된다: 억제제 of: 혈소판 유도된 성장 인자 (PDGF), 섬유아세포 성장 인자 (FGF), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 표피 성장 인자 (EGF), 인슐린-유사 성장 인자 (IGF), 인간 표피 성장 인자 (HER) 및 간세포 성장 인자 (HGF). 일 구현예에서, 다른 치료제는 인간 표피 성장 인자의 1종 이상의 억제제를 포함하고, 이것은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: HER2, HER3, 및 HER4. 일 구현예에서, 다른 치료제는 1종 이상의 티로신 키나제 억제제를 포함하고, 이것은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 세툭시맙, 게페티닙, 이마티닙, 라파티닙 및 트라스투주맙, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 1종 이상의 방향화효소 억제제를 포함하고, 이것은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 아나스트로졸, 레트로졸, 리아로졸, 보로졸, 엑세메스탄, 아타메스탄, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 항암산체인 1종 이상의 항대사물질을 포함한다: 메토트렉세이트, 랄티트렉세드, 및 페리미딘 유사체. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 페리미딘 유사체인 1종 이상의 항대사물질을 포함한다: 5-플루오로우라실, 카페시타빈 및 쟈시타빈. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 퓨린 및/또는 아데노신 유사체인 1종 이상의 항대사물질을 포함한다: 머캅토퓨린, 티오구아닌, 클라드리빈 및 펜토스타틴, 사이타라빈, 플루다라빈, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 종 이상의 항종양 항생제를 포함한다: 안트라주기린, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 블레오마이신, 닥티노마이신, 폴리카마이신, 스트렙토조신 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 백금 유도체를 포함한다: 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 알킬화 제제를 포함한다: 에스트라무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 클로르암부실, 부설판, 다카바진, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 테모졸로마이드, 니트로소우레아, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 니트로소우레아를 포함한다: 카무스틴, 로무스틴, 티오텐파, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 세포분열저지성 제제를 포함한다: 빈카 알카로이드 및 탁산. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 탁산을 포함한다: 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 빈카 알카로이드를 포함한다: 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈, 빈크리스틴, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 에피포도필로토신인 1종 이상의 토포이소머라이제 억제제를 포함한다. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 에피포도필로토신을 포함한다: 에토포시드 및 에토포포스, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸, 미톡산트론, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 세린/트레오닌 키나제 억제제를 포함한다: PDK 1 억제제, B-Raf 억제제, mTOR 억제제, mTORC1 억제제, PI3K 억제제, 이중 mTOR/PI3K 억제제, STK 33 억제제, AKT 억제제, PLK 1 억제제, CDK의 억제제, 오로라 키나제 억제제, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 PTK2/FAK 억제제인 1종 이상의 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 단백질 단백질 상호작용 억제제를 포함한다: IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 라파마이신 유사체를 포함한다: 에버롤리무스, 템시룰리무스, 리다포롤리무스, 시룰리무스, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제를 포함한다: 아미포스틴, 아나그렐라이드, 클로드로네이트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론 알파, 류코보린, 리툭시맙, 프로카바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 팔미드로네이트 및 포르피미, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 다른 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제를 포함한다: 2-클로로데스옥시아데노신, 2-플루오로데스옥시-시티딘, 2-메톡시오에스트라디올, 2C4, 3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 아비라테론, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로벡틴-7, 알트레타민, 알보시딥, 아모나파이드, 안트라피라졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠온, 아포민, 아라노스, 아르글라빈, 아르족시펜, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, AVLΒ, 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 (파마세르틴), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나파이드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베바시주맙, BEZ-235, 비리코더 디시트레이트, 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, 톰토복), BIBF 1120 (바가테프), 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 프로드러그, CA-4, CapCell, 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파마이드, 카페시타빈, 카복시프탈라토플라틴, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세핀심, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀레콕십, 셀모류킨, 세마도틴, CH4987655/RO-4987655,

클로로트리아니센, 실렌지타이드, 사이클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜히친, 콤브레타스타틴 A4, COT 억제제, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 크립토파이신 52, CTP-37, CTLA-4 단클론성 항체, CP-461, CV-247, 시아노모폴리노독소루비신, 사이타라빈, D 24851, 데시타빈, 테옥소루비신, 테옥시루비신, 테옥시코포르마이신, 템시펩타이드, 테스옥시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스라족산, 디에틸스틸베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라나디졸, DS-7423, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오타이드, 에파프록시랄, 에플로니틴, EGFR 억제제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타마이드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 에를로티닙, ET-18-OCH3, 에티닐시티딘, 에티닐오에스트라디올, 액사테칸, 액사테칸 메실레이트, 액세메스탄, 액시서린드, 펜레티나이드, 피지투무맙, 플록수리딘, 엽산, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, 포르메스탄, 포테무스틴, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 게피티닙, 챔투주맙, 지마테칸, 글루포스파마이드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (픽트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 면역원, 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, 하이알루론산, 하이드록시우레아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브루티닙, 이브리투모맙, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IGF-1R 억제제, IMC-1C11, IMC-A12 (식수투무맙), 이뮤놀, 인디설람, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터류킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무맙, 이프로풀라틴, 이로풀벤, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 익사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바플라틴, 레플루노마이드, 레노그라스팀, 린프롤라이드, 린포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸라이드, 루테튬 텍사파이린, 로메트렉솔, 로소크산트론, LU 223651, 루르토테칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파마이드, 마리마스타트, 메클로로에타민, MEK 억제제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, ME디-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646 (달로투주맙), MLN518, 모덱사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 넥사바르, 네오바스타트, 널로티닙, 니메셀라이드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, 06-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파아지, oncoVEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁셀, OX44 항체, OSI-027, OSI-906 (린시티닙), 4-1BB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무맙, 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, 페르투주맙, PI3K 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (베무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 픽산트론, 펜옥소디올 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) 억제제, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, 라이족신, rhu-MAb, 립파베이트, 리센드로네이트, 리툭시맙, 로바투무맙, 로페콕십, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다존, 루비테칸, R-플루르바이프로펜, RX-0201, S-9788, 사바루비신, 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, 수베라닐로하이드록삼산, 수텐트, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, 타세디날린, 탈라포르핀, 타르세바, 타리퀴타, 타시술람, 탁소테르, 탁소프렉신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라마이드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로페오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도토신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄룩스, 테라루비신, 티말파신, 티맥타신, 티아조퓨린, 티피파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토뮤넥스, 토레모핀, 트라벡테딘, TransMID-107, 트랜스레틴산, 트拉斯투주맙, 트레멜리무맙, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, 타이커브/타이버브, 유로시딘, 벨루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빙플루닌, 벨루리진, WX-UK1, WX-554, 백티빅스, 젤로다, 크셀록스, 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, 콜레드로네이트, 조수퀴다르, 및 이들의 조합.

[0187] 일 구현예에서, 다른 치료제는 스테로이드를 포함한다. 스테로이드는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 텍사메타손, 프레드니솔론, 메틸 프레드니솔론, 프레드니손, 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 베타메타손, 및 코르티바졸. 일 구현예에서, 다른 치료제는 항-구토제를 포함한다. 항-구토제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 5-HT3 수용체 효능제 (예를 들면, 돌라세트론, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론, 팔로노세트론, 및 미타

자핀), 도파민 효능제 (예를 들면, 돔페리돈, 올란자핀, 드로페리돌, 할로페리돌, 클로르프로마진, 프로클로르페라진, 알리자프라이드, 프로클로르페라진, 및 메토클로프라마이드), NK1 수용체 길항제 (예를 들면, 아프레피탄트 및 카소피탄트), 항히스타민제 (예컨대 주기리진, 디펜하드라민, 디멘하이드리네이트, 독실아민, 메클리진, 프로메타진, 하이드록시진), 칸나비노이드 (예를 들면, 칸나비스, 드로나비놀, 나빌론, 및 사티벡스), 벤조디아제핀 (예를 들면, 미다졸람 및 로라제팜), 항콜린제 (예를 들면, 히오신), 트리메토벤즈아미드, 생강, 에메트롤, 프로포폴, 박하, 뮤스시몰, 및 아지웨인.

[0188] 일부 구현예에서, 다른 치료제는 유사분열 억제제를 포함하는 항암제를 포함한다. 일 구현예에서, 유사분열 억제제는 탁산을 포함한다. 일 구현예에서, 유사분열 억제제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 탁산을 포함한다: 파클리탁셀 및 도세탁셀.

[0189] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 적어도 1종의 항암제를 포함하고, 이 항암제는 하기 중 하나 이상을 비제한적으로 포함한다: 아시비신, 아클라루비신, 아코다졸, 아크로닌, 아도젤레신, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로퓨리놀, 알트레타민, 암보마이신, 아메탄트론, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 안트라마이신, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 아스페풀린, 아자시티딘, 아제테파, 아조토마이신, 바티마스테이트, 벤조데파, 베바시주맙, 바이칼루타마이드, 비스안트렌, 바이스나파이드 디메실레이트, 바이젤레신, 블레오마이신, 브레퀴나르, 브로페리민, 부설판, 캑티노마이신, 칼루스테론, 카페시타빈, 카라세마이드, 카르베티머, 카보플라틴, 카르무스틴, 카루비신, 카르젤헤신, 세데핀골, 셀레콕십, 클로르암부실, 사이롤레마이신, 시스플라틴, 클라드리빈, 크리스나톨 메실레이트, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈, 덱소드라플라틴, 데자구아닌, 데자구아닌 메실레이트, 디아지쿠온, 도세탁셀, 독소루비신, 드룰록시펜, 드로모스타놀론, 두아조마이신, 테다트렉세이트, 에플로미틴, 엘사미트루신, 엔로플라틴, 엔프로메이트, 에피프로피딘, 에피루비신, 에르볼로졸, 에소루비신, 에스트라무스틴, 에타니다졸, 에토포시드, 에토프린, 파드로졸, 파자라빈, 펜테티나이드, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루로시타빈, 포스퀴돈, 포스트리에신, 폴베스트란트, 쟈시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파마이드, 일모포신, 인터류킨 II (재조합 인터류킨 II 또는 rIL2를 포함하는 IL-2), 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-Ia, 인터페론 감마-Ib, 이프로플라틴, 이리노테칸, 란레오타이드, 레트로졸, 류프롤라이드, 리아로졸, 로메트렉솔, 로무스틴, 로소크산트론, 마소프로콜, 메이탄신, 메클로르에타민 하이드로클로라이드, 메게스트롤, 멜렌게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메노가릴, 머캅토퓨린, 메토트렉세이트, 메토프린, 메투레데파, 미틴도마이드, 미토카르신, 미토크로민, 미토길린, 미토말신, 미토마이신, 미토스페르, 미토탄, 미톡산트론, 마이코페놀산, 벨라라빈, 노코다졸, 노갈라마이신, 옴나플라틴, 옥시수란, 파클리탁셀, 페가스파르가스, 펠리오마이신, 웬타무스틴, 폐플로마이신, 폐르포스파마이드, 피포브로만, 피포설판, 파이록산트론 하이드로클로라이드, 폴리카마이신, 플로메스탄, 포르피머, 포르피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카바진, 퓨로마이신, 피라조퓨린, 리보프린, 로글레티마이드, 사핀골, 세무스틴, 심트라젠, 스파르포세이트, 스파르소마이신, 스피로게르마늄, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 설로페누르, 탈리소마이신, 타목시펜, 테코갈란, 테가푸르, 텔록산트론, 테모포르핀, 테니포시드, 테록시론, 테스토락톤, 티아미프린, 티오구아닌, 티오텐파, 티아조퓨린, 티라파자민, 토포테칸, 토레미펜, 트레스톨론, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, 트립토렐린, 투불로졸, 우라실 머스타드, 우레데파, 바프레오타이드, 베르테포르핀, 빈블라스틴, 빈크리스틴 설페이트, 빈데신, 비네피딘, 빈글리시네이트, 빈류로신, 비노렐빈, 빈로시딘, 빈졸리딘, 보로졸, 제니플라틴, 지노스타틴, 졸레드로네이트, 조루비신 및 이들의 조합.

[0190] 적합한 항암제의 예는, 비제한적으로, 하기에 기재된 것을 포함한다: Goodman 및 Gilman의 The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., edited by Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

[0191] 일부 예시적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체의 염 (예를 들면, 모노- 또는 디-염) 및 적어도 1종의 다른 치료제를 포함하고, 상기 다른 치료제는 항-혈관형성제를 포함한다. 예를 들면, 항-혈관형성제는 베바시주맙. 일 구현예에서, 항-혈관형성제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 아플리베르셉트, 악시티닙, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 16kDa 프로락틴 단편, 라미닌 웹타이드, 파이브로넥틴 웹타이드, 조직 메탈로프로테이나제 억제제 (TIMP 1, 2, 3, 4), 플라스미노겐 활성제 억제제 (PAI-1, -2), 종양 괴사 인자 α , (고용량, 시험관내), TGF- β 1, 인터페론 (IFN- α , - β , γ), ELR-CXC 케모카인, IL-12; SDF-1; MIG; 혈소판 인자 4 (PF-4); IP-10, 트롬보스폰딘 (TSP), SPARC, 2-메톡시오에스트라디올, 프롤리페린-관련된 단백질, 수라민, 소라페닙, 레고라페닙, 탈리도마이드, 코르티손, 리노마이드, 푸마길린 (AGM-1470;

TNP-470), 타목시펜, 레티노이드, CM101, 텍사메타손, 백혈병 억제 인자 (LIF), 헤지혹 억제제 및 이들의 조합.

[0192] 약제학적 조합물은 제1 및 제2 치료제를, 상승작용 또는 협력 효과가 여전히 존재하는 임의의 원하는 비로 포함할 수 있다. 상승작용 약제학적 조합물은 바람직하게는 제1 및 제2 치료제를 약 1:9 내지 약 9:1의 비로 함유한다. 일 구현예에서, 상승작용 약제학적 조합물은 제1 및 제2 치료제를 약 1:8 내지 약 8:1, 약 1:7 내지 약 7:1, 약 1:6 내지 약 6:1, 약 1:5 내지 약 5:1, 약 1:4 내지 약 4:1, 약 1:3 내지 약 3:1, 또는 약 1:2 내지 약 2:1의 비로 함유한다. 일 구현예에서, 상승작용 약제학적 조합물은 제1 및 제2 치료제를 대략 1:1의 비로 함유한다.

[0193] 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 알로퓨리놀, 삼산화 비소, 아자시티딘, 보르테조립, 베바시주맙, 카페시타빈, 카보플라틴, 셀레콕십, 클로르암부실, 클로파라빈, 사이타라빈, 다카바진, 다우노루비신 HCl, 도세탁셀, 독소루비신 HCl, 플록수리딘, 켐시타빈 HCl, 하이드록시우레아, 이포스파마이드, 이마티닙 메실레이트, 익사베필론, 레날리도마이드, 메게스트롤 아세테이트, 메토트렉세이트, 미토탄, 미톡산트론 HCl, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 프랄라트렉세이트, 로미펩신, 소라페닙, 스트렙토조신, 타목시펜 시트레이트, 토포테칸 HCl, 트레티노인, 반데타닙, 비스모데깁, 보리노스테트, 및 이들의 조합.

[0194] 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 소분자 다중-키나제 억제제, 예를 들면, 소라페닙 또는 레고라페닙을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 헤지혹 경로 억제제, 예를 들면, 비스모데깁을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 아래의 표 2로부터 선택된 약물을 포함한다.

표 2: 약물의 부류

약물의 부류	예
유사체	알로퓨리놀, 옥시퓨리놀, 클로파라빈, 및 티소큐린
피리미딘 유사체	5-플루오로우라실, 플록수리딘 (FUDR), 카페시타빈, 사이타라빈, 6-아자우라실 (6-AU), 및 켐시타빈 (챔자르)
프로테아솔 억제제	보르테조립, 카르필조립, 세디라닙, 디설피람, 에피갈로카데킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, 에폭소마이신, 및 MG132.
항-혈관신생	베마시주맙, 아플리베르셉트, 수니티닙, 소라페닙, 파조파닙, 반데타닙, 카보잔티닙, 악시티닙, 포나티닙, 레고라페닙, 라니바이주맙, 라파티닙, 및 반데타닙.
백금계 항신생물성 약물	시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 및 트라이플라틴.
COX-2 억제제	셀레콕십, 발데록십 (벡스트라), 파레콕십 (다이나스타트), 루미라콕십, 에토리콕십, 및 로페콕십.
질소 머스타드	사이클로포스파마이드, 클로르암부실, 우라부스틴, 이포스파마이드, 멜팔란, 벤다부스틴, 및 부스틴.
알킬화제	사이클로포스파마이드, 메클로르에타민 또는 부스틴 (HN2) (상표명 Mustardgen), 우라부스틴 또는 우라실 머스타드, 멜팔란, 클로르암부실, 이포스파마이드, 벤다부스틴, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 및 부설판.
안트라사이클린	다우노루비신 (다우노마이신), 다우노루비신 (리포좀), 독소루비신 (아드리아마이신), 독소루비신 (리포좀), 에피루비신, 이다루비신, 발루비신, 및 미톡산트론.
탁산	파클리탁셀 (탁술), 도세탁셀 (탁소테르), 및 알부민-결합된 파클리탁셀 (아브락산).
뉴클레오타이드 합성 억제제	메토트렉세이트, 프릴라트렉세이트, 하이드록시우레아, 및 5-플루오로데옥시우리딘, 3,4-디하이드록시벤질아민.
Bcr-abl 억제제	이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙 및 포나티닙.
다른	삼산화 비소, 탈리도마이드, 레블리미드, 및 미토탄.
토포이소머라제 억제제	암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 독소루비신, 토포테칸 (하이캄틴), 이리노테칸 (CPT-11, 캄프토사르), 엑사테칸, 루르토테칸, ST 1481, CKD 602, ICRF-193, 및 게니스테인.
HDAC 억제제	보리노스타트 (SAHA), 로미펜신 (이스토다스), 파노비노스타트 (LBH589), 밸프로산 (Mg 밸프로에이트로서), 벨리노스타트 (PXD101), 모세티노스타트 (MGCD0103), 아백시노스타트 (PCI-24781), 엔티노스타트 (MS-275), SB939, 레스미노스타트 (4SC-201), 기비노스타트, 퀴시노스타트 (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, 셀포라판, 캐베틴, 및 ATRA.
다중-키나제 억제제	소라페닙, 레고라페닙, 및 반데타닙.
호르몬 요법	타목시펜, 토래미펜, 아리미마스 (아나스트로졸), 아로마신 (액세메스탄), 폐마라 (레트로졸), 및 풀베스트란트 (파슬로텍스).
해지혹 신호전달 억제제	비스모데김, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506, 및 TAK-441.
체크포인트 억제제	옵디보 (니볼루맙), 더발루맙 (중장i4736), 키크루다 (캠브룰리주맙, MK3475), BGB-A317, AMP-224, PDR001, REGN 281아테솔리주맙 (MPDL3280A), 페딜리주맙 (BMS-936559, CT-011, ONO-4538), 아벨루맙 (MSB0010718 C), 예르보이 (이퀼리부맙), 트레멜리부맙
BCL2 억제제	AT-101, Bcl-1-2/xL 억제제, 나비토클락스 (ABT-263), 베네토클락스 (ABT-199), 아포고시풀, PTN1258, 오바토클락스, G3139

[0195]

[0196]

일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 종양 괴사 인자-관련된 세포자멸사-유도 리간드 (TRAIL) 수용체를 표적으로 하는 약물을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 1종 이상의 TRAIL 수용체를 활성화하는 재조합 TRAIL 또는 작용적 항체를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 DR4, DR5 또는 둘 모두에 의한 신호전달을 활성화하는 1종 이상의 항체 또는 재조합 TRAIL을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 AMG-655, LBY-135, 마파투무맙, 랙사투무맙, 아포맙, 및 rhApo2L/TRAIL 중 하나 이상을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 활성제를 포함한다: 캄프토데신, 5-FU, 카페시타빈, 시스플라틴, 독소루비신, 이리노테칸, 파클리탁셀, 시스플라틴, 보르테조립, BH3I-2, 리툭시맙, 방사선, 트리테르페노이드, 소라페닙, 켐시타빈, HDAC 억제제, 카보플라틴, T-101 (고시풀 유도체), ABT-263, ABT-737, 및 GX-15-070 (오바토클락스), 보리노스태트, 세툭시맙, 파니투무맙, 베마시주맙, 가니투맙, 인터페론 감마, 소라페닙, XIAP 길항제, Bcl-2 길항제, 및 Smac 모방체.

[0197]

VI. 용량

[0198]

일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또

는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 40, 50, 60, 또는 100 mg 내지 약 2000 mg; 약 4, 5, 6, 또는 10 mg 내지 약 200 mg; 또는 약 0.4, 0.5, 0.6, 또는 1 mg 내지 약 20 mg (상기 중량은 유리 염기성 형태의 화합물을 기준으로 할 수 있음). 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량 수준으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 50 mg 내지 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 또는 2000 mg; 약 5 mg 내지 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 및 200 mg; 또는 약 0.5 mg 내지 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20 mg. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량 수준으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 40 mg 내지 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 또는 2000 mg; 약 4 mg 내지 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 mg; 또는 약 0.4 mg 내지 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20 mg. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량 수준으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 60 mg 내지 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 또는 2000 mg; 약 6 mg 내지 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 mg; 또는 약 0.6 mg 내지 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 mg. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량 수준으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 100 mg 내지 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 또는 2000 mg; 약 10 mg 내지 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 mg; 또는 약 1 mg 내지 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 mg. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량 수준으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 200 mg 내지 약 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 또는 2000 mg; 약 20 mg 내지 약 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 mg; 또는 약 2 mg 내지 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 mg (이것은 유리 염기성 형태의 화합물을 기준으로 함). 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량 수준으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 400 mg 내지 약 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 또는 2000 mg; 약 40 mg 내지 약 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 mg; 또는 약 4 mg 내지 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 mg (이것은 유리 염기성 형태의 화합물을 기준으로 함). 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량 수준으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 50 mg 내지 약 60, 70, 80, 90, 또는 100 mg; 약 60 mg 내지 약 70, 80, 90, 또는 100 mg; 약 70 mg 내지 약 80, 90 또는 100 mg, 약 80 mg 내지 약 90 또는 100 mg; 약 90 mg 내지 약 100 mg; 약 5 mg 내지 약 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg; 약 6 mg 내지 약 7, 8, 9, 또는 10 mg; 약 7 mg 내지 약 8, 9 또는 10 mg, 약 8 mg 내지 약 9 또는 10 mg; 약 9 mg 내지 약 10 mg; 약 0.5 mg 내지 약 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 또는 1 mg; 약 0.6 mg 내지 약 0.7, 0.8, 0.9, 또는 1 mg; 약 0.7 mg 내지 약 0.8, 0.9 또는 1 mg, 약 0.8 mg 내지 약 0.9 또는 1 mg; 또는 약 0.9 mg 내지 약 1 mg.

[0199] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg; 0.1 mg/kg 내지 약 4 mg/kg; 또는 0.01 mg/kg 내지 약 0.40 mg/kg. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량 수준으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9 mg/kg 내지 약 10, 20, 30, 또는 40 mg/kg; 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 19 mg/kg 내지 약 20, 30, 또는 40 mg/kg; 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 29 mg/kg 내지 약 30 또는 40 mg/kg; 약 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 또는 39 mg/kg 내지 약 40 mg/kg; 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 또는 0.9 mg/kg 내지 약 1, 2, 3, 또는 4 mg/kg; 약 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 또는 1.9 mg/kg 내지 약 2, 3, 또는 4 mg/kg; 약 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 또는 2.9 mg/kg 내지 약 3 또는 4 mg/kg; 또는 약 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 또는 3.9 mg/kg 내지 약 4 mg/kg; 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09

mg/kg 내지 약 0.10, 0.20, 0.30, 또는 0.40 mg/kg; 약 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 또는 0.19 mg/kg 내지 약 0.20, 0.30, 또는 0.40 mg/kg; 약 0.20, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 또는 0.29 mg/kg 내지 약 0.30 또는 0.40 mg/kg; 또는 약 0.30, 0.31, 0.32, 0.33, 0.34, 0.35, 0.36, 0.37, 0.38, 또는 0.39 mg/kg 내지 약 0.40 mg/kg.

[0200] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량 수준으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 37.5 mg/m² 내지 약 1500 mg/m²; 약 3.75 mg/m² 내지 약 150 mg/m²; 또는 약 0.4 mg/m² 내지 약 15 mg/m². 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 범위의 용량 수준으로 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다: 약 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090, 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135, 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180, 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225, 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270, 1275, 1280, 1285, 1290, 1295, 1300, 1305, 1310, 1315, 1320, 1325, 1330, 1335, 1340, 1345, 1350, 1355, 1360, 1365, 1370, 1375, 1380, 1385, 1390, 1395, 1400, 1405, 1410, 1415, 1420, 1425, 1430, 1435, 1440, 1445, 1450, 1455, 1460, 1465, 1470, 1475, 1480, 1485, 1490, 1495 mg/m² 내지 약 1500 mg/m²; 약 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149 mg/m² 내지 약 150 mg/m²; 또는 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 mg/m² 내지 약 15 mg/m².

