



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0011322  
(43) 공개일자 2014년01월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)  
A61K 31/416 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2013-7022325  
(22) 출원일자(국제) 2012년01월26일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2013년08월23일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/022638  
(87) 국제공개번호 WO 2012/103276  
국제공개일자 2012년08월02일  
(30) 우선권주장  
61/436,435 2011년01월26일 미국(US)

(71) 출원인  
글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 리미티드  
영국 티더블유8 9지애스 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980  
보드 오브 리전츠, 더 유니버시티 오브 텍사스 시스템  
미국 텍사스주 78701 오스틴 웨스트 7번 스트리트 201  
(72) 발명자  
오거, 커트 알.  
미국 19426 쉐일베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지빌 로드 1250  
보트스포트-밀러, 저스틴  
미국 77004 텍사스주 휴스턴 알메다 로드 아파트먼트 22205 5927  
수드, 아널 케이.  
미국 77584 텍사스주 펄랜드 레이크크레스트 드라이브 2719  
(74) 대리인  
김영, 양영준

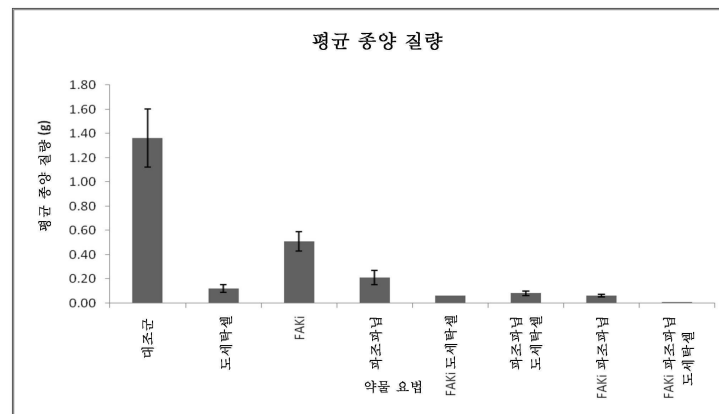
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 조합물

(57) 요약

본 발명은 여성 인간에서 난소암을 치료하는 방법 및 그러한 치료에 유용한 제약 조합물에 관한 것이다. 특히, 상기 방법은 난소암의 치료를 필요로 하는 인간에게 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시타크스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-{(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}를 투여하는 것을 포함하는, 난소암의 치료 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1

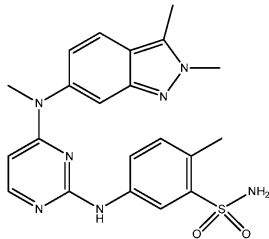


## 특허청구의 범위

### 청구항 1

(i) 하기 구조식 I의 화합물

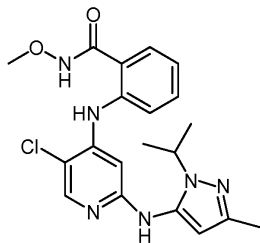
<구조식 I>



또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

(ii) 하기 구조식 II의 화합물

<구조식 II>



또는 그의 제약상 허용되는 염

을 포함하는 조합물.

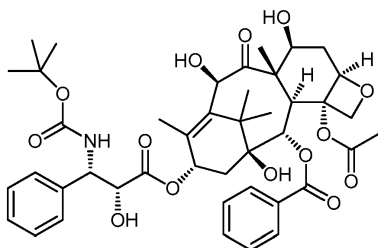
### 청구항 2

제1항에 있어서, 구조식 I의 화합물이 모노히드로클로라이드 염의 형태인 조합물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 구조식 III의 화합물을 더 포함하는 조합물.

<구조식 III>



### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 조합물을 제약상 허용되는 담체(들)과 함께 포함하는 조합물 키트.

### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 구조식 I의 화합물의 양이 100 mg 내지 800 mg의 양이고, 상기 양이 하나 이상의 정제로 1일 1회 투여되며, 구조식 II의 화합물의 양이 100 mg 내지 800 mg의 양이고, 상기 양이 1일 1회 투여되는 것인 조합물.

#### 청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 구조식 III의 화합물의 양이  $5 \text{ mg/m}^2$  내지  $200 \text{ mg/m}^2$ 의 양이고, 상기 양이 주 1회 투여되는 것인 조합물.

#### 청구항 7

난소암의 치료를 위한 의약(들)의 제조에 있어서의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

#### 청구항 8

난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에게 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합물은 특정 기간 이내에 투여되고 지속 기간 동안 투여되는 것인, 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에서 난소암을 치료하는 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg이고, 상기 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg이고, 상기 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 조합물이 1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -트리히드록시-9-옥소-5 $\beta$ ,20-에폭시탁스-11-엔-2 $\alpha$ ,4,13 $\alpha$ -트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}를 더 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -트리히드록시-9-옥소-5 $\beta$ ,20-에폭시탁스-11-엔-2 $\alpha$ ,4,13 $\alpha$ -트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}의 양이  $5 \text{ mg/m}^2$  내지  $200 \text{ mg/m}^2$ 이고, 상기 양이 주 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 13

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 특정 기간이 약 1 내지 약 12시간 이내인 방법.

#### 청구항 14

제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 지속 기간이 연속 1 내지 30일인 방법.

#### 청구항 15

제8항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드가 모노히드로클로라이드 염의 형태인 방법.

#### 청구항 16

난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에게 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합물의 화합물들은 순차적으로 투여되는 것인, 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에서 난소암을 치료하는 방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg이고, 상기 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg이고, 상기 양이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 조합물이 1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -트리히드록시-9-옥소-5 $\beta$ ,20-에폭시탁스-11-엔-2 $\alpha$ ,4,13 $\alpha$ -트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-{(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}를 더 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -트리히드록시-9-옥소-5 $\beta$ ,20-에폭시탁스-11-엔-2 $\alpha$ ,4,13 $\alpha$ -트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-{(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}의 양이 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 200 mg/m<sup>2</sup>이고, 상기 양이 주 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 21

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연속해서 1 내지 30일 동안 투여되고, 이어서 1 내지 14일의 임의적 휴약기를 가진 후에, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1 내지 30일 동안 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 22

제16항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드가 모노히드로클로라이드 염의 형태인 방법.

#### 청구항 23

난소암의 치료에 사용하기 위한, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg인 조합물.

#### 청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg인 조합물.

#### 청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시탁스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-{(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}를 더 포함하는 조합물.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시탁스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-{(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}의 양이 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 200 mg/m<sup>2</sup>이고, 상기 양이 주 1회 투여되는 것인 조합물.

#### 청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드가 모노히드로클로라이드 염의 형태인 조합물.

#### 청구항 29

5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg인 제약 조성물.

#### 청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg인 제약 조성물.

#### 청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드가 모노히드로클로라이드 염의 형태인 제약 조성물.

#### 청구항 33

5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물 키트.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg인 조합물 키트.

#### 청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg인 조합물 키트.

#### 청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 조합물이 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시탁스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-{(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}를 더 포함하는 것인 조합물 키트.

### 청구항 37

제36항에 있어서,  $1,7\beta,10\beta$ -트리히드록시-9-옥소- $5\beta,20$ -에폭시탁스-11-엔- $2\alpha,4,13\alpha$ -트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-{(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}의 양이  $5\text{ mg/m}^2$  내지  $200\text{ mg/m}^2$ 인 조합물 키트.

### 청구항 38

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠설포나미드가 모노히드로클로라이드 염의 형태인 조합물 키트.

### 청구항 39

난소암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠설포나미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물의 용도.

### 청구항 40

제39항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠설포나미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg인 조합물의 용도.

### 청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양이 약 100 mg 내지 약 800 mg인 조합물의 용도.

### 청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,  $1,7\beta,10\beta$ -트리히드록시-9-옥소- $5\beta,20$ -에폭시탁스-11-엔- $2\alpha,4,13\alpha$ -트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-{(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}를 더 포함하는 조합물의 용도.

### 청구항 43

제42항에 있어서,  $1,7\beta,10\beta$ -트리히드록시-9-옥소- $5\beta,20$ -에폭시탁스-11-엔- $2\alpha,4,13\alpha$ -트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-{(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}의 양이  $5\text{ mg/m}^2$  내지  $200\text{ mg/m}^2$ 인 조합물의 용도.

### 청구항 44

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠설포나미드가 모노히드로클로라이드 염의 형태인 조합물의 용도.

## 명세서

## 기술분야

[0001] 본 발명은 포유동물에서 암을 치료하는 방법 및 그러한 치료에 유용한 조합물에 관한 것이다. 특히, 상기 방법은 VEGFR 억제제 및 국소 부착 키나제 억제제 및/또는 미세소관 억제제를 포함하는 신규 조합물, 그를 포함하는 제약 조성물, 및 암의 치료에서 상기 조합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

## 배경기술

[0002] 일반적으로, 암은 세포 분열, 분화 및 아포토시스성 세포 사멸을 제어하는 정상적인 과정의 조절이상에 의해 초래된다. 아포토시스 (예정된 세포 사멸)는 배 발생 및 다양한 질환, 예컨대 퇴행성 신경 질환, 심혈관 질환 및

암의 발병기전에서 필수적인 역할을 한다. 아폽토시스의 키나제 조절이 관련된 가장 많이 연구된 경로 중 하나는, 세포 표면의 성장 인자 수용체로부터 핵으로의 세포 신호전달이다 (문헌 [Crews and Erikson, Cell, 74:215-17, 1993]).

