



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0109589  
(43) 공개일자 2017년09월29일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 31/165</i> (2006.01) <i>A61K 31/436</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/505</i> (2006.01) <i>A61K 31/517</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/519</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 31/165</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/436</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7023283<br/> (22) 출원일자(국제) 2016년02월04일<br/> 심사청구일자 없음<br/> (85) 번역문제출일자 2017년08월21일<br/> (86) 국제출원번호 PCT/IL2016/050134<br/> (87) 국제공개번호 WO 2016/125169<br/> 국제공개일자 2016년08월11일</p> <p>(30) 우선권주장<br/> 62/112,257 2015년02월05일 미국(US)<br/> 62/136,530 2015년03월22일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>티르노보 리미티드</b><br/> 이스라엘, 6701101 텔 아비브, 132 메나헴 베긴<br/> 로드, 라운드 타워 23 플로어, 원 아즈리엘리 센<br/> 터</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>루베니, 하다스</b><br/> 이스라엘, 9083600 하르 아다르, 15 노프 하림 스<br/> 트리트<br/> <b>하비브, 이츠하크</b><br/> 이스라엘, 1200000 로쉬 피나, 6 피터 페이비언<br/> 스트리트<br/> <b>쿠퍼쉬미트, 라나</b><br/> 이스라엘, 2705312 키르얏 비알릭, 11/11, 69 케<br/> 렌 하이에소드 스트리트</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>손민</b></p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 105 항

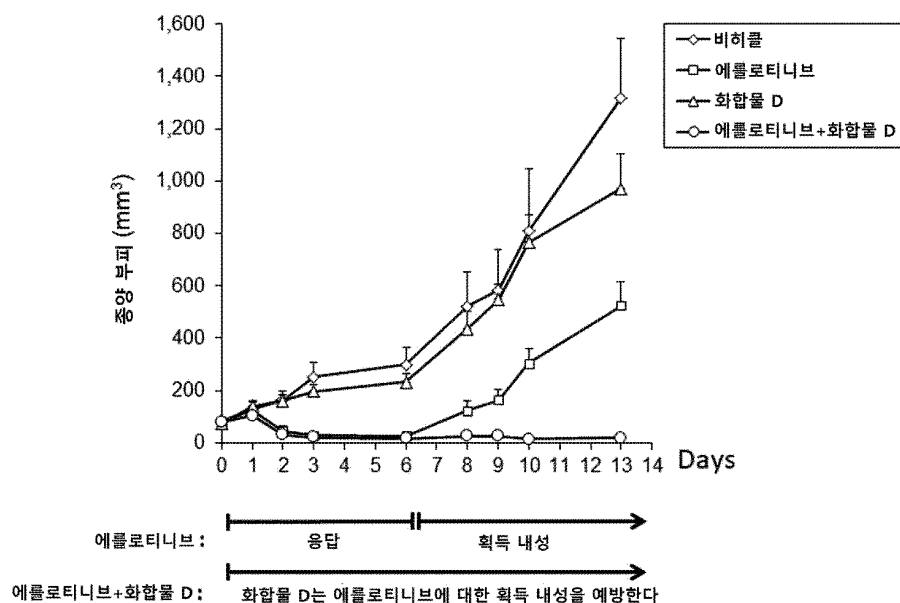
(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 IRS/STAT3 이중 조절제 및 항암제의 조합물

(57) 요약

본 발명은 인슐린 수용체 기질(IRS) 및 전사의 신호 전달제 및 활성화제 3(Stat3)의 이중 조절제를 (i) 표피 성장 인자 억제제(EGFR 억제제) 및 EGFR 항체 중에서 선택된 단백질 키나제(PK)의 조절제; (ii) 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제; (iii) 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제; (iv) 돌연변이된 B-Raf 억제제;

(뒷면에 계속)

대표도



(v) 켈시타빈, 5-FU, 이리노테칸 및 옥살리플라틴과 같은 화학요법제; 및 (vi) 이들의 몇몇 조합물과 함께 포함하는 병용 요법을 사용하는 암 치료에 관한 것이다. 상기 조합물을 사용하여 EGFR 억제제, EGFR 항체, mTOR 억제제, MEK 억제제, 돌연변이된 B-Raf 억제제, 화학요법제, 및 이들의 몇몇 조합물에 대해 내성을 나타낸 종양을 치료하거나, 또는 상기 억제제들 또는 작용제들 중 어느 하나에 대한 종양의 획득 내성을 예방하거나, 또는 상기 억제제들 또는 작용제들 중 어느 하나 또는 이들의 조합물에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방할 수 있다. 상기 조합물은, 적어도 추가적이고 바람직하게는 상승작용성인 치료 효과를 제공한다. 본 발명은 또한 IRS 및 Stat3의 이중 조절제를 면역요법제와 함께 포함하는 병용 요법을 사용하는 암 치료에 관한 것이다. 상기 조합물을 사용하여 종양을 면역요법에 대해 감작화시킬 수 있다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/505** (2013.01)

**A61K 31/517** (2013.01)

**A61K 31/519** (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

표피 성장인자 수용체(EGFR) 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대해 내성을 나타낸 종양의 치료, 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대한 종양의 획득 내성의 예방, 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연 방법으로서, 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 표시되는 화합물과 함께 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

화합물이 화학식 III의 화합물이고 화학식 A, B, C, D, E, F, G, H, I 또는 J 중 어느 하나, 바람직하게는 화학식 D의 구조로 표시되거나; 또는 화합물이 화학식 IV의 화합물이고 화학식 IV-4의 구조로 표시되는 것인 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

종양이, EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체 치료에 대한 획득 내성을 갖는 종양이 있는 암환자에 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

치료가 내성 종양의 성장을 약화 또는 퇴화시키는 것인 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

종양이, EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기와 같은 치료를 받기 위한 후보인 암환자에 존재하는 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

EGFR 억제제가 에를로티니브, 제피티니브, 라파티니브, 반데타니브, 네라티니브, 이코티니브, 아파티니브, 다코미티니브, 포지오티니브, AZD9291, CO-1686, HM61713 및 AP26113으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 상기 EGFR 억제제가 에를로티니브 또는 아파티니브인 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물이 화학식 D의 구조로 표시되고 EGFR 억제제가 에를로티니브 또는 아파티니브인 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

EGFR 항체가 트라스투주맵, 세특시맵, 네시투뮤맵 및 파니투뮤맵으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 상기 EGFR 항체가 세특시맵인 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물이 화학식 D의 구조로 표시되고, EGFR 항체가 세특시맵인 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

EGFR 억제제 및 EGFR 항체 모두의 사용을 포함하며, 바람직하게는 상기 EGFR 억제제가 에를로티니브 또는 아파티니브이고, 상기 EGFR 항체가 세특시맵인 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

피험자가 인간인 방법.

#### 청구항 12

화학식 III의 구조로 표시되는 화합물을 표피 성장인자(EGFR) 억제제 및/또는 EGFR 항체와 함께 포함하는 억제학적 조합물로서, 상기 EGFR 억제제가 에를로티니브, 제피티니브, 라파티니브, 반데타니브, 네라티니브, 이코티니브, 아파티니브, 다코미티니브, 포지오티니브, AZD9291, CO-1686, HM61713 및 AP26113으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 상기 EGFR 항체가 트라스투주맵, 세특시맵, 네시투뮤맵 및 파니투뮤맵으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되며, 바람직하게는 상기 EGFR 억제제가 에를로티니브 또는 아파티니브이고/이거나 상기 EGFR 항체가 세특시맵인 억제학적 조합물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서,

화학식 III의 화합물이 화학식 A, B, C, D, E, F, G, H, I 또는 J 중 어느 하나의 구조로 표시되고, 바람직하게는 상기 화합물이 화학식 D의 구조로 표시되는 것인 조합물.

#### 청구항 14

제12항에 있어서,

화학식 III의 화합물, EGFR 억제제 및 EGFR 항체를 포함하고, 바람직하게는 상기 EGFR 억제제가 에를로티니브 또는 아파티니브이고 상기 EGFR 항체가 세특시맵인 조합물.

#### 청구항 15

화학식 IV의 구조로 표시되는 화합물을 표피 성장인자(EGFR) 억제제 및/또는 EGFR 항체와 함께 포함하는 억제학적 조합물.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,

화학식 IV의 화합물이 화학식 IV-4의 구조로 표시되는 것인 조합물.

#### 청구항 17

제15항에 있어서,

EGFR 억제제가 에를로티니브, 제피티니브, 라파티니브, 반데타니브, 네라티니브, 이코티니브, 아파티니브, 다코미티니브, 포지오티니브, AZD9291, CO-1686, HM61713 및 AP26113으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 상기 EGFR 억제제가 에를로티니브 또는 아파티니브이거나; 또는

EGFR 항체가 트라스투주맵, 세특시맵, 네시투뮤맵 및 파니투뮤맵으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 상기 EGFR 항체가 세특시맵인 조합물.

#### 청구항 18

에를로티니브 또는 아파티니브와 함께 화학식 D의 구조로 표시되는 화합물을 포함하는 억제학적 조합물.

#### 청구항 19

세특시맵과 함께 화학식 D의 구조로 표시되는 화합물을 포함하는 억제학적 조합물.

#### 청구항 20

아파티니브 및 세특시맵과 함께 화학식 D의 구조로 표시되는 화합물을 포함하는 억제학적 조합물.

#### 청구항 21

제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

용액, 현탁액, 시럽, 유화액, 분산액, 정제, 환제, 캡슐, 펠릿, 과립, 분말, 연고, 젤 및 크림 중에서 선택된 형태로, 경구 투여, 주사에 의한 정맥내 투여, 국소 투여, 흡입에 의한 투여, 또는 좌약을 통한 투여에 적합한 형태인 조합물.

#### 청구항 22

제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 내성인 종양의 치료에 사용하거나, 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대한 획득 내성을 예방하거나, 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연하기 위한 조합물.

#### 청구항 23

EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 내성인 종양의 치료, 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대한 획득 내성의 예방, 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연을 위한 약제의 제조를 위한 제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 두경부(H&N)암, 육종, 다발성 골수종, 난소암, 유방암, 신장암, 위암, 조혈성 암, 림프종, 림프모구성 백혈병을 포함한 백혈병, 폐암종, 흑색종, 교모세포종, 간암종, 전립선암 및 결장암으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물 및 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체를 동일한 억제학적 조성물로 투여하는 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물 및 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체가 별도의 억제학적 조성물로 동시에 또는 임의의 순서로 연속적으로 투여되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 27

화학식 III 또는 IV의 구조로 표시되는 화합물, 및 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 적어도 하나의 억제제를 포함하는 억제학적 조합물로서, 상기 화합물 및 상기 적어도 하나의 mTOR 억제제가 함께 상승작용성 치료학적 항암 효과를 제공하는 조합물.

#### 청구항 28

제27항에 있어서,

용액, 현탁액, 시럽, 유화액, 분산액, 정제, 환제, 캡슐, 펠릿, 과립, 분말, 연고, 젤 및 크림 중에서 선택된 형태로, 경구 투여, 주사에 의한 정맥내 투여, 국소 투여, 흡입에 의한 투여, 또는 좌약을 통한 투여에 적합한 형태인 조합물.

#### 청구항 29

암의 치료 방법으로서, 암 치료가 필요한 피험자에게 치료 유효량의 제27항 또는 제28항에 따른 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 30

라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제에 대해 내성을 나타낸 종양의 치료, 또는 mTOR의 억제제에 대한 종양의 획득 내성의 예방, 또는 mTOR의 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연 방법으로서, 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 표시되는 화합물과 함께 mTOR 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 31

제30항에 있어서,

종양이, mTOR 억제제 치료에 대한 획득 내성을 갖는 종양이 있는 암환자에 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 32

제30항에 있어서,

치료가 내성 종양의 성장을 약화 또는 퇴화시키는 것인 방법.

#### 청구항 33

제30항에 있어서,

종양이, mTOR 억제제에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기와 같은 치료를 받기 위한 후보인 암환자에 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물이 화학식 III의 화합물이고 화학식 A, B, C, D, E, F, G, H, I 또는 J 중 어느 하나, 바람직하게는 화학식 D의 구조로 표시되거나; 또는 화합물이 화학식 IV의 화합물이고 화학식 IV-4의 구조로 표시되는 것인 방법 또는 조합물.

#### 청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

mTOR 억제제가 라파마이신(시롤리무스), 리다포르리무스(AP23573), NVP-BEZ235, 에베롤리무스(에피니터, RAD-001), 템시롤리무스(CCI-779), OSI-027, XL765, INK128, MLN0128, AZD2014, DS-3078a 및 팔로미드529로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 상기 mTOR 억제제가 에베롤리무스(에피니터)인 방법 또는 조합물.

#### 청구항 36

제35항에 있어서,

화합물이 화학식 D의 구조로 표시되고 mTOR 억제제가 에베롤리무스(에피니터)인 방법 또는 조합물.

#### 청구항 37

제29항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,  
피험자 또는 암환자가 인간인 방법.

#### 청구항 38

제27항 또는 제28항에 있어서,

mTOR 억제제에 내성인 종양의 치료에 사용하거나, 또는 mTOR 억제제에 대한 획득 내성을 예방하거나, 또는 mTOR의 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연하기 위한 조합물.

#### 청구항 39

mTOR 억제제에 내성인 종양의 치료, 또는 mTOR 억제제에 대한 획득 내성의 예방, 또는 mTOR 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연을 위한 약제의 제조를 위한 제27항 또는 제28항에 따른 조합물의 용도.

#### 청구항 40

제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 두경부(H&N)암, 육종, 다발성 골수종, 난소암, 유방암, 신장암, 위암, 조혈성 암, 림프종, 림프모구성 백혈병을 포함한 백혈병, 폐암종, 흑색종, 교모세포종, 간암종, 전립선암 및 결장암으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 41

제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물 및 mTOR 억제제를 동일한 약제학적 조성물 중에서 투여하는 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 42

제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물 및 mTOR 억제제가 별도의 약제학적 조성물로 동시에 또는 임의의 순서로 연속적으로 투여되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 43

종양을 면역요법에 대해 감작화시키는 방법으로서, 종양을 면역요법제와 함께 화학식 III 또는 IV의 구조로 표시되는 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 44

제43항에 있어서,

화합물이 화학식 III의 화합물이고 화학식 A, B, C, D, E, F, G, H, I 또는 J 중 어느 하나, 바람직하게는 화학식 D의 구조로 표시되거나; 또는 화합물이 화학식 IV의 화합물이고 화학식 IV-4의 구조로 표시되는 것인 방법.

#### 청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서,

면역요법이 PDL, PD1, CTLA4, CD20, CD30, CD33, CD52, VEGF, CD30, EGFR 및 ErbB2로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 표적물에 대한 항체를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 46

제45항에 있어서,

항체가 알렘투주맵, 베바시주맵, 브렌투시맵 베도틴, 세특시맵, 켄투주맵 오조가미신, 이브리투모맵 티옥세탄,

이필리뮤맵, 오파투뮤맵, 파니투뮤맵, 리톡시맵, 토시투모맵 및 트라투주맵으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 47

화학식 III의 구조로 표시되는 화합물을 면역요법제와 함께 포함하는 억제학적 조합물로서, 상기 면역요법제가 PDL, PD1, CTLA4, CD20, CD30, CD33, CD52, VEGF, CD30, EGFR 및 ErbB2로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 표적물에 대한 항체인 조합물.

#### 청구항 48

제47항에 있어서,

화학식 III의 화합물이 화학식 A, B, C, D, E, F, G, H, I 또는 J 중 어느 하나의 구조로 표시되고, 바람직하게는 상기 화합물이 화학식 D의 구조로 표시되는 것인 조합물.

#### 청구항 49

화학식 IV의 구조로 표시되는 화합물을 면역요법제와 함께 포함하는 억제학적 조합물.

#### 청구항 50

제49항에 있어서,

화학식 IV의 화합물이 화학식 IV-4의 구조로 표시되는 것인 조합물.

#### 청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서,

면역요법이 PDL, PD1, CTLA4, CD20, CD30, CD33, CD52, VEGF, CD30, EGFR 및 ErbB2로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 표적물에 대한 항체를 포함하는 것인 조합물.

#### 청구항 52

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

항체가 알렘투주맵, 베바시주맵, 브렌톡시맵 베도틴, 세톡시맵, 켈투주맵 오조가미신, 이브리투모맵 티옥세탄, 이필리뮤맵, 오파투뮤맵, 파니투뮤맵, 리톡시맵, 토시투모맵 및 트라투주맵으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 것인 조합물.

#### 청구항 53

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

종양을 면역요법에 대해 감작화시키는데 사용하기 위한 조합물.

#### 청구항 54

종양을 면역요법에 대해 감작화시킴으로써 종양을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

#### 청구항 55

제43항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

종양이, 면역요법을 받고 있는 중이거나 면역요법을 받기 위한 후보인 암환자에 존재하는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 56

제55항에 있어서,

암이 두경부(H&N)암, 육종, 다발성 골수종, 난소암, 유방암, 신장암, 위암, 조혈성 암, 림프종, 림프모구성 백



혈병을 포함한 백혈병, 폐암종, 흑색종, 교모세포종, 간암종, 전립선암 및 결장암으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 57

제43항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물 및 면역요법제가 동일한 약제학적 조성물로 투여되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 58

제43항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물 및 면역요법제가 별도의 약제학적 조성물로 동시에 또는 임의의 순서로 연속적으로 투여되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 59

미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대해 내성을 나타낸 종양의 치료, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대한 종양의 획득 내성의 예방, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연 방법으로서, 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 표시되는 화합물과 함께 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 60

제59항에 있어서,

화합물이 화학식 III의 화합물이고 화학식 A, B, C, D, E, F, G, H, I 또는 J 중 어느 하나, 바람직하게는 화학식 D의 구조로 표시되거나; 또는 화합물이 화학식 IV의 화합물이고 화학식 IV-4의 구조로 표시되는 것인 방법.

#### 청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서,

종양이 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제 치료에 대한 획득 내성을 갖는 종양이 있는 암환자에 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 62

제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

치료가 내성 종양의 성장을 약화 또는 퇴화시키는 것인 방법.

#### 청구항 63

제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

종양이, MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기와 같은 치료를 받기 위한 후보인 암환자에 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 64

제59항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

MEK 억제제가 트라메티니브(GSK1120212), 셀루메티니브, 비니메티니브(MEK162), PD-325901, 코비메티니브, CI-1040 및 PD035901로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 상기 MEK 억제제가 트라메티니브인 방법.

#### 청구항 65

제59항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

돌연변이된 B-Raf 억제제가 베뮤라페니브(PLX-4032), PLX4720, 소라페니브(BAY43-9006) 및 다브라페니브로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제가 베뮤라페니브인 방법.

#### 청구항 66

제59항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,  
화합물이 화학식 D의 구조로 표시되며 MEK 억제제가 트라메티니브인 방법.

#### 청구항 67

제59항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,  
화합물이 화학식 D의 구조로 표시되며 돌연변이된 B-Raf 억제제가 베뮤라페니브인 방법.

#### 청구항 68

제59항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,  
MEK 억제제 및 돌연변이된 B-Raf 억제제 모두의 사용을 포함하며, 바람직하게는 상기 MEK 억제제가 트라메티니브이고, 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제가 베뮤라페니브인 방법.

#### 청구항 69

제59항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,  
피험자가 인간인 방법.

#### 청구항 70

화학식 III의 구조로 표시되는 화합물을 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제, 및 임의로 돌연변이된 B-Raf 억제제와 함께 포함하는 약제학적 조합물.

#### 청구항 71

제70항에 있어서,  
화학식 III의 화합물이 화학식 A, B, C, D, E, F, G, H, I 또는 J 중 어느 하나의 구조로 표시되고, 바람직하게는 상기 화합물이 화학식 D의 구조로 표시되는 것인 조합물.

#### 청구항 72

제70항에 있어서,  
화학식 III의 화합물, MEK 억제제 및 돌연변이된 B-Raf 억제제를 포함하고, 바람직하게는 상기 MEK 억제제가 트라메티니브이고, 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제가 베뮤라페니브인 조합물.

#### 청구항 73

화학식 IV의 구조로 표시되는 화합물을 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제와 함께 포함하는 약제학적 조합물.

#### 청구항 74

제73항에 있어서,  
화학식 IV의 화합물이 화학식 IV-4의 구조로 표시되는 것인 조합물.

#### 청구항 75

제70항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서,  
MEK 억제제가 트라메티니브(GSK1120212), 셀루메티니브, 비니메티니브(MEK162), PD-325901, 코비메티니브, CI-1040 및 PD035901로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 상기 MEK 억제제가 트라메티니브인

조합물.

#### 청구항 76

제70항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서,

돌연변이된 B-Raf 억제제가 베뮤라페니브(PLX-4032), PLX4720, 소라페니브(BAY43-9006) 및 다브라페니브로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제가 베뮤라페니브인 조합물.

#### 청구항 77

화학식 D의 구조로 표시되는 화합물을 트라메티니브와 함께 포함하는 억제학적 조합물.

#### 청구항 78

화학식 D의 구조로 표시되는 화합물을 트라메티니브 및 베뮤라페니브와 함께 포함하는 억제학적 조합물.

#### 청구항 79

제70항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,

용액, 현탁액, 시럽, 유화액, 분산액, 정제, 환제, 캡슐, 펠릿, 과립, 분말, 연고, 젤 및 크림 중에서 선택된 형태로, 경구 투여, 주사에 의한 정맥내 투여, 국소 투여, 흡입에 의한 투여, 또는 좌약을 통한 투여에 적합한 형태인 조합물.

#### 청구항 80

제70항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 내성인 종양의 치료에 사용하거나, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대한 획득 내성을 예방하거나, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연하기 위한 조합물.

#### 청구항 81

MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 내성인 종양의 치료, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대한 획득 내성의 예방, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연을 위한 약제의 제조를 위한 제70항 내지 제79항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

#### 청구항 82

제70항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 두경부(H&N)암, 육종, 다발성 골수종, 난소암, 유방암, 신장암, 위암, 조혈성 암, 림프종, 림프모구성 백혈병을 포함한 백혈병, 폐암종, 흑색종, 교모세포종, 간암종, 전립선암 및 결장암으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 83

제70항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물 및 MEK 억제제 및 돌연변이된 B-Raf 억제제가 동일한 억제학적 조성물로 투여되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 84

제70항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물 및 MEK 억제제 및 돌연변이된 B-Raf 억제제가 별도의 억제학적 조성물로 동시에 또는 임의의 순서로 연속적으로 투여되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 85

화학식 III 또는 IV의 구조로 표시되는 화합물 및 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물 중에서 선택된 적어도 하나의 화학요법제를 포함하는 약제학적 조합물로서, 상기 화합물 및 상기 화학요법제(들)가 함께 상승작용성 치료학적 항암 효과를 제공하는 조합물.

#### 청구항 86

제85항에 있어서,

용액, 현탁액, 시럽, 유화액, 분산액, 정제, 환제, 캡슐, 펠릿, 과립, 분말, 연고, 젤 및 크림 중에서 선택된 형태로, 경구 투여, 주사에 의한 정맥내 투여, 국소 투여, 흡입에 의한 투여, 또는 좌약을 통한 투여에 적합한 형태인 조합물.

#### 청구항 87

암의 치료 방법으로서, 암 치료가 필요한 피험자에게 치료 유효량의 제85항 또는 제86항에 따른 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 88

적어도 하나의 화학요법제에 대해 내성을 나타낸 종양을 치료하거나, 또는 상기 화학요법제(들) 중 어느 하나에 대한 종양의 획득 내성을 예방하거나, 또는 상기와 같은 화학요법제(들) 중 어느 하나에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연하기 위한 방법으로서, 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 표시되는 화합물과 함께 상기 화학요법제(들) 중 적어도 하나와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 89

제88항에 있어서,

적어도 하나의 화학요법제가 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물 중에서 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 90

제88항에 있어서,

종양이 화학요법제(들)에 대한 획득 내성을 갖는 종양이 있는 암환자에 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 91

제88항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,

치료가 내성 종양의 성장을 약화 또는 퇴화시키는 것인 방법.

#### 청구항 92

제88항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,

종양이, 화학요법제(들)에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기와 같은 치료를 받기 위한 후보인 암환자에 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 93

제85항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물이 화학식 III의 화합물이고 화학식 A, B, C, D, E, F, G, H, I 또는 J 중 어느 하나, 바람직하게는 화학식 D의 구조로 표시되거나; 또는 화합물이 화학식 IV의 화합물이고 화학식 IV-4의 구조로 표시되는 것인 방법 또는 조합물.

#### 청구항 94

제87항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,  
피험자 또는 암환자가 인간인 방법.

#### 청구항 95

화학요법제(들) 중 어느 하나에 내성인 종양의 치료에 사용하거나, 또는 상기 화학요법제(들) 중 어느 하나에 대한 획득 내성을 예방하거나, 또는 상기와 같은 화학요법제(들) 중 어느 하나에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연하기 위한, 화학식 III 또는 IV의 구조로 표시되는 화합물 및 적어도 하나의 상기 화학요법제를 포함하는 조합물.

#### 청구항 96

화학요법제(들) 중 어느 하나에 내성인 종양의 치료, 또는 상기 화학요법제(들) 중 어느 하나에 대한 획득 내성의 예방, 또는 상기와 같은 화학요법제(들) 중 어느 하나에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연을 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 III 또는 IV의 구조로 표시되는 화합물 및 적어도 하나의 상기 화학요법제를 포함하는 조합물의 용도.

#### 청구항 97

제95항 또는 제96항에 있어서,

적어도 하나의 화학요법제가 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물 중에서 선택되는 것인 조합물 또는 용도.

#### 청구항 98

제85항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 두경부(H&N)암, 육종, 다발성 골수종, 난소암, 유방암, 신장암, 위암, 조혈성 암, 림프종, 림프모구성 백혈병을 포함한 백혈병, 폐암종, 흑색종, 교모세포종, 간암종, 전립선암 및 결장암으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 99

제85항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물 및 화학요법제(들)가 동일한 약제학적 조성물로 투여되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 100

제85항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물 및 화학요법제(들)가 별도의 약제학적 조성물로 동시에 또는 임의의 순서로 연속적으로 투여되는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 101

종양의 치료 방법으로서, 종양을 화학식 III 또는 IV의 화합물 및, 상기 종양이 KRAS에서의 돌연변이 및/또는 증폭으로 인해 내성을 발생시킨, 항암 약물의 조합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 102

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물이 인슐린 수용체 또는 인슐린-유사 성장인자-1 수용체(IGF-1R)의 억제제이거나, 또는 화학식 III 또는 IV의 화합물이 직접적으로 또는 간접적으로 상기 IGF-1R 매개된 경로의 기질 단백질과 상호작용하거나, 상기 단백질에 영향을 미치거나 또는 상기 단백질을 억제하는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 103

제102항에 있어서,

기질 단백질이 인슐린 수용체 기질 1(IRS1), 인슐린 수용체 기질 2(IRS2) 또는 이들의 조합물인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 104

제103항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물이 임의의 순서로 (i) 세포막으로부터 IRS1 또는 IRS2의 해리; (ii) IRS1 또는 IRS2의 인산화; 또는 (iii) IRS1 또는 IRS2의 분해 중 임의의 하나 이상을 유도하는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

#### 청구항 105

제1항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III 또는 IV의 화합물이 암세포에서 Stat3 인산화의 억제를 유도하는 것인 방법, 조합물 또는 용도.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

본 발명은 인슐린 수용체 기질(IRS) 및 전사의 신호 전달제 및 활성제 3(Stat3)의 이중 조절제를 (i) 표피 성장 인자 억제제(Epidermal Growth Factor inhibitor: EGFR 억제제) 및 EGFR 항체 중에서 선택된 단백질 키나제(PK)의 조절제; (ii) 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제; (iii) 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제; (iv) 돌연변이된 B-Raf 억제제; (v) 쥘시타빈, 5-FU, 이리노테칸 및 옥살리플라틴과 같은 화학요법제; 및 (vi) 이들의 몇몇 조합물과 함께 포함하는 병용 요법을 사용하는 암 치료에 관한 것이다. 상기 조합물을 사용하여 EGFR 억제제, EGFR 항체, mTOR 억제제, MEK 억제제, 돌연변이된 B-Raf 억제제, 화학요법제, 및 이들의 몇몇 조합물에 대해 내성을 나타낸 종양을 치료하거나, 또는 상기 억제제들 또는 작용제들 중 어느 하나에 대한 종양의 획득 내성을 예방하거나, 또는 상기 억제제들 또는 작용제들 중 어느 하나 또는 이들의 조합물에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방할 수 있다. 상기 조합물은, 적어도 추가적이고 바람직하게는 상승작용성인 치료 효과를 제공한다. 본 발명은 또한 IRS 및 Stat3의 이중 조절제를 면역요법제와 함께 포함하는 병용 요법을 사용하는 암 치료에 관한 것이다. 상기 조합물을 사용하여 종양을 면역요법에 대해 감작화시킬 수 있다.

#### 배경 기술

[0002]

티르포스틴은 티로신 기질인 ATP를 모방하도록 설계된, 단백질 티로신 키나제 억제제의 한 과이며, 상기 효소를 알로스테릭하게 억제할 수 있다(Levitzki et al., *Science* (1995), **267**:1782-88; Levitzki et al., *Biochem. Pharm.* (1990), **40**:913-920; Levitzki et al., *FASEB J.* (1992), **6**:3275-3282; 미국특허 제 5,217,999 호 및 미국특허 제 5,773,476 호, Posner et al., *Mol. Pharmacol.* (1994), **45**:673-683). 상기 티르포스틴, 및 특히 벤질리덴 말로니트릴 유형의 티르포스틴의 약효기단(pharmacophore)은 친수성 카테콜 고리, 및 보다 친지성인 치환된 시아노-비닐 라디칼이다. 동역학적 연구는 일부 티르포스틴 화합물이 티로신 기질에 관하여 순수한 경쟁적 억제제인 반면, ATP 결합 부위에 대해서는 비-경쟁적 억제제로서 작용함을 입증하였다(Yaish et al., *Science* (1988), **242**:933-935; Gazit et al., *J. Med. Chem.* (1989), **32**:2344-2352). 그럼에도 불구하고, 다수의 티르포스틴은 상기 기질 및 ATP 결합 부위 모두에 대해 경쟁적인 억제 또는 혼합된 경쟁을 나타내었다(Posner et al., *Mol. Pharmacol.* (1994), **45**:673-683).

[0003]

티르포스틴의 관련된 그룹에서, 상기 친수성 카테콜 고리는 친지성 디클로로- 또는 디메톡시-페닐기에 의해 교환되어, 낮은 마이크로몰 범위에서 유효한 EGFR 키나제 억제제를 제공하였다(Yoneda et al., *Cancer Res.* (1991), **51**: 4430-4435). 상기 티르포스틴을 추가로 항-EGFR 단클론 항체와 함께 최적 이하의 용량으로 종양-함유 nude 마우스에게 투여하여 종양 성장의 현저하게 증대된 억제를 제공하였다.

[0004]

본 발명의 발명자들 중 일부의 WO 2008/068751은 인슐린-유사 성장인자 1 수용체(IGF1R), 혈소관 유래된 성장인자 수용체(PDGRF), 표피 성장인자 수용체(EGFR), 및 IGF1R-관련된 인슐린 수용체(IR) 활성화 및 신호전달의 증

가된 억제 성질을 갖는 화합물들을 개시한다.

- [0005] 본 발명의 발명자들 중 일부의 WO 2009/147682는 단백질 키나제(PK) 및 수용체 키나제(RK) 신호전달 조절제로서 작용하는 화합물을 개시한다. WO 2009/147682는 상기와 같은 화합물의 제조 방법, 상기와 같은 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 특히 대사성, 염증성, 섬유증성, 및 세포 증식성 질환, 특히 암과 같은 PK 및 RK 관련된 질환의 예방 및 치료를 위한 화학요법제로서 상기 화합물 및 조성물의 사용 방법을 추가로 개시한다.
- [0006] 본 발명의 발명자들 중 일부의 WO 2012/117396은 암의 치료를 위한 WO 2008/068751 또는 WO 2009/147682의 화합물과 항암제와의 조합물을 기재한다.
- [0007] 통상적인 방사선- 또는 화학-요법 또는 다른 항암제로 치료된 암은 이들 치료에 대한 내성이 빈번히 발생하여, 최종적으로 질병이 재발하게 되며 이는 종종 최초 진단시 관찰된 경우보다 더 공격적인 표현형을 갖는다(Li et al., *J. Med. Chem.* (2009), **52**(16): 4981-5004).
- [0008] 병용 화학요법 섭생에 사용하기 위한 작용제의 선택 원리에 따라, 종양에 대한 상이한 작용 기전 및 추가적인 또는 상승작용적인 세포독성 효과를 갖는 약물들을 병용할 수 있다(Pazdur et al., *Chapter 3: Principles of Oncologic Pharmacotherapy* (2005), **9<sup>th</sup> Edition**:23-42). 다중작용제 요법은 단일작용제 요법에 비해 3가지 중요한 이론적 이점을 갖는다. 첫 째로, 다중작용제 요법은 중복되지 않는 용량-제한 독성을 갖는 작용제들을 사용함으로써 숙주 독성을 최소화하면서 세포사를 최대화할 수 있다. 둘째로, 상기는 특정 유형의 요법에 대해 내인성 내성을 갖는 종양 세포에 대한 약물 활성 범위를 증가시킬 수 있다. 최종적으로, 상기는 또한 새로운 내성 종양 세포의 발생을 예방하거나 또는 늦출 수 있다. 사실상, 암에 대한 거의 모든 치유성 화학요법 섭생들은 다중작용제 약물 조합물을 사용한다(Frei and Eder, *Cancer medicine* (2003), **11**:817-837).
- [0009] 비교적 새로운 항암제의 한 과는 암세포의 유사분열촉진, 세포사멸-방지, 혈관형성 또는 전이 경로에 관련된 특정 키나제 또는 다른 신호전달 효소의 억제제(예를 들어 항체 및 소분자)이다. 상기 과에 포함되는 승인된 약물의 예는 EGFR 및/또는 HER2 차단제(예를 들어 소분자 제피티니브, 에를로티니브, 라파티니브, 또는 트라스투주맵(허셉틴(등록상표)) 및 세특시맵(에르비투스(등록상표))과 같은 항체, B-Raf 억제제(예를 들어 PLX-4032, 소라페니브), BCR-ABL 및/또는 Src 과 키나제 억제제(예를 들어 이마티니브, 다사티니브, 닐로티니브), VEGFR/PDGFR 및/또는 이중 키나제 억제제(예를 들어 베바시주맵(아바스틴(등록상표)), 소라페니브, 수니티니브, 및 파조파니브), 및 프로테아솜 억제제(예를 들어 보르테오미드(벨케이드(등록상표)) 등이다. 타세마(에를로티니브)(2004년에), 이레사(제피티니브)(2003년에), 및 라파티니브(2010년에)뿐만 아니라 EGFR에 대한 항체와 같은 다수의 EGFR 억제제가 FDA에 의해 승인되었다.
- [0010] 또 다른 과의 항암제는 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제이다. mTOR(또한 FRAP(FKBP-라파마이신 결합된 단백질), RAFT(라파마이신 및 FKBP 표적물), RAPT1 또는 SEP라 칭한다)은 세린/쓰레오닌 키나제이며, 포스파티딜이노시톨-3 키나제(PI3K) 관련된 키나제(PIKK)과에 속한다. mTOR은 성장, 증식, 대사 및 혈관형성의 중심적인 조절제로서 기능하지만, 그의 신호전달은 다양한 인간 질병, 특히 신세포 암종 및 유방암과 같은 몇몇 암에서 조절해제된다. 암에서, mTOR은 빈번하게 과잉활성화되어 암 발생 및 진행을 촉진한다. 최근의 발달은 암치료를 통상적인 세포독성 약물로부터 mTOR 억제제라 칭하는 mTOR과 같은 특정 단백질을 표적화하는 작용제로 이동시켰다. 통상적인 mTOR 억제제, 라파마이신(시롤리무스)은 세포내 수용체와 결합함으로써 mTOR을 억제하는 세균성 제품이다. 2개의 mTOR 억제제, 텀시롤리무스(CCI-779) 및 에베롤리무스(에피니터, RAD-001)(라파마이신의 유도체들이다)가 진행된 신세포 암종(RCC) 및 외투세포 림프종이 있는 환자의 치료에 승인된다. mTOR 억제제의 다른 예는 리다포르리무스(데포르리무스, AP23573), 및 NVP-BEZ235(PI3K 및 mTOR의 이중 억제제이다)를 포함한다.
- [0011] 라파마이신과 같은 1세대 mTOR 억제제는, 오직 C1 동형만을 차단하고 AKT의 피드백 활성화를 유도하며 제2 동형 mTORC2에 대해 내성을 보임으로써 일부 한계를 나타낸다. 고도의 선택성으로 키나제 도메인을 표적화함으로써 mTORC1 및 mTORC2를 모두 억제할 수 있는 2세대 작용제의 패널이 개발중에 있다. 2세대 mTOR 억제제의 예는 OSI-027(OSI 파마슈티칼스(Pharmaceuticals)), XL765(엑셀릭시스(Exelixis)), INK128, MLN0128, AZD2014, DS-3078a 및 팔로미드(Palomid)529를 포함한다.
- [0012] 최근 수십 년 동안 면역요법은 일부 유형의 암 치료에 중요한 부분이 되고 있다. 암 면역요법의 목표는 환자의 면역계가 암세포를 특이적으로 인식하여 죽일 수 있게 하는 것이다. 전사의 신호전달제 및 활성화제 3(Stat3)이 종종 암에서 활성화되고 암 면역억제성 미세환경의 실행 및 유지에 직접 관여하며 종양 면역 회피에 중심적인 역할을 한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0013] 암 치료, 바람직하게는 적어도 추가적인 치료 효과를 제공하는데 유용한 조합물의 충족되지 못한 필요성이 존재한다. 상이한 범주로부터의 약물들의 조합물이 약물 내성 종양의 발생을 예방하거나 극복하는데 유용하다.

### 과제의 해결 수단

[0014] 발명의 요약

[0015] 본 발명은 인슐린 수용체 기질(IRS) 및 전사의 신호 전달제 및 활성화제 3(Stat3)의 이중 조절제인 적어도 하나의 화합물, 예를 들어 화학식 III 또는 IV의 화합물, 또는 이들 화학식에 의해 포함되는 화합물들 중 임의의 화합물을 (i) 표피 성장인자 억제제(EGFR 억제제) 및 EGFR 항체 중에서 선택된 단백질 키나제(PK)의 조절제; (ii) 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제; (iii) 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제; (iv) 돌연변이된 B-Raf 억제제; (v) 켄타빈, 5-FU, 이리노테칸 및 옥살리플라틴과 같은 화학요법제; 및 (vi) 이들의 몇몇 조합물과 함께 포함하는 조합물을 투여함에 의한, 암 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 IRS 및 Stat3의 이중 조절제, 예를 들어 화학식 III 또는 IV의 화합물, 또는 이들 화학식에 의해 포함되는 화합물들 중 임의의 화합물을 면역요법제와 함께 포함하는 병용 요법을 사용하는 암 치료에 관한 것이다.