VII. 투약 형태

[0202] 본 명세서에서 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 적합한 약제학적 조성물은 환자에게 투여될 수 있는 투약 형태로 제형화될 수 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 복용 단위 또는 비경구 복용 단위의 형태이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 복용 단위의 형태이다. 일부 구현예에서, 경구 복용 단위는 투여될 치료제의 독성을 감소시키기 위해 예정된 기간에 걸쳐 대상체에게 투여되는 몇 개의 더 작은 용량으로 나누어진다. 일부 구현예에서, 경구 복용 단위은 복수의 입자, 과립, 펠렛, 소형 정제 또는 정제를 포함하는 조절 방출 제형을 포함하는 정제 또는 캡슐에 의해 투여된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 비경구 복용 단위의 형태이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 비경구 복용 단위의 형태이다: 정맥내 (IV), 피하 (SC), 및 근육내 (IM), 직장 (PR) 및 경피 복용 단위. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 투약 형태가다: 멸균된 용액, 혼탁액, 좌약, 정제 및 캡슐. 일 구현예에서, 본 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 경구 투약 형태가다: 정제, 타원형 당의정, 캡슐, 로젠지, 시럽, 액체, 혼탁액 및 엘릭시르. 일 구현예에서, 본 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 경구 투약 형태가다: 정제, 하드 캡슐, 연질 젤라틴 캡슐, 비드, 과립, 응집하다, 분말, 겔, 고형물 및 반-고형.

[0203] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법에서 사용되는 적합한 형태의 약제학적 조성물은 피부 국소 투여에 적응된 피부과 조성물을 포함한다. 예를 들면, 피부과 조성물은 화장용으로 또는 약제학적으로 허용가능한 매질

을 포함한다. 국소 투여용 피부과 조성물은 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭스, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 종래의 약제학적 캐리어, 수성, 분말 또는 오일성 베이스, 증점제, 피부 인핸서 등은 필요하거나 바람직할 수 있고, 따라서 사용될 수 있다. 적합한 인핸서의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 에테르 예컨대 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (TRANSCUTOL®로서 상업적으로 입수가능) 및 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르; 계면활성제 예컨대 나트륨 라우레이트, 나트륨 라우릴 세페이트, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 벤즈알코올 염화물, 폴록사미 (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80), 및 레시틴 (미국 특허 번호 4,783,450); 알코올 예컨대 에탄올, 프로판올, 옥탄올, 벤질 알코올, 등; 폴리에틸렌 글리콜 및 그것의 에스테르 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트; 아미드 및 다른 질소성 화합물 예컨대 우레아, 디메틸아세트아미드 (DMA), 디메틸포름아미드 (DMF), 2-피롤리돈, 1-메틸-2-피롤리돈, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민; 테르펜; 알카논; 및 유기 산, 특히 시트르산 및 석신산. AZONE® 및 설풍사이드 예컨대 DMSO 및 C₁OMSO가 또한, 사용될 수 있지만, 덜 바람직하다.

[0204] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 투약 형태가다: 지속 방출 형태, 조절 방출 형태, 지연 방출 형태 및 반응 방출 형태.

VIII. 사용 방법

[0205] 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 암 (예를 들면, 결장직장, 뇌, 및 교모세포종)을 포함하는 많은 질환 상태를 치료하는데 유용성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 안구 흑색종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 연골육종, 연수막성 질환, 미만성 큰 B-세포 림프종, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 부신피질 암종, AIDS-관련된 암, AIDS-관련된 림프종, 항문 또는 직장암, 맹장암, 별아교세포종, 및 비정형 기형/횡문근양 종양. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 기저 세포 암종, 기저 세포 모반 증후군, 골린-모반 증후군, 담도암, 방광암, 골 암, 골육종 및 악성 섬유질 조직구종, 뇌종양, 유방 암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 및 척수 종양. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 유암종, 미공지 원발성 암종, 중추신경계 비정형 기형/횡문근양 종양, 연수막성 질환, 중추신경계 배아 종양, 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 및 피부 T-세포 림프종 (비제한적으로, 세자리 증후군 및 균상식육종 (MF)을 포함함). 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 중추신경계의 배아 종양, 자궁내막 암, 상의모세포종, 뇌실막세포종, 식도암, 종양의 유잉 육종 계열, 두개외 생식세포 종양, 고환외 생식세포 종양, 간외 담도암, 및 안암. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 담낭암, 위 (위) 암, 위장 유암종, 위장 기질 종양 (GIST), 생식세포 종양, 임신성 용모성 종양, 및 신경아교종. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다: 모발 세포 백혈병, 두경부 암, 간세포 (간) 암, 조직구증, 호지킨 림프종, 및 하인두 암이다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 카포시 육종, 및 신장 (신장 세포) 암이다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 랑게르ハン스 세포 조직구증, 후두 암, 입술 및 구강 암, 간암, 폐암, 비-호지킨 림프종, 및 1차 중추신경계 림프종. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 발덴 스트룀 거대글로불린혈증 (림프형질세포 림프종), 골의 악성 섬유질 조직구종 및 골육종, 수모세포종, 수질상피 종, 흑색종, 머켈 세포 암종, 중피종, 잠복 원발 전이성 편평상피 목 암, 다중 내분비 신조직형성 증후군, 입 암, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 및 골수증식성 장애. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 암을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 비강 및 부비동 암, 비인두 암, 및 신경교세포종. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 구강암, 입술 및 구강 암, 구강인두 암, 골의 골육종 및 악성 섬유질 조직구종, 난소암, 난소 생식세포 종양, 난소 상피성 암, 및 난소 낮은 악성 잠재적 종양. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 질환 예컨대 췌장암, 유두종증, 부비동 및 비강 암, 부갑상선암, 음경암, 인두 암, 중간 분화의 송파체 실질 종양, 송파체아세포종 및 천막상 원시 신경외 배엽성 종양, 뇌하수체 종양, 흉막폐 모세포종, 임신 및 유방암, 1차 중추신경계 림프종, 및 전립선암. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다: 직장암, 신장 세포 (신장) 암, 신장 골반 및 요관, 염색체 15에 대한 NUT 유전자를 수반하는 기도 암종, 망막모세포종, 및 횡문근육종. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사

용된다: 고등급 전립선암. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 중간 등급 전립선암. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 저등급 전립선암. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 거세-저항성 전립선암.

[0207] 발명자들은, 시험관내 모델에서, 동물 모델에서, 및 인간 임상시험에서, ONC201 (화합물 (1)가 넓은 항암 활성, 있다면, 약간의 역효과를 포함하는 저독성, 낮은 유전독성, 및 경구 생체이용률을 포함하는 고생체이용률을 갖는 것을 발견했다. 이들 특징은, ONC 201 및 다양한 유사체가 소아 환자에 특히 적합하도록 한다. 이들 특징은 또한 ONC 201 및 다양한 유사체가, 고위험 환자에 대해 만성 요법에 적합하고 오래 지속되는 반응 또는 안정적인 질환을 보장하거나 질환 재발을 예방하는데 특히 적합하도록 한다.

[0208] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기를 치료하기 위해 사용된다: 소아 암 (예를 들면, 소아 고형 종양, 소아 육종, 소아 유잉 육종, 소아 신경아교종, 소아 중추신경계 암, 소아 백혈병 및 소아 림프종).

[0209] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 증식성 피부 장애 예컨대 건선을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다: 타액샘 암, 육종, 세자리 증후군, 피부암, 안구 암, 피부 암종, 작은 창자 암, 연조직 육종, 편평상피 세포 암종, 잠복 원발 편평상피 목 암, 및 천막상 원시 신경외배엽성 종양. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다: T-세포 림프종, 고환암, 인후두암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신장 골반 및 요관의 이행 세포 암, 및 임신성 용모성 종양. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다: 미공지된 원발 부위의 암종, 미공지된 원발 부위의 암, 소아기의 희귀 암, 신장 골반 및 요관의 이행 세포 암, 요도 암, 및 자궁 육종. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 질암 및 외음부 암으로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용된다: 월름스 종양 및 여성의 암.

[0210] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 1차(first-line) 요법 (때때로 소위 1차(primary) 요법)으로서 사용된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 2차 요법으로서 사용된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 3차 요법으로서 사용된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 구제 요법으로서 사용된다. 본 명세서에서 사용된 용어 "구제 요법"은, 대상체의 초기 치료 레지멘이 실패한 후 또는 대상체의 병태가 초기 치료에 반응하지 않은 후 임의의 레지멘으로 취해질 수 있는 치료제를 의미한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 구제 요법으로서 사용된다. 구조 요법의 일 구현예에서, 조성물은 초기 치료의 작용을 상쇄시키는 구제 작용제로서 사용된다. 구조 요법의 일 구현예에서, 조성물은 표준 또는 초기 치료에 대한 저항을 발달시킨 대상체에게 투여되는 구제 제제로서 사용된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 네오아쥬반트 요법으로서 사용된다. 일 구현예에서, 네오아쥬반트 요법은 주요 또는 1차 치료 전의 본 명세서에서 기재된 치료제 중 하나 이상의 대상체에의 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 네오아쥬반트 요법은 치료될 암의 크기 또는 정도를 감소시킨 후, 주요 또는 1차 치료가 치료를 받은 상기 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 아쥬반트 요법으로서 사용된다. 일 구현예에서, 아쥬반트 요법은 본 명세서에서 기재된 1종 이상의 치료제의 대상체에의 투여를 포함하고, 상기 1종 이상의 치료제는 상기 대상체에게 이미 투여되거나 상기 대상체에게 동반하여 투여되거나 그 뒤에 상기 대상체에게 투여되는 다른 치료제의 효과를 변형시킨다.

[0211] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 약물-약물 상호작용의 감소된 기회를 나타낸다. 일부 구현예에서, 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체는 환자의 신체로부터 제거된 후, 또 다른 약제학적으로 활성제와 상호작용할 수 있다.

[0212] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 다른 약제학적 제제와의 조합을 용이하게 하는 독성 수준을 나타낸다.

[0213] 본 명세서에서 기재된 방법 및 조성물은 비제한적으로 특정한 동물 종이다. 일 구현예에서, 본 방법에 따라 그리고 본 명세서에서 기재된 조성물을 사용하여 치료된 대상체는, 포유동물 또는 비-포유동물일 수 있다. 일 구현예에서, 포유동물 대상체 포유동물은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 인간; 비-인간 영장류; 설치류 예컨대 마우스, 랙트, 또는 기니아 피그; 가정 애완동물 예컨대 고양이 또는 개; 말, 소, 돼지, 양, 염소, 또는 토끼. 일 구현예에서, 비-포유동물 대상체는, 비제한적으로, 새 예컨대 오리, 거위, 닭, 또는 칠면조를 포함한다. 일

부 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다. 일 구현예에서, 대상체는 성별 및 임의의 연령일 수 있다. 조성물 및 방법은 또한 암을 예방하기 위해 사용될 수 있다. 조성물 및 방법은 또한 면역계를 자극하기 위해 사용될 수 있다.

[0214] 본 명세서에서 기재된 방법 및 조성물은 비제한적으로 특정한 연령의 대상체이다. 일 구현예에서, 본 방법에 따라 그리고 본 명세서에서 기재된 조성물을 사용하여 치료된 대상체는 50세 초파, 55세 초파, 60세 초파, 또는 65세 초파일 수 있다. 일 구현예에서, 본 방법에 따라 그리고 본 명세서에서 기재된 조성물을 사용하여 치료된 대상체는 50세 미만, 55세 미만, 60세 미만, 또는 65세 미만일 수 있다.

[0215] 일 구현예에서, 본 방법에 따라 그리고 본 명세서에서 기재된 조성물을 사용하여 치료된 대상체는 소아 환자일 수 있다. 일 구현예에서, 소아 환자는 18세 미만 세 미만, 17 세 미만, 16 세 미만, 15 세 미만, 14 세, 13세 미만 미만, 12 세 미만, 11 세 미만, 10 세 미만, 9 세 미만, 8 세 미만, 7 세 미만, 6 세 미만, 5 세 미만, 4 세 미만, 3 세 미만, 2 세 미만, 1 세 미만이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 12 개월 미만, 11 개월 미만, 10 개월 미만, 9 개월 미만, 8 개월 미만, 7 개월, 5 개월 미만, 4 개월 미만, 3 개월 미만, 2 개월 미만, 1 월령 미만이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 4 주령 미만, 3 주령 미만, 2 주령 미만, 1 주령 미만이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 7 일령 미만, 6 일령 미만, 5 일령 미만, 4 일령 미만, 3 일령 미만, 2 일령 미만, 또는 1 일령 미만이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 신생아이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 미숙아이다. 일 구현예에서, 소아 환자는 신생아이다.

[0216] 일 구현예에서, 환자는 45 kg 미만의 체중, 40 kg 미만의 체중, 35 kg 미만의 체중, 30 kg 미만의 체중, 25 kg 미만의 체중, 20 kg 미만의 체중, 15 kg 미만의 체중, 14 kg 미만의 체중, 10 kg 미만의 체중, 5 kg 미만의 체중, 4 kg 미만의 체중, 3 kg 미만의 체중, 2 kg 미만의 체중, 또는 1 kg 미만의 체중이다.

[0217] 일 구현예에서, 상기 대상체는 적어도 1종의 이전의 치료제를 수용했다. 일 구현예에서 상기 대상체는 적어도 2, 적어도 3, 또는 적어도 4종의 이전의 치료제를 수용했다. 일 구현예에서 이전의 치료제는 이브루티닙, 보르테조닙, 카르필조닙, 테모졸로마이드, 베바시주맙, 사이클로포스파마이드, 하이드록시다우노루비신, 빙크리스틴, 프레드니손, 사이타라빈, 시스플라틴, 리툭시맙, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴, 류코보린, 또는 레날리도마이드이다.

[0218] 일 구현예에서, 상기 대상체는 방사선으로 치료되었다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 수술로 치료되었다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 입양 T-세포 요법으로 치료되었다.

[0219] 일부 구현예에서, 암은 하기에 의한 치료에 더 이상 반응하지 않는다: 이브루티닙, 보르테조닙, 카르필조닙, 테모졸로마이드, 베바시주맙, 사이클로포스파마이드, 하이드록시다우노루비신, 빙크리스틴, 프레드니손, 사이타라빈, 시스플라틴, 리툭시맙, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴, 류코보린, 레날리도마이드, 방사선, 수술, 또는 이들의 조합.

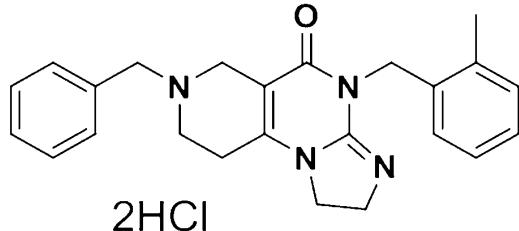
[0220] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 정상 세포에서 동일한 조성물 및 방법의 용량 반응 관계와 상이한 암 세포에서 용량 반응 관계를 갖는다. 도 1은, 예를 들면, 정상 및 종양 세포에서 증식 및 세포 사에 대한 화합물 (1)의 용량 반응 관계를 설명한다. 도 1은 제시된 농도에서 72 시간 동안 화합물 (1)에 의한 치료 다음에 세포 생존력을 도시한다. 시험된 종양은 인간 결장암 세포주 (HCT116), 유방 종양 세포주 (MDA-MB-231), 및 인간 1차 교모세포종 세포주 (U87)를 포함했다. 그리고 시험된 정상 세포는 인간 포피 섬유아세포 (HFF), 인간 태아 폐 섬유아세포 (MRC-5) 세포, 및 인간 폐 섬유아세포주 (WI-38)를 포함했다. 독소루비신은 정상 섬유아세포에서 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 양성 대조군으로서 사용되었다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 시험된 정상 세포의 세포 생존력은 약 1 내지 5 mg/mL 농도의 화합물 (1)에서 적어도 약 75%이고, 반면에 종양 세포의 생존력은 동일한 농도의 화합물 (1)에서 유의미하게 더 낮다 (예를 들면, 50% 이하). 또한, 화합물 (1)의 농도가 약 5 mg/mL 초과하여 증가함에 따라, 종양 세포의 생존력은 25% 미만으로 떨어지고, 반면에 정상 세포의 생존력은 약 75%로 유지된다.

[0221] 도 2는, 화합물 (1) ($5 \mu\text{M}$) 또는 DMSO으로 72시간 처리 다음 인간 태아 폐 섬유아세포 (MRC-5) 세포에서 세포 생존력 검정 및 처리 후 완벽한 무약물 배지에서 제시된 회복 기간을 설명한다. 시점은 72 시간 처리 후 화합물 (1)의 제거 다음에 시간으로 주어진다. 도 2에 나타낸 바와 같이, 세포 회복은 화합물 (1)에서 보여졌지만, DMSO에서는 그렇지 않았다.

[0222] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 대상체의 암을 치료하는데 유용성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법은 인간 대상체의 암을 치료하는데 유용성을 갖는다. 일부 구현예

에서, 본 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게, 약제학적 유효량의 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 투여하는 것을 포함한다.

[0223] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 (i) 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제를 (ii) 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하고, 상기 제1 및 상기 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 제2 치료제는 본 명세서에서 개시된 임의의 약제학적 활성제를 포함하는 임의의 적합한 치료제일 수 있다. 화합물 (1)의 약제학적으로 허용가능한 염은 아래의 디-하이드로클로라이드 염을 포함한다:



[0224] [0225] 본 개시내용의 교시로부터 명백한 디-하이드로클로라이드 화합물 (1) 또는 그것의 유사체의 염 (식 (10)의 화합물을 비제한적으로 포함함), 또는 대안적인 디-그것의 염은, 본 명세서에서 기재된 조성을 또는 투약 레지멘에서 화합물 (1) 또는 그것의 유사체로 대체될 수 있는 것으로 이해된다.

[0226] 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 상승작용 약제학적 조합물을, 동시에 또는 순차적으로, 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 상승작용 약제학적 조합물은 (i) 화합물 (1) 또는 화합물 (10) 또는 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제; 및 (ii) 제2 치료제를 포함한다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게, 동시에 또는 순차적으로, 치료로 상승작용 효과적인 양의 상기 제1 치료제를 상기 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게, 유효량의 상기 제1 치료제를 유효량의 상기 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하고, 상기 조합은 상기 조합에 민감한 암의 생체내 치료에서 상승작용 효과를 제공하고, 그리고 상기 제1 및 상기 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게, 유효량의 상기 제1 치료제를 유효량의 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하고, 상기 조합은 상기 조합에 민감한 최소 잔류 질환의 생체내 치료에서 상승작용 효과를 제공하고, 그리고 상기 제1 및 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0227] 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 상기 제1 치료제 전에 주어질 수 있다.

[0228] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 표적으로 한다: 고형 종양, 액체 종양, 림프종, 백혈병, 또는 골수종.

[0229] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 고형 종양을 표적으로 하고, 상기 고형 종양은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 자궁경부암, 자궁내막 암, 두개외 생식세포 종양; 고환외 생식세포 종양; 생식세포 종양; 임신성 용모성 종양; 난소암, 난소 생식세포 종양, 난소 상피성 암, 및 난소 낮은 악성 잠재적 종양; 음경암, 전립선암; 임신 및 유방암; 고등급 전립선암; 중간 등급 전립선암; 저등급 전립선암; 거세-저항성 전립선암; 유방암; 담도암; 간외 담도암; 담낭암; 간세포 (간) 암; 신장 (신장 세포) 암; 간암, 신장 세포 (신장) 암, 신장 골반 및 요관; 기저 세포 암종; 기저 세포 모반 증후군, 골린-모반 증후군, 흑색종, 머켈 세포 암종, 유두종증, 다중 내분비 신조직형성 증후군; 퀘장암, 부갑상선암, 안구 흑색종; 안암; 망막모세포종; 악성 섬유질 조직구종; 종양의 유인 육종 계열; 결합조직형성 원형 세포 종양; 연골육종, 카포시 육종, 횡문근육종; 척수 종양, 연수막성 질환, 중추신경계 배아 종양, 척색종, 중추신경계의 배아 종양, 상의모세포종, 뇌실막세포종, 신경교세포종; 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체아세포종; 부신피질 암종; 골 암, 골육종; 골의 악성 섬유질 조직구종 및 골육종; 골의 골육종 및 악성 섬유질 조직구종; 유암종, 미공지 원발성 암종, 기관지 종양, 폐암, 흉막폐 모세포종; 염색체 15에 대한 NUT 유전자를 수반하는 기도 암종, 별아교세포종, 비정형 기형/횡문근양 종양; 중추신경계 비정형 기형/횡문근양 종양, 두개인두종, 신경아고종, 뇌암, 수모세포종, 수질상피종, 천막상 원시 신경외 배엽성 종양; 뇌하수체 종양; 위 (위) 암, 위장 유암종, 위장 기질 종양 (GIST), 방광암, 항문 또는 직장암, 맹장암, 식도암, 하인두 암; 후두 암, 입술 및 구강 암, 잠복 원발 전이성 편평상피 목 암, 입 암, 비강 및 부비동 암, 비인두 암, 구강암, 입술 및 구강 암, 구강인두 암, 부비동 및 비강 암, 인두 암; 두경부 암, 및

증피종.

- [0230] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 림프종을 표적으로 한다: 미만성 큰 B-세포 림프종, AIDS-관련된 림프종, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 균상식육종 (MF); 조직구증; 베크 림프종, 및 중추신경계 림프종; 비-호지킨 림프종, 및 1차 중추신경계 림프종, 호지킨 림프종, 밸텐스트룀 거대글로불린 혈증; 균상식육종; 1차 중추신경계 림프종; 림프형질세포 림프종, 및 1차 중추신경계 림프종.
- [0231] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 비-호지킨 림프종 (NHL) 을 표적으로 한다: 외투 세포 림프종, 미만성 큰 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 작은 림프구 림프종, 림프형질세포성 NHL, 밸텐스트룀 거대글로불린혈증, 및 피부 림프종.
- [0232] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 백혈병을 표적으로 한다: 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수증식성 장애; 모발 세포 백혈병; 급성 골수 백혈병 (AML); 만성 골수성 백혈병 (CML); 및 랑게르란스 세포 조직구증.
- [0233] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 급성 백혈병을 표적으로 한다: 급성 림프구 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 림프아구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 및 골수증식성 질환.
- [0234] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 골수종을 표적으로 한다: IgA 골수종; IgG 골수종; IgM 골수종; IgD 골수종; IgE 골수종; 경쇄 골수종; 비분비성 골수종; 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 및 골수증식성 장애.
- [0235] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 표적으로 한다: 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 부신피질 암종, AIDS-관련된 암, AIDS-관련된 림프종, 항문 또는 직장암, 맹장암, 별아교세포종, 및 비정형 기형/횡문근양 종양.
- [0236] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 표적으로 한다: 기저 세포 암종, 기저 세포 모반 증후군, 골린-모반 증후군, 담도암, 방광암, 골 암, 골육종 및 악성 섬유질 조직구종, 뇌종양, 유방 암, 기관지 종양, 베크 림프종, 및 척수 종양.
- [0237] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 표적으로 한다: 유암종, 미공지 원발성 암종, 중추신경계 비정형 기형/횡문근양 종양, 중추신경계 배아 종양, 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 및 피부 T-세포 림프종 (비제한적으로, 세자리 증후군 및 균상식육종 포함).
- [0238] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 표적으로 한다: 중추신경계의 배아 종양, 자궁내막 암, 상의모세포종, 뇌실막세포종, 식도암, 종양의 유잉 육종 계열, 결합조직형성 원형 세포 종양, 연골육종, 두개외 생식세포 종양, 고환외 생식세포 종양, 간외 담도암, 및 안암(안구내 흑색종 및 망막모세포종 포함).
- [0239] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 표적으로 한다: 담낭암, 위 (위) 암, 위장 유암종, 위장 기질 종양 (GIST), 생식세포 종양, 임신성 용모성 종양, 및 신경아교종.
- [0240] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 표적으로 한다: 모발 세포 백혈병, 두경부 암, 간세포 (간) 암, 조직구증, 호지킨 림프종, 및 하인두 암.
- [0241] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 표적으로 한다: 카포시 육종 및 신장 (신장 세포) 암.
- [0242] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 표적으로 한다: 랑게르란스 세포 조직구증, 후두 암, 입술 및 구강 암, 간암, 폐암 (비-소세포 폐암, 및 소세포 폐 암 포함), 비-호지킨 림프종, 및 1차 중추신경계 림프종.
- [0243] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 표적으로 한다: 밸텐스트룀 거대글로불린혈증 (림프형질세포 림프종), 골의 악성 섬유질 조직구종 및 골육종, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 머켈 세포 암종, 중피종, 잠복 원발 전이성 편평상피 목 암, 다중 내분비 신조직형성 증후군, 입 암, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 및 골수증식성 장애.

