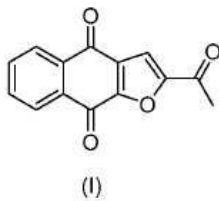
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2018-0006918 (43) 공개일자 2018년01월19일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/343 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01) (52) CPC특허분류 A61K 31/343 (2013.01) A61K 31/337 (2013.01) (21) 출원번호 10-2017-7033135 (22) 출원일자(국제) 2016년04월18일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2017년11월15일 (86) 국제출원번호 PCT/US2016/028177 (87) 국제공개번호 WO 2016/168856 국제공개일자 2016년10월20일 (30) 우선권주장 62/149,349 2015년04월17일 미국(US) 62/280,947 2016년01월20일 미국(US)		(71) 출원인 보스톤 바이오메디칼, 인크. 미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 메모리얼 드라이브 640 (72) 발명자 리 치양 제이. 미국 매사추세츠주 02141 케임브리지 뮤지엄 웨이 8 리 웨이 미국 매사추세츠주 01778 웨일랜드 블랙 오크 스트리트 19 (뒷면에 계속) (74) 대리인 특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **암의 치료 방법**

(57) 요약

적어도 1종의 파클리탁셀 화합물 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법 및 이를 포함하는 키트:



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

리 유지

미국 매사추세츠주 02090 웨스트우드 게이 스트리트 142

하이트론 매튜 제이.

미국 매사추세츠주 02132 웨스트 록스베리 코리 스트리트 125

가오 유안

미국 매사추세츠주 02478 벨몬트 카우딘 스트리트 23

명세서

청구범위

청구항 1

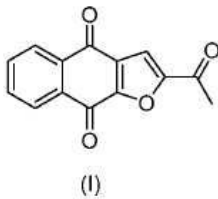
대상체에서 폐암, 유방암, 난소암, 췌장암, 흑색종, 소세포 폐암, 또는 담도암종을 치료하는 방법으로서, 대상체에게

치료적 유효량의 하기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물, 및

치료적 유효량의, 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물

을 투여하는 단계를 포함하되,

상기 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물은 매주 투여되는, 대상체에서 폐암, 유방암, 난소암, 췌장암, 흑색종, 소세포 폐암, 또는 담도암종을 치료하는 방법:



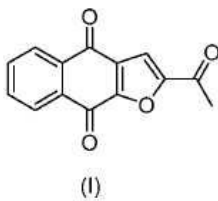
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 암은 적어도 1종의 이전 탁산 화학요법 치료요법에 대해서 진행된, 대상체에서 폐암, 유방암, 난소암, 췌장암, 흑색종, 소세포 폐암, 또는 담도암종을 치료하는 방법.

청구항 3

대상체를 파클리탁셀 화학요법 치료요법에 대해서 재감응화시키는 방법으로서, 폐암, 유방암, 난소암, 췌장암, 흑색종, 소세포 폐암, 또는 담도암종이 이전 탁산 화학요법에 대해서 진행된 대상체에게

치료적 유효량의 하기 화학식 (I)의 적어도 1종을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 파클리탁셀 화학요법 치료요법에 대해서 재감응화시키는 방법:



청구항 4

동시에

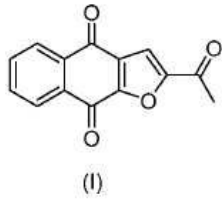
(i) 암 줄기 세포의 생존 및/또는 자기-재생을 저해, 감소 및/또는 약화시키고,

(ii) 대상체에서 폐암, 유방암, 난소암, 췌장암, 흑색종, 소세포 폐암, 및 담도암종 세포로부터 선택된 불균질 암 세포의 생존 및/또는 증식을 저해, 감소 및/또는 약화시키는 방법으로서,

(i) 치료적 유효량의 하기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물, 및

(ii) 치료적 유효량의, 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물

을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법:



청구항 5

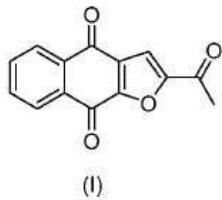
대상체에서 암 재발을 예방하는 방법으로서, 대상체에게

치료적 유효량의 하기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물, 및

치료적 유효량의, 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물

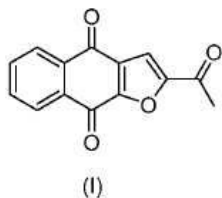
을 투여하는 단계를 포함하되,

상기 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물은 매주 투여되는, 대상체에서 암 재발을 예방하는 방법:



청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물, 전구약물, 유도체, 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택되는, 방법:



청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 췌장암인, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 췌장암은 전이성 췌장 선암인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 유방암은 진행성 삼중 음성 유방암인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 난소암인, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 난소암은 백금-내성 난소암인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 폐암인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 암은 비-소세포 폐암인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 1일당 약 480mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 분할된 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 1일 2회 약 240mg, 약 480mg, 또는 약 500mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물은 약 80mg/m² 주입으로서 투여되는, 방법.

청구항 19

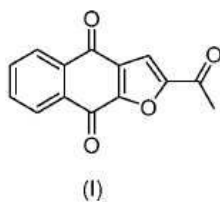
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 진행성, 전이성, 절제 불가능성, 또는 재발생성인, 방법.

청구항 20

파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물, 및

상기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물

을 포함하는 키트:



발명의 설명

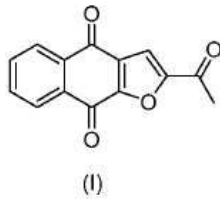
기술 분야

[0001] 본 출원은 2015년 4월 17일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/149,349호 및 2016년 1월 20일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/280,947호의 35 U.S.C. § 119 하의 우선권 이익을 주장하며, 각각의 출원의 내용은 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 명세서에는 대상체에게 치료적 유효량의, 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의

의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물과 조합된 치료적 유효량의 화학식 (I)로부터 선택된 적어도 1종의 화합물을 포함하는 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

[0003] 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물:



[0004]

[0005] 전구약물, 유도체, 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된다.

배경 기술

[0006] 암은 미국에서만 매년 수십만 명을 치사시킨다. 수술, 방사선요법 및 화학요법을 통한 특정 형태의 암의 치료에서의 발전에도 불구하고, 많은 유형의 암이 본질적으로 불치성이다. 효과적인 치료가 특정한 암에 대해 이용 가능할 때에도, 이러한 치료의 부작용은 심각하고 삶의 질을 상당히 저하시킬 수 있다.

[0007] 가장 통상의 화학치료제는 특히 진행성 고형 종양(advanced solid tumor)을 갖는 환자에 대해 독성 및 제한된 효능을 갖는다. 통상의 화학치료제는 암성 세포뿐만 아니라 비암성 세포에 손상을 야기한다. 이러한 화학요법 화합물의 치료 지수(즉, 암성 세포와 정상 세포를 구별하는 요법의 능력의 척도)는 꽤 낮을 수 있다. 빈번하게, 암 세포를 사멸시키는 데 효과적인 화학요법 약물의 용량은 또한 정상 세포, 특히 빈번한 세포 분열을 겪는 정상 세포(예컨대, 상피 세포 및 골수 세포)를 사멸시킬 것이다. 정상 세포가 요법에 의해 영향을 받을 때, 부작용, 예컨대 탈모, 조혈 억제 및 구역이 발생할 수 있다. 환자의 일반적인 건강에 따라서, 이러한 부작용은 화학요법의 투여를 불가능하게 하거나, 또는 적어도 암 환자를 상당히 불쾌하게 하고, 불편하게 할 수 있고, 암 환자의 남아있는 삶의 질을 극도로 떨어뜨릴 수 있다. 종양 퇴행으로 화학요법에 반응하는 암 환자의 경우에도, 암은 보통 화학요법에 대한 초기 반응 후에 신속하게 재발하고, 진행되고, 보다 전이성을 형성한다. 이러한 재발성 암은 화학치료제에 대해서 상당히 내성 또는 난치성(난치성)이 된다. 하기에 논의된 바와 같이, 암 줄기 세포(CSC) 또는 높은 줄기능(stemness)을 갖는 암 세포(줄기능이 높은 암 세포)는 신속한 종양 재발생 및 추가의 전통적인 화학요법에 대한 내성의 책임이 있다.

[0008] CSC는 하기 4개의 특징을 갖는다고 여겨진다:

[0009] 1. 줄기능—본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 줄기능은 암 세포로 자기-재생 및 분화하는 능력을 의미한다 (Gupta PB et al., *Nat. Med.* 2009; 15(9):1010-1012). CSC는 전체 암 세포 집단의 단지 적은 일부이지만 (Clarke MF, *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 11(2 suppl 2):14-16), 이것은 대부분의 종양을 구성하는 암 세포의 불균질 혈통을 생성할 수 있다(문헌[Gupta et al. 2009] 참고). 또한, CSC는 이의 줄기능 특성을 보유하면서 상이한 부위에 동원되어 이들 부위에서 종양을 재성장시키는 능력을 갖는다(Jordan CT et al. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(12):1253-1261).

[0010] 2. 비정상적인 신호전달 경로—CSC 줄기능은 신호전달 경로의 조절장애와 연관되는데, 이것은 종양을 재성장시켜서, 멀리 떨어진 부위로 이동시키는 이의 능력으로 인한 것일 수 있다. 정상 줄기 세포에서, 줄기능 신호전달 경로는 엄격하게 제어되고, 유전적으로 손상되지 않는다. 이에 반해서, CSC에서 줄기능 신호전달 경로는 이상 조절되어, 이들 세포가 암 세포로 자기-재생하고, 분화하도록 한다(문헌[Ajani et al. 2015] 참고). 줄기능 신호전달 경로의 조절장애는 화학요법 및 방사선요법에 내성인 CSC 및 암 재발생 및 전이에 기여한다. CSC에서 줄기능의 유도 및 유지에 관여되는 예시적인 줄기능 신호전달 경로는 JAK/STAT, Wnt/ β -카테닌, Hedgehog, Notch, 및 Nanog를 포함한다(Boman BM et al., *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(17):2828-2838).

[0011] 3. 전통적인 요법에 대한 내성—증거들은 CSC가 통상의 화학요법 및 방사선에 내성을 갖는다는 것을 제안한다. 이러한 내성에 근본적인 상세한 메커니즘은 확실히 이해되지는 않지만, 종양 미세환경 및 신호전달 경로의 비정상적인 조절(Borovski T. et al., *Cancer Res.* 2011; 71(3):634-639)과 함께 CSC의 줄기능 경로(문헌[Boman et al. 2008] 참고)가 이러한 내성에 기여할 수 있다.

[0012] 4. 종양 재발생 및 전이에 기여하는 능력—화학요법 및 방사선이 종양 내의 세포의 대부분을 사멸시킬 수 있지

만, CSC는 전통적인 요법에 대해서 내성이기 때문에, 근절되지 않은 CSC가 일차 부위 또는 멀리 떨어진 부위에서 종양의 재성장 또는 재발생으로 이어질 수 있다(문헌[Jordan et al. 2006] 참고). 상기에 언급된 바와 같이, CSC는 상이한 부위로 동원되는 능력을 획득할 수 있고, 미세환경과의 상호작용을 통해서 이들 부위에서 줄기능을 유지하여, 전이성 종양을 성장시킬 수 있다(문헌[Boman et al. 2008] 참고).

[0013] 전사 인자인 전사 3의 신호 변환인자 및 활성화제(Signal Transducer and Activator of Transcription 3)(본 명세서에서 Stat3이라 칭함)는 Stat 패밀리의 구성원인데, 이것은 사이토카인/성장 인자에 반응하여 활성화되어 증식, 생존, 및 다른 생물학적 과정을 촉진시키는 잠재적인 전사 인자이다. Stat3은 예를 들어, 자누스(Janus) 카이나제(JAK), SRC 패밀리카이나제, EGFR, ABL, KDR, c-MET, 및 HER2를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 성장 인자 수용체 타이로신 카이나제에 의해서 매개되는 중요한 타이로신 잔기의 포스포릴화에 의해서 활성화될 수 있는 암유전자이다(Yu, H. Stat3: Linking oncogenesis with tumor immune evasion in AACR 2008 Annual Meeting. 2008. San Diego, CA). 타이로신 포스포릴화 시, 포스포릴화된 Stat3("pStat3")은 호모-이량체를 형성하고, 핵으로 이동하고, 여기서 그것은 표적 유전자의 촉진제 중의 특이적인 DNA-반응 요소에 결합하여, 유전자 발현을 유도한다(Pedranzini, L., et al. *J. Clin. Invest.*, 2004. 114(5): p. 619-22).

[0014] 정상 세포에서, Stat3 활성화는 일시적이고, 엄격하게 조절되고, 예를 들어 30분 내지 수 시간 동안 지속된다. 그러나, 모든 주요 암종뿐만 아니라 일부 혈액 종양을 비롯한 매우 다양한 인간 암에서, Stat3은 비정상적으로 활성화된 것이 발견된다. 지속적으로 활성화된 Stat3은 유방암 및 폐암, 결장직장암(CRC), 난소암, 간세포 암종, 다발성 골수종 등의 1/2 초과에서 그리고 두/경부암의 95% 초과에서 일어난다. Stat3은 암 진행에서 다수의 역할을 하고, 암 세포에 대한 약물 내성을 위한 주요 기전 중 하나인 것으로 간주된다. 강력한 전사 조절인자로서, STAT3은 세포 사이클, 세포 생존, 종양발생, 종양 침입 및 전이에 관여되는 유전자, 예컨대 Bcl-x1, c-Myc, 사이클린 D1, Vegf, MMP-2, 및 서바이빈을 표적으로 한다(Catlett-Falcone, R., et al. *Immunity*, 1999. 10(1): p. 105-15; Bromberg, J. F., et al. *Cell*, 1999. 98(3): p. 295-303; Kanda, N., et al. *Oncogene*, 2004. 23(28): p. 4921-29; Schlette, E. J., et al. *J Clin Oncol*, 2004. 22(9): p. 1682-88; Niu, G., et al. *Oncogene*, 2002. 21(13): p. 2000-08; Xie, T. X., et al. *Oncogene*, 2004. 23(20): p. 3550-60). Stat3은 또한 종양 면역 감시 및 면역 세포 모집의 주요 음성 조절인자이다(Kortylewski, M., et al. *Nat. Med.*, 2005. 11(12): p. 1314-21; Burdelya, L., et al. *J. Immunol.*, 2005. 174(7): p. 3925-31; 및 Wang, T., et al. *Nat. Med.*, 2004. 10(1): p. 48-54).