[0003] 혈관신생 과정은 기존의 혈관계로부터 새로운 혈관이 발달하는 것이다. 혈관신생은 본원에서 (i) 내피 세포의 활성화; (ii) 혈관 투과성 증가; (iii) 후속적으로, 일시적인 피브린 겔 세포와 기질의 형성을 유도하는 기저막의 용해 및 혈장 구성요소의 혈관의 유출; (iv) 내피 세포의 증식 및 가동화(mobilization); (v) 기능성 모세혈관을 형성하는 가동화된 내피 세포의 재조직화; (vi) 모세혈관 루프 형성; 및 (vi) 기저막의 침착 및 혈관주위 세포의 새로 형성된 혈관으로의 동원을 포함하는 것으로 정의된다. 정상적인 혈관신생은 또한 배 발생부터 성숙기를 거치는 조직 성장 동안에 발생하고, 후속적으로 성인기 동안에 상대적 정지기에 진입한다. 또한, 정상적인 혈관신생은 상처 치유 동안에, 또한 여성 생식 주기의 특정 단계에서 활성화된다. 부적절하거나 병원성인 혈관신생은 다양한 망막병증, 허혈성 질환, 아테롬성동맥경화증, 만성 염증성 장애, 및 암을 비롯한 다수의 질환 상태와 관련있다. 질환 상태에서의 혈관신생의 역할은, 예를 들어 문헌 [Fan et al., Trends in Pharmacol Sci. 16:54-66]; [Shawver et al., DDT Vol. 2, No.2 February 1997]; [Folkman, 1995, Nature Medicine 1:27-31]에서 논의되었다.

[0004] 암에서 고형 종양의 성장은 혈관신생 의존성인 것으로 나타났다. 백혈병의 진행 뿐만 아니라, 악성 복수 및 흉수와 관련된 체액의 축적 또한 혈관신생유발 인자와 연관이 있다 (문헌 [Folkman, J., J. Nat'l. Cancer Inst, 1990, 82, 4-6] 참조).

[0005] 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 및 혈관 내피 성장 인자 수용체(들) (VEGFR)라 불리는 그의 수용체가 혈관신생 과정에서 중심이 된다. 고형 종양의 혈관화, 혈액암의 진행 및 혈관 투과성의 조정에서 VEGF 및 VEGFR의 역할은 과학계의 많은 관심을 받아왔다. VEGF는 폴리펩티드로서, 부적절하거나 병원성인 혈관신생과 연관이 있다 (문헌 [Pinedo, H. M. et al. The Oncologist, Vol.5, No. 90001, 1-2, Apr. 2000]). VEGFR(들)은 세포 성장, 분화, 및 생존의 조절에 관여하는 단백질의 특정 티로신 잔기의 인산화를 촉진하는 단백질 티로신 키나제 (PTK)이다 (문헌 [A. F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111]; [S. A. Courtneidge, Dev. Supp.1, 1993, 57-64]; [J. A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994,5(6),377-387]; [R. F. Paulson, Semin. Immunol.1995, 7(4), 267-277]; [A. C. Chan, Curr. Opin. Immunol.1996, 8(3), 394-401]).

[0006] VEGF에 대한 3종의 PTK 수용체가 확인되었다: VEGFR1 (Flt-1); VEGFR2 (Flk-1 및 KDR) 및 VEGFR3 (Flt-4). 이들 수용체는 혈관신생과 연관있고 신호 전달에 관여한다 (문헌 [Mustonen, T. et al. J. Cell. Biol. 1995: 129:895-898]; [Ferrara and Davis-Smyth, Endocrine Reviews, 18(1):4-25, 1997]; [McMahon, G., The Oncologist, Vol. 5, No 90001, 3-10, Apr. 2000]).

[0007] 주로 내피 세포에서 발현되는 막횡단 수용체 PTK인 VEGFR2가 특히 흥미롭다. VEGF에 의한 VEGFR-2의 활성화는 종양 혈관신생을 개시하는 신호 전달 경로에서 중요한 단계이다. VEGF 발현은 종양 세포에 대하여 구성적일 수 있으며, 또한 특정 자극에 대한 반응으로 상향조절될 수 있다. 이러한 한 자극은 저산소증이며, 여기서 VEGF 발현은 종양 및 관련 숙주 조직에서 상향조절된다. VEGF 리간드는 그의 세포외 VEGF 결합 부위와의 결합에 의해 VEGFR2를 활성화한다. 이로써 VEGFR의 수용체 이량체화 및 VEGFR2의 세포내 키나제 도메인에서의 티로신 잔기의 자기인산화가 유도된다. 키나제 도메인이 작동하여 ATP로부터의 포스페이트를 티로신 잔기로 전달하고, 그에 따라 VEGFR-2의 하류에서 신호 단백질을 위한 결합 부위가 제공되고 최종적으로 혈관신생이 유도된다 (문헌 [Ferrara and Davis-Smyth, Endocrine Reviews, 18(1):4-25, 1997]; [McMahon, G. The Oncologist, Vol. 5, No.90001, 3-10, Apr. 2000.]).

[0008] 결론적으로, VEGFR2 키나제 도메인의 길항작용은 티로신 잔기의 인산화를 차단하고 혈관신생의 개시를 방해하는 작용을 할 것이다. 구체적으로, VEGFR2 키나제 도메인의 ATP 결합 부위에서의 억제제는 ATP의 결합을 방지하고 티로신 잔기의 인산화를 방지할 것이다. 따라서, VEGFR2와 연관된 혈관신생유발 신호 전달 경로의 이러한 방해는 종양 혈관신생을 억제할 것이고, 그에 따라 암 또는 부적절한 혈관신생과 연관된 다른 장애의 잠재적인 치료법을 제공할 것이다. 보트리엔트 (파조파닙 히드로클로라이드)는 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR)-1, VEGFR-2, VEGFR-3, 혈소판-유래 성장 인자 수용체 (PDGFR)- $\alpha$  및 - $\beta$ , 섬유아세포 성장 인자 수용체 (FGFR)-1 및 -3, 시토킨 수용체 (Kit), 인터류킨-2 수용체 유도성 T-세포 키나제 (Itk), 백혈구-특이적 단백질 티로신 키나제 (Lck), 및 막횡단 당단백질 수용체 티로신 키나제 (c-Fms)의 다중-티로신 키나제 억제제이고, 미국에서 진행성 신세포 암종 환자의 치료법으로 승인되었다. 파조파닙 히드로클로라이드의 화학명은 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 모노히드로클로라이드이다.