- [0244] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는데 유용하다: 비강 및 부비동 암, 비인두 암, 및 신경교세포종.
- [0245] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는데 유용하다: 구강암, 입술 및 구강 암, 구강인두 암, 골의 골육종 및 악성 섬유질 조직구종, 난소암, 난소 생식세포 종양, 난소 상피성 암, 및 난소 낮은 악성 잠재적 종양.
- [0246] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는데 유용하다: 췌장암, 유두종증, 부비동 및 비강 암, 부갑상선암, 음경암, 인두 암, 중간 분화의 송파체 실질 종양, 송파체아세포종 및 천막상 원시 신경외배엽성 종양, 뇌하수체 종양, 흉막폐 모세포종, 임신 및 유방암, 1차 중추신경계 림프종, 및 전립선암.
- [0247] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는데 유용하다: 직장암, 신장 세포 (신장) 암, 신장 골반 및 요관, 염색체 15에 대한 NUT 유전자를 수반하는 기도 암종, 망막모세포종, 및 횡문 근육종.
- [0248] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는데 유용하다: 타액샘 암, 육종, 세자리 증후군, 피부암, 피부 암종, 작은 창자 암, 연조직 육종, 편평상피 세포 암종, 잠복 원발 편평상피 목 암, 및 천막상 원시 신경외배엽성 종양.
- [0249] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는데 유용하다: T-세포 림프종, 고환암, 인후두암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신장 골반 및 요관의 이행 세포 암, 및 임신성 용모성 종양.
- [0250] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는데 유용하다: 미공지된 원발 부위의 암종, 미공지된 원발 부위의 암, 소아기의 희귀 암, 신장 골반 및 요관의 이행 세포 암, 요도 암, 및 자궁 육종.
- [0251] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는데 유용하다: 질암 및 외음부암.
- [0252] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는데 유용하다: 월름스 종양 및 여성의 암.
- [0253] 일부 구현예에서, 암의 치료는 암 대상체에서 종양 성장의 예방을 포함한다. 일부 구현예에서, 암의 치료는 암 대상체에서 암 전이의 형성의 예방을 포함한다. 일부 구현예에서, 암의 치료는 암에서 최소 잔류 질환을 가지고 있는 것으로 공지된 암 대상체 또는 최소 잔류 질환을 가질 위험이 있는 대상체에서 최소 잔류 질환의 표적화된 치료를 포함한다.
- [0254] 이것은, 수술에 의한 원발성 종양의 치료 후 및/또는 화학요법 (방사선요법)이 개시되었거나 효능이 있다고 결정된 후에 제시될지 모른다. 파종성 종양 세포는 그것의 휴면기 상태에 있을 수 있고, 종종 화학요법 (방사선요법)에 의해 침범될 수 없다. 따라서 치료된 환자는 외경상으로 치유된 상태에 있고, “최소 잔류 질환”으로 간주된다. 그럼에도 불구하고, 휴면기 종양 세포는 더 긴 휴면기 상태 후에 성장 자극으로 인해 전이 세포가 된다면 전이를 형성할 잠재성을 갖는다.
- [0255] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, “최소 잔류 질환”은, 상기 대상체가 차도가 있을 때 (질환의 증상 또는 정후를 나타내지 않음) 치료 동안 또는 치료 후에 대상체에 남아 있는 작은 수의 암 세포를 나타낸다. 본 명세서에서 기재된 방법은 바람직하게는 성인 및 소아기 형태의 이들 질환을 포함하는 본 명세의 질환의 형태에 적용된다.
- [0256] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다. 자가면역 질환은, 비제한적으로 하기를 포함한다: 원형탈모증, 항인지질, 자가면역 간염, 소아지방변증, 1형 당뇨병, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 질환, 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 염증성 장 질환, 염증성 근병증, 다발성 경화증, 원발성 담도성 간경변증, 전선, 류마티스성 관절염, 경피증, 쇼그伦 증후군, 전신 흥반성 낭창, 및 백반증.
- [0257] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 하기를 기반으로 하는 말초 신경계의 자가면역 및 염증성 장애 예컨대 근위축 측삭 경화증 (루게릭병)을 치료하는데 유용하다: 다양한 원인 예컨대 당뇨병, B12 및 폴레이트 비타민 결핍을 포함하는 대사 장애, HIV를 치료하기 위해 사용된 화학요법 약물 및 의약, 말초 신경 손상을 야기하는 독, 말초

신경병증 뿐만 아니라 방종양성 증후군, 알코올 남용, 만성 신장 질환을 발달시키는 암, 신경 및 다른 병변에 압축을 야기하는 부상, 감염 예컨대 라임병, 길랑 바레 증후군, 결합 조직 질환, 류마티스성 관절염, 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 낭창, 특정 염증성 병태 예컨대 유육종증, 만성 소화장애증, 선천성 질환 예컨대 샤르코 마리 투스 증후군, 프리드리히 운동실조증, 및/또는 특정 원인은 발견되지 않지만 염증성 및/또는 자가면역 기전이 개시의 원인인 특별성.

[0258] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 안구 징후를 갖는 자가면역 및 염증성 장애를 치료하는데 유용하다. 그와 같은 안구 징후는, 비제한적으로, 하기로 포함한다: 안구 반흔성 유천포창, 무렌 각막 궤양, 다양한 형태의 포도막염, 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 낭창, 결절성 다발동맥염, 재발 다연골염, 베게너 육아종증, 경피증, 베체트병, 라이터 질환, 염증성 장 질환 (궤양성 대장염 및 크론병) 및 강직 척추염, 색소성 망막염, 황반 변성, 각결막염 시카, 공막염, 상공막염, 각막염, 주변 각막 궤양화, 및 덜 일반적인 독립체 예컨대 맥락막염, 망막 혈관염, 공막외 결절, 망막 탈착, 및/또는 황반 부종이다.

[0259] 일 구현예에서, 본 치료 방법은 이식 환자에서 급성 동종이식편 거부반응을 치료하는데 유용하다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 허혈성 뇌졸중을 치료하는데 유용하다. 일 구현예에서, 본 치료 방법은 관절염, 건선, 천식, 및 대장염을 비제한적으로 포함하는 염증성 질환을 치료하는데 유용하다.

[0260] 일 구현예에서, 치료제는 약제학적으로 허용가능한 일-화합물 (1) 또는 그것의 유사체의 염 (예를 들면, 식 (10)의 화합물)을 포함한다. 일 구현예에서, 치료제는 약제학적으로 허용가능한 이-화합물 (1) 또는 그것의 유사체의 염 (예를 들면, 식 (10)의 화합물)을 포함한다. 본원에서 기재된 바와 같이, 유사체의 일부는 삼-염일 수 있다. 일 구현예에서, 치료제는 화합물 (1) 또는 그것의 유사체 (예를 들면, 식 (10)의 화합물)를, 하기로 구성된 군으로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 모노- 또는 디-염의 형태로 포함한다: 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로전설페이트, 설페이트, 포스페이트, 푸마레이트, 석시네이트, 옥살레이트 및 락테이트, 바이설페이트, 하이드록실, 타르트레이트, 니트레이트, 시트레이트, 바이타르트레이트, 카보네이트, 말레이트, 말레이트, 푸마레이트 설포네이트, 메틸설포네이트, 포르메이트, 아세테이트, 및 카복실레이트. 일 구현예에서, 치료제는 화합물 (1) 또는 그것의 유사체를, p-톨루엔-설포네이트, 벤젠설포네이트, 메탄설포네이트, 옥살레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 시트레이트, 푸마레이트 및 말레이트로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 모노- 또는 디-염의 형태로 포함한다. 일 구현예에서, 치료제는 화합물 (1) 또는 그것의 유사체를, 하기로 구성된 군으로부터 선택된 반대 이온을 갖는 약제학적으로 허용가능한 모노- 또는 디-염의 형태로 포함한다: 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬, 및/또는 반대 이온 예컨대 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 트리에틸아미노 반대 이온, 및 이들의 조합. 일 구현예에서, 치료제는 본 명세서에서 기재된 화합물을 할라이드 이-염, 예컨대 디-하이드로클로라이드 염 또는 디-하이드로브로마이드 염의 형태로 포함한다.

[0261] 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 항암제를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 하기로부터 비제한적으로 선택된다: 아시비신, 아클라루비신, 아코다졸, 아크로닌, 아도젤레신, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로퓨리놀, 알트레타민, 암보마이신, 아메탄트론, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 안트라마이신, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 아스페를린, 아자시티딘, 아제테파, 아조토마이신, 바티마스테이트, 벤조데파, 베바시주맙, 바이칼루타마이드, 비스안트렌, 바이스나파이드 디메실레이트, 바이겔레신, 블레오마이신, 브레퀴나르, 브로파리민, 부설판, 각티노마이신, 칼루스테론, 카페시타빈, 카라세마이드, 카르베티머, 카보플라틴, 카루비신, 카르겔레신, 세데핀글, 셀레콕십, 클로르암부실, 사이클레마이신, 시스플라틴, 클라드리빈, 크리스나톨 메실레이트, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈, 텍소르파플라틴, 테자구아닌, 테자구아닌 메실레이트, 디아지쿠온, 도세탁셀, 독소루비신, 드롤록시펜, 드로모스타놀론, 두아조마이신, 테다트렉세이트, 에플로미틴, 엘사미트루신, 엔로플라틴, 엔프로메이트, 에피프로페딘, 에피루비신, 에르불로졸, 에소루비신, 에스트라무스틴, 에타니다졸, 에토포시드, 에토프린, 파드로졸, 파자라빈, 웨레티나이드, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루로시타빈, 포스퀴돈, 포스트리에신, 폴베스트란트, 쟈시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파마이드, 일모포신, 인터류킨 II (제조합 인터류킨 II 또는 rIL2를 포함하는 IL-2), 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-Ia, 인터페론 감마-Ib, 이프로플라틴, 이리노테칸, 란레오타이드, 레트로졸, 류프롤라이드, 리아로졸, 로메트렉솔, 로무스틴, 로소크산트론, 마소프로콜, 메이탄신, 메클로르에타민 하이드로클로라이드, 메게스트롤, 멜렌게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메노가릴, 머캅토퓨린, 메토트렉세이트, 메토프린, 메투레데파, 미틴도마이드, 미토카르신, 미토크로민, 미토길린, 미토말신, 미토마이신, 미토스페르, 미토탄, 미톡산트론, 마이코페놀산, 넬라라빈, 노코다졸, 노갈라마이신, 옴나플라틴, 옥시수란, 파클리탁셀, 페가스파르가스, 펠리오마이신, 펜타무스틴, 페플로마이신,

페르포스파마이드, 퍼포브로만, 퍼포설판, 파이록산트론 하이드로클로라이드, 플리카마이신, 플로메스탄, 포르피며, 포르피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카바진, 퓨로마이신, 피라조큐린, 리보프린, 로글레티마이드, 사핀골, 세무스틴, 심트라젠, 스파르포세이트, 스파르소마이신, 스피로게르마늄, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 설로페누르, 탈리소마이신, 타목시펜, 태코갈란, 테가푸르, 텔록산트론, 테모포르핀, 테니포시드, 테록시론, 테스토락톤, 티아미프린, 티오구아닌, 티오텐파, 티아조큐린, 티라파자민, 토포테칸, 토레미펜, 트레스톨론, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, 트립토렐린, 투불로졸, 우라실 머스타드, 우레데파, 바프레오타이드, 베르테포르핀, 빙블라스틴, 빙크리스틴 설레이트, 빈데신, 비네피딘, 빙글리시네이트, 빙류로신, 비노렐빈, 빙로시딘, 빙졸리딘, 보로졸, 제니플라틴, 지노스타틴, 졸레드로네이트, 조루비신 및 이들의 조합.

[0262]

치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 하기로부터 비제한적으로 선택된다: 호르몬 유사체 및 항호르몬제, 방향화효소 억제제, LHRH 효능제 및 길항제, 성장 인자의 억제제, 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체, 티로신 키나제 억제제; 항대사물질; 항종양 항생제; 백금 유도체; 알킬화 제제; 세포분열저지성 제제; 튜불린 억제제; PARP 억제제, 토포이소머라제 억제제, 세린/트레오닌 키나제 억제제, 티로신 키나제 억제제, 단백질 단백질 상호작용 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, IGF-1R 억제제, ErbB 수용체 억제제, 라파마이신 유사체, 아미포스틴, 아나그렐라이드, 클로드로네이트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론 알파, 류코보린, 리툭시맙, 프로카바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 팔미드로네이트 및 포르피며, 2-클로로데스옥시아데노신, 2-플루오로데스옥시-시티딘, 2-메톡시오에스트라디올, 2C4, 3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 아비라테론, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로벡틴-7, 알트레타민, 알보시닙, 아모나파이드, 안트라피라졸, AG-2037, AP-5280, 아파지쿠온, 아포민, 아라노스, 아르글라빈, 아르족시웬, 아타메스탄, 아트라센탄, 아우리스타틴 PE, AVLΒ, 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 (피마세르팁), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나파이드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베바시주맙, BEZ-235, 비리코더 디시트레이트, 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, 톰토복), BIBF 1120 (바가테프), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리바닙, 브리오스타틴-1, 보르테조맙, 브로스탈리신, 부설판, BYL-719, CA-4 프로드러그, CA-4, CapCe11, 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파마이드, 카페시타빈, 카복시프탈라토플라틴, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세핀심, 세플라토닌, 세프트리악손, 셀레콕십, 셀모류킨, 세마도틴, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌지타이드, 사이클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜히친, 콤브레타스타틴 A4, COT 억제제, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 크립토파이신 52, CTP-37, CTLA-4 단클론성 항체, CP-461, CV-247, 시아노모폴리노독소루비신, 사이타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시루비신, 데옥시코포르마이신, 템시펩타이드, 테스옥시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스라족산, 디에틸스틸베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라니다졸, DS-7423, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오타이드, 에파프록시랄, 에플로니틴, EGFR 억제제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타마이드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 애를로티닙, ET-18-0CH3, 에티닐시티딘, 에티닐오에스트라디올, 엑사테칸, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시서린드, 펜레티나이드, 피지투무맙, 플록수리딘, 엽산, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, 포르메스탄, 포테무스틴, 갈라루비신, 갈륨 말톨레이트, 게피티닙, 쟁투주맙, 지마테칸, 글루포스파마이드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (픽트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 면역원, 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, 호모하팅토닌, 하이알루론산, 하이드록시우레아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브리투모맙, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IGF-1R 억제제, IMC-1C11, IMC-A12 (식수투무맙), 이뮤놀, 인디설람, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터류킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무맙, 이프로플라틴, 이로풀벤, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 익사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바플라틴, 레플루노마이드, 레노그라스팀, 류프롤라이드, 류포렐린, 헥시드로남, LGD-1550, 리네졸라이드, 루테튬 텍사파이린, 로메트렉솔, 로소크산트론, LU 223651, 루르토테칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파마이드, 마리마스타트, 메클로로에타민, MEK 억제제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, ME디-573, MEN-10755, MDX-H210,

MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646 (달로투주맙), MLN518, 모렉사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 넥사바르, 네오바스타트, 닐로티닙, 니메설라이드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, 06-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파아지, oncoVEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁셀, OX44 항체, OSI-027, OSI-906 (린시티닙), 4-1BB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무맙, 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, 페르투주맙, PI3K 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (베무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 픽산트론, 펜옥소디올 O, PKI166, 플레비트렉세드, 폴리카마이신, 폴리프렌산, 포르피로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스틴, R115777, RAF-265, 라모세트론, 란페르나제, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, 레베파마이신 유사체, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, 라이족신, rhu-MAb, 림파베이트, 리센드로네이트, 리툭시맙, 로바투무맙, 로페록십, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다존, 루비테칸, R-플루르바이프로펜, RX-0201, S-9788, 사바루비신, 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, 타리퀴타, 타시술람, 탁소테르, 탁소프렉신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라마이드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄룩스, 테라루비신, 티말파신, 티멕타신, 티아조퓨린, 티피파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토뮤넥스, 토레모핀, 트라벡테딘, TransMID-107, 트랜스레틴산, 트라스투주맙, 트레멜리무맙, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, 타이커브/타이버브, 유로시딘, 발루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빈플루닌, 빙루리진, WX-UK1, WX-554, 벡티빅스, 젤로다, 크셀록스, 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 조합.

[0263]

치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 폴베스트란트, 메게스트롤 아세테이트, 플루타미드, 닐루타마이드, 바이칼루타마이드, 아미노글루테티미드, 사이프로테론 아세테이트, 피나스테라이드, 부세렐린 아세테이트, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 메드록시-프로게스테론, 옥트레오타이드, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 비제한적으로 선택된다: LHRH 효능제 및 LHRH 길항제. 일부 구현예에서, LHRH 효능제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 고세렐린 아세테이트, 루프롤라이드 아세테이트, 트립토렐린 파모에이트 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 LHRH 길항제를 포함한다: 데가렐릭스, 세트로렐릭스, 아바렐릭스, 오자렐릭스, 데가렐릭스 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 성장 인자의 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 성장 인자의 억제제는 하기로 구성된 군으로부터 비제한적으로 선택된다: 혈소판 유도된 성장 인자 (PDGF), 섬유아세포 성장 인자 (FGF), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 표피 성장 인자 (EGF), 인슐린-유사 성장 인자 (IGF), 인간 표피 성장 인자 (HER), 간세포 성장 인자 (HGF), 및 이들의 조합의 억제제. 일부 구현예에서, 인간 표피 성장 인자 (HER)는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: HER2, HER3, 및 HER4.

[0264]

치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 티로신 키나제 억제제는 하기로 구성된 군으로부터 비제한적으로 선택된다: 세툭시맙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙 및 트라스투주맙, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 방향화효소 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 방향화효소 억제제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 아나스트로졸, 레트로졸, 리아로졸, 보로졸, 엑세메스탄, 아타메스탄, 및 이들의 조합.

[0265]

치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 항대사물질을 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 항대사물질은 항염산제를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 항염산제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 메토트렉세이트, 랄티트렉세드, 피리미딘 유사체, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 항대사물질은 피리미딘 유사체. 치료 방법의 일부 구현예에서, 피리미딘 유사체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 쟈시타빈, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 항대사물질은 퓨린 유사체 또는 아데노신 유사체. 치료 방법의 일부 구현예에서, 퓨린 유사체 또는 아데노신 유사체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 머캅토퓨린, 티오구아닌, 클라드리빈 및 웬토스타틴, 사이타라빈, 플루다라빈, 및 이들의

조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 항종양 항생제를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 항종양 항생제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 안트라주기린, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 블레오마이신, 닥티노마이신, 플리카마이신, 스트렙토조신 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 백금 유도체를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 백금 유도체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 알킬화 제제를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 알킬화 제제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 에스트라무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 클로르암부실, 부설판, 다카바진, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 테모졸로마이드, 니트로소우레아, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 니트로소우레아를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 니트로소우레아는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 카무스틴, 로무스틴, 티오테파, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 세포분열저지성 제제를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 세포분열저지성 제제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 빙카 알카로이드 및 탁산. 치료 방법의 일부 구현예에서, 탁산은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 빙카 알카로이드는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 빙블라스틴, 빙데신, 비노렐빈, 빙크리스틴, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 토포이소머라제 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 토포이소머라제 억제제는 에피포도필로톡신이다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 에피포도필로톡신인 토포이소머라제 억제제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 에토포시드, 에토포포스, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸, 미툭산트론, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 세린/트레오닌 키나제 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 세린/트레오닌 키나제 억제제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: PDK 1 억제제, B-Raf 억제제, mTOR 억제제, mTORC1 억제제, PI3K 억제제, 이중 mTOR/PI3K 억제제, STK 33 억제제, AKT 억제제, PLK 1 억제제, CDK의 억제제, 오로라 키나제 억제제, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 단백질 단백질 상호작용 억제제를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 단백질 단백질 상호작용 억제제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: IAP, McI-1, MDM2/MDMX 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 라파마이신 유사체를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 라파마이신 유사체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 에버롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 아미포스틴, 아나그렐라이드, 클로드로네이트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론 알파, 류코보린, 리툭시맙, 프로카바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 팔미드로네이트 및 포르피며, 및 이들의 조합. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 2-클로로데스옥시아데노신, 2-플루오로데스옥시-시티딘, 2-메톡시오에스트라디올, 2C4,3-알레틴, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신, 16-아자-에포틸론 B, A 105972, A 204197, 아비라테론, 알데스류킨, 알리트레티노인, 알로벡틴-7, 알트레타민, 알보시닙, 아모나파이드, 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 (피마세르닙), 아바스틴, AZD-2014, 아자시티딘, 아자에포틸론 B, 아조나파이드, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, 베바시주맙, BEZ-235, 비리코더 디시트레이트, 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, 톰토복), BIBF 1120 (바가테프), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, 블레오마이신산, 블레오마이신 A, 블레오마이신 B, 브리바닙, 브리오스타틴-1, 보르테조맙, 브로스탈리신, 부설판, BYL-719, CA-4 프로드러그, CA-4, CapCell, 칼시트리올, 카네르티닙, 칸포스파마이드, 카페시타빈, 카복시프탈라토플라틴, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 세ჭ심, 세풀라토닌, 세프트리악손, 셀레콕십, 셀모류킨, 세마도린, CH4987655/RO-4987655, 클로로트리아니센, 실렌지타이드, 사이클로스포린, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, 클로파라빈, 콜히친, 콤브레타스타틴 A4, COT 억제제, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 크립토파이신 52, CTP-37, CTLA-4 단클론 성 항체, CP-461, CV-247, 시아노모폴리노독소루비신, 사이타라빈, D 24851, 데시타빈, 데옥소루비신, 데옥시루비신, 데옥시코포르마이신, 뎁시펩타이드, 데스옥시에포틸론 B, 텍사메타손, 텍스리족산, 디에틸스틸베스트롤, 디플로모테칸, 디독스, DMDC, 돌라스타틴 10, 도라니다졸, DS-7423, E7010, E-6201, 에다트렉사트, 에도트레오타이드, 에파프록시랄, 에플로니틴, EGFR 억제제, EKB-569, EKB-509, 엔자스타우린, 엔잘루타마이드, 엘사미트루신, 에포틸론 B, 에프라투주맙, ER-86526, 에를로티닙, ET-18-0CH3, 에티닐시티딘, 에티닐오에스트라디올, 엑

사테칸, 엑사테칸 메실레이트, 엑세메스탄, 엑시서린드, 펜레티나이드, 퍼지투무맙, 플록수리딘, 엽산, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, 포르메스탄, 포테무스틴, 갈라루비신, 갈륨 말탈레이트, 계피티닙, 쟈투주맙, 지마테칸, 글루포스파마이드, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (픽트렐리십), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT 면역원, 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, 하이알루론산, 하이드록시우레이아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이반드로네이트, 이브리투모맙, 이다트렉세이트, 이데네스트롤, IDN-5109, IGF-1R 억제제, IMC-1C11, IMC-A12 (식수투무맙), 이뮤놀, 인디설람, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터류킨-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, 이오나파르닙, 이필리무맙, 이프로플라틴, 이로풀벤, 이소호모할리콘드린-B, 이소플라본, 이소트레티노인, 익사베필론, JRX-2, JSF-154, J-107088, 접합된 에스트로겐, 카할리드 F, 케토코나졸, KW-2170, KW-2450, 로바플라틴, 레플루노마이드, 레노그라스팀, 류프롤라이드, 류포렐린, 렉시드로남, LGD-1550, 리네졸라이드, 루테튬 텍사파이린, 로메트렉솔, 로소크산트론, LU 223651, 루르토테칸, LY-S6AKT1, LY-2780301, 마포스파마이드, 마리마스타트, 메클로로에타민, MEK 억제제, MEK-162, 메틸테스토스테론, 메틸프레드니솔론, ME디-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, 미도스타우린, 미노드론산, 미토마이신, 미보불린, MK-2206, MK-0646 (달로투주맙), MLN518, 모덱사핀 가돌리늄, MS-209, MS-275, MX6, 네리드로네이트, 네라티닙, 넥사바르, 네오바스타트, 닐로티닙, 니메셀라이드, 니트로글리세린, 놀라트렉세드, 노렐린, N-아세틸시스테인, 06-벤질구아닌, 오블리메르센, 오메프라졸, 온코파아지, oncoVEXGM-CSF, 오르미플라틴, 오르타탁셀, OX44 항체, OSI-027, OSI-906 (린시티닙), 4-1BB 항체, 옥산트라졸, 에스트로겐, 파니투무맙, 파투필론, 페그필그라스팀, PCK-3145, 페그필그라스팀, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, PD-1 항체, PEG-파클리탁센, 알부민-안정화된 파클리탁센, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜트릭스, 폐리포신, 폐릴릴알코올, 폐르투주맙, PI3K 억제제, PI3K/mTOR 억제제, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (베무라페닙), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, 피코플라틴, 피발로일옥시메틸부티레이트, 픽산트론, 펜옥소디올 0, PKI166, 폴레비트렉세드, 폴리카마이신, 폴리프렌산, 포르피로마이신, 프레드니손, 프레드니솔론, 퀴나메드, 퀴누프리스틴, R115777, RAF-265, 라모세트론, 란페르나제, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, 레베파마이신 유사체, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 레비미드, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, 라이족신, rhu-MAb, 립파베이트, 리센드로네이트, 리툭시맙, 로바투무맙, 로페록십, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, 루비다존, 루비테칸, R-플루르바이프로펜, RX-0201, S-9788, 사바루비신, 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, 타리퀴타, 타시술람, 탁소테르, 탁소프렉신, 타자로텐, 테가푸르, 테모졸라마이드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테스토스테론 프로페오네이트, 테스밀리펜, 테트라플라틴, 테트로도톡신, 테자시타빈, 탈리도마이드, 테랄룩스, 테라루비신, 티말파신, 티멕타신, 티아조퓨린, 티피파르닙, 티라파자민, 토클라데신, 토뮤덱스, 토레모핀, 트라벡테딘, TransMID-107, 트랜스레틴산, 트리스투주맙, 트레멜리무맙, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리아핀, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, TLK-286TXD 258, 타이커브/타이버브, 유로시딘, 발루비신, 바탈라닙, 빙크리스틴, 빈플루닌, 빌루리진, WX-UK1, WX-554, 벡티빅스, 젤로다, 크셀록스, 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, 콜레드로네이트, 조수퀴다르, 및 이들의 조합.