[0015] 안티-센스 올리고뉴클레오타이드, siRNA, Stat3의 우세한-음성 형태(dominant-negative form), 및/또는 타이로신 카이나제 활성화의 표적 저해를 사용함으로써 Stat3 신호전달을 폐기하는 것이 시험관내 및/또는 생체내 둘 모두에서 암 세포-성장 정지, 아포토시스, 및 전이 빈도의 감소를 유발한다(Pedranzini, L., et al. *J Clin. Invest.*, 2004. 114(5): p. 619-22; Bromberg, J. F., et al. *Cell*, 1999. 98(3): p. 295-303; Darnell, J. E. *Nat. Med.*, 2005. 11(6): p. 595-96; 및 Zhang, L., et al. *Cancer Res*, 2007. 67(12): p. 5859-64).

[0016] 또한, Stat3은 광범위한 암에 걸쳐서 GSC의 생존 및 자기-재생 능력에서 중요한 역할을 할 수 있다. 따라서, CSC에 대해서 활성을 갖는 작용제가 암 환자를 위한 상당한 가능성을 가질 수 있다(Boman, B. M., et al. *J. Clin. Oncol.* 2008. 26(17): p. 2795-99).

[0017] 상기에 논의된 바와 같이, CSC는 줄기 세포와 일반적으로 연관된 특징을 보유하는 (고형 종양 또는 혈액암에서 발견되는) 암 세포의 하위-집단이다. 이들 세포는 화학요법에 의해서 비-줄기 보통 암 세포를 감소시킨 후 더 신속하게 성장할 수 있는데, 이것은 화학요법 후 신속한 재발에 대한 기전일 수 있다. 비-종양형성성인, 대부분의 암 세포에 반해서, CSC는 종양형성성(종양-형성)이다. 인간 급성 골수성 백혈병에서, 이들 세포의 빈도는 10,000 중의 1 미만이다(Bonnet, D. and J. E. Dick. *Nat. Med.*, 1997. 3(7): p. 730-37). 이러한 세포는 거의 모든 종양 유형에서 존재한다는 확실한 증거가 있다. 그러나, 암 세포주는 조직 배양물에서 성장하도록 특이적으로 개작된 암 세포의 하위-집단으로부터 선택되기 때문에, 이들 세포주의 생물학적 특성 및 기능적인 특성은 극적으로 변화될 수 있다. 따라서, 모든 암 세포주가 CSC를 함유하는 것은 아니다.

[0018] CSC는 줄기 세포 특성, 예컨대 자기-재생 및 다수의 세포 유형으로 분화하는 능력을 갖는다. 이것은 별개의 집단으로서 종양에서 지속되고, 이것은 대부분의 종양 덩어리를 형성하고 질환을 표현형적으로 특징분석하는 분화된 세포가 생기게 한다. CSC는 발암, 암 전이, 암 재발생, 및 재발에 대해서 근본적으로 책임이 있다고 예증되어 있다. CSC는 또한 예를 들어, 종양 개시 세포, 암 줄기-유사 세포, 줄기-유사 암 세포, 고도로 종양 발생성 세포, 또는 슈퍼 악성 세포라 지칭된다.

[0019] CSC는 통상의 화학요법에 대해서 본질적으로 내성인데, 이는 이들이 대부분의 종양 세포를 사멸시키는 통상의

요법에서 살아남는다는 것을 의미한다. 이와 같이, CSC의 존재는 암 치료 및 요법과 관련하여 몇몇 영향을 갖는다. 이것은 예를 들어, 질환 식별, 선택적인 약물 표적, 암 전이 및 재발생의 예방, 화학요법 및/또는 방사선요법에 난치성인 암의 치료, 화학요법 또는 방사선요법에 본질적으로 내성인 암의 치료 및 암과 싸우는 새로운 전략의 개발을 포함한다.

[0020] 암 치료의 효능은 시험의 초기 단계에서 보통 이들이 사멸시키는 종양 덩어리의 양에 의해서 측정된다. CSC는 종양 세포 집단의 매우 적은 비율을 형성하고, 이의 분화된 자손과 상당히 상이한 생물학적 특성을 갖기 때문에, 종양 덩어리의 측정치를 줄기 세포에 특이적으로 작용하는 약물을 위해서 선택할 수 없다. 사실, CSC는 방사성-내성이고, 화학치료 약물 및 표적 약물에 난치성이다. 정상 신체 줄기 세포는 화학치료제에 본래 내성이고 - 이들은 약물을 유출시키는 다양한 펌프(예를 들어, 다중약물 내성 단백질 펌프), 더 높은 DNA 수리 능력 및 느린 세포 턴오버 속도를 갖는다(화학치료제는 본래 신속하게 복제하는 세포를 표적으로 한다). 정상 줄기 세포의 돌연변이화된 대응물인 CSC는 또한 이들을 요법에서 살아남게 하는 유사한 기능을 가질 수 있다. 즉, 종래의 화학요법은 분화된(또는 분화하는) 세포를 사멸시킬 것인데, 이것은 새로운 세포를 생성할 수 없는 대부분의 종양을 형성한다. 종양을 발생시키는 CSC의 집단은 접촉되지 않고 남아있어서, 질환의 재발을 유발할 수 있다. 추가로, 화학치료제로의 치료는 단지 화학요법-내성 CSC를 남길 수 있어서, 남아있는 종양은 또한 화학요법에 내성일 것이다. 암 줄기 세포는 또한 방사선 요법(XRT)에 내성인 것으로 예측되어 있다(Hambardzumyan, et al. Cancer Cell, 2006. 10(6): p. 454-56; 및 Baumann, M., et al. Nat. Rev. Cancer, 2008. 8(7): p. 545-54).

[0021] 살아남은 CSC는 종양을 재발생시킬 수 있고, 재발을 유발할 수 있기 때문에, CSC에 대한 전략을 포함하는 항암 요법이 상당한 가능성을 갖는다(Jones RJ et al., J Natl Cancer Inst. 2004; 96(8):583-585). CSC 경로를 표적으로 함으로써, 급진적이고, 비-절제성인 종양 및 난치성 및 재발생성 암을 갖는 환자를 치료할 뿐만 아니라 종양 전이 및 재발생을 예방하는 것이 가능할 수 있다. 따라서, CSC 경로를 표적으로 하는 특이적인 요법의 개발은 암 환자, 특히 전이성 질환으로부터 고통을 받고 있는 암 환자의 생존 및 삶의 질을 개선시킬 수 있다. 이러한 다루어지지 않은 가능성을 드러내는 것은 CSC 자기-재생 및 생존을 위해서 선택적으로 중요한 경로의 식별 및 검증을 포함할 수 있다. 암 및 배아 줄기 세포 또는 성체 줄기 세포에서의 종양형성에 근본적인 다수의 경로가 과거에 설명되어 있었지만, 암 줄기 세포 자기-재생 및 생존을 위한 경로가 여전히 탐색되고 있다.

[0022] CSC의 식별 및 분리 방법이 보고되어 있다. 주로 사용되는 방법은 약물을 유출시키거나 암 줄기 세포와 연관된 표면 마커의 발현을 기반으로 하고 있는 CSC의 능력을 주로 이용한다.

[0023] 예를 들어, CSC가 다수의 화학치료제에 내성이기 때문에, CSC는 약물 유출 펌프, 예컨대 ABCG2(BCRP-1) 및 다른 ATP 결합 카세트(ABC) 슈퍼패밀리 구성원을 거의 편재하여 과발현한다는 것은 놀라운 것이 아니다(Ho, M. M., et al. Cancer Res., 2007. 67(10): p. 4827-33; Wang, J., et al. Cancer Res., 2007. 67(8): p. 3716-24; Haraguchi, N., et al. Stem Cells, 2006. 24(3): p. 506-13; Doyle, L. A. and D. D. Ross. Oncogene, 2003. 22(47): p. 7340-58; Alvi, A. J., et al. Breast Cancer Res., 2003. 5(1): p. R1-R8; Frank, N. Y., et al. Cancer Res., 2005. 65(10): p. 4320-33; 및 Schatton, T., et al. Nature, 2008. 451(7176): p. 345-49). 따라서, 조혈 및 백혈 줄기 세포를 풍부하게 하기 위해서 본래 사용되는, 측면 집단(side population: SP) 기술이 또한 CSC를 식별 및 분리하는 데 사용되었다. (Kondo, T., et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2004.101(3): p.781-86). 구델(Goodell) 등에 의해서 처음 기술된 이러한 기술은 CSC가 풍부한 세포 집단을 한정하기 위해서, 형광 염료, 예컨대 호크스트(Hoechst) 33342의 차등적 ABC 운반체-의존성 유출의 이점을 취한다(Doyle, L. A. and D. D. Ross. Oncogene, 2003. 22(47): p. 7340-58; 및 Goodell, M. A., et al. J. Exp. Med., 1996.183(4): p.1797-806). 구체적으로, SP는 베타과밀을 사용하여 약물 유출을 차단함으로써 드러나며, 이때 염료는 SP로부터 더 이상 펌핑될 수 없다.

[0024] 노력은 대부분의 종양으로부터 CSC를 구별하는 특이적인 마커를 찾는 것에 또한 초점을 맞추어 왔다. 정상 성체 줄기 세포와 본래 연관된 마커가 또한 CSC를 마킹하고, CSC의 향상된 종양 발생성으로 공동-분리된다는 것이 밝혀져 있다. CSC에 의해서 일반적으로 발현되는 표면 마커는 CD44, CD133, 및 CD166을 포함한다(Al-Hajj, M., et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2003. 100(7): p. 3983-88; Collins, A. T., et al. Cancer Res., 2005. 65(23): p. 10946-51; Li, C., et al. Cancer Res., 2007. 67(3): p. 1030-37; Ma, S., et al. Gastroenterology, 2007. 132(7): p. 2542-56; Ricci-Vitiani, L., et al. Nature, 2007. 445(7123): p. 111-15; Singh, S. K., et al. Cancer Res., 2003. 63(18): p. 5821-28; 및 Bleau, A. M., et al., Neurosurg. Focus, 2008. 24(3-4): p. E28.). 주로 이러한 표면 마커(들)의 차등적 발현을 기초로 종양 세포를 분류하는 것은 현재까지 기술된 대부분의 고도로 종양 발생성인 CSC에 대해서 설명되어 있다. 따라서, 이러한 표면 마커는

암 세포주 및 대부분의 종양 조직으로부터의 CSC의 식별 및 단리에 대해서 검증된다.

[0025] aiRNA(비대칭 RNA 듀플렉스)를 사용함으로써, 강력한 Stat3 선택적인 사일런싱이 고-줄기능 암 세포에서 달성되었다. 이러한 Stat3 사일런싱은 암 세포 줄기능의 하향 조절 및/또는 고-줄기능 암 세포 생존 및 자기-재생의 저해로 이어질 수 있다.

[0026] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 CSC 성장 및 생존의 저해제이다. 미국 특허 제 8,877,803호에 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 약 0.25 μ M의 세포 IC₅₀로 Stat3 경로 활성을 저해한다. 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 미국 특허 제 8,877,803호, 예를 들어 실시예 13에 따라서 합성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 암의 치료 방법에서 사용된다. PCT 특허 출원 제 PCT/US2014/033566호, 실시예 6에 따라서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 진행성 암을 갖는 환자를 위한 임상 시험에 진입하도록 선택되었다. 미국 특허 제 8,877,803호 및 PCT 특허 출원 제 PCT/US2014/033566호의 개시 내용은 이들의 전문이 참고로 본 명세서에 포함된다.

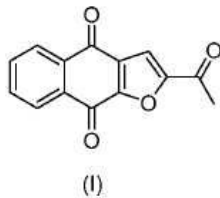
[0027] 본 발명자들은 놀랍게도 Stat3의 더 높은 발현 수준을 갖는 환자가 임상 시험에서 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물로의 치료 후에 연장된 전체 생존을 나타낸다는 것을 발견하였다. 따라서, 치료 전 암 환자, 적어도 CRC 환자에서 발견된 pStat3의 수준이 높을수록, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 치료제를 투여할 때 전체 생존(OS)이 높아진다.

발명의 내용

[0028] 본 발명자들은 또한 놀랍게도 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물과 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물의 치료 조합물이 이전 탁산 치료에 대해서 진행된 특정 유형의 암을 갖는 대상체에서 항-종양 활성을 유발한다는 것을 발견하였다.