[0016] 본 명세서에 기재된 화합물은 인슐린 수용체 기질 1(IRS1) 및/또는 인슐린 수용체 기질 2(IRS2) 신호전달의 조절제이다. 상응하게, 이들 화합물을 본 명세서에서 "IRS의 조절제"라 칭한다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물은 IRS1 및/또는 IRS2의 억제제이다. 추가의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 인슐린-유사 성장인자 1 수용체(IGF-1R)의 억제제이다. 이와 같이, 상기 화합물은 IGF-1R 및/또는 IRS1 및/또는 IRS2 신호전달 관련 질환, 예를 들어 암의 억제, 치료 또는 예방에 유용하다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물은 (i) 세포막으로부터 IRS1 및/또는 IRS2의 해리; (ii) IGF-1R 직접 기질 IRS1 및/또는 IRS2의 세린 인산화; 및/또는 (iii) IRS1 및/또는 IRS2의 분해 중 임의의 하나 이상을 임의의 순서로 촉발하고, 따라서 상기 화합물의 억제 활성을 증대시키는 오래 지속되는 효과를 제공한다. 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 또한 IGF1R-관련된 인슐린 수용체(IR)의 억제제, 또는 상기 PTK에 의해 영향을 받거나 매개되는, 또는 상기 PTK-매개된 신호전달 경로의 부분인 단백질이다.

[0017] IRS는 EGFR 하류 요소뿐만 아니라 mTOR/S6K에 의해 음으로 조절된다. 따라서, 상기 표적물을 억제하는 약물에 의한 환자의 치료는 부작용으로서, IRS의 상향조절 및 AKT로의 중심 생존 경로의 활성화를 생성시킬 수 있다. 본 발명의 원리에 따르면, 약물 내성에 이르는 상기 피드백 기전은 본 명세서에 입증된 바와 같이, IRS 파괴자를 상기 치료에 병용함으로써 제압될 수 있다.

[0018] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 전사의 신호전달제 및 활성화제 3(Stat3)의 조절제이다. 상응하게, 상기 화합물을 또한 본 명세서에서 "Stat3의 조절제"라 칭한다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물은 암세포에서 Stat3 인산화의 억제를 유도한다. Stat3 인산화의 증가된 수준은 다양한 암 및 약물-내성 암에서 탐지되며, 이는 증대된 암 생존에 이르게 한다. 더욱이, PK 억제제 약물에 의한 암 치료는 놀랍게도 본 명세서에 입증된 바와 같이 Stat3 인산화의 유도에 이르게 한다. 임의의 특정한 이론 또는 작용 기전에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물에 의한 Stat3 활성의 억제는 상기와 같은 PK 억제제 약물(부작용으로서 Stat3을 상향조절한다)과 상승작용할 수 있으며, 상기와 같은 약물에 대한 획득 내성을 예방할 수 있고, 약물-내성 암에 유효할 수 있다.

[0019] 상기 화합물은 IRS 및 Stat3에 대한 그의 이중 효과로 인해, 본 명세서에서 "IRS/Stat3 이중 조절제"로서 추가로 기재된다.

[0020] 따라서, 하나의 실시태양에서, 본 발명은 표피 성장인자 수용체(EGFR) 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대해 내성을 나타낸 종양의 치료 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 종양을, 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0021] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 표피 성장인자 수용체(EGFR) 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대한 종양의 획득 내성의 예방 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 종양을, 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0022] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방



또는 자연 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 종양을, 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0023] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물을 표피 성장인자(EGFR) 억제제 및/또는 EGFR 항체와 함께 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것이다.

[0024] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 화학식 III의 구조로 나타내는 화합물을 표피 성장인자(EGFR) 억제제 및/또는 EGFR 항체와 함께 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것으로, 여기에서 상기 EGFR 억제제는 에를로티니브, 제피티니브, 라파티니브, 반데타니브, 네라티니브, 이코티니브, 아파티니브, 다코미티니브, 포지오티니브, AZD9291, CO-1686, HM61713 및 AP26113으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 상기 EGFR 항체는 트라스투주맵, 네시투주맵, 세툽시맵 및 파니투주맵으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되며, 바람직하게는 상기 EGFR 억제제는 에를로티니브 또는 아파티니브이고/이거나 상기 EGFR 항체는 세툽시맵이다.

[0025] 다른 실시태양에서, 본 발명은 화학식 IV의 구조로 나타내는 화합물을 표피 성장인자(EGFR) 억제제 및/또는 EGFR 항체와 함께 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것이다.

[0026] 다른 실시태양에서, 본 발명은 추가로 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 내성인 종양의 치료에 사용하거나, 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대한 획득 내성을 예방하거나, 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연하기 위한 상술한 바와 같은 억제학적 조합물에 관한 것이다.

[0027] 다른 실시태양에서, 본 발명은 추가로 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 내성인 종양의 치료를 위한, 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대한 획득 내성의 예방을 위한, 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연을 위한 약제의 제조를 위한 상술한 조합물의 용도에 관한 것이다.

[0028] 하나의 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 III의 구조로 나타낸다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 IV의 구조로 나타낸다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0029] 일부 실시태양에서, 종양은 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체 치료에 대한 획득 내성을 갖는 종양이 있는 암환자 중에 존재한다. 다른 실시태양에서, 상기 종양은 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기와 같은 치료를 받기 위한 후보인 암환자 중에 존재한다. 다른 실시태양에서, 상기 치료는 상기 내성 종양의 성장의 약화 또는 퇴화를 발생시킨다.

[0030] 일부 실시태양에서, 상기 EGFR 억제제는 에를로티니브, 제피티니브, 라파티니브, 반데타니브, 네라티니브, 이코티니브, 아파티니브, 다코미티니브, 포지오티니브, AZD9291, CO-1686, HM61713 및 AP26113으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 하나의 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 EGFR 억제제는 에를로티니브이다. 또 다른 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 EGFR 억제제는 아파티니브이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0031] 일부 실시태양에서, 상기 EGFR 항체는 트라스투주맵, 네시투주맵, 세툽시맵 및 파니투주맵으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 하나의 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 EGFR 항체는 세툽시맵이다.

[0032] 일부 실시태양에서, 상기 화합물은 에를로티니브 또는 아파티니브와 함께 화학식 D의 구조로 나타내는, 화학식 III의 화합물이다.

[0033] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 세툽시맵과 함께 화학식 D의 구조로 나타내는, 화학식 III의 화합물이다.

[0034] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 아파티니브 및 세툽시맵과 함께 화학식 D의 구조로 나타내는, 화학식 III의 화합물이다.

[0035] 일부 실시태양에서, 상기 병용 치료는 화학식 III 또는 IV의 화합물, 및 EGFR 항체 또는 EGFR 억제제를 포함한다. 다른 실시태양에서, 상기 병용 치료는 화학식 III 또는 IV의 화합물, 및 EGFR 항체 및 EGFR 억제제 모두를 포함한다. 일부 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 EGFR 억제제는 에를로티니브 또는 아파티니브이고, EGFR 항체는 세툽시맵이다.

[0036] 하나의 특정한 실시태양에서, 본 발명은 에를로티니브와 함께 화학식 D의 구조로 나타내는 화합물을 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것이다. 하나의 특정한 실시태양에서, 본 발명은 아파티니브와 함께 화학식 D의 구조로 나타내는 화합물을 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것이다. 또 다른 특정한 실시태양에서, 본 발명은 세툽시맵과 함께 화학식 D의 구조로 나타내는 화합물을 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것이다. 또 다른 특정

한 실시태양에서, 본 발명은 아파티니브 및 세톡시맵과 함께 화학식 D의 구조로 나타내는 화합물을 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것이다.

- [0037] 다른 태양에서, 본 발명에 이르러 뜻밖에도, 본 명세서에 기재된 바와 같은 인슐린 수용체 기질(IRS) 및 전사의 신호전달체 및 활성제 3(Stat3)의 이중 조절제, 및 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제의 조합물이, 적어도 추가적이고 바람직하게는 각각의 작용제 단독의 치료 효과에 비해 상승작용성인 치료 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 더욱 또한, 상기 조합물을 사용하여 mTOR 억제제에 대해 내성을 나타낸 종양을 치료하고/하거나 상기 mTOR 억제제에 대한 종양의 획득 내성을 예방하고/하거나 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연시킬 수 있다.
- [0038] 상응하게, 하나의 실시태양에서, 본 발명은 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물, 및 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 적어도 하나의 억제제를 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물 및 상기 적어도 하나의 mTOR 억제제는 함께 상승작용성 치료학적 항암 효과를 제공한다.
- [0039] 다른 실시태양에서, 본 발명은 암 치료가 필요한 피험자에게 치료 유효량의 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물, 및 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 적어도 하나의 억제제를 포함하는 억제학적 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 암 치료 방법에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물 및 상기 적어도 하나의 mTOR 억제제는 함께 상승작용적 치료 효과를 제공한다.
- [0040] 다른 실시태양에서, 본 발명은 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제에 대해 내성을 나타낸 종양의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 mTOR 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0041] 다른 실시태양에서, 본 발명은 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제에 대한 종양의 획득내성의 예방 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 mTOR 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0042] 다른 실시태양에서, 본 발명은 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 mTOR 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0043] 다른 실시태양에서, 본 발명은 추가로 mTOR 억제제에 대해 내성인 종양의 치료에 사용하기 위한, 또는 mTOR 억제제에 대한 획득 내성의 예방을 위한, 또는 mTOR의 치료에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연을 위한 상술한 바와 같은 억제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0044] 다른 실시태양에서, 본 발명은 추가로 mTOR 억제제에 대해 내성인 종양의 치료를 위한, 또는 mTOR 억제제에 대한 획득 내성의 예방을 위한, 또는 mTOR의 치료에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연을 위한 약제의 제조를 위한 상술한 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0045] 하나의 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 III의 구조로 나타낸다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 IV의 구조로 나타낸다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.
- [0046] 일부 실시태양에서, 종양은 mTOR 억제제 치료에 대한 획득 내성을 갖는 종양이 있는 암환자 중에 존재한다. 다른 실시태양에서, 상기 종양은 mTOR 억제제에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기 치료와 같은 치료를 받기 위한 후보인 암환자 중에 존재한다. 다른 실시태양에서, 상기 치료는 상기 내성 종양의 성장의 악화 또는 퇴화를 발생시킨다.
- [0047] 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 mTOR 억제제를 본 발명의 조합물에 사용할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 mTOR 억제제는 라파마이신(시롤리무스), 리다포로리무스(테포로리무스, AP23573), NVP-BEZ235, 에베롤리무스(에피니터, RAD-001), 템시롤리무스(CCI-779), OSI-027, XL765, INK128, MLN0128, AZD2014, DS-3078a 및 팔로미드529로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 mTOR 억제제는 에베롤리무스이다.
- [0048] 하나의 특정한 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 D의 구조로 나타내며 상기 mTOR 억제제는 에베롤리무스(에피니터)이다.
- [0049] 일부 실시태양에서, 상기 피험자 또는 암환자는 인간이다.
- [0050] 다른 태양에서, 뜻밖에도 IRS 및 Stat3의 이중 조절제를 사용하여 종양을 면역요법에 감작화시킬 수 있음이 밝

혀졌다. Stat3은 종종 암에서 활성화되고 암 면역억제성 미세환경의 실행 및 유지에 직접적으로 관련되며 종양 면역 회피에서 중심적인 역할을 하는 것으로 공지되어 있다. 임의의 특정한 이론 또는 작용 기전에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물에 의한 Stat3 인산화의 억제는 상기 종양을 국소 면역계로부터 노출시키고 상기를 면역요법, 예를 들어 PDL, PD1, CTLA4 또는 임의의 다른 면역요법제에 대한 항체에 감작화시키는 것으로 생각된다.

- [0051] 따라서, 하나의 실시태양에서, 본 발명은 종양을 면역요법에 감작화시키는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 종양을 면역요법제와 함께 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0052] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 추가로 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물을 면역요법제와 함께 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0053] 다른 실시태양에서, 본 발명은 추가로 종양을 면역요법에 감작화시키는데 사용하기 위한, 화학식 III 또는 IV의 화합물을 면역요법제와 함께 포함하는 조합물에 관한 것이다.
- [0054] 하나의 실시태양에서, 본 발명은 추가로 종양을 면역요법에 감작화시킴으로써 상기 종양의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 III 또는 IV의 화합물을 면역요법제와 함께 포함하는 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0055] 하나의 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 III의 구조로 나타낸다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 IV의 구조로 나타낸다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.
- [0056] 일부 실시태양에서, 상술한 화합물과 함께 사용되는 면역요법제는 PDL, PD1, CTLA4, CD20, CD30, CD33, CD52, VEGF, CD30, EGFR 및 ErbB2로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 표적물에 대한 항체이다. 일부 실시태양에서, 상기 항체는 알렘투주맵, 베바시주맵, 브렌투시맵 베도틴, 세툽시맵, 켈투주맵 오조가미신, 이브리투모맵 티옥 세탄, 이필리무맵, 오파투무맵, 파니투무맵, 리툽시맵, 토시투모맵 및 트라투주맵으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.
- [0057] 일부 실시태양에서, 상기 종양은 면역요법을 받고 있는 중인 암환자 또는 면역요법을 받기 위한 후보 중에 존재한다.
- [0058] 다른 태양에서, 본 발명에 이르러 뜻밖에도 상술한 바와 같은 인슐린 수용체 기질(IRS) 및 전사의 신호전달제 및 활성화제 3(Stat3)의 이중 조절제, 및 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제의 조합물이, 적어도 추가적이고 바람직하게는 각 작용제 단독의 치료 효과에 비해 상승작용성인 치료 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 더욱 또한, 상기 조합물을 사용하여 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대해 내성을 나타낸 종양을 치료하고/하거나 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대한 종양의 획득 내성을 예방하고/하거나 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연시킬 수 있다.
- [0059] 따라서, 일부 실시태양에서, 본 발명은 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대해 내성을 나타낸 종양의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0060] 다른 실시태양에서, 본 발명은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대한 종양의 획득내성의 예방 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0061] 다른 실시태양에서, 본 발명은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0062] 다른 태양에서, 본 발명은 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제 및 임의로 돌연변이된 B-Raf 억제제와 함께 화학식 III의 구조로 나타내는 화합물을 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 조합물은 화학식 III의 화합물, MEK 억제제 및 돌연변이된 B-Raf 억제제를 포함하며, 바람직하게는 여기서 상기 MEK 억제제는 트라메티니브이고, 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제는 베뮤라페니브이다.
- [0063] 다른 실시태양에서, 본 발명은 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제와 함께, 화학식 IV의 구조로 나타내는 화합물에 관한 것이다.
- [0064] 일부 실시태양에서, 종양은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제 치료에 대한 획득 내성을 갖는 종양이

있는 암환자 중에 존재한다. 다른 실시태양에서, 상기 치료는 상기 내성 종양의 성장의 약화 또는 퇴화를 발생시킨다. 다른 실시태양에서, 상기 종양은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기와 같은 치료를 받기 위한 후보인 암환자 중에 존재한다.

- [0065] 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 MEK 억제제를 본 발명의 조합물에 사용할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 MEK 억제제는 트라메티니브(GSK1120212), 셀루메티니브, 비니메티니브(MEK162), PD-325901, 코비메티니브, CI-1040 및 PD035901로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 여기에서 상기 MEK 억제제는 트라메티니브이다.
- [0066] 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 돌연변이된 B-Raf 억제제를 본 발명의 조합물에 사용할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제는 베뮤라페니브(PLX-4032), PLX4720, 소라페니브(BAY43-9006) 및 다브라페니브로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 여기에서 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제는 베뮤라페니브이다.
- [0067] 하나의 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 III의 구조로 나타낸다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 IV의 구조로 나타낸다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.
- [0068] 일부 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 D의 구조로 나타내며 상기 MEK 억제제는 트라메티니브이다.
- [0069] 다른 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 D의 구조로 나타내며 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제는 베뮤라페니브이다.
- [0070] 일부 실시태양에서, 상기 병용 치료는 화학식 III 또는 IV의 화합물, 및 MEK 억제제 또는 돌연변이된 B-Raf 억제제를 포함한다. 다른 실시태양에서, 상기 병용 치료는 화학식 III 또는 IV의 화합물, 및 MEK 억제제 및 돌연변이된 B-Raf 억제제 모두를 포함한다.
- [0071] 일부 실시태양에서, 상기 피험자 또는 암환자는 인간이다.
- [0072] 일부 실시태양에서, 본 발명은 화학식 D의 구조로 나타내는 화합물을 트라메티니브와 함께 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0073] 다른 실시태양에서, 본 발명은 화학식 D의 구조로 나타내는 화합물을 트라메티니브 및 베뮤라페니브와 함께 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0074] 다른 실시태양에서, 본 발명은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 내성인 종양의 치료에 사용하거나, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대한 획득 내성을 예방하거나, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연하기 위한 상술한 바와 같은 조합물에 관한 것이다.
- [0075] 다른 실시태양에서, 본 발명은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 내성인 종양의 치료를 위한, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대한 획득 내성의 예방을 위한, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연을 위한 약제의 제조를 위한 상술한 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0076] 다른 태양에서, 본 발명에 이르러 뜻밖에도 상술한 바와 같은 인슐린 수용체 기질(IRS) 및 전사의 신호전달제 및 활성제 3(Stat3)의 이중 조절제, 및 화학요법제, 예를 들어 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물(예를 들어 병용 치료 FOLFIRI 또는 FOLFOX)의 조합물이, 적어도 추가적이고 바람직하게는 각 작용제 단독의 치료 효과에 비해 상승작용성인 치료 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 더욱 또한, 상기 조합물을 사용하여 이들 화학요법제 중 어느 하나 또는 이들의 조합물에 대해 내성을 나타낸 종양을 치료하고/하거나 이들 화학요법제 중 어느 하나 또는 이들의 조합물에 대한 종양의 획득 내성을 예방하고/하거나 이들 화학요법제 중 어느 하나 또는 이들의 조합물에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연시킬 수 있다.
- [0077] FOLFIRI는 류코보린(폴린산), 5-FU 및 이리노테칸을 함유하는 병용 암 치료제이다. FOLFOX는 류코보린 칼슘(폴린산), 5-FU 및 옥살리플라틴을 함유하는 병용 암 치료제이다.
- [0078] 따라서, 일부 실시태양에 따라, 본 발명은 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물 및 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물 중에서 선택된 적어도 하나의 화학요법제를 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물 및 상기 화학요법제(들)는 함께 상승작용성 치료학적 항암 효과를 제공한다.

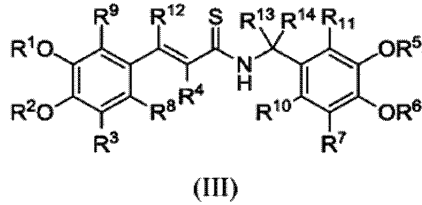


- [0079] 일부 실시태양에서, 본 발명은 암 치료가 필요한 피험자에게 치료 유효량의 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물 및 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물 중에서 선택된 적어도 하나의 화학요법제를 포함하는 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 상기 암 치료 방법에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물 및 상기 화학요법제(들)는 함께 상승작용성 치료학적 항암 효과를 제공한다.
- [0080] 다른 실시태양에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물에 대해 내성을 나타낸 종양의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 상기 화학요법제(들) 중 적어도 하나와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0081] 다른 실시태양에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물에 대한 종양의 획득내성의 예방 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 상기 화학요법제(들) 중 적어도 하나와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0082] 다른 실시태양에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 상기 화학요법제(들) 중 적어도 하나와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0083] 일부 실시태양에서, 종양은 상기 화학요법제(들) 중 임의의 하나 이상에 대한 획득 내성을 갖는 종양이 있는 암 환자 중에 존재한다. 다른 실시태양에서, 상기 치료는 상기 내성 종양의 성장의 약화 또는 퇴화를 발생시킨다. 다른 실시태양에서, 상기 종양은 상기 화학요법제(들)에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기와 같은 치료를 받기 위한 후보인 암 환자 중에 존재한다.
- [0084] 다른 실시태양에서, 본 발명은 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물 중에서 선택된 화학요법제(들) 중 임의의 하나 이상에 내성인 종양의 치료에 사용하거나, 또는 상기 화학요법제(들)에 대한 획득 내성을 예방하거나, 또는 상기와 같은 화학요법제(들) 중 임의의 하나 이상에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 지연하기 위한, 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물 및 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물 중에서 선택된 적어도 하나의 상기 화학요법제를 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0085] 다른 실시태양에서, 본 발명은 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물 중에서 선택된 화학요법제(들)에 내성인 종양의 치료를 위한, 또는 상기 화학요법제(들)에 대한 획득 내성의 예방을 위한, 또는 상기와 같은 화학요법제(들)에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연을 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물 및 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합물 중에서 선택된 적어도 하나의 화학요법제를 포함하는 약제학적 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0086] 본 명세서에서 고려되는 바와 같이, 본 발명은 항암 약물에 응답하지 않은 활성화된 K-RAS를 갖는 종양이, 상기 항암제를 화합물 D와 병용했을 때 인상적인 종양 퇴화를 나타낸다는 다수의 예를 제공한다. 예를 들어, 항암제와 화합물 D와의 조합물은 상기 항암제에 대해 "비-응답성" 종양을 "응답자"로 전환시켰다. 실시예 1(도 1)에서 중점에서 에틀로니티브-처리된 그룹(에틀로니티브-내성 클론을 의미한다)의 계층 분석은 대조용에 비해 다수의 변경을 나타내었다. 이 중에서 새로운 계층 변화는 EGFR 억제제에 대해 내성을 생성시키는 것으로 공지된 KRAS였다. KRAS와 관련된 계층 교체는 KRAS의 증폭 및 NF-1 상실을 포함하였으며, 이는 K-Ras의 활성화를 생성시킨다. 상기 에틀로니티브-처리된 종양과 대조적으로, 에틀로니티브 및 화합물 D 모두로 처리된 종양은 상기 KRAS 변경을 갖지 않았다. 상기 종양(에틀로니티브 및 화합물 D 모두에 의해 처리된)에서, 에틀로니티브에 대한 내성은 획득되지 않았으며 종양은 처리 중에 진행하지 않았다. 또한, 상기 화합물 D + 에틀로니티브에 의한 상기 에틀로니티브-내성 종양의 처리는 상기 종양을 에틀로니티브에 재-감작화시켰으며 종양 퇴화를 유도하였다. 이는 화합물 D의 포함이 KRAS 증폭 및/또는 활성화에 의해 부과된 내성을 길항하였음을 암시한다. 또 다른 실시예에서, 돌연변이된 KRAS를 갖는 젬시타빈-내성 췌장 종양(도 13A,B)을 화합물 D와의 병용에 의한 젬시타빈 처리에 대해 재-감작화시켰다. 더욱 또한, 문헌으로부터의 지지 데이터는 다수의 약물-처리된 "발암 유전자-중독된" 암세포가 양성 피드백 고리와 맞물려 STAT3 활성화를 유도하고, 결과적으로 세포 생존을 촉진하며 전체적인 약물 응답을 제한함을 보인다. 이는 EGFR, HER2, ALK, 및 MET뿐만 아니라 돌연변이 KRAS를 포함한

다양한 활성화된 키나제에 의해 구동된 암세포에서 관찰되었다.

[0087] 상응하게, 일부 태양에서, 본 발명은 종양을 화학식 III 또는 IV의 화합물 및 항암 약물(상기 약물에 대해 상기 종양은 KRAS에서의 돌연변이 및/또는 증폭으로 인해 내성이 발생하였다)의 조합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 종양의 치료 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 항암제들(예를 들어 EGFR 억제제/EGFR 항체/mTOR 억제제/면역요법제/MEK 억제제/돌연변이된 B-Raf 억제제/화학요법제/상기의 조합물) 중 어느 하나를, KRAS의 돌연변이 및/또는 증폭으로 인해 상기와 같은 작용제에 대해 내성을 나타낸 종양을 처리함으로써 상기와 같은 방법에 사용할 수 있다.

[0088] 상기 화학식 III의 화합물 및 그의 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 광학 이성질체, 기하 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 이들의 혼합물을 하기의 구조로 나타낸다:



[0089]

상기 식에서,

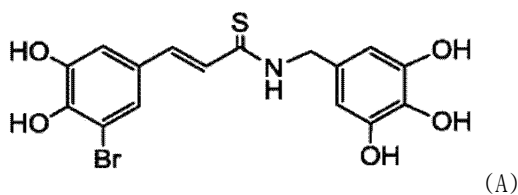
[0090]

[0091]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은 H,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $(CH_2CH_2O)_nH$ (여기에서 n은 1 내지 20의 정수이다), 아실 및 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기 중에서 독립적으로 선택되고;

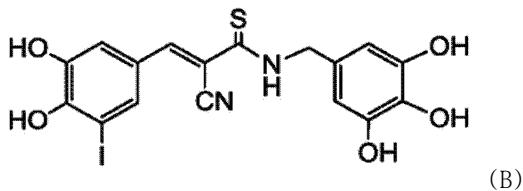
[0092]  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 H, 할로젠,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $C_1$ - $C_4$  할로알킬,  $CH_2SR^a$ (여기에서  $R^a$ 는 H,  $C_1$ - $C_4$  알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴,  $C_1$ - $C_4$  알킬아릴,  $C_1$ - $C_4$  알킬헤테로사이클릴 및  $C_1$ - $C_4$  알킬헤테로아릴 중에서 선택된다), 및  $OR^{16}$ (여기에서  $R^{16}$ 은 H,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $(CH_2CH_2O)_nH$ , 아실 및 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기이다) 중에서 독립적으로 선택되고;

[0093]  $R^4$ 는 H 또는 CN이다.

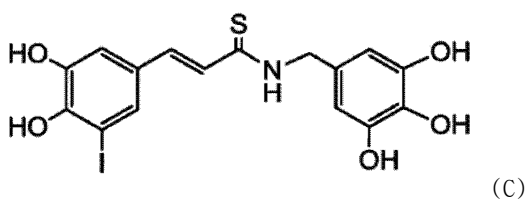
[0094] 일부 실시태양에서, 상기 화학식 III의 화합물은 하기 화합물 A, B, C, D, E, F, G, H, I 및 J로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다:



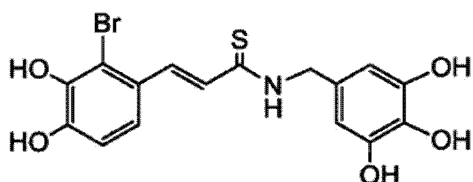
[0095]



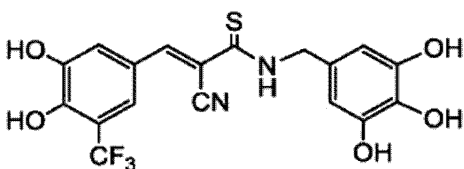
[0096]



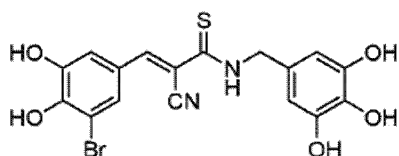
[0097]



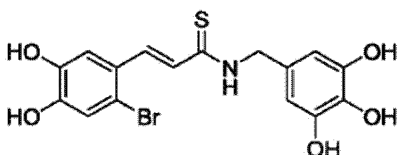
[0098] (D)



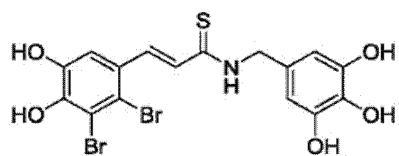
[0099] (E)



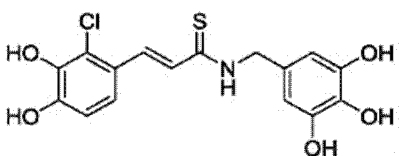
[0100] (F)



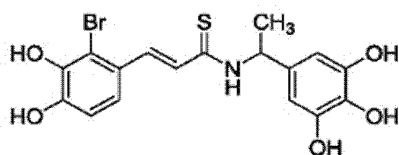
[0101] (G)



[0102] (H)



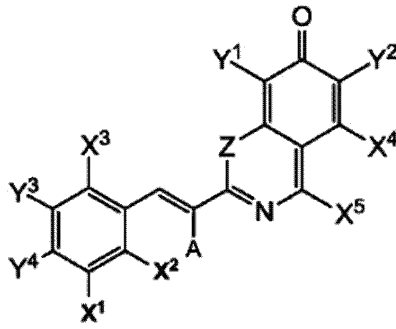
[0103] (I); 및



[0104] (J).

[0105] 하나의 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 B의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 C의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 D의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 E의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 F의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 G의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 H의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 J의 화합물이다. 하나의 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 D의 구조로 나타낸다.

[0106] 상기 화학식 IV의 화합물 및 그의 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 광학 이성질체, 기하 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 이들의 혼합물을 하기의 구조로 나타낸다:



IV

[0107]

[0108]

상기 식에서,

[0109]

A는 H 또는 CN이고;

[0110]

Z는 S, SO 또는 SO<sub>2</sub>이고;

[0111]

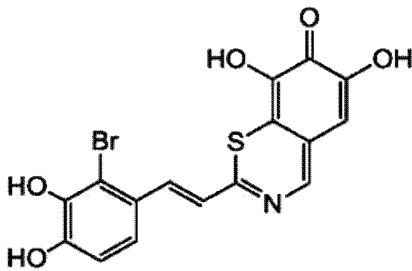
X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬 및 OR<sup>1</sup> 중에서 선택되고;

[0112]

Y<sup>3</sup> 및 Y<sup>4</sup>는 각각 OR<sup>1</sup>이고, 여기에서 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H(여기에서 n은 1 내지 20의 정수이다), 아실 또는 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기이다.

[0113]

일부 실시태양에서, 상기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 IV-4의 구조로 나타낸다:



IV-4

[0114]

[0115]

본 명세서에 기재된 화학식 I 또는 IV의 임의의 다른 화합물들을 본 발명에 의해 기재된 병용 치료 중 어느 하나에 사용할 수 있음은 당해 분야의 숙련가에게 더욱 자명하다.

[0116]

본 발명의 조합물은 다양한 유형의 암의 치료에 적합하다. 특히, 본 발명의 조합물은 두경부(H&N)암, 육종, 다발성 골수종, 난소암, 유방암, 신장암, 위암, 조혈성 암(hematopoietic cancer), 림프종, 림프모구성 백혈병을 포함한 백혈병, 폐암종, 흑색종, 교모세포종, 간암종, 전립선암 및 결장암에 대해 활성이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0117]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 "병용" 또는 "병용 치료"란 용어는 적어도 2개의 별도의 치료제들에 의한 동반 또는 병행 치료의 임의의 형태를 나타낸다. 상기 용어는 2가지 치료 양상, 즉 실질적으로 동일한 치료 스케줄을 사용하는 동반 투여뿐만 아니라 각 치료의 연속적인 또는 교번 스케줄의 중복 투여 모두를 포함함을 의미한다.

[0118]

상기 병용 요법은, 여전히 전체적인 항암 효과를 성취하면서 병용 요법의 각 작용제의 투여량을 각 작용제에 의한 단독-요법에 비해 감소시킬 수 있기 때문에 특히 유리하다. 상응하게, 각 작용제의 투여량 감소는 부작용을 감소시킬 수 있다. 상기 병용 요법은 본 명세서에 입증된 바와 같이, 특정한 항암 치료에 대한 내성의 발생을 감소시키고/시킴거나 내성 획득 후 상기 종양의 퇴화를 유도할 수 있다.

[0119]

상기 화학식 III 또는 IV의 화합물 및 EGFR 억제제/EGFR 항체/mTOR 억제제/면역요법제/MEK 억제제/돌연변이된 B-Raf 억제제/화학요법제/이들의 조합을 동시에(동일하거나 별도의 투여형으로) 투여하거나, 또는 임의의 순서로 연속적으로 투여할 수 있다. 상기 투여는 또한 교번 투여 스케줄에 따라, 예를 들어 화학식 III 또는 IV의



화합물 다음에 추가적인 작용제(들), 이어서 추가적인 용량의 화학식 III 또는 IV의 화합물 다음에 동일한 또는 더욱 또 다른 작용제(들) 등으로 발생할 수 있다. 동시, 연속 및 교번을 비롯한 모든 투여 스케줄이 본 발명에 의해 고려되며, 여기에서 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0120] 본 발명의 약제학적 조성물을 당해 분야에 공지된 임의의 형태로, 예를 들어 경구 투여(예를 들어 용액, 현탁액, 시럽, 유화액, 분산액, 정제, 환제, 캡슐, 펠릿, 과립 및 분말), 비경구 투여(예를 들어 정맥내, 근육내, 동맥내, 피내, 피하 또는 복강내), 국소 투여(예를 들어 연고, 젤, 크림), 흡입에 의한 투여, 또는 좌약을 통한 투여에 적합한 형태로 제공할 수 있다.

[0121] 본 발명의 추가의 실시태양 및 전체 적용 범위는 본 명세서에서 이후에 제공되는 상세한 설명으로부터 자명해질 것이다. 그러나, 상기 상세한 설명 및 특정한 실시예들은 본 발명의 바람직한 실시태양을 가리키는 동시에 단지 예시로서 제공되며, 따라서 본 발명의 진의 및 범위내의 다양한 변화 및 변형들은 상기 상세한 설명으로부터 당해 분야의 숙련가들에게 자명해질 것임은 물론이다.

### 도면의 간단한 설명

[0122] **도 1.** 화합물 D는 두경부(H&N) 암환자의 종양이 이식된 마우스에서 에를로티니브에 대한 획득 내성을 예방한다. 마우스를 (a) 비히클( $\diamond$ ); (b) 에를로티니브( $\square$ ); (c) 화합물 D( $\triangle$ ); 또는 (d) 에를로티니브 + 화합물 D( $\circ$ )로 처리하였다. 처리는 평균 종양 크기가  $\sim 80 \text{ mm}^3$ 일 때 개시되었다. 에를로티니브에 의한 처리는 현저한 종양 퇴화를 유도하였지만, 처리 중에 모든 에를로티니브-처리된 마우스는 에를로티니브에 대한 내성이 발생하였으며 이들의 종양은 점차 다시 성장하였다. 에를로티니브 및 화합물 D의 병용 처리는 종양 퇴화를 유도하였으며 상기 종양 중 어느 것도 처리 중에 다시 성장하지 않았다.  $P$  값(대 에를로티니브) = 0.0001.

**도 2.** 화합물 D는 두경부(H&N) 암환자의 종양이 이식된 마우스에서 에를로티니브에 대한 획득 내성을 예방하며 에를로티니브-내성 종양의 퇴화를 유도한다. 마우스를 (a) 비히클( $\diamond$ ); (b) 에를로티니브( $\square$ ); (c) 화합물 D( $\triangle$ ); 또는 (d) 에를로티니브 + 화합물 D( $\circ$ )로 처리하였다. 에를로티니브에 의한 처리(그룹 b)는 처음에는 종양 퇴화를 유도하였다. 처리 중에, 상기 종양은 에를로티니브에 대한 내성이 발생하였으며 다시 성장하였다. 에를로티니브 및 화합물 D의 병용 처리는 종양 퇴화를 유도하였으며 상기 종양 중 어느 것도 다시 성장하지 않았고(그룹 d), 이는 도 1에 나타난 결과와 일치한다. 에를로티니브에 대한 내성의 획득에 이어서, 10일째에 종양 크기가  $\sim 130 \text{ mm}^3$ 인 그룹 b의 마우스를 2개의 그룹으로 나누었으며, 첫 번째 그룹은 에를로티니브 단독( $\square$ )으로 남기고 두 번째 그룹은 처리 10일째에 출발하는 에를로티니브 + 화합물 D의 병용 처리를 받았다( $\bullet$ ). 종양은 에를로티니브 단독( $\square$ ) 처리하에서 현저하게 성장한 반면, 화합물 D 및 에를로티니브의 병용 처리는 종양 퇴화를 유도하였다( $\bullet$ ).

**도 3.** 화합물 D는 큰 종양( $700 \text{ mm}^3$ )에서 에를로티니브에 대한 획득 내성을 예방한다. 마우스를 비히클( $\diamond$ ), 에를로티니브( $\square$ ), 화합물 D( $\triangle$ ), 또는 에를로티니브 + 화합물 D( $\circ$ )로 처리하였다. 처리는 평균 종양 크기가  $\sim 700 \text{ mm}^3$ 일 때 개시되었다.

**도 4.** 에피네퍼 및 화합물 D에 의한 병용 처리는 마우스에서 공격성 자궁 선육종의 종양 퇴화를 유도한다. 심한 자궁 선육종의 환자-유래된 이종이식편을 이식한 마우스를, 평균 종양 크기가  $\sim 130 \text{ mm}^3$ 일 때 비히클( $\diamond$ ), 에를로티니브( $\square$ ), 화합물 D( $\triangle$ ), 또는 에를로티니브 + 화합물 D( $\circ$ )로 처리하였다. 에피네퍼-처리된 그룹( $\square$ )의 평균 종양 부피는 종양 성장 억제를 가리켰다. 화합물 D( $\triangle$ ) 단독은 대조용에 비해 종양 성장에 그다지 영향을 미치지 않은 반면, 에피네퍼 + 화합물 D( $\circ$ )에 의한 병용 처리는 종양 퇴화를 유도하였다. 상기 결과의 대체 분석에서(도 5에 나타냄), 상기 마우스 중 어느 것도 화합물 D 단독( $\triangle$ )에 응답하지 않았고 상기 에피네퍼-처리된 그룹( $\square$ )에서는 상기 그룹의 절반이 응답하였으며 다른 절반은 응답하지 않은 반면, 에피네퍼 + 화합물 D( $\circ$ )에 의한 병용 처리는 상기 그룹의 모든 마우스의 양의 응답을 이끌어냈다.

**도 5.** 화합물 D는 에피네퍼(A)에 대한 획득 내성을 예방하며 에피네퍼-내성 종양(B)의 퇴화를 유도한다. 공격성 자궁 선육종의 환자-유래된 이종이식편을 이식한 마우스를 먼저 종양이  $\sim 130 \text{ mm}^3$ 일 때 도 4에 기재된 바와 같이 처리하였다. 마우스를 비히클(다이아몬드); 에를로티니브(사각형); 화합물 D(삼각형); 또는 에피네퍼 + 화합물 D(원)로 처리하였다. 도 5A. 상기 에피네퍼-처리된 그룹을 응답자(빈 사각형, 그룹 A,  $n=8$ ) 대 비-응답자(회색 사각형, 그룹 B,  $n=7$ )로 나누었다. 그룹 A의 에피네퍼 처리는 처음에는 종양 퇴화를 유도하였지만, 처리 중에 모든 종양이 에피네퍼에 대한 내성을 나타냈으며 공격적으로 진행하였다. 0일째(처리 개시)부터 에피네퍼 및 화합물 D의 병용 처리는 종양 퇴화를 유도하였으며 평균 종양 부피는 상기 실험의 끝까지 낮게 유지되었다( $\circ$ ). 도 5B. 에피네퍼에 대한 내성이 획득된 다음에, 그룹 A의 마우스를 2개의 그룹으로 나누었으며, 첫

번째 그룹은 에피네퍼 단독(□)으로 남기고 두 번째 그룹은 처리 6일째에 출발하여 에피네퍼 + 화합물 D의 병용 처리를 받았다(●). 종양은 에피네퍼 단독(□)에 의한 처리하에서 현저하게 진행된 반면, 화합물 D 및 에피네퍼의 병용 처리는 종양 퇴화를 유도하였다(●). 도 5B의 그래프는 성장률(%)을 나타내는 반면, 각 종양에 대해서 6일째의 부피를 100%로 정의하였다. 도 5C. 어떠한 의학적 처리도 없이 고도로 공격적인 자궁 선육종의 에피네퍼 + 화합물 D에 의한 병용 처리는 에피네퍼에 대한 획득 내성을 지연시켰으며 상기 그룹의 40%에서 완전한 응답을 성취하였다.