[0266] 일부 구현예에서, 다른 치료제는 스테로이드를 포함한다. 스테로이드는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 텍사메타손, 프레드니솔론, 메틸 프레드니솔론, 프레드니손, 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 베타메타손, 및 코르티바졸. 일부 구현예에서, 다른 치료제는 항-구토제를 포함한다. 항-구토제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 5-HT3 수용체 효능제 (예컨대 돌라세트론, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론, 팔로노세트론, 및 미타자핀), 도파민 효능제 (예컨대 돌페리돈, 올란자핀, 드로페리돌, 할로페리돌, 클로르프로마진, 프로클로르페라진, 알리자프라이드, 프로클로르페라진, 및 메토클로프라마이드), NK1 수용체 길항제 (예컨대 아프레피탄트 및 카소피탄트), 항히스타민제 (예컨대 주기리진, 디펜히드라민, 디멘하이드린네이트, 독실아민, 메클리진, 프로메타진, 하이드록시진), 칸나비노이드 (예컨대 칸나비스, 드로나비놀, 나빌론, 및 사티벡스), 벤조디아제핀 (예컨대 미다졸람 및 로라제팜), 항콜린제 (예컨대 히오신), 트리메토벤즈아미드, 생강, 애메트롤, 프로포폴, 박하, 뮤스시몰, 및 아지웨인.

[0267] 약제학적 조성물은 임의의 적합한 투여 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성

물은 대상체에게 경구로, 비경구로, 경피로 또는 경점막으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 비경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 비경구 투여 경로를 통해 대상체에게 투여되고, 이것은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 정맥내 (IV), 피하 (SC), 및 근육내 (IM). 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 직장 및 경피로부터 선택된 투여 경로를 통해 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 투약 형태로 대상체에게 투여된다: 멸균된 용액, 혼탁액, 죄약, 정제 및 캡슐. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 경구 투약 형태로 대상체에게 투여된다: 정제, 타원형 당의정, 캡슐, 로젠지, 시럽, 액체, 혼탁액 및 엘리시르. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 경구 투약 형태로 대상체에게 투여된다: 정제, 하드 셀 캡슐, 연질 젤라틴 캡슐, 비드, 과립, 응집하다, 분말, 젤, 고형물 및 반-고형.

[0268] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 투약 형태로서 대상체에게 투여된다: 지속 방출 형태, 조절 방출 형태, 자연 방출 형태 및 반응 방출 형태.

[0269] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 드문 투약 레지멘 (예를 들면, 투여된 주당 1회 또는 덜 빈번하게)에 따라 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 빈번한 투약 레지멘에 따라 투여된다 (예를 들면, 주당 1회 초과 투여된다). 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매 4주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매주 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매 2주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 매 3주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 매주 1회, 매 2주 1회, 매 3주 1회, 매 4주 1회 또는 이들의 조합의 반복된 주기로 대상체에게 투여된다.

[0270] 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 (i) 제 화합물 (1), 화합물 (10)을 포함하는 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제를 (ii) 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하고, 상기 제1 치료제 및 상기 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여되고; 그리고 생물학적 샘플에서 내형질 망 (ER) 스트레스 반응 유전자의 발현을 검정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 내형질 망 스트레스 반응 유전자는 하기를 비제한적으로 포함하는 기로부터 선택된다: C/EBP-상동성 단백질 (CHOP), 활성화 전사 인자 3 (ATF3) 및 CHOP 및 ATF3 둘 모두. 일부 구현예에서, 내형질 망 스트레스 반응 유전자는 하기를 비제한적으로 포함하는 기로부터 선택된다: ATF3, 활성화 전사 인자 4 (ATF4) CHOP, IRE1, 결합 면역글로불린 단백질 (BiP), 진핵 번역 개시 인자 2A (eIF2a), X-박스 결합 단백질 1 (XBP1). 생물학적 샘플은 종양, 말초 혈액 단핵 세포, 또는 피부 생검일 수 있다. 생물학적 샘플은 약물 투여 전, 동안 또는 그 후에 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, ER 스트레스 유전자의 약 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 325%, 350%, 375%, 400%, 425%, 450%, 475%, 500%, 525%, 550%, 575%, 600%, 또는 600% 초과의 유도를 달성하기 위해 상기 제1 치료제의 용량을 조정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, ER 스트레스 유전자의 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 150%, 약 150% 내지 약 200%, 약 200% 내지 약 250%, 약 250% 내지 약 300%, 약 300% 내지 약 350%, 약 350% 내지 약 400%, 약 400% 내지 약 450%, 약 450% 내지 약 500%, 약 500% 내지 약 550%, 약 550% 내지 약 600%, 또는 600% 초과의 유도를 달성하기 위해 상기 제1 치료제의 용량을 조정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, ER 스트레스 유전자의 약 50% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 200%, 약 200% 내지 약 300%, 약 300% 내지 약 400%, 약 400% 내지 약 500%, 약 500% 내지 약 600%, 또는 600% 초과의 유도를 달성하기 위해 상기 제1 치료제의 용량을 조정하는 것을 포함한다.

[0271] 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 (i) 화합물 (1) 또는 화합물 (10)을 포함하는 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 치료제를 (ii) 제2 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하고, 상기 제1 치료제 및 상기 제2 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여되고; 그리고 생물학적 샘플에서 프로테아솜 활성의 발현을 검정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서 상기 프로테아솜 활성은 키모트립신-유사, 트립신-유사, 및/또는 카스파제-유사 활성일 수 있다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 종양, 말초 혈액 단핵 세포, 또는 피부 세포일 수 있다. 생물학적 샘플은 약물 투여 전, 동안 또는 그 후에 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 프로테아솜 활성의 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%의 억제를 달성하기 위해 용량을 조정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 프로테아솜 활성의 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%, 또

는 적어도 95%의 억제를 달성하기 위해 용량을 조정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 프로테아솜 활성의 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 90% 초과의 억제를 달성하기 위해 용량을 조정하는 것을 포함한다.

[0272] 일 측면에서, 치료가 필요한 대상체에게 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 (예를 들면, 이-염 또는 삼-염)을 포함하는 제1 치료제와 제2 치료제의 조합을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다:

[0273] 상기 대상체에게 상기 제1 치료제를 투여하는 단계;

[0274] 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여의 시간 후에 예정된 대기 시간이 경과할 때까지; 및/또는 유해 사례가 해결되거나 해결되고 있을 때까지 대기하는 단계; 및

[0275] 상기 제2 치료제를 상기 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 예정된 대기 시간은 상기 제1 및 제2 치료제의 가능한 배합된 독성 효과의 증가된 위험없이 상기 제1 치료제의 지연된 치료 효과를 얻도록 선택되는 단계. 치료 방법의 일부 구현예에서, 예정된 대기 시간은 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 청소율을 기반으로 결정된다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 예정된 대기 시간은 신장 기능의 정량적 평가 및 신장의 파라미터에 의해 결정된다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 예정된 대기 시간은 신장 기능의 결정에 대한 검정에 의해 결정되고, 상기 검정은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 혈청 수준; 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 청소율; 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 24-시간 비뇨기 청소능.

[0276] 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 대상체의 신체로부터 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 전신 청소능에 대해 요구된 시간과 실질적으로 같다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 대상체의 신체로부터 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 신장 청소능에 대해 요구된 시간과 실질적으로 같다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 대상체의 신체로부터 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 간 청소능에 대해 요구된 시간과 실질적으로 같다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 약 4 시간. 다른 구현예에서 대기 시간은 1 일이다. 일부 구현예에서, 대기 시간은, 상기 제1 치료제의 화합물의 C_{max} 가 경과할 때까지이다. 다른 구현예에서, 대기 시간은, 대부분의 유해 사례는 해결되어거나 해결 중인 후이다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일이다. 치료 방법의 일 구현예에서, 예정된 대기 시간은 약 1 내지 7 일, 약 1 내지 6 일, 약 1 내지 5 일, 약 1 내지 4 일, 약 1 내지 3 일, 또는 약 1 내지 2 일의 범위이다. 일 구현예에서, 대기 시간은 최대 3 주이. 선행은 "치료 기간"으로 간주된다.

[0277] 투여 순서가 역전될 때, 상기 제1 치료제의 투여 타이밍은, 상기 제2 치료제 (즉, 제1 투여된 약물)의 C_{max} 가 경과된 후일 수 있다. 일 구현예에서, 상기 제1 치료제의 투여는, 대부분 또는 실질적으로 모든 먼저 투여된 약물이 신체로부터 제거되었거나 제1 투여된 약물의 독성 효과가 해결되거나 해결중인 후일 수 있다.

[0278] 일부 구현예에서, 본 치료 방법은 추가로, 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 그와 같은 구현예에서, 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계는 약력학적 프로파일을 구성하는데 적합한 시점에서 상기 대상체로부터 수득된 적어도 2종의 샘플 중 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 농도를 사용하여 상기 대상체에 대한 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 약력학적 프로파일을 구성하는 것을 포함한다. 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계를 포함하는 본 방법의 일부 구현예에서, 샘플은 현장 진단 장치 또는 사용현장 장치 상에서 또는 실험실에서의 정량화 전에 샘플의 보관에 적합한 매트릭스 상에서 예 의해 샘플링 또는 자체-샘플링에 의해 현장 진단 또는 사용현장에서 상기 대상체로부터 수집된다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 각각의 현장 진단 장치 또는 사용현장 장치는 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물을 정량화할 수 있다. 대상체에서 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 것을 포함하는 본 방법의 일부 구현예에서, 1종 이상의 샘플은 현장 진단 또는 사용현장 장치에서의 분석을 위해 또는 실험실에 의한 분석 전 보관을 위해 생검 장치에 의해 현장 진단 또는 사용현장에

서 상기 대상체로부터 수집된다. 본 방법의 일부 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여 다음, 3-8시간의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일부 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여 다음, 3-24시간의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일부 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여 다음, 8-24시간의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일부 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여 다음, 2일의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일부 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여 다음, 3일의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일부 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 상기 대상체에의 투여 다음, 4일의 시간 간격 후에 취해진다. 본 방법의 일부 구현예에서, 생검은 상기 제1 치료제의 투여 다음, 1-7일의 시간 간격 후에 취해진다.

[0279] 치료 방법의 일부 구현예에서, 약력학적 프로파일은 치료될 대상체를 위한 상기 제1 치료제의 투약을 안내하는 데 적합한 약력학적 파라미터를 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 대상체에게 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 치료 기간 동안에 약 1000 ng/dL 내지 1500 ng/dL의 범위이다. 일부 구현예에서, C_{max} 은 치료 기간 동안에 1500 ng/dL 미만 및 85 ng/dL 초과이다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 대상체에게 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 치료 기간 동안에 약 1000 ng/mL 내지 1500 ng/mL의 범위이다. 일부 구현예에서, C_{max} 은 치료 기간 동안에 1500 ng/mL 미만 및 85 ng/mL 초과이다.

[0280] 일부 구현예에서, 대상체에게 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기의 C_{max} 이다: 약 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480, 또는 1490 ng/dL 내지 약 1500 ng/dL; 약 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149 ng/dL 내지 약 150 ng/dL; 또는 약 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/dL 내지 약 15 ng/dL.

[0281] 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기의 C_{max} 이다: 약 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480, 또는 1490 ng/mL 내지 약 1500 ng/mL; 약 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149 ng/mL 내지 약 150 ng/mL; 또는 약 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/mL 내지 약 15 ng/mL.

[0282] 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480, 또는 1490 ng/dL. 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149 ng/dL. 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/dL.

[0283] 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100,

1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480, 또는 1490 ng/mL. 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149 ng/mL. 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 10, 10.5, 11, 11.5, 120, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/mL.

[0284]

일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 1495, 또는 1500 ng/dL. 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149 ng/dL. 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/dL.

[0285]

일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 1495, 또는 1500 ng/mL. 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149 ng/mL. 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/mL.

는 14.5 ng/mL.

[0286] 치료 방법의 일부 구현예에서, 대상체에게 투여 다음에 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 약 85 ng/dL 내지 1500 ng/dL; 약 8.5 ng/dL 내지 150 ng/dL; 또는 약 0.85 ng/dL 내지 15 ng/dL의 범위이다. 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기로부터 선택된다: 약 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 또는 1495 ng/dL 내지 약 1500 ng/dL; 약 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149 ng/dL 내지 약 150 ng/dL; 또는 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/dL 내지 약 15 ng/dL.

[0287] 치료 방법의 일부 구현예에서, 투여 다음에 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 약 85 ng/mL 내지 1500 ng/mL; 약 8.5 ng/mL 내지 150 ng/mL; 또는 약 0.85 ng/mL 내지 15 ng/mL의 범위이다. 일부 구현예에서, 투여 다음의 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 상기 제1 치료제의 최대 농도 (" C_{max} ")는 하기부터 선택된다: 약 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, 885, 895, 905, 915, 925, 935, 945, 955, 965, 975, 985, 995, 1005, 1015, 1025, 1035, 1045, 1055, 1065, 1075, 1085, 1095, 1105, 1115, 1125, 1135, 1145, 1155, 1165, 1175, 1185, 1195, 1205, 1215, 1225, 1235, 1245, 1255, 1265, 1275, 1285, 1295, 1305, 1315, 1325, 1335, 1345, 1355, 1365, 1375, 1385, 1395, 1405, 1415, 1425, 1435, 1445, 1455, 1465, 1475, 1485, 또는 1495 ng/mL 내지 약 1500 ng/mL; 약 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149 ng/mL 내지 약 150 ng/mL; 또는 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 또는 14.5 ng/mL 내지 약 15 ng/mL.

[0288] 본 방법의 일부 구현예에서, 약물의 투여 후 시간에 대한 약물의 투여 다음에 상기 대상체의 혈액 (전혈, 혈장, 또는 혈청) 중 약물의 농도의 플롯의 곡선하 면적 ("AUC")으로 측정시 경시적 총 약물 노출은 약 150 ng hr/mL 내지 약 8000 ng hr/mL; 약 15 ng hr/mL 내지 약 800 ng hr/mL; 또는 약 1.5 ng hr/mL 내지 약 80 ng hr/mL의 범위이다. 일부 구현예에서, AUC는 8000 ng hr/mL 미만이고 150 ng hr/mL 이상이다. 일부 구현예에서, AUC는 800 ng hr/mL 미만이고 15 ng hr/mL 이상이다. 일부 구현예에서, AUC는 80 ng hr/mL 미만이고 1.5 ng hr/mL 이상이다.

[0289] 본 방법의 일부 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 100 ng hr/mL 내지 약 8000 ng hr/mL;

약 10 ng hr/mL 내지 약 800 ng hr/mL; 또는 약 1 ng hr/mL 내지 약 80 ng hr/mL. 일부 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 4600, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600, 또는 7800 ng hr/mL 내지 약 8000 ng hr/mL. 일부 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 또는 780 ng hr/mL 내지 약 800 ng hr/mL. 일부 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 또는 78 ng hr/mL 내지 약 80 ng hr/mL.

[0290] 본 방법의 일부 구현예에서 the 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 100 ng hr/mL 내지 약 8000 ng hr/mL, 약 10 ng hr/mL 내지 약 800 ng hr/mL; 또는 약 1 ng hr/mL 내지 약 80 ng hr/mL. 일부 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 150 ng hr/mL 내지 약 7800, 7600, 7400, 7200, 7000, 6800, 6600, 6400, 6200, 6000, 5800, 5600, 5400, 5200, 5000, 4800, 4600, 4400, 4200, 4000, 3800, 3600, 3400, 3200, 3000, 2800, 2600, 2400, 2200, 2000, 1800, 1600, 1400, 1200, 1000, 800, 600, 400, 또는 200 ng hr/mL. 일부 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 15 ng hr/mL 내지 약 780, 760, 740, 720, 700, 680, 660, 640, 620, 600, 580, 560, 540, 520, 500, 480, 460, 440, 420, 400, 380, 360, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 80, 60, 40, 또는 20 ng hr/mL. 일부 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 1.5 ng hr/mL 내지 약 78, 76, 74, 72, 70, 68, 66, 64, 62, 60, 58, 56, 54, 52, 50, 48, 46, 44, 42, 40, 38, 36, 34, 32, 30, 28, 26, 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6, 4, 또는 2 ng hr/mL. 일부 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기의 AUC이다: 약 100 ng hr/mL 내지 약 200 ng hr/mL; 약 10 ng hr/mL 내지 약 20 ng hr/mL; 또는 약 1 ng hr/mL 내지 약 2 ng hr/mL.

[0291] 본 방법의 일부 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기로부터 선택된 AUC이다: 약 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 46000, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800, 6000, 6200, 6400, 6600, 6800, 7000, 7200, 7400, 7600, 7800, 및 8000 ng hr/mL. 일부 구현예에서, 경시적 총 약물 노출은 하기로부터 선택된 AUC이다: 약 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 4600, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780, 및 800 ng hr/mL. 본 방법의 일부 구현예에서 경시적 총 약물 노출은 하기로부터 선택된 AUC이다: 약 1, 15, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 460, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 및 80 ng hr/mL.

[0292] 또 다른 측면에서, 치료가 필요한 대상체에게 제1 치료제와 제2 치료제의 조합을 투영하는 것을 포함하는, 질환 상태를 치료하기 위한 치료 방법 및 조성물의 용도가 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다:

[0293] 상기 대상체에게 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 상기 제1 치료제를 투여하는 단계;

[0294] 약력학적 프로파일링을 사용하여 상기 대상체에서 상기 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 수준을 모니터링하는 단계; 및

[0295] 상기 제2 치료제를 상기 대상체의 제1 치료제의 수준에 조건부로 투여하는 단계. 본 방법의 일부 구현예에서, 모니터링 단계는 약력학적 프로파일을 구성하기에 적합한 시점에서 대상체로부터 수득된 복수의 샘플에 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 농축물을 사용하여 상기 대상체에 대해 제1 치료제의 화합물 또는 그것의 대사물의 약력학적 프로파일을 구성하는 것을 포함한다. 본 방법의 일부 구현예에서, 적어도 2종의 샘플은 실험 실에 의해 화합물 또는 그의 대사물을 정량화 전에 샘플의 보관에 적합한 관리의 시점 디바이스 또는 사용현장 디바이스 또는 매트릭스 상에서 샘플링 또는 자기-샘플링에 의해 관리의 시점이나 사용현장에서 수집된다. 본 방법의 일부 구현예에서, 각 관리의 시점 디바이스 또는 사용현장 디바이스는 화합물 또는 그것의 대사물을 정량화할 수 있다. 본 방법의 일부 구현예에서, 약력학적 프로파일은 대상체에 대해 화합물 또는 그것의 염의 투약을 안내하기에 적합한 약력학적 파라미터를 포함한다. 본 방법의 일부 구현예에서, 샘플은 2 내지 12 샘플을 포함한다. 본 방법의 일부 구현예에서, 샘플은 최대 8시간, 최대 24시간, 최대 48시간, 또는 최대 72시간의 기간에 걸쳐 수집된다. 본 방법의 일부 구현예에서, 약력학적 파라미터는 AUC, AUC_{inf}, T_{max}, C_{max}, 역치 이상 시간,

정상 상태 농도, 흡수율, 청소율, 분포비율, 생리적 모델-기반 구획의 PK 분석을 포함하는 비구획의 약력학적 (PK) 또는 구획의 PK 분석으로부터의 말단 T-1/2 또는 파라미터로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1종의 파라미터를 포함한다. 본 방법의 일부 구현예에서, 치료 방법은 추가로 대상체의 약력학적 프로파일을 포함하는 레포트를 생성하는 것을 포함한다. 본 방법의 일부 구현예에서, 레포트는 대상체의 약력학적 프로파일에 기반한 투약에 관한 권고를 포함한다. 본 방법의 일부 구현예에서, 화합물 (1), 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 복용량에서의 감소는 1종 이상의 약력학적 파라미터에 기반한 독성의 위험을 줄이기 위해 제시된다. 본 방법의 일부 구현예에서, 화합물 또는 그것의 염의 복용량에서의 감소는 역치 이상의 시간, 상기 역치는 독성이 발생하는 약물 농도 이상임, 또는 AUC, AUC_{inf}, 평균 체류 시간 (MRT), 약력학적 프로파일을 정의하는 지수, 정상 상태에서의 분포량 (V_{ss}), 말단 상 동안의 분포량 (V_z) 또는 상기 약력학적 프로파일을 적절하게 기술하기 위한 약력학적 가변 군의 조합중 하나 이상에 기반하여 제시된다. 본 방법의 일부 구현예에서, 화합물 또는 그것의 염의 용량 조정은 1종 이상의 약력학적 파라미터에 기반된 효능을 증가하도록 제시된다. 본 방법의 일부 구현예에서, 화합물 또는 그것의 염의 복용량에서의 증가는 AUC, AUC_{inf}, MRT, 약력학적 프로파일을 정의하는 지수, 정상 상태 분포량 (V_{ss}), 말단 상 동안의 분포량 (V_z) 또는 상기 약력학적 프로파일을 적절하게 기술하기 위한 약력학적 변수 군의 조합중 하나 이상에 기반하여 제시된다. 본 방법의 일부 구현예에서, 화합물 또는 그것의 염의 용량은 원하는 목표 값의 5% 내지 25% 내로 조정된다. 본 방법의 일부 구현예에서, 각각의 샘플은 화합물 또는 그것의 대사물의 농도를 결정하기 위한 관리의 시점 디바이스 또는 사용현장 디바이스에 적용되며, 상기 관리의 시점 디바이스 또는 사용현장 디바이스는 측면 유동 스트립에 하나 이상의 샘플의 적용이 적용된 샘플에서 약물의 농도에 비례하는 검출가능한 신호가 생산되도록 측면 유동 스트립의 구성요소와 샘플 내 약물의 분획이 결합되도록 컨스트럭션 및 조성물을 갖는 측면 유동 스트립을 포함한다. 본 방법의 일부 구현예에서, 샘플은 실험실에 의한 정량화 전에 샘플의 보관에 적합한 매트릭스에 적용된다. 본 방법의 일부 구현예에서, 샘플은 건조된 혈액 반점으로 보관된다. 본 방법의 일부 구현예에서, 약물 농도는 ELISA, LC MS MS, LC UV 또는 LCMS에 의해 측정된다. 본 방법의 일부 구현예에서, 약력학적 파라미터는 정상 상태 농도, 흡수, 및 말단 T1/2 중 적어도 1종을 포함한다. 본 방법의 일부 구현예에서, 샘플 중 적어도 1종은 전혈이다.

[0296] IX. 복합 치료 방법

일 측면에서, 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여가 다른 치료 양식의 투여로 보강된 복합 치료 방법이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 방사선 요법과 조합하여 또는 방사선이 유효하지 않은 것으로 결정된 후 대상체에게 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 방사선 요법과 함께 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고 상기 방사선 요법은 동반하여 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여된다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 순차적인 배열로 방사선 요법과 함께 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 방사선 요법과 동반하여 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 그와 같은 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 암의 치료를 위해 사용된다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 암 대상체에 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것과 암 세포에 방사선 빔을 조사하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 대상체 암에 쳐방된 용량 용적 히스토그램 (DVH)을 전달하기 위해 컨포멀 방사선요법 (CRT)의 기술을 사용한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 암 세포에 방사선을 전달하기 위해 강도 조절된 방사선 요법 (IMRT)의 기술을 사용한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 (예를 들면, 방사선의 용량은 환자 호흡에 따라 움직이는 흉부 종양에 투여되어야 하는 경우) 치료 동안 상기 대상체에서 종양의 운동을 보상하는 기술을 사용한다. 예를 들면, 복합 치료 방법은 숨쉬기 주기에 걸쳐 종양 운동에 대해 보상하도록 전달된 방사선장을 보정하는 4차원 전산화단층촬영법 (4D CT) 스캐닝 기술을 사용한다.

주어진 분획화가 된 감마 방사선, IMRT (강도 조절된 방사선 요법), 감마 나이프, 양성자 요법 및 근접요법을 포함하는 임의의 적합한 유형의 방사선이 본 복합 치료 방법으로 사용될 수 있다. 방사선 요법 및 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것은 폐암으로부터 뇌

로 전이된 질환이나 교모세포종과 같은 뇌종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 복합 치료 방법은 폐암, 췌장암, 직장암, 유방암, 육종, 전립선암, 부인과 악성종양, 및 림프종을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 감마선 나이프는 뇌 전이를 치료하기 위해 빈번하게 사용된다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 뇌종양, 전립선암 및 독성을 최소화하는 것이 매우 중요하고 정상 조직에 인접한 생명유지 기관에 아주 가까운 임의의 종양을 포함하는 암을 치료하기 위한 양성자 요법의 사용을 포함한다.

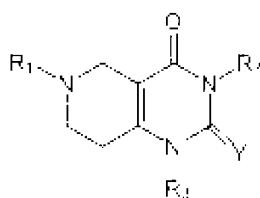
[0299] 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 입양 세포 요법 (예를 들면, CAR-T (JCAR 14, 15, 16, 17, KTE-C19, 또는 CTL019); 다른 T 세포 (AFM13); 또는 NK (CDNO-109 orNK-92))와 조합하여 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 동시에 또는 조합으로 이러한 치료를 요하는 대상체 암에 투여하는 것을 포함한다.

[0300] 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 식 (1) 또는 식 (10)의 화합물, 그것의 유사체, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료에 기인한 독성을 부가함에 없이 최소한의 잔류 질환을 제거한다. 일 구현예에서, 복합 치료 방법은 예후를 향상시키고 및/또는 치료를 받는 대상체에서 질환 상태 또는 병태와 관련된 부정적인 부작용을 감소시킨다.

X. 화합물 (1) 및 관련된 화합물의 추가의 유도체 및 유사체 및 염

[0302] 일 측면에서, 화합물 (1)의 유사체 및 관련된 염 및 상기 화합물을 제조하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 당해 분야의 숙련가는, 방법 및 약제학적 조성물의 원리 및 개념을 포함하는, 화합물 (1), (10) 및 그것의 염과 함께 상기에 기재된 동일한 일반적인 원리 및 개념이 화합물 (1)의 유도체 및 유사체 및 그것의 염에 동등한 힘으로 적용되는 것으로 이해될 것이다.