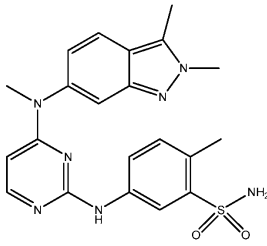
- [0009] 티로신 키나제는 세포 증식, 세포 생존, 및 세포 이동을 비롯한 다수의 세포 과정의 조절에서 중요한 역할을 한다. 특정 티로신 키나제가 돌연변이에 의해 활성화되거나 다수의 인간 암에서 비정상적으로 발현된다는 것이 공지되어 있다. 예를 들어, 상피 성장 인자 수용체 (EGFR)는 유방암, 폐암, 뇌암, 편평상피 세포암, 위암, 및 다른 인간 암에서 돌연변이 및/또는 과발현되는 것으로 밝혀졌다. EGFR의 티로신 키나제 활성의 선택적 억제제는 돌연변이 및/또는 과발현된 EGFR을 갖는 암의 치료에서 임상학적으로 가치가 있는 것으로 나타났다. 따라서, 특정 티로신 키나제의 선택적 억제제는 증식성 질환, 예컨대 암의 치료에서 유용하다.
- [0010] FAK (유전자 PTK2에 의해 코딩됨)는 인테그린 및 성장 인자 수용체로부터의 신호를 통합하는 비-수용체 티로신 키나제이다. FAK는 세포 생존, 성장, 부착, 이동, 및 침입의 조절에서 소정의 역할을 하는 것으로 보고되었다 (문헌 [McLean et al. 2005, Nat Rev Cancer 20 5:505-515]). 추가로, FAK는 다중 티로신 잔기에서의 인산화에 의해 조절되고 활성화된다. FAK mRNA 및/또는 단백질의 과발현은 비제한적으로 유방암, 결장암, 갑상선암, 폐암, 난소암, 및 전립선암을 포함하는 다수의 인간 고형 종양 뿐만 아니라; 비제한적으로 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML)을 포함하는 혈액 기원의 암에서 문서화되었다 (문헌 [Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755]; [Agochiya et al. 1999, Oncogene 18: 5646-5653]; [Gabarro-Niecko et al. 2003, Cancer Metastasis Rev. 22:359-374]; [Recher et al. 2004, Cancer Research 64:3191-3197]; [Zhao and Guan, 28:35-49, 2009, Cancer Metastasis Rev.]). 보다 중요하게도, 인산화된 FAK는 정상 조직에 비해 악성이 증가하고 (문헌 [Grisaru-Granovsky et al. 2005, Int. J. Cancer 113: 372-378]), 전이의 예후 지표를 나타낼 수 있다는 증거가 있다. FAK 활성화는 명확하게 진행성 및 전이성 인간 암과 연관되어 보인다 (문헌 [Zhao and Guan, 28:35-49, 2009, Cancer Metastasis Rev.]).
- [0011] RNAi에 의한 FAK의 제거 또는 FAK 우성 음성 발현은 인간 유방암 및 흑색종 세포주에서 부착의 결여 및 세포 사멸을 유도하고, 또한 난소암 세포에서 도세탁셀-매개되는 아포토시스를 증가시키는 것으로 나타났다 (문헌 [Beviglia et al. 2003, Biochem J. 373:201-210], [Smith et al. 2005, Melanoma Res. 15:357-362], [Halder et al. 2005, Clin. Cancer Res. 11:88298836]). 그러나, 정상 인간 섬유아세포 또는 불멸화 유선 세포 (MCF10A)에서 FAK의 억제는 부착의 결여 또는 아포토시스를 초래하지 않는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Xu et al. 1996 Cell Growth and Diff 7:413-418]). 우성 음성 발현에 의한 FAK의 억제는 또한 동계(syngeneic) 래트 모델에서 종양 성장을 감소시키고 유선 선암종 세포의 폐 전이를 제거하는 것으로 나타났다 (문헌 [van Nimwegen et al. 2005, Cancer Res. 65:4698-4706]). 마찬가지로, shRNA에 의한 FAK의 억제는 동계 마우스 모델에서 폐 전이를 억제하였고 치사율을 40% 감소시켰다 (문헌 [Mitra et al. 2006, Oncogene 25: 4429-4440]). 이 연구에서, 키나제-데드(dead) FAK가 아닌 야생형의 일시적인 재발현이 shRNA 표현형을 복귀시켰다. 마우스 4T1 암종 세포에서의 우성 음성 발현에 의한 FAK의 억제는 마우스에서 종양 성장 및 혈관신생을 감소시켰다 (문헌 [Mitra et al. 2006, Oncogene 25:5969-5984]). 추가로, FAK 촉매 활성의 결여 (키나제-데드 FAK를 갖는 FAK-I-세포의 재구성)는 마우스에서 v-Src 종양의 성장을 줄였고 혈관신생을 감소시켰다.
- [0012] 이미 연구원들이 도세탁셀 (탁소텔(TAXOTERE)®) 및 그의 유도체 (예컨대, 탁솔(TAXOL)®, 파클리탁셀)가 악성 신생물, 예컨대 고형 종양 및 다른 악성 종양의 치료에서 유용하다는 것에 주목하였다. 유럽 특허 EP 0 253 738호 및 국제 특허 출원 WO 92/09589호에 도세탁셀의 제조 방법이 개시되어 있다. 일반적으로, 환자에 따라 달라지는 용량은 60 내지 400 mg/m<sup>2</sup>의 도세탁셀을 포함한다. 보통, 도세탁셀은 정맥내 경로를 통해 3주마다 1시간 동안 60 내지 100 mg/m<sup>2</sup>의 용량이 투여된다 (문헌 [Textbook of Medical Oncology, Franco Cavelli et al., Martin Dunitz Ltd., p. 4623 (1997)]).
- [0013] 다수의 임상 연구에 의해 여러 유형의 암, 특히 유방암 치료에서의 도세탁셀의 효능이 확인되었다. 도세탁셀의 효과는 제1차 및 제2차 요법에서 나타났다. 도세탁셀의 작용 기작은 세포 수준에서의 미세소관 조립체의 증대 및 튜불린 해중합의 억제에 의한 것이라고 생각된다.
- [0014] 암의 영향을 받고 있는 개체의 보다 효과적이고/거나 증강된 치료를 제공하는 신규 요법을 제공한다면 유용할 것이다.

### 발명의 내용

- [0015] 본 발명의 한 실시양태는
- [0016] (i) 하기 구조식 I의 화합물



[0017] <구조식 I>

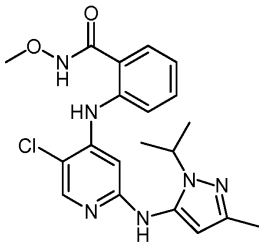


[0018]

[0019] 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

[0020] (ii) 하기 구조식 II의 화합물

[0021] <구조식 II>



[0022]

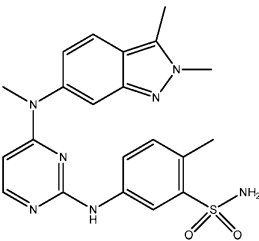
[0023] 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0024] 을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0025] 본 발명의 또 다른 실시양태는

[0026] (i) 하기 구조식 I의 화합물

[0027] <구조식 I>

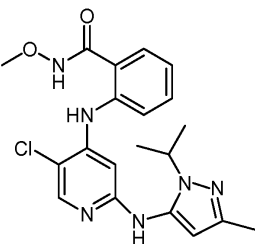


[0028]

[0029] 또는 그의 제약상 허용되는 염;

[0030] (ii) 하기 구조식 II의 화합물

[0031] <구조식 II>

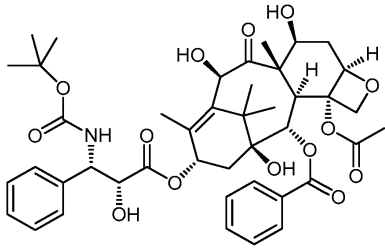


[0032]

[0033] 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

[0034] (iii) 하기 구조식 III의 화합물

[0035] <구조식 III>



[0036]

[0037] 을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0038]

본 발명의 한 실시양태는 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에게 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하는, 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에서 난소암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0039]

본 발명의 또 다른 실시양태는 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에게 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시타크스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트]의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하는, 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에서 난소암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0040]

본 발명의 한 실시양태는 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에게 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 조합물은 특정 기간 이내에 투여되고 지속 기간 동안에 투여되는 것인, 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에서 난소암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0041]

본 발명의 또 다른 실시양태는 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에게 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시타크스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트]의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 조합물은 특정 기간 이내에 투여되고 지속 기간 동안에 투여되는 것인, 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에서 난소암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0042]

본 발명의 한 실시양태는 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에게 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 조합물의 화합물들은 순차적으로 투여되는 것인, 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에서 난소암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0043]

본 발명의 또 다른 실시양태는 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에게 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시타크스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트]의 조합물의 치료 유효량을 생체내 투여하는 것을 포함하고,

여기서 조합물의 화합물들은 순차적으로 투여되는 것인, 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 인간에서 난소암을 치료하는 방법을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

**도 1**은 대조군, 파조파닙 단일요법, FAK 억제제 단일요법, 도세탁셀 단일요법, 파조파닙과 FAK 억제제의 조합물, 파조파닙과 도세탁셀의 조합물, FAK 억제제와 도세탁셀의 조합물, 및 파조파닙, FAK 억제제 및 도세탁셀의 삼중 조합물로 치료한 동물군의 종양 질량을 도해하고;

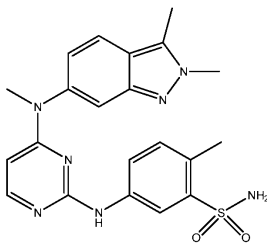
**도 2**는 대조군, 파조파닙 단일요법, FAK 억제제 단일요법, 도세탁셀 단일요법, 파조파닙과 FAK 억제제의 조합물, 파조파닙과 도세탁셀의 조합물, FAK 억제제와 도세탁셀의 조합물, 및 파조파닙, FAK 억제제 및 도세탁셀의 삼중 조합물로 치료한 동물군의 평균 복수 부피를 도해하고;

**도 3**은 대조군, 파조파닙 단일요법, FAK 억제제 단일요법, 도세탁셀 단일요법, 파조파닙과 FAK 억제제의 조합물, 파조파닙과 도세탁셀의 조합물, FAK 억제제와 도세탁셀의 조합물, 및 파조파닙, FAK 억제제 및 도세탁셀의 삼중 조합물로 치료한 동물군의 평균 종양 결절 개수를 도해한다.

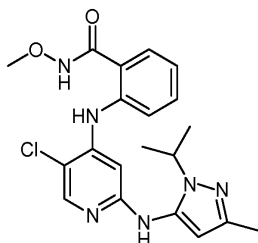
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명은 항종양 활성을 나타내는 조합물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 하기 구조식 I로 표시되는 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염 (이하, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염) 및 하기 구조식 II로 표시되는 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이하, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 공동투여에 의한 난소암의 치료 방법에 관한 것이다.

<구조식 I>



<구조식 II>



화합물 A는 그의 제약상 허용되는 염과 함께, 국제 출원 번호 PCT/US01/49367호 (국제 출원일: 2001년 12월 19일, 국제 공개 번호: W002/059110호 및 국제 공개일: 2002년 8월 1일, 그의 개시내용 전문이 본원에 참고로 포함됨)에서, 특히 암의 치료에서 VEGFR 활성의 억제제로서 유용한 것으로 개시되고 청구되었으며, 화합물 A는 실시예 69의 화합물이다. 화합물 A는 국제 출원 번호 PCT/US01/49367호에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다.

적합하게는, 화합물 A는 모노히드로클로라이드 염의 형태이다. 상기 염은 당업자라면 국제 출원 번호 PCT/US01/49367호 (국제 출원일: 2001년 12월 19일)의 개시내용으로부터 제조할 수 있다.