**도 6.** IRS/Stat3의 이중 조절제는 완전한 세포에서 Stat3 인산화를 용량-의존적인 방식으로 효능 있게 억제하며, Stat3에 대한 그의 억제 효과는 상기 조절제가 상기 세포에서 세척된 후에도 오래 지속된다. A. 인간 흑색종 A375 세포를 1.3 및 4.5 시간 동안 지시된 농도의 화합물 A 또는 D로 처리하였다. 세포를 용해시키고 포스포-Y705 Stat3(pStat3) 및 Stat3에 대한 항체로 면역블롯팅하였다. 마이크로몰-이하의 IC50 값을 갖는 pStat3의 용량 응답 억제가 입증되며, 그 효과는 곧 강화된다. B. 세포를 2  $\mu$ M 화합물 A로 처리하고 지시된 시간에 따라 용해시켰다. C. A375 세포를 4시간 동안 화합물 D로 처리하고, 이어서 배지로 수회 세척하고 억제제 없이 4, 24 및 48시간 배양 후에 용해시켰다. D. pStat3의 용량-의존적인 억제는 화합물 A, C, D의 경우 <1  $\mu$ M; 화합물 B의 경우 1  $\mu$ M 및 화합물 F의 경우 2  $\mu$ M의 IC50 값을 나타낸다. E. 3  $\mu$ M 화합물 IV-1, IV-2, IV-3 및 IV-4에 의한 처리 후 24시간 후에 흑색종 A375 세포에서 Stat3 Y705-인산화의 완전한 억제.

**도 7.** 흑색종에서 BRAF 억제제(BRAFi)에 대한 획득 내성이, 증대된 Stat3 인산화 수준과 동반되며, 인간 흑색종 세포의 BRAFi 처리는 놀랍게도 pStat3의 대단한 증가를 유도한다. 도 7A. 모 흑색종 세포(P)에 비해 BRAFi-내성 흑색종 클론(R)에서 pStat3의 매우 증가된 수준. 인간 전이성 흑색종 451-Lu 세포(P) 및 PLX4032-내성 클론(모두 돌연변이된 BRAF를 갖는다)을 무혈청 배지에서 생육시키고 항-pStat3 Ab에 이어서 항-Stat3 Ab로 면역블롯팅하였다. 도 7B. PLX4032로 처리되지 않은 미경험 환자(N)로부터의 돌연변이된 BRAF를 갖는 흑색종 세포에 비해 BRAFi PLX4032에 대한 내성이 획득된 환자(R)로부터 유래된, 돌연변이된 BRAF를 갖는 흑색종 세포에서 pStat3의 대단히 증가된 수준. 환자들로부터의 세포를 완전 배지에서 생육시키고 상술한 바와 같이 면역블롯팅 하였다. 도 7C-E. BRAF-돌연변이된 인간 흑색종 세포의 PLX4032에 의한 처리는 놀랍게도 pStat3의 극적인 증가를 유도한다. 화합물 A/D는 기본 및 상기 PLX4032-유도된 pStat3을 차단한다. 18 내지 24시간 동안 1  $\mu$ M PLX4032에 의한 PLX4032-민감성 인간 흑색종 A375(C), 451-Lu(D) 또는 Mel1617(E) 세포의 처리는 pStat3의 극적인 증가를 유도한다. 화합물 A(도 7C,D) 또는 D(도 7E)는 기본 및 상기 PLX4032-유도된 pStat3을 모두 차단한다. IGF1R의 ATP-경쟁적 억제제인 OSI-906은 pStat3에 효과가 없다.

**도 8.** IRS/Stat3의 이중 조절제는, 배양물 또는 환자에서 내성을 획득한 BRAFi-내성 흑색종 세포에서 pStat3을 효율적으로 억제한다. pStat3을 억제하는 상기 조절제의 능력은 다양한 암 유형들에서 예시된다. 도 8A-B. 상기 IGF1R 억제제 OSI-906과 상반되게, 화합물 A는 흑색종의 BRAFi-내성 클론, 451-BR(도 8A) 및 Mel1617-BR(도 8B)에서 pStat3을 효능 있게 억제한다. 도 8C. 화합물 A, 및 보다 효능 있게 화합물 D는 처리에 이어서 PLX4032에 대한 내성을 획득한 환자로부터의 흑색종 세포(i 및 ii)에서 pStat3을 억제한다. 도 8D. 다양한 암 유형의 세포를 무혈청 배지에서 4시간, 및 10% 혈청이 있거나 없는 배지에서 20시간 동안 화합물 D로 처리하였다. 별표는 RPMI8226 및 HepG2 세포에 대해서 10  $\mu$ M 농도를 가리킨다.

**도 9.** 화합물 A에 의한 흑색종 A375 세포의 처리는 PBMC의 주화성을 유도한다. A375 세포를 지시된 농도의 화합물 A로 처리하고 처리가 지시된 후 4시간째에 배지로 2회 세척하였다(세척). 처리에 이어서 30시간째에 상기 세포 배지를 주화성 장치의 하부 플레이트로 옮겼다. 10,000 PBMC/웰을 상부 플레이트에 가하였다. 또한, PBMC를 양성 대조용으로서 하부 플레이트에 가하였다. 도 9A. 화합물 A에 대한 PBMC의 주화성을 상기 하부 플레이트의 셀 티터 글로(Cell Titer Glo) 분석에 의해 24시간 후에 검사하였다. 도 9B. 10-10,000 세포/웰의 PBMC 검정곡선.

**도 10.** 화합물 D에 의한 세특시맙±아파티니브의 병용 처리는 HNSCC 환자로부터의 종양이 이식된 마우스에서 세특시맙±아파티니브 단독에 비해 종양 재발의 극적인 지연을 나타낸다. 마우스를 (a) 비히클(◇); (b) 화합물 D(△); (c) 세특시맙(□); (d) 세특시맙 + 아파티니브(■); (e) 세특시맙 + 화합물 D(○); 또는 (e) 세특시맙 + 아파티니브 + 화합물 D(●)로 9일 동안 처리하였다. 처리는 평균 종양 크기가 ~110 mm<sup>3</sup>일 때 개시되었다. 단지 9일 동안 화합물 D와 세특시맙 또는 세특시맙 + 아파티니브와의 병용 처리는 퇴화된 종양의 재발을 현저하게 지연시켰으며 세특시맙 또는 세특시맙 + 아파티니브에 대한 응답을 연장시켰다.

**도 11.** 화합물 D는 돌연변이된-BRAF 억제제(BRAFi) 및 MEK 억제제(MEKi)의 조합과 상승작용하여, 돌연변이된-BRAF 억제성 약물 처리에 대한 획득 내성을 갖는 흑색종 환자로부터의 종양 세포가 이식된 마우스에서 극적인

종양 퇴화를 유도한다. 마우스를 (a) 비히클(◇); (b) 트라메티니브(MEKi) + 베류라페니브(BRAF i)(□); (c) 화합물 D(△); 또는 (d) 트라메티니브 + 베류라페니브 + 화합물 D(○)로 처리하였다. 처리는 평균 종양 크기가 ~60 mm<sup>3</sup>일 때 개시되었다. 종양은 트라메티니브 + 베류라페니브로 처리된 모든 마우스에서 공격적으로 진행된 반면, 트라메티니브 + 베류라페니브와 화합물 D와의 병용 처리는 상기 그룹의 모든 마우스에서 종양 퇴화를 유도하였으며, 이들 중 어느 것도 처리 중에 다시 성장하지 않았다. 트라메티니브 + 베류라페니브 + 화합물 D 대 트라메티니브 + 베류라페니브의 P 값 = 0.0001.

**도 12.** 화합물 D는 MEK 억제제 트라메티니브와 상승작용하여, BRAF 중에 돌연변이를 갖는 선양낭포암 환자로부터의 종양이 이식된 마우스에서 종양 퇴화를 유도한다. 마우스를 (a) 비히클(◇); (b) 트라메티니브(□); (c) 화합물 D(△); 또는 (d) 트라메티니브 + 화합물 D(○)로 처리하였다. 처리는 평균 종양 크기가 ~65 mm<sup>3</sup>일 때 개시되었다. 트라메티니브에 의한 처리는 종양 퇴화를 유도하였지만, 처리 중에 종양이 진행하였다. 트라메티니브 및 화합물 D의 병용 처리는 종양 퇴화를 유도하였으며 상기 종양 중 어느 것도 처리 중에 다시 성장하지 않았다. 상기 연구는 처리 0일 - 13일 및 24일 - 31일의 2 단계를 포함하였다.

**도 13.** 화합물 D는 췌장암 환자의 간 전이로부터의 종양이 이식된 마우스에서 췌스타빈에 대한 췌스타빈-내성 종양을 재-감각화시켰다. A. 마우스를 35일 동안 췌스타빈으로 처리하였으며 1주일 후에 퇴화된 종양은 췌스타빈에 대한 내성을 획득하고 진행하였다. 이 시점에서 평균 종양 크기는 이미 ~110 mm<sup>3</sup>이었으며 상기 췌스타빈-처리된 마우스를 2개의 그룹: (a) 췌스타빈(□); (b) 췌스타빈 + 화합물 D(○)로 나누었다. 췌스타빈으로 처리된 모든 종양은 진행된 반면, 화합물 D + 췌스타빈에 의한 병용 처리는 상기 그룹의 절반에서 종양 퇴화를 유도하였으며 상기 췌스타빈-처리된 그룹에 비해 상기 그룹의 평균 종양 크기에 대한 현저한 종양 성장 억제를 유도하였다(p 값 =  $7.35 \times 10^{-5}$ ). B. 상기 실험의 끝에서, 크기가 유사한 종양 조각들을 플레이트에서 배양하여(그룹당 3개의 종양) 그들의 생육력 및 증식 활성을 시험하였다. 9일 후에 상기 플레이트를 고정시키고 염색하였으며, 이는 췌스타빈 + 화합물 D로 처리된 마우스로부터의 종양에서의 매우 낮거나 무시할만한 정도의 증식 활성에 상반되게 상기 췌스타빈-처리된 종양에서 대량 증식을 나타내었다.

**도 14.** 화합물 D는 자궁부속기 선암종 전이 환자로부터의 종양이 이식된 마우스에서 세톡시맵에 대한 획득 내성을 예방한다. 마우스를 (a) 비히클(◇); (b) 화합물 D(△); (c) 세톡시맵(□); (d) 세톡시맵 + 화합물 D(○)로 32일 동안 처리하였다. 처리는 평균 종양 크기가 ~90 mm<sup>3</sup>일 때 개시되었다. 세톡시맵에 의한 처리는 전이성 종양 성장 약화를 유도한 다음 세톡시맵에 대한 내성을 획득한 반면, 세톡시맵 + 화합물 D의 병용 처리는 종양 퇴화를 유도하고 세톡시맵에 대한 획득 내성을 예방하였다.

**도 15.** 화합물 D는 결장암 환자로부터의 종양이 이식된 마우스에서 세톡시맵 및 FOLFIRI(결장암 환자에 대해 승인된 치료)의 병용 처리에 대한 획득 내성을 예방한다. 마우스를 14일 동안 (a) 비히클(◇); (b) 화합물 D(△); (c) 세톡시맵 + FOLFIRI(□); (d) 세톡시맵 + FOLFIRI + 화합물 D(○); (e) FOLFIRI(■); 및 (f) 세톡시맵(■, 파선)으로 처리하였다. 처리는 평균 종양 크기가 ~110 mm<sup>3</sup>일 때 개시되었다. 화합물 D와 함께 또는 상기 화합물 없이 세톡시맵 + FOLFIRI에 의한 병용 처리는 처리 첫 주에 종양 퇴화를 유도하였다. 세톡시맵 + FOLFIRI로 처리된 마우스에서 모든 종양이 처리 둘째 주 동안 상기 처리에 대해 내성을 나타내고 공격적으로 진행한 반면, 화합물 D와의 병용 처리는 세톡시맵 + FOLFIRI에 대한 획득 내성을 예방하였다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

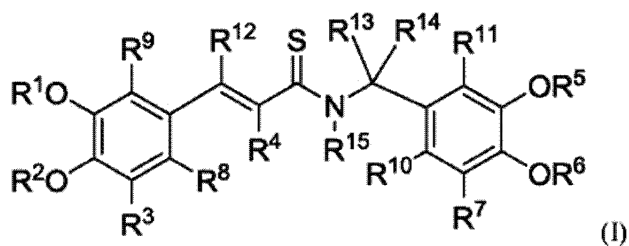
[0123]

본 발명은 인슐린 수용체 기질(IRS) 및 전사의 신호 전달제 및 활성화제 3(Stat3)의 이중 조절제 (i) 표피 성장 인자 억제제(EGFR 억제제) 및 EGFR 항체 중에서 선택된 단백질 키나제(PK)의 조절제; (ii) 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제; (iii) 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제; (iv) 돌연변이된 B-Raf 억제제; (v) 췌스타빈, 5-FU, 이리노테칸 및 옥살리플라틴과 같은 화학요법제; 및 (vi) 이들의 몇몇 조합과 함께 포함하는 병용 요법을 사용하는 암 치료에 관한 것이다. 상기 조합을 사용하여 EGFR 억제제, EGFR 항체, mTOR 억제제, MEK 억제제, 돌연변이된 B-Raf 억제제, 화학요법제, 및 이들의 몇몇 조합에 대해 내성을 나타낸 종양을 치료하거나, 또는 상기 억제제들 또는 작용제들 중 어느 하나에 대한 종양의 획득 내성을 예방하거나, 또는 상기 억제제들 또는 작용제들 중 어느 하나 또는 이들의 조합에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방할 수 있다. 상기 조합은, 적어도 추가적이고 바람직하게는 상승작용성인 치료 효과를 제공한다. 본 발명은 또한 IRS 및 Stat3의 이중 조절제를 면역요법제와 함께 포함하는 병용 요법을 사용하는 암 치료에 관한 것이다. 상기 조합을 사용하여 종양을 면역요법에 대해 감각화시킬 수 있다.

[0124]

인슐린 수용체 기질(IRS)/전사의 신호전달제 및 활성화제 3(Stat3) 이중 조절제

[0125] 하기 화학식 I의 임의의 화합물 및 그의 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 광학 이성질체, 기하 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 이들의 혼합물을 본 발명의 조성물에 사용할 수 있다:



[0126]

[0127] 상기 식에서,

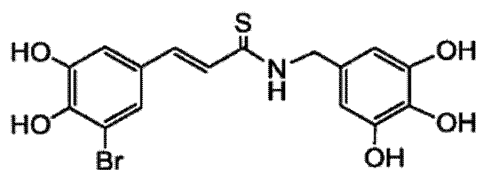
[0128]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알케닐,  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알키닐,  $(CH_2CH_2O)_nH$ ,  $C_3-C_7$  사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴,  $(C_1-C_4)$ -알킬아릴,  $(C_1-C_4)$ -알킬헤테로사이클릴,  $(C_1-C_4)$ -알킬헤테로아릴, 할로알킬, 아실 및 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기 중에서 선택되고;

[0129]  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알케닐,  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알키닐,  $C_3-C_7$  사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴,  $(C_1-C_4)$ -알킬아릴,  $(C_1-C_4)$ -알킬헤테로사이클릴,  $(C_1-C_4)$ -알킬헤테로아릴, 할로젠, 할로알킬,  $NO_2$ , CN,  $N_3$ ,  $SO_2R^a$ ,  $COOR^a$ ,  $CSNR^aR^b$ ,  $CSOR^a$ ,  $OR^a$ ,  $CONR^aR^b$ ,  $NR^aR^b$ ,  $SR^a$ , 및  $CH_2SR^a$  중에서 선택되고, 여기에서  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알케닐,  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알키닐,  $C_3-C_7$  사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴,  $(C_1-C_4)$ -알킬아릴,  $(C_1-C_4)$ -알킬헤테로사이클릴,  $(C_1-C_4)$ -알킬헤테로아릴, 할로알킬,  $(CH_2CH_2O)_nH$ , 아실 또는 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기이고;

[0130]  $R^{15}$ 는 H,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알케닐,  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알키닐, 할로알킬, 또는  $OR^b$ 이고, 여기에서  $R^b$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이다.

[0131] 예시적인 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 A로 나타내는 화합물이다:

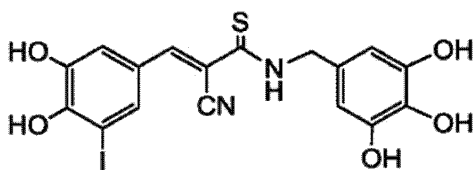
[0132] [화학식 A]



[0133]

[0134] 또 다른 예시적인 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 B로 나타내는 화합물이다:

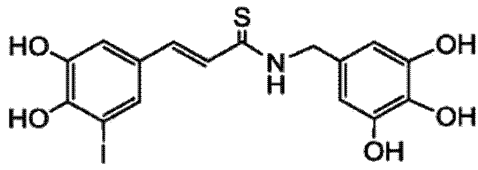
[0135] [화학식 B]



[0136]

[0137] 또 다른 예시적인 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 C로 나타내는 화합물이다:

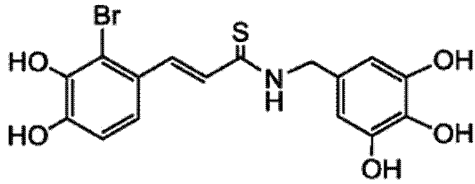
[0138] [화학식 C]



[0139]

[0140] 또 다른 예시적인 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 D로 나타내는 화합물이다:

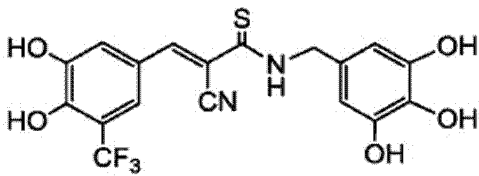
[0141] [화학식 D]



[0142]

[0143] 또 다른 예시적인 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 E로 나타내는 화합물이다:

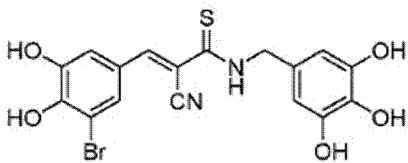
[0144] [화학식 E]



[0145]

[0146] 또 다른 예시적인 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 F로 나타내는 화합물이다:

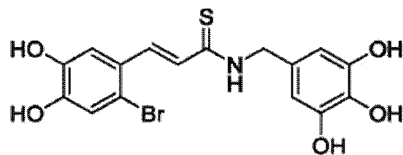
[0147] [화학식 F]



[0148]

[0149] 또 다른 예시적인 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 G로 나타내는 화합물이다:

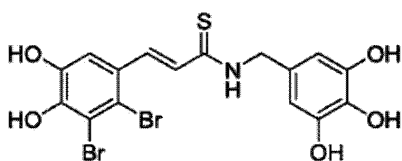
[0150] [화학식 G]



[0151]

[0152] 또 다른 예시적인 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 H로 나타내는 화합물이다:

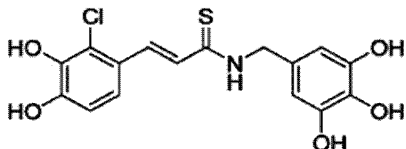
[0153] [화학식 H]



[0154]

[0155] 또 다른 예시적인 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I로 나타내는 화합물이다:

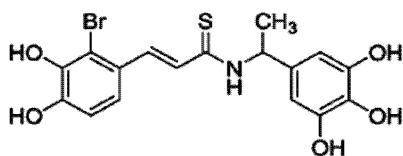
[0156] [화학식 I]



[0157]

[0158] 또 다른 예시적인 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 J로 나타내는 화합물이다:

[0159] [화학식 J]



[0160]

[0161] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 가 각각 H이고;  $R^7$ 이 OH이고;  $R^3$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{11}$  중 적어도 하나가 할로젠인 화학식 I의 화합물이다.

[0162] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 가 각각 H이고;  $R^7$ 이 OH이고;  $R^3$ ,  $R^9$  및  $R^{11}$  중 적어도 하나가 할로젠인 화학식 I의 화합물이다.

[0163] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H 또는 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기인 화학식 I의 화합물이다.

[0164] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^7$ 이 H 또는  $OR^a$ 이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^a$ 가 각각 H 또는 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기인 화학식 I의 화합물이다.

[0165] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 가 각각 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알킬닐,  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알킬닐인 화학식 I의 화합물이다.

[0166] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^{13}$  및  $R^{14}$  중 적어도 하나가 H 또는  $C_1-C_4$  알킬인 화학식 I의 화합물이다.

[0167] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 가 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로알킬, OH,  $NO_2$ , CN 또는  $CH_2SR^a$ 이고, 여기에서  $R^a$ 가 본 명세서에서 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0168] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^4$ 가 H인 화학식 I의 화합물이다.

[0169] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^4$ 가 CN인 화학식 I의 화합물이다.



[0170] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^4$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 가 각각 H인 화학식 I의 화합물이다.

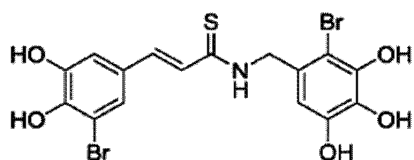
[0171] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 가 각각 H인 화학식 I의 화합물이다.

[0172] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 이 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로알킬,  $CH_2SR^a$  또는 OH이고;  $R^4$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 가 각각 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알케닐,  $C_1-C_4$  알킬- $C_2-C_6$  알키닐, 아릴, 할로젠, 할로알킬,  $NO_2$ , 또는 CN이고;  $R^{15}$ 가 H인 화학식 I의 화합물이다.

[0173] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 이 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로알킬, OH 또는  $CH_2SR^a$ 이고;  $R^4$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 가 각각 H, 또는  $C_1-C_4$  알킬인 화학식 I의 화합물이다.

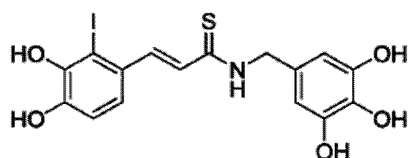
[0174] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H 또는 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기이고;  $R^3$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 가 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로알킬, 또는  $CH_2SR^a$ 이고;  $R^7$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 이 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로알킬, OH 또는 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기이고;  $R^4$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 가 각각 H, 또는  $C_1-C_4$  알킬인 화학식 I의 화합물이다.

[0175] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 하기의 구조들 중 어느 하나로 나타내는 화학식 I의 화합물이다:



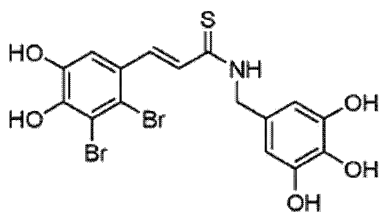
I-4

[0176]



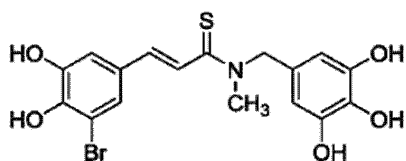
I-7

[0177]



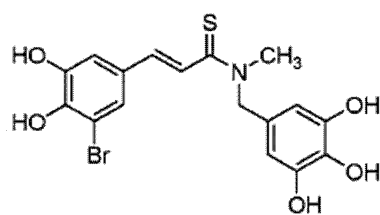
I-8b

[0178]



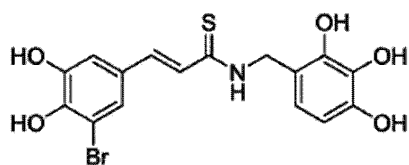
I-9a

[0179]



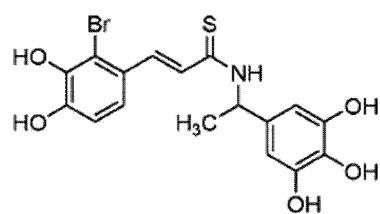
I-9b

[0180]



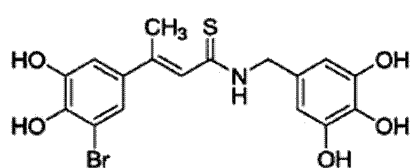
I-10

[0181]



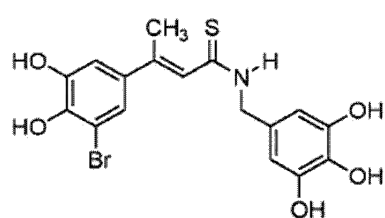
I-12b

[0182]



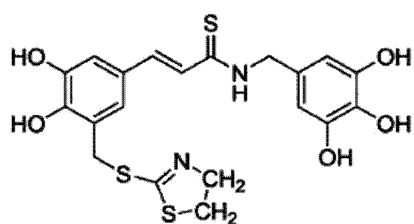
I-13a

[0183]



I-13b

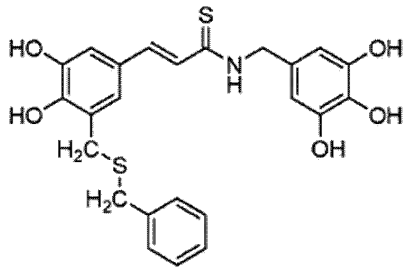
[0184]



I-14

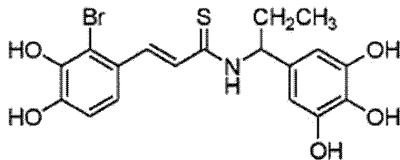
[0185]





I-15

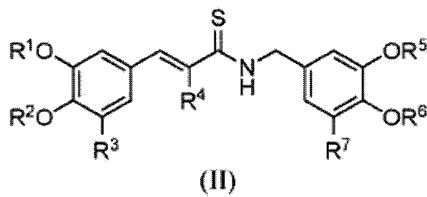
; 및



I-16

각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

다른 실시태양에서, 상기 화합물 및 그의 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 광학 이성질체, 기하 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 이들의 혼합물은 하기의 화학식 II의 구조로 나타내는 화합물이다:



상기 식에서,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은 H,  $C_1$ - $C_4$  알킬, 아실 및 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기 중에서 독립적으로 선택되고;

$R^3$  및  $R^7$ 은 H, 할로젠, 할로알킬 및  $OR^8$  중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서  $R^8$ 은 H,  $C_1$ - $C_4$  알킬, 아실 또는 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기이고;

$R^4$ 는 H 또는 CN이다.

다른 실시태양에서, 상기 화합물 및 그의 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 광학 이성질체, 기하 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 이들의 혼합물은,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 H,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $(CH_2CH_2O)_nH$ (여기에서 n은 1 내지 20의 정수이다), 아실 및 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기 중에서 독립적으로 선택되고;

$R^3$  및  $R^7$ 이 H, 할로젠,  $C_1$ - $C_4$  알킬, 할로알킬 및  $OR^{16}$  중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서  $R^{16}$ 이 H,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $(CH_2CH_2O)_nH$ , 아실 또는 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기이고;

$R^4$ 가 H 또는 CN인

화학식 II의 구조로 나타내는 화합물이다.

각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

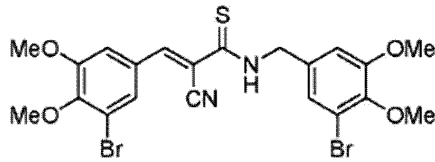
- [0201] 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^4$ 가 CN인 화학식 II의 화합물이다.
- [0202] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 수소인 화학식 II의 화합물이다.
- [0203] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각  $CH_3$ 인 화학식 II의 화합물이다.
- [0204] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^3$  및  $R^7$ 이 각각 수소, 할로젠, 할로메틸, OH 또는  $OCH_3$ 인 화학식 II의 화합물이다.
- [0205] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H이고,  $R^3$ 이 할로젠이고  $R^7$ 이 OH인 화학식 II의 화합물이다.
- [0206] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H이고,  $R^3$  및  $R^7$ 이 각각 할로젠인 화학식 II의 화합물이다.
- [0207] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H이고,  $R^3$ 이 할로메틸이고  $R^7$ 이 OH인 화학식 II의 화합물이다.
- [0208] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H이고,  $R^3$ 이 할로젠이고  $R^7$ 이 H인 화학식 II의 화합물이다.
- [0209] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H이고,  $R^3$ 이 OH이고  $R^7$ 이 할로젠인 화학식 II의 화합물이다.
- [0210] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각  $CH_3$ 이고,  $R^3$ 이 할로젠이고  $R^7$ 이  $OCH_3$ 인 화학식 II의 화합물이다.
- [0211] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각  $CH_3$ 이고,  $R^3$  및  $R^7$ 이 각각 할로젠인 화학식 II의 화합물이다.
- [0212] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^4$ 가 수소인 화학식 II의 화합물이다.
- [0213] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 수소인 화학식 II의 화합물이다.
- [0214] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각  $CH_3$ 인 화학식 II의 화합물이다.
- [0215] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^3$  및  $R^7$ 이 각각 수소, 할로젠, 할로메틸, OH 또는  $OCH_3$ 인 화학식 II의 화합물이다.
- [0216] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H이고,  $R^3$ 이 할로젠이고  $R^7$ 이 OH인 화학식 II의 화합물이다.
- [0217] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H이고,  $R^3$  및  $R^7$ 이 각각 할로젠인 화학식 II의 화합물이다.
- [0218] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H이고,  $R^3$ 이 할로메틸이고  $R^7$ 이 OH인 화학식 II의 화합물이다.
- [0219] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H이고,  $R^3$ 이 할로젠이고  $R^7$ 이 H인 화학식 II의 화합물이다.
- [0220] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각 H이고,  $R^3$ 이 OH이고  $R^7$ 이 할로젠인 화학식 II의 화합

물이다.

[0221] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^3$ 이 할로젠이고  $R^7$ 이  $OCH_3$ 인 화학식 II의 화합물이다.

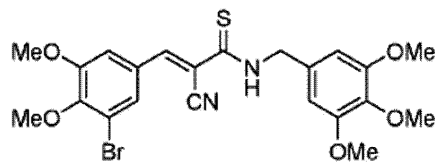
[0222] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 각각  $CH_3$ 이고,  $R^3$  및  $R^7$ 이 각각 할로젠인 화학식 II의 화합물이다.

[0223] 다른 실시태양에서, 상기 화학식 II의 화합물을 하기의 화합물들 중 어느 하나로 나타낸다:



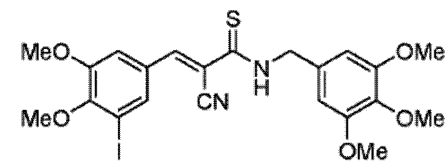
II- 2

[0224]



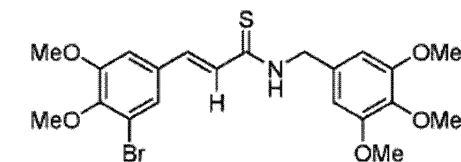
II- 3

[0225]



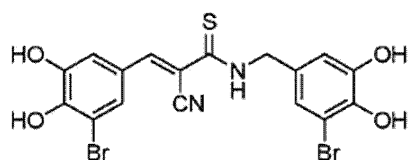
II- 4

[0226]



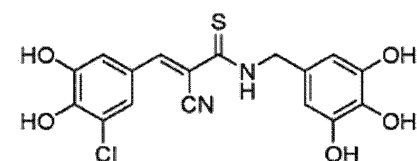
II- 5

[0227]



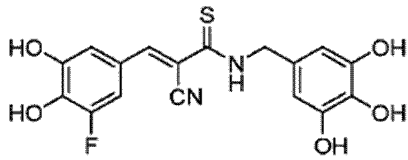
II- 6

[0228]



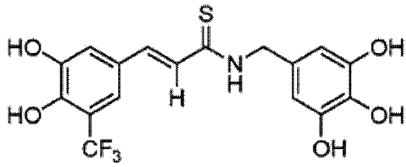
II- 11

[0229]



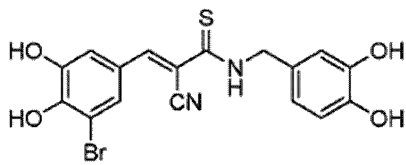
II- 12

[0230]



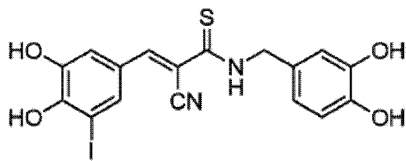
II- 14

[0231]



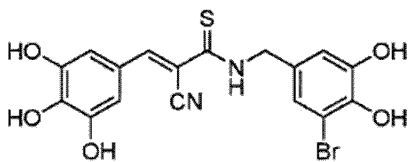
II- 15

[0232]



II- 16

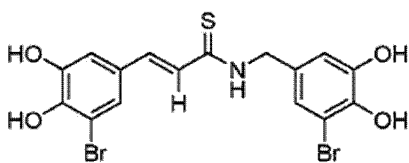
[0233]



II- 17

[0234]

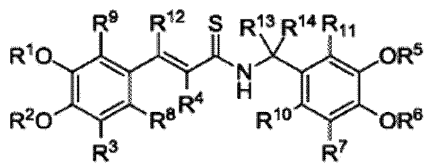
; 및



II- 18

[0235]

[0236] 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 III의 구조로 나타낸다:



(III)

[0237]

[0238]

상기 식에서,

[0239]

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H(여기에서 n은 1 내지 20의 정수이다), 아실 및 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기 중에서 독립적으로 선택되고;

[0240]

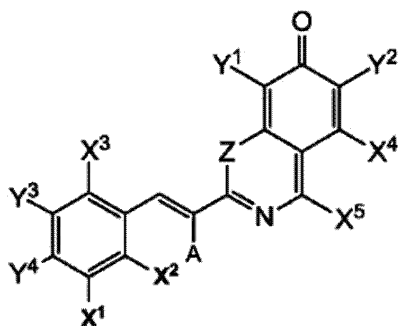
R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>는 H, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 할로알킬 및 OR<sup>16</sup>(여기에서 R<sup>16</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H, 아실 또는 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기이다) 중에서 독립적으로 선택되고;

[0241]

R<sup>4</sup>는 H 또는 CN이다.

[0242]

다른 실시태양에서, 상기 화합물 및 그의 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 광학 이성질체, 기하 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 이들의 혼합물을 하기 화학식 IV의 구조로 나타낸다:



IV

[0243]

[0244]

상기 식에서,

[0245]

A는 H 또는 CN이고;

[0246]

Z는 S, SO 또는 SO<sub>2</sub>이고;

[0247]

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬 및 OR<sup>1</sup> 중에서 선택되고;

[0248]

Y<sup>3</sup> 및 Y<sup>4</sup>는 각각 OR<sup>1</sup>이고, 여기에서 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H(여기에서 n은 1 내지 20의 정수이다), 아실 또는 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기이다.

[0249]

일부 실시태양에서, 상기 화합물은 A가 H인 화학식 IV의 화합물이다.

[0250]

다른 실시태양에서, 상기 화합물은 A가 CN인 화학식 IV의 화합물이다.

[0251]

다른 실시태양에서, 상기 화합물은 Z가 S인 화학식 IV의 화합물이다.

[0252]

다른 실시태양에서, 상기 화합물은 Z가 SO<sub>2</sub>인 화학식 IV의 화합물이다.

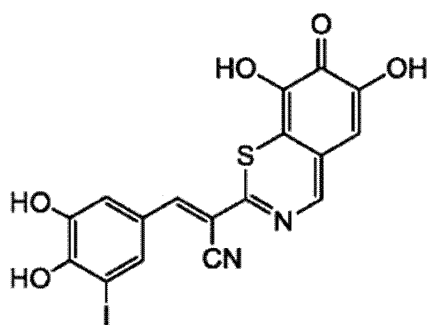
[0253]

다른 실시태양에서, 상기 화합물은 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup> 중 적어도 하나가 할로젠인 화학식 IV의 화합물이다.

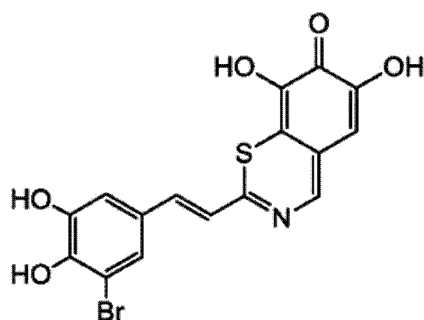
[0254]

다른 실시태양에서, 상기 화합물은 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup> 중 적어도 하나가 Br인 화학식 IV의 화합물이다.