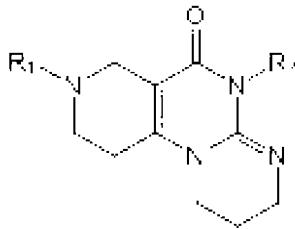
[0303] 일 구현예에서, 유사체는 화합물 (25)의 구조를 갖는다:



(25)

[0304] 여기서 Y는 NR₄ 또는 O를 나타내고, 그리고 여기서 R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 독립적으로 하기를 나타낸다: 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼. 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, 및 R₄ 중 일부 또는 모든 수소는 중수소에 의해 치환될 수 있다. 다른 구현예에서, 유사체는 화합물 (25)의 구조를 가지며, 여기서 R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 하기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다: H, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, C₁₋₄벤질-피페라진, 및 C₁₋₄알킬티에닐 여기서 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, 및 C₁₋₄벤질-피페라진은 하기로 선택적으로 치환된다: C₁₋₄알킬, 하이드록실, 또는 할로. 또 다른 구현예에서, 유사체는 화합물 (25)의 구조를 가지며, 여기서 R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 하기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다: H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-C1)-Ph), CH₂-(2-티에닐), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-벤질-피페라진), CH₂-(2,4-디 F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, 및 (CH₂)₃CO-4F-Ph.

[0305] 일 구현예에서, 유사체는 화합물 (26)의 구조를 갖는다:



(26)

[0306]

여기서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 하기를 나타낸다: 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, C_{1-4} 벤질-피페라진, 및 C_{1-4} 알킬티에닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, 및 C_{1-4} 벤질-피페라진은 하기로 선택적으로 치환된다: C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로. 일부 구현예에서, R_1 은 H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-C_1)-Ph)$, $CH_2-(2-\text{티에닐})$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N\text{-벤질-피페라진})$, $CH_2-(2,4-\text{디 } F\text{-Ph})$, $CH_2-((2-\text{CH}_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$, 및 $(CH_2)_3CO-4F\text{-Ph}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_2 은 H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-C_1)-Ph)$, $CH_2-(2-\text{티에닐})$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N\text{-벤질-피페라진})$, $CH_2-(2,4-\text{디 } F\text{-Ph})$, $CH_2-((2-\text{CH}_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$, 및 $(CH_2)_3CO-4F\text{-Ph}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0307]

일부 구현예에서, R_1 은 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 단독으로 또는 함께, 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이고: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, 또는 $-OC_pX_{2p+1}$, 여기서 p 는 2 내지 20의 정수이고 그리고 여기서 X는 할로겐을 나타내고, 이 할로겐은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자, 바람직하게는, 불소, 염소, 또는 브롬, 더 바람직하게는, 불소 또는 염소를 포함한다. 일부 구현예에서, R_2 은 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 단독으로 또는 함께, 하기 치환체 중 하나 이상으로 치환된 벤질이고: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, 또는 $-OC_pX_{2p+1}$, 여기서 p 는 2 내지 20의 정수이고 그리고 여기서 X는 할로겐을 나타낸다.

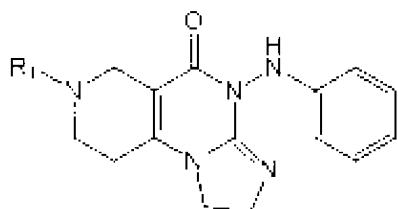
[0308]

일부 구현예에서, R_1 은 수소이다. 일부 구현예에서, R_1 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 폐닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일부 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로아릴알킬은 할로, $-CH_3$, $-CF_3$, 및 $-OCH_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0309]

일부 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 폐닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 할로, $-CH_3$, $-CF_3$, 및 $-OCH_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일부 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일부 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로아릴알킬은 할로, $-CH_3$, $-CF_3$, 및 $-OCH_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0310] 일 구현예에서, 유사체는 화합물 (27)의 구조를 갖는다:



(27)

[0311]

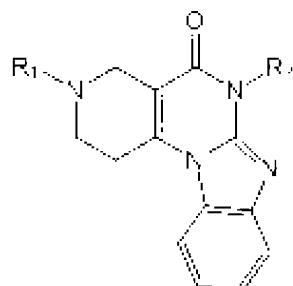
[0312] 식 중, R_1 은 하기를 나타낸다: 수소, 알킬, 사이클로알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설파닐, 아릴설파닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼. 일부 구현예에서, R_1 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, C_{1-4} 벤질-피페라진, 및 C_{1-4} 알킬티에닐로 구성된 군으로부터 선택되되, 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, 및 C_{1-4} 벤질-피페라진은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R_1 은 H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-C_1)-Ph)$, $CH_2-(2-\text{티에닐})$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N\text{-벤질-피페라진})$, $CH_2-(2,4\text{-디 } F\text{-Ph})$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$, 및 $(CH_2)_3CO-4F\text{-Ph}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0313]

일부 구현예에서, R_1 은 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 단독으로 또는 함께, 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이고: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CXH_2$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, 또는 $-OC_pX_{2p+1}$, 여기서 p 는 2 내지 20의 정수이고 그리고 여기서 X는 할로겐을 나타내고, 이 할로겐은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자, 바람직하게는, 불소, 염소, 또는 브롬, 더 바람직하게는, 불소 또는 염소를 포함한다. 일부 구현예에서, R_1 은 수소이다. 일부 구현예에서, R_1 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다.

[0314]

일 구현예에서, 유사체는 화합물 (28)의 구조를 갖는다:



(28)

[0315]

, 여기서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 하기를 나타낸다: 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설파닐, 아릴설파닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, C_{1-4} 벤질-피페라진, 및 C_{1-4} 알킬티에닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, 및 C_{1-4} 벤질-피페라진은 하기로 선택적으로 치환된다: C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로. 일부 구현예에서, R_1 은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-C_1)-Ph)$, $CH_2-(2-\text{티에닐})$, CH_2CH_2Ph , $CH_2-(2,4\text{-디 } F\text{-Ph})$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$, $CH_2CH_2(4-N\text{-벤질-피페라진})$, 및 $(CH_2)_3CO-4F\text{-Ph}$. 일부 구현예에서, R_2 은 H, CH_3 ,

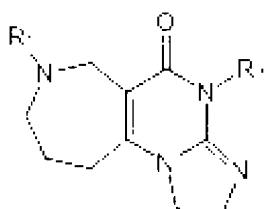
CH_2Ph , $\text{CH}_2-((2-\text{C}_1)-\text{Ph})$, $\text{CH}_2-(2-\text{티에닐})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4-\text{N-벤질-피페라진})$, $\text{CH}_2-(2,4-\text{디 F-Ph})$, $\text{CH}_2-((2-\text{CH}_3)-\text{Ph})$, CH_2CHOHPh , 및 $(\text{CH}_2)_3\text{CO}-4\text{F-Ph}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_1 이 CH_2Ph 를 나타낼 때, R_2 는 $\text{CH}_2-((2-\text{CH}_3)-\text{Ph})$ 를 나타내지 않는다.

[0316] 일부 구현예에서, R_1 은 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 단독으로 또는 함께, 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이고: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, 또는 $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, 여기서 p 는 2 내지 20의 정수이고 그리고 여기서 X 는 할로겐을 나타내고, 이 할로겐은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자, 바람직하게는, 불소, 염소, 또는 브롬, 더 바람직하게는, 불소 또는 염소를 포함한다. 일부 구현예에서, R_2 은 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 단독으로 또는 함께, 하기 치환체 중 하나 이상으로 치환된 벤질이고: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, 또는 $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, 여기서 p 는 2 내지 20의 정수이고 그리고 여기서 X 는 할로겐을 나타낸다.

[0317] 일부 구현예에서, R_1 은 수소이다. 일부 구현예에서, R_1 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 할로, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{OCH}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0318] 일부 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 할로, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{OCH}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 할로, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{OCH}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0319] 일부 구현예에서, 유사체는 화합물 (29)의 구조를 갖는다:



(29)

[0320] 여기서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 하기를 나타낸다: 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2 는 H , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, C_{1-4} 벤질-피페라진, 및 C_{1-4} 알킬티에닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, 및 C_{1-4} 벤질-피페라진은 하기로 선택적으로 치환된다: C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로. 일부 구현예에서, R_1 은 H , CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2-((2-\text{C}_1)-\text{Ph})$, $\text{CH}_2-(2-\text{티에닐})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4-\text{N-벤질-피페라진})$, $\text{CH}_2-(2,4-\text{디 F-Ph})$, $\text{CH}_2-((2-\text{CH}_3)-\text{Ph})$, CH_2CHOHPh , 및 $(\text{CH}_2)_3\text{CO}-4\text{F-Ph}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_2 은 H , CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2-((2-\text{C}_1)-\text{Ph})$, $\text{CH}_2-(2-\text{티에닐})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4-\text{N-벤질-피페라진})$, $\text{CH}_2-(2,4-\text{디 F-Ph})$, $\text{CH}_2-((2-\text{CH}_3)-\text{Ph})$, CH_2CHOHPh , 및 $(\text{CH}_2)_3\text{CO}-4\text{F-Ph}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_1 이 CH_2Ph 를 나타낼 때, R_2 는

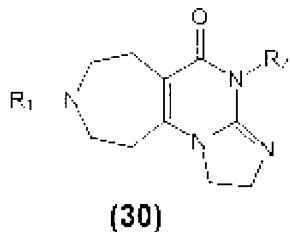
$\text{CH}_2-((2-\text{CH}_3)\text{-Ph}$ 를 나타내지 않는다.

[0321] 일부 구현예에서, R_1 은 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 단독으로 또는 함께, 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이고: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, 또는 $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, 여기서 p 는 2 내지 20의 정수이고 그리고 여기서 X 는 할로겐을 나타내고, 이 할로겐은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자, 바람직하게는, 불소, 염소, 또는 브롬, 더 바람직하게는, 불소 또는 염소를 지칭한다. 일부 구현예에서, R_2 은 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 단독으로 또는 함께, 하기 치환체 중 하나 이상으로 치환된 벤질이고: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$, $-\text{OCX}_3$, 또는 $-\text{OC}_p\text{X}_{2p+1}$, 여기서 p 는 2 내지 20의 정수이고 그리고 여기서 X 는 할로겐을 나타낸다.

[0322] 일부 구현예에서, R_1 은 수소이다. 일부 구현예에서, R_1 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다.

[0323] 일부 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일부 구현예에서, R_2 은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 할로, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{OCH}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0324] 일부 구현예에서, 유사체는 화합물 (30)의 구조를 갖는다:



[0325] 식 중, R_1 및 R_2 는 독립적으로 하기를 나타낸다: 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2 은 H , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, C_{1-4} 벤질-피페라진, 및 C_{1-4} 알킬티에닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 알킬페닐케톤, 및 C_{1-4} 벤질-피페라진은 하기로 선택적으로 치환된다: C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C_{1-4} 알킬, 또는 할로. 일부 구현예에서, R_1 은 H , CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2-((2-\text{Cl})\text{-Ph})$, $\text{CH}_2-(2-\text{티에닐})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4-\text{N-}(\text{벤질-피페라진}))$, $\text{CH}_2-(2,4-\text{디 F-Ph})$, $\text{CH}_2-((2-\text{CH}_3)\text{-Ph})$, CH_2CHOHPh , 및 $(\text{CH}_2)_3\text{CO}-4\text{F-Ph}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_2 은 H , CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2-((2-\text{Cl})\text{-Ph})$, $\text{CH}_2-(2-\text{티에닐})$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2(4-\text{N-}(\text{벤질-피페라진}))$, $\text{CH}_2-(2,4-\text{디 F-Ph})$, $\text{CH}_2-((2-\text{CH}_3)\text{-Ph})$, CH_2CHOHPh , 및 $(\text{CH}_2)_3\text{CO}-4\text{F-Ph}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_1 이 CH_2Ph 를 나타낼 때, R_2 는 $\text{CH}_2-((2-\text{CH}_3)\text{-Ph}$ 를 나타내지 않는다.

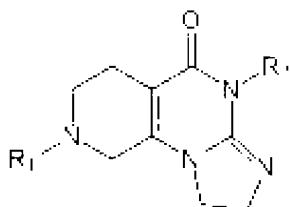
[0326] 일부 구현예에서, R_1 은 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 단독으로 또는 함께, 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이고: $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CX}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CX}_3)_3$, $-\text{C}_p\text{X}_{2p+1}$

$-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, 또는 $-OC_pX_{2p+1}$, 여기서 p는 2 내지 20의 정수이고 그리고 여기서 X는 할로겐을 나타내고, 이 할로겐은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자, 바람직하게는, 불소, 염소, 또는 브롬, 더 바람직하게는, 불소 또는 염소를 지칭한다. 일부 구현예에서, R₂은 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 단독으로 또는 함께, 하기 치환체 중 하나 이상으로 치환된 벤질이고: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)$, $-CH(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, 또는 $-OC_pX_{2p+1}$, 여기서 p는 2 내지 20의 정수이고 그리고 여기서 X는 할로겐을 나타낸다.

[0327] 일부 구현예에서, R₁은 수소이다. 일부 구현예에서, R₁은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C₁₋₄알킬, 또는 할로로 치환된다.

[0328] 일부 구현예에서, R₂은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C₁₋₄알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, R₂은 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일부 구현예에서, R₂은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C₁₋₄알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 할로, $-CH_3$, $-CF_3$, 및 $-OCH_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0329] 일부 구현예에서, 유사체는 화합물 (31)의 구조를 갖는다:



(31)

[0330] 식 중, R₁ 및 R₂는 독립적으로 하기를 나타낸다: 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복실, 할로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 아르알콕시, 아르알킬티오, 알카노일, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴, 아실, 및 복소환 라디칼. 일부 구현예에서, R₁ 및 R₂은 H, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, C₁₋₄벤질-피페라진, 및 C₁₋₄알킬티에닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄알킬페닐케톤, 및 C₁₋₄벤질-피페라진은 하기로 선택적으로 치환된다: C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C₁₋₄알킬, 또는 할로. 일부 구현예에서, R₁은 H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-C₁)-Ph), CH₂-(2-티에닐), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-벤질-피페라진), CH₂-(2,4-디 F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, 및 (CH₂)₃CO-4F-Ph로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R₂은 H, CH₃, CH₂Ph, CH₂-((2-C₁)-Ph), CH₂-(2-티에닐), CH₂CH₂Ph, CH₂CH₂(4-N-벤질-피페라진), CH₂-(2,4-디 F-Ph), CH₂-((2-CH₃)-Ph), CH₂CHOHPh, 및 (CH₂)₃CO-4F-Ph로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R₁이 CH₂Ph를 나타낼 때, R₂는 CH₂-((2-CH₃)-Ph를 나타내지 않는다.

[0331] 일부 구현예에서, R₁은 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 단독으로 또는 함께, 하기 치환체 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 벤질이고: $-CH_3$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CX_2H$, $-CX_3$, $-CH_2(CX_3)_2$, $-C(CX_3)_3$, $-C_pX_{2p+1}$, $-OCX_3$, 또는 $-OC_pX_{2p+1}$, 여기서 p는 2 내지 20의 정수이고 그리고 여기서 X는 할로겐을 나타내고, 이 할로겐은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자, 바람직하게는, 불소, 염소, 또는 브롬, 더

바람직하게는, 불소 또는 염소를 지칭한다. 일부 구현예에서, R₂은 벤질 고리의 오르토, 메타, 및/또는 파라 위치에서 단독으로 또는 함께, 하기 치환체 중 하나 이상으로 치환된 벤질이고: -CH₃, -NO₂, -OCH₃, -CXH₂, -CX₂H, -CX₃, -CH₂(CX₃)₂, -C(CX₃)₃, -C_pX_{2p+1}, -OCX₃, 또는 -OC_pX_{2p+1}, 여기서 p는 2 내지 20의 정수이고 그리고 여기서 X는 할로겐을 나타낸다.

[0332] 일부 구현예에서, R₁은 수소이다. 일부 구현예에서, R₁은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C₁₋₄알킬, 또는 할로로 치환된다.

[0333] 일부 구현예에서, R₂은 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C₁₋₄알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, R₂은 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 예컨대 모폴리노알킬 또는 피페라지닐알킬 기이다. 일부 구현예에서, R₂은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 예컨대 이속사졸리디닐메틸 또는 피리딜메틸 기이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕실, 하이드록실, 퍼할로겐화된 C₁₋₄알킬, 또는 할로로 치환된다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬 또는 헤�테로아릴알킬은 할로, -CH₃, -CF₃, 및 -OCH₃으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된다.

XI. 실시예

[0335] 아래에서 제공된 설명 및 구체적인 예는 단짓 설명하기 위한 것으로 의도되고, 본 개시내용의 범위를 제한하는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 하기 실시예는 개시된 구현예를 설명하기 위한 것으로 의도되고, 그 구현예에 제한되는 것으로 해석되지 않아야 한다. 아래에 기재된 것 이외의 추가의 화합물은, 상기에서 기재된 하기 반응식 또는 그것의 적절한 변동 또는 변형을 사용하여 제조될 수 있다.

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

[0337] 건성 디옥산 (2.0 mL) 중 2-메틸티오-2-이미다졸린 하이드리오다이드 (244 mg, 1.00 mMol)의 교반된 용액에 2-클로로벤질아민 (141 mg, 1.0 mMol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90분 동안 70 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 교반했다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 소결된 깔때기 상에서 여과시키고, 차가운 디옥산 (2 mL)로 세정하고 진공 하에서 건조시켰다. 백색 고형물 화합물 4·HI (R₂=2-클로로벤질) (242 mg, 72%)을 수득했고, 추가 정제없이 사용했다.

실시예 2. 2-클로로벤질아미노-2-이미다졸린의 합성

[0339] 물 (3 mL) 중 2-클로로벤질아미노-2-이미다졸린 하이드리오다이드 (242 mg, 0.72 mMol)의 교반된 용액에, 1.0 N 수산화나트륨 (2 mL)을 7 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 7 °C에서 아르곤 하에서 교반했다. 메틸렌 염화물 (5 mL)을 첨가한 후, 혼합물을 추가 5분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 메틸렌 염화물 (2 × 2.5 mL)로 추출하고, 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 수득한 유리 염기 (150 mg, 100%) 을 점성 액체로서 수득했고 임의의 추가 정제 없이 다음 반응을 위해 사용했다. MS(ESI) 210(M+H).

실시예 3. 메틸-1-벤질 4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 (화합물 (6))의 흥분성

[0341] 에틸 아세테이트 (50 mL) 중 교반된 메틸-1-벤질 4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 하이드로클로라이드 (5.7 g, 20 mMol)에, 트리에틸아민 (6 mL)을 7 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 7 °C에서 아르곤의 분위기 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 × 50 mL)로 추출하고 물 (50 mL)로 세정했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 수득한 유리 잔류물 (5, R₁=벤질)을 점성 오일로서 얻었고, 이것을 임의의 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용했다. MS(ESI) 248(M+H)

실시예 4. ONC902 (화합물 (14))의 합성

[0343] 1-부탄올 (2 mL) 중 2-클로로벤질아미노-2-이미다졸린 (150 mg, 0.72 mMol), 메틸 1-벤질 4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 (5, R₁=벤질) (195 mg, 0.79 mMol)의 용액에 PPTS (10 mg)을 첨가하고 및 혼합물을 실온에서 48시

간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 125 °C 내지 130 °C에서 2시간 동안 환류시킨 후, 용매를 진공 하에서 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하고, 포화된 중탄산나트륨 용액 (2×10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 조물질 유리 염기를 RP HPLC (10%-40% 아세토니트릴/물)로 정제시켜 ONC902 TFA 염을 백색 고형물로서 얻었다 (228 mg, 50% 수율). MS(ESI) 407 (M+H).

[0344] 동일한 과정을 상이한 벤질아민으로 개시하여 사용하여 다양한 유사체, 예를 들면, ONC903, 904, 905, 906, 912, 210, 211, 212, 213, 214, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 및 226을 제조했다.

실시예 5. ONC907 (화합물 (19))의 합성

[0346] 건성 톨루엔 (50 mL) 중 60% 수소화나트륨 (3.5 g, 88 mMol)의 혼탁액에, 디메틸 카보네이트 (4.32 g, 48.0 mMol)을 0.5시간 내에 실온에서 질소의 분위기 하에서 적가했다. 몇 방울의 메탄올의 첨가 후, 건성 톨루엔 (20 mL)에서 용해된 1-tert-부톡시카보닐-4-피페리돈 (4.8 g, 24 mMol)의 용액을, 80 °C에서 1시간에 걸쳐 교반하면서 반응 혼합물에 적가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 동일한 온도에서 교반하고 및 그 다음 0 °C (빙욕)로 냉각시키고 아세트산으로 pH 6-6.5으로 조정했다. 수득한 차가운 혼합물을 물 (10mL)로 희석하고 5% 수산화나트륨 용액으로 pH 8로 조정했다. 톨루엔 층을 분리하고, 수성층을 톤루엔 (20 mL)로 추출했다. 배합된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 및 감압 하에서 농축했다. 화합물을 진공에서 건조시켜 메틸-1-tert-부톡시카보닐-4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 (5.0 g, 80%)를 얻었다. 수득된 화합물을 다음 반응에서 임의의 추가 정제없이 사용했다.

[0347] 1-부탄올 (2 mL) 중 2-메틸벤질아미노-2-이미다졸린 (190 mg, 1 mMol), 메틸 1-tert-부톡시카보닐-4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 (315 mg, 1.1 mMol)에 PPTS (10.0 mg)을 첨가하고 및 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 125 °C 내지 130 °C에서 2시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하고, 포화된 중탄산나트륨 용액 (2×10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 조물질 유리 염기를 디클로로메탄, RP HPLC (10%-40% 아세토니트릴/물) 중 10% 트리플루오로아세트산으로 절단하여 ONC907 (262 mg, 50%) TFA 염을 백색 고형물로서 얻었다 MS(ESI) 297 (M+H).

실시예 6. ONC909 (화합물 (21))의 합성

[0349] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 ONC907 (100 mg, 0.2 mMol), 폐닐에틸 브로마이드 (55.0 mg, 0.28 mMol) 및 탄산칼륨 (150 mg, 1.0 mMol)의 혼합물을 12시간 동안 70 °C로 가열했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하고, 물 (5 mL)로 세정했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 조물질 유리 염기를 RP HPLC (10%-40% 아세토니트릴/물)로 정제시켜 ONC909 (62 mg, 50%) TFA 염을 백색 고형물로서 얻었다 MS(ESI) 401 (M+H).

[0350] 동일한 과정을, 상이한 할라이드로 개시하여 사용함으로써 ONC910 및 214을 얻었다. 화합물 227, 228, 229, 및 230 (플러스 표 X에서 열거된 화합물)을 상이한 벤질아민으로 개시하여 실시예 1 및 5로부터의 유사한 과정을 사용하여 제조했다.

[0351] 화합물 ONC911을 TFA에 의한 처리로 ONC910로부터 제조했다.

[0352] 화합물 (72)을, 실시예 5와 유사하게 제조된 전구체 NH 화합물을 반응시키고 스티렌 옥사이드로 처리하여 제조했다.

실시예 7. ONC908 (화합물 (20))의 합성

[0354] 1-부탄올 (2.0 mL) 중 2-메틸벤질아미노-2-이미다졸린 (190.0 mg, 1.0 mmol), 메틸 1-메틸 4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 (185.0 mg, 1.0 mMol)의 용액에 PPTS (10.0 mg)을 첨가하고 및 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 125 °C 내지 130 °C에서 2시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하고, 포화된 중탄산나트륨 용액 (2×10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 조물질 유리 염기를 HPLC 10%-40% 아세토니트릴 및 물로 정제시켜 ONC908 (270.0 mg., 50%) TFA 염을 백색 고형물로서 얻었다 MS(ESI) 311 (M+H).

실시예 8. ONC201 (화합물 (1))의 합성

[0356] 2 L 등근바닥 플라스크 중 교반된 800 mL 포화된 NaHCO_3 에, 화합물 (3) (239.7 g, 0.845 mol, 1.6 equiv)을 나

누어서 첨가했다. n-부탄을 (500 mL)을 수득한 혼합물에 첨가하고 및 혼합물을 30분 동안 교반하고 및 그 다음 분별 깔때기로 이동시켰다. 화합물 (4)을 함유하는 유기상을 분리하고, 기계적 교반, N₂ 유입구, 열전쌍, 콘덴서 및 딘-스탁 트랩이 구비된 2 L 3-구 등근바닥 플라스크로 이동시켰다. 화합물 (5) (100 g, 0.528 mol, 1 equiv) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (PPTS) (6.63 gm 0.026 mol, 5 mol%)을 플라스크의 내용물에 첨가했다. 수득한 혼합물을 6시간 동안 가열 환류했다. 반응 혼합물 중 물을 필요에 따라 딘-스탁 트랩으로 분리했다. 환류 온도는 93 °C에서 118 °C로 증가되었다. 반응 과정을 HPLC 으로 모니터링했다. HPLC 상의 화합물 (1)의 피크 면적이 반응 시간과 함께 일정하게 남아 있을 때, 반응을 종료했다.