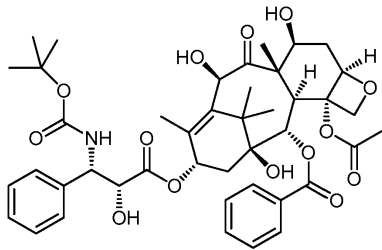
화합물 A는 모노히드로클로라이드 염으로서 시판되고 있다. 화합물 A는 파조파닙이라는 일반명 및 보트리엔트®라는 상표명으로 공지되어 있다.

화합물 B는 그의 제약상 허용되는 염과 함께, 국제 공개 번호 W02010/062578호 (출원일: 2009년 10월 27일, 그

의 개시내용 전문이 본원에 참고로 포함됨)에서, 특히 암의 치료에서 국소 부착 키나제의 억제제로서 유용한 것으로 개시되고 청구되었으며, 화합물 B는 실시예 41의 화합물이다. 화합물 B는 상기 특허 출원에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0054] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하기 구조식 III으로 표시되는 1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -트리히드록시-9-옥소-5 $\beta$ ,20-에폭시타크스-11-엔-2 $\alpha$ ,4,13 $\alpha$ -트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시 카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트} (이하, 화합물 C)의 공동투여에 의한 난소암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0055] <구조식 III>



[0056]

[0057] 화합물 C는, 특히 암의 치료에서의 미세소관 억제제로서 개시되었고, 1987년 7월 14일에 출원된 미국 특허 제 4,814,470호 (그의 개시내용 전문이 본원에 참고로 포함됨)에서 청구되었다. 화합물 C는 미국 특허 제 4,814,470호에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0058] 화합물 C는 도세탁셀이라는 일반명 및 탁소텔®이라는 상표명으로 공지되어 있다.

[0059] 본 발명의 조합물의 치료 유효량의 투여는, 조합물이 치료 유효량의 구성요소 화합물의 개별 투여와 비교하였을 때 다음 개선 특성 중 하나 이상을 제공할 것이라는 점에서 개별 구성요소 화합물보다 유리하다: i) 가장 활성인 단일 작용제보다 큰 항암 효과, ii) 상승작용적 또는 고도의 상승작용적 항암 활성, iii) 감소된 부작용 프로파일과 함께 증대된 항암 활성을 제공하는 투여 프로토콜, iv) 독성 효과 프로파일의 감소, v) 치료 범위 (therapeutic window)의 확대, 및/또는 vi) 구성요소 화합물 중 어느 하나 또는 둘 모두의 생체이용률의 증가.

[0060] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 키랄 원자를 함유할 수 있거나, 또는 2종의 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물에 거울상이성질체의 혼합물 및 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로 풍부화된 혼합물이 포함된다. 또한, 모든 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물이 화합물 A 및 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 B 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 C의 범주에 포함되는 것으로 이해된다.

[0061] 본 발명의 화합물은, 용질 (본 발명에서는, 화합물 A 또는 그의 염, 화합물 B 또는 그의 염, 및/또는 화합물 C) 및 용매에 의해 형성된 가변적 화학량론의 복합체인 것으로 이해되는 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 목적상 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않는 것일 수 있다. 적합한 용매의 예에는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 사용되는 용매가 제약상 허용되는 용매인 것이 적합하다. 사용되는 용매가 물인 것이 적합하다.

[0062] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0063] 또한, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염이 전구약물로서 투여되는, 본 발명의 조합물을 사용하는 난소암의 치료 방법이 본원에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 전구약물은 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0064] 추가적으로, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및/또는 화합물 C가 전구약물로서 투여되는, 본 발명의 조합물을 사용하는 난소암의 치료 방법이 본원에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 전구약물은 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0065] 투여 프로토콜을 언급할 때, 용어 "일", "1일 당" 등은 자정에서 시작하여 다음날 자정에 끝나는 달력상 하루의 시간을 말한다.

[0066] 본원에서 사용된 용어 "치료하는" 및 그의 파생어는 치료학적 요법을 의미한다. 특정 상태와 관련하여, 치료는 다음을 의미한다: (1) 상태의 생물학적 징후중 하나 이상의 상태를 완화함, (2) (a) 상태를 야기하거나 그의 원

인이 되는 생물학적 캐스케이드에서의 하나 이상의 지점 또는 (b) 상태의 하나 이상의 생물학적 징후를 방해함, (3) 상태 또는 그의 치료와 관련된 하나 이상의 증상, 효과 또는 부작용을 완화함, 또는 (4) 상태 또는 상태의 하나 이상의 생물학적 징후의 진행을 지연시킴.

[0067] 상기 용어에 의해 예방학적 요법이 또한 고려된다. 당업자는 "예방"이 절대적인 용어가 아님을 알 것이다. 의학에서, "예방"은 상태 또는 그의 생물학적 징후의 가능성 또는 중증도를 실질적으로 감소시키기 위한, 또는 그러한 상태 또는 그의 생물학적 징후의 개시를 지연시키기 위한 약물의 예방학적 투여를 말하는 것으로 이해된다. 예방학적 요법은 예를 들어, 대상체가 난소암의 발병 위험이 높은 것으로 간주될 때, 예컨대 대상체가 강력한 난소암 가족력을 지니거나 대상체가 발암물질에 노출되었을 때 적절하다.

[0068] 본원에서 사용된 용어 "유효량"은, 예를 들어 연구원 또는 임상의에 의해 모색되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다. 또한, 용어 "치료 유효량"은 그러한 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체에 비해, 질환, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 완화를 초래하거나, 질환 또는 장애의 진행 속도 감소를 초래하는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어의 범주 내에는 또한 정상적인 생리적 기능을 증강시키는데 유효한 양이 포함된다.

[0069] 본원에서 사용된 용어 "조합물" 및 그의 파생어는, 치료 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 일부 실시양태에서는 추가적으로 화합물 C의 동시 투여 또는 임의의 방식의 별도의 순차적인 투여를 의미한다. 바람직하게는, 투여가 동시에 이루어지지 않으면, 화합물은 서로 매우 짧은 시차를 두고 투여된다. 나아가, 화합물을 동일한 투여 형태로 투여하는지의 여부는 중요하지 않으며, 예를 들어, 한 화합물은 국소 투여될 수 있고, 다른 화합물은 경구 투여될 수 있다. 적합하게는, 화합물 A 및 B는 경구 투여되고, 화합물 C는 정맥내 또는 복강내 경로를 통해 투여된다.

[0070] 본원에서 사용된 용어 "조합물 키트"는 본 발명에 따른 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 일부 실시양태에서는 추가적으로 화합물 C를 투여하기 위해 사용되는 제약 조성물 또는 조성물들을 의미한다. 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 동시에 투여하는 경우에, 조합물 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단일 제약 조성물, 예컨대 정제로, 또는 별개의 제약 조성물로 함유하고, 또한 일부 실시양태에서는 추가적으로 화합물 C를 정맥내 또는 복강내 투여에 적합한 형태, 예컨대 희석 및 투여 가능한 농축 형태로 함유할 수 있다. 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 동시에 투여하지 않는 경우에, 조합물 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 별개의 제약 조성물로 함유하고, 또한 일부 실시양태에서는 추가적으로 화합물 C를 정맥내 또는 복강내 투여에 적합한 형태, 예컨대 희석 및 투여 가능한 농축 형태로 함유할 것이다. 조합물 키트는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단일 패키지 내 별개의 제약 조성물로 또는 별개의 패키지 내 별개의 제약 조성물로 포함하고, 또한 일부 실시양태에서는 화합물 C를 정맥내 또는 복강내 투여에 적합한 형태, 예컨대 희석 및 투여 가능한 농축 형태로 추가로 포함할 수 있다.

[0071] 한 측면에서, 다음 구성요소를 포함하는 조합물 키트가 제공된다: 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0072] 본 발명의 한 실시양태에서, 조합물 키트는 다음 구성요소를 포함하며, 여기서 구성요소는 순차적, 독립적 및/또는 동시 투여에 적합한 형태로 제공된다: 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0073] 한 실시양태에서, 조합물 키트는 다음을 포함한다: 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제1 용기; 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제2 용기; 및 상기 제1 및 제2 용기를 함유하기 위한 용기 수단.

[0074] 또 다른 측면에서, 다음 구성요소를 포함하는 조합물 키트가 제공된다: 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 정맥내 또는 복강내 투여에 적합한 형태, 예컨대 희석 및 투여 가능한 농축 형태의 화합물 C.

[0075] 본 발명의 한 실시양태에서, 조합물 키트는 다음 구성요소를 포함하며, 여기서 구성요소는 순차적, 독립적 및/또는 동시 투여에 적합한 형태로 제공된다: 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; 제약상 허용되는 담체와 함께, 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 정맥내 또는 복강내 투여에 적



합한 형태, 예컨대 회석 및 투여 가능한 농축 형태의 화합물 C.