- [0255] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $Y^1$  및  $Y^2$  중 적어도 하나가 I인 화학식 IV의 화합물이다.
- [0256] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$ 가 각각 H 또는 할로겐 중에서 선택되고, 여기에서 상기 할로겐이 바람직하게는 Br 또는 I인 화학식 IV의 화합물이다.
- [0257] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $X^2$ 가 H인 화학식 IV의 화합물이다.
- [0258] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $X^5$ 가 H인 화학식 IV의 화합물이다.
- [0259] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $X^5$ 가 알킬, 바람직하게는 메틸인 화학식 IV의 화합물이다.
- [0260] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $Y^3$  및  $Y^4$ 가 각각 OH인 화학식 IV의 화합물이다.
- [0261] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은  $Y^1$  및  $Y^2$ 가 각각 OH인 화학식 IV의 화합물이다.
- [0262] 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 A가 H이고, Z가 S이고,  $Y^3$  및  $Y^4$ 가 각각 OH이고,  $X^1$ 이 Br 및 I 중에서 선택된 할로겐인 화학식 IV의 화합물이다.
- [0263] 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.
- [0264] 다른 실시태양에서, 상기 화학식 IV의 화합물을 하기의 화합물들 중 어느 하나로 나타낸다:

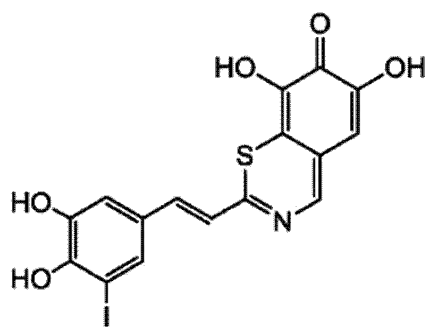


IV-1



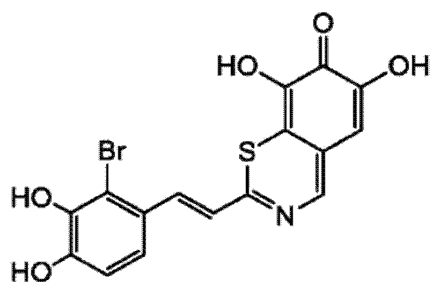
IV-2

[0266]



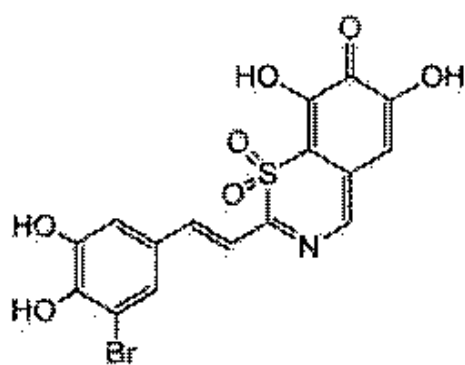
IV-3

[0267]



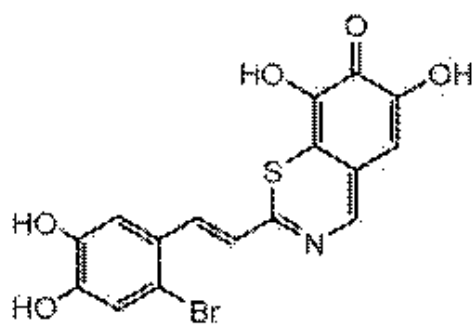
IV-4

[0268]



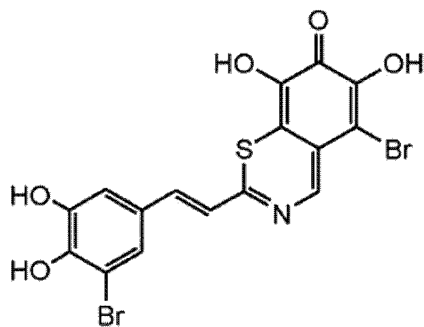
IV-5

[0269]



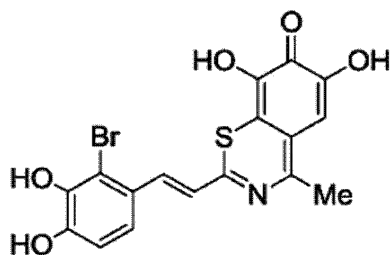
IV-6

[0270]



IV-7

; 및



IV-8

현재 바람직한 화학식 IV의 화합물은 화학식 IV-4의 화합물이다.

다른 실시태양에서, 상기 화합물은 A) PCT 국제 특허 출원 공보 제 WO 2008/068751 호; B) PCT 국제 특허 출원 공보 제 WO 2009/147682 호; 또는 C) PCT 국제 특허 출원 제 WO 2012/090204 호에 기재된 유도체들 중 어느 하나이다. 상기 언급한 각각의 참고문헌은 내용 전체가 제시된 바와 같이 본 발명에 참고로 인용된다.

본 명세서에 기재된 화합물들 중 임의의 화합물의 모든 형태이성질체, 기하이성질체, 입체이성질체, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체가 포함되며 이들은 본 출원에 의해 기재된 조합 및 방법에 사용될 수 있는 것으로 생각된다.

임의의 특정한 이론 또는 작용 기전에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물은 PK 신호전달, 예를 들어 IGF-1R의 억제제인 것으로 생각된다. 본 발명에 이르러, 놀랍게도 상기 화합물이 IGF-1R의 억제제인 것 외에, 또한 세포막으로부터 IGF-1R 기질 IRS1/2의 해리, 억제성 세린 인산화 및/또는 IRS1/2 단백질의 분해를 유도하는 것으로 밝혀졌다. 상기 활성화는 상기 IGF-1R 및 IR 경로의 오래 지속되는 억제, 광범위한 암세포 유형의 성장 억제 및 효능 있는 항-종양 효과를 유도한다. 따라서 상기 화합물을 "IRS의 조절제"라 칭한다. 따라서, 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 피험자에게 치료 유효량의 화학식 I의 구조로 나타내는 적어도 하나의 화합물 또는 상기와 같은 화학식에 포함되는 화합물들 중 어느 하나를 EGFR 억제제, EGFR 항체, mTOR 억제제 및/또는 면역요법제 중에서 선택된 항암제와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 피험자에서 인슐린-유사 성장인자 1 수용체(IGF-1R) 및/또는 인슐린 수용체 기질 1(IRS1) 및/또는 인슐린 수용체 기질 2(IRS2) 신호전달 관련 질환을 억제하거나, 치료하거나 예방하는 방법을 제공하며, 여기에서 상기 화학식 I의 화합물 및 상기 항암제는 함께 적어도 추가적이고 바람직하게는 상승작용적인 항암 효과를 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 인슐린 수용체 또는 인슐린-유사 성장인자-1 수용체(IGF-1R) 신호전달의 억제제이고/이거나 상기 화학식 I의 화합물은 상기 IGF-1R 매개된 경로 중의 기질 단백질과 상호작용하거나, 상기에 영향을 미치거나 또는 상기를 억제한다. 일부 실시태양에서, 상기 기질 단백질은 인슐린 수용체 기질 1(IRS1), 인슐린 수용체 기질 2(IRS2), 또는 이들의 조합이다. 하나의 특정한 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 세포막으로부터 IRS1 또는 IRS2의 해리, IRS1 또는 IRS2의 인산화 및/또는 IRS1 또는 IRS2의 분해 중 적어도 하나를 임의의 순서로 유도하는 IGF-1R 키나제 억제제이다.

IGF1R 및 특허 IRS1은 EGFR 억제에 대한 내성의 핵심 기전 중 하나이다(Buck E. et al. Feedback mechanisms promote cooperativity for small molecule inhibitors of epidermal and insulin-like growth factor receptors. *Cancer Res.* 2008 Oct 15;68(20):8322-32).

본 명세서에 기재된 화합물은 또한 전사의 신호전달제 및 활성화제 3(Stat3)의 조절제이다. 일부 실시태양에서,



상기 화합물은 암세포에서 Stat3 인산화의 억제를 유도한다. Stat3 인산화의 증가된 수준은 다양한 암 및 약물-내성 암에서 탐지되며, 이는 증대된 암 생존에 이르게 한다. 임의의 특정한 이론 또는 작용 기전에 얽매이지 않는 것은 아니지만, Stat3 활성화의 억제는 상기와 같은 PK 억제제 약물(부작용으로서 Stat3을 상향조절한다)과 상승작용할 수 있으며, 상기와 같은 약물에 대해 획득된 내성을 예방할 수 있고, 약물-내성 암에 유효할 수 있는 것으로 생각된다. 더욱 또한, Stat3은 종종 암에서 활성화되고 암 면역억제성 미세환경의 실행 및 유지에 직접 관여하며 종양 면역 회피에 중심적인 역할을 한다. 임의의 특정한 이론 또는 작용 기전에 얽매이지 않는 것은 아니지만, Stat3 인산화의 억제는 상기 종양을 국소 면역계로부터 노출시키고 상기를 면역요법, 예를 들어 PDL, PD1, CTLA4 또는 임의의 다른 면역요법제에 대한 항체에 감작화시키는 것으로 생각된다.

[0279]

화학적 정의:

[0280]

"알킬"기는 직쇄 및 분지-쇄 알킬기를 포함하여 임의의 포화된 지방족 탄화수소를 지칭한다. 하나의 실시태양에서, 상기 알킬기는 여기에서 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬로 표시되는 1 내지 12개의 탄소를 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 상기 알킬기는 여기에서 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬로 표시되는 1 내지 6개의 탄소를 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 상기 알킬기는 여기에서 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬로 표시되는 1 내지 4개의 탄소를 갖는다. 상기 알킬기는 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 알콕시 카보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카복실, 티오 및 티오알킬 중에서 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환될 수 있다.

[0281]

"알케닐"기는 직쇄, 분지-쇄 및 환상 알케닐기를 포함하여 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 지방족 탄화수소를 지칭한다. 하나의 실시태양에서, 상기 알케닐기는 여기에서 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐로 표시되는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 상기 알케닐기는 쇠중에 여기에서 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐로 표시되는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 알케닐기는 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, i-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 헥테닐, 옥테닐, 사이클로헥실-부테닐 및 데세닐을 포함한다. 상기 알케닐기는 비치환되거나 또는 이용 가능한 탄소 원자를 통해 알킬에 대해 본 명세서에서 상기에 정의된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0282]

"알킬닐"기는 직쇄 및 분지-쇄를 포함하여 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 지방족 탄화수소를 지칭한다. 하나의 실시태양에서, 상기 알킬닐기는 쇠 중에 여기에서 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알킬닐로 표시되는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 상기 알킬닐기는 쇠 중에 여기에서 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알킬닐로 표시되는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 알킬닐기는 에티닐, 프로피닐, n-부티닐, 2-부티닐, 3-메틸부티닐, n-펜티닐, 헥티닐, 옥티닐 및 데시닐을 포함한다. 상기 알킬닐기는 비치환되거나 또는 이용 가능한 탄소 원자를 통해 알킬에 대해 본 명세서에서 상기에 정의된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0283]

본 명세서에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용되는 "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알킬"이란 용어는 임의의 포화되거나 불포화된(예를 들어 사이클로알케닐, 사이클로알킬) 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭기를 지칭한다. 사이클로알킬기의 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헥틸이다. 사이클로알케닐기의 비제한적인 예는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 등을 포함한다. 상기 사이클로알킬기는 비치환되거나 또는 알킬에 대해 상기에 정의된 치환체들 중 임의의 하나 이상으로 치환될 수 있다. 유사하게, "사이클로알킬렌"이란 용어는 상기 정의된 바와 같은 2가 사이클로알킬을 의미하며, 이때 상기 사이클로알킬 라디칼은 2개의 별도의 추가적인 기를 함께 연결하는 2개의 위치에서 결합된다.

[0284]

본 명세서에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용되는 "아릴"이란 용어는 6 내지 14개의 고리 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 상기 아릴 고리는 모노사이클릭, 비사이클릭, 트리사이클릭 등일 수 있다. 아릴기의 비제한적인 예는 페닐, 1-나프틸 및 2-나프틸을 포함한 나프틸 등이다. 상기 아릴기는 비치환되거나 또는 이용 가능한 탄소 원자를 통해 알킬에 대해 본 명세서에서 상기에 정의된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0285]

본 명세서에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용되는 "헤테로아릴"이란 용어는 적어도 하나의 헤테로원자 고리를 함유하는 헤테로방향족 시스템을 지칭하며, 여기에서 상기 원자는 질소, 황 및 산소 중에서 선택된다. 상기 헤테로아릴은 5개 이상의 고리 원자를 함유한다. 상기 헤테로아릴기는 모노사이클릭, 비사이클릭, 트리사이클릭 등일 수 있다. 또한 상기 정의에는 벤조헤테로사이클릭 고리가 포함된다. 질소가 고리 원자인 경우, 본 발명은 또한 질소 함유 헤테로아릴의 N-산화물을 고려한다. 헤테로아릴의 비제한적인 예는 티에닐, 벤조티에닐, 1-나프토티에닐, 티안트레닐, 퓨릴, 벤조퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피라지닐,

피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카볼리닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 이숙사졸릴 등을 포함한다. 상기 헤테로아릴기는 비치환되거나 또는 이용 가능한 원자를 통해 알킬에 대해 본 명세서에서 상기에 정의된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0286] 본 명세서에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용되는 "헤테로사이클릭 고리" 또는 "헤테로사이클릴"이란 용어는 1 내지 4개의 헤테로원자, 예를 들어 산소, 황 및/또는 질소, 특히 질소를 단독으로 또는 황 또는 산소 고리 원자와 함께 갖는 5원 내지 8원 고리를 지칭한다. 상기 5원 내지 8원 고리는 포화되거나, 완전히 불포화되거나 또는 부분적으로 불포화될 수 있으며, 완전히 포화된 고리가 바람직하다. 바람직한 헤테로사이클릭 고리는 피페리디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피라닐, 티오피라닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로티오펜, 테트라하이드로티오펜, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로티아졸릴 등을 포함한다. 상기 헤테로사이클릴기는 비치환되거나 또는 이용 가능한 원자를 통해 알킬에 대해 본 명세서에서 상기에 정의된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0287] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "아실"이란 용어는 비제한적으로 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴, 펜타노일, 피발로일, 헥사노일, 헵타노일, 옥타노일, 노나노일, 데카노일, 운데카노일, 도데카노일, 벤조일 등과 같은 기를 포함한다. 현재 바람직한 아실기는 아세틸 및 벤조일이다.

[0288] "하이드록시"기는 OH기를 지칭한다. "알콕시"기는 -O-알킬기를 지칭하며, 여기에서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다.

[0289] "티오"기는 -SH기를 지칭한다. "알킬티오"기는 -SR기를 지칭하며, 여기에서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다.

[0290] "아미노"기는  $\text{NH}_2$ 기를 지칭한다. 알킬아미노기는 -NHR기를 지칭하며, 여기에서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 디알킬아미노기는 -NRR'기를 지칭하며, 여기에서 R 및 R'는 상기 정의된 바와 같은 알킬이다.

[0291] "아미도"기는  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 기를 지칭한다. 알킬아미도기는  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 기를 지칭하며, 여기에서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 디알킬아미도기는  $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ 기를 지칭하며, 여기에서 R 및 R'는 상기 정의된 바와 같은 알킬이다.

[0292] "티오아미드"기는  $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}$ 기를 지칭하며, 이때 R은 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 H이다.

[0293] "폴리옥시알킬렌"기는  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 기를 지칭하며, 여기에서 n은 1 내지 20이다. 현재 바람직한 폴리옥시알킬렌기는 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 폴리프로필렌글리콜이다.

[0294] 본 명세서에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용되는 바와 같은 "할로젠" 또는 "할로"란 용어는 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 지칭한다. "할로알킬"이란 용어는 수소 중 일부 또는 전부가 할로젠 기에 의해 독립적으로 치환된 알킬기, 예를 들어 비제한적으로 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 트리플루오로메틸, 트리요오도메틸, 디플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸 브로모메틸, 클로로메틸, 플루오로메틸, 요오도메틸 등을 지칭한다.

[0295] 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기의 예는 비제한적으로 에스테르, 무수물, 카바메이트, 카보네이트 등을 포함한다. 예를 들어,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$  또는  $\text{R}^6$  중 어느 하나가 아실기(COR)인 경우, 생성되는 작용기는 에스테르(OCOR)이다.  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$  또는  $\text{R}^6$  중 어느 하나가 아미드기(CONHR)인 경우, 생성되는 작용기는 카바메이트(OCONHR)이다.  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$  또는  $\text{R}^6$  중 어느 하나가 카복실레이트기(COOR)인 경우, 생성되는 작용기는 카보네이트(OCOOR)이다.

[0296] 본 명세서에 개시된 화합물들의 전구약물이 본 발명의 범위내에 있다. "전구약물"이란 용어는 생체내에서, 예를 들어 혈액 중에서 가수분해에 의해 화학식 I로 나타내는 화합물 중 어느 하나로 빠르게 변형되는 화합물을 나타낸다. 따라서, "전구약물"이란 용어는 약학적으로 허용 가능한 본 발명의 화합물 중 어느 하나의 전구약물을 지칭한다. 전구약물은 피험자에게 투여시 불활성일 수 있지만, 생체내에서 활성 화합물로 전환된다. 상기 전구약물의 사용은 상기 화합물의 투여를 촉진하기에 특히 유리하다. 상기 전구약물 화합물은 종종 포유동물 유기체에서 용해도, 조직 적합성 또는 지연된 방출의 이점을 제공한다. 예를 들어 상기 전구약물은 본 발명의

원리에 따라,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 본 명세서에서 상기에 정의된 바와 같은 가수분해시 하이드록실을 생성시키는 작용기인 화학식 I의 구조로 나타내는 화합물일 수 있다.

[0297] 상기 화합물의 모든 입체 이성질체는 혼합물로 또는 순수하거나 실질적으로 순수한 형태로 고려된다. 상기 화합물은 상기 원자 중 어느 하나에 비대칭 중심을 가질 수 있다. 결과적으로, 상기 화합물은 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 본 발명은 임의의 라세메이트(즉 동량의 각각의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물), 거울상 이성질체 풍부 혼합물(즉 하나의 거울상 이성질체가 풍부한 혼합물), 순수한 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 임의의 혼합물의 사용을 고려한다. 상기 키랄 중심을 R 또는 S 또는 R,S 또는 d,D, l,L 또는 d,l, D,L로서 표시할 수 있다. 아미노산 잔기를 포함하는 화합물은 D-아미노산, L-아미노산 또는 아미노산들의 라세미 유도체의 잔기를 포함한다. 당 잔기를 포함하는 화합물은 D-당, L-당, 또는 당의 라세미 유도체의 잔기를 포함한다. 자연에 존재하는 D-당의 잔기가 바람직하다. 또한, 다수의 본 발명의 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 함유한다. 본 발명은 각각의 경우에 독립적으로 시스, 트랜스, E 및 Z 이성질체를 포함한 모든 구조 및 기하 이성질체를 포함하고자 한다.

[0298] 본 발명의 화합물 중 하나 이상은 염으로서 존재할 수 있다. 상기 "염"이란 용어는 염기 및 산 부가염, 예를 들어 비제한적으로 카복실레이트 염 또는 아민 질소를 갖는 염을 모두 포함하며, 하기에 논의되는 유기 및 무기 음이온 및 양이온과 형성된 염을 포함한다. 더욱 또한, 상기 용어는 염기성 기(예를 들어 아미노기) 및 유기 또는 무기산과의 표준 산-염기 반응에 의해 형성되는 염을 포함한다. 상기와 같은 산은 염산, 하이드로플루오르산, 트리플루오로아세트산, 황산, 인산, 아세트산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말레산, 푸마르산, 팔미트산, 콜산, 과모산, 점액산, D-글루탐산, D-카포르산, 글루타르산, 프탈산, 타타르산, 라우르산, 스테아르산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 소르브산, 피크르산, 벤조산, 신남산 등과 같은 산을 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0299] "유기 또는 무기 양이온"이란 용어는 염의 음이온의 대이온을 지칭한다. 상기 대이온은 비제한적으로 알칼리 및 알칼리 토금속(예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 바륨, 알루미늄 및 칼슘); 암모늄 및 모노-, 디- 및 트리-알킬 아민, 예를 들어 트리메틸아민, 사이클로헥실아민; 및 유기 양이온, 예를 들어 디벤질암모늄, 벤질암모늄, 2-하이드록시에틸암모늄, 비스(2-하이드록시에틸)암모늄, 페닐에틸벤질암모늄, 디벤질에틸렌디아민암모늄 등과 같은 양이온을 포함한다. 예를 들어 문헌[Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977), 66:1-19](본 발명에 참고로 인용된다)을 참조하시오.

[0300] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 용매화물 및 그의 염을 포함한다. "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본 발명 화합물과의 물리적인 회합을 의미한다. 상기 물리적인 회합은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 포함한다. 몇몇 경우에 상기 용매화물은 단리가 가능할 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리 가능한 용매화물을 모두 포함한다. 적합한 용매화물의 비제한적인 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은 상기 용매 분자가 물인 용매화물이다.

[0301] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 다형체 및 그의 염을 포함한다. "다형체"란 용어는 물질의 특정한 결정성 또는 비결정성 상태를 지칭하며, 특정한 물리적 성질, 예를 들어 X-선 회절, IR 또는 라만 스펙트럼, 용점 등에 의해 특성화될 수 있다.

[0302] IRS/Stat3 이중 조절제 및 EGFR 억제제/항체 조합

[0303] 하나의 실시태양에서, 본 발명은 표피 성장인자 수용체(EGFR) 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대해 내성을 나타낸 종양의 치료 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 I, II, III, IV 중 어느 하나의 화합물, 또는 상기와 같은 화학식에 의해 포함되는 개별적인 화합물 중 어느 하나와 함께 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0304] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 표피 성장인자 수용체(EGFR) 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대한 종양의 획득 내성의 예방 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 I, II, III, IV 중 어느 하나의 화합물, 또는 상기와 같은 화학식에 의해 포함되는 개별적인 화합물 중 어느 하나와 함께 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0305] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 표피 성장인자 수용체(EGFR) 억제제 및/또는 EGFR 항체와 함께, 화학식 I, II, III, IV 중 어느 하나의 구조로 나타내는 화합물, 또는 상기와 같은 화학식에 의해 포함되는 개별적인 화합물 중 어느 하나를 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것이다.

- [0306] 다른 실시태양에서, 본 발명은 또한 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대해 내성인 종양의 치료에 사용하기 위한 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대한 획득 내성을 예방하기 위한 상술한 바와 같은 조합에 관한 것이다.
- [0307] 다른 실시태양에서, 본 발명은 또한 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대해 내성인 종양의 치료 또는 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 대한 획득 내성의 예방을 위한 약제의 제조를 위한 상술한 바와 같은 조합의 용도에 관한 것이다.
- [0308] 일부 실시태양에서, 상기 종양은 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체 치료에 대한 획득 내성을 갖는 종양이 있는 암 환자 중에 존재한다. 다른 실시태양에서, 상기 치료는 상기 내성 종양의 성장의 약화 또는 퇴화를 생성시킨다. 다른 실시태양에서, 상기 종양은 EGFR 억제제 및/또는 EGFR 항체에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기와 같은 치료를 받기 위한 후보인 암환자 중에 존재한다.
- [0309] 임의의 EGFR 억제제 또는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 항체는 본 발명의 조합에 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 EGFR 억제제는 에를로티니브, 제피티니브, 라파티니브, 반데타니브, 네라티니브, 이코티니브, 아파티니브, 다코미티니브, 포지오티니브, AZD9291, CO-1686, HM61713 및 AP26113으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 하나의 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 EGFR 억제제는 에를로티니브이다. 하나의 특정된 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 D의 구조로 나타내며 상기 EGFR 억제제는 에를로티니브이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.
- [0310] 일부 실시태양에서, 상기 EGFR 항체는 트라스투주맙, 네시투무맙, 세톡시맙 및 파니투무맙으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.
- [0311] 하나의 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 B의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 C의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 D의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 E의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 F의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 G의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 H의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 J의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 IV-4의 화합물이다. 하나의 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 D의 구조로 나타낸다. 그러나, 본 명세서에 기재된 화합물들 중 어느 하나를 본 발명의 조합에 사용할 수 있음은 당해 분야의 숙련자에게 자명하다.
- [0312] IRS/Stat3 이중 조절제 및 mTOR 억제제 조합
- [0313] 본 발명의 추가의 태양에서, 본 발명에 이르러 뜻밖에도 화학식 I, II, III, IV 중 어느 하나 또는 상기와 같은 화학식에 의해 포함되는 개별적인 화합물 중 어느 하나의 IRS/Stat3 이중 조절제, 및 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제의 조합이 각 작용제 단독의 치료 효과에 비해 적어도 추가적이고 바람직하게는 상승작용적인 치료 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 더욱 또한, 상기 조합을 사용하여 mTOR 억제제에 대해 내성을 나타낸 종양을 치료하고/하거나 상기 mTOR 억제제에 대한 종양의 획득 내성을 예방할 수 있다.
- [0314] 상응하게, 하나의 실시태양에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV 중 어느 하나의 구조로 나타내는 화합물 또는 상기와 같은 화학식에 의해 포함되는 개별적인 화합물 중 어느 하나 및 적어도 하나의 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제를 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물 및 상기 적어도 하나의 mTOR 억제제는 함께 상승작용성 치료학적 항암 효과를 제공한다.
- [0315] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 암 치료가 필요한 피험자에게 치료 유효량의 화학식 I, II, III, IV 중 어느 하나의 구조로 나타내는 화합물 및 적어도 하나의 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제를 포함하는 약제학적 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 암 치료 방법에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물 및 상기 적어도 하나의 mTOR 억제제는 함께 상승작용성 치료학적 항암 효과를 제공한다.
- [0316] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제에 대해 내성을 나타낸 종양의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 I, II, III, IV 중 어느 하나의 화합물 또는 상기와 같은 화학식에 의해 포함되는 개별적인 화합물 중 어느 하나와 함께 mTOR 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0317] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 라파마이신의 포유동물 표적물(mTOR)의 억제제에 대한 종양의 획득내성의 예



방 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 I, II, III, IV 중 어느 하나의 화합물 또는 상기과 같은 화학식에 의해 포함되는 개별적인 화합물 중 어느 하나와 함께 mTOR 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다.

- [0318] 다른 실시태양에서, 본 발명은 추가로 mTOR 억제제에 대해 내성인 종양의 치료에 사용하기 위한, 또는 mTOR 억제제에 대한 획득 내성의 예방을 위한 상술한 바와 같은 조합에 관한 것이다.
- [0319] 다른 실시태양에서, 본 발명은 추가로 mTOR 억제제에 대해 내성인 종양의 치료를 위한, 또는 mTOR 억제제에 대한 획득 내성의 예방을 위한 약제의 제조를 위한 상술한 조합의 용도에 관한 것이다.
- [0320] 다른 실시태양에서, 본 발명은 추가로 mTOR 억제제에 대해 내성인 종양의 치료에 사용하기 위한, 또는 mTOR 억제제에 대한 획득 내성의 예방을 위한 상술한 바와 같은 조합에 관한 것이다.
- [0321] 일부 실시태양에서, 종양은 mTOR 억제제 치료에 대한 획득 내성을 갖는 종양이 있는 암환자 중에 존재한다. 다른 실시태양에서, 상기 치료는 상기 내성 종양의 성장의 약화 또는 퇴화를 생성시킨다. 다른 실시태양에서, 상기 종양은 mTOR 억제제에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기과 같은 치료를 받기 위한 후보인 암환자 중에 존재한다.
- [0322] 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 mTOR 억제제를 본 발명의 조합에 사용할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 mTOR 억제제는 라파마이신(시롤리무스); 리다포로리무스(테포로리무스, AP23573, MK-8669); NVP-BEZ235(2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판니트릴); 에베롤리무스(애피니터, RAD-001, 시롤리무스의 40-O-(2-하이드록시에틸) 유도체); 및 템시롤리무스(CCI-779)로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 1세대 억제제이다.
- [0323] 다른 실시태양에서, 상기 mTOR 억제제는 2세대 화합물(mTORC1 및 mTORC2의 억제제), 예를 들어 OSI-027(트랜스-4-[4-아미노-5-(7-메톡시-1H-인돌-2-일)이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]사이클로헥산카복실산); XL765(SAR245409); INK128(3-(2-아미노-5-벤즈옥사졸릴)-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민); MLN0128, AZD2014(3-(2,4-비스((S)-3-메틸모르폴리노)피리도[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-메틸벤즈아미드); DS-3078a 및 팔로미드529(3-(4-메톡시벤질옥시)-8-(1-하이드록시에틸)-2-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온)이다.
- [0324] 하나의 특정한 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 D의 구조로 나타내며 상기 mTOR 억제제는 에베롤리무스(애피니터)이다.
- [0325] 하나의 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 B의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 C의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 D의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 E의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 F의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 G의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 H의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 J의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 IV-4의 화합물이다. 하나의 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 D의 구조로 나타낸다. 그러나, 본 명세서에 기재된 화합물들 중 어느 하나를 본 발명의 조합에 사용할 수 있음은 당해 분야의 숙련가에게 자명하다.
- [0326] IRS/Stat3 이중 조절제 및 면역요법제 조합
- [0327] 하나의 실시태양에서, 본 발명은 종양을 면역요법에 대해 감작화시키는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 종양을 면역요법제와 함께 화학식 I, II, III, IV 중 어느 하나의 화합물 또는 상기과 같은 화학식에 의해 포함되는 개별적인 화합물 중 어느 하나와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0328] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV 중 어느 하나의 구조로 나타내는 화합물 또는 상기과 같은 화학식에 의해 포함되는 개별적인 화합물 중 어느 하나를 면역요법제와 함께 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0329] 다른 실시태양에서, 본 발명은 추가로 종양을 면역요법제에 대해 감작화시킴으로써 상기 종양의 치료에 사용하기 위한 상술한 바와 같은 조합에 관한 것이다.
- [0330] 다른 실시태양에서, 본 발명은 추가로 종양을 면역요법제에 대해 감작화시킴으로써 상기 종양의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 상술한 조합의 용도에 관한 것이다.

- [0331] 일부 실시태양에서, 상기 종양은 면역요법을 받고 있는 중이거나 또는 면역요법을 받기 위한 후보인 암환자 중에 존재한다.
- [0332] 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 면역요법제를 본 발명의 조합에 사용할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 면역요법제는 PDL, PD1, CTLA4, CD20, CD30, CD33, CD52, VEGF, CD30, EGFR 및 ErbB2로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 표적물에 대한 항체이다. 일부 실시태양에서, 상기 항체는 알렘투주맵(캄페쓰(등록상표)), 베바시주맵(아바스틴(등록상표)), 브렌투시맵 베도틴(애드세트리스(등록상표)), 세특시맵(에르비투스(등록상표)), 켈투주맵 오조가미신(마일로타르그(등록상표)), 이브리투맵 티옥세탄(제발린(등록상표)), 이필리루맵(에르보이(등록상표)), 오파투루맵(아르제라(등록상표)), 파니투루맵(베크티빅스(등록상표)), 리투시맵(리톡산(등록상표)), 토시투모맵(백사르(등록상표)) 및 트라투주맵(허셉틴(등록상표))으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.
- [0333] 하나의 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 B의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 C의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 D의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 E의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 F의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 G의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 H의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 J의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 IV-4의 화합물이다. 하나의 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 D의 구조로 나타낸다. 그러나, 본 명세서에 기재된 화합물들 중 어느 하나를 본 발명의 조합에 사용할 수 있음은 당해 분야의 숙련가에게 자명하다.
- [0334] IRS/Stat3 이중 조절제 및 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제 조합
- [0335] 다른 태양에서, 본 발명에 이르러 뜻밖에도 본 명세서에 기재된 바와 같은 인슐린 수용체 기질(IRS) 및 전사의 신호 전달제 및 활성제 3(Stat3)의 이중 조절제, 및 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제의 조합이, 적어도 추가적이고 바람직하게는 각각의 작용제 단독의 치료 효과에 비해 상승 작용적인 치료 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 더욱 또한, 상기 조합을 사용하여 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대해 내성을 나타낸 종양을 치료하고/하거나 상기 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대한 종양의 획득 내성을 예방하고/하거나 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연시킬 수 있다.
- [0336] 따라서, 일부 실시태양에서, 본 발명은 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대해 내성을 나타낸 종양의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0337] 다른 실시태양에서, 본 발명은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대한 종양의 획득내성의 예방 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0338] 다른 태양에서, 본 발명은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0339] 다른 실시태양에서, 본 발명은 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제, 및 임의로 돌연변이된 B-Raf 억제제와 함께, 화학식 III의 구조로 나타내는 화합물을 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 조합은 화학식 III의 화합물, MEK 억제제 및 돌연변이된 B-Raf 억제제를 포함하며, 바람직하게는 여기에서 상기 MEK 억제제는 트라메티니브이고, 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제는 베뮤라페니브이다.
- [0340] 다른 실시태양에서, 본 발명은 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제와 함께, 화학식 IV의 구조로 나타내는 화합물에 관한 것이다.
- [0341] 일부 실시태양에서, 종양은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제 치료에 대한 획득 내성을 갖는 종양이 있는 암환자 중에 존재한다. 다른 실시태양에서, 상기 치료는 상기 내성 종양의 성장의 약화 또는 퇴화를 생성시킨다. 다른 실시태양에서, 상기 종양은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기과 같은 치료를 받기 위한 후보인 암환자 중에 존재한다.

- [0342] 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 MEK 억제제를 본 발명의 조합에 사용할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 MEK 억제제는 트라메티니브(GSK1120212), 셀루메티니브, 비니메티니브(MEK162), PD-325901, 코비메티니브, CI-1040 및 PD035901로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 여기에서 상기 MEK 억제제는 트라메티니브이다.
- [0343] 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 돌연변이된 B-Raf 억제제를 본 발명의 조합에 사용할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제는 베뮤라페니브(PLX-4032), PLX4720, 소라페니브(BAY43-9006) 및 다브라페니브로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는 여기에서 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제는 베뮤라페니브이다.
- [0344] 하나의 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 III의 구조로 나타낸다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 IV의 구조로 나타낸다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.
- [0345] 일부 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 D의 구조로 나타내며 상기 MEK 억제제는 트라메티니브이다.
- [0346] 다른 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 D의 구조로 나타내며 상기 돌연변이된 B-Raf 억제제는 베뮤라페니브이다.
- [0347] 일부 실시태양에서, 상기 병용 치료는 화학식 III 또는 IV의 화합물 및 MEK 억제제 또는 돌연변이된 B-Raf 억제제를 포함한다. 다른 실시태양에서, 상기 병용 치료는 화학식 III 또는 IV의 화합물 및 MEK 억제제 및 돌연변이된 B-Raf 억제제 모두를 포함한다.
- [0348] 일부 실시태양에서 본 발명은 트라메티니브와 함께 화학식 D의 구조로 나타내는 화합물을 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0349] 일부 실시태양에서 본 발명은 트라메티니브 및 베뮤라페니브와 함께 화학식 D의 구조로 나타내는 화합물을 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0350] 다른 실시태양에서, 본 발명은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 내성인 종양의 치료에 사용하거나, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대한 획득 내성을 예방하기 위한 상술한 바와 같은 약제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0351] 다른 실시태양에서, 본 발명은 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 내성인 종양의 치료를 위한, 또는 MEK 억제제 및/또는 돌연변이된 B-Raf 억제제에 대한 획득 내성의 예방을 위한 약제의 제조를 위한 상술한 조합의 용도에 관한 것이다.
- [0352] 하나의 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 B의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 C의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 D의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 E의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 F의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 G의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 H의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 J의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 IV-4의 화합물이다. 하나의 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 D의 구조로 나타낸다. 그러나, 본 명세서에 기재된 화합물들 중 어느 하나를 본 발명의 조합에 사용할 수 있음은 당해 분야의 숙련가에게 자명하다.
- [0353] IRS/Stat3 이중 조절제 및 화학요법제 조합
- [0354] 다른 태양에서, 본 발명에 이르러 뜻밖에도 상술한 바와 같은 인슐린 수용체 기질(IRS) 및 전사의 신호전달제 및 활성제 3(Stat3)의 이중 조절제, 및 화학요법제, 예를 들어 캄시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합(예를 들어 병용 치료 FOLFIRI 또는 FOLFOX)의 조합이, 적어도 추가적이고 바람직하게는 각 작용제 단독의 치료 효과에 비해 상승작용성인 치료 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 더욱 또한, 상기 조합을 사용하여 이들 화학요법제 중 어느 하나 또는 이들의 조합에 대해 내성을 나타낸 종양을 치료하고/하거나 이들 화학요법제 중 어느 하나 또는 이들의 조합에 대한 종양의 획득 내성을 예방하고/하거나 이들 화학요법제 중 어느 하나 또는 이들의 조합에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을 예방 또는 지연시킬 수 있다.
- [0355] FOLFIRI는 류코보린(폴린산), 5-FU 및 이리노테칸을 함유하는 병용 암 치료제이다. FOLFOX는 류코보린 칼슘(폴린산), 5-FU 및 옥살리플라틴을 함유하는 병용 암 치료제이다.

- [0356] 따라서, 일부 실시태양에 따라, 본 발명은 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물 및 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합 중에서 선택된 적어도 하나의 화학요법제를 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물 및 상기 화학요법제(들)는 함께 상승작용성 치료학적 항암 효과를 제공한다.
- [0357] 일부 실시태양에서, 본 발명은 암 치료가 필요한 피험자에게 치료 유효량의 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물 및 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합 중에서 선택된 적어도 하나의 화학요법제를 포함하는 조합을 투여하는 단계를 포함하는 상기 암 치료 방법에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물 및 상기 화학요법제(들)는 함께 상승작용성 치료학적 항암 효과를 제공한다.
- [0358] 다른 실시태양에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합에 대해 내성을 나타낸 종양의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 상기 화학요법제(들) 중 적어도 하나와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0359] 다른 실시태양에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합에 대한 종양의 획득내성의 예방 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 상기 화학요법제(들) 중 적어도 하나와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0360] 다른 실시태양에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 종양을 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물과 함께 상기 화학요법제(들) 중 적어도 하나와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0361] 일부 실시태양에서, 종양은 상기 화학요법제(들)에 대한 획득 내성을 갖는 종양이 있는 암환자 중에 존재한다. 다른 실시태양에서, 상기 치료는 상기 내성 종양의 성장의 악화 또는 퇴화를 생성시킨다. 다른 실시태양에서, 상기 종양은 상기 화학요법제(들)에 의한 치료를 받고 있는 중이거나 상기와 같은 치료를 받기 위한 후보인 암환자 중에 존재한다.
- [0362] 다른 실시태양에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합에 내성인 종양의 치료에 사용하거나, 또는 상기 화학요법제(들)에 대한 획득 내성을 예방하거나, 또는 상기와 같은 화학요법제(들)에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 지연을 위한, 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물 및 적어도 하나의 상기 화학요법제를 포함하는 억제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0363] 다른 실시태양에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학요법제, 예를 들어 젬시타빈, 5-FU, 이리노테칸, 옥살리플라틴 및 이들의 임의의 조합에 내성인 종양의 치료를 위한, 또는 상기 화학요법제(들)에 대한 획득 내성의 예방을 위한, 또는 상기와 같은 화학요법제(들)에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발의 예방 또는 지연을 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 III 또는 IV의 구조로 나타내는 화합물 및 적어도 하나의 상기 화학요법제를 포함하는 억제학적 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0364] 상기 비제한적인 예들과 관련된 다른 화학요법제들을 본 발명의 조합에 사용할 수 있음은 당해 분야의 숙련가에게 자명하다. 예를 들어, 본 발명은 다른 백금 화합물(예를 들어 카르보플라틴 및 시스플라틴), SN-38(이리노테칸의 대사산물) 및 다른 플루오로피리미딘(5-FU의 유사체)의 사용을 고려한다.
- [0365] 하나의 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 B의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 C의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 D의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 E의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 F의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 G의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 H의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 J의 화합물이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 화학식 IV-4의 화합물이다. 하나의 현재 바람직한 실시태양에서, 상기 화합물을 화학식 D의 구조로 나타낸다. 그러나, 본 명세서에 기재된 화합물들 중 어느 하나를 본 발명의 조합에 사용할 수 있음은 당해 분야의 숙련가에게 자명하다.