[0029] 일부 실시형태에서, 본 명세서에는 적어도 1종의 이전 탁산 치료요법에 대해서 진행된 암을 치료하는 방법이 개시되며, 방법은

[0030] 치료적 유효량의, 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물:



[0031]

[0032] 전구약물, 유도체, 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물; 및

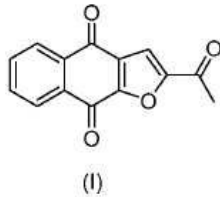
[0033] 치료적 유효량의, 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0034] 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물은 대상체에게 동시에 및/또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0035] 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 단일 용량으로 또는 분할된 용량으로 매일 투여될 수 있다. 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물은 매주 투여될 수 있다.

[0036] 일부 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체를 적어도 1종의 이전 요법 치료요법에 대해서 재감응화시키는 방법이 개시되며, 방법은

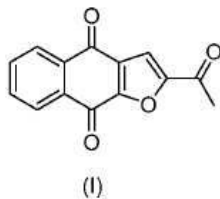
[0037] 치료적 유효량의, 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물:



[0038]

[0039] 전구약물, 유도체, 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 이전 요법 치료요법은 화학요법 치료요법으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 이전 요법 치료요법은 탁산 화학요법 치료요법으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체를 탁산 화학요법 치료요법에 대해서 재감응화시키는 방법이 개시되며, 방법은

[0040] 치료적 유효량의, 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물:



[0041]

[0042] 전구약물, 유도체, 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0043] 일부 실시형태에서, 투여 및/또는 사용을 위한 지시서와 함께 (1) 화학식 (I)을 갖는 화합물, 전구약물, 유도체, 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 화합물, 및 (2) 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물을 포함하는 키트가 제공된다.

[0044] 본 개시 내용의 양상 및 실시형태는 하기 상세한 설명에 언급되어 있거나 그로부터 쉽게 자명할 것이다. 상기 일반적인 설명 및 하기 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용은 단지 예시 및 설명이고, 청구범위의 제한이도록 의도되지 않음을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 Stat3 경로를 나타낸 도면.

도 2는 암에서 Stat3 경로를 나타낸 도면.

도 3은 암 줄기 세포 특이적인 요법 및 종래의 암 요법을 나타낸 도면.

도 4는 암 줄기 세포 및 종래의 요법으로의 치료 이후의 암 줄기능 특성을 갖는 세포에 의한 재발 및 전이의 개시를 나타낸 도면.

도 5는 누드 마우스에서 인간 결장암 이종이식 종양(SW480)에서 암 줄기능 바이오마커 p-Stat3 및 β -카테닌의 단백질 수준에 대한 2-아세틸나프토[2,3-b]푸란-4,9-다이온의 치료 효과를 나타낸 도면.

도 6은 시험관내에서 췌장 선암 암 줄기 세포(Panc-1)에서 암 줄기능 바이오마커 pStat3 및 β -카테닌의 단백질 수준에 대한 2-아세틸나프토[2,3-b]푸란-4,9-다이온, 파클리탁셀, 파클리탁셀과 함께 2-아세틸나프토[2,3-b]푸란-4,9-다이온의 조합물의 효과를 나타낸 도면.

도 7은 인간 폐 이종이식, A549, 마우스 모델에서 대사 종양 용적(metabolic tumor volume)에 대한 파클리탁셀과 함께 2-아세틸나프토[2,3-b]푸란-4,9-다이온("나파부카신")의 조합물의 상가적 효과보다 더 큰 것을 나타낸 도면.

도 8은 2-아세틸나프토[2,3-b]푸란-4,9-다이온 및 파클리탁셀로 치료된 진행성 췌장암을 갖는 평가 가능한 탁산

미경험 환자(N = 19)에서 표적 병변의 백분율 변화(최상의 반응)를 나타낸 도면.

도 9는 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온 및 파클리탁셀로 치료된 진행성 췌장암에서, 모든 환자(N = 41)의 중간 무진행 생존(PFS) 및 중간 전체 생존(OS), 뿐만 아니라 치료에 대한 각각의 개별 환자 시간 및 RECIST에 따른 진행이 없는 시간을 나타낸 도면.

도 10a 및 도 10b는 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온 및 파클리탁셀로 치료된 진행성 췌장암을 갖는 모든 타산-미경험 환자(N = 23)의 무진행 생존(PFS)(도 10a) 및 전체 생존(OS)(도 10b)을 나타낸 도면.

도 11a 및 도 11b는 예시적인 치료를 제공받기 전 및 제공받고 16주 후 환자의 CT 스캔을 나타낸 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0046] 하기는 본 명세서에서 사용된 용어의 정의이다. 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서의 군 또는 용어에 대해서 정의된 초기 정의가 본 명세서 전체에서 개별적으로 또는 또 다른 군의 부분으로서의 군 또는 용어에 적용된다.
- [0047] 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 그것은 그 수치 값보다 큰 경계 및 작은 경계를 확장시킴으로써 그 범위를 변형시킨다. 일반적으로 용어 "약"은 본 명세서에서 수치 값을 언급된 값보다 20%, 10%, 5%, 또는 1%의 변동값으로 더 크고 작은 값으로 변형시키기 위해서 사용된다. 일부 실시형태에서, 용어 "약"은 수치 값을 언급된 값보다 10%의 변동값으로 더 크고 작은 값으로 변형시키기 위해서 사용된다. 일부 실시형태에서, 용어 "약"은 수치 값을 언급된 값보다 5%의 변동값으로 더 크고 작은 값으로 변형시키기 위해서 사용된다. 수치 값을 언급된 값보다 1%의 변동값으로 더 크고 작은 값으로 변형시키기 위해서 사용된다.
- [0048] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 이들의 가장 넓은 의미로 본 명세서에서 사용된다. 이들 용어는 대상체에게 본 명세서에 기술된 화합물 또는 약제학적 조성물을 도입하는 임의의 방법을 지칭하고, 예를 들어 화합물을 전신에, 국소로, 또는 계내로 대상체에게 도입하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, 조성물(그것이 화합물을 포함하는지의 여부에 관계없음)로부터 대상체 내에서 생성된 본 개시 내용의 화합물은 이들 용어에 의해서 포함된다. 이들 용어가 용어 "전신" 또는 "전신에"와 함께 사용되는 경우, 이들은 일반적으로 화합물 또는 조성물이 혈류 중에 흡수 또는 축적된 후에 전신 전체에 분포되는 것을 지칭한다.
- [0049] 용어 "대상체"는 일반적으로 본 명세서에 기술된 화합물 또는 약제학적 조성물이 투여될 수 있는 유기체를 지칭한다. 대상체는 인간 또는 인간 세포를 비롯한, 포유동물 또는 포유동물 세포일 수 있다. 그 용어는 또한 세포 또는 이러한 세포의 공여자 또는 수여자들을 포함하는, 유기체를 지칭한다. 다양한 실시형태에서, 용어 "대상체"는 인간, 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비-인간 영장류, 마우스, 토끼, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류, 어류, 선충 및 곤충류를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 동물(예를 들어, 포유동물)을 지칭하고, 이들은 본 명세서에 기술된 화합물 또는 약제학적 조성물의 수여자일 것이다. 일부 상황에서, 용어 "대상체" 및 "환자"는 인간 대상체에 관련하여 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용된다.
- [0050] 용어 "유효량" 및 "치료적 유효량"은 하기에 설명된 바와 같이, 질환 치료를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 의도된 결과에 영향을 주기에 충분한 본 명세서에 기술된 화합물 또는 약제학적 조성물의 양을 지칭한다. 일부 실시형태에서, "치료적 유효량"은 암 세포의 성장 또는 확산, 종양의 크기 또는 수, 및/또는 암의 수준, 병기, 진행 및/또는 중증도의 다른 측정치의 측정 가능한 사멸 또는 저해에 유효한 양이다. 일부 실시형태에서, "치료적 유효량"은 전신, 국소 또는 *계내*에 투여되는 양(예를 들어, 대상체의 *계내*에서 생성되는 화합물의 양)을 지칭한다. 치료적 유효량은 의도되는 응용(시험관내 또는 생체내), 또는 치료하고자 하는 대상체 및 질환 병태, 예를 들어 대상체의 체중 및 연령, 질환 병태의 중증도, 투여 방식 등에 따라서 달라질 수 있고, 이것은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해서 쉽게 결정될 수 있다. 그 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응, 예를 들어 세포 이동의 감소를 유발할 용량에 적용된다. 특이적인 용량은 예를 들어, 특정 약제학적 조성물, 대상체 및 그의 연령 및 기존의 건강 상태 또는 건강 상태에 대한 위험, 이어질 투여 치료요법, 질환의 중증도, 그것이 다른 작용제와 조합하여 투여되는지의 여부, 투여 시기, 그것이 투여되는 조직 및 그것이 보유되는 물리학적 전달 시스템에 따라서 달라질 수 있다.
- [0051] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료", "치료하는", "완화시키는" 및 "고무시키는"은 본 명세서에서 사용 교환 가능하게 사용된다. 이들 용어는 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 이익 또는 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. 치료적 이익은 치료하고자 하는 근본적인 장애의 근절 또는 완화를 의미한다. 또한, 치료적 이익은 근본적인 장애와 연관된 생리학적 증상 중 하나 이상의 근절 또는 완화로 달성되어, 개선이 대상체에서 관찰되긴 하지만, 대상체가 여전히 근본적인 장애로 고통을 받고

있을 수 있다. 예방적 이익을 위해서, 약제학적 조성물은 특정 질환의 발생 위험이 있는 대상체에게 또는 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상이 보고되지만, 이러한 질환이 진단될 수 없는 대상체에게 투여될 수 있다.

[0052] 대상체에서 용어 "암"은 암-유발 세포에 전형적인 특징, 예컨대 비제어되는 증식, 불멸, 전이 가능성, 신속한 성장 및 증식 속도, 및 특정 형태학적 특징부를 보유하는 세포의 존재를 지칭한다. 보통, 암 세포는 종양 또는 덩어리의 형태로 존재할 것이지만, 그러한 세포는 대상체 내에서 단독으로 존재할 수 있거나, 또는 독립 세포, 예컨대 백혈병 또는 림프종 세포로서 혈류 중에서 순환할 수 있다. 암의 예는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 폐암, 췌장암, 골암, 피부암, 두부 또는 경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 유방암, 자궁암, 난소암, 복막암, 결장암, 직장암, 결장직장 선암, 항문부의 암, 복부암, 위암, 위장암, 위 선암, 부신피질 암종, 자궁암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 호지킨병(Hodgkin's Disease), 식도암, 위식도 접합부암, 위식도 선암, 연골육종, 소장의 암, 내분비계의 암, 갑상샘의 암, 부갑상샘의 암, 부신의 암, 연조직의 육종, 에빙스 육종(Ewing's Sarcoma), 요도의 암, 음경의 암, 전립샘암, 방광암, 고환암, 수뇨관의 암, 신우의 암종, 중피종, 간세포 암, 담도암, 신장암, 신장 세포 암종, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구성 림프종, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 척추 종양, 뇌관 교종, 다형성 교아종, 성상 세포종, 신경초종, 뇌실막 세포종(ependymomas), 수모 세포종, 뇌수막종, 비늘성 세포 암종, 뇌하수체 선종(상기 암 중 임의의 것의 난치성 버전 또는 상기 암 중 하나 이상의 조합 포함)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예시된 암 중 일부는 일반적인 용어로 포함되고, 이들 용어에 포함된다. 예를 들어, 일반적인 용어 비뇨기 암은 방광암, 전립샘암, 신장암, 고환암 등을 포함하고; 및 또 다른 일반적인 용어 간담도암은 간암(간세포 암종 또는 담도암종을 포함하는 일반적인 용어 그 자체), 담낭암, 담도암, 또는 췌장암을 포함한다. 비뇨기암 및 간담도 암이 본 개시 내용에 의해서 고려되고, 용어 "암"에 포함된다

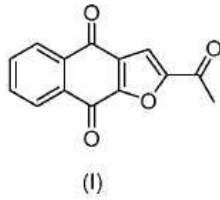
[0053] 또한, 용어 "암"에는 "고형 종양"이 포함된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "고형 종양"은 비정상 종양 덩어리, 예컨대 육종, 암종 및 림프종을 형성하는 이러한 병태, 예컨대 암을 지칭한다. 고체 종양의 예는 비-소세포 폐암(NSCLC), 신경내분비 종양, 흉선종(thymoma), 섬유성 종양, 전이성 결장직장암(mCRC) 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 일부 실시형태에서, 고형 종양 질환은 선암, 비늘성 세포 암종, 대세포 암종 등이다.

[0054] 일부 실시형태에서, 암은 위 선암, 위식도 접합부(GEJ) 선암, 비-소세포 폐암(NSCLC), 유방암, 삼중-음성 유방암(TNBC; 즉, 에스트로겐 수용체(ER-), 프로게스테론 수용체(PR-), 및 HER2(HER2-)에 대해서 음성인 것으로 시험된 유방암), 난소암, 백금-내성 난소암(PROC), 췌장 선암, 흑색종, 소세포 폐암, 및 담도암종으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 암은 비-소세포 폐암(NSCLC), 유방암, 삼중-음성 유방암(TNBC), 난소암, 백금-내성 난소암(PROC), 췌장 선암, 흑색종, 소세포 폐암, 및 담도암종으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 암은 백금-내성 난소암, 삼중-음성 유방암, 및 비-소세포 폐암으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 암은 백금-내성 난소암이다. 일부 실시형태에서, 암은 삼중-음성 유방암이다. 일부 실시형태에서, 암은 비-소세포 폐암이다. 일부 실시형태에서, 암은 위 선암이 아니다. 일부 실시형태에서, 암은 위식도 접합부 선암이 아니다. 일부 실시형태에서, 암은 위식도 접합부 선암 또는 위 선암이 아니다.