- [0076] 한 실시양태에서, 조합물 키트는 다음을 포함한다: 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 함유하는 제1 용기; 및 화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 함유하는 제2 용기; 및 정맥내 또는 복강내 투여에 적합한 형태, 예컨대 회석 및 투여 가능한 농축 형태의 화합물 C를 함유하는 제3 용기; 및 상기 제1, 제2 및 제3 용기를 함유하기 위한 용기 수단.
- [0077] "조합물 키트"는 또한 지침, 예컨대 투여량 및 투여 지침에 따라 제공될 수 있다. 이러한 투여량 및 투여 지침은 의사에게, 예를 들어 약품 라벨에 의해 제공되는 유형일 수 있거나, 또는 의사가, 예컨대 환자에게 제공하는 지침 유형일 수 있다.
- [0078] 본원에서 사용된 용어 "화합물 A<sup>2</sup>"는 ---화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염---을 의미한다.
- [0079] 본원에서 사용된 용어 "화합물 B<sup>2</sup>"는 ---화합물 B 또는 그의 제약상 허용되는 염---을 의미한다.
- [0080] 본 발명에 따른 일부 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 "특정 기간" 이내에 투여된다.
- [0081] 화합물 A<sup>2</sup> 및 화합물 B<sup>2</sup>의 조합물을 화합물 C 없이 투여하는 경우에, 본원에서 사용된 용어 "특정 기간" 및 그의 파생어는 화합물 A<sup>2</sup> 및 화합물 B<sup>2</sup> 중 어느 하나와 화합물 A<sup>2</sup> 및 화합물 B<sup>2</sup> 중 나머지 다른 하나를 투여하는 사이의 시간 간격을 의미한다. 달리 정의하지 않는 한, 특정 기간은 동시 투여를 포함할 수 있다. 화합물 A<sup>2</sup> 및 화합물 B<sup>2</sup>를 1일 1회 투여하는 경우에, 특정 기간은 하루 동안의 화합물 A<sup>2</sup> 및 화합물 B<sup>2</sup>의 투여 시기를 말한다. 본 발명의 화합물 어느 하나 또는 둘 모두를 1일 1회를 초과하여 투여하는 경우에, 특정 기간은 특정 일의 각각의 화합물의 첫 번째 투여를 기준으로 계산한다. 특정 일 동안에 첫 번째 투여에 후속되는 본 발명의 화합물의 모든 투여는 특정 기간을 계산할 때 고려되지 않는다.
- [0082] 특정 기간은 다양한 시간일 수 있다. 예를 들어, 화합물 A<sup>2</sup> 및 화합물 B<sup>2</sup>는 서로 약 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 이내에 투여될 수 있고, 이 경우에 특정 기간은 각각 약 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간일 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 약 45분 미만 간격의 화합물 A<sup>2</sup> 및 화합물 B<sup>2</sup>의 투여는 동시 투여로 간주된다.
- [0083] 화합물 A<sup>2</sup>, 화합물 B<sup>2</sup> 및 화합물 C의 조합물을 투여하는 경우에, 본원에서 사용된 용어 "특정 기간" 및 그의 파생어는 화합물 A<sup>2</sup>, 화합물 B<sup>2</sup>, 및 화합물 C 중 어느 하나의 투여와, 투여되는 화합물 A<sup>2</sup>, 화합물 B<sup>2</sup>, 및 화합물 C 중 그 나머지의 첫번째 투여 사이의 시간 간격을 의미한다. 달리 정의하지 않는 한, 특정 기간은 동시 투여를 포함할 수 있다. 화합물 A<sup>2</sup>, B<sup>2</sup> 및 C를 1일 1회 투여하는 경우에, 특정 기간은 하루 동안의 화합물 A<sup>2</sup>, 화합물 B<sup>2</sup> 및 화합물 C의 투여 시기를 말한다. 화합물 A<sup>2</sup>, B<sup>2</sup> 및 C 중 하나 이상을 1일 1회를 초과하여 투여하는 경우에, 특정 기간은 특정 일의 각각의 화합물의 첫번째 투여를 기준으로 계산한다. 특정 일 동안에 첫번째 투여에 후속되는 본 발명의 화합물의 모든 투여는 특정 기간을 계산할 때 고려되지 않는다.
- [0084] 특정 기간은 다양한 시간일 수 있다. 예를 들어, 화합물 A<sup>2</sup>, 화합물 B<sup>2</sup> 및 화합물 C는 서로 약 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 이내에 투여될 수 있고, 이 경우에 특정 기간은 각각 약 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간일 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 약 45분 미만 간격의 화합물 A<sup>2</sup>, 화합물 B<sup>2</sup>, 및 화합물 C의 투여는 동시 투여로 간주된다.
- [0085] 적합하게는, 본 발명의 조합물이 "특정 기간" 동안에 투여되면, 화합물은 소정의 "지속 기간" 동안에 공동투여될 것이다.
- [0086] 화합물 A<sup>2</sup> 및 화합물 B<sup>2</sup>의 조합물을 화합물 C 없이 투여하는 경우에, 본원에서 사용된 용어 "지속 기간" 및 그의 파생어는 화합물 A<sup>2</sup> 및 화합물 B<sup>2</sup>가 연속해서 지시된 며칠 동안 "특정 기간" 이내에 투여되고, 임의로 후속적으로 구성요소 화합물 중 하나만 연속해서 며칠 동안 투여되는 것을 의미한다. 달리 정의하지 않는 한, 본원에

기재된 모든 투여 프로토콜에서 "지속 기간"은 치료의 시작과 함께 시작되고 치료의 종료와 함께 종료될 필요는 없으며, 단지 두 화합물이 투여되는 연속 일수 및 구성요소 화합물 중 하나만이 투여되는 임의적인 연속 일수, 또는 지시된 투여 프로토콜이 치료 과정 중 어느 시점에 발생하기만 하면 된다.

[0087] 지속 기간은 다양한 시간일 수 있다. 예를 들어, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 는 치료 과정 중에 연속해서 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30일 동안 특정 기간 이내에 둘다 투여될 수 있고, 이 경우에 지속 기간은 각각 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30일 것이다. 치료 과정 중에, 두 화합물이 연속해서 30일 넘게 특정 기간 이내에 투여되면, 치료는 만성 치료로 간주되고, 변화 사건, 예컨대 난소암 상태의 재평가 또는 환자 상태의 변화가 프로토콜의 변화를 요할 때까지 계속될 것이다.

[0088] 다양한 치료 프로토콜이 본 발명의 실시양태에서 고려된다. 예를 들어, 화합물  $A^2$  및  $B^2$ 가 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일 동안 특정 기간 이내에 공동투여될 수 있고, 후속적으로 화합물  $A^2$ 가 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일 동안 단독 투여되고, 이 경우에 지속 기간은 적어도 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 가 둘다 투여된 연속 일수와 화합물  $A^2$ 가 단독 투여된 연속 일수를 합친 기간일 것이다 (예를 들어, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 가 둘다 연속해서 6일 동안 투여되고, 후속적으로 화합물  $A^2$ 가 연속해서 8일 동안 단독 투여되면, 지속 기간은 적어도 연속 14일일 것임).

[0089] 다른 실시양태에서, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 가 일정 기간 중 연속해서 며칠 동안 특정 기간 이내에 둘다 투여되고, 화합물  $A^2$ 가 상기 일정 기간의 나머지 날 동안에 투여된다. 일부 실시양태에서, 일정 기간  $n$ 은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일이고, 특정 기간 이내의 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 의 연속 투여 일수  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 29이고, 화합물  $A^2$ 의 투여 일수는  $n - m$ 이고, 여기서  $n - m$ 은 1 이상이다. 예를 들어, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 가 14일의 일정 기간에 걸쳐서 연속해서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13일 동안 특정 기간 이내에 투여될 수 있고, 상기 기간 중 각각 나머지 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 동안 화합물  $A^2$ 가 투여된다. 상기 예에서,  $n$ 은 14이고,  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13이고,  $n - m$ 은 각각 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1이다. 특정 기간 이내의 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 의 연속 투여 일수는 일정 기간 중 언제라도 발생할 수 있다. 따라서, 상기 예에서, 화합물  $A^2$ 가 연속해서 4일 동안 단독 투여되고, 이어서 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 가 연속해서 5일 동안 둘다 투여된 후에, 화합물  $A^2$ 가 연속해서 5일 동안 단독 투여되어, 14일의 일정 기간을 채울 수 있다.

[0090] 치료 프로토콜이 특정 기간 이내의 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 의 투여 및 화합물  $A^2$ 의 단독 투여와 관련하여 기재되었지만, 본 발명의 실시양태는 화합물  $B^2$ 의 단독 투여와 함께, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 가 특정 기간 이내에 둘다 투여되는 유사한 치료 프로토콜을 또한 포함한다.