[0366] 암의 치료

[0367] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "암"이란 용어는 세포의 집단이 다양한 정도로, 증식 및 분화를 통상적으로 지배하는 조절 기전에 무응답성으로 되는 질환을 지칭한다. 암은 다양한 유형의 악성 신생물 및 원발성 종양을 포함한 종양, 및 종양 전이를 지칭한다. 본 발명의 조합에 의해 치료될 수 있는 암의 비제한적인 예는 뇌, 난소, 결장, 전립선, 신장, 방광, 유방, 폐, 구강 및 피부암이다. 암의 구체적인 예는 암종, 육종, 골수종, 백혈병, 림프종 및 혼합 유형의 종양이다. 종양의 특정한 범주는 림프증식성 질환, 유방암, 난소암, 전립선암, 경부암, 자궁내막암, 골암, 간암, 위암, 결장암, 췌장암, 갑상선암, 두경부암, 중추 신경계암, 말초 신경계암, 피부암, 신장암뿐만 아니라 상기 모든 암의 전이를 포함한다. 종양의 특정한 유형은 간세포암종, 간암, 간모세포종, 횡문근육종, 식도암종, 갑상선 암종, 신경절모세포종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척색종, 혈관육종, 내피육종, 유양 종양, 평활근육종, 횡문내피육종, 침윤성 유관암종, 유두상 선암종, 흑색종, 편평세포 암종, 기저세포 암종, 선암종(충분히 분화된, 보통으로 분화된, 불충분하게 분화된 또는 미분화된), 신세포 암종, 부신종, 부신성 선암종, 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 태생성 암종, 빌름 종양, 고환 종양, 소세포, 비-소세포 및 대세포 폐암종을 포함한 폐암종, 방광 암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 망막모세포종, 신경모세포종, 결장 암종, 직장 암종, 모든 유형의 백혈병 및 림프종을 포함한 조혈성 암: 급성 골수성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 비만세포 백혈병, 다발성 골수종, 골수성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 및 간암종을 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0368] 일부 전형적인 실시태양에서, 상기 암은 두경부(H&N)암, 육종, 다발성 골수종, 난소암, 유방암, 신장암, 위암, 조혈성 암, 림프종, 림프모구성 백혈병을 포함한 백혈병, 폐암종, 흑색종, 교모세포종, 간암종, 전립선암 및 결장암으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0369] 본 발명과 관련하여 "암의 치료"란 용어는 하기 중 적어도 하나를 포함한다: 암 성장 속도의 감소(즉 상기 암이 여전히 자라지만 보다 느린 속도로 자란다); 암 성장의 성장 중지, 즉 종양 성장의 정지, 및 바람직한 경우에 상기 종양은 축소되거나 크기가 줄어든다. 상기 용어는 또한 전이수의 감소, 새로 형성되는 전이수의 감소, 하나의 단계에서 다른 단계로의 암 진행의 느려짐, 및 상기 암에 의해 유발되는 혈관형성의 감소를 포함한다. 가장 바람직한 경우에, 상기 종양이 완전히 제거된다. 추가로 상기 용어는 치료 중인 피험자의 생존 기간의 연장, 질병 진행의 시간의 연장, 종양 퇴화 등을 포함한다. "암을 치료하는"이란 용어는 또한 종양 형성, 원발성 종양, 종양 진행 또는 종양 전이를 포함한 악성(암) 세포 증식의 억제를 지칭한다. 암 세포와 관련하여 "증식의 억제"란 용어는 또한 하기 중 적어도 하나의 감소를 지칭할 수 있다: 대조용과 비교된 세포수(괴사, 세포 사멸 또는 임의의 다른 유형의 세포사일 수 있는 세포사 또는 이들의 조합으로 인한); 세포의 성장속도의 감소, 즉 세포의 총수가 증가할 수 있지만 대조용에서의 증가보다 더 느린 수준 또는 더 느린 속도로 증가할 수 있다; 세포의 총수는 변하지 않는다 하더라도 대조용에 비해 세포의 침습성(예를 들어 연결 아가 분석에 의해 측정된 바와 같은)의 감소; 덜 분화된 세포유형으로부터 더 분화된 세포 유형으로의 진행; 신생물 형질전환의 감속화; 또는 한편으로 하나의 단계에서 다음 단계로의 암세포의 진행의 느려짐.

[0370] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "투여"란 용어는 본 발명의 조합과 접촉시킴을 지칭한다. 투여를 세포 또는 조직 배양물, 또는 살아있는 유기체, 예를 들어 인간에 대해 수행할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 본 발명은 본 발명의 조합을 인간 피험자에게 투여함을 포함한다.

[0371] "치료학적" 치료는 병적인 징후를 감소시키거나 제거할 목적으로 상기 징후를 나타내는 피험자에게 투여되는 치료이다. "치료 유효량"은 화합물 또는 조성물을 투여하는 피험자에게 이로운 효과를 제공하기에 충분한 상기 화합물 또는 조성물의 양이다.

[0372] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "치료의 중단에 따른"이란 용어는 선택 약물에 의한 치료의 정지 후를 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 몇몇 실시태양에 따라, 상기 IRS/Stat3 이중 조절제(예를 들어 화학식 III 또는 IV의 화합물)를 목적하는 지속기간 동안 본 명세서에 기재된 병용 치료 중 어느 하나와 함께(연속적으로 또는 동시에) 투여한다. 이어서, 치료(모든 화합물들에 의한)를 중지하고 종양을 목적하는 지속기간 동안 모니터링한다. 본 명세서에서 고려되는 바와 같이, 본 발명의 IRS/Stat3 이중 조절제는 본 명세서에 기재된 병용 약물 중 임의의 약물에 의한 치료의 중단에 따른 종양 재발을, 단독으로 투여된 상기 약물 중 어느 하나보다 더 큰 정도로 예방하거나 지연시킬 수 있다.

[0373] 몇몇 항암 약물에 대해 "내성을 나타낸 종양을 치료하는" 또는 몇몇 항암 약물에 대한 "종양의 획득 내성을 예방하는"이란 용어는 하기 중 임의의 하나 이상을 의미한다: (i) 상기 종양이 상기 항암 약물에 대한 치료의 결

과로서 내성을 획득하거나 또는 나타내거나; (ii) 상기 중양이 다른 항암 약물에 의한 치료의 결과로서 내성을 획득하거나 또는 나타내거나; 또는 (iii) 상기 중양이 상기 항암 약물에 대한 1차 내성을 갖는다.

[0374] 상기 병용 요법은 2가지 개별적인 치료와 관련하여 차별적인 독성의 관점에서 치료학적 장점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 하나의 화합물에 의한 치료는 다른 화합물에 의해서 관찰되지 않는 특정한 독성을 유도할 수 있으며, 이와 역도 가능하다. 이와 같이, 상기 차별적인 독성은 각각의 치료를 상기 독성이 존재하지 않거나 최소인 용량으로 투여할 수 있게 하며, 따라서 상기 병용 요법은 함께 상기 병용 제제의 구성성분들 각각의 독성을 피하면서 치료 용량을 제공한다. 더욱 또한, 상기 병용 치료의 결과로서 성취된 치료학적 효과가 증대되거나 또는 상승작용적인 경우, 즉 추가적인 치료 효과보다 현저하게 더 양호한 경우, 상기 작용제 각각의 용량을 훨씬 더 줄일 수 있으며, 따라서 관련된 독성을 훨씬 더 큰 정도로 낮출 수 있다.

[0375] "상승작용성", "협력성" 및 "초-추가성"이란 용어 및 이들의 다양한 문법적 어미변화들을 본 명세서에서 호환 가능하게 사용한다. IRS/Stat3 이중 조절제와 또 다른 항암제(예를 들어 mTOR 억제제, EGFR 억제제, EGFR 항체 및/또는 면역요법제)간의 상호작용은, 상기 약물들이 함께 존재할 때 관찰된 효과(예를 들어 세포독성)가 각각 별도로 투여된 약물의 개별적인 효과의 합보다 더 큰 경우 상승작용성이거나, 협력성이거나 또는 초-추가성인 것으로 간주된다. 하나의 실시태양에서, 상기 약물들의 관찰된 병용 효과는 개별적인 효과들의 합보다 현저하게 더 높다. 유의수준이란 용어는  $p < 0.05$ 가 관찰되었음을 의미한다. 상기 병용 치료의 유효성을 계산하는 비제한적인 방식은 하기 식을 사용하는 블리스(Bliss) 추가 모델(Cardone et al. Science(1998), 282:1218-1321)의 사용을 포함한다:  $E_{bliss} = EA + EB - EA \times EB$ (여기에서 EA 및 EB는 특정 농도에서 약물 A 단독 및 약물 B 단독에 의해 획득되는 분획 억제이다). 상기 실험적으로 측정된 분획 억제가  $E_{bliss}$ 와 같은 경우, 상기 조합은 추가적인 치료 효과를 제공한다. 상기 실험적으로 측정된 분획 억제가  $E_{bliss}$ 보다 큰 경우, 상기 조합은 상승작용성 치료 효과를 제공한다.

[0376] 약제학적 조성물

[0377] 본 발명의 조합의 성분들을 단독으로 투여할 수 있지만, 상기 성분들을 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 추가로 함유하는 약제학적 조성물 중에서 투여하는 것이 고려된다. 상기 성분들을 각각 별도의 약제학적 조성물 중에서 투여하거나 또는 상기 조합을 하나의 약제학적 조성물 중에서 투여할 수 있다.

[0378] 본 발명의 약제학적 조성물을 다양한 경로에 의한, 예를 들어 경구, 직장, 경피, 비경구(피하, 복강내, 정맥내, 동맥내, 경피 및 근육내), 국소, 비내 또는 좌약을 통한 투여를 위해 제형화할 수 있다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다. 상기와 같은 조성물을 약학 분야에 주지된 방식으로 제조하며 상기 조성물은 활성 성분으로서 본 명세서에서 상기에 기재한 바와 같은 본 발명의 적어도 하나의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함한다. "약학적으로 허용 가능한"이란 용어는 연방 또는 주정부 규제 당국에 의해 승인되거나 미국 약전 또는 동물 및 보다 특히 인간에서의 사용에 대해 일반적으로 인정되는 다른 약전에 나열됨을 의미한다.

[0379] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 제조 중에, 상기 활성 성분을 대개는 담체 또는 부형제(고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다)와 혼합한다. 상기 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 펠릿, 과립, 분말, 로젠지, 사체, 교감, 엘릭서, 현탁액, 분산액, 유화액, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중의), 예를 들어 10 중량% 이하의 상기 활성성분을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사성 용액, 및 멸균 패키징된 분말의 형태로 존재할 수 있다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0380] 상기 담체는 통상적으로 사용되는 것들 중 어느 하나일 수 있으며 단지 물리화학적 고려사항, 예를 들어 용해도 및 본 발명의 화합물과의 반응성의 결여, 및 투여 경로에 의해서만 제한된다. 담체의 선택은 상기 약제학적 조성물을 투여하는데 사용되는 특정 방법에 의해 결정될 것이다. 적합한 담체의 일부 예는 락토스, 글루코스, 벡스트로스, 슈크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아라비아검, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물 및 메틸셀룰로스를 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다. 상기 제형은 율활제, 예를 들어 활석, 마그네슘 스테아레이트, 및 무기오일; 습윤제, 계면활성제, 유화 및 현탁제; 보존제, 예를 들어 메틸- 및 프로필하이드록시벤조에이트; 감미제; 풍미제, 착색제, 완충제(예를 들어 아세트에이트, 시트레이트 또는 포스페이트), 붕해제, 습윤제, 향균제, 산화방지제(예를 들어 아스코르브산 또는 나트륨 비설파이트), 킬레이트제(예를 들어 에틸렌디아민테트라아세트산), 및 긴장성 조절제, 예를 들어 염화 나트륨을 추가로 포함할 수 있다. 다른 약학적 담체는 멸균 액체, 예를 들어 물 및 오일, 예를 들어 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 대두 오일, 무기 오일, 참깨 오일 등, 폴리메틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매일 수

있다. 상기 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 경우 물이 바람직한 담체이다. 염수 용액 및 수성 텍스트로 스 및 글리세롤 용액을 또한, 특히 주사성 용액의 경우 액체 담체로서 사용할 수 있다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0381] 고체 조성물, 예를 들어 정제의 제조를 위해서, 주요 활성 성분(들)을 약학 담체와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 예비제형 조성물을 형성시킨다. 상기 예비제형 조성물을 균질한 것으로서 지칭하는 경우, 이는 상기 조성물이 동등하게 유효한 단위 투여형, 예를 들어 정제, 환제 및 캡슐로 쉽게 세분될 수 있도록 상기 활성 성분이 상기 조성물 전체에 고르게 분산되어 있음을 의미한다. 이어서 상기 고체 예비제형을 예를 들어 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 250 mg 등의 본 발명의 활성 성분(들)을 함유하는 상술한 유형의 단위 투여형으로 세분한다.

[0382] 임의의 방법을 사용하여 상기 약제학적 조성물을 제조할 수 있다. 고체 투여형을 습식 과립화, 건식 과립화, 직접 압착 등에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 고체 투여형을 코팅하거나 또는 달리 배합하여 연장된 작용이점을 제공하는 투여형을 제공할 수 있다. 예를 들어, 상기 정제 또는 환제는 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있는데, 후자는 전자 위의 외막의 형태로 존재한다. 상기 두 성분을 장용층(위에서의 봉해를 저지하고 내부 성분을 통과시켜 십이지장에서 접촉되게 하거나 또는 방출을 지연시키는 작용을 한다)에 의해 분리시킬 수 있다. 다양한 물질을 상기와 같은 장용층 또는 코팅층에 사용할 수 있으며, 상기와 같은 물질은 다수의 중합체성 산 및 중합체성산과 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과의 혼합물을 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0383] 경구로 또는 주사에 의해 투여되는, 본 발명의 조성물을 포함할 수 있는 액체 형태는 수성 용액, 적합한 풍미를 내는 시럽, 수성 또는 오일 현탁액 및 식용 오일, 예를 들어 면실유, 참깨 오일, 코코넛 오일, 또는 땅콩 오일로 풍미를 내는 유화액뿐만 아니라 엘릭서 및 유사한 약학 비히클을 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0384] 흡입 또는 차단용 조성물은 약학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 상기 액체 또는 고체 조성물은 상술한 바와 같은 적합한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 상기 조성물을 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 코 호흡 경로에 의해 투여한다. 약학적으로 허용 가능한 용매 중의 조성물을 불활성 기체의 사용에 의해 분무할 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 호흡되거나 또는 상기 분무 장치를 안면 마스크 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착시킬 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물을, 상기 제형을 적합한 방식으로 전달하는 장치로부터 경구로 또는 코로 투여할 수 있다.

[0385] 본 발명의 조성물 및 방법에 적합한 또 다른 제형은 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 상기와 같은 경피 패치를 사용하여 본 발명의 화합물의 연속적인 또는 불연속적인 주입을 조절되는 양으로 제공할 수 있다. 약제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 용도는 당해 분야에 주지되어 있다.

[0386] 더욱 또 다른 실시태양에서, 국소 투여용 조성물을, 예를 들어 연고, 젤 또는 점적액 또는 크림으로서 제조한다. 예를 들어 크림, 젤, 점적액, 연고 등을 사용하는, 체 표면의 국소 투여를 위해서, 본 발명의 화합물을 제조하고 약학 담체와 함께 또는 상기 담체 없이 생리학적으로 허용 가능한 희석제 중에서 적용할 수 있다. 본 발명을 국소로 또는 경피로 사용하여 암, 예를 들어 흑색종을 치료할 수 있다. 국소 또는 젤 베이스 형태용 보조제는 예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌-차단 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 목납 알콜을 포함할 수 있다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.

[0387] 대체 제형은 당해 분야에 공지된 바와 같은 코 스프레이, 리포솜 제형, 느린-방출 제형, 약물을 체내에 전달하는 펌프(기계적 또는 삼투 펌프 포함) 조절된 방출 제형 등을 포함한다.

[0388] 상기 조성물을 바람직하게는 단위 투여형으로 제형화한다. "단위 투여형"이란 용어는 인간 피험자 및 다른 포유동물에게 단위 투여형으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 약학 부형제와 함께 목적하는 치료 효과를 생성시키도록 계산된 소정량의 활성 물질(들)을 함유한다.

[0389] 제형의 제조에서, 상기 활성 성분을 다른 성분들과 합하기 전에 적합한 입자 크기를 제공하도록 분쇄할 필요가 있을 수 있다. 상기 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우, 상기를 통상적으로는 200 메쉬 미만의 입자 크기로 분쇄한다. 상기 활성 성분이 실질적으로 수용성인 경우, 상기 입자 크기를 통상적으로는 제형 중에 실질적으로 균일한 분배를 제공하도록, 예를 들어 40 메쉬로 분쇄에 의해 조절한다.



- [0390] 본 발명의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 영역에 국소로 투여하는 것이 바람직할 수 있으며; 이를 예를 들어 비제한적으로 수술 중 국소 주입, 수술과 함께 또는 수술 없이 공급 혈관을 통해 간에의 주입, 국소 적용, 예를 들어 수술 후 상처 드레싱과 함께, 주사에 의해, 카테터에 의해, 좌약에 의해, 또는 임플란트에 의해 성취할 수 있고, 상기 임플란트는 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴성 물질의 것이다. 일부 실시태양에 따라, 투여는 직접 주사에 의해, 예를 들어 주사기를 통해, 중앙 또는 신생물 또는 예비-신생물 조직에서 있을 수 있다.
- [0391] 상기 화합물을 또한 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 주입 또는 일시주사에 의해, 상피층(예를 들어 구강 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여할 수 있으며, 다른 치료학적으로 활성인 작용제와 함께 투여할 수도 있다. 상기 투여는 국소적이거나 또는 전신적일 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물을 임의의 적합한 경로, 예를 들어 심실내 및 척수강내 주사에 의해 중추 신경계내로 도입시키는 것이 바람직할 수 있으며; 심실내 주사를 예를 들어 저장소에 부착된 심실내 카테터에 의해 촉진시킬 수 있다. 폐 투여를 또한, 예를 들어 흡입기 또는 분무기, 및 에어로졸화제를 갖는 제형의 사용에 의해 사용할 수 있다.
- [0392] 본 발명의 화합물을 즉시 방출 또는 조절된 방출 시스템으로 전달할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 주입 펌프, 예를 들어 특정 기관 또는 종양으로의 화학요법의 전달에 사용되는 것을 사용하여 본 발명의 화합물을 투여할 수 있다(문헌[Buchwald et al., 1980, Surgery 88: 507]; [Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574]을 참조하시오). 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 생분해성, 생체적합성 중합체성 임플란트(상기 화합물을 조절된 기간에 걸쳐 선택된 부위에서 방출한다)와 함께 투여한다. 중합체성 물질의 예는 비제한적으로 다중무수물, 폴리옥소에스테르, 폴리글리콜산, 폴리락트산, 폴리에틸렌 비닐 아세테이트, 이들의 공중합체 및 블렌드를 포함한다. 더욱 또 다른 실시태양에서, 조절된 방출 시스템을 치료 표적물의 부근에 놓을 수 있으며, 따라서 단지 전신 용량의 일부만이 요구된다.
- [0393] 더욱 또한, 때때로 상기 약제학적 조성물을 비경구 투여용(피하, 정맥내, 동맥내, 경피, 복강내 또는 근육내 주사)으로 제형화할 수 있으며 수성 및 비-수성, 등장성 멸균 주사 용액(산화방지제, 완충제, 세균발육저지제, 및 상기 제형을 목적하는 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있다), 및 현탁제, 용해제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함하는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함할 수 있다. 오일, 예를 들어 석유, 동물, 식물성 또는 합성 오일 및 비누, 예를 들어 지방 알칼리 금속, 암모늄 및 트리에탄올아민염, 및 적합한 세제를 또한 비경구 투여에 사용할 수 있다. 상기 제형들을 또한 직접적인 종양내 주사에 사용할 수도 있다. 더욱이, 주사 부위의 자극을 최소화하거나 제거하기 위해서, 상기 조성물은 하나 이상의 비이온계 계면활성제를 함유할 수 있다. 적합한 계면활성제는 폴리에틸렌 솔비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 솔비탄 모노올리에이트 및 프로필렌 옥사이드와 프로필렌 글리콜과의 축합에 의해 형성된, 에틸렌 옥사이드와 소수성 염기와 고분자량 부가물을 포함한다.
- [0394] 상기 비경구 제형을 단위-용량 또는 다중-용량 밀봉된 용기, 예를 들어 앰풀 및 바이알 중에서 제공할 수 있으며, 사용 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만을 요하는 동결-건조된(동결건조된) 상태로 보관할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액을 앞서 기재되고 당해 분야에 공지된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다. 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 실시태양을 나타낸다.
- [0395] 한편으로, 본 발명의 조합을 혈액투석, 예를 들어 류코포레시스 및 다른 관련 방법들에 사용할 수 있다, 예를 들어 혈액을 걸름/중공 섬유 멤브레인, 카트리지 등을 통해 투석과 같은 다양한 방법들에 의해 환자로부터 채혈하고, 상기 IRS/Stat3 이중 조절제 및/또는 추가적인 항암제로 생체외에서 치료하고, 치료에 이어서 상기 환자에게 다시보낸다. 상기와 같은 치료 방법은 당해 분야에 주지되어 있으며 기재되어 있다. 예를 들어 문헌[Kolho et al. (J. Med. Virol. 1993, 40(4):318-21)]; [Ting et al. (Transplantation, 1978, 25(1):31-3)](이들은 내용 전체가 본 발명에 참고로 인용된다)을 참조하시오.
- [0396] 용량 및 투여 스케줄
- [0397] 상기 IRS/Stat3 이중 조절제 및 다른 항암제(즉 EGFR 억제제/EGFR 항체/mTOR 억제제/면역요법제/MEK 억제제/돌연변이된 B-Raf 억제제/화학요법제 또는 이들의 조합)에 의한 치료를 임의의 순서로 연속적으로, 동시에 또는 이들의 조합으로 수행할 수 있다. 예를 들어 IRS/Stat3 이중 조절제의 투여를 다른 항암제 또는 이들의 조합의 투여에 앞서, 상기 투여 후에 또는 상기 투여와 동시에 수행할 수 있다. 예를 들어, 전체 치료 기간은 상기 IRS/Stat3 이중 조절제에 대해서 결정될 수 있다. 다른 항암제를 상기 IRS/Stat3 이중 조절제에 의한 치료의 개시 전에 또는 상기 IRS/Stat3 이중 조절제에 의한 치료 다음에 투여할 수 있다. 또한, 상기 다른 항암제를 상기 IRS/Stat3 이중 조절제 투여 기간 동안 투여할 수 있지만 이를 전체 치료 기간에 걸쳐 수행할 필요는 없다. 또 다른 실시태양에서, 상기 치료 섭생은 하나의 작용제, 상기 IRS/Stat3 이중 조절제 또는 EGFR 억제제

/EGFR 항체/mTOR 억제제/면역요법제/MEK 억제제/돌연변이된 B-Raf 억제제/화학요법제 또는 이들의 조합에 의한 사전-치료에 있어서 상기 다른 작용제 또는 작용제들의 부가를 포함한다. 교번하는 투여 시퀀스가 또한 고려된다. 교번 투여는 IRS/Stat3 이중 조절제 및 다른 항암제를 교번하는 시퀀스로, 예를 들어 IRS/Stat3 이중 조절제에 있어서 다른 항암제, 이어서 IRS/Stat3 이중 조절제 등으로 투여함을 포함한다.

[0398] 암을 포함한 특정한 질환 또는 상태의 치료에 유효한 화합물의 양은 상기 질환 또는 상태의 성질에 따라 변할 것이며, 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다. 또한, 시험관내 분석을 임의로 사용하여 최적의 투여량 범위를 확인하는데 일조할 수 있다. 상기 제형에 사용되는 정확한 용량은 또한 투여 경로 및 상기 질병 또는 질환의 진행에 따라 변할 것이며, 의사의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다. 바람직한 투여량은 체중을 기준으로 0.01 내지 1000 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 10 mg/kg 내지 75 mg/kg, 0.1 내지 1 mg/kg 등의 범위 이내일 것이다. 상기 IRS/Stat3 이중 조절제 EGFR 억제제/EGFR 항체/mTOR 억제제/면역요법제/MEK 억제제/돌연변이된 B-Raf 억제제/화학요법제의 예시적인(비제한적인) 양은 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 75 mg/kg 및 100 mg/kg을 포함한다. 한편으로, 상기 투여되는 양을 측정하고 투여된 화합물의 물농도로서 나타낼 수 있다. 예시에 의해 비제한적으로, IRS/Stat3 이중 조절제(예를 들어 화학식 I, II, III, IV 중 어느 하나의 화합물)를 0.1 내지 10 mM의 범위, 예를 들어 0.1, 0.25, 0.5, 1 및 2 mM로 투여할 수 있다. 한편으로, 상기 투여되는 양을 측정하고 mg/mL,  $\mu\text{g/mL}$ , 또는 ng/mL로서 나타낼 수 있다. 예시에 의해 비제한적으로, 상기 EGFR 억제제/EGFR 항체/mTOR 억제제/면역요법제/MEK 억제제/돌연변이된 B-Raf 억제제/화학요법제를 1 ng/mL 내지 100 mg/mL, 예를 들어 1 내지 1000 ng/mL, 1 내지 100 ng/mL, 1 내지 1000  $\mu\text{g/mL}$ , 1 내지 100  $\mu\text{g/mL}$ , 1 내지 1000 mg/mL, 1 내지 100 mg/mL 등의 양으로 투여할 수 있다. 유효 용량을 시험관내 또는 동물 모델 시험 생물분석 또는 시스템으로부터 유도된 용량-응답 곡선으로부터 외삽할 수 있다. 상승작용적 효과가 관찰되는 경우, 상기 성분들 각각의 전체 용량이 낮아질 수 있으며, 따라서 상기 피험자가 경험하는 부작용은 현저하게 낮아질 수 있는 반면, 그럼에도 불구하고 충분한 항암 효과가 성취된다.

[0399] 하나의 실시태양에서, 상기 병용 요법은 그의 성분들 각각의 양을 2의 인자까지 감소시킨다, 즉 각 성분을 단일 작용제 요법에 비해 용량의 절반으로 제공하며, 동일하거나 유사한 치료 효과가 여전히 성취된다. 또 다른 실시태양에서, 상기 병용 요법은 그의 성분들 각각의 양을 5, 10, 20, 50 또는 100의 인자까지 감소시킨다. 본 명세서에서 입증되는 바와 같이, 다양한 암세포에서 증식방지제로서 화학요법제의  $\text{IC}_{50}$ 은 단독으로 투여될 때의 상기 화학요법제의  $\text{IC}_{50}$ 에 비해 감소된다.

[0400] 상기 투여 스케줄은 다수의 인자들, 예를 들어 치료되는 암, 중증도 및 진행, 환자 집단, 연령, 체중 등에 따라 변할 것이다. 예를 들어, 본 발명의 조성물을 하루에 1회, 하루에 2회, 하루에 3회, 매주 1회, 또는 매달 1회 복용할 수 있다. 또한, 상기 투여는 연속적, 예를 들어 매일이거나 또는 간헐적일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "간헐적" 또는 "간헐적으로"란 용어는 규칙적이거나 불규칙적인 간격의 중지 및 개시를 의미한다. 예를 들어 간헐적 투여는 주당 1 내지 6일의 투여이거나 또는 주기적인 투여(예를 들어 2 내지 8주의 연속하는 주 동안 매일 투여하고, 이어서 1주일까지 투여 없는 휴지기)를 의미하거나 또는 교번일의 투여를 의미할 수 있다. 상기 조합의 상이한 성분들은 다른 것과 독립적으로 상이한 투여 스케줄에 따를 수 있다.

[0401] 하기의 실시예들을 본 발명의 몇몇 실시태양을 보다 충분히 예시하기 위해서 제공한다. 그러나, 이들 실시예는 결코 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 해석해서는 안 된다. 당해 분야의 숙련가는 본 발명의 범위로부터 이탈됨 없이 본 명세서에 개시된 원리의 다수의 변화 및 변형을 쉽게 고안해낼 수 있다.

## [0402] 실시예

### [0403] 실시예 1: 화합물 D에 의한 에플로티니브에 대한 획득 내성의 예방

[0404] 실험 시스템: NodScid 마우스내에 피하 이식된 두경부의 편평세포 암종(SCCHN) 종양 생검의 환자-유래된 이종이식편(PDX).

#### [0405] I. 동물 및 생검

[0406] · 생검: 신선한 인간 원발성 SCCHN 종양 생검.

[0407] 종양 유형: 침샘 점막표피 암종.

[0408] 계능 분석은 증폭되고 돌연변이된(활성화된) EGFR을 밝혀내었다.

- [0409] · 종양 생검 이식편의 이식(P0): 신선한 인간 원발성 SCCHN 종양 생검 이식편을 5마리의 5 내지 6주된 암컷 NOD.CB17-*Prkdc*<sup>scid</sup>/J(NodScid 마우스)(Harlan, IL)에게 피하(SC) 이식한 다음 14일 동안 순화시켰다.
- [0410] · 효능 연구를 위한 NodScid 마우스내로의 종양 생검 이식편의 이식(P1): 상기 생검 이식(P0)에 이어서 3.5주째에, 종양은 약 1,200 mm<sup>3</sup>의 평균 크기에 도달하였으며, 상기 마우스를 경부 탈구에 의해 죽이고 종양을 절제하였다. 상기 종양을 측정하고, 2 내지 4 mm의 작은 조각으로 절단하고 멸균 염수를 함유하는 gentleMACS 튜브로 옮겼다. 종양 부피를 염수로 조절하여 1.5 mm<sup>3</sup> 종양 부피/100 µl 염수를 획득하였다. 상기 샘플을 gentleMACS Octo 해리기를 사용하여 해리시켰다. 상기 해리된 종양 조직을 18G 주사기로 수집하고 상기 피부 아래에 직접 주사하였다. 35마리의 4 내지 5주된 암컷 NodScid 마우스(Harlan, IL)를 각각, 상기 수득된 세포 용액 100 µl로 목뒤 부위에 피하 주사하였다(마우스 당 100 µl 중의 대략 1.5 mm<sup>3</sup> 종양 부피 P1). 동물들을 관찰하고 날마다 임의의 불편함 및 부동성에 대해 모니터하고, 움직이지 못하거나 적합하게 먹이를 먹지 못함, 구부리고 활동하지 못함, 및 피사성 중심의 노출로서 정의된 케양에 대해서 검사하였다.
- [0411] · 종양 성장(촉진 가능한 종양 덩어리)의 개시가 세포 주사 후 10일째에 탐지되었다. 8일 후에, 35마리의 주사된 마우스 중 32마리가 약 80 mm<sup>3</sup>의 평균 크기를 갖는 종양을 나타내었다. 상기 마우스를 8 동물/그룹을 포함하여 4개의 처리 그룹으로 무작위로 분할하였다.
- [0412] II. 처리 및 과정
- [0413] 종양 크기가 ~80 mm<sup>3</sup>일 때(0일째) 하기의 처리를 개시하였다:
- [0414] 1. 대조용(비히클): 물 100 µl PO(5 회/주, 매일)
- [0415] 2. 20% 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPβCD) 중 화합물 D 70 mg/kg, IV(3 회/주, qod)
- [0416] 3. 에를로티니브 100 mg/kg PO(5 회/주, 매일).
- [0417] 4. 에를로티니브 100 mg/kg PO(5 회/주) + 화합물 D 70 mg/kg IV(3 회/주). 에를로티니브를 같은 날 투여할 때 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.
- [0418] 상기 처리 그룹 1 내지 4 각각에 대한 모든 처리는 동시에 개시되었다.
- [0419] 상기 종양의 길이(l) 및 너비(w)를 1주일에 4회 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = l w^2 / 2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 마우스 증량 및 행동을 1주일에 적어도 1회 검사하였다. 처리 2주 후에 마우스를 죽이고 종양을 약물/억제제의 최종 투여에 이어서 14시간째에 생화학적 및 게놈 분석을 위해 절제하였다. 상기 병용 처리 그룹 중 3마리의 마우스는 처리의 끝에서 죽이지 않고 추가의 처리 없이 유지시켰다.
- [0420] 결과
- [0421] 도 1에 나타낸 바와 같이, 에를로티니브, EGFR TK 억제제에 의한 처리는 처음에는 상기 처리된 마우스 모두에서 현저한 종양 퇴화를 유도하였다(도 1, 빈 사각형). 그러나, 처리 1주일 후 상기 종양은 모두 에를로티니브에 대해 내성을 나타내었으며 공격적으로 진행하였다. 에를로티니브 및 화합물 D에 의한 병용 처리는 상기 처리된 마우스 모두에서 현저한 종양 퇴화를 유도하였으며 상기 종양 중 어느 것도 상기 병용 처리 기간 동안 다시 성장하지 않았다(도 1, 빈 원).
- [0422] 완전한 응답을 성취한 2마리의 마우스는 추가의 처리 없이 살아있었으며 추가의 처리 없이 3개월 후에 질병 없이 남아있었다.
- [0423] 상기 초기 종양은 화합물 D 단독에 대해 응답하지 않았지만, 에를로티니브에 대한 획득 내성이 화합물 D에 의해 완전히 없어졌다. 문헌으로부터의 증거는 에를로티니브에 의한 처리가 IRS 상향조절을 유도하며 이는 IGF1R/IRS-to-AKT 생존 경로의 활성화에 의해 내성으로 됨을 시사한다. 다른 보고서들은 Stat3 인산화가 H&N 암에서 에를로티니브에 의해 유도되며 Stat3 & EGFR의 억제제가 H&N 종양에 대해 상승작용적 억제 효과를 가짐을 주장한다. 임의의 특정한 이론 또는 작용 기전에 의해 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 화합물 D 및 본 명세서에 기재된 화학식 I 내지 IV의 다른 화합물들은 IRS1/2 및 Stat3의 이중 억제제이며, 따라서 상기 에를로티니브-유도된 기전을 길항하고 내성을 예방할 것이다.
- [0424] 실시예 2: 에를로티니브 및 화합물 D의 병용 처리에 의한 에를로티니브-내성 종양의 퇴화

- [0425] 실험 시스템: NodScid 마우스내에 피하 이식된 두경부의 편평세포 암종(SCCHN) 종양 생검의 환자-유래된 이종이식편(PDX).
- [0426] I. 동물 및 생검
- [0427] · 효능 연구를 위해 NodScid 마우스에게 SCCHN 종양 생검 이식편의 이식(P8): 상술한 SCCHN 종양 생검 이식편의 이식(P1)에 이어서 5개월째에, 종양 세포(P8)를, P1의 이식에 대해 기재된 동일한 과정을 사용하여 9.5주 된, 자가-번식으로부터의 NodScid 마우스에게 주사하였다. 최초 생검은 상술한 바와 같으며 상기 P는 계대수(마우스에서 이식 횟수)를 가리킨다.
- [0428] · 종양 성장(촉진 가능한 종양 덩어리)의 개시가 세포 주사 후 7일째에 탐지되었다. 12일 후에, 마우스는 약 70 mm<sup>3</sup> 크기의 종양을 나타내었다. 상기 마우스를 비히클, 화합물 D 또는 화합물 D + 에블로티니브로 처리된 그룹 및 에블로티니브로 처리된 나머지 그룹에서 4마리 동물을 포함한 4개의 처리 그룹으로 무작위로 분할하였다. 처리는 동시에 개시되었다(0일째).
- [0429] II. 처리 및 과정
- [0430] 처리 그룹은 하기를 포함하였다:
- [0431] 1. 비히클-대조용: 20% 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPβCD) 50 μl/주사, IV(3 회/주, qod).
- [0432] 2. HPβCD 중 화합물 D 70 mg/kg, IV(3 회/주, qod).
- [0433] 3. HPβCD 중 에블로티니브 100 mg/kg, PO(5 회/주).
- [0434] 4. 에블로티니브 100 mg/kg PO(5 회/주) + 화합물 D 70 mg/kg IV(3 회/주). 에블로티니브를 같은 날 투여할 때 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.
- [0435] 상기 처리 모두 동시에 개시되었다.
- [0436] 에블로티니브에 의한 처리(그룹 3)는 극적인 종양 퇴화를 유도하였다(도 2, 빈 사각형). 처리 중에, 종양은 처리 1주일 후에 에블로티니브에 대한 내성을 나타내었고 공격적으로 진행하였다. 10일째에 약 130 mm<sup>3</sup>의 종양이 발생한 에블로티니브-처리된 마우스(n=7)를 2개의 그룹으로 분할하였다:
- [0437] 5. 첫 번째 그룹(n=3)은 계속해서 에블로티니브(100 mg/kg PO, 5 회/주)를 수용하였으며,
- [0438] 6. 두 번째 그룹(n=4)은 처리 10일째에 에블로티니브(100 mg/kg PO, 5 회/주) + 화합물 D(70 mg/kg IV, 3 회/주, qod)의 병용 처리를 시작하였다. 에블로티니브를 같은 날 투여할 때 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.
- [0439] 상기 종양의 길이(l) 및 너비(w)를 1주일에 4회 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = 1w^2/2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 마우스 중량 및 행동을 1주일에 적어도 1회 검사하였다. 마우스를 죽이고 종양을 생화학적 및 게놈 분석을 위해 절제하였다.
- [0440] 결과
- [0441] 도 2에 나타난 바와 같이, 에블로티니브에 의한 처리(빈 사각형)는 처리된 마우스에서 78%(18마리 마우스 중 14마리가 응답하였다)의 종양 퇴화를 유도하였다. 그러나, 처리하는 동안 종양은 1주일 후에 에블로티니브에 대해 내성을 나타내었으며 공격적으로 진행하였다. 10일째에 ~130 mm<sup>3</sup>의 종양 크기를 갖는 에블로티니브-처리된 마우스(n=7)를 2개의 그룹으로 분할하였으며-첫 번째 그룹(n=3)은 계속해서 에블로티니브를 수용하였고(빈 사각형), 두 번째 그룹(n=4)은 처리 10일째에 에블로티니브 + 화합물 D에 의한 병용 처리(검은색 원)를 시작하였다. 상기 병용 처리의 개시에 이어서 극적인 종양 퇴화가 관찰된 반면(도 2, 말기 처리, 검은색 원), 단지 에블로티니브만으로 처리한 마우스의 종양은 공격적으로 발생하였다(도 2, 빈 사각형). 0일째에 개시된 에블로티니브 + 화합물 D에 의한 병용 처리(도 2, 초기 처리, 빈 원)는 실시예 1의 결과와 일관되게, 모든 처리된 마우스에서 현저한 종양 퇴화를 유도하였으며 종양이 다시 성장하지 않았다.
- [0442] 결론
- [0443] 결론적으로, 화합물 D + 에블로티니브의 병용 처리는 매우 유효하며 에블로티니브에 대한 내성이 이미 획득된 후에 종양의 극적인 퇴화를 유도한다. 더욱 또한, 확립된 종양의 초기 처리에서 화합물 D는 에블로티니브에 대



한 획득 내성을 예방한다.

[0444] **실시예 3: 화합물 D는 초기 종양 크기가 매우 큰(700 mm<sup>3</sup>) 경우에조차 에를로티니브에 대한 획득 내성을 예방한다**

[0445] 실험 시스템: NRG 마우스내에 피하 이식된 SCCHN 종양 생검의 환자-유래된 이종이식편(PDX).