[0055] 용어 "진행시킨다", "진행되는", 및 "진행"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 하기 중 적어도 하나를 지칭한다: (1) 진행형 질환(PD)의 이전 요법(예를 들어, 화학요법)에 대한 반응; (2) 이전 요법(예를 들어, 화학요법)으로의 치료 후의 하나 이상의 새로운 병변의 출현; 및 (3) 연구에 대한 가장 작은 함(이것이 연구에 대해서 가장 작으면, 이것은 기본 함을 포함함)인 표준군으로서 간주하는, 표적 병변의 직경의 함의 적어도 5% (예를 들어, 10%, 20%)의 증가.

[0056] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "제감응화"는 이전 요법(예를 들어, 화학요법) 치료요법에 대해서 이전에 내성, 비-반응성 또는 약간 반응성이었던 대상체를 그 이전 요법(예를 들어, 화학요법) 치료요법에 감응성, 반응성 또는 더 반응성하도록 만드는 것을 의미한다.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물"은 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물:



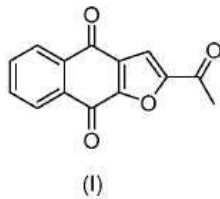
[0058]

[0059]

전구약물, 유도체, 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 화합물을 의미한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)을 갖는 화합물의 전구약물 및 유도체는 Stat3 저해제이다. 화학식 (I)을 갖는 화합물의 전구약물의 비제한적인 예는 미국 특허 공개 제2012/0252763호에서 화합물 번호 4011 및 4012로서 기술된 인산 에스터 및 인산 다이에스터 및 또한 미국 특허 제9,150,530호에 기술된 적합한 화합물이다. 화학식 (I)을 갖는 화합물의 유도체의 비제한적인 예는 미국 특허 제8,977,803호에 개시된 유도체를 포함한다. 미국 등록 전 공개 제2012/0252763호 및 미국 특허 제9,150,530호 및 제8,977,803호의 개시 내용은 이들의 전문이 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0060]

하기에 도시된, 화학식 (I)을 갖는 화합물:



[0061]

[0062]

은 또한 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온, 나파부카신, BBI608로서 공지될 수 있고, 이의 호변이성질체를 포함한다.

[0063]

이의 결정형을 비롯한 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온 및 추가적인 암 줄기능 저해제의 적합한 제조 방법은 국제 특허 제WO 2009/036099호, 제WO 2009/036101호, 제WO 2011/116398호, 제WO 2011/116399호, 및 제WO 2014/169078호로서 공개된 공동 소유의 PCT 출원에 기술되어 있고; 이들 출원 각각의 내용은 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0064]

용어 "염(들)"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 무기 및/또는 유기산 및 염기와 함께 형성된 산성 및/또는 염기성 염을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 타당한 의학 적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및/또는 유사한 것 없이 대상체의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 타당한 이익/위험 비율을 갖는 적합한 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 버기(Berge) 등은 문헌[J. Pharmaceutical Sciences(1977) 66:1-19]에서 약제학적으로 허용 가능한 염을 상세하게 기술한다.

[0065]

약제학적으로 허용 가능한 염은 무기산 또는 유기산을 사용하여 형성될 수 있다. 적합한 무기산의 비제한적인 예는 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 및 과염소산을 포함한다. 적합한 유기산의 비제한적인 예는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산, 및 말론산을 포함한다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염의 다른 비제한적인 예는 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 베실레이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로헥탄프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 싸이오사아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운테카노에이트, 및 발러레이트 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 염이 유래될 수 있는 유기산은 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 락트산, 트라이플루오르아세트산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, p-톨루엔설포산, 및 살리실산을 포함한다.

- [0066] 염은 개시된 화합물의 단리 및 정제 동안, 또는 별개로, 예컨대 화합물을 각각 적합한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 염기로부터 유래된 약제학적으로 허용 가능한 염의 비제한적인 예는 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 적합한 알칼리 또는 알칼리 토금속 염의 비제한적인 예는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 및 알루미늄 염을 포함한다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염의 추가로 비제한적인 예는 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 반대이온, 예컨대 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 저급 알킬 설포네이트, 및 아릴 설포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다. 염이 유래될 수 있는 적합한 유기 염기의 비제한적인 예는 1차 아민, 2차 아민, 3차 아민, 자연 발생 치환 아민을 비롯한, 치환된 아민, 환식 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 선택될 수 있다.
- [0067] 용어 "용매화물"은 본 개시 내용의 화합물의 하나 이상의 분자와 용매 또는 용매들의 하나 이상의 분자를 포함하는 응집물을 나타낸다. 본 개시 내용의 화합물의 용매화물은 예를 들어, 수화물을 포함한다.
- [0068] 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물은 1주에 1회 IV 주입으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물은 4주 마다 3주 동안 매주 약 80mg/m²로 투여된다.
- [0069] 본 명세서에 개시된 적어도 1종의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 화합물 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있고, 여기서 1종 이상의 화합물은 대상체에서 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물로 전환될 수 있다(즉, 전구약물).
- [0070] 용어 "담체"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 예를 들어, 대상 약제학적 화합물에 포함되거나 또는 대상 약제학적 화합물을 보유하거나 또는 대상 약제학적 화합물을 신체의 한 기관 또는 부분으로부터 신체의 또 다른 기관 또는 부분으로 수송할 수 있는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 손상을 주지 않는다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체, 담체, 및/또는 희석제의 비제한적인 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가칸트; 말트; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화씨유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트, 및 에틸 라우레이트; 아가(agar); 완충제, 예컨대 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄; 알긴산; 발열물질 제거수; 등장성 염수; 링거 용액; 에틸 알코올; 포스페이트 완충 용액; 및 약제학적 제형에서 사용되는 다른 비-독성 상용성 물질을 포함한다. 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트, 마그네슘 스테아레이트, 및 폴리에틸렌 옥사이드-폴리프로필렌 옥사이드 공중합체, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 향미료 및 향제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물 중에 존재할 수 있다.
- [0071] 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 약 160 내지 약 1500mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 약 160 내지 약 1000mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 약 300mg 내지 약 700mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 약 700mg 내지 약 1200mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 약 800mg 내지 약 1100mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 약 850mg 내지 약 1050mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 약 960mg 내지 약 1000mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물의 총 양은 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 약 480mg의 용량으로 매일 투여된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 약 960mg의 용량으로 매일 투여된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 약 1000mg의 용량으로 매일 투여된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물의 총 양은 1일 1회 초과, 예컨대 1일 2회(BID) 또는 더 자주 분할된 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 1일 2회 약 80 내지 약 750mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 1일 2회 약 80 내지 약 500mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 1일 2회 약 240mg의 용량으로 투여

된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 1일 2회 약 480mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 1일 2회 약 500mg의 용량으로 투여된다.

- [0072] 경구 투여에 적합한 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 캡슐, 캐세(cachet), 환제, 정제, 로젠지(맛이 나는 기본 물질, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트를 사용), 분말, 과립, 수성 또는 비수성 액체 중의 용액, 수성 또는 비수성 용액 중의 현탁물, 수-중-유 에멀전, 유-중-수 에멀전, 엘릭시르, 시럽, 파스틸(비활성 기재, 예컨대 젤라틴, 글리세린, 수크로스 및/또는 아카시아 사용) 및/또는 구강청결제의 형태로 존재할 수 있고, 각각은 본 개시 내용의 적어도 1종의 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다.
- [0073] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 볼러스, 연질약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [0074] 경구 투여를 위한 고체 투여형(캡슐, 정제, 환제, 드라제(dragee), 분말, 과립 등)은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대 소듐 시트레이트 또는 다이칼슘 포스페이트 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합될 수 있다: 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리바이닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; 보습제, 예컨대 글리세롤; 붕괴제, 예컨대 아가-아가, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이 트, 탄산 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트; 용액 지연제, 예컨대 파라핀, 흡수 가속화제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; 습윤제, 예컨대, 예를 들어 세틸 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트, 및 폴리에틸렌 옥사이드-폴리프로필렌 옥사이드 공중합체; 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물; 및 착색제. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등으로서 그러한 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐 중의 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0075] 경구 투여를 위한 액체 투여형은 약제학적으로 허용 가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁물, 시럽 및 엘릭시르를 포함할 수 있다. 활성 성분에 더하여, 액체 투여형은 관련 기술 분야에서 일반적으로 사용되는 비활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸 릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 추가로, 사이클로덱스트린, 예를 들어, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린이 화합물을 가용화시키기 위해서 사용될 수 있다.
- [0076] 약제학적 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미료, 향미료, 착색제, 향제 및 보존제를 포함할 수 있다. 본 개시 내용에 따른 화합물에 더하여, 현탁물은 현탁제, 예컨대, 예를 들어 에톡실화된 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스터, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가, 및 트라가칸트 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0077] 직장 또는 질 투여를 위한, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 좌약으로서 제공될 수 있고, 이것은 본 개시 내용에 따른 1종 이상의 화합물을, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 1종 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있고, 이것은 실온에서 고체이지만, 체온에서는 액체이고, 따라서 본 개시 내용의 화합물을 직장 또는 질 공동부에서 용해시킬 것이다. 질 투여에 적합한 약제학적 조성물은 또한 관련 기술 분야에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유하는 페서리(pessary), 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼(foam), 또는 스프레이 제형을 포함할 수 있다.
- [0078] 본 개시 내용의 약제학적 조성물 또는 약제학적 정제의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함할 수 있다. 약제학적 조성물 또는 약제학적 정제는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 및 요구될 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진체와 멸균 조건하에서 혼합될 수 있다.
- [0079] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 본 개시 내용의 약제학적 조성물 또는 약제학적 정제에 더하여, 부형제, 예컨대 동물 지방 및 식물 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화 아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0080] 분말 또는 스프레이는 본 개시 내용의 약제학적 조성물 또는 약제학적 정제에 더하여, 부형제, 예컨대 락토스, 탈크, 규산, 수산화 알루미늄, 규산 칼슘, 및 폴리알마이드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다.

추가로, 스프레이는 통상의 추진체, 예컨대 클로로플루오로하이드로카본 및 휘발성의 비치환된 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.

[0081] 안과 제형, 안 연고, 분말, 용액 등이 또한 본 개시 내용의 범주 내인 것으로 고려된다.

[0082] 비경구 투여에 적합한 조성물은 적어도 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산물, 현탁물, 또는 에멀전, 또는 멸균 분말을 포함할 수 있는데, 이것은 사용 직전에, 항산화제, 완충제, 정균제, 제형이 의도되는 수여자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질 또는 현탁제 또는 증점제를 함유할 수 있는 멸균된 주사 가능한 용액 또는 분산물 중에서 재구성될 수 있다.

[0083] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 조성물은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 1종의 화합물 및 용매화물 및 1종 이상의 계면활성제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 소듐 라우릴 설페이트(SLS), 소듐 도데실 설페이트(SDS), 또는 1종 이상의 폴리옥시글리세리드이다. 예를 들어, 폴리옥시글리세리드는 라우로일 폴리옥시글리세리드(때로는 젤루시레(Gelucire)(상표명)라 지칭됨) 또는 리놀레오일 폴리옥시글리세리드(때로는 라브라필(Labrafil)(상표명)이라 지칭됨)일 수 있다. 이러한 조성물의 예는 PCT 특허 출원 제PCT/US2014/033566호에 나타나 있고, 이의 내용은 이의 전문이 본 명세서에 포함된다.

[0084] 상기에서 주목되는 바와 같이, 본 명세서에 개시된 방법은 대상체에서 비정상적인 Stat3 경로 활성화에 관련된 적어도 하나의 장애를 치료할 수 있다. 비정상적인 Stat3 경로 활성화는 포스포릴화된 Stat3("pStat3")의 발현 또는 이의 대용물 상류 또는 하류 조절인자의 발현에 의해서 식별될 수 있다.

[0085] Stat3 경로는 사이토카인, 예를 들어, IL-6에 대한 반응으로, 또는 1종 이상의 타이로신 카이나제, 예를 들어, EGFR, JAKs, Abl, KDR, c-Met, Src, 및 Her2에 의해서 활성화될 수 있다. Stat3의 하류 효과기는 Bcl-x1, c-Myc, 사이클린D1, Vegf, MMP-2, 및 서바이빈을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. Stat3 경로는 하기 표 1에 나타난 바와 같이, 매우 다양한 암에서 비정상적으로 활성화된 것으로 밝혀져 있다. 지속적으로 활성화된 Stat3 경로는 유방암 및 폐암, 간세포 암종, 다발성 골수종 등의 1/2 초과에서 그리고 두경부암의 95% 초과에서 일어날 수 있다. Stat3 경로를 차단하는 것은 시험관내 및/또는 생체내 둘 모두에서 암 세포-성장 정지, 아포토시스, 및 전이 빈도의 감소를 유발한다.