[0091] 본 발명의 다른 실시양태는 화합물  $A^2$ 의 단독 투여 및 화합물  $B^2$ 의 단독 투여와 함께, 특정 기간 이내에 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 를 둘다 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 가 일정 기간 중 연속해서 며칠 동안 특정 기간 이내에 둘다 투여되고, 화합물  $A^2$ 가 상기 일정 기간 중 며칠 동안 단독 투여되고, 화합물  $B^2$ 가 상기 일정 기간 중 나머지 날 동안 단독 투여된다. 일부 실시양태에서, 일정 기간  $n$ 은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일이고, 특정 기간 이내의 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 의 연속 투여 일수  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28이고, 일정 기간 중 화합물

$A^2$ 의 투여 일수  $p$ 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28이고, 화합물  $B^2$ 의 투여 일수는  $n - m - p$ 이고, 여기서  $n - m - p$ 는 1 이상이다. 예를 들어, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 가 14일의 일정 기간에 걸쳐서 연속해서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12일 동안 특정 기간 이내에 둘다 투여될 수 있고, 상기 일정 기간 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12일 동안 화합물  $A^2$ 가 투여되고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12일 동안 화합물  $B^2$ 가 투여된다. 상기 예에서,  $n$ 은 14이고,  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고,  $p$ 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고,  $n - m - p$ 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이다. 특정 기간 이내의 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 의 연속 투여 일수는 일정 기간 중 언제라도 발생할 수 있다. 따라서, 상기 예에서, 화합물  $A^2$ 가 연속해서 4일 동안 단독 투여되고, 이어서 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 가 연속해서 5일 동안 둘다 투여된 후에, 연속해서 5일 동안 화합물  $B^2$ 가 단독 투여되어, 14일의 일정 기간을 채울 수 있다. 화합물  $A^2$ 의 단독 투여 및 화합물  $B^2$ 의 단독 투여가 연속해서 발생할 필요는 없다. 따라서, 상기 예에서, 화합물  $A^2$ 가 연속해서 2일 동안 투여되고, 이어서 1일 동안 화합물  $B^2$ 가 투여된 후에, 연속해서 5일 동안 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 가 둘다 투여되고, 그 후에 1일 동안 화합물  $A^2$ 가 투여되고, 이어서 연속해서 5일 동안 화합물  $B^2$ 가 투여될 수 있다.

[0092] 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$ , 및 화합물 C의 조합물을 투여하는 경우에, 본원에서 사용된 용어 "지속 기간" 및 그의 파생어는 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C가 연속해서 지시된 며칠 동안 "특정 기간" 이내에 투여되고, 임의로 후속적으로 연속해서 며칠 동안 구성요소 화합물 중 하나 또는 둘만 투여되는 것을 의미한다. 달리 정의하지 않는 한, 본원에 기재된 모든 투여 프로토콜에서 "지속 기간"은 치료의 시작과 함께 시작되고 치료의 종료와 함께 종료될 필요는 없으며, 단지 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C가 투여되는 연속 일수 및 구성요소 화합물 중 하나 또는 둘만이 투여되는 임의적인 연속 일수, 또는 지시된 투여 프로토콜이 치료 과정 중 어느 시점에 발생하기만 하면 된다.

[0093] 지속 기간은 다양한 시간일 수 있다. 예를 들어, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C가 치료 과정 중에 연속해서 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30일 동안 특정 기간 이내에 투여될 수 있고, 이 경우에 지속 기간은 각각 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30일 것이다. 치료 과정 중에, 세 화합물이 연속해서 30일 넘게 특정 기간 이내에 투여되면, 치료는 만성 치료로 간주되고, 변화 사건, 예컨대 난소암 상태의 재평가 또는 환자 상태의 변화가 프로토콜의 변화를 요할 때까지 계속될 것이다.

[0094] 다양한 치료 프로토콜이 본 발명의 실시양태에서 고려된다. 예를 들어, 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C가 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일 동안 특정 기간 이내에 공동투여되고, 이어서 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C 중 하나 또는 둘이 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일 동안 투여되고, 이 경우에 지속 기간은 적어도 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C가 투여된 연속 일수와 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C 중 하나 또는 둘이 투여된 연속 일수를 합친 기간일 것이다 (예를 들어, 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C가 연속해서 6일 동안 투여되고, 이어서 화합물  $A^2$ 가 연속해서 8일 동안 단독 투여되면, 지속 기간은 적어도 연속 14일일 것이고, 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C가 연속해서 7일 동안 투여되고, 이어서 화합물  $A^2$  및 C가 연속해서 10일 동안 투여되면, 지속 기간은 적어도 연속 17일일 것임).

[0095] 다른 실시양태에서, 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C가 일정 기간 중 연속해서 며칠 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C 중 하나 또는 둘이 상기 일정 기간의 나머지 날 동안에 투여된다. 일부 실시양태에서, 일정 기간  $n$ 은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일이고, 특정 기간 이내의 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C의 연속 투여 일수  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,



10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 29이고, 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C 중 하나 또는 둘의 투여 일수는  $n - m$ 이고, 여기서  $n - m$ 은 1 이상이다. 예를 들어, 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C가 14일의 일정 기간에 걸쳐서 연속해서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 상기 일정 기간 중 각각 나머지 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 동안 화합물  $B^2$ 가 투여될 수 있다. 상기 예에서,  $n$ 은 14이고,  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13이고,  $n - m$ 은 각각 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1이다. 특정 기간 이내의 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C의 연속 투여 일수는 일정 기간 중 언제라도 발생할 수 있다. 따라서, 상기 예에서, 화합물  $B^2$ 가 연속해서 4일 동안 단독 투여되고, 이어서 연속해서 5일 동안 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C가 투여된 후에, 연속해서 5일 동안 화합물  $B^2$ 가 단독 투여되어, 14일의 일정 기간을 채울 수 있다.

[0096] 다른 실시양태에서, 일정 기간  $n$ 은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일이고, 특정 기간 이내의 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C의 연속 투여 일수  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 29이고, 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C 중 하나의 투여 일수  $p$ 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 29이고, 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C 중 둘의 투여 일수  $q$ 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 29이고, 여기서  $p$  또는  $q$ 는 1 이상이다. 예를 들어, 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C가 14일의 일정 기간에 걸쳐서 연속해서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13일 동안 특정 기간 이내에 투여되고, 상기 일정 기간 중 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0일 동안 화합물  $B^2$ 가 투여되고, 화합물  $B^2$  및 C가  $n - m - q$ 일 동안 투여될 수 있다. 상기 예에서,  $n$ 은 14이고,  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13이고,  $q$ 는 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0이다. 특정 기간 이내의 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C의 연속 투여 일수는 일정 기간 중 언제라도 발생할 수 있다. 따라서, 상기 예에서, 화합물  $B^2$ 가 연속해서 4일 동안 단독 투여되고, 이어서 연속해서 6일 동안 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C가 투여된 후에, 연속해서 4일 동안 화합물  $B^2$  및 C가 투여되어, 14일의 일정 기간을 채울 수 있다.

[0097] 본 발명의 치료 프로토콜이 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C의 임의의 부분집합의 투여와 함께 (예를 들어, 단독의 화합물  $A^2$ 와 함께, 단독의 화합물  $B^2$ 와 함께, 단독의 화합물 C와 함께, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 와 함께, 화합물  $A^2$  및 화합물 C와 함께, 화합물  $B^2$  및 화합물 C와 함께, 또는 이들의 임의의 조합과 함께), 특정 기간 이내에 화합물  $A^2$ ,  $B^2$  및 C를 투여하는 것을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다는 것을 알아야 한다.

[0098] 화합물이 "특정 기간" 동안에 투여되지 않는다면, 화합물은 순차적으로 투여된다.

[0099] 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 의 조합물을 화합물 C 없이 투여하는 경우에, 본원에서 사용된 용어 "순차적 투여" 및 그의 파생어는 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$  중 어느 하나가 연속해서 1일 이상 동안 투여되고, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$  중 나머지 다른 하나가 연속해서 1일 이상 동안 후속 투여되는 것을 의미한다. 또한, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$  중 어느 하나와 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$  중 나머지 다른 하나의 순차적 투여 사이에 휴약기를 이용하는 것이 본원에서 고려된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 휴약기는 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$  중 어느 하나의 투여 이후와, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$  중 나머지 다른 하나의 순차적 투여 전에, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  어느 것도 투여하지 않는 1일 이상의 기간이다. 휴약기는 다양한 일수일 수 있다. 일부 실시양태에서, 휴약기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일이다.

[0100] 일부 실시양태에서, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$  중 어느 하나가 연속해서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일 동안 투여되고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29

또는 30일의 임의적 휴약기를 가진 후에, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$  중 나머지 다른 하나가 연속해서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 일 동안 투여된다.

[0101] 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$ , 및 화합물 C의 조합물을 투여하는 경우에, 본원에서 사용된 용어 "순차적 투여" 및 그의 파생어는 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C 중 어느 하나 또는 둘이 연속해서 1일 이상 동안 투여되고, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C 중 나머지 다른 둘 또는 하나가 연속해서 1일 이상 동안 후속 투여되어, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C가 각각 특정 기간 중 어느 시점에서 투여되는 것을 의미한다. 또한, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C가 각각 특정 기간 중 어느 시점에서 투여되는, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C 중 어느 하나 또는 둘과, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C 중 나머지 다른 둘 또는 하나가 연속해서 1일 이상 동안 후속 투여되는 순차적 투여 사이에 휴약기를 이용하는 것이 본원에서 고려된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 휴약기는 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C 중 어느 하나 또는 둘의 투여 이후와, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C 중 나머지 다른 둘 또는 하나의 순차적 투여 전에, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$ , 화합물 C 어느 것도 투여하지 않는 1 일 이상의 기간이다. 휴약기는 다양한 일수일 수 있다. 일부 실시양태에서, 휴약기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일이다.