[0446] I. 동물 및 생검

[0447] · 효능 연구를 위해 NRG 마우스에게 SCCHN 종양 생검 이식편의 이식(P11): 상술한 SCCHN 종양 생검 이식편의 이식(P1)에 이어서 8개월째에, 종양 세포(P11)를, P1의 이식에 대해 기재된 동일한 과정을 사용하여, 자가-번식으로부터의 20 마리의 수컷 마우스 NOD.Cg-Rag1tm1Mom Il2rgtm1Wjl/SzJ 마우스(일반적인 명칭: NRG)에게 주사하였다. 최초 생검은 상술한 바와 같으며 상기 P는 계대수(마우스에서 이식 횟수)를 가리킨다.

[0448] · 종양 성장(측진 가능한 종양 덩어리)의 개시가 세포 주사 후 6일째에 탐지되었다. 13일 후에, 20마리의 주사된 마우스 중 19마리는 평균 크기 700 내지 720 mm<sup>3</sup>의 종양을 나타내었다(0일째). 상기 마우스를 비히클로 처리된 그룹에 4마리 동물, 및 에를로티니브, 화합물 D 또는 화합물 D + 에를로티니브로 처리된 그룹에 5마리 마우스/그룹을 포함한 4개의 처리 그룹으로 무작위로 분할하였다. 모든 처리는 0일째에 동시에 개시되었다.

[0449] II. 처리 및 과정

[0450] 처리 그룹은 하기를 포함하였다:

[0451] 1. 비히클-대조용: 20% HPbCD 50 µl/주사, IV(3 회/주, qod), 4마리 마우스.

[0452] 2. HPbCD 중 화합물 D 70 mg/kg, IV(3 회/주, qod), 5마리 마우스.

[0453] 3. HPbCD 중 에를로티니브 100 mg/kg, PO(5 회/주), 5마리 마우스.

[0454] 4. 에를로티니브 100 mg/kg PO(5 회/주) + 화합물 D 70 mg/kg IV(3 회/주), 5마리 마우스. 에를로티니브를 같은 날 투여할 때 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.

[0455] 상기 종양의 길이(l) 및 너비(w)를 1주일에 4회 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = lw^2/2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 마우스 증량 및 행동을 통상적으로 검사하였다. 마우스를 죽이고 종양을 생화학적 및 계놈 분석을 위해 절제하였다.

[0456] 결과

[0457] 도 3에 나타난 바와 같이, 에를로티니브에 의한 처리는 상기 종양의 현저한 응답을 유도하였으며, 상기 종양의 성장이 멈추었고 퇴화되었다. 그러나, 처리하는 동안 종양은 처리 개시에 이어서 1주일째에 에를로티니브에 대해 내성을 나타내었으며 공격적으로 진행하였다(도 3, 빈 사각형). 0일째에 개시된 에를로티니브 + 화합물 D에 의한 병용 처리(도 3, 빈 원)는 상기 첫 번째 주에서 에를로티니브의 경우와 동일한 응답을 나타내었으나 화합물 D와의 병용 처리는 실시예 1의 결과와 일관되게, 에를로티니브에 대한 획득 내성을 예방하고, 종양의 재성장을 예방하였으며, 종양 퇴화를 유도하였다.

[0458] 결론

[0459] 결론적으로, 화합물 D + 에를로티니브의 병용 처리는 매우 유효하며 상기 종양의 초기 크기가 처리가 개시되었을 때 매우 컸다 하더라도(700 mm<sup>3</sup>), 에를로티니브에 대한 획득 내성을 예방한다.

[0460] **실시예 4: 화합물 D 및 에피네퍼의 병용 처리는 마우스에서 육종 환자-유래된 이종이식편의 성장을 효율적으로 차단한다**

[0461] 실험 시스템: NodScid 마우스내에 피하 이식된 자궁 선육종 생검의 환자-유래된 이종이식편(PDX).

[0462] I. 동물 및 생검

[0463] · 생검: 동결된 인간 원발성 자궁 선육종(샘플 ID: OT\_001)

[0464] · 종양 생검 이식편의 이식(P0): 동결된 인간 원발성 자궁 선육종 생검 이식편을 암컷 NOD.CB17-Prkdc<sup>scid</sup>/J(NodScid 마우스, Harlan IL)에 피하(SC) 이식하였다(P0). 3개월 후에 상기 종양을 절제하고, 작은 조각들로 절단하고 효능 연구를 위해 38마리의 NodScid 마우스에 이식하였다(P1).



- [0465] · 상기 생검의 이식(P1)에 이어서 8일째에 종양 개시가 37마리의 마우스에서 탐지되었다.
- [0466] · 1주일 후에(0일째), 33마리의 마우스에서 종양이 130 mm<sup>3</sup>의 평균 크기에 도달하였으며 상기 마우스를 4개의 처리 그룹으로 무작위로 분할하였다.
- [0467] II. 처리 및 과정
- [0468] 처리 그룹은 하기를 포함하였다:
- [0469] 1. 대조용: 20% HPbCD 50 ul IP, qod(6마리 마우스).
- [0470] 2. 20% HPbCD 중 화합물 D 70 mg/kg, IV, qod(6마리 마우스).
- [0471] 3. 애피니터 5 mg/kg PO, qod(15 마리 마우스).
- [0472] 4. 애피니터 5 mg/kg PO(qod) + 화합물 D 70 mg/kg IV(qod), 6마리 마우스. 애피니터를 화합물 D에 이어서 ~ 4시간째에 투여하였다.
- [0473] 모든 처리를 0일째에 동시에 개시하였다.
- [0474] 상기 종양의 길이(l) 및 너비(w)를 이틀마다 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = lw^2/2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 상기 처리의 개시에 이어서 4일째에 상기 대조용 그룹 및 상기 화합물 D 그룹의 종양은 이미 종점에 도달하였으며 마우스를 죽였다.
- [0475] 결과
- [0476] 도 4에 나타난 바와 같이, 애피니터(빈 사각형), mTOR/S6K 억제제에 의한 처리는 상기 종양의 성장 억제를 유도하였다: 상기 대조용 그룹의 평균 종양 크기는 16배 증가하였지만 상기 애피니터 그룹의 평균 종양 크기는 5.5 배 증가하였다.
- [0477] 놀랍게도, 화합물 D 단독(빈 삼각형)은 종양 성장에 그다지 영향을 미치지 않았지만, 애피니터 + 화합물 D의 병용 처리(빈 원)는 종양 퇴화를 유도하였다. 상기 병용 처리의 평균 종양 크기는 4일 후 및 단지 2회 처리 후에 130 mm<sup>3</sup>에서 70 mm<sup>3</sup>로 퇴화하였다.
- [0478] 응답 대 무-응답 마우스에 관하여, 화합물 D 단독에 대한 응답은 탐지되지 않았고 애피니터-처리된 그룹의 마우스 중 단지 절반만이 응답하였으며(그룹 A, n=8) 절반은 응답하지 않았지만(그룹 B, n=7), 상기 병용 처리의 마우스는 모두 응답하였고 대부분의 종양이 심지어 현저하게 퇴화되었다.
- [0479] 실시예 5: 화합물 D는 애피니터에 대한 획득 내성을 예방하고(A) 애피니터-내성 종양의 퇴화를 유도한다(B).
- [0480] 실험 시스템: 실시예 4에 기재된, NodScid 마우스내에 피하 이식된 자궁 선육종 생검의 환자-유래된 이종이식편(PDX).
- [0481] 실시예 4에 기재된 실험(I 기)을 상기 실험의 II 기(도 5A) 및 III 기(도 5B)까지 연장하였다. I 기에 기재된 처리(실시예 4)에 이어서, 종점에 도달한 종양을 갖는 마우스를 죽이고 하기의 처리를 계속하였다.
- [0482] II 기:
- [0483] 1. 상기 애피니터-응답자 그룹(그룹 A, 빈 사각형)에게 애피니터 5 mg/kg을 PO, qd(8마리 마우스)로 투여하였다.
- [0484] 2. 상기 병용 처리 그룹(빈 원)은 계속해서 애피니터 5 mg/kg PO(qod) + 화합물 D 70 mg/kg IV(qod) 처리(6마리 마우스)를 수용하였다. 애피니터를 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.
- [0485] III 기:
- [0486] 상기 애피니터-응답자 그룹(그룹 A)의 종양은 퇴화하였지만, 처리 중에 애피니터에 대한 내성을 획득하였으며 6 일째에 590 mm<sup>3</sup>의 평균 종양 크기까지 공격적으로 진행하였다. 상기 그룹을 4마리 마우스씩 2개 그룹으로 분할하였으며 각 그룹은 앞으로 6일째에 하기의 처리를 수용하였다:
- [0487] - 첫 번째 그룹은 계속해서 애피니터 5 mg/kg PO, qd(4마리 마우스)를 수용하였고
- [0488] - 두 번째 그룹은 애피니터 5 mg/kg PO(qod) + 화합물 D 70 mg/kg IV(qod) 병용 처리(4마리 마우스)를 수용하였

다. 애플니터를 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다. 상기 종양의 길이(l) 및 너비(w)를 이틀마다 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = lw^2/2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 도 5B의 그래프는 성장속도(%)를 나타내는 반면, 각각의 종양에 대해서 100%는 6일째 그의 부피로서 정의되었다.

[0489] 결과

[0490] 상기 애플니터-처리된 그룹을 응답자(빈 사각형, 그룹 A, n=8) 대 무-응답자(회색 사각형, 그룹 B, n=7)로 분할하였다. 그룹 A의 애플니터 처리는 처음에는 종양 퇴화를 유도하였으나(종양이, 평균 종양 크기가 0일째에 125 mm<sup>3</sup>에서 5일째에 37 mm<sup>3</sup>로 퇴화하였다), 처리 중에 모든 종양은 애플니터에 대한 내성을 나타내었으며 공격적으로 진행하였다(6일째에 590 mm<sup>3</sup>의 평균 종양 크기로).

[0491] 0일째(처리 개시)부터 애플니터 및 화합물 D의 병용 처리는 종양 퇴화를 유도하였으며 그의 평균 종양 부피는 상기 실험이 끝날때 까지 낮게 남아있었다(도 5A, ○). 상기 초기 종양이 화합물 D 단독에는 응답하지 않았지만, 애플니터에 대한 획득 내성은 화합물 D에 의해 완전히 없어졌다. 문헌으로부터의 증거는 애플니터에 의한 처리가 IRS 상향조절을 유도하며 이는 IGF1R/IRS-to-AKT 생존 경로의 활성화에 의해 내성으로 뒤를 시사한다. mTOR/S6K는 상기 IRS 단백질의 음의 조절제이다. 상기는 세린 잔기상에서 IRS를 인산화시키고 이에 의해 그의 수준을 하향 조절하며 수용체 티로신 키나제(RTK) IGF1R 및 IR에 대한 그의 친화성을 감소시킨다. mTOR/S6K의 억제제 IRS1/2를 안정화시키고, 그의 수준을 증가시키며 IGF1R 및 IR과의 그의 복합체화를 증대시켜, AKT 생존 경로의 활성화 및 mTOR 억제제에 대한 내성의 획득을 유도한다. 이러한 피드백 고리는 문헌에 기재되어 있으며 (Croce L.E.S. and Linardic C.M. Sarcoma 2011, Keniry M. and Parsons R. *Cancer Discovery* 2011;1:203-204) AKT 인산화는 유방암이 있는 여성에서 mTOR 억제제 애플니터/에베롤리무스에 의한 치료에 이어서 임상적으로 관찰될 수 있는 현상인 것으로 입증되었다. 임의의 특정한 이론 또는 작용 기전에 의해 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 본 명세서에 기재된 IRS/Stat3 이중 조절제, 예를 들어 화합물 D 및 화학식 I 내지 IV의 다른 화합물들에 의한 암세포로부터의 IRS1/2의 제거가 애플니터 또는 임의의 다른 mTOR 억제제에 대한 획득 내성을 예방하고 내성이 이미 획득된 후에는 상기 억제제와 상승작용하여 종양 퇴화를 유도할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0492] 애플니터에 대한 내성의 획득에 이어서, 그룹 A의 마우스를 2개의 그룹(첫 번째 그룹은 애플니터 단독(□)으로 남아있고 두 번째 그룹은 6일째에 처리를 출발하여 애플니터 + 화합물 D의 병용 처리를 수용하였다(●))로 분할하였다. 종양은 애플니터 단독(□) 처리 하에서 현저하게 진행하였지만, 화합물 D 및 애플니터의 병용 처리는 종양 퇴화를 유도하였다(●). 도 5B의 그래프는 성장속도(%)를 나타내는 반면, 각각의 종양에 대해서 100%는 6일째 그의 부피로서 정의되었다.

[0493] **실시예 5A: 의학적 치료를 이용할 수 없는 매우 공격적인 암의 애플니터 + 화합물 D에 의한 병용 치료는 애플니터에 대한 획득 내성을 지연시키고 상기 그룹의 40%에서 완전한 응답을 성취하였다.**

[0494] 실험 시스템: 실시예 4에 기재된, NodScid 마우스내에 피하 이식된 자궁 선육종 생검의 환자-유래된 이종이식편(PDX).

[0495] 실시예 4에 기재된 실험을 할란으로부터 구입한 마우스에서 반복하였다.

[0496] 처리

[0497] 1. 대조용: 20% HPbCD 50 ul IP, qod(3마리 마우스).

[0498] 2. 20% HPbCD 중 화합물 D 70 mg/kg, IV, 1주일에 3회, qod(3마리 마우스).

[0499] 3. 애플니터 5 mg/kg PO, 1주일에 4회(17 마리 마우스).

[0500] 4. 애플니터 5 mg/kg PO(qod) + 화합물 D 70 mg/kg IV(qod), 1주일에 3회(5마리 마우스). 애플니터를 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.

[0501] 처리를 17일째에 중단하였다.

[0502] 상기 종양의 길이(l) 및 너비(w)를 이틀마다 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = lw^2/2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 상기 처리의 개시에 이어서 5일째에 상기 대조용 그룹 및 상기 화합물 D 그룹의 종양은 이미 종점에 도달하였으며 마우스를 죽였다.

- [0503] 결과
- [0504] 선행 실험에서 입증된 바와 같이, 화합물 D 단독(빈 삼각형)은 종양 성장에 효과가 없었지만, 애피니터 + 화합물 D의 병용 처리(검은색 원)는 종양 퇴화를 유도하였다. 상기 애피니터-응답자 그룹(17마리의 처리된 마우스 중 14마리)에서 종양이 퇴화하였지만, 처리 중에, 1주일 처리 후에, 애피니터에 대한 내성이 획득되었으며 공격적으로 진행하였다(빈 사각형). 애피니터 및 화합물 D의 병용 처리는 상기 그룹의 60%(5마리의 처리된 마우스 중 3마리, 빈 원 파선)에서 애피니터에 대한 획득 내성을 현저하게 지연시켰으며 상기 그룹의 40%(5마리의 처리된 마우스 중 2마리, 빈 원 실선)에서 상기 종양을 완전하게 근절시켰다. 이들 2마리의 마우스는 추가의 처리 없이 계속해서 살아있었으며 추가의 처리 없이 3개월 넘게 질병 없이 남아있었다(도 5C).
- [0505] **실시예 6:**
- [0506] I. 세포주
- [0507] · A375(인간 흑색종), HCT15(결장암), SK-ES.1(유잉육종), NCI-H460(폐암) 및 PC3(전립선암)을 10% 송아지 태아 혈청(FCS)이 있는 RPMI에서 배양하였다.
- [0508] · HepG2(간암종)를 10% FCS를 함유하는 둘베코의 변형된 이글 배지(DMEM) 및 F12(1:1)에서 배양하였다
- [0509] · DU145(전립선암)를 5% FCS 및 5 mg/L 인슐린을 함유하는 RPMI에서 배양하였다.
- [0510] 모든 세포주를 아메리칸 타입 컬처 콜렉션으로부터 획득하였다. YUMAC, YURIF, YUSIK(모든 인간 흑색종, 친절하게도 미국 코넥티컷주 뉴헤븐 소재 예일 대학의 루스 할라반(Ruth Halaban) 박사에 의해 제공되었다)를 5% FCS를 함유하는 OptiMEM에서 배양하였다. M571, M2068, M560n(모두 인간 흑색종, 친절하게도 이스라엘 예루살렘 소재 하다사 병원의 미첼 로템(Michal Lotem) 박사에 의해 제공되었다)을 10% FCS를 함유하는 RPMI, DMEM 및 F12(1:3:1)에서 유지시켰다. 451-Lu(인간 흑색종) 및 451-Lu-BR(PLX4032-내성 흑색종; ref.32)을 5% FCS를 함유하는 RPMI(내성 계통에 대한 배지는 1 mmol/L PLX4032를 함유하였다)에서 유지시켰다. 모든 배지는 100 U/ml 페니실린 및 100 mg/ml 스트렙토마이신이 보충되었으며 모든 세포를 37 °C/5% CO<sub>2</sub>에서 생육시켰다.
- [0511] 도 6 내지 9 및 표 1에 사용되고 논의된 모든 흑색종 세포는 인간 기원의 것이며 돌연변이된 BRAF<sup>600K/E</sup>를 갖는다.
- [0512] II. 세포 증식
- [0513] 세포를 완전 배지에서 증식시키고 시딩 후 1일째에 억제제로 처리하였다. 72시간 후에, 살아있는 세포를 메틸렌 블루 염색에 의해 또는 비부착성 세포에 대한 WST-1 염색(룻슈)에 의해 정량분석하였다.
- [0514] III. 면역블롯
- [0515] · 세포를 밤새 혈청-기아에 이어서(달리 나타내지 않는 한) 도 6 내지 9 및 상응하는 도면 범례에 나타난 바와 같이 처리하였다. 세포를 PLX4032 및 화합물 A 또는 D 모두로 처리했을 때, PLX4032를 상기 화합물에 이어서 3 내지 4시간째에 가하였다.
- [0516] · 세포를 비등하는 샘플 완충제(10% 글리세롤, 50 mmol/L 트리스-HCl, pH 6.8, 3% SDS, 및 5% 2-머캅토에탄올)로 용해시켰다. 웨스턴 블롯 분석을 하기에 기재된 항체들을 사용하여, 8% SDS-PAGE에서 수행하였다.
- [0517] · 동량의 단백질을 함유하는 세포 추출물의 분액들을 8% SDS/PAGE에 의해 분석하고 니트로셀룰로스 필터상에 전기블로팅하였다. 상기 멤브레인을 0.5시간 동안 TBST(0.2% 트윈-20을 함유하는 NaCl/트리스) 중에서 1:20 희석한 저지방 우유로 차단하고, 토끼 항-포스포 Y705-Stat3 항체(셀 시그널링(Cell signaling) cat#9131), 마우스 항-ERK-이중인산화된-YT(시그마 알드리치 cat#M8159) 또는 항-PARP 항체와 함께 0.05% 아지드를 함유하는 TBST 중의 5% BSA 중에서 4 °C에서 밤새 배양하고, TBST로 광범위하게 세척하고 이어서 TBST 중의 5% BSA 중에서 실온에서 45분 동안 양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 2차 항체와 배양하였다.
- [0518] · 면역반응성 밴드를 증대된 화학발광을 사용하여 가시화하였다. 멤브레인을 상술한 바와 같이 마우스 항-Stat3 항체(트랜스덕션 랩스(Transduction labs) cat#21320) 또는 토끼 항 AKT1/2(산타 크루즈(Santa cruz) cat#sc-8312) 또는 항-액틴으로 재블로팅하였다.
- [0519] IV. 말초 혈액 단핵세포(PBMC)의 주화성
- [0520] A375 세포를 96-웰 플레이트(6000 세포/웰)에 시딩하고 밤새 생육시켰다. 세포를 화합물 A로 처리하고 지시된

경우 처리 후 4시간째에 상기 배지로 2회 세척하였다(세척). 처리에 이어서 30시간째에 150  $\mu$ l의 배지를 주화성 장치의 하부 플레이트로 옮겼다. 10,000 PBMC/75  $\mu$ l 배지/웰을 상부 플레이트에 가하였다. 또한, PBMC를 양성 대조용으로서 하부 플레이트에 가하였다(도 9B - 셀 티터 글로 검정 그래프, 10-10,000 세포/웰). 주화성을 상기 하부 플레이트의 셀 티터 글로 분석에 의해 24시간 후에 검사하였다. 또한, A375 세포의 생존을 화합물 A에 의한 처리 후 30시간째에 메틸렌 블루에 의해 분석하였다.

표 1

[0521]

IRS/Stat3의 이중 조절제는 IGF1R 억제제 OSI-906에 비해 다양한 암세포의 증식 및 생육력을 효능있게 억제한다.				
표시	세포주	IC50( $\mu$ M)		
		화합물 D	화합물 A	OSI-906
전립선암	PC3	0.5	0.8	>10
흑색종	Me11617-Pa	0.2	0.3	>3
	Me11617-BR	0.3	0.3	>3
	451Lu-Pa	0.3	ND	>>3
	451Lu-BR	0.6	~0.7	>>3
결장암	HCT15	0.8	ND	>>3
다발성 골수종	MM1S	0.2	0.3	0.2
간암종	HepG2	0.7	1	8.3

[0522]

세포를 96-웰 플레이트에서 배지 중의 5 내지 10% FCS 중에서 도말하고; 하루 후에 다양한 농도의 화합물 A, 화합물 D 또는 OSI-906에 노출시키고 3일 후에 메틸렌-블루로 염색하고 상대적인 세포수를 정량분석하였다.

[0523]

결과

[0524]

앞서 IRS1/2 세린 인산화를 유도하는 것으로 입증된 화합물 A 및 D는 암세포에서 Stat3의 Y705-인산화 수준의 감소를 효율적으로 유도하는 것으로 밝혀졌다. 이들 IRS/Stat3의 이중 조절제는 Stat3 인산화(pStat3)를, Stat3 단백질 수준에 영향을 미치지 않으면서 용량-의존적인 방식으로(도 6A) 효능있게 억제한다. 상기 화합물 A 및 D에 의해 입증된 억제 효과는 시간이 흐름에 따라 강화된다: 상기 두 화합물 모두의 IC50 값은 처리-후 1.3시간째에 ~2  $\mu$ M이었으며 3시간 후에 <1  $\mu$ M로 감소하였다. 상기 기재된 Stat3 인산화 수준에 대한 억제 효과는 상기 조절제를 상기 세포로부터 세척한지 오랜 후에 검출될 수 있었으므로(도 6C) 장기적이다(도 6B). 도 6C는 또한 A375 흑색종 세포의 화합물 D에의 짧은 노출로도 24 및 48시간 후에 세포사멸을 유도하기에 충분하였음을 입증한다. Stat3 Y705-인산화의 차단을 화합물 A, B, C, D, F, IV-1, IV-2, IV-3 및 IV-4에 대해 실시한다.

[0525]

Stat3은 생존 및 약물 내성 모두 및 다양한 암 유형의 면역 회피에 관련있는 것으로 보고되기 때문에, 종양을 특정한 PK 억제 약물 및 면역요법 각각에 감작화시키는 상기 Stat3/IRS 이중 조절제의 능력을 시험하였다.

[0526]

BRAF 억제제(BRAF<sup>i</sup>), 예를 들어 PLX4032(또한 베뮤라페니브 또는 젤보라프로서 공지됨)에 대한 내성을 획득한 흑색종에서 Stat3의 인산화 수준은 모 흑색종 세포/종양에 비해 현저하게 더 높다(도 7A 및 7B). 이는 처리 전 (P) 모 전이성 흑색종 451-LU 세포주에 비해, BRAF<sup>i</sup>(R)로 6개월 처리 후 단리된 전이성 흑색종 클론 451-LU-BR[Villanueva et al. *Cancer Cell* 2010;18:683-95]에서 입증되었다. 돌연변이된 BRAF(YUMAC, YURIF, YUSIK)를 갖지만 아직 BRAF<sup>i</sup>로 처리되지 않은 미경험 환자(N)로부터의 흑색종에 비해, PLX4032로 처리되고 상기에 대해 내성이 나타난 환자로부터 취한 세포(R)(M2068, M560n, M571)에서의 더 높은 수준의 Stat3 인산화가 추가로 입증되어 있다(도 7B).

[0527]

상기 Stat3의 단백질 수준은 모든 샘플에서 유사하며, 오직 인산화 수준만이 상기 PLX4032-내성 세포에서 대단히 증대된다.

[0528]

놀랍게도, PLX4032-민감성 흑색종 세포에서 18 내지 24시간 동안 1  $\mu$ M PLX4032에 의한 처리는 Stat3 Y705-인산화(pStat3)의 현저한 유도를 유도하는 것으로 밝혀졌다. 이를 3개의 상이한 인간 전이성 흑색종 세포주에서 시험하고 입증하였다(도 7C-E). 도 7의 결과는 pStat3의 증가가 BRAF<sup>i</sup>에 대한 획득 내성에 한 역할을 할 수 있으며 내성 세포가 생존 인자로서 높은 일정한 pStat3 수준에 적응함을 암시한다. 이에 의해, 이중 IRS/Stat3 조절제와 BRAF<sup>i</sup>와의 병용이 BRAF<sup>i</sup>뿐만 아니라 pStat3 및/또는 IRS1 및/또는 IRS2의 상향조절을 유도하는 다른 약물에 대한 획득 내성을 예방할 수 있음이 추정되었다. 상기와 같은 약물에 대한 획득 내성을 예방하는 상기



IRS/Stat3 이중 조절제의 능력이 실제로 실시예 1에서 입증되며, 이는 화합물 D가, 환자로부터 유래되고 마우스에게 이식된 HNSCC에서 에를로티니브에 대한 획득 내성을 예방함을 나타낸다.

[0529] 더욱 또한, pStat3은 상기 종양의 면역 회피에 중요한 역할을 하며, 면역-억제성 인자의 발현 및 분비를 상향조절하고 염증전 매개인자를 하향조절하며, 이에 의해 상기 종양을 국소 면역계로부터 가린다. 암세포 외에, 상기 종양 미세환경 중의 다양한 면역 부분집합들이 또한 구성적으로 활성화된 Stat3을 나타내며, 면역세포에서 Stat3의 차단은 또한 효능있는 항종양 면역 응답(NK 세포 및 호중구의 증가된 세포독성, T 세포 활성화 및 증가된 종양 침윤 등)을 이끌어낼 수 있다. 따라서, 우리의 이중 IRS/Stat3 조절제와 면역요법과의 병용은 pSTAT3을 하향조절하고 상기 종양을 다양한 면역요법제에 대해 감작화시킬 것임이 추정되었다.

[0530] 여기에서 화합물 A & D에 의해 나타내는 IRS/Stat3 이중 조절제는 pStat3의 기본 및 PLX4032-유도된 수준을 모두 차단하는 반면, 상기 IGF1R/IR TK 억제제 OSI-906은 pStat3 수준에 영향이 없었음을 입증한다(도 7E & 8A). 항암 활성에 관한 상기 발견의 의미를 시험하기 위해서 상기 IRS/Stat3 이중 조절제 대 상기 IGF1R/IR TK 억제제 OSI-906의 증식억제 활성을 다양한 암 유형에서 비교하였다. 표 1은 화합물 A 및 D가 다양한 흑색종 세포(PLX-4032-내성이고 PLX4032-민감성인)에서; 다양한 화학요법 및 EGFRi에 내성인 결장암 세포에서; 전립선 암세포(다수의 화학요법에 내성인)에서 및 간세포 암종(EGFRi에 내성인)에서 OSI-906보다 훨씬 더 유효함을 나타낸다. 상기 이중 조절제와 IGF1R/IR의 티로신 키나제 억제제간의 이러한 차이는 생존 및 약물 내성에 고도로 관련된 중심 결합 단백질인 상기 Stat3 및 IRS를 모두 억제하는 것이 내성 암세포를 다양한 요법에 대해 감작화시키는 상기 이중 조절제의 능력에 기여할 수 있음을 암시한다.

[0531] 앞서 도 6A&B에 기재된 바와 같이, BRAFi에 대해 내성을 나타낸 흑색종 세포에서 증가된 수준의 pStat3이 존재한다. 도 8A&B는 화합물 A & D가 흑색종 세포주(상술한 451-LU-BR 및 Mel1617-BR[Villanueva et al. Cancer Cell 2010;18:683-95])뿐만 아니라 PLX4032 치료에 대한 획득 내성을 갖는 2명의 환자[M2068(i) & M571(ii)]로부터 유래된 흑색종 세포 중의 상기 PLX4032-내성 클론에서 Stat3 인산화를 완벽하게 차단함을 나타낸다. 도 8C는 화합물 A와 비교된 화합물 D의 보다 양호한 활성을 입증한다. 이러한 결과는 상기 IRS/Stat3 이중 조절제가 BRAFi에 대한 획득 내성을 갖는 흑색종 세포를 재-감작화시킬 수 있고, 상기 IRS/Stat3 이중 조절제와 BRAFi와의 병용 요법이 상기 내성 종양의 종양 퇴화를 유도할 수 있음을 암시한다. 약물-내성 종양을 상기 약물에 대해 재-감작화시키는 상기 IRS/Stat3 이중 조절제의 능력은 실제로 실시예 2 및 3에서 입증되며, 이들 실시예는 화합물 D와 에를로티니브와의 조합이 마우스에서 에를로티니브-내성 HNSCC 종양의 퇴화를 유도함을 입증한다.

[0532] pStat3을 억제하는 상기 IRS/Stat3 이중 조절제의 능력이, 앞서 IRS1/2 Ser-인산화 및 제거에 대한 그의 능력에 대해 입증된 바와 같이, 다양한 암 유형들에서 입증되었다. 도 8D는 전립선암, 다발성 골수종, 유잉육종, 간세포암종 및 NSCL에서 Stat3 Y705 인산화(pStat3)에 대한 그의 억제 활성을 예시한다.

[0533] 면역계는 종양과 싸우는 강력한, 대체로 개발되지 않은 힘이다. 종양은 상기 면역계를 피하기 위해 발달된 정교한 기전을 갖는다. Stat3은 종양 세포와 종양-상호작용 면역 세포간의 혼선을 매개하는데 중요한 역할을 한다. 종양 중 Stat3을 표적화하는 것은 다양한 면역 효과기 세포의 침윤과 관련된 방관자 종양 세포 살해를 수반한다. 따라서, IRS/Stat3 이중 조절제에 의한 종양 세포의 치료가 암세포에 대한 말초 혈액 단핵세포의 모집을 유도할 수 있는지의 여부를 시험하였다. 인간 흑색종 A375 세포를 증가하는 농도의 화합물 A로 처리하고 지시된 경우 처리-후 4시간째에 배지로 2회 세척하였다(세척). 처리 후 30시간째에 상기 세포 배지를 주화성 장치의 하부 플레이트로 옮기고 10,000 인간 PBMC/웰을 상부 플레이트에 가하였다. 상기 A375 배지 샘플에 대한 상기 PBMC의 주화성을 상기 하부 플레이트의 셀 티터 글로 분석에 의해 24시간 후에 검사하였다. 도 9A에 나타낸 바와 같이 용량 의존적인 주화성이 탐지되었으며, 이는 화합물 A-조절된 사이토킨 발현/분비가 상기 처리된 종양을 향한 PBMC의 모집을 유도함을 암시한다. 따라서, 우리의 이중 조절제와 면역요법과의 병용은 증대된 항-종양 효과를 획득할 수 있다. 이들 IRS/Stat3 이중 조절제는 종양-상호작용 면역 세포를 포함하여 상기 종양 세포 및 종양의 미세환경에 직접적으로 및 간접적으로 영향을 미침으로써 상기 종양 세포를 다른 면역요법 또는 PK 억제제(EGFRi, mTORi 등)에 대해 감작화시킬 것이다.

[0534] 실시예 7: EGFR 항체 세특시맵과 화합물 D와의 병용 처리는 두경부 편평세포 암종(HNSCC) 환자로부터의 종양이 이식된 마우스에서 세특시맵 단독에 비해 종양 재발의 극적인 지연을 나타낸다. 이는 세특시맵 + 아파티니브를 세특시맵 대신에 사용한 경우 참이다.

[0535] 실험 시스템: NodScid 마우스내에 피하 이식된 HNSCC 종양 생검의 환자-유래된 이중이식편(PDX).

[0536] I. 동물 및 생검

[0537] · 효능 연구를 위해 NodScid 마우스에게 HNSCC 종양 생검 이식편의 이식(P6): 마우스에서 동결된 HNSCC 종양 생검 이식편의 이식(P1)에 이어서 수개월째에, 종양 세포(P6)를, P1의 이식에 대해 기재된 동일한 과정을 사용하여 NodScid 마우스(가내 번식에 의해 생성됨)에게 주사하였다. 최초 생검은 상술한 바와 같으며 상기 P는 계대수(마우스에서 이식 횟수)를 가리킨다.

[0538] · 종양 성장(촉진 가능한 종양 덩어리)의 개시가 세포 주사 후 4일째에 탐지되었다. 5일 후에, 약 113 mm 크기의 종양을 나타낸 마우스에서 치료를 개시하였다. 상기 마우스를 세톡시맵, 세톡시맵 + 아파티니브, 세톡시맵 + 화합물 D, 세톡시맵 + 아파티니브 + 화합물 D로 처리된 그룹의 4마리 동물, 및 비히클 또는 화합물 D로 처리된 그룹의 3마리 마우스를 포함한 6개의 처리 그룹으로 무작위로 분할하였다. 처리는 동시에 개시되었으며(0일째) 9일의 기간 동안 적용되었다.

[0539] II. 처리 및 과정

[0540] 처리 그룹은 하기를 포함하였다:

[0541] 1. 비히클-대조용: 비히클(0.5% 하이드록시메틸-셀룰로스, 0.4% 트윈-80) 200  $\mu$ l PO(5 회/주, qd).

[0542] 2. HPbCD 중 화합물 D 70 mg/kg, IV(3 회/주, qod).

[0543] 3. 세톡시맵 1 mg/마우스 IP(2 회/주).

[0544] 4. 세톡시맵 1 mg/마우스 IP(2 회/주) + 화합물 D 70 mg/kg IV(3 회/주). 세톡시맵을 같은 날 투여할 때 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.

[0545] 5. 세톡시맵 1 mg/마우스 IP(2 회/주) + 비히클 중 아파티니브 25 mg/kg PO(5 회/주).

[0546] 6. 세톡시맵 1 mg/마우스 IP(2 회/주) + 아파티니브 25 mg/kg PO(5 회/주) + 화합물 D 70 mg/kg IV(3 회/주). 세톡시맵 및/또는 아파티니브를 같은 날 투여할 때 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.

[0547] 상기 종양의 길이(l) 및 너비(w)를 1주일에 2 내지 4회 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = lw^2/2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 마우스 중량 및 행동을 1주일에 적어도 1회 검사하였다. 마우스를 죽이고 종양을 생화학적 및 게놈 분석을 위해 절제하였다.

[0548] 결과

[0549] 도 10에 나타낸 바와 같이, 처리의 처음 4일째에 모든 종양이 진행하였으나, 이어서 세톡시맵, 세톡시맵 + 화합물 D, 세톡시맵 + 아파티니브 또는 세톡시맵 + 아파티니브 + 화합물 D에 의한 처리는 모든 마우스에서 극적인 종양 퇴화를 유도한 반면, 비히클-처리된 마우스 및 화합물 D - 처리된 마우스(단독 처리로서)에서 모든 종양은 공격적으로 진행하였다. 처리를 단지 9일의 기간 동안 적용하였다. 처리 중단 후 8일째에, 상기 세톡시맵-처리된 그룹의 종양은 다시 성장하기 시작하였으며 공격적으로 진행하였고 1주일 후에 상기 세톡시맵 + 아파티니브 처리된 그룹의 종양은 진행한 반면, 화합물 D와의 조합은 처리의 종료에 이어서 >4주까지 양의 응답을 연장시켰다.

[0550] 아파티니브는 EGFR T790M 돌연변이(EGFR 티로신 키나제 억제제에 대한 획득 내성의 가장 흔한 기전이다)로부터 기인하는, EGFR 차단제에 대한 획득 내성을 극복하고자 개발된 2-세대 비가역성 EGFR 티로신 키나제 억제제이다.

[0551] 결론

[0552] 단지 9일 동안 화합물 D와 세톡시맵 또는 심지어 세톡시맵 + 아파티니브와의 병용 처리는 퇴화된 종양의 재발을 현저하게 지연시켰으며 세톡시맵 또는 세톡시맵 + 아파티니브에 대한 응답을 연장시켰다.

[0553] 실시예 8: 화합물 D는 돌연변이된-BRAF 및 MEK의 억제제를 포함하는 약물들의 조합과 상승작용하여, 베류라페니브에 대한 획득 내성을 갖는 흑색종 환자로부터의 종양 세포가 이식된 마우스에서 극적인 종양 퇴화를 유도한다.

[0554] 실험 시스템: NodScid 마우스내에 피하 주사된 흑색종의 환자-유래된 이중이식편(PDX).