표 1

질환		
종양학 질환	고형 종양	유방암(Watson, C. J. and W. R. Miller. Br. J. Cancer, 1995. 71(4): p. 840-44)
		두경부암(SCCHN)(Song, J. I. and J. R. Grandis. Oncogene, 2000. 19(21): p. 2489-95)
		폐암(Song, L., et al. Oncogene, 2003. 22(27): p. 4150-65)
		난소암(Savarese, T. M., et al. Cytokine, 2002. 17(6): p. 324-34)
		췌장암(Toyonaga, T., et al. Cancer Lett., 2003. 201(1): p. 107-16)
		결장직장 암종(Corvinus, F. M., et al. Neoplasia, 2005. 7(6): p. 545-55)
		전립샘암(Gao, B., et al. FEBS Lett., 2001. 488(3): p. 179-84)
		신장 세포 암종(Buettner, R., et al. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)
		흑색종(Carson, W. E. Clin. Cancer Res., 1998. 4(9): p. 2219-28)
		간세포 암종(Darnell, J. E. Nat. Med., 2005. 11(6): p. 595-96)
		자궁경부암(Chen, C. L., et al. Br. J. Cancer, 2007. 96(4): p. 591-99)
		자궁내막암(Chen, C. L., et al. Br. J. Cancer, 2007. 96(4): p. 591-99)
		육종(Lai, R., et al. J. Pathol., 2006. 208(5): p. 624-32; 및)
		뇌종양(Punjabi, A. S., et al. J. Virol., 2007. 81(5): p. 2449-58)
		위암(Kanda, N., et al. Oncogene, 2004. 23(28): p. 4921-29)
	혈액 종양	다발성 골수종(Puthier, D., et al. Eur. J. Immunol., 1999. 29(12): p. 3945-50)
		백혈병
		HTLV-1-의존성 백혈병 (Migone, T. S., et al. Science, 1995. 269(5220): p. 79-81)
		만성 골수성 백혈병(Buettner, R., et al. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)

[0086]

			급성 골수성 백혈병(Spiekermann, K., et al. Eur. J. Haematol., 2001. 67(2): p. 63-71)
			대파림 림프성 백혈병(Epling-Burnette, P. K., et al. J. Clin. Invest., 2001. 107(3): p. 351-62)
		림프종	EBV- 관련/버킷(Burkitt's)(Weber -Nordt, R. M., et al. Blood, 1996. 88(3): p. 809- 16)
			균상 식육종(Buettner, R., et al. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)
			HSV 사이미리(Saimiri)- 의존성(T-세포) (Buettner, R., et al. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945- 54)
			피부 T-세포 림프종(Sommer, V. H., et al. Leukemia, 2004. 18(7): p. 1288-95)
			호지킨병(Buettner, R., et al. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)
			역형성 큰세포 림프종(Lai, R., et al. Am. J. Pathol., 2004. 164(6): p. 2251-58)

[0087]

[0088]

일부 실시형태에서, 적어도 1종의 장애는 비정상적인 Stat3 경로 활성화에 관련된 암, 예컨대 위암종, 위식도 접합부 선암, 결장직장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 나팔관암, 복막암, 두경부암, 흑색종, 담도암종, 및 폐암으로부터 선택될 수 있다.

[0089]

최근 연구는 CSC가 종양을 재생성시킬 수 있다는 것을 개시하였다. 이들 CSC는 계속되는 악성 성장, 암 전이, 재발생, 및 암 약물 내성과 기능적으로 연관되어 있다고 개시되어 있다. CSC 및 이의 분화된 자손은 상당히 상이한 생물 특성을 갖는 것으로 보인다. 이들은 종양에서 뚜렷하지만, 희소한 집단으로서 유지된다. 종래의 암 약물 스크리닝은 종양 덩어리의 양의 측정에 좌우되기 때문에, CSC에 대해서 특이적으로 작용하는 약물을 식별할 수 없다. 사실, CSC는 표준 화학요법에 내성인 것으로 개시되어 있고, 표준 화학요법 치료 후에 풍부해지고, 이것은 난치성 암 및 재발생을 유발할 수 있다. CSC는 또한 방사선요법에 내성인 것으로 예증되어 있다 (Baumann, M., et al. Nat. Rev. Cancer, 2008. 8(7): p. 545-54). CSC가 단리된 보고된 암 유형은 유방암, 두부암, 경부암, 폐암, 난소암, 췌장암, 결장직장 암종, 전립샘암, 흑색종, 다발성 골수종, 카포시 육종, 에빙스 육종, 간암, 수모세포종, 뇌종양, 및 백혈병을 포함한다. Stat3은 CSC 생존 및 자기-재생 인자로서 식별되어 왔다. 따라서, Stat3 저해제는 CSC를 사멸시킬 수 있고/있거나 CSC 자기-재생을 저해할 수 있다. 일부 실시형태에 따라서, 암 줄기 세포 또는 암 줄기 세포들은 자기-재생 능력을 갖고 종양형성성인 CSC의 극미한 집단을 지칭한다.

[0090]

본 명세서에는 치료적 유효량의 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매 화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물과 조합하여 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 치료적 유효량의 적어도 1종의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 CSC 생존 및/또는 자기-재생을 저해, 감소 및/또는 약화시키는 방법이 개시된다. 또한 본 명세서에는 치료적 유효량의 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물과 조합하여 치료적 유효량의 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 CSC 생존 및/또는 자기-재생을 저해, 감소 및/또는 약화시키는 방법이 개시된다.

- [0091] 또한 본 명세서에는 치료적 유효량의 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물과 조합하여 치료적 유효량의 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 종래의 화학요법 및/또는 표적 요법에 난치성인 적어도 1종의 암을 치료하는 방법이 개시된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화합물은 약제학적 조성물 중에 포함된다.
- [0092] 본 명세서에는 치료적 유효량의 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물과 조합하여 치료적 유효량의 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 수술, 종양학 요법(예를 들어, 화학요법), 및/또는 방사선 요법에 실패한 대상체에서 재발성 암을 치료하는 방법이 개시된다. 다양한 실시형태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 약제학적 조성물 중에 포함된다.
- [0093] 또한 본 명세서에는 치료적 유효량의 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물과 조합하여 치료적 유효량의 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암 전이를 치료 또는 예방하는 방법이 개시된다. 다양한 실시형태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 약제학적 조성물 중에 포함된다.
- [0094] 본 명세서에는 치료적 유효량의 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물과 조합하여 치료적 유효량의 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 개시된다. 다양한 실시형태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 약제학적 조성물 중에 포함된다.
- [0095] 일부 실시형태에서, 암은 위 및 위식도 선암, 진행성 위 및 위식도 접합부 선암, 결장직장 선암, 유방암, 난소암, 두경부암, 흑색종, 폐암, 담도암종, 및 췌장암으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 유방암, 난소암, 두경부암, 흑색종, 폐암, 담도암종, 및 췌장암으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 위 또는 위식도 접합부 선암이 아니다. 일부 실시형태에서, 암은 전이성 췌장 선암이다. 일부 실시형태에서, 암은 진행성 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시형태에서, 암은 진행성 비-소세포 폐암이다. 일부 실시형태에서, 암은 백금 내성 난소암이다. 일부 실시형태에서, 암은 담도암종이다.
- [0096] 일부 실시형태에서, 암은 진행성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 난치성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 재발성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 전이성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 Stat3의 과발현과 연관될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 핵 β -카테닌 국지화와 연관될 수 있다.
- [0097] **실시예**
- [0098] 본 명세서에 개시된 방법은 치료적 유효량의, 파클리탁셀, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 중 임의의 것의 용매화물로부터 선택된 적어도 1종의 파클리탁셀 화합물 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0099] 실시예 1
- [0100] 암 줄기 세포 마커에 대한, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온, 화학식 (I)의 화합물의 효과를 파클리탁셀의 존재 및 부재하에서 암 이중익식 모델에서 관찰하였다.
- [0101] 5 내지 7주령의 암컷 무흉선 누드 마우스의 우측방에 인간 암 세포를 피하로 이식하였다. 종양 크기가 200mm³에 도달했을 때, 동물을 예를 들어, 50mg/kg(BID)으로 위관 영양법(oral gavage)에 의해서 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온(n=3/군), 파클리탁셀, 또는 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온과 파클리탁셀의 조합물로 치료하였다. 제1 투여 후 24시간에 종양을 수확하였다.
- [0102] 수확된 조직을 4℃에서 밤새 3.7% 중성 완충 폼알데하이드 중에서 고정시켰다. 파라핀 포매시키고, 약 5마이크로미터로 절단하고, 양으로 하전된 슬라이드 상에 고정시켰다. 베이킹 및 탈파라핀화 후에, 종양 또는 대조군 조직이 있는 슬라이드를 10mM 소듐 시트레이트(pH 6.0) 중에서 10분 동안 인큐베이션시켰다. 항원 회수 후에, 슬라이드를 4℃에서 1차 항체 P-STAT3(토끼, 셀 시그널링(Cell Signaling), 1:100), β -카테닌(마우스, 산타 크루즈(Santa Cruz), 1:400)으로 밤새 프로빙하였고, 이어서 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 형광 염료-접합된 2차 항체(1:500, 인비트로젠(Invitrogen))로 프로빙하였다. 적재 후, DAPI(인비트로젠)를 함유하는 배지를 적재한 프로롱(Prolong)을 갖는 슬라이드를 20x 대물렌즈를 갖는 제이스(Zeiss) 형광 현미경 하에서 관찰하고, Zen(Zen) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

- [0103] 도 5에 도시된 바와 같이, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온 단독은 p-Stat3 및 β -카테닌 줄기 세포 마커들 모두의 발현을 극적으로 감소시켰다. 이에 반해서, 도 6에 도시된 바와 같이, 파클리탁셀 단독은 줄기 세포 마커에 대해서 향상된 염색을 유발하였는데, 이는 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 첨가에 의해서 약해졌다.
- [0104] 실시예 2
- [0105] 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 효과를 인간 폐암 이종이식(A549) 모델에서 관찰하였다. 인간 폐암 세포를 마우스에 이식하였고, 생성된 종양을 미리-결정된 크기로 성장시켰다. 마우스를 경구로 비히클, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온(100mg/kg, 매일, 경구), 파클리탁셀 (10.0mg/kg, q3d, iv), 또는 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온(100mg/kg, 매일, 경구)과 파클리탁셀 (10.0mg/kg, q3d, iv)의 조합물로 처리하였다. 종양 크기를 모니터링하였다.
- [0106] 도 7에 도시된 바와 같이, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온("나파부카신") 단독 및 파클리탁셀("탁솔") 단독 둘 모두는 대조군에 비해서 대사 종양 용적을 감소시켰다. 도 7에 도시된 바와 같이, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온과 파클리탁셀의 조합물은 두 작용제 단독의 부가된 효과보다 대사 종양 용적에 대해서 더 큰 효과를 가졌다. 따라서, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온과 파클리탁셀의 조합물은 이러한 인간 폐암 이종이식 모델에서 대사 종양 용적에 대해서 놀라운 효과를 가졌다.
- [0107] 실시예 3
- [0108] 집중적으로 미리 치료된 전이성 췌장 선암을 갖는 환자에서 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온, 화학식 (I)의 화합물의 효과를 Ib/II상 연장 연구에서 연구하여 본 명세서에 개시된 조합물의 안정성, 내약성 및 예비 항암 활성을 평가하였다.
- [0109] 공개(open label) Ib상 용량-증가 연구에서, 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 안전성, 내약성 및 제안된 2상 용량(RP2D)을 진행성 고형 종양을 갖는 성인 환자에서 평가하였다.
- [0110] 질환 특이적인 코호트(cohort)로 II상 임상 연구에 환자를 등록하여 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 예비 항암 활성을 측정하였다.
- [0111] 각각의 코호트에서 40의 샘플 크기가 $\pm 10\%$ 내지 14%에서 90% CI의 경계를 설정하는데, 이는 60% 내지 80%의 질환 제어율(DCR)을 추정한다.
- [0112] 총, 38 내지 82세의 집중적으로 미리-치료된 췌장 선암을 갖는 41명의 환자를 Ib/II상 연장 시험(표 2 참고)에 등록하였다. 표 3에 나타난 바와 같이, 이들 환자는 폴피리독스(71%), 젬시타빈/나브-파클리탁셀(44%), 또는 둘 모두(37%)를 포함하는 2개의 이전 라인의 치료의 중간값을 제공하였다. 대부분의 환자는 젬시타빈/나브-파클리탁셀 및/또는 폴피리독스 치료에 실패하였다. 종합하면, 이전 요법은 젬시타빈(90%), 티미달레이트 합성효소 저해제(예를 들어, 플루오로우라실(5-FU) 및 카페시타빈)(81%), 백금(76%), 이리노테칸(73%) 및 탁산(44%)을 포함하였다.

표 2

인구통계학 (N = 41)									
연령			카노프스키			인종			
중간값	65	세	90%	20	49%	백인	33	80%	
범위	38 - 82	세	80%	15	37%	흑인	5	12%	
			70%	4	10%	아시아인	1	2%	
성별	N	%	ECOG			기타	2	5%	
여성	19	46%	1	2	5%				
남성	22	54%							

[0113]

표 3

이전 치료 (N = 41)					
이전 수술	N	%	암을 위한 이전 치료	N	%
암을 위한 임의의 수술	22	54%	폴피리독스	29	71%
위절제	12	29%	젬시타빈 + 나브-파클리탁셀	18	44%
다른 위절제	5	12%	폴피리독스 및 젬 + 나브-파클리탁셀 (둘 모두)	15	37%
다른 절제	10	24%	임의의 젬시타빈	37	90%
이전 치료요법	N	%	임의의 5-FU	33	80%
1 이전	14	34%	젬시타빈 + 5-FU	29	71%
2 이전	16	39%	백금	31	76%
≥3 이전	11	27%	이리노테칸	30	73%
이전 타산	N	%	유일한 요법으로서의 젬시타빈	6	15%
예	23	56%	에를로티닙	2	5%
아니오	18	44%			

[0114]

[0115]

31명의 평가 가능한 환자에게 파클리탁셀과 조합하여 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 제공하였다. 환자에게 파클리탁셀과 함께 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 1일 2회 경구 투여하였다. 구체적으로, 4주마다 3주 동안 1시간에 걸친 IV 주입으로서 매주 투여되는 80mg/m²의 파클리탁셀과 조합하여 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 BID 480mg 또는 500mg의 출발 용량으로 투여하였다. 객관적인 종양 반응을 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST 1.1)을 사용하여 8주마다 평가하였다.