[0102] 일부 실시양태에서, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C 중 어느 하나 또는 둘이 연속해서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일 동안 투여되고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일의 임의적 휴약기를 가진 후에, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$  및 화합물 C 중 나머지 다른 둘 또는 하나가 연속해서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일 동안 투여된다.

[0103] "특정 기간" 투여 및 "순차적" 투여 후에 반복 투여가 이어질 수 있거나 교차 투여 프로토콜이 이어질 수 있으며, 반복 투여 또는 교차 투여 프로토콜 전에 휴약기가 선행될 수 있다는 것이 이해된다.

[0104] 본원에 기재된 치료 프로토콜 및 계획이 해당 환자에 대한 전체 치료 프로토콜을 구성할 수 있거나, 그렇지 않으면 환자의 전체 치료 프로토콜의 일부만을 구성할 수 있다는 것을 알아야 한다.

[0105] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 부분으로서 투여되는 화합물  $A^2$ 의 양은 약 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595 또는 600 mg의 하한 내지 약 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795 또는 800 mg의 상한으로부터 선택되는 양일 것이다. 본 발명의 실시양태가 상기 나열된 범위 내의 임의의 수치를 포함한다는 것을 알아야 한다. 일부 실시양태에서, 화합물  $A^2$ 의 선택된 양은 1일 1 또는 2회 투여된다.

[0106] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 부분으로서 투여되는 화합물  $B^2$ 의 양은 약 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485,

490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090, 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135, 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180, 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225, 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270, 1275, 1280, 1285, 1290, 1295 또는 1300 mg의 하한 내지 약 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090, 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135, 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180, 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225, 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270, 1275, 1280, 1285, 1290, 1295, 1300, 1305, 1310, 1315, 1320, 1325, 1330, 1335, 1340, 1345, 1350, 1355, 1360, 1365, 1370, 1375, 1380, 1385, 1390, 1395, 1400, 1405, 1410, 1415, 1420, 1425, 1430, 1435, 1440, 1445, 1450, 1455, 1460, 1465, 1470, 1475, 1480, 1485, 1490, 1495 또는 1500 mg의 상한으로부터 선택되는 양일 것이다. 일부 실시양태에서, 화합물 B<sup>2</sup>의 선택된 양은 1일 1 또는 2회 투여된다.

[0107] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 부분으로서 투여되는 화합물 C의 양은 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100 mg/m<sup>2</sup>의 하한 내지 약 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 또는 200 mg/m<sup>2</sup>의 상한으로부터 선택되는 양일 것이다. 일부 실시양태에서, 화합물 C의 선택된 양은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28일마다 투여된다.

[0108] 본원에서 사용되는 바와 같이, 화합물 A<sup>2</sup>, 화합물 B<sup>2</sup> 및 화합물 C에 대하여 특정된 모든 양은 용량 당 유리 화합물 또는 비염화 화합물의 투여량으로 나타낸다.

[0109] 본 발명의 방법은 또한 난소암 치료의 다른 치료학적 방법과 함께 이용될 수 있다.

[0110] 요법에 사용하기 위해, 본 발명의 조합물의 치료 유효량을 미가공 화학물질로서 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 조합물을 제약 조성물 또는 조성물들로 제공하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 화합물 A<sup>2</sup> 및/또는 화합물 B<sup>2</sup>, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 본 발명의 조합물은 상기 기재된 바와 같다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이고, 제약 제제화가 가능하며, 그의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 허용가능해야 한다. 본 발명의 또 다른 측면에 따라서, 화합물 A<sup>2</sup> 및/또는 화합물 B<sup>2</sup>와 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 제약 제제의 제조 방법이 또한 제공된다. 상기된 바와 같이, 사용되는 제약 조합물의 이러한 요소는 별개의 제약 조성물로 제공될 수 있거나, 하나의 제약 제제로 함께 제제화될 수 있다.

[0111] 제약 제제는 단위 용량 당 소정량의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 용량 당 활성 성분의 양은 치료되는 상태, 투여 경로 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 좌우될 것이다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분의 1일 용량 또는 분할-용량, 또는 그의 적절한 분획량을 함유하는 것이다. 또한, 이러한 제약 제제는 약학 분야에서 널리 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다.

- [0112] 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 는 임의의 적절한 경로로 투여될 수 있다. 적합한 경로에는 경구, 직장, 비강, 국소 (혈액 및 설하 포함), 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척추관내 및 경막외 포함)가 포함된다. 예를 들어, 조합물 수용자의 상태 및 치료될 난소암의 정확한 성질에 따라 바람직한 경로가 달라질 수 있음을 알 것이다. 적합하게는, 화합물 C는 정맥내 또는 복강내 경로를 통해 투여된다. 또한, 투여되는 각각의 작용제는 동일하거나 상이한 경로로 투여될 수 있고, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 가 제약 조성물/제제로 함께 컴파운드될 수 있음을 알 것이다. 일부 실시양태에서, 화합물  $A^2$ , 화합물  $B^2$ , 및 일부 실시양태에서의 화합물 C는 별개의 제약 조성물로 투여된다. 다른 실시양태에서, 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 는 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ 를 둘다 포함하는 고정된 용량의 제약 조성물로 투여되고, 또한 일부 실시양태에서 화합물 C가 별개의 제약 조성물로서 투여된다.
- [0113] 본 발명의 화합물 또는 조합물은 캡슐제, 정제, 또는 주사제와 같은 편리한 투여 형태로 혼입된다. 고체 또는 액체 제약 담체가 사용된다. 고체 담체에는 전분, 락토스, 황산칼슘 이수화물, 테라 알바(terra alba), 수크로스, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산이 포함된다. 액체 담체에는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 식염수 및 물이 포함된다. 유사하게, 담체는 서방형 재료, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께 포함할 수 있다. 고체 담체의 양은 크게 가변적이거나, 적합하게는 투여 단위 당 약 0.05 mg 내지 약 1 g일 수 있다. 액체 담체가 사용되는 경우에, 제제는 적합하게는 시럽제, 엘릭시르제, 에멀전제, 연질 젤라틴 캡슐제, 멸균 주사액제, 예컨대 앰플, 또는 수성 또는 비수성 액체 현탁액제의 형태일 것이다.
- [0114] 예를 들어, 정제 또는 캡슐제 형태로 경구 투여하는 경우에, 활성 약물 구성요소는 경구 비독성의 제약상 허용되는 비활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말제는 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고 유사하게 분쇄된 제약 담체, 예컨대 식용 탄수화물, 예를 들어 전분 또는 만니톨과 혼합함으로써 제조된다. 향미제, 보존제, 분산제 및 착색제 또한 존재할 수 있다.
- [0115] 상기 언급된 성분 이외에도, 제제가 해당 제제의 유형과 관련된 분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있다는 것을 알아야 하며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0116] 상기된 바와 같이, 본 발명의 조합물 (화합물  $B^2$ 와 조합된 화합물  $A^2$  또는 일부 실시양태에서는 화합물 C와 조합된 화합물  $A^2$  및 화합물  $B^2$ )의 치료 유효량이 여성 인간에게 투여된다. 통상적으로, 본 발명의 투여되는 작용제의 치료 유효량은, 예를 들어 대상체의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 상태, 상태의 중증도, 제제의 성질 및 투여 경로를 비롯한 다수의 인자에 좌우될 것이다. 궁극적으로, 치료 유효량은 담당 의사의 재량일 것이다.
- [0117] 본 발명은 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠설폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0118] 또한 본 발명은 난소암의 치료에 사용하기 위한, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠설폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0119] 또한 본 발명은 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠설폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0120] 또한 본 발명은 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠설폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐]아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물 키트를 제공한다.
- [0121] 또한 본 발명은 난소암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠설폰아미드 또는 그의 제약상

허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐)아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물의 용도를 제공한다.

[0122] 또한 본 발명은 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐)아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 난소암의 치료 방법을 제공한다.

[0123] 본 발명은 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐)아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시탁스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트]를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0124] 또한 본 발명은 난소암의 치료에 사용하기 위한, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐)아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시탁스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트]를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0125] 또한 본 발명은 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐)아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시탁스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트]를 포함하는 조합물 키트를 제공한다.

[0126] 또한 본 발명은 난소암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐)아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시탁스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트]를 포함하는 조합물의 용도를 제공한다.

[0127] 또한 본 발명은 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염, 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐)아미노]-N-메톡시벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시탁스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트]의 조합물을 난소암의 치료를 필요로 하는 여성 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 난소암의 치료 방법을 제공한다.

[0128] 하기 실시예는 본 발명을 단지 설명하기 위한 것이고, 어떤 식으로든 본 발명의 범주를 제한하려는 것은 아니다.

[0129] 실험 상세사항

[0130] 재료 및 방법:

[0131] 약물 및 시약:

[0132] 파조파닙 모노히드로클로라이드 (5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술폰아미드)는 글락소스미스클라인(GlaxoSmithkline)으로부터 입수가 가능하다. 파조파닙 모노히드로클로라이드 및 2-[(5-클로로-2-[[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]아미노]-4-피리디닐)아미노]-N-메톡시벤즈아미드 ["FAK 억제제"]는 글락소스미스클라인에 의해 제공되었다. 도세탁셀 (1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시탁스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-[(2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보



닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}}은 미국 뉴저지주 브릿지워터 소재의 사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)로부터 입수하였다.