[0357] 실시예 9. ONC201 (화합물 (1) · 2HCl)의 디-염의 합성

화합물 (1)의 단리 없이, 실시예 8로부터의 반응 혼합물을 500 mL의 물로 세정하고 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE) (800 mL)로 희석했다. 유기상을 물 (500 mL × 2)로 세정하고 기계적 교반, N₂ 유입구, 열전쌍, 콘덴서 및 딘-스탁 트랩이 구비된 3 L 3-구 등근바닥 플라스크로 이동시켰다. 반응 혼합물을 진탕하면서, 디옥산-MTBE 용액 중 1 N HCl을, HCl의 첨가시 반응 혼합물에서 고형물이 더 이상 침전되지 않을 때까지 적가했다 (디옥산 중 4 N HCl: 300 mL, 1.2 mol, 2.27 equiv; MTBE: 1200 mL). 반응 혼합물을 60–65 °C에서 2시간 동안 가열 환류했다. 물을 필요에 따라 딘-스탁 트랩으로 분리했다. 실온으로 냉각시, 고형 침전물을 소결된 유리 깔때기를 통해 여과하고 n-부탄을-MTBE (1: 2, 600 mL) 및 MTBE (600 mL) 각각으로 세정했다. 고형물을 진공 오븐에서 65 °C에서 밤새 (16 시간) 건조시켜 200 g 황색 고형물을 얻었다.

[0359] 기계적 교반, N₂ 유입구, 열전쌍 및 콘덴서가 구비된 2 L 3-구 등근바닥 플라스크에, 상기 고형 (200 g)을 첨가하고, 그 다음 에탄올 (1000 mL). 혼합물을 78 °C에서 2시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각시, 고형물을 소결된 유리 깔때기를 통해 여과하고 에탄올 (200 mL × 3)으로 세정했다. 습성 고형물을, 잔류 용매가 규격에 도달할 때까지 진공 오븐에서 85 °C에서 3일 동안 건조시켰다. 120 g의 화합물 (2)을 수득된을 백색 고형물로서 49%의 수율로 얻었고, HPLC 순도는 99.7%였다.

[0360] 실시예 10. 화합물 (1)의 유사체의 활성

[0361] 수많은 예시적인 화합물 (1)의 유사체를 본 명세서에 기재된 합성에 기반하여 제조하였다. 각각의 이들 화합물에 대해, 화합물로 처리 후 72 시간에 인간 암 세포의 생존력을 측정하였다. (ONC201에 대비하여) 효력에서 변화가 결정되고 아래 표에 제시되었다.

화합물 (1)의 유사체의 관련 효력

번호	식별자	R ₁	R ₂	상대 효력*
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	N/A
14	ONC902	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-Cl-Ph)	B
15	ONC903	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-E 에닐)	C
16	ONC904	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	B
17	ONC905	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-벤질-피페라진)	C
18	ONC906	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-C F-Ph)	A
19	ONC907	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	C
20	ONC908	CH ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
21	ONC909	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
32	ONC910	(CH ₂) ₃ -NH-BOC	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
33	ONC911	(CH ₂) ₃ -NH ₂	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
41	ONC210	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,5-C F-Ph)	A
51	ONC211	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-C Cl-Ph)	A
52	ONC212	CH ₂ Ph	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
53	ONC213	CH ₂ Ph	CH ₂ -(3,4-C F-Ph)	A
54	ONC214	CD ₂ C ₆ D ₅	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)	B
43	ONC217	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-F-Ph)	B
55	ONC218	CH ₂ Ph	CH ₂ (2-CH ₃ , 4-F-Ph)	A
56	ONC219	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-C Cl-Ph)	A
57	ONC220	CH ₂ Ph	CH ₂ -((4-OCH ₃)-Ph)	A
34		CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-피리디닐)	
35		CH ₂ Ph	CH ₂ -(3-O 속사풀리디닐)	B
36		CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ -(4-모풀리닐)	A
38		H	CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	A
72		CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-F, 4-CF ₃ -Ph)	A

* ONC201의 효력에 대해; A는 ONC201 의 >2-배의 효력 증가를 나타내고; B는 ONC201 의 2-배 내인 효력을 나타내고; 그리고 C는 ONC201 의 >2-배의 효력 감소를 나타낸다.

[0362]

[0363] 또한, 인간 결장암 이종이식-담자 마우스에 경구 또는 복강내 투여에 의한 화합물 (52)의 단회 용량이 비히클-처리된 대조군 집단에 비교하여 종양 부피의 유의미한 감소를 초래하였다. 화합물 (52)는 마우스에서 적어도 최대 225mg/kg의 용량에서 잘 견디기 때문에 넓은 치료 영역을 갖는다.

[0364]

실시예 11. 투약 레지멘

[0365] 화합물 (1)은 7일 반복 주기를 사용하여 하기 투약 레지멘 중 하나에 따라 종양-담자 마우스에 투여되었다.

[0366]

1) 1일: 200mg/kg 경구로;

[0367]

2) 1일/4일: 용량당 100mg/kg 경구로;

[0368]

3) 1일/2일: 용량당 100mg/kg 경구로; 또는

[0369]

4) 1일: 용량당 100mg/kg 경구로 6시간 떨어진 2용량 분할.

[0370]

투약 레지멘의 효능이 평가되고 비교되었다.

[0371]

실시예 12. 화합물 (1)의 표적 결정

[0372]

인간 결장 암종 세포주 HCT116에서 화합물 (1)의 표적 스펙트럼이 결정되었다.

- [0373] 간단히, 화합물 (33) (ONC911)을 상이한 고정화 밀도에서 세파로오스 비드에 고정시켰다. 정량적 질량 분광분석법에 의한 분석을 위해, HCT116 인간 결장 암종 세포를 상이한 형태의 동위원소 표지된 아미노산 (SILAC = 세포 배양에서 아미노산에 의한 안정적인 동위원소 표지)을 갖는 배지에서 배양하였다. 대응하는 단백체는 도입된 질량 차이에 의해 구별될 수 있다. 결합 실험은 표지 생성물을 배제하기 위해 표지의 부분적 전환으로 반복하여 수행되었다. 결합된 단백질을 친화성 매트릭스로부터 완전히 용출시키고, SDS-PAGE로 분리하고 트립신 소화시켰다. 회수된 펩타이드는 LTQ Orbitrap Velos 질량 분광분석기 (서모 피셔 사) 상에서 LC-MS/MS로 분석하였다. LC-MS/MS에 의해 생성된 미가공 데이터는 MaxQuant로 가공하여 정량적 단백질 존재도 데이터를 얻었다.
- [0374] 정량화된 단백질은 대조군 매트릭스와 비교하여 단백질의 풍부 및 화합물 (1)과의 인큐베이션에 의한 결합된 단백질의 경쟁에 대해 분석되었다. 그와 같은 결합 및 변위 패턴은 특정 표적 단백질에 대해 예상된다.
- [0375] 결과
- [0376] 먼저, HCT116 세포를 배양하고 SILAC에 의해 대사작용으로 표지하였다. 95%를 초과하는 아르기닌 및 라이신의 동위원소 변이체의 혼입 속도로 효율적인 SILAC 인코딩이 달성되었다. 충분한 세포가 후속의 실험을 위해 준비되었다. 세포 추출물은 세제 매개된 세포 용해에 의해 생성되었다. 또한, 잔여 세포 핵은 핵 단백질을 포함하도록 하기 위해 400mM NaCl의 존재에서 용해함에 의해 추출되었다. 세포질 및 핵 추출물은 배합되었다.
- [0377] 링커 화합물 (33) (ONC911)을 그것의 아미노기를 통해 세파로스 비드에 고정시켰다. 6mM, 3mM, 1mM 및 0.3mM의 4가지 상이한 고정화 밀도를 갖는 비드를 제조하였다. 이들 매트릭스는 HCT116 추출물로부터 단백질을 풍부하게 하고 50 μ M의 화합물 (1)에 의해 결합된 단백질의 변위를 조사하기 위해 사용되었다.
- [0378] 전체에서, ~3600 단백질이 확인되었다. 고정된 화합물 (33) (ONC911)에 의한 단백질의 특이적 풍부는 모든 커플링 밀도 및 이중에서 관측되었다.
- [0379] 다수의 표적 후보군이 고정 밀도에 따라 증가하였다. 표 3은 화합물 (1)의 표적 후보군을 요약한다. 가장 높은 커플링 밀도 (6mM)에서 친화성 매트릭스에 의한 풍부 및 화합물 (1)에 의한 2의 이중에 걸친 일관된 치환이 14 개의 단백질에 대해 관찰되었다. 3mM의 커플링 밀도에서 두 개의 잠재적 표적 후보군이 확인되었는데, 이 둘 모두는 높은 커플링 밀도로 공유되었다. 낮은 커플링 밀도 (1 및 0.3mM)에서 2개와 1개의 단백질이 각각 일관되게 표적으로 작용했다.
- [0380] 또한, 몇 개의 단백질은 화합물 (1)에 의한 친화성 매트릭스 및 변위에 의한 풍부를 나타내지만, 변위는 커플링 밀도당 2 중복 중 단 하나에서만 관찰되었다. 그와 같은 단백질은 표 3에서 "OK (특이점을 가짐)"로 표시되었다.
- [0381] 요약하면, 고정된 화합물 (33) (ONC911)은 작용성인 것으로 보이고 세포 용 해물로부터 구체적으로 단백질을 풍부하게 할 수 있다. 추가로, 50 μ M의 화합물 (1)과의 뚜렷한 경쟁이 관찰되었다.

표 3

유니포트 ID	단백질 명	유전자 명	표적 분류 0.3mM	표적 분류 1mM	표적 분류 3mM	표적 분류 6mM
Q7Z739	YTH 영역-함유 계열 단백질 3	YTHDF3	OK(특이 점을 가짐)	OK(특이 점을 가짐)	OK	OK
P35637	RNA-결합 단백질 FUS	FUS	OK(특이 점을 가짐)		OK	OK
P52597	의생성 핵 리보핵단백질 F	HNRNPF		OK(특이 점을 가짐)	OK(특이 점을 가짐)	OK
Q96D17	U5 소핵 리보핵단백질 40kDa 단백질	SNRNP40	OK(특이 점을 가짐)		OK(특이 점을 가짐)	OK
P08621	U1 소핵 리보핵단백질 70kDa	SNRNP70			OK(특이 점을 가짐)	OK
Q9NZR1	트로포모듈린-2	TMOD2				OK
Q01082	스펙트린 베타 사슬, 비-적혈구의 1	SPTBN1				OK
Q9Y5A9	YTH 영역-함유 계열 단백질 2	YTHDF2				OK
Q13813	스펙트린 알파 사슬, 비-적혈구의 1	SPTAN1				OK
A1L390	플렉스트린 상동 영역-함유 계열 G 구성원 3	PLEKHG3				OK
P09234	U1 소핵 리보핵단백질 C	SNRPC				OK
Q86XK2	F-박스 단백질 11	FBXO11				OK
O15427	포노카보하이드레이트 전이체 4	SLC16A3				OK
P09012	U1 소핵 리보핵단백질 A	SNRPA				OK
Q9Y520	단백질 PRRC2C	RRRC2C	OK(특이 점을 가짐)	OK		
Q9GZS1	DNA-향 RNA 폴리머라제 서브유니트 RPA49	POLR1E		OK		
P61962	DDB1- 및 CUL4-연계 인자 7	DCAF7	OK			
O43172	U4/U6 소핵 리보핵단백질 Prp4	PRPF4	OK(특이 점을 가짐)	OK(특이 점을 가짐)	OK(특이 점을 가짐)	OK(특이 점을 가짐)
P62314	소핵 리보핵단백질 Sm D1	SNRPD1			OK(특이 점을 가짐)	OK(특이 점을 가짐)
Q13523	세린/트레오닌-단백질 카나제 PRP4 효모로그	PRPF4B			OK(특이 점을 가짐)	OK(특이 점을 가짐)
P52701	DNA 미스매치 수선 단백질 Msh6	MSH6				OK(특이 점을 가짐)
Q02880	DNA 토포이소머라제 2-베타	TOP2B				OK(특이 점을 가짐)
P11388	DNA 토포이소머라제 2-알파	TOP2A				OK(특이 점을 가짐)
P12268	이노신-5-모노포스페이트 디하이드로개나제 2	IMPDH2				OK(특이 점을 가짐)
Q9NR56	미술블라인드-형 단백질 1	MBNL1				OK(특이 점을 가짐)
Q9BQ67	글루타메이트-酝부 WD 반복-함유 단백질 1	GRWD1				OK(특이 점을 가짐)
P08579	U2 소핵 리보핵단백질 B	SNRPB2				OK(특이 점을 가짐)
Q8IVT2	유사분열 상호작용자 및 PLKI의 기질	MISP				OK(특이 점을 가짐)
O75940	포터 뉴린-관련스플라이징 인자 30의 생존	SMNDC1				OK(특이 점을 가짐)
P15924	데스모풀라킨	DSP				OK(특이 점을 가짐)
Q14157	유비퀴틴-연계 단백질 2-형	UBAP2L				OK(특이 점을 가짐)
O75083	WD 반복-함유 단백질 1	WDR1				OK(특이 점을 가짐)
P06737	글리코겐 포스포릴라제, 생존 형태	PYGL				OK(특이 점을 가짐)

[0382]

유니포트 ID: 최상의 유니포트 식별자; 단백질 이름: 유니포트에 따른 단백질 이름.

[0383]

표적 분류: 화합물 ONC216의 제시된 커플링 밀도에서 각각의 단백질의 평가. "OK"는 각각의 단백질이 일관되게 풍부하였고 2개의 독립적인 이중 실험에 걸쳐 경쟁되었다. "OK (특이 점을 가짐)"은 화합물 (1)에 의한 친화성 매트릭스 및 변위에 의한 풍부를 나타내지만, 변위는 2 중복 중 단 하나에서만 관찰되었다

[0384]

실시예 13. 화합물 (1)의 GPCR 길항작용

[0385]

ONC201은 리포터로 작용할 수 있는 활성화된 GPCR과 β -아레스틴의 상호작용을 검출함에 의해 도파민 수용체 활성을 직접적으로 측정하는 β -아레스틴 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR) 활성의 작용성 검정이 전체의 세포에서 평가되었다. 각 도파민 수용체 (DRD1, DRD2S, DRD2L, DRD3, DRD4, 및 DRD5)에 대해, 리포터 컨스्ट्रक트를 과발현하는 세포주는 냉동 저장고로부터 팽창되었다. 세포는 백색 벽으로 둘러싸인 384-웰 마이크로 플레이트에 20 μ L의 총 용적으로 씨딩되고 시험 전에 37°C에서 배양되었다. 길항제를 투여한 다음 EC₈₀ 농도에서 작용제를 투여하였다. 샘플 스톡의 중간체 회석을 수행하여 검정 완충액으로 5 × 샘플을 생성하였다. 3.5 μ L의 5 × 샘플을 세포에 첨가하고 37°C 또는 실온에서 30분 동안 배양했다. 비히클 농도는 1%였다. 검정 완충액 내 5 μ L의 6 × EC₈₀ 효능제를 세포에 첨가하고 검정 판독 전 90 또는 180분 동안 37°C 또는 실온에서 배양하였다. % 길항작용은 다음 식 % 길항작용 = 100% × (1 - (시험 샘플의 평균 RLU - 비히클 대조군의 평균 RLU) / (EC₈₀ 대조군의 평균 RLU - 비히클 대조군의 평균 RLU))을 사용하여 계산되었다.

[0386]

실시예 14. 유출 및 수송체 단백질과 화합물 (1) 상호작용 검정

[0387]

수송체 단백질 활성을 간접하는 ONC201의 능력을 평가하여 수송체 단백질 상의 기질과 조합하여 ONC201에 대한 투여 요법을 결정한다. 또 다른 치료제와 조합하여 ONC201의 타이밍 또는 용량 수준은 이를 결정 결과에 기초하여 변경될 수 있다. 수송체 단백질은 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 및 MATE2-f 용질 캐리

어(SLC)를 포함한다.

[0389] 유출 단백질을 간섭하는 ONC201의 능력을 평가하여 ONC201이 소분자 기질을 유출하는 이들 단백질의 능력을 억제할 수 있는지를 결정하였다. 이들 유출 단백질을 억제하는 것은 ONC201과 결합함에 의해 그것의 세포내 농도를 증가시키거나 그것의 생체분포를 변화시키도록 유출 단백질 기질의 효능을 증가시킬 수 있다. 유출 단백질은 MDR1 및 BCRP를 포함한다.

[0390] 인간 MDR1 및 BCRP 수송체와 ONC201의 상호작용이 MDR1 및 BCRP 과발현 마틴-다비 갯과 신장 (MDCKII-MDR1 및 MDCKII-BCRP) 및 친계 세포 (MDCKII)를 사용하여 시험관내에서 조사되었다. MDCKII-MDR1 및 -BCRP 및 MDCKII 단일층 내 각각의 프로브 기질의 양방향성 투과성이 수행되어 ONC201이 MDR1 및 BCRP에 대한 억제제인지를 조사하였다. 디곡신 및 프라조신이 각각 MDR1 및 BCRP에 대한 프로브 기질로서 사용되었다.

[0391] 억제 검정 결과는 아래 표 4에 요약되었다. ONC201은 200 마이크로몰에서 MDR1 및 BCRP의 억제제이다. MDR1 또는 BCRP의 기질과 ONC201의 조합은 기질의 세포내 농도를 증가함에 의해 또는 그것의 생체분포를 변경함에 의해 기질의 효능을 증가할 수 있다.

표 4:

수송체 (프로브 기질)	억제제	대응하는 수송체 시험 시스템에서 프로브 기질 겉보기 투과도 (10^{-6} cm/s)		유출 비	% 억제율 (유출 비)
		A-B	B-A		
MDR1 (디곡신)	없음	1.61	25.3	15.72	0.0
	200 μ M ONC201	4.69	11.16	2.38	90.6
	10 μ M 발스포다르 (PC)	4.31	6.36	1.48	96.8
BCRP (프라조신)	없음	2.37	71.37	30.10	0.0
	200 μ M ONC201	9.54	60.53	6.34	81.6
	1 μ M Ko134 (PC)	24.70	34.31	1.39	98.7

A-B: 정점-대-기저축; B-A: 기저축-대-정점; PC: 양성 대조군

[0392]

실시예 15. P450 효소에 대한 화합물 (1)의 억제 잠재성 검정

[0394] 동결보존된 플레이트 가능한 인간 간세포를 사용하여, 3개의 주요 유도성 약물-대사 효소, 즉 CYP 1A2, 2B6 및 3A4에 주의하여 인간 사이토크롬 P450 (CYP) 효소를 유도하는 ONC201의 잠재성을 평가하였다.

[0395]

ONC201의 실험적인 CYP 유도 결과는 하기 표 5에 요약되었다. ONC201은 이 검정에서 양성 대조군의 >20%인 효과로 P450을 유도하지 않았다. 따라서 CYP 효소의 활성을 변화시키지 않고 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다.

표 5: 다양한 처리로 동결보존된 인간 간세포 내 CYP mRNA의 유도

CYP	공여체	상이한 처리에 의한 mRNA 유도 배수 ^a				
		ONC201 2 μM	ONC201 20 μM	ONC201 200 μM	NC ^b	PC ^c
1A2	CDP	1.56	0.21	0.03	1.16	28.71
	NHI	2.85	0.50	0.18	1.31	35.53
	EJW	1.91	0.26	0.02	1.34	31.06
2B6	CDP	1.46	1.01	1.41	1.16	8.56
	NHI	3.69	2.56	1.81	1.37	14.38
	EJW	2.46	1.39	0.34	1.27	8.98
3A4	CDP	2.09	3.13	1.27	1.03	44.18
	NHI	3.79	2.91	0.84	1.37	62.38
	EJW	3.39	8.42	0.51	0.93	85.90

A- ^aCYP mRNA 유도 배수 값은 기준선으로부터 비히를 대조군으로 처리된 간세포의 참조 유전자 및 표적 (CYP) 유전자 발현으로서 18S 유전자에 의한 표준 $\Delta\Delta C_T$ 방법을 사용하여 계산되었다.

B- ^bNC: 음성 대조군 – 플루마제닐 (25 μM)을 음성 대조군 치료로서 사용했다

C- ^cPC: 양성 대조군 – 오메프라졸 (50 μM), 페노바르비탈 (750 μM) 및 리팜핀 (25 μM)을 CYP 1A2, 2B6 및 3A4 각각에 대한 양성 대조군 치료로서 사용했다.

D- 데이터는 트리플리케이트 측정으로부터 계산된다.

[0396]

[0397]

일곱(7) 인간 사이토크롬 P450 (CYP), 즉 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 및 3A4에 대한 ONC201의 억제 잠재성이 여덟(8) CYP 동형체 특이적 마커 기질 반응을 사용하여 풀링된 인간 간 마이크로솜 (HLM)에서 시험판내에서 조사되었다. 이들은 CYP1A2-매개된 폐나세틴 O 디에틸화, CYP2B6-매개된 부프로피온 하이드록실화, CYP2C8-매개된 아모디아퀸 N 디에틸화, CYP2C9-매개된 디클로페낙 4' 하이드록실화, CYP2C19 매개된 S 메페나이토인 4' 하이드록실화, CYP2D6-매개된 부푸랄롤 1' 하이드록실화, CYP3A4 매개된 미다졸람 1' 하이드록실화, 및 테스토스테론 6β 하이드록실화이다.

[0398]

ONC201은 34.9 내지 428.6 μM (9μM의 4 내지 48-배 이상 Cmax; 0.9μM의 24-시간에서 40-480-배 이상 평균 혈장 농도)의 범위로 되는 IC₅₀ 값으로 CYP 동질효소 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4)를 억제하였고 그리고 본 억제는 유의미하게 시간-의존적이 아니었다 (참고 표 6). 이를 결과는 ONC201이 약물-약물 상호작용에 관련된 안전성 우려 없이 대부분의 다른 약물과 같이 투여될 수 있다는 것을 나타낸다.

표 6:

CYP	마커 기질 (농축)	동형체-촉매 반응	직접적인 억제 IC ₅₀ ^a (μM)	시간-의존적 억제 IC ₅₀ ^a (μM)
1A2	폐나세틴 (50 μM)	O-탈에틸화	428.6	>500 ^b
2B6	부프로피온 (50 μM)	하이드록실화	51.3	97.7
2C8	아모디아퀸 (2 μM)	N-탈에틸화	34.9	31.4
2C9	디클로페낙 (5 μM)	4'-하이드록실화	103.2	107.3
2C19	S-메페나이토인 (20 μM)	4'-하이드록실화	85.3	82.8
2D6	부푸랄롤 (10 μM)	1'-하이드록실화	82.7	174.4
3A4	미다졸람 (2.5 μM)	1'-하이드록실화	73.3	85.8
3A4	테스토스테론 (50 μM)	6β-하이드록실화	49.3	24.0

^a오류! 참조 원본을 찾을 수 없습니다.에 대한 IC₅₀ 값은 GRAPHPAD PRISM[®]을 사용하는 S자형 억제 비-선형 회귀 모델에 대한 정규화된 데이터를 적합화하여 결정되었다.

^b>500 –시험된 농도 범위 (1.5 – 500 μM) 내의 억제 없음 > 50%.

[0399]

[0400] 실시예 16 난치의 고형 종양이 있는 환자에서 경구 ONC201의 인간 임상시험.

[0401] ONC201은 정상이 아닌, 종양 세포에서 인간 암 세포 내 높은 수준의 세포사를 유발하는 용량에서 세포자멸사를 유도한다. 랫트 및 개에서 GLP 안전성 연구에서의 ONC201의 안전성 프로파일은 시험관내에서 정상 세포에 비해 종양에서의 ONC201의 우선적인 세포독성으로 일관되었다. 따라서 ONC201의 시험관내 및 생체내 프로파일은 암 치료제로 아주 요망되는 광범위한 적정 약물 농도를 나타낸다. 매 21일의 계획은 종양에서 지속된 PD를 나타내는 전임상 결과에 기반한 임상 연구에 대해 그리고 더 빈번한 투여가 생체내 효능을 실질적으로 증가시키는 것으로 나타나지 않은 것을 제시하는 초기 예비 실험 후 선택되었다.

[0402] ONC201의 강력한 효능 및 안전성 프로파일뿐만 아니라 많은 암에서 중요한 신호전달 경로의 신규 참여를 토대로, 진행 암이 있는 환자에서의 ONC201의 임상적 도입이 착수되었다. 이 첫 번째 인간 내에서, 단계 I 용량-단계적 확대 연구의 1차 목적은 진행암이 있는 환자에게 경구로 투여된 ONC201의 권고된 단계 II 용량 (RP2D)을 결정하는 것뿐만 아니라 약물의 안전성과 내성을 평가하는 것이었다. 2차 목적은 ONC201의 약동학, 약력학 및 예비 항종양 활성 평가를 포함했다.

[0403] 간단히, 이 단계 I인 개방-표지 연구는 조직학적으로 확인된 진행된 고형 종양으로 용량 단계적 확대 도중인 10명의 환자를 치료하였다. 안전성 경험을 증가시키기 위해 진행중인 확장 단계에서 추가의 10명 환자가 발생했다. 환자는 가속화된 적정 디자인을 사용하여 125 내지 625mg의 용량으로 3주마다 ONC201을 경구로 투여 받았다.

[0404] RP2D는 1.5 - 7.5mg/mL (~3.9 - 19.4mM)의 Cmax를 달성한 625mg로 정의되었다. 혈장 농도는 375mg에서 포화되어, 625mg을 넘는 용량 단계적 확대는 보증되지 않는다는 것을 시사한다. 등급 >1 약물-관련된 유해 사례가 일어나지 않았다. 용량 단계적 확대 단계 동안, 평균 수의 사이클 (21일)은 3.1이었다. 10 환자로 확장 단계는 RP2D에서 ONC201의 안전성을 확인하였다. PK 분석은 9.6시간의 반감기 및 25 h. μ g/L의 AUC를 밝혔다. 혈청 카스파제-절단된 케라틴 18의 장기적인 유도 및 TRAIL의 유도가 관측되었다. 10 환자 중 여덟은 안정적인 질환을 가졌고 전립선 선암종이 있는 일 환자는 장기적인 안정적인 질환을 경험했으며, 27주 동안 연구를 계속했다. 자궁내막 암이 있는 추가의 환자 1명은 혼합된 반응을 보였다.