[0116]

집중적으로 미리 치료된 전이성 위장 선암을 갖는 환자에서 항암 활성을 관찰하였다(도 8, 도 9, 및 도 10 참고). 또한, "RECIST 따라서" 진행 후에 다수의 환자를 계속 치료하였다. 예를 들어, 표 4에 나타난 바와 같이, 평가 가능한 환자(N = 31)는 6% 반응률(부분적인 반응(PR) + 완전한 반응(CR))을 가졌다. 이러한 동일한 군은 48% 질환 제어율(안정한 질환(SD) + (PR) + (CR))을 가졌다. 평가 가능한 타산-미경험 환자(N = 19)는 11% 반응률, 63% 질환 제어율(또한 도 8 참고)을 가졌고, 4명의 환자가 CA19-9에서 50% 초과 감소 경험을 하였다. 추가로, 평가 가능한 타산-미경험 환자 중 16%가 24주에 무진행이었다. 종합하면(참여한 전체 집단(intention-to-treat: ITT), N = 41), 중간 무-진행 생존(mPFS)은 약 10주였고, 중간 전체 생존(mOS)은 24주였다(예를 들어, 도 9 참고). 타산-미경험 환자(ITT, N = 23)의 경우, mPFS는 약 16주였고, mOS는 약 30주였다(예를 들어, 표 5 및 도 10 참고). 비교로, 파클리탁셀 단독으로 매주 치료된 진행성의 이전에 치료된 위장 선암을 갖는 환자에 대한 mOS는 약 17.5주인 것으로 이미 보고되었다(Oettle et al, *Anticancer Drugs*, 11:635-638 (2000)).

표 4

모든 평가 가능한 환자 (N = 31*)					
코호트	N	평균 라인 이전 요법	객관적인 반응률 ORR, %	질환 제어율 DCR, %	질환 제어 ≥ 24주 DCR24, %
총	31	2.0	6%	48%	16%
타산 미경험	19	1.6	11%	63%	16%

*8명의 환자는 초기 질환-관련 증상을 가졌고, 2명의 환자는 연구 중 스캔 전에 동의를 철회하였음

[0117]

표 5

모든 환자 - 참여한 전체 집단 (N = 41)					
코호트	N	평균 라인 이전 요법	객관적인 반응률 ORR, %	질환 제어율 DCR, %	질환 제어 ≥ 24주 DCR24, %
총	41	2.0	5%	37%	12%
탁산 미경험	23	1.6	9%	52%	13%

[0118]

[0119]

본 연구는 매주 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온(480mg 또는 500mg BID)이 진행성 췌장 선암을 갖는 환자에서 안전하고, 내약성이고, 객관적인 반응, CA 19-9 개선, 연장된 질환 제어, 및 놀라운 무-진행 및 전체 생존을 비롯한 효과적으로 향상된 항암 활성이었다는 것을 예증한다.

[0120]

본 연구는 매주 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온(480mg 또는 500mg BID)이 탁산-미경험 환자에서 항-종양 활성을 효과적으로 향상시켰고, 이러한 미리 치료된 집단에서 주목할 만한 지속적인 질환 제어를 향상시키고, 전체 생존을 연장시켰다는 것을 추가로 예증한다.

[0121]

2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온과 파클리탁셀의 조합물은 상당히 내약성이었다. 표 6에 나타난 바와 같이, 3등급 위장 부작용은 설사(N = 2, 4.9%), 복통(N = 2, 4.9%), 및 구역(N = 1, 2.4%)을 포함하였다. 이들 부작용은 신속하게 가역적이었다.

표 6

프로도플 요법에 관련된 부작용 (N = 41)							
시스템	부작용 용어	1등급		2등급		3등급	
		#	%	#	%	#	%
위장	설사	27	65.9%	12	29.3%	2	4.9%
	구역	18	43.9%	4	9.8%	1	2.4%
	복통	11	26.8%	6	14.6%	2	4.9%
	구토	7	17.1%	3	7.3%	0	0.0%
	고창	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
	점막염 구강	0	0.0%	0	0.0%	1	2.4%
체질	피로	11	26.8%	7	17.1%	0	0.0%
	부종 팔다리	4	9.8%	0	0.0%	0	0.0%
	림프구수 감소	0	0.0%	1	2.4%	1	2.4%
	크레아티닌 증가	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
	AST 증가	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
	ALT 증가	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
	열	0	0.0%	1	2.4%	0	0.0%
	독감 유사 증상	0	0.0%	1	2.4%	0	0.0%
대사-영양	식욕부진	8	19.5%	3	7.3%	0	0.0%
	탈수	1	2.4%	2	4.9%	0	0.0%
	저마그네슘혈증	2	4.9%	0	0.0%	0	0.0%
	저칼륨혈증	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
	저알부민혈증	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
	저나트륨혈증	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
신장 및 비뇨기	소변 변색	4	9.8%	0	0.0%	0	0.0%
	단백뇨	2	4.9%	0	0.0%	0	0.0%
혈액	빈혈	1	2.4%	2	4.9%	1	2.4%
	백혈구 감소증	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
신경정신	어지럼증	1	2.4%	1	2.4%	0	0.0%
	말초 운동 신경병증	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
피부	반점상구진성 발진	2	4.9%	0	0.0%	0	0.0%
상해	넘어짐	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
근골격	관절통	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
혈관	저혈압	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
기타	점막염, NOS	0	0.0%	1	2.4%	0	0.0%

[0122]

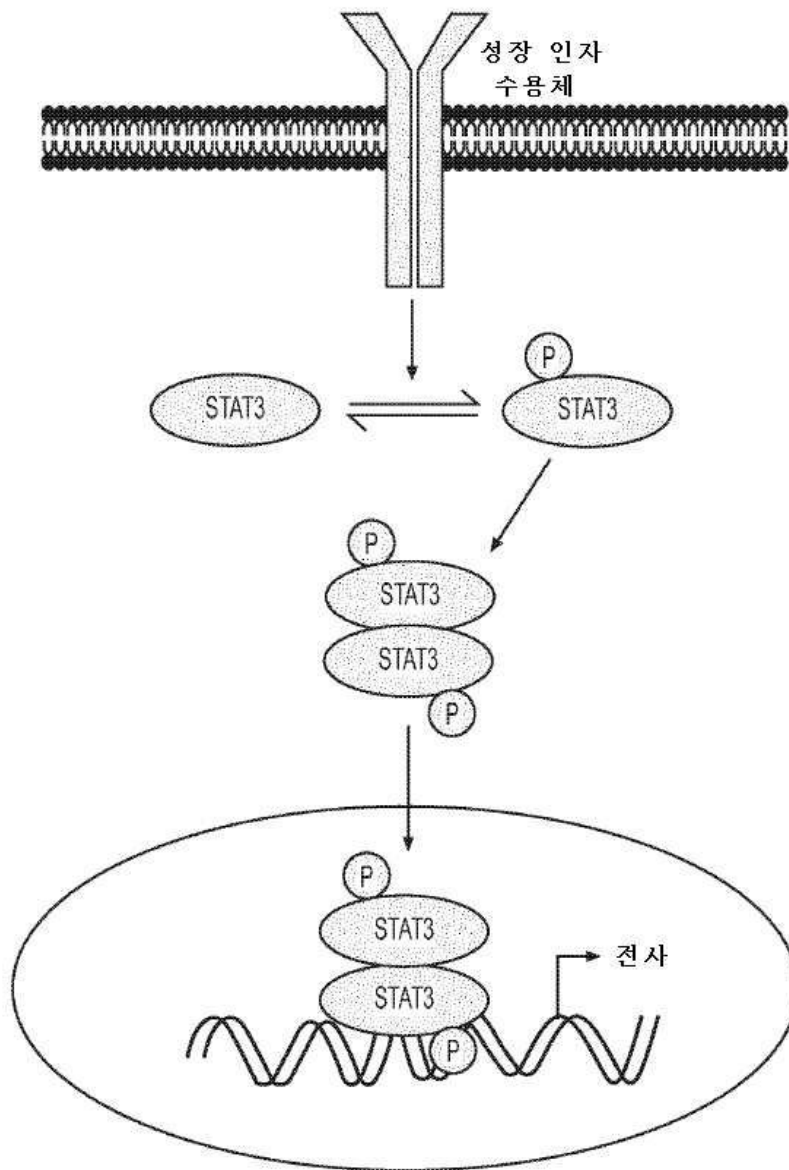
- [0123] 종합하면, 개시된 조합 요법은 효과적인 항암 활성을 제공하였고, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 제안된 2상 용량(PR2D)이 480mg BID였음을 예증하였다.
- [0124] 실시예 4
- [0125] 이전 전신 요법(이전 탁산 포함)에 대해서 진행된 전이성 삼중 음성 유방암(TNBC)을 갖는 환자에서 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 효과를 Ib/II상 연구에서 시험하여 조합물의 안전성, 내약성 및 예비 항암 활성을 평가하였다.
- [0126] 환자에게 파클리탁셀과 함께 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 1일 2회 경구 투여하였다. 예를 들어, 4주마다 3주 동안 IV 주입으로서 매주 투여되는 80mg/m²의 파클리탁셀과 조합하여 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 BID 480mg의 용량으로 투여하였다.
- [0127] 40의 샘플 크기가 \pm 10% 내지 14%에서 90% CI의 경계를 설정하는데, 이는 60% 내지 80%의 질환 제어율(DCR)을 추정한다. 본 실시예에서, DCR은 RECIST 1.1에 따라서 적어도 8주 동안의 안정한 질환(SD), 또는 객관적인 부분적인 반응(PR) 또는 완전한 반응(CR)을 갖는 환자의 비율이었다.
- [0128] 이전 탁산계 치료요법에 대해서 진행된 33명의 환자(94%)를 비롯하여 35명의 등록된 환자는 4개의 이전 라인의 요법의 중간값을 제공하였다.
- [0129] 파클리탁셀과 함께 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 조합물은 TNBC를 갖는 환자에서 항암 활성을 나타내었다. 평가 가능한 환자(N = 32)의 경우, 예를 들어, 질환 제어율(DCR)은 63%였고, 전체 반응률(ORR)은 19%였다.
- [0130] 참여한 전체 집단(N = 35)의 경우, 중간 무-진행 생존(mPFS)은 10.6주였고, 중간 전체 생존(mOS)은 37주였다.
- [0131] 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온과 매주 파클리탁셀의 조합물은 약물-한계 독성(dose-limiting toxicity) 없이 매우 내약성이었다. 이러한 요법은 또한 단일요법으로서의 각각의 치료요법의 것과 유사한 안전성 프로파일을 나타내었다. 3등급 부작용은 신속하게 가역적이었고, 설사(N = 3), 뿐만 아니라 구역, 구토, 식욕 부진, 복통, 및 피로(각각 N = 1)를 포함하였다.
- [0132] 이러한 데이터는 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온과 매주 파클리탁셀이 안전하고, 내약성이고, 놀랍게도 탁산계 치료요법으로의 치료 이후에 진행된 집중적으로 미리 치료된 TNBC를 갖는 환자에서 유망한 항암 활성 징후를 생성하였다는 것을 나타낸다. 임의의 특정 이론에 제한하고자 함은 아니지만, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 존재는 이들 환자가 탁산계 치료요법에 대한 내성이 발생하였거나 발생하기 시작했을 때에도 환자를 파클리탁셀 치료에 대해서 재-감응화시키는 것으로 보인다.
- [0133] 또한, 환자를 관찰하여 암 줄기 세포 바이오마커가 치료 결과를 예측하는지의 여부를 결정하였다. 암 줄기 세포 마커 pStat3에 대해서 양성인 환자는, 파클리탁셀과 조합하여 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온으로 치료될 때 pStat3에 대해서 음성인 환자에 비해서 더 긴 중간 무-진행 생존(PFS) 및 전체 생존(OS)을 일관되게 나타내었다. 임의의 특정 이론에 제한하고자 함은 아니지만, pStat3은 연장된 생존에 대한 예측 바이오마커로서 기능할 수 있을 것으로 보인다.
- [0134] 실시예 5
- [0135] 상피성 난소암, 나팔관암, 또는 복막암을 갖는 환자에서 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 효과를 Ib/II상 연구에서 시험하여 조합물의 안전성, 내약성 및 예비 항암 활성을 평가하였다. 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 제안된 2상 용량(RP2D) 확장 연구는 백금 내성 난소암(PROC)을 갖는 환자를 포함하였다. 본 연구에 이전 탁산계 치료요법에 대해서 진행된 진행성 상피성 난소암, 나팔관암 또는 복막암을 갖는 환자 또는 백금 요법에 내성 또는 난치성인 환자를 등록하였다.
- [0136] 환자에게 파클리탁셀과 함께 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 1일 2회 경구 투여하였다. 구체적으로, 4주마다 3주 동안 IV 주입으로서 매주 투여되는 80mg/m²의 파클리탁셀과 조합하여 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 BID 240mg 내지 480mg의 용량으로 투여하였다.
- [0137] 40의 샘플 크기가 \pm 10% 내지 14%에서 90% CI의 경계를 설정하는데, 이는 60% 내지 80%의 질환 제어율(DCR)을 추정한다. 본 실시예에서, DCR은 RECIST 1.1에 따라서 적어도 8주 동안의 안정한 질환(SD), 또는 객관적인 부분적인 반응(PR) 또는 완전한 반응(CR)을 갖는 환자의 비율이었다.