[0133] 세포주:

[0134] 세포주 HeyA8 및 SKOV3-IP1 (인간 난소암 세포주)을 미국 텍사스주 휴스턴 소재의 MD 앤더슨 암 센터(MD Anderson Cancer Center)의 캐릭터라이즈 세포주 코어(Characterized Cell Line Core)로부터 입수하였다.

[0135] 시험관내 세포독성:

[0136] 4000개의 HeyA8 세포 및 4000개의 SKOV3-IP1 세포를 96-웰 플레이트에 시딩하고, 완전 배지에서 24시간 동안, 이어서 무혈청 배지에서 24시간 동안 인큐베이션하고, 그 후에 FAK 억제제로 24, 48, 및 72시간 동안 점진적 용량으로 처리하였다. 세포 생존율을 MTT (3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드) 분석법으로 측정하였다. 분석하기 2시간 전에 15% MTT 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 분석할 때, 용액을 제거하고, 디메틸 술폰시드를 첨가하고, 비색법 검출을 바이오텍 인스트루먼트즈(BioTek Instruments)의 마이크로퀀트( $\mu$ Quant)를 사용하여 570 nm의 주파장에서 수행하였다.

[0137] 종양 이중이식편 모델:

[0138] 종양 세포를 누드(nude) 마우스에 복강내 주입하였다. 제1 연구에서는, 마우스에 1,000,000개의 SKOV3-Ip1 세포를 접종하였다. 제2 연구에서는, 마우스에 250,000개의 HeyA8 세포를 접종하였다. 접종할 때, 마우스를 위 관영양법(oral gavage) 및 복강내 주입 처리군으로 무작위 추출하였다. 동물은 하기에 기재된 그룹으로 나누어졌다. 종점의 기준은 임의의 그룹에서 동물이 빈사상태에 있는 것이었다. 해부할 때, 동물을 경추 탈골에 의해 안락사시키고, 즉시 부검을 실시하였다. 종양 결절을 계수하고 전체 종양 중량 (g)을 기록하였다. 종양을 10% 포르말린에 고정시키고, 막 획득한 종양을 차후 분석을 위해 급속 냉동시켰다.

[0139] 조합물 연구

[0140] 본 연구의 목적은 파조파닙, FAK 억제제, 및 도세탁셀 각각의 단독일 때와 조합되었을 때의 생체내 효과를 측정하는 것이다. 누드 마우스에 상기에 기재된 바와 같이 종양을 접종하고 하기 그룹으로 무작위 추출하였다. 각각의 억제제는 다음 용량으로 사용되었다: FAK-억제제, 75 mg/kg, 경구, 매일; 파조파닙, 100 mg/kg, 경구, 매일; 도세탁셀, 35 ug, IP, 매주. 동물은 하기 방식으로 그룹으로 나누어졌다.

[0141] \* 대조군 위관

[0142] \* FAK 억제제 단독

[0143] \* FAK 억제제, 도세탁셀

[0144] \* FAK 억제제, 파조파닙

[0145] \* FAK 억제제, 파조파닙, 도세탁셀

[0146] \* 파조파닙, 도세탁셀

[0147] \* 도세탁셀 단독

[0148] \* 파조파닙 단독

[0149] 종점 기준은 동물이 사망 징후를 보이는 것이었다. 해부할 때, 동물을 경추 탈골에 의해 안락사시키고, 부검을 즉시 실시하였다. 종양 결절을 계수하고 전체 종양 중량 (g)을 기록하였다. 종양을 10% 포르말린에 고정시키고, 막 획득한 종양을 차후 분석을 위해 급속 냉동시켰다.

[0150] 통계 분석

[0151] 시험관내 용량-반응, 생체내 종양 성장 및 면역조직화학의 점수화는 평균  $\pm$  표준 오차로서 제시된다. 통계학적 유의성을 스튜던트(student) T-검정법으로 평가하였고,  $P \leq 0.05$ 일 때 유의성이 있는 것으로 간주하였다. 통계학은 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel) 2007 (미국 워싱턴주 레드몬드 소재의 마이크로소프트 코퍼레이션(Microsoft Corporation))을 이용하여 실시하였다.

[0152] 결과:

[0153] 약물-유도성 시험관내 세포독성

[0154] FAK-억제제는 SKOV3-IP1 세포의 경우에 1  $\mu$ M의 농도에서, 또한 HeyA8 세포의 경우에 10  $\mu$ M에서 Y397 (pFAK<sup>Y397</sup>)에서의 FAK 인산화 수준 감소를 초래하였다. FAK-억제제는 SKOV3-IP1 세포의 경우에 침입의 12.5% 감소 ( $p < 0.001$ ) 및 이동의 54% 감소 ( $p < 0.001$ )를 초래하였다.

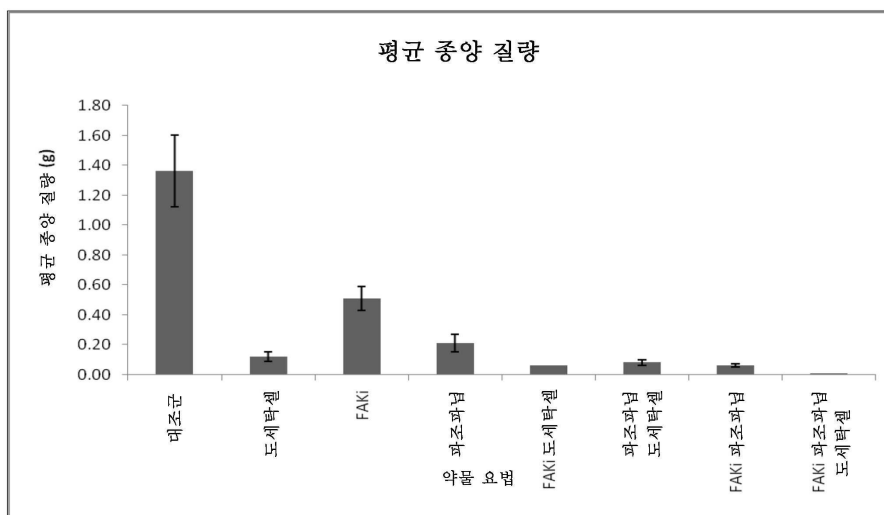
[0155] 조합물 연구

[0156] 동물을 안락사시키면, 부검을 즉시 실시하였다. 종양 결절을 계수하고, 전체 종양 중량을 측정하였다. 복수 부피는 복강으로 유입될 때 직접 측정하였다. FAK-억제제를 이용한 단일요법은 대조군에 비해 평균 종양 중량의 58% 감소를 초래하였다 ( $p = 0.038$ ). FAK-억제제와 파조파넵의 조합은 파조파넵 단일요법에 비해 평균 종양 중량의 71% 감소를 초래하였다 ( $p = 0.04$ ). FAK-억제제와 도세탁셀의 조합은 도세탁셀 단일요법에 비해 평균 종양 중량의 44% 감소를 초래하였다 ( $p = 0.17$ ). FAK-억제제의 파조파넵 및 도세탁셀과의 삼중 조합이 전반적으로 평균 종양 질량의 최고 감소를 초래하였는데, 이는 대조군의 99%이고 이중 단독의 92%였다 ( $p = 0.001$ ) (도 1). 유사한 경향이 복수 부피 (도 2) 및 평균 종양 결절 개수 (도 3)에서도 확인되었다. 파조파넵을 이용한 치료는 MVD를 49% 감소시켰고 ( $p < 0.01$ ), 이는 FAK-억제제와 조합되었을 때 더욱 증대되었다 ( $p < 0.01$ ).

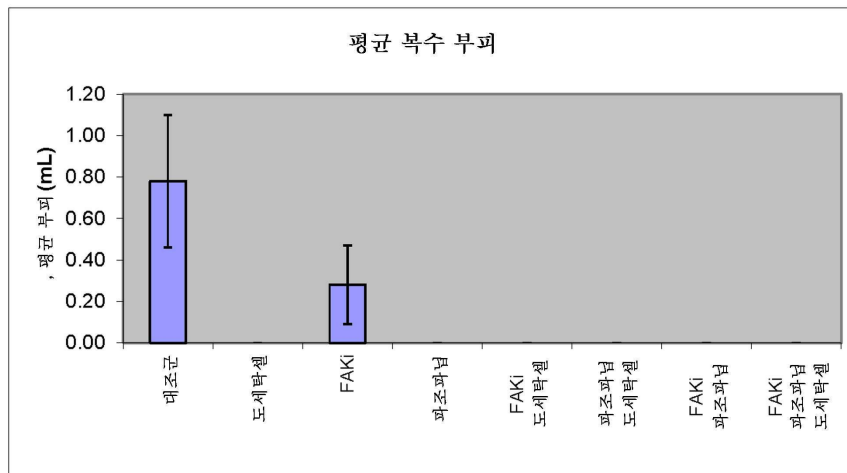
[0157] 본 발명의 바람직한 실시양태가 상기와 같이 설명되었지만, 본 발명은 본원에 기재된 지침 그대로 제한되지 않으며, 또한 하기 특허청구범위의 범주 내에 속하는 모든 수정에 대한 권리가 보호된다는 것을 알아야 한다.

**도면**

**도면1**



도면2



도면3