- [0555] I. 동물 및 생검
- [0556] · 생검: 베뮤라페니브에 대해 짧은 응답을 나타낸 돌연변이된-BRaf<sup>V600E</sup>를 갖는 흑색종 환자로부터 생검을 절제하고, 세포를 플레이트에 시딩하였다. 초기 통과 세포(백만 개 세포/마우스)를 10주 된(가내 번식에 의해 생성됨) NOD.CB17-Prkdc<sup>scid</sup>/J(NodScid) 암컷 마우스내에 피하(SC) 주사하였다. 종양의 개시가 5일 후에 탐지되었으며, 평균 종양 부피가 ~60 mm<sup>3</sup>이었을 때 세포-주사에 이어서 7일째에 처리를 개시하였다.
- [0557] II. 처리 및 과정
- [0558] 종양 크기가 ~60 mm<sup>3</sup>이었을 때(0일째) 하기의 처리를 개시하였다:
- [0559] 5. 대조용(비히클): 베뮤라페니브 + 트라메티니브의 비히클 PO - 멸균 DDW 중의 5% 프로필렌 글리콜, 0.5% 트윈-80, 30% PEG 400(5 회/주, qd), 6마리의 마우스
- [0560] 6. 20% 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPβCD) 중 화합물 D 70 mg/kg, IV(3 회/주, qod), 6마리의 마우스
- [0561] 7. 베뮤라페니브 75 mg/kg + 트라메티니브 1 mg/kg PO(5 회/주, qd), 20마리의 마우스.
- [0562] 8. 베뮤라페니브 75mg/kg + 트라메티니브 1 mg/kg PO(5 회/주, qd) + 화합물 D 70 mg/kg IV(3 회/주), 7마리의 마우스. 베뮤라페니브 + 트라메티니브를 같은 날 투여할 때 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.
- [0563] 상기 처리 그룹 1 내지 4 각각에 대한 모든 처리는 동시에 개시되었다.
- [0564] 상기 종양의 길이(l) 및 너비(w)를 1주일에 4회 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = lw^2/2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 마우스 중량 및 행동을 1주일에 적어도 2회 검사하였다.
- [0565] 결과
- [0566] 도 11에 나타난 바와 같이, 베뮤라페니브 + 트라메티니브로 처리 중에, 종양은 처리 6일째에 공격적으로 진행하였고(도 11, 빈 사각형), 화합물 D에 의한 병용 처리(베뮤라페니브 + 트라메티니브 + 화합물 D)에서 모든 종양은 퇴화하였다(도 11, 빈 원).
- [0567] 베뮤라페니브는 BRaf<sup>V600</sup>에 돌연변이를 갖는 흑색종 환자의 치료에 대해 FDA에 의해 승인된 최초의 돌연변이된-BRaf 억제제였다. 불행하게도, 치료 개시 수 개월 후에 상기 환자는 베뮤라페니브에 대한 내성이 발생하였으며 퇴화된 종양이 보다 공격적으로 다시 나타났다. 결과적으로, 돌연변이된-BRaf 억제제 및 MEK 억제제의 조합이 BRaf<sup>V600</sup>에 돌연변이를 갖는 흑색종 환자의 치료에 대해 승인되었으나, 여전히 내성이 획득된다. 우리는 2가지 피드백 경로가 베뮤라페니브(돌연변이된-BRaf 억제제) 또는 트라메티니브(MEK 억제제)가 있는 배양물에서 세포의 처리에 의해 유도(IRS 및 인산화된 STAT3 모두의 수준이 증가한다)됨을 보인다. 상기 두 경로는 모두 세포 생존, 증식, 전이 및 혈관형성에 중심이다. 임의의 특정한 이론 또는 작용 기전에 의해 억제하고자 하는 것은 아니지만, 화합물 D 및 본 명세서에 기재된 화학식 I 내지 IV의 화합물은 IRS1/2 및 Stat3의 이중 억제제이며, 따라서 상기 MAPK 경로 억제제(돌연변이된 BRaf 억제제 및 MEK 억제제와 같은)에 의해 유도된 상기 기전들을 길항하고, 이들 억제제와 상승작용하고(각각 단독으로 또는 이들의 조합과 함께), 이들 억제제에 대한 내성을 예방할 것이다.
- [0568] 실시예 9: 화합물 D는 MEK 억제제 트라메티니브와 상승작용하여, BRAF 중에 돌연변이를 갖는 선양낭포암종 환자로부터의 종양이 이식된 마우스에서 종양 퇴화를 유도한다.
- [0569] 실험 시스템: NodScid 마우스내에 피하 이식된 선양낭포암종 종양 생검의 환자-유래된 이중이식편(PDX).
- [0570] I. 동물 및 생검
- [0571] · 생검: 신선한 인간 원발성 선양낭포암종 종양 생검. 계능 분석은 돌연변이된 BRaf를 밝혀내었다.
- [0572] · 효능 연구를 위해 NodScid 마우스내에 선양낭포암종 RA\_148 종양 생검 이식편의 이식:
- [0573] · 종양 생검 이식편의 이식(PO): 신선한 인간 원발성 선양낭포암종 종양 생검 이식편을 NOD.CB17-Prkdcscid/J(NodScid 마우스)내에 피하(SC) 이식하였다.

- [0574] · 효능 연구를 위해 NodScid 암컷 마우스(가내 번식에 의해 생성됨)내에 종양 생검 이식편의 이식(P5)을 상기 HNSCC의 이식에 대해 기재된 바와 동일한 과정을 사용하여 수행하였다.
- [0575] · 종양 성장(촉진 가능한 종양 덩어리)의 개시가 세포 주사 후 5일째에 모든 마우스에서 탐지되었다. 추가로 3일 후에, 마우스는 약 65 mm<sup>3</sup>의 평균 크기를 갖는 종양이 발생하였다. 상기 마우스를 5 마리 동물/그룹을 포함한 처리 그룹들로 무작위로 분할하였다. 비히클-처리된 그룹은 4마리의 마우스를 포함하였다.
- [0576] II. 처리 및 과정
- [0577] 처리 그룹은 하기를 포함하였다:
- [0578] 1. 비히클-대조용: 트라메티니브의 비히클(평균 DDW 중의 5% 프로필렌 글리콜, 0.5% 트윈-80, 30% PEG 400) 200  $\mu$ l PO(5 회/주, qd).
- [0579] 2. HPbCD 중 화합물 D 70 mg/kg, IV(3 회/주, qod).
- [0580] 3. 트라메티니브 1 mg/kg PO(5 회/주, qd).
- [0581] 4. 트라메티니브 1 mg/kg PO(5 회/주, qd) + 화합물 D 70 mg/kg IV(3 회/주). 트라메티니브를 같은 날 투여할 때 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.
- [0582] 상기 처리 그룹 1 내지 4 각각에 대한 모든 처리를 0일째에 동시에 개시하였으며, 상기 연구는 0일 내지 13일째 및 24일 내지 31일째의 2개의 처리 기간을 포함하였다.
- [0583] 상기 종양의 길이(l) 및 너비(w)를 1주일에 2 내지 4회 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = lw^2/2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 마우스 중량 및 행동을 1주일에 적어도 2회 검사하였다.
- [0584] 결과
- [0585] 도 12에 나타난 바와 같이, 트라메티니브에 의한 처리는 종양 퇴화를 유도하였지만, 처리 중 10일 후에 종양이 진행하였다. 트라메티니브 및 화합물 D의 병용 처리는 종양 퇴화를 유도하였으며 이들 종양 중 어느 것도 처리 중에 다시 성장하지 않았다. 24 내지 31일째의 제2 처리 기간은 트라메티니브로 처리된 모든 마우스에서 극적인 종양 퇴화를 유도하였지만, 상기 응답은 일시적이었으며 4일의 처리 후에 종양은 상기 처리에 대한 내성을 획득하였고 처리 중에 공격적으로 진행하였다. 상기 트라메티니브 + 화합물 D 조합에 의한 제2 처리 기간은 종양 퇴화를 유도하였으며 이들 종양 중 어느 것도 처리 중에 다시 성장하지 않았다.
- [0586] 결론
- [0587] 화합물 D 단독에 의한 상기 초기 종양의 처리가 보통의 종양 성장 억제를 유도하였지만, 상기 트라메티니브 및 화합물 D의 병용 처리는 극적인 종양 퇴화를 유도하였고 상기 트라메티니브에 대한 획득 내성이 화합물 D에 의해 없어졌다. 문헌으로부터의 증거는 트라메티니브에 의한 처리가 IRS 상향조절을 유도하며 이는 IGF1R/IRS-to-AKT 생존 경로의 활성화에 의해 내성으로 뒀을 시사한다. 다른 보고서들은 트라메티니브가 암세포에서 Stat3 인산화를 유도하며 이는 생존 및 트라메티니브에 대한 획득 내성에 이르게 뒀을 주장한다. 임의의 특정한 이론 또는 작용 기전에 의해 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 화합물 D 및 본 명세서에 기재된 화학식 I 내지 IV의 다른 화합물들은 IRS1/2 및 Stat3의 이중 억제제이며, 따라서 상기 트라메티니브-유도된 피드백 기전을 길항하고 내성을 예방할 것이다.
- [0588] **실시예 10: 화합물 D는 췌장암 환자의 간 전이로부터의 종양이 이식된 마우스에서 켄시타빈에 대한 켄시타빈-내성 종양을 재-감작화시킨다.**
- [0589] 실험 시스템: NodScid 마우스내에 피하 이식된, 간으로부터의 췌장암 전이의 생검의 환자-유래된 이종이식편(PDX).
- [0590] I. 동물 및 생검
- [0591] · 효능 연구를 위해 NodScid 마우스에게 간 RA\_160 종양 생검 이식편(P5)으로부터의 췌장암 전이의 이식: 마우스에서 췌장암 간 전이 생검의 이식 수 주일 후에, 종양 세포(P5)를 상술한 바와 동일한 과정을 사용하여 NodScid 마우스(가내 번식에 의해 생성됨)에게 주사하였다.
- [0592] · 종양 성장(촉진 가능한 종양 덩어리)의 개시가 세포 주사 후 10일째에 탐지되었다. 1주일 후에(0일째), 90



mm<sup>3</sup>의 평균 종양 크기를 갖는 19마리의 마우스에 대해 35일 동안 1주일에 2회 젬시타빈 25 mg/kg IP에 의한 처리를 개시하였다. 11일째에, 젬시타빈-처리된 마우스 중의 모든 종양은 퇴화된 반면 5마리의 대조용 마우스 모두에서는 종양이 진행하였다. 21일째에 젬시타빈-처리된 그룹의 평균 종양 크기는 대조용 그룹의 1400 mm<sup>3</sup>에 비해 ~5 mm<sup>3</sup>이었다.

[0593] · 젬시타빈에 의한 처리 개시 후 42일째에 내성이 발생하였으며 진행된 종양이 퇴화되었다. 4일 후에 ~110 mm<sup>3</sup>의 평균 종양 부피를 갖는 젬시타빈-처리된 그룹 중 16마리의 마우스를 하기와 같이 2개의 그룹으로 분할하였다.

[0594] II. 처리

[0595] 젬시타빈에 대한 내성이 획득된 후의 처리 그룹은 하기를 포함하였다:

[0596] 1. 젬시타빈 25 mg/kg IP 1주일에 2 회

[0597] 2. 젬시타빈 25 mg/kg IP + 화합물 D 70 mg/kg IV, 1주일에 2 회.

[0598] 상기 종양의 길이(l) 및 너비(w)를 1주일에 2 내지 4회 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = lw^2/2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 마우스 종양 및 행동을 1주일에 적어도 2회 검사하였다.

[0599] 결과

[0600] 마우스를 퇴화된 종양이 젬시타빈에 대한 내성을 획득하고 진행할 때까지 1개월 넘게 젬시타빈으로 처리하였다. 이 시점에서 상기 젬시타빈-처리된 마우스를 2개의 그룹으로 분할하였다(도 13): (a) 젬시타빈(□); (b) 젬시타빈 + 화합물 D(○). 처리는 평균 종양 크기가 ~110 mm<sup>3</sup>일 때 개시되었다. 젬시타빈으로 처리된 모든 종양은 진행된 반면, 화합물 D + 젬시타빈에 의한 병용 처리는 상기 그룹의 절반에서 종양 퇴화를 유도하였으며 상기 젬시타빈-처리된 그룹에 비해 상기 그룹의 평균 종양 크기에 대한 현저한 종양 성장 억제를 유도하였다(도 13A,  $p$  값 =  $7.35 \times 10^{-5}$ ).

[0601] 상기 실험의 끝에서, 크기가 유사한 종양 조각들을 그룹당 3개의 종양으로 별도의 플레이트에서 배양하여 그들의 생육력 및 증식 활성을 시험하였다. 9일 후에 상기 플레이트를 고정시키고 염색하였으며, 이는 젬시타빈 + 화합물 D로 처리된 마우스로부터의 종양에서 매우 낮거나 무시할만한 정도의 증식 활성에 상반되게 상기 젬시타빈-처리된 종양에서 대량 증식을 나타내었다(도 13B).

[0602] 결론

[0603] 화합물 D는 놀랍게도 화학요법 약물 젬시타빈과 상승작용하여 체장암에서 젬시타빈에 대해 발생한 내성을 방지하였다.

[0604] 실시예 11: 화합물 D는 자궁부속기 선암종 전이 환자로부터의 종양이 이식된 마우스에서 세록시맵에 대한 획득 내성을 예방한다.

[0605] 실험 시스템: NodScid 마우스내에 피하 이식된 인간 원발성 자궁부속기 전이성 선암종 생검의 환자-유래된 이중 이식편(PDX).

[0606] 1. 동물 및 생검

[0607] · 생검: 신선한 인간 자궁부속기 선암종 전이(피부) 생검(샘플 ID: RA-162)

[0608] · 효능 연구를 위한 NodScid 마우스내에 종양 생검 이식편(P3)의 이식: 종양(P2)이 약 1500 mm<sup>3</sup>의 평균 크기에 도달했을 때, 종양 조직을 실시예 1에 기재된 동일한 과정으로, 바 일란(Bar Ilan) 대학의 동물 시설에서 가내 번식에 의해 생성된 50마리의 수컷 NodScid 마우스내에 주입하였다.

[0609] · 약 90 mm<sup>3</sup>의 평균 크기에 도달한 종양을 갖는 19마리의 마우스를 상기 연구에 포함시켰다.

[0610] 상기 마우스를 4개의 그룹으로 분할하고 하기의 처리를 개시하였다(0일째):

[0611] 대조용: NT219(20% HPbCD)의 비히클 50  $\mu$ l IV 1주일에 2회 - 5마리의 마우스

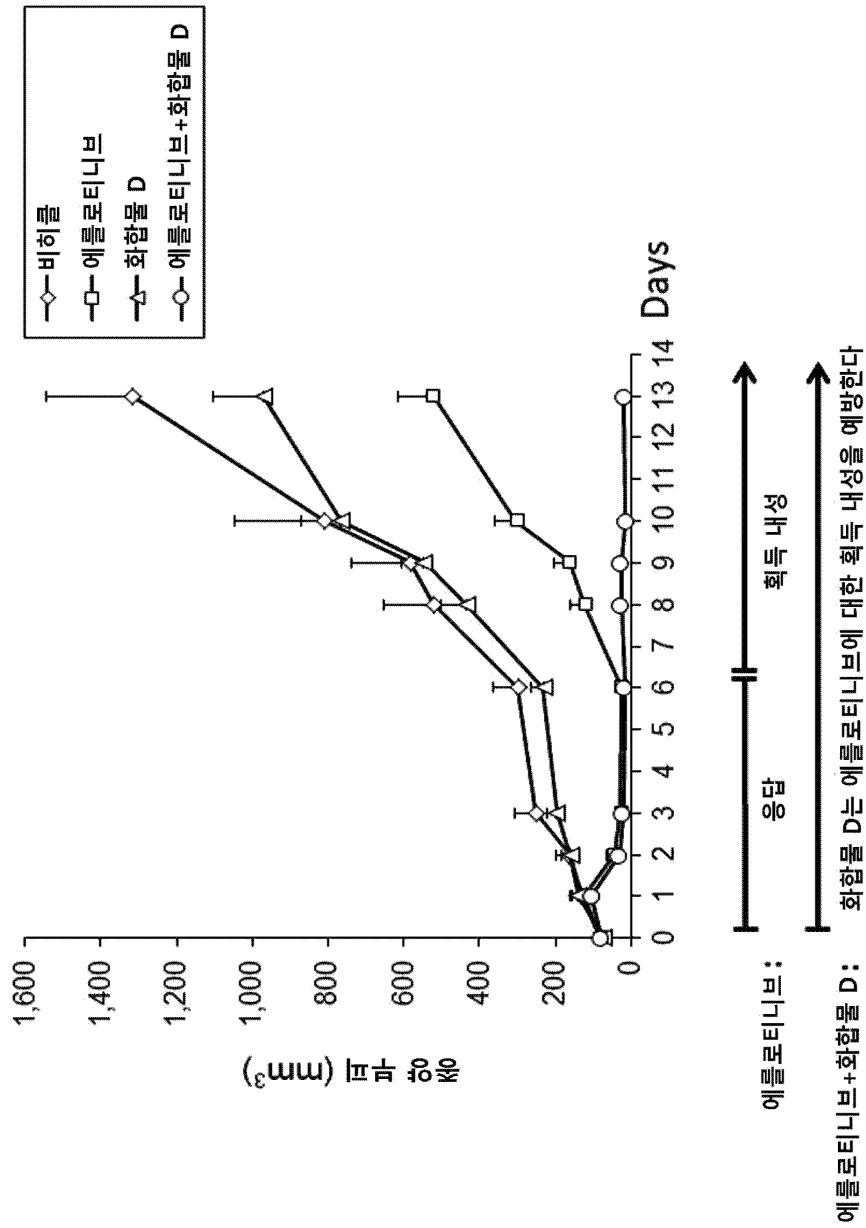
[0612] 화합물 D 70 mg/kg IV 1주일에 2회 - 6마리의 마우스

- [0613] 세톡시맵 1 mg/마우스 IP 1주일에 2회 - 5마리의 마우스
- [0614] 세톡시맵(1 mg/마우스 IP) + 화합물 D(70 mg/kg IV), 1주일에 2회
- [0615] - 3마리의 마우스
- [0616] 상기 병용 그룹에서 세톡시맵을 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.
- [0617] 상기 종양의 길이(l) 및 너비(w)를 1주일에 4회 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = lw^2/2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 마우스 중량 및 행동을 1주일에 적어도 1회 검사하였다.
- [0618] 결과
- [0619] 처리 5일 후에 대조용 그룹의 마우스는 그의 종점(1.5 cm 이상의 종양 크기로서 정의됨)에 도달하였으며 상기 마우스를 죽였다.
- [0620] 세톡시맵에 의한 처리는 일시적인 종양 성장 약화에 이어서 세톡시맵에 대한 획득 내성을 유도하였으며, 처리 중에 종양은 진행하였다(처리 26일째 및 이후).
- [0621] 세톡시맵 + 화합물 D에 의한 병용 처리는 현저한 종양 퇴화를 유도하였으며, 상기 세톡시맵-처리된 그룹은 >500 mm<sup>3</sup>의 평균 종양 부피를 나타내는 한편, 상기 병용 처리(세톡시맵 + 화합물 D)의 평균 종양 부피는 상기 실험의 끝에서(34일째) 단지 60 mm<sup>3</sup> 이었다.
- [0622] **실시예 12. 화합물 D는 결장암 환자로부터의 종양이 이식된 마우스에서 세톡시맵 및 FOLFIRI(결장암 환자에 대해 승인된 치료)의 병용 처리에 대한 획득 내성을 예방한다. FOLFIRI는 하기 섭생을 함유한다:**
- [0623] · FOL - 비타민 B 유도체인 폴린산(류코보린)은 고 용량의 약물 메토타렉세이트에 대한 "구제" 약물로서 사용되지만, 5-플루오로유라실의 세포독성을 증가시킨다;
- [0624] · F - DNA 분자내에 통합되고 합성을 중단시키는 피리미딘 유사체 및 대사길항물질인 플루오로유라실(5-FU); 및
- [0625] · IRI - DNA가 풀리거나 중복되는 것을 방지하는 국소이성화효소 억제제인 이리노테칸(캄토사).
- [0626] 실험 시스템: NodScid 마우스내에 피하 이식된 인간 원발성 결장 전이성 암종 생검의 환자-유래된 이종이식편(PDX).
- [0627] 1. 동물 및 생검
- [0628] · 생검: 신선한 인간 결장암 생검(샘플 ID: RA-149)
- [0629] · 효능 연구를 위한 NodScid 마우스내에 종양 생검 이식편(P4)의 이식: 종양(P3)이 약 1500 mm<sup>3</sup>의 평균 크기에 도달했을 때, 종양 조직을 실시예 1에 기재된 동일한 과정으로, 바 일란 대학의 동물 시설에서 가내 번식에 의해 생성된 수컷 NodScid 마우스내에 주입하였다.
- [0630] · 약 110 mm<sup>3</sup>의 평균 크기에 도달한 종양을 갖는 36마리의 마우스를 상기 연구에 포함시켰다.
- [0631] 상기 마우스를 7개의 그룹으로 분할하고 하기의 처리를 개시하였다(0일째):
- [0632] 대조용: NT219(20% HPbCD)의 비히클 50  $\mu$ l IV 1주일에 2회 - 5마리의 마우스
- [0633] 화합물 D 70 mg/kg IV 1주일에 2회 - 5마리의 마우스
- [0634] 세톡시맵 1 mg/마우스 IP 1주일에 2회 - 5마리의 마우스
- [0635] FOLFIRI IP 1주일에 5회 - 5마리의 마우스
- [0636] 세톡시맵 1 mg/마우스 IP 1주일에 2회 + FOLFIRI IP 1주일에 5회
- [0637] - 5마리의 마우스
- [0638] 세톡시맵 1 mg/마우스 IP 1주일에 2회 + FOLFIRI IP 1주일에 5회 + 화합물 D 70 mg/kg IV, 1주일에 2회 - 6마리의 마우스
- [0639] 상기 병용 그룹에서 세톡시맵을 화합물 D에 이어서 ~4시간째에 투여하였다.

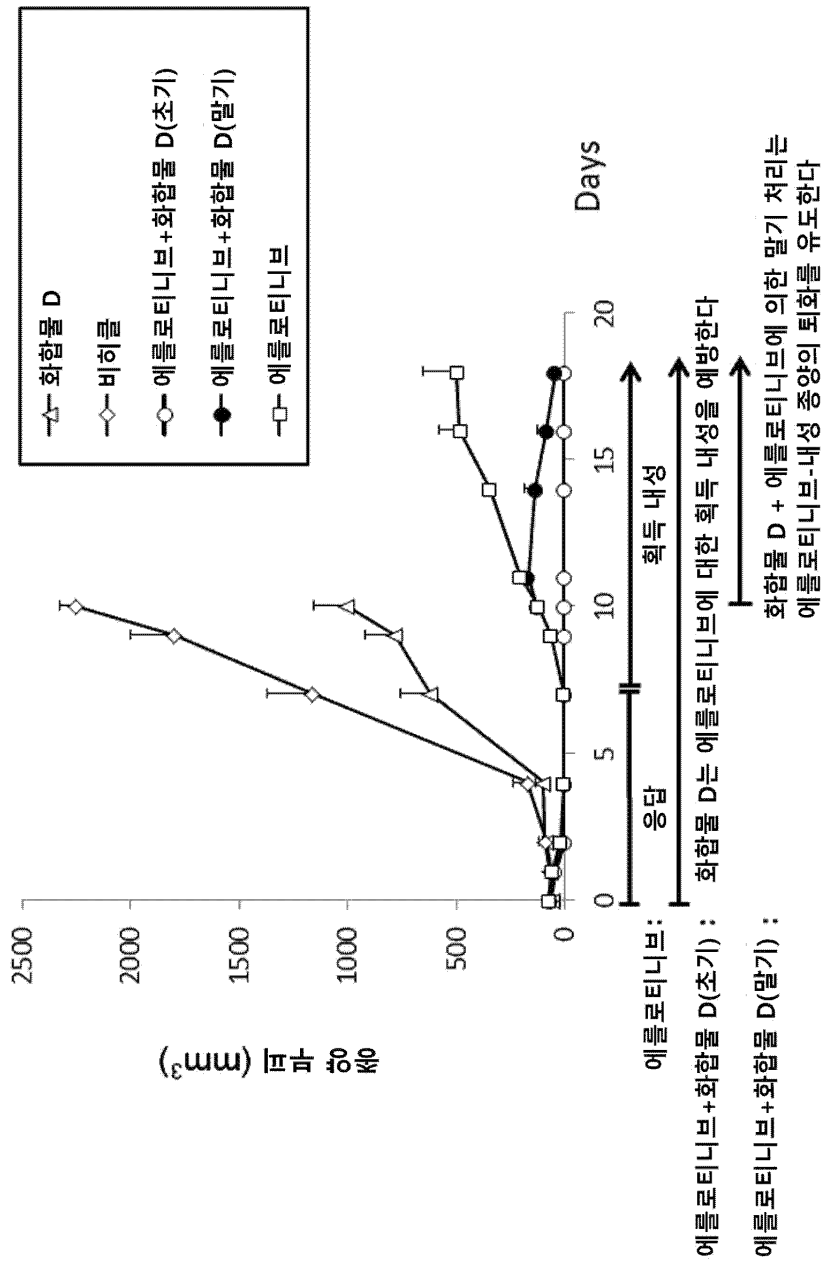
- [0640] 결장암에서 세특시맵은 단독 요법만큼 유효하지 않으며, 따라서 상기는 FOLFIRI와 같은 화학요법과 함께 환자에게 승인된다. FOLFIRI는 폴린산(류코베린), 5FU 및 이리노테칸을 포함한다.
- [0641] 상기 종양의 길이( $l$ ) 및 너비( $w$ )를 1주일에 4회 측정하였으며 상기 종양의 부피를 하기와 같이 계산하였다:  $v = lw^2/2$ . 그래프는 표준 오차(표준 편차/그룹 크기의 제곱근)와 함께 평균 종양 부피를 나타낸다. 마우스 중량 및 행동을 1주일에 적어도 1회 검사하였다.
- [0642] 결과
- [0643] 종양 성장에 대한 효과가 세특시맵, 화합물 D 또는 FOLFIRI 단독에 의해서 처리된 그룹에서는 검출되지 않았다. 그러나 화합물 D와 함께 또는 화합물 D 없이 세특시맵과 FOLFIRI와의 조합은 상기 종양의 현저한 퇴화를 유도하였다(도 15).
- [0644] 처리 후 12일째에 상기 세특시맵 + FOLFIRI 그룹의 종양은 상기 처리에 대한 내성이 발생하였고 진행한 반면, 상기 세특시맵 + FOLFIRI + 화합물 D 그룹의 종양은 퇴화하였고 상기 처리에 대한 내성이 획득되지 않았다(도 15).
- [0645] 결론
- [0646] FDA는 KRAS 돌연변이에 대해 음성으로 시험된 전이성 결장직장암 환자에 대한 제1선 치료로서 세특시맵(에르비투스)과 FOLFIRI 섭생과의 조합을 승인하였다. 결장직장암에서 단독요법으로서 세특시맵은 대개는 유효하지 않다. RA\_149 생검의 결장암 PDX 모델은 임상 조건에 따른다 - 단독요법으로서 세특시맵은 유효하지 않지만 FOLFIRI와 같은 화학요법과 함께 극적인 종양 퇴화를 유도한다. 또한, 불행하게도 환자에 대해 발견된 바와 같이, 내성이 획득되고 종양이 진행한다. 우리는 상기 요법과 화합물 D와의 병용이 세특시맵 + FOLFIRI에 대한 획득 내성을 예방하여, 양성 응답을 연장함을 나타낸다.
- [0647] 본 발명의 몇몇 실시태양을 예시하고 기재하였지만, 본 발명은 본 명세서에 기재된 실시태양들로 제한되지 않은 분명한 것이다. 다양한 변형, 변화, 변이, 치환 및 균등물은 하기 특허청구범위에 의해 기재되는 바와 같은 본 발명의 진의 및 범위로부터 이탈됨 없이 당해 분야의 숙련가들에게 자명할 것이다.