- [0138] 전체적으로, 이전 탁산(92% 파클리탁셀만, 4% 도세탁셀만, 4% 파클리탁셀과 도세탁셀)을 비롯하여 중간 4개의 이전 라인의 요법 후에 56명의 환자를 등록하였다.
- [0139] 항암 활성을 관찰하였고, 평가 가능한 환자(N = 40)로서 68% DCR을 가졌다. 더욱이, 환자 중 40%는 종양 퇴행을 경험하였고, 전체 반응률(ORR)(PR + CR)은 CR을 갖는 1명의 환자를 비롯하여 25%였다. 평가 전에, 2명의 환자가 신경증으로 인해서 탈락되었고, 다른 부작용에 대해서 6명, 악화에 대해서 5명, 불이행에 대해서 2명 및 심근 경색(관련없음)에 대해서 1명이 탈락되었다.
- [0140] 참여한 전체 집단(ITT) 환자(N = 56)에서, DCR은 48%였고, 전체 반응률은 18%였다. 추가로, 중간 무-진행 생존(mPFS)은 약 15주였고, 중간 전체 생존(mOS)은 38주였다.
- [0141] 2개 이하의 이전 라인의 요법을 갖는 환자(N = 11)에서, 전체 반응률은 45%였다.
- [0142] 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온과 파클리탁셀의 조합물은 용량-한계 독성 없이 상당히 내약성이었고, 안전성 프로파일은 단일요법으로서 각각의 치료요법의 것과 유사하였다. 3등급 부작용은 신속하게-가역성인 설사(18%), 구토(7%), 복통(7%), 구역(5%), 탈수(< 4%), 및 피로(< 4%)를 포함하였다. 3등급 부작용을 갖는 환자 중 팔십 퍼센트(80%)를 감소된 용량에서 계속 연구하였다.
- [0143] 또한, 임상 시험 중인 환자 중에서, 뚜렷한 간 전이, 많은 복수, 및 2000의 CA-125를 갖는 사람(도 11a)은 제8주에서 28% 퇴행 제16주에서 49% 퇴행(도 11b), 및 제16주에서 102의 CA-125를 나타내었다.
- [0144] 따라서, BID 240 내지 480mg의 용량의 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 매주 파클리탁셀과 안전하게 조합하여 항암 활성을 향상시켰다. 구체적으로, 개시된 조합물은 놀랍게도 이전 탁산계 치료요법에 대해서 진행된 집중적으로 미리 치료된 PROC를 갖는 환자를 포함한 집중적으로 미리 치료된 난소암을 갖는 환자에서 허용 가능한 내약성을 나타내었다. 추가로, 완전한 반응 및 부분적인 반응, 지속적인 질환 제어, 연장된 무진행 생존 및 전체 생존이 관찰되었다. 임의의 특정 이론에 제한되고자 함은 아니지만, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 존재는 이들 환자가 탁산계 치료요법에 대한 내성이 발생하였거나 발생하기 시작했을 때에도 환자를 파클리탁셀 치료에 대해서 재-감응화시키는 것으로 보인다.
- [0145] 실시예 6
- [0146] 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 효과를 임상적으로 평가하였다. 진행성 고형 종양을 갖는 환자에서의 Ib상 용량 증가 연구에서, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온과 매주 파클리탁셀은 상당히 내약성이었다. 질환-특이적인 코호트에 대한 II상 증가는 진행성의 집중적으로 미리 치료된 전이성 비-소세포 폐암(NSCLC)을 갖는 환자를 포함하였다.
- [0147] 이전 전신 요법에 대해서 진행된 전이성 편평(squamous) 또는 비-편평 NSCLC를 갖는 환자를 등록하여 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온과 매주 파클리탁셀의 안전성, 내약성 및 예비 항암 활성을 평가하였다.
- [0148] 환자에게 파클리탁셀과 함께 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 1일 2회 경구 투여하였다. 예를 들어, 4주마다 3주 동안 IV 주입으로서 매주 투여되는 80mg/m²의 파클리탁셀과 조합하여 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 BID 240mg의 출발 용량으로 투여하였다.
- [0149] 40의 샘플 크기가 \pm 10% 내지 14%에서 90% CI의 경계를 설정하는데, 이는 60% 내지 80%의 질환 제어율(DCR)을 추정한다. 본 실시예에서, DCR은 RECIST 1.1에 따라서 적어도 8주 동안의 안정한 질환(SD), 또는 객관적인 부분적인 반응(PR) 또는 완전한 반응(CR)을 갖는 환자의 비율이었다.
- [0150] 본 연구에서, 3개의 이전 라인의 전신 치료의 중간 수를 갖는 27명의 환자를 등록하였다. 등록된 환자 중 이십육(26)명(96%)은 이전 탁산계 요법이 제공되었었다. 이들 환자 전부는 이전 탁산 요법에 대해서 진행되었다.
- [0151] 본 명세서에 개시된 조합 치료는 항암 활성을 나타내었다. 평가 가능한 환자(N = 19)에서, DCR은 79%였다. 추가로, 환자 중 37%는 종양 퇴행을 경험하였고, 객관적인 부분적인 반응(PR)은 16%였다.
- [0152] 평가 가능한 비-편평 환자(N = 15)의 경우, DCR은 87%였다. 종양 퇴행은 환자 중 47%에서, PR은 20%에서 발생하였다.
- [0153] 종합하면, DCR은 참여한 전체 집단(ITT) 환자(N = 27)에서 56%였다. 종양 퇴행은 환자 중 26%에서 PR은 11%에서 발생하였다. 중간 무진행 생존(mPFS)은 16주였고, 중간 전체 생존(mOS)은 34주였다.
- [0154] 비-편평 환자(참여한 전체 집단(ITT), N = 22)의 경우, mPFS는 17주였고, mOS는 37주였다.

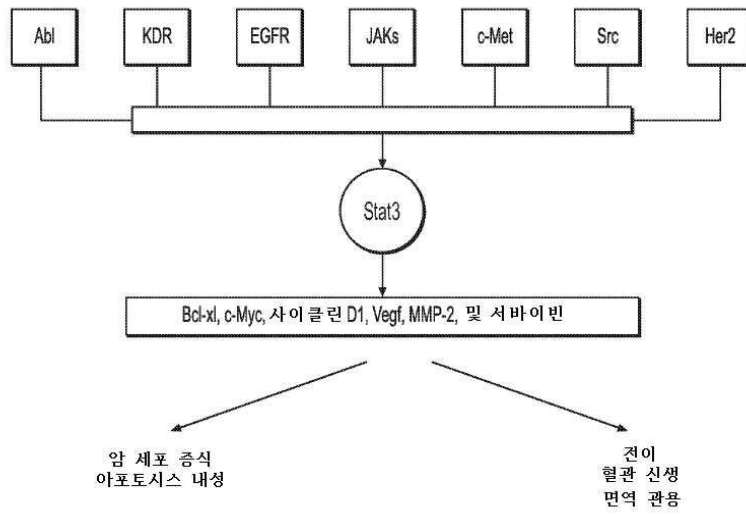
- [0155] 본 명세서에 개시된 조합 치료는 상당히 내약성이었다. 설사(N = 1) 및 저나트륨혈증(N = 1)을 비롯한 관련된 3등급 부작용은 신속하게 가역성이었다.
- [0156] 요약하면, 파클리탁셀과 조합된 BID 240mg의 출발 용량의 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온은 항암 활성을 유발하였다. 구체적으로, 객관적인 반응, 중양 퇴행, 지속적인 질환 제어, 연장된 무진행 생존, 및 전체 생존이 집중적으로 미리 치료된 NSCLC를 갖는 환자에게 관찰되었다. 따라서, 이들 결과는 탁산 난치성 환자에서 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 안전성, 내약성 및 항암 활성을 예증하였다. 임의의 특정 이론에 제한되고자 함은 아니지만, 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 존재는 이들 환자가 탁산계 치료요법에 대한 내성이 발생하였거나 발생하기 시작했을 때에도 환자를 파클리탁셀 치료에 대해서 재-감응화시키는 것으로 보인다.
- [0157] 또한, 환자를 관찰하여 암 줄기 세포 바이오마커가 치료 결과를 예측하는지의 여부를 결정하였다. 암 줄기 세포 마커 pStat3에 대해서 양성인 환자는, 파클리탁셀과 조합하여 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온으로 치료될 때 pStat3에 대해서 음성인 환자에 비해서 더 긴 생존(OS)을 일관되게 나타내었다. 임의의 특정 이론에 제한되고자 함은 아니지만, pStat3은 연장된 생존에 대한 예측 바이오마커로서 기능할 수 있을 것으로 보인다.
- [0158] 실시예 7
- [0159] 흑색종, 소세포 폐암, 또는 담도암종을 갖는 환자에서 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 효과를 Ib/II상 연구에서 시험하여 조합물의 안전성, 내약성 및 예비 항암 활성을 평가하였다. 파클리탁셀과 조합된 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온의 제안된 2상 용량(RP2D) 확장 연구는 이들 암을 갖는 환자를 포함하였다. 본 연구에 진행성 흑색종, 소세포 폐암, 또는 담도암종을 갖는 환자를 등록하였다.
- [0160] 환자에게 파클리탁셀과 함께 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 1일 2회 경구 투여하였다. 구체적으로, 4주마다 3주 동안 IV 주입으로서 매주 투여되는 80mg/m²의 파클리탁셀과 조합하여 2-아세틸나프토[2,3-b]퓨란-4,9-다이온을 BID 240mg 내지 480mg의 용량으로 투여하였다.
- [0161] 40의 샘플 크기가 \pm 10% 내지 14%에서 90% CI의 경계를 설정하는데, 이는 60% 내지 80%의 질환 제어율(DCR)을 추정한다. 본 실시예에서, DCR은 RECIST 1.1에 따라서 적어도 8주 동안의 안정한 질환(SD), 또는 객관적인 부분적인 반응(PR) 또는 완전한 반응(CR)을 갖는 환자의 비율이었다.
- [0162] 흑색종, 소세포 폐암, 및 담도암종을 갖는 환자는 각각 73%, 38%, 및 41%의 평가 가능한 DCR을 나타내었고; 흑색종을 갖는 환자 및 소세포 폐암을 갖는 환자는 각각 9% 및 14%의 평가 가능한 ORR을 나타내었다. 소세포 폐암을 갖는 환자 중에서, 평가 가능한 환자의 29%가 퇴행을 나타내었다.
- [0163] 본 개시 내용의 다수의 특징부 및 이점은 상세한 설명으로부터 자명하고, 따라서 첨부된 청구범위는 본 개시 내용의 진정한 사상 및 범주 내에 포함되는 본 개시 내용의 모든 이러한 특징부 및 이점을 포함하도록 의도된다. 추가로, 다수의 변형 및 변화는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 쉽게 일어나지만, 본 개시 내용을 이에 따라서 예시되고 기술된 실제 구성 및 작업으로 제한하고자 함이 아니고, 모든 적합한 변형 및 등가물이 본 개시 내용의 범주에 포함되도록, 여겨질 수 있다.