[0405] ONC201은 극히 양호한 내성을 나타내며, 마이크로볼 혈장 농도의 포화할 수 있는 흡수성을 갖는 유리한 PK 프로파일을 가지며, 3주마다 625mg으로 경구로 투여시 임상 활성의 징후를 나타낸다.

[0406] 환자 및 방법

[0407] 윤리

[0408] 본 연구는 헬싱키 선언 및 조화 우수 임상 실행 가이드라인에 대한 국제 컨퍼런스에 따라 로버트 우드 존슨 대학 병원/뉴저지의 러트거스 암 연구소(CINJ)에서 수행되었으며 관련 규제위원회 및 CINJ의 기관 검토위원회에 의해 승인되었다. 환자는 이들의 연구 참여를 위해 서면의 고지에 의한 동의를 받았다.

[0409] 환자 집단

[0410] 표준 치료가 없거나 표준 치료인, >1의 ECOG 성능 상태에 내성이 있고 고형 종양의 반응평가(RECIST) 1.1 기준에 의해 평가가능한 질환이 있는 진행된 고형 종양을 가진 18세 이상의 환자가 자격이 되었다. 환자가 방사선 요법을 받은 경우, 이들은 조사된 영역 밖에서 하나의 측정가능한 병변이 있어야 한다. 환자는 모든 이전의 세포독성 화학요법을 적어도 4주, 알킬화제를 적어도 6주, 분자로 표적화된 제제를 적어도 28일, 및 방사선 치료를 적어도 14일 제1 용량 전에 완료해야 했다. 탈모증 및 신경병증을 제외한 모든 이전 치료 관련된 유해 사례 등급 ≤ 2가 해결되어야 한다. 환자는 하기 파라미터로 정의된 바와 같은 정상 골수 및 장기 기능을 나타내야 한다: 절대 중성구 계수 ≥ 1,500/ μ cL; 혈소판 ≥ 100,000/ μ cL; 혈액글로빈 ≥ 2주 전에 수혈 없이 9.0mg/dL; 정상 범위 내의 총 빌리루빈 (간 전이가 있는 환자에 대해, 혈청 빌리루빈 ≤ 1.5 x ULN); AST (SGOT)/ALT (SGPT) ≤ 2.5 × 정상인 상한치; 및 측정된 또는 추정된 크레아티닌 청소능 ≥ 정상 이상인 크레아티닌 수준을 갖는 환자에 대해 40mL/min/1.73m². 배체 기준은 스테로이드로 치료된 증상이 있는 뇌 전이 또는 무증상 뇌 전이, 이전 베바시주맙 치료, ONC201에 유사한 화합물에 대한 이전의 알러지성 반응, 조절되지 않은 병발성 병, HIV에 대한 조합 레트로바이러스 치료법, 활성 심장 질환/심장 기능이상의 이력, 마지막 3개월 내 뇌졸중 또는 발작, ONC201의 흡수를 변화시킬 수 있는 GI 기능의 손상, 치료를 시작하기 전 ≤ 2주간의 조혈 콜로니-자극 성장 인자로의 치료 및 임신을 포함했다.

[0411] 연구 설계 및 독성 평가

- [0412] 본 설계는 그것의 각각의 징후에 대해 소모된 또는 재융합된 표준 치료 선택을 갖는 진행된 난치의 종양이 있는 환자에서 단일 제제 ONC201의 개방-표지, 용량- 단계적 확대 상태 I 시험이었다. ONC201의 캡슐 (125mg)은 온코 슈티스 인코포레이션(펜실베이니아 주 필라델피아 소재)으로부터 제공되었다. ONC201은 가속화된 용량 단계적 확대 디자인을 사용하여 21-일 주기마다 한번 경구로 투여되었다. 경구 시작 용량은 125mg (랫트 및 개에서의 비-관측된-부정적인-사례-수준의 10%)이였다. 본 연구는 만일 임의의 환자가 ONC201에 적어도 가능하게는 관련된 등급 >2 유해 사례를 경험한다면 멈추도록 설계된 단일 환자 가속화된 용량 단계적 확대 디자인으로 수행되었다. 이 경우에 전통적 3+3 용량 단계적 확대 디자인이 사용되었다. 용량 단계적 확대는 이전에 복용된 집단이 한 치료주기를 완료하고 다음 용량 수준으로 진행하기 위한 기준을 충족시킨 후에 진행될 수 있었다. 각 후속 용량 수준에 등록은 이전 용량 수준에 등록된 모든 환자가 사이클 1 투약을 완료하고 안전성을 평가하는 것이 21일 후에 평가될 것을 요구했다. 용량 수준은 125mg로부터 250mg, 375mg, 500mg 및 마지막으로 625mg로 증가했다.
- [0413] RP2D의 결정에 따라, 최대 22 환자의 화장 상태가 개시되어 RP2D에서 추가의 환자를 등록하여 시험에 의해 생성된 안전성 데이터의 강건성을 증가했다.
- [0414] 모든 독성은 유해 사례 베전 4에 대한 공통 용어 기준에 기초하여 평가되었다. DLT는 하기 기준: ≥ 등급 3 비-혈액 독성; 최적의 항구토제 또는 지사제 요법에도 > 72시간 동안 지속된 ≥ 등급 3 메스꺼움, 구토, 또는 설사; 빌리루빈에서 등급 2 상승과 조합하여 등급 3-4 AST/ALT; 등급 4 호중구감소증 지속 = 7일; 등급 4 호중구감소증 및 > 38.5의 열; > 등급 3 감염이 있는 등급 3 호중구감소증; 임상적으로 유의미한 출혈과 관련되면 임의의 등급 혈소판감소증; 등급 4 혈소판감소증; 또는 등급 4 빈혈 중 임의의 것을 충족하는 치료의 제1 사이클에서 발생한 약물-관련된 유해 사례 또는 비정상 실험실 결과로 정의되었고 그리고 질환, 질환 진행, 중간-발생 병, 또는 수반되는 약물에 관련없는 것으로 평가되었고; 그리고 ONC201의 투여에 "가능하게는 관련된", "아마 관련된" 또는 "확실하게 관련된"으로 조사자에 의해 결정되었다.
- [0415] 안전성 평가
- [0416] 일반 혈액 검사, 혈청 화학, 및 독성을 포함한 안전성 평가가 기준선에서, 그 다음 처음 2 사이클 동안 매주 그리고 그 다음 그 후로는 매 3주 평가되었다. 심전도 모니터링을 ONC201 투여 직전에, 그 다음 약물 투여 후 15분, 1시간 및 2시간에 수행하였다. 유해 사례는 CTCAE 베전 4.0을 사용하여 등급이 매겨졌다. 종양 반응은 매 2 주기마다 고형 종양의 반응평가 기준을 사용하여 평가하였다.
- [0417] 약력학적 분석
- [0418] PK에 대해 혈장 샘플은 ONC201의 제1 용량에 따른 기준선, 30분, 2시간, 4시간, 6시간, 24시간, 48시간, 및 168시간에 그리고 사이클 2-6에서 치료에 앞서 용량 전에 수집되었다. PK는 인간 혈장에서 ONC201을 검출하기 위한 입증된 GLP 방법을 사용하여 LC-MS/MS에 의해 분석되었다. PK 분석은 PHOENIX® WINNONLIN® 베전 6.3 (PHARSIGHT®, 미조리주 세인트루이스 소재)을 사용하여 수행되었다.
- [0419] 통계적인 분석
- [0420] 안전성 및 종양 반응 데이터의 분석을 위해 서술적인 통계가 사용되었다.
- [0421] 약동학적 분석
- [0422] PD에 대한 혈액 샘플은 사이클 1에 대해서는 ONC201 치료 후 6시간, 2, 3, 8, 및 15일에 그리고 사이클 2 및 3에 대해서는 약물 투여일 투여전에 수집되었다. 절단된 사이토케라틴 18 (cCK18)의 혈청 수준은 M30 검정을 사용하여 평가되었고 총 사이토케라틴 18 (CK18)의 혈청 수준은 M65 검정 (스웨덴의 페르비바 A.B. 사)을 사용하여 평가되었다. 다른 종양 특이적 마커의 평가가 또한 관리 기준당 평가되었다.
- [0423] 종양 유형 시험관내 감수성
- [0424] ONC201의 시험관내 활성을 암에서 계놈의 약물 감수성 (<http://www.cancerrxgene.org>) 수집으로부터의 1020 유전자 상으로 주석을 단 세포주에서 평가되었다. IC₅₀ 값은 이전에 보고된 바와 같이 처리 후 72시간에서 세포 생존력 검정에 의해 결정되었다. 추정된 IC₅₀ 값은 각 종양 유형에 대해 다중 세포주에 걸친 평균이었다. 종양 유형은 평균 IC₅₀ 값의 삼분위를 나타내는 3개의 다른 기준으로 분류되었다. 이들 기준은 ONC201 감수성 스펙트럼 내에서 그것의 삼분위수 분류에 기반된 표 11에서 "높음", "낮음" 및 "보통"으로 언급되었다.

[0425]

결과

[0426]

환자 특징

[0427]

용량 단계적 확대 단계 동안, 10명의 평가가능한 환자가 이 연구에 등록되었다. 환자 특징은 표 7에 열거되었다. 용량 단계적 확대 단계의 완료에 이어, 추가의 10명 환자가 진행 중인 팽창 단계에 등록되었다 (표 8).

표 7. 용량 단계적 확대 단계에서 매 3주 투여된 ONC201로 환자 인구통계 및 안전성 경험.

Pat #	종양 유형	연령 (년)	성별	체중 (Kg)	ONC201 (mg)	유해 사례	
						등급 1	등급 2-4
1	NSCLC	80	F	47.3	125	열병 (관련 가능)	0
2	중수 선암종	47	M	77.8	250	0	0
3	자궁암	72	F	48	375	0	0
4	신장암	62	M	123	500	0	0
5	유방암	55	F	87	625	0	0
6	전립선 선암종	69	M	92.4	625	0	0
7	소세포 폐암	70	M	55	625	0	0
8	걸장 선암종	71	M	73.5	625	0	0
9	방추 세포 육종	74	F	95.2	625	0	0
10	난소	68	F	61	625	0	0
중앙		69.5		75.7			

[0428]

표 8. ONC201 RP2D로 팽창 단계 (3주마다 625mg)에서 환자 인구통계 및 안전성 경험.

Pat #	종양 유형	연령 (년)	성별	중량 (Kg)	용량의 번호	유해 사례	
						등급 1	등급 2-4
11	자궁암	67	F	72.7	5*	0	0
12	자궁암	56	F	47.7	5*	0	
13	난소암	64	F	49.3	2	구토 (관련 가능)	0
14	답낭암	75	F	60.6	4*	0	0
15	걸합조직형 성 소원형 세포 종양 (DSRCT)	26	M	49.3	2	0	0
16	걸장암	48	M	84.5	2	0	0
17	전립선 선암종	69	M	82.2	3*	0	0
18	난소암	56	F	62.7	2	0	0
19	전립선 선암종	67	M	118.2	3*	0	0
20	자궁암	60	F	82.7	2*	0	0
중앙		62		67.7	3		

*는 환자가 연구 종임을 나타낸다.

[0429]

[0430] 용량 단계적 확대 방법, RP2D의 결정 및 안전성

[0431] 용량 집단은 표 9에 열거되었다. 625mg은 도달된 최고 용량이었고 그리고 RP2D인 것으로 결정되었다. 가능하게는 ONC201에 기인하는 용량 단계적 확대 단계 동안 유해 사례는 단지 일 환자에서 낮은 등급 발열이었다. 최상부 용량 집단에 등록된 일 환자는 사이클 1에서 급속 질환 진행에 기인하여 교체되었다.

[0432] 가능하게는 ONC201에 기인하는 팽창 단계에 등록된 10 환자 중 유해 사례는 단지 일 환자에서 구토이였다. 이들 유해 사례의 양자는 등급 1이었고 빠르게 역전되었다. 실험실 연구 및 신체 검사는 임의의 약물-관련된 비정상을 나타내지 않았다. 유사하게, 심혈관 평가도 약물-관련된 효과를 나타내지 않았다.

표 9: 3주마다 복용된 ONC201로 용량- 단계적 확대 및 팽창 집단.

집단	ONC201의 용량 (mg)	환자의 수
1	125	1
2	250	1
3	375	1
4	500	1
5	625	6
팽창	625	10
총		20

[0433]

약동학

[0434] 일련의 시점에서 수집된 혈장이 환자에서의 ONC201의 전신 노출 수준을 분석하기 위해 사용되었다 (도 5). PK 파라미터는 모든 환자에 대해 결정되었고 최고-용량 집단에 대해 요약되었다 (표 10). 용량 단계적 확대가 단일 환자 집단을 포함하는 반면 AUC와 C_{max} 에 의해 결정된 것으로 ONC201에 대한 전신 노출은 375mg의 용량으로 포화된 것으로 나타났다 (도 6). 최상부 용량 집단에 대해 평균 C_{max} 는 투여 후 평균적으로 1.8시간에 발생한 3312 (SD 2133) ng/mL이었다. 평균 V_z 는 381 (SD 164) L이었으며, 큰 분포 용적과 일치하였다. 평균 AUC는 26.3 (SD 10.8) h. μ g/mL이었고 평균 CL/F는 27.19 (SD 10.95) L/h이었다. 평균 $t_{1/2}$ 는 9.62 (SD 1.76) 시간이었다.

표 10. 3주마다 625mg ONC201이 투여된 환자에서 결정된 평균 ONC201 약력학적 파라미터.

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_{lag} (h)	AUC_{last} (h.ng/L)	λ_Z (h ⁻¹)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (h.ng/m)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
평균	3312	1.79	0.05	25515	0.074	9.62	26344	381	27.19
SD	2133	1.30	0.12	10677	0.013	1.76	10763	164	10.95
최소	1530	0.37	0.00	13490	0.055	7.71	13868	156	14.03
중앙	2725	1.91	0.00	24265	0.072	9.60	25620	404	24.83
최대	7470	3.95	0.30	43830	0.090	12.55	44555	616	45.07
CV%	64.4	72.4	244.9	41.8	17.4	18.3	40.9	42.9	40.3
기하 평균	2894	1.34	.	23777	0.073	9.49	24601	348	25.41
기하 CV%	58.0	113.5	.	42.9	18.0	18.0	42.4	52.9	42.4

[0436]

[0437] 일반적으로, CL/F는 모든 용량 군에 걸쳐 일관되었지만 가변인 것으로 판측되었다. 약물 CL/F와 환자 성별 및 나이 사이의 명백한 관계가 없었다. 현저한, 피상적인 경향이 환자의 체중과 BSA에 따라 관찰되었다. 체중과 BSA가 증가함에 따라 CL/F에서의 전반적인 증가가 관찰되었다. 비록 약간의 상향 추세가 관찰되었지만 CL/F와

CLCR 사이에는 강한 상관관계가 없었다.

[0438] 보다 강한 상관관계는 분포 용적 추정 (V_z)과 환자 체중 및 BSA로 관찰되었다. V_z 에서의 확연한 증가는 환자 체중이 증가함에 따라 관측되었다. V_z 에서의 2-배수보다 더 큰 증가는 50에서 100kg의 체중 증가로 이 추세로부터 예측되었다. V_z 와 BSA 사이의 유사한 추세가 관찰되었다. 환자 체중의 효과는 용량-정규화된 노출 매개변수에 대해 추가로 조사되었다. 체중 증가로 노출이 감소하는 추세는 C_{max} /용량 및 AUC/용량 대 환자 체중의 플롯에서 관찰되었다. 체중 정규화된 CL/F는, 비-정규화된 CL/F에 유사한 추세를 보이지만, 625mg 용량 기의 환자에 있어서 유의미하게 낮은 가변성으로, 용량에 대비하여 플롯되었다.

환자 반응

[0440] 표 11은 용량 단계적 확대 단계에서 등록된 평가 가능한 10명 환자에 대한 환자 결과를 나열한다. 평가 가능한 환자 10명 중 아무도 적어도 2 사이클에 완료하지 않았고, 4명 환자는 적어도 4 사이클에 완료했으며, 1명 환자는 8 사이클을 수용했으며 나머지는 치료 중이다. 평균적으로 환자는 ONC201의 3.1 용량을 받았다. 팽창 단계에 등록된 10명 환자 중 6명 환자는 치료 중에 있다.

표 11. 용량 단계적 확대 단계에서 임상 반응 및 약력학.

Pat #	종양 유형	ONC201		최상 전체 반응*	연구 시간 (주)	M30 유도 (>50%)	종양 유형 시험관내 감수성
		강도	용량의 번호 (mg)				
1	NSCLC	125	4	SD	12	아니오	중양
2	충수암	250	4	SD	12	아니오	N/A
3	자궁암	375	2	MR	6	예	중양
4	신장암	500	2	SD	6	아니오	중양
5	유방암	625	2	SD	6	예	저
6	전립선 선암종	625	9	SD	27	예	고
7	소세포 폐암	625	2	SD	6	예	고
8	결장 선암종	625	4	SD	12	예	고
9	방추 세포 육종	625	2	SD	6	아니오	저
10	난소	625	1	PD	3	아니오	중양

*MR-혼합된 반응, SD - 안정적인 질환, PD - 진행성 질환. 종양 유형 시험관내 감수성 범주화는 방법 부문에서 기재되어 있다.

[0441] [0442] 임상 및 실험실 결과는 약물이 치료된 환자에서 생물학적 활성을 보유하고 있음을 나타냈다. 진행된 투명 세포 자궁내막 암이 있는 72세의 환자인 환자 # 3은 새로운 노드의 전개와 함께 >30% 감소하는 다중 노드와 혼합된 반응을 가졌다. 쇄골에서 쇠약하게 하는 통증으로 골 전이와 신장암이 있는 62세 남성인 환자 # 4는 쇄골의 통증으로부터 완화를 경험했다. 전립선 선암종이 있는 69세의 환자인 환자 # 6은 장기적인 안정된 질환을 경험했고 27주 동안 연구를 진행했다. 71세 결장암 환자인 환자 # 8은 ONC201의 4회 투여로 12주 동안 안정적인 질환을 가졌다.

약력학

[0443] 등록된 환자에서 종양 유형의 이종성이 주어질 때, 널리 사용된 바이오마커는 모든 환자 샘플을 균일하게 검정하기 위해 이용가능하지 않았다. 특히, 혈청 M30 검정은 대부분의 고형 종양이 사이토케라틴-18을 발현하기 때문에 고형 종양의 이종 연구에 유용한 세포사멸사 도중에 발생하는 사이토케라틴-18의 카스파제-절단된 형태를 검출할 수 있다. M30 샌드위치 ELISA는 상이한 고형 종양의 스펙트럼에서 다양한 상이한 암 화학치료제에 의해 유도된 세포사의 바이오마커로서 임상시험에서 광범위하게 사용되어 왔다. 혈청 M30 검정 외에도, 종양 괴사 및 질환 진행으로 발생할 수 있는 총 사이토케라틴 18에서 증가를 탐지하기 위해 임상 연구에 또한 사용되어온 M65

샌드위치 ELISA 검정은 종양 세포자멸사를 파사와 구분하기 위해 사용되었다.

[0445] 예상대로, 한 사이클 동안 연구한 빠른 임상 진행을 한 환자는 M30 검정에서가 아닌 M65에서 증가를 보였다. 그에 반해서, 8 사이클을 통해 연구를 계속한 환자는 M65 검정에서가 아닌 M30에서 증가를 보였다. 본 연구의 용량 단계적 확대 단계에 등록된 환자 중 4명은 ONC201의 단회 투여 후, 대부분 치료 후 21일째에 M30 검정에서 유도를 가졌다 (도 7). 관측된 이종 M30 유도의 관련성을 더 깊이 이해하기 위해, 암 프로그램에서 계획의 약물 감수성 (GDSC)으로부터 세포주의 많은 집합에서 결정된 종양 유형의 시험관내 감수성이 연구 환자의 것과 비교되었다 (도 8). 흥미롭게도 M30에서 유도를 경험한 이들 환자들은 또한 ONC201에 대한 높은 시험관내 감수성을 경험한 종양 유형이 있는 3명 환자였다 (표 11).

[0446] 전임상 모델에서 ONC201에 의한 TRAIL의 다운스트림 유도가 주어질 때, 혈청 TRAIL 수준은 또한 ELISA 검정을 사용하여 정량화되었다. 환자의 절반은 약물 투여의 처음 24시간 내에 주로 정점에 달했던 혈청 TRAIL에서 보통의 (~20%) 증가를 보였다.

[0447] 논의

[0448] 본 실시예는 인간에서 연구 암 치료제인 ONC201에 대한 최초의 연구이다. 본 연구의 1차 목적은 모든 치료 선택을 다 써 버린 고령 종양이 있는 환자에게 3주마다 투여된 경구 ONC201의 RP2D를 결정하는 것이었다. ONC201의 양성 전임상 안전성 프로파일에 의해 기대된 바와 같이, 임의의 환자에서 전임상 모델에 유효한 마이크로몰의 혈장 농도에서 > 1 등급의 약물-관련된 독성은 관찰되지 않았다. 약물의 탁월한 안전성 프로파일에 기인하여, 본 연구는 추가의 환자 등록을 요구하지 않고 다음 용량 수준으로의 진행을 허용하고 가속화된 적정 설계로부터 이탈하지 않고 완료되었다. 이 연구는 독성의 부재로 RP2D로 3주마다 한 번씩 625mg을 투여하고 이 용량이 치료 혈장 농도를 달성한다는 사실을 결정했다. 이 RP2D는 375mg에서 관측된 포화 역치를 초과하고 따라서 일관되게 달성될 수 있는 목표 혈중 농도로 신체-표면적에 대한 조정을 요하지 않는다. RP2D는 안전성에 대해 평가가능한 추가의 10명 환자로 팽창 단계에서 확인되었다.

[0449] ONC201의 약력학적 프로파일은 평균 1.8시간에 의해 제시된 바와 같이 급속한 경구 투여로 약물의 유의미한 흡수를 나타낸다. 중요하게는, RP2D에서 치료된 최상부 용량 집단의 C_{max} 및 AUC와 같은 PK 파라미터는 GLP 독성학 연구에서 NOAEL과 관련된 것을 초과했다. ONC201에 대한 전신 노출이 RP2D보다 2 용량 수준 아래에서 포화되었다는 관찰은 흡수의 포화를 시사한다. 명백하게 잘 용인되는 치료 혈장 농도를 산출하는 용량에서 흡수의 포화가 발생하기 때문에, 이는 안전성 특성으로서 작용할 수 있다. 이들 관찰은 목표 용량 주위에 안전성 여유를 제공하면서 RP2D를 넘어서 ONC201의 추가의 단계적 확대를 중단하는 결정을 지지한다.

[0450] 연구의 1차 종료점이 공격성 암이 있는 고도로 이종 환자의 군에서의 임상 안전성을 기초로 된 것을 감안할 때, 일부 환자는 임상 이점의 일부 증거를 나타냈다는 것이 주목할 만하다. 이들은 혼합된 반응을 갖는 난치성 투명 세포 자궁내막 암이 있는 환자, 종양 징후의 부위와 관련된 증상의 완화가 있었던 2명 환자 및 >2개월 동안 안정적인 질환이 있는 2명 환자 (전립선 및 결장의 선암종)를 포함했다. 이 임상시험에서, 종양 크기에서 20% 증가율을 규정한 고령 종양의 반응평가 기준을 사용하여 질환 진행 후 치료가 종료되었다. 이 시험에서 항종양 활성 징후와 임의의 유의미한 부작용의 부재는 ONC201이 항암 요법이 환자에게 부과하는 전형적인 독성을 부과하지 않으면서 임상 이점을 제공할 수 있음을 나타낸다.

[0451] 전임상 발견과 유사하게, M30 검정으로 PD 측정은 ONC201의 효과가 여러 환자에서 경시적으로 지속되었다는 것을 나타냈다. 혈청 TRAIL 유도가 2명 환자에서 관찰되었다; 그러나, 이 검정은 생검이 이용불가능하기 때문에 혈청 가용성 TRAIL의 검출에 제한되었다. 그것의 지속적인 PD 효과와 함께 ONC201 PK 프로파일은 상승작용 생물학적 활성을 유지하면서 약물-약물 상호작용 위험을 최소화하는 시차를 둔 투여와 조합 요법의 기회를 제공한다. ONC201과 승인된 암 치료법 사이의 상승작용 상호작용은 탁산, 베바시주맙, 보르테조닙, 및 소라페닙으로 확인되었다.

[0452] 결론적으로, 본 발명자 등은 ONC201이 625mg의 RP2D에서 매우 잘 용인되고, 진행성 고령 종양이 있는 환자에서 생물학적 활성의 징후를 나타낸다는 것을 보여 주었다.

[0453] 이들의 광범위한 발명적 개념으로부터 벗어남이 없이 상기에 도시되고 설명된 예시적인 구현예에 변경이 가능할 수 있음이 당해 분야의 숙련가에게 인정될 것이다. 따라서, 본 발명은 도시되고 기술된 예시적인 구현예들에 한정되지 않으며, 청구 범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 사상 및 범위 내의 변경들을 포함하도록 의도된다는 것으로 이해된다. 예를 들어, 예시적인 구현예의 특정한 특징은 청구된 발명의 일부일 수도 아닐 수도 있으며, 개시된 구현예들의 특징들은 결합 될 수 있다. 본 명세서에서 구체적으로 언급하지 않는 한, 용어 "부정

관사" 및 "정관사"는 하나의 요소에 한정되지 않고 대신에 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 판독되어야 한다.