도면

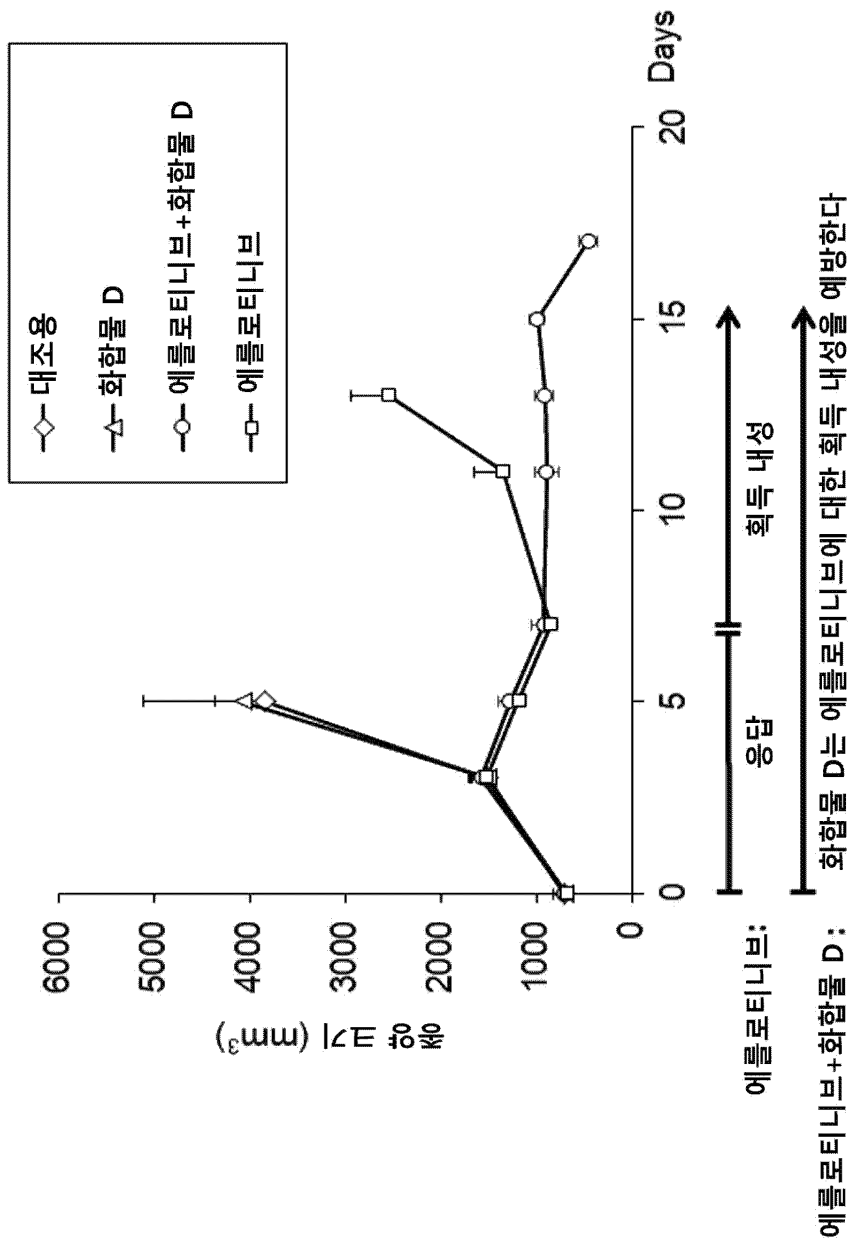
도면1



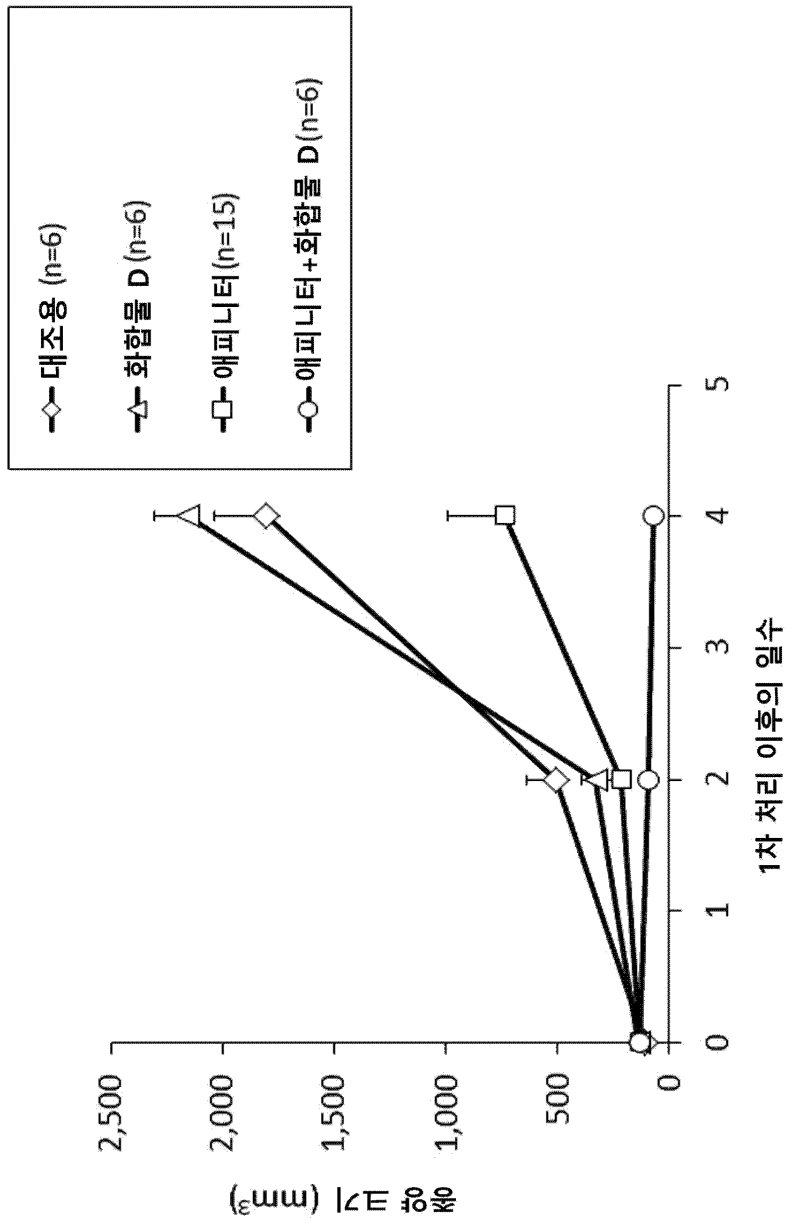
도면2



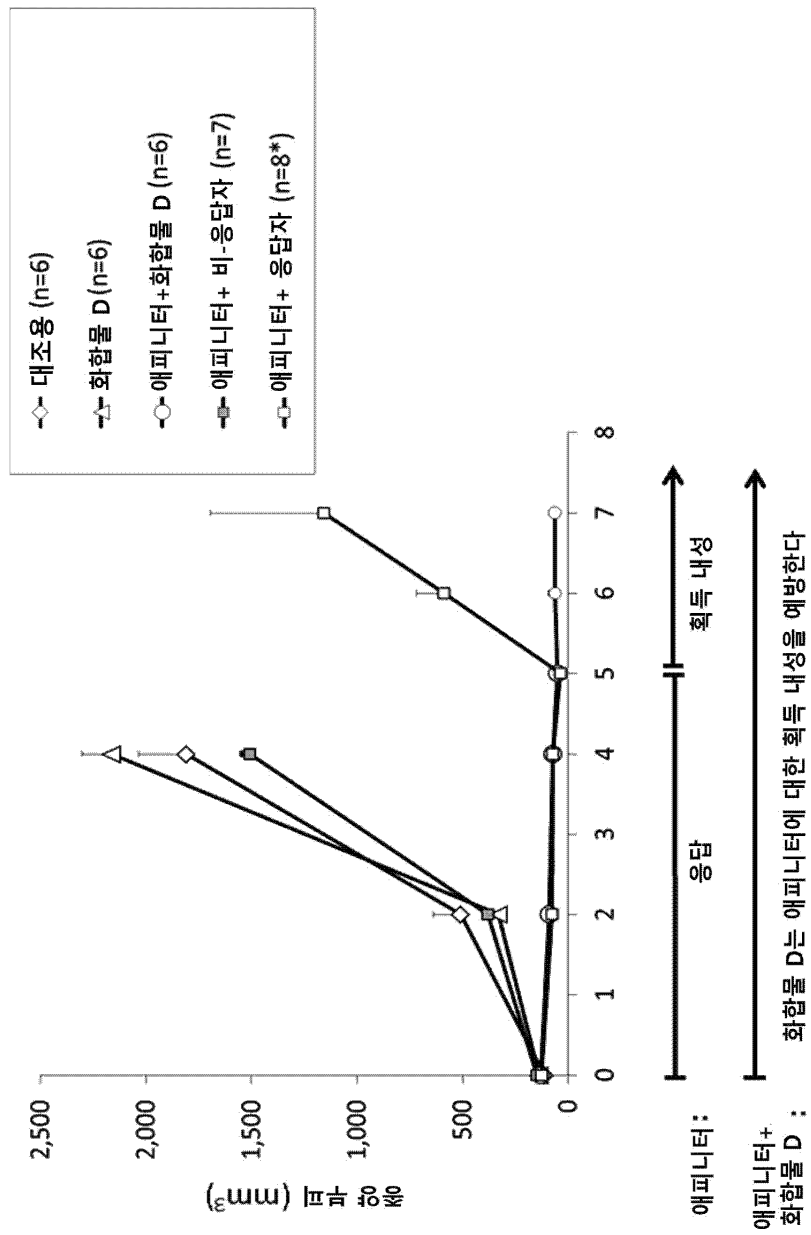
도면3



도면4

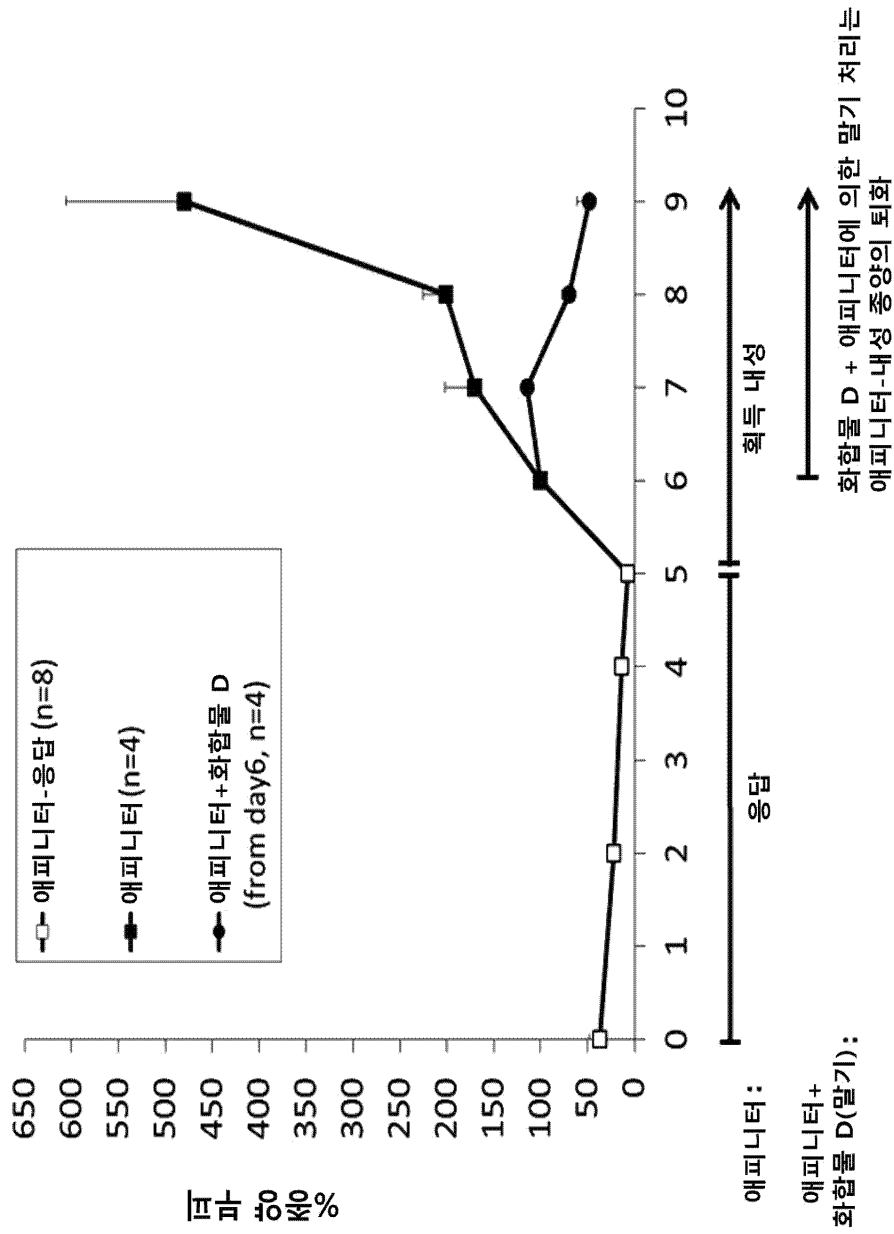


도면5a

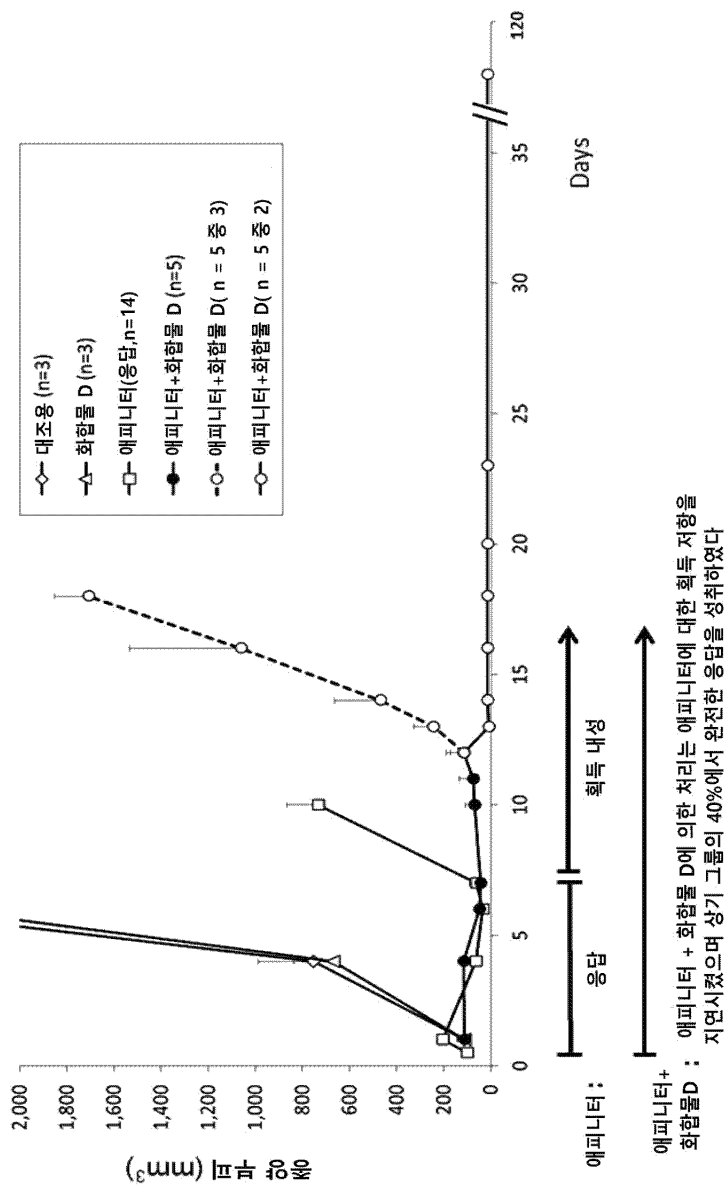




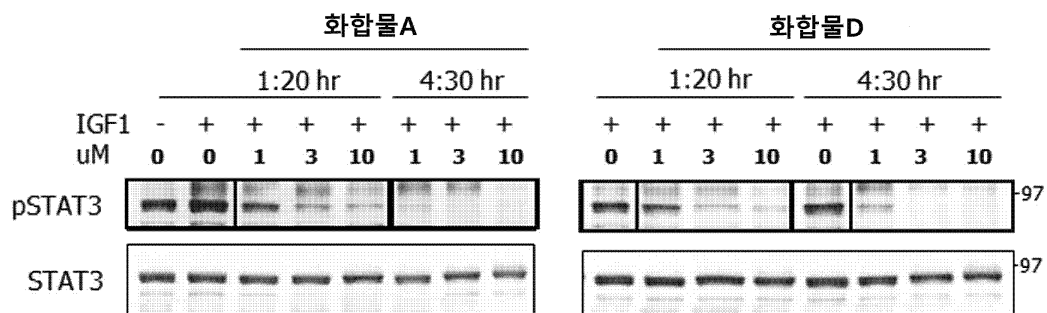
도면5b



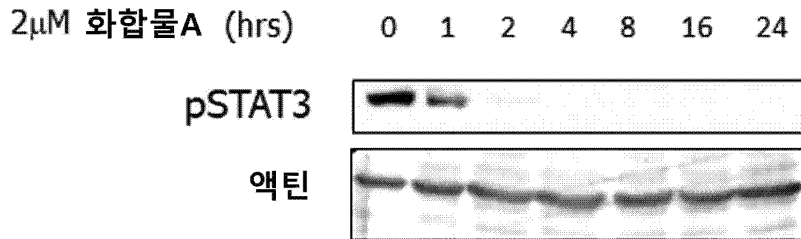
도면5c



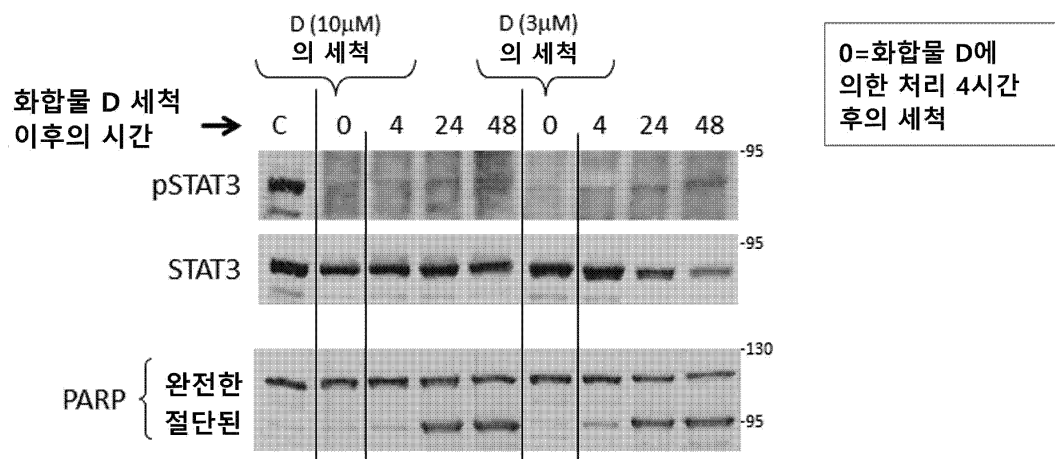
도면6a



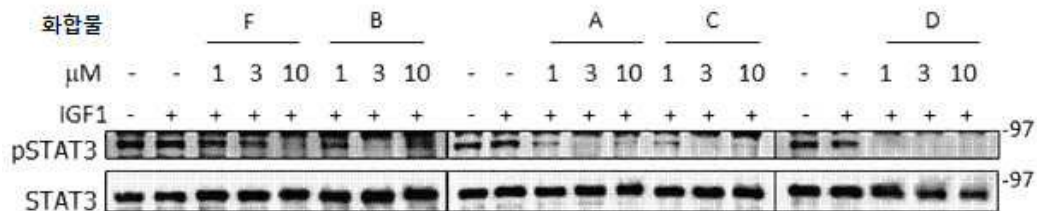
도면6b



도면6c



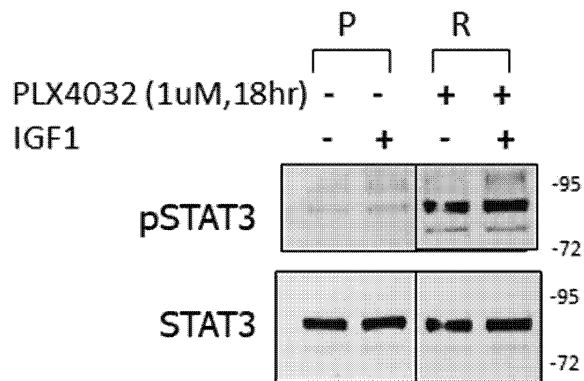
도면6d



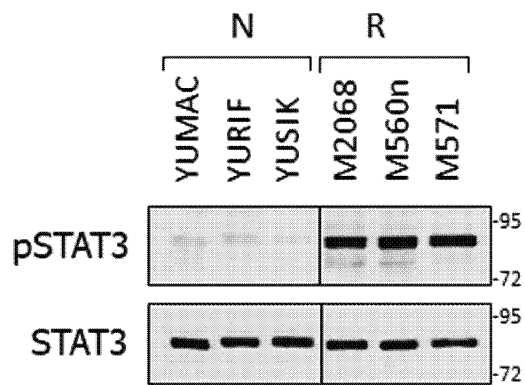
도면6e



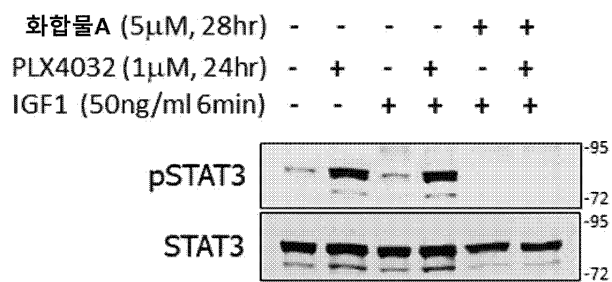
도면7a



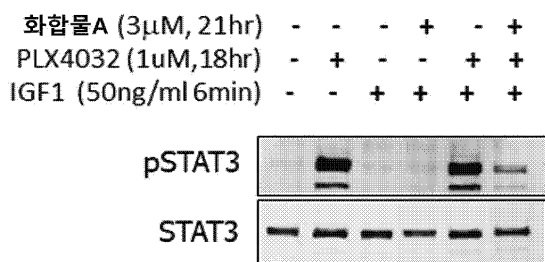
도면7b



도면7c

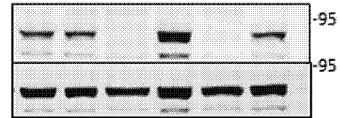


도면7d



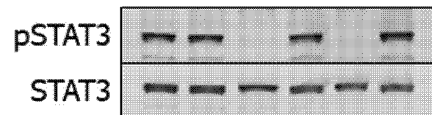
도면7e

OSI-906 (24hr, 3 $\mu$ M)	-	-	-	-	-	+
화합물D (24hr, 3 $\mu$ M)	-	-	+	-	+	-
PLX4032 (21hr, 1 $\mu$ M)	-	-	-	+	+	-
IGF1 (50ng/ml 6min)	-	+	+	+	+	+



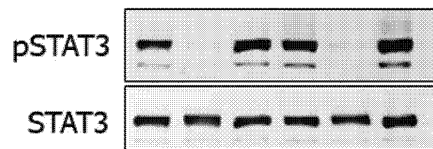
도면8a

OSI-906 (5 $\mu$ M, 4hr)	-	-	-	-	-	+
화합물A (5 $\mu$ M, 4hr)	-	-	+	-	+	-
PLX4032 (1 $\mu$ M, 1hr)	-	-	-	+	+	-
IGF1 (50ng/ml 6min)	-	+	+	+	+	-



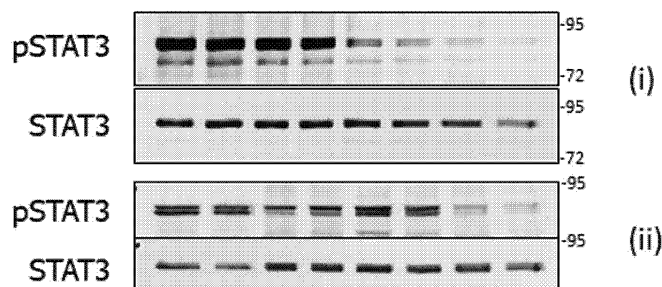
도면8b

화합물A (3 $\mu$ M, 4hr)	-	+	-	-	+	-
PLX4032 (1 $\mu$ M, 1hr)	-	-	+	-	-	+
IGF1 (50ng/ml 6min)	-	-	-	+	+	+

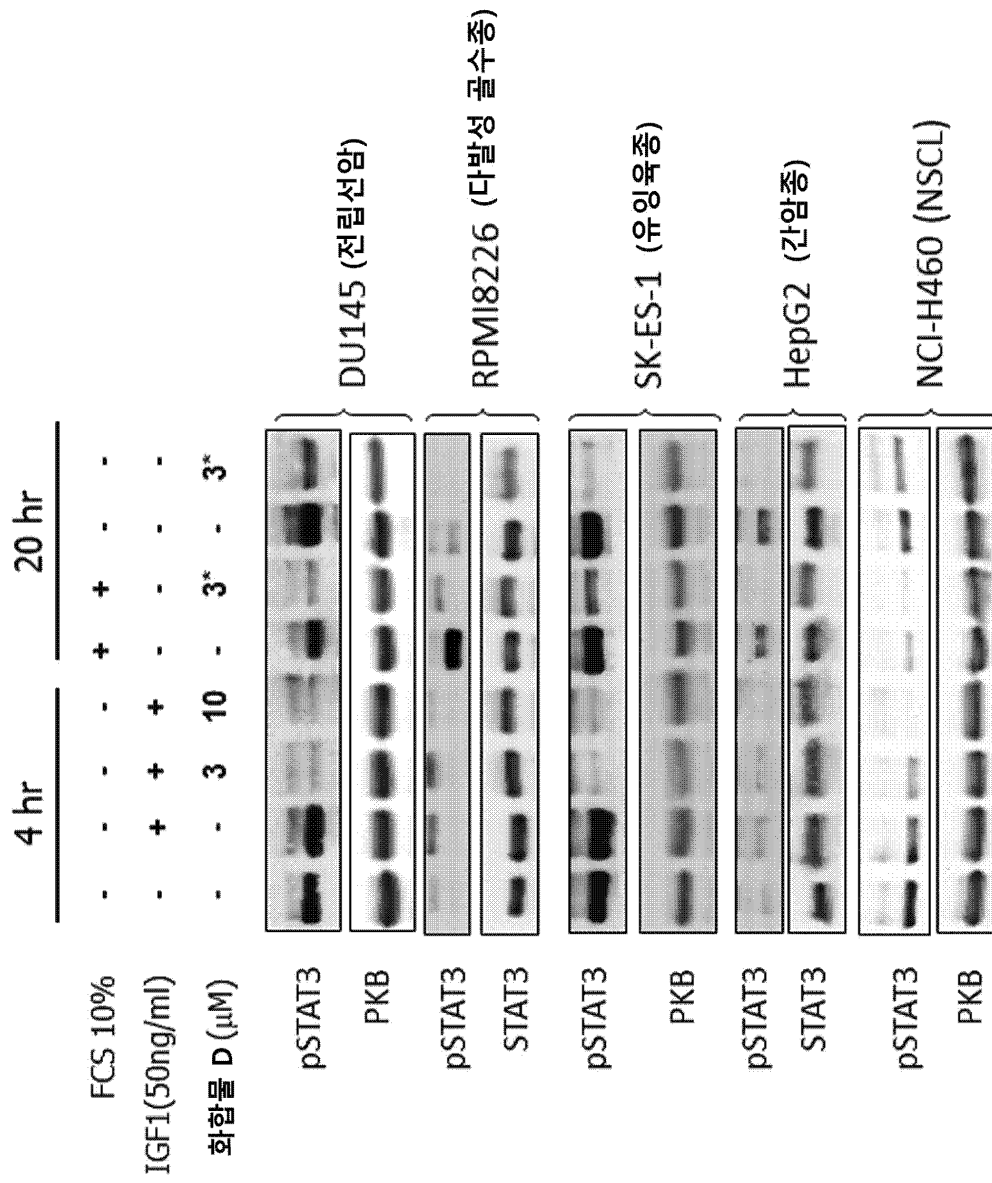


도면8c

화합물 #					A	A	D	D
화합물 ( $\mu$ M, 28hr)	-	-	-	-	5	5	3	3
PLX4032 (1 $\mu$ M, 24hr)	-	+	-	+	-	+	-	+
IGF1 (50ng/ml 6min)	-	-	+	+	+	+	+	+

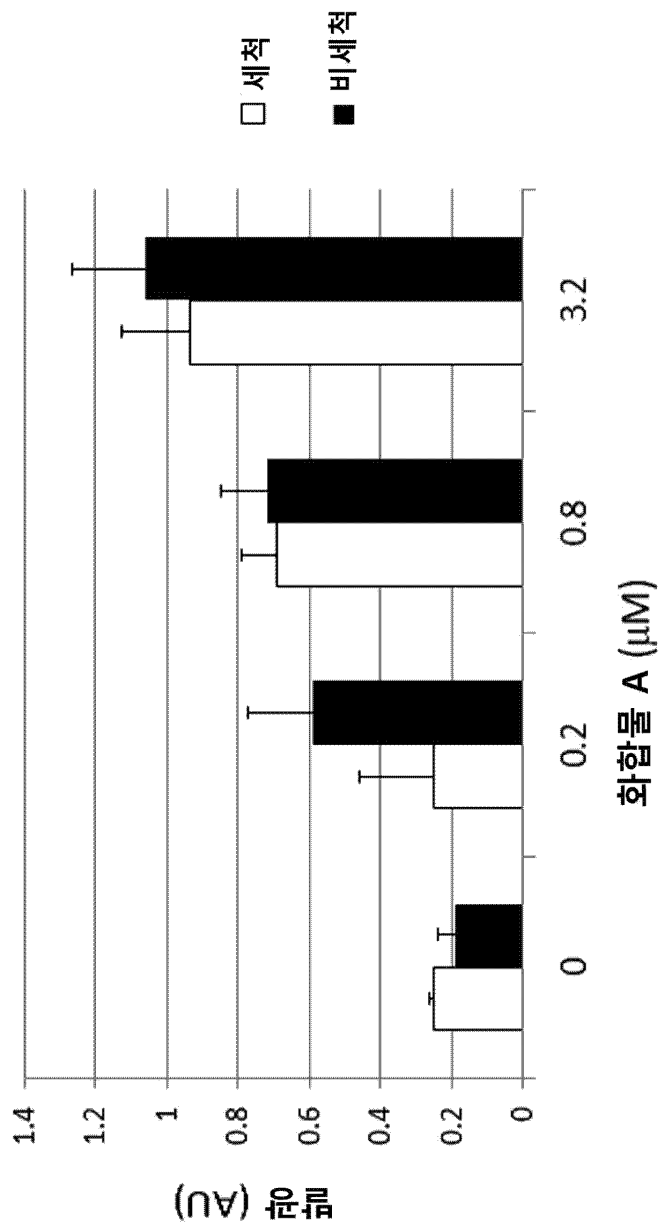


도면8d

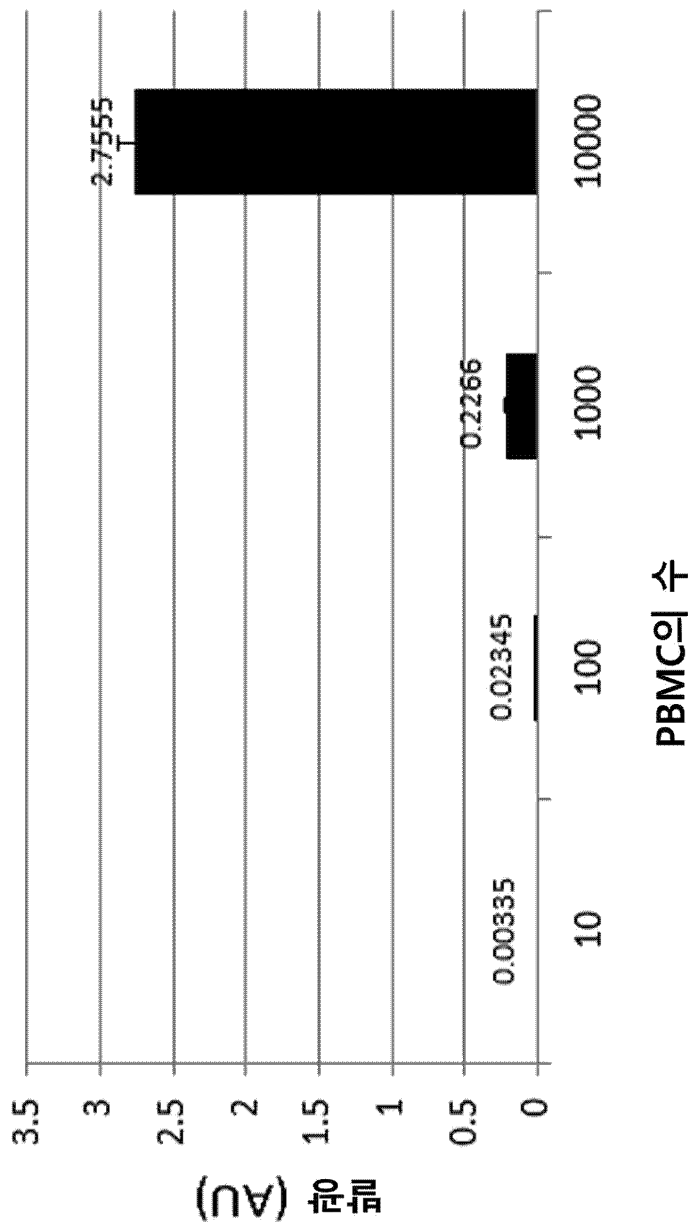




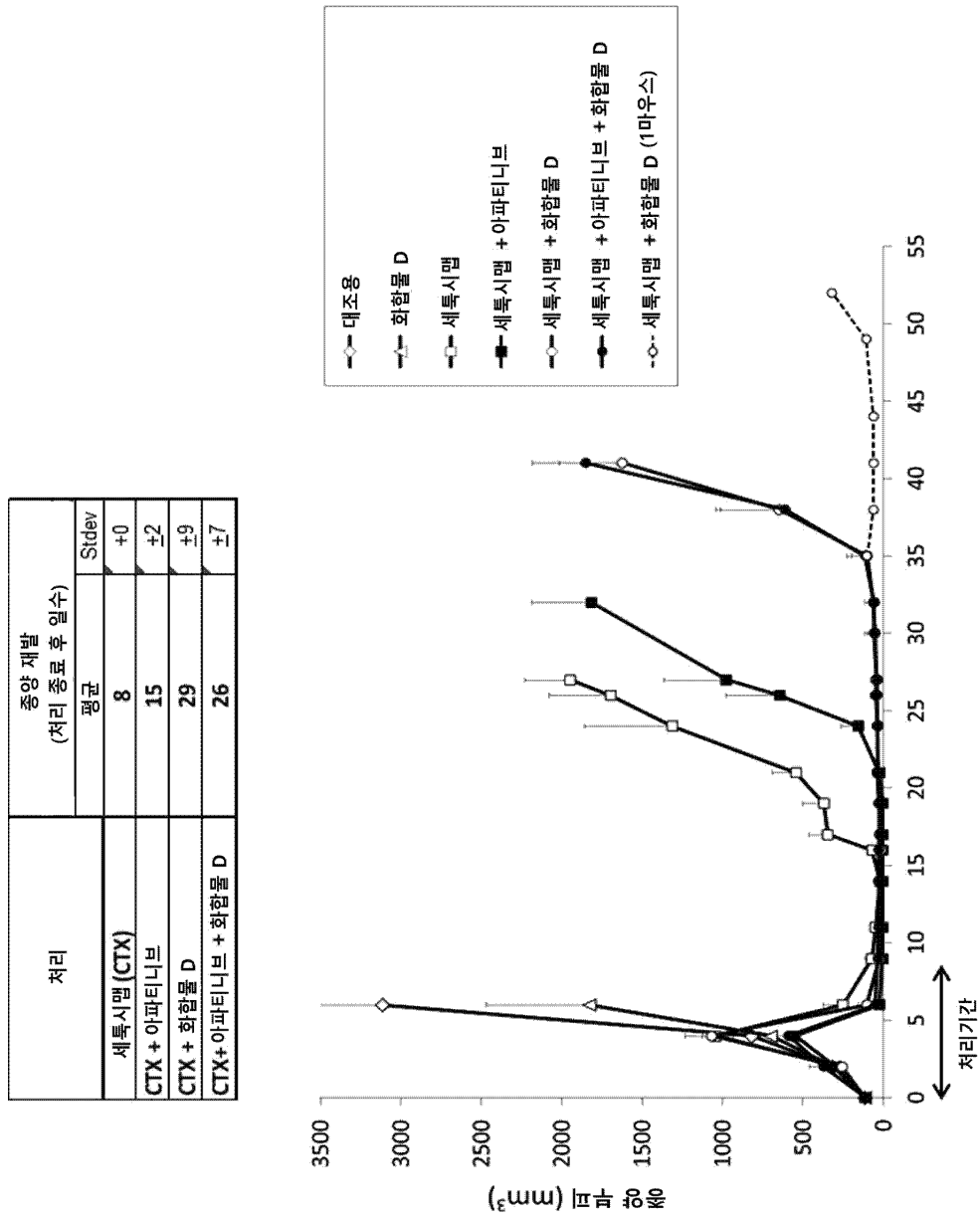
도면9a



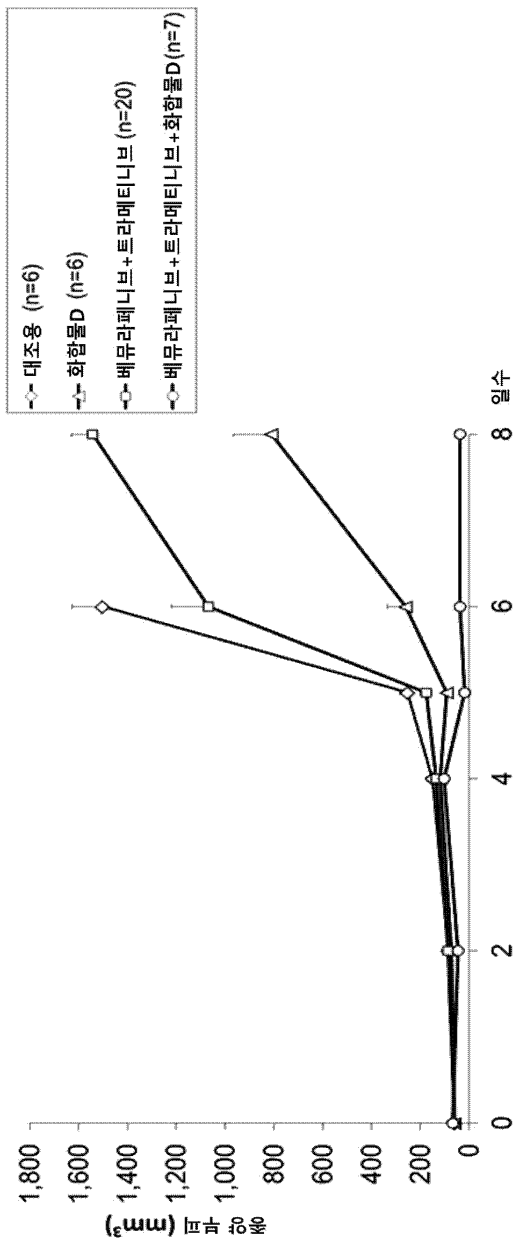
도면9b



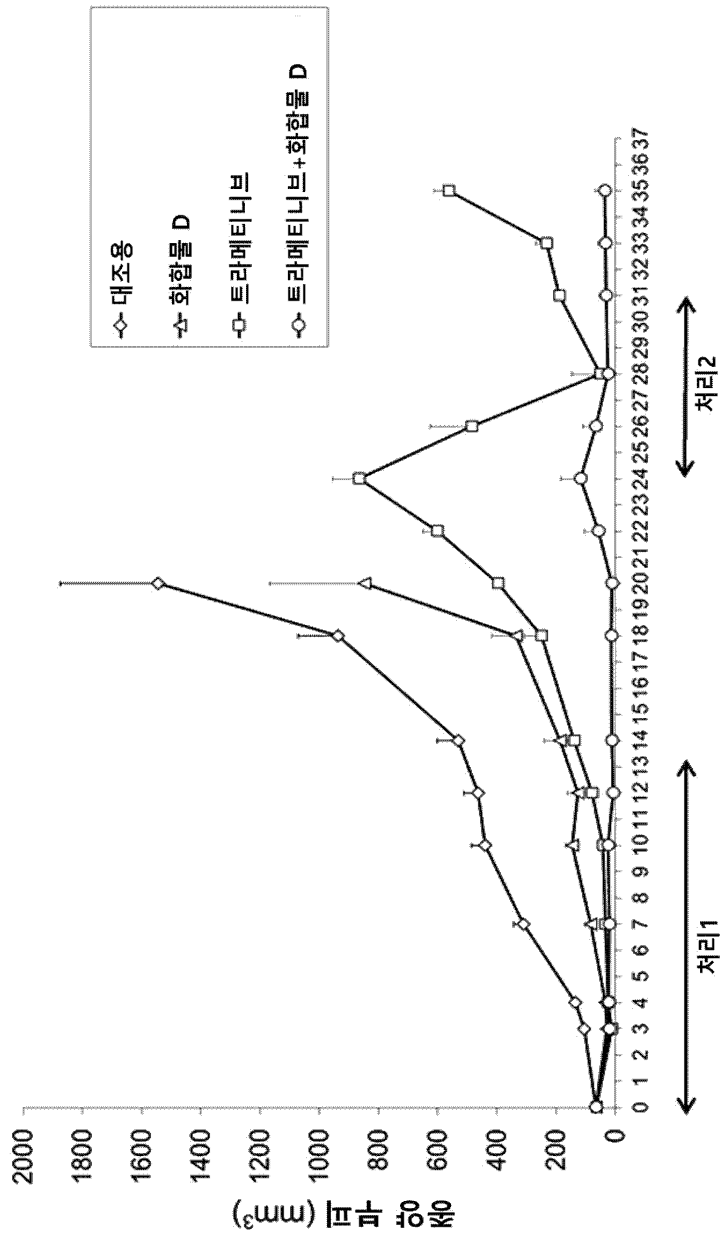
도면10



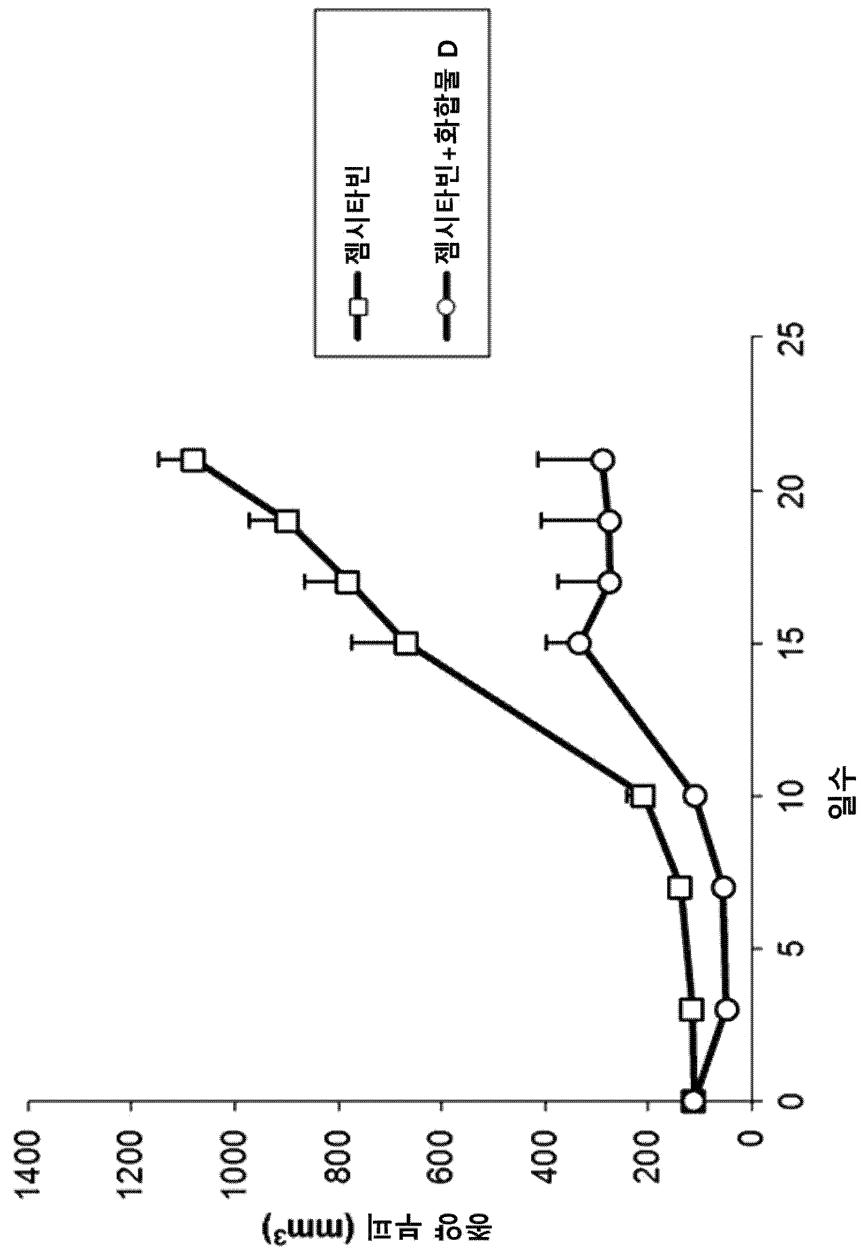
도면11



도면12

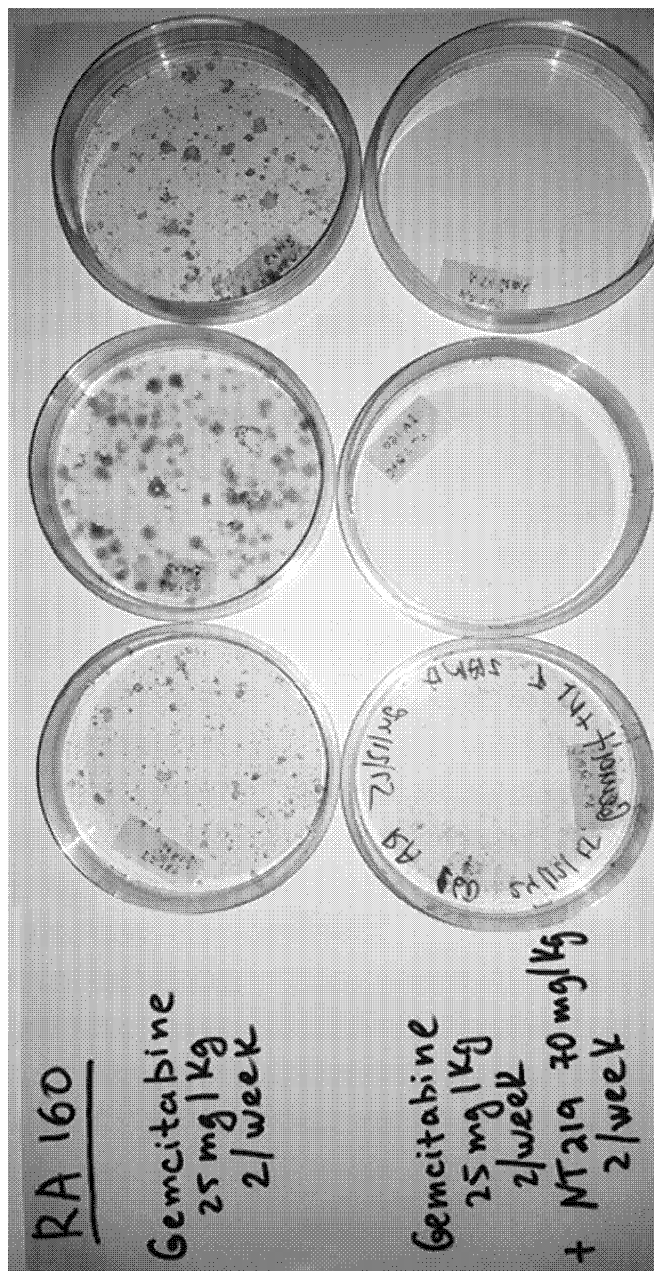


도면13a

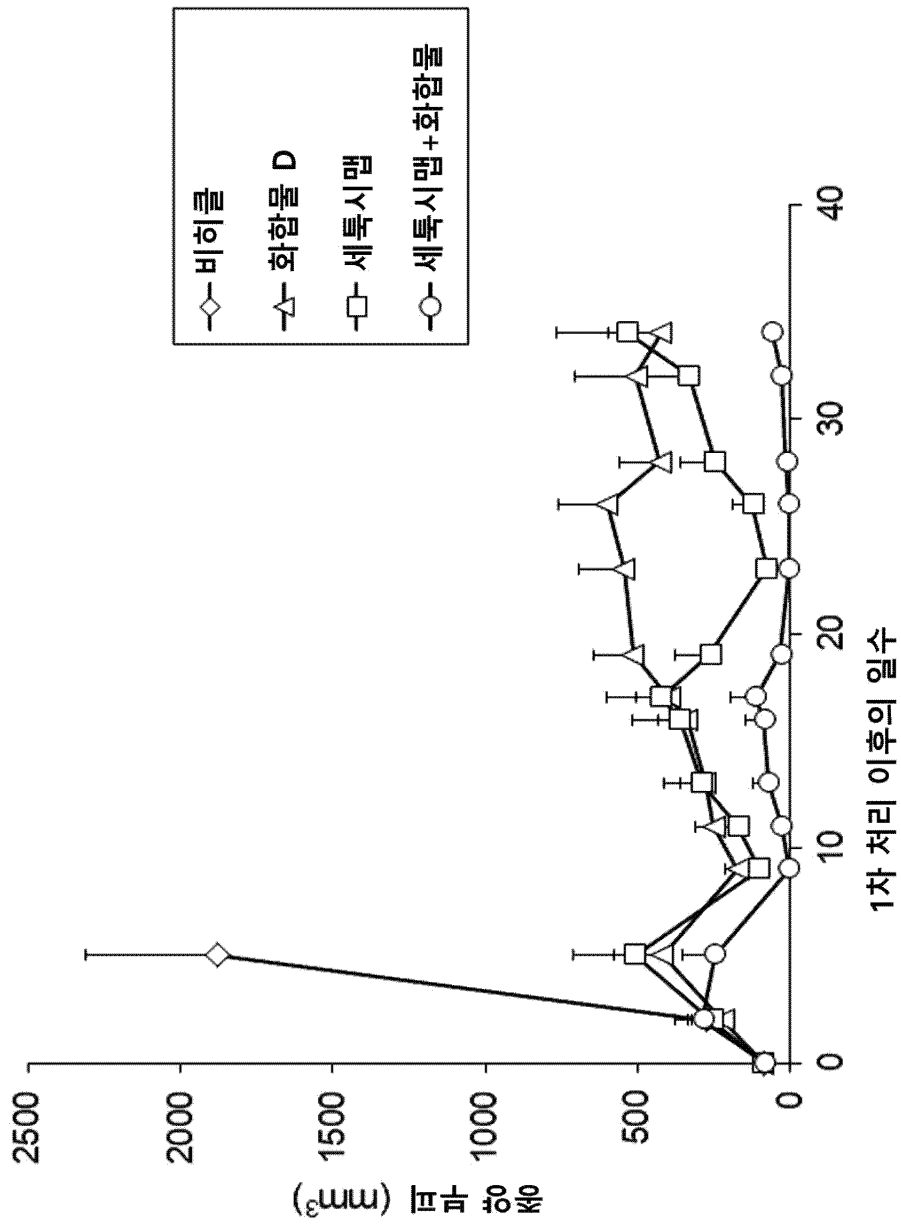




도면13b



도면14



도면15