도면

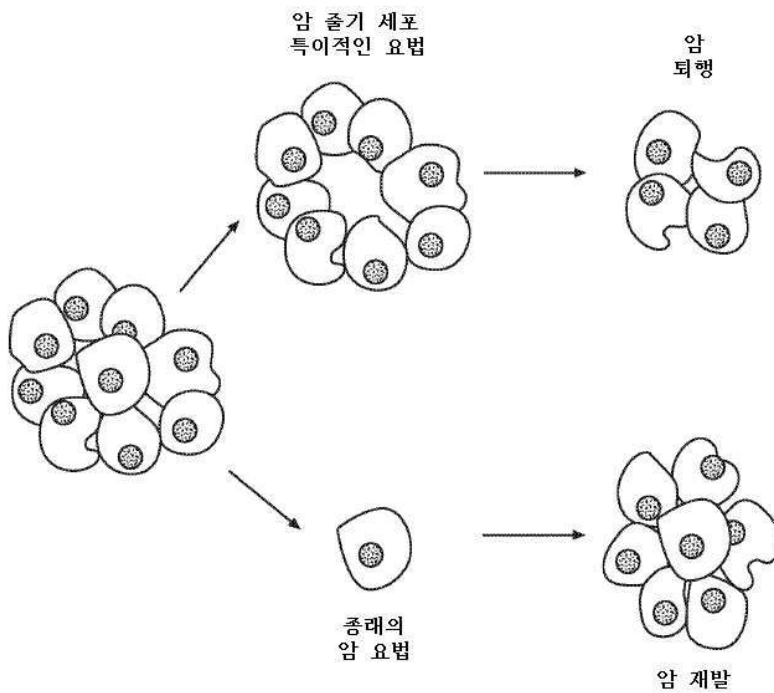
도면1



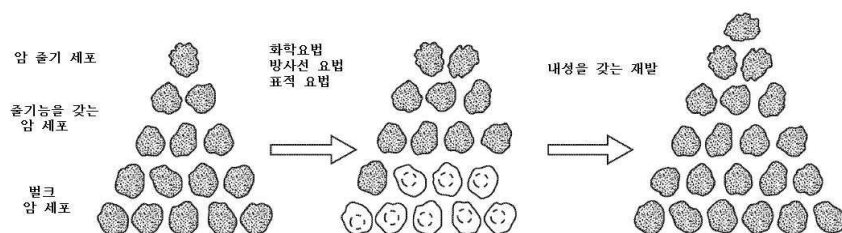
도면2



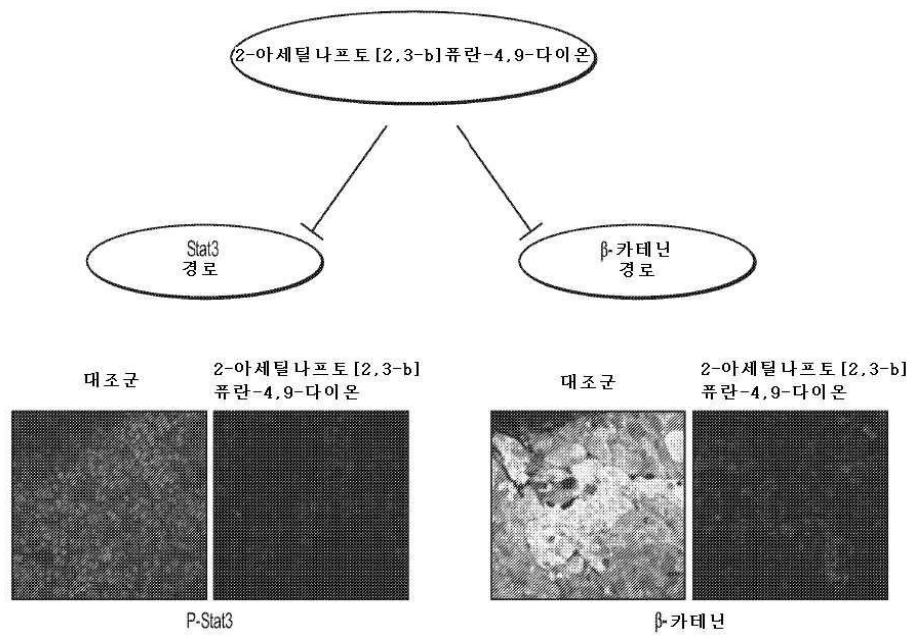
도면3



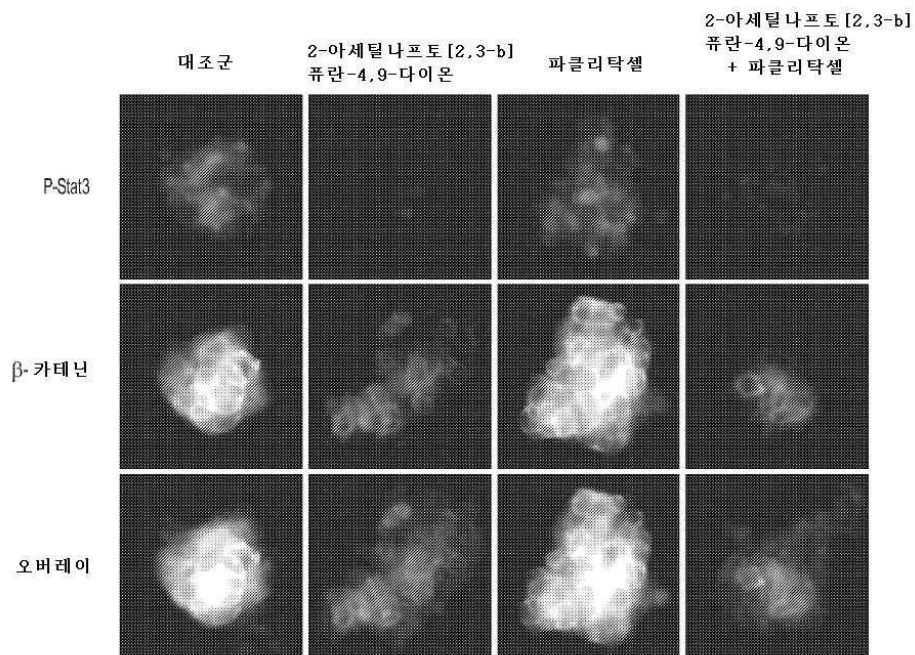
도면4



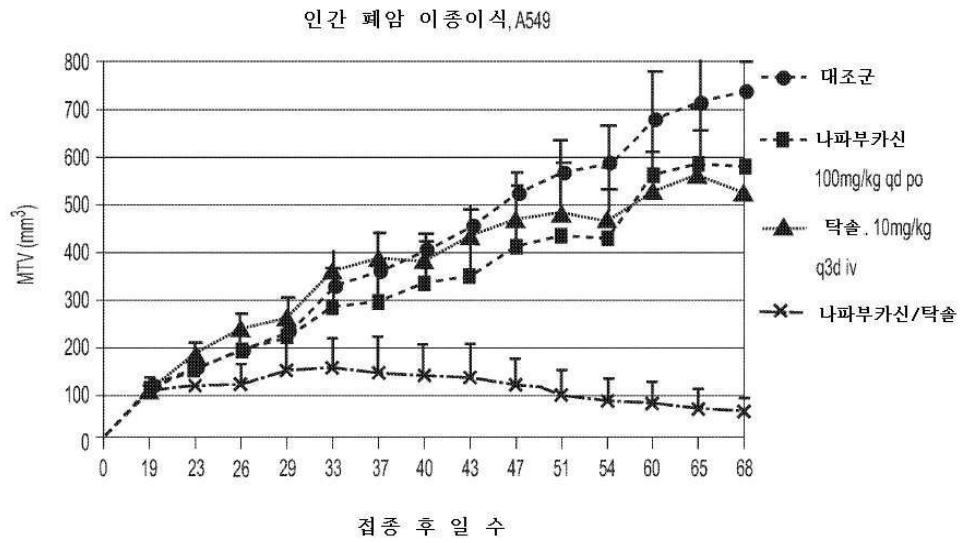
도면5



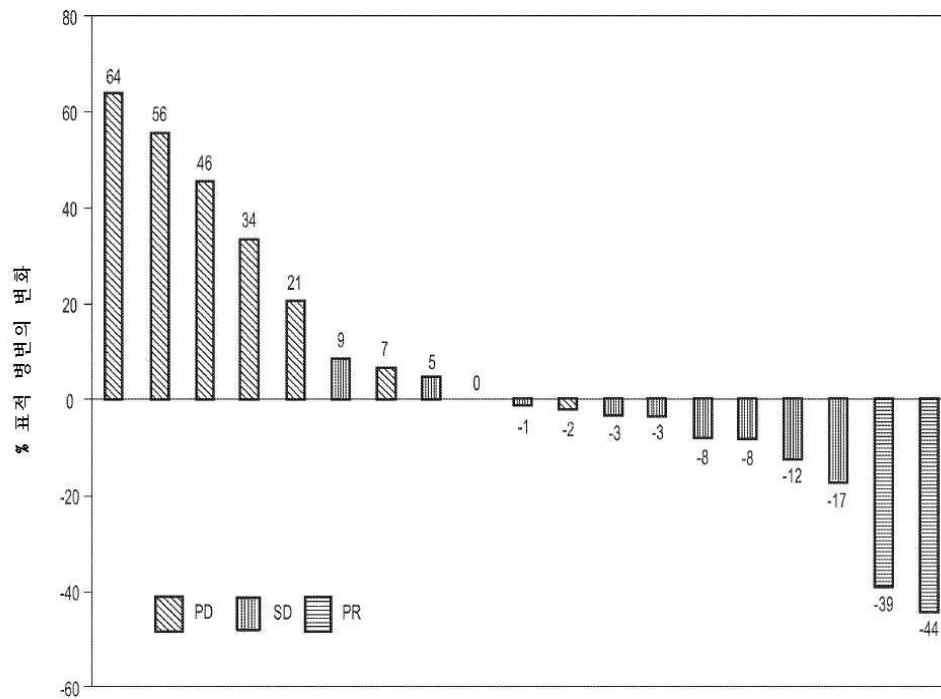
도면6



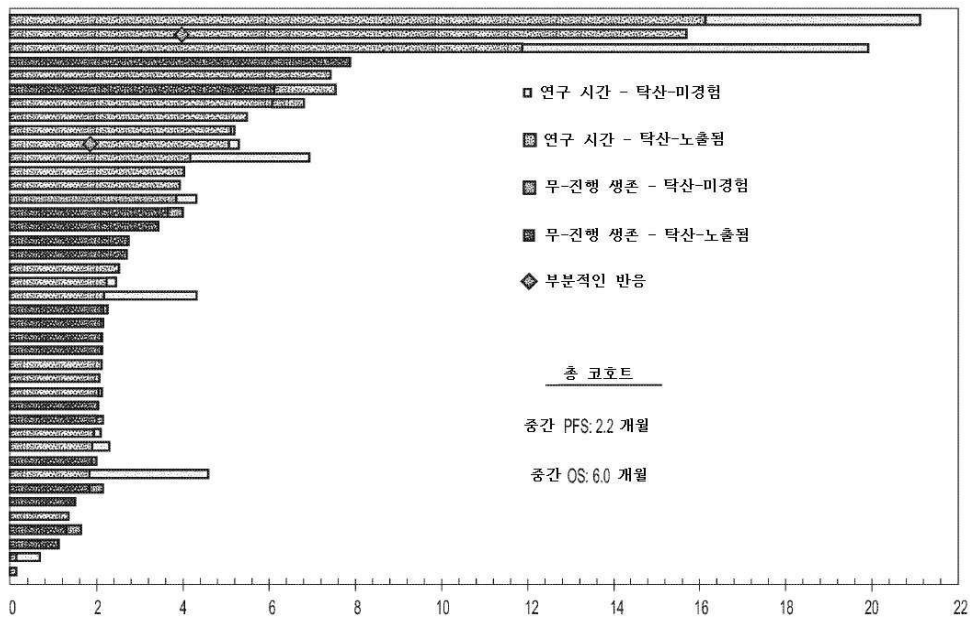
도면7



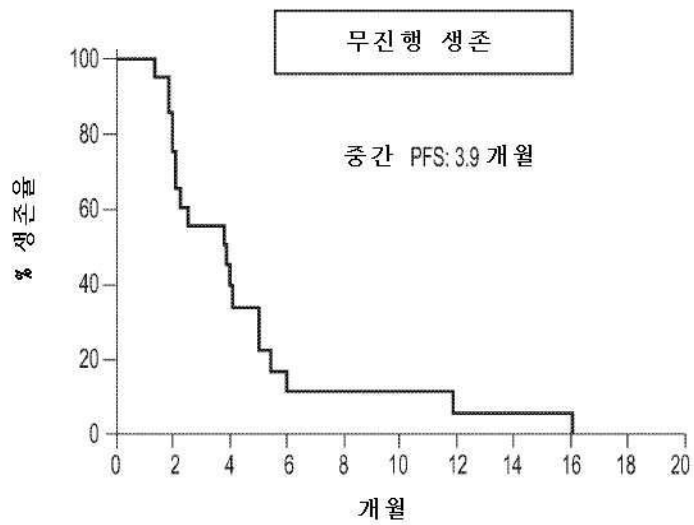
도면8



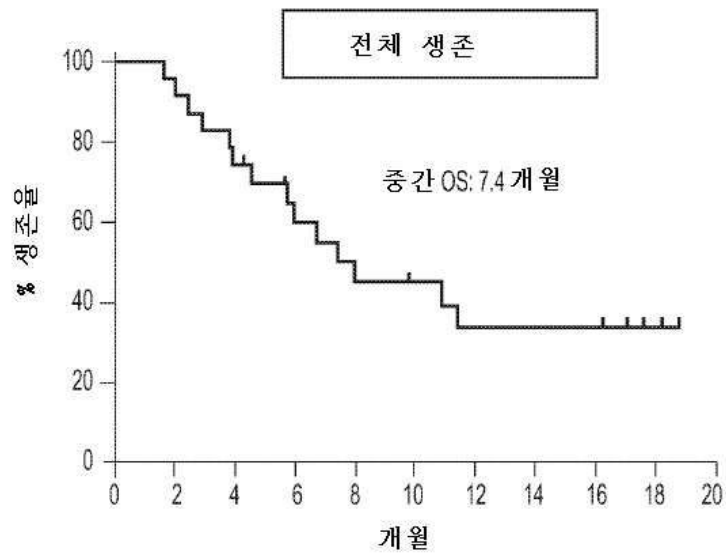
도면9



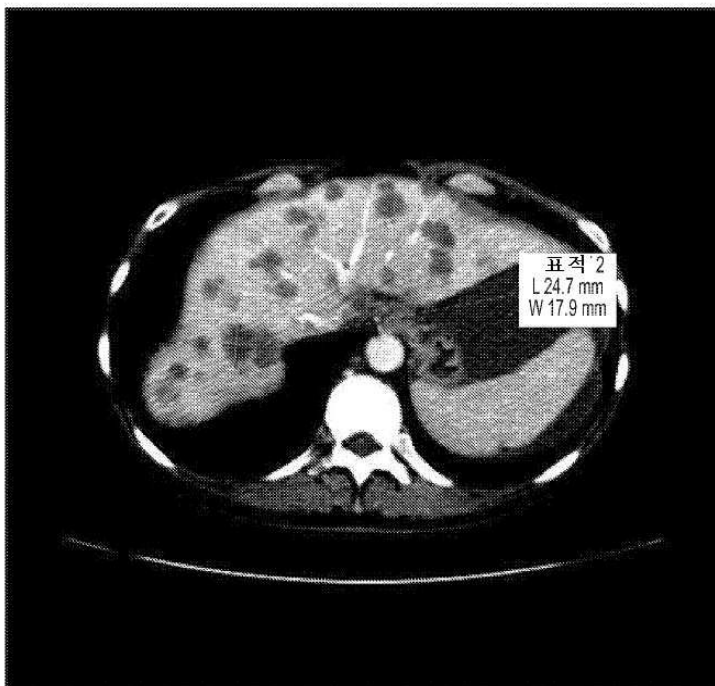
도면10a



도면10b



도면11a



도면11b