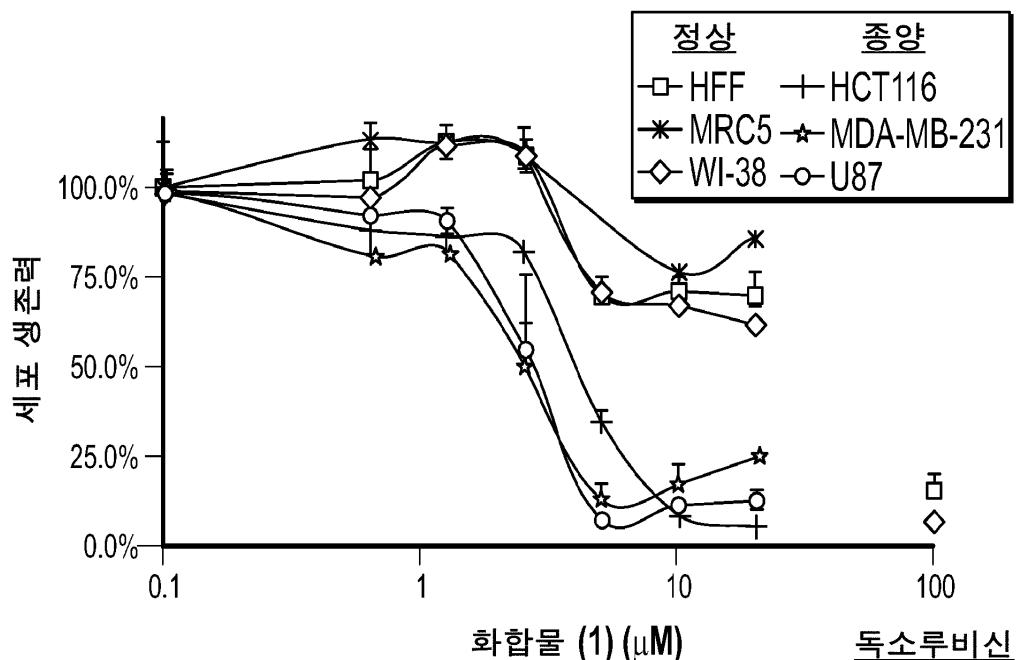
[0454] 본 발명의 도면 및 설명 중 적어도 일부는 본 발명의 명확한 이해와 관련이 있는 요소에 초점을 맞추기 위해 간략화되었으며, 명쾌함을 위해 생략되었지만, 당해 분야의 숙련자가 인식하는 다른 요소가 또한 본 발명의 일부분을 포함할 수 있음이 이해되어야 한다. 그러나, 그러한 요소는 당해 기술에서 잘 알려져 있고 이들이 본 발명의 더 나은 이해를 필연적으로 용이하게 하지는 않기 때문에, 그러한 요소의 설명은 본 명세서에 제공되지 않는다.

[0455] 또한, 본 방법이 본 명세서에서 제시된 단계들의 특정한 순서에 의존하지 않는 한, 단계들의 특정한 순서는 청구범위에 대한 제한으로 해석되어서는 안된다. 본 발명의 방법에 대한 청구범위는 서술된 순서로 그것의 단계를 수행하는 것에 제한되어서는 안되며, 당해 분야의 숙련가는 본 단계가 다양할 수 있고 여전히 본 발명의 사상 및 범위 내에 있을을 쉽게 인식할 수 있다.

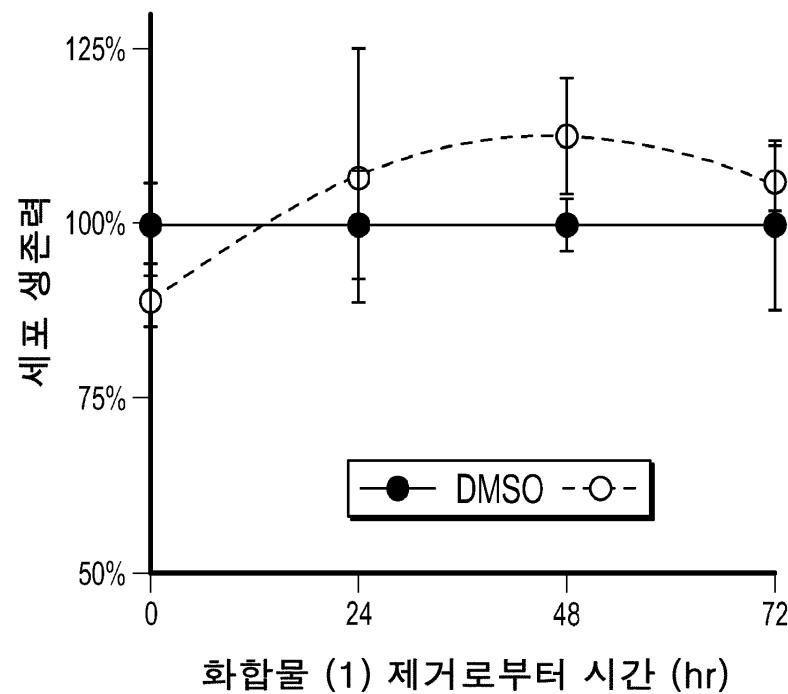
[0456] 본 명세서에서 인용된 출판물, 특히 출원 및 특허를 포함하는 모든 참조는 이로써 각 참조가 참고로 편입되도록 개별적으로 그리고 구체적으로 제시된 동일한 정도로 참고로 편입되고 그리고 본 명세서에 그 전체로 제시된다.

도면

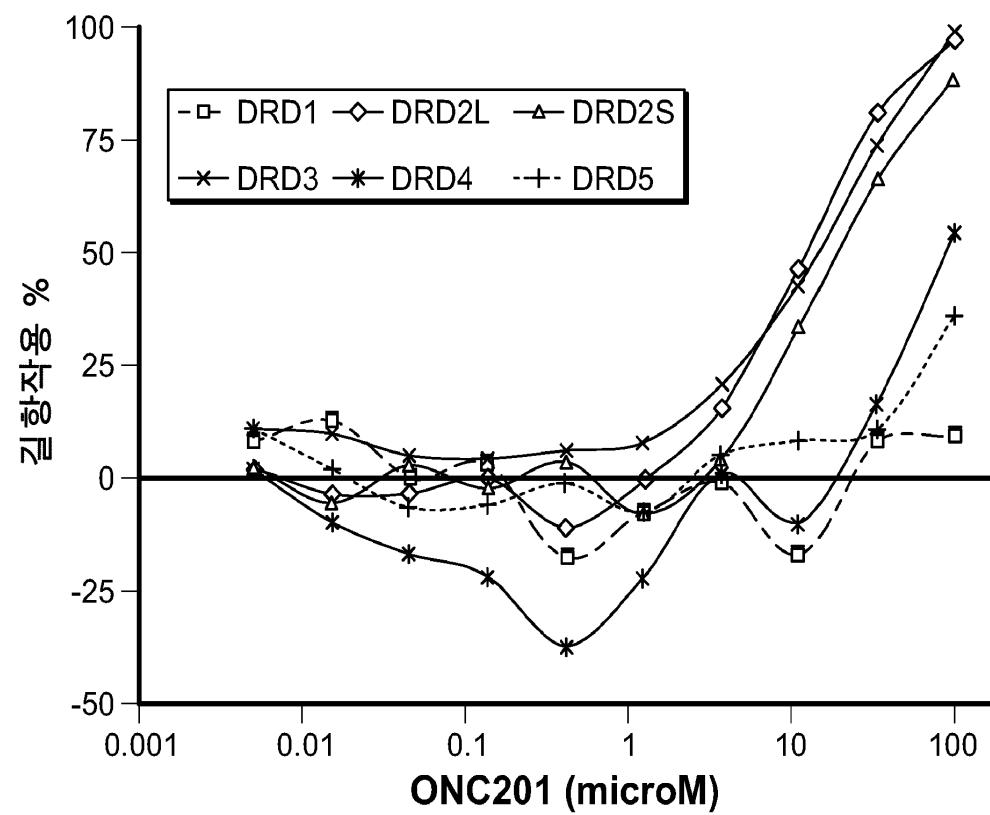
도면1



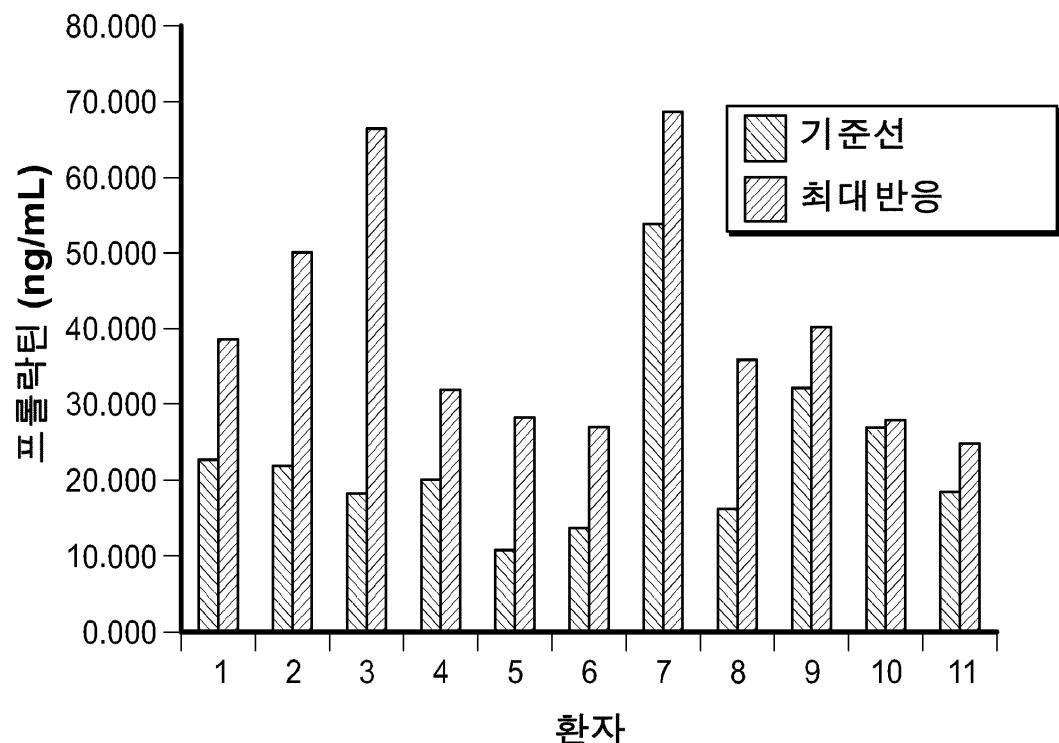
도면2



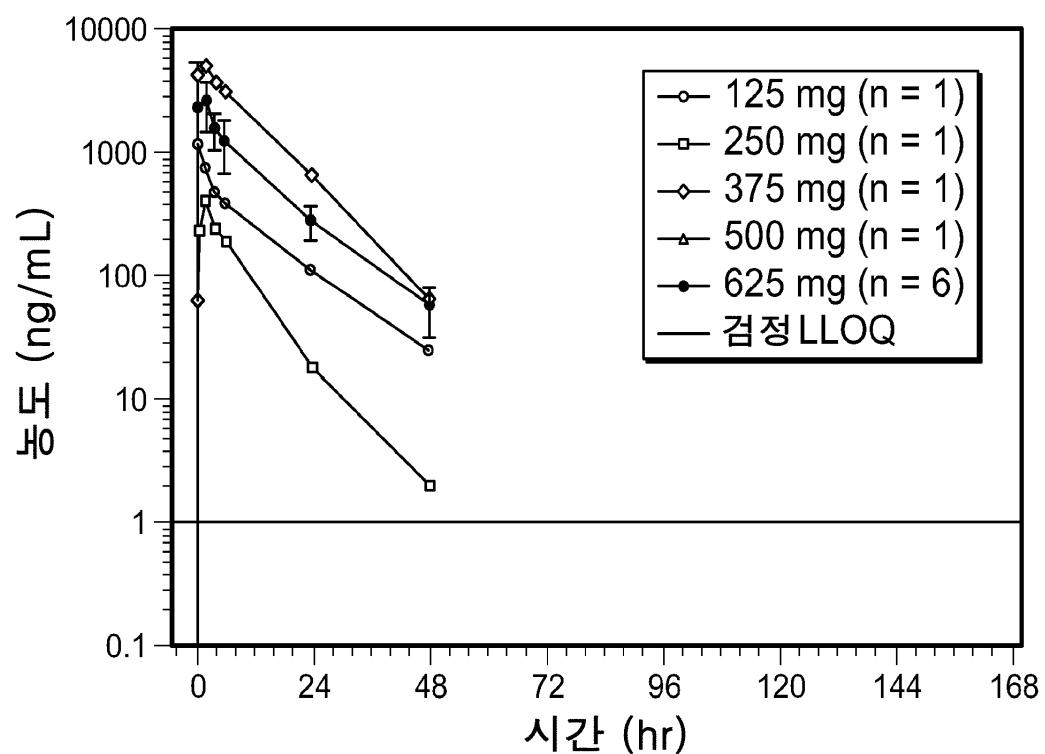
도면3



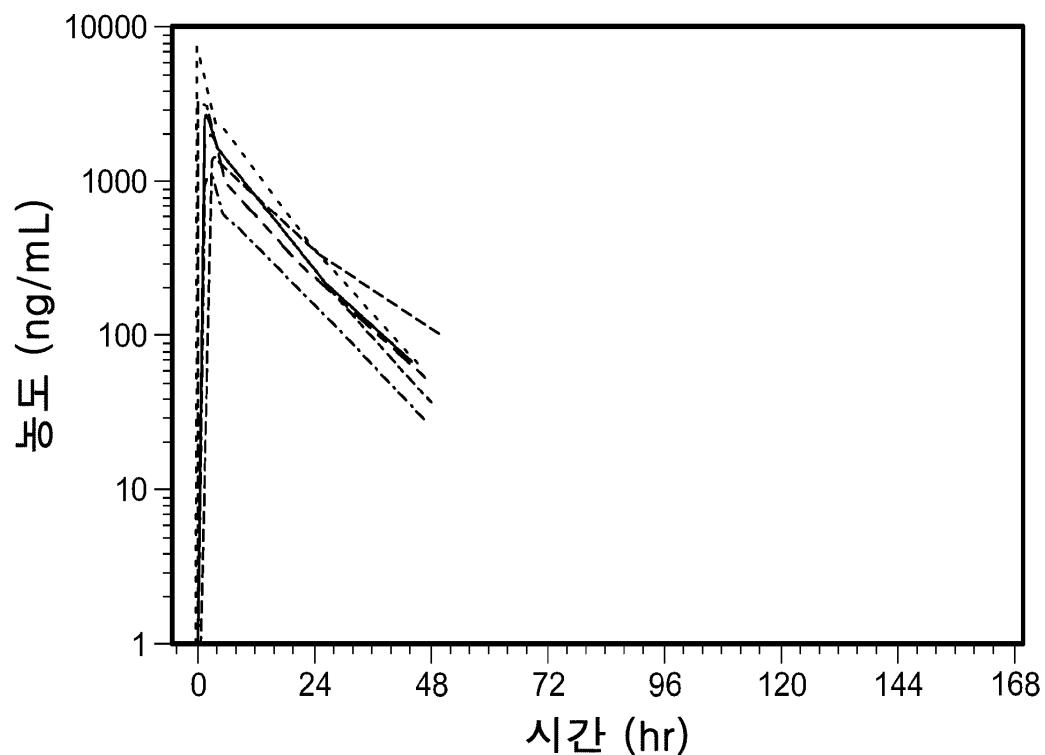
도면4



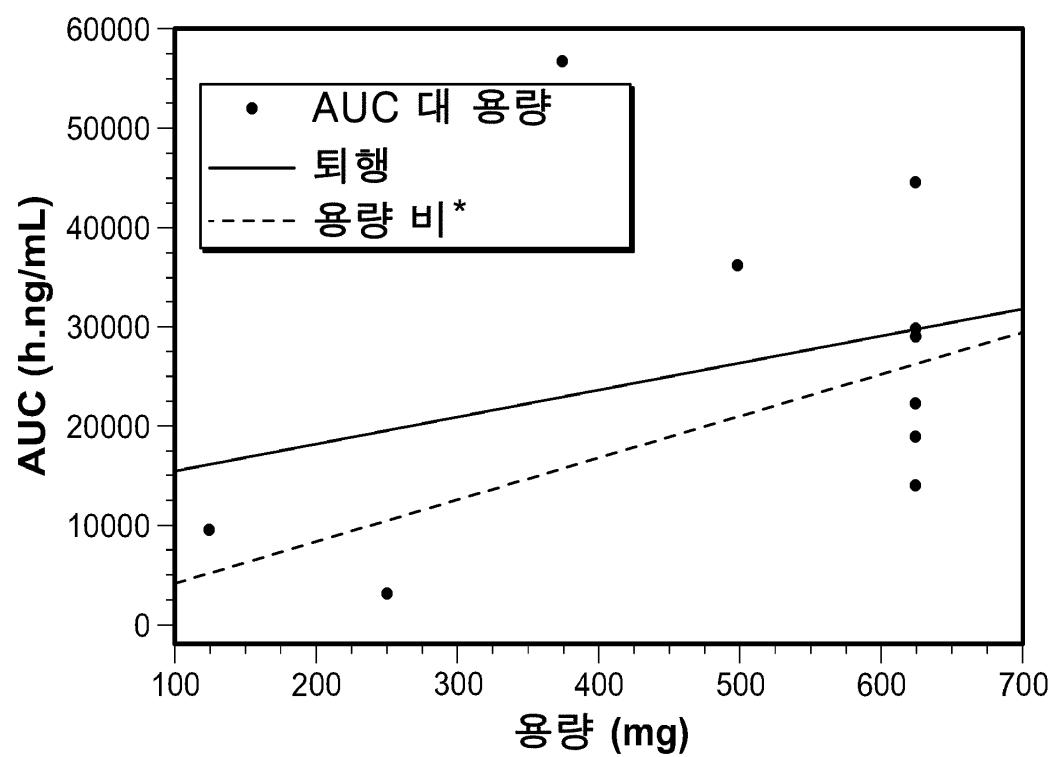
도면5a



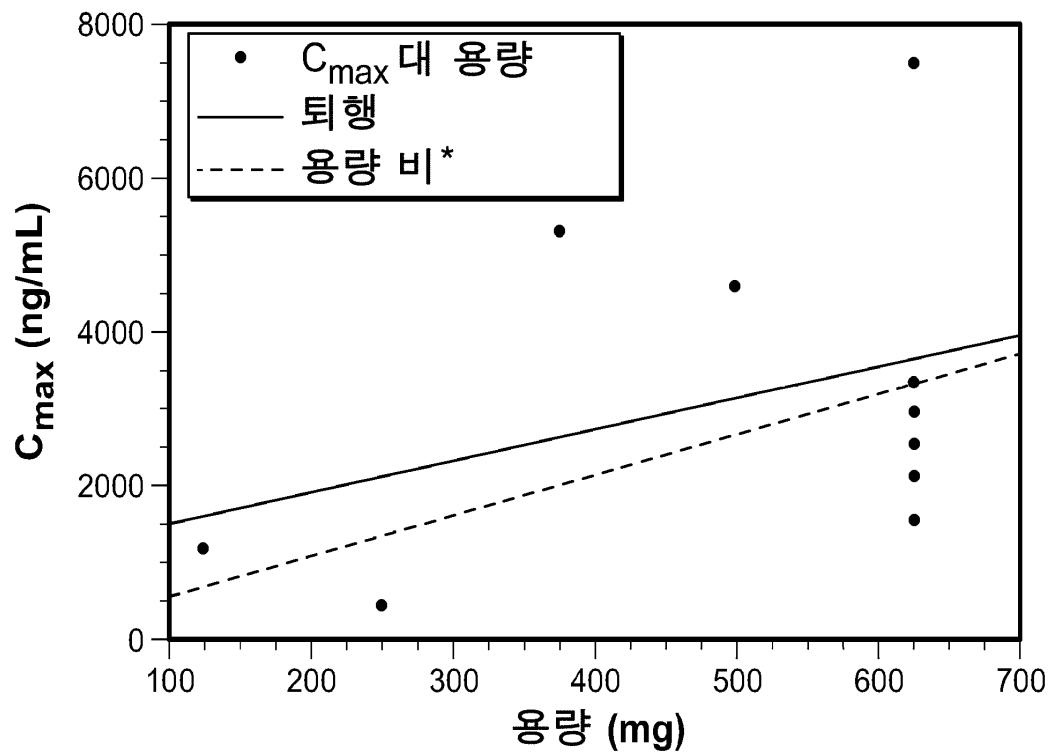
도면5b



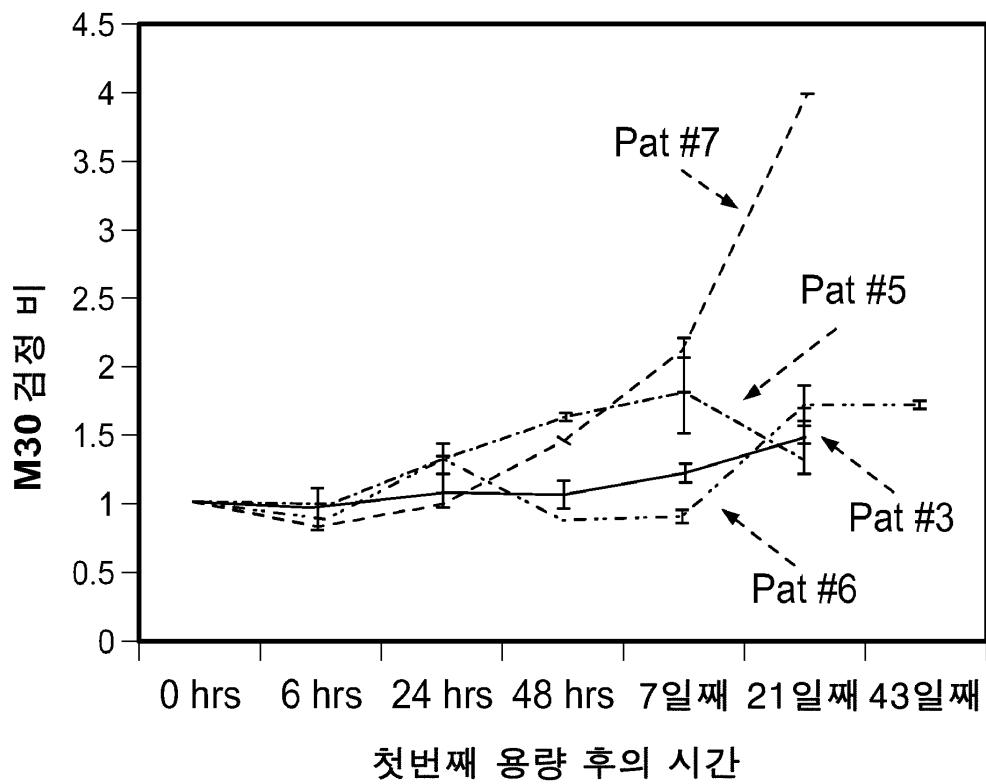
도면6a



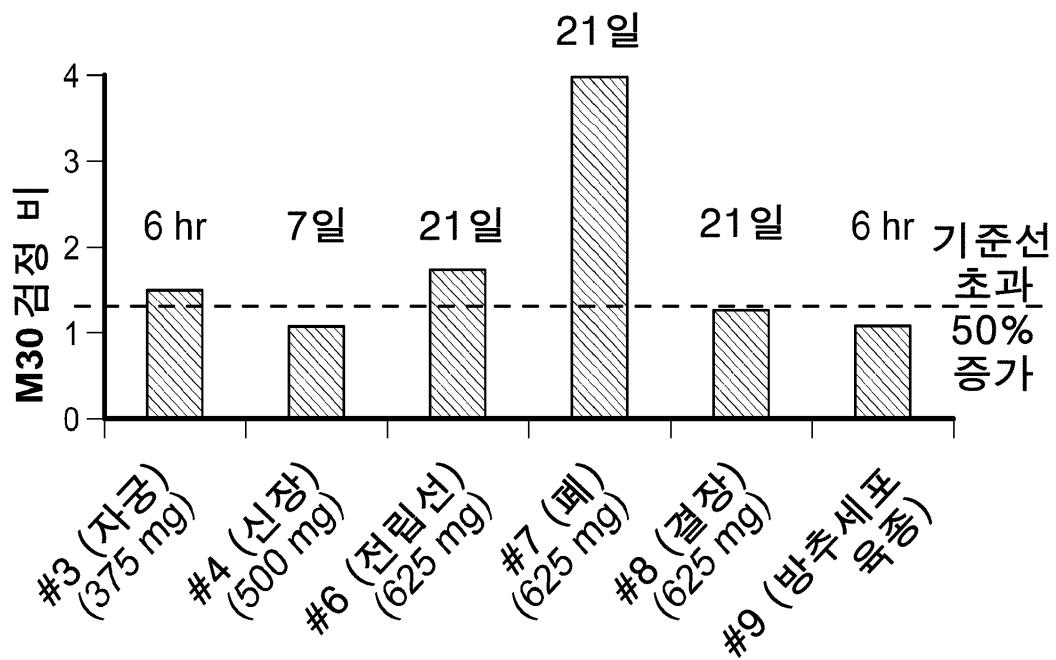
도면6b



도면7a



도면7b



8면 도

